

## 美沙拉秦生物等效评价标准的思考与建议

刘鑫<sup>1,3</sup>, 巨舸航<sup>1,3</sup>, 王欣桐<sup>2,3</sup>, 陈露露<sup>2,3</sup>, 欧阳冬生<sup>1,2,3</sup>

(1 中南大学湘雅医院临床药理研究所, 长沙 410000; 2 长沙都正生物科技股份有限公司, 长沙 410000; 3 复杂基质样本生物分析湖南省重点实验室, 长沙 410000)

**[摘要]** 美沙拉秦是一种能透过黏膜吸收进入体循环的胃肠道局部作用药物, 目前为治疗轻度、中度溃疡性结肠炎的一线用药, 其血药时间曲线可能反映药物的局部作用。但因其相关上市品种剂型规格繁多, 包括缓释胶囊、肠溶片剂、栓剂、灌肠液等, 通常采用的药动学终点指标血药峰浓度( $C_{max}$ )和血药浓度-时间曲线下面积(AUC)不一定能科学评价不同制剂美沙拉秦的质量一致性。本文综述了美国FDA、欧洲EMA对于美沙拉秦体内生物等效性评价标准的制定和建议方案, 并就我国公布的美沙拉秦参比制剂本身药学特征, 总结发现我国公布的美沙拉秦参比制剂莎尔福并不适宜参照美国FDA所提出的美沙拉秦肠溶片生物等效性标准进行评价, 并对此药提出了相应生物等效性评价指标选择的建议, 以期为我国美沙拉秦仿制药的一致性评价工作提供参考。

**[关键词]** 美沙拉秦; 仿制药; 生物等效性; 一致性评价; 指导原则

**[中图分类号]** R975 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)05-0462-07

## Consideration and suggestion on bioequivalence standard of mesalamine

LIU Xin<sup>1,3</sup>, JU Ge-hang<sup>1,3</sup>, WANG Xin-tong<sup>2,3</sup>, CHEN Lu-lu<sup>2,3</sup>, OUYANG Dong-sheng<sup>1,2,3</sup>

(1 Department of Clinical Pharmacology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410000, China; 2 Changsha Duxact Biotech Co., Ltd., Changsha 410000, China; 3 Hunan Key Laboratory for Bioanalysis of Complex Matrix Samples, Changsha 410000, China)

**[Abstract]** Mesalamine is a locally-acting gastrointestinal drug, which can be absorbed into the systemic circulation. It's one of the first-class drugs for treating mild and moderate ulcerative colitis. Its plasma concentration-time curve reflects the locally acting effect of mesalamine; however, the commonly used pharmacokinetic parameters (AUC &  $C_{max}$ ) are insufficient to prove the bioequivalence of different preparations, due to the variation between different dosage forms, such as extended-release capsules, enteric-coated tablets, suppositories, and enemas. In this review, we summarize the bioequivalence guidelines of different mesalamine preparations published by the U. S. Food and Drug Administration and European Medicines Agency. We also propose some suggestions for the bioequivalence standards of mesalamine based on the characteristics of its reference preparations in China.

**[Key words]** mesalamine; generic drug; bioequivalence; consistency evaluation; guideline

**[基金项目]** 湖南省复杂基质样本生物分析国际科技创新合作基地资助项目(2019CB1014)

**[作者简介]** 刘鑫, 男, 硕士研究生, 主要从事临床药理学研究。  
E-mail: liuwx132@126.com。

**[通讯作者]** 欧阳冬生, 男, 博士生导师, 教授, 主要从事临床药理学、遗传药理学与药物基因组学研究。联系电话: (0737) 84805380, E-mail: ouyangj@163.com。

仿制药(generic drug)是指在剂型、安全性、剂型、给药途径、质量、性能特点以及用途等方面与原研药(brand-name drug)相同或生物等效的一类药物<sup>[1]</sup>。对于可吸收入血并作用于全身的药物, 我国以药动学(pharmacokinetics, PK)参数血药浓度-时间曲线下面积(area under the curve, AUC)和血药峰浓度( $C_{max}$ )为终点评价指标, 判断受试制剂与参比

制剂间的人体生物等效性(bioequivalence, BE)。当PK研究不能很好地评价2种制剂的质量时,也可采用药效学研究、验证性临床研究和体外研究等来进行化学药物仿制药的人体BE评价<sup>[2]</sup>。

我国溃疡性结肠炎发病率日趋上升,目前约为每10万0.42~2.22<sup>[3]</sup>。美沙拉秦又称5-氨基水杨酸(5-aminosalicylic acid, 5-ASA),是治疗轻度、中度溃疡性结肠炎的一线用药,目前有超过90%的溃疡性结肠炎患者在维持治疗阶段使用5-ASA<sup>[4]</sup>。其可通过局部作用,抑制前列腺素、白三烯和白介素-1等炎症因子合成,并有报道其也可通过改变炎症黏膜中的肠杆菌组成,从而对结肠上皮细胞表现出较强的抗炎作用<sup>[5-8]</sup>。

美沙拉秦作为一种能透过黏膜进入体循环的胃

肠道局部作用药物,易通过胃肠道吸收且其血药时间曲线可能反映药物的局部效应。但因剂型规格繁多,肠溶片、肠溶胶囊等不同剂型具有不同的释药部位和特质,药物监管机构针对不同剂型提出了不同的评价标准。本文综述了不同剂型美沙拉秦BE评价标准,以期为我国美沙拉秦仿制药的一致性评价工作提供参考。

## 1 美沙拉秦的剂型

美沙拉秦作为结肠局部用药,其溶解吸收与其所处胃肠部位pH值及绒毛膜分布特征关系密切,上消化道对其吸收能力较强,结肠部位对其吸收较为缓慢,故已被开发为多种规格的迟释、缓控释制剂和直肠给药制剂(见表1),以期提高药物在局部病灶浓度和作用时间。

表1 美沙拉秦药物分类及上市情况

剂型分类	商品名	规格/mg	剂型	公司	
口服常释	Pentasa	250/500	胶囊	Takeda Pharmaceuticals America, Inc.	
	Measlamine	250/500	胶囊	Prasco Laboratories	
口服肠溶	5-asa	400	片剂	Sanis Health Inc	
	Asacol	400/800	片剂	Allergan, Inc. et. al	
	Asacol HD	800	片剂	Allergan, Inc.	
	Delzicol	400	胶囊	Allergan	
	Lialda	1 200	片剂	Takeda Pharmaceuticals America, Inc.	
	Mesasal	500	片剂	Glaxosmithkline Inc	
	Octasa	800	片剂	Tillotts Pharma Ag	
	Salofalk	250/500	片剂	Aptalis Pharma Canada Ulc	
	口服缓释	Pentasa	250/500	片剂	Ferring Pharmaceuticals
		Apriso	375	胶囊	Aphena Pharma Solutions Tennessee, Inc.
Mezavant		1 200	片剂	Takeda	
非口服	Salofalk	250/500/1 000/(2 g·60 mL <sup>-1</sup> )/(4 g·60 mL <sup>-1</sup> )	栓剂	Aptalis Pharma Canada Ulc	
	Canasa	1 000	栓剂	McKesson Corporation dba RX Pak	
	Mesalamine	1 000	栓剂	Greenstone LLC	
	Mezeraa	1 000	栓剂	Avir Pharma Inc	
	Pentasa	1 000/(4 g·100 mL <sup>-1</sup> )	栓剂	Ferring Pharmaceuticals	
	sF Rowasa	4 g·60 mL <sup>-1</sup>	栓剂	Alaven Pharmaceutical	
	Rowasa	4 g·60 mL <sup>-1</sup>	灌肠剂	Alaven Pharmaceutical	
	Pentasa	2 g·100 mL <sup>-1</sup>	灌肠剂	Ferring Pharmaceuticals	
	Mesalamine	4 g·60 mL <sup>-1</sup>	灌肠剂	Lupin Pharmaceuticals, Inc.	

## 2 美国FDA对美沙拉秦BE评价标准建立

由于美沙拉秦不同规格调释制剂的溶出特征存在显著差异,且因不同剂型的制剂工艺不同,活性成分美沙拉秦本身的溶解吸收与吸收部位和局部环境

的pH关系密切,其在不同pH缓冲液下的溶出情况可在一定程度上反映其在体内不同部位的释放特性。为此,美国FDA对美沙拉秦不同剂型的体外实验提出了不同要求(见表2)<sup>[9-16]</sup>。

表 2 美国 FDA 推荐溶出实验要求

药品名称	方法	初始篮	推荐 pH 及缓冲液	取样时间点	参考文献
Deizicol	浆法	0.1 mol·L <sup>-1</sup> HCl, 2 h, 500 mL, 100 r·min <sup>-1</sup>	pH 4.5,6.0,6.5,6.8,7.2,7.5 的合适 缓冲液;900 mL,37 °C,50 r·min <sup>-1</sup>	至少 2.5 h	[9]
Pentasa	浆法	0.1 mol·L <sup>-1</sup> HCl, 900 mL, 100 r·min <sup>-1</sup>	pH 4.5,6.0,6.5,6.8,7.2,7.5 的合适 缓冲液;900 mL,37 °C,100 r·min <sup>-1</sup>	1, 2, 4, 6, 8, 12 h	[10]
Asacol	浆法	0.1 mol·L <sup>-1</sup> HCl, 2 h, 500 mL, 100 r·min <sup>-1</sup>	pH 4.5,6.0,6.5,6.8,7.2,7.5 的合适 缓冲液;900 mL,37 °C,50 r·min <sup>-1</sup>	至少 2.5 h	[11]
Asacol Hd	浆法	0.1 mol·L <sup>-1</sup> HCl, 2 h, 500 mL, 100 r·min <sup>-1</sup>	pH 4.5,6.0,6.5,6.8,7.2,7.5 的合适 缓冲液;900 mL,37 °C,50 r·min <sup>-1</sup>	0,10,20,30,45,60,75, 90,120,150,180,240, 300,360 min	[12]
Lialda	浆法	① 0.1 mol·L <sup>-1</sup> HCl,2 h,750 mL, 100 r·min <sup>-1</sup> ; ② pH 6.4 磷酸盐缓冲液, 1 h, 50 mL, 100 r·min <sup>-1</sup>	pH 6.5,6.8,7.2,7.5 合适缓冲液;960 mL, 37 °C,100 r·min <sup>-1</sup>	1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 h	[13]
Apriso	篮法	0.1 mol·L <sup>-1</sup> HCl, 2 h, 750 mL, 100 r·min <sup>-1</sup>	pH 4.5, 6.0, 6.5, 6.8, 7.2, 7.5 的合 适缓冲液; 1 000 mL, 37 °C	0.5, 1, 2, 4, 7, 9 h	[14]
Mesalamine	浆法	0.1 mol·L <sup>-1</sup> 的 HCl, pH 4.5, 6.8 和 7.2 的合适缓冲液; 900 mL, 25 和 50 r·min <sup>-1</sup>			[15]
Canasa	体外与参比制剂比较物理化学参数(如黏度、密度、熔点等)和处方工艺差异				[16]

既往各种美沙拉秦剂型的 BE 研究也常采用 PK 终点进行评价。因不同剂型的美沙拉秦吸收进入体循环的程度不同,如常释制剂约 80%、肠溶制剂约 21%~22%、缓控释制剂约 20%~30%<sup>[17-18]</sup>,且美沙拉秦作为结肠局部作用药物,其全身暴露量与局部暴露量和疗效相关性较差,故单以传统 PK 参数( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ )评价美沙拉秦受试制剂与参比制剂的 BE 受到了质疑。

2013 年美国 FDA 与密歇根大学合作,在健康人群中研究美沙拉秦血药浓度与胃肠道局部浓度的关系<sup>[19-20]</sup>。研究人员分别给予受试者 3 种不同剂型的美沙拉秦(商品名为 Pentasa, Apriso, Lialda)和一种对照溶液(自行配置的 100 mg·mL<sup>-1</sup>溶液)后,通过新型四通管,在给药后设定时间点采集胃、十二指肠、空肠和回肠中的内容物,测定内容物中的药物浓度和 pH;采集静脉血检测血药浓度;同时收集不同时间段粪便以推测结肠中的药物含量。研究发现 Pentasa 在胃中释放较早,并在整个胃肠道中持续释

放;Apriso 在远端空肠的 AUC 和  $C_{max}$  远高于其他部位。粪便样本中, Pentasa 和 Apriso 2 种剂型的 5-ASA 积聚量类似;Lialda 在胃到远端回肠段释放量均较少,而粪便中 5-ASA 聚集量较多,推测其在结肠中释放量较多。

作者进一步对数据进行反褶积化,提出混合表观速率(composite appearance rate, CAR)的概念,以更好地评估以上 3 种剂型在整个胃肠道的崩解、溶出和吸收情况。发现 CAR 值: Pentasa 在 1~10 h 较高; Apriso 在 1~4 h 较低, 5~12 h 内较高; Lialda 在 0~5 h 中较低, 5~12 h 逐渐上升, 12 h 后逐渐下降。因美沙拉秦不同调释制剂的 CAR 有各自的特征,故这一参数能够区分各剂型在胃肠道内的行为,是一个合理、可信度高的参数。作者提出其可用于探究美沙拉秦在不同部位的吸收,这也成为美国 FDA 在制定美沙拉秦不同剂型 BE 评价标准时的主要依据。综合美国 FDA 说明书和美沙拉秦 BE 评价指南,上述研究所涉及的 3 种调释制剂相关数据见表 3。

表 3 美沙拉秦局部与血药浓度相关性试验所用药物及推荐体内 BE 评价指标

商品名	剂型	包衣溶解 pH	$T_{max}^a$ /h	美国 FDA 推荐评价指标	参考文献
Pentasa	缓释胶囊	易溶	3(5.1±2.8)	空腹: $AUC_{0-3}$ , $AUC_{3-t}$ , $AUC_{0-t}$ , $C_{max}$ ; 餐后: 主要指标( $AUC_{0-t}$ , $C_{max}$ ), 次要指标( $AUC_{0-3}$ , $AUC_{3-t}$ ); 其他: 推荐最后一个采血点 ≥72 h	[10]

商品名	剂型	包衣溶解 pH	$T_{max}^a/h$	美国 FDA 推荐评价指标	参考文献
Lialda	肠溶片剂	pH $\geq$ 6.8	9(14.1 $\pm$ 12.3)	主要评价指标:AUC <sub>8-48</sub> , AUC <sub>0-t</sub> , C <sub>max</sub> ; 其他的部分 AUCs 作为补充材料; 其他:推荐最后一个采血点 $\geq$ 72 h	[13]
Apriso	缓释胶囊	pH $\geq$ 6	4(5.1 $\pm$ 1.5)	空腹:主要指标(AUC <sub>3-t</sub> , AUC <sub>0-t</sub> , C <sub>max</sub> ), 次要指标(AUC <sub>0-3</sub> ); 餐后:主要指标(AUC <sub>0-t</sub> , C <sub>max</sub> ), 次要指标(AUC <sub>0-3</sub> , AUC <sub>3-t</sub> ); 其他:推荐最后一个采血点 $\geq$ 72 h	[14]

a:  $T_{max}$ 为说明书提供数据(括号内为试验中报道数据)

依据药品说明书, Apriso 和 Lialda 分别在 pH $\geq$ 6 和 pH $\geq$ 6.8 时包衣溶解, 药物突释<sup>[21-22]</sup>。因美沙拉秦在上消化道吸收迅速, 在结肠部位吸收缓慢, 当制剂包衣膜破碎引起活性药物突释时, 理论上  $T_{max}$  与突释时间接近。根据人体胃肠道内 pH 和空腹转运时间(见表 4), 可推测 Apriso 和 Lialda 2 种剂型药物突释部位应在回肠和结肠附近, 即 2 种药物移动到消化道时, 包衣膜破裂引起突释而发挥治疗作用, 故此时药物全身暴露量一定程度上可代表药物在结肠部位的局部暴露量, 与其疗效相关性强, 以 PK 指标进行 BE 评价是可行的。美国 FDA 对于实验所涉及的几类肠溶制剂、缓控释制剂的 BE 评价指南中部分 AUC 所取时间范围均涵盖药物血药浓度达峰时间, 即部分 AUC 所取范围包括药物的部分分布相和消除相(见表 5)。另美国 FDA 对美沙拉秦不同剂型(尤其是调释制剂) BE 评价指南中明确

指出应在各剂型  $T_{max}$  附近广泛取点以更精准地得到  $C_{max}$  和  $T_{max}$ , 均提示美沙拉秦各类剂型的  $T_{max}$  在等效性评价中具有重要意义。因各类美沙拉秦调释制剂的  $T_{max}$  在一定程度上反映了活性药物的释放部位, 故在确定特定美沙拉秦制剂 BE 评价指标时, 部分 AUC 时间范围的选择应包含  $T_{max}$ 。

表 4 人体内胃肠 pH 情况和内容物转运时间<sup>[18]</sup>

胃肠道部位	空腹 pH 范围	空腹转运时间
胃	1.5 ~ 3.5	1 ~ 5 h
十二指肠	6.1	>5 min
空肠	6.0 ~ 7.0	1 ~ 2 h
回肠	6.6 ~ 7.5	2 ~ 3 h
升结肠	5 ~ 8	3 ~ 5 h
横结肠	6 ~ 8	0.2 ~ 4 h
降结肠	6 ~ 8	5 ~ 72 h

表 5 美国 FDA 美沙拉秦生物在体等效性评价指南

商品名	规格/mg	给药方式	剂型	美国 FDA 推荐评价指标	$T_{max}/h$	其他	参考文献
Deizicol	400	口服	肠溶胶囊	主要评价指标:AUC <sub>8-48</sub> , AUC <sub>0-t</sub> , C <sub>max</sub> ; 其他部分 AUC 作为补充材料; 其他:8 ~ 48 h 之间至少 4 个连续的非 0 点检测, 推荐最后一个采血点 $\geq$ 72 h	10(5.5, 48)	pH $\geq$ 7 包衣崩解	[9]
Pentasa	500	口服	缓释胶囊	空腹:AUC <sub>0-3</sub> , AUC <sub>3-t</sub> , AUC <sub>0-t</sub> , C <sub>max</sub> ; 餐后:主要指标(AUC <sub>0-t</sub> , C <sub>max</sub> ), 支撑指标:AUC <sub>0-3</sub> , AUC <sub>3-t</sub> ; 其他:推荐最后一个采血点 $\geq$ 72 h	3	—	[10]
Asacol	400	口服	肠溶片剂	主要评价指标:AUC <sub>8-48</sub> , AUC <sub>0-t</sub> , C <sub>max</sub> ; 其他的部分 AUCs 作为补充材料; 其他:推荐最后一个采血点 $\geq$ 72 h	4 ~ 16	pH $\geq$ 7 包衣崩解	[11]
Asacol Hd	800	口服	肠溶片剂	主要评价指标:AUC <sub>8-48</sub> , AUC <sub>0-t</sub> , C <sub>max</sub> ; 其他的部分 AUCs 作为补充材料; 其他:推荐最后一个采血点 $\geq$ 72 h	24(4, 72)	pH $\geq$ 7 包衣崩解	[12]

商品名	规格/mg	给药方式	剂型	美国 FDA 推荐评价指标	$T_{max}/h$	其他	参考文献
Lialda	1 200	口服	肠溶片剂	主要评价指标: $AUC_{8-48}$ , $AUC_{0-t}$ , $C_{max}$ ; 其他的部分 AUCs 作为补充材料; 其他: 推荐最后一个采血点 $\geq 72$ h	9(4,32)	pH $\geq 6.8$ 包衣崩解	[13]
Apriso	375	口服	缓释胶囊	空腹: 给药主要指标 ( $AUC_{3-t}$ , $AUC_{0-t}$ , $C_{max}$ ), 次要指标: $AUC_{0-3}$ ; 餐后: 主要指标 ( $AUC_{0-t}$ , $C_{max}$ ), 次要指标 ( $AUC_{0-3}$ , $AUC_{3-t}$ ); 其他: 推荐最后一个采血点 $\geq 72$ h	4(2,16)	pH $\geq 6$ 包衣崩解	[14]
Mesalamine	—	直肠	灌肠液	主要评价指标: $AUC_{0-t}$ , $C_{max}$ ; 额外要求受试制剂与参比制剂粒径相似	—	—	[15]
Canasa	1 000	直肠	栓剂	一般评价指标: $AUC_{0-t}$ , $C_{max}$ ; 若个体内变异 $\geq 30\%$ , 则采用参比制剂校正的平均 BE 评价方法	—	—	[16]

综上所述,美国 FDA 于 2015 年在其年报中特别强调应采用体内部分 AUC 补充评价美沙拉秦受试制剂与参比制剂之间的 BE<sup>[23]</sup>。

### 3 欧洲 EMA 有关胃肠道局部作用药物 BE 评价建议

欧洲 EMA 在 2019 年更新的《胃肠道局部应用、局部作用产品的生物等效性研究指南》中指出,对于局部应用和局部作用药物为确保其有效性和安全性,以临床终点为评价标准的临床试验在原则上是必须的,但若在充分考虑药物的体内转运、溶出等因素后,也可以采用其他合理合适的方法进行等效性评价<sup>[24]</sup>。尤其是对有显著生物利用度的缓控释制剂,如果其释放和吸收部位与药物作用部位接近,可直接利用其血药浓度和相关 PK 参数进行 BE 评判;若不同时,则推荐采用部分 AUC 作为 BE 评判指

标。但欧洲 EMA 并未给出具体药物评价标准。

除上述评价方法,欧洲 EMA 提出放射影像也可作为一种较好的探究胃肠道局部作用药物制剂间差异的方法。其能提供药物在胃肠道内的崩解和分布区域信息,并可结合 PK 实验提供更多药物局部暴露与血浆中药物浓度之间关系的信息<sup>[25]</sup>。但影像技术并不能提供局部药物浓度,故不能替代体外溶出实验成为主流的 BE 评价方法。

### 4 我国美沙拉秦 BE 试验相关要求

国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)公布的《仿制药参比制剂目录》中推荐的美沙拉秦参比制剂(见表 6),其中 3 种由美国 FDA 批准,其余均为德国、法国等国家上市品种。因各制剂的包衣和辅料种类差异,其在胃肠道内的处置情况也不一致。

表 6 我国推荐参比制剂相关参数

目录批次	通用名	商品名	规格	厂家	$T_{max}/h$
十批	美沙拉秦肠溶片	Salofalk	0.25/0.5/1.0 g	Dr. Falk Pharma GmbH	5
十四批	美沙拉秦缓释片	Pentasa	500 mg	Ferring GmbH	3
二十七批	美沙拉秦肠溶缓释片	Lialda	1.2 g	Shire Development Inc	9
三十一批	美沙拉秦缓释胶囊	Apriso	375 mg	Valeant Pharmaceuticals International	4
三十一批	美沙拉秦肠溶缓释颗粒	Salofalk	0.5 g	Dr. Falk Pharma GmbH	4~5
三十一批	美沙拉秦肠溶缓释颗粒	Salofalk	1.5 g	Dr. Falk Pharma GmbH	4~5
三十八批	美沙拉秦缓释颗粒	Pentasa	1/2 g	Ferring S. A. S	3
三十二批	美沙拉秦灌肠液	Rowasa	4 g·60 mL <sup>-1</sup>	Mylan Specialty LP	4
三十七批	美沙拉秦栓	Salofalk	500 mg	Dr. Falk Pharma GmbH	2~3

对于美国 FDA 批准的 3 种药物 (Pentasa, Lialda, Apriso), 我国对其进行仿制时, 建议 BE 评价标准参照美国药品审评和研究中心 (CDER) 颁布的评价指南 (见表 2 和表 5)。

对于 0.5 g 美沙拉秦肠溶片, 根据公布的仿制药参比制剂目录, 应以莎尔福 (Salofalk<sup>®</sup>, Dr. Falk Pharma GmbH) 作为参比制剂。药品说明书指出其在给药后 3~4 h 后开始释放, 约 5 h 血药浓度达峰, 同时其在 4~5 h 左右到达升结肠<sup>[26]</sup>。因克罗恩病多发生于回肠下段, 溃疡性结肠炎主要发生在升结肠, 结合表 4 可得药物在空腹服用的条件下, 3~5 h 就已到达回肠下端或结肠, 表明莎尔福的  $T_{max}$  与药物包衣在结肠部位破裂引起突释有关, 且 4 h 左右的血药浓度与其结肠局部浓度和药效具有强关联性。因此莎尔福  $T_{max}$  附近的血药浓度数据应纳入其 BE 评价标准中。若按照同剂型药物 Lialda<sup>®</sup> 的 BE 评判标准, 以  $AUC_{8-48}$  作为补充评价指标, 并不能很好地反映药物在结肠部位的药效情况。故以莎尔福为参比制剂开展 BE 研究时, 应选包含  $T_{max}$  的部分 AUC 作为补充评价指标, 如  $AUC_{4-t}$ 。

对于美沙拉秦肠溶缓释颗粒 (Salofalk<sup>®</sup>, Dr. Falk Pharma GmbH), 说明书<sup>[27]</sup> 提示其达回盲瓣时间约 3 h, 达升结肠时间约 4 h, 结肠中的总转运时间约 20 h, 且在结肠、乙状结肠和直肠中可检测到约 80% 的口服药物; 血药浓度达峰时间在服药后 4~5 h 左右, 提示其血药浓度达峰时间同样与药物达有效部位时间接近。故在进行 BE 评价时, 在部分 AUC 的选择上将  $T_{max}$  纳入以更好地反映药物疗效与 PK 参数之间的联系, 对于制剂的等效性判断更科学。

综上所述, 针对我国美沙拉秦参比制剂目录及其药物制剂特性, 推荐 BE 评价标准如下: ① 仿制 Pentasa, Lialda 和 Apriso 的药物 BE 评价标准可参照美国 CDER 公布的评价指南进行制剂间等效性判断。② 仿制美沙拉秦肠溶片 (Salofalk<sup>®</sup>, Dr. Falk Pharma GmbH) 应根据其制剂特性, 推荐以  $AUC_{0-t}$  和  $C_{max}$  为主要评价指标,  $AUC_{4-t}$  作为次要评价指标。③ 仿制美沙拉秦肠溶缓释颗粒 (Salofalk<sup>®</sup>, Dr. Falk Pharma GmbH; Pentasa<sup>®</sup>, Ferring S. A. S) 应根据其制剂特性, 推荐选择  $AUC_{0-t}$  和  $C_{max}$  为主要评价指标, 适宜部分 AUC 为次要评价指标。④ 美沙拉秦栓剂和灌肠液以体外评价为主要评价指标。

## 5 研究展望

我国是仿制药大国, 科学制定仿制药质量与疗效

评价指南对我国仿制药的研究具有重大意义<sup>[28-30]</sup>。以 PK 参数为终点的 BE 研究, 是评价仿制药质量与疗效的关键证据<sup>[31]</sup>。当药动学参数终点指标不能很好地反映制剂差异时, 尤其是对美沙拉秦等多剂型的局部作用品种, 寻找具有灵敏度高、特异性强、性质稳定且检测方便等特点的生物标志物作为替代终点, 还有待进一步研究。

此外, 定量药理模型引导药物研发逐渐受到重视, 国际已有多个借助模型而成功上市的药物, 2020 年我国也公布了相关模型引导药物研发指导原则<sup>[32]</sup>。基于生理的药动学模型 (PBPK) 和基于生理的生物药剂学模型 (PBBM) 能模拟药物的体内过程, 其应用能较大限度地简化仿制药包括高变异药物、胃肠道局部作用药物等的 BE 研究及审评过程, 群体药动学模型 (PPK) 等也可以将成年人的临床试验结果进一步外推至儿童等特殊人群, 可为相应药物的临床使用提供更多依据。

监管科学是科学监管的基础, 在开展仿制药质量和疗效的一致性评价时, 我们可以借鉴但不能简单照搬国际的评价指南, 应充分考虑种族因素 (如阿卡波糖等), 结合具体参比制剂的 PK/PD 特点, 选择合理的评价指标。

## [ 参 考 文 献 ]

- [1] FDA. Generic Drug Facts[EB/OL]. (2021)[2021-11-01]. <https://www.fda.gov/drugs/generic-drugs/generic-drug-facts>.
- [2] 国家药品监督管理局药品审评中心. 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[EB/OL]. (2016)[2021-11-01]. <https://www.cde.org.cn/zdzyz/domesticinfopage?zdyzldCODE=1e218f70d9b7c99c2663de9f6655bc5b>.
- [3] 国家药品监督管理局药品审评中心. 溃疡性结肠炎治疗药物临床试验技术指导原则[EB/OL]. (2021)[2022-01-10]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c080e9172c57a118746020aa7e2d96d5>.
- [4] KO CW, SINGH S, FEUERSTEIN JD, et al. AGA clinical practice guidelines on the management of mild-to-moderate ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(3): 748-764.
- [5] BEIRANVAND M. A review of the biological and pharmacological activities of mesalazine or 5-aminosalicylic acid (5-ASA): an anti-ulcer and anti-oxidant drug[J]. *Inflammopharmacology*, 2021, 29(5): 1279-1290.
- [6] CEVALLOS SA, LEE JY, VELAZQUEZ EM, et al. 5-aminosalicylic acid ameliorates colitis and checks dysbiotic Escherichia coli expansion by activating PPAR- $\gamma$  signaling in the intestinal epithelium[J]. *mBio*, 2021, 12(1): e03227-e03220.
- [7] XU J, CHEN N, WU Z, et al. 5-aminosalicylic acid alters the gut bacterial microbiota in patients with ulcerative colitis[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 1274.
- [8] TANG-FICHAUX M, BRANCHU P, NOUGAYRÈDE JP, et al. Tackling the threat of cancer due to pathobionts producing colibactin: is mesalazine the magic bullet? [J]. *Toxins*, 2021, 13(12): 897.

- [9] FDA. Product-specific recommendations for generic drug development. draft guidance on mesalamine (delayed release tablets; oral; 400mg) [EB/OL]. (2016) [2021-11-01]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/Mesalamine\\_draft\\_Oral%20tab%20DR\\_RLD%2019651\\_RC10-16.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Mesalamine_draft_Oral%20tab%20DR_RLD%2019651_RC10-16.pdf).
- [10] FDA. Product-specific recommendations for generic drug development. draft guidance on mesalamine (extended release capsule; oral; 500mg) [EB/OL]. (2016) [2021-11-01]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/Mesalamine\\_draft\\_Oral%20cap%20ER\\_RLD%2020049\\_RC10-17.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Mesalamine_draft_Oral%20cap%20ER_RLD%2020049_RC10-17.pdf).
- [11] FDA. Product-specific recommendations for generic drug development. draft guidance on mesalamine (delayed release capsule; oral; 400mg) [EB/OL]. (2016) [2021-11-01]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/Mesalamine\\_draft\\_Oral%20cap%20DR\\_RLD%20204412\\_RC06-16.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Mesalamine_draft_Oral%20cap%20DR_RLD%20204412_RC06-16.pdf).
- [12] FDA. Product-specific recommendations for generic drug development. draft guidance on mesalamine (delayed release tablet; oral; 800mg) [EB/OL]. (2016) [2021-11-01]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/Mesalamine\\_draft\\_Oral%20tab%20DR\\_RLD%2021830\\_RC06-16.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Mesalamine_draft_Oral%20tab%20DR_RLD%2021830_RC06-16.pdf).
- [13] FDA. Product-specific recommendations for generic drug development. draft guidance on mesalamine (delayed release tablet; oral; 1200mg) [EB/OL]. (2016) [2021-11-01]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/Mesalamine\\_draft\\_Oral%20tab%20DR\\_RLD%2022000\\_RC06-16.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Mesalamine_draft_Oral%20tab%20DR_RLD%2022000_RC06-16.pdf).
- [14] FDA. Product-specific recommendations for generic drug development. draft guidance on mesalamine (extended release capsule; oral; 375mg) [EB/OL]. (2019) [2021-11-01]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/PSG\\_022301.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_022301.pdf).
- [15] FDA. Product-specific recommendations for generic drug development. draft guidance on mesalamine (enema/rectal; enema/rectal) [EB/OL]. (2008) [2021-11-01]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/Mesalamine\\_draft\\_Rectal%20enema\\_RLD%2019618\\_RC01-08.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Mesalamine_draft_Rectal%20enema_RLD%2019618_RC01-08.pdf).
- [16] FDA. product-specific recommendations for generic drug development. draft guidance on mesalamine (suppository/rectal) [EB/OL]. (2013) [2021-11-01]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/Mesalamine\\_draft\\_Rectal%20sup\\_RLD%2021252\\_RC03-13.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Mesalamine_draft_Rectal%20sup_RLD%2021252_RC03-13.pdf).
- [17] LICHTENSTEIN GR, KAMM MA. Review article: 5-aminosalicylate formulations for the treatment of ulcerative colitis: methods of comparing release rates and delivery of 5-aminosalicylate to the colonic mucosa [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 28(6): 663-673.
- [18] JIANG X, YANG Y, STIER E. Bioequivalence for Drug Products Acting Locally Within Gastrointestinal Tract [J]. *Springer New York*, 2014, 13(1):297-334.
- [19] NIH. Correlation of Mesalamine Pharmacokinetics With Local Availability [EB/OL]. (2017) [2021-11-03]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01999400?cond=NCT01999400&draw=2&rank=1>.
- [20] YU A, BAKER JR, FIORITTO AF, et al. Measurement of *in vivo* gastrointestinal release and dissolution of three locally acting mesalamine formulations in regions of the human gastrointestinal tract [J]. *Mol Pharm*, 2017, 14(2): 345-358.
- [21] FDA. Label of APRISO extended-release capsules [EB/OL]. (2020) [2021-11-03]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/022301s0151bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/022301s0151bl.pdf).
- [22] FDA. Label of LIALDA delayed-release tablets [EB/OL]. (2021) [2021-11-03]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/022000Orig1s0221bl.rpl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/022000Orig1s0221bl.rpl.pdf).
- [23] FDA. FY2015 Regulatory Science Research Report: Locally-Acting Gastrointestinal Drugs [EB/OL]. (2015) [2021-11-03]. <https://www.fda.gov/industry/generic-drug-user-fee-amendments/fy2015-regulatory-science-research-report-locally-acting-gastrointestinal-drugs>.
- [24] European Medicines Agency. Guideline-equivalence-studies-demonstration-therapeutic-equivalence-locally-applied-locally-acting [EB/OL]. (2019) [2021-11-03]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-equivalence-studies-demonstration-therapeutic-equivalence-locally-applied-locally-acting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-equivalence-studies-demonstration-therapeutic-equivalence-locally-applied-locally-acting_en.pdf).
- [25] WILDING IR, BEHRENS C, TARDIF SJ, et al. Combined scintigraphic and pharmacokinetic investigation of enteric-coated mesalazine micropellets in healthy subjects [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 17(9): 1153-1162.
- [26] Losan Pharma GmbH. 美沙拉秦肠溶片说明书 [EB/OL]. (2015) [2021-11-03]. <https://db.yaozh.com/instruct/28016.html>.
- [27] Dr. Falk Pharma GmbH. Package leaflet: information for the user. Salofalk 1.5g gastro-resistant prolonged-release granules (mesalazine) [EB/OL]. (2019) [2021-11-03]. <https://downloads.dokteronline.com/leaflets/en/salofalk-1.5g-uk.pdf>.
- [28] 杨文智, 黎黎. 吸入混悬液仿制药药学研发的一般考虑 [J]. *中国新药杂志*, 2022, 31(14): 1364-1366.
- [29] 李栋, 杜宏金, 周誉, 等. 中国仿制药一致性评价政策与美国、日本相关政策的分析与讨论 [J]. *中国新药杂志*, 2021, 30(13): 1164-1167.
- [30] 周沁蕾, 管宴萍, 刘晓琳, 等. 吸入剂生物等效性评价方法介绍与比较 [J]. *中国新药杂志*, 2021, 30(3): 197-204.
- [31] 王立夫, 王子诺, 郭鑫磊, 等. 生理药动学模型在生物等效性研究中的应用 [J]. *中国医药工业杂志*, 2022, 53(8): 1112-1120.
- [32] 国家药品监督管理局药品审评中心. 模型引导的药物研发技术指导原则 [EB/OL]. (2020) [2021-11-03]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=098341fe2a636c47>.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2022-05-23