

學名藥依藥品溶解度及穿透性分類原則以溶離比對試驗取代生體相等性試驗申請指引(草案)

105 年 4 月

一、前言：

生體相等性試驗(Bioequivalence study)是用以確認於製劑與其藥劑相等品(例如學名藥及原廠藥)療效及安全性是否相當之主要科學驗證方式之一。然而，生體相等性試驗亦是人體試驗的一種，同一主成分不同廠牌的學名藥反覆的與原廠藥在人體執行生體相等性試驗，除造成資源浪費外，也易衍生醫學倫理之爭議。在國際學名藥發展日益蓬勃的當下，目前世界各醫藥先進國家多已建立共識，即在嚴謹的科學實證依據下，可有條件的減少重複在健康人身上執行生體相等性試驗之必要。藥品溶解度及穿透性分類原則(Biopharmaceutical Classification System, BCS)為基礎之審查機制「BCS-based biowaiver」即為其中一種策略。

BCS 係依據製劑主成分水溶解度(aqueous solubility)及其於腸道的穿透性(intestinal permeability)等特性之科學性分類方法，可將藥品主成分分成 Class I (高溶解度，高穿透性)、Class II (低溶解度，高穿透性)、Class III (高溶解度、低穿透性)及 Class IV (低溶解度，低穿透性)共四大類別。當 BCS 類別合併考量製劑整體之溶離率及賦形劑之影響時，其對於口服固體速放製劑在體內之吸收速率及程度可作為一科學性評估依據。例如主成分屬 BCS Class I 之製劑，因具高溶解度特性，可在胃部快速溶解並易經胃排空，又因具備高吸收性，故只要該製劑不含影響主成分吸收之賦形劑，且可快速溶離時，即可認定其與藥劑相等品(對照品)在體內吸收速率及程度相似；對於同樣具高溶解度的 BCS Class III 製劑而言，考量其穿透性相對較低，除不含影響主成分吸收之賦形劑以外，若其配方組成含量與藥劑相等品相似，且滿足非常快速溶離的條件，亦可認定其與藥劑相等品(對照品)在體

內吸收速率及程度相似。是以，在 BCS 原則配合嚴謹之科學實證依據下，針對符合特定條件之口服固體速放製劑，可免除其於人體執行生體相等性試驗之必要。

本署為健全法規環境，提升國內學名藥研發能量並減少重複執行人體試驗，爰參考世界衛生組織(WHO)、美國食品藥物管理局(US FDA)及歐洲藥品管理局(EMA)之最新規範制定本申請指引。本指引目的係提示申請者依藥品溶解度及穿透性分類原則提出免除生體相等性試驗時之基本需檢附資料，申請者仍得視所申請藥品特性提出本指引以外之資料及說明供審。

二、適用 BCS-based biowaiver 申請條件：

(一)製劑主成分列屬 BCS Class I 及 Class III 且符合下列條件之一者，可適用 BCS-based biowaiver 申請：

1. 口服固體速放製劑，且同時符合下列條件：

- (1)非經口腔吸收；
- (2)非屬療效濃度範圍狹窄；
- (3)所含賦形劑亦無影響主成分吸收疑慮。

2. 98 年 6 月 15 日衛署藥字第 0990360874 號函所列學名藥品項。

3. 符合第 1 項之複方製劑，且各主成分之間無交互作用者。

註：所有主成分均屬 BCS Class I 或 III 時，其申請可分別依下述 BCS Class I 或 III 之相關規定辦理；所含主成分為 BCS Class I 及 III 之組合者，其申請依下述 BCS Class III 相關規定辦理。

(二)治療目的或成效與該藥品達到最高血中濃度時間(Tmax)顯著相關者(例如快速麻醉用藥、急救用藥等)，不適用 BCS-based

biowaiver。

三、BCS-based biowaiver 申請應注意事項：

(一)製劑主成分符合高溶解度定義

1. 高溶解度定義為該藥品最高劑量(highest strength)在 37°C 之正常腸胃道生理值範圍(pH 1.0-6.8)水性媒液(aqueous media)環境中可完全溶解。其全部溶解所使用之媒液體積應小於或等於 250mL。
2. 製劑主成分測定溶解度時，應分別於至少 3 個 pH 值下進行(pH 值範圍為 1.0-6.8 之間，建議為 pH 1.2、4.5 及 6.8)。若主成分 pKa 落在 pH 1.0-6.8 之間，則應增加測定在該 pKa 值下之藥品溶解度。
3. 每個 pH 值至少須執行 3 次試驗，且加入藥品前後之溶媒 pH 值須調整為一致。
4. 藥品主成分應能於 pH1.0-6.8 媒液中保持其安定性(chemically stable)至少 24 小時。
5. 溶解度試驗資料須由申請者提出原始實驗數據，不可以文獻資料取代。

(二)製劑主成分為 BCS Class I 者，須同時符合高穿透性定義

1. 高穿透性定義為藥品之主成分於人體內吸收程度等於或大於 85%。
2. 高穿透性之測定方法可採用於人體施行之絕對生體可用率試驗 (absolute bioavailability study) 或 質量平衡試驗 (mass balanced study)。
3. 屬 98 年 6 月 15 日衛署藥字第 0990360874 號函所列學名藥品

項者，可不必再檢附藥品穿透性資料。其餘品項應檢附於前述藥品穿透性試驗之原始數據或數據來源的完整文獻資料。

4. 動物試驗或體外穿透性試驗可作為輔助性參考資料。

(三)製劑主成分列屬 BCS Class I 者，申請品項與對照品之溶離率均須符合非常快速或快速溶離定義；製劑主成分列屬 BCS Class III 者，申請品項與對照品之溶離率均須符合非常快速溶離定義，且達溶離曲線相似($f_2 \geq 50$)。

1. 非常快速溶離(very rapid dissolution)之定義為，在一定之溶離條件下，藥品可在 15 分鐘內達到 85%以上之溶離率。
2. 快速溶離(rapid dissolution)之定義為，在一定之溶離條件下，藥品可在 30 分鐘內達到 85%以上之溶離率。
3. 前述對照品選用、溶離條件及判定原則等(如溶離媒液之 pH 值、採樣點、分析確效、相似度判定等)應參照藥品生體可用率及生體相等性試驗準則之規定，並檢附溶離率比對報告申請表(含申請表所列資料)供審。
4. 前述溶離率曲線比對試驗建議於 basket 100 rpm 或 paddle 50 rpm、溶媒體積 900mL 之條件下執行。取樣間距應足夠用作科學性比較(例如：5、10、15、20、30 及 45 分鐘時間點)。
5. 試驗過程不應加入任何界面活性劑(surfactants)。

(四)製劑所使用賦形劑不影響主成分吸收。

1. 製劑主成分列屬 BCS Class I 者，所使用賦形劑組成應為國內已上市藥品所使用(建議應與對照品相同)。
2. 製劑主成分列屬 BCS Class III 者，所使用賦形劑組成應與對照品相同(qualitatively the same)，且含量相似(quantitatively similar)。申請品項與對照品之賦形劑(core 部分)差異百分率

小於或等於下表限值時，得視為含量相似，下表未列之賦形劑類型(如膜衣、色素、矯味劑等)，如不影響主成分吸收時可不列入比較：

賦形劑類型	與對照品之含量百分率(w/w%)差異限值
填充劑 (Filler)	5.0
崩散劑(Disintegrant)	
Starch	3.0
Others	1.0
結合劑 (Binder)	0.5
潤滑劑(Lubricant)	
Ca. or Mg. Stearate	0.25
Others	1.0
滑動劑(Glidant)	
Talc	1.0
Others	0.1

- 申請者應說明每項賦形劑對主成分吸收之影響。若採用可能影響藥品主成分之生體可用率之賦形劑時，例如 sorbitol、mannitol、sodium lauryl sulfate 或其他界面活性劑(surfactants)等，該製劑所有賦形劑組成與含量應與對照品完全相同。

四、申請 BCS-based biowaiver 時，請一併檢附申請者自行評估表及表列應檢附資料(如附件)；有關溶離率比對試驗部分，請依藥品生體可用率及生體相等性試驗準則第五條檢送溶離率比對報告申請表並依規定繳納藥品溶離率曲線比對報告審查費用。備齊各申請表所載資料後，請妥善裝訂並附紙本及電子檔各 1 份送交本署審核。

五、參考依據：

- [Multisource \(Generic\) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability. \(2015\) WHO Technical Report Series, No.937 Annex7, p.169-184](#)

2. [General Note on Biopharmaceutics Classification System \(BCS\)-Based Biowaiver Applications. \(2014\) WHO Prequalification Team- Medicine Guidance Document, p.1-6](#)
3. [Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System \(Draft, 2015\) US FDA Guidance for Industry, p.1-14](#)
4. [Dissolution Testing and Specification Criteria for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Containing Biopharmaceutics Classification System Class 1 and 3 Drugs \(Draft, 2015\) US FDA Guidance for Industry, p1-9](#)
5. [Guideline on the Investigation of Bioequivalence \(2010\) EMA, p.25-27](#)

附件

Biopharmaceutical Classification System (BCS)-Based Biowaiver 申請者自行評估表

105 年 4 月版

一、基本資料

申請者	
申請品項 中文品名	
申請品項 英文品名	
劑型	
主成分 (含量/單位)	
製造廠	
試驗批次	
試驗批量	
適應症	
申請類別 (請勾選)	☐ 98 年 6 月 15 日衛署藥字第 0980360874 號函所列品項 (免附下列第 1~5 項之應檢附資料) ☐ BCS Class I-based biowaiver ☐ BCS Class III-based biowaiver

二、評估項目及應檢附資料說明：

評估項目	評估結果(請勾選)	應檢附資料	檢附資料 編號/頁碼
1. 是否為口服固體製劑，且非為舌下錠或口腔錠。	☐ 是 ☐ 否 *非屬口服固體製劑、或為舌下錠或口腔錠等經口腔吸收製劑者，不適用 BCS-based biowaiver。	屬口腔崩散錠者應檢附資料證明其不經口腔吸收。	
2. 是否為療效範圍狹窄藥品？	☐ 是 ☐ 否 *療效範圍狹窄藥品不適用 BCS-based biowaiver	判定依據及說明。	

3. 治療目的或成效與該藥品達到最高血中濃度時間(Tmax)是否顯著相關?	☐ 是 ☐ 否 *治療目的或效果與該藥品達到最高血中濃度時間(Tmax)顯著相關者(例如快速麻醉用藥、急救用藥等)，不適用 BCS-based biowaiver。	判定依據及說明。	
4. 藥品主成分溶解度是否符合高溶解度定義?	☐ 是 ☐ 否 *不符合高溶解度定義者，不適用 BCS-based biowaiver。	主成分溶解度試驗報告。	
5. 藥品主成分於人體吸收程度是否符合高穿透性定義?	☐ 是 ☐ 否 *不符合高穿透性定義者，不適用 BCS Class I-based biowaiver。	屬 BCS Class I 品項者，應檢附人體藥品穿透性試驗報告或相關佐證資料。	
6. 所選用對照品是否符合藥品生體可用率及生體相等性試驗第 11 條規定?	☐ 是，是原開發廠藥品 ☐ 是，是國內核准第一家藥品 ☐ 否 *申請 BCS-based biowaiver 所檢具相關試驗及比對資料採用之對照品，應符合藥品生體可用率及生體相等性試驗第 11 條對照品選用原則。	對照品選用如有疑慮，可事先檢具欲選用對照品之佐證資料及採用理由向本署提出函詢。	
7. 溶離率曲線比對試驗結果是否與對照品相似?	☐ BCS Class I： 試驗藥品與對照藥品溶離率均為快速溶離且溶離曲線相似($f_2 \geq 50$) ☐ BCS Class III： 試驗藥品與對照藥品溶離率均為非常快速溶離 *不符合前述項目之一者，不適用 BCS-based biowaiver。	溶離率曲線比對試驗報告及申請表(含申請表所載應檢附資料)。	

8. 所含賦形劑是否可能影響主成分之生體可用率?	☐ 是，但製劑所有賦形劑組成與含量與對照品完全相同。 ☐ 是，製劑所有賦形劑組成或其含量與對照品不同。 ☐ 否	試驗藥品完整配方，及每項賦形劑對主成分吸收(生體可用率)影響之說明。	
9. 賦形劑組成與對照品比較結果是否相似?	☐ BCS Class I： 試驗藥品所使用賦形劑已於國內核准上市產品中使用(賦形劑組成建議與對照品相同)。 ☐ BCS Class III： 試驗藥品與對照藥品之賦形劑組成相同，且符合含量相似定義。 *不符合前述條件之一者，不適用BCS-based biowaiver。	判定依據(例如與對照藥品之配方與含量百分比差異比較表)及說明。	
10. 其他說明資料	☐ 如有其他資料或說明事項，請一併提出		