盐酸多柔比星脂质体注射液仿制药

研究技术指导原则**（征求意见稿）**

起草说明

**一、起草背景**

特殊注射剂由于制剂特性复杂，产品开发和审评的关注点与要求需要具体品种个性化考虑。因此为每个品种建立相应的指导原则能够更有效的指导仿制药的研发，加快仿制药的批准上市和一致性评价工作。

盐酸多柔比星脂质体注射液是采用硫酸铵梯度法将盐酸多柔比星包裹于PEG化脂质体内形成的特殊注射剂，相比普通的多柔比星注射液，抗肿瘤作用增加、药物半衰期延长、心脏毒性降低。目前国内已有三家仿制药批准上市。

**二、起草内容与说明**

概述部分，说明制剂的剂型特点，确立了本品作为仿制药需要进行研究的基本方面，同时强调了本指导原则仅代表药品监管部门目前对于本品的观点和认识。

整体研究思路部分，首先强调参比制剂确定的重要性。其次，结合本品特殊注射剂的特点提出研究需采用“逐步递进的对比研究策略”，即药学与非临床研究先行，而后进行生物等效性研究或临床研究，符合国内外药物研发的思路与要求。最后再次申明仿制药研究需符合相关法规及技术要求。

研究要求部分包括药学研究、非临床研究和生物等效性研究三部分。

1、药学研究：

处方部分同各国注射剂仿制药的基本要求一致，明确关键脂质辅料应按关联审评审批相关要求提供研究资料，并制定合理的内控标准，强调与参比制剂脂质辅料进行对比研究，包括各组分的比例等均应相似。

已知参比制剂采用硫酸铵梯度法制备，故在制备工艺部分明确必须采用与参比制剂相同的工艺。由于本品工艺复杂，工艺变更及批量放大可能影响产品质量和疗效，同时根据《化学仿制药注册批生产规模的一般性要求（试行）》，建议注册批和商业批的生产工艺与批量应一致。

仿制药的质量研究应符合注射剂的一般要求，其次参考FDA个药指南等文献，建议与参比制剂进行微粒特性相关的关键质量属性的对比研究，证明仿制药与参比制剂关键质量属性的一致性。部分关键质量属性下列出了建议的研究方法，并明确了对比研究样品来源和批次的要求。

在常规稳定性研究的基础上，根据剂型特点建议增加微粒相关特性的考察，此外还应关注包材相容性的研究。

2、非临床研究：

本指导原则中非临床研究内容参考《已上市化学仿制药（特殊注射剂）一致性评价技术要求》（征求意见稿），结合本品作用特点给出了具体的考察指标、评价方法以及要求，这是FDA个药指南所没有的。本指导原则将其明确提出，可帮助申请人在仿制药进入人体试验前判断其安全性、有效性、与参比制剂的体内行为一致性，为生物等效性试验/临床试验提高把握度并降低安全性风险。

3、生物等效性研究：

此项研究是判断仿制药与参比制剂临床等效的关键性研究项目。本指导原则以FDA和EMA个药指南为基础，结合《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》等相关国内指导原则，及前期已上市品种的审评经验，推荐了本品仿制药开展生物等效性试验的研究类型、试验设计、受试者要求、试验药品的批次批量要求、待测分析物、生物等效性评价依据（90% CI）等。

关于受试者的选择，由于中国、美国和欧盟获批的适应症存在差异1,2，FDA和EMA个药指南的受试者要求存在差异3,4，考虑到生物等效性试验的目的是评价仿制药与参比制剂在人体内的药动学行为是否一致，综合考虑试验的可行性等，故建议选择参比制剂国内外已经批准适应症人群为受试者。

为使本品生物等效性试验的开展更具实操性，本指导原则对生物等效性评价指标及生物等效性的接受标准等也给出了具体建议。

**三、参考文献**

1. FDA. Approved Drug Products: DOXIL (LIPOSOMAL) [EB/OL] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/label/ 2019/050718s055lbl.pdf

2. EMA. Caelyx: EPAR-Product Information. [EB/OL] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ caelyx-epar-product-information\_en.pdf

3. Food and Drug Administration. Draft Guidance on Doxorubicin Hydrochloride. Recommended Feb 2010; Revised Nov 2013, Dec 2014, Apr 2017, Sept 2018

4. European Medicines Agency. Pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride concentrate for solution 2 mg/ml product-specific bioequivalence guidance. 1 July 2019, EMA/CHMP/800775/2017