

# 生物等效性试验设计

李敏

国家食品药品监督管理总局  
药品审评中心

# 主要内容

◆ 概述

◆ BE试验设计

药代动力学研究设计

审评案例分析

◆ 结语

# 生物等效性 (BE)

“在相似的试验条件下单次或多次服用相同剂量的试验药物后，受试制剂中药物的吸收速度和吸收程度与参比制剂的差异在可接受范围内。”

**-CFDA**

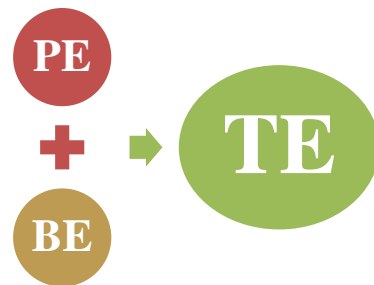
# 仿制药为何要做BE?

- 仿制药：与专利药相比**治疗等效**，可互相替代

- 治疗等效**的内涵（同FDA）：

药学等效（PE）

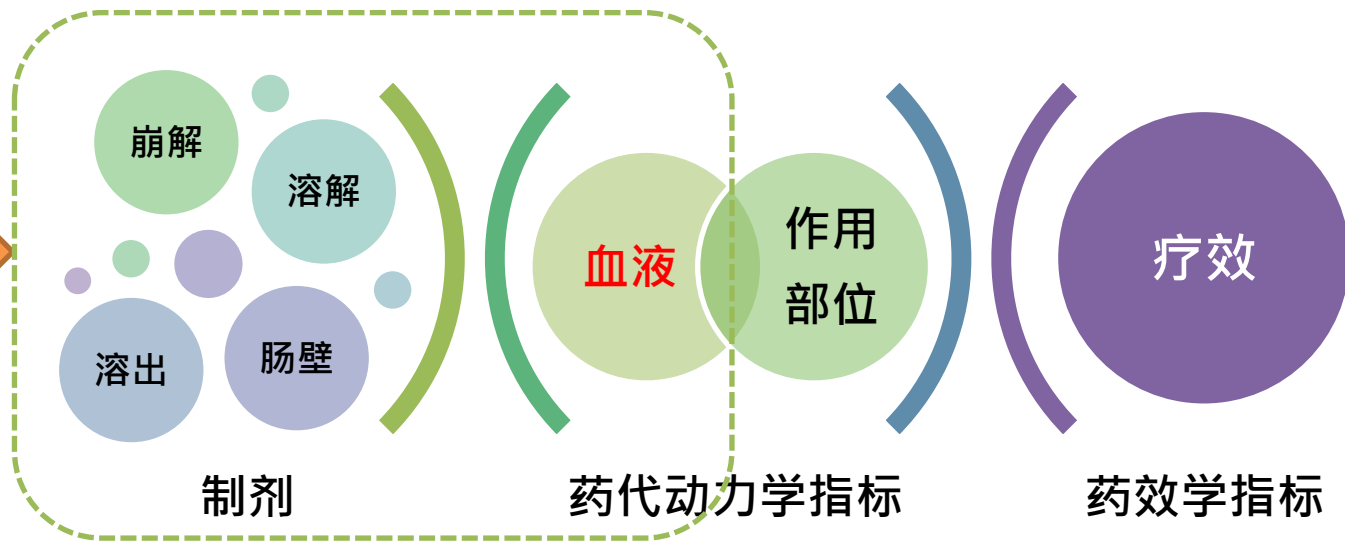
生物等效（BE）



# BE是仿制药批准上市的基础

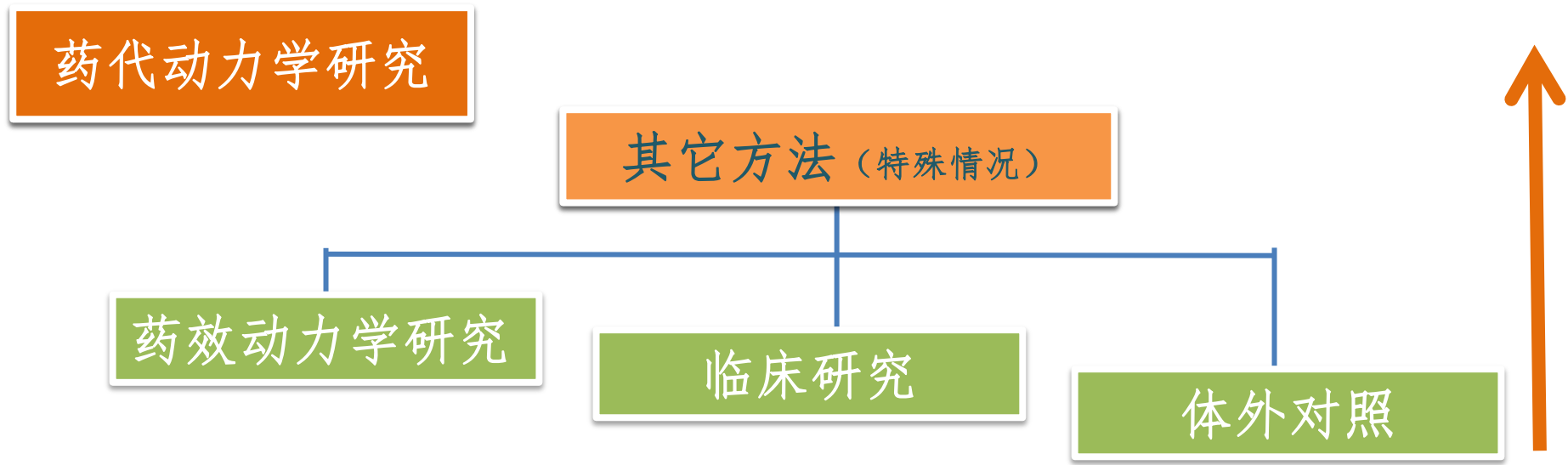
PE + BE (替代指标) = TE

相同剂型  
活性成分



从而免去大规模临床试验和研究

# BE研究方法



# BE统计假说

- 医学专家认为：制剂间差别若>20%，则存在显著差异
- 假设： $H_0$ ：不等效，差别>20%  
 $H_1$ ：等效，差别<20%，T/R在80~125%之间
- 双单侧t检验：  
 $H_{01}$ ：  $\mu_T - \mu_R \leq \theta_1$                        $H_{02}$ ：  $\mu_T - \mu_R \geq \theta_2$   
 $H_{11}$ ：  $\mu_T - \mu_R > \theta_1$                        $H_{12}$ ：  $\mu_T - \mu_R < \theta_2$

# BE统计方法

## □ 平均生物等效性（Interchangeability）

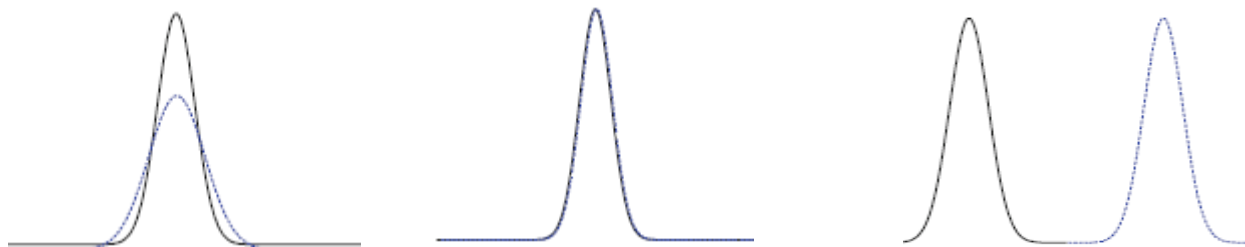
均值相近，变异不一定相近-非重复设计

## □ 群体生物等效性（Prescribability）

均值相近，且变异相近

## □ 个体生物等效性（Switchability）

每一个体均值接近，考虑个体与药品间交互作用-重复设计





# BE相关的法规&指南体系

## 我国：

- 化学药物制剂人体生物利用度和生物等效性研究技术指导原则（2005）
- 生物利用度和生物等效性试验用药品的处理和保存要求技术指导原则（2012，征求意见稿）
- 生物样品定量分析方法验证指导原则（2015，中国药典）
- 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）
- 仿制药一致性评价：
  - 普通口服固体制剂参比制剂选择和确定指导原则（2016）
  - 普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则（2016）
  - 人体生物等效性试验豁免指导原则（2016）
  - ……

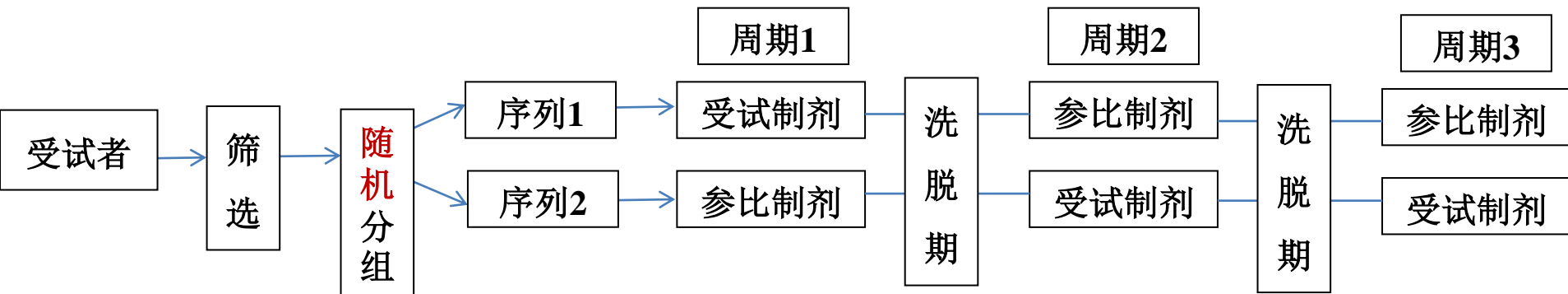
他山之石：  
EMA关于BE试验的相关指南  
FDA关于BE试验的相关指南  
FDA个药BE研究指南……

# BE的试验设计

# 合理的试验设计

- 标准 $2 \times 2$ 交叉设计
- 平行试验设计
- 重复设计
- 其它

# 合理的试验设计



# 标准2×2交叉设计

## ● 优势

- 通用且最为广泛接受和推荐的设计方案
- 每例受试者以自身作为对照

## ● 缺点

- 不适用于半衰期长的药物
- 用于患者时可操作性不强
- 不适用于高变异性药物

# 平行设计

- 特点

- 适用于长半衰期药物
- 每位受试者只服用一种剂型
- 一般每个试验组的受试者人数相同

- 优点

- 临床有时比交叉设计快

- 缺点

- 与交叉设计相比统计功效较低
- 需要更多的受试者数
- 需考虑受试者的基因表型呈现多态性

# 重复设计

## ● 特点

- 适用于高变异性药物等
- 完全重复的4周期设计、部分重复的三周期设计

## ● 优点

- 高效、低变异、减少受试者数量
- 每位受试者服用两次参比药物和一/两次受试药物，有利于研究者了解变异的根本原因（源于受试者或制剂）

## ● 缺点

- 实施难度增加且受试者依从性要求高
- 费时—3~4周期,仅临床部分可能就需要4-6周
- 可能由于依从性问题和操作复杂性导致研究效率低下

# 受试者的选择

我国与FDA要求基本一致（涵盖一般人群的特征）

- 一般应符合以下要求：
  - 年龄：≥18周岁；如主要拟用于老年人，尽可能入>60岁
  - 性别：如用于两种性别，一般应有适当的性别比例
  - 人群：健康受试者，除非可能面临安全性的风险时，建议选目标患者
  - 例数：应具有足够的统计学效力



# 样本量

- 根据设计类型、生物等效判断标准和统计学要求，采用合适的方法确定样本量
- 统计学要求： $\alpha$ 、power、差别、变异度（个体内/间CV）
  - $\alpha$ ：显著性水平，I类错误：假阳性，消费者风险
  - $\beta$ ：II类错误：假阴性，申办者风险
  - Power：把握度， $1-\beta$ ，当实际为 $H_1$ 时，拒绝 $H_0$ 的可能性  
统计检验获得正确结论的概率
  - 差别：T/R的BE测定指标比值
- 应有充分的例数且考虑可能的脱落或退出
- 替补受试者将使统计模型及分析复杂化

# 参比制剂-一致性评价的首要问题

- **美国FDA**：橙皮书，RLD，RS
- **WHO/PMDA**：橙皮书
- **我国**：用于仿制药一致性评价的对照药品，可为原研药品或国际公认的同种药品
  - 国际公认的同种药品是指在欧盟、美国获准上市并获得参比制剂地位
  - 他们通常具有完善的临床研究数据或生物等效性研究数据

# 参比制剂的选择

- **RLD**: 仿制药的仿制对象
- **RLD**: 具有全面安全性和有效性证据, 并获批的药物, 无论是否撤市
- **RS (Reference Standard)**: FDA选定的ANDA申请人在开展体内BE研究中须使用的药品。
- 仿制药申请人必须证明其仿制药在活性成分、剂型、给药途径、规格、说明书和使用条件等方面与RLD均相同。

## Referencing Approved Drug Products in ANDA Submissions

### Guidance for Industry

#### DRAFT GUIDANCE

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 60 days of publication in the *Federal Register* of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit electronic comments to <http://www.regulations.gov>. Submit written comments to the Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the *Federal Register*.

For questions regarding this draft document, contact (CDER) Gail Schmerfeld 301-796-9291.

U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

January 2017  
Generics

Mkt. Status	Active Ingredient	Appr. No.	Strength	RLD	RS
RX	HALOPERIDOL	A071208	2MG		RS
DISCN	HALOPERIDOL	N015921	0.5MG **Federal Register determination that product was not discontinued or withdrawn for safety or efficacy reasons**	RLD	
DISCN	HALOPERIDOL	N015921	1MG **Federal Register determination that product was not discontinued or withdrawn for safety or efficacy reasons**	RLD	
DISCN	HALOPERIDOL	N015921	2MG **Federal Register determination that product was not discontinued or withdrawn for safety or efficacy reasons**	RLD	
DISCN	HALOPERIDOL	N015921	5MG **Federal Register determination that product was not discontinued or withdrawn for safety or efficacy reasons**	RLD	
DISCN	HALOPERIDOL	N015921	10MG **Federal Register determination that product was not discontinued or withdrawn for safety or efficacy reasons**	RLD	
DISCN	HALOPERIDOL	N015921	20MG **Federal Register determination that product was not discontinued or withdrawn for safety or efficacy reasons**	RLD	
RX	HALOPERIDOL	A071208	0.5MG		

# 多规格的选择

所有规格都需要给药进行BE吗？

- 一般采用最高规格

- 低规格在以下条件豁免：

  - 高规格BE；处方比例相似；溶出相似（不同pH值）

  - 处方比例相似：

  - 活性/非活性组分比例相似；

  - 高活性药，不同规格制剂重量一致，差异不超过10%；各规格采用相同非活性组分；规格的变更通过改变活性组分用量及1个或多个非活性组分的用量实现

# 给药剂量

- 推荐剂量：最大规格
- 特殊情况：较低规格

氯氮平（12.5、25、50、**100**、200 mg）

需满足：线性药代、处方比例相似、溶出曲线相似

- 服用多片的情况：单次给药剂量在说明书范围内、且安全，为提高分析目的
- FDA：一般推荐采用市售最高规格，一个单位的给药量（1粒或片）

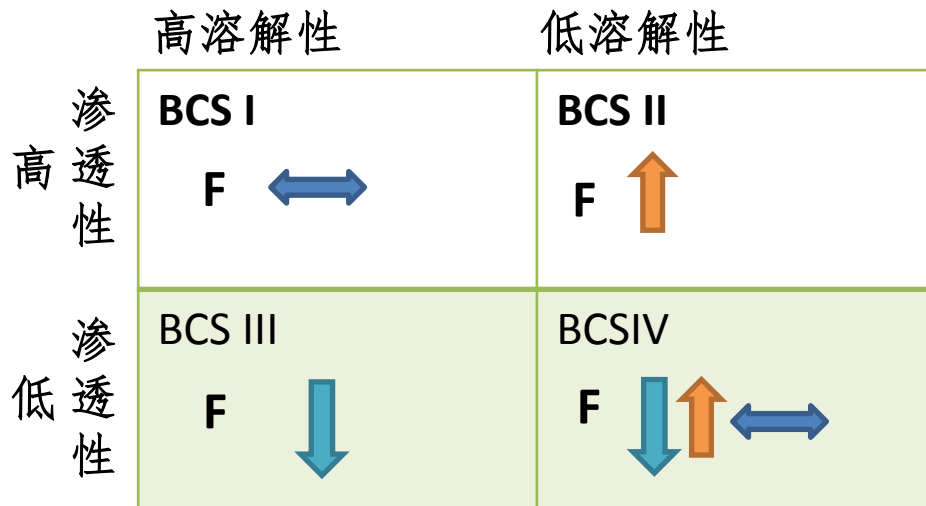
# BE要求提升——要求空腹&餐后

- 推荐同时考察空腹和餐后
- 速释制剂在以下等情况下可豁免餐后：
  - 参比制剂说明书注明“仅空腹服药”（饭前1h或饭后2h服用）
  - 癌症患者无法进食高脂餐
- 缓控释制剂推荐同时考察空腹餐后

# 食物影响机制及效应

## 机制

- 胃排空
- 胃pH改变
- 胆汁分泌
- 内脏血流增加
- 相互作用
- ...



# 为什么要求“空腹+餐后”

- **空腹原因**：更易探查制剂间差异，将非制剂因素引起的变异最小化
- **餐后原因**：考察最大影响下制剂是否等效
- 同一制剂，空腹餐后不一定一致

非洛地平缓释片：空腹生物等效，餐后C<sub>max</sub>和AUC均高20-30%。

度洛西汀肠速微丸（胶囊）：餐后生物等效，空腹后C<sub>max</sub>和AUC均高。

- 原研药无食物影响，未必仿制药无食物影响

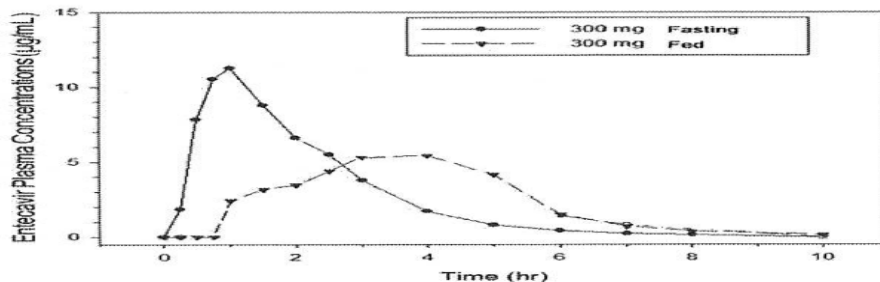


图 食物对恩替卡韦体内过程的影响（数据来源：Clinical Pharmacology 1: Phase 1 Studies and Early Drug Development, Robertson S. US FDA）

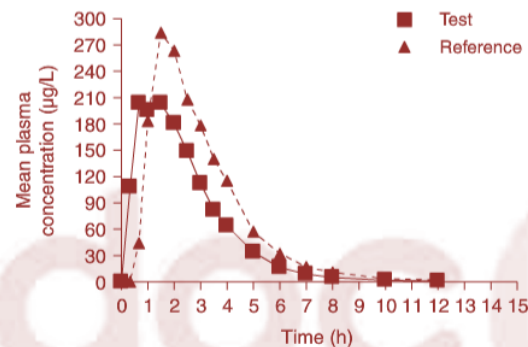
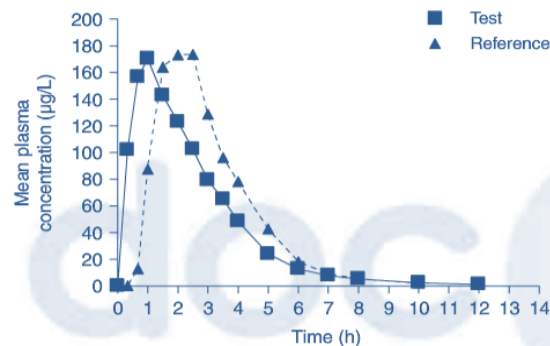


# 缓控释制剂多次给药要求取消

- 一般为单次给药  
单次给药对制剂间差异的探查更敏感
- 多次给药  
取消缓控释制剂需进行多次给药BE研究的要求  
(2005年指南)  
多次给药仅推荐在给予固定剂量的患者中进行  
由于安全性/耐受性的原因无法给予健康受试者，仅  
能给予患者，且患者无法停药

# 多次给药更敏感的特例

- 奥美拉唑对酸敏感，易降解，故制成肠溶片
- 仿制药:肠溶衣，触发条件为 $\text{pH}>3$ 与原研药释药机制不同
- 单次空腹BE通过（空腹 $\text{pH}1.5-2$ ）
- 多次给药后，胃 $\text{pH}$ 升高，当 $\text{pH}>3$ 时，释放降解



# 采血点设计

我国与美国FDA要求基本一致

- 恰当设定样品采集时间，使其包含吸收、分布、消除相
- 最少**12-18**个采样点
- 覆盖药物/代谢物至少**3**个消除半衰期
- 消除相至少采集**3-4**个样品以准确估算末端斜率
- $AUC_{0-t}$ 至少覆盖 $AUC_{0-\infty}$ 的**80%**

洗脱期： >7 个半衰期

特殊品种需考虑到慢代谢者的情况

# 检测对象

- **一般**：推荐仅测定原药
- **特例**：除非原药浓度过低不可准确检测（测代谢物）或代谢物具有显著活性&母药进入体循环前已代谢（原药/代谢物）
- **原因**：与代谢物相比，原药药时曲线对制剂的变化更敏感，而代谢物药时曲线更多反映代谢物形成、分布和消除，难以反映制剂间的细微差异，多数情况下，代谢产物的CI要小于原药
- 当测定活性代谢物时，可能需要调整洗脱期和取样时间以获得可靠的代谢物的药代曲线。

# 内源性物质

- **内源性物质**：如氨基酸、维生素、激素等  
来源：1) 机体产生：多点测定基线值；  
2) 源于食物：严格控制饮食，标准化
- **要求**：估算基线值，有周期特异性的，建议每个周期均采集基线
- **评价方法**：一般需校正，扣给药前基础值获得校正后净浓度。校正前后数据均应提供并统计分析。以校正后的PK参数为基础进行BE分析。具有昼夜节律的内源性药物，如激素等，需考虑采用点对点校正。
- 扣基线后血药浓度为负值？

# 两个例子

- 给药方法:

左甲状腺素钠，本底水平高，低剂量变异比高剂量高  
FDA推荐给药剂量600  $\mu\text{g}$ 。

- 环境条件标准化:

氯化钾缓释胶囊，  
每个周期包括饮食平衡期（4天）、基线期（2天）及给药期（2天），  
整个试验的关键环节是受试者给予标准化饮食，其中钾、钠、热量以及饮水量均控制并可知，保证受试者的环境可控，尽量室内并限制活动，避免过多出汗导致钾流失

# 单次给药评价参数

- 主要参数
  - $C_{\max}$
  - $AUC_{0-t}$ ，应明确AUC值计算方法，不推荐房室模型参数
  - $AUC_{0-\infty}$
- 次要参数：
  - $T_{\max}$ ：给药后观察到  $C_{\max}$  时的时间点
- 其他信息：
  - $T_{1/2}$ ：血浆（血清、全血）半衰期
  - …
- $C_{\max}$ 、AUC经Log转换后进行ANOVA分析

# 在稳态及尿样评价参数

- 对于稳态研究
  - $AUC_{\tau}$  ,  $C_{max ss}$
- 当采用尿样时
  - 累积尿回收(Ae)而非AUC
  - 最大尿排泄率而非 $C_{max}$



# 提升BE要求——严格的判定标准

- **现行标准：**  $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $C_{max}$ 几何均值比的90% CI在80.00~125.00%之间。
- **原标准：**  $C_{max}$ 在70-143%之间，AUC在80~125%之间（2005版BE指南）  
 $C_{max}$ 在75-133%之间，AUC在80~125%之间（2010版药典）
- **现行标准与国际标准一致**  
**FDA：**  $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $C_{max}$ ：90%的CI须在80.00-125.00%之间  
**EMA：**  $AUC_{0-t}$ 、 $C_{max}$ ：90%CI须在80.00-125.00%

# 特殊评价指标——截取AUC

- 我国/FDA/欧盟：对于长半衰期药物采用 $AUC_{0-72\text{ h}}$
- 优点：
  - $t_{\max}$ 附近密集采血，提高 $t_{\max}$ 和 $C_{\max}$ 计算的精密度
  - 不需很高的分析灵敏度以描述消除相
- 原理：口服速释制剂，C-T曲线最重要的部分为至吸收相完成  
BE决策过程时，处置相不会反映受试及参比的制剂差异
- 注意：分布和清除个体内变异较低的药物，可以 $AUC_{0-72}$ 替代 $AUC_{0-t}$ 或 $AUC_{0-\infty}$ 。否则，应谨慎

# 特殊评价指标—— pAUC

举例：唑吡坦缓释片，催眠药

- 起效快，半衰期短，约**2.4h**，作用仅可维持**6h**
- **FDA**个药指南中，要求评价如下参数： $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-1.5h}$ 、 $AUC_{1.5-t}$ 、 $AUC_{0-\infty}$
- 保证入睡、睡眠维持
- 设计考虑：**1.5h**前需密集采样， $AUC_{0-1.5h}$ 变异较高，可考虑重复设计，参比制剂校正的平均生物等效性方法评价

# 高变异药物

- **概念**：高变异药，个体内变异： $C_{max}$ 和/或AUC的 $CV_w$ 大于30%
- **原因**：API、制剂、试验...
- **特点**：安全性、变异度、BCS分类
- **例子**：ACEI类前药、钙通道拮抗剂、他汀类、二磷酸盐（ $F < 1\%$ ）
- **BE试验问题**：样本量大、失败率高、更多受试者暴露于不必要的临床试验，成本增加，推高药品价格

intraCV%	GMR (80-125%)			GMR (80-125%) CI (80-125%)		
	15	25	35	15	25	35
TRUE RATIO						
1.0	100	100	99.9	99.9	83.8	42.6

n=24 模拟  
即使自身对比也有  
>50%机会不等效

# 统计原理

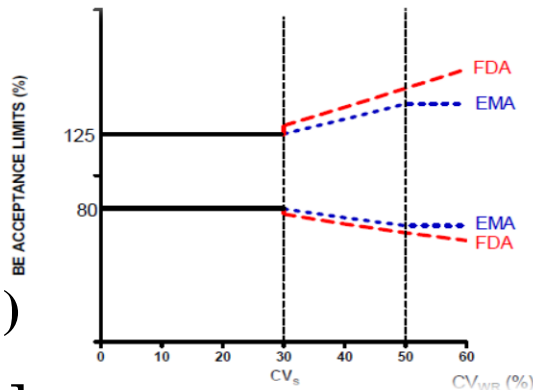
- 平均生物等效性:  $(\mu_T - \mu_R)^2 \leq \theta_A^2$   
 $\ln(0.8) \leq \mu_T - \mu_R \leq \ln(1.25)$

- RSABE:  $\frac{(\mu_T - \mu_R)^2}{\sigma_{WR}^2} \leq \theta_s$

$\sigma_{WR}^2$  为参比制剂的群体个体内方差;  $\theta_s = \left( \frac{\ln(1.25)^2}{\sigma_{W0}^2} \right)$   
 $[\ln(0.8) \frac{\sigma_{WR}}{\sigma_{W0}}] \leq \mu_T - \mu_R \leq [\ln(1.25) \frac{\sigma_{WR}}{\sigma_{W0}}]$

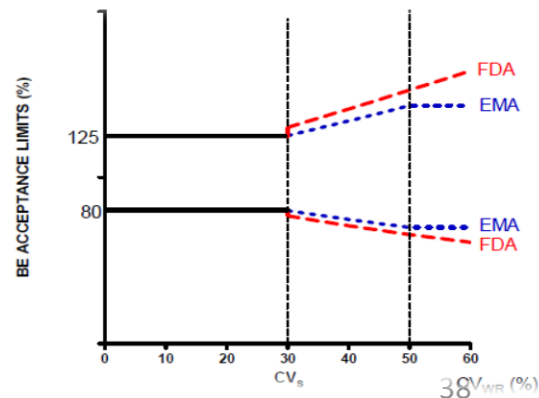
$$\sigma_{W0} = 0.25, \quad S_{WR} = 0.294, \quad s^2 = \ln(CV^2 + 1)$$

是否采用RSABE的前提:  $S_{WR}$  是否  $\geq 0.294$



# 监管要求

- EMA:  $C_{max}$ 最大可放宽至69.84-143.19%; AUC不可调整
- GMR应在80.00-125.00%之间
- 设计: 部分重复 (三交叉, RTR、TRR或RRT)  
完全重复 (四交叉, TRTR或RTRT)  
不少于24例
- 须证明 $C_{max}$ 的个体内变异>30%,且非异常值造成



# 两个例子

参数	T/R	90% CI	$S^2_{WR}$	$S_{WR}$	标准	采用方法	结果
$AUC_{0-t}$	1.17	93.91~132.91	0.5723	0.7565	-0.2893	<b>RSABE</b>	通过
$AUC_{0-\infty}$	1.11	94.64~124.91	0.3452	0.5875	-0.1767	<b>RSABE</b>	通过
$C_{max}$	1.19	100.47~133.26	0.3768	0.6138	-0.1684	<b>RSABE</b>	通过
$AUC_{0-t}$	0.99	89.82~109.53	0.07425	0.2725	-0.03914	未校正	通过
$AUC_{0-\infty}$	1.02	92.57~111.77	0.06561	0.2561	-0.03126	未校正	通过
$C_{max}$	0.98	85.70~110.54	0.1069	0.3270	-0.05294	<b>RSABE</b>	通过

# 关注特殊问题的处理

- $C_{\max}$  出现在首个样品
- 给药前血药浓度不为0 ( $>5\%C_{\max}$ )
- 试验过程中出现呕吐( $2 \times T_{\max}$ )
- 缓释制剂，在说明书服药间隔内呕吐
- 脱落数据的处理
- 分组试验
- .....

应在方案中规定，并按照方案执行



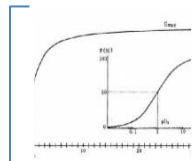
# 其他评价方法

其他  
评价  
方法  
适用  
条件

血浆和(或)尿液中的药物和(或)代谢物浓度太低以至于无法测定

药物和(或)代谢物浓度并不能用现有分析方法可靠测量

测量的药物浓度并不代表一个具体药品的有效性和安全性的指标(如局部吸收,局部起效)



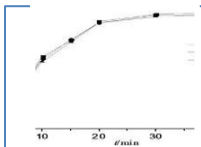
## 药效动力学研究

药效指标的 $\Delta C_{max}$ 、 $\Delta AUEC$



## 临床比较研究

- 临床终点



## 体外BE

- 溶出方法

# 审评案例分析

# 案例分析 1

## 采血点设计不当

**品种描述：**缓释制剂，参比制剂与受试制剂 $T_{max}$ 相差很大，采血点设定按照文献中参比制剂的参数进行设定，5.5h vs.12h

## 审评意见：

(1) 采血时间点设置不合理。受试制剂组 $T_{max}$ 附近无充足采血点，导致受试制剂实际峰浓度 $C_{max}$ 检测可能不准确，即用于等效性评价的重要参数之一 $C_{max}$ 不可靠。

(2) 受试制剂消除相有效浓度数据数量不足（24h、48h）； $AUC_{0-t}/AUC_{inf}<0.8$ 的受试者超过20%。获得的用以评价等效性与否的两个主要药动学参数 $C_{max}$ 和AUC均不可靠，不支持进行生物等效性判断。

# 案例分析 2

## 检测物质选择不当

- **品种描述**

前药；原药吸收后快速代谢，原药和主要代谢物均无药理作用，活性代谢物不稳定，检测物质选择无活性的代谢产物并用于BE评价

- **审评意见：**BE一般推荐仅测定原药，由于原药的药时曲线更能灵敏的反映制剂间的差异，项目进行时已有成熟的质谱法可准确定量检测原药浓度，不应选择无活性代谢产物作为检测对象

# 案例分析3

## 药效学BE剂量选择不当

- **品种描述**

活性成分口服不吸收，主要在胃肠道局部发挥治疗作用，无法用体内PK的方法评估生物等效性，采用药效动力学方法。但试验选择剂量较高，处于量效曲线的平台期。

- **审评意见：**药效动力学测定要求给药剂量应处于量效曲线敏感期，才能灵敏的反映制剂间的差异。

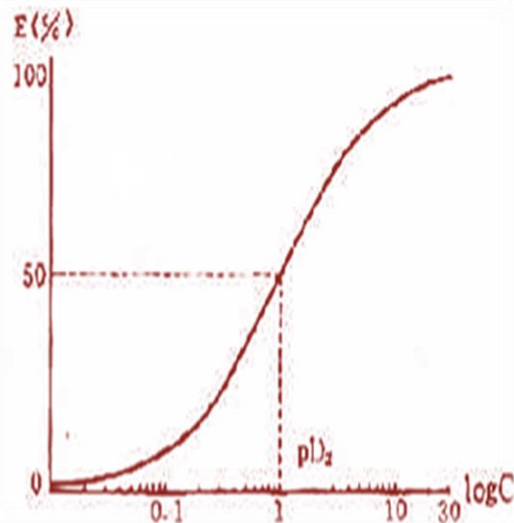
# 案例分析4

## 药效学BE剂量选择不当

- 品种描述

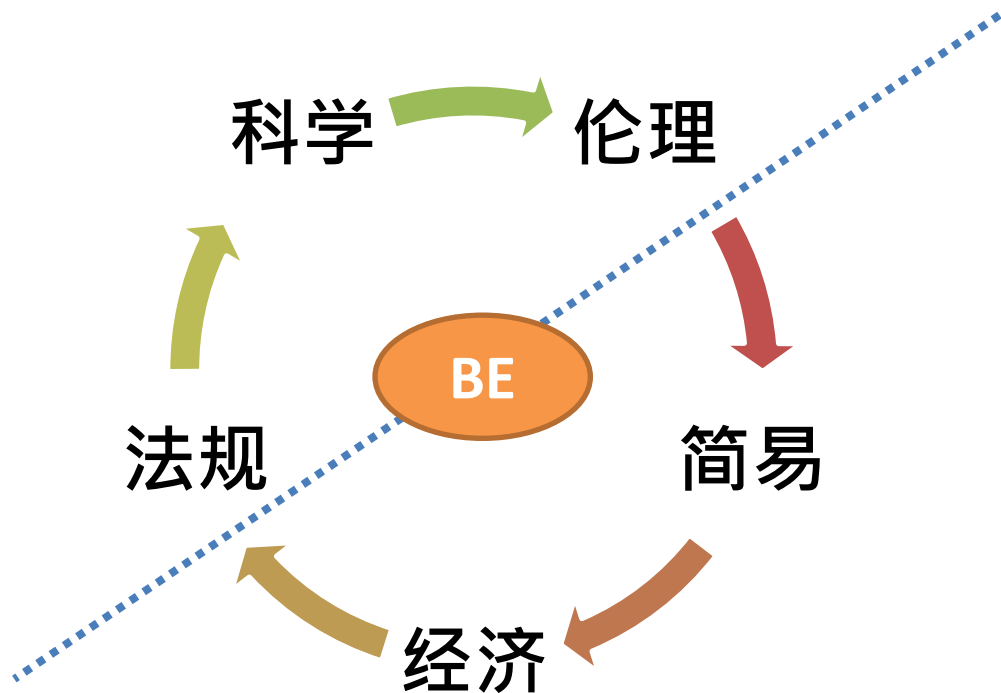
药品活性成分口服不吸收，主要在胃肠道局部发挥治疗作用，无法用体内药代动力学参数评估生物等效性，采用药效动力学方法。但试验选择剂量较高，处于量效曲线的平台期。

- 审评意见：药效动力学测定要求给药剂量应处于量效曲线敏感期，才能灵敏的反映制剂间的差异。

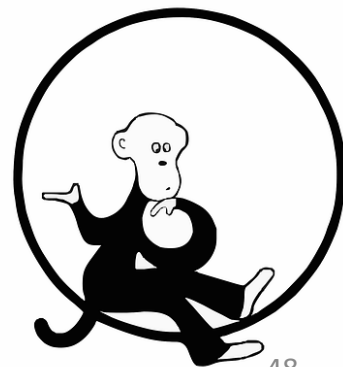


# 结语

# 作为一名BE设计者



基本理念：设计目标  
最可靠方法  
最大程度降低变异和偏差





谢 谢