

M13A 技术指导原则有关事项的说明

一、M13A 技术指导原则在我国实施的背景是什么？

我国作为 ICH 管委会成员，积极参与协调国际不同国家和地区药品注册技术标准和规范。ICH《M13A：口服固体速释制剂的生物等效性》(以下简称 M13A 技术指导原则)是 ICH 首个专门针对仿制药的协调议题，其主要协调结果是依据仿制药生物等效性风险，决定开展生物等效性试验 (BE) 的饮食条件等。2019 年，ICH 成立 M13 专家组，并于 2024 年 7 月正式发布 M13A 技术指导原则。各成员国药品监管机构均需调整各自现行技术要求，以遵循 M13A。对照 M13A 指导原则要求，我国及美国将对一些低风险的品种采取一项 BE 试验，欧盟、日本等国家和地区也将根据各自情况进行相应调整，以促进仿制药研发审评标准全球协同一致。

二、M13A 技术指导原则对生物等效性研究技术要求的变化有哪些？

随着科学认识的不断进步，依据全球积累的仿制药研发及监管经验，M13A 技术指导原则提出基于风险的方式，从制剂处方工艺、食物影响等五个维度评估，如果一种饮食条件 (如空腹) 下生物等效，外推至另外一种饮食条件 (如餐后) 时，不等效风险较低，即可仅在一种饮食条件下开展 BE 试验；如果预期联合使用影响胃内 pH 的药物 (如质子泵抑制剂)，会对药物吸收产生影响，则需增加合用 pH 调节药

物的 BE 试验。以上调整是 ICH 基于科学考虑和综合评估达成的成果，低风险制剂开展一种敏感饮食条件下的生物等效性研究，体现了监管科学性，不会影响仿制药质量。

此外，根据实践积累，M13A 技术指导原则技术要求更加细化、规范。例如，增加多个参比制剂的试验设计，减少仿制药跨区域提交注册申请负担；规范 BE 统计数据集的要求，数据剔除需有依据及证据，且在样品分析前进行；明确应提交注册申请制剂所有相关 BE 研究数据，避免选择性使用数据。

实施 M13A 技术指导原则是仿制药高质量发展的要求，我国实施 M13A 技术指导原则后，将强化 BE 试验质量风险控制，全面完整地评估制剂等效性。

三、M13A 技术指导原则实施后如何过渡？

实施 M13A 技术指导原则后，新受理及在审的品种即可适用 M13A 技术指导原则。

12 个月过渡期是指已按照既往临床试验方案和统计分析计划开展 BE 试验，但尚未提交注册申请的品种，无需修改方案重新开展试验，在 12 个月内提交注册申请后，仍可按照原技术标准进行审评。

已按照原技术标准备案的品种，如拟按照 M13A 技术指导原则要求开展试验，可在备案平台提交修改后方案，提交注册申请时，提交“方案修订说明”即可。无需重新备案。

提交注册申请时，如按照 M13A 仅开展一种饮食条件下 BE 的，需在申请表“其他特别申明事项”中明确注明“按照

M13A 技术指导原则低风险品种”。

四、申请人如何使用“低风险制剂清单”指导研发？

我国 M13A 技术指导原则实施后，与原技术标准相比，对开展 BE 试验的饮食状态要求发生变化。为指导申请人按照 M13A 技术指导原则要求设计试验，公告实施时，药审中心将公布低风险制剂清单，推荐低风险品种开展 BE 试验的饮食状态。申请人可根据 M13A 技术指导原则，同时参考公布的低风险制剂清单进行研究；对于清单外品种或无法自行研判生物等效性风险的，申请人经充分研究后认为属于低风险的，可向药审中心提出 III 类沟通交流会议申请，提交生物药剂学特征、原料药 BCS 分类、其他监管机构的 BE 指导原则、食物影响等支持性资料及与参比制剂处方差异、体外溶出、预 BE 等初步研究数据，并在申请表“会议目的（简要说明）”中明确“按照 M13A 技术指导原则判定风险”。