

附件 9

注射用醋酸奥曲肽微球 生物等效性研究技术指导原则

2024 年 4 月

目 录

一、概述.....	1
二、人体生物等效性研究设计	2
(一) 研究类型.....	2
(二) 受试人群.....	2
(三) 给药剂量.....	2
(四) 给药方法.....	2
(五) 血样采集.....	2
(六) 检测物质.....	2
(七) 生物等效性评价.....	2
三、人体生物等效性研究豁免	3
四、参考文献.....	3

注射用醋酸奥曲肽微球生物等效性研究技术指导原则

一、概述

奥曲肽（Octreotide）是一种人工合成的生长抑素类似物。注射用醋酸奥曲肽微球是一种长效制剂，每4周经肌肉注射给药1次，临床用于治疗肢端肥大症和胃肠胰内分泌肿瘤。

注射用醋酸奥曲肽微球遵循三相释放，包括扩散作用主导的早期突释相，释放停滞相和聚合物基质完全降解的主释放相。单次肌肉注射本品后，血清中奥曲肽浓度在给药后1小时内迅速达到第一次峰值，随后24小时内奥曲肽水平逐渐下降。此后，血药浓度再次升高并于第14天左右达到平台，并于3~4周内保持相对稳定。约在第42天后，奥曲肽的浓度伴随聚合物基质的终末降解而缓慢下降。

注射用醋酸奥曲肽微球生物等效性研究应符合本指导原则，还应参照《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》《生物等效性研究的统计学指导原则》和《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》等相关法规和指导原则要求。

二、人体生物等效性研究设计

（一）研究类型

建议采用平行设计，进行单次给药的空腹人体生物等效性研究。

（二）受试人群

健康成年受试者。

（三）给药剂量

建议给药剂量为申报的最高规格。

（四）给药方法

臀部肌肉注射。

（五）血样采集

合理设计样品采集时间，以充分表征本品药代动力学特征。

（六）检测物质

血浆中的奥曲肽

（七）生物等效性评价

建议以奥曲肽的 AUC_{0-28d} 、 AUC_{28-56d} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 为主要评价指标。生物等效性接受标准为受试制剂与参比制剂 AUC_{0-28d} 、 AUC_{28-56d} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 的几何均值比的 90% 置信区间在 80.00%~125.00% 范围内。

同时提供奥曲肽的 C_{28d} 、 $C_{max,0-24h}$ 、 $C_{max,0-28d}$ 、 $C_{max,28-56d}$ 、 AUC_{0-24h} 、 t_{lag} 参数的统计分析结果，用于进一步支持临床疗

效的可比性。

三、人体生物等效性研究豁免

若同时满足以下条件，可豁免低规格制剂的人体生物等效性研究：（1）申报的最高规格制剂符合生物等效性要求；（2）各规格制剂体外溶出曲线相似；（3）各规格制剂的处方比例相似。

四、参考文献

1. U.S. Food and Drug Administration. 醋酸奥曲肽注射混悬液说明书.2021.
2. U.S. Food and Drug Administration. Draft Guidance on Octreotide Acetate. 2014.
3. European Medicines Agency. Octreotide acetate depot powder and solvent for suspension for injection 10 mg, 20 mg and 30 mg product-specific bioequivalence guidance. 2019.
4. 国家药品监督管理局.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.
5. 国家药品监督管理局.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.
6. 国家药品监督管理局.生物等效性研究的统计学指导原则. 2018.