

2019年8月30日

收件人: 李栋, [lidong@cde.org.cn](mailto:lidong@cde.org.cn)  
发件人: 国际吸入给药联盟 (IPAC-RS)

## 国际吸入给药联盟对《经口吸入制剂 (OIDPs) 仿制药药学和人体生物等效性研究指导原则 (征求意见稿)》<sup>1</sup>的意见

该意见由国际吸入给药联盟编写, 本联盟是开发、制造和销售呼吸道递送药物的众多制药公司的行业协会组织, 这些呼吸道递送药物包括了指导原则征求意见稿重点关注的经口吸入制剂。

本联盟致力于通过收集和分析数据、开展联合研究和开发项目, 并就对患者呼吸药物的高质量、安全性、有效性和可获得性相关的利益攸关方具有重要意义的领域与更广泛的监管和科学界进行接触, 来推动 OINDPs 学的进步。

本联盟是一个国际组织, 成员遍布世界各地。以下意见最初用英文编写, 之后从英文翻译成了中文。某些意见编制时因对原始中文有些许误解, 因而可能存在细微偏差, 对此提前向您致歉。很荣幸能有机会对指导原则征求意见稿发表意见。我们也愿意看到更多类似国际吸入给药联盟的机构, 可以与药品审评中心一起对相关问题及其他科研、法规问题展开讨论。例如, 是否存在需遵循的、解释流程的指导原则或其他已发布的信息? 我们愿意在适当的场合 (包括公开研讨会) 与贵机构会面, 就提交的意见展开进一步讨论。

意见中的缩略语解释如下:

APSD	空气动力学粒度分布
BE	生物等效性
FPD	微粒剂量
ICH	国际协调会
IPAC-RS	国际吸入给药联盟
OIDP	经口吸入制剂
PBE	群体生物等效性
PK	药代动力学

<sup>1</sup><http://www.cde.org.cn/news.do?method=viewInfoCommon&id=314913&from=timeline&isappinstalled=0>

PD            药效学  
pMDI        加压定量吸入器

## 总评

1. 指导原则征求意见稿存在不一致——有的部分允许仅开展体外评估，而其他部分则要求体外加 PK 评估，还有部分要求体外加 PK 和 PD 评估。例如，指导原则征求意见稿最初暗示了证据权重方法（类似于美国食品和药物管理局），其中数据包要求体外 BE、PK 和临床终点研究，而不是类似于欧洲药品管理局经口吸入制剂 BE 指导原则的分步方法。例如，第 50 行指出“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”；第 104 行（见下文）又暗示只做 PK 可能是可接受的方法。“若仅通过（1）PK-BE.....”就暗示可能采取分步方法。

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。

请澄清药品审评中心的本意。如果药品审评中心的本意是采用“证据权重”的方法，那么该指导原则应明确指出，对于吸入粉雾剂（DPIs）、加压计量吸入器（pMDIs）和雾化混悬剂，应显示体外生物等效性（BE）和 PK BE 和 PD BE。如果可以接受不同的方法，表明可接受不同方法的明确声明将有助于澄清，为征求意见稿中的不同要求提供一些背景信息。

此外，对所需体外检测类型的一些建议还不清楚。请考虑我们在下一节具体意见中提供的一些更具体指导的建议。

2. 对于供雾化器用的溶液，仅基于体外数据证明生物等效性而不需要体内研究可能是合适的。

指导原则征求意见稿没有说明雾化解方案应采用哪些关键质量属性。本联盟分别建议

i) 通过统计方法评估液滴尺寸分布作为关键质量属性的等效性<sup>2</sup>。雾化溶液的液滴尺寸分布取决于所使用的雾化器；但是，若标签或患者说明中并未规定可使用的雾化器，这可能意味着给

---

<sup>2</sup>有关统计评估的详细信息，请参见美国食品和药物管理局关于 pMDI 的指导原则征求意见稿 ([https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/Levalbuterol%20tartrate\\_draft\\_Inhalation%20aerosol%20meter\\_RLD%2021730\\_RC06-15.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Levalbuterol%20tartrate_draft_Inhalation%20aerosol%20meter_RLD%2021730_RC06-15.pdf))。

定产品的雾化并不总是使用相同的雾化器。这增加了比较两种产品性能的困难性。因此，我们建议使用至少两种不同雾化原理的商用雾化器（例如网状雾化器和喷射雾化器）来测量液滴尺寸分布，以确保相同的性能。

ii) 单个小瓶中药物的单位剂量含量（UDC）比较。比较性的评估可以通过例如群体生物等效性（PBE）统计来完成（两种产品每种使用 30 小瓶）。例如，参见美国食品和药物管理局关于布地奈德吸入混悬剂的评估指导原则征求意见稿

（[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/Budesonide\\_Inhalation\\_Sus\\_20929\\_RC\\_09-12.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Budesonide_Inhalation_Sus_20929_RC_09-12.pdf)）

iii) 比较平均雾化时间和平均递送剂量。测试应在雾化器接口（%标称剂量）上以 15 L/min 的标记流速进行，直到雾不再从接口流出。另请参阅美国食品和药物管理局关于布地奈德吸入混悬剂的评估指导原则征求意见稿

（[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/Budesonide\\_Inhalation\\_Sus\\_20929\\_RC\\_09-12.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Budesonide_Inhalation_Sus_20929_RC_09-12.pdf)）。

雾化溶液的平均雾化时间和平均递送剂量取决于所使用的雾化器；但是，若标签或患者说明书中并未规定患者可使用的喷雾器，这可能意味着给定产品的雾化并不总是使用相同的雾化器。这增加了比较两种产品性能的困难性。因此，我们建议使用至少两种不同雾化原理的商用雾化器，例如网状雾化器和喷射雾化器，测量平均雾化时间和平均递送剂量，以确保相同的性能。

iv) Q1 和 Q2 一致

如果体外等效性如上述药物评价部分（一）中充分证明，包括不同雾化器的液滴等效性和动态粒度分布等效性，那么就没有必要对吸入混悬剂产品进行体内研究。如果证明了药学等效性，则仿制直接和参比制剂的体内性能是由雾化器/压缩机系统决定（只有在能够确保两种产品在日常实践中与同一雾化器一起使用的情况下）。

3. 由于 PK 研究是针对健康受试者进行的，因此更明智的做法是，评估受试者的多样性并考虑接受其他国家进行的现有研究作为代表性数据，而不是针对健康受试者进行进一步研究（因为 PK 研究反应的是两种产品之间的比较，而不是绝对疗效）。此外，总的来说，应考虑通过利用现有研究数据并搭配中国所需的任何桥接性数据，因为仿制药开发商通常会考虑多个市场，而非单个市场。如果通过全面的体外桥接研究证明国外参比制剂与中国参比制剂相同，那么在美国、欧洲或日本进行的人体生物等效性（BE）研究应被视为中国的关键 BE 研究。

4. 总的来说，指导原则征求意见稿的措辞十分不严谨。在讨论与参比制剂的比较时，指导原则征求意见稿通篇使用了“一致”和“相似”等术语，但没有定义如何衡量这些术语。例如，从第 118 行开始的段落为任何差异提供了证明的机会。这为申请人提供了一定的解释空间，但很难预测贵机构在现实生活中将如何解释这一点。此外，如果能提供更多关于药性“差异较大”的案例，并阐明这种差异较大是否需要临床研究，将非常有用。

93           对于与参比制剂药性差异较大的品种，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。

此外，第 84-96 行（包括以上部分）指的是一般产品质量要求，例如稳定性数据、过程验证等。请考虑添加关于这些主题的 ICH 指导原则参考。

5. 关于吸入气雾剂的喷雾模式和喷雾几何学测试的参考，我们分别建议喷雾模式和喷雾几何学具有内在的主观性，所有相关因素的影响在最终的喷雾中错综复杂。喷雾模式和喷雾几何形状期间评估的液滴在测量点主要由推进剂组成，因此对气雾剂性能属性的差异不敏感。在喷雾模式测量中发现产品内的高可变性，表明测试存在很高的主观性。这种可变性降低了测试作为配方和设备参数以及产品质量/性能的敏感测量的有用性<sup>3</sup>。喷雾模式和喷雾几何学在开发过程中可用作成分评估的筛选工具，但它们对确定生物等效性没有意义。当前指导原则征求意见稿的措辞在这一点上不够明确。
6. 患者对仿制制剂测试和参比制剂的操作对于患者的依从性、产品的正确使用和治疗疗效极其重要。<sup>4,5,6</sup> 该指导原则征求意见稿在其措辞中有些含糊地提到这一点，“吸入粉雾剂给药装置的

---

<sup>3</sup> ITFG/IPAC-RS Collaboration CMC Tests and Methods Technical Team. Recommendations for Tests and Methods: A Response to the Draft Guidance for Industry Metered Dose Inhaler (MDI) and Dry Powder Inhaler (DPI) Drug Products Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation. March 2001, pp 34-45. [https://ipacrs.org/resources/publications/]. Accessed October 27, 2018.

<sup>4</sup>U. S. Björnsdóttir et al., Impact of changes to reimbursement of fixed combinations of inhaled corticosteroids and long-acting b2-agonists in obstructive lung diseases: a population-based, observational study. Int J Clin Pract, July 2014, 68, 7, 812–819. doi: 10.1111/ijcp.12473

<sup>5</sup>Roggeri A. et al., Inhalation errors due to device switch in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma: critical health and economic issues. International Journal of COPD 2016;11 597–602. http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S103335

<sup>6</sup>Bjermer L, The Importance of Continuity in Inhaler Device Choice for Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Respiration 2014;88:346–352, DOI: 10.1159/000363771

原理、结构、给药方式（预定量或使用定量，单剂量或多剂量）、包装形式和内部阻力近似。”本联盟建议在指导原则中对处理展开讨论。

7. 特别是对于吸入粉雾剂，指导原则征求意见稿正确地将递送剂量和 **APSD** 分布作为关键质量属性。在吸入粉雾剂中，制剂通过患者的吸气而雾化，因此递送剂量和 **APSD** 取决于吸气流速<sup>7</sup>。吸气流速受吸入器气流阻力的影响；但是，这在很大程度上取决于患者的肺活量和其各自的吸入动作，因此在患者群体中是不同的。因此，在吸入粉雾剂的开发过程中，通常进行关于递送剂量和 **APSD** 如何依赖于吸气流量的研究，以表征患者之间在现实生活中可能预期的剂量和可吸入部分的可变性。因此，在评价吸入粉雾剂的等效性时，两种 **DPI** 产品的 **APSD** 流量阻力的流动依赖性是一项重要的体外质量属性。请考虑在最终指导原则中明确提及这一方面。
8. 在关于临床终点研究的第三节第（四）小节中，请添加一项声明，说明机构将考虑公司可能提出的替代性、科学合理的临床终点 **BE** 比较研究方法。

---

<sup>7</sup> Adams, WP., et al., Effects of Device and Formulation on In Vitro Performance of Dry Powder Inhalers. The AAPS Journal, 2012. 14(3): p. 400-409

具体意见:

位置	原文	修改建议	修改理由
第 2 页， 第 63-66 行	第二节，第（一）小节，雾化器的液体制剂。第一段，“关于吸入混悬剂，...”	<p>请考虑稍做进一步澄清，哪些体外试验应该显示 BE。例如，包括递送剂量（而不是递送速率）和 APSD 终点。</p> <p>此外，可以指定统计方法——例如，根据美国食品和药物管理局的 PBE 或根据欧盟环境管理协会的平均 BE。</p>	澄清后会有助于理解需求。
第 2 页， 第 68-71 行	第二节，第（二）小节，吸入气雾剂。第一段“通常处方...”	与上面的意见类似，请考虑提供关于体外测试预期的更多细节。例如，请考虑应注意在产品的“整个生命周期”内（开始、中间和结束）评估递送剂量。	澄清后会有助于理解需求。

位置	原文	修改建议	修改理由
		此外，可以指定统计方法——例如，根据美国食品和药物管理局的 PBE 或根据欧盟环境管理协会的平均 BE。	
第 2 页	要求喷射性（如喷雾模式、喷雾几何学等）……一致。	见上文总评第 7 条	见上文总评第 7 条
第 2-3 页 第 73-78 行	…递送剂量	.. 递送剂量均一性…	使术语与现有的体外文本相一致。
第 3 页， 第 76-80 行	第二节，第（三）小节吸入粉雾剂。第一段“通常处方…”	与上面的意见类似，请考虑提供关于体外测试预期的更多细节。例如，请考虑应注意在产品的“整个生命周期”内（开始、中间和结束）评估递送剂量。  此外，可以指定统计方法——例如，根据美国食品和药物管理局的 PBE 或根据欧盟环境管理协会的平均 BE。	澄清后会有助于理解需求。
第 3 页 第 83 行	‘其他’		通过阅读本节，其似乎适用于所有剂型，因此更适合作为关于药物研究评价方法的第二节的导言，放在关于特定剂型的小节之前，而不是放在第（三）小节之后。

位置	原文	修改建议	修改理由
第 3 页 第 88 行	对于质量特性对比研究，应选用至少 3 批仿制制剂和 3 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似性比较。	指定推荐的统计方法和验收标准/限制。	提供进一步的澄清。
第 3 页， 第 90-92 行	按照稳定性研究技术指导原则和参比制剂说明书进行稳定性考察，需针对不同包装材料和包装系统选择合适的稳定性试验条件。”	增加明确性，例如，通过参考 ICH 标准。 另见总评第 6 条。	提供进一步的澄清。
第 4 页， 第 104-106 行	...若仅通过 (1) PK-BE 研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动力学和局部递药等效性之间具有线性关系。	请澄清为什么需要证明 PK 等效性和局部递药等效性之间的线性关系。 另请澄清 PK 等效性和局部递药等效性之间的线性关系。	不清楚为什么 PK 等效性和局部递药等效性之间需要线性关系。是否建议在 PK BE 研究中检查一剂以上的试验和参比制剂以显示关系，或者在 PK BE 研究中检查一剂以上的试验和参比制剂以显示关系？在体外环境中，在 PK BE 研究中仅包括一种浓度时，是否可以显示试验和参比制剂的可比剂量强度-可吸入剂量分布？
第 4 页 第 91 行	包装系统	请考虑提供一个术语表来澄清“包装系统”等术语	提供定义通常很有用。此处解释一下“包装系统”是指初级包装还是次级包装会很有用。

位置	原文	修改建议	修改理由
第 4 页	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生 物等效性研究；对于吸入混悬剂、吸入 气雾剂、吸入粉雾剂，在与参比制剂药 学质量一致的前提下，一般还应进行人 体生物等效性研究。	见上文总评第 2 条。 我们还建议将本段移至雾化器液体制剂（雾 化制剂）部分。	见上文总评第 2 条。 此外，移动此部分将有助于澄清信息。如 上面的总评所述，应该清楚的是，雾化混 悬剂除了在体外测试外，还应该通过 PK BE 和 PD BE 进行测试。
第 5 页	吸入药物之后建议进行漱口，不要吞 咽，以减少药物在口咽部位的沉积量及 后续的吞咽量。	应遵循使用说明，例如吸入后漱口。	吸入后应按照参比制剂批准标签使用说明 中的建议进行漱口清洗/吐出，以反映在反 映正常使用的条件下测试和参考被确定为 等同的测试和参考。
第 5 页， 第 116 行	研究设计：随机、单次给药、交叉设计 的人体内研究。	研究设计：随机、单次给药、交叉人体内研 究。对于单剂量 PK 无法预测多剂量 PK 且 稳态 PK 被认为更具临床相关性的一些情 况，可以接受稳态评估。	该提议的附加文本提供了基于单剂量 PK 无法预测稳态 PK 的情况。
第 6 页， 第 138- 139 行	通常，90%置信区间应在 80.00- 125.00%范围内。	通常，几何均值比值的 90%置信区间应在 80.00 – 125.00%范围内。也可以用科学的 理由提出其他范围。	根据产品的不同，其他范围从科学意义上 是合理的。该提议的附加文本允许这种灵 活性。

位置	原文	修改建议	修改理由
第 6-7 页 ， 第 144- 147 行	对于吸入性糖皮质激素（ <i>Inhaled Corticosteroid, ICS</i> ），或其他采用临床终点研究评价人体生物等效性的制剂，建议进行随机、双盲、阳性药平行对照的试验设计，证明受试制剂非劣效于参比制剂。	建议将文本更改为： 对于使用临床终点研究评估人体生物等效性，建议对阳性药物进行随机、双盲、平行对照试验设计，以证明受试制剂不劣于参比制剂。	ICS 产品可能并非任何时候均需临床终点研究。
第 7 页 第 164 行	(1) 通常建议每个规格均进行 PK-BE 研究		请注意，在某些情况下，仅评估选定的强度是可能的（例如，如果证明体外剂量比例，则评估最高强度）。
第 7 页， 第 164- 165 行	(2) PD-BE 或临床终点研究应考虑所有申报优势均进行临床研究	若必要，PD-BE 或临床终点研究应使用最低强度，最大限度地提高灵敏度。	对于 OIDPs，特别是那些含有 ICS 的 OIDPs，以最低的可用规格（即剂量强度）证明大部分临床益处。结合不同剂量强度的 PD-BE 或临床终点研究不会显示参比制剂的低强度和高强度之间的任何差异，因此不太可能提供测试和参比制剂的高强度之间的任何区别。应使用 PK BE 或测试和参比制剂强度的体外质量测试来显示测试和参比制剂不同强度的等效性。