

利伐沙班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	1
(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	2
四、参考文献	2

利伐沙班片生物等效性研究技术指导原则

一、概述

利伐沙班片（Rivaroxaban Tablets）是一种高选择性直接抑制 Xa 因子的口服抗凝药，主要成分利伐沙班在人体内暴露量-效应关系陡峭，其生物利用度随着剂量增高而下降，且饮食状态对不同规格利伐沙班片吸收的影响不同。

利伐沙班片人体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》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

建议采用两序列、两交叉、四周期、完全重复试验设计，开展单次给药的空腹及餐后人体生物等效性研究。

（二）受试人群

健康受试者。

给药前所有受试者应检测凝血酶原时间（PT）、活化部分凝血活酶时间（aPTT）和肌酐清除率（CrCL），PT 和 aPTT 结果应在正常范围内，以防止或避免出血的可能性，CrCL 值应大于 80 mL/min。

（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

建议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

血浆中的利伐沙班。

（七）生物等效性评价

采用平均生物等效性方法， $C_{\max}$ 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 几何均值比值的 90%置信区间应在 80.00%~125.00%范围内；同时，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%置信区间上限应小于等于 2.5，具体统计方法参照《窄治疗指数药物生物等效性研究技术指导原则》。

三、人体生物等效性研究豁免

若同时满足以下条件，可豁免 10 mg、15 mg 规格制剂的人体生物等效性研究：1）20 mg 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。

四、参考文献

1. 国家药品监督管理局. 利伐沙班片说明书. 2020
2. 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.

3. 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.

4. 国家药品监督管理局.《窄治疗指数药物生物等效性研究技术指导原则》.2020.

5. U.S. Food and Drug Administration. *Draft Guidance on Rivaroxaban*. 2015.

6. European Medicines Agency. *Rivaroxaban film-coated tablets 2.5, 10, 15 and 20mg product-specific bioequivalence guidance*. 2016.