

# 美欧日仿制药审批评价制度

金德庄 陈一飞

(上海药品审评核查中心,上海,201203)

**摘要** 为更好地理解我国的仿制药审评审批制度,本文综述了美国、欧盟及日本的仿制药审批制度,并对我国的仿制药审评审批制度改革进行了讨论与展望。

**关键词** 仿制药;审评;审批;制度

## Review on Approval System of Generic Drugs in the United States, Europe and Japan

Jin Dezhuang, Chen Yifei

(Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201203, China)

**Abstract** In order to better understand our generic drug approval system in China, this paper briefly introduced the generic drug approval system of the United States, the European Union and Japan. Finally, the reform of generic drug approval system in China also has been discussed and prospected.

**Key Words** Generic drugs; Review; Approval; System

中图分类号:R951 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.12.060

近年来,党中央、国务院高度重视药品医疗器械审评审批制度改革,2015年8月国务院《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》出台,吹响我国药品医疗器械审评审批制度改革号角。2017年10月8日,中共中央办公厅、国务院办公厅发布了《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》引起强烈反响。这2个纲领性文件将当前药品审评审批制度改革推进到深水区,其中重点包括仿制药一致性评价、药品审评审批制度改革等改革事项。政策核心是使人民用的起、用的上好药,其中质量疗效与原研药一致的仿制药是保证人民用的起好药的重要保障,其质量的提升是保障国民医疗水平的关键因素之一。

为借鉴国际先进经验,以更好地理解我国的仿制药一致性评价工作,本文综述了国际重点国家(地区)的仿制药审批与评价度。

### 1 美国的仿制药评价制度

作为世界公认的最严格的药品科学监管机构,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)药品审评与研究中心(CDER)下设的仿制药部(Office of Generic Drug, OGD)负责仿制药审评,并与执法部、药政事务办公室共同完成仿制药的审批<sup>[1]</sup>。

目前,美国仿制药一致性评价以及上市许可授予采用“一报一批”的简化申请程序,但FDA曾要求

仿制药与创新药一样进行临床研究以证明安全性和治疗效果,阻碍了仿制药的研制与可及性。直到1984年,美国国会通过《药品价格竞争和专利期延长法》(“Hatch-Waxman”法案),对《食品、药品和化妆品法》进行修订,增加了针对仿制药申请上市的505(j)章,成为仿制药立法史上的里程碑<sup>[1]</sup>。FDA不断改革审批程序,缩短审批时间,提高审批效率,在保障原研药生产企业利益的同时,确保仿制药的可及性、安全性和有效性<sup>[2]</sup>。《仿制药实施法》(Generic Drug Enforcement Act)于1992年5月13日签署,修正了《食品、药品和化妆品法》,赋予FDA对有关仿制药犯罪行为进行校正的权利,强制性永久禁止作弊人员从事制药行业<sup>[1]</sup>。

1.1 参比制剂 为了保证仿制药质量,美国法律要求仿制药必须与指定的参比制剂药学等效和生物等效,以避免仿制过程中的质量误差传递。1979年,美国确立唯一的法定参照药(Reference Listed Drug)的环节被以法律的形式加以规定并被明确写入《橙皮书》(《经治疗等同性评价批准的药品》),1980年出版第一期对照药物目录。在“仿制药申请中参比制剂选择指南草案”中,FDA详细阐述了药学参比制剂(Reference Listed Drug, RLD)和生物等效性参比制剂(Reference Standard, RS)的区别,对参比制剂的选择提出了具体的建议及程序。

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81401216)

作者简介:金德庄(1971.07—),女,本科,高级工程师,研究方向:药品GMP、GSP、药品监管、质量体系,E-mail:jindezhuang@smda.gov.cn

通信作者:陈一飞(1983.03—),女,理学博士,副研究员,研究方向:药品注册审评核查、药物研发,E-mail:chenyifei25@smda.gov.cn

1.2 申报资料要求 “Hatch-Waxman”法案为仿制药的注册审批创建了的科学前提是:药学等同和生物等效的药品具有等同的疗效,它们之间可以相互替代<sup>[3]</sup>。仿制药申请无需进行毒理研究和临床研究,仿制药生产企业可以提交简化新药申请(Abbreviated New Drug Application, ANDA),生物等效性试验用以桥接与参比药品相关的临床前试验和临床试验,以通用技术文件(Common Technical Document, CTD)形式提交以下数据:与参比制剂的药学等效性、与参比制剂的生物等效性、与参比制剂具有相同标签内容及化学、生产和控制相关信息。涉及的CTD模块有:管理和处方信息、总结和概述、产品质量信息、临床研究报告<sup>[4]</sup>。

药学等效性方面,FDA通常要求仿制药的活性成分达到《美国药典》标准,也有可能要求高于《美国药典》标准。生物等效性一般通过生物利用度来证明,FDA制定了相关的具体指导原则(<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatory-Information/Guidances/default.htm>)。ANDA需要提交仿制药的拟定标签、参比制剂的批准标准,以证明二者的相同,同时在特定条件下允许两者标签略有差异,包括:有效日期、配方、生物利用度和药理学差异;为遵守现行FDA标签指南或其他标签修订而产生的差异;对有些适应证的省略或对受专利或专有权保护的标签内容的省略而带来的差异,条件是这种省略不会影响仿制药在相同标签内容的安全性和有效性。申请人通过“化学、生产和控制”相关信息,证明仿制药的药学等效性,并证明生产商能持续生产商业规模数量并符合生产质量管理的仿制药<sup>[2]</sup>。

1.3 审评审批过程 经过初步审查资料完整性后,技术审评员同步开始化学/微生物、生物等效以及标签说明书的审评;项目负责人向执法部提出“生产厂商评估”的申请;执法部对生产商(制剂、原料药)和外部检测单位的cGMP符合性进行评估,并根据需要安排批准前检查<sup>[1,3]</sup>。

仿制药部或药审中心进行“生物等效性审评”“化学/微生物审评”以及“标签审评”;若生物等效性存疑或不可接受则出具生物利用度缺陷通知;若“化学/微生物”审评或标签存在问题,则出具不予批准通知。三部分均通过审查后进行生产现场检查,符合要求者即可获得ANDA批准,允许上市。此种审批程序下仿制药审批时限仅为180天左右。在批准ANDA时,FDA会同时决定该仿制药是否与参

比制剂治疗等效(AB评级)。

为激励仿制药研发,“Hatch-Waxman”法案中在“专利无效或者批准正在申请的药物不会侵犯专利”情况下为第一个仿制申请者设置180天的市场专卖权,在此期间FDA不批准相同的ANDA,仿制药可以以新药约80%的价格销售<sup>[1,5]</sup>。

## 2 欧盟药品监管

人用药品指令及其修订版(Directive, 2001/83/EC, as amended)是欧盟药品管理的基本法规,欧洲药品管理局下设的人用药品委员会(CHMP)负责处理人用药品注册审评中的科学技术问题,负责对药品评估、上市后监管、对成员国不一致意见的仲裁<sup>[6]</sup>。根据欧盟人用药品指令及其修订版第10条(2)(b)的规定,仿制药是指与参比制剂比较,具有相同活性成分和剂型,且通过恰当的生物利用度方法研究证明生物等效(bioequivalence)的药品。对于活性成分而言,同一活性成分不同的盐、酯、醚、异构体、异构体混合物、配合物或衍生物,如安全性和有效性相同,均可视为相同的活性成分<sup>[7]</sup>。

2.1 审评审批程序 欧盟的药品审评审批有4种程序:集中审批(Centralized Procedure)、非集中审批(Decentralized Procedure)、互认(Mutual Recognition)和成员国审批(National Procedure)(孙咸泽等,欧盟药品审评审批制度对我国的启示)。通过集中审批程序的药品可以在整个欧盟范围上市,由欧洲药品管理局(EMA)下设的人用药品委员会(CHMP)提出审评意见,欧盟委员会依据EMA的总结意见决定是否予以上市许可。EMA在官方网站上公开所有获批的药品。

欧盟的仿制药申请采用“一报一批”形式,通过简化申请上市,即证明该药品与符合欧盟参照药标准的已批准上市的药品本质相似,可以通过集中审评程序、互认审批程序、以及成员国审批程序<sup>[8]</sup>。如果参比制剂是通过集中审批程序上市的,仿制药申请自动按照集中审批程序进行,但申请人需要与欧洲药品管理局提前沟通<sup>[9]</sup>;所使用的参比制剂信息包含在此药品的公开评估报告中,该报告可以EMA网站获取<sup>[10]</sup>。如果参比制剂通过其他程序上市,申请人需要申请并说明产品满足以下条件才能选择集中审批程序:1)具有显著的治疗新颖性、科学性或者技术创新性;2)产品在整个欧盟范围上市对欧盟患者是有意义的<sup>[9]</sup>。

欧盟是世界上药品试验数据独占保护期最长的地区,其新药被授予8年的数据独占期及2年的市

场独占期,仿制药企业可以在数据独占期满后提交生物等效数据申请上市,但需要在原研药市场独占期满后上市<sup>[8,10]</sup>。

**2.2 参比制剂** 欧盟没有类似于 FDA 的橙皮书制度,没有统一、明确的目录名单,也没有参比制剂的相关指导原则;参比制剂的标准为已被批准上市,按照相关要求提供完整药学质量、临床试验等研究资料的药品<sup>[7,10-11]</sup>。欧盟或有关成员国上市的原研制剂均可以作为参比制剂<sup>[8]</sup>。

联盟注册目录 (Community Register) 收录了 EMA 批准上市药品品种,互认审评程序产品目录 (MRI product index) 收录了非集中审批或互认审批上市的药品信息,各成员国监管当局也会有相应的上市目录或数据库,相关信息可以在对应网址进行查询;申请人筛选参比制剂后,可以与监管当局联系进行确认<sup>[7]</sup>。

通过集中审评程序上市的参比制剂相关信息在 EMA 网站上发布;各成员国由非集中审评程序批准的参比制剂信息大多不进行披露,但部分国家已开始公布含相关信息的评估报告<sup>[8]</sup>。通过非集中审批和成员国审批程序申请仿制药注册时,如果参比制剂没有在该申请涉及的所有成员国上市,则已被欧盟委员会或其他欧盟成员国批准上市的参比制剂也可以用作参比制剂,该参比制剂又被称为欧盟参比制剂,成员国可以向欧盟参比制剂的批准国咨询请求确认信及相关资料<sup>[7]</sup>。

**2.3 申报资料** 仿制药占欧盟处方药的 56%<sup>[9]</sup>,申报资料包括 ICH CTD 模块 1-5,即地区性行政管理资料、研究内容概要和综述、质量研究报告、非临床研究报告和临床研究报告,并根据不同申请程序调整申请资料的内容。其中质量研究报告模块应该提供完整模块;仿制药不要求进行非临床研究,非临床研究报告和临床研究报告可使用参比制剂的全套资料,但是应该包括生物等效性研究结果和生物分析方法验证报告<sup>[10]</sup>。

### 3 日本仿制药监管制度概述

**3.1 日本仿制药监管制度概述** 根据《日本药事法》药品的安全性和功效由厚生劳动省 (MHLW) 批准,批准前评估由日本医药品机构 (PMDA) 执行。日本仿制药定义为“在活性成份 (Active Pharmaceutical Ingredient, API)、适应证、剂量、给药途径等最为重要的方面与已获批药品不存在差异的药品”,申请时提交数据包括:规格和试验方法、加速贮存试验数据、生物等效性试验数据、必要的制造工艺信息与数

据。日本监管方认为仿制药的安全性和功效已经通过参比制剂进行检测,相关信息已属“公共范畴”因此无需由仿制药制造商提交数据<sup>[11]</sup>。

**3.2 日本仿制药一致性评价** 日本仿制药的质量与疗效也曾受到质疑,为保障仿制药与原研药在安全、有效、质量方面的一致性,日本开展了近 20 年的仿制药质量再评价,淘汰了约 10% 的不合格药品<sup>[12]</sup>。

1998 年,日本政府启动了药品品质再评价工程,即通过全面、细致、严格的体外溶出度试验对药品的内在品质进行评估,以 MHLW 为主导、由 PMDA 组织,国立医药品食品卫生研究所 (NIHS) 负责具体实施,其目的主要是提高已上市固体口服制剂的内在品质,保证同一制剂的不同产品均能具有相同的生物等效性<sup>[12-14]</sup>。

日本药品品质再评价工程采用了体外溶出实验来代替体内的生物等效性实验进行评价:采用制剂在 4 种不同溶出递质 (pH 1.2, 4.0, 6.8 的溶出递质和水) 下的溶出曲线的比较来评价仿制药与原研药质量的一致性。原研药企业拟订相关品种的溶出度试验方法,并给出 4 种参照曲线;仿制药企业对品种与参比制剂进行研究,优化处方工艺,使其具有与原研药相似的生物等效性。已完成的再评价结果公布于《医疗用药品品质情报集》(即日本参比制剂目录,即橙皮书)中,包括口服固体制剂的溶出度研究与评价信息:有效成分、部分理化性质、制剂类型、制剂规格、药品生产厂家、溶出试验参数、4 条标准溶出曲线、该制剂的溶出度试验质量标准<sup>[7,13]</sup>。这一工作促进了企业对处方和工艺的再研究,大幅度提高了仿制药质量。

《医疗用医药品品质情报集》中可查询原研药品或具有参比制剂地位的国际公认同种药物,对可作为参比制剂的描述为:实施了临床试验的原研药以及已确认与原研药具有生物等效性的不同剂型、不同含量,且设定了合理的溶出试验的药品<sup>[7]</sup>。另外规定,所选参比制剂均是日本已上市药品。

**3.3 日本蓝皮本** 为了进一步提高仿制药质量可信性,日本于 2008 年启动由相关专家组成的“仿制药质量信息研讨会”,以存在质量风险的品种及使用广泛品种为中心,通过学术研究制定以优先度为序列的系统性质量保证方针;由 NIHS、国立感染症研究所、地方研究所对通过质量再评价的品种开展市场抽查检验(即质量保证对策检验)。

仿制药质量信息研讨会设立工作小组,负责将

抽查结果与相关质量信息汇编为资料集,称为“蓝皮书”<sup>[12]</sup>。2017年开始发布的仿制药质量信息蓝皮书汇总了仿制药的审批、质量再评价、市场抽验等质量信息:品种基本信息、生物等效性试验结果、溶出试验结果、仿制药的市场抽验结果、附件<sup>[12]</sup>。

#### 4 讨论与建议

在我国制药业几十年的发展过程中,一直以仿制药生产为主,为解决人民群众的基本用药需求提供了巨大支持。根据原国家食品药品监督管理总局2017年度食品药品监管统计年报,2017年,仿制药生产申请批准224件,而同年批准的新药证书及批准文号20件、批准新药文号9件(<http://samr.cfd.gov.cn/WS01/CL0050/227377.html>)。

随着我国社会经济水平的提高,人民群众的用药需求也在持续提升,对仿制药的质量与疗效提出了更高的要求。仿制药产业的高质量健康发展,对于我国人民用药、健康保障,整个医药行业的发展均具有极其重要的作用。

2012年初,国务院印发了《关于印发国家药品安全“十二五”规划的通知》,其中明确提出:“全面提高仿制药质量。对2007年修订的《药品注册管理办法》施行前批准的仿制药,分期分批与被仿制药进行质量一致性评价”。2013年原国家食品药品监督管理总局发布《国家食品药品监督管理局关于开展仿制药质量一致性评价工作的通知》(国食药监注【2013】34号)启动了我国的仿制药一致性评价工作,2015年《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)中明确要求推进仿制药质量一致性评价,2016年《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)中明确评价对象和时限、确定参比制剂遴选原则。为尽快提升我国仿制药的质量水平,持续推进仿制药一致性评价工作,各级监管部门发布了一系列配套文件以指导和规范仿制药一致性评价工作,在其中体现中重视临床价值、强化临床疗效的导向理念。2015年起,化学药生物等效性试验由审批制改为备案管理,仿制化学药的审批从“一报两批”转为“一报一批”。

目前我国的仿制药也已从“仿标准”逐步向“仿产品”转进。仿制药的一致评价涉及到原辅料开始、

处方工艺等全过程设计管理,目的是实现与原研药质量和疗效的一致,从而实现临床用药的可替代,最终实现仿制药满足民众用药需求的初衷。

在国际范围内,仿制药对于保障民众用药、满足临床需求、降低卫生费用支出等方面均具有重要的作用<sup>[15]</sup>。作为国际药品监管标杆性的FDA,其基于几十年实践积累形成的仿制药监管理念与具体要求,对于我国的仿制药监管理念具有重要的参考价值;由于涉及多国家、跨地域的管理,欧盟对于仿制药的管理对于我国的监管工作提供了积极的借鉴思路;日本的仿制药质量也是从质疑中不断提高,对于我国的一致性评价工作具有实际的启示作用。

#### 参考文献

- [1] 张宁,平其能. 美国仿制药审批管理体系初探[J]. 中国新药与临床杂志,2010,29(5):387-393.
- [2] 陈少羽,李钧. 美国FDA对仿制药审批监管的政策沿革[J]. 中国新药杂志,2016,25(1):27-30.
- [3] 余焯强,张清,阮文兴. 美国FDA仿制药的法规及审批程序[J]. 中国处方药,2008,6(9):50-52.
- [4] 宋金露. 美国仿制药品注册审批制度对我国药品审批的启示[D]. 郑州:郑州大学,2016.
- [5] 杨奔. 仿制药政策研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2011.
- [6] 陆慧,樊超. 欧盟化学仿制药品注册申报简介[J]. 中国医药指南,2013,11(3):381-382.
- [7] 许鸣镛,牛剑钊,杨东升,等. 欧盟仿制药参比制剂介绍[J]. 中国新药杂志,2017,26(24):2933-2936.
- [8] 周若婧. 欧盟仿制药一致性评价政策要点[N]. 医药经济报,2017-11-13F02.
- [9] 孙咸泽,李波,王翔宇,等. 欧盟药品审评审批制度对我国的启示[J]. 中国食品药品监管,2017,(11):7-11.
- [10] 陈少羽,冯毅. 欧盟仿制药审批与监管简介[J]. 中国新药杂志,2016,25(1):8-12.
- [11] 陈少羽,冯毅. 日本仿制药审批与监管简介[J]. 中国新药杂志,2016,25(1):13-14.
- [12] 郭志鑫,南楠,乔利涛,等. 日本蓝皮书的介绍及启示[J]. 中国药事,2018,32(4):451-458.
- [13] 牛剑钊,刘佳,李茂忠,等. 日本仿制药品质一致性再评价介绍及对我国的启示[J]. 中国药事,2013,27(4):429-431,440.
- [14] 林兰,牛剑钊,许明哲,等. 国外仿制药一致性评价比较分析[J]. 中国新药杂志,2013,22(21):2470-2474.
- [15] 丁锦希,刘阳阳,胡雪莹,等. 中美仿制药上市准入制度比较研究[J]. 中国医药工业杂志,2014,45(2):190-198.

(2018-10-22 收稿 责任编辑:王明)