

• 专论 •

FDA 对药物相互作用研究及其说明书该项的建议

萧惠来

国家食品药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100038

摘要: FDA 在 2012 年公布了“药物相互作用——研究设计、资料分析、对给药的影响和对说明书的建议”的指导原则(草案)。介绍其中的 II 指导原则摘要和 VI 对说明书的建议两部分, 希望对我国药物相互作用研究和说明书撰写有益。

关键词: FDA; 药物相互作用; 指导原则; 说明书

中图分类号: R951 R969.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2013)01-0001-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2013.01.001

Recommendations of FDA on studies and labeling writing of drug interaction

XIAO Hui-lai

Center for Drug Evaluation, State Food and Drug Administration, Beijing 100038, China

Abstract: FDA announced “Guidance for Industry Drug Interaction Studies—Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations (draft)” in 2012. This article introduces II summary of guidance and VI labeling recommendations thereof and it is beneficial to the studies and labeling writing of drug interaction in our country.

Key words: FDA; drug interaction; guidance; labeling

药物相互作用是指患者在使用一种药物同时或在一定时间内先后使用另一种药物、食品添加剂或某些食品后出现的复合效应。结果可使其疗效提高或毒性加大; 也可使疗效降低或毒性减轻。临床上期望获得提高疗效和(或)减轻毒性的相互作用, 而避免降低疗效和(或)加大毒性的相互作用。药物体内相互作用方式包括药动力学相互作用和药效学相互作用^[1]。药物相互作用是药物开发期间, 充分评价药物安全性和有效性的一部分。

2012 年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)公布了“药物相互作用——研究设计、资料分析、对给药的影响和对说明书的建议”的指导原则(草案)^[2]。其内容主要包括: I 前言、II 指导原则摘要、III 背景、IV 一般策略、V 体内药物-药物相互作用研究设计、VI 对说明书的建议、附件。该指导原则提出了对新药药物代谢、药物转运和药物-药物或药物-治疗蛋白相互作用的体外和体内研究的建议, 其重点是药动力学相互作用。而目前国内尚无类似的指导原则。本文介

绍 FDA 该指导原则的 II 和 VI 两部分, 期望有助于我国药物相互作用研究及其说明书撰写, 同时也有益于监管。

1 指导原则摘要

在药物开发期间, 作为充分评价药物安全性和有效性的一部分, 应确定受试药和其他药物的相互作用。药物-药物相互作用研究的目的是确定受试药和其他药物是否存在可能的相互作用。如果存在, 这种可能的相互作用是否表明需要调整剂量、追加治疗监测、禁止合用或采取减轻风险的其他措施。

药物开发应包括证实消除的主要途径、酶和转运蛋白处置药物的量和药物-药物相互作用机制。如果认为药物-药物相互作用可能性的评价对受试药没有必要, 应与 FDA 相关部门联系。

本指导原则及其附件包括许多决策图(decision trees), 帮助申请人决定可能需要哪种药物-药物相互作用类型^[2]。新药的药物-药物相互作用一般首先进行体外研究, 确定药物是否是代谢酶的底物、抑制剂或诱导剂。体外研究结果将提示需要评价可

收稿日期: 2012-12-20

作者简介: 萧惠来(1939—), 男, 教授, 主要从事药品审评工作。Tel: (010)68585566-586 E-mail: penglai8051@yahoo.com.cn

能的相互作用的体内研究的性质和范围。

当测试一个受试药被抑制或诱导其代谢的可能性时,选择相互作用的药物,应以确定代谢该受试药的酶系统的体外和体内研究为依据。相互作用药物的选择可以在当前研究条件下已知的重要抑制剂和诱导剂为依据,强抑制剂和诱导剂可提供最敏感的评价,一般应首先试验^[2]。

根据体外和(或)体内研究确定可能的药物-药物相互作用后,应收集资料,设计进一步的研究,以便确定以下几个问题:为更好地定量其效应以及检测较弱的抑制剂,对作为底物的受试药的影响和受试药作为抑制剂对底物的影响范围是否需要增加研究;为避免不良后果,根据确定的相互作用,是否需要调整剂量或其他处方修改措施(如增加安全监测或禁忌)。

当代谢物占母体药 AUC 的 25% 时,应考虑受试药代谢物药物相互作用的可能性^[2]。对不是明显通过代谢消除的受试药,也应探索其代谢的药物-药物相互作用,因为这种药可能抑制或诱导合用药物的代谢途径^[2]。

当评价一个可能为细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP) 酶抑制剂的新药时,应考虑代谢相互作用的不同阶段的评价模型,从初始评价的基本模型到更复杂的机制模型,包括生理药动学 (physiologically-based pharmacokinetic, PBPK) 模型^[2]。

评价“等效性”的标准(如用群体 PBPK 模型预测 AUC 比为 0.8~1.25)可用作判定是否需要终止体内研究。本指导原则讨论的标准是建议值,药品评价和研究中心(CDER)将根据注册申请人的解释公开讨论。PBPK 可帮助申请人更好地设计药物-药物相互作用研究,包括专用的试验和群体药动学研究;预测在不同临床状态下药物-药物相互作用的程度。PBPK 模型也可提供其他有用的专用临床研究。当向 CDER 提交 PBPK 研究资料时,应提供模型假设、生理学和生物学的拟真性、参数来源和关于不确定性和变异性的详细资料。

CYP 酶诱导的评价应首先在体外研究 CYP1A2、CYP2B6 和 CYP3A。如果根据用基本模型预先确定的阈值,判定体外诱导结果阳性,可认为受试药是一种酶诱导剂并且有理由进一步做体内评价。另外,可用机制模型估计药物-药物相互作用程度,确定进一步体内评价的需要^[2]。应当指出可能有目前未知的诱导机制,因此如果药物拟用于

育龄妇女,无论体外诱导研究结果如何,必须在体内研究可能的人致畸物对避孕类固醇的影响。除 CYPs 外,在评价中对药物重要的其他代谢酶也应考虑,如尿苷二磷酸(uridine diphosphate, UDP)、葡萄糖醛酸转移酶(glucuronosyl transferases, UGTs)^[2]。

近年来,许多基于转运蛋白的相互作用已被证实。所有受试药都应进行体外评价,确定它们是否为 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)或乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)的底物^[2]。如果受试药主要通过肝途径代谢,应进行体外评价确定它们是否是肝摄取转运蛋白有机阳离子转运多肽 1B1(organic anion transporting polypeptide 1B1, OATP1B1)或 OATP1B3 的底物。同样,如果受试药主要通过肾主动分泌,应进行体外评价确定它们是否为有机阴离子转运蛋白 1(organic anion transporter 1, OAT1)或 OAT3、或有机阳离子转运蛋白 2(organic cation transporter 2, OCT2)的底物。一些重要药物是已知的 P-gp(如地高辛)、BCRP(如瑞舒伐他汀)、OATP1B1/OATP1B3(如他汀类药物)、OAT1/OAT3(如甲氨喋呤、替诺福韦)和 OCT2(如二甲双胍)底物,因为已证明其有临床意义重要的相互作用,所以应对作为这些转运蛋白抑制剂的受试药进行评价^[2]。

因为没有确认的研究转运蛋白的体外系统,所以最后确定受试药对转运蛋白可能的诱导作用应以体内诱导研究为依据,应与 CDER 商讨体内转运蛋白诱导的研究。

评价药物-药物相互作用的临床研究,可在一项研究中同时给予多种 CYP 酶或转运蛋白的混合底物(即“鸡尾酒法”),以便评价药物可能的抑制或诱导作用^[2]。鸡尾酒研究的阴性结果可排除进一步评价特定 CYP 酶和转运蛋白的需要。然而,阳性结果可能表明应进一步进行体内评价。

对某些类别的治疗蛋白(therapeutic proteins, TPs)应考虑药品相互作用的可能性。如果受试 TP 是一种细胞因子或细胞因子调节剂,应研究确定 TPs 对 CYP 酶或转运蛋白的影响。可用特定的 CYP 酶或转运蛋白的单一底物进行 TPs 在目标患者群的体内评价,或用“鸡尾酒法”进行研究。就同其他药品(小分子或 TP)合用的 TPs 来讲,研究应评价每种药品对另外一种药品的影响。当合用的药品治疗范围窄时,这种评价特别重要。如果已知作用机制或以前有过其他类似 TPs 的某些药动学(PK)或

药效学 (PD) 相互作用, 应进行适当的体外或体内评价。

群体药动学 (population pharmacokinetic, PopPK) 分析可能有助于揭示已知或新发现的相互作用, 并可确定作为底物的受试药剂量调整的建议。PopPK 法的药物-药物相互作用分析应集中在排除特殊的临床有意义的 PK 变化上。因为大多数 PopPK 研究不监测合用药的暴露, 所以 PopPK 法可能对评价受试药对其他药物的影响没有作用。应根据个案原则考虑特殊人群的可能的药物相互作用 (如有器官损害的患者以及儿童和老年患者)。PBPK 模型可能有助于指导需要进行特殊人群研究的决定^[2]。

该指导原则自始至终讨论药物研究设计, 如给药途径、剂量选择、确定终点和统计学问题, 鼓励注册申请人与 FDA 相关部门沟通有关药物相互作用问题, 特别是为预测药物-药物相互作用, 包括采用机制模型或 PBPK 模型进行复杂药物-药物相互作用评价; 决定评价没有包括在决策图中的非 CYP 酶或其他转运蛋白药物相互作用; 决定包括 TPs 的药物-药物相互作用研究。

2 对说明书的建议

药物相互作用资料一般包括在说明书的[药物相互作用]和[临床药理学]部分并介绍处方者合理使用药品必要的资料。如果药物相互作用资料与药物安全有效使用密切相关, 在说明书其他部分 (如[用法用量]、[禁忌]或[警告和注意事项]) 中往往有不同程度的详细描述。说明书应包括下列临床相关的相互作用资料: 代谢和转运途径、代谢物、药动学或药效学相互作用以及临床建议或药物代谢酶和转运蛋白的遗传多态性。临床建议的描述应包括调整剂量或监测建议。如果注册申请人想在说明书中增加无临床意义的药物-药物相互作用的描述, 应建议药物-药物相互作用的特定非有效范围, 或临床等效区间, 并提供其理由。无效范围是指认为全身暴露量没有临床意义的区间。这些结论以暴露-反应或剂量-反应数据为依据。

在说明书适当部分提供下列一般内容的建议: 说明书药物相互作用资料不一定来自专门的药物相互作用研究。在某些情况下, 资料可从一组药物的一项药物相互作用研究外推到另一组药物。如为警告 CYP3A 敏感底物和治疗范围窄的 CYP3A 底物, CYP3A 强抑制剂或强诱导剂的受试药不需要用所有 CYP3A 底物试验。为警告 CYP3A 抑制剂或诱导

剂相互作用, CYP3A 敏感底物和 (或) 治疗范围窄的 CYP3A 底物的受试药, 不需要用所有强的或中等强度的 CYP3A 抑制剂或诱导剂试验。如果其代谢主要经 CYP3A 途径, 在没有研究的情况下, 该说明书可包括这种警告。

2.1 说明书[药物相互作用]部分

[药物相互作用]部分包括同其他药物 (包括处方药和非处方药)、药物类别、食品添加剂和食物有临床意义的相互作用的临床建议的描述, 以及预防和处理这些相互作用的使用说明。有关合用药物剂量调整的建议应包括在这部分。在 [用法用量]、[禁忌] 或 [警告和注意事项] 中谈及的相互作用, 在 [药物相互作用] 部分应有更详细地讨论。在这部分概述合用药物剂量调整的必要性并在 [用法用量] 中更详细介绍。药物相互作用的阴性结果 (即没有发现相互作用) 一般不应在这部分出现, 除非这种资料对处方医生来讲具有临床意义 (如两个药物经常合用或没有与同一类别的其他药物相同的相互作用)。这部分也可包括药物相互作用机制的简单概述 (如“某药是 CYP3A 强抑制剂并可提高 CYP3A 底物的浓度”或“某药不是 CYPs 1A2、2C9 或 2C19 的抑制剂或诱导剂”)。这部分不包括药物相互作用研究的详细资料, 而在 [临床药理学] 部分有与之呼应的资料。

与临床密切相关的药物相互作用 (如导致严重后果或其他临床重要后果) 应首先列出。因为这部分药物相互作用的数量和资料的复杂性各异, 建议用最合适的形式加强信息的沟通, 如对于有广泛药物相互作用资料的药物, 表格是传达信息最有效的形式。如果合适, 这种表列出合用药物、可能或已知的相互作用 (有关增加或降低药物、合用药物或相关代谢物浓度的资料) 和临床建议 (临床应注意的问题、剂量调整或监测建议), 推荐使用编号的小项编排资料 (如“某药对其他药物的影响”、“其他药物对某药的影响”等特定药物或药物类别的小标题)。因为这部分可包括已知和可预知的相互作用资料, 这可能有助于描述资料的数据来源 (如表明资料以特定药物相互作用研究为依据和以已知作用机制为依据, 包括没有进行研究而模拟的结果)。

2.2 说明书的 [临床药理学] 部分

一般将 [临床药理学] 部分的药动学小节的资料编排在描述性的小标题 (如吸收、分布、代谢、排泄、特殊人群的药动学和药物相互作用) 下。药

动学小节应包括有关药物相互作用的描述性资料 and 有关药物相互作用研究结果的详细资料。这些内容与说明书描述与药物相互作用有关的临床处理说明、剂量调整或重要安全性问题的其他部分相呼应(如 [警告和注意事项] 或 [禁忌])。

如果药物是代谢酶或转运蛋白底物, 这种资料应包括在药动学的“代谢”项下, 其内容应描述代谢途径、有关代谢物、特殊的药物代谢酶和是否有药物代谢酶的遗传变异。如果药物由受遗传变异性影响的酶代谢, 资料应编排在代谢项下并且应与 [临床药理学] 的药物基因组学小节项下的详细讨论相呼应。

“药物相互作用”小标题项下的资料包括较说明书 [药物相互作用] 部分更详细、可能的药物相互作用的描述。应简要说明结论的资料来源(如以体外和体内研究为依据获知的 CYP3A 抑制剂)。

可根据研究数量和为了清楚所需资料的详细程度, 用森林图、表格或文字介绍“药物相互作用”项下的研究结果。资料应只包括理解结果所必须的那些研究特点。在大多数情况下, 不需要包括研究设计、受试者数或研究人群(如健康志愿者或患者)。最重要的研究设计很可能是每个药的剂量和给药持续时间; 如果相关, 应包括这种资料。应介绍有关药动学暴露量变化的结果(如 AUC 和 C_{max} 以及 C_{min} 、 T_{max})。显示相互作用的变异性是很重要的, 结果一般应以几何均数和围绕几何均数的 90% 置信区间表示, 如 AUC 增加 48%, 可用 48% (90% CI: 24%, 76%) 表示, 或以比率或倍数变化表示, 增加 48% 则可以用 1.48 (90% CI: 1.24, 1.76) 表示。

在药动学小节, 森林图是显示各种内在和外在

因素(如药物相互作用、肝损害和肾脏损害)所致药动学暴露量变化的有用工具。森林图应显示主要药动学参数(如 AUC 几何均数和 C_{max} 几何均数)的倍数变化及其 90% 置信区间。这种图应明确参比臂(或在伴随图的文字中确定), 并且可包括受试药的剂量(如果相关)。单独的森林图可显示其他药物对说明书药物的影响、说明书药物对其他药物的影响以及肝肾功能损害的影响。

2.3 说明书其他部分

如上所述, 如果药物相互作用对药物的安全有效使用有重要意义, 这种资料可分布在说明书数个部分, 如 [用法用量]、[禁忌]、[警告和注意事项] 或 [患者须知], 并与更详细资料的 [药物相互作用] 或 [临床药理学] 部分相呼应。[用法用量] 部分可包括对给药方案有重要意义的药物相互作用资料, 如剂量调整、与其他药物给药相关的给药时间; [禁忌] 部分可描述因风险超过任何可能益处, 使其他药物不应同该药合用的情况; [警告和注意事项] 部分可包括任何已知或预期的严重或其他有临床意义和后果的药物相互作用的简短讨论; [患者须知] 部分可包括对患者安全有效使用药物必要的资料(如吃降压药避免饮用葡萄柚汁)。

参考文献

- [1] 徐叔云. 临床药理学 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1999.
- [2] FDA. Guidance for industry drug interaction studies-study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM292362.pdf>. 2012-02-17.