美国 FDA《仿制药开发的个药指导原则》中局部外用药的生物等效性评价方法介绍和分析

Introduction and Analysis of US FDA "Product-specific Guidances for Generic Drug Development" of Topical Drugs

陈 振
（重庆华邦制药有限公司，重庆 401121）

CHEN Zhen
（*Chongqing Huapont Pharm Co., Ltd., Chongqing 401121*）

摘要：为了明确国外先进监管机构对皮肤局部外用仿制药生物等效性评价的要求，该文汇总了美国 FDA 截至 2021 年 4 月发布的《仿制药开发个药指导原则》中收录的局部外用药生物等效性评价方法，介绍和分析了美国 FDA 评价局部外用仿制药生物等效性的常用研究方法和相关规定，以期为我国局部外用仿制药的开发、评价，以及制定适合我国国情的局部外用药生物等效性评价个药指导原则提供借鉴与参考。

关键词：仿制药；局部外用药物；生物等效；血管收缩试验；药代动力学

中图分类号：R95 **文献标志码：**C **文章编号：**1001-8255(2022)02-0277-06

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.02.016

阻碍局部外用仿制药开发的关键难点之一是评价其生物等效性（bioequivalence，BE），常用的临床评价方法包括临床终点评价法、药效学（pharmacodynamics，PD）评价法、皮肤药代动力学评价法、系统吸收药代动力学（pharmacokinetics，PK）评价法、皮肤微透析法、开放流动微灌注法、共焦拉曼光谱法等[1—3]。目前全球不同国家和地区的监管机构接受的局部外用药 BE 评价方法也不尽相同，但多数均接受以临床为终点的 BE 评价方法[4]。以临床为终点的 BE 评价方法区分药物间差异的灵敏度低，评价指标变异度高，需要大量试验样本，周期长、费用高；同时也将大量受试者暴露于安慰剂或者疗效并不明确的受试药物，增加了受试者的健康风险。

2021 年 3 月国家药品监督管理局（National Medical Products Administration，NMPA）药品审评中心发布《皮肤外用化学仿制药研究技术指导原则（试行）》，为我国皮肤外用化学仿制药的技术开发提供了依据[5]。指导原则的 BE 评价部分提出，混悬型溶液剂、半固体制剂类局部外用仿制药与参比制剂的辅料种类（Q1）和辅料用量（Q2）一致且质量也一致（Q3）的情况下，BE 评价方法可以基于国外先进监管机构对具体品种的 BE 指南要求进行临床研究。本研究拟对美国 FDA《仿制药开发个药指导原则》（以下简称“个药原则”）收录的局部外用药的 BE 评价方法进行介绍和分析，以期为该类仿制药的国内开发和 BE 评价提供参考。

1 总体概况

截至 2021 年 4 月，美国 FDA“个药原则”共收录局部外用药，即给药途径为局部外用（topical）的药物 209 个。涉及药物的适应证或治疗类别包括：抗病毒、真菌和细菌感染，银屑病，特应性皮炎，糖皮质激素，酒糟鼻，脱发，日光性角化病，皮肤癌，头虱等；剂型涉及乳膏、软膏、凝胶、溶液、洗剂、气雾剂等。发布时间跨度从 2008 年至 2020 年，所有文件均为未定稿的草案。这些药物可采用的 BE

收稿日期：2021-09-23

作者简介：陈 振（1983—），男，中级工程师，从事药物临床研究、药物立项评价工作。

E-mail：chzhcpu@163.com

评价方法有：临床终点评价法、PD 评价法、PK 评价法、体外（*in vitro*）评价以及申请豁免等。以下对不同类别的评价方法及代表药物进行介绍。

2　评价方法

2.1　以临床为终点的评价方法

在美国 FDA 发布的 209 个局部外用药的个药 BE 评价指导原则中，有 75 个药物必须通过以临床为终点的研究方法进行评价，46 个可选择以临床为终点的 BE 评价方法（也可选择申请豁免或者开展体外评价方法）。

以临床为终点的 BE 研究通常需要在目标适应证患者中评价仿制药和参比药的疗效和安全性。试验设计一般为随机、双盲、平行组对照研究。对照药物除了参比药外，还需设置安慰剂组以证明仿制药和参比药的绝对疗效，并验证研究具有足够的灵敏度以检测不同药物之间的疗效差异。对于二分型终点，在Ⅰ类错误率为 0.05 时，仿制药和参比药的主要疗效终点差异的 90%置信区间需在［－0.20, 0.20］。对于连续型终点，在Ⅰ类错误率为 0.05 时，仿制药和参比药主要疗效终点均值比的 90%置信区间需在［0.80, 1.25］。为了确立试验灵敏度，仿制药和参比药必须在统计学方面显著优于安慰剂。仿制药和参比药的等效性分析采用符合方案（per-protocol，PP）集，优效性分析采用改良的意向性治疗（modified intent-to-treat，mITT）分析集 [6]。

一些药物除了需要开展临床终点的 BE 外，还需要开展其他研究以辅助 BE 评价。比如治疗骨关节炎的双氯芬酸钠凝胶剂新药申请（new drug application，NDA），申请号 022122，还需要开展空腹药代动力学研究；包含激素的复方制剂还需开展血管收缩试验（vasoconstrictor assay，VCA）证明激素单药的 BE，如卡泊三醇倍他米松气雾剂（NDA 申请号 207589）、克霉唑倍他米松乳膏（NDA 申请号 018827）等。双氯芬酸羟乙基吡咯烷盐透皮贴（NDA 申请号 021234）还需要开展空腹药代动力学研究、黏附性试验和刺激性试验。典型药物详见表 1。

2.2　药效学终点

目前美国 FDA 仅接受 VCA 作为评价局部外用药 BE 的 PD 研究方法，VCA 又称 McKenzie-Stoughton 试验，最初被用来评价外用糖皮质激素的效能分级 [7—9]。

美国 FDA 发布的局部外用药的个药 BE 评价指导原则中，有 48 个可以选择以 PD 为终点的 BE 研究进行评价，这些药物均为外用糖皮质激素；其中 2 个洗剂也可以选择申请豁免临床研究（二丙酸倍他米松洗剂和糠酸莫米松洗剂，详见表 2）。

1995 年美国 FDA 发布的局部外用糖皮质激素体内 BE 指南详述了 VCA 的研究方法 [10]。VCA 需要开展一个预试验和一个关键性试验，两项研究均采用健康志愿者开展。该方法利用剂量持续时间来控制外用皮质激素类药物的释放剂量。糖皮质激素使皮肤变白的药效学效应可采用主观目测，也可采用色度计等仪器检测法，但更推荐后者。

在初步试验中，需要测定不同剂量持续时间的参比制剂产生的皮肤变白效应，利用梯形法则，计算各基线调整、未处理对照部位校正的剂量持续时间的药 - 时曲线下面积（area under the curve，AUC）。通过非线性混合效应法建立 E_{max} 药效学模

表 1　需开展以临床为终点的 BE 评价研究的典型药物

Tab.1　Typical Drugs That Need to be Evaluated by Clinical Endpoint BE Studies

活性成分	剂型	NDA申请号	BE 评价方法	发布时间
卡泊三醇、二丙酸倍他米松	气雾剂	207589	VCA 和临床终点 BE 研究	2019年
卡泊三醇、二丙酸倍他米松	软膏	021852	VCA 和临床终点 BE 研究	2019年
卡泊三醇、二丙酸倍他米松	混悬剂	022185	VCA 和临床终点 BE 研究	2019年
克霉唑、二丙酸倍他米松	乳膏	018827	VCA 和临床终点 BE 研究	2019年
克霉唑、二丙酸倍他米松	洗剂	020010	VCA 和临床终点 BE 研究	2019年
辣椒素	贴剂	022395	黏附性试验 + 过敏刺激性试验 + 临床终点	2019年
双氯芬酸羟乙基吡咯烷盐	贴剂	021234	空腹 PK+ 黏附性试验 + 刺激性试验 + 临床终点 BE 研究	2019年
双氯芬酸钠	凝胶	022122	空腹 PK+ 临床终点 BE 研究	2018年

型（群体模型），并确定用于关键性试验的合适剂量持续时间，包括半数最大效应剂量（ED_{50}）持续时间，以及 D1（约为 0.5 倍的 ED_{50}）和 D2（约为 2 倍的 ED_{50}）。公式见式①。

$$E=E_0+\frac{E_{max}\times D}{D+ED_{50}} \quad \text{式①}$$

式中，E：药物效应；E_0：基线药物效应；E_{max}：最大药物效应值；D：剂量；ED_{50}：半数最大效应值。

关键性研究中试验药和对照药的对比是在与初步研究所测定的 ED_{50} 大致相等的剂量持续时间下进行。研究灵敏度是通过在两个剂量持续时间（D1 和 D2）给予参比药确立的。每个受试者必须在 D1 和 D2 剂量持续时间下产生的总药效学效应（AUC_{D1}，AUC_{D2}）达到一定的条件（$AUC_{D2}/AUC_{D1} \geqslant 1.25$），才可被纳入支持体内 BE 的数据和统计分析中。

使用 Locke 法计算在 ED_{50} 剂量持续时间下[11]，试验药的平均 AUC 和对照的平均 AUC 比率的 90%置信区间，若该区间位于 80%～125%，可认为试验药和参比药等效。

表 2 可开展 VCA 进行 BE 评价的典型药物

Tab.2 Typical Drugs That Can to be Evaluated by Vasoconstrictor Assay Studies for BE Evaluation

活性成分	剂型	NDA申请号	BE评价方法	发布时间
二丙酸倍他米松	乳膏	019137	VCA	2016年
丙酸氯倍他索	软膏	019323	VCA	2016年
醋酸氟轻松	凝胶	017373	VCA	2016年
二丙酸倍他米松	洗剂	019716	VCA或者申请豁免	2016年
糠酸莫米松	洗剂	019796	VCA或者申请豁免	2016年

2.3 体内 PK 研究

目前美国 FDA 要求 4 个局部外用药（表 3）开展 PK 研究来证明 BE，均为止痛类药物。

多数局部外用药，特别是皮肤科用药，通常不会被用于系统吸收，因此不会采用 PK 终点的方法来评价药物 BE。因为即使局部外用药产生全身性吸收，系统药物浓度也不能反映目标靶位的浓度，仅代表药物透过作用靶位的药物浓度，与药物临床疗效间无明显相关性；另外，局部外用药透皮吸收有限，血药浓度的测定也存在一定障碍。然而，对于一些具有全身性吸收的药物，该类研究还是可行的，但仅局限于极少数局部外用药。

2.4 体外研究

目前，FDA 已经发布了 26 个可以通过体外试验评价 BE 的局部外用药指导原则，其中 23 个也可以选择临床终点试验。这些药物在 Q1、Q2 和 Q3 一致的基础上，可以通过采用经过验证的体外释放试验（*in vitro* release test，IVRT）、体外透皮试验（*in vitro* permeation test，IVPT）或体外药效试验来评价 BE（表 4）[12]。Q1、Q2 和 Q3 一致，即指仿制药和参比制剂具有相同的处方组成（Q1）和用量（Q2），基于 3 个批次的仿制药和参比制剂的物理化学特性比较结果表明二者具有相似的物理和结构特性（Q3），常见的对比特性包括外观、晶型、粒度分布和晶癖、流变学性能分析等。

2.5 体外研究 + 体内 PK 研究

5 个局部外用药可以通过体外研究 + 体内 PK 终点的方法进行 BE 评价，其中 4 个也可以采用临床终点的评价方法（表 5）。

体外研究的方法和要求同上。5 个局部外用药物均用于治疗皮肤疾病，透过皮肤屏障进入体循环的药物产生的不良反应大于其治疗作用，因此体内 PK 研究主要在于评价药物的安全性。

2.6 申请豁免

53 个局部外用药可以申请豁免 BE 研究，既

表 3 可以开展体内 PK 终点的 BE 评价研究的典型药物

Tab.3 Typical Drugs That Can to be Evaluated by Systematic PK Endpint BE Studies

活性成分	剂型	NDA申请号	BE评价方法	发布时间
利多卡因	贴剂	020612	黏附性试验+过敏刺激性试验+PK终点研究	2019年
利多卡因	贴剂	207962	黏附性试验+过敏刺激性试验+PK终点研究	2019年
利多卡因、丙胺卡因	乳膏	019941	PK终点研究	2014年
薄荷脑、水杨酸甲酯	贴剂	022029	黏附性试验+过敏刺激性试验+PK终点研究	2019年

不用开展体外评价也无需开展体内评价，主要分为真溶液型外用制剂和非溶液型制剂。真溶液型外用制剂申请豁免的仿制药需要满足以下条件：与参比药物具有相同的活性成分浓度和剂型，并且不含有显著影响药物吸收的非活性成分或者处方改变[13]。部分药物由于特殊的安全性问题，不建议对参比药物的处方进行改变，比如易引起高钙血症的卡泊三醇洗剂（NDA 申请号 020611）[14]；否则，申请人需提供充分的数据证明处方的改变不增加活性药物的吸收。可以申请豁免体内 BE 试验的非溶液型制剂一般上市较早，被归类为药品疗效研究实施方案（drug efficacy study implementation，DESI）药品，在橙皮书中的治疗等效性代码为 AT，即被 FDA 认定为不存在等效性问题的药物[15]，比如氢化可的松乳膏（NDA 申请号 089414）、红霉素凝胶（NDA 申请号 050617）、硫酸庆大霉素软膏（NDA 申请号 062351）、制霉菌素散剂（NDA 申请号 065203），被给予了生物等效性研究豁免。详见表 6。

3　结语

《仿制药开发个药指导原则》中的局部外用药 BE 评价方法代表了美国 FDA 对局部外用药 BE 评价方法的最新思考。通过以上总结，可以全面了解国外先进监管机构认可的皮肤局部外用药 BE 评价方法，为我国该类仿制药物的立项、开发、质量一致性评价，以及制定我国局部外用药个药 BE 评价指导原则提供借鉴和参考。美国 FDA 发布的个药指导原则也一直处于不断更新的状态。借助新的评价方法和手段，更灵敏和更具区分力、更可行的方法被不断采用，比如药效学评价方法、体外评价方法等。

虽然以临床为终点的 BE 评价方法为世界各国监管机构最广泛接受，但该法区分药物间差异的灵敏度低，通常需要数百例的样本量，研究周期长、费用高。药效学方法在区分力、研究周期和投入方

表 4　可进行体外研究评价 BE 的药物

Tab.4　Typical Drugs That Can to be Evaluated by *in vitro* Studies for BE Evaluation

活性成分	剂型	NDA申请号	BE 评价方法	发布时间
阿昔洛韦	乳膏	021478	体外（IVRT、IVPT）或临床终点 BE 研究	2016年
阿昔洛韦	软膏	018604	体外（IVRT）或临床终点 BE 研究	2019年
伊维菌素	洗剂	202736	体外（IVRT、离体药效）或临床终点 BE 研究	2018年
苯甲醇	洗剂	022129	体外（IVRT、离体药效）或临床终点 BE 研究	2014年

表 5　可开展体外研究和体内 PK 研究进行 BE 评价的药物

Tab.5　Drugs That Can to be Evaluated by *in vitro* Studies and Systematic PK Studies for BE Evaluation

活性成分	剂型	NDA申请号	BE评价方法	发布时间
克立硼罗	软膏	207695	体外（IVRT、IVPT）+ 体内 PK 研究或临床终点 BE 研究	2019年
氨苯砜	凝胶	021794	体外（IVRT、IVPT）+ 体内 PK 研究或临床终点 BE 研究	2019年
氨苯砜	凝胶	207154	体外（IVRT、IVPT）+ 体内 PK 研究或临床终点 BE 研究	2019年
伊维菌素	乳膏	206255	体外（IVRT、IVPT）+ 体内 PK 研究或临床终点 BE 研究	2019年
盐酸多塞平	乳膏	020126	体外（IVRT、IVPT）+ 体内 PK 研究	2019年

表 6　可申请豁免 BE 的典型药物

Tab.6　Typical Drugs That Can be Waived of BE Studies

活性成分	剂型	NDA申请号	BE 评价方法	发布时间
克林霉素磷酸酯	溶液	050537	申请豁免或临床终点 BE 研究	2020年
酮康唑	气雾泡沫	021738	申请豁免或临床终点 BE 研究	2014年
双氯芬酸钠	溶液	204623	申请豁免或 PK+ 临床终点 BE 研究	2017年
卡泊三醇	洗剂	020611	申请豁免	2010年
氢化可的松	乳膏	089414	申请豁免	2017年
红霉素	凝胶	050617	申请豁免	2017年

面均优于临床终点的方法，但该法仅限于激素类局部外用药。已报道的局部外用激素类药物的VCA多在美欧白种人中开展，国内尚无成功的研究案例报道，但已有国内企业开始尝试开展相关研究[16—17]。体内PK研究为国际公认的口服固体制剂的人体BE评价方法，方法灵敏、准确、重现性好，但局部外用药除非能够证明血药浓度与药效作用靶位浓度间具有良好的相关性，否则体内PK研究通常用于评价系统安全性；而体外试验与体内试验结果的相关性存在不确定性，因此体内PK研究和体外研究仅在有充分证据证明二者结果具有良好相关性的情况下，才可用于局部外用仿制药的BE评价。比如伊维菌素外用乳膏吸收进入体循环的限速步骤是快速透过表皮进入真皮层这一过程，真皮层是伊维菌素的药效作用部位和吸收入血部位，因此伊维菌素的系统暴露量与药效作用部位的暴露量可能具有相关性。美国FDA开展了虚拟生物等效性（virtual bioequivalence，VBE）试验，定量比较了以PK为终点和以临床为终点的试验方法检测不同制剂差异的灵敏度。结果表明双交叉设计的系统PK研究在检测制剂差异方面更敏感，所需受试者例数更少，研究持续时间更短[18]。基于这些研究结果，在体外研究一致的情况下，美国FDA推荐采用以PK为终点的人体BE研究[19]。《皮肤外用化学仿制药研究技术指导原则（试行）》的发布为我国皮肤局部外用仿制药物的开发提供了依据，但与美国FDA的个药指导原则相比，二者在BE评价方面既有相同点也有差异。比如真溶液型外用制剂均可以申请豁免BE临床研究，外用激素制剂可采用药效学评价方法（VCA），混悬型外用制剂和半固体外用制剂可以参考美国FDA的个药指导原则。国内的试行版指导原则对具有系统暴露风险的局部外用仿制药（如激素）还要求开展人体PK对比研究，比较系统暴露方面的差异，以支持仿制药系统吸收相关的安全性；而美国FDA的个药指导原则对激素类药物则无此要求。被列为DESI的药品可以被美国FDA豁免BE临床研究，而该类豁免能否被国内认可尚不确定。

从以上的总结和分析可以看出，FDA对不同的局部外用药采用了不同的BE评价方法，考虑的主要因素包括药物的作用机制、起效部位、参比药处方组成的复杂性、研究方法的可行性和灵敏度等[20]。但仍有大量的药物需要通过临床终点、药效学终点的方法进行评价，未来还需要不断探索新的快速、低投入、更具区分力的局部外用药物BE评价方法。

参考文献：

[1] LU M, XING H, CHEN X, *et al*. Advance in bioequivalence assessment of topical dermatological products [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2016, **11**(6): 700-707.

[2] 郭涤亮, 王亚敏, 马玉楠. 皮肤局部外用仿制药研发和评价用参比制剂选择的一般考虑[J]. 中国新药杂志, 2019, **28**(6): 661-665.

[3] 李 丽, 杨进波. 局部皮肤用药的生物等效性研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, **32**(24): 2337-2340.

[4] BRADDY A C, DAVIT B M, STIER E M, *et al*. Survey of international regulatory bioequivalence recommendations for approval of generic topical dermatological drug products [J]. *AAPS J*, 2015, **17**(1): 121-133.

[5] 国家药品监督管理局药品审评中心. 皮肤外用化学仿制药研究技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2021-03-16) [2021-07-21]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4e790f4ad1cb21091e5a8bf4a107c535.

[6] FDA. Draft guidance on adapalene; benzoyl peroxide [EB/OL]. [2021-09-21]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_207917.pdf.

[7] MCKENZIE A W, STOUGHTON R B. Method for comparing percutaneous absorption of steroids [J]. *Arch Dermatol*, 1962, **86**(5): 608-610.

[8] STOUGHTON R B. Vasoconstrictor activity and percutaneous absorption of glucocorticosteroids. A direct comparison [J]. *Arch Dermatol*, 1969, **99**(6): 753-756.

[9] CHILD K J, ENGLISH A F, GILBERT H G, *et al*. Vasoconstrictor and systemic activities of topical steroids [J]. *Arch Dermatol*, 1968, **97**(4): 407-410.

[10] CDER. Topical dermatologic corticosteroids: *in vivo* bioequivalence [EB/OL]. [2021-07-21]. https://www.fda.gov/media/70931/download.

［11］ LOCKE C S. An exact confidence interval from untransformed data for the ratio of two formulation means［J］. *J Pharmacokinet Biopharm*, 1984, **12**: 649-55.

［12］ FDA. Draft guidance on acyclovir［EB/OL］.［2021-07-21］. https://www. accessdata. fda. gov/drugsatfda_docs/psg/Acyclovir_topical cream_RLD 21478_RV12-16. pdf.

［13］ FDA. Draft guidance on fluorouracil［EB/OL］.［2021-07-21］. https://www. accessdata. fda. gov/drugsatfda_docs/psg/Fluorouracil_sol2_16831_RC03-11. pdf.

［14］ FDA. Draft guidance on calcipotriene［EB/OL］.［2021-07-21］. https://www. accessdata. fda. gov/drugsatfda_docs/psg/Calcipotriene_sol_20611_RC08-10. pdf.

［15］ YU L X, LI B V. FDA bioequivalence standards［M］. New York: AAPS Press/Springer, 2014: 338.

［16］ 国家药品监督管理局药品审评中心. 地奈德乳膏初步剂量持续时间-效应研究及人体生物等效性试验(登记号CTR20201444)［EB/OL］.（2020-07-29)［2021-07-21］. http://www. chinadrugtrials. org. cn/clinicaltrials. searchlistdetail. dhtml.

［17］ 国家药品监督管理局药品审评中心. 地奈德乳膏人体生物等效性研究(登记号 CTR20210811).［2021-05-21］. http://www. chinadrugtrials. org. cn/clinicaltrials. searchlist. dhtml.

［18］ ZHAO L, KIM M J, ZHANG L, *et al*. Generating model integrated evidence for generic drug development and assessment［J］. *Clin Pharmacol Ther,* 2019, **105**(2): 338-349.

［19］ FDA. Draft guidance on ivermectin［EB/OL］.［2021-07-21］. https://www. accessdata. fda. gov/drugsatfda_docs/psg/Ivermectin Topical Cream 1 NDA 206255 PSG Page RV May 2019. pdf.

［20］ DAVIT B M. Regulatory approaches for generic drugs: BE of topical drug products［EB/OL］.（2013-03-11)［2021-07-21］. https://pqri. org/wp-content/uploads/2015/08/pdf/Davit. pdf.