

附件13

# 艾曲泊帕乙醇胺片生物等效性研究 技术指导原则

2024年4月

# 目 录

<u>一、概述</u> .....	3
<u>二、人体生物等效性研究设计</u> .....	3
<u>(一) 研究类型</u> .....	3
<u>(二) 受试人群</u> .....	4
<u>(三) 给药剂量</u> .....	4
<u>(四) 给药方法</u> .....	4
<u>(五) 血样采集</u> .....	4
<u>(六) 检测物质</u> .....	4
<u>(七) 生物等效性评价</u> .....	4
<u>(八) 其他</u> .....	4
<u>三、人体生物等效性研究豁免</u> .....	5
<u>四、参考文献</u> .....	5

# 艾曲泊帕乙醇胺片生物等效性研究技术指导原则

## 一、概述

艾曲泊帕(Eltrombopag)为小分子血小板生成素(TPO)受体激动剂,艾曲泊帕乙醇胺片临床用于既往对糖皮质激素、免疫球蛋白等治疗反应不佳的成人和12岁及以上儿童慢性免疫性(特发性)血小板减少症(ITP)患者,使血小板计数升高并减少或防止出血。本品仅用于因血小板减少和临床条件导致出血风险增加的ITP患者。本品应在以下产品使用前间隔至少2小时或使用后间隔至少4小时服用,包括抗酸药、富含钙( $\geq 50\text{mg}$ 钙)的食物(如乳制品、豆制品(不包括豆奶)、海产品、芝麻、脱水蔬菜等,具体可参考《中国食物成分表》)、或含有多价阳离子(如铝、钙、铁、镁、硒和锌)的矿物质补充剂。

艾曲泊帕乙醇胺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

采用两制剂、两周期、两序列交叉设计,进行空腹和餐后条件下单次给药的人体生物等效性研究。

## （二）受试人群

健康成人受试者。

## （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

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

血浆中的艾曲泊帕。

## （七）生物等效性评价

以艾曲泊帕的  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  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  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  的几何均值比的 90% 置信区间在 80.00%-125.00% 之间。

## （八）其他

1. 多价阳离子（如钙、铝、铁、镁、硒和锌等）对艾曲泊帕体内暴露影响较大，高脂餐的设计建议参考参比制剂说明书中相关内容，有利于避免相关因素对生物等效性研究结果的影响。

2. 应排除肝功能异常的受试者。

3. 应在研究前、后监测受试者血小板计数。

4. 考虑到艾曲泊帕终末半衰期较长，交叉试验应在周期间设计足够的清洗期。也可考虑采用平行试验设计。

### 三、人体生物等效性研究豁免

若同时满足以下条件，可豁免 25 mg 规格的人体生物等效性研究：1. 50 mg 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. 艾曲泊帕乙醇胺片（瑞弗兰®/Revolade®）说明书. 2023.

2. 国家药品监督管理局. 《以药代动力学参数为终点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. *Draft Guidance on Eltrombopag Olamine*. 2021.