

《局部起效化学仿制药体外释放（IVRT）与体外透皮（IVPT）研究技术指导原则（征求意见稿）》

起草说明

一、起草目的

目前皮肤局部给药局部起效化学仿制药已成为国内外的研发热点，该类复杂制剂在全生命周期内的开发研究及变更研究中，大多要求提供仿制药与参比制剂质量一致性以及药品变更前后安全有效一致性的证明。由于该类复杂制剂是局部起效，不能简单的通过体内 PK-BE 试验证明临床等效，给该项研究带来了挑战。

近期，国内外均发布了部分该类复杂制剂的技术指导原则或个药指南（主要集中在皮肤外用制剂），其中部分指南提出了基于 Q1、Q2 和体外关键质量属性研究的临床减免条件，但部分质量指标未明确具体的评价方法和要求。基于药审中心于 2021 年发布的《皮肤外用化学仿制药研究技术指导原则（试行）》，体外释放（IVRT）与体外透皮（IVPT）归属为体外关键质量属性研究的重要组成。本指导原则基于目前已有的技术指导原则和个药指南，建立了 IVRT 与 IVPT 的研究评价体系。

二、起草过程

（一）起草前期调研论证情况

在前期调研的基础上，结合国内外皮肤外用或经皮给药局部起效制剂的相关法规和技术指南、国内该类仿制药的申报情况和审评经验，化药药学二部组织起草了《局部起效化学仿制药体外释放（IVRT）与体外透皮（IVPT）研究技术指导原则（征求意见稿）》初稿。

（二）指导原则制定或修订情况

《局部起效化学仿制药体外释放（IVRT）与体外透皮（IVPT）研究技术指导原则》于2024年3月形成初稿。2024年5月6日经部门技术委员会讨论形成专家会讨论稿。2024年6月12日组织学术界专家和企业代表召开了专家咨询会，对讨论稿的撰写思路与主要内容等相关问题进行了深入讨论，并对指导原则的基本行文用语进行了规范，依据会议共识进行了修订。2024年6月24日，部门技术委员会对专家会的修订情况进行讨论，形成了拟对外征求意见稿。

三、起草思路

本指导原则主要基于美国药典（USP）通则<1724> Semisolid Drug Products — Performance Tests 及 FDA 于 2022 年发布的《In Vitro Release Test Studies for Topical Drug Products Submitted in ANDAs》与《In Vitro Permeation Test Studies for Topical Drug Products Submitted in ANDAs. October 2022》，参考中心于 2021 年 3 月发布的《皮肤外用化学仿制

药研究技术指导原则（试行）》及 EMA、PMDA 相关法规，同时结合国内皮肤外用或经皮给药局部起效制剂申报情况和审评经验撰写。本指导原则仅基于药品监管部门目前对于该研究方法的认知，提出科学性建议，其适用性应遵循具体问题具体分析的原则。随着技术的发展、认知的深入和经验的积累，本指导原则也将逐步进行修订和完善。

四、主要内容

本指导原则主要阐述化学仿制药 IVRT 与 IVPT 研究的方法开发、方法验证和实施的一般考虑和建议。具体包括以下内容：（1）一般要求；（2）方法开发；（3）方法验证；（4）样品分析方法验证；（5）正式测定与研究；（6）数据统计分析与等效判定。

IVRT 部分：主要介绍了基于立式扩散池的 IVRT 研究。明确了对于膜、接收介质、方法参数（试验时间与取样点、上样量与上样控制、搅拌速率）的要求。对于释放曲线，在方法开发期间，建议延长试验时间，观察何时达到释放平台期，正式研究的试验时间应充分完整反映释放曲线/药物的稳态释放动力学。同时，提出了对 IVRT 方法学验证的要求，包括设备确证、膜确证、接收介质取样确证、环境控制、线性和范围、精密度和重现性、剂量消耗、区分力（选择性、灵敏度和专属性）等。由于 IVRT 方法学验证与常见的分析方法学验证（如 HPLC 等）内容存在较大差别，建议申请人

同时结合国内外相关指南进行研究验证。此外，对检测样品分析方法验证进行了分级要求。如进行药品的处方工艺筛选及质量控制研究，可作为一般的药学研究样品进行检测。当试验数据涉及到等效性的判定时，应符合 ICH M10 生物分析方法验证及样品检测等相关法规要求。最后，对 IVRT 正式测定及等效判定的要求进行了明确。

IVPT 部分：主要介绍了基于立式扩散池的 IVPT 研究。总体框架及相关要求与 IVRT 类似。着重考虑了对皮肤模型的要求，明确了推荐使用猪皮肤，同时也列举了不推荐的皮肤模型。列举了在皮肤模型开发过程中应考虑的因素。对于 IVPT，应对皮肤屏障完整性进行测试，列举了常见的三种方法：经皮水分散失法、氙化水渗透法和电阻/电导值法。接收介质部分，为满足疏水性药物的漏槽条件，参考 FDA，推荐使用 0.1% (w/v) 到 0.2% (w/v) 的聚氧乙烯 20 油醚作为助溶剂。IVPT 的通量曲线建议包含最大（峰值）通量和此后多个时间点的通量下降情况，对于部分仅在皮肤表面（如角质层、表皮层）发挥治疗作用、渗透性较差的药物，不强制要求提供完整的 IVPT 通量曲线。同时，对供体数量和重复数进行了规定。最后，对 IVPT 正式测定及等效判定的要求进行了明确，以附录的形式阐述了统计分析方法。

五、需要说明的问题

为更好地理解本指导原则内容，需说明以下问题：

本指导原则主要适用于皮肤外用或经皮给药局部起效半固体制剂（如软膏剂、乳膏剂、凝胶剂等）。局部贴膏剂、局部贴剂等其他局部起效的剂型可参考本指导原则开展 IVRT 和 IVPT 研究。

本指导原则的适用范围包括但不限于：①处方工艺筛选、质量控制研究；②上市后变更研究；③参照相关指导原则及个药指南进行的仿制药与参比制剂的 IVRT/IVPT 对比研究。

此类药品研发过程中，处方工艺筛选、质量控制研究可参考“（2）方法开发”的要求执行。如涉及到体外关键质量属性研究的相关研究（如药学变更前后的质量一致性、仿制药与参比制剂的质量一致性），需参照“（3）方法验证；（4）样品分析方法验证；（5）正式测定与研究；（6）数据统计分析与等效判定”的要求执行。