·新药注册与审评技术·

FDA 复杂仿制药的监管现状研究

孙　昱[1],徐　敢[2],汪　祺[3]
(1 国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100022;2 北京中医药大学,北京 102248;
3 中国食品药品检定研究院,北京 100050)

[摘要]　本文从两方面对 FDA 复杂仿制药(非生物复杂药物)的现状进行分析:复杂仿制药的药物等效性、生物等效性技术评价的可行性及 FDA 面对复杂仿制药质疑和挑战的应对策略。总结了 FDA 面对复杂仿制药的科学挑战,运用监管科学大力推动科学研究,推动的方式包括制定科学研究计划、确定研究的重点领域、设立课题、总结年度科学研究成果、加强与业界的沟通交流。FDA 定义的复杂仿制药包含天然来源的复杂活性成分,其复杂仿制药的研究思路有可能为中药同名同方药技术评价提供参考。

[关键词]　复杂仿制药;非生物复杂药物;药物等效性;生物等效性;监管科学
[中图分类号]　R95　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1003－3734(2021)06－0496－05

Research on the current regulatory status of FDA on complex generic drugs

SUN Yu[1], XU Gan[2], WANG Qi[3]
(1 *Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing* 100022, *China*;
2 *Beijing University of Chinese Medicine, Beijing* 102248, *China*; 3 *National Institutes for Food and Drug Control, Beijing* 100050, *China*)

[**Abstract**]　This article analyzed the current regulatory situation of FDA on complex generic drugs(nonbiological complex drugs) from two aspects: First, the feasibility of technical evaluation of pharmaceutical equivalence and bioequivalence of complex generic drugs; second, FDA's response strategy to the doubts and challenges of complex generic drugs. The complex generic drugs defined by the FDA contain natural-sourced complex drug substances. The article summarized the FDA's measures using regulatory science to vigorously promote scientific research when facing scientific challenges of complex generic drugs. The methods of promotion include formulating scientific research plans, identifying key research areas, setting up topics, summarizing annual scientific research results, and strengthening communication with the industry. The thoughts of FDA on complex generic drugs may be used as a reference for the technical evaluation of traditional Chinese medicines with the same name and same prescription.

[**Key words**]　complex generic drug; nonbiological complex drug; pharmaceutical equivalence (PE); bioequivalence (BE); regulatory science

复杂仿制药的市场巨大,将这种仿制药推向市场的成本很高,该领域的仿制药竞争者较少。另外,由于复杂的仿制药主要用于治疗慢性和危及生命的疾病,因此仿制药生产商对这一细分市场表现出很高的兴趣。FDA 面对复杂仿制药(又称非生物复杂药物,non-biological complex drug, NBCD)的质疑和挑战,采取了一些积极的响应措施,并获得了阶段性进展。由于 FDA 定义的复杂仿制药包含天然来源的复杂活性成分,例如来源于猪肠的依诺肝素钠注射液,或口服植物药“crofelemer”等,其复杂仿制药的研究思路有可能为中药同名同方药技术评价提供参考。因此本文从两方面对 FDA 复杂仿制药的现

[基金项目]　国家自然科学基金资助项目(81503347,81503068);北京中医药大学中央高校基本科研业务费项目(2021-JYB-XJSJJ037)
[作者简介]　孙昱,女,博士,主要从事药品政策及技术评价研究。E-mail:sunyu_amber@126.com。
[通讯作者]　徐敢,男,副教授,主要从事药事监管科学和药物经济学研究。E-mail:xgcg@163.com。汪祺,女,博士,副研究员,主要从事中药毒理研究。联系电话:(010)67395282,E-mail:sansan8251@sina.com。

状进行分析:① 复杂仿制药的药物等效性、生物等效性技术评价的可行性。② FDA 面对复杂仿制药质疑和挑战的应对策略。

1 FDA 复杂仿制药的概况

“即将发布的针对特定药品的通用仿制药开发指南”[1]给出了“什么是复杂仿制药”的相关概念说明。复杂仿制药产品包括:① 复杂的活性成分[例如肽、高分子化合物、原料药(API)的复杂混合物、天然来源的成分]。② 复杂的配方(例如脂质体、胶体)。③ 复杂的递送途径(局部作用药物,例如皮肤病产品和复杂的眼科产品以及耳用制剂,可配制成悬浮液、乳剂或凝胶剂)。④ 复杂剂型(例如透皮药、定量吸入器、缓释注射剂)。⑤ 复杂的药品器械组合产品(例如自动注射器、定量吸入器)。具体实例有[2]:复杂的活性成分依诺肝素、盐酸考来韦仑等;复杂的配方盐酸阿霉素(脂质体);复杂的递送途径洛替泼诺依特博酸酯眼药悬浮液;复杂剂型罗替戈汀(透皮贴剂);复杂的药品器械组合产品 Mometa-鼻腔喷雾。

该指南的网页还显示了针对复杂仿制药产品计划中新产品特定指南(Product-Specific Guidance, PSG),以及针对复杂仿制药产品的计划修订 PSG 信息。可以看到,FDA 已将 2012 年批准的植物药“crofelemer”列入新的产品特定指南计划。

对于复杂仿制药,难以证明与参比制剂在药物等效性和生物等效性方面等效,这是由于分子结构的复杂性以及与之相关的新颖性。因此,需要额外的研究来证明这种相似性。可以说,复杂仿制药的批准也具有简单仿制药和生物仿制药的特征[2],详见表 1。

表 1 复杂仿制药概况——药物等效性和生物等效性的要求

序号	产品类型	药物等效性和生物等效性的证明
1	简单药物	简单
2	生物制品	略有挑战
3	复杂药物	① 对于大多数复杂的药物,例如脂质体、低分子量肝素、聚合胶束等,要证明 PE 和 BE 都是非常具有挑战性的。 ② 对于其他 NBCD,例如局部用药、吸入器和狭窄的治疗指数药物,PE 的论证很简单,而 BE 的论证却极具挑战性。

由表 1 可知,证明复杂仿制药的药物等效性和生物等效性的难度大于普通仿制药以及生物制品。

2 FDA 收到的关于推进复杂仿制药开发的建议

2017 年 12 月,美国政府问责局(Government Accountability Office, GAO)发表了一份报告“仿制药:FDA 应该公开发布和修订非生物复杂药物指南的计划”[3]。该报告仅针对非生物复杂药物 NBCD,探讨了其复杂的特性、FDA 的计划、行业利益相关者的观点和普遍存在的问题。对于这种非生物复杂药物,其物理或化学特性的表征因药物活性成分或制剂的复杂性而变得困难。

GAO 通过检索文献总结出 NBCD 仿制面临的挑战,并列出了可考虑采取的解决措施,在此基础上与利益相关者(例如仿制药研发人员、文献作者、FDA 工作人员)进行了充分的探讨,得到一份含合理建议的报告,报告的内容包括以下 4 个方面。

2.1 NBCD 仿制面临的挑战

2.1.1 证明药物等效性(药学上的等效性) 复杂仿制药的药物等效性包括相同的有效成分、相同的药物含量(强度)、相同剂型、相同的递送途径。根据 GAO 查阅的文献,如果无法完全表征药物的结构和其他特性,则在 NBCD 的情况下很难证明参比制剂和仿制药的活性成分是等效的。在后续与利益相关方的探讨可知,业界对于能否以现有科学方法证明药物等效性存在分歧;FDA 认为,证明这种等效性可能具有挑战性,随着科学的发展,当前正在挑战的问题将来可能不再是挑战。

2.1.2 证明生物等效性 复杂仿制药的生物等效性包括给药后吸收速率和吸收程度无明显差异,在类似条件下以相同摩尔剂量给药时可在药物作用部位获得。根据 GAO 查阅的文献,由于传统的生物等效性测试(测量血浆中的药物浓度)可能无法反映出药物性能,因此很难证明仿制药 NBCD 在与参比制剂相同的时间内提供了相同数量的活性成分。

在后续与利益相关方的探讨可知,业界表示可以尝试克服这一困难;FDA 认为,在使用常规生物等效性方法分析 NBCD 的药物时,证明 NBCD 仿制药的生物等效性可能具有挑战性,但表示可以依靠其他方法。具体来说,FDA 法规提供了 FDA 可以评估血浆浓度以外的生物等效性的 5 种方法。替代方法包括比较其他体液中药物的浓度以及比较患者对 2 种产品的反应的临床数据。此外,不需要仿制药研发者在人体中进行测试以证明所有药物的生物等效性。例如,对于直接注射到血液中且具有与参比制剂相同浓度的相同活性和非活性成分的溶液,生

物等效性被认为是相同的。

2.2 天然来源的依诺肝素钠注射液仿制产品等效性评价

在 FDA 批准的复杂仿制药产品中,选取天然来源的复杂仿制药依诺肝素钠注射液进行举例说明。依诺肝素钠注射液(enoxaparin sodium injection, Lovenox)来源于猪肠,首个仿制药获批时间为 2010 年,截止到 2017 年已有 3 个仿制药由 FDA 批准上市。对于依诺肝素钠注射液的仿制产品,FDA 从以下几个方面对其进行等效性评价:① 通过较全面的化学表征数据来确定是否等效。② 通过评估生物学测定中的其他数据来确认活性成分的相同性,从而补充了特征数据。③ 考虑了来自动物模型和其他测试的数据以评估杂质,以确认该仿制产品的免疫原性风险不超过参比制剂。④ 由于这种药物是直接注射使用,故放弃了对其体内生物等效性的证明要求。

2.3 复杂仿制药等效性评价监管科学研究项目的示例

FDA 建立了《仿制药使用者费用修正案》(Generic Drug User Fee Amendments, GDUFA)监管科学研究计划,以支持促进仿制药开发的项目。从 2014—2017 年的每个财政年度,FDA 都将“复杂产品的等效性”列为 GDUFA 监管科学研究重点。研究项目的示例详见表 2。

表 2 复杂仿制药等效性评价的监管科学研究项目

序号	项目名称
1	开发生物相关的体外测定法以确定肠胃外铁络合物产品中的不稳定铁
2	肠胃外微球药物产品的体外体内相关性
3	复杂肠胃外脂质体制剂的溶出方法评估
4	脂质体阿霉素产品药物释放测定的开发
5	基于水凝胶的微粒制剂体外溶出仪的研制
6	两性霉素 B 脂质体体外释放方法的评价
7	基于生理的药动学模拟的长效可注射微球开发
8	计算药物递送;利用预测模型开发生物等效的仿制长效注射剂
9	原料、制造变量和储存条件对长效释放微球产品释放性能的影响
10	评价纳米药物生物等效性的新方法
11	微球药物产品中肽相互作用的研究
12	混合聚合物药物递送系统的先进分析技术
13	两性霉素 B 脂质体制备的关键工艺参数
14	脉冲微透析用于眼用乳剂的体外释放

由表 2 可知,FDA 的监管科学研究多聚焦于高风险制剂(注射剂、眼用制剂)或复杂制剂(微粒、脂质体)。FDA 承诺每年举办一次公开研讨会,以征求业界对 GDUFA Ⅱ(2018—2022)监管科学研究计划的意见。利益相关者大部分对这些监管科学课题表示支持,并表示期望 FDA 开放实施利益相关者对特定研究活动的建议。

2.4 GAO 给 FDA 的建议

① 为了增加透明度,FDA 应发布非生物复杂药物的新产品特定指南的计划。② 为了增加透明度,FDA 应发布对非生物复杂药物的现有产品特定指南进行重大修订的计划。

3 FDA 为增加复杂仿制药的可及性所做的努力

3.1 2020 年复杂仿制药科学研究计划

FDA 的仿制药办公室(Office of Generic Drugs, OGD)共同进行内部和外部研究,以对此类复杂仿制药进行评估。通过举办与行业利益相关者共同探讨的公共研讨会,并举办网络研讨会及培训会议,进一步增强业界对于复杂仿制药研发和评估的理解。FDA 制定的《2020 财年仿制药使用者费用修正案(GDUFA)科学与研究优先措施》[4],包括以下 5 个方面。

3.1.1 复杂的活性成分、配方或剂型 ① 改进用于分析复杂活性成分中化学成分、分子结构和分布特征的高级分析。② 改善粒径、形状和表面特性,以支持悬浮和胶体药物产品在治疗上的等效性证明。③ 建立计算机预测、体外和动物模型,以评估制剂的免疫原性风险或仿制药中的杂质差异。④ 为长效可注射药物开发预测性体外 BE 方法,包括鉴定这些产品的关键质量属性(CQA)。⑤ 开发更好的方法来评估仿制固体口服阿片类药物的滥用情况,包括体内鼻研究的体外替代方法。

3.1.2 复杂的递送途径 ① 通过复杂的递送途径(例如鼻腔、吸入、皮肤、眼用)改善基于药物的生理学药动学(physiologically based pharmacokinetic, PBPK)模型。② 在所有局部皮肤病学产品中扩展基于表征的 BE 方法。③ 在所有非溶液性眼科产品中扩展基于表征的 BE 方法。④ 开发一种更有效的替代方法,替代吸入性糖皮质激素在 1 秒内使用强制呼气量(forced expiratory volume in 1 second, FEV1)的可比较的临床终点 BE 研究。⑤ 为局部作用的鼻用产品开发可比较的临床终点 BE 研究的替代方案,这些产品对局部递送的差异更具预测性和敏感性。

3.1.3 复杂的药物器械组合 ① 评估用户界面

(user-interface)中与参比制剂(reference listed drug, RLD)的已识别差异对复杂的仿制药物器械组合产品的治疗等效性的影响。② 为器械性能比较制定标准,以支持通过体外方法进行 BE 演示并消除对体内 BE 的需求。

3.1.4 BE 和治疗等效性评估的工具和方法 ① 改善定量药理学和 BE 试验模拟,以优化复杂仿制药产品的 BE 研究设计。② 整合预测溶出度、PBPK 和药动学/药效学(PK/PD)模型,建立仿制药生物等效性标准。③ 扩展对非专利药物中辅料作用的科学理解,以支持将 3 类生物豁免的生物制药分类系统(biopharmaceutics classification system, BCS)扩展到药物配方差异大于 FDA 指南中当前建议的产品。④ 开发方法和集成技术解决方案,使 FDA 可以利用大数据集(例如生物等效性研究报告、电子健康记录、替代/使用模式、药物安全性数据和药物质量数据)来支持监管决策并改善仿制药替代品的上市后监管。

3.1.5 待研究的项目 在以上 4 个研究方向的基础上,进一步细化了具体的待研究项目,并使每个待研究项目可对应到上述 4 个研究方向的相关条目,详见表 3。

表 3 2020 年 FDA 仿制药相关待研究项目

序号	项目名称
1	新型复杂 API 的表征,例如寡核苷酸,可为专论标准和质量标准的发展提供信息,并提供更清晰的需要表征的批次数量[A1]
2	表征研究,以确保复杂注射剂的药物产品相同[A4],以及复杂混合物和肽的 API 相同[A1]
3	粒度测量和统计评估方法可支持将体外 BE 方法用于简单的[药物]悬浮液,例如眼科悬浮液和肠胃外悬浮液[A2]
4	动物模型在支持体外-体内相关性(IVIVC)发展和体外/体内桥接中的效用[A4,B3]
5	FDA 开发和验证用于局部作用药物的 PBPK 模型,以支持体外 BE 方法并建立局部和全身暴露之间的关系[B1]
6	在体外渗透测试(IVPT)中,如何处理低于定量限(BLOQ)值,异常值以及丢失或不平衡的数据(由于设备故障)[B2]
7	设计适当的比较人为因素研究,以支持评估用户界面设计中的差异[C1]
8	透皮贴剂粘附对 PK 分布的模型影响[D1]
9	为需要稳定状态的多剂量 BE 研究开发替代方法,尤其是对于长效可注射产品[D1,A4]
10	使用生物相关工具扩展 BE 的替代溶出方法[D2]
11	使用内源性化合物的定量模型来确定相对于基线的变化水平是否可能混淆 BE 的确定并优化 BE 研究设计[D2]
12	改进定量模型以更好地预测糖醇对溶液生物等效性的影响[D2]
13	避免对高溶解度 IR 药物产品使用联邦研究(fed studies),包括建立模型以改善联邦研究的预测以及对 FDA 和行业数据集的分析[D2]
14	研究替代体内 BE 的体外替代方法[D2]
15	支持桥接研究的方法(旨在确定美国和外国产品之间的相似程度),尤其是在美国样品仅足以进行过渡研究而不能进行关键研究的情况下[D2]
16	扩大对辅料作用的科学理解和支持,以及对定性或定量不含相同制剂(非 Q1/Q2)的药物进行 3 类生物豁免的方法,包括建模方法,以增进对辅料与胃肠道生理环境之间相互作用的理解,即胃肠道的生理环境对药物腔内浓度、转运、肠道代谢和肠壁通透性的影响(包括高或低通透性值对 BE 风险的影响)[D3]
17	研究常用辅料家族的毒理作用等级范围,以支持桥接研究[D3]
18	挖掘未提交的 BE 数据集(通过与仿制药行业合作获得)以了解 RLD 批间差异和处理异常值[D4]
19	当原因与测试制剂无关时,开发替代方法以解决临床 BE 研究中的异常问题[D4]
20	贝叶斯方法在促进仿制药开发中的应用[D4]

3.2 2019 年复杂仿制药科学研究报告

根据 FDA 在 2019 年度对于复杂仿制药的研究成果[5]可知,每个研究领域的与业界合作的研究课题、FDA 内部研究课题、新发布或修订的产品特定指南或一般指南、发表的文章、会议海报及 ppt 交流等信息,详见表 4。

表 4 2019 年 GDUFA 研究报告

序号	研究领域	与业界合作课题/个	FDA 内部研究课题/个	产品特定指南/一般指南/份	文章/篇	会议海报及 ppt 汇报/份
1	具滥用威胁的阿片类药物产品	5	7	0	3	12
2	复杂的注射剂、配方和纳米材料	3	9	8/0	12	13
3	复杂的混合物和多肽	4	8	5/0	0	3
4	数据分析	5	5	0	6	4

续表 4

序号	研究领域	与业界合作课题/个	FDA 内部研究课题/个	产品特定指南/一般指南/份	文章/篇	会议海报及 ppt 汇报/份
5	药物器械组合产品	3	6	28/2	1	12
6	吸入和鼻腔给药	20	9	8/0	12	28
7	局部作用的基于生理的药动学模型	19	12	1/0	11	25
8	长效注射剂和植入剂	11	1	0	9	14
9	眼用制剂	4	8	17/0	4	14
10	口服吸收模型和生物等效性	8	12	2/0	9	16
11	患者替代研究	9	1	2/0	15	5
12	定量临床药理学	10	9	2/0	9	23
13	局部皮肤用药	16	2	18/2(与第 5 项的 2 份一般指南相同)	2	47
14	共计	117	89	91/2	93	216

由表 4 可知,从设立的课题来看,以下几个方面为重点研究领域:吸入和鼻腔给药、局部作用的基于生理的药动学模型、口服吸收模型和生物等效性、定量临床药理学、局部皮肤用药。

3.3 复杂仿制药 2019 年度工作进展

根据 FDA 2019 年仿制药年度报告[6]可知,关于复杂仿制药有以下信息:① 2019 年批准了 110 种复杂仿制药,占仿制药产品批准总量的 11%。② 发布了 269 种复杂仿制药的产品特定指南(新的和修订的)[7],在 2019 年发布的 PSG 中有一半以上用于复杂产品。③ 发布了 1 个工作程序文件《评估和指导产品开发和提交前的 ANDA 会议》[8]。④ 召开了 1 个 2019 年复杂的通用药品开发研讨会[9]。⑤ 发布了 1 个新网页“即将发布的针对特定药品的通用仿制药开发指南”[1],以描述 FDA 计划在未来 12 个月内发布复杂药物产品(由 GDUFA Ⅱ承诺书所定义)的新的和修订的 PSG,该网页回应了 GAO 的报告——要求 FDA 宣布其发布和修订复杂仿制药产品 PSG 的计划。

4 结语

通过分析 FDA 收到的来自 GAO 对复杂仿制药的分析报告,以及 FDA 应对复杂仿制药的科学挑战所做的努力,可得以下信息:① 证明复杂仿制药的药物等效和生物等效具有一定难度。② FDA 面对复杂仿制药的科学挑战,在监管过程中大力推动科学研究,推动的方式包括制定科学研究计划,确定研究的重点领域,设立课题,总结年度科学研究成果(新发布或修订的指南、发表的文章),加强与业界的沟通交流(与业界进行课题合作、举办网络研讨会及培训会议)。③ 基于一系列的科学研究,2019 年批准的复杂仿制药数量达到 100 种以上。

从 FDA 复杂仿制药的研究现状来看,中药同名同方药所涉及的药物等效性及生物等效性评价存在一定难度,尚需更多的专家学者关注并参与研究工作。从 FDA 面对复杂仿制药质疑和挑战的应对策略来看,同名同方药或中药新药技术评价所面临的难点,可考虑应用监管科学的研究思路,确定重点研究领域,充分与业界、学界互动,共同攻克难题。

[参 考 文 献]

[1] FDA. Upcoming Product-Specific Guidances for Complex Generic Drug Product Development[EB/OL]. (2020). https://www.fda.gov/drugs/guidances-drugs/upcoming-product-specific-guidances-complex-generic-drug-product-development.

[2] LUNAWAT S, BHAT K. Complex Generic Products: Insight of Current Regulatory Frameworks in US, EU and Canada and the Need of Harmonisation[J/OL]. (2020). https://doi.org/10.1007/s43441-020-00114-6.

[3] United States Government Accountability Office(GAO). GENERIC DRUGS: FDA Should Make Public Its Plans to Issue and Revise Guidance on Nonbiological Complex Drugs[EB/OL]. (2018). https://www.gao.gov/assets/690/689047.pdf.

[4] FDA. Generic Drug User Fee Amendments (GDUFA) Science and Research Priority Initiatives for Fiscal Year 2020[EB/OL]. (2019). https://www.fda.gov/media/132370/download.

[5] FDA. FY2019 GDUFA Research Report: Patient Substitution[EB/OL]. (2020). https://www.fda.gov/media/135187/download #page=1.

[6] FDA. 2019 Office of Generic Drugs Annual Report[EB/OL]. (2020). https://www.fda.gov/media/135329/download.

[7] FDA. Product-Specific Guidances for Generic Drug Development[EB/OL]. (2020). https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/psg/index.cfm.

[8] FDA. Evaluating Requests for and Conducting Product Development and Pre-Submission Pre-ANDA Meetings[EB/OL]. (2019). https://www.fda.gov/media/130874/download.

[9] FDA. Regulatory Education for Industry: 2019 Complex Generic Drug Product Development Workshop-Sep. 25 – 26, 2019[EB/OL]. (2019). https://www.fda.gov/drugs/cder-small-business-industry-assistance-sbia/regulatory-education-industry-2019-complex-generic-drug-product-development-workshop-sep-25-26-2019.

编辑:王宇梅/接受日期:2020 – 10 – 20