

檔 號：
保存年限：

衛生福利部食品藥物管理署 函

地址：115209 臺北市南港區昆陽街161-2
號

聯絡人：陳姿陵

聯絡電話：2787-7457

傳真：2653-2072

電子郵件：jacquelinechen@fda.gov.tw

受文者：台灣藥物臨床研究協會

發文日期：中華民國111年6月21日

發文字號：FDA藥字第1111403005A號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：

主旨：有關預告「胃腸道局部作用製劑療效相等性驗證指引」

（草案）一案，請至本署網站（<http://www.fda.gov.tw>

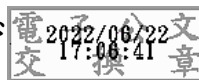
/）之「公告資訊」網頁下載。惠請轉知所屬會員及相關

單位，對內容如有意見或相關建議者，請自發文日起60日

內陳述意見或洽詢承辦窗口。

正本：台灣醫藥品法規學會、中華民國西藥代理商業同業公會、台北市西藥代理商業同業公會、臺灣製藥工業同業公會、中華民國西藥商業同業公會全國聯合會、中華民國製藥發展協會、中華民國學名藥協會、台灣研發型生技新藥發展協會、中華民國開發性製藥研究協會、台灣藥品行銷暨管理協會、台灣藥物臨床研究協會、台北市西藥商業同業公會

副本：財團法人醫藥品查驗中心



胃腸道局部作用製劑療效相等性
驗證指引
(草案)

衛生福利部食品藥物管理署
中華民國 111 年○月

胃腸道局部作用製劑療效相等性驗證指引 (草案)

目錄

摘要.....	1
1. 前言(背景).....	1
2. 適用範圍.....	2
3. 指引正文.....	2
3.1. 局部作用及局部使用胃腸道藥品的種類.....	2
3.2. 相等性證明的一般要求.....	3
3.3. 在特定情況下的相等性要求.....	4
3.3.1 口腔及(或)咽喉局部作用藥品.....	4
3.3.2. 食道或胃局部作用藥品.....	6
3.3.3. 小腸局部作用藥品.....	7
3.3.4. 直腸局部作用藥品.....	9
3.4. 不同單位含量藥品之申請要求.....	11
4. 參考文獻.....	12

摘要

本指引定義局部使用暨局部作用胃腸道藥品(簡稱:胃腸道局部作用藥品)，在證明療效相等性時得免除臨床試驗(具臨床或藥效學指標)所須符合之要求。本指引也定義了其他必要的體內生體相等性試驗及體外相等性試驗。

1. 前言(背景)

本指引適用於局部使用且局部作用在胃腸道 (gastrointestinal, GI) 特定部位之藥品，並假設任何產生的全身性作用為不良作用。

參考國際法規先進國之建議，如歐盟公告之「含已知成分的局部使用暨局部作用藥品之臨床試驗要求指導原則 (CPMP/EWP/239/95)」對於已知主成分藥品的臨床試驗要求提供了通則建議。根據該指導原則，為了證明療效相等性，原則上必須進行臨床試驗。但視情況可使用或開發其他試驗模型，如考慮進行人體藥效學 (pharmacodynamic, PD) 試驗、局部可用率試驗，或者適當情況下，甚至可以考慮進行動物或體外試驗，但前提是各種方法/模型的運用必須有適當驗證。

近年來，對胃腸道局部作用藥品的評估已有所進展。研究顯示替代模型 (包括體外及體內方法) 在檢測含有相同主成分藥品間的可能差異上，比傳統的臨床及藥效學指標可能具有更高的靈敏度。而且根據部分替代模型的使用經驗，無論是單獨或是合併使用，皆可能直接或間接地比較特定作用部位的濃度。因此，若已證明這些替代模型能夠準確反映在作用部位的體內藥物釋放及可用率，則它們可以用來證實胃腸道局部作用藥品之療效相等性。此外，一般認為對含相同主成分的胃腸道局部作用藥品，在作用部位的藥物釋放及可用率之相似性是決定其相似臨床反應的主要因素。因此，若體外試驗或藥物動力學 (pharmacokinetic, PK) (以下簡稱藥動學) 研究可反映體內藥物釋放及作用部位之局部可用率，則得以免除臨床試驗。

應仔細考量製劑特性、作用機轉、適應症、體內體外試驗的效度、賦形劑效果以及藥物傳遞系統的差異來決定證明相等性所須的試驗類型。若不須臨床試驗，應提供合理的佐證。

2. 適用範圍

本指引主要為具有相同化學成分的速放或控釋的胃腸道局部作用藥品，提供體外相等性試驗及藥物動力學生體相等性研究的選擇，以作為證明療效相等性的合適模式。所選擇的試驗應考慮到對體內釋放及局部可用率有影響的所有相關參數，並經充分地驗證。

藥效學研究及療效相等性臨床試驗的設計應取決於其各自的治療領域，此部分不在本指引的範圍內，應參考相應的指引。

本指引適用範圍僅限於小分子化學藥品，大分子生物藥品請參閱生物相似性藥品相關指引。

3. 指引正文

3.1. 局部作用及局部使用胃腸道藥品的種類

根據本指引之目的，局部使用暨局部作用藥品可以下列方式分類：

1. 根據作用部位分類，例如：

- a) 在口腔 及/或 喉嚨中（例如局部鎮痛藥或麻醉藥）；
- b) 在食道 及/或 胃中（例如制酸劑）；
- c) 在小腸的近端或遠端部分、結腸或直腸中（例如消炎藥及腸胃蠕動抑制藥）。

2. 根據標的位置分類：

- a) 具有藥理或細胞內作用目標的藥物；
- b) 在腔或膜表面有作用目標的藥物；
- c) 作用在多個位置的藥物。

3. 根據作用機轉分類，像是：

- a) 與胃腸道分泌液/環境中化合物螯合或與腸腔內作用目標結合（例如磷酸鹽或膽汁）
- b) 補充內源性化合物（例如胰酶）；
- c) 改變物化狀態（例如制酸劑）；
- d) 發揮物理作用（例如滲透、體積膨脹劑）；
- e) 與腸黏膜中的受體或作用目標結合（例如 loperamide, corticosteroids, 5- aminosalicylic acid.）。

4. 根據其生物藥劑學及藥動特性分類：

- a) 可吸收藥物；
 - b) 不可吸收的藥物。
5. 根據其藥物劑型分類：
- a) 速放製劑
 - a. 溶液
 - b. 非溶液
 - b) 控釋製劑
6. 根據劑型中藥品主成分的狀態分類，例如：
- a) 溶於液體製劑形式（例如溶液）；
 - b) 溶於固體製劑形式（例如口含錠劑）；
 - c) 不溶於液體或半固體（例如凝膠或懸浮液）；
 - d) 不溶於固體製劑形式（例如錠劑）。

3.2. 相等性證明的一般要求

相等性評估的一般要求適用於精簡申請或新配方藥品申請之局部使用暨局部作用胃腸道藥品，即療效相等性應確保療效及安全性之相等。原則上，具有臨床指標的臨床試驗被認為是證明療效相等性所必須的，但可以使用替代方法，只要此替代方法有充分佐證且適當認證，並考慮到對體內輸送、釋放及溶離有相關影響的所有參數。因所選的體外測試/模型應該要反映出宣稱具相等性的藥物劑型之特徵，故所選的體外測試/模型須有全面且合理的佐證。其測試方法的結果應具穩健性、可再現性、靈敏性及專一性。

為了證實替代臨床及藥效學指標的模型能反映體內藥物在作用部位的釋放及可用率，申請者應以自己的實驗數據或文獻數據與臨床及/或藥效學數據進行比較，證明其與治療效果的相關性，且在檢測製劑間的差異上具有更高或相似的敏感性。

不同劑量對照藥品給藥後之藥動學終點或體外方法的敏感性應該已經根據文獻資料或先導試驗確認。

一般而言，證明相等性的試驗資料，依簡單到複雜的排序如下：

- 僅須提供藥品製造品質資料
- 須提供藥品製造品質資料及體外試驗資料
- 須提供藥品製造品質資料及體內藥動學資料
- 須提供藥品製造品質資料、體外試驗資料及體內藥動學試驗資料

所採用的方式須充分驗證並反映病人體內的所有相關因素。使用這些替代方法時，也應考

慮到藥品品質（關鍵品質因素）及給藥方法。例如，在特定情況下，當試驗藥品及對照藥品為溶液劑時，因兩藥品具有相似的關鍵品質因素，並且在定量及定性上相似、給藥方法相同時，可免除生體相等性之體內藥動試驗。

為釐清全身性作用之安全性，即使已執行藥效學指標之臨床試驗證明療效相等性，也有可能須依照藥品生體可用率及生體相等性試驗準則的要求提供吸收程度的資料。

某些藥物於人體的藥動學生體相等性試驗也可能反映療效相等性（例如，主要從作用部位吸收的藥物），此時應採用慣用的生體相等性判定標準。

局部的安全性及耐受性須研究釐清。在理想情況下，試驗藥品應與對照藥品有相同的賦形劑及用量。若藥品中的無活性成分（無論是已知的還是未知的）具有差異，則可能須進行額外的耐受性比較研究。

本指引中所列的體外模型並非詳盡，如有其他模型能考慮到所有與藥品輸送、釋放及溶離等相關之體內因素，並經佐證，亦可使用。

γ -閃爍掃描示蹤或其他影像技術，對於追蹤藥品在胃腸道的崩散及分佈是很好的工具，因此適用於在體內不須溶離的藥品。影像技術合併藥動學採樣，可用於呈現試驗藥品的胃腸道分佈情況、並關聯胃腸道部位藥品吸收與全身性暴露量（部分面積）。

3.3. 在特定情況下的相等性要求

3.3.1 口腔及(或)咽喉局部作用藥品

本指引中概述的一般原則適用於可在口腔及/或喉嚨中局部進行作用的多種劑型，例如：溶液、懸浮液、醃劑、散劑、錠劑、口含片、喉錠、凝膠、口腔噴霧劑等。其他劑型可以參考相對應的指引以獲得更詳細的資訊（例如：外用凝膠及類似鼻腔噴霧劑的口腔噴霧劑）。

溶液劑

如果試驗藥品為溶液劑，並且與核准的對照品溶液含有相同濃度的活性成分，則可免除療效及安全性的相等性研究。但因賦形劑可能影響主成分的局部滯留時間（例如適口性、表面張力、黏度等）、體內溶解度（例如共溶劑）或體內安定性，因此應嚴格審查賦形劑的組成。如果賦形劑之成分存在差異，則應進行相等性試驗，除非參考其他數據後，認為這些賦形劑組成在定性及/或定量上的差異是合理的。

如試驗藥品為口服溶液劑，且欲與另一種口服速放劑型證明相等性，則須進行療效相等性試驗。

非溶液劑

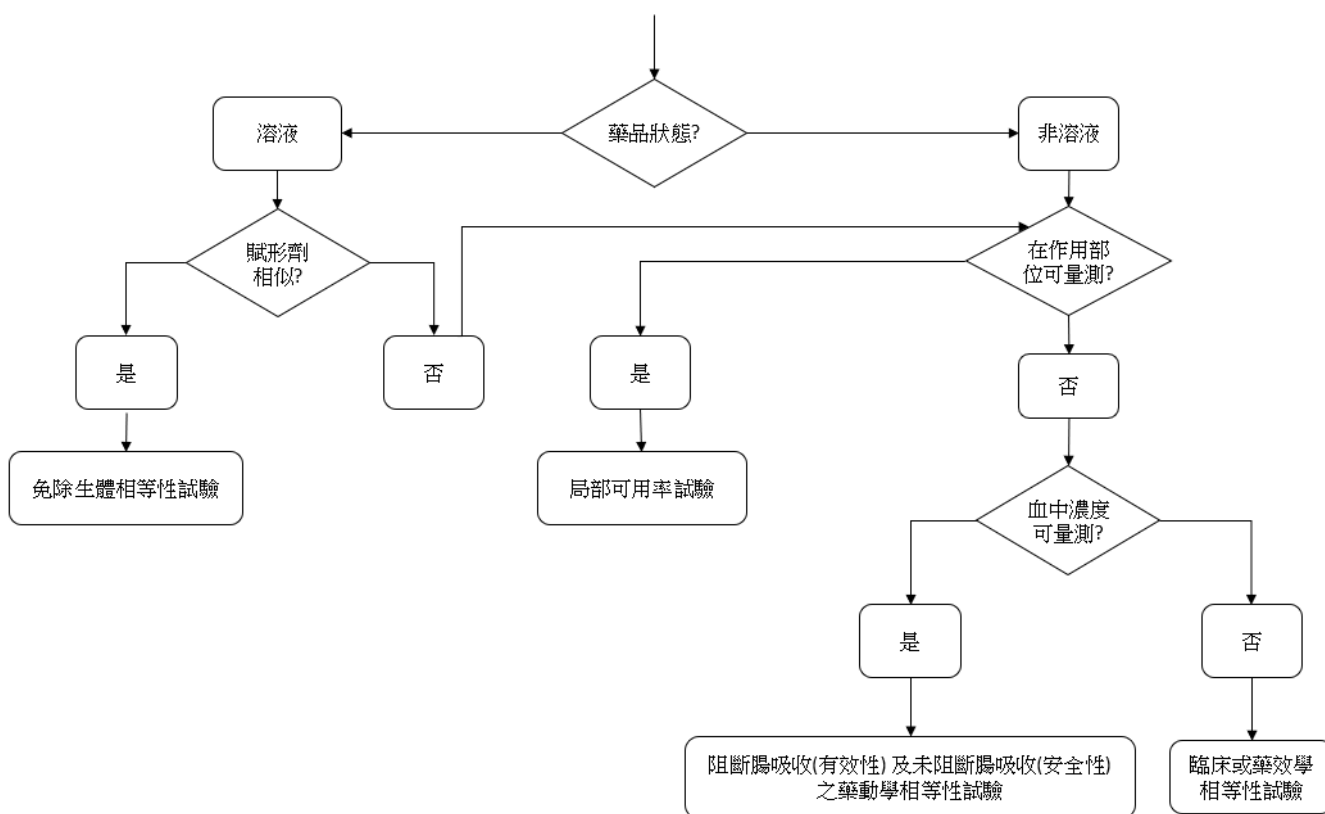
如受試藥品不是溶液（例如固體劑型），則可利用唾液藥物濃度-時間曲線的 C_{max} 及 AUC 來證明其在作用部位具相等可用率，並以此替代療效相等性試驗。進行局部可用率試驗是可行的，因可在作用部位（即唾液）進行直接採樣。因此，儘管具有固有變異性，透過唾液採樣比較局部體內可用率為一種可行的方法。根據標準的生體相等性評估方法，應比較最高濃度（ C_{max} ）、曲線下面積（AUC）及達到 C_{max} 的時間（ T_{max} ），如果受試藥品與對照藥品各參數幾何平均值的比之 90%信賴區間，落於 80.00%-125.00%之間，則認為其具有相等性。

若藥品主成分從製劑釋放後，因其高溶解度而在口腔及(或)咽喉以溶液而非懸浮液形式存在，則可於體內試驗時，測定特定時間點之製劑殘餘藥量，間接推估局部可用率或藥品釋放量。此外，若確認藥物均勻分散在劑型中，則製劑中的殘餘藥量可依重量估算，再根據「藥品生體可用率及生體相等性試驗準則」附件中概述的體外溶離試驗評估相等性。而溶離率曲線的相似性應根據可接受範圍 $\pm 10\%$ 所推定的 f_2 相似因子（接受範圍 ≥ 50 ）進行評估。

若未直接在作用部位測量濃度（例如唾液中的濃度），有必要嚴格審查賦形劑成分，以確保賦形劑的差異不會影響局部滯留時間（例如適口性、表面張力、黏度等）、主成分的體內溶解度（例如共溶劑）及/或體內安定性。

許多情況下，藥品的血中濃度並不能直接作為療效相等性的替代評估方式。因須區分血中濃度是來自藥品在上消化道（例如口腔）作用部位之局部吸收，與在胃腸道其他部位（例如小腸）的吸收。惟有在能排除胃腸道其他部位吸收的情況下（例如使用活性炭），血中濃度才有可能代表藥品在作用部位的濃度。但應確保活性炭能夠阻斷其他腸道部位的吸收，且相對於作用部位的吸收而言降至可忽略的程度。另外，須進行不阻斷胃腸道吸收的生體相等性試驗，以評估全身性吸收之安全性。目前，常用的體外溶離比對方法並不適合作為在口腔及/或喉嚨中之體內溶離的指標。

口腔及/或喉嚨局部作用藥品的決策樹



3.3.2. 食道或胃局部作用藥品

溶液劑

請參閱第 3.3.1 節。此外，應特別考量可能影響胃排空（對於在胃中作用的藥品）或在食道中的滯留時間（例如黏度、表面張力等）、吸收（例如 pH）、主成分的體內溶解度（例如共溶劑）或體內安定性（例如 pH）的賦形劑含量與類型。大體而言，應考量藥品主成分的 BCS 分類。

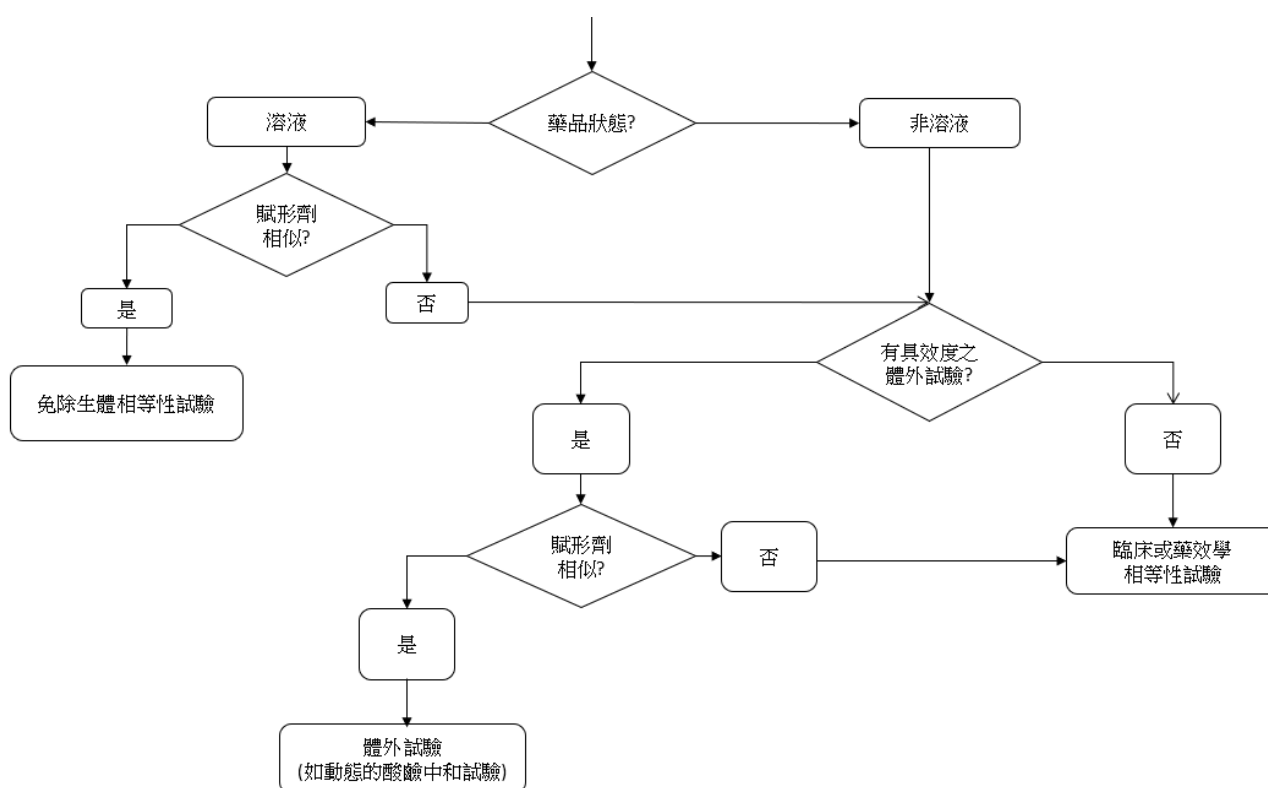
非溶液劑

動態及靜態酸鹼中和試驗的體外研究方法被認為是證明制酸劑的療效相等性的替代方法。並應提供多種不同的體外研究方法來證明對照藥品及受試藥品間的相似性，申請人應佐證所選用的動態及靜態酸鹼中和試驗及其體外參數的合理性，尤其是所用的試驗指標具臨床相關性。應使用被廣泛接受的儀器進行體外研究試驗，若使用新方法須經適當確效。除非另外佐證，否則體外相似性可接受範圍應在 $\pm 10\%$ 。

當藥品具一定程度的全身性吸收，除非另有佐證，否則須進行生體相等性研究以釐清全身

性安全性。若符合「ICH M9：依據生物藥劑學分類系統之生體相等性試驗免除指引」申請免除生體相等性試驗，則可以不必進行全身性安全性之生體相等性試驗。原則上，只在胃中局部作用藥品不能以血漿濃度判定療效相等性，因藥品先到達作用部位的胃，而非吸收部位的腸道。假設兩種產品具不同的藥品釋放與溶離，致使其與作用部位(胃)接觸的時間也有所不同，若藥品釋放與溶離時間小於在胃內滯留時間，則它們可能會表現出相似的血漿濃度-時間曲線，因為胃排空是吸收的速率決定步驟。因此，藥動學生體相等性試驗並非是證明此類藥品療效相等性的有效方法。

胃局部作用藥品的決策樹



3.3.3. 小腸局部作用藥品

溶液劑

請參閱第 3.3.2 節。此外，應特別考慮可能影響胃腸道藥品輸送（例如山梨糖醇，甘露醇等）、吸收（例如表面活性劑或可能影響轉運蛋白的賦形劑）、主成分的體內溶解度（例如共溶劑）或安定性的賦形劑含量與類型。

若藥品具一定程度的全身性吸收，則可以採用基於全身性暴露的生體相等性試驗來比較受試藥品與對照藥品的療效及安全性。

非溶液劑

對於作用機制在與胃腸道內物質結合的藥品（例如，cholestyramine, colestipol, calcium acetate, sevelamer），只要其賦形劑非關鍵性、並且在生理 pH 值範圍內（視情況而定）的崩散及溶離曲線相似，根據其結合能力進行的體外試驗（例如，體外平衡及動態結合試驗）可做為評估療效相等性的替代方法。同理，對於具有體積膨脹效果的藥品，體外試驗（例如膨脹、黏度）可作為證明療效相等性的方法。除非另有佐證，否則體外相等性結果之可接受範圍為 $\pm 10\%$ 。

對於含有高溶解度藥品的速放製劑，可以依據「ICH M9：依據生物藥劑學分類系統之生體相等性試驗免除指引」申請免除生體相等性試驗。但是，對於沒有全身性吸收的藥物（即 BCS 第 III 類），非常快速溶離非必要因素，兩產品間具相似的快速溶離即可接受。

如果藥品不符合 BCS 為基礎之生體相等試驗免除原則，但具有一定程度的全身性吸收，則可使用在禁食及與食物併服的狀態下的藥品血漿濃度進行生體相等性試驗，作為證明療效相等性及安全性的替代方式。因為對於作用在腸胃道細胞膜內的藥物，其作用部位即為藥物的吸收部位。對於在腸道管腔或該側細胞膜作用的藥物，如果藥物吸收未達到飽和（通常透過線性劑量比例試驗證明），可透過測量在禁食及與食物併服的血中濃度生體相等性試驗來行評估藥品的相等性。當兩產品其藥物的吸收速率及程度相似，則預期藥物在腸道不同區域內之分布也類似。即使藥品僅建議空腹服用，也須在禁食及與食物併服的條件下進行生體相等性研究，因為局部作用的藥物通常腸道穿透力較低，並且在腸道內的停留時間較長，因此它們在腸道運輸過程中可能也會受食物影響。

對於有全身性吸收的控釋製劑，如果藥物的吸收始於相似部位且吸收動力學相同，則利用血漿濃度的生體相等性試驗也可以用作評估療效相等性或全身安全性的替代方法，因為藥物之吸收跟釋放都在同一部位。部分面積(partial AUC)評估有助於區分劑型提早釋放引起的吸收及在作用部位釋放引起的吸收，如果：

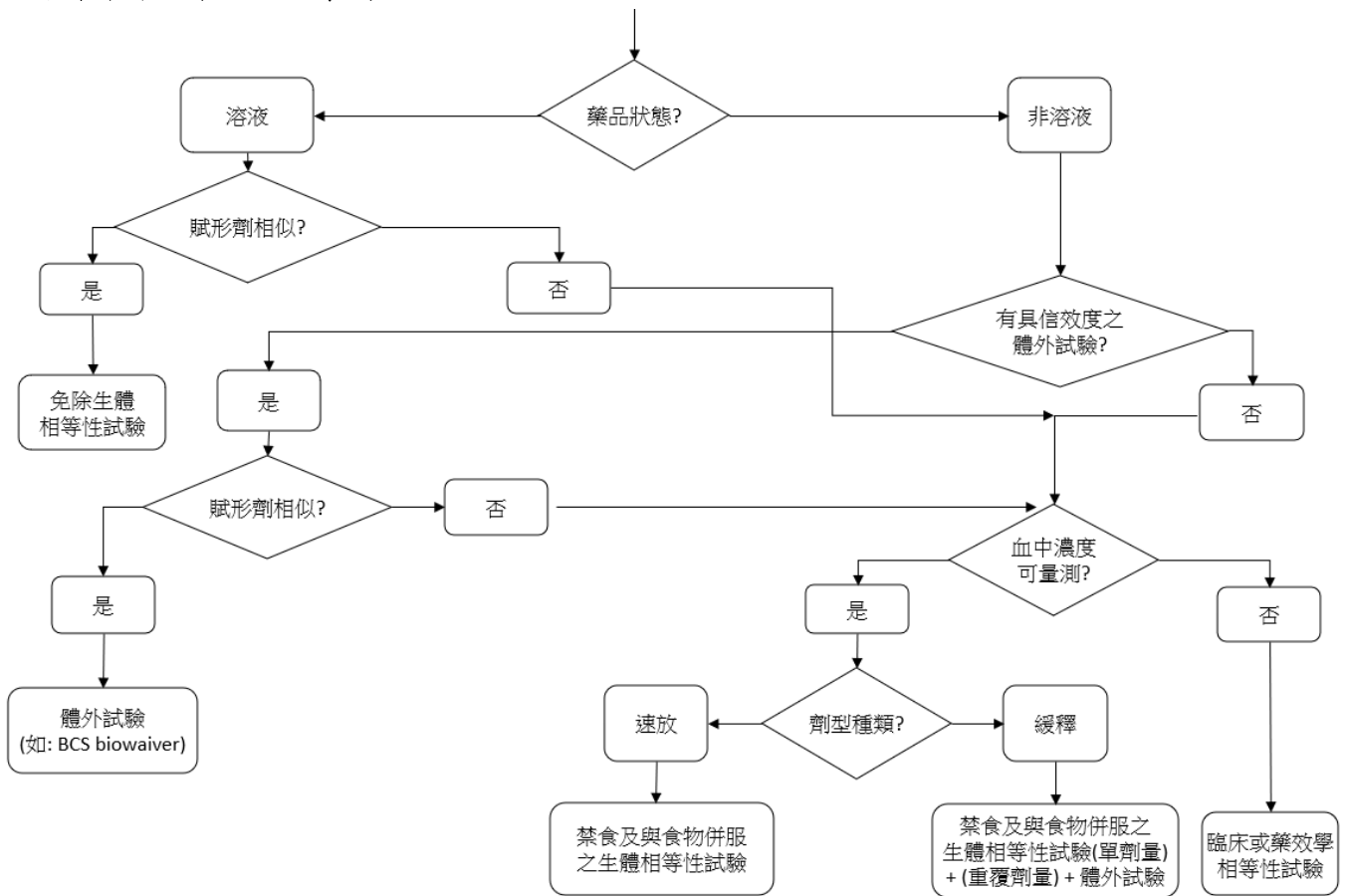
- a. 在相關測試劑量下吸收未達飽和(例如以對所有相關的 PK 參數進行線性劑量比例試驗證實)；
- b. 受試藥品及對照藥品為相同的劑型；
- c. 受試藥品及對照藥品在一系列最先進的實驗方法中，表現出相似的體外溶離曲線（不僅在 QC 媒液與 pH 1.2、4.5 及 6.8 的緩衝液中，也要在體外模擬腸腔內 pH 值-條件、離子緩衝液強度、生理緩衝液成分、機械應力及在人體胃腸道中的滯留時間，像是在往復式圓筒型裝置

中進行測試，以模擬在禁食下“平均”的受試者狀態，以及一定範圍內“特定患者”的 pH 值-條件與連續及不連續地通過小腸的時間)；

d. 有充分的理由驗證藥品的局部暴露及其相應的吸收部位。

應遵循「藥品生體可用率及生體相等性試驗準則」中的要求，分別在禁食及與食物併服狀態下進行單劑量之生體相等性試驗；若控釋藥品具有明顯蓄積效應，也應進行重覆劑量給藥下之生體相等性試驗。在上述兩種單劑量試驗中，甚至重覆劑量下具有明顯蓄積效應之藥品，均應使用部分面積（由預先定義、合理的切分點來定義早期部分或後面部分面積）作為主要的試驗指標。必要時，可能須比較糞便中的藥物含量。

小腸局部作用藥品的決策樹



3.3.4. 直腸局部作用藥品

有多種劑型可以投與在直腸中局部作用，例如溶液或懸浮液劑型的灌腸劑、栓劑、凝膠劑、泡沫劑等。本指引中概述的一般原理適用於所有這些產品。特定劑型（例如，作為局部產品的凝膠及泡沫）可以在其他合適的指引中獲得更進一步的詳細資訊。

溶液劑

請參閱第 3.3.1 節。此外，應特別考量對於可能會影響主成分在作用部位之耐受性、滯留時間（例如表面張力、黏度等）、體內溶解度（例如共溶劑）或安定性的賦形劑含量與類型。

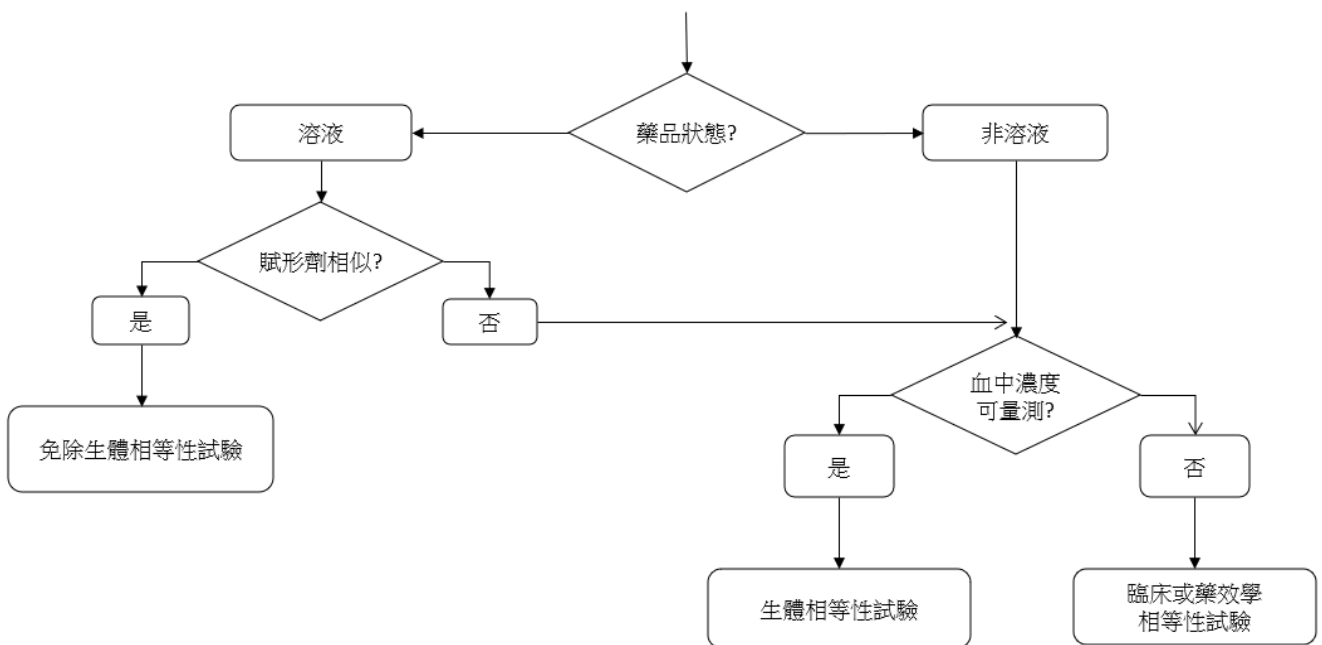
非溶液劑

如果受試藥品不是溶液劑型（例如固體劑型），則在作用部位的藥物釋放及可用率可以視為療效相等性試驗的替代證明。

除非另有佐證，否則對於具全身性吸收的藥品，須進行藥動學生體相等性試驗以釐清全身性安全性。如在直腸及結腸局部作用的藥品（例如灌腸劑）是由其作用部位吸收，藥品的血漿濃度也可以作為證明療效相等性的替代方式，因藥物的血漿濃度可反映作用部位附近的藥物釋放及可用率。必要時，須比較糞便中的藥物含量。

無論如何都應嚴謹審查賦形劑的組成，因為賦形劑可能會影響主成分的耐受性、全身性吸收、局部滯留時間（例如表面張力、黏度等）、體內溶解度（例如共溶劑）或體內安定性。因此，除非賦形劑含量的差異有其他參考數據佐證，否則應進行相等性研究。

直腸局部作用藥品的決策樹



3.4. 不同單位含量藥品之申請要求

不同單位含量藥品的生體相等性試驗免除條件依照其劑型差異(例如速放或控釋口服劑型)而有不同，原則上類似於「衛署藥字第 0980364804 號函，有關口服製劑查驗登記可以溶離率曲線比對報告取代生體可用率或生體相等性試驗報告辦理原則中所述對於全身性作用藥品的要求。

如果對照藥品具有不同的單位含量，並且以體內試驗資料證實具相等性(例如生體相等性試驗，也就是藥品製造品質資料+體內藥動學資料)，則應以靈敏度最高之單位含量執行生體相等性試驗以檢測可能的差異。如果符合衛署藥字第 0980364804 號函中所述的特定條件，則可以免除其他單位含量的生體相等性研究(“不同單位含量的生體相等性試驗免除”)。

如果對照藥品具有不同單位含量，且透過藥品製造品質資料(例如賦形劑組成的比較)，或藥品製造品質資料+體外試驗資料之組合(例如含 BCS 第三類主成分藥品，其生體相等性試驗免除之溶離率曲線比對資料)證實具相等性，則受試藥品個別單位含量產品的相等性試驗，須分別與相同單位含量的對照藥品進行比對，以證明具相等性，而不是使用“不同單位含量的生體相等性試驗免除”。

如果對照藥品具有不同的單位含量，且是以藥品製造品質資料、體外試驗資料加上體內藥動學資料(例如口服固體延釋製劑)證實具相等性，若符合前述特定條件則受試藥品之其他單位含量產品的體內試驗(“不同單位含量的生體相等性試驗免除”)得以免除，但受試藥品與對照藥品在每個相對應的單位含量的藥品製造品質資料以及體外試驗資料的相等性仍須提供。

4. 參考文獻

1. Guideline on equivalence studies for the demonstration of therapeutic equivalence for locally applied, locally acting products in the gastrointestinal tract (CPMP/EWP/239/95 Rev. 1, Corr.1)
 2. Note for guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents (CPMP/EWP/239/95)
 3. Pharmacokinetic studies in man (Eudralex, Volume 3, 3CC3a)
 4. Guideline on the investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **)
 5. Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1)
 6. Guideline on bioanalytical method validation (EMEA/CHMP/EWP/192217/2009)
 7. Reflection paper on statistical methodology for the comparative assessment of quality attributes in drug development. Draft (EMA/CHMP/138502/2017).
- Guideline on Requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (CPMP/EWP/4151/00 rev 1)