

**创新药人体生物利用度和生物等效性
研究技术指导原则
(征求意见稿)**

2021年8月

目 录

一、概述.....	1
(一) 生物利用度	1
(二) 生物等效性	3
(三) BA 和 BE 研究在不同阶段的应用.....	3
1. 临床试验早期.....	3
2. 批准前变更.....	4
3. 批准后变更.....	4
二、人体 BA/BE 研究的方法.....	4
(一) 药代动力学研究.....	5
1. 预试验/正式试验.....	5
2. 研究设计.....	6
3. 空腹/餐后情况下给药	6
4. 给药剂量.....	6
5. 检测物质.....	7
(二) 支持 BA/BE 的其他方法	7
三、常见剂型的 BA/BE 研究	7
(一) 口服溶液剂	7
(二) 常释制剂	8
(三) 口服混悬剂	8
(四) 调释制剂	8
四、参考文献.....	9

1 创新药人体生物利用度和生物等效性研究技术 2 指导原则

3 一、概述

4 生物利用度（Bioavailability，BA）和生物等效性
5 （Bioequivalence，BE）均是评价创新药制剂质量的重要指
6 标。BA研究是创新药研究过程中选择合适给药途径和确定用
7 药方案（如给药剂量和给药间隔）的重要依据之一。BE研究
8 则是以预先确定的等效标准进行的比较研究，是保证含同一
9 药物活性成分的不同制剂体内行为一致性、以及两制剂是否
10 可互相替代的依据。

11 在创新药物临床试验期间及上市后，随着临床试验数据
12 和临床用药经验的不断积累，对药物的生物药剂学特性、安
13 全性和有效性的认识也不断深入，药物在原料药、制剂以及
14 给药方案等方面可能会产生不同程度的变更，这些变更可能
15 影响药物的药代动力学行为，进而影响安全性和有效性，因
16 此必要时需开展包括BA或BE在内的研究，对上述变更进行
17 评价。

18 本指导原则主要适用于可采用全身暴露指标来评价BA
19 和BE的化学创新药物口服制剂，非口服制剂（如透皮吸收制
20 剂、部分直肠给药和鼻腔给药的制剂等）也可参考本指导原
21 则。

22 （一）生物利用度

23 生物利用度是指药物活性成分从制剂释放吸收进入全
24 身循环的程度和速度。一般分为绝对生物利用度和相对生物
25 利用度。

26 1.绝对生物利用度

27 绝对生物利用度是以静脉制剂（通常认为静脉制剂生物
28 利用度为100%）为参比制剂获得的药物活性成分吸收进入体
29 内循环的相对量。

30 2.相对生物利用度

31 相对生物利用度则是以其他非静脉途径给药的制剂（如
32 片剂和口服溶液）为参比制剂获得的药物活性成分吸收进入
33 体循环的相对量。

34 通常在创新药开发期间采用BA研究评价变更前后两种
35 制剂的变化情况,同时还可通过BA研究获得新制剂的药代动
36 力学信息。一般应提供变更前后两种制剂的药代动力学参数、
37 血药浓度-时间曲线、主要药动学参数AUC和 C_{max} 几何均值比
38 及其90%置信区间等。

39 变更前后的制剂在吸收速度或程度等药代动力学性质
40 上的差异可能会影响对新制剂或新给药方式的获益和风险
41 的评价。例如,变更后制剂的生物利用度明显高于或者低于
42 变更前,研究者需根据变化的程度考虑调整给药剂量;当变
43 变更后制剂药代动力学参数的变异明显高于变更前时,可能会
44 影响药物的安全性和有效性,表明变更前后两制剂不具有可

45 比性。

46 在某些情况下,基于药物峰浓度(C_{max})和暴露量(AUC)
47 的BA相似的结论可能不足以证明变更前后两种制剂的安全
48 性或有效性没有差异。例如,药物浓度达峰时间(T_{max})以
49 及血药浓度-时间曲线的不同常常提示变更前制剂与变更后
50 制剂的临床响应情况不同。在这种情况下,可能需要提交额
51 外的数据分析(如部分暴露量partial AUCs)、暴露量-效应
52 评价或临床研究,以评价两制剂的BA。

53 (二) 生物等效性

54 生物等效性(以PK为终点)是指在相似的试验条件下单
55 次或多次给予相同剂量的试验药物后,受试制剂中药物的吸
56 收速度和吸收程度与参比制剂的差异在可接受范围内。一般
57 情况下,BE研究的等效标准为受试制剂与参比制剂的主要药
58 动力学参数(AUC和 C_{max})几何均值比的90%置信区间落在
59 80.00%~125.00%范围内。

60 当受试制剂与参比制剂不具有生物等效性时,申请人应
61 基于现有剂量-效应或浓度-效应数据说明吸收速度和程度的
62 差异对药物的安全性和有效性不会产生明显影响,当无充分
63 证据时,应考虑调整处方、改变生产工艺,或补充新的安全
64 性和有效性数据。

65 (三) BA/BE研究在不同阶段的应用

66 1. 临床试验早期

67 在创新药临床试验早期阶段,可选择进行BA研究以反映
68 制剂的质量、阐明药物的绝对生物利用度以及为制订下一步
69 给药方案提供参考依据。此类研究选择的参比制剂通常是静
70 脉注射制剂。

71 2.上市前变更

72 在药物临床试验期间,当发生变更时,应根据《创新药
73 (化学药)临床试验期间药学变更技术指导原则》等指导原
74 则,同时结合对药物的药代动力学特征、安全性、有效性等
75 可能存在的影响,综合评估是否需要进行BA/BE研究,如:

76 (1) 当早期和后期临床试验制剂不同;

77 (2) 当规格不同;

78 (3) 当拟上市制剂和关键临床试验制剂不同(应进行
79 BE研究)。

80 3.上市后变更

81 在药品批准上市后发生变更时,是否需要进行BE研究,
82 应参考《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则》等指
83 导原则,并结合药品实际情况进行综合评估。

84 二、人体BA/BE研究的方法

85 一般情况下,推荐的BA/BE研究方法包括体内和体外的
86 方法。按照研究方法的评价效力,其优先顺序为药代动力学
87 (PK)研究、药效动力学(PD)研究、临床研究以及体外
88 研究。

89 (一) 药代动力学研究

90 通过测定生物基质（如血液、血浆、血清等）中的药物
91 浓度，获得PK参数以反映药物从制剂中释放并被吸收进入循
92 环系统的速度和程度。通常采用PK终点指标 C_{max} 和AUC进行
93 评价。

94 创新药BA/BE研究所涉及的总体设计、样本量、受试者
95 选择、单次给药/多次给药（稳态）研究的选择、生物样品分
96 析、用于评价的PK参数、试验实施过程及数据统计分析的具体
97 要求等可参考《化药创新药人体药代动力学研究技术指导
98 原则》、《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药
99 人体生物等效性研究技术指导原则》、《生物等效性研究的
100 统计学指导原则》、《高变异药物生物等效性研究技术指导
101 原则》和《窄治疗指数药物生物等效性研究技术指导原则》
102 等相关指导原则。本指导原则主要阐述创新药BA/BE研究的
103 特殊考虑。

104 1. 预试验/正式试验

105 申请人可在进行正式的BA/BE研究之前在少数受试者中
106 进行预试验。预试验旨在：（1）初步评价PK参数的变异性；
107 （2）确定能够获得足够把握度的样本量以进行正式的BA/BE
108 研究；（3）优化样品采集时间；（4）确定周期间的清洗期。

109 在某些情况下，如果预试验的设计和实施是科学规范的，
110 且纳入了足够数量的受试者并得到可评价的PK数据，则预试

111 验结果可作为确证制剂BA/BE的依据。此种情况应在研究方
112 案中予以明确。

113 2.研究设计

114 一般推荐使用非重复交叉研究设计。对于高变异药物和
115 窄治疗指数药物，可采用重复研究设计；对于长半衰期药物
116 （如消除半衰期 $\geq 24\text{h}$ ），可采用平行研究设计。申请人也
117 可以采用其它研究设计进行创新药BA/BE研究，并提供充分
118 的科学依据。

119 3.空腹或餐后条件下给药

120 对于创新药BA/BE研究，通常在空腹条件下开展，这是
121 评价制剂间潜在差异最敏感的条件。当拟用说明书明确仅可
122 空腹服药，或者既可空腹服药也可与食物同服时，应进行空
123 腹条件下的研究；当拟用说明书明确仅可与食物同服或餐后
124 给药时，应开展参比制剂餐后条件下给药与受试制剂空腹和
125 餐后两种条件下给药的研究；在空腹条件下可能有严重安全
126 性风险的，可仅开展在餐后条件下的研究。

127 此外，还应评估是否需开展食物影响研究，具体参考《新
128 药研发过程中食物影响研究技术指导原则》。

129 4.给药剂量

130 一般情况下，应采用最高规格制剂一个单位（如单片或
131 单粒）给药。如果最高规格制剂对健康受试者有安全性风险，
132 可纳入患者作为受试者，或采用较低规格制剂。

133 当受试制剂和参比制剂的规格不一致时，建议采用相同
134 或相近剂量给药（不超过临床拟用最大剂量）。若采用相近
135 剂量给药，且给药剂量在PK特征呈线性范围内，可采用剂量
136 校正的方法计算生物利用度。

137 5.检测物质

138 一般推荐测定原形药物，因为原形药物的药时曲线比活
139 性代谢产物能更灵敏地反映制剂间的差异。

140 对于活性代谢产物主要产生于进入体循环以前（如源自
141 首过效应或肠道内代谢等）并影响有效性或安全性的情况，
142 应同时测定原形药物以及活性代谢产物。

143 对于原形药物浓度太低，不能在生物基质中进行可靠的
144 测定，可测定活性代谢产物。

145 （二）支持BA/BE的其他方法

146 在药代动力学方法确实不可行时，也可以考虑进行PD研
147 究、临床研究以及体外研究等，但需充分证实所采用的方法
148 具有科学性和合理性。

149 三、常见剂型的BA/BE研究

150 （一）口服溶液剂

151 对于口服溶液、糖浆等溶液剂型，如满足以下条件则可
152 以豁免BA/BE研究：

153 （1）制剂为真溶液状态；

154 （2）溶液中不含影响药物吸收的辅料（如山梨醇、维

155 生素E等)。

156 当口服溶液剂暴露于胃内容物或稀释使用时可能会产
157 生沉淀(如处方中含有潜溶剂、缓冲剂等),此类制剂的处
158 方变更应考虑进行体内研究。

159 (二) 常释制剂

160 常释制剂包括片剂、胶囊、含片、咀嚼片、口崩片及舌
161 下片等,一般建议进行单剂量空腹BA研究和食物影响研究。
162 在某些情况下,也需要进行多剂量BA研究。

163 非常规剂型(如含片、咀嚼片、口崩片及舌下片等)应
164 根据拟用说明书给药。此外,可能需要进行此类产品完整吞
165 服的BA研究以评价意外吞服完整药品的影响。

166 在新药研发过程中,经常发生规格的变更,如同时满足
167 以下条件,则可豁免BA/BE研究:

- 168 (1) 药品剂型相同,但规格不同;
- 169 (2) 各规格制剂的处方比例相似;
- 170 (3) 各规格制剂在不同pH介质中体外溶出曲线相似;
- 171 此外,新增规格应考虑在PK特征呈线性的剂量范围内。

172 (三) 口服混悬剂

173 口服混悬剂的研究技术要求与常释制剂相同。

174 (四) 调释制剂

175 调释制剂包括延迟释放制剂和缓释制剂。调释制剂的
176 BA/BE研究相关要求参考《改良型新药调释制剂临床药代动

177 力学研究指导原则》。

178 四、参考文献

179 1.FDA. Bioavailability Studies Submitted in NDAs or
180 INDs — General Considerations (Draft Guidance) . 2019

181 2.国家药品监督管理局.《化学药物制剂人体生物利用度
182 和生物等效性研究技术指导原则》.2005

183 3.国家药品监督管理局.《以药动学参数为终点评价指标
184 的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》.2016

185 4.国家药品监督管理局.《生物等效性研究的统计学指导
186 原则》.2018

187 5.国家药品监督管理局.《高变异药物生物等效性研究技
188 术指导原则》.2018

189 6.国家药品监督管理局.《窄治疗指数药物生物等效性研
190 究技术指导原则》.2020

191 7.国家药品监督管理局.《新药研发过程中食物影响研究
192 技术指导原则》.2021

193 8.国家药品监督管理局.《改良型新药调释制剂临床药代
194 动力学研究指导原则》.2021