

**ICH M9：依據生物藥劑學分類系統之  
生體相等性試驗免除指引  
(Biopharmaceutics Classification System-  
Based Biowaivers)  
(草案)**

**衛生福利部食品藥物管理署  
中華民國 110 年 5 月**

# 前言

我國衛生福利部食品藥物管理署，於 2018 年 6 月正式成為國際醫藥法規協和會 (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) 之會員，並積極參與 ICH 各項活動，致力於建構國際化之藥品管理規範。

有關現行生物藥劑學分類系統得免除藥品生體相等性之相關規範，前行政院衛生署於 98 年 6 月 15 日衛署藥字第 0980360874 號函告「列屬 BCS Class I 且經本署評估屬低風險性得以溶離率曲線比對試驗取代生體相等性試驗之常用口服速放劑型學名藥品項名單」。又衛生福利部於 105 年 8 月 9 日部授食字第 1051406824 號公告「學名藥醫藥品溶解度及穿透性分類原則以溶離率曲線比對試驗取代生體相等性試驗申請指引」，供業者依循及參酌。

為建構與國際協和之生體相等性試驗管理規範，爰參據 ICH 於 2019 年發布之 ICH M9 「Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers」制定本指引，提供藥品主成分之生物藥劑學分類原則，及依據生物藥劑學分類系統之免除藥品生體相等性試驗之條件，作為我國依據生物藥劑學分類系統得免除生體相等性試驗之指導原則。

# 目錄

一、引言.....	3
(一) 背景與目的.....	3
(二) 適用範圍.....	3
二、藥品主成分之生物藥劑學分類.....	3
(一) 溶解度.....	3
(二) 穿透力.....	4
三、藥品適用 BCS Biowaiver 之條件.....	5
(一) 賦形劑.....	5
(二) 體外溶離試驗.....	6
四、送審資料.....	8
五、詞彙及用語.....	8
六、附錄.....	9
(一)附件 I：Caco-2 細胞穿透力測定方法注意事項.....	9
(二)附件 II：評估賦形劑差異的進一步資訊.....	13
(三)可接受之賦形劑差異範例.....	15

# M9：依據生物藥劑學分類系統之生體相等性試驗免除指引

## 一、引言

### (一)背景與目的

含有相同主成分的兩個藥品以相同的莫耳劑量給藥後，若其生體可用率(藥品吸收之速率與程度)的差異落在可接受之預設範圍內，則兩者具生體相等性。預設範圍的設定是為了確保藥品在體內有相當的表現，也就是相似的安全性及療效。在體內生體相等性試驗中，常使用關鍵藥動參數如濃度經時曲線下面積 (AUC)和最高血中濃度( $C_{max}$ )來評估藥品吸收之速率與程度。

依據生物藥劑學分類系統(BCS)之生體相等性試驗免除(Biowaiver)方法的目的是為了減少執行體內生體相等性試驗的需求，亦即提供生體相等性試驗之替代方式。若體外資料足夠佐證體內表現之相等性，則生體相等性試驗可能得以免除。

BCS 係依據藥品主成分之水溶解度和腸道穿透力的科學分類方法，將主成分分成下列四種類別：

- 第一類：高溶解度、高穿透力
- 第二類：低溶解度、高穿透力
- 第三類：高溶解度、低穿透力
- 第四類：低溶解度、低穿透力

本指引提供相關建議以支持藥品主成分之 BCS 分類及藥品製劑之 BCS Biowaiver。倘若申請者有詳盡合理的科學依據，作為 BCS Biowaiver 可應用於生體相等性，其範疇不限於本指引所述。

### (二)適用範圍

生物藥劑學分類系統之生體相等性試驗免除(BCS-Based Biowaiver)原則可用來驗證體內生體相等性，例如藥品從臨床開發到商品化過程中產品間的比較、藥品上市後變更和依照地區法規之學名藥申請。

BCS Biowaiver 僅能適用於具全身性吸收之速放口服固體劑型或懸浮液劑。療效濃度範圍狹窄的藥品不適用於此指引。固定劑量複方藥品(FDC)若其製劑含有之主成分皆符合本指引「二、藥品主成分之生物藥劑學分類」及「三、藥品適用 BCS Biowaiver」之條件規定，則可適用本指引。

## 二、藥品主成分之生物藥劑學分類

BCS Biowaiver 原則適用於主成分為高溶解度，且高穿透力 (BCS 第一類)或低穿透力(BCS 第三類)之藥品。

Biowaiver 原則僅適用於受試藥品與對照藥品之主成分相同時。若受試藥品與對照藥品主成分含不同鹽基，但兩者皆屬於 BCS 第一類 (高溶解度、高穿透力)時，biowaiver 原則亦可適用。Biowaiver 不適用於當受試藥品與對照藥品之主成分含不同的酯、醚、異構體、異構體混合物、錯合物或衍生物，因此類差異所導致的生體可用率差異可能無法由 BCS Biowaiver 的實驗方法來推斷。前驅藥物(pro-drugs)若是以前驅藥物型式吸收，則可考慮適用此 BCS Biowaiver。

### (一)溶解度

當藥品主成分其最高單次治療劑量在 pH 值 1.2-6.8、溫度  $37\pm 1^{\circ}\text{C}$  條件下，可完全溶解於 250 毫升或更少的水性媒液中，則被歸類為具高溶解度。若最高單次治療劑量不符上述條件，但其對照藥

品之最高單位含量可溶解於前述條件，則應檢送佐證資料說明可適用 BCS Biowaiver 的合理性。

藥品主成分溶解度測定須於 pH 值 1.2-6.8、溫度  $37\pm 1^{\circ}\text{C}$  條件下執行，至少測試該範圍內的三個 pH 值，包括 pH 1.2、4.5 和 6.8 緩衝媒液。另外，若主成分之最低溶解度所在 pH 值介於此範圍內，則該 pH 值下之溶解度也須測定。且應確認溶解度測試可在預期的吸收時程內維持穩定。

應根據藥品主成分之性質使用合適的方法測定其溶解度。

平衡溶解度試驗應使用搖瓶法或其他合理之替代方法。在裝置許可的狀況下，可使用小體積的媒液進行測定。應在主成分加入後和試驗結束時，量測每種試驗溶液的 pH 值，以確保此溶解度測定是在設定的 pH 值下進行。必要時應調整其 pH 值。試驗應在達到平衡的適當時間範圍下執行。

或者，也可考慮以該主成分之最高單次治療劑量溶於 250 毫升，或是以等比例縮小的藥量暨緩衝媒液體積進行溶解度測定。

在 pH 值 1.2-6.8 範圍內測到的最低溶解度，將用來分類該藥品主成分之溶解度。

應使用藥典建議的適當媒液和已確效之方法，在每種溶解度條件/pH 值下，執行至少三次重複試驗以確認溶解度。

此外，應證明藥品主成分在所使用媒液中的安定性。若是主成分在溶解度試驗中不安定，降解超過 10%，則其溶解度無法被適當地測定，也無法被分類。除了實驗數據外，亦可提供文獻數據以證實及支持溶解度的測定，但須注意同儕審查的文章可能並未含有必要的試驗細節以資判斷其結果之品質。

## (二) 穿透力

穿透力評估應優先採用人體藥動試驗得到之吸收程度，例如絕對生體可用率或質量平衡。

當藥品主成分之絕對生體可用率大於 85%，則視為具高穿透力；若由尿液中回收的原型藥或包括原型藥、第一相氧化代謝物與第二相結合代謝物之總和，超過 85% 給藥劑量，亦視為具高穿透力。至於糞便中代謝物，僅考慮氧化及結合產物；而經還原或水解所得的代謝物不予納入，除非能證實其不會在吸收前生成，例如：經由胃腸道內的微生物作用。糞便中原型藥不納入吸收程度的計算，除非有適當證據支持這些原型藥是來自膽汁排泄、腸道分泌，或是不穩定代謝物(如葡萄糖醛酸，硫酸鹽，N-氧化物)經腸道微生物轉化的。

從公開發表的文獻（例如產品資訊和生體可用率研究）得到的人體試驗數據是可被接受的，但須注意同儕審查的文章可能並未含有必要的試驗細節以資判斷其結果之品質。

穿透力也可使用經確效之標準化的體外 Caco-2 細胞試驗方法來評估（請參閱附件 I）。Caco-2 穿透力測定的結果應在已有的人體藥動學數據情境下進行討論。若經體外細胞系統的試驗方法判斷為高穿透力，則須證明此穿透力與主動運輸無關，如附件 I 「Caco-2 細胞穿透力測定方法注意事項」中所述。

若藥品主成分未能被證實具高穿透力，則就 BCS 分類將被認定為具低穿透力。

### 藥品主成分在胃腸道中的安定性

若藥品是以質量平衡研究證實其高穿透力，則尚須提供其他數據來證明其在胃腸道的安定性，除非由尿液回收之原型藥量超過 85% 的給藥劑量。若使用體外 Caco-2 細胞試驗來證實藥品的高穿透力，則應證明其胃腸道的安定性。胃腸道安定性可以用藥典或模擬的胃液和腸液來證明。如有適當的佐證也可使用其他相關之方法。藥品溶液應在  $37^{\circ}\text{C}$  下培養，培養時間應足以代表藥品主成分與體液接觸的時間，亦即在胃液中 1 小時，在腸液中 3 小時。而後再以經適當確效之方法測定藥品濃度。若藥品顯著降解 ( $> 10\%$ )，則其不可分類為 BCS 高穿透力藥品。

### 三、藥品適用 BCS Biowaiver 之條件

若製劑之主成分符合溶解度和穿透力 (BCS 第一和第三類) 條件, 且為具全身作用的口服速放劑型, 並與對照藥品具有同劑型且同單位含量, 則可適用 BCS Biowaiver 的申請。若最高單次治療劑量不符高溶解度條件, 但其對照藥品之最高單位含量在規定條件下可溶, 則可經由證明該藥物在涵蓋其最高單次治療劑量的範圍內, 具有與劑量成比例的藥動學特性 (即 AUC 和  $C_{max}$ ), 以支持 BCS Biowaiver。

口頰或舌下吸收的製劑不適用 BCS Biowaiver。BCS Biowaiver 原則僅適用於以水送服之給藥方式。若藥品亦可不用水送服 (例如口溶性製劑), 則應執行不以水給藥之生體相等性試驗。

對於適用 BCS Biowaiver 之配方組成 (賦形劑) 和體外溶離表現應符合相關標準。其標準如下文第(一)和(二)節中所述。

#### (一) 賦形劑

理想情況下, 受試藥品的成分組成應仿照對照藥品。若兩者存在賦形劑差異, 則應評估其可能對體內吸收的影響。評估時應考慮主成分特性以及賦形劑作用。為能適用 BCS Biowaiver, 申請者應採用機制性及風險為基礎的方法, 來佐證說明其賦形劑差異不影響藥品主成分的吸收特性 (即吸收速率與程度)。執行此類評估的決策樹可參考附件 II 的圖 1 和圖 2。

應考慮賦形劑對體內吸收各方面的可能影響, 例如溶解度, 胃腸蠕動、滯留時間和腸道穿透力 (包括運輸蛋白之機轉)。可能影響吸收的賦形劑包括糖醇 (例如甘露醇、山梨糖醇) 和表面活性劑 (例如月桂基硫酸鈉)。特定賦形劑對主成分吸收影響之風險應考量下列層面, 並以機制性的方式進行評估:

- 所用賦形劑的量,
- 賦形劑可能影響吸收的機轉,
- 主成分的吸收特性 (吸收速率、程度和機轉)。

在產品開發過程中應探討受試藥品和對照藥品中可能影響吸收的賦形劑之用量, 從而將賦形劑的影響降至最低。至於錠劑包衣中所含的少量賦形劑或賦形劑用量低於會影響特定主成分的已知量, 則較不須顧慮。

根據定義, BCS 第一類藥品具高度吸收, 其吸收不具溶解度或穿透力限制。因此, 與其他 BCS 類別的藥品相比, 受賦形劑影響其吸收的風險較低。賦形劑對 BCS 第一類藥品的影響, 應著重於吸收之速率或程度的可能變化。例如, 若已知藥品因主動攝入而具高穿透力, 則須注意會抑制攝入運輸蛋白的賦形劑。對於具有緩慢吸收特性的 BCS 第一類藥品而言, 也應考慮給予特定賦形劑會增加吸收速率的可能性。

對 BCS 第一類藥品, 允許賦形劑存有種類 (質性) 和含量 (量性) 上的差異, 但對於可能影響吸收的賦形劑, 其所用種類應相同且用量應相似 (在對照藥品中賦形劑含量的  $\pm 10\%$  以內)。此外, 可能影響吸收的各種賦形劑之累計差異應在  $\pm 10\%$  以內。

BCS 第三類藥品被認為較易受到賦形劑的影響, 因其不具高穿透力, 且可能存有特定部位吸收。因此與 BCS 第一類藥品相比, 賦形劑可經由更多的機轉影響其吸收。對於 BCS 第三類藥品, 所有賦形劑在種類上應相同且在用量上相似於對照藥品 (膜衣或膠囊殼賦形劑除外)。可能影響吸收的賦形劑在種類上應相同且在用量上相似, 亦即在對照藥品中賦形劑含量的  $\pm 10\%$  以內, 且這些賦形劑的累計差異應在  $\pm 10\%$  以內, 如表 1 所規定。於附錄 (三) 中舉例說明賦形劑中可接受的差異。色素和矯味劑若佔配方中非常小的含量, 可允許其有差異。

表 1 的應用是有其侷限, 例如難以確定對照藥品的膜衣重量。但表 1 提供申請者明確的參考目標值。若實際情況與之有所偏離, 則須根據前文所述原則給予適當的佐證說明。

表 1. BCS 第三類藥品製劑中賦形劑含量相似性之條件

BCS 第三類藥品製劑中賦形劑之差異不得超過以下限值以符合含量相似性：	
賦形劑類型	對照藥品中賦形劑用量的百分比
可能影響吸收的賦形劑	
個別賦形劑	10%
差異總和	10%
	相對於劑型核心重量的百分比差異(w/w)*
所有賦形劑	
填充劑	10%
崩散劑	
澱粉	6%
其他	2%
結合劑	1%
潤滑劑	
硬脂酸鹽	0.5%
其他	2%
滑動劑	
滑石粉	2%
其他	0.2%
所有賦形劑允許的總變化百分比 (包含可能影響吸收的賦形劑):	10%

\*註 劑型核心不包含錠劑膜衣或膠囊殼

BCS Biowaiver 適用於同劑型且同單位含量的固定劑量複方藥品(FDC)。僅含有 BCS 第一類藥品的 FDC 製劑應符合 BCS 第一類藥品的賦形劑含量條件。僅含 BCS 第三類藥品或 BCS 第一類和 BCS 第三類藥品的 FDC 製劑應符合 BCS 第三類藥品的賦形劑含量條件。

## (二)體外溶離試驗

當採用 BCS Biowaiver 時，應使用具有預定上市量產製程代表性的一個批次之受試藥品與對照藥

品進行體外溶離率曲線比對試驗。除非另有說明，否則受試藥品的批量應至少為生產規模的 1/10 或 100,000 個單位，以較大者為準。但在（臨床）開發階段，若經合理佐證，可以接受較小的批量。體外溶離率曲線比對試驗應使用藥典裝置和經適當確效的分析方法。

溶離率曲線比對試驗應採用以下條件：

- 儀器：攪拌槳或網籃
- 媒液體積：900 毫升或更少（建議使用 QC 溶離試驗所用的體積）。
- 媒液溫度：37±1°C。
- 轉速：攪拌槳裝置- 50 rpm。網籃裝置- 100 rpm。
- 每次測定溶離曲線均應使用至少 12 個對照藥品與受試藥品。
- 三種緩衝液：pH 1.2，pH 4.5 和 pH 6.8。應使用藥典緩衝液。藥品最低溶解度的 pH 值如與上述三種緩衝液不同，亦須測定。
- 不可使用有機溶劑，且不可添加表面活性劑。
- 除非使用原位偵測方法，否則在收集過程中應過濾樣品。
- 對於已證實具有交聯作用的明膠膠囊或具有明膠包衣的錠劑，若有適當佐證，則可使用酵素助溶。

若對照藥品及受試藥品在攪拌槳裝置 50 rpm 下之溶離，皆具有高變異性或出現錐形聚集(Coning)現象時，建議改用網籃裝置 100 rpm 進行。另外，在具有科學證據下，可以考慮使用替代方法〔例如使用沉卡器(sinkers)或其他適當的合理方法〕來克服諸如錐形聚集的問題。所有實驗結果皆須提供於送審資料中。

主成分列屬 BCS 第一類者，受試藥品及對照藥品在所有試驗條件下，均應具有非常快速溶離（15 分鐘內的平均溶離率 ≥85%）或快速溶離（30 分鐘內的平均溶離率 ≥85%）且相似的溶離率曲線(依據 f2 比較)，才可適用 BCS Biowaiver。如果一種製劑為快速溶離，而另一種製劑屬非常快速溶離，則應按以下方式證明其相似性。

為了比對溶離率曲線，在適用的情況下，應使用以下公式計算溶離相似因子 f2：

$$f2 = 50 \cdot \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \cdot 100 \}$$

上列公式中，f2 是溶離相似因子，n 為採樣點數，R<sub>t</sub> 係對照藥品於 t 時間點之平均溶離百分比，T<sub>t</sub> 係對受試藥品於 t 時間點之平均溶離百分比。

溶離相似因子的評估條件如下：

- 至少三個時間點（不包括零點）。
- 兩製劑的溶離時間點應該相同。
- 取個別製劑在每個時間點的溶離平均值計算。
- 任一製劑之溶離平均值超過 85% 後，僅得取一個時間點計算。
- 為能使用平均數值計算，早期時間點（最多至 10 分鐘）的變異係數不應超過 20%，其他時間點變異係數不應超過 10%。

當 f2 值 ≥50 時，則認定兩溶離率曲線具相似性。當受試藥品和對照藥品在 15 分鐘內溶離率均 ≥85% 時，則認定兩者具相似溶離率曲線，無需計算 f2 比較。當變異係數太高時，f2 被認為是不準確的，不能用來判定溶離的相似性。



主成分列屬 BCS 第三類者，受試藥品及對照藥品在規定試驗條件下，均應具有非常快速溶離（15 分鐘內的平均溶離率  $\geq 85\%$ ），才可適用 BCS Biowaiver。

FDC 製劑中所有主成分的溶離率曲線均應符合相應的條件。僅包含 BCS 第一類主成分的 FDC 製劑應符合 BCS 第一類藥品的溶離條件。僅包含 BCS 第三類主成分的 FDC 製劑應符合 BCS 第三類藥品的溶離條件。對同時含有 BCS 第一及第三類藥品的 FDC，則需符合各主成分相應 BCS 類別的溶離條件。

具有一種以上單位含量的產品，應逐一比較每一單位含量套用 BCS 方法的適用性，即在每一單位含量均須比對受試藥品和對照藥品的溶離率曲線。

#### 四、送審資料

申請者應提供受試藥品主成分及製劑之關鍵品質屬性的完整資料，以及盡可能蒐集的對照藥品資料，包括但不限於：多晶型和鏡像異構物純度；以及有關藥品主成分及製劑的生體可用率或生體相等性問題之任何資料，包括文獻搜尋和申請者所做之研究。應送交所有試驗計畫書和報告書。應根據目前的法規指引和政策檢附已確效試驗方法的適當詳細說明資料。

報告格式應包括表格和圖形，以呈現個別及平均結果以及統計摘要。

報告應包括所有賦形劑，與它們的質性及適當情況下受試藥品與對照藥品間的量性差異。

應送交所使用分析方法的完整說明，包括分析參數的確效和驗證。應提供所有測試方法和媒液的詳細說明，包括受試藥品與對照藥品的批次資訊，如單位劑量（單位含量和檢驗）、批次編號、製造日期、批量、有效期限。溶離報告書應包括對實驗設置和分析方法的詳盡描述，包括溶離條件的資訊，例如裝置、脫氣、採樣時的過濾方法、體積等等。

此外，如果適用，應提供 Caco-2 細胞穿透力測定方法的完整資料，包含所用方法的完整說明（請參閱附件 I）。

#### 五、詞彙及用語

AUC (Area under the concentration versus time curve): 濃度經時曲線下面積

BCS (Biopharmaceutics Classification System): 生物藥劑學分類系統

$C_{max}$  (Maximum concentration): 最高血中濃度

FDC (Fixed-dose combination): 固定劑量複方藥品

QC (Quality control): 品質管控

rpm (rotation per minute): 每分鐘轉數

## 六、附錄

### (一)附件 I：Caco-2 細胞穿透力測定方法注意事項

源自人類結腸腺癌細胞株培養的 Caco-2 上皮單細胞層測定穿透力的方法，被廣泛用於評估人體腸道藥物吸收。Caco-2 細胞經歷自發性的形態學及生化學的腸上皮細胞分化，並表現細胞極性，具有頂端刷狀緣、緊密的細胞間隙、以及小腸中的幾種主動運輸蛋白。由於排出（例如 P-gp, BCRP, MRP2）及攝入（例如 PepT1, OATP2B1, MCT1）運輸蛋白的表現可能較低或不存在，因此若以 Caco-2 細胞試驗做為唯一支持 BCS 的高穿透力分類的證明資料時，則僅限於被動運輸的藥品（請參閱下面的測定注意事項）。

#### 方法確效

使用零、低 (<50%)、中 (50-84%) 和高 (≥85%) 穿透力之範例藥品(model drugs)，建立藥物體外實驗的穿透力與人體內的吸收程度之間的排序相關性，證明 Caco-2 細胞試驗用於 BCS 穿透力測定的適用性。建議使用足夠數量的範例藥品進行確效，須包含高、中和低穿透力（每組至少 5 種），以及一個零穿透力的標記物，相關範例請參閱表 2；此外，應有足夠次數（最少 3 重複）的細胞試驗，以提供可信賴的藥品穿透力估計值。此方法所建立的相關性應能區分低、中和高穿透力藥物。

在實驗前後，應比較跨上皮電阻 (TEER) 測量值和/或其他合適的指標來確認 Caco-2 單細胞層完整性。此外，單細胞層完整性應以已確定的零穿透力藥物來證明（請參閱表 2）。

試驗方法的確效報告應包括用來確立該方法適用性所選的範例藥品列表及其人體吸收程度數據（平均值、標準差、變異係數），各範例藥品的穿透力數值（平均值、標準差、變異係數）、穿透力分類，以及吸收程度隨穿透力變化的關係圖（平均值±標準偏差或 95%信賴區間），圖中標示用來對受試藥品主成分進行分類的高穿透力分類界限及所選用的高穿透力範例藥品。

此外，還應提供試驗方法的說明、施藥端試液中的藥物濃度、分析方法的說明以及穿透力的計算公式。另外，對已知受質應提供其排出可能性的資訊，例如雙向運輸數據。

#### 測定注意事項

應證明受試藥品為被動運輸，可使用具有已知排出運輸蛋白表現的適當測定系統進行驗證。例如，證明量測的體外穿透力不具有初始藥品濃度（例如 0.01、0.1 和 1 倍的最高單位含量溶於 250 毫升）依存性；或不具有運輸方向依存性（在所選藥品濃度下的排出比率，亦即由細胞基底外側至頂端方向(BL→AP)和由細胞頂端至基底外側方向(AP→BL)之間的擬似穿透力 (P<sub>app</sub>) 比值 <2。

$$\text{排出比率} = P_{\text{appBL} \rightarrow \text{AP}} / P_{\text{appAP} \rightarrow \text{BL}}$$

應於雙向運輸研究中證明選定之排出運輸蛋白受質（例如 digoxin, vinblastine, rhodamine 123）在非飽和濃度下的不對稱穿透力，以驗證排出運輸蛋白的功能表現。

穿透力試驗中所用受試藥品主成分的濃度應合理說明。穿透力測定所用的已確效 Caco-2 方法應採用與確效時建立的相同試驗條件，並於施藥端試液中同時加入受試藥品與一個中穿透力和一個高穿透力範例藥品，以作為內部標準品證明該方法的一致性。內部標準品的選擇應基於與受試藥品的相容性，它們之間不應有任何顯著的物理、化學或穿透交互作用。當無法在同一細胞培養孔槽中同時加入內部標準品進行穿透力評估時，可在受試藥品評估之後於同一單細胞層或同一多孔培養盤的單細胞層中，測定內部標準品的穿透力。不同試驗間內部標準品的穿透力應保持一致，包括在方法確效過程中進行的試驗。應對內部標準品和排出範例藥品設定允收標準。應在測試結束時評估受試藥品和內部標準品的平均回收率，若回收率 <80%，則應進行質量平衡評估，包括

測定受試藥品在單細胞層及測試裝置的殘留量。

藉由選擇穿透力接近中/高穿透力分類邊界的一個高穿透力內部標準品，可有助於評估用做 BCS 分類的受試藥品穿透力。若受試藥品穿透力等於或大於該高穿透力內部標準品，則認為受試藥品具有高穿透力。

支持受試藥品主成分為高穿透力的資訊（平均值、標準差、變異係數）應包括主成分穿透力數據、內部標準品、體外胃腸道安定性資料和證明被動運輸機轉的資料。

表 2. 穿透力測定方法確效用之範例藥品(model drugs)

組別	藥品
高穿透力 (fa ≥ 85%)	Antipyrine Caffeine Ketoprofen Naproxen Theophylline Metoprolol Propranolol Carbamazepine Phenytoin Disopyramide Minoxidil
中穿透力 (fa = 50-84%)	Chlorpheniramine Creatinine Terbutaline Hydrochlorothiazie Enalapril Furosemide Metformin Amiloride Atenolol Ranitidine
低穿透力 (fa < 50%)	Famotidine Nadolol Sulpiride Lisinopril Acyclovir Foscarnet Mannitol Chlorothiazie Polyethylene glycol 400 Enalaprilat

零穿透力	FITC-Dextran Polyethylene glycol 4000 Lucifer yellow Inulin Lactulose
排出受質	Digoxin Paclitaxel Quinidine Vinblastine

## (二)附件 II：賦形劑差異的評估

圖 1. BCS 第一類藥品的評估流程圖

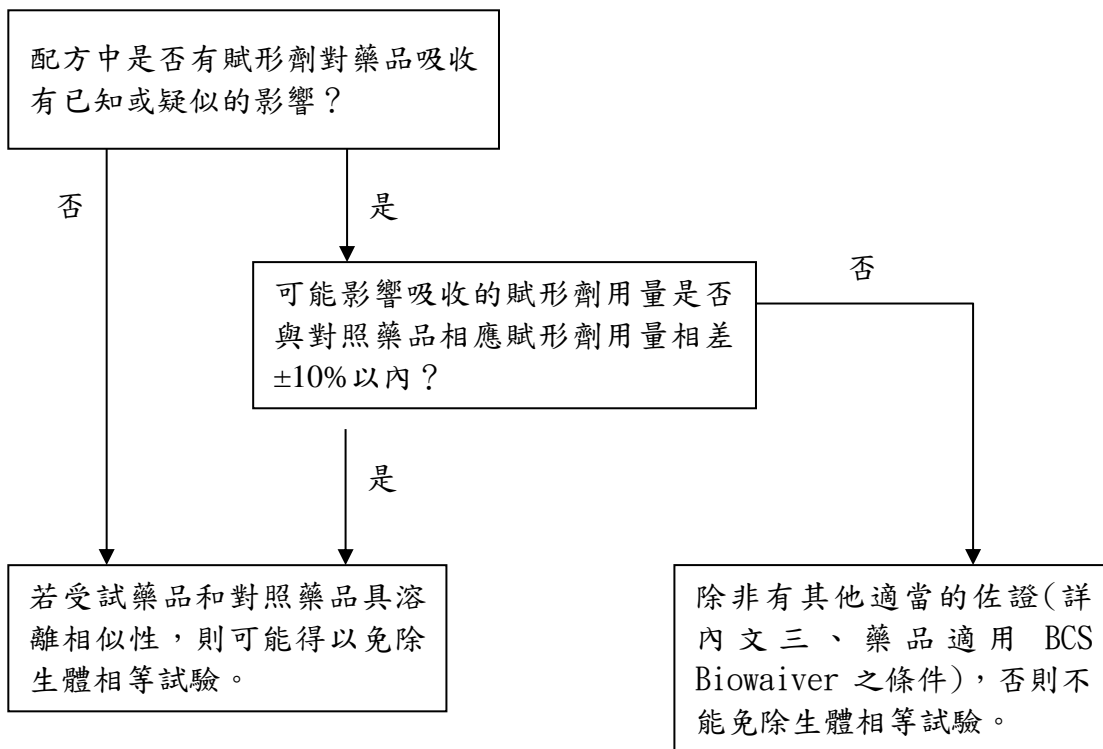
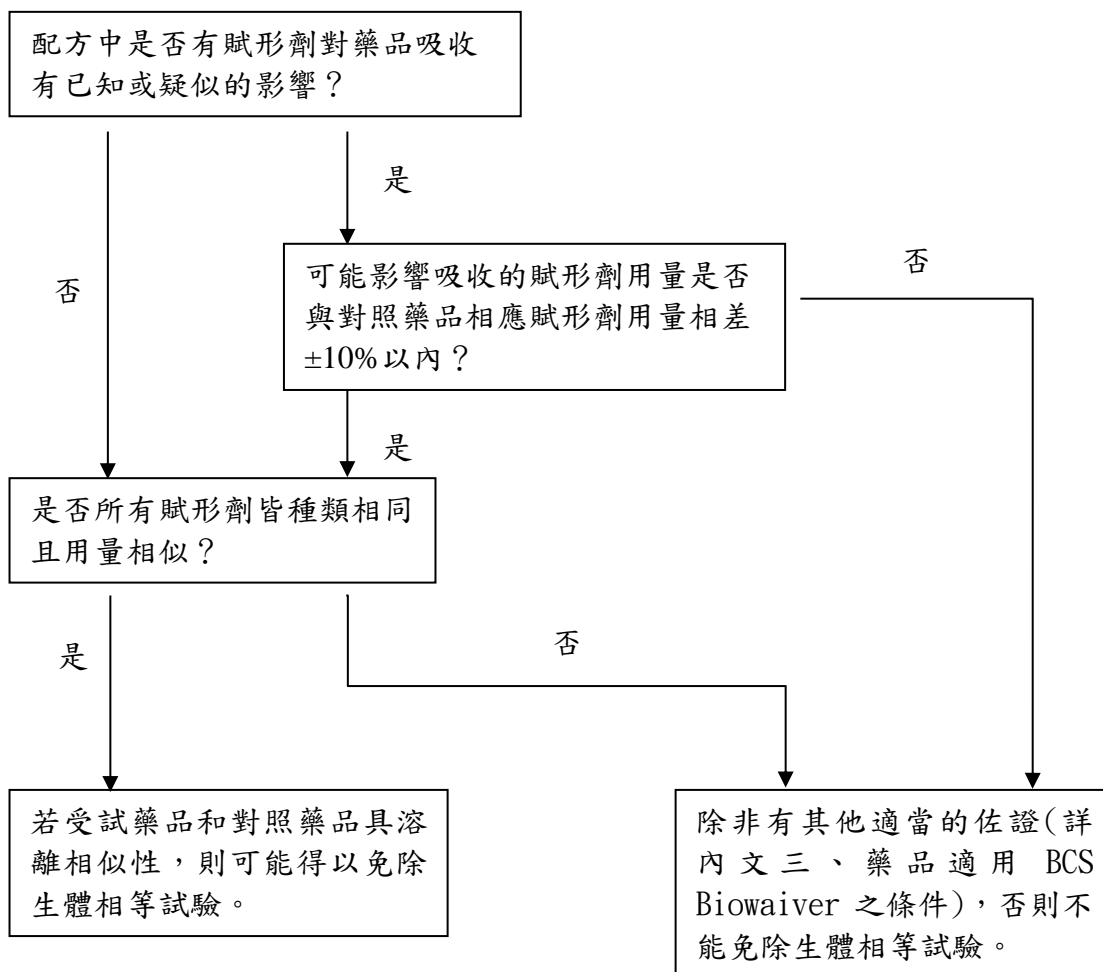


圖 2. BCS 第三類藥品的評估流程圖



### (三)可接受之賦形劑差異範例

#### 範例 1：BCS 第一類之 biowaiver

本範例受試藥品與對照藥品配方之賦形劑種類相同。配方中含有對藥品吸收有已知或疑似影響的賦形劑山梨醇，但以對照藥品中山梨醇的含量為依據，受試藥品之山梨醇的用量在 45 mg 至 55 mg 的允許範圍內（即  $50 \text{ mg} \pm 10\%$ ）。

成分組成	對照藥品用量(毫克)	受試藥品用量(毫克)
主成分	100	100
微晶纖維素（填充劑）	100	95
山梨醇（填充劑）	50	55
HPMC（結合劑）	10	10
滑石粉（滑動劑）	5	5
總計	265	265



範例 2：BCS 第三類之 biowaiver

本範例受試藥品與對照藥品配方之賦形劑種類相同。配方中含有對藥品吸收有已知或疑似影響的賦形劑山梨醇，但以對照藥品中山梨醇的含量為依據，受試藥品之山梨醇的用量在 9 mg 至 11 mg 的允許範圍內（即  $10 \text{ mg} \pm 10\%$ ）。其他賦形劑含量的差異也都在第三(一)節表 1 中所列的條件之內。

成分	對照藥品		受試藥品		相對於劑型核心重量之絕對差異百分比
	組成(毫克)	相對於劑型核心重量之百分比 (%w/w)	組成(毫克)	相對於劑型核心重量之百分比 (%w/w)	
主成分	100	49.3%	100	46.5%	--
單水乳糖 (填充劑)	85	41.9%	97	45.1%	3.2%
山梨糖醇 (填充劑)	10	4.9%	9	4.2%	0.7%
交聯羧甲基纖維素鈉 (崩散劑)	6	3.0%	7	3.3%	0.3%
硬脂酸鎂 (滑動劑)	2	1.0%	2	0.9%	0.1%
總計	203	100%	215	100%	
				總差異	4.3%