

保密声明

此文件中的保密信息将供主要研究者或顾问, 及其工作人员和相关伦理委员会参阅。你对本文件的接受意味着你同意, 在未经申办方的书面授权以前, 不会向他人泄露本文件的信息。

临床研究方案

孟鲁司特钠口溶膜在健康受试者中的随机、开放、三周期、三序列、自身交叉、单次给药空腹生物等效性试验

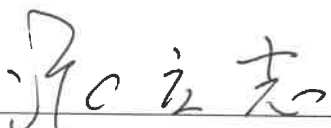
临床试验单位	海口市人民医院 主要研究者: 何小爱 电话: 15008971099 电子邮箱: 15008971099@126.com
申办方	齐鲁制药有限公司 联系人: 张立志 电话: 13953143009 电子邮箱: lizhi.zhang@qilu-pharma.com
生物分析实验室	上海熙华检测技术服务有限公司 联系人: 李浩 电话: 18601600854 电子邮箱: hao_li@xihuasci.com
CRO	湖南慧泽生物医药科技有限公司 联系人: 文周 电话: 15243692574 电子邮箱: wz@hz-pharm.com
数据管理与统计分析单位	广州静远医药研究有限公司 联系人: 徐钊斯 电话: 15099997640 电子邮箱: zhaosi.xu@jeeyor.com
方案编号	QL-XZ1-013-01
版本号	第 1.0 版
版本日期	2018 年 11 月 16 日

申办方声明和签字页

本研究方案已经过严格审核。所包含的信息符合《赫尔辛基宣言》中列出的在管理临床试验中关于道德、伦理和科学的原则以及 ICH GCP 的指导方针。


我们已阅读并理解标题为“孟鲁司特钠口溶膜在健康受试者中的随机、开放、三周期、三序列、自身交叉、单次给药空腹生物等效性试验”的方案（方案编号：QL-XZ1-013-01，第 1.0 版，版本日期：2018 年 11 月 16 日），并同意遵循方案中列出的所有规定。

我们同意遵循现行的 ICH GCP 和 NMPA GCP 指导原则，遵从《药物临床试验质量管理规范》、《赫尔辛基宣言》等中所有与申办者相关的义务和其他相关要求，遵从海口市人民医院、上海熙华检测技术服务有限公司、湖南慧泽生物医药科技有限公司、广州静远医药研究有限公司以及齐鲁制药有限公司所有与开展本试验相关的 SOP，并按照试验方案要求履行职责。为本试验的最终质量负责，并对临床试验中发生与试验相关的损害或死亡的受试者提供治疗救治费用、交通费、住宿费等其他相关的全部经济补偿，向研究者提供法律上与经济上的担保。



张立志

齐鲁制药有限公司



日期

研究者声明和签字页

本人已经阅读标题为“孟鲁司特钠口溶膜在健康受试者中的随机、开放、三周期、三序列、自身交叉、单次给药空腹生物等效性试验”的方案（方案编号：QL-XZ1-013-01，第 1.0 版，版本日期：2018 年 11 月 16 日），并同意遵循方案中列出的所有规定。

本人同意遵循现行的 ICH GCP 和 NMPA GCP 指导原则以及适用的法规和指导原则。

本人同意，在未经齐鲁制药有限公司书面许可之前，确保本文件中包含的机密信息不会被用于除临床研究评估或执行以外的任何其它目的。

研究者在本方案签字页上的签名表明研究者已审核、同意并批准该方案的要求。

何小爱

2018. 11. 19

何小爱

日期

海口市人民医院

如果在试验期间，临床研究室主要研究者的联系信息发生变更，临床研究室将书面通知申办者，不再在方案中进行增补。

生物分析实验室声明和签字页

我们已阅读并理解标题为“孟鲁司特钠口溶膜在健康受试者中的随机、开放、三周期、三序列、自身交叉、单次给药空腹生物等效性试验”的方案（方案编号：QL-XZ1-013-01，第 1.0 版，版本日期：2018 年 11 月 16 日），同意遵循方案中列出的所有规定，并将依照此方案进行试验。作为生物样本检测分析的研究者，我们严格按照国家现行的生物样本检测法规进行生物样本检测，保证检测数据真实、可靠。

李浩

李浩

上海熙华检测技术服务有限公司

2018年11月19日

日期

如果在试验期间，实验室联系人的联系信息发生变更，实验室将书面通知申办者，不再在方案中进行增补。

CRO 声明和签字页

我们已阅读并理解标题为“孟鲁司特钠口溶膜在健康受试者中的随机、开放、三周期、三序列、自身交叉、单次给药空腹生物等效性试验”的方案（方案编号：QL-XZ1-013-01，第 1.0 版，版本日期：2018 年 11 月 16 日），同意遵循方案中列出的所有规定，并将依照此方案进行试验。受申办方委托，我们将根据 GCP 规定，完成该临床研究项目管理、报告撰写等工作，认真履行职责，确保该临床试验项目管理、报告撰写等工作符合 GCP 的要求。

文周

2018.11.19

文周

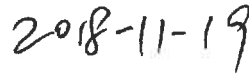
日期

湖南慧泽生物医药科技有限公司

如果在试验期间，CRO 联系人的联系信息发生变更，CRO 将书面通知申办者，不再在方案中进行增补。

数据管理与统计分析单位声明和签字页

我们已阅读并理解标题为“孟鲁司特钠口溶膜在健康受试者中的随机、开放、三周期、三序列、自身交叉、单次给药空腹生物等效性试验”的方案（方案编号：QL-XZ1-013-01，第 1.0 版，版本日期：2018 年 11 月 16 日），同意遵循方案中列出的所有规定，并将依照此方案进行试验。作为数据管理与统计分析单位，我们保证试验遵循已批准的方案、药品临床试验管理规范和有关法规，保证各临床试验统计结果的表达和分析过程均采用规范的统计学方法和统计学软件。



徐钊斯

日期

广州静远医药研究有限公司

如果在试验期间，数据管理与统计分析单位联系人的联系信息发生变更，数据管理与统计分析单位将书面通知申办者，不再在方案中进行增补。

目录

申办方声明和签字页.....	2
研究者声明和签字页.....	3
生物分析实验室声明和签字页.....	4
CRO 声明和签字页.....	5
数据管理与统计分析单位声明和签字页.....	6
目录.....	7
相关部门信息.....	10
方案摘要.....	11
试验流程.....	22
缩略语表.....	24
1 研究背景.....	25
1.1 背景和立题依据.....	25
1.2 产品临床应用.....	26
1.2.1 产品信息.....	26
1.2.2 作用机制.....	26
1.2.3 适应症.....	26
1.2.4 用法用量.....	27
1.2.5 不良反应.....	29
1.2.6 禁忌和注意事项.....	29
1.3 参比制剂的选择.....	30
1.4 申报规格说明 ^[2-3]	30
1.5 研究内容.....	31
1.5.1 研究目的.....	31
1.5.2 研究设计.....	31
1.5.3 随机化.....	31
1.5.4 受试者入选与筛选指标.....	32
1.5.5 研究程序.....	32
1.5.6 清洗期.....	35
1.5.7 安全性指标.....	35
2 研究设计依据.....	35
2.1 本研究设计原理.....	35
2.2 药代动力学 ^[4]	35
2.3 既往临床研究 ^[5-9]	36
2.4 详细的研究设计.....	37
2.4.1 整体研究设计.....	37
2.4.2 受试人群.....	37
2.4.3 样本量确定.....	37
2.4.4 研究持续时间.....	37
2.4.5 给药剂量、方法与采样方法, 检测物质说明.....	38
2.4.6 研究指标.....	39
3 受试者的选择与剔除.....	39
3.1 入选标准.....	39
3.2 排除标准.....	40
3.3 退出标准.....	41
3.4 剔除标准.....	42
3.5 中止或暂缓标准.....	42
4 试验过程.....	43

4.1 试验药物信息	43
4.2 试验药物的接收、分发和储存	43
4.3 留样药品	43
4.4 给药剂量确定 ^[4]	44
4.5 给药	44
4.5.1 随机化	44
4.5.2 研究程序	45
4.5.3 每个周期的要求和限制	48
4.6 设盲	48
4.7 合并用药	49
4.8 给药依从性	49
5 样本采集、转移和储存	49
5.1 样品采集采血点设计	49
5.2 血浆样品的采集	50
5.3 血浆样品命名与标识	50
5.4 预处理方法及血浆运输、保存条件	51
6 样本分析	51
7 药代动力学参数和安全性评估	52
7.1 药代动力学参数	52
7.2 安全性评估	52
7.2.1 实验室检查评估	52
7.2.2 生命体征测量	52
7.2.3 心电图检查	53
7.2.4 体格检查	53
8 统计方法	53
8.1 分析人群	53
8.2 分析内容	54
8.3 缺失值的处理	55
9 质量控制和质量保证	55
9.1 管理机构和实施 GCP 的情况	55
9.2 临床试验单位及人员	56
9.3 监查	56
9.4 分析测试中的质量控制	56
9.5 数据统计的质量控制	57
9.5.1 电子病例报告表的填写	57
9.5.2 数据的质疑与修改	57
9.5.3 数据库锁定	57
10 试验过程中的异常情况处理	57
10.1 不良事件	57
10.2 不良反应	58
10.3 严重不良事件	58
10.4 妊娠事件	58
10.5 不良事件与药物因果关系判断	59
10.6 确定不良事件的程度	59
10.7 不良事件的处理	60
10.8 不良事件的报告	60
10.9 不良事件和严重不良事件的随访	61
10.9.1 严重不良事件处理和随访	61
10.9.2 急救药品及设备	61
10.9.3 不良反应建议处理预案	61

10.10 方案偏离或违背	62
11 伦理学	62
11.1 受试者信息和知情同意	62
11.2 伦理委员会	63
12 出版	63
13 方案修订	63
14 参考文献	64
附件 1 临床实验室检查	65

相关部门信息

临床试验单位	海口市人民医院 地址: 海口市美兰区人民大道 43 号 主要研究者: 何小爱 电话: 15008971099 电子邮箱: 15008971099@126.com
申办方	齐鲁制药有限公司 地址: 山东省济南市工业北路 243 号 联系人: 张立志 电话: 13953143009 电子邮箱: lizhi.zhang@qilu-pharma.com
生物分析实验室	上海熙华检测技术服务有限公司 地址: 中国(上海)自由贸易试验区法拉第路 246 号 7 幢 联系人: 李浩 电话: 18601600854 电子邮箱: hao_li@xihuasci.com
CRO	湖南慧泽生物医药科技有限公司 地址: 长沙市高新开发区麓天路 28 号 B-1 栋 601 室 联系人: 文周 电话: 15243692574 电子邮箱: wz@hz-pharm.com
数据管理与统计分析 单位	广州静远医药研究有限公司 地址: 广州市花都区迎宾大道 163 号高晟广场 3 栋 1103 室 联系人: 徐钊斯 电话: 15099997640 电子邮箱: zhaosi.xu@jeeyor.com

方案摘要

药品注册申请人	齐鲁制药有限公司								
方案编号和题目	QL-XZ1-013-01 孟鲁司特钠口溶膜在健康受试者中的随机、开放、三周期、三序列、自身交叉、单次给药空腹生物等效性试验								
研究目的	主要目的： 研究空腹条件下齐鲁制药有限公司研制的孟鲁司特钠口溶膜（5mg）的药代动力学特征，并以默沙东制药有限公司生产的孟鲁司特钠咀嚼片（顺尔宁 [®] ，5mg）作为参比制剂，评价两制剂的人体生物等效性。 次要目的： 评估受试制剂孟鲁司特钠口溶膜（5mg）在中国健康成年受试者中的安全性。								
临床试验单位	海口市人民医院 主要研究者：何小爱 电话：15008971099 电子邮箱：15008971099@126.com								
生物分析实验室	上海熙华检测技术服务有限公司 联系人：李浩 电话：18601600854 电子邮箱：hao_li@xihuasci.com								
研究设计	本研究采用随机、开放、三周期、三序列、自身交叉、单次给药试验设计。 每周期给药一次，健康受试者随机分为三组，给药顺序如下表： <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"><caption>受试者给药序列表</caption><thead><tr><th>组别</th><th>第一周期</th><th>第二周期</th><th>第三周期</th></tr></thead><tbody><tr><td>1</td><td>A</td><td>B</td><td>C</td></tr></tbody></table>	组别	第一周期	第二周期	第三周期	1	A	B	C
组别	第一周期	第二周期	第三周期						
1	A	B	C						

	<table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">B</td> <td style="text-align: center;">C</td> <td style="text-align: center;">A</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">C</td> <td style="text-align: center;">A</td> <td style="text-align: center;">B</td> </tr> </table> <p>注：受试制剂：孟鲁司特钠口溶膜（不给水条件，A），由齐鲁制药有限公司生产，规格 5mg/片，用量 1 片；受试制剂：孟鲁司特钠口溶膜（给水条件，B），由齐鲁制药有限公司生产，规格 5mg/片，用量 1 片。参比制剂：孟鲁司特钠咀嚼片（给水条件，C），由默沙东制药有限公司生产，规格 5mg/片，用量 1 片。</p>	2	B	C	A	3	C	A	B
2	B	C	A						
3	C	A	B						
给药间隔	7 天。								
受试者数量	共预计入组 30 例健康受试者，男女兼有。								
入选标准	<p>受试者必须符合以下全部入选标准才可入选本研究：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 受试者必须在试验前对本试验知情同意、并对试验内容、过程及可能出现的不良反应充分了解，且自愿签署了书面的知情同意书； 2) 受试者能够与研究者进行良好的沟通并能够依照方案规定完成试验； 3) 性别：男性或女性； 4) 年龄≥18 周岁； 5) 体重指数范围为 18.6~28.5kg·m⁻²【体重指数=体重/身高²（kg·m⁻²）】，男性体重不低于 50kg（包括 50kg），女性体重不低于 45kg（包括 45kg）。 								
排除标准	<p>受试者符合下列任意一条标准将被排除：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 过敏体质，或已知对研究药物组分或同类药物有过敏史者（磺胺类药物、非甾体抗炎药）； 2) 临床发现显示有临床意义的下列疾病者（包括但不限于呼吸系统、循环系统、消化系统、血液系统、内分泌系统、免疫系统、皮肤系统、精神神经系统、五官科等相关疾病）； 3) 患有任何增加出血性风险的疾病者，如急性胃炎或活动性溃疡伴出血、具有临床意义的血小板减少或贫血，以及有活动性病理性出血或有颅内出血病史者； 4) 患有能够影响药物药动学行为的胃肠道及肝、肾疾病者； 								

	<p>5) 各项生命体征、体格检查、心电图检查和实验室检查结果显示异常有临床意义者【肌酐高于正常值上限和/或肝功能试验（ALT、AST、胆红素）大于 $1.5 \times \text{ULN}$】；</p> <p>6) 乙肝表面抗原（HBsAg）、丙肝抗体（HCV）、艾滋病（HIV）、梅毒抗体（PT）检查阳性者；</p> <p>7) 尿药筛查阳性者；</p> <p>8) 首次给药前 6 个月内接受过重大外科手术者，或计划在研究期间进行外科手术者；</p> <p>9) 有药物滥用史，或筛选前 3 个月内使用过毒品者，或习惯性使用任何药物者，包括中草药；</p> <p>10) 筛选前 3 个月内平均每日吸烟量多于 5 支，或不同意在给药前 24h 及住院期间避免使用任何烟草类产品者；</p> <p>11) 筛选前 6 个月内经常饮酒者，即每周饮酒超过 14 个单位的酒精（1 单位=360mL 酒精含量为 5%的啤酒或 45mL 酒精含量为 40%的烈酒或 150mL 酒精含量为 12%的葡萄酒），或不同意在给药前 24h 及住院期间停止酒精摄入者；</p> <p>12) 首次给药前 3 个月内失血或献血超过 200mL 者，或 1 个月内献血小板 2 个治疗量（1 个治疗量=12U 血小板）；</p> <p>13) 首次给药前 14 天内使用过任何药物者；</p> <p>14) 首次给药前 30 天内使用过任何抑制或诱导肝药酶的药物者（如：诱导剂——巴比妥类、恩替卡韦、苯妥英、糖皮质激素；抑制剂——SSRI 类抗抑郁药、西咪替丁、奥美拉唑、地尔硫卓、维拉帕米、大环内酯类、硝基咪唑类、镇静催眠药、氟喹诺酮类、抗组胺类）；</p> <p>15) 每天饮用过量茶、咖啡或含咖啡因的饮料（8 杯以上，1 杯=250mL）者，或不同意在给药前 24h 及住院期间禁止饮用茶、咖啡和/或含咖啡因、葡萄柚和/或葡萄柚汁（西柚汁）或含罂粟的产品者；</p> <p>16) 签署知情同意书开始 3 个月有妊娠计划（包括捐精、捐卵）或不同意采取有效避孕方法（非药物）者；</p> <p>17) 首次给药前 3 个月内使用了任何临床试验药物者；</p>
--	---

	<p>18) 首次给药前 4 周内注射疫苗者;</p> <p>19) 受试者可能因为其他原因而不能完成本研究或研究者认为不应纳入者。</p> <p>女性受试者除上述要求外, 符合下列条件的也应排除:</p> <p>20) 妊娠期或哺乳期妇女或血妊娠结果阳性者;</p> <p>21) 首次给药前 30 天内使用过口服避孕药者;</p> <p>22) 首次给药前 6 个月内使用过长效雌激素或孕激素注射剂或埋植片者;</p> <p>23) 育龄女性首次给药前 14 天内与伴侣发生非保护性性行为者。</p>
<p>退出标准</p>	<p>研究者决定的退出: 受试者退出试验是指已经入选的受试者在试验过程中出现了不宜继续进行试验的情况下, 研究者决定该例受试者退出其试验。</p> <ol style="list-style-type: none">1) 研究者从医学伦理学角度考虑有必要停止试验;2) 发生严重不良事件 (SAE), 不宜继续接受试验者;3) 研究者判断退出研究对受试者最有利;4) 如果受试者在给药后, 在 (T_{max} 中位数的两倍时间) 4h 以内发生呕吐;5) 研究者认为不宜继续进行试验者;6) 研究者认为受试者依从性差包括以下情况:<ol style="list-style-type: none">a. 受试者不按规定用药及接受检查;b. 受试者使用其他影响安全性评价及药动力学试验结果的药物或食物;c. 受试者有其他影响试验结果行为。 <p>受试者自行退出研究: 根据知情同意书的规定, 受试者有权中途退出试验, 或受试者虽未撤回知情同意, 但不再接受用药及检测而失访 (也属于退出, 或称脱落)。</p> <p>处理: 对于退出的受试者, 研究者应尽可能了解其退出的原因, 研究者必须做出适当的努力联系失访受试者。退出的主要原因按下列原因之一进行记录: 不良事件、失访、方案违背、死亡或其他。</p>

	<p>如有可能,受试者应按照试验流程表完成最后一次随访相应的检查,并详细记录于电子病例报告表(eCRF)中,同时将原始资料归档保存。如发生不良事件,应追踪不良事件结果。</p>
剔除标准	<p>出现下列情况之一,资料统计分析前,由主要研究者、申办方、统计人员依据受试者完成试验的程度和退出原因等因素综合判断受试者数据集归类,并作出相关说明:</p> <ol style="list-style-type: none">1) 受试者个例的选择违反了入选或符合排除标准,不应当进入试验;2) 如果受试者在给药后,在(T_{max} 中位数的两倍时间) 4h 以内发生呕吐,则该受试者此周期的数据不纳入生物等效性评价;3) 受试者给药前血样浓度大于 C_{max} 的 5%,则该受试者此周期的数据不应纳入等效性评价;4) 试验期间,受试者不遵守试验计划依从性差,如未曾使用试验用药、或无法按试验方案要求采集到药代动力学和安全性评价的样本,没有任何数据等。
试验药物	<p>受试制剂 (T): 孟鲁司特钠口溶膜,规格: 5mg/片,批号: 18L0011Q11,生产日期: 2018 年 11 月 07 日,有效期至: 2020 年 11 月 06 日,由齐鲁制药有限公司研制并提供。遮光、密封保存。</p> <p>参比制剂 (R): 孟鲁司特钠咀嚼片(顺尔宁®),规格: 5mg/片,批号: N032451;有效期至: 2019 年 09 月 26 日,由默沙东制药有限公司生产,齐鲁制药有限公司提供。15~30°C室温保存,防潮和遮光。</p>
给药方式	<p>第一周期给药当天,受试者禁食过夜至少 10h 后,按照受试者随机表空腹服用受试制剂(A: 不给水条件)或受试制剂(B: 给水条件)或参比制剂(C: 给水条件)。</p> <p>受试制剂 (A、B):</p> <ol style="list-style-type: none">1. 根据受试者随机表,取受试制剂 1 袋(规格: 5mg),撕开或剪开袋口。2. 用一次性医用镊子,将受试制剂整片薄膜完整取出后放在受试者舌头上(舌头中部),记录给药开始。

	<p>3. 受试者闭口（避免口溶膜接触上颚），嘴巴时而张开，以便研究者在给药后观察口溶膜状态。当受试者感觉不到硬物存在，研究者观察到口溶膜呈糊状不成膜时，记录给药结束。</p> <p>4. 受试者随即随唾液吞咽药物。研究者检查受试者口腔，确定药物吞咽完全后，进行口感评价。</p> <p>受试制剂给水条件给药时（B），待药物完全溶解后，需用 240mL 常温水送服。</p> <p>参比制剂（C）：</p> <p>服用参比制剂时，将药物放入口中记录给药开始，在口腔内咀嚼后吞咽药物记录给药结束，随后用 240mL 常温水送服。研究者检查受试者口腔，确定药物吞咽完全后，进行口感评价。</p>
<p>给药的口感评价</p>	<p>给药结束后，询问受试者服药口感，对口感进行记录并评价。口感评价分级如下：</p> <p>3 级：口感不良，有刺激性、砂砾感；</p> <p>2 级：以下任一种情况——</p> <p> 口感不良，有刺激性，无砂砾感；</p> <p> 口感不良，无刺激性，有砂砾感；</p> <p> 口感良好，有刺激性，有砂砾感；</p> <p>1 级：以下任一种情况——</p> <p> 口感不良，无刺激性，无砂砾感；</p> <p> 口感良好，有刺激性，无砂砾感；</p> <p> 口感良好，无刺激性，有砂砾感；</p> <p>0 级：口感良好，无刺激性，无砂砾感。</p>
<p>研究程序</p>	<p>筛选期：受试者在签署书面知情同意后，将接受一系列问诊及检查，包括：疾病史、用药史、吸烟饮酒史、过敏史、体格检查、体重身高测量、尿药筛查、生命体征（血压、脉搏和体温）评估、静息状态下 12 导联心电图、实验室检查（血生化、血常规、凝血功能、尿常规、传染病四项、血妊娠（限女性），详细检查详见附件 1）。上述检查均需在首次给药前 7 天内完成。</p> <p>第一周期：受试者将在试验开始前一天晚上入住，进行生命体</p>

	<p>征评估（血压、脉搏和体温）、呼气酒精测试、入住排除标准判定，符合条件的受试者入组并随机，不符合的则不纳入试验。</p> <p>首次入住排除标准如下：</p> <ol style="list-style-type: none">1) 生命体征测量异常且有临床意义者；2) 给药前 6 个月内接受过重大外科手术者，或计划在研究期间进行外科手术者；3) 给药前 24h 使用任何烟草类产品者；4) 给药前 24h 内有酒精摄入或呼气酒精测试阳性者；5) 给药前 3 个月内失血或献血超过 200mL 者，或 1 个月内献血小板 2 个治疗量（1 个治疗量=12U 血小板）；6) 给药前 14 天内使用过任何药物者；7) 在给药前 24h 饮用茶、咖啡和/或含咖啡因、葡萄柚和/或葡萄柚汁（西柚汁）或含罂粟的产品者；8) 给药前 3 个月内使用了任何临床试验药物者；9) 给药前 4 周内注射疫苗者；10) 受试者可能因为其他原因而不能完成本研究或研究者认为不应纳入者。 <p>女性受试者除上述要求外，符合下列条件的也应排除：</p> <ol style="list-style-type: none">11) 给药前 6 个月内使用过长效雌激素或孕激素注射剂或埋植片者；12) 育龄女性给药前 14 天内与伴侣发生非保护性性行为者。 <p>在试验第 1 天，受试者禁食过夜至少 10h 后，空腹服用受试制剂孟鲁司特钠口溶膜（5mg/片）1 片（A：不给水条件）、受试制剂孟鲁司特钠口溶膜（5mg/片）1 片（B：给水条件）或参比制剂孟鲁司特钠咀嚼片“顺尔宁®”（5mg/片）1 片（C：给水条件）。在给药前 0h（给药前 1h 内）和给药后 3（±1h）、8（±1h）、24h（±2h）测量受试者生命体征（血压、脉搏和体温）；并在给药前 0h 和给药后 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、6.0、7.0、8.0、10.0、12.0 和 24.0h 采集血样（3mL/管），用于药物浓度分析。受试者将在完成用药后 24.0h 血样采集及生命体征检查后离开 I 期临床</p>
--	--

	<p>研究室，在离开前，将向受试者告知院外观察期注意事项，并告知受试者报告在院外观察期内发生的任何不良事件。</p> <p>第二周期：经过 7 天清洗期后，在试验第 8 天，受试者将被交叉给予受试制剂（B：给水条件）、参比制剂（C：给水条件）或受试制剂（A：不给水条件），所有程序与第一周期相同。</p> <p>第三周期：再经过 7 天清洗期后，在试验第 15 天，受试者将被交叉给予参比制剂（C：给水条件）、受试制剂（A：不给水条件）或受试制剂（B：给水条件），所有程序与第一周期相同。</p> <p>在第 16 天，末次给药后 24h（±2h），受试者将接受体格检查、静息状态下 12 导联心电图、生命体征（血压、脉搏和体温）评估；并收集血液和尿液标本进行实验室检查（血生化、凝血功能、血常规和尿常规，血妊娠（限女性）详细检查项见附件 1）。</p>						
<p>饮食饮水限制</p>	<p>每周期受试者在服用试验药物前至少禁食 10h，给药后 4h 内禁食，每周期给药当天进食标准餐（统一的清淡饮食）。给药前 1h 至给药后 1h 内禁止饮水（除给药时给予的 240mL 水），其他时间受试者可以自由饮水，但需记录给药前后 2h 内的饮水量和饮水时间。</p> <p>受试者在给药前 24h 内及住院期间禁止摄入的物质有：1）含咖啡因的食物或饮料（如，咖啡、茶、巧克力和含咖啡因的碳酸饮料、可乐等）；2）含烟草的产品（如，香烟等）；3）含葡萄柚和/或葡萄柚汁或含罂粟的食物；4）含酒精或酒精成分的产品。</p>						
<p>血样采集</p>	<p>在给药前 0h 和给药后 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、6.0、7.0、8.0、10.0、12.0 和 24.0h 采集血样，每周期共采集 17 管静脉血（3mL/管）。使用静脉留置针采集血样时，每次采血前弃血 0.5mL 左右，每次采血后用生理盐水封留置针管。采集的全血保存至贴有标签的 EDTA-K₂ 真空采血管中。</p> <p>允许的采血时间偏差见下表，超过允许范围的血样采集可定为试验方案偏离。</p> <table border="1" data-bbox="547 1910 1362 2085"> <thead> <tr> <th>采血时间点</th> <th>可接受偏离范围</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0h（给药前）</td> <td>给药前 1h 内</td> </tr> <tr> <td>≥0.5h 并 ≤4.0h</td> <td>±1min</td> </tr> </tbody> </table>	采血时间点	可接受偏离范围	0h（给药前）	给药前 1h 内	≥0.5h 并 ≤4.0h	±1min
采血时间点	可接受偏离范围						
0h（给药前）	给药前 1h 内						
≥0.5h 并 ≤4.0h	±1min						

	>4.0h 并 ≤12.0h	±3min	
	>12.0h 并 ≤24.0h	±5min	
血样处理	<p>在计划的采血点,用注射器/导管接头采集 3mL 的血样至已贴好相应标签的 EDTA-K₂ 真空采血管中。每一管血液采集后,立即轻轻来回倒置以确保试管内容物混合,然后将混匀后的全血存放于冰水混合物中保存后 1h 内进行离心分离血浆。在温度 2~8°C(设定 4°C),离心力 1800g 的条件下离心 10min 后分装转移至 2 个聚丙烯管内(检测管和备份管,检测管的血浆体积约 0.6mL),并临时直立存放于温度为-20°C的冰箱内,24h 内转入-80°C冰箱保存;或者直接放于-80°C冰箱保存,冰箱温度不可高于-60°C。从离心结束至放入冰箱,时间不超过 1h。离心后因任何原因使血浆混合,可进行再次离心,离心时间为 2min。</p>		
研究指标	<p>主要药代动力学参数:孟鲁司特的血浆药物峰浓度(C_{max})、计算到最后观察期的浓度—时间曲线下面积(AUC_{0-t})和计算到无限大的浓度—时间曲线下面积(AUC_{0-∞})。</p> <p>次要药代动力学参数:孟鲁司特的血浆药物浓度达峰时间(T_{max})、半衰期(t_{1/2})和终端消除速率常数(λ_z)。</p>		
临床安全性评估	<p>孟鲁司特钠口溶膜(5mg)的安全性将通过给药后的不良事件发生率、实验室检查结果、生命体征、静息状态下 12 导联心电图检查和体格检查结果进行评估。</p> <p>观察所有受试者在临床研究期间发生的任何不良事件,包括临床症状及生命体征异常、实验室检查中出现的异常,记录其临床表现特征、严重程度、发生时间、结束时间、持续时间、处理措施及转归,并判定其与试验用药品之间的相关性。</p> <p>在从首次用药后到末次给药后的 7 个半衰期之间发生的所有不良事件(包括清洗期)均需记录并继续随访至正常或研究者认为可接受的水平或受试者失访。</p> <p>在筛选期测量受试者生命体征(血压、脉搏和体温)。在入住当天(入住时)、给药前 0h(给药前 1h 内)和给药后 3h(±1h)、8h(±1h)、24h(±2h)或提前退出时测量受试者生命体征时或研究</p>		

	<p>者认为需要时。每周期受试者生命体征需在可接受范围内方能给药。</p> <p>受试者在筛选期以及在研究结束或提前退出时进行体格检查。</p> <p>受试者在筛选期要进行血常规、血生化、凝血功能、尿常规、传染病四项、血妊娠（限女性）、尿药筛查；在研究结束或提前退出时进行血常规、血生化、凝血功能、尿常规和血妊娠（限女性）；在入住当天受试者需进行生命体征、呼气酒精测试。</p> <p>受试者在筛选期、试验结束或提前退出时进行静息状态下 12 导联心电图检查。</p> <p>研究期间所有受试者在得到允许前均不能离开 I 期临床研究室。</p>
分析程序	<p>血浆中孟鲁司特的浓度测定将采用上海熙华检测技术服务有限公司经过验证的高效液相色谱-串联质谱（LC-MS/MS）方法。</p>
统计学方法	<p>试验完成情况：列出筛选与完成试验列表、方案违背情况、数据集划分情况。</p> <p>基线资料分析：采用 FAS 分析，对基线人口学和医疗病史信息进行描述性分析。</p> <p>给药时间和口感分析：采用 SS 分析，列出给药时间的均值、标准差、中位数、最大值、最小值和四分位数；采用等级资料计算频数和频率评估药物的口感。</p> <p>血药浓度(c)-时间(t) 数据分析：采用 PK 浓度集，分别绘制孟鲁司特钠个体和平均 c-t 曲线；列出时间点血药浓度均值、标准差、中位数、最大值、最小值、和变异系数。</p> <p>PK 参数分析：采用 PK 参数集，由非房室模型计算各受试者的药动学参数，包括：C_{max}，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$，T_{max}，$t_{1/2}$，λ_z 等，计算 $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}(\%)$。同时计算各参数的算术均值，标准差、变异系数、中位数、最大值、最小值和几何均数。</p> <p>主要评价指标分析：采用 BE 集，将主要药代参数（C_{max}，AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$）对数转换后进行方差分析（ANOVA），计算两药主要药动学参数的几何平均值比率的 90%置信区间，并进行等效性比较，等效区间设定为 80.00~125.00%。</p> <p>安全性分析：采用安全性分析集，包括不良事件，严重不良事</p>

	<p>件, 临床实验室结果的改变(血常规、血生化、尿常规和凝血功能等), 体格检查、生命体征测定结果。计算不良事件发生率和系统归类。对实验室筛选期和出组检查结果进行交叉对比分析。</p>
生物等效标准	<p>当给水条件下的受试制剂与参比制剂药动力学参数 (AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max}) 的几何均值比的 90% 置信区间均在 80.00%~125.00% 等效区间内, 则认为两制剂生物等效。</p> <p>当不给水条件下的受试制剂与参比制剂药动力学参数 (AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max}) 的几何均值比的 90% 置信区间均在 80.00%~125.00% 等效区间内, 则认为两制剂生物等效。</p>

试验流程

评估程序	筛选访视 (D-7-D-1)	第 1 周期			院外观 察期	第 2 周期			院外观 察期	第 3 周期			研究结束或试 验提前终止	
		D-1	D1	D2		D7	D8	D9		D14	D15	D16		
知情同意	X													
人口学	X													
疾病史	X													
体格检查	X ¹													X ¹
传染病四项	X													
血生化、血常规、凝血功能、 尿常规、血妊娠（限女性）	X													X
12 导联心电图	X													X
生命体征	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X
体重身高测量	X													
尿药筛查	X													
呼气酒精测试		X					X				X			
核对入排标准	X	X												
入住		X ²	X ²	X ²			X ²	X ²	X ²	X ²	X ²	X ²	X ²	X ²
给药			X					X					X	

药动学血样采集							X	X						X	X	
记录合并用药					X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X
记录不良事件					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

注: 1. 入组和出组或提前终止试验体格检查: 包括一般的外观、皮肤、头、眼、耳、鼻、喉、颈、淋巴结、肺、心脏、腹部、神经精神和肌肉骨骼系统检查;

2. 受试者将在完成用药后 24.0h 血样采集及生命体征检查后离开 I 期临床研究室。

缩略语表

短语或专门术语	解释
AUC	浓度-时间曲线下面积
AUC _{0-t}	从 0 时到最后计算时间点浓度-时间曲线下面积
AUC _{0-∞}	从 0 时到无限时间浓度-时间曲线下面积
C _{max}	最大血药浓度
eCRF	电子病例报告表
EC	伦理委员会
FDA	美国食品药品监督管理局
GCP	药物临床试验质量管理规范
h or hr	小时
HBsAg	乙型肝炎表面抗原
HCV	丙型肝炎病毒
ICH	人用药物注册技术要求国际协调会
λ _z	末端消除速率常数
kg	千克
L	升
LC-MS/MS	色谱-串联质谱法
min	分钟
mg	毫克
mL	毫升
NMPA	国家药品监督管理局
PK	药物代谢动力学
RBC	红细胞
SAE	严重不良事件
T _{max}	达峰时间
t _{1/2}	半衰期
WBC	白细胞

1 研究背景

1.1 背景和立题依据

哮喘是由多种细胞包括气道的炎性细胞和结构细胞（如嗜酸粒细胞、肥大细胞、T 淋巴细胞、中性粒细胞、平滑肌细胞、气道上皮细胞等）和细胞组分(cellular elements)参与的气道慢性炎症性疾病。这种慢性炎症导致气道高反应性，通常出现广泛多变的可逆性气流受限，并引起反复发作性的喘息、气急、胸闷或咳嗽等症状，常在夜间和（或）清晨发作、加剧，多数患者可自行缓解或经治疗缓解。

孟鲁司特钠是默沙东(Merck Sharp & Dohme Ltd. (UK))开发上市的白三烯调节剂，广泛应用于支气管哮喘、运动诱发性哮喘、过敏性鼻炎的预防及长期治疗，尤其是儿科呼吸系统疾病。孟鲁司特钠作为一种白三烯调节剂，可减轻哮喘症状、改善肺功能、减少哮喘的恶化；联合治疗时，可减少中至重度哮喘患者每天吸入激素的剂量，并可提高吸入激素治疗的临床疗效；除吸入激素外，是惟一可单独应用的长效控制药，可作为轻度哮喘的替代治疗药物和中重度哮喘的联合治疗用药。

该药于 1998 年经 FDA 批准在美国上市，随后在中国等多个国家上市，剂型包括片剂、咀嚼片和颗粒剂。

口溶膜是一种在口腔内快速溶解的口服药物薄膜制剂。与其它种类的口服固体制剂相比，口溶膜制剂具有诸多优势，例如外观新颖、口味独特；服用方便；定量准确；口腔内快速溶解、不易吐出；吸收快速、迅速起效；辅料用量少、工艺简单；吞咽方便、不会引起窒息等等。目前世界上已经上市了几十种口溶膜制剂，例如昂丹司琼口溶膜、利培酮口溶膜等，该剂型已经成为国内外研发的热点领域之一。鉴于口溶膜剂优良的临床疗效和良好的应用前景，而国内外尚无孟鲁司特钠口溶膜上市，为进一步满足临床用药需求，齐鲁制药有限公司开发了孟鲁司特钠口溶膜，以期哮喘患者提供服用方便、顺应性好且生产工艺简单、成本较低的剂型。通过与默沙东制药有限公司生产的孟鲁司特钠咀嚼片（顺尔宁[®]，5mg）进行全面对比，确定齐鲁制药有限公司开发的产品在质量、稳定性、药理毒理方面与咀嚼片完全一致。同时，根据孟鲁司特钠现有剂型在国内临床上的应用情况，确定了开发规格为 4mg 和 5mg。

按照临床试验批件（批件号：2017L05131），孟鲁司特钠口溶膜需要开展与原研产品的人体生物等效性研究。

1.2 产品临床应用

1.2.1 产品信息

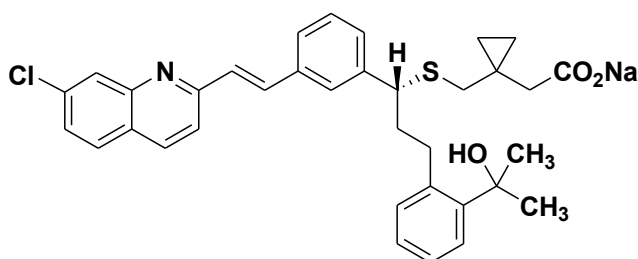
通用名称: 孟鲁司特钠口溶膜;

化学名称: (+)-1-((1R)-1-(3-((1E)-2-(7-氯-2-喹啉基)-乙烯基)苯基)-3-(2-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基)丙基)硫)甲基)环丙烷乙酸单钠盐;

分子量: 608.18

分子式: $C_{35}H_{35}ClNaO_3S$;

化学结构式:



1.2.2 作用机制

半胱氨酰白三烯 (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) 是花生四烯酸的代谢产物, 由包括肥大细胞和嗜酸性粒细胞在内的多种细胞释放。这些重要的哮喘前介质与半胱氨酰白三烯 (CysLT) 受体结合。I 型半胱氨酰白三烯 (CysLT1) 受体分布于人体的气道 (包括气道平滑肌细胞和气道巨噬细胞) 和其他的前炎症细胞 (包括嗜酸性粒细胞和某些骨髓干细胞)。CysLTs 与哮喘和过敏性鼻炎的病理生理过程相关。在哮喘中, 白三烯介导的效应包括一系列的气道反应, 如支气管收缩、粘液分泌、血管通透性增加及嗜酸性粒细胞聚集。在过敏性鼻炎中, 过敏原暴露后的速发相和迟发相反应中, 鼻粘膜均会释放与过敏性鼻炎症状相关的 CysLTs。鼻内 CysLTs 激发会增加鼻部气道阻力和鼻阻塞的症状。

孟鲁司特对 CysLT1 受体, 有高度的亲和性和选择性, 而不是其他药理方面重要的气道受体 (如前列腺素、胆碱能或 β 肾上腺素受体), 能有效地抑制 LTD_4 与 CysLT1 受体结合所产生的生理效应而无任何受体激动活性。

1.2.3 适应症

孟鲁司特咀嚼片适用于 2 岁至 14 岁儿童哮喘的预防和长期治疗, 包括预防白天和夜间的哮喘症状, 治疗对阿司匹林敏感的哮喘患者以及预防运动诱发的支气管收缩。

孟鲁司特咀嚼片适用于减轻过敏性鼻炎引起的症状（2 岁至 14 岁儿童的季节性过敏性鼻炎和常年性过敏性鼻炎）。

1.2.4 用法用量

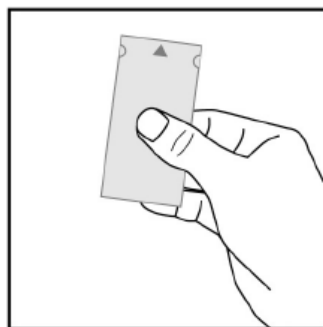
(1) 使用方法

受试制剂使用方法：

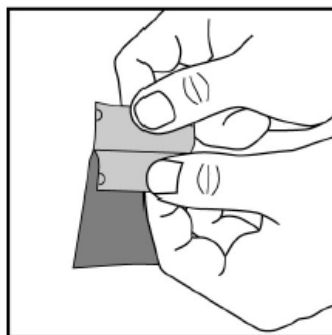
本品为口溶膜剂，服用时用干燥的手将本品从袋中取出，立即经口放到舌上。药物会在几十秒内溶解并随唾液吞咽。如果需要也可用水服送。注意不要用湿手接触口溶膜。

本产品为口溶膜剂，在打开内包装时请务必按照以下操作提示进行。

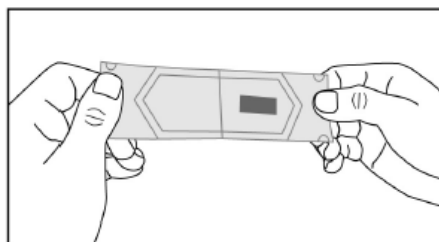
- a) 取出药袋，在包装袋的一侧找到箭头标识，使药袋的这一侧始终朝上。药袋在这个位置上没有密封。



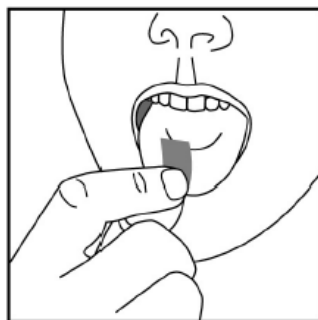
- b) 在箭头标识上小心地分开药袋的两半。现在您可以用拇指和食指接触每一半。



- c) 小心地将药袋两个部分向相反的方向拉直到分开。现在可以看到口溶膜药片。



- d) 用干燥的手取出口溶膜药片，直接经口放到舌头上。药片会立即在口中溶解并伴随唾液吞咽。如果需要，药片溶解后也可用水送服。



参比制剂使用方法:

参比制剂为口服固体药物,服用时,将药物放入口中记录给药开始,在口腔内咀嚼后吞咽药物记录给药结束,随后用 240mL 常温水送服。

(2) 服用剂量

孟鲁司特咀嚼片每日服用一次。哮喘病人应在睡前服用。过敏性鼻炎病人可根据自身的情况在需要时间服药。

同时患有哮喘和过敏性鼻炎的病人应每晚用药一次。

6 至 14 岁哮喘和/或过敏性鼻炎儿童患者

每日一次,每次一片(5mg)。

2 至 5 岁哮喘和/或过敏性鼻炎儿童患者

每日一次,每次一片(4mg)。

一般建议

以哮喘控制指标来评价治疗效果。孟鲁司特咀嚼片的疗效在用药一天内即出现。应建议患者无论在哮喘控制还是恶化阶段都坚持服用。

对肾功能不全患者、轻至中度肝损害的患者及不同性别的患者无需调整剂量。

孟鲁司特咀嚼片与其它哮喘治疗药物的关系

孟鲁司特咀嚼片可加入患者现有的治疗方案中。

减少合并用药物的剂量:

支气管扩张剂

单用支气管扩张剂不能有效控制的哮喘患者,可在治疗方案中加入孟鲁司特咀嚼片,一旦有临床治疗反应(一般出现在首剂用药后),根据患者的耐受情况,可将支气管扩张剂剂量减少。

吸入糖皮质激素

对接受吸入糖皮质激素治疗的哮喘患者加用孟鲁司特咀嚼片后,可根据患者的耐受情况适当减少糖皮质激素的剂量。应在医师指导下逐渐减量。某些患者可逐渐减量直至完全停用吸入糖皮质激素。但不应当用孟鲁司特咀嚼片突然替代吸入糖皮质激素或遵医嘱。

1.2.5 不良反应

参比制剂上市使用后有以下不良反应报告:

感染和传染: 上呼吸道感染;

血液和淋巴系统紊乱: 增加出血倾向、血小板减少症;

免疫系统紊乱: 包括过敏反应的超敏反应、十分罕见的肝脏嗜酸性粒细胞浸润;

精神系统紊乱: 包括攻击性行为或敌对性的兴奋、焦虑、抑郁、方向知觉丧失、注意力不集中、夜梦异常、幻觉、失眠、记忆损伤、精神运动过激(包括易激惹、烦躁不安和震颤)、梦游、自杀的想法或行为(自杀);

神经系统紊乱: 眩晕、嗜睡、感觉异常/触觉障碍及十分罕见的癫痫发作;

心脏紊乱: 心悸;

呼吸、胸廓和纵膈系统紊乱: 鼻衄; 肺嗜酸粒细胞增多症;

胃肠道紊乱: 腹泻、消化不良、恶心、呕吐;

肝胆紊乱: ALT 和 AST 升高、十分罕见的肝炎(包括胆汁淤积性, 干细胞和混合型肝损害)。

皮肤或皮下组织紊乱: 血管性水肿、挫伤、多形性红斑、结节性红斑、瘙痒、皮疹、荨麻疹;

肌肉骨骼和结缔组织紊乱: 关节痛、包括肌肉痉挛的肌肉痛;

肾脏和泌尿系统紊乱: 儿童遗尿症(偶见);

其他紊乱和给药部位情况: 衰弱/疲劳、水肿、发热。

1.2.6 禁忌和注意事项

禁忌:

对孟鲁司特咀嚼片的任何成分过敏者禁用。

注意事项:

口服孟鲁司特咀嚼片治疗急性哮喘发作的疗效尚未确定。因此，不应用于治疗急性哮喘发作。应告知患者准备适当的抢救用药。

虽然在医师的指导下可逐渐减少合并使用的吸入糖皮质激素剂量，但不应用孟鲁司特咀嚼片突然替代吸入或口服糖皮质激素。

服用孟鲁司特咀嚼片的患者有精神神经事件的报道（见不良反应）。由于其他因素也可能导致这些事件，因此不能确认是否与孟鲁司特咀嚼片相关。医生应与患者和/或护理人员探讨这些不良事件。患者和/或护理人员应被告知，如果发生这些情况，应通知医生。

已报告，系统性嗜酸性粒细胞浸润，有时伴有血管炎的临床特征与 Churg-Strauss 综合征——一种全身性嗜酸细胞性血管炎相一致。这些情况有时与减少或停用口服糖皮质激素治疗有关。

1.3 参比制剂的选择

仿制药生物等效性试验应尽可能选择原研产品作为参比制剂，以保证仿制药质量与原研产品一致。孟鲁司特钠咀嚼片（顺尔宁[®]，5mg）是由默沙东制药有限公司研发的原研药品，在 FDA 橙皮书中被列为参比制剂^[1]。本研究将孟鲁司特钠咀嚼片（顺尔宁[®]，5mg）作为参比制剂。

1.4 申报规格说明^[2-3]

原研药品“顺尔宁[®]”（孟鲁司特钠咀嚼片）在中国境内上市的规格有 4mg 和 5mg，FDA 批准上市的规格有 4mg 和 5mg，齐鲁制药有限公司生产的孟鲁司特钠口溶膜有两个规格：4mg 和 5mg。根据 FDA 孟鲁司特钠生物等效性试验的指导原则以及 NMPA 生物等效性试验指导原则，孟鲁司特钠口溶膜 4mg 规格可在如下条件均满足的情况下豁免体内试验：（1）已证明孟鲁司特钠口溶膜 5mg 与原研药品“顺尔宁[®]”（孟鲁司特钠咀嚼片）（5mg）具有生物等效性；（2）制剂的活性和非活性组分组成比例与试验规格 5mg 的受试制剂相似；（3）制剂体外溶出试验结果相似。

本研究将评估孟鲁司特钠口溶膜 5mg 与“顺尔宁[®]”（孟鲁司特钠咀嚼片）（5mg）的生物等效性。由于孟鲁司特钠口溶膜（4mg）和孟鲁司特钠口溶膜（5mg）有相同的成分及比例，且根据 NMPA 的指导原则，将基于此孟鲁司特钠口溶膜（5mg）的生物等效性试验结果同时申报孟鲁司特钠口溶膜（4mg）和孟鲁司特钠口溶膜（5mg）。

1.5 研究内容

1.5.1 研究目的

主要目的:

研究空腹条件下齐鲁制药有限公司研制的孟鲁司特钠口溶膜（5mg）的药代动力学特征，并以默沙东制药有限公司生产的孟鲁司特钠咀嚼片（顺尔宁[®]，5mg）作为参比制剂，评价两制剂的人体生物等效性。

次要目的:

评估受试制剂孟鲁司特钠口溶膜（5mg）在中国健康成年受试者中的安全性。

1.5.2 研究设计

本研究采用随机、开放、三周期、三序列、自身交叉、单次给药试验设计。计划共入组 30 例健康志愿者，包含男性和女性。试验为单次空腹口服给药试验。30 例健康受试者随机分为三组，给药顺序如下表：

受试者给药序列表

组别	第一周期	第二周期	第三周期
1	A	B	C
2	B	C	A
3	C	A	B

注：受试制剂：孟鲁司特钠口溶膜（不给水条件，A），由齐鲁制药有限公司生产，规格 5mg /片，用量 1 片；受试制剂：孟鲁司特钠口溶膜（给水条件，B），由齐鲁制药有限公司生产，规格 5mg /片，用量 1 片。参比制剂：孟鲁司特钠咀嚼片（给水条件，C），由默沙东制药有限公司生产，规格 5mg /片，用量 1 片。

1.5.3 随机化

采用随机、开放、三周期、三序列、自身交叉、单次给药试验设计（清洗期为 7 天）。

受试者签署知情同意后即可参加筛选体检，并给予“筛选号”作为筛选期的识别编号，筛选号编号规则为 S+三位数字组成，按照 S001、S002 的顺序依次排序。

每名受试者接受受试制剂或参比制剂的顺序将由受试者随机表确定。受试者随机表由统计单位应用 SAS（9.3 或更高版本）按照区组随机方法生成。每个研究入选合格的受试者按照筛选号先后顺序随机入组，在依从受试者随机表的条件下，研究者可根据给药情况调整给药顺序。

受试者人数设定为 30 例，受试者的试验号为 K001~K030。试验每周期给药一次，健康受试者随机分为三组，每组 10 例，三周期给药序列分别为 ABC、BCA、CAB，受试者每周期按照受试者随机表空腹口服对应的试验药物。

在筛选受试者时，应筛选足够数量的受试者。随机号分配后退出的受试者不能被替代。如因任何原因脱落例数过多导致数据无法满足统计学要求，经主要研究者、申办方、统计单位讨论确定后可增加受试者，在生物样本分析检测前，新增受试者试验号从 K101 依次后推。

1.5.4 受试者入选与筛选指标

本研究预计入组 30 例健康受试者，入选受试者无重大疾病史，无药物过敏史，不嗜烟酒，首次用药前 14 天内未使用过其他任何药物，首次给药前 3 个月内未服用过任何试验药物。受试者在签署书面知情同意后，将接受一系列问诊及检查，包括：疾病史、用药史、吸烟饮酒史、过敏史、体格检查、体重身高测量、生命体征（血压、脉搏和体温）评估、静息状态下 12 导联心电图、尿药筛查、实验室检查（血生化、血常规、凝血功能、尿常规、传染病四项、血妊娠（限女性），详细检查详见附件 1）。上述检查均需在首次给药前 7 天内进行。

1.5.5 研究程序

临床试验流程：

筛选期：在给药前 7 天至给药前 1 天，对健康受试者进行筛选检查。

基线期：筛选合格的受试者将在试验开始前一天晚上入住，进行生命体征评估（血压、脉搏和体温）、呼气酒精测试、入住排除标准判定，符合条件的受试者入组并随机，不符合的则不纳入试验。

首次入住排除标准如下：

- 1) 生命体征测量异常且有临床意义者；
- 2) 给药前 6 个月内接受过重大外科手术者，或计划在研究期间进行外科手术者；
- 3) 给药前 24h 使用任何烟草类产品者；
- 4) 给药前 24h 内有酒精摄入或呼气酒精测试阳性者；
- 5) 给药前 3 个月内失血或献血超过 200mL 者，或 1 个月内献血小板 2 个治疗量（1 个治疗量=12U 血小板）；
- 6) 给药前 14 天内使用过任何药物者；
- 7) 在给药前 24h 饮用茶、咖啡和/或含咖啡因、葡萄柚和/或葡萄柚汁（西柚汁）或含罂

粟的产品者;

- 8) 给药前 3 个月内使用了任何临床试验药物者;
- 9) 给药前 4 周内注射疫苗者;
- 10) 受试者可能因为其他原因而不能完成本研究或研究者认为不应纳入者。

女性受试者除上述要求外,符合下列条件的也应排除:

- 11) 给药前 6 个月内使用过长效雌激素或孕激素注射剂或埋植片者;
- 12) 育龄女性给药前 14 天内与伴侣发生非保护性性行为者。

观察期:第一周期给药当天,受试者禁食过夜至少 10h 后,空腹服用受试制剂孟鲁司特钠口溶膜 (5mg/片) 1 片 (A: 不给水条件)、受试制剂孟鲁司特钠口溶膜 (5mg/片) 1 片 (B: 给水条件) 或参比制剂孟鲁司特钠咀嚼片“顺尔宁®” (5mg/片) 1 片 (C: 给水条件)。

受试制剂 (A、B) :

1. 根据受试者随机给药表,取受试制剂 1 袋 (规格: 5mg), 撕开或剪开袋口。
2. 用一次性医用镊子,将受试制剂整片薄膜完整取出后放在受试者舌头上 (舌头中部),记录给药开始。
3. 受试者闭口 (避免口溶膜接触上颚),嘴巴时而张开,以便研究者在给药后观察口溶膜状态。当受试者感觉不到硬物存在,研究者观察到口溶膜呈糊状不成膜时,记录给药结束。
4. 受试者随即随唾液吞咽药物。研究者检查受试者口腔,确定药物吞咽完全后,进行口感评价。

受试制剂给水条件给药时 (B),待药物完全溶解后,需用 240mL 常温水送服。

参比制剂 (C) :

服用参比制剂时,将药物放入口中记录给药开始,在口腔内咀嚼后吞咽药物记录给药结束,随后用 240mL 常温水送服。研究者检查受试者口腔,确定药物吞咽完全后,进行口感评价。

周期之间清洗期 (以给药间隔计) 为 7 天,受试者于第二周期给药前一天再次入住研究室,进行生命体征评估 (血压、脉搏和体温)、呼气酒精测试、符合条件的受试者继续进行试验,不符合的则不纳入试验,受试者将被交叉给予受试制剂 (A: 不给水条件) 或受试制剂 (B: 给水条件) 或参比制剂 (C: 给水条件),所有程序与第一周期相同。

受试者于第三周期给药前一天再次入住研究室, 进行生命体征评估(血压、脉搏和体温)、呼气酒精测试、符合条件的受试者继续进行试验, 不符合的则不纳入试验, 受试者将被交叉给予受试制剂(A: 不给水条件)或受试制剂(B: 给水条件)或参比制剂(C: 给水条件), 所有程序与第一周期相同。

生命体征观察: 三周期试验分别于在给药前 0h (给药前 1h 内) 和给药后 3h ($\pm 1h$)、8h ($\pm 1h$)、24h ($\pm 2h$) 测量受试者生命体征(血压、脉搏和体温)。受试者将在完成用药后 24.0h 血样采集及生命体征检查后离开 I 期临床研究室, 告知院外观察期注意事项, 并告知受试者报告在院外观察期内发生的任何不良事件。

生物样本采集: 三周期试验分别于给药前 0h 和给药后 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、6.0、7.0、8.0、10.0、12.0 和 24.0h 采集血样(3mL/管), 用于药物浓度分析。

饮食及饮水要求: 每周期受试者在服用试验药物前至少禁食 10h, 给药后 4h 内禁食, 每周期给药当天进食标准餐(统一的清淡饮食)。给药前 1h 至给药后 1h 内禁止饮水(除给药时给予的 240mL 水), 其他时间受试者可以自由饮水, 但需记录给药前后 2h 内的饮水量和饮水时间。

受试者在每周期给药前 24h 及住院期间禁止摄入的物质有: 1) 含咖啡因的食物或饮料(如, 咖啡、茶、巧克力和含咖啡因的碳酸饮料、可乐等); 2) 含烟草的产品(如, 香烟等); 3) 含葡萄柚和或葡萄柚汁或含罂粟的食物; 4) 含酒精或酒精成分的产品。

体位及活动限制: 受试者给药后避免剧烈运动, 取血样在临床监护条件下进行, 并由研究医生实施监护。每周期用药当天, 在给药后 4h 内禁止久坐或久卧。

合并用药: 除了处理不良事件, 试验期间不允许使用任何治疗药物。一旦受试者在试验期间(包括清洗期)需要使用非试验药物, 研究者将决定该受试者是否继续本试验, 依据如下: 取决于所使用的非试验药物是否与试验药物有相互作用; 取决于所使用的非试验药物的作用和消除时间。

避孕: 从签署知情同意书开始 3 个月内无妊娠计划(包括捐精捐卵)且自愿采取有效避孕方法(非药物)。

试验结束: 在第 16 天, 末次给药后 24h ($\pm 2h$), 受试者将接受体格检查、静息状态下 12 导联心电图、生命体征(血压、脉搏和体温)评估; 并收集血液和尿液标本进行实验室检查(血生化、凝血功能、血常规和尿常规, 血妊娠(限女性)详细检查项见附件 1)。

1.5.6 清洗期

孟鲁司特的半衰期在 2.7~5.5 小时，因此在每次给药之间有至少 7 天的清洗期。本研究中在每两次给药间隔设置 7 天的清洗期，大于 7 倍半衰期以上。

1.5.7 安全性指标

孟鲁司特钠口溶膜（5mg）的安全性通过给药后的不良事件发生率、实验室检查结果、生命体征、静息状态下 12-导联心电图和体格检查结果进行评估。

2 研究设计依据

2.1 本研究设计原理

按照 NMPA 的相关指南，并参考原研药品说明书，采用空腹状态下单次给予受试者参比制剂或受试制剂的随机、开放、三周期、三序列、自身交叉、单次给药试验设计的生物等效性试验。

2.2 药代动力学^[4]

吸收

孟鲁司特口服吸收迅速而完全。成人空腹服用 5mg 咀嚼片后于 2 小时达到 C_{max} 。平均生物利用度为 73%。食物对孟鲁司特钠的长期使用无重要的临床影响。2~5 岁的儿童患者空腹服用 4mg 咀嚼片后于 2 小时达到 C_{max} 。

分布

99%以上的孟鲁司特钠与血浆蛋白结合。孟鲁司特的平均稳态分布容积为 8~11L。同位素标记的孟鲁司特在大鼠中的研究显示，只有极少量的孟鲁司特通过血脑屏障。另外，在用药后 24 小时，所有其它组织中的放射标记物量也极少。

代谢

孟鲁司特几乎被完全代谢。在使用治疗剂量的研究中，成人和儿童稳态情况下，血浆中未测出孟鲁司特的代谢物。

在体外使用人肝微粒体进行的研究显示，细胞色素 P450 3A4 和 2C9 与孟鲁司特的代谢有关。根据体外人肝微粒体的进一步研究结果，孟鲁司特治疗剂量的血浆浓度不抑制细胞色素 P450 3A4、2C9、1A2、2A6、2C19 或 2D6。

排泄

在健康成人中孟鲁司特的平均血浆清除率为 45mL/min。口服同位素标记的孟鲁司特后,在随后 5 天采集的大便中检测出 86%的放射活性,尿中测出的量<0.2%。结合孟鲁司特口服生物利用度考虑,孟鲁司特及其代谢物几乎全由胆汁排泄。

在健康青年中进行的许多研究显示孟鲁司特平均血浆半衰期为 2.7~5.5 小时。在口服剂量高至 50mg 的范围内,孟鲁司特的药代动力学近似线性关系。

特殊患者

对老年人、肾功能不全的患者或轻至中度肝功能不全的患者无需调整剂量。尚无严重肝功能不全(Child-Pugh 评分>9 分)的患者使用孟鲁司特的临床资料。

2.3 既往临床研究^[5-9]

Abbott 公司在空腹条件下进行的生物等效性试验中,单次空腹口服受试制剂孟鲁司特钠咀嚼片(5mg)或参比制剂“顺尔宁®”(孟鲁司特钠咀嚼片)(5mg),血液样本检测到 24h,清洗期至少为 7 天,血浆中孟鲁司特的主要药代动力学参数如下:受试制剂和参比制剂的 C_{max} 分别为 $315.152 \pm 92.421 \text{ng/mL}$ 和 $290.943 \pm 85.713 \text{ng/mL}$, AUC_{0-t} 分别为 $1601.636 \pm 406.242 \text{ng} \cdot \text{h/mL}$ 和 $1507.114 \pm 381.929 \text{ng} \cdot \text{h/mL}$, $AUC_{0-\infty}$ 分别为 $1653.715 \pm 424.340 \text{ng} \cdot \text{h/mL}$ 和 $1556.426 \pm 392.253 \text{ng} \cdot \text{h/mL}$,其 90%置信区间分别为 97.94~121.08%、100.33~112.99%和 100.33~112.717%。

一项纳入 32 名健康韩国男性受试者进行的生物等效性研究,单次空腹口服受试制剂孟鲁司特钠咀嚼片(5mg)或参比制剂“顺尔宁®”(孟鲁司特钠咀嚼片)(5mg),血浆中孟鲁司特的主要药代动力学参数如下:受试制剂和参比制剂的 C_{max} 分别为 247ng/mL 和 283ng/mL, AUC_{0-t} 分别为 1835ng·h/mL 和 1930ng·h/mL,其 90%置信区间分别为 92~99%和 83~91%。

一项纳入 32 名 18~50 岁健康男性受试者进行的生物等效性研究,单次空腹口服受试制剂孟鲁司特钠咀嚼片(5mg)或参比制剂“顺尔宁®”(孟鲁司特钠咀嚼片)(5mg),血液样本检测到 24h,清洗期为 9 天,血浆中孟鲁司特的主要药代动力学参数如下:受试制剂和参比制剂的 C_{max} (几何均值)分别为 253.034ng/mL 和 2857.920ng/mL, AUC_{0-t} 分别为 1449.910ng·h/mL 和 1431.903ng·h/mL, $AUC_{0-\infty}$ 分别为 1516.558ng·h/mL 和 1493.326ng·h/mL,其 T/R 分别为 98.106%、101.258%和 101.556%。

Teva 公司在空腹条件下进行的生物等效性试验中,纳入 24 名健康男性或女性受试者,单次口服给予孟鲁司特钠咀嚼片 (5mg) 或参比制剂“顺尔宁®” (孟鲁司特钠咀嚼片) (5mg), 血液样本检测到 24h, 清洗期为 7 天, 血浆中孟鲁司特的主要药代动力学参数如下: 受试制剂和参比制剂的 C_{max} 分别为 $264.5 \pm 96.6 \text{ng/mL}$ 和 $288.8 \pm 87.5 \text{ng/mL}$, AUC_{0-t} 分别为 $1686.3 \pm 612.4 \text{ng}\cdot\text{h/mL}$ 和 $1826.4 \pm 564.0 \text{ng}\cdot\text{h/mL}$, $AUC_{0-\infty}$ 分别为 $1744.6 \pm 638.2 \text{ng}\cdot\text{h/mL}$ 和 $1880.2 \pm 586.3 \text{ng}\cdot\text{h/mL}$, 其 90% 置信区间分别为 82.69~95.97%、85.84~95.69% 和 86.49~95.97%。 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 的个体内变异分别为 17.00、10.98 和 10.52%。

FDA 的审评综述中对食物的影响研究发现, 早晨空腹或餐后服用 5mg 孟鲁司特钠咀嚼片后, 其药代动力学参数变化如下: 平均生物利用度从 73% (空腹) 减少为 63% (餐后), C_{max} 从 $488 \pm 66 \text{ng/mL}$ (空腹) 明显减少到 $256 \pm 82 \text{ng/mL}$ (餐后), T_{max} 从 2.3h (空腹) 增加到 4.0h (餐后), 其差异均有统计学意义。

2.4 详细的研究设计

2.4.1 整体研究设计

本研究采用随机、开放、三周期、三序列、自身交叉、单次给药试验设计, 共入选 30 例健康受试者, 男女兼有。按照受试者入组前生成的受试者随机表, 每名受试者将被随机分配到三组中的某一组。

在每次给药之间有 7 天的清洗期, 受试者在第 1 天 (第一周期), 在第 8 天 (第二周期), 在第 15 天 (第三周期) 按随机分组给药, 所有程序与第一周期相同。

2.4.2 受试人群

年龄在 18 周岁以上的健康成年男性和女性受试者 (包括 18 周岁)。

2.4.3 样本量确定

根据 NMPA 最新颁布的《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》以及既往研究的药代动力学数据、孟鲁司特钠咀嚼片 (5mg) 的个体内变异和参考文献, 同时考虑到脱落因素, 本试验计划入组 30 例健康受试者。

本研究为不同条件下空腹给药生物等效性研究, 计划入组 30 例健康受试者。

2.4.4 研究持续时间

空腹给药生物等效性研究的持续时间预计为大约 23 天, 包括 7 天的筛选期和 16 天的试验期。

2.4.5 给药剂量、方法与采样方法, 检测物质说明

受试者将被随机分配到三组中的某一组。

每周期给药当天, 受试者禁食过夜至少 10h 后, 按照受试者随机表空腹服用受试制剂 (A: 不给水条件) 或受试制剂 (B: 给水条件) 或参比制剂 (C: 给水条件)。

受试制剂 (A、B) :

1. 根据受试者随机给药表, 取受试制剂 1 袋 (规格: 5mg), 撕开或剪开袋口。
2. 用一次性医用镊子, 将受试制剂整片薄膜完整取出后放在受试者舌头上 (舌头中部), 记录给药开始。
3. 受试者闭口 (避免口溶膜接触上颚), 嘴巴时而张开, 以便研究者在给药后观察口溶膜状态。当受试者感觉不到硬物存在, 研究者观察到口溶膜呈糊状不成膜时, 记录给药结束。
4. 受试者随即随唾液吞咽药物。研究者检查受试者口腔, 确定药物吞咽完全后, 进行口感评价。

受试制剂给水条件给药时 (B), 待药物完全溶解后, 需用 240mL 常温水送服。

参比制剂 (C) :

服用参比制剂时, 将药物放入口中记录给药开始, 在口腔内咀嚼后吞咽药物记录给药结束, 随后用 240mL 常温水送服。研究者检查受试者口腔, 确定药物吞咽完全后, 进行口感评价。

给药结束后, 问询受试者服药口感, 对口感进行记录并评价。口感评价分级如下:

- 3 级: 口感不良, 有刺激性、砂砾感;
- 2 级: 以下任一种情况——
 - 口感不良, 有刺激性, 无砂砾感;
 - 口感不良, 无刺激性, 有砂砾感;
 - 口感良好, 有刺激性, 有砂砾感;
- 1 级: 以下任一种情况——
 - 口感不良, 无刺激性, 无砂砾感;
 - 口感良好, 有刺激性, 无砂砾感;
 - 口感良好, 无刺激性, 有砂砾感;
- 0 级: 口感良好, 无刺激性, 无砂砾感。

在给药前 0h 和给药后 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、6.0、7.0、8.0、10.0、12.0 和 24.0h 采集血样，每周共采集 17 管静脉血（3mL/管）。使用静脉留置针采集血样时，每次采血前弃血 0.5mL 左右，每次采血后用生理盐水封留置针管。采集的全血保存至贴有标签的 EDTA-K₂ 真空采血管中。

允许的采血时间偏差见下表，超过允许范围的血样采集可定为试验方案偏离。

采血时间点	可接受偏离范围
0h (给药前)	给药前 1h 内
≥0.5h 并 ≤4.0h	±1min
>4.0h 并 ≤12.0h	±3min
>12.0h 并 ≤24.0h	±5min

血浆中孟鲁司特的浓度测定将采用上海熙华检测技术服务有限公司经过验证的高效液相色谱-串联质谱（LC-MS/MS）方法。

2.4.6 研究指标

主要药代动力学指标是孟鲁司特的血浆药物峰浓度（C_{max}）和计算到最后观察期的浓度-时间曲线下面积（AUC_{0-t}）和计算到无限大时间浓度-时间曲线下面积（AUC_{0-∞}）。次要药代动力学指标是药物浓度达峰时间（T_{max}）、半衰期（T_{1/2}）和末端消除速率常数（λ_z）。

孟鲁司特钠口溶膜（5mg）的安全性将通过给药后的不良事件发生率、实验室检查结果、生命体征、静息状态下 12 导联心电图检查和体格检查结果进行评估。

3 受试者的选择与剔除

在筛选期根据以下入选和排除标准选择受试者。

3.1 入选标准

受试者必须符合以下全部入选标准才可入选本研究：

- 1) 受试者必须在试验前对本试验知情同意、并对试验内容、过程及可能出现的不良反应充分了解，且自愿签署了书面的知情同意书；
- 2) 受试者能够与研究者进行良好的沟通并能够依照方案规定完成试验；
- 3) 性别：男性或女性；
- 4) 年龄 ≥18 周岁；

5) 体重指数范围为 $18.6\sim 28.5\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ (体重指数=体重/身高² ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)), 男性体重不低于 50kg (包括 50kg), 女性体重不低于 45kg (包括 45kg)。

3.2 排除标准

有下列情况之一者将被排除:

1) 过敏体质, 或已知对研究药物组分或同类药物有过敏史者 (磺胺类药物、非甾体抗炎药);

2) 临床发现显示有临床意义的下列疾病者 (包括但不限于呼吸系统、循环系统、消化系统、血液系统、内分泌系统、免疫系统、皮肤系统、精神神经系统、五官科等相关疾病);

3) 患有任何增加出血性风险的疾病者, 如急性胃炎或活动性溃疡伴出血、具有临床意义的血小板减少或贫血, 以及有活动性病理性出血或有颅内出血病史者;

4) 患有能够影响药物药动学行为的胃肠道及肝、肾疾病者;

5) 各项生命体征、体格检查、心电图检查和实验室检查结果显示异常有临床意义者【肌酐高于正常值上限和/或肝功能试验 (ALT、AST、胆红素) 大于 $1.5\times\text{ULN}$ 】;

6) 乙肝表面抗原 (HBsAg)、丙肝抗体 (HCV)、艾滋病 (HIV)、梅毒抗体 (PT) 检查阳性者;

7) 尿药筛查阳性者;

8) 首次给药前 6 个月内接受过重大外科手术者, 或计划在研究期间进行外科手术者;

9) 有药物滥用史, 或筛选前 3 个月内使用过毒品者, 或习惯性使用任何药物者, 包括中草药;

10) 筛选前 3 个月内平均每日吸烟量多于 5 支, 或不同意在给药前 24h 及住院期间避免使用任何烟草类产品者;

11) 筛选前 6 个月内经常饮酒者, 即每周饮酒超过 14 个单位的酒精 (1 单位=360mL 酒精含量为 5% 的啤酒或 45mL 酒精含量为 40% 的烈酒或 150mL 酒精含量为 12% 的葡萄酒), 或不同意在给药前 24h 及住院期间停止酒精摄入者;

12) 首次给药前 3 个月内失血或献血超过 200mL 者, 或 1 个月内献血小板 2 个治疗量 (1 个治疗量=12U 血小板);

13) 首次给药前 14 天内使用过任何药物者;

14) 首次给药前 30 天内使用过任何抑制或诱导肝药酶的药物者 (如: 诱导剂——巴

比妥类、恩替卡韦、苯妥英、糖皮质激素；抑制剂——SSRI 类抗抑郁药、西咪替丁、奥美拉唑、地尔硫卓、维拉帕米、大环内酯类、硝基咪唑类、镇静催眠药、氟喹诺酮类、抗组胺类）；

15) 每天饮用过量茶、咖啡或含咖啡因的饮料（8 杯以上，1 杯=250mL）者，或不同意在给药前 24h 及住院期间禁止饮用茶、咖啡和/或含咖啡因、葡萄柚和/或葡萄柚汁（西柚汁）或含罂粟的产品者；

16) 签署知情同意书开始 3 个月有妊娠计划（包括捐精、捐卵）或不同意采取有效避孕方法（非药物）者；

17) 首次给药前 3 个月内使用了任何临床试验药物者；

18) 首次给药前 4 周内注射疫苗者；

19) 受试者可能因为其他原因而不能完成本研究或研究者认为不应纳入者。

女性受试者除上述要求外，符合下列条件的也应排除：

20) 妊娠期或哺乳期妇女或血妊娠结果阳性者；

21) 首次给药前 30 天内使用过口服避孕药者；

22) 首次给药前 6 个月内使用过长效雌激素或孕激素注射剂或埋植片者；

23) 育龄女性首次给药前 14 天内与伴侣发生非保护性性行为者。

3.3 退出标准

在筛选受试者时，应筛选出足够数量的受试者。随机号分配后退出的受试者不能被替代。因此，在设计受试者例数时应考虑试验中受试者退出的可能。

（1）研究者决定的退出

受试者退出试验是指已经入选的受试者在试验过程中出现了不宜继续进行试验的情况下，研究者决定该例受试者退出其试验。

- 1) 研究者从医学伦理学角度考虑有必要停止试验；
- 2) 发生严重不良事件（SAE），不宜继续接受试验者；
- 3) 研究者判断退出研究对受试者最有利；
- 4) 如果受试者在给药后，在（ T_{max} 中位数的两倍时间）4h 以内发生呕吐；
- 5) 研究者认为不宜继续进行试验者；
- 6) 研究者认为受试者依从性差包括以下情况：
 - a. 受试者不按规定用药及接受检查；

- b. 受试者使用其他影响安全性评价及药动学试验结果的药物或食物;
- c. 受试者有其他影响试验结果行为。

(2) 受试者自行退出研究

根据知情同意书的规定, 受试者有权中途退出试验, 或受试者虽未撤回知情同意, 但不再接受用药及检测而失访 (也属于退出, 或称脱落)。

(3) 处理

对于退出的受试者, 研究者应尽可能了解其退出的原因, 研究者必须做出适当的努力联系失访受试者。退出的主要原因按下列原因之一进行记录: 不良事件、失访、方案违背、死亡或其他。如有可能, 受试者应尽量完成以下检查: 生命体征、体格检查、12 导联心电图、血常规、血生化、尿常规、凝血功能、血妊娠 (限女性)。并详细记录于电子病例报告表 (eCRF) 中, 同时将原始资料归档保存。如发生不良事件, 应追踪不良事件结果。

3.4 剔除标准

出现下列情况之一, 资料统计分析前, 由主要研究者、申办方、统计人员依据受试者完成试验的程度和退出原因等因素综合判断受试者数据集归类, 并作出相关说明:

- 1) 受试者个例的选择违反了入选或符合排除标准, 不应当进入试验;
- 2) 如果受试者在给药后, 在 (T_{max} 中位数的两倍时间) 4h 以内发生呕吐, 则该受试者此周期的数据不纳入生物等效性评价;
- 3) 受试者给药前血样浓度大于 C_{max} 的 5%, 则该受试者此周期的数据不应纳入等效性评价;
- 4) 试验期间, 受试者不遵守试验计划依从性差, 如未曾使用试验用药、或无法按试验方案要求采集到药代动力学和安全性评价的样本, 没有任何数据等。

3.5 中止或暂缓标准

- 1) 依据 CTCAE 5.0 标准, 有超过 1/2 的受试者, 出现了 2 级药物相关的不良事件; 或超过 1/4 的受试者出现 3-4 级药物相关的不良事件; 或出现 1 例与药物相关的 SAE; 提示受试者明显无法耐受;
- 2) 研究者发现研究方案中存在重大失误, 难以评价药物;
- 3) 申办者要求中止或暂停试验;
- 4) 监管机构或伦理委员会因某种原因勒令中止或暂缓试验。

4 试验过程

4.1 试验药物信息

受试制剂 (T)：孟鲁司特钠口溶膜，规格：5mg/片，批号：18L0011Q11，生产日期：2018 年 11 月 07 日，有效期至：2020 年 11 月 06 日，由齐鲁制药有限公司研制并提供。遮光、密封保存。受试制剂 (T) 的最小包装应贴有标签标明“注意：受试制剂 (T) -仅用于临床研究”或类似标语。

参比制剂 (R)：孟鲁司特钠咀嚼片 (顺尔宁®)，规格：5mg/片，批号：N032451；有效期至：2019 年 09 月 26 日，由默沙东制药有限公司生产，齐鲁制药有限公司提供。15~30°C 室温保存，防潮和遮光。参比制剂的最小包装应贴有标签标明“注意：参比制剂 (R) -仅用于临床研究”或类似标语。

4.2 试验药物的接收、分发和储存

海口市人民医院的药师或指定的人员要负责药物的接收、保管、分发及归还工作，并完成相应的记录。

药师或指定的人员将保存试验药物准确的接收记录 (包括接收日期)。此外，需要保存药物分发时间以及分发到每个受试者数量的准确记录。对于与预期分发量不同的情况也需要进行记录。为保证上述记录，将准备药物分发表，并需要主要研究者在研究结束时签字。

研究开始前，药师根据中心 SOP 的要求准备研究药物，并在给药前交给研究者。研究者要遵循方案发药并同时签署给药表。

研究者在给药完成后要将未使用的药物返还，药师按照申办方的要求处理药物并进行相关记录。

受试制剂存储条件为遮光、密封保存，参比制剂储存条件为 15~30°C 室温保存，防潮和遮光。用于所有受试者的受试制剂和参比制剂均需来自同一批号。

4.3 留样药品

受试制剂应是申办方随机抽自 GMP 环境下、生产规模的生产线中生产的样品，检验合格。由申办方提供给临床研究机构合格足量的试验用药品 (受试制剂和参比制剂) 标明其批号，提供药品检验报告书，数量应满足试验中所需及 NMPA 2012 年颁布的《生物利用度和生物等效性试验用药品的处理和保存要求技术指导原则》的药品留存数量的要求。

申办方将试验用药品提供至临床研究机构之前,不得从试验用药品中分出留存样品,以确保留存样品是申办方提供给临床研究机构用于临床试验的同批产品。临床研究机构根据药物随机表,从申办方提供的全部试验用样品中抽取受试制剂或参比制剂作为临床试验药品,其余药品为用于留存的样品,用于试验给药的抽取药品试验完成后如有剩余也将作为留存样品保存。

留存样品数量应满足进行五次按质量标准全检或者 300 片的要求。除非另外说明理由,用于受试制剂批号的测得含量不应与使用的参比制剂相差 5%。研究机构妥善保管好所有试验用药品和留样药品,不得把试验用药品和留样药品转交任何非临床试验参加者及第三方。研究机构应负责按照药品保存条件要求保存留样药品,按照储存条件要求继续保存至药品上市后至少 2 年。

4.4 给药剂量确定^[4]

孟鲁司特咀嚼片每日一次。哮喘病人应在睡前服用。过敏性鼻炎病人可根据自身的情况在需要时间服药。

同时患有哮喘和过敏性鼻炎的病人应每晚用药一次。

6 至 14 岁哮喘和/或过敏性鼻炎儿童患者

每日一次,每次一片(5mg)。

2 至 5 岁哮喘和/或过敏性鼻炎儿童患者

每日一次,每次一片(4mg)。

FDA 关于孟鲁司特钠咀嚼片生物等效性指导原则^[11-13]建议在健康男性或女性人群中采用 5mg 剂量进行生物等效性研究,结合孟鲁司特钠咀嚼片说明书用法用量,及申办方药物剂量规格,确定给药剂量为 5mg。因此本次临床研究采用孟鲁司特钠口溶膜 5mg 进行生物等效性试验。

4.5 给药

4.5.1 随机化

每周期给药一次,健康受试者随机分为 3 组,给药顺序如下表:

受试者给药序列表

组别	第一周期	第二周期	第三周期
1	A	B	C
2	B	C	A
3	C	A	B

注: 受试制剂: 孟鲁司特钠口溶膜 (不给水条件, A), 由齐鲁制药有限公司生产, 规格 5mg/片, 用量 1 片; 受试制剂: 孟鲁司特钠口溶膜 (给水条件, B), 由齐鲁制药有限公司生产, 规格 5mg/片, 用量 1 片。参比制剂: 孟鲁司特钠咀嚼片 (给水条件, C), 由默沙东制药有限公司生产, 规格 5mg/片, 用量 1 片。

受试者签署知情同意后书后即可参加筛选体检, 并给予“筛选号”, 筛选合格的受试者在第一次入住时获得“试验号”, 并被随机分配到一个给药组。

广州静远医药研究有限公司使用 SAS (9.3 或更高版本) 统计软件编写随机化程序, 按区组随机方法将受试者随机分配至 1、2 或 3 组。随机化程序中保留随机化种子, 使得该随机可以重现。

4.5.2 研究程序

筛选期:

受试者在签署书面知情同意后, 将接受一系列问诊及检查, 包括: 疾病史、用药史、吸烟饮酒史、过敏史、体格检查、体重身高测量、尿药筛查、生命体征 (血压、脉搏和体温) 评估、静息状态下 12 导联心电图、实验室检查 (血生化、血常规、凝血功能、尿常规、传染病四项、血妊娠 (限女性)), 详细检查详见附件 1)。上述检查均需在首次给药前 7 天内进行。

住院观察期:

(1) 入住 (第-1 天、第 7 天及第 14 天)

第-1 天: 筛选合格的受试者将在给药前 1 天到 I 期临床研究室入住, 进行生命体征评估 (血压、脉搏和体温)、呼气酒精测试、入住排除标准判定, 符合条件的受试者入组并随机, 不符合的则不纳入试验。

首次入住排除标准如下:

- 1) 生命体征测量异常且有临床意义者;
- 2) 给药前 6 个月内接受过重大外科手术者, 或计划在研究期间进行外科手术者;

- 3) 给药前 24h 使用任何烟草类产品者;
- 4) 给药前 24h 内有酒精摄入或呼气酒精测试阳性者;
- 5) 给药前 3 个月内失血或献血超过 200mL 者, 或 1 个月内献血小板 2 个治疗量(1 个治疗量=12U 血小板);
- 6) 给药前 14 天内使用过任何药物者;
- 7) 在给药前 24h 饮用茶、咖啡和/或含咖啡因、葡萄柚和/或葡萄柚汁(西柚汁)或含罂粟的产品者;
- 8) 给药前 3 个月内使用了任何临床试验药物者;
- 9) 给药前 4 周内注射疫苗者;
- 10) 受试者可能因为其他原因而不能完成本研究或研究者认为不应纳入者。

女性受试者除上述要求外, 符合下列条件的也应排除:

- 11) 给药前 6 个月内使用过长效雌激素或孕激素注射剂或埋植片者;
- 12) 育龄女性给药前 14 天内与伴侣发生非保护性性行为者。

研究者依据筛选的结果, 判断受试者的入选资格, 分配“试验号”。在第 1 天给药前 10h 禁食但不禁水, 给药前、后 1h 禁水(给药时饮用的 240mL 常温水除外)。

第 7 天: 受试者于第 7 天再次入住 I 期临床研究室。研究者将对受试者进行生命体征评估(血压、脉搏和体温)、呼气酒精测试。

第 14 天: 受试者于第 14 天再次入住 I 期临床研究室。研究者将对受试者进行生命体征评估(血压、脉搏和体温)、呼气酒精测试。

(2) 第 1 天(第一周期)、第 8 天(第二周期)、第 15 天(第三周期)

第一周期给药当天, 受试者禁食过夜至少 10h 后, 按照受试者随机表空腹服用受试制剂(A: 不给水条件)或受试制剂(B: 给水条件)或参比制剂(C: 给水条件)。

受试制剂(A、B):

1. 根据受试者随机给药表, 取受试制剂 1 袋(规格: 5mg), 撕开或剪开袋口。
2. 用一次性医用镊子, 将受试制剂整片薄膜完整取出后放在受试者舌头上(舌头中部), 记录给药开始。
3. 受试者闭口(避免口溶膜接触上颚), 嘴巴时而张开, 以便研究者在给药后观察口溶膜状态。当受试者感觉不到硬物存在, 研究者观察到口溶膜呈糊状不成膜时, 记录给药结束。
4. 受试者随即随唾液吞咽药物。研究者检查受试者口腔, 确定药物吞咽完全后, 进

行口感评价。

受试制剂给水条件给药时 (B)，待药物完全溶解后，需用 240mL 常温水送服。

参比制剂 (C)：

服用参比制剂时，将药物放入口中记录给药开始，在口腔内咀嚼后吞咽药物记录给药结束，随后用 240mL 常温水送服。研究者检查受试者口腔，确定药物吞咽完全后，进行口感评价。

给药结束后，问询受试者服药口感，对口感进行记录并评价。口感评价分级如下：

3 级：口感不良，有刺激性、砂砾感；

2 级：以下任一种情况——

 口感不良，有刺激性，无砂砾感；

 口感不良，无刺激性，有砂砾感；

 口感良好，有刺激性，有砂砾感；

1 级：以下任一种情况——

 口感不良，无刺激性，无砂砾感；

 口感良好，有刺激性，无砂砾感；

 口感良好，无刺激性，有砂砾感；

0 级：口感良好，无刺激性，无砂砾感。

整个给药过程需要保持坐位，并在经过培训的工作人员的监督下进行，研究者需要检查受试者的双手和口腔。给药后 2h 内受试者需保持坐位或上身直立状态。

给药结束后，问询受试者服药口感，对口感进行记录并评价。

具体需要完成项目如下：

- 放置留置套管，生理盐水封管
- 给药，服药口感评价
- 按照设计时间点采集样本
- 生命体征评估
- 不良事件、合并用药观察和记录

(3) 第 1-2 天（第一周期）、第 8-9 天（第二周期）及第 15-16 天（第三周期）

- 按照设计时间点采集样本（每周期采血截止到给药后 24h）
- 生命体征评估
- 不良事件、合并用药观察和记录

- 受试者将在完成用药后 24.0h 血样采集及生命体征检查后离开 I 期临床研究室，在离开前，将向受试者告知院外观察期注意事项，并告知受试者报告在院外观察期内发生的任何不良事件。
- 在第 16 天，末次给药后 24h ($\pm 2h$)，受试者将接受体格检查、静息状态下 12 导联心电图、生命体征（血压、脉搏和体温）评估；并收集血液和尿液标本进行实验室检查（血生化、凝血功能、血常规和尿常规，血妊娠（限女性）详细检查项见附件 1）。
- 受试者进行出组检查后离开 I 期临床研究室。

4.5.3 每个周期的要求和限制

1. 试验期间，受试者不能服用任何药物。
2. 每周期给药前 24h 至该周期完成血样采集，不能服用任何富含黄嘌呤成分的饮料或食物或葡萄柚水果或含葡萄柚成分的产品和烟草制品。
3. 每周期给药前 24h 至该周期完成血样采集，不能服用任何含有咖啡因的制品（如咖啡、茶、巧克力、含咖啡因的碳酸饮料等），不能服用含酒精的饮料。
4. 受试者住院期间，除了临床中心提供的食物之外不能服用其它任何食物和饮料。
5. 受试者在给药前（第-1 天、第 7 天和第 14 天）需要空腹过夜至少 10h，给药后 4h 内禁食。每周期给药当天进食标准餐（统一的清淡饮食）。
6. 给药前、后 1h 禁水（除给药时饮用的 240mL 常温水）。
7. 除了必要情况，受试者在给药后 4h 内应避免久站或久卧。
8. 自签署知情同意书之日起至试验结束（包括非在院期），不能饮用大量的酒精制品，不能剧烈运动。

研究期间，所有受试者在得到允许前均不能离开 I 期临床研究室。

4.6 设盲

本次临床研究为开放性研究，除药代动力学分析测试人员外，其他人员如临床研究者、项目管理人员、项目监查人员、数据管理及统计分析人员等均不设盲，分析测试人员将采用盲态分析，在样本分析过程中不知道受试者随机编码及每周期的给药制剂。

4.7 合并用药

除非根据实际情况,经申办方和主要研究者批准,从首次给药到研究结束包括清洗期受试者不能服用任何药物。试验期间包括清洗期使用任何药物均需记录在原始文件的相应部分。随机后至末次 PK 血样采集前的合并用药才被记录为方案偏离。

4.8 给药依从性

在招募筛选阶段,详细介绍本试验的目的,试验用药品的基本情况,研究方案,试验流程,给药方案(如剂量,给药方式,周期等),临床观察,生物样本采集的频次和流程,参加试验的潜在风险,补偿和赔偿等,使受试者充分知情,自愿参加,提高给药的依从性;在给药前,仔细核对受试者编号,给药随机编码表,给药剂量和顺序,给药后,仔细清点研究用药品的剩余数量和空包装及给药器具,检查受试者的双手和口腔(口服药物),在给药后 2h 内如有受试者去卫生间,研究者陪同前往,防止药品藏匿或吐出,尽可能预防受试者发生呕吐。

5 样本采集、转移和储存

5.1 样品采集采血点设计

根据《化学药物制剂人体生物利用度和生物等效性研究技术指导原则》要求,一个完整的血药浓度-时间曲线,应包括药物各时相的采血点,即采样点应包括给药后的吸收相,峰浓度附近和消除相。一般在吸收相至少需要 2~3 个采血点,峰浓度附近至少需要 3 个采血点,消除相至少需要 3~5 个采血点,一般不少于 11~12 个采血点。采样持续时间应有 3-5 个消除半衰期,或持续到血药浓度为 C_{max} 的 1/10-1/20。根据顺尔宁®说明书报道:孟鲁司特钠咀嚼片口服给药后吸收迅速,在 2.5 小时左右达到血浆峰浓度。平均血浆半衰期为 2.7~5.5 小时。

综合说明书及查阅的参考文献设计采血点如下:

于给药前(0h)和给药后 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、6.0、7.0、8.0、10.0、12.0 和 24.0h 由静脉采血 3mL。

除非有其它说明,任何样品采集时间早于或晚于计划时间点均被认为属于时间偏离并进行记录,即使该偏离不具有药代动力学相关性。被认为与 PK 分析无相关性的采样时间允许的最大偏离范围定义见下表。

PK 采样时非相关性容许的最大时间偏离

采血时间点	可接受偏离范围
0h (给药前)	给药前 1h 内
≥0.5h 并 ≤4.0h	±1min
>4.0h 并 ≤12.0h	±3 min
>12.0h 并 ≤24.0h	±5min

5.2 血浆样品的采集

给药前在受试者静脉埋置留置针，进行空白血样的采集，给药后在相应的采血点进行血样采集，每个点采集血样 3mL。每次采血前弃血 0.5mL 左右，每次采血后用生理盐水封留置针管。生物等效性试验完成筛选检查、三周期全部血样采集、安全性检查，且无不良事件需增加实验室检查，预计每例受试者总采血量约为 201.5mL。

血样采集体积估算表

采血项	体积
三周期 PK 血样体积 (51 份血样, 每份 3mL)	约 153mL
弃去三周期封管的血样: 51×0.5 mL	约 25.5mL
研究前为筛选而抽取的血样	约 13mL
出组前为安全性评估而抽取的血样	约 10mL
每一位受试者的总采血量	约 201.5mL

5.3 血浆样品命名与标识

在研究期间，每一周期每位受试者需采集 17 管静脉血 (3mL/管)，以检测孟鲁司特的血药浓度。在血液样品采集前对采血试管以及两个血浆样本收集试管进行统一编码，并粘贴专用标签。标签样本如下所示：



1) “QL-XZ1-013-01” 为方案编号



2) 00000001 为系统产生条形码 (供参考)

3) “KF-002-1-12” 为样本编号 “空腹组-入组序号-周期号-采样序号” (供参考)

4) “采集/A 检测/a 备份” 为使用类型

注: 由于临床试验中心采用信息系统进行入组操作, 试验过程中系统自动所生成的标签包括给药标签、采集管、检测管及备份管标签均显示为入组顺序号。

5.4 预处理方法及血浆运输、保存条件

在计划的采血点, 用注射器/导管接头采集 3mL 的血样至已贴好相应标签的 EDTA-K₂ 真空采血管中。每一管血液采集后, 立即轻轻来回倒置以确保试管内容物混合, 然后将混匀后的全血存放于冰水混合物中保存后 1h 内进行离心分离血浆。在温度 2~8°C (设定 4°C), 离心力 1800g 的条件下离心 10min 后分装转移至 2 个聚丙烯管内 (检测管和备份管, 检测管的血浆体积约 0.6mL), 并临时直立存放于温度为-20°C的冰箱内, 24h 内转入-80°C冰箱保存; 或者直接放于-80°C冰箱保存, 冰箱温度不可高于-60°C。从离心结束至放入冰箱, 时间不超过 1h。离心后因任何原因使血浆混合, 可再次进行离心, 离心时间为 2min。

6 样本分析

血浆中孟鲁司特的浓度测定将采用经过验证的高效液相色谱-串联质谱 (LC-MS/MS) 方法。在选定的浓度范围内该方法将提供足够的灵敏度、选择性、稳定性及准确度和精密程度。详细信息参见样品分析计划。

7 药代动力学参数和安全性评估

7.1 药代动力学参数

应用 WinNonlin8.0 以上版本, 用非房室模型进行药代动力学参数的计算。评价的药代动力学参数包括:

参数	定义
C_{max}	血浆药物峰浓度
AUC_{0-t}	从 0 时到最后一个浓度可准确测定的样品采集时间 t 的药物浓度—时间曲线下面积
$AUC_{0-\infty}$	从 0 时到无限大时间的血浆药物浓度—时间曲线下面积, $AUC_{0-\infty}=AUC_{0-t}+C_t/\lambda_z$
λ_z	末端相的血药浓度消除速率常数。将血药浓度取对数, 对时间作线性回归后所得斜率值的相反数为末端消除速率
T_{max}	药物浓度达峰时间
$t_{1/2}$	消除半衰期, $t_{1/2}=0.693/\lambda_z$

7.2 安全性评估

孟鲁司特钠口溶膜 (5mg) 的安全性将通过给药后的不良事件发生率、实验室检查结果、生命体征、静息状态下 12 导联心电图结果和体格检查结果进行评估。

7.2.1 实验室检查评估

受试者在筛选期要进行血常规、血生化、凝血功能、尿常规、传染病四项、血妊娠 (限女性)、尿药筛查; 在研究结束或试验提前终止时进行血常规、血生化、凝血功能、尿常规和血妊娠 (限女性); 在入住当天受试者需进行生命体征、呼气酒精测试, 详细检查项目见附件 1。给药后经研究者判定为有临床意义的异常实验室检测结果均需记录为不良事件。

7.2.2 生命体征测量

在入住时、给药前 0h (给药前 1h 内), 给药后 3h ($\pm 1h$)、8h ($\pm 1h$)、24h ($\pm 2h$) 及试验提前终止时测量受试者生命体征 (血压、脉搏和体温)。生命体征的正常值范围为: 收缩压 90~139mmHg、舒张压 60~89mmHg; 脉搏为 60~100 次/分; 体温: 36.0~37.2°C (采用腋温或耳温)。超出范围者需要由研究医生判定。

随机后研究者认为有临床意义的异常生命体征检测结果均需记录为不良事件。

7.2.3 心电图检查

在筛选期和试验结束受试者离开前或试验提前终止需进行静息状态下 12 导联心电图检查。在筛选期对于任何有临床意义的心电图检查异常者不能入选。在整个试验期间, 为了受试者安全考虑, 如有需要可由研究者决定随时加做心电图检查。

7.2.4 体格检查

在筛选期和研究结束或试验提前终止时将对受试者进行体格检查, 包括一般的外观、皮肤、头、眼、耳、鼻、喉、颈、淋巴结、肺、心脏、腹部、神经精神系统和肌肉骨骼系统检查。

8 统计方法

8.1 分析人群

下列分析人群将被用作研究数据的分析:

- **全分析集 (FAS)**: 全分析集将包括所有随机化的受试者的数据。全分析集将用于报告依从性和所有基线特征 (人口学、病史、既往用药)。

- **安全性分析集 (SS)**: 安全性数据分析集将包括所有随机化, 且接受至少一次试验药物的所有受试者的数据, 有安全性记录的受试者。安全性分析集用于分析临床实验室安全性检查、12-导联心电图、各次随访的生命体征的数据和不良事件、严重不良事件、合并用药等。

- **PK 浓度集 (PKCS)**: 所有随机化, 且接受了研究药物, 试验期间至少有 1 个给药后有效血药浓度数据的受试者。

- **PK 参数集 (PKPS)**: 包括接受过至少一次研究药物的受试者中获得的药代动力学参数数据集。即: 包括所有随机化, 且接受过至少一次研究药物, 并有至少一个有效的 PK 参数数据的受试者。本数据集的作用在于描述性统计受试者的药代动力学参数数据。

- **BE 集 (BES)**: 通常包括至少一个周期且具有至少一个可评价药代动力学参数的统计分析集。不纳入 BES 的情况还包括: 1) 因严重违背方案入选者, 影响 PK 参数结果, 或无法估测参数者, 此周期不纳入; 2) 受试者给药前浓度 $>C_{max}$ 的 5% 者, 此周期不纳入; 3) 在服用研究药物后 4h 内发生呕吐者, 此周期不纳入; 4) 首个样品为 C_{max} , 且未采集早期 (给药后 5~15min) 样品的受试者数据, 此周期不纳入; 5) 试验过程中出现合并用药, 且对 PK 参数有影响者, 此周期不纳入。

8.2 分析内容

(1) 受试者分布

- 列出受试者分布的分析数据集。
- 列出受试者数据集列表。

(2) 人口学资料及基线分析

- 根据 FAS 进行分析。
- 描述性统计人口学资料及其他基线特征值。
- 连续变量计算其例数、均值、标准差、中位数、最小值和最大值。
- 计数和等级资料计算频数和频率。

(3) 给药时间和口感分析

- 根据 SS 进行分析。
- 连续变量计算其例数、均值、标准差、中位数、最小值和最大值。
- 等级资料计算频数和频率。

(4) 用药依从性和合并用药分析

- 根据 FAS 和 SS 进行分析。
- 用药依从性分析: 分析是否按时按量使用试验药物。
- 采用列表形式详细描述合并用药的情况。
- 统计合并用药的频率。

(5) 药代动力学分析

• 关键 PK 数据点约定: a) 采样时间点未超出时间窗者, 按计划采样时间计算; 超出时间窗者, 按照实际采样时间计算。b) 低于定量下限的所有血药浓度值, 在进行 PK 分析时在 T_{max} 之前的按照“0”处理, 在 T_{max} 之后, 按照缺失处理。但描述性统计分析时, 按“0”处理, 并注明每个时间点有效数据点个数。

• 血药浓度 (c) - 时间 (t) 数据分析: 采用 PKCS, 分别绘制个体和平均 c-t 曲线、平均半对数 c-t 曲线; 列出时间点药浓均值、标准差、中位数、最大值、最小值和变异系数。

• PK 参数分析: 采用 PKPS, 由非房室模型计算各受试者的药代参数。同时计算各参数的算术均数, 标准差、变异系数、中位数、最大值、最小值和几何均数。

• 主要评价指标分析: 采用 BES, 将 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 经对数转换后进行方差

分析 (ANOVA)。方差分析模型中顺序、药物、周期作为固定效应,受试者(顺序)作为随机效应。计算主要指标的几何均值比率(受试制剂/参比制剂)的 90%置信区间,如在等效区间(80.00~125.00%)之内,判断为生物等效。同时列出双单侧 t-检验结果。同时计算参数的个体内变异系数。

- 采用非参数统计方法对 T_{max} 进行检验。

(5) 安全性分析

- 根据 SS 分析。
- 计算不良事件、不良反应、严重不良事件的发生率。
- 不良事件: a) 使用 MedDRA 术语进行编码,根据 SOC/PT 进行分类分析。b) 按系统和严重程度统计不良事件、不良反应发生例数和例次。c) 不良事件、不良反应、严重不良事件详细列表。
- 实验室检查: 用药前后临床判定交叉表。
- 心电图: 用药前后临床判定交叉表。
- 体格检查: 用药前后临床判定交叉表。
- 生命体征: 实测值历时性变化。

8.3 缺失值的处理

血浆浓度将用 ng/mL 来表示。所有缺失数据将在浓度数据列表中以 Missing 注明。

在浓度数据列表中,对于浓度低于定量下限的样品,在进行药代动力学分析时,在达到 C_{max} 以前取样的样品应以零值计算,在达到 C_{max} 以后取样的样品应以无法定量 (ND) 计算。

详细信息参见统计分析计划。

9 质量控制和质量保证

申办者、研究者均应建立各自的质量保证体系,履行各自的职责,并严格遵循临床试验方案,采用相应的标准操作规程,以保证临床试验的质量控制和质量保证系统的实施。

9.1 管理机构和实施 GCP 的情况

- 1) 申办者和研究者均应采用标准操作程序执行临床试验的质量控制和质量保证系统。
- 2) 原始资料必须符合中国 GCP 要求。

- 3) 实验室检查结果必须准确可靠。
- 4) 所用观察结果和发现都应加以核实, 以保证数据的可靠性。
- 5) 建立完整的试验组织机构, 明确各级人员职责。
- 6) 由主要研究者负责全面质量控制或委托质控员进行全程质控, 执行各级人员职责。
- 7) 由主要研究者、申办方、分析检测单位、数据管理与统计分析单位共同负责设计研究方案、病例报告表, 并经申办者同意后使用。试验结束后写出试验的总结报告。
- 8) 由指定研究者负责制定试验实施细则和 SOP, 在试验中使用。
- 9) 试验前由试验小组组织全体参加者学习方案, 试验参加人员均经过 GCP 培训并获相应证书。
- 10) 参加试验的医师、护士要严格遵守方案的规定, 按程序进行, 不得随意更改。
- 11) 由指定的数据管理与统计分析单位进行数据管理和统计分析。
- 12) 由专人负责临床采样记录的保管, 试验结束后统一保存在 I 期临床研究室资料室。

9.2 临床试验单位及人员

进行该项目的临床试验单位需要有承担药物临床试验的资格与能力。

参加临床试验的研究者必须具有临床试验的专业特长、资格和能力, 经过资格审核, 人员要求相对固定。

为保证临床试验的质量, 确保受试者权益, 临床单位成立专门的课题组成员, 课题组成员在试验启动前接受试验方案及现行 GCP 及本研究所现行的有关标准操作规程的培训, 使研究人员对于临床试验方案及其各指标具体内涵有充分理解和认识。课题组成员需要经过主要研究者授权后方可参与该临床试验。

9.3 监查

监查员应按 GCP 的要求进行监查, 并写出监查报告, 内容包括: 试验的进行情况; 试验是否按计划进行; 试验药品的保存和发放; 数据来源的可靠性等。

9.4 分析测试中的质量控制

承担分析的检测实验室应建立质量保证系统, 严格遵照国内、国际相关技术指南标准、实验室标准操作规程和质量控制程序进行质量核查, 制定核查计划, 按照计划的内容进行核查。核查内容包括并不仅限于: 人员的培训与授权、样品的管理、标准品的管理、

仪器设备的验证、校准和维护、方法学确证、样品的测试、数据的核对等。实验室质量保证人员根据测试工作进展及质量控制人员的核查结果,对分析测试过程、测试结果等进行不同范畴的稽查。

9.5 数据统计的质量控制

为确保数据可靠且被正确处理,应在数据处理的每个环节进行质量控制。

9.5.1 电子病例报告表的填写

本研究使用电子病例报告表(eCRF)进行数据采集。eCRF 由研究者或主要研究者授权的 CRC 进行录入。主要研究者应确保所有数据的准确性和完整性,并在数据库锁定前完成 eCRF 电子签名。

9.5.2 数据的质疑与修改

数据录入的同时,系统可以自动发出质疑,如日期、入选/排除标准、缺失值等。数据管理员和 CRA 也可以对数据点在 EDC 系统中发出人工质疑,研究者或研究中心人员进行在线解答。研究者应尽快予以解答,并对 eCRF 中的数据做出必要的修改。若答疑后数据如仍存在疑问,可再次发出质疑直至所有的数据质疑得到解决。

9.5.3 数据库锁定

本研究是非盲试验,但根据数据管理要求,需要在数据库锁定前对数据库中的所有数据进行审核。所有数据相关质疑都解决后,由申办者、数据管理人员、统计分析人员、主要研究者签字确认,对数据进行锁定。锁定后的数据原则上不得进行任何改动,如果特别需要,则由申办方提出申请,与主要研究者、数据管理员和统计分析人员共同拟定解库方案后才能解库。解库后完成规定工作后,四方协商一致后再次锁定数据库。数据库锁定后,最终数据移交统计师。

10 试验过程中的异常情况处理

试验过程中主要的异常情况即为不良事件及严重不良事件。

10.1 不良事件

不良事件是指在临床试验中发生的不可预期的医疗事件,它不一定与临床试验有因果关系。因此,不良事件可能是试验药品引起的实验室检查异常或疾病症状,也可能与试验药物无关。

满足不良事件定义的事件包括:

- (1) 已有的慢性或间歇性疾病加重, 包括频率增加和/或疾病严重程度增加;
- (2) 给予试验药物后检出或诊断出的新的疾病, 尽管在研究开始前可能已经存在;
- (3) 疑似药物相互作用导致的体征、症状或临床后遗症;
- (4) 疑似过量服用试验用药物或联合用药的所导致的体征、症状或临床后遗症 (过量用药本身不作为不良事件/严重不良事件报告)。

10.2 不良反应

如果发生的不良事件被证明与试验药品有关, 则此时的不良事件则被视为药物不良反应。药物不良反应是指正常用药剂量、过量、滥用或药物相互作用引起的不良反应。

10.3 严重不良事件

严重不良事件是在任何药物剂量下发生的不良事件, 指:

- (1) 导致死亡;
- (2) 危及生命;

注: “严重”定义中的术语“危及生命”是指受试者在事件发生时具有生命危险, 它不指假设性的如果更为严重可能导致死亡的事件。

- (3) 导致住院或延长住院时间

注: 住院表示受试者留在病房 (至少 1 个过夜) 接受不适合在门诊进行的观察和/或治疗。住院期间出现的并发症为不良事件, 如果并发症满足其他任何严重不良事件标准, 则属于严重不良事件。当怀疑“住院”是否出现或必要时, 视此为严重不良事件。

- (4) 导致持续残疾/无能力

注: “残疾”指对一个人进行正常生活的能力造成的实质性破坏。此定义不包括医学显著意义相对较小的事件, 例如非复杂性头痛、恶心、呕吐、腹泻、流感和意外创伤 (如踝关节扭伤), 这些事件可能干扰或阻碍日常生活功能, 但不会造成显著的破坏。

- (5) 导致先天异常/出生缺损或其他医疗事件

10.4 妊娠事件

任何参加试验的受试者或受试者的伴侣, 如果在受试者接受研究药物期间怀孕或被发现怀孕, 研究者必须将此信息填入妊娠事件表并提交给申办者和伦理委员会。

如果妊娠的结果符合严重不良事件的标准 (如自然流产、死产、新生儿死亡或先天性

畸形（包括流产胎儿、死产或新生儿死亡），研究者应按严重不良事件的报告程序进行报告。

其他作为严重不良事件的妊娠结果：“自然流产”包括难免流产和稽留流产。

所有在出生一个月内发生的新生儿死亡，不管死因如何，都应作为严重不良事件报告。另外，对于任何出生一个月后的婴儿死亡，只要研究者认为该死亡可能与研究药物有关，也应报告。

10.5 不良事件与药物因果关系判断

根据卫生部药品不良反应监察中心制订的标准，按“肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关、肯定无关”五级分类法。前三级判为与试验药物相关。五级分类法判断标准如下：

- 1、时间上有无合理的先后关系。
- 2、与该药品已知的不良反应类型是否符合。
- 3、是否可以用受试者的临床状态、合并用药、并用疗法、曾用疗法来解释。
- 4、停药或降低用量，是否减轻或消失。
- 5、再次接触同样药物是否再次出现同样反应。

判断结果	判断指标				
	1	2	3	4	5
肯定有关	+	+	-	+	+
很可能有关	+	+	-	+	?
可能有关	+	+	±	±	?
可能无关	+	-	±	±	?
肯定无关	-	-	+	-	-

10.6 确定不良事件的程度

依据 CTCAE 5.0 标准判断不良事件严重程度。如果出现表中未列出的不良事件可参照下列标准：

1 级	轻度，无临床症状或有轻微临床症状；仅有临床或实验室检查异常；不需治疗。
2 级	中度，需要微量的、局部的或非侵害性的治疗；与年龄相符的使用工具的日常生活活动（Activities of Daily Living, ADL）受限，使用工具的日常生活指做饭、购物、打电话等。

3 级	病情重或有医学上严重的症状但是暂时不会危及生命；导致住院或住院时间延长；导致残疾；日常生活自理（Self care ADL）受限。日常生活自理指：洗澡、穿衣、脱衣、吃饭、去卫生间、吃药等，非卧床不起。
4 级	危及生命，需要紧急治疗。
5 级	因不良事件致死。

注：此标准不适用时，以研究医生对不良事件的判断为准。

10.7 不良事件的处理

对首次用药后出现的不良事件，研究者根据情况决定措施，并决定是否终止观察。随时记录其名称、发生时间、持续时间、程度、处理措施与转归、分析与药物的关系，并随访至症状和体征及相应理化检查恢复正常或恢复到用药前水平。出现严重不良事件，研究者立即采取有效的处理措施，进行积极的救治，保护受试者安全。

10.8 不良事件的报告

研究者应根据需要对不良事件采取处理手段，受试者从首次用药后发生的任何不良事件都应记录在受试者的电子病例报告表（eCRF）中。研究者应保证完整记录试验过程中发生的任何不良事件。

发现严重不良事件时，按照试验负责医生或试验担当医生的指示进行紧急治疗的同时，应停止试验，并在得知 24 小时内向齐鲁制药有限公司及相关不良反应监测部门报告。而后临床研究人员将在 3 天内写出报告，交给国家食品药品监督管理局、卫生行政部门、伦理委员会和齐鲁制药有限公司，并进一步研究不良事件发生的原因。

必须尽量完整的填写研究者文件夹中的不良事件报告表，须填写以下内容：

- (1) 研究方案和受试者识别码；
- (2) 受试者的人口学；
- (3) 不良事件的描述，和诊断（如已知）；
- (4) 研究医生对于研究药物的因果判断；
- (5) 严重性标准。

以下是非常重要并与评估严重不良事件报告尤其相关：

- (1) 不良事件的发生日期；
- (2) 不良事件的结束日期；
- (3) 研究药物的开始使用日期；

(4) 研究药物的结束使用日期;

(5) 已知的结局。

10.9 不良事件和严重不良事件的随访

初始报告后,研究者需要主动地对每位受试者进行随访,并提供受试者状况的进一步信息。所有不良事件/严重不良事件需随访至完全好转、或状况稳定、或事件可解释为其它原因、或受试者失访。

10.9.1 严重不良事件处理和随访

发生严重不良事件时,医生应立即按急救处理的 SOP 进行抢救并记录,并请相关专业科室会诊,情况紧急的,应在医护人员的陪同下紧急送往 ICU 救治。

在试验结束或受试者提前退出时没有解决的严重不良事件都必须随访直至达到下列任何情况之一:

- 事件解决;
- 事件稳定;
- 事件恢复基线水平(如果有基线值可以提供);
- 事件可被归因于试验药物之外的药物或者与研究行为无关的因素,或者当更多的信息不太可能再获得时(受试者或医护人员拒绝提供更多的信息,或有证据说明已尽最大的努力后受试者仍然失访)。

10.9.2 急救药品及设备

I 期临床研究室制定详细的急救处理 SOP,同时必须配备足够的急救用药品及物资,且必须具备基本的抢救设备。

10.9.3 不良反应建议处理预案

该药最常出现的不良事件为上呼吸道感染、发热、口渴、头痛、腹泻、眩晕、嗜睡等。本次临床研究采用 5mg 的临床剂量进行单次给药,临床报道的常见不良事件一般均能自动恢复,无需特殊处理。。每周期给药后医护人员需持续密切观察受试者可能出现的不良事件。且在给药后 2h 内若有受试者去洗手间,尽量有工作人员陪同。之后,受试者允许进行正常活动,避免剧烈运动或重体力活动。受试者在第一周期给药前 24h 和住院期间允许进行正常活动,避免剧烈运动或重体力活动。

考虑到健康受试者的安全性，故需在试验过程中密切关注受试者可能出现的不良反应，并在不良反应出现后经研究者判断是否需要迅速采取必要措施以使受试者的安全得到保障。

风险控制措施如下：

- 1) 受试者的选择，须严格遵照入选/排除标准。
- 2) 知情同意书中应明确告知受试者参加本试验可能存在的风险。
- 3) 试验前检查急救药品是否齐备，是否在有效期，试验过程中应定期核查。
- 4) 在开始试验前完善应急预案，提前通知海口市人民医院的急诊科本次临床研究可能会发生的不良事件，获得急救科室在发生紧急情况下的援助。
- 5) 试验全过程由海口市人民医院医生、护士做好不良反应的监护。监护医生在受试者服药后 12h 内不应离开 I 期临床研究室，且保证其他工作人员在整个试验的所有其它时间里可以迅速与监护医生取得联系。监护期内随时观察受试者不良反应，对于出现的不良反应，应及时进行对症治疗，监护期外需进行随访，以确定是否存在其他不良反应。

如果不良事件或其后遗症持续存在，即使在研究药物停用以后也需随访此不良事件。这种随访将持续到 AE 缓解/维持在稳定水平、或研究者判定其不再具有临床意义、或受试者失访。如果未进行随访，则研究者应提供合理解释。

- 6) 一旦受试者出现较严重不良事件及时采取措施处理并记录，保障受试者的安全。
- 7) 服药前嘱咐受试者如厕，给药后 2h 内如厕由研究人员陪同。
- 8) 一旦出现严重不良反应，依据相关 SOP 执行急救转运。

10.10 方案偏离或违背

研究方案中规定的所有要求，必须严格执行。任何有意或无意偏离或违反试验方案和 GCP 原则的行为，均可归类为偏离方案或违反方案。方案偏离使用本中心的 SOP 附件进行记录并递交伦理，试验结束时统一提交给数据管理单位和统计分析单位。当发生严重方案违背时，应进行评估。必要时，申办方可以提前终止本研究。

11 伦理学

11.1 受试者信息和知情同意

严格依从国家药品监督管理局 (NMPA) 规定和《药物临床试验质量管理规范》(GCP) 指导方针，在每一位受试者参与研究或进行对受试者可能存在风险的任何少见或非常规的

程序之前，将向每名受试者获取书面知情同意书。在受试者参加试验之前，主要研究者将向伦理委员会呈递一份知情同意书样本用于审核和批准。知情同意书一式两份，研究者将给受试者一份签过字及日期的知情同意书，并留存一份存放于受试者文件中。

11.2 伦理委员会

主要研究者将向伦理委员会提供所有必需文件，包括一份知情同意书复印件；在获得伦理委员会书面批准方案和知情同意书之前，研究项目不能启动。主要研究者依从相关政府法规以及与申办者的协议，制定研究进程报告上报伦理委员会和申办者。

12 出版

研究完成后，经申办者慎重考虑后，这项研究的数据可能会在会议上报告或在期刊上发表。

13 方案修订

- 本方案经伦理委员会批准后，若要修改，需制定方案修改说明，并由主要研究者签字，经申办者同意方可修改方案。
- 方案修改后，需经申办者和伦理委员会批准后方可执行。

14 参考文献

- [1] Orange book, montelukast sodium chewable tablets, FDA.
- [2] 洪建国. 哮喘治疗研究进展[J]. 临床儿科杂志, 2008, 26 (1):9-11.
- [3] Highlights of prescribing information,SINGULAIR (montelukast sodium) chewabl tablets, FDA.
- [4] 默沙东公司生产的孟鲁司特钠咀嚼片（商品名顺尔宁®）中文说明书.
- [5] 默沙东公司生产的孟鲁司特钠颗粒（商品名顺尔宁®）中文说明书.
- [6] PAR: Montelukast abbott 4mg chewabl Tablets, Montelukast abott 5mg chewabl Tablets. PL00037/0663-4;UK/H/4913/002-3/DC.
- [7] Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. 36th Edition, 2016.
- [8] P. Pedroso, S. Almeida, A. Filipe, et al. Bioequivalence Studies for Two Different Strengths of Montelukast in Healthy Volunteers: 10 mg Film-coated Tablets and 5 mg Chewable Tablets. Drug Res. 2013, 63: 477-483.
- [9] Abdel Naser Zaid, Murad NAbualhasan, David GWatson, et al. Investigation of the bioequivalence of montelukast chewable tablets after a single oral administration using a validated LC-MS/MS method. Drug Design, Development and Therapy. 2015(9): 5315-5321.
- [10] Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s),SINGULAIR (montelukast sodium) chewable tablets, FDA.
- [11] Highlights of prescribing information,SINGULAIR (montelukast sodium) chewabl tablets, FDA.
- [12] Orange book, montelukast sodium chewable tablets, FDA.
- [13] Draft guidance on montelukast sodium chewable tablets, FDA.

附件 1 临床实验室检查

<p>血生化 在筛选期（第一周期前 7 天至-1 天）、研究结束（末次给药后 24h（±2h））或试验提前终止时进行如下项目检查：</p>	<p>血常规 在筛选期（第一周期前 7 天至-1 天）、研究结束（末次给药后 24h（±2h））或试验提前终止时进行如下项目检查：</p>
<p>钾（k） 钠（NA） 氯（CL） 葡萄糖（GLU） 尿素（Bun） 尿酸（UA） 肌酐（CREA） 总蛋白（TP） 白蛋白（ALB） 球蛋白（GLOB） 总胆固醇（CHOL） 甘油三酯（TG） 高密度胆固醇（HDL） 低密度胆固醇（LDL） 谷丙转氨酶（ALT） 谷草转氨酶（AST） 碱性磷酸酶（ALP） 总胆红素（TBIL） 直接胆红素（DBIL） 间接胆红素（IBIL）</p>	<p>白细胞(WBC) 红细胞(RBC) 血红蛋白(HGB) 血小板（PLT） 淋巴细胞比率（LYMPH%） 单核细胞比率（MONO%） 中性细胞比率（NEUT%） 嗜酸性粒细胞比率（EO%） 嗜碱性粒细胞比率（BASO%）</p> <p>传染病筛查 仅在筛选期（第一周期前 7 天至-1 天）检查：（前 3 个月内的检查结果有效）</p> <p>乙肝表面抗原（HBsAg） 艾滋病（HIV） 丙肝抗体（HCV） 梅毒抗体（TP）</p>
<p>尿常规 在筛选期（第一周期前 7 天至-1 天）、研究结束（末次给药后 24h（±2h））或试验提前终止时进行如下项目检查：</p>	<p>凝血功能 在筛选期（第一周期前 7 天至-1 天）、研究结束（末次给药后 24h（±2h））或试验提前终止时进行如下项目检查：</p>
<p>比重（SG） 酸碱度（PH） 蛋白（PRO） 隐血（BLD） 糖（GLU） 酮体（KET） 尿胆原（URO） 胆红素（BIL） 红细胞(RBC) 白细胞（WBC）</p>	<p>凝血酶原时间（PT） 纤维蛋白原（FIB） 部分凝血酶原时间（APTT） 凝血酶时间（TT）</p> <p>尿药筛查 仅在筛选期（第一周期前 7 天至-1 天）检查：</p> <p>吗啡 甲基安非他明（或冰毒） 氯胺酮</p>
<p>血妊娠（限女性） 筛选期（第一周期前 7 天至-1 天）、研究结束（末次给药后 24h（±2h））或试验提前终止时对女性受试者进行血妊娠检查：</p>	<p>呼气酒精测试 每周期入住（第-1 天、第 7 天和第 14 天）时检查</p>
<p>绒毛膜促性腺激素（B-HCG）</p>	<p>呼气酒精测试</p>

保密声明

此文件中的保密信息将供主要研究者或顾问, 及其工作人员和相关伦理委员会参阅。你对本文件的接受意味着你同意, 在未经申办方的书面授权以前, 不会向他人泄露本文件的信息。

临床研究方案

孟鲁司特钠口溶膜的餐后生物等效性研究

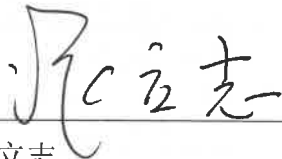
临床试验单位	海口市人民医院 主要研究者: 何小爱 电话: 15008971099 电子邮箱: 15008971099@126.com
申办方	齐鲁制药有限公司 联系人: 张立志 电话: 13953143009 电子邮箱: lizhi.zhang@qilu-pharma.com
生物分析实验室	上海熙华检测技术服务有限公司 联系人: 李浩 电话: 18601500854 电子邮箱: hao_h@xihuasci.com
CRO	湖南慧泽生物医药科技有限公司 联系人: 文周 电话: 15243692574 电子邮箱: wz@hz-pharm.com
数据管理与统计分析单位	广州静远医药研究有限公司 联系人: 徐钊斯 电话: 15099997640 电子邮箱: zhaosi.xu@jeyor.com
方案编号	QL-XZ1-013-02
版本号	第 1.0 版
版本日期	2018 年 11 月 16 日

申办方声明和签字页

本研究方案已经过严格审核。所包含的信息符合《赫尔辛基宣言》中列出的在管理临床试验中关于道德、伦理和科学的原则以及 ICH GCP 的指导方针。

我们已阅读并理解标题为“孟鲁司特钠口溶膜的餐后生物等效性研究”的方案（方案编号：QL-XZ1-013-02，第 1.0 版，版本日期：2018 年 11 月 16 日），并同意遵循方案中列出的所有规定。

我们同意遵循现行的 ICH GCP 和 NMPA GCP 指导原则，遵从《药物临床试验质量管理规范》、《赫尔辛基宣言》等中所有与申办者相关的义务和其他相关要求，遵从海口市人民医院、上海熙华检测技术服务有限公司、湖南慧泽生物医药科技有限公司、广州静远医药研究有限公司以及齐鲁制药有限公司所有与开展本试验相关的 SOP，并按照试验方案要求履行职责，并为本试验的最终质量负责并对临床试验中发生与试验相关的损害或死亡的受试者提供治疗救治费用、交通费、住宿费等其他相关的全部经济补偿，向研究者提供法律上与经济上的担保。



张立志

齐鲁制药有限公司



日期

研究者声明和签字页

本人已经阅读标题为“孟鲁司特钠口溶膜的餐后生物等效性研究”的方案（方案编号：QL-XZ1-013-02，第 1.0 版，版本日期：2018 年 11 月 16 日），并同意遵循方案中列出的所有规定。

本人同意遵循现行的 ICH GCP 和 NMPA GCP 指导原则以及适用的法规和指导原则。

本人同意，在未经齐鲁制药有限公司书面许可之前，确保本文件中包含的机密信息不会被用于除临床研究评估或执行以外的任何其它目的。

研究者在本方案签字页上的签名表明研究者已审核、同意并批准该方案的要求。

何小爱

2018. 11. 19

何小爱

日期

海口市人民医院

如果在试验期间，临床研究室主要研究者的联系信息发生变更，临床研究室将书面通知申办者，不再在方案中进行增补。

生物分析实验室声明和签字页

我们已阅读并理解标题为“孟鲁司特钠口溶膜的餐后生物等效性研究”的方案（方案编号：QL-XZ1-013-02，第 1.0 版，版本日期：2018 年 11 月 16 日），同意遵循方案中列出的所有规定，并将依照此方案进行试验。作为生物样本检测分析的研究者，我们严格按照国家现行的生物样本检测法规进行生物样本检测，保证检测数据真实、可靠。

李浩

李浩

上海熙华检测技术服务有限公司

2018年11月19日

日期

如果在试验期间，实验室联系人的联系信息发生变更，实验室将书面通知申办者，不再在方案中进行增补。

CRO 声明和签字页

我们已阅读并理解标题为“孟鲁司特钠口溶膜的餐后生物等效性研究”的方案（方案编号：QL-XZ1-013-02，第 1.0 版，版本日期：2018 年 11 月 16 日），同意遵循方案中列出的所有规定，并将依照此方案进行试验。受申办方委托，我们将根据 GCP 规定，完成该临床研究项目管理、报告撰写等工作，认真履行职责，确保该临床试验项目管理、报告撰写等工作符合 GCP 的要求。

文周

2018.11.19

文周

日期

湖南慧泽生物医药科技有限公司

如果在试验期间，CRO 联系人的联系信息发生变更，CRO 将书面通知申办者，不再在方案中进行增补。

数据管理与统计分析单位声明和签字页

我们已阅读并理解标题为“孟鲁司特钠口溶膜的餐后生物等效性研究”的方案（方案编号：QL-XZ1-013-02，第 1.0 版，版本日期：2018 年 11 月 16 日），同意遵循方案中列出的所有规定，并将依照此方案进行试验。作为数据管理与统计分析单位，我们保证试验遵循已批准的方案、药品临床试验管理规范和相关法规，保证各临床试验统计结果的表达和分析过程均采用规范的统计学方法和统计学软件。

徐钊斯

2018-11-19

徐钊斯

日期

广州静远医药研究有限公司

如果在试验期间，数据管理与统计分析单位联系人的联系信息发生变更，数据管理与统计分析单位将书面通知申办者，不再在方案中进行增补。

目录

申办方声明和签字页.....	2
研究者声明和签字页.....	3
生物分析实验室声明和签字页.....	4
CRO 声明和签字页.....	5
数据管理与统计分析单位声明和签字页.....	6
目录.....	7
相关部门信息.....	10
方案摘要.....	11
试验流程.....	21
缩略语表.....	22
1 研究背景.....	23
1.1 背景和立题依据.....	23
1.2 产品临床应用.....	24
1.2.1 产品信息.....	24
1.2.2 作用机制.....	24
1.2.3 适应症.....	24
1.2.4 用法用量.....	25
1.2.5 不良反应.....	27
1.2.6 禁忌和注意事项.....	27
1.3 参比制剂的选择.....	28
1.4 申报规格说明 ^[2-3]	28
1.5 研究内容.....	29
1.5.1 研究目的.....	29
1.5.2 研究设计.....	29
1.5.3 随机化.....	29
1.5.4 受试者入选与筛选指标.....	30
1.5.5 研究程序.....	30
1.5.6 清洗期.....	32
1.5.7 安全性指标.....	32
2 研究设计依据.....	32
2.1 本研究设计原理.....	32
2.2 药代动力学 ^[4]	33
2.3 既往临床研究 ^[5-9]	34
2.4 详细的研究设计.....	35
2.4.1 整体研究设计.....	35
2.4.2 受试人群.....	35
2.4.3 样本量确定.....	35
2.4.4 研究持续时间.....	35
2.4.5 给药剂量、方法与采样方法, 检测物质说明.....	35
2.4.6 研究指标.....	37
3 受试者的选择与剔除.....	37
3.1 入选标准.....	37
3.2 排除标准.....	37
3.3 退出标准.....	39
3.4 剔除标准.....	40
3.5 中止或暂缓标准.....	40
4 试验过程.....	40

4.1 试验药物信息.....	40
4.2 试验药物的接收、分发和储存.....	41
4.3 留样药品.....	41
4.4 给药剂量确定 ^[4]	42
4.5 给药.....	42
4.5.1 随机化.....	42
4.5.2 研究程序.....	43
4.5.3 每个周期的要求和限制.....	45
4.6 设盲.....	46
4.7 合并用药.....	46
4.8 给药依从性.....	46
5 样本采集、转移和储存.....	46
5.1 样品采集采血点设计.....	46
5.2 血浆样品的采集.....	47
5.3 血浆样品命名与标识.....	48
5.4 预处理方法及血浆运输、保存条件.....	48
6 样本分析.....	48
7 药代动力学参数和安全性评估.....	49
7.1 药代动力学参数.....	49
7.2 安全性评估.....	49
7.2.1 实验室检查评估.....	49
7.2.2 生命体征测量.....	49
7.2.3 心电图检查.....	50
7.2.4 体格检查.....	50
8 统计方法.....	50
8.1 分析人群.....	50
8.2 分析内容.....	51
8.3 缺失值的处理.....	52
9 质量控制和质量保证.....	52
9.1 管理机构和实施 GCP 的情况.....	52
9.2 临床试验单位及人员.....	53
9.3 监查.....	53
9.4 分析测试中的质量控制.....	53
9.5 数据统计的质量控制.....	54
9.5.1 电子病例报告表的填写.....	54
9.5.2 数据的质疑与修改.....	54
9.5.3 数据库锁定.....	54
10 试验过程中的异常情况处理.....	54
10.1 不良事件.....	54
10.2 不良反应.....	55
10.3 严重不良事件.....	55
10.4 妊娠事件.....	55
10.5 不良事件与药物因果关系判断.....	56
10.6 确定不良事件的程度.....	56
10.7 不良事件的处理.....	57
10.8 不良事件的报告.....	57
10.9 不良事件和严重不良事件的随访.....	58
10.9.1 严重不良事件处理和随访.....	58
10.9.2 急救药品及设备.....	58
10.9.3 不良反应建议处理预案.....	58

10.10 方案偏离或违背.....	59
11 伦理学.....	59
11.1 受试者信息和知情同意.....	59
11.2 伦理委员会.....	60
12 出版.....	60
13 方案修订.....	60
14 参考文献.....	61
附件 1 临床实验室检查.....	62

相关部门信息

临床试验单位	海口市人民医院 地址: 海口市美兰区人民大道 43 号 主要研究者: 何小爱 电话: 15008971099 电子邮箱: 15008971099@126.com
申办方	齐鲁制药有限公司 地址: 山东省济南市工业北路 243 号 联系人: 张立志 电话: 13953143009 电子邮箱: lizhi.zhang@qilu-pharma.com
生物分析实验室	上海熙华检测技术服务有限公司 地址: 中国(上海)自由贸易试验区法拉第路 246 号 7 幢 联系人: 李浩 电话: 18601600854 电子邮箱: hao_li@xihuasci.com
CRO	湖南慧泽生物医药科技有限公司 地址: 长沙市高新开发区麓天路 28 号 B-1 栋 601 室 联系人: 文周 电话: 15243692574 电子邮箱: wz@hz-pharm.com
数据管理与统计分析 单位	广州静远医药研究有限公司 地址: 广州市花都区迎宾大道 163 号高晟广场 3 栋 1103 室 联系人: 徐钊斯 电话: 15099997640 电子邮箱: zhaosi.xu@jeeyor.com

方案摘要

药品注册申请人	齐鲁制药有限公司									
方案编号和题目	QL-XZ1-013-02 孟鲁司特钠口溶膜的餐后生物等效性研究									
研究目的	<p>主要目的:</p> <p>研究餐后条件下齐鲁制药有限公司研制的孟鲁司特钠口溶膜 (5mg) 的药代动力学特征, 并以默沙东制药有限公司生产的孟鲁司特钠咀嚼片 (顺尔宁®, 5mg) 作为参比制剂, 评价两制剂的人体生物等效性。</p> <p>次要目的:</p> <p>评估受试制剂孟鲁司特钠口溶膜 (5mg) 在中国健康成年受试者中的安全性。</p>									
临床试验单位	海口市人民医院 主要研究者: 何小爱 电话: 15008971099 电子邮箱: 15008971099@126.com									
生物分析实验室	上海熙华检测技术服务有限公司 联系人: 李浩 电话: 18601600854 电子邮箱: hao_li@xihuasci.com									
研究设计	<p>本研究采用单中心、随机、开放、两周期、自身交叉试验设计。每周期给药一次, 健康受试者随机分为两组, 给药顺序如下表:</p> <p style="text-align: center;">受试者给药序列表</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"><thead><tr><th>组别</th><th>第一周期</th><th>第二周期</th></tr></thead><tbody><tr><td>A</td><td>T</td><td>R</td></tr><tr><td>B</td><td>R</td><td>T</td></tr></tbody></table> <p>注: 受试制剂 T: 孟鲁司特钠口溶膜, 由齐鲁制药有限公司生产, 规格 5 mg /片, 用量 1 片; 参比制剂 R: 孟鲁司特钠咀嚼片, 由默沙东制药有限</p>	组别	第一周期	第二周期	A	T	R	B	R	T
组别	第一周期	第二周期								
A	T	R								
B	R	T								

	公司生产，规格 5 mg/片，用量 1 片。
给药间隔	7 天。
受试者数量	共预计入组 30 例健康受试者，男女兼有。
入选标准	<p>受试者必须符合以下全部入选标准才可入选本研究：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 受试者必须在试验前对本试验知情同意、并对试验内容、过程及可能出现的不良反应充分了解，且自愿签署了书面的知情同意书； 2) 受试者能够与研究者进行良好的沟通并能够依照方案规定完成试验； 3) 性别：男性或女性； 4) 年龄≥18 周岁； 5) 体重指数范围为 18.6~28.5kg·m²【体重指数=体重/身高² (kg·m²)】，男性体重不低于 50kg（包括 50kg），女性体重不低于 45kg（包括 45kg）。
排除标准	<p>受试者符合下列任意一条标准将被排除：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 过敏体质，或已知对研究药物组分或同类药物有过敏史者（磺胺类药物、非甾体抗炎药）； 2) 临床发现显示有临床意义的下列疾病者（包括但不限于呼吸系统、循环系统、消化系统、血液系统、内分泌系统、免疫系统、皮肤系统、精神神经系统、五官科等相关疾病）； 3) 患有任何增加出血性风险的疾病者，如急性胃炎或活动性溃疡伴出血、具有临床意义的血小板减少或贫血，以及有活动性病理性出血或有颅内出血病史者； 4) 患有能够影响药物药动学行为的胃肠道及肝、肾疾病者； 5) 各项生命体征、体格检查、心电图检查和实验室检查结果显示异常有临床意义者【肌酐高于正常值上限和/或肝功能（ALT、AST、胆红素）大于 1.5×ULN】； 6) 乙肝表面抗原（HBsAg）、丙肝抗体（HCV）、艾滋病（HIV）、梅毒抗体（PT）检查阳性者； 7) 尿药筛查阳性者；

	<p>8) 首次给药前 6 个月内接受过重大外科手术者, 或计划在研究期间进行外科手术者;</p> <p>9) 有药物滥用史, 或筛选前 3 个月内使用过毒品者, 或习惯性使用任何药物者, 包括中草药;</p> <p>10) 筛选前 3 个月内平均每日吸烟量多于 5 支, 或不同意在给药前 24h 及住院期间避免使用任何烟草类产品者;</p> <p>11) 筛选前 6 个月内经常饮酒者, 即每周饮酒超过 14 个单位的酒精 (1 单位=360mL 酒精含量为 5%的啤酒或 45mL 酒精含量为 40%的烈酒或 150mL 酒精含量为 12%的葡萄酒), 或不同意在给药前 24h 及住院期间停止酒精摄入者;</p> <p>12) 首次给药前 3 个月内失血或献血超过 200mL 者, 或 1 个月内献血小板 2 个治疗量 (1 个治疗量=12U 血小板);</p> <p>13) 首次给药前 14 天内使用过任何药物者;</p> <p>14) 首次给药前 30 天内使用过任何抑制或诱导肝药酶的药物者 (如: 诱导剂——巴比妥类、恩替卡韦、苯妥英、糖皮质激素; 抑制剂——SSRI 类抗抑郁药、西咪替丁、奥美拉唑、地尔硫卓、维拉帕米、大环内酯类、硝基咪唑类、镇静催眠药、氟喹诺酮类、抗组胺类);</p> <p>15) 每天饮用过量茶、咖啡或含咖啡因的饮料 (8 杯以上, 1 杯=250mL) 者, 或不同意在给药前 24h 及住院期间禁止饮用茶、咖啡和/或含咖啡因、葡萄柚和/或葡萄柚汁 (西柚汁) 或含罂粟的产品者;</p> <p>16) 签署知情同意书开始 3 个月有妊娠计划 (包括捐精、捐卵) 或不同意采取有效避孕方法 (非药物) 者;</p> <p>17) 首次给药前 3 个月内使用了任何临床试验药物者;</p> <p>18) 首次给药前 4 周内注射疫苗者;</p> <p>19) 受试者可能因为其他原因而不能完成本研究或研究者认为不应纳入者。</p> <p>女性受试者除上述要求外, 符合下列条件的也应排除:</p> <p>20) 妊娠期或哺乳期妇女或血妊娠结果阳性者;</p>
--	--

	<p>21) 首次给药前 30 天内使用过口服避孕药者;</p> <p>22) 首次给药前 6 个月内使用过长效雌激素或孕激素注射剂或埋植片者;</p> <p>23) 育龄女性首次给药前 14 天内与伴侣发生非保护性性行为者。</p>
退出标准	<p>研究者决定的退出: 受试者退出试验是指已经入选的受试者在试验过程中出现了不宜继续进行试验的情况下, 研究者决定该例受试者退出其试验。</p> <ol style="list-style-type: none">1) 研究者从医学伦理学角度考虑有必要停止试验;2) 发生严重不良事件 (SAE), 不宜继续接受试验者;3) 研究者判断退出研究对受试者最有利;4) 如果受试者在给药后, 在 (T_{max} 中位数的两倍时间) 4h 以内发生呕吐;5) 研究者认为不宜继续进行试验者;6) 研究者认为受试者依从性差包括以下情况:<ol style="list-style-type: none">a. 受试者不按规定用药及接受检查;b. 受试者使用其他影响安全性评价及药动力学试验结果的药物或食物;c. 受试者有其他影响试验结果行为。 <p>受试者自行退出研究: 根据知情同意书的规定, 受试者有权中途退出试验, 或受试者虽未撤回知情同意, 但不再接受用药及检测而失访 (也属于退出, 或称脱落)。</p> <p>处理: 对于退出的受试者, 研究者应尽可能了解其退出的原因, 研究者必须做出适当的努力联系失访受试者。退出的主要原因按下列原因之一进行记录: 不良事件、失访、方案违背、死亡或其他。如有可能, 受试者应按照试验流程表完成最后一次随访相应的检查, 并详细记录于电子病例报告表 (eCRF) 中, 同时将原始资料归档保存。如发生不良事件, 应追踪不良事件结果。</p>
剔除标准	<p>出现下列情况之一, 资料统计分析前, 由主要研究者、申办方、统计人员依据受试者完成试验的程度和退出原因等因素综合判断</p>

	<p>受试者数据集归类, 并作出相关说明:</p> <ol style="list-style-type: none">1) 受试者个例的选择违反了入选或符合排除标准, 不应当进入试验;2) 如果受试者在给药后, 在 (T_{max} 中位数的两倍时间) 4h 以内发生呕吐, 则该受试者此周期的数据不纳入生物等效性评价;3) 受试者给药前血样浓度大于 C_{max} 的 5%, 则该受试者此周期的数据不应纳入等效性评价;4) 试验期间, 受试者不遵守试验计划依从性差, 如未曾使用试验用药、或无法按试验方案要求采集到药代动力学和安全性评价的样本, 没有任何数据等。
<p>试验药物</p>	<p>受试制剂 (T): 孟鲁司特钠口溶膜, 规格: 5mg/片, 批号: 18L0011Q11, 生产日期: 2018 年 11 月 07 日, 有效期至: 2020 年 11 月 06 日, 由齐鲁制药有限公司研制并提供。遮光、密封保存。</p> <p>参比制剂 (R): 孟鲁司特钠咀嚼片 (顺尔宁®), 规格: 5mg/片, 批号: N032451; 有效期至: 2019 年 09 月 26 日, 由默沙东制药有限公司生产, 齐鲁制药有限公司提供。15~30℃室温保存, 防潮和遮光。</p>
<p>给药方式</p>	<p>第一周期给药当天, 受试者禁食过夜至少 10h 后, 按照受试者随机表餐后 (30min 内完成进食高脂早餐后) 服用受试制剂孟鲁司特钠口溶膜 (T, 5mg/片) 1 片或参比制剂孟鲁司特钠咀嚼片 “顺尔宁®” (R, 5mg/片) 1 片, 用 240mL 常温水送服。</p> <p>受试制剂:</p> <ol style="list-style-type: none">1. 根据受试者随机给药表, 取受试制剂 1 袋 (规格: 5mg), 撕开或剪开袋口。2. 用一次性医用镊子, 将受试制剂整片薄膜完整取出后放在受试者舌头上 (舌头中部), 记录给药开始。3. 受试者闭口 (避免口溶膜接触上颚), 嘴巴时而张开, 以便研究者在给药后观察口溶膜状态。当受试者感觉不到硬物存在, 研究者观察到口溶膜呈糊状不成膜时, 记录给药结束。4. 随即用 240mL 常温水送服。研究者检查受试者口腔, 确定

	<p>药物吞咽完全后, 进行口感评价。</p> <p>参比制剂:</p> <p>服用参比制剂时, 将药物放入口中记录给药开始, 在口腔内咀嚼后吞咽药物记录给药结束, 随后用 240mL 常温水送服。研究者检查受试者口腔, 确定药物吞咽完全后, 进行口感评价。</p>
<p>给药的口感评价</p>	<p>给药结束后, 问询受试者服药口感, 对口感进行记录并评价。</p> <p>口感评价分级如下:</p> <p>3 级: 口感不良, 有刺激性、砂砾感;</p> <p>2 级: 以下任一种情况——</p> <p> 口感不良, 有刺激性, 无砂砾感;</p> <p> 口感不良, 无刺激性, 有砂砾感;</p> <p> 口感良好, 有刺激性, 有砂砾感;</p> <p>1 级: 以下任一种情况——</p> <p> 口感不良, 无刺激性, 无砂砾感;</p> <p> 口感良好, 有刺激性, 无砂砾感;</p> <p> 口感良好, 无刺激性, 有砂砾感;</p> <p>0 级: 口感良好, 无刺激性, 无砂砾感。</p>
<p>研究程序</p>	<p>筛选期: 受试者在签署书面知情同意后, 将接受一系列问诊及检查, 包括: 疾病史、用药史、吸烟饮酒史、过敏史、体格检查、体重身高测量、尿药筛查、生命体征 (血压、脉搏和体温) 评估、静息状态下 12 导联心电图、实验室检查 (血生化、血常规、凝血功能、尿常规、传染病四项、血妊娠 (限女性)), 详细检查详见附件 1)。上述检查均需在首次给药前 7 天内完成。</p> <p>第一周期: 受试者将在试验开始前一天晚上入住, 进行生命体征评估 (血压、脉搏和体温)、呼气酒精测试, 符合条件的受试者入组并随机, 不符合的则不纳入试验。</p> <p>首次入住排除标准如下:</p> <ol style="list-style-type: none">1) 生命体征测量异常且有临床意义者;2) 给药前 6 个月内接受过重大外科手术者, 或计划在研究期间进行外科手术者;

- 3) 给药前 24h 使用任何烟草类产品者;
- 4) 给药前 24h 内有酒精摄入或呼气酒精测试阳性者;
- 5) 给药前 3 个月内失血或献血超过 200mL 者, 或 1 个月内献血小板 2 个治疗量 (1 个治疗量=12U 血小板);
- 6) 给药前 14 天内使用过任何药物者;
- 7) 在给药前 24h 饮用茶、咖啡和/或含咖啡因、葡萄柚和/或葡萄柚汁 (西柚汁) 或含罂粟的产品者;
- 8) 给药前 3 个月内使用了任何临床试验药物者;
- 9) 给药前 4 周内注射疫苗者;
- 10) 受试者可能因为其他原因而不能完成本研究或研究者认为不应纳入者。

女性受试者除上述要求外, 符合下列条件的也应排除:

- 11) 给药前 6 个月内使用过长效雌激素或孕激素注射剂或埋植片者;
- 12) 育龄女性给药前 14 天内与伴侣发生非保护性性行为者。

在试验第 1 天, 受试者禁食过夜至少 10h 后, 餐后服用受试制剂孟鲁司特钠口溶膜 (5mg/片) 1 片或参比制剂孟鲁司特钠咀嚼片“顺尔宁®” (5mg/片) 1 片。在给药前 0h (给药前 1h 内) 和给药后 3 (±1h)、8h (±1h)、24h (±2h) 测量受试者生命体征 (血压、脉搏和体温); 并在给药前 0h 和给药后 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、6.0、7.0、8.0、10.0、12.0 和 24.0h 采集血样 (3mL/管), 用于药物浓度分析。受试者将在完成用药后 24.0h 血样采集及生命体征检查后离开 I 期临床研究室, 在离开前, 将向受试者告知院外观察期注意事项, 并告知受试者报告在院外观察期内发生的任何不良事件。

第二周期: 经过 7 天清洗期后, 在第二周期第 8 天, 受试者将被交叉给予参比制剂(R)或受试制剂(T), 所有程序与第一周期相同。

在第 9 天, 末次给药后 24h (±2h), 受试者将接受体格检查、静息状态下 12 导联心电图、生命体征 (血压、脉搏和体温) 评估; 并收集血液和尿液标本进行实验室检查 (血生化、凝血功能、血常规

	<p>规和尿常规, 血妊娠 (限女性) 详细检查项见附件 1)。</p>										
<p>饮食饮水限制</p>	<p>每周期受试者在服用试验药物前至少禁食 10h, 给药后 4h 内禁食, 每周期给药当天进食标准餐 (统一的清淡饮食)。给药前 1h 至给药后 1h 内禁止饮水 (除给药时给予的 240mL 水), 其他时间受试者可以自由饮水, 但需记录给药前后 2h 内的饮水量和饮水时间。</p> <p>受试者在给药前 24h 内及住院期间禁止摄入的物质有: 1) 含咖啡因的食物或饮料 (如, 咖啡、茶、巧克力和含咖啡因的碳酸饮料、可乐等); 2) 含烟草的产品 (如, 香烟等); 3) 含葡萄柚和/或葡萄柚汁或含罂粟的食物; 4) 含酒精或酒精成分的产品。</p>										
<p>血样采集</p>	<p>在给药前 0h 和给药后 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、6.0、7.0、8.0、10.0、12.0 和 24.0h 采集血样, 每周期共采集 17 管静脉血 (3mL/管)。使用静脉留置针采集血样时, 每次采血前弃血 0.5mL 左右, 每次采血后用生理盐水封留置针管。采集的全血保存至贴有标签的 EDTA-K₂ 真空采血管中。</p> <p>允许的采血时间偏差见下表, 超过允许范围的血样采集可定为试验方案偏离。</p> <table border="1" data-bbox="545 1328 1362 1621"> <thead> <tr> <th>采血时间点</th> <th>可接受偏离范围</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0h (给药前)</td> <td>给药前 1h 内</td> </tr> <tr> <td>≥0.5h 并 ≤4.0h</td> <td>±1min</td> </tr> <tr> <td>>4.0h 并 ≤12.0h</td> <td>±3min</td> </tr> <tr> <td>>12.0h 并 ≤24.0h</td> <td>±5min</td> </tr> </tbody> </table>	采血时间点	可接受偏离范围	0h (给药前)	给药前 1h 内	≥0.5h 并 ≤4.0h	±1min	>4.0h 并 ≤12.0h	±3min	>12.0h 并 ≤24.0h	±5min
采血时间点	可接受偏离范围										
0h (给药前)	给药前 1h 内										
≥0.5h 并 ≤4.0h	±1min										
>4.0h 并 ≤12.0h	±3min										
>12.0h 并 ≤24.0h	±5min										
<p>血样处理</p>	<p>在计划的采血点, 用注射器/导管接头采集 3mL 的血样至已贴好相应标签的 EDTA-K₂ 真空采血管中。每一管血液采集后, 立即轻轻来回倒置以确保试管内容物混合, 然后将混匀后的全血存放于冰水混合物中保存后 1h 内进行离心分离血浆。在温度 2~8℃ (设定 4℃), 离心力 1800g 的条件下离心 10min 后分装转移至 2 个聚丙烯管内 (检测管和备份管, 检测管的血浆体积约 0.6mL), 并临时直立存放于温度为 -20℃ 的冰箱内, 24h 内转入 -80℃ 冰箱保存;</p>										

	<p>或者直接放于-80℃冰箱保存，冰箱温度不可高于-60℃。从离心结束至放入冰箱，时间不超过 1h。离心后因任何原因使血浆混合，可进行再次离心，离心时间为 2min。</p>
研究指标	<p>主要药代动力学参数：孟鲁司特的血浆药物峰浓度（C_{max}）、计算到最后观察期的浓度—时间曲线下面积（AUC_{0-t}）和计算到无限大的浓度—时间曲线下面积（$AUC_{0-\infty}$）。</p> <p>次要药代动力学参数：孟鲁司特的血浆药物浓度达峰时间（T_{max}）、半衰期（$t_{1/2}$）和终端消除速率常数（λ_z）。</p>
临床安全性评估	<p>孟鲁司特钠口溶膜（5mg）的安全性将通过给药后的不良事件发生率、实验室检查结果、生命体征、静息状态下 12 导联心电图检查和体格检查结果进行评估。</p> <p>观察所有受试者在临床研究期间发生的任何不良事件，包括临床症状及生命体征异常、实验室检查中出现的异常，记录其临床表现特征、严重程度、发生时间、结束时间、持续时间、处理措施及转归，并判定其与试验用药品之间的相关性。</p> <p>在从首次用药后到末次给药后的 7 个半衰期之间发生的所有不良事件（包括清洗期）均需记录并继续随访至正常或研究者认为可接受的水平或受试者失访。</p> <p>在筛选期测量受试者生命体征（血压、脉搏和体温）。在入住当天（入住时）、给药前 0h（给药前 1h 内）和给药后 3h（±1h）、8h（±1h）、24h（±2h）或提前退出时测量受试者生命体征时或研究者认为需要时。每周期受试者生命体征需在可接受范围内方能给药。</p> <p>受试者在筛选期以及在研究结束或提前退出时进行体格检查。</p> <p>受试者在筛选期要进行血常规、血生化、凝血功能、尿常规、传染病四项、血妊娠（限女性）、尿药筛查；在研究结束或提前退出时进行血常规、血生化、凝血功能、尿常规和血妊娠（限女性）；在入住当天受试者需进行生命体征、呼气酒精测试。</p> <p>受试者在筛选期、试验结束或提前退出时进行静息状态下 12 导联心电图检查。</p>

	<p>研究期间所有受试者在得到允许前均不能离开 I 期临床研究室。</p>
分析程序	<p>血浆中孟鲁司特的浓度测定将采用上海熙华检测技术服务有限公司经过验证的高效液相色谱-串联质谱 (LC-MS/MS) 方法。</p>
统计学方法	<p>试验完成情况: 列出筛选与完成试验列表、方案违背情况、数据集划分情况。</p> <p>基线资料分析: 采用 FAS 分析, 对基线人口学和医疗病史信息进行描述性分析。</p> <p>给药时间和口感分析: 采用 SS 分析, 列出给药时间的均值、标准差、中位数、最大值、最小值和四分位数; 采用等级资料计算频数和频率评估药物的口感。</p> <p>血药浓度(c)-时间(t) 数据分析: 采用 PK 浓度集, 分别绘制孟鲁司特钠个体和平均 c-t 曲线; 列出时间点血药浓度均值、标准差、中位数、最大值、最小值、和变异系数。</p> <p>PK 参数分析: 采用 PK 参数集, 由非房室模型计算各受试者的药动学参数, 包括: C_{max}, AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, T_{max}, $t_{1/2}$, λ_z 等, 计算 $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}(\%)$。同时计算各参数的算术均值, 标准差、变异系数、中位数、最大值、最小值和几何均数。</p> <p>主要评价指标分析: 采用 BE 集, 将主要药代参数(C_{max}, AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$) 对数转换后进行方差分析 (ANOVA), 计算两药主要药动学参数的几何平均值比率的 90% 置信区间, 并进行等效性比较, 等效区间设定为 80.00~125.00%。</p> <p>安全性分析: 采用安全性分析集, 包括不良事件, 严重不良事件, 临床实验室结果的改变 (血常规、血生化、尿常规和凝血功能等), 体格检查、生命体征测定结果。计算不良事件发生率和系统归类。对实验室筛选期和出组检查结果进行交叉对比分析。</p>
生物等效标准	<p>当受试制剂与参比制剂药动学参数 (AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max}) 的几何均值比的 90% 置信区间均在 80.00%~125.00% 等效区间内, 则认为两制剂生物等效。</p>

试验流程

评估程序	筛选访视	第 1 周 期入住	第 1 周期		院外观 察期	第 2 周 期入住	第 2 周期		研究结束 或试验提 前终止
			D1	D2			D3-D6	D7	
	(D-7-D-1)	D-1	D1	D2	D3-D6	D7	D8	D9	D9
知情同意	X								
人口学	X								
疾病史	X								
体格检查	X ¹								X ¹
传染病四项	X								
血生化、血常规、凝血 功能、尿常规、血妊娠 (限女性)	X								X
12 导联心电图	X								X
生命体征	X	X	X	X		X	X	X	X
体重身高测量	X								
尿药筛查	X								
呼气酒精测试		X				X			
核对入排标准	X	X							
入住		X ²	X ²	X ²		X ²	X ²	X ²	
给药			X				X		
药动学血样采集			X	X			X	X	
记录合并用药			X	X	X	X	X	X	X
记录不良事件			X	X	X	X	X	X	X

注: 1.入组和出组或提前终止试验体格检查: 包括一般的外观、皮肤、头、眼、耳、鼻、喉、颈、淋巴结、肺、心脏、腹部、神经精神系统和肌肉骨骼系统检查;

2.受试者将在完成用药后 24.0h 血样采集及生命体征检查后离开 I 期临床研究室;

缩略语表

短语或专门术语	解释
AUC	浓度-时间曲线下面积
AUC _{0-t}	从 0 时到最后计算时间点浓度-时间曲线下面积
AUC _{0-∞}	从 0 时到无限时间浓度-时间曲线下面积
C _{max}	最大血药浓度
eCRF	电子病例报告表
EC	伦理委员会
FDA	美国食品药品监督管理局
GCP	药物临床试验质量管理规范
h or hr	小时
HBsAg	乙型肝炎表面抗原
HCV	丙型肝炎病毒
ICH	人用药物注册技术要求国际协调会
λ _z	末端消除速率常数
kg	千克
L	升
LC-MS/MS	色谱-串联质谱法
min	分钟
mg	毫克
mL	毫升
NMPA	国家药品监督管理局
PK	药物代谢动力学
RBC	红细胞
SAE	严重不良事件
T _{max}	达峰时间
t _{1/2}	半衰期
WBC	白细胞

1 研究背景

1.1 背景和立题依据

哮喘是由多种细胞包括气道的炎性细胞和结构细胞（如嗜酸粒细胞、肥大细胞、T 淋巴细胞、中性粒细胞、平滑肌细胞、气道上皮细胞等）和细胞组分(cellular elements)参与的气道慢性炎症性疾病。这种慢性炎症导致气道高反应性，通常出现广泛多变的可逆性气流受限，并引起反复发作性的喘息、气急、胸闷或咳嗽等症状，常在夜间和（或）清晨发作、加剧，多数患者可自行缓解或经治疗缓解。

孟鲁司特钠是默沙东(Merck Sharp & Dohme Ltd. (UK))开发上市的白三烯调节剂，广泛应用于支气管哮喘、运动诱发性哮喘、过敏性鼻炎的预防及长期治疗，尤其是儿科呼吸系统疾病。孟鲁司特钠作为一种白三烯调节剂，可减轻哮喘症状、改善肺功能、减少哮喘的恶化；联合治疗时，可减少中至重度哮喘患者每天吸入激素的剂量，并可提高吸入激素治疗的临床疗效；除吸入激素外，是惟一可单独应用的长效控制药，可作为轻度哮喘的替代治疗药物和中重度哮喘的联合治疗用药。

该药于 1998 年经 FDA 批准在美国上市，随后在中国等多个国家上市，剂型包括片剂、咀嚼片和颗粒剂。

口溶膜是一种在口腔内快速溶解的口服药物薄膜制剂。与其它种类的口服固体制剂相比，口溶膜制剂具有诸多优势，例如外观新颖、口味独特；服用方便；定量准确；口腔内快速溶解、不易吐出；吸收快速、迅速起效；辅料用量少、工艺简单；吞咽方便、不会引起窒息等等。目前世界上已经上市了几十种口溶膜制剂，例如昂丹司琼口溶膜、利培酮口溶膜等，该剂型已经成为国内外研发的热点领域之一。鉴于口溶膜剂优良的临床疗效和良好的应用前景，而国内外尚无孟鲁司特钠口溶膜上市，为进一步满足临床用药需求，齐鲁制药有限公司开发了孟鲁司特钠口溶膜，以期哮喘患者提供服用方便、顺应性好且生产工艺简单、成本较低的剂型。通过与默沙东制药有限公司生产的孟鲁司特钠咀嚼片（顺尔宁®，5mg）进行全面对比，确定齐鲁制药有限公司开发的产品在质量、稳定性、药理毒理方面与咀嚼片完全一致。同时，根据孟鲁司特钠现有剂型在国内临床上的应用情况，确定了开发规格为 4mg 和 5mg。

按照临床试验批件（批件号：2017L05131），孟鲁司特钠口溶膜需要开展与原研产品的人体生物等效性研究。

1.2 产品临床应用

1.2.1 产品信息

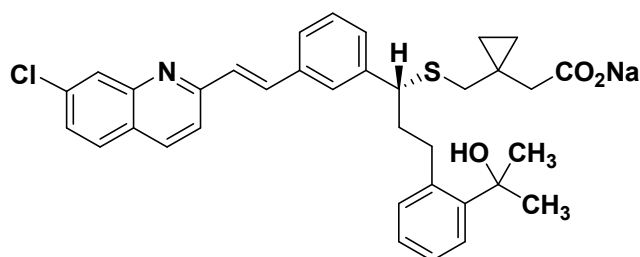
通用名称: 孟鲁司特钠口溶膜;

化学名称: (+)-1-(((1R)-1-(3-((1E)-2-(7-氯-2-喹啉基)-乙烯基)苯基)-3-(2-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基)丙基)硫)甲基)环丙烷乙酸单钠盐;

分子量: 608.18;

分子式: $C_{35}H_{35}ClNaO_3S$;

化学结构式:



1.2.2 作用机制

半胱氨酰白三烯 (LTC₄, LTD₄, LTE₄) 是花生四烯酸的代谢产物, 由包括肥大细胞和嗜酸性粒细胞在内的多种细胞释放。这些重要的哮喘前介质与半胱氨酰白三烯 (CysLT) 受体结合。I 型半胱氨酰白三烯 (CysLT₁) 受体分布于人体的气道 (包括气道平滑肌细胞和气道巨噬细胞) 和其他的前炎症细胞 (包括嗜酸性粒细胞和某些骨髓干细胞)。CysLTs 与哮喘和过敏性鼻炎的病理生理过程相关。在哮喘中, 白三烯介导的效应包括一系列的气道反应, 如支气管收缩、粘液分泌、血管通透性增加及嗜酸性粒细胞聚集。在过敏性鼻炎中, 过敏原暴露后的速发相和迟发相反应中, 鼻粘膜均会释放与过敏性鼻炎症状相关的 CysLTs。鼻内 CysLTs 激发会增加鼻部气道阻力和鼻阻塞的症状。

孟鲁司特对 CysLT₁ 受体, 有高度的亲和性和选择性, 而不是其他药理方面重要的气道受体 (如前列腺素、胆碱能或β肾上腺素受体), 能有效地抑制 LTD₄ 与 CysLT₁ 受体结合所产生的生理效应而无任何受体激动活性。

1.2.3 适应症

孟鲁司特咀嚼片适用于 2 岁至 14 岁儿童哮喘的预防和长期治疗, 包括预防白天和夜间的哮喘症状, 治疗对阿司匹林敏感的哮喘患者以及预防运动诱发的支气管收缩。

孟鲁司特咀嚼片适用于减轻过敏性鼻炎引起的症状（2 岁至 14 岁儿童的季节性过敏性鼻炎和常年性过敏性鼻炎）。

1.2.4 用法用量

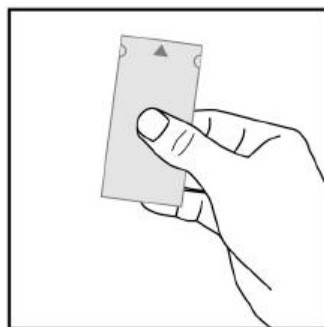
(1) 使用方法

受试制剂使用方法:

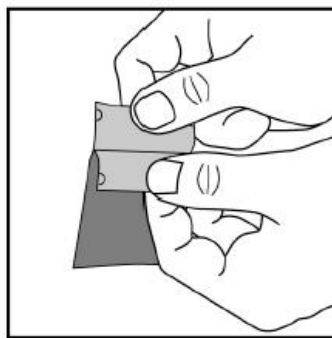
本品为口溶膜剂，服用时用干燥的手将本品从袋中取出，立即经口放到舌上。药物会在几十秒内溶解并随唾液吞咽。如果需要也可用水服送。注意不要用湿手接触口溶膜。

本产品为口溶膜剂，在打开内包装时请务必按照以下操作提示进行。

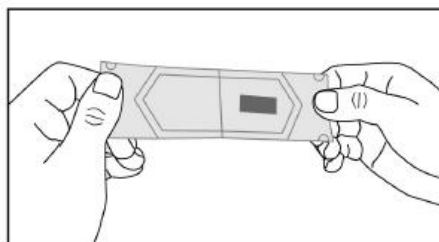
- a) 取出药袋，在包装袋的一侧找到箭头标识，使药袋的这一侧始终朝上。药袋在这个位置上没有密封。



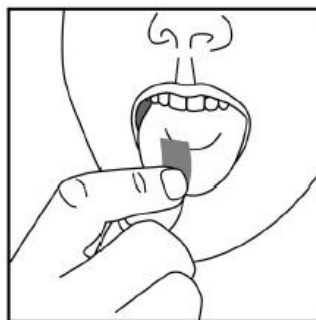
- b) 在箭头标识上小心地分开药袋的两半。现在您可以用拇指和食指接触每一半。



- c) 小心地将药袋两个部分向相反的方向拉直到分开。现在可以看到口溶膜药片。



- d) 用干燥的手取出口溶膜药片，直接经口放到舌头上。药片会立即在口中溶解并伴随唾液吞咽。如果需要，药片溶解后也可用水送服。



参比制剂使用方法:

参比制剂为口服固体药物,服用时,将药物放入口中记录给药开始,在口腔内咀嚼后吞咽药物记录给药结束,随后用 240mL 常温水送服。

(2) 服用剂量

孟鲁司特咀嚼片每日服用一次。哮喘病人应在睡前服用。过敏性鼻炎病人可根据自身的情况在需要时间服药。

同时患有哮喘和过敏性鼻炎的病人应每晚用药一次。

6 至 14 岁哮喘和/或过敏性鼻炎儿童患者

每日一次,每次一片(5mg)。

2 至 5 岁哮喘和/或过敏性鼻炎儿童患者

每日一次,每次一片(4mg)。

一般建议

以哮喘控制指标来评价治疗效果。孟鲁司特咀嚼片的疗效在用药一天内即出现。应建议患者无论在哮喘控制还是恶化阶段都坚持服用。

对肾功能不全患者、轻至中度肝损害的患者及不同性别的患者无需调整剂量。

孟鲁司特咀嚼片与其它哮喘治疗药物的关系

孟鲁司特咀嚼片可加入患者现有的治疗方案中。

减少合并用药物的剂量:

支气管扩张剂

单用支气管扩张剂不能有效控制的哮喘患者,可在治疗方案中加入孟鲁司特咀嚼片,一旦有临床治疗反应(一般出现在首剂用药后),根据患者的耐受情况,可将支气管扩张剂剂量减少。

吸入糖皮质激素

对接受吸入糖皮质激素治疗的哮喘患者加用孟鲁司特咀嚼片后,可根据患者的耐受情况适当减少糖皮质激素的剂量。应在医师指导下逐渐减量。某些患者可逐渐减量直至完全停用吸入糖皮质激素。但不应当用孟鲁司特咀嚼片突然替代吸入糖皮质激素或遵医嘱。

1.2.5 不良反应

参比制剂上市使用后有以下不良反应报告:

感染和传染: 上呼吸道感染;

血液和淋巴系统紊乱: 增加出血倾向、血小板减少症;

免疫系统紊乱: 包括过敏反应的超敏反应、十分罕见的肝脏嗜酸性粒细胞浸润;

精神系统紊乱: 包括攻击性行为或敌对性的兴奋、焦虑、抑郁、方向知觉丧失、注意力不集中、夜梦异常、幻觉、失眠、记忆损伤、精神运动过激(包括易激惹、烦躁不安和震颤)、梦游、自杀的想法或行为(自杀);

神经系统紊乱: 眩晕、嗜睡、感觉异常/触觉障碍及十分罕见的癫痫发作;

心脏紊乱: 心悸;

呼吸、胸廓和纵膈系统紊乱: 鼻衄; 肺嗜酸粒细胞增多症;

胃肠道紊乱: 腹泻、消化不良、恶心、呕吐;

肝胆紊乱: ALT 和 AST 升高、十分罕见的肝炎(包括胆汁淤积性, 干细胞和混合型肝损害)。

皮肤或皮下组织紊乱: 血管性水肿、挫伤、多形性红斑、结节性红斑、瘙痒、皮疹、荨麻疹;

肌肉骨骼和结缔组织紊乱: 关节痛、包括肌肉痉挛的肌肉痛;

肾脏和泌尿系统紊乱: 儿童遗尿症(偶见);

其他紊乱和给药部位情况: 衰弱/疲劳、水肿、发热。

1.2.6 禁忌和注意事项

禁忌:

对孟鲁司特咀嚼片的任何成分过敏者禁用。

注意事项:

口服孟鲁司特咀嚼片治疗急性哮喘发作的疗效尚未确定。因此，不应用于治疗急性哮喘发作。应告知患者准备适当的抢救用药。

虽然在医师的指导下可逐渐减少合并使用的吸入糖皮质激素剂量，但不应用孟鲁司特咀嚼片突然替代吸入或口服糖皮质激素。

服用孟鲁司特咀嚼片的患者有精神神经事件的报道（见不良反应）。由于其他因素也可能导致这些事件，因此不能确认是否与孟鲁司特咀嚼片相关。医生应与患者和/或护理人员探讨这些不良事件。患者和/或护理人员应被告知，如果发生这些情况，应通知医生。

已报告，系统性嗜酸性粒细胞浸润，有时伴有血管炎的临床特征与 Churg-Strauss 综合征——一种全身性嗜酸细胞性血管炎相一致。这些情况有时与减少或停用口服糖皮质激素治疗有关。

1.3 参比制剂的选择

仿制药生物等效性试验应尽可能选择原研产品作为参比制剂，以保证仿制药质量与原研产品一致。孟鲁司特钠咀嚼片（顺尔宁[®]，5mg）是由默沙东制药有限公司研发的原研药品，在 FDA 橙皮书中被列为参比制剂^[1]。本研究将孟鲁司特钠咀嚼片（顺尔宁[®]，5mg）作为参比制剂。

1.4 申报规格说明^[2-3]

原研药品“顺尔宁[®]”（孟鲁司特钠咀嚼片）在中国境内上市的规格有 4mg 和 5mg，FDA 批准上市的规格有 4mg 和 5mg，齐鲁制药有限公司生产的孟鲁司特钠口溶膜有两个规格：4mg 和 5mg。根据 FDA 孟鲁司特钠生物等效性试验的指导原则以及 NMPA 生物等效性试验指导原则，孟鲁司特钠口溶膜 4mg 规格可在如下条件均满足的情况下豁免体内试验：（1）已证明孟鲁司特钠口溶膜 5mg 与原研药品“顺尔宁[®]”（孟鲁司特钠咀嚼片）（5mg）具有生物等效性；（2）制剂的活性和非活性组分组成比例与试验规格 5mg 的受试制剂相似；（3）制剂体外溶出试验结果相似。

本研究将评估孟鲁司特钠口溶膜 5mg 与“顺尔宁[®]”（孟鲁司特钠咀嚼片）（5mg）的生物等效性。由于孟鲁司特钠口溶膜（4mg）和孟鲁司特钠口溶膜（5mg）有相同的成分及比例，且根据 NMPA 的指导原则，将基于此孟鲁司特钠口溶膜（5mg）的生物等效性试验结果同时申报孟鲁司特钠口溶膜（4mg）和孟鲁司特钠口溶膜（5mg）。

1.5 研究内容

1.5.1 研究目的

主要目的:

研究餐后条件下齐鲁制药有限公司研制的孟鲁司特钠口溶膜（5mg）的药代动力学特征，并以默沙东制药有限公司生产的孟鲁司特钠咀嚼片（顺尔宁[®]，5mg）作为参比制剂，评价两制剂的人体生物等效性。

次要目的:

评估受试制剂孟鲁司特钠口溶膜（5mg）在中国健康成年受试者中的安全性。

1.5.2 研究设计

本研究是在健康成年受试者中进行的单中心、随机、开放、两周期自身交叉试验设计。计划共入组 30 例志愿者，包含男性和女性。

试验为单次餐后口服给药试验。试验每周期给药一次，健康受试者随机分为两组，每组人数相等，A 组服药顺序为每周期分别服用 T（受试制剂）、R（参比制剂）；B 组服药顺序为每周期分别服用 R（参比制剂）、T（受试制剂）；洗脱期 7 天。

1.5.3 随机化

采用单中心、开放、随机、双周期、交叉试验设计（清洗期为 7 天）。

受试者签署知情同意后即可参加筛选体检，并给予“筛选号”作为筛选期的识别编号，筛选号编号规则为字母 F+三位数字组成，按照 F001、F002 的顺序依次排序。

每名受试者接受受试制剂或参比制剂的顺序将由受试者随机表确定。受试者随机表由统计单位应用 SAS（9.3 或更高版本）按照区组随机方法生成。每个研究入选合格的受试者按照筛选号先后顺序随机入组，在依从受试者随机表的条件下，研究者可根据给药情况调整给药顺序。

受试者人数设定为 30 例，受试者的试验号为 C001~C030。试验每周期给药一次，健康受试者随机分为两组，每组 15 例，两周期给药序列分别为 T-R 或 R-T，受试者每周期按照受试者随机表在进食高脂早餐后口服对应的试验药物。

在筛选受试者时，应筛选足够数量的受试者。随机号分配后退出的受试者不能被替代。如因任何原因脱落例数过多导致数据无法满足统计学要求，经主要研究者、申办方、统计单位讨论确定后可增加受试者，在生物样本分析检测前，新增受试者试验号从 C101 依次后推。

1.5.4 受试者入选与筛选指标

本研究预计入组 30 例健康受试者，入选受试者无重大疾病史，无药物过敏史，不嗜烟酒，首次用药前 14 天内未服用过其他任何药物，首次给药前 3 个月内未服用过任何试验药物。受试者在签署书面知情同意后，将接受一系列问诊及检查，包括：疾病史、用药史、吸烟饮酒史、过敏史、体格检查、体重身高测量、生命体征（血压、脉搏和体温）评估、静息状态下 12 导联心电图、尿药筛查、实验室检查（血生化、血常规、凝血功能、尿常规、传染病四项、血妊娠（限女性），详细检查详见附件 1）。上述检查均需在首次给药前 7 天内进行。

1.5.5 研究程序

临床试验流程：

筛选期：在给药前 7 天至给药前 1 天，对健康受试者进行筛选检查。

基线期：筛选合格的受试者将在试验开始前一天晚上入住，进行生命体征评估（血压、脉搏和体温）、呼气酒精测试，符合条件的受试者入组并随机，不符合的则不纳入试验。并禁食过夜。

首次入住排除标准如下：

- 1) 生命体征测量异常且有临床意义者；
 - 2) 给药前 6 个月内接受过重大外科手术者，或计划在研究期间进行外科手术者；
 - 3) 给药前 24h 使用任何烟草类产品者；
 - 4) 给药前 24h 内有酒精摄入或呼气酒精测试阳性者；
 - 5) 给药前 3 个月内失血或献血超过 200mL 者，或 1 个月内献血小板 2 个治疗量（1 个治疗量=12U 血小板）；
 - 6) 给药前 14 天内使用过任何药物者；
 - 7) 在给药前 24h 饮用茶、咖啡和/或含咖啡因、葡萄柚和/或葡萄柚汁（西柚汁）或含罂粟的产品者；
 - 8) 给药前 3 个月内使用了任何临床试验药物者；
 - 9) 给药前 4 周内注射疫苗者；
 - 10) 受试者可能因为其他原因而不能完成本研究或研究者认为不应纳入者。
- 女性受试者除上述要求外，符合下列条件的也应排除：
- 11) 给药前 6 个月内使用过长效雌激素或孕激素注射剂或埋植片者；
 - 12) 育龄女性给药前 14 天内与伴侣发生非保护性性行为者。

观察期: 第一周期给药当天, 受试者禁食过夜至少 10h 后, 餐后 (给药前 30min 开始进食一份高脂早餐, 并在 30min 内用餐完毕) 服用受试制剂孟鲁司特钠口溶膜 (T, 5mg/片) 1 片或参比制剂孟鲁司特钠咀嚼片 “顺尔宁®” (R, 5mg/片) 1 片, 用 240mL 温水送服。

受试制剂:

1. 根据受试者随机给药表, 取受试制剂 1 袋 (规格: 5mg), 撕开或剪开袋口。
2. 用一次性医用镊子, 将受试制剂整片薄膜完整取出后放在受试者舌头上 (舌头中部), 记录给药开始。
3. 受试者闭口 (避免口溶膜接触上颚), 嘴巴时而张开, 以便研究者在给药后观察口溶膜状态。当受试者感觉不到硬物存在, 研究者观察到口溶膜呈糊状不成膜时, 记录给药结束。
4. 随即用 240mL 常温水送服。研究者检查受试者口腔, 确定药物吞咽完全后, 进行口感评价。

参比制剂:

服用参比制剂时, 将药物放入口中记录给药开始, 在口腔内咀嚼后吞咽药物记录给药结束, 随后用 240mL 常温水送服。研究者检查受试者口腔, 确定药物吞咽完全后, 进行口感评价。

周期之间清洗期 (以给药间隔计) 为 7 天, 受试者于第二周期给药前一天再次入住研究室, 进行生命体征评估 (血压、脉搏和体温)、呼气酒精测试、符合条件的受试者继续进行试验, 不符合的则不纳入试验, 受试者将被交叉给予受试制剂或参比制剂, 所有程序与第一周期相同。

生命体征观察: 两周期试验分别于在给药前 0h (给药前 1h 内) 和给药后 3h (±1h)、8h (±1h)、24h (±2h) 测量受试者生命体征 (血压、脉搏和体温)。受试者将在完成用药后 24.0h 血样采集及生命体征检查后离开 I 期临床研究室, 告知院外观察期注意事项, 并告知受试者报告在院外观察期内发生的任何不良事件。

生物样本采集: 两周期试验分别于给药前 0 h 和给药后 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、6.0、7.0、8.0、10.0、12.0 和 24.0h 采集血样 (3mL/管), 用于药物浓度分析。

饮食及饮水要求: 每周期受试者在服用试验药物前至少禁食 10h, 给药后 4h 内禁食, 每周期给药当天进食标准餐 (统一的清淡饮食)。给药前 1h 至给药后 1h 内禁止饮水 (除

给药时给予的 240mL 水)，其他时间受试者可以自由饮水，但需记录给药前后 2h 内的饮水量和饮水时间。

受试者在每周期给药前 24h 及住院期间禁止摄入的物质有：1) 含咖啡因的食物或饮料（如，咖啡、茶、巧克力和含咖啡因的碳酸饮料、可乐等）；2) 含烟草的产品（如，香烟等）；3) 含葡萄柚和或葡萄柚汁或含罂粟的食物；4) 含酒精或酒精成分的产品。

体位及活动限制：受试者服药后避免剧烈运动，取血样在临床监护条件下进行，并由研究医生实施监护。每周期用药当天，在给药后 4h 内禁止久坐或久卧。

合并用药：除了处理不良事件，试验期间不允许使用任何治疗药物。一旦受试者在试验期间（包括清洗期）需要使用非试验药物，研究者将决定该受试者是否继续本试验，依据如下：取决于所使用的非试验药物是否与试验药物有相互作用；取决于所使用的非试验药物的作用和消除时间。

避孕：从签署知情同意书开始 3 个月内无妊娠计划（包括捐精捐卵）且自愿采取有效避孕方法（非药物）。

试验结束：在第 9 天，末次给药后 24h（±2h），受试者将接受体格检查、静息状态下 12 导联心电图、生命体征（血压、脉搏和体温）评估；并收集血液和尿液标本进行实验室检查（血生化、凝血功能、血常规和尿常规，血妊娠（限女性）详细检查项见附件 1）。

1.5.6 清洗期

孟鲁司特的半衰期在 2.7-5.5 小时，因此在每次给药之间有至少 7 天的清洗期。本研究中在每两次给药间隔设置 7 天的清洗期，大于 7 倍半衰期以上。

1.5.7 安全性指标

孟鲁司特钠口溶膜（5mg）的安全性通过给药后的不良事件发生率、实验室检查结果、生命体征、静息状态下 12-导联心电图和体格检查结果进行评估。

2 研究设计依据

2.1 本研究设计原理

按照 NMPA 的相关指南，并参考原研药品说明书，采用餐后状态下单次给予受试者参比制剂或受试制剂的单中心、开放、随机、双周期、交叉试验设计的生物等效性试验。

2.2 药代动力学^[4]

吸收

孟鲁司特口服吸收迅速而完全。成人空腹服用 5mg 咀嚼片后于 2 小时达到 C_{max} 。平均生物利用度为 73%。食物对孟鲁司特钠的长期使用无重要的临床影响。2~5 岁的儿童患者空腹服用 4mg 咀嚼片后于 2 小时达到 C_{max} 。

分布

99%以上的孟鲁司特钠与血浆蛋白结合。孟鲁司特的平均稳态分布容积为 8-11L。同位素标记的孟鲁司特在大鼠中的研究显示, 只有极少量的孟鲁司特通过血脑屏障。另外, 在用药后 24 小时, 所有其它组织中的放射标记物量也极少。

代谢

孟鲁司特几乎被完全代谢。在使用治疗剂量的研究中, 成人和儿童稳态情况下, 血浆中未测出孟鲁司特的代谢物。

在体外使用人肝微粒体进行的研究显示, 细胞色素 P450 3A4 和 2C9 与孟鲁司特的代谢有关。根据体外人肝微粒体的进一步研究结果, 孟鲁司特治疗剂量的血浆浓度不抑制细胞色素 P450 3A4、2C9、1A2、2A6、2C19 或 2D6。

排泄

在健康成人中孟鲁司特的平均血浆清除率为 45mL/min。口服同位素标记的孟鲁司特后, 在随后 5 天采集的大便中检测出 86%的放射活性, 尿中测出的量<0.2%。结合孟鲁司特口服生物利用度考虑, 孟鲁司特及其代谢物几乎全由胆汁排泄。

在健康青年中进行的许多研究显示孟鲁司特平均血浆半衰期为 2.7~5.5 小时。在口服剂量高至 50mg 的范围内, 孟鲁司特的药代动力学近似线性关系。

特殊患者

对老年人、肾功能不全的患者或轻至中度肝功能不全的患者无需调整剂量。尚无严重肝功能不全 (Child-Pugh 评分>9 分) 的患者使用孟鲁司特的临床资料。

2.3 既往临床研究^[5-9]

Abbott 公司在空腹条件下进行的生物等效性试验中, 单次空腹口服受试制剂孟鲁司特钠咀嚼片 (5mg) 或参比制剂“顺尔宁®” (孟鲁司特钠咀嚼片) (5mg), 血液样本检测到 24h, 清洗期至少为 7 天, 血浆中孟鲁司特的主要药代动力学参数如下: 受试制剂和参比制剂的 C_{max} 分别为 $315.152 \pm 92.421 \text{ng/mL}$ 和 $290.943 \pm 85.713 \text{ng/mL}$, AUC_{0-t} 分别为 $1601.636 \pm 406.242 \text{ng}\cdot\text{h/mL}$ 和 $1507.114 \pm 381.929 \text{ng}\cdot\text{h/mL}$, $AUC_{0-\infty}$ 分别为 $1653.715 \pm 424.340 \text{ng}\cdot\text{h/mL}$ 和 $1556.426 \pm 392.253 \text{ng}\cdot\text{h/mL}$, 其 90% 置信区间分别为 97.94-121.08%、100.33-112.99% 和 100.33-112.717%。

一项纳入 32 名健康韩国男性受试者进行的生物等效性研究, 单次空腹口服受试制剂孟鲁司特钠咀嚼片 (5mg) 或参比制剂“顺尔宁®” (孟鲁司特钠咀嚼片) (5mg), 血浆中孟鲁司特的主要药代动力学参数如下: 受试制剂和参比制剂的 C_{max} 分别为 247ng/mL 和 283ng/mL , AUC_{0-t} 分别为 $1835 \text{ng}\cdot\text{h/mL}$ 和 $1930 \text{ng}\cdot\text{h/mL}$, 其 90% 置信区间分别为 92-99% 和 83-91%。

一项纳入 32 名 18-50 岁健康男性受试者进行的生物等效性研究, 单次空腹口服受试制剂孟鲁司特钠咀嚼片 (5mg) 或参比制剂“顺尔宁®” (孟鲁司特钠咀嚼片) (5mg), 血液样本检测到 24h, 清洗期为 9 天, 血浆中孟鲁司特的主要药代动力学参数如下: 受试制剂和参比制剂的 C_{max} (几何均值) 分别为 253.034ng/mL 和 2857.920ng/mL , AUC_{0-t} 分别为 $1449.910 \text{ng}\cdot\text{h/mL}$ 和 $1431.903 \text{ng}\cdot\text{h/mL}$, $AUC_{0-\infty}$ 分别为 $1516.558 \text{ng}\cdot\text{h/mL}$ 和 $1493.326 \text{ng}\cdot\text{h/mL}$, 其 T/R 分别为 98.106%、101.258% 和 101.556%。

Teva 公司在空腹条件下进行的生物等效性试验中, 纳入 24 名健康男性或女性受试者, 单次口服给予孟鲁司特钠咀嚼片 (5mg) 或参比制剂“顺尔宁®” (孟鲁司特钠咀嚼片) (5mg), 血液样本检测到 24h, 清洗期为 7 天, 血浆中孟鲁司特的主要药代动力学参数如下: 受试制剂和参比制剂的 C_{max} 分别为 $264.5 \pm 96.6 \text{ng/mL}$ 和 $288.8 \pm 87.5 \text{ng/mL}$, AUC_{0-t} 分别为 $1686.3 \pm 612.4 \text{ng}\cdot\text{h/mL}$ 和 $1826.4 \pm 564.0 \text{ng}\cdot\text{h/mL}$, $AUC_{0-\infty}$ 分别为 $1744.6 \pm 638.2 \text{ng}\cdot\text{h/mL}$ 和 $1880.2 \pm 586.3 \text{ng}\cdot\text{h/mL}$, 其 90% 置信区间分别为 82.69-95.97%、85.84-95.69% 和 86.49-95.97%。 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 的个体内变异分别为 17.00、10.98 和 10.52%。

FDA 的审评综述中对食物的影响研究发现, 早晨空腹或餐后服用 5mg 孟鲁司特钠咀嚼片后, 其药代动力学参数变化如下: 平均生物利用度从 73% (空腹) 减少为 63% (餐后), C_{max} 从 $488 \pm 66 \text{ng/mL}$ (空腹) 明显减少到 $256 \pm 82 \text{ng/mL}$ (餐后), T_{max} 从 2.3h (空腹) 增加到 4.0h (餐后), 其差异均有统计学意义。

2.4 详细的研究设计

2.4.1 整体研究设计

本研究采用单中心、随机、开放、双周期、交叉试验设计, 共入选 30 例健康受试者, 男女兼有。每名受试者将被随机分配到两组 (A 组: T-R 或 B 组: R-T) 中的某一组。

在每次给药之间有 7 天的清洗期, 受试者在第一周期第 1 天给药, 在第 8 天 (第二周期) 交叉服用另一种药物, 所有程序与第一周期相同。

2.4.2 受试人群

年龄在 18 周岁以上的健康成年男性和女性受试者 (包括 18 周岁)。

2.4.3 样本量确定

根据 NMPA 最新颁布的《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》以及既往研究的药代动力学数据、孟鲁司特钠咀嚼片 (5mg) 的个体内变异和参考文献, 同时考虑到脱落因素, 本试验计划入组 30 例健康受试者。

本研究为餐后给药生物等效性研究, 计划入组 30 例健康受试者。

2.4.4 研究持续时间

餐后给药生物等效性研究的持续时间预计为大约 16 天, 包括 7 天的筛选期和 9 天的试验期。

2.4.5 给药剂量、方法与采样方法, 检测物质说明

受试者将被随机分配到两组 (A 组: T-R 或 B 组: R-T) 中的某一组。

每周期, 给药前一晚至少禁食 10h, 给药当天早晨静脉埋留置针。在餐后 (30min 内完成进食高脂早餐后) 条件下按照受试者随机表的给药序列给予受试制剂 1 片或参比制剂 1 片。

受试制剂:

1. 根据受试者随机给药表, 取受试制剂 1 袋 (规格: 5mg), 撕开或剪开袋口。
2. 用一次性医用镊子, 将受试制剂整片薄膜完整取出后放在受试者舌头上 (舌头中部), 记录给药开始。

3. 受试者闭口（避免口溶膜接触上颚），嘴巴时而张开，以便研究者在给药后观察口溶膜状态。当受试者感觉不到硬物存在，研究者观察到口溶膜呈糊状不成膜时，记录给药结束。

4. 随即用 240mL 常温水送服。研究者检查受试者口腔，确定药物吞咽完全后，进行口感评价。

参比制剂:

服用参比制剂时，将药物放入口中记录给药开始，在口腔内咀嚼后吞咽药物记录给药结束，随后用 240mL 常温水送服。研究者检查受试者口腔，确定药物吞咽完全后，进行口感评价。

给药结束后，询问受试者服药口感，对口感进行记录并评价。口感评价分级如下：

3 级：口感不良，有刺激性、砂砾感；

2 级：以下任一种情况——

 口感不良，有刺激性，无砂砾感；

 口感不良，无刺激性，有砂砾感；

 口感良好，有刺激性，有砂砾感；

1 级：以下任一种情况——

 口感不良，无刺激性，无砂砾感；

 口感良好，有刺激性，无砂砾感；

 口感良好，无刺激性，有砂砾感；

0 级：口感良好，无刺激性，无砂砾感。

在给药前 0h 和给药后 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、6.0、7.0、8.0、10.0、12.0 和 24.0h 采集血样，每周期共采集 17 管静脉血（3mL/管）。使用静脉留置针采集血样时，每次采血前弃血 0.5mL 左右，每次采血后用生理盐水封留置针管。采集的全血保存至贴有标签的 EDTA-K₂ 真空采血管中。

允许的采血时间偏差见下表，超过允许范围的血样采集可定为试验方案偏离。

采血时间点	可接受偏离范围
0h（给药前）	给药前 1h 内
≥0.5h 并 ≤4.0h	±1min
>4.0h 并 ≤12.0h	±3min
>12.0h 并 ≤24.0h	±5min

血浆中孟鲁司特的浓度测定将采用上海熙华检测技术服务有限公司经过验证的高效液相色谱-串联质谱 (LC-MS/MS) 方法。

2.4.6 研究指标

主要药代动力学指标是孟鲁司特的血浆药物峰浓度 (C_{max}) 和计算到最后观察期的浓度-时间曲线下面积 (AUC_{0-t}) 和计算到无限大时间浓度-时间曲线下面积 ($AUC_{0-\infty}$)。次要药代动力学指标是药物浓度达峰时间 (T_{max})、半衰期 ($T_{1/2}$) 和末端消除速率常数 (λ_z)。

孟鲁司特钠口溶膜 (5mg) 的安全性将通过给药后的不良事件发生率、实验室检查结果、生命体征、静息状态下 12 导联心电图检查和体格检查结果进行评估。

3 受试者的选择与剔除

在筛选期根据以下入选和排除标准选择受试者。

3.1 入选标准

受试者必须符合以下全部入选标准才可入选本研究:

- 1) 受试者必须在试验前对本试验知情同意、并对试验内容、过程及可能出现的不良反应充分了解, 且自愿签署了书面的知情同意书;
- 2) 受试者能够与研究者进行良好的沟通并能够依照方案规定完成试验;
- 3) 性别: 男性或女性;
- 4) 年龄 ≥ 18 周岁;
- 5) 体重指数范围为 $18.6 \sim 28.5 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ (体重指数 = 体重 / 身高² ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)), 男性体重不低于 50kg (包括 50kg), 女性体重不低于 45kg (包括 45kg)。

3.2 排除标准

有下列情况之一者将被排除:

- 1) 过敏体质, 或已知对研究药物组分或同类药物有过敏史者 (磺胺类药物、非甾体抗炎药);
- 2) 临床发现显示有临床意义的下列疾病者 (包括但不限于呼吸系统、循环系统、消化系统、血液系统、内分泌系统、免疫系统、皮肤系统、精神神经系统、五官科等相关疾病);
- 3) 患有任何增加出血性风险的疾病者, 如急性胃炎或活动性溃疡伴出血、具有临床

意义的血小板减少或贫血，以及有活动性病理性出血或有颅内出血病史者；

4) 患有能够影响药物药动学行为的胃肠道及肝、肾疾病者；

5) 各项生命体征、体格检查、心电图检查和实验室检查结果显示异常有临床意义者

【肌酐高于正常值上限和/或肝功能（ALT、AST、胆红素）大于 $1.5 \times \text{ULN}$ 】；

6) 乙肝表面抗原（HBsAg）、丙肝抗体（HCV）、艾滋病（HIV）、梅毒抗体（PT）检查阳性者；

7) 尿药筛查阳性者；

8) 首次给药前 6 个月内接受过重大外科手术者，或计划在研究期间进行外科手术者；

9) 有药物滥用史，或筛选前 3 个月内使用过毒品者，或习惯性使用任何药物者，包括中草药；

10) 筛选前 3 个月内平均每日吸烟量多于 5 支，或不同意在给药前 24h 及住院期间避免使用任何烟草类产品者；

11) 筛选前 6 个月内经常饮酒者，即每周饮酒超过 14 个单位的酒精（1 单位=360mL 酒精含量为 5%的啤酒或 45mL 酒精含量为 40%的烈酒或 150mL 酒精含量为 12%的葡萄酒），或不同意在给药前 24h 及住院期间停止酒精摄入者；

12) 首次给药前 3 个月内失血或献血超过 200mL 者，或 1 个月内献血小板 2 个治疗量（1 个治疗量=12U 血小板）；

13) 首次给药前 14 天内使用过任何药物者；

14) 首次给药前 30 天内使用过任何抑制或诱导肝药酶的药物者（如：诱导剂——巴比妥类、恩替卡韦、苯妥英、糖皮质激素；抑制剂——SSRI 类抗抑郁药、西咪替丁、奥美拉唑、地尔硫卓、维拉帕米、大环内酯类、硝基咪唑类、镇静催眠药、氟喹诺酮类、抗组胺类）；

15) 每天饮用过量茶、咖啡或含咖啡因的饮料（8 杯以上，1 杯=250mL）者，或不同意在给药前 24h 及住院期间禁止饮用茶、咖啡和/或含咖啡因、葡萄柚和/或葡萄柚汁（西柚汁）或含罂粟的产品者；

16) 签署知情同意书开始 3 个月有妊娠计划（包括捐精、捐卵）或不同意采取有效避孕方法（非药物）者；

17) 首次给药前 3 个月内使用了任何临床试验药物者；

18) 首次给药前 4 周内注射疫苗者；

19) 受试者可能因为其他原因而不能完成本研究或研究者认为不应纳入者。

女性受试者除上述要求外，符合下列条件的也应排除：

- 20) 妊娠期或哺乳期妇女或血妊娠结果阳性者；
- 21) 首次给药前 30 天内使用过口服避孕药者；
- 22) 首次给药前 6 个月内使用过长效雌激素或孕激素注射剂或埋植片者；
- 23) 育龄女性首次给药前 14 天内与伴侣发生非保护性性行为者。

3.3 退出标准

在筛选受试者时，应筛选出足够数量的受试者。随机号分配后退出的受试者不能被替代。因此，在设计受试者例数时应考虑试验中受试者退出的可能。

(1) 研究者决定的退出

受试者退出试验是指已经入选的受试者在试验过程中出现了不宜继续进行试验的情况下，研究者决定该例受试者退出其试验。

- 1) 研究者从医学伦理学角度考虑有必要停止试验；
- 2) 发生严重不良事件（SAE），不宜继续接受试验者；
- 3) 研究者判断退出研究对受试者最有利；
- 4) 如果受试者在给药后，在（ T_{max} 中位数的两倍时间）4h 以内发生呕吐；
- 5) 研究者认为不宜继续进行试验者；
- 6) 研究者认为受试者依从性差包括以下情况：
 - a. 受试者不按规定用药及接受检查；
 - b. 受试者使用其他影响安全性评价及药动学试验结果的药物或食物；
 - c. 受试者有其他影响试验结果行为。

(2) 受试者自行退出研究

根据知情同意书的规定，受试者有权中途退出试验，或受试者虽未撤回知情同意，但不再接受用药及检测而失访（也属于退出，或称脱落）。

(3) 处理

对于退出的受试者，研究者应尽可能了解其退出的原因，研究者必须做出适当的努力联系失访受试者。退出的主要原因按下列原因之一进行记录：不良事件、失访、方案违背、死亡或其他。如有可能，受试者应尽量完成以下检查：生命体征、体格检查、12 导联心电图、血常规、血生化、尿常规、凝血功能、血妊娠（限女性）。并详细记录于电子病例报告表（eCRF）中，同时将原始资料归档保存。如发生不良事件，应追踪不良事件结果。

3.4 剔除标准

出现下列情况之一，资料统计分析前，由主要研究者、申办方、统计人员依据受试者完成试验的程度和退出原因等因素综合判断受试者数据集归类，并作出相关说明：

- 1) 受试者个例的选择违反了入选或符合排除标准，不应当进入试验；
- 2) 如果受试者在给药后，在（ T_{max} 中位数的两倍时间）4h 以内发生呕吐，则该受试者此周期的数据不纳入生物等效性评价；
- 3) 受试者给药前血样浓度大于 C_{max} 的 5%，则该受试者此周期的数据不应纳入等效性评价；
- 4) 试验期间，受试者不遵守试验计划依从性差，如未曾使用试验用药、或无法按试验方案要求采集到药代动力学和安全性评价的样本，没有任何数据等。

3.5 中止或暂缓标准

- 1) 依据 CTCAE5.0 标准，有超过 1/2 的受试者，出现了 2 级药物相关的不良事件；或超过 1/4 的受试者出现 3-4 级药物相关的不良事件；或出现 1 例与药物相关的 SAE；提示受试者明显无法耐受；
- 2) 研究者发现研究方案中存在重大失误，难以评价药物；
- 3) 申办者要求中止或暂停试验；
- 4) 监管机构或伦理委员会因某种原因勒令中止或暂缓试验。

4 试验过程

4.1 试验药物信息

受试制剂 (T)：孟鲁司特钠口溶膜，规格：5mg/片，批号：18L0011Q11，生产日期：2018 年 11 月 07 日，有效期至：2020 年 11 月 06 日，由齐鲁制药有限公司研制并提供。遮光、密封保存。受试制剂 (T) 的最小包装应贴有标签标明“注意：受试制剂 (T) -仅用于临床研究”或类似标语。

参比制剂 (R)：孟鲁司特钠咀嚼片（顺尔宁®），规格：5mg/片，批号：N032451；有效期至：2019 年 09 月 26 日，由默沙东制药有限公司生产，齐鲁制药有限公司提供。15~30℃室温保存，防潮和遮光。参比制剂的最小包装应贴有标签标明“注意：参比制剂 (R) -仅用于临床研究”或类似标语。

4.2 试验药物的接收、分发和储存

海口市人民医院的药师或指定的人员要负责药物的接收、保管、分发及归还工作，并完成相应的记录。

药师或指定的人员将保存试验药物准确的接收记录（包括接收日期）。此外，需要保存药物分发时间以及分发到每个受试者数量的准确记录。对于与预期分发量不同的情况也需要进行记录。为保证上述记录，将准备药物分发表，并需要主要研究者在研究结束时签字。

研究开始前，药师根据中心 SOP 的要求准备研究药物，并在给药前交给研究者。研究者要遵循方案发药并同时签署给药表。

研究者在给药完成后要将未使用的药物返还，药师按照申办方的要求处理药物并进行相关记录。

受试制剂存储条件为遮光、密封保存，参比制剂储存条件为 15~30℃ 室温保存，防潮和遮光。用于所有受试者的受试制剂和参比制剂均需来自同一批号。

4.3 留样药品

受试制剂应是申办方随机抽自 GMP 环境下、生产规模的生产线中生产的样品，检验合格。由申办方提供给临床研究机构合格足量的试验用药品（受试制剂和参比制剂）标明其批号，提供药品检验报告书，数量应满足试验中所需及 NMPA2012 年颁布的《生物利用度和生物等效性试验用药品的处理和保存要求技术指导原则》的药品留存数量的要求。申办方将试验用药品提供至临床研究机构之前，不得从试验用药品中分出留存样品，以确保留存样品是申办方提供给临床研究机构用于临床试验的同批产品。临床研究机构根据药物随机表，从申办方提供的全部试验用样品中抽取受试制剂或参比制剂作为临床试验药品，其余药品为用于留存的样品，用于试验给药的抽取药品试验完成后如有剩余也将作为留存样品保存。

留存样品数量应满足进行五次按质量标准全检或者 300 片的要求。除非另外说明理由，用于受试制剂批号的测得含量不应与使用的参比制剂相差 5%。研究机构妥善保管好所有试验用药品和留样药品，不得把试验用药品和留样药品转交任何非临床试验参加者及第三方。研究机构应负责按照药品保存条件要求保存留样药品，按照储存条件要求继续保存至药品上市后至少 2 年。

4.4 给药剂量确定^[4]

孟鲁司特咀嚼片每日一次。哮喘病人应在睡前服用。过敏性鼻炎病人可根据自身的情况在需要时间服药。

同时患有哮喘和过敏性鼻炎的病人应每晚用药一次。

6 至 14 岁哮喘和/或过敏性鼻炎儿童患者

每日一次，每次一片（5mg）。

2 至 5 岁哮喘和/或过敏性鼻炎儿童患者

每日一次，每次一片（4mg）。

FDA 关于孟鲁司特钠咀嚼片生物等效性指导原则^[11-13]建议在健康男性或女性人群中采用 5mg 剂量进行生物等效性研究，结合孟鲁司特钠咀嚼片说明书用法用量，及申办方药物剂量规格，确定给药剂量为 5mg。因此本次临床研究采用孟鲁司特钠口溶膜 5mg 进行生物等效性试验。

4.5 给药

4.5.1 随机化

每周期给药一次，健康受试者随机分为 2 组，给药顺序如下表：

受试者给药序列表

组别	例数	第一周期	第二周期
A	15	T	R
B	15	R	T

注：受试制剂 T：5mg/片，1 片；参比制剂 R：5mg/片，1 片。

受试者签署知情同意后即可参加筛选体检，并给予“筛选号”，筛选合格的受试者在第一次入住时获得“试验号”，并被随机分配到一个给药组（A 组：T-R 或 B 组：R-T），研究者可根据给药情况调整给药的顺序。

广州静远医药研究有限公司使用 SAS（9.3 或更高版本）统计软件编写随机化程序，按区组随机方法将受试者随机分配至 A 或 B 组。随机化程序中保留随机化种子，使得该随机可以重现。

4.5.2 研究程序

筛选期:

受试者在签署书面知情同意后,将接受一系列问诊及检查,包括:疾病史、用药史、吸烟饮酒史、过敏史、体格检查、体重身高测量、尿药筛查、生命体征(血压、脉搏和体温)评估、静息状态下 12 导联心电图、实验室检查(血生化、血常规、凝血功能、尿常规、传染病四项、血妊娠(限女性)),详细检查详见**附件 1**。上述检查均需在首次给药前 7 天内进行。

住院观察期:

(1) 入住(第-1 天及第 7 天)

第-1 天:筛选合格的受试者将在给药前 1 天到 I 期临床研究室入住,进行生命体征评估(血压、脉搏和体温)、呼气酒精测试、入住排除标准判定,符合条件的受试者入组并随机,不符合的则不纳入试验。

首次入住排除标准如下:

- 1) 生命体征测量异常且有临床意义者;
- 2) 给药前 6 个月内接受过重大外科手术者,或计划在研究期间进行外科手术者;
- 3) 给药前 24h 使用任何烟草类产品者;
- 4) 给药前 24h 内有酒精摄入或呼气酒精测试阳性者;
- 5) 给药前 3 个月内失血或献血超过 200mL 者,或 1 个月内献血小板 2 个治疗量(1 个治疗量=12U 血小板);
- 6) 给药前 14 天内使用过任何药物者;
- 7) 在给药前 24h 饮用茶、咖啡和/或含咖啡因、葡萄柚和/或葡萄柚汁(西柚汁)或含罂粟的产品者;
- 8) 给药前 3 个月内使用了任何临床试验药物者;
- 9) 给药前 4 周内注射疫苗者;
- 10) 受试者可能因为其他原因而不能完成本研究或研究者认为不应纳入者。

女性受试者除上述要求外,符合下列条件的也应排除:

- 11) 给药前 6 个月内使用过长效雌激素或孕激素注射剂或埋植片者;
- 12) 育龄女性给药前 14 天内与伴侣发生非保护性性行为者。

研究者依据筛选的结果,判断受试者的入选资格,分配“试验号”。在第 1 天给药前 10h 禁食但不禁水,给药前、后 1h 禁水(给药时饮用的 240mL 常温水除外)。

第 7 天: 受试者于第 7 天再次入住 I 期临床研究室。研究者将对受试者进行生命体征评估(血压、脉搏和体温)、呼气酒精测试。

(2) 第 1 天(第一周期)及第 8 天(第二周期)

第一周期给药当天, 受试者禁食过夜至少 10h 后, 按照受试者随机表餐后(30min 内完成进食高脂早餐后)服用受试制剂孟鲁司特钠口溶膜(T, 5mg/片)1 片或参比制剂孟鲁司特钠咀嚼片“顺尔宁®”(R, 5mg/片)1 片。

受试制剂:

- 1) 根据受试者随机给药表, 取受试制剂 1 袋(规格: 5 mg), 撕开或剪开袋口。
- 2) 用一次性医用镊子, 将受试制剂整片薄膜完整取出后放在受试者舌头上(舌头中部), 记录给药开始。
- 3) 受试者闭口(避免口溶膜接触上颚), 嘴巴时而张开, 以便研究者在给药后观察口溶膜状态。当受试者感觉不到硬物存在, 研究者观察到口溶膜呈糊状不成膜时, 记录给药结束。
- 4) 随即用 240mL 常温水送服。研究者检查受试者口腔, 确定药物吞咽完全后, 进行口感评价。

参比制剂:

服用参比制剂时, 将药物放入口中记录给药开始, 在口腔内咀嚼后吞咽药物记录给药结束, 随后用 240mL 常温水送服。研究者检查受试者口腔, 确定药物吞咽完全后, 进行口感评价。

给药结束后, 问询受试者服药口感, 对口感进行记录并评价。口感评价分级如下:

3 级: 口感不良, 有刺激性、砂砾感;

2 级: 以下任一种情况——

 口感不良, 有刺激性, 无砂砾感;

 口感不良, 无刺激性, 有砂砾感;

 口感良好, 有刺激性, 有砂砾感;

1 级: 以下任一种情况——

 口感不良, 无刺激性, 无砂砾感;

 口感良好, 有刺激性, 无砂砾感;

 口感良好, 无刺激性, 有砂砾感;

0 级: 口感良好, 无刺激性, 无砂砾感。

整个服药时需要保持坐位，并在经过培训的工作人员的监督下进行，研究者需要检查受试者的双手和口腔。服药后 2h 内受试者需保持坐位或上身直立状态。

具体需要完成项目如下：

- 放置留置套管，生理盐水封管
- 给药，服药口感评价
- 按照设计时间点采集样本
- 生命体征评估
- 不良事件、合并用药观察和记录

(3) 第 1-2 天（第一周期）及第 8-9 天（第二周期）

- 按照设计时间点采集样本（每周期采血截止到给药后 24h）
- 生命体征评估
- 不良事件、合并用药观察和记录
- 受试者将在完成用药后 24.0h 血样采集及生命体征检查后离开 I 期临床研究室，在离开前，将向受试者告知院外观察期注意事项，并告知受试者报告在院外观察期内发生的任何不良事件。
- 在第 9 天，末次给药后 24h（±2h），受试者将接受体格检查、静息状态下 12 导联心电图、生命体征（血压、脉搏和体温）评估；并收集血液和尿液标本进行实验室检查（血生化、凝血功能、血常规和尿常规，血妊娠（限女性）详细检查项见附件 1）。
- 受试者进行出组检查后离开 I 期临床研究室。

4.5.3 每个周期的要求和限制

1. 试验期间，受试者不能服用任何药物。
2. 每周期给药前 24h 至该周期完成血样采集，不能服用任何富含黄嘌呤成分的饮料或食物或葡萄柚水果或含葡萄柚成分的产品和烟草制品。
3. 每周期给药前 24h 至该周期完成血样采集，不能服用任何含有咖啡因的制品（如咖啡、茶、巧克力、含咖啡因的碳酸饮料等），不能服用含酒精的饮料。
4. 受试者住院期间，除了临床中心提供的食物之外不能服用其它任何食物和饮料。
5. 受试者在给药前（第-1 天和第 7 天）需要空腹过夜至少 10h，给药后 4h 内禁食。每周期给药当天进食标准餐（统一的清淡饮食）。

6. 给药前、后 1h 禁水（除给药时饮用的 240mL 常温水）。
7. 除了必要情况，受试者在给药后 4h 内应避免久站或久卧。
8. 自签署知情同意书之日起至试验结束（包括非在院期），不能饮用大量的酒精制品，不能剧烈运动。

研究期间，所有受试者在得到允许前均不能离开 I 期临床研究室。

4.6 设盲

本次临床研究为开放性研究，除药代动力学分析测试人员外，其他人员如临床研究者、项目管理人员、项目监查人员、数据管理及统计分析人员等均不设盲，分析测试人员将采用盲态分析，在样本分析过程中不知道受试者随机编码及每周期的给药制剂。

4.7 合并用药

除非根据实际情况，经申办方和主要研究者批准，从首次给药到研究结束包括清洗期受试者不能服用任何药物。试验期间包括清洗期使用任何药物均需记录在原始文件的相应部分。随机后至末次 PK 血样采集前的合并用药才被记录为方案偏离。

4.8 给药依从性

在招募筛选阶段，详细介绍本试验的目的，试验用药品的基本情况，研究方案，试验流程，给药方案（如剂量，给药方式，周期等），临床观察，生物样本采集的频次和流程，参加试验的潜在风险，补偿和赔偿等，使受试者充分知情，自愿参加，提高服药的依从性；在给药前，仔细核对受试者编号，给药随机编码表，给药剂量和顺序，给药后，仔细清点研究用药品的剩余数量和空包装及给药器具，检查受试者的双手和口腔（口服药物），在给药后 2h 内如有受试者去卫生间，研究者陪同前往，防止药品藏匿或吐出，尽可能预防受试者发生呕吐。

5 样本采集、转移和储存

5.1 样品采集采血点设计

根据《化学药物制剂人体生物利用度和生物等效性研究技术指导原则》要求，一个完整的血药浓度-时间曲线，应包括药物各时相的采血点，即采样点应包括给药后的吸收相，峰浓度附近和消除相。一般在吸收相至少需要 2-3 个采血点，峰浓度附近至少需要 3 个采

血点, 消除相至少需要 3~5 个采血点, 一般不少于 11~12 个采血点。采样持续时间应有 3-5 个消除半衰期, 或持续到血药浓度为 C_{max} 的 1/10-1/20。根据顺尔宁®说明书报道: 孟鲁司特钠咀嚼片口服给药后吸收迅速, 在 2 小时左右达到血浆峰浓度。平均血浆半衰期为 2.7~5.5 小时。

综合说明书及查阅的参考文献设计采血点如下:

于给药前(0h)和给药后 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、6.0、7.0、8.0、10.0、12.0 和 24.0h 由静脉采血 3mL。

除非有其它说明, 任何样品采集时间早于或晚于计划时间点均被认为属于时间偏离并进行记录, 即使该偏离不具有药代动力学相关性。被认为与 PK 分析无相关性的采样时间允许的最大偏离范围定义见下表。

PK 采样时非相关性容许的最大时间偏离

采血时间点	可接受偏离范围
0h (给药前)	给药前 1h 内
$\geq 0.5h$ 并 $\leq 4.0h$	$\pm 1min$
$> 4.0h$ 并 $\leq 12.0h$	$\pm 3min$
$> 12.0h$ 并 $\leq 24.0h$	$\pm 5min$

5.2 血浆样品的采集

给药前在受试者静脉埋置留置针, 进行空白血样的采集, 给药后在相应的采血点进行血样采集, 每个点采集血样 3mL。每次采血前弃血 0.5mL 左右, 每次采血后用生理盐水封留置针管。生物等效性试验完成筛选检查、两周期全部血样采集、安全性检查, 且无不良事件需增加实验室检查, 预计每例受试者总采血量约为 142mL。

血样采集体积估算表

采血项	体积
两周期 PK 血样体积 (34 份血样, 每份 3mL)	约 102mL
弃去两周期封管的血样: 34×0.5 mL	约 17mL
研究前为筛选而抽取的血样	约 13mL
出组前为安全性评估而抽取的血样	约 10mL
每一位受试者的总采血量	约 142mL

5.3 血浆样品命名与标识

在研究期间，每一周期每位受试者需采集 17 管静脉血（3mL/管），以检测孟鲁司特的血药浓度。在血液样品采集前对采血试管以及两个血浆样本收集试管进行统一编码，并粘贴专用标签。标签样本如下所示：



- 1) “QL-XZ1-013-02” 为方案编号



- 2) 00000001 为系统产生条形码（供参考）

- 3) “CH-002-1-12” 为样本编号“餐后组-入组序号-周期号-采样序号”（供参考）

- 4) “采集/A 检测/a 备份” 为使用类型

注：由于临床试验中心采用信息系统进行入组操作，试验过程中系统自动所生成的标签包括给药标签、采集管、检测管及备份管标签均显示为入组顺序号。

5.4 预处理方法及血浆运输、保存条件

在计划的采血点，用注射器/导管接头采集 3mL 的血样至已贴好相应标签的 EDTA-K₂ 真空采血管中。每一管血液采集后，立即轻轻来回倒置以确保试管内容物混合，然后将混匀后的全血存放于冰水混合物中保存后 1h 内进行离心分离血浆。在温度 2~8℃（设定 4℃），离心力 1800g 的条件下离心 10min 后分装转移至 2 个聚丙烯管内（检测管和备份管，检测管的血浆体积约 0.6mL），并临时直立存放于温度为-20℃的冰箱内，24h 内转入 -80℃冰箱保存；或者直接放于-80℃冰箱保存，冰箱温度不可高于-60℃。从离心结束至放入冰箱，时间不超过 1h。离心后因任何原因使血浆混合，可再次进行离心，离心时间为 2min。

6 样本分析

血浆中孟鲁司特的浓度测定将采用经过验证的高效液相色谱-串联质谱（LC-MS/MS）方法。在选定的浓度范围内该方法将提供足够的灵敏度、选择性、稳定性及准确度和精密度。详细信息参见样品分析计划。

7 药代动力学参数和安全性评估

7.1 药代动力学参数

应用 WinNonlin 8.0 以上版本, 用非房室模型进行药代动力学参数的计算。评价的药代动力学参数包括:

参数	定义
C_{max}	血浆药物峰浓度
AUC_{0-t}	从 0 时到最后一个浓度可准确测定的样品采集时间 t 的药物浓度—时间曲线下面积
$AUC_{0-\infty}$	从 0 时到无限大时间的血浆药物浓度—时间曲线下面积, $AUC_{0-\infty}=AUC_{0-t}+C_t/\lambda_z$
λ_z	末端相的血药浓度消除速率常数。将血药浓度取对数, 对时间作线性回归后所得斜率值的负数为末端消除速率
T_{max}	药物浓度达峰时间
$t_{1/2}$	消除半衰期, $t_{1/2}=0.693/\lambda_z$

7.2 安全性评估

孟鲁司特钠口溶膜 (5mg) 的安全性将通过给药后的不良事件发生率、实验室检查结果、生命体征、静息状态下 12 导联心电图结果和体格检查结果进行评估。

7.2.1 实验室检查评估

受试者在筛选期要进行血常规、血生化、凝血功能、尿常规、传染病四项、血妊娠 (限女性)、尿药筛查; 在研究结束或试验提前终止时进行血常规、血生化、凝血功能、尿常规和血妊娠 (限女性); 在入住当天受试者需进行生命体征、呼气酒精测试, 详细检查项目见附件 1。给药后经研究者判定为有临床意义的异常实验室检测结果均需记录为不良事件。

7.2.2 生命体征测量

在入住时、给药前 0h (给药前 1h 内), 给药后 3h ($\pm 1h$)、8h ($\pm 1h$)、24h ($\pm 2h$) 及试验提前终止时测量受试者生命体征 (血压、脉搏和体温)。生命体征的正常值范围为: 收缩压 90~139mmHg、舒张压 60~89mmHg; 脉搏为 50~100 次/分; 体温: 36.0~37.2°C (采用腋温或耳温)。超出范围者需要由研究医生判定。

随机后研究者认为有临床意义的异常生命体征检测结果均需记录为不良事件。

7.2.3 心电图检查

在筛选期和试验结束受试者离开前或试验提前终止需进行静息状态下 12 导联心电图检查。在筛选期对于任何有临床意义的心电图检查异常者不能入选。在整个试验期间, 为了受试者安全考虑, 如有需要可由研究者决定随时加做心电图检查。

7.2.4 体格检查

在筛选期和研究结束或试验提前终止时将对受试者进行体格检查, 包括一般的外观、皮肤、头、眼、耳、鼻、喉、颈、淋巴结、肺、心脏、腹部、神经精神系统和肌肉骨骼系统检查。

8 统计方法

8.1 分析人群

下列分析人群将被用作研究数据的分析:

- **全分析集 (FAS)**: 全分析集将包括所有随机化的受试者的数据。全分析集将用于报告依从性和所有基线特征 (人口学、病史、既往和伴随用药以及体格检查)。

- **安全性分析集 (SS)**: 安全性数据分析集将包括所有随机化, 且接受至少一次试验药物的所有受试者的数据, 有安全性记录的受试者。安全性分析集用于分析临床实验室安全性检查、12-导联心电图、各次随访的生命体征的数据和不良事件、严重不良事件、合并用药等。

- **PK 浓度集 (PKCS)**: 所有随机化, 且接受了研究药物, 试验期间至少有 1 个血药浓度数据的受试者。

- **PK 参数集 (PKPS)**: 包括接受过至少一次研究药物的受试者中获得的药代动力学参数数据集。即: 包括所有随机化, 且接受过至少一次研究药物, 并有至少一个有效的 PK 参数数据的受试者。本数据集的作用在于描述性统计受试者的药代动力学参数数据。

- **BE 集 (BES)**: 通常包括至少一个周期且具有至少一个可评价药代动力学参数的统计分析集。不纳入 BES 的情况还包括: 1) 因严重违背方案入选者, 影响 PK 参数结果, 或无法估测参数者, 此周期不纳入; 2) 受试者给药前浓度 $> C_{max}$ 的 5% 者, 此周期不纳入; 3) 在服用研究药物后 4h 内发生呕吐者, 此周期不纳入; 4) 首个样品为 C_{max} , 且未采集早期 (给药后 5~15min) 样品的受试者数据, 此周期不纳入; 5) 试验过程中出现合并用药, 且对 PK 参数有影响者, 此周期不纳入。

8.2 分析内容

(1) 受试者分布

- 列出受试者分布的分析数据集。
- 列出受试者数据集列表。

(2) 人口学资料及基线分析

- 根据 FAS 进行分析。
- 描述性统计人口学资料及其他基线特征值。
- 连续变量计算其例数、均值、标准差、中位数、最小值和最大值。
- 计数和等级资料计算频数和频率。

(3) 给药时间和口感分析

- 根据 SS 进行分析。
- 连续变量计算其例数、均值、标准差、中位数、最小值和最大值。
- 等级资料计算频数和频率。

(4) 用药依从性和合并用药分析

- 根据 FAS 进行分析。
- 用药依从性分析：分析是否按时按量使用试验药物。
- 采用列表形式详细描述合并用药的情况。

(5) 药代动力学分析

• 关键 PK 数据点约定：a) 采样时间点未超出时间窗者，按计划采样时间计算；超出时间窗者，按照实际采样时间计算。b) 低于定量下限的所有血药浓度值，在进行 PK 分析时在 T_{max} 之前的按照“0”处理，在 T_{max} 之后，按照缺失处理。但描述性统计分析时，按 0 处理，并注明每个时间点有效数据点个数。

• 血药浓度 (c) - 时间 (t) 数据分析：采用 PKCS，分别绘制个体和平均 c-t 曲线、平均半对数 c-t 曲线；列出时间点药浓均值、标准差、中位数、最大值、最小值和变异系数。

• PK 参数分析：采用 PKPS，由非房室模型计算各受试者的药代参数。同时计算各参数的算术均数，标准差、变异系数、中位数、最大值、最小值和几何均数。

• 主要评价指标分析：采用 BES，将 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 经对数转换后进行方差分析 (ANOVA)。方差分析模型中顺序、药物、周期作为固定效应，受试者 (顺序) 作

为随机效应。计算主要指标的几何均值比率（受试制剂/参比制剂）的 90%置信区间，如在等效区间（80.00~125.00%）之内，判断为生物等效。同时列出双单侧 t-检验结果。同时计算参数的个体内变异系数。

- 采用非参数统计方法对 T_{max} 进行检验。

(5) 安全性分析

- 根据 SS 分析。
- 计算不良事件、不良反应、严重不良事件的发生率。
- 不良事件：a) 使用 MedDRA 术语进行编码，根据 SOC/PT 进行分类分析。b) 按系统和严重程度统计不良事件、不良反应发生例数和例次。c) 不良事件、不良反应、严重不良事件详细列表。
- 实验室检查：用药前后临床判定交叉表。
- 心电图：用药前后临床判定交叉表。
- 体格检查：用药前后临床判定交叉表。
- 生命体征、体格检查各项指标实测值历时性变化。

8.3 缺失值的处理

血浆浓度将用 ng/mL 来表示。所有缺失数据将在浓度数据列表中以 Missing 注明。

在浓度数据列表中，对于浓度低于定量下限的样品，在进行药代动力学分析时，在达到 C_{max} 以前取样的样品应以零值计算，在达到 C_{max} 以后取样的样品应以无法定量（ND）计算。

详细信息参见统计分析计划。

9 质量控制和质量保证

申办者、研究者均应建立各自的质量保证体系，履行各自的职责，并严格遵循临床试验方案，采用相应的标准操作规程，以保证临床试验的质量控制和质量保证系统的实施。

9.1 管理机构和实施 GCP 的情况

- 1) 申办者和研究者均应采用标准操作程序执行临床试验的质量控制和质量保证系统。
- 2) 原始资料必须符合中国 GCP 要求。
- 3) 实验室检查结果必须准确可靠。

- 4) 所用观察结果和发现都应加以核实, 以保证数据的可靠性。
- 5) 建立完整的试验组织机构, 明确各级人员职责。
- 6) 由主要研究者负责全面质量控制或委托质控员进行全程质控, 执行各级人员职责。
- 7) 由主要研究者、申办方、分析检测单位、数据管理与统计分析单位共同负责设计研究方案、病例报告表, 并经申办者同意后使用。试验结束后写出试验的总结报告。
- 8) 由指定研究者负责制定试验实施细则和 SOP, 在试验中使用。
- 9) 试验前由试验小组组织全体参加者学习方案, 试验参加人员均经过 GCP 培训并获相应证书。
- 10) 参加试验的医师、护士要严格遵守方案的规定, 按程序进行, 不得随意更改。
- 11) 由指定的数据管理与统计分析单位进行数据管理和统计分析。
- 12) 由专人负责临床采样记录的保管, 试验结束后统一保存在 I 期临床研究室资料室。

9.2 临床试验单位及人员

进行该项目的临床试验单位需要有承担药物临床试验的资格与能力。

参加临床试验的研究者必须具有临床试验的专业特长、资格和能力, 经过资格审核, 人员要求相对固定。

为保证临床试验的质量, 确保受试者权益, 临床单位成立专门的课题组成员, 课题组成员在试验启动前接受试验方案及现行 GCP 及本研究所现行的有关标准操作规程的培训, 使研究人员对于临床试验方案及其各指标具体内涵有充分理解和认识。课题组成员需要经过主要研究者授权后方可参与该临床试验。

9.3 监查

监查员应按 GCP 的要求进行监查, 并写出监查报告, 内容包括: 试验的进行情况; 试验是否按计划进行; 试验药品的保存和发放; 数据来源的可靠性等。

9.4 分析测试中的质量控制

承担分析的检测实验室应建立质量保证系统, 严格遵照国内、国际相关技术指南标准、实验室标准操作规程和质量控制程序进行质量核查, 制定核查计划, 按照计划的内容进行核查。核查内容包括并不仅限于: 人员的培训与授权、样品的管理、标准品的管理、仪器

设备的验证、校准和维护、方法学确证、样品的测试、数据的核对等。实验室质量保证人员根据测试工作进展及质量控制人员的核查结果,对分析测试过程、测试结果等进行不同范畴的稽查。

9.5 数据统计的质量控制

为确保数据可靠且被正确处理,应在数据处理的每个环节进行质量控制。

9.5.1 电子病例报告表的填写

本研究使用电子病例报告表(eCRF)进行数据采集。eCRF由研究者或主要研究者授权的CRC进行录入。主要研究者应确保所有数据的准确性和完整性,并在数据库锁定前完成eCRF电子签名。

9.5.2 数据的质疑与修改

数据录入的同时,系统可以自动发出质疑,如日期、入选/排除标准、缺失值等。数据管理员和CRA也可以对数据点在EDC系统中发出人工质疑,研究者或研究中心人员进行在线解答。研究者应尽快予以解答,并对eCRF中的数据做出必要的修改。若答疑后数据如仍存在疑问,可再次发出质疑直至所有的数据质疑得到解决。

9.5.3 数据库锁定

本研究是非盲试验,但根据数据管理要求,需要在数据库锁定前对数据库中的所有数据进行审核。所有数据相关质疑都解决后,由申办者、数据管理人员、统计分析人员、主要研究者签字确认,对数据进行锁定。锁定后的数据原则上不得进行任何改动,如果特别需要,则由申办方提出申请,与主要研究者、数据管理员和统计分析人员共同拟定解库方案后才能解库。解库后完成规定工作后,四方协商一致后再次锁定数据库。数据库锁定后,最终数据移交统计师。

10 试验过程中的异常情况处理

试验过程中主要的异常情况即为不良事件及严重不良事件。

10.1 不良事件

不良事件是指在临床试验中发生的不可预期的医疗事件,它不一定与临床试验有因果关系。因此,不良事件可能是试验药品引起的实验室检查异常或疾病症状,也可能与试验药物无关。

满足不良事件定义的事件包括:

- (1) 已有的慢性或间歇性疾病加重, 包括频率增加和/或疾病严重程度增加;
- (2) 给予试验药物后检出或诊断出的新的疾病, 尽管在研究开始前可能已经存在;
- (3) 疑似药物相互作用导致的体征、症状或临床后遗症;
- (4) 疑似过量服用试验用药物或联合用药的所导致的体征、症状或临床后遗症(过量用药本身不作为不良事件/严重不良事件报告)。

10.2 不良反应

如果发生的不良事件被证明与试验药品有关, 则此时的不良事件则被视为药物不良反应。药物不良反应是指正常用药剂量、过量、滥用或药物相互作用引起的不良反应。

10.3 严重不良事件

严重不良事件是在任何药物剂量下发生的不良事件, 指:

- (1) 导致死亡;
- (2) 危及生命;

注: “严重”定义中的术语“危及生命”是指受试者在事件发生时具有生命危险, 它不指假设性的如果更为严重可能导致死亡的事件。

- (3) 导致住院或延长住院时间

注: 住院表示受试者留在病房(至少 1 个过夜)接受不适合在门诊进行的观察和/或治疗。住院期间出现的并发症为不良事件, 如果并发症满足其他任何严重不良事件标准, 则属于严重不良事件。当怀疑“住院”是否出现或必要时, 视此为严重不良事件。

- (4) 导致持续残疾/无能力

注: “残疾”指对一个人进行正常生活的能力造成的实质性破坏。此定义不包括医学显著意义相对较小的事件, 例如非复杂性头痛、恶心、呕吐、腹泻、流感和意外创伤(如踝关节扭伤), 这些事件可能干扰或阻碍日常生活功能, 但不会造成显著的破坏。

- (5) 导致先天异常/出生缺损或其他医疗事件

10.4 妊娠事件

任何参加试验的受试者或受试者的伴侣, 如果在受试者接受研究药物期间怀孕或被发现怀孕, 研究者必须将此信息填入妊娠事件表并提交给申办者和伦理委员会。

如果妊娠的结果符合严重不良事件的标准(如自然流产、死产、新生儿死亡或先天性

畸形（包括流产胎儿、死产或新生儿死亡），研究者应按严重不良事件的报告程序进行报告。

其他作为严重不良事件的妊娠结果：“自然流产”包括难免流产和稽留流产。

所有在出生一个月内发生的新生儿死亡，不管死因如何，都应作为严重不良事件报告。另外，对于任何出生一个月后的婴儿死亡，只要研究者认为该死亡可能与研究药物有关，也应报告。

10.5 不良事件与药物因果关系判断

根据卫生部药品不良反应监察中心制订的标准，按“肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关、肯定无关”五级分类法。前三级判为与试验药物相关。五级分类法判断标准如下：

- 1、时间上有无合理的先后关系。
- 2、与该药品已知的不良反应类型是否符合。
- 3、是否可以用受试者的临床状态、合并用药、并用疗法、曾用疗法来解释。
- 4、停药或降低用量，是否减轻或消失。
- 5、再次接触同样药物是否再次出现同样反应。

判断结果	判断指标				
	1	2	3	4	5
肯定有关	+	+	-	+	+
很可能有关	+	+	-	+	?
可能有关	+	+	±	±	?
可能无关	+	-	±	±	?
肯定无关	-	-	+	-	-

10.6 确定不良事件的程度

依据 CTCAE 5.0 标准判断不良事件严重程度。如果出现表中未列出的不良事件可参照下列标准：

1 级	轻度，无临床症状或有轻微临床症状；仅有临床或实验室检查异常；不需治疗。
2 级	中度，需要微量的、局部的或非侵害性的治疗；与年龄相符的使用工具的日常生活活动（Activities of Daily Living, ADL）受限，使用工具的日常生活指做饭、购物、打电话等。

3 级	病情重或有医学上严重的症状但是暂时不会危及生命；导致住院或住院时间延长；导致残疾；日常生活自理（Self care ADL）受限。日常生活自理指：洗澡、穿衣、脱衣、吃饭、去卫生间、吃药等，非卧床不起。
4 级	危及生命，需要紧急治疗。
5 级	因不良事件致死。

注：此标准不适用时，以研究医生对不良事件的判断为准。

10.7 不良事件的处理

对首次用药后出现的不良事件，研究者根据情况决定措施，并决定是否终止观察。随时记录其名称、发生时间、持续时间、程度、处理措施与转归、分析与药物的关系，并随访至症状和体征及相应理化检查恢复正常或恢复到用药前水平。出现严重不良事件，研究者立即采取有效的处理措施，进行积极的救治，保护受试者安全。

10.8 不良事件的报告

研究者应根据需要对不良事件采取处理手段，试验过程中发生的任何不良事件都应记录在受试者的电子病例报告表（eCRF）中。研究者应保证完整记录试验过程中发生的任何不良事件。

发现严重不良事件时，按照试验负责医生或试验担当医生的指示进行紧急治疗的同时，应停止试验，并在得知 24 小时内向齐鲁制药有限公司及相关不良反应监测部门报告。而后临床研究人员将在 3 天内写出报告，交给国家食品药品监督管理局、卫生行政部门、伦理委员会和齐鲁制药有限公司，并进一步研究不良事件发生的原因。

必须尽量完整的填写研究者文件夹中的不良事件报告表，须填写以下内容：

- (1) 研究方案和受试者识别码；
- (2) 受试者的人口学；
- (3) 不良事件的描述，和诊断（如已知）；
- (4) 研究医生对于研究药物的因果判断；
- (5) 严重性标准。

以下是非常重要并与评估严重不良事件报告尤其相关：

- (1) 不良事件的发生日期；
- (2) 不良事件的结束日期；
- (3) 研究药物的开始使用日期；

(4) 研究药物的结束使用日期;

(5) 已知的结局。

10.9 不良事件和严重不良事件的随访

初始报告后,研究者需要主动地对每位受试者进行随访,并提供受试者状况的进一步信息。所有不良事件/严重不良事件需随访至完全好转、或状况稳定、或事件可解释为其它原因、或受试者失访。

10.9.1 严重不良事件处理和随访

发生严重不良事件时,医生应立即按急救处理的 SOP 进行抢救并记录,并请相关专业科室会诊,情况紧急的,应在医护人员的陪同下紧急送往 ICU 救治。

在试验结束或受试者提前退出时没有解决的严重不良事件都必须随访直至达到下列任何情况之一:

- 事件解决;
- 事件稳定;
- 事件恢复基线水平(如果有基线值可以提供);
- 事件可被归因于试验药物之外的药物或者与研究行为无关的因素,或者当更多的信息不太可能再获得时(受试者或医护人员拒绝提供更多的信息,或有证据说明已尽最大的努力后受试者仍然失访)。

10.9.2 急救药品及设备

I 期临床研究室制定详细的急救处理 SOP,同时必须配备足够的急救用药品及物资,且必须具备基本的抢救设备。

10.9.3 不良反应建议处理预案

该药最常出现的不良事件为上呼吸道感染、发热、口渴、头痛、腹泻、眩晕、嗜睡等。本次临床研究采用 5mg 的临床剂量进行单次给药,临床报道的常见不良事件一般均能自动恢复,无需特殊处理。每周期给药后医护人员需持续密切观察受试者可能出现的不良事件。且在给药后 2h 内若有受试者去洗手间,尽量有工作人员陪同。之后,受试者允许进行正常活动,避免剧烈运动或重体力活动。受试者在第一周期给药前 24h 和住院期间允许进行正常活动,避免剧烈运动或重体力活动。

考虑到健康受试者的安全性，故需在试验过程中密切关注受试者可能出现的不良反应，并在不良反应出现后经研究者判断是否需要迅速采取必要措施以使受试者的安全得到保障。

风险控制措施如下：

- 1) 受试者的选择，须严格遵照入选/排除标准。
- 2) 知情同意书中应明确告知受试者参加本试验可能存在的风险。
- 3) 试验前检查急救药品是否齐备，是否在有效期，试验过程中应定期核查。
- 4) 在开始试验前完善应急预案，提前通知海口市人民医院的急诊科本次临床研究可能会发生的不良事件，获得急救科室在发生紧急情况下的援助。

5) 试验全过程由海口市人民医院医生、护士做好不良反应的监护。监护医生在受试者服药后 12h 内不应离开 I 期临床研究室，且保证其他工作人员在整个试验的所有其它时间里可以迅速与监护医生取得联系。监护期内随时观察受试者不良反应，对于出现的不良反应，应及时进行对症治疗，监护期外需进行随访，以确定是否存在其他不良反应。

如果不良事件或其后遗症持续存在，即使在研究药物停用以后也需随访此不良事件。这种随访将持续到 AE 缓解/维持在稳定水平、或研究者判定其不再具有临床意义、或受试者失访。如果未进行随访，则研究者应提供合理解释。

- 6) 一旦受试者出现较严重不良事件及时采取措施处理并记录，保障受试者的安全。
- 7) 服药前嘱咐受试者如厕，给药后 2h 内如厕由研究人员陪同。
- 8) 一旦出现严重不良反应，依据相关 SOP 执行急救转运。

10.10 方案偏离或违背

研究方案中规定的所有要求，必须严格执行。任何有意或无意偏离或违反试验方案和 GCP 原则的行为，均可归类为偏离方案或违反方案。方案偏离使用本中心的 SOP 附件进行记录并递交伦理，试验结束时统一提交给数据管理单位和统计分析单位。当发生严重方案违背时，应进行评估。必要时，申办方可以提前终止本研究。

11 伦理学

11.1 受试者信息和知情同意

严格依从国家药品监督管理局 (NMPA) 规定和《药物临床试验质量管理规范》(GCP) 指导方针，在每一位受试者参与研究或进行对受试者可能存在风险的任何少见或非常规的

程序之前, 将向每名受试者获取书面知情同意书。在受试者参加试验之前, 主要研究者将向伦理委员会呈递一份知情同意书样本用于审核和批准。知情同意书一式两份, 研究者将给受试者一份签过字及日期的知情同意书, 并留存一份存放于受试者文件中。

11.2 伦理委员会

主要研究者将向伦理委员会提供所有必需文件, 包括一份知情同意书复印件; 在获得伦理委员会书面批准方案和知情同意书之前, 研究项目不能启动。主要研究者依从相关政府法规以及与申办者的协议, 制定研究进程报告上报伦理委员会和申办者。

12 出版

研究完成后, 经申办者慎重考虑后, 这项研究的数据可能会在会议上报告或在期刊上发表。

13 方案修订

- 本方案经伦理委员会批准后, 若要修改, 需制定方案修改说明, 并由主要研究者签字, 经申办者同意方可修改方案。
- 方案修改后, 需经申办者和伦理委员会批准后方可执行。

14 参考文献

- [1] Orange book, montelukast sodium chewable tablets, FDA.
- [2] 洪建国. 哮喘治疗研究进展[J]. 临床儿科杂志, 2008, 26 (1):9-11.
- [3] Highlights of prescribing information,SINGULAIR (montelukast sodium) chewabl tablets, FDA.
- [4] 默沙东公司生产的孟鲁司特钠咀嚼片（商品名顺尔宁®）中文说明书.
- [5] 默沙东公司生产的孟鲁司特钠颗粒（商品名顺尔宁®）中文说明书.
- [6] PAR: Montelukast abbott 4mg chewabl Tablets, Montelukast abbott 5mg chewabl Tablets. PL00037/0663-4;UK/H/4913/002-3/DC.
- [7] Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. 36th Edition, 2016.
- [8] P. Pedroso, S. Almeida, A. Filipe, et al. Bioequivalence Studies for Two Different Strengths of Montelukast in Healthy Volunteers: 10 mg Film-coated Tablets and 5 mg Chewable Tablets. Drug Res. 2013, 63: 477-483.
- [9] Abdel Naser Zaid, Murad NAbualhasan, David GWatson, et al. Investigation of the bioequivalence of montelukast chewable tablets after a single oral administration using a validated LC-MS/MS method. Drug Design, Development and Therapy. 2015(9): 5315-5321.
- [10] Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s),SINGULAIR (montelukast sodium) chewable tablets, FDA.
- [11] Highlights of prescribing information,SINGULAIR (montelukast sodium) chewabl tablets, FDA.
- [12] Orange book, montelukast sodium chewable tablets, FDA.
- [13] Draft guidance on montelukast sodium chewable tablets, FDA.

附件 1 临床实验室检查

<p>血生化 在筛选期（第一周期前 7 天至-1 天）、研究结束（末次给药后 24h（±2h））或试验提前终止时进行如下项目检查：</p>	<p>血常规 在筛选期（第一周期前 7 天至-1 天）、研究结束（末次给药后 24h（±2h））或试验提前终止时进行如下项目检查：</p>
<p>钾（k） 钠（NA） 氯（CL） 葡萄糖（GLU） 尿素（Bun） 尿酸（UA） 肌酐（CREA） 总蛋白（TP） 白蛋白（ALB） 球蛋白（GLOB） 总胆固醇（CHOL） 甘油三酯（TG） 高密度胆固醇（HDL） 低密度胆固醇（LDL） 谷丙转氨酶（ALT） 谷草转氨酶（AST） 碱性磷酸酶（ALP） 总胆红素（TBIL） 直接胆红素（DBIL） 间接胆红素（IBIL）</p>	<p>白细胞(WBC) 红细胞(RBC) 血红蛋白(HGB) 血小板（PLT） 淋巴细胞比率（LYMPH%） 单核细胞比率（MONO%） 中性细胞比率（NEUT%） 嗜酸性粒细胞比率（EO%） 嗜碱性粒细胞比率（BASO%）</p> <p>传染病筛查 仅在筛选期（第一周期前 7 天至-1 天）检查：（前 3 个月内的检查结果有效）</p> <p>乙肝表面抗原（HBsAg） 艾滋病（HIV） 丙肝抗体（HCV） 梅毒抗体（TP）</p>
<p>尿常规 在筛选期（第一周期前 7 天至-1 天）、研究结束（末次给药后 24h（±2h））或试验提前终止时进行如下项目检查：</p>	<p>凝血功能 在筛选期（第一周期前 7 天至-1 天）、研究结束（末次给药后 24h（±2h））或试验提前终止时进行如下项目检查：</p>
<p>比重（SG） 酸碱度（PH） 蛋白（PRO） 隐血（BLD） 糖（GLU） 酮体（KET） 尿胆原（URO） 胆红素（BIL） 红细胞(RBC) 白细胞（WBC）</p>	<p>凝血酶原时间（PT） 纤维蛋白原（FIB） 部分凝血酶原时间（APTT） 凝血酶时间（TT）</p> <p>尿药筛查 仅在筛选期（第一周期前 7 天至-1 天）检查：</p> <p>吗啡 甲基安非他明（或冰毒） 氯胺酮</p>
<p>血妊娠（限女性） 筛选期（第一周期前 7 天至-1 天）、研究结束（末次给药后 24h（±2h））或试验提前终止时对女性受试者进行血妊娠检查</p>	<p>呼气酒精测试 每周期入住（第-1 天和第 7 天）时检查</p>
<p>绒毛膜促性腺激素（B-HCG）</p>	<p>呼气酒精测试</p>

Article information: <https://dx.doi.org/10.21037/atm-22-6485>