



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

## 美國 FDA 於 2019 年 7 月發表「新生兒臨床試驗之臨床藥理學考量」指引草案

發表單位：美國 FDA

摘要整理：洪惠淳

發表時間：2019/07/29

內容歸類：臨床研究

類別：指引草案

關鍵字：clinical pharmacology,  
neonatal studies

資料來源：[General Clinical Pharmacology Considerations for Neonatal Studies for Drugs and Biological Products Guidance for Industry-Draft Guidance](#)

- 重點內容：
1. 本指引目的為協助計畫於新藥申請案(NDAs)、生物製劑申請案(BLAs)及變更案(supplements)執行新生兒臨床試驗之廠商，提供試驗規劃的一般性考量與建議，目前為草案階段，尚在收集公眾意見中。
  2. 本指引的重點為小兒族群下的次族群—新生兒，故可補足美國 FDA 於 2014 年發表的「General Clinical Pharmacology Considerations for Pediatric Studies for Drugs and Biological Products」，於文中簡稱為「小兒試驗指引」，該指引內容可參考 2015 年 2 月 4 日出版之第 52 期當代醫藥法規月刊「小兒臨床試驗之臨床藥理學考量」，以及針對一般小兒藥物動力學考量，可參考 2016 年 8 月 5 日出版之第 70 期當代醫藥法規月刊「小兒藥動/藥效學試驗法規介紹」。
  3. 新生兒的胎齡(gestational age, GA)、出生後年齡(postnatal age, PNA)及其他因素(如潛在疾病、併發症)，與其器官、組織的功能表現及發育成熟度相關，是影響藥動/藥效學特性的重要因素。舉例：GA 24 周且 PNA 4 周的新生兒，其負責藥物吸收、分佈、代謝及排泄的器官或組織發育成熟度會與 GA 28 周但剛出生的新生兒不同。
  4. 本指引對新生兒期(neonatal period)的定義如下所列，與 2017 年 8 月發布之 ICH E11 所用定義一致：
    - (1) 足月兒、足月後產兒(term and post-term newborn)：出生日至出生後 27 天內



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

- (2) 早產兒(preterm newborn)：出生日至預產期後 27 天內  
此定義之考量與一般認定之新生兒期相近，即 44 周內的孕週數 (post-menstrual age · PMA)為新生兒。
5. 新生兒可依出生時的 GA 與/或體重再進行次族群歸類，此舉有助於臨床試驗收納具相似基準特性的受試者，減少試驗的異質性 (heterogeneity)問題。另，因藥物在新生兒的藥動特性變化與 PNA 高度相關，故進行次族群歸類時，須將 PNA 納入考量。
6. 於新生兒族群執行藥動/藥效學試驗的基本概要、試驗設計與小兒族群的概念相似，相關內容可參考「小兒試驗指引」，以下第 7 至 8 點介紹新生兒族群之特殊考量。
7. 以下為執行新生兒藥動/藥效學試驗前須考量之重點概要：
  - (1) 吸收：一般而言，非靜脈注射途徑給藥之藥物在新生兒的吸收可能與大齡小兒(older children)不同，例如：胃酸、胃腸道排空速率、吸收處的表面積、胃腸道代謝酵素、胃腸道的藥物穿透性、膽道功能、轉運蛋白的表現、不同的給藥途徑、腸道灌食的型態以及皮膚成熟度等皆須考量。
  - (2) 分佈：相較於成人及大齡小兒，新生兒具較高的身體總含水量、較低的藥物-血漿蛋白及藥物-組織結合率，新生兒的血漿蛋白濃度及組織發育程度隨周齡改變，進而影響藥物分佈。鑑於新生兒發生高膽紅素血症的風險，若藥物可能與白蛋白的結合，則應評估藥物藉競爭作用從白蛋白結合位取代膽紅素的情況。
  - (3) 代謝：已有研究顯示部分代謝酵素(如 CYP3A7、CYP3A4)在新生兒具較高的表現量，於試驗規劃階段應妥善回溯科學性文獻，瞭解藥物的代謝途徑。因許多代謝途徑於新生兒出生後的個體發育 (postnatal ontogeny)尚未明確，執行額外的體外或動物試驗可能有其必要性。適當情況下，可在新生兒執行微劑量試驗 (microdosing studies)，評估新生兒與大齡小兒的潛在代謝差異。
  - (4) 排泄：新生兒的腎絲球濾過率 (glomerular filtration rate · GFR) 較低，特別是在 PMA 小於 32 周的新生兒。當藥物排泄主要經由腎臟時，PMA 與 PNA 會顯著影響新生兒體內的藥物暴露量。而



轉運蛋白系統(尤其主動運輸類蛋白)於新生兒的個體發育差異亦可能影響藥物的藥動學表現。

- (5) 清除率：清除率於不同 PMA 及 PNA 的新生兒可能具明顯的差異，故評估新生兒次族群的清除率有其必要性，且可視藥品特性及試驗可行性進行分室採樣(compartment sampling)，例如採集腦脊液，以助於決定新生兒的最佳劑量。
  - (6) 藥效學(Pharmacodynamics)：過去已有的小兒及成人暴露量-反應(exposure-response)資料有助於新生兒試驗的規劃，若臨床指標無法適用於新生兒，則可選擇合適的生物標記(biomarkers)作為替代指標。於試驗中應盡可能收集並分析新生兒的藥動/藥效學數據，評估暴露量-反應間的關聯性，並與大齡小兒及成人的結果比對。
  - (7) 藥物基因質體學(pharmacogenomics)：若已有的大齡小兒及成人資料顯示藥物基因質體學的差異會影響藥物的藥動學、療效及安全性，則建議於新生兒族群進行藥物基因質體學的分析。
8. 以下為新生兒藥動/藥效學試驗設計之建議：
- (1) 提供新生兒療效/安全性證據的一般性策略：因新生兒具獨特的疾病進展，以成人或大齡小兒的療效結果外推至新生兒的策略並不常見，對開發新生兒適應症的大部分藥品而言，須於新生兒執行適當且控制良好(well-controlled)的臨床試驗。另，無論證明療效的策略為何，皆須提供藥物於新生兒的安全性數據。
  - (2) 試驗族群：應盡可能涵蓋所有用藥族群，以評估藥品在不同 PMA 及 PNA 新生兒的情況。
  - (3) 劑量選擇：應參考成人、大齡小兒藥動/藥效學數據及小兒試驗指引中建議的評估因子，來進行新生兒劑量的選擇。此外，因新生兒的成長發育隨年齡變化快速，在一小段期間後便可能需要進行劑量調整，故劑量選擇也應將 PMA 及 PNA 納入考量。假使對新生兒的試驗劑量有很高的不確定性，則須以劑量調定(titration of the dose)、調整性試驗設計(adaptive trial designs)或使用藥物血中濃度監測(therapeutic drug monitoring, TDM)等方法來執



行試驗。

- (4) 劑型：新生兒劑型的開發與小兒試驗指引中所建議的方向相似，而須另外考量的面向包含活性成分的鹽基、賦形劑及單位含量的體積等。其中，因新生兒的器官發育尚未成熟，為避免蓄積，賦形劑的使用應儘量最少化，且不應使用具已知毒性的賦形劑(如乙醇、丙二醇及苯甲醇)。另外，應評估腸外或腸內給藥過程中，藥品與給藥管路(tubing)、共服液體(如營養液)及其他治療藥品間的交互作用風險。
- (5) 採樣點的考量：
  - A. 應以最少的採血量內得到最多藥動資訊為目標進行設計，目前稀疏採樣(sparse sampling)是較為實用的方法。
  - B. 新生兒的紅血球壽命較成人短，規劃採血次數及體積時，須考量 GA、PNA、疾病種類及嚴重度對紅血球生成速率的影響，並設定新生兒可接受採血的最低血紅素數值。
  - C. 彙整多個學術中心與科學研究與倫理審查委員會(institutional review board, IRB)發表之文獻，新生兒採血量的限制範圍為單次採血量或 24 小時內不超過 1~5%全身血量，1 個月內不超過 3~10%全身血量。
  - D. 機會採樣(opportunistic sampling)，又稱再利用採樣(scavenged sampling)為使用先前用於臨床評估所收集之檢品(如血液、腦脊液或支氣管液)，來進行藥物濃度的分析。相較於傳統的藥動採樣方法，機會採樣可提高新生兒藥動試驗執行的可行性。
  - E. 因機會採樣下的檢品，其最初目的通常不是用於探索藥動特性，有別於傳統的藥動採樣流程，故須確保檢品採樣、保存及處理過程中的安定性。此外，應評估此類檢品的採樣時間點是否具代表性，及其藥物濃度與一般前瞻性藥動採樣檢品所得之間的相關性。