

来氟米特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
（八）其他考虑	2
三、人体生物等效性研究豁免	3
四、参考文献.....	3

来氟米特片生物等效性研究技术指导原则

一、概述

来氟米特片（Leflunomide Tablets）用于治疗类风湿关节炎、银屑病关节炎和狼疮性肾炎，主要成分为来氟米特，活性代谢产物为特立氟胺。本品具有半衰期长，潜在的胚胎-胎儿毒性和肝毒性，停药需加速清除等特点。

来氟米特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》等相关指导原则。

二、人体生物等效性研究设计

（一）研究类型

开展单次给药的空腹及餐后生物等效性研究，可采用两制剂、两周期、两序列交叉试验设计。

由于来氟米特的活性代谢产物特立氟胺（检测物质）的半衰期较长，也可考虑采用平行试验设计。

（二）受试人群

健康成年男性，同时应排除在研究过程中有生育计划的男性受试者。

（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

因来氟米特的活性代谢产物特立氟胺的消除半衰期较长，需设计足够长的生物样品采集时间，以覆盖药物通过肠道并被吸收的时间段。

若采用平行试验设计，在论证药物分布和消除个体内变异较小的前提下，可用 AUC_{0-72hr} 代替 AUC_{0-t} 或 $AUC_{0-\infty}$ ，即采集 0~72 小时的血样。

（六）检测物质

血浆中特立氟胺。

（七）生物等效性评价

生物等效性接受标准为受试制剂相比参比制剂的 C_{max} 和 AUC 的几何均值比 90%置信区间在 80.00%-125.00%范围内。

（八）其他考虑

由于特立氟胺的半衰期较长，且存在潜在的胚胎-胎儿毒性和肝毒性，基于受试者安全和伦理保护的考虑，建议申办者和研究者参考原研说明书相关要求，采用必要的药物清除程序（如使用考来烯胺或活性炭等）消除受试者体内残存的特立氟胺，降低可能的安全风险。

三、人体生物等效性研究豁免

若同时满足以下条件，可豁免 10mg 规格制剂的人体生物等效性研究：1) 20mg 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.《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.
- 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.
3. U.S. Food and Drug Administration. ARAVA 说明书. 2016.
4. U.S. Food and Drug Administration. *Draft Guidance on Leflunomide*. Nov 2004.