附件

仿制药质量和疗效一致性评价

改规格药品评价一般考虑

（征求意见稿）

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）以及《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》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欧盟、美国或日本均未获准上市或虽获准上市但无法确定同规格参比制剂的药品。本文适用于仿制药质量和疗效一致性评价中改规格药品的评价。改规格药品的评价包括但不限于本文中描述的内容。

一、概述

目前，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。由于药品的规格及用法用量是依据上市前临床试验而确定，所以增加规格一般应依据原研药说明书用法用量来确定。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，如申请增加的规格不得改变原用法用量或者适用人群等。国家食品药品监督管理总局2016年发布的化学药品新注册分类中对于仿制药的要求与美国食品药品管理局一致，即仿制药必须与原研药具有相同活性成分、相同剂型、相同给药途径、相同规格；对于改良后增加规格的，需按新药受理。改规格药品的评价包括药学和临床试验等多个方面的内容。

二、评价内容

（一）论证改规格药品存在的科学性和合理性

若原研药品相应规格曾获批但已不存在或者原研药品从未获批该规格，首先应结合原研同品种其他规格的上市情况，充分论证改规格药品存在的科学性、合理性和必要性。药品规格的变更应在其临床使用的用法用量范围内，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）药学研究

药学研究需与参比制剂被改规格产品对照，进行对比试验，如生产企业同时拥有已通过一致性评价的被改规格产品，亦应进行对比试验，并对二者或三者在各项目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.处方组成与工艺研究

简要分析与制剂性能相关的辅料关键理化特性，通过对原辅料、处方和工艺的比较研究，证明处方和工艺的科学性和合理性。

2.质量标准与质量控制：对改规格产品与参比制剂被改规格产品进行研究，对与安全性有效性有关的各项目进行系统比较，重点关注有关物质结构确证与含量分析、杂质的产生途径等对比试验数据，尤其是是否有新增降解杂质及其杂质水平与毒性等，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。

3.增加规格产品的稳定性试验研究。

（三）生物等效性研究或临床试验

1.在满足如下条件的情况下，建议可选择原研同品种其他规格为参比制剂，以相同剂量给药，进行人体生物等效性试验：

（1）适应症和用法用量相同；

（2）在治疗剂量范围内，药物呈现线性药代动力学特征；

（3）改规格制剂与参比制剂的活性组分一致，且制剂处方比例相似；

（4）改规格制剂和参比制剂体外溶出、释放特征相似。

2.不满足上述条件的改规格药品，建议采用临床试验进行评价。

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》（国家食品药品监督管理总局通告2016年第61号）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》正式文件等有关文件进行。