

附件

人体生物等效性试验豁免指导原则

(征求意见稿)

为进一步推进仿制药与原研药品质量和疗效一致性评价工作的开展,根据《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(国发〔2015〕44号)以及《国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》(国办发〔2016〕8号)要求,制定本指导原则。

本指导原则适用于仿制药质量和疗效一致性评价中普通口服常释制剂申请生物等效性(Bioequivalence)豁免。该指导原则是基于国际公认的生物药剂学分类系统(Biopharmaceutics Classification System,以下简称BCS)起草。

一、药物BCS分类

BCS是按照药物的水溶性和肠道渗透性将药品分类的一个科学的框架系统。当涉及到常释制剂中活性药物成分(Active Pharmaceutical Ingredient,以下简称API)的体内吸收速度和程度时,BCS系统主要考虑以下三个关键因素,即:溶解性(solubility)、胃肠道的渗透性(intestinal permeability)和溶出度(dissolution)。

(一)溶解性

溶解性分类是根据申请生物等效豁免制剂的最高剂量进行

界定。当制剂最大规格对应的 API 在体积为 250ml(或是更少)、pH 值在 1.0—6.8 范围内的水溶性介质中自由溶解，则可认为该 API 是高溶解性的药物。250ml 体积估算值是参照《化学药物制剂人体生物利用度和生物等效性研究技术指导原则》中，志愿者空腹时服药所规定用一杯水的体积。

(二) 渗透性

渗透性分类与 API 在人体内的吸收程度相关(指单一剂量吸收的部分，而不是全体的生物利用度)，与 API 在人体肠道膜间质量转移速率直接相关，或者也可以考虑其他可以用来预测药物在体内吸收程度的非人体系统(如使用原位动物，体外上皮细胞培养等方法)对渗透性进行分类。当一个口服药物采用质量平衡测定的结果或是相对于静脉注射的参照剂量，显示在体内的吸收程度 85% 以上(并且有证据证明药物在胃肠道稳定性良好)，则可说明该药物具有高渗透性。

(三) 溶出度

口服固体常释制剂具有快速溶出的定义是：采用中国药典 2015 版附录通则 0931 方法 1 (转篮法)，转速为每分钟 100 转，或是方法 2 (桨法)，转速为每分钟 50 或 75 转，溶出介质体积为 500ml (或更少)，在溶出介质：(1) 0.1mol/L HCL 或是不含酶的模拟胃液；(2) pH4.5 缓冲介质；(3) pH6.8 缓冲介质或是不含酶的模拟肠液中，30 分钟内 API 的溶出均能达到标示量的 85% 以上。

口服固体常释制剂具有非常快速溶出的定义是：在上述条件下 15 分钟内 API 的溶出均能达到标示量的 85% 以上。

根据 BCS 分类系统，药品被分为以下四类：

第一类：高溶解性、高渗透性(High Solubility- High Permeability)

第二类：低溶解性、高渗透性(Low Solubility-High Permeability)

第三类：高溶解性、低渗透性(High Solubility-Low Permeability)

第四类：低溶解性、低渗透性(Low Solubility-Low Permeability)

当口服固体常释制剂在体内的溶出相对于胃排空时间快或非常快，并且具有很高的水溶性和肠道渗透性时，药物的吸收速率和吸收程度就不会依赖于药物的溶出时间或在胃肠道的通过时间。因此，在这种情况下，对于 BCS 分类 1 类和 3 类的药物，只要处方中的其他辅料成分不显著影响 API 的吸收，则不必证明该药物在体内生物等效的可能性，即生物等效性豁免。

二、基于 BCS 的生物等效豁免

(一) 对于 BCS 1 类的药物需要证明以下几点：

1. 药物具有高溶解性；
2. 药物具有高渗透性；
3. 快速溶出和相似性的数据以及不含有影响主药成分吸收速率和吸收程度的辅料。

(二) 对于 BCS 3 类的药物需要证明以下几点：

1. 药物具有高溶解性；
2. 制剂具有非常快速的溶出；
3. 放大生产和批准后变更的制剂处方完全相同。

(三) 对于处方相同，但规格不同的同种样品，高剂量规格已做过 BE 试验的，低剂量规格可以免做 BE 试验。

（四）生物等效豁免申请的其他影响因素

当一个口服固体常释制剂申请基于BCS分类的生物等效性豁免时，应注意以下因素可能影响生物等效豁免：

1. 辅料

BCS1类药物：辅料有时候可能会影响药物的吸收速率和吸收程度。一般来说使用国家食品药品监督管理局已经批准的常释制剂常用辅料，对于BCS1类快速溶出的常释制剂的药物吸收速率和吸收程度不会有影响。为了支持生物等效豁免，常释制剂中辅料的用量应该和辅料在处方中对应的功能保持一致（比如说润滑剂）。

当使用新的辅料，或者非常规的大量使用常释制剂常用辅料，要补充提交该辅料的使用没有影响制剂生物利用度的证明资料。该信息可以利用以单一水溶液做参比制剂的生物利用度研究来提供。大量使用特定的辅料，例如表面活性剂（例如聚山梨醇酯80）和甜味剂（例如甘露醇或山梨醇），可能会有问题。

BCS3类药物：该类药物和BCS1类药物不同，如果想要申请生物等效豁免，必须有更充分的科学依据。BCS3类药物制剂必须与参比制剂含有相同的辅料组成。这主要是考虑辅料可能对低渗透性药物的吸收影响更显著。因此，仿制制剂与参比制剂必须有相同的辅料组成和用量。

2. 前药（Prodrugs）

制剂的渗透性取决于原料药的转化机制和（解剖学上的）转化位置。若药物前体-药物的转化主要表现在肠道膜渗透之后，则应测定该药物前体的渗透性。若转化表现在肠道膜渗透之前，

则应测定该药物的渗透性。药物前体和药物的溶出、pH溶解度数据也应与之相关。

3.基于BCS 的生物豁免对下列情况**不适用**：

(1) **治疗范围狭窄的药品**

受治疗药物浓度或药效监控的制约，按狭窄的治疗范围设计的制剂，不适用生物等效性豁免。如：地高辛、锂制剂、苯妥英、茶碱和华法林阻凝剂。

(2) **口腔吸收制剂**

由于BCS分类是基于胃肠粘膜的渗透和吸收，因此不适用于口腔吸收制剂，如：类似舌下片或颊下片的制剂。对于口含片，如果该制剂从口腔吸收也不适用。

三、生物等效豁免应提供的资料

(一) **高溶解性的数据支持**

1. **测定方法**的描述，包括分析方法和缓冲溶液的组成信息。

2. **原料药**的化学结构，分子量，性质（酸、碱、两性或中性）和解离常数（pKa）

3. **测试结果**（平均值、标准偏差、变异系数）以**表格的形式**汇总，不同pH溶液、药物溶解度（如mg/ml）以及溶解最大规格需要的介质体积。

4. **pH-溶解度的曲线图**

(二) **高渗透性的数据支持**

1. **测定方法**的描述，包括分析方法和缓冲溶液的组成。

2. **人体药物代谢动力学研究（PK）**，包括设计方案和PK数据对应的方法。

3.对于直接渗透性研究方法，需要说明所用方法的适用性，包括研究方案的描述，受试者、动物和上皮细胞系的选择标准，供体液里的药物浓度，分析方法的描述，计算吸收程度或渗透性的方法等信息。

4.选择的模型药物的清单，应包含以下数据：说明研究方法适用性的人体内的吸收度数据（平均值、标准偏差、变异系数），每个模型药物的渗透率值（平均值、标准偏差、变异系数），每个模型药物的渗透性分类，并根据渗透性数据（平均值±标准偏差或95%置信区间）给吸收程度按照渗透性分类上下限和所选内标作出标示。支持一个被测原料药高渗透性的信息包括：被测原料药的渗透性数据、内标（平均值，标准偏差，变异系数）和稳定性信息，适当的时候包括支持主动转运机制的数据，以及确定被测原料药的高渗透性的研究方法。

（三）快速溶出和曲线相似性的数据支持

1.测定方法的描述，包括分析方法和缓冲溶液的组成描述，溶出测定使用样品的信息，包括批号、有效期、规格、重量等。

2.按上述的推荐试验方法，使用12个单剂量仿制制剂和参比制剂所得到的溶出数据。应报告独立被测单元在每个规定时间点的标示量溶出百分数。应将平均溶出百分数、溶出范围和变异系数（相对标准偏差）制表。在三种溶媒中的仿制制剂和参比制剂的平均溶出曲线也应图示出来。

3.应提供支持仿制制剂和参比制剂在这三种溶出介质中的溶出曲线相似性的数据，使用 f_2 法进行判断的结果。

四、推荐的原料药分类方法和制剂溶出特性测定方法

(一) 确定药物(API)的溶解性分类

决定药物的 BCS 分类首先是测定 API 在生理 pH 条件下的平衡溶解度。原料药 pH-溶解性曲线的测定应该在 37 ± 1 , pH1.0—6.8 的水溶性介质中测定,该曲线上的 pH 值选择应该有充足的点,并且是在 1.0—6.8 的范围内,其测定点的选择可以参照药物的解离常数,包括 pK_a 、 pK_a+1 、 pK_a-1 ,以及 1.0 和 6.8 这几个点。测定溶解度时每个 pH 值条件至少要平行测定三次,为保证溶解度数据的准确可靠,可能还需要更多次的重复测定。可采用特定的标准缓冲溶液作为溶剂,测定药物的溶解度。如果特定的标准缓冲溶液对药物的理化性质有影响,也可以使用其他的缓冲介质。当原料药加入到作为溶剂的缓冲溶液中,此时溶剂的 pH 值需要进行验证。预测药物平衡溶解度的方法,除了传统的摇瓶法,也可以使用酸碱滴定法及其他方法,但应证明所用方法的合理性,并且有方法学数据的支持。

在选定的缓冲介质中,应该使用经过验证的含量测定方法测定 API 的浓度,并能区分 API 和其降解产物。若观察到原料药的降解是缓冲液成分或者 pH 值造成的,则也应该提交胃肠道稳定性研究部分的稳定性数据。根据测量在 pH 值 1.0—6.8 范围内水溶性缓冲介质中药物溶解的最高剂量来确定药物的溶解度类别。当某种药物的最大剂量能在 pH 值 1.0—6.8 的范围内、完全溶解在小于 250ml 的水溶性缓冲介质中,可认为该药物是高溶解性的。

(二) 确定药物 API 的渗透性分类

API 的渗透性分类可以通过受试者体内试验确定,比如质量

平衡或是全身的体内生物利用度，也可以通过肠道灌注来测定。

推荐的不涉及人体受试者的方法包括：在合适的动物模型的体内或原位肠道灌注、离体肠道组织的渗透性检测或者合适的单层上皮细胞的渗透性测定等等。在很多情况下（例如，当绝对生物利用度达到或超过 85%；或当达到或超过 85% 的药物在尿液中检出时），单一的检测方法可能不够充分。当一个单一的渗透性检测不足以充分说明药物的渗透性类别时，建议采用两种不同的分析方法。为避免因为不同实验类型造成信息有所冲突，需要注明采用体外或动物数据替代人体数据。

1. 人体内药代动力学研究

（1）质量平衡研究(Mass Balance Studies)

在药代动力学质量平衡研究中，无标记药物、稳定同位素或者放射性标记的原料药都能证明药物的吸收程度。根据研究的可变性，应考察足够的受试者数据来提供可靠的吸收程度评价。

（2）绝对生物利用度研究(Absolute Bioavailability Studies)

口服的生物利用度试验可以用静脉给药作为参考。根据研究的可变性，一个研究中要考虑多个受试者以提供有效的吸收度估计。当药物的绝对生物利用度达到或超过90%，则不再需要补充药物在消化液中的稳定性测定。

2. 肠道通透性检测方法(Intestinal Permeability Methods)

以下方法可以用来测定胃肠道中药物的渗透性：（1）人体体内肠道灌注研究；（2）使用合适的动物模型，体内或原位肠道灌注研究；（3）离体人或动物肠道组织的体外渗透性研究；（4）单层人工培养上皮细胞的离体渗透性研究。

体内或原位动物模型以及体外方法,例如使用动物或人类单层培养上皮细胞,都适用于被动转运的药物。有些原料药在人体内观测到的低渗透性可能是由于药物在膜转运蛋白(如p-糖蛋白)上的流失造成。当这些模型中和药物流失相关的转运蛋白缺失,或者其表达程度和人体相比较低,则当药物和转运流失相关的时候,渗透性分级失误的几率比被动转运药物几率大。

选定的研究方案中要表征出已知转运蛋白的表达。流失机制的函数表达式可以用双向转运研究技术来说明,即在使用未将外排系统饱和的特定药物或化学物质时,相较细胞膜顶部-基底侧端方向的转运率,检测到更高的细胞膜基底侧端-顶部方向的转运率。此时,监测体系中必须的肠道外排置信区间无法确定。相反,本指南中建议,对于被动转运的药物来说,要限制非人体的渗透性检测方法。

当基于BCS对药物的渗透性进行分类时,如满足下列任一条件,可以很明确地推断出药物是被动转运机制:

(1) 人体内,剂量(例如相关的临床剂量范围)和浓度-时间曲线下面积表现出线性(药代动力学)关系。

(2) 测量的体内或原位渗透性与采用动物模型时灌注液的初始药物浓度(例如,250ml液体中分别溶解0.01、0.1和1倍最高剂量)无关。

(3) 使用适当的、已被证明能表达已知转运蛋白的细胞培养方法时,其供体液和转运方向(例如,在给定的药物浓度中,细胞膜基底侧端-顶端方向和细胞膜顶端-基底侧端方向的转运率并无显著统计学上的差异)证明测得的体外渗透性与药物的起

始浓度（例如，在250ml液体中溶解0.01，0.1和1倍最高剂量）无关。

为了申请人体生物等效性豁免而解释一个渗透性检测方法的实用性，应当用足够的模型药物来说明受试者体内的渗透性检测值和药物吸收程度数据的顺序关系。人体内肠道灌注研究，推荐使用6种模型药物。动物的体内或原位关注研究或者体外培养细胞研究，推荐20种模型药物。根据研究的可变性，研究中应使用足够数量的被试者、动物、离体组织样品或者单层细胞，以提供可靠的药物渗透性评价。这个顺序关系应考虑到高、低肠道通透性的原料药的精确区别。

为了说明一个分析方法的适用性，模型药物应该叙述以下吸收范围：低吸收率（如，< 50%）、中等吸收率（如，50%—89%）和高吸收率（90%）。申请者可在附录A里面提供的药物和/或化学物质列表里面选择化合物，若其他药物有已知的吸收机制和体内药物吸收度的可靠性评价，也可以选择这些药物。

在阐述了一个分析方法的适用性并且完善了同一个研究方案后，就不用为了给一个原料药分类而在后续研究中重新测试所有的模型药物。相反，一个低渗透率和一个高渗透率的模型药物应拿来作为内标（例如，包括灌注液或供体液在内的被测原料药）。这两个内标是在流体体积标记之外的（或是像PEG4000一样，零渗透率的化合物），这个流量体积标记包括在特定类型的灌输技术（如闭环技术）中。内标物质的选择应基于和被测原料药的兼容性（例如，内标物质应该不具备任何显著的物理、化学或者渗透性相互作用）。

当无法遵循该原则时,内标物质的渗透性测定应和被测原料药一样,使用同样的受试者、动物、组织或表皮细胞。内标物质的渗透性测试值在不同试验中不应相差巨大,包括用来证明稳定性的试验。在体外或原位试验结束时,应该测定膜中药物的含量。

对于特定条件下的分析方法,建议挑选一个和高/低渗漏率分级上下限接近的内标物质有利于对被测药物的渗透性进行分级。例如,当一个被测药物的渗透性检测值和选定的高渗透率内标药物的渗透性一样或更高,则该药物被认为是具有高渗透性的。

3. 胃肠道稳定性研究

在测定吸收度时,以尿液的总放射性作为研究对象的质量平衡研究,并没有考虑到药物在肠道膜渗透之前在胃肠液中发生降解的程度。此外,有些测定渗透性的分析方法可能是基于体内或原位灌注到人类和/或动物的胃肠道中的药物的减少或清除。证明药物在胃肠道的流失是发生在肠道薄膜渗透,而不是降解反应,将帮助确定药物的渗透性。

药物在胃肠道中的稳定性可以利用在人体内取出的胃液和肠液来证明。药物溶液应在这些液体中以 37 孵育一段时间,以模拟药物在人体内和该液体的接触过程,例如,胃液中 1 小时,肠液中 3 小时。之后应该用已验证的稳定性测定方法来测定药物浓度。这个操作中药物显著地分解 (> 5%) 可能代表着潜在的不稳定性。获得人胃肠液一般采用插管法,某些情况下会比较困难。在经过适当调整后,某些合适的动物模型胃肠液或者模拟液体,例如中国药典 2015 版收录的标准胃液和肠液,也可以作为替代使用。

（三）测定制剂的溶出特性和溶出曲线相似性比较

采用中国药典2015版附录通则 0931 的方法1（转篮法），转速为每分钟100转，或是方法2（浆法），转速为每分钟50—75转，溶出介质的体积为900ml，溶出介质：（1）0.1mol/L HCL 或是不含酶的模拟胃液；（2）pH4.5缓冲介质；（3）pH6.8缓冲介质或是不含酶的模拟肠液。有明胶包衣的胶囊和片剂，则可以采用加酶的人工肠液和胃液。

溶出仪应满足相关技术要求，并通过机械验证及性能验证试验。溶出装置的选择（篮法或浆法）应根据产品体外溶出和体内药代动力学数据的对比而确定。装置1（篮法）通常适用于胶囊剂和易于漂浮的产品，装置2（浆法）通常适用于片剂。对于某些片剂，在溶出时可能因为片剂崩解后沉在溶出杯底部而造成溶出减慢，在这种情况下篮法可能要优于浆法。如果溶出测定条件为了更好地反映产品在体内的快速溶出而需要调整（比如使用与上述不同的搅拌转速），这样的调整需要比较体外溶出和体内吸收数据，以证明其合理性。（比如使用单一水溶液作为对照品的相对生物利用度研究）生物等效豁免试验至少需要12个单剂量产品进行支持评估。需要取足够多的时间点进行溶出曲线的绘制（例如5min、10min、15min、20min和30min）。

当对仿制制剂和参比制剂的溶出曲线相似性比较时，应使用相似因子（ f_2 ）法。相似因子是误差平方和的对数平方根的倒数变换，是两个曲线之间溶出百分率的相似性的表征。

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

R_t 为 t 时间点的参比制剂平均溶出量；

T_t 为 t 时间点的仿制制剂平均溶出量；

n 为取样时间点的个数。

当 f_2 值 ≥ 50 时，认为两个物质有相似的溶出特性。为了可以使用平均值，则变异系数(RSD)在第一个时间点时不应超过 20%，在其他时间点不应超过 10%。请注意当使用上述溶媒时，若仿制制剂和参比制剂均能在 15 分钟内溶出标示量的 85%，则不必要利用 f_2 法检测比较相似性。

附录 A

本附录包括用于说明渗透性试验适用性的推荐试剂。

药物	渗透性类别
高渗透性 ($f_a = 85\%$)	安替比林、咖啡因、酮洛芬、甲氧萘丙酸、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 ($f_a=50\%—84\%$)	氯非那敏、肌酐、特布他林、氢氯噻嗪、卡托普利、吠喃苯胺酸、二甲双胍、阿米洛利、阿替洛尔、雷尼替丁
低渗透性 ($f_a=50\%—84\%$)	法莫替丁、纳多洛尔、舒必利、赖诺普利、无环鸟苷、磷甲酸、甘露醇、氯噻嗪、聚乙二醇 400、依那普利
无渗透性	FITC 标记葡聚糖、聚乙二醇 4000、荧光黄、菊粉、乳果糖
外排基质	地高辛、紫杉醇、奎尼丁、长春碱

附录 B

参考文献

1.中国药典 2015 年版.

2.美国药典 USP39.

3.FDA. Guidance for industry: “Waiver of in vivo bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a Biopharmaceutics Classification System” [EB/OL] . (2015) . <http://www.fda.gov/Drugs/Guidance/ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm> .

4.WHO . Technical Report Series No.937; Annex 7: Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability; Annex 8: Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release , solid oral dosage forms [S] . 2006 .

5.EMA. Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence CPMP /EWP /QWP /1401 /98 Rev1 , Appendix III [S] . 2010 .