

塗藥血管支架之藥物動力學審查重點

林佳盈*

前言

我國針對塗藥冠狀動脈血管支架已有技術基準，然其原則也適用於周邊血管支架，其範圍適用於以金屬支架為基礎且於支架表面攜帶藥物塗層的塗藥血管支架(drug-eluting stents)。藥品成分被輸送並作用於支架置放區域，以減少因與裸金屬支架有關聯性之血管內膜增生(neointimal hyperplasia)而導致的再狹窄發生率(incidence of restenosis)。本篇將就藥品有效成分(drug substance)本身及最終產品 (finished product)之藥物動力學審查重點做一說明。

藥品有效成分 (drug substance)

目前常見用於塗藥支架之藥品成分包括 everolimus、sirolimus 及 paclitaxel 等。針對具上市藥品成分之使用經驗，已有足夠的臨床藥理學資料，無須進行額外的臨床藥理學試驗；然而在特殊情況下，例如：塗藥支架所含藥品總量大於先前人體使用經驗之劑量，或塗藥支架所釋放藥品曝露量高於先前人體使用經驗下之曝露量，此時須提供額外之臨床藥理學試驗，以支持較高劑量下的安全性。另一方面，針對未有人體使用經驗之未上市新成分新藥，則需針對藥品本身執行人體之臨床藥理學試驗，包括單劑量及多劑量靜脈投予劑量提升試驗 (IV dose escalation study)，以找出人體之最大耐受劑量 (maximum tolerance dose)，且如同新成分新藥在申請查驗登記時之要求，需執行試驗以了解藥品之吸收、分佈、代謝、排除等特性，這些試驗包括質量平衡試驗 (mass balance study)、體外及體內代謝試驗 (*in-vitro* and *in-vivo* metabolic studies)。

最終產品 (finished product)

最終產品之藥物動力學特性主要在評估產品之藥物釋放動力學(drug release kinetic information)，包括體外及體內之藥物釋放動力學，體內之藥物釋放動力學

*財團法人醫藥品查驗中心 藥劑科技組

包括動物及人體試驗。影響藥物釋放動力之因素包括支架材質(stent material)、支架塗層(surface coating)及藥物載體系統(drug carrier system)；若產品屬於前一代產品之改良產品且在支架材質(stent material)、支架塗層(surface coating)及藥物載體系統(drug carrier system)並無任何改變，經評估後可僅提供體外藥物釋放動力(*in-vitro* drug release kinetics)比較性資料，證明與前一代產品之藥物釋放動力相同。若產品與前一代或類似品在支架材質(stent material)、支架塗層(surface coating)及/或藥物載體系統(drug carrier system)僅有些微改變，在檢附資料證明有相似之體外及動物之藥物釋放動力後，可適當的免除人體全身性藥物動力學(human systemic pharmacokinetics)資料。關於藥物釋放動力學之評估重點如下：

體外藥物釋放動力學 (*in vitro* drug release kinetics)

- 必須詳細描述試驗方法及參數 (如：試驗儀器 equipment/apparatus, 試驗溶液 *in-vitro* release media, 試驗轉速 agitation/speed, 試驗溫度 temperature, 試驗環境酸鹼值 pH, 分析方法 assay 等)。
- 藥物釋放相必須達成 80%以上之藥物溶出或達成漸進線，藥物釋放結果必須以經時累積藥物釋放量(相對於標示藥物含量)呈現。
- 必須使用臨床試驗及安定性試驗之產品批次以及將上市產品之批次進行試驗。
- 必須至少有三次取樣時間且涵蓋初始釋放、中間及末端釋放時間點。
- 必須在試驗前訂定可接受標準及說明合理性。

動物體內藥物釋放動力學 (animal *in-vivo* drug release kinetics)

由於支架之藥物作用部位為局部作用，於人體之試驗往往無法取得局部藥物濃度，而動物之藥物釋放動力試驗，可測量作用部位及組織之藥物濃度，因而具有一定之重要性。

- 必須使用適當之動物及支架放置部位。
- 藥物釋放評估時間必須完整描述藥物釋放相。
- 測量血液、動脈組織、支架離心肌近側及末梢之組織 (若為冠狀動脈支架) 以及肝、腎、肺等遠端組織之濃度。在靠近支架放置部位之組織中，必須測量到藥物偵測不到為止。
- 評估藥物濃度是否平均分佈於支架或者只偏向於支架之某一端。
- 評估及比較藥物經由 I.V.給藥之真實半衰期及經由支架釋放之末相排除半衰期。

人體內全身性藥物動力學 (human systemic pharmacokinetics)

人體之藥物動力學試驗可與病人置放支架之人體試驗一併進行，為了取得可能之最高藥物血中暴露量資料，建議應於病患置放多重支架之試驗中評估。動物之藥物釋放動力試驗資料可用來設計合適之人體試驗 (如適當之採血時間)。

- 試驗結果必須包含下列藥物動力學參數：濃度對時間曲線下總面積(AUC)、最高血中濃度(C_{max})、到達最高血中濃度之時間(T_{max})、排除半衰期($T_{1/2}$)，及總清除率(Cl_t)。
- 若有代謝物與療效或毒性有關，應一併測量代謝物之濃度。
- 所使用之分析方法應合乎生體含量分析方法確效 (bioanalytical method validation) 之規定。

參考資料

1. 國內塗藥冠狀動脈血管支架技術基準
2. U.S. FDA: Draft guidance. Coronary Drug-Eluting Stents—Nonclinical and Clinical Studies. March 2008.
3. EMA: Guideline on The Clinical and Non Clinical Evaluation During the Consultation Procedure on Medicinal Substances Contained in Drug Eluting (Medicinal Substance-Eluting) Coronary Stents. May 2008.