

中国富马酸喹硫平片生物等效性试验研究现状及审评要求

刘 冬, 李 娜, 张 丹, 王 骏*

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100076

摘要: 富马酸喹硫平片主要用于治疗精神分裂症、双相情感障碍的躁狂发作, 属精神类疾病临床常用药物。结合美国及中国该品种生物等效性试验指导原则要求, 通过对近年来中国富马酸喹硫平片开展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: 建议采用两制剂、两周期、两序列交叉设计, 开展单次给药的空腹及餐后人体生物等效性研究, 也可采用部分重复或完全重复交叉试验设计; 一般选择36~45例健康受试者开展生物等效性试验; 出于安全原因应采用小规格开展生物等效性研究, 并做好受试者试验期间的健康监护; 可采用平均生物等效性或参比制剂标度的平均生物等效性方法进行生物等效性评价, 同时建议申请人提交受试制剂与参比制剂的达峰时间(t_{max})的非参数检验结果。

关键词: 富马酸喹硫平片; 缓释片; 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)04-0679-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.04.002

Progress and review requirement for Quetiapine Fumarate Tablet bioequivalence test in China

LIU Dong, LI Na, ZHANG Dan, WANG Jun

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

Abstract: Quetiapine Fumarate Tablet is used for the treatment of schizophrenia, which is a common drug for psychiatric diseases in clinic. Combined with the FDA and NMPA Quetiapine Fumarate Tablet bioequivalence test guidelines requires, based on recent years bioequivalence results summary and analysis in China, general review requirements was proposed for Quetiapine Fumarate Tablet bioequivalence test. It is recommended to use a two-agent, two-way, two-sequence crossover design to carry out fasting and fed human bioequivalence studies of single-dose, and also to use partial or complete repeat crossover design. Generally, 36 to 45 healthy subjects should be selected for fasting and fed bioequivalence of Quetiapine Fumarate Tablets, or to use partial or complete repeat crossover study design. For safety reasons, small strengths were used to related studies, and health monitoring of subjects should be done during the bioequivalence study. The average bioequivalence or the reference-scaled average bioequivalence method may be used for evaluation, and it is recommended that the applicant submit the non-parametric t_{max} test results of test and reference drug.

Key words: Quetiapine Fumarate Tablet; extended release tablet; generic drug; bioequivalence test; review requirement

富马酸喹硫平是一种非典型抗精神病药物, 在体内主要以喹硫平和活性代谢产物去甲喹硫平作用于广泛的神经递质受体如5-羟色胺受体和多巴胺D₂受体发挥药效^[1-2]。富马酸喹硫平片主要用于治疗精神分裂症、双相情感障碍的躁狂发作^[3]。目前我国上市的富马酸喹硫平制剂剂型为普通片剂以及缓释片剂, 本文的富马酸喹硫平片涉及上述2

种剂型。

经查询美国食品药品监督管理局(FDA)及欧盟药品监督管理局(EMA)网站相关信息, 富马酸喹硫平片由英国Astra Zeneca公司开发, 1997年6月该公司富马酸喹硫平片作为新分子实体(Type I)获得FDA批准, 商品名为Seroquel®, 规格涉及25、50 mg及0.1、0.15、0.2、0.3、0.4 g^[4]; 2007年5月, FDA批准该

收稿日期: 2023-12-11

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

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

公司富马酸喹硫平缓释片上市,商品名为 Seroquel XR[®],规格涉及 50 mg 及 0.15、0.2、0.3、0.4 g, 2008 年 8 月 FDA 批准 0.15 g 规格^[5]。2006 年 12 月富马酸喹硫平片在欧洲批准上市^[6],2001 年 2 月富马酸喹硫平片获日本药品及医疗器械审评机构(PMDA)批准在日本上市^[7];2008 年 9 月富马酸喹硫平缓释片在欧洲批准上市^[8],2017 年 7 月富马酸喹硫平缓释片获 PMDA 批准上市^[9]。经检索国家药品监督管理局(NMPA)网站,原研 AstraZeneca 公司生产的富马酸喹硫平片于 2000 年 6 月获准进口中国^[10],批准规格 25 mg 及 0.1、0.2 g,用于治疗精神分裂症,2004 年 11 月批准了 0.3 g 规格^[11],该品种 2007 年获准增加适应证“用于治疗双相情感障碍的躁狂发作”;2018 年,25 mg 及 0.1、0.2 g 原研地产化产品获批准^[12],生产单位为阿斯利康制药有限公司。2013 年 10 月原研富马酸喹硫平缓释片获批准进口中国^[13],进口规格 50 mg 及 0.2、0.3、0.4 g,原研进口暂无 0.15 g 规格。

截至 2023 年 11 月 30 日,经检索 NMPA 网站,中国已批准 52 个富马酸喹硫平片(含缓释片)仿制药批准文号(含 5 个境外进口、3 个原研地产化产品批准文号);经查 NMPA 药品审评中心化学药品目录集(<https://www.cde.org.cn/hymlj/listpage/9cd8db3b7530c6fa0c86485e563f93c7>),共收录 43 条富马酸喹硫平片(含缓释片 20 条)信息,含原研地产化产品 3 条、原研进口产品 7 条(标记为参比制剂),33 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>),共登记富马酸喹硫平片(含缓释片 31)生物等效试验 47 条,其中 32 条登记状态为已完成、10 条为进行中、5 条为主动终止。

本文通过梳理国内、外药品监管机构对富马酸喹硫平片生物等效性试验要求,结合近年来中国富马酸喹硫平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,结合生物等效性试验审评过程中遇到的多种情况提出一般考虑。

1 富马酸喹硫平片体内药动学特征

1.1 吸收和分布^[3]

喹硫平口服后吸收良好,代谢完全。进食对喹硫平的生物利用度无明显影响。喹硫平的血浆蛋白结合率为 83%。活性代谢物 *N*-脱羟基喹硫平的稳态峰浓度为喹硫平的 35%,喹硫平和 *N*-脱羟基喹硫平药动学在批准的给药剂量范围内呈线性。

1.2 代谢^[3]

给予放射性标记的喹硫平后,喹硫平经肝脏广泛代谢,母体化合物占尿液或粪便中原型药物相关物质小于 5%。体外研究显示,细胞色素 P450A4 (CYP3A4) 是负责喹硫平代谢的细胞色素 P450 (CYP) 的主要酶,*N*-脱羟基喹硫平主要经 CYP3A4 代谢形成和消除。

体外研究显示,喹硫平及其多个代谢物(包括 *N*-脱羟基喹硫平)是人 CYP 1A2、2C9、2C19、2D6 和 3A4 活性的弱抑制剂。体外 CYP 抑制作用仅在浓度比人体剂量范围 300~800 mg·d⁻¹ 高 5~50 倍时才能观测到。基于上述体外结果,喹硫平与其他药物联合用药不太可能会对其他药物经 CYP 介导的代谢产生临床显著药物抑制作用。动物研究显示,喹硫平对 CYP 酶具有明显诱导作用。但是,1 项精神病患者特定的相互作用研究显示,喹硫平给药后未发现 CYP 活性增加。

1.3 消除^[3]

从尿液中回收到约 73% 放射物,粪便中回收到 21%。喹硫平和 *N*-脱羟基喹硫平的消除半衰期分别约为 7 h 和 12 h,尿排泄的游离喹硫平及其人血浆活性代谢物去烷基喹硫平的平均摩尔质量分数 < 5%。

2 富马酸喹硫平片生物等效性试验药品监管机构要求

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》(通常被称作橙皮书)以来,每年 9 月发行,现行版的橙皮书为第 43 版^[14],其中明确指定了用于仿制药药理学和生物等效性研究的参比制剂。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 11 月 30 日已累计发布特定药物生物等效性指导原则 2 157 个^[14-15],为我国化学仿制药一致性评价以及仿制药的上市申请中生物等效性研究提供了指导与参考。

2.1.1 美国 FDA 橙皮书 美国 FDA 橙皮书中, AstraZeneca Pharmaceuticals LP 公司商品名为 Seroquel[®](申请号: N020639)的富马酸喹硫平片(规格 25 mg、50 mg、0.1 g、0.2 g、0.3 g 和 0.4 g)均标记为参比制剂(RLD);其中 25 mg 及 0.3 g 规格同时标记为生物等效性研究对照药品(RS)^[16]。AstraZeneca UK LTD 公司商品名为 Seroquel XR[®](申请号: N022047)的富马酸喹硫平缓释片(规格 50 mg、0.15 g、

0.2 g、0.3 g 和 0.4 g)均标记为 RLD;其中 0.2 g 规格同时标记为生物等效性研究 RS^[16]。

2.1.2 美国 FDA 富马酸喹硫平片生物等效性研究指导原则^[17] 2008 年 5 月,对本品生物等效性研究建议为空腹、餐后及稳态体内 3 项研究设计,考察单次给药后血浆中喹硫平的主要药动学参数药时曲线下面积(AUC)及最大血药浓度(C_{max})90%置信区间(90%CI)在 80.00%~125.00%;2009 年 5 月,修订并发布富马酸喹硫平缓释片生物等效性研究指导原则^[18],见表 1、2。

与富马酸喹硫平片生物等效性研究指南相比,缓释片的生物等效性研究具有以下几点异同:(1)研究类型方面,普通片剂要求开展空腹、餐后以及稳态 3 项研究,缓释片则未要求开展稳态研究;(2)给药规格及受试者方面,普通片可采用 25 mg 规格

在健康受试者中开展研究,也可采用 0.3 g 在已接受喹硫平稳定给药的精神分裂症患者中开展研究,缓释片则采用 0.2 g 规格在健康受试者中开展研究;(3)BE 豁免方面,普通片可基于 25 mg 规格、0.3 g 规格生物等效、相似的处方比例以及体外溶出结果可接受申请豁免 50 mg、0.1 g、0.15 g、0.2 g 和 0.4 g 规格 BE 试验,缓释片可基于 0.2 g 规格生物等效、相似的处方比例以及体外溶出结果可接受申请豁免 50 mg、0.15 g、0.3 g 和 0.4 g 规格 BE 试验;(4)安全性方面,普通片及缓释片均应关注受试者试验期间的安全性,在缓释片指南中提出受试者在给药的 15~30 min 内和给药后至少 10 h 保持仰卧或半卧位,10 h 结束后评估静脉血压,然后才能判断受试者是否能够在没有帮助的情况下自己起身,老年受试者应排除在生物等效性研究之外等。

表 1 FDA 对富马酸喹硫平片生物等效性研究建议
Table 1 FDA draft guidance on quetiapine fumarate tablet bioequivalence

项目	生物等效性研究具体要求
研究类型	空腹、餐后、稳态(3 个研究)
研究设计	单剂量、两交叉体内研究
制剂规格与受试者	25 mg:健康男性和女性,一般人群 0.3 g:已接受喹硫平稳定给药的精神分裂症患者
待测物	血浆中的喹硫平
生物等效性判定对象(90%CI)	喹硫平(90%CI)
体内研究可豁免规格	50 mg、0.1 g、0.15 g、0.2 g 和 0.4 g 同时满足以下条件:(1)25 mg 和 0.3 g 规格生物等效研究可接受; (2)所有制剂规格的处方比例相似;(3)所有规格的体外溶出试验结果可接受
注意事项	试验方案中须包含详细的安全性预防措施,包括:对关键时点和不良事件有充分的监查,对低血压和心动过速事件不可接受程度的终止标准,对不良事件合适的评估和管理策略;确保研究者可以对不可接受的临床指征和实验室检查值具有识别和管理的警惕性;建议研究方案在该产品 BE 试验开始前提交

表 2 FDA 对富马酸喹硫平缓释片生物等效性研究建议
Table 2 FDA draft guidance on quetiapine fumarate extended release tablet bioequivalence

项目	生物等效性研究具体要求
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	0.2 g
受试者	健康男性和非孕女性,普通人群
待测物	血浆中的喹硫平
生物等效性判定对象	喹硫平(90%CI)
体内研究可豁免规格	给药剂量 50 mg、0.15 g、0.3 g 和 0.4 g 的试验符合以下条件的可以申请豁免:(1)0.2 g 规格生物等效试验数据符合要求;(2)所有制剂规格的处方比例相似;(3)所有规格的体外溶出试验结果可接受
注意事项	由于有较多证据表明健康受试者服用喹硫平后出现晕厥和晕厥类事件,建议采取以下安全预防措施:受试者在给药的 15~30 min 内和给药后至少 10 h 保持仰卧或半卧位,在这段期间内只能依靠帮助起身,这段期间结束后才能自己起身,10 h 结束后评估静脉血压,然后才能判断受试者是否能够在没有帮助的情况下自己起身,老年受试者应排除在生物等效性研究之外

2.2 中国NMPA技术要求

2021年4月,药审中心发布《关于<辛伐他汀片生物等效性研究指导原则(征求意见稿)>等3项技术指导原则公开征求意见的通知》^[19],其中涉及《富马酸喹硫平片生物等效性研究技术指导原则(征求意见稿)》,2021年9月正式发布^[20]。见表3。

对比FDA已发布的富马酸喹硫平片生物等效性研究技术指南,中国该品种在试验类型上仅要求开展空腹及餐后生物等效性试验,未对稳态生物等效性试验进行要求;在给药剂量和受试者方面,建议采用25 mg规格在健康受试者中开展相关研究,同时在注意事项中提出若申报的多个规格制剂中,有部分规格制剂与开展生物等效性研究的规格制剂的处方比例不相似时,还需进一步在患者人群中开展受试制剂与参比制剂稳态条件下生物等效性研究。我国富马酸喹硫平片以及缓释片生物等效性研究主要参考我国已发布的富马酸喹硫平片生物等效性研究指导原则^[20]、FDA富马酸喹硫平片生物等效性研究个药指南^[17-18],结合2016年我国发布的《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》^[21]的总体技

术要求开展相关研究。

2.3 EMA及PMDA生物等效性研究技术要求

EMA及PMDA暂未发布富马酸喹硫平片生物等效性研究技术要求。欧盟主要参照美国FDA相关要求,开展本品种的生物等效性研究的技术审评,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生物等效性研究批准上市。

3 中国富马酸喹硫平片生物等效性试验评价结果分析

笔者参考药审中心近年来富马酸喹硫平片(含缓释片)近10个申请人生物等效性研究申报数据、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>)以及文献报道^[22-23],血浆中的喹硫平主要药动学参数 $C_{\max}$ 、AUC进行汇总形成富马酸喹硫平片及缓释片生物等效性试验结果,部分数据见表4。在汇总的富马酸喹硫平片生物等效性试验中,近半数申请人选择了四周期、完全重复交叉设计。

3.1 富马酸喹硫平片的主要药动学参数

血浆中喹硫平 $C_{\max}$ 最低的90%CI下限为80.34%,

表3 NMPA对富马酸喹硫平片生物等效性研究指导原则
Table 3 NMPA draft guidance on quetiapine fumarate tablet bioequivalence

项目	生物等效性研究具体要求
研究类型	空腹、餐后(2个研究)
研究设计	单剂量、两交叉体内研究
制剂规格与受试者	建议采用25 mg;健康男性和女性,一般人群
待测物	血浆中的喹硫平
生物等效性判定对象	喹硫平(90%CI)
体内研究可豁免规格	50 mg、0.1 g、0.15 g、0.2 g和0.3 g同时满足以下条件:(1)25 mg规格生物等效研究可接受;(2)所有制剂规格的处方比例相似;(3)所有规格的体外溶出试验结果可接受
注意事项	(1)如若采用重复交叉设计,建议参考《高变异药物生物等效性研究技术指导原则》;(2)研究前应制定相应的风险控制管理计划和措施,保障受试者安全;(3)若申报的多个规格制剂中,有部分规格制剂与开展生物等效性研究的规格制剂的处方比例不相似时,还需进一步在患者人群中开展受试制剂与参比制剂稳态条件下生物等效性研究(给药剂量建议选择临床常用有效剂量)

表4 富马酸喹硫平片生物等效性试验评价结果
Table 4 Bioequivalence evaluation results of quetiapine fumarate tablet

BE研究	服药时间	例数	$C_{\max}/(\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1})$		$\text{AUC}_{0-72\text{h}}/(\text{h}\cdot\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1})$		$\text{AUC}_{0-\infty}/(\text{h}\cdot\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1})$	
			90%CI	CV/%	90%CI	CV/%	90%CI	CV/%
试验1	空腹	27	85.23, 104.54	29.87	92.71, 103.58	18.62	92.79, 103.49	18.24
	餐后	27	83.54, 111.51	37.75	94.04, 104.34	13.20	94.15, 104.32	12.98
试验2	空腹	32	RSABE	35.52	93.99, 106.08	22.74	93.91, 106.00	22.71
	餐后	28	RSABE	41.96	94.99, 104.73	15.21	97.58, 107.61	14.56

最高的90%CI上限为120.95%; AUC_{0-t} 最低的90%CI下限为88.82%, 最高的90%CI上限为111.75%, $AUC_{0-\infty}$ 最低的90%CI下限为88.76%, 最高的90%CI上限为111.69%。变异系数(CV)方面, 噻硫平 C_{max} 的CV范围为24.79%~41.96%、 AUC_{0-t} 的CV范围为13.20%~22.74%、 $AUC_{0-\infty}$ 的CV范围为12.79%~22.71%。

3.2 富马酸噻硫平缓释片的主要药动学参数

血浆中噻硫平 C_{max} 最低的90%CI下限为84.41%, 最高的90%CI上限为124.21%; AUC_{0-t} 最低的90%CI下限为89.13%, 最高的90%CI上限为115.93%, $AUC_{0-\infty}$ 最低的90%CI下限为87.56%, 最高的90%CI上限为115.53%。CV方面, 噻硫平 C_{max} 的CV范围为25.20%~41.43%、 AUC_{0-t} 的CV范围为10.03%~20.92%、 $AUC_{0-\infty}$ 的CV范围为11.20%~20.83%。

4 富马酸噻硫平片生物等效性试验审评要求

4.1 参比制剂选择

截至2023年11月30日, 经检索NMPA已发布《化学仿制药参比制剂目录》(第1批)^[24]、(第2批)^[25]、(第12批)^[26]、(第20批)^[27]、(第26批)^[28]、(第27批)^[29]及(第34批)^[30]发布富马酸噻硫平片及富马酸噻硫平缓释片参比制剂累计28条, 涉及25、50 mg及0.1、0.15、0.2、0.3、0.4 g多个规格, 包括美国、欧盟集中上市的原研产品及国内上市的原研进口产品。富马酸噻硫平片(含缓释片)的生物等效性研究应选择NMPA已发布的参比制剂, 开展相关研究。

4.2 受试者和试验设计

已有生物等效性研究数据可见, 富马酸噻硫平片AUC及 C_{max} 的个体内变异为25%~32%, 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(power)为0.9, 等效界限设定为80.00%~125.00%, 假设噻硫平主要终点的几何均值比为0.95~1.05, 采用PASS计算样本量, 则估计样本量为35例, 考虑约20%脱落风险, 一般入组健康受试者36~45例。若申报的多个规格制剂中, 有部分规格制剂与开展生物等效性研究的规格制剂的处方比例不相似时, 还需进一步在患者人群中开展受试制剂与参比制剂稳态条件下生物等效性研究(给药剂量建议选择临床常用有效剂量)。

采用单剂量、空腹与餐后、两周期、两序列、随机、自身交叉生物等效试验设计。富马酸噻硫平片

口服后其主要药动学参数 C_{max} 的体内变异较高(一般在30%以上), 生物等效性试验设计也可参考《高变异药物生物等效性研究技术指导原则》^[31], 选择部分重复或完全重复的四周试验设计, 受试者例数则可适当减少。

4.3 清洗期和采血点

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》^[21]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%。富马酸噻硫平片说明书^[3]中明确, 噻硫平和N-脱羟基噻硫平的消除半衰期分别约为7 h和12 h, 为保证第2周期给药前受试者体内噻硫平代谢完全, 两周期间清洗期一般选择7 d或更长; 采血点方面, 一般选择0~48 h内的21~25个采血点, 可基本覆盖口服富马酸噻硫平片后噻硫平在人体内的吸收相、分布相和消除相。

4.4 生物等效性试验剂量选择和生物等效性豁免

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》^[21]一般建议采用申报的最高规格进行单次给药的空腹及餐后生物等效性研究。从已发布的富马酸噻硫平片生物等效性技术指导原则中可知^[17-20], 出于安全性原因, 均建议采用较小规格(普通片25 mg、缓释片0.2 g)开展生物等效性研究, 同时为了进一步控制受试者服药期间的安全性风险, 研究前应制定相应的风险控制管理计划和措施, 试验期间以及服药后清洗期应做好受试者的健康监护。

其他规格的生物等效性豁免方面, 一般应满足(1)生物等效性试验规格制剂符合生物等效性要求, (2)所有制剂规格的处方比例相似, (3)所有规格的体外溶出试验结果可接受, 上述3个条件。

4.5 生物等效性评价

由已发布的富马酸噻硫平片生物等效性试验技术指导原则可知, 本品种的生物等效性评价一般采用平均生物等效性(ABE), 等效标准为受试制剂与参比制剂血浆中噻硫平主要药动学参数 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 的几何均值比值的90%CI落在80.00%~125.00%内, 考虑体内具有较高变异的特征, 也可参照《高变异药物生物等效性研究技术指导原则》^[31], 采用参比制剂标度的平均生物等效

性(RSABE)方法进行生物等效性评价。同时,受试制剂与参比制剂在生物等效性研究中药动学参数 $t_{\max}$ 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是同时提交 $t_{\max}$ 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

富马酸喹硫平片属精神类疾病临床常用药物,国内批准的普通片已在上市20余年、缓释片上市近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11月30日,该品种生物等效试验备案达47条(含缓释片31条),进一步满足患者的临床需求。

生物等效性研究审评的一般要求为:(1)建议选择36~45例健康受试者开展空腹及餐后生物等效性试验,若申报的多个规格制剂中,有部分规格制剂与开展生物等效性研究的规格制剂的处方比例不相似,需进一步在患者人群中开展受试制剂与参比制剂稳态条件下生物等效性研究;(2)富马酸喹硫平片口服后体内变异较高,可选择开展两周期、部分重复或完全重复的四周期试验设计;(3)出于安全原因,富马酸喹硫平片采用25 mg规格、缓释片采用0.2 g规格开展相关研究,并应做好受试者试验期间的健康监护;(4)生物等效性评价方面,可采用ABE或RSABE方法,进行受试制剂与参比制剂的生物等效性评价;(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。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Altamura A C, Moliterno D, Paletta S, et al. Effect of quetiapine and norquetiapine on anxiety and depression in major psychoses using a pharmacokinetic approach: a prospective observational study [J]. Clin Drug Investig, 2012, 32(3): 213-219.
- [2] Nikisch G, Baumann P, Liu T, et al. Quetiapine affects neuropeptide Y and corticotrophin-releasing hormone in cerebrospinal fluid from schizophrenia patients: relationship to depression and anxiety symptoms and to treatment response [J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2012, 15(8): 1051-1061.
- [3] 国家药品监督管理局药品审评中心. 富马酸喹硫平片说明书 [EB/OL]. (2022-08-02) [2023-11-30]. <https://www.cde.org.cn/yzxpj/listpage/baccb6ea4350170164a8141548c32f2e>.
- [4] FDA. Product Details for NDA 020639 [EB/OL]. (1997-09-26) [2023-11-30] https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/results_product.cfm?Appl_Type=N&Appl_No=020639#21939.
- [5] FDA. Product Details for NDA 022047 [EB/OL]. (2007-05-17) [2023-11-30]. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/results_product.cfm?Appl_Type=N&Appl_No=022047#22901.
- [6] EMA. Seroquel [EB/OL]. (2008-08-20) [2023-11-30]. <https://mri.cts-mrp.eu/portal/fulltext-search?term=CZ%2FH%2F0129%2F001>.
- [7] PMDA. フィルムコーティング錠 [EB/OL]. (2001-02-20) [2023-11-30]. <https://www.pmda.go.jp/drugs/2000/g001204/68repo01.pdf>.
- [8] EMA. SEROQUEL XR [EB/OL]. (2010-12-20)[2023-11-30]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/seroquel-xr#overview-section>.
- [9] PMDA. フルマキシキンのチオピン緩剤です [EB/OL]. (2019-04-20)[2023-11-30]. <https://www.pmda.go.jp/files/000232603.pdf>.
- [10] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国药准字H20160664 基本信息 [EB/OL]. (2018-02-01)[2023-11-30]. <https://www.cde.org.cn/hymjlj/detailPage/fb0a8557c244ff9e658407cd299e0ed8>.
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Basic information of National Drug Approval H20160664 [EB/OL]. (2018-02-01)[2023-11-30]. <https://www.cde.org.cn/hymjlj/detailPage/fb0a8557c244ff9e658407cd299e0ed8>.
- [11] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国药准字H20160666 基本信息 [EB/OL]. (2018-12-01)[2023-11-30]. <https://www.cde.org.cn/hymjlj/detailPage/a6a979b8aa3cfa9de63483d0af002db1>.
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Basic information of National Drug Approval H20160666 [EB/OL]. (2018-12-01)[2023-11-30]. <https://www.cde.org.cn/hymjlj/detailPage/a6a979b8aa3cfa9de63483d0af002db1>.
- [12] 国家药品监督管理局. 国药准字H20184087 基本信息 [EB/OL]. (2018-02-01)[2023-11-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/search-info.html?nmpa=aWQ9OWQwMWM2OTNkZTM0NmY5MzVjOWZhMWVjZT>

- FiOWNhMmQmaXRlbUlKpWZmODA4MDgxODNjYWQ3NTAwMTg0MDg4MwY4NDgxNzlm.
- National Medical Products Administration. Basic information of National Drug Approval H20184087 [EB/OL]. (2018-02-01) [2023-11-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/search-info.html?nmpa=aWQ9OWQwMWM2OTNkZTM0NmY5MzVjOWZhMWVjZTFiOWNhMmQmaXRlbUlKpWZmODA4MDgxODNjYWQ3NTAwMTg0MDg4MwY4NDgxNzlm>.
- [13] 国家药品监督管理局. 国药准字HJ20130739 基本信息 [EB/OL]. (2013-11-01) [2023-11-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/search-info.html?nmpa=aWQ9YjRiN2UxZjdmNWQ0YmI0MjhhNW4MGE4NzA0ZDg4NDAmXRlbUlKpWZmODA4MDgxODNjYWQ3NTAwMTg0MDg4NjY1NzExODAw>.
- National Medical Products Administration. Basic information of National Drug Approval HJ20130739 [EB/OL]. (2013-11-01) [2023-11-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/search-info.html?nmpa=aWQ9YjRiN2UxZjdmNWQ0YmI0MjhhNW4MGE4NzA0ZDg4NDAmXRlbUlKpWZmODA4MDgxODNjYWQ3NTAwMTg0MDg4NjY1NzExODAw>.
- [14] FDA. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations (43rd Edition) [EB/OL]. (2023-09-08) [2023-11-30]. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/search_product.cfm.
- [15] FDA. Product-Specific Guidances for Generic Drug Development [EB/OL]. (2023-11-21) [2023-11-30]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/psg/index.cfm>.
- [16] FDA. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations: Quetiapine Fumarate [EB/OL]. (2023-11-21) [2023-11-30]. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/search_product.cfm.
- [17] FDA. Draft Guidance on Quetiapine Fumarate [EB/OL]. (2008-05-28) [2023-11-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Quetiapine_Fumarate_tab_20639_RC5-06.pdf.
- [18] FDA. Draft Guidance on Quetiapine Fumarate [EB/OL]. (2009-11-08) [2023-11-30]. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/results_product.cfm?Appl_Type=N&Appl_No=022047.
- [19] 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〈辛伐他汀片生物等效性研究技术指导原则(征求意见稿)〉等三项技术指导原则公开征求意见的通知》 [EB/OL]. (2021-04-12) [2023-11-30]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d87e7e9e5f4a9f3d5b3d63d8836aa9ed>.
- Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Center for Drug Evaluation(NMPA) notice on soliciting public comments on three technical guidelines including the guidelines for the bioequivalence study of Simvastatin tables(draft) [EB/OL]. (2021-04-30) [2023-11-30]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d87e7e9e5f4a9f3d5b3d63d8836aa9ed>.
- [20] 国家药品监督管理局药品审评中心. 富马酸喹硫平片生物等效性研究技术指导原则 [EB/OL]. (2021-09-17) [2023-11-28]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2cc7c37128cba032f1dd24552b7b444b>.
- Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Guidance on Quetiapine Fumarate tablet bioequivalence [EB/OL]. (2021-09-16) [2023-11-30]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2cc7c37128cba032f1dd24552b7b444b>.
- [21] 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) [2023-11-30]. <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) [2023-11-30]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=1e218f70d9b7c99c2663de9f6655bc5b>.
- [22] 戴婕, 李芳芳, 陈庆强, 等. 富马酸喹硫平片人体生物等效性研究 [J]. 中国现代应用药学, 2013, 30(6): 614-619.
- Jiang F, Pu H H, Liu Y, et al. Study on bioequivalence of quetiapine fumarate tablets in healthy volunteers [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2013, 30(6): 614-619.
- [23] 江帆, 蒲画华, 刘昀, 等. 富马酸喹硫平缓释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, 2021, 37(3): 217-221.
- Jiang F, Pu HH, Liu Y, et al. Bioequivalence study of quetiapine fumarate extnd-release tablets in Chinese healthy adults [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2021, 37(3): 217-221.
- [24] 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) [2023-11-30]. <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) [2023-11-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20170317174801983.html>.

- [25] 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) [2023-11-30]. <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) [2023-11-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20170320142801205.html>.
- [26] 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) [2022-11-30]. <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) [2023-11-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20180211161901893.html>.
- [27] 国家药品监督管理局. 关于发布仿制药参比制剂目录(第二十批)的通告(2019年第3号) [EB/OL]. (2019-01-15) [2023-11-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20190130121801353.html>
National Medical Products Administration. Announcement of the NMPA on issuing catalogue of reference list for chemical generic drugs (The 20th Batch) (No. 3, 2019) [EB/OL]. (2019-01-15) [2023-11-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20190130121801353.html>.
- [28] 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) [2023-11-30]. <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) [2023-11-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanli/ypqxgg/ggzchcf/20200417163201362.html>.
- [29] 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) [2023-11-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20200430153901926.html>
National Medical Products Administration. Announcement of the NMPA on issuing catalogue of reference list for chemical generic drugs (The 27th Batch) (No. 30 2019) [EB/OL]. (2020-04-29) [2023-11-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20200430153901926.html>.
- [30] 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(第三十四批)的通告(2020年第89号) [EB/OL]. (2020-12-18) [2023-11-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/20201224160007139.html>
National Medical Products Administration. Announcement of the NMPA on issuing catalogue of reference list for chemical generic drugs (The 34th Batch) (No. 89, 2019) [EB/OL]. (2020-12-18) [2023-11-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/20201224160007139.html>.
- [31] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局关于发布生物等效性研究的统计学指导原则和高变异药物生物等效性研究技术指导原则的通告(2018年第103号) [EB/OL]. (2018-10-17) [2023-11-30]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=67759afcc557c9c4bf9e5d568590b1c6>
National Medical Products Administration. Announcement of the NMPA on statistical guidelines for bioequivalence studies and technical guidelines for bioequivalence studies of highly variable drugs (No. 103, 2018) [EB/OL]. (2018-10-17) [2023-11-30]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=67759afcc557c9c4bf9e5d568590b1c6>.

[责任编辑 李红珠]