



印度医药制品的准入要求概述

A Brief Introduction to Market Access Requirements for Pharmaceuticals in India

文/深圳市标准技术研究院 姜婷 向雪

摘要

本文概述了印度的医药制品的市场准入相关内容，包括监管体系、药品的市场准入机制、生物药品的市场准入机制等相关内容。

关键词

印度；药品；准入；

Abstract

This article gives an introduction to the market access requirements for pharmaceuticals in India, which includes the regulatory system and market access requirements of pharmaceuticals and biologics.

Key words

India; pharmaceuticals; Market Access;

印度医药行业的飞速发展，一方面与政府重视培育本国制药产业的国际化竞争力有关，如印度鼓励和支持制药企业的原料药以通过国际认证的形式进入国际市场；另一方面，也与其制定的医药行业发展战略、相关刺激措施以及法律法规等市场准入体制息息相关。

1. 监管体系

印度对医药业的监管体系分为国家和邦两个层面。主要的国家药品监管机构为健康与家庭福利部（MOHFW）下属的中央药品标准控制组织（CDSCO）、化学品与石化产品部下设的国家药品价格局（NPPA）与化学品与石化品司（DCP）以及环境与森林部（MoEF）下属的基因工程评估委员会（GEAC）。除了国家层面的监管机构外，印度还有35个邦层面的食品药品监管机构。邦立机构负责对CDSCO监管范围以外的其他产品进行注册、对生产工厂进行授权并且开展大量的质量监控与审查工作。

1.1 法律基础

目前，印度涉及药品与化妆品生产、销售、进口、出口以及临床研究的法律主要有：

- 药品与化妆品法（The Drugs and Cosmetics

Act, 1940）；

- 药品与化妆品法律（The Drugs and Cosmetics Rules, 1945）；

- 制药法（The Pharmacy Act, 1948）；

- 药品与神奇药物法（The Drugs and Magic Remedies (Objectionable Advertisement) Act, 1954）；

- 麻醉药与神经性物质法（The Narcotic Drugs and Psychotropic Substances Act, 1985）；

- 医药与盥洗品法（The Medicinal and Toilet Preparations (Excise Duties) Act, 1956）；

- 药品（价格控制）令（The Drugs (Prices Control) Order 1995 (under the Essential Commodities Act)）。

1.2 药品分类

为了便于监管，《药品与化妆品法》将药品进行分类列入不同的清单（schedule）进行管理。

- 清单C、C1（Schedule C and C1）：生物制品及特殊产品，例如血清及疫苗等；

- 清单H、L（Schedule H and L）：血管注射剂、抗生素、抗菌药等处方药；

- 清单G（Schedule G）：主要为抗组织胺剂；

- 清单X（Schedule X）：麻醉药。

其中，处方药收录在清单H与X中；清单G中的药

表1 各类型审批通过的时间

监管机构	审批类型 (Approval)	所需时间估计
印度药品控制署 (DCGI)	进口注册审批	6~9个月
印度药品控制署 (DCGI)	新药注册审批	12~18个月
印度药品控制署 (DCGI)	医疗器械申请 (Application) 与审批	大约需要12个月
临床试验审批		
印度药品控制署 (DCGI)	在印度开展研究的审批	2~4周 [*] 8~12周 ^{**}
印度药品控制署 (DCGI)	进口试验供应 (import trial supplies) 的试验许可证	2周
伦理委员会	不同研究场所的伦理委员会审批	4~6周 (同时进行的情况下)
外贸理事总会 (DGFT)	将临床试验样品出口到印度以外国家的许可	额外的2~4周

^{*} 临床试验的方案已通过美国、英国、瑞士、澳大利亚、加拿大与日本审批
^{**} 其他国家的申请

品虽然不属于处方药，但是需在标签上标注“注意：非经医生指示，服食此药有危险”；生产这三类清单药品的企业应本着自愿的原则不向公众作广告。处方药清单内没有收录的药品都属于非处方药。

1.3 注册类型及审批时间

在印度，需要进行审批的注册类型大致分为进口药品注册、新药注册、医疗器械注册、临床试验审批以及生物制品注册。各类型申请审批通过的时间如表1所示。

2. 药品的市场准入要求

2.1 相关定义

(1) 本部分所述的“药品” (Drugs)¹为：

- 所有供人或动物内用或外用的及用于诊断、治疗、减轻或预防任何人体或动物的疾病或不舒适的医药品，包括用于人体驱虫（如蚊子）的制剂；
- 意图用于影响人体结构或任何功能或用于消灭引起人体或动物（害虫）的物质（非食品类），可能随着时间的推移被中央政府通过官方公报通告特殊指定；
- 所有用于药品的组份，包括空的明胶胶囊；
- 所有用于药品的组份，包括空的明胶胶囊、以及所有供人或动物内用或外用的及用于诊断、治疗、减轻或预防任何人体或动物的疾病或不舒适的器械，其可能随着时间的推移被中央政府通过官方公报通告特殊指定。

(2) 本部分所述的“新药” (New drugs)²为：

- 在某种程度上未在印度使用的，即未在标签上被描述、推荐、建议，并且未被当局认为有效和安全的药品（依据本条例定义的，包括药物原料）；假设其受限使用已被当局批准；

- 已经被当局批准，现打算以改良的或新的要求上市，即：适应症、剂量、剂型（包括缓释剂型）和给药途径的药品；

- 固定剂量组合的两种及以上的药品，其中的单个药品已经单独核准上市，现提出首次以一种固定剂量的组合上市，或者其改变固定剂量的比率，以达到某些新要求，即：适应症、剂量、剂型（包括缓释剂型）和给药途径。

此外，相关的豁免情况包括：

(i) 所有的疫苗应被作为新药，除非其基于条例21被当局授权；

(ii) 某种新药自起首次获得许可后的四年内其应一直被认为为新药，除非其被列入印度药典。

依据以上定义，在以下范围内的药品均被划入新药的范畴：

- 之前未出现在印度市场上的药品；
- 新的适用的治疗症状或剂量的药品（未在印度市场上出现过）；
- 两种及以上药品的新的固定剂量排列；
- 任何首次被印度许可年限低于4年的药品，除非其被列入印度药典（the Indian Pharmacopoeia）；
- 所有的疫苗，除非被DCGI另行公告通知。

¹依据印度《1940年药品和化妆品法案》第3部分“定义”

²为依据印度的《1945药品和化妆品条例》的122E部分

2.2 上市的许可要求

依据印度的法律法规的相关规定，所有在印度销售的药品均需要完成相应的审批认证程序，通常情况下，需要完成以下三步：①向DCGI申请并获得新药上市许可申请（new drug approval, NDA）；②之后（或不需要完成①的情况下）向DCGI申请获得进口药品注册证书（an import drug registration certificate）；③获得进口许可证（an import license），方可销售。其中，②和③依据《1945药品和化妆品条例》的rule 21~30的规定完成。

值得注意的是，印度的新药的上市许可不仅针对药品本身的注册，制造商还应针对其制造的厂房进行注册。境外的药品制造商可经由印度境内授权的授权机构（authorised agents）完成。针对新药的许可，并未有一个清晰固定的批准时间表，印度官方给出的大致的批准时间为12~18个月。

2.3 新药的上市许可要求

2.3.1 新药的审批认证要求

印度的新药上市批准，借鉴了美国的模式，其调研型新药申请（Investigation New Drug, IND）的批准时间约为16~18周，伦理委员会的评估时间约为8~12周。具体流程如图1所示。

(1) CTD模式

与欧美日等发达国家类似，新药在印度向DCSCO进行新药上市许可申请（New drug approval, NDA）需要依据CTD的模式来提交。然而与欧美等国家不同的是，印度针对以下药品仅认可CTD的提交模式：制造/进口的新药；修改的缓释制剂（即使已被DCSCO批准超过4年）；依据《1945年药品和化妆品条例》的时间表Y的附件VI的条款(a)中的固定剂量排列。只是其提交的CTD的详略情况不同而已。

具体而言，CTD的内容包括：

- 模块1行政管理和处方信息；
- 模块2通用的技术文件概述，包括质量总体概述、非临床研究概述、临床研究总结等方面的内容；
- 模块3质量，包括资料汇总、参考文献等；
- 模块4非临床研究报告；
- 模块5临床研究报告。

(2) 新药需要提交的信息

新药需要提交的信息依据《1940年药品和化妆

品法案》的FROM 44中的要求来完成，其具体的要求可参考法案的Schedule Y中要求的内容。

(3) 注意事项

CTD提交内容需要注意以下几点：

- 信息需清楚、明确；
- 应预留合适的边缘供装订，以免遗漏相关内容；
- 正文和表格中的字体应该标准并且可读。推荐正文使用12号的Times New Roman的字体，表格的表头和正文使用9号和10号的Times New Roman的字体；
- 所有的缩写应在第一次出现时列出全称，并且应在卷宗的末端全部列出；
- 参考文献应依据向生物期刊统一的稿件投递要求撰写；
- 提交一份硬拷贝（hard copy）和三份软件拷贝（soft copies），如光盘（PDF格式）；硬拷贝（hard copy）：每卷应标贴申请的企业名称、申请的日期、药物名称，和卷宗的编号；
- 推荐使用多个的文档/装订，而不推荐将其全部装订/打包在一个超大的文档中；

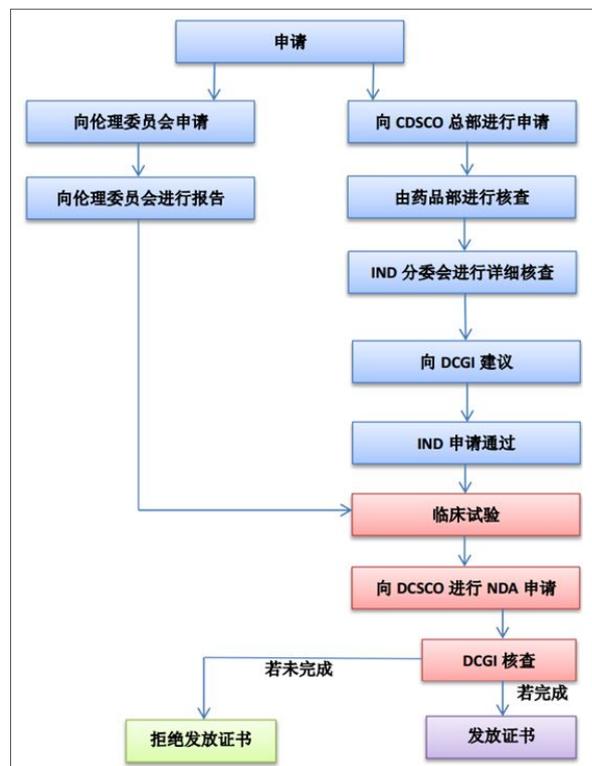


图1 新药批准上市的途径

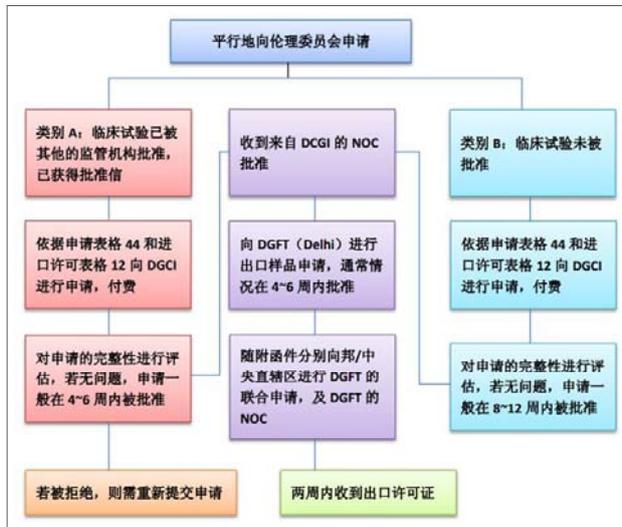


图2 临床研究流程图

- CD应用记号笔标注其申请公司名称、申请日期、药物名称；
- 申请者应保存副本以供CDSCO要求时提供。

2.3.2 临床研究

在IND申请通过后，即可进入临床研究阶段。临床研究依据Schedule Y的要求，具体而言，临床研究可被分为两类，一类为类别A（category A），此类临床可在美国、英国、瑞士、澳大利亚、加拿大、德国、南非、日本和欧盟这几个国家/地区进行，一旦这些临床研究在这些国家/地区完成，则可在印度申请简化流程（fast tracking），最长只需要8周即可批准，而类别B（category B）则不可，批准时间最长可达18周。其大致的过程如图2所示。

其中，临床 I 期的目的是评估调研型新药的初始的安全和耐受性；临床 II 期的主要目的是评估药品针对特定的表征或研究中的某些特定情况下病人的表征的效力，确定与药物相关的短期的副作用和风险；临床 III 期的主要目的是验证或确认治疗的效果；临床 IV 期又称为上市后的监管，它是药品安全、效力和剂量的保障，主要包括额外的药物-药物的相互作用，剂量反应或安全研究等等。还有一点值得注意，针对某些特殊人群，如儿童、孕妇、哺乳期妇女、大龄病人、有肾病和其他脏器衰退的病人，需要提供其他的相关信息。

2.3.3 药品注册证书

所有制造、销售和分销的药品都需要为获得药品注册证书（an import drug registration certificate），

新药的申请需要针对每个产品填写FORM 40，最后获得药品注册证书（FORM 41）。其具体需要提交的信息参考Schedule D(I)和Schedule D(II)。

以下几点需要注意：

- 所有药品均需要进行注册，除非其在原产地，和/或其他的主要国家已被注册；
- 在任何与注册事宜（如制造过程、包装、标签或者测试等）相关的改变发生的30天内，制造商或其授权代表应告知当局（licensing authority）；
- 若关于公司组成和/或注册地址/工厂的经营管理等相关事宜有所变动，制造商或其授权代表应立刻通知当局。

2.3.4 进口许可证

为获得进口许可证（an import license），印度当局将授权相关的机构对制造商和制造地点进行核查，制造商的新药需要填写申请进口许可证的表格FORM 8和9（依据《1945药品和化妆品条例》Schedule X模式的新药应提交FORM 8A和9A），最后获得进口许可证（FORM 10/10A）。进口许可证的有效期为自发证之日起3年。

3. 新生物药品的市场准入要求

3.1 生物药品上市许可

印度生物药品审批上市的过程不同于美国FDA，而是与欧盟EMA的药品上市许可（MA）类似。FDA对生物制品采用了一条专门的申请途径——生物制品许可证申请（BLA），使其与新药申请（NDA）区分开来。印度新生物制品的上市许可没有专门与NDA进行区分，而是服从NDA的流程与要求，但是对各申请步骤提交的文件进行了专门针对生物制品质量、安全、功效的额外规定。印度生物制品上市许可的最大不同在于，除了印度药品控制署（DCGI）对药品上市进行最终许可外，申请者还需同时获得其他几个中央机构监管机构的许可，增加了申请的复杂程度。

以下以重组类生物药品为例，说明新生物药品的上市许可的主要流程（图3），生物药品的临床前试验、IND申请等其他环节的流程与要求可结合参考新药的上市许可要求。

在印度，生物药品，尤其是基因重组类生物药品的监管除了《药品与化妆品法》对其进行约束外，

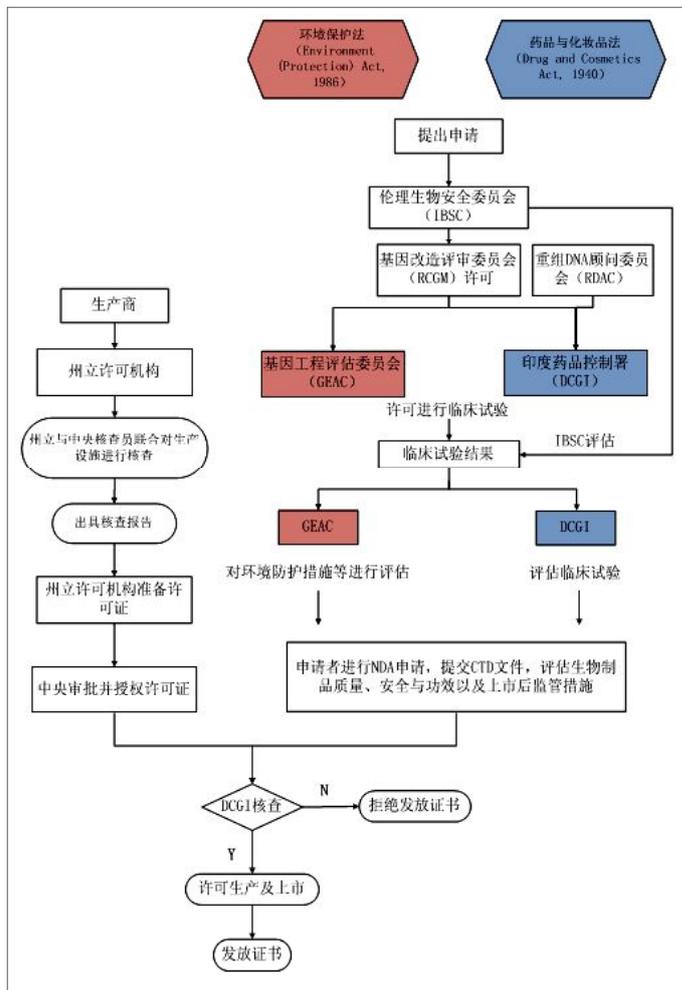


图3 生物药品上市许可流程

《1986环境保护法》(EPA) 还从环境污染的角度对其进行了法律规定。因此, 申报者在进行上市申请时, 除需遵守药品与化妆品法的规定外, 还需严格按照化境保护法案等其他涉及生物药品安全的法律要求进行。申报者提交申请后, 伦理生物安全委员会 (IBSC) 首先对申请进行评估, 由科学与技术部的生物技术部门 (DBT) 下属的基因处理评审委员会 (RCGM) 对其进行许可; 基于临床前试验数据, RCGM 将会决定是否向印度药品控制署 (DCGI) 进行临床试验的推荐, 同时, 重组DNA顾问委员会 (RDAC) 也会对申报者提交的试验方案进行评估, 并决定是否向DCGI推荐; DCGI批准进行临床试验, 申报者将临床试验结果进行汇总, IBSC对其进行伦理评估, 并将结果提交至DCGI与基因工程评估委员

会; GEAC与DCGI将分别从环境角度与临床试验数据角度决定是否认可并通过申报者的临床试验结果; 临床试验结束后, 申报者汇总所有数据以CTD文件的形式进行NDA申请; 地方机构联合中央机构对生产设施进行核查, 核查通过后结果申报评估的结果最终许可进行生产及上市销售。在药品上市期间, DCGI与GEAC可能提出药品监督的强制性条件。按照EPA的规定, 生物药品可获得GEAC最初2到3年的许可, 之后可在最初申请的基础上进行许可更新。

从该流程我们可以看出, 生物药品的审批涉及多个中央机构以及地方监管机构的审批, 比药品的审批流程更为复杂。

3.2 生物仿制药上市要求

(1) 定义

CDSCO于2012年出台的《生物仿制药指南》对生物仿制药/相似生物制品 (similar biologic) 的定义为: “通过基因工程技术生产的生物制品/药品, 其安全、功效与质量与已获得印度DCGI上市许可的参考生物制品具有相似性; 参比生物制品的安全、功效与质量是应基于完整资料的评估并且参比制品在印度应具有安全使用的历史。”

(2) 监管机构及概况

同生物药品的监管一样, 印度对生物仿制药的监管由多个国家监管机构负责。CDSCO负责对药品的安全、功效及质量进行评估; DBT下属的RCGM负责监督基因重组类生物制品的研发及预临床试验数据的评估; GEAC则着重从环境的角度对申报药品进行评估。

生物仿制药的生产及上市审批涉及多个机构的参与, RCGM与CDSCO在对其进行审批时采用类似于仿制药品的简略申请途径, 基于不同情况不同分析 (case by case) 的原则, 这点也与欧盟的相似生物制品的审批一致。2012年, CDSCO正式出台了《生物仿制药指南》, 明确了对生物仿制药与原研生物药品的安全、功效及质量进行相似性比较的原则及内容, 提出了在进行生物仿制药上市申请时除需证明相似性之外, 还需提供简化的预临床与临床试验数据的要求。^[7]