



特殊族群藥動學試驗設計考量重點

蘇莉莉¹

前言

特殊族群藥動學試驗主要研究變異因素對藥品吸收、分佈、代謝、排除的影響，其中變異因素包括性別、年齡、肝功能、腎功能、人種、懷孕等。因特殊族群試驗主要是評估變異因素對藥品藥動學的影響，所以特殊族群藥動學試驗皆應具有相對應的對照組，才可評估變異因素對藥品於體內動態學所造成的影響，如研究變因為肝臟或腎臟功能時，其試驗對象為腎臟或肝臟功能不全病患，而試驗中則須包括腎臟或肝臟功能健全的對照組，才可評估腎臟或肝臟功能不全時對藥品的影響。基本上，若預期某族群不會使用到此藥品時，則不需進行該族群之藥動學研究。例如，藥品若預期將不使用於小兒或女性，則不需為該族群進行相關藥動研究。本文將概略說明藥品於研發過程中所須進行之年老、小兒、肝功能不全與腎功能不全族群藥動學試驗之試驗設計基本考量重點，以提供國內藥品研發廠商，以及臨床試驗研究人員參考。

年老病患 (Geriatrics population)

年老族群藥動學試驗主要針對 65 歲以上的年老族群，執行藥動學試驗，本試驗雖以 65 歲以上的族群為對象，但並非研究年齡與藥品動態學的關係，而是探究因年齡所產生腎臟、肝臟或心臟功能之衰退，致使藥品之藥動與藥效表現與年輕族群所產生的差異，進而探究臨床試驗所證實之具療效安全的建議用法用量，是否亦適用於年老群體患者。因此藥動學試驗須真實反映用藥族群，故此收納之年老族群受試者，不應設定年齡上限且須儘可能收納年齡較長者。因本試驗，研究年齡造成腎臟、肝臟或心臟功能衰退對藥品的影響，故本試驗須以腎臟、肝臟或心臟功能正常之年輕健康受試者為對照組。另，年老族群藥動學試驗可與性別差異之評估，合併或分開執行；若於年老族群藥動學試驗合併分析性別的影響，此試驗設計共需區分年輕族群男性、年輕族群女性、年老族群男性、與年老族群女性共四組進行試驗，並以統計方法分析藥動參數是否有差異；相較於年輕族群，若藥品於年老群體之清除率具顯著降低，且暴露量明顯升高約為年輕群體 2 倍以上，或其藥品最高血中濃度超過有效治療劑量的濃度範圍區間的最高濃度，則須考慮降低年老群體之建議使用劑量。另外，在執行傳統年老族群藥動學之前，可進行群體藥動學分析(population pharmacokinetic analysis)，利用臨床試驗穩定態血中濃度，分析年齡或性別對藥品之藥動與藥效學的影響，若年齡或性別之變異因素與藥品之藥動與藥效之表現具明顯相關性時，則須執行單劑量或多劑量之傳統標準藥動學試驗證實其影響。反

¹ 藥劑科技組 醫藥品查驗中心



之，若無明確關聯性，則可考慮不需執行傳統標準年齡或性別影響之藥動學試驗。

小兒病患(Pediatric population)

兒童族群藥動學試驗主要是為藥品可被標示為兒童使用而進行，本試驗可依兒童的年齡區分為新生兒(出生至 1 個月)、嬰兒(1 個月至 2 歲)、兒童(2 至 12 歲)及青少年(12 至未滿 16 歲)進行試驗，因幼兒的肝、腎功能皆未臻發展成熟，且其脂肪的分佈與藥品清除率亦與成人不同，故試驗的起始劑量應由成人藥品全身性暴露量計算而來，而由本試驗的結果亦可決定本藥品於小兒族群的適用範圍。

兒童藥動學試驗可區分為傳統標準之藥動學試驗設計與群體藥動學試驗設計，傳統標準之藥動學試驗可為單或多劑量給藥，以較少的人數(約 6~12 人)與較多之採樣次數，取得藥品於小兒體內之動態變化，而群體藥動學試驗設計，原則上以較多之幼兒試驗族群，與每一位幼兒較少的檢品採集次數(約 2~4 次)，來取得相關之藥動學參數；無論是傳統標準藥動學試驗或群體藥動學試驗，其試驗設計基本上都必須以最少樣品數得到最多訊息為標準，並以達到與成人相當之暴露量，做為小兒劑量選擇之標的。因小兒被認定為極易受傷害之族群，故不以健康小兒做為試驗研究標的之受試者。

肝功能不全患者 (Hepatic impairment population)

當藥品或其活性代謝物明顯經由肝臟代謝或排泄，或藥品之活性成分具較狹窄之治療範圍(narrow therapeutic range)，或藥品主要使用於腎衰竭病患並會產生代償性代謝或排除作用時，皆須於肝功能不全患者進行藥品藥動學之評估。臨床上並無有效的肝功能測定方法，目前肝功能的評估方式，包括 Child-Pugh 系統、半乳糖單點法(galactose single point, GSP)、Maddrey 辨識功能(maddrey discriminant function, df)、Mayo 對原發型膽汁性肝硬化之存活模式(primary biliary cirrhosis) 或 Monoethylglycinexylidide (MEGX)，其中以 Child-Pugh 系統目前最廣泛被應用。Child-Pugh 系統以腦病變程度、腹水、血清膽紅素濃度、血清白蛋白濃度、與前凝血酵素時間延長秒數項目，以觀察所得評分，利用所得分數將肝功能不全的程度分類為輕度(5-6 分)、中度(7-9 分)、重度(10-15 分)三種。但若肝功能正常的健康志願者以 Child-Pugh 系統進行評估，亦可能因所得 Child-Pugh 評估分數為 5 分而收納於輕度肝功能不全受試者之試驗組，造成試驗結果之誤差，故建議可以兩種以上之方法來確切評估肝功能狀況。在試驗設計部分，若單一劑量的試驗可預測多劑量使用後的結果，則不需進行多劑量試驗，但若藥品之藥理活性成分呈現非線性或受時間影響之藥動學性質，則需執行多劑量的試驗。受試者之評估人數，原則上輕、中、重度肝功能不全組與對照組，每組至少 6 位可評估受試者之結果。但必須注意試驗受試者若因肝功能不全，而暴露於藥品血中濃度增加所致的毒性時，則需考慮降低給予的試驗劑量。



根據試驗結果，若中度肝功能不全病患的藥品排除率並無顯著改變時，其結果可外推至輕度肝功能不全病患而無需調整其劑量，因此本試驗可選擇性由中度肝功能不全患者開始執行試驗，如試驗用藥品之清除率有顯著降低時，應減低其藥品劑量，同時輕度肝功能不全的病患也應作類似的劑量調整或執行輕度肝功能不全病患的藥動學試驗，而重度肝功能不全病患，依據藥品的使用與治療指標的寬窄，可能要列為「禁忌」。反之，如果臨床試驗結果顯示中度肝功能不全病患的藥品排除率並無顯著改變，則藥品可用於輕度及中度肝功能不全病患而無需調整其劑量，依據藥品的使用與治療指標的寬窄，通常對重度肝功能不全病患應標示小心使用或不建議使用。

腎功能不全患者 (Renal impairment population)

原則上對於腎功能不全的病患可能常用的藥品，其藥動學性質應加以評估，以建議合理的劑量。當藥品或其活性代謝物具有狹窄治療指數 (therapeutic index)、主要經由腎臟代謝或排除、具有高肝臟清除率 (與肝臟血流量有關) 以及顯著血漿蛋白質結合率、或腎功能不全可能顯著影響藥品及 (或) 其活性及 (或) 毒性代謝物的藥動學性質時，應於腎功能不全病患進行藥動學試驗。但是若藥品及活性代謝物具有相當寬廣的治療指數，且其主要排除途徑為經肝臟代謝或膽道排泄，或為氣態或揮發性藥品，且該藥品及其活性代謝物主要經由肺臟排除，或除非有臨床上的考慮，單次使用的藥品，腎功能不全不會影響藥品的藥動學性質，可不執行腎功能不全病患之藥動學試驗。本試驗可依不同腎功能進行評估，包括正常腎功能(肌氨酸酐清除率: $Ccr > 80 \text{ ml/min}$)、輕度($Ccr 50-80 \text{ ml/min}$)、中度($Ccr 30-50 \text{ ml/min}$)、重度($Ccr < 30 \text{ ml/min}$)腎功能不全、及腎病末期需要透析病患(ESRD)；腎功能評估方式除肌氨酸酐清除率外，亦可以腎絲球過濾率(eGFR)為評估標準， $eGFR > 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 為健康對照組，而輕、中、重度腎功能不全與ESRD，其 eGFR 分別為 60-89、30-59、15-29、 $< 15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 。與肝功能不全試驗設計考量相同，若藥品之藥理活性成分，於藥品劑量範圍內，呈現線性且不受時間影響的藥動學性質時，只須執行單一劑量試驗，但若呈現非線性且受時間影響之藥動學特性時，則須執行多劑量試驗，但為避免藥品及其代謝物在體內蓄積至危險濃度，多劑量試驗可以較低劑量或較少給藥頻率來執行。根據藥品於不同程度腎功能病患的藥動學參數統計比較分析結果，可了解腎功能對藥品的影響，並決定藥品於不同程度腎功能不全病患的最佳用法用量。

結語

特殊族群藥動學試驗依不同的試驗目的與對象，可區分為性別、年齡、肝功能不全、腎功能不全患者等數種，本藥動學試驗屬較晚期藥動學試驗，通常於一般族群之用法用量



確立後根據其建議之用法用量，評估特殊族群最適用法用量。特殊族群試驗之用法用量可依變異因素調整其劑量或給藥頻率，以確保特殊族群受試者於試驗過程之安全性。

參考資料

1. 腎功能不全病患的藥動學試驗基準 中華民國九十一年七月 行政院衛生署
2. 肝功能不全病患的藥動學試驗基準 中華民國九十年七月 行政院衛生署
3. 年老病患的藥品臨床試驗基準 中華民國九十年七月 行政院衛生署
4. 小兒病患的藥品臨床試驗基準 中華民國九十一年七月 行政院衛生署
5. 新藥開發與臨床試驗 葉嘉新 林志六