《窄治疗指数药物生物等效性研究技术指导原则  
（征求意见稿）》起草说明

为保障仿制药一致性评价工作的顺利开展，进一步规范和指导窄治疗指数药物开展以药动学参数为主要终点指标的生物等效性研究，提供可参考的技术规范，药品审评中心组织起草了《窄治疗指数药物生物等效性研究技术指导原则（征求意见稿）》。现将有关情况说明如下：

一、背景和目的

窄治疗指数（Narrow therapeutic index，NTI）药物或窄治疗窗药物一般是指剂量或血药浓度的微小变化即可能导致治疗失败和/或严重不良反应，进而危及生命，或者导致永久或严重的残疾或功能丧失的药物。与一般化学药物相比，窄治疗指数药物进行生物等效性评价时，应采用更严格的等效性判定标准，以控制有效性和安全性方面的风险。

原国家食品药品监督管理总局于2016年3月发布《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》，其中要求“对于窄治疗窗药物，应根据药物的特性适当缩小90%置信区间范围”。《窄治疗指数药物生物等效性研究技术指导原则》作为上述指导原则及其他生物等效性研究相关指导原则的补充，旨在为窄治疗指数药物开展以药动学参数为主要终点指标的生物等效性研究时，如何进行研究设计、统计分析、结果报告等提供技术指导。

二、起草过程

本指导原则的起草工作自2020年启动。核心工作组经过充分调研行业现状及国外发达监管机构的相关技术要求后，形成指导原则初稿。于2020年6月召开研讨和改稿会，与临床药理和统计专家充分讨论，并在吸收专家意见的基础上形成征求意见稿。

三、主要内容与说明

本指导原则主要内容包括研究总体设计、统计分析方法、结果报告及其他考虑。本指导原则建议窄治疗指数药物的生物等效性研究采用完全重复交叉设计，以获得参比制剂和受试制剂的个体内变异，进而同时从三方面——1）采用参比制剂标度的平均生物等效性方法评价等效性；2）采用平均生物等效性方法评价等效性；3）比较受试制剂与参比制剂的个体内标准差，评价受试制剂与参比制剂的生物等效性。

对于已在《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年3月）及《生物等效性研究的统计学指导原则》（2018年10月）等中阐述的生物等效性研究的一般原则，本指导原则不再赘述。

由于窄治疗指数药物的复杂性和特殊性，目前国际上尚无统一的判定标准，美国FDA和欧盟EMA均采用了具体药物具体分析的方式。对于窄治疗指数药物的判定，可参考本指导原则概述章节所述此类药物的一般特点，并结合国内外临床应用经验和文献资料等综合考虑。

对于窄治疗指数药物的判定及其生物等效性研究的研究设计和统计分析，特殊情况时，可事先与监管机构沟通。