

对国内奥美拉唑肠溶制剂生物等效性试验的分析

刘 曼,刘会臣

(中国医学科学院阜外医院/卫生部心血管药物临床研究重点实验室 I 期临床试验病房,北京 100037)

[摘要] 肠溶制剂的生物等效性试验是仿制药质量和疗效一致性评价的难点之一。本文以质子泵抑制剂类代表药物奥美拉唑为例,总结和分析了奥美拉唑肠溶制剂通过仿制药质量和疗效一致性评价的生物等效性试验情况,就试验内容、试验设计及样本量等提出一些建议,旨在为今后开展奥美拉唑肠溶制剂生物等效性试验提供参考。

[关键词] 奥美拉唑肠溶制剂;一致性评价;生物等效性试验

[中图分类号] R969.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)06-0605-05

Analysis of bioequivalence studies of omeprazole enteric-coated preparations in China

LIU Man, LIU Hui-chen

(Phase I Clinical Trial Ward, Key Laboratory of Clinical Trial Research in Cardiovascular Drugs, Ministry of Health, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100037, China)

[Abstract] The bioequivalence studies of enteric-coated preparations are one of the difficulties in the generic drug consistency evaluation. Omeprazole is a representative drug of proton pump inhibitors (PPIs). This article summarizes and analyzes the bioequivalence studies of omeprazole enteric-coated preparations which have passed through the generic drug consistency evaluation. Some suggestions are put forward for the content, design and sample size of the bioequivalence studies, aiming to provide reference for the bioequivalence studies of omeprazole enteric-coated preparations in the future.

[Key words] omeprazole enteric-coated preparations; generic drug consistency evaluation; bioequivalence study

根据《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见(国发[2015]44号)》、《国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见(国发[2016]8号)》,药品生产企业原则上应采用体内生物等效性试验的方法进行一致性评价。奥美拉唑肠溶制剂作为目前有效的抗溃疡病药物,临床上应用广泛,并被列入2018年版国家基本药物目录。生物等效性试验是仿制药质量和疗效一致性评价的重要内容,奥美拉唑肠溶制剂生物等效性试验有一定

的特殊性且不容易得到生物等效性的结果,本文总结、分析已经通过仿制药一致性评价的奥美拉唑肠溶制剂的生物等效性试验情况,提出一些建议,旨在为今后开展奥美拉唑肠溶制剂生物等效性试验提供参考。

资料与方法

1 研究资料

在国家药品监督管理局药品审评中心仿制药一致性评价的信息公开栏目中,检索通过仿制药一致性评价的奥美拉唑肠溶制剂的生物等效性试验情况。

2 研究方法

对于二交叉试验,按 Schütz^[1]的方法,根据样本

[作者简介] 刘曼,女,高级工程师,主要从事临床药理学和药动学研究。联系电话:(010)88396184,E-mail:manliu26@163.com。

[通讯作者] 刘会臣,男,主任药师,主要从事临床药理学和药动学研究。联系电话:(010)88396184,E-mail:liu-huichen@163.com。

量、受试制剂与参比制剂药动学参数几何均数比值(GMR)的90%置信区间(90% CI)估算个体内变异系数($CV_{intra}\%$)。对于三周期部分重复试验和四周期完全重复试验,根据信息公开栏中参比制剂个体内标准差(S_{WR})计算 $CV_{intra}\%$ [2]。

结 果

1 公示信息

截至2022年3月26日,在国家药品监督管理局药品审评中心仿制药一致性评价的信息公开栏中显示共有1家企业的奥美拉唑肠溶片和6家企业的奥美拉唑肠溶胶囊通过了一致性评价,主要信息总结如下:奥美拉唑肠溶片规格为10 mg,奥美拉唑肠溶胶囊规格均为20 mg;均以健康受试者为试验对象;试验内容均包括空腹和餐后用药试验;空腹用药试验的试验设计为二交叉试验或三周期部分重复试

验,餐后用药试验的试验设计为二交叉试验、三周期部分重复试验或四周期完全重复试验;试验设计为二交叉试验时,采用平均生物等效性(ABE)的方法进行生物等效性评价,试验设计为三周期部分重复试验或四周期完全重复试验时,当 $S_{WR} \geq 0.294$ 时采用参比制剂标度的平均生物等效性(RSABE)的方法进行生物等效性评价,当 $S_{WR} < 0.294$ 时采用ABE的方法进行生物等效性评价;空腹用药试验样本量为27~55例,餐后用药试验样本量为38~58例;检测物质均为血浆中奥美拉唑;评价指标均为AUC和 C_{max} ;空腹用药试验均采用ABE的方法进行生物等效性评价;餐后用药试验中4家企业的 AUC_{0-1} 、6家企业的 $AUC_{0-\infty}$ 和1家企业的 C_{max} 采用ABE的方法进行生物等效性评价,3家企业的 AUC_{0-1} 、1家企业的 $AUC_{0-\infty}$ 和6家企业的 C_{max} 采用RSABE的方法进行生物等效性评价。评价结果详见表1。

表1 7家企业奥美拉唑肠溶制剂的生物等效性试验评价结果

企业	试验设计	样本量 /例	药动学 参数	结果/%				结论
				GMR	90% CI	GMR 点估计值	95% CI 上限	
1	空腹试验三周期	48	AUC_{0-1}	104.47	97.99,111.37	—	—	等效
			$AUC_{0-\infty}$	106.66	101.77,111.78	—	—	
			C_{max}	95.74	86.48,106.00	—	—	
	餐后试验三周期	58	AUC_{0-1}	—	—	1.05	-0.111 4	
			$AUC_{0-\infty}$	—	—	1.09	-0.092 1	
			C_{max}	—	—	0.98	-0.334 5	
2	空腹试验二周期	43	AUC_{0-1}	99.93	93.81,106.45	—	—	等效
			$AUC_{0-\infty}$	100.26	93.87,107.08	—	—	
			C_{max}	111.49	101.43,122.56	—	—	
	餐后试验三周期	38	AUC_{0-1}	103.58	95.41,112.44	—	—	
			$AUC_{0-\infty}$	102.45	93.90,111.78	—	—	
			C_{max}	—	—	1.12	-0.075	
3	空腹试验二周期	27	AUC_{0-1}	103.92	98.90,109.18	—	—	等效
			$AUC_{0-\infty}$	103.84	98.85,109.08	—	—	
			C_{max}	108.91	99.82,118.81	—	—	
	餐后试验四周期	46	AUC_{0-1}	96.42	92.70,100.28	—	—	
			$AUC_{0-\infty}$	96.43	92.74,100.28	—	—	
			C_{max}	—	—	0.954 7	-0.046 8	
4	空腹试验二周期	55	AUC_{0-1}	97.23	93.98,100.60	—	—	等效
			$AUC_{0-\infty}$	96.71	93.33,100.20	—	—	
			C_{max}	100.91	94.90,107.31	—	—	
	餐后试验三周期	42	AUC_{0-1}	88.43	81.32,96.15	—	—	
			$AUC_{0-\infty}$	91.63	84.81,98.99	—	—	
			C_{max}	—	—	0.910 6	-0.062	

企业	试验设计	样本量 /例	药动学 参数	结果/%				结论
				GMR	90% CI	GMR 点估计值	95% CI 上限	
5	空腹试验二周期	50	AUC_{0-1}	102.4	98.25,106.80	—	—	等效
			$AUC_{0-\infty}$	102.4	98.24,106.79	—	—	
			C_{max}	104.1	97.08,111.67	—	—	
	餐后试验二周期	48	AUC_{0-1}	114.1	106.91,121.74	—	—	
			$AUC_{0-\infty}$	113.8	106.75,121.34	—	—	
			C_{max}	112.2	100.84,124.79	—	—	
6	空腹试验二周期	35	AUC_{0-1}	103.70	97.39,110.42	—	—	等效
			$AUC_{0-\infty}$	103.53	97.09,110.39	—	—	
			C_{max}	109.89	98.84,122.16	—	—	
	餐后试验三周期	48	AUC_{0-1}	—	—	1.124 2	-0.049 7	
			$AUC_{0-\infty}$	110.02	104.21,116.15	—	—	
			C_{max}	—	—	1.243 5	-0.041 4	
7	空腹试验三周期	48	AUC_{0-1}	99.22	93.90,104.85	—	—	等效
			$AUC_{0-\infty}$	99.32	94.03,104.91	—	—	
			C_{max}	111.72	104.20,119.78	—	—	
	餐后试验三周期	54	AUC_{0-1}	—	—	1.062 2	-0.047	
			$AUC_{0-\infty}$	101.82	92.25,112.38	—	—	
			C_{max}	—	—	1.219 5	-0.074	

1:山东新时代药业有限公司;2:扬子江药业集团有限公司;3:海南海灵化学制药有限公司;4:山东罗欣药业集团股份有限公司;5:常州四药制药有限公司;
6:烟台鲁银药业有限公司;7:悦康药业集团股份有限公司

2 生物等效性评价结果分析

空腹用药试验均是采用 ABE 的方法进行生物等效性评价。 AUC_{0-1} 的 GMR 为 97.23% ~ 104.47%, 最低的 90% CI 下限为 93.81%, 最高的 90% CI 上限为 111.37%; $AUC_{0-\infty}$ 的 GMR 为 96.71% ~ 106.66%, 最低的 90% CI 下限为 93.33%, 最高的 90% CI 上限为 111.78%; C_{max} 的 GMR 为 95.74% ~ 111.72%, 最低的 90% CI 下限为 86.48%, 最高的 90% CI 上限为 122.56%。由此可见,空腹用药试验 AUC_{0-1} , $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 的 GMR 接近 1, AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$ 的 90% CI 较窄,而 C_{max} 的 90% CI 较宽。

餐后用药试验中 4 家企业的 AUC_{0-1} 、6 家企业的 $AUC_{0-\infty}$ 和 1 家企业的 C_{max} 采用 ABE 的方法进行生物等效性评价。 AUC_{0-1} 的 GMR 为 88.43% ~ 114.1%, 最低的 90% CI 下限为 81.32%, 最高的 90% CI 上限为 121.74%; $AUC_{0-\infty}$ 的 GMR 为 91.63% ~ 113.8%, 最低的 90% CI 下限为 84.81%, 最高的 90% CI 上限为 121.34%; C_{max} 的 GMR 为 112.2%, 90% CI 为 100.84% ~ 124.79%。餐后用药试验中 3 家企业的 AUC_{0-1} 、1 家企业的 $AUC_{0-\infty}$ 和 6 家企业的 C_{max} 采用 RSABE 的方法进行生物等效性评价。 AUC_{0-1} 的

估计值 (point estimate) 为 1.05 ~ 1.124 2, $AUC_{0-\infty}$ 的点估计值为 1.09, C_{max} 的点估计值为 0.910 6 ~ 1.243 5。由此可见,餐后用药试验 AUC_{0-1} , $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 的 GMR 或点估计值范围偏大,且其 90% CI 也较宽。

3 CV_{intra} % 分析

试验设计为二交叉试验时,根据样本量、受试制剂与参比制剂药动学参数 GMR 的 90% CI 估算 CV_{intra} %。试验设计为三周期部分重复试验或四周期完全重复试验时,根据信息公开栏中 S_{WR} 计算 CV_{intra} %,当 $S_{WR} < 0.294$ 时(相当于 CV_{intra} % < 30%),部分品种未提供 S_{WR} ,其 CV_{intra} % 未知,结果见表 2。空腹用药试验结果表明,7 家企业奥美拉唑药动学参数 AUC_{0-1} , $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 的 CV_{intra} % 均 < 30%, 其中 5 家企业试验设计为二交叉试验,可以估算 CV_{intra} %,其 AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$ 的 CV_{intra} % 均 < 20%, 其 C_{max} 的 CV_{intra} % 在 18.9% ~ 26.6%。餐后用药试验结果表明,3 家企业奥美拉唑药动学参数 AUC_{0-1} 的 CV_{intra} % > 30% (32.9% ~ 46.57%), 其余 4 家企业奥美拉唑药动学参数 AUC_{0-1} 的 CV_{intra} % 均 < 30% (1 家企业为 19.1%, 另 3 家企业未知); 1 家企业

奥美拉唑药动学参数 $AUC_{0-\infty}$ 的 $CV_{intra}\%$ $>30\%$ (44.65%), 其余 6 家企业奥美拉唑药动学参数 $AUC_{0-\infty}$ 的 $CV_{intra}\%$ 均 $<30\%$ (2 家企业为 18.8% ~ 28.7%, 另 4 家企业未知); 7 家企业奥美拉唑药动学参数 C_{max} 的 $CV_{intra}\%$ 均 $>30\%$ (30.3% ~ 86.70%)。

表 2 $CV_{intra}\%$ 的估算结果

企业	试验设计	$CV_{intra}\%$		
		AUC_{0-1}	$AUC_{0-\infty}$	C_{max}
1	空腹试验	<30	<30	<30
	餐后试验	46.57	44.65	86.70
2	空腹试验	17.6	18.3	26.5
	餐后试验	<30	<30	45.4
3	空腹试验	10.7	10.6	18.9
	餐后试验	<30	<30	30.3
4	空腹试验	10.7	11.2	19.4
	餐后试验	<30	<30	41.9
5	空腹试验	12.5	12.5	21.1
	餐后试验	19.1	18.8	31.8
6	空腹试验	15.6	16.0	26.6
	餐后试验	37.8	<30	51.1
7	空腹试验	<30	<30	<30
	餐后试验	32.9	28.7	56.6

1: 山东新时代药业有限公司; 2: 扬子江药业集团有限公司; 3: 海南海灵化学制药有限公司; 4: 山东罗欣药业集团股份有限公司; 5: 常州四药制药有限公司; 6: 烟台鲁银药业有限公司; 7: 悦康药业集团股份有限公司

讨 论

1 临床试验现状

奥美拉唑是质子泵抑制剂类代表药物, 通过特异性抑制胃壁细胞的 $H^+ - K^+ ATP$ 酶(质子泵), 从而阻断胃酸分泌终端步骤, 产生强力的抑制胃酸分泌作用。国产奥美拉唑肠溶制剂价格相对低廉, 占据了较大的市场份额, 由于国内生产厂家众多, 竞争较为激烈。在药物临床试验登记与信息公示平台上检索“奥美拉唑肠溶胶囊”, 目前共 36 项药物临床试验, 试验状态除了 35 项在进行中或已完成外, 还有 1 项试验为申办方主动终止。在药物临床试验登记与信息公示平台上检索“奥美拉唑肠溶片”, 共 4 项药物临床试验, 试验状态除了 3 项已完成外, 还有 1 项试验为申办方主动终止。

本文中总结的 7 个奥美拉唑肠溶制剂的生物等效性试验均采用 LC-MS/MS 检测血浆中奥美拉唑; 受试者空腹口服奥美拉唑肠溶胶囊参比制剂后奥美

拉唑的 C_{max} 为 $(436 \pm 46) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, RSD 仅为 10.6%; 受试者餐后口服奥美拉唑肠溶胶囊参比制剂后奥美拉唑的 C_{max} 为 $(262 \pm 58) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, RSD 仅为 22.3%, 不同试验得到的 C_{max} 比较接近, 这说明临床操作、生物分析方面的误差大大降低, 相对于前些年试验的质量有明显提高^[3]。

2 试验设计及样本量

奥美拉唑肠溶制剂空腹用药试验的试验设计为经典的二交叉试验或三周期部分重复试验, 二交叉试验样本量为 27 ~ 55 例, 三周期部分重复试验样本量为 48 例, C_{max} 的 $CV_{intra}\%$ 均低于 30% (18.9% ~ 26.6%)。基于 C_{max} 的 $CV_{intra}\%$ 较低, 推荐采用经典的二交叉试验, 按 GMR 为 0.95 或 1.05, 根据 C_{max} 的 $CV_{intra}\%$ 计算的二交叉试验样本量不超过 32 例。

奥美拉唑肠溶制剂餐后用药试验的试验设计为经典的二交叉试验、三周期部分重复试验或四周期完全重复试验, 二交叉试验样本量为 48 例, 三周期部分重复试验样本量为 38 ~ 58 例, 四周期完全重复试验样本量为 46 例, C_{max} 的 $CV_{intra}\%$ 均高于 30% (30.3% ~ 86.70%), 如果采用经典的二交叉试验评价其与参比制剂是否具有生物等效性, 则需要较大的样本量, 推荐采用重复试验设计, 按 GMR 为 0.90 或 1.10, 根据 C_{max} 的 $CV_{intra}\%$ 估算的三周期部分重复试验样本量不超过 45 例, 按此估算的四周期完全重复试验样本量不超过 30 例^[2]。

3 试验内容

奥美拉唑为生物药剂学分类系统(BCS) II 类的化合物^[4], 且奥美拉唑肠溶制剂为迟释制剂, 吸收过程容易受进食和食物的影响; 另外, 奥美拉唑肠溶制剂说明书中规定的服用方法为口服, 1 ~ 2 次 $\cdot \text{d}^{-1}$, 可每日晨起或早晚各 1 次, 表明患者可能会涉及空腹和饮食 2 种条件下服药, 因此其生物等效性试验应进行空腹和餐后用药试验。

4 试验结果

由于试验结果来自多个品种, 且临床试验质量明显提高, 综合分析其结果后可得到一些有价值的信息, 汇总如下: ① 上述品种在空腹和高脂饮食条件下均等效。空腹条件下, AUC_{0-1} , $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 的 GMR 接近 1, AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$ 的 90% CI 较窄, 而 C_{max} 的 90% CI 较宽。高脂饮食条件下, AUC_{0-1} , $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 的 GMR 或点估计值范围偏大, 且其 90% CI 也较宽, 说明高脂饮食条件下试验失败的风险较高。② 空腹条件下, 不同试验得出的 $CV_{intra}\%$

差别较小, C_{\max} 的 $CV_{\text{intra}}\%$ 在 18.9% ~ 26.6% 范围内。高脂饮食条件下, 不同试验得出的 $CV_{\text{intra}}\%$ 差别较大, C_{\max} 的 $CV_{\text{intra}}\%$ 在 30.3% ~ 86.70% 范围内, 且 $CV_{\text{intra}}\%$ 较空腹条件下明显增加。分析原因, 奥美拉唑肠溶制剂为迟释制剂且低溶解性药物制剂, 饮食因素对奥美拉唑的 $CV_{\text{intra}}\%$ 影响较大^[5]。③ 高脂饮食可使奥美拉唑肠溶制剂的 AUC 和 C_{\max} 分别降低约 16% 和 40%。奥美拉唑的理化性质偏碱性, 不耐酸, 因此奥美拉唑应做成肠溶制剂, 其肠溶制剂能够避免受到胃酸的破坏, 进入肠道之后, 当 pH 值接近 6.8 时快速崩解释放。空腹条件下能够较好地完成这个过程, 但餐后条件下受食物 pH 的影响, 部分奥美拉唑释放将受到胃酸的破坏而影响其吸收。因此通常建议奥美拉唑肠溶制剂最好在饭前至少 0.5 h 或饭后 2 h 服用。

5 其他

在人体内奥美拉唑主要由 CYP2C19 代谢, 形成主要代谢产物羟基奥美拉唑; 次要经 CYP3A4 代谢, 生成奥美拉唑酮。奥美拉唑的药动学受 CYP2C19 基因多态性等因素的影响, 表现为个体间差异较大。文献报道, 45 例黄种人和 36 例白种人口服奥美拉唑肠溶胶囊参比制剂后奥美拉唑的 C_{\max} 和 AUC_{0-1} 个体间差异均较大^[6-7]。在交叉设计的生物等效性试验中, 若有受试者只完成部分周期的试验, 其 C_{\max} , AUC_{0-1} 非常高或非常低, 如果纳入生物等效性分析, 可能会引起生物等效性评价结果产生较大偏差。因此, 对于在交叉设计的生物等效性试验中只完成了部分周期的受试者, 建议我国不将其纳入生

物等效性评价^[8-9], 美国最近颁布的指导原则未对此进行明确规定^[10]。

[参 考 文 献]

- [1] SCHÜTZ H. Sample size calculations [EB/OL]. (2011-01-29) [2022-06-09]. <https://bebac.at/lectures/Mumbai-BEWS2011-4.pdf>.
- [2] TOTHPALUSI L, ENDRENYI L. Sample sizes for designing bioequivalence studies for highly variable drugs [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2012, 15(1): 73-84.
- [3] 王晓琳, 刘会臣. 国内奥美拉唑(盐)口服制剂人体生物等效性试验的问题和对策 [J]. *中国新药杂志*, 2011, 20(4): 320-324.
- [4] FDA. Drugs@fda: fda-approved drugs [EB/OL]. (2016-12-19) [2022-06-09]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=019810>.
- [5] TOTHPALUSI L, ENDRENYI L, ARIETA AG. Evaluation of bioequivalence for highly variable drugs with scaled average bioequivalence [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2009, 48(11): 725-743.
- [6] 刘艳杰, 李斌, 谢亚静, 等. 奥美拉唑肠溶胶囊在中国健康受试者中的生物等效性研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(14): 2123-2126.
- [7] HUSSEIN RF, LOCKYER M, HAMMAMI MM. Bioequivalence assessment of two capsule formulations of omeprazole in healthy volunteers [J]. *Arzneimittel-Forschung*, 2007, 57(2): 101-105.
- [8] 国家药品监督管理局药品审评中心. 生物等效性研究的统计学指导原则 [EB/OL]. (2018-10-17) [2022-06-09]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=04af995337832a507fe27bde66f03eda>.
- [9] 王巧红, 张雅兰, 梁翠绿, 等. 质子泵抑制剂药动学相互作用研究进展 [J]. *中国现代应用药学*, 2021, 38(9): 1140-1147.
- [10] FDA. Bioequivalence studies with pharmacokinetic endpoints for drugs submitted under an ANDA Guidance for Industry [EB/OL]. (2021-08-20) [2022-06-09]. <https://www.fda.gov/media/87219/download>.

编辑: 毕晓帆/接受日期: 2022-06-13