

# 《阿片类口服固体仿制药防滥用 药学研究技术指导原则（征求意见稿）》 起草说明

## 一、起草目的

阿片类药物的滥用已在全球范围内成为日益严重的公共卫生问题。美国 FDA 自 2015 年起发布了一系列关于阿片类药物防滥用相关的行业指南。随着国内申报具有防滥用特性的阿片类药物注册申请逐渐增多，为统一审评技术要求，鼓励申请人开发具有防滥用特性的阿片类药物制剂，降低滥用风险，药审中心组织起草了《阿片类口服固体仿制药防滥用药学研究技术指导原则（征求意见稿）》，为工业界研发和审评部门技术审评提供参考。

## 二、起草过程

### （一）起草前期调研论证情况

自立项以来，起草小组对 FDA 发布的行业指南和个药指南进行翻译整理，与申报防滥用阿片类口服固体制剂的进口企业和国内企业进行多次沟通。在前期调研的基础上，结合国内外阿片类药物防滥用相关法规和技术指南、国内申报审评案例，化药药学一部组织起草了《阿片类口服固体仿制药防滥用药学研究技术指导原则》初稿。

### （二）指导原则制定或修订情况

2022年4月形成《阿片类口服固体仿制药防滥用药学研究技术指导原则》初稿，2022年7月15日经部门技术委员会讨论进行了修订和完善。2022年8月10日组织召开专家咨询会，邀请国家局药品监管司监管四处、核查中心、行业专家和业界代表对指导原则初稿进行充分的讨论和交流，依据会议共识形成征求意见稿。

### （三）征求意见采纳情况

2022年8月12日~8月18日征求了药审中心化药药学二部、统计与临床药理学部相关部门意见。

## 三、起草思路

本指导原则定位为阿片类口服固体仿制药防滥用药学研究评价，在起草过程中主要参考借鉴了FDA发布的《阿片类口服固体药物仿制药防滥用评价一般原则》相关药理学评价内容。由于具有防滥用特性的阿片类药物属于复杂仿制药，FDA发布的指南涉及药理学、临床药理学和统计学等多个专业，本指导原则重点关注体外药理学研究评价，如申请人在完成体外研究后经自我评估，认为仅完成药理学研究尚不充分时，可与审评机构沟通，讨论是否需要进行体内研究。

本指导原则与FDA《阿片类口服固体药物仿制药防滥用评价一般原则》中的药理学研究评价技术要求基本保持一致。参比制剂具有防滥用特性的，阿片类口服固体仿制药的防滥用特性应不低于参比制剂。申请人可以采用单独或联合使用

物理/化学屏障、激动剂/拮抗剂组合和厌恶剂等防滥用技术开发阿片类口服固体制剂。对于参比制剂无防滥用特性的，鼓励申请人采用合理的防滥用技术开发阿片类口服固体制剂。

本指导原则基于当前科学认知，随着科学研究的进展，本指导原则中的相关内容将不断修订完善。

#### 四、主要内容

本指导原则主要分为七个部分，分别为概述、总体考虑、常见的防滥用技术、评价原则、防滥用特性评估、附件和参考文献。

第一部分 概述：简要介绍本指导原则的起草背景、目的和适用范围。

第二部分 总体考虑：明确了责任主体、防滥用特性药学研究的基本评价思路、药品生命周期管理理念、沟通交流机制。

第三部分 常见的防滥用技术：介绍了阿片类口服固体仿制药常见的防滥用技术，包括物理/化学屏障、激动剂/拮抗剂组合、厌恶剂等。

第四部分 评价原则：明确了仿制药与参比制剂防滥用特性对比的 5 项评价原则，包括采用逐级研究的方法、基于参比制剂防滥用特性进行评估、选择有效的物理处理方法、选择合理的体外对比研究样品、与参比制剂进行可提取性对

比研究。

第五部分 防滥用特性评估：包括物理处理评估和可提取性评估、目标防滥用特性评估两部分内容。

物理处理评估和可提取性评估：介绍了物理处理和可提取性研究的方法、评价指标及评估策略。申请人应通过研究选择最有效的物理处理方法，并应采用经过最有效物理处理后的样品开展相应防滥用特性研究。结合逐层研究的评估思路，合理对比研究评估仿制药和参比制剂的可提取性。

目标防滥用特性评估：明确了鼻吸、注射、抽吸和口服四种滥用途径下的防滥用特性药学评估研究内容。

第六部分 附件：包括可提取性评估决策树和不同滥用途径的药学研究评价决策树。

## 五、需要说明的问题

阿片类药物防滥用技术通常只能达到在某些滥用途径的防滥用效果，参比制剂说明书中也通常只标示经审评认可的部分滥用途径。FDA 现行指南中要求对仿制药与参比制剂在所有滥用途径下进行对比研究。考虑到阿片类药物为管制药品，参比制剂获取存在一定难度，所有滥用途径下的对比研究需耗费较大的样品量，为鼓励国内企业研发，专家会针对仿制药是否需与参比制剂进行所有滥用途径的对比研究进行了讨论。会议最终按监管及行业专家的多数意见形成现阶段的征求意见稿意见，即：在评价四种滥用途径的防滥

用特性时，根据参比制剂的特点进行综合分析与风险评估，开展科学合理的试验研究。针对参比制剂目标防滥用途径，仿制药应与参比制剂进行充分的对比研究，且防滥用特性应不低于参比制剂；针对参比制剂说明书中未明确的防滥用途径，申请人应对该滥用途径进行评估，提供相关研究数据，基于风险可适当简化该滥用途径下的对比研究。

另外，根据专家研讨会后专家反馈意见，对本指导原则框架结构进行了调整，将“物理处理评估和可提取性评估”与“目标防滥用特性评估”合并为一个章节“防滥用特性评估”。