

微脂粒製劑之化學製造與管制及
生體可用率暨生體相等性指引
(草案)

114 年 7 月

目錄

一、前言.....	1
二、背景.....	1
三、化學製造與管制.....	1
1. 製劑性狀與配方組成.....	1
2. 物理化學性質.....	2
3. 關鍵品質屬性.....	2
4. 製程及製程管制之描述.....	3
5. 脂質成分之管制.....	3
6. 製劑規格.....	4
7. 安定性.....	5
四、人體藥物動力學:生體可用率暨生體相等性.....	6
1. 臨床藥理學試驗.....	6
2. 生物藥劑學.....	7

一、前言

本指引旨在向申請者建議申請微脂粒製劑之藥品查驗登記時，應提供法規單位之審查資訊，包含微脂粒製劑：(一)化學製造與管制(Chemistry, Manufacturing, and Controls, CMC)；(二)人體藥物動力學與生體可用率或生體相等性等相關內容，並著重於微脂粒製劑技術層面之特殊性考量。惟本指引未包含臨床療效與安全性試驗、非臨床藥理學/毒理學試驗、藥物-脂質複合物等相關建議。

此外，本指引未針對生物製劑之微脂粒製劑提供具體建議，而指引提及之相關科學性原則，仍可能適用於生物製劑。

於微脂粒新藥開發的過程中，應考量本指引之建議，以利相關臨床試驗或新藥查驗登記等案件之申請。在學名藥申請案中，須檢附可證明學名藥與對照藥品具生體相等性及藥劑相等性之必要佐證資料，相關試驗方式與建議可參考美國或歐盟所發布之特定藥品之生體相等性試驗指導原則(product-specific guidance, PSG)。

本指引以現行科學知識基礎，闡述微脂粒製劑之法規科學考量。申請者得選擇最適合於其藥品的研究方法，於符合本指引的考量重點下，可使用其他適當的方法進行研究，並建議可先向法規單位進行諮詢。

二、背景

微脂粒是由單層(uni-lamellar)與/或多層(multiple-lamellar)兩性脂雙層膜構成之囊泡(vesicle)，中央為親水性腔室。在微脂粒製劑中，水溶性藥品被包覆(encapsulated)於親水性內腔中，而脂溶性藥品則被嵌入(intercalated)在微脂粒的脂雙層中。藥品從微脂粒劑型中之釋放特性，以及其他如微脂粒之清除率與體內半衰期(circulation half-life)等特徵，可透過微脂粒中的聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)、膽固醇或其他賦形劑的添加來改變。

微脂粒製劑劑型與下述劑型不同：(1)乳劑(emulsion)，含有一種或多種界面活性劑(surfactants)，使油相分散於水相或水相分散於油相之分散系統；(2)微乳劑(microemulsion)，熱力學穩定的兩相系統，含有油或脂質、水與界面活性劑；(3)藥物-脂質複合物(drug-lipid complex)。

三、化學製造與管制

1. 製劑性狀與配方組成

應附下列資訊：

- (1) 列出製劑所含之成分，如下：
 - a. 原料藥。
 - b. 脂質。
 - c. 微脂粒中，非屬脂質之成分。

d. 非屬微脂粒之非活性成分（如：緩衝劑）。

(2) 配方組成之範圍與/或成分之屬性

由於微脂粒製劑的藥理學與毒理學特性以及其劑型品質，可能因配方中的變化（包括脂質組成）而出現顯著差異；因此應依下列事項考量並闡明各組成可變化範圍：

- a. 製劑開發研究。
- b. 範圍如何選定。
- c. 關鍵賦形劑來源是否影響製劑品質；若有影響，其如何影響製劑品質。

這些變化範圍應連結至製劑開發過程中所分析之各項因素，且有數據為佐證。

2. 物理化學性質

微脂粒的結構及完整性為重要的物理化學性質，其反映了微脂粒製劑將原料藥包覆，並將原料藥維持在微脂粒結構內的能力。以下特徵通常有助於描述微脂粒製劑的特性，這些特徵如有變異，可能會導致微脂粒製劑品質的變化（如：原料藥從微脂粒中洩漏）。

- (1) 微脂粒的型態（morphology）；包含脂雙層膜之層數判定（如適用）。
- (2) 微脂粒的表面特性，如：聚乙二醇修飾（pegylation）。
- (3) 淨電荷；通常量測微脂粒的 zeta 電位。
- (4) 製劑的黏度。
- (5) 包覆原料藥之各項參數，如：製劑包覆率（drug encapsulation efficiency，包覆於微脂粒之原料藥含量占原料藥總量的比率）與微脂粒承載率（liposome drug loading，包覆於微脂粒之原料藥含量占脂質含量的比率）。此資訊應由開發數據支持，應包含用於樞紐性臨床試驗或生體相等性試驗中之微脂粒製劑批次的測試結果。
- (6) 粒徑大小（即平均值與分布概況）；若粒子密度已知，宜使用體積或質量定義。
- (7) 微脂粒相變化溫度。
- (8) 依闡明之試驗條件，微脂粒製劑中原料藥之體外釋放狀況；並提供相關佐證數據，以及選擇這些試驗條件之資訊。
- (9) 於製劑架儲期內，微脂粒中原料藥的洩漏率。
- (10) 在鹽類濃度、pH 值、溫度或添加其他賦形劑等因素變化下，對微脂粒完整性之各項數值（如：藥物釋放、製劑包覆率、微脂粒承載率、粒徑大小）所產生之影響。
- (11) 微脂粒結構；以光譜或其他分析方法佐證。

3. 關鍵品質屬性

微脂粒製劑的關鍵品質屬性（critical quality attributes, CQAs）包括上述之部分物理化學性質，如：囊泡/粒徑大小與粒徑分布、型態等。關於製劑開發的一般資訊，請參閱 ICH Q8。

4. 製程及製程管制之描述

應提供製程流程圖，並針對各單元操作描述其製程參數與製程管制之範圍；前述範圍應以藥品開發研究作為佐證。應詳細描述微脂粒承載的製程與機制，以及通過純化（purification）從微脂粒劑型中移除游離態/未包覆之藥品（free/un-incorporated drug）的過程。製程應經過確效，以證明在藥品銷售前，製程的一致性及其再現性。

微脂粒製劑對製造條件的變化（包含批量大小的變化）較為敏感。應在藥品開發期間建立適當的製程管制。可利用先備知識並透過風險評估以識別可能影響製劑品質的製程參數。

可能影響微脂粒製劑效能的製程參數，如：剪切力、壓力、pH 值、溫度、批量大小相關的保持時間（batch-size-related hold time）、冷凍乾燥參數（lyophilization）等。應針對不同批量大小而選擇之操作範圍，提供充分的佐證。

微脂粒製劑的物理與化學複雜性，對無菌過濾製程乃一大挑戰。例如：微脂粒成分可能與過濾基質（filter matrix）相互作用並造成其堵塞。因此，經過確效之專用純化、滅菌方法，應證明微生物滅菌過濾器具備正常功能，而不損害微脂粒的完整性與結構。

5. 脂質成分之管制

脂質成分的品質可能影響微脂粒製劑的品質與效能，包括脂質的修飾（如：聚乙二醇修飾脂質）。若涉及新脂質成分，則應參照「藥品新賦形劑品質技術文件送件指引」提供相關資料。

此外，應提供下列脂質成分之特定資料：

(1) 脂質成分之特性敘述

若脂質為合成（如：透過特定起始物，經化學合成製造之脂質）或半合成（如：透過修飾天然來源的前驅物，例如：dipalmitoylphosphatidylcholine（DPPC）、distearoylphosphatidylcholine（DSPC）或 dimyristoylphosphatidylcholine（DMPC），而製造之脂質），應提供包括脂肪酸組成，以及位置特異性（positional specificity）在內之結構佐證。應明確敘述脂質之組成（如：每種脂質與脂肪酸的百分比、醯側鏈（acyl side chain）的位置特異性及脂肪酸不飽和度）。

若為天然來源的脂質混合物（如：蛋卵磷脂），應提供混合物中每種脂質及其脂肪酸組成的百分比範圍，以表示脂質組成。

(2) 脂質成分之規格

應針對製劑生產所使用之各脂質成分提供下列規格資訊：

- a. 可區分使用 (intended) 之脂質成分與結構相似脂質的鑑別試驗 (identity test)
- b. 基於安定性指標分析方法 (stability-indicating analytical procedure) 之含量 (assay)
- c. 經確效之分析方法及其確效數據
- d. 不純物分析：
 - (a). 反式脂肪酸
 - (b). 游離脂肪酸
 - (c). 過氧化物 (不飽和脂肪酸相關)
 - (d). 溶血磷脂 (lysophospholipids)
 - (e). 用於合成或純化製程中的溶劑與催化劑
- e. 其他檢驗：
 - (a). 相對離子 (counterion) 含量與二價陽離子的限量
 - (b). 脂質混合物中，脂肪酸側鏈的不飽和度

應提供不純物之相關資訊，如適用，應包含合成副產物 (by-products)；可能須進行不純物的鑑別 (identification) 與驗證 (qualification)，應視以下狀況而定：

- a. 微脂粒製劑的不純物含量
- b. 不純物的已知毒性
- c. 結構警示 (structural alert)

對於合成脂質與半合成脂質，應使用能夠區分脂質及其不純物的分析方法 (如：HPLC、TLC)，將待測脂質與對照標準品或對照物質 (reference standard or material) 進行比較。

用於檢驗脂質成分的對照標準品或對照物質，應提供其製備、特性鑑定與儲存條件之資訊。

6. 製劑規格

應提供微脂粒製劑的規格，以下為應包括在製劑規格之微脂粒劑型特徵或屬性：

- a. 作為製劑關鍵品質屬性的微脂粒物化性質參數 (如：微脂粒的平均粒徑及其分布、滲透壓、zeta 電位與物理安定性)
- b. 微脂粒包覆之原料藥含量及游離態原料藥含量
- c. 原料藥總量
- d. 脂質 (如：溶血脂 (lysolipids)) 或原料藥相關的降解產物
- e. 脂質含量 (用以證明與配方的一致性)
- f. 殘留溶劑 (若在微脂粒製劑製造中使用了任何有機溶劑)
殘留溶劑的允收標準應基於微脂粒製劑的效能及安全性考量而制定
- g. 微脂粒製劑的原料藥之體外釋放

應建立經確效之體外釋放分析步驟，宜選用適當的生理條件基質 (physiological

medium) (如：模擬生理環境之媒液或人體血漿) 並適當攪拌。當微脂粒製劑在生理條件下極為穩定時，得在非生理條件下進行體外釋放之品質管制 (quality control, QC) 試驗，以加速微脂粒釋放原料藥。對於所有製劑，應提供體外釋放試驗與體內藥動學特性之關連性與相關性資訊，以佐證使用此類經由分析方法開發研究所建立之品質管制試驗的合理性。在特定情況下，得使用細胞培養或動物模型進行檢驗。

h. 對於注射用微脂粒製劑，應檢驗其無菌性，以及無熱原或細菌內毒素存在。

7. 安定性

安定性研究應涵蓋微脂粒製劑的微生物、物理與化學安定性，其中，亦包括製劑中微脂粒的完整性。

微脂粒製劑的物理安定性可能受到多種因素的影響 (如：微脂粒完整性、脂質囊泡的大小分布、脂肪酸基團的不飽和度)。一些微脂粒容易發生融合 (小型微脂粒不可逆地聯合形成較大微脂粒)、聚集 (兩個或更多微脂粒在不融合的情況下可逆地凝聚或聚集) 以及在儲存期間微脂粒中原料藥的洩漏。融合、聚集或洩漏可能受到微脂粒脂質成分或所含原料藥影響。安定性試驗應包括評估微脂粒大小分佈與完整性的測試。

應評估微脂粒脂質成分以及所含原料藥的化學安定性。含有不飽和脂肪酸的脂質易受氧化降解，而飽和與不飽和脂質均易受水解而形成溶血脂與游離脂肪酸。應視情況進行未包覆藥品微脂粒 (unloaded liposomes) 的虐待試驗，以評估可能出現之降解或其他反應。

在設計虐待試驗與加速安定性試驗時，應注意在接近或超過相變化溫度時，微脂粒製劑會有不同的表現。

若微脂粒製劑以套組產品上市，且未包覆藥品微脂粒與原料藥分裝於不同容器中，其安定性試驗，應包括分別對置於其市售容器封蓋系統中的未包覆藥品微脂粒及原料藥進行檢驗。

若微脂粒製劑以共同包裝 (co-packaged) 或特定之稀釋劑調製後使用；或者與其他上市藥品 (如：大容量注射溶液) 混合後使用；則應提出藥品在使用條件下的安定性數據，包括其使用期間的物理、化學與微生物學研究，以佐證使用期限。在使用條件下的安定性研究中，應明確定義使用或儲存時間；即該時間區間過後，經混合或尚未使用的微脂粒產品必須被丟棄。應於仿單中包含有關經調製或混合之製劑使用期限，以及調製或混合步驟之使用說明。

四、人體藥物動力學：生體可用率與生體相等性

微脂粒製劑的學名藥申請，須檢附可證明學名藥與對照藥品具生體相等性及藥劑相等性之必要佐證資料，相關試驗方式與建議可參考美國或歐盟所發布之特定藥品之生體相等性試驗指導原則（product-specific guidance, PSG）；這些指導原則除了會針對特定微脂粒製劑學名藥所須執行的人體藥物動力學及其他生體相等性試驗給予建議，亦涵蓋特定性狀特性分析試驗與相關資料要求（例如藥品組成與主成分包載情形）以證明與對照藥品具藥劑相等性。若無特定藥品之學名藥生體相等性試驗指導原則（PSG），則以本指引作為參考適用依據。

由於藥品主成分從微脂粒製劑之釋放，與人體組織和細胞吸收間具複雜的交互作用，僅測量血漿中的總藥品濃度恐無法反映藥品在目標器官（作用部位）的生體可用率。因此，針對微脂粒製劑的新藥申請，建議向法規單位諮詢，以獲得有關微脂粒製劑生體可用率評估方式之建議。

1. 臨床藥理學試驗

(1) 藥物動力學及質量平衡試驗（mass balance studies）

藥動學試驗所得資訊有助於建立給藥劑量方案，並發展劑量-濃度-反應關係（dose-concentration-response）。試驗設計應根據預期用藥病人族群的給藥劑量方案進行規劃，並建議在適當情況下採用群體藥物動力學（population pharmacokinetics）方法。

藥物動力學得評估指標或參數應包括：血中濃度經時曲線下面積（AUC）、最高血中濃度（ C_{max} ）、達到最高血中濃度的時間、排除半衰期、分布體積、總清除率、腎清除率，以及藥品蓄積情形，並應針對游離態藥品和總藥品分別進行評估。質量平衡試驗中應收集並分析血液（如適當，血漿或血清）、尿液和糞便樣本中的放射性標記物。這些研究中，應監測並定量原型藥及任何檢出的代謝物（如適用）。

應針對與藥品療效和毒性相關的主要代謝物進行鑑定，並建議進行以下體內試驗：

- a. 多劑量試驗（multiple dose study），評估微脂粒製劑給藥後的藥物動力學。
- b. 在微脂粒製劑預期的治療劑量範圍內進行劑量比例性試驗（dose-proportionality study）。
- c. 暴露-反應試驗（exposure-response study）（如適用）

根據目標病人群體和藥品適應症，應考慮在特定族群中進行藥物交互作用試驗。

相關試驗的進行和設計之疑慮，應向相關法規單位諮詢。

(2) 與非微脂粒藥品之臨床藥理學比較試驗

微脂粒劑型的藥物動態 (disposition) 和排除途徑 (包括分布、代謝和排泄) 以及數個重要的藥動學評估指標 (C_{max} 、AUC) 及參數 (如：清除率、分佈體積、半衰期)，可能與經相同給藥途徑給予的非微脂粒劑型有所不同。例如：相較於含有相同活性成分的非微脂粒劑型，微脂粒劑型可能表現出延長釋放之特性。

若已有非微脂粒劑型藥品核准上市，建議將擬申請之微脂粒製劑與相對應之非微脂粒劑型進行比較，以釐清其在吸收、分布、代謝和排泄方面的差異。將放射性同位素 (如： ^{14}C 、 3H) 標記於微脂粒劑型與非微脂粒劑型中的藥品成分，進行質量平衡試驗，有助於比較藥物在目標器官中的分布情形。

當符合下列情形時，應進行比較性試驗，以釐清並評估微脂粒與非微脂粒製劑之間，藥品在吸收、分布、代謝和排泄方面的差異：

- a. 兩種製劑具相同活性成分。
- b. 兩種製劑具相同給藥途徑。
- c. 非微脂粒製劑已獲核准並可用於比較。

在單劑量藥動學試驗中，應使用交叉設計或平行設計比較微脂粒和非微脂粒製劑，並根據藥品、適應症、特定族群使用情況及其他相關因素，選擇適當數量的受試者。根據所研究的藥品活性成分，微脂粒和非微脂粒製劑採用不同劑量可能是適當的。

2. 生物藥劑學

(1) 藥品釋放特徵

應證明微脂粒製劑的釋放特性符合仿單標示內容，並詳述微脂粒製劑藥品與含相同活性成分的非微脂粒製劑藥品之間的釋放差異。

(2) 體內/體外相關性 (In Vitro/ In Vivo Correlation, IVIVC)

儘管建立微脂粒產品體內/體外相關性 (IVIVC) 具有挑戰性，本指引仍鼓勵進行此項研究；即使無法建立完整的 IVIVC，仍有可能建立某些體內/體外關聯性 (In Vitro/ In Vivo Relationships, IVIVRs)。

(3) 生物檢品分析方法

在評估包覆於微脂粒內及游離態 (從微脂粒釋放出來) 藥品的藥物動力學和生體可用率時，應使用經過確效之生物檢品分析方法。

(4) 微脂粒-蛋白質交互作用

根據製備微脂粒時所使用的脂質種類，微脂粒表面與血液蛋白質之間的交互作用可能會影響微脂粒製劑在體內的藥物釋放和藥理特性。這種交互作用可能因劑量傾釋 (dose dumping) 帶來安全性風險。若符合下列情況，先前有關蛋白質與微脂

粒交互作用的研究資料可用於新的微脂粒製劑藥品申請：

- a. 配方中的脂質組成與先前研究過的微脂粒製劑相同。
- b. 兩種微脂粒製劑的物化性質相似。