

附件 8

瑞戈非尼片生物等效性研究 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) 其他.....	2
三、人体生物等效性研究豁免	2
四、参考文献.....	2

瑞戈非尼片生物等效性研究技术指导原则

一、概述

瑞戈非尼（Regorafenib）为小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂。用于治疗部分转移性结直肠癌、胃肠道间质瘤、肝细胞癌。瑞戈非尼片的规格为 40mg，推荐临床治疗剂量为 160mg。瑞戈非尼在低于人预期暴露量（临床推荐剂量时）时，引起大鼠、兔的胚胎死亡，并有致畸作用。原研说明书显示，与空腹相比，随高脂早餐给药后瑞戈非尼的暴露量增加 48%，随低脂早餐给药后增加 36%。

瑞戈非尼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》等相关指导原则要求。

二、人体生物等效性研究设计

（一）研究类型

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

（二）受试人群

推荐采用健康受试者。其中女性受试者应无生育潜力；男性受试者应无生育意愿，且在研究期间和最终给药剂量后

3 个月内需采用有效的避孕措施。

（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

血浆中的瑞戈非尼。

（七）生物等效性评价

以瑞戈非尼的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 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 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）其他

依据《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》，本研究应采用高脂餐。

三、人体生物等效性研究豁免

本品在国内仅上市 40mg 规格，此项不适用。

四、参考文献

1. 国家药品监督管理局. 瑞戈非尼片说明书. 2021.
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. 瑞戈非尼片说明书. 2020.
5. U.S. Food and Drug Administration. Draft Guidance on Regorafenib. 2021.