

**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<sup>进行</sup>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