

人用药品注册技术要求国际协调会

ICH 协调指导原则

基于生物药剂学分类系统的生物等效性豁免

M9

草案

2018 年 6 月 7 日授权

公开征求意见中

在 ICH 程序的第 2 阶段，ICH 大会将相应 ICH 专家工作组已达成共识的文本或指导原则草案递交给 ICH 区域的监管机构，用以在遵循国家或地区程序的前提下，征求内部和外部意见。

M9

文件历史

代码	历史	日期
M9	在第 2 阶段由 ICH 大会成员授权，并公开征求意见（文件日期 2018 年 6 月 6 日）	2018 年 6 月 7 日

法律注意事项：本文件受版权保护，除 ICH 标识外，可在公共许可的前提下使用、复制、在其他工作中引用、改写、调整、翻译或传播，在任何情形下需在文件中承认 ICH 版权。若对文件进行任何改写、调整或翻译，必须使用合理步骤，清晰标识、划出或用其他方式明确对原版文件或基于原版文件所做的更改。任何暗示 ICH 授权或支持对原版文件的改写、调整或翻译的行为必须避免。

本文件按现有状态提供，不做任何形式的保证。任何情况下，ICH 或原版文件作者不会对任何由使用本文件造成的索赔、伤害或其他责任负责。

上述许可不适用于第三方提供的内容。因此，对于版权归属第三方的文件，必须从该版权持有者处获得复制许可。

ICH 协调指导原则

基于生物药剂学分类系统的生物等效性豁免

M9

ICH 共识指导原则

目录

1. 前言.....	1
1.1. 背景和目标.....	1
1.2 范围.....	1
2. 药物的生物药剂学分类.....	2
2.1. 溶解性.....	2
2.2. 渗透性.....	3
3. 药品基于 BCS 的生物等效性豁免所需的支持性证据.....	4
3.1. 辅料.....	4
3.2. 体外溶出.....	6
4. 资料.....	7
5. 术语表.....	8

1. 前言

1.1. 背景和目标

含有相同活性物质的两种药品如果在相同摩尔剂量给药后的生物利用度（药物吸收的速率和程度）在可接受的预定限度内，则被认为是生物等效的。设定这些限度是为了确保体内行为相当，即在安全性和有效性方面的相似性。在体内生物等效性研究中，通常采用关键药代动力学参数 AUC（浓度时间曲线下面积）和 C_{\max} （最大浓度）评估药物吸收的速率和程度。

基于 BCS（生物药剂学分类系统）的生物等效性豁免方法旨在减少对体内生物等效性研究的需求，即它可以提供一种体内生物等效性的替代方法。如果满意的体外数据能够证明体内行为等效，则可以免除体内生物等效性研究。BCS 是一种基于药物的水溶性和肠道渗透性特征的科学方法。BCS 将药物分入下列四种 BCS 类别之一：

I 类：高溶解性，高渗透性

II 类：低溶解性，高渗透性

III 类：高溶解性，低渗透性

IV 类：低溶解性，低渗透性

本指导原则将为支持药物的生物药剂学分类和药品基于 BCS 的生物等效性豁免提供建议。

1.2 范围

在符合区域法规的情况下，基于 BCS 的生物等效性豁免可用于证明生物等效性，例如早期临床开发至商业化的产品之间，用于与创新药相同药物形式的产品线延伸，用于仿制药的申请，以及原本需要进行体内生物等效性评估的上市后变更。

基于 BCS 的生物等效性豁免仅适用于将药物输送至体循环的普通口服固体剂型或混悬剂。窄治疗指数药品不适用于本指导原则中基于 BCS 的生物等效性豁免。当固定剂量的复方（FDC）制剂中包含的所有药物均符合本指导原则第 2 章节和第 3 章节中的标准时，其适用于基于 BCS 的生物等效性豁免。

2. 药物的生物药剂学分类

基于BCS的生物等效性豁免适用于药物具有高溶解性,且具有高渗透性(BCS I类)或低渗透性(BCS III类)的药品。

生物等效性豁免仅适用于受试制剂和参比制剂中的药物完全相同的情况。例如,当受试制剂中的药物与参比制剂中的药物为不同的盐、酯、异构体或异构体混合物时,不适用生物等效性豁免。当前药以前药形式吸收时,可以考虑基于BCS的生物等效性豁免。

2.1. 溶解性

37±1℃下,如果最高单次治疗剂量完全溶于250ml或更少的pH 1.2-6.8范围的水性介质中,则可认为该药物具有高溶解性。如果最高单次治疗剂量不符合此标准但参比制剂的最高规格在上述条件下完全溶解,则应提交额外数据以证明基于BCS的生物等效性豁免的合理性。

申请人应该使用摇瓶技术或其他可替代的方法(如果合理),通过试验确定药物在37±1℃、pH在1.2-6.8范围下的平衡饱和溶解度。应评估该范围内的至少三种缓冲液,包括pH 1.2、4.5和6.8的缓冲液。此外,如果药物的pKa在上述指定的pH范围内,还应评估药物在pKa时的溶解度。应在添加药物后和平衡溶解度研究结束时测定每种测试溶液的pH值,以确保溶解度的测定是在指定pH下进行,必要时应调节pH值。在pH 1.2-6.8的范围内测得的最低溶解度将用于药物溶解性分类。

应采用经验证的可指示稳定性的方法,在每种溶解度条件/pH下至少进行三次重复测定,所用介质可适当的参考药典。

此外,应证明药物在测定介质中具有足够的稳定性。如果在溶解度测定过程中药物不稳定(降解>10%),则不能充分确定溶解度,因此也不能对其进行分类。在这种情况下,不能应用基于BCS的生物等效性豁免。除了试验数据之外,还可以提供文献数据来证实和支持溶解度测定,但需关注同行评议论文可能不包含必要的试验细节,难以判断研究结果的质量。

2.2. 渗透性

评估渗透性应优先基于人体药代动力学研究的吸收程度，例如绝对生物利用度或质量平衡。

绝对生物利用度 $\geq 85\%$ 时，可认定为高渗透性。如果 $\geq 85\%$ 的给药剂量在尿中以原型药物，或以原型药物、1相氧化和2相结合代谢物的总和回收，也可认定为高渗透性。关于粪便中的代谢物，仅可考虑氧化和结合代谢物。通过还原或水解产生的代谢物不应包括在内，除非可以证明其不是由胃肠道内的微生物作用产生。粪便中原型药物不能计入吸收程度，除非适当数据支持计入药物吸收的粪便中原型药物来自胆汁排泄、肠道分泌或源自不稳定代谢物，例如葡萄糖醛酸苷、硫酸盐、N-氧化物经微生物作用转化回原型药物。

可接受来自发表文献中的人体数据（例如产品信息和先前发表的生物利用度研究），但需关注同行评议论文可能不包含必要的试验细节，难以判断研究结果的质量。

还可使用经验证的标准化体外 Caco-2 细胞方法评价渗透性（见附录 I）。应在已有的人体药代动力学数据的基础上讨论 Caco-2 渗透性测定结果。用于支持高渗透性的体外细胞渗透性试验（Caco-2）应进行适当验证和标准化，如附录 I 所述。如果通过体外细胞模型推断高渗透性，应证明渗透性不依赖于主动转运，如附录 I “分析考虑”中所述。

如未证明高渗透性，则认为药物具有低渗透性（例如 BCS III 类）。

胃肠道不稳定性

如果使用质量平衡研究或体外 Caco-2 研究来证明高渗透性，应提供药物在胃肠道中稳定性的额外数据，除非 $\geq 85\%$ 的剂量从尿液中以原型药物回收。可以使用药典方法和模拟胃液和肠液记录胃肠道中的稳定性，或经适当证明，使用其他相关方法。药物溶液应在 37°C 下孵育一段时间，该时间代表药物与这些液体的体内接触情况，即胃液中 1 小时，肠液中 3 小时。然后应使用经验证的可指示稳定性的测定方法测定药物浓度。此研究中显著的药物降解（ $>10\%$ ）可能提示潜在的不稳定性。

3. 药品基于 BCS 的生物等效性豁免所需的支持性证据

若药物满足溶解性和渗透性标准（BCS I 类和 III 类），药品是具有全身作用的普通口服剂型，并且剂型与参比制剂药学等同，则该药品适用于基于 BCS 的生物等效性豁免。若最高单次治疗剂量不满足高溶解性标准但参比制剂的最高规格在要求条件下完全溶解，可基于额外数据支持基于 BCS 的生物等效性豁免。此类额外数据例如，在涵盖最高治疗剂量的剂量范围内，证明药代动力学（即 AUC 和 C_{max} ）与剂量成比例。

具有颊粘膜或舌下吸收的药品不适用于基于 BCS 的生物等效性豁免。同理，仅当没有颊粘膜或舌下吸收，并且产品标签注明仅用水送服时，口服分散制剂才适用于生物等效性豁免。

药品应满足组成（辅料）和体外溶出性能的标准，以符合基于 BCS 的生物等效性豁免要求。药品的接受标准在下文 3.1 和 3.2 章节中描述。

3.1. 辅料

应评估受试制剂与参比制剂之间的辅料差异是否可能影响药物的体内吸收，评估中需同时考虑药物的性质以及辅料的作用。为获得基于 BCS 的生物等效性豁免，申请人应采用基于机制和风险评估的方法论证所存在的辅料差异不会影响药物的吸收特征（即吸收速率和吸收程度）。附录 II 中的图 1 和图 2 为进行此类评估的决策树。

应充分考虑辅料对体内吸收的可能影响，如溶解性、胃肠动力、通过时间和包括转运体机制在内的肠道渗透性。可能影响吸收的辅料包括糖醇（例如甘露醇，山梨醇）和表面活性剂（例如十二烷基硫酸钠）。特定辅料影响药物吸收的风险应基于机制评估，考虑因素有：

- 所用辅料的用量，
- 辅料可能影响吸收的机制，
- 药物的吸收特性（吸收速率、程度和机制）。

在产品开发过程中应关注受试制剂和参比制剂处方中可能影响吸收的辅料的用量，以尽量减小辅料的变化。对于片剂包衣中的少量辅料或含量低于有记载的对特定药物的

影响阈值水平时，无需重点关注。

根据定义，BCS I 类药物被高度吸收，吸收既无溶解性也无渗透性限制。因此，与其他 BCS 类别相比，辅料影响 BCS I 类药物吸收的可能性较低。针对 BCS I 类药品，辅料影响应关注其对药物吸收速率或程度的潜在改变。例如，如果已知药物由于主动摄取而具有高渗透性，那么应当关注可能会抑制摄取转运体的辅料。对于表现出缓慢吸收的 BCS I 类药物，还应考虑特定辅料增加吸收速率的可能性。

对于 BCS I 类药物，允许辅料存在种类和用量差异，但是对于可能影响吸收的辅料，种类应相同且用量相似（即用量应在参比制剂相应辅料用量的 $\pm 10.0\%$ 范围内）。

BCS III 类药物被认为更容易受到辅料的影响。这些药物渗透性差，可能具有部位特异性吸收，因此与 BCS I 类药物相比，可能会涉及更多的辅料影响吸收的机制。对于 BCS III 类药物，所有辅料应种类相同且用量相似（薄膜包衣或胶囊壳辅料组成除外）。表 1 中对此有明确规定，附录 II 给出了可允许辅料用量差异的实例。

表 1：含有 BCS III 类药物的药品可允许辅料用量的差异

辅料分类	参比制剂中辅料用量的百分比	相对于核心重量的百分比差异 (w/w)
可能影响吸收的辅料:	$\pm 10.0\%$	
所有辅料:		
填充剂		$\pm 10.0\%$
崩解剂		
淀粉		$\pm 6.0\%$
其他		$\pm 2.0\%$
粘合剂		$\pm 1.0\%$
滑润剂		
硬脂酸钙或硬脂酸镁		$\pm 0.5\%$
其他		$\pm 2.0\%$
助流剂		
滑石粉		$\pm 2.0\%$
其他		$\pm 0.2\%$
允许变化的总百分比:		10.0%

注：核心不包括片剂薄膜包衣或胶囊外壳

对于仅含有 BCS I 类药物的 FDC 制剂，关于辅料的标准应遵循 BCS I 类药物的标

准。对于仅含有 BCS III 类药物或同时含有 BCS I 类和 BCS III 类药物的 FDC 制剂，相关辅料的标准应遵循 BCS III 类药物的标准。这适用于药学等同的 FDC。

3.2. 体外溶出

当应用基于 BCS 的生物等效性豁免时，应采用 1 批代表商业规模的受试制剂和 1 批参比制剂进行体外溶出比较试验。除非另有说明，受试制剂批量至少应为商业规模的 1/10 或 100000 个制剂单位（以较大者为准）。在（临床）开发阶段，如果合理，可以接受较小的批量。体外溶出比较试验应使用药典装置和经验证的分析方法。

在溶出对比研究中应采用以下条件来表征产品的溶出曲线：

- 装置：浆法或篮法

- 溶出介质的体积：900 毫升或更少（建议使用 QC 检测的体积）

- 溶出介质的温度：37±1°C

- 搅拌：浆法 - 50 rpm

- 篮法 - 100 rpm

- 每次溶出曲线测定应使用至少 12 个制剂单位的参比制剂和受试制剂。

- 三种缓冲液：pH 1.2、pH 4.5 和 pH 6.8。应使用药典缓冲液。如果最低溶解度处的 pH 值与上述缓冲液不同，可能需要进行最低溶解度处的 pH 下的对比研究。在部分区域，纯水可用作额外的溶出介质。

- 不接受有机溶剂，不应添加表面活性剂。

- 收集样品时应当过滤。

- 对于已经证明交联的明胶胶囊或明胶包衣片剂，如果得到适当证明，可能可以接受酶的使用。

当浆法 50rpm 时观察到高变异性或出现堆积时，推荐使用篮法 100rpm。另外，在合理论证的情况下，也可以接受浆法中使用沉降装置来克服诸如出现堆积之类的问题。

要获得基于 BCS 的生物等效性豁免，对于 BCS I 类药物，受试制剂和参比制剂都应该表现出非常快速的溶出（≤15 分钟内平均溶出≥85%）或快速溶出（≤30 分钟内平均溶出≥85%）以及所有规定条件下相似的体外溶出特性。如果一种制剂具有快速溶出而

另一种具有非常快速的溶出，则应该用如下方式证明二者溶出曲线具有统计学相似性。

对于溶出曲线的比较，在适用的情况下，应使用以下公式估算相似因子 f_2 ：

$$f_2 = 50 \cdot \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \cdot 100 \}$$

该公式中， f_2 为相似因子， n 为取样时间点的数量， $R(t)$ 为参比制剂在研究开始后时间 t 的平均溶出百分比； $T(t)$ 为受试制剂在研究开始后时间 t 的平均溶出百分比。

相似性因子的评估基于以下条件：

- 至少三个时间点（零点除外）
- 两种制剂的取样时间点应相同
- 每种制剂每个取样时间点的 12 个制剂单位的平均值。
- 对于两种制剂产品平均溶出度 $\geq 85\%$ 的取样点不得超过 1 个。
- 为保证平均数据可用，早期取样时间点（最多 10 分钟）溶出度的变异系数不应超过 20%，在其他时间点不应超过 10%。

当 f_2 值 ≥ 50 时，认为两条溶出曲线相似。当受试制剂和参比制剂 15 分钟内溶出度均 $\geq 85\%$ 时，认为二者溶出行为相似，不必用 f_2 进行比较。如果变异系数过高，则认为 f_2 计算不够准确可靠，不能得出溶出相似的结论。

要获得基于 BCS 的生物等效性豁免，对于 BCS III 类药物，受试制剂和参比制剂在规定条件下的体外溶出应非常快速（ ≤ 15 分钟内平均溶出度 $\geq 85\%$ ）。

对于 FDC 制剂，溶出行为应符合 FDC 中所有药物的标准。对于仅含有 BCS I 类药物的 FDC 制剂，溶出度的标准应遵循 BCS I 类药物的标准。对于仅含有 BCS III 类药物的 FDC 制剂，溶出度的标准应遵循 BCS III 类药物的标准。对于同时含有 BCS I 类和 BCS III 类药物的 FDC，则每种药物应分别遵循相应 BCS 类别的溶出标准。

对于多规格产品，应对每种规格分别应用 BCS 方法进行评估，即每种规格的受试制剂和参比制剂均应进行溶出对比。

4. 资料

申请人应提供关于受试药物和制剂的关键质量属性的完整信息，以及尽可能多的参

比制剂信息，包括但不限于：多晶型和对映异构体纯度；以及该药物或制剂的生物利用度或生物等效性问题的任何信息，包括文献检索和申请人进行的研究。所有研究方案，包括标准、质量保证和试验方法，都应根据现行的监管指导原则和政策进行适当的详述和验证。

报告格式应包括以表格和图形展示的个体和平均结果以及统计学汇总。表格展示应包括标准差和变异系数。

该报告应包括所有辅料，及其在受试制剂和参比制剂之间的种类差异和用量差异（如可能）。

应提供所用分析方法的完整描述，包括验证（例如方法线性，准确度和精密度）。还应提供所有测试方法和介质的详细描述，包括受试制剂和参比制剂的批次信息[单位剂量（毫克和%）、批号、生产日期和批量（如已知），有效期和任何评论]。溶出度报告应包括对实验设置和分析方法的详尽描述，包括溶出条件，如装置、脱气、取样过程中的过滤过程、体积等的信息。

此外，如果适用，应提供 Caco-2 细胞渗透性测定方法的全部描述的完整信息（见附录 I）。

5. 术语表

AUC: 浓度-时间曲线下面积

BCS: 生物药剂学分类系统

C_{max}: 最大浓度

FDC: 固定剂量的复方制剂

药学等同: 具有相同剂型，含有相同量的相同活性物质的药品。

pKa: 酸解离常数

rpm: 每分钟旋转次数

附录 I: Caco-2 细胞渗透性测定方法的相关考虑

使用培养的来源于人结肠腺癌细胞系的 Caco-2 单层上皮细胞的渗透性测定方法广泛用于评估药物在人体肠道的吸收。Caco-2 细胞经历自发的形态学和生化学的肠上皮细胞分化，并表现细胞极性，具有顶端刷状缘、紧密的细胞间连接、以及小肠中的几种活性转运体。由于可能存在外排（例如，P-gp, BCRP, MRP2）和摄取（例如，PepT1, OATP2B1, MCT1）转运体的低表达或无表达，采用 Caco-2 细胞测定方法支持 BCS 分类的高渗透性仅限于被动转运药物（定义见“测定相关考虑”）。

方法验证

应使用零、低 (<50%)、中 (50-84%) 和高 (≥85%) 渗透性模型药物，通过建立实验渗透率与人体药物吸收程度之间的排序相关性，证明 Caco-2 细胞测定方法用于 BCS 渗透性测定的适用性。建议使用足够数量的模型药物进行验证，以表征完整的渗透率范围（建议高、中和低每种渗透性类别至少为 5 个；表 1 中提供了实例）。此外，应采用足够数量（最少 3 个）的平行细胞分析样本，以可靠地评估药物渗透性。建立的相关性应能区分低、中和高渗透性药物。

应通过在实验前后比较跨上皮电阻（TEER）的测量值和/或其他合适的指标，确认 Caco-2 细胞单层完整性。此外，应通过已证实的零渗透性化合物证明细胞单层的完整性。

方法验证报告应包括用于建立方法适用性的模型药物以及人体吸收程度数据（平均值、标准差、变异系数）列表，每种模型药物的渗透性值（平均值、标准差、变异系数），每种模型药物的渗透性分类，以及以渗透率为函数的吸收程度图（平均值±标准差或 95% 置信区间），其中确定高渗透性分类界值和用于试验药物分类所选的高渗透性内标。

此外，应提供研究方法描述、供试液药物浓度、分析方法描述、渗透率计算方程，如适用，还应提供外排可能性的信息，例如已知底物的双向转运数据。

测定相关考虑

如上所述，使用 Caco-2 细胞测定方法支持 BCS 渗透性的确定，仅限于被动转运药物。当药物的药代动力学（以 AUC 和 C_{max} 参数评估）在相关临床剂量范围内与剂量成

比例时，可以推断为被动转运机制。或者，可以使用表达已知外排转运体的适当测定系统来验证不存在主动转运机制，例如，通过证明体外渗透率不依赖初始药物浓度（例如，在 250ml 中溶解的最高规格的 0.01、0.1 和 1 倍）或转运方向（外排比，即，对于所选药物浓度，基底侧至顶端和顶端至基底侧方向的表观渗透率（ P_{app} ）比值 <2 ）。

$$\text{外排比} = P_{appBL \rightarrow AP} / P_{appAP \rightarrow BL}$$

应该在非饱和浓度下，通过双向转运研究证实所选外排转运体底物（例如地高辛、长春碱、罗丹明 123）的非对称渗透性，来证明外排转运体的功能性表达。

渗透性研究中应使用合理的试验药物浓度。用于药物渗透性测定的已验证的 Caco-2 方法应采用在验证时建立的条件，并且纳入中渗透性和高渗透性模型药物作为内标以证明该方法的一致性，即与受试药物一同处于供试液中。内标的选择应基于与受试药物的相容性，即它们不应表现出任何显著的物理、化学或渗透相互作用。当无法将内标包括在用于受试药物渗透性评价的相同细胞培养孔中时，可在待测物评价之后，在相同细胞单层或相同培养板的细胞单层中测定内标的渗透性。不同试验间内标的渗透率应保持一致，包括在方法学验证过程中进行的试验。应为内标和外排模型药物设定接受标准。应在测试结束时评价药物和内标的平均回收率。对于回收率 $<80\%$ 的情况，应进行质量平衡评价，包括测定药物的膜残留量。

通过选择渗透性接近中/高渗透性界值的高渗透性内标，可有助于评价受试药物用于 BCS 分类的渗透性。当其渗透性等于或大于所选高渗透性内标时，认为该受试药物具有高渗透性。

支持受试药物的高渗透性的信息（均值、标准差、变异系数）应包括受试药物的渗透性数据、内标、体外胃肠稳定性信息、以及被动转运机制的支持性数据。

表 2. 用于渗透性测定方法验证的模型药物举例

分组	药物
高渗透性 ($f_a \geq 85\%$)	安替比林 咖啡因 酮洛芬 萘普生

分组	药物
	茶碱 美托洛尔 普萘洛尔 卡马西平 苯妥英 丙吡胺 米诺地尔
中渗透性 ($f_a = 50-84\%$)	氯苯那敏 肌酐 特布他林 氢氯噻嗪 依那普利 呋塞米 二甲双胍 阿米洛利 阿替洛尔 雷尼替丁
低渗透性 ($f_a < 50\%$)	法莫替丁 纳多洛尔 舒必利 赖诺普利 阿昔洛韦 膦甲酸 甘露醇 氯噻嗪 聚乙二醇 400 依那普利拉
零渗透性	FITC-右旋糖酐 聚乙二醇 4000 荧光黄 菊粉 乳果糖
外排底物	地高辛 紫杉醇 奎尼丁 长春碱

附录 II：关于辅料差异评估的进一步信息

图 1. BCS I 类药物

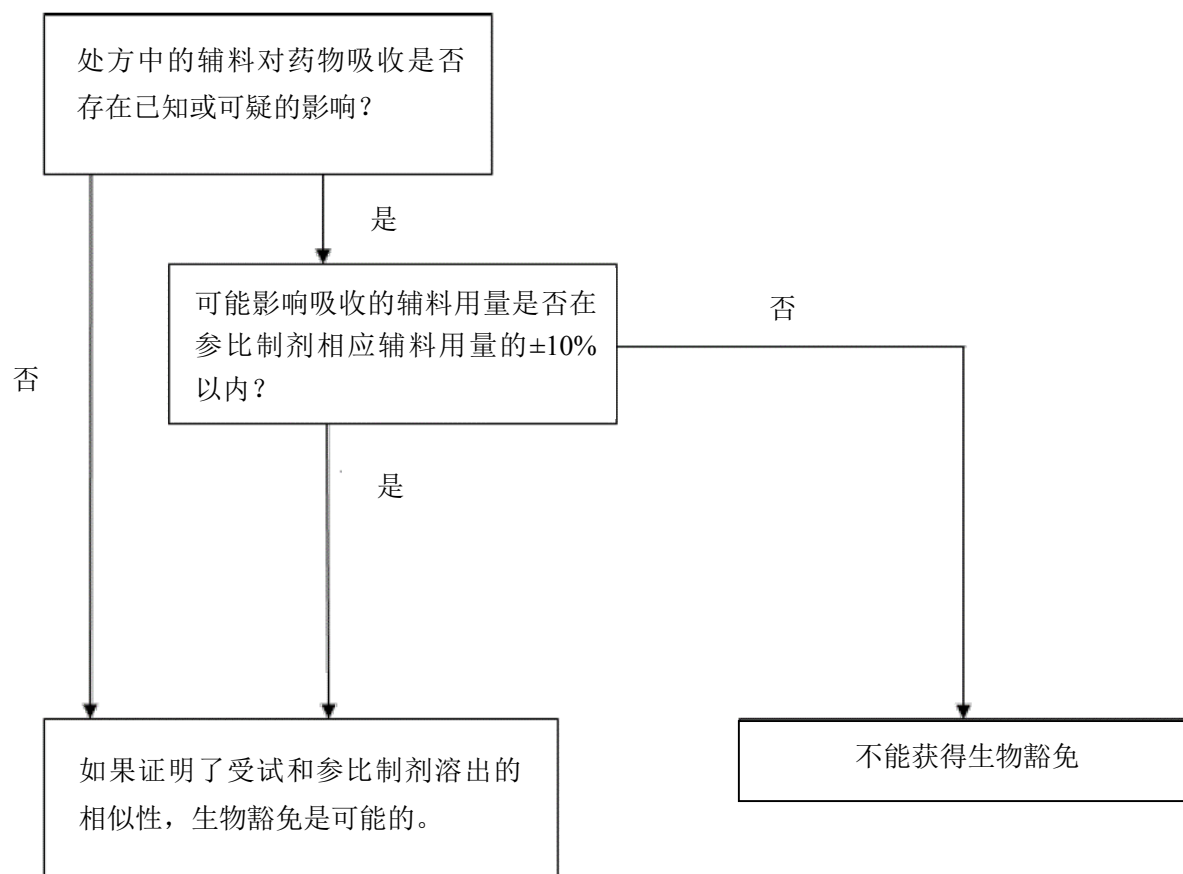
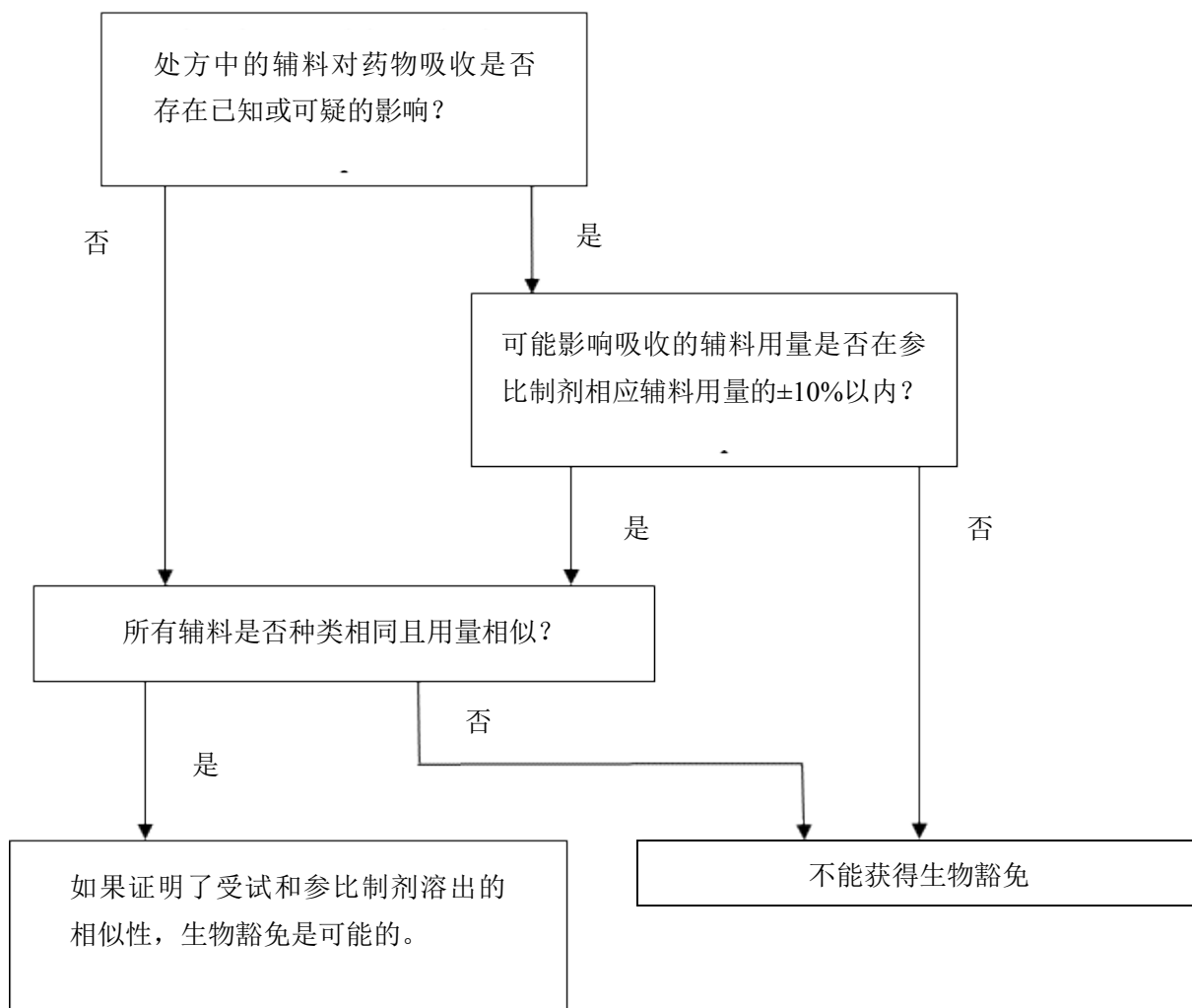


图 2. BCS III 类药物



可接受辅料用量差异举例

例 1: BCS I 类生物等效性豁免

受试制剂处方中山梨醇（一种影响吸收的辅料）用量与参比制剂不同。基于参比制剂处方中用量（50 mg \pm 10.0%），允许的受试制剂山梨醇用量范围是 45 mg 至 55 mg。

成分	用量(mg) 参比制剂	用量(mg) 受试制剂
药物	100	100
微晶纤维素（填充剂）	100	95
HPMC（粘合剂）	10	10
滑石粉	5	5
山梨醇（填充剂）	50	55
总计	265	265

例 2: BCS III 类生物等效性豁免

受试制剂处方与参比制剂处方辅料种类相同。受试制剂处方中山梨醇（一种影响吸收的辅料）用量与参比制剂不同。基于参比制剂处方中用量（ $10\text{ mg} \pm 10.0\%$ ），山梨醇允许的用量范围是 9 mg 至 11 mg。对于其他辅料，差异在表 1 规定的标准范围内。

成分	参比制剂		受试制剂		相对片芯重量 的绝对百分比 差异
	组成(mg)	相对片芯重量 的比例 (%w/w)	组成(mg)	相对片芯重量 的比例 (%w/w)	
药物	100	49.3%	100	46.5%	--
乳糖一水合物(填充剂)	85	41.9%	97	45.1%	3.2%
交联羧甲基纤维素钠(崩解剂)	6	3.0%	7	3.3%	0.3%
硬脂酸镁	2	1.0%	2	0.9%	0.1%
山梨醇(填充剂)	10	4.9%	9	4.2%	0.7%
总计	203	100%	215	100%	
总差异: 4.3%					