

# One Stop Solution for Bioequivalence Analysis

Jiameng Yuan, Xue Shan

北京海金格医药科技股份有限公司  
Beijing Hightthink Pharmaceutical Technology

网址: [www.hightthinkmed.com](http://www.hightthinkmed.com)  
北京市丰台区丰台北路18号恒泰中心C座23层

BASIC SYSTEM

# Agenda

- Background
- Sample Size Calculation
- Noncompartmental (NCA) parameter analysis
- One Stop solution

# Background

For generic (small-molecule) drug products:

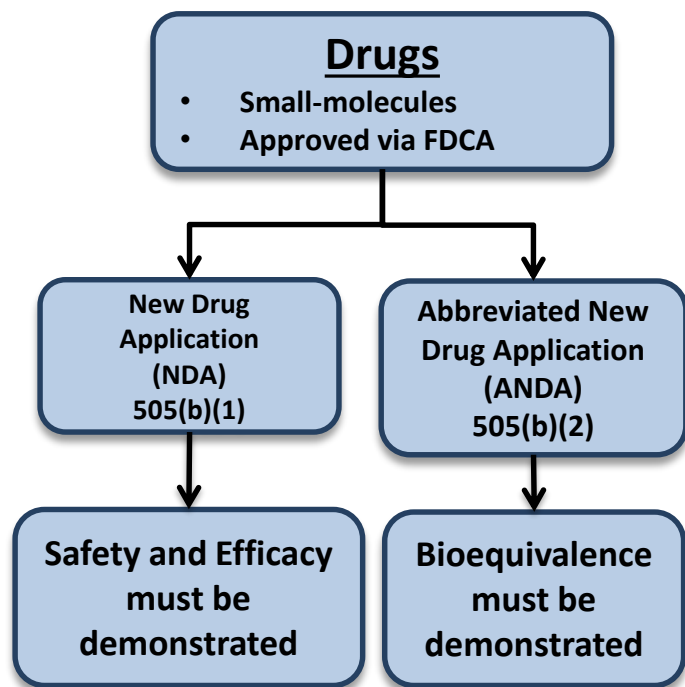
Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act

(**Hatch-Waxman Act**), 1984

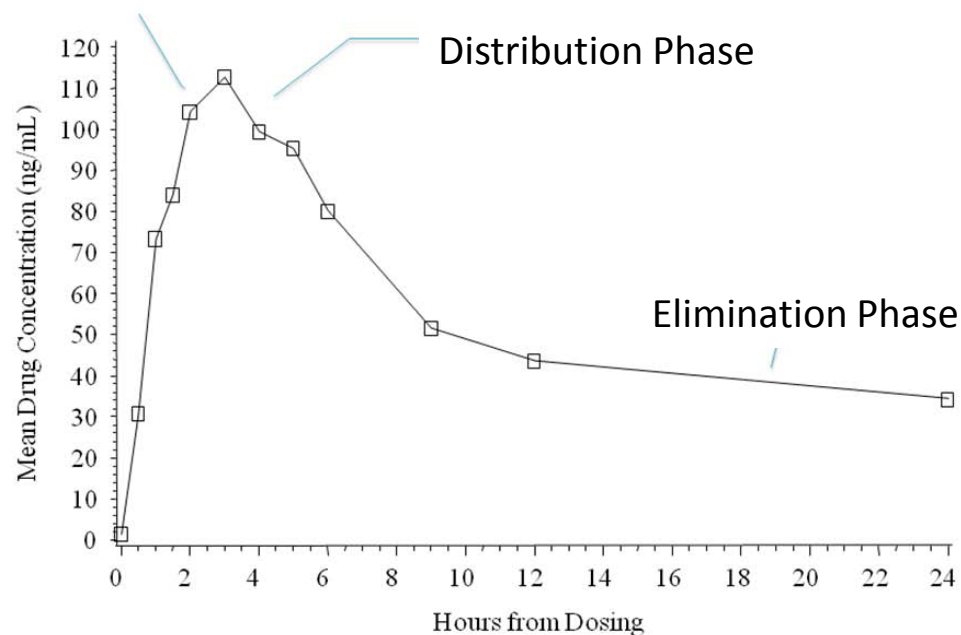
Abbreviated New Drug Application (**ANDA**)

# Background

## FDA Approval Pathways



## Absorption Phase



<http://besc.hjgmed.com>

## 注册

用户名 User name



密码 Password



确认密码 Password confirm



Email



声明：系统不存储任何用户计算数据

注册

Hi, test1 ▾

HJG BESC将限制部分占用  
请联系管理员。

m

3层

med.com

18号恒泰中心C座23层

SYSTEM

# Sample Size Calculation

海金格医药  
HIGHTHINK MED  
至诚 至善 至精 至信

首页

PKPD模型

统计效能与样本量计算

知识库

统计效能与样本量计算

传统平均生物等效性 (ABE)

高变异平均生物等效性 (HVABE)

窄治疗平均生物等效性 (NTIABE)

HJG BESC V1.0版本包含以下主要模块。

**PKPD模块**

提供非房室模型分析的药代/药效动力学参数计算。结果尽可能与商业软件Phoenix® WinNonlin® 精度一致。

**能效分析与样本量计算模块**

提供传统平均生物等效性、高变异平均生物等效性、窄治疗平均生物等效性研究的统计能效分析与样本计算。结果符合国内外监管指南与方法学考量。

**HJG BESC更新日志**

**2019-01-18 优化参比制剂校正法的模拟方式**

优化参比制剂校正法与等效值校正法的模拟方式，由迭代计算更新为向量化计算。

**2018-12-21 更新非房室模型分析输出界面**

更新非房室模型分析输出界面，由静态展示更新为基于动态可视化展示的血药浓度曲线。

**2018-11-02 增加知识库**

增加知识库，提供范例与问题讨论。

使用帮助

**账户权限与限制**

考虑对运算单元的合理分配，在测试期间HJG BESC将限制部分占用较大资源功能的使用次数。如有特别需求请联系管理员。

**发布成果**

HJG BESC欢迎各位加入发布研究成果。  
请联系 xue.shan@highthinkmed.com

**报告错误**

请联系 jiameng.yuan@highthinkmed.com

**联系方式**

北京市丰台区丰台北路18号恒泰中心C座23层  
P: 010-83692660-8888

请输入下列参数

计算类型

Power

Sample size

☒ 统计效能 ☐ 样本量

Design

试验设计

2制剂2序列2周期交叉设计

Non-central T Distribution Approximation

Owen's T Function Semi-exact

Algorithm

计算方法

☒ 非中心T分布近似法 ☐ Owen's T分布半精确法

Alpha

一类错误

0.05

等效界值下限

0.8

Lower bioequivalence limits

等效界值上限

1.25

Upper bioequivalence limits

N

样本量

样本量

Expected T/R  
Ratio

预期比值

预期比值

CV

个体内变异数

个体内变异数

计算

Compute button

≡ 计算结果

## Computation result

北京海金格医药科技股份有限公司

网址: [www.hightthinkmed.com](http://www.hightthinkmed.com)

北京市丰台区丰台北路18号恒泰中心C座23层

BASIC SYSTEM

Desing:

- 2 Formulation 2 Sequence 2  
Period Crossover
- 2 Formulation 3 Sequence 3  
Period Partial Replicate  
Crossover
- 2 Formulation 2 Sequence 4  
Period Replicate Crossover

Highly variable drugs (HVDs), the estimated within-subject variability is  $>30\%$

HVDs often fail to meet current regulatory acceptance criteria for average bioequivalence (ABE)

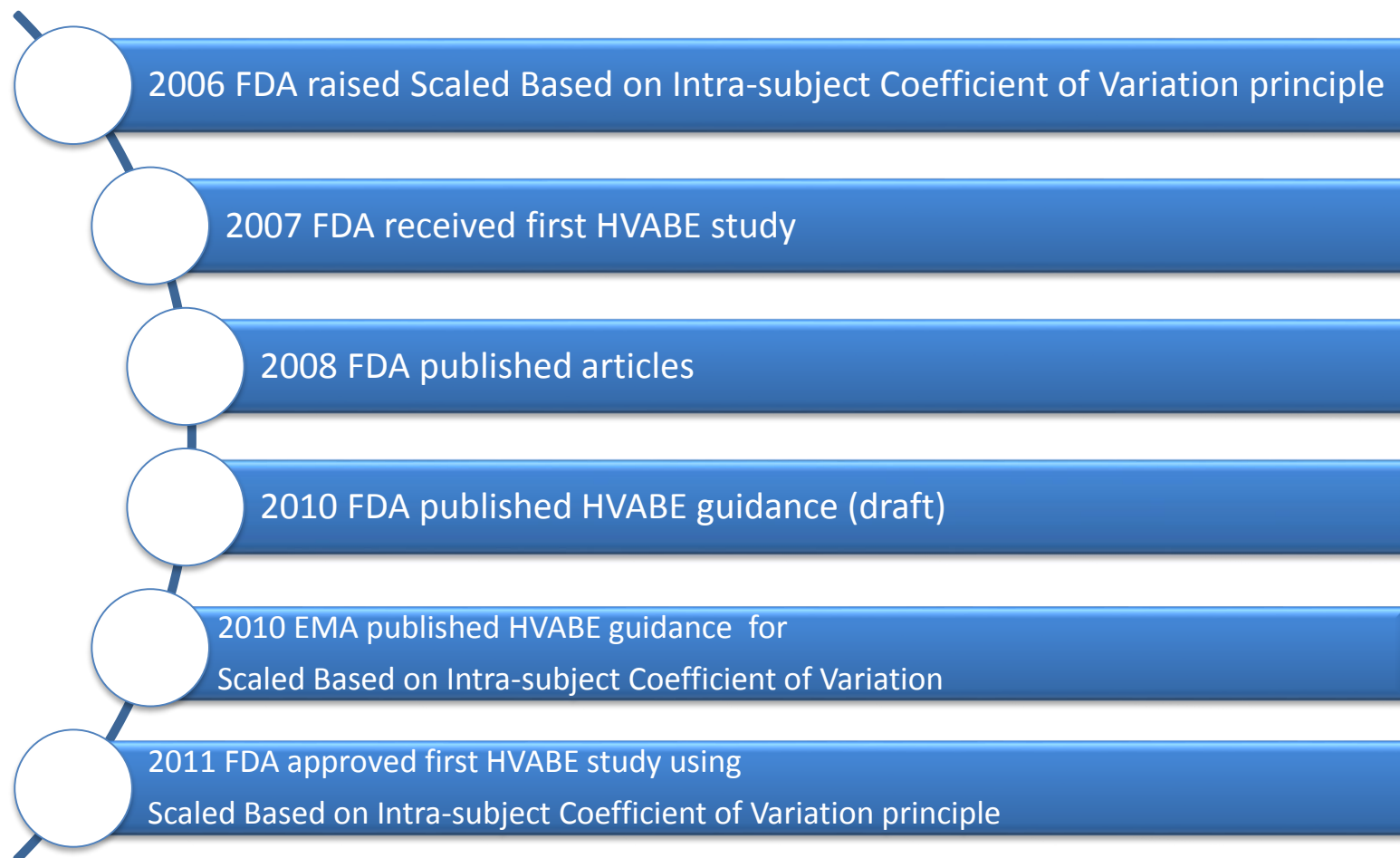
There are HVDs list published by FDA (中检院2017.1.16)

Narrow Therapeutic Index ABE (NTIABE):

Generally use 2 Formulation 2 Sequence 4 Period Replicate Crossover design

There are NTIDs list published by FDA (中检院2018.6.25)





# 高变异平均生物等效性 Highly Variable Drug Average Bioequivalence (HVA BE)

请输入下列参数

选择计算类型

Power

Sample size

☒ 统计效能 ☐ 样本量

Design

试验设计

2制剂3序列3周期部分交叉设计

Rule

判定规则

美国食品药品监督管理局 (FDA)

Algorithm

计算方法

Reference Scaled Average Bioequivalence

☒ 参比制剂矫正法 ☐ 等效界限矫正法

Acceptance Limits Scaled Average Bioequivalence

Alpha

一类错误

0.05

等效界限下限

0.8

Lower bioequivalence limits

等效界限上限

1.25

Upper bioequivalence limits

N

样本量

样本量

Expected T/R  
Ratio

预期比值

预期比值

受试制剂个体内变异数

受试制剂个体内变异数

CV

参比制剂个体内变异数

参比制剂个体内变异数

Simulation times 模拟次数

10000

计算

计算结果

北京海金格医药科技股份有限公司

Design:

- 2 Formulation 3 Sequence 3  
Period Partial Replicate  
Crossover
- 2 Formulation 2 Sequence 4  
Period Replicate Crossover

Standard:

- FDA
- EMA

网址: [www.hightthinkmed.com](http://www.hightthinkmed.com)

北京市丰台区丰台北路18号恒泰中心C座23层

BASIC SYSTEM

请输入下列参数

选择计算类型  
Power ☐ 统计效能 Samplesize ☒ 样本量

Design

试验设计

2制剂2序列4周期重复交叉设计

Rule

判定规则

美国食品药品监督管理局 (FDA)

Algorithm

计算方法

☒ 参比制剂矫正法 Reference Scaled Average Bioequivalence

Alpha

一类错误

0.05

等效界值下限

0.8

Lower bioequivalence limits

等效界值上限

1.25

Upper bioequivalence limits

Power

目标统计效能

0.8

Expected T/R  
Ratio

预期比值

0.95

CV

受试制剂个体内变异数

0.2

参比制剂个体内变异数

0.15

Simulation times 模拟次数

10000

计算

计算结果

基于2制剂2序列4周期重复交叉设计和0.8至1.25生物等效区间，假设受试制剂与参比制剂的预期比值为0.95，受试制剂个体内变异系数为0.2，参比制剂个体内变异系数为0.15，模拟次数为10000次，至少需要28达到0.8。

www.hightthinkmed.com

丰台区丰台北路18号恒泰中心C座23层

BASIC SYSTEM

## ≡ 相关指南 Guidance

[查看窄治疗指数平均生物等效性操作教程。](#)

[查看窄治疗指数平均生物等效性方法学详述。](#)

[查看窄治疗指数平均生物等效性实战技巧。](#)

## ≡ 相关下载 Downloads

[下载窄治疗指数平均生物等效性文献。](#)

[下载窄治疗指数平均生物等效性验证报告。](#)

# PK/PD parameter Analysis

≡ 非房室模型分析 - Step 1 of 3

## Noncompartmental Analysis (NCA)

1 ✓ 填写计算参数 Parameters

2 ✓ 上传血药浓度数据 Upload concentration file

3 ✓ 提交 Submit

AUC fitting 拟合方法:

☒ 线性与对数混合梯形法

☐ 线性梯形法

Linear-up and Log-Linear-down Trapezoidal Rule

Linear-up and Linear-down Trapezoidal Rule

Route 给药途径:

☒ 血管外给药

Extravascular administration

☐ 血管内给药 - 推注

Intravascular administration - Injection

☐ 血管内给药 - 滴注

Intravascular administration - infusion

Administration Dur 给药时间:

当给药途径为血管内给药时, 此项必填

0 for Extra-vascular  
positive number for Intra-vascular.

Dose 给药剂量:

50

Time unit 时间单位:

h

Concentration unit 浓度单位:

mg/mL, ug/mL, ng/mL, pg/mL

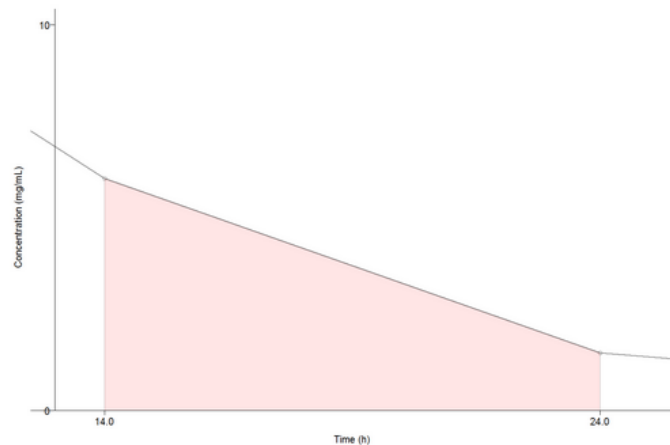
Dose unit 剂量单位:

g, mg, ug, ng, pg

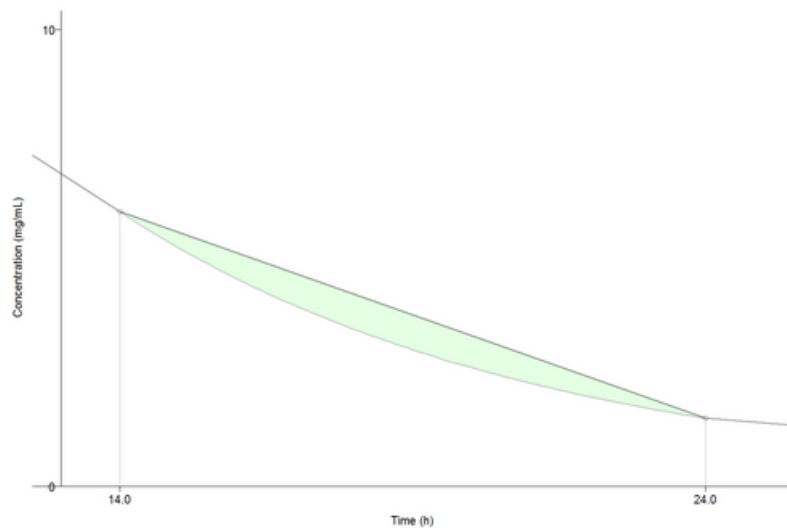
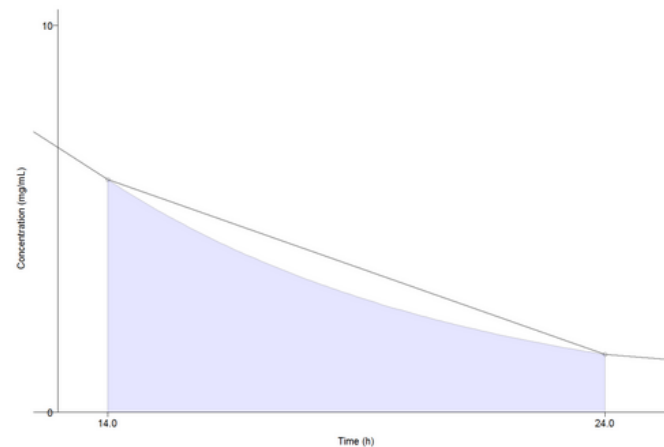
下一步

Next button

Linear Rule:



Log Linear Rule:



Compared with Log Linear, Linear rule over estimate the AUC.

## 非房室模型分析 - Step 2 of 3

1 ✓填写计算参数

2 ✓上传血药浓度数据

上传药时数据:

浏览...

未选择文件。

⏮ 后退

下一步 ⏭

Next button

## 非房室模型分析 - Step 3 of 3

1 ✓填写计算参数

2 ✓上传血药浓度数据

3 ✓提交

拟合方法: 线性与对数混合梯形法

给药途径: 血管外给药

给药时间: 0

给药剂量: 40

时间单位: h

浓度单位: mg/ml

剂量单位: mg

文件名称: nca\_test\_data\_multiple.csv

⏮ 后退

提交 ⏭

Submit

A	B	C	D
SUBJID	PER	TIME	CONC
1006	1	0	0
1006	1	0.25	148
1006	1	0.5	313
1006	1	0.75	461
1006	1	1	783
1006	1	1.5	1240
1006	1	2	1540
1006	1	2.5	1670
1006	1	3	1890
1006	1	3.5	1840
1006	1	4	1800
1006	1	5	1410
1006	1	6	1260
1006	1	8	747
1006	1	10	445
1006	1	12	228
1006	1	15	130
1006	1	24	36.1
1006	2	0	BQL
1006	2	0.25	148
1006	2	0.5	313
1006	2	0.75	461
1006	2	1	783
1006	2	1.5	1240
1006	2	2	1540
1006	2	2.5	1670
1006	2	3	1890
1006	2	3.5	1840
1006	2	4	1800
1006	2	5	1410
1006	2	6	1260
1006	2	8	747
1006	2	10	445
1006	2	12	228
1006	2	15	130
1006	2	24	36.1

主要PKPD参数

PK/PD parameters

#	SUBJID_PER	C <sub>MAX</sub>	T <sub>MAX</sub>	CL <sub>ST</sub>	TL <sub>ST</sub>	LAMZHL	AUC <sub>CLST</sub>	AUC <sub>ALL</sub>	AUC <sub>IFO</sub>	AUC <sub>IFP</sub>	AUC <sub>PEO</sub>	AUC <sub>PEP</sub>	AUM <sub>CLST</sub>	AUM <sub>IFO</sub>	AUM <sub>IFP</sub>	AUM <sub>PEO</sub>	AUM <sub>PEP</sub>
1	1006_1	1890.0	3.0	36.1	24.0	4.590477290548983	12955.139453683432	12955.139453683432	13194.217437171654	13190.529508334017	1.8119906286724885	1.7845383273041526	77586.07446170643	84907.27798201087	84794.34379545465	8.622586537111177	8.500884624022076
2	1006_2	1890.0	3.0	36.1	24.0	4.590477290548983	12955.139453683432	12955.139453683432	13194.217437171654	13190.529508334017	1.8119906286724885	1.7845383273041526	77586.07446170643	84907.27798201087	84794.34379545465	8.622586537111177	8.500884624022076
3	1007_1	1890.0	3.0	130.0	15.0	2.801342279042573	12295.544877752622	12295.544877752622	12820.937617547572	12798.142342059404	4.097927588976513	3.9271126298936476	65341.115067926126	75345.37178815225	74911.31594626735	13.277864960776864	12.775374130666417
4	1007_2	1890.0	3.0	228.0	12.0	2.4551152998713013	11772.23738361276	11772.23738361276	12579.80943190193	12616.35464286453	6.419588886944472	6.690658935536331	58349.58013101928	70900.85090863824	71468.835944015	17.702567200205177	18.356610457840205

末端消除率

Elimination parameters

#	SUBJID_PER	LAMZ	LAMZST	LAMZED	LAMZNP	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> ADJ	CORR	CLSTP	B0
1	1006_1	0.15099675626040415	12.0	24.0	3.0	0.9964792079462493	0.9929584158924987	-0.9982380517422933	35.54313470819754	7.194669171343158
2	1006_2	0.15099675626040415	12.0	24.0	3.0	0.9964792079462493	0.9929584158924987	-0.9982380517422933	35.54313470819754	7.194669171343158
3	1007_1	0.2474339482702718	4.0	15.0	7.0	0.993543345018455	0.992252014022146	-0.9967664445688644	124.35967498405405	8.534687195732483
4	1007_2	0.2823277507969913	6.0	12.0	4.0	0.9959184241908328	0.9938776362862491	-0.9979571254271562	238.31772721347247	8.861537781222678

血管外给药部分

Intravascular administration parameters

#	SUBJID_PER	VZFO	VZFP	CLFO	CLFP	MRTEV <sub>LST</sub>	MRTEV <sub>IFO</sub>	MRTEV <sub>IFP</sub>
1	1006_1	2.0077458489445883e-05	2.0083071928853523e-05	3.0316311058592425e-06	3.03247871700126e-06	5.988825881735067	6.435188626102543	6.428426072045101
2	1006_2	2.0077458489445883e-05	2.0083071928853523e-05	3.0316311058592425e-06	3.03247871700126e-06	5.988825881735067	6.435188626102543	6.428426072045101
3	1007_1	1.2609007966081576e-05	1.2631466366882038e-05	3.1198966248188738e-06	3.125453595600768e-06	5.314210611857745	5.876744278439484	5.853296044386162
4	1007_2	1.1262436643762219e-05	1.122981326444623e-05	3.1796984061270026e-06	3.1704879208213223e-06	4.956541244423367	5.636083065681132	5.664777026891508

相关指南

Guidance

查看非房室模型分析操作教程。

查看非房室模型分析方法学详述。

查看非房室模型分析AUC拟合方法选择考量。

相关下载

Downloads

下载非房室模型分析数据范例。

下载非房室模型分析验证报告。



# Validation with WinNonlin®

参数 P	样本量 N	误差 Difference			
		平均值 Mean	中位数 Median	最大值 Max	接受域 Acceptance
C <sub>max</sub>	743	0	0	0	100.00%
T <sub>max</sub>	743	0	0	0	100.00%
AUC <sub>0-t</sub>	743	0.97x10 <sup>-11</sup>	0	2.16x10 <sup>-10</sup>	100.00%
AUC <sub>0-inf</sub>	739	0.90x10 <sup>-11</sup>	0.28x10 <sup>-13</sup>	2.95x10 <sup>-10</sup>	100.00%
%AUC Extra	739	0.60x10 <sup>-14</sup>	0	0.88x10 <sup>-13</sup>	100.00%
Half Life	739	0.50x10 <sup>-14</sup>	0	0.73x10 <sup>-13</sup>	100.00%
λ	739	0	0	0.2x10 <sup>-14</sup>	100.00%

# HJG BESC VS Phoenix WinNonlin®

## HJG BESC



☐ Validated

☐ Free

☐ Less but user friendly

☐ Customized

☐ Web based

☐ Fast

## WinNonlin®



☐ Validated

☐ Expensive

☐ Complex

☐ Multiple industry

☐ Must download software

☐ Slow

# One Stop solution

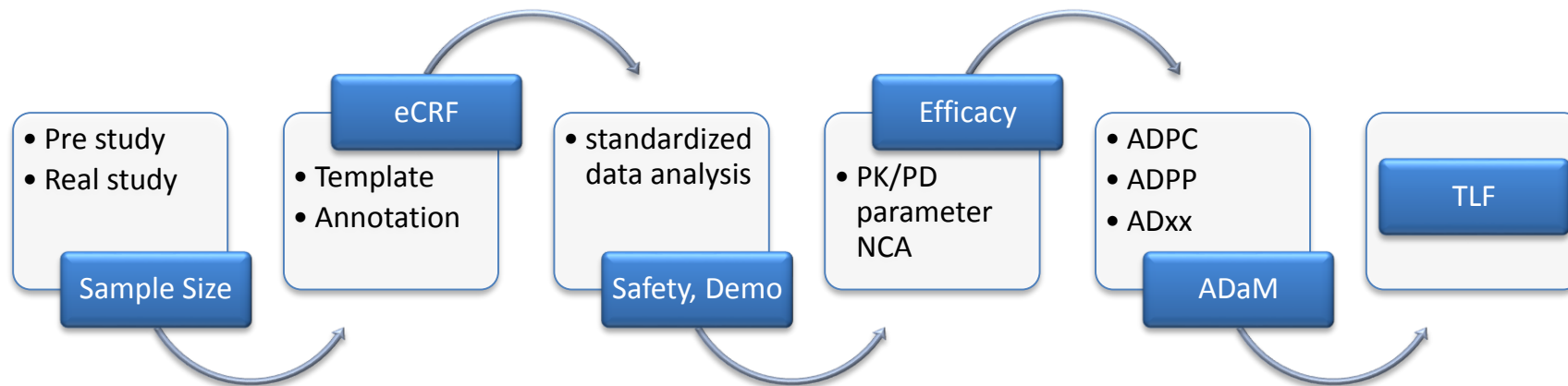


表2-11-FA 空腹试验各指标 ( $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-inf}$ ) T/R比值的90%置信区间结果(BES)

参数(单位)	几何均值		点估计 (%)	等效标准(%)	90% 置信区间(%)	把握度(%)
	T	R				
$C_{max}$ (ng/mL)	37.75	39.15	96.42	80.00-125.00	(91.85,101.21)	100.00
$AUC_{0-t}$ (h*ng/mL)	268.33	270.76	99.10	80.00-125.00	(95.25,103.11)	100.00
$AUC_{0-inf}$ (h*ng/mL)	273.07	275.59	99.09	80.00-125.00	(95.27,103.05)	100.00

<http://besc.hjgmed.com>



王登

统计学方法研究

海金格医药 生物统计与数据管理总监



袁加盟

统计编程实施

海金格医药 生物统计与数据管理副总监



单雪

统计学方法研究

海金格医药 高级生物统计师



王晓华

平台架构

信息技术工程师



北京海金格医药科技股份有限公司

网址: [www.hightthinkmed.com](http://www.hightthinkmed.com)

北京市丰台区丰台北路18号恒泰中心C座23层

BASIC SYSTEM