来氟米特片生物等效性研究技术指导原则

（修订征求意见稿）

国家药品监督管理局药品审评中心

2026 年 11 月

目 录

一、概述 1
二、人体生物等效性研究设计 1
（一）研究类型 1
（二）试验人群 1
（三）给药剂量 1
（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
（八）其他考虑 2
三、人体生物等效性研究豁免 2
四、 参考文献 3

来氟米特片生物等效性研究技术指导原则

一、概述

来氟米特片（Leflunomide Tablets）用于治疗类风湿关节炎、银屑病关节炎和狼疮性肾炎，主要成分为来氟米特，活性代谢产物为特立氟胺。本品具有半衰期长，潜在的胚胎-胎儿毒性和肝毒性，停药需加速清除等特点。

来氟米特片生物等效性研究应符合本指导原则，还应参照《M13A 口服固体速释制剂的生物等效性》《生物等效性研究的统计学指导原则》等相关指导原则。

二、人体生物等效性研究设计

（一）研究类型

开展单次给药的空腹生物等效性研究，由于来氟米特的活性代谢产物特立氟胺（检测物质）的半衰期长，建议采用平行试验设计，如采用交叉试验设计，应设计足够的清洗期。

应根据 M13A 指导原则，结合申报制剂的特性，综合评估生物等效性风险。

（二）试验人群

健康成年男性，同时应排除在研究过程中有生育计划的男性。

（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

合理设计样品采集时间。因来氟米特的活性代谢产物特立氟胺的消除半衰期长，在确保获得准确 C_{max} 的情况下，可采集至给药后 72 小时。

（六）检测物质

血浆中特立氟胺。

（七）生物等效性评价

生物等效性接受标准为受试制剂与参比制剂的 C_{max} 和 AUC_{0-72h} 的几何均值比的 90%置信区间在 80.00%~125.00%范围内。

（八）其他考虑

由于特立氟胺的半衰期长，且存在潜在的胚胎-胎儿毒性和肝毒性，基于试验参与者安全和伦理保护的考虑，建议申办者和研究者参考原研说明书相关要求，采用必要的药物清除程序（如使用考来烯胺或活性炭等）消除受试者体内残存的特立氟胺，降低潜在的安全风险。

三、人体生物等效性研究豁免

若同时满足以下条件，可豁免 10mg 规格制剂的人体生物等效性研究：1）20mg 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]国际人用药品注册技术协调会.《M13A 口服固体速释制剂的生物等效性》[EB/OL]. 2025 年 9 月. https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/4/0

[2]国家药品监督管理局.《生物等效性研究的统计学指导原则》[EB/OL]. 2018 年 10 月. https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=04af995337832a507fe27bde66f03eda

[3]FDA. Draft Guidance on Leflunomide. [EB/OL]. Oct 2024. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_020905.pdf