



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

病、體外或體內試驗的舉證效力、賦形劑影響或任何藥物傳遞系統的差異，經舉證釐清後才得以免除執行臨床或藥效學指標之臨床試驗要求。佐證相等性的試驗資料要求，依完整性排序如下：

- A. 僅須提供藥品製造品質資料
- B. 須提供藥品製造品質資料及體外試驗資料
- C. 須提供藥品製造品質資料及體內藥動學資料
- D. 須提供藥品製造品質資料、體外試驗資料及體內藥動學試驗資料

所採用的佐證資料須充分釐清並反映病人體內情況。為釐清整體安全性，即使已執行藥效學指標之臨床試驗證明療效相等性，歐盟 EMA 也有可能依指引 Guideline on the investigation of bioequivalence 要求提供體內藥動學資料。

- (2) 最終版本額外介紹一相等性試驗技術： γ -閃爍掃描示蹤(gamma scintigraphy)或其他影像技術，對於追蹤藥品在胃腸道的分解及分佈過程，是很好的工具，因此適用在體內不進行溶離過程的藥品。影像技術合併藥動學採樣，則可適用於呈現試驗配方的胃腸道分佈情況、或適用於計算經胃腸道部位吸收的全身性暴露量。
4. 當胃腸道局部作用製劑在投予時為溶液狀態，若賦形劑不影響藥效、且濃度與已上市溶液產品相同，可能得以免除療效與安全相等性試驗。指引草案原本限制「當賦形劑『含量』有差異時(意即須排除賦形劑種類差異)，才有免除試驗的空間」，但歐盟 EMA 指引 Guideline on the investigation of bioequivalence 附錄二「局部作用藥品」提及，經證實不影響療效相等性之前提下，可接受賦形劑種類及含量有些微變更(minor difference)。為求一致，本指引最終版本修正對溶液劑之賦形劑的要求：
四大類局部作用製劑，包含作用部位為口腔及(或)咽喉、食道或胃、小腸、直腸之溶液劑產品，當賦形劑有差異時，仍須執行相等性試驗，除非賦形劑種類及含量經文獻或其他數據證實無明顯影響。
5. 作用部位為口腔及(或)咽喉之非溶液劑產品：可利用作用部位的藥品濃度(例如唾液)，以受試藥品與對照藥品之 C_{max} 以及 AUC 比值作為療



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

效相等性的替代指標，相等性判別標準與一般 BE 試驗相同。若藥品因高溶解度，而使主成分從製劑釋放後，在口腔及(或)咽喉以溶液形式存在且非懸浮液狀態，可以透過體內試驗、特定時間下之製劑剩餘藥量，間接方式推估局部可用率或藥品釋放量。

[說明]特定時間下之製劑剩餘藥量亦可能經體外試驗取得，為避免讀者誤會，指引最終版本加註僅限於體內試驗取得之試驗結果。

若此類產品作用部位之藥品濃度未知，但可測得血中濃度，仍須考量該血中濃度可能無法作為療效相等性的替代評估方式。因為血中濃度可能是來自於胃腸道其他部位的吸收結果，與產品主要作用部位不同。惟在排除胃腸道其他部位吸收的狀態下(例如使用活性碳)，血中濃度才能反映主要作用部位的濃度。然而，須有資料確認活性碳可完全阻斷腸道吸收，且對血中濃度沒有任何貢獻。此種情況下，為評估整體安全性，要求執行未阻斷腸道吸收的 BE 試驗。

[說明] 試驗決策樹狀圖指出，此類藥品屬非溶液劑、主要作用部分無法測得濃度，但可測得體內血中濃度者，須執行兩項 BE 試驗，包括使用腸道阻斷及未使用腸道阻斷。內文解釋需考量腸道阻斷吸收的原因，但為避免讀者誤會僅須執行一項 BE 試驗，指引最終版本特地加註，為安全性需求，仍須執行未阻斷腸道吸收的 BE 試驗。

6. **局部作用於食道或胃之非溶液劑產品**：藥品血中濃度不能夠被視為療效相等性的判別標準，原因在於藥品先在胃部發生藥效，進入小腸後才發生吸收現象。假設兩種不同溶離時間的產品，其胃部作用時間不同，但胃停留時間重疊，胃排空時間成了小腸吸收的速率決定步驟，導致兩產品呈現相同的血中濃度經時變化。因此指引最終版本特別重申對此類產品而言，傳統藥動生體相等性試驗並非可靠方法、亦不足以證實療效相等性。

7. **局部作用於小腸之控釋製劑產品**：當主成分具全身性吸收，考量製劑釋放部位與吸收部位相同，當全身性吸收起始於類似部位且吸收速率常數(absorption kinetics)相當時，生體相等性試驗可視為療效及安全相等性試驗的替代方法。

[說明]由於控釋製劑劑型設計較複雜，不同劑型釋放機轉的產品可能有



相同的療效相等性，對於此類藥品就必須特別限制藥品吸收窗起始點相似，且吸收速率常數相當(即吸收速度相同)，才能確保 BE 藥動指標足以作為療效及安全相等性試驗的替代指標。

A. 必要時，需比較糞便中的藥物含量。

8. **局部作用於小腸、直腸之非溶液劑產品：**若具全身性吸收，原則上須執行生體相等性試驗以證明其療效相等性。指引最終版本針對此兩類製劑新增以下敘述：必要時，需比較糞便中的藥物含量。