

仿制药口服固体制剂质量和疗效一致性评价药学研究 关键技术要求 and 常见问题

药审中心

2018年10月



CDE

主要内容

一、概述

二、药学研究的技术支持性文件

三、关键技术要求 and 常见问题

仿制药：具有与原研药品相同的活性成份、剂型、规格、适应症、给药途径和用法用量的药品，可**替代**原研产品。

- 《国家药品安全“十二五”规划》（国发〔2012〕5号）：其中明确指出我国“部分仿制药质量与国际先进水平存在较大差距”，需要开展“一致性评价”。
- 《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》（国发〔2015〕44号）：“提高仿制药审批标准”，“推进仿制药质量一致性评价。对已经批准上市的仿制药，按与原研药品质量和疗效一致的原则，分期分批进行质量一致性评价”。
- 《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）：明确评价对象、时限、参比制剂遴选原则。
- 2017年9月，药审中心正式开始一致性评价的受理。

药学研究VS生物等效性 (BE) 研究

BE试验前

- 研究和确定合理的处方和工艺，确认体外关键质量属性与参比制剂一致。

BE试验后

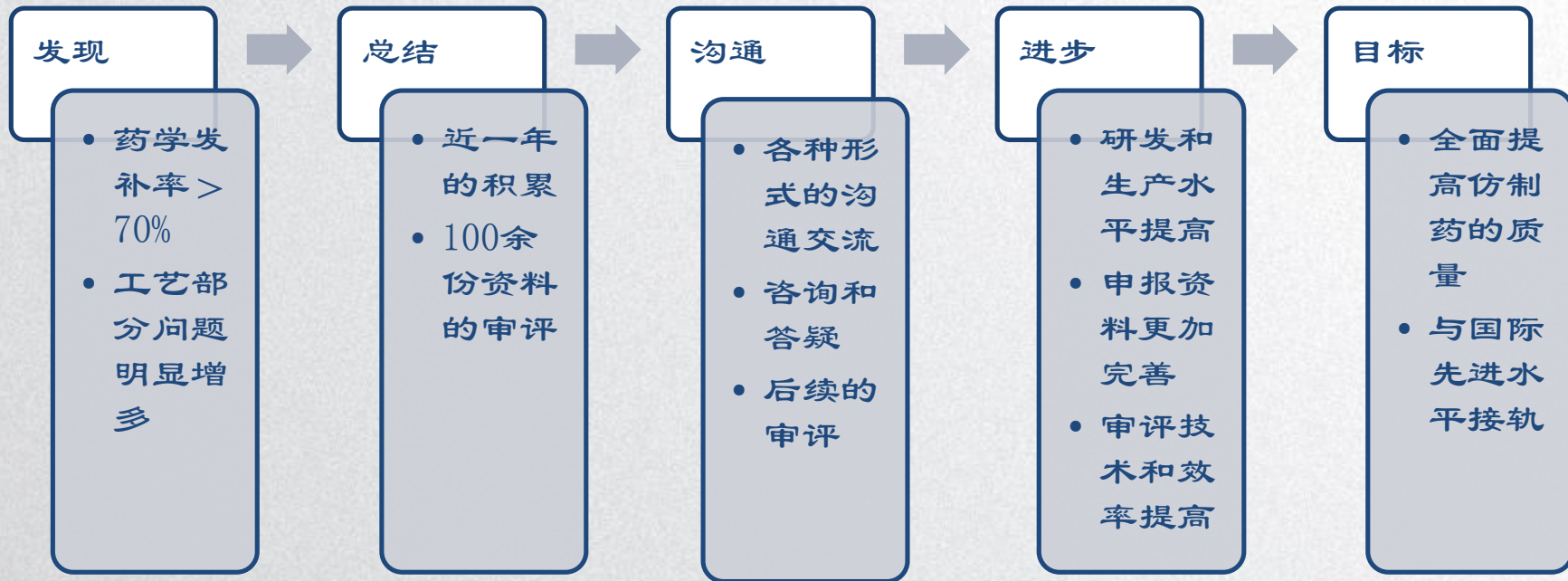
- 通过良好的工艺过程和质量控制，保证能够稳定持续的生产，产品质量始终如一。

上市后

- 验证和再验证
持续的改进和提升

**整个生命周期中
与原研药品质量
和疗效一致**

一、概述



一致性评价品种的主要特点

- 优势
 - 参比制剂比较明确，可获得信息相对较多。
 - 待评价产品已获得批准，有较长时间的生产经验，对产品的关键质量属性了解比较充分。
- 问题
 - 变更？不变更？—需要评估，难度不同。
 - 补课有可能更困难。
 - 申报资料以CTD申报格式为基础，增加了体外评价部分。



CDE

主要内容

一、概述

二、药学研究的技术支持性文件

三、关键技术要求和常见问题



二、药学研究的技术支持性文件

化学药品仿制药口服固体制剂质量和疗效一致性评价申报资料要求（试行）
(2016年第120号)

普通口服固体制剂参比制剂选择和确定指导原则（2016年第61号附件1）\仿制药参比制剂目录

普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则（2016年第61号附件2）

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（2016年第61号附件3）

人体生物等效性试验豁免指导原则（2016年第87号）



二、药学研究的技术指导原则

总局关于发布化学药品新注册分类申报资料要求（试行）的通告
(2016年第80号)

已颁布的药学研究指导原则

ICH系列指导原则

FDA、EMA、WHO发布的个药指南



CDE

主要内容

一、概述

二、药学研究的技术支持性文件

三、关键技术要求 and 常见问题

三、关键技术要求和常见问题

化学药品仿制药口服固体制剂质量和疗效一致性评价申报资料要求



基本要求：

应提供原研产品上市背景信息，申报产品批准上市及上市后变更情况，变更前后的处方和工艺对比。

常见问题：

- 关键信息收集不够充分（如处方成分，原研品上市历史）。
- 上市后变更资料提供不全，处方工艺、生产场地变更的相关批准信息缺失。

参比品的目标质量属性分析

基本要求：

目标产品的质量属性分析为起始，达到与目标产品的质量一致的研究目的，应重视目标质量属性分析。

原研品 | 参比品信息的获得：说明书、专利文献、各监管机构公开的审评报告。

常见问题：

说明书和文献中的细节要求比较容易被忽视，如外观、刻痕、鼻饲给药体外研究。

处方工艺的再研究

基本要求：

论证本品剂型、处方组成、生产工艺、包装材料选择和确定的合理性。

处方工艺的尽可能接近，对于保证仿制品与参比品的各项质量属性一致是非常有利的。

差异是审评关注的重点。(FDAQ&A：是否存在潜在影响与原研药治疗等效性的差异?)

常见问题：

- 处方工艺存在差异或风险的情况，没有进行合理的评估和说明。如API对湿热敏感，但采用湿法制粒工艺。
- 一些上市较早的品种，早期的工艺研究没有按照新的理念和要求进行。
- 忽略基于产品特点 and 工艺特点有针对性的关注研究细节。

工艺描述：

基本要求：

工艺描述部分一般要求以目前生产的最大批量为例进行详细的工艺描述。

能使本专业的技术人员根据申报的生产工艺可以完整地重复生产过程，并制得符合标准的产品。

常见问题：

工艺描述的完整性还有需要提高和完善的空间：原辅料的预处理（原料药的粒度控制）、物料加入顺序（硬脂酸镁）。

关键工艺步骤和中间体的控制

基本要求

列出所有关键步骤及其工艺参数控制范围，提供确定关键工艺步骤和参数的研究资料

列出中间体的质量控制标准，包括项目、方法和限度，并提供必要的方法学验证资料。

常见问题

- 关键工艺参数选择未经过合理的评估、控制项目不足或依据不够充分—风险评估、DOE、基于经验。
- 中间体检测方法学验证（采用与质量标准不同的方法）。

工艺验证：

基本要求

适用于工艺有改变的品种（实际无变更的产品也会提交）。

验证报告\或验证方案+空白批生产记录+验证承诺。

工艺验证方案和报告\空白批生产记录是整个工艺过程信息的重要载体，应充分的重视。

常见问题

- 工艺验证方案和报告\批生产记录不完善-**应有编号及版本号，且应由合适人员签署。**
- 多个亚批次颗粒混合压片的情况，应充分验证各亚批中间体的质量一致。中间体放置时间的验证容易被忽略。

批量

基本要求：

化学仿制药注册批生产规模的一般性要求（试行）

注册分类4、5.2类化学仿制药（口服固体制剂）生物等效性研究批次样品批量的一般要求（试行）

常见问题：

- 正常生产的产品，建议直接采用生产批次规模的产品申报。
- 作为已上市产品，存在处方工艺变更的产品不建议选择过小的批量。
- 多个亚批次颗粒进行总混，应考虑以亚批颗粒的规模为基础进行放大可行性的评估。

BE批次

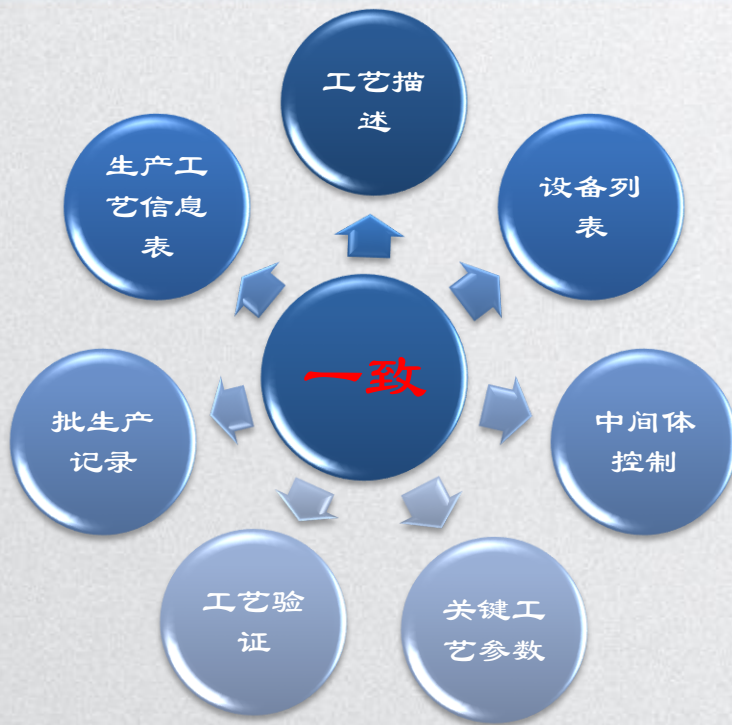
基本要求：

BE批次样品是整个药学研究中**最重要**的批次（承上启下）。

提供临床试验/BE试验样品的批生产记录和自检报告的复印件，包括相应的图谱。

常见问题：

- BE批生产记录没有提供。
- BE批生产记录数据不全。
- BE批次的样品全部销售，留样不足。



提供重要文件的编号及版本号，附变更列表。

审评结束前，提交核定后的生产工艺信息表。

原料药 (API)

基本要求:

提供原料药的关键理化特性 (如BCS分类、晶型、溶解度、粒度分布等) 与制剂生产及制剂性能相关性。

明确原料药关键质量属性控制情况。

常见问题:

- 粒度、多晶型、致突变杂质-如何控制? 在哪个阶段控制?
- 原料药的质量不符合制剂质量要求。
- 制剂持证商\生产商应保证原料药的质量, 原料药生产商应对重大变更及时向持证商报告。

辅料

基本要求：

提供关键辅料的关键理化特性。

必要时提供内控标准以及辅料生产商的质量标准。

常见问题：

- 持证商应对辅料包材的质量负责。
- BSE/TSE声明。

质量标准和分析方法

基本要求：

证明货架期标准是合理可行的。

不低于现行的技术指导原则与各国药典的要求。

常见问题：

- 已有标准的对比信息不全（药典标准的更新）。
- 采用与药典不同的方法，应进行符合性研究，并说明方法选择的合理性（投片法VS研磨法）。
- 根据产品特点设置项目（蒙脱石散：比表面积）。

分析方法学验证

基本要求：

按照有关的指导原则提供方法学验证资料，

常见问题：

- 有关物质：

含有多个已知杂质的制剂的有关物质方法，应充分关注校正因子的验证、方法的耐用性等（USP41阿托伐他汀钙片）。

- 溶出度：

除了质量标准中的介质，其他介质也应进行验证；滤膜吸附仿制品和参比品均应该进行；溶出仪的机械性能的验证。

杂质谱分析

基本要求：

以列表的方式列明产品中可能含有的杂质。

结合原料药的杂质概况和控制情况、处方工艺情况、降解途径和降解产物研究结果、稳定性特点、国内外药典、同品种质量控制参考文献等，进行杂质谱分析。

常见问题：

- 杂质解析不全面：原料药引入、辅料引入、工艺产生、降解产生、.....
- 异构体控制不足
- **致突变杂质**

质量标准制定依据

基本要求：

提供充分的依据，证明质量标准制定的合理性，说明各项目设定的考虑，**总结**分析各检查方法选择以及限度确定的依据。

常见问题：

- 有关物质：已知杂质的选择、定位定量方法、限度应有合理依据。
- 溶出度：根据产品的特点和实际结果选择适合的方法，不一定与药典完全一致但应该说明（采用水为介质应评估）。
- 研究而不订入标准的项目。

基本要求：

有处方工艺改变的品种，提交申报资料时至少需提供三批中试规模及以上批次样品的**6个月**的加速试验和**6个月**的长期试验数据。

未改变处方工艺的品种，仅提供三批样品长期稳定性结果。

常见问题：

- 出现明显的变化时应该关注-参比品与仿制品的稳定性对比。
- 溶出度下降-稳定性末期的溶出曲线对比研究。
- 长期稳定性考察条件 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ VS 常温保存 $10\sim 30^{\circ}\text{C}$ 。
- 使用中的稳定性考察（瓶装产品）。

基本要求：

按照《普通口服固体制剂参比制剂选择和确定指导原则》的要求，选择和确定参比制剂。

国家局公布的名单（共十七批）

常见问题：

- 参比制剂批数不足：每个规格原则上应提供3批。
- 不同规格的参比制剂来源存在差异（硫酸氢氯吡格雷片）-是否还能进行小规格的豁免需要考虑。

基本要求：

应提供充分的试验资料与文献资料，证明仿制制剂的质量与已上市原研产品或参比制剂的质量是一致的。

应找出被评价品种与参比制剂相比影响质量和疗效一致性评价的关键参数，例如杂质分析、晶型等。

对比基础：采用的检测方法和限度已经被评估认为可行。

常见问题：

- 检出符合标准但显著偏高的杂质也应关注（已知杂质\未知杂质）。
- 主成分不稳定的制剂建议进行影响因素和加速条件下的杂质谱对比。
- 其他关键质量属性的比较：基于产品特点的设置。

基本要求：

参考有关文献，了解药物的溶解度、渗透性、pKa常数等理化性质，考察溶出装置、介质、搅拌速率和取样间隔期等试验条件，确定适宜的试验方法。

仿制制剂批内与批间差异。

仿制制剂与参比制剂的溶出曲线相似性。

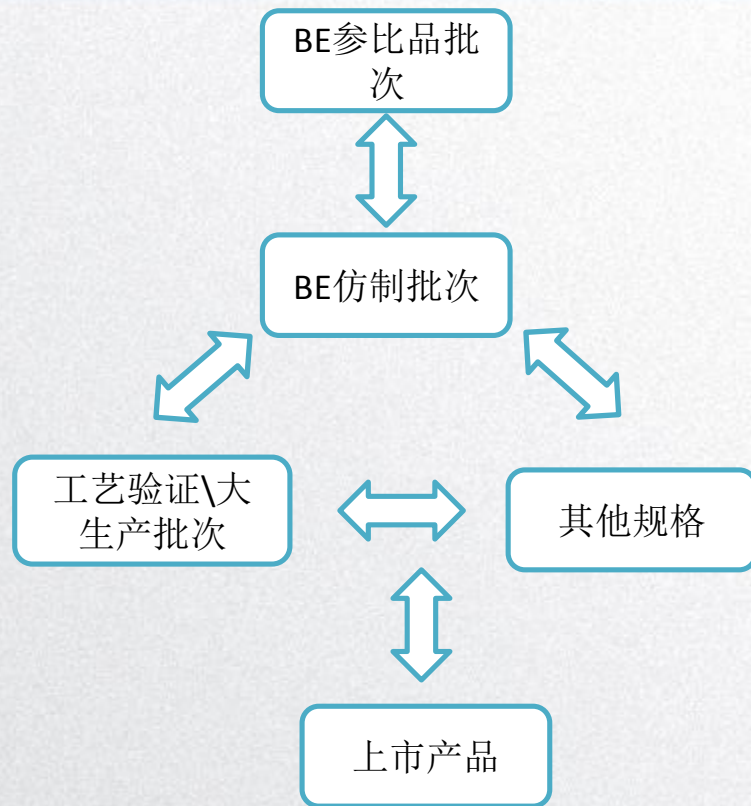
常见问题：

溶出度对比研究的方法选择应有依据（转速、表面活性剂的加入、常见介质可能不适用）。

数据的统计和呈现：各批次参比品和仿制品均应该分别计算（审评时有可能复核数据）。

多规格的BE豁免：**各规格之间**的溶出曲线应一致。

- 最理想的情况是参比品和仿制品所有批次所有规格的溶出曲线均一致，但是**理想和现实存在差距**。
- 不一致的情况应分析（API的原因？处方工艺的问题？溶出方法的问题？）。
- 通过良好的前期设计和研究、充分的过程控制保证各规格各批次**仿制产品与BE批**的一致性。



共线产品

- 申报品种与供给国外产品的生产条件完全一致，如，所用的原辅料来源和质控、生产过程控制等。应说明是否在国外正常销售，并明确国外相关机构生产现场检查情况等等。
- 提交ANDA注册申报时的全套资料。
- 建议按照120号文整理汇总表。
- 注册批次，稳定性批次，溶出曲线对比研究应符合要求。
- 国外早期上市的产品，也需要进行提高。

药学研究是口服固体制剂一致性评价的重要组成部分

不要让“一致性评价”变成“一次性评价”

- 秉承“质量源于设计的理念”，充分重视基于参比品关键质量分析的处方工艺再研究。
- 建立完善的生产过程控制和质量控制体系，确保产品质量的稳定和一致。
- 生命周期过程中持续的验证和改进。

谢 谢

案例：目标产品的质量概况（Quality Target product profile, QTPP）

QTPP要素	目标	依据
剂型	片剂	药学等效性要求，相同的剂型
剂型设计	速释片、无刻痕、未包衣	速释设计需要符合说明书的描述，
给药途径	口服	药学等效性要求，相同的给药途径
规格	20mg	药学等效性要求，相同的剂量
药代动力学	速释，T _{max} 为2.5小时或更短， 与参照药等效	生物等效性要求
稳定性	室温下贮藏至少24个月	等于或由于参比制剂贮存期
药品质量属性 物理属性、鉴别、含量、溶出度、降解物质、微生物限度等	药学等效性要求：符合相同的药典标准或其他适用的标准	
包装系统	适合该药的合格的包装系统	需要达到既定的贮存期并确保运输过程中的文整形
给药途径/与说明书一致	与参照药品类似的食物效应	参照药品说明书指出高脂肪食物可使AUC和C _{max} 增加8~12%
可替代的给药方法	无	参照药品说明书未列出

案例：仿制药的关键质量属性（Critical Quality Attributes, CQAs）

药品质量属性		目标	是否为CQA
物理性质	外观	患者可接受的颜色和性状，未观察到可见缺陷	否
	气味	无不良气味	否
	大小	与参照药品相似	否
	刻痕	无刻痕	否
	脆碎度	不超过1.0% w/w	否
鉴别		确定为原料药A	是*
含量		标识含量的100%	是
含量均匀度		应符合要求	是
溶出度		在900ml含0.1%SLS的0.1 NHCl溶出介质中，采用桨法，转速为75rpm，溶出30min，溶出度不低于80%	是
降解产物		ACE12345不超过0.5%，单个未知杂质不超过0.2%，总杂质不超过1.0%	是
残留溶剂		符合要求	是*
含水量		含水量不超过4.0%w/w	否
微生物限度		符合药典要求	是*