

附件 7

巯嘌呤片生物等效性研究 技术指导原则

2024 年 4 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) 血样采集.....	2
(六) 检测物质.....	2
(七) 生物等效性评价.....	2
(八) 其它.....	2
三、人体生物等效性研究豁免.....	3
四、参考文献.....	3

巯嘌呤片生物等效性研究技术指导原则

一、概述

巯嘌呤（Mercaptopurine）是一种嘌呤类似物，通过细胞内转运和活化形成代谢物，包括硫鸟嘌呤核苷酸（TGNs）。TGNs与DNA或RNA的结合导致细胞周期阻滞和细胞死亡。巯嘌呤临床用于治疗绒毛膜上皮癌、恶性葡萄胎、急性淋巴细胞白血病及急性非淋巴细胞白血病、慢性粒细胞白血病的急变期。本品毒理研究中表现出一定的遗传毒性、生殖毒性和致癌性，临床使用中显示出具有临床意义的骨髓抑制、肝毒性、免疫抑制、与治疗相关的恶性肿瘤、胚胎毒性等不良反应，因此在研究中应当关注受试者的安全和保护等。

巯嘌呤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

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

（二）受试人群

建议选择稳定接受巯嘌呤治疗方案的患者作为受试者。

（三）给药剂量

建议选择基于50mg规格制剂开展研究，可根据用药需求给予多个相同规格的制剂单位。需同时与临床专家讨论剂量问题，给药剂量和治疗方案应与患者现有治疗方案相同，且两周期给药剂量应保持一致。

（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

血浆中的巯嘌呤。

（七）生物等效性评价

以巯嘌呤的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 作为生物等效性评价指标，采用平均生物等效性（Average Bioequivalence, ABE）方法进行评价，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} 和 $AUC_{0-\infty}$ 的几何均值比的90%置信区间在80.00%~125.00%范围内。

（八）其它

1.考虑目标患者治疗方案通常包括每日口服巯嘌呤和每周口服甲氨蝶呤。由于甲氨蝶呤可能在其给药后的不同时间

对巯嘌呤的药代动力学产生不同的潜在影响，故本品生物等效性研究两周期中研究药物和甲氨蝶呤给药的时间间隔应保持一致。

2. 临床使用本品具有潜在的危险性，原则上不建议采用健康人作为受试者。如果采用健康成年受试者，申办方和研究相关方须充分评估安全性风险，并制定严格的受试者入排标准和安全性风险管控措施等；为减少受试者非必要暴露，不建议采用重复试验设计。

3. 研究中应排除遗传性巯嘌呤甲基转移酶缺乏的人群。

4. 应充分告知受试者相关风险，知情同意书须包含巯嘌呤在人体细胞和动物模型中具有遗传毒性等信息。

三、人体生物等效性研究豁免

不适用。

四、参考文献

1. 国家药品监督管理局. 巯嘌呤片说明书. 2022.
2. 国家药品监督管理局. 以药动力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. 2018. U.S. Food and Drug Administration. Label for PURINETHOL®. 2020.

5. U.S. Food and Drug Administration. Draft Guidance on Mercaptopurine. 2011.