

以药动学参数为终点评价指标的 化学药物仿制药人体生物等效性研究 技术指导原则

一、概述

本指导原则主要阐述以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性试验的一般原则，适用于体内药物浓度能够准确测定并可用于生物等效性评价的口服及部分非口服给药制剂（如透皮吸收制剂、部分直肠给药和鼻腔给药的制剂等）。进行生物等效性试验时，除本指导原则外，尚应综合参考生物样品定量分析方法验证指导原则等相关指导原则开展试验。

生物等效性定义如下：在相似的试验条件下单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收速度和吸收程度与参比制剂的差异在可接受范围内。生物等效性研究方法按照研究方法评价效力，其优先顺序为药代动力学研究、药效动力学研究、临床研究和体外研究。

药代动力学（药动学）研究：

对于大多数药物而言，生物等效性研究着重考察药物自制剂释放进入体循环的过程，通常将受试制剂在机体内的暴露情况与参比制剂进行比较。

在上述定义的基础上，以药动学参数为终点评价指标的生物等效性研究又可表述为：通过测定可获得的生物基质（如血液、血浆、血清）中的药物浓度，取得药代动力学参数作为终点指标，藉此反映药物释放并被吸收进入循环系统的速度和程度。通常采用药代动力学终点指标 C_{\max} 和 AUC 进行评价。

如果血液、血浆、血清等生物基质中的目标物质难以测定，也可通过测定尿液中的药物浓度进行生物等效性研究。

药效动力学研究：

在药动学研究方法不适用的情况下，可采用经过验证的药效动力学研究方法进行生物等效性研究。

临床研究：

当上述方法均不适用时，可采用以患者临床疗效为终点评价指标的临床研究方法验证等效性。

体外研究：

体外研究仅适用于特殊情况，例如在肠道内结合胆汁酸的药物等。对于进入循环系统起效的药物，不推荐采用体外研究的方法评价等效性。

二、基本要求

（一）研究总体设计

根据药物特点，可选用 1) 两制剂、单次给药、交叉试验设计；2) 两制剂、单次给药、平行试验设计；3) 重复试验设计。

对于一般药物，推荐选用第 1 种试验设计，纳入健康志愿

者参与研究，每位受试者依照随机顺序接受受试制剂和参比制剂。对于半衰期较长的药物，可选择第 2 种试验设计，即每个制剂分别在具有相似人口学特征的两组受试者中进行试验。第 3 种试验设计（重复试验设计）是前两种的备选方案，是指将同一制剂重复给予同一受试者，可设计为部分重复（单制剂重复，即三周期）或完全重复（两制剂均重复，即四周期）。重复试验设计适用于部分高变异药物（个体内变异 $\geq 30\%$ ），优势在于可以入选较少数量的受试者进行试验。

对于高变异药物，可根据参比制剂的个体内变异，将等效性评价标准作适当比例的调整，但调整应有充分的依据。

（二）受试者选择

受试者的选择一般应符合以下要求：1) 年龄在 18 周岁以上（含 18 周岁）；2) 应涵盖一般人群的特征，包括年龄、性别等；3) 如果研究药物拟用于两种性别的人群，一般情况下，研究入选的受试者应有适当的性别比例；4) 如果研究药物主要拟用于老年人群，应尽可能多地入选 60 岁以上的受试者；5) 入选受试者的例数应使生物等效性评价具有足够的统计学效力。

筛选受试者时的排除标准应主要基于安全性方面的考虑。当入选健康受试者参与试验可能面临安全性方面的风险时，则建议入选试验药物拟适用的患者人群，并且在试验期间应保证患者病情稳定。

（三）参比制剂的选择

仿制药生物等效性试验应尽可能选择原研产品作为参比制剂，以保证仿制药质量与原研产品一致。

（四）单次给药研究

通常推荐采用单次给药药代动力学研究方法评价生物等效性，因为单次给药在评价药物释放的速度和程度方面比多次给药稳态药代研究的方法更敏感，更易发现制剂释药行为的差异。

（五）稳态研究

若出于安全性考虑，需入选正在进行药物治疗，且治疗不可间断的患者时，可在多次给药达稳态后进行生物等效性研究。

（六）餐后生物等效性研究

食物与药物同服，可能影响药物的生物利用度，因此通常需进行餐后生物等效性研究来评价进食对受试制剂和参比制剂生物利用度影响的差异。

对于口服常释制剂，通常需进行空腹和餐后生物等效性研究。但如果参比制剂说明书中明确说明该药物仅可空腹服用（饭前 1 小时或饭后 2 小时服用）时，则可不进行餐后生物等效性研究。

对于仅能与食物同服的口服常释制剂，除了空腹服用可能有严重安全性方面风险的情况外，均建议进行空腹和餐后两种条件下的生物等效性研究。如有资料充分说明空腹服药可能有严重安全性风险，则仅需进行餐后生物等效性研究。

对于口服调释制剂，建议进行空腹和餐后生物等效性研究。

(七) 生物样品分析

用于生物等效性研究的生物样品分析方法在选择性、灵敏度、精密度、准确度、重现性等方面应符合要求。具体要求可参见相关的技术指导原则。

(八) 用于评价生物等效性的药动学参数

1. 吸收速度

推荐采用实测药物峰浓度 C_{\max} 评价吸收速度。药物浓度达峰时间 T_{\max} 也是评价吸收速度的重要参考信息。

2. 吸收程度/总暴露量

对于单次给药研究，建议采用如下两个参数评价吸收程度：

(1) 从 0 时到最后一个浓度可准确测定的样品采集时间 t 的药物浓度-时间曲线下面积 (AUC_{0-t})；

(2) 从 0 时到无限时间 (∞) 的药物浓度-时间曲线下面积 ($AUC_{0-\infty}$)，其中：

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + C_t / \lambda_z$$

C_t : 最后一个可准确测定的药物浓度

λ_z : 用适当方法计算所得的末端消除速率常数

对于多次给药研究，建议采用达稳态后给药间隔期 (τ) 内的药时曲线下面积 $AUC_{0-\tau}$ 评价吸收程度。

3. 部分暴露量

特定情况下，可能需要增加部分暴露量指标来观测早期暴

露值。部分暴露量测定的时间设置应符合临床疗效评价要求。应采集足够数目的可定量生物样品，以便充分估计部分暴露量。

(九) 生物等效性试验实施过程及数据统计分析的具体要求

试验实施过程及数据统计分析的具体要求详见附件：一般试验设计和数据处理原则。

三、常见剂型的生物等效性研究

(一) 口服溶液剂

对于口服溶液、糖浆等溶液剂型，如果不含可能显著影响药物吸收或生物利用度的辅料，则可以豁免人体生物等效性试验。

(二) 常释制剂：片剂和胶囊

1. 上市申请

对于常释片剂和胶囊，建议采用申报的最高规格进行单次给药的空腹及餐后生物等效性研究。

若最高规格有安全性方面风险，在同时满足如下条件的情况下，可采用非最高规格的制剂进行生物等效性研究：1) 在治疗剂量范围内具有线性药代动力学特征；2) 受试制剂和参比制剂的最高规格与其较低规格的制剂处方比例相似；3) 受试制剂和参比制剂最高规格的溶出试验比较结果显示两制剂溶出曲线具有相似性。

若同时满足以下条件，其他规格制剂的生物等效性试验可

豁免：1) 试验规格制剂符合生物等效性要求；2) 各规格制剂在不同 pH 介质中体外溶出曲线相似；3) 各规格制剂的处方比例相似。

制剂处方比例相似是指以下情况：1) 不同规格之间所有活性和非活性组分组成比例相似。2) 对于高活性的药物（原料药在制剂中所占重量比例低）：①不同规格的制剂重量一致（差异不超过 10%）；②各规格使用相同的非活性组分；③规格的变更系通过改变活性组分的用量以及一个或多个非活性组分的用量来实现。

2. 上市后变更申请

上市后变更研究的相关要求参见《已上市化学药品变更研究的技术指导原则(一)》。需要进行生物等效性研究来支持仿制药上市后变更时，推荐采用原研药物作为参比制剂，而不是与变更前的产品作比较。

(三) 口服混悬剂

口服混悬剂通常需进行生物等效性研究。其生物等效性研究的技术要求与口服固体制剂相同。

(四) 调释制剂

调释制剂包括延迟释放制剂和缓释制剂。

1. 延迟释放制剂

延迟释放制剂系指药物在口服后比常释制剂延迟一段时间释放的制剂，如肠溶片设计为制剂口服后经过胃中酸性环境之

后再释放药物。

2. 缓释制剂

缓释制剂与常释制剂相比，给药频率低，血药浓度波动小。

缓释制剂包括缓释片剂、缓释胶囊、缓释颗粒剂或混悬剂等。

3. 生物等效性研究

建议调释制剂采用申报的最高规格进行单次给药的空腹及餐后生物等效性研究。一般不推荐进行多次给药研究。

4. 其他规格制剂的生物等效性

若以下条件全部满足，则可以认为调释制剂的其他规格与相应规格的参比制剂具有生物等效性：1) 其他规格制剂的活性和非活性组分组成比例与试验规格的受试制剂相似；2) 其他规格制剂的释药原理与试验规格的受试制剂相同；3) 各规格制剂体外溶出试验结果相似。建议至少在 3 种不同 pH 溶媒（例如 pH1.2, 4.5 和 6.8）中通过 f_2 值判断其他规格的溶出曲线与生物等效性研究中受试制剂溶出曲线的相似性。

5. 上市后变更申请

上市后变更研究的相关要求参见《已上市化学药品变更研究的技术指导原则(一)》。

在需要进行生物等效性研究时，建议仿制调释制剂的变更申请采用原研药作为参比制剂，而不是与变更前的产品作比较。

(五) 咀嚼片

咀嚼片生物等效性研究的给药方法应参照说明书。如说明

书中要求吞咽之前先咀嚼，则进行生物等效性研究时，受试者需咀嚼后吞咽给药。如说明书中说明该药可以咀嚼也可以整片吞服，则生物等效性研究时，要求以 240mL 水整片送服。

四、特殊问题考虑要点

(一) 检测物质

1. 原形药/代谢产物

一般推荐仅测定原形药物，因为原形药物的药时曲线比代谢产物能更灵敏地反映制剂间的差异。对于从原形药物直接代谢产生的主要代谢产物，如果同时满足以下两点，则应同时予以测定：1) 代谢产物主要产生于进入体循环以前，如源自首过效应或肠道内代谢等；2) 代谢产物显著影响药物的安全性和有效性。以上原则适用于包括前体药物在内的所有药物。建议以原形药物评价生物等效性，代谢产物相关数据用于进一步支持临床疗效的可比性。

如果原形药物浓度过低，不足以获得生物样品中足够长时间的药物浓度信息，则可用代谢产物相关数据评价生物等效性。

2. 外消旋体/对映体

对于外消旋体，通常推荐用非手性的检测方法进行生物样品测定。若同时满足以下条件，则需分别测定各对映体：1) 对映体药效动力学特征不同；2) 对映体药代动力学特征不同；3) 药效主要由含量较少的异构体产生；4) 至少有一个异构体在吸

收过程呈现非线性特征（随着药物吸收速率的变化，对映体浓度比例发生改变）。

（二）长半衰期药物

对于半衰期较长的口服常释制剂，若试验设计了足够长的清洗期，仍然可以采用单次给药的交叉试验设计进行生物等效性研究。交叉试验难以实施时，可采用平行试验设计。无论交叉设计还是平行设计，均应有足够长的生物样品采集时间，以覆盖药物通过肠道并被吸收的时间段。可分别用 C_{\max} 和适当截取的 AUC 来描述药物浓度的峰值和总暴露量。如对于药物分布和清除个体内变异较小的药物，可用 $AUC_{0-72\text{hr}}$ 来代替 AUC_{0-t} 或 $AUC_{0-\infty}$ 。但对于药物分布和消除个体内变异较大的药物，则不能采用截取的 AUC 评价生物等效性。

（三）首个生物样品的浓度为 C_{\max}

生物等效性研究中，有时会出现首个生物样品的浓度为 C_{\max} 的现象。预试验有助于避免此种现象的出现。第 1 个采样点设计在给药后 5—15 分钟以内，之后在给药后 1 小时以内采集 2—5 个样品，一般就足以获得药物的峰浓度。对首个样品为 C_{\max} ，且未采集早期（给药后 5—15 分钟）样品的受试者数据，一般不纳入整体数据分析。

（四）含酒精饮料对调释制剂的影响

饮用含酒精的饮料可能会影响药物自调释制剂中释放。酒精会改变药物释放特性，导致药物过快释放，并改变药物体内

暴露量，进而影响药物的安全性和有效性。

建议研发缓释口服固体制剂时进行相应的体外研究，以评价制剂在体内酒精环境中出现药物突释的可能性。应考察制剂在不同浓度的酒精溶媒中的释放情况。某些特定情况下可能需要进行制剂与酒同服时的生物等效性研究。

（五）内源性化合物

内源性化合物是指体内产生或饮食中含有的化合物。建议先估算内源性化合物在血样中的基线值，再从给药后测得的总血药浓度中减去这一基线值，依此估算自药物释放的药量。因内源性化合物来源不同，生物等效性研究方法可能有所不同：1) 若内源性化合物由机体产生：建议给药前根据药代动力学特征多点测定基线值，从给药后的血药浓度中减去相应的基线值。2) 若内源性化合物来源于食物：建议试验前及试验过程中严格控制该化合物自饮食摄入。受试者应自试验前即进入研究中心，统一标准化饮食。

有些内源性化合物的基线值可能是周期特异性的，此时建议每个试验周期均采集基线值。若经过基线校正后血药浓度出现负值，则以零计。校正前和校正后的数据应分别进行药代动力学参数计算和统计分析。采用校正后的数据进行生物等效性评价。

（六）口服给药发挥局部作用的药物

对于在胃肠道内发挥作用的药物，需根据药物特性，选用

药代动力学研究、药效动力学研究或临床研究评价生物等效性，甚至可用适当的体外研究作为补充或替代评价方法。

附：一般试验设计和数据处理原则

附

一般试验设计和数据处理原则

1. 试验的实施

正式试验开始之前，可在少数志愿者中进行预试验，用以验证分析方法、评估变异程度、优化采样时间，以及获得其他相关信息。预试验的数据不能纳入最终统计分析。

(1) 空腹试验：试验前夜至少空腹 10 小时。一般情况下，在空腹状态下用 240mL 水送服受试制剂和参比制剂。口腔崩解片等特殊剂型应参考说明书规定服药。

(2) 餐后试验：试验前夜至少空腹10小时。受试者试验当日给药前30分钟时开始进食标准餐，并在30分钟内用餐完毕，在开始进餐后30分钟时准时服用试验药，用240mL水送服。

(3) 服药前1小时至服药后1小时内禁止饮水，其他时间可自由饮水。服药后4小时内禁食。每个试验周期受试者应在相同的预定时间点用标准餐。

(4) 通常最高规格的制剂可以一个单位（单片或单粒）服用，如生物样品分析方法灵敏度不足，则可在安全性允许的条件下，在说明书单次服药剂量范围内同时服用多片/粒最高规格制剂。

(5) 试验给药之间应有足够长的清洗期（一般为待测物7

倍半衰期以上)。

(6) 应说明受试制剂和参比制剂的批号、参比制剂的有效期等信息。建议受试制剂与参比制剂药物含量的差值小于5%。试验机构应对试验制剂及参比制剂按相关要求留样。试验药物应留样保存至药品获准上市后2年。

2. 餐后生物等效性研究标准餐的组成

建议采用对胃肠道生理功能和药物生物利用度影响大的餐饮进行餐后生物等效性研究,如高脂(提供食物中约50%的热量)高热(约800—1000千卡)饮食。其中蛋白质约提供150千卡热量,碳水化合物约提供250千卡热量,脂肪约提供500—600千卡热量。报告中应提供试验标准餐的热量组成说明。

3. 样品采集

通常建议采集血液样品。多数情况下检测血浆或血清中的药物或其代谢产物浓度。有时分析全血样品。

建议恰当地设定样品采集时间,使其包含吸收、分布、消除相。一般建议每位受试者每个试验周期采集12—18个样品,其中包括给药前的样品。采样时间不短于3个末端消除半衰期。根据药物和制剂特性确定样品采集的具体时间,要求应能准确估计药物峰浓度(C_{max})和消除速率常数(λ_z)。末端消除相应至少采集3—4个样品以确保准确估算末端消除相斜率。除可用 AUC_{0-72hr} 来代替 AUC_{0-t} 或 $AUC_{0-\infty}$ 的长半衰期药物外, AUC_{0-t} 至少应覆盖 $AUC_{0-\infty}$ 的80%。实际给药和采样时间与计划时间可能有偏差,

建议采用实际时间进行药动学参数计算。

4. 给药前血药浓度不为零的情况

如果给药前血药浓度小于 C_{max} 的5%，则该受试者的数据可以不经校正而直接参与药动学参数计算和统计分析。如果给药前血药浓度大于 C_{max} 的5%，则该受试者的数据不应纳入等效性评价。

5. 因出现呕吐而需剔除数据的情况

如果受试者服用常释制剂后，在 T_{max} 中位数值两倍的时间以内发生呕吐，则该受试者的数据不应纳入等效性评价。对于服用调释制剂的受试者，如果在服药后短于说明书规定的服药间隔时间内发生呕吐，则该受试者的数据不应纳入等效性评价。

6. 建议在试验报告中提交的药代动力学相关信息：

- (1) 受试者编号、给药周期、给药顺序、制剂种类；
- (2) 血药浓度和采血时间点；
- (3) 单次给药： AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} ，以及 T_{max} 、 λ_z 和 $t_{1/2}$ ；
- (4) 稳态研究： $AUC_{0-\tau}$ 、 $C_{max,ss}$ 、 $C_{min,ss}$ 、 $C_{av,ss}$ 、 $T_{max,ss}$ ，以及波动系数 $[(C_{max,ss}-C_{min,ss})/C_{av,ss}]$ 和波动幅度 $[(C_{max,ss}-C_{min,ss})/C_{min,ss}]$ ；
- (5) 药动学参数的个体间、个体内和/或总的变异(如果有)。

7. 有关数据统计计算的要求

建议提供 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} （稳态研究提供 $AUC_{0-\tau}$ 、 $C_{max,ss}$ ）几何均值、算术均值、几何均值比值及其90%置信区间(CI)等。不应基于统计分析结果，或者单纯的药动学理由剔除数据。

生物等效的接受标准：一般情况下，上述参数几何均值比

值的90%置信区间数值应不低于80.00%，且不超过125.00%。对于窄治疗窗药物，应根据药物的特性适当缩小90%置信区间范围。