

**化学仿制药生物等效性研究质量风险评估**  
**指导原则**  
**（征求意见稿）**

**国家药品监督管理局药品审评中心**

**2025 年 10 月**

# 目 录

一、概述.....	1
二、基本原则.....	2
三、影响生物等效性研究质量评估的关键因素.....	3
(一) 研究条件.....	3
(二) 试验设计.....	4
(三) 临床研究实施过程.....	6
(四) 生物分析过程.....	9
(五) 数据统计分析.....	12
(六) 受试者安全.....	15
四、研究报告和申报资料完整性.....	15
(一) 研究报告中关键信息的准确性.....	15
(二) 附件信息的准确性.....	16
(三) 申报资料的完整性.....	17
五、生物等效性研究的科学基础.....	19
(一) 试验设计的科学基础.....	19
(二) 研究结果的科学基础.....	20
(三) 统计假设的科学基础.....	21
六、参考文献.....	22

# 化学仿制药生物等效性研究质量风险评估 指导原则 (征求意见稿)

## 一、概述

生物等效性研究旨在评价药物从制剂释放后吸收速度和吸收程度的差异。生物等效是化学仿制药与参比制剂可相互替换使用的重要依据。生物等效性研究结论不应只关注是否达到统计学接受标准，可靠的研究质量是支持研究结果的重要基础。当研究质量无法保证时，无法从各种混杂因素中区分和评价制剂因素的影响，从而无法保证研究结果的可靠性。

药品注册申请人作为试验申办方，既是药品注册申报的责任主体，也是临床试验质量的主体负责人，应树立全过程质量管控理念，充分识别试验过程中的风险，并基于风险开展有效的质量控制，保障研究质量，确保生物等效性研究结果的可靠性。

本指导原则旨在对申办方开展化学仿制药生物等效性研究时进行质量风险评估提供建议。当用于支持注册申请的生物等效性研究质量存在可识别风险时，将按照《中华人民共和国药品管理法》中的最严谨的标准，依据《药品注册管理办法》有关条款做出相应审评决策。

本指导原则适用于化学仿制药上市申请、药品上市后变更所需开展的以药动学终点为评价指标的生物等效性研究，其他目的或其他终点评价指标的生物等效性研究或人体药代动力学比对试验可参考本指导原则。

本指导原则所述的研究质量是指试验实施与支持受试制剂和参比制剂生物等效的研究目的相适应的程度。生物等效性研究技术要求建议参考我国和国际人用药品注册技术协调会（ICH）已发布实施的相关指导原则，研究过程应符合现行《药物临床试验质量管理规范》《药物 I 期临床试验管理指导原则》《药物临床试验生物样品分析实验室管理指导原则》相关要求。

## 二、基本原则

生物等效性研究过程的质量保障以及对影响研究结果的质量风险识别与风险管控是研究结果可靠性的基础，也是审评决策的重要依据。应在研究设计阶段就引入质量的概念，并在研究的各个阶段充分识别，并采取合理的质量管理措施，管控影响研究质量的风险。在研究过程与结果中做到风险可知、可控、可接受，从而使生物等效性研究可以最大程度达到其研究目的。应事先充分考虑影响研究结果的关键质量因素，并在研究方案设计与研究过程中基于风险采取与研究目的相适应的质量管理措施，确保支撑审评决策的研究结果准确可靠。

生物等效性研究方案、数据管理或统计分析计划、生物样品分析计划等文件一经制订，不可在研究过程中或研究结束时随意更改。在临床给药采血、生物分析和数据统计分析环节设置必要的信息屏障，防止主观预期对试验数据及研究结果的干扰，遏制偏倚的发生，是保障试验科学性和研究结果可靠性的重要手段。若生物等效性研究过程的质量保障措施存在缺陷，关键环节或关键数据存在严重质量风险，或者多个环节存在质量风险，则可能导致其研究结果无法支持生物等效性研究结论及审评决策。

申办方将生物等效性研究的部分或者全部工作和任务委托给合同研究组织（CRO）时，应当充分识别并谨慎评估合同研究组织是否具备相应风险识别和风险管控的能力，是否能够基于质量源于设计的理念进行研究方案设计，开展有效质量控制。申办方有责任和义务监督合同研究组织在研究过程中实施质量保证和质量控制。

### 三、影响生物等效性研究质量评估的关键因素

生物等效性研究设计和实施过程中应充分识别风险，通过评估量化风险，设定合理的风险控制措施，使研究风险降到最低。影响生物等效性研究质量评估的关键因素和潜在风险点包括但不限于以下方面，当研究质量存在严重缺陷时，将导致研究结果无法支持审评决策。

#### （一）研究条件

67 承担生物等效性研究的各机构均应具备与承接项目相  
68 适应的资质和条件。研究的各部分工作应由具有相应知识和  
69 能力的专业人员及团队承担，各参与方应设有质量控制人员，  
70 并发挥相应作用。临床研究机构应制定具体质量保证措施，  
71 确保研究质量，主要研究者不熟悉所承担试验的关键环节或  
72 不能实际参与试验，试验的质量则难以保障。生物分析和数  
73 据统计分析机构应具备足够的专业技术能力和严格质量保  
74 障体系。试验过程中出现质量问题未及时发现或未进行专业  
75 分析和及时处理，提示内部质控缺失或有漏洞。

76 用于生物等效性研究的试验药物生产条件和质量标准  
77 应满足相关要求，并具有代表性。申报资料中试验药物的 BE  
78 批批号、批量、生产企业地址应与 BE 备案的关键信息一致。  
79 否则，研究结果将无法支持申报制剂与参比制剂的可替换性。

## 80 （二）试验设计

81 良好的处方工艺及临床前药学研究验证是仿制药与参  
82 比制剂生物等效的物质基础，科学合理的试验设计是生物等  
83 效性研究结果准确可靠的基本保障。

84 通常需要综合考虑药物活性成分理化性质、药物制剂特  
85 点和受试者生理、病理状态影响等多方面因素，在保证受试  
86 制剂和参比制剂体外药学研究满足一致性要求的基础上，充  
87 分调研原研产品的药代动力学特征及相关信息，选择适宜的  
88 试验设计。必要时可开展预试验，结合与参比制剂的体外溶

出度比较结果，有的放矢地优化受试制剂处方工艺或调整试验设计，提高试验成功率。若采用不恰当的设计（如试验设计类型选用错误、未设置足够长的清洗期、受试人群选择不当等），可能直接导致研究结果无法客观反映药物体内暴露特征或获得错误的等效性判断结论。

受试者例数应使研究结果具有足够的统计学效能和代表性，受试者随机化是避免偏倚的重要方法，应在试验方案中详细说明受试者样本量估计和随机化方法及结果。如受试者例数明显少于常规统计学假设的样本量，可能使入组受试者不能代表整体人群，造成结果偏倚。为了避免研究过程中因受试者脱落导致样本量不足，在试验设计时应充分考虑脱落率，试验开始后不应再追加受试者，已分配随机号的受试者不可以被替代。

生物样品采集时间点应能准确估计药物达峰时间( $T_{max}$ )、药物峰浓度( $C_{max}$ )、药物浓度-时间曲线下面积(AUC)等关键药代动力学参数。首个采血点达峰且未采集早期样品的受试者数量较多可能导致无法反映药物真实的 $C_{max}$ ，从而影响等效性评估的准确性； $T_{max}$ 附近采样点稀疏或关键采样点缺失，可能掩盖制剂间差异，导致错误接受生物等效结论的风险增加；采血时长不足、消除相采样时间点过少，可能导致AUC估算失真；未采集足够时间点的样品，导致表征制剂特征的关键血药浓度数据缺失，或者因多次试验不等效而

111 不合理剔除采样点达到等效目的。上述情况均可能会导致研  
112 究结果不被接受。

113 目标待测物选择不合理可能无法真实反映药物体内暴  
114 露特征，直接导致等效性判断错误。原形药物进入体循环前  
115 直接代谢为主要代谢产物，或原形药物浓度过低，现有技术  
116 手段灵敏度无法满足生物样品中足够长时间的药物浓度检  
117 测时，应在充分调研或开展预试验分析评估可行性的基础上，  
118 考虑采用代谢产物作为目标待测物用于生物等效性评价，尚  
119 无明确指导原则推荐意见的，建议与药审中心开展必要的沟  
120 通。

121 事先在试验方案中明确定义数据集至关重要，受试者剔  
122 除标准须有严格规定，并在临床试验、生物分析及统计分析  
123 过程中严格执行。应避免基于统计分析结果或单纯的药代动  
124 力学理由剔除数据，导致研究结果不可靠。

125 此外，生物样品采集量应与分析方法相适应，采样量或  
126 采样点过多，会给受试者带来安全风险或研究资源浪费，大  
127 量采样后多管分装的情况可能存在研究目的以外用途的担  
128 忧，相关研究结果用于药品注册申请均不予接受。

### 129 （三）临床研究实施过程

130 受试者入组、给药、样品采集、安全性观察等临床研究  
131 过程是生物等效性研究质量风险控制的关键环节，其规范性  
132 与严谨性直接关系到试验数据是否准确可靠及受试者安全，



应严格遵循研究方案和标准操作规程（SOP），质量风险管理应有效覆盖临床研究实施的所有环节。

## 1. 试验药物与给药过程管理

临床研究机构在接收试验药物时，应首先确认申办方提供的试验药物满足研究要求，并采取必要的措施避免制剂混淆和给药错误。试验给药方式与临床用法不相符或给药方式不正确，可能导致研究结果不能准确反映试验药物的药代动力学特征。某些情况下（如吸入给药、直肠给药或阴道给药），需采用必要的装置或细化操作步骤，以减少给药剂量不准确导致得出错误结论的风险。应及时发现给药存在的问题并适时记录，避免药代动力学采样结束后或生物样品分析后剔除受试者样品或数据。

## 2. 生物样品采集与处理管理

生物样品的采集以及预处理过程应严格遵循研究方案或生物样品操作手册。样品预处理条件控制不严格或操作偏差，造成溶血或药物降解等，可能导致获得的药物浓度不能准确反映体内药物浓度，影响等效性结果的准确性。

应采取必要的质量管控措施确保生物样品可溯源性，样品容器的标识应具有溯源唯一性，避免因标识错误或不清晰导致混淆，增加错误接受等效性结果的风险。

生物样品采集量应与分析方法相匹配，样品的转运、启用应符合现行指导原则相关要求。应事先制定备份样品启用

的具体标准并严格执行，应制定合理措施避免不合理启用分析备份样品，避免混淆和误用的风险。临床研究机构采集或预处理生物样品时，应严格遵循研究方案分装为待测样本和备份样本，分装份数多于研究方案的规定时，存在生物样本被多次检测的风险，导致研究结果的可靠性存疑，从而影响审评决策。

### 3. 受试者权益保障和受试者管理

受试者同时参加或者未满足时间间隔参加多个试验项目，增加受试者安全和药代动力学参数准确性的双重风险。应采取必要措施避免受试者在短时间内重复参与试验。利益相关人员，如申办方员工、CRO 公司员工、研究团队成员等作为受试者参与试验，不仅违反临床试验的伦理原则，同时也是研究质量的风险点，从而影响研究结果的可靠性。

试验期间应对受试者的生活方式进行规范化管理，通过加强受试者教育等方式提高受试者的依从性，避免事后发现受试者使用方案违禁物品而剔除受试者，因受试者管理不当造成的事后剔除受试者将导致等效性结论可靠性存疑而不被接受。应及时识别试验药物安全性信号，保护受试者安全和权益。

### 4. 试验记录

纸质和/或电子源数据记录应符合可归因性、易读性、同步性、原始性、准确性、完整性、一致性、持久性、可获得

性。电子数据采集系统（EDC）的内容应符合研究方案采集信息的要求，记录不完整及缺少研究过程等异常情况会增加等效结论不可靠的风险。电子源数据记录无审计追踪记录和/或纸质记录文件未良好受控，会导致试验数据的准确性和可靠性受到质疑。

应对试验药物、生物样品管理各环节的异常情况进行及时完整记录、评估、处理和报告。隐瞒或延迟处理的异常情况，导致数据可靠性存疑风险增加。应如实记录试验期间发生的合并用药，包括清洗期的合并用药。尽量避免因合并用药导致无法解释的体内暴露数据异常或危及受试者安全。

如实记录试验期间发生的方案偏离，并采取及时和适当的处理措施，重大方案偏离处理不当，可能导致受试者安全风险增加和等效结果的不可靠。临床试验机构应在生物样品分析机构接收生物样品前，完成所有受试者脱落或方案偏离情况完整记录，不得再作任何更改。

应及时、准确、完整记录不良事件、严重不良事件；不良事件与试验药物的相关性判断应准确，避免主观随意性。安全性数据失真或不准确将导致对受试制剂和参比制剂的安全性评价错误。

#### （四）生物分析过程

应采用经完整验证的生物分析方法进行受试者未知样品检测，生物分析过程应严格按照方案进行且保持盲态。生

物样品编码应在临床研究机构一次性完成，否则将触发对生物样品检测数据真实性和可靠性的质疑。

## 1. 生物样品管理

承担生物分析的机构应确保样品管理链的完整性及样品编号的唯一性，支持样品编码唯一性以外的额外数字或字符均应在分析报告中说明其含义和必要性。生物样品标识管理不善造成样品信息无法溯源，无法确认进样序列中的生物样品是否与实际样品一致，可能导致检测结果准确性存疑。

## 2. 方法开发与验证

生物分析方法开发至关重要，当拟采用的分析方法经验较少时，可通过适当的预试验初步评估分析方法的可靠性，避免部分或全部受试者样品检测完成后再对分析方法做较大程度的调整。

分析方法开发与验证过程中应考虑分析物和代谢产物的特性，需要衍生化、酶解等反应得到的分析物稳定性较差，应保证标准曲线和未知样品衍生化过程的稳健与一致性。若样品前处理或分析过程中分析物和代谢产物有互相转化而未进行相关干预，将导致无法准确呈现各时间点原形和代谢产物的实际比例、检测结果不准确或已测样品再分析（ISR）结果不通过，从而影响研究结果的准确性。

分析方法的线性范围和质控样品设置应基本覆盖生物等效性研究生物样品浓度。若因线性范围设置不合理，导致

超出标准曲线上限或定量下限的生物样品过多，或因有效质控样品数量不足，均应及时调整，避免后续分析批出现同样问题，而导致生物样品检测结果与实际浓度存在偏倚，影响生物等效性研究结果的评价。虽然可采用部分验证支持分析方法的变更，但当重新检测获得的数据影响生物等效性研究结论时，应提供足够证据支持所做调整并非结果驱动。

生物样品采集、处理、转运及保存条件应满足分析物稳定性和分析检测条件要求。应在提交注册申请时完成稳定性研究，若稳定性实验结果未覆盖生物样品储存条件和时间，超出稳定性范围的样品将无法判定检测结果的可靠性。

### 3. 已测样品再分析（ISR）与复测

已测样品再分析（ISR）旨在检验药物在受试者体内经历了体内循环及代谢转化并存放一定时间后，有无代谢产物与原形药物相互转化或药物蛋白结合解离不稳定等现象。因高脂餐条件下生物基质对不同成分间相互转化程度影响可能与空腹不同，通常建议独立计算空腹和餐后生物等效性研究中 ISR 样品量。

当 ISR 通过率不符合要求时，应开展充分的原因调查，全面评估分析方法的稳健性。若现有样品处理或检测方法可能无法支持样品中不同成分保持相对稳定，从而导致检测结果不准确，应进行方法优化，并在盲态下采用新方法对所有未知样品进行检测。若现有分析方法未进行优化，仅基于 ISR

不通过而复测样品或将 ISR 测定的结果作为最终检测结果进行药代参数计算, 均导致检测结果不准确而不被接受。ISR 样品数量不足、ISR 样品选择集中在部分受试者样品、ISR 样品未选择  $C_{\max}$  附近和消除相样品等不符合指导原则要求, 以及单纯药代动力学原因的复测通常也不接受。

#### 4. 生物分析数据管理

生物分析过程中发生异常情况和方案偏离时, 应开展全面调查和分析, 并实时记录调查验证过程, 形成调查报告。应在生物分析报告中详细说明拒绝或采纳相关数据的原因, 并提供相应数据列表; 支持最终采纳数据的相关证明性资料应纳入生物分析报告附件。

生物样品检测过程中多次发生方案偏离, 多次出现样品配制错误、样品顺序放置错误等现象, 提示生物分析过程存在体系风险, 可能影响其他样品检测结果的准确性和可靠性评估, 从而导致无法接受研究结果。

生物分析数据传输应按照方案和数据传输协议执行, 确保数据传输的准确性, 并保持盲态。若数据传输发生在数据传输协议签署前, 数据有破盲的风险, 数据的真实性可能被质疑。基于分析检测结果发现的临床给药或生物样本采集过程偏离一律不予认可。

#### (五) 数据统计分析

数据统计分析方法应事先在试验方案或统计分析计划

265 中明确界定，并严格按照计划执行。应该制定严格措施及时识  
266 别数据统计分析过程中的潜在风险点，确保对影响生物等效  
267 性研究数据分析质量评估的关键因素实施有效质量管理措  
268 施。

## 269 1. 数据集与数据脱落/剔除

270 研究方案和统计分析计划应预先充分调研讨论，一经定  
271 稿后任何更改均视为重大变更（如变更分层原则、数据纳入  
272 /剔除标准、统计模型改变等），申报资料中应详细描述变更  
273 内容并充分论证。统计分析计划应预先定义生物等效性集  
274 （BES）和药代动力学参数集（PKPS），明确受试者/数据剔  
275 除标准，不得基于统计分析结果或单纯药代动力学等不合理  
276 的理由事后剔除数据。从统计分析中排除受试者的决定必须  
277 在生物分析之前做出，否则将影响结果的可靠性。

278 除符合预先设定的剔除标准外，所有用药受试者的数据  
279 均应纳入统计分析。仅基于合并用药或不良事件而进行的不  
280 合理数据剔除，或在获得生物等效性研究血药浓度分析结果  
281 后无合理充足的证据而剔除受试者或剔除异常值，尤其是相  
282 应受试者/异常值的剔除会直接反转等效性结论等情况，将不  
283 予接受。

## 284 2. 统计分析方法与软件

285 按相关指导原则采用适宜且准确的药代动力学参数计  
286 算方法和生物等效性统计方法（如线性混合效应模型），并

在统计分析计划中明确所用软件（名称及版本）和方法（或代码），并详细说明药代动力学参数计算细节（如 AUC 线性梯形法或对数梯形法，BQL 处理等）。

### 3. 药代动力学参数的科学性

关键药代动力学参数的分布特征应符合科学规律和药物制剂特征，生物等效性研究实际获得的药代动力学参数若与原研参比制剂说明书和/或国内外审评报告描述数据相差较大时，应分析评估研究结果的合理性和可靠性。通常不接受无法提供充分合理解释的异常或不合理参数分布。

通常对于 AUC 外推部分大于 20% 的数据不得超过总数据的 20%（长半衰期药物除外），否则应结合制剂特点及现有分析方法灵敏度等，考虑采样时长设计是否足够。采样时长不足可能导致无法充分表征制剂体内过程，从而无法完整评估受试制剂与参比制剂的生物等效性。

### 4. 数据管理与时序逻辑

统计分析结果的可靠性基于可靠的数据管理，需要可靠的全流程质量体系保证，如某个环节某一生物样品的唯一标识出现疑问，可质疑整体体系的可靠性，不能保证其它生物样品唯一标识的准确性，从而影响对整体结果的认可。

数据管理和统计分析的时间轴应符合管理规定和基本逻辑，如数据管理计划和统计分析计划定稿时间应早于首次生物样品浓度数据传输时间，获得浓度数据后修改数据管理



或统计分析计划，将影响生物等效性结果的可靠性。

#### （六）受试者安全

临床研究机构医疗设施配置不充分、急救能力不足和专业技能研究人员（尤其是医生和护士）配置不合理可能导致严重后果。充分的安全性观察和监测频率是及时发现不良事件的重要保障。住院观察时间不足、出组随访时间设置较短或临床观察不充分，将会导致受试者发生不良反应无法被完整记录并得到及时的医疗处理，从而影响安全性结果的评估。

如果受试制剂组出现参比制剂说明书中未出现的药物相关的不良事件或与药物相关的严重不良事件，即使统计学结果达到等效标准，也需结合药学体外研究（如杂质等）结果及临床安全性评价，综合考虑两制剂的可替换性。

### 四、研究报告和申报资料完整性

申报资料撰写质量对化学仿制药生物等效性研究审评工作至关重要。申报资料中关键信息错误或前后信息不一致，可能影响研究结果可靠性评估，从而无法支持审评决策。

#### （一）研究报告中关键信息的准确性

研究报告提供的试验用药关键信息应准确无误，与 BE 备案时相关信息保持一致。应详细说明试验用药的交接、使用、保管、留样过程，具体描述受试者入组、给药、采血等关键环节以及重大方案偏离情况，清晰列出各个分析数据集受试者例数，剔除受试者数据应符合试验方案中预先明确的

标准。应逐条列出被剔除受试者的随机号、剔除原因、剔除时间等，并附相关原始记录，以证明受试者数据被剔除过程的合理性和规范性。敏感性分析一般仅作为研究者评估试验方案实施情况的佐证资料，不作为审评决策的主要科学依据。

药代动力学参数表应包含所有纳入分析的受试者的个体药代动力学参数值及各组的统计描述值。确保药代动力学参数的计算方法正确，单位统一且准确无误，避免出现数据录入或计算错误等情况。同时，应注明参数计算所依据的数据集和软件工具及相应版本号，自编代码应可重现。

研究报告中应详细描述生物等效性分析过程中所采用的统计方法（如方差分析、双单侧  $t$  检验等），并确保分析结果计算准确，逻辑清晰，所用方法应符合现行法规要求，不影响对生物等效性结论的判断。对于重复交叉设计研究，还应提供完成完整周期的受试者例数、参比制剂的个体内标准差( $S_{WR}$ )计算中纳入的受试者例数、平均生物等效性(ABE)方法和参比制剂标度的平均生物等效性(RSABE)方法统计分析中分别纳入的受试者例数及相应结果等信息。

## （二）附件信息的准确性

应按化学药物临床试验报告的结构与内容相关技术指导原则要求、ICH《M10: 生物分析方法验证和研究样品分析》、《生物等效性研究的统计学指导原则》等，提供支持研究报告中相应数据的附件、附表、附图等，并确保完整性和规范

性以及信息对应关系的一致性。附件资料信息前后不一致或与研究报告信息不一致，可能会导致无法判断数据结果的可靠性，从而无法支持研究结论。

应提供全部受试者药物浓度-时间曲线图，清晰、准确地反映受试制剂和参比制剂在不同时间点的血药浓度变化情况。图中应标注坐标轴的名称、单位及刻度，明确区分受试制剂和参比制剂不同周期的曲线（如使用不同颜色或线型）；应分别提供普通坐标图和半对数图，以便全面观察药物的吸收、分布、代谢和排泄过程。应适当调整曲线坐标轴显示刻度，使关键信息以清晰合理的形式展示，避免因曲线堆积无法明显区分不同两制剂关键时相的药代动力学趋势。确保图表的绘制规范，数据点与原始数据一致，无失真或误导性信息。

应按 ICH M10 附表 1 文档资料和报告的要求提供生物等效性试验相关全部资料。提供的色谱图应清晰可辨并包含进样和定量相关的关键信息。各分析批的内标响应图对于生物分析方法稳健性及分析过程质量评估至关重要，应予提交，建议同时提交 QC 样品的趋势图以供参考。积分参数可直接影响定量结果，应列表提供试验中所有积分方法关键参数，并提供所有分析批（包括失败分析批）的原始和重积分色谱图及结果。

### （三）申报资料的完整性

申报资料（报告或者附件）中存在关键信息错误或多处信息错误或缺失，无法提供支持生物等效性研究结论的完整证据链，将导致无法支持审评决策。

1. 部分或全部生物等效性研究报告、方法学验证报告、生物样品分析报告、进样序列表、图谱、图谱关键信息缺失等，均影响研究数据可靠性的判断，从而不能支持审评决策。

2. 统计分析方法或者计算方式选择错误、统计分析信息缺失，如血药浓度数据汇总表，药代动力学参数个体和汇总表，个体和平均药时曲线（普通坐标图和半对数图）缺失，药代动力学参数表、生物等效性统计结果前后不一致，均影响研究结果可靠性的判断，不能支持审评决策。

3. 申报资料中研究报告及其附件信息应保持一致，存在关键附件信息错误或其他信息存在多处不一致或逻辑错误，影响给药过程、药物浓度、药代动力学参数、生物等效性研究结论判断的，如随机号、给药信息、给药周期、给药序列、采血点、药物浓度信息等相互之间无法对应，均可能导致研究结果误判，不能支持审评决策。

4. 如果拟申报的制剂曾进行多次生物等效性研究（如预试验或失败的试验），应简述既往研究概况及结果。对于既往失败的研究，应评估制剂处方工艺与参比制剂是否存在明显差异，结合方差分析结果分析判断不等效的原因，并说明新开展生物等效性研究的改进之处。

## 五、生物等效性研究的科学基础

临床试验过程中未严格执行随机化设计或在非盲条件下开展生物分析，是导致研究结果偏倚是重要风险点。通过对生物等效性研究整体数据进行必要统计学分析、比较、审核，发现个体和群体的问题，识别数据内部矛盾或逻辑错误，对生物等效性研究质量评估至关重要。

生物等效性研究多为开放性试验，试验数据产生、转移、统计分析的时间应清晰，可追溯。生物样品的采集、转运、保管、检测、退还、销毁等应符合相关规定。应采取相应管控措施确保在盲态下进行分析检测。尽管如此，也可能存在基于交叉试验设计，区分成对数据来源于不同制剂归属，从而可能存在事先进行数据比对等情形。因此，应及时识别并有效管控分析检测和数据统计过程的潜在风险点，未实施有效的质量管理措施可能导致研究结果不可靠。当整体试验设计、统计分析方法或研究结果缺乏科学基础、存在内部矛盾或不符合科学逻辑时，将无法支持得出可靠的生物等效性研究结论。

### （一）试验设计的科学基础

当研究受试者例数不符合统计学假设，与同类产品相比明显偏少时，应结合受试制剂与参比制剂含量和溶出度比较结果，综合评价生物等效性结果的可靠性。当两者体外比对研究结果差异较大，且试验把握度不足时，应考虑抽样人群

可能无法完全表征真实存在的药代动力学离群值，得出的生物等效性研究结果不具有充分的代表性，导致无法支持受试制剂与参比制剂在总体人群中的可替换性。

类似地，重复开展生物等效性试验结论不一致，但未进行制剂工艺改进或合理试验方案优化的，也应提供相应证据支持重复生物等效性试验未导致Ⅰ类错误膨胀，从而造成假阳性研究结果。若既往开展的生物等效性研究未通过，则必须提交根本原因分析（溶出差异、试验设计缺陷、采血失误等）。如未能找到可解释原因而再次开展试验，审评将综合评估“整体证据”而非仅采纳阳性研究结果。

## （二）研究结果的科学基础

当提交的研究报告中出现以下不符合科学逻辑的情形时，应提供药学比对研究结果及临床试验过程中采用何种措施避免可能存在的结果驱动数据操控等支持性证据，否则可能导致无法接受生物等效性研究结果。

不同参数间逻辑关系矛盾、研究数据明显不符合科学逻辑或关键药代动力学参数分布及其变异程度的趋势性变化提示试验过程可能存在偏倚，如同一个受试者使用受试制剂和参比制剂的药时曲线相似程度超过参比制剂在不同周期之间的相似程度；生物等效性或/和药代动力学结果与原研产品结果存在显著差异；同一仿制药品种进行多次生物等效性试验的结果趋势明显不一致；采用参比制剂标度的平均生物

等效性（RSABE）方法进行统计分析，参比制剂个体内变异程度与文献或其他同品种明显不同，提示试验过程质量管控措施不充分，存在较严重质量风险，从而导致生物等效性研究结果不被接受。

### （三）统计假设的科学基础

生物等效性研究常用的平均生物等效性方法只比较观察指标的群体平均水平，通常不考虑受试制剂与参比制剂测量指标的方差，但当受试制剂与参比制剂数据分布及离散程度存在显著差异时，提示试验过程质量风险管控不足从而无法可靠支持研究结论。

化学仿制药生物等效性研究是通过抽样研究结果推测受试制剂与参比制剂在整体人群是否具有生物等效性。在有限抽样人群中，每一例受试者的数据都可能代表一组人群特征（如低胃酸 pH 值人群），任何一例受试者脱落或数据剔除都可能导致生物等效性结论不能代表整体人群特征，因此，原则上所有参加试验的受试者产生的数据均应纳入统计分析。

生物等效性研究结果的可靠性源于研究过程的质量保障，以及对影响研究结果质量的风险识别与风险管控。科学、合理、充分的研究过程质量保障是研究结果用于审评决策的必要前提。不能单纯仅基于统计分析结果做出是否生物等效的结论，只有在良好质量控制下开展的生物等效性研究结果

才能用于支持审评决策。

## 六、参考文献

[1] 中华人民共和国药品管理法.2019 年.

[2] 国家药品监督管理局.药品注册管理办法.2020 年.

[3] 国家食品药品监管总局（原）.关于发布化学药品新注册分类申报资料要求(试行)的通告(2016 年第 80 号).2016 年.

[4] 国家药品监督管理局.以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则.2016 年 3 月.

[5] 国家药品监督管理局.生物等效性研究的统计学指导原则.2018 年 10 月.

[6] 国家药品监督管理局.药物临床试验质量管理规范.2020 年 7 月.

[7] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. E6(R3): Guideline for Good Clinical Practice.2025.01.

[8] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. M13A: Bioequivalence for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms.2024.07.

[9] International Council for Harmonisation of Technical



485 Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. M10:  
486 Bioanalytical Method Validation and Study Sample  
487 Analysis.2022.05.

488 [10] International Council for Harmonisation of Technical  
489 Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. M4:The  
490 Common Technical Document.2000.11.