

# 从药品参比制剂审议未通过和调出品种视角思考参比制剂的遴选

吴凡<sup>1</sup>, 胡媛<sup>1</sup>, 梅蕾蕾<sup>2</sup>, 万欣<sup>1</sup>, 孙西军<sup>1</sup>, 王子千<sup>1</sup>, 熊磊<sup>3</sup>, 任峰<sup>1\*</sup> (1. 江西省药品检查员中心, 南昌 330001; 2. 南昌大学第二附属医院药学部, 南昌 330001; 3. 江西省药品认证审评中心, 南昌 330001)

**摘要:** 随着参比制剂审议未通过和调出参比目录数量逐渐增多, 笔者首次对该类品种进行梳理, 并首次针对“典型问题”通过案例深入分析其无法获得参比制剂地位的关键因素, 进一步厘清参比制剂的遴选思路, 并提出切实可行的遴选建议, 为今后参比制剂的遴选提供借鉴。

**关键词:** 参比制剂; 未通过; 调出; 遴选建议; 仿制药

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)05-0483-08

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.05.001

## On Reference Selections Based on the Failed and Removed Varieties by RLD Review

Wu Fan<sup>1</sup>, Hu Yuan<sup>1</sup>, Mei Leilei<sup>2</sup>, Wan Xin<sup>1</sup>, Sun Xijun<sup>1</sup>, Wang Ziqian<sup>1</sup>, Xiong Lei<sup>3</sup>, Ren Feng<sup>1\*</sup> (1. Jiangxi Drug Inspection Center, Nanchang 330001, China; 2. Department of Pharmacy, the Second Hospital Affiliated to Nanchang University, Nanchang 330001, China; 3. Center for Drug Certification and Evaluation of Jiangxi Province, Nanchang 330001, China)

**Abstract:** With the gradual increase in the number of the failed and removed catalogue by reference listed drug (RLD) review, this paper sorted out these varieties and analyzed in depth the key factors that prevented them from obtaining the status of RLD through case studies on some “typical problems” for the first time. The selection ideas of RLD were further clarified and some practical selection suggestions were put forward to provide references for the selections of RLD in the future.

**Keywords:** reference listed drug (RLD); failure to pass; removal; selection suggestions; generic drugs

参比制剂 (Reference Listed Drug, RLD), 有时也可以称为商品名产品 (Brand-name Product)、处方药产品 (Ethical Product) 和创新产品 (Innovator's Product)<sup>[1]</sup>, 是指用于经国家药品监管部门评估确认的仿制药研制使用的对照药品<sup>[2]</sup>。作为仿制药研发过程中的关键因素之一, 同时也是开展仿制药一致性评价工作的重要先决条件<sup>[3]</sup>, 一般采用境内外首个获批上市且具有完整和

充分安全性、有效性数据的原研药品或在美国、日本或欧盟等批准上市并获得参比制剂地位的国际公认同种药品<sup>[4]</sup>。

随着一致性评价参比制剂遴选工作的深入开展, 国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 已正式发布数十批仿制药参比制剂目录, 国家药品审评中心 (Center for Drug Evaluation, CDE) 陆续公示了多

基金项目: 江西省药品监督管理局科研项目 (编号 2021KY21)

作者简介: 吴凡 Tel: (0791) 88336200; E-mail: 741939219@qq.com

通信作者: 任峰 Tel: (0791) 88336220; E-mail: renf8801@126.com

批未通过审议品种目录和已发布化学仿制药参比制剂调出品种目录,这反映了申请人在选择参比制剂时仍然存在对遴选原则理解不透彻、不深刻,对拟申请参比制剂的品种调研不深入、不全面等问题。这不仅给药品开发带来风险和损失,也无形中占用了CDE有限的审评资源,造成不必要的资源浪费。本研究通过对截至2021年9月16日CDE公示的未通过审议品种目录和已公示参比制剂调出品种目录进行详细梳理,归纳总结未通过审议及调出原因,并首次针对“典型问题”通过具体案例深入分析其未通过审议或调出的关键因素,进一步厘清参比制剂的遴选思路,并提出切实可行的建议,为今后参比制剂的遴选提供借鉴。

## 1 我国参比制剂遴选的提出背景

2012年12月,原国家食品药品监督管理局发布了《国家食品药品监督管理局办公室公开征求关于深化药品审评审批改革进一步鼓励药物创新的意见(征求意见稿)意见的函》(食药监办注函[2012]559号)<sup>[5]</sup>,提出通过仿制药质量一致性评价,组织制定国家仿制药参比制剂遴选技术标准体系,制订我国的仿制药参比制剂目录(橙皮书)。2013年2月,原国家食品药品监督管理局发布了《国家食品药品监督管理局关于开展仿制药质量一致性评价工作的通知》(国食药监注[2013]34号)<sup>[6]</sup>,提出应按照国家参比制剂确定的程序和要求,确定拟评价品种的参比制剂,经公示后对外公布。2014年1月,原国家食品药品监督管理局(以下简称“原总局”)发布了《国家食品药品监督管理局公开征求仿制药质量一致性评价有关指导原则等意见》<sup>[7]</sup>,对《口服固体制剂参比制剂确立原则(征求意见稿)》公开征求意见。2015年8月,国务院发布了《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)<sup>[8]</sup>,提出参比制剂由原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。2016年3月,国务院办公厅发布《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)<sup>[9]</sup>,明确原总局负责公布参比制剂信息,药品生产企业原则上应选择已公布的参比制剂开展一致性评价工作。同年3月,原总局发布了《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)<sup>[10]</sup>,其中包括《普通口服固体制剂参比制剂选择和确定指导原则》。5月,原总局发布《关于发布仿制药质量和疗效一致性评价参比制剂备案与推荐程序的公告》(2016年第99号)<sup>[11]</sup>,规定申请人可通过备案、推荐、申报等方式选择参比制剂。2017年3月,原总局发布第一批仿制药参比制剂目录<sup>[12]</sup>,标志着参比制剂遴选工作有了实质性成果。2019年3月,NMPA发布《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)(以下简称“25号公告”)<sup>[4]</sup>,进一步明确了化学仿制药参比制剂遴选原则、遴选路径以及确定程序,其中确定程序包括审核与审议、公示与发布、参比制剂存疑处理方式。2020年10月,CDE发布《化学仿制药参比制剂遴选申请资料要求》的通告(2020年第32号)<sup>[13]</sup>,进一步细化了参比制剂遴选申请资料要求,体现了我国当前的药品监管理念以及现行药品技术要求。

## 2 未通过审议和调出品种情况

### 2.1 未通过审议品种情况

截至2021年9月16日,NMPA已发布44批化学仿制药参比制剂目录,CDE已累计公示27批化学仿制药参比制剂目录(征求意见稿),其中包含23批未通过审议品种目录(征求意见稿),涉及207个品种(321个品规),其中23个品种(31个品规)提出了异议申请,经一致性评价办公室评估后,全部维持一次审议意见,二次审议未通过。各批次目录中未通过审议的品规数量详见图1。

在二次审议未通过的31个品规中,注射剂占比最大,为48.39%,其次是片剂,占比25.81%,详见表1。除去二次审议不通过的31个品规,在未通过审议的290个品规中,注射剂占比达46.90%,片剂占比23.10%。详见表2。

表1 二次审议未通过的品规剂型分布情况

剂型	品规 / 个	占比 / %
注射剂	15	48.39
片剂	8	25.81
胶囊剂	2	6.45
滴眼剂	2	6.45
口服溶液剂	1	3.23
乳膏 / 乳液 / 凝胶剂	3	9.68
合计	31	100

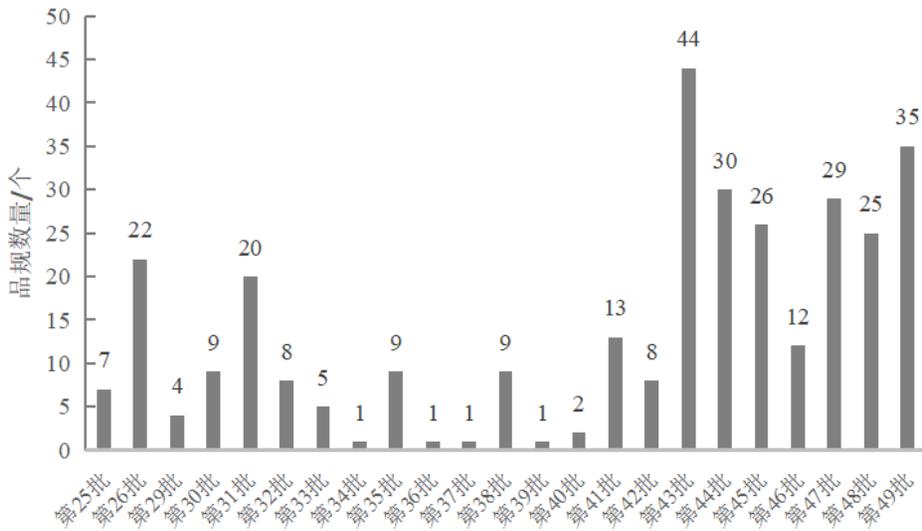


图1 各批未通过审议的品规数量分布情况

表2 未通过审议的品规剂型分布情况

剂型	品规 / 个	占比 / %
注射剂	136	46.90
片剂	67	23.10
口服溶液 / 乳液 / 混悬剂	18	6.21
胶囊剂	17	5.86
眼用制剂	17	5.86
乳膏 / 软膏 / 凝胶剂	12	4.14
颗粒剂 / 散剂	7	2.41
其他(吸入制剂、灌肠剂、口溶膜剂、喷雾剂等)	16	5.52
合计	290	100

笔者对上述290个品规未通过审议的主要原因进行了整理,大致可以分为三类:第一类是拟申请参比制剂不符合我国以临床价值为导向的监管理念,二是不符合25号公告的遴选原则,三是不符合现行技术要求。第一类原因涉及145个品规,占比最高50.00%,具体原因包括拟申请参比制剂的缺乏完整和充分的安全有效性数据,或临床安全有效性证据不足,规格或用法用量不符合我国临床用药习惯等。第二类原因涉及128个品规,占比44.14%,具体原因包括拟申请参比制剂不具有参比制剂地位,原研地位不明等。第三类原因涉及17个品种,占比5.86%,具体原因包括拟申请参比制剂具有处方、工艺、质量控制等方面问题。详见表3。

表3 未通过审议品规主要原因分析

序号	原因分类	审议未通过主要原因	品规 / 个	小计 / 个	占比 / %
1	不符合我国以临床价值为导向的监管理念	缺乏完整和充分的安全有效性数据,或临床安全有效性证据不足	52	145	50.00
		拟申请参比制剂的规格或用法用量不符合我国临床用药习惯	39		
		品种安全性、有效性存在风险 / 有安全性更好的替代品	19		
		复方制剂立题依据不充分	12		
		已发布参比制剂的规格可满足临床需要	10		
		拟申请参比制剂与已发布参比制剂浓度相同,仅装量不同,审议未通过	7		
		国内上市属于改剂型,无明显临床优势 / 安全有效性存疑	6		

续表 3

序号	原因分类	审议未通过主要原因	品规 / 个	小计 / 个	占比 / %
2	不符合 25 号公告的遴选原则	不具有参比制剂地位	68	128	44.14
		原研地位不明	15		
		改规格, 原研无此规格	13		
		改剂型, 原研无此剂型	11		
		原研地产化自证材料暂不支持其作为参比制剂	8		
		上市国家为非欧美日国家地区	8		
		已公布进口原研作为参比制剂	5		
3	不符合现行技术要求	处方问题	7	17	5.86
		工艺问题	5		
		质量控制问题	4		
		药品在美国按处方药和 OTC 分别管理, 本品已发布参比制剂为美国上市的处方药, 不建议增加 OTC 药物作为参比制剂	1		
合计			290	100	

## 2.2 调出品种情况

CDE于2021年6月29日公示了《化学仿制药参比制剂目录(第四十六批)》(征求意见稿)<sup>[14]</sup>, 公示内容首次出现已发布化学仿制药参比制剂调出品种目录, 共计5个品种(9个品规), 涉及的剂型有7个注射剂、2个吸入制剂。9个品规的调出原因均是不符合现行制剂技术要求, 其中7个注射剂是因不符合《化学药品注射剂灭菌和无菌工艺研究及验证指导原则(试行)》关于“注射剂应首选终端灭菌工艺, 注射剂的湿热灭菌工艺应首选过度杀灭法”的要求, 2个吸入制剂是因不符合《中国药典》吸入制剂通则关于“吸入液体制剂应为无菌制剂”的要求。

## 3 审议未通过/调出品种中典型问题品种分析及处理建议

### 3.1 临床价值方面

自化学药品新注册分类实施后<sup>[15]</sup>, 药物上市的根本目的是解决患者的用药需求。申请人在进行药物研发时应以患者需求为核心, 以临床价值为导向。对拟立仿制药项目, 除考虑市场因素外, 更应首先结合药品说明书、公开的审评报告、临床专家共识、国内外已开展的临床试验结果等考虑药品安全性和有效性问题。截至目前, 从发布的参比制剂

审议未通过的品种目录看, 因临床价值问题而审议未通过的品种多达145个, 占比50.00%。

1) 匹多莫德口服溶液(第26批未通过审议品种目录)。2018年3月16日, 原总局发布了《总局关于匹多莫德口服液启动临床有效性试验的通知》(食药监药化管函〔2018〕31号)<sup>[16]</sup>, 提出本品疗效存疑, 要求企业尽快启动临床有效性试验, 并于3年内将评价结果报CDE。截至目前, CDE尚未收到持证商Polichem S.R.L.的补充申请, 且本品注册证已过期, 尚未通过再注册, 因而未通过审议。

2) 氨基酸(18)/葡萄糖(10.7%)维生素B<sub>1</sub>注射液(第36批未通过审议品种目录)。经在日本药品和器械管理局(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)官网查询本品说明书<sup>[17]</sup>, 可知本品(按500 mL计)分上下两个腔室, 上腔室(150 mL)含氨基酸、电解质; 下腔室(350 mL)含葡萄糖(10.7%)、维生素B<sub>1</sub>、电解质。适应症为“经口摄入不足和轻度低蛋白血症或轻度营养不良; 手术前后”。用法用量为“使用时打开隔膜, 将上腔液和下腔液充分混合。一般来说, 对于成人, 500 mL 静脉内注入外周静脉。成人的给药速度通常为500 mL/120 min, 老年人和危重患者的注射速度较慢。剂量可根据患

者的年龄、症状和体重进行调整,但最大剂量每天最多2500毫升”。根据适应症和用法用量,ICU或烧伤的成年患者,给药速度为500 mL/120 min,实际葡萄糖(10.7%)输注速度为350 mL/(120 min·60 kg),即5.2 mg/(kg·min)(按成人60 kg体重计算)。而《临床诊疗指南 肠外肠内营养学分册》<sup>[18]</sup>推荐的烧伤患者静脉输注葡萄糖的速率不应超过5 mg/(kg·min);《肠外营养临床药学共识》<sup>[19]</sup>推荐的静脉输注葡萄糖的速率不应超过4 mg/(kg·min);《ESPEN Guideline on Clinical Nutrition in the Intensive Care Unit》<sup>[20]</sup>推荐的ICU患者葡萄糖输注速度不超过5 mg/(kg·min);为避免高血糖,推荐避免大于输注速度3~4 mg/(kg·min)的静脉输注葡萄糖。且研究显示,肠外营养葡萄糖输注速度大于4~5 mg/(kg·min),会引起高血糖、脂肪堆积及肝脂肪浸润。因此本品审议未通过。

实际上,临床中关注静脉输注速度的情况一般出于三种考虑,一是要提高药物的有效性,使药物在有效血药浓度水平维持更长时间。如美罗培南作为时间依赖性抗菌药物,《抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识》(2018版)<sup>[21]</sup>指出,减慢美罗培南的滴注速度,可以使其血药浓度更长时间维持在最低抑菌浓度(Minimum Inhibitory Concentration, MIC)之上,从而对已经对其产生耐药的微生物继续有效;二是降低药物毒性。如更昔洛韦氯化钠注射液,减慢其滴注速度,可以降低

其肾毒性;三是缩短起效时间。如加快甘露醇注射液的滴注速度,可以快速降低危重症脑出血患者的颅内压,改善预后。因此,申请人在遇到类似问题时,应持审慎的态度,在药物开发项目立项前积极跟临床专家沟通药品用法用量和临床实际用药后患者的生化指标及生命体征,及时发现潜在风险因素。

### 3.2 不符合25号公告的遴选原则方面

这方面存在的问题一般比较简单,如拟申请的参比制剂不具有参比制剂地位;原研地位不明;拟申请参比制剂未首选欧盟、美国以及日本批准上市的原研药品等。只要申请人能认真理解25号公告及有关要求,一般可避免类似问题再次发生。

### 3.3 制剂技术方面

#### 3.3.1 处方原因

1)卡贝缩宫素注射液(第30批未通过审议品种目录)。NMPA已在第22批、第27批参比制剂目录分别公布了本品德国原研进口和未进口原研作为参比制剂,本次未通过审议是由于参比制剂申请人申请原研企业在加拿大上市的处方变更前的产品作为参比制剂,且变更后处方较变更前处方有贮藏优势。在加拿大上市的原研企业产品的变更前处方为氯化钠、冰醋酸、注射用水,贮存温度为2~8℃。以卡贝缩宫素活性成分英文名“Carbetocina”在意大利、英国、法国、加拿大药品监管局官网检索,变更后原研处方均为L-蛋氨酸、琥珀酸、甘露醇、pH调节用氢氧化钠、注射用水。详见表4。

表4 卡贝缩宫素注射液部分国家上市处方情况

上市状态	上市国家	上市时间	商品名	处方	贮存温度	参比制剂目录
撤市	加拿大	1999-08-01	DURATOCIN	氯化钠/冰醋酸/注射用水	2~8℃	NO
上市	加拿大	1997-06-20	DURATOCIN	蛋氨酸/琥珀酸/甘露醇/NaOH/注射用水	15~30℃	NO
上市	意大利	2008-01-29	DURATOCIN	同上	不超过30℃	27-465
上市	法国	2006-06-07	PABAL	同上	不超过30℃	27-465
上市	英国	2007-11-05	PABAL	同上	不超过30℃	27-465
上市	德国	2006-07-12	PABAL	同上	不超过30℃	27-465
上市	中国 (德国进口)	2018-02-05	DURATOCIN (巧特欣)	同上	不超过30℃	22-137
上市	中国(地产化)	2009-04-29	NA	氯化钠/冰醋酸/注射用水	2~8℃	44-25

注: NO代表未通过审议。

事实上,从适应症看,本品用于选择性硬膜外或腰麻下剖腹产术后,以预防子宫收缩乏力和产后出血。笔者认为,该药品实际均应在医疗机构内使用,而目前国内医疗机构具备基本的冷链储存条件,同时,国内具有良好的冷链运输能力,如果仅仅只是因贮藏条件,而否定该变更前产品的参比制剂地位,这未能充分考虑品种的特殊性。因为变更后的产品处方中增加了蛋氨酸、琥珀酸、甘露醇,同样也违背了注射剂技术要求中尽量少用辅料的理念,多用的辅料同样会在药品生产过程中带来潜在的更高风险,如多用的辅料来源、运输、储存、管理和本身潜在的质量问题、生产过程控制问题等。低温储存和多用辅料二者在实际临床使用中的风险获益并不能很好地界定。因此笔者建议,应恢复处方变更前产品的参比制剂地位,将这一选择交给市场,对能满足冷链储存条件的医疗机构,可以自由选择需低温储存的处方变更前产品。巧合的是,NMPA于2021年8月16日发布的第44批参比制剂目录,增补了辉凌制药(中国)有限公司的原研地产化卡贝缩宫素注射液。

2) 去氧胆酸注射液(第31批未通过审议品种目录)。经查询美国药品橙皮书,去氧胆酸注射液美国上市的商品名为Belkya,具有RLD/RS(Reference Standard)地位。以Belkya查询美国DailyMed数据库,可知美国上市的本品处方中含有抑菌剂苯甲醇、pH调节剂和缓冲剂,同样以Belkya查询英国eMC(Electronic Medicines Compendium)数据库,英国上市产品的处方中仅有pH调节剂和缓冲剂,不含抑菌剂,更符合我国注射剂技术要求。因此,欧盟上市的不含抑菌剂的原研制剂获得了参比制剂地位,而美国上市的原研制剂未通过审议。

由此,企业在选择参比制剂时,要关注产品处方的对比分析和产品的历史沿革,并不是在国外具有参比制剂地位,国内就一定会认可。当出现上述情况时,应仔细分析产品处方组成、储存条件、有效期等因素,选择各个因素最为合理的参比制剂,同时严格按照25号公告要求遴选参比制剂。

### 3.3.2 工艺原因

1) 盐酸氨溴索吸入溶液和吸入用硫酸沙丁胺醇溶液(第46批已发布化学仿制药参比制剂调出品种目录)。目前,无论是单剂量包装还是多剂量包

装,世界各主流国家对经口吸入液体制剂均要求无菌。如CDE于2021年7月2日发布了《化学药品吸入液体制剂药学研究技术要求(征求意见稿)》<sup>[22]</sup>,要求吸入液体制剂应为无菌制剂,申请人应根据选择的生产工艺进行灭菌/无菌工艺的研究。美国联邦法21 CFR § 200.51、美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)行业指南“Sterility Requirement for Aqueous-Based Drug Products for Oral Inhalation-Small Entity Compliance Guide”、欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)等同样要求经口吸入液体制剂应满足无菌<sup>[23-24]</sup>。查询可知,NMPA在第21批参比制剂目录中公布了意大利上市的未进口原研药:吸入用盐酸氨溴索溶液(规格:2 mL: 15 mg),持证商为Sanofi S.P.A./Boehringer Ingelheim Italia S.P.A.。经在意大利药品管理局(Agenzia Italiana Del Farmaco, AIFA)官方网站检索,本品处方为柠檬酸、磷酸氢二钠、氯化钠、注射用水。NMPA在第27批参比制剂目录中又公布了欧盟上市的未进口原研药:盐酸氨溴索吸入溶液[规格:2 mL: 15 mg(包装规格为100 mL: 750 mg、1000 mL: 7.5g)],持证商为Sanofi-Aventis Deutschland GmbH。经查询德国药品和器械联邦机构(Federal Institute for Drugs and Medical Devices, BfArM)官方网站,该规格处方为苯扎氯铵、柠檬酸一水合物、磷酸一氢钠二水合物、氯化钠、纯净水。从上述两个处方可以看出第27批参比制剂目录公布的盐酸氨溴索吸入溶液[规格:2 mL: 15 mg(包装规格为100 mL: 750 mg、1000 mL: 7.5 g)]为非无菌制剂,同时相较2 mL: 15 mg规格的单剂量包装多使用了防腐剂苯扎氯铵,也不符合目前对吸入制剂应尽量少用辅料的技术要求,因而在2021年6月29日被调出目录。

以沙丁胺醇英文名Salbutamol Sulfate检索马丁代尔药物大典,查出德国上市的原研吸入溶液剂型商品名为Sultanol,再以该商品名在BfArM检索,可知1 mL: 5 mg规格(以沙丁胺醇计)(包装规格:10 mL、20 mL)的处方为纯化水、10%硫酸、苯扎氯铵,也为非无菌产品,同样也被调出了目录。

那么,各国既然对经口吸入液体制剂提出了无菌要求,为什么目前仍有非无菌制剂上市,从FDA行业指南“Sterility Requirement for Aqueous-Based Drug Products for Oral Inhalation-Small Entity

Compliance Guide”问答部分可知，FDA对2002年5月27日之后申请的经口吸入液体制剂要求必须达到无菌要求，而在2000年5月26日至2002年5月27日之间在审的经口吸入液体制剂则要求补充无菌要求，也就是在2000年5月26日之前已经批准的经口吸入液体制剂则可能是非无菌产品。

2) 注射用奥沙利铂(第46批已发布化学仿制药参比制剂调出品种目录)。国内目前有赛诺菲的进口注射用奥沙利铂，也有多家国内企业拥有注射用奥沙利铂批准文号。经查询中国《化学药品目录集》，目前奥沙利铂注射液按化学药品新注册分类批准的仿制药已有2家，根据2家获批的申报工艺，说明采用终端灭菌工艺制备的奥沙利铂注射液可以满足产品杂质控制及稳定性要求，根据注射剂技术要求，注射剂应首选终端灭菌工艺，在奥沙利铂注射液满足质量控制要求的情况下，不建议开发注射用奥沙利铂剂型。以往由历史原因批准的注射用奥沙利铂，最终会被奥沙利铂注射液替代。同样的，还有注射用奥扎格雷钠、注射用丙戊酸钠。

类似的情况，如乙酰半胱氨酸注射液和溴甲纳曲酮注射液。目前国内已有上市的乙酰半胱氨酸注射液可耐受终端灭菌工艺。乙酰半胱氨酸注射液未进口原研在美国通过505(b)(2)上市，具有参比制剂地位，但是经在Drugs@FDA检索，本品微生物学审评报告显示美国原研乙酰半胱氨酸注射液采用了除菌过滤工艺，未按照注射剂相关技术要求首选终端灭菌工艺，因而审议未通过。

因此，针对经口吸入液体制剂及注射剂型，申请人应更多地关注其生产工艺及无菌保证水平是否符合现行的技术要求，综合选择参比制剂。

### 3.3.3 直接接触药品的内包装材料

奥扎格雷钠注射液(第43批未通过审议品种目录)。如上所述，注射用奥扎格雷钠被调出了目录，但是奥扎格雷钠注射液同样被调出了目录。经在原研上市国日本PMDA检索IF文献和说明书<sup>[25]</sup>，显示奥扎格雷钠注射液内包材为聚乙烯(Polyethylene, PE)塑料安瓿。PE安瓿瓶耐热性较差，无法耐受过度杀灭条件，常用于生产无菌工艺注射液。而奥扎格雷钠注射液可耐受过度杀灭法，现参比制剂采用聚乙烯安瓿包装，生产工艺中无法采用过度杀灭法，与注射剂技术要求不一致。

申请人在选择参比制剂时，往往容易忽略内

包材的材质对灭菌工艺的影响。该案例通过使用的内包材可以推断原研产品的灭菌工艺不符合现行法规要求，因而被调出目录。

## 4 结论

任何影响药品安全性、有效性和质量可控性的因素，都可能影响参比制剂的遴选。同时，申请人在遴选参比制剂时还需关注以下因素：一是项目立题合理性；二是拟选参比制剂的市场可及性和处方工艺合理性；三是临床用药习惯；四是国内已上市品种和拟选参比制剂用法用量、规格等的匹配性；五是同适应症竞品可及性和疗效优劣；六是充分利用数据库资源；七是持续关注拟选参比制剂在上市国的GMP检查情况等。结合这些因素综合判断分析拟选参比制剂的合理性，必要时，在研发项目立项前应及时与有关监管部门沟通，以降低研发风险。

## 参考文献：

- [1] Lee SL, Saluja B, García-Arieta A, et al. Regulatory Considerations for Approval of Generic Inhalation Drug Products in the US, EU, Brazil, China, and India[J]. The AAPS J, 2015, 17(5): 1285-1304.
- [2] 国家药品监督管理局. 关于发布化学药品注册分类及申报资料要求的通告(2020年第44号)[EB/OL]. (2020-06-29) [2021-09-28]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqgtg/20200630180301525.html>.
- [3] 刘冬, 李芳, 安娜, 等. 我国化学仿制药参比制剂遴选进展及其几点考虑[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(6): 783-787.
- [4] 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) [2021-09-28]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20190328162401710.html>.
- [5] 国家食品药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局办公室公开征求关于深化药品审评审批改革进一步鼓励药物创新的意见(征求意见稿)意见的函(食药监办注函[2012]559号)[EB/OL]. (2012-12-31) [2022-04-21]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20121231120001680.html>.
- [6] 国家食品药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局关于开展仿制药质量一致性评价工作的通知(国食药监注[2013]34号)[EB/OL]. (2013-02-16) [2022-04-21]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypqxgg/>

- ggzhcfig/20130216144301515.html.
- [7] 国家食品药品监督管理总局. 国家食品药品监督管理总局公开征求仿制药质量一致性评价有关指导原则等意见[EB/OL]. (2014-01-29) [2022-04-21]. <https://www.nmpa.gov.cn/so/s?tab=all&qt=%E5%9B%BD%E5%AE%B6%E9%A3%9F%E5%93%81%E8%8D%AF%E5%93%81%E7%9B%91%E7%9D%A3%E7%AE%A1%E7%90%86%E6%80%BB%E5%B1%80%E5%85%AC%E5%BC%80%E5%BE%81%E6%B1%82%E4%BB%BF%E5%88%B6%E8%8D%AF%E8%B4%A8%E9%87%8F%E4%B8%80%E8%87%B4%E6%80%A7%E8%AF%84%E4%BB%B7%E6%9C%89%E5%85%B3%E6%8C%87%E5%AF%BC%E5%8E%9F%E5%88%99%E7%AD%89%E6%84%8F%E8%A7%81>.
- [8] 国务院. 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)[EB/OL]. (2015-08-18) [2022-04-21]. [http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-08/18/content\\_10101.htm](http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-08/18/content_10101.htm).
- [9] 国务院办公厅. 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)[EB/OL]. (2016-03-05) [2021-09-28]. [https://www.gov.cn/zhengce/content/2016-03/05/content\\_5049364.htm](https://www.gov.cn/zhengce/content/2016-03/05/content_5049364.htm).
- [10] 国家食品药品监督管理总局. 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个技术指导原则的公告(2016年第61号)[EB/OL]. (2016-03-08) [2022-04-21]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20160318210001725.html>.
- [11] 国家食品药品监督管理总局. 关于发布仿制药质量和疗效一致性评价参比制剂备案与推荐程序的公告(2016年第99号)[EB/OL]. (2016-05-19) [2021-09-28]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20160519194501890.html>.
- [12] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于发布仿制药参比制剂目录(第一批)的公告(2017年第45号)[EB/OL]. (2017-03-17) [2021-09-28]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20170317174801983.html>.
- [13] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于发布《化学仿制药参比制剂遴选申请资料要求》的公告(2020年第32号)[EB/OL]. (2020-10-16) [2021-09-28]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/42ed76afd7c115901808048a9dafc71e>.
- [14] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于发布《化学仿制药参比制剂目录(第四十六批)》的公示[EB/OL]. (2021-06-29) [2021-09-28]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/23b3ed5b943e8443c6ab4399d05a316b>.
- [15] 国家食品药品监督管理总局. 关于发布化学药品注册分类改革工作方案的公告(2016年第51号)[EB/OL]. (2016-03-04) [2021-09-28]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtggtg/20160309151801706.html>.
- [16] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于匹多莫德口服液启动临床有效性试验的通知(食药监药化函〔2018〕31号)[EB/OL]. (2018-03-16) [2021-09-28]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwwj/gzwwjyp/20180320175601612.html>.
- [17] 日本药品和器械管理局. 氨基酸(18)/葡萄糖(10.7%)维生素B<sub>1</sub>注射液说明书[EB/OL]. [2021-09-28]. <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>.
- [18] 中华医学会. 临床诊疗指南 肠外肠内营养学分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 64.
- [19] 广东省药学会. 肠外营养临床药学共识(第二版)[J]. 今日药学, 2017, 27(5): 289-303.
- [20] Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN Guideline on Clinical Nutrition in the Intensive Care Unit[J]. Clin Nutr., 2019, 38(1): 48-79.
- [21] 张菁, 吕媛, 于凯江, 等. 抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(6): 409-446.
- [22] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求《化学药品吸入液体制剂药学研究技术要求(征求意见稿)》意见的通知[EB/OL]. (2021-07-02) [2021-09-28]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/fe3535ce582abf6a8f02506f945db080>.
- [23] FDA. 21 CFR § 200.51-Aqueous-based Drug Products for Oral Inhalation[EB/OL]. (2020-05-26) [2021-09-28]. <https://www.law.cornell.edu/cfr/text/21/200.51>.
- [24] FDA. Sterility Requirement for Aqueous-Based Drug Products for Oral Inhalation-Small Entity Compliance Guide [EB/OL]. (2001-11-07) [2022-04-16]. <https://www.fda.gov/media/72306/download>.
- [25] 日本药品和器械管理局. 奥拉格雷钠注射液说明书[EB/OL]. [2021-09-28]. <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>.

(收稿日期 2021年12月30日 编辑 邹宇玲)