

中国他达拉非片生物等效性试验研究现状及其审评要求

刘冬, 韩鸿璨, 王骏*

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 他达拉非片用于治疗男性勃起功能障碍及改善勃起功能障碍合并良性前列腺增生的症状和体征, 属临床常用药物, 也是原研药品专利到期后多家企业立项仿制的重点关注品种之一。结合欧盟、美国该品种生物等效性试验指导原则要求, 通过对近年来中国开展的他达拉非片生物等效性试验结果进行总结、分析, 并对其生物等效性试验审评中发现的多种情况提出一般考虑, 为他达拉非片仿制药研发中的生物等效性试验提供依据与参考。

关键词: 他达拉非片; 仿制药; 生物等效性试验; 审评要求

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 05-0828-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.05.003

Progress and review requirement for Tadalafil Tablet bioequivalence test in China

LIU Dong, HAN Hongcan, WANG Jun

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

Abstract: Tadalafil Tablet is used for the treatment of male erectile dysfunction, Erectile Dysfunction combined with symptoms and signs of benign prostatic hyperplasia, which is a common drug in clinic. It is also one of the key drugs which enterprises set up project after the expiration of the original drug patent. Combining with the European Union, the United States tadalafil tablet bioequivalence test guidelines require, summary and analysis based on recent years bioequivalence result in China, and propose general consideration on variety bioequivalence results of review. For tadalafil tablet bioequivalence research and development provid scientific basis and reference.

Key words: Tadalafil Tablet; generic drug; bioequivalence; review requirement

他达拉非是一种选择性5型磷酸二酯酶(PDE5)抑制剂,该酶可催化环磷酸鸟苷(cGMP)降解,增加cGMP浓度,促进海绵体、肺血管、前列腺及膀胱等处的平滑肌松弛,增加流入阴茎海绵体的血流量,从而增强勃起功能^[1-2]。经查询欧盟药品监督管理局(European Medicines Agency, EMA)以及美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)网站相关信息,他达拉非片由Lilly ICOS公司研发,2002年11月在欧盟15个成员国获准上市;2003年11月获美国FDA批准上市,规格:2.5、5、10、20 mg,适应症:用于治疗男性勃起功能障碍(erectile dysfunction, ED);2009年5月该品在FDA获批增加适应症:用于治疗肺动脉高

压(PAH, WHO组I)、改善运动能力,该适应症的商品名:ADCIRCA®,规格:20 mg。2011年10月FDA批准CIALIS®增加适应症:治疗良性前列腺增生(benign prostatic hyperplasia, BPH)以及ED伴BPH。经检索国家药品监督管理局网站,原研公司生产的他达拉非片(10、20 mg规格)于2004年12月获批进口中国,2013年3月该公司2.5、5 mg规格他达拉非片获批进口中国。

截至2021年12月30日,经过检索国家药品监督管理局网站,中国已批准38个他达拉非片仿制药批准文号以及原研进口6个批准文号(不同包装规格),涉及该品种的4个规格(2.5、5、10、20 mg);国家药品监督管理局药品审评中心化学药品目录

收稿日期: 2022-01-06

第一作者: 刘冬(1978—),男,助理研究员,主要从事药品技术审评工作。E-mail: liud@cde.org.cn

*通信作者: 王骏,研究员,主要从事药品技术审评工作。Tel: (010)85243094 E-mail: wangj@cde.org.cn

集(<https://www.cde.org.cn/hymlj/listpage/9cd8db3b7530c6fa0c86485e563f93c7>)共收录35条他达拉非片信息,含原研进口产品4条(标记为参比制剂),31个国内批准文号通过或视同通过化学仿制药一致性评价。截至2021年12月30日,药物临床试验登记与信息公示平台(<http://www.chinadrugtrials.org.cn/index.html>)共登记他达拉非片生物等效试验80条,其中45条登记状态为已完成、31条为进行中、4条为主动暂停。

本研究通过梳理国内、外药品监管机构对他达拉非片生物等效性(bioequivalence, BE)试验要求,结合近年来中国他达拉非片BE试验研究现状,初步分析该品种BE试验的主要特征,结合BE试验审评过程中遇到的多种情况提出一般考虑,以期为该品种仿制药研发中的BE试验提供依据与参考。

1 美国、欧盟及中国药品监管机构对他达拉非片的BE试验要求

1.1 美国FDA技术要求

美国FDA自1980年发布第1版《具有治疗等效性的已批准药物(approved drug with therapeutic equivalence evaluation)》(通常被称作橙皮书)以来,每年3月发行,现行版的橙皮书为第41版^[3],其中明确指定了用于仿制药药理学和BE研究的参比制剂。FDA自2010年6月开始陆续公布和更新《特定药物的生物等效性指导原则》(guidance for industry bioequivalence recommendations for specific produces),为中国化学仿制药一致性评价以及仿制药的上市申请中BE研究提供了指导与参考^[4]。

1.1.1 FDA橙皮书 他达拉非片在FDA橙皮书中将ELI LILLY Co.公司的CIALIS®(申请号N021368)和ELI LILLY Co.公司的ADCIRCA®(申请号N022332)均列为BE研究参比制剂(reference

standard, RS),规格20 mg。

1.1.2 FDA个药BE研究指导原则 FDA他达拉非片个药BE研究指导原则^[5]中(2007年5月推荐,2012年9月、2017年10月修订)对本品BE研究建议为空腹及餐后双交叉体内研究设计,采用健康男性受试者,考察单次给药后主要药动学参数药时曲线下面积(area under the curve, AUC)及最大血药浓度(C_{max})90%置信区间(90%CI)在80.00%~125.00%,见表1。

1.2 EMA技术要求

EMA关于他达拉非片个药BE研究指导原则^[6]中(2013年10月起草,2018年8月生效)对本品中BE研究建议为空腹及餐后双交叉体内研究设计,采用健康男性受试者,考察单次给药后主要药动学参数0~72 h药时曲线下面积(AUC_{0-72h})及 C_{max} 90%CI在80.00%~125.00%,同时要求受试制剂与参比制剂的达峰时间(t_{max})的中位数和范围进行比较,见表2。

1.3 中国的技术要求

中国尚未发布他达拉非片的BE试验个药指南。国内他达拉非片BE研究大多参照FDA、EMA该品种BE研究个药指南,结合2016年中国发布的《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》^[7]的总体技术要求开展相关研究。

2 他达拉非片BE试验评价结果分析

笔者参考药审中心近年来他达拉非片10余家申请人BE研究申报数据以及相关文献报道^[8-9],以主要药动学参数 C_{max} 、AUC、 t_{max} 等进行汇总统计,形成他达拉非片BE试验结果分析如下。

主要药动学参数:BE研究结果显示, C_{max} 最低的90%CI下限为82.12%,最高的90%CI上限为

表1 FDA个药指南对他达拉非片BE研究建议
Table 1 FDA Draft guidance on Tadalafil Tablet bioequivalence

项目	BE研究具体要求
研究类型	空腹和餐后(2个研究)
研究设计	单剂量、两交叉体内研究
制剂规格	20 mg
受试者	男性,一般人群
其他要求	无
待测物	血浆中的他达拉非
BE判定对象(90%CI)	他达拉非(90%CI值)
体内研究可豁免规格	2.5、5、10 mg同时满足以下条件:(1)20 mg规格BE研究可接受;(2)所有规格的体外溶出试验结果可接受;(3)所有制剂规格的处方比例相似

表2 EMA个药指南对他达拉非片BE研究建议
Table 2 EMA Draft guidance on Tadalafil Tablet bioequivalence

项目	具体内容
BCS分类	BCS分类: ☐ I ☐ II ☒ 两者都不是 背景:他达拉非被视为是低溶解性化合物
BE研究设计	单剂量、交叉
如果BCS BE豁免不可行或不应用	健康志愿者 ☐ 空腹 ☐ 餐后 ☒ 两者全包括 ☐ 空腹或餐后皆可 规格: 20 mg 背景: 线性药代和低溶解性的药品采用最高规格 研究数量: 2项单剂量研究(20 mg 空腹和餐后)
分析物	☒ 母药 ☐ 代谢产物 ☐ 两者全包括 ☒ 血浆/血清 ☐ 血液 ☐ 尿液 对映选择性分析法: ☐ 是 ☒ 否
BE评价	主要药动学变量: AUC_{0-72h} 、 C_{max} 和 t_{max} 90%CI: AUC_{0-72h} 和 C_{max} 的 80.00%~125.00%, t_{max} 的中位数和范围可比

124.20%; AUC_{0-t} 最低的 90%CI 下限为 89.35%, 最高的 90%CI 上限为 119.92%; $AUC_{0-\infty}$ 最低的 90%CI 下限为 89.44%, 最高的 90%CI 上限为 116.01%。 t_{max} 方面, t_{max} (中位数) 范围受试制剂为 1.5~4.0 h、参比制剂为 1.5~4.3 h; 13 家企业中的 8 家 (占比 61.54%) 参照 EMA 他达拉非片 BE 个药指南, 进行了 t_{max} 非参数检验, 符号秩和检验结果显示受试制剂与参比制剂间均无统计学差异 ($P < 0.05$), 最小值为 0.051、最大值为 0.991。

变异系数 (CV): BE 研究结果显示, C_{max} 的 CV 范围为 8.04%~19.42%、 AUC_{0-t} 的 CV 范围为 8.71%~15.89%、 $AUC_{0-\infty}$ 的 CV 范围为 8.68%~16.80%。

3 他达拉非片 BE 试验的审评考虑

3.1 参比制剂的选择

截至 2021 年 12 月 30 日, 经检索国家药品监督管理局已发布《化学仿制药参比制剂目录》第八批^[10]、第十六批^[11]、第二十六批^[12]、第二十七批^[13]及第四十一批^[14], 他达拉非片累计发布参比制剂 13 条, 涉及 2.5、5、10、20 mg 4 个规格, 包括原研进口、欧盟上市及美国上市 Lilly ICOS 公司的多个持证商他达拉非片。

参考美国 FDA 他达拉非片 BE 个药指南^[5]的相

关说明, 他达拉非片 BE 研究需选择对应的参比制剂开展 BE 试验, 对于不同的参比制剂需分别提交申请, 目前国内大多申请人选择国内已批准的原研进口产品 (持证商 Eli Lilly Nederland B.V.、商品名 CIALIS®) 开展相关研究。由已发布的《化学仿制药参比制剂目录 (第四十一批)》^[13] 他达拉非片参比制剂发布情况可知, 美国橙皮书列为参比制剂的另一个他达拉非片原研产品 (持证商 Eli Lilly CO、商品名 ADCIRCA®), 亦有申请人提出申请并开展仿制研究。

3.2 受试者数量、采样点及清洗期

已有 BE 研究数据可见, 他达拉非片体内变异总体低于 20%, 如果检验的显著性水平设置为 0.05, 检出受试制剂与参比制剂生物等效的研究功效 (power of study) 为 0.9, 等效界限设定为 80.00%~125.00%, 假设他达拉非主要终点的几何均值比为 0.95~1.05, 采用 PASS 计算样本量, 则估计空腹的样本量为 28 例, 考虑约 20% 脱落风险, 一般空腹及餐后试验入组男性健康受试者 30 例左右, 开展单剂量、空腹与餐后用药, 两制剂、两周期、两序列、随机、开放、自身交叉的生物等效试验。

采样点及清洗期方面, 参考我国 2016 年发布的《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》^[7] 相关要求, 建议每位受试者每个周期采样 12~18 个采血点, 采样时间不短于 3 个末端消除半衰期, 末端消除相应至少采集 3~4 个样品以确保准确估算末端消除相斜率, AUC_{0-t} 至少覆盖 $AUC_{0-\infty}$ 的 80%。现有研究结果表明, 他达拉非片体内半衰期^[15] 约为 18 h, 大多研究者一般选择服药 0 h (服药前 1 h 内) 和服药后至 96 h 的 18~20 个采血点。清洗期一般不应短于 7 个半衰期, 选择 10~14 d。

3.3 药动学参数选择及 BE 评价

由 FDA、EMA 他达拉非片 BE 试验个药指南可知, 该品种的 BE 研究要求在欧盟及美国间存在一定区别。FDA 要求受试制剂与参比制剂主要药动学参数 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 的 90%CI 在 80.00%~125.00% 内; EMA 要求受试制剂与参比制剂主要药动学参数 AUC_{0-72h} 、 C_{max} 90%CI 在 80.00%~125.00% 内, 同时要求受试制剂与参比制剂的 t_{max} 的中位数和范围进行比较。

国内现有研究结果表明, 大多数申报单位参考 FDA 他达拉非片 BE 试验个药指南, 提交主要药动学参数 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 的 90%CI 的统计学结

果,同时参考EMA他达拉非片BE试验个药指南要求,提交受试制剂与参比制剂 $t_{\max}$ 中位数和范围的非参数检验结果,若未提交者则一般要求申请人补充。

4 结语

他达拉非片属临床常用药物,是原研产品专利到期后国内企业仿制开发的热点品种之一,药物临床试验登记与信息公示平台显示,截至2021年12月30日,该品种生物等效试验达80条。已有BE研究数据可见,他达拉非片体内变异总体低于20%,受试者数量一般可选择30名左右男性健康受试者开展双交叉、两周期空腹及餐后BE试验。受试制剂与参比制剂在BE研究中药动学参数 $t_{\max}$ 能在一定程度上反映两制剂在体内的达峰时间,进而在临床疗效上予以体现。

由FDA、EMA他达拉非片BE试验个药指南可知,该品种的BE研究要求在欧盟及美国间存在一定区别,EMA要求受试制剂与参比制剂主要药动学参数(AUC、 $C_{\max}$)90%CI在80.00%~125.00%基础上,同时要求受试制剂与参比制剂的 $t_{\max}$ 的中位数和范围进行比较,虽然在审以及已获批该品种的大部分试验对 $t_{\max}$ 进行了比较,但国内尚未形成该品种BE研究的统一要求。为进一步规范我国他达拉非片BE研究,保障他达拉非片申报的仿制药与参比制剂临床疗效保持一致,应及时制定中国他达拉非片BE试验个药指南,为后续开展他达拉非片BE试验提供依据与参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Patel A A, Patel R J, Mishra P. Nano suspension for oral delivery of tadalafil: Pharmacodynamic and pharmacokinetic studies [J]. J Drug Deli Sci Technol, 2021, 61: 102203.
- [2] ElHady A K, Shih S P, Chen Y C, et al. Extending the use of tadalafil scaffold: Development of novel selective phosphodiesterase 5 inhibitors and histone deacetylase inhibitors [J]. Bioorg Chem, 2020, 98: 10372.
- [3] FDA. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations (41st EDITION) [EB/OL]. (2020-12-31) [2021-12-31]. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/search_product.cfm.
- [4] 朱凤昌,王爱国,郑稳升,等.美国食品药品监督管理局(FDA)部分《特定药物的生物等效性指导原则》的介绍和分析[J].中国药学杂志,2016,51(18):1615-1621.
Zhu F C, Wang A G, Zheng W S, et al. Introduction and analysis of guidance for industry bioequivalence recommendation for specific products issued by FDA [J]. Chin Pharm J, 2016, 51(18): 1615-1621.
- [5] FDA. Draft Guidance on Tadalafil [EB/OL]. (2017-10-08) [2021-12-31]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Tadalafil_oral%20tablet_NDA%20022332%20and%20NDA%2021368_RV08-17.pdf.
- [6] EMA. Tadalafil product-specific bioequivalence guidance [EB/OL]. (2018-08-01) [2021-12-31]. <https://www.ema.europa.eu/en/tadalafil-product-specific-bioequivalence-guidance>.
- [7] 国家药品监督管理局药品审评中心.以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则[EB/OL].(2016-03-08)[2021-12-31].
<https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=1e218f70d9b7c99c2663de9f6655bc5b>.
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Guidelines for the study of human bioequivalence of chemical generic drugs with pharmacokinetic parameters as the end point evaluation index [EB/OL]. (2016-03-08) [2021-12-31]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=1e218f70d9b7c99c2663de9f6655bc5b>.
- [8] 周景,李晓娇,刘婷,等.他达拉非片随机开放两周其两交叉的健康人体生物等效性试验[J].中国临床药理学杂志,2020,36(9):1140-1143.
Zhou J, Li X J, Liu T, et al. Randomized, open, double-period, double-cross bioequivalence trial of tadalafil in healthy human subjects [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2020, 36(9): 1140-1143.
- [9] 李筱旻,易志恒,张彦新,等.他达拉非片在健康男性受试者的生物等效性研究[J].中国临床药理学与治疗学,2021,26(11):1279-1284.
Li X M, Yi Z H, Zhan Y X, et al. Bioequivalence of tadalafil tablets in healthy male subjects [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2021, 26(11): 1279-1284.
- [10] 原国家食品药品监督管理总局.总局关于发布仿制药参比制剂目录(第八批)的通告(2017年第116号)[EB/OL].(2017-07-19)[2021-12-31].
<https://www.cde.org.cn/yzxpj/news/viewInfoCommon/d65a256f91ccbc581154a4eea684a1d>.
National Medical Products Administration. Announcement of the NMPA on issuing catalogue of reference list for chemical generic drugs (The 8th Batch) (No. 116, 2017) [EB/OL]. (2017-07-19) [2021-12-31]. <https://www.cde.org.cn/yzxpj/news/viewInfoCommon/d65a256f91ccbc581154a4eea684a1d>.
- [11] 国家药品监督管理局.国家药监局关于发布仿制药参比制剂目录(第十六批)的通告(2018年第66号)[EB/OL].(2018-07-23)[2021-12-31].
<https://www.cde.org.cn/>

- yzxpj/news/viewInfoCommon/2eded7be5c1202b01fb75968e82bac1a.
- National Medical Products Administration. Announcement of the NMPA on issuing catalogue of reference list for chemical generic drugs (The 16th Batch) (No. 66, 2018) [EB/OL]. (2018-07-23)[2021-12-31]. <https://www.cde.org.cn/yzxpj/news/viewInfoCommon/2eded7be5c1202b01fb75968e82bac1a>.
- [12] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布仿制药参比制剂目录(第二十六批)的通告(2020年第27号) [EB/OL]. (2020-04-14)[2021-12-31]. <https://www.cde.org.cn/yzxpj/news/viewInfoCommon/162c4b867004cf45e9ae36b6aa566de2>.
- National Medical Products Administration. Announcement of the NMPA on issuing catalogue of reference list for chemical generic drugs (The 26th Batch) (No. 27, 2020) [EB/OL]. (2020-04-14)[2021-12-31]. <https://www.cde.org.cn/yzxpj/news/viewInfoCommon/162c4b867004cf45e9ae36b6aa566de2>.
- [13] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布仿制药参比制剂目录(第二十七批)的通告(2020年第30号) [EB/OL]. (2020-04-29)[2021-12-31]. <https://www.cde.org.cn/yzxpj/news/viewInfoCommon/be80ab19b0d522c2bd3746a115e1a4ae>.
- National Medical Products Administration. Announcement of the NMPA on issuing catalogue of reference list for chemical generic drugs (The 27th Batch) (No. 30 2020) [EB/OL]. (2020-04-29)[2021-12-31]. <https://www.cde.org.cn/yzxpj/news/viewInfoCommon/be80ab19b0d522c2bd3746a115e1a4ae>.
- [14] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布仿制药参比制剂目录(第四十一批)的通告(2021年第29号) [EB/OL]. (2021-04-27)[2021-12-31]. <https://www.cde.org.cn/yzxpj/news/viewInfoCommon/3166a8ca41018b147c1ae76cec9b5338>.
- National Medical Products Administration. Announcement of the NMPA on issuing catalogue of reference list for chemical generic drugs (The 41th Batch) (No. 29, 2021) [EB/OL]. (2021-04-27)[2021-12-31]. <https://www.cde.org.cn/yzxpj/news/viewInfoCommon/3166a8ca41018b147c1ae76cec9b5338>.
- [15] 周颖, 吴春颖, 孙培红, 等. 单剂量口服他达拉非在中国健康男性受试者的药代动力学和安全性 [J]. 中国临床药理学杂志, 2005, 21(6): 431-434.
- Zhou Y, Wu C Y, Sun P H, et al. Pharmacokinetics and safety of tadalafil in Chinese male healthy subjects after a single dose oral administration [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2005, 21(6): 431-434.

[责任编辑 李红珠]