

主旨：公告藥品生體可用率及生體相等性試驗基準，並自即日起施行。
說明：

- 一、進行藥品生體可用率及生體相等性試驗前宜先進行預試驗，以一、二位自願者從事本試驗以確定所使用之劑量、抽血或取尿之量，及取樣時間間隔是否恰當，分析方法是否可行，同時先將所得之數據處理完畢後方進入主試驗。
- 二、本基準執行之優先順序如下：
 - (一) 國內已實施藥品優良製造規範之藥廠申請製造監視中新藥，經本署認定須作本試驗者。
 - (二) 新藥監視期滿經本署認定須作本試驗者。
 - (三) 已上市藥品經本署認定應執行本試驗者。
- 三、凡應實施生體可用率、生體相等性試驗之藥品品目，輸入藥品查驗登記時，亦應比照檢附相關資料。
- 四、依據七十二年一月二十八日衛署藥字第四一二六九八號公告列入新藥監視之成分(含監視中及監視期滿成分)，自公告日起均應檢附生體相等性資料辦理查驗登記，其得予免除之項目另案公告。

藥品生體可用率及生體相等性試驗基準

- 一、為確保藥品之安全及藥效，並配合「藥品優良製造規範」、「藥品優良臨床試驗準則」、「非臨床試驗優良操作規範」之實施，使廠商對藥品生體可用率及生體相等性試驗之實施有所依據，特訂定本基準。
- 二、本基準所稱生體可用率(Bioavailability)為表示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量與速率之指標。
- 三、本基準所稱生體相等性(Bioequivalence)為二個具有化學相等性之同劑型藥品，當以相同條件投與同一組人體時，其藥理效應或有效成分吸收進入全身血液循環或作用部位之量與速率，無統計學上顯著之差異。
- 四、凡非經血管內給藥且能發生全身性作用(Systemic Action)之各種製劑，合於下列情形之一者，應進行生體可用率或生體相等性試驗(以下簡稱本試驗)：
 - (一) 新藥及經本署認定之新劑型(如控釋劑型)，但申請者為原發明製造廠，且已有資料經本署審查認可者，得免執行本試驗。

(二) 藥品屬下列任一情形者：

- 1、藥品之療效濃度範圍狹窄者。
- 2、藥品主成分屬非線性藥物動態學性質者。
- 3、已有證據顯示可能有生體可用率問題者。
- 4、其他經本署認定須作本試驗者。

五、實施本試驗之藥品應已完成一般檢驗，體外溶離試驗(Dissolution Test)，必要時得有該藥品或新劑型之動物試驗數據。

六、執行本試驗須聘有藥物動態學專業人員，適當之分析人員及醫師(或與教學醫院合作)，並具備經本署認定之適當臨床試驗及分析處所。前述『藥物動態學專業人員』，係指藥學相關碩士學位以上，有藥動學之研究或發表者。

七、試驗之設計與執行應至少包括下列各項：

(一) 受試驗者之選擇：受試驗者之選擇應符合人體試驗倫理規範，除特殊情況下應以自願健康成年人(可考慮性別、年紀、族群等因素)為對象，各受試驗者之健康檢查項目應包含疾病史、X-ray、心電圖(EKG)、十二項一般生化檢查、全血球計數(C.B.C.)及尿液常規檢查等，及與受試驗藥品有關之各項檢查，並製成固定格式，且各項健康檢查報告應為試驗執行前兩個月內之結果，惟其中X-ray及心電圖得為半年內之檢查結果。受試驗者之人數至少在十二名以上，試驗進行前應取得受試驗者同意書，受試驗者同意書之內容應依藥品優良臨床試驗準則之規定。且宜投保以保障受試驗者之權益。

(二) 對照藥品：

進行生體相等性試驗對照藥品，其選擇如下：

1、監視新藥成分：原開發廠或本署核准上市第一家或下述情形之一者

(1) 本署核准之子廠。

(2) 未經本署核准之子廠，須檢附與母廠產品之生體相等性試驗報告，或證明子廠產品有效的臨床資料。

2、非監視新藥成分：下述情形之一者

(1) 原開發廠產品(檢附證明為原開發廠資料，原則同監視成分)。

(2) 已知生體可用率之國內市售品。

(3) 檢具資料證明與原開發廠產品具生體相等性或證明臨床有效性之產品。

3、其他無法適用上述 1、2 項者，且經本署認可之對照品。

進行生體可用率試驗之對照藥品選擇，以該主成分或具療效成分 (Therapeutic Moiety) 之下述情形之一者：

1、原開發廠產品 (檢附證明為原開發廠資料，原則同前述七、(二)、1)。

2、溶液劑 (Solution) 或懸液劑 (Suspension)。

3、國內市售之非控釋製劑，並依據其仿單標示之劑量建議給藥。

4、以新藥申請方式核准之國內市售控釋製劑，並依據其仿單標示之劑量建議給藥。

5、除上述四種情況外，若具有確實科學之根據，亦可為對照品。

(三) 評估標的：得以血、尿中濃度或以適當之藥理反應及臨床效應為對象。

(四) 試驗之設計：

1、試驗應依受試藥品及對照藥品作隨機之雙向或多向交叉試驗 (Randomized two or more way crossover design) 或拉丁方塊試驗 (Latin square design)，以減低因受試者間所造成之差異，若無法作交叉試驗時可採用平行試驗 (Parallel design)，惟平行試驗各組受試人數應適當設定。

2、自願者在參加試驗前禁服任何藥品二週以上，在服藥前必須禁食十小時以上，服藥後須再繼續禁食四小時。

(五) 採樣與時間：基本上採樣應以血液及尿液為主。抽血時間至少應持續至到達最高血中濃度後三倍以上之藥品排除半衰期 (取尿時間則為排除半衰期之七倍以上)，採樣次數應以足可說明藥品在體內之吸收、分布及排除相為標準。在交叉試驗中，其二次使用藥品之間隔時間原則上至少應為該項藥品排除半衰期之五倍，但服藥前之藥物血中濃度不得大於 5% C_{max} 。對於控釋劑型，則不為上述所限，其抽樣時間必須以到達足以瞭解其血中濃度變化為準。

(六) 進行藥品生體可用率及生體相等性試驗所採用之分析方法應符合非臨床試驗優良操作規範，其分析方法之選定：

1、使用之分析方法必須能夠測得原始試驗藥品或其代謝物 (代謝物必須與原試驗藥品具有比例關係)，且有適當之最低可

測得濃度。

- 2、含量分析方法確效 (Method Validation) 須涵蓋精密度 (Precision)、準確度 (Accuracy)、選擇性 (Selectivity)、安定性 (Stability)【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)】，及最低準確測量濃度 (Low Limit of Quantitation) 等資料，且應注意系統適用性 (System Suitability)。
- 3、原則上，準確度之測定，其各濃度平均值必須在理論值之 15% 範圍內，而最低準確測量濃度 (LLOQ) 在理論值之 20% 範圍內，而精密度之測定，每個濃度之變異係數 (coefficient of variation) 不可超過 15%，而最低準確測量濃度 (LLOQ) 之變異係數不可超過 20%。

(七) 數據處理：

- 1、數據須包括各受試驗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：
 - (1) 如以血液為評估標的，原則上須比較下列各參數，必要時得依藥物動態學原理比較其他有關參數。
 - ①速放劑型 [單劑量試驗]：血中濃度最高值 (C_{max})、曲線下總面積 [原則上採時間零至無限大之曲線下總面積 ($AUC_{0-\infty}$) 及時間零至時間 t 之曲線下總面積 (AUC_{0-t} , t ：最終採血點時間)。對半衰期長且分布及清除率呈現個體內變異性低之藥物，必要時先提出申請核備，可使用 Truncated AUC (例如：72 小時)]。
 - ②速放劑型 [多劑量試驗]：穩定狀態之血中最高濃度 ($C_{max,ss}$) 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)。
 - ③控釋劑型 [多劑量試驗]：穩定狀態之血中最高濃度 ($C_{max,ss}$) 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)。
 - ④控釋劑型 [單劑量試驗 (Non-replicate) 加 Food effect 試驗]：血中濃度最高值 (C_{max})、曲線下總面積 [原則

上採時間零至無限大之曲線下總面積 ($AUC_{0-\infty}$) 及時間零至時間 t 之曲線下總面積 (AUC_{0-t} , t : 最終採血點時間)。對半衰期長且分布及清除率呈現個體內變異性低之藥物，必要時先提出申請核備，可使用 Truncated AUC (例如：72 小時)]。

(2) 如以尿液為評估標的，則以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品累積量之值為原則。必要時得依藥物動態學原理比較其他有關參數。

2、如試驗係屬觀察藥理效應，此藥理反應必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。

3、各項有關數據之統計比較結果應列圖表說明。

(八) 統計分析：

1、參與統計分析之生體可用率參數，以原數值或取對數值先進行變異數分析 (ANOVA)，其 α 值定為 0.05；再計算藥品效應 (Treatment Effect) 之百分之九十可信區間 (90% Confidence Interval)。

2、參與統計之參數全部以原數值或全部以對數值計算百分之九十可信間距；若以原數值計算，其各參數之百分之九十可信間距範圍，須於 0.8 至 1.2 間，若以對數值計算各參數之百分之九十可信間距的反對數值，除非事先申請核備 (在認可安全性及有效性下且符合國際規定時， C_{max} 可予以放寬至 0.75~1.34 間)，原則上仍必須於 0.8 至 1.25 間。

(九) 試驗報告，應依一般學術論文方式撰寫，已發表者，可以發表之論文提交審核，惟須包括各受試者之實測數據，尚未發表者應檢附有關試驗之完整內容，試驗資料提交審核。

八、本基準自公告日起施行。