

国家药监局药审中心关于发布《境外已上市境内未上市经口吸入制剂仿制药临床试验技术指导原则》的通告（2021年第45号）

发布日期：20211119

为进一步引导经口吸入制剂仿制药产品科学合理开发，在国家药品监督管理局的部署下，药审中心组织制定了《境外已上市境内未上市经口吸入制剂仿制药临床试验技术指导原则（试行）》（见附件）。根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》（药监综药管〔2020〕9号）要求，经国家药品监督管理局审查同意，现予发布，自发布之日起施行。

特此通告。

附件：境外已上市境内未上市经口吸入制剂仿制药临床试验技术指导原则（试行）

国家药监局药审中心

2021年11月18日

境外已上市境内未上市经口吸入制剂 仿制药临床试验技术指导原则 (试行)

国家药品监督管理局药品审评中心

2021 年 11 月

目录

一、前言	3
二、适用范围	4
三、总体原则	5
四、具体考虑	6
五、其他相关问题	8
六、参考文献	11

一、前言

经口吸入制剂（Orally Inhaled Drug Products, OIDs），指通过口腔吸入途径将药物递送至呼吸道和/或肺部以发挥局部或全身作用的制剂，主要用于呼吸系统疾病及其他疾病的治疗。

基于临床治疗的需要，经口吸入制剂包括多种不同剂型，且递药系统复杂。临床用药人群的年龄跨度较大，躯体状态及适宜给药方式也有差别。因此，经口吸入制剂仿制药的评价要求具有一定的特殊性和复杂性。2020年12月药品审评中心发布了《经口吸入制剂仿制药生物等效性研究指导原则》（2020年第49号）^[1]，对经口吸入制剂仿制药的人体生物等效性研究提出要求。对于境外已上市境内未上市的经口吸入制剂仿制药，除了人体生物等效性研究之外，参照药品审评中心于2020年10月发布的《境外已上市境内未上市药品临床技术要求》（2020年第29号）^[2]，因难以获得原研药品完整临床试验数据，可能影响对原研药品进行充分临床评价，故通常需开展必要的临床试验以支持仿制药用于中国患者的安全性和有效性评价。

本指导原则是在《境外已上市境内未上市药品临床技术要求》^[2]的基础上，对经口吸入制剂仿制药开展“以支持仿制药用于中国患者的安全性和有效性评价”为目的的临床

试验的实施条件和设计要点提出建议，供研发企业及临床研究单位参考。

本指导原则是基于当前研发实践的总结，仅代表药品监管机构现阶段的观点和认识，随着科学研究的进展及实践经验的积累，将不断完善本指导原则的内容。

二、适用范围

本指导原则适用于境外已上市境内未上市的经口吸入制剂仿制药。根据现行化学药品注册分类要求^[3]，包括 3 类（仿制境外上市但境内未上市原研药品），也包括一部分 5.2 类（境外上市的仿制药品）。

本指导原则适用于针对支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾病（慢阻肺，Chronic Obstructive Pulmonary Diseases, COPD）而开发的特定药理作用机制的单方和复方经口吸入制剂仿制药。特定药理作用机制的药物包括吸入性糖皮质激素（Inhaled Corticosteroids, ICS）、短效 β_2 受体激动剂（Short-acting beta2-agonists, SABA）、长效 β_2 受体激动剂（Long-acting beta2-agonists, LABA）、短效抗胆碱药物（Short Acting muscarinic anticholinergic, SAMA）、长效抗胆碱药物（Long acting muscarinic anticholinergic, LAMA）。

本指导原则适用的经口吸入制剂剂型主要包括吸入气雾剂、吸入粉雾剂、吸入喷雾剂、吸入液体制剂。

三、总体原则

境外已上市境内未上市经口吸入制剂仿制药同样遵循仿制药研究与评价的一般原则，即通过研究证明仿制药与原研药品（参比制剂¹）质量与疗效的一致性。

首先应开展仿制药与原研药品在药学方面（包括递送特性）的全面系统的比较研究，然后进行人体生物等效性研究，再基于同活性成份药品的境内外上市情况，以及我国患者使用同活性成份药品的临床安全性和有效性证据，结合同活性成份药品不同剂型之间的剂量-暴露量-效应关系等，对申报仿制药用于我国患者的获益风险情况进行评估。如果已有资料证据能够充分支持获益风险评估且评估结果为获益大于风险的，申报仿制药可不再开展“以支持仿制药用于中国患者的安全性和有效性评价”为目的的临床试验，尽可能避免不必要的重复性研究；不符合以上条件的申报仿制药需开展“以支持仿制药用于中国患者的安全性和有效性评价”为目的的临床试验。

¹ 指国家药品监督管理局发布的参比制剂

四、具体考虑

（一）试验的实施条件

根据同活性成份药品境内上市情况及同活性成份不同剂型之间的剂量-暴露量-效应关系分析，分为以下情形：

1、如果相同活性成份、不同剂型的经口吸入制剂药品已在境内上市，批准用于相同适应症，且在我国患者中使用的获益风险特征已明确，同时，具有充分证据支持不同剂型之间具有明确的剂量-暴露量-效应关系（支持剂型之间获益风险特征的桥接），则在与参比制剂的药学和人体生物等效性研究达到一致性评价标准^[1]的情况下，可考虑豁免“以支持仿制药用于中国患者的安全性和有效性评价”为目的的临床试验。

2、如果相同活性成份、不同剂型的经口吸入制剂药品已在境内上市，批准用于相同适应症，且在我国患者中使用的获益风险特征已明确，但是，缺乏充分证据支持不同剂型之间具有明确的剂量-暴露量-效应关系（无法支持剂型之间获益风险特征的桥接），应开展“以支持仿制药用于中国患者的安全性和有效性评价”为目的的临床试验。

3、如果相同活性成份、相同或不同剂型的经口吸入制剂药品已在境内上市，批准用于与申报仿制药不同的适应症，且在我国批准适应症患者中使用的获益风险特征已明

确，则应结合适应症之间的疾病特征相似性、境内外医疗实践差异和类似机制药物临床研究情况等，考虑开展“以支持仿制药用于中国患者的安全性和有效性评价”为目的的临床试验的必要性。

上文中提到的“相同活性成份”是指相同成份的单方制剂或与申报仿制药所含各成份完全相同的复方制剂。

情形	与境内已上市、且中国患者人群获益风险特征明确的经口吸入制剂产品对比			开展“以支持仿制药用于中国患者的安全性和有效性评价”为目的的临床试验的考虑
	同成份	同剂型	同适应症	
1	√	×	√	如果相同活性成份、不同剂型的经口吸入制剂药品已在境内上市，批准用于相同适应症，且在我国患者中使用的获益风险特征已明确，同时，具有充分证据支持不同剂型之间具有明确的剂量-暴露量-效应关系(支持剂型之间获益风险特征的桥接)，则在与参比制剂的药学和人体生物等效性研究达到一致性评价标准的情况下，可考虑豁免“以支持仿制药用于中国患者的安全性和有效性评价”为目的的临床试验。
2	√	×	√	如果相同活性成份、不同剂型的经口吸入制剂药品已在境内上市，批准用于相同适应症，且在我国患者中使用的获益风险特征已明确，但是，缺乏充分证据支持不同剂型之间具有明确的剂量-暴露量-效应关系(无法支持剂型之间获益风险特征的桥接)，应开展“以支持仿制药用于中国患者的安全性和有效性评价”为目的的临床试验。

3	√	√/×	×	如果相同活性成份、相同或不同剂型的经口吸入制剂药品已在境内上市，批准用于与申报仿制药不同的适应症，且在批准适应症我国患者中使用的获益风险特征已明确，则应结合适应症之间的疾病特征相似性、境内外医疗实践差异和类似机制药物临床研究情况等，考虑开展“以支持仿制药用于中国患者的安全性和有效性评价”为目的的临床试验的必要性。
---	---	-----	---	---

（二）试验的设计关注点

建议采用随机、盲法、对照设计。

研究人群应符合目标治疗人群特征。根据仿制药拟申报适应症，在我国对应患者人群开展“以支持仿制药用于中国患者的安全性和有效性评价”为目的的临床试验。

对照药建议优先选择已在我国上市的相同药理机制、相同适应症、相同剂型的原研进口药品。若无法实现，也可选择其他对照方式，需提供合理依据。

研究剂量原则上应覆盖临床常用剂量和最高剂量。对于具有多个规格的药品，可以根据不同规格临床使用的人群、使用条件、剂量递增要求等，决定是否有必要逐个在试验中使用。

五、其他相关问题

（一）与人体生物等效性研究的区别和联系

根据《境外已上市境内未上市药品临床技术要求》^[2]，对于境外已上市境内未上市药品的仿制药的临床试验要求，需结合原研药品临床评价结果及制剂学两个方面的因素综合考虑后确定。根据药学和生物药剂学特征，考虑开展必要的人体生物等效性研究。基于临床评价结果的考虑，可能需要开展必要的临床试验以支持仿制药用于中国患者的安全性和有效性评价。

因此，开展人体生物等效性研究与开展“以支持仿制药用于中国患者的安全性和有效性评价”为目的的临床试验具有不同的研究目的。对于可豁免人体生物等效性研究的品种，并不一定同时满足豁免“以支持仿制药用于中国患者的安全性和有效性评价”为目的的临床试验的条件。例如，我国尚无同活性成份经口吸入制剂获批的吸入液体制剂（真溶液）仿制药，通常可以通过药学质量一致性评价生物等效性，而通常不再要求进行人体生物等效性研究^[1]。但是，如果已有资料证据不足以支持该品种上市的获益风险评估时，其仍需开展“以支持仿制药用于中国患者的安全性和有效性评价”为目的的临床试验。

《经口吸入制剂仿制药生物等效性研究指导原则》^[1]中提出，部分吸入制剂仿制药开展“随机对照临床试验”，作为仿制药与参比制剂人体生物等效性研究要求的一部分。对

于按照《经口吸入制剂仿制药生物等效性研究指导原则》开展以支持人体生物等效性评价为目的的随机对照临床试验，同时还需要开展“以支持仿制药用于中国患者的安全性和有效性评价”为目的的临床试验的品种，可以设计完成一项随机对照试验，在评估我国患者安全性和有效性的同时，纳入生物等效性评估元素。考虑到这类临床试验设计的复杂性，鼓励研发企业与临床专家和临床药理学专家进行充分讨论，研究制定合理方案，并与药审中心保持良好沟通。

（二）境外上市的仿制药品数据的使用

已在境外上市的经口吸入制剂仿制药申请进口时，研究与评价要求与境内仿制药一致，所提供的研究数据需符合我国的法律法规和技术要求，否则需参照我国要求开展研究。

（三）与我国已上市药品的成份含量或用法用量不同的情况

在不同国家或地区上市的含有相同活性成份的经口吸入制剂可能存在成份含量或用法用量方面的差异。在考虑仿制研发之初，需充分调研差异的原因及依据，并对比我国临床用药特征及境内已上市含同活性成份药品的临床应用情况，综合考虑仿制研发的必要性和合理性。如果申报

仿制药的成份含量或用法用量与我国已上市药品有明显差异，且缺乏对差异的合理解释时，不建议进行该仿制药的开发。

六、参考文献

[1] CDE. 经口吸入制剂仿制药生物等效性研究指导原则（2020 年第 49 号），2020 年 12 月.

[2] CDE. 境外已上市境内未上市药品临床技术要求（2020 年第 29 号），2020 年 10 月.

[3] CFDA. 关于发布化学药品注册分类改革工作方案的公告（2016 年第 51 号），2016 年 3 月.