

快速了解 DMF

DMF 是提交给 FDA 的文件，它可以用来提供有关一种或多种人用药品的制造、加工、包装和贮藏中使用的设施、工艺和物料的详细机密信息。DMF 的提交并无法律和 FDA 的规章要求，提交与否完全由持有人自行决定。DMF 中的信息可以用来支持 IND、NDA、ANDA、其他 DMF、出口申请或以上文件中任何一种文件/申请的修订和补充。

撰写 DMF 是为了让文件持有人以外的另一方引用这些资料，但是文件内容并不泄露给另一方。当申请人需要引用自己的资料时，应该直接引用包含在自己的 IND、NDA、ANDA 中的 DMF 的信息，而不是另外建立一个新的 DMF。

DMF 有 5 种类型：

- I 生产地点、厂房设施、操作步骤和人员
- II 原料药、原料中间体及生产过程中使用的物料，或制剂
- III 包装材料
- IV 辅料、着色剂、香料、香精，或生产过程中使用的物料
- V FDA 认可的参考信息

DMF 列表

FDA 已归档 DMF 汇总见附件

DMF 状态

列表中所示的 DMF 状态解释如下：

- “A” =激活状态 (Active)。该 DMF 可用，未被终止。
- “I” =非激活状态 (Inactive)。该 DMF 已被持有者或 FDA 终止。
- “P” =该 DMF 待行政审核。
- “N” =未分配编号 (Not an assigned number)。可能原因包括：持有者在 DMF 行政审核期间撤回该 DMF 或 DMF 被转移至另一中心审核。

这些状态不表示该 DMF 是否已进行技术内容审核。 caowk@126.com

DMF	指	南	见
http://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm122886.htm , 中文翻译见 http://d.dxy.cn/detail/1485376			

第二类 DMF 原料药、原料中间体及生产过程中使用的物料，或制剂

最常见的莫过于第二类 DMF。该种 DMF 应限于一个原料药中间体、原料药、制剂或用于制备它们的物料中的一种。具体内容如下：

1. 原料药、原料药中间体及生产过程中使用的物料

包括原料药中间体和生产控制中所有重要步骤。具体可参考以下指导原则：

Guideline for Submitting Supporting Documentation in Drug Applications for the Manufacture of Drug Substances.

Guideline for the Format and Content of the Chemistry, Manufacturing, and Controls Section of an Application.

2. 制剂

通常，提交 IND、NDA、ANDA 或出口申请中应有制剂成品的生产步骤和控制措施。如果这些信息不能以 IND、NDA、ANDA 或出口申请的形式提交，可采用 DMF 的形式提交。具体可参考以下指导原则：

Guideline for the Format and Content of the Chemistry, Manufacturing, and Controls Section of an Application.

Guideline for Submitting Documentation for the Manufacture of and Controls for Drug Products

Guideline for Submitting Samples and Analytical Data for Methods Validation

GDUFA 及完整性评估（CA: completeness assessment）

当一个第二类 DMF 被作为 API 在 ANDA 中首次引用时，FDA 需对其进行 CA，只有通过完整性评估的 DMF 方可被 ANDA 引用。完整性评估收费法案即 GDUFA (Generic Drug User Fee Act)。

一份 DMF 只需缴纳一次费用。

DMF 费最好在 ANDA 提交前至少 3 个月进行缴纳，防止 ANDA 审评受影响。

当 ANDA 提交至 FDA 后，OM(office of management)将检查缴费情况，如 DMF 未交费，OM 将通知 ANDA 发起人(sponsor)，此时，还有 20 个自然日的宽限期用于交费。费用缴纳之后，ANDA 将按照费用结算日重新排队审评，DMF 同时开始排队进行 CA。如仍不缴费，FDA 将拒收该 ANDA。

值得一提的是，FDA 并不会在意费用缴纳者，ANDA 发起人或 DMF 持有者缴费均可接受。

当 DMF 费用缴纳后，CA 即被触发，DMF 排队等待评估。CA 主要指南及依据如下：

[Guidance for Industry Initial Completeness Assessments for Type II API DMFs Under GDUFA](#)

如 DMF 费用已缴纳且通过 CA，该 DMF 状态将变为“available for reference”。这些 DMF 也将被列在 [The available for reference list](#) 中，该表每周更新一次。

当 ANDA 审评完成时，DMF 的状态必须是“available for reference”。如不是，该 ANDA 将以技术原因为由被拒收，且只退回 75% 的 ANDA 提交费用。

按 GDUFA，一个 DMF 审评费应为 21, 340 美元。

关于 GDUFA 及 CA 更详细的内容见 FDA 官网，关于 GDUFA, CA, eCTD 后续将根据法规详谈。

caowk@126.com

美国仿制药随笔（一）：ANDA 与 Orange Book

一、ANDA

1、ANDA（Abbreviated New Drug Application）定义：

21CFR 314.92 对于 ANDA 是这么定义的：

“Drugproducts that are the same as a listed drug. For determining the suitability of an abbreviated new drug application, the term "same as" means identical in active ingredient(s), dosage form, strength, route of administration, and conditions of use, except that conditions of use for which approval cannot be granted because of exclusivity or an existing patent may be omitted.”

即：仿制药需要在原料药、剂型、规格、给药途径和使用条件（除非因专利问题无法做到使用条件相同）等方面与已上市药品相同。

不仅如此，仿制药还需要跟原研药在质量、作用和适应症（intended use）上与原研药一致，故又被称为通用名药或非专利药。他们在 FDA 的申请被称为“Abbreviated New Drug Application”，是因为所仿制的原研药生产商已经做了动物和人体的相关实验并证明了药物的安全性和有效性，因此仿制药申请不需要重复这些实验，只需要科学地证明仿制的药品与原研是生物等效的即可。

开发仿制药的目的是最终达到临床上的可替代性，即 Therapeutically Equivalent（治疗等效）。仿制药因免去了前期大量的临床前和临床相关实验以及商业广告投入，因此仿制药的价格往往比原研药要低很多，既可以减轻患者的经济负担，又可以降低政府的医疗成本，正所谓“物美价廉”。

2、仿制药的基本要求：

仿制药的基本要求是要实现仿制药与原研药的治疗等效（Therapeutic Equivalence），而仿制药要实现与原研药的治疗性等效，不仅需要与原研药药学等效，还需要与原研药能够生物等效。

(1) 药学等效 (Pharmaceutically Equivalence):

主要包括：

- a. 活性成分必须与原研药相同。
- b. 剂型与原研药相同。(若原研药是片剂，那么仿制药也必须是片剂，不能做出胶囊或其他剂型。FDA 甚至还要求仿制药的外形与外观，与原研药要保持近似但又不能够完全雷同。参阅：仿制药仿得太像也是错：阿斯利康 PK 瑞迪)
- c. 规格与原研药相同（如原研药是 30mg，那么仿制药品也必须是 30mg）。
- d. 服用方式相同，例如原研药是口服，那么仿制药也必须是口服。
- e. 使用条件需要相同。
- f. 仿制药的强度、纯度、质量等方面与原研药相同。
- g. 仿制药的生产条件需要原研药相同。

对于一般口服制剂来说，FDA 不要求仿制药的辅料（一些特定的关键辅料除外）与原研药一样，但是对于注射剂来说，仿制药的辅料（缓冲液、防腐剂、抗氧化剂除外）是需要与原研药保持一致的。

(2) 生物等效(BE, Bioequivalence):

是指仿制药和原研药到达人体的时间和速度是相当的。通常证明生物等效的一个常见的方法是测定仿制药到达健康人体（24-36 名）血液所需的时间和血液浓度，如果仿制药能够在同样的时间内将同样量的活性成分传输到人体的血液中，则视为二者等效（关于 BE 后续会详细介绍，在此不再赘述）。

二、橙皮书(Orange Book)

1、橙皮书简介

做 ANDA 申报之前，橙皮书是首先必须要了解的。

橙皮书列出了 FDA 根据联邦食品、药品和化妆品法案（FD&CAct）基于安全和有效性原则批准上市的药物，又叫 Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations，第一版的印刷版本于 1980 年 10 月出版，因第一版的颜色是橙色的，从那之后，就被称作是橙皮书。关于橙皮书的由来，还有一个小小的趣事。感兴趣者可参阅药闻药事之前的文章：FDA 橙皮书与万圣节的趣事。

2、橙皮书的使用

橙皮书中列出了哪些药物可以作为原研药或参比制剂供仿制药企业仿制，同时橙皮书还提供

了药物市场状态、专利等详细信息。

在检索时，可以通过药物的活性成分、商品名、申请号、申请公司等方式在 FDA 网页上查找产品的信息。以阿司匹林为例，见下图

第 1 列：市场状态（Marketing Status），注明该产品是处方药（RX）、非处方药（OTC）或是停产状态（Discontinued）。

第 2 列：产品的活性成分（Active Ingredient）。

第 3 列：商品名（Proprietary Name）。

第 4 列：申请号（Application No.）。FDA 赋予的每一个产品申请的申请号码，后面再递交与该产品的相关申请或变更文件时，需要注明该申请号码。

第 5 列：剂型（DosageForm）。

第 6 列：给药途径（Route）

第 7 列：规格（Strength）。

第 8 列：治疗等效性代码（TE Code）。

3、橙皮书治疗等效性代码（TE Code）

治疗等效性代码（TE Code），是为便于使用者能够快速了解 FDA 是否对已批准的产品进行了生物等效性评估，与其他的药学等效产品（第一字母）是否生物等效，以及提供 FDA 评估的额外信息（第二个字母）。分为两类，一类是 A 类药物，一类为 B 类药物：

(1) A 类药物：FDA 认为与其他的药学等效产品是治疗等效的(英文原文: A drug product that FDA considers to be therapeutically equivalent to other pharmaceutically equivalent products)，这又分为两种情况：

第一种情况是：没有已知的或者潜在的生物等效性问题。

根据药物剂型不同，通常分为：

AA——以传统剂型不会出现生物等效性问题

AN——雾化吸入性溶液和粉末

AO——注射性油剂)

AP——注射水溶液或静脉非注射水溶液

AT——局部用药物

另一种情况是：有实际的或潜在的生物等效性问题，但是这些问题已经通过体内或体外支持性的生物等效性数据证实，问题已解决。(英文原文: Actual or potential bioequivalence problems have been resolved with adequate in vivo and/or in vitro evidence supporting bioequivalence.)。

AB——这类药物通常被指定为 AB，这类药物是橙皮书中最为常见的。

(2) B 类药物：

是 FDA 认为尚无充足的等效性证据来解决该药物与其他药学等效药物的生物等效问题。这些问题不是由活性成分引起，一般是由剂型引起的。因此相对于其他药学等效的药物，这类药物未被认为 是治疗等效的药物。这些产品根据各自的特点被指定为 BC,

BD,BE,BN,BP,BR,BS,BT,BX or B

(英文原文：Drugproducts that the FDA does not, at this time, consider to be therapeutically equivalent to other pharmaceutical equivalent products. i.e., products, for which actual or potential bioequivalence problems have not been resolved by adequate evidence of bioequivalence. Often the problem is with specific dosageforms rather than with the active ingredients. These are designated BC, BD, BE, BN, BP, BR, BS, BT, BX or B)。

其中：

BC—缓释制剂（胶囊剂、注射剂和片剂）(Extended-releasedosage forms, i.e.,capsules, injectables and tablets)

BD—Active ingredients & dosageforms with documented bioequivalence problems. 活性成分和制剂已有生物等效性问题

BE—缓释制剂 (Delayed-release oral dosage forms)

BN—气雾剂或喷雾剂 (Products in aerosol-nebulizer drug delivery system)

BP—活性成分和制剂具有潜质的生物等效性问题 (Active ingredients and dosage forms with potential bioequivalence problems)

BR—提供全身吸收的栓剂或灌肠剂 (Suppositories or enemas that deliver drugs for systemic absorption)

BS—有药品标准缺陷的制剂 (Products having drug standard deficiencies)

BT—具有生物等效性问题的外用产品 (Topical products with bioequivalence issues)

BX—数据不足以确认疗效等效的制剂 (Drug products for which the data are insufficient to determine therapeutic equivalence)

(详 细 可 在 FDA 官 网 查 阅 :

<https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/ucm079068.htm#ticode>)

4、橙皮书更新频率

每日更新：新的仿制药批准及专利信息。

每月更新：每月更新的内容有新药的批准和新的专利信息，以及药物变更信息，包括活性成分、规格、剂型、复用方式、TE 代码、商品名等方面变更信息。

每年更新：每年会出版一次橙皮书。

美国仿制药随笔（二）：GDUFA 简介

名词解释：

GDUFA (Generic Drug User Fee Act), 仿制药企业付费法案

PDUFA (Prescription Drug User Fee Act), 处方药企业付费法案

PAS (Prior Approval Supplement), 须预先批准的补充申请

一、GDUFA 产生背景

GDUFA 于 2012 年 10 月 1 日被美国国会通过，在此之前，法律（即 PDUFA 法案）只要求 NDA 生产商在申报 NDA 时需要缴纳费用。然而，随着仿制药申请数量的增加，FDA 的有限监管资源已不能满足越来越多的仿制药申报需求，2012 年积压的新仿制药申请约为 2800 个，而仿制药的审评时间接近 30 个月，远远低于新药审评时间（新药审评时间：标准审评 12 个月，优先审评：6 个月）。

为使公众更快地获得安全有效的仿制药并降低成本，美国国会借鉴实施 PDUFA 的成功经验，制定了 GDUFA。

GDUFA 要求制药企业向 FDA 支付仿制药申请的审查费和检查设施成本费，帮助 FDA 增加资源和人员用于减少积压、缩短仿制药申请安全审查所需的平均时间，并增加风险检查，而相应地 FDA 则承诺加快仿制药的审评速度，并增加审评流程的透明性和可预测性（predictability）。

二、GDUFA 的适用范围及费用类型

GDUFA 要求：所有向美国境内销售的制剂和 API 生产商都需要缴纳一定的费用，费用包括以下几个方面：

1. 积压费

2012 年 10 月 1 日前已向 FDA 递交的申请但尚未获批的生产商，需要递交一次性的积压处理费用，该费用只适用于 GDUFA 实施的第一年（2012.10.01-2013.9.30）。

2. DMF 费

在 2012 年 10 月 1 日及以后第一次被 ANDA 或 PAS 申请引用的 API DMF，需要缴纳一次性的费用，不管此 DMF 之前是否被 FDA 审阅过。

3. ANDA 与 PAS 申请费

在 2012 年 10 月 1 日及以后每一份 ANDA/PAS 在递交时需要缴费。

4. 场地费

ANDA/ANDA/PAS 中涉及的制剂和原料药工厂，需要进行自我登记并每年缴纳年费（PET 生产商除外）。

三、GDUFA 的更新和收费标准

GDUFA 每五年进行一次更新，但收费标准是每财年更新（FDA 的财年为每年 10 月 1 日至次年 9 月 30 日）。

收费标准根据每年通货膨胀率及 CPI 指数等指标调整后的费用总额，除以估算出的当年可能的 ANDA/PAS 申请份数和工厂总数。

在 FDA 内部评估时会结合上一年的申请和注册的工厂数量，估算过程需要向国会递交，并且通过联邦公报向大众报告。下图为 GDUFA 收费计算方式举例。



GDUFA 费用计算方式，来源：识林

从上图可知，GDUFA 收费的总额是不变，申请量越少、注册的工厂数越少，平摊到每份申请或每个工厂的费用则越高。

收费	2017财年	2016财年	2015财年	2014财年	2013财年
ANDA费	\$70,480	\$76,030	\$58,730	\$63,860	\$51,520
PAS费	\$35,240	\$38,020	\$29,370	\$31,920	\$25,760
DMF费	\$51,140	\$42,170	\$26,720	\$31,460	\$21,340
API境内场地费	\$44,234	\$40,867	\$41,926	\$34,515	\$26,458
API境外场地费	\$59,234	\$55,867	\$56,926	\$49,515	\$41,458
FDF境内场地费	\$258,646	\$243,905	\$247,717	\$220,152	\$175,398
FDF境外场地费	\$273,646	\$258,905	\$262,717	\$235,152	\$190,398

FDA 的 GDUFA 收费表（2013-2017 财年）

如图，2017 年的费用比 2016 年财年费用有所下降，一份 ANDA 申请降了 5000 多美金。原因是 FDA 预期 2017 财年提交的 ANDA 数量将有所增加。

四、GDUFA 对行业带来的好处及影响

GDUFA 是制药行业与 FDA 谈判协商的结果。谈判的结果是行业同意支付以上的费用，FDA 做出一系列的承诺：如提高审评效率，增加流程透明度，解决积压等

一系列量化的指标（Performance Metrics），具体如下：

1. 指标 1：解决积压

FDA 承诺 2017 年底完成 90% 的 ANDA 申请、批准前变更、批准后修订积压的审评，FDA 2016 年的年报显示 FDA 已提前完成了这一目标。

2. 指标 2：提高效率

2.1 提高 ANDA 审评效率 (ANDA Review Efficiency Enhancements)

2.1.1 完整回复函 (Complete response letter)

从 2012 年 10 月 1 日开始，FDA 完整回复函通过向企业签发完整回复函的方式及时跟企业进行沟通。完整回复函包括 FDA 各个审评部门、不同的审评专家对 ANDA 申请完整的审评意见。对于各专家在 ANDA 审评过程中的一些容易更改的缺陷，FDA 会通过电话快速跟企业沟通，以方便企业及时改正一些容易更改的缺陷。

2.1.2 加强跟企业的沟通 (Controlled correspondence)

FDA 承诺 2015 年目标收到 ANDA 申请后 4 个月内完成 70% 的信息沟通；2016 年收到 ANDA 申请后 2 个月内完成 70% 的信息沟通；2017 年收到 ANDA 申请后 2 个月内完成 90% 的信息沟通。

2.1.3 电话会议 (Teleconference)

电话会议是 FDA 提供的另外一种便于仿制药生产商及时更正信息的一种方式，在签发第一轮完整回复函 10 个工作日内，ANDA 生产商可以通过书面申请与 FDA 进行电话会议，以解释或澄清回复信中的相关问题。

2.1.4 发布拒收标准 (Refusal to Receive Standards) 指南

除此之外，FDA 还发布拒绝接受标准指南 (Refusal to Receive Standards) 告知制药公司哪些缺陷将会导致 ANDA 申请被拒收(若 ANDA 被拒收，FDA 将会扣除 25% 的申请费用，约 10 万人民币左右)。因此为了避免资金浪费，申请商需要确保 ANDA 申报不会被 FDA 拒收。

2.1.5 加快专利挑战 (Paragraph IV) 仿制药申请的审评

在 GDUFA 实施的前两年，FDA 会加快进行专利挑战的仿制药申请的审评，具体可参考 CEDER's MAPP 5240.3.

2.1.6 ANDA Review Metrics

GDUFA 每 5 年更新一次，考虑到前期的申请积压，GDUFA 实施的前两年主要是解决文件积压的问题，尤其是加快对进行专利挑战的仿制药申请，GDUFA 实施第 3 年开始 FDA 承诺会在收到 ANDA 申请后在 15 个月内对 60% 的申请采取行动；从第 4 年开始在 15 个月内对 70% 的申请采取行动；在第 5 年在 10 个月内对 90% 的 ANDA 采取行动。在审评期间若申请商递交变更申请或修订，根据变更的性质，审评时间将另行计算 (因篇幅有限，此处不多累述)。不管怎样，从最初 ANDA 审评时间 30 个月甚至更长的时间到 10 个月，确实很大的一个进步。

2.2 提高 DMF 审评效率 (DMF Review Efficiency Enhancements)

FDA 将采用与 ANDA 申请审评同样的方式加快 DMF 的审评，包括进行完整性评估、早期通过电话形式沟通 DMF 文件中容易更改的缺陷，电话会议的方式解释

DMF 审评回复信函中的相关疑问。

3. 指标 3：现场检查（Inspection Metrics）

FDA 承诺结合基于风险评估科学方法，对境内外制剂或原料药工厂每两年一次的现场 cGMP 检查。即根据风险评估的结果可能会调整检查的频率。有三类工厂将被优先检查：

风险高的工厂首先安排检查；

从来未被 FDA 检查过的工厂也会优先检查；

提交了 ANDA 并且 ANDA 文件已经过审阅并处于可批准或可暂时批准的工厂。

检查最终的目标是对美国境内外的工厂一视同仁，不会因为工厂在境外而放松对其监管。因此从现在开始 DMF 或 ANDA 生产商需要注意了，平时工作过程中加强 cGMP 培训，需要时刻谨记数据完整性的重要性，该写的 SOP 需要写，该记的时候需要及时记，说不准那天 FDA 就过来检查了，当然更重要的是对自己的产品负责。

4. 指标 4：推动监管科学（Regulatory science）的发展

创造更多用于评估产品安全性、有效性、质量和性能的新工具、新标准和新方法。继续开发口腔吸入、皮肤病的局部外用和胃肠药物产品的新生物等效性方法，继续开发以科学为基础的产品开发、上市后仿制药产品评价的方法。如 2016 年发布了 22 份新的针对特定产品的生物等效性指南，修订了 19 份指南。目前吸入剂产品已有 15 份指南可供药企参考。

五、GUFDA 缴费的时间及不缴费的后果

若申请商不及时缴费将会产生什么后果？GUFDA 做了如下规定：

1. 若在 ANDA 提交 20 个日历日内未能缴纳 ANDA 费用，则视同该申请未被接收。
2. 若 ANDA 引用的 DMF 不及时缴费，将导致 ANDA 被拒收。
3. 若 ANDA 中涉及的生产场地不及时缴费，同样会导致 ANDA 被拒收。

简而言之：若不及时缴纳 ANDA 申请相关费用，即使 ANDA 递交了，FDA 也将会按照拒收处理。