

鼻用喷雾剂/气雾剂生物等效性评价及其统计学应用考量

耿颖¹, 廖萍², 邓艳平³, 魏宁漪¹, 谭德讲¹, 杨泉⁴, 周学海⁵, 谢少斐⁶, 朱容蝶⁷, 王蕊⁸, 陈华^{1*}, 陈桂良^{2*} [1. 中国食品药品检定研究院, 北京 102629; 2. 上海药品审评核查中心, 上海 201210; 3. 福建医科大学, 福州 530122; 4. 诺华(中国)生物医学研究有限公司, 上海 201203; 5. 津药达仁堂集团中药研究院, 天津 300457; 6. 江苏先声药业有限公司, 神经与肿瘤药物研发全国重点实验室, 南京 325035; 7. 北京协和药厂有限公司, 北京 102629; 8. 上海上药信谊制药厂有限公司, 上海 201206]

摘要: 目的 系统阐述局部作用的鼻用喷雾剂和鼻用气雾剂生物等效性(bioequivalence, BE)评估背景, 以及美国、欧盟和中国监管机构对该类复杂药械组合 BE 评估的基本要求。方法 详细解释美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)采用的创新性证据加权理念, 和该类制剂 BE 评估的统计学原理、方法和考量。通过 FDA 颁布的布地奈德吸入混悬液指导原则和丙酸氟替卡松鼻用喷雾剂指导原则草案中的计算方法, 通过 R 语言编程计算双侧和单侧群体生物等效性(population bioequivalence, PBE)计算统计学参数, 并提供计算程序的伪代码。介绍了欧盟和中国对于鼻用喷雾剂和鼻用气雾剂相关的指导原则和评审理念。**结果与结论** 局部作用的鼻用喷雾剂/鼻用气雾剂为近年来新药及仿制药开发的热点, 本文为该类制剂的研发、质量控制以及仿制制剂 BE 评价提供有益的思路与参考。

关键词: 鼻用喷雾剂; 鼻用气雾剂; 生物等效性; 指导原则; 指南; 群体生物等效性; 统计学

中图分类号: R943 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2023)20-2827-11

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20231945

引用本文: 耿颖, 廖萍, 邓艳平, 等. 鼻用喷雾剂/气雾剂生物等效性评价及其统计学应用考量[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(20): 2827-2837.

Statistical Evaluation Methods and Considerations of Bioequivalence Studies for Nasal Sprays and Nasal Aerosols

GENG Ying¹, LIAO Ping², DENG Yanping³, WEI Ningyi¹, TAN Dejiang¹, YANG Quan⁴, ZHOU Xuehai⁵, XIE Shaofei⁶, ZHU Rongdie⁷, WANG Rui⁸, CHEN Hua^{1*}, CHEN Guiliang^{2*} (1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China; 2. Shanghai Center of Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201210, China; 3. Fujian Medical University, Fuzhou 530122, China; 4. China Novartis Institutes for Biomedical Research Co., Ltd., Shanghai 201203, China; 5. Tianjin Pharmaceutical Da Ren Tang Group Corp., Ltd., Traditional Chinese Medicine Research Institute, Tianjin 300457, China; 6. State Key Laboratory of Neurology and Oncology Drug Development, Jiangsu Simcere Pharmaceutical Co., Ltd., Nanjing 325035, China; 7. Beijing Union Pharmaceutical Factory Ltd., Beijing 102629, China; 8. SPH Sine Pharmaceutical Laboratories Co., Ltd., Shanghai 201206, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To systematically review the background of bioequivalence assessment of nasal sprays and nasal aerosols and the guiding considerations for the bioequivalence assessment of these complex drug-device combination products by regulatory authorities in the United States, the European Union(EU) and China. **METHODS** This article provided detailed explanations on the innovative weight of evidence assessment approach adopted by the US Food and Drug Administration(FDA), and the statistical rationale, methods and considerations for the bioequivalence assessment of nasal sprays and nasal aerosols. Using the calculation methods described in the draft guidance for budesonide inhalation suspension and the draft guidance for fluticasone nasal spray propionate issued by FDA, the statistical parameters of two-sided and one-sided population bioequivalence calculation were realized through R language programming, and pseudo-code for the population bioequivalence (PBE) calculation programs was provided. This article also presented a comprehensive review of published guidelines and summaries review principles of the EU and China for nasal sprays and nasal aerosols equivalence assessment. **RESULTS & CONCLUSION** Nasal sprays/nasal aerosols is the focus of innovative and generic drug development in recent years. This paper provided valuable considerations references for the research and development, quality control and bioequivalence evaluation of generic preparations of nasal sprays/nasal aerosols.

KEYWORDS: nasal sprays; nasal aerosols; bioequivalence; guidance; guideline; population bioequivalence; statistics

基金项目: 中国食品药品检定研究院关键技术研究基金(GJJS-4-3)

作者简介: 耿颖, 女, 副研究员 E-mail: gengying@nifdc.org.cn

*通信作者: 陈华, 男, 硕士, 主任药师 E-mail: chenhua@nifdc.org.cn

共同第一作者: 廖萍, 女, 硕士 E-mail: liaoping@smda.sh.cn

陈桂良, 男, 博士, 二级教授 E-mail: chenguilang@smda.sh.cn

鼻腔给药系统是指在鼻腔内使用,经鼻黏膜吸收而发挥治疗作用的给药途径^[1-3]。鼻部药物递送具有诸多优势:由于鼻腔内具有丰富的毛细血管,药物能通过该途径进入血液并作用于全身,可避免在胃肠道中的代谢及首过效应;药物可以从鼻腔内的嗅觉区域到达脑部,起到鼻脑给药的作用;具有起效快速,无创易获得,低成本无刺激以及可长期使用等优点^[1-4]。中国药典四部制剂通则<0106 鼻用制剂>中规定,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;鼻用制剂亚剂型包括滴鼻剂、洗鼻剂、鼻用气雾剂、鼻用喷雾剂、鼻用软膏剂、鼻用乳膏剂、鼻用凝胶剂、鼻用散剂、鼻用粉雾剂和鼻用棒剂^[5]。美国药典通则中^[6-7],把吸入和鼻用制剂(*inhalation and nasal products*)归为一大类,其中鼻用制剂亚剂型包括鼻用气雾剂、鼻用喷雾剂、鼻用粉雾剂和鼻用溶液。欧洲药典通则^[8]中鼻用制剂亚剂型包括鼻用滴剂和液体鼻用喷雾剂、鼻用粉雾剂、半固体鼻用制剂、鼻用冲洗剂和鼻用棒剂等。

由于鼻腔药物递送具有的独特优势,鼻用制剂受到越来越多的重视。对于鼻用喷雾剂/气雾剂2类亚剂型,由于其在鼻腔分布均匀,不易流失及生物利用率高等优势,近几十年来,产品越来越受欢迎^[9-10]。中国药典四部通则<0106 鼻用制剂>中,鼻用喷雾剂系指由原料药和适宜辅料制成的澄明溶液、悬浮液或乳状液,供喷雾器雾化的鼻用液体剂^[5];鼻用气雾剂系指由原料和附加剂与适宜抛射剂共同装封于耐压容器中,内容物经雾状喷出后,经鼻吸入沉积于鼻腔的制剂^[5]。与传统经鼻给药制剂(如滴鼻剂、洗鼻剂等)相比,鼻用喷雾剂/气雾剂的设计目的是将含有特定剂量的活性药物组分的溶液/混悬液/混合物递送到鼻腔,均为以药品作用为主的复杂药械组合产品,对于质量控制和评审均有一定的挑战。

鼻用喷雾剂/气雾剂仿制制剂的生物等效性(*bioequivalence*, BE)研究具有明确的特点:由于其全身血药浓度与作用部位的血药浓度无确定的关系,传统的药动学方法进行仿制制剂与参比制剂BE分析并未被广泛接受;体外雾化特性研究较体内研究具有变异性小且易于控制的特点,更有可能检测2种制剂间的差异,有希望替代部分临床评估。近年来,各国监管机构对于复杂药械组合的仿制均出台了相关的指导原则,其中美国食品药品监督管理局(*Food and Drug Administration*, FDA)对于鼻用

喷雾剂/鼻用气雾剂的监管一直处于引领地位,不仅发布了相关的BE通用指导原则^[11-13],而且发布了众多的个药(*Product-specific*)指导原则,包括混悬型鼻用喷雾剂^[14-20]、定量型溶液型鼻用喷雾剂^[21-28]、非定量型溶液型鼻用喷雾剂以及鼻用气雾剂^[29-31],其创新性加权证据理念^[32-34]为行业提供了复杂药械组合仿制药研发和审评的指导和借鉴。

本文详细阐述了美国FDA、欧洲药品管理局(*European Medicines Agency*, EMA)以及中国药品监督管理局药品审评中心(*Center for Drug Evaluation*, CDE)对于鼻用喷雾剂/气雾剂的审评理念和要求,系统分析了鼻用喷雾剂/气雾剂仿制制剂BE评价路径和方法,并讨论了生物等效评价相关的背景、审评原则、统计学原理及实验设计等考量,提供了群体生物等效性(*population bioequivalence*, PBE)计算方法程序代码,为鼻用喷雾剂/气雾剂的研发、质量控制以及仿制制剂的开发提供参考。

1 各国监管机构对于鼻用喷雾剂/气雾剂的审评要求

1.1 美国的审评审批理念

美国联邦法规21条320部分(21 C.F.R. §320)^[34]中关于人用药品法规对于BE定义为药物在作用部位吸收利用速度和程度的一致情况,强调在作用部位的药物等效性。FDA使用BE作为全身和局部作用药物的术语,通常而言,直接指示药物作用部位的药理学(*pharmacodynamics*, PD)研究、临床终点(*clinical endpoint*, CE)研究以及反映药物在其作用部位吸收利用的药动学(*pharmacokinetics*, PK)研究都包含在BE背景下。因而,体内PK研究、体外测试、PD研究、临床研究以及任何其他可被FDA认为足以证明等效的方法均可用于建立BE^[32]。2021年,FDA更新了《药代动力学终点的仿制药生物等效性研究行业指南》^[35],为2013年版的更新版,对于口服给药和非口服给药(如透皮给药系统及某些直肠和鼻腔给药)依赖系统暴露建立BE的产品进行了指导。

1.1.1 创新性证据加权法审评理念 20世纪90年代中期,美国FDA首先提出了一种创新的证据加权法(*weight-of-evidence approach*),以对某些复杂制剂(如纳米注射剂、吸入制剂等)的全身吸收量和效应/毒性器官BE进行综合性风险评价,该方法包括3个方面:①体外研究;②PD研究;③PK研究或CE研究。通过上述几个方面的生物等效

获取全部的证据(totality of evidence),以评估风险,支持仿制药与原研药在有效性和安全性方面的等效性^[32-34]。

2003年,FDA对于鼻用喷雾剂和鼻用气雾剂,发布了通用的《局部作用鼻气雾剂和鼻喷雾剂的生物利用度及生物等效性试验指南》草案^[12],到目前为止,FDA发布了众多的鼻用喷雾剂(包括溶液型和混悬型)以及鼻用气雾剂的个药指导原则^[14-31],这些个药可采用CE评价法、PD评价法、PK评价法、体外评价以及申请豁免等手段进行仿制制剂的BE研究和评估,应用证据加权的理念进行有效性和安全性风险评估,以获得全部的证据支持仿制药与原研药的BE。此外,为了引导仿制药行业提交更高质量的简略新药申请(abbreviated new drug application, ANDA),标准化审查流程,提高评审效率和质量,FDA建立了鼻喷雾剂/气雾剂产品的标准化BE审查程序以及标准化数据格式与通用技术文档。上述指导原则和标准化BE审查程序可极大地提高仿制药的研发效率,缩短上市时间^[32]。

鼻用喷雾剂和鼻用气雾剂为复杂的药械组合,对于局部作用以及系统作用药物有效性、安全性的BE考虑要点包括体外等效、系统暴露量等效、局部药物递送等效、制剂处方相似性以及器械类似性等,见表1。证据加权法的目的在于获取足够的证据,以证明药物在作用部位吸收利用速度和程度的等效性,因而体外的药物递送等效是体内等效的重要保证。药物制剂的处方组成和用量、物理化学性质和器械的质量性能的等效性即为获取体外药物递送等效的基础;如上述方面均等效,并可获得药物体外递送项目的等效证据,则可认为获取了全部的证据从而豁免体内等效试验。如果仿制制剂由于专利、技术、法律等方面限制,难以获取处方组成和用量、物理化学性质方面的高度相似,并难以采用相似的而只能获得类似的器械时,仍可通过调节处方组成和用量,改变物理化学性质和器械的参数以获得体外生物等效;但由于上述差异的存在,无法获取全部的生物等效证据,需要进一步获取体内生物等效的证据。

FDA发布的个药指导原则体现了不同加权证据法策略:①对于溶液型鼻喷雾剂,常见的BE策略为定性(Q1)/定量(Q2)一致、器械类似且体外生物等效,和(或)当Q1/Q2不一致时PK生物等效;非定量型鼻喷雾剂对于启喷和再启喷项无要求。②对于混

悬型鼻喷雾剂,为Q1/Q2一致、器械类似且体外生物等效,且PK等效,且替代性CE生物等效。最新的个药指导原则中^[14],提供了满足8种体外测试等效(即原6种体外生物等效基础上增加药物粒度分布-拉曼光谱法和溶出法体外生物等效)即可直接获批,无需体内生物等效的途径;③对于鼻用气雾剂,常见的BE策略为Q1/Q2一致、器械类似且体外生物等效。可见对于混悬型鼻喷雾剂,其BE考量最全面且要求最高,需要同时满足8种体外测试生物等效或同时满足体内和体外生物等效的要求;对于溶液型鼻喷雾剂和鼻用气雾剂,当Q1/Q2一致且体外生物等效满足时,则有可能免于临床研究,直接获批,Q1/Q2不一致时,可只采用PK途径获得生物等效的证据。

表1 局部作用的鼻用喷雾剂和鼻用气雾剂BE考虑要点
Tab. 1 Considerations of bioequivalence studies for nasal sprays and nasal aerosols for local action

考虑要点	具体要求
体外性能等效	全容器生命周期的每喷含量、激光衍射雾滴粒径分布、微细粒子/雾滴药物量、喷雾形态、喷雾模式、启喷和再启喷
制剂处方相似性	Q1, Q2相似
系统暴露等效	药动学研究证明等效
局部药物递送等效	临床终点研究证明等效
器械类似性	阀、泵、触发装置等设计在关键维度上尽可能与参比类似

1.1.2 药学和体外生物等效 药学和体外生物等效的原则是:仿制制剂和参比制剂具有相同的处方组成(Q1:定性相同,相同的有效和非有效组分)和用量(Q2:定量相同,相同的有效组分含量和相同量的非有效组分,±5%),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:相同的物理化学特性),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。在Q1、Q2和Q3一致的基础上,采用经过验证的体外药械的递送质量特性或体外PK试验来评价BE。此外器械可比性保证了关键的器械组件,例如仿制设备的阀门、泵和触发器设计尽可能接近参比设备,以进一步确保药物递送性能的等效性。

FDA通用指导原则^[12]中对于鼻用气雾剂和鼻用喷雾剂确定了完整的体外等效评价法,见表2。指导原则中列出了可能采用的测试项目来表征递送的局部作用药物的体外生物利用度和体外生物等效性,对于不同类型的鼻用喷雾剂/气雾剂,根据剂型的特点(溶液型、混悬型)以及是否为定量

表 2 推荐用于鼻用喷雾剂和鼻用气雾剂的生物利用度和生物等效性的体外研究项目

Tab. 2 Recommended *in vitro* studies for bioavailability and bioequivalence of nasal aerosols and nasal sprays

检查项	研究对象	统计学评价指标	使用阶段	等效性评价
1.容器生命周期内的每 喷含量	单喷主药含量	与前一列相同	开始、中间、结束(喷雾剂) 开始、结束(气雾剂)	PBE
2.激光衍射粒径分布	2 个距离下的 Dv10/Dv50/Dv90/Span	2 个距离下的 Dv50/ Span	开始、结束	PBE
3.级联撞击法微细粒子/ 雾滴药物量	小于要求粒径的微粒含量	与前一列相同	开始(喷雾剂)	单侧 PBE
4.级联撞击法雾粒/雾滴 分布	各层级、分组等药物含量及沉积轮廓	药物沉积轮廓	开始(气雾剂)	轮廓分析
5.显微药物粒径分布	药物数中值直径(count median diameter, CMD) 药物聚集量	与前一列相同	开始	—
6.喷雾形态	自动分析: 2 个距离下的面积、喷雾椭圆度 手动分析: 2 个距离下的最大直径、喷雾椭圆度	定性: 形状比较 定量: 与前一列相同	开始	PBE
7.喷雾模式	单个延迟时间的侧视图的高度、宽度和角度	与前一列相同	开始	点估计
8.启喷和再启喷	启喷和再启喷时单喷药物含量	同参比制剂标示(如果 有)的启喷和再启喷 时单喷药物质量	开始(启喷)、非特定的生命 周期(再启喷)	点估计

型, 所需测试的项目有所差异。通常对受试制剂和参比制剂至少各 3 批进行研究。其中显微药物粒径分布项目仅适用于混悬型鼻用喷雾剂和鼻用气雾剂, 微细粒子/雾滴药物量项目适用于鼻用喷雾剂, 雾粒/雾滴分布项目适用于鼻用气雾剂, 其他项目均适用于溶液型、混悬型鼻用喷雾剂和鼻用气雾剂。此外, 在个药指导原则中, 还有采用药物粒度分布-形态学拉曼光谱法(morphologically directed Raman spectroscopy, MDRS), 对于混悬型鼻用喷雾剂有效组分的晶型和粒度分布进行表征; 采用溶出度测定法对于混悬型鼻用喷雾剂有效组分的溶出行为进行测试, 建立体外生物等效的研究项目。

1.1.3 体内生物等效 美国联邦法案中规定, BE 强调药物在作用部位吸收利用速度和程度的等效性。体内等效通常包括 PK、PD 和 CE 3 个方面。FDA 发布的鼻用喷雾剂和鼻用气雾剂个药指导原则中, 通常将 PK 和(或)比较 CE 等效研究作为体内生物等效研究手段。当药物和(或)代谢物在血浆和(或)尿液中的浓度太低无法可靠测量, 或测量的药物浓度并不代表具体药品的有效性和安全性指标时, 可采用 PD、临床和(或)体外研究来证明 BE。欧洲议会和理事会 2001/83/EC 指令^[36]中关于人用药品法规要求, 以及 EMA 发布的相关指导原则中^[37-39], BE 通常是特指 PK 方面的等效研究; 在鼻用制剂这类局部作用的仿制制剂研发中, 应根据产品的复杂程度和特性, 考虑相应的等效性研究; 豁免 PD 和临床研究需要由申请人根据研究证明豁免的合理性。

美国联邦法规中明确规定了 BE 指药物在作用部位吸收利用速度和程度的一致情况, 在法律层面上包括了全身和局部作用药物。PK、PD、CE、体外及任何其他可被 FDA 认为足以证明等效的方法均可用于建立 BE。而欧盟法规中, BE 通常特指 PK 方面的系统暴露等效研究。EMA 指导原则中, 对于某些特定的局部给药药物(如经口吸入制剂、局部作用的消化道给药药物等)采用治疗效果等效(therapeutic equivalence)理念, 即治疗效果等效性应确保药物有效性和安全性的等效。其基本逻辑: 原则上需采用临床试验 CE 进行治疗效果等效性的评估; 然而, 在同时考虑到所有对体内转运、释放和溶出有相关影响的参数, 并证明具有充分合理性时, 可采用替代的测试评估方法。因而, 体外测试/模型作为临床试验的替代评估方法, 须能够反映药物制剂特殊性质, 且应具有稳健、可重复、灵敏专属的测试结果。

1.1.3.1 PK 生物等效 PK 生物等效研究在新药的变更研究和仿制药物的开发和审批中起重要作用, 是比较受试制剂(T)与参比制剂(R)的吸收速度和吸收程度的差异是否在可接受范围内的研究。生物利用度(bioavailability, BA)是指活性物质从药物制剂中释放并被吸收后, 在作用部位可利用的速度和程度, 通常用血浆浓度-时间曲线来评估。如果含有相同活性物质的 2 种药品药学等效/可替代, 且在相同剂量下给药后, BA(速度和程度)落在预定的可接受限度内, 则被认为生物等效, 以保证不同制剂中药物的体内行为相当, 即 2 种制剂具有相似的安全性和有效性。

鼻用喷雾剂/气雾剂旨在将药品递送鼻腔作用部位,但沉积在目标区域的药物也会进入体循环,有必要开展 PK 生物等效研究。一般采用空腹、单剂量、双交叉的实验设计,受试者选取健康男性和未怀孕、未哺乳的女性。分析物是血浆中的原型药物浓度。剂量通常由最小致动/吸入次数而定(一般不超过单次最大标示成人剂量)。主要以分析方法灵敏度为依据。通常采用平均 BE(average bioequivalence, ABE)方法,等效标准为受试制剂与参比制剂的主要 PK 参数(AUC 和 C_{max})几何均值的 90%置信区间落在 80.00%~125.00%^[40]。

1.1.3.2 PD 生物等效 PD 是指药物在体内的作用部位的浓度和药理作用或不良反应之间的关系,PD 本质上与 PK 是联系在一起的,PD 终点被定义为治疗性干预的一个药理效应指标,可定量测量和评价^[40]。

在 FDA 发布的个药指导原则中,对于鼻用喷雾剂/鼻用气雾剂的 BE 研究中采用 PD 生物等效尚未见说明。在 FDA 发布的通用指导原则^[12]中指出,对于在血液或血浆中测量的部分太低而无法在足够时间内进行可靠分析测量的混悬型药物产品,PD 或 CE 研究可作为全身吸收的测量,如果可能的话,首选 PK 检查作为全身暴露的指标;指导原则中明确不提供具体建议,但建议申报者在进行研究之前向 FDA 的相应审查部门提交具有 PD 或特定药物产品 CE 的 BE 研究方案。

1.1.3.3 比较性临床终点生物等效(comparative clinical endpoint bioequivalence studies) CE 生物等效研究是在患者人群中用 2 种含有相同活性成分的药品(化学等效)以相同剂型(药学等效)给药,使活性成分传递至作用部位开展的临床研究。临床疗效是通过使用预定的 CE 以评估选定人群中可比较的临床疗效来评估的。据此分析确定这 2 种药品临床是否等效,从而推断并得出 2 种药品是否生物等效的结论^[40]。

鼻用喷雾剂/鼻用气雾剂通常采用鼻炎终点指标进行临床研究,通常患者人群为患有季节性过敏性鼻炎患者。研究的设计为置盲、随机、平衡、平行研究,通常包括安慰剂以确定足够的灵敏度。临床疗效指标的 BE 评价是基于总症状评分(total nasal symptoms cores, TNSS),将变量分为多个不连续分级,使用以症状严重程度排序的体征和症状四分量表进行评估以确认等效性^[40]。

1.2 欧盟的审评审批理念

欧盟尚无针对鼻用制剂的 BE 指导原则,该类制剂仿制药的等效性研究参考 EMA 颁布的相关指导原则^[38-39]。

药学方面,指导原则明确指出,对于鼻用喷雾剂,须使用经过验证的方法(例如激光衍射)提供仿制剂与原研制剂的完整液滴尺寸分布的比较数据。对于鼻用喷雾剂和鼻用粉剂,须比较供仿制剂与原研制剂的递送剂量。以上对比中,超出正常分析变异的任何差异都应有理由说明该差异不会导致不同的沉积和(或)吸收特性。此外,还需考虑仿制制剂的可萃取物/可浸出物和辅料功能性指标等对产品的影响。对于鼻用喷雾剂和鼻用气雾剂,递送剂量和液滴粒径分布受到了评审机构的广泛重视。然而,鼻用喷雾剂/鼻用气雾剂的局部作用治疗效果与诸多因素有关,体外的雾化特性决定了药物在鼻腔内的沉积情况,直接影响局部治疗效果。欧盟指导原则中对于鼻用喷雾剂/鼻用气雾剂评审的研究项目要点与考量,与 FDA 相关指南仍有差异。

BE 评估方面,欧盟和美国有相似之处,其风险审评理念考虑产品的复杂性而具有不同要求。对于溶液型鼻用制剂,BE 需要符合 BE 指导原则^[37]。由于溶液型制剂的物理化学特性相对简单,如果仿制制剂是相同类型的溶液(水溶液或油性),并且含有与目前已批准原研制剂相同浓度的相同活性物质,无临床等效数据可能被接受。如果仿制制剂和原研制剂相关的药品特性(如理化属性)相同或基本相似,辅料的微小差异可能被接受。辅料的任何定性或定量差异必须证明其对临床治疗等效性无影响。除非另有正当理由,否则给药方法和手段也应与目前批准的原研制剂相同。当局部作用药物的全身暴露有导致全身不良反应的风险时,应测量全身暴露量。应证明仿制制剂的全身暴露量不高于原研制剂,即 90%置信区间的上限不应超过 BE 接受上限 125.00%。

对于非溶液型鼻用制剂,其 BE 的具体要求未在指导原则中明确指出,需要申请人根据对产品的了解和研究数据证明仿制制剂与原研制剂的等效性。其理念可以参考 EMA 局部用药胃肠道给药局部作用治疗等效指导原则^[38]。该指导原则对于局部给药以及胃肠道给药局部作用的药品,定义了治疗效果等效性。欧盟的评审理念:考虑到人

与人之间的个体差异,替代模型(包括体外和体内方法)可能比传统的临床和 PD 终点具有更高的灵敏度,可用于检测含有相同活性物质的药品之间可能存在的差异。在证明能够准确反映体内药物释放和作用部位的可用性的前提下,可采用体外或 PK 研究反映体内药物释放和作用部位的局部可用性,从而豁免 CE 和(或)PD 试验。申请人需要证明经验证的作用部位的体外药物释放模型可反映体内药物释放,从而申明体外试验能够作为临床和 PD 终点试验的替代模型。替代模型应保证变异性低且灵敏度高于临床和(或)PD 终点试验,以保证对比结果的可靠性。在无验证的替代模型时,仍需采用临床或 PD 终点试验。根据产品特性,其证明等效的要求从低到高,可进行如下几种策略:①仅提供药品质量数据;②药品质量数据+体外模型;③药品质量数据+体内 PK 模式;④药品质量数据+体外模型+体内 PK 模型。

1.3 中国 CDE 审评状况

目前,中国尚未正式颁布针对鼻用喷雾剂/鼻用气雾剂的生物等效的相关指导原则,仅发布了《化学药品仿制药混悬型鼻用喷雾剂药学研究技术指导原则(征求意见稿)》^[41]。对于混悬型鼻喷剂仿制药药学研究,征求意见稿中提出了技术要求:处方方面要求规格和活性成分与参比制剂一致,辅料用量为参比制剂的 95%~105%,并要求对影响制剂质量的原料药理化性质进行充分研究;关键质量属性研究项目参考 FDA 及欧盟的指导原则,设置基本一致;对于粒度分布、每喷主药含量、雾滴分布、小颗粒/雾滴中的药物、喷雾模式、喷雾形态、启喷和再启喷以及溶出度均有特别规定,并推荐使用 PBE 等方法进行相似性比较;上述要求体现出了类似加权证据法的理念,并鼓励创新性统计学评估方法的应用。

鼻用制剂与经口吸入制剂同属于呼吸道给药,鼻用喷雾剂/气雾剂与经口吸入制剂均为复杂药械组合,具有一定的借鉴意义。中国已颁布的对于吸入制剂的相关指导原则有《吸入制剂质量控制研究技术指导原则》^[42]、《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》^[43]和《境外已上市境内未上市经口吸入制剂仿制药临床试验技术指导原则》^[44]。上述指导原则对于吸入制剂的质量控制,BE 研究思路进行了说明,对于境外已上市境内未上市仿制制剂须考虑的中国患者

安全性和有效性的桥接临床试验与人体 BE 试验研究进行了明确区分。

对于经口吸入制剂评价的总体要求:仿制药开发时进行药学和人体 BE 研究,受试制剂与参比制剂体外药学质量一致的前提下,一般须通过 PK 研究和 PD 研究或随机对照临床试验评价经口吸入制剂的人体 BE。该总体要求与 FDA 及欧盟的评审思路具有类似性:体外方面,首先要求体外药学质量一致,对于非溶液型制剂,要求吸入特性(如递送剂量、微细粒子空气动力学特性)等关键质量属性一致;体内方面,对于吸入溶液剂,如证明与参比制剂药学质量一致,通常不再要求进行人体 BE 研究;对于吸入混悬剂、吸入气雾剂、吸入粉雾剂,在与参比制剂药学质量一致和体外递送等效的前提下,一般还应进行人体 BE 研究,等效研究策略可包括 PK+PD、PD+CE 或 PK+PD+CE。

需要特别关注的是对于境外已上市境内未上市的经口吸入仿制制剂,指导原则旨在以“通过研究证明仿制药与原研药(参比制剂)质量与疗效的一致性”为原则,“以支持仿制药用于中国患者的安全性和有效性评价”为目的,充分考虑到申报仿制药用于中国患者的获益风险评估,支持不同剂型之间获益风险特征的桥接,并考虑豁免条件。指导原则规定:首先应开展仿制药与原研药在药学方面(包括递送特性)的全面系统的比较研究,然后进行人体 BE 研究,再基于同活性成分药品的境内外上市情况,以及中国患者使用同活性成分药品的临床安全性和有效性证据,结合同活性成分药品不同剂型之间的剂量-暴露量-效应关系等,对申报仿制药用于中国患者的获益风险情况进行评估。须明确的是,该指导原则着重考虑了境外已上市境内未上市仿制药在适应证、疾病特征相似性、境内外医疗实践差异和类似机制药物临床研究情况等方面的考量,以及仿制药对于中国患者与境外患者在有效性和安全性方面的桥接研究的要求。指导原则指出,开展人体 BE 研究与开展“以支持仿制药用于中国患者的安全性和有效性评价”为目的的临床试验具有不同的研究目的。对于可豁免人体 BE 研究的品种,并不一定同时满足豁免“以支持仿制药用于中国患者的安全性和有效性评价”为目的的临床试验的条件。

2 生物等效统计学方法及考量

2022 年, FDA 更新了《建立生物等效性统计方法的行业指南》^[45], 该指南为 2001 年版行业指南的替代版, 就 2001 年版指南中涵盖的主题提供了建议, 并对于行业关注的一些主题, 包括缺失数据、并发事件、适应性设计和特殊具体情况(例如窄治疗指数药物和高变异药物)等提出了建议。欧盟和中国的相关指导原则中, 也对于 BE 的统计学原理、实验设计和特殊具体情况作出了类似的要求。

在生物等效, 即局部作用药物保留以及治疗效果等效的假设和概念下, 应采用合适的统计学评估方法以获取等效的证据。在体内 PK、PD、CE 生物等效评价方法, 等效检验为最常见的通用试验设计和统计学评估方法。体外生物等效常用评价生物等效和群体生物等效的方法进行评估。

2.1 区间假设与等效检验

目前各国指导原则与 ICH 指导原则均采用区间假设的统计学方法对 BE 进行检验^[46]。区间假设的基本原理为:

原假设 H_0 : 2 种药品不等效

备择假设 H_1 : 2 种药品等效

转化为数学公式为:

$H_0: \mu_A - \mu_B \leq L \text{ 或 } \mu_A - \mu_B \geq U$

$H_1: L < \mu_A - \mu_B < U$

μ_A 和 μ_B 分别为药品 A 和药品 B 的主要参数(如 AUC、 C_{max} 、 T_{max} 等), 区间假设检验的概念是通过拒绝不等效的原假设来证明等效性。上述假设可以分解为 2 组单侧假设检验, 即:

原假设 H_{01} : 药物 A 劣效于药物 B(即: $\mu_A - \mu_B \geq U$)

备择假设 H_{11} : 药物 A 不劣效于药物 B

和原假设 H_{02} : 药物 A 劣效于药物 B(即: $\mu_A - \mu_B \leq L$)

备择假设 H_{12} : 药物 A 不劣效于药物 B

第 1 组假设是验证药物 A 不劣效于药物 B, 第 2 组假设是验证药物 A 不劣效于药物 B, 因而拒绝 H_{01} 和 H_{02} , 得出等效的结论, 该假设检验方法又称为双单侧检验(two one-sided tests, TOST)。实际上, 通常当选择 $\Delta=U=-L$ 时, 则当 $|\mu_A - \mu_B| < \Delta$ 时可得出等效的结论。 Δ 为等效限度, 在各国指导原则中通常选择为 20%; 换言之, 当检验均值的比值 μ_A/μ_B 时, 通常将数据经对数转换, 等效限度

为 $L=80\%$ 和 $U=125\%$ 。

2.2 生物等效研究设计

中国 BE 指导原则^[47]与美国及欧盟相关指导原则基本一致, BE 研究通常可采用交叉设计(crossover design)或者平行组设计(parallel design), 监管机构也接受其他试验设计, 如适应性设计(adaptive design)。

2.2.1 交叉设计 交叉设计为各国指导原则建议的 BE 研究首选试验设计, 采用受试者自身作为对照, 优势在于可有效减少个体间变异产生的偏倚, 具有更高的检验效能, 减少样本量。常见的交叉设计为两制剂、两周期、两序列交叉设计, 见表 3。

表 3 两制剂、两序列、两周期交叉设计

Tab. 3 Two-treatment, two-sequence and two-period crossover design

序列	周期	
	1	2
1	T	R
2	R	T

在考察个体生物等效(individual bioequivalence, IBE), 评估个体内变异时, 通常采用重复交叉设计。常见部分重复(如两制剂、三周期、三序列)和完全重复(如两制剂、四周期、两序列)2 种, 见表 4~5。

表 4 两制剂、三序列、三周期重复交叉设计

Tab. 4 Two-treatment, three-sequence and three-period crossover design

序列	周期		
	1	2	3
1	T	R	R
2	R	T	R
3	R	R	T

表 5 两制剂、两序列、四周期重复交叉设计

Tab. 5 Two-treatment, two-sequence and four-period crossover design

序列	周期			
	1	2	3	4
1	T	R	T	R
2	R	T	R	T

2.2.2 平行组设计 平行组设计用于某些交叉设计难以实施的特定情况, 如半衰期较长等。由于缺乏交叉给药的试验设计, 平行组设计受试者个体变异较交叉设计更大, 须更严格的受试者入组条件以控制个体间变异; 须结合药物的具体特性,

采用合理的统计学随机方案和样本量估算方法,以获得更好的组间均衡性和经济合理的样本量。

2.2.3 适应性设计 适应性是指在临床试验进行时,可采用合适的统计学原理,对试验的程序和(或)统计方法进行修正或改变,如前瞻性适应、并行性适应和回顾性适应等。适应性设计理念为前沿的研究领域,其应用的合理性和科学性可与监管机构事先沟通进行说明,根据指导原则制定合适的预案,对预期的某些参数(如入组/出组标准、结束试验准则、样本量重新评估、剂量方案等)进行合理的修正。

2.3 体外生物等效

目前 FDA 生物体内等效性和部分体外等效性研究以及欧盟的等效性研究通常推荐使用 ABE 方法。ABE 方法只关注受试和参比制剂之间的总体 PK 均值的比较,未考虑个体内变异及个体与制剂的交互作用引起的变异,因而在解决药物可互换性方面存在局限性^[45]。PBE 是为评估药物的处方互换性(指医师为可用药物产品中的新患者群体开具合适处方的药物的替代选择)提出的统计学评价方法^[45]。鼻用喷雾剂和鼻用气雾剂的体外生效研究可采用 ABE 和 PBE 方法,以评价制剂间 PK 参数的平均水平及批内和批间变异是否满足等效的要求。

2.3.1 ABE 由于体外测定的变异较小,在指导原则草案^[45]中建议限度为几何平均值之比应为 0.90~1.11,建议将 0.90 的值用作体外数据的 ABE 等效限度;推荐采用 0.01 的值来补偿差异项,具体取决于所研究药品的性质;缩放比例应至少为 0.1。因此 ABE 限度为 0.90,方差偏移为 0,方差缩放比例为 0.10,可得出 BE 限度(如下式),并应用于计算 PBE 限度。

$$\theta_{BE} = \frac{(\text{自然对数均值的差值})^2 + \text{方差偏移}}{\text{方差缩放比例}} = \frac{(\ln 0.9)^2 + 0}{0.1^2} = 1.11$$

2.3.2 PBE PBE 评估的基本思路:将受试制剂和参比制剂之间的变异与参比制剂的自身变异进行比较,受试制剂和参比制剂之间的变异不得大于参比制剂自身的变异。PBE 的评估增加了受试制剂和参比制剂之间的均值差异的接受范围,因而比 ABE 更具允许性。PBE 的原假设为 $H_0: \theta \geq \theta_p$,备择假设为 $H_1: \theta < \theta_p$ 。

$$\theta = \frac{(\mu_T - \mu_R)^2 + (\sigma_T^2 - \sigma_R^2)}{\max(\sigma_R^2, \sigma_{T0}^2)}$$

FDA 推荐 PBE 限度常数 θ_p 为 2.089,其计算方法是将 ABE 的上限($\ln 1.11$)的平方加上方差偏移量(受试制剂 T 的总方差和参比制剂 R 的总方差之差)除以 σ_R^2 或常数 σ_{T0}^2 (即当参比制剂 R 的总方差小于 0.1 时,取 $\sigma_{T0}^2 = 0.01$),得到 PBE 上限,如下式:

$$\theta_p = \frac{(\text{ABE 限度的自然对数})^2 + \text{方差偏移量}}{\text{方差缩放比例}} = \frac{(\ln 1.11)^2 + 0.01}{0.01} = 2.089$$

2.3.2.1 双侧 PBE FDA 指导原则^[12]要求对于全容器寿命内的每喷含量、激光衍射粒径分布以及喷雾形态 3 个项目采用双侧 PBE 进行评估,即

$$\frac{(\mu_T - \mu_R)^2 + (\sigma_T^2 - \sigma_R^2)}{\sigma_R^2} < \theta_p \text{ 或 } \frac{(\mu_T - \mu_R)^2 + (\sigma_T^2 - \sigma_R^2)}{\sigma_{T0}^2} < \theta_p$$

将受试制剂和参比制剂相应的数据进行计算,实例及代码可参考布地奈德吸入混悬液指导原则草案^[48]和相关文献^[49-50]。

2.3.2.2 单侧 PBE 法 FDA 指导原则^[12]指出,鼻用喷雾剂和鼻用气雾剂使用单侧 PBE 计算微细粒子剂量体外生物等效,由于鼻用喷雾剂和鼻用气雾剂剂型的特殊性,需确保制剂中粒径 $< 5 \mu\text{m}$ 的粒子的量小于某个标准,因而规定仿制制剂的微细粒子剂量小于参比制剂,采用单侧 PBE 进行评估。

采用单侧 PBE 评估的步骤与双侧 PBE 类似,不同之处在于,当 $\mu_T < \mu_R$ 时,则不考虑其平均值的差异

$$\frac{(\sigma_T^2 - \sigma_R^2)}{\sigma_R^2} = \theta_p$$

将受试制剂和参比制剂相应的数据进行计算,本文给出单侧 PBE 与双侧 PBE 不同之处的伪代码,单侧 PBE 的实现方式可参考丙酸氟替卡松鼻用喷雾剂指导原则草案^[18]和相关文献^[49-50]。

2.3.3 轮廓法 轮廓法主要用于评估鼻用气雾剂级联撞击雾粒/雾滴分布,基本思路为比较测试制剂和参比制剂级联撞击器在各个层级检测值的 χ^2 差异,可参考相关文献进行实现^[49-50]。

3 PBE 的程序代码

由于单侧 PBE 的原理和计算方法与双侧 PBE 有很大程度的相似之处, 仅在少数判定的代码编写中有所差异, 因而本文仅提供了部分与双侧 PBE 不同的计算程序的伪代码, 可参考下述代码, 采用通用的程序语言结合双侧 PBE 程序代码^[18]对单侧 PBE 算法进行实现。

程序伪代码如下:

```
//输入数据(同双侧 PBE)
//定义 m.T, m.R, n.T, n.R, l.T, l.R(同双侧 PBE)
//计算参比和受试制剂的最优线性无偏估计, 批内和批间变异(同双侧 PBE)
//定义  $\theta_p$  和  $\sigma_{T0}$ (同双侧 PBE)
//计算参比制剂的变异(同双侧 PBE)
//计算点估计和区间估计(同双侧 PBE)
//根据点估计结果判定采用双侧还是单侧 PBE 进行计算和判定
If (delta<0) then [
    //判定并计算单侧 PBE 的  $E_q$  和  $H_\eta$ 
    If (sigma.R>sigma.T0) then [
         $E_q \leftarrow E.1 + E.2 + E.3s + E.4s$ 
         $H.eta \leftarrow E_q + (U.1 + U.2 + U.3s + U.4s)^{1/2}$ 
    ]
    else [
         $E_q \leftarrow E.1 + E.2 + E.3c + E.4c - \theta_p \cdot BE \cdot (\sigma.T0)^2$ 
         $H.eta \leftarrow E_q + \sqrt{(U.1 + U.2 + U.3c + U.4c)^{1/2}}$ 
    ]
    //判定并计算双侧 PBE 的  $E_q$  和  $H_\eta$ 
    (同双侧 PBE)
]
```

4 总结与展望

本文系统综述了鼻用喷雾剂/气雾剂体外生物等效的评估背景, 解释了美国、欧盟和中国药品监管机构对于该类复杂药械仿制药生物等效评价的考量基础和原则, 详细阐述了 BE 评价采用药理学、体外及体内生物等效方法的基础考虑。本文重点介绍了美国 FDA 对于该类制剂体外生物等效评估的指导原则及指南的基本要求, 介绍了证据加权法的基础概念和考量内容, 详细解释了美国 FDA 体外生物等效的统计学评估方法和计算公式。本文通过 FDA 布地奈德吸入混悬液指导原则拟定稿和丙酸氟替卡松鼻用喷雾剂指导原则拟定

稿中的计算方法, 通过 R 语言编程的途径计算出双侧 PBE 和单侧 PBE 计算统计学参数, 并提供了计算程序的伪代码。

鼻部药物递送具有诸多优势, 鼻部给药途径的药物研发和仿制在中国正在兴起。在鼻用制剂亚剂型中, 鼻用喷雾剂和鼻用气雾剂为复杂药械组合, 其体外雾化性能直接影响药物在鼻腔中的递送。近年来, 美国 FDA 采用创新性证据加权法思路对鼻用喷雾剂和鼻用气雾剂仿制药进行了标准化的审评审批, 以期通过体外评价方法替代部分临床研究, 节约研发时间和成本。本文阐述了鼻用喷雾剂/鼻用气雾剂仿制药 BE 的背景、审评原则、统计学原理及实验设计等考量, 为该类制剂的研发、质量控制以及仿制制剂的开发提供了有益的思路与参考。

免责声明: 本文表述观点为作者个人观点, 不代表任何公司和组织的观点。

REFERENCES

- [1] ATTRI K, SINGH M, SHARMA K, et al. A review on recent trends in nasal drug delivery system[J]. Annals of R.S.C.B., 2022, 26(1): 1038-1056.
- [2] WANG Z J, CHEN G, LIU X N, et al. Considerations in pharmacokinetics research of transnasal drug delivery preparations during conduct[J/OL]. Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志), [2023-11-14]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1746.R.20230814.1026.002.html>.
- [3] LAFFLEUR F, BAUER B. Progress in nasal drug delivery systems[J]. Int J Pharm, 2021(607): 120994. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120994.
- [4] YASHWANT V. PATHAK, HEMANT K. S. YADAV. Nasal Drug Delivery Formulations, Developments, Challenges, and Solutions[M]. Switzerland: Springer Nature Switzerland AG, 2023.
- [5] 中国药典, 四部[S]. 8-9.
- [6] USP. 43 NF38. [S]. 6360-6367.
- [7] USP. 2021. [S]. 1-25.
- [8] EP. 10.0. [S]. 918, 920.
- [9] 何梅, 李铮铮. 鼻用制剂的研究进展[J]. 山西医药杂志, 2010, 39(10): 953-945.
- [10] 张志芬. 从《中国药典》2005 年版附录看中药鼻用制剂的研究进展[J]. 中草药, 2005, 36(12): 1913.
- [11] US Food and Drug Administration. Guidance for industry: Nasal Spray and Inhalation Solution, Suspension, and Spray Drug products-chemistry, Manufacturing and Controls Documentation[EB/OL]. (2002-07) [2023-05-22]. <https://www.fda.gov/media/70857/download>.
- [12] US Food and Drug Administration. Guidance for industry. Bioavailability and Bioequivalence Studies for Nasal Aerosols

- and Nasal Sprays for Local Action[EB/OL].(2003-04). <https://www.fda.gov/media/70867/download>.
- [13] US Food and Drug Administration. Metered Dose Inhaler (MDI) and Dry Powder Inhaler (DPI) Products - Quality Considerations Guidance for Industry[EB/OL]. (2018-04) [2023-05-22]. <https://www.fda.gov/media/70851/download>.
- [14] FDA. Draft Guidance on Azelastine Hydrochloride; Fluticasone Propionate[EB/OL]. (2023-05) [2023-05-22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_202236.PDF.
- [15] FDA. Draft Guidance on Budesonide[EB/OL]. (2020-10) [2023-05-22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_205613.pdf.
- [16] FDA. Draft Guidance on Fluticasone Furoate[EB/OL]. (2023-05) [2023-05-22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_022051.pdf.
- [17] FDA. Draft Guidance on Fluticasone Furoate[EB/OL]. (2019-02) [2023-05-22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Fluticasone%20furoate%20nasal%20spray%20metered%20NDA%20022051%20PSG%20Page%20RC%20May%202019.pdf.
- [18] FDA. Draft Guidance on Fluticasone Propionate[EB/OL]. (2020-06) [2023-05-22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_020121.pdf.
- [19] FDA. Draft Guidance on Mometasone Furoate Monohydrate[EB/OL]. (2019-02) [2023-05-22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Mometasone%20furoate%20nasal%20spray%20NDA%20020762%20RV%2002-2019.pdf.
- [20] FDA. Draft Guidance on Triamcinolone Acetonide[EB/OL]. (2020-06) [2023-05-22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_020468.pdf.
- [21] FDA. Draft Guidance on Azelastine Hydrochloride[EB/OL]. (2022-08) [2023-05-22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_020114.pdf.
- [22] FDA. Draft Guidance on Calcitonin Salmon[EB/OL]. (2020-03) [2023-05-22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_020313.pdf.
- [23] FDA. Draft Guidance on Ciclesonide[EB/OL]. (2021-11) [2023-05-22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_022004.pdf.
- [24] FDA. Draft Guidance on Oxymetazoline Hydrochloride; Tetracaine Hydrochloride[EB/OL]. (2022-08) [2023-05-22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_208032.pdf.
- [25] FDA. Draft Guidance on Triamcinolone Acetonide[EB/OL]. (2020-06) [2023-05-22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_022382.pdf.
- [26] FDA. Draft Guidance on Dihydroergotamine Mesylate[EB/OL]. (2020-06) [2023-05-22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_020148.pdf.
- [27] FDA. Draft Guidance on Fentanyl Citrate[EB/OL]. (2014-04) [2023-05-22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Fentanyl_citrate_nasal_22569_RC02-14.pdf.
- [28] FDA. Draft Guidance on Ketorolac Tromethamine[EB/OL]. (2020-08) [2023-05-22].
- [29] FDA. Draft Guidance on Cyanocobalamin[EB/OL]. (2017-07) [2023-05-22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Cyanocobalamin_nasal%20metered%20spray_NDA%20021642_RC05-17.pdf.
- [30] FDA. Draft Guidance on Diazepam[EB/OL]. (2020-11) [2023-05-22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_211635.pdf.
- [31] FDA. Draft Guidance on Sumatriptan[EB/OL]. (2020-08) [2023-05-22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_210884.pdf.
- [32] LI B V, JIN F Y, LEE S L, et al. Bioequivalence for locally acting nasal spray and nasal aerosol products: Standard development and generic approval[J]. AAPS J, 2013, 15(3): 875-883.
- [33] HOCHHAUS G, DAVIS-CUTTING C, OLIVER M, et al. Current scientific and regulatory approaches for development of orally inhaled and nasal drug products: Overview of the IPAC-RS/university of Florida Orlando inhalation conference[J]. AAPS J, 2015, 17(5): 1305-1311.
- [34] LEE S L, SALUJA B, GARCÍA-ARIETA A, et al. Regulatory considerations for approval of generic inhalation drug products in the US, EU, Brazil, China, and India[J]. AAPS J, 2015, 17(5): 1285-1304.
- [35] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, CDER. Bioequivalence Studies with Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA Guidance for Industry draft guidance[EB/OL]. (2021-08) [2023-05-22]. <https://www.fda.gov/media/87219/download>.
- [36] EMEA. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. [EB/OL] [2023-05-22] https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/directive-2001/83/ec-european-parliament-council-6-november-2001-community-code-relating-medicinal-products-human-use_en.pdf.
- [37] EMEA. Guideline on the investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr) [EB/OL]. (2010-01-20) [2023-05-22]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf.
- [38] European Medicines Agency. Guideline on equivalence studies for the demonstration of therapeutic equivalence for locally applied, locally acting products in the gastrointestinal tract(CPMP/EWP/239/95 Rev. 1, Corr.1) [EB/OL]. (2018-10-18) [2023-05-22]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-equivalence-studies-demonstration-therapeutic-equivalence-locally-applied-locally-acting_en.pdf.
- [39] European Medicines Agency. Guideline on the pharmaceutical quality of inhalation and nasal products(EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr) [EB/OL]. (2006-06-21). [2023-05-22].

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-quality-inhalation-nasal-products_en.pdf.
- [40] CROMMELIN D J A, LIPPER R A. FDA Bioequivalence Standards[M]. London: Springer New York Heidelberg Dordrecht London, 2014.
- [41] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药品仿制药混悬型鼻用喷雾剂药学研究技术指导原则(征求意见稿)[EB/OL].(2023-09-28) <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/682dc7ddb4253a5e7a6f8ff18183bf06>
- [42] 国家药品监督管理局. 吸入制剂质量控制研究技术指导原则[EB/OL].(2007-10-23) 关于发布吸入制剂质量控制等 5 个药物研究技术指导原则的通知 国食药监注[2007]643 号. <http://gdcec.gd.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/rzzx/cms-media/image/ypzcsp2/doc7880.doc>
- [43] 国家药品监督管理局药品审评中心. 经口吸入制剂仿制药生物等效性研究指导原则[EB/OL].(2020-12). [2023-05-22]. <https://www.fda.gov/media/87219/download>.
- [44] 国家药品监督管理局药品审评中心. 境外已上市境内未上市经口吸入制剂仿制药临床试验技术指导原则(试行)[EB/OL].(2021-11). [2023-05-22]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2f488010e082261b60a569854301bf39>.
- [45] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence Guidance for Industry[EB/OL].(2022-12). [2023-05-22]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/statistical-approaches-establishing-bioequivalence-0>.
- [46] CHOW S C, LIU J P. Design and Analysis of Clinical Trials: Concepts and Methodologies[M]. 2nd Ed. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2004.
- [47] 国家药品监督管理局. 生物等效性研究的统计学指导原则[EB/OL]. (2018). [2023-05-22]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypqxgg/ggzchfg/20181029173101911.html>.
- [48] US Food and Drug Administration. Draft Guidance on Budesonide[EB/OL]. (2012-09). [2023-05-22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_205613.pdf.
- [49] CHOW S C, LIU J P. Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies[M]. 3rd Ed. USA: Taylor & Francis Group, 2008.
- [50] GENG Y, YANG Q, ZHANG J, et al. Statistical evaluation methods of in vitro studies for bioequivalence for orally inhaled and nasal drug products[J]. Acta Pharm Sin(药学报), 2021, 56(10): 2630-2641.

收稿日期: 2023-07-11
(本文责编: 曹粤锋)