



**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](mailto: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，但前提是其健康受试者中使用安全性良好。</p>
2.9	2024年07月	<p>何时适合从 BE 评估的统计分析中删除数据？</p>	<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"> <li>1. 在餐后研究中，受试者未完成试验餐。</li> <li>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。</li> <li>3. 受试者在预期中位 <math>T_{max}</math> 的 2 倍范围内出现呕吐。</li> <li>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 <math>T_{max}</math> 的 2 倍范围内出现腹泻，这可能会影响药物吸收。</li> <li>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。</li> </ol> <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"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> </ol>
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（<math>\alpha</math>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 <math>\alpha</math> 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 <math>\alpha</math> 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 <math>\alpha</math> 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 <math>\alpha</math> 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"> <li>1. 根据 M13A 第 2.1.6 节，如果 AUC 和/或 <math>C_{max}</math> 与剂量成比例或超比例增</li> </ol>

			<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 <math>C_{max}</math> 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 <math>C_{max}</math> 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<b>问题 3.4</b>）。</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<b>问题 3.4</b> 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<math>\geq</math>4.0 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<sup>1,2</sup> 和不同盐形态的普拉格雷<sup>3,4</sup>。</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. &amp; 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>
--	--	--	--