

国外食品药品法律法规编译丛书

FDA 生物药剂学指南

组织编写 药渡经纬信息科技（北京）有限公司

中国医药科技出版社

国外食品药品法律法规编译丛书

FDA

生物药剂学 指南

组织编写 药渡经纬信息科技（北京）有限公司

中国医药科技出版社

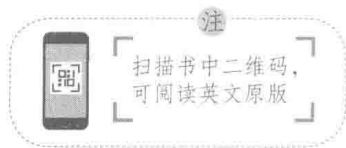
图书在版编目 (CIP) 数据

FDA生物药剂学指南 / 药渡经纬信息科技 (北京) 有限公司组织编写. —北京:中国医药科技出版社, 2018.1
(国外食品药品法律法规编译丛书)
ISBN 978-7-5067-9408-4

I. ①F… II. ①药… III. ①生物药剂学-研究-美国 IV. ①R945

中国版本图书馆CIP数据核字(2017)第160294号

美术编辑 陈君杞
版式设计 大隐设计



出版 中国医药科技出版社
地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号
邮编 100082
电话 发行: 010-62227427 邮购: 010-62236938
网址 www.cmstp.com
规格 $710 \times 1000 \text{mm} \frac{1}{16}$
印张 22
字数 257 千字
版次 2018 年 1 月第 1 版
印次 2018 年 1 月第 1 次印刷
印刷 三河市国英印务有限公司
经销 全国各地新华书店
书号 ISBN 978-7-5067-9408-4
定价 58.00 元
版权所有 盗版必究
举报电话: 010-62228771
本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

国外食品药品法律法规 编译委员会

主任委员 焦 红

副主任委员 徐景和 吴少楨

委 员

王铁汉	柳 军	张 靖	马纯良	李奇剑
王 红	王立丰	王者雄	丁建华	孔繁圃
江德元	于 军	颜江瑛	丁逸方	王小岩
袁 林	段永升	石耀宇		

工作委员会

陈 谥	刘 沛	吴利雅	任端平	赵燕宜
陈永法	杨 悦	丁锦希	吕晓华	胡 明
梁 毅	罗文华	郭 薇	康珊珊	樊一桥
濮恒学	蒋 蓉	丁红霞	唐小枚	马爱霞
邵 蓉	唐健元	龚兆龙	傅道田	叔鲜枝

本书编委会

主 编 丁红霞 唐小枚

编 委（按姓氏笔画排序）

丁红霞 刘 恕

苏 晶 唐小枚

序

食品药品安全问题，既是重大的政治问题，也是重大的民生问题；既是重大的经济问题，也是重大的社会问题。十八大以来，我国坚持以人民为中心的发展思想和“创新、协调、绿色、开放、共享”的五大发展理念，全力推进食品药品监管制度的改革与创新，其力度之大、范围之广、影响之深，前所未有。

党的十九大再次强调，全面依法治国是国家治理的一场深刻革命，是中国特色社会主义的本质要求和重要保障。法律是治国之重器，良法是善治之前提。全面加强食品药品安全监管工作，必须坚持立法先行，按照科学立法、民主立法的要求，加快构建理念现代、价值和谐、制度完备、机制健全的现代食品药品安全监管制度。当前，《药品管理法》的修订正在有序有力推进。完善我国食品药品安全管理制度，必须坚持问题导向、坚持改革创新、坚持立足国情、坚持国际视野，以更大的勇气和智慧，充分借鉴国际食品药品安全监管法制建设的有益经验。

坚持食品药品安全治理理念创新。理念是人们经过长期的理论思考和实践探索所形成的揭示事物运动规律、启示事物发展方向的哲学基础、根本原则、核心价值等的抽象概括。理念所回答的是“为何治理、为谁治理、怎样治理、靠谁治理”等基本命题，具有基础性、根本性、全局性、方向性。理念决定着事物的发展方向、发展道路、发展动力和发展局面。从国际上看，食品药品安全治理理念主要包括人本治理、风险治理、全程治理、社会治理、

责任治理、效能治理、能动治理、专业治理、分类治理、平衡治理、持续治理、递进治理、灵活治理、国际治理、依法治理等基本要素。这些要素的独立与包容在一定程度上反映出不同国家、不同时代、不同阶段食品药品安全治理的普遍规律和特殊需求。完善我国食品药品安全管理制度，要坚持科学治理理念，体现时代性、把握规律性、富于创造性。

坚持食品药品安全治理体系创新。为保障和促进公众健康，国际社会普遍建立了科学、统一、权威、高效的食品药品安全监管体制。体制决定体系，体系支撑体制。新世纪以来，为全面提升药品安全治理能力，国际社会更加重视食品药品标准、审评、检验、检查、监测、评价等体系建设，着力强化其科学化、标准化、规范化建设。药品安全治理体系的协同推进和持续改进，强化了食品药品安全风险的全面防控和质量的全面提升。

坚持食品药品安全治理法制创新。新时代，法律不仅具有规范和保障的功能，而且还具有引领和助推的作用。随着全球化、信息化和社会化的发展，新原料、新技术、新工艺、新设备等不断涌现，食品药品开发模式、产业形态、产业链条、生命周期、运营方式等发生许多重大变化，与此相适应，一些新的食品药品安全治理制度应运而生，强化了食品药品安全风险全生命周期控制，提升了食品药品安全治理的能力和水平。

坚持食品药品安全治理机制创新。机制是推动事物有效运行的平台载体或者内在动力。通过激励与约束、褒奖和惩戒、动力和压力、自律和他律的利益杠杆，机制使“纸面上的法律”转化为“行动中的法律”，调动起了各利益相关者的积极性、主动性和创造性。机制的设计往往都有着特定的目标导引，在社会转型

期具有较大的运行空间。各利益相关者的条件和期待不同，所依赖的具体机制也有所不同。当前，国际社会普遍建立的食品药品分类治理机制、全程追溯机制、绩效评价机制、信用奖惩机制、社会共治机制、责任追究机制等，推动了食品药品安全治理不断向纵深发展。

坚持食品药品安全治理方式创新。治理方式事关治理的质量、效率、形象、能力和水平。全球化、信息化、社会化已从根本上改变经济和安全格局，传统的国际食品药品安全治理方式正在进行重大调整。互联网、大数据、云计算等正在以前所未有的方式改变着传统的生产、生活方式，而更多的改变正在蓄势待发。信息之于现代治理，犹如货币之于经济，犹如血液之于生命。新时期，以互联网、大数据、云计算等代表的信息化手段正在强力推动食品药品安全治理从传统治理向现代治理方式快速转轨，并迸发出无限的生机与活力。

坚持食品药品安全治理战略创新。战略是有关食品药品安全治理的全局性、长期性、前瞻性和方向性的目标和策略。国家治理战略是以国家的力量组织和落实食品药品安全治理的目标、方针、重点、力量、步骤和措施。食品药品安全治理战略主要包括产业提升战略、科技创新战略、行业自律战略、社会共治战略、标准提高战略、方式创新战略、能力提升战略、国际合作战略等。食品药品管理法律制度应当通过一系列制度安排，强化这些治理战略的落地实施。

坚持食品药品安全治理文化创新。文化是治理的“灵魂”。文化具有传承性、渗透性、持久性等。从全球看，治理文化创新属于治理创新体系中是最为艰难、最具创造、最富智慧的创新。

食品药品安全治理文化创新体系庞大，其核心内容为治理使命、治理愿景、治理价值、治理战略等。使命是组织的核心价值、根本宗旨和行动指针，是组织生命意义的根本定位。使命应当具有独特性、专业性和价值性。今天，国际社会普遍将食品药品安全治理的是使命定位于保障和促进公众健康。从保障公众健康到保障和促进公众健康，这是一个重大的历史进步，进一步彰显着食品药品监管部门的积极、开放、负责、自信精神和情怀。

中国的问题，需要世界的眼光。在我国药品安全监管改革创新的重要历史时期，法制司会同中国健康传媒集团组织来自监管机构、高等院校、企业界的专家、学者、研究人员陆续翻译出版主要国家和地区的食品药品法律法规，该丛书具有系统性、专业性和实用性、及时性的特点，在丛书中，读者可从法条看到国际食品药品治理理念、体系、机制、方式、战略、文化等层面的国际经验，期望能为我国食品药品监管改革和立法提供有益的参考和借鉴。

焦 红

2017年12月

编译说明

当今世界，美国医药产业发展优势显著，其研发能力和产品质量控制能力全球领先。美国拥有多家世界一流的制药企业及众多药品专利，美国食品药品监督管理局（FDA）也是世界公认的食品药品监管权威机构。FDA 在其百余年的监管历程中，积累了大量经验，其所采取的监管模式及颁布的法律法规具有较佳的示范效应。

自 1938 年 FDA 颁布《联邦食品药品和化妆品法》(Federal Food, Drug and Cosmetic Act) 以来，FDA 在食品、药品监管领域逐渐形成了较完善的法律体系。近年来，FDA 陆续出台了一系列药品监管法规、指导意见等，以鼓励医药行业在保障安全性的基础上，健康、快速发展，降低患者的用药风险和成本，提高美国厂商在全球医药制品市场的竞争力，也为相关医药产品在美国进行有效注册指明了方向。

我国医药产业基础薄弱，但发展迅速，目前正处于转型关键期。国家对医药研发的鼓励和支持、人口老龄化现象的加剧、人们对健康的普遍关注等因素为我国医药研发提供了良好机遇。近年来，国内众多有实力的制药企业、高校、科研机构等在药物创新研发中做出了积极努力，取得了丰硕成果。在此背景下，无论是相关企业、研发机构，还是药品监管部门，均有必要了解、学习、借鉴 FDA 关于新药申报注册的相关指导原则，以不断提高我国医药产品的研发水平、产品质量和监管能力，促进我国医药行业

的健康、有序、快速发展。

本书在全面汇总、整理 FDA 关于新药申报注册相关生物药剂学方面比较重要的十三篇指导原则的基础上，对其分别进行了编译。为方便阅读，编译中对指导原则的结构和内容做了如下调整：

第一，FDA 指导原则目的在于为新药申报者提供相关建议，其体现了 FDA 对某一主题见解，并不具有法律的强制性，除引用了专门法规或法定要求之外，其余仅作参考。指导原则中“应该”(should)一词意指“建议”，而非“强制要求”之意。

第二，指导原则的原结构基本予以保留，根据内容分章节略加整理，不影响指导原则内容的完整性和读者的理解。

第三，本书对原指导原则的编号方式进行了调整，原指导原则中的“I”对应本书中的“一”；原指导原则中的“A”对应本书中的“(一)”；原指导原则中的“1”对应本书中的“1”；原指导原则中的“a”对应本书中的“(1)”；原指导原则中的“i”对应本书中的“1”)”。

据了解，迄今为止，国内尚无对 FDA 关于新药申报注册相关指导原则进行全面翻译的出版物。但是，随着医药行业的不断发展，关注美国医药制品监管法律法规，包括新药申报注册相关规定的专业人士会越来越多，相关翻译出版物也会日益丰富，很可能会出现不同出版物术语杂乱、表达各异的现象，影响读者理解。因此，有必要推出规范化的 FDA 关于新药申报注册相关指导原则系列汇编，为医药制品研发、生产部门及审批、监管部门提供规范化的参考资料，深化相关人员对 FDA 法律法规的理解，加速与国际惯例接轨，推动我国医药行业的现代化和国际化进程。

翻译中术语以及专业名词以全国自然科学名词审定委员会公

布的名词以及相关法律法规使用的术语为准。药物名称以《中华人民共和国药典》2015 年版、《中华人民共和国药典临床用药须知》2010 年版和《中国药品通用名称》现行版为准。本书涉及医药领域相关知识范围较广，受译者团队能力所限，疏漏之处在所难免，敬请广大读者予以指正，以便我们不断改进。

目录

第一章	生物样品分析方法验证指导原则·····	1
第二章	局部作用的鼻气雾剂和鼻喷雾剂生物利用度和生物等效性研究·····	27
第三章	1999 年 6 月指导原则草案的统计学信息以及 1999 年 8 月 18 日公布的体外生物等效性数据的统计学信息···	71
第四章	皮肤外用皮质激素类药物：体内生物等效性研究指导原则·····	81
第五章	口服固体速释制剂溶出度试验技术指导原则·····	122
第六章	口服缓释制剂体内外相关性研究技术指导原则·····	141
第七章	食物影响生物利用度和餐后生物等效性研究指导原则···	171
第八章	硫酸奥西那林和沙丁胺醇吸入气雾剂（定量吸入气雾剂）生物等效性体外研究要求指导原则·····	183
第九章	评价生物等效性的统计学方法指导原则·····	193
第十章	基于生物药剂学分类系统的速释固体口服制剂体内生物利用度和生物等效性研究的豁免指导原则·····	243
第十一章	以药动学参数为终点评价指标的仿制药生物等效性研究指导原则·····	258
第十二章	新药临床研究或新药上市申请中生物利用度和生物等效性研究指导原则——一般考虑·····	284
第十三章	含 BCS1 类和 3 类药物的口服固体速释制剂的溶出试验和质量标准指导原则·····	319
	名词术语总表·····	328



第一章 | 生物样品分析方法验证指导原则¹

本指导原则代表美国食品药品监督管理局（FDA）对该主题目前的观点。它不会赋予任何人任何权利，也不会约束FDA或公众。如果有替代方法能够满足法令法规的要求，可以采用该替代方法。

一、前言

本指导原则旨在指导申报者进行新药临床研究（INDs）、新药上市申请（NDA）、仿制药申请（ANDA）以及生物分析方法验证信息的补充申请时用以评价人体临床药理学、生物利用度（BA）、生物等效性（BE）和药代动力学（PK）的原则。本指导原则也适用于非人体药理学/毒理学研究和临床前研究的生物分析方法。对动物药品审批过程的相关研究，本指导原则只适用于血液和尿液的BA、BE和PK研究。

¹ 本指导原则由药品审评与研究中心（CDER）的生物药剂学协调委员会与兽药中心（CVM）联合发布。

本指导原则适用于生物分析的一般方法，如气相色谱法（GC）、高压液相色谱法（LC）和色谱-质谱联用法（如 LC-MS, LC-MS-MS, GC-MS, GC-MS-MS），用以定量测定药物和（或）生物基质（如全血、血清、血浆或尿）中的代谢产物。本指导原则也适用于其他生物分析方法（如免疫学和微生物学）和生物基质（如组织和皮肤样本）。

本指导原则提供了生物分析方法验证的一般建议。可以根据分析方法的具体类型进行调整或修正。

二、背景

本指导原则是基于两次专题讨论会的研究而制订，分别是分析方法验证：生物利用度、生物等效性和药代动力学研究（1990年12月3日~5日举行）²和生物分析方法验证·十年进展回顾（2000年1月12日~14日举行）。³

药物及其代谢产物（分析物）定量评价分析方法的选择性和灵敏度是临床前和（或）生物药剂学及临床药理学研究顺利进行的关键。生物分析方法验证的目的是证明定量测定给定生物基质（如血液、血浆、血清或尿液）中分析物的特定分析方法的可靠性、可重复性。生物样品分析方法的基本参数包括：①准确度；②精密密度；③选择性；④敏感性；⑤重现性；⑥稳定性。方法验证涉

² Workshop Report: Shah, V.P. et al. Pharmaceutical Research: 1992, 9:588-592.

³ Workshop Report: Shah, V.P. et al. Pharmaceutical Research: 2000, 17:in press.

及试验记录，通过特定的实验室研究以确保该方法的工作特性是适合、可靠及符合预期分析应用要求的。分析数据的可接受性直接对应于验证方法的标准。

公示的分析方法通常需要调整来适应实验室分析的要求。应对这些调整加以验证来确保分析方法的适用性。当对已验证方法进行变更，分析者应判断需要进行哪些额外的验证。在传统的药物开发过程中，一个已确证的生物分析方法会经历多次修改。支持特定研究的有利的变更和不同程度的验证表明分析应用的有效性。验证方法的分类和特点如下。

（一）全面验证

- 首次建立的生物样品分析方法。
- 新的药物。
- 新增代谢产物定量分析。

（二）部分验证

已验证生物分析方法的部分修改。部分验证的范围可以从内部分析的准确性和精密度的测定到接近全面验证。典型的生物分析方法修订如下（但不限于此）。

- 实验室或分析员的改变（生物样品分析方法在实验室间或分析员的转移）。
- 分析方法的改变（例如检测系统改变）。
- 生物样品中抗凝剂的改变。
- 同物种生物基质改变（例如人血浆 - 人尿）。
- 样品前处理方法的改变。
- 生物样品种属的改变（例如，大鼠血浆 - 小鼠血浆）。

- 相关浓度范围的改变。
- 仪器的改变和（或）软件平台的改变。
- 样本体积有限（例如儿童研究）。
- 稀少生物基质。
- 分析物在同服药物存在时的选择性证明。
- 分析物在特异代谢物存在下的选择性证明。

（三）交叉验证

交叉验证是当两个或两个以上的生物分析方法被用于分析在一个研究或不同研究中获得的数据时，验证参数比较。例如原有的、经过验证的生物分析方法作为参考，修订的生物分析方法与之比较。应同时使用两种方法进行比较。

用同一种方法在不同场所或实验室进行样品分析时，需进行基质标准品加样和主要样品的交叉验证，建立实验室间的可靠性数据。对监管提交所需的各种不同研究项目中，通过使用不同的分析技术（如 LC-MS-MS 与 ELISA⁴）获得的数据，应考虑进行交叉验证。

应对所有的修订进行评估，以确定推荐的验证程序。分析实验室进行药理学 / 毒理学和临床前研究的监管意见书在整个测试过程应遵照 FDA 发布的药物非临床研究质量管理规范（Good Laboratory Practices）⁵（21CFR 58）和健全的质量保证原则。人体 BA、BE、PK 和药物相互作用研究涉及的生物分析方法必须满足 21CFR 320.29 标准。分析实验室应有一套标准操作程序（standard operating procedures, SOP）的书面文件以确保拥有质量控制和质

⁴ 酶联免疫吸附试验。

⁵ 兽医中心，所有的生物等效性研究依据《药物非临床研究质量管理规范》。