

行政院衛生署 公告

10487



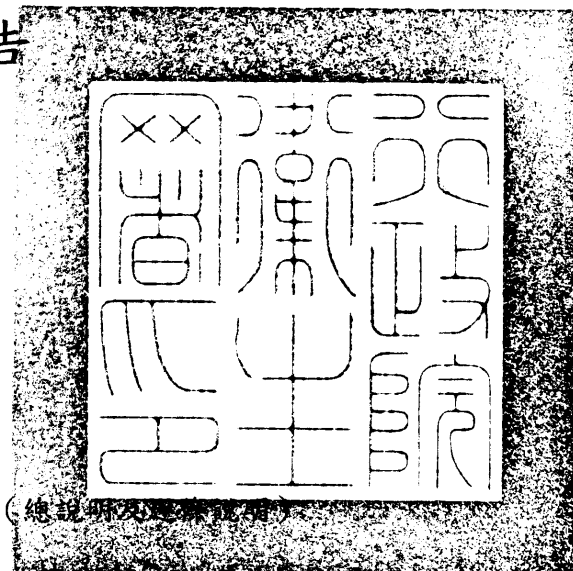
台北市建國北路二段87號10樓之1

受文者：中華民國西藥代理商業同業工會

發文日期：中華民國98年2月16日

發文字號：衛署藥字第0980304955號

附件：「藥品生體可用率及生體相等性試驗準則」草案（總說明及草案說明）



主旨：預告訂定「藥品生體可用率及生體相等性試驗準則」草案。

依據：行政程序法第一百五十四條第一項。

公告事項：

- 一、訂定機關：行政院衛生署。
- 二、訂定依據：藥事法第四十二條第二項。
- 三、「藥品生體可用率及生體相等性試驗準則」草案如附件。本案另載於本署全球資訊網站（網址：<http://www.doh.gov.tw>）。
- 四、對於本公告內容有任何意見或修正建議者，請於本公告刊登公報次日起14日內陳述意見或洽詢：
 - (一)承辦單位：本署藥政處
 - (二)地址：10441台北市中山區林森北路80號
 - (三)電話：(02) 85906988
 - (四)傳真：(02) 25233303
 - (五)電子信箱：pashirle@doh.gov.tw

副本：台灣區製藥工業同業公會、中華民國製藥發展協會、中華民國開發性製藥研究協會、中華民國西藥商業同業公會全國聯合會、中華民國西藥代理商業同業工會、台北市西藥代理商業同業公會、台北市進出口商業同業公會、中華民國生物產業發展協會、社團法人臺灣臨床藥學會、財團法人醫藥品查驗中心

署長 葉金川

藥品生體可用率及生體相等性試驗準則

草案總說明

按「藥品生體可用率及生體相等性試驗」係為確保製造、輸入之藥品符合一定品質、規格所須執行之試驗。該試驗之執行，不僅攸關藥品之安全、藥效，並係主管機關核發、變更藥品許可證採據條件之一。

為維護國民健康，並配合行政程序法、藥品優良臨床試驗準則、藥品查驗登記審查準則、藥物製造工廠設廠標準第三編藥品優良製造規範等法規之施行，爰依民國九十三年四月二十一日總統令公布修正之藥事法第四十二條規定：「中央衛生主管機關對於製造、輸入之藥物，應訂定作業準則，作為核發、變更及展延藥物許可證之基準。前項作業準則，由中央衛生主管機關定之。」，據以訂定「藥品生體可用率及生體相等性試驗準則」，使廠商執行相關試驗之作業有所依循，並作為主管機關核發、變更藥品許可證之基準，以確保製造、輸入藥品之品質。

本準則分為四章，共二十六條，其訂定重點如次：

一、第一章總則（草案第一條至第八條）

- （一）明定本準則之訂定依據。
- （二）明定本準則之適用範圍及補充規定。
- （三）定義本準則之用詞。
- （四）明定執行生體可用率及生體相等性試驗之申請核定程序，與相關試驗之計畫書、報告書所應遵行事項。
- （五）明定應執行生體可用率與生體相等性試驗之藥品及除外規定。

二、第二章生體可用率及生體相等性試驗（草案第九條至第二十條）

- （一）明定執行生體可用率及生體相等性試驗應遵行之基本事項與受試者、對照藥品、評估標的、試驗設計、採樣與時間、檢體分析、數據處理、統計分析及所得參數之規定。
- （二）明定特殊劑型之生體相等性試驗及生體可用率試驗報告之審核方式。
- （三）明定生體相等性比較之替代原則與臨床試驗之規定。

三、第三章溶離曲線比對試驗（草案第二十一條至第二十三條）

(一) 明定執行溶離曲線比對試驗之應遵行事項與所用設備及分析方法之規定。

(二) 明定以溶離曲線比對試驗替代生體相等性試驗時，執行溶離曲線比對試驗時應遵行之規定。

四、第四章附則（草案第二十四條至第二十六條）

(一) 明定執行生體可用率及生體相等性試驗，所用試驗藥品之保存、留樣、覆驗及查核規定。

(二) 明定經核准之各種試驗計畫與報告，不得任意變更。

(三) 明定本準則自發布日施行。

藥品生體可用率及生體相等性試驗準則草案

條 文	說 明
第一章 總則	章名
第一條 本準則依藥事法第四十二條第二項規定訂定之。	明定本準則之訂定依據。
第二條 藥品生體可用率與生體相等性及有關試驗之執行，應符合本準則之規定；本準則未規定者，依藥品優良臨床試驗準則、藥品查驗登記審查準則及其他有關法令之規定。	明定本準則之適用範圍及補充規定。
<p>第三條 本準則用詞定義如下：</p> <p>一、生體可用率 (Bioavailability)：指藥品有效成分由製劑中吸收進入全身血液循環或作用部位之速率 (rate) 與程度 (extent) 之指標。如係不具全身性吸收之藥品，則指以有效成分到達作用部位之速率與程度作評估之指標。</p> <p>二、藥劑相等品 (Pharmaceutical Equivalentents)：指具有相同有效成分及相等含量之相同劑型之藥品，其成品檢驗規格符合相同之藥典或其他經中央衛生主管機關認可之品質規定者。</p> <p>三、藥劑替代品 (Pharmaceutical Alternatives)：指具有相同有效成分或其前驅藥物 (precursor)，惟劑型、含量、鹽基或酯類未必相同之藥品，其成品檢驗規格符合相同之藥典或其他經中央衛生主管機關認可之品質規定者。</p> <p>四、生體相等性 (Bioequivalence)：指二個藥劑相等品或藥劑替代品，於適當研究設計下，以相同條件、相同莫耳劑量 (molar dose) 給與人體時，具有相同之生體可用率。</p>	定義本準則之用詞。
第四條 執行生體可用率及生體相等性試驗之前，藥商應向中央衛生主管機關申請核定計畫，其試驗計畫書之內容，應符合藥品優良臨床試驗準則之規定。但學名藥之生體可用率及生體相等性試驗計畫書，得免事先申請。	明定執行生體可用率及生體相等性試驗，應申請核定計畫及相關規定。但學名藥之生體可用率及生體相等性試驗計畫書，得免事先申請核定。

<p>第五條 依本準則申請核定各種試驗之計畫與報告，應繳納費用，並填具中央衛生主管機關所定之申請書表，依書表所載事項備齊相關資料，送交中央衛生主管機關審核。</p> <p>前項所稱之申請書表，包括藥品生體可用率與生體相等性試驗計畫書申請表、藥品生體可用率與生體相等性試驗報告書申請表、溶離率曲線比對報告申請表及其他與申請程序有關之書表格式。</p>	<p>明定申請核定試驗計畫與報告之程序及申請書表格式。</p>
<p>第六條 試驗報告，應依中央衛生主管機關規定之方式撰寫，並檢附有關試驗之完整內容及試驗資料提交審核。</p> <p>申請人應以書面聲明並確認執行試驗之藥品即為查驗登記之藥品。試驗數據之品質與完整性之最終責任，應由申請人負責。</p>	<p>明定試驗報告之撰寫方式及應遵行事項。</p>
<p>第七條 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> <ol style="list-style-type: none"> 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。 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>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>	<p>明定應執行生體可用率或生體相等性試驗之藥品及除外規定。</p>
<p>第八條 符合下列情形之一者，得免除生體相等性試驗：</p> <ol style="list-style-type: none"> 一、血管內給藥注射劑。 二、學名藥口服溶液劑，如其賦形劑不影響主成分吸收者。 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>明定得免除生體相等性試驗之藥品。</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、同一口服固體製劑之高、低劑量產品查驗登記、或已執行生體相等性試驗且經核准上市後之變更登記，經中央衛生主管機關認可以溶離曲線比對試驗替代生體相等性試驗者。</p> <p>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。</p>	
<p>第二章 生體可用率及生體相等性試驗</p>	<p>章名</p>
<p>第九條 執行生體可用率及生體相等性試驗前，宜先進行預試驗，以確定所使用之劑量、抽血或取尿之量、與取樣時間間隔是否恰當、分析方法是否可行，並將所得之數據處理完畢後，始進入主試驗。</p> <p>執行試驗之藥品（含受試藥品及對照藥品），應先完成一般成品檢驗，並宜執行溶離曲線比對試驗。受試藥品與對照藥品之含量差異，不宜超過百分之五。</p> <p>供試驗之藥品生產批量，以最低不得少於一萬個劑型單位（dosage units）為原則，如有特殊情況，不在此限。但仍不得低於生產批量之十分之一。</p> <p>執行試驗，應聘有藥動學專業人員、適當之分析人員及醫師（或與教學醫院合作），並具備經中央衛生主管機關認定之適當臨床試驗及分析處所。</p> <p>前項藥動學專業人員，應具有藥學相關碩士學位以上，並有藥動學之研究或發表者。</p>	<p>明定執行生體可用率及生體相等性試驗，所應遵行之基本事項。</p>
<p>第十條 執行生體可用率及生體相等性試驗，其受試者之選擇，應符合人體試驗倫理規範，除有特殊情況外，原則上以自願健康成年人為對象，並考慮其性別、年紀與族群等因素，於計畫書中應詳述納入及排除條件，並以一般實驗室檢查（standard laboratory tests）、疾病史（medical history）及理學檢查（physical examination）等項目篩選，且應就個別藥品之特性作個別醫</p>	<p>明定執行生體可用率及生體相等性試驗時，受試者之選擇、人數、同意書及相關規定。</p>

<p>學檢查項目之要求（如心電圖等）。</p> <p>受試者之人數，至少應有十二名，且應用適當之檢定力計算（appropriate power calculations）以評估受試者之人數。試驗進行前，應經人體試驗委員會之同意，並取得受試者同意書。受試者同意書之內容，應依藥品優良臨床試驗準則之規定，且宜投保。受試者之臨床試驗間隔，應符合捐血者健康標準之規定，以保障受試者之權益。</p>	
<p>第十一條 選擇執行生體相等性試驗之對照藥品，規定如下：</p> <p>一、監視新藥成分之對照藥品，應選用有資料證明係原開發廠之產品或中央衛生主管機關核准上市之第一家產品。</p> <p>二、非監視新藥成分之對照藥品，應選用有資料證明係符合下列情形之一者：</p> <p>（一）原開發廠之產品。</p> <p>（二）已知生體可用率之國內市售品。</p> <p>（三）與原開發廠之產品具生體相等性或證明臨床有效性之產品。</p> <p>三、除前二款規定之情形外，其他經中央衛生主管機關認可之對照藥品。</p>	<p>明定選擇執行生體相等性試驗之對照藥品規定。</p>
<p>第十二條 選擇執行生體可用率試驗之對照藥品，其主成分或具療效成分（therapeutic moiety）應符合下列情形之一：</p> <p>一、靜脈注射劑。</p> <p>二、口服溶液劑（solution）或懸液劑（suspension）。</p> <p>三、原開發廠之產品或已知生體可用率之國內市售品。</p> <p>四、除前三款之情形外，具有確實之科學根據且經中央衛生主管機關認可者。</p>	<p>明定選擇執行生體可用率試驗之對照藥品規定。</p>
<p>第十三條 執行生體可用率及生體相等性試驗之評估標的，得以血、尿中之藥品或其代謝物濃度（以下簡稱血中濃度、尿中濃度）、或以適當之藥理反應及臨床效應為對象。</p>	<p>明定執行生體可用率及生體相等性試驗之評估標的規定。</p>
<p>第十四條 生體可用率及生體相等性試驗之設計，應依受試藥品及對照藥品採</p>	<p>明定生體可用率及生體相等性試驗之設計規定。</p>

<p>用隨機之雙向或多向交叉設計 (randomized two or more way crossover designs) 或拉丁方格設計 (Latin Square Designs)，以減低因受試者間所造成之差異。如無法執行交叉設計之試驗時，得採用平行設計 (Parallel Designs)。但平行設計之試驗，其各組受試人數應適當設定。</p> <p>健康受試者於參加試驗前，應禁服任何藥品二週以上。</p> <p>服藥前，應禁食十小時以上；如係執行食物影響試驗 (Food Effect Study) 者，在給與食物前，應禁食十小時以上。</p> <p>服藥後，應再繼續禁食四小時。</p>	
<p>第十五條 執行生體可用率及生體相等性試驗之採樣與時間，規定如下：</p> <p>一、抽血時間至少應持續至到達最高血中濃度 (Cmax) 後三倍以上之藥品排除半衰期；取尿時間應為排除半衰期之七倍以上。</p> <p>二、採樣次數，應以足可說明藥品於體內之吸收、分布及排除為標準。</p> <p>三、於交叉試驗中，其二次處理期間 (treatment period) 之藥品洗除期間 (washout period)，原則上至少應為該藥品排除半衰期之五倍。但服藥前之血中濃度不得超過最高血中濃度 (Cmax) 之百分之五。</p> <p>前項第三款所稱二次處理期間 (treatment period) 之藥品洗除期間 (washout period)，係指完成第一次使用藥品之最後一次採樣後，迄第二次使用藥品時止之間隔時間。</p> <p>多劑量試驗之採樣與時間，得不受前二項規定之限制。但其採樣時間，應達到足以測定其穩定狀態 (steady state) 之血中濃度。</p>	<p>明定執行生體可用率及生體相等性試驗之採樣與時間規定。</p>
<p>第十六條 生體可用率及生體相等性試驗之檢體分析，應依循非臨床試驗優良操作規範，並符合下列規定：</p> <p>一、使用之分析方法，應能測得原始試驗藥品或其代謝物，並有適當之最低可測得濃度。如以其代謝物為分</p>	<p>明定生體可用率及生體相等性試驗之檢體分析規定。</p>

<p>析標的者，應事先經中央衛生主管機關認可。</p> <p>二、生體含量分析方法確效 (Bioanalytical Method Validation)，應涵蓋精密度 (Precision)、準確度 (Accuracy)、選擇性 (Selectivity)、基質效應 (Matrix Effect)、檢體之安定性 (Stability) 及最低定量濃度 (Lower Limit of Quantification) 等資料，並應注意系統適用性 (System Suitability)。檢體之安定性，應包括冷凍與解凍安定性 (Freeze and Thaw Stability)、短期室溫安定性 (Short Term Temperature Stability)、長期安定性 (Long Term Stability)、貯液安定性 (Stock Solution Stability)、分析期間安定性 (Post Preparative Stability)。但如有特殊原因，申請人說明理由並檢附相關文獻及證明資料，經中央衛生主管機關認可者，不在此限。</p> <p>三、準確度之測定，其各濃度平均值應在理論值之百分之十五範圍內，且最低定量濃度應在理論值之百分之二十範圍內。精密度之測定，其每個濃度之變異係數 (Coefficient of Variation) 不得超過百分之十五，且最低定量濃度之變異係數不得超過百分之二十。</p>	
<p>第十七條 執行生體可用率及生體相等性試驗之數據，應包括各受試者之原始資料及得自不同評估標的所取得之重要生體可用率參數，並符合下列規定：</p> <p>一、如以血中藥之濃度為評估標的者，應比較下列各參數，必要時，得依藥動學原理比較其他有關參數：</p> <p>(一) 速放劑型 (Immediate Release Dosage Forms) 之單劑量試驗：最高血中濃度 (C_{max})、曲線下總面積。對半衰期長且分布及清除率呈現個體內變異性低之</p>	<p>明定執行生體可用率及生體相等性試驗之數據處理規定。</p>

藥品，必要時，事先提出申請經核定者，得使用截平曲線下總面積 (Truncated AUC)。

(二) 速放劑型之多劑量試驗：穩定狀態之最高血中濃度 ($C_{max, ss}$) 及穩定狀態之一個服藥間隔曲線下總面積 ($AUC_{0-\tau, ss}$, τ ：一個給藥間隔時間)。

(三) 控釋劑型之多劑量試驗：穩定狀態之最高血中濃度 ($C_{max, ss}$) 及穩定狀態之一個服藥間隔曲線下總面積 ($AUC_{0-\tau, ss}$, τ ：一個給藥間隔時間)。

(四) 控釋劑型之單劑量試驗 (應併執行高脂高卡路里之食物影響試驗)：最高血中濃度 (C_{max})、曲線下總面積。對半衰期長且分布及清除率呈現個體內變異性低之藥品，必要時，事先提出申請經核定者，得使用截平曲線下總面積 (Truncated AUC)。

二、如以尿液為評估標的者，應比較藥在尿中各時段所測得之排出量及由起始時間至試驗終止時間尿中排出藥之累積量之值。必要時，得依藥動學原理比較其他有關參數。

三、如試驗係屬觀察藥理效應，其藥理反應須在與劑量成正比之範圍內，並應比較藥理效應強度與發生時間之關係，包括其起點、終點及久暫等。

前項第一款第一目及第四目之曲線下總面積，應包括採時間零至無限大之曲線下總面積 ($AUC_{0-\infty}$) 及時間零至最終採血點時間之曲線下總面積 (AUC_{0-t} , t ：最終採血點時間)，且時間零至最終採血點時間之曲線下總面積 (AUC_{0-t}) 除以時間零至無限大之曲線下總面積 ($AUC_{0-\infty}$) 之比值不得小於零點八。

各有關數據之統計比較結果，應列圖表說明。

第十八條 參與統計分析之生體可用率參數，應取對數值先進行變異數分析

明定執行生體可用率及生體相等性試驗之統計分析及所得參數之規定。

<p>(ANOVA)，其α值設定為零點零五，再計算藥品效應 (Treatment Effect) 之百分之九十信賴區間 (90% Confidence Interval)。</p> <p>參與統計分析之生體可用率參數，全部以對數值計算百分之九十信賴區間，其取反對數值之百分之九十信賴區間，原則上應於零點八至一點二五之間。但經事先申請核定，且於認可安全性及有效性下並符合國際規定時，最高血中濃度 (Cmax) 得放寬至零點七五至一點三三之間。</p>	
<p>第十九條 特殊劑型 (如微脂粒、經皮吸收、吸入性等製劑) 之生體相等性試驗及生體可用率試驗報告，由中央衛生主管機關視其品質、規格，依個案情形審核。</p>	<p>明定特殊劑型之生體相等性試驗及生體可用率試驗報告之審核方式。</p>
<p>第二十條 二種藥品之生體相等性比較，得以生體可用率試驗連同臨床試驗替代。但原則上以生體相等性試驗為優先。</p> <p>如以生體可用率試驗連同臨床試驗替代者，所執行之臨床試驗，應具有統計顯著 (Statistical Significance) 之意義。</p>	<p>明定生體相等性比較之替代原則與臨床試驗規定。</p>
<p>第三章 溶離曲線比對試驗</p>	<p>章名</p>
<p>第二十一條 執行溶離曲線比對試驗，應符合下列規定：</p> <p>一、依執行試驗之目的，選擇適當之對照藥品。執行試驗之藥品，應有配方、製造及品管資料。</p> <p>二、受試藥品與對照藥品之溶離曲線比對，應於同一試驗條件下進行，並應具備適當之試驗條件，如使用網籃裝置 (Basket Method) 五十至一百轉速或攪拌槳裝置 (Paddle Method) 五十至七十五轉速，並於模擬胃腸道酸鹼值 (pH 值) 或至少三個足以模擬胃腸道 (pH 值之範圍應於一點二至六點八之間) 之溶媒，於攝氏三十七度進行試驗。</p> <p>三、如有特殊原因，須於其他試驗條件下進行者，應檢附科學資料，由中央衛生主管機關審定。</p>	<p>明定執行溶離曲線比對試驗之規定。</p>
<p>第二十二條 執行溶離曲線比對試驗所用</p>	<p>明定執行溶離曲線比對試驗所用之設備及</p>

<p>之設備及分析方法，應檢具所用溶離裝置之系統適用性 (System Suitability) 及定量分析方法確效 (Analytical Methods Validation) 之資料。</p>	<p>分析方法之規定。</p>
<p>第二十三條 以溶離曲線比對試驗替代生體相等性試驗時，執行溶離曲線比對試驗所比對之受試藥品與對照藥品數量，應各有至少十二個劑型單位 (dosage units)，且試驗應有足夠之採樣點，並有溶離相似性 (f2 值) 或其他適當之統計結果。</p> <p>前項採樣第一時間點受試藥品與對照藥品之變異係數不得超過百分之二十，其他時間點之變異係數不得超過百分之十。</p> <p>第一項受試藥品與對照藥品溶出百分之八十五以後，僅得取一點計算溶離相似性 (f2 值)；十五分鐘內溶出百分之八十五以上藥物者，免計算溶離相似性 (f2 值)。</p> <p>溶離相似性 (f2 值) 之計算方式及結果認定，規定如附件。</p>	<p>明定執行溶離曲線比對試驗時應遵行之規定及溶離相似性之認定。</p>
<p>第四章 附則</p>	<p>章名</p>
<p>第二十四條 申請人應自行或委由試驗執行機構保存執行生體可用率及生體相等性試驗之藥品 (含受試藥品及對照藥品)，且足夠留樣至報告核准後至少五年，並配合衛生主管機關覆驗、查核。試驗報告未獲核准者，亦同。</p>	<p>明定執行藥品生體可用率及生體相等性試驗，所用試驗藥品之保存、留樣、覆驗及查核規定。</p>
<p>第二十五條 經核准之各種試驗計畫與報告，非經中央衛生主管機關同意，不得變更。</p>	<p>明定經核准之各種試驗計畫與報告，不得任意變更。</p>
<p>第二十六條 本準則自發布日施行。</p>	<p>明定本準則自發布日施行。</p>

附件：溶離相似性（f₂ 值）之計算方式及結果認定

$$f_2 = 50 \cdot \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} [\bar{R}(t) - \bar{T}(t)]^2}{n}}} \right]$$

上列公式 f₂ 溶離相似值，n 為溶出之採樣點數， $\bar{R}(t)$ 係對照藥品於 t 時間點之平均溶出百分比， $\bar{T}(t)$ 係受試藥品於 t 時間點之平均溶出百分比。

In this equation f_2 is the similarity factor, n is the number of time points, $\bar{R}(t)$ is the mean percent drug dissolved of e.g. a reference product, and $\bar{T}(t)$ is the mean percent drug dissolved of e.g. a test product.

f₂ 值 ≥ 50 ，為認定受試藥品及對照藥品溶離曲線比對相似之必要條件。