

**境外已上市境内未上市药品临床技术要求  
(征求意见稿)**

药审中心

2020年4月30日

## 目录

一、背景.....	4
二、适用范围.....	4
三、临床评价基本逻辑.....	4
(一) 临床需求评估.....	4
(二) 有效性和安全性评价.....	5
1、明确临床数据来源.....	5
2、评估境外临床试验数据质量.....	5
3、了解生物药剂学与临床药理学特征.....	5
4、评估总体有效性和安全性.....	5
(三) 种族敏感性分析.....	6
(四) 基于中国患者获益风险评估进行决策.....	6
四、临床试验要求.....	7
(一) 境外原研药品.....	7
1、安全有效且无种族敏感性.....	8
2、安全有效但缺乏种族敏感性数据或存在种族敏感性.....	9
3、安全有效性数据不充分或显示无效存在安全性问题.....	9
(二) 境内外仿制药品.....	9
1、确定参比制剂.....	9
2、仿制药临床试验要求.....	10
(三) 特殊情形的考虑.....	10

1、国内已上市药品增加境外已批准新剂型、新给药途径、新规格 .....	10
2、国内已上市药品增加境外已批准新适应症 .....	11
3、境外已批准的复方药品中单药已在国内上市.....	13
4、罕见病及儿童用药 .....	13

## 一、背景

境外已上市药品进口或仿制，是解决我国患者对临床迫切需求领域药品的可获得性和可及性的重要手段。为加快境外已上市境内未上市原研药品及仿制药品研发上市进程，加强科学监管，并提高审评审批质量和效率，依据《药品注册管理办法》（总局令第 27 号）及其配套文件，结合《接受境外临床试验数据的技术指导原则》（2018 年 52 号文），制定对此类药品临床研究和评价的技术要求，为工业界、学术界和监管机构提供技术参考。

## 二、适用范围

本技术要求适用于境外已上市境内未上市的药品，主要包括两类情形：（1）原研进口的化学药品和生物制品；（2）国内外仿制的化学药品和生物制品。

## 三、临床评价基本逻辑

### （一）临床需求评估

应分析拟申报适应症在我国的疾病流行病学现状、疾病严重程度和预后，现有治疗手段及其局限性，明确该药品与国内现有治疗手段的比较优势，进而对中国患者临床需求的程度做出判断。

对用于临床缺乏有效治疗手段的危重疾病和罕见病治疗药品等，监管机构持鼓励态度，以解决公众用药可获得性为首要前提进行审评审批。

## （二）有效性和安全性评价

首先，应基于原研药品的全套临床研究数据，采用国际通行标准对药品的有效性和安全性进行科学评价。评价步骤为：

### 1、明确临床数据来源

主要包括两部分数据，一是用于注册的临床试验数据，二是上市后临床数据。同时要关注国外监管机构对原研药品的动态评估。

### 2、评估境外临床试验数据质量

科学评价前提是，临床试验按照国际通行 GCP 开展，且通过监管机构临床试验核查，保证临床试验数据具有真实性、准确性、完整性和可溯源性。但是，在监管机构无法对境外上市原研药品临床试验数据进行核查的情况下，可考虑接受境外先进监管机构（如美国 FDA，欧盟 EMA，日本 PMDA）的核查结果和结论。

### 3、了解生物药剂学与临床药理学特征

生物药剂学评价应关注剂型 BA/BE、食物影响和体外溶出曲线数据，临床药理学应关注 PK、PD、PK/PD 相关性、药物相互作用等，为临床安全有效应用提供依据。对可能存在 PK 和/或 PD 种族差异的潜在因素进行重点关注，评估药物应用于中国人群的适用性。

### 4、评估总体有效性和安全性

按照现行的有效性和安全性评价标准，对境外临床试验数据和上市后数据进行系统评价，确定研究药物的总体有效性和安全性，并评估获益是否大于风险。

### （三）种族敏感性分析

种族敏感性分析重点关注中国患者对药物治疗的反应与境外人群的差异及其可能带来的安全性和有效性影响。该分析应在首先确定药品总体人群获益大于风险的前提下，遵循ICH E5 指导原则要求对已有境外临床试验数据进行种族敏感性分析。种族敏感性分析的内容涉及相关体外、人体药代、药效、有效性和安全性等进行整体评价，判断中国患者人群在治疗反应方面与境外人群是否存在种族敏感性差异，并分析境外监管机构根据临床试验数据审评情况采取的监管措施。对于境外已经开展过充分的种族敏感性研究的，申请人在递交进口或仿制时还应考虑国内的实际情况，疾病和医疗实践是可能影响治疗反应的两大因素，故也应一并进行分析研判。

### （四）基于中国患者获益风险评估进行决策

在原研药品的全套临床研究数据足以支持该药品用于总体人群的获益大于风险的基础上，应基于中国患者与境外人群种族因素影响的数据分析，做出审评决策。如分析数据显示，中国患者治疗反应与总体人群结果一致，则可支持其上市；如存在差异，则需基于相关研究数据评估差异对中国患

者用药的安全性和有效性是否产生影响，产生影响的，应进一步评估申请人是否进行了针对性研究并采取了必要的措施以支持其用于中国患者，包括：种族因素相关的用法用量调整、禁忌、注意事项等内容，如在采用针对性措施后该药用于中国患者的获益大于风险，则可支持其上市。

#### **四、临床试验要求**

对于境外已上市境内未上市的药品，需结合药品具体情况，按照临床评价的基本逻辑对原研药品的临床研究数据进行充分评价，根据评价结果确定临床试验要求。对于不同研发背景的药品，其所需开展的临床试验应具体问题具体分析。

##### **（一）境外原研药品**

鼓励境外原研药品在临床早期研发阶段在中国开展同步研发，如以国际多中心临床研究的方式，在相同临床试验设计和实施条件下，对中国患者人群和境外患者人群同步开展人体 PK、PD、PK/PD、有效性和安全性等系统临床试验，将有助于获得种族因素影响相关的完整证据链的直接证据，有助于比较分析中国患者人群与全球总体患者人群在剂量-暴露-效应关系、有效性和安全性等方面是否存在差异以及差异的大小，有助于在发现差异时进行综合评估，在总体人群获益大于风险的基础上，基于不同患者人群数据分析及针

对性研究数据和措施，全面权衡药品用于中国患者临床获益/风险评估。

不同境外申请人对于原研药品的全球临床研发策略不同，导致申报资料递交时临床试验数据的内容和支持性程度不同，故应按照临床评价的基本逻辑，根据中国患者临床需求、已完成临床试验的研究数据、种族因素影响分析结果等，确定对境外原研药品的临床试验要求，主要包括以下3种情形：

#### 1、安全有效且无种族敏感性

经评估认为该药品安全有效且无种族敏感性的，可考虑豁免临床试验。全球数据可支持药品安全有效性，且不存在种族因素影响时，可接受国外数据作为支持中国上市的证据之一。

对于全球数据中已有中国人群PK、和/或PD、有效性和安全性数据，经分析认为其用于中国患者的获益大于风险的，可直接批准上市。

对于全球数据中没有中国人群相关数据，但有较充分的种族因素相关研究和分析数据且未见明显种族因素影响的药品，应具体问题具体分析：（1）用于严重或危及生命疾病、罕见病且无有效治疗手段的药品，或用于此类疾病且较现有治疗手段明显提高疗效或安全性等优势药品，可考虑在严格风险控制的前提下批准上市，并应开展上市后有效性



和安全性临床试验以支持药品全生命周期获益/风险评估。

(2) 较现有治疗手段未见明显临床优势的药品，应参考“四（一）2”项要求进行临床试验。

2、安全有效但缺乏种族敏感性数据或存在种族敏感性  
经评估认为该药品安全有效但缺乏种族敏感性数据或已有数据提示存在种族敏感性的，可考虑开展相关桥接性临床试验。全球数据缺乏种族因素影响相关研究和数据的，应开展必要的 PK，和/或 PD，有效性和安全性研究，以支持该药品上市申请。如全球数据可支持药品安全有效性，但存在种族因素对安全有效性评价影响的，则应开展剂量探索和确证性临床试验，以支持该药品的上市申请。

3、安全有效性数据不充分或显示无效存在安全性问题  
经评估认为该药品安全有效性数据不充分的，应考虑按新药要求开展必要的探索性和确证性临床试验。如有充分证据证明无效或安全性问题严重的，则不批准其在中国开展临床试验。

## （二）境内外仿制药品

### 1、确定参比制剂

仿制药研发时应首先确定参比制剂，通常应选择具有充分有效性和安全性数据的原研产品，且主要为欧盟 EMA、美国 FDA 和日本 PMDA 批准上市并被列为参比制剂的药品。同时，应根据“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）”要求，对所选参比制剂进行认定。

## 2、仿制药临床试验要求

对于境外已上市境内未上市药品的仿制药临床试验要求，需考虑原研药品临床评价结果及制剂学两个方面的因素。基于原研药品临床评价的结果，开展必要的中国患者人群临床试验的考虑与原研药品临床试验要求考虑一致（详见四（一））。对于制剂学方面评估，其临床技术要求需基于药品特点具体问题具体分析。

应考虑与原研产品制剂质量与疗效一致性。首先，应参照参比制剂遴选原则与程序确定参比制剂。其次，应根据药学和生物药剂学特征，通过研究证明仿制药品与原研产品质量与疗效一致性。如口服固体制剂，除进行与原研产品药学研究比较之外，还应参照已发布的技术要求，开展生物等效性研究等。对于复杂剂型（脂质体、微乳、外用制剂等），则尚需结合药物及适应症特点，在药学和非临床对比研究和评价的基础上，考虑必要的临床试验，以支持仿制药品与原研药品间疗效和安全的可比性评价。

### （三）特殊情形的考虑

1、国内已上市药品增加境外已批准新剂型、新给药途径、新规格

原研药品在中国上市 5 年以上，增加新剂型、新给药途

径、新规格用于原研药品已批准适应症的情形，如同时满足以下条件，可考虑基于境外临床试验数据评价情况，减或免临床试验：

(1) 已上市原研药品完成的中国患者临床试验数据及境外临床试验数据显示，该药品用于中国患者的获益大于风险，且与境外人群数据相比未见明显种族因素的影响；

(2) 递交的该化合物新剂型、新给药途径、新规格境外临床试验数据可用于充分评价其用于相同适应症人群的安全性和有效性。

(3) 递交的临床试验数据可供临床试验现场核查或提供了国外先进监管机构（欧盟 EMA、美国 FDA、日本 PMDA）核查相关证明性文件以支持该临床数据真实、可靠、完整。

## 2、国内已上市药品增加境外已批准新适应症

原研药品在中国已获批准用于某适应症 5 年以上，增加境外已批准的其它适应症的情形，如同时满足以下条件，可考虑基于境外临床试验数据评价情况，减或免临床试验：

(1) 已上市原研药品完成的中国患者临床试验数据及境外临床试验数据显示，该药品用于中国患者的获益大于风险，且与境外人群数据相比未见明显种族因素的影响；

(2) 拟申报适应症具有充分的境外临床试验数据支持其该适应症人群用药的安全性和有效性；

(3) 不同适应症之间在发病机制、病理变化等方面相

似；

(4) 拟新增适应症在国内外临床治疗学标准或医疗实践基本一致，不存在可能影响疗效和安全性评价的相关因素（如：针对相同疾病治疗的联合用药的用药剂量不同等）；

(5) 药品用于不同适应症的作用靶点相同；

(6) 境外临床试验数据显示该药品在不同适应症之间剂量-暴露-效应特征、疗效和安全性特征相似；

(7) 该药品安全窗较宽；

(8) 相同适应症在不同国家或地区的疾病病因或医疗实践等不完全一致时，开展的针对性桥接研究可支持对不一致相关影响的评价，如：不同感染性疾病的致病菌谱不完全相同，同时，不同国家或地区间致病菌对抗生素的耐药情况也可能存在不同，因此，如考虑采用境外数据支持新适应症申报时，还应针对性开展该药品对于中国临床分离株的体外抑菌试验等作为支持性证据之一。

(9) 递交的临床试验数据可供临床试验现场核查或提供了国外先进监管机构（欧盟 EMA、美国 FDA、日本 PMDA）核查相关证明性文件以支持该临床数据真实、可靠、完整。

如存在以下情形，通常不支持采用境外数据批准新适应症申请：

(1) 对于疾病病因、病理变化等差别较大（例如：抗凝药品用于心血管疾病和下肢深静脉血栓性疾病；免疫抑制

剂用于皮肤疾病、消化系统疾病、风湿免疫疾病、肿瘤等)；

(2) 原研药品对于不同适应症疾病的疗效差异较大(例如：TNF  $\alpha$  抑制剂在不同适应症中的疗效存在较大差异)；

(3) 其它。

综上，因涉及疾病和药物等多维度复杂因素，在采用境外数据支持新适应症申请时，需在提供充分数据的基础上具体问题具体分析，建议申报前与监管机构进行沟通。

### 3、境外已批准的复方药品中单药已在国内上市

境外已上市复方药品的单药均在国内上市，如同时满足以下条件，可考虑基于境外临床试验数据评价情况，减或免临床试验：

(1) 已上市单药完成的中国患者临床试验数据和境外临床试验数据显示，该药品用于中国患者的获益大于风险，且与境外人群数据相比未见明显种族因素的影响；

(2) 递交的该复方药品境外临床试验研究符合国内外复方药物临床研究相关技术指导原则建议，且相关临床试验数据可用于充分评价其安全性和有效性。

(3) 递交的临床试验数据可供临床试验现场核查或提供了国外先进监管机构（欧盟 EMA、美国 FDA、日本 PMDA）核查相关证明性文件以支持该临床数据真实、可靠、完整。

### 4、罕见病及儿童用药

临床尚缺乏有效治疗手段的罕见病用药、儿童适应症或

儿童剂型等特殊领域的药品，可参考相关管理规定和技术指导原则执行。