

国际人用药品注册技术协调会

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

终版

2019 年 11 月 20 日采纳

本指导原则按照 ICH 程序，由相应 ICH 专家工作组制定，并经监管机构征求意见。最终草案在 ICH 程序第 4 阶段，推荐给 ICH 地区的监管机构予以采纳。

M9

文件历史

编码	历史	日期
M9	在第4阶段, ICH大会的监管机构成员予以采纳(文件日期2019年11月16日)。	2019年11月20日
M9	在第2阶段, ICH大会予以批准, 并公开征求意见。	2018年6月7日

法律声明: 本文件受版权保护, 在始终承认 ICH 对本文件版权的前提下, 除 ICH 标识外, 可在公共许可下使用、复制、在其他工作中引用、改写、调整、翻译或传播本文件。若对本文件进行任何改写、调整或翻译, 必须采取合理措施, 清晰标明、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。不得以任何形式暗示 ICH 认可或支持对原版文件的改写、调整或翻译。

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 或原版文件作者不对使用本文件所造成的任何索赔、损害或其他责任负责。

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. 背景和目的	1
1.2. 适用范围	1
2. 药物活性成份的生物药剂学分类.....	2
2.1. 溶解性	2
2.2. 渗透性	3
3. 药物制剂基于 BCS 的生物等效性豁免要求.....	4
3.1. 辅料	4
3.2. 体外溶出	7
4. 资料	9
5. 术语表	9
附录 I: Caco-2 细胞渗透性测定方法的相关考虑.....	11
附录 II: 关于评价辅料差异的更多信息	15

1. 前言

1.1. 背景和目的

含有相同药物活性成份的两种制剂，若在相同摩尔剂量给药后的生物利用度（药物吸收速度和吸收程度）落在可接受的预定限度内，则被认为具有生物等效性。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具有相似性。在人体生物等效性研究中，通常采用关键药代动力学参数 AUC（血药浓度-时间曲线下面积）和 $C_{\max}$ （峰浓度）评估药物吸收速度和吸收程度。

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人體生物等效性研究的需要，即它可作为人體生物等效性的替代方法。若体外数据能够充分证明体内行为等效，则可能免除人體生物等效性研究。BCS 是一种基于药物活性成份的水溶性和肠道渗透性特征的科学方法。BCS 将药物活性成份归入以下四种 BCS 类别：

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

本指导原则为支持药物活性成份的生物药剂学分类以及药物制剂基于 BCS 的生物等效性研究豁免提供相关建议。若有全面详尽的科学原理支持，基于 BCS 的生物等效性豁免原则可用于本指导原则中未明确阐述的生物等效性目的。

1.2. 适用范围

基于 BCS 的生物等效性豁免可用于证明人體生物等效性。例如，从临床开发至商业化各阶段产品之间的比较，上市后变更，以及符合地区法规的仿制药申请。

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。具有窄治疗窗的药物制剂不适用本指导原则中基于 BCS 的生物

等效性豁免。对于固定剂量复方（FDC）制剂，若所有药物活性成份均符合本指导原则第 2 和第 3 章节中的标准，则适用基于 BCS 的生物等效性豁免。

2. 药物活性成份的生物药剂学分类

基于 BCS 的生物等效性豁免适用于药物活性成份具有高溶解性且具有高渗透性（BCS I 类）或低渗透性（BCS III 类）的药物制剂。

生物等效性豁免适用于受试制剂与参比制剂的活性成份完全相同的情况。若受试制剂与参比制剂包含不同盐型，但均属于 BCS I 类（高溶解性且高渗透性），也适用生物等效性豁免。若受试制剂的活性成份与参比制剂相比，存在酯、醚、异构体、异构体混合物、复合物或衍生物的不同，则不适用生物等效性豁免，因为基于 BCS 的生物等效性豁免概念所使用的试验方法无法推断上述差异可能导致的生物利用度差异。若前药以前药形式吸收，可考虑基于 BCS 的生物等效性豁免。

2.1. 溶解性

若单次治疗的最高剂量在 $37\pm1^{\circ}\text{C}$ 下完全溶于不超过 250 ml 的 pH 1.2-6.8 范围的水性介质，则认为该药物活性成份具有高溶解性。若单次治疗的最高剂量不符合此标准，但参比制剂的最高规格在上述条件下可溶解，则应提交额外数据以证明基于 BCS 的生物等效性豁免方法的合理性。

申办方应通过试验确定药物活性成份在 $37\pm1^{\circ}\text{C}$ 、pH 1.2-6.8 范围的溶解度。应评价该范围内至少三个 pH 值，包括 pH 1.2、4.5 和 6.8 的缓冲液。此外，若药物活性成份的最低溶解度所对应的 pH 在上述指定 pH 范围内，则应评价该 pH 下的溶解度。上述试验应证明溶解度在预期吸收时间范围内能维持稳定。

应采用适合于药物活性成份性质的方法评价溶解度。

若证明合理，可使用摇瓶技术或可替代的方法开展平衡溶解度试验。若试验装置允许，可采用较小体积的溶解介质。应在添加药物活性成份后和平衡溶解度研究结束时测定每种试验溶液的 pH 值，以确保溶解度测定是在指定 pH 下进行。

必要时应调节 pH 值。试验应在能达到平衡的适当时间范围内进行。

或者，可以考虑其他溶解度试验，如在 250 ml 体积中考察单次治疗的最高剂量，或在呈比例缩小体积的缓冲液中考察成比例缩小的药量。

将以 pH 1.2-6.8 范围内测得的最低溶解度对药物活性成份进行分类。

应采用经适当验证的方法测定溶解度，使用药典中适当的介质，在每个溶解度条件/pH 下至少平行测定三个样本。

此外，应证明药物活性成份在溶解介质中具有足够的稳定性。若药物活性成份在溶解度测定过程中不稳定，即降解>10%，则不能充分确定溶解度，因此该药物活性成份无法分类。除试验数据外，也可提供文献数据来证实和支持溶解性，需注意同行评议论文可能未包含必要的试验细节，因而无法判断研究质量。

2.2. 渗透性

评价渗透性应优先基于人体药代动力学研究得出的吸收程度，例如绝对生物利用度或物质平衡。

若绝对生物利用度 $\geq 85\%$ ，则认为具有高渗透性。若 $\geq 85\%$ 的给药剂量在尿中以原形药物，或以原形药物、1 相氧化和 2 相结合代谢产物的总和回收，也认为具有高渗透性。关于粪便中的代谢产物，仅考虑氧化和结合代谢产物。通过还原或水解产生的代谢产物不应包括在内，除非可以证明其不是在吸收前产生，如由胃肠道内的微生物作用产生。粪便中原形药物不能计入吸收程度，除非有适当数据支持粪便中计入药物吸收的原形药物来自胆汁排泄、肠道分泌或源于不稳定代谢产物经微生物作用转化回原形药物，例如葡萄糖醛酸苷、硫酸盐、N-氧化物。

可接受已发表文献中的人体数据（例如产品信息和生物利用度研究），需注意同行评议论文可能未包含必要的试验细节，因而无法判断研究结果的质量。

还可使用经验证和标准化的 Caco-2 细胞体外方法评价渗透性（见附录 I）。Caco-2 渗透性测定结果应基于已获得的人体药代动力学数据进行讨论。若通过体外细胞模型推断为高渗透性，应按附录 I “Caco-2 细胞渗透性测定方法的相关

考虑”所述，证明渗透性不依赖于主动转运。

以 BCS 分类为目的时，若未证明药物活性成份具有高渗透性，则认为其具有低渗透性。

药物活性成份在胃肠道中的稳定性

若采用物质平衡研究证明高渗透性，应提供额外数据证明药物在胃肠道中的稳定性，除非 $\geq 85\%$ 的给药剂量在尿液中以原形药物回收。若使用体外 Caco-2 研究支持高渗透性，应证明胃肠道稳定性。可使用药典中液体或模拟胃液和肠液证明胃肠道稳定性。若经恰当证明，可使用其他相应方法。药物溶液应在 37°C 下孵育，孵育时间应能代表药物活性成份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。之后应使用经恰当验证的方法测定药物浓度。存在显著降解 ($>10\%$) 的药物无法归为 BCS 高渗透性。

3. 药物制剂基于 BCS 的生物等效性豁免要求

若药物活性成份符合溶解性和渗透性 (BCS I 类和 III 类) 标准，同时药物制剂是具有全身作用的普通口服剂型，且剂型和规格与参比制剂相同，则该药物制剂适用基于 BCS 的生物等效性豁免。若单次治疗的最高剂量不符合高溶解性标准，但参比制剂的最高规格在要求条件下可溶解，可通过证明在涵盖单次治疗的最高剂量的剂量范围内药代动力学 (即 AUC 和 $C_{\max}$) 呈剂量比例关系，以支持基于 BCS 的生物等效性豁免。

可通过颊粘膜或舌下吸收的药物制剂不适用基于 BCS 的生物等效性豁免。此外，基于 BCS 的生物等效性豁免方法仅适用于用水送服的给药方式。若药物制剂也涉及无水的给药方式 (如口腔分散制剂)，应开展无水服药的生物等效性研究。

若要符合基于 BCS 的生物等效性豁免要求，药物制剂应满足组成 (辅料) 和体外溶出行为的相关标准。药物制剂的接受标准在下文 3.1 和 3.2 章节中描述。

3.1. 辅料

理想情况下，受试制剂的组成应模仿参比制剂。但是，若辅料存在差异，应评价这些差异可能对体内吸收产生的影响。评价中应考虑药物活性成份性质和辅料作用。为符合基于 BCS 的生物等效性豁免要求，申办方应采用基于机制和风险的方法证明为何拟定的辅料差异不会影响药物活性成份的吸收特征，即吸收速度和吸收程度。进行此类评价的决策树概括于附录 II 中图 1 和图 2。

应考虑辅料对体内吸收各方面的可能影响，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，以及表面活性剂，例如十二烷基硫酸钠。应通过考虑以下方面，从机制角度评价某一特定辅料影响药物活性成份吸收的风险：

- 所用辅料的用量，
- 辅料可能影响吸收的机制，
- 药物活性成份的吸收特性（吸收速度、吸收程度和吸收机制）。

应在产品开发过程中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，从而将辅料变化控制在最小程度。对于片剂包衣中的较小用量或低于对特定药物活性成份产生影响的已知阈值的用量，可相对较少关注。

根据定义，BCS I 类药物高度吸收，不存在溶解性或渗透性限制的吸收过程。因此，与其他 BCS 类别相比，对于辅料影响吸收的可能性，BCS I 类药物通常是风险较低的一类。对于辅料对 BCS I 类药物制剂的影响，应关注吸收速度或吸收程度可能发生的改变。例如，若已知某个药物由于主动摄取而具有高渗透性，则抑制摄取转运体的辅料可能就需要关注。对于吸收缓慢的 BCS I 类药物，还应考虑特定辅料增加吸收速度的可能性。

对于 BCS I 类药物，除可能影响吸收的辅料，允许辅料存在种类和用量差异。可能影响吸收的辅料应种类相同且用量相似，即用量在参比制剂辅料用量的 $\pm 10\%$ 范围内。此外，各种可能影响吸收的辅料的累计差异应在 $\pm 10\%$ 范围内。

BCS III 类药物被认为更容易受到辅料的影响。这些药物不具有高渗透性，

可能存在部位特异性吸收，因此，与 BCS I 类药物相比，辅料可通过更多机制影响 BCS III 类药物的吸收。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除外）。可能影响吸收的辅料应种类相同且用量相似，即在参比制剂辅料用量的 $\pm 10\%$ 范围内，并且这些辅料的累计差异应在 $\pm 10\%$ 范围内。表 1 对此进行了明确。可接受的辅料差异的示例见附录 II。在处方中含量非常小的着色剂和矫味剂，可允许存在差异。

表 1 的应用确实存在局限性，例如，确定参比制剂薄膜衣的重量存在难度。表 1 的目的是给予申办方清晰的目标值。对于偏离此表格的情况，需要基于前文所述的原则恰当地证明其合理性。

表 1：含有 BCS III 类药物的制剂证明辅料用量相似的推荐标准

对于用量相似而言，含有 BCS III 类药物的制剂的辅料差异不应超出以下目标值：	
辅料类型	参比制剂中辅料用量的百分比
可能影响吸收的辅料	
每种辅料：	10%
差异总和：	10%
	相对芯部重量的百分比差异（w/w）
所有辅料：	
填充剂	10%
崩解剂	
淀粉	6%
其他	2%
粘合剂	1%
润滑剂	
硬脂酸盐	0.5%
其他	2%
助流剂	
滑石粉	2%
其他	0.2%
所有辅料（包括可能影响吸收的辅料）	
允许的差异百分比总和：	10%

注：芯部不包括片剂薄膜衣或胶囊壳

基于 BCS 的生物等效性豁免适用于相同剂型且相同规格的 FDC。仅含有 BCS I 类药物的 FDC 制剂应符合 BCS I 类药物的辅料标准。仅含有 BCS III 类药物或含有 BCS I 类和 BCS III 类药物的 FDC 制剂，应符合 BCS III 类药物的辅料标准。

3.2. 体外溶出

使用基于 BCS 的生物等效性豁免方法时，应采用 1 批次代表拟定商业生产过程的受试制剂与参比制剂进行体外溶出比较试验。除非另经证明，受试制剂应来自至少商业生产规模的 1/10 或 100000 个制剂单位的批次，以较大者为准。在（临床）开发阶段，若证明合理，可接受较小的批量。体外溶出比较试验应使用药典装置和经验证的分析方法。

在溶出比较研究中应采用以下条件来表征产品的溶出曲线：

- 装置：桨法或篮法
- 溶出介质的体积：900 ml 或更少（建议使用质控（QC）检测所选择的体积）
- 溶出介质的温度：37±1°C
- 搅拌：桨法 - 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。可能需要在最低溶解度 pH（若与以上缓冲液不同）下进行额外研究。
- 不接受有机溶剂，不应添加表面活性剂。
- 样品收集时应过滤，除非使用原位检测方法。
- 对于已经证明存在交联的明胶胶囊或明胶包衣片剂，若经恰当证明，可接受使用酶。

若参比制剂和受试制剂均在桨法 50 rpm 观察到高变异或堆积效应，推荐使

用篮法 100 rpm。此外，若经科学论证，可考虑用其他方法（例如，使用沉降篮或其他恰当方法）解决堆积效应等问题。应提供全部试验结果。

对于 BCS I 类药物，要获得基于 BCS 的生物等效性豁免，在全部规定条件下，受试制剂和参比制剂均应表现出非常快速（≤15 分钟内平均溶出百分比≥85%）的体外溶出特征，或快速（≤30 分钟内平均溶出百分比≥85%）且相似的体外溶出特征（即基于 f_2 比较）。若一种制剂具有快速溶出而另一种具有非常快速溶出，应以如下方式证明溶出曲线具有相似性。

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 ：

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

此公式中， 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 时的平均溶出百分比， $T(t)$ 为受试制剂在研究开始后时间 t 时的平均溶出百分比。

基于以下条件评价相似因子：

- 至少三个时间点（零点除外）。
- 两制剂的时间点应相同。
- 每种制剂每个时间点的个体值的均值。
- 任一制剂的平均溶出量≥85%的点不超过 1 个。
- 为保证均值数据可用，早期时间点（不超过 10 分钟）的变异系数不应超过 20%，且在其他时间点不应超过 10%。

若 f_2 值≥50，则认为两条溶出曲线相似。若受试制剂和参比制剂均在 15 分钟内溶出≥85%的药物标示量，则不必进行 f_2 法比较，可认为溶出曲线相似。若变异系数过高，则认为 f_2 计算不准确，不能得出溶出相似的结论。

对于 BCS III 类的药物活性成份，要获得基于 BCS 的生物等效性豁免，在规定的条件下，受试制剂和参比制剂均应表现出非常快速（≤15 分钟内平均溶出百分比≥85%）的体外溶出特征。

对于 FDC 制剂，溶出曲线应符合 FDC 中所有活性成份的相应标准。仅含有 BCS I 类药物的 FDC 制剂应符合 BCS I 类药物的溶出标准。仅含有 BCS III 类药物的 FDC 制剂应符合 BCS III 类药物的溶出标准。对于同时含有 BCS I 类和 BCS III 类药物的 FDC，每种药物应分别遵循相应 BCS 类别的溶出标准。

对于超过一种规格的制剂，应对每个规格分别采用 BCS 方法，即受试制剂和参比制剂的每个规格均应进行溶出曲线比较。

4. 资料

申办方应提供受试药物活性成份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；以及关于该药物活性成份或制剂生物利用度或生物等效性问题的任何信息，包括文献调研和申办方发起的研究。应提供全部研究方案和报告。应根据现行监管指导原则和政策，恰当地详述经验证的试验方法。

报告格式应包括表和图，展示个体值和平均值结果，以及汇总统计量。

报告应包括所有辅料，及其在受试制剂和参比制剂间的种类和用量（如适用）差异。

应提供所用分析方法的完整描述，包括分析参数的验证和认证。还应提供全部试验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（规格和含量）、批号、已知的生产日期和批量、有效期]。溶出度报告应包括对试验设置和分析方法的详尽描述，包括溶出条件信息，如装置、脱气、取样过程的过滤、体积等。

此外，若适用，对于 Caco-2 细胞渗透性测定方法，应提供包括所用方法完整描述的全部信息（见附录 I）。

5. 术语表

AUC：血药浓度-时间曲线下面积

BCS：生物药剂学分类系统

212	C _{max} : 峰浓度
213	FDC: 固定剂量复方
214	QC: 质量控制
215	rpm: 每分钟转数
216	

附录 I: Caco-2 细胞渗透性测定方法的相关考虑

体外培养的 Caco-2 上皮细胞单层来源于人结肠腺癌细胞系，使用其进行渗透性测定已广泛用于评估人体内的肠道药物吸收。Caco-2 细胞在形态学和生化方面可自发进行肠上皮细胞分化，表现出细胞极性，即具有顶端刷状缘、细胞间紧密连接、以及几种小肠中的主动转运体。由于可能低表达或不表达外排（例如，P-gp、BCRP、MRP2）和摄取（例如，PepT1、OATP2B1、MCT1）转运体，Caco-2 细胞测定方法若作为支持 BCS 分类高渗透性的唯一数据，仅限于被动转运药物（见下文测定相关考虑）。

方法验证

应使用零、低（<50%）、中（50-84%）和高（≥85%）渗透性模型药物，建立实验渗透率与人体药物吸收程度之间的排序相关性，以证明 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，以表征高、中、低渗透性（每个类别最少 5 个），以及零渗透性标志物；表 2 提供了示例。此外，应采用足够数量（最少 3 个）的细胞分析平行样本，以可靠地评估药物渗透性。所建立的相关性应能区分低、中和高渗透性药物。

应通过在试验前后比较跨上皮电阻（TEER）测量值和/或其他合适的指标，确认 Caco-2 细胞单层的完整性。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（参见表 2）。

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

此外，应提供研究方法描述、供试液药物浓度、分析方法描述和渗透性计算方程。此外，对于已知底物，应提供外排可能性信息，例如双向转运数据。

测定相关考虑

应证明试验化合物为被动转运。可以使用表达已知外排转运体的适当测定系统来验证，例如，通过证明测得的体外渗透性不依赖初始药物浓度，例如，在 250 ml 中完全溶解的最高规格 0.01、0.1 和 1 倍，或不依赖转运方向（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性（ P_{app} ）比值 <2 ）。

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

应在非饱和浓度下，通过双向转运研究证明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，来验证外排转运体的功能性表达。

应证明渗透性研究中使用的试验药物浓度的合理性。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，并且在试验药物所处供试液中加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。内标的选择应基于与试验药物的相容性，即它们不应存在任何显著的物理、化学或渗透相互作用。若无法将内标包括在用于试验药物渗透性评价的相同细胞培养孔中，可在评价试验药物之后，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性数值应保持一致，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。应在试验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，应进行物质平衡评价，包括测定细胞单层和试验装置上的药物残留量。

通过选择渗透性接近中/高渗透性类别界值的高渗透性内标，可有助于评价试验药物用于 BCS 分类的渗透性。若其渗透性数值等于或大于所选高渗透性内标，则认为该试验药物具有高渗透性。

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、以及支持被动转运机制的数据。

表 2. 用于渗透性测定方法验证的模型药物示例

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 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
------	--------------------------

268

图 1. BCS I 类药物

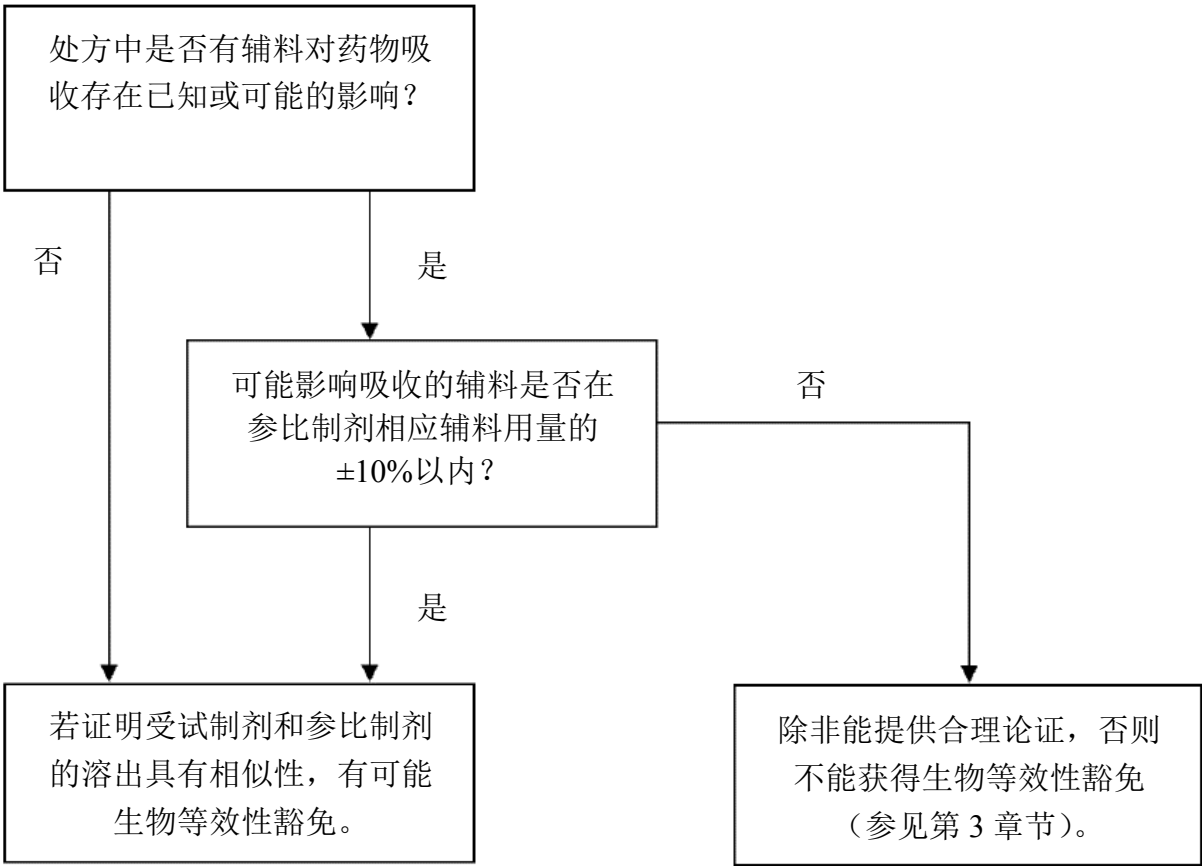
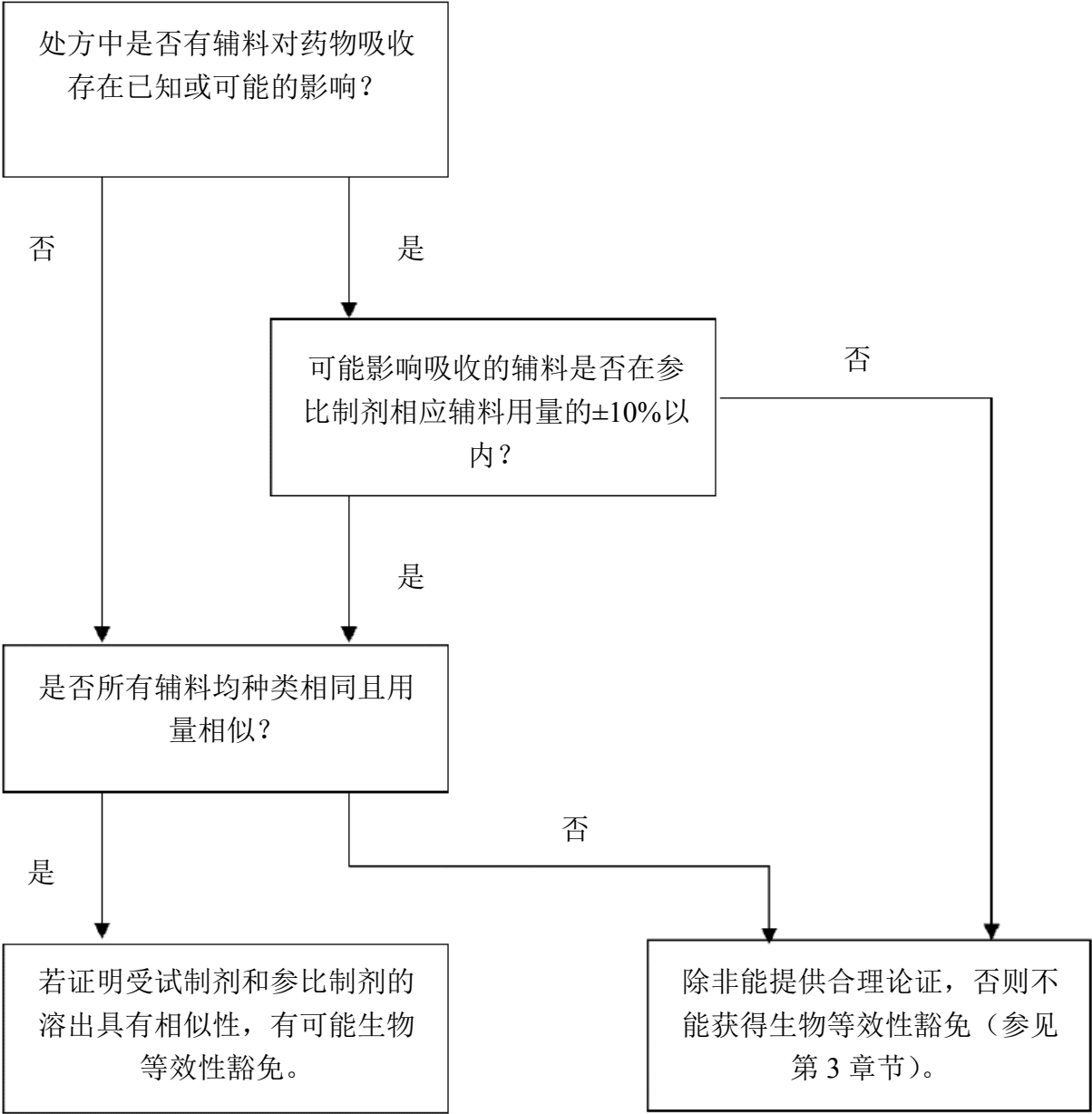


图 2. BCS III 类药物



276 可接受的辅料差异示例

277 **例 1：BCS I 类生物等效性豁免**

278 受试制剂处方与参比制剂辅料种类相同。此外，受试制剂处方中含有山梨醇，
279 这是一种已知或可能影响药物吸收的辅料。基于参比制剂处方中山梨醇的用量，
280 受试制剂处方中山梨醇的用量在 45 mg 至 55 mg 的允许范围内(即 50 mg ±10%)。

成份	参比用量(mg)	受试用量(mg)
药物活性成份	100	100
微晶纤维素（填充剂）	100	95
山梨醇（填充剂）	50	55
HPMC（粘合剂）	10	10
滑石粉（助流剂）	5	5
总计	265	265

281

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。此外，受试制剂处方中含有山梨醇，这是一种已知或可能影响药物吸收的辅料。基于参比制剂处方中山梨醇的用量，受试制剂处方中的山梨醇用量在 9 mg 至 11 mg 的允许范围内（即 10 mg $\pm$ 10%）。其他辅料用量差异在第 3.1 章节表 1 所示标准内。

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