



「以生理為基礎之藥動學」修課收穫分享

藥理學研究所二年級 鄭世昕

繼 104 學年度第 2 學期新開設的「藥物研發之法規科學」，睽違兩年半後終於再次開課！有別於過去專注於傳統概念的藥物研發相關法規，這次課程中融入以生理為基礎之藥動學（Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses, PBPK Analyses），讓同學進一步瞭解現今藥物研發之法規審查觀點的新面向。除了由臨藥所教師講授以外，更邀請了先前長年於 USFDA Center for Drug Evaluation and Research（CDER）任職的李敏珠校友前來授課，分享在美國執業上的心路歷程以及未來藥政審查的趨勢，開拓我們對於藥政及法規科學的眼界。此外，亦邀請到 PBPK 研究專家：趙平博士，為我們講解 PBPK 的概念以及箇中意涵，加深我們對 PBPK 的知識，更在我們期末報告中擔任評審老師，給予珍貴難得的意見，著實收穫良多。

PBPK 對大部分學生來說應該是一個嶄新的詞彙，也是近年來甫受重視的一門科學，相較於過去的藥動學模擬方式，PBPK 更進一步得加入生理條件（如：體重、血液體積、疾病影響）、族群差異（如：各地區族群基因多型性）、以及藥品物化特性（如：血液組織分配係數，partition coefficient）於建立藥動學模擬時所需的參數，因此，其模擬結果更能實際反映出藥品於生物體內血中濃度變化，藉以評估藥品在使用過程中所造成可能的影響，除了在臨床上可以協助醫療人員制定接下來的治療策略之外，在研發藥物時更是有力的依據。此外，自 2015 年美國歐巴馬前總統宣布啟動精準醫療計畫，精準醫療在未來發展的潛力無可限量，而透過 PBPK 分析所得到更

準確的模擬結果，針對不同的族群，甚至是個體，設計及給予最適宜的治療策略，避免了潛在的風險成本，而 US FDA CDER 於去（2018）年發布了關於藥物研發時送審 PBPK 相關技術性資料的指引（Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses — Format and Content），目的在於將研發過程中使用到的 PBPK 內容及形式可以標準化，雖然現階段是作為支持性資料而非必要性，但相信隨著藥政法規科學的完善，PBPK 的地位也會日加重要，且隨著 PBPK 分析方式的進步，未來於生技製藥發展及臨床應用更是指日可待。

透過課程期末同學的報告中，不難發現 PBPK 的使用上愈來愈廣泛，包括基因特異性影響藥物代謝的模擬（gefitinib in CYP2D6 ultrarapid and extensive metabolizers; acetaminophen metabolism and PK in children）、毒理學及其治療策略（acute digoxin toxicity and antidote）、基因多型性與藥物暴露的關係（Genetic polymorphism on systemic exposure of drugs）、以及藥物藥物交互作用（drug-drug interactions involving enzyme modulation）等，這些都具有臨床應用上的潛力，更是目前面臨的難解困境。就我所報告的期刊論文 1 舉例而言，digoxin 在臨床使用上非常頻繁，尤其在心衰竭第一線藥物治療效果不佳時，經常與之合併使用。然而，digoxin 有其最令人困擾的使用風險：它的建議治療區間（therapeutic window）非常狹窄，因此相對容易導致體內藥物濃度過高而中毒，即便現在已有解毒劑（digoxin-Fab antibody）可以使用，但是在解毒過程中，因為 digoxin 本身物化特性而容易發生反彈性中毒（rebound toxicity），此外，解毒劑在臺灣目前取得相對不易，且費用也相當可觀，在過去 digoxin 二室模式（two-compartment model）藥動學分析方法下，只使用一個速率常數來描繪 digoxin 在體內的分布情形，使得藥物在血中濃度變化不能精準掌握，進而可能導致解毒劑投藥時機錯誤、劑量不足或是過量使用，不僅有額外的健康風險，對於病患的經濟也

是相當的負荷。因此，本篇作者額外加入了 digoxin 藥動學參數，包括吸收常數、生體可用率、總清除率、擴散係數、分子量...等等，及 digoxin 生理學參數，包括主要器官血液灌流量、分配係數...等等，以 PBPK 的基礎建立一 digoxin 中毒以及解毒劑投藥後藥物血中濃度變化的藥動學模擬方式，俾利精準掌握及制定個體化治療策略，不僅能良好得預測與控制 digoxin 血中濃度，維持其既有的治療目的，更能降低中毒後解毒過程中發生風險的機會，甚至是經濟負擔，對於用藥病人著實是一大利器。

課末，趙平博士以及臨藥所老師們的回饋，更是啟發及刺激我們對於 PBPK 的思考與瞭解，而經過這門課的學習，在藥物研發上有了更深一層的認識。在過去教育中，接受的藥物研發/審查的法規科學仍大多著重於環繞行政上的原則，然而藥品上市前、中、後各個時期，不僅僅在法規上是嚴格規範的，其中技術層面甚至學術亦是一門博大精深的學問，但國內對於這方面的教育資源及人才培育仍然有限，能在臺大求學期間修到關於藥物研發法規科學的新觀點的課程，確實是很難得的機會，期待未來能有機會可以應用於不同領域執業上！

Reference：

¹Bracken LM, Chan BSH, Buckley NA. (2018). Physiologically based pharmacokinetic modelling of acute digoxin toxicity and the effect of digoxin-specific antibody fragments. Clin Toxicol (Phila). DOI: 10.1080/15563650.2018.1503288.