



Ezetimibe/Simvastatin Tablets

—學名藥生體相等性試驗指導原則

第二版

中 華 民 國 1 0 8 年 1 0 月 0 1 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

- 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 (β -hydroxy acid)，或

- (ii) ezetimibe (unconjugated)、simvastatin 與 total ezetimibe 【ezetimibe (unconjugated)+ ezetimibe glucuronide】、simvastatin acid (β -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 (β -hydroxy acid)，或

- (ii) ezetimibe (unconjugated)、simvastatin 與 total ezetimibe 【ezetimibe

(unconjugated)+ ezetimibe glucuronide】、simvastatin acid (β -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	
第二版	2019/10/01	新增 Q&A

1. 廠商議題與 CDE 回覆意見

序號	議題	回覆意見
1	<p>依據貴單位於網站上提供「研發策略指導原則」的「Ezetimibe/Simvastatin Tablets_學名藥生體相等性試驗指導原則」(附件 1)，當中提到： 生體相等性評估</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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: <ul style="list-style-type: none"> (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) <p>欲請教以下問題</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Simvastatin 的代謝物 (Simvastatin acid)，其 90% 信賴區間也需要達到 80.00-125.00%，試驗才算成功嗎？還是僅做為支持性資料，僅需提供 90% 信賴區間列表即可，不一定需要落於 80.00-125.00%？ <p>說明：因 FDA-Draft Guidance on Ezetimibe; Simvastatin 有提到 Simvastatin acid 需進行分析，但未列於 Bioequivalence based on (90% CI) (附件 2)</p>	<p>依據「藥品生體可用率及生體相等性試驗準則」第 13 條第二款之規定:「藥品活性代謝物有安全或療效上之考量時，除血中原型藥品濃度外，應增加以血中活性代謝物濃度為評估標的。」由於 simvastatin 屬於前驅藥 (prodrug)，在體內抑制膽固醇生成之作用主要係來自於活性代謝物 simvastatin acid (β-hydroxy acid) (資料來源: Vytorin[®] tablets 仿單)，因此測定代謝物之血中濃度數據有其必要性。</p> <p>代謝物其 90% 信賴區間是否達到 80.00-125.00% 之範圍內，並非決定試驗成功與否的唯一標準。但若最後的試驗結果顯示，代謝物未能達成此一標準，申請者須進一步說明，此一差異對於臨床療效/安全性的影響為何。原則上會是以個案審查而定。</p>