

化学药改良型新药临床药理学研究 技术指导原则（试行）

2024年1月

目 录

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

化学药改良型新药临床药理学研究 技术指导原则（试行）

一、概述

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

应用本指导原则时，还应同时参考《创新药临床药理学研究技术指导原则》《化学药品改良型新药临床试验技术指导原则》《化药复方药物临床试验技术指导原则》《儿童用化学药品改良型新药临床试验技术指导原则（试行）》《改良型新药调释制剂临床药代动力学研究技术指导原则》《模型引导的药物研发技术指导原则》和其他相关技术指导原则。

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

二、目的与适用范围

化学药改良型新药应具备明确的临床优势，在此前提下，化学药改良型新药的整体临床开发策略包括临床药理学研究、临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。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，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动力学（Pharmacokinetics, PK）和/或药效动力学（Pharmacodynamics, PD）方面的特征，帮助申请人初步评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，支持后期的开发策略、临床研究乃至上市申请。临床药理学研究通常包括 PK、PD、剂量-暴露-效应关系等。

本指导原则适用于存在系统暴露的化学药品改良型新药，阐述不同的改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和参考。

三、研究内容及结果评价

（一）改变已知活性成份的组成与结构

改变已知活性成份的组成与结构包括：含有用拆分或者合成等方法制得的已知活性成份的光学异构体，或者对已知活性成份成酯，或者对已知活性成份成盐（包括含有氢键或配位键的盐），或者改变已知盐类活性成份的酸根、碱基或金属元素，或者形成其他非共价键衍生物（如络合物、螯合物

或包合物), 且具有明显临床优势的药品。

对于此类改良型新药, 应根据前期研究结果选择适宜的给药方案(如给药剂量/间隔/途径等), 考虑开展以下临床药理学研究, 例如与被改良药物的临床 PK 对比研究、单次和/或多次给药的 PK 研究、食物影响研究、剂量比例关系, 以及可能情况下的 PK/PD 研究等, 甚至开展更全面的临床药理学研究, 具体可参考《创新药临床药理学研究技术指导原则》。

若前期研究结果显示改良型新药 PK 特征未发生显著改变, 可开展 BA/BE 研究并根据研究结果评估现有数据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求进行研究设计和评价。如在 BA/BE 研究中未取得等效性结果, 申请人应基于已知的剂量-暴露-效应数据, 初步评估吸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。

(二) 改变剂型、处方工艺、给药途径

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

1. 不改变 PK 特征

对于预期不改变 PK 特征的新剂型、新处方工艺的改良

型新药，在立题依据合理的前提下，应考虑开展与被改良药品的 BA/BE 研究，阐明改良后药物的体内 PK 特征，评估与被改良药品相比体内 PK 特征的异同及影响，考虑后续临床研究方案和下一步开发策略。

2. 改变 PK 特征

对于预期改善药物在体内释放等特性的改良型新药，应根据前期研究结果选择适宜的给药方案（如给药剂量/间隔/途径），考虑开展以下临床药理学研究，例如与被改良药物的临床 PK 对比研究、单次和/或多次给药的 PK 研究、食物影响研究、剂量比例关系，以及可能情况下的 PK/PD 研究等，从而明确改良后药物的临床药理学特征，为下一步临床研究策略提供依据。

对于改变给药途径的改良型新药，通常伴随着剂型等的改变，此时应考虑较为全面的评价方法，充分评估改良后药物的临床药理学特征。如未伴随其他改变，除需明确不同给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 PK 研究。

（三）新复方制剂

此类改良型新药是指含有已知活性成份的新复方制剂，且具有明显临床优势。

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

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应参考《化药复方药物临床试验技术指导原则》。

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

1. PK 研究

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

如果新复方制剂为加载治疗、初始治疗，应基于新复方制剂相较于各活性成份单药的 BA/BE 研究结果，考虑进一步开展多次给药、食物影响等研究，以充分评估新复方制剂的体内 PK 特征。如果单药之间存在药效动力学相互作用，必要时需开展 PD 研究。

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

2. 药物相互作用（DDI）研究

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

建模与模拟研究结果、临床研究结果等。

对于加载治疗、初始治疗，可基于新复方制剂与单药的 BA/BE 研究结果，评估各单药之间的相互作用情况。对于单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物相互作用，则可申请豁免各单药之间的 DDI 研究。

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

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

3. 剂量-暴露-效应分析

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

申请人可结合 PK、PD 和/或临床研究结果等，进行剂量-暴露-效应分析，为新复方制剂的用法用量选择、安全性和有

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

（四）新增适应症

此类改良型新药是指含有已知活性成份的新适应症的药品。

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

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

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

（五）其他考虑

1.在改良型新药开发过程中，可根据临床药理学研究目的，采用前瞻性/回顾性研究、独立/嵌套研究等科学灵活的试验设计。

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

3.改良型新药类型复杂，基于其研发设计的特点，可能

存在多种特殊情形。例如，当通过系统暴露无法充分桥接改良前后制剂的安全性和有效性时，应依据其体内特征，选择合适的评价方法，如 PD 研究、临床终点研究等，以评估其临床价值。

4.对于可能涉及到口感、溶化/崩解时限、粘附性、皮肤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评价指标，进行考察和评估。

四、参考文献

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

2.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.

3.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.

4.国家药品监督管理局. 化药复方药物临床试验技术指导原则. 2023.

5.国家药品监督管理局. 改良型新药调释制剂临床药代动力学研究技术指导原则. 2022.

6.国家药品监督管理局. 儿童用化学药品改良型新药临床试验技术指导原则（试行）. 2021.

7.国家药品监督管理局. 模型引导的药物研发技术指导原则. 2022

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

9.European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms. 2015.

10.国家药品监督管理局. 窄治疗指数药物生物等效性研究技术指导原则. 2020.