

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

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

一、总体考虑.....	2
二、药学研究.....	2
三、非临床研究.....	4
四、临床研究.....	4
（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.....	7

11 化学药品注射剂仿制药（特殊注射剂）质量和疗效一致性 12 评价技术要求

13 （征求意见稿）

14
15 特殊注射剂是指与普通注射剂相比，特殊注射剂的质量
16 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
17 一步影响制剂在体内的安全性和有效性，例如脂质体、静脉
18 乳、微球、混悬型注射剂等。

19 特殊注射剂化学仿制药原则上应符合《化学药品注射剂
20 仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》的要求，本文件系
21 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
22 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。

23 一、总体考虑

24 对于特殊注射剂，由于制剂特性的复杂性，应基于制剂
25 特性和产品特征，采取逐步递进的对比研究策略，首先开展
26 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
27 体生物等效性研究，必要时开展进一步的临床研究。若药学
28 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，
29 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。

30 二、药学研究

31 根据《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技

32 术要求》，特殊注射剂一致性评价在按照上述技术要求开展
33 研究的同时，还需根据特殊注射剂的特点，参照 FDA、EMA
34 发布的特殊制剂相关技术要求，科学设计试验。建议关注以
35 下问题：

36 （一）处方工艺

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

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

42 注册批和商业批的生产工艺及批量原则上应保持一致。
43 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
44 般性要求（试行）》执行。

45 （二）质量研究

46 考察的关键质量属性可能包括但不限于以下内容：理化
47 性质（如性状，黏度，渗透压摩尔浓度，pH 值/酸碱度等），
48 Zeta 电位，粒子形态，粒径及分布（如 D₁₀，D₅₀，D₉₀ 等），
49 体外溶出/释放行为，游离和结合药物，药物晶型和结晶形态。

50 原则上应提供至少 3 批次参比制剂样品的质量对比考察
51 数据。

52 (三) 人体生物等效性研究/临床试验的考虑

53 应采用商业批量的样品进行人体生物等效性研究和/或
54 临床试验。

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

57 三、非临床研究

58 与普通注射剂不同，特殊注射剂进入体内后通常存在释
59 药过程和体液成分吸附等因素，因此，受试制剂与参比制剂
60 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
61 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
62 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
63 差异。基于上述考虑，在开展人体生物等效性研究或临床试
64 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
65 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
66 和/或在药效/毒性靶器官分布的一致性。

67 鉴于通常只有从制剂中释放出来的药物才能在体内发
68 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
69 物的浓度。

70 四、临床研究

71 在研究评估受试制剂与参比制剂在药理学及非临床上具
72 有一致性的基础上，方可开展临床研究。临床研究通常应采

73 用逐步递进研究策略，应首先进行人体生物等效性研究，必
74 要时开展进一步的临床研究。

75 (一) 人体生物等效性研究

76 建立具有区分力的人体生物等效性研究方法。一般要求
77 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
78 制药人体生物等效性研究技术指导原则》和《生物等效性研
79 究的统计学指导原则》等相关指导原则。具体研究建议关注
80 以下几个方面：

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

84 **受试者：**通常采用健康受试者。当入选健康受试者参与
85 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
86 定适应症患者。

87 **样本量：**入选受试者的例数应使生物等效性评价具有足
88 够的统计学效力。

89 **检测物质：**特殊注射剂活性物质在体内如同时存在多种
90 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
91 有效性的影响，结合药物特点选择科学、合理的检测物质。
92 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
93 力，对受试制剂和参比制剂的差异具有足够灵敏度。

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

98 **生物等效的接受标准：**一般情况下，对于主要终点指标，
99 上述参数几何均值比值的 90% 置信区间数值应不低于
100 80.00%，且不超过 125.00%。

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

105 **其他：**

106 注册申报时，除了应满足现行的相关申报资料要求之外，
107 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
108 论证，包括但不限于试验设计、受试者选择、样本量、检测
109 物质、生物等效性评价指标等。

110 以药效学指标为终点评价指标的人体生物等效性研究
111 参照相关指导原则执行。

112 特殊情况时，可事先与监管机构沟通。

113 (二) 随机对照临床试验

114 是否需要进行随机对照临床试验，应基于药物特点，以
115 及前期药学、非临床、人体生物等效性研究结果等讨论确定。
116 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
117 等效的，申请人应对受试制剂处方工艺进一步优化，重新开
118 展对比研究。

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

121 (1) 缺乏准确可靠的生物样本测定方法，无法通过生
122 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
123 性。

124 (2) 人体生物等效性研究结果显示受试制剂与参比
125 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
126 性产生明显影响。

127 (3) 体循环中的药物浓度与疗效或安全性相关性较
128 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
129 疗效、安全性一致。

130 对于开展临床试验的情况，建议事先与监管机构沟通。

131 参考文献

132

-
- 133 1. (原)国家食品药品监督管理局药品审评中心.《已
134 有国家标准化学药品研究技术指导原则》(2007年8月)
- 135 2. 《化学药品注射剂基本技术要求(试行)》(国食药监
136 注[2008]7号)
- 137 3. (原)国家食品药品监督管理局.《以药动学参数
138 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
139 术指导原则》(2016年第61号通告)
- 140 4. 药品审评中心电子刊物.《对已有国家标准的靶向乳
141 剂品种临床试验的基本考虑》(2005年11月)
- 142 5. (原)国家食品药品监督管理局药品审评中心.《已
143 上市化学仿制药(注射剂)一致性评价技术要求》(征求意
144 见稿)
- 145 6. 国家药品监督管理局药品审评中心.《化学仿制药注
146 册批生产规模的一般性要求(试行)》(2018年6月)
- 147 7. European Medicines Agency. Reflection paper on t
148 he data requirements for intravenous liposomal products de
149 veloped with reference to an innovator liposomal product.
150 EMA/CHMP/806058/2009/Rev. 02.2013
- 151 8. Food and Drug Administration, Center for Drug E
152 valuation and Research (CDER). Guidance for Industry: Lip

153 osome Drug Products: Chemistry, Manufacturing, and Contr
154 ols; Human Pharmacokinetics and Bioavailability; and Label
155 ing Documentation. April 2018

156 9. Food and Drug Administration. Draft Guidance on
157 Amphotericin B: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Amphotericin%20B_%20Liposomal%20injection_RLD%20050740_RV01-16.pdf)
158 docs/psg/Amphotericin%20B_%20Liposomal%20injection_RL
159 D%20050740_RV01-16.pdf

160 10. Food and Drug Administration. Draft Guidance on
161 Doxorubicin Hydrochloride: [https://www.accessdata.fda.gov/](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Doxorubicin%20Hydrochloride_draft_Injection%20injec%20lipo_RLD%20050718_RC09-18.pdf)
162 drugsatfda_docs/psg/Doxorubicin%20Hydrochloride_draft_Inje
163 ction%20injec%20lipo_RLD%20050718_RC09-18.pdf

164 11. Food and Drug Administration. Draft Guidance on
165 Leuprolide Acetate: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfd](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Leuprolide_acetate_inj_19732_20011_20263_RV02-14.pdf)
166 a_docs/psg/Leuprolide_acetate_inj_19732_20011_20263_RV02
167 -14.pdf

168 12. Food and Drug Administration. Draft Guidance on
169 Leuprolide Acetate: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfd](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Leuprolide_acetate_inj_20517_20708_RV02-14.pdf)
170 a_docs/psg/Leuprolide_acetate_inj_20517_20708_RV02-14.pdf

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

174 f

175 14. European Medicines Agency. Committee for Medic
176 inal Products for Human use (CHMP). Guideline on the in
177 vestigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Re
178 v.1/Corr