



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

奈米藥品查驗登記之臨床前藥動考量

徐立峰 王藝琳¹

前言

本文係針對奈米藥品研發業者申請新藥查驗登記(New Drug Application; NDA)時，須檢送之藥動學試驗項目之建議。由於奈米藥品快速地發展及應用，本文應無法涵蓋奈米藥品研發過程中之所有情況，因此除非有特別提及的法規上的要求，否則本文僅為法規單位對於此科學領域目前的看法，應視之為建議方案。冀望能提供國內業者於研發奈米藥品時的參考，進而促進相關產業的發展。

主旨與背景說明

奈米科技(Nanotechnology)為近年來新興的科學技術，將奈米技術應用於醫藥研究領域上，漸漸受到重視也有一些嶄新的進展，包括輸送系統、顯影劑、含藥醫療器材和體外診斷試劑等，皆有助於開發創新的疾病治療和診斷方法。對於奈米技術的運用，不外乎希望藉其獨特的物化性質(尺寸效應、表面效應)，改變有效成分原有之特性，例如增加標靶特性、增加溶解度、增加體內或體外的安定性、與改變有效成分本身的藥動學及分布特性，進而增加生體可用率及降低給藥劑量。目前普遍將奈米尺寸(Nanoscale)定義為 1-100 nm，然而並不全然表示當分子大於奈米尺寸時(例如:101、119 nm)，其物化性質就會與奈米尺寸的分子有所不同，多數情況須視個案而定。因此，於奈米藥品要特別強調的是，因為大小的改變造成其物化性質與生物效能的不同，進而可能影響有效成分在體內的藥動學，而不該過分聚焦於尺寸的大小。

建議執行的藥動學試驗項目

由於國際間對於奈米藥品目前尚未有一個明確的定義，且其所牽涉的種類及領域又非常廣泛，本文目前僅就奈米載體及奈米化藥品等兩個開發類別進行討論，就其在申請國內查驗登記時所應執行的藥動學試驗項目提出建議。

本文所討論的奈米藥品係指與國內目前已上市之產品，有相同之有效成分且為相同之投與途徑。至於研發中的奈米藥品其活性成分在國內尚未上市，則不在本文討論範圍，其相關法規建議參考國內衛生福利部「藥品查驗登記審查準則」，原則上，應執行的試

¹ 財團法人醫藥品查驗中心藥劑科技組



驗項目與「新成分新藥」的要求一致。

一、奈米載體 (Nanocarrier)

奈米載體(Nanocarrier)係將活性成分包覆在奈米尺寸大小的顆粒之中，同時在顆粒表面連結具專一性的標靶分子(如胜肽、單株抗體等)或是聚合物(如聚乙烯乙二醇 [PEG] 等)，藉以調節有效成分釋放速度、增加生物膜的通透性、改變在體內的分布、及提高生體可用率。

目前最常見的奈米載體包括有微脂體(liposome)、樹狀聚合物(dendrimer)及金奈米球殼(gold nanoshell)等。奈米載體的主要特點在於具有標靶的特性，能控制活性成分的釋放，及增加活性成分在體內的安定性等優點。與非奈米載體相比，當有效成分以奈米載體的方式給予人體時，經常會改變有效成分本身的藥動學和分布特性。因此，關鍵藥動學試驗應選擇使用最終製程且具代表性的產品。對於此類藥品，建議應執行的藥動學試驗項目如下：

(一)體外安定性試驗(In Vitro Stability Study)

試驗的目的在於瞭解奈米載體在體外釋放的特性，藉以評估奈米載體在體內是否會因過早釋放(premature release)，而造成活性成分傾釋(dose dumping)的情況；另外，也可作為批次間的管控。所訂定的可接受標準範圍，必須要能區分出批次間的差異性，且須進一步闡明其合理性。本試驗建議在模擬生理環境(例如血液)的情況下執行。

(二)蛋白質結合試驗(Protein Binding Study)

人體血液中有許多不同的蛋白質及脂質蛋白，對於奈米載體在體內的安定性可能會有影響。尤其微脂體藥品是由不同類型的脂質所構成，上述情況的影響可能更為明顯。因此，奈米載體產品本身應執行蛋白質結合試驗，釋出的未結合態有效成分，可參考過去已發表的文獻資料。此外，試驗濃度的範圍應足以涵蓋預期的治療濃度範圍。

(三)器官/組織分布(Organ/Tissue Distribution)

瞭解有效成分的器官/組織體內分布特性，對於評估藥品的傳遞效果及療效副作用，是一項不可或缺的依據。現階段在人體中進行組織分布的試驗仍有其困難性，因此此部分的資料，多來自臨床前動物試驗的結果。試驗的執行方式，應比較單獨給予含奈米載體或非奈米載體之後，有效成分在目標器官及各組織分布上的差異，此項結果也將有助於臨床試驗的設計。若代謝物具有藥理活性或安全性疑慮，也應同時評估。

舉例來說，針對固體腫瘤或具標靶特性的藥物，應比較正常組織相對於腫瘤或目標組織之有效成分的濃度。而當以奈米載體的形式給予人體時，如果發現有效成分會大量



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

蓄積在某些非標靶器官上，而這樣的情形在非奈米載體卻未觀察到，則臨床試驗中就必須針對相關的安全性項目進行密切地監測，以避免未預期的毒性副作用發生。

(四) 生體可用率試驗 (Bioavailability Study)

生體可用率為藥品有效成分由製劑中吸收進入全身血液循環或作用之速率與程度之指標。由於奈米載體在到達作用部位後(標靶的器官或組織)，必須再經由一個特定的釋放機制才能將有效成分釋放出來。當給予奈米載體時，體內會同時存在結合態與未結合態兩種不同的形式的有效成分，因此在分析方法上，若只單獨測定「結合態有效成分」於體內的濃度，恐會錯估有效成分在體內真正的生體可用率。建議在開發分析方法上，應盡可能同時分析結合態與未結合態有效成分的濃度。若無法開發此一分析方法，也應提供合理的說明。另外，藉由前處理步驟破壞載體或是傳統的分析方法，來分析「所有有效成分」的濃度(理論上為結合態藥物與未結合態之總和)，也能協助解析藥品的藥動特性，例如體內所有有效成分濃度與結合態有效成分濃度之比值的經時變化，可觀察奈米載體在體內的安定性。

此項試驗的目的在於了解奈米載體相較於非奈米載體，活性成分在體內的吸收速率及程度的改變，藉以作為劑量調整之依據。因此建議試驗設計以非奈米載體作為對照組，並同時考慮非奈米載體、奈米載體(結合態及非結合態有效成分)的分布、代謝及排除特性，選擇適當的採樣時間點(尤其給藥期間及給藥後 15 分鐘內)，才能觀察到有效成分從奈米載體釋出的經時變化。在進行人體生體可用率試驗之前，應考慮奈米載體在體內的安定性，進而決定分析的標的物。評估的方式可先在動物身上，執行一個單一劑量的藥動學試驗，若試驗的數據顯示 (1) 結合態有效成分與非結合態有效成分的濃度，在不同的時間都維持一定的比例；或 (2) 在體內都是以結合態有效成分的形式存在，則可視為結合態在體內是維持穩定的狀態，此時在分析有效成分濃度時，可考慮單獨測定結合態或非結合態的有效成分濃度。若非上述之情況，則應考慮同時測定結合態與非結合態的有效成分濃度。有效成分須先從奈米載體釋出後，才能被代謝成代謝物，若有主要活性代謝物，也應一併測定其血中濃度。若無法分析藥品的血中濃度，則應考慮其他的試驗方式，例如：藥理試驗、控制良好的臨床試驗(well-controlled clinical trial)。

有關奈米載體藥品生體可用率/生體相等性試驗測定之決策流程可參考圖 1。



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

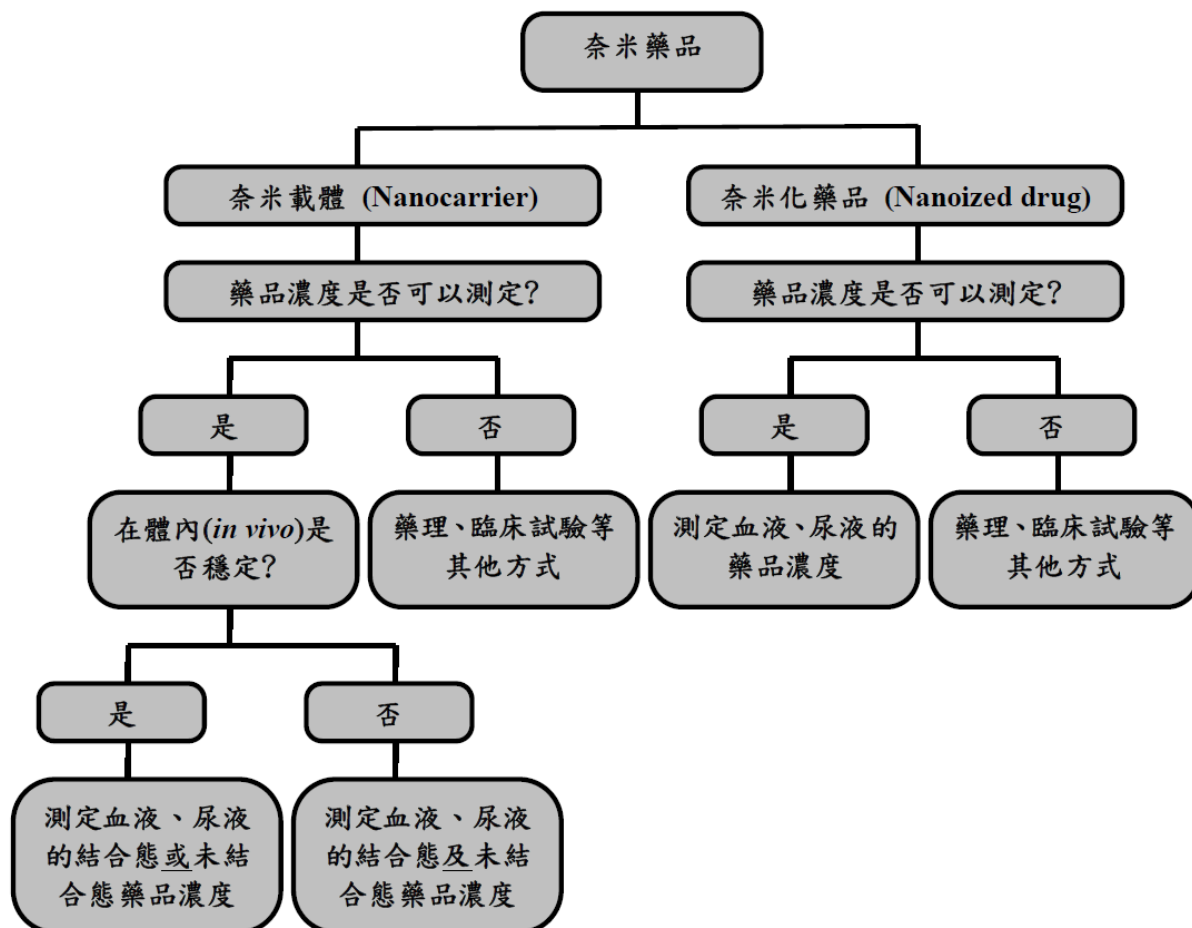


圖 1、生體可用率/生體相等性試驗決策樹狀圖

(五) 線性藥動學試驗 (Dose-proportionality Study)

奈米載體若具有線性藥動學特性，則表示在試驗劑量範圍內，其藥動學的參數與特性是可被預測的。因此，可以依據藥品全身性暴露量做適當的劑量調整建議。一般而言，研究藥品的線性藥動學試驗至少須有三個劑量，且應包含臨床上使用的劑量範圍。投與藥品後，有效成分的濃度曲線下面積(AUC)、最高血中濃度(C_{max})是否會與劑量成比例地增加，將是評估藥品是否具有線性藥動學特性的重要依據。

(六) 質量平衡試驗 (Mass Balance Study)

由於奈米載體與非奈米載體在藥動學上的性質有所不同，質量平衡試驗將有助於評估兩者間人體排除之差異性。試驗執行的建議，可採用放射線標記(例如： ^{14}C 或 3H)等方式，血液、尿液與糞便等檢體都應收集並進行相關的定量分析，以確定有效成分與代謝物在體內的排除路徑。然而，如果分析上能測得藥品絕大部分回收(至少需 80% 以上)



的情況，也可採用非放射線標記之方式。

(七) 藥品交互作用試驗 (Drug Interaction Study)

本試驗執行與否，端視生體可用率試驗之結果而定。舉例來說，若有效成分的全身暴露量增加，對於體內酵素的抑制或誘導能力可能產生改變，代謝相關的交互作用也可能因而增加。建議廠商在執行此項試驗之前，先諮詢法規單位。

(八) 特殊族群試驗 (Special Population Study)

本試驗執行與否，端視質量平衡試驗之結果而定。舉例來說，若奈米載體與非奈米載體在人體排除上具有差異性，則可能需要針對肝或腎功能不良患者進行額外的藥動學試驗。建議廠商在執行此項試驗前，先諮詢法規單位。對於肝、腎功能不全病患藥動試驗之試驗設計、及相關結果之判讀，可參考衛生福利部頒布之「肝功能不全病患的藥動學試驗基準」及「腎功能不全病患的藥動學試驗基準」。

二、奈米化藥品 (Nanoized Drug)

奈米化藥品(Nanoized drug)係針對一些特殊難溶的有效成分，藉由製程技術上的改變，將活性成分的顆粒磨碎或分散成奈米尺寸大小，且有效成分的分子結構上沒有接上任何特殊的載體。

奈米化藥品的主要特點在於藉由表面積增加，提高有效成分的穿透率、溶解度及溶離速率，進而增加其生體可用率並降低投藥劑量。對於口服途徑的奈米化藥品，有效成分的物理化學特性幾乎等同於溶液的狀態。除增加生體可用率外，奈米化技術一般不會影響分布、代謝及排除特性；惟某些特殊給藥途徑的奈米化藥品，可能會改變吸收、分布等特性，連帶有局部安全性的疑慮。對於此類藥品，建議應執行的試驗項目如下：

(一) 生體可用率試驗 (Bioavailability Study)

試驗的目的在於瞭解奈米化藥品相較於未奈米化的藥品，有效成分在體內的吸收速率及程度是否有所改變，藉以作為劑量調整之依據。因此，建議試驗以未奈米化藥品作為對照組。在受試者的選擇上，除非有特殊之考量(如抗癌藥)，否則應以健康受試者為試驗對象。而試驗的評估，建議以分析血液及尿液的有效成分濃度作為評估標的，相關的藥動學參數包括濃度曲線下面積(AUC)、最高血中濃度(C_{max})、達到最高血中濃度的時間(T_{max})、清除率(CL)、半衰期($T_{1/2}$)及分布體積(V_d)等。

若欲引用未奈米化藥品的療效安全性資料，應先設定生體相等性閾值。若試驗結果顯示，奈米化藥品其全身暴露量高於或低於未經過奈米化的藥品(經對數轉換後的 AUC 與 C_{max} 比值，其 90%信賴區間未介於 80-125%之間或其他事先設定的閾值)，則應考慮



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

執行臨床試驗以證實該奈米化藥品的療效及安全性。若無法分析有效成分的血中濃度，則應考慮其他的試驗方式，例如藥理試驗、控制良好之臨床試驗。對於生體可用率及生體相等性試驗之試驗設計及相關結果之判讀，可參考國內衛生福利部所頒布之「藥品生體可用率及生體相等性試驗準則」。

有關奈米化藥品生體可用率/生體相等性試驗測定之決策流程可參考圖 1。

(二) 器官/組織分布(Organ/Tissue Distribution)

除口服途徑外，非奈米化藥品與奈米化藥品在同一給藥途徑上可能有不同的表現，連帶影響其分布特性，應就個案情況考慮是否執行組織分布試驗。舉例來說，奈米化藥品經吸入性給藥後，因粒徑改變可增加經肺泡吸收的生體可用率，但也會改變在肺部組織的分布；皮膚給藥製劑經奈米化改良後，會增加停留於皮下或毛囊的時間而有光毒性疑慮，也可能分布至局部淋巴結；若經靜脈注射直接投予經奈米化的活性成分，可能改變體內的分布，也應考慮血液相容性、活性成分在紅血球的分布比例及蛋白質結合率是否發生變化。其他特殊的局部作用製劑，例如眼用製劑經奈米化後，可能會增加玻璃體內的藥品滯留，因此可能須要重新執行局部組織分布試驗。

(三) 食物效應作用 (Food-effect Study)

此項試驗的目的在於瞭解口服藥品經過奈米化之後，在體內的吸收速率及程度是否會受到食物的影響，以作為臨床使用上是否能與食物併服之依據。原則上，口服投與之藥品皆應執行此項試驗。由於物化性質上的差異及改變，由原先未經過奈米化藥品所得之食物效應結果，可能無法沿用至奈米化藥品。試驗對象建議以健康受試者為主，試驗劑量應選用申請的最高劑量。食物的部分應由高脂(脂肪佔總卡路里的 50%)、高卡路里食物(800-1000 大卡)所組成。

(四) 藥品交互作用試驗 (Drug Interaction Study)

此項試驗執行與否，端視生體可用率試驗之結果而定。若有效成分的全身暴露量增加，對於體內酵素的抑制或誘導能力可能產生改變，代謝相關的交互作用也可能因而增加。建議廠商在執行此項試驗之前，先諮詢法規單位。

結語

本文所建議的藥動學試驗項目乃為原則性的考量，並非強制性的要求。主要目的為提供必要的資訊，以協助國內相關單位於進行奈米藥品研發時有所依循，並能設計適當的臨床試驗，驗證藥品的安全性與有效性。然而，由於奈米藥品的類型複雜且多樣化，



每一個藥品又各具特色，在充分闡明其合理性的前提下，亦可採用其他適當的試驗設計，以支持其研發的理念。本文僅就奈米載體與奈米化藥品兩個類別提出建議，其他特定奈米藥品所需的試驗項目，仍將以個案評估為主要的原則。

參考文獻

1. 行政院衛生福利部：藥品查驗登記審查準則，2016
2. 行政院衛生福利部：藥品生體可用率及生體相等性試驗準則，2015
3. 行政院衛生福利部：肝功能不全病患的藥動學試驗基準，2001
4. 行政院衛生福利部：腎功能不全病患的藥動學試驗基準，2002
5. French agency of health and safety for health products (AFSSAPS): Recommendations for Toxicological Evaluation of Nanoparticle Medicinal Products, 2008
6. Banu S. Zolnik and Nakissa Sadrieh: Regulatory Perspective on the Importance of ADME Assessment of Nanoscale Material Containing Drugs, 2009;61(6):422-427
7. U.S. Food and Drug Administration (FDA): Nanotechnology: A Report of the U.S. Food and Drug Administration Nanotechnology Task Force, 2007.
8. U.S. Food and Drug Administration (FDA): Liposome drug products: chemistry, manufacturing, and controls; human pharmacokinetics and bioavailability; and labeling documentation, 2015 (Draft)
9. U.S. Food and Drug Administration (FDA): Considering Whether an FDA-Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology, 2014 (Draft)