

《化学仿制药口服调释制剂乙醇剂量倾泻试验药学研究技术指导原则（征求意见稿）》起草说明

一、起草目的

原国家食品药品监督管理总局 2016 年发布的《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》规定了在研发缓释口服固体制剂时应进行乙醇剂量倾泻试验的体外研究但无具体试验要求，国外技术指南中对调释制剂乙醇剂量倾泻试验有所涉及，但相互之间存在一定的差异。需进一步明确乙醇剂量倾泻试验具体试验方法设计，以更好的指导企业进行研究以及统一监管要求。

二、起草过程

（一）起草前期调研论证情况

本指导原则在起草初期，调研了 EMA、FDA、WHO 及国内相关的指导原则和文献，包括调释制剂药代动力学和临床评估指导原则（EMA）^[1-7]、体外乙醇剂量倾泻试验指南（FDA）^[4]、个药指南（FDA）、质量工作组问答（EMA）^[5]、技术报告（WHO）^[6]、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^[3]等。参考上述指导原则和文献，在充分考虑了我国研究现状的基础上制定本原则。

（二）指导原则制定或修订情况

本指导原则于 2022 年 3 月拟定初稿，已列入药审中心

2022 年度指导原则制修订计划。于 2022 年 4 月 28 日进行了部门技委会审核，会后按照技委会意见进行了修订。于 5 月 23 日至 27 日在中心内部征求了意见。于 2022 年 6 月 14 日召开了专家咨询会，会后按照专家意见进行修订，形成了上网征求意见稿。

三、起草思路

国外既往的指导原则对口服固体调释制剂体外乙醇剂量倾泻试验的具体要求存在一定的差异，主要存在不明确（如：溶出条件选择、溶出曲线评估等）、不统一（如：乙醇加入浓度有差异）等问题。既往有企业存在未进行此项试验、研究不完善、提交数据不全面等问题。

本指导原则起草的主要思路是针对化学仿制药口服固体调释制剂，结合选定的参比制剂和具体品种情况，制定乙醇剂量倾泻试验研究相对统一的技术要求，满足企业研究需求和监管部门监管需求。本原则起草时充分借鉴了 EMA、FDA、WHO 及国内相关的指导原则。

四、主要内容

本指导原则的主要内容为化学仿制药口服固体调释制剂乙醇剂量倾泻试验的具体试验方法设计，如试验样品选择、溶出条件选择、溶出曲线评估、结果分析等。

以下为本原则主要内容的起草依据：

（一）研究样品选择

关于批量要求：目前无明确的仿制药国内外指导原则参考，此次建议通常选取进行试验的样品应为注册批样品，前期的研究批次数据也可提供。

关于规格选择：目前无明确的仿制药国内外指导原则参考，FDA 新药指南^[4]提出针对最高规格和最低规格进行此试验。鉴于存在不同规格参比制剂的来源可能不同等情况，仿制制剂和参比制剂的释药机理和辅料种类等也可能不同，此情况下建议选择各规格仿制制剂和相应规格参比制剂进行研究。建议首先仿制制剂各个规格均进行（比较乙醇对仿制制剂各规格的影响），其次提供各规格仿制制剂和相应规格参比制剂的对比（说明乙醇对仿制制剂和参比制剂影响的异同）。

关于批次选择：目前无明确的仿制药国内外指导原则参考。目前国内多采用 1-3 批样品进行，鼓励仿制制剂和参比制剂均采用多批样品，应包括代表性批次样品（如生物等效性批次）。

（二）溶出条件选择

关于溶出装置和转速：目前无明确的国内外指导原则参考。FDA 个药指南（若有）中明确了某特定品种的溶出装置和转速。调释制剂可能包括多段式的溶出控制，每阶段选择的转速可能存在不同。汇总统计了多个 FDA 个药指南，溶出装置和转速通常与酸性介质如 0.1N 或 pH 1.2 盐酸溶液阶段

所选择的方法一致。

关于溶出介质和介质体积：FDA 新药指南中提出 2 种介质选择的考量^[4]，FDA 个药指南（若有）中明确了某特定品种的溶出介质和介质体积。EMA 质量工作组（QWP）问答^[5]中说明应采用与常规方法相同的介质。调释制剂可能包括多段式的溶出控制，每阶段选择的溶出介质和介质体积可能存在不同。此次建议仿制制剂可结合参比制剂的 FDA 个药指南（若有）等选择介质。推荐优先选择 0.1N 或 pH 1.2 盐酸溶液作为溶出介质，若经试验证明 0.1N 或 pH 1.2 盐酸溶液介质不适用（需提供研究数据），建议采用注册标准介质。若选择其他溶出介质需提供充分依据。建议溶出介质的体积选择注册标准中相应介质阶段所使用的体积。

关于乙醇加入浓度：FDA 新药指南^[4]中明确为 0、5%、20%和 40%。FDA 个药指南（若有）中明确了某特定品种的乙醇添加浓度，汇总统计通常为 0、5%、20%和 40%。EMA 质量工作组问答^[5]中明确为 5%、10%和 20%。WHO 技术报告系列 970 附录 3^[6]指出应在常规溶出介质中添加 5%、10%、20%的乙醇进行溶出试验。综上，此次一般建议乙醇添加浓度^[4、5、6]为 0%、5%、20%和 40%。

（三）溶出曲线测定和相似性比较

关于剂量单位和时间点选择：FDA 新药指南^[4]和 FDA 个药指南（若有）中明确了剂量单位和时间点选择。

关于相似性比较：FDA 新药指南^[4]已明确相似性比较方法。此次建议明确进行 3 个层次的对比，包括仿制制剂自身对比（添加与未添加乙醇）、参比制剂自身对比（添加与未添加乙醇）、仿制制剂与参比制剂的对比。

（四）结果分析

FDA 新药指南^[4]和 FDA 个药指南（若有）中均明确了需提供完整的数据。结果分析时建议着重分析不同浓度乙醇对仿制制剂和参比制剂影响的异同。

（五）其他要求

国内外部分说明书中包含乙醇影响的提示。通常仿制制剂说明书此部分内容一般与参比制剂说明书要求相同。