

**化学药改良型新药临床药理学研究
技术指导原则
(征求意见稿)**

2023年7月

目 录

1		
2	一、概述.....	1
3	二、目的与适用范围.....	1
4	三、研究内容及结果评价.....	2
5	(一) 改变已知活性成份的组成与结构.....	2
6	(二) 改变剂型、处方工艺、给药途径.....	3
7	1.不改变 PK 特征.....	4
8	2.改变 PK 特征.....	4
9	(三) 新复方制剂.....	4
10	1.PK 研究.....	5
11	2.药物相互作用 (DDI) 研究.....	5
12	3.剂量-暴露-效应分析.....	6
13	(四) 新增适应症.....	7
14	(五) 其他考虑.....	7
15	四、参考文献.....	8

16

17 化学药改良型新药临床药理学研究技术指导原则

18

19 一、概述

20 改良型新药是在已知活性成份（Active Pharmaceutical
21 Ingredient, API）的基础上，对其结构、剂型、处方工艺、给
22 药途径、适应症等进行优化，具有明显临床优势的药品。相
23 对于创新药，改良型新药的结合靶点、作用机制、体内过程、
24 有效性和安全性等较为明确，在临床开发阶段，可在被改良
25 药品的临床研究数据的基础上，根据改良的目的和形式，开
26 展临床药理学的桥接研究或全面研究，明确其体内过程，以
27 桥接被改良药品的安全性和有效性数据或为后续临床研究
28 提供相关依据。

29 应用本指导原则时，还应同时参考《创新药临床药理学
30 研究技术指导原则》、《化学药品改良型新药临床试验技术指
31 导原则》、《化药复方药物临床试验技术指导原则》、《儿童用
32 化学药品改良型新药临床试验技术指导原则（试行）》、《改良
33 型新药调释制剂临床药代动力学研究技术指导原则》和其他
34 相关技术指导原则。

35 本指导原则仅代表当前的观点和认识，随着科学研究的
36 进展，部分内容将不断完善与更新。如有本指导原则未涵盖
37 的情形，应与监管机构沟通交流。

38 二、目的与适用范围

39 化学药改良型新药应具备明确的临床优势，在此前提下，
40 化学药改良型新药的整体开发策略包括临床药理学研究、临
41 床安全性和有效性研究等，以验证拟定临床优势和改良目的。
42 其中临床药理学是改良型新药临床开发中的重要研究事项，
43 有时甚至是关键性研究事项，通过对比改良前后药物的药代
44 动力学（ Pharmacokinetics ， PK ） 和 / 或 药效动力学
45 （ Pharmacodynamics, PD ） 方面的特征，帮助申请人初步评
46 估改良后药物的临床价值，同时结合被改良药品的已知信息，
47 支持后期的开发策略、临床研究乃至上市申请。临床药理学
48 研究通常包括 PK、PD、剂量-暴露-效应关系等。

49 本指导原则适用于化学药品改良型新药，阐述不同的改
50 良情形需考虑开展的临床药理学研究以及需获得的临床药
51 理学数据，以期为后续临床研究和下一步开发策略提供支持
52 和参考。

53 三、研究内容及结果评价

54 （一）改变已知活性成份的组成与结构

55 改变已知活性成份的组成与结构包括：含有用拆分或者
56 合成等方法制得的已知活性成份的光学异构体，或者对已知
57 活性成份成酯，或者对已知活性成份成盐（包括含有氢键或
58 配位键的盐），或者改变已知盐类活性成份的酸根、碱基或金
59 属元素，或者形成其他非共价键衍生物（如络合物、螯合物
60 或包合物），且具有明显临床优势的药品。

61 对于此类改良型新药，可首先考虑开展与被改良药品的
62 PK 对比研究，根据研究结果考虑开展必要的临床药理学研
63 究，例如单次和/或多次给药的 PK 研究、食物影响研究、剂
64 量比例关系，以及可能情况下的 PK/PD 研究等。当分布、
65 代谢、排泄等体内行为发生显著改变时，还应视具体情况开
66 展更全面的临床药理学研究，具体可参考《创新药临床药理
67 学研究技术指导原则》。

68 若 PK 对比研究结果显示改良型新药 PK 特征未发生显
69 著改变，可开展 BA/BE 研究并根据研究结果评估现有数据
70 是否足以桥接被改良药品的安全性和有效性，同时应注意若
71 被改良药品存在窄治疗指数情形的，应参照相应指导原则要
72 求进行研究设计和评价；如在 BA/BE 研究中未取得等效性
73 结果，申请人应基于已知的剂量-暴露-效应数据，初步评估吸
74 收速度和程度等差异对药物安全性和有效性的潜在影响。根
75 据上述评估结果考虑后续临床研究方案和下一步开发策略。

76 (二) 改变剂型、处方工艺、给药途径

77 此类改良型新药是指含有已知活性成份的新剂型（包括
78 新的给药系统）、新处方工艺、新给药途径，且具有明显临床
79 优势的药品。

80 对于存在系统暴露的新剂型、新工艺的改良型新药，可
81 首先考虑开展与被改良药品的 PK 对比研究，根据研究结果
82 考虑下一步开发策略。

83 1.不改变 PK 特征

84 对于不改变 PK 特征的新剂型、新处方工艺的改良型新
85 药，在立题依据合理的前提下，应考虑开展与被改良药品的
86 BA/BE 研究，阐明改良后药物的体内 PK 特征，评估与被改
87 良药品相比体内 PK 特征的异同及影响，考虑后续临床研究
88 方案和下一步开发策略。

89 2.改变 PK 特征

90 对于改善药物在体内释放等特性的改良型新药，如 PK
91 特征发生改变，一般可考虑开展以下临床药理学研究，包括
92 单次和/或多次给药的 PK 研究、食物影响研究、剂量比例关
93 系，以及可能情况下的 PK/PD 研究等，从而明确改良后药物
94 的临床药理学特征，为下一步开发策略提供依据。

95 对于改变给药途径的改良型新药，通常伴随着剂型等的
96 改变，此时应考虑较为全面的评价方法，充分评估改良后药
97 物的临床药理学特征。如未伴随其他改变，除需明确不同给
98 药途径下的相对生物利用度，还应开展单次和/或多次给药的
99 PK 研究。

100 (三) 新复方制剂

101 此类改良型新药是指含有已知活性成份的新复方制剂，
102 且具有明显临床优势。

103 开发新复方制剂的目的是在已有单药治疗的基础上，通
104 过合理组方，进一步改善患者的临床用药结局，因此，新复

105 方制剂应具有明显的临床优势。新复方制剂临床开发策略还
106 应参考《化药复方药物临床试验技术指导原则》。

107 通常，新复方制剂在申报上市时，临床药理学方面应提
108 供充分的 PK 研究、药物相互作用（DDI）研究、剂量-暴露
109 -效应分析等数据，为确定新复方制剂的组方配比、给药剂量、
110 给药间隔等提供依据。

111 1.PK 研究

112 应充分评估新复方制剂的体内 PK 特征，通常首先考察
113 新复方制剂相较于各单药或单药联合用药 PK 行为的变化情
114 况。

115 如果新复方制剂为加载治疗、初始治疗，应基于新复方
116 制剂相较于各活性成份单药的 BA/BE 研究结果，考虑进一
117 步开展多次给药、食物影响等研究，以充分评估新复方制剂
118 的体内 PK 特征。如果单药之间存在药效动力学相互作用，
119 必要时需开展 PD 研究。

120 如果新复方制剂是作为联合用药的替代治疗，需提供新
121 复方制剂与各活性成份单药联合用药的 BA/BE 研究，以证
122 明新复方制剂与单药联合用药具有相似的 PK 特征。

123 2.药物相互作用（DDI）研究

124 通常应进行各单药之间的 DDI 研究，也可通过已有证据
125 充分评估各单药之间的相互作用情况，以申请豁免 DDI 研究，
126 提交的证据可包括体外试验数据、对相互作用机制的认识、

127 临床研究结果等。

128 对于加载治疗、初始治疗，可基于新复方制剂与单药的
129 **BA/BE** 研究结果，评估各单药之间的相互作用情况。对于单
130 药联合用药的替代治疗，如果确定联合用药未发现显著的药
131 物相互作用，则可申请豁免各单药之间的 **DDI** 研究。

132 在某些情况下，新复方制剂可能对其他合并用药的 **PK**
133 特征产生潜在影响，例如含有代谢酶或转运体的抑制剂/诱导
134 剂等的复方制剂，还应评估是否需要开展新复方制剂与其
135 他合并用药的 **DDI** 研究。

136 还应考虑特殊人群（例如肝、肾功能不全人群、老年人
137 群等）的药物相互作用情况。可在临床研究中使用群体 **PK** 和
138 /或 **PBPK** 等方法进行分析。如果体外研究、临床数据等证实
139 各单药在特定人群中无 **PK** 相互作用，则可申请豁免新复方
140 制剂在相应人群中的 **DDI** 研究。

141 3.剂量-暴露-效应分析

142 新复方制剂可能采用单药已经批准的治疗剂量组合，也
143 可能采用不同于单药已批准的用法用量（如剂量、给药间隔
144 等），或具有不同的 **PK** 特征，因此，应提供充分证据说明新
145 复方制剂的组方配比和用法用量选择的合理性。

146 申请人可结合 **PK**、**PD** 和/或临床研究结果等，进行剂量
147 -暴露-效应分析，为新复方制剂的用法用量选择、安全性和有
148 效性评估等提供依据，为后续可能的临床试验设计和开展提

149 供参考与支持。申请人也可基于前期研究的结果，采用建模
150 与模拟的方法，进行剂量-暴露-效应分析。

151 (四) 新增适应症

152 此类改良型新药是指含有已知活性成份的新适应症的
153 药品。

154 对于此类改良型新药，通常以关键性临床研究支持新增
155 适应症注册申请。应提供新增适应症拟定用法用量的选择依
156 据，如剂量探索研究和/或剂量-暴露-效应分析等。

157 如新增适应症涉及特殊人群，必要时应开展特殊人群的
158 药代动力学研究和/或群体 PK，以指导不同人群的合理用药。

159 申请人还应根据临床实践用药情况，结合药物代谢特点，
160 考虑适时开展与临床联合用药物的相互作用研究。

161 (五) 其他考虑

162 1.在改良型新药开发过程中，可采用前瞻性研究或嵌套
163 性研究等设计以达到不同的临床药理学研究目的。

164 2.改良型新药可能存在多项改变，如结构、剂型、给药途
165 径等，临床药理学要求不完全一致，此时应依据改良型新药
166 对安全性和有效性的影响考虑更为全面的评价方法，充分评
167 估其临床药理学特征。

168 3.改良型新药类型复杂，基于其研发设计的特点，可能
169 存在多种特殊情形。例如，当通过系统暴露无法充分桥接改
170 良前后制剂的安全性和有效性时，应依据其体内特征，选择

171 合适的评价方法，如药效动力学研究、临床终点研究等，以
172 评估其临床价值。

173 4.对于可能涉及到口感、溶化/崩解时限、粘附性、皮肤
174 反应性等变化的改良型新药，建议在研究中合理设计相应的
175 评价指标，进行考察和评估。

176 四、参考文献

177 1. 国家药品监督管理局. 化学药品注册分类及申报资
178 料要求（2020年第44号）. 2020.

179 2. 国家药监局药审中心. 创新药临床药理学研究技术
180 指导原则. 2021.

181 3. 国家药监局药审中心. 化学药品改良型新药临床试
182 验技术指导原则. 2020.

183 4. 国家药监局药审中心. 化药复方药物临床试验技术
184 指导原则. 2023.

185 5. 国家药监局药审中心. 改良型新药调释制剂临床药
186 代动力学研究技术指导原则. 2022.

187 6. 国家药监局药审中心. 儿童用化学药品改良型新药
188 临床试验技术指导原则（试行）. 2021.

189 7. European Medicines Agency, Committee for Medicinal
190 Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical
191 development of fixed combination medicinal products. 2017.

192 8. European Medicines Agency, Committee for Medicinal

193 Products for Human Use (CHMP). Guideline on the
194 pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release
195 dosage forms. 2015.

196 9. 国家药监局药审中心. 窄治疗指数药物生物等效性
197 研究技术指导原则. 2020.