

FDA 对生物类似药临床药理学生物相似性研究的要求

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 (FDA) 于 2016 年 12 月发布了“供企业用支持证明与参照药有生物相似性的临床药理学数据指导原则”, 说明了对生物类似药临床药理学研究的试验设计和试验方法的要求, 特别指出研究中应特别注意的问题。而我国尚无类似的指导原则, 介绍 FDA 该指导原则, 希望对我国这方面的研究和监管有益。

关键词: 美国食品药品监督管理局; 生物类似药; 临床药理学; 生物相似性; 指导原则

中图分类号: R954 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2017) 05-0586-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.05.002

Requirements of FDA for biosimilarity studies of clinical pharmacology of biosimilars

XIAO Hui-lai

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

Abstract: FDA released “*Clinical Pharmacology Data to Support a Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product Guidance for Industry*” in December, 2016. The guidance describes the requirements of the trial designs and trial methods for the biosimilar clinical pharmacological studies, and especially points out the problems that should be paid special attention to in the studies. However there is no similar guidance in China. This paper introduces the guidance of FDA, which is beneficial to the research and regulation in China.

Key words: FDA; biosimilar; clinical pharmacology; biosimilarity; guidance

美国食品药品监督管理局 (FDA) 自 2014 年起制定了一系列生物类似药的指导原则^[1-8]。生物类似药是指“与参照药高度相似, 尽管临床非活性成分有微小差异并且与参照药在产品安全性、纯度和有效性方面没有临床意义差异”^[7]的仿制的生物制品。本文介绍 2016 年 12 月发布的“供企业用支持证明与参照药有生物相似性的临床药理学数据指导原则”^[7]。该指导原则较详细地讨论了生物类似药临床药理学试验、建立临床药理学数据库以及临床试验设计的建模和模拟的应用。虽然我国于 2015 年发布的“生物类似药研发与评价技术指导原则 (试行)”^[9]涉及临床药理的内容, 但还没有专门针对生物类似药临床药理学研究的详细指导原则。FDA 发布的该指导原则对我国制定类似的指导原则, 开展

这方面的研究和监管有重要的参考价值。

1 临床药理学研究在论证生物相似性中的作用

作为平价医疗法案 (Affordable Care Act) 一部分颁布的生物制品价格竞争和创新法案 (BPCI 法案), 建立了获得被证明与 FDA 批准的参照药生物类似的或可互换的生物制品许可证的简化途径。公共卫生服务法案 (PHS 法案) 的 351(k) 条描述了这一途径。

根据 PHS 法案 351(k)(2) 条, 除其他资料外, 351(k) 申请必须包含证明生物制品与参照药生物相似的资料, 这些资料来自分析研究、动物研究和临床研究的数据为依据, 包括免疫原性、药动学 (PK) 和药效学 (PD) 评估; 除非 FDA 根据其自由裁量权决定在 351(k) 申请中, 某些研究是不必要的。

收稿日期: 2017-03-07

作者简介: 萧惠来, 男, 教授, 主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

PHS 法案 351(i)(2)条定义的生物相似性是指生物制品与参照药高度相似, 尽管临床非活性成分有较小差异, 但两者在产品安全性、纯度和有效性方面没有临床意义的差异。

比较分析数据可提供拟按照 PHS 法案 351(k) 条提交的生物类似药产品开发方案的基础。通过支持证明生物相似性的阶梯方法, 临床药理学研究建立在比较分析研究的基础上, 并且通常是通过支持生物类似药产品与参照药之间没有临床意义差异的论证, 证明生物相似性的关键部分。这些研究可提供描述该生物类似药产品和参照药之间 PK 相似程度的数据。此外, 临床药理学研究往往包括 PD 终点(治疗的和毒性的)和药物计量学分析, 以评估提出的生物类似药产品与参照药之间是否有临床意义的差异。这些临床药理学研究可以解决分析评价后遗留的剩余不确定性, 可增加支持证明生物相似性的总体证据, 并且可指导支持证明全部证明生物相似性没有临床意义差异的随后的临床试验需要和设计。临床药理学数据可能是支持数据外推到一个或多个额外的使用条件的科学理由的重要组成部分^[4]。进行的临床药理学研究的类型将取决于相似性剩余不确定性, 以至于这些研究可能解决增加生物类似药产品开发的全部证据。

2 使用临床药理学研究支持生物相似性应考虑的关键因素

本节将较详细讨论 3 个与提出的生物类似药产品阶梯开发有关的关键概念, 即 PK 和 PD 反应评估、剩余不确定性评价以及分析质量和相似性假设。为获得安全性和免疫原性信息的生物分析方法及其在临床药理学研究中的应用也在本节讨论。

2.1 支持证明生物相似性的暴露和反应评估

在生物类似药开发方案中, 良好设计的临床 PK 和 PD 研究的目的是评价该生物类似药产品和参照药之间的 PK 和 PD 特点的相似性和差异。良好设计的临床 PK 和 PD 研究应包括生物制品的暴露和暴露-反应(如果可能)的资料, 这种资料对评估两种产品之间是否有潜在临床意义的差异很重要。由于生物制品的复杂性和异质性, 测定生物制品的暴露-反应特别具有挑战性。临床药理学相似性评价应包括 PK 相似性和 PD 相似性(如果合适)评估。

用于测定 PD 反应的 PD 生物标志物应该是单一生物标志物或复合生物标志物。它们可有效地证明产品的目标效应的特性。使用单一科学合理的 PD

标志物或多个相关 PD 生物标志物的组合, 可减少产品之间存在任何临床意义差异的剩余不确定性, 并可明显加强全面证明生物相似性。使用可捕获产品多种药理作用较宽的 PD 生物标志物试验板(如蛋白质或 mRNA 微阵列分析)可能有附加价值。在确定哪些生物标志物用于测定反应时, 重点考虑以下 5 个特征: 与给药有关的 PD 生物标志物变化开始时间和停药后回到基线的时间; 在生物制品暴露范围内 PD 生物标志物的动态范围; PD 生物标志物对生物类似药产品与参照药之间差异的敏感性; PD 生物标志物与药物作用机制的相关性; PD 生物标志物测定的分析效度。

如果通过 PK 和 PD 结果提交资料谈及这些特征, 可在设计和额外的临床试验范围两方面, 改进临床开发方案的范围。这些临床试验必须评估生物类似药产品与参照药之间是否有临床意义的差异。在某些情况下, 具有上述相关特征的 PD 生物标志物尚不能确定, 但仍鼓励申请人编入可达到 PK 评价浓度范围的大动态范围的 PD 生物标志物, 因为这些 PD 生物标志物可展现潜在的可支持相似性的正交试验。当 PD 生物标志物不敏感或不足以准确地检测有临床意义的差异时, 应该把来自 PK 的参数用作从临床药理学角度评价相似性的主要依据, 并且 PD 生物标志物可用于扩大 PK 数据。PK 和 PD 相似性的组合, 在证明生物类似药产品与参照药之间没有临床意义的差异中, 可能是一种重要的评估。

2.2 剩余不确定性的评价

在评价申请人的支持证明生物相似性数据中, FDA 将考虑使用基于风险方法提交的全部数据和资料, 包括结构和功能特性、非临床评价、临床 PK/PD 研究、临床免疫原性试验以及临床安全性和临床有效性(如果合适)研究。这些数据应阶梯式收集。特别与 FDA 的临床药理学评价相关的是临床 PK 和 PD 数据与结合临床药理学研究获得的免疫原性和其他安全性数据。在这种渐进方法的每一步需要的额外研究, 将取决于在每一步有关产品相似性遗留的剩余不确定性的程度以及该研究是否涉及这些不确定性。

2.3 分析质量和相似性

在生物相似性阶梯评估中, 应进行结构和功能的广泛而有力的比较研究(如生物鉴定、结合试验和酶动力学研究), 评价提出的生物类似药产品与参照药是否很相似。除其他因素外, 有意义的生物

相似性的评估取决于可用的最先进的分析检测性能,如可评估相对分子质量、高级结构、翻译后修饰、异质性、功能特性、杂质特性,表示蛋白质稳定性的降解特性。申请人应描述分析评估中所使用方法的性能和局限性。

广泛的分析特性可揭示提出的生物类似药产品与参照药之间的差异。两种产品之间任何差异的类型、性质和程度都应明确,这些差异的潜在影响应予描述并要用适当的数据支持。在某些情况下,额外的研究可证明确认的差异在合理范围内,从而认为提出的生物类似药产品与参照药高度相似^[3]。然而,分析鉴定结果的某些差异,可能使FDA不会做出提出的生物类似药产品与参照药高度相似的判定,因此,不推荐通过351(k)管理途径,进一步开发提出的这种生物类似药产品。

用正交方法覆盖大量产品特性及其高敏感性组合的有意义的指纹样分析算法,比较提出的生物类似药产品与参照药的质量特性可能有用。这种方式的质量特性比较可进一步量化两个产品之间的整体相似性,并可提供对后续的动物和(或)临床研究更具选择性和针对性方法的基础。

产品开发期间比较分析特征的结果,在连续开发阶段内可导致下列4种评估结果之一,并可理解直到发许可证时间之前,FDA不会做出提出的生物类似药产品与美国批准的参照药高度相似的最后决定。(1)没有足够的分析相似性:分析特征结果的某些差异很明显,以至于不推荐按照351(k)管理途径进一步开发,如除非改变提出的生物类似药产品的生产工艺,使差异变得最小或被消除。(2)分析相似性有剩余不确定性:需要更多的资料、附加的分析数据或其他研究,确定观察的分析差异,在提交提出的生物类似药产品的351(k)申请时,是否可能在合适的范围内。举一个例子,糖基化在某些蛋白产品的PK中起重要作用,生产工艺条件可能影响糖基化和在某些情况下的PK。所提出的生物类似药产品与参照药的比较PK/PD研究,除了支持证明无临床意义的差异外,还可能涉及某些糖基化差异和对PK影响的剩余不确定性。因此,PK和PD研究可能支持分析研究中发现的糖基化的某些差异可能在合适的范围内。(3)初步的分析相似性:在这个开发阶段,比较分析特征结果表明提出的生物类似药产品和参照药的分析相似性有高可置信度,并可能适合申请人进行靶向性和选择性的动物和

(或)临床研究,解决剩余不确定性和支持证明生物相似性。(4)指纹样分析相似性:多参数综合方法的结果,对识别分析差异极为敏感(如指纹样分析),在提出的生物类似药产品和参照药的分析相似性方面的可置信度有很高水平,并且可能适合申请人采用靶向性和选择性更高的方法,进行动物和(或)临床研究,解决剩余不确定性和支持证明生物相似性。

比较分析特征的结果有可能预示生物相似性论证的下一步骤。

2.4 用于PK和PD研究的生物分析方法的完整性

在进行临床药理学相似性评价时,采用适当的生物分析方法,评价提出的生物类似药产品和参照药的PK和PD特性是关键。由于通常生物制品的分子结构复杂,传统的分析方法可能不适合生物制品。用于PK和PD评价的生物分析方法应该是准确、精确、具体、敏感和可重复的。生物分析方法的科学性要求在一个单独的FDA指导原则文件中有描述^[10]。

2.4.1 一般PK试验考虑的问题 申请人应在深入了解提出的生物类似药产品和参照药活性关键的作用机制和(或)结构成分的基础上,设计或选择试验。首选产生与药理学/PD活性相关浓度数据的试验。测定提出的生物类似药产品和参照药的浓度与验证两者的用途,应采用同样的试验方法。分析检测应具有与当前行业最佳规范一致的设计和性能参数。

2.4.2 一般PD试验考虑的问题 申请人应该力求用最合适的试验和方法,获得反映提出的生物类似药产品和参照药PK数据、生物活性和(或)PD作用的有意义的数据。此外,在提交给FDA的资料中,申请人应提供试验选择及其试验与药物活性相关的依据。

2.4.3 具体的试验 下列3种试验对生物类似药产品开发特别重要:配体结合试验、浓度和活性试验以及PD试验。

(1)配体结合试验 目前大多数生物制品在循环中的浓度是用配体结合试验测定。这些试验是试验反应物(如抗体、受体或配体)和生物制品之间的高亲和力和选择性的大分子相互作用的分析方法。应该以产生有意义的反映相关生物制品药理活性和(或)PD效应的产品浓度数据为目标,仔细评价监测生物制品选择的配体结合试验的反应物。

依赖于涉及同靶药理/生化相互作用的抗体反应物和抗原表位的试验,最有可能产生有意义的靶结合活性浓度数据。

一些生物制品只有在多分子相互作用后才发挥药理作用。如在某些情况下,单克隆抗体、双特异性抗体或融合蛋白的体内作用机制涉及蛋白质产品不同区域介导的结合[如通过蛋白的靶抗原结合表位与配体或受体结合以及与以蛋白可结晶片段(Fc)区域与Fc γ 受体结合]。申请人应选择最合适的相互作用进行测定。一般情况下,单克隆抗体产品浓度的测定依赖于抗原结合(Fab)区域(尤其是抗原表位)进入互补决定区(CDRs)的分子相互作用。

(2) 浓度和活性试验 不是基于配体结合的生物分析方法,可用于提出的生物类似药产品和参照药浓度的定量。对于某些生物产品(如用作酶的替代产品),药物有效性测定可依赖于活性并应通过适当的活性测定而获得。由于结构特征的复杂性,某些生物制品应该有一种以上的检测方法,显示生物类似药产品和参照药全身暴露特点。如果使用一种以上的检测方法,质谱和其他检测方法可用于区分产品变异体的结构(如果相关)。

(3) PD 试验 通过临床药理学研究不一定能获得支持提出的生物类似药产品相关的PD的生物标志物。然而,当PD评估是生物相似性评估的一部分时,申请人应提交:①选择PD终点和(或)生物标志物的依据;②证明试验质量的数据。PD试验应对产品或产品类别敏感,旨在定量评价生物制品的药理效应。使用多种互补的PD试验,反映产品各方面的药理活性,可能对减少产品之间临床上有意义差异的剩余不确定性特别有用。由于PD试验是高度依赖于该产品的药理活性,试验的验证方法和试验性能特性,可能随着具体PD检测方法而不同。然而,选择PK试验的一般指导原则(即证明特异性、可靠性和稳定性)也适用于PD试验。

2.5 安全性和免疫原性

当免疫原性导致PD效应或疗效(如中和抗体)或者免疫介导的毒性丧失,应该评估这种反应的发生率和严重性^[11]。应该收集和评价临床药理学研究的安全性和免疫原性数据。FDA认为从这些研究中获得的安全性和免疫原性的数据可能需要补充额外的评价。综合性免疫原性评估应包括相关的非免疫功能低下患者群,从而能够增加免疫反应。然而,

作为生物相似性综合评估的一部分,临床药理学研究有时会提示产品之间有临床意义的差异,以致可以预示研究这些潜在差异所进行的附加研究和(或)临床研究的设计和细节。这种潜在的差异程度将决定是否应继续进一步开发提出的生物类似药以及应该进行哪些研究。

当把安全性和免疫原性列入临床药理学研究时,应考虑公开的参照药安全性和免疫原性特点的资料^[2]。如当已知参照药有潜在的免疫介导的毒性时,为分析PK和PD研究获得的样品,应提前建立能检测结合抗体(及其中和潜能)的检测方法分析,这样可以实时评价免疫原性。一般情况下,样品可以存储,以备今后分析,如果这种检测方法尚未被确定^[12]。在所有情况下,申请人都应仔细考虑所提出的生物类似药产品或参照药系统存在的检测混杂因素。建立免疫原性检测方法的建议在一个单独的FDA指导原则文件中有描述^[11]。

如果在PK和PD研究期间收集了评估数据(如安全性和免疫原性),申请人应了解安全性信号或免疫反应出现和消失的时间过程。提出的生物类似药产品的特点和(或)公开的参照药PK数据,可用于预测随访安全性信号或免疫原性的持续时间。

3 建立支持证明生物相似性的临床药理学数据

鼓励申请人在生物类似药开发方案早期阶段,与FDA讨论生物类似药产品临床药理学研发计划。下面说明应与FDA讨论的关键议题。

3.1 研究设计

为评价开发提出的生物类似药产品的临床PK和PD相似性,两项研究设计特别重要:交叉设计和平行研究设计。应采用预计用于上市产品的最终生产工艺的原料药,进行提出的生物类似药产品的所有临床药理学研究。如果提交采用不同生产工艺原料药研究的相关数据,可能需要充分的理由,如通过建立上市产品的分析和PK桥接。

3.1.1 交叉设计 PK相似性评估一般首选单剂量、随机、交叉研究。建议半衰期短(如短于5天)、PD反应快(如起效、最大效应和消失时间与药物暴露同步)和预期免疫原性发生率低的产品进行交叉研究。这种设计被认为对评估PK相似性最敏感,并能提供最少受试者暴露差异的可靠评估。当PD效应延迟或与单次给药的PK行为不平行时,PD的相似性评估采用多剂量设计可能合适。采用交叉设计研究时,应考虑免疫原性出现和消失的时程及其

与洗脱期的关系。

3.1.2 平行设计 许多生物制品半衰期长并可引起免疫反应。半衰期长或重复暴露的产品可导致免疫反应增加,影响 PK/PD 相似性评估。这类产品适合采用平行组设计。这种设计也适用于与药物暴露相关的随时间变化的疾病。

3.2 参照药

支持证明生物相似性的分析研究、临床 PK 和 PD 研究(如果合适),应包括提出的生物类似药产品直接与美国批准的参照药的充分比较。然而,在支持证明提出的生物制品与美国批准的参照药生物相似的某些研究中,申请人可以使用非美国批准的参比产品。如果申请人寻求使用部分涉及提出的生物类似药产品与非美国批准的参比产品比较的临床研究数据,根据 PHS 法案 351(k)(2)(A)条的要求,申请人应提供科学地证明这些比较数据与生物相似性科学相关并建立与美国批准的参照药可接受的桥接的足够数据或资料^[2, 4]。

3.3 人群

3.3.1 健康受试者与患者 选择的研究人群应该是对检测和评价提出的生物类似药产品与参照药之间的 PK 和 PD 特点的差异最翔实的。如果产品对健康受试者是安全的,临床 PK 和 PD 研究应在健康受试者进行。在健康受试者的研究被认为对评价产品相似性较敏感,因为与有潜在的混杂因素[如潜在和(或)伴发病及合并用药]患者的研究相比,可能产生较少的 PK/PD 的变异。如果安全和伦理因素(如参照药的免疫原性或已知毒性)不允许健康受试者参与某些产品的人体 PK 和 PD 研究,或者 PD 生物标志物只是与相应状态或疾病的患者相关,那么,临床药理学研究应在此类患者中进行。药物针对的患者群的代表人群将是合适的,除非另外的人群研究对检测生物类似药产品与参照药之间的潜在差异更敏感。

3.3.2 人口统计学人群 临床药理学研究应在最可能提供敏感测定生物类似药产品和参照药之间差异的受试者或患者人群进行。申请人应说明为何临床药理学研究选择的受试者或患者群,可足以敏感的测定提出的生物类似药产品与参照药之间的差异。研究的受试者总数应为 PK 和 PD (如相关)相似性评估,提供足够的统计功效。应根据预先确定的分析方案进行数据分析,任何事后统计分析仅仅是探索性的。

3.4 剂量选择

有如研究人群的选择,应选择对检测和评价提出的生物类似药产品和参照药之间 PK 和 PD 特点的差异最敏感的剂量。选择的剂量应最可能提供临床意义和解释的数据。如果研究在患者人群中进行,批准的参照药剂量可能是合适的选择,因为这个批准的剂量可以最好地证明在临床背景中的药理效应。然而,当正在测定 PD 时或为评价而选择健康受试者时,暴露-反应曲线陡峭部分的较低剂量一般是合适的。

在某些情况下,从剂量范围内选择的剂量可用于临床 PK 和 PD 的相似性评估。例如,如果参照药的浓度-效应关系是高度可变的或非线性的,剂量范围可用于评估剂量-反应。

如果产品只能给患者并且批准的剂量产生非线性 PK 或超过最大 PD 效应所需的剂量,替代给药方案(如慢性适应症的单剂量或低于批准的剂量)可能更利于增加检测差异的灵敏度。替代给药方案的适宜性将取决于若干因素,如是否已知低剂量与批准的剂量有同样疗效和是否在伦理上给予低剂量更适合。应提供选择替代给药方案的充分理由。

如果合适,PD 生物标志物应该用于评估提出的生物类似药产品和参照药之间的 PK/PD 相似性。揭示暴露-反应特点,包括暴露-反应曲线的陡峭部分,是产品之间 PK/PD 相似性的一种敏感测试;如果证实产品之间的临床药理学相似,在某些情况下,暴露-反应特点可能支持产品之间是否有临床意义差异的充分评估,而在其他一些情况,暴露-反应特点可能支持更多有针对性的临床开发方案,解决是否有任何临床意义差异的剩余不确定性。

3.5 给药途径

提出的生物制品与参照药应采用同样的给药途径,进行临床 PK 和 PD 研究。如果参照药被批准一种以上给药途径(如,静脉注射和皮下注射两种),PK 和 PD 相似性评估选择的途径,应是对检测临床有意义差异最敏感的一种。在大多数情况下,最敏感的途径可能是皮下给药或其他血管外给药途径,因为血管外途径除分布和消除相外,还可提供吸收相期间潜在的 PK 差异。此外,血管外给药途径可提供对免疫原性差异更敏感的评估。

3.6 药动力学测定

应获得提出的生物类似药产品和参照药的所有 PK 的测定结果。申请人应获得在相关生物流体

中的峰浓度 (C_{max}) 和曲线下总面积 (AUC)。在单次给药研究, AUC 计算应为从时间 0 到无穷远 ($AUC_{0-\infty}$) 的生物制品浓度 - 时间曲线下面积, 其中 $AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + C_t/K_{el}$ (C_t 为最后测定时点的浓度, K_{el} 为消除速率常数)。 C_{max} 应根据没有插值的数据确定。在静脉注射研究, $AUC_{0-\infty}$ 将被视为主要终点; 皮下注射研究, C_{max} 和 AUC 将被视为主要研究终点; 多次给药研究, 总暴露测定应从时间 0 到稳态给药间隔末的浓度 - 时间曲线下面积 ($AUC_{0-\tau_{ss}}$) 并被视为主要终点。多次给药期间下 1 次给药前的浓度 ($C_{trough\ ss}$) 和 C_{max} 被视为次要终点。群体 PK 数据不会提供合适的 PK 相似性评估。

3.7 药效学测定

在某些情况下, 证明提出的生物类似药产品与参照药之间暴露和反应相似的临床 PK 和 PD 数据, 足以完全评估产品之间是否有临床意义的差异, 尽管需要免疫原性的充分评估。当 PD 测定在 PK 研究达到的药物浓度范围内有宽泛的动力学范围时, 这种相似性评估应基于使用反映药物作用机制的生物标志物的 PD 相似。在这种情况下, 还应进行安全性和免疫原性的全面评估。当 PK/PD 研究的人体 PD 数据尚不足以充分评估提出的生物类似药和参照药之间是否有临床意义的差异时, 然而, 人体 PD 数据可能有助于支持收集随后的临床安全性和有效性数据更有针对性的方法。选择 PD 生物标志物测定合适的时间点和持续时间, 将取决于 PD 生物标志物特征 (如, 给予产品后 PD 反应时间, 基于产品半衰期和预期的产品效应持续时间)。当开始给药后 PD 反应滞后时, 多次给药和稳态条件的研究可能是重要的, 特别是如果提出的治疗目的是长期使用。应比较测定的效应曲线下面积 (AUEC), 评价提出的生物类似药产品和参照药 PD 的生物标志物。如果只有 1 种 PD 测量是可用的, 那么应同时进行药物浓度测定。药物浓度与 PD 生物标志物的相关性应作为产品比较的基础。

如上文所述, 使用单一科学合理的 PD 生物标志物或复合的多个相关的 PD 生物标志物, 可以减少产品之间是否有临床意义差异的任何剩余不确定性, 并可明显加强全面证明生物相似性。使用捕捉产品多种药理作用的较宽的生物标志物板 (如蛋白质或 mRNA 微阵列分析) 也可以增加研究价值。

如果可用又合理, 临床药理学研究的临床终点也可提供两个产品之间存在的有临床意义差异的

有用的资料。

3.8 规定合理的药效学时间曲线

确定 PD 测定的最佳采样方法可以不同于 PK 测定使用的方法。PK 采样的次数, 在给药后初期的时间点采样频繁, 其后频率减少, 通常可最有效地显示浓度 - 时间曲线的特征。然而, 这种 PD 时间曲线不能反映其 PK 时间曲线。在这种情况下, PD 采样要更加合理。当临床药理学研究期间同时获得 PK 和 PD 两种数据时, PK 和 PD 测定的采样方法应该最佳化。

3.9 PK 和 PD 的统计比较

提出的生物类似药产品与参照药在 PK 和 PD 研究中临床药理学相似性评估, 以统计学评价为基础。建议的临床药理相似性评估依赖于: (1) 允许比较的标准; (2) 标准的置信区间; (3) 生物相似性评估可接受的限度。FDA 建议在统计分析之前进行暴露测定结果的对数变换。申请人应该使用平均等效性统计方法^[13]比较重复和非重复设计研究的 PK/PD 参数。这种平均等效性方法涉及计算提出的生物类似药产品和参照药参数的几何平均数之间比值的 90% 置信区间。为建立 PK/PD 相似性, 计算的置信区间应落在可接受的范围内。选择的置信区间和可接受的范围可能随产品而不同。比值的置信区间可接受范围的合适起点是 80%~125%; 如果提出其他范围, 申请人应证明为提出的生物类似药选择的范围是合理的。有可能出现 PK/PD 研究结果落在预先规定的范围之外的情况。因为这种结果可能提示在提出的生物类似药产品和参照药之间存在潜在的差异, 从而可能不允许按照 351(k) 途径开发, FDA 鼓励申请人在进行开发方案下一步之前, 分析和解释这种结果并与 FDA 讨论。

4 研究设计中模拟工具的应用和数据分析

在设计 PK/PD 研究时, 建模和模拟工具可能有用。如, 这些工具可能有助于选择最佳剂量信息或评估 PD 相似性。当采用基于生物标志物的比较时, 最好选择剂量在参照药剂量 - 反应曲线的陡峭部分。申请人应该提供数据, 支持所选择的剂量是在剂量 - 反应曲线的陡峭部分, 而不是在剂量 - 反应曲线的平稳部分 (在这部分不可能检出两个产品之间的差异)。可采用基于模型的模拟分析参照药剂量 (或暴露) - 反应相关性公开的数据, 证明 PK/PD 研究选择的剂量是合理的。

如果没有获得参照药暴露 - 反应数据, 申请人

可以决定使用小样本研究获得这种资料, 确定最佳剂量[如表示达到参照药 50%最大反应的有效剂量 (ED_{50}) 的剂量]。该小样本研究可包括在多个剂量水平(如低、中和最高批准剂量)评价 PK/PD 的关系, 获得剂量和(或)暴露-反应数据^[14]。另外, 如果可能, 申请人可用低、中和最高批准剂量进行参照药和提出的生物类似药之间的 PK/PD 研究, 观察清楚的剂量-反应。如果研究多次给药, 应评估 PK/PD 参数[如 EC_{50} 、最大 PD 反应 (E_{max}) 和浓度-效应关系的斜率]的相似性。当临床药理学评价可能是评估有临床意义差异资料的主要来源时, 这类研究对证明 PK、PK/PD 和 PD 相似性应该有用。伴有建模和模拟的生物标志物-临床终点关系公开的资料, 还可以用于规定 PD 相似性的适当范围。

5 结语

FDA 的“供企业用支持证明与参照药有生物相似性的临床药理学数据指导原则”指出了临床药理学研究是证明生物类似药与参照药生物相似性的重要组成部分; 指明了生物类似药临床药理学研究关键部分——PK 和 PD 反应评估、剩余不确定性评价、分析质量和相似性假设等应注意的问题; 说明了对其临床药理学研究数据的具体要求。该指导原则是 FDA 发布的一系列有关生物类似药研究指导原则之一, 对于新药申请有重要的指导作用。

目前我国有关这方面的指导原则仅有“生物类似药研发与评价技术指导原则(试行)”一项, 是对这类药物开发的总的纲领性指导文件。其中虽然涉及对临床药理学研究的要求, 但仅仅是原则性的, 而没有本文介绍的 FDA 指导原则那么详细而具体。在当前情况下, 解读和利用 FDA 的该项指导原则对我国生物类似药临床药理学的具体研究和监管无疑会有所启发和借鉴。

参考文献

- [1] FDA. Guidance for Industry Reference Product Exclusivity for Biological Products Filed Under 351(a) of the PHS Act [EB/OL]. (2014-08-04) [2017-03-01]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM407844.pdf>.
- [2] FDA. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product Guidance for Industry [EB/OL]. (2015-04-28) [2017-03-01]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf>.
- [3] FDA. Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity of a Therapeutic Protein Product to a Reference Product Guidance for Industry [EB/OL].

- (2015-04-28) [2017-03-01]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291134.pdf>.
- [4] FDA. Biosimilars: Questions and Answers Regarding Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009 Guidance for Industry [EB/OL]. (2015-04-28) [2017-03-01]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM444661.pdf>.
- [5] FDA. Biosimilars: Additional Questions and Answers Regarding Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009 Guidance for Industry [EB/OL]. (2015-05-12) [2017-03-01]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM273001.pdf>.
- [6] FDA. Formal Meetings Between the FDA and Biosimilar Biological Product Sponsors or Applicants Guidance for Industry [EB/OL]. (2015-11-17) [2017-03-01]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM345649.pdf>.
- [7] FDA. Clinical Pharmacology Data to Support a Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product Guidance for Industry [EB/OL]. (2015-12-28) [2017-03-01]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM397017.pdf>.
- [8] FDA. Considerations in Demonstrating Interchangeability With a Reference Product Guidance for Industry [EB/OL]. (2017-01-17) [2017-03-01]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM537135.pdf>.
- [9] 国家食品药品监督管理总局. 生物类似药研发与评价技术指导原则(试行) [EB/OL]. (2015-02-28) [2017-03-01]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/115103.html>.
- [10] FDA. Guidance for Industry Bioanalytical Method Validation [EB/OL]. (2013-09-12) [2017-03-01]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM368107.pdf>.
- [11] FDA. Guidance for Industry Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products [EB/OL]. (2014-08-13) [2017-03-07]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM338856.pdf>.
- [12] FDA. Assay Development and Validation for Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products Guidance for Industry [EB/OL]. (2016-04-22) [2017-03-01]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM192750.pdf>.
- [13] Guidance for Industry Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence [EB/OL]. (2001-02-01) [2017-03-01]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070244.pdf>.
- [14] FDA. Guidance for Industry Topical Dermatologic Corticosteroids: In Vivo Bioequivalence [EB/OL]. (1995-06-02) [2017-03-01]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070234.pdf>.