

• 药事管理 •

定量药理学在美国 FDA 药品审批决策中的应用

李认书¹, 朱永宏², 孙 鹤^{1,2*}

(1 天津大学药物科学与技术学院, 天津 300072; 2 天津天士力集团有限公司, 天津 300402)

摘要: 面对药物研发的低效率, FDA 积极引导药物研发者运用新技术、新方法降低研发成本, 缩短研发周期, 定量药理学与基于模型的药物研发理念是 FDA 近 20 年来倡导的新技术与新思维, 并已将其应用于药物审评决策。在这种新理念、新方法的研究、应用、推广、教育方面, FDA 承担着重要角色。实践证明, 定量药理学在影响药物审批决策、药品说明书的确定与修订、临床试验方案的建议、QT 试验设计与分析等方面, 具有重要意义。重点综述 FDA 运用定量药理学思维与方法影响审批决策, 供从事药物研发管理者借鉴。

关键词: 定量药理学; 基于模型的药物研发; 审批决策

中图分类号: R288

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2010)12-2095-04

Application of pharmacometrics on drug approval decision in FDA of USA

LI Ren-shu¹, ZHU Yong-hong², SUN He^{1,2}

(1 School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China

2 Tianjin Tasly Group Co., Ltd., Tianjin 300402, China)

Key words: pharmacometrics; model based drug development (MBDD); approval decision

当前药物研发与使用均呈现出效率不足的问题, 一方面, 药物研发持续高投入、长周期和低效率的状态; 另一方面, 临床使用却未能发挥出药物的最高效用。药物研发人员在项目进程中做出各种研发决策, 以及审批人员在审批过程中做出的决策通常较为简单, 但为这些决策提供支持的信息却是复杂且多变的。事实上, 药物上市前的研发数据非常多, 且上市后研究的数据也在不断增加。但如何从这些海量数据中挖掘出有价值的知识, 提高研发资源利用率^[1], 支持决策者及时做出正确的判断与决策, 提高药物研发效率和临床合理用药, 是药物研发行业面临的重大机遇与挑战^[2]。

美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)非常重视药物研发的高成本及长周期的现状, 2004 年发布《新医药产品关键路径的机遇与挑战》白皮书^[3], 将基于模型的药物研发(model based drug development, MBDD)理念作为影响关键路径的机遇之一。MBDD 理念的核心是注重药物研发过程中的模型思维, 将现有信息通过模型分析出相应的特征, 如药物剂量、血浆浓度、生物相浓度(药动学)、药物疗效或不良反应(药效学), 以及它们之间的关系特征, 并能模拟药物临床试验

中的各种情形, 预测药物的有效性和安全性^[4]。MBDD 模式是将潜伏于大量的数据信息中的有效知识挖掘出来的有效途径, 可减小药物研发设计中的不确定性, 为促进药物研发知识管理与研发决策提供重要方法。

1 定量药理学

定量药理学(pharmacometrics, PM)是与 MBDD 理念一起发展起来的交叉学科, FDA 对其定义为: PM 是量化疾病、药物和试验信息, 用以帮助有效地药物研发和审批决策的一门新兴学科^[5]。

PM 一词最早出现于 1982 年的 *J Pharmacokinetic Biopharm* 文献中, 当时期刊承诺要设固定栏目, 讨论实验的设计、建模以及相关分析, 包括药动学和生物药理学领域的复杂动力系统。此后, PM 逐渐发展成一门学科, 研究和利用数学和统计模型, 寻找、理解和预测药物的药代动力学(pharmacokinetic, PK)和药效学(pharmacodynamic, PD)的行为特征; 量化这些行为信息的不确定性; 使得药物研发进程和药物治疗中基于数据的决策合理化^[6]。

PM 是一门多学科交叉的综合学科, 研究内容涉及 PK、PD、生物标记物(biomarkers)、PK/PD 关联模型或暴露-反应关系(exposure response rela

tionship, E-R)、群体模型(PPK)、随机模拟、模型的建立与确认、PM的知识发现与标准等多方面的内容,因此从事PM人员或团队的知识结构要具有多学科背景,或多学科人员密切协作,包括定量药理学人员、统计人员、程序工程人员、数据管理专家等。

2 定量药理学工作的机构与机制

2.1 组织结构: FDA着手PM工作始于1987年,当时的PM小组设于药品评价与研究中心(Center of Drug Evaluation and Research, CDER)下的生物药学部(Biopharmaceutics Division); 1994年,设在临床药理办公室(Office of Clinical Pharmacology); 2005年设在转化科学办公室(Office of Translational Science)下的临床药理办公室^[7]。

PM评审员根据需要与具体问题,与临床、统计评审员密切合作,临床人员提供临床评价与疾病观点,统计人员负责临床试验设计等方面的评判,最终的PM分析与建议在评审结束时提交到跨学科评审小组,而最终的审批决策和说明书内容修定决策由新药办公室(Office of New Drug)的高级管理者做出。

2.2 PM工作与EOP2A会议:为促进PM最大程度地应用于临床试验设计,提高试验成功的可能性, FDA专门设置了End of Phase 2A Meetings (EOP2A)。在此会议上, FDA与申请者可深入讨论定量药物研发模型(如利用疾病、药物、安慰剂及脱落模型进行临床试验模拟),以优化下一步的研发设计,为试验设计和剂量选择提供充分的信息支持^[8]。

2004年开始试行这一方案,会后效用评估证实,申请者发现EOP2A会议非常有用。2009年9月, FDA发布了“Guidance for Industry End of Phase 2A Meetings”^[9]。

2.3 PM工作与集中团队: 2006年, FDA组建了集中团队(Centralized QT Team),由临床、生物统计、临床药理专业人员组成,内部协商方案设计和研究报告,并研究如何提高试验设计和分析的有效性。PM主要负责用定量模型分析药物浓度与Q-T间期延长之间的关系、Q-T间期延长与尖端扭转型室性心动过速之间的关系等,以研究药物潜在的致心律失常的风险^[8]。

3 定理药理学应用的相关指导原则

FDA发布的应用PM相关指导原则有:《支持药物注册的剂量—反应信息指导原则》(Guideline for Industry: Dose-Response Information to Sup-

port Drug Registration, 1994年11月)^[10];《群体药代动力学指导原则》(Guidance for Industry: Population Pharmacokinetics, 1999年2月)^[11];《暴露—反应关系——研究设计、数据分析及注册应用指导原则》(Guidance for Industry: Exposure-Response Relationships—Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications, 2003年4月)^[12];《非抗心律失常药物致QT/QTc间期延长及潜在致心律失常作用的临床评价指导原则》(Guidance for Industry: E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs, 2005年10月)^[13]。

4 定量药理学在药品审批决策中的应用

FDA在MBDD理念的推广及PM学科的发展中承担着至关重要的角色,其开展PM研究工作的目的主要有3个方面:(1)审批决策和药品标签内容的确定,尤其对所有病人的剂量指导;(2)为药品研发者的试验设计决策提供建议;(3)定理药理学的相关研究和培训。本文重点综述定量药理学对药品审批决策的影响。

4.1 审批决定: FDA根据申办者(sponsor)提交的新药申请(new drug application, NDA)数据,通过相应的模型的模拟方法,对药物有效性和安全性证据进行定量分析,根据分析结果做出是否批准的决定。

以PM分析对治疗神经衰弱药物审批决定的影响为例,申办者完成了两个试验,第1个试验采用双盲、安慰剂对照、平行、剂量递增设计方案,符合主要临床终点;第2个试验采用双盲、安慰剂对照、平行退出设计方案,不符合主要临床终点。申办者只进行了传统的统计分析,没有进行任何E-R分析。为了研究这两个试验是否存在疗效一致性, FDA对所有研究数据进行PM分析,结果证实,剂量和症状评分改变之间存在明显关系,两次试验的退出效应明显且一致。由此批准该药物上市,而不需要再补充临床试验以证实药物的有效性^[14]。

Busulfex被批准联合用于治疗成人慢性髓性白血病造血干细胞移植前骨髓消融,并有研究显示暴露量与疗效、毒性的量化关系, FDA向申办者提出儿科书面请求,研究儿童患者中的PK,以确定需要造血干细胞移植的儿童患者的剂量方案。通过建立PPK模型,进行1 000次模拟,分析结果确定,儿童患者采用2步剂量方案,体质量 ≤ 12 kg的患者,剂

量为 1.1 mg/kg; 体质量 > 12 kg 的患者, 剂量为 0.8 mg/kg。这一使用说明未经过直接的临床试验验证, 即列入药品说明书。类似的例子还有 Sotalol, 根据 PM 分析结果, 确定年龄 ≤ 2 岁的婴儿与新生儿, 初始剂量应根据不同的月龄, 选择相应的年龄因素系数进行调整。这一使用说明也列入药品说明书而未经直接的临床验证^[14]。

4.2 说明书的确定及修订: 对于申报 NDA 的药品, 在最后审定说明书内容时, PM 分析结果会对其产生重要影响, 主要影响的内容包括“剂量与用法”部分、“安全性”(警告)部分、“临床药理”部分。

辉瑞公司研发的戒烟药(varenicline)(商品名 Chantix), 申办者进行了 PPK 分析和 E-R 分析, PPK 结果显示, 当药物剂量从 0.5 mg, 2 次/d, 增加到 1 mg, 2 次/d 时, 戒烟成功的可能性从 45% 上升到 51%, 而同时出现恶心的可能性, 女性从 25% 升至 40%, 男性从 12% 升到 20%。FDA 根据此结果, 建议药品说明书的“剂量与用法”部分增加“不能耐受 Chantix 不良反应的患者, 可暂时降低剂量或永久降低剂量”^[14]。

Zometa 由诺华公司研发, 最初被批准用于治疗高血钙症及实体瘤或多发骨髓瘤继发的骨转移溶骨, 最初的 NDA 及补充申请文件, 以及公开的上市后研究表明, 该药物具有肾毒性。对已有研究数据进行定量分析, 结果显示, 药物暴露量与肾衰风险相关, FDA 建议轻中度肾功能不全患者的剂量不能超过 4 mg, 输液时间不得低于 15 min, 这一建议体现在修订的说明书中^[15]。

4.3 提供临床试验方案的建议: 对已有数据进行定量分析, 可为申办者接下来临床试验方案进行优化, 包括剂量、采样点、采样量、样本量、分组等。

用于治疗轻、中、重度某病的某药, 申办者进行了 3 项注册试验, 但结果不一致, 申办者对研究结果进行了指定的统计分析和 E-R 分析, 但由于模型存在缺陷, PM 审批者建立了新的 E-R 模型, 分析结果显示, 导致 3 个试验结果不一致的原因在于无反应者的比例, 即轻度患者的比例过高, 而中、重度患者的临床试验结果一致, 因此建议申办者在开展下一步的试验中, 在中、重度患者中进行^[14]。

某新型抗病毒化合物, 研究者将其与已上市药联合应用, 完成 IIa 试验后与 FDA 讨论 IIb 临床试验方案, 研究者对 IIa 之前的数据进行 E-R 分析, 选择 IIb 的剂量为 10 mg, 2 次/d; 20 mg, 2 次/d; 40 mg, 1 次/d, 但研究者的模型无法比较每天服药次

数的优劣, FDA 的 PM 人员运用病毒-动态模型描述浓度对病毒载量减少的时间进程, 根据一系列的 PM 分析结果, FDA 评审组建议, 优选 5 mg, 2 次/d 比 40 mg, 1 次/d 更值得考虑, 而且, 4 周的疗程不足以筛选出较优的剂量^[16]。

4.4 QT 试验设计与分析: 目前, 非抗心律失常药物致 QT/QTc 间期延长已成为国际高度关注的药物安全性问题, 一些药物因为出现了导致 QT/QTc 间期延长的不良反应, 而被撤市或降为二线用药。2005 年 ICH 发布了相关的指导原则。因此, FDA 于 2006 年组建集中团队, 由临床、统计和临床药理相关成员组成。通过浓度-QT 分析, 能更有效利用全面 QT(thorough QT) 研究收集到的数据, 同时分析结果能发现药物对特殊人群的风险, 以及药物相互作用带来的风险。目前 FDA 正在进行 QT 延长-Tdp 关系的研究。QT 定量分析结果, 同样对审评决策产生重要影响^[17-18]。

5 讨论

PM 与 MBDD 理念在药物研发与审评中作用已日益彰显, FDA 近 20 年来积极倡导将定量分析思维与方法应用于药物研发与审批, 为此做了大量的研究与应用工作, 并将研究成果与药物研发者共享, 旨在共同推进药物研发的高效率。FDA 鼓励药物研发者运用学习思维和定量方法, 有效利用已有数据, 以节约研发成本、缩短研发周期。

鉴于资源匮乏, FDA 鼓励每个申办者都能自主进行定量药理学方法的研究与应用。这不仅使得 FDA 与申办者之间沟通更有成效, 也节约了 FDA 进行新的定量分析所消耗的时间, 大大缩短了审评周期。目前国际大型制药公司已将定量分析研究作为常规研究内容之一, 他们在提交 NDA 时或进行 IIb 试验前, 已经完成了相应的 E-R 或 PPK 分析。

但由于 PM 学科的综合征, 要求从事 PM 研究的人员具备多学科的知识背景, 如医学、统计学、药理学、计算机程序等, 而目前这种综合型的人才匮乏, 这也是导致 PM 未被广泛应用的瓶颈之一。同时, FDA 在药物研发数据资源、药政管理、人才等方面独具优势, 因此将疾病模型、模型标准化研究工作及人才培养视为己任, 足见 FDA 为推动 PM 在药物研发中的应用做出的努力。

我国的 PM 学科发展起步晚, 人才匮乏, 需要我国药品审批部门和药物研发者在运用定量思维与方法上, 加强学习, 积极实践, 双方应共同努力, 尝试运用新技术新方法, 高效率推进我国创新药物的研发。

参考文献:

- [1] 李凌艳, 李认书, 孙 鹤. 数据挖掘技术在中药研究中的应用 [J]. 中草药, 2010, 41(5): 附 16-附 18
- [2] 董江萍. 美国 FDA 医疗产品紧急使用授权管理简介及启示 [J]. 药物评价研究, 2009, 32(1): 1-5
- [3] US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Innovation of stagnation? Challenge and opportunity on the critical path to new medical products [S/OL]. <http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/CriticalPathOpportunitiesReports/ucm077262.htm>, 2010-04-10
- [4] Lalonde R L. Model-based drug development [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2007, 82(1): 21-34
- [5] US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Pharmacometrics at FDA [S/OL]. <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm167032.htm>, 2010-04-10
- [6] Ette E I, Williams P J. *Pharmacometrics: The Science of Quantitative Pharmacology* [M]. New York: Wiley-Interscience, 2007.
- [7] US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. CDER Offices and Divisions [S/OL]. <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm075128.htm>, 2010-04-10.
- [8] Powell J R, Gobburu J V. Pharmacometrics at FDA: evolution and impact on decisions [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2007, 82(1): 97-102
- [9] US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. *Guidance for Industry End-of-Phase 2A Meetings* [S]. 2009
- [10] US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. *Guideline for Industry: Dose-Response Information to Support Drug Registration* [S]. 1994
- [11] Department of Health and Human Services, US Food and Drug Administration. *Guidance for Industry: Population Pharmacokinetics* [S]. 1999
- [12] US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. *Guidance for Industry Exposure-Response Regulatory Applications* [S]. 2003
- [13] International Conference on Harmonization. *Guidance for Industry: E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs* [S]. 2005
- [14] Bhattaram V A, Bonapace C, Chilukuri D M, *et al*. Impact of pharmacokinetic review on new drug approval and labeling decisions—a survey of 31 new drug applications submitted between 2005 and 2006 [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2007, 81: 213-221
- [15] Bhattaram V A, Booth B P, Ramchandani R P, *et al*. Impact of pharmacometrics on drug approval and labeling decisions: a survey of 42 new drug applications [J]. *AAPS J*, 2005, 7(3): 503-512
- [16] Wang Y N, Venkatesh Bhattaram A, Jadhav P R, *et al*. Leveraging prior quantitative knowledge to guide drug development decisions and regulatory science recommendations: impact of FDA pharmacometrics during 2004-2006 [J]. *J Clin Pharmacol*, 2008, 48B: 146-156
- [17] Wang Y N. Pharmacometrics in regulatory decision: FDA practice [A]. 第三届全国定量药理研究方法学研讨会论文集 [C]. 北京: 第三届全国定量药理研究方法学研讨会, 2010
- [18] 夏媛媛, 司端远, 刘昌孝. FDA 生物分析方法确证的发展与动态 [J]. 药物评价研究, 2009, 32(2): 123-129

(上接第 2004 页)

取溶媒, 结果所得样品中腺苷的质量分数分别为 94.8、111.2、108.9 $\mu\text{g/g}$, 因此实验采用了 15% 甲醇作为提取溶媒; 超声处理 10、20、30、45、60 min 时, 所得样品中腺苷的质量分数分别为 95.35、96.47、111.80、112.3、111.9 $\mu\text{g/g}$, 经比较 30、45、60 min 处理后的样品无统计学差异, 因此选择 30 min 为超声提取时间。

由于腺苷亲水性较强, 在甲醇中溶解度小, 在纯甲醇溶液的色谱图中, 无腺苷峰出现, 故以水为溶剂提取, 腺苷的提取量高。由于灵芝中含有大量多糖成分, 在实验中发现其影响腺苷与杂质峰的分度, 在使用甲醇处理时多糖和其他大分子物质沉淀后, 情况得到改善。

不同产地的灵芝中的腺苷有很大区别, 最大相差 8.5 倍, 提示不同产地的灵芝可能在腺苷量上存

在明显差异。目前人工接种灵芝和天然灵芝在饮片鉴别上有困难, 形态和薄层色谱基本一致, 可见建立可行的灵芝中活性物质的质量标准, 进行活性物质定量测定可以成为鉴别饮片一个重要手段。

参考文献:

- [1] 邓叔群. 中国的真菌 [M]. 北京: 科学出版社, 1963
- [2] 张晓云, 杨春清. 灵芝的化学成分和药理作用 [J]. 现代药物与临床, 2006(4): 152-155
- [3] 韩玉复. 灵芝的研究进展 [J]. 中药材, 1995, 18(5): 226-227
- [4] 邓海林, 吴佩颖, 王建新. 灵芝的研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2005, 16(2): 141-143
- [5] 黄鸣清, 谢友良, 蒋东旭, 等. 灵芝孢子油体内抗 Friend 鼠白血病病毒的实验研究 [J]. 中草药, 2010, 41(3): 423-426
- [6] 吴 敏. HPLC 法测定五灵胶囊中腺苷 [J]. 中草药, 2007, 38(6): 862
- [7] 楼丽君, 周静安. 反相高效液相色谱法测定灵芝及其制剂中腺苷的含量 [J]. 中医药学刊, 2006, 24(12): 2332-2334