

正本

檔 11號: 12月18日
保存年限: 1120574

衛生福利部食品藥物管理署 函

地址：115021 臺北市南港區研究院路一段130巷
109號

聯絡人：陳姿陵

聯絡電話：2787-7457

傳真：

電子郵件：jacquelinechen@fda.gov.tw

100



台北市中正區中山南路7號

受文者：台灣醫學中心協會

周知會員醫院

專員許雅淇

1218
1411

代為
決行

秘書長廖述朗

112. 12. 18
1422

發文日期：中華民國112年12月14日
發文字號：FDA藥字第1121413373號
速別：普通件
密等及解密條件或保密期限：
附件：

主旨：有關公告「生理藥動學分析報告指引」一案，業經本署於
112年12月14日FDA藥字第1121413372號公告發布，請至本
署網站（<http://www.fda.gov.tw/>）之「公告資訊」下載，請
查照並轉知所屬會員。

正本：台灣醫藥品法規學會、中華民國西藥代理商商業同業公會、台北市西藥代理商商業同業公會、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、社團法人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、台灣藥物基因體學會、台北市西藥商業同業公會、中華民國學名藥協會、台灣臨床研究倫理審查學會、台灣醫院協會、台灣醫學中心協會、中華民國區域醫院協會、台灣社區醫院協會、社團法人臺灣臨床藥學會、財團法人國家衛生研究院、財團法人醫藥工業技術發展中心

副本：財團法人醫藥品查驗中心

署長吳秀梅

生理藥動學分析報告指引

衛生福利部食品藥物管理署
中華民國 112 年 12 月

生理藥動學分析報告指引

摘要	1
一、前言	1
二、適用範圍	2
三、以生理藥動學模型建構與模擬分析報告	2
(一)執行摘要	2
(二)背景資訊	2
(三)認證	4
(四)模型參數	4
1. 假設	5
2. 系統相關參數	5
3. 藥品參數及藥品模型	5
(五)模型開發	6
(六)預期情境之模擬	7
(七)平台及藥品模型評估	7
1. 靈敏度分析	7
2. 評估藥品模型的預測性能	8
(八)結果	8
(九)申請目的之討論	9
(十)報告的附錄	9
四、詞彙定義與藥動參數用語	9
五、參考資料	11
六、附錄	12
附錄一：PBPK 平台認證	12
1. PBPK 平台用於預期目的之認證	12
2. 不同程度影響審查決策所需之認證條件	12
(1) 高度影響審查決策	13
(2) 中度和低度影響審查決策	15

3. PBPK 平台中提供的化合物檔案	15
4. 驗證(Verification).....	16
附錄二：藥品模型預測性能評估	17

摘要

隨著科技的進步，有越來越多的藥品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。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」，特制定本指引作為我國生理藥動學分析報告應檢附內容與格式之參考。

一、前言

本指引中，PBPK 模型是指結合生理學、物理化學及生化因素等相互作用，並考量藥品的吸收(Absorption)、分佈(Distribution)、代謝(Metabolism)及排泄(Excretion) (ADME)特性所建構的數學模型，用以模擬藥品在組織及血液中濃度隨時間的變化情形。

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 Interactions, DDIs)、支持兒科和首次人體(first-in-human)試驗中的起始劑量選擇等。PBPK 模型建構的使用範圍會隨著取得更多不同族群的生理學參數等科學證據累積，以及 PBPK 模型效用的可信度增加而有機會擴大。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，可協助判斷是否得以採用 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 平台需要以實際的體內數據認證是否符合預期用途(詳見附錄一)；(2)特定藥品模型的預測能力(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。

若試驗藥品於開發過程中規劃建構 PBPK 模型，建議於臨床藥理學研究中進行試驗設計優化，藉以得到適當的數據來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)及學名藥查驗登記申請(Abbreviated New Drug Application, ANDA)，案內檢送 PBPK 模型建構及模擬報告應涵蓋之內容，包括支持 PBPK 平台於預期用途適用性之佐證文件及藥品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。

本指引強調法規單位對 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、以生理藥動學模型建構與模擬分析報告

為利法規單位評估，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

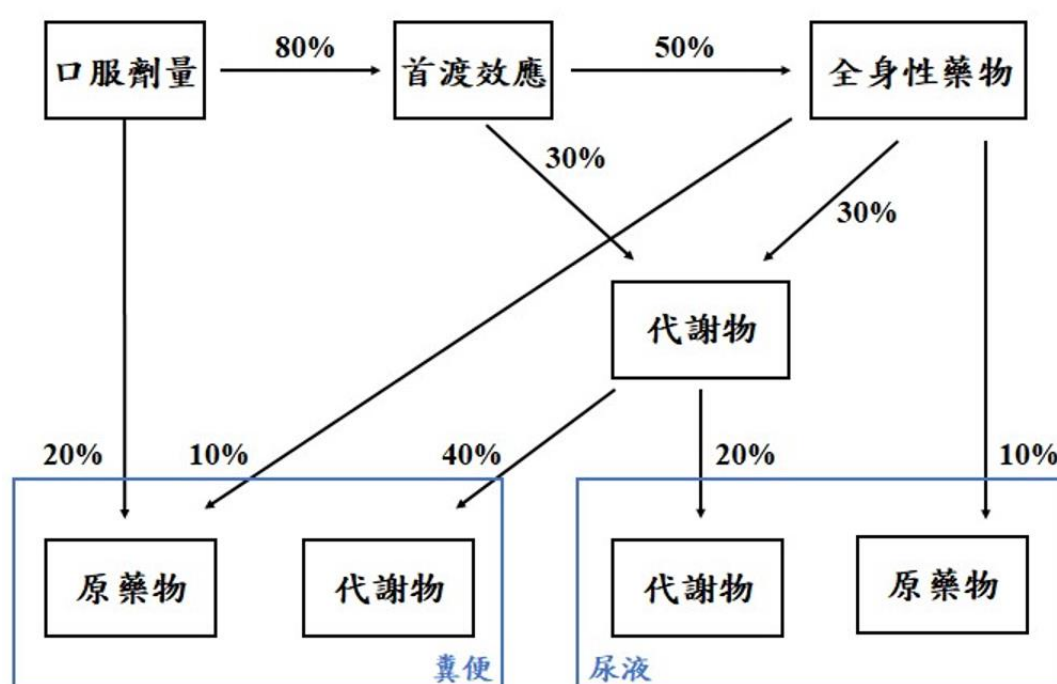
應於生理藥動學分析報告清楚描述該 PBPK 模型建構之目標、理由和預期查驗登記送審之目的，並簡要概述模型開發及模擬情境，最後總結報告的主要結論，包括該分析如何解決臨床上的特定科學問題以支持法規決策(如：作為支持新增或變更仿單內容)。

(二)背景資訊

生理藥動學分析報告的引言應包含(1)與模型相關的試驗藥品資訊，如物化特性、體外與體內的 ADME、若屬蛋白治療藥品，其特性參數例如：外滲(extravasation)、新生兒 Fc 受體再循環(FcRn recycling)及標靶介導動態(target-mediated disposition)；(2)臨床試驗的總結，所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)，應呈現排除途徑暨牽涉之酵素和轉運蛋白(transport proteins)，並附有解釋文字與參考文獻。(4)其他與 PBPK 模型相關的資訊也應於報告中描述，包括溶解度、穿透力、潛在的劑量或時間依賴性藥物動力學(time-dependent pharmacokinetics)、藥物交互作用以及藥物基因體學差異導致的影響等。

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。



PBPK 模型應用於不同預期用途所須注意事項略有不同。應用於生物藥劑學時，原料藥及成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。應用於小兒族群時，須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，隨著個體發育(ontogeny)所造成的潛在定量變化也應釐清，例如小兒族群隨個體發育，排除途徑及程度有哪些變化。

此外，報告中應有足夠的背景資訊，以利將 PBPK 的模型建構應用於臨床藥物開發的範疇內。這些背景資訊應包含臨床療效及安全性之暴露量-反應關聯性(exposure-response relationship)，以及/或在治療劑量下，於樞紐性療效與安全性

試驗族群中所觀察的藥品暴露量資訊。如可行，也應定義合理的暴露量目標值，相關暴露量參數範圍，應具體說明並佐證暴露量改變程度與劑量調整範圍間的合理性關係。

廠商應交叉參考先前提交給法規單位之同一原料藥或同一製劑在不同開發階段之不同預期用途的 PBPK 研究報告，或簡要說明與法規單位討論有關 PBPK 議題的歷程，以補充該 PBPK 分析報告的背景資訊。

(三)認證

我國於案件審查中，亦評估 PBPK 平台驗證的相關資料，應於報告中呈現並有合理說明，以認證 PBPK 平台有符合其預期用途。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。此部分平台認證建議事項可能隨著取得更多的公開數據而逐步演變。

法規單位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，預期在藥物開發計畫規劃應用 PBPK 模型的廠商應儘早溝通。除了以下所列的有限資訊外，可能還需提供額外的技術和指導資訊，以確保法規單位對特定 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，以利即時審查：

- 軟體的名稱和版本
- 根據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，亦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法規單位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品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。檢附支持生物學和/或藥理學原理、病人/疾病相關假設的數據，並探討這些假設，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

系統依賴參數(system-dependent parameter)須有合理性說明，包括宣稱族群的生理參數，若系統依賴參數的預設值有任何修改，應特別標示，並提供參考文獻全文，以解釋所選系統依賴參數的理論基礎。數據應以有條理的方式呈現在報告的附錄中以利於評估。

針對系統依賴參數的預設值有任何修改之處，都應說明其合理性並總結，例如：改變代謝酵素的降解常數數值(K_{deg})。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，可以使用同儕審查文獻中的最差情況(worst case approach)作為佐證。

3. 藥品參數及藥品模型

生理藥動學分析報告應包含對藥品模型結構及藥品依賴參數(drug-dependent parameters)的詳細描述。以表格格式摘要或其他視覺方式呈現藥品特定參數名稱、數據(平均值，以及已知或預測的變異性：標準差或最小值-最大值範圍)與其數據的來源。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。

模型中的參數可以是實驗值或預測值(如 f_{umic} 、 $\log D$)。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。若該參數認定對模型很重要，則最好加以量測，否則應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，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)。

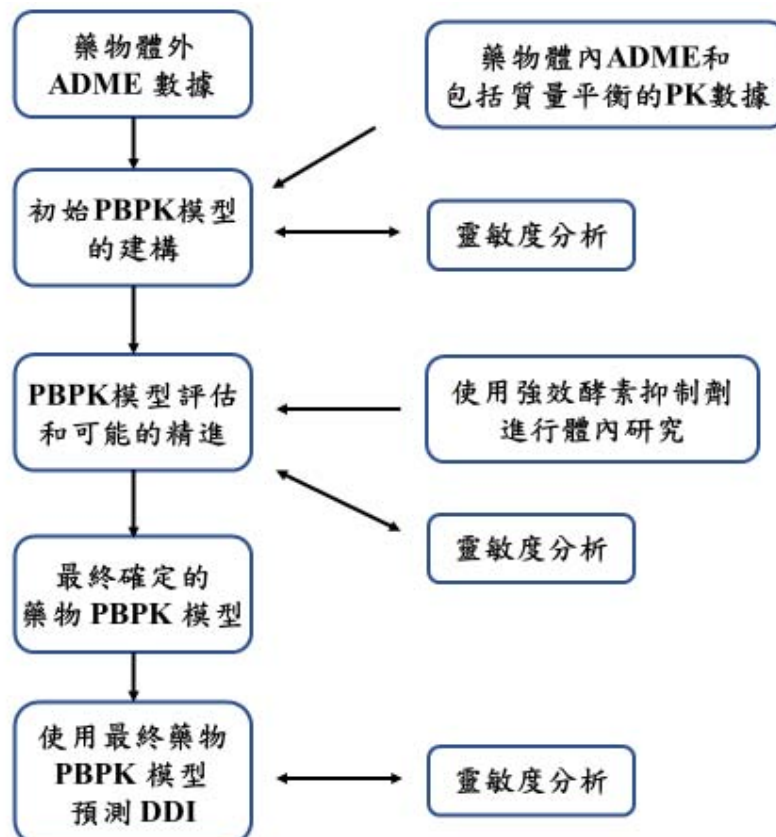
參數估計值的已知值範圍、生物學合理性和估計精密度也應討論。

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。若透過實際臨床數據與模型的擬合(fitting)，估計超過一個以上的未知參數時，則會有無法識別這些個別參數的風險。當懷疑有可識別性(identifiability)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
- 模擬試驗的期間
- 虛擬群體的人口特性統計和分佈資訊
- 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定(如果適用)

(七)平台及藥品模型評估

應提供系統及藥品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境，例如替代族群中的藥物動力學或藥物交互作用，對藥品模型的徹底評估則是重要的。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模型(藥品及系統模型)驗證的程序，並提供足夠詳細的模型評估，以利法規單位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系統性調查與評估，以了解所輸入之模型關鍵參數(包含系統依賴參數與藥品依賴參數)，因內在變異性或測量不確定性造成的數據變化時，如何影響模型評估結果，藉以了解模型評估結果的可信度。

對於認為是模型的關鍵參數(亦即可能顯著影響結果)或不確定的參數，應執行靈敏度分析。不確定的參數包含：在重要假設條件下的參數、重要的實驗測量參數、該參數在不同文獻中記載的數值有差異、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等。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、文獻發表的數據或已知變異性的估計值來佐證。建議採用「最差情況」方法，例如 10 倍 CYP 酵素，30 倍轉運蛋白。為評估關聯參數 (correlated parameters) 的影響，可採用全域靈敏度分析(global sensitivity analysis)。除此之外，同時測試兩個或多個參數的聯合靈敏度分析也是優先選擇。

在藥品模型的開發及應用過程中都應執行靈敏度分析(圖 2)。例如(1)若 PBPK 模型是用於預測藥品的酵素抑制作用，應對交互作用參數 K_i 進行靈敏度分析。(2)若 PBPK 模型是著重在評估藥品吸收，對於可能影響藥品吸收的參數(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 模型用於模擬小兒族群時，如有相關，應對涉及個體發育的代謝酵素和轉運蛋白進行額外的靈敏度分析。

了解模型輸出穩健性(robustness)的替代方法，可採用整合的群體 PBPK (population PBPK)方法，將參數的不確定性和已知變異性納入模型中。

2. 評估藥品模型的預測性能

在模型用於模擬特殊情形前，藥品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之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。

為使法規單位能評估模型的穩健性，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資料的導覽文件。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，請向法規單位諮詢。

(九)申請目的之討論

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。如果模擬的目的是用於支持未來臨床試驗給藥建議或納入仿單的特定劑量建議，則應針對擬定的劑量建議提出總體證據討論及合理性說明，包括已知暴露量-反應關聯性的背景及 PBPK 模型對其預期用途的可信度。廠商須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侷限性和不確定性，並討論這些侷限性和不確定性對 PBPK 研究結果和解釋審查決策的潛在影響。

(十)報告的附錄

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所有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. **藥品模型結構(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. **藥品模型的預測性能(Predictive performance of drug model)**：建立藥品模型可信度的過程。可靠性評估是基於藥品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} (Intrinsic clearance)**：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(腸細胞)未結合的比率
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、參考資料

1. Guidance for Industry: Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses — Format and Content Guidance for Industry, 2018, US FDA
2. Guideline on the reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation (EMA/CHMP/458101/2016), 2018, EMA

六、附錄

附錄一：PBPK 平台認證

為證明 PBPK 平台可用於預期的申請用途，廠商應評估平台執行特定類型的模擬能力，PBPK 平台的認證將於案件審查時評估，對平台的認證程度須視 PBPK 模擬對審查決策的影響程度而定。

認證的方式可以包括已發表的論文，如果其收錄的確效資料集(validation dataset)是最新的並且描述得足夠詳細，可讓審查時清楚理解該數據。當 PBPK 平台用於特定藥品查驗登記時，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，特別是用於高度影響決策的模擬，建議廠商向法規單位諮詢。

1. PBPK 平台用於預期目的之認證

為認證 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認證結果。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。相關體內研究的搜尋與收錄策略亦應呈現並佐證，以用於支持 PBPK 平台之預期用途。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，逐案評估決定。

2. 不同程度影響審查決策所需之認證條件

PBPK 平台所需的認證程度取決於該模型建構對審查決策的影響。影響審查決策的程度係指，模型的預測或假設可能導致病人所面臨之相關決策錯誤的風險。模擬的影響取決於 PBPK 模擬在決策過程提供的證據權重，包含模擬時的特定情境(例如：有多少其他證據可用於支持某個決定)、相關治療背景及由此模

型產生的治療建議等。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) 高度影響審查決策

若仿單所載內容是源於關鍵的模擬分析數據，通常被視為高度影響分析，同時也根據有多少其他支持性數據及治療背景評估是否屬於高度影響。高度影響模擬的情境，例如但不限於：

- 使用 PBPK 模型取代臨床數據，例如：免除藥物交互作用試驗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試驗相比，評估其他劑量藥物交互作用的預測。

為評估預期用途是否可認定屬高度影響審查決策，須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。

以下提供幾個範例闡述高度影響審查決策情形的認證概念。類似概念應可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

為認證 PBPK 平台可定量預測欲探討酵素的抑制作用對經由此代謝之藥品的藥物動力學影響，須展示 PBPK 平台能適當預測出與實際觀測之體內酵素抑制效應的結果。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。如果模擬的是屬於時間依賴性的酵素抑制，平台認證過程，廠商須提供額外的模擬參數，例如達到穩定狀態的時間。

若可行，認證數據集應包含受到欲探討酵素顯著代謝而排除的一系列藥物(受交互作用影響者)，提供實際體內數據支持每種藥物的清除率中，由該酵素代謝途徑的清除率分率(f_m)。所選的藥物系列最好能分別反映清除率對血流、血漿蛋白結合以及(如果有關)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，也可以從欲探討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 平台須認證是否能預測試驗藥品於體內可能為藥物交互作用的肇事藥品(perpetrator)。以下是以競爭性酵素抑制為例，但類似概念亦可應用於其他交互作用機制。

認證目標應展示已知不同抑制劑對所探討酵素之敏感探針試藥(probe substrate)的體內抑制效果之檢測能力，並可定量預測出實際體內藥物交互作用試驗結果的能力。認證數據集應預先指定，且須包括不同效力的抑制劑。應呈現探針性試藥 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：與具選擇性強效酵素抑制劑的藥物交互作用試驗，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用於低度影響審查決策中。

如果酵素在身體多個部位表現(例如 CYP3A4)，使用充分已知在各部位交互作用特性的探針性試藥之數據，來呈現對每個部位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)。該部位酵素抑制作用的經時變化情形也須討論，如果是針對 CYP3A 受質，透過其對 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 模擬小兒族群藥動之認證需求，取決於該分析結果對小兒藥品研發以及藥品暴露量改變對臨床結果之影響。若小兒族群用藥建議是基於有限或沒有

臨床暴露量數據，且高度仰賴 PBPK 模型結果時，將視為高度影響審查決策。PBPK 模型中，當目標年齡範圍族群沒有臨床 PK 數據的情況下，平台認證需要符合嚴格的認證要求，包括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

生物藥劑學應用的模型認證，例如：在沒有任何臨床數據的情況下定義產品粒徑的規格，應以多個具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) 中度和低度影響審查決策

若不屬於前述之高度影響審查決策的情形，廠商應說明特定情況是否可視為中度或低度影響，且模型應有相應的認證，例如：當 PBPK 是用於臨床開發計畫中的機轉研究，試驗最終仍會規畫完整採樣以取得實際藥物動力學特性描述時，這可能被歸類為低度影響且不需要正式的 PBPK 平台認證。同樣地，當 PBPK 用於支持特定小兒族群試驗的劑量選擇，且同時有實際完整的或有限的驗證性體內 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疏採樣的藥物動力學數據(sparse PK)時，可以採用包括與試驗藥品類似 ADME 特性(例如具有相同的主要排除途徑)之藥品，對其藥物動力學的預測能力來進行平台認證。一般建議至少使用兩種與試驗藥品具有相似 ADME 特性且有特定年齡範圍實際藥動數據之藥品。

當 PBPK 平台認證用於兒科劑量選擇時，體型、成熟度及其他影響模型預測的潛在共變量(co-variate)對模型預測影響的系統數據及參數，應完整呈現並提供合理性說明。

3. PBPK 平台中提供的化合物檔案

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)皆應確認其預測性能。將於案件審查中，在 PBPK 平台預期用途認證時一併評估。

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實際幾個代表性的體內藥物動力學研究數據進行比較。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)。

若認為特定應用是有必要的，可修改商業 PBPK 平台中所附的化合物檔案，但修改內容應清楚地描述及佐證其合理性。提供資料支持先前的認證是否仍有效，有時可能需要重新認證。

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。

附錄二：藥品模型預測性能評估

生理藥動學分析報告中應包含對試驗藥品 PBPK 模型的評估，確保藥品模型能一致性描述與實際觀測之藥物動力學表現相符的結果。藉由模型預測體內藥物動力學試驗或群體藥物動力學(population pharmacokinetic)的數據範圍，並與實際藥物動力學的觀察值來進行評估，例如：不同的劑量以及單次和重複給藥。在模擬的過程，建議在感興趣的族群中進行大量個體(>100)的模擬。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。應針對所選研究的代表性進行關鍵性的討論。來自相關非臨床 PBPK 模型的藥物動力學數據，可包含在內當作補充。

模擬和實際觀測的血中濃度經時數據的比較應以圖形方式呈現，例如模擬與實際觀測值使用線性和半對數作圖並製成表格。個體的實際觀測數據應納入比較。視覺化預測圖形應以比較實際觀測值及模擬結果的集中趨勢與變異性呈現(對數和線性座標下實際觀測值的百分位數(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%))。對於任何血中濃度經時曲線預測不佳的結果(C_{max} 、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 和 AUC)，皆應作討論並提供合理性說明。對藥品模型用於特定用途的性能評估，應著重於評估對預期用途重要部分的藥品模型。

比較模擬和實際觀察值接近程度的可接受標準(預測的適當性)取決於對審查決策的影響，每一次的應用皆需單獨考量。對於預測不良可能造成的後果，應作討論且提供合理性說明，例如：對於藥物交互作用的受害藥品(victim)，可從濃度-療效及濃度-安全性之相關性的角度設定可接受標準。任何預測差異還應考慮生物學合理性等原因。各種情境下藥品模型的評估範例如下：

範例 1：當試驗藥品為藥物交互作用的受害者之藥品模型評估

當試驗藥品為藥物交互作用的受害者時，應提供預測基本體內藥物動力學能力的數據。如果藥物交互作用是透過代謝酵素造成的，提供模擬已知強效酵素抑制劑之體內藥物交互作用試驗的結果，確認代謝途徑在藥品排除的貢獻。若涉及的酵素是具有基因多型性，透過模型能適當預測藥物基因學相關研究之結果來確認藥品模型的正確性。在評估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還有其他影響試驗藥品之動態的過程(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 模型要能充分呈現試驗藥品的吸收，且能適當預測出當兩部位發生酵素抑制，對試驗藥品 $C_{\max}$ 、 $t_{1/2}$ 以及 AUC 的影響。

範例 2：當試驗藥品為藥物交互作用的肇事者之藥品模型評估

若模擬的目的是定性預測試驗藥品在體外酵素抑制現象對體內的相關性時，能適當模擬酵素位置的未結合藥物濃度是重要的。這可由適當預測試驗藥品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：模擬替代族群中的暴露量

當模擬試驗藥品在新的族群時，應證明模型能適當預測出藥品在其他族群實際觀測的暴露量，例如，應用於小兒族群時，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。