

各国关于基于BCS分类的生物等效性豁免的新进展及差异性分析

孙建国¹, 徐为人², 汤立达^{1,2}, 许凤国³, 张尊建^{1,3}

1. 中国药科大学 药物科学研究院 药代动力学重点实验室, 江苏 南京 210009

2. 天津药物研究院有限公司, 天津 300462

3. 中国药科大学 药物质量与安全预警教育部重点实验室, 江苏 南京 210009

摘要: 在仿制药研究过程中通过体外评价方法替代体内生物等效性研究可以减少临床资源消耗, 加快药品上市进度, 这是基于生物药剂学分类系统(BCS)的生物等效性豁免的主要原因。随着我国仿制药的快速发展, 企业基于BCS的生物豁免申请需求越来越迫切, 当药物制剂为具有全身作用的普通口服制剂, 且药物活性成分符合溶解性和渗透性(BCS I和III类)标准, 受试制剂剂型和规格与参比制剂相同, 可适用基于BCS的生物等效性豁免。对国内外的基于BCS分类的生物豁免研究进展和法规进行综述, 并对具体操作及申报要求提出一些思考。

关键词: 生物药剂学分类系统(BCS); 生物等效性豁免; 渗透性; 溶解性

中图分类号: R945 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2021)06-1190-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.06.008

Analysis of new progress and differences in waiver of *in vivo* bioequivalence based on BCS classification in different countries

SUN Jianguo¹, XU Weiren², TANG Lida^{1,2}, XU Fengguo³, ZHANG Zunjian^{1,3}

1. Key Laboratory of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, Institute of Pharmaceutical Science, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

2. Tianjin Pharmaceutical Research Institute Co., Ltd., Tianjin 300462, China

3. Key Laboratory of Drug Quality Control and Pharmacovigilance, China Pharmaceutical University, Ministry of Education, Nanjing 210009, China

Abstract: The purpose of biowaiver based on biopharmaceutical classification system (BCS) is to replace *in vivo* bioequivalence study by *in vitro* evaluation method, which can reduce the consumption of clinical resources and accelerate the progress of drug marketing. With the rapid development of generic drugs in China, there is an increasingly demand for sponsors to apply for biowaiver based on BCS classification. The biowaiver based on BCS is applicable if the active ingredients of the drug meet the solubility and permeability (BCS I and III) standards, and the drug preparation is a general oral preparation with systemic effect, and the dosage form and specification of the test preparation are the same as the reference preparation. This paper summarizes the research progress and regulations of biowaiver based on BCS classification at home and abroad, and puts forward some thoughts on the specific operation and application requirements.

Key words: biopharmaceutical classification system (BCS); biowaiver; permeability; solubility

仿制药研发过程中, 口服固体制剂通常需开展生物等效性(bioequivalence)研究, 以证明仿制药与原研药具有生物等效性, 从而保证其临床的有效性和安全性。生物等效性评价是仿制药质量与疗效一致性评价的重要内容之一。如果研究证明口服固体常释制剂溶解度很高, 且在体内的溶出快, 药

物的吸收速率和吸收程度可不依赖于药物的溶出时间或在胃肠道的通过时间。1995年Amidon等^[1]学者提出生物药剂学分类(biopharmaceutics classification system, BCS)的分类概念, 建立了药品生物等效性的体外评价方法。依据药物活性成分(active pharmaceutical ingredient, API)的水溶性

收稿日期: 2021-04-20

基金项目: “重大新药创制”国家科技重大专项(2017ZX09101001); 基于BCS分类及体内外相关性的生物豁免研究(2017ZX0901001-004)

第一作者: 孙建国(1974—), 男, 博士, 研究员, 主要从事药代动力学研究及评价工作。Tel: (025)83271176

和肠道渗透性,将其分为4个类别,即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)和IV类(低溶解性、低渗透性)。对于BCS I类和III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,且非窄治疗窗或口腔吸收等药物,则不必证明该药物在体内生物利用度和生物等效的可能性,即生物等效性豁免(waiver of *in vivo* bioavailability and bioequivalence)。制剂之间的治疗等效性一般需要进行体内生物等效性研究来论证,但是如果体外研究能够充分证明体内性能无差异,那么可以豁免此项研究。仿制药更改剂型和剂量时,如何减少耗时耗资源的体内研究,仅采用测定体外溶出度方法来进行药品上市后的变更以及放大的放行,这就是基于BCS豁免生物等效性研究的最初考虑^[2]。当剂型符合设定的标准时,申请人和监管机构可依据BCS评判该制剂是否可以豁免生物等效性研究,这就是基于BCS的生物等效性豁免的定义^[3]。

基于BCS分类的生物等效性豁免方法为部分仿制药提供了豁免生物等效性研究的途径。根据BCS的基本理论,影响普通口服固体制剂API吸收速度和吸收程度的主要因素是API的BCS类别与药物制剂的溶出特征和辅料组成。

生物等效性豁免经过不断地发展,主要适用于口服给药的速释固体剂型或混悬剂,并且豁免的药物大多属于BCS I和III类^[2]。随着我国仿制药的发展,企业基于BCS分类的生物豁免申请需求越来越迫切,而目前我国基于BCS分类的生物豁免申请还处于起步阶段,虽然已有生物豁免申报案例,但申办方往往对该项研究比较陌生。为了更好推动该项研究,本文对国内外的基于BCS分类的生物豁免研究进展和法规进行比较,并对具体操作及申报要求提出一些思考。

1 各国关于基于BCS分类的生物等效性豁免的新进展

1.1 FDA基于BCS分类系统的生物等效性豁免新进展

20世纪90年代,美国食品药品监督管理局(FDA)以及学术界一直致力于建立1种避免不必要人体生物等效性研究的科学方法。2000年8月FDA发布了免除体内生物等效性试验的行业指导原则^[4],2000年版BCS指导原则指出,若BCS I类药物的口服固体常释制剂具有快速体外溶出,且与参比制剂的溶出曲线相似,则可以豁免其人体生物利用度或生物等效性研究^[5-7]。

2003年制定的BCS为仿制药品的开发提供了一条新途径^[2]。此后多年,FDA不断对3个关键问题进行研究和讨论,即①高渗透性的标准可否降

低;②溶解性试验中pH值的范围可否缩窄;③生物豁免可否扩展至BCS III类药物^[5,7-8]。

FDA于2017年12月22日发布了根据BCS豁免速释固体口服制剂体内生物利用度和生物等效性研究指导原则正式版本^[6]。与2000年版相比,2017年版BCS指导原则包含了3项重要修订,即①高渗透性的标准由90%降至85%;②溶解性试验中pH值由1.0~7.5缩窄至1.0~6.8;③生物豁免扩展至BCS III类药物,但对其制剂的溶出和辅料等提出更严格的标准^[9]。

1.2 世界卫生组织(WHO)基于BCS的生物等效性豁免最新进展

在FDA相关工作的基础上,WHO于2006年发布《仿制药:建立可替代性的注册要求指导原则》,普通口服固体制剂仿制药(BCS I、III类和部分II类API)在特定条件下可豁免生物等效性研究,同时发布2006年版豁免名单^[10]。2015年WHO发布了新版《仿制药:建立可替代性的注册要求指导原则》,并于2017年重新发布补充附录。2017年版指导原则提出了BCS II类API不再适用基于BCS的生物等效性豁免^[11]。此外WHO在2018和2020年均对药物生物等效性清单进行了更新,重新评估了豁免清单中的药物是否适用基于BCS的生物等效性豁免并提出相关建议,2020年公布了16个API的评估结果,此次评估的结果更加准确可靠^[12]。

随着新冠疫情的爆发,如何快速审评具有抗新冠肺炎并发症的药物是药物可及性的一个关键,基于BCS分类的生物豁免研究尤为重要。

1.3 欧洲药品管理局(EMA)基于BCS的生物等效性豁免最新进展

2010年EMA出台了《Guideline on the investigation of bioequivalence (CPMP/QWP/EWP/1401/98Rev. 1, 2010)》^[13]。欧盟对生物等效性豁免研究是基于生物等效性研究指南,同时也和ICH出台的政策相适应。

1.4 国际人用药品注册技术协调会(ICH)基于BCS的生物等效性豁免最新进展

为了加快新药上市并保证已批准药物能够持续对患者可及,避免在人体上重复开展临床试验,ICH通过在国际层面上协调技术要求,致力于推动药品注册技术要求的国际统一,旨在能更经济有效地研发、注册和生产高质量的安全有效药物^[14]。基于该目的,ICH大会于2016年10月通过“M9: Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaiver”议题。2019年11月ICH正式发布指导原则《M9:基于生物药剂学分类系统的生物等效性

豁免》。自M9进入实施阶段后,欧洲一些主要的管理机构于2020年7月30日正式实施,接着加拿大和瑞士于同年8月正式实施,中国、美国及日本均处于实施过程中^[15]。

1.5 我国基于BCS的生物等效性豁免最新进展

2016年5月国家原食品药品监督管理总局发布《人体生物等效性试验豁免指导原则》。此外可豁免或简化人体生物等效性试验品种第一批清单和第二批征求意见稿也分别于2018年5、7月发布,同年7月发布的征求289种基本药物目录中的国内特有品种评价建议,有62个品种有望通过生物等效性豁免申请简化评价流程,可以大大减少不必要的健康人体试验,从而加快评价速度和降低评价费用^[16]。国家药品监督管理局(NMPA)于2018年12月发布了“可豁免或简化人体生物等效性试验品种”的通告,其中包括5个品种可根据上述豁免指导原则申请基于BCS的生物等效性豁免^[17]。

2 FDA、WHO、EMA、ICH、NMPA关于生物等效性豁免的差异性

FDA是最早提出生物等效性豁免指导原则的机构,并且不断根据发展更新了指导原则,其对于豁免的范围主要为BCS I和III类,对BCS III类的药物有更多限制条件。对于快速溶出的BCS III类药物而言,WHO特别指出应从药物的吸收部位、吸收机制和处方中辅料组成以及治疗风险角度进行更谨慎的风险评估。

另外,对于不同BCS分类药物的体外溶出测试,WHO也提出了明确要求。对于BCS I类的药物而言,体外溶出标准同FDA,但调整了桨法的常规转速(由50 r/min调整到75 r/min)。考虑到渗透性是药物体内吸收的限速步骤,对于BCS III类的药物而言,药物在生理条件下能够快速溶出(类似口服溶液剂),故要求药物在pH值1.2、4.5、6.8缓冲盐体系中,在常规的溶出度测定方法(桨法75 r/min或转篮法100 r/min)下于15 min内的溶出超过85%。

对于渗透性的要求,EMA给出了比FDA更为具体的要求。EMA强调渗透性数据应来自人体研究,规定应根据可靠的人体研究和合理质量平衡研究来得到数据。在使用质量平衡研究数据来支持药物的完全吸收特性时,如果将代谢物也纳入药物吸收量的计算,研究者应确保该代谢物是在胃肠道吸收后才形成的。

我国内发布的《人体生物等效性豁免指导原则》主要参考FDA指导原则制定,同时参考了《中国药典》2015年版、《美国药典》39版以及WHO和EMA的相关技术要求。下面主要从溶解度、渗透性、溶出度测定等几个方面来比较,见表1、2、3。

ICH M9指导原则是ICH专家在各国相关指导原则技术要求基础上综合而来,旨在减免不必要的浪费,加快药物的研发速度,降低研究成本,因此其政策逐渐被各国所接受。其中渗透性研究的具体要求见表4。

表1 原料药高溶解性的定义及测定方法

Table 1 Definition and determination method of high solubility of API

项目	FDA	WHO	EMA	ICH	NMPA
高溶解性	单次给药的速释制剂最高剂	单次治疗的最高剂量在	单次给药速释制剂最高	最高单次治疗剂量完全	同FDA
定义	量能在250 mL(或更少)、 pH值在1.0~6.8、(37±1)°C 的水溶性介质中完全溶解	250 mL(或更少)pH值 在1.2~6.8、(37±1)°C 的水溶性介质中完全溶解	剂量能溶解在250 mL 的pH 1.0~6.8的(37± 1)°C缓冲液中	溶于250 mL或更少的 pH 1.2~6.8的(37± 1)°C水性介质中	
测定内容	原料药在(37±1)°C、pH 1.0~6.8水溶液中pH-溶解 度曲线	原料药在(37±1)°C、 pH 1.2~6.8水溶液 中pH-溶解度曲线	同FDA	同WHO	同FDA
方法	摇瓶法和酸碱滴定法或其他 方法	—	摇瓶法或其他方法	摇瓶技术或其他可替 代的方法(如果合理)	同FDA
pH值	溶解度测定的pH条件个数可 以根据被测原料药的解离常 数来确定,包括pH=pK _a 、pH= pK _a +1、pH=pK _a -1、pH=1.0 和6.8这几个点	—	应至少在该范围内的3份缓 冲液中进行研究(pH值最 好为1.2、4.5和6.8),并且如 果在规定的pH值范围内, 还应在pK _a 条件下进行研究	同EMA,应在添加API 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值下进行	同FDA
溶液	美国药典(USP)标准缓冲溶液	—	EP缓冲液	参考药典	特定的标准 缓冲溶液
次数	平行测定3次或重复测定	至少平行测定3次	重复测定	至少3次重复测定	同FDA

表2 原料药高渗透性的定义及测定方法

Table 2 Definition and determination method of high permeability of API

项目	FDA	WHO	EMA	ICH	NMPA
高渗透性定义	药物吸收程度 $\geq 85\%$	物质平衡或绝对生物利用度、人体吸收程度不少于85%	同FDA	绝对生物利用度 $\geq 85\%$ 或 $\geq 85\%$ 的给药剂量在尿中以原型药物,或以原型药物、I相氧化和II相结合代谢物的总和回收	同FDA
测定	优先选择人体药动学测定 1. 质量平衡研究 2. 绝对生物利用度	若能证明研究设计恰当,也可接受公开发表文献中的物质平衡或绝对生物利用度数据	应根据可靠的人体研究 其余同FDA	可接受来自发表文献中的人体数据	同FDA
肠渗透性	人体体内肠道灌注、合适的动物模型、体内或离体人或动物原肠道灌注、单层人工培养上皮细胞的离体渗透性研究	若采用人体肠灌注实验,应使用吸收比例不少于85%的参照化合物及阴性对照物进行方法学验证	支持性依据 证明溶液剂和固体剂型的生物等效采用标准模型药进行论证的体外渗透性研究结果	同FDA方法	同FDA
胃肠道稳定性	证明药物在胃液和肠液的37℃孵育的稳定性,药物分解($>5\%$)可能代表着潜在的不稳定	—	—	证明药物在胃液和肠液的37℃孵育的稳定性,药物分解($>10\%$)可能代表着潜在的不稳定	同FDA

表3 制剂溶出度测定方法

Table 3 Method for determination of dissolution of preparations

项目	FDA	WHO	EMA	ICH	NMPA
溶出仪器	USP规定的装置一或二	国际药典的溶出仪	欧洲药典的溶出仪	未作规定	未作规定
转速	篮法:100 r/min 桨法:50 r/min(或者证明合适的情况下为75 r/min)	篮法:100 r/min 桨法:75 r/min	桨法:50 r/min 篮法:100 r/min	篮法:100 r/min 桨法:50 r/min 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)	桨法:50/75 r/min 篮法:100 r/min
溶出介质体积	≤ 500 mL(或者证明合适的情况下使用900 mL)	≤ 900 mL	≤ 900 mL	≤ 900 mL	≤ 500 mL
溶出介质温度	未作规定	(37 $\pm$ 1) $^{\circ}\text{C}$	(37 $\pm$ 1) $^{\circ}\text{C}$	(37 $\pm$ 1) $^{\circ}\text{C}$	未作规定
溶出介质	0.1 mol/L HCl或药典标准无酶人工胃液 pH 4.5缓冲液 pH 6.8缓冲液或药典标准无酶人工肠液。有明胶包衣的胶囊和片剂,则可以采用有酶的USP人工肠液和胃液	pH 1.2的HCl溶液或缓冲液 pH 4.5的醋酸盐缓冲液 pH 6.8的磷酸盐缓冲液	pH 1.0~1.2的HCl或无酶人工胃液 pH 4.5缓冲液 pH 6.8缓冲液或无酶人工肠液。推荐使用EP缓冲液对胶囊剂或用明胶包衣的片剂,可用含酶的人工胃液	3种缓冲液:pH 1.2、4.5和6.8。应使用药典缓冲液。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	0.1 mol/L HCL或是不含酶的模拟胃液 pH 4.5缓冲液 pH 6.8缓冲液
溶出介质特别要求	无	溶出介质中不应使用表面活性剂	可能还需要在原料药最低溶解度的pH条件下进行额外的研究	不接受有机溶剂,不应添加表面活性剂	无
取样点设置	应有足够的时间点,如5、10、15、20、30 min	尽可能多,例如:10、15、20、30、45、60 min	尽可能多,例如:10、15、20、30、45 min	未作规定	同FDA
制剂的批次要求	无	无	1个以上	1个,受试制剂批量至少应为商业规模的1/10或100 000个制剂单位(以较大者为准)	无
满足生物等效性豁免的最低要求,需进行溶出曲线对比(快速溶出)	试验制剂与对照制剂在3种溶出介质中30 min内的溶出量 $\geq 85\%$	同FDA	同FDA	同FDA	同FDA

表4 ICH M9涉及的渗透性要求解读

Table 4 Permeability involved in ICH M9 requires interpretation

项目	研究内容和相关资料	备注
Caco-2 细胞渗透性	提供包括所用 Caco-2 细胞渗透性方法完整描述的全部信息 证明 Caco-2 细胞测定方法用于 BCS 渗透性测定的适用性 证明细胞单层完整性 模型药物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 以渗透性为函数的吸收程度图(平均值±标准差或95%置信区间) 研究方法描述 供试液药物浓度 分析方法描述 渗透性计算方程 证明化合物为被动转运 证明外排转运体的功能性表达 证明试验药物浓度的合理性 试验结束时评价药物与内标的平均回收率 支持受试药物的高渗透性的信息(均值、标准差、变异系数)	若使用体外 Caco-2 研究支持高渗透性,应证明胃肠道稳定性 Caco-2 细胞体外方法是经验证和标准化的,应使用零、低(<50%)、中(50%~84%)和高(≥85%)渗透性模型药物(每个类别最少5个),建立实验渗透率与人体药物吸收程度之间的排序相关性。Caco-2 细胞测定方法若作为支持 BCS 高渗透性的唯一数据,仅限于被动转运药物。细胞分析平行样本≥3。 在试验前后比较跨上皮电阻(TEER)测量值;利用已证实的零渗透性化合物 / / / / 其中明确高渗分类界值和所选高渗透性模型药物 / / / / 1. 渗透性不依赖初始浓度:250 mL 中完全溶解的最高规格的 0.01、0.10、1.00 倍 2. 不依赖转运方向:外排比(表观渗透性 P_{app})<2 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(地高辛、长春碱、罗丹明 123)的非对称渗透性 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和高渗透性模型药物作为内标,以证明该方法的一致性 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 包括受试药物渗透性数据、内标、体外胃肠稳定性、支持被动转运机制的数据。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。
人体药动学研究	绝对生物利用度或物质平衡	绝对生物利用度≥85%,则认为具有高渗透性。若≥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

从溶解度研究的角度而言,虽然 FDA 规定的 pH 值在 1.0~6.8 和 WHO 规定的 pH 值在 1.2~6.8 有一定差异,但具体操作差异性不大。如 FDA 规定的包括 $\text{pH}=\text{pK}_a$ 、 $\text{pH}=\text{pK}_a+1$ 、 $\text{pH}=\text{pK}_a-1$ 、 $\text{pH}=1.0$ 、6.8, WHO 未作具体规定,而 EMA 和 ICH 规定 pH 值在 1.2~6.8,至少测定 3 个 pH 值:1.2、4.5 和 6.8,如果 pK_a 落在该范围内,需要另外增加该 pH 值的溶解度。我国 NMPA 遵循了 FDA 的指导原则,同时参考 ICH 指导原则,申办方在具体操作中也应根

据药物特性选择合适的 pH 值进行实验,以更好地体现药物溶解特性。虽然文献数据也可作为生物豁免申请的支持材料,但考虑到论文可能无法保证数据的质量,为了更好地评价符合生物豁免的品种,建议 NMPA 设定专门的实验室进行该项研究,可以减少研发成本,提高研究效率。

不同实验室从事体外和体内渗透性研究时,模型药物的结果存在室间差异,为了提高结果的可靠性,不同实验室应建立自己的模型药物数据库和判

断指标,例如高渗透性的判定值等。此外,在Caco-2细胞研究中,对不同批次的细胞应进行考察,以确保实验结果不会受到不同批次细胞差异导致的实验假阳性。在今后的政策制定过程中,建议相关部门综合参考FDA和ICH的指导原则进行修改。

3 结语

通过研究者和政策制定者的不断努力,基于BCS的生物豁免研究将被更多申办方和审评人员接受。今后在生物豁免的研究中,不断细化研究细则,不断加强人员培训。体外溶出方法的开发还应结合体内药动力学和体内外相关性分析进一步优化,可以为今后我国生物豁免的研究和审评提供更多的理论支持,加快我国仿制药的研究速度。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Amidon G L, Lennernäs H, Shah V P, et al. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability [J]. *Pharm Res*, 1995, 12(3): 413-420.
- [2] 刘曼, 张文萍, 张丽娜, 等. 基于生物药剂学分类系统的口服固体速释制剂生物豁免 [J]. *中国新药杂志*, 2016, 25(5): 532-542.
Liu M, Zhang W P, Zhang L N, et al. Biowaiver for immediate-release solid oral dosage forms based on biopharmaceutics classification system [J]. *Chin New Drugs J*, 2016, 25(5): 532-542.
- [3] 高杨, 耿立冬. FDA, WHO和EMA关于基于生物药剂学分类系统的生物等效性豁免指导原则的比较 [J]. *中国新药杂志*, 2012, 21(24): 2861-2869.
Gao Y, Geng L D. Comparison and discussion of FDA, WHO and EMA guidelines on BCS-based biowaiver [J]. *Chin J New Drugs*, 2012, 21(24): 2861-2869.
- [4] Guidance for industry: Waiver of *in vivo* bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a Biopharmaceutics Classification System [S]. 2000: 1.
- [5] Mehta M U, Upoor R S, Conner D P, et al. Impact of the US FDA "biopharmaceutics classification system" (BCS) guidance on global drug development [J]. *Mol Pharm*, 2017, 14(12): 4334-4338.
- [6] FDA. Guidance for industry: waiver of *in vivo* bioavailability and studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system [EB/OL]. (2017-12-22) [2018-05-27]. <https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm070246.pdf>.
- [7] Yu L X, Li B V. *FDA Bioequivalence Standard* [M]. Heidelberg: Springer, 2014: 119-137.
- [8] Yu L X, Amidon G L, Polli J E, et al. Biopharmaceutics classification system: the scientific basis for biowaiver extensions [J]. *Pharm Res*, 2002, 19(7): 921-925.
- [9] 闫方, 王玉珠, 贺锐锐, 等. FDA基于生物药剂学分类系统的生物豁免最新进展 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(17): 2035-2038.
Yan F, Wang Y Z, He R R, et al. FDA's latest progress in biopharmaceutics classification system - based biowaiver [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2018, 34(17): 2035-2038.
- [10] WHO. WHO technical report series, No. 937, Annex 7 multisource (generic) pharmaceutical products: Guidelines on registration requirements to establish interchangeability [EB/OL]. (2006-12-31) [2020-08-11]. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43443/WHO_TRS_937_eng.pdf.
- [11] WHO. WHO technical report series, No. 1003, Annex 6 multi-source (generic) pharmaceutical products: Guidelines on registration requirements to establish interchangeability [EB/OL]. (2017-06-30) [2020-08-11]. https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/who_trs1003_annex6.pdf.
- [12] WHO. WHO technical report series, No. 1025 [EB/OL]. (2020-04-21) [2020-08-11]. <https://www.who.int/publications/i/item/978-92-4-000182-4.pdf>.
- [13] EMA. Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98Rev1, Appendix III [S]. 2010
- [14] 张宁, 闫方. 基于生物药剂学分类系统的生物等效性豁免(ICH M9)指导原则在中国的实施展望 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(5): 644-648.
Zhang N, Yan F. Prospect of implementation of the guidance - biopharmaceutics classification system - based biowaiver (ICH M9) in China [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2021, 37(5): 644-648.
- [15] ICH harmonised guideline. M9: Biopharmaceutics classification system-based biowaivers [EB/OL]. (2019-11-20) [2020-12-09]. [http://www.cde.org.cn/guide.do?method=downloadAtt&codeStr=085ad244f8764067&type2=1\(英文\)](http://www.cde.org.cn/guide.do?method=downloadAtt&codeStr=085ad244f8764067&type2=1(英文)), [http://www.cde.org.cn/guide.do?method=downloadAtt&codeStr=085ad244f8764067&type2=2\(中文\)](http://www.cde.org.cn/guide.do?method=downloadAtt&codeStr=085ad244f8764067&type2=2(中文)).
- [16] 国家药品监督管理局. 可豁免或简化人体生物等效性 (BE) 试验品种 [EB/OL]. (2018-05-25) [2020-12-09]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuant/ypqxgg/ggzhcfcg/20180531185701285.html>.
National Medical Products Administration (NMPA).

Human bioequivalence (BE) test varieties can be exempted or simplified [EB/OL]. (2018-05-25) [2020-12-09]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypqxgg/ggzhcfg/20180531185701285.html>.

- [17] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于发布部分新注册分类化学仿制药可参照《人体生物等效性豁免指导原则》进行研发与技术审评的通知 [EB/OL]. (2019-07-15) [2021-01-07]. [http://www.cde.org.cn/news.do?](http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=a39ec2742af3fdbcb)

[method=largeInfo&id=a39ec2742af3fdbcb](http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=a39ec2742af3fdbcb).

Drug Evaluation Center, National Medical Products Administration. Notice on the release of some newly registered classified chemical generic drugs may refer to the Guidelines on Exemption of Human Bioequivalence for research and development and technical review [EB/OL]. (2019-07-15) [2021-01-07]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=a39ec2742af3fdbcb>.

【责任编辑 兰新新】