

恩替卡韦片生物等效性研究技术指导原则

2021 年 01 月

目录

一、概述.....	1
二、人体生物等效性试验设计	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
三、人体生物等效性研究豁免	2
四、参考文献.....	2

恩替卡韦片生物等效性研究技术指导原则

一、概述

恩替卡韦片（Entecavir Tablets）主要用于病毒复制活跃、血清丙氨酸氨基转移酶（ALT）持续升高或肝脏组织学显示有活动性病变的慢性成人乙型肝炎的治疗，主要成分为恩替卡韦。本品迅速吸收，0.5~1.5 小时达到峰浓度（ C_{max} ），进食标准高脂餐或低脂餐的同时口服 0.5mg 本品会导致药物吸收的轻微延迟（从原来的 0.75 小时变为 1.0~1.5 小时）， C_{max} 降低 44%~46%，药时曲线下面积（AUC）降低 18%~20%。因此，本品应空腹服用（餐前或餐后至少 2 小时）。在达到血浆峰浓度后，血药浓度以双指数方式下降，达到终末消除半衰期约需 128~149 小时，半衰期较长。

恩替卡韦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、人体生物等效性试验设计

（一）研究类型

建议采用两制剂、两周期、两序列交叉设计，进行空腹人体生物等效性研究。也可以采用平行设计。

（二）受试人群

健康受试者。

（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

应设计足够长的生物样品采集时间，以覆盖药物通过肠道并被吸收的时间段。

（六）检测物质

血浆中的恩替卡韦。

（七）生物等效性评价

受试制剂相比参比制剂的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 的几何均值比值的 90% CI 在 80.00%~125.00% 范围内，也可采用 AUC_{0-72hr} 来代替 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 评价制剂间吸收程度的差异。

三、人体生物等效性研究豁免

若同时满足以下条件，可豁免 0.5mg 规格制剂的人体生物等效性研究：1) 1mg 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. 恩替卡韦片说明书. 2019.

2. U.S. Food and Drug Administration. 恩替卡韦片说明书. 2019.
3. European Medicines Agency. 恩替卡韦片说明书. 2011.
4. 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.
5. 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.
6. U.S. Food and Drug Administration. *Guidance on Entecavir*. 2008.
7. European Medicines Agency. *Entecavir film-coated tablets 0.5 and 1 mg, oral solution 0.05 mg/mL product-specific bioequivalence guidance*. 2016.