



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

劑型轉換之藥動部分審查考量

王藝琳¹

前言

新成分新藥在研發過程中，為了配合試驗對象、增加產品品質或安定性、增加產品競爭力、或拓展市場改善給藥方式等，在臨床前或進入第一次人體臨床試驗，甚至是晚期人體臨床階段，常見配方優化、或劑型轉換以配合產品定位及需求。而另一方面，新劑型新藥因開發時程較新成分新藥短、投資成本較低，常為我國新藥開發利基市場佈局的選題目標。

本文將介紹在研發過程發生劑型轉換需求時，可使用的藥動試驗工具，及應執行哪些藥動連結性試驗。另依開發方向區分為「上市前劑型優化」及「上市後新劑型新藥開發」，並搭配數個臨床實際案例分析其臨床策略。原則上，發生劑型轉換時，應依據產品類別及研發階段規劃合適之藥動連結性試驗，以避免重複執行試驗，並連結過去已完成的試驗成果，避免不必要的浪費及符合 3R (replacement、reduction 及 refinement) 原則精神。

劑型轉換須執行的藥動連結性試驗

本文所討論之「劑型轉換」泛指主成分(drug substance)及/或產品(drug product)在配方、劑型、製程上的所有變化。例如變更前產品有可能已使用於動物試驗開發階段，甚至已執行符合 GLP 之樞紐性臨床前安全性試驗。若第一次人體試驗擬使用變更後產品來執行試驗時，就須要提供適當的連結性資料，使合理說明「以變更前產品所執行之臨床前療效及安全性試驗資料，以推估變更後劑型產品之人體起始劑量與臨床給藥設計合適性」；或，變更前產品已完成某些臨床藥理學試驗，若發生劑型轉換時也須要適當的連結性資料，以支持「變更前產品所執行的臨床藥理學試驗仍具代表性」，如此可避免重新執行相同規模的試驗。另一可能情境為 A 劑型已獲准上市，原開發廠或其他廠商視藥品市場利基欲開發 B 劑型時，也需提供適當的連結性資料，以合理引用過去 A 劑型已建立的試驗數據。

¹ 財團法人醫藥品查驗中心藥劑科技組



因此，不論上市前或上市後，廠商除了需充分說明劑型轉換的理由外，應視藥品變更程度大小，執行適當的化學製造管制項目或/及藥動試驗來連結變更前後的產品，若經評估仍無法連結，亦可能需額外執行藥毒理試驗或臨床療效/安全性試驗，視開發階段決定連結性試驗規模及大小。原則上，建議使用最終產品執行臨床樞紐性試驗。越接近研發晚期或上市階段，劑型轉換所需的連結性試驗要求越嚴謹。

從藥動學的觀點，介紹劑型轉換時可利用的評估工具及相關公告

一、生體可用率或生體相等性試驗

為釐清主成分或劑型變更的影響，將變更前後產品以 head-to-head 方式執行生體可用率試驗(bioavailability study, BA)是最直接的比較方式。透過生體可用率增幅或差異，決定是否需要額外執行毒理試驗或其它臨床試驗。同樣地，也有可能發生「劑型轉換」，但期望維持相同的生體可用率，以順利引用過去的歷史資料或臨床試驗數據，這時就應考慮執行生體相等性試驗(bioequivalence study, BE)，藉由 BE 統計證明兩產品沒有明顯的吸收速率/程度上的差異。國內公告之藥品生體可用率及生體相等性試驗準則^[1]，提供了相關的試驗設計指引。原則上，在健康人執行單劑量交叉比對之 BE 試驗是最具敏感性的試驗設計，試驗人數應經估算使具足夠的檢定力。給藥劑量、空腹或進食狀況都應視產品特性，選擇最具代表性且適當的設計。美國 FDA、歐盟 EMA 及我國醫藥品查驗中心，皆依各別藥品特性推出 BE 試驗設計建議^[2,3,4]。雖然 BE 試驗設計建議是針對同成分同劑型之學名藥開發，但對於「劑型轉換」而言，仍具高度參考價值。

二、配方或製程之主次要變更判定

針對查驗登記應檢送 BA 及 BE 之口服固體制劑，經核准上市後，凡涉及配方、批量、製程及製造場所改變，應遵照速放製劑與控釋製劑主次要改變定義範圍表，檢附相關資料。原則上，若屬次要變更，應檢附溶離率曲線比對資料；若屬主要變更則應檢附生體相等性試驗報告。食藥署已於 108.8.8 預告修正「口服固體制劑上市後變更之附件表格」^[5]，相關資訊依食藥署公告為主。公告主旨雖是針對上市後變更，但上市前任何階段的製劑變更，亦是參考相同的原則。

三、體外試驗

對於吸收程度低、血中濃度難以測得的藥品，例如局部作用製劑，傳統的生體可用



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

率試驗無法反應變更產品前後的差異。一般來說，若有法規單位認可之體外試驗模式，即可支持變更前後產品的一致性，例如穿透性試驗、藥品釋放動力學試驗或體外結合試驗。鼻用吸入劑及鼻用噴液劑之學名藥查驗登記及變更部分，國內已公告要求需執行 *in vitro* BE study^[6]。其他參考資料包括美國 FDA、歐盟 EMA 及國內之 BE 試驗設計建議^[2,3,4]，及歐盟 EMA 胃腸道局部作用製劑之療效相等性指引^[7]。

四、藥效相等性試驗

接續前述三的情況，當血中濃度不可測得，且無法規單位認可之體外試驗模式時，美國 FDA 及歐盟 EMA 皆認為應執行藥效相等性試驗 (pharmacodynamics equivalence study)。國內目前尚無針對此議題有相關公告，因此現階段會參考國際法規單位之規範予以要求。

五、口服製劑高低單位含量以溶離率曲線比對試驗取代生體相等性試驗

依據「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]，同廠牌同劑型同成分之不同單位含量產品，且屬配方賦形劑相似者(即所有成份比例相同，或賦形劑增減屬次要變更範圍)，當速放劑型之高單位含量產品之 BE 已獲通過，低單位含量產品得以溶離率曲線比對報告取代 BE 試驗;反之，若低單位含量產品之 BE 已獲通過，高單位含量產品還須證明具線性藥動學特性才能適用。控釋劑型則依公告指示，特定條件下適用。此概念亦可應用於「劑型轉換」這個主題，即同廠牌多個單位含量產品發生劑型轉換，且需要執行 BE 作為連結性試驗時，廠商可評估選擇其中最高或最低單位含量產品執行 BE，其餘單位含量產品若符合該公告條件者，得以溶離率曲線比對報告取代 BE 試驗。錠劑、膠囊劑、懸浮液及口溶錠皆適用此公告，其它特殊口服劑型則建議依個案情況與法規單位作進一步討論。

六、口服固體速放劑型依藥品溶解度及穿透性分類原則，以溶離曲線比對試驗取代生體相等性試驗(BCS-based biowaiver)

BCS 係依據製劑主成分水溶解度及其於腸道的穿透性等特性之科學性分類方法，可將藥品主成分分成 Class I~IV 共四大類別。當 BCS 類別合併考量製劑整體之溶離率及賦形劑之影響時，其對於口服固體速放製劑在體內之吸收速率及程度，可作為科學性評估依據。現行國內藥品查驗登記已接受屬 BCS Class I 及 BCS Class III 藥品，得採 BCS



原則以溶離曲線比對試驗取代生體相等性試驗^[9]。因此，當新藥研發過程中發生劑型轉換，需要以 BE 試驗作為連結性試驗時，可考慮此公告。但 BCS-based biowaiver 僅適用屬藥劑相等品^{註 1}的產品。若屬藥劑替代品^{註 2}，例如研發過程中從錠劑變為膠囊劑，則建議開發廠商進一步與法規單位討論。若是國內已核准上市速放錠劑，第二家廠商欲開發速放懸浮液或膠囊劑，屬「新劑型新藥」類別者，不適用此概念。

七、動物或人體藥動比較性試驗

前述六項 PK 工具主要是針對小分子藥物，若是生物藥品於開發過程中發生劑型轉換，則應考慮執行比較性試驗(comparability study)。由於生物藥品較複雜，製程中任何變化皆可能影響產品特性。因此，若發生劑型轉換，應循序逐步從化學比較性試驗(BIO-CMC comparability)、甚至是動物或人體藥動比較性試驗(PK comparability)，來釐清劑型轉換對整體產品品質及藥物動力學上的影響。若 BIO-CMC 與藥動比較性試驗結果，無法排除可能對療效及安全產生影響，則需進一步執行臨床療效/安全性比較性試驗。目前國內尚無生物藥品變更相關公告，但與國內公告之生物相似性藥品查驗登記審查準則^[10]之概念類似。美國 FDA 及歐盟 EMA 皆有生物藥品製程變更等相關公告^[11, 12]。

再則依開發方向將內容分為「上市前劑型優化」及「上市後新劑型新藥開發」兩大區塊討論。

藥品開發之劑型優化

一、臨床早期劑型轉換

藥品在第一期人體臨床試驗階段常見以靜脈注射劑型給藥，以確認其人體耐受性或藥效結果。但靜脈注射劑型除了需由醫護專業人員給藥，病患也需勤跑門診才能接受藥物。因此，許多藥品開發案於研發早期常見嘗試從靜脈注射(IV)轉換至皮下注射(SC)劑型，因可在家施打，進而提高病患用藥順從度。

若已完成人體 IV 劑型的劑量提升試驗，欲轉換劑型至 SC 劑型，應設計哪些連結性

註 1 指具有相同有效成分及相等含量之相同劑型之藥品。

註 2 指具有相同有效成分或其前驅藥物，惟劑型、含量、鹽基或酯類未必相同之藥品。



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

試驗？之後的 SC 劑型又應如何設計藥動試驗？依據審查經驗，建議應考慮以下方向：

- (一) 臨床前單劑量相對生體可用率(relative bioavailability, relative BA)評估，可合併多個劑量組且進行重複劑量試驗。
- (二) 利用最低有效濃度協助尋找 SC 劑量。
- (三) 人體相對生體可用率試驗。
- (四) 人體 SC 給予多個劑量組且進行重複劑量試驗。

所有新開發產品進入人體試驗前，皆需要進行臨床前動物試驗。依案例情境，IV 劑型應已完成 GLP 毒理試驗及人體起始劑量推論。因此，SC 劑型應先於最具敏感性的動物物種執行單劑量 SC vs. IV 之 relative BA 動物試驗，以確認 SC 劑型的體內吸收程度及評估是否有額外考量，需補執行以 SC 給藥之毒理試驗，並協助推算人體 SC 劑量。若 SC 產品為長期多劑量使用，應有多個劑量組別且為重複劑量之動物藥動試驗，可了解 SC 給藥之線性藥物動力學特性、穩定狀態下的吸收程度、蓄積參數，幫助廠商評估 SC 給藥頻率。若臨床前階段已知最低有效濃度，可協助推估 SC 劑量，縮小人體試驗尋找 SC 最適宜劑量的範圍。SC 劑型第一次進入人體試驗後，亦需確認其人體之相對生體可用率。若可行，可考慮在單一 SC 臨床試驗內設計不同 cohort，同時評估單劑量 relative BA 試驗、及不同劑量/給藥頻率的重複劑量試驗。

二、臨床前階段劑型轉換

研發中藥品於臨床前階段發生劑型轉換很常見，需要執行的連結性資料要求也較有彈性，應視個案而定。但若在樞紐毒理試驗(pivotal GLP toxicity study)完成後發生劑型轉換，為衡量是否需再額外執行其他的毒理試驗，就需要執行連結性試驗。

假設某研發中藥品 A 已完成大鼠及狗兩個物種的樞紐毒理試驗，廠商欲使用新配方產品以改善生體可用率，應在哪一物種身上執行哪些連結性試驗？

首先需選擇與人體最相關的物種並了解其藥動特性，而轉換配方需要執行一單劑量相對生體可用率試驗。若大鼠與狗兩物種皆屬敏感物種，大鼠在 3~300 mg/kg 劑量範圍屬非線性藥動學特性， C_{max} 與 AUC 增加的幅度低於劑量提升的倍數；狗於 10~40 mg/kg 範圍屬線性藥動學特性， C_{max} 與 AUC 隨劑量成比例增加而增加。兩物種在毒理劑量下之暴露量已有明確的安全性資料。就審查經驗而言，在具線性藥動學特性的狗物



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

種身上執行單劑量相對生體可用率試驗，是較保守的做法。若在大鼠身上執行，因非線性藥動學特性，有可能在高劑量無法拉高暴露量，造成難引用 GLP toxicity study 的窘況。因此，若發生 A 藥情況，建議廠商考慮設計以下連結性試驗：

- (一) 單劑量且至少三個劑量組，以釐清新配方是否具線性藥動學特性。
- (二) 高劑量組之暴露量預期應涵蓋 GLP toxicity study 之最高暴露量。
- (三) 依據治療機轉(mechanism of action)、藥動特性及代謝途徑，選擇與人體最相關之物種。

三、臨床晚期劑型轉換

若於臨床階段晚期發生劑型轉換，尤其牽涉支持療效安全性的臨床樞紐試驗，所需的連結性試驗要求更為嚴謹，需以變更前與變更後產品執行進行 head-to-head 比對。例如樞紐試驗所使用的產品與上市產品之間發生變更、樞紐試驗執行期間同時使用變更前及變更後產品、或是多個樞紐試驗使用不同的產品。劑型轉換之變更程度判定需依照法規公告，如前述所介紹的藥動工具，執行符合法規要求之連結性試驗。若劑型轉換發生於臨床樞紐試驗執行前，其藥動連結性及結果則較彈性，可視個案狀況而定。

樞紐試驗執行期間，可能同時使用變更前及變更後產品，若樞紐試驗設計含藥動採樣且變更程度不大，依產品類別進行藥動次族群分析(subgroup analysis)，證明產品變更不影響體內吸收程度，也可作為藥動連結的支持性資料。

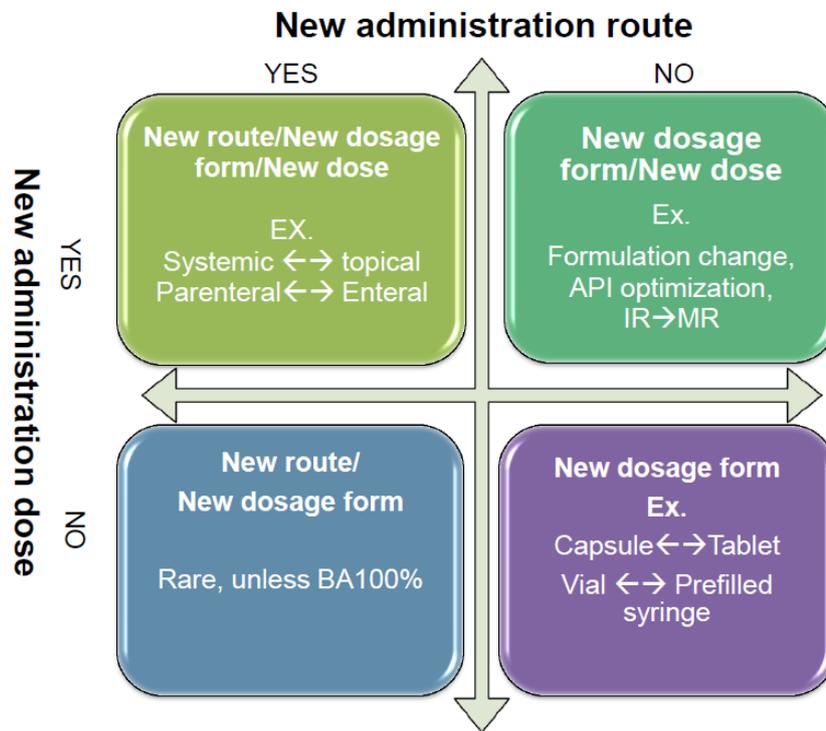
新劑型新藥開發

新劑型新藥開發有可能是原廠為因應專利到期，推出新劑型新藥以維持市場占有率，或是第二家廠商評估市場利基開發新產品。但開發新劑型產品往往也涉及新使用途徑及(或)新使用劑量。圖一代表本身為新劑型之產品，是否涉及新使用途徑及(或)新使用劑量，而劃分出四個象限。各象限內亦例舉出常見的劑型轉換狀況。圖二則是依藥品查驗登記審查準則附件三^[13]列出各類別其法規要求。值得注意的是，藥品查驗登記審查準則附件三^[13]僅列出「最低法規門檻」，即至少須提供的資料。事實上，在藥品查驗登記時，為支持藥品所宣稱的適應症及用法用量，亦會有額外的科學性之審查要求。

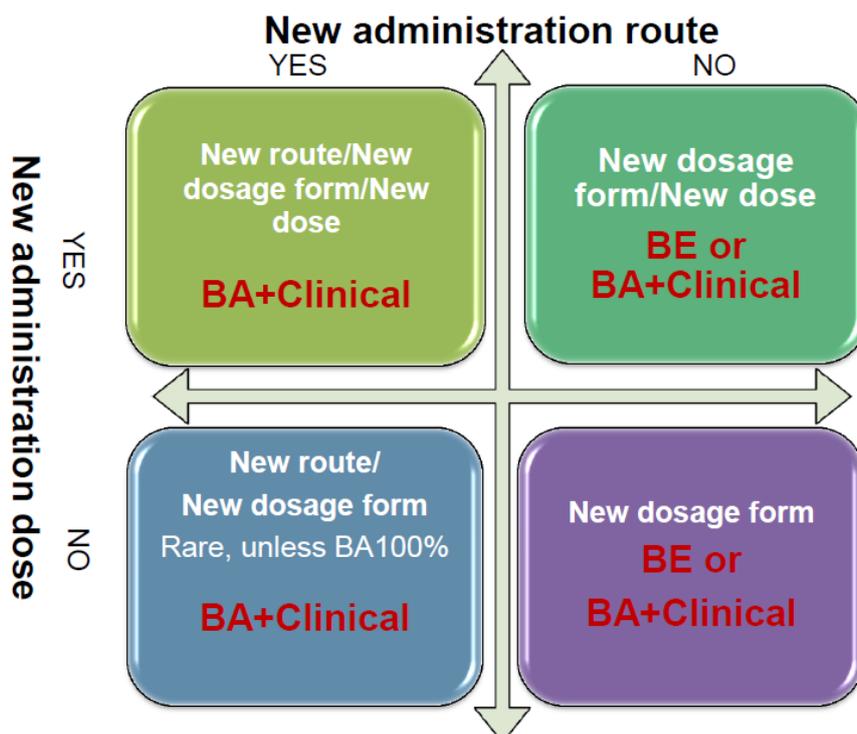


致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life



圖一、新劑型涉及新使用途徑及(或)新使用劑量之分類



圖二、依圖一新藥類別，藥品查驗登記審查準則之最低法規要求



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

接下來以四個藥品為例 (Megace ES[®][14]、Mirapex PR[®][15]、Exelon[®] Film^[16]及 Ozurdex[®][17])，說明其研發及科學性審查考量。

一、Megace[®] vs. Megace[®] ES^[14]

Megace[®] oral suspension 40 毫克/毫升，主成分為 megestrol acetate，適應症為後天免疫缺乏症候群患者的厭食症、及 HIV 患者及癌症患者之惡病體質引起的體重明顯減輕，原開發商為 Bristol-Myers Squibb Company (簡稱 BMS)。由於 megestrol acetate 難溶於水，第二家廠商 Endo Pharmaceuticals INC 利用 NanoCrystalTM technology 開發第二代產品 Megace[®] ES，藉由縮小主成分粒徑，增加其接觸表面積、提升溶解速率，進而增進生體可用率。Megace[®] ES 申請相同適應症，但因生體可用率增加/降低給藥劑量，因此屬新使用劑量新藥(表一)，在美國 FDA 以 505(b)(2)方式申請新藥藥證。

表一、Megace ES[®]口服懸浮液與 Megace[®]口服懸浮液之用法用量比較

	Megace [®] ES Oral suspension	Megace [®] Oral suspension
美國 FDA 案號	021778	020264
單位含量	125 mg/mL	40 mg/mL
用法用量	可與或不與食物併服 312.5 mg QD 625 mg QD	已知有明顯食物效應，但仿單未限制進食或空腹使用 400 mg QD 800 mg QD
每日給藥體積	2.5 mL or 5 mL	10 mL or 20 mL

由於 Endo 策略為申請相同適應症，考量 Megace[®] ES 係改善藥物溶解度，並未改變血中濃度經時變化，加上 Megace[®] 本身有明顯的食物效應。因此，廠商規劃執行 Megace[®] vs. Megace[®] ES 之樞紐 BE 試驗及食物效應試驗，以順利連結 Megace[®] 之療效/安全性資料。樞紐 BE 試驗係以單劑量、交叉試驗設計且於健康人進食狀態下執行 BE。結果以 625 mg/5 mL 單位含量產品之 BE 試驗結果最接近對照藥品。食物效應試驗顯示 Megace[®] ES 的食物效應比 Megace[®] 小，且進食狀態之吸收程度與空腹相似，因此 Megace[®] ES 可與或不與食物併服。

二、Mirapex[®] PR^[15] (Oral IR→Oral PR)



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

國內若僅核准上市速放劑型(IR)，廠商欲申請同成分控釋劑型則屬新劑型新藥，原則上應提供 BA 試驗及臨床試驗報告，且應有適當資料連結至國內已核准上市之速放劑型，以連結國內現有臨床使用經驗。要求 BA 試驗的主因係 BE 之統計方式僅針對 C_{max} 、 $AUC_{0-\tau}$ 及 $AUC_{0-\infty}$ ，而 AUC 於計算過程中可能會掩蓋速放劑型與緩釋劑型真實的藥動學輪廓(PK profiling)差異，難以進行完整評估。因此，要求 BA 試驗及臨床試驗，以釐清兩劑型 PK profiling 的差異對療效與安全性的影響。台灣對於此類案件的法規要求亦與美國 FDA 類似。

以美國 FDA 核准之 Mirapex[®] PR^[15] (pramipexole) 為例，Mirapex[®] IR 共有七種單位含量(0.125~1.5 毫克)，用於治療巴金森氏症及原發性腿部躁動症，每日三次，核准日劑量為 0.375~4.5 毫克。原廠後來開發 PR 緩釋劑型(prolonged-release)，共七種劑量(0.375~4.5 毫克)，改為一天使用一次。Mirapex[®] PR^[15]除臨床試驗報告外，藥動亦檢附以下資料：

- (一) 不同配方之 0.375 毫克 PR 錠劑之單劑量試驗，利用體外/體內相關性(IVIVC) 建立產品規格。
- (二) 以 IR 為對照組，執行 PR 產品之健康人相對生體可用率試驗，也包含 PR 劑量產品之線性評估、多劑量藥動特性及食物效應評估。
- (三) 腎功能不全族群之群體藥動學分析。
- (四) 體外酒精傾瀉試驗。

除法規最低門檻「BA 試驗」外，PR 產品的線性特性、穩定狀態之藥動參數及食物效應試驗也是新藥查驗登記不可或缺的資料。原 IR 劑型即須針對腎功能不全患者進行劑量調整，新緩釋劑型開發者也須釐清新劑型之血中濃度經時變化對於腎功能不全患者的影響為何。美國 FDA 要求緩釋劑型皆須執行體外酒精傾瀉試驗，以避免劑型設計缺失讓服藥者暴露於高劑量傾瀉的風險中。國內雖無相關法規要求，但仍鼓勵國內新緩釋劑型開發商執行此類體外試驗。

三、Exelon[®] Film^[16]

Rivastigmine 從口服膠囊發展至貼皮劑 Exelon[®] Film^[16]，是非常成功的劑型變更案例，藉由貼皮途徑避免首渡效應消耗藥物，大幅提升藥物的生體可用率。Exelon[®] Film^[16] 宣稱相同適應症，但改由皮膚吸收，貼皮劑投與劑量與口服劑型不同，因此



Exelon[®] Film^[16]屬新使用途徑及新使用劑量新藥。廠商除了在臨床前、臨床藥動/藥效執行相關試驗外，也執行臨床樞紐試驗，以證明新使用途徑/用法用量之療效及安全性。兩個使用途徑皆屬全身性吸收，因此從藥動角度而言，在新使用途徑之暴露量不超過原核准暴露量之前提下，可適當引用口服膠囊的分布、排除、藥物交互作用及特殊族群資料，有相當程度的減免空間。在臨床前及臨床藥動/藥效分別執行以下試驗：

- (一) 體外釋放試驗(*in vitro* release study)。
- (二) 投與 ¹⁴C-rivastigmine 評估靜脈、口服與貼皮給藥後，原型藥與主要代謝物在 minipig 體內的變化及毒理動力學評估。
- (三) 人體皮膚組織體外代謝試驗。
- (四) 健康人單劑量相對生體可用率試驗(口服 vs. 貼皮劑)；不同貼皮位置之相對生體可用率試驗。
- (五) 目標病患多劑量藥動試驗(口服 vs. 貼皮劑)。
- (六) 利用群體藥動學分析皮膚給藥對特殊族群的影響。

由於是皮下吸收製劑，體外釋放試驗是不可或缺的資料。在臨床前及人體藥動試驗皆有口服 vs. 貼皮劑之藥動生體可用率試驗，且同時測試原型藥及其代謝物之 AUC 比值，以證明貼皮劑避開首渡效應，提高原型藥的吸收程度。由於 Exelon[®] Film^[16]是長期使用，且有多種單位含量，因此貼皮劑仍需在人體執行重複劑量試驗，且再次建立皮下吸收之線性特性。其中較特別的是代謝部分，過去係經腸胃道給藥，因此全身性吸收前的代謝主要發生在肝臟。改為皮下吸收後，廠商特地執行體外皮膚代謝試驗，以確認局部(皮膚)是否有額外的代謝作用發生。

四、Ozurdex[®][17]

Ozurdex[®][17]是一老藥新用的成功案例，主成分 dexamethasone 已有多種劑型在美國核准上市，包括靜脈注射、口服及眼用製劑，在人體全身暴露量及安全性已有相當豐富且充足的資料。Ozurdex[®][17]改以玻璃體內注射緩釋型植入劑，申請新適應症治療黃斑部水腫，因此 Ozurdex[®][17]為一新使用途徑，合併新療效及新使用劑量之新藥。Ozurdex[®][17] 額外執行的臨床前及臨床藥動/藥效試驗如下：

- (一) 臨床前單劑量藥動試驗與多劑量毒理動力學試驗。
- (二) 體外黑色素結合試驗。



(三) 動物眼球組織分布暨代謝試驗。

(四) 三期臨床試驗合併執行藥動學評估。

以相同給藥途徑，先於動物進行單劑量及多劑量藥動試驗是必要的，以推敲未來人體試驗的吸收程度大小。由於局部給藥可預期體內吸收程度低，藥物多蓄積於給藥位置(眼)，且眼睛結構較複雜，難使用人體眼球進行試驗。因此，眼部製劑之分布、代謝資料多仰賴體外及動物試驗數據，如體外黑色素結合試驗，及動物體內眼球分布暨代謝試驗。排泄部分，可預期與其他含 dexamethasone 且具全身性吸收的產品相同。

在臨床試驗部分，因預期全身極低吸收，因此在兩個三期樞紐試驗於最大用法用量下進行藥動採樣，結果證明多數採樣時間點之濃度值皆低於定量極限(LLOQ)。在無全身性吸收的情況下，其它體內 ADME、藥物交互作用及特殊族群等資料則可免除。

發生劑型轉換之共通考量

新藥開發進行劑型轉化或優化時，須考慮優化後產品如何提供病患合適的服藥方式與給藥劑量。除了用法用量外，還包括是否與食物併服給藥、老年/兒童/肝腎功能不全等特殊族群的給藥方式，及藥物交互作用建議，都須清楚地呈現在仿單上。因此，不論申請產品屬何種新藥類別，食物效應試驗、特殊族群及藥物交互作用等皆應重新討論，確認應執行之試驗。

食物效應的影響變因非常多，包括腸胃道 pH 值、胃排空速度、藥物吸收窗改變等等，劑型或賦形劑發生改變，也可能因食物影響造成物理或化學方面的交互作用，特別是親脂性較高的藥物，更易受食物影響。原則上，所有的口服新藥類別的藥品皆需評估其食物效應。在劑型或有效成分進行物性改變或化學修飾，導致生體可用率提升的藥物，也需要再額外進行食物效應試驗。以 atorvastatin^[18] 為例，早期開發係以非晶型 atorvastatin 作為原料藥，並完成多項臨床藥理試驗，包括食物效應試驗。但後來發現結晶型 atorvastatin 更穩定，為了將原料藥從非晶型改成結晶型，廠商另執行一使用非晶型 vs. 結晶型成品之相對生體可用率試驗，結果顯示使用結晶型原料藥製成的產品 AUC 不變，但 C_{max} 增加 23%。因此，最後廠商以新產品重新執行了食物效應及劑量提升試驗。

特殊族群及藥物交互作用，建議以最終劑型/配方進行試驗，若中途有任何變更，



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

需先釐清變更程度是否需要執行體內或體外連結性試驗，例如溶離率曲線比對試驗或相對生體可用率試驗。特殊族群及藥物交互作用再評估的原則相同：變更前產品，理應已建立其臨床治療劑量下的特殊族群/藥物交互作用評估，若變更前產品(或上市核准產品)之暴露量可涵蓋新產品最大用法用量下之吸收程度，且無其它局部安全性疑慮，則可引用過去已建立的歷史資料。若無法引用，則需以新產品進行體內評估。除了以新產品重新執行特殊族群或藥物交互作用之臨床試驗外，藥動電腦模擬(modeling/simulation)、族群藥動分析或樞紐試驗次族群分析等，也都可做為支持性資料。

結語

新藥研發為因應臨床需求，在不同階段皆可能面臨劑型轉換衍生的問題，如何執行適當的連結性試驗，提供資料是相當重要的課題。本文主要統整現有國內公告，介紹目前國內外法規單位，曾遇到的劑型轉換情況，及其所應考量的藥動觀點及試驗工具。不論是新藥上市前發生劑型轉換，或是上市後開發新劑型，都能利用藥動試驗工具針對其試驗產品進行第一步評估，再決定後續需補足的試驗項目，可提供開發者選擇合適的試驗產品，並作為規劃未來產品方向及策略的依據。

參考文獻

1. 藥品生體可用率及生體相等性試驗準則，104.3.6 更新
2. 美國 FDA Product-Specific Guidance for Generic Drug Development
<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm075207.htm>
3. 歐盟 EMA Product-Specific Bioequivalence Guidance
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000625.jsp&mid=WC0b01ac0580848f74
4. 醫藥品查驗中心 Product Specific BE Guideline
<http://www.cde.org.tw/knowledge/?pid=13&years=&id=20&keys=&x=38&y=13>
5. FDA 藥字第 1081404890 號，108.8.8 公告
6. 衛署藥字第 0980364804 號公告，98.12.31 公告
7. Guidance on equivalence studies for the demonstration of therapeutic



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

equivalence for locally applied, locally acting products in the gastrointestinal tract—Revision 1, April 2019

8. 衛署藥字第 0980364804 號 · 98.12.31 公告
9. 部授食字第 1051407832 號 · 105.8.11 公告
10. FDA 藥字第 1041411951 號 · 104.12.4 公告
11. Guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process - non-clinical and clinical issues, EMEA/CHMP/BMWP/101695/2006, Nov 2007
12. Demonstration of Comparability of Human Biological Products, Including Therapeutic Biotechnology-derived Products, Apr 1996
13. 藥品查驗登記審查準則 · 108.2.14 更新
14. USFDA Megace[®] ES NDA 0217785 Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review(s)
15. USFDA Mirapex[®] PR[®] NDA 020667 Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review(s)
16. USFDA Exelon[®] Extended Release Film NDA 022083 Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review(s)
17. USFDA Ozurdex[®] Intravitreal implant NDA 022315 Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review(s)
18. USFDA Lipitor[®] tablets NDA020702 Review(s)