

# 仿制药一致性评价临床监查、稽查要点 及案例分析

广州海博特医药科技有限公司

王帅帅

2018年10月31日

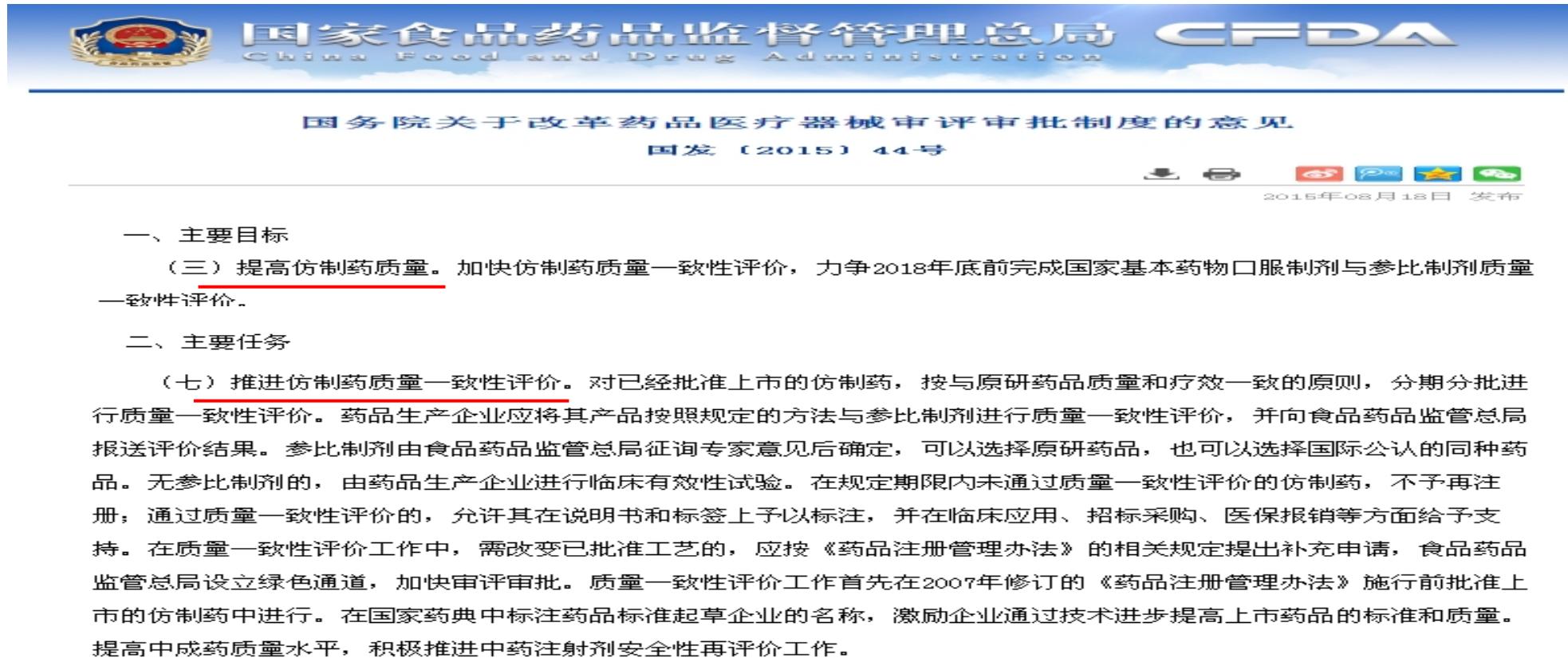
# 目 录

- A 生物等效性试验相关政策回顾
- B BE临床试验现场核查要点
- C BE临床试验的监查、稽查内容及关注要点
- D BE临床试验案例分析

A

## 生物等效性试验相关政策回顾

2015年8月18日国务院发布“关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见”，提出“提高仿制药质量”、“推进仿制药质量一致性评价”正式拉开仿制药一致性评价序幕



国家食品药品监督管理总局 CFDA  
China Food and Drug Administration

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

2015年08月18日 发布

一、主要目标  
(三) 提高仿制药质量。加快仿制药质量一致性评价，力争2018年底前完成国家基本药物口服制剂与参比制剂质量一致性评价。

二、主要任务  
(七) 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。药品生产企业应将其产品按照规定的方法与参比制剂进行质量一致性评价，并向食品药品监管总局报送评价结果。参比制剂由食品药品监管总局征询专家意见后确定，可以选择原研药品，也可以选择国际公认的同种药品。无参比制剂的，由药品生产企业进行临床有效性试验。在规定期限内未通过质量一致性评价的仿制药，不再注册；通过质量一致性评价的，允许其在说明书和标签上予以标注，并在临床应用、招标采购、医保报销等方面给予支持。在质量一致性评价工作中，需改变已批准工艺的，应按《药品注册管理办法》的相关规定提出补充申请，食品药品监管总局设立绿色通道，加快审评审批。质量一致性评价工作首先在2007年修订的《药品注册管理办法》施行前批准上市的仿制药中进行。在国家药典中标注药品标准起草企业的名称，激励企业通过技术进步提高上市药品的标准和质量。提高中成药质量水平，积极推进中药注射剂安全性再评价工作。

2015年12月1日，CFDA发布公告自2015年12月1日起，化学药生物等效性试验由审批制改为备案制管理。



国家食品药品监督管理总局 **CFDA**  
China Food and Drug Administration

国家食品药品监督管理总局关于化学药生物等效性试验实行备案管理的公告（2015年第257号）

2015年12月01日 发布

根据《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）、《国家食品药品监督管理总局关于药品注册审评审批若干政策的公告》（2015年第230号）等要求，自2015年12月1日起，化学药生物等效性（以下简称BE）试验由审批制改为备案管理。现将有关事项公告如下：

一、注册申请人应按照药品注册的相关法律法规和技术要求开展BE试验研究，确保研究的科学性、伦理合理性及研究资料的真实性、准确性，研究过程可追溯性。



## 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



2016年03月05日 发布

2016年3月5日，国务院办公厅印发“关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见”对已批准上市的仿制药质量和疗效一致性评价工作作出部署。

《意见》要求，化学药品新注册分类实施前批准上市的仿制药，凡未按照与原研药品质量和疗效一致原则审批的，均须开展一致性评价。国家基本药物目录（2012年版）中2007年10月1日前批准上市的化学药品仿制药口服固体制剂，应在2018年底前完成一致性评价，其中需开展临床有效性试验和存在特殊情形的品种，应在2021年底前完成一致性评价；逾期未完成的，不予再注册。

2016年3月18日，总局发布“普通口服固体制剂参比制剂选择和确定等3个技术指导原则”的通告（2016年第61号）中“**《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》**”更加明确了生物等效性试验在仿制药一致性评价中的重要地位。



国家食品药品监督管理总局 CFDA  
China Food and Drug Administration

总局关于发布普通口服固体制剂参比制剂选择和确定等3个技术指导原则的通告（2016年第61号）

2016年03月18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《普通口服固体制剂参比制剂选择和确定指导原则》、《普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则》、《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》，现予发布。

2016年5月26日，总局发布落实《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。再次明确评价对象和实施阶段、参比制剂选择、评价内容及程序等关键内容。



## 总局关于落实《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）



2016年05月26日 发布

2016年3月18日，总局发布“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），针对改规格、改剂型、改盐基药品的一致性评价给出了明确的指导意见。



国家食品药品监督管理总局 **CFDA**  
China Food and Drug Administration

## 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



国家食品药品监督管理总局 **CFDA**  
China Food and Drug Administration

## 仿制药一致性评价生物等效性试验培训资料



2017年02月27日 发布

名称	修改日期	类型
BE试验病房常见问题分享	2017/2/27 13:58	PDF 文件
BE试验病房建设和运行管理	2017/2/27 13:58	PDF 文件
BE试验的受试者管理	2017/2/27 13:57	PDF 文件
BE试验的数据管理和电子化管理系统	2017/2/27 13:58	PDF 文件
BE试验生物样本分析的管理规范和常见问题	2017/2/27 13:58	PDF 文件
生物等效性试验核查发现的主要问题及分析	2017/2/27 13:58	PDF 文件
生物等效性试验设计20170228-北京	2017/2/27 13:58	PDF 文件



国家食品药品监督管理总局 **CFDA**  
China Food and Drug Administration

## 总局办公厅公开征求化学仿制药口服固体制剂一致性评价复核检验技术指南（征求意见稿）的意见



2017年04月28日 发布

为落实《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》（国办发〔2016〕8号）、《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》（国家食品药品监督管理总局公告2016年第106号）的有关要求，国家食品药品监督管理总局组织起草了《化学仿制药口服固体制剂一致性评价复核检验技术指南（征求意见稿）》，现向社会公开征求意见。请将修改意见于2017年5月31日前通过电子邮件反馈至国家食品药品监督管理总局。

电子邮件：fzy@nifdc.org.cn

附件：化学仿制药口服固体制剂一致性评价复核检验技术指南（征求意见稿）



国家食品药品监督管理总局 **CFDA**  
China Food and Drug Administration

## 总局办公厅公开征求《仿制药质量和疗效一致性评价受理审查指南（需一致性评价品种）（征求意见稿）》《仿制药质量和疗效一致性评价受理审查指南（境内共线生产并在欧美日上市品种）（征求意见稿）》及相关单据意见



2017年06月09日 发布

为落实《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》（国办发〔2016〕8号）文件精神，根据《关于仿制药质量和疗效一致性评价工作有关事项的公告（征求意见稿）》，国家食品药品监督管理总局药品审评中心起草了《仿制药质量和疗效一致性评价受理审查指南（需一致性评价品种）（征求意见稿）》、《仿制药质量和疗效一致性评价受理审查指南（境内共线生产并在欧美日上市品种）（征求意见稿）》及相关单据，现向社会公开征求意见。请将修改意见于2017年7月9日前通过电子邮件反馈至国家食品药品监督管理总局。

电子邮箱：[chenxp@cde.org.cn](mailto:chenxp@cde.org.cn)

附件：1. 仿制药质量和疗效一致性评价受理审查指南（需一致性评价品种）（征求意见稿）  
2. 仿制药质量和疗效一致性评价受理审查指南（境内共线生产并在欧美日上市品种）（征求意见稿）  
3. 仿制药质量和疗效一致性评价相关单据

“仿制药质量和疗效一致性评价受理审查指南（需一致性评价品种）”“仿制药质量和疗效一致性评价受理审查指南（境内共线生产并在欧美日上市品种）”于2017年9月5日正式公布。与征求意见稿相比要求更加细化。



国家食品药品监督管理总局

China Food and Drug Administration

CFDA

总局关于发布《仿制药质量和疗效一致性评价受理审查指南（需一致性评价品种）》《仿制药质量和疗效一致性评价受理审查指南（境内共线生产并在欧美日上市品种）》的通告（2017年第148号）



2017年09月05日 发布

为落实《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》（国办发〔2016〕8号）文件精神，根据《关于仿制药质量和疗效一致性评价工作有关事项的公告》（国家食品药品监督管理总局公告2017年第100号）等文件要求，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受理审查指南（需一致性评价品种）》《仿制药质量和疗效一致性评价受理审查指南（境内共线生产并在欧美日上市品种）》及相关单据，现予发布。

特此通告。

- 附件：
1. 仿制药质量和疗效一致性评价受理审查指南（需一致性评价品种）
  2. 仿制药质量和疗效一致性评价受理审查指南（境内共线生产并在欧美日上市品种）
  3. 仿制药质量和疗效一致性评价相关单据

达到3家以上的，在药品集中采购等方面不再选用未通过一致性评价的品种。自第一家品种通过一致性评价后，三年后不再受理其他药品生产企业相同品种的一致性评价申请。



## 总局办公厅公开征求《关于仿制药质量和疗效一致性评价工作有关事项的公告（征求意见稿）》意见



2017年06月09日 发布

为落实《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》（国办发〔2016〕8号）文件精神，根据前期工作情况，国家食品药品监督管理总局对仿制药质量和疗效一致性评价工作进行了部分调整，组织起草了《关于仿制药质量和疗效一致性评价工作有关事项的公告（征求意见稿）》，现向社会公开征求意见。请将修改意见于2017年7月9日前通过电子邮件反馈至国家食品药品监督管理总局。

电子邮箱：ygb@cfda.gov.cn

- 附件：
1. 关于仿制药质量和疗效一致性评价工作有关事项的公告（征求意见稿）
  2. 《关于仿制药质量和疗效一致性评价工作有关事项的公告》起草说明
  3. 仿制药质量和疗效一致性评价工作流程图



国家食品药品监督管理总局 **CFDA**  
China Food and Drug Administration

## 总局关于发布仿制药质量和疗效一致性评价研制现场核查指导原则等4个指导原则的通告（2017年第77号）



2017年05月18日 发布

为落实《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》（国办发〔2016〕8号）、《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》（国家食品药品监督管理总局公告2016年第106号）的有关要求，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研究现场核查指导原则》《仿制药质量和疗效一致性评价生产现场检查指导原则》《仿制药质量和疗效一致性评价临床试验数据核查指导原则》《仿制药质量和疗效一致性评价有因检查指导原则》，现予发布。

特此通告。

- 附件：
1. 仿制药质量和疗效一致性评价研制现场核查指导原则
  2. 仿制药质量和疗效一致性评价生产现场检查指导原则
  3. 仿制药质量和疗效一致性评价临床试验数据核查指导原则
  4. 仿制药质量和疗效一致性评价有因检查指导原则



国家食品药品监督管理总局

China Food and Drug Administration

CFDA

## 总局关于仿制药质量和疗效一致性评价工作有关事项的公告（2017年第100号）



2017年08月25日 发布

为做好仿制药质量和疗效一致性评价工作（以下简称一致性评价），现就有关事宜公告如下：

一、为便于企业选择参比制剂，国家食品药品监督管理总局将把《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）所附289个品种的原研企业药品列出清单并向社会公布，供企业选择参比制剂时参考。清单分为已在中国境内上市和未在中国境内上市两类。建议企业按以下顺序选择其一作为参比制剂备案：



国家食品药品监督管理总局药品审评中心  
CENTER FOR DRUG EVALUATION, CFDA

当前位置：仿制药一致性评价>>新闻动态>>新闻正文

## 关于进一步做好289基药目录中国内特有品种一致性评价工作有关事宜的通知

发布日期：20180130

为落实总局《关于仿制药质量和疗效一致性评价工作有关事项的公告》（2017年第100号）的要求，进一步推动国内特有品种的评价工作，我办梳理了289目录中的国内特有品种，初步形成了特有品种名单（见附件）。

企业应落实评价国内特有品种的主体责任，加快做好评价工作，根据品种具体情况及相关要求进行评估，提出科学合理的评价方案，并及时与我办沟通。我办将加大对国内特有品种评价工作的支持与服务的力度，根据品种研究情况组织专家咨询会，及时解决评价方案中技术标准不确定的问题，与企业共同加快推进国内特有品种的一致性评价工作。申请人如有意见和建议，可与我办联系。

联系人：刘淑洁、史丽威

联系方式：[liushj@cde.org.cn](mailto:liushj@cde.org.cn)；[shlw@cde.org.cn](mailto:shlw@cde.org.cn)

仿制药质量与疗效一致性评价办公室

2018年1月30日

2018年2月14日，审评中心发布“关于规范使用“通过一致性评价”标识的通知”。



前位置：仿制药一致性评价>>新闻动态>>新闻正文

### 关于规范使用“通过一致性评价”标识的通知

发布日期: 20180214

为落实总局《关于仿制药质量和疗效一致性评价工作有关事项的公告》（2017年第100号）的要求，规范“通过一致性评价”标识的使用，现将标识规范参数予以发布，请企业参照使用，具体请见附件。

企业如有任何疑问，请联系我办工作人员。

联系人：刘冬

联系方式：[liud@cde.org.cn](mailto:liud@cde.org.cn)

仿制药质量与疗效一致性评价办公室

2018年2月14日

附件 1：

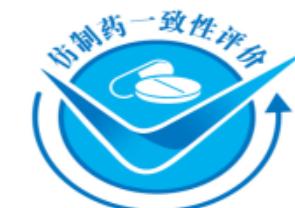
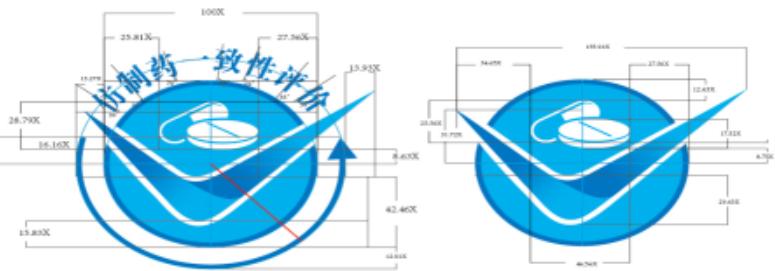
“通过一致性评价”标识相关参数.jpg

以R1 ( 100X ) 为标尺  
R1(内圆直径)=100X (两圆为同心圆)  
R2(圆心到外圆箭头半径) =63.14X



C100 M40 Y0 K0

C80 M0 Y0 K0





当前位置：仿制药一致性评价>>百问百答>>新闻正文

## 仿制药质量和疗效一致性评价百问百答（第1期）

发布日期：20171208

附件 1：

仿制药质量和疗效一致性评价百问百答（第1期）.docx



当前位置：仿制药一致性评价>>百问百答>>新闻正文

## 仿制药质量和疗效一致性评价百问百答（第2期）

发布日期：20180407

为落实总局《关于仿制药质量和疗效一致性评价工作有关事项的公告》（2017年第100号）的要求，更好的服务企业，我办对申请人通过申请人之窗、周三咨询日、邮件等途径咨询的问题进行梳理，形成《仿制药质量和疗效一致性评价百问百答》（第2期），供企业进行一致性评价研究时参考。

附件：仿制药质量和疗效一致性评价百问百答（第2期）

仿制药质量与疗效一致性评价办公室

2018年4月7日

附件 1：

仿制药质量和疗效一致性评价百问百答（第2期）.doc



国家药品监督管理局

国家市场监督管理总局

## 国家药品监督管理局关于发布可豁免或简化人体生物等效性 (BE) 试验品种的通告(2018年第32号)



2018年05月31日 发布

为落实《关于仿制药质量和疗效一致性评价工作有关事项的公告》（国家食品药品监管总局公告2017年第100号）的要求，仿制药质量和疗效一致性评价办公室经调研论证和征求意见，确定了2018年底前需完成仿制药一致性评价品种目录中可豁免或简化人体生物等效性（BE）试验品种（见附件），现予发布。

特此通告。

附件：可豁免或简化人体生物等效性（BE）试验品种

# 以药代动力学参数为终点评价指标 高变异化学药物



当前位置：新闻中心>>工作动态>>通知公告>>新闻正文

## 关于公布《生物等效性研究的统计学指导原则（征求意见稿）》和《高变异药物生物等效性研究技术指导原则（征求意见稿）》的通知

发布日期：20180612

为落实中共中央办公厅、国务院办公厅印发的《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》（厅字〔2017〕42号）的要求，进一步推进仿制药一致性评价工作，我中心针对当前生物等效性研究中的焦点问题，经过了前期调研、关键技术要点研讨、专家咨询会的充分讨论，形成了《生物等效性研究的统计学指导原则（征求意见稿）》和《高变异药物生物等效性研究技术指导原则（征求意见稿）》。

现向社会各界征求意见，请于2018年7月12日前通过电子邮箱反馈意见。

1、《生物等效性研究的统计学指导原则（征求意见稿）》

联系人：曾新 李若冰

Email: [zengxin@cde.org.cn](mailto:zengxin@cde.org.cn)， [lirb@cde.org.cn](mailto:lirb@cde.org.cn)

2、《高变异药物生物等效性研究技术指导原则（征求意见稿）》

联系人：魏春敬 王静

Email: [weichm@cde.org.cn](mailto:weichm@cde.org.cn)， [wangjing@cde.org.cn](mailto:wangjing@cde.org.cn)

药品审评中心  
2018年6月12日

附件 1：《生物等效性研究的统计学指导原则（征求意见稿）》.docx

附件 2：《高变异药物生物等效性研究技术指导原则（征求意见稿）》.docx

## 生物等效性 (BE)

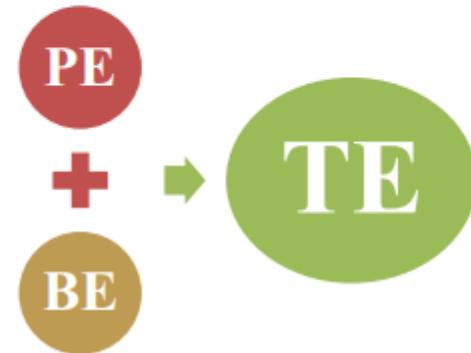
“在相似的试验条件下单次或多次服用相同剂量的试验药物后，受试制剂中药物的吸收速度和吸收程度与参比制剂的差异在可接受范围内。”

-CFDA

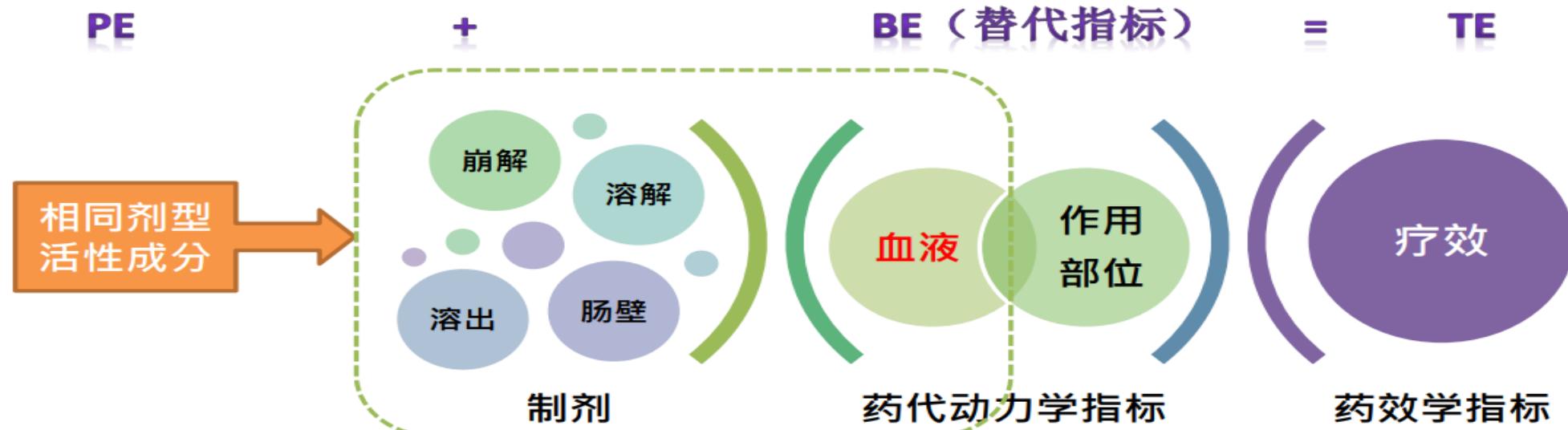
# 仿制药为何要做BE?



- 仿制药：与专利药相比**治疗等效**，可互相替代
- **治疗等效**的内涵（同FDA）：
  - 药学等效（PE）
  - 生物等效（BE）



## BE是仿制药批准上市的基础



从而免去大规模临床试验和研究

# 仿制药为何要做BE?



随着评价技术的提升和发展，对质量和疗效差异的辨识能力提升。

对于药物吸收进入体循环而发挥作用，并且血药浓度可准确检测的情况，BE就是金标准。

2017年03月10日，国家食品药品监督管理总局分别在重庆和北京开展仿制药质量和疗效一致性评价生物等效性试验培训，培训中指出：**BE试验是体内评价的最重要的方法**，须严格按照GCP要求开展。

## 培训工作

2016年09月19日  
甘肃兰州

总局办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价培训的通知  
食药监办药化管函〔2016〕670号

2016年12月23日  
北京

总局办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价培训的通知  
食药监办药化管函〔2016〕913号

2017年02月27日

总局发布：仿制药一致性评价生物等效性试验培训资料

- BE试验病房常见问题分享
- BE试验病房建设和运行管理
- BE试验的受试者管理
- BE试验的数据管理和电子化管理系统
- BE试验生物样本分析的管理规范和常见问题
- 生物等效性试验核查发现的主要问题及分析
- 生物等效性试验设计20170228-北京

2017年03月10日

总局开展仿制药一致性评价BE试验培训

自2016年3月5日至今，总局针对仿制药一致性评价（**尤其是生物等效性试验**）发布了一系列相关政策、法规：

- 2016年9月14日推进仿制药一致性评价提升行业发展水平——仿制药质量和疗效一致性评价有关政策解读
- 2016年11月22日，总局发布“仿制药质量和疗效一致性评价工作政策问答”
- 2017年2月17日，总局发布《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》  
《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

自2016年3月5日至今，总局针对仿制药一致性评价（**尤其是生物等效性试验**）发布了一系列相关政策、法规：

- 2017年3月17日~2017年07月21日，总局共发布**八批**“仿制药参比制剂目录”
- 2017年5月18日，总局发布《仿制药质量和疗效一致性评价研究现场核查指导原则》、《仿制药质量和疗效一致性评价生产现场检查指导原则》、《仿制药质量和疗效一致性评价临床试验数据核查指导原则》、《仿制药质量和疗效一致性评价有因检查指导原则》
- 2017年8月25日，总局发布关于仿制药质量和疗效一致性评价工作有关事项的公告（2017年第100号）；
- 总局关于发布《仿制药质量和疗效一致性评价受理审查指南（需一致性评价品种）》《仿制药质量和疗效一致性评价受理审查指南（境内共线生产并在欧美日上市品种）》的通告（2017年第148号）



## 关于2018年底前须仿制药质量和疗效完成一致性评价品种批准文号信息



2016年08月17日 发布

2016年8月17日，为推进仿制药质量和疗效一致性评价工作，根据《2018年底前须完成仿制药一致性评价品种目录》（食品药品监管总局公告2016年第106号），食品药品监管总局统计了2018年底前须完成仿制药质量和疗效一致性评价品种的批准文号数量，共计289个品种。

## ➤一致性评价工作完成情况汇总

截至目前，已有95个药品通过一致性评价或视同通过一致性评价。其中，有5个品种已集满三家企业，8个品种已集满两家企业，82个品种暂时为通过一致性评价（附件）。

### 一、已集满三家企业品种：

苯磺酸氨氯地平片（5mg）

富马酸替诺福韦二吡呋酯片（0.3g）

蒙脱石散（3g）

瑞舒伐他汀钙片（10mg）

头孢呋辛酯片（0.25g）

## ➤一致性评价工作完成情况汇总

截至目前，已有95个药品通过一致性评价或视同通过一致性评价。其中，有5个品种已集满三家企业，8个品种已集满两家企业，82个品种暂时为通过一致性评价（附件）。

### 二、已集满两家企业的品种：

阿托伐他汀钙片（10mg）、阿托伐他汀钙片（20mg）、草酸艾司西酞普兰片（10mg）、厄贝沙坦片（75mg）

厄贝沙坦氢氯噻嗪片（厄贝沙坦150mg,氢氯噻嗪12.5mg）、恩替卡韦分散片（0.5mg）、卡托普利片（25mg）

头孢呋辛酯片（0.125g）

# 附：95个通过一致性评价的品种汇总

- 只有一家通过一致性评价的：82个品种。
- 两家通过一致性评价的：8个品种。
- 三家通过一致性评价的：5个品种。

产品名称	规格	生产单位	289基药	已通过企业数
苯磺酸氨氯地平片	5mg	华润赛科药业有限责任公司	是	3
苯磺酸氨氯地平片	5mg	江苏黄河药业股份有限公司	是	3
苯磺酸氨氯地平片	5mg	扬子江药业集团上海海尼药业有限公司	是	3
富马酸替诺福韦二吡呋酯片	0.3g	成都倍特药业有限公司	否	3
富马酸替诺福韦二吡呋酯片	0.3g	齐鲁制药有限公司	否	3
富马酸替诺福韦二吡呋酯片	0.3g	正大天晴药业集团股份有限公司	否	3
蒙脱石散	3g	四川维奥制药有限公司	是	3
蒙脱石散	3g	先声药业有限公司	是	3
蒙脱石散	3g	扬子江药业集团有限公司	是	3
瑞舒伐他汀钙片	10mg	南京正大天晴制药有限公司	否	3
瑞舒伐他汀钙片	10mg	浙江海正药业股份有限公司	否	3
瑞舒伐他汀钙片	10mg	浙江京新药业股份有限公司	否	3
头孢呋辛酯片	0.25g	成都倍特药业有限公司	是	3
头孢呋辛酯片	0.25g	国药集团致君(深圳)制药有限公司	是	3
头孢呋辛酯片	0.25g	珠海联邦制药股份有限公司中山分公司	是	3
阿托伐他汀钙片	10mg	北京嘉林药业股份有限公司	否	2
阿托伐他汀钙片	10mg	浙江新东港药业股份有限公司	否	2

恩替卡韦分散片	0.5mg	江西青峰药业有限公司	否	2
恩替卡韦分散片	0.5mg	正大天晴药业集团股份有限公司	否	2
卡托普利片	25mg	常州制药厂有限公司	是	2
卡托普利片	25mg	石药集团欧意药业有限公司	是	2
头孢呋辛酯片	0.125g	成都倍特药业有限公司	是	2
头孢呋辛酯片	0.125g	国药集团致君(深圳)制药有限公司	是	2
阿法骨化醇片	0.25 μg	重庆药友制药有限责任公司	是	1
阿法骨化醇片	0.5 μg	重庆药友制药有限责任公司	是	1
阿莫西林胶囊	0.25g	珠海联邦制药股份有限公司中山分公司	是	1
阿奇霉素片	0.25g	石药集团欧意药业有限公司	是	1
阿奇霉素片	0.50g	石药集团欧意药业有限公司	是	1
安立生坦片	5mg	江苏豪森药业集团有限公司	否	1
奥氮平片	10mg	江苏豪森药业集团有限公司	否	1
奥氮平片	5mg	江苏豪森药业集团有限公司	否	1
布洛芬注射液	4ml:0.4g	成都苑东生物制药股份有限公司	否	1
布洛芬注射液	8ml:0.8g	成都苑东生物制药股份有限公司	否	1
厄贝沙坦片	0.15g	海正辉瑞制药有限公司	否	1
厄贝沙坦片	0.3g	海正辉瑞制药有限公司	否	1
恩替卡韦胶囊	0.5mg	江西青峰药业有限公司	否	1
伏立康唑片	0.2g	浙江华海药业股份有限公司	否	1
伏立康唑片	50mg	浙江华海药业股份有限公司	否	1
氟比洛芬酯注射液	5ml:50mg	武汉大安制药有限公司	否	1
福辛普利钠片	10mg	浙江华海药业股份有限公司	否	1
富马酸比索洛尔片	5mg	成都苑东生物制药股份有限公司	是	1



格列美脲片	2mg	扬子江药业集团广州海瑞药业有限公司	是	1
琥珀酸索利那新片	5mg	四川国为制药有限公司	否	1
吉非替尼片	0.25g	齐鲁制药(海南)有限公司	否	1
甲磺酸伊马替尼片	0.1g	江苏豪森药业集团有限公司	否	1
克拉霉素缓释片	500mg	广东东阳光药业有限公司	否	1
赖诺普利片	10mg	浙江华海药业股份有限公司	否	1
赖诺普利片	以C21H31N3O5计5mg	浙江华海药业股份有限公司	否	1
利培酮片	1mg	浙江华海药业股份有限公司	是	1
硫酸氢氯吡格雷片	25mg	深圳信立泰药业股份有限公司	是	1
硫酸氢氯吡格雷片	75mg	深圳信立泰药业股份有限公司	是	1
氯沙坦钾片	0.1g	浙江华海药业股份有限公司	否	1
氯沙坦钾片	50mg	浙江华海药业股份有限公司	否	1
马来酸依那普利片	10mg	扬子江药业集团江苏制药股份有限公司	是	1
马来酸依那普利片	5mg	扬子江药业集团江苏制药股份有限公司	是	1
孟鲁司特钠咀嚼片	4mg	杭州民生滨江制药有限公司	否	1
孟鲁司特钠咀嚼片	5mg	杭州民生滨江制药有限公司	否	1
孟鲁司特钠颗粒	0.5g:4mg	长春海悦药业股份有限公司	否	1
孟鲁司特钠片	10mg	杭州民生滨江制药有限公司	否	1

盐酸曲马多片	50mg	石药集团欧意药业有限公司	否	
盐酸坦索罗辛缓释胶囊	0.2mg	江苏恒瑞医药股份有限公司	否	海博特
盐酸特比萘芬片	0.125g	齐鲁制药有限公司	否	1
盐酸右美托咪定注射液	1ml:0.1mg(按右美托咪定计)	扬子江药业集团有限公司	否	1
盐酸右美托咪定注射液	2ml:0.2mg(按右美托咪定计)	扬子江药业集团有限公司	否	1
依非韦伦片	0.6g	上海迪赛诺生物医药有限公司	是	1
注射用阿奇霉素	0.5g	海南普利制药股份有限公司	否	1
注射用培美曲塞二钠	0.1g	四川汇宇制药有限公司	否	1
注射用培美曲塞二钠	0.5g	四川汇宇制药有限公司	否	1
注射用头孢唑林钠	粉体室:按头孢唑林计 1.0g;液体室: 氯化钠注射液 100ml:0.9g.	Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.	否	1
注射用紫杉醇(白蛋白结合型)	0.1g	石药集团欧意药业有限公司	否	1
左乙拉西坦口服液	150ml:15g	重庆圣华曦药业股份有限公司	否	1
左乙拉西坦片	0.25g	浙江京新药业股份有限公司	否	1



## 未过一致性评价，被暂停交易

(10月18日)，黑龙江省卫计委发布《关于暂停未通过仿制药质量和疗效一致性评价企业药品(批)网上交易资格的公告》(以下简称公告)。

公告提到，按照国务院办公厅《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)、黑龙江省政府办公厅《黑龙江省人民政府办公厅关于改革完善仿制药供应保障及使用政策的实施意见》(黑政办规〔2018〕52号)相关规定。

瑞舒伐他汀钙片(10mg)、蒙脱石散(3g)、富马酸替诺福韦二吡呋酯片(0.3g)、头孢呋辛酯片(0.25g)、苯磺酸氨氯地平片(5mg)等5个品种通过仿制药质量和疗效一致性评价生产企业达到3家，暂停未通过仿制药质量和疗效一致性评价生产企业以上5种药品在我省药品集中采购平台交易资格。



## 未过一致性评价，均不再采购

辽宁省人民政府办公室发布《辽宁省人民政府办公厅关于改革完善仿制药供应保障及使用政策的实施意见》（以下简称意见）。

意见要求，对于同品种药品通过仿制药质量和疗效一致性评价的生产企业达到3家以上的，在药品集中采购等方面不再选用未通过仿制药质量和疗效一致性评价的药品。

其它未通过仿制药质量和疗效一致性评价的药品，已在辽宁省药品集中采购平台挂网采购的，原则上暂停挂网采购资格。

未在辽宁省药品集中采购平台挂网采购的，暂不纳入辽宁省药品集中采购范围。

也就是说除了过一致性评价药企达3家，未过一致性评价的不再采购外，应过一致性评价而未过一致性评价的药品原则上均暂停采购资格。

## 未过一致性评价，被要求降价限量

10月18日，湖北省卫计委发布《2018年湖北省关于未通过一致性评价药品挂网信息调整的公示》（以下简称公示）。

公示提到：本次调整调低未通过一致性评价药品挂网限价8条（含基层采购系统重复流水号1条），公示期内确认拟调整价格的可正常挂网销售；

公示期内不确认或拒绝拟调整价格的，取消挂网价格，转为限价限量采购，医疗机构全年采购限价限量采购药品总金额不得超过医院采购总金额的5%，且实际采购价格不得高于拟调整价格。

### 2018年湖北省关于未通过一致性评价药品挂网信息调整的公示

信息来源:湖北省公立医

发布时间:2018-10-18

阅读次数:176次

各市、州卫生计生委药政科（医政科），部省属医疗卫生机构，药品生产（经营）企业：

根据《关于开展新上市药品资质准入工作的通知》文件要求，省卫生计生委开展了全省挂网药品中未通过一致性评价药品挂网信息梳理工作，现将《未通过一致性评价药品挂网信息调整表》公示并请拟调低挂网价格药品生产（经营）企业进行价格确认（暂停挂网药品不需确认），公示期为5个工作日

（2018年10月18日至10月24日），相关药品生产（经营）企业应在公示期内进入“药品采购准入系统-未通过一致性评价调整”模块确认拟调整挂网价格。本次公示仅接受各地卫生计生委、医疗机构纸质投诉，药品生产（经营）企业应通过“申（投）诉模块”开展申（投）诉工作。

相关说明：



# 国家食品药品监督管理总局食品药品审核查验中心 Center for Food and Drug Inspection of CFDA

Engl

首页

政策法规

办事指南

工作动态

滚动消息

中心简介

政务公开

互动交流

网站导航

站内搜索

您的位置 : 首页 >> 工作动态

## 核查中心启动首批仿制药一致性评价品种现场检查工作

发布时间 : 2017-11-29

按照总局仿制药一致性评价工作的总体安排,总局食品药品审核查验中心(以下简称:核查中心)11月23日启动首批仿制药一致性评价品种的现场检查工作。首批启动现场检查的7个品种是在总局药品审评中心(以下简称:药审中心)完成立卷审查的基础上开展的。本次检查核查中心共派出6个检查组,分别奔赴北京、重庆、浙江、江苏、湖南、江西等省、直辖市。

B

## BE临床试验现场核查要点



## 一、临床试验数据现场核查要点（Ⅱ、Ⅲ期临床试验、人体生物等效性(BE) / 人体药代动力学(PK)试验、疫苗临床试验数据现场核查要点——通用内容）

1.1



一、临床试验数据现场核查要点（Ⅱ、Ⅲ期临床试验、人体生物等效性(BE) / 人体药代动力学(PK)试验、疫苗临床试验数据现场核查要点——通用内容）



一、临床试验数据现场核查要点（Ⅱ、Ⅲ期临床试验、人体生物等效性(BE) / 人体药代动力学(PK) 试验、疫苗临床试验数据现场核查要点——通用内容）



## 一、临床试验数据现场核查要点（Ⅱ、Ⅲ期临床试验、人体生物等效性(BE)/人体药代动力学(PK)试验、疫苗临床试验数据现场核查要点——通用内容）

2.1



一、临床试验数据现场核查要点（Ⅱ、Ⅲ期临床试验、人体生物等效性(BE)/人体药代动力学(PK)试验、疫苗临床试验数据现场核查要点——通用内容）

2.2



**一、临床试验数据现场核查要点 ( II、III期临床试验、人体生物等效性(BE) / 人体药代动力学(PK) 试验、疫苗临床试验数据现场核查要点——通用内容)**



**一、临床试验数据现场核查要点 ( II、III期临床试验、人体生物等效性(BE)/人体药代动力学(PK) 试验、疫苗临床试验数据现场核查要点——通用内容)**



**一、临床试验数据现场核查要点 ( II、III期临床试验、人体生物等效性(BE)/人体药代动力学(PK) 试验、疫苗临床试验数据现场核查要点——通用内容)**



**一、临床试验数据现场核查要点 ( II、III期临床试验、人体生物等效性(BE)/人体药代动力学(PK) 试验、疫苗临床试验数据现场核查要点——通用内容)**



**一、临床试验数据现场核查要点 ( II、III期临床试验、人体生物等效性(BE) / 人体药代动力学(PK) 试验、疫苗临床试验数据现场核查要点——通用内容)**



**二、临床试验数据现场核查要点 (人体生物等效性(BE)/人体药代动力学(PK) 试验数据现场核查要点——专有内容)**



**二、临床试验数据现场核查要点 (人体生物等效性(BE)/人体药代动力学(PK) 试验数据现场核查要点——专有内容)**



二、临床试验数据现场核查要点（人体生物等效性(BE)/人体药代动力学(PK)试验数据现场核查要点——专有内容）



二、临床试验数据现场核查要点（人体生物等效性(BE)/人体药代动力学(PK)试验数据现场核查要点——专有内容）



二、临床试验数据现场核查要点（人体生物等效性(BE)/人体药代动力学(PK)试验数据现场核查要点——专有内容）



二、临床试验数据现场核查要点（人体生物等效性(BE)/人体药代动力学(PK)试验数据现场核查要点——专有内容）

C

## BE临床试验的监查、稽查内容及关注要点

# 一、BE临床试验的监查、稽查内容

## 1、研究机构和人员

### 1.1 人员组成与授权

- 研究人员培训



# 一、BE临床试验的监查、稽查内容

## 2、实验室与仪器设备

### 2.1 实验室设施

- 明显的状态标识



# 一、BE临床试验的监查、稽查内容

## 3、试验物资的提供与管理

### 3.1 试验用药

- 标准品及内标的购买、储存、使用记录
- 标准品纯度计算的准确性

# 一、BE临床试验的监查、稽查内容

## 4、生物样本的管理

- 采集：样本采集记录、采集过程、培训记录等
- 保存：样本保存记录、温控记录、超温处理
- 留样记录



# 一、BE临床试验的监查、稽查内容

## 5、原始记录

- 

-

# 一、BE临床试验的监查、稽查内容

## 6. 溯源数据和图谱

- 电子数据采集、存储及归档、备份
- 纸质图谱信息完整
- 电子数据、图谱与申报资料一致



# 一、BE临床试验的监查、稽查内容

## 7、其他

- 研究文件的保存
- BE分析计算数据及结果的重现等



## 二、BE临床试验的监查、稽查关注要点

### 1、试验前的相关信息的关注

#### 物资确认 ( ICF、SD、方案 )

- 物资数量是否充足
- 物资版本/版本号是否正确
- 物资保存地点及人员

#### 研究者资质确认

- 方案熟悉程度
- 研究团队分工是否明确及合理
- 研究者资质

#### 采血管的核对

- 采血管标签信息 ( 受试者编号、采血点、周期、标签编号 )
- 采血管的批次 ( 两周期确保同一批次 )
- 采血管的类型 ( 与方案一致、尤其注意抗凝剂 )
- 采血管的质量、数量
- 采血管存放环境

#### 试验药物

- 转运条件 ( 温度、湿度 )
- 药物基本信息 ( 规格、厂家 )
- 试验药物的性状
- 试验药物的数量 ( 备份、充足 )

## 二、BE临床试验的监查、稽查关注要点

### 2、筛选入选相关信息的关注

#### 受试者随机

- 筛选号与随机号对应规则
- 随机号无跳号、漏号
- 替补受试者
- 随机前再次确认入排

#### 受试者筛选入选信息

- 筛选过程记录（判断纳排的依据）
- 受试者入选的真实性（信息完整、签署笔迹一致）
- 受试者短期内重复参加试验情况
- 受试者筛选失败信息记录
- 受试者入住

#### 受试者知情同意

- 筛选与入选受试者
- 知情签署日期
- 签署知情时间的间隔（群体知情时间、受试者考虑时间、单独知情时间、受试者与受试者之间的知情时间间隔）
- 知情同意书的签名
- 知情签署的版本

## 二、BE临床试验的监查、稽查关注要点

### 3、试验开展流程的关注

#### 试验流程

- 正确性（给药剂量、规格、给药顺序、药物类型）
- 规范性（如：给药后有无口腔检查）
- 合理性（各项操作先后顺序）
- 及时性（时间记录、问题记录）
- 护士、研究者、CRC排班

#### 操作过程

- 确认流程是否清晰
- 确认筛选地点及时间
- 筛选前一天、当天、入住及入住后的日常和饮食饮水管理
- 给药当天及密集采血、处理情况、过程控制、质控记录
- 实验室操作部分（标准品、记录等）
- 仪器图谱部分（数据分析、分析批、积分、ISR等）

## 二、BE临床试验的监查、稽查关注要点

### 4、受试者给药与采血的关注

#### 受试者给药

- 给药时间
- 给药的记录
- 服药的方法
- 受试者用餐：餐前餐后，用餐起止时间；

#### 生物样本

- 采集（时间点、采血量、受试者数量、采集过程记录等）
- 预处理（离心符合方案）
- 保存（温湿度）
- 转运（样本登记、交接、温湿度）

重点关注无法在事后进行核查的源数据：如给药时间、开始用餐时间、结束用餐时间、标本转移时间、离心时间、离心条件等

。

## 二、BE临床试验的监查、稽查关注要点

### 5、原始病历、CRF、分析测试电子图谱的关注

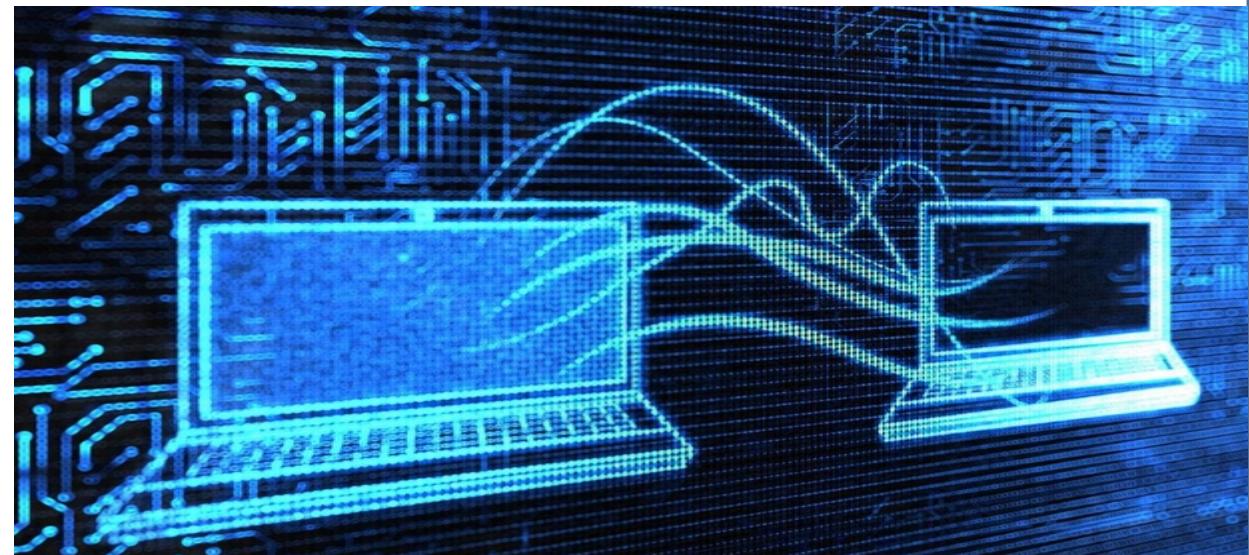
- 原始病历（原始性、真实性、完整性、及时性、准确性、与方案一致性等）
- CRF（与原始病例一致性）
- 分析测试电子图谱（与原始记录的一致性、时间顺序、序列表、图谱信息完整性、图谱保存、必要时检查仪器日志）



## 二、BE临床试验的监查、稽查关注要点

### 6、数据管理级参数计算的关注

- 数据管理（人员、软件、准确、安全）
- 参数计算（人员、软件、正确、合理）

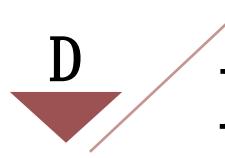


## 二、BE临床试验的监查、稽查关注要点

### 7、试验结束相关信息的关注

- 伦理，知情同意（时间逻辑）
- 受试者情况（数量，是否符合入选标准）
- 原始记录，CRF，总结报告（数据统一、一致）
- 不良事件记录
- 药品交接回收（数量能对的上，试验药用量和人数）
- 检测图谱的数量，电子图谱
- 伦理批件、药检报告、分析报告等保存文件一致、完整





## BE试验案例分析

# 案例分析：



## 案例分析：



# 案例分析：



## 案例分析：



# 案例分析：

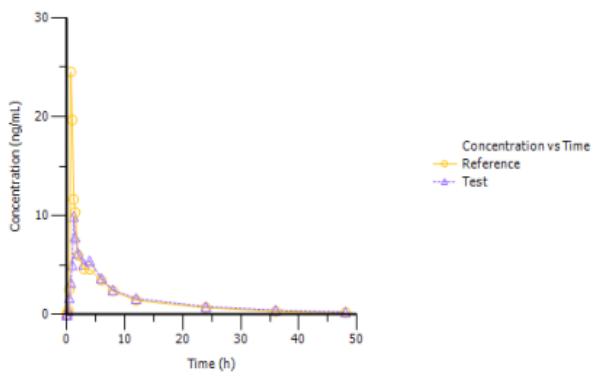
## a) 空腹给药

药动学参数 (单位)	几何均值及比值 (N=6)			受试者个体 内变异 (%CV)	90%置信 区间下限	90%置信 区间上限	把握度 %
	受试制剂 (T)	参比制剂 (R)	(T/R) %				
C <sub>max</sub> (ng/mL)	17.20	21.88	78.63	31.77	53.69	115.17	0
AUC <sub>0-t</sub> (h*ng/mL)	54.89	63.19	86.87	6.22	80.47	93.77	59.87
AUC <sub>0-∞</sub> (h*ng/mL)	58.95	67.41	87.44	6.27	80.95	94.45	64.81

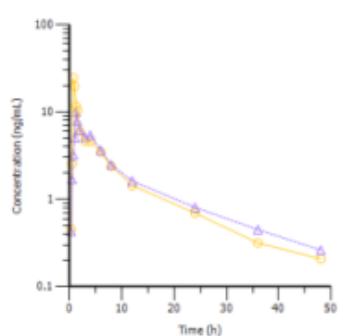
## b) 高脂餐后给药

药动学参数 (单位)	几何均值及比值 (N=6)			受试者个体 内变异 (%CV)	90%置信 区间下限	90%置信 区间上限	把握度 %
	受试制剂 (T)	参比制剂 (R)	(T/R) %				
C <sub>max</sub> (ng/mL)	12.92	11.39	113.43	28.13	80.77	159.29	0
AUC <sub>0-t</sub> (h*ng/mL)	80.04	69.82	114.64	9.27	102.30	128.46	38.29
AUC <sub>0-∞</sub> (h*ng/mL)	85.64	74.36	115.16	9.22	102.84	128.97	35.93

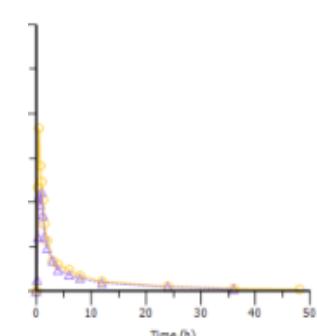
Subject=1



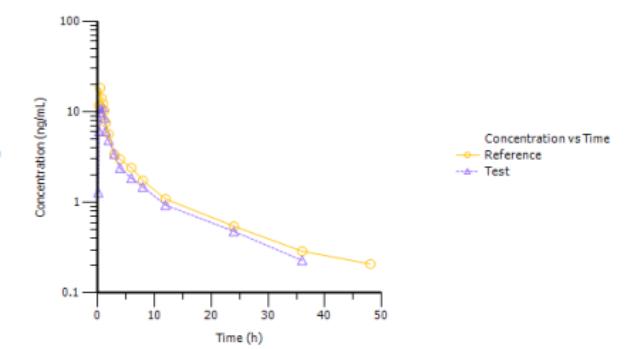
Subject=1



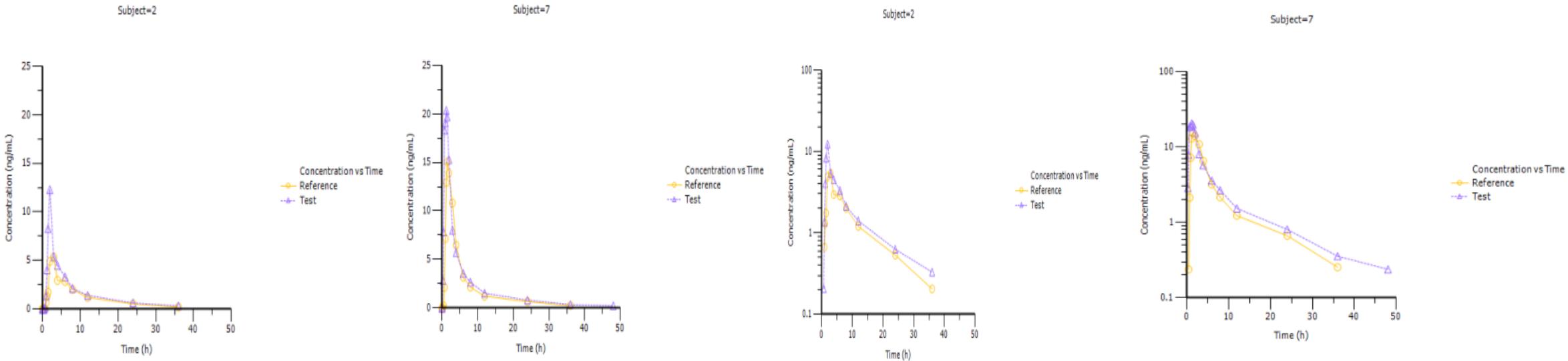
Subject=9



Subject=9

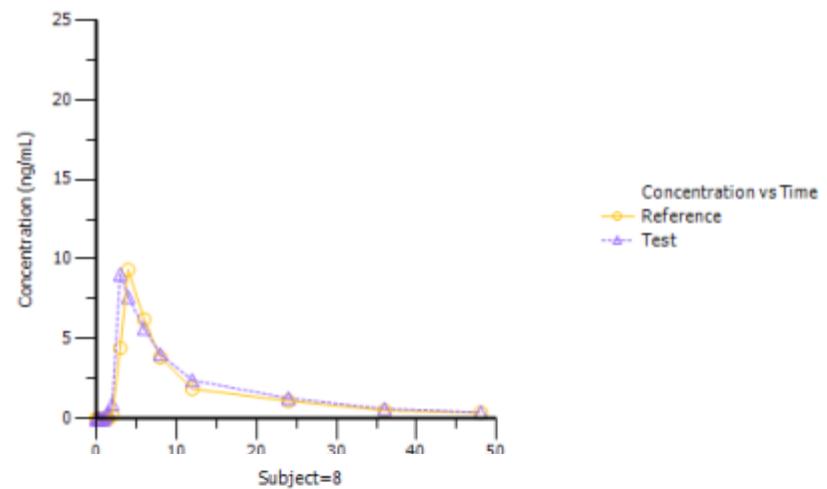


空腹组001、009

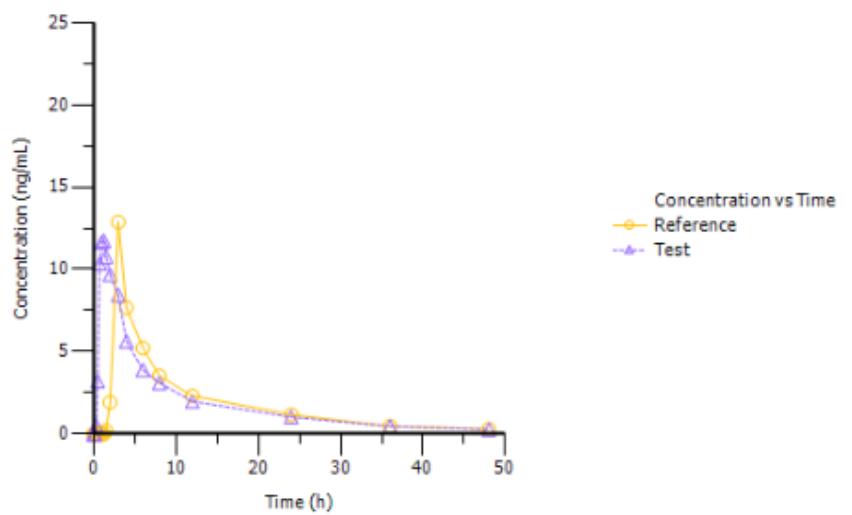


餐后组002、007

Subject=4



Subject=8



# 案例分析：



# BE技术审评要点 – 原形药vs代谢产物



- 一般推荐仅测定原形药物，因为原形药物的药时曲线比代谢产物能**更灵敏**地反映制剂间的差异。
- 对于从原形药物直接代谢产生的主要代谢产物，如果同时满足以下两点，则应同时予以测定：
  - 1 ) 代谢产物主要产生于进入体循环以前，如源自首过效应或肠道内代谢等；
  - 2 ) 代谢产物显著影响药物的安全性和有效性。以上原则适用于包括前体药物在内的所有药物。
- 建议以原形药物评价生物等效性，代谢产物的相关数据用于进一步支持临床疗效的可比性。
- 如果原形药物浓度过低，不足以获得生物样品中足够长时间的药物浓度信息，则可用代谢产物的相关数据评价生物等效性。**应提交相应支持性证据。**

# 案例分析：



## 案例分析：



- 必须在试验计划中预先规定允许排出的理由。如果发生这些状况之一。应该在试验进行中的病例报告表中注明。应该清楚描述根据这些预先规定标准而排除的受试者，并在试验报告中列出。
- **常见发补问题：原始病历及相应SOP**
- 不能接受基于统计分析的理由排除数据，或者单纯的药动学理由，因为不能从其他因素中区分影响药动学的制剂因素。

# 谢谢！

广州海博特医药科技有限公司

王帅帅

18903001111

wss@gz-hipower. com

2018年10月31日