

仿制药一致性评价 品种参比制剂遴选参考

主编 楼金芳 梁锦锋 钱璟



 浙江科学技术出版社

仿制药一致性评价 品种参比制剂遴选参考

主编 楼金芳 梁锦锋 钱璟

浙江科学技术出版社

(本书责任编辑: 楼金芳, 梁锦锋, 钱璟)

责任编辑: 楼金芳 梁锦锋 钱璟
封面设计: 楼金芳 梁锦锋 钱璟

浙江科学技术出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

仿制药一致性评价品种参比制剂遴选参考 / 楼金芳, 梁
锦锋, 钱璟主编. — 杭州: 浙江科学技术出版社, 2018. 8
ISBN 978-7-5341-7828-3

I. ①仿… II. ①楼… ②梁… ③钱… III. ①药品-品种
IV. ①R97

中国版本图书馆CIP数据核字 (2017) 第180739号

书 名 仿制药一致性评价品种参比制剂遴选参考
主 编 楼金芳 梁锦锋 钱 璟

出版发行 浙江科学技术出版社
杭州市体育场路347号 邮政编码:310006
办公室电话:0571-85176593
销售部电话:0571-85176040
网 址:www.zkpress.com
E-mail:zkpress@zkpress.com

排 版 杭州兴邦电子印务有限公司
印 刷 浙江海虹彩色印务有限公司

开 本	787×1092 1/16	印 张	46.75
字 数	1021 000		
版 次	2018年9月第1版	印 次	2018年9月第1次印刷
书 号	ISBN 978-7-5341-7828-3	定 价	166.00元

版权所有 翻印必究

(图书出现倒装、缺页等印装质量问题,本社销售部负责调换)

责任编辑	刘 丹 沈秋强	责任校对	赵 艳 马 融 陈宇珊
封面设计	金 晖	责任印务	田 文

《仿制药一致性评价品种参比制剂遴选参考》编委会

主 编 楼金芳 梁锦锋 钱 璟

副主编 胡 凯 张洪瑶 严洪兵

编 者 (按姓氏笔画排序)

卜华荣	马敏康	朱 勇	衣丽娜	严洪兵
杨建科	邹永华	宋博凡	张冯敏	张孝君
张金梁	张洪瑶	陆 慧	陈 安	陈立勋
陈丽珍	陈晓萍	郎明洋	胡 凯	胡云莉
胡富苗	钱 璟	高素英	唐 谦	曹伟锋
梁锦锋	傅华锋	曾智丽	靳小舜	楼金芳

前言

开展仿制药一致性评价是国家药品安全“十二五”规划提出的重要任务,使仿制药在质量和疗效上与原研药品达到一致,在临床上可以代替原研药,具有周期短、见效快、投资少、价格低等优势,能有效提升我国医疗服务水平,保证我国人民群众用药安全与有效。国务院于2016年3月发布《关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》,明确规定对国产仿制药、进口仿制药和原研药品地产化品种,均需开展一致性评价,其中纳入《国家基本药物目录》的289个产品在2018年年底前完成一致性评价。

参比制剂是一致性评价的标杆,唯有明确了参比制剂才能评价该药品与谁相一致。鉴于参比制剂的选择是一致性评价的起点和关键之一,世界卫生组织(WHO)、美国食品和药物管理局(FDA)、日本医药品和医疗器械管理局(PMDA)均颁布了橙皮书,FDA和PMDA还建立了橙皮书数据库。我国的国家食品药品监督管理局(CFDA)为规范仿制药参比制剂的选择,发布了《普通口服固体制剂参比制剂选择和确定指导原则》,对参比制剂的选择要求做了规定,但尚未有类似橙皮书的参比制剂目录,划定的只是参比制剂的选择范围。289个基本药物目录品种的一致性评价工作涉及1817家国内药品生产企业的17636个国产批准文号和42家境外药品生产企业的104个进口药品注册证,涉及面广,涉及的注册文号数量大。若要于2018年年底如期完成289个品种的一致性评价,详细的参比制剂信息迫在眉睫。本手册以“2018年年底前须完成仿制药一致性评价品种目录”相关数据为基础,通过对美国橙皮书、日本橙皮书、CFDA等数据库的查询,汇总整理了289个待评价品种的美国、日本、欧洲药品管理局(EMA)参比制剂信息,包括被评价品种的通用名、剂型、规格、进口数据及收录参比制剂的商品名、剂型、规格、厂家等基本信息,同时汇总了品种基本信息、理化性质、国内外上市信息、质量标准情况、溶出度标准和溶出曲线等信息,并进一步提出了每个品种的一致性评价策略,以期对我国仿制药一致性评价的研究与开发,特别是对289个品种的参比制剂优先选择提供参考。

一致性评价工作时间紧,相关政策要求和指导原则公布较晚或至今尚未明确,并且基本药物目录品种情况较为复杂,如原研品种已退市不生产,涉及改剂型、改规格及改酸根、改碱基等,还有些品种属于我国特有的药品,无法找到对应的原研药品或国际公认的品种作为参比制剂。这些情况确实客观存在,加上编写者的水平有限,使本书在内容选材和编写上可能出现不当或错漏之处,敬望读者不吝赐教。



2017年10月于杭州

目录

1. 复方磺胺甲噁唑片 001
2. 盐酸小檗碱片/218.鞣酸小檗碱片 006
3. 诺氟沙星胶囊/71.诺氟沙星片 010
4. 甲硝唑片/120.甲硝唑胶囊 015
5. 红霉素肠溶片/133.红霉素肠溶胶囊 019
6. 异烟肼片 024
7. 利福平胶囊/33.利福平片 028
8. 维生素B₆片 032
9. 维生素B₂片 035
10. 盐酸雷尼替丁胶囊/55.盐酸雷尼替丁片 038
11. 布洛芬片/86.布洛芬胶囊/129.布洛芬缓释胶囊/193.布洛芬颗粒/214.布洛芬缓释片 042
12. 对乙酰氨基酚片/262.对乙酰氨基酚颗粒 047
13. 头孢氨苄胶囊/30.头孢氨苄片/42.头孢氨苄颗粒 051
14. 马来酸氯苯那敏片 056
15. 阿司匹林肠溶片/24.阿司匹林片 059
16. 卡托普利片 063
17. 硝苯地平片/233、282.硝苯地平缓释片 067
18. 氨茶碱片/175.氨茶碱缓释片 071
19. 头孢拉定胶囊/232.头孢拉定片 075
20. 碳酸氢钠片 079
21. 阿莫西林胶囊/65.阿莫西林颗粒/126.阿莫西林片 082
22. 双氯芬酸钠肠溶片/201、255、280.双氯芬酸钠缓释胶囊/231、256、281.双氯芬酸钠缓释片 087

说明:目录中各药品的序号与《国家基本药物目录》(2012版)中的序号对应一致;相同活性成分不同剂型的药品品种整理在一个目录项下,方便读者查询和比较。

23. 双嘧达莫片 092
25. 琥乙红霉素片/224. 琥乙红霉素胶囊 096
26. 枸橼酸喷托维林片 100
27. 醋酸泼尼松片 103
28. 盐酸乙胺丁醇片/75. 盐酸乙胺丁醇胶囊 106
29. 尼群地平片 110
31. 磺胺嘧啶片 114
32. 地西洋片 117
34. 盐酸氯丙嗪片 121
35. 卡马西平片 125
36. 醋酸地塞米松片/184. 地塞米松片 129
37. 盐酸二甲双胍片/180. 盐酸二甲双胍肠溶片/221. 盐酸二甲双胍肠溶胶囊/260. 盐酸二甲双胍胶囊 133
38. 盐酸异丙嗪片 139
39. 盐酸环丙沙星片/82. 盐酸环丙沙星胶囊 143
40. 盐酸普罗帕酮片 147
41. 苯妥英钠片 150
43. 舒必利片 154
44. 葡萄糖酸钙片 158
45. 复方氢氧化铝片 161
46. 盐酸克林霉素胶囊/283. 盐酸克林霉素片 163
47. 阿苯达唑片/90. 阿苯达唑胶囊 167
48. 盐酸多西环素片 171
49. 甲氧氯普胺片 175
50. 氢氯噻嗪片 179
51. 阿替洛尔片 183
52. 酚酞片 187
53. 联苯双酯片/162. 联苯双酯滴丸 190
54. 格列本脲片 193
56. 氯氮平片 197
57. 盐酸普萘洛尔片 201
58. 硫酸阿托品片 205
59. 奥美拉唑肠溶胶囊/167. 奥美拉唑肠溶片/222. 奥美拉唑钠肠溶片 208
60. 呋喃妥因肠溶片 213
61. 吡嗪酰胺片/148. 吡嗪酰胺胶囊 216
62. 克拉霉素胶囊/98. 克拉霉素片/135. 克拉霉素颗粒 220
63. 硝酸异山梨酯片 225

64. 苯巴比妥片 228
66. 艾司唑仑片 232
67. 尼莫地平片/152.尼莫地平胶囊 236
68. 复方利血平片 240
69. 阿普唑仑片 244
70. 格列吡嗪片/138.格列吡嗪胶囊 248
72. 盐酸苯海拉明片 251
73. 消旋山莨菪碱片 254
74. 呋塞米片 257
76. 枸橼酸铋钾颗粒/124.枸橼酸铋钾胶囊/195.枸橼酸铋钾片 261
77. 盐酸氟桂利嗪胶囊/164.盐酸氟桂利嗪片 264
78. 阿奇霉素片/88.阿奇霉素胶囊/119.阿奇霉素颗粒/265.阿奇霉素颗粒(Ⅱ) 267
79. 盐酸金刚烷胺片 272
80. 奋乃静片 276
81. 氟康唑胶囊/137.氟康唑片 280
83. 盐酸溴己新片 285
84. 盐酸维拉帕米片 288
85. 氢化可的松片/268.醋酸氢化可的松片 291
87. 茶碱缓释片 295
89. 螺内酯片 300
91. 辛伐他汀片 304
92. 制霉素片 308
93. 熊去氧胆酸片 311
94. 氯雷他定片/150.氯雷他定胶囊/284.盐酸氯雷他定胶囊/285.盐酸氯雷他定片 315
95. 盐酸地芬尼多片 319
96. 盐酸美西律片 322
97. 复方甘草片 326
99. 叶酸片 328
100. 利巴韦林片/249.利巴韦林胶囊 332
101. 醋酸甲萘氢醌片 336
102. 法莫替丁片/204.法莫替丁胶囊 339
103. 胶体果胶铋胶囊 343
104. 磷酸氯喹片 346
105. 复方地芬诺酯片 350
106. 替硝唑片/220.替硝唑胶囊 353
107. 盐酸哌唑嗪片 357
108. 口服补液盐散(Ⅰ)/121.口服补液盐散(Ⅱ) 360

109. 吲达帕胺片/210. 吲达帕胺缓释片 363
110. 乳酶生片 367
111. 盐酸胺碘酮片 369
112. 丙硫氧嘧啶片 373
113. 盐酸地尔硫草片 376
114. 盐酸赛庚啶片 380
115. 244、264. 阿莫西林克拉维酸钾片/212. 阿莫西林克拉维酸钾颗粒剂 384
116. 阿昔洛韦片/174. 阿昔洛韦胶囊 389
117. 甲状腺片 393
118. 己烯雌酚片 395
122. 对氨基水杨酸钠肠溶片 398
123. 格列美脲片 401
125. 氨苯蝶啶片 405
127. 苯磺酸氨氯地平片/198. 马来酸氨氯地平片 408
128. 吡嗪酮片 413
130. 醋酸甲羟孕酮片/267. 醋酸甲羟孕酮胶囊 416
131. 氯硝西洋片 420
132. 别嘌醇片 424
134. 酒石酸美托洛尔片 428
136. 盐酸多塞平片 432
139. 环孢素软胶囊/274. 环孢素胶囊 436
140. 马来酸依那普利片 441
141. 硫酸亚铁片/216. 硫酸亚铁缓释片 445
142. 枸橼酸他莫昔芬片 449
143. 甲巯咪唑片 452
144. 秋水仙碱片 455
145. 硝酸甘油片 458
146. 盐酸苯海索片 461
147. 碳酸锂片 464
149. 丙戊酸钠片 468
151. 米非司酮片 471
153. 头孢呋辛酯片/208. 头孢呋辛酯胶囊 474
154. 盐酸氯米帕明片 478
155. 乙酰唑胺片 482
156. 甲睾酮片 486
157. 维生素D₂软胶囊 489
158. 地高辛片 492

- 159. 盐酸特拉唑嗪片 496
- 160. 替加氟片/177.替加氟胶囊 499
- 161. 氟哌啶醇片 503
- 163. 五氟利多片 506
- 165. 盐酸左氧氟沙星片/209.盐酸左氧氟沙星胶囊/254.乳酸左氧氟沙星片/286.左氧氟沙星片 509
- 166. 盐酸倍他司汀片 514
- 168. 地红霉素肠溶片/183.地红霉素肠溶胶囊 517
- 169. 利培酮片 520
- 170. 柳氮磺吡啶肠溶片 524
- 171. 蒙脱石散 528
- 172. 腺苷钴胺片 531
- 173. 阿法骨化醇软胶囊/240.阿法骨化醇胶囊/241.阿法骨化醇片 535
- 176. 司莫司汀胶囊 540
- 178. 缬沙坦胶囊 543
- 179. 盐酸氨溴索片/235.盐酸氨溴索分散片/258.盐酸氨溴索胶囊 546
- 181. 多潘立酮片/276.马来酸多潘立酮片 550
- 182. 氨苯砜片 555
- 185. 多巴丝肼胶囊/269.多巴丝肼片 558
- 186. 氯化钾缓释片/217.氯化钾颗粒 562
- 187. 尼尔雌醇片 566
- 188. 齐多夫定胶囊/200.齐多夫定片 569
- 189. 硫嘌呤片 573
- 190. 盐酸昂丹司琼片 577
- 191. 乙胺嘧啶片 581
- 192. 阿立哌唑片/243.阿立哌唑口腔崩解片 584
- 194. 富马酸比索洛尔胶囊/248.富马酸比索洛尔片 589
- 196. 华法林钠片 593
- 197. 磷酸伯氨喹片 596
- 199. 奈韦拉平片 599
- 202. 盐酸吗啡片/237.盐酸吗啡缓释片 602
- 203. 佐匹克隆片 606
- 205. 磷酸可待因片 610
- 206. 羟基脲片 613
- 207. 石杉碱甲片/230.石杉碱甲胶囊 616
- 211. 硫唑嘌呤片 619
- 213. 白消安片 623

215. 富马酸喹硫平片 626
219. 司他夫定胶囊 629
223. 苯唑西林钠胶囊/245. 苯唑西林钠片 632
225. 甲氨蝶呤片 635
226. 聚乙二醇4000散 638
227. 劳拉西泮片 641
228. 磷霉素氨丁三醇散 644
229. 硫酸吗啡片/250. 硫酸吗啡缓释片 647
234. 盐酸阿米替林片 651
236. 盐酸布桂嗪片 654
238. 盐酸帕罗西汀片 657
239. 盐酸坦洛新(盐酸坦索罗辛)缓释胶囊 661
242. 阿卡波糖片/263. 阿卡波糖胶囊 665
246. 复方炔诺酮片 669
247. 复方左炔诺孕酮片 673
251. 硫酸氢氯吡格雷片 677
252. 麦角胺咖啡因片 680
253. 氢溴酸山莨菪碱片 684
257. 维A酸片 687
259. 溴吡斯的明片 690
261. 左甲状腺素钠片 694
266. 醋酸甲地孕酮片 698
270. 复方醋酸甲地孕酮片 701
271. 复方利血平氨苯蝶啶片 704
272. 复方磷酸萘酚喹片 707
273. 琥珀酸亚铁片 710
275. 环磷酰胺片 713
277. 米索前列醇片 716
278. 炔雌醇片 719
279. 乳糖酸克拉霉素片 722
287. 醋酸去氨加压素片 726
288. 拉米夫定片 729
289. 依非韦伦片 733

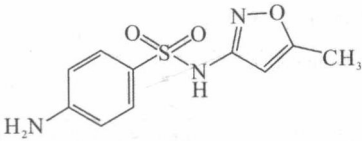
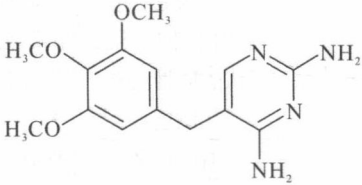
1. 复方磺胺甲噁唑片

1.1 品种基本信息

复方磺胺甲噁唑片为磺胺类抗菌药,是磺胺甲噁唑(SMZ)与甲氧苄啶(TMP)的复方制剂,其中SMZ可作用于二氢叶酸合成酶,干扰叶酸合成的第一步,TMP则作用于叶酸合成代谢的第二步,选择性抑制二氢叶酸还原酶的作用,两者合用可使细菌的叶酸代谢受到双重阻断。本品主要用于敏感菌所致的肠炎、支气管炎、中耳炎和尿路感染等。

基本信息见表 1-1:

表 1-1 复方磺胺甲噁唑片基本信息汇总

通用名	复方磺胺甲噁唑片	
英文名	Compound Sulfamethoxazole Tablets	
剂型规格	片剂,待评价规格:100mg:20mg(磺胺甲噁唑:甲氧苄啶)、400mg:80mg(磺胺甲噁唑:甲氧苄啶)	
主成分名称	磺胺甲噁唑(SMZ)	甲氧苄啶(TMP)
主成分化学名	N-(5-甲基-3-异噁唑基)-4-氨基苯磺酰胺	5-[(3,4,5-三甲氧基苯基)甲基]-2,4-嘧啶二胺
结构式		
分子式	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₃ S	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₃
分子量	253.28	290.32
CAS 号	723-46-6	738-70-5

续表

适应证	主要适应证为敏感菌株所致的下列感染： ①大肠埃希杆菌、克雷伯菌属、肠杆菌属、奇异变形杆菌、普通变形杆菌和莫根菌属敏感菌株所致的尿路感染 ②肺炎链球菌或流感嗜血杆菌所致2岁以上小儿的急性中耳炎 ③肺炎链球菌或流感嗜血杆菌所致的成人慢性支气管炎急性发作 ④由福氏或宋氏志贺菌敏感菌株所致的细菌性痢疾 ⑤治疗卡氏肺孢子虫肺炎,本品系首选 ⑥卡氏肺孢子虫肺炎的预防,可用于已有卡氏肺孢子虫病至少一次发作史的患者,或HIV成人感染者,其CD4淋巴细胞计数 $\leq 200/\text{mm}^3$ 或少于总淋巴细胞数的20% ⑦由产肠毒素大肠埃希杆菌所致的旅游者腹泻
原研/品牌	罗氏(产品权益后转移至Sun Pharmaceutical Industries Inc)/BACTRIM

1.2 国内外上市信息

本品最早由罗氏开发上市,商品名为BACTRIM,2001年罗氏将BACTRIM的所有权转让给了Woman's First Healthcare,2004年Sun公司从Woman's First Healthcare购买到了BACTRIM。批准情况见表1-2:

表 1-2 复方磺胺甲噁唑片国内外上市信息

批准国家	类别	内容
中国	国内上市的原研药品	进口原研药品:无 原研地产化药品:无
	国内上市国际公认的同种药物	国际公认同种药物进口:无 国际公认地产化药品:无
	其他进口	无
	国产批文	复方磺胺甲噁唑片922个批文,其中158个是小儿制剂
美国 (FDA批准)	原研批准信息	1973年7月,罗氏的片剂(商品名:BACTRIM)首先获得FDA批准上市,规格为400mg/80mg和800mg/160mg(磺胺甲噁唑/甲氧苄啶)。2001年,罗氏将BACTRIM的所有权转让给了Woman's First Healthcare;2004年,Sun公司从Woman's First Healthcare购买到了BACTRIM。因此,美国Sun公司的BACTRIM即为罗氏公司的产品,仅生产地变更了
	仿制药信息	前后共批有21家上市,目前上市的有Glenmark Generics、Aurobindo Pharma、Vintage、Amneal Pharms NY、Vista Pharms、Teva、Sun Pharm Inds和Monarch Pharms
	RLD信息	Sun Pharmaceutical的800mg/160mg(商品名:BACTRIM DS)为RLD

续表

批准国家	类别	内容
日本	参比制剂信息	Shionogi & Co., Ltd(盐野义制药,商品名:BAKTAR,1976年6月上市)(*a)、Chugai Pharmaceutical Co.,Ltd(中外制药,商品名:BACTRAMIN)(*b)片剂均为RLD,规格均为400mg/80mg
	仿制药信息	日本上市的有片剂和颗粒剂,片剂规格有400mg/80mg。目前除2家RLD外,上市的还有Tsuruhara Pharmaceutical Co.,Ltd(鹤原制药)的片剂,商品名为DAIPHEN
EMA	原研信息	无
	仿制药信息	无
英国	上市信息	有两种规格(磺胺甲噁唑/甲氧苄啶分别为400mg/80mg和800mg/160mg),2家公司上市:Actavis和Aspen Pharma
其他	上市信息	罗氏在意大利上市BACTRIM 160mg/800mg可溶片剂

1.3 理化性质

复方磺胺甲噁唑片的两种原料分别为磺胺甲噁唑和甲氧苄啶,基本性质见表1-3:

表 1-3 复方磺胺甲噁唑片原物理化性质

		磺胺甲噁唑	甲氧苄啶
pKa(25℃)		pKa=5.60	pKa=7.11
在各溶出介质中的溶解度 (37℃)		pH1.2:7.86mg/ml 以上 pH4.0:11.92mg/ml 以上 pH6.8:1.00mg/ml 以上 水:0.56mg/ml	pH1.2:1.52mg/ml 以上 pH4.0:0.47mg/ml 以上 pH6.8:2.02mg/ml 以上 水:0.45mg/ml
稳定性		水:未测定 各 pH 溶出介质中:在酸性至碱性溶出介质中稳定 光:在酸性溶液中,对光不稳定	水:稳定 各 pH 溶出介质中:在酸性至碱性溶出介质中稳定 光:在 96%乙醇中,氙灯下 6h 稳定
BCS 分类	世界卫生组织公布 (2005 年)	II	II
	NICHD 和 FDA 研究 归纳(2011 年)	IV	IV
	tsrlinc 网站	IV	IV*
	BDDCS 分类	/	/

*:低剂量规格时为高溶解性的化合物。

1.4 质量标准

复方磺胺甲噁唑片已收载入各国药典,具体见表1-4:

表1-4 复方磺胺甲噁唑片及原料各国药典收载信息

产品名称	收载药典
磺胺甲噁唑	ChP2015、USP36、EP8.0、BP2013、JP2016、IP2010
甲氧苄啶	ChP2015、USP36、EP8.0、BP2013、IP2010
复方磺胺甲噁唑片	ChP2015、USP36、BP2013、IP2010

1.5 溶出度标准

溶出度标准比较见表1-5:

表1-5 复方磺胺甲噁唑片各国溶出度测定方法比较

序号	不同国家	要求
1	中国	ChP2015:桨法,0.1mol/L盐酸溶液900ml,75rpm,30min,限度为70%
2	美国	USP36:桨法,0.1mol/L盐酸溶液900ml,75rpm,60min,限度为70%
		FDA推荐:同USP
3	日本	PMDA收载了4条溶出曲线,且CDE已翻译并公布,溶出度标准测定方法:桨法,以磷酸盐缓冲液(pH6.8)900ml,50rpm,45min,磺胺甲噁唑的限度为85%,甲氧苄啶的限度为80%

1.6 一致性评价策略

鉴于:

(1)原研药品未在国内上市。

(2)国际公认的同种药物未在国内上市。

(3)美国橙皮书中收载有Sun Pharmaceutical Industries Inc上市的BACTRIM DS,800mg/160mg为RLD(上市两个规格,另一个规格为400mg/80mg)。

(4)日本橙皮书收载了Chugai Pharmaceutical Co.,Ltd(中外制药)片剂(商品名:BACTRAMIN)为**b**,即参比制剂。

因此,建议以Sun Pharmaceutical Industries Inc在美国上市的400mg/80mg规格片剂(商品名:BACTRIM)或日本中外制药的400mg/80mg规格片剂(商品名:BACTRAMIN)作为参比制剂,进行参比制剂备案,申请一次性进口批文,完成自制品与参比制剂的一致性评价。

需要评价的其他规格均进行体外一致性评价。根据《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》，若同时满足以下条件，即试验规格制剂符合生物等效性要求、各规格制剂在不同pH介质中体外溶出曲线相似、各规格制剂的处方比例相似，则其他规格可以申请BE豁免。