



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

模型輔助藥品開發(Model-Informed Drug Development) 之應用與指引介紹—以美國及歐盟審查法規為例

杜建龍¹

前言

模型輔助藥品開發，為一種建立數據模型且進行數值模擬之研究方法。提供在藥品開發過程中，面臨相關藥物動力學或是藥物藥效學等問題的解決方式之一。模型輔助藥品開發模型與模擬之應用，須整合包含藥物動力學、藥物藥效學、生理學、病理學，以及藥物體內、體外物化性質等專業知識，藉以建立準確且確效之數據模型，以提供藥品在開發問題上之可能答案，為目前在藥品開發研究或是藥物臨床使用評估之熱門應用領域。本文將就美國以及歐盟等藥政法規單位，目前對於模型輔助藥品開發此技術領域之法規現況以及指引重點進行介紹，以作為我國藥政法規主管機關及製藥產業，在相關法規研擬與實務技術應用之參考。

模型輔助藥品開發之背景介紹

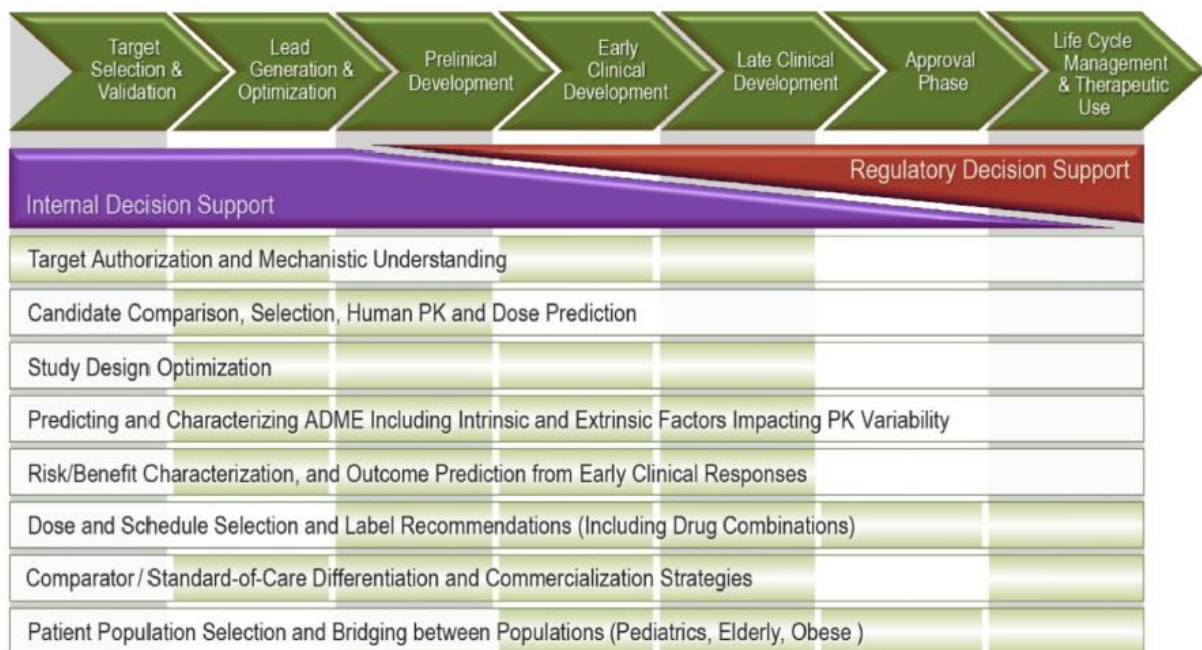
模型輔助藥品開發(Model-Informed Drug Development，簡稱為 MIDD)，又或者稱作為以模型為基礎之藥品開發(Model-Based Drug Development，簡稱為 MBDD)，為應用藥物-統計模型(pharmaco-statistical models)進行之臨床前試驗與臨床試驗數據分析，以評估相關藥品在開發過程中之臨床療效與安全性數據，進而協助相關藥品開發進程之管理與決策^[1]。相關技術領域之發展，早年主要應用於學術領域之研究，而近年來隨著電腦運算能力，以及數據資料解析方法的快速發展，MIDD 在藥品開發之實務應用，已在藥政法規單位及藥品開發業界間逐漸受到討論與重視。

應用 MIDD 模型與模擬技術於藥品開發之週期管理與決策，可從臨床前動物試驗階段橫跨至上市前臨床試驗以及上市後臨床評估(圖一)，例如：臨床前動物數據應用於

¹ 財團法人醫藥品查驗中心 藥劑科技組



推估人體臨床試驗劑量、試驗設計與劑量選擇優化、內外性因子對於藥物動力學影響評估、藥物交互作用評估，以及特殊族群劑量選擇等^[2]。依據相關分析技術與應用方式的不同，MIDD 模型之種類可進一步細分但不限於：群體藥物動力學模型(population pharmacokinetics (PopPK) model，以下簡稱為 PopPK 模型)、藥物動力學/藥物藥效模型 (pharmacokinetics/pharmacodynamics model)、群體藥物藥效學模型 (population pharmacodynamics model)、劑量-暴露量-反應模型(dose-exposure-response model，以下簡稱為 D-E-R 模型)、生理為基礎之藥物動力學模型 (physiologically based pharmacokinetics (PBPK) model，以下簡稱為 PBPK 模型)、疾病進程模型(disease progression model)、模型為基礎之統合分析 (model-based meta-analysis)等(圖二)^[3]。



圖一、MIDD 應用於藥品開發之領域^[2]



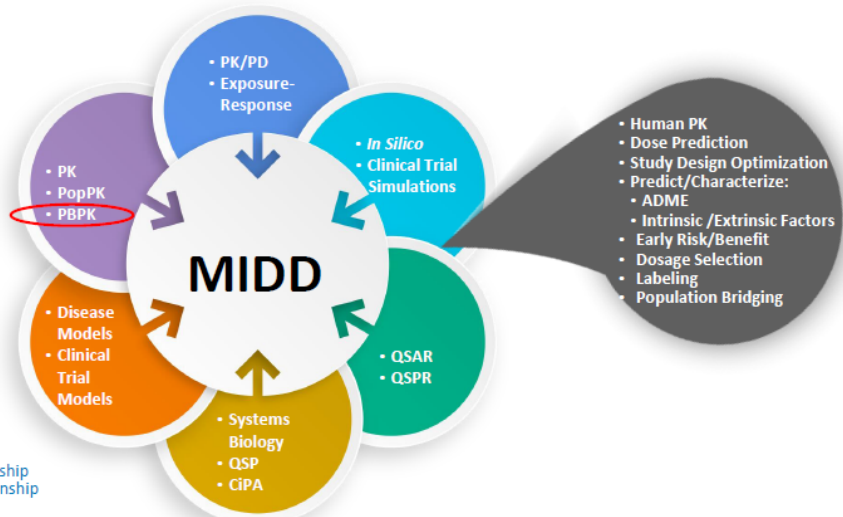
致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

Model-Informed Drug Development



Development and application of exposure-based, biological, and statistical models derived from preclinical and clinical data sources to address drug development or regulatory issues*

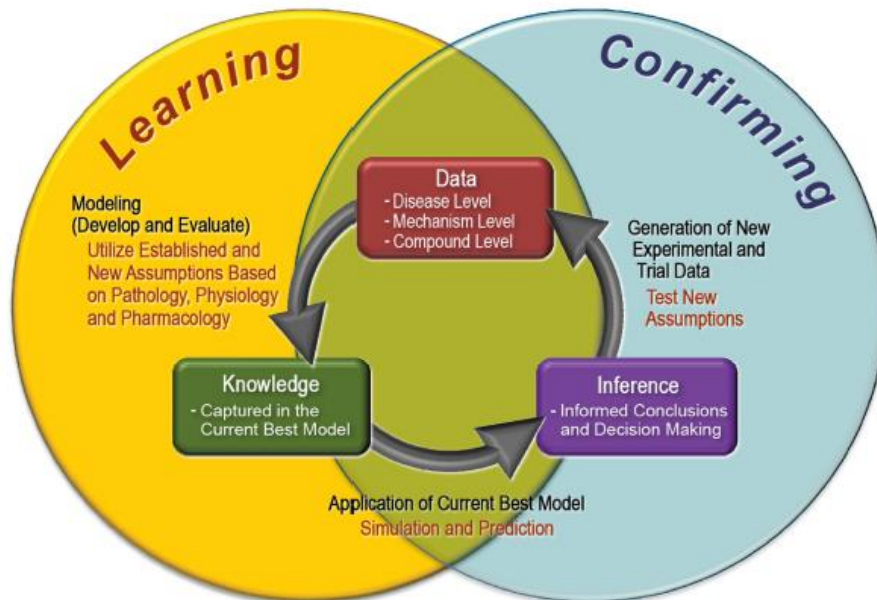


QSAR: Quantitative structure–activity relationship
QSPR: Quantitative structure–property relationship

* From PDUFA 6; Excludes statistical designs involving complex adaptations, Bayesian methods, or other features requiring computer simulations to determine the operating characteristics of a confirmatory clinical trial.
Huang SM 2019 AAPS 11

圖二、MIDD 模型種類^[3]

MIDD 的模型建立與模擬應用，主要須透過對於相關藥物動力學、藥物藥效學、生理學、病理學，以及藥物體內、體外物化性質等專業知識之理解，並對產出之模型擬合與模擬結果有著適當的判讀，才能使模型結果可適當地對提出的問題提供解答。相關應用步驟大致上包含了學習與驗證兩大部分(圖三)：起初透過已有之初步實驗數據進行模型的學習與建立，接著應用相關模型與模擬結果選擇試驗條件，以驗證相關因子之影響程度，最終再將試驗結果帶回模型進行模型優化^[2]。這種循環學習與驗證步驟，提供了 MIDD 模型與模擬應用成為藥品開發領域可靠、可信的專業工具，其應用亦日漸廣泛。



圖三、MIDD 模型之學習與驗證循環^[2]

模型輔助藥品開發應用於藥品查驗登記之領域

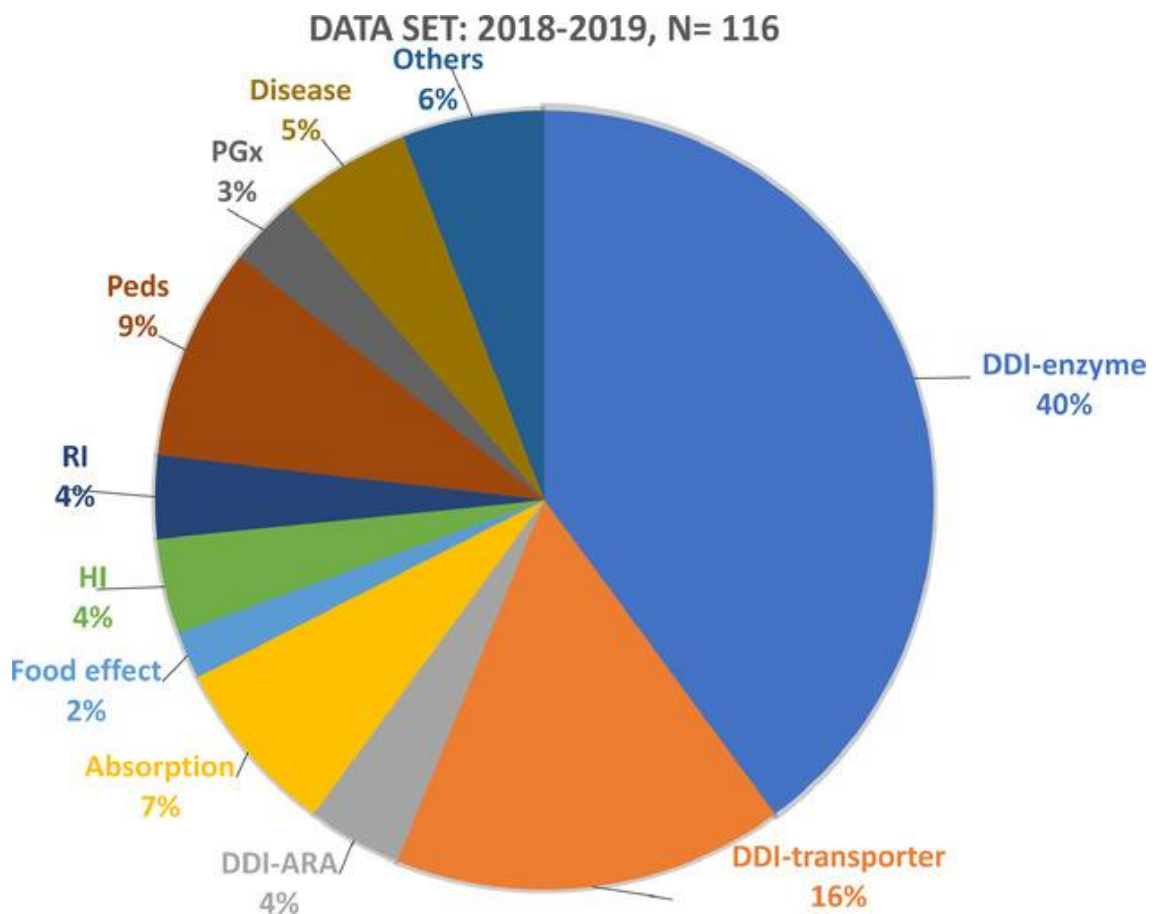
由美國食品藥物管理署(U.S. Food and Drug Administration, US FDA)·以及歐洲藥物管理局(European Medicines Agency, EMA)·於 2019 年共同發表之一份調查結果顯示·於藥品查驗登記之送審資料中·MIDD 應用於各個專業領域主題之占比由高至低分別為:藥物動力學、臨床療效、臨床安全性、試驗設計·以及效益/風險評估(表一)^[4]。若進一步以 MIDD 模型中之 PBPK 模型為例·於 2018 – 2019 年間·應用 PBPK 模型進行 US FDA 藥品查驗登記的 116 件送審資料中·以應用於與酵素相關之藥物交互作用評估占最大比例(40%)·接續分別為與轉運蛋白相關之藥物交互作用評估(16%)·小兒族群之藥物動力學評估(9%)·藥物吸收模型評估(7%)等(圖四)^[5]。



表一、MIDD 應用於 US FDA 與 EMA 藥品查驗登記之專業領域比例^[4]

	FDA, %	EMA, %
Medical need	0	0
Pharmacokinetics	81-90	81-90
Efficacy	51-60	51-60
Safety/tolerability	51-60	51-60
Benefit/risk	31-40	1-10
Clinical viability	0	0
Study/program design	21-30	31-40

EMA, European Medicines Agency; FDA, US Food and Drug Administration.



圖四、PBPK 模型應用於 US FDA 藥品查驗登記之專業領域比例^[5]

台灣藥物法規
資訊網法規公告台灣藥品
臨床試驗資訊FDA
TFDA 藥物
食品安全週報致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

模型輔助藥品開發之查驗登記法規國際現況

目前美國、歐盟等藥政法規單位對於 MIDD 應用於藥品查驗登記之法規管理，並非以單獨一 MIDD 指引進行制訂，而是依據其相關模型特徵以及應用領域分別新增或者修訂相關新、舊指引。總體來說，目前美國、歐盟兩藥政法規單位對於 MIDD 相關指引之規劃，於模型技術部分之指引包含：PopPK 模型指引、PBPK 模型指引，以及 D-E-R 模型指引等，而關於各應用領域之指引則有：藥物交互作用評估、肝、腎功能不全病患評估，以及小兒族群藥物動力學評估等^{[6][7]}，相關指引名稱整理如下(表二)。其中，值得注意的是，國際醫藥法規協和會(The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH))，目前已組織相關專家工作小組，規劃撰擬 MIDD 之一般性原則指引(M15: General Principles for Model-Informed Drug Development)，並計劃修訂與 MIDD 技術應用相關之指引內容(例如 ICH E4 之劑量-反應指引等)，以期達成更新指引並協和化各國法規之目的^[8]。

表二、美國、歐盟及 ICH 已公布之 MIDD 相關法規統整

US FDA^[6]

- Exposure-Response Relationships – Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications. (2003)
- Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. (2003)
- Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses — Format and Content. (2018)
- *In Vitro* Drug Interaction Studies — Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug. (2020)
- Clinical Drug Interaction Studies — Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions. (2020)



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

- Drug-Drug Interaction Assessment for Therapeutic Proteins. (Draft) (2020)
- Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. (Draft) (2020)
- The Use of Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses — Biopharmaceutics Applications for Oral Drug Product Development, Manufacturing Changes, and Controls. (Draft) (2020)
- General Clinical Pharmacology Considerations for Pediatric Studies for Drugs and Biological Products. (Draft) (2022)
- Population Pharmacokinetics. (2022)

EMA^[7]

- Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired hepatic function. (2005)
- Guideline on reporting of the results of population Pharmacokinetic analysis. (2008)
- Guideline on the investigation of drug interactions. (2013)
- Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function. (2016)
- Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics. (2018)
- Guideline on the reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation. (2019)

ICH^[8]

- E4: Dose-response information to support drug registration. (1994)
- E5: Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data. (1998)
- E17: General principles for planning and design of multi-regional clinical trials. (2017)



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

- E11A: Pediatric extrapolation. (Step 3)
- M12: Drug interaction studies. (Step 3)
- M15: General principles for model-informed drug development. (Informal WG)

美國與歐盟之模型輔助藥品開發法規介紹

針對美國及歐盟之 MIDD 指引，以下章節將以與模型技術相關之指引為例：PopPK 模型指引，及 PBPK 模型指引，進行兩藥政法規單位對於 MIDD 法規內容之概括性介紹。

PopPK 模型指引

■ US FDA^[9]

US FDA 於 2022 年公布 PopPK 指引之最新修訂版本，前一版為 1999 年所公布之版本。兩版本間之差異，主要在於 2022 年之修訂版本，基於 PopPK 應用於藥品查驗登記所累積之經驗，對於相關數據之應用與報告，給予更明確的建議，例如針對 PopPK 應用於小兒藥品開發、特殊族群劑量選擇，以及藥物交互作用等段落，皆為新版本所新增之內容。

US FDA 之 2022 年 PopPK 指引，其內容架構大致上可分為：PopPK 的應用目的、數據使用、數據分析、仿單刊載與報告格式等段落。其中關於應用目的部分，首先提及 PopPK 應用於欲解決目的之信心程度，取決於對藥物之藥物動力學特性之了解、數據分析計畫之合適性、目標族群藥物動力學數據的數量與品質，以及良好模型的建立與確效等因素，並將應用目的細分為 PopPK 應用於藥品開發階段(例如：選擇臨床試驗劑量、計算臨床試驗人數、研究暴露量-反應分析、小兒試驗設計等)，或者應用於支持藥物仿單之使用刊載(例如：特殊族群劑量選擇、藥物交互作用等)兩大部分。

上述應用目的之內容，說明了各個不同應用目的在使用 PopPK 所須考量之要點，



以及應該參閱之其他相關指引。以藥物交互作用為例，指引中說明欲應用 PopPK 於藥物交互作用，應研究且描述為與特定藥物之交互作用，而非僅說明為某種藥物類別；而類似機轉的肇事藥物(perpetrators)，若欲概分為輕、中、重度抑制劑或誘導劑，須考量其機轉間之差異且應與藥政法規單位進行討論；關於藥物交互作用試驗，仍須要有適當人數與適當藥物動力學採樣，以便描述出藥物動力學參數變化；相關交互作用結果須載明包含藥物動力學模型中所有的生理相關參數變化，例如清除率、生體可用率以及吸收速率等；此外，關於藥物交互作用試驗之其餘考量，仍應回歸參考 US FDA 所公布之藥物交互作用相關指引。

在數據使用與數據分析段落，說明在 PopPK 模型中，應使用所有能使用之藥物動力學數據進行分析，若欲刪除某特定試驗、特定受試者，或者特定時間點檢品，須有合理說明，例如可應用模型為基礎之效力檢定(model-based power analysis)，以說明相關共變量分析之代表性。此段落中，亦說明模型建立與模型確效之考量要點，當中載明模型確效須透過多種不同方法進行，因每種確效方式都有其優、缺點，須以多種確效方法互相補足，相關建議之確效方法包含：goodness-of-fit (GOF) plots (包含 dependent variable (DV) vs individual predictions (IPRED)、DV vs population predictions (PRED)、absolute individual weighted residuals (|IWRES|) vs IPRED or time、conditional weighted residuals (CWRES) versus PRED or time、...、等)，以及 diagnostic plots (包含 Visual Predictive Check (VPC)、prediction corrected VPC (pcVPC)、Numerical Predictive Check (NPC)、...等)。

最後 US FDA 亦提供 PopPK 報告之格式建議與範例，報告內容應包含執行摘要、引言、材料與方法、結果、討論、結論以及附錄。各段落所應包含之內容，於指引之範例表格中亦有舉例說明，例如附錄段落內容中，應包含模型建立過程中的各階段運行分析紀錄，以及圖表產生之方法與相關程式碼等。



■ EMA^[10]

相較於 US FDA 近年之 PopPK 指引修訂，EMA 的 PopPK 指引第一版本之公布時間為 2008 年，至今尚未進行過修訂，相關內容主要聚焦於 PopPK 報告內容應檢附之資料，對於 PopPK 能應用之領域以及應用時，須考量之事項未有詳細著墨。EMA 之 PopPK 指引對於相關報告內容之提交，說明應要有 PopPK 分析計畫書內容，以說明分析目的、數據來源、受試者特徵、數據選取標準、模型理論、模型建立步驟、模型測試與驗證方法等資訊；而 PopPK 最終報告之內容，則應包含概要、引言、目的、數據、方法、結果、討論等。其中 EMA 在上述內容中，有簡述關於 PopPK 模型之基本概念，例如說明 base model 之建立與確效、共變量選擇方式，以及 final model 之確效與數據呈現等。

PBPK 模型指引

■ US FDA^[11]

US FDA 於 2018 年公布第一版本之 PBPK 指引，相較於前述之 US FDA 新版 PopPK 指引對於相關技術應用領域的深入著墨，此 PBPK 指引，如同 EMA 目前的 PopPK 指引般，主要針對於說明 PBPK 報告內容應檢附之資料。

US FDA 之 PBPK 指引對於相關報告內容之提交，說明應包含六大部分：執行摘要、引言、材料與方法、結果、討論以及附錄。其中於引言部分應說明藥物之物化特性、藥物動力學、藥物藥效學等基本資訊概要、已知之藥物暴露量與臨床療效及安全性反應關係，以及藥物在不同開發階段應用之 PBPK 背景資訊與研究報告等。而於材料與方法部分，應有模型建立過程之流程說明、模型參數來源之選擇方式與相關佐證，以及模型設計之模擬條件(例如給藥途徑、給藥劑型、給藥劑量，以及模擬族群之人口分佈資訊等)。此外，US FDA 說明其並不會推薦特定之 PBPK 軟體，相關軟體之選擇合適性，須由申請者提交相關軟體資料以供審查。最後，關於結果部分之內容，須有關於模型的驗證資訊(包含模型驗證方法、模型結果確認，以及靈敏度分析等)，以證明此 PBPK 模型能穩



健，且適合地應用於特定藥物及特定族群之欲解決問題。

■ EMA^[12]

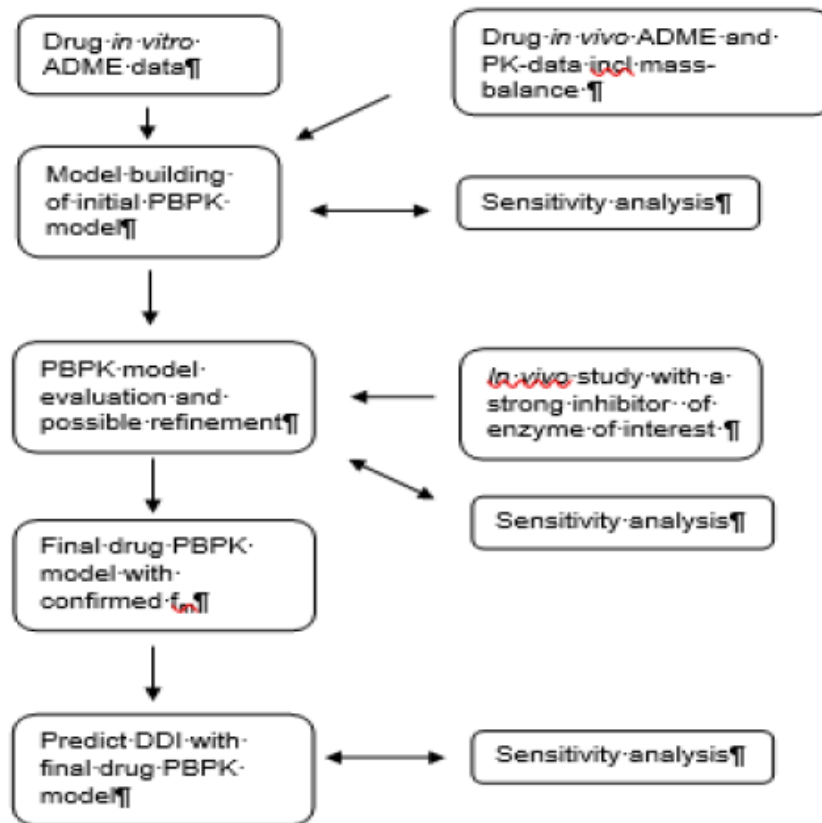
EMA 於 2019 年公布其第一版本的 PBPK 指引，儘管此份指引之主要目的亦在於提供申請者關於 PBPK 報告所應檢附之報告內容資訊，不過相較於 US FDA 的 PBPK 指引，EMA 指引對於模型之理論基礎、應用評估，甚至範例舉例等部分，有著更深入程度的說明。因此在本篇文章中，將就 EMA 版本之 PBPK 指引內容，作概括性介紹。

EMA 之 2019 年 PBPK 指引，其關於 PBPK 模擬報告之內容架構建議如下：PBPK 的目標與查登目的、背景資訊、驗證、模型參數、模型開發、模型模擬、模型評估、結果與討論等。其中關於背景資訊部分，指引內容說明須要有藥物之物化性質(例如粒徑大小、晶型、溶解度等)、體內與體外之吸收、分佈、代謝、排除資訊，以及藥物相關之臨床試驗結果(例如質量平衡試驗結果、暴露量-反應關係等)。而關於 PBPK 軟體之驗證部分，EMA 除申明應用 PBPK 應提供相關軟體驗證資訊外，亦針對此議題於其附錄一，說明軟體驗證之建議事項，包含應將具有相似藥物動力學特性之化合物納入驗證資料庫，並提供納入驗證資料庫之個別化合物的體內與體外數據，以利評估此 PBPK 軟體之預測能力；此外亦說明依據 PBPK 預期使用之目的，會將軟體所須進行之驗證程度分為高度、中度、低度等三種層面，以利評估相關 PBPK 模擬結果之風險。其中高度影響之應用類別包含但不限於：以 PBPK 取代臨床試驗數據、於藥物基因體次族群或小兒病人族群之藥物交互作用評估、複雜之藥物交互作用評估(例如兩種抑制劑之合併使用)、評估其他使用劑量之藥物交互作用影響等。

關於模型參數、模型開發、模型模擬、模型評估等部分，指引說明應提供相關參數來源之佐證文獻與假設說明以作為引用依據，且應討論相關參數於模型結構中之影響，例如若模型對於某類參數具有高度依存性，則此類參數應予以測定其實驗值，或須說明為何使用預測值更為準確；模型的建立為一反覆優化與驗證之過程(圖五)，因此，對於模型之優化過程應有相關分析計畫，並應於報告書中說明相關模型選擇與調整之優化過



程；而模型評估於指引內容中，說明應有全面性的總結以提供相關模型應用之信心，其中靈敏度分析可提供相關模型數據結果之可信度評估，例如預測酵素抑制的 PBPK 模型，應對交互作用參數 K_i 進行靈敏度分析，而吸收相關之 PBPK 模型，則應對於胃腸道 pH 值、粒徑等參數進行靈敏度分析，小兒 PBPK 模型則應對與個體發育相關之酵素及轉運蛋白參數進行靈敏度分析。EMA 於此份指引中，亦於其附件二就模型評估建議，有進一步的詳細舉例與說明。



圖五、藥物交互作用模型之建模流程^[12]

在最後的結果與討論段落內容，EMA PBPK 指引說明應以清晰且完整之方式呈現模擬相關結果，例如時間曲線下面積、最高血中濃度、半衰期、最低血中濃度、分佈體積、清除率、蓄積/交互作用之比值，以及個體間變異等，應使用表格與圖形以視覺化方式呈



現相關圖、表，相關參數數值與描述性統計結果(例如幾何平均數、標準差等)應於報告中列出。參數之靈敏度分析結果，以及 PBPK 模擬之電子文件檔案與執行檔案等，皆須提供。而最終之討論段落，應說明此 PBPK 模型可能存在的不確定性及其可信度，並說明相關模型建立與模擬應用對於藥物審查決策之貢獻。

結語

模型輔助藥品開發之法規趨勢，國際上是朝著以技術性領域指引以及應用領域指引互相補足之方向在進行中。其中，技術性領域指引，以群體藥物動力學模型、生理為基礎之藥物動力學模型，以及劑量-暴露量-反應模型為目前主要規劃領域；而應用領域指引，則以藥物交互作用、肝、腎功能不全，以及小兒族群為主要規劃重點。本文內容概述相關技術領域之基本背景與應用趨勢，並就國際法規近況，以及美國、歐盟目前之群體藥物動力學模型指引，以及生理為基礎之藥物動力學模型指引進行介紹，以作為我國藥政法規主管機關在研擬相關審查法規，以及我國製藥業者在應用相關實務技術時之參考，以期完善國內模型輔助藥品開發之法規科學與研發應用環境。

參考文獻

1. RL Lalonde, KG Kowalski, MM Hutmacher, *et al.* Model-based Drug Development. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;82(1):21-32.
2. SF Marshall, R Burghaus, V Cosson, *et al.* Good Practices in Model-Informed Drug Discovery and Development: Practice, Application, and Documentation. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2016;5(3):93-122.
3. Yaning Wang. PBPK Current Status and Challenges: A Regulatory Perspective. Office of Clinical Pharmacology, U.S. Food and Drug Administration. November 18, 2019.
4. Scott Marshall, Rajanikanth Madabushi, Efthymios Manolis, *et al.* Model-Informed Drug Discovery and Development: Current Industry Good Practice and Regulatory Expectations and Future Perspectives. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2019;8(2):87-96.



5. Xinyuan Zhang, Yuching Yang, Manuela Grimstein, *et al.* Application of PBPK Modeling and Simulation for Regulatory Decision Making and Its Impact on US Prescribing Information: An Update on the 2018-2019 Submissions to the US FDA's Office of Clinical Pharmacology. *J Clin Pharmacol.* 2020;60 Suppl 1:S160-S178.
6. U.S. Food and Drug Administration (US FDA) official website.
7. European Medicines Agency (EMA) official website.
8. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) official website.
9. US FDA. Guidance for Industry, Population Pharmacokinetics. 2022.
10. EMA. Guideline on Reporting the Results of Population Pharmacokinetic Analyses. 2008.
11. US FDA. Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses — Format and Content. 2018.
12. EMA. Guideline on the Reporting of Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modelling and Simulation. 2019.