

附件

窄治疗指数药物生物等效性研究技术 指导原则

2020 年 12 月

目 录

一、概述.....	1
二、研究总体设计.....	2
三、统计分析方法.....	2
四、结果报告.....	5
五、其他考虑.....	5
六、参考文献.....	6

窄治疗指数药物生物等效性研究技术指导原则

一、概述

窄治疗指数（Narrow therapeutic index, NTI）药物或窄治疗窗药物一般是指剂量或血药浓度的微小变化即可能导致治疗失败和/或严重不良反应，进而危及生命，或者导致永久或严重的残疾或功能丧失的药物。窄治疗指数药物通常具有以下特点：有效剂量与中毒剂量（或有效浓度与中毒浓度）接近；血药浓度低于有效浓度可能导致治疗失败，高于有效浓度可能导致严重不良反应；需要基于药动学或药效学指标进行治疗药物监测；具有较低或中等程度的个体内变异；临床应用中，剂量调整幅度通常较小等。

与一般化学药物相比，窄治疗指数药物进行生物等效性评价时，应采用更严格的等效性判定标准，以保证有效性和安全性。

本指导原则作为《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》及《生物等效性研究的统计学指导原则》等的补充，旨在为窄治疗指数药物开展以药动学参数为主要终点指标的生物等效性研究提供研究设计、统计分析、结果报告等方面的技术指导。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识。随着科学研究的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与

更新。应用本指导原则时，请同时参考药物临床试验质量管理规范（GCP）、国际人用药品注册技术协调会（ICH）和其他国内外已发布的相关指导原则。

二、研究总体设计

窄治疗指数药物的生物等效性研究，一般建议采用完全重复（两制剂、四周期、两序列）交叉设计，以获得参比制剂和受试制剂的个体内变异。常采用的完全重复交叉设计见表 1。

表 1 两制剂、四周期、两序列重复交叉设计

序列	周期			
	1	2	3	4
1	T	R	T	R
2	R	T	R	T

试验前需充分估计所需的样本量，以保证足够的检验效能。试验通常应在同一中心完成，并应避免试验质量对个体内变异的估计引入偏倚。

试验设计的一般要求，建议参照《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》及《生物等效性研究的统计学指导原则》等。

三、统计分析方法

窄治疗指数药物进行生物等效性评价时，应针对主要药动学参数（ AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} ）分别计算，并采用以下

三个等效性判定标准同时进行评价：

1. 采用参比制剂标度的平均生物等效性方法评价等效性

根据参比制剂的个体内变异，采用参比制剂标度的平均生物等效性 (Reference-scaled average bioequivalence, RSABE) 方法对主要药动学参数进行评价。

受试者两次服用参比制剂后，主要药动学参数的个体内标准差 (S_{WR}) 可通过下式计算：

$$S_{WR}^2 = \frac{\sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^{n_i} (D_{ij} - \overline{D_{i.}})^2}{2(n - m)}$$

式中， i 为研究中的序列编号； m 为序列数，在完全重复交叉设计中为 2； j 为序列内受试者编号； n_i 为第 i 个序列中受试者人数； $D_{ij} = R_{ij1} - R_{ij2}$ ，代表参比制剂两次给药后自然对数转换后药动学参数的差值； $\overline{D_{i.}} = \frac{\sum_{j=1}^{n_i} D_{ij}}{n_i}$ ； n 为研究中受试者总人数。

运用 Howe 一阶逼近法 (Howe's Approximation I) 计算下式的单侧 95% 置信区间上限：

$$(\bar{Y}_T - \bar{Y}_R)^2 - \theta S_{WR}^2$$

式中， $\bar{Y}_T$ 和 $\bar{Y}_R$ 分别表示受试制剂和参比制剂经自然对数转换的主要药动学参数的均值。

$$\theta = \left(\frac{\ln(\Delta)}{\sigma_{W0}} \right)^2$$

σ_{w0} 为法规常数 (Regulatory constant), 一般取 $\sigma_{w0}=0.10$; Δ 为生物等效性上限 (Upper bioequivalence limit), 一般取 $\Delta=1/0.9$ 。

$(\bar{Y}_T - \bar{Y}_R)^2 - \theta S_{WR}^2$ 的单侧 95% 置信区间上限应小于等于零。

2. 采用平均生物等效性方法评价等效性

采用平均生物等效性 (Average bioequivalence, ABE) 方法对主要药动学参数进行评价, 受试制剂与参比制剂的主要药动学参数几何均值比的双侧 90% 置信区间应在 80.00%~125.00% 范围内。

3. 比较受试制剂与参比制剂的个体内标准差

按下式计算受试制剂与参比制剂个体内标准差比值 (σ_{WT}/σ_{WR}) 的双侧 90% 置信区间:

$$\left(\frac{S_{WT}/S_{WR}}{\sqrt{F_{\alpha/2}(v_1, v_2)}}, \frac{S_{WT}/S_{WR}}{\sqrt{F_{1-\alpha/2}(v_1, v_2)}} \right)$$

式中, S_{WT} 是自由度为 v_1 时的 σ_{WT} 的估计值; S_{WR} 是自由度为 v_2 时的 σ_{WR} 的估计值; $F_{\alpha/2}(v_1, v_2)$ 是自由度为 v_1 (分子) 和 v_2 (分母) 的 F 分布的 $\alpha/2$ 分位数; $F_{1-\alpha/2}(v_1, v_2)$ 是自由度为 v_1 (分子) 和 v_2 (分母) 的 F 分布的 $1-\alpha/2$ 分位数; $\alpha=0.1$ 。

σ_{WT}/σ_{WR} 的双侧 90% 置信区间上限应小于等于 2.5。

只有主要药动学参数 (AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max}) 同时符合上述三个等效性判定标准 (即采用 RSABE 方法评价等效性、采用 ABE 方法评价等效性和比较受试制剂与参比制剂

的个体内标准差), 才可判定受试制剂与参比制剂具有生物等效性。

统计分析的一般要求, 建议参照《生物等效性研究的统计学指导原则》等。

四、结果报告

生物等效性研究报告除应符合《生物等效性研究的统计学指导原则》和临床试验数据管理相关技术要求以外, 还应分别针对主要药动学参数 (AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max}) 提供如下信息:

1. 受试制剂和参比制剂的个体内标准差 S_{WT} 和 S_{WR} , 并与文献相应数据进行比较;
2. $(\bar{Y}_T - \bar{Y}_R)^2 - \theta S_{WR}^2$ 的单侧 95%置信区间上限;
3. 受试制剂与参比制剂几何均值比的双侧 90%置信区间;
4. σ_{WT}/σ_{WR} 的双侧 90%置信区间上限。

五、其他考虑

对于窄治疗指数药物的判定, 通常需针对具体药物进行具体分析, 可参考本指导原则概述章节所述此类药物的定义和一般特点, 以及国际先进监管机构相关技术要求, 并结合国内外临床应用经验和文献资料等综合考虑。

窄治疗指数药物生物等效性研究的研究设计和统计分析等存在特殊情况时, 可事先与监管机构沟通。

六、参考文献

1. (原)国家食品药品监督管理总局. 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 年 3 月.
2. 国家药品监督管理局. 生物等效性研究的统计学指导原则. 2018 年 10 月.
3. 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 年 10 月.
4. Food and Drug Administration. Draft Guidance on Warfarin Sodium. Dec 2012.
5. Food and Drug Administration. Draft Guidance on Tacrolimus. Dec 2012.
6. Food and Drug Administration. Draft Guidance on Carbamazepine. Sept 2015.
7. Yu L X, Li B V. FDA Bioequivalence Standards[M]. *New York: Springer*, 2014: 191-216.
8. Jiang W, Makhlouf F, Schuirmann D J, *et al.* A Bioequivalence Approach for Generic Narrow Therapeutic Index Drugs: Evaluation of the Reference-Scaled Approach and Variability Comparison Criterion[J]. *AAPS J*, 2015, 17(4): 891-901.