

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

草案版本

2022 年 12 月 20 日签署

目前正在公开征求意见

在 ICH 进程的第二阶段，相关 ICH 专家工作组商定的共识性草案或指导原则由 ICH 大会转交给 ICH 的地区监管机构，由其根据国家或区域程序，征求内部和外部意见。

## M13

### 文件历史

编码	历史	日期
M13A	由 ICH 大会成员在第二阶段签署并发表用于公开征求意见。	2022 年 12 月 20 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

<b>1 引言 .....</b>	<b>1</b>
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
<b>2 确立生物等效性的一般原则 .....</b>	<b>3</b>
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.....	11
2.1.7.2 对映异构体与外消旋体.....	11

2.1.8 采样.....	12
2.1.8.1 第一个时间点为 $C_{max}$ .....	<del>12</del> 13
2.1.8.2 半衰期较长的药物和截取 AUC 注意事项.....	13
2.1.8.3 早期暴露.....	13
2.2 非重复研究设计的数据分析.....	13
2.2.1 生物等效性分析人群的相关考虑.....	<del>13</del> 14
2.2.1.1 因暴露低而剔除数据.....	14
2.2.2 数据呈现.....	15
2.2.2.1 浓度时间数据.....	15
2.2.2.2 药代动力学分析.....	15
2.2.2.3 批次含量差异.....	16
2.2.3 统计分析.....	17
2.2.3.1 一般考虑.....	17
2.2.3.2 交叉设计研究.....	<del>17</del> 18
2.2.3.3 残留.....	18
2.2.3.4 平行设计研究.....	18
2.2.3.5 多组设计研究.....	<del>18</del> 19
2.2.4 生物等效性标准.....	19
2.2.5 多种参比制剂和多种受试制剂的研究.....	20
2.2.5.1 多种参比制剂.....	20
2.2.5.2 多种受试制剂.....	21
<b>3 特殊考虑.....</b>	<b>21</b>
3.1 内源性化合物.....	21

3.2 其他速释剂型 .....	22
3.2.1 口腔崩解片 .....	22
3.2.2 咀嚼片 .....	23
3.2.3 口服混悬剂 .....	24
3.3 固定剂量复方制剂 .....	24
3.4 pH 值依赖性 .....	25
<b>4 申报资料 .....</b>	<b><a href="#">2526</a></b>
<b>5 术语表 .....</b>	<b>27</b>

## 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 如果提供了适当的科学依据，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 BE 主要通过临床药代动力  
11 学（PK）为终点的 BE 研究或体外溶出度比较研究确定。除上述口  
12 服剂型外，本指导原则的 PK 原则通常也适用于可采用全身暴露指  
13 标来评价 BE 的可以快速作用/起效的非口服制剂，例如某些直肠制  
14 剂、吸入制剂和鼻用制剂。

15 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  
16 剂的治疗等效性非常重要。此外，在新药（创新药）开发中，可能  
17 会存在证明生物等效对批准决策至关重要的情况。此外，BE 研究  
18 也用于支持创新药和仿制药制剂上市后处方和/或生产工艺变更。

19 含有相同药物活性成分的两剂，若在相同摩尔剂量给药后  
20 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

## ICH M13A 指导原则

21 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  
22 在体内行为相当，即在安全性和有效性方面具有相似性。

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

### 27 1.2.2 数据完整性

28 BE 研究应根据 ICH E6 《药物临床试验质量管理规范》中的原  
29 则和建议进行。进行 BE 研究时，申办者、研究者和服务提供者  
30 （例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  
31 晰易读的、同步记录的、原始的（或经认证的副本）、准确的、完  
32 整且可追溯的。提交给监管机构研究数据质量和完整性的最终责任  
33 在于申请人。

### 34 1.3 范围

35 M13A 是该系列中的首项指导原则，它描述了研究设计和数据  
36 分析的科学性和技术性，以支持口服固体 IR 制剂的 BE 评估。但如  
37 何根据 BE 评估做出监管决策不在本指导原则的范围内。

38 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  
39 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  
40 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  
41 不在 M13A 的范围内。然而，M13A 包含纳入多个参比制剂或受试

## ICH M13A 指导原则

42 制剂的研究设计，在不影响地区法律要求的情况下，以采取一些初  
43 步措施来减少相关负担。

44 该系列的第二项指导原则，即 M13B，将描述 BE 研究中未研  
45 究的其他规格生物等效性豁免的考虑。

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

49 M13 系列指导原则没有包括 PK 研究设计或数据分析，包括这  
50 些信息支持的 BA 评价可用于新药研发过程中支持药物拟定使用或  
51 推荐说明书剂量。例如，相对 BA 评价、食物影响、药物相互作用  
52 用、特殊人群研究、无需证明 BE 等效的处方桥接，以及支持给药  
53 方案或给药途径变更的研究。这些情况下，研究设计和决策标准可  
54 基于研究目的和可获得的其他相关信息，包括暴露-效应和拟定的  
55 说明书。

## 56 **2 确立生物等效性的一般原则**

### 57 **2.1 以药代动力学为终点的生物等效性研究设计**

#### 58 **2.1.1 研究人群**

59 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  
60 研究的受试人群。为了减少与制剂间差异无关的变异，除非药物存  
61 在安全性担忧，致使试验存在伦理问题，通常应在健康受试者中进  
62 行研究。在大多数情况下，在健康受试者中进行的 BE 研究通常被



## ICH M13A 指导原则

63 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  
64 应症人群。

65 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  
66 少 18 岁，体重指数最好在  $18.5 \text{ kg/m}^2$  至  $30.0 \text{ kg/m}^2$  之间。如果药物  
67 拟用于两种性别的人群，建议纳入男性和女性受试者。

68 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  
69 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  
70 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  
71 潜力女性造成的风险，研究者应确保女性受试者在 BE 研究和随访  
72 期间不处于妊娠期或哺乳期。受试者最好为非尼古丁使用者，且无  
73 酒精或药物滥用史。出于安全性或 PK 原因，可以考虑对受试者进  
74 行表型和/或基因分型检测。

75 如果已知研究的活性成分存在不良反应，且对健康受试者产生  
76 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下在目  
77 标适应症患者人群中进行研究。

### 78 **2.1.2 研究设计**

79 在比较两种制剂时，建议采用随机、单剂量、两周期、两序列  
80 的交叉研究设计，因为单剂量研究是检测制剂间吸收速度和程度差  
81 异最敏感的条件。周期间应设置足够长的清洗期，如至少 5 个消除  
82 半衰期。通常 BE 研究应采用拟上市的最高制剂规格。如果出于安  
83 全性和/或耐受性的原因健康受试者不能使用最高规格制剂时，可  
84 以考虑在健康受试者中进行使用较低规格制剂的单剂量研究（参见

85 第 2.1.6 节)。如果可行也可考虑在患者中进行最高规格的单剂量  
86 BE 研究。

87 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  
88 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  
89 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  
90 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  
91 隔结束时的浓度进行连续取样，直至  $C_{\text{tau}}$  稳定。第一种治疗末次给  
92 药后的清洗期可以与第二种治疗的蓄积期叠加。蓄积期应足够长，  
93 例如至少设置 5 个消除半衰期，以便在更换制剂后达到新的稳态，  
94 并使前一种治疗药物消除完全。

95 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  
96 进行交叉设计时，可采用平行设计进行 BE 研究。在这种情况下，  
97 应特别注意确保每个给药组的受试者人口统计学特征相似。

98 如有科学依据，也可采用其他替代研究设计。

### 99 **2.1.3 生物等效性研究的样本量**

100 纳入 BE 研究的受试者数量应基于适当的样本量计算，以达到  
101 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试  
102 者，以防可能出现的脱落和/或退出。给药后不接受使用“备用”  
103 受试者。如果可评估受试者的数量低于计算的样本量，可在研究中  
104 添加额外的受试者组，但这种情况应在研究方案中予以明确规定，  
105 并在生物样品检测之前完成。在正式 BE 试验中，交叉设计的可评  
106 估受试者人数、平行设计的每个给药组受试者人数均应不少于 12

107 人。

#### 108 **2.1.4 参比制剂和受试制剂**

109 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  
110 以用来与受试制剂进行比较的制剂。

111 应基于含量选择用于 BE 研究的参比制剂批次。在选择用于  
112 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。

113 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  
114 进行讨论和证明。

115 正式 BE 试验中使用的受试制剂应符合以下标准：

116 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  
117 业规模中的可行性。除另有说明外，受试制剂通常应来自  
118 不少于生产规模 1/10 或 100,000 个制剂单位（取两者中较  
119 大者）的批次。如果生产批次少于 100,000 个制剂单位，则  
120 需要一个完整的生产批次。

121 b) 除另有说明外，采用受试制剂拟定的质量标准检验，受试  
122 制剂与参比制剂之间的含量差异不应超过 5%。

#### 123 **2.1.5 空腹和餐后研究条件**

124 BE 研究应在标准化条件下进行，尽量降低变异性，以便更好  
125 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  
126 件下进行的单剂量 BE 研究通常能更好地区分两种制剂 PK 特征的  
127 差异。因此，对于大多数此类制剂，可进行单个空腹条件下研究以

## ICH M13A 指导原则

128 证明生物等效。

129 然而，食物可能对高风险制剂中药物成分的吸收产生不同的、  
130 处方依赖性的影响（参见下文“高风险制剂”部分），这将影响空  
131 腹条件下的 BE 外推至餐后条件。在这种情况下，还需证明餐后条  
132 件下的生物等效。

133 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  
134 说明以及药物成分和制剂处方的特性。应根据以下对参比制剂和受  
135 试制剂（高风险或非高风险）的理解，为 BE 研究类型（空腹或餐  
136 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  
137 依据。该依据可以通过建模来支持，例如，经适当验证/认可的基  
138 于生理药代动力学模型（Physiologically based pharmacokinetic，  
139 PBPK）或半机制吸收模型。

140 此外，在选择餐食对 BE 研究的影响时，还需对安全性进行考  
141 虑。如果使用单剂量制剂在餐后或空腹条件下开展 BE 研究，由于  
142 安全性问题而不符合伦理，则 BE 研究应在安全性问题较少的条件  
143 下开展。

144 对非高风险制剂的建议如下：

- 145 ● 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  
146 件下（即不考虑食物）服用的制剂，建议在空腹条件下进  
147 行单个 BE 研究以证明生物等效性。
- 148 ● 对于说明书标明因 PK 原因（如加强吸收或降低变异性）  
149 而只能与食物同服的制剂，建议在餐后条件下进行单个 BE  
150 研究以证明生物等效性。

## ICH M13A 指导原则

151 ● 对于说明书标明因耐受性原因（如胃部刺激）而只能与食  
152 物同服的制剂，在空腹或餐后条件下进行单个 BE 研究均  
153 可接受。

### 154 高风险制剂：

155 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  
156 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  
157 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  
158 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  
159 后 BE 研究结果，反之亦然，因此应同时进行空腹和餐后 BE 研  
160 究。例如，一些含有低溶解度原料药（如 ICH M9 中定义的 BCS 低  
161 溶解度标准）的制剂，为了确保原料药充分溶解和制剂溶出，以及  
162 控制食物的影响，采用了复杂的处方和/或生产工艺（如固体分散  
163 体、微乳、脂质处方、纳米技术或其他特殊技术）。对于这些高风  
164 险制剂，BE 研究应在空腹和餐后条件下进行，无需考虑说明书中  
165 对饮食方面的要求，除非安全性问题致使餐后或空腹条件下单剂量  
166 给予制剂不符合伦理。此时 BE 研究应该在安全性问题较少的条件  
167 下进行。

168 尤其对于低溶解度原料药，参比制剂可能经过大量的处方和/  
169 或生产工艺开发，获得例如无食物影响的特定处方。如果受试制剂  
170 使用的生产技术或粒度控制方法与参比制剂有很大差异，或者受试  
171 制剂和参比制剂使用的辅料有很大差异而可能影响溶出度、溶解度  
172 或渗透性，这些都导致了在空腹和餐后条件下均有进行 BE 研究的  
173 必要性。

## ICH M13A 指导原则

174 上述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  
175 后阶段认为有必要进行 BE 研究以桥接处方和/或生产工艺变更的情  
176 况。

### 177 标准化饮食、饮水:

178 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  
179 10 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  
180 的伴服水量应标准化，范围为 150 至 250 毫升（ml）。每次给药后  
181 至少 4 小时内不允许进食，并且食物的组成和进餐时间应标准化。

182 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  
183 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  
184 药前 30 分钟开始进食，并在 30 分钟内完成进食。

185 如果 BE 研究在空腹和餐后条件下均进行，即高风险制剂的  
186 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  
187 食。食物应含高脂肪（约占该顿餐食总热量的 50%）和高热量（约  
188 800 至 1000 千卡），应包括约 150 千卡的蛋白质、250 千卡碳水化  
189 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  
190 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  
191 人群中进行的研究。

192 然而，对于非高风险制剂，如果仅需开展餐后条件下的单个  
193 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  
194 热量的食物（例如约 500 千卡的食物，其中约 25% 的热量来自脂  
195 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  
196 应在 BE 研究中采用这种餐食。

## ICH M13A 指导原则

197 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  
198 和脂肪含量（以克、千卡和相对热量（%）为指定单位）。

199 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，  
200 受试者都应避免摄入可能与循环系统、胃肠道转运体、胃肠道酶、  
201 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  
202 品，或某些果汁，如西柚汁。

### 203 **2.1.6 研究剂量或规格**

204 如果申报的受试制剂有多个规格，则 BE 研究中使用的规格取  
205 决于 PK 的剂量比例关系和分析物的溶解度。通常可采用拟上市制  
206 剂最高规格作为一个给药单位。如果出于安全性和/或耐受性原因  
207 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 PK  
208 具有剂量比例的特征（即 AUC 和  $C_{max}$ ），则也可选择较低规格。  
209 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规格  
210 制剂，但单次总剂量应在说明书剂量范围内，并且给药总剂量应对  
211 受试者是安全的。

212 当 AUC 和/或  $C_{max}$  随剂量增加而呈非比例关系增加时，在评估  
213 制剂间潜在差异时，不同规格可能存在敏感性方面的差异。为评估  
214 剂量比例关系，申请人应考虑有关剂量比例关系的所有可用数据。  
215 剂量比例关系的评估可以仅考虑单剂量研究。

216 对于在治疗剂量范围内，随着剂量增加，当 AUC 和/或  $C_{max}$  的  
217 增幅高于剂量增加比例时，一般应以最高规格进行 BE 研究。

218 对于在治疗剂量范围内，随着剂量增加，当 AUC 和/或  $C_{max}$  的

219 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  
220 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  
221 行 BE 研究。如果非剂量比例的原因未知，则通常应以最低和最高  
222 规格进行 BE 研究。

### 223 **2.1.7 检测物质**

#### 224 **2.1.7.1 原形药物与代谢产物**

225 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  
226 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  
227 用于前药。然而，一些前药被迅速消除，导致难以根据原形药物数  
228 据评价 BE，因为原形药物浓度太低，无法进行可靠的生物分析。  
229 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  
230 产物）评价 BE，而无需测定原形药物。

231 在极少数情况下，仅基于原形药物的 BE 评价可能不充分，还  
232 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  
233 壁或肠腔代谢形成的代谢产物，旨在评估在测定原形药物的系统暴  
234 露时无法检测到的代谢产物可能受到处方差异影响的情况。

#### 235 **2.1.7.2 对映异构体与外消旋体**

236 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  
237 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  
238 究中单个对映异构体：



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

242 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  
243 低），则只需证明活性对映异构体的 BE 即可。

## 244 2.1.8 采样

245 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  
246 药前样品、吸收阶段样品、预期  $T_{max}$  附近的密集采集样品以及  $T_{max}$   
247 之后的充分采集样品，以确保能够可靠评价暴露程度。为达此目  
248 的，需要  $AUC_{(0-t)}$  覆盖  $AUC_{(0-inf)}$  的至少 80%。除截取 AUC（例如  
249  $AUC_{(0-72h)}$ ）外，通常采样期至少是药物终末半衰期的三倍。为能计  
250 算相关 PK 参数，各周期每例受试者应收集足够数量的样本，且分  
251 布于药物体内处置过程的所有阶段。

252 应记录采样的确切时间，以获得自给药后的实际时长。—采样  
253 间隔应能够准确估计  $C_{max}$ 、 $AUC_{(0-t)}$  和  $k_{el}$ 。

254 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  $k_{el}$   
255 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-  
256 时间曲线末端对数线性阶段的三个或更多数据点来估计  $k_{el}$ 。

257 在多剂量研究中，应在给药前立即（即在给药 5 分钟内）采集  
258 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  
259 本，以确保准确估算  $AUC_{(0-tauSS)}$ 。

### 260 2.1.8.1 第一个时间点为 $C_{max}$

## ICH M13A 指导原则

261 采样计划应包括在预期  $T_{\max}$  附近密集采样，以提供可靠的  $C_{\max}$   
262 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  
263 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。如  
264  $C_{\max}$  出现在给药后第一个采样时间点，该受试者的数据将受影响，  
265 可能无法纳入 BE 分析。

### 266 **2.1.8.2 半衰期较长的药物和截取 AUC 注意事项**

267 对于已知具有较长消除半衰期（即 24 小时或更长时间）的口  
268 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  
269 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。  
270 通常认为 72 小时足以确保完成制剂的胃肠道转运和药物的吸收。

### 271 **2.1.8.3 早期暴露**

272 对于口服 IR 制剂，通常可以通过测定吸收速度和程度（即  
273  $C_{\max}$  和  $AUC_{(0-t)}$ ）来评价其 BE。然而，在某些情况下， $C_{\max}$  和  
274  $AUC_{(0-t)}$  可能不足以充分评估两种制剂之间的 BE，例如早期起效有  
275 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  
276 之间的 AUC（pAUC）。通常从给药时间至与药效学相关的预定时间  
277 点对该 pAUC 进行评估。采样间隔应保证能够准确估算 pAUC。

## 278 **2.2 非重复研究设计的数据分析**

### 279 **2.2.1 生物等效性分析人群的相关考虑**

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

### 284 **2.2.1.1 因暴露低而剔除数据**

285 与其他临床试验相比，BE 研究受试者数量较少。数据集的极  
286 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出  
287 PK 变量中的极值，但不应仅基于此将此类数据从 BE 研究的统计分  
288 析中剔除。只有在同时记录为方案违背的情况下，可将此类数据从  
289 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的情  
290 况提前予以明确。

291 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  
292 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  
293 周期的 AUC 低于相应制剂 AUC 几何均值的 5%，则被认为浓度极  
294 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  
295 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  
296 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述  
297 情况发生。仅在特殊情况下才会接受因此原因而剔除数据（一般来  
298 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性  
299 受到质疑。

300 再次给药研究的数据不能作为支持从统计分析中剔除极值的证  
301 据。

302 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  
303 潜在极值。

### 304 **2.2.2 数据呈现**

#### 305 **2.2.2.1 浓度时间数据**

306 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  
307 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  
308 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  
309 现，即未经调整直接测量的药物浓度。应明确标记出方案偏离，例  
310 如遗漏的样品或时间偏差较大的样品。应根据 ICH M10《生物分析  
311 方法验证及样品分析》对研究样品中的药物浓度进行测定。

312 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  
313 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  
314 制剂和参比制剂后平均药物浓度的浓度-时间曲线图（线性和对数  
315 线性）。对于单个受试者的浓度-时间曲线图，应使用实际采样时  
316 间。对于平均浓度-时间曲线图，应使用预设的采样时间。

#### 317 **2.2.2.2 药代动力学分析**

318 对于单剂量研究，应列出每例受试者服用每种制剂的 PK 参  
319 数：1）用于分析的主要参数： $AUC_{(0-t)}$ 、 $C_{max}$  和  $pAUC$ （如适  
320 用），2）用于评估生物等效性研究可接受的其他参数： $AUC_{(0-}$   
321  $inf)$ 、 $AUC_{(0-t)}/AUC_{(0-inf)}$ 、 $T_{max}$ 、 $k_{el}$  和  $t_{1/2}$ 。对于单剂量研究， $AUC_{(0-t)}$

## ICH M13A 指导原则

322 应覆盖  $AUC_{(0-\text{inf})}$  的至少 80%。如果  $AUC_{(0-t)}/AUC_{(0-\text{inf})}$  小于 80% 的情  
323 况超过 20%，则可能需要在提交的资料中讨论研究的有效性。如果  
324 长半衰期药物采用 72 小时截取 AUC，则用于分析的主要 AUC 参  
325 数为  $AUC_{(0-72h)}$ ，并且无需以下参数： $AUC_{(0-\text{inf})}$ 、 $AUC_{(0-t)}/AUC_{(0-\text{inf})}$ 、 $k_{el}$  和  $t_{1/2}$ 。  
326

327 需报告的汇总统计数据包括几何平均值、中位值、算术平均  
328 值、标准差、变异系数、观察例数、最小值和最大值。应采用每个  
329 浓度数据点的实际采样时间计算每个变量。应报告使用的从原始数  
330 据推导出 PK 参数的非房室方法，例如，AUC 的线性梯形法和用于  
331 估计末端消除速率常数 ( $k_{el}$ ) 的末端对数线性相的数据点数量。

332 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  
333 计，以证明可达到稳态。对于稳态研究，应列表提供以下 PK 参  
334 数：1) 用于分析的主要参数： $C_{\text{maxSS}}$  和  $AUC_{(0-\text{tauSS})}$ ，2) 用于分析  
335 的其他参数： $C_{\text{tauSS}}$ 、 $C_{\text{minSS}}$ 、 $C_{\text{avSS}}$ 、波动程度 (DF)、波动幅度  
336 ( $\text{swing}$ ) 和  $T_{\text{max}}$ 。

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

### 339 2.2.2.3 批次含量差异

340 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  
341 次的含量应在参比制剂批次的 5% 以内。在特殊情况下，如果无法  
342 获得药物含量在受试制剂批次 5% 以内的参比制剂批次，在有支持  
343 性证据的情况下（例如，多个批次参比制剂的含量数据、等待市场

344 供应、以及对全部证据的综合考虑），可接受含量校正。如需使用  
345 含量校正，应在研究方案中预先规定。应对未校正数据和含量校正  
346 数据均进行分析。如果含量校正合理，则经含量校正的数据应满足  
347 相应的 BE 标准。

### 348 **2.2.3 统计分析**

#### 349 **2.2.3.1 一般考虑**

350 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  
351 BE 分析人群中剔除的决定（例如，取样不完整或方案违背），需  
352 在临床采血结束且受试者样品分析前进行记录。如果交叉设计的可  
353 评估受试者少于 12 人，或平行设计每个给药组的可评估受试者少  
354 于 12 人，此研究将不被接受。

355 应基于所考虑的主要 PK 参数的几何均值比（受试/参比制剂）  
356 的 90% 置信区间进行 BE 评估。此方法相当于双单侧 t-检验，其生  
357 物等效性的无效假设为 5% 显著水平。在分析前应将数据进行对数  
358 转换。

359 应在研究方案中预先规定用于分析的模型。统计分析应考虑经  
360 合理假设对响应变量有影响的变异来源。

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

#### 364 **2.2.3.2 交叉设计研究**

## ICH M13A 指导原则

365 传统的两制剂、两周期、两序列的随机交叉设计研究应使用适  
366 当的参数方法进行分析，例如 ANOVA。应提交此类分析得到的汇  
367 总表，包括模型中所有效应的适当统计检验，例如，应提供序列、  
368 受试者（序列）、周期和制剂的检验汇总。通常主分析应包括所有  
369 受试者的可评估的所有数据。

### 370 **2.2.3.3 残留**

371 残留检验被认为是不相关的，并且不应根据此种检验作出任何  
372 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  
373 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  
374 给药前血浆浓度来直接排除残留的可能性。

375 如果受试者的给药前血药浓度大于该受试者此周期  $C_{max}$  的  
376 5%，则应在进行关键统计分析时剔除该受试者数据。

### 377 **2.2.3.4 平行设计研究**

378 平行设计研究的统计分析应反映独立样本。人口统计学特征或  
379 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衡。因  
380 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分层  
381 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虑。在  
382 主要统计分析中，不接受事后分析和数据驱动的调整。

### 383 **2.2.3.5 多组设计研究**

384 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

## ICH M13A 指导原则

385 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  
386 素的组合可能会使分组复杂化。

387 生物等效性应根据整个研究人群的总体给药结果来确定。一般  
388 而言，在整个研究人群中进行 BE 评价时，不应在模型中包含分组  
389 与给药的交互项，但申请人也可酌情使用其他预先规定的模型。但  
390 是，应评估统计模型的适用性，以说明 BE 研究的多组特征。申请  
391 人应评估各组给药结果出现异质性的可能，即分组与给药的交互作  
392 用。如果分组与给药的交互作用显著，应进行报告，并尽可能调查  
393 产生这种显著交互作用的根本原因。应评估各组间 PK 参数所致给  
394 药效应的实质性差异。如果观察到各组之间存在异质性，可能需要  
395 进一步分析和说明。

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

399 统计方法和模型需要进行充分地事先规定。极不建议开展数据  
400 驱动的事后分析，只有在提供强有力科学证据的极少数情况下才能  
401 考虑进行该分析。

### 402 **2.2.4 生物等效性标准**

403 对于大多数制剂，证明生物等效性的 PK 参数包括  $C_{\max}$  和  
404  $AUC_{(0-t)}$ 。

405 对于消除半衰期较长的药物，可能可以用  $AUC_{(0-72h)}$  代替  
406  $AUC_{(0-t)}$ （参见第 2.1.8.2 节）。对于评估早期暴露或早期起效具有



407 临床意义的药物，可使用额外的 PK 参数 pAUC 来确定 BE（参见  
408 第 2.1.8.3 节）。

409 用于确定生物等效性的 PK 参数的几何均值比的 90% 置信区间  
410 应在 80.00%-125.00% 范围内。

### 411 **2.2.5 多种参比制剂和多种受试制剂的研究**

#### 412 **2.2.5.1 多种参比制剂**

413 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  
414 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  
415 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  
416 一项高阶交叉 BE 研究来简化 BE 评价过程。

417 尽管采用多种参比制剂开展研究，但无需进行多重校正（即  $\alpha$   
418 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  
419 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  
420 策。统计分析时进行配对检验，最好一次只检验两种制剂，而非同  
421 时全部检验。

422 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  
423 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  
424 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  
425 一种参比制剂等效。方案应明确研究的主要目的及需进行的各类比  
426 较。

427 所有比较的完整研究结果应包含在临床研究报告中。

## 428 2.2.5.2 多种受试制剂

429 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  
430 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  
431 过程，允许同时使用多种受试制剂进行单次交叉 BE 研究。

432 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：

433 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，  
434 则无需进行  $\alpha$  调整。

435 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  
436 效，则可能需要进行多重性调整。

437 研究目的和多重校正方法应在研究方案中预先规定。

## 438 3 特殊考虑

### 439 3.1 内源性化合物

440 由于内源性化合物与给药药物相同，测定从制剂中释放并吸收  
441 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，  
442 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  
443 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  
444 度。

445 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  
446 限制或标准化该物质在饮食中的摄入量。

447 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  
448 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

449 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，  
450 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  
451 平均基线浓度方法中可以使用平均值或中位值。

452 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  
453 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  
454 正导致浓度出现负值，则应将该值设置为零。

455 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  
456 BE 统计分析。通常应根据基线校正数据进行 BE 评价。

457 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  
458 者，以避免基线校正。

### 459 **3.2 其他速释剂型**

#### 460 **3.2.1 口腔崩解片**

461 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  
462 片 (ODTs) 给药方法。

463 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  
464 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  
465 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  
466 ODT 受试制剂和参比制剂也具有生物等效。

467 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  
468 ODT 作为另一种口服 IR 制剂的扩展，应开展 BE 研究以评价该  
469 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

## ICH M13A 指导原则

470 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  
471 进行比较。

472 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  
473 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  
474 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  
475 ODT 均具有生物等效。

476 在评价不伴水口服 ODT 的研究中，建议在舌上放置 ODT 之  
477 前，服用少量水（例如 20 ml）以润湿口腔。给药后 1 小时内不建  
478 议摄入液体。

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

### 481 3.2.2 咀嚼片

482 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  
483 给药方法。

484 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  
485 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  
486 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  
487 片受试制剂和参比制剂时也具有生物等效。

488 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  
489 咀嚼片作为另一种口服 IR 制剂的扩展，应开展 BE 研究以评价该咀  
490 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  
491 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

492 行比较。

493 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  
494 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  
495 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  
496 片均具有生物等效。

### 497 **3.2.3 口服混悬剂**

498 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  
499 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  
500 研究。

501 对于受试制剂说明书中有新用法的制剂（未包含在参比制剂说  
502 明书中），应根据其拟定的说明书服用受试制剂，并与参比制剂说  
503 明书的服用方法进行比较。

### 504 **3.3 固定剂量复方制剂**

505 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  
506 的原则。应使用适用于测定单个成分（药物）PK 参数的 PK 采样方  
507 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  
508 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  
509 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  
510 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  
511 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  
512 等效性，则无法证明该固定剂量复方制剂的生物等效性。

### 513 3.4 pH 值依赖性

514 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  
515 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  
516 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  
517 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  
518 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  
519 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  
520 要。因此，与参比制剂相比，如受试制剂中存在 pH 调节剂的种类  
521 或用量不同、生产工艺明显不同或采用不同盐型且二者的溶解性具  
522 有不同的 pH 依赖特征时，通常空腹 BE 研究可能无法保证受试制  
523 剂和参比制剂在胃内 pH 值改变情况下（例如存在对 pH 值具有调  
524 节作用的药物）的等效性。在这种情况下，通常需要进行额外的  
525 BE 研究，即同时联合使用对 pH 值具有调节作用的药物，以评价其  
526 等效性。

527 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  
528 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  
529 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  
530 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  
531 以及在多种 pH 值溶出介质中的溶出曲线对比研究。建模方法也可  
532 用于进一步评估等效性的风险，如经适当验证/认可的 PBPK 模型、  
533 半机制吸收模型以及虚拟的 BE 模拟。

## 534 4 申报资料

## ICH M13A 指导原则

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

537 应说明主要研究者的姓名和所属单位、研究地点及执行期限。

538 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  
539 和生物分析单位进行的核查历史记录（也可以在通用技术文档  
540 （CTD）的其他部分中提供）。

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

543 研究中使用的参比制剂批次和受试制剂批次的分析证书或同等  
544 文件应包含在研究报告的附件中。

545 应提供研究中使用的受试制剂的证明信息，即制剂类型、规  
546 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  
547 量、生产日期（以及失效期（如有））、各成分定性和定量信息  
548 （也可以在 CTD 的其他部分中提供）。

549 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  
550 （参见第 2.2 节）。报告应包括以表格和图形展示个体和平均结果  
551 以及统计学汇总。

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

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

556 应以适当的电子格式提交数据，以便能够重复进行 PK 计算和  
557 统计分析，例如，血样采集实际时间、药物浓度、各周期个体受试

558 者的 PK 参数值以及随机化方案等信息。

559 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  
560 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  
561 报告。对于其他研究，可仅提供研究报告摘要（根据 ICH E3 的要  
562 求），但监管机构要求时，应提供相应的完整研究报告。

## 563 5 术语表

564 申请人：

565 向相关监管机构提交上市许可的申请实体。

566 **AUC:**

567 浓度-时间曲线下面积

568 **AUC<sub>(0-inf)</sub>:**

569 外推至无穷大的浓度-时间曲线下面积

570 **AUC<sub>(0-t)</sub>:**

571 从 0 时至末次可定量的浓度时间的浓度-时间曲线下面积

572 **AUC<sub>(0-tauSS)</sub>:**

573 稳态下一个给药间隔的浓度-时间曲线下面积

574 **AUC<sub>(0-72h)</sub>:**

575 从 0 时至 72 小时的浓度-时间曲线下面积

576 批（或批次）：

577 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  
578 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  
579 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



## ICH M13A 指导原则

580 的数量确定。

581 **批号（或批次号）：**

582 用以标明一个批次的数字、字母和/或符号的唯一组合，可以  
583 从中确定生产和分销的历史。

584  **$C_{avSS}$ ：**

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

586 **咀嚼片：**

587 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  
588 剂。吞咽前必须咀嚼或将其压碎。

589  **$C_{max}$ ：**

590 给药后峰浓度

591  **$C_{maxSS}$ ：**

592 稳态下给药间隔内观察到的峰浓度

593  **$C_{minSS}$ ：**

594 稳态下给药间隔内观察到的谷浓度

595 **参比制剂（药品）**

596 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  
597 或安慰剂。在本指导原则中，参比制剂指已被监管机构接受且申请  
598 人在进行 BE 研究时可以用来与受试制剂进行比较的制剂。

599  **$C_{\tau}$ ：**

600 给药间隔结束时观察到的浓度

601  **$C_{\tau SS}$ ：**

602 稳态下给药间隔结束时观察到的浓度

## ICH M13A 指导原则

### 603 对映异构体:

604 与原料药具有相同的分子式，但分子内部原子的空间排列不同  
605 且不与其镜像重叠的化合物。

### 606 内源性物质:

607 已存在于体内的化合物，由身体产生或存在于正常饮食中。

### 608 波动度:

609  $[(C_{\max SS} - C_{\min SS}) / C_{av SS}]$

### 610 速释:

611 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  
612 或吸收。

### 613 千卡:

614 用于描述与食物或运动消耗相关的能量单位。在营养和运动方  
615 面，千卡 (kcal) 和卡路里为等同能量。一千卡 (千卡) 等于 1 卡  
616 路里的营养。

### 617 $k_{el}$ :

618 药物的表观末端消除速率常数。

### 619 口腔崩解片:

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

### 622 pAUC:

623 两个特定时间点之间的浓度-时间曲线下面积

### 624 方案:

625 一个阐明试验目的、设计、方法、统计考虑和研究组织的文

## ICH M13A 指导原则

626 件。试验方案通常包括试验的背景和依据，这些内容也可以在其他  
627 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  
628 规范》中，方案这个术语是指方案和方案修正案。

### 629 外消旋体:

630 两种对映异构体的等摩尔混合物（固体、液体、气体或溶  
631 液）。不具有光学活性。

### 632 备用受试者:

633 纳入研究药物给药和样本收集方案中的研究受试者。根据研究  
634 方案，只有可评估的受试者人数因脱落和/或退出（不可使用备用  
635 受试者）而低于预定人数时，备用受试者数据才会被纳入 PK 和统  
636 计分析中。

### 637 申办者:

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

### 640 波动幅度:

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

### 642 **Tau:**

643 给药间隔

### 644 **T<sub>max</sub>:**

645 达到观察到的峰浓度的时间

### 646 **t<sub>1/2</sub>:**

647 半衰期