ICH M13A：口服速放固體製劑生體相等性指引 (Guideline on bioequivalence for immediate-release solid oral dosage forms)

(草案)

衛生福利部食品藥物管理署

中華民國 114 年 O 月

目錄

一、簡介

(一)目的

本指引旨在針對以口服方式給藥，將藥品傳遞進入全身性循環系統之速放固體製劑(如：錠劑、膠囊劑以及口服懸液劑之顆粒/粉劑)，於開發及上市後階段執行之生體相等性(bioequivalence, BE)試驗，提供相關建議。

若有適當的科學證據，偏離本指引建議內容的作法可能被接受。申請者欲採用或已採用替代方法時，建議向法規單位諮詢。

(二)背景

1.生體相等性

對於具全身性作用之口服速放固體製劑，生體相等性主要是經由臨床藥物動力學(pharmacokinetic, PK)生體相等性試驗或體外溶離比對試驗來確立。除了上述口服劑型外，本指引所述的藥物動力學原則，通常也適用於其他情形，例如：當口服溶液劑有執行生體相等性試驗之必要時，以及某些非口服給藥產品，其生體相等性可透過全身性藥物暴露量來確立，例如特定直腸、吸入劑型和鼻用藥品。

針對此類口服劑型，生體相等性評估對於建立學名藥與其相應對照藥品之療效相等性十分重要。在新藥(原廠藥)開發過程中，生體相等性的證明可能對藥品關鍵開發及核准決策至關重要。此外，無論是原開發廠商或學名藥廠商，皆可利用生體相等性試驗支持上市後藥品配方和/或製程變更。

若兩個含有相同藥品成分的藥品，以相同莫耳劑量給藥後，其相對生體可用率(bioavailability, BA)(藥品吸收之速率與程度)落於預先定義的可接受範圍內，即視為具生體相等性。此範圍的設定旨在確保藥品在體內表現具有可比性，即安全性與療效方面相似。

依據生物藥劑學分類系統之生體相等性試驗免除(Biopharmaceutics Classification System (BCS)-based biowaiver)方法，得用於免除「ICH M9：依據生物藥劑學分類系統之生體相等性試驗免除指引(ICH M9, Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers)」所列特定口服速放固體製劑之體內生體相等性試驗。

2.數據完整性

生體相等性試驗應遵守「藥品優良臨床試驗指引(ICH E6, Good Clinical Practice)」之原則與建議執行。在進行生體相等性試驗時，試驗委託人、試驗主持人以及服務提供商(如受委託之試驗機構或實驗室)應確保所產生的資料具可歸屬性、清晰易讀性、即時紀錄、原始性(或經認證之副本)、準確性、完整且可溯源。提交予法規單位的試驗數據之品質和完整性的最終責任在於申請者。

(三)適用範圍

本系列指引中的第一份指引 M13A，是口服速放固體製劑以藥物動力學指標(PK endpoints)進行生體相等性評估時，針對試驗設計與數據分析的科學與技術層面進行說明。至於法規單位如何根據生體相等性評估作出法規決策，則不屬於本指引之適用範圍。

若不同法規管轄間能相互接受對照藥品，將有助於減少重複針對各地對照藥品執行生體相等性試驗的負擔；然而，在許多地區，對照藥品的要求係受當地法規而非科學指引所規範，因此，跨區域對照藥品的接受與否不屬於本指引適用範圍。儘管如此，M13A 納入使用多個對照藥品或受試藥品之試驗設計，作為在不影響各地區法規要求的前提下，減輕相關負擔的初步措施。

本系列的第二份指引 M13B，將說明未納入生體相等性試驗之其他單位含量產品之生體相等性免除考量。

第三份指引 M13C，將涵蓋以下情形之數據分析與生體相等性評估：(1)高變異性藥品(2)療效濃度範圍狹窄(Narrow therapeutic index)的藥品(3)複雜生體相等性試驗設計與數據分析考量(如：調整性生體相等性試驗設計(Adaptive BE study design))。

本系列指引不涵蓋新藥開發過程中，為支持藥品仿單標示適應症或劑量建議所進行的生體可用率評估，其藥物動力學(PK)試驗設計與數據分析內容，例如：相對生體可用率評估、食物影響效應、藥物交互作用、特殊族群試驗、無須證明生體相等性之製劑間的銜接試驗，或用以支持劑量調整或改變給藥途徑的相關試驗。在此類情形下，試驗設計與決策標準可依其試驗目的及其他可得資訊(包括藥物暴露-反應(Exposure-response)關聯性及擬標示的仿單內容)而定。

二、生體相等性建立之一般原則

(一)以藥物動力學為指標之生體相等性試驗設計原則

1.受試者族群

生體相等性試驗之受試者族群，應以能夠檢測藥品間體內釋放特性差異為目標進行選擇。為降低與藥品間差異無關之變異性，試驗通常以健康受試者為對象，除非該藥品有安全性疑慮使此作法在倫理上不被允許。於健康受試者進行生體相等性試驗，在多數情況下足以檢測不同製劑間的體內表現差異，並可將試驗結果外推至該藥品的目標族群。若藥品活性成分已知具有不良反應，且其藥理作用或風險被認為對健康受試者而言不可接受，則該試驗可於特定病人族群中進行，惟須採取適當的預防措施並加強監測。

受試者之納入、排除條件應載明於試驗計畫書中；受試者應年滿 18 歲，且建議其身體質量指數(Body Mass Index)介於 18.5 至 30.0 kg/m^2 間。若藥品預定用於男、女兩性別，則應考量於試驗中納入男性與女性受試者。

受試者應透過臨床實驗室、病史紀錄以及身體檢查，評估其參與試驗的合適性。根據藥品的藥理治療分類(Therapeutic Class)以及安全性概況，可能須在試驗執行前、執行期間及試驗結束後，執行特殊醫學檢查與防護措施。對於具生育能力之女性受試者，其潛在風險應予以考量；懷孕或哺乳中的女性受試者不應納入試驗。若藥品具有胚胎-胎兒毒性，且可能經由體液傳遞給具生育能力的女性伴侶，建議男性受試者採取避孕措施(屏障避孕法或禁慾)。受試者應以非吸菸者且無酗酒或藥物濫用史者為佳。若有基於安全性或藥物動力學的考量，可考慮對受試者進行表現型分析(Phenotyping)和／或基因型分析(Genotyping)。

2.試驗設計

建議在比較受試藥品與對照藥品時，採用隨機、單劑量、交叉設計之試驗，因單劑量試驗可提供最靈敏條件，以檢測藥品間吸收速率與程度之差異。各處理期間(Treatment period)應設定足夠長的洗除期間(Washout period)，例如：至少為 5 個排除半衰期(詳參第二部分第(二)節第 3 項之(3)「殘餘效應」)。一般而言，生體相等性試驗應使用擬上市之最高單位含量的藥品(詳參第二部分第(一)節第 6 項「試驗劑量或單位含量」)。若基於安全性和/或耐受性考量，擬上市之最高單位含量藥品無法於健康受試者使用時，可能接受以較低單位含量藥品於健康受試者進行單劑量給藥試驗；另外也可考慮於病患中以擬上市最高單位含量藥品進行單劑量試驗。

若基於安全性和/或耐受性考量無法於健康受試者進行單劑量試驗，或因倫

理考量亦無法於病患中進行單劑量試驗時，可於病患中執行多劑量試驗。多劑量試驗之試驗計畫書應規劃適當給藥次數以達到穩定狀態(Steady-state)，並透過適當採樣方法加以驗證，即連續採集給藥間隔結束時的檢品，直到 C_{tau} 達到穩定為止。一般而言，可透過比較每個製劑至少三個給藥前的血中濃度以評估是否達到穩定狀態。處理期間的切換無須等到第一次處理期間之最後一劑藥品完全洗除，但後續處理期間的給藥次數應足以達到新的穩定狀態，並使前次處理期間的藥品充分排除(如：至少 5 個排除半衰期)。

對於排除半衰期較長的藥品，當交叉試驗設計因其較長的洗除期間而難以執行時，得採用隨機、平行的試驗設計。在此情形下，應考量及第二部分第(二)節第 3 項之(4)「平行試驗設計」所提供之建議。

若有充分科學依據，亦可接受其他替代性之試驗設計。

3.生體相等性試驗之樣本數量

生體相等性試驗所納入的受試者人數，應以合適的樣本數計算(Sample size determination)為基礎，以達到預先設定的統計檢定力(power)及型一錯誤(Type 1 error)。為因應可能有受試者因故退出試驗的情形，應納入足夠的受試者人數。試驗中不得使用備選受試者(詳參第五部分「詞彙解釋」)。若可評估的受試者數量低於預先推估的樣本數，可於試驗中加入額外試驗組別/群組(cohort)，惟此作法應事先載明於試驗計畫書，且必須在生物檢品分析結果有任何揭露前進行。在樞紐性生體相等性試驗(Pivotal BE study)中，用於主要統計分析的受試者人數，對於交叉試驗設計不得少於 12 人；平行試驗設計則每個組別不得少於 12 人。

4. 受試藥品與對照藥品

對照藥品係指法規單位可接受，申請者可用以與受試藥品進行生體相等性比較之藥品。

生體相等性試驗中使用對照藥品批次，應以實測的含量為選擇依據；建議選用對照藥品批次時，先行評估多個對照藥品批次。

生體相等性試驗中使用之受試藥品，應能代表擬上市藥品，申請者應就此議題進行說明與合理性。

對於樞紐性生體相等性試驗，口服給藥之受試藥品應符合下列標準：

a. 所使用的批次，應能高度確保成品與製程具備商業規模生產之可行性。例如：以錠劑與膠囊製劑而言，除非有其他合理性說明，受試藥品批次通常應至少為生產批量的 1/10 或 100,000 個劑型單位(以較大者為準)。若生產批量小於

100,000 個劑型單位時，則應使用完整生產批量的批次。

b. 除非另有合理性說明(詳參第二部分第(二)節第 2 項之(3)「批次間之效價差異」)，受試藥品批次與對照藥品批次之間的實測含量的差異不應超過 5%。

5. 空腹與進食狀態

生體相等性試驗應於標準化條件下進行，以降低變異性，從而更有效地檢測藥品間可能存在的藥物動力學差異。對於口服速放固體製劑而言，空腹狀態下執行的單劑量生體相等性試驗，通常較於進食狀態下更能區分兩藥品間的藥物動力學差異；因此，對大部分此類藥品而言，於空腹狀態下進行單一試驗即可用以證明其生體相等性。

然而，對於具特殊屬性的藥品而言，食物對藥品吸收的影響可能因製劑特性不同而有差異，進而提高此類藥品因食物影響導致不具備生體相等性的風險(詳參下方「高風險藥品」)，使得無法將空腹狀態下的生體相等性試驗結果外推至進食狀態。在此類情形下，亦須證明藥品於進食狀態下的生體相等性。此外，有些藥品即使並未採用複雜配方和/或製程，亦可能因具有調節食物影響程度的特殊屬性，對於此類藥品，除非有充分合理性說明，否則應分別於進食與空腹狀態下執行生體相等性試驗；前述的合理性說明包括但不限於：配方組成差異(包含賦形劑的定性和/或定量差異)、藥品主成分的生物藥劑學分類系統類別、模擬生理環境之體外試驗(如崩散試驗及溶離試驗)、預試驗(Pilot studies)以及透過該適用目的之建模，例如：經確效的生理藥動學(Physiologically-based pharmacokinetic, PBPK)模型及模擬，或半機制性吸收模型(Semi-mechanistic absorption models)。

當必需執行生體相等性試驗時，下列關於空腹與進食狀態試驗的原則，同樣適用於上市前或上市後階段，為銜接配方和/或製程變更所進行的試驗。若有偏離下列原則之情形，應提供相關科學依據以支持其合理性，例如：相對生體可用率資料與食物影響效應數據。

<u>高風險藥品</u>

高風險藥品係指其藥品主成分特性與複雜配方設計或製程的結合後，導致空腹與進食狀態下胃腸道(Gastrointestinal, GI)環境變異對該藥品體內表現影響不同的可能性增加。對於此類藥品，可能無法僅透過單一生體相等性試驗加以偵測配方和/或製程差異所導致的體內表現差異；亦即，空腹狀態下的生體相等性試驗結果可能無法外推預估進食狀態下的生體相等性試驗結果，反之亦然，因

此應分別於空腹與進食狀態下執行生體相等性試驗。舉例而言，一些含有低溶解度主成分(依據 ICH M9 所定義之低溶解度標準)之藥品，具有複雜的配方和/或製程，如：固態分散(Solid dispersions)、微乳劑(Microemulsions)、共同處理之藥品主成分(Co-processed drug substance)、脂質基劑型(Lipid-based formulation)、奈米技術或其他特殊技術，以確保藥品主成分得以充分溶解、從製劑中溶離，或調節食物對藥品吸收的影響；對於此類高風險藥品，無論藥品仿單標示是否與食物併服，若無安全性疑慮，應分別於空腹與進食狀態下執行生體相等性試驗。

試驗設計考量

生體相等性試驗設計中是否採用空腹與/或進食狀態，應依據對照藥品的服用指示、藥品主成分特性及製劑配方的特性決定。申請者應基於對對照藥品與受試藥品的理解(例如：是否為高風險藥品)，就所選的生體相等性試驗類型(空腹、進食狀態或兩者)及餐食種類(例如：脂肪與卡路里)提出合理性說明。

此外，選擇生體相等性試驗所採的進食條件時，亦須考量與安全性相關之因素。若藥品於空腹或進食狀態下的單劑量給藥可能產生安全性疑慮，則應選擇安全性疑慮較低的試驗條件執行生體相等性試驗。

若安全性允許，對於非高風險藥品之建議如下：

- 若藥品仿單標示僅可於空腹狀態服用，或可於空腹或進食狀態下服用(即與食物無關)，建議於空腹狀態下執行生體相等性試驗，以證明其生體相等性。
- 若藥品仿單是基於藥物動力學考量(如增進吸收或降低變異性)而標示僅能與食物併服，建議於進食狀態下執行生體相等性試驗，以證明其生體相等性。
- 若藥品仿單是基於耐受性考量(如胃部刺激，或其他非藥物動力學因素)而標示僅能與食物併服，則可於空腹或進食任一狀態下執行生體相等性試驗，以證明其生體相等性。

然而，對於高風險藥品，在無安全性疑慮的情況下，無論藥品仿單是否標示須配合食物服用，皆應於空腹、進食兩種狀態下執行生體相等性試驗。

當生體相等性試驗需於空腹或進食狀態下進行時，可選擇執行兩項雙向交叉(Two-way crossover)生體相等性試驗，或一項四向交叉(Four-way crossover)生體相等性試驗。

餐食及飲水的標準化

在空腹狀態下執行的生體相等性試驗中，受試者應於給藥前禁食至少 8 小時。除了在給藥前 1 小時及給藥後 1 小時外，其餘時間受試者可自由飲水；給藥時應搭配溫度與體積一致的水服用，水量介於 150~250 毫升之間。於單劑量試驗期間、以及多劑量試驗中進行藥物動力學採樣之日，受試者每次給藥後應禁食至少 4 小時。試驗期間，受試者留置於試驗機構內，其所供應之餐食應在組成與用餐時間方面加以標準化。

在進食狀態下所執行之試驗，除應提供給藥前的餐食外，其餘控制措施應與空腹狀態下相同。建議於進食狀態下執行生體相等性試驗時，受試者應於給藥前 30 分鐘開始進食，並於 30 分鐘內完全食用完畢。

若生體相等性試驗須分別於空腹及進食狀態下執行(如高風險藥品)，則進食狀態下之生體相等性試驗，應採用對胃腸道生理(GI physiology)影響最大的餐食；該餐食應為高脂肪(約佔總熱量的 50%)且高熱量(約 900 至 1000 千卡)的餐食，其熱量來源應約為：蛋白質 150 千卡、碳水化合物約 250 千卡以及脂肪 500~600 千卡；可理解在某些情況下，可能需要提供與上述建議不同熱量或脂肪含量的給藥前餐食，例如：無法耐受建議餐食組成的病患族群之試驗。

若僅需於進食狀態下進行一項生體相等性試驗，且該藥品屬於非高風險藥品，則可給予高脂高熱量餐食，或低脂低熱量餐食(例如：約 500 千卡，且約 25%的熱量來自脂肪)的餐食。然而，若對照藥品仿單中有明確載明給藥時須搭配特定的餐食類型，則生體相等性試驗中應使用該餐食類型。

試驗計畫書應說明給予餐食的組成，包括蛋白質、碳水化合物與脂肪的含量，並以克數(g)、千卡(kcal)及相對熱量比例(%)表示。

在所有情況下，受試者應於試驗前及試驗期間避免攝取可能影響循環系統、胃腸道運輸蛋白、胃腸道酵素、肝臟或腎臟功能的食物與飲品，例如：含酒精或咖啡因的飲品，或某些果汁(如葡萄柚汁)。此外，由於藥品吸收可能受胃腸道的運行時間及局部血流影響，受試者的姿勢與身體活動亦應加以標準化。

6. 試驗劑量或單位含量

對於具有多種單位含量的申請案件，應根據藥物動力學的劑量比例性(Dose proportionality)及藥品主成分的溶解度，選擇適當的單位含量進行生體相等性試驗。一般而言，建議以擬上市的最高單位含量以單一劑型單位(single unit)進行試驗；若基於安全性和/或耐受性考量，無法對健康受試者給予最高單位含量藥品時，且於所含的單位含量範圍內，其最高血中濃度(Maximal concentration,

C_{max})和曲線下總面積(Area under the concentration vs. time curve, AUC)已確認具劑量成比例性，則可接受選擇較低的單位含量執行試驗。若為達到足夠生物分析靈敏度所需，且總劑量仍落在仿單的建議之單次劑量範圍內，並對受試者而言仍具安全性，則可接受投予多個最高單位含量之劑型單位。

為評估藥物動力學之劑量比例性，申請者應參考對照藥品之核准仿單內容；若仿單無相關資訊，申請者應綜合所有可得的資料進行考量。劑量比例性的評估原則上以單劑量試驗為主，並以最高血中濃度(C_{max})和曲線下總面積(AUC)視為適當的藥物動力學參數進行判斷。一般而言，在擬申請的單位含量範圍內，若不同單位含量間經劑量校正後的最高血中濃度(C_{max})和曲線下總面積(AUC)平均值差異不超過 25%，則可視為具有與劑量成比例性的藥物動力學特性。針對其他單位含量產品之生體相等性試驗免除申請，應以曲線下總面積(AUC)和最高血中濃度(C_{max})作為劑量比例性的判斷依據。然而，若現有資料已能證實曲線下總面積(AUC)具與劑量成比例性，惟因最高血中濃度(C_{max})數據變異性過大等因素導致無法下定論者，仍可視為具劑量成比例性。然而，若相關數據不足以證明劑量成比例性，則應於擬申請的單位含量範圍中，以最低與最高單位含量分別執行生體相等性試驗。

隨著劑量增加，當曲線下總面積(AUC)和/或最高血中濃度(C_{max})並未呈比例增長，不同單位含量之間在檢測製劑間差異的敏感度可能會有所不同。

若在擬申請的單位含量範圍內，已有資料證明曲線下總面積(AUC)和/或最高血中濃度(C_{max})隨著劑量增加呈現超出比例性之增加，則生體相等性試驗一般應以最高單位含量產品進行。

若已有數據證明在擬定之單位含量範圍內，曲線下總面積(AUC)和/或最高血中濃度(C_{max}) 隨著劑量增加呈現低於比例性之增加，且是由於吸收飽和所致，則應以最低單位含量藥品進行生體相等性試驗。若曲線下總面積(AUC)和/或最高血中濃度(C_{max})低於比例性增加，是由於藥物溶解度受限所致，則應分別以最低與最高單位含量藥品進行生體相等性試驗。若導致呈現低於比例性增加的原因未知，則應同時以最低與最高單位含量藥品進行生體相等性試驗。若該藥品屬於高風險藥品(詳參第二部分第(一)節第 5 項「空腹與進食狀態下的試驗條件」)，則通常需以最高單位含量藥品進行空腹、進食狀態之生體相等性試驗，以及以最低單位含量藥品進行空腹狀態之生體相等性試驗。

7. 待測物

(1)原型藥物(Parent drug)與代謝物

生體相等性試驗的證明應以原型藥物的分析結果為依據，因相較於代謝物，

原型藥物的血中濃度-時間曲線通常被認為更能靈敏地檢測不同製劑間的差異；此原則亦適用於前驅藥品(Prodrug)。然而，部分前驅藥品的排除速度極快，導致原型藥的濃度過低，無法進行可靠的生物分析，進而使得難以依據原型藥數據證明生體相等性。在此情況下，可接受僅以主要代謝物(即由原型藥物直接轉化而成的代謝產物(First-step metabolite))作為證明生體相等性的依據，無須測定原型藥物。

在少數情況下，僅以原型藥物作為生體相等性之評估依據可能不足，亦應考慮納入主要活性代謝物，例如：經腸壁或腸腔代謝形成，且對療效或安全性有影響之代謝物。此項作法旨在因應代謝物之形成可能受製劑差異影響，而僅測量原型藥物之全身暴露量可能無法偵測該等差異。

(2)鏡像異構物與消旋化合物

使用非掌性生物分析方法(Achiral bioanalytical assay)測定消旋化合物通常可被接受。然而，若已知符合下列所有條件時，則應於生體相等性試驗中採用立體選擇性(Stereoselective)的分析方法來測定個別鏡像異構物：

a. 鏡像異構物具不同的藥效學(Pharmacodynamic)特性；
b. 鏡像異構物具不同的藥物動力學特性；以及
c. 鏡像異構物的暴露量(曲線下總面積)比值會因吸收速率的差異而改變。

若其中一種鏡像異構物在安全性及療效方面皆無活性(或貢獻極低)，則僅針對具藥理活性的鏡像異構物進行生體相等性評估即可。

8. 採樣時程之考量

生體相等性試驗中的採樣時程設計應涵蓋完整的濃度-時間曲線，包括：給藥前檢品(Pre-dose sample)、吸收階段的檢品(Absorption phase samples)、預期達最高血中濃度時間點(Time to maximum observed concentration, t_{max})前後的密集採樣，以及足夠的採樣點，以確保能準確估算藥品暴露程度；亦即時間零至最終採血點時間之曲線下總面積($AUC_{(0-t)}$)能至少涵蓋時間零至無限大之曲線下總面積($AUC_{(0-inf)}$)的 80%。採樣時程通常應涵蓋至少該藥之末端排除半衰期(Terminal elimination half-life)的三倍，但使用適當的截平曲線下總面積(如 $AUC_{(0-72h)}$)者除外。每位受試者於每個處理期間內應收集足夠數量的檢品，且採樣時間點應合理分佈於藥品動態的每個階段，以於計算相關藥物動力學參數。

應紀錄每個採樣點的實際時間，以掌握每個採樣點距離給藥時間的間隔。採樣時程應合理設計，以利準確估算最高血中濃度(C_{max})、時間零至最終採血點

時間之曲線下總面積($AUC_{(0-t)}$)及末端排除速率常數(Terminal elimination rate constant, k_{el})。

若僅以少量時間點進行線性回歸來估算末端排除速率常數，可能導致顯著的估算誤差。為降低此類誤差，建議在血中濃度-時間曲線的末端對數線性區段(Terminal log-linear phase)內至少使用三個以上的時間點來估算末端排除速率常數。

在多劑量試驗中，應於給藥前立即採集給藥前檢品，亦即應於給藥前 5 分鐘內完成採樣；而最後一個採樣時間點應於給藥間隔的表定時間(Nominal time)前後 10 分鐘內採集，以確保能準確估算穩定狀態下時間零至劑量間隔之曲線下總面積($AUC_{(0-tauSS)}$)。

(1) 首個採樣點即為最高血中濃度(C_{max})

採樣時程設計應於預期達最高血中濃度時間(t_{max})前後安排密集採樣，以利準確估算最高血中濃度(C_{max})。尤其應避免最高血中濃度(C_{max})出現在給藥後的第一個採樣點，應透過充分考量藥品已知的藥物動力學特性，並設計適當的早期採樣時程來加以避免。例如，對於吸收快速的藥品，通常可於給藥後 5 至 15 分鐘內進行早期採樣，並於給藥後第 1 小時內安排收集 2 至 5 個採樣時間點，通常足以評估血中濃度最大值，對於此類吸收快速的藥品，通常無需安排給藥後 5 分鐘內的採樣時間點。

對於最高血中濃度(C_{max})出現在第一個採樣時間點的受試者，其實際最高血中濃度(C_{max})可能已於更早的時間點出現而未被偵測到。當出現此情形時，應討論該潛在遺漏對試驗結果穩健性(Robustness)的影響，此討論可包含將受影響受試者的數據排除後所進行的額外數據分析。

(2)長半衰期藥品與截平曲線下總面積的考量

對於已知具有較長排除半衰期(即 ≧24 小時)的口服速放製劑，採用截平曲線下面積可減輕臨床上長時間採樣與後續追蹤的負擔。對於此類藥品，可使用 72 小時內之曲線下面積($AUC_{(0-72h)}$)取代 $AUC_{(0-t)}$ 作為吸收程度的比較指標。72 小時通常足以確保藥品完成胃腸道轉運並完成吸收。

(3)早期藥物暴露

對於口服速放製劑，生體相等性通常可透過吸收速率與吸收程度之評估(即

C_{max}和 $AUC_{(0-t)}$)來加以證明。然而，在某些情況下，僅以 C_{max}和 $AUC_{(0-t)}$可能不足以充分評估兩個製劑間的生體相等性，例如：當藥品的早期起效(early onset of action)具有重要臨床意義時。在此類情形下，可應用額外的藥物動力學參數作為評估指標，例如：特定時間區間內的曲線下面積(Partial AUC, pAUC)或 t_{max}。其中，pAUC 通常係從給藥時間點起算至一個與臨床相關藥效指標之預定時間點。應妥善安排採樣時程，以利準確估算 pAUC。

(二) 非重複給藥設計試驗(Non-replicate study design)之數據分析

1. 生體相等性分析族群之考量

所有納入與排除受試者於生體相等性分析族群的標準，皆應分別於試驗計畫書中明確訂定。任何從生體相等性分析族群中排除的受試者(例如：退出試驗者、有違反試驗計畫情形者，或出現可能影響吸收的胃腸道不適者)，應於生物檢品分析執行前予以紀錄。

(1) 因暴露量偏低而排除數據

生體相等性試驗的受試者數量通常少於其他臨床試驗，因此數據中的極端值可能對試驗結果產生重大影響。雖然統計檢定可能可辨識藥物動力學參數中的極端值，但不應僅以此為由，將該數據從生體相等性統計分析中排除。僅當受試者有試驗計畫違規情形，且當時有同步紀錄時，才可依據該情形排除其數據；試驗計畫書中應預先訂定從生體相等性統計分析中排除數據的標準與計畫。

若受試者接受對照藥品或受試藥品給藥後未測得可定量濃度，或僅測得極低濃度，可作為前段排除數據原則的例外情形。若某一期的曲線下總面積(AUC)小於該藥品曲線下總面積(AUC)幾何平均值的 5%(此平均值的計算應排除該名受試者的數據)時，即可視為極低濃度。此類極低濃度通常認為與受試者未確實服藥有關，應盡可能透過給藥後檢查口腔等方式加以避免，以確認藥品確實已吞服。基於此理由排除數據者，僅於特殊情況下可被接受，原則上每項試驗不得超過 1 名受試者，且可能引發對於試驗給藥程序可靠性的質疑。

重新給藥試驗(即將原始試驗中的部分受試者再次接受給藥試驗)所得的數據，不應作為支持將極端值排除於統計分析之外的依據。

此外，應提交所有受試者的數據，並針對潛在極端值提供適當的紀錄與註記，作為申請資料的一部份。

2. 資料呈現方式

(1) 濃度-時間數據

對於受試藥品和對照藥品，應列出每位受試者於各採樣時間點，在適當的生物基質(如血漿、血清或血液)中測得的藥物濃度，並提供描述性統計資料。這些數據應以原始刻度(original scale)呈現，即未經調整之實際測得藥物濃度。如有試驗偏差情形(例如：漏採樣或採樣時間出現顯著偏差)，應予以明確標示。試驗檢品中的藥物濃度測定應符合 ICH M10《生物檢品分析方法確效與試驗檢品分析》的規範。

應提供每位受試者接受各別試驗藥品後的兩種濃度-時間圖(線性和對數-線性圖)。此外，亦應分別提供受試藥品及對照藥品之所有受試者的平均藥物濃度-時間圖(線性和對數-線性圖)。對於個別受試者的藥物血中濃度-時間圖，應以實際採樣時間繪製藥物濃度-時間曲線；對於平均濃度-時間圖，則應以表定採樣時間繪製藥物濃度-時間曲線。

(2) 藥物動力學分析

對於單劑量試驗，應針對每位受試者與每一製劑組合製表列出以下藥物動力學參數：(a)進行生體相等性分析的主要參數：$AUC_{(0-t)}$、C_{max}，以及 pAUC(如適用，詳參第二部分第(一)節第 8 項之(3)「早期藥物暴露」)；(b)評估試驗適當性的輔助參數：$AUC_{(0-inf)}$、$AUC_{(0-t)}/AUC_{(0-inf)}$、$t_{max}$、$k_{el}$ 和 $t_{1/2}$。對於單次給藥試驗，$AUC_{(0-t)}$ 應涵蓋至少 80% 的 $AUC_{(0-inf)}$，若 $AUC_{(0-t)}/AUC_{(0-inf)}$ 比值低於 80% 的觀察值超過 20%，則須於申請資料中討論該試驗的有效性。若為半衰期較長之藥品而採用截平曲線下總面積至 72 小時($AUC_{(0-72h)}$)，則 $AUC_{(0-72h)}$ 為分析所用的主要 AUC 參數，此時無須再提供以下輔助參數：$AUC_{(0-inf)}$、$AUC_{(0-t)}/AUC_{(0-inf)}$、$k_{el}$ 和 $t_{1/2}$。

應報告的統計摘要包括：觀察值數目、幾何平均數、變異係數、中位數、算術平均值、標準差、最小值與最大值。各項藥物動力學參數應以實際採樣時間點進行計算，並應說明自原始數據推導出藥物動力學參數所採用的非分室模式分析方法(Non-compartmental (NCA) methods)，例如 AUC 採用線性梯形方法(Linear trapezoidal method)，以及估算 k_{el} 所使用之末端對數線性區段的數據點數。

對於多劑量試驗，申請者應提供適當的給藥與採樣紀錄，以證明已達穩定狀態。在穩定狀態的試驗中，應製表列出下列藥物動力學參數：(a)主要分析參數：C_{maxSS} 和 $AUC_{(0-tauSS)}$；(b)輔助分析參數：C_{tauSS}、C_{minSS}、C_{avSS}、波動程度

(Degree of fluctuation)、振幅(Swing)和 t_{max}。

任何報告值為低於最低定量濃度(Lower limit of quantification, LLOQ)，在藥物動力學參數計算中應視為零。低於最低定量濃度的數據應從 k_{el} 和 $t_{1/2}$ 的計算中排除。

(3) 批次間之效價(Potency)差異

應提交受試藥品與對照藥品之效價測定結果，且受試藥品與對照藥品批次之效價差異不應超過 5%。在特殊情況下，例如無法取得效價與受試藥品批次相差 5% 以內之對照藥品批次，經充分說明並提出支持證據(例如：多批次對照藥品的效價資料、市場可取得性)，並綜合考量所有證據後，得接受效價校正(Potency correction)。若擬採用效價校正，應於試驗計畫書中事先明確規劃。分析結果應同時提供未校正數據及效價校正後的數據。若效價校正具合理性，則以效價校正後的數據評估，須符合生體相等性標準。

3. 統計分析

(1) 一般考量

統計分析應包含所有提供可評估數據之受試者全部數據，且涵蓋所有比較之藥品。針對排除受試者於生體相等性分析族群的決策(例如：因採樣不完整或違反試驗計畫)，應於臨床採血階段結束後且試驗檢品分析前完成，並予以完整記錄。若交叉設計試驗可評估的受試者數不足 12 人，或平行設計試驗中各個給藥組的可評估受試者人數不足 12 人，該試驗將不被視為可接受。

在包含兩個以上給藥組別的試驗中，例如：探討空腹與進食狀態的四期(Four-period)試驗(詳參第二部分第(一)節第 5 項「空腹與進食狀態下的試驗條件」)或包含兩個對照藥品或兩個受試藥品之三期(Three-period)試驗(詳參第二部分第(二)節第 5 項「使用多個對照/受試藥品之試驗」)；每項比較的分析應排除與該比較無關的給藥組數據。

生體相等性評估係基於主要藥物動力學參數的幾何平均比值(受試藥品/對照藥品)的 90% 信賴區間。此方法相當於在 5% 顯著水準下進行兩個單尾 t 檢定，虛無假設為不具生體相等性。分析前，應對藥物動力學數據進行對數轉換。

用於統計分析的模型應於試驗計畫書中事先明確規定。統計分析應考量可合理假設對反應變數產生影響的變異來源。主要統計分析中，事後調整與以數據驅動的調整皆不可接受。

數據分析報告應詳實，內容應詳細足以使藥物動力學分析與統計分析結果可被重現，例如：應提供實際的採樣時間、藥物濃度、每位受試者於各期所得的藥物動力學參數數值，以及隨機分派方式(Randomization scheme)等數據。

(2) 交叉設計試驗

對於隨機、非重複給藥的交叉設計試驗，應採用適當的有母數分析法(Parametric methods)進行分析，例如一般線性模型(General linear model, GLM)或混合模型(Mixed model)。應提供分析所得的統計表格，其中包含模型中各項效應之適當統計檢定結果，例如：序列(Sequence)效應、序列內之受試者(Subject within sequence)效應、期別(Period)效應和製劑(Formulation)效應的檢定摘要。主要統計分析應納入所有同時對受試藥品與對照藥品提供可評估數據之受試者的全部數據。

(3)殘餘效應(Carry-over)

交叉設計試驗中的殘餘效應檢定(Carry-over test)並不被認為具有實質意義，因此，不應根據此類檢定結果決定分析方式，例如：僅分析第一期的數據。在交叉試驗中，可透過評估第二期及之後期別(如三期試驗中的第三期)給藥前的血漿藥物濃度，直接對殘餘效應的可能性進行評估。

在單劑量試驗中，若有受試者於某期別的給藥前藥物濃度超過該期別受試者 C_{max} 值的 5%，則主要統計分析應排除該期別的數據，這可能導致如第二部分第(二)節第3項之(2)「交叉試驗設計」所述，需將該受試者排除於分析之外。

(4) 平行設計試驗

對於隨機、平行設計試驗，其統計分析應反映樣本間的獨立性。應盡可能使不同組別間在人口統計學特徵或其他已知會影響藥物動力學的相關共變量(Covariates)方面保持平衡。因此，建議在隨機分派程序中，針對少數已知相關因子進行分層，並建議在主要統計分析中一併納入這些因子進行調整。

(5)多組別設計試驗(Multi-group design studies)

樣本數要求和/或試驗執行上的考量，可能需要以多組受試者進行試驗。生體相等性試驗的設計應盡可能降低組別效應(Group effect)。多種因素的組合可

能會使組別的劃分更為複雜。

生體相等性應根據整體研究族群中的整體治療效果進行判定。統計模型應考量生體相等性試驗的多組別(Multi-group)的特性，例如使用包含下列項目的模型：組別(Group)、序列(Sequence)、序列 × 組別(Sequence × Group)、序列內受試者 × 組別(Subject within sequence × Group)、組別內的期別(Period within group)以及製劑(Formulation)。模型中不應納入組別 × 製劑(Group × Treatment)的交互作用項。然而，申請者應評估不同組別間治療效果異質性(Heterogeneity of treatment effect)的可能性，並討論其對試驗數據的潛在影響。例如：例如，可透過支持性分析檢視組別 × 製劑交互作用，並計算各組別的描述性統計資料。

在多中心生體相等性試驗(Multi-centre BE studies)中，若某些試驗中心的受試者人數過少，則可在統計分析中將這些受試者合併為一組進行處理。將受試者合併為一組的規則應於試驗計畫書中事先明訂，並建議進行敏感性分析(Sensitivity analysis)。

4. 生體相等性的判定標準

對於大多數藥品，用於證明生體相等性的藥物動力學參數包括： C_{max} 和 $AUC_{(0-t)}$ (單劑量試驗)；以及 C_{maxSS} 和 $AUC_{(0-tauSS)}$(多劑量試驗)。

對於排除半衰期較長的藥品，$AUC_{(0-72h)}$ 可作為 $AUC_{(0-t)}$ 使用(詳參第二部分第(一)節第 8 項之(2)「長半衰期藥物與截平曲線下總面積相關考量」)。

用於判定生體相等性的藥物動力學參數，其幾何平均比值(Geometric mean ratio)的 90% 信賴區間，應落在 80.00 - 125.00% 範圍內。

對於早期暴露(Early exposure)或早期起效(Early onset of action)具有臨床意義的藥品，應使用額外的藥物動力學參數來判定生體相等性(詳參第二部分第(一)節第 8 項之(3)「早期藥物暴露」)。

5. 多個對照藥品與受試藥品之試驗

(1) 多個對照藥品

為符合多個地區的法規要求，可能需要對一個受試藥品與多個對照藥品進行生體相等性試驗。為簡化生體相等性的證明程序，在單一試驗中納入來自不同地區的對照藥品為可接受的作法，並可透過執行一項涵蓋多個對照藥品的高階交叉設計的生體相等性試驗達成。

在包含多個對照藥品的試驗中，無須進行多重校正(Multiplicity

correction)(即α值調整)，因為各對照藥品被視為彼此獨立，且具地區特異性。關於受試藥品相對於單一對照藥品的評估，將由各地區的法規單位分別作出決策。

試驗結果可能符合其中一個地區特異性對照藥品的生體相等性判定標準，但不符合另一地區特異性對照藥品的判定標準。在此情況下，表示已與其中一個對照藥品證明生體相等性，但未與另一個對照藥品證明生體相等性。試驗計畫書中應明訂試驗的主要目標及擬進行的比較項目。

所有藥品間比較之完整試驗結果，應納入臨床試驗報告中。

(2) 多個受試藥品

為因應藥品開發的需要，可能有必要對多個受試藥品與同一對照藥品進行生體相等性試驗，例如納入需評估的不同受試配方。為簡化生體相等性的證明，可接受於單一交叉設計的生體相等性試驗中同時納入多個受試藥品進行評估。

在樞紐性生體相等性試驗中是否進行多重校正，取決於試驗目標：

a) 若試驗目標為證明所有受試藥品皆與對照藥品具有生體相等性，則不需要進行α值調整。

b) 若試驗目標為證明任一受試藥品與對照藥品具有生體相等性，則可能需進行多重(α值)調整。

試驗的目標與多重校正的方法應於試驗計畫書中事先明訂。

三、特定主題

(一)內源性化合物

有些情況下，內源性化合物與所給予的藥品成分相同。對於這些藥物，評估生體相等性時，用以判定從製劑中釋放並被吸收的藥量，可能具有挑戰性。因此，在大多數情況下，應測量生物基質(例如血液、血漿或尿液)中的基線內源性濃度(Baseline endogenous concentrations)，並從每位受試者服藥後測得的總濃度中扣除是很重要。

當內源性濃度會受飲食影響時，應考慮在試驗前與試驗期間限制或標準化

該物質的攝取。

基線校正的方法應於試驗計畫書中事先規定並加以說明。每位受試者應於給藥前的期間內，測量多個基線內源性濃度。針對這些受試者，應根據藥品的藥物動力學特性，以適當方式將時間平均基線(Time-averaged baseline)濃度或時間配對基線(Time-matched baseline)濃度自給藥後的濃度中扣除。採用時間平均法時，可使用平均值或中位數值。

每一期別均應分別測定基線濃度，且基線校正應依期別個別進行。由於殘餘效應不易察覺，應確保洗除期長度充足。若基線校正後的濃度為負值，該數值應設定為零。

藥物動力學和統計分析應同時以未經過基線校正與已進行基線校正後的數據進行。一般而言，生體相等性的判定應以已進行基線校正的數據為依據。

為確保給藥引起的濃度變化與基線濃度有充分區隔，在內源性化合物的生體相等性試驗中，可考慮給予較高的劑量，前提是該劑量具有良好耐受性，且藥物動力學具劑量成比例性。另亦可透過招募內源性產生量較低或不產生內源性化合物的受試者，以避免進行基線校正的必要性。

(二)其他速放劑型

1. 口溶錠劑

口溶錠劑(Orally Disintegrating Tablets, ODTs)在生體相等性試驗中，應依據對照藥品仿單中關於是否需搭配水服用的指示進行給藥。

若對照藥品仿單標示可搭配或不搭配水服用，則受試藥品與對照藥品於生體相等性試驗中，應採取不搭配水的方式服用，基於此方式被認為較具鑑別力的情境(Discriminating scenario)。若口溶錠劑在不搭配水服用的條件下與對照藥品達成生體相等性，則可推論其在搭配水服用條件下亦具有生體相等性。

若屬於擬定新的仿單標示服用方式(例如：將口溶錠劑作為另一種口服速放製劑的延伸劑型)，可進行生體相等性試驗，以確認該口溶錠劑是否與對照藥品具生體相等性。在此情境下，口溶錠劑應依其擬定仿單標示方式給藥，對照藥品則應依原仿單標示方式給藥。

若擬定新的仿單標示內容指出該口溶錠劑可搭配、或不搭配水服用，則建議採用三組別試驗設計(3-arm BE study)，以確認該口溶錠劑在搭配水與不搭配水的情境下，是否皆與依原仿單服用的對照藥品具有生體相等性。

在評估不搭配水服用口溶錠劑的試驗中，建議受試者在將口溶錠劑置於舌

上服用前，先吞服少量水(如 20 毫升)以潤濕口腔，並於服藥後至少 1 小時內避免飲水或其他液體。

其他口服劑型，如口溶膜(Orodispersible films)、口頰錠或膜劑(Buccal tablets or films)及舌下錠(Sublingual tablets)，其試驗處理方式可比照上述口溶錠劑的方式辦理。

2. 咀嚼錠

咀嚼錠在生體相等性試驗中應依對照藥品仿單標示中關於水份攝取的指示進行給藥。

若對照藥品仿單標示該咀嚼錠可搭配或不搭配水服用，則試驗中的受試藥品與對照藥品皆應在不搭配水的方式服用，因該方式被認為較具鑑別力。若試驗結果證明在不搭配水服用條件下具有生體相等性，則可推論在搭配水服用條件下亦具有生體相等性。

若屬於擬定新的仿單標示服用方式(例如：咀嚼錠作為另一種口服速放製劑的延伸劑型)，可進行生體相等性試驗以確認該咀嚼錠是否與對照藥品具生體相等性。此情境下，該咀嚼錠應依據擬定之仿單標示內容給藥，而對照藥品則應依其原仿單標示方式給藥。

若擬定新的仿單標示內容指出該咀嚼錠得以搭配或不搭配水服用，建議採用三組別試驗設計(3-arm BE study)，以評估該咀嚼錠在搭配水與不搭配水條件下，是否皆與依仿單標示服藥之對照藥品具有生體相等性。

3. 口服懸液劑

對於仿單標示規定須先分散於液體後，以口服懸液劑形式給藥的錠劑、顆粒劑或粉劑，生體相等性試驗應依對照藥品的仿單標示方式進行。

若屬於擬定新的仿單標示服用方式(例如：口服懸液劑作為另一種口服速放製劑藥品的延伸劑型)，可進行生體相等性試驗以評估該口服懸液劑是否與對照藥品具生體相等性。在此情境下，口服懸液劑應依擬定之仿單標示內容給藥，而對照藥品則應依其原有仿單標示方式給藥。

(三)固定劑量複方藥品(Fixed-dose combination, FDC)

固定劑量複方藥品的生體相等性試驗設計，應遵循本指引所述原則。生體相等性的判定須採用適合測定各成分(藥品)藥物動力學的採樣方案，並使用經

過確效驗證，能在複方中其他成分存在情況下準確測定各成分的生物分析方法。複方中各項藥物動力學參數的評估和報告標準，應與單一成分製劑相同。依本指引，固定劑量複方中所有成分(藥品)均須證明生體相等性；若任一成分未能達生體相等性標準，則整個固定劑量複方藥品即視為不具生體相等性。

固定劑量複方中所有成分(藥品)的生體相等性，可透過單一試驗同時證明，或在有正當理由時分別對各成分進行試驗。

(四)pH 依賴性

具有 pH 依賴性溶解度的藥品，其吸收可能會受到胃部 pH 值的影響；此類影響可能因製劑中使用 pH 調節賦形劑或特定鹽類型態而有所改變。此外，市售對照藥品的最終製劑可能經過廣泛製劑開發後，使藥品的吸收不受不同胃部 pH 條件影響。因此，在特定情況下，若符合以下所有條件，通常需額外評估合併使用 pH 調節藥品情境下的生體相等性：

a 比較中藥品的主成分，在 pH 值 1.2 至 6.8 範圍內具有 pH 依賴性溶解度。
b. 藥品預期將與制酸劑(例如質子幫浦抑制劑)併用；或將用於特定族群(例如無胃酸症患者)。
c. 受試藥品與對照藥品在 pH 調節賦形劑的種類或含量上有差異、在製程方面有顯著差異而有可能因胃部 pH 差異影響藥物吸收、或所含的鹽類或晶型具有不同的 pH 依賴性溶解度。

對於非高風險產品，合併使用 pH 調節藥品的生體相等性試驗，應依第二部分第(一)節第 5 項「空腹與進食狀態下的試驗條件」所述，於相同的空腹或餐後條件下進行。

若為高風險藥品(詳參第二部分第(一)節第 5 項「空腹與進食狀態下的試驗條件」)，除空腹與餐後狀態下的生體相等性試驗外，通常亦須額外進行合併使用 pH 調節藥品之空腹狀態之生體相等性試驗。然而，若該藥品仿單標示僅可於餐後服用，則合併使用 pH 調節藥品之生體相等性試驗應於餐後條件下進行。

申請者得提供科學佐證，說明無需於改變胃部 pH 環境下進行生體相等性試驗。此佐證應基於整體證據，包含藥品主成分的 pH-溶解度曲線、賦形劑影響、製劑與製造設計(如：製劑已克服 pH 影響)、受試藥品與對照藥品間的差異程度，以及多種 pH 條件下的溶離比較試驗結果。此外，可輔以建模與模擬方法(例如經適當確效的 PBPK 模型或半機制性吸收模型)及虛擬生體相等性模擬，以進一步評估生體不相等性(bioinequivalence)的風險。

四、文件

生體相等性試驗報告應包括完整的試驗計畫書、執行與評估文件，並應依據 ICH E3《藥品臨床試驗報告之格式及內容》撰寫。報告中應明確列出試驗主持人的姓名及其所屬機構、試驗地點以及試驗執行期間。此外，試驗報告應提供該臨床試驗場所於試驗完成前 5 年內所進行生體相等性試驗的稽核紀錄清單，但該清單亦可另置於《通用技術文件(Common Technical Document, CTD)》中的其他位置。

應敘明對照藥品的名稱、單位含量、劑型、批號、許可證持有者、有效期限及購買國家。試驗中所使用之受試藥品與對照藥品批次之成品檢驗成績書(Certificates of analysis, CoA)或同等文件，應附於試驗報告的附錄中。建議該檢驗成績書於試驗第一期開始前六個月內出具。

試驗中所使用的藥品資訊應充分揭露，包括：劑型、單位含量、批號及實測含量(佔標示量的百分比)。另應載明受試藥品批次的製造批量、製造日期、有效期限(如適用)，以及其定性與定量組成，惟亦可另於 CTD 中的其他位置提供。

濃度數據、藥物動力學數據及統計分析結果，應依本指引(詳參第二部分第(二)節「非重複試驗設計之數據分析」)所述的細節進行報告，報告格式應包含表格與圖形方式呈現個別結果及統計摘要。

生物分析方法的確效與試驗檢品分析的相關資訊，應依據 ICH M10 指引，納入 CTD 模組五中的適當位置。

所產生的數據應妥善記錄，並可供稽查(Audit)與查核(Inspection)。重要文件亦須依據 ICH E6 及相關法規要求進行保存與歸檔。

應提供足夠的數據，以利重現藥物動力學及統計分析，例如：實際採血時間、藥物濃度、每位受試者於各期的藥物動力學參數數值，以及隨機分派方案等資料。

CTD 模組 2.7.1 應列出所有進行過的相關生體相等性試驗(無論其結果如何)。對於作為申請核准依據的生體相等性試驗，應提供完整的試驗報告；其餘試驗則提供符合 ICH E3 規範的試驗報告摘要即可，惟主管機關如有要求，應提供完整試驗報告。

五、詞彙解釋

Applicant ：申請者。向相關法規單位提出藥品上市許可申請的單位。

AUC：藥物濃度-時間曲線下總面積

$AUC_{(0\text{-}inf)}$：時間零至無限大之藥物濃度-時間曲線下總面積

$AUC_{(0\text{-}t)}$：時間零至最後可測得藥物濃度的時間之藥物濃度-時間曲線下總面積

$AUC_{(0\text{-}tauSS)}$：在穩定狀態下，一次給藥區間間隔之藥物濃度-時間曲線下總面積

$AUC_{(0\text{-}72h)}$：時間零至 72 小時之藥物濃度-時間曲線下總面積

Batch/Lot：批次。在同一製程或連續製程中產出的一定量產品，這些產品在規定的範圍內應具有一致的品質。如果是連續生產，批次也可以是整體生產中的某一特定部分。批次的大小可以用固定的產量或是在特定時間內生產的量來定義。

Batch number/Lot number：批號。用以識別批次，由數字、字母、和/或符號所排列之組合，其亦可用於判別該批次之生產及銷售歷程。

C_{avSS}：於穩定狀態之給藥間隔所量測之藥物平均濃度($AUC_{0\text{-}tau}$/tau)。

Chewable tablets：咀嚼錠。一種口服製劑，其設計旨在利於病患咀嚼並吞嚥該藥品，而非將錠劑完整吞下；其必須於吞嚥前咀嚼或咬碎。

C_{max}：給藥後觀察到的最高濃度。

C_{maxSS}：穩定狀態下，給藥間隔期間內觀察到的最高濃度。

C_{minSS}：穩定狀態下，給藥間隔期間內觀察到的最低濃度。

Comparator product：對照藥品。在臨床試驗中作為對照的試驗性或市售藥品，例如活性對照組或安慰劑。在本指引中，對照藥品係指經法規單位認可，申請者可用來與受試藥品進行生體相等性比較的藥品。

C_{tau}：給藥間隔結束時所測得的藥物濃度。

C_{tauSS}：穩定狀態下，給藥間隔結束時所測得的藥物濃度。

Enantiomers：鏡像異構物。具相同分子式的化合物，然其原子在分子內的空間排列不同，且為不可重疊的鏡像。

Endogenous compounds：內源性化合物。已存在於體內的化合物，可能是由身體自行產生、或從正常飲食中攝取。

Fluctuation：波動。計算方式為[(C_{maxSS}-C_{minSS}) / C_{avSS}]。

Immediate-release：速放。使藥品得於胃腸道內容物中溶解，其不以延緩或延長藥品之溶解或吸收為目的。

k_{el}：末端排除速率常數。

Orally disintegrating tablet：口溶錠。一種固體製劑，其設計旨在使藥品置於舌頭或口腔內與唾液接觸時，得以迅速溶解；因而不須咀嚼錠劑本身、吞嚥完整錠劑藥片或搭配水吞服。

pAUC：兩特定時間點之間的藥物濃度-時間曲線下面積。

Protocol：試驗計畫書。描述試驗之目的、設計、方法、數據相關考量以及組織結構的文件。試驗計畫書通常載有試驗之背景與理由，然此些資訊亦可透過其他試驗計畫書相關文件提供。於 ICH E6, *Good Clinical Practice* 指引中，試驗計畫書一詞包含計畫書以及其修訂內容。

Racemate：消旋化合物。由具相同莫耳數的兩種鏡像異構體所組成之混合物(可為固體、液體、氣體或溶液形式)。其不具光學活性。

Spare subject：備選受試者。參與給藥以及樣本採集程序之試驗受試者。然根據試驗計畫書，僅有在用於主要統計分析的有效數據受試者因故退出試驗，致使受試者人數低於預定人數之情形下，方會將備選受試者之數據納入藥物動力學及統計之分析中(不得使用備選受試者)。

Sponsor：試驗委託人。對臨床試驗之啟動、管理和/或資金提供負責之個人、公司、機構或組織。

Swing：振幅。計算方式為[(C_{maxSS}-C_{minSS}) / C_{minSS}]。

Tau：給藥間隔。

t_{max}：藥物血中濃度上升至可量測最高血中濃度之時間。

$t_{1/2}$：末端排除半衰期。