·新药述评与论坛·

吸入剂生物等效性评价方法介绍与比较

周沁蕾[1,2],管宴萍[3],刘晓琳[1,2],黄　民[1,2],钟国平[1,2]
(1 中山大学药学院临床药理研究所数据管理中心,广州 510080;2 广东省仿制药一致性评价工程技术研究中心,广州 510080;3 中山大学孙逸仙纪念医院药学部,广州 510080)

[摘要] 吸入剂相较于普通制剂在剂型、装置及作用方式等方面有其特殊性,吸入剂生物等效性评价若按照普通制剂的评价方法进行,可能导致所得结果的准确度降低,故吸入剂的生物等效性评价具有挑战性。目前,随着市场需求的不断增加,国内对于吸入制剂的研究也呈现上升趋势,但国内尚未正式出台吸入剂生物等效性评价的相关指南,这给相关研究带来一定局限。本文主要通过对美国、欧洲以及加拿大药品管理机构关于吸入制剂生物等效性评价的指南及修订稿进行介绍,并与我国国家药品监督管理局药品审评中心于2019年8月发布的关于公开征求《经口吸入制剂仿制药药学和人体生物等效性研究指导原则》征求意见稿进行比较的基础上,结合具体案例进行分析,以期为国内相关吸入制剂生物等效性研究提供科学参考。

[关键词] 吸入剂;生物等效性;指南;评价
[中图分类号] R969.3　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2021)03-0197-08

Introduction and comparison of guidelines for bioequivalence evaluation of inhalants

ZHOU Qin-lei[1,2], GUAN Yan-ping[3], LIU Xiao-lin[1,2], HUANG Min[1,2], ZHONG Guo-ping[1,2]
(1 *Data Management Center of Institute of Clinical Pharmacology, School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-Sen University, Guangzhou* 510080, *China*;2 *Guangdong Engineering Technology Research Center of Quality Consistency Evaluation for Generic Drugs, Guangzhou* 510080, *China*;3 *Department of Pharmacy, Sun Yat-Sen Memorial Hospital, Guangzhou* 510080, *China*)

[**Abstract**] Compared with ordinary preparations, inhalants have special characteristics in terms of dosage form, device and mode of action. If the bioequivalence evaluation of inhalation is carried out according to the evaluation method of ordinary preparations, the accuracy of obtained results may be reduced. The bioequivalence evaluation of inhalation is facing challenges. At present, with the increasing market demand, domestic researches on inhalation preparations have also shown an upward trend; however, no domestic guidelines for bioequivalence evaluation of inhalation have been formally issued, bringing certain limitations to related researches. This article mainly introduces the guidelines and revised drafts of bioequivalence evaluation of inhalation preparations by the drug regulatory agencies of the United States, Europe and Canada, compared with the public solicitation of "*Guidelines for the Research on Guiding Principles of Oral Inhalation Formulation Generic Pharmaceuticals and Human Bioequivalence Research*" which is issued in August 2019 by Center for Drug Evaluation of National Medical Products Administration of China. Combined with specific cases, this article provides a scientific reference for the bioequivalence research of inhalation preparations in China.

[**Key words**] inhalant;bioequivalence;guideline;evaluation

[基金项目] 广东省科技发展专项基金资助项目(2016A040403047)

[作者简介] 周沁蕾,女,硕士研究生,研究方向:临床药理学及药动学相关研究。E-mail:valeryjoey@163.com。
[通讯作者] 钟国平,男,副教授,硕士生导师,研究方向:临床药理学及药动学相关研究。联系电话:(020)87335429-113,E-mail:zhonggp@mail.sysu.edu.cn。

生物等效性(bioequivalence, BE)研究在创新药物研发、药品上市后评价以及仿制药一致性评价中具有重要作用。吸入给药是防治哮喘、慢性阻塞性肺疾病等呼吸道疾病的首选给药方式,但由于吸入剂的剂型、装置及作用方式较普通制剂具有特别之处,吸入剂仿制产品的生物等效性研究一般难度较大。国内吸入制剂临床试验登记数量自 2013 年以来呈逐步上升的趋势,其中,国内对于吸入制剂的研究主要集中于仿制药一致性评价研究[1]。基于此上升趋势,为更好地规范对吸入制剂的研究,国家药品监督管理局药品审评中心(Center for Drug Evaluation, CDE)于 2019 年 8 月份发布了关于公开征求《经口吸入制剂仿制药药学和人体生物等效性研究指导原则》意见的通知及征求意见稿,目前国内尚未发布吸入制剂生物等效性研究相关的正式标准指南。本文主要对比介绍美国 FDA、欧洲 EMA 以及加拿大卫生局(Health Canada, HC)关于吸入制剂(包括经口吸入制剂及鼻喷剂)生物等效性研究的评价方法以及 CDE 发布的《经口吸入制剂仿制药药学和人体生物等效性研究指导原则》征求意见稿,并结合具体实例进行要点难点浅析,并简要介绍澳大利亚医疗用品管理局(Therapeutic Goods Administration, TGA)的生物等效性评价方法,以期为国内相关吸入制剂生物等效性研究及政策法规的发展提供科学参考。

1 吸入剂生物等效性研究的评价方法

1.1 美国 FDA 评价方法

FDA 建议使用证据权重法进行吸入制剂产品(inhaled drug products, IDP)的 BE 研究[2],这种方法在适当的体外研究、药动学(pharmacokinetics, PK)研究和药效学(pharmacodynamics, PD,或临床疗效)研究所得所有数据的基础上判断给药的等效性。在确保等效性以及患者对替换药物的依从性同时,也考虑处方和给药装置的相似性,见图 1,要得出两制剂生物等效的结论,必须同时满足处方及给药装置相似、体外测试等效、系统暴露量 PK 研究等效以及 PD 和临床研究等效 4 个要点,否则生物等效不成立。

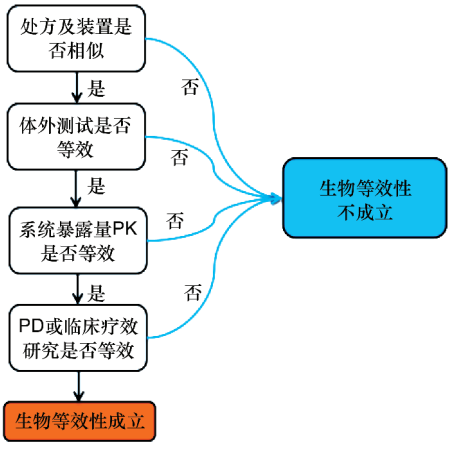


图 1 FDA 用于评价吸入制剂仿制产品生物等效性的证据权重法

1.2 欧洲 EMA 评价方法

EMA 指南[3]使用逐步评估的方法进行吸入剂的生物等效性评价。该方法将体外研究作为第一步,若体外研究结果符合特定等效标准则可直接判定两制剂生物等效;若体外研究结果不满足生物等效标准,则需要进行药动学研究,包括对肺和全身生物利用度的评估[4]。若药动学研究结果仍不满足等效标准,则第三步使用药效学和临床终点研究证明局部生物等效性(见图 2);若可通过药动学研究证明生物等效性,则不需要进一步进行大规模的药效学及临床疗效研究。

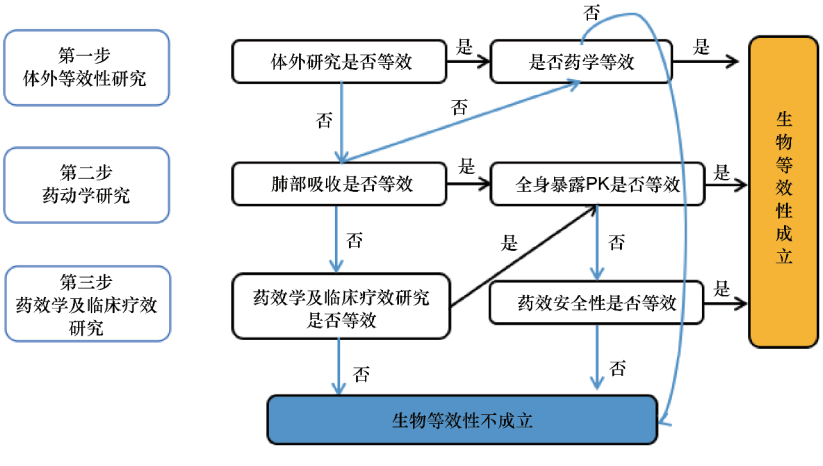


图 2 EMA 用于证明吸入制剂产品生物等效的阶梯式逐步方法

1.3 加拿大 HC 和澳大利亚 TGA 评价方法

HC 虽然未在指南中明确表示所用评价方法的类型,但其采取的方法类似于 FDA 所用的证据权重法:要求使用体外分析及 PK,PD 研究的所有数据进行生物等效性判断[5]。TGA 在生物等效性评价的某些研究中参考了 EMA 及 FDA 发布的指南(主要参考 EMA),其评价方法对于不同种类的吸入药物有所不同,但主要采用逐步评估的方法,如定量吸入药物的生物等效性评价[6],因 TGA 的大部分指导原则直接引用 EMA 发布的指南要求,故在下文不再详细描述。

1.4 我国 CDE 评价方法

CDE 发布的征求意见稿中亦未表明所用评价方法的类型,其方法参考国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)发布的相关研究技术及统计学指导原则以及 FDA 和 EMA 发布的相关指南,通过判断是否同时满足药学研究等效及人体生物等效(PK,PD 及临床研究等效)来判定两制剂的生物等效性,类似于 FDA 的证据权重法。

2 吸入剂生物等效性研究

2.1 药学研究评价

2.1.1 参比制剂的选择 FDA 和 HC 建议从本国的参比制剂(reference listed drug, RLD)中选择,如 FDA 出版的“批准用于评估生物等效性的药品”(橙皮书)[7],若是使用国外参比制剂需证明该参比制剂与国内参比制剂完全相同,相似的参比制剂不予接受。EMA 则提出只要是通过指定机构审核的原研药品即可作为参比制剂。NMPA 在指南中指出为保证仿制药质量,仿制药生物等效性试验应尽可能选择原研产品作为参比制剂[8]。

2.1.2 体外生物等效性研究 由于吸入制剂的特点,体外研究所得的生物等效性证据较稳定且对于制剂之间的差异敏感,因此,体外研究对于吸入制剂生物等效性的判断具有至关重要的作用。在 EMA 指南中体外测试结果可单独作为生物等效性判断的依据。在其他国家,当无法进行体内药动学或药效学研究时,体外测试结果也可作为生物等效的一个重要附加证据[9]。

体外研究不仅需要评估受试及参比制剂成分及装置的相似性,还需要进行药物递送剂量和空气动力学粒径分布的比较研究。因为这些因素都会影响药物的空气动力学性能,从而影响药物在肺部的沉积量,进而影响药物的临床疗效[10-11]。例如,Singh 等[12]分别在对一种新的噻托溴铵干粉吸入剂 PUR0200 进行药效学及安全性评估时,发现当受试制剂与参比制剂相比其细颗粒所占比重更大时,受试制剂中的有效成分在肺部沉积的比例更高,其系统暴露量更低,临床疗效及安全性更好。Perry 等[13]还得出吸入制剂的药动学及疗效等效性可通过微粒粒径大小来初步预测的结论。绝大多数文献中在进行两制剂生物等效性判断的体外研究时均进行成分及装置、递送剂量的均匀性及空气动力学颗粒大小的研究来评估体外等效性,如 Srichana 等[14]及 Ammari 等[15-16]。勃林格殷格翰公司在对一种包含噻托溴铵和沙美特罗的新型干粉吸入剂进行体外测试研究时,按照 EMA 指南进行比较研究发现,受试及参比制剂不仅药物成分和装置相似,而且级联撞击物质量和空气动力学研究的细颗粒质量的差异均在可接受范围内(±15%),故依次判断两制剂在体外等效[17]。表 1 总结了国际及国内对生物等效性研究中体外测试研究的指南建议。

表 1 关于生物等效性研究中体外测试研究的指南

对比项目	FDA	EMA	HC	CDE
活性药物成分	原料药的多晶型及结晶等存在形式相同	相同形式的活性物质	包含相同的活性物质	存在形式与参比制剂一致
非活性成分	定性相同,定量基本相同(相差±5% 以内)	辅料的任何质或量差异均不应影响产品的性能	定性相同,定量基本相同(相差±10% 以内)	存在形式与参比制剂一致
给药装置	设备的形状、大小和内在阻力相似,基本操作、功能机制及计量原则相同	释放足够量的活性物的操作应相似,内在阻力相同	在物理属性和操作特性上与参考产品充分相似	给药装置的原理、结构、给药方式、包装形式和内在阻力近似
递送剂量	平均递送剂量或单次致动含量测试,以群体生物等效性为等效标准	目标递送剂量应相似(相差±15%)	最小递送剂量应一致	递送速率和递送剂量相同

续表 1

对比项目	FDA	EMA	HC	CDE
空气动力学粒径分布	使用经过验证的粒径测量方法（例如激光衍射法）测量所得药物颗粒粒径分布应相似	至少要使用 3 批次的受试及参比制剂，对级联撞击器的每组阶段进行比较（差异限度 ±15%）	使用经过验证的粒径测量方法（例如激光衍射法），在整个尺寸分布的多个节点设置接受标准，细颗粒质量应相似	微细粒子空气动力学特性和粒径一致

2.2 人体内生物等效性研究

吸入剂生物等效性的人体内研究包括 PK、PD 和临床终点研究。FDA 于 2019 批准上市的舒利迭（Advair Diskus）的首款仿制制剂氟替卡松/沙美特罗干粉吸入剂（Wixela Inhub）就分别于健康受试者及哮喘患者体内进行 PK 及 PD 研究，PK 判断标准为浓度-时间曲线下面积（AUC）和血浆峰浓度（C_{max}）2 个指标受试与参比制剂的几何均值比的 90% 置信区间是否在 FDA 指定的生物等效范围内，PD 主要指标为第 1 秒用力呼气容积（FEV_1）[18-19]。

人体 PK 研究的主要目的是测定吸入药物活性分子的全身暴露量，以监测受试制剂的安全性。例如，在前文提到的 Singh 等[12]在对一种新的噻托溴铵干粉吸入剂 PUR0200 进行安全性评估时，发现受试制剂的系统暴露量更低，不良反应的发生率也更低，即安全性更好。Algorta 等[20]在健康志愿者体内研究一种新型噻托溴铵单糖胶囊干粉吸入制剂的 BE 时也是通过测定血浆中药物含量分析全身暴露量水平以判断制剂的安全性是否等效。PD 和临床终点研究则通常用于评估局部作用的临床效果，根据主要及次要指标数据来判断疗效是否等效。例如，Horhota 等[17]在对一种新型干粉吸入剂进行药效学研究时，采用 FEV_1 作为主要 PD 指标来判断受试及参比制剂的局部疗效等效性。以下就这 3 种研究方法进行简要介绍与对比。

2.2.1 人类 PK-BE 研究　由于 FDA，HC 和 CDE 要求最终等效性结果的判定需结合体内体外所有过程所得数据，因此对吸入制剂进行 PK 研究的目的仅为比较受试制剂与参比制剂的全身暴露量和安全性。而 EMA 可单纯通过 PK 研究得出等效结论，因此其 PK 研究等效所需达到的标准较高，且研究目的也不仅限于全身暴露及安全性研究，还包括在排除胃肠道中活性成分吸收的前提下对肺部沉积量的比较[21]。

Omar 等[22]指出，PK 研究对受试制剂和参比制剂在药物递送方面的微小差异十分敏感，因此适合评估生物等效性。PK 生物等效性参数的 90% 置信区间的可接受范围（80.00% ~ 125.00%）反映了适当的保守范围，以确保受试制剂和参比制剂的安全性和有效性相同。表 2 是国际及国内关于人体 PK 研究的指南对比[23-24]。

表 2　国际及国内关于生物等效性人体 PK 研究的指南

对比项目	FDA	EMA	HC	CDE
研究设计方法	在禁食条件下进行单剂量双交叉研究设计	在患者人群中使用单剂量，研究肺部沉积及全身暴露情况（可选择使用影像学研究肺沉积等效性）	禁食条件下使用单剂量双交叉研究设计	禁食条件下进行随机、单次给药、交叉设计的研究设计
研究剂量	足以表征 PK 曲线的最小吸入量	现有技术可检测到的最小吸入量	此前研究建议药物剂量范围内的最高的剂量应在体内进行测试	选择足以表征 PK 特性和现有技术可检测到的最小吸入量
采样时间	采样时间应涵盖预计的肺部吸收和胃肠道吸收时间			
受试人群	健康受试者	目标患者	健康受试者	健康受试者
待测物	通常为血浆中的药物有效成分			
等效标准	AUC 的几何平均值 T/R 比的 90% 置信区间（CI）在 80.00% ~ 125.00% 之内；C_{max} 比率（T/R）的 90% CI 在 80.00% ~ 125.00% 之内	T_{max}，C_{max} 比率（T/R）的 90% CI 在 80.00% ~ 125.00% 之间；AUC 的几何平均值 T/R 比的 90% 置信区间在 80.00% ~ 125.00% 之内（使用影像学研究时：使用二维闪烁法，每个区域的放射性 90% 置信区间在 80.00% ~ 125.00% 之间）	C_{max}（T/R）相对平均值在 80.00% ~ 125.00% 之内；AUC 几何平均值 T/R 比的 90% 置信区间在 80.00% ~ 125.00% 之内	C_{max}，$AUC_{0-\infty}$ 和 AUC_{0-t} 的几何平均值 T/R 比的 90% 置信区间在 80.00% ~ 125.00% 内

苯丙米松二丙酸酯/富马酸福莫特罗加压定量吸入剂[25]、沙美特罗/丙酸氟替卡松定量吸入剂[26]、布地奈德/福莫特罗干粉吸入剂[27]、沙丁胺醇气雾剂[28]等吸入制剂均进行了体内 PK 研究,通过对 PK 参数 AUC 及 C_{max} 的统计分析,判断受试制剂及参比制剂在 PK 方面的等效性以支持药物的生物等效性评价。

2.2.2 人体 PD-BE 及临床终点研究 在各生物等效性研究指南中都提到了使用 PD 及临床终点研究的方法,该方法应包括证明受试及参比制剂疗效等效及系统安全性等效。例如,Kuna 等[25]在对苯丙米松二丙酸酯/富马酸福莫特罗加压定量吸入剂在 30 例患有哮喘的青少年体内的 PD 研究中,不仅检测两组间的血浆钾、葡萄糖、脉搏和肺功能等 PD 变量以判断疗效等效性,还测定受试者血浆中药物有效成分的含量以计算 PK 参数,用于判断药物的系统暴露量,即安全性是否等效。Singh 等[12]在对一种新的噻托溴铵干粉吸入剂 PUR0200 与参比制剂噻托溴铵 HH 的生物等效性研究中,不仅研究主要 PD 变量:FEV_1 的曲线下面积以判断疗效等效性,还研究计算 PK 参数,以判断两制剂的全身暴露量是否等效。Bhattacharya 等[29]在证明一种新的含氢氟烷的压力定量吸入剂对于治疗慢性阻塞性肺疾病与传统氯氟碳压力定量吸入制剂相比是临床非劣效的研究中,亦在评价主要 PD 变量(FEV_1)变化的同时进行药物的全身暴露评价。表 3 是国际及国内关于人体 PD 及临床终点研究的指南对比[30]。

表 3 国际及国内关于生物等效性人体 PD 及临床终点研究的指南

比较项目	FDA	EMA	HC	CDE
方法	随机、双盲、多剂量、交叉反应的研究	支气管扩张、改善气道功能研究及支气管保护研究	随机、重复剂量、安慰剂对照、双盲、平行分组研究	单次给药支气管舒张试验或支气管激发试验;随机、双盲、阳性药平行对照的试验设计
指标	FEV_1,FeNO	FEV_1,PEF	FEV_1,痰嗜酸性粒细胞计数	肺功能指标

FeNO:呼出一氧化氮;PEF:呼气流量峰值

目前市面上许多吸入制剂是由糖皮质激素类药物组成的,在对这些含有激素类药物进行生物等效性评价时,需要同时监测激素对下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴的影响,以证明受试制剂对 HPA 轴的影响不大于参比制剂[31]。

除以上几种 PD 指标外,在特殊的情况下也可使用经证明更加敏感有效的疗效指标。例如,有研究表明用乙酰甲胆碱进行支气管激发,FEV_1 作为药效学指标是测定吸入型支气管扩张剂 BE 最敏感的方法。但许多儿童不能进行重复性的肺活量测定。Mondal 等[32]旨在研究以脉冲振荡技术所得数据为 PD 指标时,乙酰甲胆碱激发是否能区分 2 种沙美特罗吸入剂。试验对象为 10 例 4 ~ 11 岁的轻度稳定型哮喘患者,在吸入受试制剂或参考制剂后进行乙酰甲胆碱激发,计算引起气道总阻力增加 40% 时的乙酰甲胆碱激发浓度。结果显示以脉冲振荡技术所得数据作为 PD 指标也是一种确定儿童用吸入剂生物等效性的有效方法。

3 吸入剂生物等效性研究要点难点浅析

3.1 体外研究

吸入制剂体外研究方法一般较严谨,数据稳定,对制剂之间的差异也比较敏感,但药物在体内外经历的过程不完全相同,因此药物体外研究的结果不能够完全代表药物的体内过程。Horhota 等[17]对包含噻托溴铵和沙美特罗的一种新型干粉吸入剂的体外测试研究发现,其级联撞击物质量和空气动力学细颗粒质量均与参比制剂相似:差异 <15%,符合体外生物等效条件,体内 PD 指标也未发现显著性差异。然而在体内 PK 研究中由于受试制剂的尿排泄量较高,AUC 及 C_{max} 等指标存在显著性差异,PK 研究不等效,表明该吸入制剂的体外结果并不能很好地预测临床 PK 发现。因此,建立体内体外-药物相关性(*in vitro-in vivo* correlation, IVIVC)的评价方法,对于体外测试更好地预测体内结果是至关重要的。EMA 关于修订口服吸入产品临床要求指南的概念文件中也提到了 IVIVC 研究数据对于 BE 研究的重要性[33]。Lahelma 等[34]正是凭借 IVIVC 建模的研究预测结果以及多项 PK 研究结果,使当时新开发的一种包含布地奈德和福莫特罗富马酸酯二水合物的干粉吸入剂在欧洲获得批准,用于替代信必可都保治疗哮喘和慢性阻塞性肺疾病。

对于吸入制剂 IVIVC 评价方法的开发也吸引了许多研究者的兴趣,例如,Weers 等[35]在建立气雾剂

性能与 PK 和 PD 之间 IVIVC 的研究表明,在测试条件下,真实喉道模型可在肺沉积及药物系统暴露水平方面提供良好的 IVIVC(与体内平均测量值的差异为 5% ~15%)。FDA 仿制药物办公室(the Office of Generic Drugs, OGD)也在进行将体外测试与计算机技术相结合以更好预测药物体内过程的技术开发:FDA 在 2016 年对局部作用的口服吸入和鼻用药物产品的监管科学报告中表示 OGD 正在开发计算流体动力学(computational fluid dynamic,CFD)和基于生理的药动学(physiology-based pharmacokinetic, PBPK)模型,以预测吸入制剂在人体内的过程,并评估其在仿制药开发计划中的适用性[36]。

因此,继续开发合理的 IVIVC 评价方法,对于更好地开展及规范吸入制剂 BE 评价,以及降低成本、提高时间效益具有深远的意义。

3.2 体内 PK 研究

对于发挥全身作用的一般口服制剂,在给予受试制剂或参比制剂后二者的 PK 参数之间的差异在可接受范围内,通常即可认定生物等效。但吸入制剂在进入体内后,首先分布到作用部位,再进入体循环,同时还通过其他部位(如口、咽、胃肠道等)进入体循环,药动学和局部递药等效性之间关系复杂[37]。在 EMA 指南中提到 PK 研究目的有 2 个,一是评估肺部沉积,二是研究全身暴露量以评价安全性。当 PK 研究用于评估肺部沉积时,应排除从胃肠道吸收活性成分,在 EMA 口服吸入产品指南中,要求将与疗效相关的肺部暴露与口服吸入产品施用后发生的总全身暴露区分开来。区分肺部接触和非肺部接触的方法包括荧光显像法和口服木炭阻滞法。目前,荧光显像法还没有被接受作为确定生物等效性的方法,主要是因为参考制剂的放射标记十分复杂[38]。而口服木炭阻滞法在评估口服吸入产品时将肺部暴露与非肺部暴露区分开有很大的优势[39],已经被广泛应用,并且已被写入 EMA 指南。在使用各种方法排除活性成分被吸收时需保证并证明数据的准确性。

除评估肺部沉积外,国际上对于 PK 研究都规定需评估全身暴露量以评价药物安全性。对于全身暴露量评估涉及的研究剂量、受试者的选择等,都应特别注意。FDA 规定用于吸入剂 PK 研究的药物剂量应能通过灵敏的分析检测方法得出 PK 研究曲线。对于分析检测方法的确定及最终药物剂量的确定都是 PK 研究中需要仔细考量的难点。FDA 有关研究表明,健康受试者的 PK 数据通常比患者体内的 PK 数据要稳定,这可能与患者体内和疾病相关的各种变化有关[40]。因此 FDA 对于吸入剂 PK 研究的受试者要求健康成年受试者,以期得到关于受试制剂及参比制剂差异的更稳定数据以判断等效性。

3.3 体内 PD 及临床终点研究

PD 指标的选择应该是能够最好地显示药物作用效果的单一指标或复合指标。在 PD 及临床疗效研究中,药物剂量、PD 指标的选择对确定指标灵敏的测定方法以及评价标准均对试验有十分重大的影响。因此,对于这些指标及方法等的选择也是生物等效性研究中的一大难点,需要通过对大量数据及报告或试验、实验的研究以最终确定有效指标等。例如,在对哮喘控制的评估中,哮喘状态以及结局指标等的确定对于临床疗效研究至关重要,Devadason 等[38]分成多个研究小组通过阅读研究近 500 篇文献最终确定用于哮喘控制评估的复合指标。

4 总结

本文对美国、欧盟、加拿大和我国吸入剂生物等效性研究指南的异同进行综述。生物等效性研究主要包括体外测试、体内 PK 研究以及 PD 和临床终点研究 3 个阶段,但各阶段的优先度以及设计方法等各国的侧重点有所不同[41-42]。吸入剂生物等效性研究设计的指南十分重要,Zeng 等[43]通过对 FDA 关于沙丁胺醇生物等效性评价的指南设计进行改进,发现当研究剂量进行合理的改变时,可以使样本量和研究成本得到有效降低。因此我们需要了解更多地区的相关指南来丰富我们对吸入制剂生物等效性评价的认识,以期能得到更高效的指南为国内吸入制剂的发展助力。

考虑到吸入剂的特点,吸入剂体外、PK 及 PD 研究有其特殊性,但大多数指标生物等效性标准仍与一般药物要求的主要 PK 参数的 T/R 几何均值比 90% 置信区间为 80.00% ~125.00% 基本相同。在进行吸入剂生物等效性研究时,既要考虑其特殊性以保证试验数据及结论的准确,也要思考其与一般制剂的共性,更好地规范试验研究设计。

目前各国对于吸入制剂生物等效性评价的研究仍在不断改进更新,越来越多的体内或体外模型、IVIVC 及 PBPK 技术等用于完善研究,以期能以更低的成本、更高的效率及准确度完成生物等效性评价。完善我国发布的征求意见稿时,在参考目前各

国发布的指南的同时也应参考现阶段经过验证的各种新型辅助研究技术，以更好地促进及规范我国吸入制剂的生物等效性研究。

[参 考 文 献]

[1] 李银娟，范荣霞，李岩，等. 我国吸入制剂临床试验登记现状分析[J]. 中国临床药理学杂志，2020，36(4)：447－449.

[2] LEE SL，ADAMS WP，LI BV，*et al*. *In vitro* considerations to support bioequivalence of locally acting drugs in dry powder inhalers for lung diseases[J]. *AAPS J*，2009，11(3)：414－423.

[3] EMA. GUIDELINE ON THE PHARMACEUTICAL QUALITY OF INHALATION AND NASAL PRODUCTS[EB/OL]. (2019－10－21). https://www. ema. europa. eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-quality-inhalation-nasal-products_en. pdf.

[4] ALLEN DB，BIELORY L，DERENDORF H，*et al*. Inhaled orticosteroids：past lessons and future issues[J]. *J Allergy Clin Immunol*，2003，112(Suppl 3)：S1－S40.

[5] Health-Canada. Guidance for Industry-Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products[EB/OL]. (2019－10－21). https://www. canada. ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/chemical-entity-products-quality/guidance-industry-pharmaceutical-quality-inhalation-nasal-products. html.

[6] TGA. Application pathways and data requirements for registration of new generic medicines and variations to existing medicines [EB/OL]. (2020－05－06). https://www. tga. gov. au/inhalation-and-nasal-spray-registered-medicines#s31.

[7] US-FDA. Orange Book[EB/OL]. (2019－10－20). http://www. accessdata. fda. gov/scripts/cder/ob/default. cfm.

[8] 国家药品监督管理局. 以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则[S]. 2016.

[9] KURIBAYASHI R，MYOENZONO A，TAKAGI K，*et al*. Current understanding of the equivalence evaluations for *in vitro* tests on generic dry powder inhaler drug products in Japan[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*，2019，44(6)：743－745.

[10] LEINER S，PARKINS D，LASTOW O. Inhalation devices and patient interface：human factors[J]. *AAPS J*，2015，17(2)：457－461.

[11] PIROZYNSKI M，SOSNOWSKI TR. Inhalation devices：from basic science to practical use，innovative vs. generic products[J]. *Expert Opin Drug Deliv*，2016，13(11)：1559－1571.

[12] SINGH D，RAVI A，KANE K，*et al*. The pharmacokinetics，pharmacodynamics and tolerability of PUR0200，a novel tiotropium formulation，in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Br J Clin Pharmacol*，2018，84(9)：2097－2105.

[13] PERRY J，TRAUTMAN B，SMITH JT，*et al*. Particle size and gastrointestinal absorption influence tiotropium pharmacokinetics：a pilot bioequivalence study of PUR0200 and spiriva handiHaler [J]. *Br J Clin Pharmacol*，2019，85(3)：580－589.

[14] SRICHANA T，JUTHONG S，THAWITHONG E，*et al*. Clinical equivalence of budesonide dry powder inhaler and pressurized metered dose inhaler[J]. *Clin Respir J*，2016，10(1)：74－82.

[15] AMMARI WG，MOHAMMAD KM，TAYYEM RF，*et al*. Delivered lung dose and aerodynamic particle size distribution of salbutamol pressurized metered dose inhaler after living under patients' realistic retention environments[J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*，2019，32(6)：386－395.

[16] AMMARI WG，MOHAMMAD KM，TAYYEM RF. The impact of patients' real-life environmental temperature and humidity use conditions of tiotropium dry powder inhaler on its aerosol emission characteristics[J]. *Eur J Pharm Sci*，2019，133：137－144.

[17] HORHOTA ST，NOORD JA，VERKLEIJ CB，*et al*. *In vitro*，pharmacokinetic，pharmacodynamic，and safety comparisons of single and combined administration of tiotropium and salmeterol in COPD patients using different dry powder inhalers[J]. *AAPS J*，2015，17(4)：871－880.

[18] HAUGHIE S，ALLAN R，WOOD N，*et al*. Equivalent systemic exposure to fluticasone propionate/salmeterol following single inhaled doses from advair diskus and wixela inhub：results of three pharmacokinetic bioequivalence studies[J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*，2020，33(1)：34－42.

[19] NG D，KERWIN EM，WHITE MV，*et al*. Clinical bioequivalence of wixela inhub and advair diskus in adults with asthma [J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*，2020，33(2)：99－107.

[20] ALGORTA J，ANDRADE L，MEDINA M，*et al*. Pharmacokinetic bioequivalence of two inhaled tiotropium bromide formulations in healthy volunteers[J]. *Clin Drug Investig*，2016，36(9)：753－762.

[21] ALLEN DB，BIELORY L，DERENDORF H，*et al*. Inhaled corticosteroids：past lessons and future issues[J]. *J Allergy Clin Immunol*，2003，112：S1－S40.

[22] OMAR SU，MATHIEU M，VAIBHAV G，*et al*. Scientific rationale for determining the bioequivalence of inhaled drugs[J]. *Clin Pharmacokinet*，2017，56：1139－1154.

[23] RYOSUKE K，TORU Y，HANAKA S，*et al*. Bioequivalence evaluations of generic dry powder inhaler drug products：similarities and differences between Japan，USA，and the European Union[J]. *Clin Pharmacokinet*，2017，56(3)：225－233.

[24] Health-Canada. Draft Guidance Document for Consultation：Comparative Pharmacokinetic Studies for Orally Inhaled Products [EB/OL]. (2020－05－06). https://www. canada. ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/comparative-pharmacokinetic-studies-orally-inhaled-products/document. html#fn4.

[25] KUNA P，GOVONI M，LUCCI G，*et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of an extrafine fixed pMDI combination of beclometasone dipropionate/formoterol fumarate in adolescent asthma[J]. *Br J Clin Pharmacol*，2015，80(3)：569－580.

[26] MEHTA R，RIDDELL K，GUPTA A，*et al*. Comparison of the pharmacokinetics of salmeterol and fluticasone propionate 50/100 μg delivered in combination as a dry powder via a capsule-based inhaler and a multi-dose inhaler[J]. *Clin Drug Investig*，2015，35(5)：319－326.

[27] WEISFELD L，SHU YY，SHAH TP. Bioequivalence of budesonide plus formoterol (BF) Spiromax® and BF Turbohaler® (with and without charcoal block) in healthy volunteers[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*，2015，53(7)：593－602.

[28] JIANG B，RUAN ZR，CHEN JL，*et al*. Pharmacokinetic properties and bioequivalence of orally inhaled salbutamol in healthy Chinese volunteers[J]. *Drug Dev Ind Pharm*，2016，42(9)：1476－1481.

[29] BHATTACHARYA A，BHARGAVA S，SINGH V，*et al*. Efficacy and safety of ipratropium bromide/salbutamol sulphate administered in a hydrofluoroalkane metered-dose inhaler for the treatment of COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*，2016，11：1469－1476.

[30] Health-Canada. Guidance Document：Data Requirements for Safety and Effectiveness of Subsequent Entry Inhaled Corticosteroid Products Used for the Treatment of Asthma[EB/OL]. (2020－05－06). https://www. canada. ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/inhaled-corticosteroid-profile/inhaled-corticosteroid-guidance. html#a2-2.

[31] 国家药品监督管理局药品审评中心.《经口吸入制剂仿制药药学和人体生物等效性研究指导原则》征求意见稿[S]. 2019.

[32] MONDAL P，BAUMSTEIN S，PRABHAKARAN S，*et al*. Bioassay of salmeterol in children using methacholine challenge with impulse oscillometry[J]. *Pediatr Pulmonol*，2016，51(6)：570－575.

[33] EMA. Concept paper on revision of the guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults and for the treatment of asthma in children and adolescents[EB/OL]. (2020 - 05 - 06). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-revision-guideline-requirements-clinical-documentation-orally-inhaled-products-oip_en.pdf.

[34] LAHELMA S, SAIRANEN U, HAIKARAINEN J, *et al*. Equivalent lung dose and systemic exposure of budesonide/formoterol combination via easyhaler and turbuhaler[J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2015,28(6): 462 - 473.

[35] WEERS JG, CLARK AR, RAO N, *et al*. *In vitro-in vivo* correlations observed with indacaterol-based formulations delivered with the reezhaler®[J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2015,28(4): 268 - 280.

[36] FDA. FY2016 Regulatory Science Report: Locally-Acting Orally-Inhaled and Nasal Drug Products[EB/OL]. (2020 - 05 - 06). https://www.fda.gov/industry/generic-drug-user-fee-amendments/fy2016-regulatory-science-report-locally-acting-orally-inhaled-and-nasal-drug-products.

[37] MAYERS I, BHUTANI M. Regulatory Approaches and considerations in establishing bioequivalence of inhaled compounds[J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2018,31(1): 18 - 24.

[38] DEVADASON SG, CHAN HK, HAEUSSERMANN S, *et al*. Validation of radiolabeling of drug formulations for aerosol deposition assessment of orally inhaled products[J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2012,25(Suppl 1): S6 - S9.

[39] BORGSTROM L, OLSSON B. Aspects of pharmacokinetic study design to differentiate between different orally inhaled drug products[J]. *Respir Drug Deliv*, 2010,1(2): 285 - 292.

[40] LEE SL, SALUJA B, ARIETA AG, *et al*. Regulatory considerations for approval of generic inhalation drug products in the US, EU, Brazil, China, and India[J]. *AAPS J*, 2015,17(5): 1285 - 1304.

[41] LU DM, LEE SL, LIONBERGER RA, *et al*. International guidelines for bioequivalence of locally acting orally inhaled drug products: similarities and differences[J]. *AAPS J*, 2015,17(3): 546 - 557.

[42] 李栋,李帅. 用于治疗哮喘和 COPD 的经口吸入制剂上市格局与规模的比较与分析[J]. 中国医药工业杂志, 2020, 51(12):139 - 147.

[43] ZENG YH, SINGH S, WANG K, *et al*. Effect of study design on sample size in studies intended to evaluate bioequivalence of inhaled short-acting β-agonist formulations[J]. *J Clin Pharmacol*, 2018,58(4): 457 - 465.

编辑:杨青/接受日期:2020 - 03 - 20