美国 FDA 鼻用制剂相关个药指导原则汇总分析

廖萍[1]，耿颖[2*](1.上海药品审评核查中心，上海 201210；2.中国食品药品检定研究院，北京 102629)

摘要：目的 通过梳理美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration，FDA)发布的鼻用制剂相关个药指导原则，总结 FDA 对鼻用制剂仿制药的研究要求，为国内鼻用制剂仿制药开发和评价提供参考。**方法** 在 FDA 官网发布的个药指导原则中筛选出鼻用制剂相关指导原则，进行汇总分析。**结果** 目前 FDA 现行 43 个鼻用制剂相关个药指导原则，推荐的生物等效性方法包括体外生物等效性研究、药动学研究、比较临床终点研究方法等，因不同品种而有所区别。部分个药指导原则已收录先进的体外检测技术如形态定向拉曼光谱用于代替体内临床试验。本文对不同种类生物等效性试验的试验设计、主要研究终点和等效性标准方面进行了代表性描述。**结论** 本文对 FDA 发布的鼻用制剂相关个药指导原则进行了汇总分析，为国内鼻用制剂仿制药开发和评价提供参考。

关键词：鼻用制剂；FDA；个药指导原则；体外生物等效性；比较临床终点生物等效性

中图分类号：R969.3　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1007-7693(2023)20-2786-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20231877

引用本文：廖萍, 耿颖. 美国 FDA 鼻用制剂相关个药指导原则汇总分析[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(20): 2786-2793.

Analysis of FDA's Product-specific Guidances for Nasal Preparations

LIAO Ping[1], GENG Ying[2*](*1.Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201210, China; 2.National Institute for Food and Drug Control, Beijing 102629, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To summarize the research requirements of Food and Drug Administration(FDA) on generic drugs of nasal preparations by reviewing product-specific guidances for nasal preparations issued by FDA, and to provide reference for the development and evaluation of generic drugs of nasal preparations in China. **METHODS** The relevant product-specific guidances of nasal preparations were selected from FDA's official website and summarized and analyzed. **RESULTS** There were currently 43 FDA product-specific guidances for nasal preparations. The recommended bioequivalence methods include *in vitro* bioequivalence studies, pharmacokinetic studies, comparative clinical endpoint studies, etc., which vary according to different drugs. Some of the product-specific guidances had included advanced *in vitro* detection techniques such as morphology-directed Raman spectroscopy(MDRS) in place of *in vivo* clinical trials. In this paper, the experimental design, main study endpoint and equivalence criteria of different types of bioequivalence tests were described. **CONCLUSION** This paper summarizes and analyzes the related product-specific guidances of nasal preparations issued by FDA, and provides reference for the development and evaluation of generic nasal formulations in China.

KEYWORDS: nasal preparation; FDA; product-specific guidances; *in vitro* bioequivalence; comparative clinical endpoint bioequivalence

理想的仿制药与原研药品应具有相同的质量和疗效，可以在临床上替代原研药品，从而提高药品可及性、降低医疗支出，发挥重要的经济和社会效益。仿制药申请人要进行哪些研究来证明其申报的仿制药(T 制剂)与原研药品(R 制剂)质量和疗效一致，往往成为申请人与监管机构沟通和博弈的重点。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration，FDA)自 2007 年开始发布个药指导原则(product-specific guidances，PSG)，为制药行业开发仿制药提供基于产品的指南，详细阐述了 FDA 当前关于证明特定仿制药与参比制剂治疗等效的证据要求，以期简化仿制药开发，促进仿制药的及时批准和良性竞争，帮助患者获得安全、有效、经济、可及的药物。经查，截至 2023 年 6 月 26 日，FDA 已发布 2 114 个 PSG[1]。

鼻用制剂系指直接用于鼻腔，发挥局部或全身治疗作用的制剂，具有快速起效、非侵入给药、使用方便、患者依从性好、无首过效应、不良反应较小、黏膜免疫等很多优点，被认为是口服和非肠道途径的有用且可靠的替代方案。特别是近年来鼻脑递送药物的不断获批并应用于临床[2]，鼻用制剂展现出巨大的发展潜力。但是，鼻用制剂

基金项目：上海市药品监督管理局药品监管科学研究课题项目(LX-2023-04)

作者简介：廖萍，女，硕士　E-mail: dimpleliaoping@163.com　***通信作者：**耿颖，女，博士，副研究员　E-mail: gengying@nifdc.org.cn

仿制药品的评价是一项极具挑战性的工作。鼻用制剂的有效性往往取决于药物在鼻腔中的沉积和吸收，而药物在鼻腔中的沉积是一个复杂的过程，影响鼻腔吸收的因素有患者鼻腔生理病理条件、药物理化性质、制剂因素以及给药装置等。FDA认为难以依靠单独的某项研究来充分证明此类产品的等效性，因此推荐采用一组证据来证明雾化局部作用鼻产品的生物等效性(bioequivalence，BE)。这些证据包括装置和处方的相似性、体外等效性、药动学等效性、临床终点等效性等，被称为“证据权重”法[3]。FDA在2003年发布的《局部作用的鼻用气雾剂和鼻用喷雾剂的生物利用度和生物等效性研究指导原则》的基础上[3]，针对鼻用制剂具体品种发布PSG，进一步明确每个品种的仿制药品所需开展的相关研究工作，为加速鼻用制剂的研发、生产，提高其可及性发挥了重要的作用。截至2023年6月26日，FDA现行43个鼻用制剂PSG，涉及喷雾剂、气雾剂、溶液剂、软膏剂、粉雾剂、凝胶剂等，推荐的仿制药开发方法包含体外BE研究、药动学研究、药效学研究、临床终点研究和装置比较方法等。本文对43个鼻用制剂PSG进行分析，为鼻用制剂仿制药的开发与评价提供参考。

1 品种信息介绍

43个鼻用制剂PSG，涉及的主要适应证包括过敏性鼻炎、偏头痛、局部麻醉、癫痫、镇痛等(见图1)，包括34种活性成分(含复方)，含喷雾剂(35个)、气雾剂(2个)、粉雾剂(2个)、溶液剂(2个)、软膏剂(1个)、凝胶剂(1个)。其中喷雾剂数量最多(占比81%)，视全身或局部作用、是否定性(Q1)和定量(Q2)与R制剂一致，决定是否进行药动学研究，含有糖皮质激素类药物的喷雾剂需要开展临床终点研究；对于局部作用气雾剂，推荐体外BE研究；2个粉雾剂(胰高血糖素和琥珀酸舒马曲坦粉雾剂)均要求开展体外BE和体内药动学研究，其中胰高血糖素鼻粉雾剂还需进行免疫原性风险评估；局部给药的盐酸可卡因溶液剂，推荐豁免体内研究方法。结果见表1。

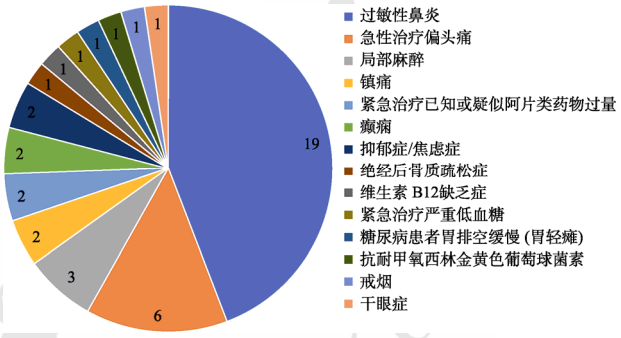

图1 鼻用制剂PSG药物所涉及适应证(数据来源：FDA官网，统计截止时间：2023年6月26日)

Fig. 1 Indications covered by PSGs for nasal preparations (Data source: FDA website, till June 26, 2023)

表1 FDA发布的鼻用制剂相关PSG(数据来源：FDA官网，统计截止时间：2023年6月26日)

Tab. 1 FDA issued PSGs for nasal preparations(Data source: FDA website, till June 26, 2023)

活性成分	下载链接	剂型	规格	PSG号	推荐日期	适应证	体外BE研究	药动学研究[1)]	临床终点研究[2)]
Azelastine Hydrochloride 盐酸氮卓斯汀	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Azelastine HCl_nasal metered spray_NDA 022203_RC08-17.pdf	Spray, Metered	0.137 mg/spray	022203	10/19/2017	过敏性鼻炎	需要	/	/
Azelastine Hydrochloride 盐酸氮卓斯汀	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_020114.pdf	Spray, Metered	0.137 mg/spray	020114	08/02/2022	过敏性鼻炎	需要	/	/
Azelastine Hydrochloride 盐酸氮卓斯汀	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_213872.pdf	Spray, Metered	0.2055 mg/spray	213872	08/02/2022	过敏性鼻炎[3)]	需要	/	/
Azelastine Hydrochloride; Fluticasone Propionate 盐酸氮卓斯汀；丙酸氟替卡松	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_202236.PDF	Spray, Metered	0.137 mg/spray; 0.05 mg/spray	202236	05/2023	过敏性鼻炎	需要	如果Q1Q2不等效，则需要	如果Q1Q2不等效，则需要
Beclomethasone Dipropionate 丙酸倍氯米松	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Beclomethasone dipropionate_draft_Nasal aerosol metered_RLD 202813_RC07-18.pdf	Aerosol, Metered	0.04 mg/Actuation 0.08 mg/Actuation	202813	07/20/2018	过敏性鼻炎	需要	/	/
Beclomethasone Dipropionate Monohydrate 丙酸倍氯米松一水合物	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_019389.pdf	Spray, Metered	EQ 0.042 mg diprop/spray	019389	11/08/2021	过敏性鼻炎	需要	需要	需要

续表 1

活性成分	下载链接	剂型	规格	PSG 号	推荐日期	适应证	体外 BE 研究	药动学研究 [1)]	临床终点研究 [2)]
Budesonide 布地奈德	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_020746.pdf	Spray, Metered	0.032 mg/spray	020746	08/28/2020	过敏性鼻炎	需要	需要	需要
Calcitonin Salmon 鲑鱼降钙素	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_020313.pdf	Spray, Metered	200 IU/spray	020313	03/02/2020	绝经后骨质疏松症	需要	如果 Q1Q2 不等效，则需要	/
Ciclesonide 环索奈德	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Ciclesonide Nasal Aerosol 202129 RC09-12.pdf	Aerosol, Metered	0.037 mg/spray	202129	09/19/2012	过敏性鼻炎	需要	/	/
Ciclesonide 环索奈德	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_022004.pdf	Spray, Metered	0.05 mg/spray	022004	11/08/2021	过敏性鼻炎	需要	需要	需要
Cocaine Hydrochloride 盐酸可卡因	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_209575.pdf	Solution	4%	209575	05/19/2022	局部麻醉	需要	/	/
Cocaine Hydrochloride 盐酸可卡因	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_209963.pdf	Solution	4%	209963	12/13/2019	局部麻醉	需要	/	/
Cyanocobalamin 维生素 B12	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Cyanocobalamin_nasal metered spray_NDA 021642_RC05-17.pdf	Spray	0.5 mg/spray	021642	07/13/2017	维生素 B12 缺乏症	需要	如果 Q1Q2 不等效，则需要	/
Diazepam 地西泮	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_211635.pdf	Spray	5 mg/spray 7.5 mg/spray 10 mg/spray	211635	11/18/2020	急性治疗癫痫	需要	如果 Q1Q2 不等效，则需要	/
Dihydroergotamine Mesylate 甲磺酸双氢麦角毒碱	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_213436.pdf	Spray, Metered	0.725 mg/spray	213436	02/16/2023	急性治疗偏头痛	/	需要	/
Dihydroergotamine Mesylate 甲磺酸双氢麦角毒碱	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_020148.pdf	Spray, Metered	0.5 mg/spray	020148	06/03/2020	急性治疗偏头痛	需要	如果 Q1Q2 不等效，则需要	/
Esketamine Hydrochloride 盐酸艾司氯胺酮	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_211243.pdf	Spray	EQ 28 mg Base	211243	08/28/2020	抑郁症	需要	如果 Q1Q2 不等效，则需要	/
Fentanyl Citrate 枸橼酸芬太尼	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Fentanyl_citrate_nasal_22569_RC02-14.pdf	Spray, Metered	EQ 0.1 mg BASE EQ 0.3 mg BASE EQ 0.4 mg BASE	022569	04/01/2014	镇痛	需要	如果 Q1Q2 不等效，则需要	/
Flunisolide 氟尼缩松	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_018148.pdf	Spray, Metered	0.025 mg/spray	018148	05/19/2022	过敏性鼻炎	需要	/	/
Fluticasone Furoate 糠酸氟替卡松	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_022051.pdf	Spray, Metered	0.0275 mg/spray	022051	05/2023	过敏性鼻炎	需要	如果 Q1Q2 不等效，则需要	如果 Q1Q2 不等效，则需要
Fluticasone Propionate 丙酸氟替卡松	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_205434.pdf	Spray, Metered	/	205434	05/19/2021	过敏性鼻炎 [3)]	需要	如果 Q1Q2 不等效，则需要	如果 Q1Q2 不等效，则需要
Fluticasone Propionate 丙酸氟替卡松	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_020121.pdf	Spray, Metered	0.05 mg/spray	020121	06/03/2020	过敏性鼻炎	需要	如果 Q1Q2 不等效，则需要	如果 Q1Q2 不等效，则需要
Glucagon 胰高血糖素	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_210134.pdf	Powder	3 mg	210134	02/16/2023	紧急治疗严重低血糖	需要	需要	/
Ipratropium Bromide 异丙托溴铵	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_020393.pdf	Spray, Metered	0.021 mg/spray 0.042 mg/spray	020393 020394	08/20/2021	过敏引起的流鼻涕	需要	/	/
Ketorolac Tromethamine 酮咯酸氨丁三醇	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_022382.pdf	Spray, Metered	15.75 mg/spray	022382	08/28/2020	镇痛	需要	如果 Q1Q2 不等效，则需要	/
Metoclopramide Hydrochloride 盐酸甲氧氯普胺	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_209388.pdf	Spray, Metered	EQ 15 mg Base/Spray	209388	05/19/2021	糖尿病患者胃排空缓慢(胃轻瘫)	需要	如果 Q1Q2 不等效，则需要	/

续表 1

活性成分	下载链接	剂型	规格	PSG 号	推荐日期	适应证	体外 BE 研究	药动学研究 [1)]	临床终点研究 [2)]
Midazolam 咪达唑仑	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_211321.pdf	Spray	5 mg/spray	211321	05/19/2021	癫痫	需要	如果 Q1Q2 不等效，则需要	/
Mometasone Furoate 糠酸莫米松	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_215712.pdf	Spray, Metered	0.05 mg/spray	215712	11/17/2022	过敏性鼻炎[3)]	需要	需要	需要
Mometasone Furoate 糠酸莫米松	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_020762.pdf	Spray, Metered	0.05 mg/spray	020762	05/2023	过敏性鼻炎	需要	需要	需要
Mometasone Furoate; Olopatadine Hydrochloride 糠酸莫米松；盐酸奥洛他定	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_211746.pdf	Spray, Metered	0.025 mg/spray; 0.665 mg/spray	211746	08/02/2022	过敏性鼻炎	需要	需要	需要
Mupirocin Calcium 莫匹罗星钙	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Mupirocin_Calcium_nasal_oint_50703_RC06-10.pdf	Ointment	EQ 2% BASE	050703	06/30/2010	抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌素	/	/	需要
Naloxone Hydrochloride 盐酸纳洛酮	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Naloxone hydrochloride_ nasal spray_ NDA 208411_RC04-17.pdf	Spray	2 mg/spray 4 mg/spray	208411	04/21/2017	紧急治疗已知或疑似阿片类药物过量	需要	如果 Q1Q2 不等效，则需要	/
Naloxone Hydrochloride 盐酸纳洛酮	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_212045.pdf	Spray	8 mg/spray	212045	05/19/2022	紧急治疗已知或疑似阿片类药物过量	需要	如果 Q1Q2 不等效，则需要	/
Nicotine 尼古丁	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_020385.pdf	Spray, Metered	0.5 mg/spray	020385	08/02/2022	戒烟	需要	如果 Q1Q2 不等效，则需要	/
Olopatadine Hydrochloride 盐酸奥洛他定	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_021861.pdf	Spray, Metered	0.665 mg/spray	021861	08/02/2022	过敏性鼻炎	需要	/	/
Oxymetazoline Hydrochloride; Tetracaine Hydrochloride 盐酸羟甲唑啉；盐酸丁卡因	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_208032.pdf	Spray, Metered	0.1 mg/spray; 6 mg/spray	208032	08/02/2022	局部麻醉	需要	/	/
Sumatriptan 舒马曲坦	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Sumatriptan_Nasal spray_NDA 020626_RV Nov 2018.pdf	Spray	5 mg/spray 20 mg/spray	020626	11/28/2018	急性治疗偏头痛	需要	需要	/
Sumatriptan 舒马曲坦	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_210884.pdf	Spray	/	210884	08/28/2020	急性治疗偏头痛	需要	如果 Q1Q2 不等效，则需要	/
Sumatriptan Succinate 琥珀酸舒马曲坦	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_206099.pdf	Powder	EQ 11 mg Base	206099	03/02/2020	急性治疗偏头痛	需要	需要	/
Testosterone 睾丸素	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_205488.pdf	Gel, Metered	5.5 mg testosterone/ 0.122 gm actuation	205488	02/16/2023	焦虑症	/	需要	/
Triamcinolone Acetonide 曲安奈德	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_020468.pdf	Spray, Metered	0.055 mg/spray	020468	06/03/2020	过敏性鼻炎	需要	需要	需要
Varenicline Tartrate 酒石酸伐伦克林	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_213978.pdf	Spray	EQ 0.03 mg base/spray	213978	11/17/2022	眼干燥症	需要	/	/
Zolmitriptan 佐米曲坦	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Zolmitriptan_Nasal spray_NDA 021450_RV Oct 2018.pdf	Spray	2.5 mg/spray 5 mg/spray	021450	11/28/2018	急性治疗偏头痛	需要	如果 Q1Q2 不等效，则需要	/

注：[1)]FDA 认为，对于溶液型喷雾剂，局部作用者无需药动学研究，全身作用者如果 Q1、Q2 不等效则须进行药动学研究；[2)]FDA 认为，对于局部作用的、无法用药动学说明局部吸收情况，需要临床终点 BE 研究的糖皮质激素类药物，如果药物的 PSD 可以使用经过验证的分析方法[如形态学定向拉曼光谱(MDRS)或其他先进方法]准确测量，申请人可以在简略新药申请(ADNA)申请中提交比较粒度分布(PSD)数据作为其药物表征的一部分，从而替代比较临床终点 BE 研究；[3)]非处方药品。

Note: [1)]FDA believed that for nasal solution sprays, PK study was not required for local action, and PK study was required for systemic circulation if Q1 and Q2 were not equivalent; [2)]The FDA believed that for the glucocorticoid drugs for local action that cannot be explained by PK and require clinical endpoint BE studies, if the PSD of the drug could be accurately measured using validated analytical methods such as morphological directed Raman spectroscopy (MDRS) or other advanced methods, the applicant could submit comparative PSD data as part of their drug characterization in the ANDA application, as an alternative to comparing clinical endpoint BE studies; [3)]Over the counter drugs.

2 体外 BE 研究

关于处方，FDA 建议 T 制剂在定性(Q1)和定量(Q2)上与 R 制剂相同。Q1(定性相同)是指 T 制剂使用了与 R 制剂相同的非活性成分。Q2(定量相同)是指 T 制剂中使用的非活性成分的浓度在 R 制剂中使用的浓度的±5%以内。

与吸入制剂相似[4]，鼻用制剂的体外 BE 研究，FDA 一般建议申请人至少使用 3 批 T 制剂和 R 制剂(含 3 个主要稳定性批次)，每批≥10 个样品。T 制剂的 3 个批次应至少由 3 个不同批次的原料药、3 个不同批次的关键辅料和 3 个不同批次的装置组件或包装系统(例如，泵和触动器)制备。T 制剂应由拟上市的最终装置组件和最终处方组成。与吸入制剂以粉雾剂为主不同，鼻用制剂以鼻喷雾剂为主，建议的体外 BE 检测包括单揿药物含量(single actuation content，SAC)、激光衍射分析液滴尺寸分布、级联撞击器测<9 μm 小液滴中药量、喷雾模式、喷雾几何学羽流几何、启动和再启动(针对多剂量制剂)等；鼻气雾剂需进行空气动力学粒径分布(aerodynamic particle size distribution，APSD)研究；鼻溶液剂、鼻软膏剂及鼻凝胶剂 PSG 中未推荐体外 BE 检测方法，见表 2。

表 2 不同鼻用剂型的 PSG 推荐的体外 BE 方法

Tab. 2 Recommended *in vitro* BE methods for PSG with different nasal dosage forms

剂型	推荐的体外 BE 研究方法
鼻喷雾剂	①②③④⑤⑥；对于混悬液，还需⑦⑧
鼻气雾剂	①②④⑤⑥⑨
鼻粉雾剂	①②③
鼻溶液剂	/
鼻软膏剂	/
鼻凝胶剂	/

体外 BE 方法：①单揿药物含量；②激光衍射分析颗粒/液滴尺寸分布；③小颗粒/液滴中药物含量；④喷雾模式；⑤羽流几何形状；⑥启动和再启动；⑦药物粒度分布；⑧溶出度；⑨空气动力学粒径分布

2.1 SAC

试验设计：SAC 试验应在产品的开始(B)、中间(M)和最后(E)阶段测定，流速为 28.3 L·min^{-1}。采用美国药典(United States Pharmacopoeia，USP)<601>仪器 A 或其他经验证的适当方法测定。每次测定的揿次应为 1。

等效性标准：SAC 的群体生物等效性(population bioequivalence，PBE)分析。

2.2 激光衍射分析颗粒/液滴尺寸分布

试验设计：应使用激光衍射或经验证的替代方法确定颗粒/液滴尺寸分布。颗粒/液滴尺寸分布仅在完全开发中 B 和 E 阶段进行测量。建议在距离执行器孔 2~7 cm 的范围内进行研究，2 个距离间隔为≥3 cm。

补充说明：应根据体积(质量)报告单个颗粒/液滴尺寸分布和跨度。给定单元的平均 D_{10}、D_{50}、D_{90} 值应根据该单元在每个阶段最多连续 3 次喷射的平均值计算。跨度以$(D_{90}–D_{10})/D_{50}$计算。为了评估精度，还应报告每次喷射的数据。

等效性标准：2 个选定距离的 D_{50} 和跨度的 PBE 分析。

2.3 小颗粒/液滴中药物含量

试验设计：建议使用经过验证的高灵敏度测定法，在产品的 B 阶段使用 USP<601>设备 1(流速 28.3 L·min^{-1})，设备 6(流速 15 L·min^{-1})或其他适当的方法进行小颗粒/液滴中药物含量的测定。小颗粒/液滴中的药物应使用最少的揿数(通常≤10 个揿次)来测定，以证明检测的敏感性，以便更能反映个体剂量。

附加说明：药物沉积应以质量单位报告。质量平衡应基于每个阀杆、驱动器、适配器、感应端口、任何其他附件、过滤器的顶部级和所有下部级上的药物沉积。质量平衡情况应根据所有沉积部位的总和进行报告。所收集到的药物总质量应在标识量的 85%~115%。

等效性标准：修饰后的单侧 PBE 分析，具体分析步骤可见丙酸氟替卡松鼻喷雾剂 PSG[5]。

2.4 喷雾模式

试验设计：喷型模式试验应在产品的 B 阶段，距离执行器孔的 2 个不同距离处进行。选择的距离应间隔≥3 cm，并距离 R 制剂驱动器喷嘴 3~7 cm 的范围。可以使用撞击(薄层色谱板撞击)、非撞击(激光光片技术)或其他合适的方法来确定喷雾模式。

附加说明：喷雾模式应根据自动分析的椭圆率和真实形状周长内面积(包括高比例，例如，总喷雾模式的 95%)或手动分析的椭圆率和 D_{max} 进行定量测定。椭圆率定义为 D_{max} 与 D_{min} 的比值。D_{max} 和 D_{min} 分别是通过质心或重心(视情况而定)的最长和最短直径。每个喷雾模式的喷雾次数最好是 1 次。

等效性标准：在 2 个选定的距离上，①喷雾形状的定性比较，②椭圆率和真实形状周长内面积，或椭圆率和 D_{max} 的 PBE 分析。

2.5 喷雾几何形状

试验设计：羽流几何形状测定应在产品的 B 阶段进行。可以使用定时序列声触闪光照相法、激光光片技术或其他合适的方法来测定在揿后延迟时间内的羽流几何形状。

附加说明：当全部喷出的羽流几何形状仍与驱动器喷嘴接触时，应报告在单一延迟时间内的羽流几何测量结果。羽流几何形状应根据羽流角度和宽度进行定量测量。羽流角度是基于羽流的锥形区域，从驱动器喷嘴或附近的顶点延伸。羽流宽度的测量距离等于所选喷雾模式测量距离中的较大者。

等效性标准：3 批 T 制剂与 R 制剂的羽流角度和宽度的几何平均值之比(基于对数变换数据)应在 90%~111%。

2.6 启动和再启动

试验设计：启动和再启动试验应基于在 R 制剂标签中规定的启动和再启动次数之后立即进行的单揿递送剂量测试(驱动器以外)。如果 R 制剂标签提供了再启动的信息，则应在首次使用和/或其他情况(如掉落)后，在规定的非使用期存放后进行再启动试验。

附加说明：对于 BE 评估，除 R 制剂标签建议以阀门倒立贮存的产品外，应以阀门直立贮存产品的形式进行启动和再启动测试。启动数据可以基于 B 阶段的 SAC 数据。

等效性标准：在 R 制剂标签中规定的填充或再填充揿数之后，立即进行单揿递送剂量的 PBE 分析。

2.7 其他体外 BE 研究

2.7.1 鼻用气雾剂　对于鼻用气雾剂，还需测定 APSD[6]。

试验设计：APSD 测试应在产品的 B 和 E 阶段进行，流速为 28.3 $L \cdot min^{-1}$ 或 30 $L \cdot min^{-1}$。可使用 USP <601>仪器 1、仪器 6 或其他经验证的适当方法进行测定。每个剂量的 APSD 测定应在经过验证的测定法的灵敏度所证明的最小揿次数下进行。

附加说明：需计算各层级的沉积量，包括吸嘴适配器、导入口以及各级级联撞击器和过滤器。应根据所有层级沉积量的总和报告质量平衡情况。T 和 R 产品的每个级联撞击器数据，都应以表格的形式作为简略新药申请(abbreviated new drug application，ANDA)的一部分，递交给 FDA 用于进行 BE 评估。

等效性标准：撞击器内质量(impactor-sized mass，ISM)的 PBE 分析。应提交级联撞击器各层级沉积量的分布曲线，质量中位数空气动力学直径(mass median aerodynamic diameter，MMAD)几何标准差(geometric standard deviation，GSD)和微细粒子质量(fine particle mass，FPM)，作为 APSD 等效的支持性证据。

2.7.2 鼻用混悬液制剂　2023 年 5 月，FDA 修订了 4 个治疗季节性花粉症(过敏性鼻炎)的复杂混悬型鼻喷雾剂的 PSG(盐酸氮卓斯汀、丙酸氟替卡松，NDA 202236[7]；糠酸氟替卡松，NDA 022051[8]；丙酸氟替卡松，NDA 020121[5]；糠酸莫米松，NDA 020762[9])，为 Q1 和 Q2 与参比制剂相同的仿制药提供了新的体外 BE 选项，增加“粒度分布(particle size distribution，PSD)”和“溶出度”的检测，可以仅使用体外研究(即无需进行体内药动学 BE 研究和体内比较临床终点 BE 研究)来建立，这将极大地促进这些产品的仿制药开发。

2.7.2.1 PSD　试验设计：应使用优化的和经过验证的分析方法，例如形态定向拉曼光谱(morphology directed Raman spectroscopy，MDRS)，在药品的 B 阶段测量药物喷雾的 PSD。

附加说明：应准备药物 PSD 测量样品，以确保药物喷出后仍处于混悬状态。应对样品制备方法和选定的粒度测定方法进行充分的优化和验证，论证所选方法可以准确可靠地识别和测量药物颗粒的尺寸分布，而不受制剂中悬浮的辅料颗粒的干扰。T 和 R 制剂 PSD 的等效性应基于 D_{50} 和跨度的 PBE 分析。如果所选方法对测量超过一定尺寸范围的颗粒不敏感，则可能需要正交方法。

2016 年，FDA 首次批准糠酸莫米松鼻混悬液喷雾剂的仿制药品。申请人提交的等效证据中就包括了 MDRS 产生的支持性数据，以表征药品中活性成分的 PSD，从而代替了比较临床终点 BE 研究，为鼻混悬液喷雾剂的等效性研究开辟了新的途径[10]。

2.7.2.2 溶出度　试验设计：建议在产品的 B 阶段进行溶出度试验。采用合适的仪器(如 USP<711>仪器 2，USP<724>仪器 5，或 Transwell 系统)和充分开发和验证的方法来确定溶出度测量值，以支持其检测 T 和 R 产品之间性能差异的灵敏度。

附加说明：应提供资料解释溶出方法参数的选择，如设备、产品剂量、介质、介质体积搅拌/

搅拌速率、取样次数等。提交的研究方法信息应详细说明每个参数值及其灵敏度和重现性。溶出度试验应在 T 和 R 产品具有足够相似的药物质量的样品上进行。溶出度测量应以质量单位和药物溶出百分比来报告。

等效性标准：溶出曲线的比较分析应使用适当的统计学方法(例如，使用相似因子 f_2 的模型独立方法)。

2.8 体外 BE 数据提交建议

对于鼻喷雾剂产品体外数据的汇总表和 SAS 数据表，应使用 FDA 网站“ANDA 表格和提交要求”中的模板，以确保数据的完整性和一致性。除了提交所有原始数据外，还应提供以下关于激光衍射的液滴尺寸分布、喷雾模式和喷雾羽流几何、PSD、溶出度的支持文件：

①文件包括仪器输出报告和适用的拍照或图形材料。文件应清楚地标明产品(如 T 或 R)、批号和测试条件(如距离、阶段、延迟时间)。

②对于激光衍射的液滴尺寸分布，应提交单次喷雾在整个使用周期内的液滴尺寸和遮光率或透射率的分布图。

③激光衍射的液滴尺寸分布、喷雾模式和羽流几何支持性文件应包括代表性副本，最好是电子副本，占总观测值>20%。

④以自动图像分析方法定量的喷雾模式和羽流几何，应提交占总观测值>20%的代表性电子图像以及部分纸质副本。

⑤应提交 PSD 检测所用样品的制备方法、全面的方法优化和验证数据(例如，掀数、样品体积、颗粒沉降时间)和选定的粒度测定方法。例如，采用 MDRS 检测 PSD，申请人应提交优化和验证数据，至少包括粒子成像设置(如扫描区域、放大倍率设置、照明设置、阈值、杂质设置、用于分析的颗粒数量)、形态滤波器选择(如纵横比、圆度、凸度、延伸率、强度平均值、坚固度等，视情况而定)和拉曼光谱设置(如曝光时间、光谱相关范围、拉曼光谱相关得分，视情况而定)。此外，应提交用于粒度测定的所有正交分析方法的全面优化和验证数据。

⑥对于溶出度，应在 ANDA 中提交一份全面的方法开发报告，以显示溶出度方法是如何优化的，并支持所选择的溶出度方法参数是适当。溶出研究中使用的设备、方法和研究条件应经过适当的验证。溶出方法应能证明在测定产品溶出动力学时的区分能力(例如，能检测出处方或生产工艺中有意义的差异，如药物颗粒大小的差异)。

3 鼻用制剂所用装置

关于鼻用制剂所用装置，FDA 允许 T 制剂与 R 有所不同，但要求申请人在设计器械时需关注 R 制剂器械的尺寸和形状、外部关键设计属性、外部工作原理，以及单剂量设计、多剂量 R 制剂所用器械的定量装置、总揿数等情况。具体可参考 FDA 2017 年 1 月发布的行业指南《药械组合产品的比较分析和人为因素研究相关的使用比较》[11]。

4 具有药动学终点的体内 BE 研究

关于具有药动学终点的体内 BE 研究，如盐酸纳洛酮鼻喷剂(8 mg/喷)[12]，如果 T 制剂的 Q1 和 Q2 与 R 制剂不同，且 T 制剂的鼻喷装置(例如，泵和驱动器设计)适合 ANDA，FDA 建议进行以下药动学研究，以建立 T 和 R 制剂之间的生物等效性[9]：

研究类型：禁食；

设计：单剂量，体内双向交叉；

剂量：8 mg 纳洛酮(8 mg/喷，1 个鼻孔喷 1 次)；

研究对象：成年男性和未怀孕女性，健康人群；

分析物：血浆中的纳洛酮。

以下药动学参数将被分析：Log 转换的 $AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-inf}}$ 和 C_{max}。申请者应提交早期时间点的部分 AUC 作为支持数据，以评估纳洛酮效应的发生。申请者应收集足够的可量化药动学样本，以便在给药后最初 4 min、前 10 min 和 10~30 min 内比较 T 制剂和 R 制剂对纳洛酮的暴露情况。

纳洛酮的等效性基于 AUC 和 C_{max}。C_{max} 和 AUC 的几何平均 T/R 比值的 90%置信区间应在 80.00%~125.00%。

5 以临床终点为终点的体内 BE 研究

关于以临床终点为终点的体内 BE 研究，如糠酸莫米松和盐酸奥洛他定鼻喷剂[13]，FDA 要求临床设计为随机、双盲、三臂、安慰剂对照、平行试验，受试者为患有季节性变应性鼻炎的成年男性和非怀孕、非哺乳期女性。包括 2 个阶段：7 d 的单盲法安慰剂磨合期(研究日为–7~–1 d)，以建立基线并确定安慰剂应答者，然后是 14 d 的治疗期(研究日 1~14 d)。在首次给药前，按照 R 制剂的标签对每个产品进行预填充。在安慰剂磨合期间，所有受试者接受安慰剂对照剂，每天在每个鼻孔中喷 2 次，持续 7 d。所有在安慰剂磨合期后合格的受试者将在治疗期间随机接受 T 制剂、R 制剂或安慰剂(对照物)，以每天 2 次在每个鼻孔中喷洒

2 次的方式给予，持续 14 d。主要终点是从基线到治疗期间反射性总鼻症状评分的平均变化的差异。建议采用多中心研究以避免潜在的研究者偏倚。考虑到双倍的液体量可能会导致药物从鼻腔沉积部位被冲洗，可能会改变安全性和有效性，不建议采用双模拟法。

6 鼻用溶液剂的 BE 豁免

关于部分鼻用溶液剂，如盐酸可卡因鼻溶液申请豁免体内生物利用度或 BE 研究要求[14]，根据 21 CFR 320.22(b)(3)，T 制剂应含有与 R 制剂相同浓度和剂型的相同活性药物成分，并且不含可能显著影响全身或局部可用性的非活性成分或其他参比制剂配方变化。根据 21 CFR 314.94(a)(9)(v)，ANDA 如包含不同的非活性成分，申请人必须识别和描述差异，并提供信息证明差异不影响拟议药品的安全性或有效性。

7 鼻用 OTC 药品

关于鼻用 OTC 药品，如盐酸氮卓斯汀鼻喷剂，FDA 根据 NDA 022203 建立了 PSG_213872，提供了体外研究的建议，以建立 T 与 R 的生物等效性[15]。对于已获批准的盐酸氮卓斯汀鼻喷剂处方药拟申请转为 OTC 药品，需满足：①与已批准的处方用 T 制剂相同的生产设施、工艺和放行标准，②与已批准的处方用 T 制剂相同的配方组成，③与已批准的处方用 T 制剂具有相同的容器和密封部件。

8 小结

鼻用制剂因其作用部位的特殊性，其等效性评价复杂、难度大。FDA 针对具体鼻用制剂品种发布了 PSG，明确研究内容与要求，为提高鼻用制剂仿制药品的开发和评价效率发挥了重要作用。建议的鼻用制剂体外 BE 检测包括 SAC、激光衍射分析颗粒/液滴尺寸分布、颗粒/液滴中的药物含量、喷雾模式、羽流几何、启动和再启动(针对多剂量制剂)等。另外，对于鼻用气雾剂，还需测定 APSD；对于鼻用混悬制剂，还可检测 PSD 和溶出度以替代以临床终点为终点的体内 BE 研究。对于建议进行药动学研究的药物，明确了研究方法、分析方法、等效性标准等。对于建议进行以临床终点为终点的体内 BE 研究的药物，提供了临床试验设计方案要点，并对替代方法进行了描述。

中国自 2016 年推进仿制药一致性评价工作以来，已明确要求所申报的仿制药需与参比制剂进行等效性评价，但中国目前尚未发布鼻用制剂相关技术指南，可通过借鉴和参考 FDA 及其他发达地区监管地区所发布的相关监管要求、技术指南，并基于一定的监管科学研究，逐步明确中国鼻用制剂相关技术要求，提高研发和监管效率，引导行业合规高质量发展。

REFERENCES

[1] FDA. Product-Specific Guidances for Generic Drug Development[EB/OL]. [2023-06-26]. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/psg/index.cfm.

[2] XU Q, ZHANG H Q, ZHOU J P, et al. Advances in intranasal nanoscale drug delivery systems for central nervous system disease therapy[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2022, 39(8): 1099-1104.

[3] FDA. Guidance for Industry-Bioavailability and Bioequivalence Studies for Nasal Aerosols and Nasal Sprays for Local Action[EB/OL]. [2023-06-26]. https://www.fda.gov/media/70867/download.

[4] LI S, CHEN G L. Summarized analysis of FDA product-specific guidances for generic drug development in inhalation route[J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2021, 52(8): 999-1009.

[5] FDA. Draft Guidance on Fluticasone Propionate[EB/OL]. [2023-06-26]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_020121.pdf

[6] FDA. Draft Guidance on Beclomethasone dipropionate [EB/OL]. [2023-06-26]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Beclomethasone dipropionate_draft_Nasal aerosol metered_RLD 202813_RC07-18.pdf.

[7] FDA. Draft Guidance on Azelastine Hydrochloride; Fluticasone Propionate[EB/OL]. [2023-06-26]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_202236.pdf.

[8] FDA. Draft Guidance on Fluticasone Furoate[EB/OL]. [2023-06-26]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_022051.pdf

[9] FDA. Draft Guidance on Mometasone Furoate[EB/OL]. [2023-06-26]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_020762.pdf

[10] LIU Q, ABSAR M, SALUJA B, et al. Scientific considerations for the review and approval of first generic mometasone furoate nasal suspension spray in the United States from the bioequivalence perspective[J]. AAPS J, 2019, 21(2): 14.

[11] FDA. Comparative Analyses and Related Comparative Use Human Factors Studies for a Drug-Device Combination Product Submitted in an ANDA[EB/OL]. [2023-06-26]. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/comparative-analyses-and-related-comparative-use-human-factors-studies-drug-device-combination.

[12] FDA. Draft Guidance on Naloxone Hydrochloride[EB/OL]. [2023-06-26]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_212045.pdf.

[13] FDA. Draft Guidance on Mometasone Furoate; Olopatadine Hydrochloride[EB/OL]. [2023-06-26]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_211746.pdf.

[14] FDA. Draft Guidance on Cocaine Hydrochloride[EB/OL]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_209575.pdf.

[15] FDA. Draft Guidance on Azelastine Hydrochloride[EB/OL]. [2023-06-26]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_213872.pdf.

收稿日期：2023-07-05

(本文责编：曹粤锋)