

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一种制剂，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的
126 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