

藥品生體可用率及生體相等性試驗準則部分條文修正條文對照表

修 正 條 文	現 行 條 文	說 明
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。 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。 <u>藥品試驗批量，應大於生產批量之十分之一，且不得低於十萬個劑型單位(dosage units)。但生產批量小於十萬個劑型單位時，則得以該生產批量為試驗批量。其他特殊情況，應合理說明，並提供適當之佐證資料送主管機關審核。</u> 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。 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。	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。 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。 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。 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。 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。	參考國際規範，並為提升製藥品質，減少藥品上市後因批量增加而須重新進行賦形劑變更之藥品研發成本，爰修正第三項藥品試驗批量，以大於生產批量之十分之一，且不得低於十萬個劑型單位（dosage units）為原則。但生產批量小於十萬個劑型單位時，則得以該生產批量為試驗批量，廠商應同時檢附切結書或相關佐證資料聲明實際或預計生產批量。其他特殊情況，廠商應合理說明，並檢附適當之佐證資料送主管機關審核。
第十一條 選擇執行生體相等性試驗之對照藥品，規定如下： 一、監視新藥成分之對照	第十一條 選擇執行生體相等性試驗之對照藥品，規定如下： 一、監視新藥成分之對照	參考國際規範，並因應實務狀況，如廠商依現行規定選用之對照藥品，與我國核准

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。 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： （一）原開發廠之產品。 （二）已知生體可用率之國內市售品。 （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。 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。 <u>依前項第一款及第二款第一目規定選用之對照藥品，如係與我國核准產品同廠牌不同製造廠者，應提供足以佐證對照藥品品質之相關資料，並說明選用之理由。</u>	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。 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： （一）原開發廠之產品。 （二）已知生體可用率之國內市售品。 （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。 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。	原開發廠之產品或經核准於國內第一家上市之產品，係不同製造廠所製造者，為確保產品之品質具一致性，爰新增第二項規定，於前述情形，廠商應主動提供品質佐證資料，例如溶離比對資料、原開發廠證明文件、以及製造當地上市許可等，並說明選用之理由，以利評估判斷。
第十二條 選擇執行生體可用率試驗之對照藥品，其主要成分或具療效成分（therapeutic moiety）應符合下列情形之一： 一、靜脈注射劑。 二、口服溶液劑（solution）或懸液劑（suspension）。 三、原開發廠之產品或已知生體可用率之國內市售品。<u>依本款所選用之對照藥品，如係與我國核准產品同廠</u>	第十二條 選擇執行生體可用率試驗之對照藥品，其主要成分或具療效成分（therapeutic moiety）應符合下列情形之一： 一、靜脈注射劑。 二、口服溶液劑（solution）或懸液劑（suspension）。 三、原開發廠之產品或已知生體可用率之國內市售品。 四、除前三款之情形外，具有確實之科學根據	同前條說明，新增本條第三款後段規定。

牌不同製造廠者，應提供足以佐證對照藥品品質之相關資料，並說明選用之理由。 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。	且經中央衛生主管機關認可者。	
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。 <u>前項評估標的如以血中或尿中濃度為對象時，應符合下列規定：</u> 一、應以評估血中原型藥品濃度為優先。但血中原型藥品依現行可偵測極限難以取得完整血中濃度曲線以計算藥動參數時，得改以血中活性代謝物為評估標的。 二、藥品活性代謝物有安全或療效上之考量時，除血中原型藥品濃度外，應增加以血中活性代謝物濃度為評估標的。 三、原型藥品及其活性代謝物均無法由血中濃度測定方法檢測，且主要由尿液排泄時，得以尿中濃度為評估標的。 <u>執行生體可用率試驗時，得採用個別鏡像異構物之測定；執行生體相等性試驗時，以測定消旋藥品為原則。必要時，應依藥動學原理比較所有鏡</u>	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。	參考國際規範，並考量科學檢驗技術之進步，爰新增第二項，明定執行生體可用率及生體相等性試驗之評估標的，應以評估血中原型藥品濃度為優先，如無法由血中濃度測定方法檢測且主要由尿液排泄時，得以尿中藥品濃度為評估標的；若藥品活性代謝物有安全性或療效上之考量時，需增加以血中活性代謝物濃度為評估標的。另新增評估標的得以測定個別鏡像異構物之採用規定。

<u>像異構物之參數。</u>		
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。 健康受試者於參加試驗前，應禁服任何藥品二週以上。 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，在指給與食物前，應禁食十小時以上。 服藥後，應再繼續禁食四小時。 <u>第一項試驗之藥品如係速放製劑者，應執行單劑量禁食試驗。但其仿單用藥指示必須與食物併服時，應改以執行單劑量食物影響試驗。</u> <u>第一項試驗之藥品如係控釋製劑者，應執行單劑量禁食及單劑量食物影響試驗。但有特殊情形者，不在此限。</u>	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。 健康受試者於參加試驗前，應禁服任何藥品二週以上。 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，在指給與食物前，應禁食十小時以上。 服藥後，應再繼續禁食四小時。	參考國際規範，新增第五項及第六項規定。執行生體可用率及生體相等性試驗時，速放製劑應執行單劑量禁食試驗，但若其仿單指示需與食物併服，即有食物影響藥品吸收之可能時，則應改以執行單劑量食物影響試驗。控釋製劑則需執行單劑量禁食及單劑量食物影響二種試驗。
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	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	一、修正第一項第一款第一目後段規定，改由廠商得自行評估藥品特性，列舉科學證據以採用截

率參數，並符合下列規定： 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： (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，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 ($AUC_{0-\tau, ss}$,	率參數，並符合下列規定： 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： (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，<u>必要時，事先提出申請經核定者</u>，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	平曲線下總面積 (Truncated AUC) 為評估參數。如有疑慮亦得事先向主管機關函詢。 二、參考國際規範，控釋劑型之單劑量試驗，不適用截平曲線下總面積之分析方法，爰刪除現行第一項第一款第四目後段規定。 三、酌修第二項文字，以使語意清楚。
---	---	--

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。 (五) 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，應排除於試驗分析之外。但剩餘可評估之受試者人數，仍應符合第十條第二項之規定。 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，此時間點仍可測得血中濃度)，	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。<u>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)。</u> (五) 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，應排除於試驗分析之外。但剩餘可評估之受試者人數，仍應符合第十條第二項之規定。 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。	
--	--	--

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。	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 (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)。 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。<u>藥品具個體內高變異性且非屬療效濃度範圍狹窄者，於符合國際規定並於計畫書中事先載明時，其最高血中濃度 (C_{max}) 得放寬至零點七五至一點三三之間。</u>	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 (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)。 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 (C_{max}) 得放寬至零點七五至一點三三之間。	修正第二項後段規定，廠商得自行評估藥品特性，列舉科學證據及支持性資料(例如執行 Replicate Bioequivalence 試驗結果)，說明藥品具個體內高變異性且非為療效濃度範圍狹窄者，得採用放寬之最高血中濃度百分之九十信賴區間。如有疑慮得事先向主管機關函詢。
第二十六條 本準則自發布日施行。 <u>本準則中華民國一百零四年三月六日修正發布之條文，自中華民國一百零五年一月一日施行。</u>	第二十六條 本準則自發布日施行。	考量本次修正條文，涉及廠商進行之生體可用率及生體相等性試驗執行與審查，爰明定本次修正條文自一百零五年一月一日施行，以資因應。