

# 一致性评价工作交流

浙江京新药业股份有限公司

研究院院长 侯建

2018.10

京新药 精心造



01

进展汇报

02

经验交流

03

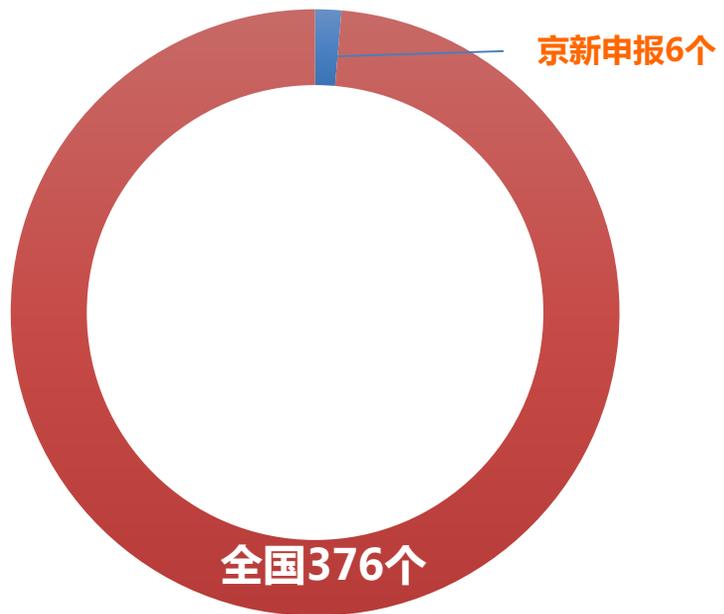
总结

An eagle is shown in flight, its wings spread wide, against a background of a cloudy sky. The eagle is positioned in the upper right quadrant of the frame. The sky is filled with soft, white and grey clouds, creating a textured background. The eagle's feathers are dark and detailed, showing the structure of the wings. The overall scene is dynamic and powerful.

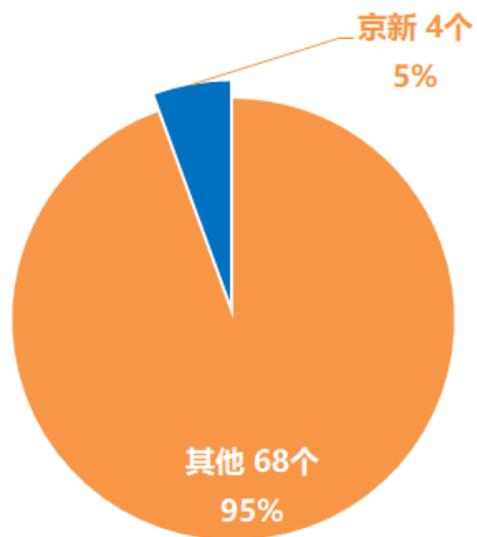
1

# 进展汇报

# 一致性评价总体情况



◆ 固体口服**376**个品规，京新申报**6**个



◆ 批准**72**个品规，京新通过**4**个

京新药业 精心造

# 申报及获批情况



◆ 10mg 第二家获批

◆ 5mg **首家** 获批



◆ **首家** 获批



◆ **首家** 获批

京新药业 精心造

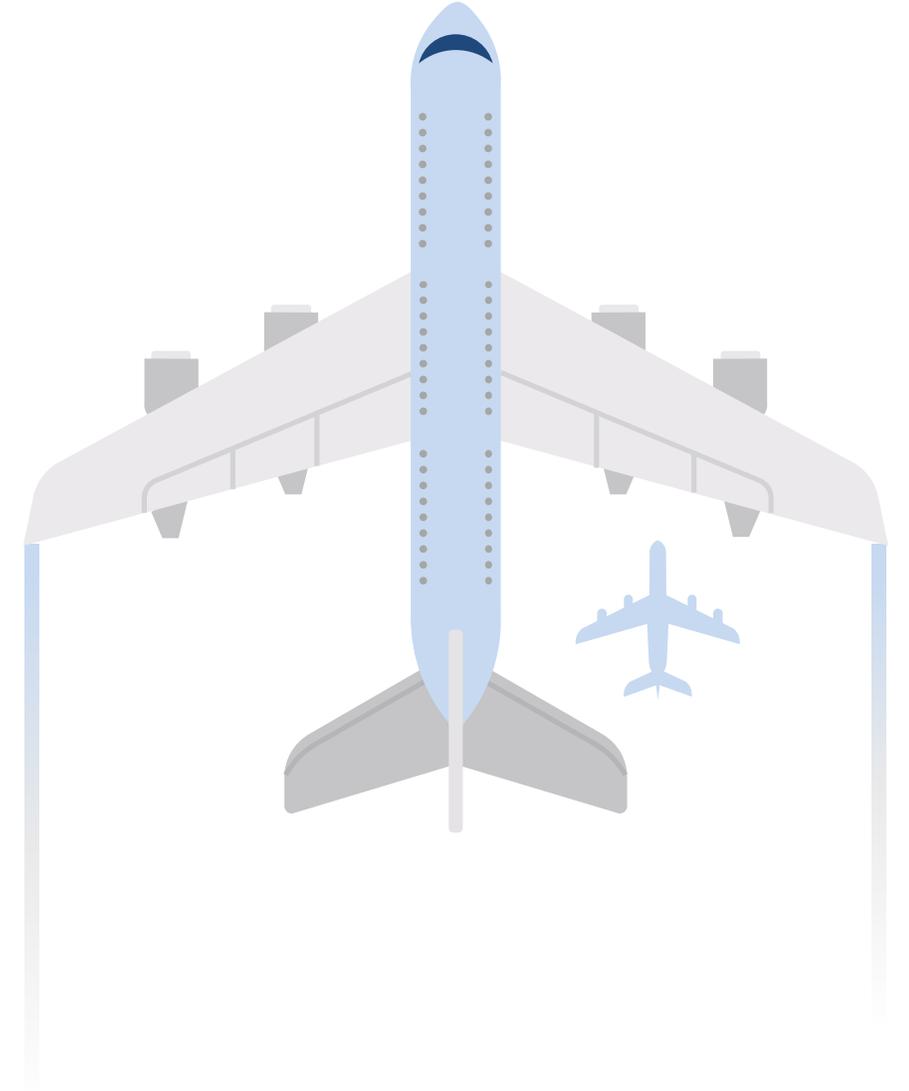
# 申报及获批情况



## 审评中



## 待申报



**京新药业 精心造**

An eagle is shown in flight, its wings spread wide, against a background of a cloudy sky. The eagle is positioned in the upper right quadrant of the frame. The sky is filled with soft, white and grey clouds, creating a textured background. The eagle's feathers are detailed, showing the texture of the primary and secondary feathers. The overall scene is dynamic and powerful, symbolizing strength and freedom.

2

经验交流

1

## 政策法规理解

2

## 组织与管理

- 组织保障
- 制度保障
- 智力保障

3

## 药学及BE研究

- 参比制剂选择
- 产品再开发
- BE研究



京新药业 精心造

# 一、政策法规理解

01

国发〔2015〕  
44号

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。

02

国发〔2016〕  
8号

化学药品新注册分类实施前批准上市的其他仿制药，自首家品种通过一致性评价后，其他药品生产企业的相同品种原则上应在3年内完成一致性评价；逾期未完成的，不予再注册。

03

厅字〔2017〕  
42号

加快推进仿制药质量和疗效一致性评价。通过再评价的，享受仿制药质量和疗效一致性评价的相关鼓励政策。

04

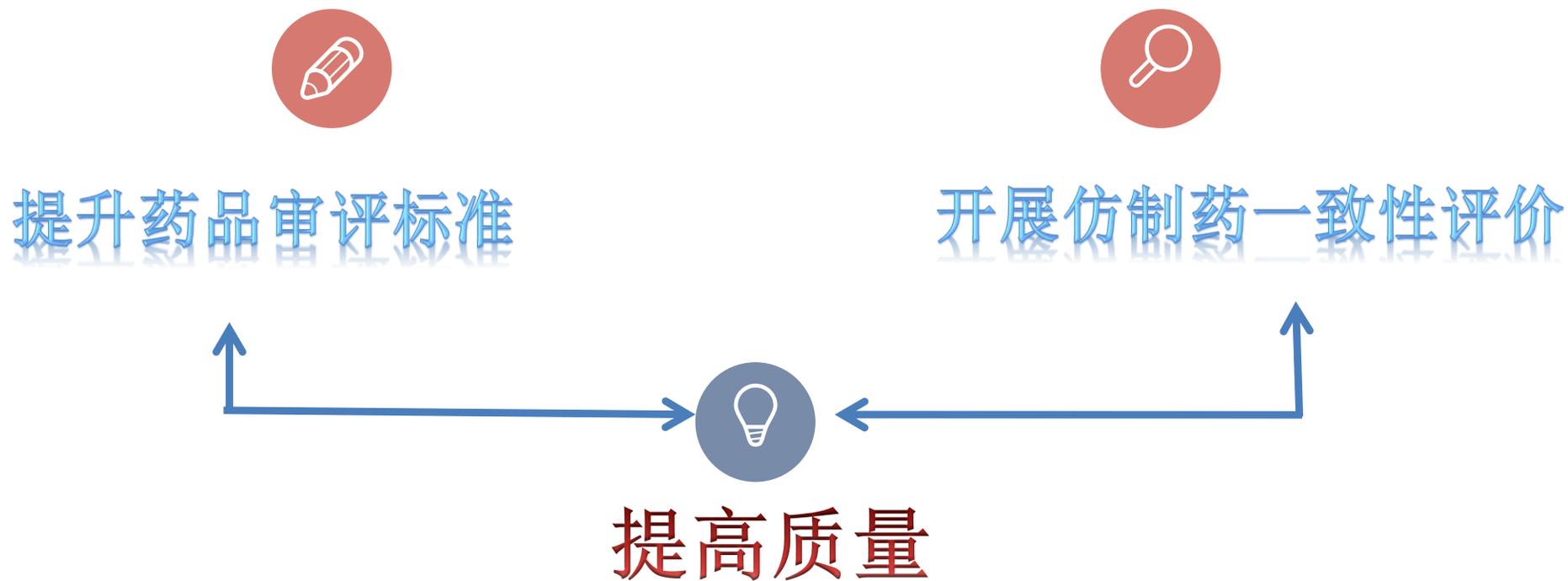
总局〔2017〕  
100号

同品种药品通过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一致性评价的品种

**核心：**  
通过改革实现上市药品的有效性、安全性和质量可控，达到国际先进水平，满足公众用药需求

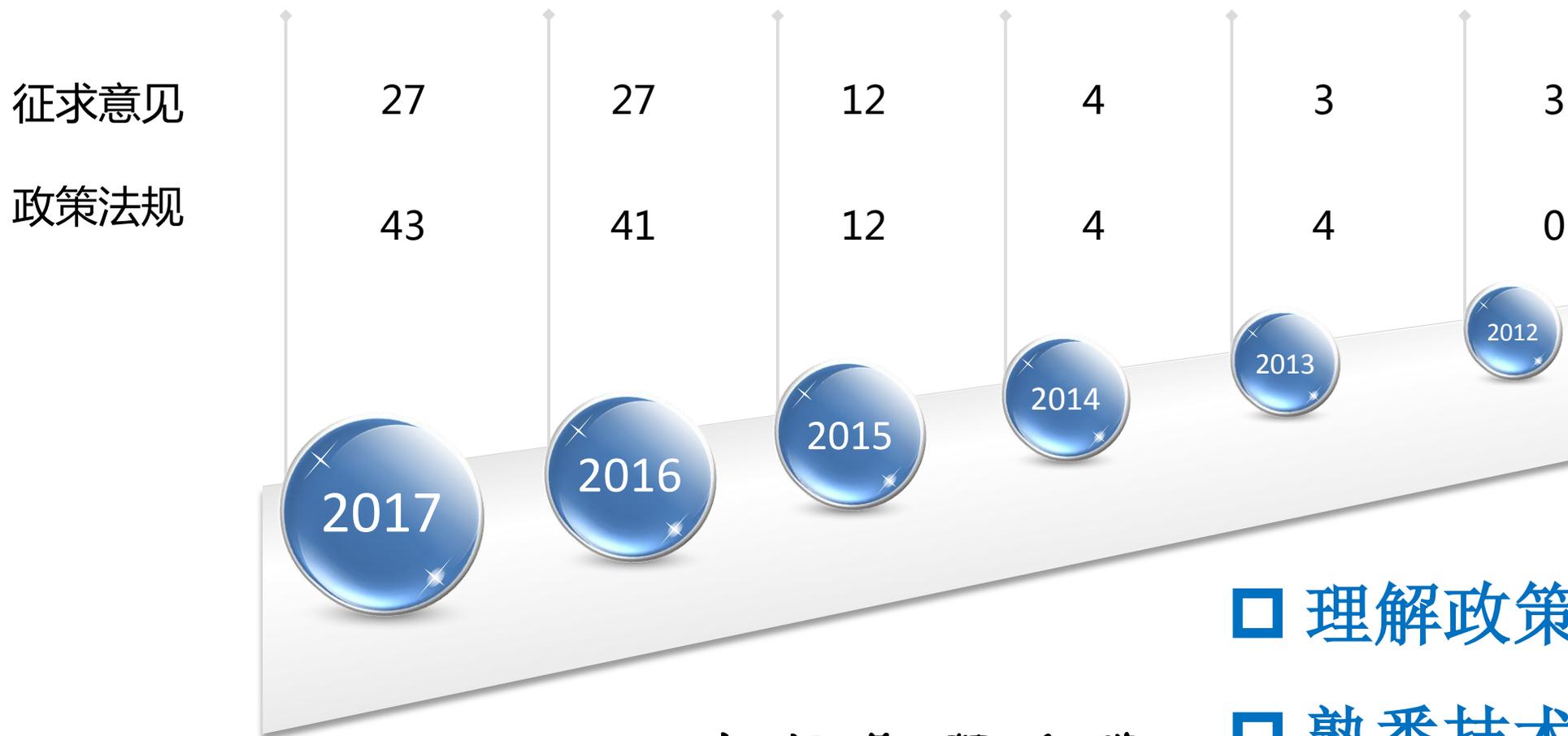
京新药业 精心造

## 药品审评审批制度改革



京新药业 精心造

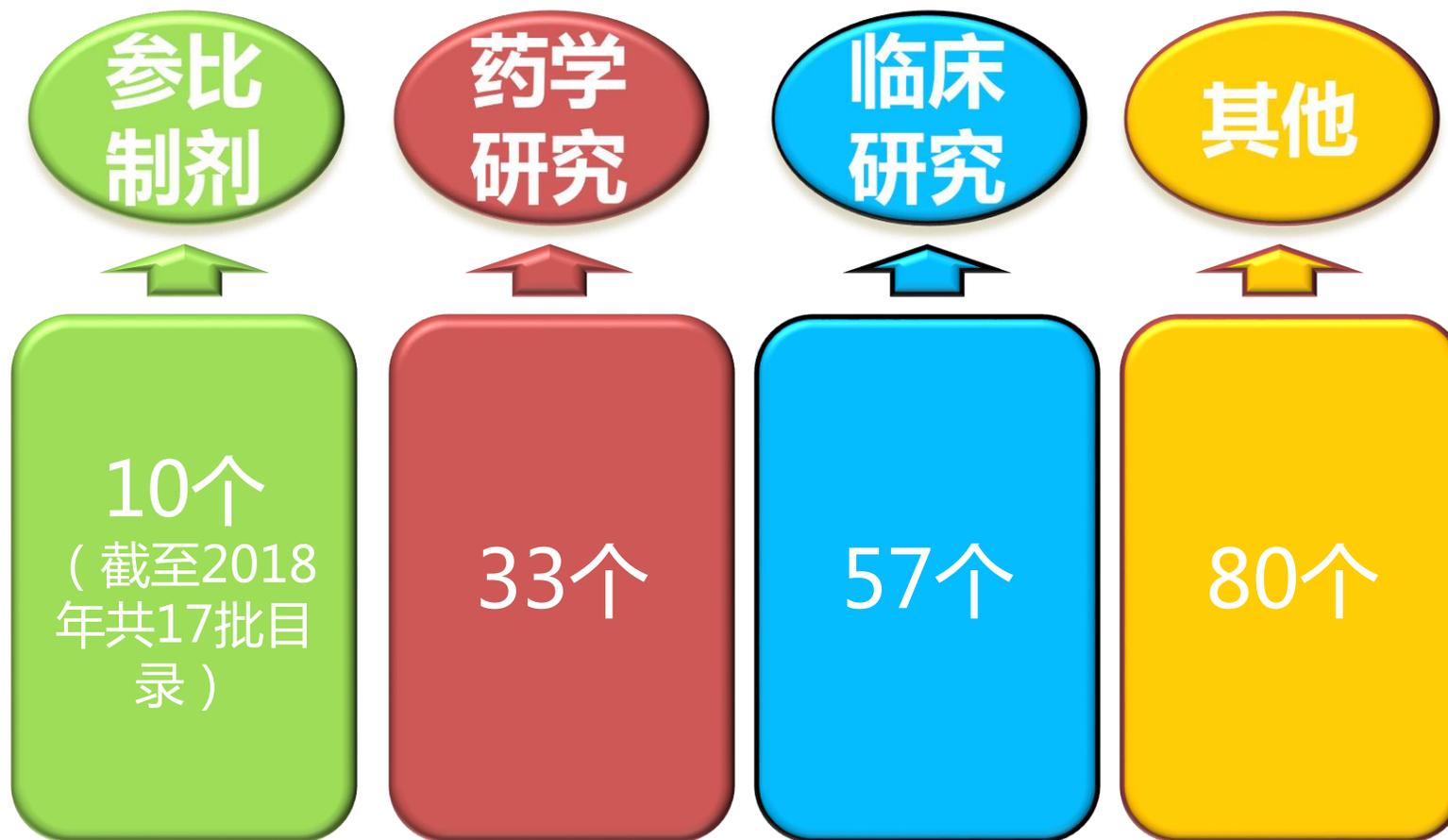
# 一、政策法规理解



京新药业 精心造

- 理解政策把握趋势
- 熟悉技术指导原则

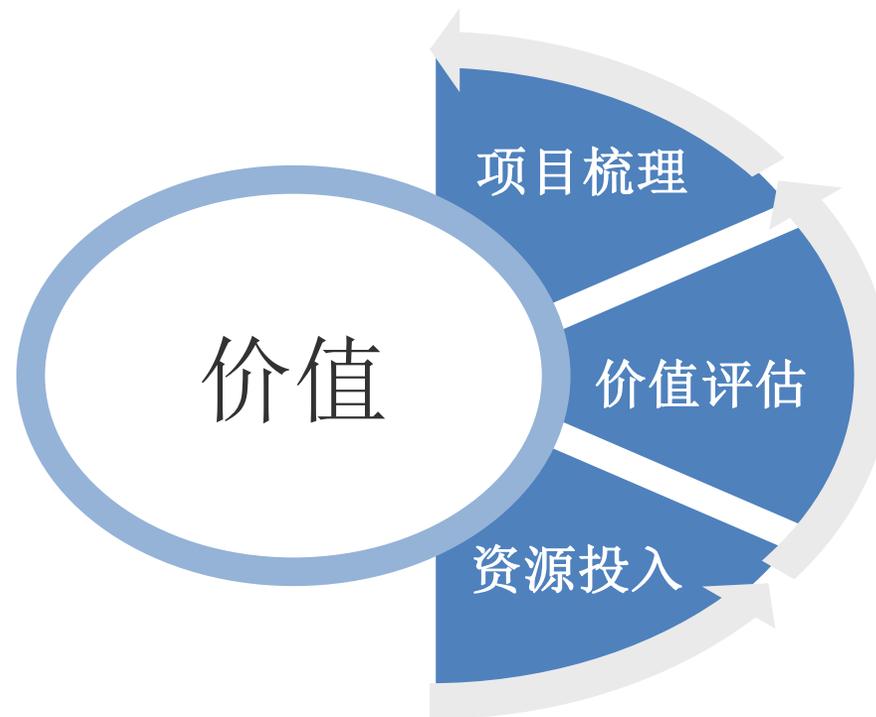
# 一、政策法规理解

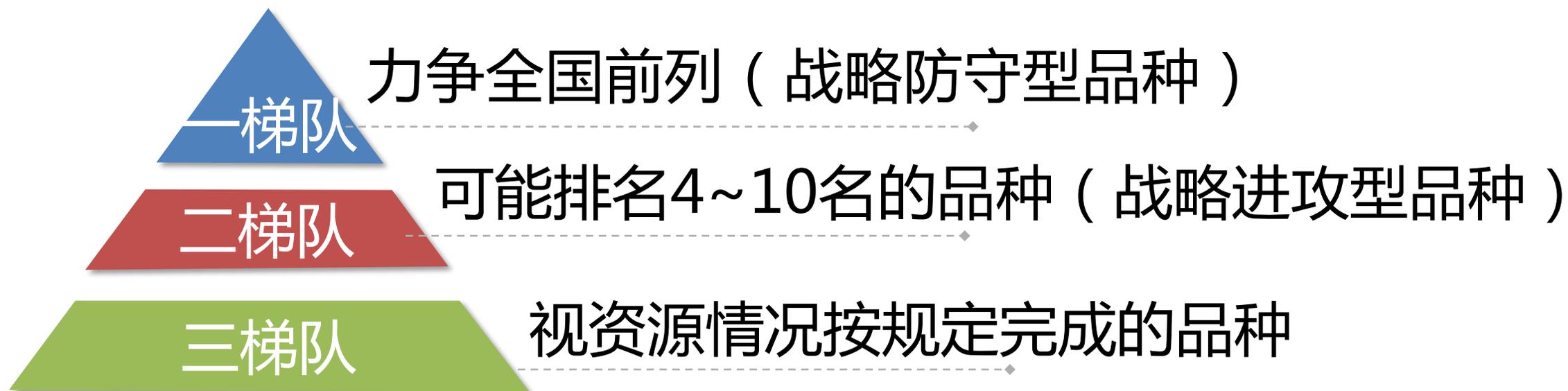


京新药业 精心造

# 一、政策法规理解—策略选择

- 明确价值
- 分层管理
- 动态评估





京新药业 精心造

# 一、政策法规理解—专家培训



2016.5.7-8 举办绍兴市仿  
制药一致性评价关键技术培  
训班

京新药业 精心造

## 二、管理与实施

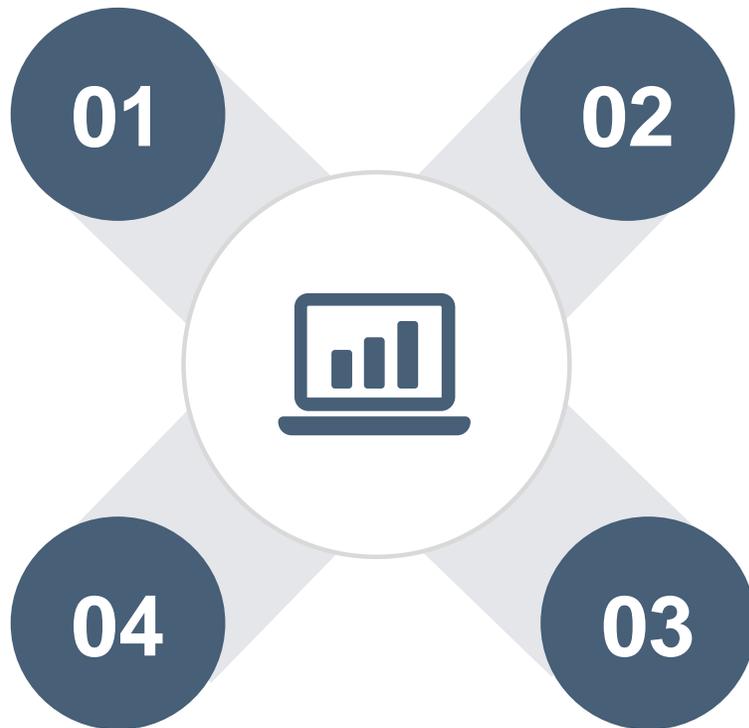
### 组织保障

#### “四位一体”

- 由公司常务副总总体负责
- 研究院具体实施
- 生产质保部门深度参与
- 项目经理内部把控

### 资金

- 2016年投入：1.1亿
- 2017年投入：1.6亿
- 2018年已投入：1.9亿（1-9月）



### 制度保障

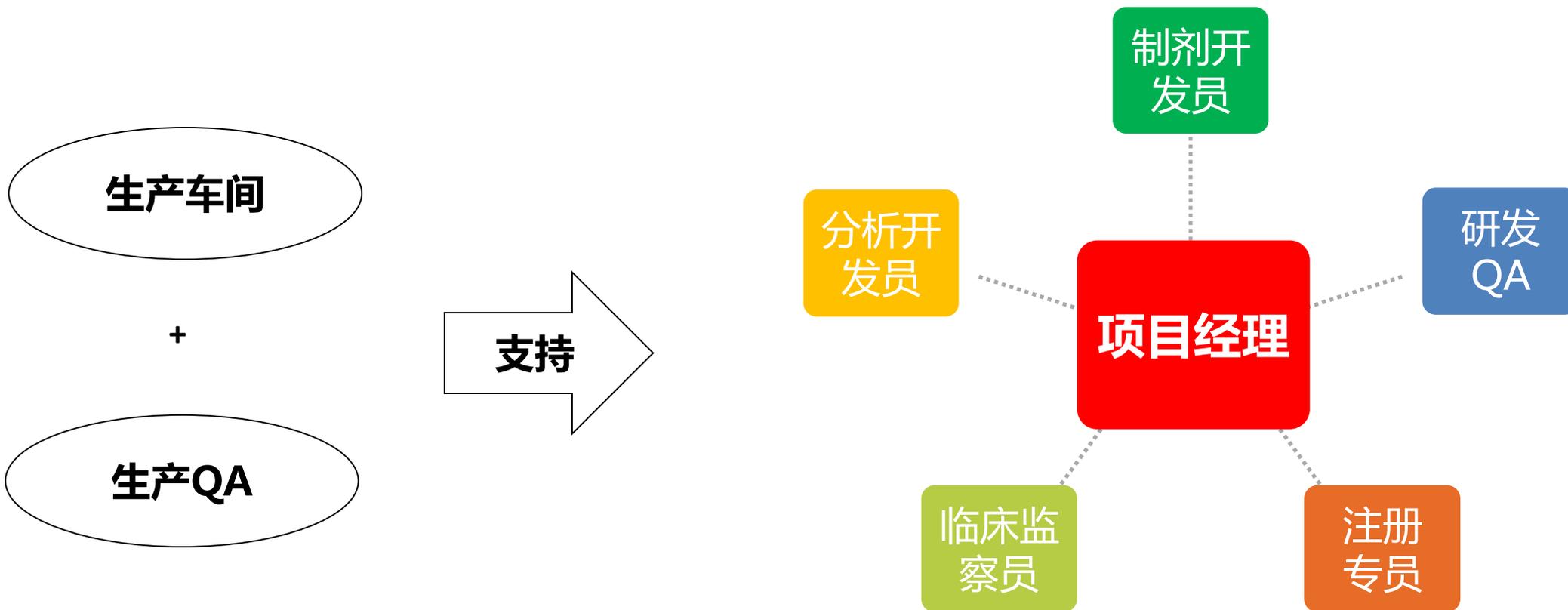
- 公司年度5大重点工作之一
  - 高管绩效高度关联
  - 双周汇报

### 智力保障

- 人才引进、柔性链接
  - 外部资源合作

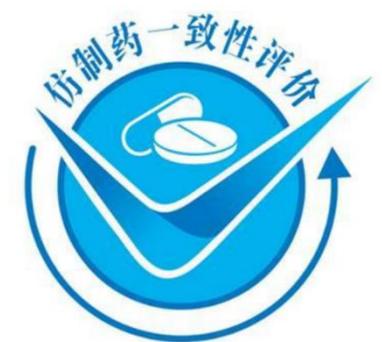
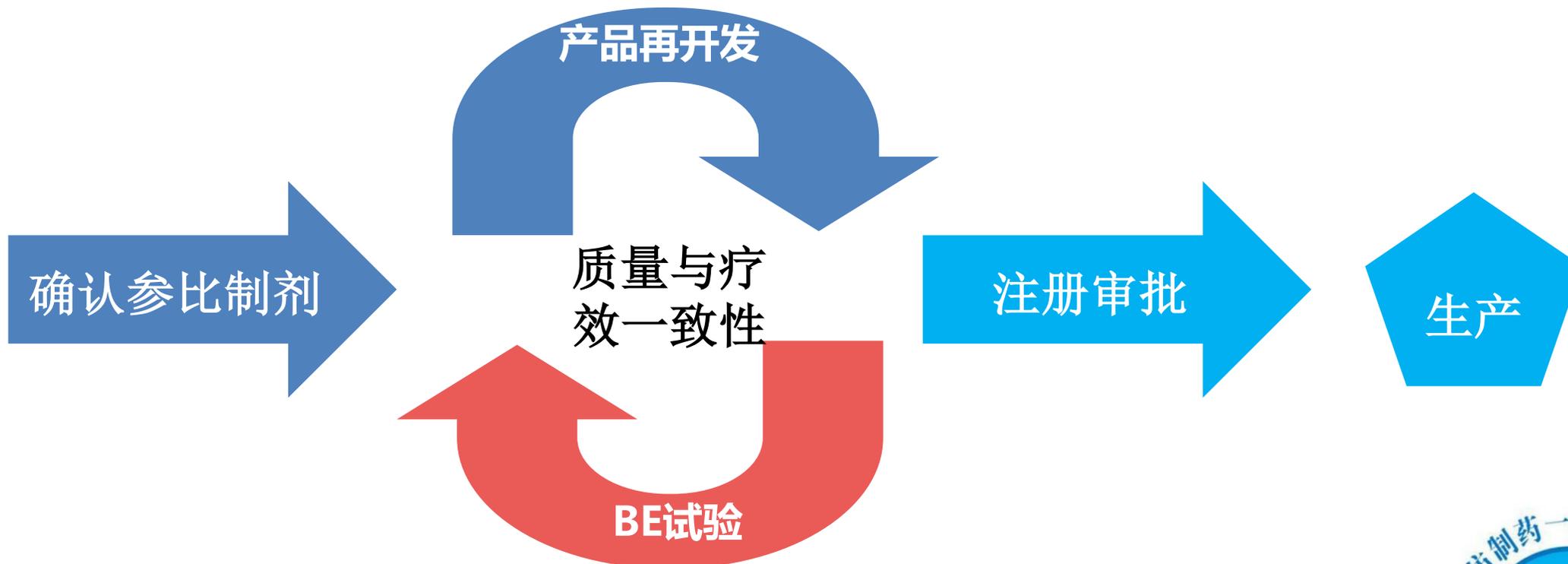
京新药业 精心造

## 二、管理与实施



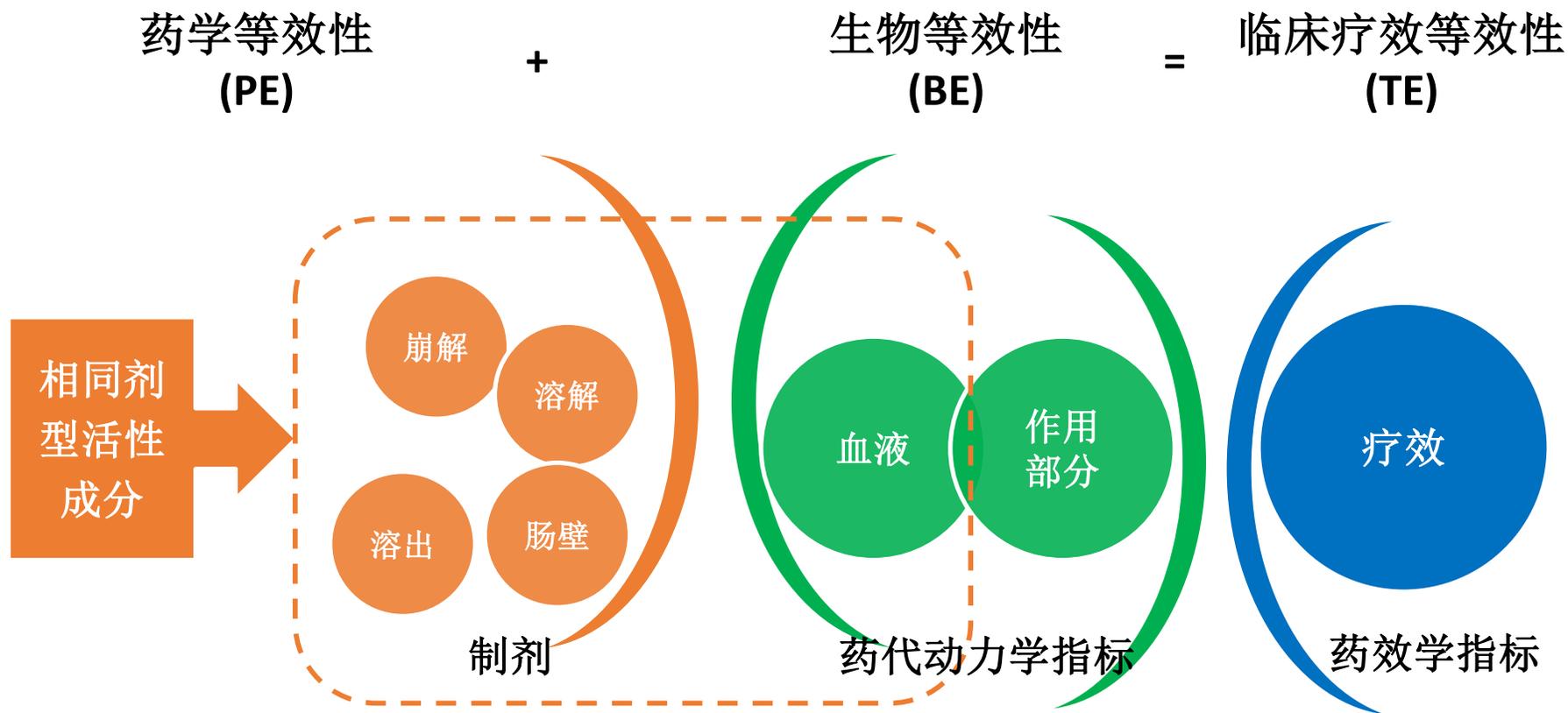
京新药业 精心造

# 三、药学及BE研究



京新药业 精心造

# 药学等效+生物等效 = 临床等效



京新药业 精心造

- 一致性评价产品是全新的产品
- 仿品种而不是仿标准
- 涉及原辅料、研发注册、生产各个环节

# 参比制剂选择与购买

- ◆ 按参比制剂目录选择
- ◆ 若不一致提前沟通
- ◆ 精神神经类，清关时间较长
- ◆ 关注批间质量差异，如瓶装和板块包装
- ◆ 数量核算充足，以免后期无法购买到同一批号



## 一、对照药信息

通用名称	商品名	规格	原研	包装规格	贮藏条件	有效期	价格

## 二、检测量计算：

检测项目	片数
有关物质	5片
鉴别	0片
含均	10片
溶出度	6片
溶曲4介	48片
晶型	1片

## 三、购买量计算

## 1、原研片需求信息

购买规格	购买批次	每批购买数量	用途
*mg	3	大批 1批：133~163 盒 小批 2批：各 23 盒	质量研究、BE、稳定性 溶出曲线，质量对比

## 2、批次 1 购买量具体计算

名称	用途	考察项	用量	总量
分析	稳定性研究	影响因素： 高温 10d、30d 有关物质、含量、溶出度（32片）光照 60 万 lx、120 万 lx 有关物质、溶出度、含量（32片）高湿 10d、30d 有关物质、溶出度、含量（32片） （96片）	20~50 盒	133~163 盒
		加速：有关物质、含量、溶出度、溶出曲线（3M 和 6M） （5+10+6+30=51）102片		
		长期：有关物质、含量、溶出度、溶出曲线（3M 和 6M） （5+10+6+30=51）140片		
	BE	350片	50 盒	
	掰片研究	250片	36 盒	
	质量研究	160片	24 盒	

# 参比制剂的研究

- ◆ 处方组成的反向工程研究
- ◆ 片形尺寸、硬度、崩解时限等研究
- ◆ 体外溶出行为研究
- ◆ 杂质谱研究
- ◆ 稳定性研究
- ◆ .....

## 原辅料选择 与控制

- 原料（晶型、粒径、总杂质限度）
- 辅料关键质量属性（粒径、粘度等）

## 处方研究

- 识别出影响制剂CQAs的高风险因素，建立研究策略和控制策略，包括区分力溶出方法的建立；
- 处方变更前后的优劣对比

## 生产工艺

- 识别关键工艺参数（CPP）并对参数范围进行研究；
- 工艺变更前后的优劣对比

## 质量管理

- 建立完善的研发质量管理体系
- 严格执行GMP

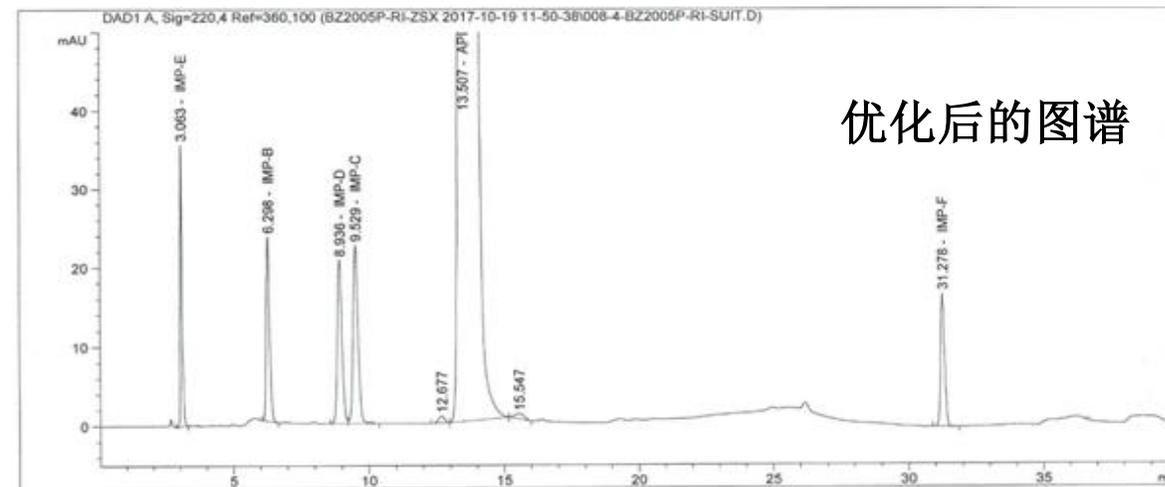
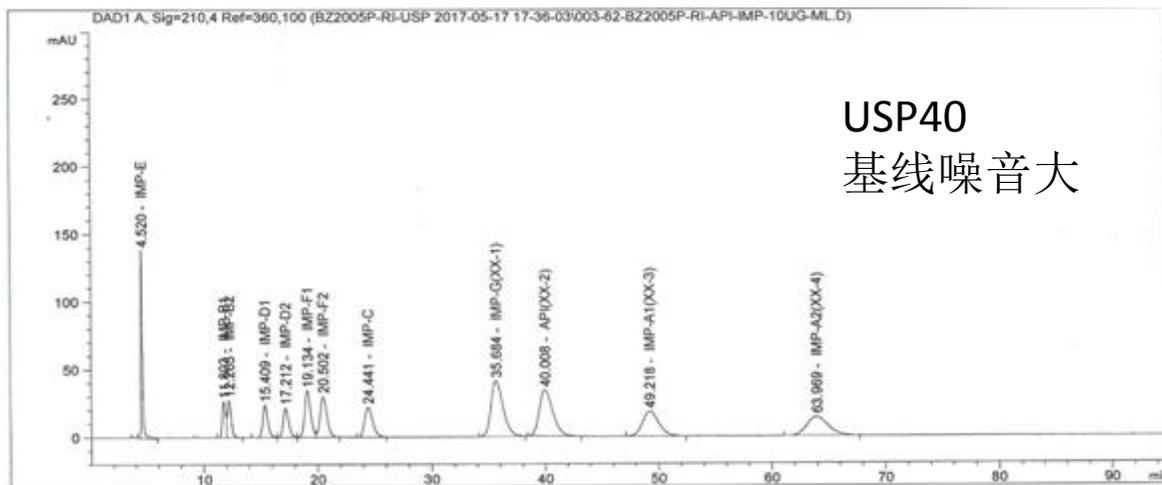
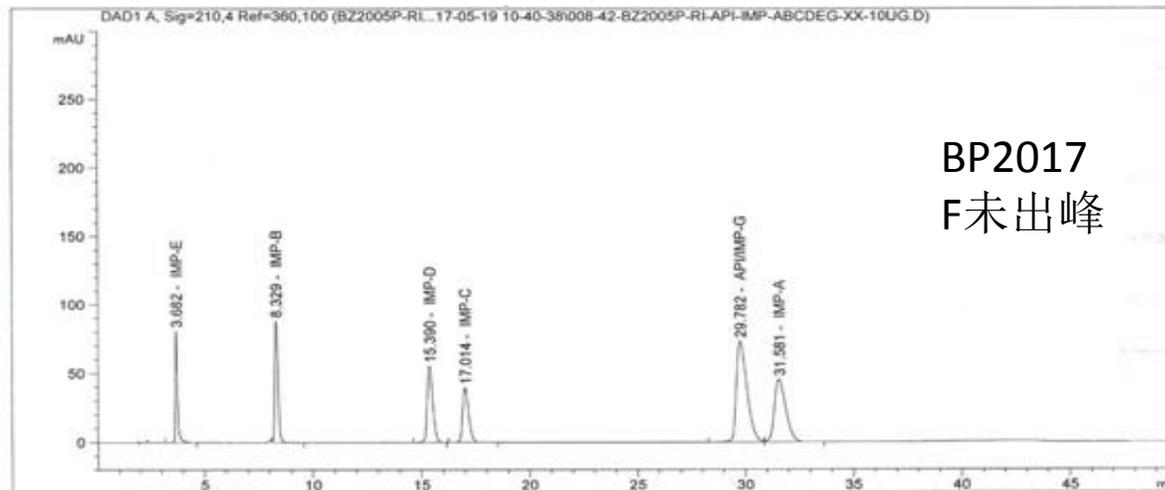
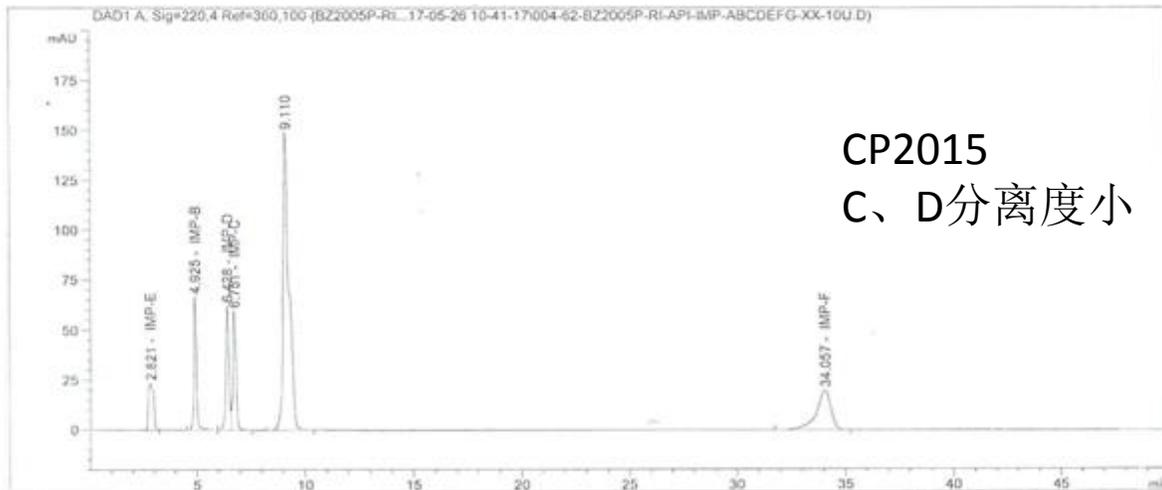
## □ 仿产品不是仿标准

- 多批次参比制剂和自制品的全面质量研究对比，不仅仅是关键质量指标的数据。
- 参考国内外药典标准收紧含量、有关物质等控制限度
- 综合比较各国药典方法，如有缺陷，进一步优化。

京 新 药 精 心 造



# 各国药典方法比较及优化

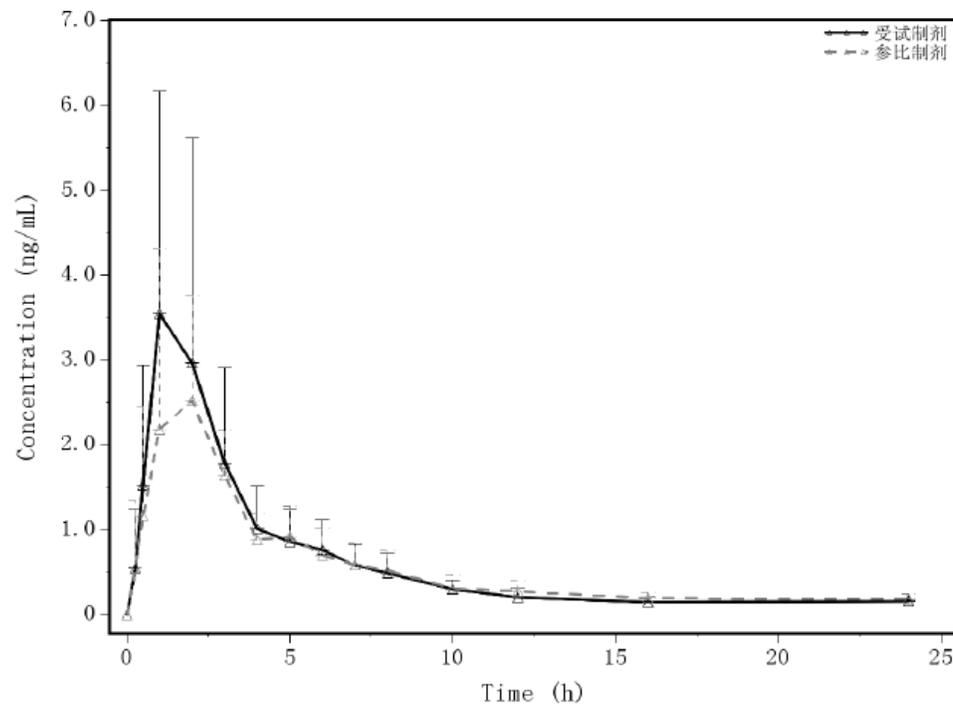
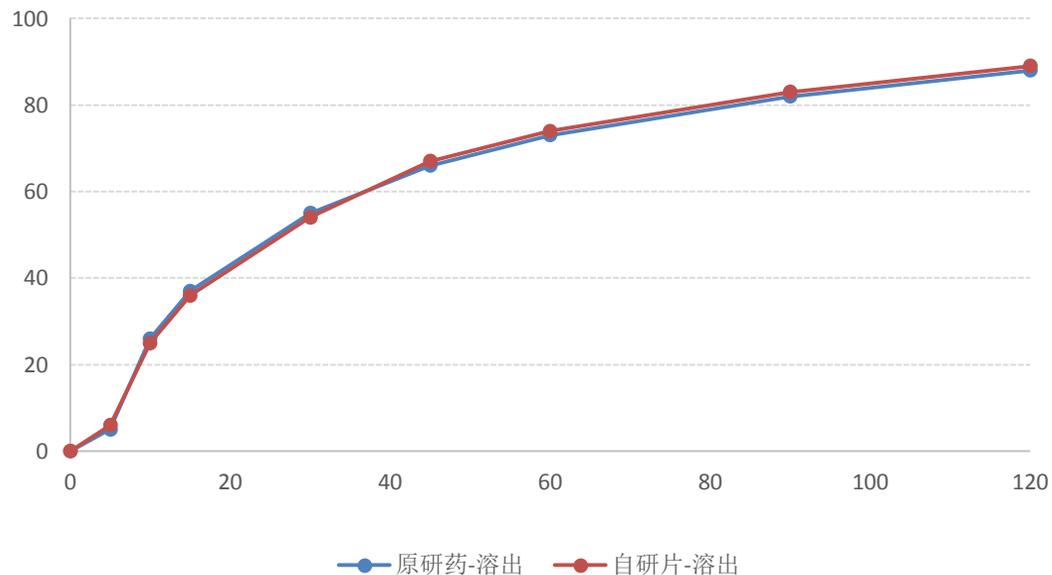


京新药业 精心造

# 体内外相关性研究-例1

## 具有区分力的溶出条件指导工艺开发

体外溶出曲线

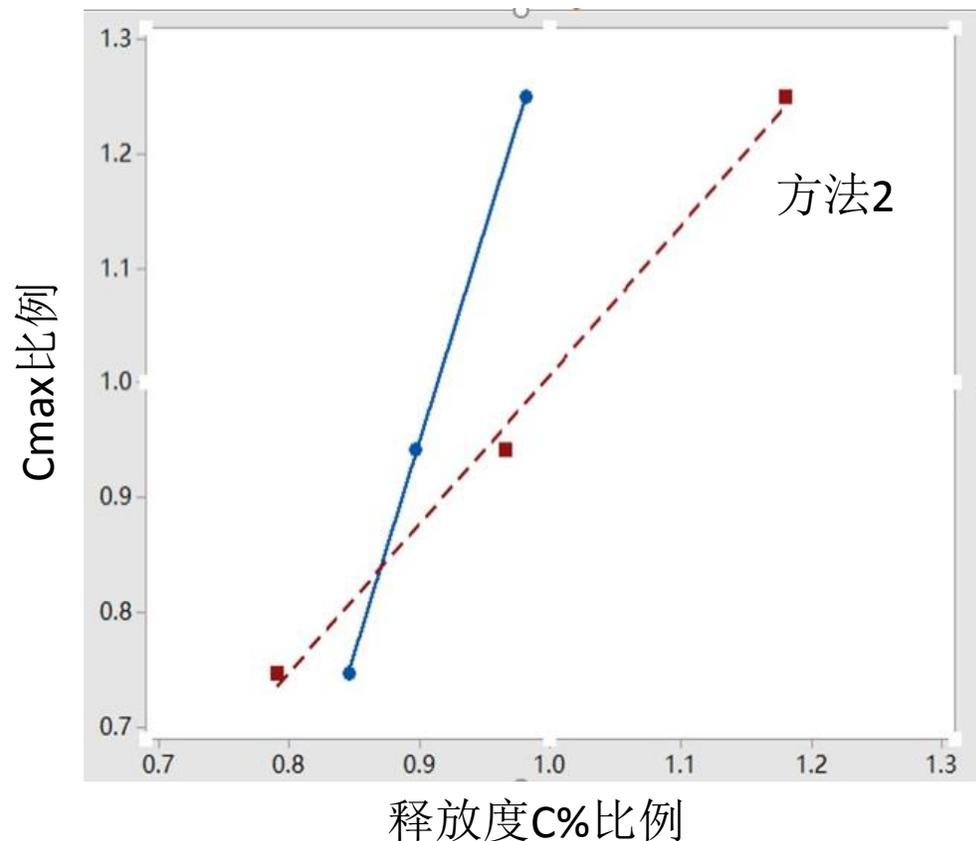
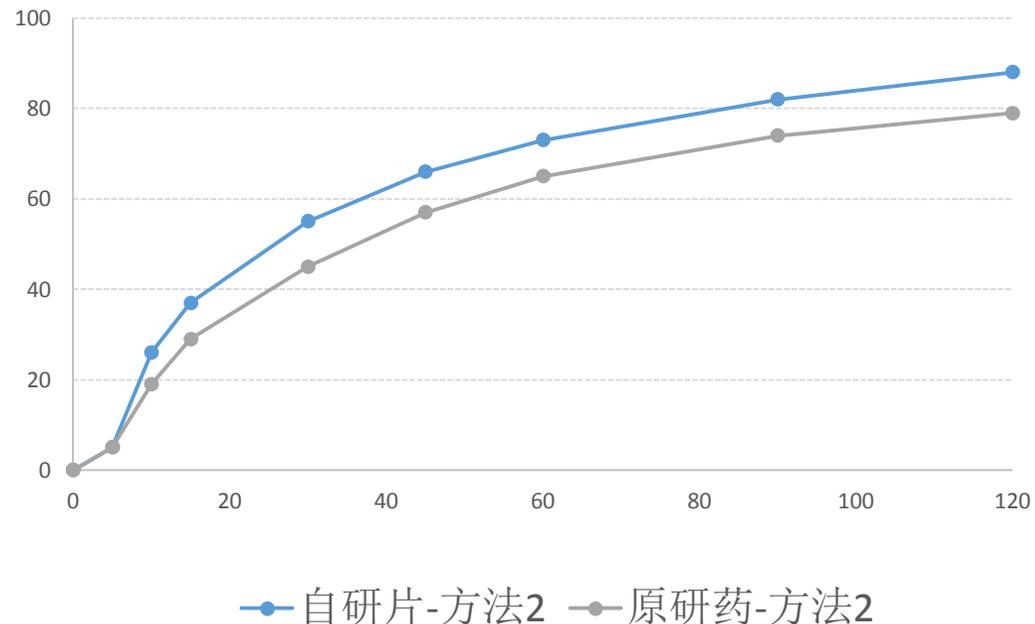


平均浓度-时间曲线

京新药业 精心制造

# 体内外相关性研究

### 不同溶出方法试验结果



回归拟合，比放系数 $\approx 1$

# BE豁免

- ◆ 2016.5.19 “关于发布人体生物等效性试验豁免指导原则的通告（2016年第87号）”
- ◆ 2017.11.11 “关于公共征求《可豁免或简化人体生物等效性试验（BE）品种》意见的通知”
- ◆ 2018.05.31 “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)”
- ◆ 2018.07.31 “关于公开征求《可豁免或简化人体生物等效性试验（BE）品种》（第二批）意见的通知”

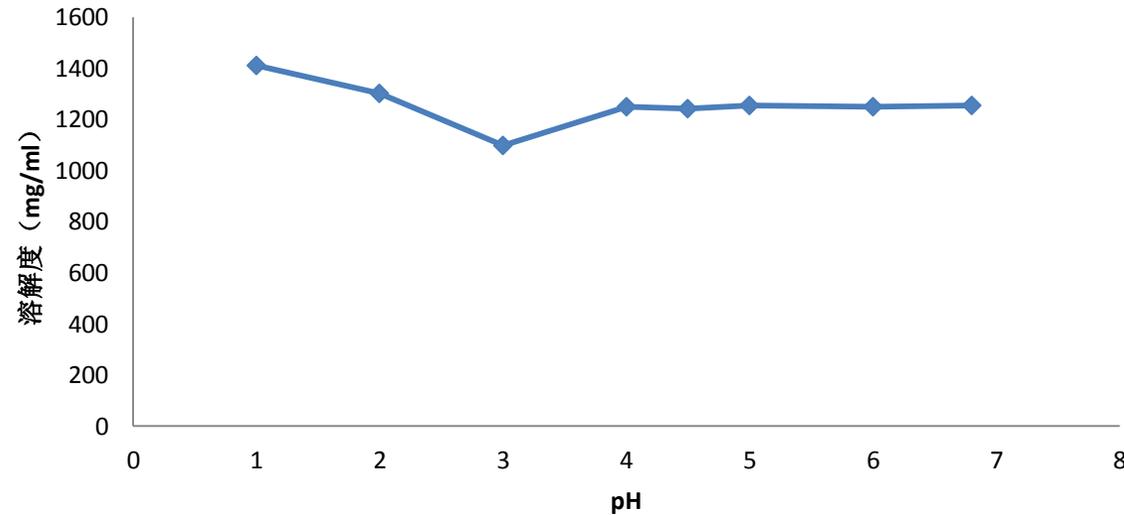


京新药业 精心造

# BE豁免-例

## 1、高溶解度

pH-溶解曲线图



在250ml介质中溶解的量  
均大于单次最大给药剂量

## 2、高渗透性

### □ 人体内质量平衡研究

主要从尿液中排泄约为剂量的95%

### □ 人体内绝对生物利用度研究

接近100%

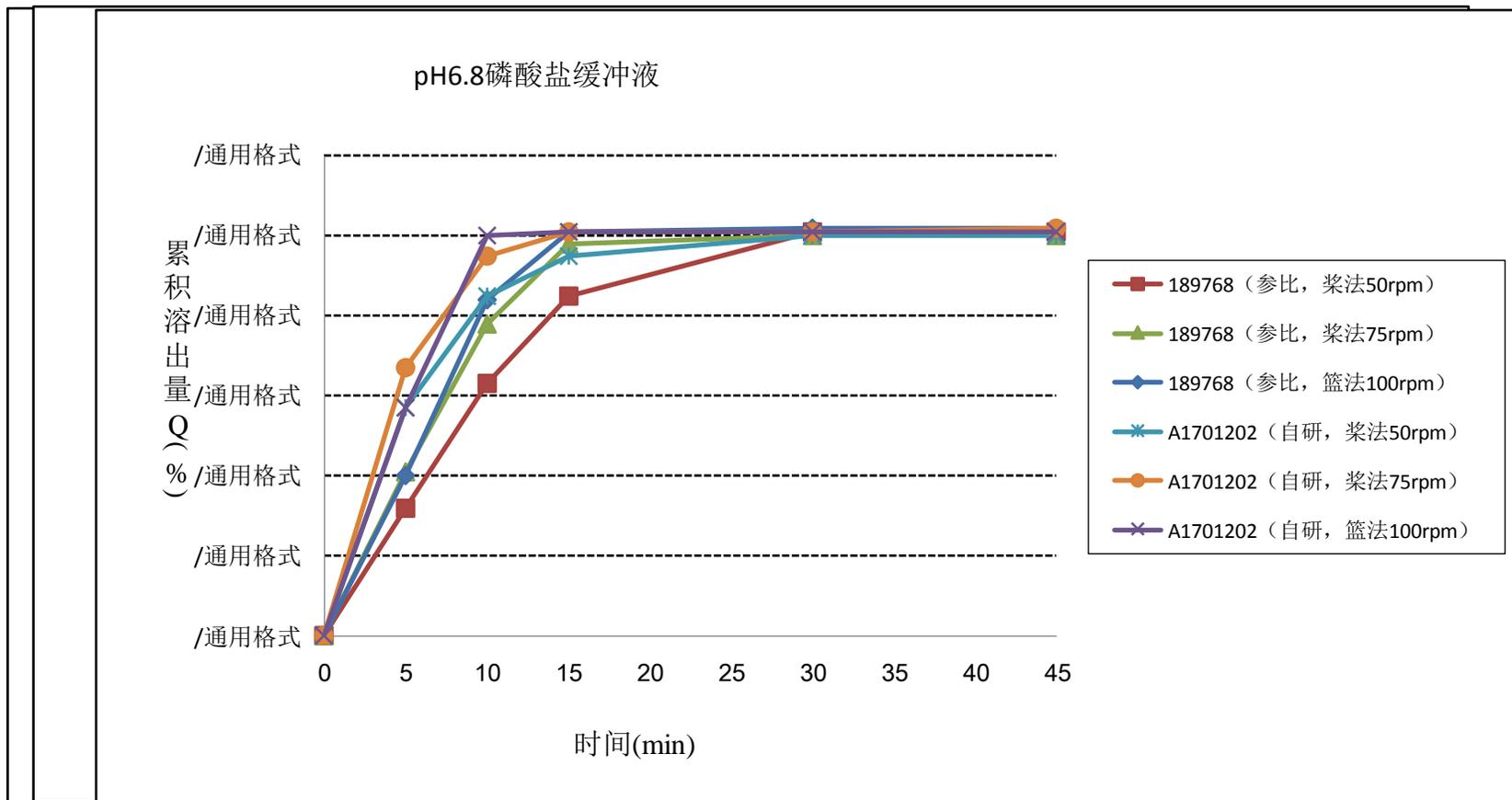
### □ 肠道通透性检测试验

平行人工膜渗透模型、离体大鼠肠道模型

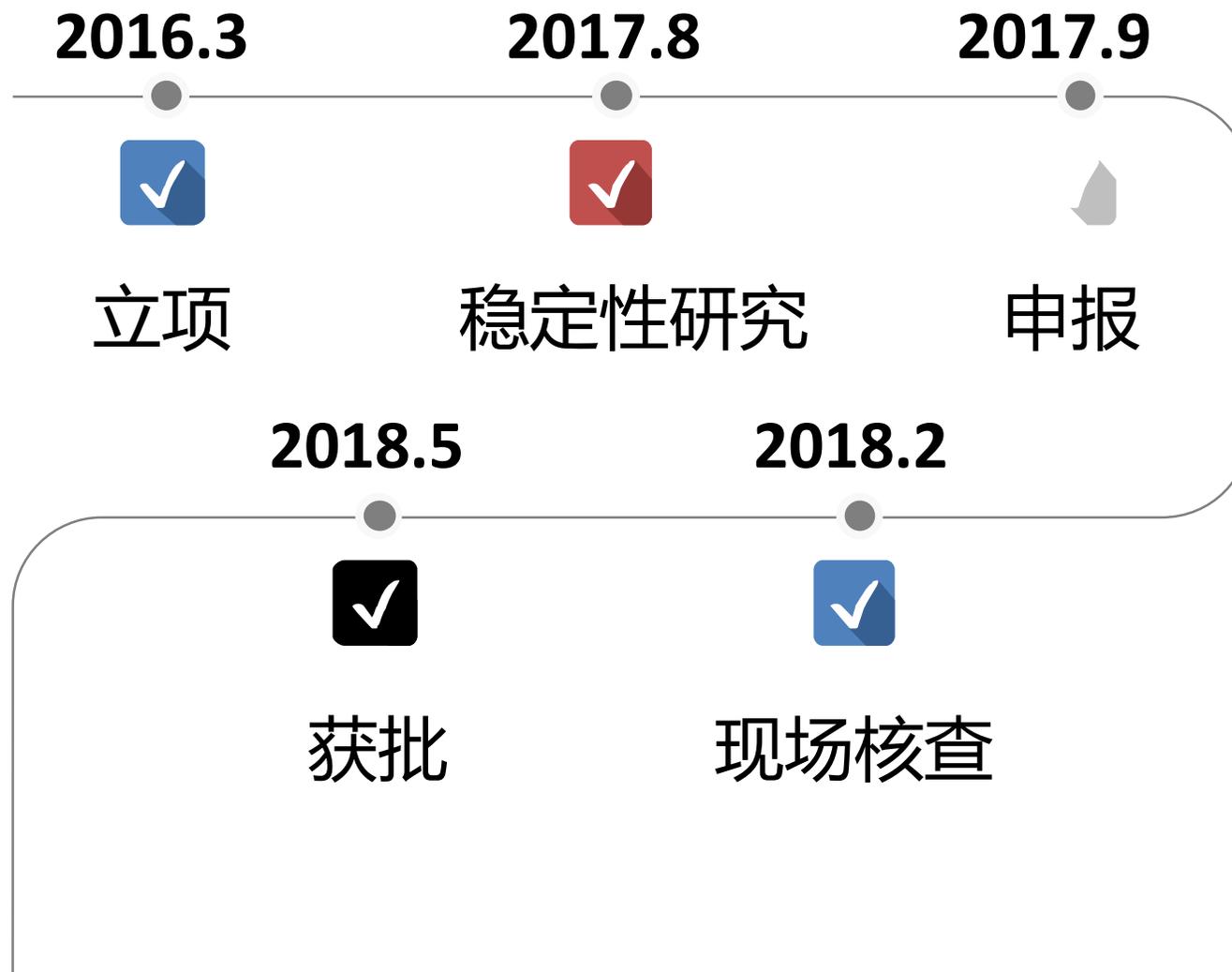
### 3、溶出曲线

0.1mol/L盐酸、pH4.5、pH6.8三种溶出介质；

比较研究：篮法100rpm；桨法50、75rpm。溶出介质：500ml



京新药业 精心造

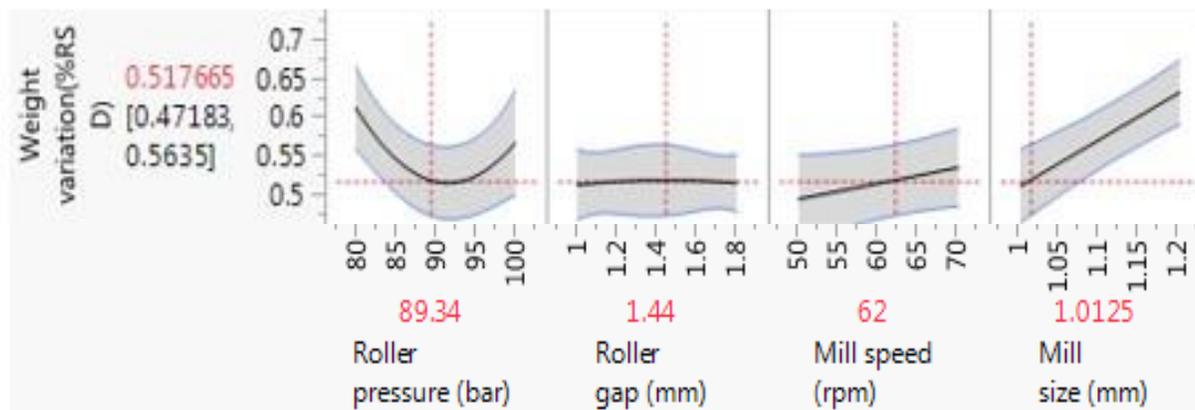
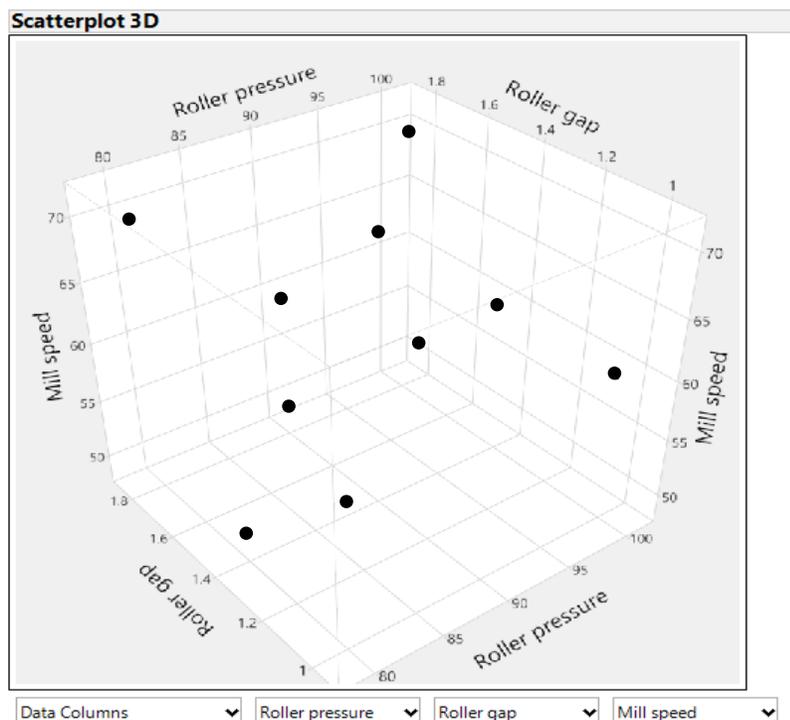


科学性

京新药业 精心造

# 生产工艺—CPP的确定

## 四因素对片重差异的影响



Factors: Process Variables		Levels		
		-1	0	1
A	压辊压力 (bar)	80	90	100
B	压辊间隙 (mm)	1.0	1.4	1.8
C	筛网尺寸 (mm)	1.0	--	1.2
D	整粒速度 (rpm)	50	60	70

使用minitab、JMP软件

优化处方工艺控制策略

减少实验次数

京新药业 精心造

<ul style="list-style-type: none"><li>◆ 具有一套科学，完善，成熟的临床试验管理制度及SOP</li><li>◆ 健全的机构管理体系（机构办公室、伦理委员会、中心药房、档案室等、各个专业科室）</li><li>◆ 能力强、经验丰富</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>◆ 方案设计合理</li><li>◆ 临床试验过程中形成的原始资料需及时，准确，真实填写</li><li>◆ 加强对受试者的管理及宣教</li><li>◆ 关注受试者的AE事件，真实及时记录</li><li>◆ 数据分析的完整性、规范性</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>◆ 质量管理主体责任</li><li>◆ CRA的数量和能力</li><li>◆ CRA监查/稽查记录</li></ul>
<p>临床机构</p>	<p>研究者</p>	<p>申办者</p>

京新药业 精心造



## 国家食品药品监督管理总局关于发布药物临床试验数据现场核查要点的公告（2015年第228号）



2015年11月10日 发布

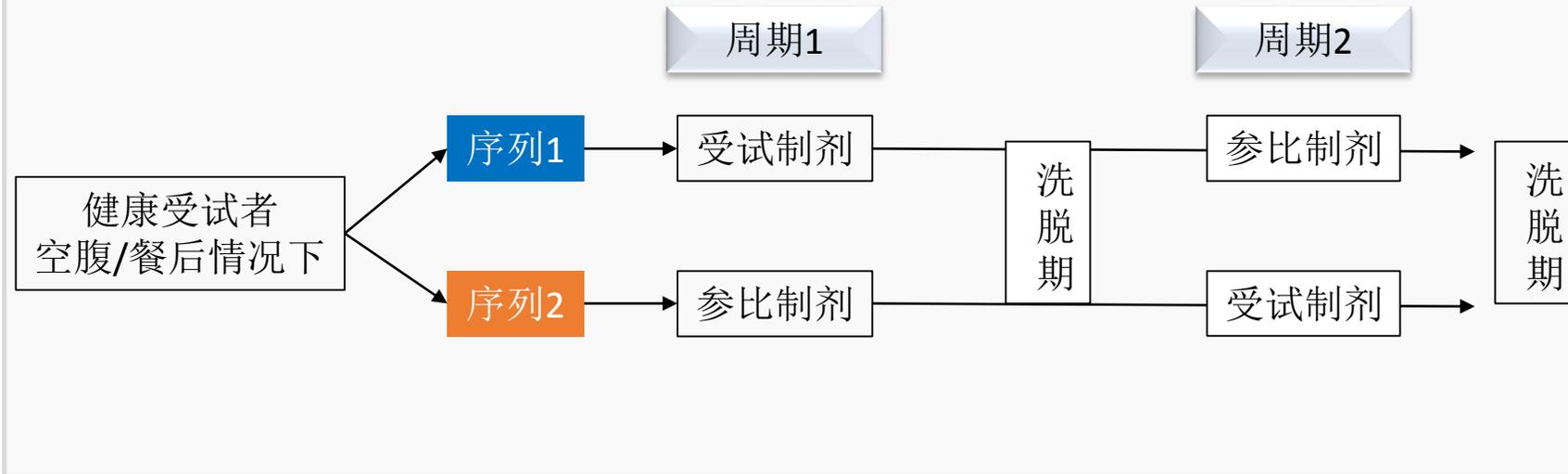
- 通用内容+专有内容，63条要点
- 关注数据链的完整
- 关注关键数据（主要入排标准、主要疗效指标和安全性指标、SAE、试验药物管理、知情通用）

**京新药业 精心造**

- 受试者的筛选/入组数据的完整性
- 知情同意书的签署与试验过程的真实完整性
- 临床试验过程记录及临床检查、化验等数据的溯源
- CRF中违背方案和SAE例数等关键数据
- 试验用药品的管理过程及记录
- 生物样本采集、保存、运送与交接记录
- 检测数据的真实完整性（实验过程记录、管理轨迹、分析图谱溯源）
- 原始数据、统计分析和总结报告与锁定的数据库一致性

单中心、随机、开放、交叉单次给药试验

### 2×2交叉试验设计



- 精通BE临床方案——制作方案口袋书
- 熟悉医院工作流程——替医院制定BE试验流程图
- 有效处理受试者关系——朋友和家人，关心而不是管理
- 与研究者建立良好合作关系——专人长期蹲点
- 积极协调各方关系——既要齐头并进，更要有效衔接
- 试验过程全程跟踪——拍照式参与

**京新药业 精心造**

## 申办方责任主体

- 受试者筛选、每个周期的各个环节（入组、给药、采血、样本处理）的每天进行实地监查，以及样本转运、药品管理、分析检测等各个环节密切关注，确保试验过程按照GCP和方案执行，提高试验的质量。
- 临床数据进行100%SDV：核对所有受试者的原始病历、CRF、各种原始表单，对实验室检查电子数据进行溯源，确保临床数据的真实可靠，数据可追溯。
- 样本分析模块进行2-4次监查：生物样本方法学验证、样本检测、样本管理、标准品管理等相关原始记录、台账、电子数据，确保分析数据的真实可靠。
- 审核BE试验各个报告，确保资料符合申报要求。

# BE研究



**京新药业 精心造**

# BE研究-例

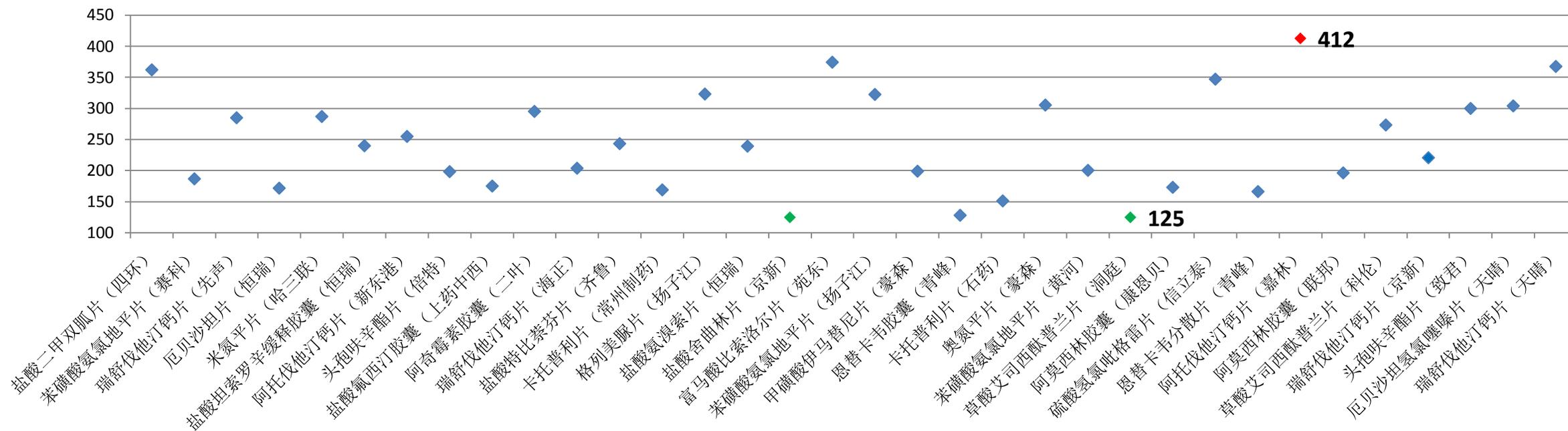
总局公布关于台湾地区四家医疗机构承接药物临床试验有关事宜的公告  
(2016年第87号)

获得预BE结果



京新药业 精心造

# 第一例入组到申报时间统计（天）



- ◆未统计在国外完成BE、用15年之前数据进行申报、未填写第一例入组等情况；
- ◆最快的125天，最慢的412天。

# 申报前准备



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

## 关于发布《仿制药质量和疗效一致性评价申报资料立卷审查技术标准（暂行）》的通知

发布日期：20170922

根据《总局关于仿制药质量和疗效一致性评价有关事项的公告》（2017年第100号）的要求，应对申报资料进行“立卷审查”。通过“立卷审查”评估研发工作与申报资料的完整性和可评价性，以提高申报资料的质量和审评效率。

为便于申请人整理申报资料，加强自查，提高申报资料质量，根据《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）的通知》（2016年第120号）的要求，特编制《仿制药质量和疗效一致性评价申报资料立卷审查技术标准（暂行）》，供申请人参考。

特此通知。

仿制药质量与疗效一致性评价办公室

2017年9月22日

附件 1：

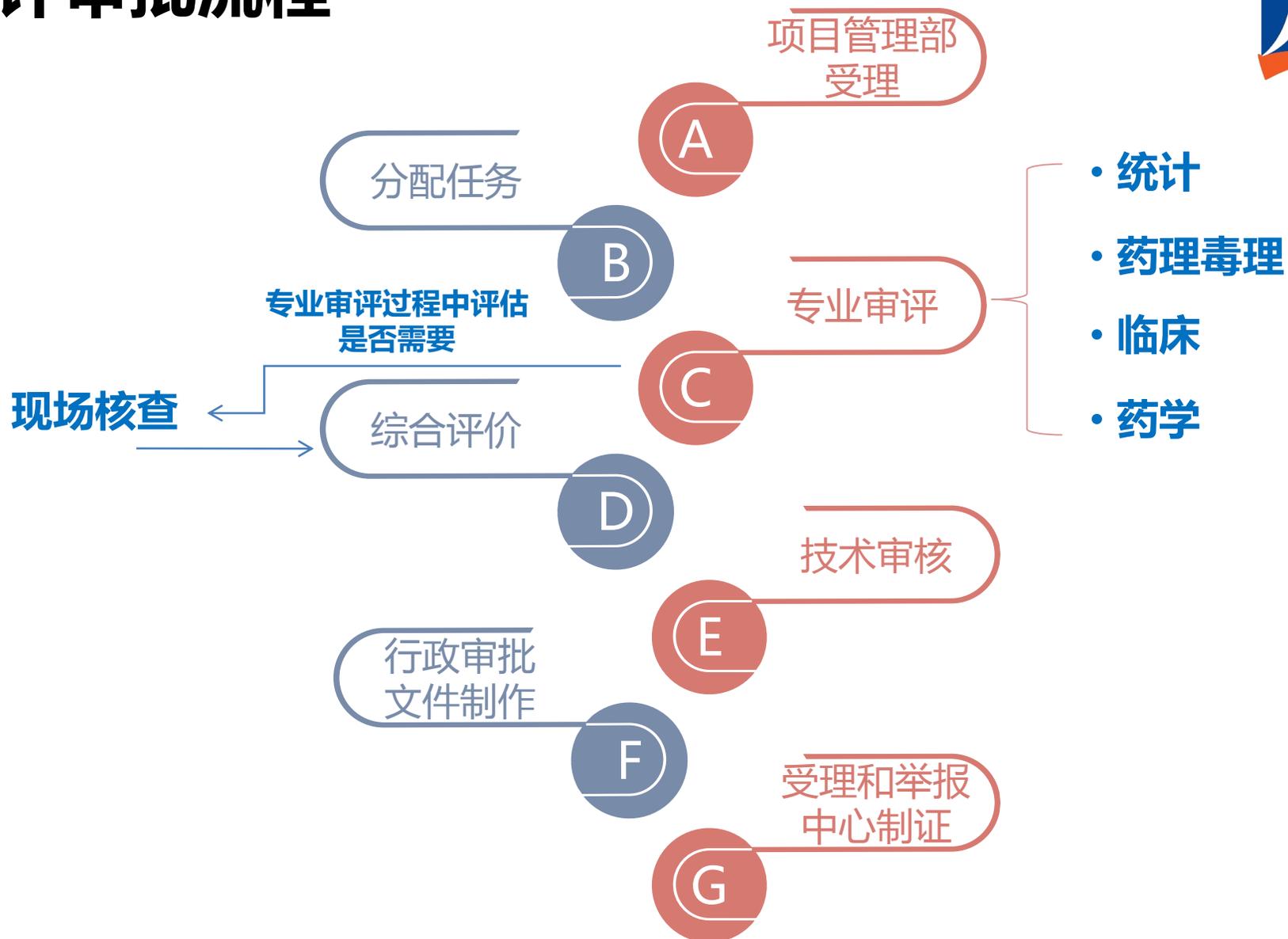
仿制药质量和疗效一致性评价申报资料立卷审查技术标准（暂行）.docx

## 建立药学研究企业自查表

□ 系统梳理

□ 完整

# 审评审批流程



京新药业 精心造

# 核查

委托研究



- 质量合规性
- 工艺重现性
- 文件完整性
- 数据完整性

京新药业 精心造

An eagle is shown in flight, soaring over a vast, cloudy sky. The eagle's wings are spread wide, and its head is turned slightly to the right. The background consists of soft, layered clouds in shades of grey and blue, creating a sense of depth and atmosphere. The overall tone is dramatic and powerful.

3

总结

- ◆ **熟悉法规**
- ◆ **科学决策**
- ◆ **过程管理**
- ◆ **质量优先**

**京新药业 精心造**

# 困难和建议

- 原辅料关联审评等政策细节落地
- 获批后变更研究申报路径
- 批件修错途径更快捷



京新药业  
JINGXIN PHARMACEUTICAL

欢迎批评指正

[houjian@jingxinpharm.com](mailto:houjian@jingxinpharm.com)

务实 创新 包容 共赢