《硫辛酸片生物等效性研究技术指导原则

（征求意见稿）》起草说明

一、背景和目的

硫辛酸（Thioctic Acid）为B族维生素，是丙酮酸脱氢酶系和α-酮戊二酸脱氢酶系的辅酶，临床上用于治疗糖尿病多发性周围神经病变。

目前，我国尚无本品生物等效性研究技术指导原则。为构建以指导原则为核心的审评标准体系，进一步规范硫辛酸片生物等效性研究，药审中心组织起草了本指导原则，以期为硫辛酸片生物等效性研究提供技术指导。

二、起草过程

（一）起草前期调研论证情况

FDA、EMA尚未发布硫辛酸片的个药指导原则。

目前，我国尚无原研厂家的产品上市，国内有2家仿制药企业获批。另有1个新注册分类3类的仿制药上市申请正在审评中。

结合国内已有的研究数据、备案情况等，对硫辛酸片生物等效性研究的设计做出推荐。

（二）指导原则制定或修订情况

本指导原则由统计与临床药理学部起草，纳入了中心2023年指导原则制修订计划。根据个药指导原则制定计划，统计与临床药理学部成立工作组，深入调研了美、欧、日等国的生物等效性技术要求及评判标准、审评报告、相关文献等，参考国内既往审评经验，于部门内开展多次讨论，初步形成指导原则初稿。

2022年6月，邀请学术界、产业界等多位一线专家召开改稿会，对关键技术要点进行研讨，并经中心内部征求意见和部门技术委员会审核，形成征求意见稿。

三、起草思路

硫辛酸片需于早餐前半小时服用，且存在高变异的情况，在生物等效性研究中应关注研究类型、生物等效性评价方法等。

四、主要内容

本指导原则旨在为硫辛酸片生物等效性研究提供技术指导，主要内容包括研究类型、受试人群、给药剂量和方法、血样采集、检测物质、生物等效性评价以及豁免等。

本指导原则关键内容为：（1）研究类型部分，建议采用两制剂、两周期、两序列交叉设计，也可采用部分重复或完全重复交叉设计，进行空腹条件下单次给药的人体生物等效性研究；（2）给药剂量，建议采用申报的最高规格；（3）生物等效性评价方面，以硫辛酸的Cmax、AUC0-t和AUC0-∞作为生物等效性评价指标。如采用平均生物等效性方法进行评价，受试制剂与参比制剂的Cmax、AUC0-t和AUC0-∞的几何均值比的90%置信区间在80.00%~125.00%范围内。如采用参比制剂标度的平均生物等效性方法进行评价，参比制剂的个体内标准差（*SWR*）应大于等于0.294，的单侧95%置信区间上限小于等于零，同时，制剂间主要药动学参数的几何均值比的点估计值应在80.00%~125.00%范围内。

硫辛酸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》和《高变异药物生物等效性研究技术指导原则》等相关指导原则。

五、需要说明的问题

无。