

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21

指导原则编号：

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

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)

二〇一九年八月

目 录

22

23	一、前言.....	1
24	二、药学研究的评价方法.....	2
25	(一) 供雾化器用的液体制剂.....	2
26	(二) 吸入气雾剂.....	2
27	(三) 吸入粉雾剂.....	2
28	三、人体生物等效性研究的评价方法.....	3
29	(一) 研究总体要求.....	3
30	(二) PK-BE 研究.....	4
31	(三) PD-BE 研究.....	5
32	(四) 临床终点研究.....	5
33	(五) 对固定剂量复方制剂的研究.....	6
34	(六) 对存在多个规格制剂的研究.....	6
35	四、参考文献.....	6
36	附录.....	8

37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58

一、前言

经口吸入制剂（Orally Inhaled Drug Products, OIDs），指通过吸入途径将药物递送至呼吸道和/或肺部以发挥局部或全身作用的制剂，主要用于呼吸系统疾病以及其他疾病的治疗。本指导原则主要适用于如哮喘、慢性阻塞性肺疾病（Chronic Obstructive Pulmonary Diseases, COPD）等呼吸系统疾病用经口吸入制剂。

对于全身作用的口服药品，在相似的试验条件下单次或多次给予相同剂量的受试制剂后，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，通常认可其生物等效。但经口吸入制剂存在其特殊性，此类药品首先被递送到作用部位，而后进入体循环，同时还通过其他部位如口、咽、胃肠道等进入体循环，药代动力学和局部递药等效性之间关系复杂，通常仅采用药代动力学方法评价其与参比制剂等效依据尚不充分。

本指导原则根据经口吸入制剂的特殊性，提出在仿制药开发时进行药学和人体生物等效性研究的方法，旨在为经口吸入制剂仿制药的研发提供技术指导。

在开展人体生物等效性研究时，除参考本指导原则的内容外，还应综合参考《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》和《药物临床试验的生物统计学指导原则》等相关指导原则。

59 二、药学研究的评价方法

60 (一) 供雾化器用的液体制剂

61 对于吸入溶液剂，仿制制剂应通常采用与参比制剂相同
62 的处方、无菌生产工艺和包装材料，关键质量属性一致。

63 对于吸入混悬剂，通常要求仿制制剂和参比制剂的处方、
64 原料药的存在形式（如晶型、形状/晶癖、粒径等）和制剂的
65 雾化特性（如递送速率和递送总量、微细粒子空气动力学特
66 性、雾滴粒径等）等关键质量属性一致。

67 (二) 吸入气雾剂

68 通常要求仿制制剂和参比制剂的处方一致，原料药的存在
69 形式（如溶解状态，颗粒的晶型、形状/晶癖、粒径等）、喷
70 射特性（如喷雾模式、喷雾几何学等）和吸入特性（如递送
71 剂量、微细粒子空气动力学特性等）等关键质量属性一致。

72 包装材料（定量阀体积、罐体材质与涂层）和驱动器（如
73 喷射孔径）应近似，并考虑包装材料批间差异可能对产品质
74 量产生的影响。

75 (三) 吸入粉雾剂

76 通常要求仿制制剂和参比制剂的处方一致，吸入特性
77 （如递送剂量、微细粒子空气动力学特性）等关键质量属性
78 一致。应特别关注仿制制剂和参比制剂中原辅料的存在形式
79 （如原料药的晶型、形状/晶癖、粒径等，辅料的形状、表面
80 形态、粒径，原辅料结合形式等）。

81 吸入粉雾剂给药装置的原理、结构、给药方式（预定量
82 或使用时定量，单剂量或多剂量）、包装形式和内在阻力近似。

83 其他

84 经口吸入制剂的生产工艺较为复杂。应当特别关注生产
85 工艺和批量对产品质量可控性的影响。应提供详细的工艺开
86 发和工艺验证资料。

87 对于质量特性对比研究，应选用至少 3 批仿制制剂和 3
88 批参比制剂用于研究，推荐使用统计学方法进行质量特性相
89 似性比较。

90 按照稳定性研究技术指导原则和参比制剂说明书进行
91 稳定性考察，需针对不同包装材料和包装系统选择合适的稳
92 定性试验条件。

93 对于与参比制剂药学性质差异较大的品种，申请人需提
94 交详细的研究资料，以证明在符合化学药品注册分类要求的
95 前提下，这些差异对仿制制剂与参比制剂的生物等效性不产
96 生影响。

97 三、人体生物等效性研究的评价方法

98 （一）研究总体要求

99 为充分评价经口吸入制剂仿制药与参比制剂的一致性，
100 桥接参比制剂的临床安全性和有效性等数据，在受试制剂与
101 参比制剂体外药学质量一致的前提下，一般需通过以下方法
102 评价经口吸入制剂仿制药品与参比制剂的人体生物等效性

103 (1) 药代动力学研究 (PK-BE 研究), 和 (2) 药效动力学研
104 究 (PD-BE 研究) 或临床终点研究; 若仅通过 (1) PK-BE 研
105 究评价人体生物等效性, 则需开展充分的研究证实本品药代
106 动力学和局部递药等效性之间具有线性关系。

107 对于吸入溶液剂, 如证明与参比制剂药学质量一致, 通常
108 不再要求进行人体生物等效性研究; 对于吸入混悬剂、吸入
109 气雾剂、吸入粉雾剂, 在与参比制剂药学质量一致的前提下,
110 一般还应进行人体生物等效性研究。

111 (二) PK-BE 研究

112 一般要求和试验设计可参考《以药动学参数为终点评价
113 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》
114 及其他相关指导原则。具体研究应关注以下几个方面:

115 **研究类型:** 空腹研究。

116 **研究设计:** 随机、单次给药、交叉设计的人体内研究。

117 **给药剂量:** 应采用敏感的分析方法, 在参比制剂说明书
118 规定的用法用量范围内, 选择足以表征 PK 特性和现有技术
119 可检测到的最小吸入量。

120 **受试者:** 健康受试者。

121 **给药方式:** ①应制定相关的给药培训方案, 对受试者进
122 行培训, 确保相对一致的吸气流速和吸气时长。②吸入药物
123 之后建议进行漱口, 不要吞咽, 以减少药物在口咽部位的沉
124 积量及后续的吞咽量。

125 待测物：通常为血浆中的原形药物。

126 生物等效性评价指标：应提供包括受试制剂和参比制剂
127 的 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 几何均值、几何均值比值及其 90%
128 置信区间等。

129 生物等效的接受标准：上述 PK 参数几何均值比值的 90%
130 置信区间应在 80.00-125.00% 范围内。

131 如申请人采用其他的试验设计，应事先与监管机构沟通。

132 (三) PD-BE 研究

133 对于支气管扩张剂（包括短效 β_2 受体激动剂（SABA）、
134 长效 β_2 受体激动剂（LABA）和抗胆碱能药物），可进行充分
135 验证的 PD-BE 研究，如单次给药支气管舒张试验或支气管激
136 发试验等。PD-BE 研究建议预先设定等效性终点，选择剂量
137 应答曲线上陡峭部分的敏感剂量，评价药物有效性方面等效，
138 通常其几何均值比值的 90% 置信区间应在 80.00-125.00% 范
139 围内。若 PK 数据无法获得，需进行最大推荐剂量给药的 PD
140 研究，评估安全性。

141 如申请人采用 PD-BE 试验设计，建议事先与监管机构沟
142 通。

143 (四) 临床终点研究

144 对于吸入性糖皮质激素（Inhaled Corticosteroid, ICS），
145 或其他采用临床终点研究评价人体生物等效性的制剂，建议
146 进行随机、双盲、阳性药平行对照的试验设计，证明受试制

147 剂非劣效于参比制剂。研究人群需代表目标适应症人群；疗
148 效终点根据目标适应症确定，主要疗效终点通常选择肺功能
149 指标，其他疗效指标如急性加重、生活质量或症状、运动能
150 力、缓解用药等，根据试验目的可作为次要终点；根据药物
151 种类和治疗目的确定观察期限。

152 含激素药物试验中同时监测激素对下丘脑-垂体-肾上腺
153 轴（HPA 轴）的影响，证明受试制剂对 HPA 轴的影响不大于
154 参比制剂。

155 对于适应症同时包括哮喘和 COPD 的产品，一般证明了
156 对哮喘治疗的等效性，可类推于 COPD，故可同时获得 2 个
157 适应症。

158 （五）对固定剂量复方制剂的研究

159 对已知活性成分的固定剂量复方制剂，在 PK-BE 研究中
160 应分别证明复方中每种活性成分的 PK-BE，在 PD-BE 或临
161 床终点研究时应综合考虑所有活性成分的有效性。

162 （六）对存在多个规格制剂的研究

163 对于需要进行人体生物等效性研究的经口吸入制剂仿
164 制药，（1）通常建议每个规格均进行 PK-BE 研究；（2）PD-
165 BE 或临床终点研究应考虑所有申报规格均进行临床研究。

166 如申请人采用其他的试验设计，应事先与监管机构沟通。

167 四、参考文献

168 CFDA. 以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制

169 药人体生物等效性研究技术指导原则. 2016 年 3 月.

170 CFDA. 药物临床试验的生物统计学指导原则. 2016 年 6

171 月.

172 CFDA. 生物等效性研究的统计学指导原则. 2018 年 10

173 月.

174 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心、CDE. 慢性阻塞

175 性肺疾病药物临床试验规范. 2018 年 1 月.

176 FDA. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Developing

177 Drugs for Treatment Guidance for Industry (Draft Guidance).

178 May 2016.

179 Lawrence X. Yu, Bing V. Li. FDA Bioequivalence Standards.

180 Jul 2014.

181 EMA. Requirements for clinical documentation for orally

182 inhaled products (OIP) including the requirements for

183 demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled

184 products for use in the treatment of Asthma and Chronic

185 Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in adults and for use in

186 the treatment of asthma in children and adolescents.

187 CPMP/EWP/4151/00 Rev.1. 2009.

188 EMA. Guideline of clinical investigation of medicinal

189 products in the treatment of chronic obstructive pulmonary

190 disease (COPD) . Sep 2012.

191 EMA. Guideline on the clinical investigation of medicinal

192 products for the treatment of asthma. May 2016.

术语表

英文全称	英文缩写	中文全称
Orally Inhaled Drug Products	OIDPs	经口吸入制剂
Chronic Obstructive Pulmonary Diseases	COPD	慢性阻塞性肺疾病
The hypothalamic-pituitary-adrenal axis	HPA	下丘脑-垂体-肾上腺轴
Bioequivalence	BE	生物等效性
Pharmacokinetics	PK	药代动力学
Pharmacodynamics	PD	药效动力学
Short-acting β_2 agonists	SABA	短效 β_2 受体激动剂
Long-acting β_2 agonists	LABA	长效 β_2 受体激动剂
Inhaled Corticosteroid	ICS	吸入性糖皮质激素