

编号

--	--	--	--	--	--	--	--	--

化学药品注射剂仿制药（特殊注射剂）质 量和疗效一致性评价技术要求

（征求意见稿）

二〇一九年十一月

目 录

一、总体考虑.....	2
二、药学研究.....	3
三、非临床研究.....	4
四、临床研究.....	5
（一）人体生物等效性研究	5
（二）随机对照临床试验	7
参考文献.....	8

化学药品注射剂仿制药（特殊注射剂）质量和疗效一致性评价技术要求

（征求意见稿）

特殊注射剂是指与普通注射剂相比，特殊注射剂的质量及其活性成分的体内行为受处方和工艺的影响较大，可能进一步影响制剂在体内的安全性和有效性，例如脂质体、静脉乳、微球、混悬型注射剂等。

特殊注射剂化学仿制药原则上应符合《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》的要求，本文件系在此基础上的补充，旨在提出特殊注射剂仿制药研发的整体思路和一般原则，为特殊注射剂仿制药的研发提供技术指导。

一、总体考虑

对于特殊注射剂，由于制剂特性的复杂性，应基于制剂特性和产品特征，采取逐步递进的对比研究策略，首先开展受试制剂与参比制剂药学及非临床的比较研究，然后进行人体生物等效性研究，必要时开展进一步的临床研究。若药学

研究和/或非临床研究结果提示受试制剂与参比制剂不一致，申请人应对受试制剂处方工艺进一步优化后重新开展研究。

二、药学研究

根据《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》，特殊注射剂一致性评价在按照上述技术要求开展研究的同时，还需根据特殊注射剂的特点，参照 FDA、EMA 发布的特殊制剂相关技术要求，科学设计试验。建议关注以下问题：

（一）处方工艺

处方原则上应与参比制剂一致，建议对辅料的型号及可能影响注射剂体内行为的辅料的 CQA 进行研究。

特殊注射剂的生产工艺可能影响药物体内行为，需深入研究；对于采用无菌工艺生产的特殊注射剂，需特别注意各生产步骤的无菌保证措施和验证。

注册批和商业批的生产工艺及批量原则上应保持一致。注册批样品批量参照发布的《化学仿制药注册批生产规模的一般性要求（试行）》执行。

（二）质量研究

考察的关键质量属性可能包括但不限于以下内容：理化

性质（如性状，黏度，渗透压摩尔浓度，pH 值/酸碱度等），Zeta 电位，粒子形态，粒径及分布（如 D_{10} ， D_{50} ， D_{90} 等），体外溶出/释放行为，游离和结合药物，药物晶型和结晶形态。

原则上应提供至少 3 批次参比制剂样品的质量对比考察数据。

（三）人体生物等效性研究/临床试验的考虑

应采用商业批量的样品进行人体生物等效性研究和/或临床试验。

对于 FDA 或 EMA 已公布指导原则的特定注射剂品种，建议参照其技术要求开展与参比制剂的对比研究。

三、非临床研究

与普通注射剂不同，特殊注射剂进入体内后通常存在释药过程和体液成分吸附等因素，因此，受试制剂与参比制剂处方和工艺的差异可能导致药物体内药代动力学行为发生改变，从而带来有效性和毒性的变化，而仅凭药理学体外对比研究往往不足以充分反映受试制剂与参比制剂体内行为的差异。基于上述考虑，在开展人体生物等效性研究或临床试验前，应选择合适的动物种属进行非临床药代动力学对比研究，以充分提示受试制剂与参比制剂在体内药代动力学行为和/或在药效/毒性靶器官分布的一致性。

鉴于通常只有从制剂中释放出来的药物才能在体内发挥活性，建议在测定血药浓度时分别测定负载药物和释放药物的浓度。

四、临床研究

在研究评估受试制剂与参比制剂在药学及非临床上具有一致性的基础上，方可开展临床研究。临床研究通常应采用逐步递进研究策略，应首先进行人体生物等效性研究，必要时开展进一步的临床研究。

（一）人体生物等效性研究

建立具有区分力的人体生物等效性研究方法。一般要求和试验设计可参照《以药动学参数为终点评价指标的化学仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》和《生物等效性研究的统计学指导原则》等相关指导原则。具体研究建议关注以下几个方面：

研究设计：通常采用随机、单次给药、交叉研究设计。特殊情况下，应基于药物特点、适应症人群等选择合理的研究设计。

受试者：通常采用健康受试者。当入选健康受试者参与试验可能面临安全性方面的风险时，建议选择试验药物的拟定适应症患者。

样本量：入选受试者的例数应使生物等效性评价具有足够的统计学效力。

检测物质：特殊注射剂活性物质在体内如同时存在多种形态，生物等效性研究应充分考虑各种形态药物对安全性和有效性的影响，结合药物特点选择科学、合理的检测物质。检测方法需经过充分验证，并对目标检测物质具有足够区分力，对受试制剂和参比制剂的差异具有足够灵敏度。

生物等效性评价指标：应提供包括受试制剂和参比制剂的 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 几何均值、几何均值比值及其 90% 置信区间等。特殊情况下（如：微球等），可能需要增加部分暴露量指标来观测早期暴露量或特定时段的暴露量。

生物等效的接受标准：一般情况下，对于主要终点指标，上述参数几何均值比值的 90% 置信区间数值应不低于

80.00%，且不超过 125.00%。

预试验：正式试验之前，可在少数受试者中进行预试验，用以验证分析方法（包括对检测物质的区分力）、评估变异程度、优化采样时间，以及获得其他相关信息。预试验的数据不能纳入最终统计分析。

其他：

注册申报时，除了应满足现行的相关申报资料要求之外，还应基于产品特点，对相关关键问题的科学合理性进行充分论证，包括但不限于试验设计、受试者选择、样本量、检测物质、生物等效性评价指标等。

以药效学指标为终点评价指标的人体生物等效性研究参照相关指导原则执行。

特殊情况时，可事先与监管机构沟通。

（二）随机对照临床试验

是否需要随机对照临床试验，应基于药物特点，以及前期药学、非临床、人体生物等效性研究结果等讨论确定。

对于人体生物等效性研究结果显示受试制剂与参比制剂不等效的，申请人应对受试制剂处方工艺进一步优化，重新开展对比研究。

对于以下情况（不限于），建议开展随机对照临床试验研究，证明受试制剂与参比制剂的等效性：

（1） 缺乏准确可靠的生物样本测定方法，无法通过生物等效性研究评价受试制剂与参比制剂是否具有生物等效性。

（2） 人体生物等效性研究结果显示受试制剂与参比制剂存在差异，且尚不确定该差异是否会对药物的安全有效性产生明显影响。

（3） 体循环中的药物浓度与疗效或安全性相关性较差，人体生物等效性研究不足以评价受试制剂与参比制剂的疗效、安全性一致。

对于开展临床试验的情况，建议事先与监管机构沟通。

参考文献

-
1. (原)国家食品药品监督管理局药品审评中心.《已有国家标准化学药品研究技术指导原则》(2007年8月)
 2. 《化学药品注射剂基本技术要求(试行)》(国食药监注[2008]7号)
 3. (原)国家食品药品监督管理局.《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》(2016年第61号通告)
 4. 药品审评中心电子刊物.《对已有国家标准的靶向乳剂品种临床试验的基本考虑》(2005年11月)
 5. (原)国家食品药品监督管理局药品审评中心.《已上市化学仿制药(注射剂)一致性评价技术要求》(征求意见稿)
 6. 国家药品监督管理局药品审评中心.《化学仿制药注册批生产规模的一般性要求(试行)》(2018年6月)
 7. European Medicines Agency. Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product. EMA/CHMP/806058/2009/Rev. 02.2013
 8. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry: Liposome Drug Products: Chemistry, Manufacturing, and Controls; Human Pharmacokinetics and Bioavailability; and Label

ing Documentation. April 2018

9. Food and Drug Administration. Draft Guidance on Amphotericin B: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Amphotericin%20B_%20Liposomal%20injection_RLD%20050740_RV01-16.pdf

10. Food and Drug Administration. Draft Guidance on Doxorubicin Hydrochloride: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Doxorubicin%20Hydrochloride_draft_Injection%20injec%20lipo_RLD%20050718_RC09-18.pdf

11. Food and Drug Administration. Draft Guidance on Leuprolide Acetate: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Leuprolide_acetate_inj_19732_20011_20263_RV02-14.pdf

12. Food and Drug Administration. Draft Guidance on Leuprolide Acetate: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Leuprolide_acetate_inj_20517_20708_RV02-14.pdf

13. Food and Drug Administration. Draft Guidance on Propofol: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Propofol_injectable%20injection_RLD%2019627_RC06-16.pdf

14. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP). Guideline on the in

vestigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Re
v.1/Corr

《化学药品注射剂仿制药（特殊注射剂）质量和疗效 一致性评价技术要求（征求意见稿）》 起草说明

一、背景和目的

为贯彻《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》（国发〔2015〕44号）、《国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》（国办发〔2016〕8号）、《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》（厅字〔2017〕42号）和国家局、药审中心关于化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价工作的相关要求，明确特殊注射剂化学仿制药一致性评价的整体研究思路和技术要求，服务申请人相关研究工作，起草制订本技术要求。

二、起草过程

本技术要求于 2018 年 6 月启动调研，2018 年 12 月撰写第一稿，经过中心药学、药理、临床、临床药理专业多次讨论后，于 2019 年 2 月形成了《化学药品注射剂仿制药（特殊注射剂）质量和疗效一致性评价技术要求》（专家讨论第

一稿)。后又分别于 2019 年 7 月和 2019 年 9 月召开了两次专家研讨会，与学术界和产业界代表深入讨论和修订，目前形成征求意见稿。

三、主要内容与说明

该技术要求是在《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求（征求意见稿）》的基础上，参照国内外特殊注射剂相关法规和技术要求制订，主要分为以下四个部分：

第一部分“总体考虑”。提出了特殊注射剂化学仿制药研究的一般评价思路，明确了特殊注射剂仿制药应采用逐步递进的对比研究策略开展研究。首先开展受试制剂与参比制剂药学及非临床的比较研究，然后进行人体生物等效性研究，必要时开展进一步的临床研究。

第二部分“药学研究”。提出了特殊注射剂化学仿制药药学方面的研究内容和评价要点，包括处方工艺、质量研究、临床研究样品批量等方面的内容。

第三部分“非临床研究”。明确了特殊注射剂化学仿制药在开展人体生物等效性研究或临床试验前，应选择合适的动物种属进行非临床药代动力学对比研究。

第四部分“临床研究”。提出了人体生物等效性研究的

评价方法，包括研究设计、检测物质、评价指标、生物等效的接受标准等。对需开展临床试验的情况，提出了临床试验的考虑和评价方法。

为保证《化学药品注射剂仿制药（特殊注射剂）质量和疗效一致性评价技术要求》的科学性和可操作性，在本技术要求公开征求意见后，将根据反馈意见进行充分讨论和修订，完善后再次向社会公布。