

致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

## 非固體製劑學名藥免除生體相等性試驗之考量

黃嘉惠<sup>1</sup>

### 前言

我國「藥品生體可用率及生體相等性試驗作業準則」<sup>[1]</sup> (BA/BE 準則)於 2023 年 4 月 27 日公告修訂，針對特定劑型之非固體製劑免除生體相等性試驗資料 (biowaiver) 之要求有所變革，為使業者正確解讀新訂法規並於學名藥產品早期開發階段，即早將配方研發策略及劑型特性納入評估與規劃，本文針對表一之五種劑型類別，介紹醫藥先進國家管理現況之調查結果，以及我國現行規定之考量與判定方式，期望對於業者在學名藥產品之開發能有所助益。

表一、本文涵括之劑型類別

口服劑型 (oral dosage forms)	1	口服溶液劑 (oral solutions)
	2	口服懸液劑 (oral suspensions)
注射劑型 (injectable dosage forms)	3	靜脈注射溶液劑 (intravenous solutions)
	4	肌肉注射及皮下注射溶液劑 (intramuscular and subcutaneous solutions)
	5	肌肉注射及皮下注射懸液劑 (intramuscular and subcutaneous suspensions)

### 醫藥先進國家管理現況之調查<sup>[2]</sup>

#### 一、背景介紹

國際藥品法規單位組成之聯合會 (International Pharmaceutical Regulators Programme, IPRP)，其中的學名藥生體相等性工作小組 (Bioequivalence Working Group for Generics, BEWGG)，針對主題「Biowaivers for various dosage forms」進

<sup>1</sup> 財團法人醫藥品查驗中心 藥劑科技組



行調查，並於 2021 年 3 月 15 日將調查結果發表於期刊 Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences<sup>[2]</sup>，參與該調查專案之 15 個法規單位如表二所示。

表二、IPRP 之 BEWGG 中的 15 個法規單位

01	阿根廷 (ANMAT, Argentina)
02	巴西 (ANVISA, Brazil)
03	墨西哥 (COFEPRIS, Mexico)
04	美國 (FDA, United States)
05	加拿大 (Health Canada, Canada)
06	新加坡 (HSA, Singapore)
07	哥倫比亞 (INVIMA, Colombia)
08	紐西蘭 (Medsafe, New Zealand)
09	韓國 (MFDS, Republic of Korea)
10	日本 (MHLW/PMDA, Japan)
11	南非 (SAHPRA, South Africa)
12	瑞士 (Swissmedic, Switzerland)
13	臺灣 (TFDA, Taiwan)
14	澳洲 (TGA, Australia)
15	歐盟 (EMA / EC, Europe)

表二 15 個法規單位中，在我國查驗登記審查準則認定為十大醫藥先進國家者，有美國、加拿大、日本、瑞士、澳洲及歐盟，為利於聚焦比對我國與前述先進國在本文相關法規之異同，本文僅呈列臺灣與其他醫藥先進國之調查結果，此外，本文所列之我國現行規定，係呈現 2023 年 4 月 27 日公告修訂法規之內容。

## 二、評估項目

國際各醫藥先進國家法規單位評估特定劑型之非固體製劑學名藥，是否得以免除生體相等性試驗資料的要求(biowaiver)，主要就表三所列三個項目，將該學名藥產品與原廠產品進行比對，並以比對結果作評估，判定是否可同意 biowaiver。



表三、特定劑型之非固體製劑學名藥之 biowaiver 評估項目

簡稱	評估項目	說明
Q1	qualitative (定性)	配方組成中，各個賦形劑之成分及技術等級。
Q2	quantitative (定量)	配方組成中，各個賦形劑成分之含量。
Q3	physicochemical properties (物化特性)	製劑成品之物化特性，包含但不限於成品品質管控的檢驗項目：晶型結構 (crystallographic structure)、多晶型態 (polymorphic form)、粒徑分布 (particle / droplet size distribution)、黏度 (viscosity)、流變學特性 (rheological properties)、酸鹼值 (pH)、滲透壓 (osmolarity)、比重 (specific gravity)、界面電位分析 (zeta potential) 等。

### 三、調查結果<sup>[2]</sup>

#### (一) 口服溶液劑(oral solutions)

目前僅日本對於所有口服溶液劑學名藥產品皆不同意 biowaiver，而美國、加拿大、瑞士、澳洲、歐盟及我國則是在符合相關條件下，可同意 biowaiver。整理如表四。

表四、臺灣及醫藥先進國家對於口服溶液劑學名藥是否允許 biowaiver 之調查結果

	日本	澳洲	加拿大	瑞士	歐盟	美國	臺灣
是否允許 biowaiver	否	是	是	是	是	是	是
賦形劑的考量	-	-	-	-	-	-	-
1. 是否允許已知不影響 BA 之賦形劑(如 防腐劑) Q1 不同	不適用	是	是	是	是	是	是
2. 對於 BCS class II, III 及 IV 藥品，是否允許非關鍵賦形劑 Q1 不同	不適用	否	否	否	否	是	是
3. 對於關鍵賦形劑，Q2 是否允許有差異	不適用	視個案而定	是	視個案而定	視個案而定	是	是



對於配方組成之要求，澳洲、加拿大、瑞士，與歐盟會根據藥品主成分之生物藥劑學分類系統(Biopharmaceutics Classification System, BCS)之屬性，屬於 BCS class I 之藥品，若賦形劑成分皆屬已知不影響藥品主成分之吸收(非關鍵賦形劑)，可接受 Q1、Q2 與原廠產品不同，若產品配方中，含有已知會影響藥品主成分之吸收的賦形劑(關鍵賦形劑)，則要求該賦形劑須與原廠產品 Q1 相同、Q2 相似；對於非屬 BCS class I 之藥品(class II, III and IV drugs)，則皆一律要求應與原廠產品 Q1 相同、Q2 相似。我國與美國則未特別區分藥品之 BCS 分類屬性，僅評估配方組成間的差異，是否會影響藥品生體可用率。針對非關鍵賦形劑而言，可接受 Q1、Q2 與原廠產品不同，若含有關鍵賦形劑者，美國在特定且合理之條件限制下，可接受差異，我國則是依據最新修訂之 BA/BE 準則第八條第三款，要求該賦形劑應與原廠產品 Q1 相同、Q2 相似。於我國送件時，建議廠商參考國際醫藥法規協和會(ICH) M9 指引中，關於影響主成分吸收之賦形劑可能的機轉進行探討，列舉出配方中已知會影響主成分吸收之賦形劑，並針對該賦形劑之含量差異進行探討，當含量差異在 $\pm 5\%$ 以內者，原則上應可接受，對於 BCS class I 與 III 藥品者，可接受採用 ICH M9 指引之標準，其餘則視個案而定。

## (二) 口服懸液劑 (oral suspensions)

口服懸液劑分為全身性作用製劑 (systemically acting products)與局部作用製劑 (locally acting products)。對於全身性作用之口服懸液劑的學名藥，除澳洲外的先進國家與我國，皆一致要求應提供生體相等性試驗資料而不允許 biowaiver，澳洲則是要求須在配方 Q1 與 Q2 完全與原廠產品相同，且 Q3 特性比對結果也相同之條件下，可允許 biowaiver 之申請。對於局部作用之口服懸液劑的學名藥，僅日本不同意 biowaiver，我國及其他醫藥先進國皆是依個案評估，可考慮同意 biowaiver，美國亦說明相關規定可參照公布之 Product-Specific Guidances for Generic Drug<sup>[3]</sup>，整理如表五。

表五、我國及醫藥先進國家對於口服懸液劑學名藥是否允許 biowaiver 之調查結果

	日本	澳洲	加拿大	瑞士	歐盟	美國	臺灣
全身性作用製劑	否	是	否	否	否	否	否
局部作用製劑	否	是	是	是	是	是	是



### (三) 靜脈注射溶液劑 (intravenous solutions)

對於靜脈注射溶液劑之學名藥，我國及所有醫藥先進國皆一致可考慮同意 biowaiver，整理如表六。

表六、我國及醫藥先進國家對於靜脈注射溶液劑學名藥是否允許 biowaiver 之調查結果

	日本	澳洲	加拿大	瑞士	歐盟	美國	臺灣
是否允許 biowaiver	是	是	是	是	是	是	是

對於配方 Q1 組成之要求，我國及所有醫藥先進國皆一致可接受防腐劑 (preservatives)、緩衝劑 (buffers) 和抗氧化劑 (antioxidants) 成分與原廠產品不同，澳洲對於新申請之單次使用注射溶液劑 (sterile single use injection products)，由於是已完成滅菌且為單次使用之產品，皆一律不允許配方中添加作為防腐劑用途，而無其他用途之賦形劑成分，因此可接受原廠產品配方中含防腐劑，而申請之學名藥產品配方中無防腐劑之 Q1 差異。對於調整滲透壓之等張劑 (isotonic agent)，除我國與美國外，其餘先醫藥進國皆可同意等張劑之 Q1 不同。對於以界面活性劑 (surfactants) 作為助溶劑之成分，由於不同之助溶劑成分會有不同之耐受性範圍，因此助溶劑成分之改變可能影響藥品之安全性 (safety profile) 改變，所以我國、美國、歐盟、瑞士、澳洲不允許助溶劑 Q1 改變，日本和加拿大則為視個案而定。

惟對於配方 Q2 含量差異的允許範圍尚未一致，加拿大可接受 Q2 差異在  $\pm 10\%$  範圍內，可認定為相似，美國則規範 Q2 差異須在  $\pm 5\%$  範圍內，才可認定為含量相似，我國最新修訂之 BA/BE 準則第八條第一款，採用美國之標準訂定含量差異不得超過  $\pm 5\%$ 。

值得一提的是，醫藥先進國家對於靜脈注射溶液劑除配方 Q1/Q2 的考量外，還有 Q3 特性比對要求，加拿大是不論 Q1/Q2 比對相同或不同，都要求必須提供 Q3 特性比對資料；澳洲、瑞士、歐盟與美國則是當 Q1/Q2 比對相同時，可不提供 Q3 比對資料，但 Q1/Q2 比對有差異時，應提供 Q3 特性比對資料；日本則是不論 Q1/Q2 比對相同



或不同，原則上只要符合藥典規範之項目與規格就足夠，未要求須提供 Q3 比對資料。整理如表七。我國 BA/BE 準則第八條，雖未明訂 pH 值以外的 Q3 特性比對，考量 Q1/Q2 不同之配方可導致製劑性狀特性改變，例如：緩衝能力、滲透壓、與主成分相容性...等，當採用與原廠產品 Q1/Q2 不同之配方設計時，建議評估製劑特性(Q3)是否與原廠產品相同，例如但不限於：pH 值、緩衝能力、滲透壓、黏度。

表七、我國及醫藥先進國家對於靜脈注射溶液劑學名藥允許 biowaiver 之 Q1 與 Q3 要求

	日本	澳洲	加拿大	瑞士	歐盟	美國	臺灣
是否接受防腐劑、緩衝劑、抗氧化劑之 Q1 改變	是	是	是	是	是	是	是
是否接受等張劑之 Q1 改變	是	是	是	是	是	否	否
是否接受助溶劑之 Q1 改變	個案評估	否	個案評估	否	否	否	否
Q1/Q2 相同是否要求 Q3	否	否	是	否	否	否	否
Q1/Q2 不同是否要求 Q3	否	是	是	是	是	是	未規範

#### (四) 肌肉注射及皮下注射溶液劑 (intramuscular and subcutaneous solutions)

肌肉注射及皮下注射溶液劑之學名藥，僅日本不允許 biowaiver，美國、加拿大、瑞士、澳洲、歐盟及我國可同意 biowaiver，但對於油性溶液劑要求，須與原廠產品為相同油性基質。此外美國對一些特定主成分藥品，會要求提供臨床藥效學 (pharmacodynamics, PD) 試驗資料，相關規定須參照 Product-Specific Guidances for Generic Drug<sup>[3]</sup>。整理如表八。



表八、我國及醫藥先進國對肌肉及皮下注射溶液劑學名藥是否允許 biowaiver 之調查結果

	日本	澳洲	加拿大	瑞士	歐盟	美國	臺灣
水性溶液劑	否	是	是	是	是	是	是
與原廠產品為相同油性基質之油性溶液劑	否	是	是	是	是	是	是
與原廠產品為不同油性基質之油性溶液劑	否	否	否	否	否	否	否

對於配方組成之要求，除了日本以外，我國及所有醫藥先進國皆一致可接受防腐劑、緩衝劑和抗氧化劑成分與原廠產品不同，對於調整滲透壓之等張劑，除我國與美國外，其餘醫藥先進國可同意等張劑之 Q1 不同。對於助溶劑成分或者會影響黏度特性之賦形劑皆一致不同意 Q1 改變。

對 Q3 特性比對之規定，如同靜脈注射溶液劑，加拿大不論 Q1/Q2 比對相同或不同，都要求必須提供 Q3 特性比對資料；澳洲、瑞士、歐盟與美國則是當 Q1/Q2 比對相同時，可不提供 Q3 比對資料，但 Q1/Q2 比對有差異時，應提供 Q3 特性比對資料；我國針對肌肉注射及皮下注射溶液劑之要求，與前述靜脈溶液劑相同。整理如表九。

表九、我國及醫藥先進國對肌肉注射及皮下注射溶液劑學名藥允許 biowaiver 之 Q1/Q2/Q3 要求

	澳洲	加拿大	瑞士	歐盟	美國	臺灣
是否接受防腐劑、緩衝劑、抗氧化劑之 Q1 改變	是	是	是	是	是	是
是否接受等張劑之 Q1 改變	是	是	是	是	否	否
是否接受助溶劑或影響黏度特性之賦形劑 Q1 改變	否	否	否	否	否	否
Q1/Q2 相同是否要求 Q3	否	是	否	否	否	否
Q1/Q2 不同是否要求 Q3	是	是	是	是	是	未規範



### (五) 肌肉注射及皮下注射懸液劑(intramuscular and subcutaneous suspensions)

肌肉注射及皮下注射懸液劑之學名藥，原則上，我國及所有醫藥先進國皆不同意 biowaiver，應提供生體相等性試驗資料，少數狀況可能透過 in vitro 比對方式來免除生體相等性試驗，例如：azacitidine powder for suspension for injection，由於 azacitidine 特殊之溶解度特性，除了日本以外，我國及所有醫藥先進國皆一致可接受該學名藥產品申請，以體外相等性比對試驗資料取代執行生體相等性試驗，醫藥品查驗中心針對該學名藥產品應執行之體外比對試驗項目，已公布「Azacitidine Lyophilized Powder for Injection 生體相等性試驗指導原則」<sup>[4]</sup>，於查驗中心網站提供業者參考。整理如表十。

表十、我國及醫藥先進國對肌肉注射及皮下注射懸液劑學名藥是否允許 biowaiver 之調查結果

	日本	澳洲	加拿大	瑞士	歐盟	美國	臺灣
是否允許 biowaiver	否	否	否	否	否	否	否
是否允許 azacitidine powder for injection 之 biowaiver	否	是	是	是	是	是	是

### 我國相關法規之沿革及現況

我國對於特定劑型之非固體製劑學名藥於申請查驗登記時，是否得以免除生體相等性試驗資料的規定，主要訂定於 BA/BE 準則，該準則最早係於 2009 年公布實施，其後歷經 4 次修訂，最近期修訂為今(2023)年 4 月公布及實施(衛授食字第 1121401768 號)，有關特定劑型學名藥 biowaiver 之規定為準則第七條與第八條，修訂前、後條文列於表十一。





致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

表十一、2023 年 4 月 27 日公告修訂 BA/BE 準則第七條與第八條之條文比對

	修訂前 (2020.06.11.)	修訂後 (2023.04.27.)
第七條	<p>非經血管內給藥且能發生全身性作用 (systemic action) 之各種製劑，如有下列情形之一者，應執行生體可用率或生體相等性試驗：</p> <p>一、新藥及藥品查驗登記審查準則規定應執行者。但申請人如有提出資料經中央衛生主管機關審查認可者，得免執行生體可用率或生體相等性試驗。</p> <p>二、非監視藥品經中央衛生主管機關認定應執行生體可用率或生體相等性試驗者。</p> <p>申請查驗登記之學名藥，如含有列入新藥監視之成分者 (含監視中及監視期滿成分)，應檢附生體相等性試驗資料。但經中央衛生主管機關認可之品項，得免檢附。</p>	(刪除)
第八條	<p>符合下列情形之一者，得免除生體相等性試驗：</p> <p>一、血管內給藥注射劑。</p> <p>三、血管外給藥注射劑，如學名藥注射溶液劑與原開發廠產品或藥典收載規格之酸鹼值 (pH 值) 相同，且除防腐劑、緩衝劑外之配方均相同者。</p> <p>二、學名藥口服溶液劑，如其賦形劑不影響主成分吸收者。</p> <p>四、供吸入之氣體或蒸氣。</p> <p>五、皮膚外用製劑之學名藥。但不含需皮下及皮內吸收之製劑。</p> <p>六、眼用、耳用製劑之學名藥。</p> <p>七、同一口服固體制劑之高、低劑量產品查驗登記、或已執行生體相等性試驗且經核准</p>	<p>符合下列情形之一者，得免除生體相等性試驗：</p> <p>一、以溶液型態投予之注射劑，其酸鹼值 (pH 值) 與對照藥品或藥典收載規格相同，所含賦形劑組成除防腐劑、緩衝劑、抗氧化劑外，與對照藥品相同且含量差異不超過百分之五。</p> <p>二、以溶液型態投予之口服液劑，其與對照藥品皆不含影響主成分吸收之賦形劑。</p> <p>三、以溶液型態投予之口服液劑，其賦形劑影響主成分吸收，但該賦形劑與對照藥品相同，且含量相似。</p> <p>四、供吸入之氣體或蒸氣。</p> <p>五、皮膚外用溶液劑，其賦形劑組成與對照藥品相同，含量差異不超過百分之五，且製劑品質屬性與對照藥品相似。</p> <p>六、眼用、耳用製劑之學名藥。</p> <p>七、同一口服固體制劑之高、低劑量藥品查驗登記、或上市後變更登記，經中央衛生主管</p>

台灣藥物法規  
資訊網法規公告台灣藥品  
臨床試驗資訊TFDA 藥物  
食品安全週報致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

上市後之變更登記，經中央衛生主管機關認可得以溶離曲線比對試驗替代生體相等性試驗者。	機關認可得以溶離曲線比對試驗替代生體相等性試驗。
八、其他經中央衛生主管機關依申請人檢附之資料核定得免除者。	八、其他經中央衛生主管機關依申請人檢附之資料核定得免除。

由表十一可知，第七條之刪除以及第八條之最新修訂中，對於注射劑及口服溶液劑皆增列配方組成之比對規定，有關配方組成相似性之評估與判定於下段作說明。

### 配方組成相似性之評估與判定說明

原廠產品配方，業者可由原廠產品之公開資料，例如美國核准仿單得知配方組成成分(即 Q1)，再以原廠產品進行配方逆向研究與分析，若業者對於所擬定之配方是否符合 biowaiver 規定有疑慮，亦可檢具配方資料後向中央衛生主管機關提出函詢。

配方資訊之呈現方式，配方中各成分之成分名，應以 international non-proprietary name (INN or INN modified (INN.M))、European Pharmacopoeia name 或 common chemical name 英文名稱表示，且應包含賦形劑技術等級資訊，若選用不同技術等級，建議提供選用合理性並說明該差異對於成品特性之影響。賦形劑成分若屬不同 hydrate form，例如 anhydrous 和 dihydrate，亦應完整說明，原則上可視為 Q1 相同，但在 Q2 評估時須轉換成同一種 form 後進行計算。各成分應標示其功能別，例如防腐劑、緩衝劑、抗氧化劑或酸鹼值調整劑等。酸鹼值調整劑(pH adjuster)建議至少提供本品之添加量及成品目標酸鹼值(pH 值)數值。配方組成各成分之含量，建議以相同單位呈現之(例如 mg/mL 及 %w/v 或 %w/w)。若產品為共同封裝(co-packaged)產品，即同時含有 product 及 diluent 的產品，則 Q1/Q2 評估須以 product 添加 diluent 後的整體產品進行評估。

配方 Q2 差異(%) 為計算擬申請之學名藥產品(Test product, T)，與原廠產品(Reference product, R)配方中各成分含量差異百分比，計算公式為： $[(T - R) / R] \times 100\%$ ，以表十二之虛構配方說明計算方式。



表十二、以虛構靜脈注射溶液劑配方範例說明 Q2 計算與評估

function of ingredient	Reference product		Test product		difference (%)	calculation
	amount (mg/mL)	amount (%w/v)	amount (mg/mL)	amount (%w/v)		
API	2.00	0.20	2.00	0.20		not determined
buffer	3.00	0.30	2.80	0.28	-6.67	$[(0.28-0.30)/0.30]*100\%$
preservative	1.00	0.10	1.00	0.10	0	$[(0.10-0.10)/0.10]*100\%$
pH adjuster	QS to pH 6.0		QS to pH 6.0			not applicable
vehicle	QS to 1 mL	QS to 100%	QS to 1 mL	QS to 100%		not applicable

表十二虛構配方之計算結果顯示，該學名藥產品配方之緩衝劑(buffer)計算與原廠產品之 Q2 差異為 6.67% 大於 5%。此 Q2 的含量差異計算公式  $[(T-R)/R] \times 100\%$ ，在 BA/BE 準則第八條第一款(注射溶液劑)、第三款(口服溶液劑)及第五款(皮膚外用溶液劑)皆可適用，惟可接受 Q2 差異之標準則依劑型而有不同規定。建議業者在學名藥產品開發階段，對於配方中採用之賦形劑成分及含量可能對於產品特性之影響多作研究，以作為當 Q1/Q2 與原廠產品有差異時，證明該差異不致影響產品特性之佐證資料。

## 結語

我國基於先前的法規規範，對於特定劑型之非固體制劑學名藥，幾乎毋須考慮原廠產品配方即可取得 biowaiver，業者僅須著重準備學名藥產品之化學品質管控 (Chemistry, manufacturing and control, CMC) 技術性資料，因此，2023 年 4 月新修訂之 BA/BE 準則內容實屬重大之變革，對業者勢必造成衝擊，希望藉由本文分析讓讀者瞭解，其他醫藥先進國家對於這些劑型學名藥，在療效相等性的審查與評估上並未輕忽與原廠產品比對之重要性，而我國本次 BA/BE 準則之修訂，亦是朝著與全球醫藥先進國並行之重要的一大步，此外學名藥證明與原廠產品具療效相等性，不僅能促進患者的用藥安全及健康福祉，亦在全民健保制度下的有限資源分配提供更多選擇，期望本文



對業者在學名藥產品之開發能有所助益。

## 參考文獻

1. 衛生福利部·藥品生體可用率及生體相等性試驗作業準則·2023年4月27日修訂。
2. Alfredo García-Arieta, *et al.* A Survey of the Regulatory Requirements for the Waiver of *In Vivo* Bioequivalence Studies of Generic Products in Certain Dosage Forms by Participating Regulators and Organisations of the International Pharmaceutical Regulators Programme. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 2021; 24: 113 - 126.
3. US FDA Product-Specific Guidances for Generic Drug Development:  
<https://www.fda.gov/drugs/guidances-drugs/product-specific-guidances-generic-drug-development>
4. 財團法人醫藥品查驗中心·[Azacitidine Lyophilized Powder for Injection 生體相等性試驗指導原則](#)·2021年12月1日。