

【 审评规范 】

FDA 发布的“改变剂型和改变给药途径药品非临床安全性评价指导原则”介绍

萧惠来

国家食品药品监督管理总局 药品审评中心, 北京 100038

摘 要: 美国食品药品监督管理局于 2015 年 10 月发布了“改变剂型和改变给药途径药品非临床安全性评价指导原则”, 包括前言、背景、一般原则、对全身毒性的建议和对给药途径的建议 5 个部分, 并且分别描述了 15 种不同给药途径的药品在改变剂型时应增加的非临床毒性研究内容。我国目前尚无这类指导原则, 了解该指导原则对我国完善相应法规和制定相应的指导原则及其对这类药物的审评有所启迪, 也对改变剂型类药物的开发有所帮助, 所以介绍该指导原则的主要内容。

关键词: 美国食品药品监督管理局; 改变剂型药品; 改变给药途径药品; 非临床安全性评价; 指导原则

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2016) 02-0171-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.02.003

Introduction of “Nonclinical Safety Evaluation of Reformulated Drug Products and Products Intended for Administration by an Alternate Route Guidance” issued by FDA recently

XIAO Hui-lai

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

Abstract: FDA issued “Nonclinical Safety Evaluation of Reformulated Drug Products and Products Intended for Administration by an Alternate Route Guidance” in October 2015, including introduction, background, general considerations, systemic toxicity consideration, route of administration considerations, and describing the additional nonclinical toxicity studies for reformulated drug products used in 15 different routes respectively. And there is no such guidance in our country at present. Because understanding the guidance for our country to improve the relevant regulations, to formulate corresponding guidance and to review these drug products are helpful, and for the development of these drug products also is helpful, therefore the main content is introduced.

Key words: FDA; reformulated drug product; product with changed administration route; nonclinical safety evaluation; guidance

美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2015 年 10 月发布了“改变剂型和改变给药途径药品非临床安全性评价指导原则”^[1]。该指导原则提出了已批准的制剂在改变剂型或改变给药途径时, 注册申请人对已批准的原料药非临床安全性评价的建议, 供药品生产企业和 FDA 药品审评人员参考。该指导原则包括以下 5 部分: 前言、背景、一般原则、对全身毒性的建议和对给药途径的建议, 并且分别描述了 15 种不同给药途径的药品改变剂型应增加的非临床毒性研究内容。我国目前尚没有类似的指导原则,

本文介绍该指导原则的主要内容, 以期对我国药品生产企业开发这类产品和药品监管部门制定相应法规和指导原则以及对这类品种的审批有所帮助。

1 背景

一般来说, 非临床数据支持特定给药途径药品的使用, 也反映预计的使用持续时间。如, 支持批准短期使用的抗生素, 通常不进行致癌性研究。许多获得的用于支持最初剂型的非临床资料可用于支持新剂型的安全性; 但在某些情况下, 这些数据可能不足以支持其他情况的批准, 因为剂型的改变

收稿日期: 2015-12-22

作者简介: 萧惠来, 男, 教授, 研究方向为药品审评。E-mail: penglai8051@aliyun.com

可能产生新的毒性或因为新剂型以不同方式（如，新给药途径、使用持续时间较长）被使用而产生新的毒性，往往后者更为常见。如果药物制剂的给药途径不同，或使用的持续时间变化明显，更易出现新的毒性。在这种情况下，可能建议增加非临床研究，以便确保充分显示新剂型的毒性特点。

如果与以前的制剂类似的方式使用新剂型，一般要求增加非临床数据是有限的。然而，如果以完全不同的方式使用新剂型，需要增加非临床数据较多，并且可能需要增加非临床资料，即使制剂成分没有改变。如，原来局部用于皮肤的软膏如果用于阴道内，则应评估安全性数据库，以便确定这种途径是否安全，或是否需要增加研究。

2 一般原则

该指导原则提出的建议假设，按现在的标准先前批准的制剂非临床评价是足够的。如果不是这样，并且改变剂型或给药途径需要增加研究，那么可建议增加非临床研究，以便弥补任何先前存在的不足。

申请人应该评价现有的毒性资料，以便确定是否支持提出的新剂型或新给药途径的临床应用。这种评价应包括考虑为了新产品适合长期使用，是否建议增加数据（如，长期毒性、致癌性研究）。

FDA 推荐人用药品注册技术要求国际协调会（ICH）供企业用的指导原则 M3（R2）为进行药品人类临床试验和上市批准的非临床安全性研究^[2]或 S9 抗癌药品的非临床评价^[3]，并且建议向相关审评部门咨询与临床相关的非临床资料的提交时间。用于支持药品临床使用的毒理学研究应按照非临床研究质量管理规范进行^[4]。

3 对全身毒性的建议

所有的给药途径都可导致全身暴露。因此，应该根据使用新剂型后的全身暴露与使用以前批准的剂型全身暴露的比较，评价现有的全身毒性资料是否足够。剂型变化可改变活性成分的药动学。如果现有的毒性资料不足以支持新剂型或给药途径相关的暴露，或新剂型或给药途径所产生的暴露模式明显不同于原剂型或原给药途径，可建议增加毒性研究。

建议充分评价新剂型原料药的药动学和吸收、分布、代谢和消除（PK/ADME）。这些数据和获得的任何人体数据可能有助于决定建议增加什么样的非临床数据。在比较新剂型与以前批准的产品的 PK/ADME 时，除曲线下总面积外，重要的是研究

浓度-时间曲线的图形。如，吸收或给药频率的改变，产生显著不同的浓度-时间特点，可能导致不同的毒理效应。在某些情况下，可能得不到新剂型或给药途径的 PK/ADME。在这些情况下，可能采用假设建议的临床剂量的生物利用度为 100%，以便判断获得的全身毒性资料是否足够。

4 对给药途径的建议

除了评估获得的毒性资料是否充分之外，还应思考与具体给药途径相关的可能的毒性效应。当新剂型的给药途径改变时，毒性效应资料可能不足。甚至只改变剂型而不改变给药途径，也可能产生以前没有观察到的局部毒性作用，因为活性和非活性成分的新组合，可能产生增强的或新的效应。如，两种成分（活性或非活性），分别单独使用时只有轻微的刺激，但一起使用时或一种成分可能改变另一种成分的代谢而改变其毒性时，可能产生更严重的刺激。

4.1 对所有给药途径的建议

所有制剂改变剂型和所有制剂改变给药途径，都应该用临床给药途径进行有全面组织学评价的急性和/或重复给药的毒性研究。如果进行重复给药毒性研究，可能不需要做急性毒性研究。毒性研究的持续时间一般应遵循 ICH M3（R2）或 ICH S9 中概述的建议。采用与先前批准的制剂相同给药途径的新剂型，毒性研究持续时间短于 ICH M3（R2）规定可能是合理的。

如果新给药途径的全身暴露等于或低于已批准的原给药途径，组织学评价可限于局部暴露组织。如果没有足够的数据或任何制剂辅料的重要安全性资料，应考虑在安全性研究中包括生理盐水、水或空白对照。

4.2 对具体给药途径的建议

除了要考虑在“3 对全身毒性的建议”和“4.1 对所有给药途径的建议”章节列出的所有给药途径之外，对下面各节描述的具体给药途径的建议，都应考虑所有新剂型是提出了新的给药途径还是与以前剂型的给药途径相同。注意，如果现有的全身毒性资料已经足够，可能不需要新的研究。这里没有提及的任何给药途径，都可考虑类似的建议。

4.2.1 口服 除“4.1”部分列出的毒性研究之外，建议不再做其他研究。

4.2.2 皮肤（包括贴剂） 应该评价新剂型潜在的迟发型过敏反应。应根据 ICH 指导原则 S10 药品光

安全性评价^[5]中所概述的原则评价潜在的光毒性。

如果新制剂中含有尚未评价眼部刺激的原料药,那么应适当讨论;如果眼睛不慎暴露于产品,外用药品有引起眼刺激的可能性。应该使用适当的体外或半体外方法评价局部用药眼部刺激的可能性。而不再建议采用体内兔眼部刺激试验方法。

如果新制剂中含有没有经皮肤途径使用的原料药,应该在非啮齿类动物(最好是小型猪)进行前面提及的重复给药的毒性研究。这项研究持续时间与临床应用相同(长期用药长达9个月),包括局部和全身两种评价。

皮肤局部用药的剂量要比全身给药的皮肤剂量高几个数量级。因此,可能建议用于慢性适应症的药物,进行皮肤致癌性研究,即使已有全身致癌性研究结果。然而,如果在合适非啮齿类动物的长期皮肤毒性研究,显示没有癌前病变效应和其他重要原因(即没有显示与遗传毒性和全身致癌性信号数据相关),可免除皮肤致癌性研究。

皮肤毒性研究一般应包括空白对照、辅料对照和完整制剂组。

4.2.3 静脉注射 应该评价血液相容性(如,体外溶血、蛋白质絮凝、血小板激活)。

4.2.4 眼 如果原料药以前没有推荐眼部途径给药,应该用新剂型在两个种属动物,合适的持续时间进行完整的眼部和全身评价的毒性研究。如果原料药以前被提议眼部途径给药,最合适的单一动物研究可能是足够的。可用裂隙灯生物显微镜(有和无荧光素染色)、眼底镜检查、眼压检查、视网膜电图和组织病理学,评估眼部毒性。一般用溶剂对照和完整的临床剂型组进行眼部研究。这些研究应包括全身暴露评价,还应评估眼组织分布。

4.2.5 耳 应该评价新剂型的皮肤刺激性和潜在的迟发性接触超敏反应。

应该确定药品透过完整鼓膜的能力,并且应评估这种屏障完整或不完整时,暴露于动物模型的中耳和内耳的情况。

如果预料临床使用时药品可达到中耳或内耳或直接进入这些区域,听性脑干反应评估以及相关耳组织的显微镜检查(包括耳蜗毛细胞图)应包括在鼓室给药的急性和/或重复给药研究中。

4.2.6 吸入 如果新剂型有尚未进行吸入试验的原料药,那么应进行吸入毒性研究。这些研究应包括两个种属动物(至少有一种非啮齿类)短期研究

(2~4周);对于长期使用的新制剂,接下来则是用最合适的动物长达6个月的研究。新剂型研究应该包括假吸入(空气)对照、溶剂对照和完整制剂组。

对长期吸入给药的原料药来讲,如果长期吸入毒性研究没有被观察到,提示增生性或癌前期病变的毒性并且证明口服途径气道局部暴露充分。那么口服途径的致癌性研究可能是足够的。

4.2.7 鼻内 支持鼻内给药新剂型的非临床研究一般应类似于吸入给药新剂型研究。

这些研究应该包括两个种属动物(至少一种非啮齿类)的短期研究(2至4周);对长期使用药品的新剂型,接下来则是在最合适的动物,长达6个月的研究。新剂型研究应包括溶剂对照和完整制剂组。溶剂和完整制剂组,一般应经鼻内途径给药(如,鼻内灌注),以便最大限度地直接暴露于鼻组织。组织学评估应包括局部组织和可能受影响的脑部区域。如果可以证明局部暴露充分,吸入研究可能足以评估鼻腔内给药的安全性。

如果颗粒小(小于或等于5 μm)可导致在肺沉积,也可建议吸入研究。

4.2.8 阴道 应该评价新剂型的迟发型超敏反应。如果以往的研究不足以覆盖阴道途径的暴露,并且并没有显示发育风险,那么应在一种动物阴道途径给药以评价新剂型的生殖和发育毒性。

4.2.9 直肠 除“4.1”部分所列毒性研究之外,不再建议其他研究。

4.2.10 口腔内(包括颊、舌或牙周) 这种途径适用于拟在口腔内给予原料药的产品。口腔内途径给药应考虑下列建议:

比较不同途径或剂型获得的毒代动力学数据的新剂型的全身暴露时应考虑意外吞咽。以前进行的支持口服剂型的口服研究可能是足够的。如果新剂型含有以前没有口服试验的原料药,或者以前获得的数据不包括与新剂型相关的暴露,那么应进行口服途径(灌胃、混入饲料或饮用水)的毒性研究。研究应包括全面的胃肠道大体和组织病理学检查。

用相当或超过临床的给药频率,可在一种动物进行新剂型的口腔局部组织毒性研究。如果这项研究包括磨损口腔黏膜的动物,那么可能要评估药物对口腔病变愈合的影响。另外,临床开发早期阶段应进行频繁的口腔临床监测,以确保在人体不发生口腔内的过度局部刺激。

4.2.11 阴茎海绵体和尿道内 如果没有进行原料

药对雄性生育力影响的研究,那么应在最合适的动物评价新剂型对雄性生育力的影响。

4.2.12 膀胱内 如果以前研究的暴露不足以覆盖膀胱内途径的暴露和以往的研究并没有显示发育风险,应该评价新剂型的生殖和发育毒性。

4.2.13 缓释注射或植入剂型 如果以前没有用这种途径试验缓释制剂中的原料药,但试验过所有非活性成分,那么应在最合适的动物进行新剂型的毒性研究。应在足以评估给药后缓释的整个持续时间监测动物。应确定与新剂型有关的任何材料(如,植入的固体材料)的命运。

4.2.14 鞘内或硬膜外 如果以前没有批准原料药使用鞘内或硬膜外给药途径,应使用预期的临床剂型在两个种属动物(至少一种非啮齿类)进行毒性研究。

如果仅开发药物硬膜外途径给药,两个种属动物的研究应包括硬膜外和鞘内给药两种途径,以便了解临床情况下发生误入鞘内的风险。如果仅开发药品鞘内给药途径,硬膜外途径的非临床研究应该没有必要。

应该在两个种属动物,用目前批准的鞘内或硬膜外药品的新剂型(其中含有较高浓度的原料药)进行合适持续时间的毒性研究。如果已经确定一种动物为最敏感的动物,申请人应该向审评部门提供使用单一种类动物评价的理由。

由于局部药品浓度高,在所有研究中特别鼓励毒性评价包括行为观察和中枢神经系统的大体和组织病理学分析。这种分析可能需要特殊的技术和染料。对新剂型的药动学的评价,除原料药全身稳态水平分析外,还应包括脑脊液中稳态水平的分析。

非临床研究的设计应尽可能地重现预期的临床给药方案,应考虑药物浓度、给药容积和输液速度。

4.2.15 皮下或肌肉 除“4.1”部分所列毒性研究外,不建议再做其他研究。

5 结语

2015年FDA发布了几个有关药物非临床评价的指导原则,如“药物内分泌毒性非临床评价指导原则”^[6],说明其对药物非临床评价的重视。改变剂型和改变给药途径可能产生新的毒性,因此FDA发布了“改变剂型和改变给药途径药品非临床安全性评价指导原则”,以便科学地揭示其可能潜在的毒性。该指导原则主要详细描述了分别采用15种不同给药途径的新剂型各自应增加的非临床毒性研究。

我国目前尚无类似的技术指导原则。前不久我国国家食品药品监督管理总局公布的“化学药品注册分类改革工作方案”(征求意见稿)^[7],对注册分类2改良型新药中,2.2含有已知活性成分的新剂型(包括新的给药系统)和/或给药途径的制剂的申报资料要求规定,“申报资料项目及要求同《境内外均未上市的创新药申报资料要求》,申请人根据具体改良类型确定需要进行的研究项目。”这也只是原则性规定。本文介绍的FDA指导原则对完善我国新的化学药品注册分类申报资料要求和制定相应的指导原则,有很好的参考价值。

FDA该指导原则对我国生产企业开发目前《药品注册管理办法》^[8]规定的改变剂型或改变给药途径制剂的化学药品、治疗用生物制品和中药、天然药物的非临床安全性研究也有重要的参考价值。

参考文献

- [1] FDA. Nonclinical safety evaluation of reformulated drug products and products intended for administration by an alternate route guidance for industry and review staff [EB/OL]. (2015-10-27) [2015-12-12]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM079245.pdf>.
- [2] ICH. M3 (R2) Nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals [EB/OL]. (2013-02-25) [2015-12-12]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM073246.pdf>.
- [3] ICH. S9 Nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals [EB/OL]. (2010-03-05) [2015-12-12]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM085389.pdf>.
- [4] FDA. 21 CFR Part 58 [EB/OL]. (2015-08-21) [2015-12-12]. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?cfrpart=58>.
- [5] ICH. S10 Photosafety evaluation of pharmaceuticals [EB/OL]. (2015-01-26) [2015-12-12]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM337572.pdf>.
- [6] 萧惠来. FDA发布的“药物内分泌毒性非临床评价指导原则”介绍[J]. 药物评价研究, 2016, 39(1): 19-22.
- [7] 国家食品药品监督管理总局. 化学药品注册分类改革工作方案(征求意见稿) [EB/OL]. (2015-11-06) [2015-12-12]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0778/134140.html>.
- [8] 国家食品药品监督管理局. 药品注册管理办法 [EB/OL]. (2007-07-10) [2015-12-12]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24529.html>.