



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

美國 FDA 於 2019 年 2 月發表「新藥查驗登記或臨床試驗申請之生體可用率試驗考量要點」指引草案

發表單位：美國 FDA

摘要整理：杜建龍

發表時間：2019/02/26

內容歸類：臨床研究

類別：指引草案

關鍵字：Bioavailability Studies、NDAs、INDs

資料來源：[Bioavailability Studies Submitted in NDAs or INDs- General Considerations](#)

- 重點內容：
1. 美國 FDA 於 2019 年 2 月發佈本指引草案，以取代 2014 年之指引草案「新藥查驗登記或臨床試驗申請之生體可用率與生體相等性試驗考量要點」(Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs - General Considerations)。
 2. 本指引草案將原草案內容之生體相等性(Bioequivalence, BE)相關字句與段落刪除，改以生體可用率(Bioavailability, BA)之描述來說明新藥查驗登記或臨床試驗申請案中的藥品配方比對考量，本文將就新版草案內容新增之處進行重點介紹。
 3. 生體可用率為一活性成分從藥品產品中被吸收的速率與程度，包含絕對生體可用率(absolute BA)與相對生體可用率(relative BA)。當產品間的生體可用率呈現不相似時，案件申請者須以劑量-反應(dose-response)或濃度-反應(concentration-response)數據說明此吸收速率和程度的差異不影響藥品的安全與療效，或者應考量重新設計配方、改變製程方法、或提供更多的療效安全性數據以作為支持性證據。
 4. 在某些案例中，即使最高血中濃度(C_{max})以及時間-濃度曲線下面積(AUC)呈現相似的生體可用率結果，仍會被視為不足以判定兩者無療



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

效安全性差異。例如達最高血中濃度之時間(T_{max})不同，使得不同產品之間整體的濃度 - 反應波形 (shape of the systemic concentration-time profile) 不同，此時，則需要更多數據資料，例如部分時間 - 濃度曲線下面積 (partial AUC)、暴露量 - 反應評估 (exposure-response evaluation) 或者臨床試驗 (clinical studies) 來評估兩個產品之間的差異。

5. 藥品開發過程中，有以下不同階段的配方產品，須執行比較產品間生體可用率的試驗：(1) 藥品開發早期臨床試驗產品與藥品開發晚期臨床試驗產品、(2) 臨床試驗產品與執行安定性 (stability) 試驗產品、(3) 臨床試驗產品與預計上市產品、(4) 不同單位含量之產品，以及 (5) 申請 505(b)(2) 新藥類別之產品。
6. 在某些情況下，生體可用率可透過體外試驗 (例如溶離試驗 (dissolution)、藥品釋放試驗 (drug-release testing)) 進行評估，相關法規考量與試驗設計可參考以下美國 FDA 指引：(1) Dissolution Testing of Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms、(2) Extended-Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations、(3) Dissolution Testing and Specification Criteria for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Containing Biopharmaceutics Classification System Class 1 and Class 3 Drugs Guidance for Industry。
7. 口服溶液劑、酏劑、糖漿劑、酹劑或其他溶液劑型，若能自行證明藥品活性成分從產品釋放，以及不具有會影響藥品吸收之賦形劑，則通常能免除體內試驗的生體可用率數據。但若此溶液劑具有共溶劑 (co-solvents) 或者為緩衝溶液 (buffer solution)，因其在體內接觸胃液可能造成藥品沉澱，此種狀況下申請者應考慮執行體內試驗。
8. 緩釋劑型，若具有配方賦形劑成相似比例之不同單位含量產品，但其體外溶離試驗呈現不同單位含量產品具有不同的釋放速率曲線，則仍須執行單劑量禁食狀態下的劑量相等性評估試驗 (dosage-strength equivalence assessment study) 或者劑量比例性試驗



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

(dosage-strength proportionality study)。

9. 緩釋劑型，若其不同單位含量產品不具配方賦形劑成相似比例特性，僅有當最高單位含量與最低單位含量產品皆已證實與對照藥品呈現具有生體相等性時，中間單位含量產品才得以體外溶離試驗來評估生體可用率。
10. 關於生體可用率試驗中，以統計方法判定的離群值(outlier)並不可從生體可用率試驗的統計分析報告中移除，僅有當此離群值為違反試驗計畫書(protocol violation)時，才能將其移除於試驗結果統計。
11. 生體可用率試驗的對照藥品為已上市產品時，生體可用率試驗要以禁食或與食物併服狀態執行，須參考已上市對照藥品的仿單給藥方式。例如：對照藥品仿單載明須與食物併服，則生體可用率試驗須以禁食以及與食物併服兩種狀態下執行；或者對照藥品仿單載明須與食物併服以避免耐受性問題，則生體可用率試驗則以與食物併服狀態執行。
12. 控釋劑型須以最低以及最高單位含量產品，執行酒精影響之體外溶離試驗。其試驗建議以 0%, 5%, 10%, 20% 以及 40% 之酒精濃度，於 0.1N HCl 以及 QC 媒液下執行，若 QC 媒液條件尚未確定，則以上述酒精濃度分別在模擬腸胃道三個 pH 值(pH 1.2, 4.5, 6.8)的媒液條件下執行。依據此酒精影響的體外溶離試驗結果，將會決定是否要求體內與酒精併服的生體可用率試驗資料。