

改良型新药调释制剂临床药代动力学研究技术指导原则
（征求意见稿）

2021 年 7 月

目 录

一、 概述	1
二、 总体要求	2
三、 研究内容	3
(一) 单次给药研究	3
(二) 多次给药研究	4
(三) 食物影响研究	5
(四) 剂量比例研究	6
(五) 非预期释放	6
四、 其他考虑	7
(一) 胃肠道生理条件	7
(二) 使用部位对血药浓度的影响	7
(三) 多相调释制剂	7
(四) 胃中停留时间延长	8
(五) 剂型转换	8
五、 参考文献	8

改良型新药调释制剂临床药代动力学研究 技术指导原则

一、概述

调释制剂是活性成分的释放速率、释放时间或释放部位与普通剂型不同的制剂。本指导原则适用于口服、肌内、皮下给药的调释制剂和透皮贴剂。

改良型调释制剂是在已有普通制剂或调释制剂的基础上，基于明确的临床需求（例如，改善安全性、有效性和/或患者依从性），结合释放部位的生理条件以及药物的理化性质、生物药剂学特性、药效学和药代动力学等方面的综合考虑，对制剂处方工艺进行优化，从而使其具有明显的临床优势。改良型新药调释制剂的评价通常基于整体证据，包括药代动力学、暴露-效应关系及临床研究结果。改良型新药调释制剂的药代动力学研究一方面可阐明调释制剂的体内释放特性和药代动力学特征，另一方面可为后期的开发策略、临床试验的开展和设计提供支持，在调释制剂的开发和评价中均发挥重要作用。

本指导原则旨在阐述改良型新药中调释制剂临床药代动力学研究的设计、实施和评价的一般原则，为化学药品改良型新药调释制剂的临床研发和使用提供技术指导和参考。本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，随着科

23 学研究的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。

24 二、总体要求

25 改良型新药调释制剂的研发通常基于活性成分或代谢
26 物的系统暴露与效应之间的相关性，多数情况下，其药代动
27 力学的评价是基于活性成分达到与对照制剂（已上市的普通
28 制剂或调释制剂）相似的总暴露量（AUC）。由于调释制剂与
29 对照制剂可能具有不同的生物利用度，因此给药剂量不一定
30 相同。

31 临床药代动力学通过研究以下内容，可以描述调释制剂
32 在体内的特性：

- 33 • 吸收的速度和程度
- 34 • 稳态药物浓度波动情况
- 35 • 药代动力学参数的个体间变异
- 36 • 剂量比例关系
- 37 • 影响调释制剂特性的因素
- 38 • 非预期释放的风险

39 上述研究可以在健康受试者中进行，或出于安全性考虑
40 在患者中进行。研究需测定活性成分和/或代谢物的浓度，或
41 结合药效学的测定。由于吸收速率或给药途径的变化可能会
42 改变代谢的程度和方式，因此需同时检测活性代谢物。在某
43 些情况下还需额外的研究，例如调释制剂若以新的给药途径
44 给药，可能需要开展进一步研究来描述其代谢特征。

45 鼓励对调释制剂进行体内体外相关性研究，对浓度-时间
46 数据与相应的普通制剂进行反卷积，以获得调释制剂的累积
47 吸收（或体内释放）与时间的关系。累积吸收量和吸收速率
48 与时间的关系均用以支持其预期的释放特性。

49 在药代动力学的比较研究中，对照制剂一般采用已上市
50 的具有相同活性物质的普通制剂或调释制剂。受试制剂一般
51 应使用拟上市制剂，否则需证明研究用制剂与拟上市制剂之
52 间的差异不影响释放特性和生物利用度。

53 三、 研究内容

54 对于调释制剂的药代动力学，一般推荐以下研究：

55 （一） 单次给药研究

56 单次给药研究旨在通过与对照制剂比较，评估调释制剂
57 的吸收速率和吸收程度，确认调释制剂的药代动力学特征。
58 在治疗剂量范围内呈现线性药代动力学的药物，通常开展最
59 高规格的单次给药药代动力学对比研究。若最高规格有安全
60 性风险，可采用低规格。

61 如果活性成分或调释制剂呈现非线性药代动力学，通常
62 至少开展最高和最低规格的调释制剂与相应对照制剂的单
63 次给药药代动力学对比研究。如果不能根据上述试验的结果
64 推断出中间规格调释制剂的生物利用度，通常还需开展中间
65 规格的调释制剂与相应对照制剂的对比研究。

66 单次给药对比研究推荐在调释制剂的给药间隔内给予

67 相应对照制剂，以达到相同的总剂量/暴露量，对照制剂按照
68 说明书用法给药（如基于 50 mg 每日两次给药的普通制剂开
69 发 100 mg 每日一次给药的缓释制剂，在生物利用度比较研
70 究中可以 100 mg 缓释制剂单次给药对比 50 mg 普通制剂每
71 日两次给药）。

72 单次给药研究评估的药代动力学参数包括 AUC_{0-t} ，
73 $AUC_{0-\infty}$ ，残留面积， C_{max} ， t_{max} ， $t_{1/2}$ 和 t_{lag} 。采用最有可能反
74 映疗效和安全性的参数作为主要比较的药代动力学参数，并
75 说明其合理性。同时应比较调释制剂和对照制剂的药代动力
76 学参数的个体间变异。调释制剂药代动力学参数的个体间变
77 异通常不应超过对照制剂，除非可充分证明其可能的临床影
78 响。

79 （二）多次给药研究

80 一般需进行多次给药研究，通常选择最高规格开展研究。
81 多次给药研究需证明已达到稳态，通过比较至少三次给药前
82 血药浓度来评估是否达到稳态。

83 在某些情况下，如果已经证明调释制剂无明显蓄积（首
84 次给药后平均 $AUC_{0-\tau}$ 至少覆盖 $AUC_{0-\infty}$ 的 90%），单次给药可
85 充分描述两种制剂药代动力学的对比特征，可考虑免于开展
86 多次给药研究。

87 多次给药研究评估的药代动力学参数包括 $AUC_{0-\tau,ss}$ ，
88 $t_{max,ss}$ ， $C_{max,ss}$ ， $C_{min,ss}$ 和药物浓度波动度。药代动力学参数的

89 个体间变异评价要求同单次给药研究。除非有充分的说明，
90 调释制剂药物浓度的波动应与对照制剂相似或更低。

91 (三) 食物影响研究

92 一般采用单次给药试验研究食物对口服调释制剂生物
93 利用度的影响，建议使用高脂肪（约占餐总热量的 50%）、
94 高热量（约 800 至 1000 kcal）饮食。食物影响研究建议参照
95 《新药研发过程中食物影响研究技术指导原则》。主要评价
96 参数包括 AUC 和 C_{max} ，同时还建议比较调释制剂药时曲线
97 的形状是否有明显变化。

98 食物影响研究的设计需考虑所研究的口服调释制剂与
99 对照制剂所进行的相关比较研究，以及食物对对照制剂的影
100 响是否具有临床意义：如果食物影响不具有临床意义，可进
101 行双交叉研究比较调释制剂空腹和进食状态的差异；如食物
102 影响具有临床意义，推荐采用三交叉或四交叉研究对空腹和
103 进食状态下的调释制剂与对照制剂进行比较，从而有助于量
104 化食物对各制剂生物利用度的影响。

105 食物影响的临床意义需从疗效和安全性两方面讨论，必
106 要时给出与膳食相关的给药方案建议。开展进餐后不同时间
107 间隔内服药以及不同类型食物影响等额外研究，有利于支持
108 所提出的给药方案建议。

109 如果在药物开发过程中发生制剂或生产工艺变更，从而
110 影响其释放特性，则可能需要对最终制剂的食物影响重新进

111 行评估。

112 调释制剂如有不同的服药方式，需进行不同服药方式下
113 的生物等效性研究。如含有微丸的缓释胶囊的药物说明书中
114 建议可将药物微粒洒在松软食物上或分散在非碳酸的水中，
115 不经咀嚼或通过胃管吞咽服用，此时需证明不同服药方式下
116 的等效性。

117 (四) 剂量比例研究

118 当调释制剂有多种规格或者给药剂量需同时给予多个
119 单一规格时，需论证调释制剂不同规格/剂量的剂量比例关系。
120 一般通过单次给药研究比较不同规格/剂量的药代动力学参
121 数。

122 (五) 非预期释放

123 调释制剂中全部或大部分活性成分出现非预期、快速释
124 放的现象一般称为“突释”。对于某些适应症和治疗指数窄的
125 药物，突释可能给患者带来重大风险（如：安全性问题和/或
126 疗效降低）。

127 对于调释制剂，应避免非预期释放导致暴露量升高的风
128 险。如果观察到突释（例如，因不适当的释放特性而导致 C_{max}
129 较高）或怀疑有突释的可能（例如，在某些受试者中检测不
130 到肠溶制剂中酸不稳定的活性成分），则应重新研发制剂。

131 某些调释制剂的活性成分和/或辅料，在乙醇溶液中比在
132 水中溶解度高，与含酒精性饮料同服时，可能造成突释，并

133 改变全身暴露。建议此类口服调释制剂进行体外研究以确定
134 体内酒精突释的可能性。体外研究应考察不同酒精浓度对药
135 物从制剂中释药特性的影响，若观察到活性成分加速释放风
136 险较高，建议考虑优化制剂或比较调释制剂与酒精合并使用
137 的生物利用度，并充分评估获益风险比。

138 四、其他考虑

139 (一) 胃肠道生理条件

140 需考虑素食者、儿童和老年患者或长期服用抗酸剂患者
141 的不同胃肠道生理条件的影响（例如转运时间、pH 值、食物
142 摄入量和食物类型）。如果调释制剂与影响胃肠道生理的药
143 物（例如阿片类药物）合用，还需进行该状态下的调释特性
144 研究。如果调释制剂拟用于胃肠功能明显改变的患者，则还
145 需在该人群中进行调释制剂的相关研究。

146 (二) 使用部位对血药浓度的影响

147 如果皮下/肌肉储库型长效制剂或透皮贴剂的使用部位
148 不限于身体某一区域，需研究不同使用部位对活性成分吸收
149 的影响，并评估使用部位的安全性和耐受性。

150 对于皮下/肌肉储库型长效制剂或透皮贴剂，不仅应研究
151 在给药间隔内血药浓度是否在治疗浓度之内，还需研究去除
152 储库型长效制剂或透皮贴剂后，血药浓度的降低情况。

153 (三) 多相调释制剂

154 若开发多相调释制剂的目的仅是模拟对照制剂每日给

155 药三次或四次的给药方案，那么调释制剂的药时曲线应与给
156 药方案下的对照制剂保持一致，除非另有临床数据支持具有
157 相当的疗效和/或安全性。

158 **（四）胃中停留时间延长**

159 在胃中不崩解的单位制剂可能因胃排空延长而呈现高
160 度变异性。若这种作用发生在肠溶衣的迟释制剂，可能产生
161 非预期结果。如果酸不稳定的活性成分在胃排空之前发生释
162 放，则可能导致活性成分的降解，从而无法获得药时曲线。

163 此外，在胃中停留时间延长会使得活性成分的释放延迟。
164 因此，采样时间点的设计不仅要考虑活性成分的半衰期，还
165 需考虑上述影响，以确保获得完整的药时曲线，并能表征胃
166 排空延迟的影响。

167 **（五）剂型转换**

168 已经使用普通剂型治疗的患者需转换使用调释制剂时，
169 为了维持稳态药物浓度，在转换期如有特别的给药要求，需
170 给出转换的建议。

171 **五、参考文献**

172 1. EMA. Guideline on the pharmacokinetic and clinical
173 evaluation of modified release dosage forms. Jun 2015

174 2. FDA. Bioavailability Studies Submitted in NDAs or INDs
175 — General Considerations (Draft Guidance). Feb 2019.

176 3. 国家药品监督管理局.《化学药物制剂人体生物利用

- 177 度和生物等效性研究技术指导原则》.2005年3月.
- 178 4. 国家药品监督管理局. 化学药品改良型新药临床试验
179 技术指导原则. 2020年12月.
- 180 5. 中国药典 2020年版四部. 药物制剂人体生物利用度
181 和生物等效性试验指导原则.
- 182 6. 中国药典 2020年版四部. 缓释、控释和迟释制剂指
183 导原则.
- 184 7. 国家药品监督管理局. 《新药研发过程中食物影响研究
185 技术指导原则》. 2021年.