

仿制药一致性评价中苯海拉明参比制剂的遴选

左丽平¹, 程奇珍¹, 车 慧³, 董文南¹, 刘 路², 宁火华¹

1. 江西省药品检验检测研究院 江西省药品与医疗器械质量工程技术研究中心, 江西 南昌 330029

2. 上海市食品药品检验所, 上海 201203

3. 国家药典委员会, 北京 100061

摘要: 仿制药一致性评价工作是当前及今后一段时期医药行业和各级药品监管部门的重点, 而参比制剂的遴选是仿制药一致性评价工作的起点、关键和限速步骤, 严重影响着一致性评价的方向和进展。作者参与国家食品药品监督管理局仿制药一致性评价办公室“参比制剂遴选项目组”的工作, 现以原料药“苯海拉明”为例, 采用各种网络信息手段, 检索本品原研信息、美日参比制剂信息及欧洲上市情况, 根据我国参比制剂遴选原则, 推荐盐酸苯海拉明片 25 mg 规格参比制剂为持证商 Johnson & Johnson Consumer Inc., McNeil Consumer Healthcare Division, 美国上市的同剂型规格制剂。在此基础上, 总结原研及参比制剂等相关信息的具体检索途径, 为仿制药一致性评价中参比制剂的遴选提供借鉴和参考。

关键词: 参比制剂; 苯海拉明; 一致性评价; 橙皮书; 遴选

中图分类号: R954 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2018) 12-2232-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.12.018

Reference drugs selection of diphenhydramine in generic drug consistency evaluation

ZUO Liping¹, CHENG Qizhen¹, CHE Hui³, DONG Wennan¹, LIU Lu², NING Huohua¹

1. Jiangxi Institute for Drug Control, Jiangxi Province Engineering Research Center of Drug and Medical Device Quality, Nanchang 330029, China

2. Shanghai Institute for Food and Drug Control, Shanghai 201203, China

3. Chinese Pharmacopoeia Commission, Beijing 100061, China

Abstract: The generic drug consistency evaluation is the focus of pharmaceutical industry and drug regulatory authorities for the current and future period, while reference drug selection is the key starting point and rate-limiting step of consistency evaluation work, which seriously affects the direction and progress of generic drug consistency evaluation. Author participated in the work of the "Reference Drug Selection Project Team" of SFDA Generic Drugs Consistency Evaluation Office, now taking the Active Pharmaceutical Ingredient "Diphenhydramine" as an example, using various network information means to search for the original research information, US and Japan reference drug information and European marketing information of the product, then according to the principle of reference drugs selection in China, it is recommended that diphenhydramine hydrochloride tablets 25 mg is the holder of Johnson & Johnson Consumer Inc., McNeil Consumer Healthcare Division with the same dosage form specification as reference drug. Based on above, this article summary the specific search methods of the original research and reference drugs etc. related information, to provide reference for the selection of reference drug in the generic drug consistency evaluation.

Key words: reference drugs; diphenhydramine; generic drug consistency evaluation; orange book; selection

2016年3月5日, 国务院办公厅发布了《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)^[1], 明确了评价对象和时限, 289品种应在2018年年底前完成一致性评价, 非289品种自首

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。而参比制剂作为仿制药一致性评价工作的起点、关键和限速步骤, 严重影响着一致性评价的进展。为加快推

收稿日期: 2018-04-09

第一作者: 左丽平, E-mail: 545100367@qq.com

仿制药一致性评价工作,国家食品药品监督管理局积极响应、组建人才队伍,从全国各省市药检机构抽调人员组成“参比制剂遴选项目组”。截止2018年2月,国家食品药品监督管理局共发布仿制药参比制剂目录13批,共1 040个,涉及289品种253个,非289品种781个,原研地产化品种64个,增补9个,修订3个^[2]。参比制剂的及时准确公布,为我国仿制药企业更好开展一致性评价工作注入了强心剂。笔者有幸应国家食品药品监督管理局一致性办公室《关于借调人员集中梳理参比制剂备案信息的通知》安排,于2017年4月至9月借调至国家食品药品监督管理局一致性评价办公室参与参比制剂遴选工作。现以API“苯海拉明”参比制剂遴选为例,梳理参比制剂遴选信息检索工作。

1 参比制剂遴选信息检索

1.1 基本信息

检索途径:①维基百科 <https://www.wikipedia.org/>;②《中国药典》2015版二部;③BCS分类查询:tsrlinc 网站:<http://tsrlinc.net/search.cfm>;FDA^[3]、PMDA、EMA及WHO^[4]官方发布文件;文献资料如多种药物的BCS分类预测:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3231854/>。

苯海拉明是由辛辛那提大学前教授 George Rieveschl 发现,于1946年在美国上市销售,为抗组胺药,主要用于皮肤黏膜过敏^[5]。苯海拉明英文名为 diphenhydramine,化学名为 *N,N*-二甲基-2-(苯基甲氧基)乙胺,分子式 $C_{17}H_{21}NO$,BCS为I类,高溶解性、高渗透性。

1.2 国内批准情况

经查CFDA国产药品/进口药品批准文号数据库 <http://qy1.sfda.gov.cn/datasearch/face3/dir.html>,苯海拉明仅有盐酸盐形式,其所有口服固体制剂批准文号信息见表1。本品无原研进口产品、无原研地产化产品、无国际公认产品在国内上市、无国际公认地产产品在国内上市。

1.3 美国食品药品监督管理局《经过治疗等效性评价批准的药品》(橙皮书)和日本《医疗用医药品品质情

报集》(橙皮书)参比制剂收载情况及欧洲上市情况

1.3.1 美国橙皮书参比制剂收载情况 检索途径:

①美国橙皮书数据库(第37版):<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/default.cfm>,关注橙皮书RLD/RS收载情况、申请号信息(以新药还是仿制药获批)、获批日期、上市状态等。②Drugs@FDA:<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>,关注首次批准日期、说明书信息。③Drugs 网址:<https://www.drugs.com/>,关注产品外包装用于确定生产厂和地址。④美国国立医学图书馆 dailymed 网址:<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/index.cfm>,查询药品说明书。⑤《特定药物的生物等效性指导原则》:<https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/default.htm>;中检院翻译版:<http://www.nifdc.org.cn/fzy/CL0847/8078.html>。⑥溶出度曲线:<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/index.cfm>。

盐酸苯海拉明胶囊 25 mg 和 50 mg 规格于1946年3月在美国首次获得批准,申请类别为 Type 1 - New Molecular Entity(新分子实体)^[6],提示持证商为 Mcneil Consumer Healthcare 的盐酸苯海拉明胶囊为本品原研,现上市状态均为撤市。根据《联邦法典》(Code of Federal Regulations, CFR), §341.12^[7],盐酸苯海拉明以抗组胺活性成分列入 OTC monograph 中,该品种不需通过美国《联邦食品、药品与化妆品法案》(Federal Food, Drug, and Cosmetic Act,简称 FD&C 法案)第 505 节新药申请程序的批准^[8],故美国橙皮书未收载。通过美国国立医学图书馆 dailymed 查询说明书,提示盐酸苯海拉明片 25 mg 规格的持证商为 Johnson & Johnson Consumer Inc. McNeil Consumer Healthcare Division(1959年 Johnson & Johnson Consumer Inc. 收购 McNeil Consumer Healthcare^[9]),于2008年上市,上市状态为 OTC monograph final。苯海拉明口服固体制剂美国参比制剂收载情况见表2。

1.3.2 日本橙皮书参比制剂收载情况 检索途径:

①日本橙皮书数据库英文版:<http://www.jp->

表1 国内苯海拉明批准情况

Table 1 Domestic approval of diphenhydramine

289编号	品种名称	剂型	规格	批准文号数	药典收载
72	盐酸苯海拉明片	片剂	25 mg	54	是
--	盐酸苯海拉明软胶囊	软胶囊	25 mg	1	否
			50 mg	1	

表2 美国收载苯海拉明参比制剂情况

Table 2 Collection of diphenhydramine reference preparations in the United States

品种名称	商品名	规格	申请号	持证商	产地	RLD/RS
盐酸苯海拉明胶囊	BENADRYL	25 mg	N005845	Mceuil Consumer Healthcare	美国	原研(撤市)
		50 mg				原研(撤市)
盐酸苯海拉明胶囊	Diphenhydramine Hydrochloride	50 mg	A080738	Barr Laboratories Inc	美国	RS
盐酸苯海拉明片(OTC monograph)	BENADRYL	25 mg	--	Johnson & Johnson Consumer Inc., McNeil Consumer Healthcare Division	美国	未列入美国橙皮书

orangebook.gr.jp/english/, 日文版: <http://www.jp-orangebook.gr.jp/index.html>, 标识“*”或“+”提示为仿制药参比制剂。②日文版说明书网址: <http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/> ③IF 文件网址: http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html, 关注审批历史, 上市情况、药学信息等。④溶出度信息英文网址: http://www.jp-orangebook.gr.jp/cgi-bin/search_h/search_e.cgi, 日文网址: <http://www.fpmaj-saihyoka.com/quality/index.html>。

IF 文件中说明了盐酸苯海拉明的原研信息(Rieveschl 于1944年合成并发现有抗组胺作用), 详述盐酸苯海拉明片10 mg是1975年日本通过再评价。苯海拉明口服固体制剂日本橙皮书参比制剂收载情况见表3。

1.3.3 欧洲上市情况 检索方式: ①EMA 网址 <http://www.emea.europa.eu/>, 可查询通过集中程序上市的药品信息; ②HMA 网址 <http://mri.cts-mrp.eu/Human/Product/AdvancedSearch>, 查询通过互认程序上市的药品信息; ③英国 EMC 网址 <http://www.medicines.org.uk/emc/>, 查询英国上市药品 SPC 和 PIL 文件; ④德国网址 https://portal.dimdi.de/amis-off/servlet/FlowController/AcceptFZK#_DEFANCHOR_; ⑤法国网址 <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>; ⑥意大利药品数据库网址 <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home>; ⑦瑞典网址 <https://lakemedelsverket.se/LMF/>; ⑧西班牙网址 <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>; ⑨澳大利亚: <http://tga-search.clients.funnelback.com/s/search.html?query=&collection=tga-artg>; ⑩比利时网址 <http://bijijsluiters.fagg-afmps.be/?localeValue=nl>

欧盟尚无官方渠道发布参比信息, 从欧洲药品监督管理局 EMA 的官方信息可知, 参比制剂的定义为: 参比制剂是指由欧盟成员国或委员会基于完整的申报资料已经批准上市的药品, 这些申报资料需要按照 Articles 8 (3), 10a, 10b or 10c of Directive 2001/83/EC 等法案进行, 包括质量研究、临床前研究和临床研究等内容, 仿制药或改良型药物申请上市时可参照该药品, 通常通过生物等效性研究以证明其生物等效性^[10]。

经查 EMA、HMA 及欧洲各国网站, 盐酸苯海拉明口服固体制剂在欧洲主要适应症为缓解睡眠障碍。苯海拉明口服固体制剂欧洲部分上市情况详见表4。

1.4 各国适应症及用法用量

检索方式: ①中国: 临床用药须知; ②美国: Drugs@FDA 和 dailymed 网站(网址详见 1.3.1); ③日本: 日本说明书网站和 IF 文件(网址详见 1.3.2); ④欧洲说明书通过各国官网查询(网址详见 1.3.3)。

1.4 各国适应症及用法用量

对比各国说明书信息, 可知中国、美国、日本适应症和用法用量较相似, 英国主要用于缓解睡眠障碍。各国说明书对比详见下表5。

表3 日本橙皮书收载苯海拉明参比制剂情况

Table 3 Reference preparation of diphenhydramine in Japanese Orange Book

品种名称	商品名	规格	持证商	产地	备注
盐酸苯海拉明片(糖衣片)	RESTAMIN KOWA Tab. 10mg	10mg	Kowa Company Ltd.	日本	* a

表4 苯海拉明在欧洲上市情况

Table 4 Listing of diphenhydramine in Europe

品种名称	商品名	规格	持证商	上市国家	上市时间
盐酸苯海拉明片	Boots Sleepeaze 25 mg tablets	25 mg	THE BOOTS COMPANY PLC	英国	1997年9月
	Boots Sleepeaze 50 mg tablets	50 mg			2007年2月
盐酸苯海拉明片	Histergan Tablets	25 mg	Wallace Manufacturing Chemists Ltd	英国	--
	Nytol Original 25 mg Tablets	25 mg	Omega Pharma Ltd		1992年9月
	Nytol One-A-Night.	50 mg	Omega Pharma Ltd.		1995年2月
盐酸苯海拉明软胶囊	Sleepia	50 mg	Pfizer GmbH	德国、奥地利	2000年7月

表5 各国苯海拉明说明书对比

Table 5 Comparison on diphenhydramine contents in different countries

国家	通用名称	规格	适应症	用法用量
中国	盐酸苯海拉明片	25 mg	皮肤黏膜的过敏, 预防和治疗晕动病。	口服。成人1片/次, 2~3次/d。用于防治晕动病时, 宜在旅行前1~2 h, 最少30 min前服用。
美国	盐酸苯海拉明片	25 mg	缓解花粉症或其他上呼吸道过敏: 流鼻涕、打喷嚏、发痒, 流泪、鼻或咽喉瘙痒; 缓解感冒引起的症状: 流鼻涕、打喷嚏。	每4~6小时服用1次, 24 h内服药不超过6次, 或遵医嘱: 成人及12岁以上儿童1~2片/次; 6~12岁儿童1片/次; 6岁以下儿童禁用。
日本	盐酸苯海拉明片	10 mg	荨麻疹, 皮肤瘙痒症(湿疹, 皮炎), 瘙痒, 枯草热, 急性鼻炎, 过敏性鼻炎, 血管运动性鼻炎。	成人常用量: 口服给药, 30~50 mg/次, 2~3次/d。
英国	盐酸苯海拉明片	25 mg	有助于缓解临时睡眠障碍。	成人(包括老人)和16岁以上的儿童: 两片(50 mg), 睡觉前20 min服用。

2 小结

通过查询国内外苯海拉明口服固体制剂相关信息, 总结苯海拉明历史沿革如下: 苯海拉明是由辛辛那提大学前教授 George Rieveschl 发现, 于1946年在美国上市销售。在美国, 盐酸苯海拉明胶囊(硬胶囊)由 McNeil Consumer Healthcare 公司于1946年3月获得美国FDA批准, 商品名为 Benadryl, 规格25 mg 和 50 mg, 现均已撤市。1972年8月, 盐酸苯海拉明胶囊(硬胶囊)由 BARR LABORATORIES INC 公司在美国上市, 商品名为 Diphenhydramine Hydrochloride, 规格为50mg, 被列为美国橙皮书的标记为RS。OTC产品盐酸苯海拉明片(商品名同为 Benadryl), 由 Johnson & Johnson Consumer Inc., McNeil Consumer Healthcare Division (原研厂 McNeil Consumer Healthcare Division 1959年被 Johnson & Johnson Consumer Inc. 收购)于2008年在美国上市, 规格为25mg, 盐酸苯海拉明片未列入美国橙皮书。在日本, 盐酸苯海拉明片由 Kowa Company Ltd. 公司于1975年在日本通过再评价, 规格为10 mg, 商品名为“RESTAMIN KOWA Tab. 10 mg”, 日本橙皮书标记为“* a”。在

欧洲, 盐酸苯海拉明软胶囊由 Pfizer GmbH 公司于2000年在德国和奥地利上市, 规格为50 mg。Pfizer GmbH 公司提供资料说明其公司系统中并没有50 mg 软胶囊的上市信息。

根据国家食品药品监督管理总局最新发布《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)^[11], 建议企业按以下顺序选择其一作为参比制剂备案: (一)原研药品: 进口原研药品、经审核确定的原研企业在中国境内生产上市的药品、未进口原研药品; (二)在原研企业停止生产的情况下, 可选择美国、日本或欧盟获准上市并获得参比制剂地位的药品。故盐酸苯海拉明片25 mg 规格参比制剂推荐: 持证商 Johnson & Johnson Consumer Inc., McNeil Consumer Healthcare Division, 美国上市的同剂型规格制剂。盐酸苯海拉明软胶囊25 mg 和 50 mg 均不推荐参比制剂。

3 讨论

3.1 参比制剂遴选流程

首先, 查询品种标准、BCS分类、维基百科, 确定API中英文名称、规格、BCS等信息, 了解原研、历

史沿革、企业收购、品种转让等信息。第二,查询API口服固体制剂国内上市情况,包括国内上市和进口上市情况,第三,查询美国FDA橙皮书、日本橙皮书、欧洲EMA/HMA及欧洲各国官方网站,美国参比制剂RLD/RS,日本参比制剂*/+/,欧盟关注上市和生产国家。第四,对比各国品种说明书中适应症和用法用量信息。最后,将查询资料汇总成参比制剂遴选背景资料,按照参比制剂遴选原则推荐参比制剂。

3.2 从以下几点关注原研

①通过维基百科查询原研信息(可作参考)。
②美国橙皮书中标记“RLD”或“RS”或“RLD/RS”提示为仿制药参比制剂,参比制剂(Reference Listed Drug, RLD)为ANDA申报中参照的FDA指定的已批准药物,仿制药需要与RLD有相同的活性成份、剂型、用法用量、规格、说明书等,产品、辅料、标签等信息必须和RLD比较。对照标准制剂(Reference Standard, RS),寻求ANDA的批准必须在所需的体内生物等效性研究中使用的对照药品,FDA指定的RS仅用于做体内BE研究时的对照^[12]。申请号“N”和“A”开头分别提示新药申请(new drug application, NDA)和仿制药申请(abbreviated new drug application, ANDA)。
③日本橙皮书中“*”表示实施了临床试验的原研药;“+”表示已确认与原研药具有生物等效性的不同剂型、不同含量,且设定了合理的溶出试验的药品;“a、b……”为多种单独进行剂量探索试验的制剂时,在标示参比制剂的*或+后面加上a、b……等表示^[13],可通过IF(Interview Form)查询产品历史沿革。
④欧洲无原研或参比制剂等明确信息,可通过维基百科、美国、日本等相关信息推出,或通过企业官网查询,也可通过一些大型数据库查询,如Thomson数据库。
⑤通过查询专利信息查找原研。

参考文献

- [1] 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]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL1749/146200.html>
- [2] 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(第一至十三批)的通告[EB/OL].http://www.cde.org.cn/news.do?method=news_index_yzxpj
- [3] Intra-Agency Agreement Between the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) and the U. S. Food and Drug Administration (FDA) Oral Formulations Platform—Report 1 [EB/OL].
- [4] Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for the WHO Model List of Essential Medicines immediate release, solid oral dosage forms [EB/OL].
- [5] https://en.wikipedia.org/wiki/Diphenhydramine#cite_note-9 [EB/OL].
- [6] Drugs@FDA Frequently Asked Questions [EB / OL]. https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/ucm075234.htm#chemtype_reviewclass
- [7] eCFR — Code of Federal Regulations [EB/OL]. https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=9cc88eedda06bcf59ef8a7c16449bf9a&mc=true&node=se21.5.341_112&rgn=div8
- [8] Robert A.Eshelman. 美国FDA对非处方药(OTC)的监管[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(24): 2874-2877.
- [9] McNeil Consumer Healthcare - Wikipedia [EB / OL]. https://en.wikipedia.org/wiki/McNeil_Consumer_Healthcare
- [10] European Medicines Agency - Generic medicines - Generic and hybrid applications [EB / OL]. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000170.jsp&mid=WC0b01ac0580514d5c
- [11] 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)[EB/OL]. [2016-08-25].<http://www.sda.gov.cn/WS01/CL1757/176734.html>
- [12] Draft Guidance for Industry: Referencing Approved Drug Products in ANDA Submissions. FDA CDER, 2017. [EB/OL].
- [13] 日本橙皮书前言及使用方法中文 [EB/OL].<http://www.nifdc.org.cn/directory/web/WS17/CL0881/9104.html>

[1] 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].