

化药复方药物研发中临床药理研究的一般考虑

Considerations in clinical pharmacology research in the development of combination chemical drug

刘霏霏, 刘冬, 李栋,
王玉珠

(国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京
100076)

LIU Fei-fei, LIU Dong,
LI Dong, WANG Yu-zhu

(Center of Drug Evaluation, National
Medical Products Administration, Beijing
100076, China)

作者简介: 刘霏霏(1987-), 女, 审评员, 主要从事临床药理审评工作

通信作者: 王玉珠, 研究员

Tel: (010)68585817

E-mail: wangyzh@cde.org.cn

摘要: 化药复方药物的研发在新药和仿制药研发中占据重要的地位。根据临床需要、药物作用机制及实际临床效应常将2种或2种以上活性成份组成复方制剂进行开发。在化药复方药物研发中, 临床药理学研究是连接药物研发理论与临床实践应用的关键桥梁。本文根据法规和指导原则, 结合研发案例, 临床实践和文献调研等探讨临床药理研究在复方药物研发中的应用。

关键词: 化药复方药物; 临床药理; 药物研发; 试验设计

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.18.021

中图分类号: R97 **文献标志码:** C

文章编号: 1001-6821(2025)18-2692-05

Abstract: The research and development of combination chemical drug occupy an important position in the development of new drugs and generic drugs. Two or more active ingredients are often formulated into combined preparations for development based on clinical needs, the mechanism of drug action and actual clinical effects. In the research and development of combined chemical drugs, clinical pharmacology research serves as a crucial bridge connecting the theories of drug research and development and the practical application in clinical practice. Based on regulations and guidelines, this article explores the application of clinical pharmacology research in the research and development of combined pharmaceutical preparations by integrating research and development cases, clinical practice and literature research.

Key words: combination chemical drug; clinical pharmacology; drug research and development; study design

复方药物是指含有2种或2种以上活性成份, 应具有明显的临床优势的药物^[1]。2015年, 国务院发布《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》^[2], 鼓励以临床价值为导向的药物创新, 在这一背景下, 复方药物的研发相对于高成本、低产出的新化学实体创新药物受到药物研究者的青睐。

继美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, EMA)、欧洲药品监督管理局(European Medicines Agency, EMA)和日本药品和医疗器械综合管理局(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)出台了复方药物研发相关的指导原则, 我国于2023年发布了《化药复方药物临床试验技术指导原则》^[1], 2024年发布了《化学药改良型新药临床药理学研究技术指导原则(试行)》^[3], 从临床和临床药理的角度对化药复方药物研发过程中临床研究进行

了科学指导,本文拟结合指导原则,案例等探讨临床药理研究在化学复方药物研发中的应用。

1 研究背景

化药复方药物的研发要求其各活性成份拥有充分的临床试验数据,证实其具有明确的有效性和安全性,各活性成份的作用机制应明确且获得临床认可。通常,结合疾病的发病机制和临床治疗理念,复方药物中各单药的结合应基于某一活性成份达到改善自身或其他活性成份的药代动力学特征,抑制降低药物疗效的其他因素,降低药物不良反应的发生,直接或间接提高自身或其他活性成份的疗效等目的^[4]。

临床药理学研究作为创新药上市前临床研究不可缺失的研究内容,上市后说明书中不可却缺少的部分,在药物的整体研发策略和进程中发挥着关键作用^[5]。基于当前药品的研发及上市现状,化药复方药物临床药理研究主要研究内容包括确证每种活性成份的吸收速度和程度是否和单药一致、组分间药物相互作用、各组分剂量组合、用法用量的确证等^[6],重点关注化药复方药物中各活性成份的药代动力学/药效学特征、药物相互作用和剂量-暴露-效应关系,在此基础上,科学评估并研发目标化药复方药物,以指导后续可能开展的关键临床研究和最终用法用量的确定。

2 化药复方药物类型及临床药理研究

化药复方药物一般分为包含新分子实体的复方药物和复方药物中的组成成份均为已上市单药的复方药物^[5]。以2种活性成份复方制剂为例,主要存在2种活性成份均已上市和一种单方上市另一种未上市的情况,对于2种均未上市的复方药物一般不建议进行复方研发。当某种单方药物在其研发过程中发现,该药物不适合作为单方开发,需要与其他药物组成复方制剂才能发挥更大的临床药效,也会促成复方药物的研发。对于不同类型的复方制剂,需要基于疾病的特征,单药研发情况,药理作用,药代动力学,药效动力学特征等进行复方药物的临床药理研究设计,必要时可以借助模型的方法模拟验证。

2.1 含新分子实体的化药复方药物

该类化药复方药物的研发与新药的研发要求基本一致,其中临床药理研究可结合药物药理作用等特点,临床研究除参考《化药复方药物临床试验技术指导原则》外,还可参考近几年药审中心针对创新药物临床药理研究发布的多项指导原则,包括《创新药临床药理学研究技术指导原则》《化学药改良型新药临床药理学研究技术指导原则(试行)》《化学药创新药

临床单次和多次给药剂量递增药代动力学研究技术指导原则》《新药研发过程中食物影响研究技术指导原则》《药物相互作用研究技术指导原则》《肾功能不全患者药代动力学研究技术指导原则》《创新药人体生物利用度和生物等效性研究技术指导原则》《模型引导的药物研发技术指导原则》《群体药代动力学研究技术指导原则》等。

2.2 已上市单药成份组成的化药复方药物

该类化药复方药物可根据化药复方药物组方特征进行完整或简化的临床药理研究,存在可通过生物等效性(bioequivalency, BE)试验桥接已知临床试验数据的途径。若已上市药物因上市时间较早或组方特殊性等原因,有效性和安全性等数据缺失或不充分,那么不排除需要重新开展一系列临床试验的可能性^[5]。另外,对于进口化药复方药物无论在国外是否上市,在申报进口时一般需要针对中国人群进行必要的临床药理研究和临床研究,证明药物安全、疗效的可桥接性,进而阐明种族敏感性和临床有效安全性。

化药复方药物早期临床药理研究可贯穿于整个药物研发过程,根据复方药物各活性成份特性、联合用药特点、适应症、用法用量、临床治疗领域的特征,以及各活性成份研发情况,采用传统的临床药理研究和/或结合新的模型模拟等方法进行临床试验规划和设计^[7]。下文将基于案例对化药复方药物临床药理研究内容进行分析 and 探讨。

3 案例分析

3.1 氨曲南-阿维巴坦(aztreonam-avibactam, ATM-AVI)

抗菌药复方制剂的研发在某种程度上有利于降低耐药菌的产生,杀灭致病菌^[8-9]。常见的复方抗菌药有复方头孢克洛胶囊(头孢克洛和溴己新)、复方新诺明片(磺胺甲氧嘧啶和氨苄西林)等。2024年4月,ATM-AVI获得欧盟委员会授予的上市许可,用于治疗成人复杂性腹腔内感染、医院获得性肺炎(包括呼吸机相关性肺炎)和复杂性尿路感染,也适用于需氧革兰氏阴性菌引起的且治疗选择有限的成人细菌感染患者。该药物包含氨曲南(aztreonam, ATM),一种单环内酰胺 β -内酰胺抗生素,以及阿维巴坦(avibactam, AVI),一种广谱 β -内酰胺酶抑制剂^[10],规格为氨曲南1.5 g和阿维巴坦0.5 g,通过静脉内输注给药,这2种活性成份之前均在欧盟获得批准。

根据EMA公开审评信息显示,本品在EMA申报上市时,初步提交了ATM和AVI组合的新的临床研究,以及ATM和AVI单独的其他药物研发中的临床

研究,例如,与 AVI 有关的单次、多次递增剂量研究,物质平衡研究,不同程度肾功能损害受试者单剂量研究,特殊人群研究,药物相互作用研究,QT/QTc (QT/QT interval corrected for heart rate) 研究等^[11],见表 1。另外申请人还在患者人群中进行了患者药代动力学及暴露-反应研究。

上述研究信息显示,一个新的固定复方制剂的申报,首先要明确复方中单成份的上市情况及临床药理学特征,在一定的前提下可借用同单方成份的研究信息,对拟申报研发的固定剂量组合的剂量组合、药物相互做用、种族敏感性、特殊人群等临床药理特征进行验证和评价,以支持本品进一步开展关键临床研究。另外需注意,抗菌药物复方药物的临床药理研究需通过复方制剂的药代动力学和药效动力学(pharmacokinetics and pharmacodynamics, PK/PD) 研究将各单药药物浓度与时间、抗菌作用结合起来,阐明复方抗菌药物在特定剂量/浓度和特定给药方案下抑菌或杀菌效果的时间过程,进而降低耐药菌产生的可能性,达到临床合理用药,杀灭病原菌的目的^[12]。

3.2 奈妥匹坦帕洛诺司琼胶囊

由于疾病特征、治疗药物药理作用、治疗方案等的特殊性,在抗肿瘤临床治疗过程中会产生大量联合用药,止吐药便是其中最常见的一种,口服制剂以奈妥匹坦帕洛诺司琼胶囊^[13]为例,奈妥匹坦是一种人体 P 物质/神经激肽 1 受体的选择性拮抗剂,帕洛诺司琼是一种 5-羟色胺 3 受体拮抗剂,2 者组成的复方制剂可以用于预防中、重度致吐性化疗引起的急性和延迟性恶心和呕吐。

奈妥匹坦帕洛诺司琼胶囊于 2014 年 10 月在 FDA 批准上市,2019 年 8 月在国内批准上市。本品上

市之前,单方帕洛诺司琼为注射制剂,奈妥匹坦未做单方制剂开发,本品单方剂型的改变和单方未上市的药物研究背景决定着该药的临床药理研发应主要以新药的研发思路进行开发。

FDA 公开审评报告显示奈妥匹坦-帕洛诺司琼胶囊临床研究项目共包括 23 项 I 期试验(20 项在健康志愿者中开展,2 项在癌症患者中开展,1 项在肝损害患者中开展),1 项在癌症患者中开展的 II 期剂量范围探索有效性试验和 3 项 III 期有效性和安全性试验。其在国内申请上市时,额外提交了亚洲区域多中心 III 期临床研究,以及在中国人群开展的药代动力学研究。

通过开展以复方剂量探索、药物相互作用、复方药代动力学等为目的的多项临床药理研究证实口服奈妥匹坦与口服帕洛诺司琼无临床相关的药代动力学相互作用,为制剂组方合理性、用法用量的确定、无显著药物相互作用、无种族敏感性等临床药理关注问题提供了依据。

3.3 缬沙坦氨氯地平片

高血压属于多因素疾病,单一的抗高血压药往往只能针对某一方面进行调节,既往研究显示约有 50% 的高血压患者需要联合应用 2 种或 2 种以上降压药物才能获得理想血压^[14]。抗高血压复方药物的研发一直处于复方制剂研发的领先地位^[15],以缬沙坦氨氯地平片为例,探讨当单药治疗治疗效果不足时,基于此衍生的单药成份均已上市的化药复方药物的临床药理研发思路,以指导同类化药复方药物的研发。

缬沙坦氨氯地平片是全球首个血管紧张素 II 受体拮抗剂/二氢吡啶类钙通道阻滞剂的单片复方制剂,于 2007 年 6 月在美国获批上市,规格有每片 160 mg/5 mg、160 mg/10 mg、320 mg/5 mg 和 320 mg/10 mg^[16]。主要用于治疗原发性高血压和用于单药治疗不能充分控制血压的患者。2009 年 9 月原研进口中国。本品包括缬沙坦和氨氯地平 2 种降压活性成份,首先从单药药理作用可以看出这 2 种成份在控制血压方面作用机制互补,合用的降压效果可优于其中任一成份单药治疗。缬沙坦氨氯地平片在美国上市时,进行了多项临床药理研究以探讨和确证该复方制剂的配比组合、生物利用度、药物相互作用、食物影响,复方制剂药代动力学特征等,见表 2。本品在国内申报时,临床药理方面在中国人群进行了开放、单剂量和多剂量口服给药的药代动力学研究,以评价缬沙坦/氨氯地平片,每片 80 mg/5 mg 固定剂量复方上市剂型在健康中国受试者中的药代动力学特征和安全性。

表 1 氨曲南-阿维巴坦(ATM-AVI)在欧洲药品监督管理局(EMA)申报上市时提交的新的临床药理研究

Table 1 New clinical pharmacology studies submitted for aztreonam-avibactam(ATM-AVI's) marketing authorization application to the European Medicines Agency(EMA)

序号	研究情况
1	ATM-AVI 在健康青年和老年人群中的单剂量和多剂量研究
2	在严重肾功能损害和肾功能正常参与者中进行 ATM-AVI 多剂量研究
3	在健康中国参与者中进行 ATM-AVI 单剂量和多剂量研究
4	一项 2a 期前瞻性、开放标签、三队列、多中心研究,旨在确定 ATM-AVI 治疗住院成人复杂腹腔内感染的药代动力学、安全性和耐受性

本品的临床药理学研究旨在将以自由组合形式的临床常用制剂所获得的临床疗效和安全性数据与预期的固定复方片剂产品相关联,以阐明该固定复方片剂上市规格的吸收速度和程度与单独服用缬沙坦片和氨氯地平片时的生物利用度相当,明确药物相互作用和食物影响结果等,为复方制剂最终上市规格、用法用量的确定,以及下一步关键临床研究的开展奠定了基础。国内创新复方药物在研发时经常忽略该类固定复方制剂规格组合的最佳选择,前期临床药理研究不充分,鼓励研究者在开展关键性临床研究前,积极开展复方制剂规格探索的完整且充分的临床药理研究。

3.4 西格列汀二甲双胍片

降糖药在化药复方药物研发中具有一定的代表性^[17-18],临床整体研发可参考已发布的《2 型糖尿病口服药物复方制剂研发指导原则》,基于糖尿病的治疗现状,复方制剂作为临床实践中联合用药的替代治疗具有一定的研发优势。西格列汀二甲双胍片是由磷酸西格列汀与盐酸二甲双胍组成的复方制剂,2 者作用机制不同^[19]。2007 年 3 月,西格列汀二甲双胍

片获 FDA 批准上市,于 2012 年 7 月获批进口我国,配合饮食和运动治疗,用于经二甲双胍单药治疗血糖仍控制不佳或正在接受 2 者联合治疗的 2 型糖尿病患者。

FDA 公开审评报告可知,为支持这款复方药物产品获批,申办方提交了 3 项新的药代动力学研究,其中 2 项是生物等效性研究,另 1 项是药效学研究。这 3 项研究均在健康受试者中开展,见表 3。

另外,申办方在申报过程中引用了许多支持性研究,包括西格列汀与二甲双胍之间的药物相互作用研究。本品在国内申报上市时,补充提交了一项药代动力学试验,即 2 种剂量规格西格列汀/二甲双胍固定剂量复方片剂(50 mg/500 mg、50 mg/850 mg)在中国人群的生物等效性研究,1 项评估西格列汀/二甲双胍固定剂量复方片剂在健康中国成人受试者中的药代动力学开放性、多次给药研究,以及 2 项临床Ⅲ期试验。

同缬沙坦氨氯地平片一样,通过一系列临床药理研究证明本品(西格列汀/盐酸二甲双胍)的 50 mg/500 mg 和 50 mg/1 000 mg 复方片剂与联合服用相应剂量磷酸西格列汀和盐酸二甲双胍是生物等效的,对于 2 型糖尿病患者,西格列汀(50 mg,每日 2 次)和二甲双胍(1 000 mg,每日 2 次)多剂量联合给药并不会明显改变各成份药物的药代动力学。不同的是,本品采用借鉴研究结果的方式简化本品的相互作用研究,同时固定复方制剂规格组合的探讨比较明确,相对减少了生物利用度/生物等效性研究的数量。

表 2 缬沙坦氨氯地平片美国食品药品监督管理局(FDA)申报上市时提交的临床药理研究

Table 2 Clinical pharmacology studies submitted for valsartan and amlodipine tablets' marketing authorization application to the Food and Drug Administration(FDA)

序号	研究情况
1	一项开放标签、随机、单剂量、三周期、交叉初步研究,旨在确定每片 160 mg/10 mg 和每片 80 mg/2.5 mg 原型固定复方缬沙坦/氨氯地平片与已上市 160 mg 规格缬沙坦和 10 mg 规格氨氯地平制剂自由组合的相对生物利用度。
2	一项开放标签、随机、单剂量、三周期、交叉初步研究,旨在确定两种每片 320 mg/5 mg 固定复方缬沙坦/氨氯地平片与已上市 320 mg 规格缬沙坦和 5 mg 规格氨氯地平制剂自由组合的相对生物利用度。
3	一项开放标签、随机、单剂量、交叉、重复研究,旨在证明每片 80 mg/2.5 mg 缬沙坦/氨氯地平固定复方片剂与已上市规格缬沙坦 80 mg 规格和 2.5 mg 规格氨氯地平临床常用制剂自由组合之间的生物等效性
4	一项开放标签、随机、单剂量、交叉、重复研究,旨在证明每片 160 mg/10 mg 缬沙坦/氨氯地平最终上市规格片剂与已上市规格 160 mg 缬沙坦和 10 mg 规格氨氯地平临床常用制剂自由组合之间的生物等效性
5	一项开放标签、随机、单剂量、交叉、重复研究,旨在证明每片 320 mg/5 mg 缬沙坦/氨氯地平最终上市规格片剂与已上市 320 mg 规格缬沙坦和 5 mg 规格氨氯地平临床常用制剂自由组合之间的生物等效性
6	一项在健康受试者中进行的缬沙坦与氨氯地平单剂量后的药代动力学相互作用试验
7	一项在健康受试者中进行的随机、开放标签、单剂量、两周期交叉研究,以评估食物对每片 160 mg/10 mg 缬沙坦/氨氯地平最终上市规格复方片剂生物利用度的影响

表 3 西格列汀二甲双胍片美国 FDA 申报上市时提交的临床药理研究

Table 3 Clinical pharmacology studies submitted for sitagliptin and metformin hydrochloride tablets' marketing authorization application to the FDA

序号	研究情况
1	一项开放、随机、三周期交叉设计,比较复方片剂试验制剂与两种单一片剂同时服用时,西格列汀和二甲双胍的药代动力学特征,了解药物在体内吸收、分布、代谢和排泄等过程的差异,为制剂研发提供依据。
2	一项开放、随机、分两部分、两周期交叉设计,证明复方片剂最终上市规格与单一片剂同时服用时的生物等效性,判断复方制剂在体内的吸收程度和速度是否与参比制剂(单一片剂联合使用)相似,该研究是药品获批上市的关键研究之一。
3	一项药效学研究为随机、安慰剂对照(对比药物真实疗效)、双盲(避免研究者和受试者主观因素影响)、双模拟(保证盲法实施)、四周交叉(减少个体差异)研究,探究西格列汀和二甲双胍单独及联合使用对餐后肠促胰素激素浓度的影响,明确药物联合使用的药效学机制,评估药物疗效及相互作用情况,为临床合理用药提供理论支持

故临床药理研究的数量同时也需要考虑复方制剂单方在其他已上市固定复方中的研究情况,结合本品实际进行的临床药理学研究情况论证该复方制剂组方的合理性,为复方制剂用法用量、相互作用情况及关键临床研究的开展奠定了基础。

4 总结和讨论

化药复方药物的临床药理研究价值在于可以支持固定复方制剂组方的合理性,支持用法用量的确定,减少不必要的临床研究,节约药物研发时间和金钱,尤其是在一定研究背景下,可以基于已有临床研究经验,根据现行指导原则和科学考虑,进行简化的生物等效性或者生物利用度研究即可上市申请。所以,针对每个复方制剂的特点,科学合理的设计上市前临床药理研究至关重要。

本文讨论的临床药理研究在化药复方药物的研发和申报道路中起到承上启下的关键作用,在不同的复方药物设计背景下,充分的临床药理研究结果提供了复方药物药代动力学、药物相互作用、特殊人群、食物影响、群体药代动力学分析、种族敏感性、剂量-暴露-效应分析等研究数据,进而明确复方配比,阐明两种或两种以上单药活性成份联合用药药代动力学特征,药物间相互作用,用法用量,以支持和推进化学复方药物的高质量研发。

5 声明

本论文仅代表作者观点,不代表药审中心观点或政策。

参考文献:

- [1] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化药复方药物临床试验技术指导原则[EB/OL]. 2023-03-17[2025-04-23]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/5c6a7a70f5c5b32319ee4143ce612112>.
- [2] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见[EB/OL]. 2015-08-09[2025-04-23]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/b1d403d8e9f9e835ab500fbfe3d290e8>.
- [3] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药改良型新药临床药理学研究技术指导原则(试行)[EB/OL]. 2024-01-31[2025-04-23]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/25f498093f32286f0f31dbc4d1c8bb43>.
- [4] 周誉,任曼茹,宫新江. EMA关于固定复方药物临床开发指导原则介绍[J]. 药学研究,2018,37(9):548—551.
- [5] 国家药品监督管理局药品审评中心. 创新药临床药理学研究技术指导原则[EB/OL]. 2021-12-20[2025-04-23]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo?zdyzldCODE=a3d3a4768b26c49fc425f6c31d7ad6db>.
- [6] 韩鸿臻,刘冬,李娜,等. 复方药物研发中临床药理学研究的一般考虑[J]. 中国临床药理学杂志,2021,37(24):3389—3391.
- [7] EMA. Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products[EB/OL]. 2017-10-01[2025-04-23]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/03/WC500224836.pdf.
- [8] 杨海燕,华玺,乔羽君,等. β -内酰胺酶抑制剂复方制剂临床应用分析[J]. 临床合理用药,2023,16(19):32—35.
- [9] 谭舒文,何晓静,菅凌燕. β -内酰胺酶抑制剂后效应研究进展[J]. 中国医院药学杂志,2023,43(20):2344—2349.
- [10] EMA. European commission approves pfizer's EMBLAVEO® for patients with multidrug-resistant infections and limited treatment option[EB/OL]. 2024-04-29[2025-04-23]. https://m.baidu.com/bh/m/detail/ar_9837824858667456207.
- [11] EMA. Emblaveo assessment history[EB/OL]. 2024-03-22[2025-04-23]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/emblaveo>.
- [12] 国家药品监督管理局药品审评中心. 抗菌药物药代动力学/药效学研究技术指导原则[EB/OL]. 2017-08-04[2025-04-23]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo?zdyzldCODE=000fb29bc72a100e6f266433e4d7be5c>.
- [13] FDA. Akynzeo (netupitant and palonosetron) capsules[EB/OL]. 2014-10-10[2024-06-12]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205718Orig1s000TOC.cfm.
- [14] 中国医师协会高血压专业委员会. 高血压合理用药指南(第2版)[Z]. 中国医学前沿杂志(电子版),2017,9(7):1994—2022.
- [15] 杜海洲,刘娜,刘桂玲,等. 国际抗高血压复方制剂研发进展[J]. 中国新药杂志,2020,19(18):1676—1679.
- [16] FDA. Exforge (amlodipine and valsartan) 5/160, 10/160, 5/320, and mg tablets[EB/OL]. 2007-06-20[2025-04-23]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/021990_exforge_toc.cfm.
- [17] 张杰,王薇,张杰,王宏宇,等. 抗糖尿病药物复方制剂研发的几点考虑[J]. 中国临床药理学杂志,2013,29(1):76—77.
- [18] 陈小元,李强翔. 固定复方制剂治疗2型糖尿病的研究进展[J]. 右江医学,2021,49(12):944—947.
- [19] FDA. Janumet (sitagliptin/metformin hydrochloride) tablets[EB/OL]. 2007-03-30[2025-04-23]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/022044TOC.cfm.

(收稿日期 2025-04-29)