



# Dabigatran Etextilate Mesylate Hard Capsule

## —學名藥生體相等性試驗指導原則

第一版

中華民國 107 年 12 月 28 日

財團法人醫藥品查驗中心 著

本指引提供執行生體相等性試驗之相關建議。亦代表醫藥品查驗中心 (Center for Drug Evaluation, CDE) 對此議題的當前想法，並非政府機關所發佈之法規。凡涉及政策方向及法規解釋與適用，仍應依衛生主管機關之指示為準。

若對此指導原則有任何疑問，歡迎來信寄至電郵 [feedbackbox@cde.org.tw](mailto:feedbackbox@cde.org.tw)

- 劑型/投與途徑: 速放膠囊劑/口服
- 建議試驗數目: 2

### (1)

---

類型:	空腹禁食
試驗設計:	單一劑量、隨機、雙向交叉
單位含量:	150 mg
受試者:	健康男性與女性受試者
其它建議事項:	為了避免出血的副作用，於投藥前，每位受試者建議執行 prothrombin time (PT)、activated partial thromboplastin time (aPTT) 與 creatinine clearance (CrCl) 的檢測，以預防或避免可能的出血副作用；其中，PT 與 aPTT 的檢測數值應在正常範圍之內，CrCl 的檢測數值應大於 50 mL/min。

---

### (2)

---

類型:	併用質子幫浦抑制劑，空腹禁食。
試驗設計:	單一劑量、隨機、雙向交叉
單位含量:	150 mg
受試者:	健康男性與女性受試者
其它建議事項:	同(1) 投與 dabigatran etexilate 前須進行質子幫浦抑制劑給藥，給藥方式可採用每天二次 40 mg pantoprazole，連續四天。

---

- **分析標的物**
  - 分析基質: 血漿
  - 分析物: free dabigatran (non-conjugated)與 total dabigatran (non-conjugated plus conjugated dabigatran)
  
- **生體相等性評估**
  - 藥物動力學參數:  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-\infty}$
  - 生體相等性的 90%信賴區間範圍: 80.00-125.00%<sup>\*、\*</sup>
  - 須計算 90%信賴區間範圍結果之分析物: free dabigatran (non-conjugated) 與 total dabigatran (non-conjugated plus conjugated dabigatran)
  - 其它建議事項: 無
  
- **免除生體相等性試驗要求: 75 mg、110 mg**
  - 150 mg 產品的生體相等性試驗已獲通過;
  - 配方賦形劑相似;
  - 體外溶離比對曲線相似。須於模擬胃腸道 pH 值條件下執行, 至少應包含 0.1N HCl、pH 4.5 buffer、pH 6.8 buffer 以及 QC 溶媒等 (各至少十二個劑型單位)。
  
- **剝半與未剝半產品的溶離曲線比對試驗: 不適用**
  
- **酒精誘導的體外溶離曲線傾釋試驗: 不適用**

\*若欲申請放寬  $C_{max}$  的 90%信賴區間範圍至 75.00-133.00%，藥品必須具個體內高變異性(high intra-subject variability)且非屬療效濃度範圍狹窄。若欲證明藥品具個體內高變異性，須經由生體相等性的主試驗 (pivotal study)結果來進一步證實，且試驗必須為對照藥品重複交叉試驗設計 (reference replicated crossover design)，文獻結果僅能作為支持性證據。若試驗測得對照藥品的個體內變異性超過 30%時， $C_{max}$  的 90%信賴區間範圍可放寬至 75.00-133.00%，但當個體內變異性未超過 30%時，其  $C_{max}$  90%信賴區間仍應以 80.00-125.00%。上述統計方式應在試驗前詳細載明於計畫書中。

\* Dabigatran 屬療效濃度範圍狹窄之藥品，因此不適用於放寬  $C_{max}$  之規定。

版本	發布日期	備註
第一版	2018/12/28	