

【 审评规范 】

EMA “证明用于哮喘和慢性阻塞性肺疾病（COPD）的经口吸入制剂（OIP）治疗等效性（TE）要求指导原则”介绍及其启示

萧惠来

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100076

摘要: EMA 于 2024 年 2 月发布了“证明用于哮喘和慢性阻塞性肺疾病（COPD）的经口吸入制剂（OIP）治疗等效性（TE）要求指导原则”。TE 是指受试制剂和参比制剂的疗效和安全性非常相似, 从而可以可靠地排除产品之间的临床相关差异。该指导原则提出这类药物的 TE 研究, 应采用循序渐进的方法。如果能满足所有体外要求, 则可在体外证明 TE。如果尽管存在一些体外差异, 但能证明全身暴露（作为安全性的替代指标）和肺吸收/沉积（作为疗效的替代指标）等效, 则可通过药动学证明 TE。通常不建议使用药效学或临床终点证明 TE, 因为这些终点不敏感。该指导原则还用大量篇幅对这类药物治疗等效性研究的许多具体问题提出了建议。详细介绍该指导原则, 期望对我国这类药物的治疗等效性研究和审评有启示。

关键词: 欧洲药品管理局 (EMA); 哮喘; 慢性阻塞性肺疾病; 经口吸入制剂; 治疗等效性; 指导原则

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 6376(2025)01 - 0001 - 10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.01.001

Introduction and inspirations of EMA's *Guideline on the requirements for demonstrating therapeutic equivalence (TE) between orally inhaled products (OIP) for asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*

XIAO Huilai

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

Abstract: EMA published the *Guideline on the requirements for demonstrating therapeutic equivalence (TE) between orally inhaled products (OIP) for asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD)* in February 2024. TE means that the efficacy and safety profile of the test and reference products is sufficiently comparable so that a clinically relevant difference between products can be reliably excluded. The guideline proposes that TE investigation on such drugs should adopt a stepwise approach. If all *in vitro* requirements can be fulfilled, TE can be demonstrated *in vitro*. If equivalent systemic exposure (as a surrogate marker for safety) and equivalent lung absorption/deposition (as a surrogate marker for efficacy) is demonstrated in spite of some *in vitro* differences, then TE can be demonstrated through pharmacokinetics. It is generally not recommended to aim at demonstrating TE using pharmacodynamic or clinical endpoints as these are deemed insensitive. This guideline also provides extensive recommendations on many specific issues related to TE investigation of such drugs. This article provides a detailed introduction to the guideline, hoping to provide inspiration for the investigation and evaluation of TE of such drugs in China.

Key words: European Medicines Agency (EMA); asthma; chronic obstructive pulmonary disease; orally inhaled product; therapeutic equivalence; guideline

欧洲药品管理局 (EMA) 于 2024 年 2 月发布了“证明用于哮喘和慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 的经口吸入制剂 (OIP) 治疗等效性 (TE) 要求指导

原则”^[1]。该指导原则是“经口吸入制剂 (OIP) 临床文件要求指导原则, 包括证明用于治疗成人哮喘和慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 以及用于治疗儿童和

收稿日期: 2024-09-23

作者简介: 萧惠来, 男, 教授, 主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

青少年哮喘的两种吸入制剂治疗等效性的要求”的第 2 次修订。本版与第 1 版相比，第 1 版中关于如何应用药效学和临床终点的内容，被大大缩短或删除。因为现在业内认为这些终点不敏感，通常不建议使用药效学或临床终点证明 TE。第 1 版中关于儿童和儿青少年的部分也被缩减了，因为现在业内认为在许多情况下，与参比制剂相同的年龄限制是可以接受的。目前我国还没有类似的指导原则。本文详细介绍 EMA 该指导原则。期望对我国这类药物的 TE 研究和监管有所裨益。

1 EMA 该指导原则的前言（背景）

讨论吸入制剂开发临床要求的现有人用药品委员会（Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP）文件——治疗哮喘的药物临床研究指导原则（CHMP/EWP/2922/01 Rev.1）^[2]和治疗慢性阻塞性肺疾病（COPD）的药物临床研究指导原则（EMA/CHMP/483572/2012-corr1）^[3]主要侧重于含新活性物质的吸入制剂的临床开发。而该指导原则特别针对证明含有相同活性成分的 OIP 之间 TE 的要求，并用于哮喘和（或）COPD 患者的管理和治疗。

该指导原则于 2004 年作为考虑要点首次发布，并于 2009 年首次修订成为指导原则。此后，质量工作组（QWP）和前药代动力学工作组（PKWP）发表了许多问答文件。多年来，已经形成了一种做法，即根据不完全符合现行指导原则的文件，提供科学建议和批准药物，因此有必要更新文件，反映当前的做法。

2 适用范围

该文件提供了证明 OIP 之间 TE 要求的指导原则，包括单一活性物质制剂和复方制剂。

该指导原则侧重于简化申请，但所述原则可适用于证明任何其他基于与参比制剂相比的 TE 申请，如产品线延伸、变更提交或产品开发期间。此外，在需要确认与文献数据可用的产品（例如，公认的用途申请）的相似性的情况下，适用同样原则。该指导原则描述了与建立 TE 相关的体外方面，但也参考了《吸入和鼻用制剂的药物质量指导原则》（EMA/CHMP/QWP/49313/2005）^[4]。这两个指导原则相辅相成，应始终结合参考。

3 法律依据和相关指导原则

该指导原则应与经修订的 2001/83/EC 指令的前言和一般原则、附件的 I 和 II 部分以及欧盟和国际协调理事会（ICH）指导原则中概述的其他

相关要素一起阅读，尤其是下列内容：

（1）EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr: 吸入和鼻用制剂药品质量指导原则（正在修订中）^[4]；（2）EMA/CHMP/QWP/BWP/259165/2019: 与医疗器械一起使用的药品质量文件指导原则^[5]；（3）CPMP/EWP/239/95: 关于含有已知成分的局部应用、并在局部起作用的产品的临床要求指导原则的说明^[6]；（4）EMA/CHMP/158268/2017 修订版 2: 固定的复方制剂临床开发指导原则^[7]；（5）EMA/CHMP/83033/2023: 在经口压力定量吸入剂（pMDIs）中，向低全球变暖潜值（LGWP）喷射剂过渡时的数据要求问答^[8]；（6）CPMP/ICH/363/96: 临床试验统计学原则指导原则说明^[9]；（7）CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr**: 生物等效性研究指导原则^[10]；（8）EMA/CHMP/138502/2017 药物开发中质量特性比较评估统计方法的反思论文^[11]；（9）CHMP/EWP/2922/01 修订版 1 治疗哮喘药物临床研究指导原则^[2]；（10）EMA/CHMP/483572/2012-corr1 治疗慢性阻塞性肺疾病（COPD）药物的临床研究指导原则^[3]。

在欧盟/欧洲经济区进行的临床试验，包括生物等效性和药理学（PK）研究，必须按照第 2001/20/EC 号指令进行。在欧盟以外进行的试验以及在欧盟/欧洲经济区的上市许可申请中使用的试验，必须按照经修订的共同体法典第 2001/83/EC 号指令附件 I 中规定的标准进行。

4 治疗等效性研究的一般考虑

4.1 循序渐进的方法

治疗等效性是指受试制剂和参比制剂的疗效和安全性非常相似，从而可以可靠地排除产品之间的临床相关差异。OIP 之间 TE 的证明基于循序渐进的方法，其中如果满足所有体外要求，则可以在体外证明 TE，或者如果尽管存在一些体外差异，但证明了等效的全身暴露（作为安全性的替代指标）和等效的肺吸收/沉积（作为有效性的替代指标），则最好通过 PK 证明 TE。通常不建议使用药效学或临床终点来证明 TE，因为这些终点被认为是不敏感的。

本文“5”项描述了受试制剂和参比制剂之间的体外比较。如果产品满足“5.1”项中规定的所有标准，则可以仅使用体外数据比较。应始终提供体外可比性数据以供评估，也应在某些标准未满足的情况下提供。

PK 研究旨在评估与参比制剂相比的肺沉积和

全身总暴露量。PK 终点被认为是有效的替代指标，可以充分预测肺部沉积方式和程度与全身暴露的相似性，从而充分预测疗效和安全性的等效性。PK 研究通常应在健康的成年志愿者中进行。为了评估肺沉积，活性物质从胃肠道 (GI) 的吸收 (如果显著)，可以用炭阻断 (仅通过肺吸收)，而对于全身暴露，必须考虑从肺和 GI 的吸收。

如下文“6”项所述，为了能够证明受试制剂和参比制剂之间的疗效 TE，受试制剂必须在肺沉积，与活性物质的参比制剂等效。为了证明 TE 的安全性，证明全身暴露量不高于参比制剂就足够了。

4.2 其他考虑

4.2.1 储雾罐 (Spacers) 要求所有 pMDIs 都提供储雾罐。当儿童使用 pMDIs 时，应始终考虑储雾罐，并且储雾罐也有助于成人给药。申报资料中必须包括支持使用含有特定活性物质或特定活性物质组合的 pMDIs 的特定命名储雾罐的适当数据。因此，对于 pMDIs，为证明 TE 而提供的数据，应在有或没有命名储雾罐的情况下呈现。如果可用，应使用参比制剂说明书 (SmPC) 中推荐的储雾罐。如果储雾罐随后要替换为其他的储雾罐，则必须提供适当的数据。需要对储雾罐进行 2 项研究。其中 1 项研究，比较 $30 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ 体积流量和 2 s 延迟时的空气动力学粒径分布 (APSD)。应在另 1 项单独的研究中使用《欧洲药典》2.9.44 中描述的最敏感、最相关的呼吸方式，比较潮式呼吸的输送剂量 (delivered dose)。在使用体外数据证明 TE 的情况下，无论是否使用储雾罐进行比较，但不用于 2 种比较，只需对未使用体外数据证实 TE 的比较进行 PK 研究。

在那些必须在有和没有储雾罐以及有和没有炭阻断剂进行 PK 研究的情况下，如果有充分的理由证明储雾罐消除了沉积在咽喉中的部分，则可以放弃使用储雾罐和炭阻断剂进行的研究。

4.2.2 雾化制剂 该指导原则也适用于雾化制剂，尽管人们承认这些产品的性能在很大程度上取决于所使用的雾化器。至于储雾罐，应提供至少一个命名雾化器的数据。然而，当用于雾化的溶液或悬浮液具有与参比制剂相同的定性和定量组成时，如果其他物理化学参数，包括用于雾化的悬浮液的活性物质的粒径和多晶型，被证明是相同的，则可以免去 APSD 的比较。

4.2.3 超生物利用度 在局部超生物利用度的情况下，即如果受试制剂显示的肺沉积程度明显大于

参比制剂，则可以考虑重新配制到较低的剂量强度，然后进行 PK 研究，证明重新配制的受试制剂和参比制剂的相应强度之间的 TE。然而，在这种情况下，需要解决用药错误的潜在风险，因为按说明书的剂量或输送剂量与参比制剂不同。如有必要，应提供其他的计量法，以将风险降至最低。

4.2.4 固定复方制剂 对于已知活性物质的固定复方制剂，应证明每种单独活性物质的 TE。假设一种活性物质符合 TE 的体外标准，而另 1 种活性物质不符合，则应在 PK 研究中对这 2 种物质进行评价，并应符合 TE 的标准。然而，如果炭给药仅对已证明体外等效的物质是必要的，那么就没有必要进行其他炭的研究。

5 体外比较

体外特性的表征是评价和证明受试制剂和参比制剂之间 TE 的第 1 步。应研究“5.1”项中规定的所有体外标准。如果没有达到所有这些体外标准，就需要进行体内研究。体外表征和比较是必不可少的，无论是否需要体内研究，都应始终进行。

“5.2”项涵盖了需要解决的其他方面问题，以支持体内研究的结果。

5.1 证明 TE 的体外标准

应比较受试制剂和参比制剂，以得出 TE 的结论。体外 TE 应根据包括比较方法和可接受标准在内的研究方案进行和评价。如果所用受试制剂和参比制剂相比，达到下列所有体外标准，则可充分证明 TE。(1) 该产品含有相同的活性物质 (例如，相同的盐、酯、水合物或溶剂化物)；(2) 药物剂型是相同的 [例如，pMDI、非加压定量吸入剂 (MDI)、干粉吸入剂 (DPI)]；(3) 如果活性物质是固态 (粉末、悬浮液)：晶体结构和 (或) 多晶型的任何差异都不应影响产品的性能 (例如气溶胶颗粒行为、在相关条件下的体外溶出度)；(4) 辅料的任何定性和 (或) 定量差异必须充分证明，并被认为不会影响相关的关键质量属性和 (或) 产品性能的任何方面，APSD 比较所涵盖的方面除外 (如口腔/咽喉感觉、味觉、患者依从性或安全性)；(5) 为了释放所需量的活性物质，受试制剂和参比制剂的吸入装置的操作应相似；(6) 对于 DPI 和呼吸驱动的吸入剂，吸入装置应具有相同的气流阻力 ($\pm 15\%$ 以内)；(7) 目标输送剂量应相似 (在 $\pm 15\%$ 以内)；(8) APSD 应类似。

应使用足够灵敏的分析方法提供，经验证的多级撞击器/冲击器方法的各个层级 (stage) 的完整

APSD 特征的数据。可以按每个撞击器层级或者用层级（或）粒径的合理分组进行比较。即使在对层级分组进行比较时，也应始终显示每个独立撞击器层级的数据。对于层级分组，应满足下列所有要求：（1）应预先规定层级组。该策略可根据试验性体外研究制定。（2）只能通过根据组分大小合并附近的撞击器层级进行分组，并且只有在需要时才有理由确保每组中的物质含量足以准确估计数量。因此，层级分组仅适用于沉积量较低的层级（即 < 参比制剂输送剂量的 5%）至沉积量最低的附近层级以及无粒径级分组。（3）为了提供 APSD 的完整描述，预计至少需要 4 组具有规定截止值的非重叠层级或粒径级，每组不超过 3 个撞击器层级。（4）应分别评估和比较无粒径级（即，喉部/导入口、预分离器）和细颗粒剂量（FPD）。FPD 应至少分为 2 个层级组。

APSD 比较应表示为受试制剂和参比制剂几何平均值的观测比值的 90% 置信区间（CI），如果 90%CI 在 ±15%（85.00%~117.65%）的可接受范围内，则得出相似性结论。在分组的情况下，还应提供相应单个层级的数据，但描述性的比较就足够了。可以基于在参比制剂内的层级或层级组中观察到的沉积量的可变性，提出评价受试制剂和参比制剂群体的平均 APSD 的相似性的其他方法。这些方法最好在之前的科学建议中得到证实。

对于具有受患者吸气努力影响装置的 DPI，应在 3 种不同体积流量（30、60、90 L·min⁻¹）下进行 APSD 比较。

考虑到比较的数量可能很大，1 个层级或 1 组层级的比较不符合可接受标准，可能是可以接受的例外情况。尽管如此，研究的批次和每批次样品的数量应足以将 II 类错误的风险降至最低。活性物质、产品强

度、体积流量或粒径组的系统偏差是不可接受的。

至少连续 3 批受试制剂和 3 批参比制剂，应使用每批至少 10 个吸入剂试验。如果变异性很高，则需要试验更多批次和（或）每批次更多的吸入剂。体外等效性比较中使用的参比制剂批次应具有上市产品的代表性，包括考虑不同年龄。

5.2 与体内研究相关的其他体外数据

除非达到“5.1”项的所有标准，否则需要体内研究证明 TE（见“6”项）。

需要详细描述体内研究中使用的制剂，临床批次和待上市药品之间的处方、吸入装置和生产工艺差异应合理，并可考虑“5.1”项中的体外比较研究标准。

为了支持体内研究，下列药学方面是重要的考虑因素。

5.2.1 干粉吸入剂的体积流量依赖性 在打算通过健康志愿者的 PK 研究，证明 DPI 的 TE 的情况下，有必要比较受试制剂和参比制剂的体积流量依赖性，以决定是否可以将健康志愿者的研究外推到整个患者群。与健康志愿者相比，患者的吸气量可能受损，因此体积流量依赖性的差异可能令人担忧。

除非另有理由，否则应为在 30~90 L·min⁻¹ 范围内，至少 4 种不同体积流量下的 DPI，提供体积流量依赖性的体外比较数据。如果 FPD 的评价显示没有体积流量依赖性或体积流量依赖性相似，则受试制剂和参比制剂的体积流量依赖性被视为相似。

如果体积流量依赖性存在差异，则可能需要额外的体内研究（见“6.3.2”项）。

（1）受试制剂和参比制剂具有相似的气流阻力：如果试验装置和参比装置之间的气流阻力差异不超过 15%，则可以使用体积流量进行评价。预期可出现图 1 结果。

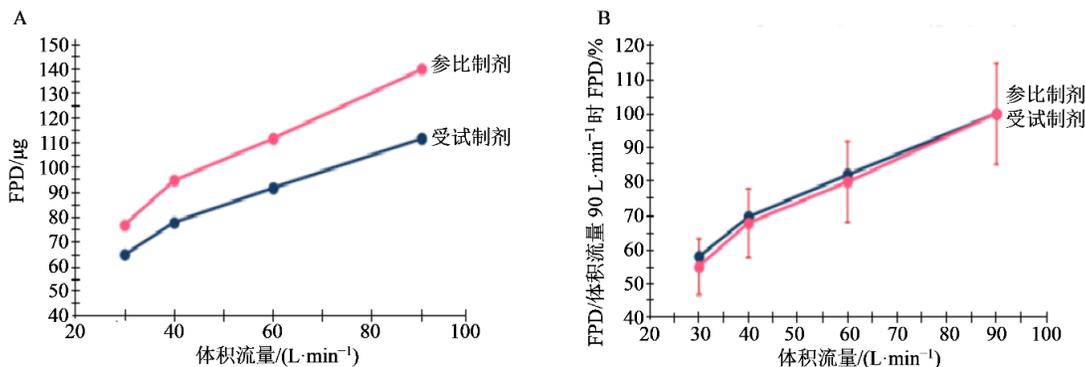


图 1 受试制剂和参比制剂具有相似的气流阻力时绝对沉积 (A) 和沉积百分比 (B)

Fig. 1 Absolute deposition (A) and deposition percentage (B) when the test formulation and reference formulation have similar airflow resistance

如果图 1-B 中受试制剂的 FPD 点估计值, 在每个测试体流量的参比制剂的 $\pm 15\%$ 以内 (图 1-B 中的误差线), 则可以得出相似结论。

(2) 受试制剂和参比制剂具有不同的气流阻力: 如果试验装置和参比装置之间的气流阻力差异超过 15%, 则应使用 FPD (y 轴) 与计算的压降平方根 ($\sqrt{\Delta P}$, x 轴) 进行评价, 以便在正确模拟不同

患者组表现的情况下, 对受试制剂和参比制剂进行比较。预期可出现图 2 结果。

对于受试制剂和参比制剂, 对应于具有最大气流阻力的产品的 $90 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ 的 $\sqrt{\Delta P}$ 处的 FPD 应设置为 100%。对于具有最小气流阻力的产品, FPD 设置为 100% 的值, 应通过基于最后两点之间的曲线的斜率, 外推确定。

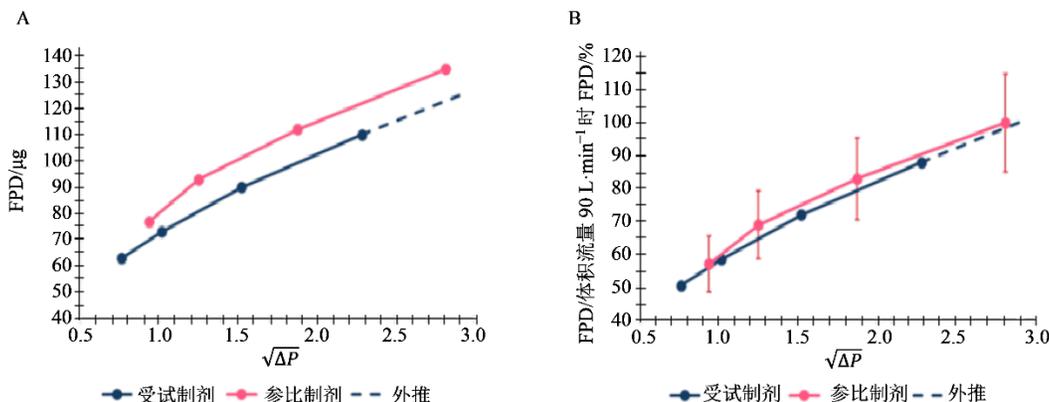


图 2 受试制剂和参比制剂具有不同的气流阻力时绝对沉积(A)和沉积百分比(B)

Fig. 2 Absolute deposition (A) and deposition percentage (B) when the test formulation and reference formulation have different airflow resistance

如果图 2-B 中受试制剂的插值 FPD 在每个测试体流量的参比制剂的 $\pm 15\%$ 以内 (图 2-B 中的误差线), 则可以得出相似结论。

5.2.2 几种产品强度的研究 在通过其中一种强度的体内研究证明 TE 的情况下, 应研究受试制剂和参比制剂在所有拟议强度下的体外比例, 以免去其他强度的体内证明。为了将体内数据从一种强度外推到其他强度, 应表明受试制剂和参比制剂的剂量比例相当。

如果受试制剂证明了所有拟议产品强度的比例性, 但参比制剂没有证明, 反之亦然, 则这两种制剂不能被视作, 未在体内研究的强度治疗等效。必须调整受试制剂, 使其与参比制剂相匹配, 或者受试制剂与参比制剂的 TE 应通过一种以上的产品强度以及可能的所有产品强度确定, 这取决于受试制剂的哪些产品强度与参比制剂在比例方面不匹配。

应证明整个 APSD 的体外比例, 尽管如果分组策略合理, 可以使用层级组 (见“5.1”项)。应将不同强度与每个层级 $\pm 15\%$ 的可接受范围比较。对于具有受患者吸气努力影响设备的产品, 例如 DPI, 应在 3 种不同的体流量下进行比较。如果受试制剂和参比制剂的不同强度在相关体流量范围内,

未在体外显示成比例, 则可以使用括号法 (bracketing) 证明 TE (见“6.3.2”项)。

5.2.3 代表性批次 各批次参比制剂之间或单个批次参比制剂, 在其储存期内的 APSD 变异性可能非常显著。因此, 体内研究中使用的参比制剂批次, 应代表市场上可获得的商业批次, 包括考虑产品的不同使用年限或保质期。受试制剂必须具有未来批次的代表性, 因此, 即使在保质期结束时, 规格限制对于确保类似特性也是至关重要的。

应充分讨论并证明如何选择具有代表性的批次。对于某些吸入剂, APSD 或 FPD 可能会随着时间的推移而变化, 在这些情况下, 应考虑产品的老化。应对数批参考产品进行表征。如果有适当的理由, 至少 5 批就足够了。然而, 如果参比制剂显示出很大的变异性 (或) 降解, 则需要更多的批次。为体内研究选择的参比批次的 FPD, 应尽可能接近观察值的中值。 $\pm 15\%$ 以内的偏差是合理的。

6 药动学

6.1 研究安全等效性的药动学研究 (全身总暴露量)

为了研究全身安全性, 应在 PK 研究中比较受试制剂和参比制剂的全身总暴露量。在未阻止肠道吸收的研究中 (即在没有活性炭阻断的研究中), 全

身总暴露量是经肺部吸收和肠道吸收的总和。如果受试制剂和参比制剂引起相同（或更低）全身暴露量 [血浆浓度-时间曲线下的面积 (AUC_{0-t}) 和峰浓度 (C_{max})], 则可得出全身安全性相同的结论, 见“6.3.3”项。

6.2 研究疗效等效性的药动学研究 (肺沉积)

在吸入后 GI 对全身总生物利用度的作用可忽略不计 (<5%) 的情况下, 或在通过活性炭阻断使其可忽略不计的情况中, AUC_{0-t} 被视为反映到达肺部的药物量的有效替代指标。由于吸入颗粒的吸收速率在肺的不同区域不同, 肺内的沉积方式可影响吸收阶段期间血浆浓度-时间曲线的形状, 即可以假定沉积方式的相关差异, 反映在 C_{max} 的差异中。因此, 受试制剂和参比制剂之间的 C_{max} 差异, 可表明受试制剂和参比制剂, 以不同的方式沉积在肺中并在不同的吸收部位被吸收, 因此受试制剂和参比制剂之间的差异, 可能与临床相关。

研究 TE 疗效所需进行的 PK 研究类型, 取决于 GI 对吸入后全身总暴露量的作用是可忽略的还是显著的。

6.2.1 GI 作用可忽略不计的物质 对于一些经口吸入的药物, GI 对吸入后全身总暴露量的作用可以忽略不计 (<5%), 不使用炭阻断的 PK 研究, 可用于疗效和安全性比较。然而, 低的口服绝对生物利用度本身并不等同于 GI 吸收的可忽略的全身作用, 因为 GI 的作用分别取决于沉积在肺中和吞咽的剂量份额, 以及从每个部位吸收到体循环中的份额。可忽略作用的原因包括肠道吸收不良 (例如糖基酸铬、奈多罗米) 或大量的首关代谢 (例如二丙酸倍氯米松、氟替卡松、莫米松、环索奈德)。

6.2.2 GI 有明显作用的物质 在这种情况下, 有 2 种可能的选择: (1) 用活性炭的研究, 对于具有显著口服生物利用度的药物 (如布地奈德、福莫特罗、沙美特罗), 可以使用活性炭进行 PK 研究, 以评估疗效的等效性。需要证明炭阻断的效能 (例如通过使用文献中证明有效的方法)。(2) 无活性炭研究的早期 AUC 部分, 如果药物在肺部的吸收非常快 [例如达峰时间 (t_{max}) 中位数 ≤ 5 min], 并且吸收发生在 GI 吸收作用显著之前 (例如沙丁胺醇/沙丁胺酚、沙美特罗、格隆溴铵、福莫特罗), 则 $AUC_{0-30\text{min}}$ 可作为有效性的替代指标, AUC_{0-t} 可作为安全性的替代指标。因此, 在这种情况下, 没有活性炭阻断的研究就足够了。

6.3 药动学研究的设计、实施和评价

6.3.1 一般方面 旨在证明 OIP 之间 TE 的药动学研究, 通常应根据生物等效性研究指导原则 (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev 1/Corr**) [10] 中所述的生物等效性评估标准方法进行。开放式 (生物分析实验室盲法) 研究是可以接受的。

6.3.2 OIP 需要考虑的具体要点

(1) 研究设计: 通常, 建议进行单剂量交叉研究。至关重要的是, 要计划好采样方案, 以便能够可靠地估计 C_{max} , 并避免在给药后的第 1 个样本中观察到 C_{max} 。例如, 福莫特罗和沙美特罗的吸收速度非常快, 因此早期采样对于表征 C_{max} 至关重要。应尽可能早地采集第 1 个样本 (例如给药后 2~3 min)。然而, 这并不总是可能的, 尤其是由于血浆浓度低和分析限制, 有必要进行多次吸入的情况。采样方案还应覆盖足够长的血浆浓度-时间曲线, 以提供暴露程度的可靠估计, 如果 AUC_{0-t} 至少覆盖 $AUC_{0-\infty}$ 的 80%, 则可以实现这一点。

(2) 研究人群: 健康成年志愿者的药动学变异性通常比患者小。此外, 患者可能不那么容易识别, 因为在支气管收缩的情况下, 肺沉积大多是中心性的。因此, 关键 PK 研究通常应在健康志愿者中进行。对于 pMDI (无体积流量依赖性) 和 DPI, 在受试制剂和参比制剂的体积流量依赖性被认为相似的情况下 (见“5.2.1”项), 在健康志愿者中的研究就足够了。如果体积流量依赖性不相似, 则不能仅根据健康志愿者的 PK 数据得出 TE, 而需要额外的 PK 数据, 证明在低吸气体积流量 (约 $30\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$) 下的等效性。这项研究可以在低吸气的 COPD 患者中进行, 也可以在接受过低吸气努力吸气训练和监测的健康志愿者中进行, 或者使用增加流动阻力的附加装置。应采用常规的生物等效性可接受标准。除非能够在低吸气体积流量的环境中证明等效性, 否则无法确认从健康志愿者外推到所有类别患者, 因此无法得出 TE 的结论。

至关重要的是, PK 研究中包括的所有受试者, 都要接受适当的训练, 以便根据产品信息正确吸气, 并在研究期间确认受试者正确吸气。如果吸气不正确, 应排除受试者。应在生物分析之前做出排除决定。

(3) 强度的选择: 是否使用数种强度, 如果受试制剂和参比制剂的体外剂量比例得到证明, 则仅用一种强度进行 PK 研究就足够了 (见“5.2.2”项)。

如果没有证实受试制剂和参比制剂的不同强度的体外比例, 则应使用括号法证明体内等效性。括号法应包括体外角度的最相似和最不同的强度。

(4) 代表性批次: 在可行的情况下, 疗效和安全性 PK 研究应使用相同批次。经验表明, 参比制剂的批次之间或单批次内, 在其储存期内, APSD 的可变性可能是显著的。甚至可能存在难以证明同一参比制剂批次之间 PK 生物等效性的情况, 尤其是在一个批次随时间变化的情况下。

因此, 至关重要, 临床研究中使用的参比制剂批次代表市场上有售的商业批次, 受试制剂代表未来批次 (见“5.2.3”项)。

在固定的复方制剂, 如果方案中有预先规定, 可以使用每种成分的不同批次, 以获得所有活性物质的代表性批次。

在极少数情况下, 可能很难找到具有代表性的批次, 体外-体内相关性 (IVIVC) 的开发可能有所帮助, 根据拟议规格校正 PK 研究的结果, 以证明参比制剂的典型上市批次和相应的典型受试制剂批次的 APSD 的合理部分 (见“6.4”项)。

另一种可能被接受的方法是, 证明代表受试制剂规格的副批次 (分布尾部的批次) 不优于也不低于从市场上获得的参比制剂的副批次。

6.3.3 待分析的主要 PK 参数和可接受标准 应评价 C_{max} 和 AUC_{0-t} 。如“6.2.2”项所述, 在没有活性炭的研究中, 如果使用早期部分 AUC ($AUC_{0-30\text{min}}$) 作为疗效的替代指标, 则该参数也是主要参数并应评价。

如果受试制剂和参比制剂比值的 90%CI, 包含在 AUC_{0-t} 和 C_{max} (在炭研究中或在没有炭的研究中, 对于 GI 作用可忽略不计的物质) 或 $AUC_{0-30\text{min}}$ 和 C_{max} (在没有炭的研究中, 肺吸收非常快的物质, 可以使用早期部分 AUC) 的 80.0%~125.0% 的可接受区间内, 则可以得出疗效的治疗相似。

为了支持安全性, 充分证明受试制剂的全身暴露量不高于参比制剂, 即受试制剂与参比制剂 AUC_{0-t} 和 C_{max} 比值的 90%CI 上限, 不应超过生物等效性可接受上限 125.0%。

根据生物等效性研究指导原则中的建议, 基于个体内变异性高, 扩大 C_{max} 的可接受标准, 可能适用于 C_{max} 差异较大且与临床无关的物质。

6.4 IVIVC

如“6.3.2 (4)”项所述, IVIVC 的开发可能有

助于在难以找到代表性批次的罕见情况下, 根据拟议规格, 校正 PK 研究的结果, 以证明参比制剂的典型上市批次和相应的典型受试制剂批次的 APSD 的合理部分。如果 IVIVC 先前已经在体外参数以及全身安全性和肺沉积的 PK 参数之间建立, 并且已经在研究方案中预定义, 则可以接受调整或归一化。然而, 需要注意的是, 如果没有建立可靠的 IVIVC, 则不可接受归一化。应证明固定剂量复方制剂中所有活性物质的相关性, 因为不同药物颗粒的体内空气动力学行为可能不同, 尽管如果 2 种制剂被认为与另一种药物相似, 或者没有发现该物质的 IVIVC, 则可以单独对一种物质进行归一化。

由于研究之间的差异, IVIVC 只有在 1 项研究中研究才能成功。必须指出, IVIVC 中应包括具有不同粒径分布方式的相同强度和剂量的不同产品。

申请人应证明用于建立 IVIVC 的方法、所选的归一化方法以及基于 IVIVC 定义规范的标准。例如, 可以进行归一化, 将 PK 数据转换为“代表性批次”的预期结果。

为了支持可比药动学的结论, 受试制剂和参比制剂可能需要根据其单独的 IVIVC 关系进行独立的归一化 (因为它们可能彼此不同)。

7 药效学和临床研究

该指导原则中所述的终点被认为是: 检测受试制剂和参比制剂之间差异的最敏感终点, 因此在证明 TE 时, 与使用最相关。如果数据不符合 PK 终点的可接受标准, 通常建议重新配制产品。只有在特殊情况下, TE 才被认为有可能在没有动力学证明的情况下确立, 例如, 它可能适用于某些 β_2 -激动剂。

然而, 如果考虑具有药效学或临床终点的其他方法, 则研究设计必须确保检测灵敏度 (assay sensitivity) 明确显示在可接受的水平。众所周知, 对于某些活性物质及其固定复方, 不存在适当的研究设计, 但需要提供完整的临床数据包, 而不是采用 TE 方法。

TE 疗效的适当终点是气道功能和 (或) 炎症的测量, 而安全性的适当终点则是相关生化 (或) 生理参数的测量。无论设计如何, 包括不良事件监测在内的安全性评估应始终包括在疗效研究中。

不管研究的目的是什么, 都有必要证明, 剂量-反应曲线中对所研究的药效学 (PD) 参数的敏感部分, 已经过研究。为了估计检测灵敏度, 除了主要研究水平外, 还必须包括至少一个非零剂量水平。

至于 PK 研究（见“6.3.2”项），同一批次的参比制剂应用于安全性和 PD 研究，除非有充分的理由，并且应具有市场上产品的代表性（见“5.2.3”项）。在可行的情况下，访问 PD 研究的 PK 数据是有价值的。

为了在 PD 或临床终点的研究中得出 TE 的结论，建议应用统计学方法计算相对效能。受试制剂与参比制剂的相对效能定义为：产生与参比制剂一个单位剂量相同生物反应的受试制剂的剂量。该分析应基于 Finney^[12]主要疗效变量的方法进行，除非另有理由。相对效能的 90%CI 的可接受标准应预先规定，通常保持在 0.67~1.50。这是为了支持 TE，必须清楚地表明，受试制剂的某一强度与参比制剂的相同强度更相似，而不是最近相邻的不同的较高或较低强度（无论是否有批准的此类强度，预计都会相差 2 倍）。任何其他选择的统计方法都必须足够灵敏，以确保该水平的检测灵敏度。

8 儿童和青少年

如果是以前未批准用于儿童的新型吸入装置，则需要提供可用性数据（见“9”项）。递送装置的特性可以使得儿童比成年人更难使用该装置，因此儿童不太能够正确使用该装置或者儿童可能与成年人不同地使用该装置。与成年人相比，儿童在使用产品的这种差异，可能导致儿童的风险/获益关系发生变化。

如果已经证明儿童可以正确操纵和排空该装置，并且 TE 的体外标准都已满足（见“5.1”项），则受试制剂的年龄限制，可以规定与参比制剂相同，而无需进一步的数据或理由。在 pMDI 的情况下，应使用受试制剂和参比制剂相同储气罐比较。

在成年人中生成的 PK 数据，被认为适用于支持青少年（>12 岁）的 TE，而无需进一步证明。如果参比制剂的年龄限制低于 12 岁，则申请人应提供理由，证明成人 PK 研究的结果可以外推到儿科人群。然而，外推成人 PK 数据的先决条件是，已经证明了类似的体积流量依赖性（见“5.2.1”项），或者已经提供了一项额外的 PK 研究，研究低吸气流量的暴露（见“6.3.2”项）

9 可用性研究

对于医疗器械和（或）器械部件与医疗产品构成不可重复使用的整体产品（以下称为整体产品）的医疗产品，可能需要进行正式的可用性研究（也称为人为因素研究），以证明“与医疗器械一起使用

时的医疗产品质量文件指导原则”（EMA/CHMP/QWP/BWP/259165/2019）^[5]第 5.4 节中，所述的预期用户群可安全有效地使用的整体医疗产品。

应招募研究参与者，包括许多不同的用药者组，包括哮喘和 COPD 患者（成人，以及适当的儿童和青少年）和护理人员，其中应包括参比制剂对照和有经验的用药者。每个不同的用药者组至少应招募 15 名参与者。

这些研究的参与者招募应旨在代表纳入总体人群趋势的预期用药者群 [如左撇子、老年人、有手动协调困难的患者（关节炎患者）]。

研究方案应指导参与者模拟使用新装置，按照正常使用方式输送剂量（吸入器应被排空，不应要求参与者吸入）。该练习应包括从患者包中取出新的吸入器，模拟通过吸入器的预期贮存，输送首次剂量。应要求参与者模拟进一步剂量的输送，以评估吸入器使用寿命期间的用药者界面。重点部分应包括确保用药者了解装置的关键功能。

明确的可接受标准，应与预先规定的方案中的基本原理一起详细说明。

总结性可用性研究的结果，应通过可用性报告进行报告，该报告应包括预期用途、观察到的风险、研究结果等细节及其相应的附录，包括研究方案。

10 定义

揿 (actuation): 通过一次激活（如机械或呼吸）将药物从药物输送装置释放出来。

检测灵敏度 (assay sensitivity): 临床试验识别有效治疗与低效治疗或无效治疗的能力。

输送/排出剂量 (delivered/emitted dose): 输送剂量是每次给药，使用者可获得的药物量（即，在装置的出口处释放的量）不包括装置。

剂量/单次剂量 (dose/single dose): 单次给药量。

细颗粒剂量 (fine particle dose): 每揿 1 次给药，空气动力学粒径 $< 5 \mu\text{m}$ 的药物数量。用作质量控制的参数。

计量剂量 (metered dose): 计量剂量是指包含在输送装置计量室（按量分配室）中的药物的量。

参比制剂 (reference product): 声称具有治疗等效性的产品。

相对效能 (relative potency): 受试制剂与参比制剂的相对效能定义为：产生与参比制剂一个单位剂量相同的生物反应的受试制剂的剂量（即不同剂

量的比较结果)。

储气罐/气压保持器 (spacer/holding chamber): 一种与加压定量吸入剂 (pMDI) 一起使用的附加装置, 包括一个分配气溶胶的储存器, 以帮助吸入。

强度/剂量 (strength/dose): 强度是单次吸入操作的加压吸入装置的计量, 而单次剂量可以包含例如 2 次按压 pMDI 或 4 次按压 pMDI。因此, 例如, 对于 12 μg 和 24 μg 的福莫特罗 pMDI 剂量, 可以使用 12 μg 强度的按压 1 次和 2 次或 6 μg 和 12 μg 强度的按压各 2 次。

单次给药研究 (single dose study): 每种待测剂量水平的单次给药。

产品强度 (product strength): 产品强度可以是输送剂量或计量剂量。

肺沉积 (pulmonary deposition): 沉积在气道中的活性物质量 (口腔和咽喉除外)。

治疗等效性 (therapeutic equivalence): 受试制剂和参比制剂的性能具有足够的相似性, 因此可以可靠地排除产品之间在疗效和安全性方面的临床相关差异。

11 结语

EMA 的“证明用于哮喘和慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 的经口吸入制剂 (OIP) 治疗等效性 (TE) 要求指导原则”将治疗等效性定义为: “受试制剂和参比制剂的疗效和安全性非常相似, 从而可以可靠地排除产品之间的临床相关差异”。经过近年来的实践, EMA 对这类吸入制剂仿制药与参比制剂治疗等效性研究有了新的认识、修正了研究方法和评价标准。EMA 认为, “如果满足所有体外要求, 则可以在体外证明 TE”。并提出了充分证明 TE 的体外标准 (见“5.1”项)。“如果尽管存在一些体外差异, 但证明了等效的全身暴露 (作为安全性的替代指标) 和等效的肺吸收/沉积 (作为有效性的替代指标), 则最好通过药动学证明 TE。”。该指导原则的这些描述, 明确了在证明治疗等效性研究中, 体外研究、体内 PK 研究以及 PK 研究中肺沉积和全身总暴露的关系和意义。该指导原则表明, “通常不建议使用药效学或临床终点来证明 TE, 因为这些终点被认为是不敏感的”。该指导原则还用大量篇幅, 对治疗等效性研究的许多具体问题提出了建议。

EMA 指导该原则的观点以及研究方法和评价标准对我国这类仿制药与参比制剂的治疗等效性的研究和评价, 有重要参考价值, 尤其是有关治疗

等效性的观点。也对我国 2020 年 6 月发布的“经口吸入制剂仿制药生物等效性研究指导原则”^[13]的修订和相应仿制药研究的监管有启示。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] EMA. Guideline on the requirements for demonstrating therapeutic equivalence between orally inhaled products (OIP) for asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [EB/OL]. (2024-03-16) [2024-05-05]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-requirements-demonstrating-therapeutic-equivalence-between-orally-inhaled-products-oip-asthma-chronic-obstructive-pulmonary-disease-copd_en.pdf.
- [2] EMA. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma [EB/OL]. (2015-10-22) [2024-05-05]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-asthma-revision-1_en.pdf.
- [3] EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [EB/OL]. (2012-06-21) [2024-05-05]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-chronic-obstructive-pulmonary-disease_en.pdf.
- [4] EMA. Guideline on the pharmaceutical quality of inhalation and nasal products [EB/OL]. (2024-02-12) [2024-05-05]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-pharmaceutical-quality-inhalation-nasal-medicinal-products_en.pdf.
- [5] EMA. Guideline on quality documentation for medicinal products when used with a medical device [EB/OL]. (2021-07-02) [2024-05-05]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-documentation-medicinal-products-when-used-medical-device-first-version_en.pdf.
- [6] EMA. Note for guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents. [EB/OL]. (1995-11-30) [2024-05-05]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003687.pdf.
- [7] EMA. Guideline on the clinical development of fixed combination medicinal products [EB/OL]. (2017-03-

- 23)[2024-05-05]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-fixed-combination-medicinal-products-revision-2_en.pdf.
- [8] EMA. Questions and answers on data requirements when transitioning to low global warming potential (LGWP) propellants in oral pressurised metered dose inhalers [EB/OL]. (2023-10-30) [2024-05-05]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/questions-answers-data-requirements-when-transitioning-low-global-warming-potential-lgwp-propellants-oral-pressurised-metered-dose-inhalers_en.pdf.
- [9] EMA. Note for guidance on statistical principles for clinical trials [EB/OL].(1998-09-01) [2024-05-05]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principles-clinical-trials-step-5_en.pdf.
- [10] EMA. Guideline on the investigation of bioequivalence [EB/OL]. (2010-01-10) [2024-05-05]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf.
- [11] EMA. Reflection paper on statistical methodology for the comparative assessment of quality attributes in drug development [EB/OL]. (2017-03-23) [2024-05-05]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-reflection-paper-statistical-methodology-comparative-assessment-quality-attributes-drug-development_en.pdf.
- [12] Finney D J. *Statistical Methods in Biological Assay* [M]. London: C Griffin, 1964, 1057-1061.
- [13] 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]. (2020-12-26) [2024-05-05]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=086bbc1572ed7f747e169a3948edd916>.

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Bioequivalence Studies of Orally Inhaled Generic Drugs Guidance [EB/OL]. (2020-12-26) [2024-05-05]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=086bbc1572ed7f747e169a3948edd916>.

[责任编辑 刘东博]