

# 特殊注射剂技术要求

国家药品监督管理局药品审评中心

2020年7月

# 内容

一

特殊注射剂技术要求

二

案例

## 特殊注射剂技术要求

1

科学考虑

2

指导原则

3

技术要求

➤ 特殊注射剂是指:

与普通注射剂相比，其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、油溶液、胶束等。

**?**为什么“特殊注射剂”仿制药需开展人体试验

治疗等效性

临床等效性  
/相关性

生物等效性

非临床一致性

药学质量一致性

仿制药的评价

治疗等效性

临床等效性  
/相关性

生物等效性

非临床一致性

药学质量一致性

药学等效性

普通注射剂

临床等效性

生物等效性

非临床一致性

药学等效性

特殊注射剂

仿制药的评价

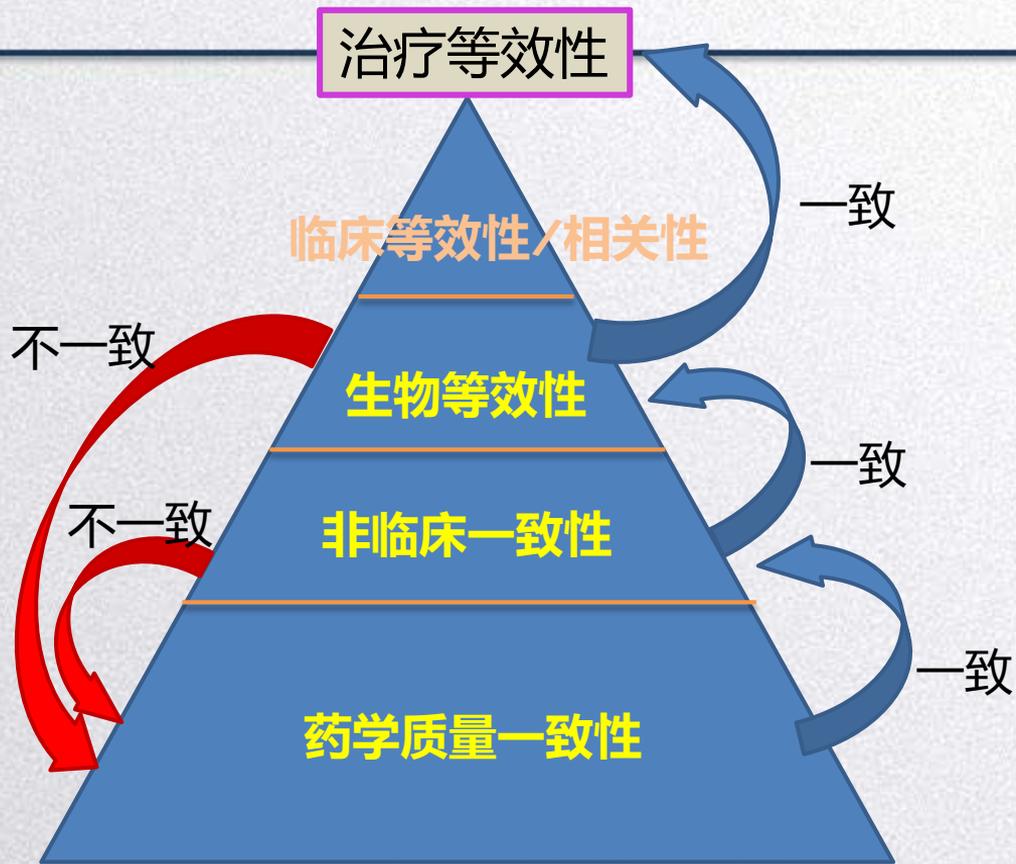
## 为什么“特殊”？（与普通注射剂相比）

- 特殊注射剂进入体内后，通常存在释药过程。药物在体内释放的速率和位置可能影响临床有效安全性。
- 特殊注射剂进入体内后可能存在体液成分吸附。
- 特殊注射剂进入体内后的分布和消除可能受到制剂影响。
- 受试制剂与参比制剂处方和工艺差异更灵敏（更显著）地导致体内药代动力学行为发生改变，从而更灵敏（更显著）地带来临床有效性和安全性改变
- 仅凭药理学体外对比研究不足以充分反映受试制剂与参比制剂体内PK行为差异以及临床有效安全性差异

- 每种特殊剂型和技术方法具有一定个性特征，需**具体特征具体分析**。
- 我国特殊注射剂仿制药**具体产品**的研究技术指导原则（待发布）
  - 《注射用紫杉醇（白蛋白结合型）仿制药研究技术指导原则（试行）》
  - 《盐酸多柔比星脂质体注射液仿制药研究技术指导原则（试行）》
- 我国《化学药品注射剂（特殊注射剂）仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》
  - CDE，2020年5月14日发布
  - **整体思路和一般原则**
  - **药学研究：我国《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》**
- 国外监管机构的技术指南
  - FDA/EMA等特殊注射剂仿制药具体产品指导原则
  - FDA/EMA等某特殊剂型研究技术指导原则

# 特殊注射剂仿制药研究的技术要求

- 特殊注射剂，由于制剂特性复杂，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，应对受试制剂**处方工艺**进一步优化后重新开展研究。



## 特殊注射剂仿制药的评价

## 一、药学质量一致性研究

(一) 处方工艺

(二) 质量研究

- 受试制剂与参比制剂处方和工艺差异更灵敏（更显著）导致体内药代动力学行为发生改变，从而更灵敏（更显著）带来临床有效性和安全性改变
- 《化学药品注射剂（特殊注射剂）仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》  
(CDE, 2020年5月)
- 《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》(CDE, 2020年5月)

## 二、非临床研究

- ✓ 基于特殊注射剂特点，在开展人体BE研究和临床等效性试验前，应进行非临床比较研究
  - ✓ 关键：合适的动物种属
  - ✓ 必要时进行组织分布比较，以充分提示受试制剂与参比制剂在系统暴露和/或在药效/毒性靶器官分布上的一致性
  - ✓ 测定血药浓度时分别测定负载药物和释放药物的浓度
- ◆ 特殊情况时，可事先与监管机构沟通。

- ◆ 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

(二) 随机对照临床试验

### (一) 人体生物等效性研究

- 一般要求和试验设计：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》、《生物等效性研究的统计学指导原则》和《高变异药物生物等效性研究技术指导原则》等相关指导原则
- **关键问题**：研究设计，受试者，样本量，检测物质，采样点，生物等效性评价指标（如部分AUC），生物等效的接受标准，等

### (一) 人体生物等效性研究

- **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
  - 健康受试者可能面临安全性风险时，建议选择适应症患者。注意保持试验期间患者病情稳定

### (一) 人体生物等效性研究

#### □ 样本量：

- 受试者例数应使生物等效性评价具有足够的统计学效力。
- 根据统计学原理科学合理设计样本量。
- 主要终点指标
- 脱落率

### (一) 人体生物等效性研究

#### □ 检测方法：

- 需经过充分验证
- 对受试制剂和参比制剂的差异具有**足够灵敏度**
- **对多个目标检测物质具有足够区分力**

### (一) 人体生物等效性研究

#### □ 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**，BE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。

## (一) 人体生物等效性研究

### □ 采血点：

- 结合具体产品制剂特性、PK特征以及PK与临床终点相关性等综合考虑，进行科学合理设计。
- 静脉滴注期间的血样：考察给药后早期释放情况以及被网状内皮系统清除等方面的差异。
- 早期采样点：考察早期体内释放或清除的差异。
- 采血时长

## (一) 人体生物等效性研究

### □ 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，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%。

## （一）人体生物等效性研究

### □ 申报资料：

- 需满足常规申报资料要求。
- 还应基于产品特点，对关键问题的科学性进行充分论证，包括但不限于：试验设计、受试者选择、样本量、采样点设计、检测物质、生物等效性评价指标（如部分AUC）等。

## （一）人体生物等效性研究

### □ 申报资料：

- 次要终点指标：通常还需提供其他如表征分布和消除的PK参数个体和平均值，以及各参数比较结果，包括但不限于**达峰时间、表观分布容积、清除率、消除半衰期**等
- 对不同检测物质，建议分别进行上述次要终点的比较分析。如果差异较大，需充分分析对临床有效安全性影响

- ◆ 临床研究通常应采用逐步递进研究策略，应首先进行人体BE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

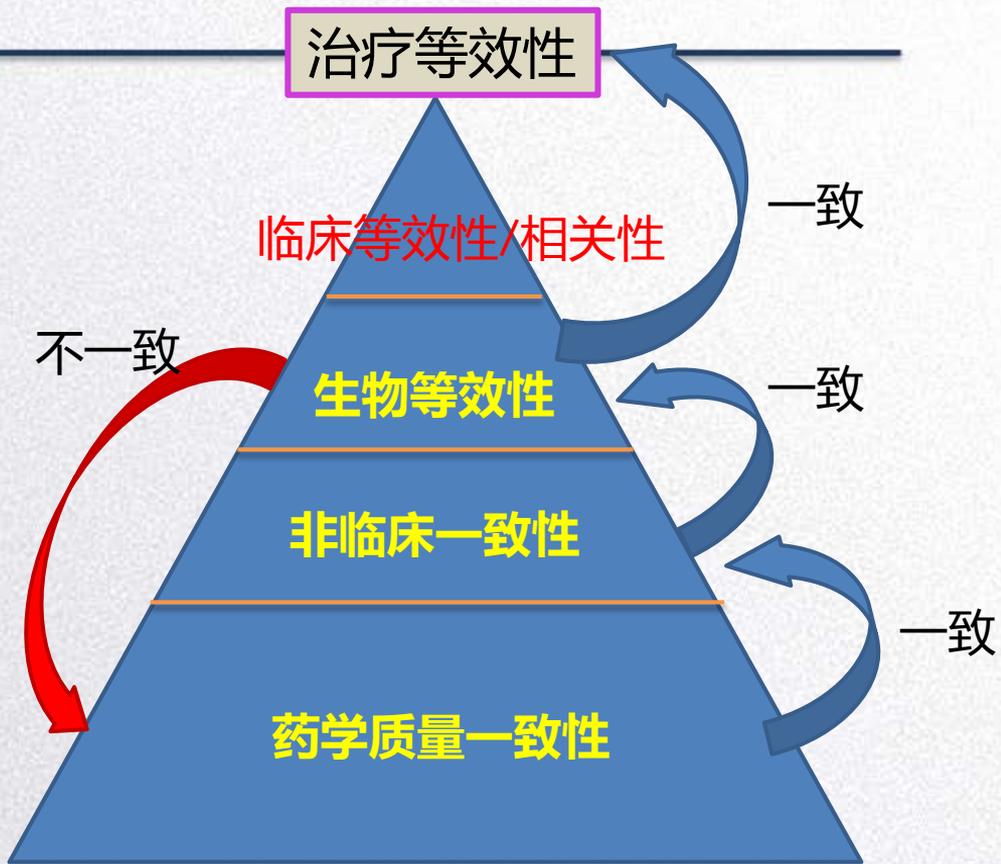
**(二) 随机对照临床试验**

## (二) 随机对照临床试验

- 并非都需进行随机对照临床试验
- 人体BE结果不等效的，应对受试制剂处方工艺进一步优化后，再重新向上开展逐步递进的对比研究

- I. 体循环中药物浓度与临床有效性或安全性相关性较差——科学性问题的
- II. 检测手段无法区分多个检测物质或准确检测某个物质——技术可行性问题
- III. 人体BE结果显示T与R存在差异，且尚不确定该差异是否会对临床安全有效性产生明显影响之时

- 建议事先与监管机构沟通。



# 内容

一

特殊注射剂技术要求

二

案例

## ◆ 药学研究

- 《盐酸多柔比星脂质体注射液仿制药研究技术指导原则（试行）》  
(待发布,硫酸铵梯度法制备)
- 《化学药品注射剂（特殊注射剂）仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》(2020年5月)
- 《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》(2020年5月).....
- 注射剂一般质量属性
- 关键质量属性 (CQAs)

## ◆ 非临床研究

### □ 与参比制剂的**血药浓度比较研究**

- 非啮齿动物，拟定临床剂量和给药途径
- 测定血浆中**总多柔比星**，和**游离的多柔比星浓度**
- 获得 $C_{max}$ 、AUC、 $t_{1/2}$ 、 $V_z$ 、CI、MRT等主要PK参数的比较结果

### □ 与参比制剂的**组织分布比较研究**

- 荷瘤动物，通常采用有效剂量
- 至少测定给药后血液、肿瘤组织、心脏和内质网较为丰富的组织（如肝、肾）的药物浓度，比较**正常组织和肿瘤组织与血液中的多柔比星药物暴露量及其比值的差异**
- 比较**仿制药与参比制剂在体内主要组织分布的差异**。

### □ 与参比制剂的**安全性比较试验**

## ◆ 生物等效性研究

□ 检测物质：游离的（非包封的）多柔比星，脂质体包封的多柔比星

□ 主要终点指标：

- $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $C_{max}$
- 建议增加脂质体包封的多柔比星的部分暴露量指标（如 $AUC_{0-48h}$ 和 $AUC_{48h-last}$ ）作为次要评价指标，同样进行90%置信区间考察

□ 等效性接受标准：

- $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $C_{max}$ 几何均值比值的90%CI应不低于80.00%，且不超过125.00%
- 脂质体包封的多柔比星：部分暴露量指标（如 $AUC_{0-48h}$ 和 $AUC_{48h-last}$ ）的等效性结论若与主要评价指标的不一致，需充分分析原因以及对临床安全有效性影响

### ◆ 药学研究

- 《注射用紫杉醇（白蛋白结合型）仿制药研究技术指导原则（试行）》（待发布）
- 《化学药品注射剂（特殊注射剂）仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》（2020年5月）
- 《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》（2020年5月）.....
- 注射剂一般质量属性
- 关键质量属性（CQAs）



## 案例2：注射用紫杉醇（白蛋白结合型）仿制药（续）

### ◆ 非临床研究

#### □ 与参比制剂的**血药浓度比较研究**

- 非啮齿动物，拟定临床剂量和给药途径
- 测定血浆中**总紫杉醇含量**，和**游离紫杉醇浓度**
- 获得 $C_{max}$ 、 $AUC$ 、 $t_{1/2}$ 、 $V_z$ 、 $Cl$ 、 $MRT$ 等主要PK参数的比较结果

#### □ 与参比制剂的**体外比较研究**

- 与人血清白蛋白结合的体外比较研究
- 全血、血浆和模拟人血浆的体外药物结合释放特性的比较研究

#### □ 与参比制剂的**安全性比较试验**



## 案例2：注射用紫杉醇（白蛋白结合型）仿制药（续）

### ◆ 生物等效性研究

- 检测物质：游离（未结合）紫杉醇，总紫杉醇
- 主要终点指标：游离紫杉醇和总紫杉醇的 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $C_{max}$
- 等效性接受标准：游离紫杉醇和总紫杉醇的 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $C_{max}$

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%

## □ 参比制剂：

- 《仿制药参比制剂目录》
- 《国家药监局关于发布化学仿制药参比制剂遴选与确定程序的公告》（2019年第25号）：先申报参比制剂，确定参比制剂后再开展研究。

## □ 说明书：

- 申请人需检索并追踪参比制剂说明书的变更情况，参考[最新版参比制剂说明书](#)，合理拟定一致性评价药品说明书。

谢 谢 ！

---