

是为制订药品的有效期提供依据。供试品 3 批, 市售包装, 在温度  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度  $60\% \pm 10\%$  的条件下放置 12 个月, 或在温度  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度  $65\% \pm 5\%$  的条件下放置 12 个月, 这是从我国南方与北方气候的差异考虑的, 至于上述两种条件选择哪一种由研究者确定。每 3 个月取样一次, 分别于 0 个月、3 个月、6 个月、9 个月、12 个月取样, 按稳定性重点考察项目进行检测。12 个月以后, 仍需继续考察, 分别于 18 个月、24 个月、36 个月取样进行检测。将结果与 0 个月比较以确定药品的有效期。由于实测数据的分散性, 一般应按 95% 可信限进行统计分析, 得出合理的有效期。如 3 批统计分析结果差别较小, 则取其平均值为有效期限。若差别较大, 则取其最短的为有效期。数据表明很稳定的药品, 不作统计分析。

对温度特别敏感的药品, 长期试验可在温度  $6^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  的条件下放置 12 个月, 按上述时间要求进行检测, 12 个月以后, 仍需按规定继续考察, 制订在低温贮存条件下的有效期。

对于包装在半透性容器中的药物制剂, 则应在温度  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度  $40\% \pm 5\%$ , 或  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度  $35\% \pm 5\%$  的条件进行试验, 至于上述两种条件选择哪一种由研究者确定。

此外, 有些药物制剂还应考察临用时配制和使用过程中的稳定性。

#### 稳定性重点考察项目

原料药及主要剂型的重点考察项目见附表, 表中未列入的考察项目及剂型, 可根据剂型及品种的特点制订。

附表 原料药及制剂稳定性重点考察项目参考表

剂型	稳定性重点考察项目	剂型	稳定性重点考察项目
原料药	性状、熔点、含量、有关物质、吸湿性以及根据品种性质选定的考察项目	口服乳剂	性状、含量、分层现象、有关物质
片剂	性状、含量、有关物质、崩解时限或溶出度或释放度	口服混悬剂	性状、含量、沉降体积比、有关物质、再分散性
胶囊剂	性状、含量、有关物质、崩解时限或溶出度或释放度、水分, 软胶囊要检查内容物有无沉淀	散剂	性状、含量、粒度、有关物质、外观均匀度
注射剂	性状、含量、pH 值、可见异物、不溶性微粒、有关物质, 应考察无菌	气雾剂	递送剂量均一性、微粒子剂量、有关物质、每瓶总吸次、喷出总量、喷射速率
栓剂	性状、含量、融变时限、有关物质	吸入制剂	递送剂量均一性、微细粒子剂量
软膏剂	性状、均匀性、含量、粒度、有关物质	喷雾剂	每瓶总吸次、每喷喷量、每喷主药含量、递送速率和递送总量、微细粒子剂量
乳膏剂	性状、均匀性、含量、粒度、有关物质、分层现象	颗粒剂	性状、含量、粒度、有关物质、溶化性或溶出度或释放度
糊剂	性状、均匀性、含量、粒度、有关物质	贴剂(透皮贴剂)	性状、含量、有关物质、释放度、黏附力
凝胶剂	性状、均匀性、含量、有关物质、粒度, 乳胶剂应检查分层现象	冲洗剂、洗剂、灌肠剂	性状、含量、有关物质、分层现象(乳状型)、分散性(混悬型), 冲洗剂应考察无菌
眼用制剂	如为溶液, 应考察性状、可见异物、含量、pH 值、有关物质; 如为混悬液, 还应考察粒度、再分散性; 洗眼剂还应考察无菌; 眼丸剂应考察粒度与无菌	搽剂、涂剂、涂膜剂	性状、含量、有关物质、分层现象(乳状型)、分散性(混悬型), 涂膜剂还应考察成膜性
丸剂	性状、含量、有关物质、溶散时限	耳用制剂	性状、含量、有关物质, 耳用散剂、喷雾剂与半固体制剂分别按相关剂型要求检查
糖浆剂	性状、含量、澄清度、相对密度、有关物质、pH 值	鼻用制剂	性状、pH 值、含量、有关物质, 鼻用散剂、喷雾剂与半固体制剂分别按相关剂型要求检查
口服溶液剂	性状、含量、澄清度、有关物质		

注: 有关物质(含降解产物及其他变化所生成的产物)应说明其生成产物的数目及量的变化, 如有可能应说明有关物质中何者为原料中的中间体, 何者为降解产物, 稳定性试验重点考察降解产物。

## 9011 药物制剂人体生物利用度和生物等效性试验指导原则

生物利用度是指活性物质从药物制剂中释放并被吸收后, 在作用部位可利用的速度和程度, 通常用血浆浓度-时间曲线来评估。口服固体制剂的生物利用度数据提供了该制

剂与溶液、混悬剂或静脉剂型的生物利用度比较, 以及吸收进入系统循环的相对分数的估计。此外, 生物利用度试验提供关于分布和消除、食物对药物吸收的影响、剂量比例关系、活性物质以及某些情况下非活性物质药动学的线性等其他有用的药动学信息。

如果含有相同活性物质的两种药品药剂学等效或药剂学可替代, 并且它们在相同摩尔剂量下给药后, 生物利用度

(速度和程度)落在预定的可接受限度内,则被认为生物等效。设置这些限度以保证不同制剂中药物的体内行为相当,即两种制剂具有相似的安全性和有效性。

在生物等效性试验中,一般通过比较受试药品和参比药品的相对生物利用度,根据选定的药动学参数和预设的接受限,对两者的生物等效性做出判定。血浆浓度-时间曲线下面积 AUC 反映暴露的程度,最大血浆浓度  $c_{max}$ ,以及达到最大血浆浓度的时间  $t_{max}$ ,是受到吸收速度影响的参数。

本指导原则的主要目的是提出对生物等效性试验的设计、实施和评价的相关要求,也讨论使用体外试验代替体内试验的可能性。

## 1. 普通剂型生物等效性试验的设计、实施和评价

### 1.1 范围

本节内容规定了对全身作用的普通剂型生物等效性试验的设计、实施和评价的要求。

生物等效性是仿制药品申请的基础。建立生物等效性的目的是证明仿制药品和一个参比药品生物等效,以桥接与参比药品相关的临床前试验和临床试验。仿制药品应当与参比药品的活性物质组成和含量相同,以及药剂学形式相同,并且其与参比药品的生物等效性被适当的生物利用度试验所证明。一个活性物质不同的盐、异构体混合物或络合物,被认为是相同的活性物质,除非它们在安全性或有效性方面的性质差异显著。此外,各种普通口服药物剂型也被认为药剂学形式相同。

本指导原则的范围仅限于化学药物。对于比较生物药物和参比药品的推荐方法参见关于生物药品的指导原则。虽然生物等效的概念可能被用于中药,但本指导原则给出的基本原则不适用于活性组分没有被明确定义的中药。

在不能用药物浓度证明生物等效性的情况下,少数例外可能需要药效动力学或临床终点试验。这种情况可参照治疗领域的专门指南。

### 1.2 试验设计

试验的数目和试验设计依赖于药物的物理化学特性、药动学性质和组成的比例,因此必须说明相应的理由。特别是可能需要说明线性药动学、需要进行餐后和空腹状态试验、需要进行对映体选择性分析以及对额外剂量的生物豁免。

设计试验的方式应该能够从其他影响因素中区分出制剂的影响。

#### 标准设计

如果比较两种制剂,则推荐随机、双周期、双顺序的单剂量交叉试验。应通过洗净期来分开给药周期,洗净期应足以确保在所有受试者第二周期开始时药物浓度低于生物分析定量下限。通常为达到这一要求至少需要 7 个消除半衰期。

#### 备选设计

在某些情况下,只要试验设计和统计分析足够完善,可以考虑备选的良好试验设计,例如对于半衰期非常长的药物采用平行试验,以及对药动学性质高度变异的药物采用多次

给药试验。

当由于耐受性原因不能在健康受试者进行单剂量试验,并且对患者不适于进行单剂量试验时,可以接受对患者进行多剂量试验。

### 1.3 参比药品和受试药品

#### 参比药品

必须引用参比药品的资料,该药品已经在中国获得上市授权或特别批准进口,具有全面的资料。申请者应该对参比药品的选择说明理由。

对于仿制药品申请,受试药品通常与可从市场获得的参比药品相应的剂型比较。该药品已有多个上市剂型时,如果能在市场上获得,推荐使用该药品最初批准的剂型(它被用于临床药效学和安全试验)作为参比药品。

选择用于生物等效性试验的参比药品应该基于含量分析和溶出度数据,这是申请者的责任。除非另外说明理由,用于受试药品的批号的测得含量不应与使用的参比药品相差 5% 以上。

#### 受试药品

试验用的受试药品应具有对将上市药品的代表性,例如,对于全身作用的口服固体剂型:

(1) 受试药品应来自一个不少于生产规模 1/10 的批次,或 100 000 单位,两者中选更多的,除非另外说明理由。

(2) 使用的生产批次应该确实保证产品和过程在工业规模可行。在生产批次规模小于 100 000 单位时,需要整个生产批次的样品供抽样用。

(3) 对于受试批号药品,应该建立其关键性质量属性的特点和说明,如溶出度。

(4) 为支持申请,应该从额外的预备性试验或整个生产批次的产品取样,与生物等效性试验的受试批次的样品比较,并在采用合适的溶出度检验条件时,应显示相似的体外溶出曲线。

对其他全身作用的普通药物剂型,应该类似地论证受试药品批次的代表性。

#### 试验药品的包装

应该对每位受试者和每个周期分别包装参比药品和受试药品,在它们被运往试验地点之前或在试验地点进行包装。包装(包括标签)应按照 GMP 规定进行。应当能够清楚地鉴别对每位受试者在每个试验周期给予的药品。

### 1.4 受试者

#### 受试者数目

应该根据适当的样本量计算法,确定包括在试验中的受试者数目。在一项生物等效性试验中,可评价的受试者数目不应少于 18 名。

#### 受试者选择

应该根据能够检测药品间差异的目标,选择用于生物等效性试验的受试者群体。为了减少与药品间差异无关的变异,试验通常应在健康志愿者进行,除非药物对健康人有安

全性担忧,使试验存在伦理学问题。健康志愿者体内模型在大多数情况下足以检测制剂的差别,并允许将结果外推到参比药品被批准治疗的群体(老年人、儿童、肾或肝功能受损患者等)。

应在试验计划中清楚列出入选和排除标准。受试者不应小于 18 岁,体重指数一般在  $19\sim 26\text{kg}/\text{m}^2$ 。

应该通过临床实验室检查、病史和体检,筛查受试者根据药物的治疗类别和安全模式,可能在试验开始之前、过程中和完成后进行特殊的医学检查和预防。受试者可以是任何性别,但应该考虑可能怀孕妇女的风险。受试者最好为非吸烟者,无酗酒和药物滥用史。出于安全性和药理学理由,可以考虑受试者的酶表型或基因型。

在平行试验设计中,用药组之间在所有已知可能影响活性物质药动学的因素都应该具有可比性(如年龄、体重、性别、种族、吸烟、快/慢代谢类型)。这是此类试验给出有效结果的基本前提。

如果考察的活性物质已知有副作用,且认为药理学效应或风险对健康志愿者不可接受,则须用患者取代,并在适当的预防和监护下进行。

### 1.5 试验的实施

#### 标准化

应该将检查条件标准化,使除受试药品外涉及的其他因素的变异最小。因此,推荐标准化的餐食、液体摄入和运动。

应该规定试验日的给药时间。受试者在给药前应禁食至少 8 小时,除非另外说明理由。由于摄入液体可能影响口服剂型的胃排空,所以受试和参比药品应该用标准体积液体服用(一般为 200ml)。推荐除给药前 1 小时至给药后 1 小时外,任意饮水,并且给药后至少 4 小时不进食。给药后用餐在组成和时间上应该标准化,持续足够长时间(如 12 小时)。

在餐后条件下进行试验时,应根据药品说明书的规定进餐。推荐受试者在给药前 30 分钟开始进餐,在 30 分钟内进餐完毕。

受试者在试验开始前一段适当时间以及试验期间,应该远离可能与血液循环、胃肠道、肝肾功能相互作用的饮食。受试者在试验开始前一段适当时间以及试验期间,不应服用其他药物,包括中草药。

在内源性物质的生物等效性试验中,应尽可能控制可能影响内源性基线水平的因素,如严格控制摄入的饮食。

#### 采样时间

应该采集数目足够的样品,以充分描述血浆浓度-时间曲线。采样方案应该在预计的  $t_{\text{max}}$  附近包括密集的采样点,以可靠地估计暴露峰值。采样方案应该特别计划,避免  $c_{\text{max}}$  成为浓度-时间曲线上的第一个点。采样方案也应覆盖血浆浓度-时间曲线足够长时间,以可靠地估计暴露程度,为达此目的,需要  $\text{AUC}_{(0\rightarrow t)}$  至少覆盖  $\text{AUC}_{(0\rightarrow\infty)}$  的 80%。但对于任何普通剂型的生物等效性试验,无论药物的半衰期多

长,采样周期都不必长于 72 小时。

在多剂量试验中,零时样品应该在给药前即刻采样(5 分钟之内),整个周期最后一个采样点推荐在标示时间的 10 分钟之内,以保证准确测得  $\text{AUC}_{(0\rightarrow t)}$ 。

如果尿样被用作生物采样液体,则正常的采尿时间应覆盖不少于 3 倍的消除半衰期。与血浆采样的情况相似,尿样采集不必超过 72 小时。如果要测定排泄速率,则在吸收相的采样间隔需要尽可能短。

对于内源性物质,采样方案应该能够对每个受试者在每个周期表征内源性基线。通常从 2~3 个给药前样品中测得基线。在其他情况下,可能需要给药前 1~2 天周期性采样,以获得时辰节律造成的内源性基线波动。

#### 空腹或餐后条件

生物等效性试验一般应在空腹条件下进行,这是检测制剂间潜在差别最敏感的条件。如果药品说明书中推荐参比药品空腹服用或者不考虑饮食服用,那么生物等效性试验应在禁食条件下进行。对于参比药品说明书中推荐仅在餐后服用的药品,生物等效性试验一般应在餐后条件下进行。

但是对于特殊剂型特征的药品(如微乳、固体分散体),生物等效性试验需要既在禁食也在餐后条件进行,除非药品规定仅在禁食或仅在餐后服用。

在需要空腹和餐后两种条件的信息时,可以接受进行两项单独的双交叉试验,或者一项四交叉试验。

在餐后给药试验中,推荐根据原药品的产品特征概述来确定食谱。如果其中没有特别推荐,则应采用高脂餐和高热量餐。

### 1.6 考察指标

#### 药动学参数

应该使用采样的实际时间来估计药动学参数。在测定单剂量给药后的生物等效性试验中,应当测定  $\text{AUC}_{(0\rightarrow t)}$ ,  $\text{AUC}_{(0\rightarrow\infty)}$ , 剩余面积,  $c_{\text{max}}$  和  $t_{\text{max}}$ 。在采样周期 72 小时的试验中,并且在 72 小时浓度仍可被定量时,不必报告  $\text{AUC}_{(0\rightarrow\infty)}$  和剩余面积。可以额外报告的参数包括终端消除速率常数  $\lambda_z$  和  $t_{1/2}$ 。

在稳态下测定普通制剂生物等效性的试验中,应该测定  $\text{AUC}_{(0\rightarrow t)}$ ,  $c_{\text{max,ss}}$  和  $t_{\text{max,ss}}$ 。

当使用尿药数据时,应该测定  $\text{Ae}_{(0\rightarrow t)}$ , 如果适用时测定  $R_{\text{max}}$ 。

在生物等效性试验中采用非房室方法估计参数。

#### 母体药物或代谢物

##### 一般性原则

母体化合物的  $c_{\text{max}}$  通常对检测剂型间吸收速率的差异比代谢物的  $c_{\text{max}}$  更敏感,因此,评价生物等效性应该基于母体化合物的浓度。而对于生物利用度试验,如果分析方法可行,则推荐既测定母体药物,也测定其主要活性代谢物。

##### 非活性前药

即使是非活性前药,也推荐证明母体化合物的生物等效

性,不必测量活性代谢物。但是某些前药可能血浆浓度很低,并且快速清除,导致难于证明母体化合物的生物等效性。在此情形下,可以接受用主要活性代谢物来证明生物等效性,而不测量母体化合物。

#### 使用代谢物数据替代活性母体化合物

只有在例外的情况下,才会考虑以一个代谢物代替活性母体化合物。当使用代谢物数据替代活性母体药物浓度时,申请者应提交任何可得到的数据,以支持代谢物的暴露将反映母体药物吸收,且该代谢物的生成在治疗剂量下不饱和。

#### 对映异构体

一般可以接受使用非手性生物分析方法评价生物等效性。但是当如下条件全部满足或未知时,则应该测定单一对映体:对映异构体的药动学有差异;对映异构体的药理学差异显著;对映异构体的暴露(AUC)比值在不同吸收速率下发生变化。

如果一个对映体是药理活性的,另一个是非活性的,或对活性的贡献很小,则用活性对映体就足以证明生物等效性。

对于生物利用度试验,一般应该测定单一对映体。

#### 内源性物质

对于内源性药物的生物等效性试验,可以考虑超治疗剂量给药,只要该剂量能被很好耐受,使给药后增加的超过基线的浓度能被可靠测定,药动学参数计算反映给药后增加的浓度。

应该在试验计划中预先规定用于基线校正的确切方法并说明理由。一般采用标准缩减基线校正法,即减去个体的内源性物质给药前浓度的均值,或者减去个体给药前内源性物质AUC。如果浓度水平远远高于内源性基线浓度,可以不需要基线校正。

#### 尿样数据的使用

如果不可能准确测量母体化合物的血浆浓度-时间曲线,则使用尿排泄数据代替血浆浓度,可以被接受来确定暴露的程度。但是,当使用尿药数据估计暴露的峰值时,必须仔细说明理由。

#### 1.7 试验药品的规格

如果申请的受试药品有多个规格(每一制剂单位所含有有效成分的量),则可能只用一个或两个规格建立生物等效性就足够了,取决于不同规格组成的比例关系以及下述的药品相关问题。评价的规格取决于活性物质药动学的线性。

在非线性药动学情况下(即AUC的增加与剂量增加不成正比),可能不同规格对检测剂型间潜在的差异敏感度不同。根据剂量归一化的AUC差异是否满足 $\pm 25\%$ ,来评估线性。

如果已经证明在某个或某些规格下的生物等效性试验对检测潜在的药品差异最敏感,则可以豁免其他规格的生物等效性试验。

#### 线性药动学

生物等效性试验一般应在最高规格下进行。对于线性药

动学药品和高度水溶性药物,选择一个较低规格而不选最高规格也可被接受。如果由于健康受试者安全性和耐受性原因,不能以最高规格给药,则选择一个较低规格也可能是合理的。此外,如果分析方法的灵敏度问题导致不能精确测定最高规格单次给药后的血浆浓度,则可以选择更高剂量(最好使用最高规格多剂)。选择的剂量可能高于最高治疗剂量,只要这一剂量可被健康志愿者耐受,并且没有吸收和溶解度的限制。

#### 非线性药动学

对于具有非线性药动学性质的药物,如果在治疗剂量范围内AUC的增加超过剂量增加的比例,则生物等效性试验一般应该在最高规格进行。如果由于安全性或耐受性的原因不能对健康受试者给药最高规格,则较低的规格也是合理的。

对于在治疗剂量范围内AUC的增加低于剂量增加的情况,生物等效性多在最高规格和最低规格(或在线性范围的一个规格)进行,即在此情形下,需要两个生物等效性试验。

如果存在分析灵敏度问题,使最低规格不能进行试验,或者对健康受试者存在安全性或耐受性问题而不能使用最高规格,选择其他规格可能是合理的。

#### 1.8 生物样品分析方法

生物样品分析方法的具体要求见生物样品定量分析方法验证指导原则(通则9012)。

#### 1.9 生物等效性评价

在生物等效性试验中,一般不应根据测得的受试和参比批的含量差异校正药动学参数。但是在例外情况下,无法获得分析含量与受试品相差小于5%的参比批,可以接受含量校正。如果将采用含量校正,则应该在试验计划中预先规定,并且通过受试和参比药品分析结果,在计划中说明理由。

#### 受试者的纳入

在理想情况下,所有用药的受试者都应被纳入统计分析。但是不应该包括在交叉试验中不能对受试制剂和参比制剂都提供可评价数据,或在平行组试验中单周期不能提供可评价数据的受试者。

#### 排除的理由

对随机试验结果的无偏评估需要根据同样的规则观察和对待所有受试者。这些规则应该独立于给药或结果。所以,从统计分析中排除一个受试者的决定必须在生物分析之前做出。

原则上,任何排除理由只有当实验计划中规定,并且在生物分析之前做出排除决定,才是有效的。但是应该尽量避免排除数据,因为试验的效力将减小,并且需要至少18名可评价的受试者。

在一个特定周期中排除一名受试者结果的理由包括:呕吐和腹泻,可能使血浆浓度-时间曲线不可靠。在例外情况下,使用其他药物可能成为排除一名受试者的理由。

必须在试验计划中预先规定允许排除的理由。如果发生这些状况之一,应该在试验进行中的病例报告中注明。应该清楚描述根据这些预先规定标准而排除的受试者,并在试验报告中列出。

不能接受基于统计分析的理由排除数据,或者单纯的药动学理由,因为不能从其他因素中区分影响药动学的制剂因素。

对此的例外是,由于受试者未按规定服药,或者清洗期不够,此时可以质疑该试验的有效性。从统计分析中排除的受试者样品仍然需要测定,并列出来。

采样周期短于 72 小时时,  $AUC_{(0 \rightarrow t)}$  至少应覆盖  $AUC_{(0 \rightarrow \infty)}$  的 80%, 如果覆盖小于 80% 的受试者超过总数的 20%, 则需要讨论该试验的有效性。

#### 应分析的参数及其接受限度

在单剂量给药测定生物等效性的试验中,需要分析的参数是  $AUC_{(0 \rightarrow t)}$  (有时为  $AUC_{(0 \rightarrow 72h)}$ ) 和  $c_{max}$ 。对于这些参数,参比和受试药品几何均值比的 90% 置信区间应该落在接受范围 80.00%~125.00% 之内。为了落在接受范围内,下限舍入后保留两位小数应  $\geq 80.00\%$ , 上限舍入后保留两位小数应  $\leq 125.00$ 。

为测定普通制剂在稳态下的生物等效性试验,应该采用上述相同的接受范围分析  $AUC_{(0 \rightarrow t)}$  和  $c_{max,ss}$ 。

在使用尿药数据的少见情况下,应采用上述  $AUC_{(0 \rightarrow t)}$  相同的接受范围分析  $Ae_{(0 \rightarrow t)}$ , 采用上述  $c_{max}$  相同的接受范围分析  $R_{max}$ 。

不需要  $t_{max}$  的统计评价。但是,如果声称快速释放对临床很重要,并且作用开始很重要或者与不良事件相关,则  $t_{max}$  的中位数以及它的变异在受试和参比药品之间不应有明显差异。

在药品治疗范围窄的特殊情况,接受范围可能需要缩小。此外,高度变异性药品  $c_{max}$  的接受范围可能在某些情况下放宽。

#### 统计分析

生物等效性的评价是基于受试/参比制剂有关参数的群体几何均值比的 90% 置信区间。该方法相当于双向单侧检验,其零假设是在 5% 显著性水平的生物不等效。

应采用方差分析法考察药动学参数。在分析前应该对数据作对数转换。从方差分析模型获得对数坐标上制剂间差异的置信区间。然后将这一置信区间转换回去,获得原来坐标上期望的置信区间。

应该在试验计划中预先定义用于该分析的精确模型。统计分析应该考虑可以合理假定对相应变量有影响的方差来源。在方差分析中使用的各项通常是序列、序列内受试者、周期和制剂。

#### 残留效应

可以通过检查第二周期给药前血浆浓度,来直接确定残留的可能性。

如果任何受试者给药前血浆浓度大于该受试者在该周期

$c_{max}$  的 5%, 则在统计分析中排除该受试者该周期的数据。

#### 两阶段试验设计

在证明生物等效性时,可以接受两阶段试验方法。最初一组受试者给药并分析数据,如果不能证明生物等效,则可以增加招募一组受试者,在最终分析中合并两组的结果。使用二阶段方式的计划必须在试验方案中预先规定,同时规定用于每项分析的调整后显著性水平。

当分析两个阶段合并的数据时,在方差分析模型中应包括阶段项。

#### 数据提交

所有个体的浓度数据和药动学参数都应该按制剂列出,同时附有汇总统计,如几何均值、中位数、算术均值、标准差、变异系数、最小值和最大值。应该以线性/线性以及对数/线性坐标提供个体血浆浓度-时间曲线。应当规定从原始数据中导出药动学参数所使用的方法。应当规定用于估计末端速率常数(可靠地估计  $AUC_{\infty}$  所必需)的末端对数线性相的点数。

对于进行统计分析的药动学参数,应该提交对受试和参比药品比值的点估计和 90% 置信区间。

应该提交方差分析表,包括对模型中所有因素进行的适当的统计检验。

报告应该足够详细,使药动学和统计分析能被重复,例如,应该提供给药后采血的实际数据、药物浓度、每一受试者每一周期的药动学参数值以及随机计划表。

应该完整记录受试者的脱落和撤出。如果可以获得,应该在单独列表中提供这些受试者的浓度数据和药动学参数,但不应该被包括在汇总统计中。

生物分析报告应该包括所用生物分析方法的简短描述,以及所有校正标样和质控样品的结果。应该提供来自所有受试者的全部色谱图,这些受试者所在分析批的质控样品和校正标样的色谱图,以及其他原始数据。

#### 1.10 窄治疗指数药物

对于治疗指数窄的药物的特殊情况,  $AUC$  的可接受区间应该被缩窄为 90.00%~111.11%。在  $c_{max}$  对安全性、药效或药物浓度监测特别重要的情况,该参数也应适用 90.00%~111.11% 的接受限。应该根据临床考虑,根据具体情况决定一种活性物质是否为治疗指数窄的药物。

#### 1.11 高变异性药物或药品

高变异性药品是指药动学参数个体内变异大于 30% 的药品。如果申请者怀疑一个药品的吸收速度或程度可能是高变异的,则可以进行一项重复交叉设计的试验。

对于那些高变异性药品,如果认为  $c_{max}$  差异较大对于临床的影响不大,基于临床的充分理由,则可以放宽接受范围。在这种情况下,  $c_{max}$  的接受范围可以最宽为 69.84%~143.19%。为了放宽接受范围,生物等效性试验必须是一项重复设计,来证明对于试验的参比化合物受试者内  $c_{max}$  变异  $> 30\%$ 。申请者应说明理由,计算的受试者内变异是可靠估

计,而不是逸出值的结果。要求放宽区间必须在试验计划中预先规定。

根据受试者内变异放宽接受限的可能性不适用于 AUC, 它的接受限保持在 80.00%~125.00%, 不管变异如何。

在重复试验设计中,采用三周期或四周期交叉方案都是可以接受的。

## 2. 调释制剂的生物等效性试验

开发调释剂型的理由是,药物或代谢物的药理学、毒理学响应与系统暴露之间存在相关性。因此在大多数情况下,调释制剂的目标是药物或代谢物达到与普通制剂相似的总暴露(AUC)。这并不必然意味着给予相同的标示剂量(调释制剂可能有不同的生物利用度)。

### 2.1 调释制剂的生物利用度试验

为了表征调释制剂的体内行为,可通过生物利用度试验考察吸收的速度和程度、药物浓度的波动、药物制剂引起的药理学变异、剂量比例关系、影响调释药物制剂的因素以及释放特征的意外风险(例如剂量突释)。

这些试验主要是测定活性物质或代谢物的浓度。参比制剂为已经上市的不同活性成分的普通制剂。上述研究既可以在健康志愿者,也可以在患者进行。在多次给药试验时,应证明已经达到稳态。

#### 2.1.1 吸收的速度和程度以及药物浓度的波动

需要进行单次和多次给药的药理学试验,通过与普通制剂比较,来评价调释制剂药物吸收的速度与程度。药物波动研究应在多次给药达稳态后进行。通过比较研究,来证实调释制剂具有符合要求的释放特性,通过与普通制剂比较,其峰、谷浓度波动较低或与之相似,并具有相似的药物暴露量。在该研究中,主要观察的药理学参数为 AUC,  $c_{max}$ ,  $c_{min}$ , 以及其他反映血药浓度波动的参数  $c_{max}/c_{min}$  等。

#### 2.1.2 药理学参数的变异性

通过个体间药理学参数分析,来比较调释制剂与普通制剂间药理学参数的变异。调释制剂在个体间的药理学参数的变异一般不应超过普通制剂个体间的变异。也可以通过重复测量达稳态时的浓度曲线,或再次重复单次给药,来评价个体内药理学参数的变异。

#### 2.1.3 剂量效应一致性

当有多个规格时,应进行剂量效应一致性研究。应该根据药物的药理学特性,提供必要的参数。

如果药物呈线性药理学特征,必须确定调释制剂的一个剂量水平在多次给药后的药物总暴露量与普通制剂近似。

如果药物在治疗血浆浓度范围内呈非线性药理学特征,则有必要在多次给药条件,进行调释制剂和普通制剂最高剂量和最低剂量的比较。此外,在所有情况下,调释制剂所有规格的剂量与效应一致性都应充分说明。

## 2.2 影响调释特性的因素

主药不同的不同调释制剂可能与食物相互作用不同。因此,出于安全性和有效性考虑,应进行食物对口服调释制剂

生物利用度影响的观察。进行食物对药物生物利用度影响的最佳试验条件,是在进食预定的高脂饮食后立即服药。评价参数除 AUC 和  $c_{max}$  外,还建议进行调释性质的比较。如果发现食物有显著影响,则申请者应提供调整后的推荐剂量。

如果调释制剂与影响胃肠道生理的药物合用,应进行该状态下的调释特性研究。如果调释制剂拟用于胃肠道功能有改变的病人,则应在该人群进行调释制剂的相关研究。

考虑到昼夜节律的不同,建议在稳态下获得 24 小时的血药浓度曲线。

如果调释制剂含有比普通制剂更高的剂量,意外释放(如突释)可能导致不能接受的高剂量的药物暴露,应避免这种意外释放的可能性。

如果调释制剂拟用于普通制剂尚未应用的人群时,应进行该人群的药理学研究。

### 2.3 调释制剂的生物等效性试验

推荐进行调释制剂的生物等效性试验,比较口服药物同一剂型的两种制剂(受试与参比)。

如果两种药品在释放控制辅料或机制上不同,但体外溶出曲线相似,使用区分性检验并具有相同的释放行为,则可认为这些产品属于相同类别剂型。若生物等效性成立,即可认为基本相似。

如果两种药品在释放控制辅料或机制上不同,且体外溶出曲线也不同,则应考虑进行临床试验,除非在罕见的情况下能够证明生物等效性。

#### 2.3.1 缓释制剂

根据单次和多次给药试验,可以认为缓释制剂生物等效,如果设计的试验证明:

- 受试制剂与参比制剂的缓释特性相同;
- 受试制剂中的活性物质没有意外突释;
- 受试制剂和参比制剂在单剂量和稳态下行为都相同;
- 预定的高脂餐后单次给药,受试制剂和参比制剂受食物影响的体内行为相似。该试验应选择关键的生物等效性相同的规格进行。

在缓释制剂单剂量有多个规格时,需要对每个规格进行空腹单剂量试验。如果满足普通制剂生物等效性试验外推的相同标准(线性药理学,相同的定性组成等),稳态试验可仅在最高规格进行。

对于一种药品的多种单位制剂显示多规格线性药理学情况,在空腹下进行最大规格单次给药试验即足够,只要小规格的组成与最大规格成比例,制剂含有相同的单元,且溶出曲线可以接受。

根据 AUC,  $c_{max}$  和  $c_{min}$ , 以及与普通制剂相似的统计分析步骤,评价生物等效性。任何放宽接受标准都应在临床试验计划中预先确定,申请者应该从临床角度说明理由。

对于仿制缓释制剂,推荐进行下列试验:(1)一项单剂量、非重复性、空腹试验,比较受试制剂的最高规格和参比制剂表中列出的药品;(2)一项食物影响、非重复性试验,

比较受试制剂的最高规格和参比制剂。由于单剂量试验被认为可以更敏感地回答生物等效性的基本问题(例如, 药物从制剂中释放进入系统循环), 所以一般不推荐进行仿制缓释制剂的多剂量试验。

### 2.3.2 迟释制剂

采用与普通制剂相同的主要参数和统计方法评估生物等效性, 强调迟释特点。

由于食物可能影响肠溶包衣制剂中的活性物质吸收, 所以必须进行餐后生物等效性试验。

### 2.4 食物对药物吸收的影响试验

目前用来考察食物对调释制剂生物利用度影响的推荐方法如下。但由于食物药物相互影响的复杂性, 在一些情况下也接受一些不同于常规的体内研究措施。

#### 2.4.1 以新化学实体开发的调释制剂

单剂量, 二阶段交叉试验

给药 1: 空腹口服调释制剂

给药 2: 空腹口服溶液或普通制剂

给药 3: 高脂餐后口服调释制剂

给药 4: 高脂餐后口服溶液或普通制剂

#### 2.4.2 在已上市普通制剂之后开发调释制剂

单剂量, 三阶段交叉试验

给药 1: 空腹口服调释制剂

给药 2: 高脂餐后口服调释制剂

给药 3: 空腹口服普通制剂

结论: 无明显的食物作用(AUC,  $c_{max}$ ,  $t_{1/2}$ , MRT); 或证明有显著的食物效应

#### 2.4.3 与上市制剂基本相似的调释制剂

第一种情况: 文献数据表明有显著的食物效应或没有数据

单剂量, 双二阶段交叉试验

给药 1: 空腹口服受试制剂

给药 2: 空腹口服参比制剂

给药 3: 高脂餐后口服受试制剂

给药 4: 高脂餐后口服参比制剂

第二种情况: 文献数据表明没有显著的食物效应

单剂量, 二阶段交叉试验

给药 1: 高脂餐后口服受试制剂

给药 2: 高脂餐后口服参比制剂

### 3. 试验报告

生物利用度或等效性试验报告应该给出计划、实施和评价的完整记录, 由研究者签字。

应该提供研究负责人的姓名和工作单位、试验地点和实施时间。试验报告应该包括证据, 表明参比制剂选择符合要求。它应包括参比药品名称、规格、剂型、批号、制造商、失效期和购买地。

应该在试验报告附录中包括用于本试验的参比和受试批号的分析报告。

应该根据数据提交要求, 提供浓度、药动学数据以及统计分析数据。

应该提交声明, 确认受试药品与提交审批的药品具有相同的定量组成, 以及由同样的过程制造。应该提交受试药品已经放大生产的证明。应该提供比较性溶出曲线。

生物分析方法验证报告应该包括在申请资料中。

应该以适当的电子文本, 提供足够详细的数据, 使药动学和统计分析能被重现。

### 4. 与生物等效性试验相关的体外溶出度检查

#### 4.1 检查的一般内容

在药品开发中, 采用溶出度检查作为一种工具, 确定可能影响生物利用度甚至对其有决定性作用的制剂因素。一旦组成和制造过程确定之后, 即用溶出度检查作为药品批量放大的质量控制, 既保证批间的一致性, 也保证溶出曲线与关键的临床试验批次相似。此外, 在某些情况下, 溶出度检查可被用于豁免一项生物等效性试验。

必须有足够多的采样时间点, 至少每 15 分钟一次, 以获得有意义的溶出曲线。推荐在溶出曲线变化最大期间采样更频繁。

如果一种活性物质是高度溶解性的, 而且制剂在生理 pH 值范围迅速溶解, 并已知辅料不影响生物利用度, 即可合理期待它将不会引起任何生物利用度问题。相反, 如果一活性物质溶解度低或有限, 则吸收的限速步骤可能是制剂的溶出度。当辅料控制释放和其后的活性物质溶出时, 也是这种情况。在这些情况下, 推荐采用多种检查条件, 并进行足够多点采样。

#### 4.2 溶出曲线的相似性

溶出曲线的相似性检查以及从结果中导出的任何结论(例如证明生物豁免的合理性), 只有当使用足够数目的时间点充分表征溶出曲线时才可能被认为成立。

对于普通制剂, 在上述内容之外, 在 15 分钟比较是必要的, 以了解在胃排空之前是否达到完全溶出。

可以采用  $f_2$  统计来确定参比制剂和受试制剂溶出曲线的相似性。

### 5. 基于生物药剂学分类系统的生物豁免

基于生物药剂学分类系统(biopharmaceutics classification system, BCS)的生物豁免是减少体内生物等效性试验的手段, 即它可能替代体内生物等效性试验。如果体内行为的生物等效性假设能够通过充分的体外数据证明, 则可能豁免体内生物等效性试验。

基于 BCS 的生物豁免仅局限于人体吸收情况已知的高溶解性药物, 并且不应是窄治疗指数药物。这一概念适用于具有全身作用的普通口服固体制剂的相同剂型。但是, 它不适用于舌下制剂、颊制剂和调释制剂。