

国家药监局药审中心关于发布《改良型新药调释制剂临床药代动力学研究技术指导原则》的通告（2022 年第 3 号）

发布日期：20220107

为进一步鼓励和引导改良型新药中调释制剂合理规范地开展药代动力学研究，提供可参考的技术规范，药审中心组织制定了《改良型新药调释制剂临床药代动力学研究技术指导原则》（见附件）。

根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》（药监综药管〔2020〕9 号）要求，经国家药品监督管理局审查同意，现予发布，自发布之日起施行。

特此通告。

附件：改良型新药调释制剂临床药代动力学研究技术指导原则

国家药监局药审中心

2022 年 1 月 4 日

改良型新药调释制剂 临床药代动力学研究技术指导原则

2021 年 12 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) 剂量比例关系研究	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	8
(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

调释制剂系指与普通制剂相比，通过技术手段调节药物的释放速率、释放部位或释放时间的一大类制剂。本指导原则适用于口服、肌肉、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、临床试验的设计和开展提供支持，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

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。

二、总体要求

改良型新药调释制剂的研发通常基于活性成分或代谢物的系统暴露与效应之间的相关性，多数情况下，其药代动力学的评价是基于活性成分达到与对照制剂（已上市的普通制剂或调释制剂）相似的总暴露量（AUC）。由于调释制剂与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相同。

临床药代动力学通过研究以下内容，可以描述调释制剂在体内的特性：

- 吸收的速度和程度
- 稳态血药浓度波动情况
- 药代动力学参数的个体间变异
- 剂量比例关系
- 影响调释制剂特性的因素
- 非预期释放的风险

上述研究可以在健康受试者中进行，或出于安全性考虑在患者中进行。研究需测定活性成分和/或代谢物的浓度，有时还需考虑重要的药效学指标。当吸收速率或给药途径的变化可能会改变代谢的程度和方式时，需同时检测活性代谢物。在某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给药，可能需要开展进一步研究来描述其代谢特征。

鼓励对调释制剂进行体内体外相关性研究，如对浓度-时间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吸收（或体内释放）与时间的关系。累积吸收量和吸收速率与时间的关系均用以支持其预期的释放特性。

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

三、研究内容

对于调释制剂的药代动力学，一般推荐以下研究：

（一）单次给药研究

单次给药研究旨在通过与对照制剂比较，评估调释制剂的吸收速率和吸收程度，确认调释制剂的药代动力学特征。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。若最高规格有安全性风险，可采用较低规格。

如果活性成分或调释制剂在治疗剂量范围内呈现非线性药代动力学，通常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，通常还需开展中间规格的调释制剂与相应对照制剂的对比研究。

单次给药对比研究推荐在调释制剂拟定的一个给药间隔内给予相应对照制剂，以达到相同的总剂量或相似的总暴露量，对照制剂按照说明书用法给药（如以 100 mg 缓释制剂每日一次给药对比 50 mg 普通制剂每日两次给药）。

单次给药研究评估的药代动力学参数包括 AUC_{0-t} ， $AUC_{0-\infty}$ ， $AUC_{t-\infty}$ ， C_{max} ， t_{max} ， $t_{1/2}$ 和 t_{lag} 。采用最有可能反映疗效和安全性的参数作为主要药代动力学参数进行评价，并说明其合理性。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异通常不应超过对照制剂，除非可充分证明其影响无临床意义。

（二）多次给药研究

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

在某些情况下，如果调释制剂无明显蓄积（如单次给予最高规格剂量的调释制剂后 $AUC_{0-\tau}$ 至少覆盖 $AUC_{0-\infty}$ 的 90%），且单次给药可充分描述两种制剂药代动力学的对比特征，可考虑免于开展多次给药研究。

多次给药研究评估的药代动力学参数包括 $AUC_{0-\tau}$ ， $t_{max,ss}$ ， $C_{max,ss}$ ， $C_{min,ss}$ ，药物浓度波动度。多次给药研究也需采用最有可能反映疗效和安全性的参数作为主要药代动力学参数

进行评价，并说明其合理性。药代动力学参数的个体间变异评价要求同单次给药研究。除非有充分的说明，调释制剂药物浓度的波动应与对照制剂相似或更低。

（三）食物影响研究

通常口服调释制剂需开展食物影响研究，一般采用单次给药试验评估食物对生物利用度的影响，建议使用高脂肪（约占餐总热量的 50 %）、高热量（约 800 至 1000 kcal）饮食。食物影响研究建议参照《新药研发过程中食物影响研究技术指导原则》。主要评价参数包括 AUC 和 $C_{\max}$ ，同时还建议比较调释制剂的其他参数和药时曲线的形状是否有明显变化，并阐述这些变化是否有临床意义。

食物影响研究的设计需考虑所研究的口服调释制剂与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响是否具有临床意义：如果食物影响不具有临床意义，可进行双交叉研究比较调释制剂空腹和进餐状态的差异；如食物影响具有临床意义，推荐采用三交叉或四交叉研究对空腹和进餐状态下的调释制剂与对照制剂进行比较，从而有助于量化食物对各制剂生物利用度的影响。

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

如果在药物开发过程中发生制剂或生产工艺变更，从而
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
行评估。

调释制剂如有不同的服药方式，一般情况下，需进行不
同服药方式下的相对生物利用度研究。如含有微丸的缓释胶
囊的药物说明书中建议可将药物微丸洒在松软食物上或分
散在非碳酸的水中，不经咀嚼或通过胃管吞咽服用，此时需
评价不同服药方式下的生物利用度或生物等效性。

（四）剂量比例关系研究

当调释制剂有多种规格或者给药剂量需同时给予多个
单一规格时，需论证调释制剂不同规格/剂量的药代动力学特
征是否具有剂量比例关系。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数，如果药物有蓄积，也可以通过
多次给药研究考察。

（五）非预期释放

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

对于调释制剂，应避免非预期释放导致暴露量升高的风
险。如果观察到突释（例如，因不适当的释放特性而导致 C_{max}
较高）或怀疑有突释的可能（例如，在某些受试者中检测不

到肠溶制剂中酸不稳定的活性成分)，则应重新研发制剂。

某些调释制剂的活性成分和/或辅料，在乙醇溶液中比在水中溶解度高，与含酒精性饮料同服时，可能造成突释，并改变全身暴露。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险较高，建议优先考虑优化制剂，若无法避免，则需比较调释制剂与酒精合并使用的生物利用度，并充分评估获益风险比。

五、其他考虑

（一）胃肠道生理条件

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

（二）给药部位对血药浓度的影响

如果皮下/肌肉储库型长效制剂或透皮贴剂的给药部位不限于身体某一区域，需研究不同给药部位对活性成分吸收的影响，并评估给药部位的安全性和耐受性。

对于皮下/肌肉储库型长效制剂或透皮贴剂，不仅应研究

在给药间隔内血药浓度是否在治疗浓度之内，还需研究去除储库型长效制剂或透皮贴剂后，血药浓度的降低情况。

（三）多相调释制剂

若开发多相调释制剂的目的仅是模拟对照制剂每日给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相当的疗效和/或安全性。

（四）胃中停留时间延长

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

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

（五）剂型转换

已经使用普通剂型治疗的患者需转换使用调释制剂时，为了维持稳态药物浓度，在转换期如有特别的给药要求，需根据前期研究结果给出科学的转换建议。

六、参考文献

1. European Medicines Agency. Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms. 2015
2. U.S. Food and Drug Administration. Bioavailability Studies Submitted in NDAs or INDs — General Considerations (Draft Guidance) . 2019
3. 国家药品监督管理局.《化学药物制剂人体生物利用度和生物等效性研究技术指导原则》.2005
4. 国家药品监督管理局.《化学药品改良型新药临床试验技术指导原则》. 2020
5. 中国药典 2020 年版四部.《药物制剂人体生物利用度和生物等效性试验指导原则》.
6. 中国药典 2020 年版四部.《缓释、控释和迟释制剂指导原则》.
7. 国家药品监督管理局.《新药研发过程中食物影响研究技术指导原则》. 2021
8. 国家药品监督管理局.《创新药人体生物利用度和生物等效性研究技术指导原则》. 2021
9. 国家药品监督管理局.《创新药临床药理学研究技术指导原则》. 2021