

《硫唑嘌呤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。

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，进一步规范硫唑嘌呤片生物等效性研究，药审中心组织起草了本指导原则，以期为本品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

文献资料显示本品活性代谢物在餐后条件下暴露量一定程度降低，根据《国家药品监督管理局关于发布可豁免或简化人体生物等效性（BE）试验品种的通告（2018年第32号）》，结合安全性考虑等因素，本品可豁免餐后条件下的生物等效性研究。

基于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，临床使用本品具有潜在的危险性。建议采用患者作为受试者。同时在研究过程中注意对受试者进行充分告知和采取保护措施。本品生物等效性研究应谨慎采用健康受试者，若采用健康受试者，须充分论证并关注受试者安全性保护问题，应与临床专家讨论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，不建议采用重复或部分重复试验设计。

硫唑嘌呤在体内迅速断裂为 6-巯基嘌呤和甲基硝基咪唑。其中 6-巯基嘌呤为硫唑嘌呤的咪唑基衍生物，其体内生物学作用与母体化合物相似。生物等效性研究须同时检测血浆中的硫唑嘌呤及其活性代谢物 6-巯基嘌呤，除原形硫唑嘌呤外，还应提交活性代谢物 6-巯基嘌呤数据作为支持性证据。

结合国内已有的研究数据、备案情况等，参考国内外相关指导原则，对硫唑嘌呤片生物等效性研究作出推荐。

（二）指导原则制定情况

本指导原则由统计与临床药理学部牵头，纳入了药审中心 2023 年指导原则制修订计划。本指导原则工作组深入调研了国外监管机构同品种生物等效性研究技术要求、审评报告以及相关文献等，结合国内研究开展情况，经多次讨论，形成指导原则初稿。2022 年 6 月，召开专家咨询会，对关键

技术要点进行研讨，并经中心内部征求意见和审核，形成征求意见稿。

三、起草思路

本指导原则结合国内外生物等效性研究相关指导原则，结合国内已有的研究数据、备案情况等，提出了本品开展生物等效性试验的相关要求，旨在为硫唑嘌呤片生物等效性研究提供技术指导。

四、主要内容

硫唑嘌呤片生物等效性研究推荐采用交叉试验设计、开展空腹条件下的生物等效性研究，主要包括研究类型、受试人群、给药剂量、给药方法、血样采集、检测物质、生物等效性评价以及生物等效性研究豁免等。

五、需要说明的问题

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》等相关法规和指导原则要求。