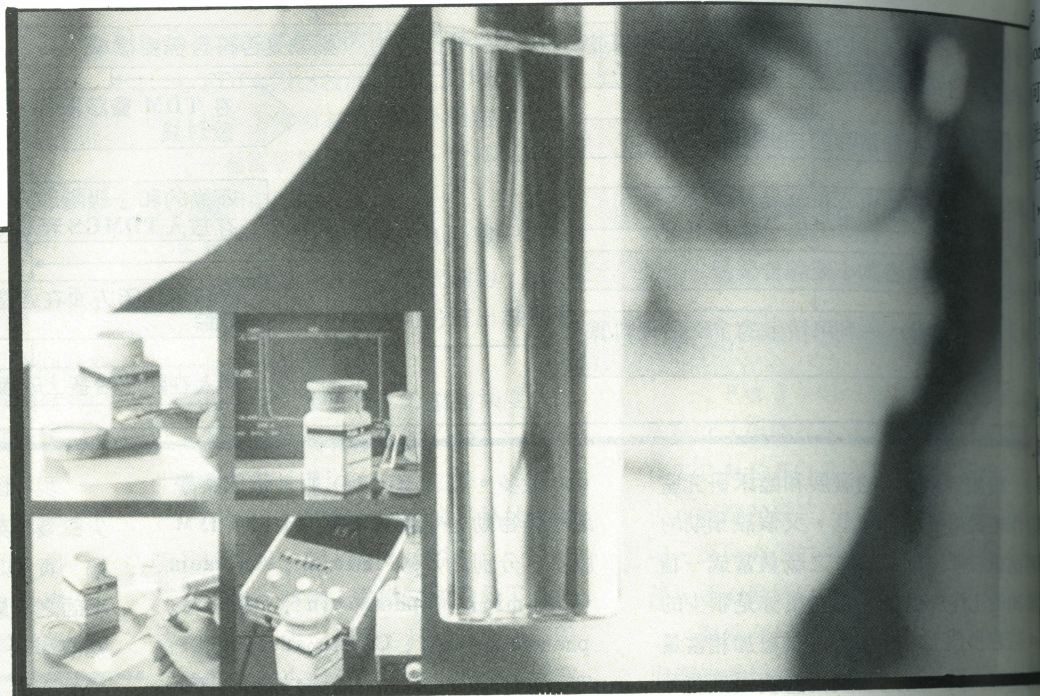


# 生體可用率

## — Bioavailability



撰文 / 張哲芳  
羅青雲  
陳淑茹

**行** 行政院衛生署於民國76年11月27日公告藥品生體可用率及生體相等性試驗基準。來規定藥物在人體的利用分佈之標準，使民眾有更優良的藥品保障。(註1)

行政院衛生署為什麼會在最近公布此項公告呢？首先，我們先來瞭解藥物達到療效的過程。不論我們以何種劑型，使用什麼途徑，把藥物投與於生物體，藥物必須首先要能夠進入到體循環系統，然後才能被移到其作用標的組織或器官 (Target organ)，才發生藥物作用如圖1。通常藥物作用的強度受到作用部位藥物濃度之支配，在作用部位之藥物濃度又受到藥物在血中之濃度的消長的支配，血中的藥物濃度之消長又受到藥物移行到體循環系的速率、總移

行量及消失速率的影響。(註2)

所以，行政院衛生署在公告了「優良藥品製造標準」(GMP)之後，為了確保藥品之安全及藥效，加強國內藥廠研究開發的動機，提昇製藥工業的標準，使廠商對藥品生體可用率及生體相等性之實施有所依據，特別訂定本基準。

何謂生體可用率(Bioavailability)？何謂生體相等性(Bioequivalence)？

一九七七年美國FDA對藥劑的Bioavailability加以如下之定義：  
Bioavailability means the rate and extent to which the active ingredient or therapeutic moiety is abso-

from a drug product and become available at the site of drug action." 依此定義看來，真正藥劑的可用率是指到達作用部位的藥效成分有效之成分的速率和量。藥劑在生體內的可用率 (Bioavailability) 可由進入體循環系之速率 (Rate) 及進入體循環系之藥劑量 (Extent) 來描述。

同一藥物的 Bioavailability 深受各種因子的影響，如賦型、劑量、多寡，機器設備、壓力、溫度也受到投藥方式的改變。若二個藥劑相等性之同劑型藥品，當以相同劑量投與同一組人體時，其藥理效應應與成分吸收進入全身血液循環或作用量與速率，無統計學上顯著之差異，稱為生體相等性 (Bioequivalence)。

### 標準之先決條件及執行優先順序

進行藥品生體可用率及生體相等性試驗前宜先進行預試驗，以一、二位受試者從事本試驗以確定所使用之劑量或取尿之量，及取樣時間間隔是適當，分析方法是否可行，同時先將試驗數據處理完畢後方進入主試驗。

其執行的優先順序如下：  
國內已實施優良藥品製造標準之藥品，經衛生署認定須作「生體相等性試驗者。」而在行政院衛生署藥字第 2698 號中對新藥監視有規定：「新藥之安全監視系統，以三年為期，或新藥在國內代理商於指定教學醫院監視其安全，並提供所有有關副作用之最新情報。」

「(一)新藥監視期滿經衛生署認定須作本試驗者。」

「(二)已上市藥品經衛生署認定應執行本試驗者。」

凡非經血管內給藥且能發生全身性作用 (Systemic Action) 之各種製劑，合於下列情形之一者應進行生體可用率或生體相等性試驗。但申請者為原發明製造廠且已有資料經衛生署審查認可者得免於執行本試驗。

藥品屬下列任一情形者：

1. 藥品之療效濃度範圍狹窄者。
2. 藥品主成分屬非線性藥物動態學性質者。
3. 已有證據顯示可能有生體可用率問題者。
4. 其他經衛生署認定須作本試驗者。」

實施試驗的藥品，應該已經完成了一般檢驗、體外溶解試驗 (Dissolution Test)，必要時得有該藥品或新劑型之動物試驗數據。如表 1。在申請新藥查驗登記中，若為新醫藥品，新配合劑，則必須附上吸收分佈代謝排泄一欄上的生體可用率。

執行本試驗須聘有藥物動態學專業人員，適當之分析人員及醫師 (或與教學醫院合作)，並具備經衛生署認定之

適當臨床試驗處所。而試驗計劃應由藥商或執行試驗之主持人向衛生署提出申請，試驗計劃書內應包括：

試驗機構之同意書，主持人之學歷、研究等背景資料、試驗處所、試驗過程及期間等完整資料。

### 生體可用率及生體相等試驗之設計與執行

根據衛生署在公告上的規定：

(一)為受試者之選擇：通常受試者的選擇應該要符合人體試驗倫理規範，而除了特殊情況之下，應該以志願健康成年男性為對象。健康之條件應考慮到是否有抽煙、喝酒之習慣及血壓是否正常，是否有 B 型肝炎，更應考慮腎臟排除率。而以男性為對象，是因為女性有生理週期上的不便。而且受試者之人數至少要有八位以上，真正的人數應由預試驗之變異數來推定，試驗進行前應先取得受試者書面同意書，且宜投保來保障受試者之權益。者書面同意書，且宜投保

註 1：行政院衛生署公告 76.11.27 衛署藥字第 700917 號

註 2：Fundamentals of Pharmacokinetics 許興智 第五章藥物之生體內的可用率及生物學的相等性

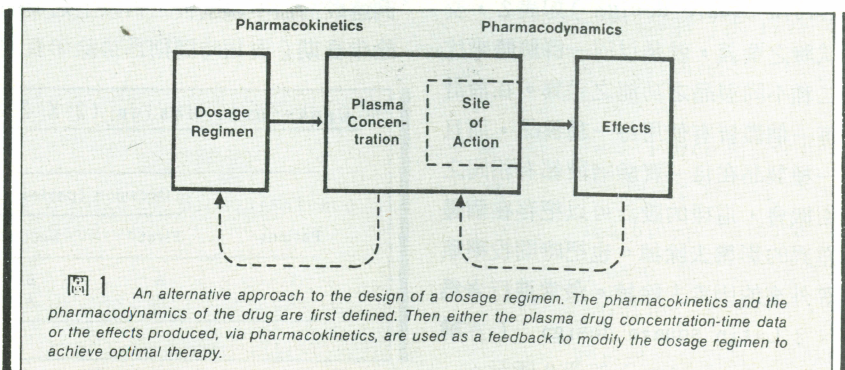


圖 1 An alternative approach to the design of a dosage regimen. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of the drug are first defined. Then either the plasma drug concentration-time data or the effects produced, via pharmacokinetics, are used as a feedback to modify the dosage regimen to achieve optimal therapy.

表1. 在申請新藥查驗登記中，若為新醫藥品、新配合劑，則須附上吸收分佈代謝排泄一欄上的生體可用率

由申請新藥查驗登記附之資料	資料類別		物理性質、化學性質、檢驗方法及檢驗規格				藥理						藥效、分佈、代謝、排泄				臨床試驗報告(應裝訂成冊並附摘要一份)		藥效、分佈、代謝、排泄、檢驗規格、檢驗方法及檢驗規格								
	起原發現情形	外國使用情形	性藥品之化學性質	物理化學性質	檢驗規格及方法	原藥試驗規格	提供成分對照藥品	及其檢驗規格	急性毒性試驗	慢性毒性試驗	局部刺激性試驗	全身性試驗	對胎兒之試驗	對母體之試驗	對動物之試驗	對人體之試驗	對人體之試驗	對人體之試驗									
新醫藥品 (其藥物之本質、化學構造、組成及其效能未為一般所知曉者)	○	○	○	○	○	△	○	○	○	△	△	△	△	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	○	○	×	×	×	×	×	×	○	○	×	×	×	×	×	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
新配合劑	○	○	×	×	×	×	×	×	○	○	×	×	×	×	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

○表示須附列試驗項目之資料  
 ×表示本類試驗項目之資料  
 △表示擬附列而後  
 ○△表示可附列已發表文獻上之記載  
 一不包括非直接用於人體之新醫藥品  
 二對於判定類別時，就其涉及之類別應裝訂其應附之資料  
 三包括三個以上之類別時，其具各個類別之必要資料  
 四溶解試驗 (Dissolution test) 僅限於口服固劑型 Solid dosage form

來保障受試者之權益。

(二) 為對照藥品：在進行任何一項實驗，應該都有對照的藥品來比較，而此對照藥品的選擇應該以原發明製造廠或用已知生體可用率之市售品為對象。

(三) 評估標的：投與某藥品後，要知道在體內作用情形，可以取得血液中濃度或代謝後尿中的濃度或以適當之藥理反應及臨床效應為對象。如降血壓的藥物來測其生體可用率，我們便可以簡單地測量血壓的昇降來當為指標。

(四) 試驗之設計：試驗應依受試藥品及對照藥品作隨機之雙向或多向交叉試驗 (Randomized two or more way crossover design) 或拉丁方塊試驗 (Latin square design) 如表2，交叉試驗之要義，就是以同一群個體來比較二種不同製品之功能之差異。在設計中每一個體皆有使用每一種製品，而且每一種製品在每一實驗階段都有相同之使用機會，這樣的設計可以把存在個體內差異的影響去除掉。也把時間投藥順序等外來的因素去除掉。最常進行者為 2x2 Latin square design (亦稱 cross-over design) 如圖2所示。

若無法作交叉試驗時可採用平行試驗 (parallel design)，如表3所示，惟平行試驗各組受試人數應適當設定，且所須人數須很多，一般均避免採用此種設計方法。志願者在參加試驗前禁服任何藥品二週以上，在服藥前必須禁食十小時以上，因攝取高脂肪的食物，可能會延遲 (Capuride) 及其它水溶性安眠藥的作用起始時間，(註3) 高碳水化合物亦可能會增加胃液之黏滯性，而減慢藥物分佈到整個胃液中的速率……等。服藥後須再繼續禁食四小時，避免血中濃度測定時的干擾。

(五) 採樣與時間：基本上採樣應以血液及尿液為主。抽血時間至少應持續至到達最高血中濃度後三倍以上之藥品排除半衰期 (取尿時間則為排除半衰期之七倍以上) 如圖3表示，否則將出現干擾。採樣次數應以足夠可以說明吸收、分佈及排除為標準。在交叉試驗中，其二次使用藥品之間隔時間至少應為該項藥品排除半衰期之十倍。對於控制釋劑型，則不為上述所限，其採樣時間必須以達到足以解釋其血中濃度變化為準。

(六) 分析方法之選定：使用之分析方法必須能夠測得原試驗藥品或其代謝物 (代謝物必須與原試驗藥品具有比例關係)，且有適當之最低可測得濃度，最常使用者為 HPLC。

(七) 數據處理：我們用不同的評估標的如血或尿中濃度，則有各種不同的由

**Cross-over design (2 X 2 Latin square)**

Patient	Occasion (period)	
	First	Second
1	A	B
2	B	A

表2 雙向交叉試驗

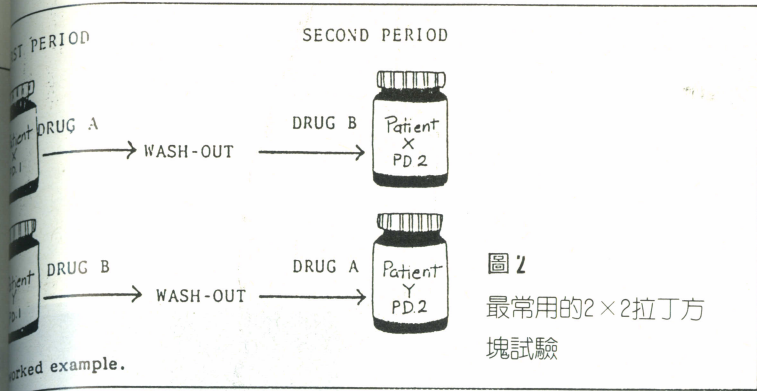


圖2 最常用的2×2拉丁方塊試驗

以血液為評估標的，則以比較不同時間所測得之血中濃度 (Cp) 血中濃度最高值 (Cpmax)，曲下總面積 (Auc<sub>0→∞</sub>) 及到達血最高濃度所需時間 (Tmax) 為原。必要時得依據藥物動態學原理比較其它有關參數。

以尿液為評估標的，則以比較藥在 中各時段所測得之排出量 (D<sub>u</sub><sup>t</sup>) 及由起始時間 (t = 0) 至試驗終 止時間 (t = ∞) 尿中排出藥品累積 量 (D<sub>u</sub><sup>t=0→∞</sup>) 之值為原則。必 須。在交叉試驗中，時應以藥物動態學原理比較其它有 關參數。

之十倍。對於控制釋若是生體可用率實驗的藥品為控制 劑型，其抽樣時間則，則其Tmax 便成為一段高原 期其血中濃度變化為此時須找尋高原期時間之起點及終

點及其期間之長短。若試驗中屬於多次 投藥 (Multiple doses)，應該注意 到投藥是否達到穩定血中濃度狀態，並 與各受試者之原始資料及不同評估標 之生體可用率參數比較。在公告中發生 時間之關係，包括其起點、終點及久暫 等。

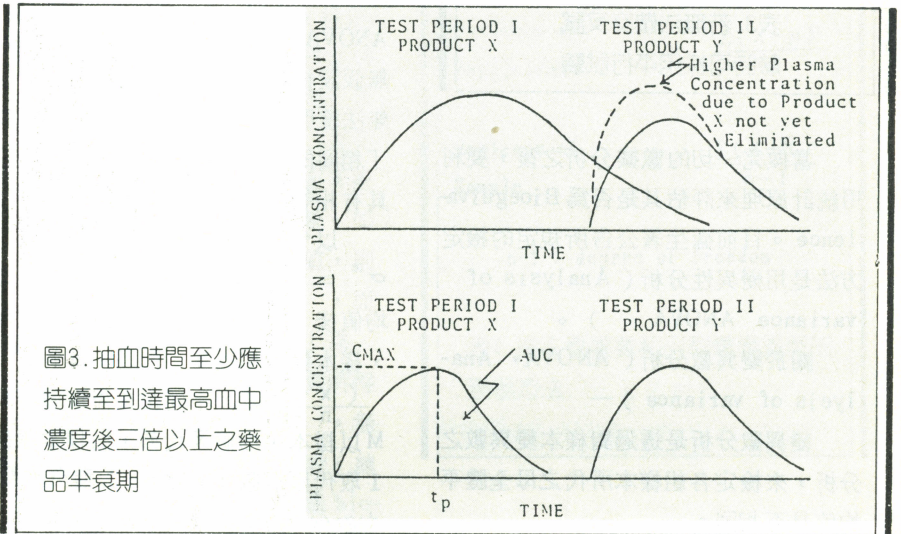


圖3. 抽血時間至少應 持續至到達最高血中 濃度後三倍以上之藥 品半衰期

## 美國食品藥物總署報導

### 內容：FDA 生體可用率小組報告總結

下列報導是 FDA 生體可用率小組 (Bioequivalence Task Force) 之總 建議之編輯。這篇報導在 1988 年 8 日到 12 日發表，是 1986 年冬天 生體相等性之發表演說結果。 編者案：本篇原文以問答方式引導 多實行生體可用率實驗時所遭遇的 問題，並提出解決的方法；譯者將以節 點式，將一些重要的觀念，不失原 意呈現出來。

- Part I：生物相等性研究之設計
- Part II：生物相等性之決定標準
- Part III：生物相等性之管理觀念和執行程序

#### Part I：生體相等性研究 之設計

(Design of Bioequivalence Studies)

I-1問：單一劑量的研究是否適當？

總結：Task Force 相信照一般原則

來講，單一投藥研究是合適的。多次投藥之研究法只用在單一劑量研究不再是生體可用率一個可信賴的指示時。

I-2問：同時使用 solution 和參考藥品作為參考標準 (reference standards) 的 Three-period bioequivalence study 是否需要？

總結：Task Force 相信使用 solution 而使實驗改為 Three-period bioequivalence 對大部分 case 而言並不適當。使用 solution 做為幫助，只有在關於藥物的相對生體可用率 (

Parallel design

A	B	C	D
a 群	b 群	c 群	d 群

A, B, C, D 為四種製品  
a, b, c, d 四群數量相等

表3. 若無法做交叉試驗時可採用平行試驗

當做完一切的數據分析之後，要利用統計原理來評估其是否為 Bioequivalence。目前衛生署公告所規定的檢定方法是用變異性分析 (Analysis of variance ANOVA)。

關於變異數分析 (ANOVA, Analysis of variance) —

變異數分析是透過對樣本變異數之分析，來檢定各組樣本所代之母全體平均值是否相同。

relative bioavailability) 未知或是其 bioavailability 已知但為 poor 時才需要。使用 Three-period design 之前，其所造成費用上的增加應該與其將獲得之益處做一評估。

I-3 問：用正常的志願者可以解釋說明那些潛在改變吸收能力及代謝的特殊病例嗎？

總結：問題的重點不在於病人和志願者的不同，而是在於這些不同是否可能引起兩種差異結果，即在正常標準個體中是生體相等性，而在臨床使用上顯示是生體不相等性。

文獻上確認病人諸多因素的研究非常少。

任何統計檢定，都先立一個虛無假設 (Null hypothesis)，同時成立一個對立假設 (Alternative hypothesis)，虛無假設是假定其是「相同的」「沒有差別的」，而對立假設則是「有差別的」「不同的」。生物相等性試驗之 ANOVA 的檢定程序即是在無法推翻虛無假設情況下，而接受虛無假設，即在無法證明其為不同的情況下，而說其為「相同的」「沒有差別的」，而推論其具有相等的生體可用率。

以  $\sigma^2$  代表母群體變異數，其值為  $\sigma^2 = (X - \mu)^2 / n$  是每個數值減平均值後，平方的總和再除以其個數而得，樣本變異數以 S 代表，其值  $S^2 = \frac{(\sum x - \bar{x})^2}{n-1}$ ，不同點在母群體平均值 M 以樣本平均值  $\bar{x}$  代替，而樣本數減去 1 取代原個數 n，此 n-1 稱自由度 (degree of freedom)。(表 4)

Task Force 相信健康志願者上之試驗其生體相等性還是維持一定接近的。

因為生體相等性實驗的採血和其它並不舒適的要求，Task Force 認為在健康者身上要比在病人身上做試驗來得適當，而且，使用病人無疑將增加實驗個體間 (intersubject) 和個體內 (intrasubject) 的變異。因此 Task Force 相信，在目前以健康志願者為對象的生體可用率實驗是適當的。

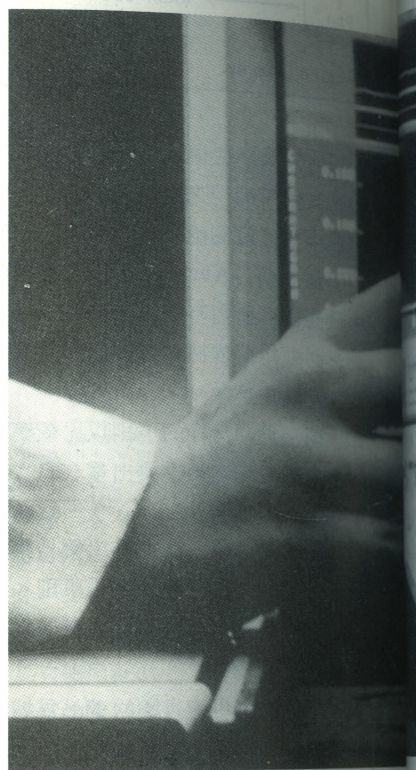
I-4 問：臨床是否應包含活性代謝物之測量 (生體可用率實驗)？

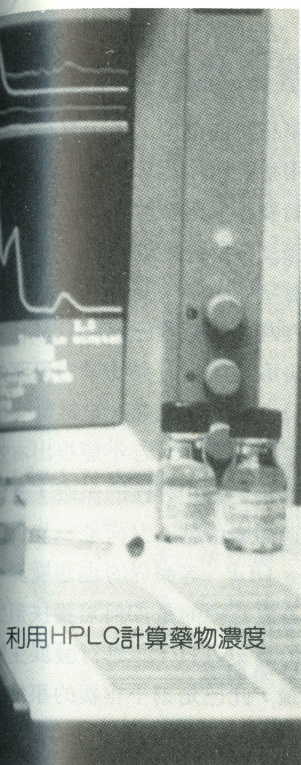
總結：The Task Force 認為，當臨床觀察到活性代謝物進行有

意義之藥理活性時，代謝物應該被測量。

I-5 問：溶離度試驗能證明生體可用率嗎？它能否被應用以取代活性之研究？有沒有正確的資料存在，去判斷放棄活體研究而單使用溶解度試驗？在沒有 in vitro 與 in vivo 相關性的 data 存在下？藥物是否可根據溶離度證明？

總結：The Task Force 認為還未有任何證明顯示只應用溶離試驗能確信生體可用率。溶離試驗能替代，只有在藥物可知其 in vivo / in vitro 關係時，並使用在 pre-1962 drugs，因其未被懷疑有或不可能有





利用HPLC計算藥物濃度

生體可用率實驗的志願者，分別服用參考藥品（一般為原開發廠）和測試藥品（新開發廠），可得對相同藥物動力學參數  $ex.Auc$  or  $T_{max}$  (max) 的兩組不同樣本，檢定此兩組樣本的變異數，可推論其是否為生物相等性。當然檢定要分別對  $Auc$ ,  $T_{max}$ ,  $C_{max}$  檢定。

以  $S_1^2$  和  $S_2^2$  分別代表兩組樣本的變異數，則  $S_1^2 / S_2^2$  成  $F$  分佈 ( $F$ -distribution)，可以查表得 (表5)，由計算所得的  $F$  值和查表在一定  $X$  值 (信賴度) 和自由度下的  $F$  值比較，如果，計算所得值大於查表所得  $F$  值，則  $P < 0.05$  (一般定  $\alpha = 0.05$ )，而證明其為「不同的」「有差別的」為 **bioinequivalence**，反之若計算所得值小於查表所得值，則  $P > 0.05$ ，無法推翻虛無假設，而接受虛無假設，總其為「相同的」「沒有差別的」為 **bio-**

**Variance :**

$$\text{Variance of Population } \sigma^2 = \frac{\sum (X - \mu)^2}{N}$$

$$\text{Variance of Sample } S^2 = \frac{\sum (X - \bar{X})^2}{n - 1}$$

$n-1$  : degree of freedom

表4. 樣本變異數和母群體變異數的表示方法

生體可用率之問題。其他對固體口服藥物產品，活體生體可用率之研究是必需的，以做為此產品有力的支持。

**Task Force** 相信溶離試驗在確認 lot-to-lot 同一性 (uniformity) 是重要的，並且可支持證明藥品間僅微小的變化。

生物相等性實驗是否要考慮賦形劑對藥品的影響？

**Task Force** 同意賦形劑雖很少發生過敏和毒性反應，但可能會對少數病人造成影響。因此，所有藥品的賦形劑的資料通常被提出在志願者張貼指示條文上。此資料可幫助病人留

心隱藏的過敏性。所以賦形劑對生體可用率的效應是以一般生物相等性實驗來評估。

**I-7 問：** **FDA** 如何能確認 lot-to-lot 的同一性？在活體生體相等性研究中是否必須能證實所有處方 (Formulation) 上的變化？

**總 結：** **Task Force** 相信溶離試驗在確定 lot-to-lot 一致性上是適當的。困難的問題是處方上特別改變的何種程度可能影響藥品的生體可用率。**FDA** 對固體口服劑型在一定情況下可以放棄對活體生體可用率證據的需要。一般而言，此同意放棄只在處方上僅微小的改變

(例如：顏色變化等)。然而，決定處方改變之大或小的界限並不清楚，甚至一系列小的處方上更改也可以造成大的處方上改變的結果。

**I-8 問：** 是否交互實驗設計 (alternate study design) 是生物相等性實驗決定個體間變異性 (variability) 的標準設計？

**總 結：** 需要第二次生物相等性的決定並不適當，而考慮使用交互實驗設計的生物相等性實驗。

**建 議：** **Task Force** 建議生統部門研究 alternative study design，以提出做為更改一般 protocol design (議定書設計)

ANOVA (Analysis of variance)

--- Hypothesis testing ---

Null hypothesis  $H_0: \sigma_1^2 = \sigma_2^2$   
 Alternative hypothesis  $H_1: \sigma_1^2 \neq \sigma_2^2$

F-distribution:

$$F_{\alpha}(n_1, n_2) = \frac{S_1^2}{S_2^2}$$

表5. 變異數分析 (ANOVA) 中由  $S_1$ 、 $S_2$  計算 F 值的公式換算表

equivalence。

雖然 ANOVA 有其邏輯 (logic) 上和靈敏度 (Sensitivity) 上的誤謬，但目前衛生署公告的藥品生體可用率及生物相等性試驗基準以 ANOVA 為檢

定標準，美國 FDA 認為以 90% 為信賴區間的 two-one side test 是用在檢定生體可用率上較好的方法，事實上，目前此兩種方法普遍交互使用。或者將來有更好的檢定方法出現，而能做真

改變的需要。

Part II: 生物相等性之決定標準

(Decisional criteria for Bioequivalence)

II-1 問：需改變目前相等性之標準嗎？

總結：Task Force 贊成依據 two one-sided t-test 方法，使用 90% 信賴區間，當作生物相等性最有利之評估方法。Task Force 認為一些藥物或藥物分類必須比一般 ± 20% 之 rule 更加嚴格限制。

其應用標準乃根據臨床證明來鑑定，這些證明包括如一個預期性之臨床研究，可證明一般生物相等性測量之標準並不足

夠嚴格。

Task Force 認為專家建議的附帶標準應受到注意，因為它將使一般藥物生物相等性之確定增加其信賴度，且亦可去除真正誤差超過 ± 10% 之不正常情況，然而 The Task Force 在目前並不須要附加之標準。The Task Force 認為 ± 20% 之限制將有效地阻止超過這種限制的真正差別。

II-2 問：± 20% 需求可能引起產品不同達 40 - 50%？

總結：Task Force 注意到 post-1962 drugs 在 waxman - Hatch bill 記錄上被證明者，其原廠藥與新開發藥物平均生體可

生體可用率的展望

行政院衛生署在規定了 GMP 優良藥品製造標準之後，又公告藥品生體可用率及生體相等性試驗基準，其後又準備要相繼推展 CGMP (符合時代潮流的優良藥品製造標準)，GLP (優良實驗室標準) 來提昇我國製藥的水準。現在國內藥廠雖已邁向 GMP，但是卻缺少專業兼備有藥物動力原理知識及儀器分析能力的人才，來推動生體可用率及生體相等性。若不能提出有效生體可用率及生體相等性的保證，那又何以與先進國家併馳，又何能一步步踏上 CGMP、GLP 等藥界的理想境界。所以，當今最重要的是如何培養扶植生體可用率的專業人員，以進行發展生體可用率實驗，此已是刻不容緩的事情。

用率的不同是 3.5%。此外，從 1984 年後，80% 被證明生體物相等性的藥物，其價格與原開發藥差別在 ± 5% 之內。(A II-3 問：藥物間的變異性 (variability) 是否在可接受的範圍內？The Agency 盡力去研究探討問題，如果是的話它將如何決定呢？

總結：Task Force 相信目前的要求，適當的確保全部藥物品質和一致性。然而，藥物的變異性須更進一步的探討研究。

建議：Task Force 建議生物統計部門收集資料，數據和發展統計方法去考慮關於藥物變異性是否存在，一旦問題被發現將採

# Reference

## 治療藥物濃度監測

1. B. Whiting, A.W. Kelman, S.M. Bryson, F.H.M. Derkx, A.H. Thomson, G.H. Fotheringham, S.E. Joel. Clinical pharmacokinetics: a comprehensive system for therapeutic drug monitoring and prescribing. *Br. Med. J.* 288:541-545 (1984).
2. D.J. Cannon. Instrumentation and techniques for therapeutic drug monitoring. *Clin. Lab. Med.* 7:325-334 (1987).
3. L.J. Blecha, G.J. Jakson. Immunoassays in therapeutic drug monitoring. *Clin. Lab. Med.* 7:357-370 (1987).
4. S.R. Binder. Chromatography techniques for therapeutic drug monitoring. *Clin. Lab. Med.* 7:335-356 (1987).
5. M.E. Jolley, S.D. Stroupe, K.S. Schwenzer, C.J. Wang, M. Lu - steffes, H.D. Hill, S.R. Popelka, J.T. Holen, D.M. Kelso. Fluorescence polarization immunoassay. III: An automated system for therapeutic drug determination. *Clin. Chem.* 27:1575-1579 (1981).
6. I. Hemmila. Fluoroimmunoassays and immunofluorometric assays. *Clin. Chem.* 31:359-370 (1985).
7. 胡幼圃 臨床藥物濃度監測 國防醫學一卷二期 85-92 (1985)
8. 胡幼圃 治療藥物濃度監測--臨床藥物動力學之應用 醫院藥學二卷二期 179-197 (1985)
9. 醫院藥學 三卷二期 (1986)
10. 臨床藥學 十二卷二期 (1983)
11. 王榮博 湯珍珍 台北榮民總醫院藥物血中濃度監測之評估 醫院藥學 四卷一期 (1987)

取適當的措施。

### III: 生物相等性的管理 觀念和執行程序

Agency Procedure and  
regulatory aspects of Bio-  
equivalence)

生物相等性的決定標準應使用  
公告和規則注解的型式公佈嗎  
?

The Task Force 相信總署能  
制定一個更詳盡清楚的決斷標  
準, 應用在決定生物相等性上  
。特別引導在如何設計和管理  
相等性研究。然而, Task  
Force 並不同意, 公告和規則  
注解是傳播關於決定標準的適  
當機制。因為公告和規則注解

太慢, 以致無法適當應新的統  
計和生物藥劑學方法的演變和  
新的資訊及經濟的改變。書寫  
有關這方面的有意義之規定也  
是困難的, 因為生物相等性通  
常是判斷的問題。要確定比適  
應性必須保持總署的規定符合  
實際, 而建議用規則注解的方  
法。

總署將發行一般性的規範來指  
示決定的標準以從事生物相等  
性的實驗。此規範應以公共命  
令型式提出, 並且委任總署遵  
循此規範。在目前方法的程序  
下, 一般性的規範可以比正式  
的規則較快來修正。然而, 此  
一般性規範仍需聯邦註冊出版

正式宣告。

III-2 問: 被認可且檢驗過的藥物有過治  
療上之失敗嗎? 一般有害藥物  
反應監視系統是否能適當地推  
斷治療上之失敗?

總 結: Task Force 認為 FDA 應加  
強及提高現有之程序, 去加強  
有關治療上之失敗的探測和評  
估報告, 來指示出某一種樣品  
之缺失。FDA 應對於一個有  
十分證據之問題, 充分加以研  
究其可能的不等性, 而不是研  
究那些沒有支持性理論之奇聞  
。醫藥團體及製造者應被鼓勵  
提供那些有關治療上不等性之  
報告, 且能陳述詳細的資料,  
包括血中濃度之記錄等。