



致力法規科學
守護生命健康
Regulatory Science, Service for Life

新複方新藥查驗登記之藥動學審查重點與考量

楊詩盈¹

前言

在藥品研發過程中，新成分新藥投資門檻高、風險大且時間漫長，考量產品專利期限、市場需求或減少服藥顆數，以提高病患順從度等面向，許多藥廠因而轉往新複方新藥開發。根據現行「藥事法」^[1]及「藥事法施行細則」^[2]，新複方藥品屬新藥範疇，其定義為「二種以上已核准成分之複方製劑具有優於各該單一成分藥品之醫療效能者」。一般而言，複方療程或是複方製劑，大多是因其個別單方間的藥理加成作用或藥品交互作用所致，而比個別單方製劑獲得更好的療效反應或安全性，且可提供病患一定程度的服藥便利性與增加服藥順從性。若廠商開發之新複方新藥中含未核准之新成分新藥，雖然在製劑學上仍屬新複方，但非屬「藥事法」定義之新複方新藥，亦不在此文章討論範圍內。對於新複方新藥中含未核准之新成分新藥者，建議應先參考「藥品查驗登記審查準則」^[3]，檢送新成分新藥技術性資料進行評估。

新複方新藥之藥動學審查考量

根據公告「各類新藥查驗登記審查重點」^[4]所載明，新複方新藥在個別單方之吸收、分佈、代謝及排泄等藥動學特性已知的情形下，仍須額外執行試驗以收集藥動學相關資訊，以說明新複方新藥與個別單方製劑之生體可用率差異、個別單方間的藥品交互作用、以疾是否應對於食物效應及特殊族群進行評估而提出適當建議等。本文將針對最常見開發「口服新複方新藥」於申請查驗登記時，建議檢送之藥動學資料及審查重點進行說明。

一、生體可用率(Bioavailability, BA)及生體相等性(Bioequivalence, BE)

依我國「藥品查驗登記審查準則」^[3]規定，新複方新藥欲申請查驗登記時，所須檢附之藥動學相關技術性資料應包括個別單方藥品之吸收、分佈、代謝、排泄試驗報告，同時也應提供新複方新藥生體可用率、食物效應與其它藥動學相關之臨床試驗報告。由於生體相等性試驗亦為生體可用率試驗之一種，故在開發口服新複方新藥時，常見開發廠商提供生體相等性試驗報告以作為生體可用率之資料。

¹ 財團法人醫藥品查驗中心藥劑科技組藥動小組



生體可用率(BA)係指藥品有效成分由製劑中釋出，被吸收進入全身血液循環或作用部位之速率與程度的指標，可幫助了解藥品投與後被身體吸收利用的情形。影響生體可用率的因素很多，除了不同個體間或個體內變異性影響外，不同廠牌、不同原料藥來源或晶型、不同配方及不同製程，所生產出同劑型、同劑量之相同活性成分之藥品，其生體可用率亦可能不相同。因此，需提供資料說明新複方新藥中每一單方與原開發廠(或經中央衛生主管機關認可)個別單方藥品的生體可用率相近度，進而推估兩者在臨床上的療效與安全性相近度。

一般在新複方新藥開發過程中，常見使用生體相等性(BE)試驗資料做為上述之生體可用率數據，且/或做為連結個別單方的藥動學資訊或文獻資料。

根據目前的「藥品生體可用率及生體相等性試驗作業準則」^[5]，生體相等性係指二個藥劑相等品或藥劑替代品，於適當研究設計下，以相同條件、相同莫耳劑量(molar dose)給與人體時，生體可用率無統計上之差異，則具有相同之生體可用率。在審查各類新藥時，我們亦常以「生體相等性」的概念與原則，檢視相同成分在不同劑型或不同配方間，是否具相等(或相當)的生體可用率表現。

因此，生體相等性試驗亦可用來評估，個別單方在新複方新藥或單方製劑中的生體可用率差異。實務上，最常見廠商藉由生體相等性試驗，比較各單方成分在新複方新藥中與在原開發廠單方製劑的生體可用率，以及生體可用率相關的生物檢體分析方法確效報告，一併進行查驗登記審查。生體可用率及生體相等性試驗相關規定(試驗設計、對照藥品選擇與統計分析等)及生物檢體含量確效相關規定，請參考中央衛生主管機關公告之「藥品生體可用率及生體相等性試驗作業準則」^[5]與國際醫藥法規協和會「M10 Bioanalytical Method Validation (ICH M10)」^[6]。詳細試驗設計，將於後面段落說明。

假設藥品 A (活性成分 a)與藥品 B (活性成分 b)為國內已上市產品。廠商欲開發一新複方新藥 C (單一藥品中含藥品 A 與藥品 B 成分，即為 fixed combination)，則最常見於查驗登記時提供之藥動學資料說明如下：

- (一) 其個別單方在臨床上經常被併用，已建立療效安全性(請一併參考已出刊之臨床部分要求^[7])，則建議廠商直接執行新複方新藥 C (fixed combination)與藥品 A+藥品 B (free combination)之生體相等性試驗，如表一所示，以證明人體服用新複方即等於併服個別單方製劑，進而佐證兩者在臨床上是可互換的，



且可直接連結個別單方之藥動學資訊。

表一、常見的新複方新藥生體相等性分組設計

試驗設計	分組方式
交叉設計或 拉丁方格設 計	試驗組：新複方新藥 C (含活性成分 a+b), (fixed combination) 對照組：藥品 A (活性成分 a) + 藥品 B (活性成分 b) (free combination)

上述常見的新複方新藥生體相等性分組之設計，建議可採用交叉設計(crossover designs)或拉丁方格設計(Latin square designs)，以減低受試者間差異造成的干擾。且交叉試驗中，選用之藥品洗除時間(washout period)，應要足夠以避免藥品殘留體內。

(二) 若新複方新藥包含不同單位含量產品，亦適用「口服製劑查驗登記可以溶離率曲線比對報告取代生體可用率或生體相等性試驗報告辦理原則」^[8]。在配方賦形劑相似的前提下，1. 若同廠牌高劑量新複方新藥之生體相等性試驗已獲通過，速放劑型之低劑量複方產品，得以溶離率曲線比對報告取代生體相等性試驗報告；而控釋劑型之低劑量複方產品則須檢送生體相等性試驗報告，惟配方成分成比例者，或配方之改變未涉及影響控制釋出成分者，得以溶離率曲線比對報告取代。2. 若同廠牌低劑量新複方新藥之生體相等性試驗已獲通過，倘新複方新藥所含之各單方成分，皆具線性藥動學特性，則速放劑型之高劑量複方產品，得以溶離率曲線比對報告取代生體相等性試驗，而控釋劑型之高劑量複方產品，無論在個別單方是否具有線性藥動學特性下，皆應執行生體相等性試驗。

二、食物對藥品吸收的影響(Food effect)

凡經口服投與之藥品，原則上皆須評估食物是否會影響藥品吸收。食物可能改變胃腸道環境的酸鹼值、延遲胃排空時間、刺激膽汁或胃腸酵素分泌、增加臟器血流量、甚至與藥品形成複合體，進而減少藥品吸收或抑制代謝酵素，眾多因素皆可能影響藥品的生體可用率。



在個別單方於臨床使用時均為可或不與食物併服情況下，根據國內目前之「藥品生體可用率及生體相等性試驗作業準則」^[5]，則是應進行空腹生體相等性試驗(fasting BE)與新複方新藥之食物-藥品交互作用試驗。一般對於食物-藥品交互作用試驗規劃，常見採用隨機分組、單劑量且雙向交叉之試驗設計，以健康受試者進行試驗，並在無安全疑慮下，選用可涵蓋最高臨床治療劑量的擬上市產品進行試驗。將受試者分成空腹與進食組(建議給予高脂高卡路里食物)，評估兩組相關藥動學參數(例如：AUC、C_{max}、T_{max}等)是否有差異，且造成臨床上的影響。但有以下特別狀況說明：

- (一) 若任一單方藥品之吸收受食物影響，廠商執行前述生體可用率試驗時可選擇
1. 考慮模擬進食狀態的生體相等性試驗(fed BE)，或 2. 空腹生體相等性試驗(fasting BE)與新複方新藥之食物-藥品交互作用試驗，以釐清新複方新藥受食物影響的程度。
- (二) 若是在臨床上為了降低藥品所引起的副作用，而必須與食物併服的情況，廠商執行前述生體可用率試驗時也須反應臨床上真實使用狀況，而考慮進食狀態，須執行新複方新藥於進食狀態下的生體相等性試驗(fed BE)。
- (三) 若個別單方皆要求必須空腹服用，而新複方新藥亦直接建議空腹服用，因此無食物干擾的問題，原則上不需再執行食物-藥品交互作用，但仍鼓勵廠商提供相關資訊，以釐清該新複方新藥是否受食物影響，進而影響該新複方新藥的療效或安全性。

三、藥品交互作用(Drug-drug interaction)

每一藥品的特性均不同，當服用兩種以上單方組成的新複方新藥，於人體內產生的相關作用或變化將遠比單方來的複雜。前述之生體可用率試驗，主要比較新複方新藥 fixed combination 與 free combination 之吸收差異，是在所有單方皆存在的情況下，評估不同製劑的影響，但無法得知個別單方藥品間是否存在藥品交互作用。原則上新複方新藥申請查驗登記時，應提供個別單方間之藥品交互作用數據或文獻資料。若此複方療法在臨床上已有豐富的使用經驗，且安全性足夠，仍應盡力搜尋並提供藥品交互作用相關文獻；若無相關文獻但有療效或安全疑慮時，廠商仍需進一步釐清，或執行個別單方間之藥品交互作用評估。



四、其他藥動學資料

除上述資料外，欲申請新複方新藥查驗登記時，都應提供個別單方之藥動學資料與摘要(吸收、分佈、代謝、排泄、特殊族群及其他相關臨床試驗)。關於特殊族群，新複方新藥應綜合考量個別單方對肝腎功能不全、不同性別、體重、老年人或兒童族群等特殊族群的影響，採取保守之劑量調整建議，以確保在特殊族群之療效與安全性(例如：藥品 A 使用於輕中重度肝功能不全患者不需調整劑量；藥品 B 使用於輕度肝功能不全患者不需調整劑量，但禁用於中重度肝功能不全患者；則此新複方新藥 C 仿單應書寫為，輕度肝功能不全患者不需調整劑量，但禁用於中重度肝功能不全患者)。但若新複方新藥仿單中，對特殊族群之用法用量建議若超過個別單方仿單之建議，則應提出相關的藥動學試驗報告或臨床試驗報告，以支持新複方新藥對特殊族群所宣稱之用法用量。假若開發新複方新藥的廠商非個別單方之原開發廠，無法提供個別單方之相關臨床試驗原始數據，廠商應檢附文獻報告佐證單方之藥動學特性，並執行上述新複方新藥相關之臨床試驗。除此之外，若有其他特殊狀況，則建議廠商應函詢中央衛生主管機關以釐清問題。

新複方新藥查驗登記時完整藥動試驗建議

綜合前列所述，且個別單方在臨床使用時均為可或不與食物併服情況下，則新複方新藥在查登時的完整藥動學試驗執行方式或送審資料，建議可參考表二。由表二試驗設計或建議提供資料可釐清，什麼樣的藥動學資料可使用文獻資料提供，什麼樣的藥動學資料則是必須要以新複方新藥執行相關試驗，進而適當減免部分不必要的試驗。

但若有其他特殊狀況，仍建議廠商於試驗進行前諮詢中央衛生主管機關以釐清問題，以利廠商及早決定此新複方新藥之開發策略。

表二、新複方新藥藥動學試驗執行方式與送審資料建議

類型	送審資料/試驗執行方式	可否接受以文獻資料作為免除試驗之依據?
基本藥動學特性	檢送藥品 A (活性成分 a)與藥品 B (活性成分 b)的吸收、分佈、代謝、排泄等摘要資訊	可



致力法規科學
守護生命健康
Regulatory Science, Service for Life

生體相等性試驗	試驗組：新複方新藥 C (含活性成分 a+b) 對照組：藥品 A (活性成分 a) + 藥品 B (活性成分 b)	否
食物效應試驗	試驗組：新複方新藥 C (含活性成分 a+b) (空腹) 對照組：新複方新藥 C (含活性成分 a+b) (進食)	原則上不接受，但特殊情況下得以免除*
藥品交互作用試驗	試驗組：新複方新藥 C (含活性成分 a+b) <u>或</u> 藥品 A (活性成分 a) + 藥品 B (活性成分 b) 對照組一：藥品 A (活性成分 a) 對照組二：藥品 B (活性成分 b)	可
特殊族群# 試驗	檢送藥品 A (活性成分 a)與藥品 B (活性成分 b)投與至特殊族群後的藥動學資訊，並提出新複方新藥 C (含活性成分 a+b)對於特殊族群的投與劑量建議	可

*請參閱本文「二、食物對藥品吸收的影響(Food effect)」之說明

#係指肝腎功能不全、不同性別、體重、老年人或兒童族群

結論

綜上所述，申請新複方新藥查驗登記時，主要考量為各單方藥品的生體可用率是否會改變、各單方間是否存在藥品交互作用以及食物對新複方新藥的影響。其餘審查重點會因藥品特性不同而有不同的考量。若有其他特殊狀況，則建議廠商應函詢中央衛生主管機關以釐清問題，以利廠商及早決定此新複方新藥之開發策略。

參考文獻

1. 藥事法，2020
2. 藥事法施行細則，2019。
3. 藥品查驗登記審查準則，2019。
4. 各類新藥查驗登記審重點，2017。
5. 藥品生體可用率及生體相等性試驗作業準則，2020。
6. ICH M10 Bioanalytical Method Validation，2019。
7. 湯依寧「新複方新藥查驗登記臨床審查重點與考量」當代醫藥法規 2020:



114:1-8

8. 衛署藥字第 0980364804 號公告，2009。