



# Ezetimibe/Simvastatin Tablets

## —學名藥生體相等性試驗指導原則

第一版

中 華 民 國 1 0 7 年 1 2 月 2 8 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: 速放錠劑/口服
- 建議試驗數目: 1

### (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:	10/80 mg
受試者:	健康男性與女性受試者
其它建議事項:	若為多個劑量產品之研發案件，如無法取得最高劑量組合 10/80 mg 的對照藥品，可改以次高劑量組合 10/40 mg 之產品與 10/40 mg 的對照藥品執行 BE 試驗。

---

- 分析標的物
  - 分析基質: 血漿
  - 分析物:
    - (i) ezetimibe (unconjugated)、simvastatin 與 ezetimibe glucuronide、simvastatin acid ( $\beta$ -hydroxy acid)，或
    - (ii) ezetimibe (unconjugated)、simvastatin 與 total ezetimibe 【ezetimibe (unconjugated)+ ezetimibe glucuronide】、simvastatin acid ( $\beta$ -hydroxy acid)
- 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% \*
  - 須計算 90% 信賴區間範圍結果之分析物:
    - (i) ezetimibe (unconjugated)、simvastatin 與 ezetimibe glucuronide、simvastatin acid ( $\beta$ -hydroxy acid)，或
    - (ii) ezetimibe (unconjugated)、simvastatin 與 total ezetimibe 【ezetimibe (unconjugated)+ ezetimibe glucuronide】、simvastatin acid ( $\beta$ -hydroxy acid)
  - 其它建議事項: 須提供完整的代謝物數據結果(包含其代謝物血中濃度、藥動參數、藥動參數  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  的幾何平均數以及 90% 信賴區間範圍結果)當作支持性證據。

- **免除生體相等性試驗要求: 10/10 mg、10/20 mg 與 10/40 mg**
  - 10/80 mg 或 10/40 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。

版本	發布日期	備註
第一版	2018/12/28	