

One Stop Solution for Bioequivalence Analysis

袁加盟 单雪

北京海金格医药科技股份有限公司

网址: www.highthinkmed.com

北京市丰台区丰台北路18号恒泰中心C座23层

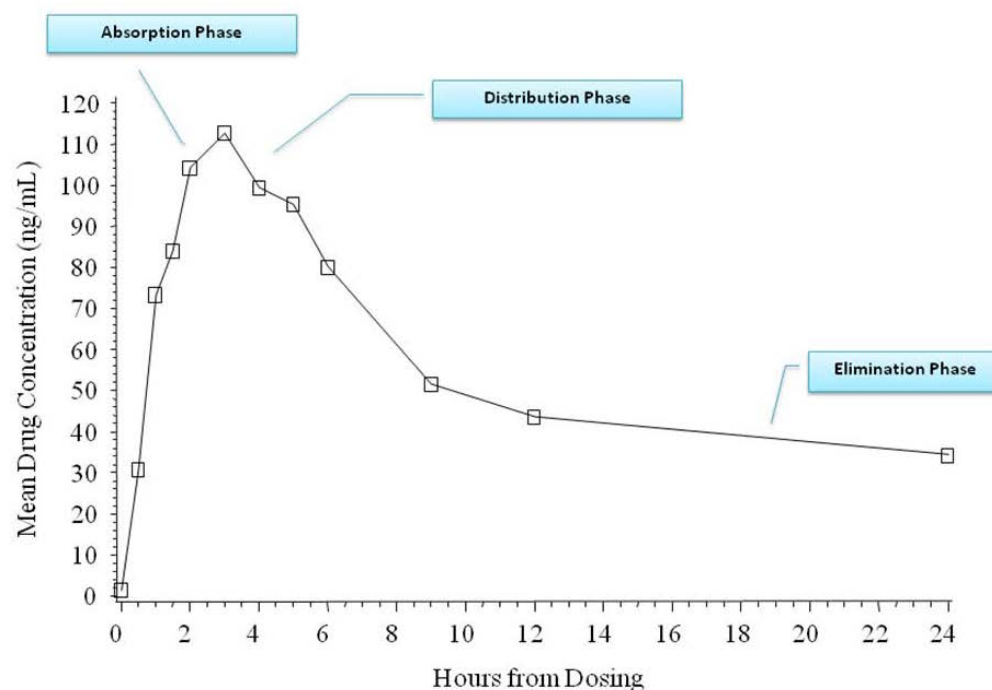
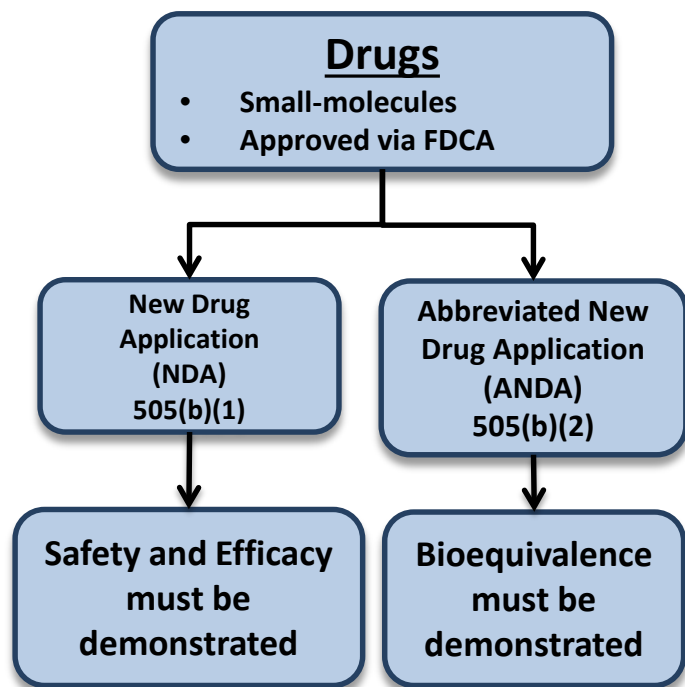
BASIC SYSTEM

Agenda

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

Background

FDA Approval Pathways



Background

For generic (small-molecule) drug products:

Abbreviated New Drug Application (ANDA).

Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act
(Hatch-Waxman Act), 1984.

海金格医药
HIGHTHINK MED
至诚服务 · 健康中国

开发人员

Home > V

欢迎使

HJG BESC由海

HJG BES

HJG BESC V1.0

PKPD模块

提供非房室模型
精度一致。

能效分析与样本

提供传统平均生
样本计算。结果

HJG BES

2019-01-18 优

优化参比制剂研

2018-12-21 更

更新非房室模型

2018-11-02 增

增加知识库，提

海金格医药
HIGHTHINK MED
至诚服务 · 健康中国

登录

用户名

密码

登录

注册

Hi, test1 ▾

在测试期间HJG BESC将限制部分占用
如有特别需求请联系管理员。

研究成果。
kmed.com

thinkmed.com

恒泰中心C座23层



Sample Size Calculation

海金格医药
HIGHTHINK MED
至诚服务 · 健康中国

首页

PKPD模型

统计效能与样本量计算

知识库

统计效能与样本量计算

传统平均生物等效性

高变异平均生物等效性

窄治疗平均生物等效性

HJG BESC V1.0版本包含以下主要模块。

PKPD模块

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

能效分析与样本量计算模块

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

HJG BESC更新日志

2019-01-18 优化参比制剂矫正法的模拟方式

优化参比制剂矫正法与等效界值矫正法的模拟方式，由迭代计算更新为向量化计算。

2018-12-21 更新非房室模型分析输出界面

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

2018-11-02 增加知识库

增加知识库，提供范例与问题讨论。

Hi, test1 ▼

使用帮助

账户权限与限制

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

发布成果

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

报告错误

请联系 jiameng.yuan@highthinkmed.com

联系方式

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

请输入下列参数

计算类型 ☒ 统计效能 ☐ 样本量

试验设计 2制剂2序列2周期交叉设计

计算方法 ☒ 非中心T分布近似法 ☐ Owen's T分布半精确法

一类错误 0.05

等效界值下限 0.8

等效界值上限 1.25

样本量 样本量

预期比值 预期比值

个体内变异数 个体内变异数

计算

≡ 计算结果

北京海金格医药科技股份有限公司

Desing:

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

网址: www.hightthinkmed.com

北京市丰台区丰台北路18号恒泰中心C座23层

BASIC SYSTEM

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

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

FDA released HVDs list (中检院2017.1.16)

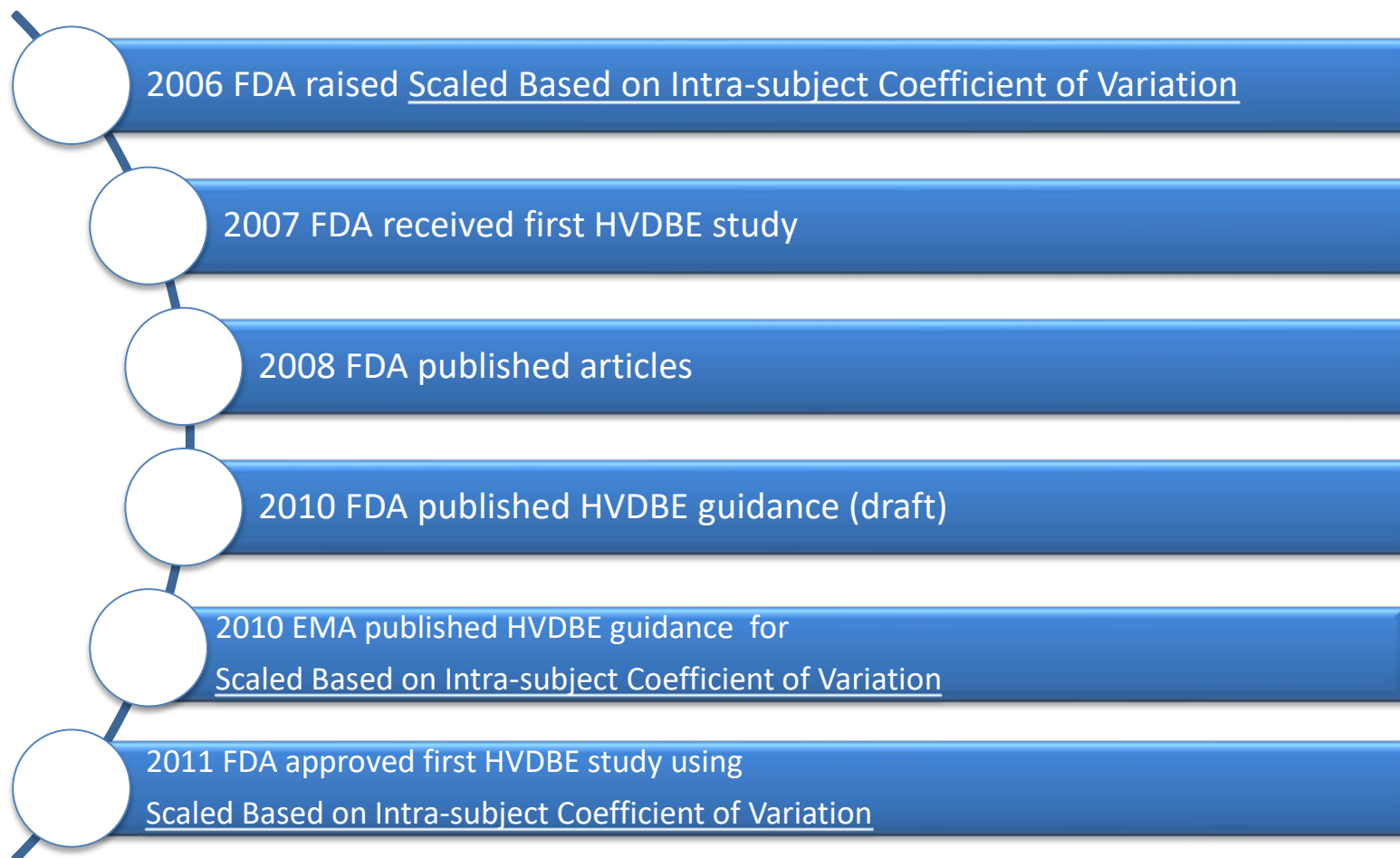
Narrow Therapeutic Index ABE (NTIABE):

NTIABE generally follow Scaled based on intra-subject coefficient of variation principle

Generally use 2 Formulation 2 Sequence 4 Period Replicate Crossover design

FDA released NTIDs list (中检院2018.6.25)

FDA define the linear correction coefficient $c = 1.053605157$ 。



请输入下列参数

选择计算类型 ☒ 统计效能 ☐ 样本量

试验设计

2制剂3序列3周期部分交叉设计

判定规则

美国食品药品监督管理局 (FDA)

计算方法

☒ 参比制剂矫正法 ☐ 等效界值矫正法

一类错误

0.05

等效界值下限

0.8

等效界值上限

1.25

样本量

样本量

预期比值

预期比值

受试制剂个体内变异数

受试制剂个体内变异数

参比制剂个体内变异数

受试制剂个体内变异数

模拟次数

10000

计算

Design:

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

Standard:

- FDA
- EMA

请输入下列参数

选择计算类型 ☐ 统计效能 ☒ 样本量

试验设计

2制剂2序列4周期重复交叉设计

判定规则

美国食品药品监督管理局 (FDA)

计算方法

☒ 参比制剂校正法

一类错误

0.05

等效界值下限

0.8

等效界值上限

1.25

目标统计效能

0.8

预期比值

0.95

受试制剂个体内变异数

0.2

参比制剂个体内变异数

0.15

模拟次数

10000

计算

三 计算结果

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

www.highthinkmed.com

丰台区丰台北路18号恒泰中心C座23层

BASIC SYSTEM

≡ 相关指南

[查看窄治疗指数平均生物等效性操作教程。](#)

[查看窄治疗指数平均生物等效性方法学详述。](#)

[查看窄治疗指数平均生物等效性实战技巧。](#)

≡ 相关下载

[下载窄治疗指数平均生物等效性文献。](#)

[下载窄治疗指数平均生物等效性验证报告。](#)

PK/PD parameter Analysis

非房室模型

PKPD模型

非房室模型分析

统计效能与样本量计算

知识库

2 ✓ 上传血药浓度数据

3 ✓ 提交

线性与对数混合梯形法

线性梯形法

血管外给药

血管内给药 - 推注

血管内给药 - 滴注

Linear-up and Log-Linear-down Trapezoidal Rule

Linear-up and Linear-down Trapezoidal Rule

给药时间:

当给药途径为血管内给药时, 此项必填!

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

给药剂量:

50

时间单位:

h

浓度单位:

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

剂量单位:

g, mg, ug, ng, pg

下一步

非房室模型分析 - Step 2 of 3

1 ✓填写计算参数

2 ✓上传血药浓度数据

上传药时数据:

浏览...

未选择文件。

后退

下一步

非房室模型分析 - Step 3 of 3

1 ✓填写计算参数

2 ✓上传血药浓度数据

3 ✓提交

拟合方法: 线性与对数混合梯形法

给药途径: 血管外给药

给药时间: 0

给药剂量: 40

时间单位: h

浓度单位: mg/ml

剂量单位: mg

文件名称: nca_test_data_multiple.csv

后退

提交

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

主要PKPD参数																	
#	SUBJID_PER	C _{MAX}	T _{MAX}	CL _{ST}	TL _{ST}	LAMZHL	AUCL _{ST}	AUCALL	AUCIF ₀	AUCIF _P	AUCPE ₀	AUCPE _P	AUMCL _{ST}	AUMCIF ₀	AUMCIF _P	AUMCPE ₀	AUMCPE _P
1	1006_1	1890.0	3.0	36.1	24.0	4.590477290548983	12955.139453683432	12955.139453683432	13194.217437171654	13190.529508334017	1.8119906286724885	1.7845383273041526	77586.07446170643	84907.27798201087	84794.34379545465	8.622586537111177	8.500884624022076
2	1006_2	1890.0	3.0	36.1	24.0	4.590477290548983	12955.139453683432	12955.139453683432	13194.217437171654	13190.529508334017	1.8119906286724885	1.7845383273041526	77586.07446170643	84907.27798201087	84794.34379545465	8.622586537111177	8.500884624022076
3	1007_1	1890.0	3.0	130.0	15.0	2.801342279042573	12295.544877752622	12295.544877752622	12820.937617547572	12798.142342059404	4.097927588976513	3.9271126298936476	65341.115067926126	75345.37178815225	74911.31594626735	13.277864960776864	12.775374130666417
4	1007_2	1890.0	3.0	228.0	12.0	2.4551152998713013	11772.23738361276	11772.23738361276	12579.80943190193	12616.35464286453	6.41958886944472	6.690658935536331	58349.58013101928	70900.85090863824	71468.835944015	17.702567200205177	18.356610457840205

末端消除率											
#	SUBJID_PER	LAMZ	LAMZ _{ST}	LAMZED	LAMZNP	R ²	R ² ADJ	CORR	CL _{STP}	B ₀	
1	1006_1	0.15099675626040415	12.0	24.0	3.0	0.9964792079462493	0.9929584158924987	-0.9982380517422933	35.54313470819754	7.194669171343158	
2	1006_2	0.15099675626040415	12.0	24.0	3.0	0.9964792079462493	0.9929584158924987	-0.9982380517422933	35.54313470819754	7.194669171343158	
3	1007_1	0.2474339482702718	4.0	15.0	7.0	0.993543345018455	0.992252014022146	-0.9967664445688644	124.35967498405405	8.534687195732483	
4	1007_2	0.2823277507969913	6.0	12.0	4.0	0.9959184241908328	0.9938776362862491	-0.9979571254271562	238.31772721347247	8.861537781222678	

血管外给药部分								
#	SUBJID_PER	VZFO	VZFP	CLFO	CLFP	MRTEV _{LS}	MRTEV _{IF0}	MRTEV _{IFP}
1	1006_1	2.0077458489445883e-05	2.0083071928853523e-05	3.0316311058592425e-06	3.03247871700126e-06	5.988825881735067	6.435188626102543	6.428426072045101
2	1006_2	2.0077458489445883e-05	2.0083071928853523e-05	3.0316311058592425e-06	3.03247871700126e-06	5.988825881735067	6.435188626102543	6.428426072045101
3	1007_1	1.2609007966081576e-05	1.2631466366882038e-05	3.1198966248188738e-06	3.125453595600768e-06	5.314210611857745	5.876744278439484	5.853296044386162
4	1007_2	1.1262436643762219e-05	1.122981326444623e-05	3.1796984061270026e-06	3.1704879208213223e-06	4.956541244423367	5.636083065681132	5.664777026891508

相关指南

[查看非房室模型分析操作教程。](#)
[查看非房室模型分析方法学详述。](#)
[查看非房室模型分析AUC拟合方法选择考量。](#)

相关下载

[下载非房室模型分析数据范例。](#)
[下载非房室模型分析验证报告。](#)

北京海金格医药科技股份有限公司

网址：www.hightthinkmed.com
北京市丰台区丰台北路18号恒泰中心C座23层

BASIC SYSTEM

HJG BESC VS Phoenix WinNonlin

Comparison	HJG BESC	WinNonlin
☐ Validation	☐ Validated	☐ Validated
☐ License	☐ Free trial	☐ Expensive
☐ Function & Usability	☐ Less but user friendly	☐ Complex
☐ Applicability	☐ Customized	☐ Multiple industry
☐ Platform	☐ Web based	☐ Must download software

One Stop solution

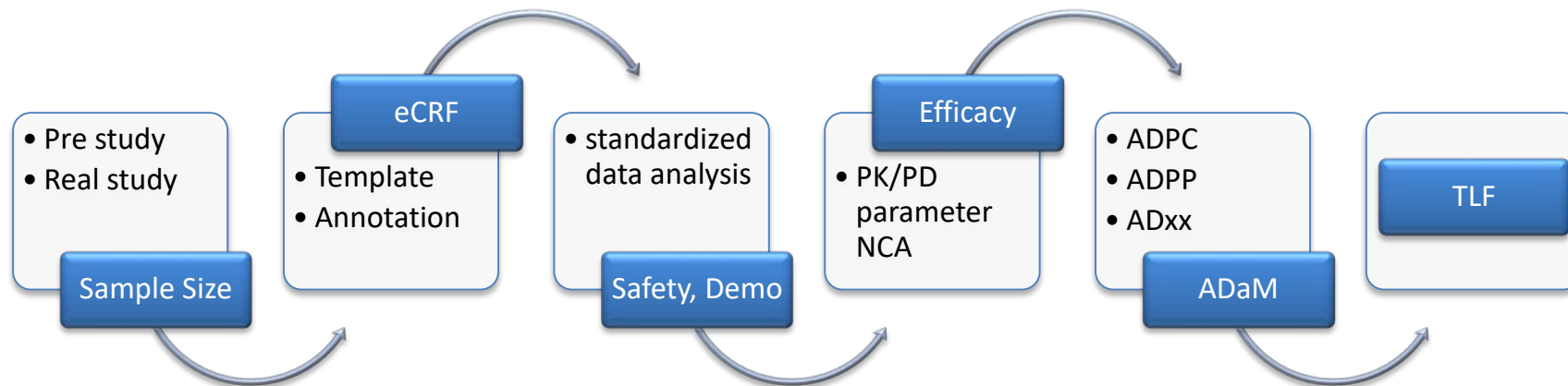


表2-11-FA 空腹试验各指标 (C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 AUC_{0-inf}) T/R比值的90%置信区间结果(BES)

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

开发人员 ∨



王登

统计学方法研究

海金格医药 生物统计与数据管理总监



袁加盟

统计编程实施

海金格医药 生物统计与数据管理副总监



单雪

统计学方法研究

海金格医药 高级生物统计师



吴旭

平台架构

信息技术工程师



北京海金格医药科技股份有限公司

网址: www.hightthinkmed.com

北京市丰台区丰台北路18号恒泰中心C座23层

BASIC SYSTEM