

• 综 述 •

药物复方制剂研发指南探讨

郝春华, 王维亭, 赵专友*, 汤立达*

天津药物研究院 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193

摘 要: 为提高疗效和(或)降低单药的某些不良反应, 复方制剂作为药品研发和评价中的常见类型成为关注的焦点。目前美国食品和药物管理局(FDA)以及世界卫生组织(WHO)均发布了复方制剂研发相关指南, 分别对两种或两种以上晚期实体和早期实体组成的复方制剂非临床及临床阶段研发进行了讨论, 对二者的相同以及不同点进行了详细说明, 旨在为注册申请人研发该类型复方制剂提供参考。

关键词: 复方制剂; 非临床阶段; 临床阶段; 研发指南

中图分类号: R96; R99 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2011)03-0190-04

Discussion on guidance for research and development of compound drug

HAO Chun-hua, WANG Wei-ting, ZHAO Zhuan-you, TANG Li-da

State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: To improve the efficacy and/or reduce certain adverse reactions, the development and evaluation for compound drugs focus on the combination which provides the significant therapeutic advantages. Recently, both the US Food and Drug Administration (FDA) and World Health Organization (WHO) published the related *Guidance for Developing Drug Combination*. The article describes the development of the combinations used for two or more late stage entities and early stage entities in nonclinical and clinical stages and illustrates the same and different aspects in detail, so as to provide the reference for the sponsors in the research and development of drug combination.

Key words: compound drugs; nonclinical stage; clinical stage; guidance of research and development

联合疗法已成为很多疾病(包括癌症、心血管疾病和感染性疾病等)的重要治疗手段, 随着人们对复杂疾病病理生理过程的进一步了解, 为提高疗效或减少耐药性, 一种新兴的针对多个治疗靶点的复方制剂及疗法成为研究热点。复方制剂可以增加治疗有效性和(或)降低不良反应的发生率, 另外在资源有限的情况下, 使用一个复方制剂可能比同时使用几种药品的费用少, 并且简化了药品的流通环节, 还可以提高病人的依从性和减少耐药性。但对于任何一种新药, 都应该对其风险和效益进行评估后才能申请上市。复方制剂剂量组合可能涉及^[1]: (1) 两个或两个以上晚期实体(复方制剂已有重要的临床经验, 即药物处于 III 期临床研究和(或)上

市后); (2) 一个或多个晚期实体和一个或多个早期实体(药物临床使用经验有限, 即药物处于 II 期研究及以前阶段); (3) 两个或两个以上早期阶段的实体。

本文将对两个或两个以上晚期实体以及早期实体在非临床和临床各阶段研发过程中的相同点和不同点进行比较, 为我国复方制剂的研发及注册申请提供参考。

1 两个或两个以上晚期实体组成的复方制剂

1.1 非临床研发阶段^[2]

非临床研发阶段主要指安全性评价。两个或两个以上药物联合用药时, 若复方制剂具有足够的临床用药信息, 对此类复方制剂进行申报时建议注册

收稿日期: 2011-02-18

作者简介: 郝春华(1981—), 女, 内蒙古人, 硕士研究生, 研究方向为药理学。Tel: (022)23006858 E-mail: haochunhua810207@163.com

*通讯作者 赵专友 E-mail: zzy078@yahoo.com.cn

汤立达 E-mail: tangld@163.net

申请人首先与审评相关部门讨论是否需要进行其他的非临床安全性评价。

一般不需进行非临床安全性评价的情况有:(1)如果单药在临床暴露水平无严重毒性或临床已有大量的联合用药经验,FDA建议一般在人体试验前或I期临床前不需进行附加的非临床研究。(2)对单药的用药信息和复方制剂进行相互作用评价后,如果没有证据显示存在可能的相互作用,则基本可认为在临床I期前没有必要进行复方制剂的动物试验研究。此外,当单药的相互作用是可以预测的,或相互作用并不会导致严重毒性,且在人体有可监测方法时,可不要求进行非临床研究。(3)如果资料显示单药可能存在相互作用,FDA建议考虑复方制剂中单药相互作用的性质。如果仅是代谢的相互作用,注册申请人要对相互作用的性质进行试验研究。如果已有文献显示存在代谢的相互作用,且复方制剂中单药的剂量低于单用时,可以不进行非临床安全性评价。如果未发现代谢的相互作用也无其他安全性隐患时,可以考虑直接进入临床试验研究。(4)对于大多数涉及两个晚期实体组合的复方制剂,当有足够的共同服用临床经验时或没有足够的共同服用临床经验,但现有数据显示没有明显致毒性时,一般不推荐进行复方制剂非临床毒性研究。

FDA建议申报单位在临床研究前要进行非临床安全性评价的情况有:(1)单药具有相似的毒性靶器官或药效学活性;(2)在临床暴露水平时某一单药在动物或人体内可产生严重或无法监测的毒性。(3)其他原因导致的临床担忧。

非临床安全性评价的内容有:(1)一般毒性。为评价一般毒性,可能需要进行足够用药期限的衔接性试验。如治疗慢性疾病药物的一般毒性,可能需要用药期限达3个月的衔接性试验。FDA建议复方制剂研究包括复方制剂的不同剂量水平和单药的1个高剂量组,以评价复方制剂的附加或协同作用,但高剂量组不应出现不可接受的毒性。如果仅进行一种动物的一般毒性研究,FDA建议注册申请人提供选用动物种属的依据。如果复方制剂中某一单药在临床暴露水平时动物的毒性要比人体明显,此时可能无法用动物评价复方制剂的安全性(如非甾体类抗炎药和抗生素)。这种情况下,若复方制剂在动物达到最大耐受,可采用低于临床用药的剂量进行非临床安全性研究。(2)遗传毒性。如果单药已进行遗传毒性研究,复方制剂一般不必进行遗传毒性

研究。(3)生殖毒性。如果复方制剂中某一单药已知具有明显的生殖毒性,复方制剂可不进行生殖毒性研究,因为说明书上会对药品的生殖毒性进行警示。(4)致癌性。对治疗慢性疾病的复方制剂,仅在非临床研究中显示有组织、器官的肿瘤(发生)前病变时可要求进行致癌性试验。非临床研究的信息可为临床研究提供建议(如临床起始剂量,监测参数等)。

1.2 临床研发阶段

1.2.1 I期临床试验^[3]

1) 有效性和安全性评价 申请人应该提供全面的有关复方制剂安全性以及有效性的数据,原则上不需要单药数据。然而,当申请人证明复方制剂不需要特殊数据的合理性时可能需要单药信息。

在长期使用复方制剂的情况下,300~600名患者为期6个月以上的安全数据是必需的。如果缺少这种数据申请人应该对其合理性进行说明。可选择适当的对照药品以证明安全性和有效性。对目标适应症来说,对照药品应该是公认的具有代表性的治疗此适应症的药品。应尽量保证对照药品是获得上市许可的产品,其质量、安全性和有效性已经过证明。应避免选择未获批准的或新复方制剂作为对照药品,因为这些制剂会引入新的安全性和毒理学的问题,这样就会使受试制剂的评价变得复杂。如果复方制剂的不良反应数量和严重程度都高于单药单独使用,就要提供充分的试验证据和合理的分析,证明复方制剂的优点大于缺点。

2) 临床药理学研究 单药之间可能的相互作用应该一直被关注。这些相互作用的考察应在健康志愿者以及某种疾病可能影响单药药动学的患者和高风险人群(老年人、肾功能衰竭或肝功能不全患者)中进行。申请人须提交数据证明不良相互作用不会发生,或者它们已被认知和限制。增加或增强各单药药效学作用常常是复方制剂的可能原理。在此情况下,可能要测试每种单药的几个剂量组合,浓度反应信息可以帮助选择一个满意的组合。

一般来说,复方制剂中所有组分的药动学参数应该与单药单用时一致。如果不相同,申请者就要对该复方制剂的合理性进行解释和说明。而且申请人必须证明各单药不会影响彼此各自的药动学模式。然而在某些情况下,某种药动学相互作用(即与代谢抑制剂组合)却成为复方制剂作用原理。

1.2.2 II期临床试验 首先必须对给药方案的合理

性进行说明。必须满足复方制剂每个单药的剂量,如组合对一个重要人群安全有效和复方制剂的利益/风险评估等于或超过其中一种单药单独使用的情况。

证明治疗效果的方法之一是采用平行对照试验。如果条件允许,试验中应该包括一个空白平行对照组,该组病人应该具有和治疗组相同的症状。另外一个方法是多因素试验设计,以一定数量的患者群体为研究对象,证明复方制剂优于单药,试验数据应该说明复方制剂中每个单药对该制剂总体疗效都有贡献,但不一定要表明每个单药单独使用时都要有治疗效果。有些情况需要设计特定试验来确定复方制剂的最小有效剂量和常规有效剂量,此时也许需要进行多剂量-效应作用研究(multiple dose-effect studies)。如果复方制剂中一个或多个活性组分已有明确的用法与用量,治疗与复方制剂的适应症不相关的病症时,必须考虑已有的与安全性相关资料,应注意这两组适应症的相对剂量。

1.2.3 III 期临床试验 III 期确证性临床试验必须证明其有效性,最好是由复方制剂与其中单药平行比较。对于特定复方制剂任何理论上的优势都应该根据其疗效比较进行确认。必要时建议加一个安慰剂组。可能也需要复方制剂与标准治疗进行临床对比研究。进行风险-效益评估不应该仅根据理论或其他数据外推而来。同时服用多个单药或者服用一个复方制剂,通过对数据的分析,以完成对一个新复方制剂的风险-效益评估^[4]。如果一个复方制剂有多种规格或多种处方比例,就要对每个规格或处方比例的复方制剂进行风险-效益评估。

2 两个或两个以上早期实体组合的复方制剂

2.1 非临床研发阶段

对于两个早期实体组成的复方制剂,建议进行非临床毒性研究以支持临床试验。

2.1.1 一般毒理学研究 通常建议对本类复方制剂中的每一个单药进行标准组合的非临床安全性研究,如遗传毒性、安全药理学、药动学/药物的吸收、分布、代谢与排泄(PK/ADME)、一般毒性、生殖毒性、致癌性等。根据拟定的临床用药疗程,FDA建议申请人对复方制剂进行最长达90 d的(毒性)衔接性试验。有些情况下可能需要进行第2种动物的试验研究。如果单药仅以固定复方上市,可仅进行复方制剂标准组合的非临床安全性研究。FDA建议复方制剂在非临床研究时的剂量比例应与临床应用时相吻合。

2.1.2 安全药理学 FDA建议在临床试验前要评价复方制剂对不同组织器官和系统的毒性,多数情况下要进行复方制剂的安全药理学研究(心血管、中枢神经系统、呼吸系统),尤其当两个药物作用的靶器官相同、同类药物有类似的毒性(如QT间期延长)、或用药患者在病理状态(如肾功能不全)时。

2.1.3 PK/ADME和毒代动力学研究 FDA建议申请人对复方制剂的PK/ADME进行研究以评价其药动学的相互作用,这些资料对安全性评估和药物研发有重要价值。FDA更鼓励在药物研发早期进行复方制剂PK/ADME(如体外代谢)研究。FDA鼓励在毒理学研究时测定药物的血浆蛋白结合率和血浆浓度,即可在毒理学研究中进行药动学的试验研究。

2.1.4 遗传毒性 如果单药已具备足够的毒性研究,一般不要求进行复方制剂的遗传毒性研究。因为体外遗传毒性试验一般在有或/和无代谢系统的情况下进行,所以采用复方制剂进行这些研究不太可能提供比单药更多的信息,尤其是在预测潜在药物相互作用而进行的肝代谢研究时。

2.1.5 特殊研究 FDA可能要求对治疗某些适应症的复方制剂进行单药和复方制剂的其他研究。也可能根据药物在动物和人体内的毒性反应特点建议进行特殊的毒性研究。

2.1.6 生殖毒性 如果仅对早期阶段实体进行了生殖毒性研究,FDA建议需进行复方制剂的生殖毒性研究。如果早期阶段实体在非临床研究中显示有明显的生殖毒性,则可能不需要进行复方制剂的致畸毒性研究。

2.1.7 附加研究 在完成复方制剂最长达90 d的衔接性研究后,应该考虑是否需要进行附加的相互作用研究。如果药物在衔接性研究(协同作用)和机制研究(药动学、毒代动力学或毒性叠加)中显示有相互作用,FDA建议申请人进行复方制剂可能需要进行相互作用的潜在机制研究。除一般毒理学的最长达90 d的衔接性研究和致畸试验研究,复方制剂一般不必进行其他附加的研究。

2.1.8 致癌性试验 根据复方制剂的用药疗程和临床适应症,如果单药未进行致癌性试验研究,管理部门可能要求进行复方制剂的致癌性试验研究。

2.2 临床研发阶段^[5]

2.2.1 I期临床试验

1) 安全性研究 在健康志愿者的I期研究中,应尽可能与开发一种单药一样,评价复方制剂

中每种单药的安全性信息,包括确定最大耐受剂量(MTD),剂量限制毒性(DLT)和药代动力学参数。如果有判断药理活性的测量指标(如生物标志物),那么确定药物的量效反应也很重要。对于复方制剂最初在人体的有效性研究,如果单药I期安全数据可用的话,应在其基础上确定起始剂量、递增剂量以及量效反应剂量。如果复方制剂I期的安全性数据不可用,则需要用复方制剂的非临床数据来确定人体试验的起始剂量。也可以进行复方制剂I期安全性研究,例如对受试者采用序贯检验法先检测单药A,然后检测单药B,最后检测复方制剂AB的安全性,以指导后续研究的剂量。

2) 临床药理学研究 注册申请人应像研发单独药物一样,对复方制剂中每个单药进行相同的临床药理研究。总的来说,这些研究包括评估生物利用度、药动学特征、物质平衡、内源性(如肾和肝功能损害)和外源性(如食品的影响和药物间相互作用)因素在药动学或药效学及暴露反应中的作用。内源性和外源性因素研究可以用复方制剂而非单药进行。

药物的相互作用评估应遵循其他的研发项目顺序;体外药物代谢和药物转运研究结果提示需要进行体内药物相互作用研究。应研究药物基因组学的作用并与复方制剂开发计划连为一体,以确定药动学或药效学差异性的可能原因。

应该评估复方制剂中每个单药的量效反应。这些研究结果应为复方制剂进一步研发确定剂量。如果药物不能单独使用,应评估复方制剂中多种单药不同剂量组合的效应。如果一种药物没有效果或效果甚微,应评估多种不同剂量的有效和无效单药组成的复方制剂的量效反应。同样也要评估单独使用时,每个单药效果均甚微的复方制剂的量效反应。

2.2.2 II期临床试验 一般而言,II期试验应该完成下列项目:(1)在某种程度上证明复方制剂中每个单药的作用贡献量(根据可用的非临床和药理数据);(2)提供复方制剂有效性的证据;(3)为III期临床试验优化复方制剂的剂量。通过每个单药的作用,研究两种单药多种剂量的风险和获益,以确定最佳剂量。如果两种单药组成的复方制剂中一种单药比另一种更有效,那么对更有效单药的多种剂量进行研究更加重要。同理,研究复方制剂中毒性更大单药的多个剂量也很重要。

其中,临床数据数量和类型及合适的研究设计选择,可因复方制剂的性质,疾病和其他因素不同

而有所差别。不同情况下两个研究用新药组成的复方制剂研发时可能使用不同的II期研究设计。

2.2.3 III期临床试验 如果体内或体外模型和/或II期试验的结果充分证明了每种单药对复方制剂的作用贡献量,那么在III期试验中对复方制剂和标准治疗或安慰剂进行比较,就足以确立复方制剂的疗效。如果单药的作用贡献量不明确,并且复方制剂中一个或多个单药作为单一疗法伦理上可行,则可能需要在III期研究中证明单药的作用贡献量(如应用析因设计分析)。例如,如果II期数据没有提供足够的证据,来证明两种单药组成的复方制剂中每种单药的作用贡献量,但可证明复方制剂优于其中任何一种单药,那么III期试验需要对复方制剂与更有效单药和SOC进行比较,以验证低效单药在复方制剂中的作用贡献量。在这种III期试验中,对更有效药物的多种剂量进行研究通常很有必要。

复方制剂的II期研发试验中,意料之外的毒性反应(例如观察到的严重不良反应率比预期高)会经常发生,这在III期试验中也会出现。如果毒性可以归因于复方制剂中的一种单药,那么,III期试验中,毒性更大单药的剂量在复方制剂中应该降低。如果毒性不能归因于复方制剂中一种单药,可能需要在III期试验开始前进行附加的研究,以鉴别毒性更大的单药以及确定其在复方制剂中适当剂量。

3 小结

本文分别对两种或两种以上晚期实体和早期实体组成的复方制剂研发进行了讨论,对两种复方制剂非临床研究包括安全性评价、临床药理学研究等方面,以及临床开发战略包括I期、II期、III期临床试验的相同以及不同点进行了详细说明,希望为注册申请人研发相关复方制剂提供参考。

参考文献

- [1] Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals M3(R2) [S]. 2009.
- [2] Guidance for Industry: Nonclinical Safety Evaluation of Drug or Biologic Combinations [S]. 2006.
- [3] Guideline on Fixed Combination Medicinal Products [S]. 2008.
- [4] Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products [S]. WHO Technical Report Series. 2005.
- [5] Guidance for Industry: Codevelopment of Two or More Unmarketed Investigational Drugs for Use in Combination [S]. 2010.