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

问答

终版

2019 年 11 月 20 日采纳

根据 ICH 进程，本指导原则由相应的 ICH 专家工作组制定，并已向监管机构征求意见。在进程的第 4 阶段，建议 ICH 区域的监管机构采纳最终草案。

为便于 M9 指导原则实施，EWG 制定了一系列问答

M9 问答
文件历史

编码	历史	日期
M9 问答	*在第 4 阶段*，ICH 大会的监管机构成员予以采纳	2019 年 11 月 20 日
M9 问答	*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 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、修改或翻译，必须采取合理措施来清晰地标明、界定或其他方式标记对本文件做了改变。应避免对本文件的改编、修改或翻译由 ICH 认可或发起的任何误导。

本文件根据现有内容提供，不作任何保证。ICH 或本文作者在任何情况下均不对使用本文件产生的索赔、损失或其他责任负责。

上述许可不适用于由第三方提供的内容。因此，对第三方拥有版权的文件需获得版权所有人的复制许可。

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

问答

ICH 共识指导原则

目　录

1.前言 - 适用范围 1

2.药物活性成份的生物药剂学分类 3

2.1 溶解性 5

2.2 渗透性 6

3.药物制剂基于 BCS 的生物等效性豁免要求 10

3.1 辅料 11

3.2 体外溶出 14

4.附录：与 ICH M9 指导原则章节对应的问答索引 6

M9 问答

1.前言 - 适用范围

#	批准日期	问题	回答
1.1	**2019.11**	存在非线性药代动力学的药物是否适用基于 BCS 的生物等效性豁免?	存在非线性药代动力学的药物若符合 BCS I 类或 III 类的溶解性和渗透性标准，则适用基于 BCS 的生物等效性豁免。
1.2	**2019.11**	本指导原则为何允许基于 BCS 的生物等效性豁免在仿制药申请中存在地区性差异?	本指导原则着重于在合理科学依据下，基于 BCS 的生物等效性豁免用于生物等效性目的的基本原则。本指导原则包含此规定是为了适应某些现有法规不允许仿制药申请采用基于 BCS 的生物等效性豁免的例外情况。目前，除非明确指出，此规定不妨碍本指导原则中基于 BCS 的生物等效性豁免的统一技术要求用于其他药品申请。

1.3	**2019.11**	对于固定剂量复方制剂，可否一个活性成份适用基于 BCS 的生物等效性豁免，而其他活性成份不适用？	固定剂量复方制剂中所有活性成份必须符合 BCS I 类或 III 类的相关标准，才适用生物等效性豁免。若其中一个活性成份不是 BCS I 类或 III 类药物，则不能排除该 FDC 制剂影响体内行为的可能性。
1.4	**2019.11**	为何具有窄治疗窗的药物不适用基于 BCS 的生物等效性豁免，尤其若 BCS I 类和 III 类药物的溶解性和渗透性直接决定吸收速度和吸收程度？	具有窄治疗窗的药物可定义为剂量或血药浓度的微小差异可能导致剂量和血药浓度依赖的、严重的治疗失败或不良反应的药物。它们的特征是在常规剂量范围内具有陡峭的药物剂量-反应关系，或者有效药物浓度和严重毒性相关浓度间的跨度较窄。因此，必须仔细滴定和监测剂量。虽然国际上尚无 NTI 药物名单，但在某些地区，证明这些药物的人体生物等效性通常有特定要求，例如缩小接受标准（例如 C_{max} 和/或 AUC: 90-111%）以及特定的研究设计特征。基于 BCS 的生物等效性豁免原则的设计初衷不包括对更严格的标准进行生物等效性豁免。因此，基于 BCS 的生物等效性豁免方法不认为是建立窄治疗窗药物生物等效性的合适替代方法。

2.药物活性成份的生物药剂学分类

#	批准日期	问题	回答
2.1	**2019.11**	若受试制剂和参比制剂含有相同活性成份的不同盐型，是否适用基于 BCS 的生物等效性豁免?	若受试制剂和参比制剂包含不同的（简单的）盐型，且均属于 BCS I 类（高溶解性和高渗透性），可适用基于 BCS 的生物等效性豁免。 若受试制剂的活性成份与参比制剂相比，存在酯、醚、异构体、异构体的混合物、复合物或衍生物的不同，则不适用本生物等效性豁免方法，因为基于 BCS 的生物等效性豁免所用试验方法可能无法推断这些差异可能导致的生物利用度差异。 除科学方面外，应从法规层面考虑申报和监管要求。

2.2	**2019.11**	评价溶解性时，不同盐型的重量差异如何考虑？	BCS 是对某一特定的药物活性成份进行分类。无论盐型如何，这一特定活性基团的剂量需要完全一致。因此，这与重量变化无关。
2.3	**2019.11**	为何基于 BCS 的生物等效性豁免仅适用于以前药形式吸收的前药？	BCS 依赖于某一特定药物活性成份的溶解性和渗透性标准。不能将此分类给予不同的化合物，例如原形药物和代谢产物。此外，溶解性标准考虑的是与一定量水性液体同时口服的情况，这与代谢产物无关，除非代谢产物立即在口服之后且在吸收之前形成。BCS 分类应是针对药物制剂中的活性成份，因为证明制剂相似性采用的是相同功能基团的体外溶出。

2.1 溶解性

#	批准日期	问题	回答
2.1.1	**2019.11**	应如何在溶解度试验中调节pH?	有多种可接受的调节溶液 pH 值的方法。若必须调节pH，申请人应证明所选方法的合理性。可接受 pH 值±0.1 的偏差。
2.1.2	**2019.11**	如何确定溶解度测定的持续时间?	对于评价平衡溶解度，应基于达到平衡所需时间，通过充足的科学论证来支持溶解度测定的持续时间。若无法测定平衡溶解度，应基于预期的体内吸收时间，通过充足的科学论证来支持溶解度试验的持续时间。
2.1.3	**2019.11**	测定溶解度时，如何考虑某些缓冲液相关的常见离子效应的作用?	通常的离子效应不认为会影响溶解度。
2.1.4	**2019.11**	若个体结果间存在显著变异，最低溶解度应是基于给定 pH 值下所有平行样本的均值，还是单一平行样本获得的最低值?	通常，对于高溶解性的药物活性成份，不应观察到个体平行样本间存在显著变异。应基于平行样本的均值确定最低溶解度。

2.1.5	**2019.11**	可否使用文献数据或其他有关溶解性的科学论证作为关键数据，以支持药物活性成份适用基于 BCS 的生物等效性豁免?	应提供试验获得的溶解度数据以确定药物活性成份的溶解性。可提交文献数据以进一步支持溶解度数据。
2.1.6	**2019.11**	指导原则为何将评价溶解度时的药物活性成份降解限度设定为不超过 10%?	设定 10%的界值是为了确保溶解度的测定不会因药物活性成份降解而被过高估计。此限度要求在试验中较容易达到。

2.2 渗透性

#	批准日期	问题	回答
2.2.1	**2019.11**	为何渗透性评价仅限于 Caco-2 细胞系？可否使用其他经充分验证的细胞系来评估 BCS 分类的渗透性，例如 MDCKII、LLC-PK1?	普遍认为可以通过其他体外（其他细胞系，例如 MDCKII）或原位（Loc-I-Gut）/离体（大鼠外翻肠囊模型）工具评估渗透性，但是，因为除美国 FDA 外，任何其他监管机构均尚未建立体外渗透性评价方法，因此先使用现有经验最多的方法。将来，当监管机构获得更多体外数据经验时，可考虑其他细胞系或动物离体和原位方法，但只限于根据当前指导原则草案附录 I 中所述原则进行严格验证和标准化的方法。

2.2.2	**2019.11**	对于某些药物，在经验证的 Caco-2 细胞系研究中显示出中渗透性（50-84%），但实践中观察到其在胃肠道中不稳定，否则可能会具有高渗透性，为何将这些药物认定为低渗透性？	因为只有高渗透性药物将受益于 BCS I 分类（允许更灵活的辅料改变，以及更宽的溶出标准（即 30 分钟内≥85%）），进一步区分高渗透性以外的其他渗透性分类（即中或低渗透性）不属于基于 BCS 的生物等效豁免相关范畴。对于在胃肠道中不稳定的药物，不可能在体内证明高渗透性。若通过指导原则中所述方法之一无法确定证明高渗透性，仍然可以通过遵循 BCS III 类的原则（即，限制辅料改变和非常快速溶出（即 15 分钟内≥85%））获得生物等效性豁免。

2.2.3	**2019.11**	对于可靠评估药物渗透性所需样本量的建议。	很难给出一个正确描述渗透性分类所需平行样本量的评估方法，因为它取决于个体试验的变异。一般认为实验室间变异较高，并已有人描述了变异的可能来源（Volpe, J Pharm Sci (97), 2008； Lee et al, Eur J Pharm & Biopharm (114), 2017）。但是，与 BCS III 类药物相比，BCS I 类药物的实验室间变异基本较低（Lee et al.）。据报道，Papp > 10×10^{-6} cm/s 的药物具有中等变异（5 – 20%； Peng et al., Eur J Pharm Sci (56), 2014; Jin et al. J Pharmcol & Toxicol Methods (70), 2014）。因此，高变异不太可能导致对于高渗透性的错误分类。因此，认为 Caco-2 上皮细胞单层测定方法中至少 3 个平行样本是合理的。

2.2.4	**2019.11**	比较每种分类中药物的个体数值时，若低、中和高渗透性药物所得 Papp 值重叠，如何在统计学上区分它们？	在本指导原则范畴内，目标是得到一个二分法结果，即药物活性成份是否表现高渗透性。附录 I 中所列参照药物的体内渗透性已经过人体研究确证，这表明其均值被明确地分为低、中和高渗透性。此外，许多实验室已使用这些参照药物成功验证了用于 BCS 分类的 Caco-2 细胞系体系，这需要在体外区分高、中和低渗透性药物。若试验测定的低、中和高药物的均值重叠，则可能表明所用 Caco-2 细胞系测定方法的设置或性能存在问题。 对于确定试验药物的渗透性分类，其测定方法以这些参照药物进行标准化，试验药物必须证明表观渗透性（Papp）大于等于高渗透性参照药物才能被归类为高渗透性。无需进一步统计学分析。

3.药物制剂基于 BCS 的生物等效性豁免要求

#	批准日期	问题	回答
3.1	**2019.11**	为何不同剂型的受试制剂和参比制剂不适用基于 BCS 的生物等效性豁免?	相同药物活性成份的处方差异会影响体内行为。此基于 BCS 的生物等效性豁免指导原则中已包括关于剂型和辅料的明确建议，以适应处方差异对体内行为的影响，从而减少与生物等效性相关的错判风险。但是，若经充分论证，例如基于已有的体内数据，本指导原则的原理可用于桥接药品开发过程中的不同剂型。
3.2	**2019.11**	为何对于口腔分散片（ODT），若不用水送服，则不适用基于 BCS 的生物等效性豁免?	因为胃残余量远低于 250 ml，所以在 250 ml 液体介质中评估药物活性成份溶解性的方法不适用于无水服用的药品。对于无水服用的口腔分散片，较难确定建立溶解性分类所需的介质体积。此外，对于无需饮入一杯水即可在口腔中分散的制剂，当前的溶出方法价值有限。对于此类制剂，应开展无水服用 ODT 的生物等效性研究。

3.1 辅料

#	批准日期	问题	回答
3.1.1	**2019.11**	工业界广泛使用计算机 PBPK 吸收模型评价处方性能改变的风险。能否使用一种稳健的风险评价方法来评价辅料改变超出推荐范围的潜在影响（纳入/排除）？	尽管计算机PBPK吸收模型已用于评价处方改变导致的制剂性能风险，但目前此类模型尚不能全面预测关键辅料引起的所有潜在吸收差异。由于缺乏对某些辅料作用的机制理解，包括缺乏某些辅料类型的高质量体内数据，用于此类目的的计算机模型验证受到进一步限制。因此，基于模型预测影响的风险评价方法无法支持辅料改变超出建议范围的情况。但是，在某些情况下，计算机 PBPK 模型可作为更全面辅料风险评价的一部分，提供有用的支持证据，例如使用恰当验证的 PBPK 吸收模型，对于影响机制已明确的辅料进行敏感性分析。

3.1.2	**2019.11**	请说明表 1 中“所有辅料”标题下列出的辅料是否会影响吸收？	表 1 提供了含有 BCS III 类药物活性成份的制剂证明用量相似的标准。表中所列辅料分类是功能分类；但是，此分类也可能包括可能影响吸收的辅料。在这种情况下，此辅料用量的百分比差异应在参比制剂的 10%以内。
3.1.3	**2019.11**	对于偏离表 1 所列的可接受辅料差异的情况，“恰当论证”可能是怎样的？	通常，在产品开发过程中会获得大量有关制剂体内行为的数据。此类数据，例如辅料范围不同的制剂对药物吸收无影响，同时包括全面的机制评价，可能用于支持超出表 1 所列的辅料改变。
3.1.4	**2019.11**	对于 BCS III 类药物，要求辅料种类相同且用量相似。相同种类但不同等级的辅料应如何考虑？这种辅料是否可视为“种类相同”？	若适合，应基于制剂中辅料的功能特性来评价辅料等级的差异。对于某些辅料种类，辅料等级改变预计不会影响制剂性能。对于其他辅料种类，等级改变可能会影响药物制剂的溶出（例如，HPMC 粒度分布、粘度和取代度的改变；硬脂酸盐润滑剂比表面积的改变）。对于辅料相似性的评价，需要具体情况具体分析，以证明“种类相同”。

3.1.5	**2019.11**	为何没有明确糖醇类辅料所允许的差异限度？	目前，没有足够的数据来确定这些辅料的作用阈值。此外，改变这些辅料所产生的影响会根据药物活性成份的性质有所不同（即药代动力学特征对肠道转运改变的敏感性）。因此，对这些辅料用量改变的限制与可能影响吸收的其他辅料相同，即在参比制剂辅料用量的±10%以内。
3.1.6	**2019.11**	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、着色剂、矫味剂或防腐剂除外）。可否给出满足或不满足这些标准的代表性实例？	本指导原则附录 II 提供了证明辅料用量相似的实例。此外，本指导原则第 3.1 章节表 1 中关于可接受辅料差异的推荐标准多数是以相对芯部重量的百分比差异（w/w）来表示。若受试制剂符合这些推荐标准，但辅料绝对重量存在很大差异（例如，若受试制剂和参比制剂间芯部重量不相似），可能要求额外论证。

3.2 体外溶出

#	批准日期	问题	回答
3.2.1	**2019.11**	对于堆积效应以外的其他情况下，即粘附、漂浮等，使用沉降篮是否合理?	合理，若经充分论证，可使用沉降篮解决上述溶出试验中的问题。参比制剂和受试制剂应使用相同的试验条件。
3.2.2	**2019.11**	对于 BCS I 类药物制剂，若其体外特征一个符合非常快速（≤15 分钟内的平均溶出百分比≥85%)标准，另一个符合快速（≤30 分钟内平均溶出百分比≥85%）标准，那么如何比较溶出曲线?	若一个制剂在 15 分钟时溶出量大于 85%，但另一制剂没有，应采集足够的采样点来计算 f2，以证明相似性。

3.2.3	**2019.11**	对于溶出曲线比较，由于早期时间点存在高变异，可能没有足够的采样点用于计算 f2。此问题如何解决?	对于 BCS I 类的药物活性成份，预计不会发生溶出存在高变异的情况，因此，不适宜采用替代统计方法证明相似性，例如 boost strapping 法。若因堆积效应产生高变异，经科学论证，可考虑替代方法（例如，使用沉降篮或其他恰当方法）以解决堆积效应等问题。
3.2.4	**2019.11**	对于溶出曲线比较，有时尽管时间点可能符合指导原则中的标准和条件，但不同的时间点可能会得出不同的 f2 值。例如，10、20、30 分钟时间点得出 f2<50，而 8、20、30 分钟时间点得出 f2>50。如何解决这种情况?	这种情况仅在特殊情况下发生。计算 f2 值的时间点必须预先设定。通常，应采用所有预先设定的采样点，并论证其合理性。

3.2.5	**2019.11**	若受试制剂与参比制剂的溶出曲线存在差异（快速和非常快速），是否必须使用相同的溶出时间点来计算 f2，以证明相似性？	应使用相同的时间点计算 f2。 另参见 3.2.4 的回复。
3.2.6	**2019.11**	可否将一个制剂规格的基于 BCS 的生物等效性豁免扩展到该制剂系列中的其他规格？	不可以，基于 BCS 的生物等效性豁免要求制剂系列中每个规格均获得支持性数据。若未与相应参比制剂规格比较就给予额外豁免，可能造成潜在的偏移。将受试制剂规格与参比制剂相应规格进行体外比较，避免了这种潜在偏移。

3.2.7	**2019.11**	以下剂型间的比较是否适用基于 BCS 的生物等效性豁免? -未包衣的片剂与薄膜包衣的片剂? -片剂与胶囊?	-可认为未包衣片剂和非功能性薄膜包衣片剂是相同剂型；这些剂型间的比较适用基于 BCS 的生物等效性豁免。 -不认为片剂和胶囊是相同剂型，原则上可能不能接受基于 BCS 的生物等效性豁免（另参见 3.1 的回复）。
3.2.8	**2019.11**	对于混悬剂型的比较性溶出评价，所推荐的搅拌要求是怎样的?	对于混悬剂，推荐桨法 50 rpm 转速。可使用更低转速，但不是必需的。

附录 I: Caco-2 细胞渗透性测定方法的相关考虑

#	批准日期	问题	回答
A.1	**2019.11**	本指导原则指出，通过体外渗透性证明 BCS 分类仅限于被动转运的药物。但是用于 Caco-2 细胞方法验证的 40 个模型药物中有 12 个（见表 2）是主动转运：其中 4 个是外排标志物（地高辛、紫杉醇、奎尼丁、长春碱），另 8 个被主动转运（呋塞米=OAT3；二甲双胍 OCT1 和 2; 阿米洛利=OCT2; 法莫替丁=OCT2；阿昔洛韦=OAT1 和 OCT1，茶碱=OAT2；依那普利=PEPT1 和 2）。可否对这明显的矛盾予以解释？	通过比较 24 种药物的人空肠渗透性和 Caco-2 渗透性，药物渗透性测定的体内外相关性对于被动吸收的药物较好，而对于主动转运的药物较差（Sun 等，Pharm Res (19) 2002）。因此，Caco-2 单层可用于预测人体的被动药物转运，而由于该细胞系中载体表达的改变，载体介导的体系可能不能准确预测转运情况（Di 等，Drug Discover Today (17) 2012）。因此，定义高渗透性所用的参照药物是具有快速（被动）渗透的药物，例如萘普生、安替比林和美托洛尔，它们在 Caco-2 细胞和人空肠中具有相似的渗透系数。 虽然一些示例模型药物可能在某种程度上经历主动转运，但已经证明这些药物在 Caco-2 单层的渗透性与体内渗透性具有可靠相关性。由于细胞系的载体表达可能与体内条件不同，因此并非所有主动转运的药物都普遍观察到这种相关性。因此，若无有意义的体内数据，体外数据就不能成为确定主动转运药物渗透性分类的唯一方法。通过 Caco-2 细胞单层测定方法得出药物具有高渗透性的最终结论，仅适用于没有任何主动转运的药物。

A.2	**2019.11**	若某一药物在 Caco-2 中存在外排，但表观 Km 值远低于相应的肠道浓度，在所有浓度下外排活性均被饱和，渗透性仅来自于被动扩散。这种情况下，尤其若临床观察的人体药代动力学是线性的，可使用体外数据。基于支持性数据，例如，人体药代动力学、吸收-分布-代谢-消除（ADME）数据，具有低 Km 值的制剂是否适用基于 BCS 的生物等效性豁免？	若所应用的生理相关浓度（见附录 I，例如在 250 ml 介质中完全溶解最高规格的 0.01、0.1 和 1 倍）超过药物的 Km 值，则无法区分不存在外排和外排转运体饱和的情况。在这种情况下，若表观渗透性 Papp≥高渗透性参照标准，则可认为药物符合高渗透性。 此外，必须证明已知探针（表 2）的双向转运，以证明外排转运体的功能活性，从而验证 Caco-2 测定方法。若根据指导原则，有体内数据证明高渗透性（即 ADME 或绝对生物利用度），则仍可能认定为高渗透性分类。 需强调的是，对于不符合高渗透性分类的药物，若满足指导原则中的全部其他条件，则也可以选择 BCS III 类豁免。

A.3	**2019.11**	既然 Caco-2 细胞能预测主动转运药物的渗透性，为何这些药物不适用基于 BCS 的生物等效性豁免？	见 A1 的回复；若人体数据支持高渗透性分类，主动转运药物也并非不适用。仅使用 Caco-2 细胞测定方法可能不足以满足该目的（因为 Caco-2 系统中的转运体表达可能与体内表达不同）。
A.4	**2019.11**	对于某些经验证的 Caco-2 细胞单层模型，大于 2 的外排比可能更适合作为观察外排的界值。可否根据验证结果中的模型化合物/数据集证明外排比界值大于 2 的合理性？	若无任何主动转运，无论是摄取还是外排，顶端（A）至基底侧（B）（吸收）和 B 至 A 的 Papp 比值应为 1 或接近 1。任何偏离 1 的情况都表明存在一定程度的主动转运。外排比>2 已作为药物是外排转运体底物的标志（Giacomini, et al. Nat Rev Drug Discov. 2010; 9:215-236）。

A.5	**2019.11**	请提供渗透性测定方法验证中模型药物的参考文献示例。	请参见: ○ Volpe DA. Application of Method Suitability for Drug Permeability Classification. AAPS J. 2010; 12(4): 670-8. ○ Li C. et al. Development of In Vitro Pharmacokinetic Screens Using Caco-2, Human Hepatocyte, and Caco-2/Human Hepatocyte Hybrid Systems for the Prediction of Oral Bioavailability in Humans. Journal of Biomolecular Screening 2007; 12(8): 1084-1091 ○ Peng Y. et al. Applications of a 7-day Caco-2 cell model in drug discovery and development. European Journal of Pharmaceutical Sciences 2014; 56: 120-130

			○ Kasim NA et al. Molecular Properties of WHO Essential Drugs and Provisional Biopharmaceutical Classification. Molecular Pharmaceutics 2004; 1(1): 85-96 ○ Lennernäs, H. 'Intestinal permeability and its relevance for absorption and elimination', Xenobiotica 2007; 37(10): 1015 – 1051 ○ Thiel-Demby VE. Biopharmaceutics Classification System: Validation and Learnings of an in Vitro Permeability Assay. Molecular Pharmaceutics 2009; 6(1): 11-18 ○ Giacomini, et al. Nat Rev Drug Discov. 2010; 9: 215-236 ○ FDA *In Vitro* Metabolism- and Transporter- Mediated Drug-Drug Interaction Studies Guidance for Industry (October 2017)

4.附录：与 ICH M9 指导原则章节对应的问答索引

ICH M9 指导原则章节	1：前言 - 适用范围	2.0: 药物活性成份的生物药剂学分类	2.1: 溶解性	2.2: 渗透性	3.0: 药物制剂基于 BCS 的生物等效性豁免要求	3.1: 辅料	7: 题目	附录 I: CACO-2 细胞渗透性测定方法的相关考虑	其他 ICH 指导原则
1. 前言 – 适用范围									
1	1.1								
2	1.2								
3	1.3								
4	1..4								
2.0 药物活性成份的生物药剂学分类									
1		2.1							
2		2.2							
3		2.3							
2.1. 溶解性									
1			2.1.1						
2			2.1.2						
3			2.1.3						
4			2.1.4						
5			2.1.5						
6			2.1.6						
2.2. 渗透性									
1				2.2.1					
2				2.2.2					
3				2.2.3					
4				2.2.4					

3.0 药物制剂基于 BCS 的生物等效性豁免要求									
1					3.1				
2					3.2				
3.1. 辅料									
1						3.1.1			
2						3.1.2			
3						3.1.3			
4						3.1.4			
5						3.1.5			
6						3.1.6			
3.2. 体外溶出									
1							3.2.1		
2							3.2.2		
3							3.2.3		
4							3.2.4		
5							3.2.5		
6							3.2.6		
7							3.2.7		
8							3.2.8		
附录 I.CACO-2 细胞渗透性测定方法的相关考虑									
1								A.1	
2								A.2	
3								A.3	
4								A.4	
5								A.5	