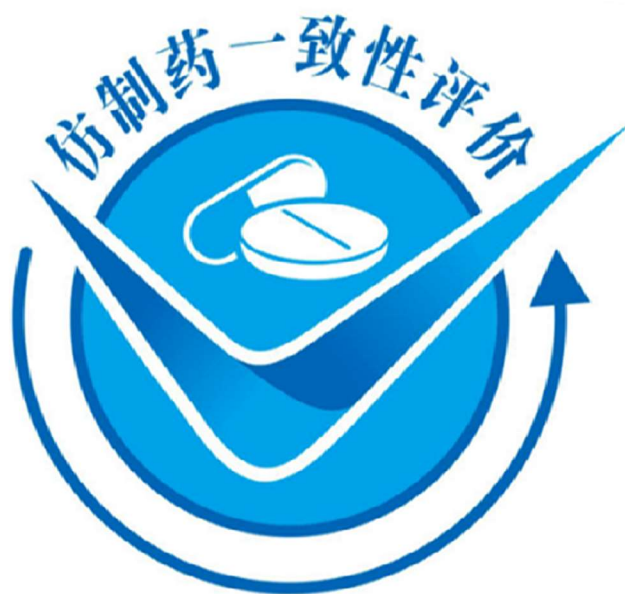


仿制药质量和疗效一致性评价
百问百答
(第1期)



仿制药质量与疗效一致性评价办公室

2017年12月8日

目 录

政策相关问题	1
1、 问：随一致性评价申请一同提交的其他补充申请是否可以合并申报？	1
2、 问：如何采购参比制剂？需要提供哪些证明材料？	1
3、 问：国产特有品种如何评价？	1
4、 问：企业在哪里进行产品检验？	1
5、 问：在申报一致性评价品种时，若将申报资料邮寄至药审中心，电子申请表如何提交？	1
6、 问：立卷审查相关表单是否要提交？	1
7、 问：发补时限“4 个月”是以工作日计还是以自然月计？	1
8、 问：一致性评价中的生物等效性试验在有条件但是没有资质的机构开展，是否需要第三方进行评估？	2
9、 问：如何提交 BE 豁免申请？	2
10、 问：BE 豁免申请的资料要求？	2
11、 问：豁免 BE 的品种，是否需要开展药学研究？	2
12、 问：对于“三改”品种，如何选择参比制剂？	2
13、 问：一致性评价中共线品种的申报资料要求？	2
参比制剂相关问题	3
1、 问：企业是否需要备案参比制剂？	3
2、 问：参比制剂备案资料的接收方式？	3
3、 问：对已公布的参比制剂存疑的品种，如何开展研究？	3
4、 问：尚未公布参比制剂何时公布？	3
5、 问：不同持证商供应的，同一生产商生产的药品，可否视为等同？	3
6、 问：在研究过程中参比制剂是否可以不办理一次性进口批件，自行采购即可？	4
7、 问：参比制剂自行采购适用范围？	4
8、 问：参比制剂为原研进口产品，但是市场上找不到，是否可以选择同一	

生产商，不同持证商在其他国家上市的同品规原研产品？	4
试验相关问题	5
1、 问：脑胶质瘤患者的 BE 试验入组困难，其 BE 试验是否可在多中心开展？	5
2、 问：是否可以采用不同批次的试验药物开展 BE 试验？	5
3、 问：来氟米特片 BE 试验设计问题	5
4、 问：孟鲁司特钠咀嚼片进行生物等效性研究时，给药方法问题.....	5
5、 问：改剂型抗菌药的仿制药一致性评价问题.....	6
6、 问：开展体内 BE 研究时，一般应按照单次服药剂量还是单个制剂规格进行对比研究？	6

政策相关问题

1、问：随一致性评价申请一同提交的其他补充申请是否可以合并申报？

答：可以，但申请人提交的合并申请事项应符合相应的政策法规要求。

2、问：如何采购参比制剂？需要提供哪些证明材料？

答：根据 100 号公告，企业可自行从境外采购 100 号公告所述的一致性评价用的参比制剂产品。在提交一致性评价资料时需提供购买凭证、产品包装及说明书等材料，或以其他适当方法证明所用参比制剂是标明企业的产品。

3、问：国产特有品种如何评价？

答：申请人可根据药审中心发布的《关于进一步加强一致性评价相关咨询服务工作的通知》提出问题，如有详实论证资料，可以公文形式向一致办提供，一致办研究后予以答复。

4、问：企业在哪里进行产品检验？

答：根据总局发布的 100 号公告及其解读，企业提交一致性评价申请时，申报资料中应包含药品复核检验报告。可由申请人所属技术研究部门检验或委托法定药品检验机构或其他第三方检验机构进行。对 100 号公告发布前已由总局一致性评价办公室公告，由有关药品检验机构承担集中复核检验任务的品种，企业可以在该检验机构进行检验，也可以在其他机构开展检验。

5、问：在申报一致性评价品种时，若将申报资料邮寄至药审中心，电子申请表如何提交？

答：电子申请表可以刻成光盘或 U 盘放在第一个资料袋中。

6、问：立卷审查相关表单是否要提交？

答：立卷审查自查用表是为了帮助申请人提高申报资料质量，申请人应按照相应的要求在申报前进行自查。鼓励申请人将自查表放入申报资料中。

7、问：发补时限“4 个月”是以工作日计还是以自然月计？

答：100 号公告中“经审评认为需要申请人补充资料的，申请人应在 4 个月内一次性完成补充资料。此处“4 个月”指的是自然月。

8、问：一致性评价中的生物等效性试验在有条件但是没有资质的机构开展，是否需要第三方进行评估？

答：根据总局 100 号公告及其政策解读，“一致性评价中的生物等效性试验可以在现有经认定的临床试验机构进行，也可以在其他具备条件的机构进行。如选择在其他具备条件的机构进行，生物等效性试验申办者可以聘请具备评估能力的第三方按《药物临床试验质量管理规范》（GCP）要求对开展生物等效性试验的机构进行评估”。

9、问：如何提交 BE 豁免申请？

答：企业如需提交 BE 豁免申请，可发公文至“仿制药质量与疗效一致性评价办公室”，地址为北京市海淀区复兴路甲 1 号。

10、问：BE 豁免申请的资料要求？

答：按照《人体生物等效性试验豁免指导原则》执行。

11、问：豁免 BE 的品种，是否需要进行药学研究？

答：申请一致性评价的品种，BE 是否豁免均需进行药学研究。

12、问：对于“三改”品种，如何选择参比制剂？

答：企业可依据《仿制药质量与疗效一致性评价工作中改规格药品（口服固体制剂）评价一般考虑》《仿制药质量与疗效一致性评价工作中改剂型药品（口服固体制剂）评价一般考虑》《仿制药质量与疗效一致性评价工作中改盐基药品评价一般考虑》等技术指南进行研究和评估，选择参比制剂。对 289 目录内的品种，可参考一致办发布的《289 目录品种参比制剂基本情况表》。

13、问：一致性评价中共线品种的申报资料要求？

答：一致性评价品种应按总局 2016 年 120 号通告、2017 年 100 号公告以及 2017 年 148 号通告等要求提交申报资料。对于共线品种，需提交向欧盟、美国或日本监管部门申报的全部资料、历史变更资料以及批准过程概述：包括发补情况、企业的回复情况、监管机构对生产现场和临床试验现场的相关检查情况、批准上市后变更情况、本品在境外批准上市后生产销售情况、不良反应、年度报告等全生命周期管理信息等，并按照上述通告和公告等要求补充所缺资料，需提交对应 120 号通告的详细索引目录。

参比制剂相关问题

1、问：企业是否需要备案参比制剂？

答：对国家食品药品监督管理总局已公布的参比制剂，建议企业按照公布的参比制剂开展研究，未备案的无需再备案；未公布参比制剂的品种，企业按照 2017 年第 100 号公告相关要求选择参比制剂并进行备案。

2、问：参比制剂备案资料的接收方式？

答：自 2017 年 12 月 9 日起，电子资料在药审中心网站一致性评价专栏的参比制剂备案平台提交，纸质资料邮寄地址变更为药品审评中心，地址为：北京市海淀区复兴路甲 1 号。

3、问：对已公布的参比制剂存疑的品种，如何开展研究？

答：企业应根据总局 2017 年第 100 号公告及《已发布参比制剂有关事宜说明》等对参比制剂的要求，选择合适的参比制剂。对已公布的参比制剂存疑的，企业可向食药监总局药品审评中心提出异议并说明理由，食药监总局组织召开专家论证会，由存疑企业准备资料并进行现场答辩，药审中心技术审评人员会同相关专家研究讨论，确定能否采纳企业所提意见。结果向社会公开。

4、问：尚未公布参比制剂何时公布？

答：1、请企业按照 2017 年第 100 号公告相关要求选择参比制剂并备案。药审中心将加紧梳理备案品种，定期组织专家咨询委员会会议讨论后发布，请持续关注相应通告。2、关于具体品种参比制剂问题更详实论证资料，可在备案信息中一并提交，或以公文形式向药审中心提供。3、对于 289 品种，一致办已发布《289 目录品种参比制剂基本情况表》，供企业进行一致性评价研究时参考。

5、问：不同持证商供应的，同一生产商生产的药品，可否视为等同？

答：根据总局《已发布参比制剂有关事宜说明》第一条：同一总公司下的不同持证商（仅限欧美日企业）供应的，同一生产厂商生产的产品，可视为等同。

6、问：在研究过程中参比制剂是否可以不办理一次性进口批件，自行采购即可？

答：根据总局 2017 年第 100 号公告及其政策解读，“关于参比制剂获得事宜，企业可以通过申报一次性进口申请及进口备案、通关等程序来获得参比制剂，除此之外，2017 年第 100 号公告中明确企业还可以通过其他方式获得参比制剂，在提交一致性评价资料时，仅需在资料中提供购买凭证、产品包装及说明书等材料，或以其他适当方法证明参比制剂真实性即可。”

7、问：参比制剂自行采购适用范围？

答：根据 100 号公告，申请人自行购买参比制剂的适用范围为一致性评价品种。

8、问：参比制剂为原研进口产品，但是市场上找不到，是否可以选择同一生产商，不同持证商在其他国家上市的同品规原研产品？

答：根据总局《已发布参比制剂有关事宜说明》第二条：“非同一总公司下的不同持证商供应的，同一生产厂商生产的产品，如能提供适宜证据证明不同持证商产品的处方、生产工艺和产品质量相同，可视为等同。”

试验相关问题

1、问：脑胶质瘤患者的 BE 试验入组困难，其 BE 试验是否可在多中心开展？

答：当受试者招募困难且确实影响 BE 试验开展时，同一 BE 研究可以在多中心开展，但在试验设计和数据分析时应注意统计学相关问题如随机化方法和中心效应等，应根据试验质量、数据管理和统计学等相关指导原则，严格保证不同中心间的试验质量控制，以保证在不同中心获得的数据均衡、同质、具有可比性。

2、问：是否可以采用不同批次的试验药物开展 BE 试验？

答：通常情况下 BE 研究中同一个试验应使用同一生产批次的试验药品。

3、问：来氟米特片 BE 试验设计问题

来氟米特片 BE 试验设计采用平行设计还是交叉设计？采血点最晚到 72 小时是否可行？是否需要检测原形药物的血药浓度？

答：来氟米特片的 FDA 个药指南中采用双交叉体内研究：空腹 10 mg、20 mg；餐后 20 mg；代谢物 A771726（90% CI）。建议参照 FDA 个药指南开展 BE 研究，可采用交叉试验设计。1.由于代谢产物 A771726 体内半衰期长，若交叉试验难以实施时，可采用平行试验设计。2.若药物分布和清除个体内变异较小，可用 AUC_{0-72} 代替 AUC_{0-t} 或 $AUC_{0-\infty}$ 。3.本品生物等效性评价可基于代谢物 A771726 的 90%置信区间。

4、问：孟鲁司特钠咀嚼片进行生物等效性研究时，给药方法问题

孟鲁司特钠咀嚼片进行生物等效性研究时，给药方法是整片口服还是咀嚼后服用？

答：对于咀嚼片剂型的生物等效性研究，建议按照《以药动学参数为终点评级指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》，给药方法应参照说明书。如说明书中要求吞咽之前先咀嚼，则进行生物等效性研究时，受试者需咀嚼后吞咽给药。如说明书中说明该药可以咀嚼也可以整片吞服，则生物等效性研究时，要求以 240mL 水整片送服。因此，申请人可参照说明书要求，如说明书中未明确只能咀嚼后服用，可按照上述指南给药时整片吞服。

5、问：改剂型抗菌药的仿制药一致性评价问题

改剂型抗菌药（时间依赖性，参比为胶囊、改为咀嚼片）的仿制药一致性评价，除按照《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》开展空腹和餐后单次给药药代动力学 BE 研究外，是否需要补充其他临床试验来证明仿制药和参比制剂一致？是否需要参照 20170821 发布的《抗菌药物药代动力学/药效学研究技术指导原则》进行 PK/PD 研究证明仿制药与参比制剂疗效一致？

答：1、上述示例为改剂型（由胶囊剂改为咀嚼片），建议按照《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》和《仿制药质量与疗效一致性评价工作中改剂型药品（口服固体制剂）评价一般考虑》中相关要求开展试验研究；2、2017 年 08 月 21 日发布的《抗菌药物药代动力学/药效学研究技术指导原则》的适用范围为：主要用于指导和评价新抗菌药物 PK/PD 研究。

6、问：开展体内 BE 研究时，一般应按照单次服药剂量还是单个制剂规格进行对比研究？

如临床治疗剂量为 5mg、10mg 和 20mg，但药物品规只有 5mg 和 10mg 规格时，这时应选择受试制剂 10mg/片*1 片与参比制剂的 10mg/片*1 片（单个制剂最高规格），还是受试制剂 10mg/片*2 片与参比制剂的 10mg/片*2 片（单次服药最高剂量）进行 BE？

答：开展以药动学参数为终点评价指标的 BE 研究时，通常应采用最高规格的制剂，且应服用一个制剂单位（单片或单粒）。如果生物样品分析方法灵敏度不足时，才建议在安全性允许的条件下，在说明书单次服药剂量范围内同时服用多片/粒最高规格制剂。上述案例中，待评价规格为 5mg 和 10mg，如果生物样品分析方法灵敏度可以满足时，应选用受试制剂 10mg/片*1 片与参比制剂的 10mg/片*1 片进行 BE 研究。