

氯化钾缓释片生物等效性研究

技术指导原则

2021年09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) 受试者饮食、饮水及活动.....	2
(六) 样品采集.....	3
(七) 研究过程.....	3
(八) 检测物质.....	5
(九) 生物等效性评价.....	5
(十) 其他.....	6
三、人体生物等效性研究豁免.....	6
四、参考文献.....	6

氯化钾缓释片生物等效性研究技术指导原则

一、概述

氯化钾缓释片（Potassium Chloride Sustained-release Tablets）用于治疗 and 预防低钾血症，主要成份为氯化钾。氯化钾是一种电解质补充剂，钾离子是大多数身体组织的主要细胞内阳离子，参与许多基本的生理过程，包括维持细胞内张力，神经冲动的传递，心脏/骨骼和平滑肌的收缩以及维持正常的肾功能等。钾是正常的饮食成分，在稳态条件下，从胃肠道吸收的钾的量约等于从尿中排泄的量。

氯化钾缓释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

建议采用两制剂、两周期、两序列交叉设计，开展单次给药的空腹人体生物等效性研究。

（二）受试人群

健康受试者。

建议纳入/排除标准关注如下情况：

- 受试者的年龄和体重分布相对接近。

- 受试者从试验开始前 7 天不得进行剧烈的体育活动，直至研究结束。

- 体检或实验室检查发现明显的/严重的肾、胃肠道、心血管、肝脏、神经、肾上腺垂体功能障碍的受试者不应纳入。

- 试验开始前 6 个月内使用任何形式烟草的受试者不应纳入。

- 试验开始前 30 天内使用任何已知的酶诱导剂或抑制剂的受试者不应纳入。

此外，应询问受试者是否有任何长期腹泻或出汗过多，以免由此导致异常结果。

（三）给药剂量

建议采用申报的最高规格，单次口服 6 g（如 600 mg × 10 片）。

（四）给药方法

口服给药。

（五）受试者饮食、饮水及活动

严格控制钾、钠、热量和液体的实际摄入量是试验成功与否的关键因素。应制定饮食标准，规定钾、钠、热量及液体的具体摄入量，每日总摄入量建议包含钾：50-60 mEq；钠：160-180 mEq；热量：2500-3500 千卡。

液体的摄入量应保持在 3000~5000 mL/天，以保证试验期间有足够的尿液排泄。正常的液体摄入量为 1300~2500 mL/天，试验期间液体摄入量高于正常的液体摄入量。

受试者应在规定的时间饮食饮水，尽量按标准摄入推荐量。研究报告中应包含受试者饮食饮水的实际详细情况。

受试者的居住环境条件（如温度等）应当可控，并避免剧烈活动引起出汗而导致钾流失。

（六）样品采集

采集尿液样品，详细记录每个时间段收集的尿样体积。

（七）研究过程

建议研究过程考虑设计为连续的 16 天（17 个夜晚），并分为 2 个周期，每周期 8 天，在第 7 和第 15 天分别给药。每周期的试验步骤应相同，时间安排建议如下：

饮食平衡期, 第 1-4 天和第 9-12 天

- 按推荐标准规定时间、合理安排饮食，每日总摄入量包含钾 50-60 mEq，钠 160-180 mEq，热量 2500-3500 千卡。

- 饮水方案：上午 7 点开始饮用 500 mL 温水；之后 12 个小时内，每小时饮用 200 mL。在晚上 19 点到次日上午 7 点期间，受试者可根据医嘱，饮用额外定量的液体。

- 饮食平衡期无需收集尿样。

基线期, 第 5-6 天和第 13-14 天

- 饮食和饮水方案同饮食平衡期。
 - 每天收集受试者尿样，建立受试者的个体钾排泄基线水平。
 - 尿液收集时间段建议设置为 0-1 h、1-2 h、2-4 h、4-6 h、6-8 h、8-12 h、12-16 h、16-24 h。
 - 建议上午 7 点开始尿液收集。在第 5 天和第 13 天，受试者收集尿样，并于第 6 天和第 14 天上午 7 点完成 16-24 小时尿样收集。
 - 在第 6 天和 14 天，采集血液样品，测定肌酐清除率。
- 给药期，第 7 天和第 15 天*
- 空腹过夜后，于上午 7 点，以 500 mL 温水送服受试制剂或参比制剂。
 - 受试者服药后应保持直立（端坐，站立或缓慢行走）至少 3 小时。
 - 饮食和饮水方案同饮食平衡期。
 - 尿液采集时间段设定应与第 5、6、13、14 天相同。
 - 应采集血样，测定肌酐清除率
 - 受试者排便应进行大便潜血检查。
- 用药后，第 8 天和第 16 天*
- 饮食和饮水方案同饮食平衡期。
- 出组，第 17 天*

上午7点收集完尿样后，受试者可以出组。

(八) 检测物质

尿液中的钾。

(九) 生物等效性评价

以经基线校正后钾的 Ae_{0-24h} （0~24小时累积尿排泄量）和 R_{max} （尿排泄最大速率）为评价指标，生物等效性接受标准为受试制剂与参比制剂的 Ae_{0-24h} 和 R_{max} 的几何均值比的90%CI均应不低于80.00%，且不超过125.00%。

药物的净效应由用药期间钾排泄量扣除钾基线水平获得。受试者基线校正应使用其对应周期基线期相应时间点两天数据的平均值（例如：某受试者其第二周期给药后尿钾数据基线校正应使用该受试者第二周期基线期相应时间段两天尿钾水平的平均值）。应报告每个受试者的尿钾浓度数据，包括：

- 每个收集期的排泄量（ Ae ）
- 从0至24小时的累积尿排泄量（ Ae_{0-24h} ）
- 从0至48小时的累积尿排泄量（ Ae_{0-48h} ）
- 尿排泄最大速率（ R_{max} ）
- 最大尿排泄时间（ T_{max} ）
- 每个时间段的排泄率（ R ）
- 每个时间段的中点（ t ）

基线校正前后的数据均应进行分析和评价。其中基线校

正后的 Ae_{0-24h} （0~24小时累积尿排泄）和 R_{max} （尿排泄最大速率）经自然对数转换后进行ANOVA方差分析（ $P=0.05$ ），进而计算得到90%置信区间用于生物等效性评价。

（十）其他

受试者每个时间段的尿样可取一定量冷冻储存以用于样品分析，其余尿液样品可合并（24h内）后进行尿肌酐测定以确保尿液收集量足够。同时，建议每天固定时间，一般在尿液采集时间段的中点进行血肌酐测定。

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。

四、参考文献

1. 国家药品监督管理局. 氯化钾缓释片说明书. 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. U.S. Food and Drug Administration. Guidance on

Potassium Chloride (Extended Release Tablets) . 2011.

5. U.S. Food and Drug Administration. Guidance on Potassium Chloride (Extended Release Capsules) . 2015.