

附件 6

硫唑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	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) 其它	2
三、人体生物等效性研究豁免	3
四、参考文献	4

硫唑嘌呤片生物等效性研究技术指导原则

一、概述

硫唑嘌呤（Azathioprine）是6-巯基嘌呤的咪唑衍生物，临床用于防止器官移植发生的排斥反应、严重类风湿性关节炎等。本品临床前研究中表现出一定的致突变性、致畸性和致癌性，临床使用具有潜在的危险性，在研究中应当关注受试者的安全和保护等。

硫唑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

建议选择已经接受稳定硫唑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。如入组的患者治疗方案为每天服用100mg硫唑嘌呤，那么研究中患者给药剂量建议为两片50mg规格的制剂。

（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

血浆中的硫唑嘌呤及其活性代谢物6-巯基嘌呤。

（七）生物等效性评价

以硫唑嘌呤的 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。

提交活性代谢物6-巯基嘌呤数据作为支持证据，包括：受试者个体和平均浓度，受试者个体和平均药动学参数， AUC 和 C_{max} 的几何均值及几何均值比。

（八）其它

1. 因受试者为患者，生物等效性研究应注意如下事项：
 - (1) 考虑患者治疗需求，结合本品半衰期较短的特点，可在连续两天内分别给予受试制剂或参比制剂。
 - (2) 两周期内受试者的给药剂量和合并用药应相同。
 - (3) 应排除伴随化疗患者，并应排除有多柔比星暴露的患者。
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. 建议受试者在研究期间和给药后三个月内节育或避孕。
4. 研究中应排除遗传性甲基转移酶缺乏的受试者。
5. 应充分告知受试者相关风险，知情同意书须包括6-巯基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

若同时满足以下条件，可申请豁免其它规格的人体生物等效性研究：（1）50mg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. 硫唑嘌呤片说明书. 2022.
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. 2018. U.S. Food and Drug Administration. Label for IMURAN®. 2018.
5. U.S. Food and Drug Administration. Draft Guidance on Azathioprine. 2010.