

FDA对皮肤外用活性成分人体最大用量试验的要求

萧惠来

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 美国食品药品监督管理局(FDA)于2018年5月发布了“考虑列入OTC专论的外用药活性成分的最大用量试验: 研究要点和考虑的因素供企业用的指导原则”。最大用量试验(MUsT)是评估外用药物体内生物利用度的标准方法, 该指导原则对MUsT许多研究要点提出了具体的建议。详细介绍该指导原则的主要内容, 期待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; 皮肤外用药物; 活性成分; 最大用量试验; 指导原则

中图分类号: R954 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2018)10-1753-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.10.002

FDA requirements for human maximal usage trials of active ingredients in topical dermatological product

XIAO Huilai

Center for Drug Evaluation, State Drug Administration, Beijing 100022, China

Abstract: FDA issued *Maximal Usage Trials for Topical Active Ingredients Being Considered for Inclusion in an Over-The-Counter Monograph: Study Elements and Considerations Guidance for Industry* in May 2018. Maximal usage trial (MUsT) is a standard approach to assess the *in vivo* bioavailability of topical drug products. The guidance provides specific suggestions for many study elements of MUsT. This paper introduces the main contents of the guidance in detail, and expects to be beneficial to the research and supervision of this aspect in China.

Key words: FDA; topical dermatological product; active ingredient; maximal usage trial (MUsT); guidance

美国食品药品监督管理局(FDA)于2018年5月发布了“考虑列入OTC专论的外用药活性成分的最大用量试验: 研究要点和考虑的因素供企业用的指导原则”^[1]。最大用量试验(MUsT)是评估外用药物体内生物利用度的标准方法, 该指导原则中描述的方法适合考虑列入非处方药(OTC)药物专论的活性成分的MUsT原则。由于MUsT资料有助于确认全身暴露于外用的活性成分的可能性, 这种资料有助于预测FDA确定是否需要增加安全数据, 以支持含有该活性成分的OTC药品一般被认为预期用途是公认安全和有效(GRASE)的判断。该指导原则概述FDA专为这一目的而设计和实施MUsT的建议, 包括关键的研究要点、数据分析以及FDA对其总体方法和特定研究设计的具体反馈意见。

本文详细介绍FDA该指导原则的主要内容, 希望对我国皮肤外用药物的人体安全性评价有所帮助,

也对这类药品的监管提供借鉴。

1 指导原则出台的背景

外用药品重要的安全问题是药物用于皮肤是否导致皮肤渗透和全身暴露于活性成分以及到何种程度。这种资料有助于识别潜在的安全性问题, 并有助于确定活性成分是否有足够的安全范围, 以便将其纳入相关的OTC专论中。

皮肤真皮渗透性的主要屏障是多层的、富含脂质的角质层。任何药物通过这一层的过程都要受到许多因素的影响, 包括药物的物理化学特性、制剂和辅料的性质以及皮肤状况(健康或疾病)。例如, 药物制剂中的辅料可以通过对角质层脂质的溶解作用直接发挥促透剂作用, 或通过封闭剂对角质层简单的水合作用而间接发挥促透剂作用。通过皮肤吸收的产品有可能引起全身不良效应, 影响安全性评估。对于拟在皮肤表面起作用的药品(如

收稿日期: 2018-07-11

第一作者: 萧惠来, 男, 教授, 主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

防晒霜和灭虱剂),全身吸收还可降低疗效,影响疗效评估。这些考虑最终都会影响FDA用于确定含有特定活性成分的非处方药产品是否为GRASE的风险-效益计算。

在历史上,人们通常认为局部治疗不能导致临床相关的全身药物吸收^[2]。即使确认局部应用的OTC产品有全身吸收的可能性^[3-4],由于分析方法的局限性,这些产品的体内生物利用度不一定能被测定。然而,随着分析方法的进步,FDA开始要求在最大使用条件下的药动学(PK)试验,作为按照新药申请(NDA)程序,开发局部用产品的全身安全性评价的一部分。MUsT(也被称为最大用量PK试验)在FDA“供企业用寻常痤疮指导原则草案:治疗药物开发”^[5]、FDA“供企业用头虱感染的指导原则草案:局部治疗药物开发”2015年和2016年同一标题的最终指导原则中都作了描述^[6]。MUsT模式现在是按照NDA开发局部用药物产品的推荐的评估方法。

与NDA背景下的MUsT模式不同,在OTC专论背景下进行的MUsT模式评估一系列制剂中的活性成分。这是因为NDA审评的重点是单一药物产品的安全性和有效性,即活性成分和非活性成分的特定制剂,而建立OTC专论的审评需要确定在何种条件下多种药物产品普遍被认为是安全和有效的。由此产生的专论授权符合其每项条件,并符合其他适用监管要求的每一种制剂上市。活性成分在任何OTC专论的关键条件。然而,终产品的非活性成分(也称为辅料)的选择可影响活性成分的吸收。因此,在将活性成分纳入OTC专论之前,必须评估具有代表性的各种制剂的吸收。

2014年,FDA要求非处方药咨询委员会(NDAC)解决防晒剂和卫生保健防腐剂的皮肤吸收问题,以协助正在进行的这些外用OTC药的规则制定。FDA在一定程度上根据该委员会的意见和建议,明确了一般来讲MUsTs的结果对于支持按OTC专论管理的外用药的GRASE判断非常重要。

2 对人体MUsT的要求

按OTC专论系统评价任何外用药物产品中的活性成分,MUsT基本目标是在可能最大皮肤吸收的实际使用相关的条件下,评价全身暴露水平。因此,进行MUsT必须与现有或预期的说明书所规定的最大限度使用该产品相一致。试验应使用多种制剂,包括为最大吸收而设计的制剂。

应使用标准PK方法评价关注的活性成分。建

议常规收集不良事件数据。在方案设计阶段,应考虑安全评估目标的需要。

FDA要求使用由此产生的体内PK数据以及动物毒性研究的数据,估计全身暴露于相关类别的OTC专论药品活性成分的安全范围。如果全部记录支持含有该活性成分的某一特定类别的药物在特定专论条件下是GRASE,而不是误贴标签,那么MUsT其他详细数据可用于确定这些条件,以确保所上市产品保持在可接受的安全范围内。例如,如果数据表明有必要限制某一特定活性成分的吸收,那么FDA可考虑确定含有该活性成分的最终产品制剂的专论条件,如,最终制剂的体外渗透试验,把导致该活性成分MUsT的最大吸收的制剂用作基准。FDA认识到不止一种研究设计可以提供所需的信息,而且许多因素可以影响使用的具体方法。研究申请人应该在进行MUsT之前,征求FDA对要测试的制剂和其他拟议的研究要素的意见。下面是FDA对MUsT设计和实施的一般建议。

2.1 研究人群

研究人群应代表预期使用该产品的人群。如果外用产品具有不同预期人群的多个适应症,则申请人应选择具有皮肤吸收可能性最大的人群。由此得出的数据可外推到可能产生较低暴露的外用药物产品的适应症。

需要考虑的因素包括:暴露的皮肤表面积;给药频率(如果适应症不同);影响皮肤渗透性的因素,例如,如果活性成分将用于治疗皮肤屏障受到干扰的疾病(如足癣),申请人应纳入相关疾病的受试者,以便提供对该外用药物产品吸收的适当的体内评估。

另外,如果该外用药物产品要用于健康皮肤(如,防晒剂或某些防腐剂),申请人在试验中应纳入健康、完整皮肤的受试者。

2.2 受试者数量

当确定MUsT样本的数量时,申请人应考虑到研究设计和任何潜在的受试者间和受试者内变异的来源。样本量应大到足以估计最大暴露量。由于OTC专论允许在不同制剂中使用一种活性成分,因此,创建有代表性的样本所需的受试者数量可能大于支持NDA的单一药物制剂的PK研究。

如果没有提供计算受试者数量的资料(如预期的受试者间和受试者内变异),FDA建议申请人进行初步研究。这项初步研究应根据体外试验,选用可能具有最大渗透的制剂。例如,申请人在初步试

验中,可采用含有已知渗透机制的制剂。初步研究也可采用验证分析方法、评估PK变异性、评估样品收集时间间隔以及提供可预示MUsT设计的其他信息^[7]。虽然优化MUsT研究设计很有用,但初步PK研究不可能提供足够的信息,替代全面的MUsT。

2.3 所用受试品的量

所用受试品的量应与合适的OTC专论中现有的或拟议的使用说明一致。应通过称重容器或使用其他合适的方法,获取所用的量。

2.4 治疗的表面积

治疗的表面积应与预期的专论使用说明一致。

2.4.1 单个病变 如果建议该药物用于具有一定范围的特定病变的皮肤病,那么预期一次治疗的最大病变数应反映在研究设计中,并与建议的用法和说明书一致。

2.4.2 部分身体暴露 当MUsT仅用于人体一部分的OTC药品所用的一种活性成分评价时,受试品应该用于说明书建议的最大面积。例如,如果拟议的说明书规定药物产品的使用高达30%体表面积,那么在MUsT应该评价身体的30%^[2,5]。应记录敷用的表面积,以支持专论的决定。对于评估用作外科手部刷洗的医疗消毒剂,暴露应覆盖手和手臂,直到肘部。

2.4.3 全身暴露 如果接近全身暴露是治疗情况的表现特征(如儿童湿疹),或者如果预防疗法拟在身体很大一部分上使用(如防晒剂),那么,受试品应该用于尽可能多的体表面积,并应记录其应用的面积。对于防晒剂,暴露面积应包括至少75%的体表面积。

2.5 给药次数

当MUsTs评价拟一天多次使用的外用产品的活性成分时,受试品应以尽可能高的频率给药,以便列入说明书。如果产品拟在早上和晚上使用,则MUsT应包括这两个给药时间。如果可能的专论说明书建议在特定的间隔或活动之后重复使用,则应相应地重复给予受试者。例如,鉴于一些卫生保健人员要在8到12小时内消毒双手数次,消毒洗手液MUsT给药可能要100次^[8]。在防晒剂的MUsT中给药应采用与OTC防晒剂说明书中规定同样的给药间隔,每2小时1次。

2.6 给药持续时间

对于长期使用的OTC药品中的活性成分,FDA建议,给受试者药物直到活性成分和临床相关代谢物(如果有)达到稳态水平^[9]:(1)确保有效成分已出

现最大渗透;(2)优化其被检出的机会。初步PK研究有益于确定MUsT给药持续时间。

2.7 使用方法

如含有有关活性成分的外用药产品附有有关使用或现场配制(如洗涤剂)的说明书,则应将这些同样的说明书及程序纳入MUsT;同样,如属与使用相关的一般情况,如穿着袜子或衣物,则亦应将其纳入MUsT。

2.8 活性成分的组合

一般来说,MUsT中评价的制剂应含有为列入OTC专论评价的一种活性成分。如果有科学理由组合多个活性成分,则申请人应在开始MUsT之前,寻求FDA的指导。

2.9 制剂因素

研究制剂应具有建议列入合适的OTC专论中的活性成分的最高浓度。

FDA建议申请人在MUsTs中评价多种制剂,因为:(1)制剂的组成可能对皮肤吸收有很大影响;(2)OTC专论中的活性成分可能以多种不同制剂上市。多种制剂可在单独或组合研究中被评价。这些制剂的选择应以使用人体尸体皮肤渗透系统(如静态或流经细胞)的体外皮肤渗透试验获得的信息为指导^[10]。所选制剂的合理性(包括体外测试结果)应列入MUsT方案。其方案应足够详细,以便其他人可复制这种制剂。

在缺乏缓解安全性数据或其他生物利用度相关信息的情况下,FDA建议MUsT至少测试4种制剂。申请人选择少于4种制剂的研究,应提供科学依据,并在提交专论之前与FDA讨论这种依据。

体外皮肤渗透系统中筛选并随后被选中的MUsT评价的制剂,应该是可能具有活性成分最大吸收的上市意向制剂(image formulation)。上市意向制剂类似于那些适合市场销售的产品,不是简单的临时制剂(即在辅料中的分散),但不考虑诸如展开性(deployability)、涂敷性(spreadability)和保质期等因素^[11]。这些因素可对吸收产生很大影响。此外,由于上市产品制剂往往包括已知的渗透促进剂(如酒精)的辅料,因此,至少一种试验制剂应包含外用OTC药品中一般采用的最高浓度的渗透促进剂。

如果活性成分在第一个受试的制剂中被大量吸收,并且在FDA建议收集的支持活性成分安全性的临床前毒理学安全数据存在空白,支持有效成分被吸收的安全性,FDA建议在评价其他制剂之前,

应填补其非临床安全数据空白。一旦获得支持性的临床前毒理学安全性数据,就可以根据需要试验其他制剂,以确保充分确定最大人体暴露。另一方面,如果在临床前毒理学试验中在可行的吸收水平,发现了重要的安全风险,则有效成分可能不适合OTC专论系统。

2.10 样品收集

血样收集的时间点应足以捕捉到峰浓度(C_{max})、达峰时间(t_{max})和整个浓度-时间曲线。申请人应根据活性成分的已知处置参数或在没有任何体内信息的情况下,应采用几何抽样方法选择取样时间间隔。样品的收集时间、运送、贮存以及处理技术都应记录在案。

一般来说,应在单次给药后和稳态时收集PK取样,以评价活性成分可能的蓄积。FDA还建议在发生不良事件时,追加活性成分或代谢物浓度的取样。此外,应包括末次给药后足够的PK取样,以确保终末消除率的固有特征。初步的PK研究有助于预测MUsT样品收集考虑的因素。

2.11 灵敏有效的分析方法

使用有效和灵敏的分析方法是科学上的关键。应根据目前的药物非临床质量管理规范,审核MUsT所用的检测方法。此外,申请人应考虑FDA目前关于生物分析方法验证的最新指导原则,这可以通过网上搜索查到(<https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/>)。定量-检测限应足够低,以便使信噪比能够确保相关化合物的浓度为0.5 ng/mL的检测置信度(即,定量下限应扩展到0.5 ng/mL以下,以确保分析的准确度和精密度在0.5 ng/mL水平)^[12]。为了科学合理,在研究开始之前应验证检测方法,而且验证结果应该是研究报告的一部分。如果活性成分有临床相关的代谢物,还应建立和验证其检测方法,以检测这些代谢物。

2.12 安全性数据

研究方案应评估药品的安全性和耐受性。因为MUsT受试者代表暴露较高范围的丰富数据集,FDA建议申请人收集研究常规方案的身体检查和研究随访相关的安全性数据(如生命体征、不良皮肤事件、其他不良事件)。

2.13 儿童

为了确保儿童人群的安全,一般应首先在成人中收集MUsT数据,然后再考虑MUsT在儿童中是否也是必要的。儿童和成人患者之间生理和发育的差异可导致全身暴露于外用产品的差异。例如,

与成人相比,幼儿的皮肤表面体积与身体体积的比例较大,这可能导致与成年人相比全身暴露的增加。幼儿的皮肤在皮肤容量和经皮失水方面有显著差异,同时角质层较薄,这也可能影响药物的全身吸收^[13]。除了与成人相比可能增加暴露外,因为药物对发育或未成熟的器官系统的作用,与成人相比暴露在任何特定水平的儿童可能有不同或较严重的不良反应。

如果计算建议的专论活性成分的安全范围(根据非临床结果和人体MUsT)相对小于成人人群,FDA将确定是否需要在幼儿或其他研究中追加任何特定的儿童年龄范围的MUsT。可能还有需要在儿童人群进行MUsT的其他理由,以支持建议的专论活性成分的安全性。研究申请人考虑是否进行儿科研究,应与FDA磋商。

2.14 老年人

当外用药品被期望用于老年人群时,必须有足够数量的老年受试者纳入成人MUsT,以确保整个年龄范围的充分代表性。老年人皮肤在形态上不同于年轻人,其弹性、含水量、细胞性和血管分布较低^[14-16]。

2.15 数据分析

如果全身暴露于活性成分可量化,PK数据应使用血浆、血清或血液的标准PK指标分析,如 C_{max} 、 t_{max} 、曲线下面积(AUC)、半衰期和清除率,这些指标可描述活性成分或其临床相关代谢物的浓度随时间的变化。应根据单次和多次给药后的暴露,评估活性成分可能的蓄积。

应报告全身性暴露的上限(如 C_{max} 、AUC)及其研究人群之间的个体差异,并将用于根据动物毒性研究计算安全范围。如前述,必须有足够数量的受试者,用于估计最大暴露。

3 与FDA磋商

FDA认识到试验方案受到成分特征、适应症、先前的知识和本文件未能完全涉及的其他因素的影响。因此,FDA鼓励研究申请人在开始MUsT前,征求FDA的建议,以支持某一特定活性成分在OTC专论的状态。

OTC审核是一个公开的过程,最终形成OTC药专论,这些专论体现了任何符合该专论和美国联邦法规第21篇330部(21 CFR 330.1)条件的药物都是GRASE,而不是错误标识的FDA决定。这种普遍认可的决定要建立在普遍可得的数据基础上,通过将其列入公开的待审文件以确保实现。因此,FDA

预计如果FDA认为MUsT可能支持某一特定活性成分的安全性,并将其列入OTC药专论,则其研究将需要列入相关专论的公开议程。

FDA认识到申请人已经表达了对过早公开有关制定MUsT方案的某些信息的担忧,同时他们仍在考虑是否以及如何开始这种试验。为了解除这种担忧,如果他们希望讨论具体的潜在的MUsT方案细节,尽管这些细节尚未纳入备案材料,FDA可同申请人召开非公开会议。尽管这些非公开的预备会议可利用,然而这些会议的记录随后被提交给公开的文件,这些会议提交的文件,根据“信息自由法”可能被披露。FDA预计会议记录将提供所讨论的一般观点的摘要,而不包含机密商业信息、商业机密以及研究申请人通常不公开披露的试验这一阶段的其他类型的信息,如化学数据和详细的方案。这种模式使申请人有机会私下讨论并获得FDA将活性成分包括在特定的OTC药专论中所需的产生MUsT数据的FDA初步计划的信息。如果申请人最终提交支持在OTC药专论中确定GRASE的数据,这里什么都不会改变公开提供支持一般认可决定所必需数据的义务。

4 结语

最大用量试验(MUsT)又称最大用量PK试验,是评估皮肤外用药物体内生物利用度的标准方法。FDA的“考虑列入OTC专论的外用药活性成分的最大用量试验:研究要点和考虑的因素供企业用的指导原则”是针对OTC专论制定的MUsT指导原则,但对DNA的MUsT也有指导意义。FDA该指导原则对MUsT的许多研究要点提出了建议,诸如,在受试者方面:研究人群应选择预期使用的人群;受试者数量应大到足以估计最大暴露量;为了确保儿童人群的安全,应首先在成人进行MUsT试验,然后再考虑是否有必要在儿童人群研究;当产品拟用于老年人群时,要有足够数量的老年受试者纳入成人MUsT。在给药方法方面:所用受试品的量应与预期的使用说明一致;用药的表面积也应与预期的使用说明一致;如果临床拟1天多次给药,MUsT要以尽可能高的频率给药;长期使用的药品,给药时间要持续到活性成分达到稳态水平;MUsTs要评价多种制剂,至少测试4种制剂。样品收集、检测和数据分析方面:血样收集的时间点应足以捕捉到 C_{\max} 、 t_{\max} 和整个浓度-时间曲线;要确保分析的准确度和精密度的在0.5 ng/mL水平;PK数据应使用血浆、血清或血液的标准PK指标分析。

我国目前还没有MUsT指导原则,FDA该指导原则对我国皮肤外用药的全身暴露研究和监管有重要参考价值。期待我国借鉴国外经验,尽快建立我国有关MUsT的指导原则,以便更好地评价皮肤外用用药的安全性和有效性。

参考文献

- [1] FDA. Maximal usage trials for topical active ingredients being considered for inclusion in an over-the counter monograph: study elements and considerations guidance for industry [EB/OL]. (2017-12-11) [2018-05-22]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM608356.pdf>.
- [2] Bashaw E D, Tran D C, Shukla C G, et al. Maximal usage trial: an overview of the design of systemic bioavailability trial for topical dermatological products [J]. Ther Innov Regul Sci, 2015, 49(1): 108-115.
- [3] Benson H A. Assessment and clinical implications of absorption of sunscreens across skin [J]. Am J Clin Dermatol, 2000, 1(4): 217-224.
- [4] Lin Y J. Buccal absorption of triclosan following topical mouthrinse application [J]. Am J Dent, 2000, 13(4): 215-217.
- [5] FDA. Acne vulgaris: establishing effectiveness of drugs intended for treatment guidance for industry [EB/OL]. (2018-05-21) [2018-05-22]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071292.pdf>.
- [6] FDA. Head lice infestation: developing drugs for topical treatment guidance for industry [EB/OL]. (2016-10-05) [2018-05-22]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM476999.pdf>.
- [7] FDA. Guidance for industry bioavailability and bioequivalence studies submitted in NDAs or INDs — general considerations [EB/OL]. (2014-03-17) [2018-05-22]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM389370.pdf>.
- [8] Evans V, Orris P. The use of alcohol-based hand sanitizers by pregnant health care workers [J]. J Occup Environ Med, 2012, 54(1): 3.
- [9] FDA. Draft guidance for industry clinical lactation studies — study design, data analysis, and recommendations for labeling [EB/OL]. (2005-02-08) [2018-05-22]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM072097.pdf>.
- [10] Bronaugh R L, Stewart R F. Methods for in vitro

- percutaneous absorption studies IV: the flow-through diffusion cell [J]. *J Pharm Sci*, 1985, 74(1): 64-67.
- [11] Benson H A. Assessment and clinical implications of absorption of sunscreens across skin [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2000, 1(4): 217-224.
- [12] ICH. Assessment and control of dna reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk M7(R1) [EB/OL]. (2017-05-03) [2018-05-22]. [http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products / Guidelines / Multidisciplinary / M7 / M7_R1_Addendum_Step_4_2017_0331.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M7/M7_R1_Addendum_Step_4_2017_0331.pdf).
- [13] Nikolovski J, Stamatias G N, Kollias N, et al. Barrier function and water-holding and transport properties of infant stratum corneum are different from adult and continue to develop through the first year of life [J]. *J Invest Dermatol*, 2008, 128(7): 1728-1736.
- [14] Luebberding S, Krueger N, Kerscher M. Age-related changes in skin barrier function — quantitative evaluation of 150 female subjects [J]. *Int J Cosmet Sci*, 2013, 35(2): 183-190.
- [15] Luebberding S, Krueger N, Kerscher M. Age-related changes in male skin: quantitative evaluation of one hundred and fifty male subjects [J]. *Skin Pharmacol Physiol*, 2014, 27(1): 9-17.
- [16] Farage M A, Miller K W, Berardesca E, et al. Clinical implications of aging skin: cutaneous disorders in the elderly [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2009, 10(2): 73-86.