

循环系统药物口服固体制剂仿制药生物等效性研究考虑要点

Considerations on the bioequivalence study of oral solid preparation generic drugs in the circulatory system

刘霏霏, 闫方, 宋晓,
王骏

(国家药品监督管理局药品审评中心, 北京
100076)

LIU Fei-fei, YAN Fang,
SONG Xiao, WANG Jun

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

作者简介: 刘霏霏(1987-), 女, 硕士, 审评员,
主要从事临床药理专业审评工作
通信作者: 王骏, 博士, 研究员
Tel: (010)80995839
E-mail: wangj@cdde.org.cn

摘要: 本文以我国生物等效性研究相关指导原则为主要依据, 参考国际先进监管机构相关要求, 结合循环系统药物的特点, 对循环系统药物口服固体制剂仿制药生物等效性研究给出几点考虑。

关键词: 循环系统药物; 口服固体制剂仿制药; 生物等效性研究

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2024.05.031

中图分类号: R972 **文献标志码:** C

文章编号: 1001-6821(2024)05-0778-07

Abstract: Drawing upon the relevant guidances on the bioequivalence study in China, referring to the requirements of international advanced supervision organization, considering the characteristics of the circulatory system drugs, this paper provides several considerations on the bioequivalence studies of the oral solid preparation generic drugs in the circulatory system.

Key words: circulatory system drugs; oral solid preparation generic drugs; bioequivalence studies

循环系统包括心血管系统和淋巴系统, 是分布于全身各部的连续封闭管道系统。常见的循环系统疾病多为慢性疾病, 具有发病循序或隐匿, 用药周期长的特点。有数据统计显示, 全球循环系统疾病引致的死亡占有死亡人数的32%^[1-2]。循环系统疾病为我国居民常见疾病, 患病率处于上升趋势, 死亡率同样居各类疾病死亡率之首^[3]。因此, 用于治疗循环系统疾病的药物研发成为研究和关注的重点。

自2015年国务院发布了一系列关于改革药品医疗器械审评审批制度, 以及开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见, 国家药品监督管理局陆续发布了相关技术要求用以指导仿制药的研究开发^[4], 本文对以药代动力学参数为终点评价指标的口服固体制剂仿制药生物等效性(bioequivalence, BE)研究进行探讨, 旨在结合循环系统药物特点, 对循环系统药物口服固体制剂仿制药BE研究给出几点考虑, 促进该类药物BE研究的开展。

1 概述

1.1 循环系统药物

从治疗领域上循环系统药物主要分为抗心力衰竭药物、抗高血压药物、抗心律失常药物、抗心绞痛药物、调血脂药及抗动脉粥样硬

化药物等。从作用机制角度上,常见的循环系统药物中血管紧张素转换酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)抑制药既有抗心力衰竭又有抗高血压作用; β 受体阻断药和钙通道阻滞药可用于抗心力衰竭、抗高血压、抗心律失常、抗心绞痛的治疗;血管扩张药物可以扩张血管,增加血液流通;抗血小板聚集药物可以抑制血小板聚集,防止血栓的形成;抗凝及促纤溶药物可以延长凝血时间,防止血液过度凝结;而调血脂药包括降低三酰甘油的药物、减少低密度脂蛋白合成的药物、降低胆固醇的药物。

1.2 生物等效性研究

生物等效性一般是指在相似的试验条件下单次或多次给予相同剂量的试验药物后,受试制剂中药物的吸收速度和吸收程度与参比制剂的差异在可接受范围内^[4]。以药代动力学参数为终点评价指标的BE研究是通过测定可获得的生物基质(如血液、血浆、血清)中的药物浓度,取得药代动力学参数作为终点指标,藉此反映药物释放并被吸收进入循环系统的速度和程度。通常采用药代动力学终点指标 C_{max} 和药时曲线下的面积(area under curve, AUC)进行评价。口服固体制剂仿制药通常需要开展BE研究以证明与原研药的生物等效性^[4-5]。

我国BE研究相关指导原则包括《以药代动力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》^[5]《高变异药物生物等效性研究技术指导原则》^[6]《窄治疗指数药物生物等效性研究技术指导原则》^[7]《生物等效性研究

的统计学指导原则》^[8]等。截至2023年12月,国家药品监督管理局已经发布了多个针对特定药物的生物等效性研究指导原则,其中循环系统药物的指导原则情况见表1。

对于可豁免BE研究的循环系统仿制药本文不再讨论,具体可参考《可豁免或简化人体生物等效性(BE)试验品种》^[17],国际人用药品注册技术协调会(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH)《M9:基于生物药剂学分类系统的生物等效性豁免》^[18]等。

2 生物等效性研究的一般考虑及案例

2.1 研究类型

胃肠道pH、胃排空、小肠转运、刺激胆汁流和胰腺分泌、内脏血流量等均可影响药物的生物利用度^[4, 19]。食物与药物同服,可能影响药物的生物利用度,因此通常需进行餐后BE研究来评价进食对受试制剂和参比制剂生物利用度影响的差异。对于口服常释制剂,通常需进行空腹和餐后BE研究。但如果参比制剂说明书中明确说明该药物仅可空腹服用(饭前1h或饭后2h服用)时,则可不进行餐后BE研究。对于仅能与食物同服的口服常释制剂,除了空腹服用可能有严重安全性方面风险的情况外,均建议进行空腹和餐后2种条件下的BE研究。如有资料充分说明空腹服药可能有严重安全性风险,则仅需进行餐后BE研究。对于口服调释制剂,建议进行空腹和餐后BE研究^[5]。

表1 循环系统特定药物生物等效性研究指导原则情况

Table 1 Guidances on of bioequivalence study of specific drugs in circulatory system

序号	药物	特点
1	利伐沙班片 ^[9]	口服抗凝药,在人体内暴露量-效应关系陡峭,其生物利用度随着剂量增高而下降,且饮食状态对不同规格利伐沙班片吸收的影响不同。
2	硫酸氯吡格雷片 ^[10]	血小板聚集抑制药,主要由肝代谢,包含2条代谢途径,一条途径由酯酶介导,通过水解作用代谢为无活性的羧酸衍生物;另一条途径由细胞色素P450酶介导,首先被代谢为2-氧基-氯吡格雷中间代谢物,随后被代谢形成活性代谢物即氯吡格雷硫酸酯衍生物,血浆中代谢物(如氯吡格雷羧酸衍生物)可能影响原形药物定量,因此分析检测过程中应采取适当措施以避免代谢物回复转化为原形药物。
3	沙库巴曲缬沙坦钠片 ^[11]	用于射血分数降低的慢性心力衰竭[美国纽约心脏病学会(New York Heart Association, NYHA) II-IV级,左心室射血分数(left ventricle ejection fraction, LVEF) $\leq 40\%$]成人患者,口服吸收后,其在体内的主要成分为沙库巴曲和缬沙坦。可估算沙库巴曲和缬沙坦的主要药代动力学参数的个体内变异系数,采用重复试验设计。
4	辛伐他汀片 ^[12]	用于治疗高脂血症、冠心病合并高胆固醇血症等;辛伐他汀是一种前药,给药后水解为活性形式 β -羟羧酸,即辛伐他汀酸。
5	盐酸贝那普利片 ^[13]	用于治疗各期高血压、充血性心力衰竭、心力衰竭,在体内活性代谢产物为贝那普利拉。
6	盐酸乐卡地平片 ^[14]	用于治疗轻、中度原发性高血压,高脂餐后2h内口服乐卡地平,其生物利用度将增加约4倍。
7	依折麦布片 ^[15]	选择性胆固醇吸收抑制药,主要成分依折麦布在人体内广泛结合成有药理活性的酚化葡萄糖苷酸(依折麦布-葡萄糖苷酸),血浆中依折麦布和依折麦布-葡萄糖苷酸结合物的清除较为缓慢。
8	阿司匹林肠溶片 ^[16]	降低急性心肌梗死疑似患者的发病风险等,在吸收前、吸收期间和吸收后,可转化成主要代谢产物水杨酸。乙酰水杨酸的消除半衰期很短,水杨酸的消除速率受给药剂量的影响。

NYHA: 美国纽约心脏病学会; LVEF: 左心室射血分数。

2.1.1 盐酸乐卡地平片

乐卡地平是第3代二氢吡啶类钙通道阻滞药,适用于治疗轻、中度原发性高血压,用法用量:每日1次,餐前15 min口服。高脂餐后2 h内口服乐卡地平,其生物利用度将增加约4倍。因此,应在餐前服用乐卡地平。考虑到餐后服用乐卡地平时生物利用度较空腹条件下显著增加,存在安全性风险,因此建议盐酸乐卡地平片仅开展空腹BE研究^[14]。

2.2 试验设计

试验设计应该能够从其他影响因素中区分出制剂的影响,根据药物特点,可选用:①两制剂、单次给药、交叉试验设计;②两制剂、单次给药、平行试验设计;③重复试验设计。一般推荐两周期、两序列的单剂量交叉试验,周期间应设计足够的清洗期,清洗期应足以确保在受试者第二周期开始时药物浓度低于生物分析定量下限。通常清洗期至少为7个消除半衰期^[5]。

循环系统药物仿制药一般采用两制剂、两周期、两序列交叉设计,由于药物的作用机制和特点,也会涉及重复交叉设计和平行设计。

重复交叉设计包括部分重复(如两制剂、三周期、三序列)或者完全重复(如两制剂、四周期、两序列),适用于高变异药物(highly variable drug, HVD)(个体内变异 $\geq 30\%$)和窄治疗指数(narrow therapeutic index, NTI)药物。对于HVD,可根据参比制剂的个体内变异,将等效性评价标准做适当比例的调整。其优势在于可以入选较少数量的受试者进行试验,但该调整应有充分的依据,不仅需要文献证据,还需要根据研究结果进行充分评估;缺点在于试验时间较长,受试者容易脱落等^[6]。NTI药物一般是指剂量或血药浓度的微小变化即可能导致治疗失败和/或严重药物不良反应,进而危及生命,或者导致永久或严重的残疾或功能丧失的药物。进行该类药物生物等效性评价时,应采用更严格的等效性判定标准,根据参比制剂的变异程度调整等效界值,并比较受试制剂与参比制剂的个体内变异,以保证有效性和安全性^[7]。

在某些特定情况下(例如半衰期较长的药物),也可以使用平行组设计。平行组设计因个体间变异给试验带来的影响较交叉设计大,应有更严格的受试者入选条件,如年龄、性别、体质量、疾病史等,且需使用合理的随机化方案确保组间的基线水平均衡以得到更好的组间可比性^[8]。

2.2.1 替米沙坦片

替米沙坦可选择性阻断血管紧张素II(angioten-

sin II, A II)与大多数组织上(如血管平滑肌和肾上腺)血管紧张素II的I型受体(angiotensin II type 1 receptor, AT₁)的结合,从而抑制A II的血管收缩及醛固酮分泌作用。在20~160 mg剂量,口服替米沙坦的药代动力学是非线性的,当剂量增加时,血浆浓度(C_{max} 和AUC)的增加较成比例增加更为明显。替米沙坦片BE研究可以考虑采用重复交叉设计和参比制剂标度的平均生物等效性(reference-scaled average bioequivalence, RSABE)方法。若采用此方法,应提供生物等效性参数AUC和/或 C_{max} 高变异的证据(即个体内变异 $\geq 30\%$),不满足要求的药代动力学参数不应采用RSABE方法^[20]。

2.2.2 沙库巴曲缬沙坦钠片

沙库巴曲缬沙坦钠片用于射血分数降低的慢性心力衰竭[美国纽约心脏病学会(New York Heart Association, NYHA) II-IV级,左心室射血分数(left ventricle ejection fraction, LVEF) $\leq 40\%$]成人患者,降低心血管死亡和心力衰竭住院的风险,口服吸收后,其在体内的主要成分为沙库巴曲和缬沙坦。在试验设计阶段,应基于已有的文献资料、预试验结果等,充分分析参比制剂生物药剂学特征和体内过程,估算沙库巴曲和缬沙坦的主要药代动力学参数(C_{max} 、 AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$)的个体内变异系数,并计算所需受试者样本量。为减小受试者样本量,亦可采用部分重复(如两制剂、三周期、三序列)或者完全重复(如两制剂、四周期、两序列)的试验设计^[6]。

2.2.3 华法林钠片

华法林为双香豆素类中效抗凝药,其作用机制为竞争性对抗维生素K的作用,抑制肝细胞中凝血因子的合成,还具有降低凝血酶诱导的血小板聚集反应的作用,因而具有抗凝和抗血小板聚集功能。华法林钠片为NTI药物,其有效剂量与中毒剂量(或有效浓度与中毒浓度)接近,毒性严重且具有无症状或不可逆性,低于有效浓度可能导致严重且危及生命的并发症,需要根据药效学标志物进行治疗监测,且个体内变异较低。因此建议本品BE研究采用完全重复交叉设计,以根据参比制剂的变异程度调整等效界值,并比较受试制剂与参比制剂的个体内变异^[21]。

2.2.4 地高辛片

地高辛具有正性肌力、负性频率以及心脏电生理作用,消除半衰期平均为36 h。地高辛片为NTI药物,其有效浓度与中毒浓度接近,低于有效剂量或浓度可能导致治疗失败,需要根据药代动力学指标进行治疗监测,具有较低或中等程度的个体内变异,临床

应用中剂量调整幅度较小(小于20%)。因此建议本品开展单剂量、两制剂、两序列、完全重复、四交叉体内空腹与餐后BE研究,同时研究过程中需注意监测受试者的不良事件,清洗期至少2周,并且需继续采集至少3个半衰期的血样^[22]。

2.2.5 利伐沙班片

利伐沙班片是一种高选择性直接抑制Xa因子的口服抗凝药,利伐沙班在人体内暴露量-效应关系陡峭,其生物利用度随着剂量增高而下降,且饮食状态对不同规格利伐沙班片吸收的影响不同。结合药物作用特点,建议本品采用两序列、两交叉、四周期、完全重复试验设计,开展单次给药的空腹及餐后BE研究。在统计分析时,采用(average bioequivalence, ABE)方法, C_{max} 、 AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$ 受试制剂与参比制剂几何均值比值的90%置信区间应在80.00%~125.00%;同时,受试制剂与参比制剂个体内标准差比值的双侧90%置信区间上限应 ≤ 2.5 ^[9]。

2.2.6 达比加群酯胶囊

达比加群及其乙酰葡萄糖醛酸苷共轭产物是竞争性直接凝血酶抑制剂。达比加群酯胶囊口服给药后迅速且完全转化为达比加群,后者是达比加群酯胶囊在血浆中的活性成分。达比加群在疗效和安全性方面表现出陡峭的暴露量-效应关系。本品建议采用完全重复、四交叉的试验设计开展空腹与餐后BE研究;建议检测物质为血浆中游离(非结合)达比加群和总达比加群(达比加群葡萄糖醛酸结合物完全碱解后非结合+结合的达比加群),以游离(非结合)达比加群和总达比加群(非结合+结合的达比加群)作为生物等效性评价指标。同时,应使用ABE方法,BE界值为80.00~125.00%,并比较受试制剂和参比制剂个体内变异情况,个体内标准差比值的双侧90%置信区间上限应小于等于2.5^[23]。

2.2.7 苯磺酸氨氯地平片

氨氯地平是一种二氢吡啶钙拮抗药,能够抑制钙离子跨膜进入血管平滑肌和心肌,其半衰期较长,终末消除半衰期约为30~50h。目前,国际上对长半衰期药物尚无统一定义,但一般是指半衰期超过24h的药物^[24-25]。若试验设计了足够长的清洗期,苯磺酸氨氯地平片可以采用单次给药的交叉试验设计进行BE研究。交叉设计难以实施时,可采用平行试验设计。无论交叉设计还是平行设计,均应有足够长的生物样品采集时间,以覆盖药物通过肠道并被吸收的时间段。可分别用 C_{max} 和适当截取的AUC来描述药物浓度的峰值和总暴露量。对于苯磺酸氨氯地平片,可

用 AUC_{0-72h} 来代替 AUC_{0-1} 或 $AUC_{0-\infty}$ 。但对于药物分布和消除个体内变异较大的药物,则不能采用截取的AUC评价生物等效性^[5]。

2.3 受试者

一般情况下,BE研究采用健康受试者,受试者的选择一般应符合:①年龄在18周岁以上(含18周岁);②应涵盖一般人群的特征,包括年龄、性别等;③如果研究药物拟用于2种性别的人群,一般情况下,研究入选的受试者应有适当的性别比例;④如果研究药物主要拟用于老年人群,应尽可能多地入选60岁以上的受试者;⑤入选受试者的例数应使生物等效性评价具有足够的统计学效力。筛选受试者时的排除标准应主要基于安全性方面的考虑^[5]。

循环系统仿制药BE研究一般采用健康受试者。采用健康受试者进行BE研究时,需要关注可能发生的不良事件,其中药物不良反应发生的情况因个体差异、药物作用机制以及药品质量等情况有所不同。部分循环系统药物的说明书中除药物不良反应的具体说明外,可能提出警示,如:①直接作用于肾素-血管紧张素系统的药物如,替米沙坦片、奥美沙坦酯片、缬沙坦氢氯噻嗪片等会警示避免在妊娠妇女中使用;②降压药可能会引起健康受试者发生直立性低血压,如拉西地平片、盐酸贝那普利片、硝苯地平缓释片等;③抗凝血药物,如达比加群酯胶囊、利伐沙班片等则容易造成出血风险。故在循环系统药物BE研究中需根据药物的药理作用特点充分保障受试者权利和利益。

2.4 给药方案

对于常释片剂和胶囊,建议采用申报的最高规格进行单次给药的空腹及餐后BE研究^[4-5]。循环系统药物BE研究一般采用单次给药方式,给药剂量为申报规格的最高规格,通常最高规格的制剂可以一个单位(单片或单粒)服用。如生物样品分析方法灵敏度不足,则可在安全性允许的条件下,在说明书单次服药剂量范围内同时服用多片/粒最高规格制剂^[5]。

2.5 采血点的设计

无论交叉设计还是平行设计,均应有足够长的生物样品采集时间,以覆盖药物通过肠道并被吸收的时间段。建议恰当地设定样品采集时间,使其包含吸收、分布、消除相。一般建议每位受试者每个试验周期采集12~18个样品,其中包括给药前的样品。采样时间不短于3个末端消除半衰期^[5]。

2.5.1 阿司匹林肠溶片

阿司匹林肠溶片是一种延迟释放制剂,其主要成分乙酰水杨酸在吸收前、吸收期间和吸收后,可转化

成主要代谢产物水杨酸,代谢产物主要经肾途径排泄。乙酰水杨酸的消除半衰期很短,水杨酸的消除速率受给药剂量的影响。血浆中乙酰水杨酸和水杨酸的达峰时间不同,餐后给药阿司匹林吸收延迟,建议合理设计样品采集时间点,使其包含吸收、分布及消除相。良好的采血点设计,将有助于获得可靠的药代动力学参数。生物样品采集、样品预处理及分析检测过程中,应对影响检测准确度的因素加以控制,保证乙酰水杨酸和水杨酸检测结果的可靠性,并在提交的资料中报告2种检测物质转化程度的评估结果^[16]。建议以乙酰水杨酸的 C_{\max} 、 AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$ 作为生物等效性评价的指标,水杨酸的 C_{\max} 、 AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$ 用于进一步支持临床疗效的可比性。

2.5.2 依折麦布片

依折麦布是一种选择性肠胆固醇吸收抑制药,在人体内广泛结合成具有药理活性的酚化葡萄糖苷酸(依折麦布-葡萄糖苷酸),血浆中依折麦布和依折麦布-葡萄糖苷酸结合物的清除较为缓慢,且达峰时间不同。建议依折麦布片 BE 研究适当增加采血点,合理设计样品采集时间,使其包含吸收、分布及消除相,同时检测血浆中的依折麦布和总依折麦布(依折麦布+依折麦布-葡萄糖苷酸结合物)的浓度,以依折麦布和总依折麦布(依折麦布+依折麦布-葡萄糖苷酸结合物)的 C_{\max} 、 AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$ 作为生物等效性评价指标^[15]。

2.6 检测物质和评价指标

BE 研究中,检测物质和评价指标的确定至关重要。一般推荐仅测定原形药物,因为原形药物的药时曲线比代谢产物更能灵敏地反映制剂间的差异。对于从原形药物直接代谢产生的主要代谢产物,如果同时满足以下2点,则应同时予以测定:①代谢产物主要产生于进入体循环以前,如源自首过效应或肠道内代谢等;②代谢产物显著影响药物的安全性和有效性。以上原则适用于包括前体药物在内的所有药物。建议以原形药物评价生物等效性,代谢产物的相关数据用于进一步支持临床疗效的可比性。如果原形药物浓度过低,不足以获得生物样品中足够长时间的药物浓度信息,则可用代谢产物的相关数据评价生物等效性。

一般情况下,用于评价生物等效性的药代动力学参数推荐采用实测药物峰浓度 C_{\max} 评价吸收速度。药物浓度达峰时间 t_{\max} 也是评价吸收速度的重要参考信息。对于单次给药研究,建议采用 AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$ 评价吸收程度,特定情况下,可能需要增加部

分暴露量指标来观测早期暴露值。对于半衰期较长的口服常释制剂,若药物分布和清除个体内变异较小,可用 AUC_{0-72h} 来代替 AUC_{0-1} 或 $AUC_{0-\infty}$ 。若药物分布和清除个体内变异较大,则不能采用截取的 AUC 评价生物等效性^[5]。

循环系统药物中很多药物在进入人体后会形成活性代谢产物,需在 BE 研究中进行评价。上文中已列举的药物很多不仅仅需要检测原形药物,还涉及其活性代谢产物,例如达比加群酯胶囊、依折麦布片、阿司匹林肠溶片等。此外,在有充分证据的情况下,可采用截取的 AUC 来评价半衰期较长药物的生物等效性,例如苯磺酸氨氯地平片等。

2.6.1 阿托伐他汀钙片

阿托伐他汀为人工合成的 HMG-CoA 还原酶抑制药,属于他汀类降血脂药。阿托伐他汀钙片在 BE 研究样本检测时需要检测血浆中阿托伐他汀及其活性代谢产物对位羟基阿托伐他汀和邻位羟基阿托伐他汀的浓度,以血浆中阿托伐他汀受试制剂与参比制剂几何均值比的 90% 置信区间为主要评价指标,活性代谢产物进一步支持临床疗效的可比性^[26]。

2.6.2 辛伐他汀片

辛伐他汀片用于治疗高脂血症、冠心病合并高胆固醇血症等。辛伐他汀是一种前药,给药后水解为活性形式 β -羟基酸,即辛伐他汀酸。对于辛伐他汀片 BE 研究,建议以辛伐他汀的 C_{\max} 、 AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$ 作为生物等效性评价的指标,辛伐他汀酸的 C_{\max} 、 AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$ 用于进一步支持临床疗效的可比性^[12]。

2.6.3 盐酸贝那普利片

盐酸贝那普利片用于治疗各期高血压、充血性心力衰竭等。贝那普利在体内水解为活性代谢产物贝那普利拉。对于盐酸贝那普利片 BE 研究,建议检测血浆中的贝那普利及其活性代谢产物贝那普利拉,以贝那普利的 C_{\max} 、 AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$ 作为生物等效性评价的指标,生物等效性接受标准为 C_{\max} 、 AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$ 的受试制剂与参比制剂几何均值比的 90% 置信区间在 80.00% ~ 125.00%,贝那普利拉的 C_{\max} 、 AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$ 用于进一步支持临床疗效的可比性^[13]。

2.6.4 奥美沙坦酯片

奥美沙坦酯是一种前体药物,经胃肠道吸收水解为奥美沙坦,后者为选择性 AT₁ 拮抗药。奥美沙坦酯迅速、完全地转化为奥美沙坦后,不再进一步代谢。建议奥美沙坦酯片 BE 研究的检测物质和生物等效性

评价指标均为代谢产物奥美沙坦^[27]。

2.6.5 缬沙坦氢氯噻嗪片

缬沙坦氢氯噻嗪片为复方制剂,缬沙坦是一种特异性 Ang II 受体拮抗药,氢氯噻嗪为噻嗪类利尿药,单独口服缬沙坦后,2~4 h 血浆浓度达峰。氢氯噻嗪口服后吸收迅速(t_{\max} 大约为 2 h)。与缬沙坦同服,可使氢氯噻嗪的生物利用度降低约 30%,与氢氯噻嗪合用不会显著影响缬沙坦的药代动力学。复方制剂的 BE 研究一般要求其各单药均需检测,且满足生物等效性标准。因此建议本品 BE 研究中检测物质和评价指标为缬沙坦和氢氯噻嗪,因二者药代动力学特征存在一定的差异,故同样需要关注采血点的设计,以充分表征各单药的药代动力学特征。

2.7 统计方法

若选择两制剂、两周期、两序列交叉设计或平行组设计,应采用 ABE 方法进行 BE 统计分析;若选择部分重复或完全重复交叉设计,则可采用 ABE 方法或 RSABE 方法。与 ABE 方法相比,RSABE 方法可依据参比制剂的个体内变异适当调整等效性界值。

采用 ABE 方法评价时,应以主要药代动力学参数(AUC 和 C_{\max})受试制剂与参比制剂几何均值比的 90% 置信区间落在 80.00%~125.00% 为等效标准^[8]。循环系统药物仿制药大部分采用 ABE 方法进行 BE 统计分析。

对于 HVD,例如前文所述替米沙坦片和沙库巴曲缬沙坦钠片等,如采用重复交叉设计,其统计方法分为下列 3 步:①计算参比制剂的个体内标准差(S_{WR});②计算 $(\bar{Y}_T - \bar{Y}_R)^2 - \theta S_{WR}^2$ 的单侧 95% 置信区间上限;③等效性判断标准为若 $(\bar{Y}_T - \bar{Y}_R)^2 - \theta S_{WR}^2$ 的单侧 95% 置信区间上限小于等于零,同时,制剂间主要药代动力学参数的几何均值比的点估计值在 80.00%~125.00%,可判定受试制剂与参比制剂的药代动力学评价指标(AUC 或 C_{\max})具有生物等效性。若采用该统计方法,需要有充分的证据证明药物具有高变异的特点,还应根据研究结果在实际研究中进行验证。重复交叉设计中主要药代动力学参数个体内变异程度不足 30% 时,则不能采用 RSABE 放宽等效性界值的方法^[6]。

对于 NTI 药物,例如前文所述华法林钠片、地高辛片等进行生物等效性评价时,应针对主要药代动力学参数(AUC₀₋₁、AUC_{0-∞} 和 C_{\max})分别计算,并采用以下 3 个等效性判定标准同时进行评价:①采用 RSABE 方法评价等效性, $(\bar{Y}_T - \bar{Y}_R)^2 - \theta S_{WR}^2$ 的单侧 95% 置信区间上限应小于等于零;②采用 ABE 方法评价等效性,主

要药代动力学参数的受试制剂与参比制剂几何均值比的双侧 90% 置信区间应在 80.00%~125.00%;③比较受试制剂与参比制剂的个体内标准差, σ_{WT}/σ_{WR} 的双侧 90% 置信区间上限应小于等于 2.5^[7]。

3 讨论

随着全球老龄化加重,以及缺乏对亚健康生活状态的关注,国内乃至全球的循环系统药物需求量巨大,相对于原研药品,仿制药的研发有利于民众用药的可及性,同时可促进我国医药行业发展。为推动仿制药的研发,提高仿制药质量,国家药品监督管理局、药品审评中心发布的一系列意见和指导原则,从政策和技术层面保障我国仿制药研发高质量发展。

循环系统药物具有高变异、窄治疗指数、进入人体后产生活性代谢产物、常组成复方制剂等特点,其 BE 研究中可能存在的问题需要在研发过程中不断发现、认识并探讨。因此需要申办方、研究者与临床专科医生充分评估药物特点,参考相关指导原则,在伦理、科学、合规的前提下进行相关药物的研发,并应时刻关注行业发展,提高药物研发质量,进而促进我国仿制药研发。

声明:本文仅代表作者个人观点,不代表所在单位意见。

参考文献:

- [1] 冯贻东,冯汉林. 循环系统疾病的医疗资源消耗及防控效果研究[J]. 中国现代药物应用,2020,14(4):230-234.
- [2] MAHBOOBI S, TSANG C, REZAEI S, et al. Effect of L-citrulline supplementation on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Hum Hypertens*, 2019,33(1):10-21.
- [3] ZHOU Z Y, MA T F, ZHU Q H, et al. Recent advances in inhibitors of sirtuin1/2: An update and perspective [J]. *Future Med Chem*, 2018, 10(8):907-934.
- [4] 刘霏霏,杨进波,王玉珠. 口服抗肿瘤仿制药生物等效性研究的考虑要点[J]. 中国新药杂志,2021,30(10):886-892.
- [5] 国家药品监督管理局. 以药代动力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]. 2016-03-18[2024-01-02]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypqxgg/ggzhcfg/20160318210001633.html>.
- [6] 国家药品监督管理局. 高变异药物生物等效性研究技术指导原则[EB/OL]. 2018-10-17[2024-01-02]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20180531185701285.html>.
- [7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 窄治疗指数药物生物等效性研究技术指导原则[EB/OL]. 2020-12-31[2024-01-02]. <https://www.cde.org.cn/zdzyz/domesticinfope?zdyzld-CODE=c9dcb8bcee80de942f9d0410ef6c2faf>.
- [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[2024-01-02]. <https://www.cde.org.cn/zdylz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=04af995337832a507fe27bde66f03eda>.
- [9] 国家药品监督管理局药品审评中心. 利伐沙班片生物等效性研究技术指导原则[EB/OL]. 2021-01-26[2024-01-02]. <https://www.cde.org.cn/zdylz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=50024a8f03e594314a0a3b2d49e03ddc>.
- [10] 国家药品监督管理局药品审评中心. 硫酸氢氯吡格雷片生物等效性研究技术指导原则[EB/OL]. 2021-09-17[2024-01-02]. <https://www.cde.org.cn/zdylz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=527ddBf4dffe87742b1c346ebaf07df>.
- [11] 国家药品监督管理局药品审评中心. 沙库巴曲缬沙坦钠片生物等效性研究技术指导原则[EB/OL]. 2021-01-26[2024-01-02]. <https://www.cde.org.cn/zdylz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=6cd5f6be6e839e32b22d20cd55d3fd>.
- [12] 国家药品监督管理局药品审评中心. 辛伐他汀片生物等效性研究技术指导原则[EB/OL]. 2021-09-17[2024-01-02]. <https://www.cde.org.cn/zdylz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=a4cab314003eece62f12d98e5e049f26>.
- [13] 国家药品监督管理局药品审评中心. 盐酸贝那普利片生物等效性研究技术指导原则[EB/OL]. 2021-09-17[2024-01-02]. <https://www.cde.org.cn/zdylz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=e63c3b4fbc2f63e99e0b37feb4ed4d2c>.
- [14] 国家药品监督管理局药品审评中心. 盐酸乐卡地平片生物等效性研究技术指导原则[EB/OL]. 2021-09-17[2024-01-02]. <https://www.cde.org.cn/zdylz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=d344364e171edcc358b8d4bcfd0e2161>.
- [15] 国家药品监督管理局药品审评中心. 依折麦布片生物等效性研究技术指导原则[EB/OL]. 2021-09-17[2024-01-02]. <https://www.cde.org.cn/zdylz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=55de1a75cfbc6600d8f6ab6a551258dd>.
- [16] 国家药品监督管理局药品审评中心. 阿司匹林肠溶片生物等效性研究技术指导原则[EB/OL]. 2022-10-09[2024-01-02]. <https://www.cde.org.cn/zdylz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=762056a848ee9cf0da9394e2b4c0871>.
- [17] 国家药品监督管理局. 可豁免或简化人体生物等效性(BE)试验品种[EB/OL]. 2018-12-26[2024-01-02]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20181229154501633.html>.
- [18] 国家药品监督管理局. M9:基于生物药剂学分类系统的生物等效性豁免[EB/OL]. 2021-04-28[2024-01-02]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/20210507090854192.html>.
- [19] 朱大年, 王庭槐. 生理学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社, 2013:87.
- [20] FDA. Draft guidance on telmisartan[EB/OL]. 2010-10-22[2024-01-02]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/psg/index.cfm?event=Home.Search#letterSearchBar>.
- [21] FDA. Draft guidance on warfarin sodium[EB/OL]. 2012-12-14[2024-01-02]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/psg/index.cfm?event=Home.Search#letterSearchBar>.
- [22] FDA. Draft guidance on digoxin[EB/OL]. 2017-08-29[2024-01-02]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/psg/index.cfm?event=Home.Search#letterSearchBar>.
- [23] FDA. Draft guidance on dabigatran etexilate mesylate[EB/OL]. 2017-07-13[2024-01-02]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/psg/index.cfm?event=Home.Search#letterSearchBar>.
- [24] FDA. Bioequivalence studies with pharmacokinetic endpoints for drugs submitted under an abbreviated new drug application[EB/OL]. 2021-08-20[2024-01-23]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/bioequivalence-studies-pharmacokinetic-endpoints-drugs-submitted-under-abbreviated-new-drug>.
- [25] 郝瑞霞, 朱凤昌, 刘颖. FDA《特定药物的生物等效性指导原则》长半衰期药物生物等效性指导原则介绍分析[J]. 中国药理学杂志, 2017;52(2):167-170.
- [26] FDA. Draft guidance on atorvastatin calcium[EB/OL]. 2010-10-22[2024-01-02]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/psg/index.cfm?event=Home.Search#letterSearchBar>.
- [27] FDA. Draft guidance on olmesartan medoxomil[EB/OL]. 2008-05-12[2024-01-02]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/psg/index.cfm?event=Home.Search#letterSearchBar>.

(收稿日期 2024-01-03; 本文编辑 吴焕贤)

· 信息动态 ·

国家药监局药审中心关于发布《人源干细胞产品非临床研究技术指导原则》的公告

引自:国家药品监督管理局. 国家药监局药审中心关于发布《人源干细胞产品非临床研究技术指导原则》的公告[EB/OL]. 2024-01-12[2024-01-22]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/e3fad3babb1eee021494aaef0a93b14>.

为规范和指导人源干细胞产品的非临床研究与评价,在国家药品监督管理局的部署下,药审中心组织制定了《人源干细胞产品非临床研究技术指导原则》(见附件)。根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》(药监综药管[2020]9号)要求,经国家药品监督管理局审查同意,现予发布,自发布之日起施行。

(吴焕贤 摘录)