

我国化学仿制药参比制剂遴选与管理方式浅析

张卓成^{1,2},李芳²,安娜²,涂家生¹,孙春萌¹,宁黎丽²

(1 国家药品监督管理局药物制剂及辅料研究与评价重点实验室,中国药科大学药学院药剂系,南京 210009; 2 国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100022)

[摘要] 参比制剂作为仿制药的标杆,是仿制药质量和疗效一致性评价研究的对照药品,其遴选工作是开展药品仿制的起点,对仿制药研究具有重要意义。本文将全面梳理我国参比制剂遴选工作的政策要求,对比中美两国监管机构对参比制剂的管理方式,并对我国参比制剂目录未通过品种与已发布化学仿制药参比制剂调整情况进行分析,以期进一步明晰我国仿制药参比制剂的遴选原则,理清参比制剂遴选思路,为申请人选择参比制剂提供参考。

[关键词] 化学仿制药;参比制剂;一致性评价

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)05-0476-05

Introduction to selection and management of reference listed drug for chemical generic drugs in China

ZHANG Zhuo-cheng^{1,2}, LI Fang², AN Na², TU Jia-sheng¹, SUN Chun-meng¹, NING Li-li²

(1 *National Medical Products Administration Key Laboratory for Research and Evaluation of Pharmaceutical Preparations and Excipients, Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China*; 2 *Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China*)

[Abstract] Reference listed drug, as the benchmark of generic drugs, is the reference drug for the consistency evaluation of quality and efficacy of a generic drug. As the starting point of developing a generic drug, reference listed drug selection is of great significance in the whole process of research and development. This paper comprehensively reviews the policy requirements of reference listed drug selection, and compares the regulation patterns on reference listed drug in China and the United States. Moreover, the common issues on those refused reference listed drug applications are summarized, and the reasons on reference listed drug alteration are analyzed. Consequently, it is expected that the principles and approaches of reference listed drug selection would be further clarified for the reference of the applicants.

[Key words] chemical generic drugs; reference listed drug; consistency evaluation

[作者简介] 张卓成,男,硕士研究生,研究方向:药学,工业药剂学,仿制药质量和疗效一致性评价。E-mail:ztc_cpu@163.com。

[通讯作者] 涂家生,男,教授,博士生导师,研究方向:药物新制剂与制剂新技术,药用辅料,药品监管。联系电话:(025)83271305, E-mail:jiashengtu@cpu.edu.cn。孙春萌,男,教授,博士生导师,研究方向:药物新制剂与制剂新技术,药用辅料,药品监管。联系电话:(025)83271305, E-mail:sunempharm@cpu.edu.cn。宁黎丽,女,主任药师,主要从事药品审评和一致性评价工作。联系电话:(010)85242655, E-mail:ningll@cde.org.cn。

2015年8月,国务院发布《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(国发〔2015〕44号)^[1],自此我国全面启动了仿制药质量与疗效一致性评价工作,并明确药品生产企业应将其产品按照规定的方法与参比制剂进行质量与疗效一致性评价。仿制药的一致性评价与参比制剂密切相关,参比制剂是仿制药研发的起点,也是仿制药研发的终点,已经成为药品研发和审评的标杆。

对于参比制剂遴选原则的正确理解和应用,有利于从源头理清研发思路,推动仿制药研发和一致性评价的高效开展。本文通过分析中美两国监管机构对于参比制剂的管理方式,从而对于我国化学仿制药参比制剂遴选与管理进行回顾与讨论,进一步明确化学仿制药参比制剂的遴选原则。

1 中国仿制药质量和疗效一致性评价参比制剂相关政策梳理

参比制剂是指经国家药品监管部门评估确认的仿制药研制使用的对照药品,其遴选与公布应按照国家药品监管部门相关规定执行^[2]。在我国,一般采用境内外首个获批上市且具有完整和充分安全性、有效性数据的原研药品或在美国、日本或欧盟等批准上市并获得参比制剂地位的国际公认同种药品^[3-4]。

2016年3月,国务院办公厅发布《国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》(国办发[2016]8号)^[5],共提出6点意见,包括明确评价对象和时限、确定参比制剂遴选原则、合理选用评价方法、落实企业主体责任、加强对一致性评价工作的管理、鼓励企业开展一致性评价工作,自此也拉开了参比制剂遴选的序幕。2019年3月,国家药品监督管理局(National Medical Product Administration, NMPA)发布《关于发布化学仿制药参比制剂遴选与确定程序的公告》(2019年第25号)^[3],明确了化学仿制药参比制剂遴选与确定程序、遴选原则、遴选路径以及确定程序,由国家药品监督管理局药品审评中心(Center for Drug Evaluation, CDE)对外公示审议结果,公示期为10个工作日,公示后,报NMPA发布。截至2022年7月15日,NMPA已发布55批参比制剂,涉及2125个品种,5378个品规。

2 中国和美国参比制剂遴选政策比较

2017年1月,美国FDA发布了题为“Referencing Approved Drug Products in ANDA Submissions”

的新指南草案,并于2020年10月正式定稿,指南明确了reference listed drug (RLD)与reference standard (RS)的概念与确认方式。FD&C法案和美国FDA法规要求ANDA申请人在其ANDA申请中,须“参照”特定上市药物开展药学研究作为其获得ANDA批准依据,该上市药物为RLD。RS由美国FDA指定,是ANDA申请人在ANDA品种研制过程中开展必要的体内生物等效性(bioequivalence, BE)研究时须使用的药品^[6]。美国FDA通常选择RLD作为RS,若RLD具有多个批准剂量,美国FDA通常选择最高剂量作为RS。如果美国FDA无法选择RLD作为RS(例如,出于安全性和有效性以外的原因而将RLD撤出销售),则会考虑先前批准的与该RLD等效的仿制药作为RS,这种情况下,所选择的RS一般是市场上销售额最高的产品。

美国的RLD强调原研地位,而RS与RLD是既相互关联、又相对独立的概念。RLD与RS均是美国国内上市的药物,由美国监管机构指定。因此,在美国进行药品的仿制,申请人不存在参比制剂的选择问题,只需要按照橙皮书选择相应的RLD与RS开展研究。当少部分产品在橙皮书上缺乏相关信息时,申请人提出申请、建议美国FDA指定RLD或RS并纳入橙皮书。

在我国,参比制剂由申请人选择后在参比制剂平台登记,经过初审,提交一致性评价专家委员会审议,在CDE网站进行公示,最后由NMPA进行正式发布。由于我国参比制剂遴选相关制度建立时间较短且许多产品的原研药并未在国内上市,因此需要调研大量背景信息。在这样的背景下,为规范仿制药审评和一致性评价工作,优化工作程序,强化服务指导,保证公平、公正、公开,目前采取了现行的申请人申请制度。

中美两国政策的具体比较详见表1。

表1 中美两国参比制剂政策比较

项目	美国政策	中国政策
概念	区分RLD与RS的概念	目前只有参比制剂,尚无RS概念
确认方式	按新药获批药物自动成为RLD,RS由美国FDA指定	参照《关于发布化学仿制药参比制剂遴选与确定程序的公告》(2019年第25号)进行遴选,一致性评价专家委员会审核确定
发布形式	美国橙皮书列出RLD与RS	由NMPA正式发布仿制药参比制剂目录
收录路径	美国橙皮书	化学仿制药参比制剂目录

3 参比制剂遴选中的特殊情况讨论

在我国,参比制剂的遴选和认定是开展仿制药研发和一致性评价的首要工作,只有首先明确参比制剂,才能进一步开展质量和疗效的对比研究。然而,参比制剂的遴选和认定工作复杂、繁琐,且常面临诸多问题,需综合考虑和统筹规划,会有部分产品经专家委员会审议未通过,甚至还有部分品种不推荐参比制剂的情况;此外,已发布的参比制剂也可能根据实际情况进行动态调整。因此,如果研究单位片面追求研发进度,在 NMPA 公布拟仿制药物的参比制剂前即全面开展研究工作,可能造成不必要的损失。下面,本文将对近年来不予推荐参比制剂的情况进行梳理,对申请人提交参比制剂申请但未获认定的原因进行剖析。

3.1 不推荐参比制剂的情况 2020 年 8 月 27 日, CDE 发布《临床价值明确,无法推荐参比制剂的化学药品目录(第一批)》,涉及注射剂、片剂、散剂、颗粒剂、胶囊剂、干混悬剂、口服溶液剂等 10 余种剂型的 117 个品种^[7]。在此基础上,CDE 审评部门针对在审品种制定了药学研究技术要求,于 2021 年 2 月 20 日发布并公开征求意见,主要包括电解质类注射液、非治疗性非处方药物(OTC)等^[8]。此外,2021 年 1 月 27 日,CDE 公开征求《门冬氨酸鸟氨酸注射液药学研究技术要求(征求意见稿)》和《盐酸托烷司琼注射液药学研究技术要求(征求意见稿)》意见^[9],其原研产品不符合目前技术要求或已全球撤市。对于此类无参比制剂的化学药品,NMPA 也正积极研究相关政策,待政策明晰后进一步推进。

3.2 参比制剂申请不予通过的情况 2019 年 3 月 28 日,NMPA 发布了《化学仿制药参比制剂遴选与确定程序》,对参比制剂遴选原则、路径、确定程序、存疑处理方式等关键步骤均予以了规范,并明确参比制剂遴选最终由专家委员会审议确定,因此,参比制剂的最终认定或不予通过均是基于专家共识。而对于存疑品种,除既往经专家委员会论证或现行法规、政策等可解决的异议,也由专家委员会审议,原则上同一问题专家委员会论证不超过 2 次^[3]。截至 2022 年 7 月 15 日,已有 504 个品规的参比制剂经专家审议未予通过,未通过的原因主要有以下几个方面。

首先,对于原研药未撤市,但在参比制剂遴选平台推荐的同品种仿制药,这种拟推荐的仿制药并不具备参比制剂地位,不符合《关于发布化学仿制药

参比制剂遴选与确定程序的公告》(2019 年第 25 号)遴选原则。如无特殊情况,此类产品难以通过专家审议成为参比制剂。

其次,对于一些上市年代较早的产品,可能上市时并没有充足的安全性、有效性数据,这也是较为常见的未通过原因。

再者,对于参比制剂的选择,上市国也是需要考虑的因素。根据《关于发布化学仿制药参比制剂遴选与确定程序的公告》(2019 年第 25 号)中的要求:参比制剂首选欧盟、美国以及日本等监管体系较为完善的机构批准上市的原研药品。这个要求主要考虑到部分获得参比制剂地位的原研药品可能并未进口国内,选择欧盟、美国、日本等发达国家或地区的上市产品作为参比制剂,可以在一定程度上降低质量不可控风险;值得申请人注意的是,对于此类制剂的研究,研究人员除关注参比制剂本身外,还应严格遵循《中华人民共和国药典》和国内相关指导原则的技术要求。

此外,通过分析目前已公示的审议未通过品种,不难发现,即便是美国橙皮书上的 RLD 或是日本厚生省价格目录上的“先登医藥品”(具有新功效或新效果,且通过临床试验对其有效性和安全性确认后在日本获得批准的医药品,即“先登医藥品”^[10]),也有未通过的情况,具体原因包括:“拟申请参比制剂的规格小于单次给药剂量”、“国内已上市的同类制剂在生产工艺、贮存条件等方面较拟申请参比制剂存在明显优势”等。例如,卡贝缩宫素是目前世界上唯一一个长效催产素九肽类似物,其注射液于 1997 年首次在加拿大获批上市(持证商为 Ferring Arzneimittel GmbH 公司),制剂贮存条件为“2℃~8℃ 保存,不能冻存”。随后,原研企业通过改进处方工艺研制了贮存条件为“避光,不超过 30℃,不能冻存”的注射剂,并于 2015 年在欧盟上市。通过对比不难发现,改良的“常温贮存型”注射剂优势明显,其并非“冷藏贮存型”注射剂的仿制药,在我国已被认定为参比制剂。而最早上市的“冷藏贮存型”注射剂由于存在要求较为苛刻,经一致性评价专家委员会审议,审议未通过该产品作为参比制剂。

综合以上考虑,参比制剂应满足《化学仿制药参比制剂遴选与确定程序》(2019 年第 25 号),并重点关注以下 3 点:① 具有完整和充分的安全性、有效性数据。② 满足现行版《中华人民共和国药典》和相关指导原则要求。③ 应尽可能选择监管较为

完善国家上市的产品作为参比制剂。

4 关于参比制剂遴选与管理的思考

4.1 放射性药物参比制剂管理

放射性药物作为一类需要特殊管理的药品,其中含有少量放射性核素,常用于诊断成像、生物分布测定、治疗等。放射性药物临床上通常仅使用一次,偶有需多次给药的情况^[11]。

放射性药物具有放射性、时效性等特点,开展“头对头”的质量和疗效对比研究存在客观困难。如锝(^{99m}Tc)的物理半衰期仅为6.02 h,因此须在制成制剂后数小时内完成使用^[12]。部分治疗用放射性药物虽然半衰期相对较长,但也仅有数天,如碘(¹³¹I)的物理半衰期为8 d。此类药品的仿制对象多为未进口产品,研究中涉及该类药品的进口审批与运输,过程复杂,时间较长,即使能够获取原研药品,活性成分的放射性活度也会因衰变而大量减少,后续的仿制研究(包括质量一致性和生物等效性研究)很难完整而系统地进行。

欧盟、美国和日本的监管机构均认可原研放射性药物的参比制剂地位,在美国橙皮书中标记为RLD和/或RS,日本价格目录中也标记为“先登医藥品”,但对于放射性药物的仿制不要求进行“头对头”的质量对比。因此,对于国内放射性药物设置参比制剂能够明确研发目标和基本要求,有助于申请人更好地开展研究工作,也有利于对于此类药品进行规范化管理;需要注意的是,研究中应结合参比制剂的可获得性。考虑到放射性药物与普通化学药品相比具有诸多特殊性,采用技术指南的形式对不同品种的仿制进行指导更为科学合理。

4.2 化学仿制药与参比制剂浓度一致仅装量不同品种

对于注射剂、口服溶液、滴眼剂、吸入溶液等溶液型制剂,由于其生产灌装过程具有高度的灵活性,生产企业可根据市场需求和产品定位,在保证处方工艺一致的情况下,通过控制装量形成不同规格。对于此种情况,不要求仿制制剂必须与参比制剂的装量完全一致。因此,对于上述剂型,仿制药生产企业在开展化药3类、4类或5.2类仿制药研究或一致性评价研究时,如申请人拟选定的或NMPA已发布的、与仿制制剂装量一致的参比制剂难以获得,或二者装量不一致,申请人可以选择内容物(药物浓度)一致但装量不一致的同品种、不同规格的参比制剂进行对比研究,并对相关上市申请正常受理,在审评过程对申请人研究内容的全面性进行评估;如

果申请人所申报品种的装量确与参比制剂不一致,审评时将对比设定装量的合理性和必要性进行评估。

4.3 仿制药参比制剂目录动态管理的探讨

目前,NMPA已发布仿制药参比制剂目录50余批,为临床广泛需求的药品研制奠定了重要基础。但目录的发布形式仍为不定期集中发布,相关信息更新的及时性有待进一步提升。因此,建立仿制药参比制剂目录数据库,实施电子化动态管理十分必要,既有利于管理人员及时后台更新信息,还能够为药品研发单位或人员提供便捷的查询方式,有利于促进仿制药的研制。而参比制剂目录的动态管理不仅包括新参比制剂的发布、已认定参比制剂的信息更新(如持证商、规格、通用名等变化),还包括参比制剂的动态调整(如参比制剂资格的撤销等)。

随着制药技术水平的不断提升和科研人员对产品的理解不断深入,可以预见,新辅料、新工艺、新设备等在药品研制与生产中的应用能够有效提高药品的安全性、有效性、顺应性,已发布的参比制剂可能无法继续作为同类药品的标杆,面临着动态调整;针对参比制剂可能存在的质量问题、相关品种审评技术标准提高等情况,亦有必要对参比制剂进行调整。而无论是参比制剂的设立和调整,均应综合考虑其仿制制剂和改良型制剂的上市情况,安全有效性数据是否能够桥接、临床优势是否明显、质量标准是否提升等多种因素并进行科学全面的评估。

根据《关于发布化学仿制药参比制剂遴选与确定程序的公告》(2019年第25号),如经核实存在提供虚假信息、参比制剂停止供应或存在质量问题等情况,将撤销该药品参比制剂资格^[3]。《化学仿制药参比制剂目录(第四十六批)(征求意见稿)》首次出现了“已发布化学仿制药参比制剂调出品种目录”,主要涉及2类制剂,第一类调出品种为原先认定的参比制剂为非终端灭菌产品,而随着制剂工艺技术的进步,已上市同类产品已可耐受终端灭菌,包括注射用奥沙利铂、注射用奥扎格雷钠和奥扎格雷钠注射液;第二类调出品种为吸入溶液,包括盐酸氨溴索吸入溶液和吸入用硫酸沙丁胺醇溶液,因为相关品种不满足《中华人民共和国药典》对于“吸入液体制剂应为无菌制剂”的要求。针对以上情况,化学仿制药参比制剂目录备注4明确指出,选择未进口参比制剂开展仿制药研究除满足其质量要求外,还需满足现行版《中华人民共和国药典》和相

关指导原则要求。因此申请人在开展相关研究工作时,还应综合考虑拟选择的参比制剂是否满足我国现行法规政策和技术指南的相关要求。

5 结语

参比制剂是仿制药的标杆,化学仿制药参比制剂的遴选和确定是开展仿制药研发和一致性评价的首要工作^[13-15]。通过与美国参比制剂政策的对比,证明了我国现行参比制剂制度的合理性,也为未来参比制剂的进一步管理与发展提供了借鉴。本文针对遴选中遇到的特殊情况与相关问题,点面结合进行了讨论,以期参比制剂的遴选与科学管理提供参考。相信未来参比制剂相关政策也将更加细化,最终建立起一整套动态、成熟的参比制剂管理体系。

[参 考 文 献]

- [1] 中共中央办公厅,国务院办公厅. 中共中央办公厅国务院办公厅印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》[EB/OL]. [2017-10-08]. http://www.gov.cn/zhengce/2017-10/08/content_5230105.htm.
- [2] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布化学药品注册分类及申报资料要求的通告[EB/OL]. [2020-06-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20200630180301525.html>.
- [3] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布化学仿制药参比制剂遴选与确定程序的公告[EB/OL]. [2019-03-25]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20190328162401710.html>.
- [4] 刘冬,哈莉莉,李芳,等. 化学仿制药参比制剂遴选申请平台申请情况分析及其参比制剂选择的几点考虑[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(23): 3158-3161.
- [5] 国务院办公厅. 国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见[EB/OL]. [2016-03-05]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2016-03/05/content_5049364.htm.
- [6] U. S. Food and Drug Administration. Referencing Approved Drug Products in ANDA Submissions Guidance for Industry[EB/OL]. [2020-10-27]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/referencing-approved-drug-products-anda-submissions-guidance-industry>.
- [7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于发布《临床价值明确,无法推荐参比制剂的化学药品目录(第一批)》的公示[EB/OL]. [2020-08-27]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ae3f4f15889c81c568875c91c7433706>.
- [8] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求《第一批拟不推荐参比制剂化药品种药研究技术要求(征求意见稿)》意见的通知[EB/OL]. [2021-02-20]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c5d5ca3085b6b23924d71d97c6a417e2>.
- [9] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求《门冬氨酸鸟氨酸注射液药学研究技术要求(征求意见稿)》、《盐酸托烷司琼注射液药学研究技术要求(征求意见稿)》意见的通知[EB/OL]. [2021-01-27]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ae3f4f15889c81c568875c91c7433706>.
- [10] 日本厚生劳动省. 关于药价标准收载品种目录及后发医药品的信息[EB/OL]. [2021-04-01]. <https://www.mhlw.go.jp/topics/2019/08/tp20190819-01.html>.
- [11] European Medicines Agency. Guideline on radiopharmaceuticals[EB/OL]. [2008-11-26]. <https://www.ema.europa.eu/en/radiopharmaceuticals>.
- [12] 国家药典委员会. 《中华人民共和国药典》铇^[99mTc]放射性药品质量控制指导原则[M]. 四部. 北京:中国医药科技出版社, 2020.
- [13] 游正坤,孙春萌,刘意林,等. 中美化学仿制药参比制剂选择与管理的对比及启示[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(24): 2458-2464.
- [14] 章俊麟,石勇平,那馨竹,等. 化学药品特殊注射剂仿制药药学研究技术要求[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(2): 163-167.
- [15] 常洪委. 国内改良型新药研发现状和临床优势的注册考量[J]. 中国医药工业杂志, 2022, 53(9): 1360-1364.

编辑:王宇梅/接受日期:2022-09-26