

· 药事管理 ·

中药同名同方药的管理模式和技术评价初步思考

孙昱¹, 徐敢^{2*}, 汪祺^{3*}, 马双成³

(1. 国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022;

2. 北京中医药大学, 北京 102248; 3. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

[摘要] 随着《中药注册分类及申报资料要求》的发布, 中药同名同方药的相关管理和技术文件有待进一步研究制定。笔者拟对中药同名同方药的管理模式和技术评价进行探讨, 以期对中药同名同方药的管理和技术文件制定提供参考。探讨的问题包括采用何种管理模式, 如何选定对照同名同方药, 是否需要对照适应症风险等级进行划分, 是否需要限定于中、低风险适应症, 如何进行相似性/一致性技术评价。笔者从技术文件研究制定的角度, 主要聚焦于技术层面进行探讨。然而, 由于中药同名同方药的管理模式和技术评价在理论上还存在其他的可能性, 因此, 该文作为中药同名同方药管理和技术评价的初步研究小结, 有待更多的学者和业界专家关注并参与研究此项工作。

[关键词] 中药; 同名同方药; 管理模式; 对照同名同方药; 相似性/一致性技术评价

[中图分类号] R97; R286; R94 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)13-0179-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20210347

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20201228.1829.001.html>

[网络出版日期] 2020-12-29 11:36

Preliminary Considerations on Management Mode and Technical Evaluation of Traditional Chinese Medicine with Same Name and Prescription

SUN Yu¹, XU Gan^{2*}, WANG Qi^{3*}, MA Shuang-cheng³

(1. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China;

2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102248, China;

3. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

[Abstract] With the publication of *Registration and Classification of Traditional Chinese Medicine (TCM) and Application Data Requirements*, the related management and technical documents of TCM with the same name and prescription need to be further studied and formulated. In this paper, the management mode and technical evaluation of TCM with the same name and prescription are discussed to provide reference for the formulation of management and technical documents of TCM with the same name and prescription. The issues to be discussed include which management mode to adopt, how to select the control drugs with the same name and prescription, whether the indication risk level should be divided, whether the indication should be limited to medium and low risk, and how to carry out the technical evaluation of similarity/consistency. From the perspective of technical document research and formulation, this paper mainly focuses on the technical level. However, there are still other theoretical possibilities in the management mode and technical evaluation of TCM with the same name and prescription. Therefore, this paper, as a preliminary summary of the management and

[收稿日期] 20201012(010)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81503347, 81503068); 北京中医药大学中央高校基本科研业务费项目(2021-JYB-XJSJ037)

[第一作者] 孙昱, 博士, 从事药品政策及技术评价研究, E-mail: sunyu_amber@126.com

[通信作者] * 徐敢, 副教授, 从事药事监管科学和药物经济学研究, E-mail: xgcg@163.com;

* 汪祺, 博士, 副研究员, 从事中药质量及安全性评价研究, Tel: 010-67395282, E-mail: sansan8251@sina.com

technical evaluation of TCM with the same name and prescription, needs more scholars and industry experts to pay attention to and participate in this work.

[Key words] traditional Chinese medicine; medicine with the same name and prescription; management mode; control drugs with the same name and prescription; technical evaluation of similarity/consistency

根据国家药品监督管理局发布的《中药注册分类及申报资料要求》^[1](简称《申报资料要求》)可知,同名同方药属于中药注册分类4,系指通用名称、处方、剂型、功能主治、用法及日用饮片量与已上市中药相同,且在安全性、有效性、质量可控性方面不低于该已上市中药的制剂。《申报资料要求》显示,同名同方药需提供对照同名同方药选择的合理性依据;需开展临床试验的,应按照“5.1.1.3 临床试验”项下的相关要求提交资料。可理解为,同名同方药的临床试验资料可视情况提交。

同名同方药不能简单理解为原仿制药的概念^[2],中药同名同方药能否符合上市要求,关键是看其与所申请药物同名同方的已上市中药(简称“同名同方已上市中药”)的比较研究结果如何,而不是比较两者质量标准之间的一致性。同名同方已上市中药应当具有充分的安全性、有效性证据。基于以上信息可知,同名同方药的药品名称和剂型应与已上市中药相同,规格也必须满足日用饮片量与已上市中药相同的要求,对照同名同方药是已批准上市的中药制剂。

目前中药同名同方药的技术文件尚未出台,本文拟对中药同名同方药的管理模式和技术评价方法进行研究与分析,探讨的问题包括采用何种管理模式、如何选定对照同名同方药、如何进行相似性/一致性技术评价,以期对中药同名同方药的技术文件制定提供参考。

1 同名同方药管理模式的参考依据及建议

日本汉方制剂有2种管理模式:①适应症分类管理^[3],即对适应症进行分类,规定每类适应症可用的生药;②品种目录管理^[4],类似于《古代经典方剂目录(第一批)》^[5]的100首方剂。

目前,日本汉方制剂以品种目录管理的模式为主。澳大利亚经评估登记药品^[6]的仿制药L(A)1申请途径,可为中级风险适应症范围内的同名同方药上市申报提供参考。通过对日本汉方制剂、澳大利亚经评估登记药品的管理模式研究,对于中药同名同方药的管理模式建议按品种目录管理的模式,选择药品成分安全性高的、不良反应少的、中级风险

适应症范围内具临床价值的品种进行生产。

2 对照同名同方药遴选与确定的依据及建议

确定对照同名同方药的依据包括:①规定对照同名同方药所收录的标准来源,例如,收录于2020年版《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)等;②考虑对照同名同方药的适应症风险等级,例如为中级风险适应症;③考虑对照同名同方药处方药味的安全性问题,例如是否含有毒药材,是否含配伍禁忌;④考虑对照同名同方药的制剂类型是否属于高风险类型,例如,注射剂、眼用制剂、吸入制剂等;⑤考虑对照同名同方药是否具有疗效确切的临床价值,是否可匹配未满足的临床需求。

可参考《化学仿制药参比制剂遴选与确定程序》^[7]制定相关文件。如推荐对照同名同方药存在一定难度,可考虑借鉴国家药品监督管理局药品审评中心近期发布的《临床价值明确,无法推荐参比制剂的化学药品目录(第一批)》^[8]的制定思路。

3 同名同方药的适应症风险等级

划分同名同方药的适应症低、中、高风险等级的依据,可参考我国中成药转换非处方药相关的适应症范围。根据2012年发布的《处方药转换为非处方药评价指导原则(试行)》等6个技术文件^[5],其中《非处方药适应症范围(中成药部分)》共列出9个类别:内科(16项),儿科(13项),妇科(7项),外科(4项),骨伤科(3项),耳鼻喉科(8项),口腔科(5项),眼科(8项),皮肤科(17项)。另外,还可参考国家药品监督管理局药品评价中心2020年发布的《非处方药适应症范围确定原则》^[9]。

考虑以我国中成药转换非处方药的适应症范围为基础,选择中风险适应症,并能体现中医治疗特色和优势(例如产后缺乳类),更好地满足患者的临床需求。此外,还可考虑遴选证候类中药或民族药的中风险适应症/功能主治,更好地鼓励该类同名同方药的研发。

4 同名同方药的相似性/一致性技术评价思考

结合美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)复杂仿制药的研究现状^[10-11]进行分析可知,中药新药的同名同方药所涉及的药物

等效性及生物等效性评价存在一定难度,同名同方药相似性/一致性评价内容主要包括评价质量标准的一致性(鼓励完善提高质量标准),并比较生产工艺的相似性/一致性等。同名同方药的质量标准、说明书需全面反映对照同名同方药的产品特点。

4.1 同名同方药的申报产品与对照同名同方药之间可考虑允许存在的差异

4.1.1 供应商信息 调味剂、芳香剂、着色剂变体的供应商可不同于对照同名同方药。其他原辅料的供应商是否需保持一致,有待讨论。

4.1.2 生产场所 申报药品的生产场所可与对照同名同方药有所不同。

4.1.3 味道、气味和颜色变化 只有调味剂、芳香剂和/或着色剂可有所不同,建议规定总差异的限度。申报的新辅料需有辅料登记号,并在国家药品监督管理局药品审评中心官网的原辅包登记平台^[12]显示已批准“A”状态。

4.1.4 包装规格 在固体剂型不改变容器材料的情况下,可以与对照同名同方药有所不同。

4.1.5 说明书 除药品名称、样式、包装规格、申请人信息和徽标以外,申报药品的说明书与对照同名同方药应有相似性/一致性。原则上来说,只要同名同方药无法证明与原制剂具有完全相同的化学组成和吸收利用效果,就必须用临床对比试验来确证安全性和有效性不低于原制剂,且每项临床试验只能解决一个适应症。

4.1.6 制剂质量标准和性状 除调味剂、芳香剂、着色剂外,制剂质量标准必须与对照同名同方药相同,鼓励在原有检测项目的基础上进行标准的完善和提高。只有是新的调味剂、芳香剂、着色剂的结果时,性状才能与对照同名同方药有所不同。

4.2 美国口服植物药 Crofelemer 的具体产品指南^[13]情况介绍及思考 2020年11月,FDA出了首个口服植物药的具体产品指南(product-specific guidance, PSG)。口服植物药 Crofelemer(商品名 Mytesi)的仿制在FDA被认为是复杂仿制药。Crofelemer为缓释制剂,于2012年12月31日获批,为FDA批准的第2个处方植物药,用于使用抗逆转录病毒治疗的人类免疫缺陷病毒/艾滋病(HIV/AIDS)成年患者的非感染性腹泻治疗。指南包括三部分内容:①关于植物原料(botanical raw material, BRM)的鉴别和质量评估建议;②证明BRM相同性(sameness)的建议;③证明生物等效性的建议(研究类型为临床终点生物等效性研究),涉及的内容包

括溶出度测试、纳入标准、排除标准、主要终点指标。BRM的概念类似于我国中药提取物,在该指南中,FDA提出了用于证明BRM相同性的3个标准。

4.2.1 BRM的理化性质相当 证明BRM的理化性质相当,应用的分析方法包括圆二色谱、红外光谱、液质联用、紫外光谱等。这部分研究对仪器的要求及数据分析能力的要求较高。

4.2.2 BRM的化学指纹图谱相当 我国学界在中药指纹图谱方面具有一定的研究基础,主要研究热点为指纹-功效研究。

4.2.3 生物测定结果相当 主要是基于细胞的测定法,通过对BRM的生物测定能反映其作用机制。我国学界对中药的生物活性(毒性)测定具有一定研究基础。

综上所述,证明BRM相同性的3个标准可作为同名同方药相似性/一致性技术评价的参考。由于Crofelemer属于从单一植物提取的活性成分明确、机制研究较为充分的提取物,该药物研究基础较好,故FDA要求证明BRM的相同性。对于我国中药而言,多为复方制剂,化学成分复杂,基础研究较为薄弱,需结合实际对中药同名同方药的相似性/一致性进行研究。

5 同名同方药的相关技术要求思考

同名同方药的技术文件制定可在《药品注册管理办法》^[14]附件1——中药、天然药物注册分类及申报资料要求中“9仿制药”的技术评价基础上,可参考《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)》^[15]《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价申报资料要求》^[16]《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》^[16]《化学药品注射剂(特殊注射剂)仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》^[16]。建议侧重从研究要点方面进行撰写。

在同名同方药的临床有效性试验方面,根据《仿制药质量和疗效一致性评价临床有效性试验一般考虑》^[17]可知,对于化学仿制药质量和疗效一致性评价,找不到或无法确定参比制剂的,由药品生产企业开展临床有效性试验。如中药同名同方药存在类似情形,即找不到或无法确定对照同名同方药的,可考虑由药品生产企业开展临床有效性试验,并制定相应的技术文件。

6 结语

6.1 中药同名同方药的下一步工作思考 ①建议采用品种目录管理的形式,制定中级风险适应症范

围内的对照同名同方药品目录;②制定对照同名同方药遴选与确定程序,重点考虑对照同名同方药入选条件(如适用);③制定同名同方药的相似性/一致性技术评价的一般考虑,可考虑允许存在一定差异,侧重于评价质量标准的一致性(鼓励完善和提高质量标准)及生产工艺的相似性/一致性;④制定同名同方药的相关技术文件(如适用),建议侧重从研究要点方面进行撰写;⑤视情况制定同名同方药相似性/一致性评价中临床有效性试验的一般考虑,适用情形为找不到或无法确定对照同名同方药的,可考虑由药品生产企业开展临床有效性试验。

6.2 中药同名同方药的待讨论问题

6.2.1 同名同方药采用品种目录管理模式是否合理 有观点认为,同名同方药引用日本汉方制剂的监管模式并不合理。由于同名同方药主要在于不同厂家的药品“可相互替换”,从而促使价格竞争,激发市场活力。笔者认为,开展同名同方药的研制,首先应考虑原制剂是否具有充分的安全性和有效性证据。如采用品种目录管理模式,则可解决“如何确定原制剂具有充分的安全性和有效性证据”的问题。除了目录管理模式之外,还存在其他的可能性,有待进一步探讨。

6.2.2 同名同方药是否需要限定于中、低风险适应症 有观点认为,同名同方药不需要限定于中、低风险适应症。化学仿制药和生物类似药均无类似的限定。可考虑鼓励生产临床紧缺的药物,其中可能包含高风险适应症。

6.2.3 同名同方药的适应症范围确定哪些适应症为“中风险适应症” 有观点认为,《非处方药适应症范围(中成药部分)》《非处方药适应症范围确定原则》等文件中并没有明确界定中风险适应症,只是标明了各科的适应症范围。本文尚未给出中风险适应症的适用范围。对于同名同方药“中风险适应症”的确定为技术评价的细化工作之一,有待于同名同方药相关政策或技术文件的基本框架研究确定后,进一步展开研究与探讨。

6.2.4 “允许颜色外观与原制剂有差异”合理性分析 有观点认为,“允许颜色外观与原制剂有差异”不合理。化药仿制药要求在外观、气味等方面尽可能一致,甚至在刻痕、内包装颜色等方面都需尽量一致。然而,如果需进行有效性对比的临床试验,则可考虑允许颜色外观与原制剂有差异。

本文从技术文件研究制定的角度,主要聚焦于技术层面,对中药同名同方药的管理模式和技术评

价进行了探讨。由于中药同名同方药的管理模式和技术评价在理论上还存在其他的可能性,因此,本文作为中药同名同方药的初步研究小结,将随着相关政策文件的细化,进行进一步的研究探讨,尚需更多的学者和业界专家关注并参与研究此项工作。本文仅代表作者学术观点,作为研究素材供交流探讨,不足之处恳请同仁批评指正。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《中药注册分类及申报资料要求》的通告(2020年第68号)[EB/OL]. (2020-09-28)[2020-10-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200928164311143.html>.
- [2] 国家药品监督管理局. 《中药注册分类及申报资料要求》政策解读[EB/OL]. (2020-09-30)[2020-10-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhejd/zhejdyp/20200930164259184.html>.
- [3] 日本厚生劳动省(MHLW). かせ薬等の製造販売承認基準の英訳について[EB/OL]. (2015-09-29)[2020-10-12]. <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000098790.pdf>.
- [4] MHLW. 一般用漢方製剤製造販売承認基準について[EB/OL]. (2017-03-28)[2020-10-12]. <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000160072.pdf>.
- [5] 国家中医药管理局. 国家中医药管理局关于发布《古代经典名方目录(第一批)》的通知[EB/OL]. (2018-04-16)[2020-10-12]. <http://kjs.satcm.gov.cn/zhengcewenjian/2018-04-16/7107.html>.
- [6] Therapeutic Goods Administration (TGA). Assessed listed medicines evidence guidelines[EB/OL]. (2018-08-17)[2020-10-12]. <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/assessed-listed-medicines-evidence-guidelines.pdf>.
- [7] 国家药品监督管理局. 关于发布化学仿制药参比制剂遴选与确定程序的公告(2019年第25号)[EB/OL]. (2019-03-28)[2020-10-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20190328162401710.html>.
- [8] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于发布《临床价值明确,无法推荐参比制剂的化学药品目录(第一批)》的公示[EB/OL]. (2020-08-27)[2020-10-12]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=443aff5cfdde510>.
- [9] 国家药品监督管理局药品评价中心. 关于公开征求

- 《非处方药适应症范围确定原则(修订征求意见稿)》通知[EB/OL]. (2020-07-22)[2020-10-12]. http://www.cdr-adr.org.cn/tzgg_home/202007/t20200722_47643.html.
- [10] United States Government Accountability Office (GAO). Generic drugs: FDA should make public its plans to issue and revise guidance on nonbiological complex drugs[EB/OL]. (2018-01-16)[2020-10-12]. <https://www.gao.gov/assets/690/689047.pdf>.
- [11] Food and Drug Administration (FDA). 2019 Office of generic drugs annual report [EB/OL]. (2020-02-19)[2020-10-12]. <https://www.fda.gov/media/135329/download>.
- [12] 国家药品监督管理局药品审评中心. 原料药、药用辅料和药包材登记信息公示[EB/OL]. (2020-10-12)[2020-10-12]. <http://www.cde.org.cn/yfb.do?method=main>.
- [13] FDA. Draft Guidance on Crofelemer[EB/OL]. (2020-11-01)[2020-11-28]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_202292.pdf.
- [14] 国家药品监督管理局.《药品注册管理办法》(局令第28号)[EB/OL]. (2007-07-10)[2020-10-12]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20070710010101795_9.html.
- [15] 国家药品监督管理局. 总局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)[EB/OL]. (2016-08-17)[2020-10-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypqxgg/ggzchfg/20160817223701984.html>.
- [16] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局审评中心关于发布《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》等3个文件的通告(2020年第2号)[EB/OL]. (2020-05-15)[2020-10-12]. www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=273fc1d71980a553.
- [17] 国家药品监督管理局. 总局关于发布仿制药质量和疗效一致性评价临床有效性试验一般考虑的通告(2017年第18号)[EB/OL]. (2017-02-07)[2020-10-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20170207164701585.html>.

[责任编辑 刘德文]