

呼吸系统吸入制剂研发现状的系统评价[△]

陈哲^{1,2,3*}, 李雯燕^{1,2,3,4}, 倪晓凤^{1,2,3,5}, 潘相丞^{1,2,3,4}, 张伶俐^{1,2,3#} (1. 四川大学华西第二医院药学部, 成都 610041; 2. 四川大学华西第二医院循证药学中心, 成都 610041; 3. 出生缺陷与相关妇女儿童疾病教育部重点实验室, 成都 610041; 4. 四川大学华西药学院, 成都 610041; 5. 四川大学华西临床医学院, 成都 610041)

中图分类号 R974;R944.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)14-1671-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.14.02

摘要 目的: 系统评价呼吸系统吸入制剂的研发现状。方法: 在5个文献数据库(PubMed、Embase、中国知网、万方数据和维普网)和4个临床试验注册平台、15个国家/地区药品监督管理平台及药智网中检索有关国内外呼吸系统吸入制剂研发现状的相关文献或数据, 采用描述性方法分析其研究现状。结果与结论: 共纳入二次研究文献27篇, 并收集到欧盟、美国、加拿大、日本以及我国批准上市的呼吸系统吸入制剂信息和我国正在注册审批中的相关药品信息。呼吸系统吸入制剂的市场情况方面: 从剂型角度分析, 全球各剂型按销售金额统计, 粉雾剂占46%, 气雾剂占32%, 雾化吸入溶液占22%; 从市场份额角度分析, 英国AstraZeneca、德国Boehringer Ingelheim和英国GlaxoSmithKline等公司的市场份额合计约70%。目前, 呼吸系统吸入制剂在欧盟上市了39种, 美国上市了121种, 加拿大上市了111种, 日本上市了37种, 我国上市了国产吸入制剂69种、进口吸入制剂80种。呼吸系统吸入制剂正在进行的临床试验国外有511项, 国内有69项。呼吸系统吸入制剂仿制障碍主要包括研发、临床试验、审批和生产障碍等。目前, 我国通过一系列政策对国产药品创新和医疗器械国产化提供支持, 将有助于促进吸入制剂的国产化研发。未来研发可更多关注吸入制剂药物联用、适应证、剂型、装置等方面。

关键词 呼吸系统; 吸入制剂; 药物研发; 现状; 系统评价

Research and Development Status Quo of Respiratory Inhalation Preparations: A Systematic Review

CHEN Zhe^{1, 2, 3}, LI Wenyan^{1, 2, 3, 4}, NI Xiaofeng^{1, 2, 3, 5}, PAN Xiangcheng^{1, 2, 3, 4}, ZHANG Lingli^{1, 2, 3} (1. Dept. of Pharmacy, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Evidence-based Pharmacy Center, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Ministry of Education, Chengdu 610041, China; 4. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 5. West China Clinical Medical College, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the research and development status quo of respiratory inhalation preparations. METHODS: Related literatures or data about R&D status quo of domestic and foreign respiratory inhalation preparations were retrieved from 5 databases (PubMed, Embase, CNKI, Wanfang database and VIP), 4 clinical trial registration platforms, 15 national/regional drug administration platforms and yaozhi.com. The status quo of related studies was analyzed by descriptive analysis. RESULTS & CONCLUSIONS: A total of 27 second literatures were included. The information of respiratory inhalation preparations approved by European Union, the United States, Canada, Japan and China was collected, and the information of related drugs under registration and approval in China was also collected. The market situation of respiratory inhalation preparations was analyzed from the perspective of dosage form: powder aerosols accounted for 46%, aerosols accounted for 32%, and atomized inhalation solutions accounted for 22% in the global consumption sum of each dosage form. From the perspective of market share, companies such as AstraZeneca in the UK, Boehringer Ingelheim in Germany and GlaxoSmithKline in the UK had a total market share of about 70%. At present, there were 39 kinds of respiratory inhalation preparations on the market in European Union, 121 kinds in the United States, 111 kinds in Canada, 37 kinds in Japan, 69 kinds of domestic inhalation preparations and 80 kinds of imported inhalation preparations in China. Respiratory inhalation preparations were undergoing clinical trials with 511 cases abroad and 69 cases in China. The barriers to the imitation of respiratory inhalation preparations mainly included research and development, clinical trial, approval and production barriers. At present, the support is provided for domestic drug innovation and localization of medical devices in China through a series of policies, which is helpful to promote the localization research and development of inhaled preparations. Future research and development can pay more attention to combination, indication, dosage and device of

[△] 基金项目: 四川省科技计划项目(重点研发项目)(No.2020YFS-0035)

* 药师, 硕士。研究方向: 循证药学研究与实践。E-mail: chen-zhexh@163.com

通信作者: 主任药师, 博士生导师, 博士。研究方向: 循证药物决策与管理、循证临床药学研究与实践。E-mail: zhanglingli@scu.edu.cn

inhalation preparation.

KEYWORDS Respiratory system; Inhalation preparations; Research and development of medicine; Status quo; Systematic evaluation

全球疾病负担(global burden of disease, GBD)的调查数据显示,呼吸系统疾病是全球主要的死亡和残疾原因之一;在前30种常见死因中,呼吸系统疾病共占5位,包括慢性阻塞性肺疾病(COPD,第3位)、下呼吸道感染(第4位)、支气管-肺癌(第6位)、结核病(第12位)、哮喘(第28位)^[1]。国际呼吸学会论坛的报道显示,全球约6 500万人罹患COPD,每年约300万人死于COPD,该病已成为全球第三大死因^[2]。《中国居民营养与慢性病状况报告(2015年)》显示,慢性病死亡人数占总死亡人数的86.6%,其中慢性呼吸系统疾病的死亡人数占慢性病死亡人数的12.8%,已成为我国居民第三大慢性病死因,仅次于心脑血管疾病和癌症^[3]。2019年,中国肺部健康研究组发表在《柳叶刀》上的调查显示,截止2015年我国哮喘患者人数已超过4 000万人,但仅有28.8%的患者得到诊断,在确诊人群中也仅有10.2%的患者接受了规范治疗^[4]。据估计,目前我国COPD患者接近1亿人,经肺功能检查确诊的患者中仅有2.6%知晓自身疾病^[5]。可见,患者基数庞大、诊治率低的呼吸系统疾病已成为当前我国面临的较为严峻的公共卫生问题之一。

目前,呼吸系统疾病用药主要为吸入制剂,剂型以气雾剂和粉雾剂为主^[6]。呼吸系统吸入制剂根据药物活性可分为:糖皮质激素、 β_2 受体激动剂、抗胆碱药、抗炎药、祛痰药、抗微生物药、气道消泡剂、前列环素类似物^[7]。目前,国内医院吸入制剂市场份额以进口原研药为主,国内的吸入制剂市场几乎被英国AstraZeneca(AZ)公司、德国Boehringer Ingelheim(BI)公司和英国GlaxoSmithKline(GSK)公司等呼吸系统药物巨头企业垄断^[8]。随着国内吸入制剂市场的不断发展和国家陆续推出的扶持政策,国内研发和生产吸入制剂的药企正不断崛起。为了解全球吸入制剂的研发现状,本研究拟采用系统评价法对其进行描述性分析,旨在为吸入制剂的研发提供参考。

1 资料与方法

1.1 基于二次研究证据的系统评价方法

1.1.1 纳入标准

本研究的纳入标准包括:描述国内外呼吸系统吸入制剂研发现状(包括呼吸系统吸入制剂市场情况、仿制障碍、研发相关指南和政策、上市药品情况、正在研发的药品情况、临床试验设计与评价相关指南和政策)的系统评价、综述、报告。

1.1.2 排除标准

本研究的排除标准包括:重复发表的文献;非中、英文文献;无法获取原文的文献。

1.1.3 文献检索策略

计算机检索PubMed、Embase、中国知网、万方数据、

维普网等5个文献数据库,检索时限为2015年1月1日—2020年8月4日,并通过百度、必应等搜索引擎进行补充检索。英文检索词包括“inhalation”“aerosol”“dry powder”“soft mist”“atomization”“research progress”“research status”“development status”“review”等,中文检索词包括“吸入”“气雾”“干粉”“软雾”“雾化”“研发现状”“研究进展”“上市”“注册”等。采用主题词与自由词结合的方式进行检索。

1.1.4 资料筛选与提取

由两名研究者独立筛选文献及提取资料,并交叉核对;若有争议,由第三人裁定。提取信息包括:国内外呼吸系统吸入制剂的市场情况、仿制障碍、研发相关指南和政策、上市药品情况、正在研发的药品情况、临床试验设计与评价相关指南和政策等。

1.1.5 资料分析方法

采用描述性分析方法,描述呼吸系统吸入制剂的研发现状。

1.2 基于原始研究证据的系统评价方法

1.2.1 纳入标准

根据系统评价的PICOS原则筛选文献。其中,研究对象(P)不限;干预措施(I)为呼吸系统吸入制剂,包括糖皮质激素(布地奈德、丙酸氟替卡松、丙酸倍氯米松等)、 β_2 受体激动剂(沙丁胺醇、特布他林、福莫特罗等)、 β_2 受体激动剂与糖皮质激素的复方制剂(沙美特罗替卡松、布地奈德福莫特罗、倍氯米松福莫特罗等)、M胆碱受体拮抗剂(异丙托溴铵、噻托溴铵等)、M胆碱受体拮抗剂与 β_2 受体激动剂的复方制剂(乌美溴铵-三苯乙酸维兰特罗)等;对照措施(C)、结局(O)及研究设计方案(S)均不限。

1.2.2 排除标准

本研究的排除标准包括:重复发表的文献;非中、英文文献;无法获取原文的文献。

1.2.3 文献检索策略

检索数据库包括可用英语检索的各个国家/地区药品监督管理平台(表1)、临床试验注册平台(包括世界卫生组织临床试验数据库、Cochrane 临床试验数据库、美国临床试验数据库、中国药物临床试验登记与信息公示平台)以及药智网等。检索时限均为建库至2020年8月4日。英文检索词包括“inhalation”“aerosol”“dry powder”“soft mist”“atomization”等;中文检索词包括“吸入”“气雾”“干粉”“软雾”“雾化”“糖皮质激素”“布地奈德”“丙酸氟替卡松”“丙酸倍氯米松”“ β_2 受体激动剂”“沙丁胺醇”“特布他林”“福莫特罗”“沙美特罗替卡松”“布地奈德福莫特罗”“倍氯米松福莫特罗”“异丙托溴铵”“噻托溴铵”“乌美溴铵-三苯乙酸维兰特罗”等;采用主题词与自由词结合的方式进行检索。

表1 各国/地区药品监督管理平台

Tab 1 National/regional drug administration platforms

国家/地区	机构/平台名称	网址
欧盟	欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)	http://www.ema.europa.eu/ema
	药品主管机构(Heads of Medicines Agencies, HMA)	https://www.hma.eu
德国	药品和医疗器械管理局(Federal Institute for Drugs and Medical Devices, BfArM)	https://www.bfarm.de/EN/Home/home_node.html
比利时	药品和保健产品管理局(Federal Agency for Medicines and Health Products, FAMHP)	https://www.famhp.be/en
瑞士	治疗产品管理局(Swiss Agency for Therapeutic Products, Swissmedic)	https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home.html
意大利	药品管理局(The Italian Medicines Agency)	http://www.agenziafarmaco.gov.it/en
英国	药品和保健产品管理局(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA)	https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency
美国	食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)	https://www.fda.gov/drugs
加拿大	加拿大卫生部(Health Canada, HC)	https://www.canada.ca/en/health-canada.html
日本	医药品和医疗器械局(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)	http://www.pmda.go.jp
中国	国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)	http://www.nmpa.gov.cn
	国家药品监督管理局药品评审中心(Center For Drug Evaluation of National Medical Products Administration)	http://www.cde.org.cn
新加坡	卫生科学局(Health Sciences Authority, HSA)	https://www.hsa.gov.sg
澳大利亚	保健药品管理局(Department of Health Therapeutic Goods Administration, TGA)	https://www.tga.gov.au
新西兰	新西兰药品和医疗设备安全管理局(New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority)	https://www.medsafe.govt.nz

1.2.4 资料筛选与提取

由两名研究者独立筛选文献及提取资料,并交叉核对;若遇争议,由第三人裁定。提取内容包括:(1)国内外呼吸系统吸入制剂上市情况,包括国家/地区、上市时间、药品类型、药物名称、适应证、生产厂家等;(2)国内外呼吸系统吸入制剂临床试验开展情况,包括研发国家/地区、研发目的、试验名称、注册号、药物名称、适应证、作用机制、药物类别、试验分期、患者招募状态、试验开始及结束时间等;(3)吸入制剂研发临床试验设计和评价相关内容。

1.2.5 资料分析方法

采用描述性分析方法,描述呼吸系统吸入制剂的研究现状。

2 结果

2.1 基于二次研究证据的系统评价结果

2.1.1 文献检索结果

初检得相关文献7 861篇,经逐层筛选后,最终纳入文献5篇;补充检索纳入文献22篇,最终纳入27篇文献。文献筛选流程见图1。

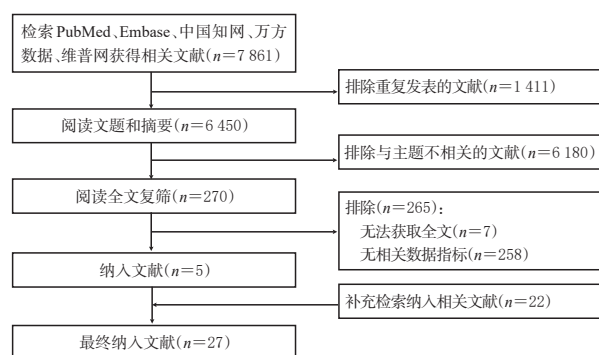


图1 文献筛选流程

Fig 1 Literature screening process

2.1.2 呼吸系统吸入制剂的市场情况

(1)从剂型角度分析。艾昆纬(IQVIA)公司的一项

有关2013—2019年全球吸入制剂剂型趋势变化的报告显示,全球各剂型按销售金额统计,粉雾剂占46%,气雾剂占32%,雾化吸入溶液占22%;而中国市场却呈现出不同的情况:按销售金额统计,雾化吸入溶液占73%,粉雾剂占25%,气雾剂只占2%不到^[9]。

(2)从市场份额角度分析。一项调查研究报告显示,吸入制剂海外市场集中度高,英国GSK、德国BI、英国AZ等3家大型制药公司在2018年的全球市场份额合计约为70%。其中,英国GSK公司的市场份额最高,约为40%;其次是英国AZ公司和德国BI公司,市场份额均约为20%。中国吸入制剂市场中则主要以进口产品为主^[8]。

(3)从品种角度分析。《2019年全球及中国吸入制剂行业市场规模及企业竞争格局分析》显示,国外吸入制剂市场有五大产品,包括沙美特罗替卡松吸入剂(舒利迭)、吸入用布地奈德混悬液(普米克令舒)、布地奈德福莫特罗粉吸入剂(信必可都保)、硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂(万托林)和噻托溴铵粉吸入剂(思力华);而我国吸入制剂目前仍以进口药为主,在研产品多为仿制药,国内企业布局较多的4种吸入制剂为沙美特罗替卡松吸入剂、噻托溴铵、布地奈德、布地奈德福莫斯^[8]。

2.1.3 吸入制剂的仿制障碍

(1)研发障碍。吸入制剂是药理学、吸入动力学、颗粒动力学、流体力学、表面科学和吸入器设计加工等多种技术的结合,研发难度极大。首先,在处方设计方面,主药、抛射剂、助溶剂、表面活性剂等的配比对药物的抛射动力和稳定性、药物粒度和每喷含量等的影响较大,同时由于给药量小(通常几百微克),其生物等效性试验开展的难度较大;第二,在药物粒度方面,药物粒度通常在7 μm以下,故所用原料药需要进行微粉化处理,工艺难度大;第三,在药物分散方面,药物的不同分散状态(分子、胶体、微晶体、非晶态等)对其在肺部的沉积有不同的影响;第四,在精密灌装和喷射工艺方面,因吸入剂型每喷药物含量较低,需要非常精密的灌装工艺才能保持

每喷含量的稳定;第五,在吸入装置方面,理想的吸入装置应具有使用方便、价格便宜、药物剂量输出稳定、药物输出微粒直径适当(2~5 μm)和可计量等特点,且吸入制剂是药械合一的特殊制剂,对药械联用要求很高;最后,在评价维度方面,吸入剂的评价维度多样且复杂,包括吸入剂的空气动力学粒度分布、递送剂量均匀度(气雾剂、喷雾剂还需研究喷雾模式和气雾特征)等,仿制难度大^[10-13]。

(2) 临床试验障碍。临床试验的难度主要在于受试者自主用药控制性差,容易多吸或少吸。吸入制剂对受试者操作要求高,操作不当容易导致喷嘴过紧、不能完全包含吸嘴、误通过鼻吸入、吸入过快、药物沉积在口腔等问题。由于吸入制剂的剂量较小(微克水平),进入肺部的药物实际剂量更小。因此,如果在用药过程中患者使用不当,将会对试验结局产生较大影响^[8]。

(3) 审批障碍。吸入制剂通常需要药械联合申报,因此申报材料需综合考量药物的工艺、吸入装置、主药专利情况和吸入制剂的生物等效性试验等^[13]。2020年12月,国家药品监督管理局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》,为今后规范和指导经口吸入制剂仿制药生物等效性研究提供了依据^[14]。

(4) 生产障碍。吸入制剂产业化投入高、总体产能不足。由于大部分吸入制剂的药物活性成分不能耐受高温灭菌,导致其无菌生产的设备造价高昂;同时,国内企业部分核心生产设备如干粉剂粉末定量分装设备等仍依赖进口,限制了国内相关制剂生产的产能扩张^[9]。

2.1.4 吸入制剂研发相关的指南及政策制度现状

美国FDA分别于2002年和2003年制定了吸入制剂的相关政策,用以指导3种吸入制剂(气雾剂、干粉吸入剂和供雾化吸入溶液/混悬液)的研发^[15-16];后又于2018年发布了一部行业指南《定量吸入器(MDI)和干粉吸入器(DPI)药品——质量考虑》[*Metered Dose Inhaler (MDI) and Dry Powder Inhaler (DPI) Drug Products——Quality Considerations*],就气雾剂和干粉吸入剂产品开发的质量控制提供了相应建议^[17]。针对吸入制剂的仿制药一致性评价,美国FDA已先后出台了包括硫酸沙丁胺醇、异丙托溴铵、酒石酸左旋沙丁胺醇、布地奈德/富马酸福莫特罗和丙酸氟替卡松/沙美特罗共5个产品的指南草案^[18-22]。

欧盟EMA于2006年制定了吸入制剂的相关政策,用以指导3种吸入制剂(气雾剂、干粉吸入剂和供雾化吸入溶液/混悬液)的研发^[23];同时,EMA于2009年发布了《口吸入制剂临床文件要求的考虑要点》(*Guideline on the Requirements for Clinical Documentation for Orally Inhaled Products*),对吸入制剂的临床研究相关文件也进行了较为细致的规范^[24]。

近年来,我国发布了一系列有关促进国产药品创新和医疗器械国产化的支持政策,以帮助促进吸入制剂的国产化研发,打破跨国企业的垄断地位。如2007年,国家食品药品监督管理局发布了《关于吸入制剂质量控制等5个药物研究技术指导原则的通知》^[25];2011年,国家食品药品监督管理局发布了《关于印发已上市吸入气雾剂变更抛射剂研究技术要求的通知》^[26];2020年,国家药品监督管理局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》^[14]等。国家除了在审批上市方面为国产药品开通快速通道以外,在国内医保采购方面也推出了一系列政策文件来推进国产药品和国产医疗器械的临床使用^[27]。

2.2 基于原始研究证据的系统评价结果

检索各国/地区药品监督管理平台和药智网,获得欧盟、美国、加拿大、日本、中国批准上市的呼吸系统吸入制剂信息和正在注册审批中的药品信息。

检索各临床试验注册平台,由于无剂型检索条目,临床试验数量过多难以筛选,故本研究通过药智网获得国外正进行的呼吸系统吸入制剂临床试验开展情况。同时,通过中国药物临床试验登记与信息公示平台检索中国正进行的呼吸系统吸入制剂临床试验情况。

2.2.1 上市的呼吸系统吸入制剂情况

(1) 欧盟。从品种数分析,截至2020年8月,欧洲EMA数据显示,在欧盟上市的呼吸系统吸入制剂共39种。2008—2020年欧盟批准上市的呼吸系统吸入制剂品种数见图2。从类别分析,吸入制剂以复方制剂为主,共22种(56.4%,其中二联制剂15个、三联制剂7个),单方制剂共17种(43.6%)。

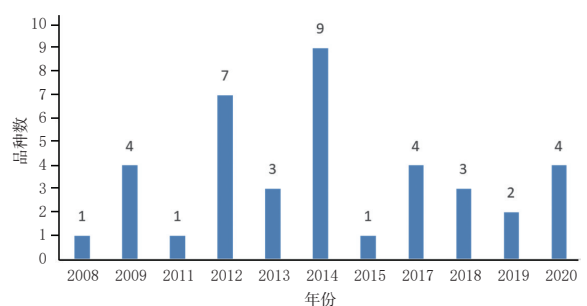


图2 2008—2020年欧盟批准上市的呼吸系统吸入制剂品种数

Fig 2 The number of respiratory inhalation preparations approved for marketing in the European Union during 2008-2020

(2) 美国。从品种数分析,药智网数据显示,截至2020年8月,在美国上市的呼吸系统吸入制剂共121种(美国FDA官网由于无剂型检索条目,故未能从其官网获得上市的呼吸系统吸入制剂情况)。1956—2020年美国批准上市的呼吸系统吸入制剂品种数见图3。从类别分析,121种吸入制剂以单方制剂为主,共101种

(83.5%);其余为复方制剂,共20种(16.5%,其中二联制剂18个、三联制剂2个)。

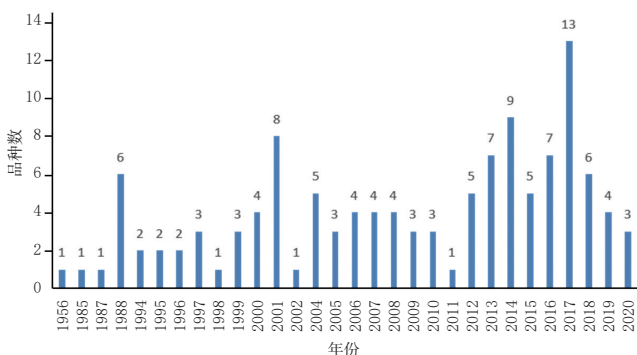


图3 1956—2020年美国批准上市的呼吸系统吸入制剂品种数

Fig 3 The number of respiratory inhalation preparations approved for marketing in the United States during 1956-2020

(3)加拿大。从品种数量分析,加拿大HC官网显示,截至2020年8月,在加拿大上市的呼吸系统吸入制剂共111种。1990—2020年加拿大批准上市的呼吸系统吸入制剂品种数见图4。从类别分析,111种吸入制剂以单方制剂为主,共81种(73.0%);其余为复方制剂,共30种(27.0%,其中二联制剂28个、三联制剂2个)。

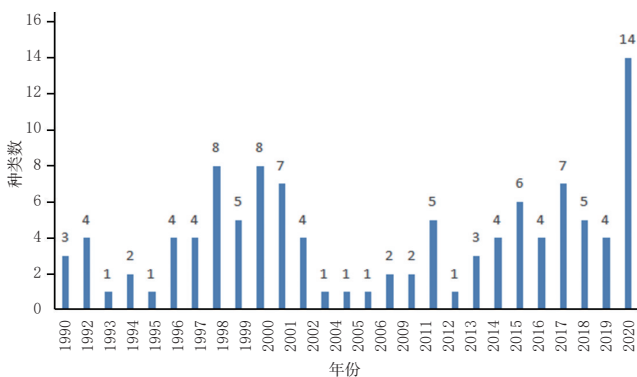


图4 1990—2020年加拿大批准上市的呼吸系统吸入制剂品种数

Fig 4 The number of respiratory inhalation preparations approved for marketing in Canada during 1990-2020

(4)日本。从品种数分析,药智网数据显示,截至2020年8月,在日本上市的呼吸系统吸入制剂共37种(因日本PMDA无剂型检索条目,故未能从其官网获得上市的呼吸系统吸入制剂情况)。1958—2019年日本批准上市的呼吸系统吸入制剂品种数见图5。从药物类别分析,日本市场的37种呼吸系统吸入制剂以单方制剂为主,共27种(73.0%);其余为复方制剂,共10种(37.0%,其中二联制剂7个、三联制剂3个)。

(5)中国。从品种数量分析,我国NMPA官网显示,截至2020年8月,在我国上市的呼吸系统吸入制剂共

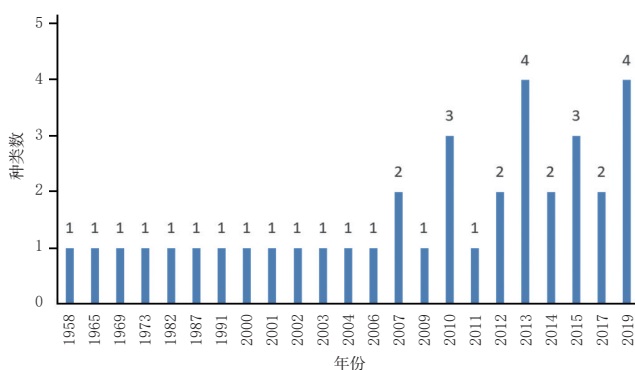


图5 1958—2019年日本批准上市的呼吸系统吸入制剂品种数

Fig 5 The number of respiratory inhalation preparations approved for marketing in Japan during 1958-2019

149种,国产药品69种(46.3%),进口药品80种(53.7%)。鉴于NMPA官网未能显示药品首次获批日期,故本文未展示每年批准上市的药品数量。从类别分析,69种国产呼吸系统吸入制剂以单方制剂为主(共67种,97.1%),复方制剂仅2种(2.9%,均为二联制剂);80种进口呼吸系统吸入制剂以单方制剂为主(共58种,72.5%),复方制剂仅22种(27.5%,其中二联制剂19个、三联制剂3个)。

2.2.2 在研呼吸系统吸入制剂临床试验情况

(1)国外情况。首先,从数量分析,药智网数据显示,截至2020年8月,国外在研的呼吸系统吸入制剂临床试验共511项,其中463项(90.6%)同时在多个国家开展。其次,从申办机构分析,本研究检索到的国外开展呼吸系统吸入制剂的申办机构共98家,包括生产企业、高校、医院等。登记临床试验最多的前5家生产企业为瑞士Novartis(NVS)公司(80项)、英国GSK公司(72项)、意大利Chiesi公司(63项)、英国AZ公司(57项)、德国BI公司(37项)。再次,从试验阶段分析,最多的是Ⅲ期临床试验(362项,70.8%),其次是Ⅱ期临床试验(114项,22.3%)、其他(20项,3.9%)、Ⅰ期临床试验(15项,2.9%)。最后,从适应证分析,临床试验数量排序依次为COPD(215项,42.1%)、哮喘(162项,31.7%)、囊性纤维化(40项,7.8%)、感染性疾病(35项,6.8%)、其他(28项,5.5%)、支气管扩张症(20项,3.9%)、肺动脉高压(11项,2.2%)。由于国外多个药物是采用代码,故本研究未能按药物类型分类描述。

(2)国内情况。第一,从数量分析,中国药物临床试验登记与信息公示平台显示,截至2020年8月,我国正在进行或已批准但尚未开始的临床试验共69项。第二,从申办机构分析,本研究检索到的在国内开展的呼吸系统吸入制剂临床试验涉及机构共47家。其中,国内机构共39家,包括27家企业和12家医院,共登记临床试验59项(85.5%);国外机构共8家,全部为企业,共登记临

床试验10项(14.5%)。登记临床试验数量位居第1位的是四川大学华西医院(7项,10.1%),其次依次是四川普锐特药业有限公司(6项,8.7%)、银谷制药有限责任公司(4项,5.8%)、重庆科瑞制药(集团)有限公司(3项,4.3%)。第三,从试验阶段分析,国内吸入制剂临床试验主要集中在生物等效性试验(25项,36.2%)和Ⅲ期临床试验(22项,31.9%),其次是Ⅰ期临床试验(4项,5.8%)。第四,从适应证分析,国内吸入制剂临床试验主要集中在COPD(24项,34.8%)和哮喘(18项,26.1%),其他还包括支气管炎(11项,15.9%)、吸入性肺炎(4项,5.8%)、哮喘-COPD重叠综合征(4项,5.8%)、肺损伤(1项,1.4%)、支气管扩张症(1项,1.4%)、支气管肺发育不良(1项,1.4%)等。第五,从药物类别分析,国内吸入制剂临床试验以支气管扩张剂为主(34项,49.3%),其次是吸入性糖皮质激素(ICS)(16项,23.2%)和化痰药(11项,15.9%)等。其中,单纯支气管扩张剂包括长效抗毒蕈碱药(LAMA)(11项,15.9%)、长效 β_2 受体激动剂(LABA)(7项,10.1%)、短效抗毒蕈碱药(SAMA)(4项,5.8%)和短效 β_2 受体激动剂(SABA)(4项,5.8%);复方支气管扩张剂包括ICS/LABA(4项,5.8%)、LABA/LAMA(3项,4.3%)和LABA/LAMA/ICS(1项,1.4%)。

3 讨论

由本研究数据可以看出,在呼吸系统吸入制剂的市场情况方面:从剂型角度分析,2013—2019年,全球各剂型按销售金额统计,粉雾剂占46%,气雾剂占32%,雾化吸入溶液占22%;从市场份额角度分析,英国AZ、德国BI和英国GSK等公司的市场份额合计约70%。呼吸系统吸入制剂上市品种数量方面:欧盟上市39种,美国上市121种,加拿大上市111种,日本上市37种,中国上市国产吸入制剂69种、进口吸入制剂80种。在研呼吸系统吸入制剂正进行的临床试验:国外有511项,中国有69项。呼吸系统吸入制剂仿制障碍主要包括研发、临床试验、审批和生产障碍。目前,我国通过一系列政策对国产药品创新和医疗器械国产化提供支持,将有助于促进吸入制剂的国产化研发。

同时,由本研究统计结果也可得出,我国吸入制剂未来研发方向可考虑如下方面:在药物联用研发方面,我国国产呼吸系统吸入制剂以单方制剂为主,复方制剂较少且均为二联用药,尚无在三联用药领域的研发布局。随着技术手段的不断突破和国内研发力度的不断加强,三联用药领域值得关注^[1]。在药物适应证研发方面,国内临床试验适应证主要关注COPD、哮喘、支气管炎等,国外临床试验在此基础上还关注了囊性纤维化和感染性疾病,结合国内疾病负担,相关研发机构可关注此领域。在药物剂型方面,一些新制剂,如脂质体、纳米

粒、纳米乳等雾化吸入剂和智能型雾化器、定量液体吸入器的开发具有良好的前景,且如何开发出既便宜又适合雾化吸入的制剂仍是医疗界需努力的方向^[28]。在吸入制剂装置方面,呼吸疾病本身和雾化装置的使用不同会使雾化药物在靶部位的沉积浓度有所差异^[29],因此对于不同呼吸系统疾病,如何寻找合适的方式来控制靶部位的最适药物浓度,仍需要大量的随机对照研究来进一步明确。

参考文献

- [1] GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years(DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015[J]. *Lancet*, 2016, 388(10053): 1603-1658.
- [2] Forum of International Respiratory Societies. The global impact of respiratory disease[M]. 2nd edition. Sheffield: European Respiratory Society, 2017: 11-12.
- [3] 中国居民营养与慢性病状况报告: 2015年[R/OL]. [2020-08-04]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s5879/201506/4505528-e65f3460fb88685081ff158a2.shtml>.
- [4] HUANG K, YANG T, XU J, et al. Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study[J]. *Lancet*, 2019, 394(10196): 407-418.
- [5] WANG C, XU J, YANG L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China [the China pulmonary health (CPH) study]: a national cross-sectional study[J]. *Lancet*, 2018, 391(10131): 1706-1717.
- [6] CPhI 制药在线. 中国市场吸入制剂的江湖布局[EB/OL]. [2020-08-04]. https://med.sina.com/article_detail_103_2_83819.html. 2020-06-10.
- [7] 胡欣, 游一中. 吸入制剂药物治疗的药学监护[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 4.
- [8] 智研咨询. 2019年全球及中国吸入制剂行业市场规模及企业竞争格局分析[EB/OL]. (2020-01-20)[2020-08-04]. http://www.chyxx.com/industry/202001/831007.html?_cf_chl_captcha_tk_=73d5a2fa0fc273784ae9fd8ce0dcc0e4a5df8fd0-1597217533-0-AeaKIaMJsDrnvIKkrO62BpkFEXX-qBxW59jZADL2sqaO1ttjuNqeEQOkqiNbyQTEguE5n32-qMbhayes3EB-s32tGQt6sejflACDqwp3CwBBaZ9rEDhvQh62-IOyxc_OWnLwqc9d3D1tTVApztm5m5YV4Ndo8-tHnJ-B4I18-OZf6zIQDy2ND7OiEtbaYKXr-PYHZOkoBa_28SrnFAV3aRBh-JbE15I9rPhqfkB7U7wRHKG76f3LjGvM-rmRWaEUrJPTWOjHrnORVkdZdENFRbUl2pvI4SOCeFX-PJv8TpzpSPCb2xm93P7IX0-D3pV4rq7dn1rGUDel-eTQR8ixLwqGYUKOqJjy8HP2hz06IRSAdxfd0.

- [9] 李歆晨.全球吸入制剂市场分析及发展预测[EB/OL]. [2020-08-04]. <https://mp.weixin.qq.com/s/dMY163mhJbI-NwyF3Zrr0Vw#rd.%202019-10-12.2019-10-12>.
- [10] 胡家嘉.吸入制剂行业专题报告:高技术壁垒突破在即,一片蓝海待掘金[EB/OL].(2020-01-18)[2020-08-04]. <https://www.vzkoo.com/news/2488.html>.
- [11] 林小伟,吴佳青.创新药深度研究系列三:吸入制剂:攀登化学仿制药的巅峰[EB/OL].(2019-12-24)[2020-08-04]. http://pdf.dfcfw.com/pdf/H3_AP201912241372524820_1.pdf.
- [12] 中国吸入制剂创新正当时[EB/OL].(2020-08-01)[2020-08-04]. <https://xw.qq.com/cmsid/20200801A0582200>.
- [13] CPhI制药在线.中国市场吸入制剂的江湖布局[EB/OL].(2020-06-09)[2020-08-04]. https://med.sina.com/article_detail_103_2_83819.html.
- [14] 国家药品监督管理局药品审评中心.国家药监局药审中心发布《经口吸入制剂仿制药生物等效性研究指导原则》的通告:2020年第49号[Z].2020-12-15.
- [15] U.S. Food and Drug Administration. Nasal spray and inhalation solution, suspension, and spray drug products: chemistry, manufacturing, and controls documentation[EB/OL]. [2020-08-04]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/nasal-spray-and-inhalation-solution-suspension-and-spray-drug-products-chemistry-manufacturing-and>.
- [16] U.S. Food and Drug Administration. Integration of dose-counting mechanisms into MDI drug products[EB/OL]. [2020-08-04]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/integration-dose-counting-mechanisms-mdi-drug-products>.
- [17] U.S. Food and Drug Administration. Metered dose inhaler (MDI) and dry powder inhaler (DPI) drug products: quality considerations[EB/OL]. [2020-08-04]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/metered-dose-inhaler-mdi-and-dry-powder-inhaler-dpi-drug-products-quality-considerations>.
- [18] U.S. Food and Drug Administration. Draft guidance on ipratropium bromide[EB/OL]. [2020-08-04]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Ipratropium%20bromide_MDI_021527_RC03-15.pdf.
- [19] U.S. Food and Drug Administration. Draft guidance on levalbuterol tartrate[EB/OL]. [2020-08-04]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Levalbuterol%20tartrate_draft_Inhalation%20aerosol%20metered_RLD%2021730_RC06-15.pdf.
- [20] U.S. Food and Drug Administration. Draft guidance on budesonide, formoterol fumarate dihydrate[EB/OL]. [2020-08-04]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Budesonide%20and%20Formoterol%20fumarate%20dihydrate_MDI_021929_RC06-15.pdf.
- [21] U.S. Food and Drug Administration. Draft guidance on albuterol sulfate[EB/OL]. [2020-08-04]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Albuterol%20sulfate_metered%20inhalation%20aerosol_RLD%2020503;%202020983;%2021457_RV12-16.pdf.
- [22] U.S. Food and Drug Administration. Draft guidance on fluticasone propionate, salmeterol xinafoate[EB/OL]. [2020-08-04]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Fluticasone%20Propionate;%20Salmeterol%20Xinafoate%20Inhalation%20Aerosol%20Metered%20NDA%20021254%20PSG%20Page%20RC%20May%202019.pdf.
- [23] European Medicines Agency. Pharmaceutical quality of inhalation and nasal products[EB/OL].(2006-06-21)[2020-08-04]. <https://www.ema.europa.eu/en/pharmaceutical-quality-inhalation-nasal-products>.
- [24] European Medicines Agency. Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products[EB/OL]. (2009-01-22) [2020-08-04]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-requirements-clinical-documentation-orally-inhaled-products-oip-including-requirements_en.pdf.
- [25] 国家食品药品监督管理局.关于发布吸入制剂质量控制等5个药物研究技术指导原则的通知:国食药监注[2007]643号[Z]. 2007-10-23.
- [26] 国家食品药品监督管理局.关于印发已上市吸入气雾剂变更抛射剂研究技术要求的通知:国食药监注[2011]185号[Z]. 2011-04-22.
- [27] 国务院深化医药卫生体制改革领导小组.国务院深化医药卫生体制改革领导小组印发关于以药品集中采购和使用为突破口进一步深化医药卫生体制改革若干政策措施的通知:国医改发[2019]3号[Z]. 2019-11-29.
- [28] 吴明慧,刘强,滕晓茗.雾化吸入治疗的研究进展[J].中国临床新医学,2018,11(11):1167-1171.
- [29] 周利军,磨国鑫.呼吸系统疾病治疗用雾化吸入抗菌药物的研究进展[J].现代药物与临床,2018,33(7):1848-1853.

(收稿日期:2021-02-09 修回日期:2021-06-21)

(编辑:孙冰)