**生物利用度和生物等效性试验用药品的**

**处理和保存要求技术指导原则**

**（初稿）**

 药品审评中心

2012年10月

目 录

[一、引言 1](#_Toc276554484)

[二、背景 1](#_Toc276554485)

[三、抽样方法 1](#_Toc276554486)

[四、多个研究和多次提供情况下的样品留存 2](#_Toc276554487)

[五、留存样品的数量 3](#_Toc276554488)

[六、研究承担机构的职责 4](#_Toc276554489)

[（一）在试验机构进行的临床研究 4](#_Toc276554490)

[（二）SMO参与的研究 4](#_Toc276554491)

[（三）在SMO中进行的盲法药效学或临床终点研究 5](#_Toc276554492)

[七、吸入制剂的例外情况 6](#_Toc276554493)

生物利用度和生物等效性试验用药品的处理和保存要求

技术指导原则

**一、引言**

本指导原则旨在向药品注册申请人、合同研究组织（CRO）、研究机构管理组织（SMO）、临床试验机构和独立的第三方机构提供生物利用度（BA）和生物等效性（BE）试验用药品处理和保存方法的建议。本指导原则重点讨论以下内容：（1）用于BA和BE研究的试验用药品（包括受试制剂和参比制剂，下同）提供至药品临床试验机构（以下简称试验机构）的方法；（2）试验机构随机抽取用于临床研究的试验用药品和用于留存的试验用药品的方法；（3）留存试验用药品的保存方法。

**二、背景**

在以前的BA和BE试验中，存在的常见问题是实施研究的试验机构未对试验用药品进行留样保存，在多数情况下，试验机构将试验剩余样品全部返回给注册申请人。这种情况难以确保试验样品的真实性及可溯源性。为了保证试验样品的真实性及可溯源性，有必要规定试验机构在BA和BE试验中应当对试验样品进行留存。本指导原则对各方在试验用药品提供及留存样品保存方面所承担的职责进行了明确的阐述。

注册申请人在将试验用药品提供至试验机构之前，不得从试验用药品中分出留存样品，以确保留存样品是注册申请人提供给试验机构用于临床试验的同批产品。试验机构应从注册申请人提供的全部试验用样品中随机抽取进行临床试验药品和用于留存的样品。

本指导原则规定留存试验用药品是实施BA或BE的试验机构的职责，是为了消除注册申请人擅自更换留存样品的可能性。

**三、抽样方法**

注册申请人应将提供至试验机构的试验用药品（同批产品）进行适当包装，以便使试验机构可随机抽取用于临床研究的药品和留存样品，进而确保留存样品是从注册申请人提供的进行试验用的同批产品中获得，且保存在注册申请人的原包装容器中。对于不同包装形式的试验用药品，试验机构可分别采用以下的随机抽样方法：

**单一容器** ：如果试验用药品是以单一容器向试验机构提供时，试验机构应从容器中取出足量的试验用药品用于临床研究；然后将容器中的剩余的试验用药品作为留存样品保存在原包装容器中。

**多个容器**：如果试验用药品是以多个容器向试验机构提供时，试验机构应从多个容器中随机抽取足够量的试验用药品用于临床研究；然后将对应各容器中剩余的试验用药品作为留存样品保存在原包装容器中。通常不建议使用敞口容器。

**单位剂量**：如果试验用药品是以单位剂量包装形式向试验机构提供时，试验机构应随机抽取足量单位剂量的试验用药品用于临床研究，然后将剩余单位剂量的试验用药品作为留存样品保存在原单位剂量包装中。

**盲法研究**：如为设盲研究，试验用药品是以单位剂量包装形式（在各单位剂量上均标有随机编码）向试验机构提供时，注册申请人应向试验机构提供已有随机编码的试验用药品组，每组样品都足够用于临床研究，并且各组完全一致，组数应满足试验及保存“5倍量”（见：五、留存样品的数量）的要求。试验机构应随机抽取其中一组已标识的试验用药品用于临床研究；然后将其余已标识的试验用药品组作为留存样品保存在其单位剂量包装中。对于盲法研究，注册申请人还应向试验机构提供密封的应急信封，以供需要紧急揭盲的状况下使用。密封的应急信函由试验机构保存。

**四、多个研究和多次提供情况下的样品留存**

当提供给试验机构的同一批试验用药品是用于一项以上研究时，仅需保存一份足量的试验用药品作为留存样品，并应对留存样品给予明确标识，说明其为用于若干研究中的同批试验用药品。但是，临床研究若需多次提供试验用药品来进行相同的研究或其它研究时，试验机构对后续提供的试验用药品也应抽取足够数量的留存样品。此外，在CRO与多个试验机构对同一试验用药品进行一项以上的BE研究（如进食与禁食研究）时，试验用药品可以按分批的形式提供至试验机构，但各试验机构对各项研究应分别保存足量的留存样品。采用上述方法的目的是确保留存样品与注册申请人提供给试验机构进行临床研究的药品是同批产品。

**五、留存样品的数量**

留存样品的数量应足够进行五次按质量标准全检的要求。对于口服固体制剂（如片剂、胶囊），试验制剂及参比制剂分别提供300个单位（片/粒）应可满足五次全检量的要求。对于临用前配制的制剂（如临用前配制的混合溶液、混悬液等），应保存尚未配制的制剂。对于多中心BA或BE研究，建议保存在各试验机构的留存样品总量应符合五次全检量的要求。各中心留存样品量的确定应考虑以下因素：（1）参与研究的试验机构总数；（2）各试验机构预期入选的受试者数量；（3）试验用药品的最小留存量（如5个剂量单位）。在将多个试验机构的留存样品运送至独立的第三方机构进行贮藏的情况下，建议独立的第三方机构分开贮藏来自各个试验机构的留存样品，以便能够对各留存样品进行溯源。

**六、研究承担机构的职责**

以下举例说明研究承担机构的职责。由于承担BA和BE研究的机构不同，下述例子不能涵盖全部研究机构。但是，在所有参与研究的机构，均应为试验用药品的留存样品建立保管链。并且注册申请人和试验机构均应保存样品运送记录。

（一）在试验机构进行的临床研究

注册申请人通常委托试验机构进行口服制剂的BA/BE研究，以支持仿制药申请（ANDA）、新药生产申请（NDA）和补充申请的批准。试验机构中的临床研究者开展以健康志愿者作为受试者的单中心、开放性、交叉设计的BA和BE研究，试验机构通常为医院的临床研究机构。

注册申请人应将试验用药品包装并提供至试验机构。试验机构的职责：

1、由专人负责从注册申请人提供的试验用药品中随机抽取足够的试验用药品用于临床研究，然后将剩余的试验用药品作为留存样品进行保存。

2、在试验机构不具备适当的贮藏条件的情况下，可将留存样品运送至独立的第三方机构贮藏，第三方机构应具有按照试验用药品标签上所标示的条件进行贮藏的设备。

3、试验机构不得将留存样品返还给注册申请人。

（二） SMO参与的研究

当SMO组织或参加BA或BE研究时，注册申请人通常会与SMO签订合同，由SMO来选择试验机构并对试验研究进行监察。注册申请人应按照合同提供试验用药品至SMO，由SMO提供至试验机构。

SMO不得抽取试验用样品和保存留存样品。应由各试验机构随机抽取试验用药品来用于研究，并将剩余样品作为留存样品进行保存 。

试验机构的职责：

1、指定专人从SMO提供的试验用样品中随机抽取足够的试验用药品用于临床研究，然后将剩余的试验用药品作为留存样品进行保存。

2、研究结束后，如果一个或多个试验机构不具备适当的贮藏条件，可将留存样品运送至独立的第三方机构贮藏，第三方机构应具有按照试验用药品标签上所标示的条件进行贮藏的设备。

3、试验机构不得将留存样品返还给SMO。

（三）涉及SMO的盲法药效学或临床终点研究

盲法BE研究通常是在多个中心对非口服制剂进行的药效学或临床终点的研究。通常情况下，注册申请人会与SMO签订合同，由SMO来选择试验机构并对试验研究进行监察。注册申请人应按照合同提供试验用药品至SMO，由SMO提供至试验机构。

SMO的职责：

将试验用药品提供给各试验机构。建议SMO向试验机构提供已标有编码的样品组，样品组的数量应可满足临床研究需要及留存五倍全检量的需要。建议试验用药品不针对具体受试者进行编号，因为将剂量单位针对受试者编号会影响临床试验用药及留存样品的随机性。

SMO不得抽取试验用样品和保存留存样品。应由各试验机构随机抽取试验用药品来用于研究，并将剩余样品作为留存样品进行保存 。

试验机构的职责：

1、指定专人从SMO提供的试验用样品中随机抽取足够的试验用药品用于临床研究，然后将剩余的试验用药品作为留存样品进行保存。临床研究者应了解用于盲法研究的抽样方法（见：三、抽样方法）。

2、各试验机构均应保存留存样品。需要注意如果在盲法BE研究中使用了安慰剂，那么还应将安慰剂留存样品与试验用药品的留存样品一起进行保存。应将密封的研究药物编码保存在试验机构。

3、研究结束后，如果一个或多个试验机构不具备适当的贮藏条件，可将留存样品运送至独立的第三方机构贮藏，第三方机构应具有按照试验用药品标签上所标示的条件进行贮藏的设备。

4、试验机构不得将留存样品返还给SMO。

下面以SMO参与进行的皮肤科乳膏产品盲法、多中心研究为例，对试验药品包装和随机抽取方案提出建议：

该研究在五个试验机构共入选了300位受试者，各试验机构分别入选了约60位受试者。全检量五倍量的留存样品需要试验制剂和参比制剂各50管的样品。在研究准备工作中，SMO准备了200个小盒，每个小盒中各有一管试验制剂（已标编码）和一管参比制剂（已标编码）。SMO将40个小盒随机分配至各临床试验机构，临床机构随机选择其中30个小盒对60位受试者给药，然后将剩余10盒药品作为留存样品保存。上述包装体系可给各中心提供相同数量的试验制剂及参比制剂，并保证相同数量的试验制剂及参比制剂作为留存样品。因为5个试验机构分别保存了10盒留存样品，即总共分别保存了50管试验制剂及参比制剂，从而满足了留存全检量五倍留存样品的要求。另外，还满足了各试验机构随机抽取样品的要求。

**七、吸入制剂的例外情况**

按照一般原则，留存样品数量应能满足全检需要量的五倍。但对于吸入制剂，由于进行含量均匀度及每喷主药含量均匀性检查等需要较多样品，按满足五倍量的全检要求计算，就可能需要对每批产品留存250个包装单位（瓶）。因此，从满足留存样品需要及剂型特点综合考虑，本指导原则建议至少对吸入制剂应每批留存至少50个包装单位（瓶） 。

以鼻腔气雾剂或鼻腔喷雾剂为例，对于新药上市申请（NDA），BA研究所需要的三批样品应分别留存至少50个包装单位（瓶）。若采用另一种鼻腔气雾剂或鼻腔喷雾剂为参比制剂，对参比制剂亦应留存至少50个包装单位（瓶）。对于仿制药申请（ANDA），对用于BE研究的各批样品均应分别保存至少50个包装单位（瓶）。如果多个试验机构参与了某项BA或BE研究，各试验机构保存的各批产品留存样品总量应至少为50个包装单位（瓶）。如果研究工作中使用了安慰剂，亦应对安慰剂留存至少50个包装单位（瓶）。上述建议仅适用于局部用药、作为多剂量给药产品的鼻腔气雾剂和鼻腔喷雾剂，标示的载药量为每包装单位（瓶）30揿或以上。