

国内外仿制药一致性评价解读

胡嘉伟
法规事务部
2019年5月
杭州



目录

- 日本仿制药质量一致性评价
- 仿制药质量一致性评价基本逻辑
 - 仿制药开发的基本逻辑
 - 仿制药审评的基本逻辑
 - 仿制药质量一致性评价的基本逻辑
- 参比制剂
- 生物等效性
 - 生物等效性与溶出度
 - 口服制剂
 - 注射剂
 - 吸入制剂
 - 局部给药
- 一致性评价资料撰写建议

日本仿制药质量一致性评价

仿制药在品质监管上的政策

试验类型	1995年4月前	1995年4月后
溶出试验	必须进行	必须进行
BE试验	可以省略	必须进行



日本仿制药质量一致性评价

再评价类型	背景情况	药品信息	时间	结论
第一次	提升仿制药质量 追赶发达国家仿制 药水平 药物经济学	1967年以前批准上市的产品，19849个品种	1971 – 1995	取消批文数1116，部分取消批文数：7330，主动撤销批文：305，通过评价：11098
第二次		第一次再评价以及新《药事法》规定以外的品种，1860个品种	1985 – 1996	取消批文数：42，部分取消批文数：1579，主动撤销批文：134，通过评价：105
新再评价		全品种，所有上市产品，主要是文献和再评价指定品种	1990 – 现在	进行中，定期评价21次
质量再评价	关于21世纪药品规划的恳谈会，仿制药的生产管理和品质管理是仿制药临床使用和推广的先决条件	口服固体制剂，4590个品种	1997 - 2006	全部完成 收录品质再评价最新情况的日本版橙皮书《处方药品质量情报集》共刊发28次

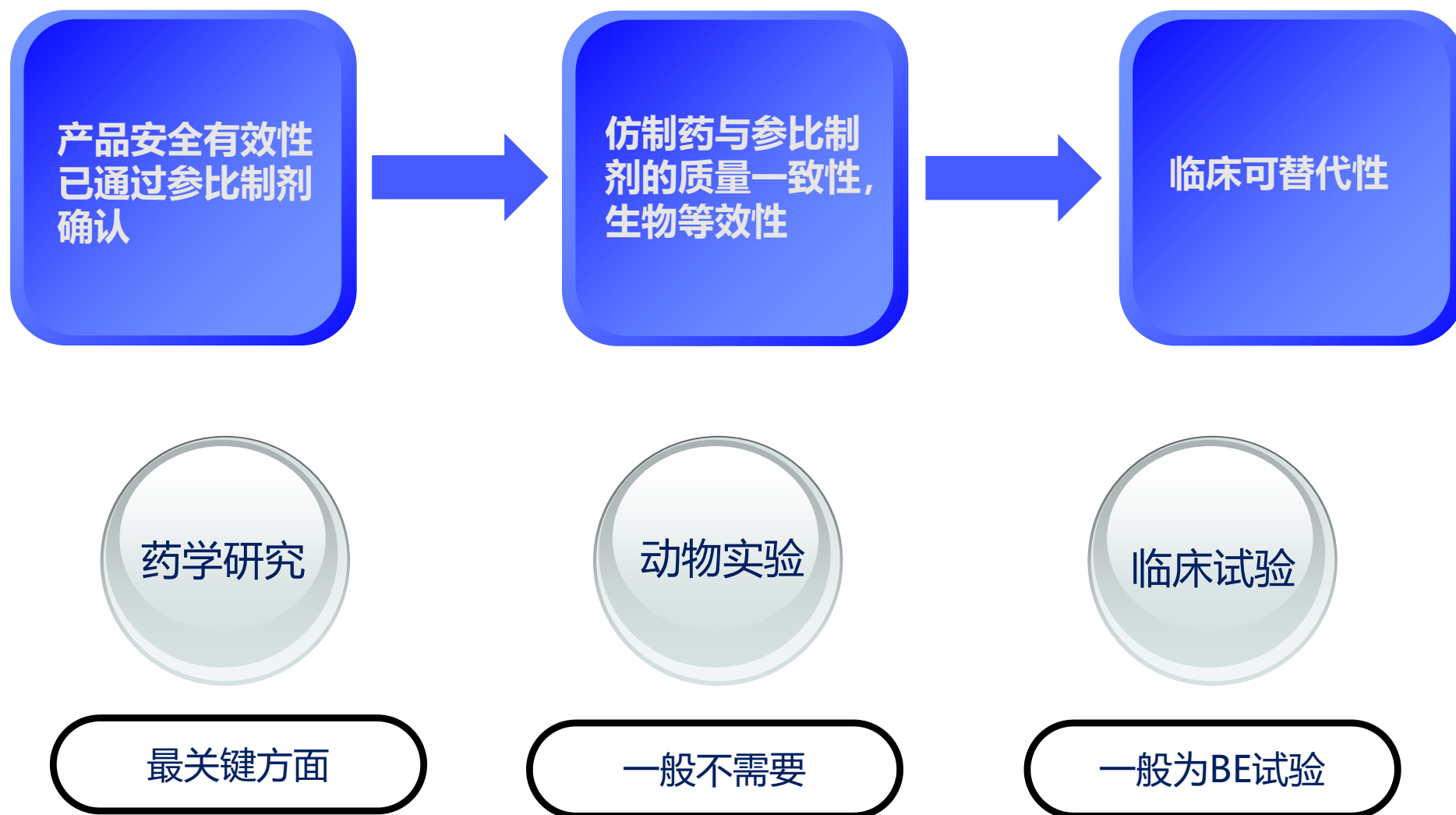
日本仿制药质量一致性评价



品质再评价产品：

普通片剂（糖衣片，包衣片等），肠溶片，缓释片，胶囊（软胶囊，硬胶囊），肠溶胶囊，缓释胶囊，颗粒剂，细粒剂，散剂，肠溶性散剂，糖浆

仿制药质量一致性评价基本逻辑 - 仿制药开发的基本逻辑



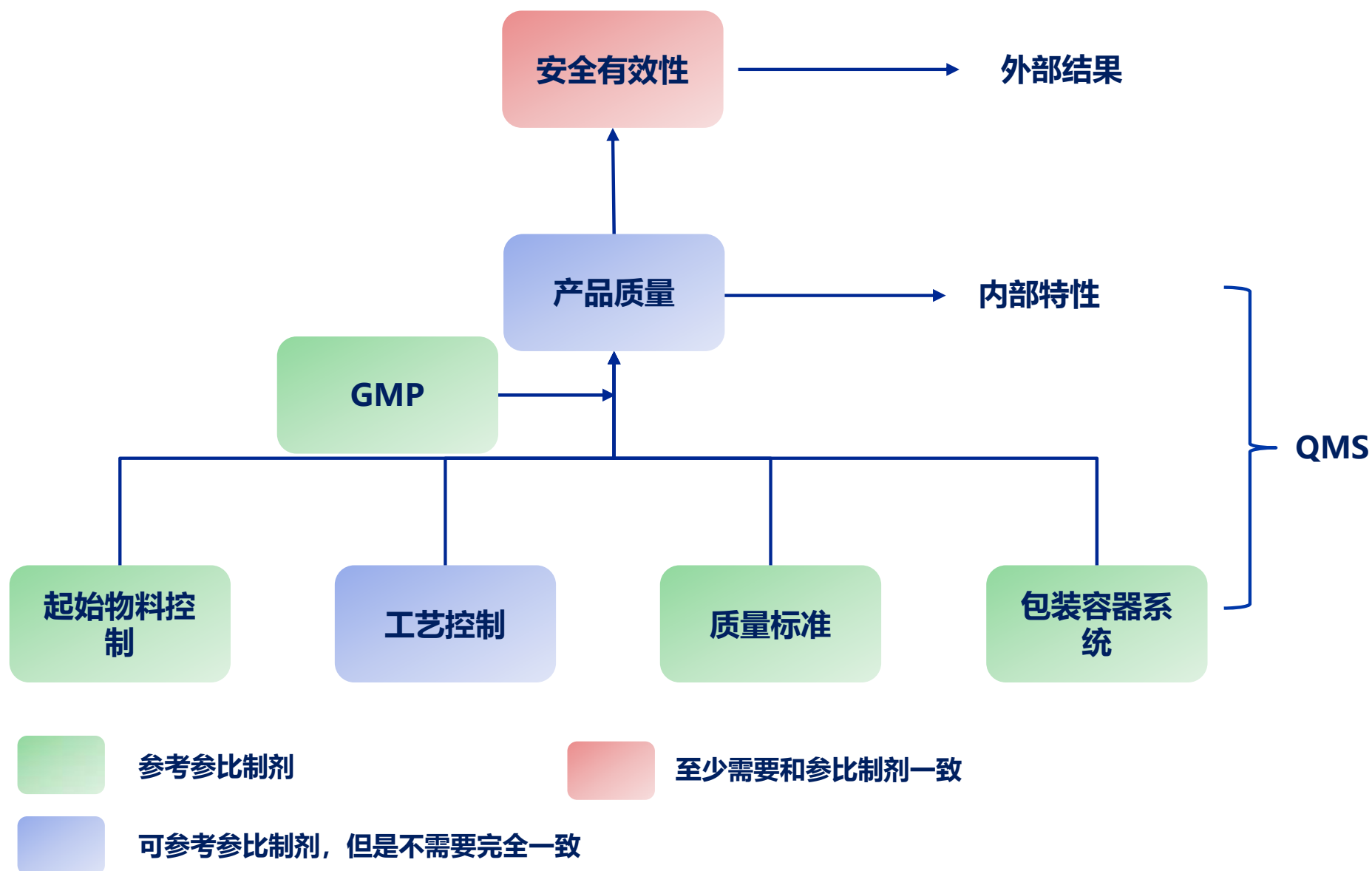
仿制药质量一致性评价基本逻辑 - 仿制药开发的基本逻辑

仿制药特点	基本考虑和策略
1. 仿制：原研产品的临床替代 2. 基本要求 ➤ 相同的API，适应症，剂型，规格，给药途径 ➤ 生物等效性 ➤ 质量一致性 ➤ 与参比制剂相同的GMP和QMS体系 3. 基本研发策略：对比研发，桥接试验 ➤ 对于参比制剂的动物和临床试验一般不需要重复 ➤ 临床的可替代性通常可以通过生物等效，质量一致以及GMP和QMS体系相同得到证明	➤ 与参比制剂的一致性贯穿整个设计，研发，验证，转移，生产以及上市后维护。 ➤ 建立完整的QMS来保证与参比制剂的一致性。 ➤ 桥接或者对比性研究 ✓CMC 对比研究：CMC一致性 ✓生物等效性：体内一致性 ✓临床等效性

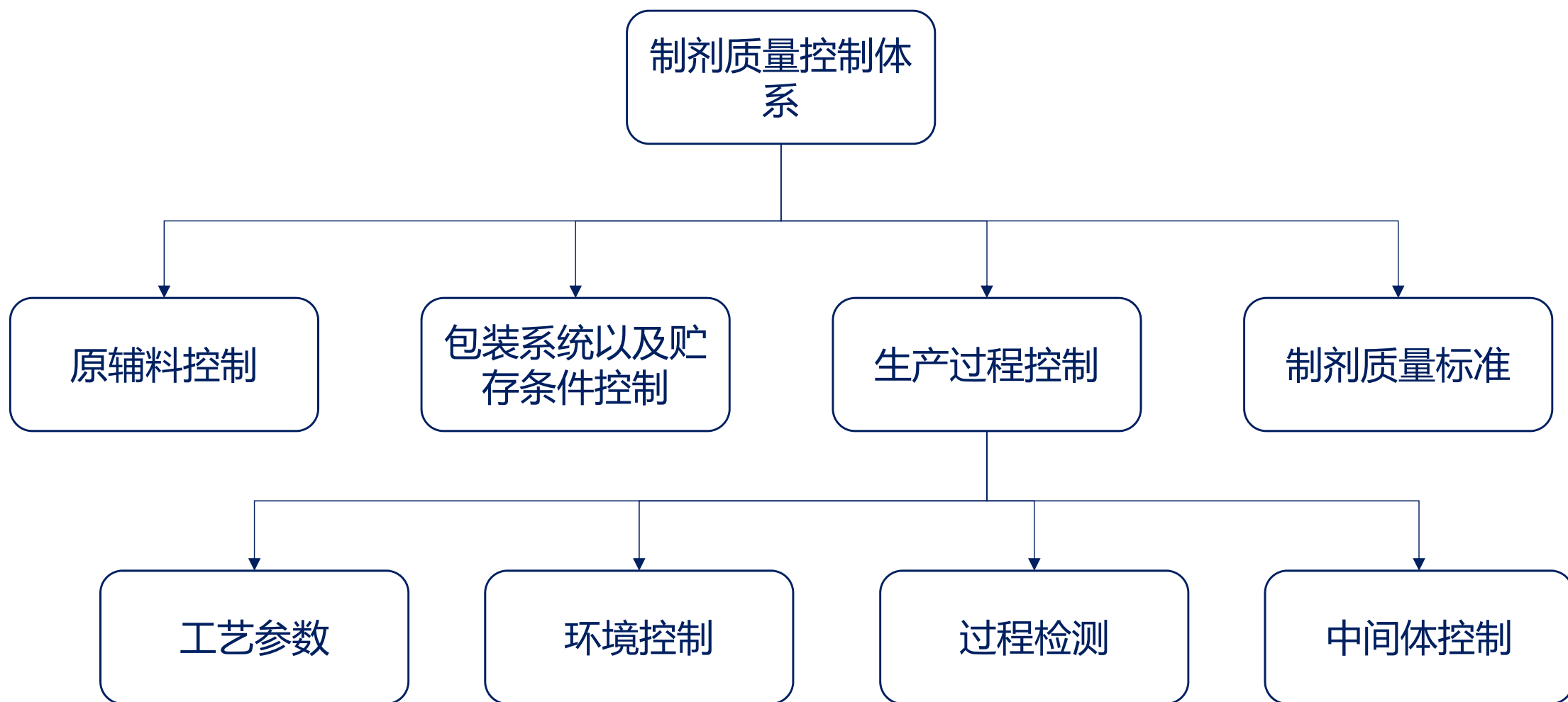
仿制药质量一致性评价基本逻辑 - 仿制药审评的基本逻辑

	审评关注点
目标	➤ 原研产品的替代 ➤ 为患者提供更多的选择
基本要求	➤ 与参比制剂的一致性：关键质量属性，关键质量参数..... ➤ 与参比制剂质量一致性 ➤ 与参比制剂质量体系的一致性和等同性 ➤ 临床的可替代性
研发路径	➤ 质量，CQA，关键参数等方面和参比制剂保持一致，从而可以保证和参比制剂相同的疗效和安全性。
关键研究	➤ CMC为最关键的研究 ➤ 在设计，研发，转移和生产过程中，必须保证仿制药和参比制剂保持质量的一致性和等同性

仿制药质量一致性评价基本逻辑 - 仿制药审评的基本逻辑



仿制药质量一致性评价基本逻辑 - 仿制药审评的基本逻辑



仿制药质量一致性评价基本逻辑 - 仿制药审评的基本逻辑

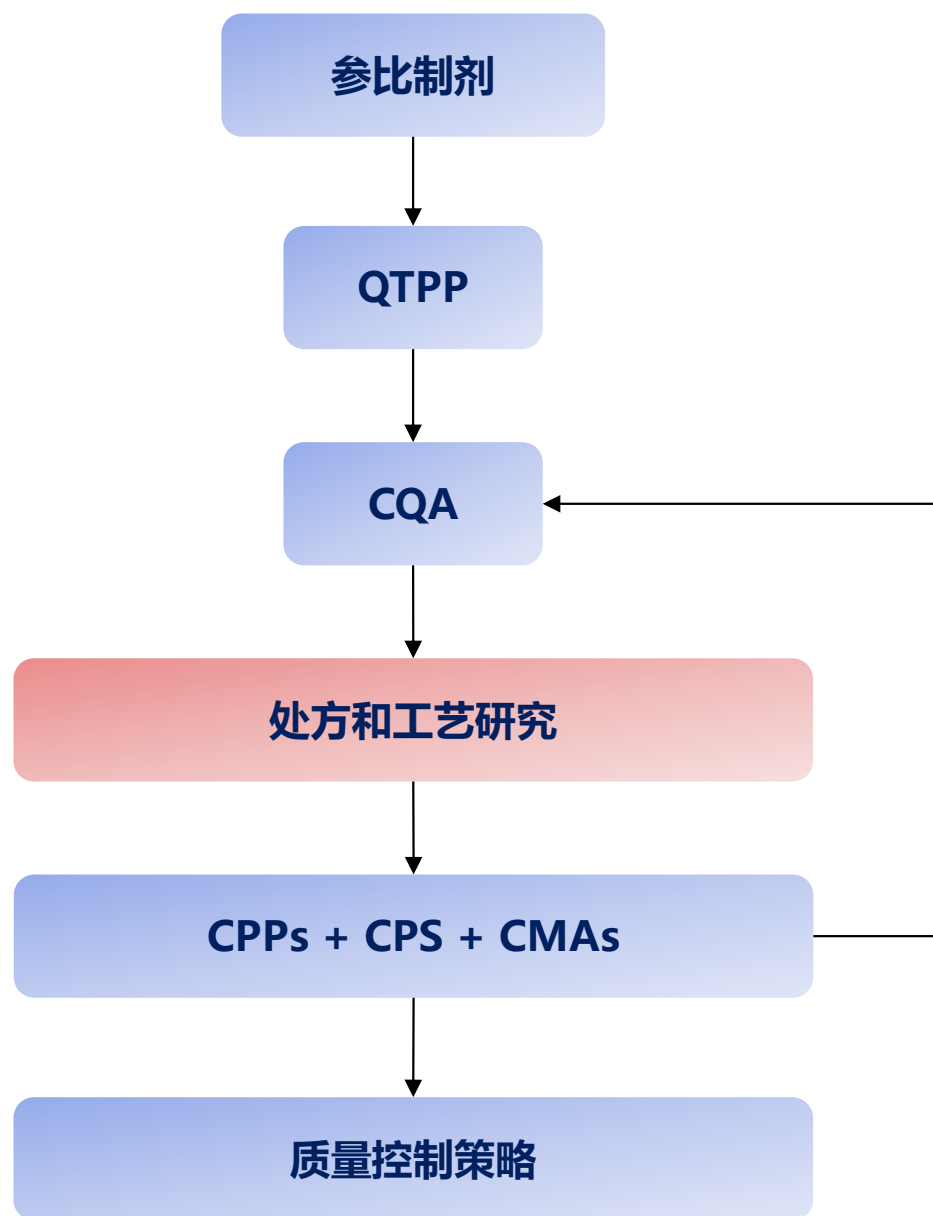
完整研发评估内容

1. 参比制剂的合规合法性（立题依据的合理性和正确性）
2. 与参比制剂的临床等效和质量一致性。批准后，商业化生产产品必须保证工艺和产品稳定，并且符合GQCE。（研发的考量以及BE）
3. 数据的真实性（现场核查）

药学评估内容(核心内容)

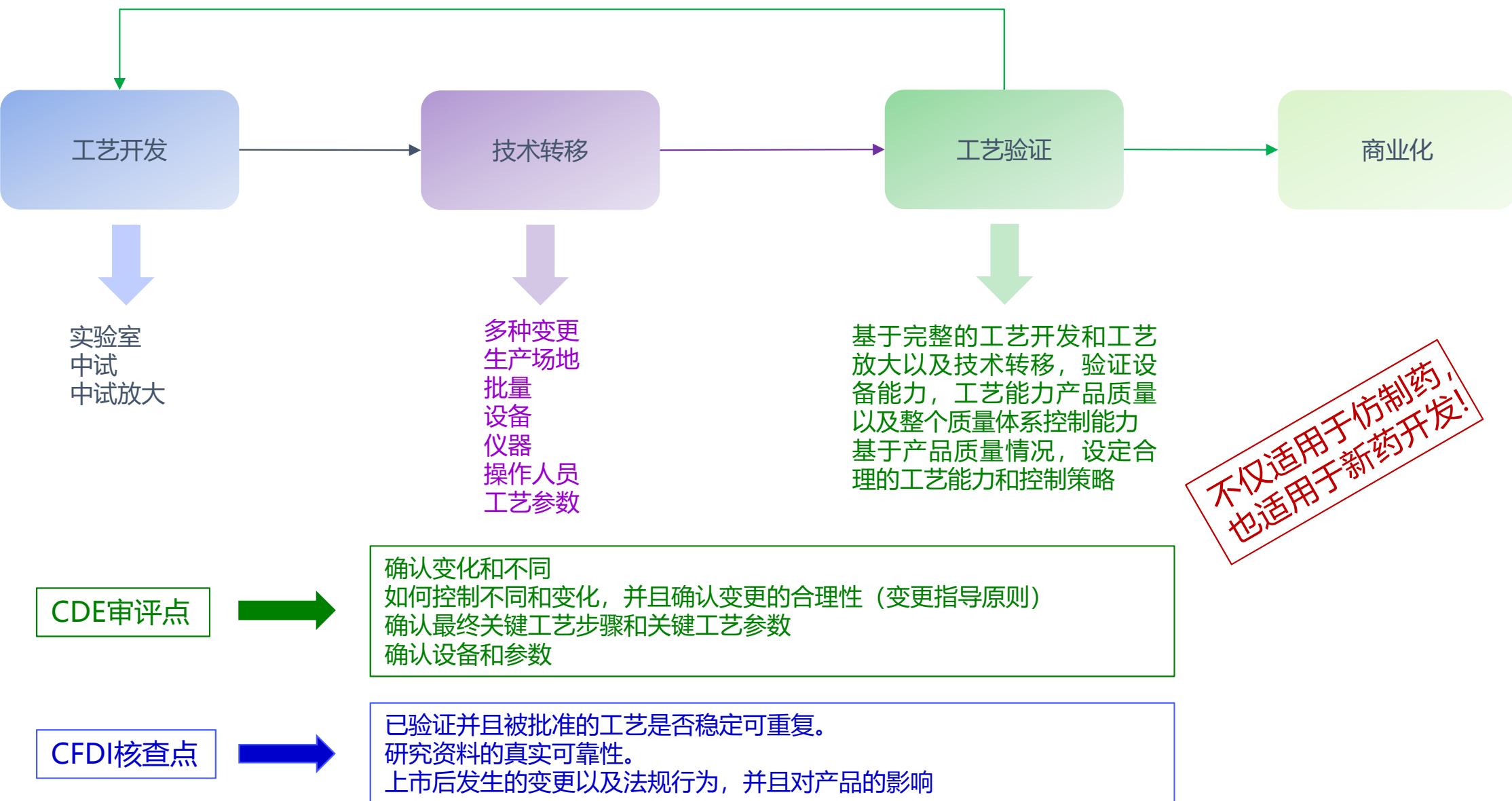
1. 基于CTD要求，需要明确实验室批次，中试批次，中试放大批，验证批次，临床批次以及商业批次之间的连续性以及变化的逻辑性和科学性。
2. 批准的生产工艺必须能生产出符合要求的产品。
3. 起始物料以，中间体以及成品的控制CQA, CPPI以及CPS

仿制药质量一致性评价基本逻辑 - 仿制药审评的基本逻辑

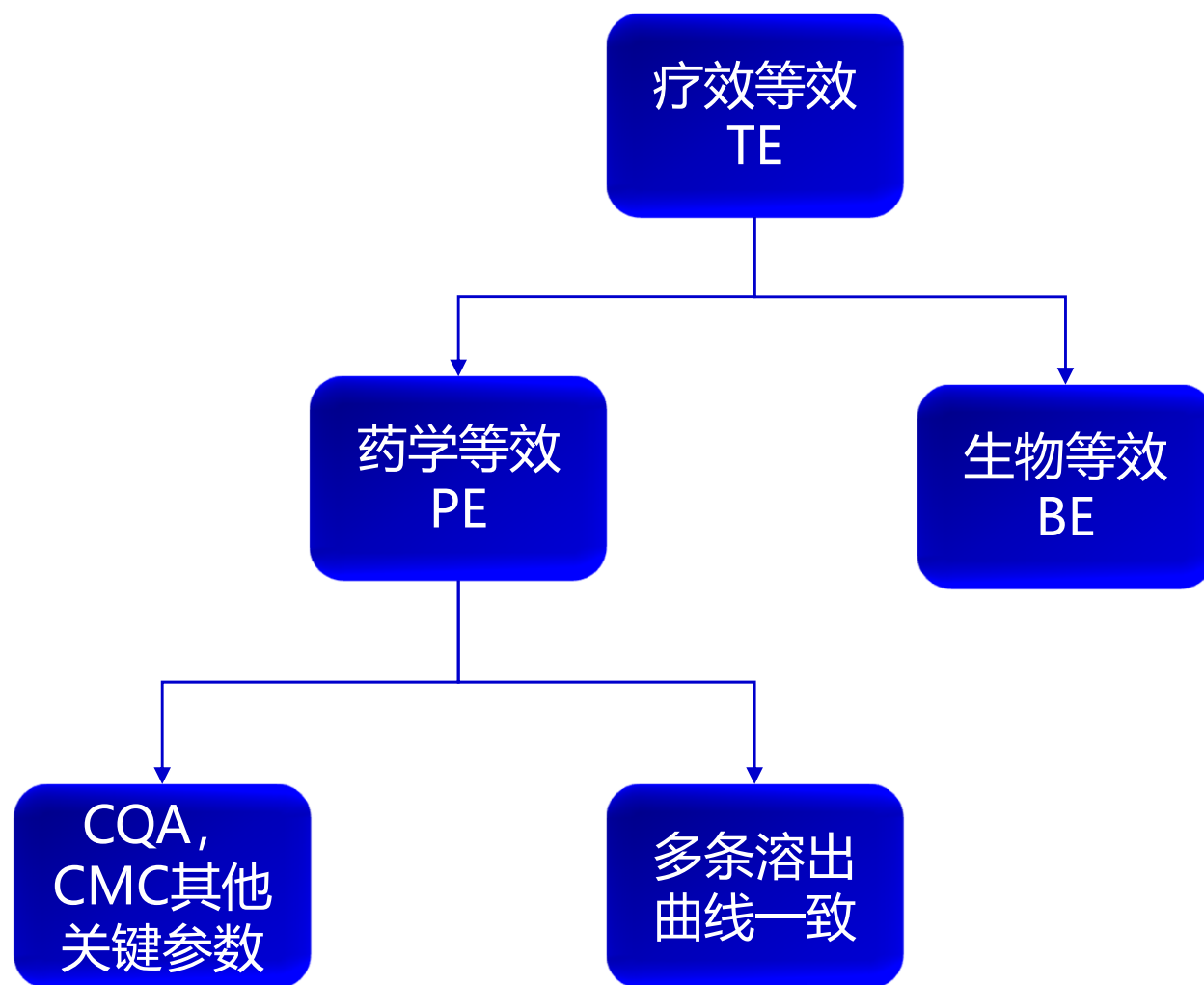


处方工艺开发是药品开发的核心步骤。对于处方和工艺的深入研究可以确认可能会影响到药品质量的风险，并且保证产品在整个生命周期内都和参比制剂的质量一致性。

仿制药质量一致性评价基本逻辑 - 仿制药审评的基本逻辑



仿制药质量一致性评价基本逻辑 - 仿制药质量一致性评价基本逻辑



Therapy Equivalence = Pharmaceutical Equivalence + Bio-Equivalence

仿制药质量一致性评价基本逻辑 - 仿制药质量一致性评价基本逻辑

药学等效

仿制药与原研药具有相同的活性成分，并且与原研药在剂型、剂量、规格、使用途径等方面相同



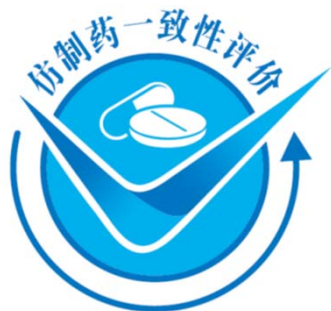
治疗等效

首先满足药学等效，且治疗与原研药的说明书相同的适应症人群时具有一样的临床安全性和有效性

仿制药质量一致性评价基本逻辑 - 仿制药质量一致性评价基本逻辑



仿制药质量一致性评价基本逻辑 - 仿制药质量一致性评价基本逻辑



说明书：使用适当的说明书达到与原研产品在治疗上可相互替换



疗效等效：生物等效方法学上无技术问题或虽有问题但不影响结论的判定为治疗等效



生物等效性：生物等效验证体内吸收代谢的一致性



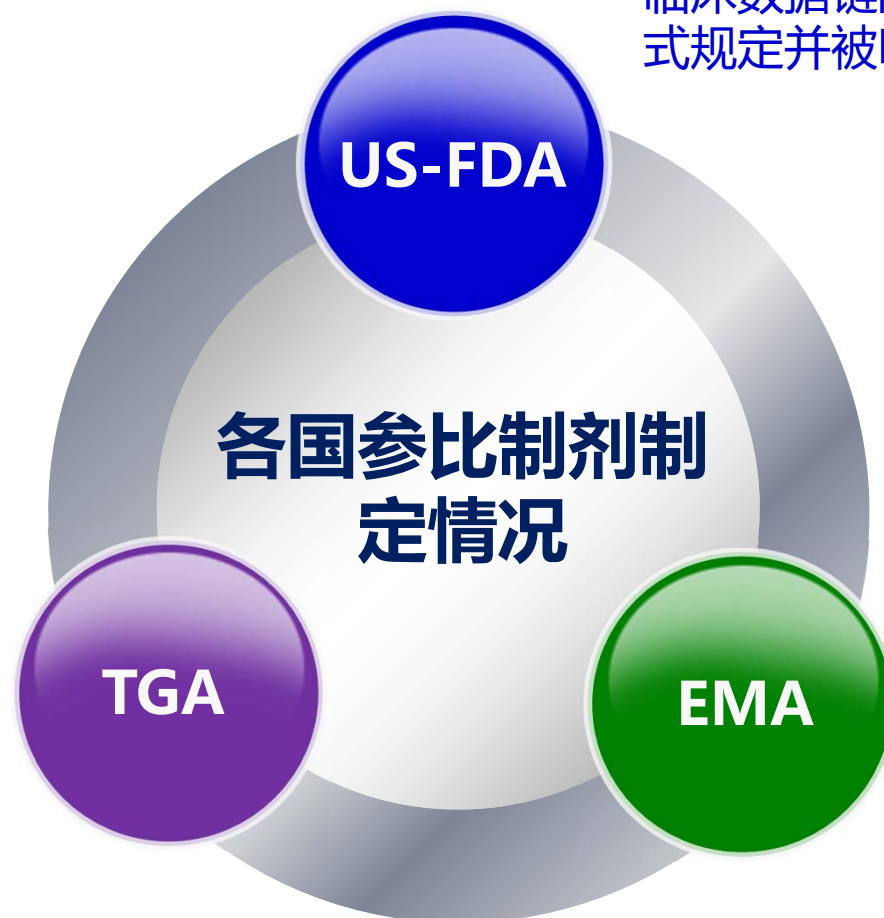
药学一致性：处方、剂型、规格、剂量的药学一致



GMP：与药品、辅料、制剂的制备、合成、放大等生产、验证、质控及放行方面合规性的一致性

参比制剂

参比制剂应当是首个上市拥有完整临床数据链的新药，并且以法律形式规定并被明确写入《橙皮书》



确定法定参比制剂的环节也被法律规定，并指向澳洲药品注册(ARTG)

确定法定参比制剂的环节以欧盟立法的形式加以规定，即被仿制的药品必须是成员国内已经上市8年以上的某个具体药品，并已于市场专属期和数据保护期。

参比制剂

NMPA

参比选择：国外原研，美国橙皮书，日本橙皮书，欧洲专利，但是法律没有明确规定仿制药的参比制剂，更没有将第一个批准上市的新药作为唯一参比制剂。

自主申请



专家审评



行政审批

生物等效性

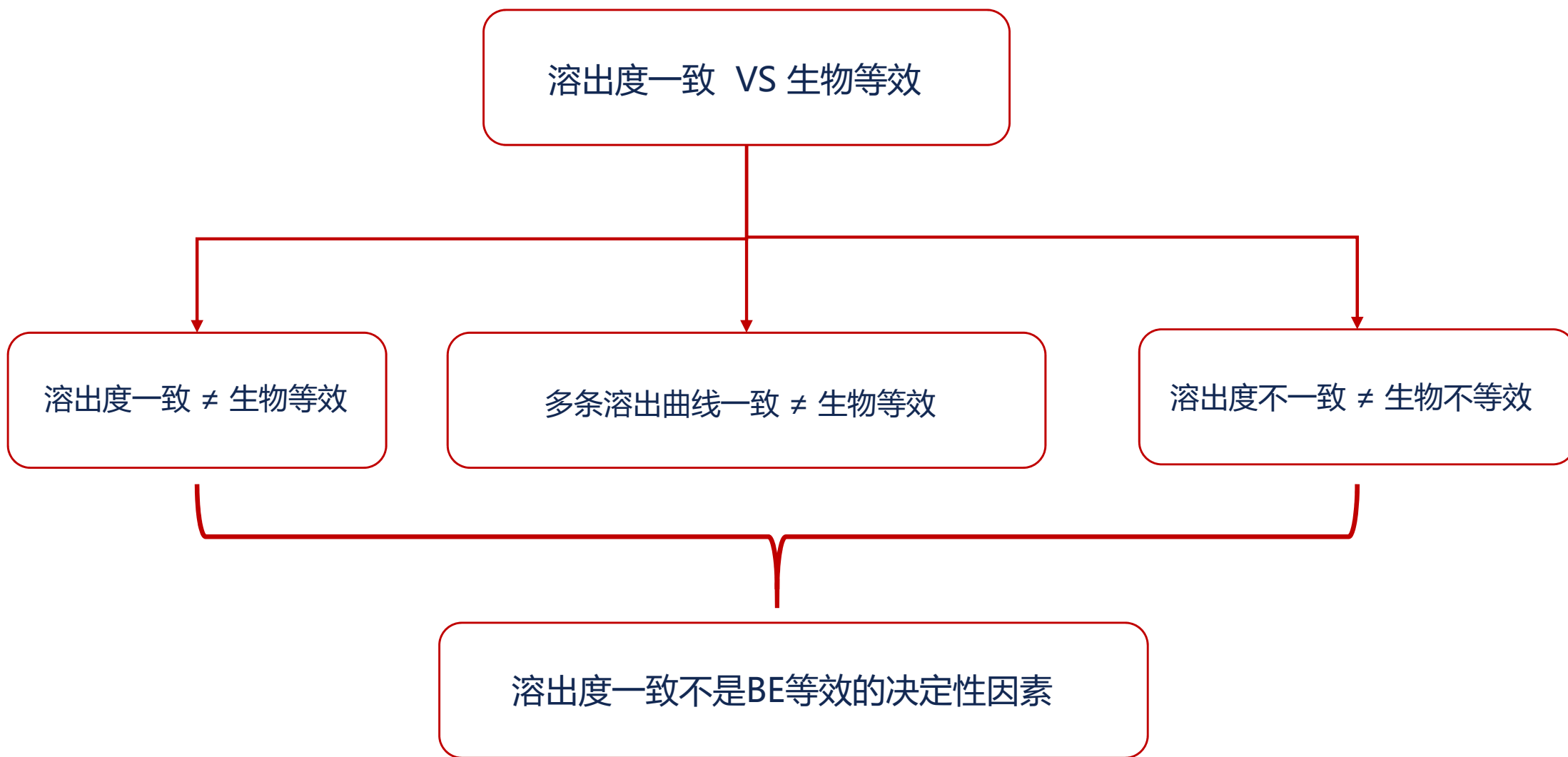
国际药剂师联盟(FIP)联合相关的学术机构在此领域做了大量的工作并在其网站公开发布了专论(monographs)。截至2014年4月,已发布专论41篇,目前为WHO以及FDA认可。

生物等效性

FIP 向WHO 和相应监管机构建议的可考虑免除生物等效性研究而通过体外溶出来验证一致性的品种目录

1 对乙酰氨基酚(acetaminophen)	22 酮洛芬(ketoprofen)
2 乙酰唑胺(acetazolamide)	23 拉米夫定(lamivudine)
3 乙酰水杨酸(acetylsalicylic acid)	24 盐酸左氧氟沙星(levofloxacin)
4 阿昔洛韦(aciclovir)	25 盐酸甲氟喹(mefloquine hydrochloride)
5 阿米替林(amitriptyline hydrochloride)	26 甲氧氯普胺(metoclopramide hydrochloride)
6 盐酸阿莫地喹(amodiaquine hydrochloride)	27 甲硝唑(metronidazole)
7 阿替洛尔(atenolol)	28 吡罗昔康(piroxicam)
8 富马酸比索洛尔(bisoprolol fumarate)	29 泼尼松龙(prednisolone)
9 磷酸氯喹(chloroquine phosphate)	30 泼尼松(prednisone)
10 硫酸氯喹(chloroquine sulfate)	31 磷酸伯氨喹(primaquine diphosphate)
11 盐酸氯喹(chloroquine hydrochloride)	32 盐酸普萘洛尔(propranolol hydrochloride)
12 甲氰咪胍(cimetidine)	33 吡嗪酰胺(pyrazinamide)
13 盐酸环丙沙星(ciprofloxacin hydrochloride)	34 硫酸奎宁丁二水合物(quinidine sulfate)
14 双氯芬酸钾(diclofenac potassium)	35 奎宁(quinine sulfate)
15 双氯芬酸钠(diclofenac sodium)	36 盐酸雷尼替丁(ranitidine hydrochloride)
16 盐酸强力霉素(doxycycline hyclate)	37 利福平(rifampicin)
17 依法韦仑(efavirenz)	38 司他夫定(stavudine)
18 乙胺丁醇(ethambutol dihydrochloride)	39 维拉帕米/普萘洛尔/阿替洛尔(verapamil hydrochloride /propranolol hydrochloride /atenolol)
19 速尿(furosemide) ranolol hydrochloride /atenolol)	40 齐多夫定(zidovudine)
20 布洛芬(ibuprofen)	41 磷酸可待因(codeine phosphate)
21 异烟肼(isoniazid)	

生物等效性 - 生物等效性和溶出度



生物等效性 - 生物等效性和溶出度

Figure 2 850mg Tablets in Purified water

Purified water 850mg/Tab

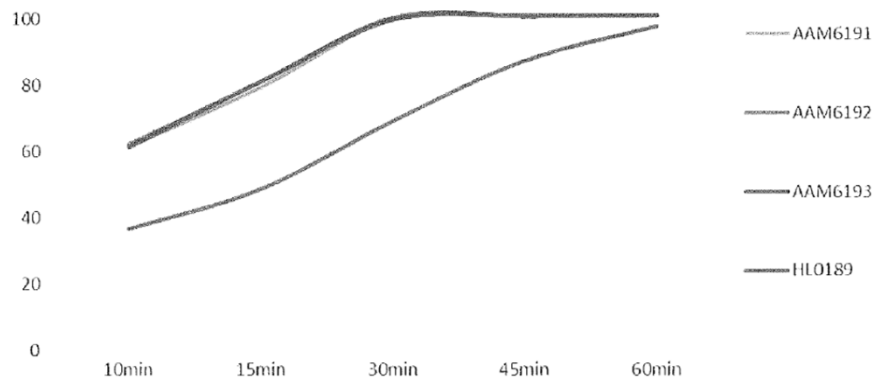


Figure 6 850mg Tablets in PH 4.5 Media

PH 4.5 Media 850mg/Tab

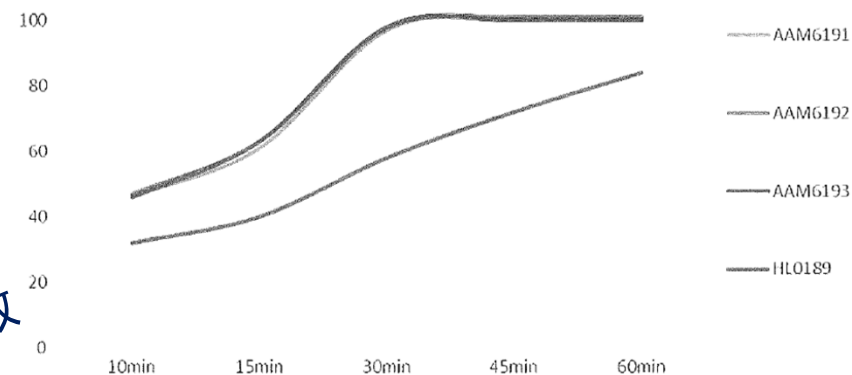


Figure 4 850mg Tablets in PH 6.8 Media

PH 6.8 Media 850mg/Tab

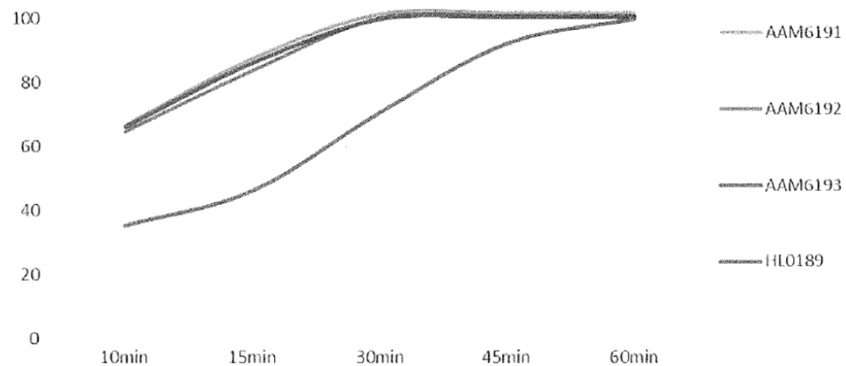
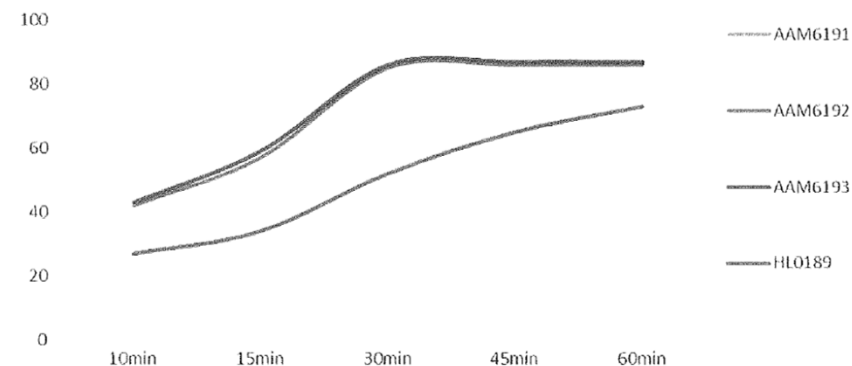


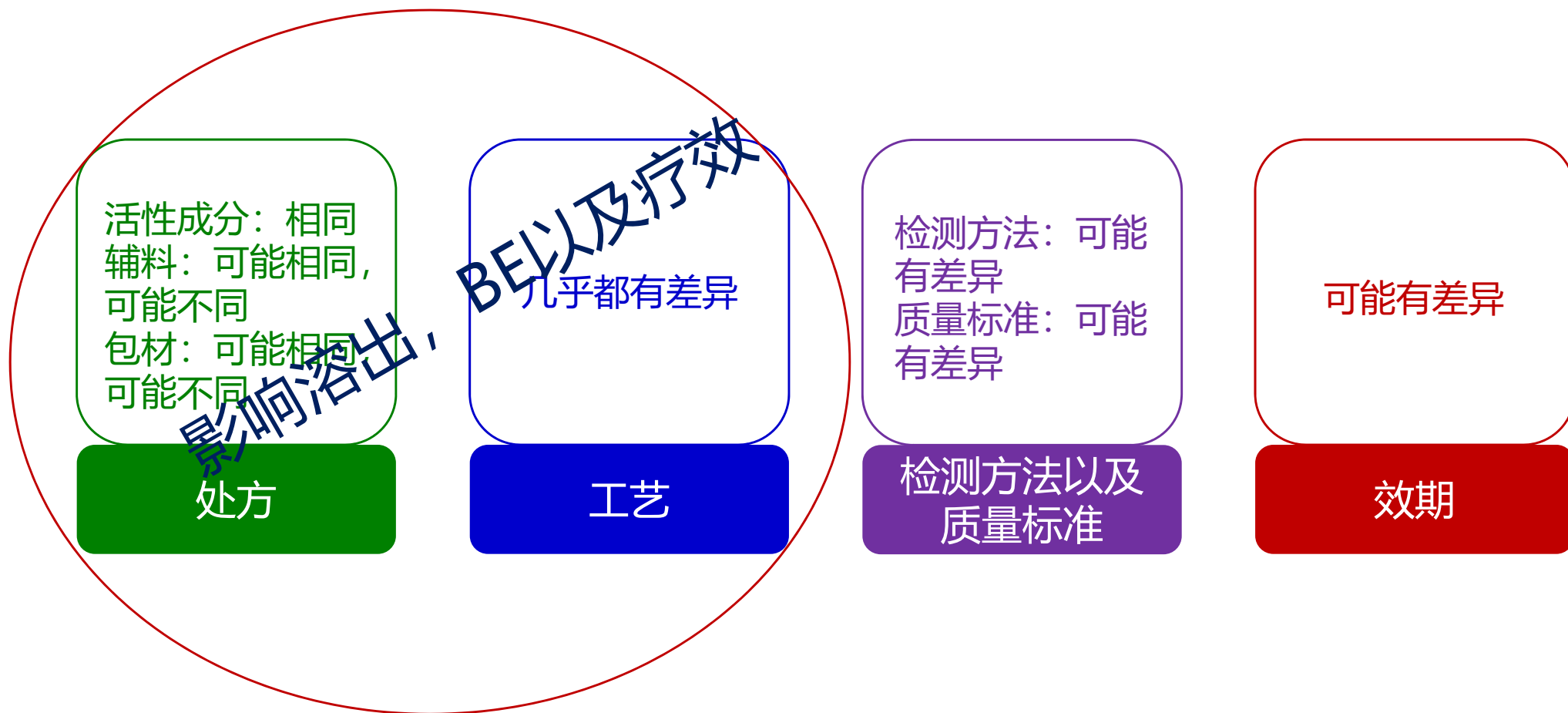
Figure 8 850mg Tablets in PH 1.2 Media

PH 1.2 Media 850mg/Tab

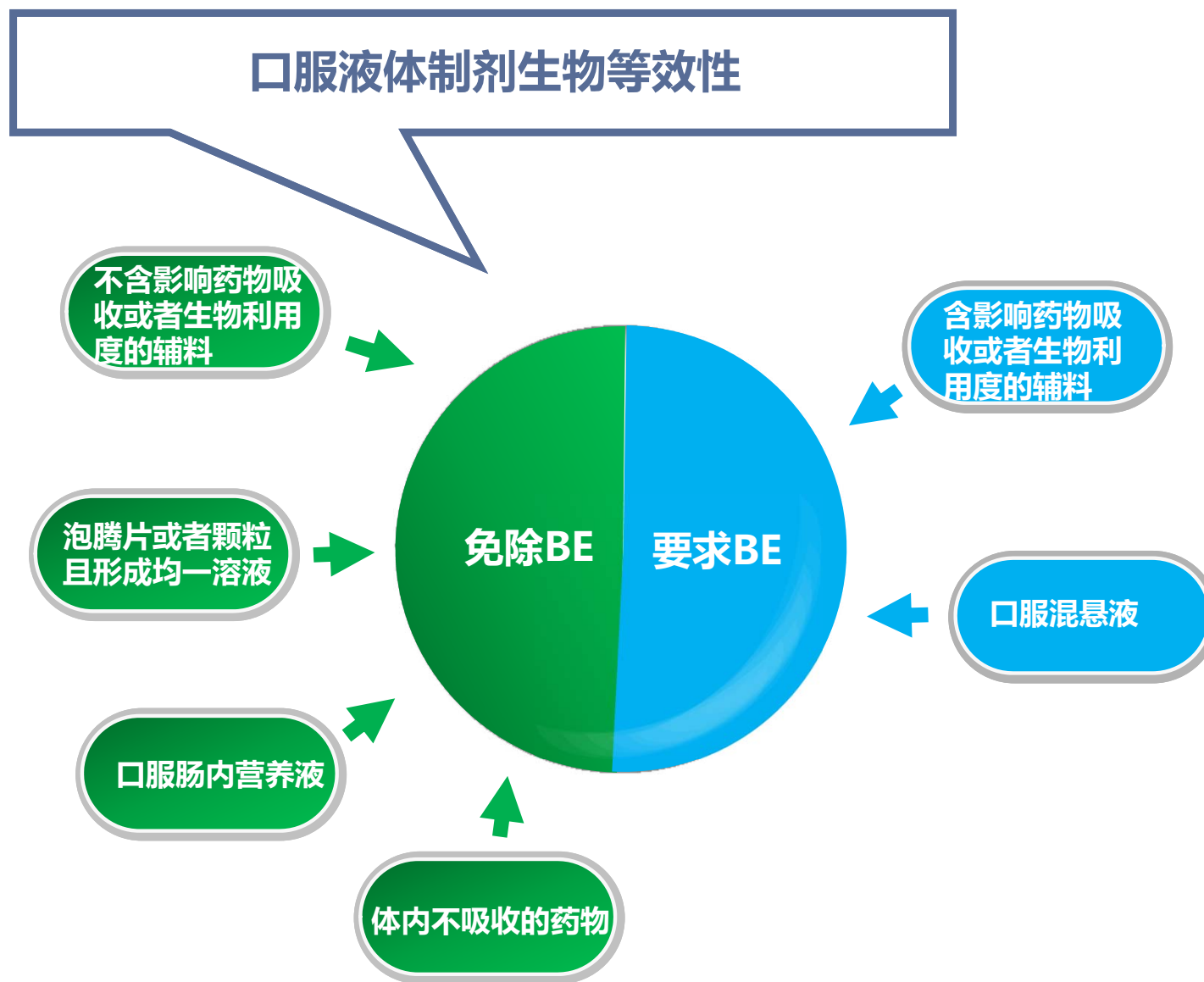


溶出曲线不一致，但是BE等效

生物等效性 - 生物等效性和溶出度



生物等效性 – 口服制剂



生物等效性 – 口服制剂

免除BE

- 口腔给药局部作用
- 维生素补剂
- 叶酸片
- 极低剂量给药，血药浓度极低

口服 固体制剂 生物等效性

要求BE

- 多数片剂，滴丸，胶囊，散剂
- 缓控释制剂

生物等效性 – 注射剂

静脉注射水溶液

原辅料无相互作用：
不需要BE
辅料不影响药物特性：
不需要BE

非静脉注射水溶液

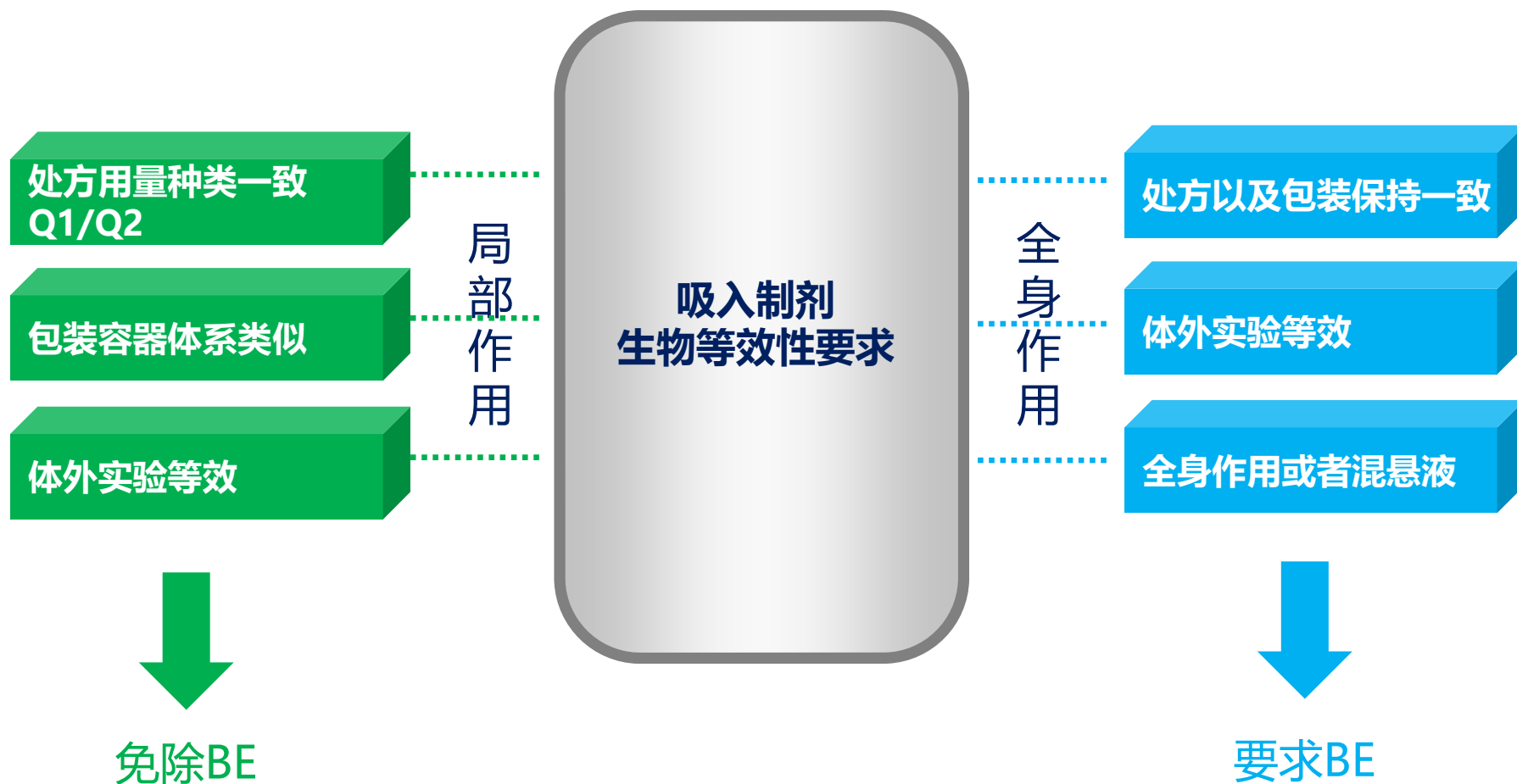
所用溶剂类型相同，主药浓度一致，辅料相同或相近（Q1/Q2），
不需要BE

控释注射剂

脂质体，胶束，乳剂，微球等控释的注射剂需要BE
无控释目，且Q1/Q2/Q3一致，免BE
胶束快速解离且非控释，给药途径一致，辅料不影响药物特性，Q1/Q2/Q3一致免BE

**注射剂
生物等效性**

生物等效性 – 吸入制剂



- 体外实验一般包括：递送剂量，雾滴分布，空气动力学粒径分布，喷射模式，再填充等
- 支气管扩张剂：需要药效学研究不需要BE
- 吸入气体不需要BE

生物等效性 – 局部给药



一致性评价资料撰写建议

仿制药一致性评价项目	国际通用法规	NMPA	申报资料关键点
参比制剂	法律确认，法律授权	法律无确认，申请人申请，专家审评，行政审批，公示	地产化后多年的原研产品如何保证与本国原研的一致性
技术路径	五大原则，层层递进	无明确技术路径	建议按照国家通用逻辑撰写资料
药学一致链接治疗一致	CMC+溶出+BE	溶出+CMC为主，BE也需要	科学：CMC + 溶出 + BE
BE Waiver	作为特例，提供免BE产品目录	定期提供免BE产品目录	实际：CMC + 溶出，等免BE目录
体外溶出	药学评估内容之一	主要药学评估方法	

谢谢
THANKS

胡嘉伟
Hujiawei1031@gmail.com
