

## 以药效学参数为终点指标的生物等效性评价方法

沈朝壮<sup>1</sup>, 孙 华<sup>2</sup>, 李 超<sup>1</sup>, 王晓虎<sup>1</sup>, 谢海棠<sup>2\*</sup>

1. 皖南医学院 研究生院, 安徽 芜湖 241002

2. 皖南医学院 弋矶山医院 安徽省药物临床评价中心, 安徽 芜湖 241001

**摘要:** 生物等效性是仿制药一致性评价的重要阶段。以药效学参数为终点指标评价生物等效性方法逐渐引发关注。在药动学方法无法实施或药动学参数无法灵敏地体现两药差异的情况下, 选择合理的药效学参数作为终点指标可有效地评价药品之间的差异。参考相关指南、法规及文献, 系统地阐述药效学方法的适用条件, 根据量效曲线选择终点指标, 终点参数分析以及具体药物方法设计等, 为相关研究提供参考和帮助。

**关键词:** 生物等效性; 药效学参数; 终点指标; 量效曲线

中图分类号: R969.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 04-0796-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.04.025

## Bioequivalence evaluation method using pharmacodynamic parameters as endpoints

SHEN Chaozhuang<sup>1</sup>, SUN Hua<sup>2</sup>, LI Chao<sup>1</sup>, WANG Xiaohu<sup>1</sup>, XIE Haitang<sup>2</sup>

1. Graduate School, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

2. Anhui Provincial Center for Drug Clinical Evaluation, Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

**Abstract:** Bioequivalence (BE) is an important stage in the consistency evaluation of generic drugs. The method of evaluating bioequivalence by using pharmacodynamic parameters as the endpoint index has gradually attracted attention. When the pharmacokinetic method cannot be implemented or the pharmacokinetic parameters cannot reflect the difference between the two drugs sensitively, choosing reasonable pharmacodynamic parameters as the endpoint can effectively evaluate the difference between the drugs. With reference to relevant guidelines, regulations and literature, this article systematically expounds the applicable conditions of pharmacodynamic methods, selects endpoint indicators according to the dose-response curve, analyzes endpoint parameters, and designs specific drug methods, etc., to provide reference and help for related research.

**Key words:** bioequivalence; pharmacodynamic parameters; endpoint index; dose-effect curve

生物等效性(bioequivalence, BE)是指评价受试制剂(test preparation, T)和参比制剂(reference preparation, R)在同一试验条件下, 吸收速率和程度的差异是否在可接受的范围内<sup>[1]</sup>, 以此来判断两药是否等效或可替代。常用评价方法按其灵敏度、准确度和重现性从强到弱排列如下<sup>[2]</sup>: 药动学研究、药效学研究、临床终点研究、体外研究。以药动学参数为终点指标评价BE是目前应用最广泛的方法, 但当出现以下情况时, 不建议应用药动学方法进行评价<sup>[3-4]</sup>: (1) 血浆药物浓度与临床疗效没有相关

性; (2) 血浆或尿液中的药物或代谢物浓度太低甚至可以忽略; (3) 用现有的分析方法无法准确测量目标药物或代谢物浓度; (4) 测量的药物浓度并不能准确地评价药品的有效性和安全性。

药效学是指药物在生物体内作用部位的浓度与药理作用或不良反应的关系。在BE研究中, 药效学终点指标被定义为一个可定量测量或定性评价的治疗干预性指标。药效学方法没有药动学方法那样灵敏准确可重复, 所以在应用药效学方法评价BE时, 方案的制定需满足下述条件<sup>[4]</sup>: (1) 药品的

收稿日期: 2021-12-07

基金项目: 皖南医学院弋矶山医院科技创新团队“攀峰”培育计划项目(KPF2019016)

第一作者: 沈朝壮, 男, 硕士研究生, 主要从事临床药理学研究。E-mail: 1174887705@qq.com

\*通信作者: 谢海棠, 女, 研究员, 教授, 硕士生导师, 主要从事定量药理学研究。Tel: 13855389779 E-mail: xiehaitang@sina.com

剂量-响应关系得到充分有效的证明;(2)选定的剂量所对应的药效学效应,应在量效关系曲线的线性阶段;(3)应选取充分的测量指标来得出适用的药效学响应-时间曲线;(4)所有药效学测量方法均应经过专属性、灵敏度、准确度和精确度验证。

目前,已有研究主要在吸入制剂、胃肠局部用制剂、局部皮肤用制剂、低相对分子质量肝素注射制剂等药物类型的一致性评价阶段使用药效学方法参与评价,且在其个药指南中具体介绍了药效学方法的整体设计。本文主要介绍药效学方法制定时的整体考虑,同时着重介绍分析美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)个药指南中部分具体药品的药效学设计,以期帮助中国医药工作者更好地理解以药效学参数为终点指标的BE评价方法。

## 1 药效学方法制定的整体考虑

在采用药效学方法评价BE试验时,合理开展预试验可能有助于帮助获取相关信息,以降低正式试验的设计及过程要求中可能存在的差异。需整体考虑样本量制定、受试者纳入排除标准、用药剂量选择、药效学终点以及终点指标评价标准等要素。

### 1.1 研究设计

药效学方法的研究设计注重盲法的加入、安慰剂的使用、治疗时间和给药间隔等的整体考虑<sup>[5]</sup>。一个理想的药效学研究设计多为随机对照试验,每个受试者会被随机分组:基线组、受试制剂组和参比制剂组。盲法试验会使终点测量指标变异最小化;基线组的设置能够在基线处减小药效学终点的变异性;根据具体情况加入安慰剂组,安慰剂的使用可以避免基质效应对试验的干扰。此外,正确调整给药间隔能够将药效学响应移至量效曲线的线性部分,从而增加药效学响应分析的统计学效力。

### 1.2 预试验

在正式试验前开展预试验有助于帮助获取试验相关信息。当设计使用药效学方法去评价两药是否生物等效时,试验的整体思路和方法参数的确定需要关注其量效曲线上升阶段的陡度(斜率*b*)和终点测量指标的变异性(*s*),*s/b*值的大小体现药效学方法的效能,其值越小,效能越高<sup>[6]</sup>。预试验的开展可有效地对相关终点指标进行评估,选择最佳终点指标进行正式试验。另外,预试验还可对正式试验的受试者选择、给药剂量、样本量、采样时间点设计、分析方法的可靠性、试验流程的管理和质量把

控等方面进行指导,从而减少正式试验的风险,使其能更加准确灵敏地体现两药差异。

### 1.3 样本量

受试者的样本量大小必须有充分的统计学效力,这一效力会受量效曲线斜率和变异性影响<sup>[7]</sup>。预试验中选取合适的药效学终点能有效减少样本量,正式试验设定样本量通常需考虑检验水准、检验效能、变异度、等效界值、脱落率等因素。此外,定量药理学方法中的建模与模拟(M&S)也能对样本量进行有效的估计。

### 1.4 受试者选择

试验中,受试者选取情况对试验结果会产生较大影响,所以纳入受试者的数量以及纳入和排除标准就需要严格监督<sup>[8]</sup>。在选取受试者时,要提前筛选受试者,排除不符合纳入试验条件者。研究方案中明确纳入排除标准,明确受试者的基本情况,如饮食睡眠习惯、烟酒状况、运动习惯等可能影响药品量效曲线的自身因素。当健康受试者对药效学终点不敏感,需要纳入患者作为受试者时,还需要明确患者的疾病状态、药品并发症、机体各组织功能受疾病影响状况以及可能含有的合并用药情况。

### 1.5 用药剂量选择

选择用药剂量的影响因素,有药品本身的性质,纳入受试者的年龄、性别,及药品的量效曲线等。通常建议通过参比制剂的预试验研究量效曲线去选择用药剂量,为了灵敏地检测到药物的差异,应选择在对数曲线中最陡峭,即曲线急剧上升区域所对应的剂量<sup>[9]</sup>,不能选取最高点或最低点的剂量,这些剂量无法准确检测药品制剂间的差异,药效学响应的灵敏度也会降低。

### 1.6 药效学终点指标选择

在药效学方法中,需要重点考虑如何选择一个灵敏的药效学终点以检测药品间或制剂间差异。药物通常会产生多重效应,可能会存在多个药效学终点指标或其替代指标或生物标志物与之对应,而在BE研究中使用过多的药效学终点参与评价,其结果可能差距较大,所以需采用合适的方法选择单一或复合变异性较小的药效学终点指标参与评价。指标的选择应根据量效曲线确定,依据最大药效值( $E_{max}$ )模型对数据进行分析<sup>[10]</sup>:

$$E = (E_0 + E_{max} \times D^\gamma) / (ED_{50} + D^\gamma)$$

*E*是药效学响应估算值, $E_0$ 是基线药效值,*D*是给药剂量, $ED_{50}$ 是达到50% $E_{max}$ 的给药剂量; $\gamma$ 是陡度因子

要求选择的药效学终点能做出1个陡峭的、响

应变异性低即陡度因子较大的可重复曲线,且是与药品有效性和安全性有关的药理效应或疗效。另外,所选终点还应满足每个周期的基线值相当,有充足的时间进程,并且剂量选择合理。方法学必须对其精确度、准确度、稳定性、专属性等方面进行验证。

另外,某些药品的药效学终点可能是无法用仪器准确测量的定性指标,这时所选终点就需采取量表法记录。例如环吡酮软膏用于治疗各种皮肤真菌感染,临床试验中评价药物疗效时,因缺乏定量测量指标,研究者和患者需根据皮肤分级评分量表去评价药物疗效<sup>[11]</sup>。但是出现这种情况,试验设计一般会采用临床终点指标评价药品的BE。

## 1.7 终点指标评价

### 1.7.1 一般终点指标评价

药效学终点确定后,试验测量各指标最好是在盲法条件下,使用应变异性低的仪器记录,并用合适软件绘制药效学响应-时间曲线,得到各参数后,比较两药几何均值比,通常情况下,若其90%置信区间(confidence interval, CI)在80.00%~125.00%内,可判断其生物等效。常用测量指标有 $\Delta E_{\max}$ 、AUEC或指标值的变化等, $\Delta E_{\max}$ 为 $E_{\text{基线}}$ 与 $E_{\max}$ 之间的差值,AUEC按照下式计算<sup>[12]</sup>。

$$\text{AUEC} = (\text{AUEC}_{\max} \times D^H) / (\text{ED}_{50}^H + D^H)$$

AUEC是药效-时间曲线下面积,AUEC<sub>max</sub>是最大药效-时间曲线下面积,D是给药持续时间,ED<sub>50</sub>为达到50%AUEC<sub>max</sub>所需要的给药时长,H是Hill系数

### 1.7.2 “剂量标度分析”方法

在绘制量效关系曲线时,药动学方法中的曲线通常是线性的,药动学响应的差异直接可以反映出递药剂量的差异。相反,在药效学方法中,曲线通常是非线性的,所测量或观察的药效学响应指标或许不能同比例地反映出剂量差异,从而也无法准确反映出两药实际差异<sup>[13]</sup>。例如,在药动学方法中,当测得药动学响应几何均值比T/R=0.9时,即反映所给剂量的几何均值比T/R也同为0.9。从而准确体现两药之间的差距。但在药效学方法中,若选取的药效学终点对剂量的改变十分敏感时,当测得药效学响应几何均值比T/R=0.9,剂量的几何均值比T/R就不一定是0.9这一固定值,因此,在与响应相关联的两药制定给药剂量时,两药的剂量差异要考虑到剂量在非线性质量效曲线上的位置。

为解决这一问题,在FDA奥利司他胶囊的个药指南<sup>[14]</sup>中详细介绍了“剂量标度分析”方法,该方法将非线性的药效学终点测量指标转化为线性的剂

量测量指标,从而转化为针对相对生物利用度(F)的BE研究。相对于参比制剂,受试制剂的相对生物利用度可以通过剂量标度分析计算。硫酸沙丁胺醇气雾剂是口腔吸入性短效 $\beta_2$ -受体激动剂,利用药效学方法评价其BE时,由于其药效学终点第一秒用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)对其剂量改变十分敏感,导致其显示出明显的非线性剂量-响应关系。FDA发布的个药指南<sup>[15]</sup>中推荐评价其BE时,运用剂量标度分析方法,终点指标为给药后吸入不同剂量沙丁胺醇(或安慰剂)后,FEV<sub>1</sub>降低20%所需的乙酰甲胆碱激发剂的浓度(PC<sub>20</sub>)或剂量(PD<sub>20</sub>),FEV<sub>1</sub>降低20%是相对于服用安慰剂或沙丁胺醇之前测量的FEV<sub>1</sub>,BE可接受CI范围在67%~150%。

## 2 药效学方法在具体药品BE研究中的应用

目前,国内外在探讨药效学方法试验设计整体考虑的同时,对部分药物的个药指南中药效学方法的整体设计也进行了具体介绍,本文针对药效学方法在吸入制剂、胃肠局部用制剂、局部皮肤用制剂、低相对分子质量肝素注射制剂等应用较广的药物类型进行介绍。

### 2.1 吸入制剂

吸入给药是治疗哮喘、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)等呼吸系统疾病的首选给药方式,具有起效快、不良反应少等优势。该类药品大部分沉积于口腔、鼻腔或经吞咽至胃肠道吸收进入体循环,仅有少部分药物递送至肺部吸收,与一般全身作用的药物相比,其药动学行为较为复杂,仅通过药动学研究较难评价仿制药与参比制剂等效<sup>[16-17]</sup>。FDA在特定药物生物等效性指导原则(product-specific guidances for generic drug development, PSG)数据库中持续发布吸入制剂个药指导原则,其中部分药物涉及使用药效学方法评价。试验通常为支气管激发或支气管扩张研究,方法设计为随机、双盲、双模拟、单或多剂量、交叉或平行设计。受试者为患有哮喘或COPD的成年男性和非孕女性。药效学终点通常为FEV<sub>1</sub>或经剂量标度分析方法测定给药后PC<sub>20</sub>或PD<sub>20</sub>。欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)在颁布的经口吸入制剂临床研究指导文件中<sup>[9]</sup>评估方法涉及药效学研究。加拿大卫生部(Health Canada, HC)在呼吸和过敏治疗科学咨询委员会的会议记录中针对药效学结果的测量、受试者数量及剂量反应关系对检测药效学差异的影响相关问题也进行过充分的讨论<sup>[18]</sup>。国家药品监督

管理局(National Medical Products Administration, NMPA)药品审评中心(Center for Drug Evaluation, CDE)在《经口吸入制剂仿制药生物等效性研究指导原则》<sup>[17]</sup>中提出评价吸入制剂BE时可进行充分验证的PD-BE研究。

## 2.2 胃肠局部用制剂

大部分胃肠局部作用的药物口服几乎不吸收,生物利用率低,临床疗效与药动学行为不相关,所以在设计BE试验时,使用药动学方法就无法准确评价。国内外在相关药物的研究中设计使用药效学方法参与评价,试验设计通常为随机、开放、单或多剂量、两周期、交叉研究。PSG数据库中涉及使用药效学方法评价的胃肠作用的药物有阿卡波糖片<sup>[19]</sup>、碳酸镧咀嚼片<sup>[20]</sup>、奥利司他胶囊<sup>[14]</sup>等。

## 2.3 局部皮肤用制剂

通常情况下,局部皮肤用制剂使用后不会吸收入血,体内暴露量较低不易监测且与药效没有直接关系,药动学研究主要用于确定局部皮肤用制剂的安全性,评价药物的BE时,需考虑体外或药效学方法<sup>[7]</sup>。现局部皮肤用制剂BE研究被各国监管部门所认可的药效学方法是血管收缩分析(VCA)方法,即Stoughton-McKenzie血管收缩试验<sup>[21]</sup>,主要药效学终点为皮肤褪色的程度,可采用视觉评分量表法或比色法进行评价。FDA于1995年颁布《局部皮肤用皮质类固醇激素体内生物等效性》指南<sup>[10]</sup>,指南中试验设计为基于参比制剂的剂量持续时间-反应研究,药效学参数为AUEC。PSG数据库中个药指南涉及使用VCA方法评价的局部皮肤用制剂有地奈德乳膏<sup>[22]</sup>、二丙酸倍他米松乳膏<sup>[23]</sup>、去羟米松喷

雾剂<sup>[24]</sup>等。CDE在《皮肤外用化学仿制药研究技术指导原则(试行)》指南<sup>[25]</sup>中也提出对于含皮质类固醇激素的外用制剂,可采用体内药效学方法(皮肤变白试验)来评价BE。

## 2.4 低相对分子质量肝素注射制剂

目前已上市的低相对分子质量肝素注射液多为不同多糖链分子组成的混合物,现有分析技术无法对其进行准确分离纯化测定,所以在评价其BE时,所需药动学参数就无法获得,无法进行药动学终点BE试验。各国评价相关药物BE时均采用药效学方法,试验设计为随机、开放、双周期、双交叉研究,主要药效学终点为血浆中的抗凝血因子Xa和IIa活性,以 $E_{max}$ 和AUEC为主要药效学参数。FDA在PSG数据库中针对依诺肝素钠<sup>[26]</sup>注射液和达肝素钠注射液<sup>[27]</sup>发布个药指导原则,对药效学方法的设计做了具体要求。EMA在2016年发布《关于含低分子肝素生物类似物的非临床及临床开发指南》<sup>[28]</sup>对方法设计也提出相关要求,针对具体品种,也提出相应审评考虑。

## 3 FDA个药指南的具体药物药效学方法设计

FDA于2010年开始针对具体药物建立了PSG数据库,陆续公布《特定药物的生物等效性指导原则》,对具体药物的剂型、试验设计、受试者、用药剂量、检测终点指标、评价标准等方面做了系统的规定,是国内外一致认可的仿制药指导文件数据库。上述药物类型中部分药品的药效学设计在PSG数据库的个药指南中均有所介绍,笔者根据FDA个药指南中部分药品的药效学设计进行归纳与介绍,见表1。

表1 PSG数据库中对具体药品的药效学方法设计

Table 1 Drug-specific pharmacodynamic method design in PSG database

类型	药品名称	试验设计	受试者	用药剂量	药效学终点指标	评价标准
吸入制剂	酒石酸左旋布特罗尔 <sup>[29]</sup>	随机、单剂量、双盲、双模拟、交叉研究;清洗期 $\geq 24$ h	哮喘患者	0.0.045.0.090 mg	给药后PC <sub>20</sub> 或PD <sub>20</sub>	剂量标度分析,F的90%CI在67.00%~150.00%
	硫酸沙丁胺醇气雾剂	随机、单剂量、双盲、双模拟、交叉研究;清洗期 $\geq 24$ h	哮喘患者	0.0.09.0.18 mg	给药后PC <sub>20</sub> 或PD <sub>20</sub>	剂量标度分析,F的90%CI在67.00%~150.00%
	硫酸沙丁胺醇粉雾剂 <sup>[30]</sup>	随机、单剂量、双盲、双模拟、交叉研究;清洗期 $\geq 24$ h	哮喘患者	0.0.09.0.18 mg	给药后PC <sub>20</sub> 或PD <sub>20</sub>	剂量标度分析,F的90%CI在67.00%~150.00%
	肾上腺素气雾剂 <sup>[31]</sup>	随机、单剂量、双盲、安慰剂对照、交叉或平行分组设计;至少2周导入期	哮喘患者	0.125 mg	FEV <sub>1</sub>	AUC <sub>0-4h</sub> T/R 90%CI在80%~125%
	富马酸福莫特罗粉雾剂 <sup>[32]</sup>	随机、单剂量、安慰剂对照、交叉或平行分组;至少2周导入期	哮喘患者	0.012 mg	FEV <sub>1</sub>	AUC <sub>0-12h</sub> T/R 90%CI在80%~125%

续表1

类型	药品名称	试验设计	受试者	用药剂量	药效学终点指标	评价标准
	富马酸福莫特罗糠酸莫米松气雾剂 <sup>[33]</sup>	随机、多剂量、安慰剂对照、平行分组设计,至少2周导入期	哮喘患者	100 μg/5 μg	FEV <sub>1</sub>	AUC <sub>0-12h</sub> T/R 90%CI在80%~125%
	沙美特罗西那福酯粉雾剂 <sup>[34]</sup>	随机、单剂量、安慰剂对照、交叉或平行分组;至少2周的导入期	哮喘患者	0.05 mg	FEV <sub>1</sub>	AUC <sub>0-12h</sub> T/R 90%CI在80%~125%
	阿地溴铵粉雾剂 <sup>[35]</sup>	随机、单剂量、安慰剂对照、交叉或平行分组;设置导入期	COPD患者	375 μg	FEV <sub>1</sub>	AUC <sub>0-6h</sub> T/R 90%CI在80%~125%
	甘草酸粉雾剂 <sup>[36]</sup>	随机、单剂量、双盲、安慰剂对照、交叉或平行分组;至少2周导入期	COPD患者	15.6 μg	FEV <sub>1</sub>	AUC <sub>0-12h</sub> T/R 90%CI在80%~125%
	甘草酸/马来酸昂达特罗粉雾剂 <sup>[37]</sup>	随机、单剂量、双盲、安慰剂对照、交叉或平行分组;至少2周导入期	COPD患者	15.6 μg/27.5 μg	FEV <sub>1</sub>	AUC <sub>0-12h</sub> T/R 90%CI在80%~125%
	噻托溴铵粉雾剂 <sup>[38]</sup>	随机、单剂量、双盲、安慰剂对照、交叉或平行分组;至少2周导入期	COPD患者	0.018 mg	FEV <sub>1</sub>	AUC <sub>0-24h</sub> T/R 90%CI在80%~125%
	茈地溴铵粉雾剂 <sup>[39]</sup>	随机、单剂量、安慰剂对照、交叉或平行分组;至少2周导入期	COPD患者	0.062 5 mg	FEV <sub>1</sub>	AUC <sub>0-24h</sub> T/R 90%CI在80%~125%
胃肠局部用药	阿卡波糖片	随机、单剂量、双交叉;清洗期≥1周	非肥胖健康受试者	使用R探索性研究,初始剂量75 g蔗糖+25 mg	血糖浓度	AUEC <sub>0-4h</sub> 和ΔC <sub>max</sub> T/R 90%CI在80%~125%
	碳酸镧咀嚼片	—	健康受试者	使用参比制剂进行探索性研究	尿磷排泄的变化	尿液中减少磷酸盐排泄量/T/R 90%CI在80%~125%
	奥利司他胶囊	随机、多剂量、三交叉、进食研究(限卡路里);清洗期≥4 d	健康受试者	60、120 mg	稳定状态下24 h内脂肪排泄量与摄入脂肪量的比	剂量标度分析,F的90%CI在67.00%~150.00%
局部皮肤制剂	地奈德乳膏	基于参比制剂的剂量持续时间-反应研究	健康受试者	—	皮肤褪色程度	AUEC T/R 90%CI在80%~125%
	二丙酸倍他米松乳膏	基于参比制剂的剂量持续时间-反应研究	健康受试者	—	皮肤褪色程度	AUEC T/R 90%CI在80%~125%
	去羟米松喷雾剂	基于参比制剂的剂量持续时间-反应研究	健康受试者	—	皮肤褪色程度	AUEC T/R 90%CI在80%~125%
抗凝剂	依诺肝素钠注射剂	随机、单剂量、双交叉	健康受试者	sc 100 mg或iv 1 mg·kg <sup>-1</sup>	血浆中抗凝血因子Xa和IIa活性	抗凝血因子Xa的AUEC和Xa <sub>max</sub> T/R 90%CI在80%~125%
	达肝素钠注射剂	随机、单剂量、双交叉	健康受试者	120 IU·kg <sup>-1</sup> ,不超过10 000 IU,sc	血浆中抗凝血因子Xa和IIa活性	抗凝血因子Xa的AUEC和Xa <sub>max</sub> T/R 90%CI在80%~125%

#### 4 结语

本文主要针对药效学方法在BE研究中的试验设计进行了整体探讨,并根据国内外相关法规和指导原则对药效学方法应用较广的药物类型进行总结阐述,着重探讨FDA公开的PSG数据库个药指南

中以药效学参数为终点指标设计试验的具体方法设计。

与其他评价方法相比,药效学方法需特别注意终点指标的变异性、参数的测量方法以及评价标准的制定,一个好的药效学终点需要满足:(1)灵敏

性好(量效曲线陡峭);(2)可重复性;(3)响应具有低变异性;(4)在可行的样本量内有充分的统计学功效。另外,需通过预试验探索样本量、设定给药剂量、明确受试者纳入排除标准等。同时,需重点关注终点指标的选择及评价方法的建立,制定准确灵敏的药效学方法来评价BE。

药物一致性评价包括仿制药和原研药体外药理学一致和体内生物等效,其核心目的在于验证仿制药与原研药物具有相同的安全性和有效性。在目前评价BE的研究方法中,以药动学参数为主要终点指标评价BE仍是证实药物体内BE最可行、可靠的方式,药效学试验等效性研究费时费力,且由于较难保证其方法的灵敏度,选择的量效曲线可能具备饱和性等问题,在我国仿制药研发过程中应用较少,申报且获批的临床试验有限,从而影响相关领域的发展。我国目前涉及可使用药效学参数评价BE的指南主要有《经口吸入制剂仿制药生物等效性研究指导原则》(2020-12-16)、《碳酸镧咀嚼片生物等效性研究技术指导原则》(2021-01-26)、《皮肤外用化学仿制药研究技术指导原则(试行)》(2021-03-16)等,相比国外监管部门,缺少对相关试验整体设计的指导以及有关个药指南的发布,需继续以国内外监管部门数据库及相关指南文献为补充,参考现阶段经过验证的各种新型辅助研究技术,推进国内药效学方法评价BE研究的整体及个药指导原则的发布。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 国家药品监督管理局药品审评中心. 生物等效性研究的统计学指导原则 [EB/OL]. (2018-10-17) [2021-12-01]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=b675758d481432f6>.  
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Statistical Guidelines for Bioequivalence Studies [EB/OL]. (2018-10-17) [2021-12-01]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=b675758d481432f6>.
- [2] Chen M L, Shah V, Patnaik R, et al. Bioavailability and bioequivalence: An FDA regulatory overview [J]. *Pharm Res*, 2001, 18(12): 1645-1650.
- [3] Li S. Pharmacodynamic bioequivalence testing [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2012, 37(5): 497-498.
- [4] Mastan S, Thirunagari B, Sathe L. The basic regulatory considerations and prospects for conducting bioavailability/bioequivalence (BA/BE) studies - an overview [J]. *Comparative Effect Res*, 2011, 1: 1-25.
- [5] 李敏, 李芳, 杨进波. 生物等效性研究的审评考虑 [J]. *中国食品药品监管*, 2020(10): 18-21.  
Li M, Li F, Yang J B. Review considerations for bioequivalence studies [J]. *China Food Drug Admin*, 2020 (10): 18-21.
- [6] Ahrens R C, Teresi M E, Han S H, et al. Asthma stability after oral prednisone: A clinical model for comparing inhaled steroid potency [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164(7): 1138-1145.
- [7] 陈立勋, 李丽, 韩鸿璨, 等. 低分子量肝素注射液人体药效学生物等效性研究一般考虑 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(23): 2791-2795.  
Chen L X, Li L, Han H C, et al. General considerations for human pharmacodynamic bioequivalence study of low molecular weight heparin injection [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2018, 34(23): 2791-2795.
- [8] 孙宇宸, 刘银辉, 张贤, 等. 人体生物等效性临床试验中健康受试者筛选标准探讨 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2021, 26(6): 714-720.  
Sun Y C, Liu Y H, Zhang X, et al. Discussion on the screening criteria of healthy subjects in human bioequivalence clinical trials [J]. *Chin J Clin Pharmacol Thera*, 2021, 26(6): 714-720.
- [9] EMA. Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents [EB/OL]. (2009-01-22) [2021-12-01]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-requirements-clinical-documentation-orally-inhaled-products-oip-including-requirements\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-requirements-clinical-documentation-orally-inhaled-products-oip-including-requirements_en.pdf).
- [10] FDA. Guidance for Industry: topical Dermatologic Corticosteroids: in Vivo Bioequivalence [EB/OL]. (1995-06-02) [2021-12-01]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/topical-dermatologic-corticosteroids-in-vivo-bioequivalence>.
- [11] FDA. Draft Guidance on Ciclopirox [EB/OL]. (2019-02) [2021-12-01]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/Ciclopirox%20Topical%20Suspension%20NDA%20019824%20RV%20Feb%202019.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Ciclopirox%20Topical%20Suspension%20NDA%20019824%20RV%20Feb%202019.pdf).
- [12] Singh G J, Adams W P, Lesko L J, et al. Development of *in vivo* bioequivalence methodology for dermatologic corticosteroids based on pharmacodynamic modeling [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1999, 66(4): 346-357.
- [13] 孙敏捷, 许颖. 药动学-药效学结合模型的研究进展及

- 应用 [J]. 中国现代应用药学, 2010, 27(12): 1084-1089.
- Sun M J, Xu Y. Research progress and application of pharmacokinetic-pharmacodynamic combination model [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2010, 27(12): 1084-1089.
- [14] FDA. Draft Guidance on Orlistat [EB/OL]. (2010-08) [2021-12-01]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/Orlistat\\_cap\\_21887\\_20766\\_RC2-10.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Orlistat_cap_21887_20766_RC2-10.pdf).
- [15] FDA. Draft Guidance on Albuterol Sulfate [EB/OL]. (2020-03)[2021-12-01]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/PSG\\_020503.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_020503.pdf).
- [16] 李银娟, 王进, 范荣霞, 等. 吸入性药物一致性评价中有关药代动力学研究的探讨 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(20): 2636-2638.
- Li Y J, Wang J, Fan R X, et al. Discussion on pharmacokinetic studies in consistency assessment of inhaled drugs [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2019, 35(20): 2636-2638.
- [17] 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]. (2020-12-16) [2021-12-01]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=c4988fb3f946c224>.
- Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Guidelines for bioequivalence studies of generic drugs for oral inhalation preparations [EB/OL]. (2020-12-16) [2021-12-01]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=c4988fb3f946c224>.
- [18] Health Canada. Scientific Advisory Committee On Respiratory and Allergy Therapies (SAC-RAT) Record of Proceedings-November 2, 2018-Canada. ca [EB/OL]. (2018-11-02) [2022-3-4]. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/scientific-expert-advisory-committees/respiratory-allergy-therapies/record-proceedings-2018-11-02.html>.
- [19] FDA. Guidance on Acarbose [EB/OL]. (2017-08) [2021-12-01]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/Acarbose\\_oral%20tablet\\_NDA%2020482\\_final%2008-17.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Acarbose_oral%20tablet_NDA%2020482_final%2008-17.pdf).
- [20] FDA. Draft Guidance on Lanthanum Carbonate [EB/OL]. (2017-04) [2021-12-01]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/Lanthanum%20Carbonate\\_draft\\_Oral%20tabs%20chewable\\_RLD%2021468\\_RC05-17.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Lanthanum%20Carbonate_draft_Oral%20tabs%20chewable_RLD%2021468_RC05-17.pdf).
- [21] McKenzie A. Method for comparing percutaneous absorption of steroids [J]. Arch Dermatol, 1962, 86(5): 608-610.
- [22] FDA. Draft Guidance on Desonide [EB/OL]. (2016-10) [2021-12-01]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/Desonide\\_topical%20ointment\\_RLD%20017426\\_RC09-16.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Desonide_topical%20ointment_RLD%20017426_RC09-16.pdf).
- [23] FDA. Draft Guidance on Betamethasone Dipropionate [EB/OL]. (2018-02) [2021-12-01]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/Betamethasone%20dipropionate\\_topical%20augmented%20ointment\\_NDA%20018741\\_RC11-17.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Betamethasone%20dipropionate_topical%20augmented%20ointment_NDA%20018741_RC11-17.pdf).
- [24] FDA. Draft Guidance on Desoximetasone [EB/OL]. (2014-04) [2021-12-01]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/Desoximetasone\\_ointment\\_18594\\_74286\\_RC02-14.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Desoximetasone_ointment_18594_74286_RC02-14.pdf).
- [25] 国家药品监督管理局药品审评中心. 皮肤外用化学仿制药研究技术指导原则(试行) [EB/OL]. (2021-03-16) [2021-12-01]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=b0395c1d1661c8be>.
- Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Technical Guidelines for Research on Chemical Generic Drugs for External Skin Use (Trial) [EB/OL]. (2021-03-16) [2021-12-01]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=b0395c1d1661c8be>.
- [26] FDA. Draft Guidance on Enoxaparin Sodium [EB/OL]. (2011-10) [2021-12-01]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/Enoxaparin\\_Inj\\_20164\\_RC10-11.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Enoxaparin_Inj_20164_RC10-11.pdf).
- [27] FDA. Draft Guidance on Dalteparin Sodium [EB/OL]. (2012-09) [2021-12-01]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/Dalteparin\\_Inj\\_20287\\_RC09-12.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Dalteparin_Inj_20287_RC09-12.pdf).
- [28] EMA. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing lowmolecular-weight-heparins [EB/OL]. (2016-11-24) [2021-12-01]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-clinical-development-similar-biological-medicinal-products-containing-low\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-clinical-development-similar-biological-medicinal-products-containing-low_en.pdf).
- [29] FDA. Draft Guidance on Levalbuterol Tartrate [EB/OL]. (2020-03) [2021-12-01]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/PSG\\_021730.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_021730.pdf).
- [30] FDA. Draft Guidance on Albuterol Sulfate [EB/OL]. (2020-03) [2021-12-01]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/PSG\\_205636.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_205636.pdf).
- [31] FDA. Draft Guidance on Epinephrine [EB/OL]. (2020-11) [2021-12-01]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/PSG\\_205920.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_205920.pdf).
- [32] FDA. Draft Guidance on Formoterol Fumarate [EB/OL]. (2015-09) [2021-12-01]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/Formoterol%20fumarate\\_Inhalation%20powder\\_020831\\_RC09-15.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Formoterol%20fumarate_Inhalation%20powder_020831_RC09-15.pdf).
- [33] FDA. Draft Guidance on Formoterol fumarate; Mometasone furoate [EB/OL]. (2016-01) [2021-12-01]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/)

- Formoterol% 20fumarate\_Mometasone% 20furoate\_inhalation%20aerosol\_RLD%20022518\_RC01-16.pdf.
- [34] FDA. Draft Guidance on Salmeterol Xinafoate [EB/OL]. (2017-10)[2021-12-01]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/Salmeterol%20xinafoate\\_inhalation%20powder\\_NDA%20020692\\_RC10-17.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Salmeterol%20xinafoate_inhalation%20powder_NDA%20020692_RC10-17.pdf).
- [35] FDA. Draft Guidance on Acclidinium Bromide [EB/OL]. (2015-09)[2021-12-01]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/Aclidinium%20bromide\\_inhalation%20powder\\_202450\\_RC09-15.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Aclidinium%20bromide_inhalation%20powder_202450_RC09-15.pdf).
- [36] FDA. Draft Guidance on Glycopyrrolate Inhalation Powder [EB/OL]. (2017-07) [2021-12-01]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/Glycopyrrolate\\_Inhalation%20Powder\\_NDA%20207923\\_RC05-17.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Glycopyrrolate_Inhalation%20Powder_NDA%20207923_RC05-17.pdf).
- [37] FDA. Draft Guidance on Glycopyrrolate; Indacaterol Maleate [EB/OL]. (2020-06) [2021-12-01]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/PSG\\_207930.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_207930.pdf).
- [38] FDA. Draft Guidance on Tiotropium Bromide [EB/OL]. (2017-10)[2021-12-01]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/Tiotropium%20bromide\\_inhalation%20powder\\_NDA%20021395\\_RC10-17.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Tiotropium%20bromide_inhalation%20powder_NDA%20021395_RC10-17.pdf).
- [39] FDA. Draft Guidance on Umeclidinium Bromide [EB/OL]. (2016-10)[2021-12-01]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/Umeclidinium%20bromide\\_inhalation%20powder\\_RLD%20205382\\_RC09-16.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Umeclidinium%20bromide_inhalation%20powder_RLD%20205382_RC09-16.pdf).

[责任编辑 李红珠]