

总局关于发布仿制药质量和疗效一致性评价工作中改规格药品（口服固体制剂）评价一般考虑等3个技术指南的通告（2017年第27号）

2017年02月17日 发布

为规范仿制药质量和疗效一致性评价工作，国家食品药品监督管理总局组织制定了《仿制药质量和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》《仿制药质量和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》《仿制药质量和疗效一致性评价工作中改盐基药品评价一般考虑》等3个技术指南，现予发布。

特此通告。

- 附件：1. 仿制药质量和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
2. 仿制药质量和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
3. 仿制药质量和疗效一致性评价工作中改盐基药品评价一般考虑

食品药品监管总局

2017年2月13日

 2017年第27号通告附件1. docx

 2017年第27号通告附件2. docx

 2017年第27号通告附件3. docx

仿制药质量和疗效一致性评价工作中 改规格药品（口服固体制剂）评价的一般考虑

为贯彻《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）和《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）的精神，国家食品药品监督管理总局发布了《关于落实〈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〉有关事项的公告》（2016年第106号）和《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号通告）等多个技术指导原则，本文是上述指导原则的补充文件。

改规格药品系指该规格在美国、欧盟或日本均未获准上市，或无法确定同规格参比制剂的药品。

本文件适用于仿制药质量和疗效一致性评价工作中口服固体制剂改规格药品的评价。评价工作包括但不限于本文件中描述的内容。

一、概述

我国已批准上市的药品中存在部分改规格产品，对这部分产品的再评价是仿制药质量和疗效一致性评价的重要组成部分。药

品的规格及用法用量依据上市前临床试验确定，因此增加规格一般应依据原研药说明书的用法用量来确定。为加强对药品规格的管理，防止不合理药品规格给临床用药带来混乱，原国家食品药品监督管理局发布了《关于加强药品规格和包装规格管理的通知》（食药监注函〔2004〕91号），对增加药品规格的补充申请进一步提出严格要求，申请增加的规格不得改变原用法用量或者适用人群。改规格药品的评价包括药学和临床试验等方面内容。

二、评价内容

（一）改规格的科学性和合理性

改规格药品首先应结合原研药品规格的上市情况，充分论证改规格的科学性、合理性和必要性。

药品规格的变更应在其使用说明书规定的用量范围内，在适应症相同的情况下，不得改变药品原批准的用法用量或适用人群，其规格一般不得小于单次最小给药剂量，也不得大于单次最大给药剂量。

（二）药学评价

以该品种原规格参比制剂（以下简称参比制剂）为对照，系统进行药学对比研究，如生产企业同时拥有已通过一致性评价的与参比制剂相同的产品，亦应进行对比研究，并对上述制剂质量的异同与优劣进行评价。研究内容主要包括以下几个方面：

1. 处方筛选与工艺优化：对照参比制剂与所改规格的要求，

分析检测制剂原料与辅料的关键理化特性，进行处方筛选、生产工艺优化，包装材料选择与验证。

2.质量控制：系统分析比较改规格产品与参比制剂质量差异，重点关注：药物在多介质中的溶出曲线；杂质谱与杂质含量，如有新增杂质应进行结构确证、杂质定量测定与毒性水平研究；反映剂型特点的其他关键项目。

3.稳定性试验：重点关注性状、溶出曲线、有关物质、含量等项目。

（三）生物等效性试验或临床试验

如果改规格药品和参比制剂适应症和用法用量相同，且在治疗剂量范围内，建议以改规格药品和参比制剂以相同剂量给药（单次给药剂量不超过最大给药剂量），进行生物等效性试验。

不满足上述条件的，建议进行临床试验。

三、其他

其他未尽事宜请参照国家食品药品监督管理总局《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）、《关于发布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）的通告》（2016年第120号）、《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号通告）和《仿制药质量和疗效一致性评价临床有效性试验一般考虑》（2017年第18号通告）等有关文件进行。

附件 2

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

为贯彻《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）和《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）的精神，国家食品药品监督管理总局发布了《关于落实〈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〉有关事项的公告》（2016年第106号）和《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号通告）等多个技术指导原则，本文是上述指导原则的补充文件。

改剂型药品是指该剂型在美国、欧盟或日本均未获准上市，或无法确定同剂型参比制剂的药品。

本文件适用于仿制药质量和疗效一致性评价工作中口服固体制剂改剂型且不显著改变给药途径药品的评价。评价工作包括但不限于本文件中描述的内容。

一、概述

口服固体制剂改剂型药品，从药代动力学角度可分为不显著

改变药代动力学行为和显著改变药代动力学行为两类。

本文件所指的不显著改变药代动力学行为的改变剂型，如：片剂、胶囊剂、干混悬剂和颗粒剂等剂型间的改变；显著改变药代动力学行为的改变剂型，如：普通口服固体制剂改为缓控释制剂等剂型间的改变。

二、评价内容

（一）改剂型的科学性和合理性

从药物的理化性质、生物学性质、临床需要、患者的依从性、药物经济学、与原研剂型参比制剂的优劣比较等方面分析论证改剂型药品的科学性、合理性和必要性。

（二）药学评价

与原研剂型参比制剂系统进行对比试验，评价两者的异同与优劣。改剂型药品质量应与原研剂型参比制剂质量相当。评价内容主要包括以下几个方面：

1.处方筛选与工艺优化：对照原研剂型参比制剂与所改剂型的要求，进行处方筛选、生产工艺优化，包装材料选择与验证。

2.原辅料的控制：

（1）分析检测原料药的关键理化特性（如：晶型、不同 pH 条件下溶解度、粒度与粒度分布、 pK_a 、 $\log P$ 等）；原料药和辅料的相容性试验及结果。

(2) 分析检测辅料与制剂性能相关的关键特性。

3.质量控制：系统分析比较与原研剂型参比制剂质量差异。
重点关注：药物在多介质中的溶出曲线；杂质谱与杂质含量，如有新增杂质应进行结构确证、杂质定量测定与毒性水平研究；反映剂型特点的其他关键项目。

4.稳定性试验：重点关注性状、溶出曲线、有关物质（特别是新增杂质）、含量测定等项目。

(三) 生物等效性试验或临床试验

以生物等效为立题依据且不显著改变药代动力学行为的改剂型药品，应与原研剂型参比制剂进行生物等效性试验。

改变药代动力学行为的改剂型药品，建议与原研剂型参比制剂进行相对生物利用度研究及临床试验。

三、其他

其他未尽事宜请参照国家食品药品监督管理总局《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）、《关于发布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）的通告》（2016年第120号通告）、《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号通告）和《仿制药质量和疗效一致性评价临床有效性试验一般考虑》（2017年第18

号通告)等有关文件进行。

附件 3

仿制药质量和疗效一致性评价工作中 改盐基药品评价一般考虑

为贯彻《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）和《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）的精神，国家食品药品监督管理总局发布了《关于落实〈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〉有关事项的公告》（2016年第106号）和《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号通告）等多个技术指导原则，本文是上述指导原则的补充文件。

改盐基药品系指制剂中使用的原料药在美国、欧盟或日本均未获准使用或无法确定含有相同原料药的参比制剂的药品。

本文件适用于仿制药质量和疗效一致性评价工作中适应症相同的改盐基药品的评价。评价工作包括但不限于本文件中描述的内容。

一、概述

不同药品如果活性成分相同，仅成盐形式不同，称为改盐基

药品，包括改变已知盐类活性成分的酸根、碱基或金属离子，对游离形式药品成盐或把成盐药品改为游离形式等原料药与制剂。

原则上讲，通过改变成盐形式制成的药品应不改变其药理作用，仅改变其理化性质（如溶解度、稳定性等），以适应储存、生产或临床用药的需要。但是，每种不同成盐形式的药品都是具有独特化学性质和生物活性的化合物，其理化性质改变后，可引起药理作用程度或性质、体内过程的改变（如溶解度改变可影响药品的体内吸收，甚至体内药动学过程也会因此有所变化），从而影响药品的药效作用强度、作用位点和持续时间，有的甚至出现新的毒性、活性或适应症改变，其临床疗效和药品的安全性也不尽相同。对此类药品进行再评价是仿制药质量与疗效一致性评价工作的重要组成部分。

二、评价内容

改盐基药品包括原料药与制剂。对改盐基药品的有效性和安全性评价应以被改盐基药品为对照，进行对比试验，并对二者在各项目的异同与优劣进行评价。研究内容主要体现在以下几个方面：

（一）改盐基的科学性和合理性

从药品的理化性质、生物学特性、临床需要等方面分析论证改盐基药品的科学性、合理性和必要性。

(二) 药学研究

药学研究均要求与被改盐基药品对照，进行对比试验，并对改盐基药品与被改盐基药品在各项目的异同与优劣进行评价。改盐基药品质量应与被改盐基药品的参比制剂质量相当。研究内容主要为以下几个方面：

1. 原料药

(1) 结构鉴定：按照化学药品新注册分类 2.1 类要求进行结构确证，应提供充足的成盐证据。

(2) 理化性质：应进行理化性质的系统研究并与被改盐基药品进行比较，重点关注下述对比试验数据：溶解度（不同 pH、不同溶剂等）、 pK_a (pK_b)、吸湿性（临界相对湿度及吸湿曲线）、晶型等。应尽可能提供详细的被改盐基药品理化性质文献信息。

(3) 质量控制：应进行与安全性、有效性有关的项目的系统研究并进行比较，重点关注有关物质结构确证的严谨性，杂质分析方法的科学性与合理性、杂质的产生途径以及杂质水平等对比试验数据，尤其是否有新增杂质及其杂质水平与毒性，对于存在潜在安全风险的盐基（如甲磺酸盐等）进行系统研究与控制，说明杂质限度制订的依据。

(4) 稳定性试验：应进行各质控项目试验的比较和分析，重点关注性状、晶型、有关物质、含量测定等。

2. 制剂

(1) 剂型及产品组成：不同成盐方式对药品的理化性质可能有很大影响，理化性质对于剂型选择和确定生产工艺非常重要。应关注剂型与规格的选择依据，以及处方组成、生产工艺、包装材料选择和确定的合理性，注意与被改盐基的参比制剂的比较。

(2) 原辅料的控制：①分析与制剂生产及制剂性能相关的原料药的关键理化特性（如晶型、不同 pH 条件下溶解性、粒度分布、pKa、logP 等）及其控制；说明是否进行了原料药和辅料的相容性试验及依据；如进行了原料药和辅料的相容性试验，简述试验情况，包括试验设计、考察指标、试验结果等。②简述辅料是否适合所用的给药途径，结合辅料在处方中的作用分析主要辅料与制剂性能相关的关键特性。如有变更，对变更处方后辅料的合理性以及处方的合理性进行分析研究。

(3) 质量控制：应进行与安全性有效性有关的项目的系统研究与比较，重点关注有关物质结构确证的严谨性，杂质分析方法的科学性与合理性、杂质的产生途径以及杂质水平等对比试验数据，尤其是否有新增杂质及其杂质水平与毒性等，对于存在潜在安全风险的盐基（如甲磺酸盐等）进行系统研究与控制，说明杂质限度制订的依据，以及溶出曲线等能反映其剂型特点的关键项目的对比试验。

(4) 稳定性试验：应进行各质控项目试验的比较和分析，重点关注性状、溶出曲线、有关物质、含量测定等。

(三) 非临床研究

因改盐基药品已上市并用于临床治疗，一般情况下，体内药理活性成分相同，原则上不再开展非临床药效学和毒理学研究。

应分析改盐基药品与被改盐基药品相比，是否增加了与盐基相关的潜在安全风险。重点关注：成盐药品的毒性是否与成盐时结合的阴阳离子有密切关系；成盐的制备过程中是否可能产生新的潜在的毒性杂质；体内是否可能产生毒性代谢物。必要时按照化学药品新注册分类 2.1 类要求进行毒理学研究。

(四) 生物等效性试验或临床试验

以等效为立项依据的改盐基药品，开展与被改盐基药品参比制剂的生物等效性研究；以优效为立项依据的改盐基药品，建议以被改盐基药品作为参比制剂，进行药代动力学研究、药代动力学研究/药效动力学研究和（或）相应的临床试验。

三、其他

其他未尽事宜请参照国家食品药品监督管理总局《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）、《关于发布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）的通告》（2016 年第 120 号）、《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 号通告）和《仿制药质量和疗效一致性评价临床有效性试验一般考虑》（2017 年第 18 号通告）等有关文件进行。