



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

美國 FDA 於 2023 年 6 月發表「治療性蛋白藥品之藥品交互作用評估」指引

發表單位：美國 FDA

摘要整理：黃貴殷

發表時間：2023/06/22

內容歸類：藥物動力學

類別：指引

關鍵字：Therapeutic protein、
Drug-drug interaction、
Monoclonal antibody、
Cytokine、Enzyme、
Cytokine modulator

資料來源：[Drug-Drug Interaction Assessment for Therapeutic Proteins Guidance for Industry](#)

重點內容：美國 FDA 於 2023 年 06 月 22 日發表「治療性蛋白藥品之藥品交互作用評估」指引之最終版本，取代於 2020 年 08 月 12 日發表之草案版本。本篇文章僅以最終版本中變更或新增之內容重點整理。本指引草案版本之重點整理，請參閱[當代醫藥法規月刊第 120 期](#)「美國 FDA 於 2020 年 8 月發表『治療性蛋白藥品之藥品交互作用指引』草案」。

1. 本指引所探討之治療性蛋白藥品(therapeutic protein)，包含已純化單株抗體(purified monoclonal antibodies)、細胞激素(cytokines)、酵素(enzymes)和其他體內使用的新穎蛋白質(novel proteins)。
2. 本指引所探討之治療性蛋白藥品，不包含作為疫苗(vaccines)的蛋白質、過敏性產品(allergenic products)、細胞及基因治療產品(cellular and gene therapy products)、人類細胞(human cell)、人類組織(human tissue)、以細胞和組織為基底之產品(cellular and tissue-based products)。



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

3. 當評估治療性蛋白藥品與小分子藥品間，或是兩治療性蛋白藥品間可能發生的藥品交互作用(drug-drug interaction, DDI)風險時，須考慮交互作用機轉、疾病類型與嚴重程度(若 DDI 機轉與疾病狀態相關)、生物製劑之類型、治療性蛋白藥品的清除路徑，與擬申請適應症病人族群的常用併服藥品。
4. 儘管已有體外或動物試驗顯示，細胞激素對轉運蛋白(transporters)的功能具潛在影響，但此影響對應的臨床意義仍未知。當 DDI 屬於促發炎細胞激素(proinflammatory cytokines)相關機轉，在臨床試驗中，研究細胞激素或細胞激素調節劑(cytokine modulator)與轉運蛋白間潛在的 DDI，將有助於風險控管策略的制定。
5. 草案版本中，關於抗體藥物複合體(antibody-drug conjugates)之 DDI 考量，已從最終版本中移除。相關內容已收載至美國 FDA 於 2022 年 02 月 07 日發表的「Clinical Pharmacology Considerations for Antibody-Drug Conjugates Guidance for Industry- Draft Guidance」，該草案之重點整理請參閱[當代醫藥法規月刊第 139 期](#)「美國 FDA 於 2022 年 2 月發表『抗體藥物複合體產品於藥動/藥效之審查觀點考量』指引草案」。
6. 評估治療性蛋白藥品之 DDI 風險主要有以下方式：體外及動物試驗、獨立的藥品交互作用臨床試驗(dedicated clinical studies for DDIs)、群體藥動學模式(population PK modeling)及其他模型輔助方法(Other Modeling Approaches)。
7. 評估治療性蛋白藥品之 DDI 風險的臨床試驗設計(平行試驗或交叉試驗)，取決於 DDI 的機轉、試驗藥品的藥動學特性(例如：藥品的半衰期)，以及治療性蛋白藥品的免疫原性風險，例如：
 - (1) 平行試驗適合用於評估其他藥品，對於半衰期長的治療性蛋白藥品的影響。



- (2) 單序列交叉試驗設計(即受質藥品單獨服用階段結束後·接續受質藥品併服治療性蛋白藥品)·可用於評估治療性蛋白藥品對其他藥品的影響(例如：促發炎細胞激素或促發炎細胞激素調控劑對 cytochrome P450 (CYP)受質藥品的影響)。
- A. 開發者須確認治療性蛋白藥品·在特定疾病狀態下·對細胞激素調控的時程·以利設計試驗中·受質藥品與治療性蛋白藥品的給藥時間點與觀察期間。
 - B. 雞尾酒法(cocktail approach·即同時併用多種 CYP 受質藥品)·可有效率地評估治療性蛋白藥品(例如：促發炎細胞激素或促發炎細胞激素調控劑)·與多種 CYP 酵素之間的交互作用。