

· 仿制药一致性评价专栏 ·

# 仿制药一致性评价中原研地产化参比制剂分析

朱嘉<sup>1</sup>, 廖萍<sup>1</sup>, 张景辰<sup>1</sup>, 吴浩<sup>1</sup>, 姜红<sup>2</sup>

(1. 上海药品审评核查中心, 上海 201203; 2. 湖北药品监督管理局, 武汉 430071)

**摘要** 目的 通过对参比制剂中原研地产品种进行分析, 为参比制剂的评价和选择提供参考。方法 梳理一致性评价中原研地产化药品的定义和范围, 以及国家药品监督管理局相关政策和原则, 从原研地产化产品的基本情况、首次上市注册审批情况、首次批准体内评价方式和相应国外原研产品情况等方面对一致性评价中原研地产化药品情况进行统计分析, 并讨论参比制剂审核中关注的重点。结果 得出参比制剂按不同方式分类的分布情况百分比。结论 原研地产化产品有作为参比制剂的优势和可行性, 但在申报审核中对相关影响因素应予重点关注。

**关键词** 仿制药; 一致性评价; 原研地产化药品; 参比制剂

中图分类号 R95 文献标识码 A 文章编号 1004-0781(2019)07-0869-05

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2019.07.008

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



## Introduce and Analysis of Originator Drug Manufactured in China as Reference Listed Drug (RLD) in Consistency Evaluation

ZHU Jia<sup>1</sup>, LIAO Ping<sup>1</sup>, ZHANG Jingchen<sup>1</sup>, WU Hao<sup>1</sup>, JIANG Hong<sup>2</sup> (1. Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201203, China; 2. Hubei Institute for Drug Control, Wuhan 430071, China)

**ABSTRACT Objective** To provide opinions about choosing Reference Listed Drug (RLD) by analysis of originator drugs manufactured in China. **Methods** We clarified the definition and scope of originator drugs manufactured in China, and introduced the policies and guidelines of National Medical Products Administration. Then, the current state was analyzed from basic information, registration state, *in-vivo* evaluation process and original products in US/EU. **Results** To figure out the percentage of RLD in each categories. **Conclusion** There are advantages for choosing originator drugs manufactured in China as RLD, but more attention should be paid on relevant influence factors in application processes of consistency evaluation.

**KEY WORDS** Generic drug; Consistency Evaluation; Originator drugs manufactured in China; Reference listed drug (RLD)

随着仿制药一致性评价工作的不断推进, 原研地产化药品的评价工作因其急迫性和困难性成为业界关注的热点。根据原国家食品药品监督管理局目前政策<sup>[1]</sup>, 原研企业在中国境内生产上市的药品分两类情况处理, 一是经原国家药品监督管理局审核确定发布后, 可作为参比制剂; 二是上市后发生重大变更并可能与原产国相同产品质量疗效存在差异的, 需进行一致性评价。因此, 我国市场上的原研地产化产品中既有候选一致性评价的参比制剂, 也有一致性评价的潜在对象。截至 2018 年 6 月, 国家药品监督管理局公布的 14 批一致性评价参比制剂中包括原研地产品种 52 个, 共 74 个规格。原研地产化药品虽然同为原研持证商在境内生产, 但不同品种上市时间、审批主体、注册分类等不尽相同, 原产国产品全球首次上市时间、地区等也存在差异。因此, 准确界定此类品种范围, 深入了解

此类品种历史沿革, 系统梳理此类品种注册审批情况, 结合已确认为参比制剂的品种情况进行系统分析, 对一致性评价中参比制剂的选用和研究具有重要的参考价值。

笔者在本文结合历史沿革和国家药品监督管理局发布的文件, 探讨并明确原研地产化产品的定义和范围, 从原研地产化产品基本情况、首次注册审批情况、首次批准体内评价方式、相应国外原研产品上市以及变更情况等方面进行分析和讨论。

### 1 原研地产化品种的定义

原研地产化品种在国家药品监督管理局相关法规中并非单独的注册分类。国外原研药品引入中国境内市场主要有两种方式, 一是在境外生产, 通过进口注册方式在国内上市, 即原研进口药品; 二是在中国境内建厂生产, 上市销售, 即原研地产化品种, 本文所讨论的即为此类品种。

**1.1 原研药品定义的历史沿革** “原研药”是我国在 2000 年开始实行政府统一定价后才有的提法。根据原国家发展与改革委员会(以下简称发改委)当时的

收稿日期 2018-10-24 修回日期 2018-12-05

**作者简介** 朱嘉(1985-), 男, 广西柳州人, 工程师, 硕士, 主要从事药品审评核查工作。ORCID: 0000-0003-0952-3492, 电话: 021-54909019。

规定,化合物专利过期(包括行政保护期结束)的专利药品和同类药品(未能申请中国专利保护,但在国内首次上市的药品)共同构成“原研制类”药品。在我国市场上,“原研制类”药品主要集中在外资、合资制药企业。跨国企业多年前刚进入我国时,国内尚未出台知识产权保护政策,政府为鼓励外企把研制的新药带到中国,在药品政府定价时将仿制药与“原研药”区别对待,分开定价,给予“原研药”单独定价政策<sup>[2]</sup>。

2009年11月23日,国家发改委公布了《改革药品和医疗服务价格形成机制的意见》,文件规定将“原研药”更名为“被仿制药品”,并提出逐步缩小“原研药”与仿制药价差的措施;2015年5月,国家发改委等七部委联合发布《关于推进药品价格改革意见的通知》(发改价格[2015]904号),标志着我国药品价格管理制度由“最高零售限价”的行政管理模式转变为“医保支付标准”的市场引导机制。自2015年6月1日起,除麻醉药品和第一类精神药品外,取消原政府制定的药品价格。因此,发改委曾经定义的“原研药”的概念实际已经不存在。

仿制药一致性评价中的原研药品与历史上发改委定义的“原研制类”有所区别。根据原国家食品药品监督管理局相关文件定义<sup>[3]</sup>,原研药品是指境内外首个获准上市,且具有完整和充分的安全性、有效性数据作为上市依据的药品。本文中所述“原研药品”以原国家食品药品监督管理局发布的定义为准。

**1.2 一致性评价前“原研药”在药品集中招标采购中的标杆作用** “原研药”作为评价药品质量的指标在省级药品集中采购中仍一直沿用,对于此概念的定义,根据2014年的文件报道,27个省市在药品集中采购招标方案中使用“原研药”作为药品质量评价的重要指标,其中15个省将“原研药”划分至最优质量层次,其余省也将其划分至次优质量层次<sup>[4]</sup>。

**2 我国原研地产化产品基本情况**

根据我国仿制药一致性评价工作的进展情况,笔者在本文讨论的品种仅限于口服固体制剂。截至2018年6月,国家食品药品监督管理局公布的14批一致性评价参比制剂中,共包括原研地产品种52个,共74个规格。经梳理,基本情况如下。

**2.1 上市地区** 纳入分析的74个品规中,涉及21家生产企业,分布在全国7个省(自治区、直辖市)。以品规数计,江苏、北京和天津分别以14件、13件、13件排前三位;以生产企业计,上海、天津和北京分别以5家、5家和4家排前三位。即大部分集中在医药工业发达的东部沿海地区。

**2.2 上市时间** 74个品规中,首次批准上市时间1985年—2015年,时间跨度长达30年。其中90%以上地产化产品批准文号在1990—2009年间获得,1980年—1989年间上市3件,2010年以后2件。

**2.3 境内上市方式** 原研地产化品种生产上市的方式主要有3种:①产品先通过进口注册方式在国内上市,之后地产化。大部分原研地产化产品上市后,进口产品逐渐退市;部分品种进口产品和地产化产品在市场上同时存在。②境外生产的药品未进口中国市场,持证商在中国境内建厂,产品在境内工厂生产、上市。③原研持证商先将产品转让给国内企业生产上市,在中国境内建立自己的工厂后,将批准文号转回。纳入分析的74个品规中,先进口后地产占60%,直接地产占33%,而通过国内厂家地产化占7%。见图1。

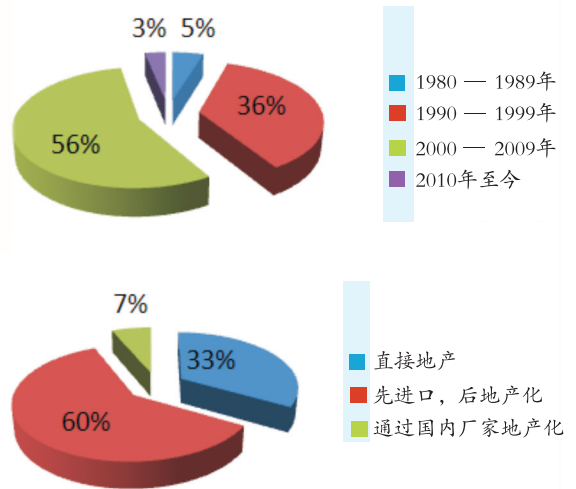


图1 原研地产化品种基本信息

Fig. 1 Basic Information of Originator Drug Manufactured in China

**3 原研地产化产品上市注册情况**

原研地产化品种上市时间不同,注册文号批准的主体、适用的法规和注册分类也不同,主要经历以下几个阶段<sup>[5]</sup>:①1985年,全国人民代表大会审议通过《药品管理法》,新药审批统一上收到原卫生部,同年7月1日开始实施原卫生部颁布的《新药审批办法》;②1998年,独立的药品监督管理机构(后有数次更名,以下将国家药品监督管理局及其前身统一简称为国家药品监督管理局)组建后,成为地产化品种生产上市的审批部门。1999年5月1日开始施行原国家食品药品监督管理局发布的《新药审批办法》;③2001年,《药品管理法》修订,仿制药也上收至原国家食品药品监督管理局

督管理局统一审批,2002 年 12 月 1 日原国家食品药品监督管理局发布的《药品注册管理办法》(试行)开始施行;④2005 年 5 月 1 日,修订后的《药品注册管理办法》开始施行;⑤2007 年 10 月 1 日,再次修订后的《药品注册管理办法》开始施行,直到今日;⑥2016 年 3 月 4 日,原国家食品药品监督管理局发布了化学药品注册分类改革工作方案,对化学药品的注册分类重新进行了调整,并明确了仿制药的定义。

纳入分析的 74 个品规中,按审批主体分,原国家食品药品监督管理局审批上市的品种占大多数,比例为 63%;其次为原卫生部审批上市,占 35%;省级卫生厅(局)审批上市占 2%。从适用注册法规和注册分类上看,属于 1985 年版《新药审批办法》西药四类批准上市的占 38%;1999 年版《新药审批办法》化学药四类占 35%;《药品注册管理办法》化学药六类占 22%,化学药一类和三类分别占 2%和 1%。见图 2。

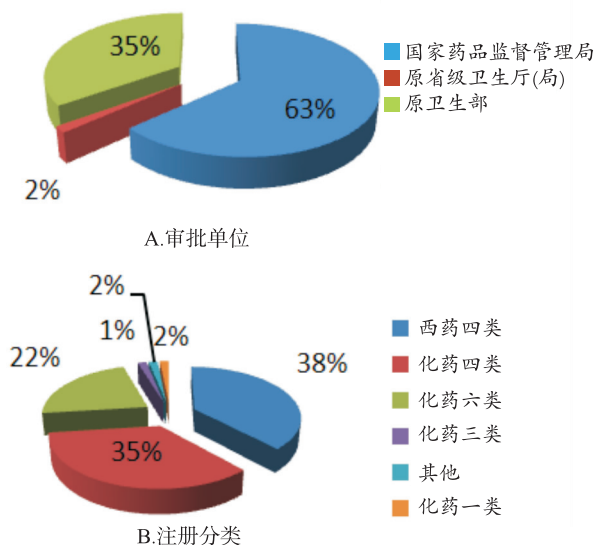


图 2 注册审批情况

Fig.2 Information of Drug Registration

#### 4 原研地产化产品首次批准体内评价方式

由于上市时期不同、监管部门不同、适用法规要求不同、注册分类不同,品种上市时的申报资料和数据要求也不尽相同,尤其是在药品体内评价方面。纳入分析的原研地产化药品注册批准时体内评价方式主要分为以下几类(图 3):①验证性临床,占总量的 21%。此类品种(规格)上市前根据适应证进行对比临床研究,通常将国内已上市的、适应证相同的药品作为对照药,受试者例数为 100~300 例,部分品种还同时进行了药

动力学试验。②生物等效性试验,占总量的 46%。纳入分析的品种均采用国际通行的生物等效性试验理念,以国外原研产品作为参比制剂,比较 AUC、 $C_{max}$  等药动学参数是否存在差异统计学意义。但在不同时期的生物等效性试验在受试者例数、相关技术要求(如空腹、餐后)和检测方法方面(如方法验证)区别较大。③生物等效性豁免,占总量的 11%,包括低规格豁免和基于品种的特性、体外评价情况的豁免。④未单独提交体内评价试验数据,比例为 22%,主要引用原研进口品种和国外原研品种的临床试验数据作为注册申报的依据。

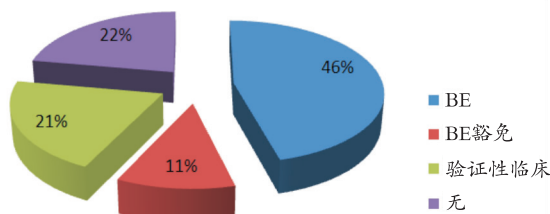


图 3 体内评价方式

Fig.3 In-vivo evaluation ways

#### 5 国外原研产品

为进一步了解同品种在国外市场的情况,笔者对于原研地产化品种的对应国外原研产品相关情况进行了梳理。鉴于美国、日本、欧洲实行的是上市许可持有人制度,重点关注的是特定上市地区原研产品的持证商,生产企业和所在国一般作为对持证商及产品的认定和监管的一部分由上市地区药品监管机构进行。因此以持证商为主线对国外原研产品分析如下<sup>[6-7]</sup>。

**5.1 国际首次上市时间和地区** 纳入分析的品种相对应的国外原研品种国际首次上市日期(international birth date, IBD)所处的年份,最早的是 1934 年,最晚的是 2002 年;其中 70% 品种(规格)集中在 1970—1999 年。按照年份计算,从地产化产品境内上市距离国际首次上市最长的相差 67 年,最短相差 4 年,平均相差 12.4 年,具体年份差值分布情况见图 4。对于先进口后地产化的品种(品规),从国际首次上市到原研进口境内上市平均需要 7.9 年,进口产品完成地产化则需要 5.4 年。见图 4。

从国际首次上市地区上看,主要集中在欧洲和美国、日本,部分南美洲国家由于申报策略原因也可能成为全球首先上市的地区。以国家排序,法国、英国、德国、瑞典和美国分别以 12 件、11 件、9 件、9 件和 6 件品种(品规)分列前 5 位。见图 5。

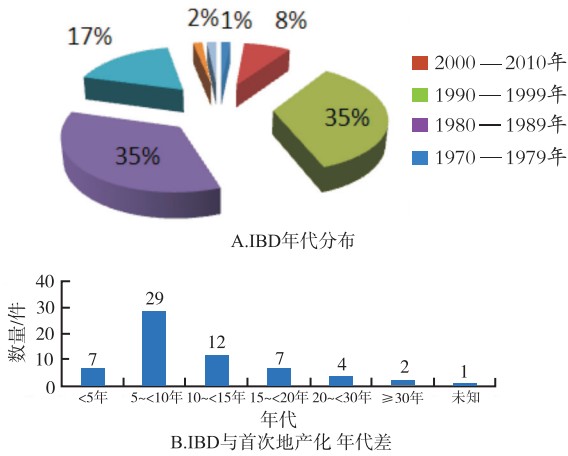


图 4 国际首次上市日期

Fig.4 International listing Date

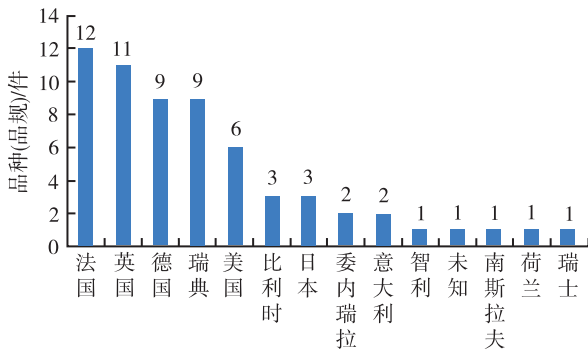


图 5 国外原研首次上市国家

Fig.5 The first listing country of original products

**5.2 上市后变化情况** 国外原研地产品种上市至今发生的变化主要有两方面:一是品种持证商发生了变更。如 2014 年,拜耳公司并购先灵葆雅公司,氯雷他定片随之划转到拜耳公司。二是相关产品在国外某些市场撤市,如 2004 年,头孢克洛相关剂型在美国因非安全性和有效性原因在美国撤市。

### 6 讨论

根据国家药品监督管理局发布的《关于仿制药质量和疗效一致性评价工作有关事项的公告》(2017 年第 100 号)相关要求,原研地产品种成为参比制剂需要满足两个条件:①自证原研地位,其中包括持证商的原研地位,地产品化时完整的技术转移过程,与现今美日欧主流市场上原研产品对比研究;②上市后无影响质量的重大变更,相关变更的评估需要由原国家药品监督管理局药品审评机构做出。通过对已确认为参比制剂原研地产品化品种情况的分析,笔者认为有以下几点需要关注。

#### 6.1 原研地产品种成为参比制剂的优势 原研地

产化药品与未在国内上市的原研药品相比,在国内临床使用时间长,产品安全性、有效性和质量可控性都较确定且有相关的数据可查,包括不良反应报告、检验、抽验报告和核查、检查报告。从国外原研产品的情况看,一致性评价涉及的品种,尤其首批要求完成评价的基本药物目录品种(289 个品种)上市时间较长,涉及不同国家、地区的药品注册、监管体系,有的在美国、日本、欧洲等主流市场已退市。经过复杂的并购、授权和转让过程,相关持证商也发生了复杂的变化。而仅在国外上市的产品不在我国药品监管范围内,相关企业可能无力提供,也无法义务提供准确、完整的产品注册和监管历史沿革信息。

另一方面,由于原研地产品种购买周期较短,可购买的产品批号较多,购买成本较低,作为参比制剂的可获得性佳。

#### 6.2 不同地产品化方式对参比制剂申报审核的影响

对于先有原研进口产品后转为地产品化的品种,借鉴上市许可持有人的概念,可以考虑参照技术转移和上市后生产场地变更的相关技术要求予以评价<sup>[1]</sup>。此类品种可重点关注其是否符合我国和国际通行的相关指导原则中关于研究和验证的相关要求。

对于直接地产品化的品种,情况有所不同。地产品化品种注册申请是向我国监管部门提出的首次申报,与第一种情形有所区别。鉴于其未向我国药品监管机构提交国外生产原研品种相关的数据和资料,有必要关注国外上市申请的技术资料。

对于通过国内企业实现地产品化的企业,除以上两点之外还应另外关注该品种在国内企业转入和转出的全过程变化情况。

**6.3 原研地产品种需要关注的药学问题** 与欧美上市具有参比制剂地位的同品种的对比研究是审核的重点之一,首先关注的是申报中选择的对照原研产品与总局已公布的原研进口参比制剂是否相同,如不相同是否有足够的技术数据证明两者的质量一致性。如国外同品种仍在正常生产上市,可通过试验数据证明一致性;对于国外已退市的品种,则只能通过历史数据进行统计分析和对比。原研地产品种的药学对比项目与进行仿制药一致性评价的仿制药有一定的相似性,更强调与国外原研的一致性。包括以下方面的对比:①处方、工艺和质量标准对比。因为自身为原研品种,应能提供国外原研的技术资料和数据进行平行对比,如涉及技术转移的关注验证、确认过程。可关注原料药来源、杂质谱是否一致,内控标准、检验项目是否相同(尤其是杂质控制方面),缓控释制剂使用的特殊辅料

和特殊工艺是否一致等。②体外溶出曲线对比。由于原研地产品种自证不强制要求重新生物等效性试验,体外溶出曲线是体现质量和疗效一致性的关键指标,所以相关方法科学性、区分力和对比试验结果的一致性十分关键。③长期稳定性数据。参比制剂的长期稳定数据的结果和批内和批间差异是审核是否通过考虑的关键因素。

上市后变更及研究验证、注册申报情况也是审核关注的另一个方面。旨在评估原研地产品获准上市以来,存在着原辅料来源变更、生产设备更新、工艺参数调整、批量变更、质量标准提高等变更情况,申报企业是否都能做到变更同时进行充分的工艺验证,评判这些变更对产品质量是否有质的影响。若该变更对产品质量有质的影响,是否有相应获批的补充申请批件。变更历史是否可追溯,产品质量是否可控。

**6.4 不同的体内评价方式对参比制剂申报审核的影响** 由于历史上属于不同注册分类,当时法规要求、审评机构要求进行的评价试验各不相同,包括验证性临床、人体生物等效性试验等,且当时适用的指导原则、技术标准与现今也有所区别,当年的体内评价数据不适合作为参比制剂审核的直接评判标准。但是,体内评价数据结果仍可作为评价国外产品和地产品是否等同的重要参考,尤其是处方和工艺发生了较大变更的情况,其中以药动学参数为终点的人体试验的结果准确度要高于临床疗效为终点的试验(比较性临床)<sup>[7]</sup>。

对于安全性和有效性较为确定,质量可控性未发现重大问题的品种,特别是生物药剂学分类系统分类确定且生物不等效风险较小的品种,短时间服用且迅速代谢的品种,以及文献报道和业界反馈结果统一且正面的品种,可根据其注册申请提供的资料和上市后的相关临床数据进行综合评估,考虑不再重新进行体内评价。但对于自身物理化学性质具有特殊性的品种,如难溶性、高变异、窄治疗窗、长半衰期药物;慢性疾病需长期服用的药物,应予以特别关注。对于已有文献报道或其他反馈原研地产品化和国外产品之间或原研地产品不同批次之间体内药动学行为可能存在较大差异的品种,需要重点研究,谨慎论证。尤其是国家食品药品监督管理局已公布了参比制剂的品种品规,如要增加原研地产品化作为参比制剂,两者间的体内药动学性质一致性是需要考虑的重点。

## 7 结束语

从 2017 年 12 月 29 日至今,国家食品药品监督管理局陆续公布了第十一、十二、十三和十四批参比制剂目录

名单,每批均包含了原研地产品,为原研地产品申请参比制剂提供了参考标准,也为企业在一致性评价工作中选择参比制剂增加了便捷和范围。从我国医药产业发展的历史角度看,原研品种地产品化是连接我国制药工业与国际先进制药工业之间的桥梁,推动了我国制药工业的发展;另一方面,原研地产品,尤其是进入国内时间较长的品种,是否能够与时俱进,保持与欧美日主流市场原研产品质量的一致性也是需要关注的问题。随着我国药品审评审批制度的改革和加入 ICH,我国药品注册相关法规将与国际通行的法规要求逐渐趋同,原研地产品需要符合欧美日相关质量体系、质量标准,能够进入全球主流市场供应链;符合国际范围内高品质药品的要求,才能成为国内仿制药的标杆。实行与原研地产品品种进行一致性评价将对我国供给侧改革、民生改善和加快建设医药强国具有重要意义。

## 参考文献

- [1] 《国家食品药品监督管理局关于仿制药质量和疗效一致性评价工作有关事项的公告》(2017 年第 100 号)。
- [2] 张方,赵晨.“原研药”单独定价制度分析[J].中国药物评价,2012,29(2):163-166.
- [3] 《普通口服固体制剂参比制剂选择和确定指导原则》,国家食品药品监督管理局关于发布普通口服固体制剂参比制剂选择和确定等 3 个技术指导原则的通告(2016 年第 61 号)。
- [4] 尹明芳,徐爱军,梁红云,等.医疗机构药品集中采购质量层次划分研究[J].药学与临床研究,2014,22(1):5-14.
- [5] 赵玥,陈永法.现行《药品注册管理办法》历史演变及现状研究[J].经营管理者,2012,(13):243.
- [6] FDA.Guidance for Industry SUPAC-IR: Immediate- Release Solid Oral Dosage Forms: Scale-Up and Post-approval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls, *In Vitro* Dissolution Testing, and *In Vivo* Bioequivalence Documentation. [EB/OL]. [1995-01-01]. <https://www.fda.gov/Regulatory Information/Guidances/default.htm>.
- [7] FDA.Guidance for Industry SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; *In Vitro* Dissolution Testing and *In Vivo* Bioequivalence Documentation. [EB/OL]. [2018-10-10] <https://www.fda.gov/Regulatory Information/Guidances/default.htm>.
- [8] FDA.Guidance for Industry. Bioequivalence Studies with Pharmaceuticals End-points for Drugs Submitted under an ANDA [EB/OL]. [2014-10-11]. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidance compliance regulatory information/guidance/ucm377465.pdf>.