

附件 5

利丙双卡因乳膏生物等效性研究 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.....	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	3
四、参考文献.....	3

利丙双卡因乳膏生物等效性研究技术指导原则

一、概述

利丙双卡因乳膏（Lidocaine and Prilocaine Cream）是利多卡因和丙胺卡因按重量比 1:1 混合制备而成的复方乳膏剂，用于针穿刺、浅层外科手术的皮肤局部麻醉。

利丙双卡因乳膏人体生物等效性研究应符合本指导原则要求，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》《皮肤外用化学仿制药研究技术指导原则（试行）》等指导原则。

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，进行空腹条件下的单次皮肤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

根据原研进口产品说明书，成人每 10cm² 约给药 1.5g。建议单次给药总量不超过 60g。

（四）给药方法

皮肤局部涂抹。

（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

血浆中的利多卡因、丙胺卡因。

（七）生物等效性评价

以利多卡因、丙胺卡因的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 作为生物等效性研究评价指标。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 90% 置信区间在 80.00%~125.00% 范围内。

（八）其他

1、若 Q1、Q2 不一致（但关键辅料一致），Q3 一致的前提下，可以采用 PK-BE 研究桥接与参比制剂的一致性进行上市申请。

2、受试者给药前给药部位皮肤应完好无损。

3、应在本研究中同时观察受试制剂与参比制剂的皮肤反应性，并评价两制剂皮肤反应的可比性。观察局部皮肤反应应包括以下几点：苍白或发白、红斑、温感、水肿和

皮疹等。应记录反应程度和缓解时间，并将观察结果制成表格。

三、人体生物等效性研究豁免

本项不适用。

四、参考文献

1. 国家药品监督管理局. 利丙双卡因乳膏（恩纳）说明书. 2019.
2. 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.
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. 国家药品监督管理局. 皮肤外用化学仿制药研究技术指导原则（试行）. 2021.
5. U.S. Food and Drug Administration. Draft Guidance on Lidocaine; Prilocaine. 2014.