

# 「藥品生體可用率及生體相等性試驗作業準則」部分條文修正草案建議及食藥署回應

項次	現行條文	修正條文草案	公會建議條文	意見及建議	食藥署回應
1	<p>第七條 <u>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：</u></p> <p>一、<u>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。</u></p> <p>二、<u>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。</u></p> <p><u>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</u></p>	<p>第七條 應執行生體可用率或生體相等性試驗之情形如下：</p> <p>一、<u>藥品查驗登記審查準則規定應執行者。但依第八條規定、中央衛生主管機關公告或核定者，不在此限。</u></p> <p>二、<u>經中央衛生主管機關公告，於特定期間內執行生體可用率或生體相等性試驗，取得同意，始得辦理展延之非監視藥品。</u></p>	<p>(中華民國製藥發展協會)</p> <p>第七條 應執行生體可用率或生體相等性試驗之情形如下：</p> <p>一、<u>經中央衛生主管機關公告，於特定期間內執行生體可用率或生體相等性試驗，取得同意，始得辦理展延之非監視藥品。</u></p> <p>二、<u>經中央衛生主管機關公告，需於特定期間內執行生體可用率或生體相等性試驗，取得同意，始得辦理展延之非監視藥品。</u></p>	<p>一、針對公告既有許可證需在特定期限內執行生體可用率或生體相等性試驗(BA/BE)試驗取得同意之藥品，若在此條文綁定許可證展延，因執行BA/BE試驗且檢送報告取得同意函需要相當長的時間，而各廠商的許可證到期日不同，對於公告後近期內藥證即需辦理展延之藥品，將會導致無法如期展延藥證。</p> <p>二、本條文主要是規範應執行生體可用率或生體相等性試驗之藥品品項，不建議在此加入藥證展延辦理之規定。</p> <p>三、近來 TFDA 已將檢驗規格更新備查，才能續辦藥證展延，以致客戶要求藥品許可證時，業者無法及時提</p>	<p>參採建議，並刪除本條全部規定，理由如下：</p> <p>一、有關應執行生體可用率或生體相等性試驗之情形，已規範於藥品查驗登記審查準則，本條屬重複規定。另就已領證藥品，倘因安全疑慮而須回溯執行生體相等性試驗，得依藥事法第 48 條規定，令藥商限期改善，屆期未改善者，廢止其許可證。</p> <p>二、綜上，擬刪除第 7 條，並於修正說明加註，應執行生體可用率或生體相等性試驗之情形，依藥事法及藥品查驗登記審查準則規定辦理，爰刪除本條重複規定。</p>

<p>檢附。</p>			<p>供效期內藥品許可證證明。</p> <p>四、懇請 TFDA 考量藥證展延關聯多項作業，國產業者該如何擴展藥業及與國際間競爭市場。</p>	<p>一、近來已將檢驗規格更新備查，才能續辦藥證展延，以致客戶要求藥品許可證時，造成業者無法提供效期內藥品許可證證明。</p> <p>二、TFDA 擬將藥品生體可用率及生體相等性試驗作業準則第七條，再規範公告取得同意，始得辦理展延之非監視藥品，針對剛公告又適逢藥證馬上需辦理展延之業者，將會導致無法展延藥證。不公平基準。建議公告於特定期間內執行生體可用率或生體相等性試驗的要求規範不要和藥證展延綁在一起。</p> <p>三、請 TFDA 考量藥證展延關聯多項作業，國產</p>
			<p><b>(臺灣製藥工業同業公會)</b></p> <p>第七條 應執行生體可用率或生體相等性試驗之情形如下：</p> <p>一、藥品查驗登記審查準則規定應執行者。但依第八條規定、中央衛生主管機關公告或核定者，不在此限。</p> <p>二、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，始得辦理展延之非監視藥品。</p>	

				業者該如何擴展藥業及奧國際間競爭市場。	
			<p>(社團法人中華民國學名藥協會)</p> <p>建議刪除第七條「應執行生體可用率或生體相等性試驗之情形」第二項「二、經中央衛生主管機關公告，於特定期間內執行生體可用率或生體相等性試驗，取得同意，始得辦理展延之非監視藥品。」</p>	<p>一、執行生體可用率或生體相等性試驗，需一定之執行時程，包含計畫書審核、受試者募集以及委託臨床試驗排程等，若將時程綁藥證之展延，除無必要外，勢必造成試驗執行不及而致無法展延藥證，以及各廠商許可證展延期限不一之不公平狀況。</p> <p>二、綜上所述，建議刪除作業準則第七條第二項，未來公告應執行執行生體可用率或生體相等性試驗之非監視藥品，其回溯應另規劃執行時程，而非直接綁定藥證展延。</p>	
2	<p>第八條 符合下列情形之一者，得免除生體相等性試驗：</p> <p>一、<u>血管內給藥注射劑</u>。</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> <p>一、<u>以溶液型態投予之注射劑</u>，其</p>	<p>(中華民國製藥發展協會)</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> <p>一、以溶液型態投予之注射劑，其</p>	<p>依 TFDA 原公告草案之理由說明，本條變更乃因為配合國際法規科學進展，修正特定劑型及特定條件得免除執行生體相等性試驗之情形」</p>	<p>參採建議，修正第 8 條第 1 項第 1 款為：</p> <p>以溶液型態投予之注射劑，其酸鹼值 (pH 值) 與對照品或藥典收載規格相同，所含賦形劑組成除</p>

<p>二、<u>學名藥口服溶液劑</u>，如其賦形劑不影響主成分吸收者。</p> <p>三、<u>血管外給藥注射劑</u>，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>四、供吸入之氣體或蒸氣。</p> <p>五、<u>皮膚外用製劑之學名藥</u>。但不含需皮下及皮內吸收之製劑。</p> <p>六、<u>眼用、耳用製劑之學名藥</u>。</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得以溶離曲線比對</p>	<p><u>酸鹼值 (pH值) 與對照品或藥典收載規格相同，所含賦形劑組成除防腐劑、緩衝劑外，與對照藥品相同且含量差異不超過百分之五。</u></p> <p>二、<u>以溶液型態投予之口服液劑</u>，其賦形劑不影響主成分吸收。</p> <p>三、<u>以溶液型態投予之口服液劑</u>，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、<u>皮膚外用溶液劑</u>，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</p>	<p>酸鹼值 (pH值) 與對照品或藥典收載規格相同，所含賦形劑組成除防腐劑、緩衝劑、<b>抗氧化劑</b>外，與對照藥品相同且含量差異不超過百分之五。</p> <p>二、以下略。</p>	<p>該修正條文之內文敘明「所含賦形劑組成除防腐劑、緩衝劑外，與對照藥品相同且含量差異不超過百分之五。」應與美國法規之 Q1/Q2Same 為相同概念。然於 USFDA 公告之特定學名藥產品之開發 guidance (product-specific guidance)內，確有部份 IV Solution 品項的 Waiver 有提及需與 RLD 達到 Q1/Q2 Same (如 Vasopressin Solution; intravenous) 惟在 guidance 內文及其引用之 CFR314.94(a)(9)(iii)有提及”preservative(防腐劑), buffer (緩衝劑), or antioxidant (抗氧化劑)”是可以與 RLD 不同但要提出說明。</p> <p>條文如下： (iii) Inactive ingredient changes permitted in drug products intended for parenteral use. Generally, a drug product intended for parenteral use must contain the same inactive ingredients and in the same</p>	<p>防腐劑、緩衝劑、<b>抗氧化劑</b>外，與對照藥品相同且含量差異不超過百分之五。</p>
---	---	--	--	--

	<p>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>似。</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得以溶離曲線比對試驗替代生體相等性試驗。</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。</p>		<p>concentration as the reference listed drug identified by the applicant under paragraph (a)(3) of this section.</p> <p>However, an applicant may seek approval of a drug product that differs from the reference listed drug in preservative, buffer, or antioxidant provided that the applicant identifies and characterizes the differences and provides information demonstrating that the differences do not affect the safety or efficacy of the proposed drug product.。</p> <p>除國際法規考量外，於實際分析原廠上市藥品之成份研究中，抗氧化劑因其作用之特性，從出廠後即開始降解氧化，將無法於上市後產品中取得精準分析的結果，且其功效應為保護主成份，故應以實際安定性試驗做為依據。但本次修法儘有敘明「除防腐劑、緩衝劑外之賦形劑組成與對照藥品相同」，建議在第8條內加入</p>	
--	---	---	--	--	--

			<p><b>(臺灣製藥工業同業公會)</b></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> <p>一、<b>血管內給藥注射劑。除具複雜製程之注射劑型，例如微脂粒、長效緩釋等注射劑型除外。</b></p> <p>二、<b>血管外給藥注射劑，其酸鹼值（pH值）與對照品或藥典收載規格相同，所含賦形劑組成除防腐劑、緩衝劑外，與對照藥品相同且含量差異不超過百分之五。</b></p> <p>六、<b>皮膚外用製劑。但不含需皮下及皮內吸收之製劑。</b></p>	<p>「<b>抗氧化劑</b>」。</p> <p>無提供建議理由及說明</p>	<p><b>維持原修正條文</b>，理由如下：</p> <p>注射溶液劑及皮膚外用製劑係參考 FDA、EMA 規範及 IPRP 發表之文獻加以評估修訂，以接軌國際間限縮之免除條件，增進我國產業競爭力並提升國人用藥品質。另有關特殊劑型之生體相等性及生體可用率試驗報告，按同準則第 19 條，依個案審核。</p> <p>FDA: 320.22 Criteria for waiver of evidence of in vivo bioavailability or bioequivalence</p> <p>EMA:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Guideline on the investigation of bioequivalence</li> <li>Guideline on quality and equivalence of topical products</li> </ol> <p>IPRP: J Pharm Pharm Sci 24, 113 - 126, 2021</p>
--	--	--	--	---	--



			<p><b>(CDE)</b>        第八條 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<b>對照藥品</b>或藥典收載規格相同，所含賦形劑組成除防腐劑、緩衝劑外，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<b>口服液劑</b>，其與<b>對照藥品</b>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<b>口服液劑</b>，其賦形劑影響主成分吸收，但該賦形劑與對照藥品相同，且含量差異<b>不超過百分之五</b>。</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</p>	<p>一、「第二項、以溶液型態投予之口服液劑，其賦形劑不影響主成分吸收」。此劑型實務判定過程應先釐清<b>Reference product</b> 是否含有影響主成分吸收賦形劑，若有，<b>Test product</b> 應使用該賦形劑且含量相似，Test product 不得依第二項採用不含影響主成分吸收賦形劑之配方，因此建議第二項修訂為「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>二、「第三項、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」，<b>建議給予含量相似的明確定義</b>，由於 oral solution 中影響主成分吸收之賦</p>	<p>一、依建議修改第1款、第2款、第7款。</p> <p>二、第3款維持原修正條文，說明如下：        口服溶液劑含有影響主成分吸收之賦形劑，其賦形劑含量差異於國際間尚未有明確定義，為保留法規之彈性空間，依當時廠商檢附之佐證資料做個案判定，較為妥適。</p> <p>三、第5款維持原修正條文，說明如下：        USFDA 2022.10 新版指引說明局部外用溶液劑對照品與試驗藥品兩者於品質屬性 Q3 達 sameness(雷同)，符合免除執行生體相等性試驗規範，目前未就 sameness 敘明範圍；EMA 指引則要求，試驗藥品與對照藥品之平均值差異，其 90% 信賴區間應</p>
--	--	--	---	---	--

			<p>劑品質屬性與對照藥品相同。</p> <p>六、<u>眼用、耳用製劑之學名藥。</u></p> <p>七、<u>同一口服固體製劑之高、低劑量產品查驗登記、或上市後變更登記，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。</u></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。</p>	<p>形劑，可允許的含量差異範圍是依個案判定(J Pharm Pharm Sci, 24, 113-126, 2021)，基於 Q2 含量差異在<math>\pm 5\%</math>以內者可視為 Q2 the same 的精神，是較無疑義的部分，建議第三項修訂為「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，且含量差異不超過百分之五。」，對於含量超過<math>\pm 5\%</math>者，將依檢附的佐證資料做個案判定。</p> <p>三、「第五項、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」。參考皮膚外用製劑療效相等性驗證指引，延伸藥劑相等性中所</p>	<p>介於對照藥品平均值<math>\pm 10\%</math>之允收基準內。綜上，考量國際間未針對皮膚外用製劑含量差異訂有統一規範，為保留法規之彈性空間，維持「相似」，並依查登當時法規科學做個案判定，較為妥適。</p> <p>四、<b>第 6 款維持現行條文</b>，說明如下： 目前國際間就眼、耳用製劑尚未訂有相關療效驗證指引，尚不宜刪除。</p>
--	--	--	---	---	---



				<p>述的製劑(可定量)品質特性比較之合格標準，應可符合 USFDA 指引 Physicochemical and Structural (Q3) Characterization of Topical Drug Products Submitted in ANDAs 中所述的 Q3 sameness 定義，由於 <b>Q3 sameness 與 Q3 similar 的程度並不相同</b>，為呼應新修訂的指引，建議第五項修訂為「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同」。</p> <p>四、「第六項、眼用與耳用製劑之學名藥」，因本項適用範圍包括了所有樣態的劑型，其中 emulsion、suspension 與 cream 等非溶液劑型，仍須</p>	
--	--	--	--	---	--

				<p>有其他佐證資料才能予以免除，建議刪除。若後續仍決議保留此項目，建議於公告的 QA 資料中，敘明 emulsion、(suspension) 與 cream 劑型，屬於複雜劑型，將依生體相等性試驗作業準則第 19 條依個案情形審核，以供參考。</p> <p>五、「第七項、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。」配合查驗登記審查準則第 46 條，已修訂不再僅限於已執行生體相等性試驗之品項，故建議刪除本條文中”已執行生體相等性試驗且經核准”</p>	
--	--	--	--	--	--

				<p>之敘述，建議第七項修訂為「第七項、同一口服固體制劑之高、低劑量產品查驗登記、或上市後變更登記，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」。</p> <p>六、其他：第一款所述的”對照品”一詞，為與準則中其他條文的名詞統一，建議修訂為”對照藥品”。</p>	
--	--	--	--	--	--