

生體相等性試驗報告書之審查重點

蕭嘉玲*

前言

新藥申請查驗登記時應檢附化學、製造與管制、藥理與毒理、藥物動力學、臨床安全與療效性等技術性資料，用以支持申請藥品的品質、療效與安全性。學名藥申請查驗登記時，除了檢送本品之化學、製造與管制技術性資料，用以確保學名藥品的品質外，並不若新藥申請查驗登記時，會檢送許多動物試驗與人體試驗報告，而是檢送學名藥品與對照藥品（通常為原開發廠藥品）之生體相等性試驗報告，用以銜接學名藥與對照藥品間具有相同的療效與安全性（表一）。

表一 新藥與學名藥檢送之技術性資料項目

新藥	學名藥
1. Chemistry	1. Chemistry
2. Manufacturing	2. Manufacturing
3. Controls	3. Controls
4. Testing	4. Testing
5. Labeling	5. Labeling
6. PK/BA/BE/PD	6. Bioequivalence
7. Clinical S&E Trials	7. --
8. Animals	8. --

事實上，生體相等性試驗並不是僅有學名藥申請時才會執行。新藥研發過程中或上市後，可能隨著對於藥品特性愈了解後，會更改藥品的劑型、配方、粒徑大小、製程、製造廠，或因臨床上使用的需求製造不同的單位含量藥品等，此時為了連結之前所獲得的臨床安全性與療效性資料（尤其是樞紐性試驗的結果），廠商會視變異程度，必要時，亦會執行生體相等性試驗，藉以證明變更前與變更後或不同單位含量的藥品，具有相似的吸收速率與吸收程度，進而推論兩藥品間具有相似的臨床療效與安全性。

*財團法人醫藥品查驗中心藥劑科技組

生體相等性試驗報告書的審查重點

生體相等性試驗報告書的審查重點主要依據 98.4.2 公告之「藥品生體可用率及生體相等性試驗準則」⁽¹⁾、101.6.4 公告之「藥品生體可用率試驗報告書申請表、藥品生體相等性試驗報告書申請表」⁽²⁾、101.6.12 公告之「預告修正「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、第二十一條草案」⁽³⁾。本文內主要說明以血中濃度為標的之生體相等性試驗報告之審查重點，其可概略分為（一）執行該生體相等性試驗之目的與對照品選擇之合適性、（二）試驗藥品與對照品之化學、製造與管制基本比較資料、（三）試驗設計、（四）檢品含量分析方法確效、（五）數據分析方法、（六）統計分析方法及統計結果、（七）檢附完整之試驗報告書。

一、執行該生體相等性試驗之目的與對照品選擇之合適性

新藥與學名藥於上市前與上市後皆可能進行生體相等性試驗，審查時，需要清楚明瞭執行該生體相等性試驗的目的，才能確認對照品的合適性。例如，市面上已有口服速放錠劑製劑，廠商欲開發口服溶液劑，並欲引用已上市口服速放錠劑之相關臨床療效與安全性資料，因此欲進行生體相等性試驗用以銜接兩種不同劑型製劑之資料，於此狀況下，其對照品之選擇，應為欲引用資料之已上市口服速放錠劑。另外，例如若是速放製劑於上市後變更涉及主要變更，須執行生體相等性試驗時，其對照品應選擇變更前之藥品。為了申請學名藥而進行的生體相等性試驗，其對照品應選擇國內已核准之藥品，且其製劑應與申請藥品具同成分、同劑型、同劑量、同療效，如此一來，該生體相等性試驗之結果才能支持學名藥之查驗登記申請。

二、試驗藥品與對照品之化學、製造與管制基本比較資料

若為供查驗登記目的之生體相等性試驗，應提供受試藥品之配方組成資料，一來可用於確認執行生體相等性之藥品是否與查驗登記之藥品具有相同的配方組成，另外也可藉由配方組成確認其為速放或控釋製劑，進而確認所執行之生體相等性試驗是否符合規定。若為供變更登記目的之生體相等性試驗，則應提供受試藥品與對照品之配方及製程比對及資料（含原料來源、規格及製造設備），以利評估所申請之變更涉及主要或次要改變，進而確認是否須執行生體相等性試驗。

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（至少應有含量測定、單位劑量均一度試驗、溶離率試驗之規格、方法及結果），以確保

所使用之藥品其主成分含量與製劑品質相近。應確認所提供之成品檢驗規格成績書之批號與宣稱之試驗批次是否相同，另外也應注意執行試驗之藥品是否仍在有效期限內。執行試驗所使用之受試藥品批量，原則上最低不得少於一萬個劑型單位，但如有特殊情況，則不受此限制，但仍不得低於生產批量之十分之一。因為執行試驗所使用之批量與欲上市之生產批量相差十倍以上時，已涉及我國規定之次要改變，此時試驗藥品與欲上市藥品需再進行連結性試驗（如溶離率曲線比對試驗），以將生體相等性試驗結果連結至欲上市藥品。

執行生體相等性試驗前，宜先執行溶離率曲線比對試驗，執行溶離率曲線比對試驗的目的，除了評估兩藥品於體外溶離率之表現是否相似，進而提升生體相等性試驗之成功機率外，另外可用以支持受試藥品之成品溶離率規格訂定。此溶離率曲線比對試驗須於模擬腸胃道 pH 值或至少包含三個足以模擬胃腸道 pH 值下進行，檢品數量至少 6 顆。建議此溶離率曲線比對試驗之試驗條件應與成品溶離率規格之試驗條件相同，若能包含使用相同條件之媒液更佳。

三、試驗設計

生體相等性試驗之設計多為隨機、雙向或多向交叉設計、單劑量之試驗，並以健康受試者為試驗族群。我國目前學名藥申請查驗登記時，並未如美國⁽⁴⁾與歐盟⁽⁵⁾之要求--原則上需進行空腹與進食下之生體相等性試驗，我國多為空腹下之生體相等性試驗。雖然我國仍可接受多劑量之生體相等性試驗，但歐、美法規單位皆已建議以單劑量之生體相等性試驗為宜。為降低受試者間所造成之差異，多數試驗設計採交叉設計，但採此設計時，應特別注意藥品洗除期間是否足夠，以避免產生 carry-over effect。檢品採樣次數，應以足可描繪藥品於體內之吸收、分佈及排除為原則。若因藥品半衰期長，而欲使用截平曲線下總面積(truncated AUC)之方法，應事先提出申請，並經核定。

我國生體相等性試驗之受試者人數要求至少應有十二名，且應用適當之檢定力計算以評估受試者之人數。因此，所檢附之試驗計畫書中，應於統計段落描述該生體相等性試驗人數之估算方法，以確定該試驗具有足夠之檢定力。

廠商於設計生體相等性試驗時，建議可參考 USFDA 網站上之 [Bioequivalence Recommendations for Specific Products](#)⁽⁶⁾。該網頁中，針對單一成分、劑型、給藥途徑給予生體相等性試驗設計之建議，例如需要進行幾個生體相等性試驗、空腹或進食狀態、單劑量或多劑量、交叉試驗或平行試驗設計、建議使用劑量、建議收納健康受試者或病患族群、其他額外的建議（例如高變異性的藥品，可採用 reference-scaled BE design 或者半衰期長的藥品，可採用 truncated AUC design 等）、應測量的分析物及檢體、統計分析標的物、其他單位含量是否可減免生體可用率

試驗、溶離試驗條件等。

四、檢品含量分析方法確效

檢品含量分析方法確效對於生體相等性試驗報告而言是相當重要的。因為沒有可信的含量分析方法，所得的數據皆為不可信。因此，含量分析方法確效應涵蓋線性、精密度、準確度、選擇性、基質效應、檢體之安定性及最低定量濃度，並應注意系統適用性。因為檢品採集後，經初步處理後，會先儲存，待所有檢品收集完成後，且確認分析方法可信後，才會開始進行檢品分析。這段儲存的時間，分析物於檢品內是否安定？分析期間分析物是否安定？檢品解凍後，取出部分檢品進行分析，剩餘檢品繼續冷凍儲存，若需進行重分析，檢品再次進行解凍，重複此動作後分析物於檢品中是否仍然安定？因為分析過程中，有諸多的情況，因此，檢體之安定性，應包含冷凍與解凍安定性、短期室溫安定性、長期安定性、貯液安定性、分析期間安定性等資料。

五、數據分析方法

原則上，除非必要，並不建議重新分析試驗檢品。若廠商於生體相等性試驗中，進行檢品重新分析，應該同時提供重新分析之 SOP，以利評估是否所有檢品之分析原則皆依據 SOP 進行。重新分析後，其數據之採用亦應有 SOP 規範，因此也需提供數據採用之 SOP 以供評估其合適性。

六、統計分析方法及統計結果

原則上，完成試驗受試者的數據皆應納入統計分析，若有排除受試者的情況，應詳細說明排除分析的原因。試驗進行中，難免會有採血時間點偏差，在計算藥動參數時，應依據實際採血時間進行時間校正，而非依據試驗設計之理論時間點進行計算。建議應提供文獻資料比較生體相等性試驗結果是否與文獻相似，以評估試驗設計與結果之合適性。

參與統計分析之生體相等性參數，全部以對數值計算 90%信賴區間，其取反對數值之 90%信賴區間，原則上應於 0.8-1.25 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，Cmax 得放寬至 0.75-1.33 之間。然而若未事先申請核定者，審查時則仍會依據 90%信賴區間應於 0.8-1.25 之間的原則進行審查。對於個體間變異性高的藥品，原則上也可以接受以 replicate 設計證明其個體間變異性高之 reference-scaled BE 之統計分析結果。

七、檢附完整之試驗報告書

完整之試驗報告書應包含試驗報告申請表、主要試驗報告、試驗計畫書、原始數據及其圖表、統計分析結果、確效層析圖譜、生物檢體層析圖譜、健康檢查報告。另外，亦應提供主持人、藥動專業人員及協同醫師之學經歷、研究等背景資料、委託執行及協同醫師同意書，人體試驗委員會同意函影本、受試者同意書格式(包含試驗目的及方法、可能發生之副作用及危險、可能之治療方式及說明、受試者權益)，上述若為輸入藥品於國外執行藥品生體相等性試驗者免附，惟應附主持人學經歷研究。

結語

相對於臨床有效性與安全性試驗而言，生體相等性試驗執行所需要的時程與費用低了許多，因此，生體相等性試驗於新藥與學名藥上市前與上市後皆扮演重要的角色，因為若能順利建立藥品間之生體相等性關係，表示能減少大規模臨床安全性與有效性試驗的進行。也因如此，生體相等性試驗報告的審查重點在於試驗藥品是否具有良好品質、試驗設計是否良好、執行是否嚴謹、分析方法是否經確效、統計分析方法是否合適等，以整體評估此生體相等性試驗是否為成功且合適的試驗。

參考資料

1. 98.4.2 衛署藥字第 0980316265 號公告。
2. 101.6.4 署授食字第 1011403771 號書函。
3. 101.6.12 署授食字第 1011403681 號公告。
4. USFDA, [Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products — General considerations](#). March 2003.
5. EMA, [Guideline on the investigation of bioequivalence](#). January 2010.
6. USFDA, [Bioequivalence recommendations for specific products](#) access 2012/8/15.