



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

我國與日本微脂粒新藥法規之介紹與比較

莊大緯、洪惠淳¹

前言

微脂粒(liposome)由脂雙層所構成，因脂質具雙性(amphipathic)之特性，可形成一中央親水性腔室，而將親水性藥品包覆於該腔室中，疏水性藥品則可嵌入脂雙層中。藉由選用不同物理化學性質或經標靶分子修飾過之脂質，可調控包覆於微脂粒之藥品在體內的釋放速率與位置，而達到增進藥品療效與改善安全性之目的。

然而，微脂粒之製作過程較一般藥品複雜且技術門檻高，品管項目也具其獨特性，配方與製程的設計皆可能改變微脂粒藥品之物化特性，進而改變其體內的藥動學表現。因此，近年來各醫藥先進國家陸續發布微脂粒藥品相關之法規建議，以確保此類藥品用於人體之有效性及安全性^[1,2,3]。

台灣與日本微脂粒新藥法規之範疇說明

日本厚生勞動省(Ministry of Health, Labour and Welfare; MHLW)於 2016 年公告之「Guideline for the Development of Liposome Drug Products」(「リポソーム製剤の開発に関するガイドライン」)^[3]，對微脂粒藥品的化學製造管制及非臨床試驗研究提出詳細之建議。相較於日本，目前我國針對微脂粒藥品所訂定之法規要求較為精簡，僅於藥品查驗登記審查準則^[4]附件三之「新藥及新劑型、新使用劑量、新單位含量製劑查驗登記應檢附之技術性資料」，條列微脂粒新藥於藥品查驗登記須檢附之技術性資料，對於化學製造管制與藥動資料之要求，多為概要性項目，並無詳細之闡述。

台灣與日本微脂粒新藥法規比較—從化學製造管制觀點

對於化學製造管制的部分，我國於新藥查驗登記須檢附「起源、發現經過、國外使用情形」及「物化性質」資料^[4]，如下表一所示。

¹ 財團法人醫藥品查驗中心新藥科技組



表一、台灣微脂粒新藥之化學製造管制技術性資料要求

	起源、發現經過、 國外使用情形			物化性質	
	起源發 現經過	國外使用 情形	性質比較	構造式	物理化學性 質
新成分 Liposome	○	○	○	○	○
新使用途徑 Liposome	○	○	○	×	×
新療效 Liposome	○	○	○	×	×
新複方 Liposome	○	○	○	×	×
新劑型 Liposome	○	○	○	×	×
新使用劑量 Liposome	○	○	○	×	×
新單位含量 Liposome	○	○	○	×	×

註：○表示須檢附該項目之資料。×表示不須檢附該項目之資料。

日本公布的微脂粒藥品指引，不僅提供藥劑開發及品質屬性應注意的事項，也對賦形劑(尤其是脂質部分)、藥品規格及安定性有詳細之敘述，詳如下所述。

一、性狀及配方組成(Description and composition)

微脂粒主要由活性成分及脂質構成，其中亦可能含有功能性脂質。功能性脂質係脂質經聚乙二醇(PEG)與/或配位體(靶向基團)修飾。此外，微脂粒配方亦含有賦形劑，例如酸鹼值調節劑或穩定劑。微脂粒藥品的配方(含脂質組成)對其藥品品質、藥動特性及安全性影響甚鉅。

二、配方開發及鑑定(Formulation development and characterization)

(一) 藥劑開發(Pharmaceutical development)

微脂粒藥品應進行配方開發及品質屬性的評估，並考量臨床前及臨床試驗相關之批次分析，以確保藥品的品質。基於此類藥品的複雜性，應將品質設計(Quality by Design, QbD)的觀念導入藥劑開發階段。為確保藥品品質的一致性，應以關鍵品質屬性與相關的參數建立管制策略，而後訂定分析方法及檢驗規格。微脂粒配方組成之選擇及各配方組成物的功能，應與目標產品的品質(quality target product profile, QTPP)及藥品的性



能(如：活性成分之釋放與靶向遞送)進行相關性的描述。此外，應說明配方開發、品質屬性及製造流程的變異對藥品性能之影響，必要時亦應評估對藥動學、療效及安全性的影響。

(二) 藥品的特性(Characterization of drug products)

微脂粒藥品應建立可能影響體內(*in vivo*)藥動學及藥效學特性的關鍵品質屬性，對於凍晶注射劑或粉末注射劑之微脂粒藥品，亦應評估臨床使用前配製後之藥品特性。微脂粒藥品常見的品質屬性如表二。

表二、日本指引條列微脂粒藥品常見的品質屬性

品質屬性	描述
粒徑分布	粒徑分布應以平均值或中位數表示，也應以圖表與量化指標數值表示，如多分散指數(polydispersity index)。粒徑的測定主要透過動態光散射法(dynamic light scattering measurement)進行，但對於較大粒徑的藥品，也會使用雷射繞射法(laser diffraction measurement)。
形態與/或結構	微脂粒的聚集狀態(aggregation status)與層狀結構(lamellar structure)應進行檢視，可以使用圖像分析技術，如透射電子顯微鏡法(transmission electron microscopy)、低溫電子顯微鏡法(cryoelectron microscopy)、原子力顯微鏡法(atomic force microscopy)及小角度 X 射線散射法(small-angle X-ray scattering measurement)。
表面電荷(zeta 電位)	表面電荷是關鍵的品質屬性，因為它會影響微脂粒在體內之清除率、組織分佈及細胞內的吸收。表面電荷會以 zeta 電位進行評估，因為溶液中的相對離子(counter ions)在微脂粒表面形成電雙層(electric double layer)，所以表面電荷無法直接測量。由於 zeta 電位可能因溶液之組成、pH 值及導電度而改變，因此應說明 zeta 電位的分析條件。



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

熱力學性質	熱力學性質可利用差示掃描熱量計 (differential scanning calorimetry) 與螢光光譜儀進行評估。熱力學性質(如：放熱與吸熱)是脂雙層流動性(fluidity)與均勻性(homogeneity)的有效指標。
活性成分的體外釋放特性	見第 2.3 節。
滲透壓	為防止微脂粒結構的破裂或收縮，配製後的藥品應具等張性(約 280 mOsm / kg)。
pH 值	應確認外部液相(external liquid phase)之 pH 值。若微脂粒之性質與/或功能會受到 pH 值變化的影響，則應確認易受 pH 值影響之品質屬性。
聚集	由於微脂粒的聚集與沈積可能會增加輸注反應 (infusion reaction)，應用適當的檢測方法(例如：濁度計)評估微脂粒的聚集狀態。
活性成分的承載率(loading efficiency)	包覆在微脂粒中的活性成分與未包覆的活性成分，可經由固相萃取 (solid-phase extraction)、分子篩層析法 (size exclusion chromatography)、超高速離心 (ultracentrifugation)、凝膠過濾 (gel filtration) 或透析 (dialysis) 等方法進行分離，並利用 HPLC 或分光光度計進行活性成分的分析。
不純物	不純物應參照 ICH Q3A、Q3B、Q3C、Q3D 及 M7 等指引。微脂粒藥品應評估與物料、製程、藥品相關的不純物(如：微脂粒聚集體與變體(variants))及隨時間變化之降解產物。重要之不純物的結構或形式應進行鑑別(identification)；若無法進行鑑別，則應說明合理性並提供實驗資料。

(三) 體外釋放試驗(*In vitro* release test)



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

為確保微脂粒藥品具一致的體內安定性與活性成分釋放曲線，應使用適當且可反應生理狀況之測試溶液建立體外釋放試驗。對於活性成分的釋放試驗設計，應使用具生理與/或臨床相關的介質(如：緩衝溶液或人類血漿)。即使活性成分的體外釋放無法完全反應體內釋放情形，也應建立具辨別力(discriminatory)之體外釋放試驗，並應提供合理性說明。

三、微脂粒藥品之製程及製程管制(Manufacturing process and process controls of liposome drug products)

為了確保微脂粒藥品的品質，應於中間體與製程進行管制，並於最終藥品執行品質分析且制定適當的管制策略。微脂粒藥品的製造會因包覆的活性成分、脂質配方組成物的類型與性質及微脂粒藥品的功能與性質而不同，表三是微脂粒藥品一般製程的說明。

表三、日本指引條列之微脂粒藥品製程

製程	描述
形成(process of liposome formation)	微脂粒的脂質組成(lipid composition)應進行管制，以確保每批次皆能生產均質之微脂粒。對微脂粒結構具影響之製程參數應進行管制，並訂定適當的允收範圍。在微脂粒製程中使用脂質薄膜(lipid thin membrane)或脂質懸浮液(lipid suspensions)作為中間體時，應確保其均勻性與一致性。水合時間(hydration time)、混合速度及水合過程的溫度皆是關鍵的製程參數。在包覆大分子(如：蛋白質)時，微脂粒的形成與活性成分的包覆會同時發生。因此，在微脂粒形成時，應確認活性成分的承載率在一定範圍內。在混合過程中，溶劑的種類、離子強度、混合速度及溫度皆是關鍵的製程參數。
活性成分之包覆(encapsulation process of the active substances)	包覆製程之設計與管制應確保活性成分的承載率於批次間具一致性。若活性成分的包覆是利用 pH 值改變或溶解度差異，則影響承載率的關鍵製程參數，應包括微脂粒內外的水相組成、pH 值及操作條件(如：溫度與時間)。



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

<p>粒徑調整 (sizing process)</p>	<p>粒徑大小對微脂粒藥品的藥動學影響甚鉅。若使用分子篩層析法進行純化，則使用的樹脂與管柱大小、微脂粒承載率、層析條件及分離方法應進行優化，且優化結果應從分離能力 (separation capacity) 的觀點進行說明。若粒徑大小的調整是以穿膜擠壓 (extrusion through membrane filter) 進行，則脂質濃度、溫度、壓力及濾膜孔徑是重要參數。</p>
<p>表面修飾 (process for surface modification)</p>	<p>微脂粒藥品之表面修飾常見有：PEG 修飾微脂粒表面，以維持其於體內的穩定性；使用配位體(靶向基團)或抗體修飾微脂粒表面，以改善藥品之靶向遞送。在製程設計上應有適當之管制，考量表面修飾的目的及效率，以確保修飾後的微脂粒在批次間具一致性。</p>
<p>滅菌 (sterilization process)</p>	<p>過濾滅菌 (sterilizing filtration) 是廣泛用於微脂粒藥品的滅菌法。過濾滅菌法的滅菌能力應透過細菌挑戰試驗 (bacterial challenge testing) 進行評估，以證明濾膜選擇之合理性。</p>

四、微脂粒配方組成物之管制 (Control of liposome components)

微脂粒藥品的脂質與修飾微脂粒之分子(如：PEG、配位體(靶向基團)或抗體)，對活性成分的體內穩定性、藥動學及細胞內行為具重大影響。微脂粒配方組成物的品質要求，遠超過一般賦形劑的要求。

(一) 品質屬性 (Quality attributes)

若脂質是合成的且以單一結構式呈現，應提供以標準光譜方法分析之結構鑑定資料。若脂質是天然混合物(如：大豆卵磷脂與蛋卵磷脂)或半合成物質(如：氫化大豆磷脂醯膽鹼)，則應說明其脂質及脂肪酸的組成(以百分比表示)，因為微脂粒藥品的特性可能會隨脂質組成之不同而改變。經聚合物(PEG 與配位體)修飾後的脂質，應說明其結構特徵。PEG 的分子量分布特別重要，因為它不僅會影響微脂粒的體內穩定性，也會影響粒徑大小及活性成分的釋放。

(二) 製程及製程管制 (Manufacturing process and process control)



關於合成與半合成脂質，其起始物與製程應適當的管制。當半合成脂質使用生物性來源的物質時，應提供生物性來源(例如：蛋)與其供應商之資料。若使用生物性成分或生物技術衍生的重組蛋白(biotechnology-derived recombinant proteins)作為脂質之起始物或原物料，或將該些成分直接使用於微脂粒藥品中，則該些成分應以生物技術或生物藥品(biotechnological/biological products)之公告或指引進行管制與評估。

(三) 規格(Specifications)

應探討脂雙層配方組成物(如：脂質與配位體)對微脂粒藥品的影響，並依據該結果，訂定脂質與配位體之分析方法與規格。當藥典收載之賦形劑用於微脂粒藥品時，為了維護微脂粒的品質，而須對該賦形劑之非藥典規範之特性訂定規範時，或所訂特性規範與藥典不同時，則應於賦形劑規格中訂定該特性之允收標準，並提供分析方法，且該分析方法應經過確效。微脂粒藥品之規格至少應包含配方組成物的量與其鑑別、不純物及含量。若使用對照標準品或對照物質時，應說明該對照標準品或對照物質之製備方法、規格、分析方法、儲存條件及架儲期。若使用生物性或生物技術成分(如：蛋白質)，則應根據 ICH Q6B 訂定適當之規格。

(四) 安定性(Stability)

以配位體(靶向基團)修飾過的脂質應相當穩定，應根據 ICH Q1A(R2)與/或 ICH Q5C 進行適當的評估，以建立再驗期或架儲期。

五、微脂粒藥品的管制(Control of liposome drug products)

(一) 規格(Specifications)

分析方法與允收標準應根據藥典與 ICH Q6A 或 Q6B 制訂。微脂粒藥品特定的檢測(如：活性成分的承載率及釋放速率、各脂質成分之含量及降解產物)於必要時應適當的建立。當品質屬性可能隨時間而改變時，應制定該品質屬性的允收標準，且應考量該品質屬性對藥動學、療效及安全性的影響，該允收標準之制定應提供合理性說明。適用於微脂粒藥品的分析方法應經確效。

(二) 鑑別(Identification)

應建立分析方法與允收標準，並檢測其他規格項目，確保微脂粒配方組成物(如：



脂質與修飾微脂粒之分子)於微脂粒藥品的適用性。

(三) 內毒素試驗(Endotoxin test)

有些微脂粒藥品不適用內毒素試驗，因為脂質與裂解物試劑(lysate reagent)之間產生反應，而無法提供準確的數值。因此，內毒素試驗之方法應經確效。若內毒素試驗不適用，應採用熱原試驗法(pyrogen test)。

(四) 生物活性(Biological assay)

若微脂粒藥品含有蛋白質及核酸適體(aptamer)，且該些物質於活性成分或修飾微脂粒之分子的構型上扮演重要功用，必要時微脂粒藥品的配方組成物與/或藥品本身應建立生物活性。微脂粒藥品進行生物活性檢驗時，可能須使用對照物質，該對照物質之製程、分析方法及允收標準應予提供。為了評估對照物質的安定性，應選用適當之鑑定方法，且應確保對照物質於架儲期之品質具一致性。

六、安定性(Stability)

一般而言，微脂粒藥品的安定性試驗應依 ICH Q1A(R2)執行。若活性成分或微脂粒配方組成物為生物技術/生物藥品(生物性成分或生物技術衍生的重組蛋白)，亦適用 ICH Q5C 的概念。目前對於微脂粒藥品安定性的知識有限，因此不建議以外推的方式建立架儲期。由於微脂粒藥品的複雜性，安定性試驗不僅應包括規格中的檢測項目，還應執行特定的檢測，以了解微脂粒藥品品質隨時間的變化，如表四所示。

表四、日本指引條列微脂粒藥品重要特定的安定性檢測項目

檢測項目	描述
脂質的安定性	具有不飽和醯基鏈(unsaturated acyl chains)的脂質會因氧化降解而改變相轉化溫度(phase transition temperature)，進而影響微脂粒的安定性。飽和與不飽和脂質皆會經水解反應而形成溶血脂(lysolipids)與游離脂肪酸。脂質的降解反應可能使微脂粒藥品喪失原有的功能或導致脂雙層結構的瓦解。因此，應提供脂質的降解程度及其對微脂粒藥品的品質影響。
修飾分子的	取決於 PEG 與其他修飾微脂粒之分子的結合形式(binding modality)。



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

穩定性	結合後之分子可能逐漸解離，導致修飾效率下降。此外，PEG 或其他修飾微脂粒的分子可能因長期試驗儲存，而發生構型上的變化。若於安定性試驗中觀察到以上變化，應說明該些變化對微脂粒藥品的影響。
粒徑與分布	微脂粒在長期試驗儲存時，易發生融合(fusion)或聚集。例如，單層小微脂粒(small unilamellar vesicle)易受融合的影響，而使粒徑增加。因此，應檢測濁度與粒徑分布，以評估隨時間發生的變化及其對微脂粒藥品的影響。
承載率	無論微脂粒的脂雙層結構是否瓦解，皆可能觀察到活性成分的洩漏。故應評估承載率隨時間的變化及其對微脂粒藥品的影響。

綜觀以上之描述，日本公布之指引除了提供微脂粒藥品在藥劑開發、品質屬性、製程管制、藥品規格及安定性方面之完整評估外，也在配方組成物如脂質及修飾微脂粒之分子的法規考量上有詳盡之描述，對國內業者在開發微脂粒藥品時提供了可參考之方向。

台灣與日本微脂粒新藥法規比較—從藥動學觀點

日本公布的微脂粒藥品指引^[3]闡述的重點主要在於臨床前試驗設計，而人體臨床試驗的著墨相對較少。針對臨床前藥動學試驗及首次應用於人體試驗(first in human, FIH)之重點如下：

(一) 日本指引對臨床前藥動學試驗之要求

1. 比較微脂粒藥品與活性成分原有的藥動學特性，有助於了解開發微脂粒劑型的目的與其重要性。
2. 若微脂粒表面有結合配位體或抗體，藉以提供微脂粒藥品的靶向遞送，則須考量人類與試驗動物之間受體(receptor)與抗原表位(epitope)的表現與分佈位置的差異，並注意此類微脂粒藥品於主要標的及其他器官與/或組織的蓄積。
3. 採樣時間點與期間須足以瞭解微脂粒藥品投藥後的安定性，及在器官與/或組織的局部分佈情形。尤其在分佈初期(例如：投藥後的第 15 分鐘內)所收集的採樣點，有助於評估微脂粒藥品在全身循環時的安定性，釐清是否有初期破裂的問



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

題。

4. 應在不同的投與劑量以及適當的採樣點下，測定全血、血漿或血清中的全型態 (total form) 與未包覆態藥品 (unencapsulated form) 濃度，並於必要時測定包覆態 (encapsulated form) 藥品濃度，以取得適當的藥動參數，例如最高血中濃度 (C_{max})、濃度-時間曲線下面積 (AUC) 與半衰期 (half-life)。
5. 與療效及安全性相關之器官與/或組織，應分析全型態與未包覆態藥品濃度，涉及微脂粒主要代謝與排泄的器官與/或組織也須一併分析。若因分析技術的限制，而難以取得未包覆態藥品濃度，也可嘗試以分析代謝物濃度獲取相關資訊。
6. 應了解微脂粒藥品中活性成分的代謝及排泄途徑。當代謝物被證實為主要活性來源，則分析全血、血漿或血清中的活性代謝物具其必要性，若可能，也應一併分析器官與/或組織中的活性代謝物。
7. 若微脂粒的配方組成物可能會影響安全性，則在必要時須評估該配方組成物的分佈、代謝及排泄途徑。
8. 若已知微脂粒藥品與蛋白質或細胞間具交互作用，可能會影響微脂粒藥品的分佈、安定性與安全性，則以靜脈投與途徑來評估此交互作用有其重要性。
9. 微脂粒的品質屬性 (例如：粒徑大小、表面電位、型態學與表面修飾等) 在一定的變異範圍內，對微脂粒藥品體內分佈的影響應予以評估。探討品質屬性與體內分佈間的關係，將有助於未來微脂粒藥品規格的判別。
10. 用於分析全血、血漿或血清中全型態、包覆態與未包覆態藥品濃度，及器官與/或組織中全型態藥品濃度的生物檢品分析方法應經妥善確效。

(二) 日本指引對首次應用於人體試驗 (First in human, FIH) 之要求

對微脂粒藥品而言，製劑本身的特性是影響藥品藥動學的主要因素，應在首次應用於人體試驗之前，充分瞭解製劑的關鍵屬性對藥品體內表現的影響，並先在非臨床試驗對微脂粒藥品的特性，包括藥理學的劑量-反應關係、藥動學及藥理/毒理學進行評估，以決定起始劑量 (starting dose) 的選擇。此外，執行人體試驗之相關建議應參照 ICH S3 (S3A 及 S3B)、S6(R1)、M3(R2) 及 PFSB/ELD Notification No. 0402-1 指引。原則上，



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

非臨床試驗與人體試驗中微脂粒藥品的關鍵屬性應一致，若在執行人體試驗之前，藥品製程有變更(含製程放大)情形時，則須提供化學製造管制(CMC)與/或非臨床試驗與/或臨床試驗評估結果，以證明製程變更前後的微脂粒藥品具可比較性(comparability)。

對於藥動學技術性資料，我國法規^[4]要求大多數類型的微脂粒新藥，均須評估微脂粒藥品在動物/人體的基本藥動學特性(吸收、分佈、代謝與排泄)，並提供微脂粒藥品的生體可用率或生體相等性試驗報告，如表五所示。與日本法規指引相比，我國並無進一步闡述法規要求的詳細內容，例如：試驗設計、劑量選擇、評估標的及分析方法確效等，此為台日對微脂粒新藥法規之主要差異。目前國內對於微脂粒新藥，藥動部分之技術性資料的審查仍以個案考量為原則，並同時參考歐、美、日等國際醫藥法規機關所發布之指引規範。

表五、台灣微脂粒新藥之藥動學技術性資料要求^[4]

	吸收、分佈、代謝、 排泄試驗報告 (動物/人)				臨床試驗報告			
	吸收	分佈	代謝	排泄	生體可用率	生體相等性	其他臨床試驗	醫藥期刊
新成分 Liposome	○	○	○	○	○	△	○	△
新使用途徑 Liposome	○	○	○	○	○	×	○	△
新療效 Liposome	△	△	△	△	△	×	○	△
新複方 Liposome	○	○	○	○	○	×	○	△
新劑型 Liposome	○	○	○	○	◎	◎	◎	△
新使用劑量 Liposome	○	○	○	○	○	×	○	△
新單位含量 Liposome	×	×	×	×	◎	◎	◎	×

註：○表示須檢附該項目之資料。×表示不須檢附該項目之資料。△表示視個案而定。

◎表示依下述方法擇一辦理：(1)生體相等性試驗。(2)生體可用率及臨床試驗。

結語

我國目前對微脂粒藥品的法規要求雖有相關規定，但尚缺乏詳細的技術性資料指引，目前對微脂粒藥品的審查原則仍主要納入歐、美、日等國際醫藥法規機關所發布之



指引觀點。有鑑於微脂粒藥品的開發與日俱增，且每種微脂粒藥品都具有個別的特色，故此類藥品的製造品質與臨床前試驗研究，皆是日後產品開發與法規單位審查時的重點方向，而日本法規指引於此兩面向皆有較詳細的闡述，故可作為國內微脂粒產品開發與試驗規劃時之參考。此外，也建議國內廠商於研發階段儘早向法規單位提出諮詢，制定適當且合乎規範之檢驗規格與試驗設計，以助於產品開發與未來市場規劃佈局。

參考文獻

1. Guidance for industry, Liposome Drug Products: chemistry, manufacturing, and controls; human pharmacokinetics and bioavailability; and labeling documentation (USFDA, April 2018)
2. Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product (EMA/CHMP/806058/2009/Rev. 02, 21 February 2013)
3. Guideline for the development of liposome drug products (March 2016, MHLW, Japan)
4. 衛生福利部食品藥物管理署:藥品查驗登記審查準則 (108 年 2 月 14 日)