

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）

一、概述

注射用紫杉醇（白蛋白结合型）是以人血白蛋白为辅料制备的微粒制剂。与紫杉醇注射液相比，避免了聚氧乙烯蓖麻油的使用，降低了过敏性，提高了临床使用过程中患者耐受性和顺应性。

本指导原则结合注射用紫杉醇（白蛋白结合型）的制剂特点，提出仿制药开发过程中药学研究、非临床研究和生物等效性研究的技术要求，旨在为该仿制药的研发提供技术指导。

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。在符合现行法规的要求下，可采用替代的研究方法，建议提供详细的研究资料或与监管机构沟通。

二、整体研究思路

作为仿制药，应当按照国家局发布的《化学仿制药参比制剂遴选与确定程序》选择参比制剂。

注射用紫杉醇（白蛋白结合型）为经静脉注射给药的微粒制剂，应基于产品特征，采取逐步递进的对比研究策略，首先进行仿制药与参比制剂药理学和非临床的全面对比研究，然后进行人体生物等效性研究，必要时进行临床研究。若药理学研究和（或）非临床研究结果提示仿制药与参比制剂不一致，申请人应考虑对受试制剂处方工艺进一步优化后重新开展研究¹。

作为注射剂仿制药，除满足仿制药注册申报的要求外，还应符合《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》、《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》等。

三、研究要求

（一）药学研究

1. 处方

仿制药的辅料种类和用量通常应与参比制剂（RLD）相同。辅料的用量相同是指仿制药辅料用量为参比制剂相应辅料用量的 95%—105%²。

人血白蛋白是该制剂的关键成分，应采用已批准上市的人血白蛋白，由于不同来源的人血白蛋白使用的稳定剂可能存在差异，因此应考察不同供应商来源的人血白蛋白对制剂质量的影响。

对工艺过程中使用而最终去除的溶剂，如与参比制剂存在差异，应阐述理由，并研究证明上述不同不影响仿制药的安全性和有效性。

2.制备工艺

已有文献报道参比制剂采用乳化-溶剂蒸发工艺制备³，建议仿制药采用相同原理的制备工艺，如不同，应阐述理由，并研究证明上述不同不影响仿制药的安全性和有效性。

本品工艺较为复杂，应提供详细的生产工艺开发研究资料和工艺验证资料(包括无菌工艺验证资料)。建议制定合理的生产过程控制策略，如关键步骤的生产时限、关键中间体的质量控制标准和保持时限等。

应特别关注生产工艺和批量对产品质量可控性的影响，注册批和商业批的生产工艺与批量原则上应保持一致⁴。

3.质量研究

仿制药应通过体外表征证明其与参比制剂关键质量属性 (CQAs) 一致,除注射剂一般质量属性外,还应关注以下 CQAs^{5,6} :

(1) 粒子形态 : 粒子形状是微粒制剂的关键质量属性,应选择适当的方法进行研究(如,电镜法等),仿制药应与参比制剂一致。

(2) 粒度和粒度分布 : 粒度和粒度分布是本品的重要质控指标。应选择适当的方法进行研究,仿制药的粒度分布 (D10、D50、D90) 应与参比制剂一致;建议基于 D50 和 SPAN(D90-D10)/D50 或多分散系数,采用群体生物等效性分析方法进行粒度和粒度分布的对比(仿制药和参比制剂各选三批,每批不少于 10 瓶,每瓶平行测定不少于 3 次),仿制药与参比制剂应等效。

(3) Zeta 电位 : 粒子表面电荷可使本品复溶后混悬液中粒子维持稳定避免聚集。应选择适当的方法和介质进行研究,仿制药应与参比制剂一致。

(4)紫杉醇结晶状态 :本品中粒子内的紫杉醇为无定形态，溶解度远大于热力学稳定的结晶型紫杉醇，从而提高了其溶出速率和游离分数。应选择适当的方法进行研究（如，X 射线衍射和偏振光显微镜检查），证明仿制药中紫杉醇为无定形态。

(5)复溶后混悬液的两相中游离和结合型紫杉醇、游离和结合型白蛋白的比例：本品复溶后形成的混悬液中，粒子及溶液相中均含有紫杉醇及白蛋白，它们均同时以游离型和结合型存在。应选择适当的方法对复溶后粒子中与溶液相中紫杉醇与白蛋白的含量进行研究，计算粒子及溶液相中紫杉醇与白蛋白占总紫杉醇与总白蛋白的比，仿制药应与参比制剂一致。

(6)紫杉醇与白蛋白的结合属性：不同制备工艺可能导致紫杉醇与辅料人血白蛋白的结合属性不同，进而影响体内药物的作用。应选择适当的方法进行研究（如，结合率、FTIR 和 NMR），仿制药应与参比制剂一致。

(7)体外崩解动力学：本品进入体内后，呈现浓度依赖

性的纳米粒崩解与药物释放。应选择适当的方法进行研究（如，在生理盐水或模拟血浆等介质中，考察样品不同浓度下粒度随时间的变化和样品浓度与散射强度的关系）。仿制药应与参比制剂一致。

（8）复溶后混悬液经 $0.22\mu\text{m}$ 滤膜过滤后的药物回收率：粒度和粒度分布测定方法不能有效检出终产品复溶后可能存在的大颗粒，建议采用 $0.22\mu\text{m}$ 滤膜对复溶后样品进行过滤，对过滤前后药物的回收率进行研究，仿制药应与参比制剂一致。

（9）辅料人血白蛋白和终产品中人血白蛋白的各聚体比例：人血白蛋白中单体、二聚体、寡聚体和多聚体等与紫杉醇的结合属性不同，进而对本品的体内行为产生影响。应对辅料人血白蛋白中各聚体比例进行控制，降低产品的批间质量差异，并选择适当的方法对复溶后粒子中与溶液相中人血白蛋白的各聚体比例进行研究，仿制药应与参比制剂一致。

（10）复溶后混悬液的稳定性：复溶后样品在加速条件下的对比研究可进一步区分仿制药与参比制剂的理化性质

差异，如进行复溶后混悬液在 40°C 下放置 24 小时的质量对比研究，考察指标包括但不限于：性状、粒度与粒度分布、体外崩解动力学、0.22 μm 滤膜过滤后的药物回收率、紫杉醇结晶状态等，仿制药应与参比制剂一致。

应提供各项对比研究所采用的分析方法和必要的方法学验证资料，明确评价指标、标准和确定依据。

建议采用至少三批商业化规模工艺生产的仿制品与多批参比制剂进行体外对比研究。

4.稳定性研究

应进行常规稳定性考察，并结合产品说明书开展使用中产品稳定性研究。稳定性考察指标除普通注射剂 CQAs 外，还应包括微粒制剂相关的 CQAs(如，粒度和粒度分布、Zeta 电位、紫杉醇结晶状态、体外崩解动力学等)。

应结合产品特点、稳定性、包材相容性和容器密封性等研究结果证明包材选择合理。包材相容性应参照相关指导原则进行研究。

(二) 非临床研究

1.注射用紫杉醇（白蛋白结合型）是一种特殊注射剂，进入体内后存在释药的过程和体液成分的吸附等，因此仿制药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，从而带来有效性和安全性的变化，建议在临床试验前开展仿制药与参比制剂比较的药代动力学研究，以充分提示仿制药与参比制剂药代动力学行为的一致性。

通常选择非啮齿类动物进行药代动力学比较研究。采用拟定临床剂量和给药途径，设置参比制剂组，测定血浆中总紫杉醇含量和游离紫杉醇浓度，获得 $t_{1/2}$ 、 C_{max} 、AUC、 V_z 、Cl、MRT 等主要药代参数的比较研究结果。鉴于通常只有游离型药物才能在体内发挥活性，在进行血药浓度测定时需分别考察结合型药物和游离型药物的暴露量。

2.体外开展仿制药和参比制剂与人血清白蛋白结合的比较研究，以及在全血、血浆和模拟人血浆的体外药物结合释放特性的比较研究，以评价仿制药与参比制剂的一致性。

3.开展制剂安全性试验，并与参比制剂比较。

（三）人体生物等效性研究^{5,7,8}

研究类型：以药代动力学 (PK) 为终点的生物等效性研究。

研究设计：通常推荐采用单次给药、随机、交叉研究设计、空腹试验。

规格 :100mg/瓶(260mg/m² 剂量在 30 分钟内给药)

受试者：联合化疗失败的转移性乳腺癌或辅助化疗后 6 个月内复发的乳腺癌患者。

注意事项：

a.应使用商业批量的样品进行关键的生物等效性研究。

b.如果患者的健康状况不允许禁食，则两个研究周期均在相同条件下进行的情况下，申办者可在拟定研究期间提供非高脂餐。

c.如果患者的健康状况需要降低剂量或需要更改 30 分钟内给药 260mg/m² 的推荐剂量，则应退出研究。

d.患者的中性粒细胞基线计数必须 ≥ 1500 个细胞/mm³；对 ABRAXANE 产生严重超敏反应的患者不应再次服用该药物；应频繁进行外周血细胞计数；除非有临床禁忌，否则先

前的治疗应包括蒽环类药物；女性患者应不在妊娠期和哺乳期；建议有生育计划的患者在接受紫杉醇注射混悬液时采取避孕措施。

e.如果患者在两个研究周期使用的预防措施相同，则可以使用止吐预防措施。

检测物质：血浆中游离（未结合）和总的紫杉醇。

生物等效性评价指标：应提供包括仿制药与参比制剂游离和总紫杉醇的 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} ，需提供相应几何均值、几何均值比值及其 90%置信区间。

生物等效的接受标准（90% CI）：游离和总紫杉醇的 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%。

其他：注册申报时，除了上述药代动力学参数之外，还需提供其他全面的药代动力学参数的个体和平均值，包括但不限于达峰时间、消除半衰期、清除率、表观分布容积等。

四、参考文献

1. 国家药品监督管理局药品审评中心. 《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)

2. 国家药品监督管理局药品审评中心. 《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)

3. Assessment Report For ABRAXANE by the CHMP
(/EMA/47 053/2008) .

4. 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)

5. Food and Drug Administration. Draft Guidance on Paclitaxel. Recommended Sep 2012

6. Citizen Petition from Arnold Porter LLP (Celgene).
From FDA regulations.gov

7. (原) 国家食品药品监督管理总局. 《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)

8. 国家药品监督管理局药品审评中心. 《生物等效性研究的统计学指导原则》(2018 年 10 月)

