

化学仿制药生物等效性研究摘要

国家药品监督管理局药品审评中心

2024 年 4 月

说明:

1.本摘要适用于以药动学参数为终点评价指标的生物等效性研究。申请豁免生物等效性研究的品种，可在生物等效性研究总结部分陈述豁免理由，并根据实际情况简化摘要撰写内容。采用药效学参数为生物等效性评价指标的研究，可参考本摘要撰写。

2.仿制药质量和疗效一致性评价及其它涉及生物等效性研究内容的申请，相关内容可参考本摘要撰写。

化学仿制药生物等效性研究摘要

药品注册申请人：xxx

生产企业：xxx

境外生产药品国外包装厂（如有）：xxx

一、品种概述

简述研究药物的作用机制等信息。

原研国外上市情况：简述原研药品在国外上市的基本情况，包括原研公司、上市国家、上市时间、剂型、规格、商品名、适应症和用法用量等。

原研国内上市情况：简述原研药品在国内上市的基本情况，包括进口和/或原研地产化情况，以及企业名称、上市时间、剂型、规格、商品名、适应症和用法用量（截止申报日最新数据）等。如未在国内上市，则予以说明。

仿制药国内上市情况：简述国内上市（国产和进口）仿制药情况，包括上市剂型、规格、批准情况等。说明化学药品目录集收录情况。

本品情况：简述本次申请相关情况。说明注册申请人、生产企业、药品名称、规格、注册分类、拟定适应症和用法用量。说明是否首次申报，如存在多次申报，简述历次申报情况以及审评审批结论。简述沟通交流情况及回复意见（如有）。对于共线品种和注册分类 5.2 类品种，简述在国外的申报或批准情况等。（对于参照本摘要格式撰写申报资料的一致性评价品种，简述首次批准上市时间、历次

变更情况、本次申请事项等。) 简述其他需要说明的情况。

二、基本信息

1. 国家局发布的参比制剂信息

简述国家局发布的本品所有参比制剂相关信息。

国家局公布的参比制剂信息 (示例)

序号	药品通用名称	英文名称/商品名	规格	持证商	备注 1	备注 2

2. 药代动力学特征

简述最新核准的原研进口和/或原研地产化产品 (如无, 则提供参比制剂) 说明书中药代动力学部分的相关内容, 列明说明书的出处及修订日期。

3. 生物药剂学分类

简述研究药物的BCS分类, 说明信息来源。

4. 国内本品生物等效性研究技术指导原则

简述国内本品生物等效性研究技术指导原则的相关信息。

药物生物等效性研究指导原则信息 (示例)

研究类型	
受试人群	
给药剂量	
给药方法	
血样采集	
检测物质	
生物等效性评价	
人体生物等效性研究豁免	
其他考虑	
.....	

5. 国外本品生物等效性研究指导原则发布情况

5.1 FDA

说明FDA橙皮书推荐的RLD和RS情况。

简述FDA最新发布的本品生物等效性研究指导原则相关信息，注明发布时间、对应的RLD或RS编号等。

药物生物等效性研究指导原则信息（示例）

研究类型	
研究设计	
制剂规格	
受试者	
其他要求	
待测物	
生物等效性判定对象	
体内研究可豁免规格	
BCS 豁免	
.....	

如未发布，则予以说明。

5.2 EMA

简述EMA最新发布的本品生物等效性研究指导原则相关信息，注明发布时间。

药物生物等效性研究指导原则信息（示例）

BCS 分类	
生物等效性研究设计	
待测物	
生物等效性评价	
.....	

如未发布，则予以说明。

5.3 WHO

简述 WHO 最新发布的本品生物等效性研究指导原则相关信息，注明发布时间。

药物生物等效性研究指导原则信息（示例）

研究设计	
待测物	
生物等效性评价	
生物等效性豁免	
.....	

如未发布，则予以说明。

三、生物等效性研究总结

1. 一般情况

简述生物等效性研究的一般情况，包括：①BE备案号、临床试验登记号；②临床研究单位、样品分析单位、数据管理单位、统计分析单位和合同研究组织；③伦理委员会名称和伦理通过时间；④试验起止时间（BE试验入组日期、各周期给药日期、BE试验结束日期、方法学验证日期、生物样品检测日期）。

若未开展BE研究，说明豁免依据。若仅开展空腹/餐后试验中一项试验，阐明依据。

2. 研究设计

简述生物等效性研究的研究设计、研究类型、受试者人群、给药剂量、血样采集时间点和清洗期设置，及其依据。

3. 研究用药

简述研究用药相关信息。

研究用药信息（示例）

	受试制剂	参比制剂
试验制剂名称		
商品名（如有）		
持证商		
生产厂家		
生产厂家地址		
批号		

	受试制剂	参比制剂
生产日期		
失效期（或有效期）		
规格		
剂型		
临床试验批次规模		
商业生产批次规模		
含量		
给药剂量		
给药途径		
检验机构		
贮藏条件		
试验制剂留样		
.....		

简述参比制剂的合法来源证明性文件及实物照片，以文件形式插入。

4.受试者

简述受试者类型（健康受试者或患者）、受试者筛选、入组及完成情况、受试者退出情况（列表说明受试者编号、退出原因、退出周期以及退出时采血情况等）。列表说明人口学分布情况。

5.给药方案

简述生物等效性研究的给药方案，包括给药时间、给药剂量、药物配制情况、饮水及饮食情况等。对于餐后生物等效性研究，列表说明高脂餐组成和热量信息。如有特殊情况，请说明依据。

6.生物样品的采集、处理及转运

简述样品采集、处理和转运的概况，主要包括：生物样品的种类、抗凝剂、

稳定剂（如有）、样品采集光照条件、允许的时间窗、处理方法及步骤、样品放置条件、运输条件（转运起止时间、温度范围）等。列表提供样品储存情况和稳定性相关信息，并说明方法学验证稳定性考察结果是否可覆盖样品采集、处理、转运及存储过程。样品转运数量及转运过程是否有异常情况等。

样品储存情况和稳定性相关信息（示例）

	样品实际储存条件和时长	稳定性考察条件和时长
样品离心分离前		
生物样品前处理过程		
制备后样品		
生物基质中待测物长期存储		
.....		

7.生物样品分析方法

简述生物样品分析中采用的对照品信息和分析方法。

分析方法概述（示例）

待测物		
内标		
分析方法	如高效液相色谱-串联质谱法	
设备名称	制造商	型号
高效液相色谱		
电喷雾离子源		
检测器		
分析软件		
离子化方式		
扫描方式		
定量离子对		
色谱柱型号及所用批号（包括预柱）		
流动相及流速		
柱温		

样品的生物基质	
抗凝剂	
生物基质来源	
样品预处理方法	
进样量	
保留时间	

对照品详情（示例）

	待测物 1	待测物 2（如有）	内标
化合物名称			
贮藏条件			
批号			
纯度/含量			
总校正系数			
用途（是否用于定量）			
失效期			
来源			
质检报告文件编号			
.....			

8.方法学验证

简述方法学验证起止时间、考察项目及具体数据结果。

方法学验证结果（示例）

项目	结果（数据）
生物分析方法学验证报告	报告编号： 起止时间：
定量指标	
回归方程	
权重系数	
标准曲线	标准曲线范围和各点浓度值 考察结果
质控样品	列出所有的质控样品浓度

项目	结果（数据）		
系统适用性			
选择性			
有合并用药时待测物检测的选择性（若适用）			
残留			
精密度和准确度	精密度最大值（%CV）	准确度（与理论浓度的偏差）（%）范围	
批内精密度和准确度（除 LLOQ 以外的所有浓度质控）			
批内精密度和准确度（LLOQ）			
批间精密度和准确度（除 LLOQ 以外的所有浓度质控）			
批间精密度和准确度（LLOQ）			
提取回收率(健康人血浆)	精密度（%CV）		
	高浓度	中浓度	低浓度
待测物提取回收率均值%			
待测物提取回收率的变异系数%CV			
内标提取回收率均值%			
内标提取回收率的变异系数%CV			
待测物的 基质效应	正常基质考察结果：（各浓度水平分别列出） 溶血基质考察结果： 高脂基质考察结果： 所有基质总体结果：		
内标的基质效应			
稀释可靠性	样品浓度/稀释倍数		
稳定性			
待测物工作液短期稳定性（ULOQ 浓度水平）			
待测物工作液短期稳定性（LLOQ 浓度水平）			
内标储备液短期稳定性			
内标工作液短期稳定性			
待测物储备液长期稳定性			
待测物工作液长期稳定性（ULOQ 浓度水平）			

项目	结果（数据）
待测物工作液长期稳定性（LLOQ 浓度水平）	
内标储备液长期稳定性	
内标工作液长期稳定性	
样品离心分离前基质中待测物稳定性	
生物样品前处理过程中的稳定性	
制备后样品稳定性	
冻融稳定性	
生物基质中待测物的长期稳定性	
耐用性	
.....	

9.待测样品分析

总结简述以下信息：①待测样品分析的起止时间、汇总分析批数量及接受情况（对于未接受数据阐述具体情况）、分析样品数量、质控样品数量及比例相关信息等；②复测样品的数量、复测原因、取值情况及依据；③ISR 样品的数量及通过率（空腹和餐后分别列出）；④特殊情况说明；⑤进样序列列表及图谱是否 100% 提交（包括失败批次）。

生物样品分析结果（示例）

线性范围		
定量方法		
质控浓度	LQC	
	MQC	
	HQC	
分析方法效能		
标准曲线及质控样品	批间精密度（%CV）最大值	（准确度偏差%）（范围）
标准曲线最低定量限（LLOQ）		
标准曲线各浓度点（LLOQ 除外）		
质控样品		

分批次样品分析	符合标准的批次数量	不符合的批次数量
分析开始日期		
分析的受试者总数		
分析的样品总数		
分析结束日期		
样品储存时间（从样品采集日到分析结束日的时间跨度）		
基质中样品的长期稳定性及储存条件		
主要储备液称量准确度的比较		

ISR 情况（示例）

ISR 样品数量	
再分析结果符合接受标准的数量	
在分析结果符合接受标准的百分比%	

重复测定情况（示例）

重复测定的原因	重复测定样品数				取值情况	
	实际数量		占总样品数的百分比%		初测值或复测值	取值依据
	受试	参比	受试	参比		
原因 A（例如：低于定量下限）						
原因 B（例如高于定量上限）						
原因 C（例如进样失败）						
其他						
总计					/	/

10.数据集划分

简述 PK 参数集和BE 集数据纳入情况。如有受试者数据剔除或缺失，予以具体说明。

数据集划分情况（示例）

		受试制剂	参比制剂	受试制剂 T2（重	参比制剂 R2（重
--	--	------	------	-----------	-----------

		T1	R1	复设计填写)	复设计填写)
PK 参数集	C _{max}	(例数)			
	AUC _{0-t}				
	AUC _{0-∞}				
BE 集	C _{max}				
	AUC _{0-t}				
	AUC _{0-∞}				

11.药代动力学结果

说明 PK 参数计算方法和所使用的软件及版本号。以表格形式列出受试者给予受试制剂和参比制剂后的主要药代动力学参数（包括 C_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{0-∞}、AUC_{%Extrap}、T_{max}、t_{1/2}、V_d、CL、λ_z、F 等），报告其均值、标准差等，并附平均血药浓度-时间曲线、半对数曲线。空腹和餐后试验分别列出。

12.生物等效性结果

说明生物等效性统计分析所使用的软件及版本号。说明生物等效性评价方法（ABE 或 RSABE 方法）及预设等效性标准。以表格形式分别列出空腹和餐后试验主要 PK 参数（AUC_{0-t}、AUC_{0-∞}、C_{max} 等）的受试制剂和参比制剂几何均值、受试制剂/参比制剂几何均值比值及其 90%置信区间或相应 BE 评价指标结果等信息。同时列出方差分析结果、T_{max} 检验结果。如有受试者数据剔除或缺失，应充分评估对生物等效性结论稳健性的影响。

13.不良事件和不良反应

简述受试制剂和参比制剂不良事件和不良反应发生情况，评估两制剂不良事件和不良反应发生率及严重程度是否相当，分析受试制剂不良事件是否超出参比制剂说明书的描述范围。对于严重不良事件，说明相关情况。

14.合并用药

简述研究期间的合并用药/治疗情况，包括受试者编号、用药原因、药物名称、用药时间（与研究药物给药的时间关系）等。合理评估合并用药对试验药物药代动力学特征以及生物等效性结论的影响。

15.方案偏离

简述整个临床研究过程中出现的偏离方案的情况，包括采血时间超窗、样品

处理偏离方案要求、访视检查时间超窗、缺失分析数据、受试者管理等。评价偏离对于受试者安全和生物等效性结论的影响。

16.既往研究

如果研究药物曾进行多次BE试验（如：预试验或失败的试验），简述既往研究概况。对于既往失败的BE试验，分析原因并说明新开展试验的改进之处。

17.其他规格制剂豁免 BE 试验

若其他规格制剂基于开展 BE 试验规格制剂申请豁免 BE 试验，说明依据。

18.其他需要说明的情况

若有其他需要说明的情况，予以说明。