

· 新药管理 ·

生物等效度申报材料的规范化写作

Sauter R 等 曹衍霖(摘译) (中国科学院上海药物研究所 上海 20000)

编者按 生物等效度的实验设计、实验与评估是新药申报与审批的重要内容,近十年来受到研究机构、制药工业与药政部门的共同关注。在交叉设计与统计分析方面,国际学术界已达成一些重要的共识。Intern. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 杂志在1992年8月出刊附录,汇集了该杂志近三年内刊出的8篇有关论文,中国科学院上海药物研究所曾衍霖研究员摘译了其中较新的一篇。该文提出实验结果的一些规范化表达方式,可提高新药申报与审评工作的效率与质量,值得借鉴。因原文很长,限于篇幅,译文只能择要摘译,对原文感兴趣,拟作详细参考的读者,本刊编辑部可代为复印邮寄原文,每份收工本费50元。

1 有关实验及数据处理的一些说明

1.1 生物样本分析方法(从略)

1.2 药代动力学 表达吸收程度的主要参数已形成共识,但对有关吸收速率的参数,认识尚未统一,简要情况如下(原文表1):

吸收程度 速释与控释制剂相同,即单次给药采用 $AUC(0-\infty)$; 多次给药采用 AUC_τ , $C_{av} = AUC_\tau/\tau$ 。 τ 为给药间隔, C_{av} 为达稳态后的平均血药浓度。

吸收速率 速释与控释制剂都可采用的有: 单次给药, MAT(平均吸收时间); 多次给药: %PTF, %AUC-fluctuation。此外,速释制剂单次给药还可采用 t_{max} , 但多次给药不甚适宜。控释制剂的单次及多次给药还可采用坪时间,即HVD, $T75\%C_{max}$; 多次给药时还可采用 $T_{above} C_{av}$, %swing。有关术语注释如下:

$$\%PTF(\text{peak-trough fluctuation}) = 100 \cdot (C_{max} - C_{min})/C_{av}$$

$$\%swing = 100 \cdot (C_{max} - C_{min})/C_{min}$$

$$AUCF(\%AUC\text{-fluctuation}) = 100$$

$$\cdot (AUC \text{ between } C(t) \text{ and } C_{av})/AUC$$

HVD(half-value duration)即偏离 C_{max} 值50%的坪时间;

$T75\%C_{max}$ 即血药浓度超过峰浓度值75%的坪时间;

$T_{above} C_{av}$ 即血药浓度超过平均稳态浓度的

坪时间。

说明: 单次给药时的吸收程度由 $AUC(0-\infty)$ 估算, 即由 $AUC(0-t_x)$ 与 $AUC(t_x-\infty)$ 相加得到。 t_x 表示血药浓度的最末采样时间。令 C_x 为 t_x 时的血药浓度测定值, $\hat{C}_x$ 为其拟合 $C \times t$ 曲线时的估算值, $\hat{\lambda}_x$ 为 $\ln C \times t$ 线终末段的估算斜率。 $AUC(t_x-\infty)$ 值由 $\hat{C}_x/\hat{\lambda}_x$ 估算。因 C_x 值较低, 接近分析方法下限, $\hat{\lambda}_x$ 的估算也易引入误差, 为了便于审评者判断 $\hat{\lambda}_x$ 值的准确性, 申报材料应提供每例受试者据以估算的数据点数与总的时间间隔。为了保持 $AUC(0-t_x)$ 与 $AUC(t_x-\infty)$ 的连续性, 计算 $AUC(0-t_x)$ 时, t_x 时的血药浓度取 $\hat{C}_x$ 值。因为 $AUC(t_x-\infty)$ 系估算值, 为保证 $AUC(0-\infty)$ 值的可靠性, 每例 $AUC(t_x-\infty)/AUC(0-\infty)$ 都应 $\leq 20\%$ 。再需说明: 即使 AUC 的外推终末面积符合此标准, 并不意味着 $AUMC$ 的外推部份也是 $\leq 20\%$; 故在估算平均滞留时间 MRT 值时, 为保证 $AUMC$ 值合格, 观察采样时间还应适当延长。

1.3 统计学 实验设计采用二期交叉设计(Two-period Crossover Design), 即将受试者随机配对分成二组; 一组第一期先给检品(T), 第二期换给标品(R), 给药次序为 T/R; 另一组的给药次序则为 R/T。对这种实验设计的统计分析, 经多家学者的努力, 近年已逐步完善。

将有实质性差别的二种不等效制剂, 误判为等效的概率, 即所谓用药者的风险率, 药政部门比较

重视,一般定为5%(译者注:即统计分析的假阳性率,或第一类错误的概率)。

判定生物等效时,乘法模型根据二组药代动力学参数的期望中位数的比值,即 μ_T/μ_R ;加法模型时根据其差值,即 $\mu_T - \mu_R$;看它们是否落入最短的90%可信区间之内。这种判定方法等价于用二次单侧检验,拒绝二次单侧假设。(译者注:因AUC等数据常属普松分布,故须先经对数转换,使数据分布近正态,然后才能进行方差分析;统计模型采用乘法模型。反之, t_{max} 等数据无需转换,则统计分析采用加法模型。采用加法模型时统计指标用平均±标准差表示。采用乘法模型时,统计指标用几何平均表示,即 $\exp(\text{平均 mean}[\ln])$ 及 $\exp(\text{标准差 sd}[\ln])$ 。 $\ln$ 表示自然对数; $\exp$ 表示指数函数,它是自然对数的逆转换。

推荐的统计步骤,可将二期交叉设计,简化为二个样本即(T/R)与(R/T)的统计比较。

2 实例1 单次给药研究

随机编组、二期交叉比较研究二种氨茶碱控释制剂。健康志愿者18人,均不吸烟,他们的人口统计学材料以及随机的给药序列见表5。试验前均经体检,并书写个人同意试验书。

检品为300 mg 胶囊,含控释微丸,释药不受pH及食物影响。标品为300 mg 胶囊,含控释微珠,释药与pH、食物及时间有关。标准餐为36 g 脂肪,42 g 蛋白质,69 g 碳水化合物。餐后半小时即20:0点钟,用矿泉水200 ml 送服二颗胶囊。试验前2天及试验期内禁服含黄嘌呤食物及饮料。

实验前至药后72 h 共采血样24次。头8 h 内每h 一次,以后每隔2 h 至药后24 h,其余采样时间及测定结果见表2及3。生物样品分析方法的定量下限为0.06 mg/L,低于此限的浓度标明为<0.06。这些数值用于计算中值,但不用于计算几何平均。因药后60及72 h 血药浓度已很低,绝大部份都低于定量下限,故C×t图的时间座标修剪至药后48 h。

有关实验数据以表及图表达。(编号及次序均按原文,表1已改用文字表达。部份图表内容略作删节,译者注)

表2. 20:0点钟 600 mg 标品单次药后的血浓度(mg/L)

受试者编号,采样时间(药后及实际时间(clock time));血药浓度;对数转换数据的几何平均及标

准差。

表3. 20:0点钟600 mg 检品单次药后的血浓度(mg/L)

内容同表2。

图1. 各受试者服标品及检品后的配对血药时间图

图2. 两组受试者服标品及检品后的血药浓度几何平均值对时间图

图3 a. 各受试者服标品后的C×t曲线族全套图

图3 b. 各受试者服检品后的C×t曲线族全套图

图4. 标品及检品的AUC(0-∞)几何平均值及其离散程度与第一及第二交叉期的关系。各组各期分别以AUC值的 $\exp(\text{平均}[\ln] \pm 1 \text{个标准差}[\ln])$ 表示。

图5. 标品及检品的T75% C_{max}值及其离散程度与第一及第二交叉期的关系(表达方式同图4)。结果显示试品的T75% C_{max}值,不论给药序列先后,总是较高。

图6. 标品及检品的t_{max}值区段对受试者频数的直方图。按T/R及R/T序列分成上、下二图表达。

因控释制剂的峰浓度常较平坦,有时还呈多峰,图6是作者等推荐的对峰时间数据的直方图表达方式。

表4 a. 各受试者服标品后AUC(0-∞)值的计算表

表4 b. 各受试者服检品后AUC(0-∞)值的计算表

表4内容:受试者编号,计算 λ_z 的时间间隔, $\hat{\lambda}_z$, $t_{1/2}$, C_z , $\hat{C}_z$, AUC($t_z - \infty$), AUC(0- t_z), AUC(0-∞)以及AUC(0- t_z)/AUC(0-∞),此外还列出 $\hat{\lambda}_z$, $t_{1/2}$ 及最后三栏的人数,几何平均,exp(对数值的平均±标准差),中数,最小值,最大值。从a及b二表可见,AUC($t_z - \infty$)平均只占AUC(0-∞)的2%,个别例子最多占5%。

表5. 受试人员的人口统计学数据以及吸收程度的主要参数AUC(0-∞)根据乘法模型的标准生物等效度分析

本表主要分三部份。第一部份包括受试者编

号, 姓名代号, 性别, 年龄, 体重, 身高, 给药次序(表示为 RT 或 TR), AUC(0- ∞) 数据(分第一及第二交叉期二栏), T/R 比值。年龄、体重、身高三栏的人数, 中值, 最小及最大值。此外还列出标品及检品的第一及第二交叉期数据的几何平均, 以及二交叉期合并数据的几何平均($\exp[a]$, $\exp[b]$), a = 平均 - 标准差, b = 平均 + 标准差, 均为对数值。

第二部份为根据乘法模型的统计结果。采用二种统计方法: (1) 参数分析, 采用二次单侧 t 检验; (2) 非参数分析, 采用二次单侧 Wilcoxon 检验。结果列出 T/R 比值的点估计与可信限, 以及可信限水平。

第三部份为对数转换数据的方差分析。

T/R 比值的点估计值为 0.95, 参数分析的 90% 可信限为 0.91 至 1.0, 显然在等效范围 0.8—1.25 之间, 故可认为在吸收程度方面, 二种剂型是等效的。

方差分析提示受试者间的影响非常显著, 反映了清除率的个体间差异影响到 AUC 值的差导。交叉试验期的差异显著, 但并不影响二种处理的正确比较; 或许反映了分组的影响。试验序列的影响不显著, 意味着试验期对处理不存在显著的交互反应。

表 6. 吸收速率的主要参数 T75% C_{max} 值根据加法模型的标准生物等效度分析

内容与表 5 相似, 也分三部份。第一部份的末三栏改写 T75% C_{max} 数据, 最后一栏是 (T-R) 差值。

参数分析对 $\mu_T - \mu_R$ 差值的点估计值为 2.65h, 超过规定的等效范围 ± 1.8 h, 故吸收速率方面, 该二制剂不能得出等效的结论。(译者按: 表 6 第一部份的前 7 栏与表 5 完全相同, 故建议考虑合并表 5 与表 6, 以节省篇幅)。

表 7. 单次给药 PK 参数根据乘法模型统计分析的总结表。除列出主要参数 AUC 值外, 还列出次要参数 C_{max} , $100 C_{max}/AUC$ 及 MRT 值。

表 8. 单次给药 PK 参数根据加法模型统计分析的总结表。结果显示 T75% C_{max} 均值, 检品比标品大 2.7 h; 而 $\text{Tabove } C_{av}$ 均值, 则检品小 1.7 h。二种参数的差异方向刚相反。参考实例 2 表 15, 相同剂型的 T75% C_{max} 均值在单次及多次给药实验中甚为接近, 但 $\text{Tabove } C_{av}$ 均值则多次给药结果较单次给药几乎大一倍。此结果证实作者以前的观点,

即在单次给药实验中, $\text{Tabove } C_{av}$ 不是适宜的吸收速率参数。

表 9. 单次给药 t_{max} 值据加法模型统计分析的总结表

原作者认为任何生物等效度研究, 均应列出上述表格。(但译者认为在我国表 7 至 9 可删节, 以节约篇幅)

3 实例 2 多次给药研究

实验情况基本同上述单次给药实验, 以下仅列出不同处: 受试人数 12 人。剂量均为每天一次 800 mg; 检品仍为氨茶碱控释胶囊; 标品则为控释片剂, 释药受振摇影响较 pH 影响为大。亦于晚餐后半小时, 即于 19:00 用饮水送服, 共服 7 次。最后一次晚餐用标准餐(脂肪 36g, 蛋白质 40g, 碳水化合物 84g)。于最后一次服药后 0 至 6 h 每隔 1 h, 此后每隔 2 h 采血一次至 24 h, 即首次药后 144—168 h 间共采 16 个血样本。

图 7. 各受试者服标品及检品 800 mg/次/d 共 7 次后的配对血药时间图

图 8. 受试者开始服标品及检品后 144—168 h 两组稳态血药浓度几何平均值对时间图

图 9 a. 各受试者开始服标品后 144—168 h 的 $C_{ss} \times t$ 曲线族全套图

图 9 b. 各受试者开始服检品后 144—168 h 的 $C_{ss} \times t$ 曲线族全套图

图 10. 标品及检品的吸收程度主要参数 AUC (144—168) 几何平均值及其离散程度 $\exp$ (平均 $[\ln] \pm$ 标准差 $[\ln]$) 与第一及第二交叉期的关系

图 11. 标品及检品吸收速率的主要参数 %PTF 值的几何平均及其离散程度与第一及第二交叉期的关系。图 11 显示, 不论给药序列如何, 检品的 %PTF 值总是较低。

表 10 (标品) 与表 11 (检品) 为受试者每晚 19:00 服氨茶碱制剂 800 mg 共 7 次后的血药浓度 (mg/L)

表 10 与 11 的内容似表 2 与表 3。

表 12. 受试人员的人口统计学数据以及吸收程度的主要参数 AUC (144—168) 根据乘法模型的标准生物等效度分析

表的内容似表 5, 也分三部份。AUC (144—168) 用梯形法计算; 平均稳态浓度 $C_{av} = AUC/24$ 。

从表 12 可见: T/R 比值的点估计值为 0.93, 90% 可信区间为 0.86 至 1.01, 在生物等效范围 0.8

—1.25之内,故认为吸收程度方面是等效的。方差分析指出受试者的影响非常显著,反映了个体间的清除率差异影响到AUC差异。

表13. 受试人员的人口统计学数据以及吸收速率的主要参数%PTF根据乘法模型的标准生物等效度分析

表的内容似表12,也分三部份。(第一部份的1—7栏与表12完全相同,故建议二表合并以节省篇幅——译者)

从表13可见:检品的%PTF值约比标品低34%。T/R比值的参数分析点估计值为0.66,90%可信区间为0.58至0.75,超出0.8—1.25的等效范围,故在吸收速率方面不能得出生物等效的结论。

表14. 多次给药PK参数根据乘法模型统计结果总结表

除提供主要参数AUC及%PTF处,还列出次要参数 C_{max} , $100 C_{max}/AUC$, $Swing\%$ 及AUCF等的几何平均与离散情况,以及T/R比值的几何平均与90%可信区间。

表15. 多次给药PK参数根据加法模型统计结果总结表

表中列出T75% C_{max} 与 $T_{above} C_{av}$ 的均值与标准差,以及T-R差值的平均与90%可信区间。

图12. 两种制剂 t_{max} 值区间对受试者频数的直方图

按T/R及R/T序列分别表达。

表16. 多次给药 t_{max} 值根据加法模型的统计结果总结表。除分别列出两种制剂 t_{max} 值的中值与最小—最大值外,还列出T-R差值的点估计值与可信区间。

4 讨论 本文表格已详细列出个体血药浓度与所有计算步骤,可便于第三方的复核,包括质量监督、药政部门及杂志编辑部等。(其余从略,部份已摘译并辑入正文)

曾衍霖 摘译自 Int. J. Clin. Pharmacol.
Ther. Toxicol. 1992(Suppl.
No. 1) pp. S7—30