

藥品生體可用率及生體相等性試驗準則第十五條、第十七條、第二十一條修正草案總說明

藥品生體可用率及生體相等性試驗準則（以下簡稱本準則）前於九十八年四月二日發布施行，全文共二十六條。

有鑑於本準則為廠商製造、輸入藥品執行生體可用率、生體相等性試驗之主要依據，且本準則適用對象包含國內製造及國外輸入之藥品，故本準則之規定務須與國際規範接軌。爰參照國際規範，擬具本準則第十五條、第十七條、第二十一條修正草案，以切合現今業界實務需求與藥政管理所需，其修正要點如下：

- 一、修正生體相等性試驗中交叉試驗二次處理期間之洗除期間之相關規定，並重整文字以強調生體相等性試驗服藥前藥品血中濃度不得超過最高血中濃度之百分之五。(修正條文第十五條)
- 二、增訂服藥前藥品血中濃度過高之受試者應自試驗分析排除之規定。(修正條文第十七條)
- 三、酌修文字。(修正條文第二十一條)

藥品生體可用率及生體相等性試驗準則第十五條、第十七條、第二十一條修正草案條文對照表

修 正 條 文	現 行 條 文	說 明
<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；<u>取尿應有適當之採樣時間。</u></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<u>原則。</u></p> <p>三、<u>交叉試驗中，服藥前之藥品血中濃度不得超過最高血中濃度（Cmax）之百分之五。</u>且二次處理期間（treatment period）應有適當之藥品洗除期間（washout period），原則上至少應為該藥品排除半衰期之五倍。</p> <p>多劑量試驗之採樣與時間，得不受前項規定之限制。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>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<u>標準。</u></p> <p>三、於交叉試驗中，<u>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。</u></p> <p><u>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。</u></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，</p>	<p>一、第一項第一款配合洗除期間原則上至少應為排除半衰期之五倍，修正取尿時間。</p> <p>二、第一項第二款酌修文字。</p> <p>三、第一項第三款重整文字，強調服藥前血中濃度不得過高。</p> <p>四、原條文第二項參考國際規範刪除。</p> <p>五、第二項配合原條文第二項刪除酌修文字並調整項次。</p>

	<p>應達到足以測定其穩定狀態 (steady state) 之血中濃度。</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)。</p> <p>(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-τ, ss}, τ：一個給藥</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)。</p> <p>(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</p>	<p>第一項第一款新增第五目，參考國際規範，規定服藥前血中濃度過高之受試者應排除，且排除後剩餘受試者仍應符合第十條第二項之規定。</p>

<p>間隔時間)。</p> <p>(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-τ}, ss, τ：一個給藥間隔時間)。</p> <p>(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)。</p> <p>(五) <u>若受試者服藥前之藥品血中濃度超過最高血中濃度 (C_{max}) 之百分之五，則應排除於試驗分析之外，惟剩餘可評估之受試者人數，仍應符合第十條第二項之規定。</u></p> <p>二、如以尿液為評估標的者，應比較藥在尿中</p>	<p>(AUC_{0-τ}, ss, τ：一個給藥間隔時間)。</p> <p>(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-τ}, ss, τ：一個給藥間隔時間)。</p> <p>(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)。</p> <p>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</p>	
---	---	--

<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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-∞}) 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-∞}) 之比值不得小於零點八。</p> <p>各有關數據之統計比較結果，應列圖表說明。</p>	<p>數。</p> <p>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。</p> <p>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-∞}) 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-∞}) 之比值不得小於零點八。</p> <p>各有關數據之統計比較結果，應列圖表說明。</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</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</p>	<p>第一項第二款酌修文字，使該款之規定更為明確。</p>

<p>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) 每分鐘五十至一百轉速或攪拌槳裝置 (Paddle Method) 每分鐘五十至七十五轉速，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。第二十二條執行溶離曲線比對試驗所用之設備及分析方法，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>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。第二十二條執行溶離曲線比對試驗所用之設備及分析方法，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>	
--	--	--