

阿立哌唑片生物等效性试验研究现状及其审评要求

刘 冬, 魏春敏*, 王 骏*

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100076

摘 要: 阿立哌唑片主要用于精神分裂症的治疗, 属精神类疾病临床常用药物。结合美国、中国该品种生物等效性试验指导原则要求, 通过近年来在中国对阿立哌唑片开展的生物等效性试验结果进行总结、分析, 并对本品种生物等效性试验提出审评的一般要求如下: 一般选择36例45岁以上健康受试者开展空腹及餐后生物等效性试验; 出于安全原因采用10 mg规格开展相关研究, 并应做好受试者试验期间的健康监护; 药动学参数方面, 可使用截断至72 h的药时曲线下面积(AUC)代替 $AUC_{0\sim t}$ 或 $AUC_{0\sim inf}$ 进行生物等效性的统计分析, 2周期间应有足够长的清洗期; 对于阿立哌唑口崩片除上述要求外, 服药方式建议放置在舌头上使其崩解后无水吞服。

关键词: 阿立哌唑片; 口腔崩解片; 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 (2024) 01-0010-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.01.002

Progress and review requirement for Aripiprazole Tablet bioequivalence test in China

LIU Dong, WEI Chunmin, WANG Jun

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China

Abstract: Aripiprazole tablet is used for the treatment of schizophrenia, which is a common drug for psychiatric diseases in clinic. Combined with the United States and China Aripiprazole Tablet bioequivalence test guidelines requires, summary and analysis based on recent years bioequivalence result in China, and propose general review requirements for Aripiprazole Tablet bioequivalence test. Generally, about 36 healthy subjects over 45 years of age should be selected for fasting and fed bioequivalence of Aripiprazole Tablets. For safety reasons, 10mg was used to carry out related studies, and health monitoring of subjects should be done during the bioequivalence. In terms of pharmacokinetic parameters, AUC truncated to 72 hours can be used instead of $AUC_{0\sim t}$ or $AUC_{0\sim inf}$ for statistical analysis of bioequivalence, and there should be sufficient long cleaning period during the two-week period. In addition to the above requirements, for aripiprazole orally disintegrating tablets should be administered without water.

Key words: Aripiprazole Tablet; orally disintegrating tablet; generic drug; bioequivalence; review requirement

阿立哌唑为喹啉酮衍生物, 属非典型抗精神病药。阿立哌唑与多巴胺(D_2 、 D_3 、5-羟色胺($5-HT$) $_{1A}$ 、 $5-HT$ $_{2A}$ 受体具有高亲和力, 与 D_4 、 $5-HT$ $_{2C}$ 、 $5-HT$ $_{7}$ 、 α_1 、 H_1 受体以及5-HT再摄取位点具有中度亲和力。阿立哌唑是 D_2 受体和 $5-HT$ $_{1A}$ 受体的部分激动剂, 也是 $5-HT$ $_{2A}$ 受体的拮抗剂^[1-2]。阿立哌唑片主要用于治疗精神分裂症^[3]。

网站相关信息, 阿立哌唑片由Bristol-Myers Squibb(BMS)和大冢制药共同开发, 2002年11月

Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd. 公司的阿立哌唑片作为新分子实体(Type I)获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准, 新药上市申请(NDA)号为021436, 商品名为ABILIFY[®], 规格包括2.5、10、15、20、30 mg^[4]; 2006年6月, FDA批准该公司阿立哌唑口崩片上市, NDA号021729, 规格涉及10、15、20、30 mg^[5], 现均已撤市(非安全性和有效性原因)。2013年阿立哌唑口崩片获欧盟批准上市, 规格涉及10、15、30 mg^[6]; 2012年阿立哌唑口崩片获日本药品和医

收稿日期: 2023-10-24

第一作者: 刘 冬(1978—), 男, 副研究员, 主要从事技术审评工作。E-mail: liud@cde.org.cn

*共同通信作者: 魏春敏, 主任药师, 主要从事技术审评工作。E-mail: weichm@cde.org.cn

王 骏, 研究员, 主要从事技术审评工作。E-mail: wangj@cde.org.cn

疗器械局(PMDA)批准在日本上市,规格涉及3、6、12、24 mg^[7]。经检索国家药品监督管理局网站,浙江大冢制药有限公司生产的原研地化阿立哌唑片,商品名安律凡[®],于2006年12月在中国获批上市,涉及5、10、15 mg规格^[8]。

截至2023年9月5日,经检索国家药品监督管理局(NMPA)网站,中国已批准28个阿立哌唑片(含口崩片)仿制药批准文号(含2个境外进口、3个原研地化产品批准文号);经查国家药品监督管理局药品审评中心化学药品目录集(<https://www.cde.org.cn/hymlj/listpage/9cd8db3b7530c6fa0c86485e563f93c7>),共收录22条阿立哌唑片(含口崩片)信息,含原研地化产品2条(标记为参比制剂),20个国内批准文号通过或视同通过化学仿制药一致性评价。经查询药物临床试验登记与信息公示平台(<http://www.chinadrugtrials.org.cn/index.html>),截至2023年9月5日,共登记阿立哌唑片(含口崩片)生物等效试验18条,其中15条登记状态为已完成、2条为进行中、1条为主动暂停。

通过梳理国内、外药品监管机构对阿立哌唑片生物等效性(BE)试验要求,结合近年来中国阿立哌唑片生物等效性试验研究现状,分析该品种生物等效性试验的主要特征,结合BE试验审评过程中遇到的多种情况,提出一般考虑。

1 阿立哌唑片体内药动学特征

阿立哌唑的活性主要源于母体药物——阿立哌唑,较小程度上是来自它的主要代谢物——脱氢阿立哌唑,后者显示了与母体药物相似的对D₂受体的亲和力,血浆含量是母体药物暴露量的40%。阿立哌唑和脱氢阿立哌唑的平均消除半衰期分别为75 h和94 h。给药14 d内2种活性成分达到稳态浓度。阿立哌唑的蓄积可以从其单剂量药动学得到预测。稳态时,阿立哌唑的药动学与剂量成正比。阿立哌唑主要通过肝脏代谢消除,两个参与代谢的多功能氧化酶(P450酶)是细胞色素P4502D6(CYP2D6)和细胞色素P4503A4(CYP3A4)^[3]。

(1)吸收^[3]:阿立哌唑片口服后吸收良好,血浆浓度在3~5 h内达到最大血药浓度(C_{max}),片剂的绝对口服生物利用度为87%。阿立哌唑可以单独服用或与食物一起服用。阿立哌唑15 mg与标准高脂肪膳食一起服用,没有显著影响阿立哌唑及其活性代谢物——脱氢阿立哌唑的 C_{max} 和药时曲线下面积(AUC),但使阿立哌唑和脱氢阿立哌唑的达峰时间(t_{max})分别推迟了3 h和12 h。

(2)分布^[3]:静脉给药后,阿立哌唑的稳态分布容积很高(404 L或4.9 L·kg⁻¹),表明在体内分布广泛。在治疗浓度时,99%以上阿立哌唑及其主要代谢物与血清蛋白结合,主要是血清白蛋白。健康男性志愿者连续14 d服用阿立哌唑0.5~30.0 mg·d⁻¹,剂量相关性地与D₂受体结合,说明阿立哌唑可以通过血脑屏障。

(3)代谢和消除^[3]:阿立哌唑主要通过3种生物转化途径代谢:脱氢化、羟基化和N-脱烷基化。根据体外试验的结果,CYP3A4和CYP2D6参与脱氢化和羟基化,CYP3A4参与N-脱烷基化。阿立哌唑在体循环中是主要的药物成分。在稳态时,其活性代谢物脱氢阿立哌唑占血浆中阿立哌唑AUC的40%左右。

约8%的白种人缺乏代谢CYP2D6底物的能力,被分类为代谢低下者(PM),其他为代谢充分者(EM)。与EM比较,PM的阿立哌唑暴露量约增加80%,活性代谢物暴露量约减少30%。这导致PM的阿立哌唑总活性药物成分暴露高出EM约60%。在EM中,合并使用阿立哌唑和CYP2D6抑制剂(如奎尼丁)可导致阿立哌唑血浆暴露量增加112%,因此需要进行剂量调整。阿立哌唑在EM和PM中的平均消除半衰期分别为75 h和146 h。阿立哌唑不抑制或诱导CYP2D6代谢途径。口服单剂量 [¹⁴C]标记的阿立哌唑后,在尿液和粪便中分别回收约25%和55%的放射活性。1%以原药经尿液排出,18%以原药经粪便排出。

2 药品监管机构对BE试验的要求

2.1 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》(称作“橙皮书”)以来,每年9月发行1版,现行版“橙皮书”为第43版^[10],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》,截至2023年9月5日已累计发布特定药物BE指导原则2 136个^[9-10],为我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。

2.1.1 FDA橙皮书 FDA橙皮书中,Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd.公司商品名为ABILIFY[®](申请号N021436)的阿立哌唑片(规格2.5、5、10、15、20、30 mg)均标记为参比制剂(RLD);其中10 mg规格同时标记为BE研究对照药品(RS)。因原研企业阿立哌唑口崩片现已撤市,Alembic Pharmaceuticals

Ltd. 公司的阿立哌唑口崩片(申请号 A202102、规格 10 mg)标记为 BE 研究对照药品(RS)^[11]。

2.1.2 FDA BE 研究指导原则 FDA 的阿立哌唑片 BE 研究指南^[12](2005 年 8 月推荐, 2007 年 11 月、2019 年 02 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, 考察单次给药后血浆中阿立哌唑的主要药动学参数 AUC 及 $C_{\max}$ 的 90% 置信区间(90%CI)在 80.00%~125.00% 内; 2021 年 11 月修订了阿立哌唑口崩片的生物等效性研究指导原则^[13](2009 年 12 月推荐)。FDA 对阿立哌唑片 BE 研究建议、对阿立哌唑口崩片 BE 研究建议见表 1、2。

与阿立哌唑片 BE 研究指南相比, 阿立哌唑口崩片的 BE 研究具有以下几点异同: (1) 给药方法方面, 口崩片应放置在舌头上, 并使其崩解, 无水吞服, 这与我国已发布相关品种口崩片的给药方式基

本一致; (2) 受试者纳入方面, 在口崩片 BE 试验研究中, 应排除 CYP2D6 酶弱代谢和 CYP2D6 酶强抑制的受试者, 而在阿立哌唑片的 BE 研究指南中未被提及; (3) BE 豁免方面, 为避免受试者在试验过程中存在的高安全性风险, 均建议采用 10 mg 规格开展 BE 研究, 由于普通片剂与口崩片涉及的规格不同, 口崩片仅存在以小规格 10 mg 豁免大规格 15 mg、20 mg 以及 30 mg 的情况; (4) 其他项目对于普通片剂与口崩片的要求基本一致。

2.2 NMPA 技术要求

截至 2023 年 8 月 31 日, 中国尚未发布阿立哌唑片(含口崩片)的 BE 研究指导原则, 我国已有 10 余家企业的 28 个阿立哌唑片(含口崩片 11 个)上市, 其 BE 研究主要参考 FDA 阿立哌唑片 BE 研究个药指南^[12-13], 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

表 1 FDA 对阿立哌唑片 BE 研究建议

Table 1 FDA Draft Guidance on Aripiprazole Tablet bioequivalence

项目	FDA 对阿立哌唑片 BE 研究建议
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	10 mg
受试者	男性和非孕期女性, 非哺乳期妇女, 一般人群
待测物	血浆中的阿立哌唑
BE 判定对象(90%CI)	阿立哌唑(90%CI)
体内研究可豁免规格	2.5、5、15、20、30 mg 同时满足以下条件: (1) 10 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
注意事项	1. 研究方案应规定诊断和治疗肌张力异常反应的标准程序; 应排除 45 岁以下受试者。方案应包括严格的药物筛选程序, 以确保在每次服用研究药物剂量时受试者均不含违禁药物; 筛查面试应包括特定问题, 以排除先前对药物有肌张力反应的个人或家族病史的受试者; 前瞻性研究对象也应特别询问以前的抗精神病药接触情况 2. 给药后应至少在试验病房对受试者进行 3 d 的监测, 直至不良事件得到缓解; 从每次给药后不超过 15 min 开始, 受试者应保持仰卧至少 8 h; 应要求受试者在服药前尽快使用卫生间; 如果受试者在服药后的前 8 h 内或在出现恶心、头晕或低血压等不良事件时确实需要使用洗手间, 则应由研究人员协助他们进出洗手间; 至少应在给药后 3~5 h 和给药后 8~12 h 执行常规的 12 导联心电图检查; 监测生命体征应在给药后的整个过程中继续进行, 并应在给药后 30 min 内开始, 至少在给药后的前 8 h 以及允许受试者从仰卧位起起的第 1 小时内, 应经常(至少每 0.5~1 小时)对生命体征进行监测; 应规定用于报告与生命体征相关的不良事件(如低血压、心动过缓等)的预定限值, 符合这些预定义限值的生命体征读数应报告为不良事件, 该方案应包括评估和管理潜在不良事件的标准程序, 包括生命体征和适当的心电图监测, 以应对可能与低血压有关的不良事件; 有生育能力的妇女只有在在使用有效的避孕器具时, 才入组, 每次给药前 24 h 内需要阴性妊娠试验, 作为知情同意程序的一部分, 还应告知这些受试者研究药物的潜在致畸性, 哺乳期妇女也应被排除在外; 方案应包括在给药时防止相对脱水的措施, 如在给药前尽可能鼓励饮水; 在知情同意过程中, 应告知受试者在一些健康的阿立哌唑志愿者研究中发生不良事件的可能性很高 3. 阿立哌唑具有长的末端消除半衰期。在交叉研究中, 请确保 2 次治疗之间有充分的清洗期。由于阿立哌唑的半衰期长, 也可以考虑使用平行研究设计。对于长半衰期的药品, 可以使用截断至 72 h 的 AUC 代替 $AUC_{0-\infty}$ 或 $AUC_{0-t_{\max}}$。请在 BE 研究中收集足够的血液样本, 以充分表征 $C_{\max}$ 和 $t_{\max}$

表 2 FDA 对阿立哌唑口崩片 BE 研究建议

Table 2 FDA Draft Guidance on Aripiprazole Orally Disintegrating Tablet bioequivalence

项目	FDA 对阿立哌唑口崩片 BE 研究建议
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	10 mg
受试者	男性和非孕期女性,非哺乳期妇女,一般人群
待测物	血浆中的阿立哌唑
BE 判定对象(90%CI)	阿立哌唑(90%CI)
体内研究可豁免规格	15、20、30 mg 同时满足以下条件:(1)10 mg 规格生物等效研究可接受;(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
注意事项	由于阿立哌唑具有长消除半衰期,两周期间应确定足够长清洗期;也可考虑采用平行试验设计;口崩片应放置在舌头上,并使其崩解,无水吞服;应排除 CYP2D6 酶弱代谢和 CYP2D6 酶强抑制的受试者

性研究技术指导原则》^[14]的总体技术要求,参考中国 2021 年 1 月发布的《奥氮平口崩片生物等效性研究技术指导原则》^[15]开展相关研究。

2.3 欧盟及日本 BE 研究技术要求

欧盟药品监督管理局(EMA)及日本药品和医疗器械局(PMDA)暂未发布阿立哌唑片 BE 研究技术要求。欧盟主要参照美国 FDA 相关要求,开展本品的 BE 研究的技术审评,日本则通过受试制剂与参比制剂在不同介质中有分辨力的溶出曲线代替 BE 研究批准上市。

3 中国阿立哌唑片 BE 试验评价结果分析

笔者参考药审中心近年来阿立哌唑片(含口崩片)近 10 个申请人 BE 研究申报数据、该品种通过仿制药一致性评价信息公开数据(<https://www.cde.org.cn/yzxpj/listpage/baccb6ea4350170164a8141548c32f2e>)以及有关文献^[16-18],血浆中的阿立哌唑主要药动学参数 C_{max} 、AUC 进行汇总,形成对阿立哌唑片

BE 试验结果进行分析,部分数据见表 3。

主要药动学参数:BE 研究结果显示,阿立哌唑 C_{max} 最低的 90%CI 下限为 92.78%,最高的 90%CI 上限为 113.16%; $AUC_{0\sim t}$ 最低的 90%CI 下限为 92.04%,最高的 90%CI 上限为 109.01%,仅 1 家申请人同时提交了 $AUC_{0\sim \infty}$ 的统计结果。变异系数(CV)方面,阿立哌唑 C_{max} 的 CV 范围为 9.47%~21.93%、 $AUC_{0\sim t}$ 的 CV 范围为 5.86%~11.04%。

4 BE 试验的审评考虑

4.1 参比制剂的选择

截至 2023 年 8 月 31 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 1~32 批^[19-24]发布阿立哌唑片(含口崩片)参比制剂累计 11 条,涉及 5 mg、10 mg、15 mg 以及 30 mg 4 个规格,包括美国、欧盟集中上市的原研产品及国内上市的原研地产化产品。阿立哌唑片 BE 研究应选择 NMPA 已发布的参比制剂,开展相关研究。

表 3 阿立哌唑片 BE 试验评价结果

Table 3 Bioequivalence evaluation results of Aripiprazole Tables

序号	服药方式	例数	$C_{max}/(ng\cdot mL^{-1})$		$AUC_{0\sim 72}/(h\cdot ng\cdot mL^{-1})$		$AUC_{0\sim \infty}/(h\cdot ng\cdot mL^{-1})$	
			90%CI/%	CV/%	90%CI/%	CV/%	90%CI/%	CV/%
试验 1	空腹	32	91.86, 106.83	17.62	92.04, 100.92	10.69	—	—
	餐后	32	92.65, 105.08	14.66	96.62, 102.92	7.32	—	—
试验 2	空腹	34	101.17, 112.16	12.27	102.68, 109.01	7.06	—	—
	餐后	32	95.82, 106.90	13.21	100.32, 106.11	6.74	—	—
试验 3	空腹	32	92.78, 100.58	9.47	94.16, 99.83	6.83	—	—
	餐后	31	97.11, 108.11	11.53	95.74, 101.66	6.40	—	—
试验 4	空腹	28	98.52, 112.52	14.64	95.02, 100.23	5.86	95.66, 101.13	6.10
	餐后	28	95.91, 105.13	10.09	94.18, 101.02	7.70	91.72, 100.20	9.65
试验 5	空腹	31	93.33, 113.16	21.93	95.00, 104.81	11.04	—	—
	餐后	32	92.17, 103.92	14.02	95.01, 100.68	6.73	—	—

4.2 受试者的纳入要求、数量

由近10个阿立哌唑片(含口崩片)BE研究结果可知,60%以上试验受试者出现不同程度的不良事件,个别受试者因出现严重不良事件而中途退出研究,主要表现为多汗、头晕、窦性心动过缓、呕吐等,属服用该品种常见的不良反应范畴。出于安全性考虑,FDA本品种BE研究指南^[12-13]中对受试者纳入了多项要求,具体为:(1)研究方案应规定诊断和治疗肌张力异常反应的标准程序,应排除45岁以下的受试者;(2)给药后应至少在试验病房对受试者进行3 d的监测,直至不良事件得到缓解;(3)应在给药后3~5 h和给药后8~12 h执行常规的12导联心电图检查等;(4)在口崩片受试者纳入要求中,考虑阿立哌唑在体内2个参与代谢的P450酶是CYP2D6和CYP3A4,应排除CYP2D6酶弱代谢和CYP2D6酶强抑制的受试者。建议国内研发企业在制定该品种BE研究方案时应重点关注上述问题,并做好BE试验期间的受试者健康监护。

已有BE研究数据可见,阿立哌唑片AUC及 C_{max} 的个体内变异约为15%,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把握度为0.9,等效界限设定为80.00%~125.00%,假设阿立哌唑主要终点的几何均值比为0.95~1.07,采用PASS计算样本量,则估计样本量为26例,考虑约20%脱落风险,一般入组健康受试者28~36例;采用单剂量、空腹与餐后,两制剂、两周期、两序列、随机、开放、自身交叉的生物等效试验设计。

4.3 清洗期及采血点设计

参考中国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》^[14]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~∞}的80%。阿立哌唑片说明书中明确标注阿立哌唑和脱氢阿立哌唑的平均消除半衰期分别为75 h和94 h^[3],为保证第2周期给药前受试者体内阿立哌唑及脱氢阿立哌唑代谢完全,2周期间清洗期一般选择28 d或更长;采血点方面,如使用截断至72 h的AUC代替AUC_{0~t}或AUC_{0~inf},一般选择0~72 h内的21~25个采血点。

4.4 阿立哌唑口崩片

(1)服用方式:FDA发布的《阿立哌唑指南草

案》^[12]中明确,口崩片应放置在舌头上,并使其崩解,无水吞服;在NMPA药审中心2023年2月发布的关于公开征求人用药品技术要求国际协调理事会(ICH)指导原则《M13A:口服固体速释制剂的生物等效性》意见的通知^[25]中,对于口腔崩解片的给药方式也提出“如参比制剂说明书上明确口腔崩解片在伴水或不伴水的情况下均可服用,则在BE研究中,应在不伴水的情况下服用受试制剂和参比制剂,因为这种方法更具区分力”。

(2)口感方面:在BE研究进行中,临床试验方案中一般应设计记录受试者对于受试制剂与参比制剂服用时的口感、崩解时间等,以保证受试制剂与参比制剂的一致性。

4.5 BE评价

由FDA发布的阿立哌唑片BE试验个药指南可知,本品种的BE评价选择受试制剂与参比制剂血浆中阿立哌唑主要药动学参数 C_{max} 、AUC_{0~t}、AUC_{0~∞}的几何均值比值的90%CI作为等效性评价指标,考虑其在体内较长的半衰期,可使用截断至72 h的AUC代替AUC_{0~t}或AUC_{0~inf}进行BE的统计分析。考虑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,一般要求申请人在提交统计分析结果时同时提交 t_{max} 非参数检验结果,从而进一步保障受试制剂与参比制剂的临床等效。

5 结语

阿立哌唑片属精神类疾病临床常用药,该品种原研产品已在国内上市近20年,临床疗效已得到广泛认可,随着国内市场的逐年扩增,近年来成为国内外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2023年8月31日,该品种BE试验备案达18条,且阿立哌唑口溶膜、口服溶液等剂型先后获批上市,进一步满足了不同类别患者的临床需求。由已有BE研究数据可知,阿立哌唑片体内变异约15%,审评的一般要求为:(1)一般选择36例左右45岁以上健康受试者开展空腹及餐后BE试验;(2)出于安全原因,采用10 mg规格开展相关研究,并应做好受试者试验期间的健康监护;(3)药动学参数方面,可使用截断至72 h的AUC代替AUC_{0~t}或AUC_{0~inf}进行BE的统计分析,2周期间应有足够的长的清洗期;(4)对于阿立哌唑口崩片除上述要求外,服药方式建议放置在舌头使其崩解后无水吞服;(5)建议申请人提交受试制剂与参比制剂的 t_{max} 的非参数检验结果,进一步

保障仿制药与原研产品的临床等效。另外,FDA 本品种 BE 研究指南^[12-13]中就受试者纳入提出了多项要求,建议研发企业在制定该品种 BE 研究方案时应重点关注,并做好试验期间的受试者健康监护。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] De Bartolomeis A, Tomasetti C, Iasevoli F. Update on the mechanism of action of aripiprazole: Translational insights into antipsychotic strategies beyond dopamine receptor antagonism [J]. CNS Drugs, 2015, 29(9): 773-799.
- [2] Lawler C P, Prioleau C, Lewis M M, et al. Interactions of the novel antipsychotic aripiprazole(OPC-14597) with dopamine and serotonin receptor subtypes [J]. Neuropsychopharmacology, 1999, 20(6): 612-627.
- [3] 国家药品监督管理局药品审评中心. 阿立哌唑片说明书 [J/OL]. (2022-07-18) [2023-09-05]. <https://www.cde.org.cn/yzxpj/listpage/baccb6ea4350170164a8141548c32f2e>. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Aripiprazole Tablet instruction [J/OL]. (2022-07-18) [2023-09-05]. <https://www.cde.org.cn/yzxpj/listpage/baccb6ea4350170164a8141548c32f2e>.
- [4] FDA. Product Details for NDA 021436 [EB/OL]. (2002-11-21) [2023-09-05]. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/results_product.cfm?Appl_Type=N&Appl_No=021436#22623.
- [5] FDA. Product Details for NDA 021729 [EB/OL]. (2006-06-07) [2023-09-05]. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/results_product.cfm?Appl_Type=N&Appl_No=021729.
- [6] EMA. PATREX. [OL]. (2023-07-20) [2023-09-05]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abilify-maintena>.
- [7] PMDA. アリペプラゾール錠 です [EB/OL]. (2023-07-20) [2023-09-05]. <https://www.bbdb.jp/generic/toppage.aspx?mode=V12F8FLE1Z2Cho2o8kGl8w%3d%3d&searchtext=m%2fwVerpxEBn4PNnfgqKSg8FxdIqhcH8xBrSgrVH7t0%3d&redirect=WBgSjH1LBpZlbe3pwqdUTQ%3d%3d>.
- [8] 国家药品监督管理局. 进口药品-H20061305 基本信息 [EB/OL]. (2021-02-01) [2023-09-05]. <https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/search-info.html?nmpa=aWQ9NTIIN2IyZGVhNGNhMWMwNmUzMTMwNTQzZGNhYTA4M2MmaXRlbUlKZWZmODAwMDgxODNjYWQ3NTAwMTg0MDg4MWY4NDgxNzlm>. NMPA. Basic information on imported drugs- h20061305 [EB/OL]. (2021-02-01) [2023-09-05]. <https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/search-info.html?nmpa=aWQ9NTIIN2IyZGVhNGNhMWMwNmUzMTMwNTQzZGNhYTA4M2MmaXRlbUlKZWZmODAwMDgxODNjYWQ3NTAwMTg0MDg4MWY4NDgxNzlm>.
- [9] FDA. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations (43st Edition) [EB/OL]. (2023-09-08) [2023-09-10]. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/search_product.cfm.
- [10] FDA. Product-Specific Guidances for Generic Drug Development [EB/OL]. (2023-08-21) [2023-09-10]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/psg/index.cfm>.
- [11] FDA. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations: Aripiprazole [EB/OL]. (2023-09-08) [2023-09-10]. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/search_product.cfm.
- [12] FDA. Draft Guidance on Aripiprazole [EB/OL]. (2019-02-28) [2023-09-02]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Aripiprazole%20Oral%20Tablet%20NDA%20021436%20RV%20Feb%202019.pdf.
- [13] FDA. Draft Guidance on Aripiprazole [EB/OL]. (2021-11-08) [2023-09-02]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_021729.pdf.
- [14] 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) [2023-09-01]. <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) [2023-09-02]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=1e218f70d9b7c99c2663de9f6655bc5b>.
- [15] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《奥氮平口崩片生物等效性研究技术指导原则》等 11 个技术指导原则的通告(2021 年第 5 号) [EB/OL]. (2021-01-25) [2023-09-01]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/cb141a3ae9b08464c9d5cbb0f2c575b4>. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Center for drug evaluation(NMPA) Announcement on the release of 11 technical guidelines "Technical Guidelines for Bioequivalence of Olanzapine Tablets". (No. 5, 2021) [EB/OL]. (2021-01-25) [2023-09-01]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/cb141a3ae9b08464c9d5cbb0f2c575b4>.
- [16] 陈松, 谭云龙, 杨少杰, 等. 阿立哌唑口腔崩解片在中国健康受试者中的生物等效性研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(11): 1237-1241.

- Chen S, Tan Y L, Yang SH J, et al. Bioequivalence study of aripiprazole orally disintegrating tablets in Chinese healthy subjects [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2022,38(11): 1237-1241.
- [17] 梁斌红, 郭晓迪, 赵周明, 等. 阿立哌唑口崩片在中国健康受试者中的生物等效性研究 [J]. 沈阳药科大学学报, 2022, doi: 10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2022.0320.
- Liang B H, Guo X D, Zhao Z M, et al. Bioequivalence study of aripiprazole orally disintegrating tablets in Chinese healthy subjects [J]. J Shenyang Pharm Univ, 2022, doi: 10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2022.0320.
- [18] 王蕊, 孟现民, 唐代茂. 阿立哌唑片在中国健康受试者中的生物等效性研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(1): 91-96.
- Wang R, Meng X M, Tang D M. Bioequivalence study of aripiprazole tablets in Chinese healthy subjects [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2023, 39(1): 91-96.
- [19] 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(第一批)的通告(2017年第45号) [EB/OL]. (2017-03-17) [2023-09-03]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20170317174801983.html>.
- National Medical Products Administration. Announcement of the NMPA on issuing catalogue of reference list for chemical generic drugs (The 1th Batch) (No. 45, 2017) [EB/OL]. (2017-03-17) [2023-09-03]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20170317174801983.html>.
- [20] 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(第二批)的通告(2017年第46号) [EB/OL]. (2017-03-20) [2023-09-03]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20170320142801205.html>.
- National Medical Products Administration. Announcement of the NMPA on issuing catalogue of reference list for chemical generic drugs (The 1th Batch) (No. 46, 2017) [EB/OL]. (2017-03-20) [2023-09-03]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20170320142801205.html>.
- [21] 原国家食品药品监督管理总局. 食品药品监管总局关于发布仿制药参比制剂目录(第十二批)的通告(2018年第31号) [EB/OL]. (2018-02-11) [2022-09-03]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20180211161901893.html>.
- National Medical Products Administration. Announcement of the NMPA on issuing catalogue of reference list for chemical generic drugs (The 12th Batch) (No. 31, 2018) [EB/OL]. (2018-02-11) [2023-09-05]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20180211161901893.html>.
- [22] 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(第二十二批)的通告(2019年第56号) [EB/OL]. (2019-08-19) [2023-09-03]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20190827163001195.html>.
- National Medical Products Administration. Announcement of the NMPA on issuing catalogue of reference list for chemical generic drugs (The 22th Batch) (No. 56, 2019) [EB/OL]. (2019-08-19) [2023-09-03]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20190827163001195.html>.
- [23] 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) [2023-09-03]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanli/ypqxgg/ggzchcf/20200417163201362.html>.
- National Medical Products Administration. Announcement of the NMPA on issuing catalogue of reference list for chemical generic drugs (The 26th Batch) (No. 17, 2020) [EB/OL]. (2020-04-14) [2023-09-03]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanli/ypqxgg/ggzchcf/20200417163201362.html>.
- [24] 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(第三十二批)的通告(2020年第76号) [EB/OL]. (2020-11-18) [2023-09-03]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanli/ypqxgg/ggzchcf/20201123165351134.html>.
- National Medical Products Administration. Announcement of the NMPA on issuing catalogue of reference list for chemical generic drugs (The 32th Batch) (No. 76, 2019) [EB/OL]. (2020-11-18) [2023-09-03]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanli/ypqxgg/ggzchcf/20201123165351134.html>.
- [25] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求ICH指导原则«M13A:口服固体速释制剂的生物等效性»意见的通知 [EB/OL]. (2023-02-14) [2023-09-06]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=1e218f70d9b7c99c2663de9f6655bc5b>.
- Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Notice for public comment on ICH Guideline M13A: Bioequivalence of Oral Rapid Release Solid Preparations [EB/OL]. (2023-02-14) [2023-09-06]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=1e218f70d9b7c99c2663de9f6655bc5b>.

[责任编辑 李红珠]