

# 美国生物类似药注册监管对我国的启示

吉倩筠, 陈永法\*

(中国药科大学国际医药商学院, 南京 211198)

**【摘要】**本文在对美国生物类似药监管的法规体系、审评机构、简化审评流程以及相关指导原则等方面进行系统分析的基础上, 结合我国生物类似药注册审批现状, 提出简化审评程序、细化指导原则技术标准、明确审评机构职责等相应建议。

**【关键词】**生物类似药; 注册审评; 指导原则

随着生物技术的不断发展及原研生物药的专利到期, 加快以原研生物药质量、安全性和有效性为基础的生物类似药的研发, 有助于提高生物药的可及性和降低价格, 满足群众用药需求。因此, 许多国家都十分重视生物类似药的研发和管理工作, 全球已有 22 个国家和地区出台生物类似药的相关法律法规及技术指南<sup>[1]</sup>, 以指导生物类似药的研发与评价, 推动生物医药行业的健康发展。

尽管我国于 2015 年出台了《生物类似药研发与评价技术指导原则(试行)》(以下简称指导原则), 但完善的技术审评标准以及系统的注册监管体制尚未建立, 与欧美发达国家生物类似药监管政策及一系列相关的技术指导指南相比差距较大。本文系统地介绍了美国关于生物类似药的法规体系及监管政策, 以期为我国制定和完善相关政策提供参考。

## 1 法律制度梳理

美国药品监管体系按照“法案(Acts)”、“法规(Regulations)”和“指南(Guidances)”的层级自上而下共同构成, 其内容涵盖了药品研发到审批上市的各个环节。其中, 《联邦食品、药品和化妆品法案》(Federal Food, Drug and Cosmetic Act, FDCA) 和《公共健康服务法》(Public Health Service Act, PHS Act) 为美国生物类似药的注册监管提供了法律依据, 《联邦法规》(Code of Federal Regulations, CFR) 等则依据法律要求提出了更为细化的注册管理规定和执行程序。“指南”虽然没有法律效力, 但阐述了法律法规的要求, 为审评工作、企业药品研发和申请等实际操作提供了专业指导。具体到美国生物类似药的监管法律渊源, 详见表 1。

## 2 审评机构

美国食品和药物管理局(FDA)将人用药品分为处方药、非处方药、植物药和生物制品 4 大类。生物制品是一类特殊的药品, 根据 PHS Act 351 部分, 美国各州销售生物制品, 无论是原研药还是生物类似药, 都须持有生物制品许可执照(Biological License), 为获取该许可执照必须向 FDA 提交生物制品许可申请(Biological License Application, BLA)。

一般而言, 生物制品的注册审评由生物制品评价与研究 中心(Center for Biologics Evaluation and Research, CBER) 单独负责, 其他药品注册监管均由药品评价与研究 中心(Center for Drug Evaluation and Research, CDER) 负责。重组 荷尔蒙(如胰岛素、胰高血糖素、人体生长激素)等激素类生物制品, 因历史原因, 无须向 CBER 提交 BLA, 而是提交新药申请(New Drug Application, NDA), 由 CDER 进行审核。

## 3 审评程序

美国 2009 年颁布的《生物制品价格竞争和创新法》(Biologics Price Competition and Innovation Act, BPCI Act) 和 2010

表 1: 美国生物类似药监管法律渊源

法律层级	法律名称
法案	《联邦食品药物及化妆品管理法》(Federal Food Drug and Cosmetic Act, FD&C Act) 505 (b) (2)
	《公共健康服务法》(Public Health Service Act, PHS Act) 351 (k)
	《生物药价格竞争及创新法》(The Biologics Price Competition and Innovation Act, BPCI Act) 351 (i) (2)
	《患者保护与平价医疗法案》(Patient Protection and Affordable Care Act)
	《生物类似药使用者付费法案》(Biosimilar User Fee Act of 2012, BsUFA2012)
法规	《联邦法规》(Code of Federal Regulations, CFR) Sub chapter F
指南	《证明生物类似药与参比生物制品具有生物相似性的科学考量》(Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product) (2012)
	《证明生物类似药与参比蛋白具有生物相似性的质量考量》(Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product) (2012)
	《生物类似药: 关于 2009 年生物制品价格竞争与创新法案执行情况 的问答》(Biosimilars: Questions and Answers Regarding Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009) (2012)
	《FDA 和生物类似药产品赞助商或申请人之间的正式会议》(Formal Meetings Between the FDA and Biosimilar Biological Product Sponsors or Applicants) (2013)
	《证明生物类似药与参比生物制品具有生物相似性的临床药理数据》(Clinical Pharmacology Data to Support a Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product) (2014)

年颁布的《患者保护与平价医疗法案》(Patient Protection and Affordable Care Act) 赋予了 FDA 批准生物类似药的权利, 规定了生物类似药的简化审批流程(abbreviated licensure pathway) 以此提升生物药的审评效率。

根据表 1 中 PHS Act 351 (i) (2) 的定义, 生物类似药为与已在美国境内上市的原研生物药“高度相似”的生物制品, 二者在临床非活性成分上可能有细微差别, 但在安全性、纯度及效价强度等方面不存在临床意义上的差别。因此, 生物类似药的 BLA 不必提供完整的非临床试验与临床研究数据, 只需提供证明其与参比生物制品具有生物相似性(或可互换性)的研究资料即可许可上市。生物类似药的简化审评程序可分为以下 4 个阶段。

### 3.1 市场独占阶段

PPACA 规定原研药获准上市销售的 4 年内, 生物类似药申报者不得向 FDA 提交简化申请, FDA 不可在原研药获准销售的 12 年内批准生物类似药的简化申请, 从而保证原研药的市场独占期最少为 12 年。

### 3.2 专利识别阶段

原研药上市满 4 年后, 申报者可向 FDA 提交生物类似药简化申请, FDA 将受理决定反馈给申报者后的 20 天内, 申报者必须向原研生物药生产企业提供一份申请副本, 并披露生物类似药的生产流程; 收到副本后的 60 天内, 原研药生产企业也必须向申报者提供一份列举所有被侵权的专利清单, 并指出许可授权的专利。

\* 通信作者: 陈永法, Email: cyf990@163.com

### 3.3 专利声明阶段

生物类似药申报者必须在收到专利清单的60天内提供一份声明,详细说明为何专利清单所列专利无效,不可强制执行或不会被侵权,否则申报者必须声明在专利过期届满前不会销售该产品。针对此声明,原研企业必须在60天内详细说明所列专利为何有效、可执行且被侵权。

### 3.4 简化审评阶段

原研药生产企业与生物类似药申报者就专利问题达成一致后,后续的BLA审批流程与新生物制品基本相同,二者不同之处在于:生物类似药简化审评侧重审查其与参比生物制品是否“高度相似”,而不是独立地证明生物类似药的质量、安全性和有效性。因此,生物类似药BLA中可不提供完整的非临床试验与临床研究数据,只需提供证明其与参比生物制品具有相似性的比较研究资料即可。根据351(k)规定,申报者提交的资料至少应包括:

(1)该生物制品是参比生物制品的类似物,并提交以下证明资料:①能够证明该生物制品与参比生物制品即使在临床非活性成分上有微小差异,但总体上高度相似的分析内容;②非临床研究内容;③临床试验或研究(包括免疫原性、PK、PD研究)内容来证明该生物类似药的安全性、纯度和有效性;(2)证明在规定/推荐的使用条件下,生物类似药与参比生物制品具有相同的作用机理;(3)证明生物类似药标签上标注的使用条件在参比生物制品中已获得批准;(4)证明与参比生物制品具有相同的给药途径、剂量等;(5)生物类似药的制造、加工、包装或使用的生产工艺应符合标准,保证其安全、有效性。

### 3.5 相似性比对指导原则

FDA制定了一系列指南,作为生物类似药注册审评过程的主要指导原则,指南强化了生物类似药与原研生物制品之间相似性的比对研究,规范了技术要求,为企业的研发和注册申请提供了科学和专业的指导。

《证明生物类似药与参比生物制品具有生物相似性的科学考量》(Scientific Consideration in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product)指南提出了生物类似药在开发过程中与原研药对比研究的总体思路和指导原则:①整体性原则,在评估相似性过程时考虑申报者提交的数据和信息的完整性,包括结构和功能特性、非临床研究、人体药代动力学/药效学(PK/PD)数据、临床免疫原性研究以及安全有效性研究;②逐步递进原则,生物类似药的研发与评价是逐步递进的,始于对药物质量属性的充分认识和正确评价,继而是对药物非临床和临床表现的深入分析和客观评价,每一阶段都须对其与参比生物制品的可比性做出判断,并决定是否开展下一阶段的研究。此外,指南还强调了上市后再监测的重要性,建立适当机制区分生物类似药相关的不良事件和参比品相关的不良事件,同时还鼓励生产商在研发申报的任何阶段积极与FDA沟通来确保评估过程的科学性<sup>[2]</sup>。

《证明生物类似药与参比蛋白具有生物相似性的质量考量》(Quality Consideration in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product)指南介绍了生物类似药评估可比性应提供的药品的化学、制造和控制(CMC)的技术信息,一方面分析评估项目/方法能否充分反映参比品的质量和性能特点,另一方面,通过对物理化学和功能的对比研究结果的分析,说明生物类似药与参比品是否相似<sup>[3]</sup>。指南还给出了表达系统、生产工艺、理化性质评估、功能活性的检测、受体结合和免疫化学特性、杂质分析、稳定性研究等方面应开展的质量研究的具体建议<sup>[4]</sup>。

《证明生物类似药与参比生物制品具有生物相似性的临床

药理数据》(Clinical Pharmacology Data to Support a Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product)指南讨论了生物类似药对比研究临床药理试验相关的总体概念、制定相应临床药理学数据的方法以及临床试验时建模和模拟的实用性。临床研究是证明生物相似性的关键部分,通过PD指示值和药剂学计量分析来评估生物类似药和参比制品之间是否有显著的临床差别<sup>[5]</sup>。指南还指出临床对比研究中需评估生物类似药和参比制品之间免疫原性及安全有效性的差异。

## 4 完善我国生物类似药审评政策的建议

通过对美国生物类似药注册法规政策、审评机构和审评流程的梳理以及相关指南的分析,不难看出FDA生物类似药的注册审评监管体系已较为成熟,我国应该在借鉴FDA生物类似药注册审评监管成功经验的基础上,结合国情,完善生物类似药审评监管政策及相关技术指导原则,保证上市生物类似药安全有效的同时,鼓励生物制药企业的研发,提高我国生物类似药的可及性。

### 4.1 完善法律体系,细化指导原则

我国药品注册法规体系与美国相比还不够健全,生物类似药也还处于法规建立的初期阶段。2015年出台的指导原则为一独立技术指南,而非依据其他任何现行上位法律(如《药品管理法》)或者法规(如《药品注册管理办法》)而制定。作为技术指南,在缺乏明确立法授权的情况下,仍不能解决生物类似药管理的一些基本问题,如参照药的可替换性,生物类似药的命名规则及标签要求,建议适时颁布相应法律法规,以解决这些问题,明确生物类似药的法律地位。

FDA对生物类似药与原研药比对过程的每一个环节均颁布了单独的指南,并对其流程进行详细的规定。相比之下,我国的指导原则缺少了比对过程中具体的操作方法以及完善的技术审评标准,未来需进行较大的程度的补充。国家食品药品监督管理总局(CFDA)也应根据指导原则试行过程中出现的新情况、新问题,及时作出修改完善,进一步细化相关评价标准和要求。

### 4.2 明确机构职能,提高审评效率

生物类似药的技术审评工作是一项综合多专业、多学科,具有相当技术含量的工作。技术审评资源的投入,尤其是审评人力资源的投入,很大程度上决定了药品技术审评工作的进程和效率。目前,我国药品审评人员不论从规模上还是专业结构上都已经不能完全满足药品审批的需求,过多依赖外部专家审评对药品审评的质量造成了威胁,并且严重影响了审批效率,阻碍了药物的上市进程。建议适当扩大药品审评中心的规模,增加专职审评人员,减弱对外部审评的依赖。

### 4.3 简化审评流程,优化审评尺度

目前我国生物类似药按照新药申报注册流程冗长,从提交临床申请到I~III期临床研究结束,再加上1~2年的批准等待期,须历经7~8年才可以进入市场<sup>[6]</sup>。为节约生物类似药的研发成本和审评时间,建议CFDA借鉴美国FDA直接申报、一级审评的申报机制,提高审评效率,同时简化生物类似药审评程序<sup>[7]</sup>。

生物类似药的审评尺度过高会影响企业的研发进程,打击企业生物类似药的研发积极性;审评尺度过低则不能保证产品的安全有效性。建议生物类似药审评过程在保证生物类似药安全有效的前提下,尽量减少对质量研究阶段已被充分论证的数据的要求,使生物类似药尽早进入临床,缩短生物类似药的研发周期、加快其面世进程。

# 甲硝唑咀嚼片制备工艺研究

韩晓红<sup>1,2</sup>, 翟慧云<sup>3</sup>, 李佩峰<sup>3</sup>, 杜利月<sup>4</sup>, 郭留城<sup>4</sup>

(1. 漯河医学高等专科学校一附院; 2. 漯河市中心医院; 3. 漯河市第三人民医院;

4. 漯河医学高等专科学校, 河南漯河 462000)

**【摘要】目的** 研制甲硝唑咀嚼片。**方法** 以外观、口感、重量差异、脆碎度、硬度和崩解时限等为评价指标, 采用单因素试验法和正交试验优化咀嚼片的处方, 并进行中试验证工艺。**结果** 优选出了甲硝唑咀嚼片的最佳制备工艺, 并且中试的结果符合 2010 年版《中国药典》的有关规定。**结论** 甲硝唑咀嚼片制备工艺合理, 可行。

**【关键词】** 甲硝唑; 咀嚼片; 正交试验

**Study on the preparation of metronidazole chewable tablets** HAN Xiao-hong<sup>1,2</sup>, ZHAI Hui-yun<sup>3</sup>, LI Pei-feng<sup>3</sup>, DU Li-yue<sup>4</sup>, GUO Liu-cheng<sup>4</sup>, WANG Fei<sup>4</sup> 1 The First Affiliated Hospital of Luohe Medical College; 2 Luohe Municipal Central Hospital; 3 The Third People's Hospital of Luohe; 4 Luohe Medical College, Luohe 462002, China.

**【Abstract】Objective** To prepare the Metronidazole Chewable Tablets. **Methods** With appearance, taste, weight difference, hardness, friability and disintegration time as indexes, The single factor test and orthogonal test were used to optimized the Metronidazole Chewable Tablets, and the Pilot Scale Test was used to verify the preparation process. **Results** It has optimized the best the Metronidazole Chewable Tablets prescription, and the results of the Pilot Scale Test is compliant with the Ch.P (2010). **Conclusion** This Chewable Tablets prescription is reasonable and feasible.

**【Key words】** Metronidazole; Chewable Tablets; Orthogonal test

甲硝唑片是一种临床常用、疗效确切的广谱抗厌氧菌的基础药物, 但其味苦, 患者服药的顺应性不好, 影响其在临床上的推广和使用。咀嚼片是随着药物用辅料的发展, 而产生的片剂的一种特殊剂型。咀嚼片制备过程中选用甜味的辅料, 如果这仍然不能改变药物的苦味, 需要再加入一些矫味剂来改善口感。咀嚼片制备的过程与普通片剂无异, 也具有普通片剂的质量稳定、服用方便的特点。但是, 对于患有可引起严重呕吐疾病的患者和年龄偏小尚未学会整片吞服药物的儿童患者, 一般的片剂则无法使用, 限制了甲硝唑的临床应用, 咀嚼片由于其口感好, 可以在口腔内嚼碎后吞咽, 深受此类患者的喜爱, 可弥补普通片剂口感不好的缺点<sup>[1]</sup>。甲硝唑咀嚼片经嚼碎后便于吞服的同时, 增大了药物溶出的表面积, 可促进药物在体内的溶解、吸收, 提高药物的生物利用度<sup>[2]</sup>。

## 1 仪器与材料

SYST-16 型旋转式压片机(常州蓝星压片机械制造有限公司)、BJ-2 型智能崩解时限测试仪(天津新天光分析仪器技术有限公司)、CS-2A 片剂脆碎度测试仪(天津新天光分析仪器技术有限公司)、YD-2 片剂硬度测试仪(天津新天光分析仪器技术有限公司)、BPZ-6090 型真空干燥箱(上海和呈仪器制造有限公司)、BT-1000 型粉体综合特性测试仪(丹东市百特仪器有限公司)

甲硝唑原料药(宜昌长江药业有限公司, 批号: 120736, 纯度 99.3%), 淀粉、羧甲基淀粉钠、聚乙烯吡咯烷酮、交联聚维酮、硬脂酸镁均购自安徽山河药用辅料股份有限公司, 甘露醇、山梨醇、蔗糖购自河北华旭药业有限责任公司, 滑石粉(广西龙胜华

美滑石开发有限公司, 批号: 120266), 蒸馏水(自制), 其他辅料均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 咀嚼片规格的选择

参照国家发布 2010 年版《中国药典》中甲硝唑片、甲硝唑胶囊和甲硝唑栓的质量标准, 甲硝唑片剂和胶囊剂的规格为 0.2 g, 而甲硝唑栓剂的规格为 0.1 g 和 0.5 g<sup>[2]</sup>。考虑到咀嚼片的载药量, 本研究将本品的规格定为 0.2 g。

### 2.2 单因素考察咀嚼片的制备工艺

选用咀嚼片常用填充剂<sup>[3-4]</sup>、芳香矫味剂<sup>[4]</sup>、黏合剂<sup>[5]</sup>、崩解剂<sup>[3,6-7]</sup>、润滑剂<sup>[5,8]</sup>, 进行各处方的单因素试验, 检查各辅料制备片剂的口感和外观, 测定其重量差异、硬度、脆碎度和崩解时限, 并按本章节“2.3.1 质量评价”项下的质量评价方法给各辅料试验结果作出综合评分, 试验结果见表 1。

### 2.3 正交试验筛选处方

#### 2.3.1 质量评价方法

按照中国药典二部附录的有关要求指标做出评价, 并做出评分, 综合各项指标得分, 考察试验结果。评分指标为: ①口感: 清凉爽口、无颗粒感、有甜味记 10 分; 其余记 0 分; ②外观: 完整、光洁、色泽均匀记 5 分; 仅色泽不均匀记, 2 分; 其余记 0 分; ③重量差异:  $\pm 3\%$  之内记 5 分;  $\pm 4\%$  之内记 4 分;  $\pm 5\%$  之内记 3 分; 不在  $\pm 5\%$  之内记 0 分; ④硬度:  $< 6$  kg 记 2 分;  $6 \sim 10$  kg 记 5 分;  $> 10$  kg 记 2 分; ⑤脆碎度:  $\leq 1\%$  时,  $10 -$  脆碎度  $\times 1000$ ;  $> 1\%$  时, 记 0 分; ⑥崩解时限:  $15 -$  崩解时限数值<sup>[9]</sup>。

#### 2.3.2 因素水平的确定

## 参考文献

- [1] 高辉. 生物类似药法规的“中国式”思维. (2014-10-07). <http://www.Dxy.cn/lbbs/topic>.
- [2] FDA. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. (2012-02). <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances/ucm291128.pdf>.
- [3] FDA. Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. (2012-02). <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances/ucm291134.pdf>.

[4] 张明平. 美国生物类似药指导草案解读 FDA2012 年 02 月 9 日发布版本. 中国新药杂志, 2013, 22 (23): 2707-2709.

[5] FDA. Clinical Pharmacology Data to Support a Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product. (2014-05). <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances/ucm397017.pdf>.

[6] 郭玮, 王兰, 高凯. 国际生物类似药研发审批和监管的进展. 中国新药杂志, 2014, 23 (20): 2351-2355.

[7] 樊路宏, 平其能. 美国创新药物注册监管制度评价及对我国的启示. 中国临床药理学杂志, 2011, 27 (9): 722-726.