

氯氮平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.....	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.....	2
三、人体生物等效性研究豁免	4
四、参考文献.....	4

氯氮平片生物等效性研究技术指导原则

一、概述

氯氮平片（Clozapine Tablets）目前用于治疗难治性精神分裂症，主要成份为氯氮平。食物对氯氮平片的生物利用度无明显影响，在空腹或餐后状态服用均可。

氯氮平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》和《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

建议采用两制剂、两周期、两序列交叉设计，开展稳态人体生物等效性研究。两周期间可不设置洗脱期。

（二）受试人群

精神分裂症患者。

（三）给药剂量

采用申报的最高规格开展研究。

建议采用统一给药剂量 100 mg/次，每 12 小时 1 次。经评估无法采用日剂量 200 mg 时，也可采用日剂量 50 mg 的倍数。

（四）给药方法

口服给药。

（五）血样采集

稳态期间给药前血样应包括至少 3 个谷浓度样本，这些样本应在每个周期的最后三天内收集以确保在每个研究周期有稳定的血药浓度水平。各周期末次给药后进行密集采血，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

血浆中的氯氮平。

（七）生物等效性评价

以氯氮平的 $C_{\max,ss}$ 、 $AUC_{0-\tau,ss}$ 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 $C_{\max,ss}$ 、 $AUC_{0-\tau,ss}$ 几何均值比值的 90% 置信区间数值应不低于 80.00%，且不超过 125.00%。

应评估受试制剂与参比制剂的波动系数的相似性，以及密集采样前的谷浓度是否已达到稳态水平。

（八）其他

1. 基于伦理方面的考虑，建议受试人群选用长期服用氯氮平的患者，或既往服用并可耐受氯氮平的患者。

2. 应谨慎采用个体化给药剂量。生物等效性研究前经合理理论论证后确实无法对所有受试者采用统一给药剂量时，应在方案中提前规定具体给药方法及合理的药代动力学参数计算方法。如果采用个体化给药剂量，建议事先与监管机构沟通。

3. 研究前应制定相应的风险控制管理计划和措施，保障受试者安全。

4. 建议患者在密集采样当天至少给药前 10 小时和给药后 4 小时保持空腹状态。

5. 在研究方案中可规定合并用药种类。如实记录研究过程中的合并用药，并对可能影响研究结果的合并用药进行详细评估。

6. 稳态生物等效性研究中药代动力学参数定义：

$C_{min,ss}$ ：稳态最小血药浓度

$C_{max,ss}$ ：稳态最大血药浓度

$C_{av,ss}$ ：稳态平均血药浓度

$AUC_{0-\tau,ss}$ ：达稳态后，任意一个给药时间间隔（ τ ）的血药浓度 - 时间曲线下面积

DF (degree of fluctuation)：波动系数， $(C_{max,ss} - C_{min,ss}) / C_{av,ss}$

三、人体生物等效性研究豁免

若同时满足以下条件，可豁免其他低规格制剂的人体生物等效性研究：（1）申报的最高规格符合生物等效性要求；（2）各规格制剂在不同 pH 介质中的体外溶出曲线相似；（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. 氯氮平片说明书. 2020.
2. U.S. Food and Drug Administration. Label for CLOZARIL®. 2020.
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. 《生物等效性研究的统计学指导原则》. 2018.
5. U.S. Food and Drug Administration. Guidance on Clozapine. 2005.