

人用药品技术要求国际协调理事会

ICH 协调指导原则

口服固体速释制剂的生物等效性

其他规格的生物等效性豁免

M13B

草案

批准于 XXXX 年 XX 月 XX 日

目前为公开征求意见阶段

在 ICH 进程的第 2 阶段，ICH 大会按照国家或地区程序，将相应 ICH 专家工作组商定的共识草案文本或指导原则转交给 ICH 区域的监管机构，供内部和外部征求意见。

M13B
文件历史

编码	历史	日期
M13B	由 ICH 大会成员在第 2 阶段签署，并发布以供公开征求意见。	年/月/日

法律声明： 本文受版权保护，除了 ICH 标志外，在始终承认 ICH 版权的前提下，基于公共许可可以使用、复制、在其他作品中引用、改编、修改、翻译或传播。如对本文件进行改编、修正或翻译，必须采取合理措施来清晰地标识、区分或以其他方式标记对文件进行的修改。必须避免任何暗示 ICH 授权或支持对原版文件的改编、修订或翻译的行为。

本文件“按原样”提供，不提供任何形式的担保。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
口服固体速释制剂的生物等效性
其他规格的生物等效性豁免
M13B
ICH 共识指导原则

目录

1	前言	2
1.1	目的	2
1.2	背景	2
1.3	范围	2
2	其他规格的生物等效性豁免标准	3
2.1	药物的 PK 剂量成比例	3
2.2	不同规格之间的定性和定量组成（生产与处方方面）	3
2.2.1	产品组成	3
2.2.2	高活性药物制剂	4
2.2.3	生产工艺	4
2.3	溶出条件（包括优化与验证）	4
2.4	相似性评估	5
3	特殊情况	7
3.1	固定剂量复方制剂	7
3.2	不符合上述标准时的括号法	8
3.3	原料药不稳定性	9
4	文件	9
5	术语	10
附件 I：偏离处方组成等比例时的考虑因素		12
附件 II：确定非高风险制剂其他规格生物等效性豁免可能性的决策树		24

1 前言

1.1 目的

本指导原则旨在为在已证明至少一种规格的体内生物等效性（BE）的申请中，获得一种或多种其他规格制剂的 BE 研究豁免提供建议。本指导原则适用于口服固体速释（IR）制剂的研发和批准后阶段，这类制剂旨在将药物输送至全身循环，比如片剂、胶囊和颗粒/口服混悬剂。

若能提供适当的科学依据，与本指导原则中的建议存在的差异或可接受。当提出或采用替代方法时，鼓励申请人咨询监管机构。

1.2 背景

具有全身作用的口服固体速释制剂的 BE 主要通过体内药代动力学（PK）BE 研究或体外溶出行为比较研究来确定。对于具有多种规格的制剂，如已通过体内 BE 研究证明了至少一种规格的 BE，则基于其他规格与已证明 BE 的规格（即生物批次规格）之间的体外溶出行为比较研究，可能豁免一个或多个其他规格的体内 BE 研究。为获得其他规格的生物等效性豁免，需满足特定的标准，包括 PK 剂量成比例、处方成比例以及在特定溶出条件下的溶出曲线相似性。

M13B 旨在通过推荐寻求此类研究生物等效性豁免所需的特定标准，减少对其他规格进行体内 BE 研究的需求。

1.3 范围

ICH M13A《口服固体速释制剂的生物等效性指导原则》中描述了基于口服固体 IR 制剂 PK 终点的 BE 评估所需的研究设计和数据分析的相关科学与技术要求。

M13B 是该系列中的第二份指导原则，阐述了证明制剂其他规格 BE 的科学和技术要求，即已根据 ICH M13A 证明多规格制剂中至少一种规格的 BE 后，申请对一种或多种其他规格的豁免。

M13B 阐述了其他规格的生物等效性豁免标准，这些标准涉及：a) 药物（或固定剂量复方制剂（FDC）中药物）的 PK 剂量成比例；b) 与生物批次规格相比，其他规格中原料药和辅料的处方成比例；c) 在本指导原则所述溶出条件下，其他规格与生物批次规格之间溶出曲线的相似性。

M13B 中未详细讨论证明其他规格 BE 的替代方法，如体内外相关性（IVIVC）或其他建模方法。当提出或采用替代方法时，鼓励申请人咨询监管机构。

2 其他规格的生物豁免标准

2.1 药物的 PK 剂量成比例

如 ICH M13A 所述，生物批次规格的选择基于药物（或 FDC 中药物）的 PK 比例（见 ICH M13A 第 2.1.6 节）。

2.2 不同规格之间的定性和定量组成（生产与处方方面）

当产品包含多种规格时，基于与生物批次规格制剂之间处方的定性与定量关系，可能对其他规格进行生物等效性豁免。

2.2.1 产品组成

对于生物等效性豁免，其他规格核心处方的定性组成应与生物批次规格相同。此外，其他规格的核心处方组成应在定量上与生物批次规格成比例，即每种规格的原辅料比例相同。在有适当科学依据的情况下，不同规格之间核心处方组成与等比例存在偏离可视为例外情况（见附件 I）。

仅用于调节颜色或气味且预计不会影响生物利用度的辅料，通常可能因规格而异。

不鼓励其他规格与生物批次规格之间在非功能性片剂包衣/胶囊壳成分（除着色剂外）上存在定性差异，若存在此类差异，应提供数据证明片剂包衣/胶囊壳成分的变化不会影响生物利用度。

2.2.2 高活性药物制剂

当制剂所有规格中原料药的含量不超过制剂核心重量的 5% 时，若满足以下任一条件，则可能对其他规格进行生物等效性豁免：

- 制剂核心处方中每种辅料的含量在其他规格与生物批次规格之间保持一致，且仅原料药的含量有所不同。
- 稀释剂/填充剂的含量根据其他规格与生物批次规格之间原料药（或固体分散体中间体，如适用）的含量变化而调整，其他辅料的含量保持不变。

2.2.3 生产工艺

用于其他规格的生产工艺应与用于生物批次规格的生产工艺一致。

2.3 溶出条件（包括优化与验证）

应在所有条件下证明其他规格与生物批次规格之间体外溶出行为的相似性。BE 研究中使用的相同批次应用于溶出行为比较试验。

溶出行为比较研究中，应采用以下条件来表征制剂的体外溶出曲线：

- 仪器装置：药典规定的桨法式或篮法装置
- 溶出介质体积：900 mL 或以下
- 溶出介质温度：37±1°C
- 搅拌：
 桨式装置 - 50 rpm
 篮式装置 - 100 rpm
- 每次测定溶出曲线时，应使用至少 12 个单位的其他规格和生物批次规格。对于片剂或胶囊以外的口服速释制剂，应评估至少 12 个成品单位制剂的等分试样。
- 应在整个 pH 范围内（涵盖生理条件）对所有规格进行溶出行为试验。应在多介质中，即药典规定的 pH 值范围为 1.2-6.8 的三种介质（如 pH1.2、4.5 和 6.8），以及质量控制（QC）介质（除非该介质与上述药典规定的三种介质中的一种相同）中检

测所有规格的溶出行为。

- 表面活性剂仅可在 QC 介质中使用，且仅当确定将其用作相应溶出方法开发的一部分时才可使用。

- 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，可使用酶。

体外溶出研究比较实验应采用经验证的分析方法，该方法应适用于特定用途和条件，以进行原料药含量的测定。

溶出条件应考虑原料药的溶解度。在溶解度受限的 pH 值下，可能无法实现所有规格完全溶出，因此不同规格之间的溶出曲线可能也有所不同。溶出行为差异可能由未达到漏槽条件导致，此时相似的溶出行为可通过在各容器中测试相同剂量来证明，例如使用 3 片 5 mg 与 1 片 15 mg 的制剂进行比较。如不可行（如容器中单个单位的数量过多），则相同规格的参比制剂中的相同溶出行为/趋势可用于确认药物固有特性（如溶解度 pH 依赖性）是观察到的溶出行为差异的原因，并非制剂因素。

在科学合理的前提下，可考虑其他溶出条件（例如药典装置和搅拌速度）以解决特定问题（例如堆积）。对于悬浮液，建议使用转速为 50 rpm 的桨法装置。如有合理依据，可使用不同的转速。应提供所有实验条件及结果。

有关采样时间点选择的详细信息，请参阅第 2.4 节。

2.4 相似性评估

溶出曲线相似性测试及从结果中得出的任何结论，只有在溶出曲线已得到适当表征的情况下方可视为有效，详见下文。

应选择适当的取样时间点，以充分描述完整的溶出曲线。取样时间点的数量将取决于达到平台期所需的时间，以评估溶出曲线的相似性。至少需要三个时间点（零时除外），优选超过三个时间点来描述溶出曲线，当其他规格或生物批次规格的溶出度达到 $\geq 85\%$ 时，或

刚好在两种规格都达到平台期（ $<85\%$ ）后，出现最终的时间点。平台期由平均溶出量相差小于 5% 的三个连续时间点定义。溶出试验和取样时间无需超过两小时。取样时间点的选择应对计算其他规格与生物批次规格之间差异的估计值具有实际意义，确保所测得的溶出曲线差异范围不会过度集中在其他规格与生物批次规格溶出曲线差异较小且变化不大的区域。在溶出曲线变化最显著的阶段，应增加取样频率。其他规格与生物批次规格的溶出曲线应包含相同的时间点。原则上，纳入相似性计算的时间点不应超过六个。

口服固体速释制剂溶出曲线相似性的确定过程如图 1 中的决策树所示。

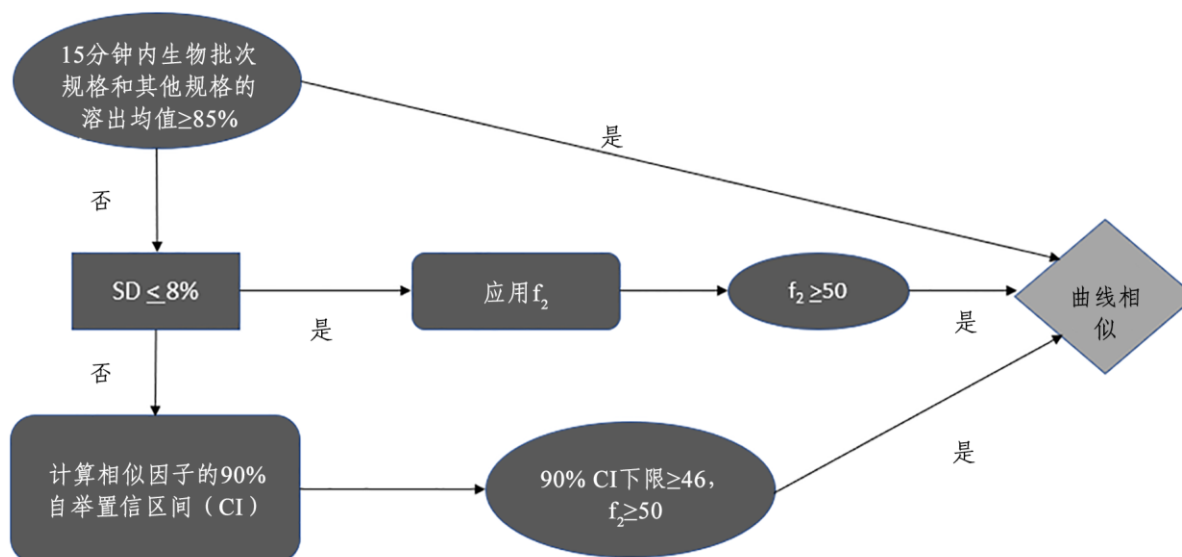
如图 1 所示，若其他规格与生物批次规格的平均溶出曲线中， $\geq 85\%$ 的药物在 15 分钟内溶出（即溶出速度非常快），则无需进行进一步的数学评估，可直接判定其相似性。

当观察到其他规格或生物批次规格的溶出速度较慢，且两种制剂在所有时间点的标准偏差（SD） $\leq 8\%$ 时，可使用相似因子估计值 f_2 确定溶出度相似性。当 $f_2 \geq 50$ 时，表明两种制剂的溶出曲线相似。

高变异性定义为任何时间点的 $SD > 8\%$ 。如果观察到其他规格或生物批次规格存在高变异性，则建议使用 bootstrapping 计算相似因子的 90% 置信区间（CI）。为证明溶出行为相似性，相似因子的 90% bootstrapped CI 下限应 ≥ 46 ，点估计值（ f_2 ）应 ≥ 50 。

当溶出不完全时，即在两小时内未达到 85% 时，也可采用上述方法和标准。但是，当其他规格和生物批次规格的最大溶出量在平台期低于 10% 时，不需要进行相似性检验，可以假设它们具有相似性。

图 1：使用 f_2 确定溶出曲线相似性的决策树



111

112 **3 特殊情况**113 **3.1 固定剂量复方制剂**

114 对于由多种规格组成的口服速释固定剂量复方制剂（IR FDC），应按照 ICH M13A 第 2.1.6
 115 节中确定的规格证明每种原料药的 BE。对于其他规格，可申请生物等效性豁免。

116 当 FDC 以单一混合物或颗粒（整体）形式配制时，第 2.2.1 节和附件 I 中确定的建议适用
 117 于其他规格处方的比例关系。FDC 中每种原料药应满足等比例关系的条件。当考虑 FDC
 118 中一种原料药的量时，可将其他原料药视为辅料，即稀释剂/填充剂。在这种情况下，仍
 119 应满足比例规则（见第 2.2.1 节和附件 I）。

120 当 FDC 以单独的原料药分层配制时，其他规格制剂的比例标准应遵循非 FDC 的标准（见
 121 第 2.2.1 节和附件 I），并应对每层进行独立考虑。

122 当 FDC 的规格（或层，如适用）不是按比例配制时（见第 2.2.1 节和附件 I），应证明所有
 123 规格的 BE。也可采用括号法（见第 3.2 节）。

124 应提交 FDC 中每种原料药的溶出数据（见第 2.3 节）。当某一 FDC 规格足以证明 BE 时，
 125 该规格即为用于溶出行为比较的生物批次规格，并应证明其他规格与生物批次规格之间的

126 溶出行为相似性。第 3.2 节中单组分产品的其他溶出行为示例同样适用于 FDC 产品。

127 3.2 不符合上述标准时的括号法

128 假设各规格之间保持定性相似，当由于以下一种或多种原因需要对两种以上规格进行 BE
129 评估时，可以采用括号法：

- 130 • 不同规格之间存在溶出行为差异（见第 2.4 节）；
- 131 • 核心处方组成的等比例偏离超过附件 I 中描述的偏离；或者
- 132 • 不同规格剂量与 PK 不成比例（见 ICH M13A，第 2.1.6 节）。

133 如果为 BE 评估所选的规格代表极限情况，使得这些极限规格能够涵盖其余规格的任何差
134 异，则对这些规格进行 BE 研究即可，换言之，可申请豁免对中间规格的 BE 研究。

135 当需要在空腹和餐后条件下进行 BE 评估，且因制剂处方比例偏离需要评估两种规格时，
136 在空腹和餐后条件下对其中一种规格进行 BE 评估即可。对于其他规格，可基于先验知识
137 和/或使用一种规格进行研究后获得的 PK 数据，合理豁免空腹或餐后研究。为测试其他规
138 格而选择的条件（空腹或餐后）应遵循 ICH M13A 第 2.1.5 节中所述的原则。

139 根据所考虑的情况，溶出曲线比较应证明在 QC 和多介质条件下的相似性。

140 例如，在需要证明一种以上规格（例如三种规格）BE 的情况下，体内 BE 研究使用最高和
141 最低规格进行，而中间规格仅与最高规格成比例，则最高规格将被视为与中间规格进行溶
142 出行为比较的生物批次规格。

143 作为进一步的示例，在存在三种规格，并采用括号法使用最高和最低规格进行 BE 研究的
144 情况下，最高和最低规格均将被视为与中间规格进行溶出行为比较的生物批次规格。如果
145 生物批次规格显示出相似的溶出行为，则中间规格应与这些生物批次规格中的任一规格表
146 现出相似的溶出行为。或者，如果生物批次规格之间的溶出行为不同，则中间规格的平均
147 溶出曲线应介于较高和较低生物批次规格的溶出曲线之间。

3.3 原料药不稳定性

在某些情况下，原料药的不稳定性可能使其无法纳入生物药剂学分类系统（BCS），如 ICH M9《基于生物药剂学分类系统的生物等效性豁免》第 2.1 和 2.2 节所述。然而，为了获得其他规格的生物等效性豁免，并确定可接受的 1 级或 2 级等比例偏离（见附件 I），申请人可提供额外数据以证明时间依赖性高溶解度的合理性。这包括在与溶出度实验相同的时间段内，对原料药及其降解产物的浓度与时间进行测量。如无法提供充分信息证明时间依赖性高溶解度，则在此情况下，认为原料药的溶解度低。

4 文件

申请人应编制一份生物等效性豁免报告，内容应包括以下部分：

- 其他规格生物等效性豁免策略及生物批次规格选择的依据。
- 生物批次规格和其他规格的列表，包括其定性和定量组成、每单位每种辅料用量以及成分占总核心重量的百分比。如果出现等比例偏离，应提供科学依据。
- 溶出曲线比较的前瞻性分析计划，详细说明以下内容：
 - o 研究目的；
 - o 所有测试方法和介质的描述，以及实验环境和分析方法的全面描述，包括溶出条件相关信息，如仪器装置、脱气、取样期间的过滤、体积等。应充分描述采用的分析方法，包括分析参数的验证和确认；
 - o 其他规格和生物批次规格的批次信息[单位剂量（规格和含量）、批号、生产日期和批量、有效期]；
 - o 每种规格的单位总数。应采用至少 12 个单位的其他规格和生物批次规格的数据；
 - o 采样时间点的数量和分布；以及

170 o 相似性评估方法（见第 2.4 节和图 1）。

171 • 溶出曲线结果，包括个体值和均值表格，以及其他规格和生物批次规格的个体和平
172 均溶出曲线。

173 • 溶出曲线相似性评估

174 • 结论

175 5 术语

176 Bootstrapping:

177 Bootstrapping 法是一种重采样过程，它利用一个样本的数据，通过从已知样本中重复随机
178 抽取样本（带替换）来生成采样分布。

179 生物批次规格:

180 用于一项或多项体内 BE 研究的制剂规格。

181 括号法:

182 这是一种对极限规格进行 BE 研究的方法，从而为所有规格的 BE 证明提供支持。仅对极
183 限规格进行 BE 研究就足以证明所有规格的 BE，换言之，可以申请豁免中间规格的 BE 研
184 究。

185 核心处方:

186 制剂的活性和非活性成分，不包括片剂薄膜包衣或胶囊壳。

187 极限规格:

188 代表组成差异最大的制剂规格。极限规格通常为最高和最低规格，但也存在例外情况。

189 F₂（相似因子估计值）:

190 相似因子 f_2 是一种与非模型依赖的指标，用于比较两个溶出曲线的相似性。

$$f_2 = 50 \cdot \log \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{1}{P} [\sum_{j=1}^P (R_j - T_j)^2]}}$$

191
192 其中 f_2 为相似因子估计值， P 为时间点的数量， R_j 为生物批次（参比）规格样品研究开始
193 后第 j 个时间点溶解的平均百分比， T_j 为测试规格样品研究开始后第 j 个时间点溶解的平
194 均百分比。

195 **固定剂量复方制剂：**

196 含有两种或多种原料药的单一制剂。

197 **高活性药物制剂：**

198 在所有规格中，给定原料药的 %w/w 不超过核心重量 5% 的制剂。

199 **IVIVC：**

200 一种预测性数学模型，描述制剂的体外性质（通常是药物溶解或释放的速率或程度）与相
201 关体内反应（如血药浓度或药物吸收量）之间的关系。

202 **非功能性包衣：**

203 不改变制剂溶出/释放特性的包衣。就本指导原则而言，为外观、稳定性或规格差异等功
204 能而设计的包衣在生物等效性决策中被视为非功能性包衣。

205 附件 I：处方等比例存在偏离的考虑因素

206 在有适当科学依据的情况下，可考虑不同规格之间核心组成等比例时存在的偏离。产品开
207 发计划应提供等比例偏离的原因。等比例偏离的理由应考虑原料药的生物药剂学特性、制
208 剂的复杂性、制剂的生产特性以及产品规格的溶出特性。

209 当产品开发计划中出现等比例偏离时，BCS 定义的原料药溶解特性（见 ICH M9）将是确
210 定这种偏离是否可以在其他规格的生物等效性豁免背景下得到证明，或者是否需要额外的
211 BE 数据来支持这种偏离的主要因素。

212 对于含有高溶解性原料药的其他规格，等比例偏离对相对生物利用度造成潜在影响的风险
213 较低。因此，在有适当理由的情况下，基于辅料功能，若其他规格的总核心重量与假设成
214 正比的其他规格的理论总核心重量之间的偏离不超过 20%，且在 QC 和多介质条件下证明
215 了溶出曲线的相似性，则可考虑辅料用量的偏离（最高可达表 1 中描述的 2 级偏离）。

216 对于含有低溶解度原料药的其他规格，等比例偏离对相对生物利用度造成潜在影响的风险
217 更大，因此通常不鼓励等比例偏离。同时，若出现偏离，需提供充分的科学依据。申请人
218 应说明导致这种偏离的产品开发需求、产品的复杂性，以及在 QC 和多介质条件下对其他
219 规格和生物批次规格之间的溶出曲线进行的风险评估。如果基于以下内容证明合理，则可
220 接受偏离：

221 1) 对于含有 BCS 定义的低溶解度原料药的产品，如果出现以下情况，可考虑 2 级偏
222 离（见表 1）：

223 a. 在 QC 和至少一种多介质（无表面活性剂）条件下，证明至少快速溶出（30
224 分钟内溶出 $\geq 85\%$ ）（见第 2.3 节）；以及

225 b. 其他规格的总核心重量与假设等比例的其他规格的理论总核心重量之间的偏
226 离不超过 20%。

227 2) 对于含有 BCS 定义的低溶解度原料药的产品，如果出现以下情况，可考虑 1 级偏
228 离（见表 1）：

- 229 a. 证明至少在 QC 介质中快速溶出；
- 230 b. 观察到足够的（即至少 10%）溶出，以便在 QC 条件以外的至少一种多介质
- 231 （无表面活性剂）条件下进行 f_2 比较；以及
- 232 c. 其他规格的总核心重量与假设等比例的其他规格的理论总核心重量之间的偏
- 233 离不超过 10%。

234 在所有情况下，溶出曲线比较应证明 QC 和多介质条件下的相似性。

235 请参阅附件 II，以帮助解释非高风险产品的生物等效性豁免标准。

236 高风险产品

237 对于含有低溶解度原料药且配方生产（工艺/技术）增强了 PK 性能的制剂，其他规格的等

238 比例偏离对相对生物利用度造成潜在影响的风险显著（见 ICH M13A 第 2.1.5 节）。鉴于这

239 些高风险制剂配方的复杂性，在制剂中作为增溶剂或载体基质的辅料（例如固体分散体制

240 剂中的分散辅料）应在其他规格和生物批次规格之间保持等比例关系。对于使用中间固体

241 分散体的产品，不同规格应使用成比例的相同中间体。其他辅料的比例偏离仅在具备充分

242 科学依据的情况下才予以考虑，且如果合理，这些偏离应控制在 1 级范围内（见表 1），前

243 提是在 QC 和至少一种多介质条件下证明至少快速溶出，且其他规格的总核心重量与假设

244 等比例的其他规格的理论总核心重量之间的偏离不超过 10%。溶出曲线比较应证明 QC 和

245 多介质条件下的相似性。

246 表 1：相对于生物批次规格，在生物等效性豁免具备适当科学依据的前提下，可接受的制

247 剂核心辅料 1 级和 2 级含量偏离（以百分比（w/w）表示）*

功能辅料	偏离（%w/w）	
	1 级	2 级
稀释剂/填充剂	5	10
崩解剂		
淀粉	3	6
其它	1	2

黏合剂	0.5	1
润滑剂		
硬脂酸盐	0.25	0.5
其他	1	2
助滑剂 (助流剂)		
滑石粉	1	2
其它	0.1	0.2
辅料变化总绝对值 (%)	5	10

248 *表 1 注释 - 该表提供了当其他规格和生物批次规格之间无法达到等比例时，辅料含量的
249 允许差异水平。对于表中未描述的功能性辅料（如表面活性剂），应在不同规格之间保持
250 等比例关系。通常不允许存在这些辅料的比例差异或上述描述以外的辅料差异，且需要提
251 供额外的支持信息以确保与生物批次规格之间的充分衔接。

252 生物豁免原则的应用示例253 **示例 1：组成的等比例**

254 已开发了 5 mg 和 10 mg 规格的制剂。已使用 10 mg 规格（生物批次规格）进行了 BE 研究，并将其与可接受的 10 mg 规格对
 255 照产品进行了比较。如下表所示，其他规格（5 mg）的制剂在组成上与生物批次规格的制剂等比例。如果满足溶出行为相似
 256 性标准，则可能对 5 mg 规格进行生物等效性豁免。

组分	用途	规格（标示量）				
		10.0 mg		5.0 mg		
				其他规格；成正 比	相对于其他规格核 心重量绝对差异的 百分比	
		每单位数量		每单位数量		
		mg	%*	mg	%*	
干混						
药物 A	活性成分	10.0	6.7	5.0	6.7	--

ICH M13 指导原则

乳糖一水合物	稀释剂/填充剂	128.8	85.9	64.4	85.9	0.0
预胶化淀粉	黏合剂	7.4	4.9	3.7	4.9	0.0
滑石粉	助滑剂	3.0	2.0	1.5	2.0	0.0
润滑						
硬脂酸镁	润滑剂	0.8	0.5	0.4	0.5	0.0
合计		150.0	100.0	75.0	100.0	
辅料变化总绝对值 (%)						0.0
其他规格总核心重量 偏离的总绝对值 (%)					0.0	

257 *每种成分以占总核心重量的百分比表示

258 示例 2: 可接受的 1 级等比例偏离

ICH M13 指导原则

259 已开发出含有低溶解度原料药的 5 mg 和 10 mg 规格产品。已使用 10 mg 规格（生物批次规格）进行了 BE 研究，并将其与可
 260 接受的 10 mg 规格对照产品进行了比较。关于溶出曲线比较，已证明 QC 介质和三种多介质的溶出曲线相似（在至少一种多
 261 介质中观察到超过 10% 的溶出量），但仅在 QC 介质中观察到快速溶出。

262

组分	用途	规格（标示量）						
		10.0 mg		5.0 mg		5.0 mg		
				其他规格；理论 等比例版本		其他规格；等比例 偏离		相对于其他规格 核心重量的绝对 差异百分比
		每单位数量		每单位数量		每单位数量		
		mg	%*	mg	%*	mg	%*	
干混								
药物 A	活性成分	10.0	6.7	5.0	6.7	5.0	6.2	--
乳糖一水合物	稀释剂/填充剂	128.8	85.9	64.4	85.9	69.3	86.6	0.7

ICH M13 指导原则

预胶化淀粉	黏合剂	7.4	4.9	3.7	4.9	3.7	4.6	0.3
滑石粉	助滑剂	3.0	2.0	1.5	2.0	1.5	1.9	0.1
润滑								
硬脂酸镁	润滑剂	0.8	0.5	0.4	0.5	0.5	0.6	0.1
合计		150.0	100.0	75.0	100.0	80.0	100.0	
辅料变化总绝对值 (%)								1.2
其他规格总核心重量 偏离的总绝对值 (%) **						6.67		

263 *每种成分以占总核心重量的百分比表示

264 **建议的其他规格与该规格的理论等比例版本之间的总核心重量绝对差，除以理论等比例版本的总重量后乘以 100，例如：

265 $(80-75) / 75 * 100 = 6.7\%$ 。

266 如上表所示，其他规格（5 mg）的制剂在组成上与生物批次规格的制剂不成等比例。每种辅料的%w/w 差异符合表 1 中描述

267 的可接受 1 级偏离，且其他规格的总核心重量与假设成正比的其他规格的理论总核心重量之间的偏离不超过 10%。如附件 II
 268 所示，可能对 5 mg 规格进行生物等效性豁免。

269 **示例 3：不符合标准的 1 级等比例偏离**

270 已开发出含有低溶解度原料药的 5 mg 和 10 mg 规格产品。已使用 10 mg 规格（生物批次规格）进行了 BE 研究，并将其与可
 271 接受的 10 mg 规格对照产品进行了比较。关于溶出曲线比较，已证明 QC 介质和三种多介质的溶出曲线相似（在至少一种多
 272 介质中观察到超过 10% 的溶出量），但仅在 QC 介质中观察到快速溶出。

组分	用途	规格（标示量）					
		10.0 mg		5.0 mg		5.0 mg	
				其他规格；理论 等比例版本		其他规格；等比例 偏离	相对于其他规格 核心重量的绝对 差异百分比
		每单位数量		每单位数量		每单位数量	
		mg	%*	mg	%*	mg	%*
干混							

ICH M13 指导原则

药物 A	活性成分	10.0	6.7	5.0	6.7	5.0	5.6	--
乳糖一水合物	稀释剂/填充剂	128.8	85.9	64.4	85.9	77.6	87.5	1.6
预胶化淀粉	黏合剂	7.4	4.9	3.7	4.9	4.0	4.5	0.4
滑石粉	助滑剂	3.0	2.0	1.5	2.0	1.5	1.7	0.3
润滑								
硬脂酸镁	润滑剂	0.8	0.5	0.4	0.5	0.6	0.7	0.2
合计		150.0	100.0	75.0	100.0	88.7	100.0	
辅料变化总绝对值 (%)								2.5
其他规格总核心重量 偏离的总绝对值 (%) **						18.3		

273 *每种成分以占总核心重量的百分比表示

274 **建议的其他规格与该规格的理论等比例版本之间的总核心重量绝对差，除以理论等比例版本的总重量后乘以 100，例如：
 275 $(88.7-75) / 75 * 100 = 18.3\%$ 。

276 如上表所示，其他规格（5 mg）的制剂在组成上与生物批次规格的制剂不成等比例。每种辅料的%w/w 差异符合表 1 中描述
 277 的可接受 1 级偏离，但其他规格的总核心重量与假设成正比的其他规格的理论总核心重量之间的偏离超过 10%。如附件 II 所
 278 示，根据现有数据，对 5 mg 规格进行生物等效性豁免不可行。需要额外数据以支持 5 mg 规格。

279 示例 4：FDC 的括号法示例

280 已开发了含有低溶解度原料药（药物 A）和高溶解度原料药（药物 B）的整体式 FDC 的四种规格。各规格中药物 A 的量保
 281 持不变，而药物 B 的量因规格而异。所有规格均按相同的核心重量配制。

282 对于药物 A，已证明 QC 介质和三种多介质的溶出曲线相似（在至少一种多介质中观察到超过 10%的溶出量），但仅在 QC 介
 283 质中观察到快速溶出。对于药物 B，已证明 QC 介质和三种多介质的溶出曲线相似。

组分	用途	规格（标示量）					
		40 mg/20 mg		40 mg/15mg	40 mg/10mg	40 mg/5 mg	
							最低规格与最高规格核心重量的绝对差异百分比

ICH M13 指导原则

		每单位数量		每单位数量		每单位数量		每单位数量		
		mg	%*	mg	%*	mg	%*	mg	%*	
药物 A	活性成分	40.0	10.0	40.0	10.0	40.0	10.0	40.0	10.0	--
药物 B	活性成分	20.0	5.0	15.0	3.8	10.0	2.5	5.0	1.2	--
乳糖一水合物	稀释剂/填充剂	320.0	80.0	325.0	81.2	334.0	83.5	339.0	84.8	4.8
预胶化淀粉	黏合剂	10.0	2.5	10.0	2.5	10.0	2.5	10.0	2.5	0.0
硬脂酸镁	润滑剂	10.0	2.5	10.0	2.5	6.0	1.5	6.0	1.5	1.0
合计		400.0	100.0	400.0	100.0	400.0	100.0	400.0	100.0	
辅料变化总绝对值 (%)										5.8
对药物 A 而言， 其他规格与理论 等比例版本总核 心重量偏离的总		--		0.0		0.0		0.0		

绝对值 (%)						
---------	--	--	--	--	--	--

284 稀释剂/填料的含量从最高规格到最低规格逐步递增，而润滑剂在不同规格之间存在两种不同的含量。

285 药物 A 需考虑的因素：最高规格和最低规格之间的润滑剂%w/w 差异超出了表 1 所示的 1 级允许偏离。此外，辅料变化的总

286 绝对值 (% w/w) 超出了表 1 所示的 1 级偏离允许的总差值。

287 药物 B 需考虑的因素：每种规格中原料药的含量不超过该规格总核心重量的 5%，因此可应用适用于高活性药物制剂的原则

288 （见第 2.2.2 节）。因此，各规格中原料药的含量可能有所不同。然而，需要考虑上述药物 A 的辅料偏离。

289 考虑到上述因素，基于使用最高规格（40 mg/20 mg）进行的 BE 研究，对较低规格进行生物等效性豁免不可行。然而，由于

290 最高（40 mg/20 mg）和最低（40 mg/5 mg）规格涵盖了各规格制剂的差异，因此基于对最低和最高规格进行的 BE 研究，可

291 豁免中间规格（40 mg/10 mg 和 40 mg/15 mg）的研究。

292 关于溶出度，如第 3.2 节所述，如果生物批次规格间显示出相似的溶出曲线，则中间规格应表现出与这些生物批次规格中任

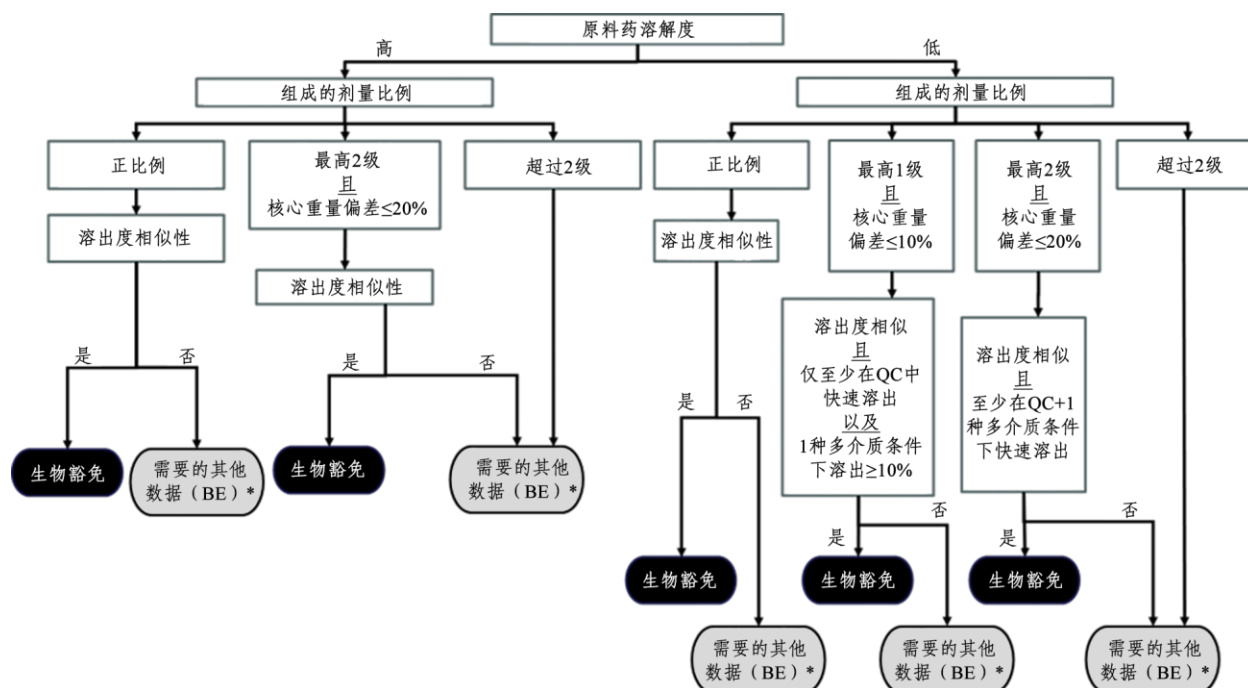
293 一规格相似的溶出曲线。或者，如果生物批次规格之间的溶出曲线不同，则中间规格的平均溶出曲线应介于这两个生物批次

294 规格的溶出曲线之间。

附件 II：确定非高风险制剂其他规格生物等效性豁免可能性的决策树

应遵循以下决策树，以确定生物等效性豁免是否适用于非高风险和非高活性药物制剂的其他规格。

图 2：确定非高风险制剂生物等效性豁免可能性的决策树*



*脚注：

需要额外数据 (BE) - 剂量比例和/或溶出曲线比较数据不支持生物等效性豁免。应通过 BE 研究为其他规格提供支持。在某些情况下，可采用括号法（见第 3.2 节）。或者，若相关监管机构同意，可考虑采用 IVIVC 或其他建模方法来为其他规格提供支持。

核心重量偏离 - 指其他规格的总核心重量与假设等比例的其他规格的理论总核心重量之间的偏离百分比（见附件 I）。

等比例 - 每种规格包含相同比例的成分（见第 2.2 节）。

溶出曲线相似性 - 见第 2.4 节。

308 1 级或 2 级 - 见附件 I 表 1。