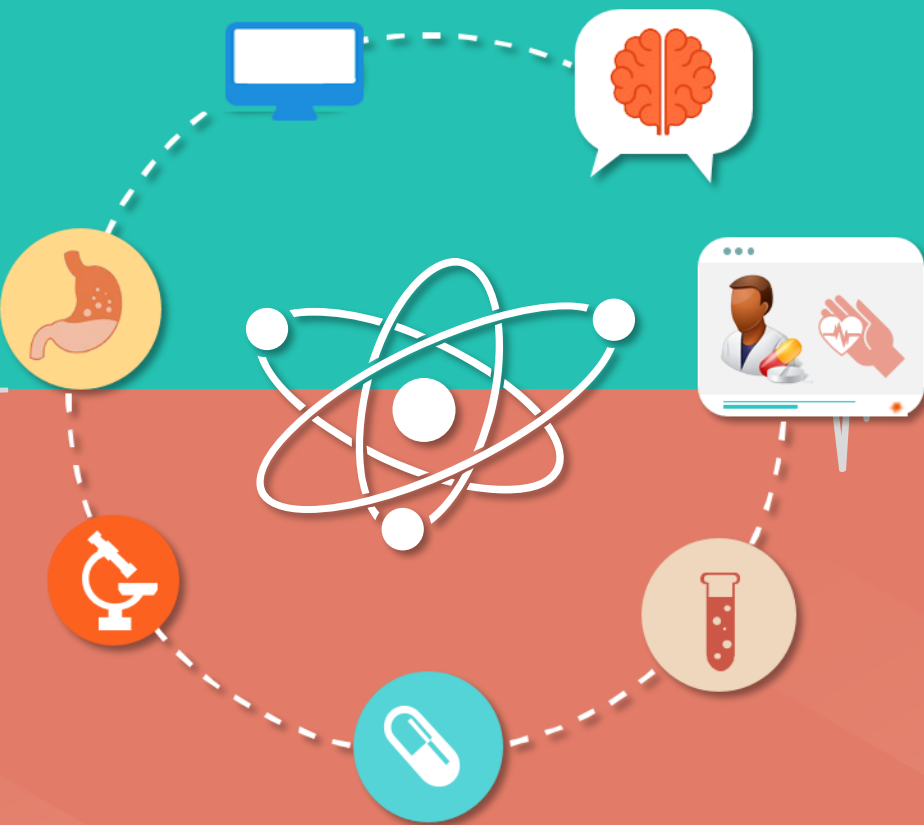


第十五章 生物利用度 与生物等效性



主讲人：吴彩胜 老师

章节目录

第一节 概述

第二节 生物利用度和生物等效性的研究方法

第三节 临床生物等效性研究方案设计

第四节 生物等效性研究需要特殊考虑的
几个问题

章节目录目标

1.掌握

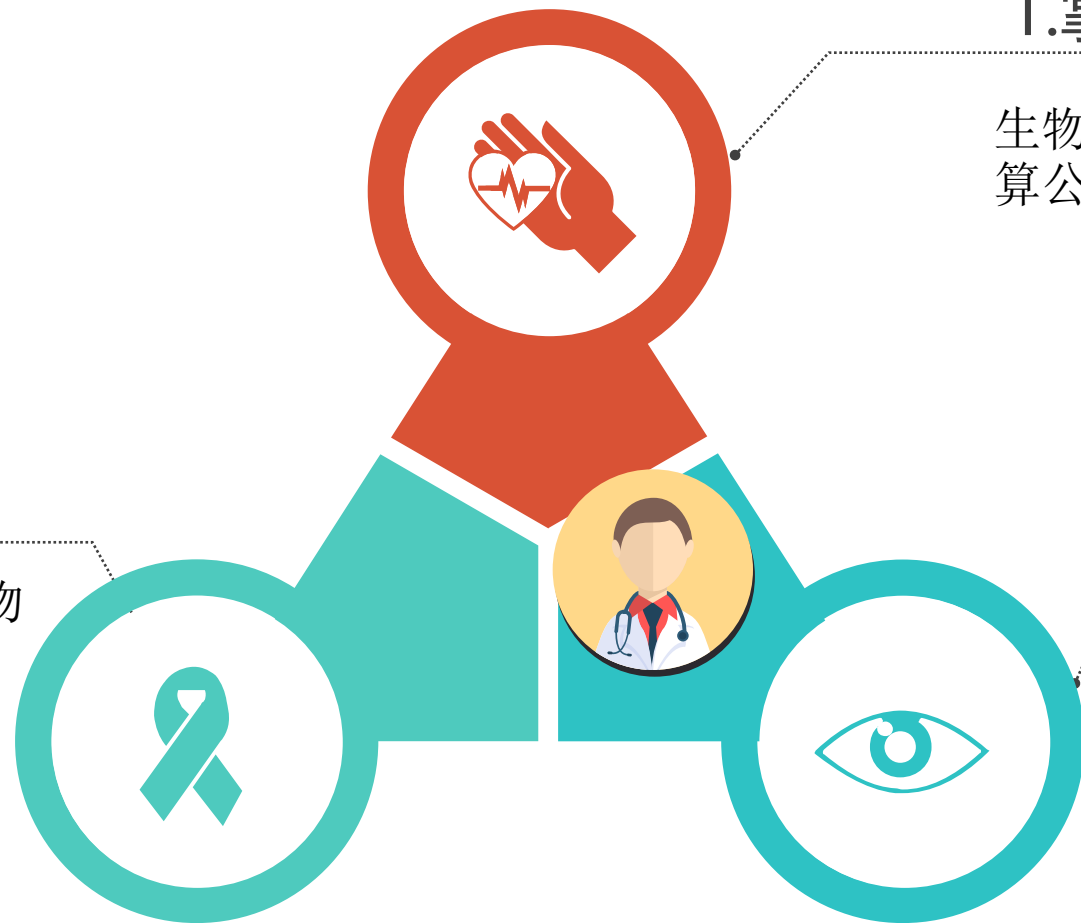
生物利用度与生物等效性的概念和计算公式。

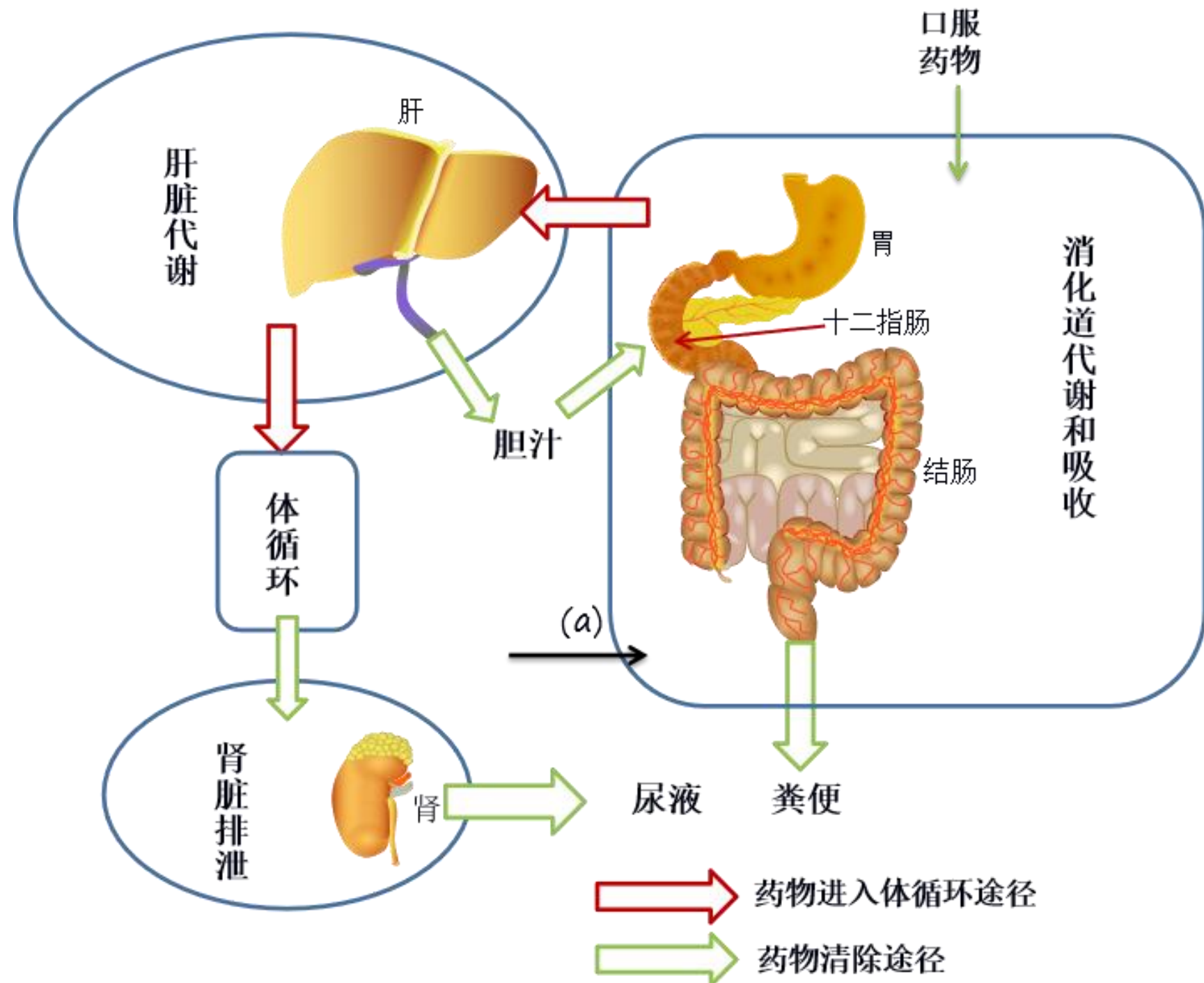
3.了解

生物等效性实验开展的一般要求和生物等效性研究在仿制药开发中的作用。

2.熟悉

生物利用度与生物等效性实验方法。





第一节 概述

生物利用度

生物利用度是用于反映制剂中的药物进入体循环的速率与程度的主要参数。

- 常用血药浓度达峰时间 (t_{\max}) 及峰浓度 (C_{\max}) 来反映药物进入体循环的快慢。
- 用血药浓度-时间曲线下面积 (AUC) 来反映药物吸收的程度。

相对生物利用度与绝对生物利用度

(一) 绝对生物利用度

以静脉制剂（一般认为静脉制剂生物利用度为**100%**）为参比制剂获得的药物活性成分吸收进入体内循环的相对量。

$$F_{\text{abs}} = \frac{\text{AUC}_T \times D_{\text{iv}}}{\text{AUC}_{\text{iv}} \times D_T} \times 100\%$$

(二) 相对生物利用度

以其他非静脉途径给药的制剂（如片剂和口服溶液）为参比制剂获得的药物活性成分吸收进入体循环的相对量。

$$F_{\text{rel}} = \frac{\text{AUC}_T \times D_R}{\text{AUC}_R \times D_T} \times 100\%$$

第一节 概述

生物等效性

指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率和吸收程度与参比制剂的差异在可接受范围内。

- 通常意义的生物等效性研究是指采用生物利用度的研究方法，以药物动力学参数为终点指标，根据预先确定的等效标准和限度进行的比较研究。
- 在药物动力学方法难以用于评价的时候，也可以考虑以临床综合疗效、药效学指标或体外实验指标等进行比较性研究，但需充分证实所采用的方法具有科学性和可行性。

相关名词概念

原创药

已经过全面的药学、药理学和毒理学研究以及临床研究数据证实其安全有效，并首次被批准上市的药品。

药品商品名

药品的商品名称。此名称为制造商或经销商私有，主要用于区分特定药品与竞争对手的产品。

❖ 例如：氯雷他定片，上海先灵葆雅制药有限公司的商品名为开瑞坦，西安杨森制药有限公司的商品名为息斯敏，而氯雷他定是药品的化合物名。

相关名词概念

药学等效性

两制剂含等量的相同活性成分，具有相同的剂型，符合同样的或可比较的质量标准，可认为药学等效。

治疗等效性

如果两制剂含有相同活性成分，并且在临床上显示了相同的有效性和安全性，则可以认为这两个制剂具有治疗等效性。

相关名词概念

基本相似药物

如果两个制剂具有等量且符合同一质量标准的药物活性成分，具有相同剂型，并且经过证明具有生物等效性，则两个制剂可以认为是基本相似药物。

- ❖ 目前的一致性评价，就是通过生物等效性评价的方法，来验证仿制药厂家所仿制的药物与原创药是基本相似药物。
- ❖ 从广义上讲，这一概念也应适用于含同一活性成分的不同剂型，如片剂和胶囊剂。

第二节 生物利用度和生物等效性的研究方法

常用的研究方法

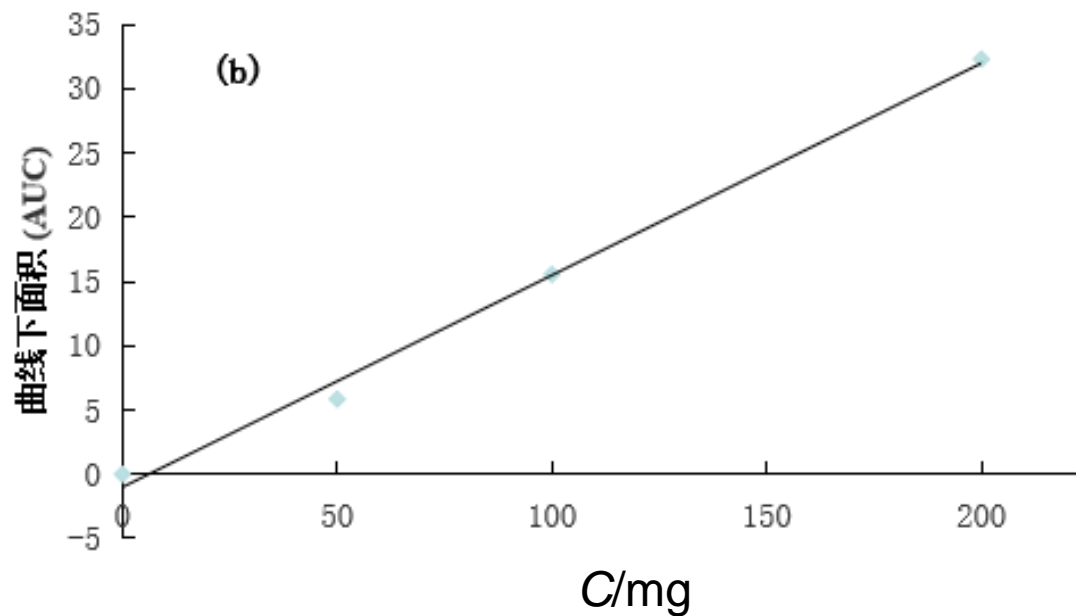
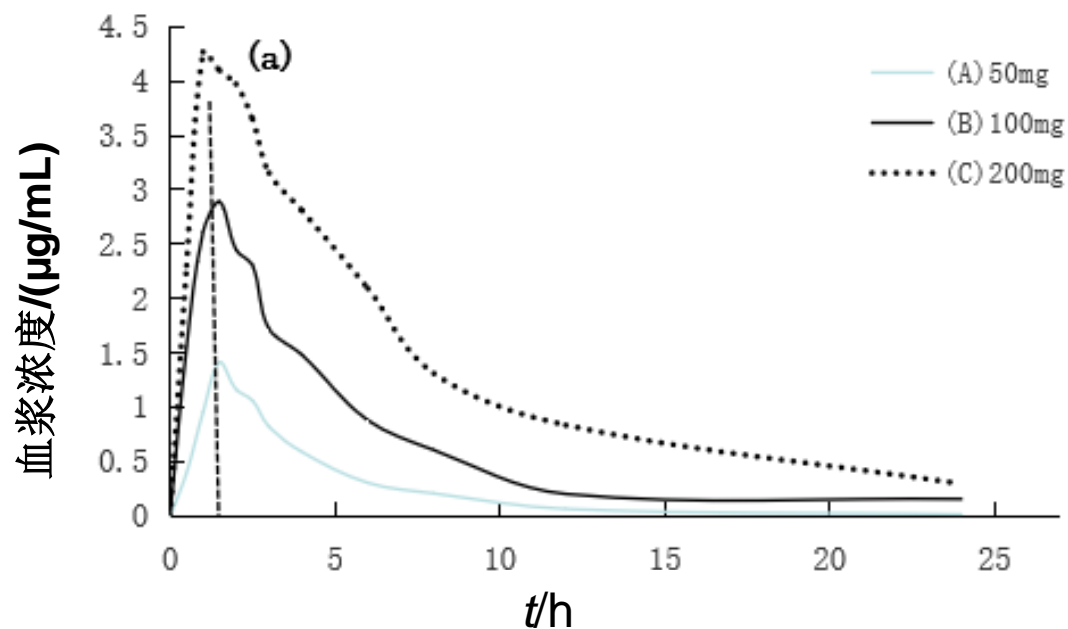
方法	评价参数
血药浓度法	血药浓度时间曲线下面积 (AUC)、达峰浓度 (C_{\max})、达峰时间 (t_{\max})
尿药浓度法	尿液中药物累积排泄量 (D_u)，尿中药物排泄率 (dD_u/dt)，最大排尿时间 (t)
药理效应法	最大药效学效应 (E_{\max})、达最大药效的时间、药效-时间曲线下面积、药效作用起始时间
临床观察	双盲临床药效学实验
体外研究	药物溶出度测定

血药浓度法

受试者分别给予试验制剂和参比制剂后，通过采集适当的血液样品，使用经全面验证的药物测定分析方法可准确获得活性治疗药物成分的血药浓度-时间曲线图，从而估算药物的生物利用度。

✓ 对于很多药物而言，AUC与剂量成正比。

血药浓度法

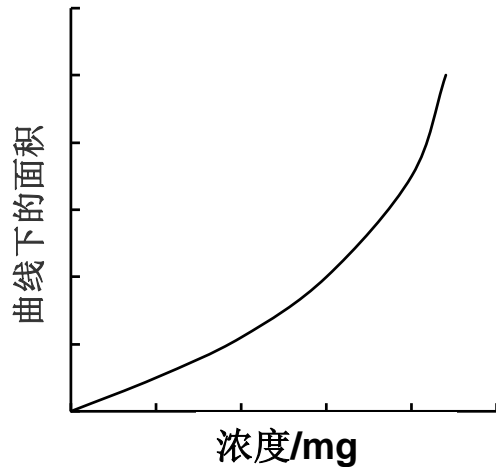


(a) 某药物口服给予三种不同剂量（50 mg、100 mg和200 mg）后血浆药物浓度-时间变化曲线；(b) 不同剂量AUC与剂量的线性回归曲线

血药浓度法

在某些情况下，AUC并不与所有剂量水平的给药剂量成正比。

例如，随着药物剂量的增加，药物的某个消除途径可能会产生饱和。



当某药物出现代谢（消除）饱和时AUC与剂量的关系示意图

药物消除包括代谢和排泄过程。药物代谢是一种酶依赖性过程。对于诸如水杨酸盐、苯妥英钠等药物，剂量的持续增加会导致药物代谢的一种酶通路饱和，从而延长消除半衰期。因消除的药物数量较少（即保留的药物较多）导致AUC与剂量的增加不成比例。当AUC与剂量不成正比时，较难运用于评估药物的生物利用度。

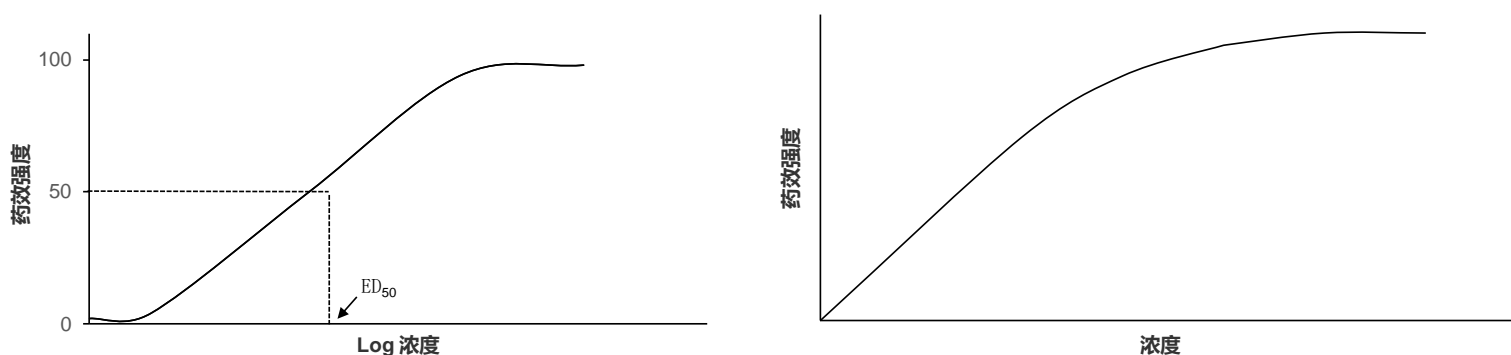
尿药浓度法

当体内药物或其代谢物的全部或大部分经尿排泄，并且排泄量与药物吸收量的比值恒定时，则药物吸收的程度可以通过尿中排泄量进行计算，从而进行药物制剂生物等效性评价。

- 多针对某些体内药物浓度存在自动调节而保持恒定的药物。
- 例如利用尿钾排泄参数研究钾补充剂的生物利用度。
- 该方法因误差因素较多，需要严格控制实验条件，否则重现性较差，一般不提倡采用。

药理效应法

如果药物的吸收程度与速率采用血药浓度法与尿药浓度法均不便评价，或者浓度和效应之间不存在线性相关，则可以考虑用药效学指标进行生物等效性评价。

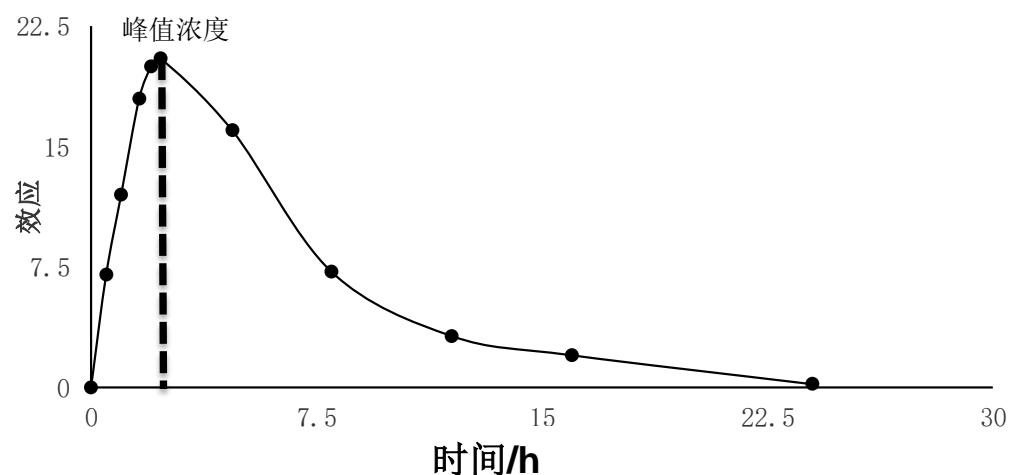


药物剂量与药物效应关系曲线示意图

药理效应法

使用药理效应法来确定生物利用度通常需要测定剂量-效应曲线和时间-效应曲线。

- ✓ 生物等效性测定的药效学参数包括：最大药效学效应 (E_{\max})、达最大药效的时间、药效-时间曲线下面积、药效作用起始时间等。



药物效应与时间曲线示意图

药理效应法

FDA建议生物等效性研究使用药效动力学终点的药品实例

药品	适应证	作用机制	终点
阿卡波糖片	治疗2型糖尿病	抑制肠道 α -葡萄糖苷酶，从而减少淀粉和葡萄糖的吸收	血糖浓度的降低
碳酸镧片	降低末期肾病患者的血清磷酸盐水平	通过在胃肠道中形成高度不溶的磷酸镧络合物来抑制磷酸盐的重吸收	尿磷酸盐排泄的降低
奥利司他胶囊	治疗肥胖症	抑制肠道脂肪酶，从而减少游离脂肪酸和单酰甘油的吸收	在稳定状态下24 h内粪便排出的脂肪量
丙酸氟替卡松乳膏	缓解皮肤瘙痒和炎症	皮质类固醇的应用导致皮肤微血管的漂白（不是作用机制，但可定量测定）	应用后至少24 h皮肤色度计测量
静脉注射的低分子量肝素	抗凝	凝血级联中因子 X_a 和因子 II_a 的失活	为了确保两种配方的药物等效性，测量抗 X_a 和抗 II_a 的活性

临床比较试验

控制良好的人体临床试验是药物产品安全性和有效性的保障，也可以用于确定生物利用度。

- 临床试验方法是测定体内生物等效性的一般方法中最不精确、最不敏感、重现性最差的。
- 只有当分析方法和药效学方法均不可以使用的时候，才考虑这种方法。

临床比较试验

FDA推荐的具有临床终点的生物等效性研究的药品实例

药品	研究病人	研究持续时间	终点
钙泊三烯乳膏	斑块状牛皮癣	56天	在每个方案中，PGA治疗成功和PAPI临床成功的受试者的比例
酮康唑洗发水	头皮屑	28天	治疗成功或治愈的受试者比例，定义为全球评估量表中的评分0或1（红斑评分）
硝酸咪康唑阴道霜	外阴阴道念珠菌病	21~30天	在治疗试验中，治疗性治愈的患者比例，定义为黏膜病学和临床治愈
硝唑尼特片	兰加贾第虫引起的腹泻	10天	具有良好临床反应的患者比例，定义为：无症状，无水样便，过去24 h内不超过2次无血的软便，或在48 h内无症状且无大便

体外研究

药物溶出度研究可在一定条件下反应药物的生物利用度。

- 理想情况下，体外药物溶出率应与体内药物生物利用度相关。
- 建议至少在 3 种不同 pH 溶媒（例如pH 1.2、4.5 和6.8）中通过相似因子 f_2 值判断溶出曲线的相似性。

影响药物生物利用度的因素

药物本身的理化性质

剂型的影响

肝首过作用

药物相互作用

食物的影响

生理病理因素

第三节 临床生物等效性研究方案设计

研究单位基本要求

新药生物利用度研究是新药临床试验，须具备临床试验管理规范要求的各项必要条件，并按规范要求进行试验。

要求研究单位有良好的医疗监护条件，良好的分析测试条件和良好的数据分析处理条件，一般应是国家药品临床研究基地。

基本要求

受试制剂和参比制剂

药品不同剂型的BE研究所需批次样品批量要求不同。

- 对于片剂和胶囊剂（包括缓释制剂、咀嚼片、口崩片等），BE研究批次样品批量（以投料量计，下同）应不得低于10万制剂单位。对于散剂、颗粒剂，BE研究批次样品批量应不得低于拟定商业化生产批量的1/10。

为了保证试验样品的真实性及可溯源性，试验机构在BA和BE试验中应当对试验样品进行留存。

- 留存样品的数量应足够进行五次按质量标准全检的要求。

生物样品分析方法的建立和确证

检测方法的选择

生物样品中药物的分离测定应选灵敏度高、专属性强、精密度好、准确度高的分析方法

- 首选液相色谱-三重四极杆串联质谱（LC-MS/MS）技术。

方法验证

包括完整验证，部分验证和交叉验证。

- 需要验证的参数包括至少3个独立的准确度和精密度分析批，建立定量下限、残留分析、线性范围以及证明选择性、特异性、稳定性和达到项目目标的回收率/基质效应等实验。

生物样品分析方法的建立和确证

实验样品的分析

来自同一个体的生物样品最好在同一批中测定。

- 每个分析批，至少应该包括空白样品、零浓度样品、系列浓度标准曲线样品（至少6个浓度水平的校正标样）和至少3个浓度的质控样品。

试验样品的再分析

在方法验证中使用的校正标样和质控样品可能无法模拟实际试验样品。

- 一般建议在 C_{\max} 附近和消除相上各取一个样品，一般应该重新分析10%样品，如果样品总数超过1000，则超出部分重新分析5%样品即可。

临床试验设计

两制剂、两周期、两序列交叉设计

序列	周期	
	I	II
1	T	R
2	R	T

某厂家的某口服药品设计如下。

总体设计：采用单中心、随机、开放、两周期、两序列、双交叉、单次空腹/餐后给药生物等效性研究。研究周期给药1次，健康受试者随机分为两组，每组人数相等。

受试者例数：试验共计48例健康受试者，其中空腹24例，餐后24例。

给药方法：受试者按照1:1比例随机分配到2个给药程序（T-R或R-T）之一。即第I周期服用受试制剂（T）1片或参比制剂（R）1片，240 mL水送服，第II周期交叉给药，清洗期7天。研究中心的研究者根据随机化列表为每阶段研究分配研究药物。

临床试验设计

重复交叉设计

如果需要准确估计某一制剂的个体内变异，可采用重复交叉设计，主要适用于部分高变异药物（个体内变异 $\geq 30\%$ ）。

两制剂、三周期、三序列重复交叉设计

序列	周期		
	I	II	III
1	T	R	R
2	R	T	R
3	R	R	T

两制剂、四周期、两序列重复交叉设计

序列	周期			
	I	II	III	IV
1	T	R	T	R
2	R	T	R	T

临床试验设计

平行组设计

在某些特定情况下（例如半衰期较长的药物），也可以使用平行组设计。

- 平行组设计因个体间变异给试验带来的影响较交叉设计大，应有更严格的受试者入选条件，如年龄、性别、体重、疾病史等，且需使用合理的随机化方案确保组间的基线水平均衡以得到更好的组间可比性。

临床试验设计

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。

- 无论是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。

临床试验设计

内源性化合物

若内源性化合物由机体产生：建议给药前根据药物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。

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。受试者应在试验前即进入研究中心，统一标准化饮食。

临床方案一些注意事项

受试者的选择

受试对象是健康人。

年龄一般18 ~ 40岁，同一批受试者年龄不宜相差10岁以上。

体重应具标准体重或接近标准体重。

试验前两周内未服用其他药物，且受试期间忌烟、酒。

临床方案一些注意事项

受试者例数的确定

对于目前的统计方法，18 ~ 24例可满足大多数药物对样本量的要求，但对某些变异性大（一般认为变异性 $CV\% \geq 30\%$ 为高变异药物）的药物可能需要适当增加例数。

临床方案一些注意事项

洗净期确定

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。一般要求至少需要7个消除半衰期。

给药剂量与方法

给药剂量一般应与临床单次用药剂量一致，不得超过临床推荐的单次最大剂量或已经证明的安全剂量。

受试制剂和参比制剂一般应给予相等剂量。

临床方案一些注意事项

采样点的确定

应该采集数量足够多的样品，以充分描述血药浓度-时间曲线。

采样方案应该在预计的 t_{\max} 附近包括密集的采样点，以可靠地估计暴露峰值。

应避免 C_{\max} 成为浓度-时间曲线上的第一个点。

采样持续到 $AUC_{0 \rightarrow t} / AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 大于80%为止，以可靠估计暴露程度。

统计分析方法和判定标准

主要药物动力学参数经对数转换后可以通过多因素方差分析（ANOVA）进行显著性检验，然后用双向单侧t检验和计算90%置信区间的统计分析方法来评价和判断药物间的生物等效性。

我国要求AUC或 C_{\max} 几何均值比值的90%置信区间均必须落在80.00% ~ 125.00%范围内，并且保留2位有效数字后下限 $\geq 80.00\%$ ，上限 $\leq 125.00\%$ 。对于治疗窗窄的药物，AUC缩小范围至90.00%~111.11%。

统计分析方法和判定标准

- 在 C_{\max} 对安全性、药效或药物浓度检测特别重要时，该参数也应在90.00% ~ 111.11%范围内。
- 对于高变异性药物，如果认为 C_{\max} 差异较大对临床的影响不大，基于临床的充分理由， C_{\max} 最宽可以扩大至69.84% ~ 143.19%。
- 无论药物变异有多大，AUC必须落在80.00% ~ 125.00%范围内。
- 2015年版《中国药典》对 T_{\max} 没有要求进行统计学分析。

第四节 生物等效性研究需要特殊考虑的几个问题

检测物质

原形药/代谢产物

外消旋体/对映体

长半衰期药物

可用 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 $AUC_{0 \rightarrow 72 \text{ h}}$ 来

代替 $AUC_{0 \rightarrow t}$ 或 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 。

生物等效性研究需要特殊考虑的几个问题

首个生物样品的浓度为 C_{\max}

通过预实验避免

- 对首个样品为 C_{\max} ，且未采集早期（给药后 5~15 min）样品的受试者数据，一般不纳入整体数据分析。

含酒精的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。

生物等效性研究需要特殊考虑的几个问题

内源性化合物

内源性化合物检测可以采用以下几种方法

- **替代基质法** 常用的替代基质包括：缓冲液（最常用的是PBS：pH 7.4, 150 mmol/L）、经过净化的基质（例如采用活性炭吸附，免疫亲和提取净化等）、商品化的人造生物基质或其他种属的生物基质（适用于内源性化合物在不同种属含量差异大的化合物）。
- **替代化合物法** 稳定同位素标记的化合物，理论上具有和非标记分析物相同的理化性质和LC-MS分析特性，但不存在于实际基质中。
- **标准物质添加法** 不常用。

生物等效性研究需要特殊考虑的几个问题

口服给药发挥局部作用的药物

有些药物主要在胃肠道内发挥药效，对于这类药物，其药物生物等效性一致也并不能保证其治疗等效性。

- 需要根据药物特性，选用药效动力学研究或临床研究来评价药物的等效性，甚至可用适当的体外研究作为补充或替代评价方法。

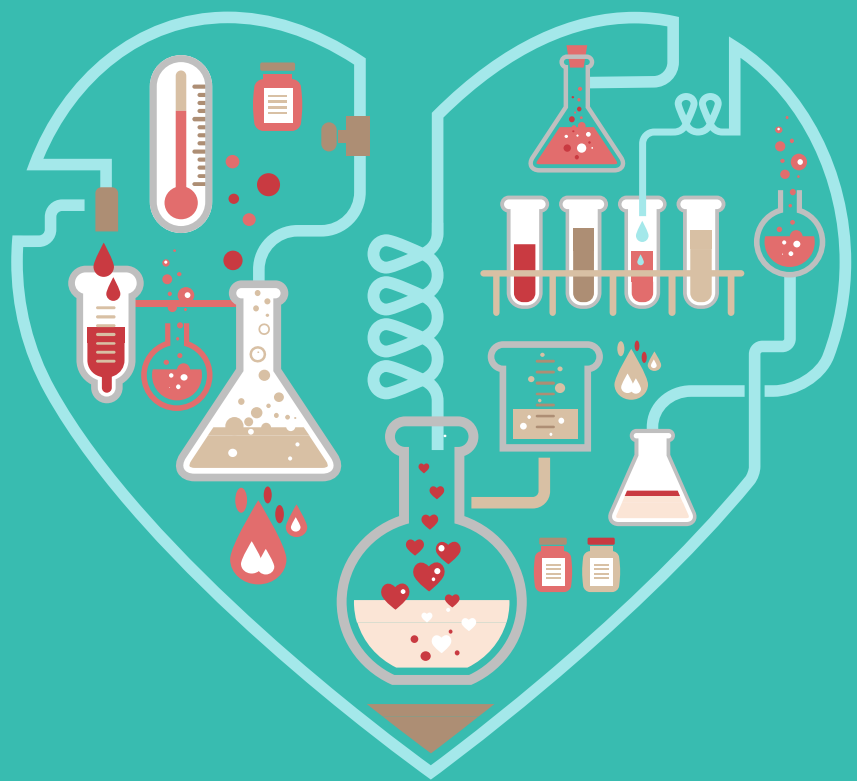
复方制剂

本章小结

- 掌握生物利用度、生物等效性。
- 掌握生物等效性判定标准。
- 影响药物生物利用度的因素。
- 内源性化合物的体内分析方法。

本章作业

1. 名词解释：（1）绝对生物利用度；（2）相对生物利用度；（3）生物等效性；（4）原创药；（5）药物商品名。
2. 简述绝对生物利用度和相对生物利用度的研究目的。
3. 试述生物等效性研究在新药研究和开发中的作用。
4. 生物等效性研究中对受试者选择有哪些基本要求？
5. 为什么选择 C_{\max} 、AUC、 t_{\max} 这几个药物动力学参数来证明两种药品的生物等效性？
6. 生物等效性判断常用的标准是什么？为什么这么规定？



谢谢观看