

高变异药物BE研究技术指导原则介绍

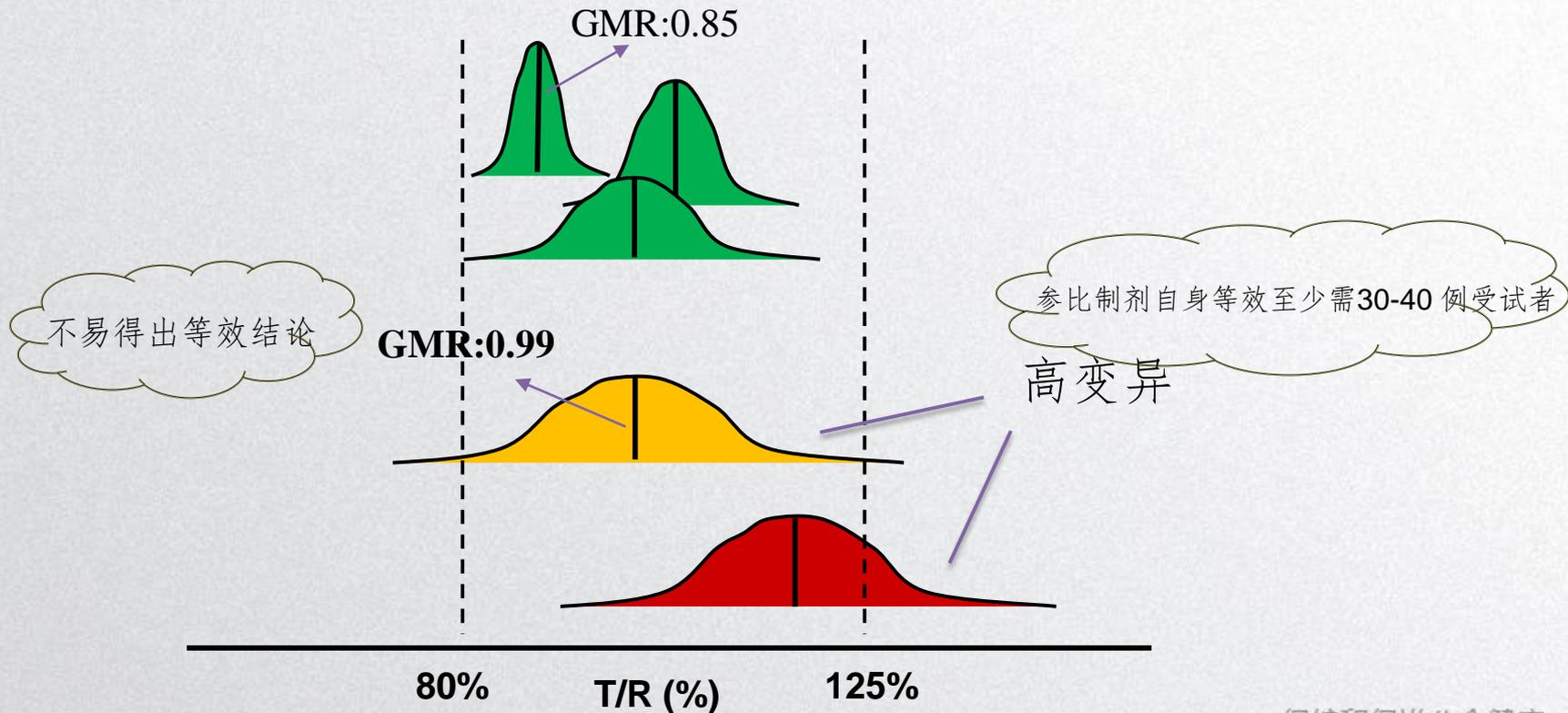
国家食品药品监督管理局统计与临床药理学部

2018.10.30

- 高变异药物约占已上市药物的20%以上
- 采用常规BE方法需要的受试者数量多
- 不同国家和地区监管机构技术要求不一致
- 我国现行技术要求
 - 《中国药典》（2015年版）：C_{max}等效界值可放宽，最大至69.84%-143.19%
 - 《以药动学为终点评价指标的化学药物仿制药BE研究技术指导原则》（2016年）：
可根据参比制剂的个体内变异适当放宽界值，但无具体方法内容

➤ 主要PK参数（C_{max}/AUC）**个体内变异**系数 $CV_w\% \geq 30\%$ 的药物

- ✓ 胃肠道pH值
- ✓ 胃肠道动力
- ✓ 胃排空
- ✓ 肠道转运
- ✓ 磷脂、胆汁酸等表面活性成分浓度
- ✓ 低生物利用度
- ✓ 广泛的首过代谢
- ✓ 饮食影响
- ✓ 酸不稳定
- ✓ 溶解度低或pH依赖
- ✓ 药物溶出pH依赖等



样本量大

某高变异药物(ABE方法)

- 根据文献推测个体内变异约40% (Cmax: 36%, AUC:30%)
- 检验效能: 90%，主要PK参数GMR为0.95-1.05，约需88例受试者
- 15% 脱落率
- 需入组100例受试者

不同监管机构高变异药物BE研究技术要求比较

	FDA	EMA	PMDA	WHO
参数	AUC/C _{max} 等效界值可放宽	C _{max} 等效界值可放宽	C _{max} 等效界值可放宽	AUC/C _{max} 等效界值可放宽
参比制剂个体内标准差	S _{WR} ≥ 0.294	S _{WR} > 0.294	/	/
注册限度	σ _{w0} = 0.25	σ _{w0} = 0.294	/	/
评价标准	$(\bar{Y}_T - \bar{Y}_R)^2 - \theta s_{WR}^2$ 单侧95%置信上限 ≤ 0	[U, L] $= e^{\pm \frac{S_{WR}}{S_{W0}} \ln(1.25)}$	/	/
放宽上限	未限制	69.84~143.19%	/	/
其它评价方法	ABE方法	ABE方法	ABE方法；可采用稳态生物等效性试验或使用稳定同位素开展试验。	ABE方法；可采用稳态生物等效性试验。

2017年09月30日~2017年10月31日

立项讨论

2017年11月3日

草案和大纲讨论

2017年11月初~2017年12月中旬

撰写初稿

2017年12月15日、2017年12月19日

部门内部讨论指导原则初稿

2017年12月21日

指导原则初稿专家讨论会

2017年12月22日~2018年1月7日

专家意见汇总

2018年1月8日

部门内部讨论会

2018年2月2日

专家会后修订版指导原则

2018年2月2日~2018年3月9日

征求专家意见（邮件）

2018年5月10日

部门内部讨论会

2018年6月11日

汇总意见形成征求意见稿

2018年6月12日至2018年7月11日

公开征求意见

2018年7月11日~2018年8月1日

意见汇总

2018年8月1日、2018年8月23日

部门内部讨论会

2018年8月30日

定稿会（专家、企业代表）

2018年9月3日

汇总专家意见形成终稿

2018年10月29日

正式发布



国家食品药品监督管理总局药品审评中心
CENTER FOR DRUG EVALUATION, CFDA

当前位置: 新闻中心>>工作动态>>通知公告>>新闻正文

关于公布《生物等效性研究的统计学指导原则(征求意见稿)》和《高变异药物生物等效性研究技术指导原则(征求意见稿)》的通知

发布日期: 20180612

为落实中共中央办公厅、国务院办公厅印发的《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》(厅字〔2017〕42号)的要求,进一步推进仿制药一致性评价工作,我中心针对当前生物等效性研究中的热点问题,经过了前期调

指导原则编号:

高变异药物生物等效性研究技术指导原则

(征求意见稿)

二〇一八年六月

目 录	
1	一、 概述..... 2
2	二、 研究总体设计..... 3
3	(一) 试验设计..... 3
4	(二) 样本量估计..... 5
5	三、 统计分析方法..... 5
6	(一) 平均生物等效性方法..... 6
7	(二) 参比制剂浓度的平均生物等效性方法..... 6
8	四、 报告总结与讨论..... 7
9	(一) 高变异药论证..... 7
10	(二) 风险评估..... 8
11	(三) 结果报告..... 8
12	五、 特殊考虑..... 9
13	六、 附录..... 10
14	附录 1 高变异药物生物等效性研究决策树..... 10
15	附录 2 术语表..... 10
16	17



国家药品监督管理局

国家市场监督管理总局

国家药品监督管理局关于发布生物等效性研究的统计学指导原则和高变异药物生物等效性研究技术指导原则的通告(2018年第103号)

2018年10月29日 发布

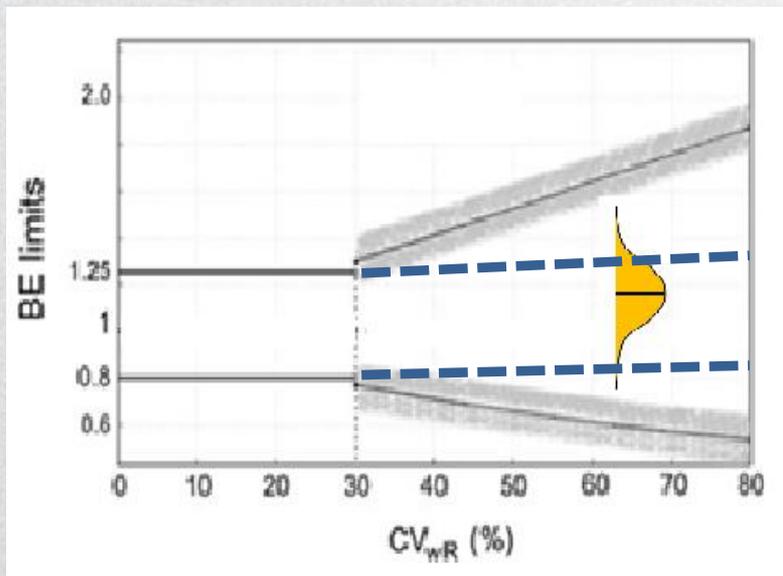
为保障仿制药一致性评价工作的顺利开展,国家药品监督管理局研究制定了《生物等效性研究的统计学指导原则》《高变异药物生物等效性研究技术指导原则》,现予发布。

特此通告。

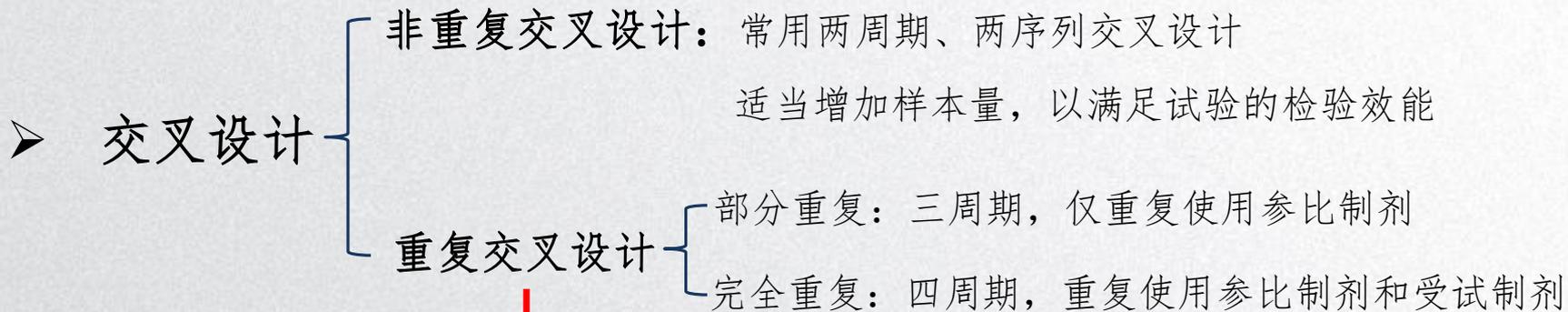
附件: 1. 生物等效性研究的统计学指导原则
2. 高变异药物生物等效性研究技术指导原则

国家药监局
2018年10月17日

- 平均生物等效性 (ABE)
- 参比制剂标度的平均生物等效性 (RSABE)



- ✓ 等效界值可放宽
- ✓ GMR点估计约束



同一受试者至少服用两次参比制剂
获得确切的参比制剂个体内变异系数

➤ 平行设计：长半衰期药物，需要更大的样本量

➤ 非重复交叉设计

两制剂、两周期、两序列交叉设计

序列	周期	
	1	2
1	T	R
2	R	T

等效界值不变；所需受试者较多

➤ 重复交叉设计

两制剂、三周期、三序列重复交叉设计

序列	周期		
	1	2	3
1	T	R	R
2	R	T	R
3	R	R	T

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

等效界值可依照参比制剂个体内变异放宽；所需受试者较少

➤ ABE方法

主要PK参数GMR的90%置信区间80.00%~125.00%

➤ RSABE法 ($S_{WR} \geq 0.294$)

✓ $(\bar{Y}_T - \bar{Y}_R)^2 - \theta s_{WR}^2$ 单侧95%置信区间上限 ≤ 0

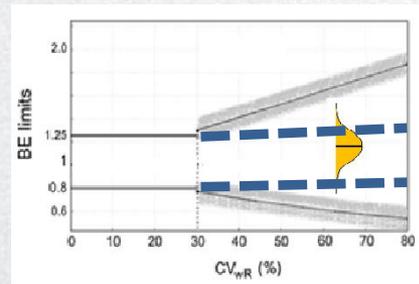
✓ 主要PK参数GMR在 0.8~1.25范围内

$$(\mu_T - \mu_R)^2 \leq \theta \sigma_{WR}^2$$

$$\theta = \left(\frac{\text{Ln}(1.25)}{\sigma_{w0}} \right)^2 \quad \sigma_{w0} = 0.25$$



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



- 计算个体内标准差 S_{WR}

$$CV_W \% = \sqrt{e^{S_{WR}^2} - 1}$$

$S_{WR} \geq 0.294$, 即 $CV_W \% \geq 30\%$

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

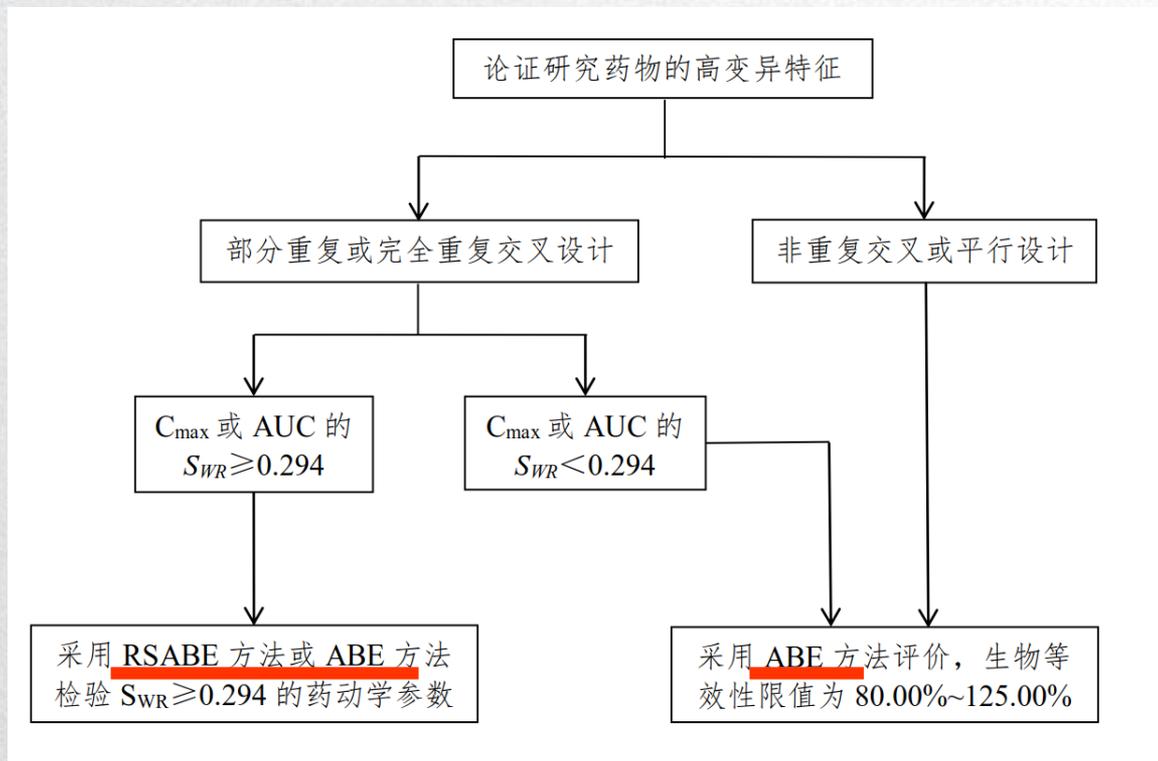
- 计算主要PK参数GMR

$$S_{WR}^2 = \frac{\sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^{ni} (D_{ij} - \bar{D}_i)^2}{2(n - m)}$$

$$D_{ij} = \ln(PK_{R1}) - \ln(PK_{R2})$$

序列	周期		
	1	2	3
1	T	R	R
2	R	T	R
3	R	R	T

- 高变异特征论证：论证RSABE方法的适用性
- 风险评估：严格控制试验质量，避免不当放宽
- 结果报告
 - 主要PK参数 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 的个体内标准差 (S_{WR})
 - 主要PK参数的个体内变异系数 ($CV_W\%$)
 - $(\bar{Y}_T - \bar{Y}_R)^2 - \theta s_{WR}^2$ 单侧95%置信区间上限
 - 主要PK参数几何均值比的点估计值



- 某高变异药物，共入组36例受试者，完全重复交叉设计

ABE方法

参数	GMR	CVw%	90%CI
AUC _{0-t}	95.13	41.9%	86.31% ~ 103.96%
AUC _{0-∞}	95.58	42.0%	86.34% ~ 104.83%
C _{max}	91.96	50.7%	79.94% ~ 103.98%

RSABE方法

参数	GMR	SWR	95% CI上限
AUC _{0-t}	95.13	0.402	-0.073
AUC _{0-∞}	95.58	0.403	-0.071
C _{max}	91.96	0.479	-0.149

- 不同研究 S_{WR} 值可能不同，空腹和餐后可能不同

参数	空腹BE			餐后BE		
	A研究	B研究	C研究	A研究	B研究	C研究
Cmax	0.37	0.39	0.32	0.43	0.40	0.48
AUC _{0-t}	0.19	0.22	0.21	0.36	0.39	0.40
AUC _{0-∞}	0.18	0.21	0.20	0.37	0.38	0.39

- 不同PK参数可能采用不同方法

参数	SWR	GMR	95% CI上限/90%CI	方法
AUC _{0-t}	0.26	1.03	98.0% ~ 107.2%	ABE
AUC _{0-∞}	0.27	1.04	98.4% ~ 109.7%	ABE
Cmax	0.35	1.18	-0.430	RSABE

➤ 暴露量-效应曲线陡峭的药物（如达比加群酯）

不建议采用RSABE方法放宽等效性判断标准

➤ 复方制剂（如缬沙坦氨氯地平片）

根据其中个体内变异较高的药物进行相应样本量估计

各组成药物应分别选择适宜的统计分析方法进行BE分析



➤ ABE方法

综合考虑试验设计、检验水准、检验效能、制剂间PK参数可能的差异、参比制剂PK参数的个体内变异

➤ RSABE方法

计算机模拟方法

将参比制剂的个体内标准差 S_{WR} 视为常数，先求得经调整的等效性界值，再代入到相应设计下基于ABE方法的计算公式求算

➤ 充分考虑可能的受试者脱落等因素

- 高变异药物BE采用ABE或RSABE方法均可
- RSABE方法可大大节约样本量
- 采用RSABE方法，受试者每个序列必须服用两次参比制剂
- 只有 $CV_w\% \geq 30\%$ 的PK参数才能采用RSABE方法进行统计分析
- 采用RSABE方法，PK参数GMR（点估计值）必须在0.8~1.25范围内
- 重复交叉设计研究周期长，应严格控制试验质量

- Barbara M. Davit, et al. Implementation of a Reference-Scaled Average Bioequivalence Approach for Highly Variable Generic Drug Products by the US Food and Drug Administration. AAPS, 2012,14: 915-924
- Vangelis K., et al. Bioequivalence of Highly Variable Drugs: A Comparison of the Newly Proposed Regulatory Approaches by FDA and EMA. Pharm Res, 2012, 29:1066–1077
- W. G. Howe. Approximate Confidence Limits on the Mean of $X + Y$ Where X and Y Are Two Tabled Independent Random Variables. J American Statistical Association, 1974, 69:347, 789-794
- Barbara M. Davit. Highly Variable Drugs: Observations from Bioequivalence Data Submitted to the FDA for New Generic Drug Applications. AAPS, 2008,10: 148-156
- Laszlo T., et al. An Exact Procedure for the Evaluation of Reference-Scaled Average Bioequivalence. AAPS,2016,18:476-489
- CFDA: 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.
- CFDA: 药物临床试验的生物统计学指导原则. 2016年6月.
- FDA: Draft Guidance on Progesterone. Feb 2011.
- Lawrence X. Yu, Bing V. Li. FDA Bioequivalence Standards. Jul 2014.
- FDA: Draft Guidance on Dabigatran Etxilate Mesylate. Jul 2017.

致 谢

- 感谢高变异药物**BE**指导原则撰写组成员及各位专家的辛勤劳动！
- 感谢各位领导和同事的大力支持！
- 谢谢各位的聆听！