

【一致性评价专栏】

仿制药质量与疗效一致性评价的生物豁免原则及各国及国际组织的生物等效性豁免品种

杨 丹¹, 马 超², 陈欣怡², 陈泊颖³, 任晓文^{2*}

1. 河南大学 药学院, 河南 开封 475000

2. 天津药物研究院天津释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193

3. 天津中医药大学 研究生院, 天津 300193

摘要: 目的 为我国仿制药质量与疗效一致性评价的生物等效性试验, 提供可豁免药物品种的参考。方法 以《人体生物等效性试验豁免指导原则(征求意见稿)》为基础, 以我国一致性评价的首批药物为前提, 简要介绍和归纳美国食品药品监督管理局(FDA)、世界卫生组织(WHO)、欧洲药品局(EMA)的生物等效性试验豁免的标准和可申请豁免的药物品种。结果 对比FDA, 289个一致性评价药物品种中可申请豁免的有59个, 不可申请豁免的有19个; 对比WHO, 可豁免的药物有10个, EMA中有1个。结论 目前, 我国生物等效性试验豁免的具体药物名单尚未公布, 企业应该对比参考国内外的相关标准和具体药物, 以加快一致性评价工作的进展。

关键词: 生物等效性; 生物等效性试验豁免; BCS分类; 指导原则

中图分类号: R943

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2017)02-0157-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.02.003

Principles of biowaiver about consistency evaluation of generic drug products and varieties of biowaiver in countries and international organizations

YANG Dan¹, MA Chao², CHEN Xin-yi², CHEN Bo-ying³, REN Xiao-wen²

1. Pharmacy College, Henan University, Kaifeng 475000, China

2. State Key Laboratory of Drug Delivery Technologies and Drug Metabolism, Tianjin Institut of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

3. Graduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective For bioequivalence test of the consistency evaluation of generic drug products, providing a reference of varieties of biowaiver. **Methods** Based on *Human bioequivalence test waiver guidelines (draft)*, on condition that first drug of the consistency evaluation, to introduce and conclude briefly the standards of biowaiver and varieties of biowaiver in FDA, WHO and EMA. **Results** Contrast to FDA, there are 59 varieties applied for the waiver and 19 varieties not applied for the waiver in the 289 varietie; compared to WHO, 10 drugs are exempted and 1 drug is exempted in EMA. **Conclusion** At present, the specific list of drugs are not published of biowaiver in our country, the pharmaceutical companies should compare and consult revelant standards and specific drugs in China and abroad, to speed up the progress of the consistency evaluation.

Key words: bioequivalence; biowaiver; BCS classification; guideline

生物等效性(Bioequivalence, BE)评价是我国进行仿制药质量与疗效一致性评价的重点内容之一, 为进一步推进仿制药与原研药品质量和疗效一致性评价工作的开展, 国家食品药品监督管理总局(CFDA)2016年4月8日发布了《人体生物等效性

试验豁免指导原则(征求意见稿)》。该指导原则适用于仿制药质量和疗效一致性评价中普通口服常释制剂申请BE豁免^[1], 其指出, 对于符合BE豁免试验原则的品种, 允许采取体外溶出度方法进行一致性评价。

收稿日期: 2016-12-27

作者简介: 杨 丹(1993—), 女, 在读硕士, 研究方向为药物新剂型及药物分析。Tel: 15822403271

*通信作者 任晓文(1966—), 女, 研究员, 主要从事药物新剂型及药物分析研究。Tel/Fax: (022)23006953

这对正在进行一致性评价的医药企业来说无疑是福音和机遇,也为口服仿制药提供了更好的发展机会,同时是对制剂水平的更高要求。但是目前我国具体豁免 BE 的药品品种尚未公布, BE 豁免试验的开展仍蒙有一层面纱。本文以该指导原则为基础,综合分析比较美国食品药品监督管理局(FDA)、世界卫生组织(WHO)、欧洲药品局(EMA)发布的 BE 豁免的指导原则及公开豁免的药物品种,对涉及我国进行仿制药质量与疗效一致性评价的首批品种中,可推荐适用于 BE 豁免的药物进行介绍与归纳。

1 BCS 与基于 BCS 的 BE 豁免

1.1 BCS 分类

BCS 是国际公认的生物药剂学分类系统,是按照药物的水溶性和肠道渗透性将药品分类的一个科学的框架系统。BCS 分类系统将药品分为 4 类:高溶解性、高渗透性;低溶解性、高渗透性;高溶解性、低渗透性;低溶解性、低渗透性^[2]。

1.2 基于 BCS 的 BE 豁免

制剂之间的治疗等效性一般需要进行体内生物等效性研究来论证,但是如果体外研究能够充分证明体内性能无差异,那么可以豁免此项研究。对于特定剂型,在符合某一标准时,BCS 可以作为申请人和监管机构评判是否可以豁免 BE 研究的工具,这就是基于 BCS 的 BE 豁免^[3]。

2 各国及国际组织的 BE 豁免标准

BE 豁免往往是以 BCS 为基础制定的,CFDA、FDA、WHO 和 EMA 的 BE 豁免指导原则,其基本理念都源于 Amidon 等提出的 BCS 理论。

2.1 CFDA 的 BE 豁免标准

首先,对于 BCS 分类 1 类和 3 类的药物,只要处方中的其他辅料成分不显著影响活性药物成分(Active Pharmaceutical Ingredient, API)的吸收,则不必证明该药物在体内生物等效的可能性,因为当口服固体常释制剂在体内的溶出相对于胃排空时间快或非常快,并且具有很高的水溶性和肠道渗透性时,药物的吸收速率和吸收程度就不会依赖于药物的溶出时间或在胃肠道的通过时间,在这种情况下,使用 BE 豁免。CFDA 进一步说明了申请豁免的具体要求:(1)对于 BCS 1 类的药物,在证明具有“高溶解性、高渗透性”的同时,还需证明快速溶出和相似性的数据以及不含有影响主药成分吸收速率和吸收程度的辅料;(2)对于 BCS 3 类的药物,在证明具有“高溶解性”的同时,还需证明快速的

溶出以及放大生产和批准后变更的制剂处方完全相同;(3)对于处方相同,但规格不同的同种样品,高剂量规格已做过 BE 试验的,低剂量规格可以免做 BE 试验;(4)还需考虑到辅料、前药等对生物等效性的影响。然而并不是所有药品均具有被豁免的可能,两种情况的药物不适用申请豁免:(1)治疗范围狭窄的药品,如地高辛、锂制剂、苯妥英、茶碱和华法林阻凝剂;(2)口腔吸收制剂,如类舌下片或颊下片的制剂。对于口含片,如果该制剂从口腔吸收也不适用。

2.2 FDA 的 BE 豁免标准

自 2000 年 8 月起, FDA 就已发布了多个 BE 豁免的指导原则,并对具体药物,推出了《特定药物的生物等效性评估指导意见》。FDA 文件中规定,如果药物的物理化学和生物性质以及这些因素对 BE 的影响已有足够了解时,可以对这些药物的 BE 试验豁免。FDA 提出 BE 豁免的判定条件包括:(1)制剂为口服固体速释制剂,不包括口腔内吸收的药物,如含片和舌下片;(2)原料药属于 BCS 1 类;(3)制剂能够快速溶出,即该制剂在 3 种不同 pH 的溶出介质中(pH1.2、pH4.5 和 pH6.8 标准溶出介质),以桨法(50 r/min)或篮法(100 r/min)(体积≤900 mL),在 30 min 内的溶出量≥85%;(4)辅料应使用 FDA 批准的用于口服固体速释制剂的辅料;(5)不属于治疗指数窄的药物。如含有新辅料或原辅料用量超常多时,应论证辅料不影响药物的生物利用度^[4]。

FDA 对同一药物不同剂量 BE 豁免也有其适用标准。一般情况下,如果药物的高规格剂量进行了体内 BE 试验,成相似比例的低剂量可申请豁免,其相似包括在活性成分及辅料成分上,都与已通过体内的 BE 研究的药物成相似比例;在不同 pH 介质中体外溶出曲线相似。

在 FDA 特定药物的 BE 指导建议中,有一些经过长期的临床有效性验证,可以通过与参比制剂比较体外溶出曲线的方法来考察仿制药与参比制剂的一致性,所以不推荐采用体内试验,具体品种包括异烟肼片、泼尼松片、制霉素混悬液等。比较 CFDA 关于 BE 豁免的标准来看,二者在豁免指标上有着相通之处,所以将 FDA 发布的 BE 豁免的药物与我国仿制药一致性评价研究的 289 个品种的药物进行对比归纳,对首批品种中适用于豁免 BE 试验和不能豁免 BE 的药物进行整理推荐,见表 1、表 2。

表1 对比FDA可申请豁免的品种及豁免请求

Table 1 Comparison on FDA may apply for exemption of varieties and exemption request

序号	药品通用名	剂型	规格	豁免请求
1	阿卡波糖	片	50 mg	剂量为 25 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的体外溶出试验数据理想; 所有剂量组的处方比例相似
2	阿莫西林	胶囊	0.25 g	剂量为 500 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的体外溶出试验数据理想; 所有剂量组的处方比例相似
3	阿莫西林-克拉维酸钾	片	4:1 2:1	剂量为 875 mg/125 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的溶出试验数据理想; 所有剂量组的处方比例相似
4	阿奇霉素	片	0.25 g	剂量为 600 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的体外溶出试验数据理想; 所有剂量组的处方比例相似
5	阿替洛尔	片	25 mg 50 mg	剂量为 100 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的体外溶出试验数据理想; 所有剂量组的处方比例相似
6	氨苯蝶啶	片	50 mg	剂量为 100 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的体外溶出试验数据理想; 所有剂量组的处方比例相似
7	苯磺酸氨氯地平	片	5 mg	剂量为 10 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的处方比例相似; 所有剂量组的体外溶出试验数据理想
8	醋酸去氨加压素	片	0.1 mg	剂量为 0.2 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的体外溶出试验数据理想; 所有剂量组的处方比例相似
9	地塞米松	片	0.75 mg	剂量为 6 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的体外溶出试验数据理想; 所有剂量组的处方比例相似
10	法莫替丁	片	20 mg	剂量为 40 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的处方比例相似; 所有剂量组的体外溶出试验数据理想
11	奋乃静	片	2 mg 4 mg	剂量为 16 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的处方比例相似; 所有剂量组的体外溶出试验数据理想
12	呋塞米	片	20 mg	剂量为 80 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的体外溶出试验数据理想; 所有剂量组的处方比例相似
13	氟康唑	片	50 mg 100 mg	剂量为 200 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的处方比例相似; 所有剂量组的体外溶出试验数据理想
14	富马酸比索洛尔	片	5 mg	剂量为 10 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的处方比例相似; 所有剂量组的体外溶出试验数据理想
15	富马酸喹硫平	片	100 mg	剂量为 25 mg 和 300 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的处方比例相似; 所有剂量组的体外溶出试验数据理想
16	格列本脲	片	2.5 mg	剂量为 5 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的体外溶出试验数据理想; 所有剂量组的处方比例相似
17	格列吡嗪	片	5 mg	剂量为 10 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的处方比例相似; 所有剂量组的体外溶出试验数据理想
18	格列美脲	片	2 mg	剂量为 1 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的处方比例相似; 所有剂量组的体外溶出试验数据理想
19	枸橼酸他莫昔芬	片	10 mg	剂量为 20 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的溶出试验数据理想; 所有剂量组的处方比例相似
20	华法林钠	片	1 mg、2 mg、2.5 mg、3 mg、4 mg、5 mg、6 mg	剂量为 10 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的溶出试验数据理想; 所有剂量组的处方比例相似
21	环孢素	胶囊	25 mg 50 mg	剂量为 100 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的溶出试验数据理想; 所有剂量组的处方比例相似

(续表1)

序号	药品通用名	剂型	规格	豁免请求
22	甲巯咪唑	片	5 mg	剂量为 10 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的体外溶出试验数据理想; 所有剂量组的处方比例相似
23	酒石酸美托洛尔	片	25 mg 50 mg	剂量为 100 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的溶出试验数据理想; 所有剂量组的处方比例相似
24	卡马西平	片	0.1 g	剂量为 200 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的体外溶出试验数据理想; 所有剂量组的处方比例相似
25	克拉霉素	颗粒	0.125 g	剂量为 250 mg/5 mL 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的处方比例相似; 所有剂量组的体外溶出试验数据理想
26	拉米夫定	片	150 mg	剂量为 300 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的处方比例相似; 所有剂量组的体外溶出试验数据理想
27	劳拉西泮	片	0.5 mg 1 mg	剂量为 2 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的处方比例相似; 所有剂量组的体外溶出试验数据理想
28	利福平	胶囊	0.15 g	剂量为 300 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的处方比例相似; 所有剂量组的体外溶出试验数据理想
29	利培酮	片	2 mg	剂量为 1 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组处方比例相似; 所有剂量组的体外溶出试验数据理想
30	硫酸吗啡	缓释片	15 mg、30 mg、 60 mg、200 mg	剂量为 100 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的体外溶出试验数据理想; 所有剂量组的处方比例相似
31	硫酸吗啡	片	15 mg	剂量为 30 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的体外溶出试验数据理想; 所有剂量组的处方比例相似
32	硫酸氢氯吡格雷	片	75 mg	剂量为 300 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的体外溶出试验数据理想; 所有剂量组的处方比例相似
33	硫唑嘌呤	片	100 mg	剂量为 50 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的处方比例相似; 所有剂量组的体外溶出试验数据理想
34	氯氮平	片	25 mg 50 mg	剂量为 100 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的处方比例相似; 所有剂量组的体外溶出试验数据理想
35	氯硝西泮	片	0.5 mg 2 mg	剂量为 1mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的处方比例相似; 所有剂量组的体外溶出试验数据理想
36	马来酸依那普利	片	5 mg 10 mg	剂量为 20mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的体外溶出试验数据理想; 所有剂量组的处方比例相似
37	氢化可的松	片	10 mg	剂量为 20 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的体外溶出试验数据理想; 所有剂量组的处方比例相似
38	氢氯噻嗪	片	25 mg	剂量为 50 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的体外溶出试验数据理想; 所有剂量组的处方比例相似
39	双嘧达莫	片	25 mg	剂量为 75 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的体外溶出试验数据理想; 所有剂量组的处方比例相似
40	司他夫定	胶囊	15 mg 20 mg 30 mg	剂量为 40 mg 时 BE 试验数据符合要求; 剂量为 15 mg、20 mg、30 mg 和 40 mg 的体外溶出试验数据理想; 剂量为 15 mg、20 mg、30 mg 和 40 mg 的处方比例相似
41	头孢氨苄	胶囊	0.25 g	剂量为 750 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的溶出试验数据理想; 所有剂量组的处方比例相似
42	头孢呋辛酯	片	0.125 g 0.25 g	剂量为 500 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的体外溶出试验数据理想; 所有剂量组的处方比例相似
43	硝苯地平	缓释片	30 mg	剂量为 60 mg 时 BE 试验数据符合要求; 给药剂量为 30 mg 和 60 mg 组的体外溶出试验数据理想; 给药剂量为 30 mg 和 60 mg 组的处方比例相似

(续表 1)

序号	药品通用名	剂型	规格	豁免请求
44	硝酸异山梨酯	片	5 mg	剂量为 30 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的处方比例相似; 所有剂量组的体外溶出试验数据理想
45	辛伐他汀	片	10 mg 20 mg	剂量为 80 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的处方比例相似; 所有剂量组的体外溶出试验数据理想
46	盐酸昂丹司琼	片	4 mg 8 mg	剂量为 24 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的处方比例相似; 所有剂量组的体外溶出试验数据理想
47	盐酸二甲双胍	片	500 mg	剂量为 1 000 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的溶出试验数据理想; 所有剂量组的处方比例相似
48	盐酸环丙沙星	片	0.25 g	剂量按其碱基计为 75 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的体外溶出试验数据理想; 所有剂量组的处方比例相似
49	盐酸克林霉素	胶囊	0.15 g	剂量为 300 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的体外溶出试验数据理想; 所有剂量组的处方比例相似
50	盐酸雷尼替丁	片	0.15 g	剂量为 300 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量的体外溶出试验数据理想; 所有剂量的处方比例相似
51	盐酸氯丙嗪	片	50 mg	剂量为 100 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的体外溶出试验数据理想; 所有剂量组的处方比例相似
52	盐酸帕罗西汀	片	20 mg	剂量为 40 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的体外溶出试验数据理想; 所有剂量组的处方比例相似
53	盐酸普萘洛尔	片	10 mg	剂量为 80 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的处方比例相似; 所有剂量组的体外溶出试验数据理想
54	盐酸维拉帕米	片	40 mg	剂量为 120 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量的体外溶出试验数据理想; 所有剂量的处方比例相似
55	盐酸异丙嗪	片	12.5 mg 25 mg	剂量为 50 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的体外溶出试验数据理想; 所有剂量组的处方比例相似
56	左甲状腺素钠	片	50 µg	剂量为 0.3 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的体外溶出试验数据理想; 所有剂量组的处方比例相似
57	左氧氟沙星	片	0.5 g	剂量为 750 mg 时 BE 试验数据符合要求; 所有剂量组的溶出试验数据理想; 所有剂量组的处方比例相似
58	磷酸伯氨喹	片	13.2 mg	BCS 豁免: 申请豁免体内试验, 需提供关于高溶解性, 高渗透性和迅速溶解的相关文件
59	异烟肼	片	100 mg 300 mg	在 21 CFR § 320.22 (c) 以下, 可采用体外溶出试验。

表 2 对比 FDA 不可豁免的品种

Table 2 FDA non exempt varieties

序号	药品通用名称	剂型	规格	豁免请求	序号	药品通用名称	剂型	规格	豁免请求
1	阿苯达唑	片	0.2 g	不适用	11	氯雷他定	胶囊	10 mg	不适用
2	阿昔洛韦	胶囊	0.2 g	不适用	12	氯雷他定	片	10 mg	不适用
3	白消安	片	2 mg	不适用	13	奈韦拉平	片	200 mg	不适用
4	丙硫氧嘧啶	片	50 mg	不适用	14	齐多夫定	胶囊	100 mg	不适用
5	布洛芬	胶囊	0.2 g	不适用	15	齐多夫定	片	300 mg	不适用
6	布洛芬	片	0.2 g	不适用	16	巯嘌呤	片	50 mg	不适用
7	磺胺嘧啶	片	0.5 g	不适用	17	双氯芬酸钠	缓释片	100 mg	不适用
8	甲氨蝶呤	片	2.5 mg	不适用	18	溴吡斯的明	片	60 mg	不适用
9	克拉霉素	片	0.25 g	不适用	19	依非韦伦	片	600 mg	不适用
10	拉米夫定	片	100 mg	不适用					

2.3 WHO、EMA 的 BE 豁免标准

WHO 在 2006 年引入了 BE 豁免, WHO 在评价一个药品的 BE 豁免时, 通常会以下 4 个标准为依据: (1) 根据药物的治疗指数和临床适应症作出是否给予豁免 BE 研究的决定; (2) 制剂为口服固体速释制剂; (3) 原料药可以为 BCS 1、2 和 3 类, 但对应的制剂溶出度要求不同: 当原料药为 BCS 1 类, 制剂符合快速溶出的要求; 当原料药为 BCS 3 类, 试验制剂与对照制剂都是极快速溶出的制剂; 原料药在 pH 6.8 溶液中具有较高溶解性但在 pH 1.2 或 pH 4.5 溶液中溶解性差的制剂 (BCS 2 类中的弱酸性化合物); (4) 辅料不应导致试验制剂与对照制剂在吸收方面的差异 (如对胃肠道运动或转运过程的影响), 也不应因相互作用而影响活性药物的药动学特性^[5]。对于同一产品不同规格的 BE 豁免, WHO 与 FDA 有着相同之处, 当不同规格的产品有相似的溶出曲线, 并且其中的一个规格的产品已经证明与同规格的对照产品体内生物等效, 可以考虑生物豁免。

EMA 于 2010 年发布了 BE 研究指南。指南中对 BE 豁免的要求为: (1) 全身性作用的口服固体速释制剂, 对于口腔分散片或口腔崩解片, 应排除口腔吸收; (2) 原料药不同 BCS 类别及制剂的溶出度要求: 当原料药为 BCS 1 类, 制剂符合快速溶出的要求; 当原料药为 BCS 3 类, 试验制剂与对照制剂都是极快速溶出的制剂; (3) 辅料: 对于 BCS 1 和 BCS 3 类原料药, 应使用常规用量的常用辅料, 对于可能影响到生物利用度的辅料应了解其对胃肠蠕动、与药物的相互作用、渗透性、与膜转运体之间的相互作用, 在试验制剂和对照制剂中应具定性相同、定量相似; (4) 对于速释复方制剂, 复方中所有活性药物成分都应属于 BCS 1 或 BCS 3 类, 并符合相关上述条件^[6]。辅料应符合上述条件。本文对 WHO、EMA 发布的 BE 豁免的药物中, 涉及到我国一致性评价中的药物进行归纳, 对比 WHO 可豁免的品种包括别嘌醇、磷酸氯喹、环磷酰胺、异烟肼、拉米夫定、左氧氟沙星、盐酸异丙嗪、吡嗪酰胺、司他夫定、齐多夫定, 对比 EMA 可豁免的品种包括左氧氟沙星。

3 讨论

根据对 FDA、WHO、EMA 豁免 BE 标准的比较情况, 可以发现, 各国或国际组织发布的指导原则的基本理念一脉相承, 总体原则也是一致的。相

同点在于, 申请豁免的剂型为口服固体常释制剂, 而且对于 BCS 1 类和 3 类的药物, 均建议只要处方中的其他辅料成分不显著影响口服固体常释制剂中活性药物成分的吸收, 就可申请 BE 豁免。但随着其发布时间及各国国情不同, 它们豁免的标准存在较大差异。FDA 偏保守, WHO 偏开放, EMA 居中。WHO 和 EMA 从某些方面拓宽了 FDA 关于生物豁免应用的范围。

从我国发布的 BE 豁免指导原则和标准来看, 更接近于 FDA 的指南和标准。根据 FDA 《特定药物的生物等效性指导原则》中 BE 豁免的药物, 可以对我国一致性评价的 289 个品种中适用于豁免的药物进行总结和归类, 统计结果中, 289 个品种中可申请豁免的有 59 个品种, 不可申请豁免的有 19 个品种。可豁免的品种中, 有 57 个品种的部分剂型和规格是根据同一药物的不同剂量而申请豁免的。磷酸伯氨喹片作为 BCS 1 类, 可以通过提供相应的 BCS 分类和体外溶出相关数据以申请 BE 试验的豁免。而异烟肼片由于可以通过采用体外溶出试验来考察一致性, 从而不推荐体内试验。WHO 中涉及到 289 个品种中可豁免的药物有 10 个, EMA 中有 1 个。目前我国一致性评价中的药物, 具体可申请 BE 豁免的药物品种尚未公布, 所以 FDA 的豁免药物及豁免请求对我国正在开展的仿制药质量与疗效一致性评价工作有着重要的借鉴意义和参考价值。

4 结语

BE 试验是仿制药质量和疗效一致性评价的重点和难点之一, BE 试验豁免指导原则的提出, 促进了一致性评价的进展。然而如果要继续研发更多的仿制药上市销售、提高仿制药水平, 早日公布 BE 豁免的具体药物品种就更显得更加重要。本文以我国一致性评价的 289 个品种的药物为前提, 比较分析 FDA、WHO 和 EMA 的豁免标准及具体豁免药物品种, 为我国广大医药学工作者更好的进行 BE 试验及申请 BE 豁免提供参考, 并以期对我国仿制药质量与疗效一致性评价工作提供借鉴和帮助。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理总局. 总局发布《人体生物等效性试验豁免指导原则 (征求意见稿)》 [EB/OL]. [2016-04-08]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL1757/149640.html>.
- [2] 刘 维, 翟所迪. 基于药物体内分布的生物药剂学分

- 类系统 (BDDCS) [J]. 2011 年中国药学会暨第 11 届中国药师周论文集, 2011.
- [3] 高 杨, 耿立冬. FDA, WHO 和 EMA 关于基于生物药剂学分类系统的生物等效性豁免指导原则的比较 [J]. 中国新药杂志, 2012, 21(24): 2861-2869.
- [4] Guidance for Industry Bioequivalence Recommendations for Specific Products [EB/OL]. [2010-06-10] (2016-12-26). <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072872.pdf>.
- [5] World Health Organization (WHO). Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms [S]. Technical Report Series, 2006.
- [6] 张逸凡, 钟大放. 欧美国口服固体制剂生物等效性试验指导原则的要点和启示[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(13): 1501-1505.