哌柏西利片生物等效性研究

技术指导原则

（征求意见稿）

2024年7月

目 录

[一、概述 1](#_Toc172272790)

[二、人体生物等效性研究设计 1](#_Toc172272791)

[（一）研究类型 1](#_Toc172272792)

[（二）受试人群 2](#_Toc172272793)

[（三）给药剂量 2](#_Toc172272794)

[（四）给药方法 2](#_Toc172272795)

[（五）血样采集 2](#_Toc172272796)

[（六）检测物质 2](#_Toc172272797)

[（七）生物等效性评价 2](#_Toc172272798)

[（八）其他 3](#_Toc172272799)

[三、人体生物等效性研究豁免 3](#_Toc172272800)

[四、参考文献 3](#_Toc172272801)

哌柏西利片生物等效性研究技术指导原则

（征求意见稿）

# 一、概述

哌柏西利片（Palbociclib Tablets）是细胞周期蛋白依赖性激酶4和6（CDK4/6）的抑制剂，通过抑制细胞周期从G1进展到S期，减少细胞增殖而发挥作用。哌柏西利片适用于激素受体（HR）阳性、人表皮生长因子受体2（HER2）阴性的局部晚期或转移性乳腺癌，应与芳香化酶抑制剂联合使用作为绝经后女性患者的初始内分泌治疗，可与食物同服或不同服。

哌柏西利片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》等相关指导原则。

# 二、人体生物等效性研究设计

## （一）研究类型

采用单剂量、两制剂、两周期、两序列交叉设计，进行3项人体生物等效性研究：空腹生物等效性研究、餐后生物等效性研究、合并使用降低胃酸药物（Acid-Reducing Agents, ARA）条件下的空腹生物等效性研究。

哌柏西利的溶解度具有pH依赖性，溶解度随pH值的增加显著降低。哌柏西利片处方工艺的差异可能会使胃酸分泌不足或合并使用ARA等人群在空腹用药时存在生物利用度降低风险，因此除常规的空腹和餐后生物等效性研究外，还推荐开展合并使用ARA条件下的生物等效性研究，以证明在较高pH环境下受试制剂与参比制剂的生物等效性。为避免食物对胃pH产生影响，该研究中哌柏西利片应在空腹条件下给药。

## （二）受试人群

健康成年受试者。

## （三）给药剂量

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

血浆中的哌柏西利。

## （七）生物等效性评价

以哌柏西利的Cmax、AUC0-t和AUC0-∞作为评价指标，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Cmax、AUC0-t和AUC0-∞的几何均数比值的90%置信区间在80.00%~125.00%范围内。

## （八）其他

1. 质子泵抑制剂（Proton Pump Inhibitors, PPIs）是目前广泛应用的胃酸抑制效果相对较好的ARA，推荐选择PPI作为ARA开展合并使用ARA条件下的生物等效性研究。PPI对胃pH的升高效应取决于其种类和给药剂量。应选择通过其他相互作用机制对哌柏西利药代动力学影响较小的PPI（例如，雷贝拉唑）以及发挥较大胃酸抑制效应的剂量。PPI一般应提前4~5天给药。

2. 受试者应在研究期间及末次给药后的三个月内采取有效避孕措施，其中女性受试者应在研究期间采用非激素避孕措施。

# 三、人体生物等效性研究豁免

若同时满足以下条件，可豁免低规格制剂的人体生物等效性研究：（1）申报的最高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. 哌柏西利片（爱博新**®**）说明书. 2024.

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. U.S. Food and Drug Administration. *Label for IBRANCE® capsule & tablet*. 2023.

5. U.S. Food and Drug Administration. *Clinical Pharmcology Review for IBRANCE® tablet*. 2019.

6. U.S. Food and Drug Administration. *Draft Guidance on Palbociclib*. 2022.

7. European Medicines Agency. *Palbociclib hard capsule 75mg, 100mg and 125mg and film-coated tablet 75mg, 100mg and 125mg product-specific bioequivalence guidance*. 2022.