

沙库巴曲缬沙坦钠片生物等效性研究技术指导原则

2021 年 01 月

目录

一、概述.....	1
二、人体生物等效性研究设计	1
（一）研究类型.....	1
（二）受试人群.....	1
（三）给药剂量.....	2
（四）给药方法.....	2
（五）血样采集.....	2
（六）检测物质.....	2
（七）生物等效性评价.....	2
三、人体生物等效性研究豁免	3
四、参考文献.....	3

沙库巴曲缬沙坦钠片生物等效性研究技术指导原则

一、概述

沙库巴曲缬沙坦钠片 (Sacubitril Valsartan Sodium Tablets) 用于射血分数降低的慢性心力衰竭 (NYHA II-IV级, LVEF $\leq 40\%$) 成人患者, 降低心血管死亡和心力衰竭住院的风险, 口服吸收后, 其在体内的主要成分为沙库巴曲和缬沙坦。

沙库巴曲缬沙坦钠片生物等效性研究应符合本指导原则, 还应参照《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》、《生物等效性研究的统计学指导原则》、《高变异药物生物等效性研究技术指导原则》等相关指导原则要求。

二、人体生物等效性研究设计

(一) 研究类型

可采用两制剂、两周期、两序列交叉试验设计。在试验设计阶段, 申请人应基于已有的文献资料、预试验结果等, 充分分析参比制剂生物药剂学特征和体内过程, 估算沙库巴曲和缬沙坦的主要药动学参数 (C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$) 的个体内变异系数, 并计算所需受试者样本量。为减小受试者样本量, 亦可采用部分重复 (如两制剂、三周期、三序列) 或者完全重复 (如两制剂、四周期、两序列) 试验设计。

进行空腹和餐后人体生物等效性研究。

(二) 受试人群

健康受试者。

（三）给药剂量

建议采用申报的最高规格单片服用。

（四）给药方法

口服给药。

（五）血样采集

合理设计样品采集时间，使其包含吸收、分布及消除相。

（六）检测物质

血浆中的沙库巴曲和缬沙坦。

（七）生物等效性评价

对于每种检测成分，分别计算受试者服用受试制剂或参比制剂的主要药动学参数 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ ，作为生物等效性评价指标。若采用了部分重复或完全重复试验设计，还应计算上述药动学参数的参比制剂个体内标准差 (S_{WR})、参比制剂个体内变异系数 ($CV_w\%$)。

本品生物等效性评价基于沙库巴曲和缬沙坦生物等效性评价指标的统计结果。

对于适用 ABE 评价方法的生物等效性评价指标，受试制剂与参比制剂的几何均值比 90%CI 应在 80.00%-125.00% 范围内。

对于适用 RSABE 评价方法的生物等效性评价指标，其 $(\overline{Y_T} - \overline{Y_R})^2 - \theta S_{WR}^2$ 的单侧 95%置信区间上限应小于等于零；

其受试制剂与参比制剂的几何均值比的点估计值应在80.00%-125.00%范围内。

三、人体生物等效性研究豁免

若同时满足以下条件，可豁免低规格制剂的人体生物等效性研究：（1）申报的最高规格制剂符合生物等效性要求；

（2）各规格制剂在不同 pH 介质中体外溶出曲线相似；（3）各规格制剂的处方比例相似。

若申报的多个规格制剂中包含 50 mg 规格制剂，且 50 mg 规格制剂与申报的高规格制剂的处方比例不相似，还需在空腹条件下展开 50 mg 规格受试制剂与参比制剂生物等效性研究。

四、参考文献

1.U.S. Food and Drug Administration. *Draft Guidance on Sacubitril; Valsartan*. 2016.

2.U.S. Food and Drug Administration. *CLINICAL PHARMACOLOGY AND BIOPHARMACEUTICS REVIEW(S) APPLICATION NUMBER: 207620Orig1s000*.

3.国家药品监督管理局.《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》.2016.

4.国家药品监督管理局.《生物等效性研究统计学指导原则》.2018.

5.国家药品监督管理局.《高变异药物生物等效性研究技术指导原则》.2018.