

生理藥動學分析報告指引 (草案)

衛生福利部食品藥物管理署
中華民國 112 年○月

生理藥動學分析報告指引

(草案)

摘要	1
一、前言	2
二、適用範圍	3
三、以生理學為基礎的藥物動力學(Physiologically based pharmacokinetics, PBPK)	
模型建構與模擬分析報告	4
(一) 執行摘要.....	4
(二) 背景資訊.....	4
(三) 認證.....	5
(四) 模型參數.....	6
1. 假設	6
2. 系統相關參數	6
3. 藥物參數及藥物模型	7
(五) 模型開發.....	8
(六) 預期情境之模擬	8
(七) 平台及藥物模型評估	9
1. 靈敏度分析	9
2. 評估藥物模型的預測性能	10
(八) 結果.....	10

(九) 查驗登記申請之討論	11
(十) 附錄.....	11
四、詞彙定義與藥動參數用語	12
五、附錄	14
(一) PBPK 平台認證.....	14
1. PBPK 平台用於預期目的之認證	14
2. 不同程度的審查決策影響之認證條件	14
(1) 高程度審查決策影響分析	15
(2) 中低程度審查決策影響分析	17
3. PBPK 平台中提供的化合物檔案	18
4. 驗證(Verification).....	18
(二) 藥物模型預測性能評估	19

摘要

隨著科技的進步，國際間越來越多的查驗登記等送審資料含有以生理學為基礎的藥物動力學(Physiologically based pharmacokinetics, PBPK)(以下簡稱生理藥動學)模型。由於目前缺乏指引，送審之生理藥動學分析報告的格式與內容差異甚大。食藥署為建構與國際協和之生理藥動學分析報告管理規範，爰參據 2018 年美國食品藥物管理局(US Food and Drug Administration, US FDA)發布之「Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses-Format and Content Guidance for Industry」及歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)發布之「Guideline on the reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation」制定本指引，作為我國生理藥動學分析報告所檢附內容與格式參考。

一、前言

本指引中，PBPK 模型是指基於生理學、群體和藥品特徵等相互作用，考量藥品於體內的吸收(Absorption)、分佈(Distribution)、代謝(Metabolism)及排泄(Excretion) (ADME)，模擬其於組織及血液中的濃度隨時間變化的數學模型，也就是描述藥品藥物動力學(Pharmacokinetics, PK)和/或藥效學(Pharmacodynamics, PD)之行為。

PBPK 模型預測可應用於支持特定臨床藥理學研究是否進行、何時進行與如何進行等決策，並支持仿單中的建議劑量，如定性與定量地預測藥物交互作用(Drug-Drug Interaction, DDI)及支持兒科和首次人體 (first-in-human) 試驗中的起始劑量選擇。隨著更多不同族群的生理學參數等科學證據的取得及 PBPK 模型效用的可信度增加，PBPK 模型建構的使用範圍將有機會擴大。透過個案討論，考量 PBPK 分析結果的預期用途、品質、相關性和可靠性等，判斷是否採用 PBPK 分析結果取代臨床藥物動力學(PK)數據。

目前國際間大多數 PBPK 送審資料使用商用專業 PBPK 平台，亦即電腦程式軟體集合與內建系統性數據。而本指引中的建議可適用於商用平台和非商用/內部建構的平台。當使用 PBPK 平台執行的模擬用於決策時，需要仔細評估(1)該平台能適當地執行預期類型的模擬能力，換言之 PBPK 平台需要以明確特徵的體內數據以確認是否符合預期用途(詳見附錄一)；(2)特定藥物模型的預測性能(詳見附錄二)。為了進行此類評估，提交的生理藥動學分析報告應包括輸入參數的有效性和生物學合理性、參數數值量測或預測的不確定性、模型建構和優化過程的清晰度，及對所做假設之可能影響的討論。評估的程度取決於 PBPK 模擬在決策中的證據權重。

若在試驗藥物的開發中使用 PBPK 模型建構，強烈建議利用這個機會優化臨床藥理學研究設計，因為這些研究可提供數據以逐步改進模型並支持模型規劃的應用。

二、適用範圍

本指引目的為描述於臨床試驗案申請(Investigational new drug, IND)、新藥查驗登記申請(New drug application, NDA)、學名藥查驗登記及小兒試驗計畫(Pediatric Investigation Plan, PIP)等送審資料中，PBPK 模型建構及模擬報告預期涵蓋之內容，包括支持 PBPK 平台於預期用途適用性之佐證文件及藥物模型評估所需的文件。本指引適用於商用平台及內部建構的平台。

本指引強調審查機構對 PBPK 模型進行全面評估之特殊考量，對於可能應用到 PBPK 模型的特定情境，提供了額外說明及合適方法的範例。

三、以生理學為基礎的藥物動力學(Physiologically based pharmacokinetics, PBPK)模型建構與模擬分析報告

為利審查機構評估，生理藥動學分析報告之內容架構建議應包含執行摘要(含 PBPK 模型之目標與預期查驗登記之目的)、背景資訊、認證、模型參數、模型開發、情境模擬、模型評估、結論及討論等，其個別建議陳述內容如下：

(一) 執行摘要

應於生理藥動學分析報告清楚描述該 PBPK 模型建構之目標、理由和預期查驗登記送審之目的，並簡要概述模型開發及模擬情境，最後總結報告的主要結論，包括該分析如何解決臨床上的特定科學問題以支持法規決策，以及任何建議納入或更改藥品特性概述(Summary of Product Characteristics, SmPC)的資訊。

(二) 背景資訊

生理藥動學分析報告的引言應包含與模型相關的資訊，如試驗藥物資訊、臨床研究的總結及定量的質量平衡圖(圖 1)：

1. 模型相關的試驗藥物資訊，如物理化學、藥物動力學和藥效學特性，且這部分應強調體內及體外的 ADME，若具有治療型蛋白的特定參數，如外滲、新生兒 Fc 受體(Neonatal Fc receptor, FcRn)再循環和標靶介導動態以及藥品之其他藥物動力學參數則應包含該類數據。
2. 臨床研究的總結，其收錄的數據應與模型的預期用途相關。
3. 定量的質量平衡圖(圖 1)需附有解釋文字與參考文獻，以呈現涉有酵素和轉運蛋白(transport proteins)之排除途徑。
4. 與 PBPK 模型相關的其他資訊，可包括溶解度、穿透力、潛在的劑量或時間依賴性藥物動力學、藥物交互作用以及藥物基因體學差異導致的影響。

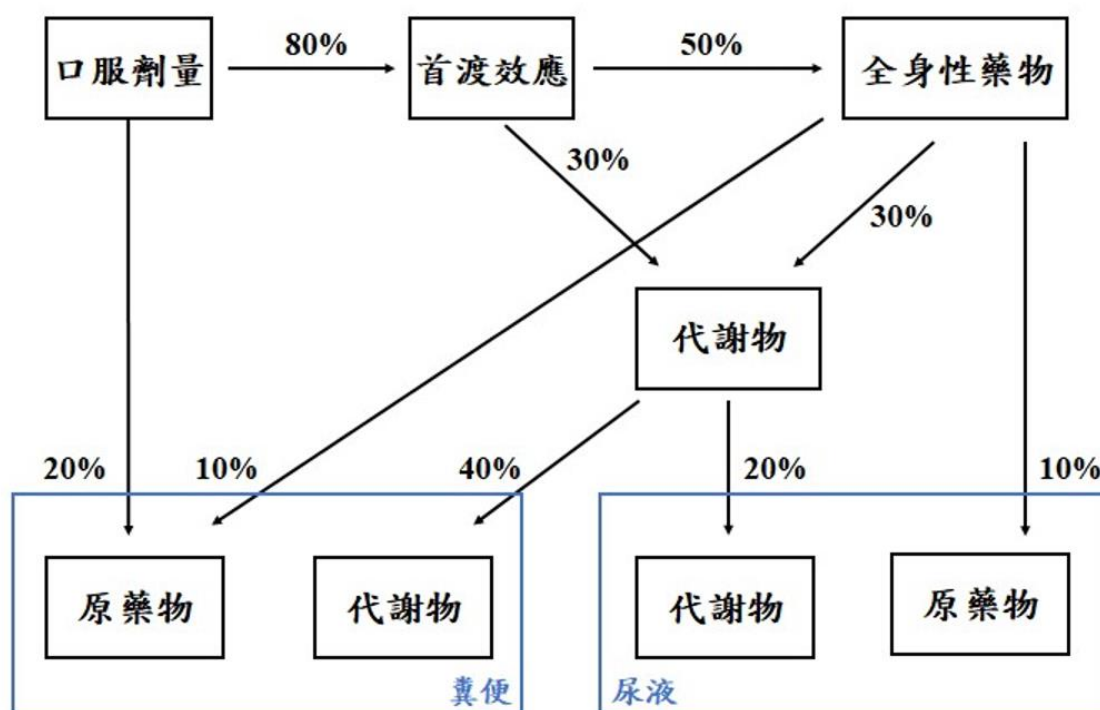
對於不同類型用途申請時應注意事項略有不同。於生物藥劑學的申請中，原料藥及產品特性的完整描述很重要，例如粒徑、晶型、溶解度以及在生理相關的 pH 值和媒液中的溶離數據。於兒科的申請中應提供在其他年齡層當中的藥物動力學資訊概述，如年齡較大的兒童及成人之藥物動力學資訊。應處理個體發育

(ontogeny)的影響，如小兒年齡分層中，各種排除途徑所造成潛在的定量變化。

另，報告中應有足夠的背景資訊，以便將 PBPK 的模型建構應用於臨床藥物開發的範疇內。應包含在樞紐性療效與安全性試驗族群中，臨床療效及安全性藥物暴露-反應關係(exposure-response relationship)和/或治療劑量下的暴露程度之現有資料總結。如果可行，也應定義一個充分合理的目標血漿暴露量(暴露參數範圍)，以具體說明何種暴露變化會促使劑量調整變得合理化。

廠商應交叉參考先前提交給審查機構之同一原料藥或同一製劑在開發的不同階段不同預期用途的 PBPK 研究報告，或若有與 PBPK 相關的簡短法規審查歷史(如與食藥署或其他審查機構的先前互動情形)應一併提供，以補充該 PBPK 分析的背景。

圖 1：口服給藥後之定量質量平衡圖範例。顯示藥品的吸收、首渡效應的藥品損失和不同排除途徑對藥品整體清除率的貢獻。



(三) 認證

我國於 PBPK 之案件審查亦進行評估平台驗證相關資料。雖然目前模型認證

的經驗有限，在附錄(一)中詳細說明了平台認證之建議事項及相關範例，這部分可能隨著更多可取得數據的公開而逐步發展。

食藥署未限定使用特定軟體進行 PBPK 模型建構。由於 PBPK 模型本質上是高度複雜的，因此預期在其藥物開發計畫中應用 PBPK 模型的廠商應儘早溝通。除了以下所列出最低限度的數據之外，可能還需額外的技術和指導資訊，以確保審查機構對特定 PBPK 模型及軟體有足夠的操作知識。如果涉及商業軟體，送交時應包括以下資訊，並清楚記錄任何後續修改，以促進及時審查：

- 軟體的名稱和版本
- 基於已建立的理論或生物學知識所建構的模型結構及數學方程式(或相關參考文獻)之示意圖
- 系統資訊的參數化及參數數值的來源，例如用於描述群體變異性及參數之間相關性的資料庫
- 使用者手冊(即如何執行程式碼的說明)

(四) 模型參數

本章節應包括足夠的資訊使審查人員得以複製及評估提交的模型建構與模擬結果，並在必要時進行補充分析。所有系統特定與藥品特定的組件以及參數數值的來源，都應明確說明及佐證，如適當的參考來源。建議應包括以下內容：

1. 假設

應對提交的系統與藥物模型以及相關分析中所做的假設進行明確且系統性的討論。應討論相關的生物學和/或藥理學原理、病人/疾病相關的假設，並提供支持其假設的數據或生物系統的數學呈現，以及所做的假設對模型和結果的影響。如果重要的假設不正確，可以透過測試替代值與修改模型或透過相關參數的靈敏度分析(sensitivity analysis)對可能發生的情境有更好的理解。應提供用於檢驗假設和結果的方法。

2. 系統相關參數

有關系統相關的參數應呈現和說明其合理性，包含所宣稱符合資格之族群的

生理參數。若資料集中系統相關參數預設值有任何修改，應特別標示。應提供參考文獻全文，並解釋所選系統相關參數的理論基礎。數據應以有條例的方式呈現在報告的附錄中以便進行評估。

對資料集中系統相關參數預設值的任一修改，如改變代謝酵素的降解常數數值(K_{deg})，都應說明其合理性並總結。對於兒科的模型建構中，個體發育(ontogeny)及異速生長(allometry)對系統數值的影響，如腎功能或白蛋白濃度，可以使用同儕審查參考支持之最差情況方式作為佐證。

3. 藥物參數及藥物模型

生理藥動學分析報告應包含對藥物模型結構及藥品依賴參數(drug-dependent parameters)的詳細描述。

有關藥品特定參數之名稱、數值、單位及來源之摘要應以表格格式或其他視覺表現方式呈現。數值為平均值和已知或預測的變異性，以標準差(SD)或範圍[最小值-最大值]表示。另，藥品特定參數之數值應在內文中特別說明其合理性。參數的描述應包括用於模型參數化的物理化學特性及 ADME 數據。如果一個參數有多個來源且數值明顯不同，則應說明所挑選數值之合理性並討論其後續效應。

模型中的參數(如 f_{umic} 、 $\log D$)可以是實驗值或預測值。預測值應提供其預測算法及假設。參數若有範圍，則應評估模型對此類參數的依賴性。假如認定某參數對模型很重要，則最好加以量測、合理地說明為何無法量測該值或為何認為預測值更準確。

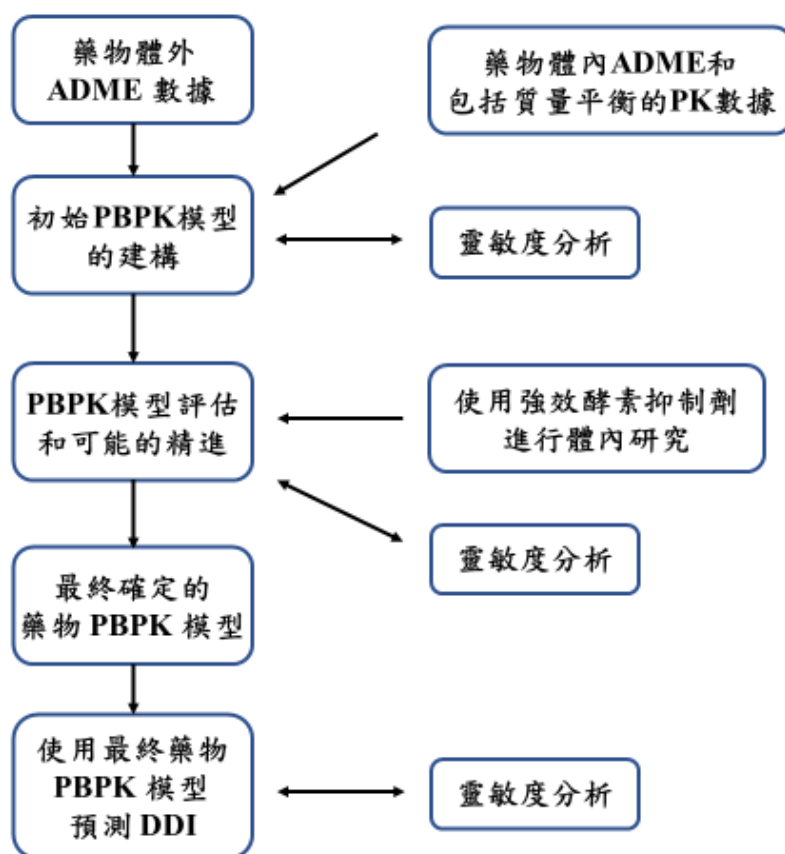
關於參數估計(estimated parameters)，必須描述所選擇的估計方法/流程，例如使用的目標函數(objective function)、最小化方法(minimization method)及誤差模型(error model)。參數估計值的已知值範圍、生物學合理性和估計精密度也應討論。

應考慮模型中的藥品特定參數(例如 K_i 和 K_{inact})是否具有相關性。若透過觀測到的臨床數據與模型的擬合(fitting)而求得超過一個以上未知參數的估計值，則會有無法唯一識別這些參數的風險。當懷疑有可識別性問題時，可能需要額外的體外或臨床數據，以提高對其一或兩個參數的確定性。並應說明如何處理可識別性的問題。

(五) 模型開發

PBPK 的模型建構是一個反覆的過程，包含模型在應用前的建構、參數載入、驗證、修改和評估(圖 2)，故建議使用分析計畫，並以工作流程、決策樹、表格或其他表示形式逐步概述這些程序。廠商應適當提及模型建構過程每個步驟中使用的數據及研究，且對模型進行的任何調整以優化模擬和體內結果之擬合，其理由及結果都應加以說明。在某些情況下，模型參數可能會在模型驗證期間進行改良。此類修改是模型改良的重要部分，應加以描述及佐證。如果在修改過程中無法確認模型參數的假設，應提交進一步的驗證，以預測先前未評估的臨床情境。

圖 2：藥物交互作用模型範例：模型建構的工作流程概述



(六) 預期情境之模擬

應提供欲模擬的研究設計以及目標虛擬族群的描述。虛擬族群的適當性應以佐證，包括但不限於下列：

- 給藥途徑、劑量、藥品製劑配方(受質或調節劑)、給藥時間及禁食或進食條件

- 藥品的給藥療程
- 模擬試驗的持續時間
- 虛擬群體的人口統計和分佈資訊
- 特定情境的模擬研究數量(模擬試驗)
- 每次模擬試驗中的虛擬受試者人數
- 微分方程式積分的設置(如果適用)

(七) 平台及藥物模型評估

應提供系統及藥物模型評估的全面性總結，清楚地證明所提出的 PBPK 模型適用於模型建構的目的，或針對特定藥品及研究族群提出的問題。如果模型用於模擬新情況，則對藥物模型的徹底評估是重要的，例如替代族群中的藥物動力學或藥物交互作用。當使用特定軟體平台內的資料庫藥物及系統模型(例如虛擬族群)時，廠商應佐證使用這些模型的合理性，若修改資料庫模型，應清楚標示及佐證。報告中應包括並討論用於模型(藥品及系統模型)驗證的程序，提供足夠詳細的模型評估，以利審查者在決策過程中更加信賴模型的應用(附錄二)。

1. 靈敏度分析

平台的可信度可以使用靈敏度分析進行評估。在此情況下，靈敏度分析可以大致上被視為用來了解因內在變異性或測量不確定性所造成主要模型輸入參數(系統及藥物相關參數)之定量變化如何影響模型輸出的一種系統性調查，也因此賦予了模型輸出的可信程度。

應對被認為是模型關鍵的參數(亦即可能顯著影響結果)或不確定的參數進行靈敏度分析。被認為不確定的參數，如在重要假設條件下的參數、重要的實驗量測參數、文獻中記載具有多個不同數值的參數、模型建構過程中已優化的參數及難以透過實驗量測的參數。不確定參數的靈敏度分析結果應在模擬條件和潛在臨床相關性的背景下進行探討。要測試的參數值範圍應預先具體說明，且該範圍應根據科學原理、發表的數據或估計值的已知變異性來佐證。建議採用「最差情況」方法，例如 10 倍 CYP 酵素，30 倍轉運蛋白。可以執行整體靈敏度的方式

以評估相關連參數的影響。除此之外，首選可能是同時測試兩個或多個參數的聯合靈敏度分析。

在藥物模型的開發及應用過程中都應進行靈敏度分析(圖 2)。例如(1)對於用於預測酵素抑制作用的試驗藥品 PBPK 模型，應該對交互作用參數 K_i 進行靈敏度分析。(2)對於重視吸收的 PBPK 模型，應對可能影響藥物吸收的參數(如胃腸道 pH 值、粒徑)，及其他不確定或無法量測的參數(如腸細胞中的未結合藥物濃度)進行靈敏度分析。(3)當 PBPK 用於小兒族群的模擬時，如有相關，應對涉及個體發育的酵素和轉運蛋白進行額外的靈敏度分析。

另外了解模型輸出穩健性(robustness)可以使用一種替代方法，即採用整合的族群 PBPK 方法，將參數的不確定性和已知變異性納入模型中。

2. 評估藥物模型的預測性能

在模型用於模擬特殊情形前，藥物模型必須顯示能夠預測已觀測到的化合物之藥物動力學。有關如何評估的詳細資訊，請參見附錄二。

(八) 結果

模型評估及最終模擬的結果應以清晰和全面性的方式呈現，適當使用表格、圖表和文字證明已驗證過的 PBPK 模型適用於預期用途，並描述模型應用的結果，且應提供模型產生的模擬結果的描述性統計或其他適當的分析，並在適用時與觀測到的數據進行比較。相關模擬藥物動力學參數，如 AUC 、 C_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 C_{min} 、 V 、 CL 、蓄積/交互作用比值和個體間變異性，應製成表格。參數值應與描述性統計資料一起呈現，例如幾何平均值和標準差和/或範圍。應使用圖形和圖表視覺化呈現，以利 PBPK 分析的評估。此外，還應包括補充資料的摘要。

為了讓審查機構能夠評估模型的穩健性，廠商應該清楚地呈現用於驗證模型、確認模型結果與進行靈敏度分析的結果，足夠穩健以應對不確定參數的擾動。

用於產生最終 PBPK 模擬的相關模型文件(包括化合物、族群檔案與建構模型的軟體及模擬相關的電子文件)應在報告中以表格格式呈現，並各自以電子檔提交電腦可執行的格式。報告中可以包括補充資料，如 PBPK 分析中使用的臨床藥物動力學或藥物動力學/藥效學數據、科學出版物或提交的模擬數據及模型

檔案的導覽文件。如果適用，應藉由 IND 或 NDA 等模組的超連結或位置，提供對報告書其他部分和申請案其他部分的交叉引用。如有必要，請諮詢審查機構關於提交某些類型電子文件的可行性。

(九) 查驗登記申請之討論

在本節中，廠商應明確說明 PBPK 模型建構與模擬對審查決策和查驗登記申請的貢獻，如何充分解決所提出的科學、法規或臨床問題。任何要求免除臨床試驗的根據都應進行討論並得到充分佐證。如果模擬用於未來臨床試驗中測試或納入仿單的特定劑量建議，則應就總體證據討論及佐證所提出的劑量建議，包括已知藥物暴露-反應關係的背景及 PBPK 模型對其預期用途的可信度。廠商還應注意報告中在根據模型得出結論之前，應考慮模型預測的可信度，以及模型建構方法的局限性和不確定性，並討論這些局限性和不確定性對 PBPK 研究結果和解釋審查決策的潛在影響。

(十) 附錄

以下資訊應包含在附錄中：

表格清單：提供整個文檔中使用的所有表格列表。

圖表清單：提供整個文檔中使用的所有圖表列表。

字首簡寫與縮寫表單：拼寫出文件中使用的字首簡寫和縮寫詞彙。

參考文獻：包括所有參考文獻的列表。

四、詞彙定義與藥動參數用語

(一) 詞彙定義

1. **計算模型/求解器(Computational model/solver)**: 計算平台中涉及對數學模型進行數值求解的部分或演算法。
2. **藥品特定參數(Drug specific parameters)**: 物理化學特性、體外和體內ADME參數、藥物動力學特性。
3. **藥物模型結構(Drug model structure)**: PBPK模型的結構，即分室架構(包括吸收模型、灌流-速度或穿透-速度限制的器官分布模型、分布之分室數量、連接器官的血流量等)。
4. **參數可識別性(Parameter identifiability)**: 實驗輸入-輸出設計中有足夠的資訊來識別模型參數。
5. **化合物檔案(Compound files)**: 平台內提供的化合物PBPK文件(例如抑制劑、誘導劑和受質)。
6. **數學模型(Mathematical model)**: 以公式為基礎推演出模型的過程。
7. **PBPK 平台(PBPK platform)**: 使用的電腦模擬平台，即電腦程式和收錄的系統資料。這包括模型結構、數學模型、計算模型、包括資料庫化合物檔案的系統相關參數等。
8. **藥物模型的預測性能(Predictive performance of drug model)**: 建立藥物模型可信度的過程。可靠性評估是基於藥物模型的重要特性與體內藥物動力學數據的對比情況，以及是否進行足夠的靈敏度及不確定性分析以支持模型提供可靠的預測能力。
9. **認證(Qualification)**: 基於科學理論和預測大型資料集獨立數據的能力，從而展示平台預測特定用途的能力，以建立對 PBPK 平台在特定背景下模擬特定情境的信心之過程。PBPK 模型範疇內的認證是用途特定和平台版本特定的。
10. **靈敏度分析(Sensitivity analysis)**: 定量評估改變輸入參數(例如由於不確定性或變異性)如何影響模型輸出。
11. **系統相關組件(System dependent components)**: 在模擬族群中與人體生理學相關的參數，例如解剖表徵、器官血流、組織組成、酵素和轉運蛋白的含量。
12. **不確定性(Uncertainty)**: 由於數據不完整或對過程的理解不完全，而對參數

值或生理過程缺乏確定性/信心。通常可以透過收集更多具代表性的數據來減少不確定性。不確定性可以是定性或定量的。

13. **驗證(Verification)**：模型驗證是評估的一部分，側重於評估數學模型結構的正確性，包括所用微分方程式及模型參數化的詳細資訊。

(二) 藥動參數用語

1. **AUC (Area under the plasma/serum concentration-time curve)** :血漿/血清濃度-時間曲線下面積
2. **CL (Clearance)** : 清除率
3. **CL_{int} (Clearance intrinsic)**: 內生性清除率
4. **CL_H (Hepatic clearance)**: 肝臟清除率
5. **C_{max} (Maximum /peak concentration)**: 最大值/峰值濃度
6. **C_{min} (Minimum concentration)**: 最低濃度
7. **f_m (Clearance fraction via metabolic pathways)**:透過代謝途徑的清除率比率
8. **f_u (Fraction unbound in plasma)**: 血漿中未結合的比率
9. **f_{ugut} (Fraction unbound in gut (enterocytes))**: 在腸道中未結合的比率(腸細胞)
10. **f_{umic} (Fraction unbound in microsomes)**: 微粒體中未結合的比率
11. **K_a (Absorption rate constant)**: 吸收速率常數
12. **K_{deg} (Degradation rate constant)**: 降解速率常數
13. **K_i (Inhibition constant)**: 抑制常數
14. **K_{inact} (Rate of enzyme inactivation)**: 酵素失活速率
15. **K_m (Michaelis constant)**: Michaelis常數
16. **t_{1/2} (Elimination half-life)**: 排除半衰期
17. **t_{max} (Time to reach C_{max})**: 到達C_{max}的時間
18. **V_{max} (Maximal initial metabolism/conversion rate)**: 最大初始代謝/轉化速率

五、附錄

(一)PBPK 平台認證

為了證明 PBPK 平台可用於預期的查驗登記申請用途，申請人應評估平台執行特定類型模擬的能力，以利案件審查時進行評估。在特定查驗登記送審範圍內核備的認證應被視為僅對該特定送審有效，且需要在未來的申請案中重新提交和重新評估。

認證的方式可以包括已發表的論文，如果其收錄的資料集是最新的並且描述得足夠詳細，可以讓審查時清楚理解該數據。當 PBPK 平台用於申請藥品查驗登記時，需要評估藥品特定模型的預測性能(見附錄二)。如果對平台中可取得的系統數據相關性或穩健性有疑問，特別是如果用於高程度法規影響模擬，建議申請人尋求審查機構的科學建議以獲得進一步指導。

1. PBPK 平台用於預期目的之認證

為了認證 PBPK 平台的系統模型，應將具有與預期用途相似 ADME 特性的化合物包含在預先指定的數據集中。對於每種藥品化合物，應以表格形式提供與預期用途相關的體內及體外數據。如果可能，數據集應涵蓋可能影響結果的一系列藥物動力學特性。在某些情況下，受限的數據集可能會限制認證之應用。數據集包含的藥品化合物數量與數據集涵蓋的藥物動力學特性範圍將影響對 PBPK 平台的信賴程度及其審查之評估結果。數據集被公認是數據特定及應用特定的，因此在每種情況下都需要佐證。一般認為 8 至 10 個化合物數量就已足夠。如果可能，應確保有未使用於平台建構中的其他藥品包含在認證數據集中。

一般而言，特定用途的認證報告應顯示 PBPK 平台預測觀測結果的能力。應呈現並佐證支持 PBPK 平台預期用途而收錄的體內研究之搜尋策略。任何被引用以支持認證的參考文獻都應加以討論並提供作為支持文件。模擬的合適性將在考量臨床數據的變異性及模型建構的影響後，逐案評估來決定。

2. 不同程度的審查決策影響之認證條件

在確定所需認證的程度時，應考慮模型建構的審查決策影響。一旦模型的預測或假設導致錯誤的審查決策，審查決策影響將直接關連到病人面臨的風險。模

擬的影響取決於在特定情境下 PBPK 模擬的證據權重(亦即有多少其他數據可用於支持某個決定)、治療背景及由此產生的治療建議。審查決策影響可分為高度、中度、低度，不同的影響程度及相關要求如下所示。應在提交文件中討論並佐證審查決策影響的程度。

(1) 高程度審查決策影響分析

若 SmPC 中所含的關鍵資訊來源為模擬分析數據，通常被視為高度影響分析，也會根據支持性數據的可用性及治療背景評估是否高度影響分析。高度影響模擬可能包括以下情形，但不限於此：

- 使用 PBPK 模型取代臨床數據(以去除交互作用研究或用於模擬尚未研究的情境)。
- 在藥物基因體學亞群或兒科病人中評估試驗藥品受藥物交互作用的影響。
- 評估複雜的藥物交互作用，例如模擬兩種抑制劑的合併作用。
- 與現有的藥物交互作用研究相比，評估其他劑量藥物交互作用的預測。

為了決定預期用途是否可認定為高程度審查決策影響，需要考慮科學證據是否足夠完善。例如：(1)有效的系統數據(包括相關的充足數據)及已證明之體外-體內相關性。(2)證明生理學與原料藥/藥品製劑之間的相互影響。

以下描述了幾個範例闡述高度影響情形下的認證概念。類似的概念應適用於其他高度影響分析：

範例 1：量化試驗藥品受藥物交互作用影響的能力之認證

為了認證 PBPK 平台可定量地預測酵素抑制作用對經由該酵素代謝之藥物的藥物動力學之影響，應展示能夠適當預測所觀測之體內酵素抑制的影響。這應使用預先指定的認證數據集進行，並應包括模擬抑制作用對藥物暴露及衍生的藥動參數，例如總清除率、各個途徑的清除率、生體可用率、AUC、 C_{max} 、 $t_{1/2}$ 等之影響。如果申請人想要認證具有時間依賴抑制過程的平台，應模擬額外的參數，例如達到穩定狀態的時間。

如果可能，認證數據集應包含一系列的原料藥(受交互作用影響者)受探討中

的酵素所催化代謝而排除掉相當程度。對於每種藥物，應提供支持該酵素途徑/貢獻之清除率分率(f_m)的體內數據。最好是所選擇的原料藥應可反映清除率對血流、血漿蛋白結合以及(如果有關)不同程度的腸道首渡代謝的不同程度的依賴性。

應顯示認證中所用抑制劑檔案的預測性能。如果特定途徑的抑制劑數量有限，並且體內抑制數據稀少，也可以從所探討的酵素之基因多型性結果的數據作認證資格。

範例 2：偵測試驗藥品導致藥物交互作用的能力認證

PBPK 平台應需認證預測試驗藥品是否可能造成體內藥物交互作用。此概念被用於競爭性酵素抑制，但也可應用於其他交互作用機制。

此認證目的應在展示對觀測到不同抑制劑對所探討酵素之敏感性探針試藥 (probe substrate) 的體內抑制效果之檢測能力，並且需要顯示可用於定量預測體內藥物交互作用研究結果的能力。認證數據集應預先指定，並應包括不同效力的抑制劑。應顯示涉及認證的探針性試藥 PBPK 模型的預測性能(見附錄二)。此外，受質的 f_m 應透過體內數據確認，例如來自具選擇性的強效酵素抑制劑研究或來自酵素活性顯著降低的基因亞群之研究。非臨床數據只能用於 f_m 估計，例如在模型開發的早期階段或低影響範例。

如果酵素(例如 CYP3A4)在多個位置表現，應使用在各位置具充分交互作用特性的探針性試藥之數據來呈現對每個位置抑制作用的精準預測，特別是 PK 參數(例如 C_{max} 、AUC，如果有的話)。應討論酵素位置隨時間的抑制作用，如果是針對 CYP3A 受質，則透過其對於 C_{max} 與 $t_{1/2}$ 有所區別的作用，得以充分區分對腸道及肝臟的貢獻。

在定性方面，應處理偽陰性，亦即不正確地拒絕認證數據集內的藥品導致藥物交互作用，例如考慮是否應用靈敏度分析來檢測藥品在體內導致藥物交互作用的潛力。

該認證僅對認證數據集涵蓋的情況有效，例如僅適用於模擬所來自的特定酵素、抑制部位(例如肝臟、腸道)和背景數據類型(包括所用的藥動學數據、系統參數及族群)。

範例 3：小兒族群暴露模擬

PBPK 模擬在兒科受試者之藥物動力學所需的認證取決於分析對兒科藥物開發以及藥物暴露改變之臨床結果的影響。僅得到有限或沒有臨床暴露數據支持，並高度仰賴 PBPK 模型的兒童劑量學建議，被認為適用高度審查決策影響。當 PBPK 模型建構在目標年齡範圍沒有臨床 PK 數據的情況下，平台認證需要符合嚴格的認證要求，包含模型對大量具有相似 ADME 特性的化合物在該族群中之預測性能。

範例 4：生物藥劑學應用-粒徑規格

為了認證生物藥劑學應用的模型，例如在沒有任何臨床數據的情況下定義產品粒徑的規格，應以具有相似物理化學及生物藥劑學特性的不同藥品，在相似粒徑範圍內證明模型可以描述粒徑對溶離度和 PK 暴露（AUC 和 C_{max} ）的影響。

(2) 中低程度審查決策影響分析

如前所述，對於未被考慮為高度審查決策影響分析的情形，申請人應證明特定情況是否可被視為中度或低度影響，並且模型應相應地進行認證，例如當 PBPK 用於在臨床開發計畫中獲得機制性理解，並且試驗最終將包含 PK 採樣以完整描述 PK 特性時，這可能被歸類為低度影響並且不需要正式的 PBPK 平台認證。同樣地，當 PBPK 用於支持特定小兒族群研究的劑量選擇並且有完整或有限的驗證性 PK 數據時，這可能被認為具有低度或中度影響。

當在特定年齡範圍內只有稀少的藥物動力學數據時，平台認證可以預測包括對與試驗藥品具類似 ADME 特性(例如具有相同的主要排除途徑)之藥品的藥物動力學。一般建議至少使用兩種與試驗藥品具有相似 ADME 特性且具有特定年齡範圍藥物動力學數據的化合物。

當 PBPK 平台認證用於兒科劑量選擇時，例如在小兒試驗計畫中，需要特別呈現及佐證用來說明體型、成熟度及其他影響模型預測的潛在共變量(co-variate)之影響的系統數據和參數。

3. PBPK 平台中提供的化合物檔案

需要確認模擬中使用的任何化合物檔案(例如抑制劑、誘導劑及探針性試藥)的預測性能。這可以在 PBPK 平台預期用途的認證程序中或在查驗登記送審中完成。

為了支持化合物檔案可用於模擬，檔案中特定藥物模擬的藥物動力學結果應與該藥品的幾個代表性體內藥物動力學研究進行比較。要提供的數據包括 AUC、 C_{max} 、 $t_{1/2}$ 和血漿濃度-時間關係包括圖形(線性和半對數圖)。

如果認為需要特定應用，可以修改商業 PBPK 平台中包含的化合物檔案，但需要清楚地描述及佐證其合理性。需提供該認證有效性的結果，並可能需要重新驗證。

PBPK 平台版本之間的差異應在生理藥動學分析報告中明確說明並討論。如果平台某版本先前已被認證用於某些用途，而新版本將被用於查驗登記，則應佐證從舊版本外推認證到更新版本的可能性。

4. 驗證(Verification)

一部分的驗證側重於數學模型結構的正確性，需要提供所用的微分方程式和 PBPK 模型參數化的詳細資訊，且應提供模型內質量平衡和血流平衡的維持，並應確保沒有數值錯誤。在其他情況下應根據要求，提供用於支持 PBPK 平台的驗證方法及結果。

(二)藥物模型預測性能評估

生理藥動學分析報告中應包含對試驗藥品 PBPK 模型的評估，以確保藥物模型能一致地描述觀測到的藥品之藥物動力學，此評估應經由評量模型預測代表性體內藥物動力學研究或族群藥物動力學分析的觀測結果範圍之能力，例如不同的劑量以及單次和重複給藥。應在感興趣的族群中進行模擬，並建議對大量個體(>100)進行模擬。可以透過模擬潛在的劑量依存性(非線性)、不同給藥途徑的藥物交互作用(例如靜脈注射和口服)及尿液排泄獲得額外的支持。應包含對所選研究的代表性進行批判性討論。來自相關的臨床前 PBPK 模型的藥物動力學數據可包含在內當作補充。

模擬和觀測到的血中濃度經時數據的比較應以圖形方式呈現，例如模擬與觀測數據使用線性和半對數圖並製成表格。應使用觀測到的個體數據進行比較。視覺化預測圖形應以比較觀測數據及模擬結果的集中趨勢與變異性呈現(對數和線性座標下觀測值觀測到的百分位數(即第 5 個和第 95 個)以及在該百分位數下模擬的信賴區間(即 95%))。應討論及佐證血中濃度經時曲線預測不佳的結果(C_{max} 、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 和 AUC)。對藥物模型進行某種用途的評估時，應重點評估藥物模型中對預期用途很重要的部分。

比較模擬和觀測數據接近程度的允收標準(預測的適當性)取決於法規影響，並且需要針對每個申請案單獨考量。應討論及佐證不良預測的結果，例如在提交時受藥物交互作用影響的藥物允收限度必須從藥物的濃度-效應和濃度-安全關係的角度進行設定。還應考慮導致預測出現任何差異的生物學合理原因。各種情境下藥物模型的評估範例如下：

範例 1：試驗用藥受藥物交互作用影響的藥物模型之評估

當試驗用藥受藥物交互作用影響時，應提供基本體內藥物動力學的預測數據。如果交互作用是透過代謝酵素主導的，則應顯示已知酵素強效抑制劑體內藥物交互作用研究的預測結果，以確認代謝途徑對藥物排除的貢獻。如果是多型性酵素參與代謝，可用適當預測藥物基因體效應研究之結果來確認藥物模型的正確性。在評估藥物-藥物交互作用的模擬結果時，應考慮研究中使用的抑制劑是否可能

影響決定試驗藥品之動態的其他過程(如其他代謝酵素和轉運蛋白)。此外，如果主導交互作用的酵素顯著存在於腸道和肝臟中，重要的是 PBPK 模型要能充分體現試驗藥品的吸收，並且需要以在 $C_{\max}$ 和 $t_{1/2}$ 以及 AUC 上圓滿的預測來顯示可適當地預測在此兩處的抑制對試驗藥品的影響。

範例 2：試驗藥品導致藥物交互作用的藥物模型之評估

對於目標在定性地預測所觀測試驗藥品的體外酵素抑制作用的體內相關性之模擬，重要的是能適當模擬在酵素位置的未結合藥物濃度。這可由適當預測試驗藥物的血中濃度經時關係包括相關的 PK 參數如 AUC、 $C_{\max}$ 和 $t_{1/2}$ 來支持。如果相關，需要在模型中考慮轉運蛋白效應導致肝細胞濃度高於血液濃度的可能性。如果該酵素存在於腸道中，則應顯示對試驗藥物吸收的適當預測。

範例 3：替代族群中的暴露模擬

當在新族群中模擬試驗藥品時，藥物模型評估應包含展示在其他族群觀測到的暴露之適當預測；例如在兒科應用中，可使用模擬成人和其他兒科年齡組別的藥物動力學作為支持性數據。