

氟维司群注射液仿制药研究技术指导原则（试行）

一、概述

氟维司群注射液是将氟维司群溶于非水溶剂中形成的溶液型注射剂，肌肉给药后形成贮库，具有缓释效果。

本指导原则结合氟维司群注射液的制剂特点，提出仿制药开发过程中药学研究和非临床研究的技术要求，并明确仿制药可豁免人体内生物等效性研究的条件。

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进行沟通。

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。

应基于注射剂仿制药的技术要求和产品特点进行研究与开发。仿制药与参比制剂药学的对比研究应全面且充分；非临床研究除制剂安全性评价外，还建议开展仿制药与参比制剂的药代动力学对比研究；上述研究结果能够充分证明仿制药与参比制剂一致时，可豁免人体内生物等效性试验¹⁻³。若药学研究和（或）非临床研究结果提示仿制药与参比制剂不一致，建议优

化后重新开展研究或选择进行人体生物等效性和（或）临床研究。

作为注射剂仿制药，在满足仿制药注册申报的要求的基础上，还应满足《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》等。

三、技术要求

（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%⁴。

本品为油溶液注射剂，所用辅料应按相关要求进行检测和关联，或由制剂注册申请人一并提供研究资料。

蓖麻油是影响氟维司群扩散和吸收的关键辅料，建议参考各国药典标准建立严格的内控标准，关注影响终产品质量的关键指标（如脂肪酸组成、游离脂肪酸/酸值、黏度、水分、过氧化值、皂化值和碘值等），并提供研究资料证明仿制药所采用的蓖麻油与参比制剂所用辅料的关键指标相近（如脂肪酸组成）。建议关注植物来源辅料中可能存在安全性相关物质（如农药残留、黄曲霉素、植物蛋白和色素等），必要时需考虑对蓖麻油进

行精制。

本品所含溶剂还包括苯甲酸苄酯、苯甲醇和乙醇，建议关注其纯度、杂质和功能性指标等可能对终产品质量的影响，内控标准应不低于国内外药典要求，必要时可考虑进行精制。

2、制备工艺

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。

本品为油溶液，建议关注生产工艺设备、管路和过滤器等的残存水，生产过程中残氧量、光照等对产品质量的影响。

批量应符合化学仿制药注册批生产规模的一般性要求⁵。

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，建议关注：

（1）蓖麻油是本品药液贮库的主要溶剂，氟维司群随其扩散和吸收达到缓释效果，蓖麻油中各脂肪酸的组成可影响药物在体内的吸收，建议对脂肪酸的组成进行研究，结合研究结果制定各脂肪酸组成限度，仿制药应与参比制剂一致。

（2）黏度影响给药后药液贮库的扩散和贮库的总表面积，

建议在不同温度下对药液的黏度进行研究，绘制温度-黏度曲线，仿制药应与参比制剂一致。

(3) 建议模拟注射部位形成释药贮库的条件及释药环境，建立适当的方法对仿制药与参比制剂进行体外释放行为的对比研究，仿制药应与参比制剂释放行为一致。

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、标准及确定依据。

建议采用至少三批代表性批次的仿制药与多批参比制剂进行体外对比研究。

4、稳定性研究

稳定性考察指标除注射剂一般质量属性外，还建议关注水分、黏度、酸值、皂化值、过氧化值、碘值等。

5、包材相容性和给药器械研究

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。包材相容性和容器密封性应参照相关指导原则进行研究。

本品肌内注射后形成药物贮库，贮库的位置可能影响氟维司群的扩散和吸收，建议进行仿制药与参比制剂给药器械方面的对比研究，如注射针头的长度与内径、预充式注射器活塞的滑动性能（如启始力、滑动力）、实际给药体积、润滑剂（如硅

油)残留量等,避免给药器械对药物吸收等产生的影响。仿制药与参比制剂的给药器械应尽可能相近,如存在差异应进行合理性论证。

(二) 非临床研究

(1) 制剂安全性试验: 建议参照相关指导原则进行本品刺激性和过敏性研究。当仿制药出现阳性结果时,建议采用参比制剂作为对照,进一步进行对比研究,根据对比研究的结果和已上市药物的临床应用情况,分析和判断其阳性结果的临床安全性风险和可接受性。

(2) 药代动力学研究: 油溶液的处方变化、制剂工艺可能会影响制剂的物理化学性质,从而影响本品局部注射的安全性、药代动力学过程及药效作用。常规药学参数考察可能不足以提示本品与参比制剂的一致性。建议开展仿制药与参比制剂在药效剂量下动物体内的药代动力学对比研究。仿制药的药代动力学特征(如 AUC、 C_{max})应与参比制剂一致。药代动力学试验设计及实施(如动物种属、样品基质、分析成分)参照参比制剂的相关研究。药代动力学研究结果的可比性,可以支持仿制药与参比制剂有效性和安全性的一致性。

四、参考文献

1. 21CFR 320.22 Criteria for waiver of evidence of in vivo

bioavailability or bioequivalence.

2. European Medicines Agency. Guideline on the investigation of bioequivalence. 20 January 2010, CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr**

3. Food and Drug Administration. Draft Guidance on Fulvestrant:https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Fulvestrant_inj_21344_RC03-12.pdf

4. 国家药品监督管理局.《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)

5. 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)

6. European Medicines Agency. Assessment report for Fulvestrant Mylan. EMEA/H/C/004649/0000