

本周更新内容

目录

1.关于公开征求《生物类似药药学相似性研究的问题与解答（征求意见稿）》意见的通知	1
2.关于公开征求 ICH《M13A：口服固体速释制剂的生物等效性》（含问答文件）实施建议和中文版意见的通知	4
《M13A 指导原则（含问答文件）实施建议》	4
《M13A：口服固体速释制剂的生物等效性》中文版	4
《M13A：口服固体速释制剂的生物等效性》问答文件中文版	7
3.关于公开征求《重组糖蛋白激素类产品药学研究与评价技术指导原则（征求意见稿）》意见的通知	16
4.2024 年 09 月 10 日中药品种保护受理公示	17

1.关于公开征求《生物类似药药学相似性研究的问题与解答（征求意见稿）》意见的 通知

发布机构：国家药品监督管理局药品审评中心

发布日期：2024年09月09日

发布目的：为进一步指导和规范生物类似药的药学相似性研究。

发布内容如下：

目前，我国已有多类型、多品种的治疗用生物制品按照生物类似药途径申报并获得上市许可，产业持续发展的同时，也成为改善我国人民群众用药可及性的重要途径之一。为进一步指导和规范生物类似药的药学相似性研究，本文件在此前有关指导原则的基础上，总结常见问题，进一步明确技术要求，为不同申报阶段的药学研究和相似性研究提出指导性建议，供申请人/持有人参考。本文适用于治疗用生物制品 3.3 类（生物类似药）申报的产品。

常见问题和技术要求：

问题	回答
（一） 研发和生产	
1. 生物类似药进行临床试验申请时，对于生产工艺和规模的要求？	基于质量源于设计的理念，应在全面、深入研究参照药质量，充分理解关键质量属性与生产工艺关系的基础上进行生物类似药的研发和生产。其中，生产工艺和规模是影响生物类似药质量的重要因素。临床试验申请时，应基于上述研究，合理确定生产工艺流程、关键工艺参数、中间控制项目及限度等，采用与预期商业化生产可对接的工艺和规模进行药学相似性研究和临床试验样品的生产，并采用商业化工艺和规模生产关键临床试验用样品。 如关键性临床试验后发生重大生产工艺变更，药学比对研究无法证明其质量可比性，存在较大不确定性或存在较高风险时，可能需要进一步开展非临床和/或临床桥接研究。
2. 候选药的制剂剂型、规格、制剂处方是否必须与参照药一致？	考虑对产品质量和稳定性的影响，以及参照药选择的合理性，原则上，候选药在剂型和规格上应与参照药一致。 制剂处方方面，建议候选药与参照药保持一致，确需不同的，应在证明其合理性的基础上，提供规范、完善的制剂处方开发研究和必要的风险评估资料，不得因制剂处方的改变而引入安全性风险，包括但不限于具有病毒污染风险辅料的使用、由辅料导致的潜在健康威胁或对制剂稳定性产生的不利影响等。
（二） 参照药的选择	
1. 对药学相似性研究中参照药的来源如何要求？	药学比对研究各个阶段所使用的参照药，应尽可能选择中国（不含港澳台地区，下同）批准上市的原研药品，鼓励根据研发计划，尽早展开参照药的收集。 当获得参照药确有困难（如供应量不足/批次数较少）或计划进行全球申报时，可在确认不同国家/地区来源参照药具有可比性的前提下，组合使用其他来源的参照药进行药学相似性研究。 对于已在境外获批上市但在我国仅获准开展临床试验的参照药，允许在候选药

	的临床试验申请中采用其他国家/地区来源参照药进行药学相似性研究。
2. 针对不同来源的临床研究用参照药研究有何要求？	根据《国家药监局关于生物类似药临床研究用原研参照药进口有关事宜的公告（2019年第44号）》，可选择与已在我国获准开展临床试验或获批上市参照药产地不一致但由同一企业生产产品作为临床研究用参照药。此时，其可比性研究应在药学比对研究的基础上进一步涵盖非临床和/或临床研究，以证明不同来源参照药在 PK/PD 方面的可比性。
3. 多规格制剂中是否可以仅选择一种代表性规格参照药开展研究？	当不同规格参照药的蛋白质浓度、制剂处方组成、接触性包装材料一致，仅装量不同时，可采用一个代表性规格多批次参照药或采用多规格参照药组合开展质量属性相似性研究；稳定性相似性研究可在提供充分合理性依据的基础上简化研究方案，如采用括号法等。 当不同规格参照药在上述项目中存在差异时，则应选择对应规格制剂开展研究。
（三）相似性研究	
1. 相似性研究应包含哪些方面？	总体上，候选药与参照药的相似性研究应至少包括质量属性相似性研究和稳定性相似性研究。质量属性相似性研究通常包括蛋白结构确证和理化特性、纯度和杂质、生物学活性、免疫学特性等。稳定性相似性研究通常包括强制降解比对研究和加速稳定性比对研究
2. 相似性研究中，候选药和参照药的生产日期的相关考量？	申请人应确保参照药在不影响其质量和稳定性的条件下运输、储存和使用。考虑贮存时长所带来的潜在影响，建议尽可能选择与参照药贮存时长相近的候选药开展头对头质量属性相似性研究，如不得不采用在更严苛条件（如长期冻存等）下保存的参照药开展质量属性相似性研究，则应提供充分的研究资料以证明该储存条件不会对产品质量产生影响；稳定性相似性研究中，可采用相近时间框数据进行比对分析和趋势分析。
3. 不同申报阶段及不同类型产品对于候选药和参照药的具体批次要求有何不同？	候选药和参照药的具体批次要求应结合品种具体情况、申报阶段、研究项目和分析方法的变异性综合确定。原则上，为充分了解候选药和参照药的质量属性范围，避免个别批次引起的偏倚，满足统计学工具要求，应在合理范围内尽可能收集更多批次和更长时间跨度的样品数据。对于罕见病治疗用生物类似药或其他特殊情况，相似性研究中所使用参照药和候选药的批次数量可提前与监管机构进行沟通。
3.1 临床试验申请	临床试验申请时，原则上建议采用至少 3 批次拟申报工艺和规模生产的候选药进行质量属性相似性研究，如涉及开发批次，可在确认其代表性的基础上作为参考；参照药应至少包含 6 批次样品，其中部分结构确证类研究项目，包括：分子量、氨基酸序列覆盖率、圆二色谱、糖基化位点、热稳定性分析、红外光谱、荧光光谱，其检测结果取决于药物的氨基酸序列和空间结构，参照药可适当减少至 3 批次。建议采用至少 3 批次代表性批次候选药与参照药进行杂质谱对比研究。 稳定性相似性研究应采用至少 3 批次代表性批次候选药与 3 批参照药分别进行加速稳定性（6 个月）比对研究和强制降解比对研究。对于存在复杂给药过程或可以多次给药的制剂，还应开展模拟使用条件下的稳定性比对研究。
3.2 上市申请	上市申请时，对于纯度、异构体、糖基化修饰等受工艺影响波动较大的质量属性，候选药和参照药的批次数量应符合建立等效性模型的最低统计学要求，原则上建议采用至少 6 批次拟申报工艺和规模生产的候选药和至少 10 批次参照药进行质量属性相似性研究。3.1 节中提及可减免批次的结构确证类研究项目参照药可减少至 6 批次。杂质谱研究和稳定相似性研究批次要求与临床试验申

	请相同。
4. 参照药和候选药的药学相似性评价中应注意哪些问题？	
4.1 质量属性相似性研究	当相似性研究中采用了不同来源的参照药时，应在分析时将不同来源的参照药的实际检测结果和统计学范围分组列出。在各来源参照药之间未见显著差异的前提下，可将不同来源参照药的检测结果合并为一个数据集进行统计学分析。应重点关注临床试验中所使用参照药的质量属性范围，并作为相似性标准建立的重要依据。当候选药物的检测结果超出参照药实际检测结果范围时，应提供充分的支持性研究和分析资料，以证明差异不会对候选药的临床安全性、有效性产生不利影响。此外，还应关注研究项目的完整性，建议覆盖参照药制剂的关键质量属性，包括不溶性微粒水平等。
4.2 稳定性相似性研究	加速稳定性比对研究和强制降解研究是探索候选药和参照药质量变化趋势的有效研究手段。原则上，候选药与产品安全性、有效性密切相关的质量属性在加速条件下的变化速度不得显著快于参照药，否则，应进一步开展长期稳定性研究条件下的相似性研究。强制降解研究中，候选药的降解途径应与参照药一致。稳定性相似性研究的项目应基于候选药拟定货架期标准，选择敏感的质量属性检项，全面反映候选药和参照药关键质量属性的变化情况。强制降解研究应包含高温、光照、振荡、反复冻融等多种条件，以充分反映候选药和参照药在降解途径上的异同。必要时，其研究项目还需在已有质量标准检测项目的基础上额外增加对产品安全性、有效性具有影响的稳定性敏感指标，如特殊翻译后修饰等。
5. 杂质研究有何关注点？	
5.1 产品相关杂质	<p>对于各类生物类似药，均应开展候选药和参照药的杂质谱比对研究，分析评估杂质的种类、含量及其对产品安全性的潜在影响。原则上，对于可能影响安全性和/或免疫原性的杂质，候选药中的残留水平应不高于参照药。同时，由于生产用原材料、宿主细胞、生产工艺等方面的不同，候选药中可能发现参照药中不含的新杂质，或含量略高于参照药的已有杂质，应结合非临床和/或临床研究数据，开展充分分析，以证明其对产品的安全性和/或免疫原性不具有影响。</p> <p>对于多肽类（含修饰产品）生物类似药，当产品中出现与参照药同时具有的同种杂质，其含量应不高于参照药。当产品中出现参照药中不存在的新杂质，需进行安全性评估，当其含量超出 0.1% 时，应通过富集等方式进行定性或/和定量研究，并开展安全性评估。</p> <p>对于抗体、融合蛋白等分子量较大、结构和翻译后修饰较为复杂的产品，应对产品的分子大小异构体和电荷异构体酸碱组分进行富集和分离鉴定，对其组成和生物学活性进行研究，并充分评估对产品安全性、有效性的潜在影响。</p>
5.2 工艺相关杂质	由于候选药和参照药的生产工艺及宿主表达系统可能存在不同，因此需要结合现行版《中国药典》同类产品的控制限度、人体暴露量和安全性阈值等多方面因素进行安全性评估，合理拟定杂质的标准限度。
（四） 其它	
1. 候选药原液和制剂质量标准的拟定	生物类似药质量标准应基于参照药的质量研究结果，深入理解生产工艺和产品质量的关系，同时参考关键临床试验批次样品质量范围、代表性批次稳定性研究结果合理拟定。应采用先进、灵敏、稳健的分析方法进行质量控制，并在临床试验申请时基本完成方法学验证。原则上，所拟定候选药原液/原料药和制剂的质量标准应确保其质量控制能力不劣于参照药。当候选药质量标准与参照

	药不同时，应提供合理性依据。
2. 生物类似药获批上市后发生重大变更时，开展可比性研究和/或相似性研究有何考量？	生物类似药产品发生重大变更时，应在充分理解生产工艺和产品质量关系的基础上，评估变更对产品质量的潜在影响，依据《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》、ICH Q5E 等指导原则进行风险评估和可比性研究。与参照药进行一定的相似性研究或与既往研究中获得的参照药检测结果进行相似性分析，可以作为变更研究的支持性数据。
3. 对于具有特殊辅料的生物类似药产品有何考量？	对于包含特殊辅料的产品，如重组透明质酸酶，建议对其开展全面的特征鉴定和稳定性研究，并制定完善的入厂/自检质量标准；对于组分复杂的功能性辅料，如硫酸鱼精蛋白，由于其来源和批次间的潜在质量差异，应分别采用多批次样品开展等相点等功能性研究。

具体内容详见附件1《生物类似药药学相似性研究的问题与解答（征求意见稿）》。

2.关于公开征求ICH《M13A：口服固体速释制剂的生物等效性》（含问答文件）实施建议和中文版意见的通知

发布机构：国家药监局药审中心

发布日期：2024年09月12日

发布目的：为推动ICH指导原则在国内的平稳落地实施。

发布内容如下：

《M13A指导原则（含问答文件）实施建议》

实施建议：

一、自公告发布之日起开始的生物等效性试验（开始时间以备案时间为准），均适用M13A指导原则（含问答文件）。同时设置12个月过渡期，过渡期内仍可适用原技术要求。

二、相关技术指导原则可在国家药品监督管理局药品审评中心网站查询。国家药品监督管理局药品审评中心负责做好本公告实施过程中的相关技术指导工作。

《M13A：口服固体速释制剂的生物等效性》中文版

本指导原则旨在为研发和上市后阶段设计递送药物至体循环的口服固体速释（IR）制剂（如片剂、胶囊剂、用于口服混悬液的颗粒剂/粉剂）开展生物等效性（BE）研究提供建议。

具有全身作用的口服固体IR制剂的生物等效性主要通过临床药代动力学（PK）为终点的BE研究或体外溶出度比较研究来确定。除上述口服剂型外，本指导原则的PK原

则通常也适用于以下制剂，例如，认为有必要开展BE研究的口服溶液，可采用系统暴露指标来评价BE的非口服制剂（如某些直肠制剂、吸入制剂和鼻腔给药制剂）。

进行BE研究时，申办者、研究者和服务提供者（如合同研究组织或实验室）应确保生成的数据是可归因的、清晰可读的、同步记录的、原始的（或经认证的副本）、准确的、完整且可追溯的。

M13A作为该系列中的首项指导原则，描述了研究设计和数据分析的科学性和技术性，以支持口服固体IR制剂基于PK终点的BE评估。但如何根据BE评估做出监管决策不在本指导原则的范围内。

确定生物等效性的一般原则，以药代动力学为终点的生物等效性研究设计，以药代动力学为终点的生物等效性研究设计中，研究人员应以能够检测制剂间体内释放特性差异为目标，选择用于BE研究的受试人群；在比较受试制剂和参比制剂时，建议采用随机、单剂量、交叉研究设计，因为单剂量研究是检测制剂间吸收速度和程度差异最敏感的条件；纳入BE研究的受试者数量应基于适当的样本量计算确定；应基于含量选择用于BE研究的参比制剂批次，在选择用于BE研究的参比制剂时，最好对不止一个参比制剂批次进行研究，BE研究中使用的受试制剂应代表拟上市制剂，申请人应对此进行讨论和说明。BE研究应在标准化条件下进行，尽量降低变异性，以便更好地检测制剂之间的潜在PK差异，对于大多数此类制剂，可进行单个空腹条件下研究以证明生物等效。对于申报的受试制剂有多个规格的情况，BE研究中使用的规格取决于PK的剂量比例关系和原料药的溶解度，通常可采用拟上市制剂最高规格作为一个给药单位。BE评价应基于原形药物的分析结果，因为原形药物的浓度-时间曲线在检测制剂之间的差异通常比代谢物的数据更敏感。这也适用于前药。通常，可接受使用非手性生物分析方法测定外消旋体。BE研究中的采样计划应覆盖药物浓度-时间曲线，包括一个给药前样品、吸收相样品、预期 t_{max} 附近的密集采集样品以及确保能够可靠评价暴露程度（ $AUC_{(0-t)}$ 至少能覆盖 $AUC_{(0-inf)}$ 的80%）的足够数量的样品。应记录采样的确切时间，以获得自给药后的实际时长。采样间隔应能够准确估计 C_{max} 、 $AUC_{(0-t)}$ 和表观终末消除速率常数（ k_{el} ）。

必须在研究方案中明确规定将研究受试者纳入和排除BE分析人群的所有标准。

数据呈现可以从浓度时间数据、药代动力学分析、批次含量差异等方面呈现。

统计分析中一般考虑应包括所有受试者的可评估的所有数据。随机、非重复、交叉设计研究应使用适当的参数方法进行分析，应提交此类分析得到的汇总表，包括模型中

北京总部地址：北京市朝阳区龙湖长楹天街星座2栋2603-2606
联系电话：400-606-8752

所有效应的适当统计检验。残留考察被认为是不相关的，并且不应根据此种检验作出任何有关分析的决策。随机、平行设计研究的统计分析应反映独立样本。BE研究设计应尽量减少研究的组间效应，多种因素的组合可能会使分组复杂化。

对于大多数制剂，证明生物等效性的PK参数包括单次给药研究中的 C_{max} 和 $AUC_{(0-t)}$ 和多次给药研究中的 C_{maxSS} 、 $AUC_{(0-tauSS)}$ 。

可能需要证明一种受试制剂和多种参比制剂之间的生物等效性，以满足多个监管区域的要求。在这种情况下，可以接受一项试验中包含来自不同地区的多种参比制剂，通过对多种参比制剂进行一项高阶交叉BE研究来简化BE评价过程。有时需要证明多种受试制剂和参比制剂之间的生物等效性，例如，包含因药物研发需要而开发的多种受试剂型。为简化BE评价过程，允许同时使用多种受试制剂进行单次交叉BE研究。

特殊考虑从内源性化合物、其他速释剂型、固定剂量复方制剂、pH值依赖性等方面综合考虑。在某些情况下，内源性化合物与给药药物相同，对于这些药物，测定从制剂中释放并吸收的药量以进行BE评价可能具有挑战性。因此，在大多数情况下，测定生物基质（例如血液、血浆或尿液）中内源性物质的基线浓度是很重要的，并应从给药后测定的每例受试者总浓度中减去基线浓度。其他速释剂型包括口腔崩解片、咀嚼片、口服混悬剂、固定剂量复方制剂。对于原料药溶解性具有 pH 值依赖的药物吸收，可能受到胃内pH值的影响。这种对药物吸收的影响可以通过在处方中使用pH调节剂或采用特定成盐形式而改变。

BE研究的报告应包括其方案、实施和评价方面的所有文件。应按照ICH E3《临床研究报告的结构和内容》进行撰写。根据ICH M10进行生物分析方法验证和生物样品分析的信息应包含在CTD模块5的相应部分中。应妥善记录生成的数据，以用于审计和核查。应根据ICH E6和适用的监管要求对必需的文件进行存档。无论研究结果如何，CTD模块2.7.1应列出所有相关的生物等效性研究。申请人用于注册申请的关键BE研究应提供完整的研究。

《M13A：口服固体速释制剂的生物等效性》问答文件中文版

按章节/附录列出的ICH M13A指导原则问答

1.引言	批准日期	问题	回答
/	/	无	/
2.确立生物等效性的一般原则	批准日期	问题	回答
2.1	2024年07月	为什么关键生物等效性（BE）研究最少需要12例受试者？	<p>在关键 BE 研究中，对于交叉设计可评估受试者应不少于 12 人，或对于平行设计每个序列可评估受试者应不少于 12 人，这是监管机构的公认标准。</p> <p>BE 研究受试者样本量可根据制剂体内特征和药物 PK 参数变异来估算，如：可开展相对生物利用度预试验。一般，BE 研究应设计足够的受试者样本量，使先验检验效能不小于 80%，以在 0.80-1.25 的范围内显示 BE 参数的等效性。</p> <p>应注意的是，后验检验效能与生物等效结论不相关。</p>
2.2	2024年07月	除片剂或胶囊剂外，其他剂型的最小生产批量是多少？	<p>原则上，与片剂和胶囊剂一样，其他类型制剂的批量应至少相当于商业化生产批量的 10%，但基于生产因素也可采用其他批量。申请人应与各地区质量相关指导原则保持一致。</p>
2.3	2024年07月	对于说明书中标明因耐受原因（如胃部刺激）而非 PK 原因导致仅可随餐服用的非高风险制剂，为什么可以在空腹或餐后状态下开展一项 BE 研究？	<p>当一种制剂说明书明确因耐受原因需随餐服用时，通常是因为重复或长期服用该制剂会产生耐受问题，或者是为了避免单次服用可能导致的轻微胃肠道（GI）刺激。对于上述非高风险制剂，给药状态（空腹或餐后）预计不会影响制剂间 PK 比较。因此，预计不会对 BE 结果产生影响。如 M13A 第 2.1.5 节所述，在空腹条件下进行的 BE 研究通常能更好地分辨两种制剂的 PK 特征。因此，如果申办方和伦理委员会认为在空腹条件下给药是可行的，则可采用空腹研究，因为其在分辨力方面具有优势。但是，如果在空腹条件下进行研究可能会对受试者造成安全风险，则应在餐后状态下进行研究。</p>

2.4	2024年07月	为什么高风险制剂建议在空腹和餐后状态下进行研究？	<p>含有高溶解度原料药的口服 IR 制剂的处方和/或生产工艺通常对药物的溶出和吸收影响有限，前提是能观察到相对快速的溶出。相反，含有低溶解度原料药的制剂开发通常会提高溶出度和生物利用度，或改变食物和/或胃 pH 值的影响，否则可能会因溶解度而受限。使用特定处方和/或生产工艺以提高 PK 特性的制剂是高风险制剂，因为提高 PK 特性的因素与胃肠道之间存在潜在的相互作用。对于此类制剂，胃肠道状态的变化会导致两制剂 PK 行为改变的风险增加，因为两制剂在增强 PK 特性方面存在差异，无论其是否与处方或生产工艺有关。</p> <p>固体分散体的生产工艺（如热熔挤压或喷雾干燥）或辅料（如 pH 无关聚合物：羟丙基甲基纤维素（HPMC）或聚乙烯吡咯烷酮（PVP）；pH 依赖性聚合物：醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯（HPMCAS））差异可能会导致与胃肠道相互作用的不同。如果仅在空腹或餐后状态下开展 BE 对制剂进行比较，则可能无法观察到这种差异。评估这些制剂对不同胃肠道状态的敏感性非常重要，因为在临床实践中，胃肠道状态通常差异很大，仅在空腹或餐后状态下进行 BE 无法充分评价这一风险。</p>
2.5	2024年07月	对于高风险制剂，即使参比制剂说明书只建议在一种状态下（即仅在空腹或餐后状态下）给药，为什么仍有必要在空腹和餐后状态下进行 BE 研究？	<p>如上所述，通过复杂处方和/或生产工艺增强低溶解度药物的 PK 特性可能对不同的胃肠道状态较敏感，因此不同制剂在这些方面的差异可能会导致其在某些胃肠道状态下制剂行为不同。由于服用不同餐后后胃肠道状态存在实质差异，并且在患者服用药物的实际情况与空腹状态也可能存在巨大差异，因此无法仅在空腹或餐后状态下评估高风险制剂潜在差异。通过评估受试制剂和参比制剂在胃肠道两极端状态范围内的生物等效性，可最大限度地降低两制剂存在差异的风险。</p>
2.6	2024年07月	对于非高风险制剂，只需在餐后状态下进行 BE 研究时，为什么可采用低脂低热量膳食或高脂高热量膳食？	<p>对于非高风险制剂，给药状态（空腹或餐后）预计不会影响制剂的 PK 行为。</p> <p>摄入高脂高热量膳食的目的是为了达到与空腹状态相比胃肠状态最大限度的变化。因此，对于高风险制剂，建议在空腹和高脂高热量餐后状态下进行 BE 研究，以评估胃肠道极端状态下制剂的差异。</p> <p>对于仅需开展一项 BE 研究的非高风险制剂，通常空腹 BE 研究是更优选择，因</p>

			<p>为空腹研究通常能最大程度地分辨受试制剂和参比制剂的 PK 特征的差异。但是，如果非高风险制剂被要求进行餐后状态研究，则适中的膳食（仍符合“随餐”的建议）对胃肠道状态的影响较小，并能更好地反映患者可能摄入的膳食类型，也许更适合此类 BE 研究。与高脂高热量膳食相比，低脂低热量膳食摄入可减少胃肠道干扰，同时仍满足对食物的需求。</p> <p>M13A 并不排除在非高风险制剂的 BE 研究中使用高脂高热量膳食。单一的餐食不能代表患者在服用制剂前可能食用的各种膳食。因此，对于餐后 BE 研究而言，与患者摄入的典型热量和脂肪含量更为一致的膳食可能是最佳选择。</p>
2.7	2024年07月	“制剂不使用复杂处方或复杂生产工艺，但仍具有调节食物影响的特性”是什么意思？	<p>在制剂开发过程中，有时会观察到不良的食物影响。在这种情况下，可调整处方以防止出现此类食物影响。</p> <p>例如，在开发过程中观察到低溶解度药物的初始处方存在显著的食物影响。根据拟定的适应症，认为限定仅在空腹条件下给药并不合适。通过改变生产工艺，例如将原料药微粉化和添加表面活性剂，可避免食物影响，从而使制剂不受食物影响。该处方不属于复杂处方。</p> <p>但是，如果受试制剂未基于相同的处方和/或生产工艺，即使是认为该制剂未使用复杂处方，也不能排除存在食物影响。因此，仅进行空腹 BE 研究是不够的。</p> <p>这些情况很难确定。但申请人应意识到，与参比制剂相比，使用不同生产工艺可能会导致制剂行为不同。</p>
2.8		<p>如果出现以下情况，应让患者服用最高规格制剂，或者可以让健康受试者服用较低规格制剂？</p> <p>1) 由于溶解度或不明原因，不同规格制剂的 PK 参数不成比</p>	<p>如果由于溶解度或不明原因导致 PK 参数增加比例小于剂量增加比例，则应对最高和最低规格制剂进行 BE 研究。如果由于安全原因无法给予健康受试者最高规格制剂，则应在患者中进行最高规格制剂研究。在这种情况下，不建议对健康受试者给予较低规格（中间规格）制剂，因为不成比例制剂要求在不成比例范围的剂量进行 BE 研究。</p> <p>可在健康受试者中进行最低规格的研究，但前提是其在健康受试者中使用安全性良好。</p>

		例;2)由于安全原因,最高规格制剂不能用于健康受试者。	
2.9	2024年07月	何时适合从 BE 评估的统计分析中删除数据?	<p>M13A 规定,由于给药前浓度较高,应从统计分析中删除数据(见第 2.2.3.3 节),极少数情况下可能因暴露量过低而删除数据(见第 2.2.1.1 节)。</p> <p>除上述特殊情况外,出现研究方案偏离可能也需要从统计分析中删除数据。以下为可能支持数据删除的示例:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.在餐后研究中,受试者未完成试验餐。 2.受试者完成了研究周期,但认为其 PK 样本量不足以准确估计主要 PK 参数。 3.受试者在预期中位 T_{max} 的 2 倍范围内出现呕吐。 4.在极少数情况下,受试者在研究期间出现可能改变胃肠道动力的不良事件,例如在预期中位 T_{max} 的 2 倍范围内出现腹泻,这可能会影响药物吸收。 5.受试者因 AE、依从性差或个人原因撤回知情同意而未完成研究。 <p>对于可能导致受试者从统计分析中剔除的方案违背情况,应在方案中预先规定。除 M13A 第 2.2 节中特别说明的原因外,在生物分析前应记录因何原因从统计分析中删除数据。</p> <p>在双交叉设计中,如果需删除一个周期的数据,则该受试者不应纳入统计分析。在更复杂的研究设计中,仅删除一个周期的受试者数据可能无法使该受试者从统计分析中完全剔除。</p>
2.10	2024年07月	M13A 建议对组间相互作用进行评估。如何限制这些相互作用?	<p>例如,如果受试者在特定时间跨度内在一个研究中心作为一个队列参与研究,则可将其视为一组。</p> <p>在多中心研究中,即使采用平衡治疗/序列方法,组间差异也可能无法避免。</p> <p>在单中心研究中,由于现实原因,对受试者进行分组给药可能也不可避免。应考虑采取以下措施,以尽量减少组间效应:</p>

			<p>1.在特定的时间跨度内，例如在几周内，于同一机构对所有组受试者开始给药。</p> <p>2.所有组均应遵循相同的方案和规程，并从同一入选库中招募受试者，从而使组间人口统计学特征相似。</p> <p>3.在研究入组时，将受试者随机分配至各组间和给药臂（或给药序列）。如可行（例如，入组健康受试者时），为每组分配相同的样本量。</p>
2.11	2024年07月	<p>如果一项 BE 研究中涉及多个受试制剂给药，何时进行多重性校正？</p>	<p>如果一项 BE 研究中包含多种受试制剂，则必须明确说明研究目的。应根据研究目的制定适当的多重性检验策略。这可能需要多重性校正。</p> <p>如果 BE 研究的目的是通过多次成对比较证明 BE，而无需证明所有受试制剂的 BE（例如，受试制剂 1vs.对照制剂，或受试制剂 2vs.对照制剂），则会出现 I 类错误增加和假阳性结果几率升高。因此需要进行多重性校正(α校正)。建议申请人咨询其监管机构。</p> <p>申请人应事先证明选择α校正方法的合理性。Bonferroni 校正虽然保守，但也是一种可能的方法。还可以考虑其他合适的α校正方法。</p> <p>也可以采用顺序检验，即按照预先规定的顺序对每种受试制剂与对照制剂进行对比评估。如果有一种受试制剂未得出与对照制剂生物等效的结论，则无法确定该受试制剂和顺序检验中所有后续产品的 BE。从形式上看，不需要对每个单独检验进行多重性校正，但仍能控制 I 类错误（消费者风险）。最有可能的情况是，第一次成对比较选用的受试制剂为假设最有可能出现阳性 BE 结果的受试制剂。否则，第一次成对比较后整个 BE 分析失败的风险很高。例如，对照制剂是标记为需随水服用的 ODT。分层检验首先评估受试制剂和对照制剂的 BE，两者均根据对照制剂的药品说明书进行给药（即随水服用），然后评估不随水服用的受试制剂与根据说明书给药（即随水服用）的对照制剂的 BE。如果第一次比较失败，则认为研究失败，所有受试制剂的 BE 均被否定。如果第一次比较通过，则可进行后续成对比较。</p> <p>可为特定地区开发受试制剂配方。例如，配方开发包括使用已获得专利的某种辅料，其适用于某些地区，但不适用于其他地区。开发两种配方，一种含有特定辅料，用于本专利未覆盖的区域；另一种不含特定辅料，用于本专利覆盖的区域。因此，BE</p>

			<p>研究将使用两种特定地区的受试制剂和一种在所有地区均可接受的对照制剂进行。在这种情况下，无需进行α校正来适当控制 I 类错误（消费者风险）。受试制剂研究成功的地区患者不受其他地区受试制剂研究失败的影响。</p> <p>如果只有在所有受试制剂或预期标签使用/说明证明与对照制剂具有 BE 时，BE 研究结果才能被视为阳性，则无需进行α校正。但是在这种情况下，应考虑控制 II 类错误，并且研究应具有足够的检验效能来证明所有受试制剂或按给药方法服用时的 BE。例如，如果开发一种新的 ODT 作为另一种口服 IR 制剂（如片剂）的产品线扩展，则可进行 BE 研究以确定该 ODT 是否与现有片剂产品具有 BE。如果新的预期标签使用/说明旨在声明 ODT 可以随水和不随水服用，则建议进行 3 臂 BE 研究，以证明与按照说明书给药的对照制剂相比，在有水和无水的情况下给药的 ODT 具有生物等效性。</p>
3.特殊考虑	批准日期	问题	回答
3.1	2024年07月	在 BE 研究背景下，为什么建议如果基线校正导致浓度值为负值，则应设置该值为零，特别是考虑到软件在计算 AUC 时可以处理负值？	药物负浓度的生理不合理性和浓度测定变异性是基线校正后将负浓度值设置为零的依据。在 PK 中，负浓度没有任何生物学意义，可能仅仅是由于内源性浓度和治疗产生浓度之间区别不足造成的。
3.2	2024年07月	鉴于 M13A 提供了内源性化合物产生量低或无内源性化合物产生的受试者的入组机会，并考虑到基线校正通常会增加 PK 参数的变异性，在 BE 研究中 是否存在无	没有确定的阈值，超过该阈值就需要进行基线校正。如果内源性化合物没有可量化的浓度，则无需进行基线校正。基线校正的目的是准确评估两种制剂之间的 BE，而不引起额外的复杂性。在 BE 研究中应用基线校正的决定应基于方法准确性和研究设计实用性之间的平衡。虽然基线校正可能会增加 PK 参数的变异性，但并非对所有内源性化合物都如此。

		需进行基线校正的确定阈值？	
3.3	2024年07月	M13A 是否适用于口服混悬剂的 BE 研究？	虽然混悬剂不属于 M13A 所涵盖的剂型，因为其侧重于固体口服剂型，但 M13A 中针对固体口服剂型的原则同样可用于口服混悬剂以确定 BE。
3.4	2024年07月	在受试制剂和对照制剂均为口服混悬剂的 BE 研究中，给药剂量应为多少？	<p>如果口服混悬剂仅有一种规格（浓度，例如 10mg/ml）且是唯一的剂型，则 BE 研究中采用的剂量应遵循推荐剂量或说明书中提到的剂量之一，前提是给药剂量安全，且根据生物分析方法灵敏度应产生足够高的血药浓度。</p> <p>如果口服混悬剂仅有一种规格（浓度，例如 10mg/ml），但针对相同适应症有另外的上市胶囊或片剂制剂可用，则在比较受试和对照口服混悬剂的 BE 研究中，给药剂量应符合 M13A 第 2.1.6 节的要求。</p> <p>例如，针对吞咽困难的患者开发了 10 mg/ml 的口服混悬剂，并且针对同一适应症也推出了 50mg 和 100mg 规格的胶囊。因此，说明书中包括 10mg/ml 口服混悬剂、50mg 胶囊和 100mg 胶囊，并且口服混悬剂和胶囊可互换使用。以下三种情况可能发生：</p> <p>1.根据 M13A 第 2.1.6 节，如果 AUC 和/或 C_{max} 与剂量成比例或超比例增加，则应采用最高规格。对于胶囊制剂，应在 BE 研究中采用 100mg 规格。因此，BE 研究中应采用 100mg 剂量，即 10ml 口服混悬剂。</p> <p>2.根据 M13A 第 2.1.6 节，如果 AUC 和/或 C_{max} 增加与剂量增加不成比例（若不成比例由吸收饱和所致），则应采用最低规格。对于胶囊制剂，应在 BE 研究中采用 50mg 规格。因此，BE 研究中应采用 50mg 剂量，即 5ml 口服混悬剂。</p> <p>3.根据 M13A 第 2.1.6 节，如果 AUC 和/或 C_{max} 增加与剂量增加不成比例（若不成比例由有限的药物溶解度或未知原因所致），则应考察最低和最高规格。对于胶囊制剂，应在 BE 研究中分别采用 50mg 和 100mg 规格。因此，BE 研究中应分别考察 50mg 和 100mg 剂量，即 5ml 和 10ml 口服混悬剂。</p>

3.5	2024年07月	在 BE 研究中，受试制剂和对照制剂均为口服混悬剂且有多种规格的口服混悬剂可用时，应采用何种规格和剂量？	<p>BE 研究中的给药剂量应符合 M13A 第 2.1.6 节的要求，并应考虑口服混悬剂是否是唯一的剂型（见问题 3.4）。</p> <p>如果口服混悬剂的 PK 参数与剂量成比例且有多种规格(浓度)可用，例如 5 mg/ml 和 10mg/ml，则在 BE 研究中可采用最高规格。如果 PK 参数不成比例，请参考问题 3.4 中的场景来确定要研究的适当规格。</p> <p>如果满足其他规格的生物豁免标准，则可请求对其他规格（例如 5mg/ml）进行生物豁免。</p>
3.6	2024年07月	您能否提供一个临床研究设计实例，针对采用 pH 调节制剂进行伴随治疗的附加 BE 研究以及受影响的原料药或制剂类型？	<p>受试者在接受受试制剂和对照制剂治疗前，应先使用质子泵抑制剂（PPI）治疗数天（如 4~5 天），使其达到药效学稳态。PPI 对胃 pH 值的升高作用，例如 24 小时内的平均 pH 值、24 小时内 pH 值\geq4.0 的时间百分比，取决于个体 PPI 及其剂量。选定的 PPI 应通过其他相互作用机制对药物的 PK 产生最小影响，且 PPI 剂量应在抑制胃酸（即 pH 值升高）方面提供近乎最大效应的效果。如果无法使用合适的 PPI，则可考虑使用其他抑酸剂，并给出适当的选择理由。</p> <p>胃 pH 值升高可能影响 BE 结果的制剂包括哌柏西利 1, 2 和不同盐形态的普拉格雷 3, 4。参考文献：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Draft Guidance on Palbociclib USFDAPSG_212436 2. Palbociclib hard capsule 75 mg, 100 mg and 125 mg and film-coated tablet 75 mg, 100 mg and 125 mg product-specific bioequivalence guidance.EMA/CHMP/802679/2018 Rev.1* Corr. 1** 3.Prasugrel hydrochloride film-coated tablets 5 mg and 10 mg product-specific bioequivalence guidance. EMA/CHMP/158772/2016/Rev.1. 4.Seiler, D., Doser, K. & Salem, I. Relative bioavailability of prasugrel free base in comparison to prasugrel hydrochloride in the presence and in the absence of a proton pump inhibitor. Arzneimittelforschung 61, 247– 251 (2011).

3.7	2024年07月	为什么认为餐后 BE 研究和临床 PPI 药物相互作用 (DDI) 研究不足以或不能接受应对胃 pH 值升高时的生物等效性风险?	<p>空腹和餐后 BE 研究无法解决该风险, 因为餐后状态下的多个持续过程 (例如胃内容物体积增加、胃排空延迟、小肠内胆盐浓度升高) 可能会低估胃 pH 值持续升高对药物溶出度和吸收的影响。虽然在餐后状态下服用抑酸剂 (ARA) 可能会影响药效, 但在进行餐后 BE 研究后依然有必要进行 PPI 研究。对于具有 pH 敏感性且标明随餐服用的药物, 仍可要求在餐后条件下进行 PPI 研究。</p> <p>在 ARA 存在时进行的临床 DDI 研究解决了对照制剂在胃 pH 值升高的条件下是否有不同效果的问题。不过, 此类研究并不能提供明确的信息, 以说明在胃 pH 值升高的情况下, 试验配方和对照配方之间存在性能差异的可能性。对照制剂无 ARA 效应可能是由于配方故意设计为克服这种效应, 而这些特征可能无法在受试制剂中再现。因此, 不能假定受试制剂和对照制剂在胃 pH 值升高时具有 BE。然而, 当使用配方设计和溶出特性信息进行评估时, ARA 的相互作用数据可能构成风险评估的一部分。</p>
4.申报资料	批准日期	问题	回答
4.1	2024年07月	如果在相同的研究条件下使用相同配方进行的相关 BE 研究得出了不同的 BE 结果, 应采取什么措施?	<p>M13A 建议, 无论研究结果如何, 都应提供已进行的所有相关 BE 研究结果。对于特定规格的特定配方, 如果多项关键研究得出了不一致的 BE 结论, 则应对证据进行综合考虑。申请人应讨论结果并证明 BE 声明的合理性。在相关情况下, 除单项研究分析外, 可将所有研究的综合分析视为敏感性分析。但是在没有通过研究的情况下, 不可将未能证明生物等效性的研究合并分析。</p> <p>如果研究条件 (例如采样时间、空腹或餐后状态或给药方法) 存在差异, 则不宜进行合并分析。受试者人数不同不视为研究条件差异。</p>

具体内容详见附件2《M13A指导原则 (含问答文件) 实施建议》, 附件2-1《M13A: 口服固体速释制剂的生物等效性》中文版, 附件2-2《M13A: 口服固体速释制剂的生物等效性》问答文件中文版, 附件2-3《M13A: 口服固体速释制剂的生物等效性》英文版, 附件2-5《M13A: 口服固体速释制剂的生物等效性》问答文件英文版。

3.关于公开征求《重组糖蛋白激素类产品药学研究与评价技术指导原则（征求意见稿）》意见的通知

发布机构：国家药监局药审中心

发布日期：2024年09月12日

发布目的：为更好地指导重组糖蛋白激素类药物的研发和申报。

发布内容如下：

糖蛋白激素（glycoprotein hormones, GPHs）是人体内一类重要的激素蛋白，包括促卵泡激素（follicle-stimulating hormone, FSH）、促黄体素（luteinizing hormone, LH）、绒毛膜促性腺激素（chorionic gonadotropin, CG）和促甲状腺激素（thyroid stimulating hormone, TSH）。糖蛋白激素是一类具有复杂的糖基化修饰和结构不均一性的治疗用生物制品，在临床治疗和辅助生殖等方面具有重要的应用价值。该类产品的糖基化修饰复杂且具有宏观和微观的异质性，比活性高且唾液酸及糖型与生物学活性和代谢密切相关，药学研发和评价具有一定难度。

本指导原则适用于采用重组技术表达和制备的糖蛋白激素类产品，包括重组人促卵泡激素(rhFSH)、重组人促黄体素（rhLH）、重组人促甲状腺激素(rhTSH)、重组人绒毛膜促性腺激素(rhHCG)以及长效重组人促卵泡激素CTP融合蛋白（rhFSH-CTP）。复方制剂、经其他修饰或改构设计的糖蛋白激素类产品以及天然原材料提取的糖蛋白激素类药物可酌情参考本指导原则。

重组糖蛋白激素类产品的生产工艺和质量应基于全面的质量风险评估，确定目标产品质量概况和关键质量属性，根据“质量来源于设计”的理念充分开展工艺表征研究，制定合理的生产工艺和质量控制策略，建立全过程质量控制和全生命周期管理体系，确保产品安全有效、质量可控。

糖蛋白激素类药物具有复杂的糖基化修饰和高水平的唾液酸含量，其糖基化修饰类型很大程度上取决于宿主细胞固有的糖基化能力（即宿主细胞内糖基转移酶的功能专属性和特异性），同时受细胞培养和发酵条件的影响。因此，上游构建过程中应重点关注可能影响糖基化修饰的方面，如宿主细胞的选择、生产用细胞株的筛选等。糖蛋白激素类产品的生产用原材料应符合《中国药典》的相关要求。

重组糖蛋白激素类产品的原液的工艺开发应以生产具有所需质量属性的糖蛋白激素为目标，遵循“质量源于设计”的理念，深入探索工艺参数与质量属性的关系，确定

关键工艺参数和过程中控制，建立基于风险和科学的整体控制策略。原液的生产工艺应经过充分验证以证明具有可控性和稳健性。

重组糖蛋白激素类产品在一定的外部环境条件下（如高温、光照、氧化等），容易发生亚基解离、聚集和氧化，进而影响其生物学活性和安全性。制剂处方通常包含表面活性剂、蛋白稳定剂、抗氧化剂、缓冲剂和pH调节剂等。制剂的生产工艺应经过充分验证以证明具有可控性和稳健性，还应进行无菌灌装工艺验证、冻干工艺验证、运输验证、生产接触组件相容性验证。

质量研究与质量标准包括（一）特性鉴定和质量研究和（二）质量标准两方面。其中特性鉴定和质量研究包括：1. 结构确证和理化性质：一级结构和高级结构、纯度和产品相关杂质、蛋白质含量、糖基化修饰、电荷异构体；2. 生物学活性。

应根据《中国药典》及国内外生物制品稳定性研究相关指导原则，采用代表性批次规范开展原液和制剂的稳定性研究。

为避免直接接触的包装材料和容器对产品质量产生非预期影响，应规范开展包装系统相容性研究和密闭完整性研究。

由于糖蛋白激素类药物结构复杂性和糖基化异质性特点，在进行相似性评价时，应保证主要糖基化种类和唾液酸水平（含量和分布）相似。对于药学相似性评价中观察到的微小质量属性差异，应进一步结合非临床和临床研究评估是否对产品安全性、有效性、免疫原性和代谢产生影响。

具体内容详见附件3《重组糖蛋白激素类产品药学研究与评价技术指导原则（征求意见稿）》。

4.2024年09月10日中药品种保护受理公示

发布机构：国家药监局

发布日期：2024年09月10日

发布内容如下：

序号	申请事项	品种名称	剂型	生产企业	受理日期
1	初保	紫贝止咳颗粒	颗粒剂	湖南德康制药股份有限公司	2024.9.10

详细内容见附件4-2024年09月10日中药品种保护受理公示。

生物类似药药学相似性研究的问题与解答

国家药品监督管理局药品审评中心

1 一、概述

2 目前，我国已有多类型、多品种的治疗用生物制品按照生物类似
3 药途径申报并获得上市许可，产业持续发展的同时，也成为改善我国
4 人民群众用药可及性的重要途径之一。

5 尽管已出台多项生物类似药研发和评价相关指导原则，如 2015
6 年发布实施的《生物类似药研发和评价技术指导原则（试行）》¹、2021
7 年发布实施的《生物类似药相似性评价和适应症外推技术指导原则》
8 ²和《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》³等，但生
9 物类似药的药学研究相对复杂，候选药与参照药在质量属性和稳定性
10 中的药学相似性研究和评价更是其中的重点与难点。因此，该产品
11 在申报和审评过程中仍存在需要进一步明确的问题，如不同申报
12 阶段参照药来源和批次的具体要求、多规格制剂相似性研究方案的设
13 计、生物类似药上市后变更等。因此，为进一步指导和规范生物类似
14 药的药学相似性研究，本文件在此前有关指导原则的基础上，总结常
15 见问题，进一步明确技术要求，为不同申报阶段的药学研究和相似性
16 研究提出指导性建议，供申请人/持有人参考。

17 本文适用于治疗用生物制品 3.3 类申报的产品。随着科学技术
18 的发展和监管知识经验的积累，相关内容将不断完善与更新。

19 二、常见问题和技术要求

20 （一）研发和生产

21 1. 生物类似药进行临床试验申请时，对于生产工艺和规模的要求？

22 基于质量源于设计的理念，应在全面、深入研究参照药质量，充
23 分理解关键质量属性与生产工艺关系的基础上进行生物类似药的研
24 发和生产。其中，生产工艺和规模是影响生物类似药质量的重要因素。
25 临床试验申请时，应基于上述研究，合理确定生产工艺流程、关键工
26 艺参数、中间控制项目及限度等，采用与预期商业化生产可对接的工
27 艺和规模进行药学相似性研究和临床试验样品的生产，并采用商业化
28 工艺和规模生产关键临床试验用样品。

29 如关键性临床试验后发生重大生产工艺变更，药学比对研究无法
30 证明其质量可比性，存在较大不确定性或存在较高风险时，可能需要
31 进一步开展非临床和/或临床桥接研究。

32 2. 候选药的制剂剂型、规格、制剂处方是否必须与参照药一致？

33 考虑对产品质量和稳定性的影响，以及参照药选择的合理性，原
34 则上，候选药在剂型和规格上应与参照药一致。

35 制剂处方方面，建议候选药与参照药保持一致，确需不同的，应
36 在证明其合理性的基础上，提供规范、完善的制剂处方开发研究和必
37 要的风险评估资料，不得因制剂处方的改变而引入安全性风险，包括
38 但不限于具有病毒污染风险辅料的使用、由辅料导致的潜在健康威胁
39 或对制剂稳定性产生的不利影响等。

40 (二) 参照药的选择

41 1. 对药学相似性研究中参照药的来源如何要求？

42 药学比对研究各个阶段所使用的参照药，应尽可能选择中国（不
43 含港澳台地区，下同）批准上市的原研药品，鼓励根据研发计划，尽
44 早展开参照药的收集。

45 当获得参照药确有困难（如供应量不足/批次数较少）或计划进
46 行全球申报时，可在确认不同国家/地区来源参照药具有可比性的前
47 提下，组合使用其他来源的参照药进行药学相似性研究。

48 对于已在境外获批上市但在我国仅获准开展临床试验的参照药，
49 允许在候选药的临床试验申请中采用其他国家/地区来源参照药进行
50 药学相似性研究。

51 2. 针对不同来源的临床研究用参照药研究有何要求？

52 根据《国家药监局关于生物类似药临床研究用原研参照药进口有
53 关事宜的公告（2019 年 第 44 号）》，可选择与已在我国获准开展临
54 床试验或获批上市参照药产地不一致但由同一企业生产产品作为临
55 床研究用参照药。此时，其可比性研究应在药学比对研究的基础上进
56 一步涵盖非临床和/或临床研究，以证明不同来源参照药在 PK/PD 方
57 面的可比性。

58 3. 多规格制剂中是否可以仅选择一种代表性规格参照药开展研究？

59 当不同规格参照药的蛋白质浓度、制剂处方组成、接触性包装材
60 料一致，仅装量不同时，可采用一个代表性规格多批次参照药或采用
61 多规格参照药组合开展质量属性相似性研究；稳定性相似性研究可在
62 提供充分合理性依据的基础上简化研究方案，如采用括号法等。

63 当不同规格参照药在上述项目中存在差异时，则应选择对应规格
64 制剂开展研究。

65 (三) 相似性研究

66 1. 相似性研究应包括哪些方面？

67 总体上，候选药与参照药的相似性研究应至少包括质量属性相似
68 性研究和稳定性相似性研究。质量属性相似性研究通常包括蛋白结构
69 确证和理化特性、纯度和杂质、生物学活性、免疫学特性等。稳定性
70 相似性研究通常包括强制降解比对研究和加速稳定性比对研究。

71 2. 相似性研究中，候选药和参照药的生产日期的相关考量？

72 申请人应确保参照药在不影响其质量和稳定性的条件下运输、储
73 存和使用。考虑贮存时长所带来的潜在影响，建议尽可能选择与参照
74 药贮存时长相近的候选药开展头对头质量属性相似性研究，如不得不
75 采用在更严苛条件（如长期冻存等）下保存的参照药开展质量属性相
76 似性研究，则应提供充分的研究资料以证明该储存条件不会对产品质
77 量产生影响；稳定性相似性研究中，可采用相近时间框数据进行比对
78 分析和趋势分析。

79 3. 不同申报阶段及不同类型产品对于候选药和参照药的具体批次要 80 求有何不同？

81 候选药和参照药的具体批次要求应结合品种具体情况、申报阶段、
82 研究项目和分析方法的变异性综合确定。原则上，为充分了解候选药

83 和参照药的质量属性范围，避免个别批次引起的偏倚，满足统计学工
84 具要求，应在合理范围内尽可能收集更多批次和更长时间跨度的样品
85 数据。对于罕见病治疗用生物类似药或其他特殊情况，相似性研究中
86 所使用参照药和候选药的批次数量可提前与监管机构进行沟通。

87 3.1 临床试验申请

88 临床试验申请时，原则上建议采用至少 3 批次拟申报工艺和规模
89 生产的候选药进行质量属性相似性研究，如涉及开发批次，可在确认
90 其代表性的基础上作为参考；参照药应至少包含 6 批次样品，其中部
91 分结构确证类研究项目，包括：分子量、氨基酸序列覆盖率、圆二色
92 谱、糖基化位点、热稳定性分析、红外光谱、荧光光谱，其检测结果
93 取决于药物的氨基酸序列和空间结构，参照药可适当减少至 3 批次。
94 建议采用至少 3 批次代表性批次候选药与参照药进行杂质谱对比研
95 究。

96 稳定性相似性研究应采用至少 3 批次代表性批次候选药与 3 批
97 参照药分别进行加速稳定性(6 个月)比对研究和强制降解比对研究。
98 对于存在复杂给药过程或可以多次给药的制剂，还应开展模拟使用条
99 件下的稳定性比对研究。

100 3.2 上市申请

101 上市申请时，对于纯度、异构体、糖基化修饰等受工艺影响波动
102 较大的质量属性，候选药和参照药的批次数量应符合建立等效性模型
103 的最低统计学要求，原则上建议采用至少 6 批次拟申报工艺和规模生

104 产的候选药和至少 10 批次参照药进行质量属性相似性研究。3.1 节
105 中提及可减免批次的结构确证类研究项目参照药可减少至 6 批次。杂
106 质谱研究和稳定相似性研究批次要求与临床试验申请相同。

107 4. 参照药和候选药的药学相似性评价中应注意哪些问题？

108 4.1 质量属性相似性研究

109 当相似性研究中采用了不同来源的参照药时，应在分析时将不同
110 来源的参照药的实际检测结果和统计学范围分组列出。在各来源参照
111 药之间未见显著差异的前提下，可将不同来源参照药的检测结果合并
112 为一个数据集进行统计学分析。应重点关注临床试验中所使用参照药
113 的质量属性范围，并作为相似性标准建立的重要依据。当候选药物的
114 检测结果超出参照药实际检测结果范围时，应提供充分的支持性研究
115 和分析资料，以证明差异不会对候选药的临床安全性、有效性产生不
116 利影响。此外，还应关注研究项目的完整性，建议覆盖参照药制剂的
117 关键质量属性，包括不溶性微粒水平等。

118 4.2 稳定性相似性研究

119 加速稳定性比对研究和强制降解研究是探索候选药和参照药质
120 量变化趋势的有效研究手段。原则上，候选药与产品安全性、有效性
121 密切相关的质量属性在加速条件下的变化速度不得显著快于参照药，
122 否则，应进一步开展长期稳定性研究条件下的相似性研究。强制降解
123 研究中，候选药的降解途径应与参照药一致。稳定性相似性研究的项

124 目应基于候选药拟定货架期标准，选择敏感的质量属性检项，全面反
125 映候选药和参照药关键质量属性的变化情况。

126 强制降解研究应包含高温、光照、振荡、反复冻融等多种条件，
127 以充分反映候选药和参照药在降解途径上的异同。必要时，其研究项
128 目还需在已有质量标准检测项目的基础上额外增加对产品安全性、有
129 效性具有影响的稳定性敏感指标，如特殊翻译后修饰等。

130 5. 杂质研究有何关注点？

131 5.1 产品相关杂质

132 对于各类生物类似药，均应开展候选药和参照药的杂质谱比对研
133 究，分析评估杂质的种类、含量及其对产品安全性的潜在影响。原则
134 上，对于可能影响安全性和/或免疫原性的杂质，候选药中的残留水
135 平应不高于参照药。同时，由于生产用原材料、宿主细胞、生产工艺
136 等方面的不同，候选药中可能发现参照药中不含的新杂质，或含量略
137 高于参照药的已有杂质，应结合非临床和/或临床研究数据，开展充
138 分分析，以证明其对产品的安全性和/或免疫原性不具有影响。

139 对于多肽类（含修饰产品）生物类似药，当产品中出现与参照药
140 同时具有的同种杂质，其含量应不高于参照药。当产品中出现参照药
141 中不存在的新杂质，需进行安全性评估，当其含量超出 0.1%时，应通
142 过富集等方式进行定性或/和定量研究，并开展安全性评估

143 对于抗体、融合蛋白等分子量较大、结构和翻译后修饰较为复杂
144 的产品，应对产品的分子大小异构体和电荷异构体酸碱组分进行富集

145 和分离鉴定，对其组成和生物学活性进行研究，并充分评估对产品安
146 全性、有效性的潜在影响。

147 5.2 工艺相关杂质

148 由于候选药和参照药的生产工艺及宿主表达系统可能存在不同，
149 因此需要结合现行版《中国药典》同类产品的控制限度、人体暴露量
150 和安全性阈值等多方面因素进行安全性评估，合理拟定杂质的标准限
151 度。

152 (四) 其它

153 1. 候选药原液和制剂质量标准的拟定

154 生物类似药质量标准应基于参照药的质量研究结果，深入理解生
155 产工艺和产品质量的关系，同时参考关键临床试验批次样品质量范围、
156 代表性批次稳定性研究结果合理拟定。应采用先进、灵敏、稳健的分
157 析方法进行质量控制，并在临床试验申请时基本完成方法学验证。原
158 则上，所拟定候选药原液/原料药和制剂的质量标准应确保其质量控
159 制能力不劣于参照药。当候选药质量标准与参照药不同时，应提供合
160 理性依据。

161 2. 生物类似药获批上市后发生重大变更时，开展可比性研究和/或 162 相似性研究有何考量？

163 生物类似药产品发生重大变更时，应在充分理解生产工艺和产品
164 质量关系的基础上，评估变更对产品质量的潜在影响，依据《已上市

165 生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》、ICH Q5E 等指导原
166 则进行风险评估和可比性研究。与参照药进行一定的相似性研究或与
167 既往研究中获得的参照药检测结果进行相似性分析，可以作为变更研
168 究的支持性数据。

169 3. 对于具有特殊辅料的生物类似药产品有何考量？

170 对于包含特殊辅料的产品，如重组透明质酸酶，建议对其开展全
171 面的特征鉴定和稳定性研究，并制定完善的入厂/自检质量标准；对
172 于组分复杂的功能性辅料，如硫酸鱼精蛋白，由于其来源和批次间的
173 潜在质量差异，应分别采用多批次样品开展等相点等功能性研究。

174

参考文献

175

176

177

178

179

180

181

1. 药品审评中心. 《生物类似药研发和评价技术指导原则（试行）》. 2015
2. 药品审评中心. 《生物类似药相似性评价和适应症外推技术指导原则》. 2021
3. 药品审评中心. 《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》. 2021

附件 2

M13A 指导原则（含问答文件）实施建议

指导原则名称	实施建议
<p>《M13A：口服固体速释制剂的生物等效性》（含问答文件）</p>	<p>一、自公告发布之日起开始的生物等效性试验（开始时间以备案时间为准），均适用 M13A 指导原则（含问答文件）。同时设置 12 个月过渡期，过渡期内仍可适用原技术要求。</p> <p>二、相关技术指导原则可在国家药品监督管理局药品审评中心网站查询。国家药品监督管理局药品审评中心负责做好本公告实施过程中的相关技术指导工作。</p>

国际人用药品注册技术协调会

ICH 协调指导原则

口服固体速释制剂的生物等效性

M13A

终版

2024年7月23日采纳

本指导原则按照 ICH 程序，由相应 ICH 专家工作组制定，并经监管机构征求意见。最终草案在 ICH 程序第 4 阶段，推荐给 ICH 地区的监管机构予以采纳。

M13

文件历史

编码	历史	日期
M13A	由 ICH 大会成员在第 2 阶段签署并发表用于公开征求意见。	2022 年 12 月 20 日
M13A	由 ICH 大会监管机构成员在第 4 阶段签署。	2024 年 7 月 23 日

法律声明： 本文受版权保护，除了 ICH 标志外，在始终承认 ICH 版权的前提下，基于公共许可可以使用、复制、在其他作品中引用、改编、修改、翻译或传播。如果对本文件进行任何改编、修改或翻译，必须采取合理措施来明确标注、界定或以其它方式明确对原始文件或基于原始文件所做的更改。必须避免任何暗示 ICH 授权或支持对原始文件的改编、修订或翻译的行为。

本文件“按原样”提供，不提供任何形式的担保。任何情况下，ICH 或原始文件作者均不对因使用本文件而造成的任何索赔、损失或其他责任负责。

上述许可不适用于第三方提供的内容。因此，版权属于第三方的文件必须获得版权所有人的复制许可。

ICH协调指导原则
口服固体速释制剂的生物等效性
M13A
ICH 共识指导原则

目录

1 引言	1
1.1 目的.....	1
1.2 背景.....	1
1.2.1 生物等效性.....	1
1.2.2 数据完整性.....	2
1.3 范围.....	2
2 确立生物等效性的一般原则	3
2.1 以药代动力学为终点的生物等效性研究设计.....	3
2.1.1 研究人群.....	3
2.1.2 研究设计.....	4
2.1.3 生物等效性研究的样本量.....	5
2.1.4 参比制剂和受试制剂.....	6
2.1.5 空腹和餐后研究条件.....	6
2.1.6 研究剂量或规格.....	10
2.1.7 检测物质.....	11
2.1.7.1 原形药物与代谢产物.....	12
2.1.7.2 对映异构体与外消旋体.....	12

2.1.8 采样的考虑.....	13
2.1.8.1 第一个时间点为 C_{max}	13
2.1.8.2 半衰期较长的药物和截取 AUC 注意事项.....	14
2.1.8.3 早期暴露.....	14
2.2 非重复研究设计的数据分析.....	15
2.2.1 生物等效性分析人群的相关考虑.....	15
2.2.1.1 因暴露低而剔除数据.....	15
2.2.2 数据呈现.....	16
2.2.2.1 浓度时间数据.....	16
2.2.2.2 药代动力学分析.....	16
2.2.2.3 批次含量差异.....	17
2.2.3 统计分析.....	18
2.2.3.1 一般考虑.....	18
2.2.3.2 交叉设计研究.....	19
2.2.3.3 残留.....	19
2.2.3.4 平行设计研究.....	20
2.2.3.5 多组设计研究.....	20
2.2.4 生物等效性标准.....	21
2.2.5 多种参比制剂和多种受试制剂的研究.....	21
2.2.5.1 多种参比制剂.....	21
2.2.5.2 多种受试制剂.....	22
3 特殊考虑.....	22
3.1 内源性化合物.....	22

3.2 其他速释剂型	23
3.2.1 口腔崩解片	23
3.2.2 咀嚼片	24
3.2.3 口服混悬剂	25
3.3 固定剂量复方制剂	25
3.4 pH 值依赖性	26
4 申报资料	27
5 术语表	29

1 1 引言

2 1.1 目的

3 本指导原则旨在为研发和上市后阶段设计递送药物至体循环的
4 口服固体速释（IR）制剂（如片剂、胶囊剂、用于口服混悬液的颗
5 粒剂/粉剂）开展生物等效性（BE）研究提供建议。

6 如果提供了合理的科学依据，偏离本指导原则建议的情况是可
7 接受的。鼓励申请人在提议或采取替代方法时咨询监管部门。

8 1.2 背景

9 1.2.1 生物等效性

10 具有全身作用的口服固体 IR 制剂的生物等效性主要通过临床
11 药代动力学（PK）为终点的 BE 研究或体外溶出度比较研究来确
12 定。除上述口服剂型外，本指导原则的 PK 原则通常也适用于以下
13 制剂，例如，认为有必要开展 BE 研究的口服溶液，可采用系统暴
14 露指标来评价 BE 的非口服制剂（如某些直肠制剂、吸入制剂和鼻
15 腔给药制剂）。

16 这些口服剂型的 BE 评估对于确定仿制药制剂与各自的参比制
17 剂的治疗等效性非常重要。此外，在新药（创新药）开发中，可能
18 会存在证明生物等效对关键研发决策和批准决策至关重要的情况。
19 此外，BE 研究也用于支持创新药和仿制药制剂上市后处方和/或生
20 产工艺变更。

ICH M13A 指导原则

21 含有相同药物活性成分的两制剂，若在相同摩尔剂量给药后
22 的相对生物利用度（药物吸收速度和程度）落在可接受的预定限度
23 内，则被认为具有生物等效性。设定这些限度是为了确保这些制剂
24 在体内行为相当，即在安全性和有效性方面具有相似性。

25 根据 ICH M9 《基于生物药剂学分类系统的生物等效性豁免》
26 中的规定，基于生物药剂学分类系统（Biopharmaceutics
27 Classification System, BCS）的生物等效性豁免可应用于豁免某些
28 口服固体 IR 制剂的体内 BE 研究。

29 **1.2.2 数据完整性**

30 BE 研究应根据 ICH E6 《药物临床试验质量管理规范》中的原
31 则和建议进行。进行 BE 研究时，申办者、研究者和服务提供者
32 （如合同研究组织或实验室）应确保生成的数据是可归因的、清晰
33 可读的、同步记录的、原始的（或经认证的副本）、准确的、完整
34 且可追溯的。提交给监管机构的研究数据的质量和完整性的最终责
35 任在于申请人。

36 **1.3 范围**

37 M13A 作为该系列中的首项指导原则，描述了研究设计和数据
38 分析的科学性和技术性，以支持口服固体 IR 制剂基于 PK 终点的
39 BE 评估。但如何根据 BE 评估做出监管决策不在本指导原则的范围
40 内。

41 跨监管辖区接受参比制剂可以减少通过多项临床试验来证明与

ICH M13A 指导原则

42 当地参比制剂生物等效的负担。然而，在许多地区，这是由当地法
43 律而并非科学指导原则所规定。因此，“跨地区接受参比制剂”并
44 不在 M13A 的范围内。然而，M13A 包含了纳入多个参比制剂或受
45 试制剂的研究设计，在不影响地区法律要求的情况下，以采取一些
46 初步措施来减少相关负担。

47 该系列的第二项指导原则，即 M13B，将描述 BE 研究中豁免
48 其他规格生物等效性研究的考虑。

49 该系列的第三项指导原则 M13C 将包括数据分析和 BE 评估，
50 针对于：1) 高变异药物，2) 窄治疗指数药物，以及 3) 复杂 BE
51 研究设计和数据分析考虑，如适应性 BE 研究设计。

52 M13 系列指导原则不对新药研发过程中用以支持药品说明书拟
53 定用法用量的 BA 评价提供 PK 研究设计和数据分析方面的指导，
54 如，相对 BA 评价、食物影响、药物相互作用、特殊人群研究、无
55 需证明 BE 等效的处方桥接，以及支持给药方案或给药途径变更的
56 研究。这些情况下，研究设计和决策标准可基于研究目的和可获得
57 的其他相关信息，包括暴露-效应和拟定的说明书。

58 2 确立生物等效性的一般原则

59 2.1 以药代动力学为终点的生物等效性研究设计

60 2.1.1 研究人群

61 应以能够检测制剂间体内释放特性差异为目标，选择用于 BE
62 研究的受试人群。为了减少与制剂间差异无关的变异，通常应在健

ICH M13A 指导原则

63 康受试者中进行研究，除非药物存在安全性顾虑，致使试验存在伦
64 理问题。在大多数情况下，在健康受试者中进行的 BE 研究通常被
65 认为足以检测制剂间的差异，且允许将结果外推至该制剂的目标适
66 应症人群。如果已知研究的活性成分存在不良反应，且对健康受试
67 者产生不可接受的药理作用或风险，则可在适当的预防和管理措施
68 下在目标适应症患者人群中进行研究。

69 研究方案中应明确说明受试者的纳入和排除标准。受试者应至
70 少 18 岁，体重指数最好在 18.5 kg/m^2 至 30.0 kg/m^2 之间。如果药物
71 拟用于两种性别的人群，应考虑纳入男性和女性受试者。

72 应通过临床实验室检查、病史和体格检查筛选受试者。根据药
73 物的治疗类别和安全性特征，可能需要在 BE 研究开始前、进行期
74 间和完成之后均进行特殊的医学检查和预防措施。应考虑对有生育
75 潜力的女性造成的风险，并应排除处于妊娠期或哺乳期的女性受试
76 者。如果药物有任何胚胎-胎儿毒性，并对有生殖潜力的女性伴侣
77 造成风险，建议男性避孕(屏障方法或禁欲)。受试者最好为非吸烟
78 者，且无酒精或药物滥用史。出于安全性或 PK 原因，可以考虑对
79 受试者进行表型和/或基因型检测。

80 **2.1.2 研究设计**

81 在比较受试制剂和参比制剂时，建议采用随机、单剂量、交叉
82 研究设计，因为单剂量研究是检测制剂间吸收速度和程度差异最敏
83 感的条件。周期间应设置足够长的清洗期，如至少 5 个消除半衰期
84 (见 2.2.3.3 节)。通常 BE 研究采用拟上市的最高制剂规格(见

85 2.1.6 节)。如果出于安全性和/或耐受性的原因健康受试者不能使
86 用最高规格制剂时，可以考虑在健康受试者中进行使用较低规格制
87 剂的单剂量研究。如果可行也可考虑在患者中进行最高规格的单剂
88 量 BE 研究。

89 如果出于安全性和/或耐受性的原因不能在健康受试者中进行
90 单剂量研究，或由于伦理原因不能在患者中进行单剂量研究，则可
91 在患者中进行多剂量研究。多剂量研究的研究方案应包括可达到稳
92 态的合适给药次数，这可以用适当的采样计划来证明，即对给药间
93 隔结束时的浓度进行连续取样，直至 C_{tau} 稳定。通常通过比较每
94 种制剂的至少三个给药前浓度来评估是否达到稳态。在更换治疗药物
95 时不必等待第一种治疗末次给药后的清洗期结束。后续治疗的
96 给药次数应足够多，例如至少设置 5 个消除半衰期，以便在更换制
97 剂后达到新的稳态，并使前一种治疗药物消除完全。

98 对于消除半衰期较长的药物，当由于需要很长的清洗期而无法
99 进行交叉设计时，可采用随机平行设计进行 BE 研究。在这种情况下
100 下，应考虑第 2.2.3.4 节中的建议。

101 如有科学依据，也可采用其他替代研究设计。

102 **2.1.3 生物等效性研究的样本量**

103 纳入 BE 研究的受试者数量应基于适当的样本量计算确定，以
104 达到统计预定的把握度和 1 类错误。BE 研究应招募足够数量的受
105 试者，以防可能出现的脱落和/或退出。给药后不接受使用“替
106 换”受试者(定义见术语表)。如果可评估受试者的数量低于计算的

107 样本量，可在研究中添加额外的受试者区组，但这种情况应在研究
108 方案中予以明确规定，并在获得任何生物样品检测结果之前完成。
109 在正式 BE 试验中，交叉设计和平行设计的每个给药组中用于主要
110 统计分析的可评估受试者人数均应不少于 12 人。

111 **2.1.4 受试制剂和参比制剂**

112 参比制剂是指已被监管机构接受，申请人在进行 BE 研究时可
113 以用来与受试制剂进行比较的制剂。

114 应基于含量选择用于 BE 研究的参比制剂批次。在选择用于
115 BE 研究的参比制剂时，最好对不止一个参比制剂批次进行研究。

116 BE 研究中使用的受试制剂应代表拟上市制剂，申请人应对此
117 进行讨论和说明。

118 正式 BE 试验中使用的口服受试制剂应符合以下标准：

119 a) 所用批次的生产应提供高水平保证，确保制剂和工艺在商
120 业规模中的可行性。例如，对于片剂和胶囊剂，除另有说
121 明外，受试制剂通常应来自不少于生产规模 1/10 或
122 100,000 个制剂单位（取两者中较大者）的批次。如果生产
123 批次少于 100,000 个制剂单位，则需要一个完整的生产批
124 次。

125 b) 除另有说明外（见 2.2.2.3 节），受试制剂与参比制剂之间
126 的含量差异不应超过 5%。

127 **2.1.5 空腹和餐后研究条件**

ICH M13A 指导原则

128 BE 研究应在标准化条件下进行，尽量降低变异性，以便更好
129 地检测制剂之间的潜在 PK 差异。对于口服固体 IR 制剂，在空腹条
130 件下进行的单剂量 BE 研究相较于餐后条件通常能更好地区分两种
131 制剂 PK 特征的差异。因此，对于大多数此类制剂，可进行单个空
132 腹条件下研究以证明生物等效。

133 然而，对于因食物效应引起高生物等效性风险的特殊制剂，食
134 物可能对制剂中药物成分吸收产生不同的、处方依赖性的影响（参
135 见下文“高风险制剂”部分），并因此影响空腹条件下的 BE 外推
136 至餐后条件。在这种情况下，还需证明餐后条件下的生物等效。此
137 外，某些制剂虽然未采用复杂的处方和/或工艺，但具有可调节食
138 物效应的处方组成，对于这些制剂，除非有其他依据，均需开展空
139 腹和餐后条件下的研究。其他依据可以包括，如：处方差异（包括
140 辅料种类和/或添加量的差异）、原料药的 BCS 分类、体外研究
141 （如在生物体相关溶媒中开展的崩解和溶解试验）、探索性研究和
142 模型（例如经验证的 PBPK 模型、半机制吸收模型）

143 当有必要进行 BE 研究以桥接处方和/或生产工艺变更时，上述
144 关于空腹和餐后研究条件的原则也适用于在上市前或上市后阶段。
145 相关科学依据如相对生物利用度及食物效应可用以支持对上述原则
146 的偏离。

147 高风险制剂：

148 高风险制剂是指因处方设计或生产工艺的复杂性，致使其体内
149 性能更有可能受到空腹和餐后条件下胃肠道状态不同的影响。对于
150 上述制剂，与处方和/或生产工艺差异相关的性能差异可能无法通

ICH M13A 指导原则

151 过单个 BE 研究进行评价，即不能外推空腹 BE 研究结果以预测餐
152 后 BE 研究结果，反之亦然，因此应同时进行空腹和餐后 BE 研
153 究。例如，一些含有低溶解度原料药（如 ICH M9 中定义的 BCS 低
154 溶解度标准）的制剂，为了确保制剂中原料药充分溶解和溶出，以
155 及控制食物的影响，采用了复杂的处方和/或生产工艺（如固体分
156 散体、微乳、共加工原料、脂质处方、纳米技术或其他特殊技
157 术）。对于这些高风险制剂，如果安全性允许，BE 研究应在空腹
158 和餐后条件下进行，无需考虑说明书中对饮食方面的要求。

159 试验设计的考虑：

160 采用空腹和/或餐后条件的 BE 研究设计取决于参比制剂的给药
161 说明以及药物成分和制剂处方的特性。应根据对参比制剂和受试制
162 剂的理解（如，高风险或非高风险），为 BE 研究类型（空腹或餐
163 后或两种类型）和饮食类型（例如脂肪和卡路里含量）的选择提供
164 依据。

165 此外，在为 BE 研究选择合适的餐食条件时，还需考虑安全
166 性。如果使用单剂量制剂在空腹或餐后条件下开展 BE 研究会引起
167 安全性担忧，则 BE 研究应在安全性风险较低的条件下开展。

168 如果安全性允许，对非高风险制剂的建议如下：

- 169 ● 对于说明书标明只在空腹条件下服用或可在空腹或进餐条
170 件下（即不考虑食物）服用的制剂，建议在空腹条件下进
171 行单个 BE 研究以证明生物等效性。
- 172 ● 对于说明书标明因 PK 原因（即增加吸收或降低变异性）
173 而只能与食物同服的制剂，建议在餐后条件下进行单个 BE

ICH M13A 指导原则

174 研究以证明生物等效性。

175 ● 对于说明书标明因耐受性原因（如胃部刺激或其他非 PK
176 原因）而只能与食物同服的制剂，在空腹或餐后条件下进
177 行单个 BE 研究以证明生物等效性均可接受。

178 然而，对于高风险制剂，如果安全性允许，BE 研究应在空腹
179 和餐后条件下进行，无需考虑说明书中对饮食方面的要求。

180 在空腹试验和餐后试验都需要的情况下，可开展两个双交叉试
181 验或一个四交叉试验。

182 标准化饮食、饮水：

183 对于在空腹条件下进行的研究，受试者应在给药前禁食至少 8
184 小时。除给药前和给药后 1 小时外，受试者可按需饮水。给药时的
185 伴服水量和温度应标准化，范围为 150 至 250 毫升（ml）。在单剂
186 量研究中及多剂量研究的 PK 采样日，在临床试验中每次给药后至
187 少 4 小时内不允许进食，并且食物组成和进餐时间应标准化。

188 如果在餐后条件下进行研究，除给药前提供食物外，均应采用
189 和空腹给药相同的控制措施。对于餐后 BE 研究，建议受试者在给
190 药前 30 分钟开始进食，并在 30 分钟内完成进食。

191 如果 BE 研究在空腹和餐后条件下均进行，即高风险制剂的
192 BE 研究，餐后 BE 研究应使用可能对胃肠道生理产生最大影响的餐
193 食。食物应含高脂肪（约占该顿餐食总热量的 50%）和高热量（约
194 900 至 1000 千卡），应包括约 150 千卡的蛋白质、250 千卡碳水化
195 合物和 500 至 600 千卡脂肪。在某些情况下，给药前餐食的热量/脂
196 肪含量可与上述建议不同，例如，在无法耐受推荐餐食成分的患者

197 人群中进行的研究。

198 然而，对于非高风险制剂，如果仅需开展餐后条件下的单个
199 BE 研究，则既可进食高脂肪、高热量的食物也可进食低脂肪、低
200 热量的食物（例如约 500 千卡的食物，其中约 25%的热量来自脂
201 肪）。如果参比制剂的说明书中明确规定了给药时的餐食类型，则
202 应在 BE 研究中采用这种餐食。

203 在研究方案中应说明给予的餐食成分，包括蛋白质、碳水化合物和脂肪含量（以克、千卡和相对热量（%）为指定单位）。

204 在所有情况下，在研究开始前和研究期间的一段适当时间内，
205 受试者都应避免摄入已知与循环系统、胃肠道转运体、胃肠道酶、
206 肝脏或肾功能有相互作用的食物和饮品，例如酒精或含咖啡因的饮
207 品，或某些果汁，如西柚汁。此外，由于药物吸收会受到胃肠道转
208 运时间和局部血流的影响，需要标准化身体姿势和运动。
209

210 **2.1.6 研究剂量或规格**

211 对于申报的受试制剂有多个规格的情况，BE 研究中使用的规
212 格取决于 PK 的剂量比例关系和原料药的溶解度。通常可采用拟上
213 市制剂最高规格作为一个给药单位。如果出于安全性和/或耐受性
214 原因不能对健康受试者给予最高规格的药物，并且已知不同规格间
215 PK 具有剂量比例的特征（基于 C_{max} 和 AUC），则也可选择较低规
216 格。如需满足生物分析灵敏度的要求时，可以使用多个单位的最高
217 规格制剂，但单次总剂量应在说明书剂量范围内，并且给药总剂量
218 应对受试者是安全的。

ICH M13A 指导原则

219 为了确定 PK 与剂量成比例，申请人应参考参比制剂已获批的
220 说明书。如果参比制剂说明书缺乏相关信息，申请人应考虑所有可
221 获得的数据来源。剂量比例关系的评估通常应以单剂量研究为准，
222 并考虑将 C_{\max} 和 AUC 作为合适的 PK 参数进行评估。通常情况
223 下，如果在申报规格范围内，经剂量校正的 C_{\max} 和 AUC 平均值差
224 异不大于 25%，则认为 PK 与剂量成比例。以豁免其他规格为目的
225 时，可通过评估 AUC 和 C_{\max} 以证明剂量比例关系。如果可获得数
226 据证明 AUC 与剂量成比例，但是 C_{\max} 不足够支持（如，由于变异
227 性的原因）时，可视为 PK 与剂量成比例。如果没有数据证明剂量
228 比例关系，则应开展申报规格中最高及最低规格的生物等效性试
229 验。

230 当 AUC 和/或 C_{\max} 随剂量增加而呈非比例关系增加时，在评估
231 制剂间潜在差异时，不同规格可能存在敏感性方面的差异。

232 对于在申报规格范围内，随着剂量增加，当 AUC 和/或 C_{\max} 的
233 增幅高于剂量增加比例时，一般应以最高规格进行 BE 研究。

234 对于在申报规格范围内，随着剂量增加，当 AUC 和/或 C_{\max} 的
235 增幅低于剂量增加比例时，如由吸收饱和引起，则应以最低规格进
236 行 BE 研究，如由药物溶解度有限造成，则应以最低和最高规格进
237 行 BE 研究。如果低于剂量比例的原因未知，则通常应以最低和最
238 高规格进行 BE 研究。如果产品具有高风险（见 2.1.5），通常需要
239 在最高规格开展空腹和餐后试验，在最低规格开展一项空腹试
240 验。

241 2.1.7 检测物质

242 2.1.7.1 原形药物与代谢产物

243 BE 评价应基于原形药物的分析结果，因为原形药物的浓度-时
244 间曲线在检测制剂之间的差异通常比代谢物的数据更敏感。这也适
245 用于前药。然而，一些前药被迅速消除，导致原形药物浓度太低而
246 难以进行可靠的生物分析，从而难以根据原形药物数据评价 BE。
247 在这种情况下，可以根据初级代谢产物（即原形药物的第一步代谢
248 产物）评价 BE，而无需测定原形药物。

249 在极少数情况下，仅基于原形药物的 BE 评价可能不充分，还
250 应考虑初级活性代谢产物，例如，与有效性或安全性相关的通过肠
251 壁或肠腔代谢形成的代谢产物，旨在评估处方差异可能对代谢产物
252 的生成产生影响的情况，而仅测定原形药物的系统暴露不能发现这
253 些问题。

254 2.1.7.2 对映异构体与外消旋体

255 通常，可接受使用非手性生物分析方法来测定外消旋体。但在
256 以下所有条件均满足时，应采用具有立体选择性的方法测定 BE 研
257 究中单个对映异构体：

- 258 a) 对映异构体表现出不同的药效学特性；
- 259 b) 对映异构体表现出不同的 PK 特性；
- 260 c) 吸收速率的差异改变对映异构体的暴露（AUC）比值。

261 如果一个对映异构体在安全性和有效性方面均无活性（或贡献
262 低），则只需证明活性对映异构体的 BE 即可。

263 **2.1.8 采样的考虑**

264 BE 研究中的采样计划应覆盖药物浓度-时间曲线，包括一个给
265 药前样品、吸收相样品、预期 t_{max} 附近的密集采集样品以及确保能
266 够可靠评价暴露程度 ($AUC_{(0-t)}$ 至少能覆盖 $AUC_{(0-inf)}$ 的 80%) 的足
267 够数量的样品。除采用合适的截取 AUC (即 $AUC_{(0-72h)}$) 外，通常
268 采样期至少是药物终末消除半衰期的三倍。为能计算相关 PK 参
269 数，各周期每例受试者应收集足够数量的样本，且分布于药物体内
270 处置过程的所有阶段。

271 应记录采样的确切时间，以获得自给药后的实际时长。采样间
272 隔应能够准确估计 C_{max} 、 $AUC_{(0-t)}$ 和表观终末消除速率常数
273 (k_{el})。

274 如果根据少量数据点的线性回归估计消除速率常数，那么对 k_{el}
275 的估计可能会存在较大的误差。为减少这些误差，建议使用浓度-
276 时间曲线末端对数线性阶段的三个或更多数据点来估计 k_{el} 。

277 在多剂量研究中，应在给药前立即 (即在给药 5 分钟内) 采集
278 零时样品，建议在给药间隔理论时间的 10 分钟内采集最后一个样
279 本，以确保准确估算 $AUC_{(0-tauSS)}$ 。

280 **2.1.8.1 第一个时间点为 C_{max}**

281 采样计划应包括在预期 t_{max} 附近密集采样，以提供可靠的 C_{max}
282 估计值。尤其应仔细评估药物已知的药代动力学特性，并制订适当
283 的早期采样计划，以避免在第一个采样时间点出现 C_{max} 的情况。例

ICH M13A 指导原则

284 如，对于快速吸收的品种，应在给药后 5 至 15 分钟设计采血点，
285 在给药后首个小时再采集 2-5 个采血点，以支持峰浓度的评价。通
286 常不需要采集早于 5 分钟的血样。

287 对于 C_{\max} 出现在给药后首个采血点的受试者，其实际的 C_{\max}
288 可能已被错过，因为 C_{\max} 可能出现在更早的时间。当出现这种情
289 况，则应讨论试验结果的稳健性。需提交将受影响的受试者数据剔
290 除的额外统计分析。

291 **2.1.8.2 半衰期较长的药物和截取 AUC 注意事项**

292 对于已知具有较长消除半衰期（即 24 小时或更长时间）的口
293 服 IR 制剂，截取 AUC 可减轻长时间采样和随访的临床困难。对于
294 此类制剂，可以用 $AUC_{(0-72h)}$ 代替 $AUC_{(0-t)}$ 来比较吸收程度的差异。
295 通常 72 小时足以确保完成制剂的胃肠道转运和药物的吸收。

296 **2.1.8.3 早期暴露**

297 对于口服 IR 制剂，通常可以通过测定吸收速度和程度（即
298 C_{\max} 和 $AUC_{(0-t)}$ ）来评价其 BE。然而，在某些情况下， C_{\max} 和
299 $AUC_{(0-t)}$ 可能不足以充分评估两种制剂之间的 BE，例如早期起效有
300 临床意义时，此时可以采用额外的 PK 参数，例如两个特定时间点
301 之间的 AUC（pAUC）或 t_{\max} 。如果采用 pAUC，通常从给药时间
302 至与药效学相关的预定时间点对其进行评估。采样间隔应保证能够
303 准确估算 pAUC。

304 2.2 非重复研究设计的数据分析

305 2.2.1 生物等效性分析人群的相关考虑

306 必须在研究方案中明确规定将研究受试者纳入和排除 BE 分析
307 人群的所有标准。在生物分析之前，应记录 BE 分析人群的任何排
308 除情况，例如，退出研究、违背方案或出现可能影响吸收的胃肠道
309 紊乱的受试者。

310 2.2.1.1 因暴露低而剔除数据

311 与其他临床试验相比，BE 研究受试者数量通常较少。数据集
312 的极值会对 BE 研究结果产生很大影响。尽管统计学检验可以识别
313 出 PK 变量中的极值，但不应仅基于此将此类数据从 BE 研究的统
314 计分析中剔除。只有在同时记录为方案违背的情况下，可将此类数
315 据从统计分析中剔除。研究方案中应对从 BE 统计分析中剔除数据
316 的情况提前予以明确。

317 如果受试者在服用参比制剂或受试制剂后没有可测定浓度或只
318 有极低浓度，则可作为上述要求的例外情况处理。如果受试者在某
319 周期的 AUC 低于相应制剂 AUC 几何均值的 5%，则被认为浓度极
320 低，计算 AUC 几何均值时不应纳入该受试者的数据。这些极低浓
321 度被认为是由受试者对方案不依从造成，应通过在研究药物给药后
322 记录受试者的口腔检查情况，确保其吞咽了该制剂来尽可能避免上
323 述情况发生。仅在特殊情况下才会接受因此原因而剔除数据（一般
324 来说，每项研究中不超过 1 例受试者），同时可能会使给药的可靠

325 性受到质疑。

326 再次给药研究的数据（即从最初研究中选取一个亚组受试者进
327 行再次给药）不能作为支持从统计分析中剔除极值的证据。

328 需要注意的是，应提交所有受试者数据，并以适当的方式标记
329 潜在极值。

330 **2.2.2 数据呈现**

331 **2.2.2.1 浓度时间数据**

332 对于受试制剂和参比制剂，应将参与研究的每例受试者在每个
333 采样时间点测定的合适生物体液（如血浆、血清或血液）中的药物
334 浓度汇总形成表格，并进行描述性统计。这些数据应按原始形式呈
335 现，即未经调整直接测定的药物浓度。应明确标记出方案偏离，例
336 如遗漏的样品或采样时间偏差较大的样品。应根据 ICH M10《生物
337 分析方法验证及样品分析》对研究样品中的药物浓度进行测定。

338 应提供每例受试者服用受试制剂和参比制剂后的浓度-时间曲
339 线图（线性和半对数线性）。此外，还需提供所有受试者服用受试
340 制剂和参比制剂后平均药物浓度-时间曲线图（线性和对数线
341 性）。对于每例受试者的浓度-时间曲线图，应使用实际采样时
342 间。对于平均浓度-时间曲线图，应使用计划采样时间。

343 **2.2.2.2 药代动力学分析**

344 对于单剂量研究，应列出每例受试者服用每种制剂的 PK 参

ICH M13A 指导原则

345 数：1) 用于 BE 分析的主要参数： $AUC_{(0-t)}$ 、 C_{max} 和早期暴露参数
346 (如适用) (见 2.1.8.3)，2) 用于评估生物等效性研究可接受的
347 其他参数： $AUC_{(0-inf)}$ 、 $AUC_{(0-t)}/AUC_{(0-inf)}$ 、 t_{max} 、 k_{el} 和 $t_{1/2}$ 。对于单剂
348 量研究， $AUC_{(0-t)}$ 应覆盖 $AUC_{(0-inf)}$ 的至少 80%。如果 $AUC_{(0-t)}/AUC_{(0-}$
349 $inf)$ 小于 80% 的情况超过 20%，则可能需要在提交的资料中讨论研究
350 的可靠性。如果长半衰期药物采用 72 小时截取 AUC，则用于分析
351 的主要 AUC 参数为 $AUC_{(0-72h)}$ ，并且无需以下参数： $AUC_{(0-inf)}$ 、
352 $AUC_{(0-t)}/AUC_{(0-inf)}$ 、 k_{el} 和 $t_{1/2}$ 。

353 需报告的汇总统计数据包括观察例数、几何平均值、变异系
354 数、中位值、算术平均值、标准差、最小值和最大值。应采用每个
355 浓度数据点的实际采样时间计算每个 PK 参数。应报告使用的从原
356 始数据推导出 PK 参数的非房室方法，例如，AUC 的线性梯形法和
357 用于估计 k_{el} 的末端对数线性相的数据点数量。

358 对于多剂量研究，申请人应说明适当的给药剂量和采样点设
359 计，以证明可达到稳态。对于稳态研究，应列表提供以下 PK 参
360 数：1) 用于分析的主要参数： C_{maxSS} 和 $AUC_{(0-tauSS)}$ ，2) 用于分析
361 的其他参数： C_{tauSS} 、 C_{minSS} 、 C_{avSS} 、波动程度 (DF)、波动幅度
362 (swing) 和 t_{max} 。

363 计算 PK 参数时，任何低于定量下限 (LLOQ) 的浓度值都应
364 报告为零。计算 k_{el} 和 $t_{1/2}$ 时，应删去低于 LLOQ 的浓度值。

365 2.2.2.3 批次含量差异

366 应提交受试制剂和参比制剂的含量测定结果，并且受试制剂批

367 次的含量和参比制剂批次的含量差异不应超过 5%。在特殊情况
368 下，如果无法获得药物含量在受试制剂批次 5% 以内的参比制剂批
369 次，在有支持性证据的情况下（例如，多个批次参比制剂的含量数
370 据、等待市场供应、以及对全部证据的综合考虑），可接受含量校
371 正。如需使用含量校正，应在研究方案中预先规定。应对未校正数
372 据和含量校正数据均进行分析。如果含量校正合理，则经含量校正
373 的数据应满足相应的 BE 标准。

374 **2.2.3 统计分析**

375 **2.2.3.1 一般考虑**

376 统计分析应包括所有受试者的可评估的所有数据。将受试者从
377 BE 分析人群中剔除的决定（例如，取样不完整或方案违背），需
378 在临床采血结束且受试者样品分析前进行并记录。在主要统计分析
379 中，如果交叉设计的可评估受试者少于 12 人，或平行设计每个给
380 药组的可评估受试者少于 12 人，此研究将不被接受。

381 在多于两个给药臂的研究中（如，考察空腹和餐后条件的四周
382 期研究（见 2.1.5），或包含两个参比制剂或两个受试制剂的三周
383 期研究（见 2.2.5）），每一次比较分析应排除与该比较不相关的
384 治疗臂。应基于所考虑的主要 PK 参数的几何均值比（受试/参比制
385 剂）的 90% 置信区间进行 BE 评估。此方法相当于双单侧 t-检验，
386 其生物等效性的无效假设为 5% 显著水平。在分析前应将 PK 数据
387 进行对数转换。

ICH M13A 指导原则

388 应在研究方案中预先规定用于数据分析的模型。统计分析应考虑
389 经合理假设对响应变量有影响的变异来源。在主要统计分析中，
390 不接受事后分析和数据驱动的调整。

391 数据分析报告应足够详细，以便能够重现 PK 和统计分析结果，
392 例如，应提供给药后实际采样时间、药物浓度、每例受试者每
393 周期的 PK 参数以及随机化方案等信息。

394 2.2.3.2 交叉设计研究

395 随机、非重复、交叉设计研究应使用适当的参数方法进行分析，
396 例如线性模型（GLM）或混合效应模型。应提交此类分析得到的
397 汇总表，包括模型中所有效应的适当统计检验，例如，应提供序
398 列、受试者（序列）、周期和制剂的检验汇总。通常主分析应包括
399 所有受试者的可评估的所有数据。

400 2.2.3.3 残留

401 残留考察被认为是不相关的，并且不应根据此种检验作出任何
402 有关分析的决策，例如仅对第 1 周期进行分析。在交叉研究中，可
403 以通过检测第 2 周期及之后（例如，三周期研究中的第 3 周期）的
404 给药前血浆浓度来直接排除残留的可能性。

405 在单剂量研究中，如果受试者的给药前血药浓度大于该受试者
406 此周期 C_{max} 的 5%，则应在进行主要统计分析时剔除该受试者此周
407 期数据，从而有可能导致该受试者的剔除。（参见第 2.2.3.2 节）。

408 2.2.3.4 平行设计研究

409 随机、平行设计研究的统计分析应反映独立样本。人口统计学
410 特征或其他已知影响 PK 的相关协变量应尽可能在各组之间保持平
411 衡。因此，建议基于有限数量的已知相关因素在随机化程序中使用
412 分层法。同时也建议在预设的主要统计分析中对这些因素加以考
413 虑。

414 2.2.3.5 多组设计研究

415 由于样本量的要求和/或研究条件的限制，可能需要对受试者
416 进行分组研究。BE 研究设计应尽量减少研究的组间效应。多种因
417 素的组合可能会使分组复杂化。

418 生物等效性应根据整个研究人群的总体给药结果来确定。统计
419 模型应考虑 BE 研究中多个分组的基本特征，例如，采用纳入分
420 组、序列与分组的交互、受试者（序列）与分组的交互、周期和处
421 方等因素的模型。模型中不应包含分组与给药的交互项。但是，申
422 请人应评估各组给药结果出现异质性的可能，并讨论研究数据中的
423 潜在影响，例如，在支持性分析中观察到分组与给药的交互作用，
424 应纳入分组进行描述性统计的计算。

425 在多中心 BE 研究中，当某些研究中心受试者数量较少时，基
426 于统计分析考虑，可将这些受试者合并至一个组。应在研究方案中
427 预先规定将受试者合并至同一组的规则，并建议进行敏感性分析。

428

429 2.2.4 生物等效性标准

430 对于大多数制剂，证明生物等效性的 PK 参数包括单次给药研
431 究中的 C_{\max} 和 $AUC_{(0-t)}$ 和多次给药研究中的 $C_{\max SS}$ 、 $AUC_{(0-\tau SS)}$ 。

432 对于消除半衰期较长的药物，可能可以用 $AUC_{(0-72h)}$ 代替
433 $AUC_{(0-t)}$ （参见第 2.1.8.2 节）。用于确定生物等效性的 PK 参数的几
434 何均值比的 90% 置信区间应在 80.00%-125.00% 范围内。对于评估
435 早期暴露或早期起效具有临床意义的药物，可使用额外的 PK 参数
436 来确定 BE（参见第 2.1.8.3 节）。

437 2.2.5 多种参比制剂和多种受试制剂的研究

438 2.2.5.1 多种参比制剂

439 可能需要证明一种受试制剂和多种参比制剂之间的生物等效
440 性，以满足多个监管区域的要求。在这种情况下，可以接受一项试
441 验中包含来自不同地区的多种参比制剂，通过对多种参比制剂进行
442 一项高阶交叉 BE 研究来简化 BE 评价过程。

443 在采用多种参比制剂开展的研究中，无需进行多重校正（即 α
444 调整），因为参比制剂各自独立且具有地区特异性。在一个监管地
445 区内，将对受试制剂和某一单独参比制剂的生物等效性作出独立决
446 策。

447 有可能出现使用一种特定区域参比制剂时结果符合 BE 接受标
448 准，但使用另一区域参比制剂时结果却不符合 BE 接受标准。在这
449 种情况下，可证明受试制剂与一种参比制剂等效，但无法证明与另

450 一种参比制剂等效。方案应明确研究的主要目的及需进行各类比
451 较。

452 所有比较的完整研究结果应包含在临床研究报告中。

453 **2.2.5.2 多种受试制剂**

454 有时需要证明多种受试制剂和参比制剂之间的生物等效性，例
455 如，包含因药物研发需要而开发的多种受试剂型。为简化 BE 评价
456 过程，允许同时使用多种受试制剂进行单次交叉 BE 研究。

457 在正式试验中是否需要应用多重校正取决于试验的根本目的：

458 a) 如果目的是证明所有受试制剂和参比制剂之间生物等效，
459 则无需进行 α 调整。

460 b) 如果目的是证明多种受试制剂与参比制剂之间的生物等
461 效，则可能需要进行多重性 (α) 调整。

462 研究目的和多重校正方法应在研究方案中预先规定。

463 **3 特殊考虑**

464 **3.1 内源性化合物**

465 在某些情况下，内源性化合物与给药药物相同，对于这些药
466 物，测定从制剂中释放并吸收的药量以进行 BE 评价可能具有挑战
467 性。因此，在大多数情况下，测定生物基质（例如血液、血浆或尿
468 液）中内源性物质的基线浓度是很重要的，并应从给药后测定的每
469 例受试者总浓度中减去基线浓度。

ICH M13A 指导原则

470 当内源性物质浓度受饮食影响时，应考虑在研究前和研究期间
471 限制或标准化该物质在饮食中的摄入量。

472 研究方案中应预先规定基线校正的确切方法并证明或阐述其合
473 理性。应在给予研究药物之前的时间段内对每例受试者内源性化合
474 物的多个基线浓度进行测定。基于符合药物 PK 特征的合理方式，
475 采取给药后浓度减去时间平均基线浓度或时间匹配基线浓度。时间
476 平均基线浓度方法中可以使用平均值或中位值。

477 应测定各周期的基线浓度，并在对应周期进行基线校正。考虑
478 残留效应不易被发现，应确保清洗期持续足够的时间。如果基线校
479 正导致浓度出现负值，则应将该值设置为零。

480 应分别对未进行基线校正和进行基线校正的数据进行 PK 和
481 BE 统计分析。通常应根据基线校正数据进行 BE 评价。

482 在内源性化合物 BE 研究中，在耐受及呈现线性 PK 特征的情
483 况下可考虑选择高剂量给药，以便准确测定基线以上的血药浓度。

484 也可在研究中招募内源化合物含量低或无内源性化合物的受试
485 者，以避免基线校正。

486 3.2 其他速释剂型

487 3.2.1 口腔崩解片

488 应根据参比制剂说明书中的饮水要求确定 BE 研究中口腔崩解
489 片 (ODTs) 给药方法。

490 如果参比制剂说明书上明确 ODT 在伴水或不伴水的情况下均

ICH M13A 指导原则

491 可服用，则在 BE 研究中，应在不伴水的情况下服用受试制剂和参
492 比制剂，因为这种方法更具区分力，进而可以推断出伴水服用
493 ODT 受试制剂和参比制剂也具有生物等效。

494 当受试制剂存在新拟定的说明书用法或用药指导时，例如，将
495 ODT 作为另一种口服 IR 制剂的扩展，会开展 BE 研究以评价该
496 ODT 是否与参比制剂生物等效。在这种情况下，应根据受试制剂
497 拟定说明书中的用法服用 ODT，并与参比制剂说明书的服用方法
498 进行比较。

499 如果受试制剂新拟定的说明书用法或用药指导明确其在伴水和
500 不伴水的情况下均可服用，则建议进行三臂 BE 研究，以确定与参
501 比制剂说明书的服用方法相比，在伴水和不伴水的情况下服用
502 ODT 均具有生物等效。

503 在评价不伴水口服 ODT 的试验中，建议在舌上放置 ODT 之
504 前，服用少量水（例如 20 ml）以润湿口腔。给药后 1 小时内不建
505 议摄入液体。

506 其他口服制剂（如口腔分散膜剂、口含片或口腔膜剂，以及舌
507 下片）可采用类似于上述 ODT 的方法进行 BE 研究。

508 3.2.2 咀嚼片

509 应根据参比制剂说明书中的饮水要求确定 BE 研究中咀嚼片的
510 给药方法。

511 如果参比制剂说明书中明确咀嚼片在伴水或不伴水的情况下均
512 可服用，则在 BE 研究中，应在不伴水的情况下服用受试制剂和参

ICH M13A 指导原则

513 比制剂，因为这种方法更具区分力，进而可以推断出伴水服用咀嚼
514 片受试制剂和参比制剂时也具有生物等效。

515 当受试制剂存在新拟定的说明书用法或用药指导时，例如，将
516 咀嚼片作为另一种口服 IR 制剂的扩展，会开展 BE 研究以评价该咀
517 嚼片是否与参比制剂生物等效。在这种情况下，应根据受试制剂拟
518 定说明书中的用法服用咀嚼片，并与参比制剂说明书的服用方法进
519 行比较。

520 如果受试制剂新拟定的说明书用法或用药指导明确其在伴水或
521 不伴水的情况下均可服用，则建议进行三臂 BE 研究，以确定与参
522 比制剂说明书的服用方法相比，在伴水和不伴水的情况下服用咀嚼
523 片均具有生物等效。

524 **3.2.3 口服混悬剂**

525 对于说明书明确仅在给药前作为口服混悬剂分散于液体中的片
526 剂、颗粒剂和粉剂，应根据参比制剂说明书中的给药方法进行 BE
527 研究。

528 当受试制剂存在新拟定的说明书用法或用药指导时，例如，将
529 口服混悬剂作为另一种口服 IR 制剂的扩展，会开展 BE 研究以评价
530 该口服混悬剂是否与参比制剂生物等效。在这种情况下，应根据其
531 拟定的说明书服用口服混悬剂，并与参比制剂说明书的服用方法进
532 行比较。

533 **3.3 固定剂量复方制剂**

ICH M13A 指导原则

534 固定剂量复方制剂的 BE 研究设计应遵循本指导原则中所描述
535 的原则。应使用适用于测定各个成分（药物）PK 参数的 PK 采样方
536 案，以及经验证的生物分析方法，来测定复方制剂中存在其他成分
537 时的单个药物，以进行 BE 评价。复方制剂中各成分可作为单一实
538 体时，通常需评估和报告每种成分的 PK 参数。应根据本指导原则
539 中描述的原则，对固定剂量复方制剂中的所有成分（药物）进行生
540 物等效性评价。如果不能证明固定剂量复方制剂的某一成分的生物
541 等效性，则无法证明该固定剂量复方制剂的生物等效性。

542 BE 评价复方制剂中所有成分（药物）可通过单一研究证明，
543 如有充分依据也可分别针对每种成分单独进行研究。

544 3.4 pH 值依赖性

545 对于原料药溶解性具有 pH 值依赖的药物吸收，可能受到胃内
546 pH 值的影响。这种对药物吸收的影响可以通过在处方中使用 pH 调
547 节剂或采用特定成盐形式而改变。此外，已上市参比制剂的处方可
548 能通过大量的处方筛选，从而获得药物吸收不受胃内 pH 值变化影
549 响的特定处方，这对于预期该药物可能联合使用影响胃内 pH 的药
550 物（如质子泵抑制剂）或特殊人群（如胃酸缺乏症患者等）至关重
551 要。因此，如果满足以下所有情况，通常需开展合用 pH 调节药物
552 的 BE 试验：

553 a) 受试制剂的活性物质的溶解度在 pH 1.2-6.8 范围内，具有
554 pH 依赖特性。

555 b) 该产品将与酸抑制剂合用，如质子泵抑制剂，或将用于

ICH M13A 指导原则

556 特定人群，如胃酸缺乏症患者。

557 c) pH 调节剂在种类和含量与参比制剂有显著差异，制造工
558 艺差异可能因胃 pH 值差异影响药物吸收，或具有不同
559 pH 依赖性溶解度的盐或多晶型物的差异与参比制剂有差
560 异。

561 对于非高风险药物，合用药物 BE 研究应在 2.1.5 节规定的空腹
562 或餐后条件下开展。

563 对于高风险药物（见 2.1.5），一般除了开展空腹和餐后研究
564 外，还需额外开展空腹条件下合用 pH 值调节药物的 BE 研究。如
565 果说明书中为仅与食物同服，则应开展餐后合用药物 BE 研究。

566 申请人可提供不需要开展胃内 pH 值变化情况下的 BE 研究的
567 科学依据。这些依据应包括以下全部研究资料：原料药随 pH 值变
568 化的溶解度曲线、制剂中辅料对溶出的影响、处方和工艺设计（如
569 设计消除 pH 值影响的处方）、受试制剂和参比制剂间的差异程度
570 以及在多种 pH 值溶出介质中的溶出曲线对比研究。建模和模拟方
571 法也可用于进一步评估等效性的风险，如经适当验证的 PBPK 模
572 型、半机制吸收模型以及虚拟的 BE 模拟。

573 4 申报资料

574 BE 研究的报告应包括其方案、实施和评价方面的所有文件。
575 应按照 ICH E3 《临床研究报告的结构和内容》进行撰写。

576 应说明主要研究者的姓名和所属单位、研究地点及执行时间。

577 研究报告中还应提供 BE 研究完成前 5 年内在相应的临床单位

ICH M13A 指导原则

578 进行的核查历史记录（也可以在通用技术文档（CTD）的其他部分
579 中提供）。

580 应说明参比制剂的名称、规格、制剂类型、批号、生产商、失
581 效期和购自的国家/地区。

582 研究中使用的参比制剂批次和受试制剂批次的分析证书
583 （CoA）或同等文件应包含在研究报告的附件中。建议提供研究第
584 一阶段启动前 6 个月内出具的 COA。

585 应提供研究中使用的受试制剂的证明信息，即制剂类型、规
586 格、批号和含量（说明书显示的百分比）。还应说明受试制剂的批
587 量、生产日期（以及失效期（如有））、各成分定性和定量信息
588 （也可以在 CTD 的其他部分中提供）。

589 应按照本指导原则要求对浓度、PK 数据和统计分析进行描述
590 （参见第 2.2 节）。报告应包括以表格和图形展示个体结果以及统
591 计学汇总。

592 根据 ICH M10 进行生物分析方法验证和生物样品分析的信息
593 应包含在 CTD 模块 5 的相应部分中。

594 应妥善记录生成的数据，以用于审计和核查。应根据 ICH E6
595 和适用的监管要求对必需的文件进行存档。

596 应提交数据，以便能够重复进行 PK 计算和统计分析，例如，
597 血样采集实际时间、药物浓度、各周期个体受试者的 PK 参数值以
598 及随机化方案等信息。

599 无论研究结果如何，CTD 模块 2.7.1 应列出所有相关的生物等
600 效性研究。申请人用于注册申请的关键 BE 研究应提供完整的研究

601 报告。对于其他研究，可仅提供研究报告摘要（根据 ICH E3 的要
602 求），但监管机构要求时，应提供相应的完整研究报告。

603 **5 术语表**

604 **申请人：**

605 向相关监管机构提交上市许可的申请实体。

606 **AUC：**

607 浓度-时间曲线下面积

608 **AUC_(0-inf)：**

609 外推至无穷大的浓度-时间曲线下面积

610 **AUC_(0-t)：**

611 从 0 时至末次可定量的浓度时间的浓度-时间曲线下面积

612 **AUC_(0-tauSS)：**

613 稳态下一个给药间隔的浓度-时间曲线下面积

614 **AUC_(0-72h)：**

615 从 0 时至 72 小时的浓度-时间曲线下面积

616 **批（或批次）：**

617 在一个工艺或工艺系列中，所生产的一定量在特定限度内具有
618 均一性的物料。在连续生产的情况下，批可指生产的一个具体部
619 分。批量大小既可由固定数量确定，也可由固定时间间隔内所生产
620 的数量确定。

621 **批号（或批次号）：**

622 用以标明一个批次的数字、字母和/或符号的唯一组合，可以

ICH M13A 指导原则

623 从中确定生产和分销的历史。

624 **C_{avSS}:**

625 稳态下给药间隔内观察到的平均浓度 ($AUC_{0-\tau}/\tau$)

626 **咀嚼片:**

627 一种口服剂型，旨在方便患者咀嚼和吞咽，而并非吞咽整个片
628 剂。吞咽前必须咀嚼或将其压碎。

629 **C_{max}:**

630 给药后观察到的峰浓度

631 **C_{maxSS}:**

632 稳态下给药间隔内观察到的峰浓度

633 **C_{minSS}:**

634 稳态下给药间隔内观察到的谷浓度

635 **参比制剂 (药品)**

636 临床试验中作为对照的研究用制剂或市售制剂，如阳性对照药
637 或安慰剂。在本指导原则中，参比制剂指已被监管机构接受，申请
638 人在进行 BE 研究时可以用来与受试制剂进行比较的制剂。

639 **C_{tau}:**

640 给药间隔结束时观察到的浓度

641 **C_{tauSS}:**

642 稳态下给药间隔结束时观察到的浓度

643 **对映异构体:**

644 具有相同的分子式，但分子内部原子的空间排列不同且不与其
645 镜像重叠的化合物。

ICH M13A 指导原则

646 内源性物质:

647 已存在于体内的化合物，由身体产生或存在于正常饮食中。

648 波动度:

649 计算公式: $[(C_{\max SS} - C_{\min SS}) / C_{avSS}]$

650 速释:

651 药物在胃肠道内容物中溶解，且不存在延迟或延长药物的溶出
652 或吸收。

653 k_{el} :

654 表观末端消除速率常数。

655 口腔崩解片:

656 一种固体剂型，置于舌上或口腔中时，接触唾液后即迅速崩解
657 和溶解，无需咀嚼、吞咽完整药片或伴水服用。

658 pAUC:

659 两个特定时间点之间的浓度-时间曲线下面积

660 方案:

661 一个阐明研究目的、设计、方法、统计考虑和研究组织的文
662 件。研究方案通常还包括研究的背景和依据，但这些内容也可以
663 在其他方案的参考文件中提供。在整个 ICH E6《药物临床试验质量
664 管理规范》中，方案这个术语是指方案和方案修正案。

665 外消旋体:

666 两个对映异构体的等摩尔混合物（固体、液体、气体或溶
667 液）。不具有光学活性。

668 替换受试者:

ICH M13A 指导原则

669 受试者指纳入研究进行给药和样本收集的受试者。根据研究方
670 案，只有在主分析中具有可评估数据的受试者人数因脱落和/或退
671 出（不可使用替换受试者）而低于预定人数时，额外区组受试者数
672 据才会被纳入 PK 和统计分析中。

673 **申办者：**

674 负责发起、管理和/或资助临床试验的个人、公司、机构或组
675 织。

676 **波动幅度：**

677 计算公式： $[(C_{\max SS} - C_{\min SS}) / C_{\min SS}]$

678 **Tau:**

679 给药间隔

680 **t_{max}:**

681 达到观察到的峰浓度的时间

682 **t_{1/2}:**

683 表观终末消除半衰期



M13专家工作组

ICH M13A指导原则：

口服固体速释制剂的生物等效性

问答

M13A Q&A

2024年07月23日通过

人用药品技术要求国际协调理事会

Route Pré-Bois 20, P.O Box 1894, 1215 Geneva,
Switzerland

电话: +41 (22) 710 74 80- admin@ich.org, <http://www.ich.org>

为促进ICH M13A指导原则的实施，ICH M13专家工作组制定了系列问答：

文件历史

编码	历史	日期
M13A Q&A	在第4阶段经ICH大会采纳。	2024年07月23日

参考文献

ICH M13A指导原则

法律声明： 本文受版权保护，除了ICH标志外，在始终承认ICH版权的前提下，基于公共许可可以使用、复制、在其他作品中引用、改编、修改、翻译或传播。如果对本文件进行任何改编、修改或翻译，必须采取合理措施来明确标注、界定或以其他方式明确对原始文件或基于原始文件所做的更改。 必须避免任何暗示ICH授权或支持对原始文件的改编、修订或翻译的行为。

本文件“按原样”提供，不提供任何形式的担保。任何情况下，ICH或原始文件作者均不对因使用本文件而造成的任何索赔、损失或其他责任负责。

上述许可不适用于第三方提供的内容。因此，版权属于第三方的文件必须获得版权所有人的复制许可。

目录

前言.....	4
1. 引言.....	5
2. 确立生物等效性的一般原则.....	5
3. 特殊考虑.....	10
4. 申报资料.....	13

前言

针对ICH M13A公开征求意见期间反馈的问题，制定了几项“问答”，以解释说明本指导原则中与生物等效性研究设计和数据分析相关的概念。

本“问答”（Q&A）文件旨在提供更多说明，并提高生物等效性研究设计和数据分析的一致性。

本Q&A文件的范围和结构遵循ICH M13A。

按章节/附录列出的ICH M13A指导原则问答

问答

1. 引言

#	批准日期	问题	回答
		无	

2. 确立生物等效性的一般原则

#	批准日期	问题	回答
2.1	2024年07月	为什么关键生物等效性（BE）研究最少需要12例受试者？	<p>在关键 BE 研究中，对于交叉设计可评估受试者应不少于 12 人，或对于平行设计每个序列可评估受试者应不少于 12 人，这是监管机构的公认标准。</p> <p>BE 研究受试者样本量可根据制剂体内特征和药物 PK 参数变异来估算，如：可开展相对生物利用度预试验。一般，BE 研究应设计足够的受试者样本量，使先验检验效能不小于 80%，以在 0.80-1.25 的范围内显示 BE 参数的等效性。</p> <p>应注意的是，<i>后验检验效能</i>与生物等效结论不相关。</p>
2.2	2024年07月	除片剂或胶囊剂外，其他剂型的最小生产批量是多少？	原则上，与片剂和胶囊剂一样，其他类型制剂的批量应至少相当于商业化生产批量的 10%，但基于生产因素也可采用其他批量。申请人应与各地区质量相关指导原则保持一致。

2.3	2024年07月	对于说明书中标明因耐受原因（如胃部刺激）而非 PK 原因导致仅可随餐服用的非高风险制剂，为什么可以在空腹或餐后状态下开展一项 BE 研究？	当一种制剂说明书明确因耐受原因需随餐服用时，通常是因为重复或长期服用该制剂会产生耐受问题，或者是为了避免单次服用可能导致的轻微胃肠道（GI）刺激。对于上述非高风险制剂，给药状态（空腹或餐后）预计不会影响制剂间 PK 比较。因此，预计不会对 BE 结果产生影响。如 M13A 第 2.1.5 节所述，在空腹条件下进行的 BE 研究通常能更好地分辨两种制剂的 PK 特征。因此，如果申办方和伦理委员会认为在空腹条件下给药是可行的，则可采用空腹研究，因为其在分辨力方面具有优势。但是，如果在空腹条件下进行研究可能会对受试者造成安全风险，则应在餐后状态下进行研究。
2.4	2024年07月	为什么高风险制剂建议在空腹和餐后状态下进行研究？	<p>含有高溶解度原料药的口服 IR 制剂的处方和/或生产工艺通常对药物的溶出和吸收影响有限，前提是能观察到相对快速的溶出。相反，含有低溶解度原料药的制剂开发通常会提高溶出度和生物利用度，或改变食物和/或胃 pH 值的影响，否则可能会因溶解度而受限。使用特定处方和/或生产工艺以提高 PK 特性的制剂是高风险制剂，因为提高 PK 特性的因素与胃肠道之间存在潜在的相互作用。对于此类制剂，胃肠道状态的变化会导致两制剂 PK 行为改变的风险增加，因为两制剂在增强 PK 特性方面存在差异，无论其是否与处方或生产工艺有关。</p> <p>固体分散体的生产工艺（如热熔挤压或喷雾干燥）或辅料（如 pH 无关聚合物：羟丙基甲基纤维素（HPMC）或聚乙烯吡咯烷酮（PVP）；pH 依赖性聚合物：醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯（HPMCAS））差异可能会导致与胃肠道相互作用的不同。如果仅在空腹或餐后状态下开展 BE 对制剂进行比较，则可能无法观察到这种差异。评估这些制剂对不同胃肠道状态的敏感性非常重要，因为在临床实践中，胃肠道状态通常差异很大，仅在空腹或餐后状态下进行 BE 无法充分评价这一风险。</p>
2.5	2024年07月	对于高风险制剂，即使参比制剂说明书只建议在一种状态下（即仅在空腹或餐后状态下）给药，为什么仍有必要在空腹和餐后状态下进行 BE 研究？	如上所述，通过复杂处方和/或生产工艺增强低溶解度药物的 PK 特性可能对不同的胃肠道状态较敏感，因此不同制剂在这些方面的差异可能会导致其在某些胃肠道状态下制剂行为不同。由于服用不同餐后后胃肠道状态存在实质差异，并且在患者服用药物的实际情况与空腹状态也可能存在巨大差异，因此无法仅在空腹或餐后状态下评估高风险制剂潜在差异。通过评估受试制剂和参比制剂在胃肠道两极端状态范围内的生物等

			效性，可最大限度地降低两制剂存在差异的风险。
2.6	2024年07月	对于非高风险制剂，只需在餐后状态下进行 BE 研究时，为什么可采用低脂低热量膳食或高脂高热量膳食？	<p>对于非高风险制剂，给药状态（空腹或餐后）预计不会影响制剂的 PK 行为。</p> <p>摄入高脂高热量膳食的目的是为了达到与空腹状态相比胃肠状态最大限度的变化。因此，对于高风险制剂，建议在空腹和高脂高热量餐后状态下进行 BE 研究，以评估胃肠道极端状态下制剂的差异。</p> <p>对于仅需开展一项 BE 研究的非高风险制剂，通常空腹 BE 研究是更优选择，因为空腹研究通常能最大程度地分辨受试制剂和参比制剂的 PK 特征的差异。但是，如果非高风险制剂被要求进行餐后状态研究，则适中的膳食（仍符合“随餐”的建议）对胃肠道状态的影响较小，并能更好地反映患者可能摄入的膳食类型，也许更适合此类 BE 研究。与高脂高热量膳食相比，低脂低热量膳食摄入可减少胃肠道干扰，同时仍满足对食物的需求。</p> <p>M13A 并不排除在非高风险制剂的 BE 研究中使用高脂高热量膳食。单一的餐食不能代表患者在服用制剂前可能食用的各种膳食。因此，对于餐后 BE 研究而言，与患者摄入的典型热量和脂肪含量更为一致的膳食可能是最佳选择。</p>
2.7	2024年07月	“制剂不使用复杂处方或复杂生产工艺，但仍具有调节食物影响的特性”是什么意思？	<p>在制剂开发过程中，有时会观察到不良的食物影响。在这种情况下，可调整处方以防止出现此类食物影响。</p> <p>例如，在开发过程中观察到低溶解度药物的初始处方存在显著的食物影响。根据拟定的适应症，认为限定仅在空腹条件下给药并不合适。通过改变生产工艺，例如将原料药微粉化和添加表面活性剂，可避免食物影响，从而使制剂不受食物影响。该处方不属于复杂处方。</p> <p>但是，如果受试制剂未基于相同的处方和/或生产工艺，即使是认为该制剂未使用复杂处方，也不能排除存在食物影响。因此，仅进行空腹 BE</p>

			<p>研究是不够的。</p> <p>这些情况很难确定。但申请人应意识到，与参比制剂相比，使用不同生产工艺可能会导致制剂行为不同。</p>
2.8		<p>如果出现以下情况，应让患者服用最高规格制剂，或者可以让健康受试者服用较低规格制剂？</p> <p>1) 由于溶解度或不明原因，不同规格制剂的 PK 参数不成比例；2) 由于安全原因，最高规格制剂不能用于健康受试者。</p>	<p>如果由于溶解度或不明原因导致 PK 参数增加比例小于剂量增加比例，则应对最高和最低规格制剂进行 BE 研究。如果由于安全原因无法给予健康受试者最高规格制剂，则应在患者中进行最高规格制剂研究。在这种情况下，不建议对健康受试者给予较低规格（中间规格）制剂，因为不成比例制剂要求在不成比例范围的剂量进行 BE 研究。</p> <p>可在健康受试者中进行最低规格的研究，但前提是其在健康受试者中使用安全性良好。</p>
2.9	2024年07月	何时适合从 BE 评估的统计分析中删除数据？	<p>M13A 规定，由于给药前浓度较高，应从统计分析中删除数据（见第 2.2.3.3 节），极少数情况下可能因暴露量过低而删除数据（见第 2.2.1.1 节）。</p> <p>除上述特殊情况外，出现研究方案偏离可能也需要从统计分析中删除数据。以下为可能支持数据删除的示例：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 在餐后研究中，受试者未完成试验餐。 2. 受试者完成了研究周期，但认为其 PK 样本量不足以准确估计主要 PK 参数。 3. 受试者在预期中位 T_{max} 的 2 倍范围内出现呕吐。 4. 在极少数情况下，受试者在研究期间出现可能改变胃肠道动力的不良事件，例如在预期中位 T_{max} 的 2 倍范围内出现腹泻，这可能会影响药物吸收。 5. 受试者因 AE、依从性差或个人原因撤回知情同意而未完成研究。 <p>对于可能导致受试者从统计分析中剔除的方案违背情况，应在方案中预先规定。除 M13A 第 2.2 节中特别说明的原因外，在生物分析前应记录因何原因从统计分析中删除数据。</p> <p>在双交叉设计中，如果需删除一个周期的数据，则该受试者不应纳入统</p>

			计分析。在更复杂的研究设计中，仅删除一个周期的受试者数据可能无法使该受试者从统计分析中完全剔除。
2.10	2024年07月	M13A 建议对组间相互作用进行评估。如何限制这些相互作用？	<p>例如，如果受试者在特定时间跨度内在一个研究中心作为一个队列参与研究，则可将其视为一组。</p> <p>在多中心研究中，即使采用平衡治疗/序列方法，组间差异也可能无法避免。</p> <p>在单中心研究中，由于现实原因，对受试者进行分组给药可能也不可避免。应考虑采取以下措施，以尽量减少组间效应：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 在特定的时间跨度内，例如在几周内，于同一机构对所有组受试者开始给药。 2. 所有组均应遵循相同的方案和规程，并从同一入选库中招募受试者，从而使组间人口统计学特征相似。 3. 在研究入组时，将受试者随机分配至各组间和给药臂（或给药序列）。如可行（例如，入组健康受试者时），为每组分配相同的样本量。
2.11	2024年07月	如果一项 BE 研究中涉及多个受试制剂给药，何时进行多重性校正？	<p>如果一项 BE 研究中包含多种受试制剂，则必须明确说明研究目的。应根据研究目的制定适当的多重性检验策略。这可能需要多重性校正。</p> <p>如果 BE 研究的目的是通过多次成对比较证明 BE，而无需证明所有受试制剂的 BE（例如，受试制剂 1 vs. 对照制剂，或受试制剂 2 vs. 对照制剂），则会出现 I 类错误增加和假阳性结果几率升高。因此需要进行多重性校正（α校正）。建议申请人咨询其监管机构。</p> <p>申请人应事先证明选择 α 校正方法的合理性。Bonferroni 校正虽然保守，但也是一种可能的方法。还可以考虑其他合适的 α 校正方法。</p> <p>也可以采用顺序检验，即按照预先规定的顺序对每种受试制剂与对照制剂进行对比评估。如果有一种受试制剂未得出与对照制剂生物等效的结</p>

			<p>论，则无法确定该受试制剂和顺序检验中所有后续产品的 BE。从形式上看，不需要对每个单独检验进行多重性校正，但仍能控制 I 类错误（消费者风险）。最有可能的情况是，第一次成对比较选用的受试制剂为假设最有可能出现阳性 BE 结果的受试制剂。否则，第一次成对比较后整个 BE 分析失败的风险很高。例如，对照制剂是标记为需随水服用的 ODT。分层检验首先评估受试制剂和对照制剂的 BE，两者均根据对照制剂的药品说明书进行给药（即随水服用），然后评估不随水服用的受试制剂与根据说明书给药（即随水服用）的对照制剂的 BE。如果第一次比较失败，则认为研究失败，所有受试制剂的 BE 均被否定。如果第一次比较通过，则可进行后续成对比较。</p> <p>可为特定地区开发受试制剂配方。例如，配方开发包括使用已获得专利的某种辅料，其适用于某些地区，但不适用于其他地区。开发两种配方，一种含有特定辅料，用于本专利未覆盖的区域；另一种不含特定辅料，用于本专利覆盖的区域。因此，BE 研究将使用两种特定地区的受试制剂和一种在所有地区均可接受的对照制剂进行。在这种情况下，无需进行 α 校正来适当控制 I 类错误（消费者风险）。受试制剂研究成功的地区患者不受其他地区受试制剂研究失败的影响。</p> <p>如果只有在所有受试制剂或预期标签使用/说明证明与对照制剂具有 BE 时，BE 研究结果才能被视为阳性，则无需进行 α 校正。但是在这种情况下，应考虑控制 II 类错误，并且研究应具有足够的检验效能来证明所有受试制剂或按给药方法服用时的 BE。例如，如果开发一种新的 ODT 作为另一种口服 IR 制剂（如片剂）的产品线扩展，则可进行 BE 研究以确定该 ODT 是否与现有片剂产品具有 BE。如果新的预期标签使用/说明旨在声明 ODT 可以随水和不随水服用，则建议进行 3 臂 BE 研究，以证明与按照说明书给药的对照制剂相比，在有水和无水的情况下给药的 ODT 具有生物等效性。</p>
--	--	--	--

3. 特殊考虑

#	批准日期	问题	回答
3.1	2024年07月	在 BE 研究背景下，为什么建议如果基线校正导致浓度值为负值，则应设置该值为零，特别是考虑到软件在计算 AUC 时可以处理负值？	药物负浓度的生理不合理性和浓度测定变异性是基线校正后将负浓度值设置为零的依据。在 PK 中，负浓度没有任何生物学意义，可能仅仅是由于内源性浓度和治疗产生浓度之间区别不足造成的。
3.2	2024年07月	鉴于 M13A 提供了内源性化合物产生量低或无内源性化合物产生的受试者的入组机会，并考虑到基线校正通常会增加 PK 参数的变异性，在 BE 研究中是否存在无需进行基线校正的确定阈值？	没有确定的阈值，超过该阈值就需要进行基线校正。如果内源性化合物没有可量化的浓度，则无需进行基线校正。基线校正的目的是准确评估两种制剂之间的 BE，而不引起额外的复杂性。在 BE 研究中应用基线校正的决定应基于方法准确性和研究设计实用性之间的平衡。虽然基线校正可能会增加 PK 参数的变异性，但并非对所有内源性化合物都如此。
3.3	2024年07月	M13A 是否适用于口服混悬剂的 BE 研究？	虽然混悬剂不属于 M13A 所涵盖的剂型，因为其侧重于固体口服剂型，但 M13A 中针对固体口服剂型的原则同样可用于口服混悬剂以确定 BE。
3.4	2024年07月	在受试制剂和对照制剂均为口服混悬剂的 BE 研究中，给药剂量应为多少？	<p>如果口服混悬剂仅有一种规格（浓度，例如 10 mg/ml）且是唯一的剂型，则 BE 研究中采用的剂量应遵循推荐剂量或说明书中提到的剂量之一，前提是给药剂量安全，且根据生物分析方法灵敏度应产生足够高的血药浓度。</p> <p>如果口服混悬剂仅有一种规格（浓度，例如 10 mg/ml），但针对相同适应症有另外的上市胶囊或片剂制剂可用，则在比较受试和对照口服混悬剂的 BE 研究中，给药剂量应符合 M13A 第 2.1.6 节的要求。</p> <p>例如，针对吞咽困难的患者开发了 10 mg/ml 的口服混悬剂，并且针对同一适应症也推出了 50 mg 和 100 mg 规格的胶囊。因此，说明书中包括 10mg/ml 口服混悬剂、50mg 胶囊和 100mg 胶囊，并且口服混悬剂和胶囊可互换使用。以下三种情况可能发生：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 根据 M13A 第 2.1.6 节，如果 AUC 和/或 C_{max} 与剂量成比例或超比例增

			<p>加，则应采用最高规格。对于胶囊制剂，应在 BE 研究中采用 100 mg 规格。因此，BE 研究中应采用 100 mg 剂量，即 10 ml 口服混悬剂。</p> <p>2. 根据 M13A 第 2.1.6 节，如果 AUC 和/或 C_{max} 增加与剂量增加不成比例（若不成比例由吸收饱和所致），则应采用最低规格。对于胶囊制剂，应在 BE 研究中采用 50 mg 规格。因此，BE 研究中应采用 50 mg 剂量，即 5 ml 口服混悬剂。</p> <p>3. 根据 M13A 第 2.1.6 节，如果 AUC 和/或 C_{max} 增加与剂量增加不成比例（若不成比例由有限的药物溶解度或未知原因所致），则应考察最低和最高规格。对于胶囊制剂，应在 BE 研究中分别采用 50 mg 和 100 mg 规格。因此，BE 研究中应分别考察 50 mg 和 100 mg 剂量，即 5 ml 和 10 ml 口服混悬剂。</p>
3.5	2024年07月	在 BE 研究中，受试制剂和对照制剂均为口服混悬剂且有多种规格的口服混悬剂可用时，应采用何种规格和剂量？	<p>BE 研究中的给药剂量应符合 M13A 第 2.1.6 节的要求，并应考虑口服混悬剂是否是唯一的剂型（见问题 3.4）。</p> <p>如果口服混悬剂的 PK 参数与剂量成比例且有多种规格（浓度）可用，例如 5 mg/ml 和 10 mg/ml，则在 BE 研究中可采用最高规格。如果 PK 参数不成比例，请参考问题 3.4 中的场景来确定要研究的适当规格。</p> <p>如果满足其他规格的生物豁免标准，则可请求对其他规格（例如 5 mg/ml）进行生物豁免。</p>
3.6	2024年07月	您能否提供一个临床研究设计实例，针对采用 pH 调节制剂进行伴随治疗的附加 BE 研究以及受影响的原料药或制剂类型？	<p>受试者在接受受试制剂和对照制剂治疗前，应先使用质子泵抑制剂（PPI）治疗数天（如 4~5 天），使其达到药效学稳态。PPI 对胃 pH 值的升高作用，例如 24 小时内的平均 pH 值、24 小时内 pH 值\geq4.0 的时间百分比，取决于个体 PPI 及其剂量。选定的 PPI 应通过其他相互作用机制对药物的 PK 产生最小影响，且 PPI 剂量应在抑制胃酸（即 pH 值升高）方面提供近乎最大效应的效果。如果无法使用合适的 PPI，则可考虑使用其他抑酸剂，并给出适当的选择理由。</p> <p>胃 pH 值升高可能影响 BE 结果的制剂包括哌柏西利^{1,2} 和不同盐形态的普拉格雷^{3,4}。</p> <p>参考文献： 1. Draft Guidance on Palbociclib USFDA PSG_212436 2. Palbociclib hard capsule 75 mg, 100 mg and 125 mg and film-coated tablet 75 mg, 100 mg and 125 mg product-specific bioequivalence guidance.</p>

			<p>EMA/CHMP/802679/2018 Rev.1* Corr. 1**</p> <p>3. Prasugrel hydrochloride film-coated tablets 5 mg and 10 mg product-specific bioequivalence guidance. EMA/CHMP/158772/2016/Rev.1.</p> <p>4. Seiler, D., Doser, K. & Salem, I. Relative bioavailability of prasugrel free base in comparison to prasugrel hydrochloride in the presence and in the absence of a proton pump inhibitor. <i>Arzneimittelforschung</i> 61, 247–251 (2011).</p>
3.7	2024年07月	为什么认为餐后 BE 研究和临床 PPI 药物相互作用 (DDI) 研究不足以或不能接受应对胃 pH 值升高时的生物等效性风险?	<p>空腹和餐后 BE 研究无法解决该风险，因为餐后状态下的多个持续过程（例如胃内容物体积增加、胃排空延迟、小肠内胆盐浓度升高）可能会低估胃 pH 值持续升高对药物溶出度和吸收的影响。虽然在餐后状态下服用抑酸剂 (ARA) 可能会影响药效，但在进行餐后 BE 研究后依然有必要进行 PPI 研究。对于具有 pH 敏感性且标明随餐服用的药物，仍可要求在餐后条件下进行 PPI 研究。</p> <p>在 ARA 存在时进行的临床 DDI 研究解决了对照制剂在胃 pH 值升高的条件下是否有不同效果的问题。不过，此类研究并不能提供明确的信息，以说明在胃 pH 值升高的情况下，试验配方和对照配方之间存在性能差异的可能性。对照制剂无 ARA 效应可能是由于配方故意设计为克服这种效应，而这些特征可能无法在受试制剂中再现。因此，不能假定受试制剂和对照制剂在胃 pH 值升高时具有 BE。然而，当使用配方设计和溶出特性信息进行评估时，ARA 的相互作用数据可能构成风险评估的一部分。</p>

4. 申报资料

#	批准日期	问题	回答
4.1	2024年07月	如果在相同的研究条件下使用相同配方进行的相关 BE 研究得出了不同的 BE 结果，应采取什么措施?	M13A 建议，无论研究结果如何，都应提供已进行的所有相关 BE 研究结果。对于特定规格的特定配方，如果多项关键研究得出了不一致的 BE 结论，则应对证据进行综合考虑。申请人应讨论结果并证明 BE 声明的合理性。在相关情况下，除单项研究分析外，可将所有研究的综合分析视为敏感性分析。但是在没有通过研究的情况下，不可将未能证明生物等效

			<p>性的研究合并分析。 如果研究条件（例如采样时间、空腹或餐后状态或给药方法）存在差异，则不宜进行合并分析。受试者人数不同不视为研究条件差异。</p>
--	--	--	--

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED GUIDELINE

**BIOEQUIVALENCE FOR IMMEDIATE-
RELEASE SOLID ORAL DOSAGE FORMS**

M13A

Final version

Adopted on 23 July 2024

This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of ICH regions.

M13A
Document History

Code	History	Date
M13A	Endorsement by the Members of the ICH Assembly under <i>Step 2</i> and release for public consultation.	20 December 2022
M13A	Endorsement by the Regulatory Members of the ICH Assembly under <i>Step 4</i> .	23 July 2024

Legal notice: *This document is protected by copyright and may, with the exception of the ICH logo, be used, reproduced, incorporated into other works, adapted, modified, translated or distributed under a public license provided that ICH's copyright in the document is acknowledged at all times. In case of any adaption, modification or translation of the document, reasonable steps must be taken to clearly label, demarcate or otherwise identify that changes were made to or based on the original document. Any impression that the adaption, modification or translation of the original document is endorsed or sponsored by the ICH must be avoided.*

The document is provided "as is" without warranty of any kind. In no event shall the ICH or the authors of the original document be liable for any claim, damages or other liability arising from the use of the document.

The above-mentioned permissions do not apply to content supplied by third parties. Therefore, for documents where the copyright vests in a third party, permission for reproduction must be obtained from this copyright holder.

ICH HARMONISED GUIDELINE
**BIOEQUIVALENCE FOR IMMEDIATE-
RELEASE SOLID ORAL DOSAGE FORMS**

M13A

ICH Consensus Guideline

TABLE OF CONTENTS

1	INTRODUCTION.....	1
1.1	Objective	1
1.2	Background	1
1.2.1	<i>Bioequivalence</i>	1
1.2.2	<i>Data Integrity</i>	1
1.3	Scope	2
2	GENERAL PRINCIPLES IN ESTABLISHING BIOEQUIVALENCE.....	2
2.1	Study Design for Pharmacokinetic Endpoint Bioequivalence Studies	2
2.1.1	<i>Study Population</i>	2
2.1.2	<i>Study Design</i>	3
2.1.3	<i>Sample Size for Bioequivalence Studies</i>	3
2.1.4	<i>Test and Comparator Products</i>	4
2.1.5	<i>Fasting and Fed Study Conditions</i>	4
2.1.6	<i>Dose or Strength to be Studied</i>	7
2.1.7	<i>Moieties to be Measured</i>	7
2.1.7.1	<i>Parent vs. Metabolite</i>	7
2.1.7.2	<i>Enantiomers vs. Racemates</i>	8
2.1.8	<i>Considerations for Sampling Schedule</i>	8
2.1.8.1	<i>First Point C_{max}</i>	9
2.1.8.2	<i>Long Half-life Drugs and Truncated AUC Considerations</i>	9
2.1.8.3	<i>Early Exposure</i>	9
2.2	Data Analysis for Non-Replicate Study Design.....	9
2.2.1	<i>Considerations for the Bioequivalence Analysis Population</i>	9
2.2.1.1	<i>Removal of Data Due to Low Exposure</i>	10
2.2.2	<i>Presentation of Data</i>	10

2.2.2.1	<i>Concentration Time Data</i>	10
2.2.2.2	<i>Pharmacokinetic Analysis</i>	11
2.2.2.3	<i>Potency Differences in Lots</i>	11
2.2.3	<i>Statistical Analysis</i>	11
2.2.3.1	<i>General Considerations</i>	11
2.2.3.2	<i>Crossover Design Studies</i>	12
2.2.3.3	<i>Carry-over</i>	12
2.2.3.4	<i>Parallel Design Studies</i>	12
2.2.3.5	<i>Multi-Group Design Studies</i>	13
2.2.4	<i>Bioequivalence Criteria</i>	13
2.2.5	<i>Multiple Comparator and Multiple Test Product Studies</i>	13
2.2.5.1	<i>Multiple Comparator Products</i>	13
2.2.5.2	<i>Multiple Test Products</i>	14
3	SPECIFIC TOPICS	14
3.1	<i>Endogenous Compounds</i>	14
3.2	<i>Other Immediate Release Dosage Forms</i>	15
3.2.1	<i>Orally Disintegrating Tablets</i>	15
3.2.2	<i>Chewable Tablets</i>	15
3.2.3	<i>Oral Suspensions</i>	16
3.3	<i>Fixed Dose Combination</i>	16
3.4	<i>pH-Dependency</i>	16
4	DOCUMENTATION	17
5	GLOSSARY	18

1 INTRODUCTION

1.1 Objective

This guideline is intended to provide recommendations on conducting bioequivalence (BE) studies during both development and post-approval phases for orally administered immediate-release (IR) solid dosage forms designed to deliver drugs to the systemic circulation, such as tablets, capsules, and granules/powders for oral suspension.

Deviations from the recommendations in this guideline may be acceptable if appropriate scientific justification is provided. Applicants are encouraged to consult the regulatory authority(ies) when an alternate approach is proposed or taken.

1.2 Background

1.2.1 Bioequivalence

BE for IR solid oral dosage forms with systemic action is largely established via clinical pharmacokinetic (PK) BE studies or comparative *in vitro* dissolution studies. In addition to the oral dosage forms stated above, the PK principles of this guideline are generally applicable to, for instance, orally administered solutions if BE studies are deemed necessary, and non-orally administered drug products in which reliance on systemic exposure measures is suitable for establishing BE, *e.g.*, certain rectal, inhalation, and nasal drug products.

BE assessment for these oral dosage forms is important for establishing therapeutic equivalence for generic drug products to their respective comparator products. In addition, there may be situations in new (innovator) drug development when demonstration of BE may be critical for pivotal developmental and approval decisions. Furthermore, BE studies are used by innovator and generic product developers for supporting post-approval formulation and/or manufacturing process changes.

Two drug products containing the same drug(s) are considered bioequivalent if their relative bioavailability (BA) (rate and extent of drug absorption) after administration in the same molar dose lies within acceptable predefined limits. These limits are set to ensure comparable *in vivo* performance, *i.e.*, similarity in terms of safety and efficacy.

The Biopharmaceutics Classification System (BCS)-based biowaiver may be used to waive *in vivo* BE studies for certain orally administered IR solid dosage forms as delineated in ICH M9, *Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers*.

1.2.2 Data Integrity

BE studies should be conducted according to the principles and recommendations in ICH E6, *Good Clinical Practice*. In conducting BE studies, sponsors, study investigators, and service providers, *e.g.*, contract research organisations or laboratories, should ensure that the data generated are attributable, legible, contemporaneously documented, original (or a certified copy), accurate, complete, and traceable. The ultimate responsibility for the quality and integrity of the study data submitted to a regulatory authority lies with the applicant.

1.3 Scope

M13A, the first guideline in the series, describes the scientific and technical aspects of study design and data analysis to support BE assessment based on PK endpoints for orally administered IR solid dosage forms. How regulatory decisions may be made based on BE assessment is out of the scope of this guideline.

Acceptance of comparator products across regulatory jurisdictions could reduce the burden of multiple clinical trials demonstrating BE against local comparator products but, in many regions, this is governed by local laws rather than scientific guidelines. Therefore, the acceptance of comparator products across regions is not in the scope of M13A. However, study designs containing multiple comparator products or test products are included in M13A to take some initial steps to reduce the associated burden without prejudice to regional legal requirements.

The second guideline in the series, M13B, will describe biowaiver considerations for additional strengths not investigated in BE studies.

The third guideline in the series, M13C, will include data analysis and BE assessment for 1) highly variable drugs, 2) drugs with narrow therapeutic index, and 3) complex BE study design and data analysis considerations, *e.g.*, adaptive BE study design.

These guidelines do not cover PK study design or data analysis to support BA assessment for new drug development in support of intended use or dosing recommendations in drug labelling, *e.g.*, relative BA assessment, food effect, drug-drug interactions, special population studies, bridging formulations without the necessity to demonstrate BE, and studies to support changes in dosing regimens or routes of administration. In such cases, study design and decision criteria may be based on the objective of the study and availability of other information including exposure-response and proposed labelling.

2 GENERAL PRINCIPLES IN ESTABLISHING BIOEQUIVALENCE

2.1 Study Design for Pharmacokinetic Endpoint Bioequivalence Studies

2.1.1 Study Population

The subject population for BE studies should be selected with the aim of permitting detection of differences in the *in vivo* release characteristics between pharmaceutical products. To reduce variability not related to differences between drug products, the studies should normally be performed in healthy subjects unless the drug carries safety concerns that make this approach unethical. Conducting BE studies in healthy subjects is regarded as adequate in most instances to detect performance differences between formulations and to allow extrapolation of the results to populations for which the drug product is intended. If the investigated active substance is known to have adverse effects and the pharmacological effects or risks are considered unacceptable for healthy subjects, the study may instead be conducted in a targeted patient population under suitable precautions and supervision.

The subject inclusion and exclusion criteria should be clearly stated in the study protocol. Subjects should be at least 18 years of age and preferably have a Body Mass Index between 18.5 and 30.0

kg/m². If a drug product is intended for use in both sexes, the inclusion of male and female subjects in the study should be considered.

Subjects should be screened for suitability by means of clinical laboratory tests, a medical history, and a physical examination. Depending on the drug's therapeutic class and safety profile, special medical investigations and precautions may have to be carried out before, during, and after the completion of the BE study. The risk to female subjects of reproductive potential should be considered, and female subjects that are pregnant or lactating should not be included. Male contraception (barrier methods or abstinence) is recommended if drugs have any embryo-fetal toxicity and pose transferability issues to female partners of reproductive potential. Subjects should preferably be non-smokers and without a history of alcohol or drug abuse. Phenotyping and/or genotyping of subjects may be considered for safety or PK reasons.

2.1.2 Study Design

A randomised, single-dose, crossover study design is recommended when comparing test and comparator formulations, as single-dose studies provide the most sensitive conditions to detect differences in the rate and extent of absorption. Treatment periods should be separated by a sufficiently long washout period, *e.g.*, at least 5 elimination half-lives (see Section 2.2.3.3). In general, the highest to-be-marketed strength should be used in a BE study (see Section 2.1.6). If the highest strength of a drug product cannot be administered to healthy subjects for safety and/or tolerability reasons, a single-dose study in healthy subjects using a lower strength may be acceptable. Alternatively, a single-dose study conducted in patients using the highest proposed strength could be considered.

A multiple-dose study may be conducted in patients if a single-dose study cannot be conducted in either healthy subjects for safety and/or tolerability reasons or in patients for ethical reasons. For a multiple-dose study, the study protocol should include an appropriate number of dosage administrations to reach steady-state, which could be justified using an appropriate sampling scheme, *i.e.*, concentrations at the end of the dosing interval should be sampled sequentially until C_{tau} is stable. In general, whether steady-state has been achieved is assessed by comparing at least three pre-dose concentrations for each formulation. The washout of the last dose of the first treatment period may not need to be completed at the time of switching of the treatment. The number of dosage administrations for the subsequent treatment should be sufficient to reach the new steady-state after switching and allow the elimination of the drug from the previous treatment, *e.g.*, at least 5 elimination half-lives.

For drugs with long elimination half-lives, a randomised parallel design may be employed when a crossover design is impractical due to the need for a prolonged washout period. In this situation, the recommendations in Section 2.2.3.4 should be considered.

Alternative study designs are acceptable, if scientifically justified.

2.1.3 Sample Size for Bioequivalence Studies

The number of subjects to be included in the BE study should be based on an appropriate sample size determination to achieve a pre-specified power and pre-specified type 1 error. A sufficient number of subjects should be enrolled in the BE study to account for possible dropouts and/or

withdrawals. The use of spare subjects (as defined in the Glossary) is not acceptable. Additional cohort(s) of subjects may be added to the study, *e.g.*, if the number of evaluable subjects falls below the calculated sample size, however, this should be specified in the study protocol and done prior to any results of the bioanalysis being known. The number of subjects with evaluable data for primary statistical analysis in a pivotal BE study should not be less than 12 for a crossover design or less than 12 per treatment group for a parallel design.

2.1.4 Test and Comparator Products

A comparator product is the drug product accepted by regulatory agencies that an applicant can use to compare against the test product in conducting a BE study.

The selection of the batch of the comparator product used in the BE study should be based on assayed content. It is advisable to investigate more than one batch of the comparator product when selecting the batch of comparator product for use in the BE study.

The test product used in the BE study should be representative of the drug product to-be-marketed and this should be discussed and justified by the applicant.

For pivotal BE studies, oral test products used should meet the following criteria:

- a) The production of batches used should provide a high level of assurance that the product and process will be feasible on a commercial scale. For example, for tablets and capsules, the test product should usually originate from a batch of at least 1/10 of production scale or 100,000 units, whichever is greater, unless otherwise justified. In the case of a production batch smaller than 100,000 units, a full production batch is required.
- b) Unless otherwise justified (see Section 2.2.2.3), the assayed content of the batch used as test product should not differ by more than 5% from that of the batch used as comparator product.

2.1.5 Fasting and Fed Study Conditions

BE studies should be conducted under standardised conditions that minimise variability to better detect potential PK differences between drug products. For orally administered IR solid dosage forms, single-dose BE studies conducted under fasting conditions typically provide greater discrimination between the PK profiles of two drug products than studies conducted under fed conditions. Therefore, for the majority of these drug products, BE may be demonstrated in a single study conducted under fasting conditions.

However, food can have a differential, formulation-dependent impact on the absorption of drug substances from drug products with special characteristics that result in a higher risk of bioinequivalence due to food effects (see “High-risk products” section below), and hence preclude the extrapolation of BE under fasting conditions to fed conditions. In such cases, BE under fed conditions also needs to be demonstrated. Further, some drug products, although not using a complex formulation and/or manufacturing process, have specific characteristics resulting in a formulation that modulates food effect. For these cases, both fasting and fed studies are needed if not otherwise justified. Such a justification may be supported by, *e.g.*, differences in formulations including qualitative and/or quantitative difference(s) in excipients, the BCS classification of the

drug substance, *in vitro* testing such as disintegration and dissolution testing in biorelevant media, pilot study(ies), and modelling, such as validated physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation or semi-mechanistic absorption models, that is fit for the purpose.

When BE studies are necessary, the principles as detailed below with regard to fasting and fed study conditions also apply to bridge formulation and/or manufacturing process changes during pre- or post-marketing phases. Relevant scientific justification such as available relative BA and food effect data can be provided to support deviations from these principles.

High-risk products

High-risk products are those where the drug substance characteristics in combination with the complexity of the formulation design or manufacturing process lead to an increased likelihood that *in vivo* performance will be impacted differently by varying gastrointestinal (GI) conditions between the fasted and fed conditions. For these drug products, performance differences related to differences in formulation and/or manufacturing process may not be detected with a single BE study, *i.e.*, results from a fasting BE study may not be extrapolated to predict fed BE study outcome or vice versa, thus both fasting and fed BE studies should be conducted. For example, some drug products containing low solubility drug substances (as defined by the BCS low solubility criterion described in ICH M9) have complex formulation and/or manufacturing methods, such as solid dispersions, microemulsions, co-processed drug substances, lipid-based formulations, nanotechnologies, or other specialised technologies, to ensure sufficient solubility of the drug substance and dissolution of the drug substance from the drug product or to manage the impact of food. For these high-risk products, BE studies should be conducted under both fasting and fed conditions, irrespective of the drug product labelling with regard to food intake, if safety permits.

Considerations for study design

The design of a BE study with regard to the use of fasting and/or fed conditions depends on the dosing instructions of the comparator product as well as the properties of the drug substance and drug product formulation. A rationale should be provided for the selection of the type of BE study(ies) (fasting or fed or both) and meal type, *e.g.*, fat and calorie content, based on the understanding of the comparator product and the test product, *e.g.*, high- or non-high-risk.

In addition, safety-related aspects need to be considered when selecting the appropriate condition for a BE study regarding food intake. If administration of a single dose of the drug product under either fasting or fed conditions raises safety concerns, the BE study should be conducted under the condition with less safety concerns.

If safety permits, for non-high-risk products, the following is recommended:

- For a drug product that is labelled to be taken only under fasting conditions or can be taken under fasting or fed conditions, *i.e.*, without regard to food, a single BE study conducted under fasting conditions is recommended to demonstrate BE.
- For a drug product that is labelled to be taken only with food due to PK reasons, *i.e.*, enhancing absorption or reducing variability, a single BE study conducted under fed conditions is recommended to demonstrate BE.

ICH M13A Guideline

- For a drug product that is labelled to be taken only with food due to tolerability reasons, *e.g.*, stomach irritation or other non-PK reasons, a single BE study conducted under either fasting or fed conditions is acceptable to demonstrate BE.

However, for high-risk products, BE studies should be conducted under both fasting and fed conditions, irrespective of the drug product labelling with regard to food intake, if safety permits.

In cases where BE is recommended in both fasting and fed conditions, it is acceptable to conduct either two separate two-way crossover BE studies or one four-way crossover BE study.

Standardisation with regard to meals and water

For studies conducted under fasting conditions, subjects should be fasted for at least 8 hours before drug administration. Subjects should be allowed water as desired, except for 1 hour before and 1 hour after drug administration. The dose should be administered with water of the same temperature and volume, in the range of 150 to 250 millilitres (ml). In single-dose studies and on the PK sampling days in multiple-dose studies, no food should be allowed for at least 4 hours post-dose on each day of drug administration. Meals taken during the in-house portion of a study should be standardised with respect to composition and timing.

In the case of studies conducted under fed conditions, the same controls should be employed with the exception that a pre-dose meal should be provided. For a BE study conducted under fed conditions, it is recommended that subjects start the meal 30 minutes before administration of the drug product and completely consume the meal within 30 minutes.

If BE studies are conducted under both fasting and fed conditions, *i.e.*, for high-risk products, the BE study conducted under fed conditions should employ a meal that has the potential to cause the greatest effect on GI physiology. The meal should be a high-fat (approximately 50% of total caloric content of the meal) and high-calorie (approximately 900 to 1000 kcal) meal, which should derive approximately 150, 250, and 500-600 kcal from protein, carbohydrate, and fat, respectively. It is recognised that there may be situations where it is appropriate to administer a pre-dose meal with a different caloric/fat content from these recommendations, *e.g.*, for studies performed in patient populations who cannot tolerate the recommended meal composition.

If, however, only one BE study conducted under fed conditions is needed for a non-high-risk product, either a high-fat, high-calorie meal or a low-fat, low-calorie meal, *e.g.*, a meal of approximately 500 kcal with approximately 25% of calories from fat, may be administered. If the type of meal to be consumed at the time of drug product administration is clearly specified in the comparator product labelling, then this meal should be employed in the BE study.

The composition of the meal to be administered should be described with regard to protein, carbohydrate, and fat content (specified in grams, kcal, and relative caloric content (%)) in the study protocol.

In all situations, subjects should abstain from foods and drinks that are known to interact with circulatory, GI transporter, GI enzymatic, hepatic, or renal function, *e.g.*, alcoholic or caffeinated drinks, or certain fruit juices such as grapefruit juice, during a suitable period before and during

the study. Further, since drug absorption can be impacted by GI transit times and regional blood flows, posture and physical activity need to be standardised.

2.1.6 Dose or Strength to be Studied

For an application with multiple strengths, the strength to be used in the BE study depends on the dose proportionality in PK and the solubility of the drug substance. Generally, the highest to-be-marketed strength can be administered as a single unit. Selection of a lower strength may also be accepted if the highest strength cannot be administered to healthy subjects for safety and/or tolerability reasons and dose proportional PK, based on maximal concentration (C_{max}) and area under the concentration vs. time curve (AUC), has been documented over the range of strengths. If warranted to achieve sufficient bioanalytical sensitivity, multiple units of the highest strength can be administered, provided the total single-dose remains within the labelled dose range and the total dose is safe for administration to the study subjects.

To determine dose proportionality in PK, the applicant should refer to the approved drug product labelling for the comparator. If such information is lacking, the applicant should consider all available sources of data. Assessment of dose proportionality should generally consider single-dose studies and should consider C_{max} and AUC as appropriate PK parameters for this purpose. In general, PK can be considered dose proportional if the difference in dose-adjusted mean C_{max} and AUC is no more than 25% when comparing the range of strengths proposed. For the purpose of an additional strength waiver, AUC and C_{max} are evaluated to demonstrate proportionality, however, should the available data establish dose proportional PK for AUC but the available data for C_{max} are insufficient, e.g., due to variability, to make a conclusion, the PK can be treated as dose proportional. If data are not available to establish dose proportionality, then BE studies should be conducted with the lowest and highest strengths of the proposed series of strengths.

For non-proportional increases in AUC and/or C_{max} with increasing dose there may be a difference between strengths in the sensitivity to detect potential differences between formulations.

In cases of documented greater than proportional increases in AUC and/or C_{max} with increasing dose over the range of strengths proposed, the BE study should, in general, be conducted at the highest strength.

In cases of documented less than proportional increases in AUC and/or C_{max} with increasing dose over the range of strengths proposed, BE should be established with the lowest strength if this is due to saturation of absorption. If the less than proportional increase in AUC and/or C_{max} with increasing dose is due to limited drug solubility, BE studies should be conducted with both the lowest and highest strengths. If the reason for less than dose proportionality is unknown, BE studies should be conducted with both the lowest and highest strengths. If the drug product is high-risk (see Section 2.1.5), in general, a fasting and fed BE study at the highest strength and a fasting BE study at the lowest strength are needed.

2.1.7 Moieties to be Measured

2.1.7.1 Parent vs. Metabolite

Demonstration of BE should be based on the analysis of the parent drug because the concentration-

time profile of the parent drug is usually considered more sensitive to detect a difference between formulations than metabolite data. This also applies to prodrugs. However, some prodrugs are rapidly eliminated resulting in difficulties in demonstrating BE based on parent drug data, as the parent drug levels are too low to allow reliable bioanalytical measurement. In this situation, it is acceptable to demonstrate BE based on a primary metabolite, *i.e.*, a first-step metabolite of the parent drug, without measurement of the parent compound.

In rare cases, demonstration of BE based on the parent drug alone may not be sufficient and the primary active metabolite should also be considered, *e.g.*, drugs that have metabolites formed through gut wall or gut lumen metabolism that contribute to efficacy or safety. This is intended to address situations in which the formation of the metabolite could be influenced by formulation differences, which may not be detectable when measuring systemic levels of the parent drug.

2.1.7.2 Enantiomers vs. Racemates

The use of an achiral bioanalytical assay to measure the racemate is generally acceptable. However, a stereoselective assay measuring individual enantiomers in BE studies should be employed when it is known that all of the following conditions have been met:

- a) the enantiomers exhibit different pharmacodynamic properties,
- b) the enantiomers exhibit different PK properties, and
- c) the exposure (AUC) ratio of enantiomers is modified by a difference in the rate of absorption.

It is sufficient to demonstrate BE for only the active enantiomer in cases where one enantiomer is inactive (or makes a low contribution) with respect to both safety and efficacy.

2.1.8 Considerations for Sampling Schedule

The sampling schedule in a BE study should cover the concentration-time curve, including a pre-dose sample, samples in the absorption phase, frequent samples around the expected time to maximum observed concentration (t_{max}) and sufficient samples to ensure a reliable estimate of the extent of exposure, which is achieved when $AUC_{(0-t)}$ covers at least 80% of $AUC_{(0-inf)}$. The sampling period should generally be at least three times the terminal elimination half-life of the drug, unless a suitable truncated AUC, *i.e.*, $AUC_{(0-72h)}$, is used. To permit calculation of the relevant PK parameters, a sufficient number of samples should be collected per subject per period, distributed across all phases of disposition.

The exact times at which the samples are taken should be recorded to obtain the elapsed time relative to drug administration and sampling should be spaced such that C_{max} , $AUC_{(0-t)}$, and the apparent terminal elimination rate constant (k_{el}) can be estimated accurately.

There may be considerable inaccuracies in the estimates of k_{el} if the constant is estimated from linear regression based on a small number of data points. To reduce these inaccuracies, it is recommended that three or more data points in the terminal log-linear phase of the concentration-time curve be used to estimate k_{el} .

In multiple-dose studies, the pre-dose sample should be taken immediately before dosing, *i.e.*,

within 5 minutes of dosing, and the last sample is recommended to be taken within 10 minutes of the nominal time for the dosage interval to ensure an accurate determination of $AUC_{(0-\tau_{SS})}$.

2.1.8.1 First Point C_{max}

The sampling schedule should include frequent sampling around the anticipated t_{max} to provide a reliable estimate of C_{max} . In particular, the occurrence of C_{max} at the first post-dose sampling time point should be avoided by careful consideration of the known PK properties of the drug and selection of a suitable early sampling schedule. For example, for drug products with rapid absorption, collection of blood samples at an early time point, between 5 and 15 minutes after dosing, followed by additional sample collections, *e.g.*, two to five samples in the first hour after dosing, is usually sufficient to assess peak drug concentrations. When absorption is rapid, time points earlier than 5 minutes are generally not expected.

For subjects where C_{max} occurs at the first post-dose sampling time, the actual C_{max} may have been missed as it could have occurred at an earlier time point. When this occurs, the robustness of the study results in relation to the potential missed C_{max} should be discussed. This could include additional analysis where data from the affected subjects are removed from the analysis.

2.1.8.2 Long Half-life Drugs and Truncated AUC Considerations

Truncating AUC for orally administered IR drug products known to exhibit longer elimination half-lives, *i.e.*, 24 hours or longer, mitigates the clinical challenge of prolonged sampling and follow-up. For such drug products, $AUC_{(0-72h)}$ may be used in place of $AUC_{(0-t)}$ for comparison of the extent of absorption. Seventy-two hours is adequate to ensure completion of GI transit of the drug product and absorption of the drug substance.

2.1.8.3 Early Exposure

For orally administered IR drug products, BE can generally be demonstrated by measurement of rate and extent of absorption, *i.e.*, C_{max} and $AUC_{(0-t)}$. However, in some situations, C_{max} and $AUC_{(0-t)}$ may be insufficient to adequately assess the BE between two drug products, *e.g.*, when the early onset of action is clinically relevant. In these cases, an additional PK parameter, such as area under the concentration vs. time curve between two specific time points (pAUC) or t_{max} , may be applied. In the case of pAUC, it is typically evaluated from the time of drug administration until a predetermined time point that is related to a clinically relevant pharmacodynamic measure. Samples should be spaced such that the pAUC can be estimated accurately.

2.2 Data Analysis for Non-Replicate Study Design

2.2.1 Considerations for the Bioequivalence Analysis Population

It is imperative that all criteria for study subject inclusion into, and exclusion from, the BE analysis population be clearly defined in the study protocol. Any exclusions from the BE analysis population, *e.g.*, subjects that are withdrawn from the study, have protocol violations, or experience GI disturbances potentially affecting absorption, should be documented prior to bioanalytical analysis.

2.2.1.1 Removal of Data Due to Low Exposure

BE studies typically have a smaller number of subjects compared to other clinical trials. An extreme value in the dataset can have a large impact on the outcome of the BE study. Although statistical tests may identify extreme values in the PK variables, such data should not be removed from the statistical analysis of BE studies solely on this basis. Data should only be removed from the statistical analysis based on protocol violations which are contemporaneously documented. A prospective plan should be included in the study protocol for removing data from the BE statistical analysis.

An exception to the above can be made for a subject without measurable concentrations or only very low concentrations following either comparator or test product administration. A subject is considered to have very low concentrations if the AUC for that period is less than 5% of the geometric mean AUC of the drug product in question, which should be calculated without inclusion of data from the subject. These very low concentrations are considered the result of subject non-compliance and should, to the extent possible, be avoided by documenting mouth check of subjects after administration of study medication to ensure the subjects have swallowed the drug product. The exclusion of data for this reason will only be accepted in exceptional cases, in general with no more than 1 subject in each study, and may bring the reliability of dose administration into question.

Data from redosing studies, *i.e.*, studies where a subgroup of subjects from the original study is dosed again, are not considered evidence to support removal of extreme values from the statistical analysis.

Note that all subject data should be submitted, and potential extreme values flagged with appropriate documentation as part of the application.

2.2.2 Presentation of Data

2.2.2.1 Concentration Time Data

For both the test and comparator products, the drug concentration in a suitable biological fluid, *e.g.*, plasma, serum or blood, determined at each sampling time point should be tabulated for each subject participating in the study, along with descriptive statistics. These data should be presented on the original scale, *i.e.*, as unadjusted, measured drug concentrations. Deviations from the protocol, *e.g.*, missed samples or samples with significant time deviation, should be clearly identified. Drug concentrations in study samples should be measured in accordance with ICH M10, *Bioanalytical Method Validation and Study Sample Analysis*.

Two concentration-time graphs (linear and log-linear) should be provided for both the test and comparator products for each individual subject. In addition, two concentration-time graphs (linear and log-linear) should be provided for both the test and comparator products for the mean drug concentrations of all subjects. For the individual subject concentration-time graphs, the drug concentrations should be plotted against time using the actual sampling times. For the mean concentration-time graphs the drug concentrations should be plotted using the nominal sampling times.

2.2.2.2 Pharmacokinetic Analysis

For single-dose studies, the following PK parameters should be tabulated for each subject-formulation combination: 1) primary parameters for BE analysis: $AUC_{(0-t)}$, C_{max} , and, where applicable, early exposure parameters (see Section 2.1.8.3), and 2) additional parameters for analysis to assess the acceptability of the bioequivalence study: $AUC_{(0-inf)}$, $AUC_{(0-t)}/AUC_{(0-inf)}$, t_{max} , k_{el} , and $t_{1/2}$. For single-dose studies, $AUC_{(0-t)}$ should cover at least 80% of $AUC_{(0-inf)}$. If the $AUC_{(0-t)}/AUC_{(0-inf)}$ percentage is less than 80% in more than 20% of the observations, then the validity of the study may need to be discussed in the submission. If the AUC is truncated at 72 hours for long half-life drugs, the primary AUC parameter for analysis is $AUC_{(0-72h)}$ and the following additional parameters are not required: $AUC_{(0-inf)}$, $AUC_{(0-t)}/AUC_{(0-inf)}$, k_{el} , and $t_{1/2}$.

Summary statistics to be reported include number of observations, geometric mean, coefficient of variation, median, arithmetic mean, standard deviation, minimum, and maximum. Each PK parameter should be calculated using the actual time of sampling for each concentration data point. The non-compartmental methods used to derive the PK parameters from the raw data should be reported, *e.g.*, linear trapezoidal method for AUC and the number of data points of the terminal log-linear phase used to estimate k_{el} .

For multiple-dose studies, applicants should document appropriate dosage administration and sampling to demonstrate the attainment of steady-state. For steady-state studies, the following PK parameters should be tabulated: 1) primary parameters for analysis: C_{maxSS} and $AUC_{(0-tauSS)}$, and 2) additional parameters for analysis: C_{tauSS} , C_{minSS} , C_{avSS} , degree of fluctuation, swing, and t_{max} .

Any concentration reported as below the lower limit of quantification (LLOQ) should be treated as zero in PK parameter calculations. Values below the LLOQ are to be omitted from the calculation of k_{el} and $t_{1/2}$.

2.2.2.3 Potency Differences in Lots

The results from the potency assay of the test and comparator products should be submitted, and the test product batch and the comparator product batch potencies should not differ by more than 5%. In exceptional cases where a comparator product batch with a measured drug content within 5% of a test product batch cannot be obtained, a potency correction may be accepted with supporting justification, *e.g.*, potency data from multiple lots of comparator product, pending market availability, and considering the totality of evidence. If potency correction is to be used, this intention should be pre-specified in the study protocol. Analysis should be provided for both uncorrected data and for potency-corrected data. If the potency correction is justifiable, the applicable BE standards should be met on potency-corrected data.

2.2.3 Statistical Analysis

2.2.3.1 General Considerations

The statistical analyses should include all data for all subjects who provide evaluable data for the drug products being compared. Decisions made to exclude subjects from the BE analysis population, *e.g.*, due to incomplete sampling or protocol violation, should be documented at the end of the clinical blood sampling portion of the study and prior to subject sample analysis. A study

will not be considered acceptable if there are fewer than 12 subjects with evaluable data for primary statistical analysis for a crossover design or for each treatment arm for a parallel design.

In studies with more than two treatment arms, *e.g.*, a four-period study examining fasting and fed conditions (see Section 2.1.5) or a three-period study including two comparator products or two test products (see Section 2.2.5), the analysis for each comparison should be conducted excluding the data from the treatment arms that are not relevant for the comparison in question.

The assessment of BE is based on 90% confidence intervals for the geometric mean ratios (test/comparator) for the primary PK parameters under consideration. This method is equivalent to two one-sided t-tests with the null hypotheses of bioinequivalence at the 5% significance level. The PK data should be transformed prior to analysis using a logarithmic transformation.

The model to be used for the statistical analysis should be pre-specified in the study protocol. The statistical analysis should take into account sources of variation that can be reasonably assumed to have an effect on the response variable. *Post hoc* and data-driven adjustments are not acceptable for the primary statistical analysis.

The report on the data analysis should be sufficiently detailed to enable the PK and the statistical analyses to be repeated, *e.g.*, data on actual time of blood sampling after dose, drug concentrations, the values of the PK parameters for each subject in each period, and the randomisation scheme should be provided.

2.2.3.2 Crossover Design Studies

Randomised, non-replicate, crossover design studies should be analysed using an appropriate parametric method, *e.g.*, general linear model (GLM) or mixed model. The tables resulting from such analyses including the appropriate statistical tests of all effects in the model should be submitted, *e.g.*, a summary of the testing of sequence, subject within sequence, period, and formulation effects should be presented. The primary statistical analyses should include all data for all subjects who provide evaluable data for both the test and comparator products.

2.2.3.3 Carry-over

A test for carry-over is not considered relevant and no decisions regarding the analysis, *e.g.*, analysis of the first period only, should be made based on such a test. In crossover studies, the potential for carry-over can be directly addressed by examination of the pre-treatment plasma concentrations in period 2 and beyond if applicable, *e.g.*, period 3 in a 3-period study.

In single-dose studies, if there are subjects for whom the pre-dose concentration is greater than 5% of the C_{\max} value for the subject in that period, then the primary statistical analysis should be performed excluding the data from that period, which may result in the exclusion of the subject as discussed in Section 2.2.3.2.

2.2.3.4 Parallel Design Studies

The statistical analysis for randomised, parallel design studies should reflect independent samples. Demographic characteristics or other relevant covariates known to affect the PK should be balanced across groups, to the extent possible. The use of stratification in the randomisation

procedure based on a limited number of known relevant factors is therefore recommended. Those factors are also recommended to be accounted for in the primary statistical analysis.

2.2.3.5 Multi-Group Design Studies

Sample size requirements and/or study logistics may necessitate studies to be conducted with groups of subjects. The BE study should be designed to minimise the group effect in the study. The combination of multiple factors may complicate the designation of group.

BE should be determined based on the overall treatment effect in the whole study population. The statistical model should take into account the multi-group nature of the BE study, *e.g.*, by using a model including terms for group, sequence, sequence x group, subject within sequence x group, period within group and formulation. The group x treatment interaction term should not be included in the model. However, applicants should evaluate potential for heterogeneity of treatment effect across groups and discuss its potential impact on the study data, *e.g.*, by investigation of group x treatment interaction in a supportive analysis and calculation of descriptive statistics by group.

In multi-centre BE studies, when there are very few subjects in some sites, these subjects may be pooled into one group for consideration in the statistical analysis. Rules for pooling subjects into one group should be pre-specified in the study protocol and a sensitivity analysis is recommended.

2.2.4 Bioequivalence Criteria

For the majority of drug products, the PK parameters to demonstrate BE include C_{max} and $AUC_{(0-t)}$ in single-dose studies and C_{maxSS} and $AUC_{(0-tauSS)}$ in multiple-dose studies.

For drugs with a long elimination half-life, $AUC_{(0-72h)}$ may be used as $AUC_{(0-t)}$ (see Section 2.1.8.2).

The 90% confidence interval for the geometric mean ratio of these PK parameters used to establish BE should lie within a range of 80.00 - 125.00%.

For drugs where it is clinically relevant to assess the early exposure or early onset of action, an additional PK parameter should be used to establish BE (see Section 2.1.8.3).

2.2.5 Multiple Comparator and Multiple Test Product Studies

2.2.5.1 Multiple Comparator Products

It may be necessary to demonstrate BE between a test product and multiple comparator products to meet requirements from multiple jurisdictions. Including comparator products from different regions in one trial is acceptable to streamline the BE demonstration by conducting one single higher-order crossover BE study with multiple comparator products.

In studies with multiple comparator products, multiplicity correction, *i.e.*, alpha adjustment, is not needed because comparator products are considered independent and region-specific. Decisions will be made independently about a test product relative to a single comparator product within a single jurisdiction.

It is possible that the results meet the BE acceptance criteria with one region-specific comparator product but not meet BE acceptance criteria with the other region-specific comparator product. In such a case, BE is demonstrated with one comparator product and not demonstrated with the other comparator product. The protocol should specify the main objectives of the study and which comparisons are to be performed.

Complete study results from all comparisons performed should be included in the clinical study report.

2.2.5.2 Multiple Test Products

It may be necessary to demonstrate BE between multiple test products and the comparator product, *e.g.*, to include different test formulations that may need to be investigated due to drug development needs. To streamline the demonstration of BE, it is permitted to conduct one single crossover BE study with multiple test products.

The need to apply multiplicity correction in pivotal trials depends on the underlying objectives of the trial:

- a) If the objective is to achieve BE for all test formulations *vs.* the comparator product, no alpha adjustment is needed.
- b) If the objective is to show BE for any of the test formulations, multiplicity (alpha) adjustment may be needed.

The objective of the trial and method for multiplicity correction should be pre-specified in the study protocol.

3 SPECIFIC TOPICS

3.1 Endogenous Compounds

In some cases, endogenous compounds are identical to the drug that is being administered. For these drugs, it can be challenging to determine the amount of drug released from the dosage form and absorbed for BE assessment. Therefore, in most cases, it is important to measure the baseline endogenous concentrations in biological matrices, *e.g.*, blood, plasma, or urine, and subtract these concentrations from the total concentrations measured from each subject after the drug product is administered.

When the endogenous concentrations are influenced by diet, restricting or standardising the dietary intake of the substance before and during the study should be considered.

The exact method for baseline correction should be pre-specified and justified in the study protocol. Multiple baseline endogenous concentrations should be measured from each subject in the time period before administration of the study drug. The time-averaged baseline or time-matched baseline concentrations are subtracted from post-dose concentrations for those subjects in an appropriate manner consistent with the PK properties of the drug. For the time-averaged method, either the mean or median value may be used.

Baseline concentrations should be determined for each period and baseline correction should be period specific. It should be ensured that the washout period is of an adequate duration because carry-over effects cannot be readily detected. If a baseline correction results in a negative concentration value, the value should be set to zero.

PK and statistical analyses should be performed on both baseline uncorrected and baseline corrected data. In general, determination of BE should be based on the baseline corrected data.

When considered necessary to ensure adequate separation of treatment-induced concentrations over baseline, a high dose may be administered in BE studies of endogenous compounds if the dose is well tolerated and dose proportionality in PK is maintained. Alternatively, the need for baseline correction may be avoided by enrolling study subjects with low or no production of the endogenous compounds.

3.2 Other Immediate Release Dosage Forms

3.2.1 Orally Disintegrating Tablets

Orally disintegrating tablets (ODTs) should be administered in BE studies according to the comparator product labelling with regard to intake of water.

If the comparator product labelling states that the ODT can be taken with or without water, the test and comparator products should be administered in the BE study without water, as this is considered to be the more discriminating scenario. BE of the test and comparator ODT products taken with water can then be inferred.

For new intended label use/instructions, *e.g.*, ODT as an extension to another orally administered IR drug product, BE studies may be conducted to determine whether the ODT is BE to the comparator product. In this scenario, the ODT product should be administered according to its intended labelling and compared with the comparator product administered as per its labelling.

If the new intended label use/instructions state that the ODT can be taken with and without water, a 3-arm BE study is recommended to demonstrate BE of the ODT administered with and without water compared to the comparator product administered as per its labelling.

In studies evaluating ODTs without water, it is recommended to wet the mouth by swallowing a small amount of water, *e.g.*, 20 ml, directly before applying the ODT on the tongue. It is recommended not to allow fluid intake earlier than 1 hour after administration.

Other oral formulations such as orodispersible films, buccal tablets or films, and sublingual tablets may be handled in a similar way to that described above for ODTs.

3.2.2 Chewable Tablets

Chewable tablets should be administered in BE studies according to the comparator product labelling with regard to intake of water.

If the comparator product labelling states that the chewable tablets can be taken with or without

water, the test and comparator products should be administered in the BE study without water, as this is considered to be the more discriminating scenario. BE of the test and comparator chewable tablet products taken with water can then be inferred.

For new intended label use/instructions, *e.g.*, chewable tablets as an extension to another orally administered IR drug product, BE studies may be conducted to determine whether the chewable tablet is BE to the comparator product. In this scenario, the chewable tablet product should be administered according to its intended labelling and compared with the comparator product administered as per its labelling.

If the new intended label use/instructions state that the chewable tablets can be taken with and without water, a 3-arm BE study is recommended to demonstrate BE of the chewable tablets administered with and without water compared to the comparator product administered as per its labelling.

3.2.3 Oral Suspensions

For tablets, granules, and powders labelled as being only intended to be dispersed in a liquid before administration as an oral suspension, BE studies should be conducted according to the comparator product labelling.

For new intended label use/instructions, *e.g.*, oral suspensions as an extension to another orally administered IR drug product, BE studies may be conducted to determine whether the oral suspension is BE to the comparator product. In this scenario, the oral suspension product should be administered according to its intended labelling and compared with the comparator product administered as per its labelling.

3.3 Fixed Dose Combination

The BE study design for fixed-dose combination products should follow the principles described in this guideline. BE should be determined using a PK sampling scheme suitable for the determination of the PK parameters of the individual components (drugs) and employing bioanalytical methods validated for the determination of the individual drugs in the presence of the other component(s) in the combination product. PK parameters to be assessed and reported are those that would normally be required for each drug if it were in the formulation as a single entity. BE should be demonstrated for all components (drugs) in the fixed-dose combination product according to the principles described in this guideline. Failure to demonstrate BE for one component of the fixed-dose combination results in failure to demonstrate BE for the proposed fixed-dose combination product as a whole.

BE of all components (drugs) in the fixed-dose combination product can be demonstrated with a single study, or a separate study for each component, if justified.

3.4 pH-Dependency

The absorption of drug substances with pH-dependent solubility may be influenced by the gastric pH. This impact on drug absorption can be altered due to the use of, for instance, pH modifying excipients or a specific salt-form in the formulation. Moreover, the formulation of the final

marketed comparator product may be the result of an extensive formulation development program, obtaining for instance a specific formulation without an effect on drug absorption due to gastric pH differences. Therefore, in certain situations, an additional BE assessment with concomitant treatment of a pH-modifying drug product would generally be necessary if all of the following criteria are met:

- a) The drug products under comparison contain a drug substance with pH-dependent solubility in the pH range of 1.2 - 6.8.
- b) The drug product is expected to be taken with acid reducing agents, *e.g.*, proton pump inhibitors, or is going to be used in certain populations, *e.g.*, patients with achlorhydria.
- c) There are qualitative or quantitative differences in the pH modifying excipient(s), significant differences in manufacturing process that may affect drug absorption due to gastric pH differences, or differences in the salt or polymorphic form that possess a different pH-dependent solubility.

For non-high-risk products, the study with concomitant treatment of a pH-modifying drug product should be conducted under the same condition with regard to fasting or fed conditions as stipulated in Section 2.1.5.

If the drug product is high-risk (see Section 2.1.5), in general a fasting BE study with concomitant treatment of pH-modifying drug product would be necessary in addition to fasting and fed BE studies. However, for drug products labelled to be taken only with food, the study with concomitant treatment of a pH-modifying drug product should be conducted under fed conditions.

Applicants may provide a scientific justification to demonstrate that a BE study in a gastric pH-altered situation may not be needed. Such a justification should be based on the totality of evidence referring to the pH-solubility profile of the drug substance, impact of excipients, formulation and manufacturing design, *e.g.*, formulation designed to overcome pH effects, extent of the differences between the test and comparator products, and comparative dissolution testing at multiple pHs. Modelling and simulation, *e.g.*, appropriately validated PBPK modelling or semi-mechanistic absorption models, and virtual BE simulation, may be used to further assess the risk of bioinequivalence.

4 DOCUMENTATION

The report of the BE study should include the complete documentation of its protocol, conduct, and evaluation. It should be written in accordance with ICH E3, *Structure and Content of Clinical Study Reports*.

Names and affiliations of the responsible investigator(s), the site of the study, and the period of its execution should be stated.

Listing of inspection history for BE studies conducted at the relevant clinical site(s) for the 5 years preceding completion of the study should also be provided in the study report but may alternatively be provided elsewhere in the Common Technical Document (CTD).

Comparator product name, strength, pharmaceutical dosage form, batch number, marketing

authorisation holder, expiration date, and country of purchase should be stated.

Certificates of analysis (CoA(s)), or equivalent documents, of test and comparator batches used in the study should be included in an appendix to the study report. It is recommended that the CoA(s) be generated within 6 months prior to the start of period 1 of the study.

The identity of the drug products used in the study should be provided, *i.e.*, pharmaceutical dosage form, strength, batch number, and measured content (% of label claim). The batch size, manufacturing date and, if available, the expiry date as well as the qualitative and quantitative composition of the test product should also be indicated but may alternatively be provided elsewhere in the CTD.

Concentrations, PK data, and statistical analyses should be presented in the level of detail described in this guideline (see Section 2.2). The reporting format should include tabular and graphical presentations showing individual results and summary statistics.

Information on bioanalytical method validation and study sample analysis according to ICH M10 should be included in the appropriate section of Module 5 of the CTD.

The data generated should be properly documented and available for audit and inspection. Essential documents should be archived in accordance with ICH E6 and applicable regulatory requirements.

Data should be submitted to enable the PK and the statistical analyses to be repeated, *e.g.*, data on actual times of blood sampling, drug concentrations, the values of the PK parameters for each subject in each period, and the randomisation scheme.

Module 2.7.1 of the CTD should list all relevant BE studies conducted regardless of the study outcome. Full study reports should be provided for the BE study(ies) upon which the applicant relies for approval. For all other studies, synopses of the study reports, in accordance with ICH E3, are sufficient. However, complete study reports for these studies should be available upon request.

5 GLOSSARY

Applicant:

The entity submitting the application for marketing authorisation to the relevant regulatory authority.

AUC:

Area under the concentration vs. time curve

AUC_(0-inf):

Area under the concentration vs. time curve extrapolated to infinity

AUC_(0-t):

Area under the concentration vs. time curve from time zero to the time of last quantifiable concentration

AUC_(0-tauSS):

Area under the concentration vs. time curve for one dosing interval at steady-state

AUC_(0-72h):

Area under the concentration vs. time curve from time 0 to 72 hours

Batch (or Lot):

A specific quantity of material produced in a process or series of processes so that it is expected to be homogeneous within specified limits. In the case of continuous production, a batch may correspond to a defined fraction of the production. The batch size can be defined either by a fixed quantity or by the amount produced in a fixed time interval.

Batch Number (or Lot Number):

A unique combination of numbers, letters, and/or symbols that identifies a batch (or lot) and from which the production and distribution history can be determined.

C_{avSS}:

Average concentration observed during dosing interval at steady-state (AUC_{0-tau}/tau)

Chewable Tablets:

An oral dosage form designed to facilitate chewing and swallowing by the patient rather than swallowing a whole tablet. They must be chewed or crushed before swallowing.

C_{max}:

Maximum concentration observed after dosing

C_{maxSS}:

Maximum concentration observed during dosing interval at steady-state

C_{minSS}:

Minimum concentration observed during dosing interval at steady-state

Comparator Product:

An investigational or marketed product, *i.e.*, active control, or placebo, used as a reference in a clinical trial. In the context of this guideline, a comparator product is the drug product accepted by regulatory agencies that an applicant can use to compare against the test product in conducting a

BE study.

C_{tau}:

Concentration observed at end of dosing interval

C_{tauSS}:

Concentration observed at end of dosing interval at steady-state

Enantiomers:

Compounds with the same molecular formula that differ in the spatial arrangement of atoms within the molecule and are nonsuperimposable mirror images.

Endogenous Compounds:

Compounds already present in the body either because the body produces them or because they are present in a normal diet.

Fluctuation:

Calculated as $[(C_{\max SS} - C_{\min SS}) / C_{avSS}]$

Immediate-Release:

Allows the drug to dissolve in the GI contents, with no intention of delaying or prolonging the dissolution or absorption of the drug.

k_{el}:

The apparent terminal elimination rate constant

Orally Disintegrating Tablet:

A solid dosage form which is designed to disintegrate and dissolve rapidly on contact with saliva when placed on the tongue or in the oral cavity, thus eliminating the need to chew the tablet, swallow an intact tablet, or take the tablet with water.

pAUC:

Area under the concentration vs. time curve between two specific time points

Protocol:

A document that describes the objective(s), design, methodology, statistical considerations, and organisation of a study. The protocol usually also gives the background and rationale for the study, but these could be provided in other protocol referenced documents. Throughout ICH E6, *Good Clinical Practice*, the term protocol refers to protocol and protocol amendments.

Racemate:

A composite (solid, liquid, gaseous, or in solution) of equimolar quantities of two enantiomeric species. It is devoid of optical activity.

Spare Subject:

A study subject that is included in the drug administration and sample collection regimens of a study but, as per study protocol, whose data will only be included in the PK and statistical analyses if the number of subjects with evaluable data for primary statistical analysis drops below a pre-specified number due to subject dropouts and/or withdrawals (use of spare subjects is not acceptable).

Sponsor:

An individual, company, institution, or organisation which takes responsibility for the initiation, management, and/or financing of a clinical trial.

Swing:

Calculated as $[(C_{\max SS} - C_{\min SS}) / C_{\min SS}]$

Tau:

Dosing Interval

t_{max}:

Time to maximum observed concentration

t_{1/2}:

The apparent terminal elimination half-life



M13 Expert Working Group

ICH M13A Guideline:

**BIOEQUIVALENCE FOR IMMEDIATE-
RELEASE SOLID ORAL DOSAGE FORMS**

Questions and Answers

M13A Q&As

Adopted on 23 July 2024

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

Route Pré-Bois 20, P.O Box 1894, 1215 Geneva, Switzerland

Telephone: +41 (22) 710 74 80- admin@ich.org, <http://www.ich.org>

**To facilitate the implementation of the ICH M13A Guideline, the ICH
M13 Expert Working Group has developed a series of Q&As:**

Document History

Code	History	Date
M13A Q&As	Adoption by the ICH Assembly under <i>Step 4</i> .	23 July 2024

References

ICH M13A Guideline

Legal notice: This document is protected by copyright and may, with the exception of the ICH logo, be used, reproduced, incorporated into other works, adapted, modified, translated or distributed under a public license provided that ICH's copyright in the document is acknowledged at all times. In case of any adaption, modification or translation of the document, reasonable steps must be taken to clearly label, demarcate or otherwise identify that changes were made to or based on the original document. Any impression that the adaption, modification or translation of the original document is endorsed or sponsored by the ICH must be avoided.

The document is provided "as is" without warranty of any kind. In no event shall the ICH or the authors of the original document be liable for any claim, damages or other liability arising from the use of the document.

The above-mentioned permissions do not apply to content supplied by third parties. Therefore, for documents where the copyright vests in a third party, permission for reproduction must be obtained from this copyright holder.

Table of Contents

Contents

PREFACE	4
1. INTRODUCTION	5
2. GENERAL PRINCIPLES IN ESTABLISHING BIOEQUIVALENCE	5
3. SPECIFIC TOPICS	12
4. DOCUMENTATION	16

PREFACE

In response to questions posted to ICH M13A comment period, several Questions and Answers have been developed to provide clarity around some of the concepts related to bioequivalence study design and data analysis covered in the Guideline.

This Question and Answer (Q&A) document is intended to provide additional clarification and improve harmonisation of bioequivalence study design and data analysis.

The scope and organization of this Q&A document follow that of ICH M13A.

ICH M13A Guideline Q&A by Section / Appendix

Questions and Answers

1. INTRODUCTION

#	Date of Approval	Questions	Answers
		None	

2. GENERAL PRINCIPLES IN ESTABLISHING BIOEQUIVALENCE

#	Date of Approval	Questions	Answers
2.1	July 2024	Why are a minimum of 12 subjects required for a pivotal bioequivalence (BE) study?	<p>The requirement for a minimum of 12 evaluable subjects in pivotal BE studies for a crossover design, or a minimum of 12 per treatment group for a parallel design, is an established practice by regulatory agencies.</p> <p>The appropriate number of subjects for a BE study can be estimated based on knowledge of the formulation performance <i>in vivo</i> and the drug's PK variability, <i>e.g.</i>, from pilot relative bioavailability studies. In general, the BE study should be designed with sufficient subjects to have <i>a priori</i> power of at least 80% to show equivalence for the BE parameters within a prespecified acceptance range, <i>i.e.</i>, 0.80 - 1.25.</p> <p>It should be noted <i>a posteriori</i> power is not relevant.</p>
2.2	July 2024	What is the minimum production batch size for dosage forms other than tablet or capsule formulations?	In principle, as for tablets and capsules, the production batch size for other types of formulations should correspond to at least 10% of the production scale batch, but other batch sizes may be considered based on manufacturing considerations. The applicants should align with regional Quality guidelines.

<p>2.3</p>	<p>July 2024</p>	<p>For a non-high-risk product that is labelled to be taken only with food due to tolerability reasons, <i>e.g.</i>, stomach irritation, and not due to PK reasons, why is it acceptable to conduct a single BE study under either fasting or fed conditions?</p>	<p>When a product is labelled to be taken with food for tolerability reasons, it is often because tolerability issues occur with repeated or chronic administration of the product, or it is to avoid minor GI irritation that might result from a single administration of the drug product. For these non-high-risk products, the state of administration (fasting or fed) is not expected to influence the PK comparability of the products. Thus, no impact on the BE outcome is anticipated. As noted in Section 2.1.5 of M13A, BE studies conducted under fasting conditions typically provide better discrimination of the PK profiles of two drug products. Therefore, if the study sponsor and the relevant ethics committee agree that administration of the drug products under fasting conditions is feasible, then such a study can be employed because of its discriminative advantages. However, should it be decided that the tolerability is such that a study conducted under fasting conditions may pose a safety risk for the study subjects, a study under fed conditions can be conducted.</p>
<p>2.4</p>	<p>July 2024</p>	<p>Why are studies conducted under fasting and fed conditions recommended for high-risk products?</p>	<p>Formulation and/or manufacturing characteristics of orally administered IR drug products containing high solubility drug substance(s) usually have a limited impact on the dissolution and absorption of the drug substance(s) assuming relatively rapid dissolution is observed. In contrast, drug products containing low solubility drug substance(s) are often developed to enhance the dissolution and bioavailability, or to modify food and/or gastric pH effects, which might otherwise be limited by solubility factors. Such drug products with specific formulation and/or manufacturing technology to enhance PK performance are considered high-risk products because of the potential interaction between the performance enhancing characteristic(s) of the drug product and GI tract conditions. For these drug products, there is an increased risk that changes in GI conditions could alter the PK performance of two products for which there are differences in the performance enhancing characteristic(s), whether the differences are related to the formulation or manufacturing technologies employed.</p> <p>Differences in the process, <i>e.g.</i>, hot melt extrusion or spray drying, or excipients, <i>e.g.</i>, pH independent polymers, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) or polyvinylpyrrolidone (PVP), or a pH dependent polymer, hypromellose acetate succinate (HPMCAS) used to produce a solid dispersion could result in a differential interaction with GI conditions. Such a difference might not be observed if the products are compared under either fasting or fed conditions alone. It is important to assess the sensitivity of these products to different GI conditions</p>

			because, in clinical practice, there is often wide variability in GI conditions that is not adequately addressed by BE assessment under either fasting or fed conditions alone.
2.5	July 2024	For high-risk products, why is it necessary to conduct BE studies under both fasting and fed conditions even if the comparator product labelling recommends administration under only one condition, <i>i.e.</i> , either only under fasting or only under fed conditions?	As discussed above, PK performance of low solubility drug substances enhanced via complex formulation and/or manufacturing technologies may be sensitive to varying GI conditions such that differences in these enhancing characteristics between drug products could result in different performance under certain GI conditions. As there is substantial variability in GI conditions following different meals and there can be significant variability in the degree to which patients are truly in the fasting state when drug products are administered, it is not possible to assess the potential differences in performance of a high-risk product under fasting or fed conditions alone. The risk of bioinequivalence between high-risk products is best minimized by assessing the relative performance of the test and comparator products over a range of GI conditions.
2.6	July 2024	Why is it acceptable to employ either a low-fat, low-calorie meal or a high-fat, high-calorie meal when only one BE study conducted under fed conditions is recommended for a non-high-risk product?	<p>For non-high-risk products, the state of administration (fasting or fed) is not expected to influence the PK comparability of the products.</p> <p>A high-fat, high-calorie meal is designed to provide the greatest perturbation in GI physiology compared to fasting conditions. Therefore, for a high-risk product, BE studies conducted under both fasting and high-fat, high-calorie fed conditions are recommended to assess performance at the extremes of the spectrum of GI physiological conditions.</p> <p>For non-high-risk products where only a single BE study is recommended, a BE study conducted under fasting conditions is generally preferred because it typically provides the greatest discrimination between the PK profiles of the test and comparator products. However, in cases where a single study conducted under fed conditions is recommended for a non-high-risk product, a more moderate meal, which still addresses the 'with food' recommendation, would have a less severe impact on GI conditions and better reflect the type of meals a patient is likely to consume, could be more suitable for such BE studies. The use of a low-fat, low-calorie meal reduces GI perturbation compared to a high-fat, high-calorie meal, while still addressing the need for food.</p> <p>M13A does not preclude the use of a high-fat, high-calorie meal for BE studies with non-high-risk products. It is recognised that a single meal cannot represent the</p>

			<p>diverse range of meals patients may consume prior to drug product intake. Therefore, a meal more consistent with the typical caloric and fat content consumed by patients may be an optimal approach for a single BE study under fed conditions.</p>
2.7	July 2024	<p>What is meant by drug products that are not considered to have complex formulation or a complex manufacturing process, but still have special characteristics designed to modulate a food effect?</p>	<p>Sometimes an unwanted food effect is observed during drug product development. In these cases, formulations may be modified to prevent such a food effect.</p> <p>As an example, a significant food effect for an initial formulation of a low solubility drug was observed during development. Due to the proposed indicated use, administering the drug product under fasting conditions only was not considered desirable. By changing the manufacturing process, <i>e.g.</i>, micronising the drug substance and adding a surfactant, the food effect was avoided thereby enabling drug product administration independent of food. This final formulation would not be considered a complex formulation <i>per se</i>.</p> <p>However, if a test product is not based on the same formulation and/or manufacturing processes, a food effect cannot be excluded even though the drug products are not considered to have complex formulations. Therefore, a BE study under fasting conditions alone is considered insufficient.</p> <p>It is recognised that these situations are difficult to identify. However, applicants should be aware that using manufacturing processes different from the comparator product may result in different formulation performance compared to the comparator product.</p>
2.8		<p>Should the highest strength be administered to patients, or can a lower strength be given to healthy subjects instead if</p> <p>1) there is less than proportional PK across the product strengths due to solubility or for unknown reasons and 2) the highest strength cannot be administered to healthy subjects due to safety reasons?</p>	<p>If there is less than dose proportional PK due to solubility or unknown reasons, BE studies should be conducted at both the highest and lowest strengths. Thus, if the highest strength cannot be administered to healthy subjects due to safety reasons, the study with the highest strength should be conducted in patients. Using a lower strength (an intermediate strength) instead in healthy subjects is not recommended in this instance because the type of nonproportionality necessitates that BE should be investigated at a dose in the non-proportional portion of the dose range.</p> <p>The study of the lowest strength can be conducted in healthy subjects provided that its use in such subjects has acceptable safety.</p>

<p>2.9</p>	<p>July 2024</p>	<p>When is it appropriate to remove data from statistical analysis for BE assessment?</p>	<p>M13A stipulates that data should be removed from the statistical analysis because of high pre-dose concentrations (see Section 2.2.3.3) and may be removed because of low exposure in exceptional cases (see Section 2.2.1.1).</p> <p>In addition to the reasons specifically stated above, study protocol deviations may necessitate removal of data from the statistical analysis. The following are a few examples that may support such removal:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. A subject does not complete the pre-dose meal in a fed study. 2. A subject completes a study period but is deemed to have insufficient number of samples to allow for an accurate estimation of the primary PK parameters. 3. A subject experiences emesis within 2 times the expected median t_{max}. 4. In rare cases, a subject experiences an adverse event that may change GI motility during the study period that may affect drug absorption, <i>e.g.</i>, diarrhea within 2 times the expected median t_{max}. 5. A subject who does not complete the study due to AEs, non-compliance or withdrawal of consent due to personal reasons. <p>The specific reasons for protocol violation that may lead to subject removal from statistical analysis should be pre-specified in the protocol. Exclusion of data from the statistical analysis for any reason other than those specifically stated in Section 2.2 of M13A, should be documented prior to bioanalysis.</p> <p>In a 2-way crossover design, if data from one period are excluded, the subject should not be included in the statistical analysis. In more complex study designs, removal of subject data from only one period may not result in the complete removal of the subject from the statistical analysis.</p>
<p>2.10</p>	<p>July 2024</p>	<p>M13A recommends that group-by-treatment interactions should be evaluated. How can these interactions be limited?</p>	<p>Subjects can be considered as a group if, for example, they participate in a study as a cohort at one study site over a particular time span.</p> <p>In a multi-site study, even with balanced treatment/sequence-blocking, group differences are likely unavoidable.</p> <p>In a single-site study, dosing subjects in groups may be unavoidable for logistic reasons. The following measures should be considered to minimize group effects:</p>

			<ol style="list-style-type: none"> 1. Start dosing all groups at the same clinic over a specific time span, <i>e.g.</i>, within a few weeks. 2. Follow the same protocol requirements and procedures for all groups, and recruit subjects from the same enrollment pool thereby achieving similar demographics among groups. 3. Randomly assign subjects to group and treatment arm (or treatment sequence) at the study outset. <p>Assign an equal sample size to each group when feasible, <i>e.g.</i>, when healthy subjects are enrolled.</p>
2.11	July 2024	<p>If multiple test products are administered in a BE study, when is multiplicity correction recommended?</p>	<p>If there are multiple test products included in a BE study, the study objectives must be clearly stated. An appropriate strategy to account for multiplicity should be provided in accordance with the objectives. This may warrant multiplicity correction.</p> <p>If the objective of the BE study is to demonstrate BE for at least one pair-wise comparison, and not necessarily all the multiple test products, <i>e.g.</i>, test product 1 <i>vs.</i> comparator product or test product 2 <i>vs.</i> comparator product, the inflated type I error and increased chance of a false positive result has to be acknowledged, and multiplicity correction (alpha adjustment) needs to be considered. Applicants are advised to consult their regulatory agency.</p> <p>The choice of alpha adjustment method should be justified <i>a priori</i> by the sponsor. Although conservative, Bonferroni correction is one possibility. Other suitable alpha adjustment methods can be considered.</p> <p>Hierarchical testing can also be used, where each test product is assessed <i>vs.</i> the comparator product in a pre-specified order. If there is a test product for which BE with the comparator product is not demonstrated, then BE of that test product and of all those later in the hierarchy cannot be concluded. Formally, there is no need for multiplicity correction for each individual test, but the type I error (consumer risk) is still controlled. Most likely, the pair-wise comparison would start with the test product for which the highest likelihood of a positive BE outcome is assumed. Otherwise, the risk of failing the entire BE analysis after the first pair-wise comparison is high. As an example, a comparator product is an ODT labelled to be administered with water. The hierarchy is to first assess BE of the test product and</p>

			<p>the comparator product both administered according to the comparator product labelling, <i>i.e.</i>, with water, then assess BE of the test product administered without water with the comparator product administered according to its labelling, <i>i.e.</i>, with water. If the first comparison fails, the study is considered failed and BE for all test products is rejected. If the first comparison passes, then the pair-wise comparisons can continue.</p> <p>Test product formulations may be developed for specific regions. As an example, formulation development includes the use of a certain excipient under patent, which applies to some regions and not others. Two formulations are developed, one with the certain excipient, intended for the region(s) not covered by the patent, and the other without the certain excipient, intended for the region(s) covered by the patent. As such, the BE study is conducted with both region-specific test products and one comparator product acceptable in all regions. In this case, an alpha adjustment to appropriately control the type I error (consumer risk) is not needed. Patients in the region with the successful test products are not affected by the failed test product(s) for the other region(s).</p> <p>If a BE study can only be considered positive if all test products or intended label use/instructions are demonstrated to be BE to the comparator product, no alpha adjustment is needed. However, in this case controlling type II error should be considered and the study should be powered sufficiently to demonstrate BE for all test products or methods of administration. As an example, for a new ODT developed as a line extension to another orally administered IR drug product, <i>e.g.</i>, a tablet, BE studies may be conducted to determine whether the ODT is BE to that existing tablet product. If the new intended label use/instructions are intended to state that the ODT can be taken with and without water, a 3-arm BE study is recommended to demonstrate BE of the ODT administered with and without water compared to the comparator product administered as per its labelling.</p>
--	--	--	--

3. SPECIFIC TOPICS

#	Date of Approval	Questions	Answers
3.1	July 2024	In the context of BE studies, why is it recommended that if a baseline correction results in a negative concentration value, the value should be set equal to zero, especially considering that software can handle negative values when calculating AUCs?	Physiological implausibility and analytical variability of negative drug concentrations are the rationale for setting negative concentration values to zero after baseline correction. In PK, negative concentrations do not have a meaningful biological interpretation and may simply be due to insufficient separation between endogenous concentrations and treatment-induced concentrations.
3.2	July 2024	Given that M13A offers the opportunity to enroll subjects with low or no production of endogenous compounds and considering that baseline correction usually increases the variability of the PK parameters, is there a defined threshold where no baseline correction is required in BE studies?	There is no defined threshold above which a baseline correction is required. If there are no quantifiable concentrations of the endogenous compound, no baseline correction is needed. The purpose of baseline correction is to accurately assess BE between two drug products without causing additional complexity. The decision to apply baseline correction in BE studies should be based on a balance between methodological accuracy and the practical aspects of study design. While baseline correction may increase the variability of the PK parameters, this may not be the case for all endogenous compounds.
3.3	July 2024	Does M13A apply to BE studies for oral suspensions?	Although suspension is not a dosage form covered under M13A, which focuses on oral solid dosage forms, the same principles in M13A for oral solid dosage forms can be used for an oral suspension to establish BE.
3.4	July 2024	What dose should be administered in a BE study where both test and comparator products are oral suspensions?	If only one strength (concentration) of an oral suspension exists, <i>e.g.</i> , 10 mg/ml, and the oral suspension is the only dosage form, the dose to be employed in the BE study should follow the recommended dosing, or one of the doses, as mentioned in the labelling, taking into consideration that the dose administered is safe and should result in sufficiently high plasma concentrations considering the bioanalytical sensitivity.

			<p>If only one strength (concentration) of the oral suspension exists, <i>e.g.</i>, 10 mg/ml, but in addition, for instance, a capsule or tablet formulation is marketed for the same indication, the dose to be administered in the BE study comparing the test and comparator oral suspension should adhere to Section 2.1.6 of M13A.</p> <p>For example, an oral suspension of 10 mg/ml was developed for patients with difficulties swallowing, and 50 mg and 100 mg capsule strengths are also marketed for the same indication. As such, the labelling includes the 10 mg/ml oral suspension, the 50 mg capsule, and the 100 mg capsule, and the oral suspension and capsules can be used interchangeably. The following three scenarios may occur:</p> <ol style="list-style-type: none">1. As per Section 2.1.6 of M13A, the highest strength should be administered in the case of a proportional or a greater than proportional increase in AUC and/or C_{max} with increasing dose. For the capsule formulation, the 100 mg capsule strength should be administered in the BE study. Consequently, a 100 mg dose, <i>i.e.</i>, 10 ml, of the oral suspension should be administered in the BE study.2. As per Section 2.1.6 of M13A, the lowest strength should be administered in the case of a less than proportional increase in AUC and/or C_{max} with increasing dose if the nonproportionality is due to saturation of absorption. For the capsule formulation, the 50 mg capsule strength should be administered in the BE study. Consequently, a 50 mg dose, <i>i.e.</i>, 5 ml of the oral suspension should be administered in the BE study.3. As per Section 2.1.6 of M13A, the lowest and the highest strength should be investigated in the case of a less than proportional increase in AUC and/or C_{max} with increasing dose if the nonproportionality is due to limited drug solubility or if the reason is unknown. For the capsule formulation, the 50 mg and 100 mg capsule strengths
--	--	--	--

			<p>should each be administered in a BE study. Consequently, 50 mg and 100 mg doses, <i>i.e.</i>, 5 ml and 10 ml of the oral suspension should each be investigated in BE studies.</p>
3.5	July 2024	<p>What strength and dose should be administered in a BE study where both test and comparator products are oral suspensions, and more than one strength of the oral suspension exists?</p>	<p>The dose to be administered in the BE study should adhere to Section 2.1.6 of M13A and should also consider whether the oral suspensions are the only dosage form (see Question 3.4).</p> <p>In the case of dose proportional PK and multiple strengths (concentrations) of an oral suspension, <i>e.g.</i>, 5 mg/ml and 10 mg/ml, it is acceptable to administer the highest strength in the BE study. In the case of non-proportional PK, refer to the scenarios in the Answer to Question 3.4 to determine the appropriate strength(s) to be studied.</p> <p>A biowaiver for additional strengths, <i>e.g.</i>, 5 mg/ml, may be requested, if the criteria for a biowaiver of additional strengths are fulfilled.</p>
3.6	July 2024	<p>Can you provide an example of a clinical study design for an additional BE study with concomitant treatment of a pH-modifying drug product, and for the types of drug substance or drug product that can be affected?</p>	<p>Subjects should be pre-treated with a proton pump inhibitor (PPI) for several days, <i>e.g.</i>, 4 to 5 days to reach pharmacodynamic steady-state before administering the test or comparator products. The elevating effect of a PPI on gastric pH, <i>e.g.</i>, mean pH over 24 hours, percentage of the time when the pH \geq4.0 in a 24-hour interval, is dependent on the individual PPI and its dose. The selected PPI should have minimal effect on the PK of the drug via other interacting mechanisms and the dose of the PPI should provide a near maximum effect on gastric acid suppression, <i>i.e.</i>, pH elevation. If no suitable PPI can be dosed, alternative acid-reducing agents may be considered with suitable justification for their selection.</p> <p>Examples of drug products where elevated gastric pH may affect BE outcomes include palbociclib^{1,2} and different salt forms of prasugrel^{3,4}.</p> <p>References: 1. Draft Guidance on Palbociclib USFDA PSG 212436</p>

			<ol style="list-style-type: none"> 2. Palbociclib hard capsule 75 mg, 100 mg and 125 mg and film-coated tablet 75 mg, 100 mg and 125 mg product-specific bioequivalence guidance. EMA/CHMP/802679/2018 Rev.1* Corr. 1** 3. Prasugrel hydrochloride film-coated tablets 5 mg and 10 mg product-specific bioequivalence guidance. EMA/CHMP/158772/2016/Rev.1. 4. Seiler, D., Doser, K. & Salem, I. Relative bioavailability of prasugrel free base in comparison to prasugrel hydrochloride in the presence and in the absence of a proton pump inhibitor. <i>Arzneimittelforschung</i> 61, 247–251 (2011).
3.7	July 2024	<p>Why are fed BE and clinical PPI drug-drug interaction (DDI) studies not considered adequate or acceptable to address the risk of bioequivalence at elevated gastric pH?</p>	<p>This risk is not addressed by fasting and fed BE studies, as the multiple ongoing processes in the fed state, <i>e.g.</i>, increase in volume of gastric contents, delayed gastric emptying, increased bile salt concentrations in the small intestine, could underestimate the impact of a sustained increase in gastric pH on drug dissolution and absorption. While the effect due to an acid reducing agent (ARA) may be modulated when the drug is given in the fed state, the fed BE study would not make the study with a PPI unnecessary. For a drug with pH susceptibility and labeled to be given with food, a PPI study under fed conditions could still be requested.</p> <p>Clinical DDI studies in the presence of ARAs address the question of whether the comparator product performs differently under conditions of elevated gastric pH. However, they do not provide definitive information on the likelihood of a difference in performance between test and comparator formulation at elevated gastric pH. The absence of an ARA effect on the comparator product may be due to deliberate formulation design to overcome such an effect, and these features may not be reproduced in the test product. Therefore, it cannot be assumed that the test and comparator product would be BE at elevated gastric pH. ARA interaction data may, however, form part of the risk assessment, when assessed with information on formulation design and dissolution properties.</p>

4. DOCUMENTATION

#	Date of Approval	Questions	Answers
4.1	July 2024	If the relevant BE studies conducted with the same formulation under the same study conditions result in different BE outcomes, what action should be taken?	<p>M13A recommends that all relevant BE studies conducted, regardless of the study outcome, should be provided. If, for a particular formulation at a particular strength, multiple pivotal studies result in inconsistent BE conclusions, the totality of the evidence should be considered. The applicant should discuss the results and justify the BE claim. When relevant, a combined analysis of all studies may be considered as a sensitivity analysis in addition to the individual study analyses. It is not acceptable, however, to pool studies which fail to demonstrate BE without a study that passes.</p> <p>If there are differences in the study conditions, <i>e.g.</i>, sampling times, fasting or fed conditions, or method of administration, pooling is not justifiable. A different number of subjects is not considered a difference in study conditions.</p>

附件3

重组糖蛋白激素类产品药学研究与评价技术 指导原则（征求意见稿）

国家药品监督管理局药品审评中心

2024年9月

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22

一、前言

糖蛋白激素（glycoprotein hormones, GPHs）是人体内一类重要的激素蛋白，包括促卵泡激素（follicle-stimulating hormone, FSH）、促黄体素（luteinizing hormone, LH）、绒毛膜促性腺激素（chorionic gonadotropin, CG）和促甲状腺激素（thyroid stimulating hormone, TSH）。糖蛋白激素通过作用于细胞膜上特定的富含亮氨酸的重复 G 蛋白偶联受体（leucine-rich repeat G protein-coupled receptors, LGRs），激活下游信号通路，调控多种腺体分泌，对人体生长发育具有重要调节作用，在临床治疗、辅助生殖等多方面具有重要的应用价值。

糖蛋白激素产品结构基本相似，都是由一条保守的 α 链和一条激素特异性的 β 链通过非共价作用形成的异二聚体。该类产品的糖基化修饰复杂，比活性高且唾液酸及糖型与生物学活性和代谢密切相关。为进一步指导和规范重组糖蛋白激素类药物的研发和申报，制定本指导原则。总体上，该产品应在符合《中华人民共和国药品管理法》、《中华人民共和国药品注册管理办法》、《中华人民共和国药典》等相关法律法规的前提下，参照本指导原则开展研究，必要时可综合借鉴、参考国内外其他相关指导原则。随着科学技术的发展和监管知识经验的积累，相关内容将不断完善与更新。

二、适用范围

23 本指导原则适用于采用重组技术表达和制备的糖蛋白
24 激素类产品，包括重组人促卵泡激素(rhFSH)、重组人促黄体
25 素 (rhLH)、重组人促甲状腺激素(rhTSH)、重组人绒毛膜促
26 性腺激素(rhHCG)以及长效重组人促卵泡激素 CTP 融合蛋白
27 (rhFSH-CTP)。复方制剂、经其他修饰或改构设计的糖蛋白
28 激素类产品以及天然原材料提取的糖蛋白激素类药物可酌
29 情参考本指导原则。

30 三、一般原则

31 重组糖蛋白激素类产品的生产工艺和质量应基于全面
32 的质量风险评估，确定目标产品质量概况和关键质量属性，
33 根据“质量来源于设计”的理念充分开展工艺表征研究，制定
34 合理的生产工艺和质量控制策略，建立全过程质量控制和全
35 生命周期管理体系，确保产品安全有效、质量可控。

36 本指导原则适用的糖蛋白激素类产品，如按照生物类似
37 药开发，药学研究还应符合《生物类似药研发与评价技术指
38 导原则（试行）》和《生物类似药相似性评价和适应症外推技
39 术指导原则》等指导原则的相关要求。如采用不同表达体系
40 导致表达产物的质量、药代动力学和生物学活性与原研药存
41 在显著差异，则不宜再按照生物类似药开发。对于境外已上
42 市境内未上市的重组糖蛋白激素类产品（如 rhTSH、rhFSH-
43 CTP），如按照治疗用生物制品 3 类申报，建议参照生物类似
44 药的相关技术要求开展药学相似性研究和评价。

45 四、生产用原材料

46 (一) 上游构建和细胞库的建立

47 重组糖蛋白激素类产品的上游构建和细胞库应符合《中
48 国药典》的相关要求。

49 糖蛋白激素类药物具有复杂的糖基化修饰和高水平的
50 唾液酸含量，其糖基化修饰类型很大程度上取决于宿主细胞
51 固有的糖基化能力（即宿主细胞内糖基转移酶的功能专属性
52 和特异性），同时受细胞培养和发酵条件的影响。因此，上游
53 构建过程中应重点关注可能影响糖基化修饰的方面，如宿主
54 细胞的选择、生产用细胞株的筛选等。

55 1. 宿主细胞

56 重组糖蛋白激素类产品通常采用哺乳动物表达系统进行
57 表达，从而实现目的蛋白正确折叠及准确的翻译后修饰，
58 获得与天然结构和功能接近的目的蛋白。目前商业化生产所
59 应用的宿主细胞有中国仓鼠卵巢(CHO)细胞和人源细胞系。
60 在糖蛋白激素类药物开发过程中需要关注种属来源不同导
61 致的糖基化修饰类型及水平的差异及不同的药代动力学和
62 药效学特性。例如，CHO 细胞表达产物在结构中不存在 N-
63 乙酰半乳糖胺及其硫酸化衍生物，仅含有 $\alpha 2, 3$ -连接的唾液
64 酸，具有低水平的 N-羟乙酰神经氨酸(NGNA)。人源细胞
65 表达产物含有 $\alpha 2, 3$ -连接和 $\alpha 2, 6$ -连接的唾液酸，仅包含
66 N-乙酰神经氨酸(NANA)唾液酸结构，并且具有更高水平

67 的四天线分支和唾液酸化程度。

68 用于构建生产用细胞株的宿主细胞，应具有清晰的细胞
69 来源证明及传代操作驯化历史。如对宿主细胞进行了基因改
70 造（如糖基化路径改造），应说明细胞引入、改造或敲除基因
71 的理由和依据，评估改造过程对细胞正常生理功能、代谢过
72 程和表达产物的影响，关注改造过程使用的动物源性材料可
73 能引入的安全性风险。

74 2. 目的基因和表达载体

75 重组糖蛋白激素类产品的目的基因序列通常与天然来
76 源糖蛋白激素序列一致。长效重组人促卵泡激素 CTP 融合蛋
77 白（rhFSH-CTP）在天然氨基酸序列上进行了改构，通过在
78 FSH 的 β 亚基 C 末端融合一段富含 O 糖的 hCG β 亚基羧基
79 末端肽 CTP 蛋白片段来延长半衰期。

80 申请人应明确目的基因序列的来源，提供目的基因序列
81 和氨基酸序列，说明是否与天然来源序列一致。如发生在天
82 然序列基础上进行的氨基酸位点突变、增加或改造的序列及
83 结构域等，应说明改造的目的和依据。应提供表达载体的构
84 建过程、主要控制元件及其功能信息，对表达载体插入基因
85 进行酶切鉴定和测序确认。

86 3. 工程细胞株的构建筛选

87 在细胞株的筛选过程中，需要重点关注不同单克隆细胞
88 株之间表达产物糖型分布比例的差异。在开展相应充分研究

89 基础上，应在申报资料中详细说明工程细胞株的构建过程，
90 并提供扩增细胞克隆来源于单个细胞的证据。

91 在宿主细胞选择、重组工程细胞构建、生产细胞培养、
92 扩增、监测等过程中，除了关注细胞的适用性和目标产品的
93 表达和生产能力，还应注意内源性病毒、宿主细胞残留蛋白
94 和 DNA 以及细胞培养产生的致瘤成分等潜在风险因素对重
95 组产品安全性的影响。

96 4. 细胞库的建立及检定

97 为保证生产的可持续性和产品质量的稳定性，细胞库应
98 在符合《药品生产质量管理规范》的条件下制备，检定合格
99 后用于生产。细胞库的检定应符合《中国药典》的相关要求。
100 细胞库的病毒安全性检测应以细胞系来源为基础进行广泛
101 的检测，包括内外源病毒、种属特异性病毒和细胞库建立过
102 程中可能从原材料中引入的病毒。

103 传代稳定性研究应模拟商业化实际生产条件开展，确保
104 细胞持续稳定生产目标产品的能力，并根据研究结果合理拟
105 定细胞库的体外限传代次。

106 （二）其他生产用原材料

107 糖蛋白激素类产品的生产用原材料应符合《中国药典》
108 的相关要求。应在充分的研究基础上，分析生产用原材料使
109 用的必要性、合理性和安全性，并在申报资料中提供原材料
110 的来源、主要成分、使用阶段、质量标准等信息，根据原材

111 料对产品质量的影响进行分级管理，建立合理的控制策略，
112 加强对供应商的管理和审计。生产过程中应避免使用牛血清、
113 猪胰蛋白酶等动物来源或人源的原材料及 β -内酰胺类抗生
114 素。

115 五、生产工艺

116 (一) 原液

117 1. 工艺开发

118 重组糖蛋白激素类产品的工艺开发应以生产具有所需
119 质量属性的糖蛋白激素为目标，遵循“质量源于设计”的理念，
120 深入探索工艺参数与质量属性的关系，确定关键工艺参数和
121 过程中控制，建立基于风险和科学的整体控制策略。

122 上游发酵工艺的培养基、培养条件和下游纯化工艺的层
123 析介质选择等均会对糖蛋白激素的糖基化修饰类型和比例
124 有较大影响，因此在工艺开发过程中应予以重点关注。此外，
125 还需关注工艺条件对解离亚基、氧化亚基、聚体和片段等产
126 品相关杂质水平的影响。

127 对于生产过程中潜在的工艺相关杂质，包括亲和配基残
128 留、宿主蛋白残留、宿主 DNA 残留、工艺添加物等，应充分
129 评估纯化工艺对相关杂质的去除能力，开展杂质安全性评估
130 并根据评估结果在工艺过程或放行检测中予以控制。

131 由于糖蛋白激素类产品对低 pH 的敏感性，病毒灭活去
132 除验证研究应充分考虑灭活 pH 的选择对产品结构稳定性的

133 影响。若低 pH 病毒灭活工艺无法满足病毒灭活/去除要求，
134 可采用其他适当的类似机理的方式进行。

135 2. 工艺验证

136 原液的生产工艺应经过充分验证以证明具有可控性和
137 稳健性。原液的工艺验证还应包括产品相关杂质和工艺相关
138 杂质的去除、中间产品暂存时间验证、培养基/缓冲液制备和
139 放置条件验证、层析介质和超滤膜包的使用寿命验证等内容。

140 对于生产过程中使用的耗材和容器，应结合耗材的材质、
141 使用阶段、相容性研究等因素综合评估安全性风险。如采用
142 自产羊驼亲和层析填料，应充分评估使用风险并制定合理的
143 控制策略，重点关注自产填料的质量一致性、病毒安全性控
144 制和亲和配基残留的安全性评价。

145 (二) 制剂

146 1. 制剂处方

147 重组糖蛋白激素类产品在一定的外部环境条件下（如高
148 温、光照、氧化等），容易发生亚基解离、聚集和氧化，进而
149 影响其生物学活性和安全性。制剂处方通常包含表面活性剂、
150 蛋白稳定剂、抗氧化剂、缓冲剂和 pH 调节剂等。申请人应
151 根据处方筛选、稳定性研究和方便临床使用等因素综合考虑
152 开发为液体剂型或冻干剂型。虽然糖蛋白激素类产品的结构
153 相似，但确保每种产品稳定性的最佳稳定剂和缓冲系统可能
154 不同，因此需要针对特定目标产品进行筛选和验证。

155 辅料的使用应符合现行版《中国药典》的相关规定。对
156 于多剂量产品中抑菌剂种类和含量的确定，应参照现行版
157 《中国药典》规范开展研究，结合稳定性研究结果、使用时
158 可能发生的污染和开启后推荐的最长使用时间来进行综合
159 评估，在保证抑菌效力的前提下，降低抑菌剂使用量。

160 2. 生产工艺

161 制剂生产工艺一般包括原液解冻、配制、无菌过滤、灌
162 装、加塞、冻干（如有）、压塞、轧盖、贴签包装等步骤。如
163 生产过程需过量投料，应说明过量投料的依据，结合生产工
164 艺的机械损失和吸附损失等开展过量投料的相关验证。

165 制剂的生产工艺应经过充分验证以证明具有可控性和
166 稳健性，还应进行无菌灌装工艺验证、冻干工艺验证、运输
167 验证、生产接触组件相容性验证。对于在生产线上组装成注
168 射笔的产品，应进行注射笔组装工艺验证。

169 六、质量研究与质量标准

170 相比于一般的重组 DNA 技术药物，重组糖蛋白激素类
171 药物的结构和糖基化修饰更加复杂。同一种属的糖蛋白激素
172 具有相同的 α 亚基和不同的 β 亚基。 α 亚基均有相同的 92 个
173 氨基酸序列和二硫键连接方式并包含两个 N 糖基化位点，分
174 别在 N52 和 N78 上。 α 亚基 N52 位点的糖基化修饰对糖蛋
175 白激素的信号转导起关键作用。 β 亚基具有不同的氨基酸序
176 列和 N 糖基化位点，决定了不同糖蛋白激素受体结合和生物

177 学活性的特异性。糖基化修饰对该类药物的体内信号传导、
178 代谢清除和发挥生物学活性起关键作用。rhCG 和 rhFSH-
179 CTP 中含有 4 个具有丰富唾液酸的 O 糖修饰,可增加唾液酸
180 水平和蛋白质的负电荷,降低肾小球过滤并减少受体介导的
181 内吞作用,从而起到提高体内生物活性和延缓半衰期的作用。

182 申请人应充分评估重组糖蛋白激素产品的质量属性对
183 临床安全性和有效性的潜在影响,确定关键质量属性,建立
184 起全面的基于风险的质量控制策略,将理化分析方法与生物
185 学活性分析方法充分结合起来,保证全生命周期质量可控。

186 (一) 特性鉴定和质量研究

187 1. 结构确证和理化性质

188 应采用先进的分析技术手段进行全面的结构鉴定和特
189 性分析,通常包含一级结构、高级结构、二硫键、糖基化修
190 饰(N糖基化位点、糖基化位点占有率、N糖结构分析、单
191 糖组成分析、唾液酸含量和 Z 值)、其他翻译后修饰(氧化、
192 脱酰胺、环化、异构化)等。理化性质研究一般包括鉴别、
193 纯度和产品相关杂质(聚体和片段、氧化产物、解离亚基)、
194 等电点、蛋白质含量等内容。如存在 O 糖修饰,还应开展 O
195 糖修饰的相关研究。

196 1.1 一级结构和高级结构

197 一级结构的研究通常包括完整分子量、脱糖分子量、氨
198 基酸覆盖率、肽指纹图谱、N 端/C 端序列和异质性分析、翻

199 译后修饰。糖蛋白激素类药物的 α 亚基和 β 亚基存在一定比
200 例的 N 端和 C 端不均一性，应分别对 α 亚基和 β 亚基的 N
201 端/C 端缺失比例进行研究，充分评估 N 端/C 端异质性对发
202 挥生物学活性的影响。翻译后修饰包括氧化、脱酰胺、天冬
203 氨酸异构化、琥珀酰亚胺化、糖化等，翻译后修饰位点和比
204 例应具有批间一致性。

205 高级结构的研究通常包括二级结构和三级结构。可用于
206 高级结构研究的分析方法包括圆二色谱、差示扫描量热分析、
207 荧光光谱等。

208 由于半胱氨酸在序列中分布较近及高糖基化水平结合
209 的复杂性，常用的二硫键分析技术对该类药物可能不完全适
210 用。在这种情况下，应采用其他方法，如新的分析技术、缺
211 乏游离巯基的证明或通过生物活性证明其正确的折叠结构。

212 1.2 纯度和产品相关杂质

213 糖蛋白激素类药物的 α 亚基和 β 亚基通过非共价键结合，
214 在一定的外部环境条件下（高温、光照、氧化等）容易发生
215 解离、氧化和聚集，形成解离亚基、氧化亚基、聚集体等产
216 品相关杂质。纯度检查是质量研究的重要指标之一，通常选
217 用两种或两种以上不同原理的方法进行测定。

218 聚集体和解离亚基：聚集体可能导致免疫原性升高， α 亚
219 基和 β 亚基解离会造成生物学活性降低并可能产生其他非预
220 期的生物学功能。因此，聚集体和解离亚基含量是质量研究

221 和稳定性评价的重要指标。纯度和聚集体分析方法的选择
222 （例如 SDS-PAGE 或 SEC-HPLC/UPLC）应综合分析方法的
223 灵敏度及成品辅料干扰情况确定。

224 氧化亚基：糖蛋白激素类产品的 α 亚基和 β 亚基氨基酸
225 序列中的甲硫氨酸在细胞培养、纯化工艺过程中易于被氧化，
226 而且无法通过纯化工艺完全去除，可采用 RP-HPLC 分析方
227 法进行氧化亚基的质量控制。

228 1.3 蛋白质含量

229 根据糖蛋白激素类产品的性质，蛋白质含量可选用
230 HPLC 法、紫外吸收法、凯式定氮法等方法进行测定，三种
231 方法均适用于原液含量测定。因成品辅料的干扰，从方法专
232 属性的角度推荐使用 HPLC 法。随着技术的发展，也可以采
233 用其他适用的检测方法。

234 1.4 糖基化修饰

235 糖蛋白激素类药物的 N-聚糖主要是复合型聚糖，一般具
236 有两个、三个或四个糖基化分支。N-聚糖的复杂程度与核心
237 甘露糖上 N-乙酰葡萄糖胺的分支数量、碳水化合物残基、是
238 否具有岩藻糖基化修饰以及末端是否存在唾液酸化等因素
239 相关。天线结构影响着受体结合和信号传导，唾液酸化程度
240 影响着受体结合、清除速率和生物效力。N-糖基化修饰的研
241 究通常应包括 N 糖基化位点、N 糖结构分析、单糖组成分析、
242 唾液酸含量和 Z 值等。 β 亚基的糖基化位点可能存在未完全

243 糖基化的现象，进而影响体内代谢和生物学活性，因此应对
244 β 亚基的 N-糖基化占有率进行分析。糖蛋白激素类产品含多
245 个糖基化位点且在每个糖基化位点具有显著的异质性，鼓励
246 采用先进的技术对 α 和 β 亚基不同位点的具体修饰类型进行
247 鉴定，并结合体内生物作用和功能进行分析。

248 rhCG 及 rhFSH-CTP 的 β 亚基羧基末端肽含有四条 O-
249 连接寡糖链。O-糖基化修饰鉴定包括 O 糖基化位点、糖基化
250 位点占有率、O 糖结构分析、单糖组成分析等。由于缺乏有
251 效的酶切手段以及固有的结构多样性，O 糖的系统性分析存
252 在难度，鼓励尽可能使用先进的分析方法进行 O 糖修饰的相
253 关研究。

254 1.5 电荷异构体

255 糖蛋白激素的电荷异构体受其唾液酸修饰的影响呈现
256 出多条带分布，可以通过等电聚焦电泳（IEF）、全柱成像毛
257 细管等电聚焦电泳（icIEF）或毛细管区带电泳（CZE）对图
258 谱和主要条带进行控制。基于分析方法的迭代更新，鼓励采
259 用 icIEF/CZE 替代 IEF 进行电荷异构体的鉴定和控制。

260 2. 生物学活性

261 糖蛋白激素类药物生物学活性的测定可采用体内动物
262 试验或体外细胞试验。分析方法的选择应根据《中国药典》
263 要求、产品作用机制和药效学特点等综合考虑。

264 当采用体外细胞法代替体内动物法进行活性检测时，应

265 规范进行变更前后分析方法桥接研究，采用不同的产品变体
266 （去唾液酸化变体、强制降解变体、不同唾液酸化水平的变
267 体等）进行体内外活性检测的对比研究并对结果进行分析，
268 结合方法学验证的结果择优选择合适的分析方法。

269 （二）质量标准

270 糖蛋白激素类产品的质量控制项目一般包括鉴别、纯度、
271 等电点、蛋白质含量、糖基化修饰相关检项（如唾液酸含量、
272 N-聚糖分布）、产品相关杂质（如氧化亚基、解离亚基、聚集体
273 等）、工艺相关杂质（如亲和配基残留量、宿主蛋白残留、
274 宿主 DNA 残留及工艺添加剂残留量等）、生物学活性、安全
275 性检查（如细菌内毒素、微生物限度、无菌）等。根据制剂
276 剂型和处方的不同，还应纳入外观、pH 值、渗透压摩尔浓度、
277 不溶性微粒、可见异物、装量、水分残留、关键辅料含量等
278 检项。用于质量控制的分析方法应满足检测要求并经过全面
279 的方法学验证/确认。应根据临床应用经验、生产工艺能力、
280 分析方法变异性及稳定性研究等合理拟定原液和制剂的质量
281 标准可接受范围，并充分说明质量标准制定的依据。

282 为确保检测结果的可靠性和准确性，应规范建立理化参
283 比品和活性标准品用于鉴别、理化和效价测定，对参比品/标
284 准品进行检验、标定和稳定性研究。

285 七、稳定性研究

286 应根据《中国药典》及国内外生物制品稳定性研究相关

287 指导原则，采用代表性批次规范开展原液和制剂的稳定性研
288 究。多剂量产品应开展有效期末使用中稳定性研究，证明产
289 品在实际多次使用过程中的质量一致性。多剂量产品中一般
290 含有抑菌剂，为验证产品在长期储存和模拟使用条件下防止
291 微生物污染的有效性，应在长期稳定性研究的关键时间点和
292 模拟使用条件下，参照《中国药典》开展抑菌效力检查。

293 八、包装材料和容器

294 为避免直接接触的包装材料和容器对产品质量产生非
295 预期影响，应规范开展包装系统相容性研究和密闭完整性研
296 究。重组糖蛋白激素类药物通常对硅油敏感，易发生亚基解
297 离进而影响产品质量。对于使用硅油进行硅化处理的预填充
298 包装制剂，应关注硅油来源及质量控制，结合临床使用充分
299 评估硅油对质量和安全性的影响。

300 产品所使用的多次给药装置应满足给药的安全性和便
301 利性要求。申请人应评估注射笔和笔芯(卡式瓶)的适配性，
302 并开展相应的剂量准确度和注射笔功能性研究。

303 九、质量相似性研究

304 按照生物类似药开发的重组糖蛋白激素类产品应参考
305 《生物类似药研发与评价技术指导原则(试行)》和《生物类
306 似药相似性评价和适应症外推技术指导原则》等相关指导原
307 则，采用正交、灵敏的分析手段选择代表性批次开展候选药
308 和参照药的药学相似性研究。由于糖蛋白激素类药物结构复

309 杂性和糖基化异质性特点，在进行相似性评价时，应保证主
310 要糖基化种类和唾液酸水平（含量和分布）相似。对于药学
311 相似性评价中观察到的微小质量属性差异，应进一步结合非
312 临床和临床研究评估是否对产品安全性、有效性、免疫原性
313 和代谢产生影响。

314 十、参考文献

- 315 1. 《中华人民共和国药典》三部（2020 版）
- 316 2. 《生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）》
317 （2015）
- 318 3. 《生物类似药相似性评价和适应症外推技术指导原则》
319 （2021）

附件3

2024年09月10日中药品种保护受理公示

发布机构：国家药监局

发布日期：2024年09月10日

发布内容如下：

序号	申请事项	品种名称	剂型	生产企业	受理日期
1	初保	紫贝止咳颗粒	颗粒剂	湖南德康制药股份有限公司	2024.9.10