

各国生物类似药命名原则的比对研究及完善我国生物类似药命名原则的建议

王冲¹, 周耘², 杨建红³, 张象麟^{3*}

1. 上海药品审评核查中心, 上海 200120

2. 浙江省食品药品监督管理局, 浙江 杭州 310012

3. 沈阳药科大学 亦弘商学院, 北京 100027

摘要: 对生物类似药名称进行规范管理不仅有利于医生处方和患者用药的准确性, 更重要的是利于药品上市后不良反应的可追溯。对美国、欧洲、日本、韩国等国家或地区以及 WHO 生物类似药命名方式、命名技术要求进行比对研究, 尽管各国生物类似药的命名方式有所不同, 但“可区分”是各国共同遵循的原则。在对比研究的基础上, 结合我国命名、处方管理相关要求、问卷调查和专家研讨, 提出完善我国生物类似药命名原则的建议。

关键词: 生物类似药; 命名原则; 比对研究; 问卷调查; 建议

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2019)04 - 0911 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.04.008

Comparative study of rules on Naming Bio-similar Drugs in different countries and recommendation on improvement for China

WANG Chong¹, ZHOU Yun², YANG Jian-hong³, ZHANG Xiang-lin³

1. Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 200120, China

2. Zhejiang Province Food and Drug Administration, Hangzhou 310012, China

3. School of Yeehong Business, Shenyang Pharmaceutical University, Beijing 100027, China

Abstract: The standardized management of the names of biosimilar drugs is not only conducive to the accuracy of doctors' prescriptions and patients' medication, but more importantly to the traceability of adverse reactions after the drug is put on the market. In this paper, the naming methods and technical requirements of biosimilar drugs in countries such as the United States, Europe, Japan and South Korea as well as WHO are studied. Although the naming methods of biosimilar drugs in different countries are different, it is a common principle for all countries to distinguish them. On the basis of comparative study, combined with China's naming and prescription management related requirements, questionnaire survey and expert discussion, this paper puts forward suggestions to improve the naming principles of biosimilar drugs in China.

Key words: bio-similar drug; rules on naming; comparative study; survey; recommendation

药品名称包括通用名及商品名, 是药品监管的重要工具也是药品监管的重要内容之一, 对药品名称进行规范管理不仅有利于医生处方和患者用药, 更重要的是利于药品上市后不良反应的可追溯。目前对于生物类似药的命名原则, 各国监管机构根据监管要求及处方管理规定分别制定了不同的命名管理要求, 但共同点均是“可区分原则”。本文通过对美日欧韩以及 WHO 生物类似药的命名原则进行对

比研究, 结合我国现状进行问卷设计和调研, 根据调研结果分析及专家研讨情况, 提出完善我国生物类似药的命名原则的建议。

1 各国生物类似药命名相关要求比对分析

1.1 美国

2017 年 1 月, 美国食品药品监督管理局(FDA)最终确定《生物制品非专利名命名行业指南》^[1]。该指南指出所有生物制品均应具备专有名称。该

收稿日期: 2019-03-05

作者简介: 王冲, 上海药品审评核查中心药品审评员。E-mail: wangchong@smda.gov.cn

*通信作者 张象麟, 女, 高级工程师, 从事药品审评管理, 研究方向为药品注册政策研究。E-mail: zhangxianglin@yeehongdu.cn

专有名称应由国际非专利名称 (INN) 并后缀 4 个小写字母组成, 但该后缀是需要没有任何意义的 (至少有 3 个字母不同)。后缀与 INN 之间应使用连字符连接。此命名原则适用于既往或最近经公共健康法案第 351 (a) 节或 351 (k) 节批准的原研生物制品、相关生物制品和生物类似药。根据此要求, FDA 所有已批准的生物类似药通用名称均加有后缀。

FDA 要求采用上述可区分后缀的原因包括: (1) 降低处方或药房配药错误的风险; (2) 将不良事件与特定相关产品进行准确关联, 以实施有效的特定产品的药物警戒管理。

FDA 于 2019 年 3 月 7 日发布更新版的《生物制品非专利名》指南草案^[2]。该指南明确对于已经批准没有后缀的创新生物制品将不再要求做添加后缀的名称变更, 但将继续对新批准的生物制品和生物类似药的专有名称添加 4 个字母可区分的后缀。

1.2 欧盟

欧盟没有颁布单独的通用名命名法规或指南, 对生物技术产品通用名的命名遵从 WHO INN 的命名政策。EMA 要求生物类似药的申请人在申报过程中, 根据 WHO INN 的命名原则判断采用与原研药相同的通用名是否合适, 并提供选择 INN 的理由。

虽然 EMA 对生物类似药采用了与参照药相同的通用名, 但在监管程序上做了严格规定, 来保障患者的利益。EMA 对生物类似药建立了严格的审批标准, 同时要求生物类似药的申请者建立严格的药物警戒系统, 必要时还应建立风险管理系统, 在产品批准后持续严密监测生物类似药的临床安全性, 包括持续的获益风险评估。此外, 为避免处方、药物警戒中的错误, 欧盟通过立法要求成员国在生物技术药物的处方、发药、销售以及不良事件报告时使用商品名和批号, 以凸显“可区分原则”; 同时在药物警戒法规中把生物类似药和新生物技术药物同样认为是需要特殊监测的产品, 要求在产品说明书和包装标签中加黑色倒三角警示, 表明这个产品是一个新产品, 鼓励处方医生和患者报告可疑的药物不良反应。

1.3 日本

日本在 2009 年 3 月 4 日在颁布《生物类似药评价指南》的同时也颁布了《关于生物类似药的通用名和商品名命名的通知》。该通知中规定生物类似药的命名原则如下: 生物类似药的通用名是在原研药通用名后用中括号括入原研生物制品通用名末位

加仿制 1 (2, 3, ……), 即[通用名仿制 1] (如ファイルグラスチム (遺伝子組換え)[ファイルグラスチム後続 2] 製剤)。但对单纯蛋白质药品 (一般指生长激素和胰岛素等结构和相对分子量明确的蛋白质药品) 中, 如可以判断目标有效成分的一级结构与原研药相同, 可使用与原研药相同的通用名^[3]。

生物类似药的商品名是在原研生物制品的通用名后追加“BS”标志, 再加上剂型、规格和公司名 (如通用名 BS 注射液 100 [公司名])。

根据 PMDA《新药/生物类似药的风险管理计划书之记载事例》中的要求, 药物警戒体系中除药品通用名称外, 还应体现商品名, 也就是在由医生提交的安全性信息报告、由患者反馈不良反应时都需要填写商品名^[4]。

1.4 韩国

韩国生物类似药通用名采用与参照药相同的命名方式, 在医生处方时, 则使用商品名来区分不同的生物制品, 以便药物警戒的可追溯。

1.5 WHO

WHO 在 2014 年 7 月正式发布了生物技术药物限定符 (Biological Qualifier, BQ) 指南草案并公开征求意见^[5], 2015 年 10 月完成定稿。在 2016 年 4 月第 62 届 WHO 国际药用物质非专利药名称咨询会决定开始试行 BQ 方案, 同时进行一项前瞻性研究来评估 BQ 对药品可及性的影响^[6]。

BQ 计划是为识别生物制品 (包括生物类似药在内) 提供一个全球统一的方法, 以避免不同监管机构为此事项制定独立的、不同的方案, 即为所有具有 INN 名称的生物制品提供一个不同于 INN 的、独立的识别码 (BQ)。BQ 需要与 INN 名结合使用, 以标示特定 MAH 分发的生物制品中的活性成分。BQ 由随机指定的 4 位字母构成, 是有别于 INN 名称的鉴别符号, 而非 INN 组成的一部分, 适合于所有按照 INN 命名原则获得了 INN 名称的生物制品, 可以前瞻性和回顾性地应用。

各国监管部门自愿决定是否采用 BQ 体系。将来可能会对已上市生物制品进行追溯性申请, 但相应机制目前仍在研究中。

采用 BQ 体系的作用: (a) 可作为唯一标识识别出药品成分和/或 (b) 对方剂、药品分发或药物警戒过程中出现的信息进行确认。

1.6 中国

2018 年 11 月 21 日, 国家药典委员会正式发布

《生物制品通用名命名指南》，对生物技术药物通用名命名进行规范，规定治疗性生物制品的通用名称原则上应采用 WHO INN，不再沿用传统的结构/功能描述性通用名称。对于已批准上市、采用传统通用名称的治疗性生物制品，如回顾性采用 WHO INN，应证明符合 INN 特定品种下对其结构和作用机制的相关描述，这是我国生物技术药物从传统命名向 INN 中文名的过渡^[7]。

但是目前我国生物制品、生物类似药命名中传统结构描述性通用名与 WHO 的 INN 命名原则并存，并出现了不同结构产品相同通用名的情况，缺

乏统一的命名体系，未针对生物类似药的命名建立专门的指导原则。

随着 2015 年生物类似药研发与评价技术指导原则的发布，国内涌现生物类似药研发热潮，市场上对于作用于同一靶点、氨基酸序列非常类似的生物制品，可能有 3 大类别：(1) 原研生物制品；(2) 生物类似药；(3) 非可比生物制品。若不制定有区分的通用名命名规则，将增加医生处方、上市后有效的药物警戒的困难。

各国/地区生物类似药命名规则的比较和汇总见表 1。

表 1 各国/地区生物类似药的命名规则
Table 1 Rules for naming biosimilar drugs in different countries or regions

国家/地区	生物类似药命名规则	有无商品名	处方行为
美国	国际非专利名称 (INN) -后缀; 后缀为随机 4 位小写字母, 没有任何实际意义(至少有 3 个字母不同)	有	通用名处方。
欧盟	与参照药相同的命名	有	通过立法要求生物技术药物的商品名必须体现在处方中
日本	[国际非专利名称 (INN) + 仿制+1/2/3.....]; 商品名中包含“BS”的标志	有	通用名处方
韩国	与参照药相同的命名	有	采用商品名处方
WHO	国际非专利名称 (INN) + 生物技术药物限定符 (BQ)	—	—
中国	暂无		通用名处方

2 问卷调查

2.1 调研背景和调研对象基本情况

课题组针对生物类似药法规体系和技术要求体系的关键问题设计问卷，定向邀请我国从事生物类似药监管、研发、注册等领域工作的业界人士参与调研，共回收有效问卷 113 份。83.2%的调研人员从事医药行业时间超过 5 年，且调研人员工作领域的构成与调研内容匹配。97%的调研人员对美国或欧盟生物类似药注册监管制度有一定了解和深入研究。故整体来看，此次问卷结果的可靠性较高^[8]。

2.2 我国生物类似药的命名原则的调研

对我国生物类似药的命名原则问题进行调研，问题设计为单项选择，其选项为：“与参照药相同的国际非专有名称 (INN)” “与参照药相同的国际非专有名称 (INN) + 商品名” “与参照药相同的国际非专有名称 (INN) + 后缀” “希望 WHO 在全球范围内推行统一的命名原则” “其他” 共 5 项，调研结果显示：在我国生物类似药的命名原则问题上，

34.51%的调研对象“希望 WHO 在全球范围内推行统一的命名原则”，30.09%支持“与参照药相同的国际非专有名称 (INN) + 商品名”的命名原则，21.24%调研对象支持“与参照药相同的国际非专有名称 (INN) + 后缀”的命名原则，12.39%支持“与参照药相同的国际非专有名称 (INN)”的命名原则。

3 关于生物类似药命名原则的建议和考量

课题组在调研的基础上，进一步召开了征求意见座谈会、专题研讨会，广泛听取各方意见。基于对比研究，综合考虑调研和研讨建议，形成生物类似药命名原则的建议。

3.1 建议

各国生物类似药命名的对比研究显示，“可区分”是各国共同遵循的原则。基于可区分的原则，建议：(1) 我国生物类似药通用名命名采取与原研相同的 INN + 后缀的方式。既满足上市后药物警戒管理的要求，也符合我国现行医生处方管理规定要求；(2) 我国生物类似药通用名命名采取与原研相同的

INN+商品名。但需要通过修改现行相关法规,明确医生处方时同时使用通用名+商品名。以达到可区分的目的。

3.2 建议的考量要素

3.2.1 “可区分”是各国生物类似药命名管理共同遵循的原则 强调可区分主要基于以下科学考虑:(1)全生命周期的药物警戒管理的需要。生物类似药的结构特点决定了免疫原性是其特有的安全性问题,这也是构建生物类似药监管策略的核心基础,因此可准确溯源全生命周期药物警戒管理对生物类似药来说尤为重要。目前我国不良事件/不良反应报告中要求填报药品通用名,对于“商品名、厂家、批号、批准文号”等信息也进行了规定,但为非必填项。因此在通用名后增加后缀,形成有区分的通用名是生物类似药上市后风险控制直接抓手。(2)适应症管理的需要。生物类似药的适应症有可能与参照药不同,生物类似药外推的适应症为相同作用机制下的适应症(还须满足 CMC、非临床、药动学、免疫原性的相似和临床试验研究的适应症与参照药无临床意义的差异等);对于不同作用机制的适应症不能外推。基于此,对生物类似药采用加后缀,有利于适应症差异的区分,有利于用药的风险控制。(3)临床使用管理的需要。生物类似药与参照药尽管进行了全面的相似性比对研究,但仍然会存在一些潜在的不确定性以及适应症的差异,这种差异仅通过说明书加以区分不足以引起临床医生的重视。因此从医生使用、加强生物类似药上市后监管的角度也需要对生物类似药的命名进行明确、明显区分。

3.2.2 生物类似药名称可区分的法规保障 美国通过出台《生物制品非专利命名指南》,规定所有生物制品均应具备专有名称,该专有名称应由国际非专利名称(INN)加后缀组成,即通过“专有名称”实现可区分。美国目前批准上市的所有生物类似药名称均加有后缀,2019年更新版的《生物制品非专利命名指南》明确,将继续对新批准的生物制品和生物类似药命名使用后缀的方式。

欧盟生物类似药通用名与原研药相同,但欧盟通过立法要求医生开具处方时必须体现商品名和不良事件报告时必须使用商品名,即通过商品名实现可区分。

我国目前实施的《处方管理办法》(中华人民共和国卫生部令第53号)中规定:医师开具处方应当使用经药品监督管理部门批准并公布的药品通用名

称^[9]。因此,医生对生物类似药的处方须遵循此法规。同时,药监局发布的“关于进一步规范药品名称管理的通知(国食药监注[2006]99号)”中明确了商品名仅适用于新药。

因此在我国实施欧盟的做法“INN+商品名”需要修改现行的《处方管理办法》,修改“关于进一步规范药品名称管理的通知(国食药监注[2006]99号)”和“药品说明书包装标签管理规定”等;从法规上保证医生处方时同时使用通用名+商品名。

3.2.3 基于质量的品牌建设 从鼓励生物类似药的研发、保证生物类似药质量的角度,建议允许生物类似药有商品名,引导企业的品牌建设。

3.2.4 后缀初步建议 若采用INN+后缀,建议后缀字母随机产生,不附加任何意义,赋予其太多意义的管理要素,在增加管理难度的同时还会干扰最重要的管理原则和目的。

无论采用INN+随机字母后缀,还是采用INN+商品名后缀,都需要医生处方系统中能够显示出后缀,便于医生区分。应当注意的是,如果市场上针对同一参照药物有多个生物类似物时,医生可能难以记住所有随机字母后缀,此时采用商品名加以区分,会是比较好的解决办法,当然,这需要法规的允许。

3.2.5 需要关注的问题 对于已上市的非可比生物制品的命名,目前不急于改变,建议仍然采用原传统的命名方式,待企业按照生物类似药研发要求重新评估产品的相似性并审评认可后,再按照生物类似药命名规则命名。

参考文献

- [1] FDA. Nonproprietary Naming of Biological Products Guidance for Industry [EB/OL]. [2017-01]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM459987.pdf>
- [2] FDA. Nonproprietary Naming of Biological Products: Update Guidance for Industry DRAFT GUIDANCE [EB/OL]. [2019-03-07]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM632806.pdf>
- [3] PMDA. 关于生物类似药的通用名和商品名命名的通知 [S].
- [4] PMDA. 新药/生物类似药的风险管理计划书之记载事例 [S].
- [5] WHO. Biological Qualifier An INN Proposal [EB/OL]. (2015-10) [2018-07-11]. <https://www.who.int/medicines/>

- services/inn/inn_bio_bq/en/.
- [6] WHO. 62nd Consultation on International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [EB/OL]. (2016-04-12) [2018-07-11]. https://www.who.int/medicines/services/inn/62nd_Executive_Summary.pdf.
- [7] 国家药典委员会. 生物制品通用命名指南 [EB/OL]. (2018-11-21) [2019-02-26]. <http://www.chp.org.cn/view/ff80808166ed5beb0167394c535879c1?a=BZSWZP>
- [8] 李洁, 张彦彦, 张薰文, 等. 各国生物类似药法规体系框架对比研究及完善我国生物类似药法规体系框架的建议 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(4): 889-895.
- [9] 卫生部. 《处方管理办法》(中华人民共和国卫生部令第53号) [EB/OL]. (2007-02-14) [2018-07-11]. http://www.gov.cn/flfg/2007-03/13/content_549406.htm