

盐酸纳曲酮片增加酒精依赖适应症 可行性研究报告

二〇二〇年七月

目 录

第一章 总论	1
第一节 项目概况	1
第二节 项目建设单位概况	2
第三节 项目建设目标	3
第四节 可行性研究报告编制依据	4
第二章 项目提出的背景及建设的必要性	5
第一节 项目提出的背景	5
第二节 项目建设的必要性	7
第三章 市场分析与投资前景	8
第一节 市场分析	8
第二节 投资前景	10
第四章 项目实施方案	11
第一节 主要研究内容	11
第二节 实施方案	11
第五章 项目组织管理	21
第六章 项目实施进度安排	22
第七章 投资估算及资金筹措	23
第一节 投资估算	23
第二节 资金筹措	23
第八章 效益分析	24
第九章 风险分析	26
第一节 风险识别	26
第二节 风险估计	27

第三节 风险防范措施	27
第十章 结论	29

第一章 总论

第一节 项目概况

一、项目名称

盐酸纳曲酮片增加酒精依赖适应症项目

二、建设地点

北京市丰台区 北京华素制药股份有限公司研发中心

三、建设内容

本项目拟增加盐酸纳曲酮片酒精依赖适应症，主要通过完成盐酸纳曲酮片的仿制药一致性评价的方式增加；

仿制药一致性评价研究包括原料及制剂的药学研究、原料药及制剂的质量研究以及生物等效性的体内 BE 研究。包括原料的质量分析，制剂的小试、中试、生产工艺验证以及不同研究阶段的质量研究，体内生物等效 BE 研究，最终实现盐酸纳曲酮酒精依赖适应症的增加。

四、总投资

本项目总投资估算为 1,610 万元，其中药学研究（含制剂、质量研究及设备购置）1,300 万元，生物等效的体内研究 300 万元，申报审评费 10 万元。

五、经济和社会效益评价

本项目为非生产项目，实施期内不直接产生经济效益，但研发项目获批上市后将取得良好的经济效益和社会效益。根据世界卫生组织公布的《2018 全球酒精与健康报告》显示，中国酒精使

用障碍(包括酒依赖及酒精有害使用)的 12 个月患病率为 4.4%，其中男性为 8.4%，女性为 0.2%；酒精依赖的 12 个月患病率为 2.3%，其中男性为 4.4%，女性为 0.1%。该报告特别关注了中国酒精性肝病（ALD）的上升趋势。依据以上数据推测我国有酒精使用障碍人群约 6,000 万，而酒精依赖人群近 4,000 万，因此该项目研发完成后，将使广泛的人群受益，能降低酒精使用障碍和酒精依赖相关社会问题的发生率。

同时从一致性评价的角度看，可提高产品竞争力，扩大产品在戒毒市场的占有率，对企业发展起到推动作用。

第二节 项目建设单位概况

一、建设单位名称

北京华素制药股份有限公司

二、单位法定代表人

侯占军

三、建设单位概况

1989 年 11 月，北京华素制药股份有限公司（以下简称：北京华素制药）以北京四环制药厂的名义注册成立，经过多年的发展，于 2007 年更名为北京华素制药股份有限公司。北京华素制药始终本着“依靠科技进步、依托军事医学科学院、走高科技发展之路”的主要原则，不断向市场推出新药、特药。目前拥有 19 种新药，包括国家一类新药 2 种，二类新药（原）5 种。在神经精神类、心血管类、口腔咽喉类药品生产、营销方面具有明显的竞争优势。现设有处方药事业部、非处方药和保健品事业部、生

产研发事业部三个业务部门及人力资源部、财务部、行政部、信息部和业务发展部等五个职能部门。现有 900 多名员工，其中：销售人员占 75%，生产研发人员占 20%，大专以上学历者 60%，专业结构以医学、药学为主，兼有市场营销、企业管理、财务管理等专业。中层以上管理人员大学本科以上学历占 95%。

自建厂以来就以其严格的质量管理体系在业内闻名，2013 年更是所有制剂剂型品种全部通过了新版 GMP，随后每年 GMP 复核检查均符合要求。良好的质量基础造就了北京华素制药良好的品牌美誉度，北京华素制药销售收入和利润近几年都有了快速增长，“华素”品牌更连续多次被认定为北京市著名商标，并且是中国驰名商标。多年来，北京华素制药内抓管理、外拓市场，重合同、守信誉，取得了良好的经济效益和社会效益。

第三节 项目建设目标

本项目将严格按照国家新增适应症的法规政策要求，制定本项目的研发策略，首先评估原研在该领域有充分的临床有效性和安全性研究，再者该适应症的用法用量与我公司已上市阿片防复吸适应症一致，不存在人种的代谢差异，因此初步判断该项目可以通过完成仿制药一致性评价的方式增加酒精依赖适应症。

根据仿制药一致性评价的要求，开展全面的体外药理学研究评价和体内生物等效性研究（BE），期间将在体外药理学研究结束后提交 BE 备案，取得备案号；体内 BE 研究结束后，取得生物等效的临床研究报告，申报 CDE 并取得仿制药一致性评价通过的补充申请批件。项目实施完成后，本公司的盐酸纳曲酮片达到与原

研质量和疗效一致，实现原研的可替代，从而增加酒精依赖适应症，扩大的患者人群，拓宽市场，促进北京华素制药的快速发展。

第四节 可行性研究报告编制依据

- 1、《中华人民共和国国民经济和社会发展第十三个五年规划纲要》
- 2、《医药工业“十三五”规划》
- 3、国家有关法律、法规、规划及产业政策
- 4、现行有关技术经济规范、标准和定额资料
- 5、《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》（国发〔2015〕44号）
- 6、2016年3月5日发布的《国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》
- 7、国家食药总局关于落实《国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》有关事项的公告（2016年第106号）
- 8、赫尔辛基宣言
- 9、中华人民共和国药品管理法
- 10、国家临床试验质量管理规范
- 11、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

第二章 项目提出的背景及建设的必要性

第一节 项目提出的背景

一、酒精依赖适应症的研发现状

原募集资金项目“盐酸纳曲酮片增加酒精依赖适应症”的研发计划是 2018 年 10 月开展验证性临床研究，但由于依照北京市政府的相关要求，2017 年北京华素制药原料药生产车间搬迁河北沧州生物医药园，导致该品种原料药至今停产，临床试验药物无法制备，因此项目计划未能按期执行。

近年来国内开展阿坎酸、戒酒硫等新药品种抗酒精依赖临床试验均以失败告终，其主要原因是临床试验难度大，治疗终点指标难以确定，临床病人脱靶现象严重。

文献显示，酒精成瘾依赖的作用机制如下：①酒精间接兴奋阿片类受体，产生吗啡样效应；②酒精提高阿片受体对内源性阿片物质的敏感性；③酒精代谢产物乙醛与儿茶酚胺结合可以生成阿片受体激动剂。内源性阿片系统作用于脑内的奖赏区，引起强大的奖赏效应，这是药物依赖和强迫觅药行为的生物学基础。这与盐酸纳曲酮片已上市适应症作用机理相同。

二、盐酸纳曲酮片产品情况

盐酸纳曲酮片（5mg）最早于 1997 年 4 月 26 日获得新药证书和生产批件（批准文号：（97）卫药试字 X-19 号），2000 年 4 月 24 日转正式生产，正式生产批准文号：国药准字 X20000296。2002 年 7 月 10 日由国家药品监督管理局统一换发批准文号为国药准字 H20000296。2002 年 11 月 29 日获得 50mg 盐酸纳曲酮片

的批准文号：国药准字 H20020666。5mg 规格盐酸纳曲酮片的再注册日期为 2015 年 9 月 10 日；50mg 规格再注册日期为 2016 年 1 月 15 日。该品种于 1984 年由 TEVA 公司在美国率先上市，其酒精依赖适应症于 1995 年获批。2019 年 8 月，盐酸纳曲酮片新增入选《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》，作为目前国内唯一拥有盐酸纳曲酮片生产批件的企业，我认为此品种的未来市场还是十分值得期待的。

三、生物医药的政策

《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》（国发〔2015〕44 号）、《国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》（国办发〔2016〕8 号）明确指出，仿制药是指具有与原研药品相同的活性成份、剂型、规格、**适应症**、给药途径和用法用量的药品。

根据仿制药一致性评价的政策及 CDE 新颁布的《境外已上市境内未上市药品临床技术要求》征求意见稿的意见，经咨询相关专家，认为通过一致性评价的方式可增加酒依赖适应症，同时能降低大规模临床试验的风险和投资费用。

按照国家食药总局关于落实《国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》有关事项的公告（2016 年第 106 号）要求，盐酸纳曲酮片开展一致性评价势在必行。盐酸纳曲酮片增加新型毒品适应症项目提交临床许可申请时，要求按照总局关于发布化学药品新注册分类申报资料要求（试行）的通告（2016 年第 80 号文）补充药学研究资料。如果不开展本品的一致性评价很难按要求补充全面的研究资料。

第二节 项目建设的必要性

一、可促进我国医药产业发展

《中华人民共和国国民经济和社会发展第十三个五年规划纲要》指出，继续推进健康中国建设。深化医药卫生体制改革，坚持预防为主方针，建立健全基本医疗卫生制度，实现人人享有基本医疗卫生服务，推广全民健身，提高人民健康水平。完善基本药物制度，深化药品、耗材流通体制改革，健全药品供应保障机制。

根据 WHO《2018 全球酒精与健康报告》，我国酒精使用量不降反增，没有实现世界卫生组织降低酒精用量，提高人民健康的目标，因此该项目的实施为国内酒精依赖人群提供有效的治疗，对促进我国医药产业的发展具有重要作用。该项目的实现方式为仿制药一致性评价，符合工业和信息化部于 2016 年 10 月 26 日发布的《医药工业发展规划指南》中推动重点领域质量提升的要求。

二、有利于企业自身发展壮大

本项目的建设，将增加产品的适应症，拓展市场，增大企业的市场占有率，提高企业的经济效益。根据北京华素制药的发展规划和经营目标，本项目的建设将是公司扎实仿制药一致性评价研发基础，加快生产产业升级，使企业在精神神经领域找到新的增长点也能为企业今后的发展壮大积累丰富的市场运作和经营管理经验。

因此，该项目的建设符合发展规划要求，有利于促进我国医药产业的发展，市场前景广阔，项目的建设是必要的。

第三章 市场分析与投资前景

第一节 市场分析

一、酒精依赖病症的发病情况

酒精消费不仅能够导致人们患上慢性连续性的酒精依赖症，还可增加人们罹患 200 多种疾病的危险，包括肝硬化和某些癌症。此外，有害饮酒可导致暴力和损伤，具有潜在的致死危险。世界卫生组织公布的《2018 全球酒精与健康报告》显示，在全球范围内，超过四分之一的 15-19 岁青少年是饮酒者，总量约有 1.55 亿。报告同时发现一个趋势：15-19 岁青少年饮酒量正在赶上更高年龄段的人，20-24 岁之间的年轻人经常饮酒，甚至达到了人生中的饮酒最高峰。在这份报告中，中国被“点名批评”，成了反面教材。因为在全球范围内饮酒普遍下降的大趋势下，中国不降反升。报告中指出，中国人均酒精消费量增加，戒酒率下降。中国人均酒精消费量在 2005 年、2010 年和 2016 年分别为 4.1 升、7.1 升和 7.2 升，增幅 76%。中国终身戒酒率从 2005 年的 50.9% 下降到 2016 年的 42.1%。

二、酒精依赖症的作用机制及临床表现

酒精依赖间接或直接涉及大脑多个神经递质系统，如内源性阿片受体、 γ -氨基丁酸、谷氨酸、多巴胺和 5-羟色胺等系统以及其他一些神经肽等。目前，虽然酒精依赖的具体机制仍未完全明了，但中脑腹侧背盖区(VTA)-伏隔核(Nac)-前额皮层(PFC)是成瘾性物质引起奖赏效应的最后通路，同时也是研究酒精依赖的重要脑区。

酒精依赖是长期过量饮酒引起的中枢神经系统严重中毒，临床表现为对酒的渴求和经常需要饮酒的强迫性体验，停止饮酒后常感心中难受、坐立不安，或出现肢体震颤、恶心、呕吐、出汗等戒断症状，恢复饮酒则这类症状迅速消失。

三、酒精依赖的药物治疗方法

在酒精依赖临床治疗上，目前主要的指导原则是减轻急性戒断症状以及降低复发率。现在临床上对酒瘾复发干预药物中，美国 FDA 批准用于酒精依赖辅助治疗的药物有三种：戒酒硫、阿坎酸和纳曲酮。戒酒硫可显著提高那些主动寻求治疗的酒精依赖患者操守率，但该药物的顺从性影响其临床效果，因为它可产生较危险的戒酒硫 - 酒精反应并具有肝脏损害和中枢神经毒性危害，而导致实际上能付诸实施的病人较少并且可能有更多患者中断治疗。阿坎酸（acamprosate）为一合成化合物，是神经递质 GABA 的一种结构类似物，在欧洲已作为治疗酒精依赖与复发的临床用药（美国 FDA 于 2004 年已批准其为酒精依赖辅助治疗药物），其主要作用于中枢，阿坎酸治疗酒精依赖及复发的确切作用机制尚待充分阐明，而阿坎酸在国内组织的大型临床试验以失败告终。

由于内源性阿片受体系统在酒精奖赏特性中发挥了关键性作用，因此阿片受体拮抗剂在酒精依赖治疗上机理明确，Ellen 等人的研究显示：在临床总体评价中，纳曲酮要优于戒酒硫和阿坎酸。

四、盐酸纳曲酮治疗酒精依赖的作用机制及优势

纳曲酮是阿片受体拮抗剂，能明显减弱或完全阻断阿片受体，对 mu、delta、kappa 三种阿片受体均有阻断作用，对已戒断的阿片成瘾者能解除对阿片的身体依赖性，使其保持正常生活。纳曲酮作为阿片受体拮抗剂直接通过内源性阿片受体系统在酒精奖赏

特性中发挥了关键性作用，治疗机理明确。2014年5月14日《美国医学会杂志》的一项 Meta 分析研究显示，治疗酒精使用障碍（AUD）的药物疗效并不一致，在已被 FDA 批准治疗 AUD 的药物中，口服纳曲酮片（50mg/d）在减少酒精使用方面的证据最为充分。

第二节 投资前景

根据国家卫生和计划生育委员会 2010-2013 年中国居民营养与健康监测数据显示，我国成年居民的饮酒率达 35.1%，饮酒者平均酒精消耗量 22.4g/日，成年居民中过量饮酒率为 10.3%。2015 年 2 月北京市卫计委的数据显示北京市人群过量饮酒率达到 16%。国家统计局人口统计显示，2013 年我国 15-64 岁人口数量为 100,582 万人，则过量饮酒的人为 10,058 万，保守估计过量饮酒中只有 30% 认识到并参与酒精依赖治疗，推算我国酒精依赖治疗人群有 3,000 万以上。而根据 2018 年世界卫生组织抽样调查报告，我国的酒精依赖疾病的人群可能达到 4,000 万人。这也与报告中我国饮酒量增加的数据相一致。在我国酒文化的历史悠久，人们对于戒酒的认识仍有待提高，随着文化和社会的发展，未来酒精依赖市场的潜力巨大。

第四章 项目实施方案

第一节 主要研究内容

盐酸纳曲酮片增加酒精依赖适应症项目通过一致性评价的方式完成，一致性评价研究的具体内容包含两个方面：

1、盐酸纳曲酮片的药学一致性研究

根据一致性评价的研究要求，体外药学研究内容包括：参比制剂研究、溶出曲线方法学研究、原料药及处方工艺研究、质量标准及稳定性研究等几大块的内容。

2、盐酸纳曲酮片的体内 BE 研究

根据以药代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，纳曲酮片的体内 BE 研究至少应该包含空腹和餐后给药的 BE 研究，同时应进行预 BE 研究。

第二节 实施方案

盐酸纳曲酮片增加酒精依赖适应症项目通过一致性评价的方式完成，下面针对研究的主要内容做具体介绍。

一、项目目标

1、进行盐酸纳曲酮片仿制药一致性评价的体外药学研究，完成 BE 备案，取得备案号；

2、进行盐酸纳曲酮片的体内 BE 研究，完成空腹和餐后给药的 BE 研究，申报 CDE，取得一致性评价批件。

二、项目详细工作内容

1、体外药学研究

(1) 参比制剂研究

依据《普通口服固体制剂参比制剂选择和确定指导原则》选择美国橙皮书中持证商为 MALLINCKRODT INC 的盐酸纳曲酮片 50mg 作为参比制剂，参比制剂已经在仿制药参比制剂目录(第八批)发布。针对参比制剂进行剖析：

1) 参比制剂的物理性质

①外观解析主要包括片形、大小、颜色、刻痕、是否包衣；

②重量：素片、包衣增重。当包衣膜会影响溶出时最好研究包衣膜的厚度与增重范围。包衣增重可通过将包衣膜用刀片刮除后称重确定；

③水分。尤其对于湿度敏感药物，需进行水分控制；

④硬度：包衣片、素片；

⑤片重差异；

⑥片厚。有时也要注意片厚，与原研相同辅料，在相同的硬度下片子的厚度有明显差异，有可能是辅料的选择不对或工艺参数不合理，反映了可压性的差异。

2) 辅料用量

3) 原料药性质，包括粒径、晶型、晶形。原料药的晶形、粒径对制剂的溶出影响非常大。

4) 溶出现象

溶出现象包括溶蚀、崩解或者介于两者之间。将原研品放入溶出介质中，通过目测、拍照的方法确定颗粒大小、颗粒轻重、可溶性辅料的溶解时间、辅料堆积的现象，从而为处方或者工艺开发提供参考。

5) 制备工艺分析

(2) 原料药研究

根据 USP、BP 及参比制剂的杂质谱，对进口原料的物理（粒度、流动性等）及化学性质（稳定性等）进行剖析，以指导后期处方工艺开发。

(3) 制剂处方工艺研究

通过对原料及参比制剂处方工艺的剖析，分析判断参比制剂采用的制粒工艺，以参比制剂为目标，采用 QBD 的理念进行小试、中试及 3 批生产放大与工艺验证，实现处方工艺的产业化。

(4) 质量研究

检索并了解美国、日本、英国等各国药典对盐酸纳曲酮及片的质量标准的收载情况，根据《化学药物质量研究指导原则》要求，对比各标准的优劣，同时结合参比制剂的杂质谱，摸索能有效反映自制产品质量的检测方法，并进行全面系统的方法学研究，最终和参比制剂进行全面质量对比研究。本品质量研究是本项目的难点所在，纳曲酮合成起始原料蒂巴因属精麻管制类药物，原料药进口周期长、价格十分昂贵；且药品质量研究涉及 30 余个杂质对照品，大部分为管制类化合物，购置困难大，自制周期长、成本高。

(5) 稳定性研究

根据《仿制药一致性评价申报资料的要求》考察原料、参比和自制制剂的加速和长期 6 个月的稳定性，确保自制产品与参比制剂质量一致或相当。

(6) BE 备案

完成全部体外药学研究后，按照要求登陆国家食品药品监督

管理总局“化学药 BE 试验备案信息平台”，填写备案信息，提交备案资料，获取备案号。

2、体内 BE 研究

依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本品需进行空腹和餐后给药的生物等效性（BE）试验。

2.1 本项研究内容

2.1.1 试验目的

预试验：本研究以北京华素制药股份有限公司研发生产的盐酸纳曲酮片为受试制剂，以 MALLINCKRODT INC 持证的盐酸纳曲酮片为参比制剂，评价在空腹状态下二者是否为生物等效制剂，用以验证分析方法、评估变异程度、优化采样时间，以及获得初步的安全性信息。

正式试验：

主要研究目的：本研究以北京华素制药股份有限公司研发生产的盐酸纳曲酮片为受试制剂，以 MALLINCKRODT INC 持证的盐酸纳曲酮片为参比制剂，评价在空腹和餐后状态下二者是否为生物等效制剂，为临床安全、合理用药提供理论依据。**次要研究目的：**观察受试制剂在中国健康受试者中的安全性。

2.1.2 试验设计

研究分三部分：预试验、空腹试验、餐后试验。均采用单中心、随机、开放、单剂量、交叉对照设计。

2.1.3 随机方法和随机表

根据筛选顺序确定受试者入组顺序。随机表由统计单位应用 SAS 软件按 1:1 区组随机产生，依据入组顺序将受试者随机分 2

组。该随机数据具有重现性，所设定的随机种子参数需要保存。

2.1.4 受试者入选条件和筛选指标

在获取志愿者书面知情同意后，在试验-7~-1天进行筛选体检，检查内容包括：人口学数据、问诊、既往病史、体格检查、生命体征检查、实验室检查、12导联心电图、胸部X线、酒精呼气试验、尿液药物筛查。

2.1.5 清洗期

口服本品，纳曲酮的消除半衰期（ $t_{1/2}$ ）为4h，代谢产物6 β -纳曲醇的消除半衰期（ $t_{1/2}$ ）为13h，因此清洗期（给药间隔）初步设定为7天，大于7个 $t_{1/2}$ 。

2.1.6 安全性评价指标

体格检查、生命体征检查、实验室检查、心电图检查结果，试验中观察到的和受试者主诉的不良事件等。

2.2 受试者的选择

本研究拟纳入中国健康成年受试者，年龄大于18周岁，男女均有。根据中国药典《药物制剂人体生物利用度和生物等效性试验指导原则》（2015年版）、CFDA《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》（2016年第61号通告）、本研究采用单中心、随机、开放、单剂量、交叉对照设计。

2.3 试验过程

2.3.1 预试验

试验第1天、第8天8:30左右，由经主要研究者授权的研究人员按随机编码表发放受试制剂或参比制剂，受试者空腹用药，用240ml \pm 10ml温开水送服。受试者用药前1h及用药后1h内禁

止饮水（试验药物给药时的 240ml 水除外），用药后保持上身直立状态 2h，其他时间可适量饮水。

2.3.2 空腹试验

试验第 1 天、第 8 天 8:30 左右，由经主要研究者授权的研究人员按随机编码表发放受试制剂或参比制剂，受试者空腹用药，用 240ml±10ml 温开水送服。受试者用药前 1h 及用药后 1h 内禁止饮水（试验药物给药时的 240ml 水除外），用药后保持上身直立状态 2h，其他时间可适量饮水。

2.3.3 餐后试验

试验第 1 天、第 8 天 8:00 左右受试者开始摄入标准餐，25 分钟内进食完毕。上午 8:30 左右，即受试者在开始用餐后 30 分钟，由经主要研究者授权的研究人员发放受试制剂或参比制剂，用 240ml±10ml 温开水送服。受试者用药前 1h 至用药后 1h 内禁止饮水（试验药物给药时的 240ml 水及标准餐的饮品除外），其他时间可以按需饮水。服药后至少 4 小时内不得进食，保持上身直立状态 2h。受试者在每一研究阶段的同一时间按计划摄入标准餐。

2.4 生物样品采集、储存与分析

生物样品采集由临床试验机构在给药后规定时间点进行，样品采集完成后离心分离血浆待检测。生物样品检测分析采用高效液相色谱串联质谱联用（LC-MS/MS）检测法测定血浆中纳曲酮和代谢产物 6β-纳曲醇的浓度。

2.5 生物等效性评价指标和安全性评价指标

2.5.1 生物等效性评价指标

纳曲酮的主要药代动力学参数 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} ：峰浓度（实测值）。

2.5.2 安全性评价指标

体格检查、生命体征检查、实验室检查、12 导联心电图检查结果；不良事件和不良反应。

2.6 数据管理与统计分析

2.6.1 数据管理

BE 研究，临床数据采集方式为电子数据采集（EDC），数据管理员针对数据库数据的完整性、逻辑性和准确性进行核查。

2.6.2 统计分析

研究采用 WinNonlin 或 SAS 软件。

统计分析如下内容：

受试者分布：列出纳入安全性数据集(SS)、PK 数据集(PKS)和 BE 分析集(BES)的受试者人数。列出违背和/或偏离试验方案的受试者、违背和/或偏离情况、纳入和不纳入的分析集。

人口学资料分析：描述性统计人口学资料，连续变量计算其例数、算术均值、标准差、中位数、最小值和最大值，计数和等级变量计算其频数和频率。

用药依从性和伴随用药分析：用药依从性分析：分析是否按时、按量使用了试验用药。采用列表形式详细描述伴随用药的情况。

药代动力学分析：采用 PKS，采样时间点未超出规定时间窗者，采用计划时间；采样时间点超出规定时间窗者，采用实际时间。

血药浓度：列表描述每名受试者口服受试制剂和参比制剂后不同时间血浆中纳曲酮的浓度，及其算术平均数、标准差、最大值、最小值和变异系数。

血药浓度-时间曲线：绘制每名受试者口服受试制剂和参比制剂后不同时间血浆中纳曲酮的浓度-时间曲线，全部受试者口服受试制剂和参比制剂后不同时间血浆中纳曲酮的浓度-时间曲线，全部受试者口服受试制剂和参比制剂后不同时间血浆中纳曲酮的平均浓度-时间曲线、半对数浓度-时间曲线。

药代动力学参数：非房室模型法计算纳曲酮的药代动力学参数 C_{max} 、 T_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$ 等，计算各参数的算术平均数、标准差、几何均数、中位数、最大值、最小值和变异系数。

生物等效性分析：采用 BES。

受试制剂与参比制剂纳曲酮的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 经对数转换后进行方差分析 (ANOVA)，计算 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 的几何均数比值 (GMR)、GMR 的 90% 置信区间、个体内变异系数。如果 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 的 GMR 的 90% 置信区间均不超出 80.00%~125.00% 的范围，可以认定受试制剂与参比制剂具有生物等效性。 T_{max} 不作为生物等效性判断的主要参数，如果受试者口服受试制剂与参比制剂后血浆中纳曲酮的 T_{max} 差异较大，应分析是否具有临床意义。

安全性分析：采用 SS，不良事件采用 MedDRA 术语进行编码，根据系统器官分类/首选语 (SOC/PT) 进行分类分析；详细列表描述每一不良事件、不良反应、严重不良事件，计算不良事件、不良反应、严重不良事件的发生率；列表提供试验前后体格检查、生命体征检查、实验室检查、心电图检查检查结果，列表提供试验过程中生命体征监测结果。

2.7 质量保证

2.7.1 临床试验过程的质量保证

研究人员均经过《药物临床试验质量管理规范》(GCP)培训。主要研究者具有高级职称，其他人员在上级专业人员的指导下工作。临床试验开始前对所有研究者，包括护理人员和数据录入人员，进行试验方案的培训。

药品注册申请人委派监查员定期对试验的进展和质量进行监查。临床试验机构设有专职的质量保证人员，对试验过程中的关键环节进行稽查，发现问题及时督促相关研究者改正，或上报机构负责人处理。

试验方案和试验报告经质量保证负责人审核。

2.7.2 样品检测过程的质量保证

承担样品分析的实验室应建立质量保证系统，严格遵照国内、国际相关技术指南标准、实验室标准操作规程和质量控制程序进行质量核查，制定核查计划，按照计划的内容进行核查。核查内容包括并不仅限于：人员培训与授权、样品管理、标准品管理、仪器设备状态确认、方法学验证、样品测试、数据核对等。实验室质量保证人员根据测试工作进展及质量控制人员的核查结果，对分析测试过程、测试结果等进行不同范畴的稽查。

2.7.3 数据转移、计算和报告过程的质量保证

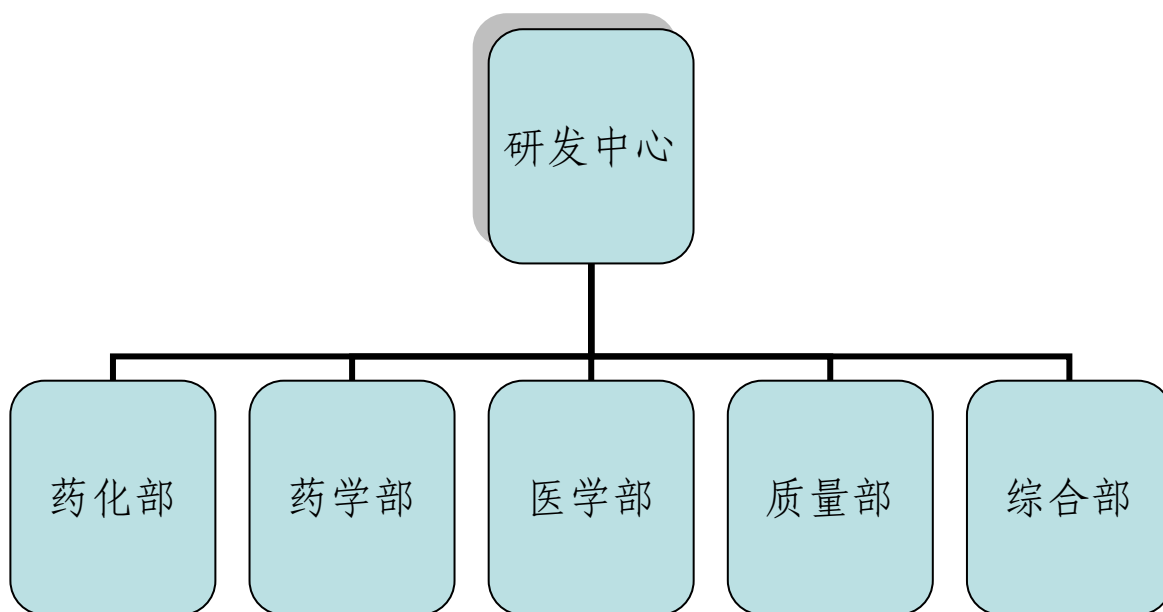
临床单位数据录入 eCRF 后，质控人员应核对 eCRF 数据与原始记录的一致性，确保数据准确无误录入到 eCRF 中。监查员 100% 核查 eCRF 系统中试验数据录入是否完整、准确并与原始病历资料相一致。对于有疑问、或与原始病历资料不一致的数据项，及时提出质疑。并督促 CRC 和研究者答复质疑，核查并纠正不一致的数据。

数据管理部门人员采用逻辑核查方式，核查数据录入质量，

对疑问的结果以质疑形式发送给研究者，由研究者核实后并进行修改。质控人员对数据管理文件、数据库数据进行核查。试验数据应准确、可靠、能溯源；转移过程应详细记录；保存应有备份，并妥善保管。质量保证人员对数据文件、统计报告数据进行抽查，保证数据准确无误。药品注册申请人根据需要，结合试验进展情况及质量控制人员/监查员的核查结果，对上述临床试验过程、样品检测过程、数据、计算和报告过程进行不同范畴的稽查。

第五章 项目组织管理

北京华素制药研发中心以现有组织架构对本项目进行管理及运营，组织机构图如下：



研发中心各部门具体工作内容简介如下：

- 1、药化部：原料药新产品开发，小试、中试及产业化工艺研究；
- 2、药学部：制剂新产品开发，小试、中试及产业化工艺研究原料药、制剂的质量研究及质量标准建立；
- 3、医学部：新产品临床研究及体内 BE 研究药政注册；
- 4、质量部：研发过程中的质量控制和质量保证；
- 5、综合部：政府事务，研发后勤保障。

第六章 项目实施进度安排

原募集资金项目“盐酸纳曲酮片增加酒精依赖适应症”的研发计划是 2018 年 10 月开展验证性临床研究，但由于依照北京市政府的相关要求，2017 年北京华素制药原料药生产车间搬迁河北沧州生物医药园，导致该品种原料药至今停产，临床试验药物无法制备，因此项目计划未能按期执行。基于我公司对国家仿制药一致性评价相关政策的解读，我们只需完成盐酸纳曲酮片一致性评价研究，保障药品在质量和疗效上与原研药一致，即可获批与原研药物完全相同的临床适应症。

根据北京华素制药目前的研究计划，盐酸纳曲酮片增加酒精依赖适应症（仿制药一致性评价研究）的计划安排如下表所示：

盐酸纳曲酮片增加酒精依赖项目进度安排

研究内容	详细工作	周期
仿制药一致性评价	仿制药一致性评价（药学）	2021.04-2023.04
	生物等效 BE 研究	2023.04-2023.12
	一致性评价审批	2024.01-2024.12
合计		

第七章 投资估算及资金筹措

第一节 投资估算

本项目盐酸纳曲酮片增加酒精依赖适应症，通过仿制药一致性评价的方式完成。主要进行体外药学研究和体内 BE 研究，进而增加酒精依赖适应症。本项目计划投入 1,610 万元，具体研究内容及投资估算如下表所示：

盐酸纳曲酮片增加酒精依赖适应症项目投资估算

研究内容	详细工作	费用
仿制药一致性评价	仿制药一致性评价（药学）	1,300
	体内生物等效 BE 研究	300
	一致性评价审批	10
合计		1,610

第二节 资金筹措

本项目总投资为 1,610 万元，其资金来源为：使用 2017 年度公司非公开发行中“盐酸苯环壬酯片和盐酸纳曲酮片增加新适应症项目”尚未使用的募集资金解决。

第八章 效益分析

一、经济效益分析

本项目为非生产项目，实施期内不直接产生经济效益，但研发项目获批上市后就能获得巨大的经济效益。世界卫生组织公布的《2018 全球酒精与健康报告》显示，在全球范围内，超过四分之一的 15-19 岁青少年是饮酒者，总量约有 1.55 亿。报告同时发现一个趋势：15-19 岁青少年饮酒量正在赶上更高年龄段的人，20-24 岁之间的年轻人经常饮酒，甚至达到了人生中的饮酒最高峰。在这份报告中，中国被“点名批评”，成了反面教材。因为在全球范围内饮酒普遍下降的大趋势下，中国不降反升。报告中指出，中国人均酒精消费量增加，戒酒率下降。中国人均酒精消费量在 2005 年、2010 年和 2016 年分别为 4.1 升、7.1 升和 7.2 升，增幅 76%。中国终身戒酒率从 2005 年的 50.9% 下降到 2016 年的 42.1%。

饮酒增加人们罹患 200 多种疾病的危险，包括肝硬化和某些癌症。北京 302 医院每年有超过 4 万名患有肝病的患者就诊。该医院接诊的肝病患者反映了中国肝病的发展趋势。在 2002- 2013 年期间，酒精性肝病的比例翻了一倍多。在此期间，大多数酒精相关性疾病（ALD）患者（约 98%）是男性。报告称，“中国酒精性肝病患者人数正以惊人的速度上升。”盐酸纳曲酮片增加酒精依赖适应症给企业带来经济效益的同时给企业带来不可估量的社会价值和品牌形象。

二、社会效益分析

饮酒造成的不良社会影响程度是不容忽视的，包括酒驾、饮酒诱发的暴力事件以及精神健康问题。根据《2018 全球酒精与健康报告》数据显示，在全球范围内，估计有 90 万人死于酒精造成的伤害死亡，包括约 37 万人死于道路伤害，15 万人死于自我伤害和约 9 万人死于人际暴力。在道路交通伤害中，驾驶员以外的人中有 187,000 人死于酒精引起的死亡。因此酒精依赖适应症的开发是有不可忽视的社会效益。

国内仿制药质量层次不齐，国家大力推进仿制药一致性评价，就是要让上市仿制药的质量有所提高，达到与原研和国际公认产品的相同水平。同时仿制药一致性评价可以促进我国医药行业的发展，促进我国药企的优胜劣汰。

北京华素制药本项目的建设，可以提高产品的质量，为广大患者提供更有效的治疗手段，缓解患者病痛，使消费者更加放心地购买到所需药品，同时也符合国家对医药产业的方针政策，为我国医药产业的发展做出贡献。

第九章 风险分析

第一节 风险识别

任何一项投资决策都包含机遇和风险,如何识别和规避风险,把握机遇,求得企业和社会效益最大化,是企业决策前需考虑的问题。

经分析,本项目存在以下风险:

1、融资风险:本项目投资 1,610 万元,主要用于仿制药一致性评价的体外和体内 BE 研究。本项目存在的风险是可能存在由于资金供应不足或来源中断导致项目拖延或被迫终止;资金不能按期到位,影响建设进度。

2、研发风险:研发风险点主要来源于本品的质量研究,纳曲酮合成起始原料蒂巴因属精麻管制类药物,原料药进口周期长、价格十分昂贵;且药品质量研究涉及 30 余个杂质对照品,大部分为管制类化合物,购置困难大,自制周期长、成本高,因此致使项目研究总体开发费用与原计划相比有大幅度增加。体内 BE 研究需检测代谢产物,给等效性评估增加不确定的风险。现阶段的文献调研和专家分析认为盐酸纳曲酮国内外人群代谢不存在差异,但是研究期间如有新的发现,可导致项目研究策略的变更,将增加研究时限和费用。

3、人员风险:项目参加人员的技术素质、管理水平和各参加单位协调等方面将会对项目的实施造成直接影响,如人员调离或退出项目研究工作等问题则会对项目造成较大风险。

4、政策风险:近 5 年是医药政策变化最大的 5 年,项目研究

周期约 3 年，若实施过程中政策有所变化，会对项目造成一定的风险。

5、疫情风险：2020 年受新型冠状病毒疫情的影响，各行业均受到不同程度的影响，尤其是临床试验面临不同的挑战，疫情严重的地区 BE 试验几乎停滞。现阶段专家强调做好长期防护的思想准备，警惕 2021 年春疫情反复，如果疫情真的卷土重来，项目进度肯定受影响。

上述风险有的直接，有的间接，在项目实施各阶段影响有所不同，特别是发生的可能性和发生后的影响度不同。

第二节 风险估计

根据对风险调查、风险因素特点分析，风险发生的可能性按较高、一般、较低三个级对项目进行了风险估计。具体分析结果如下：

风险发生可能性一般的风险：研究开发、政策；

风险发生可能性较低的风险：融资、人员、疫情。

第三节 风险防范措施

为保证项目顺利实施，提出防范及降低风险的具体措施如下：

1、融资方面

本项目经济效益显著，北京华素制药资金实力雄厚，信誉等级优良，融资有保障。

2、研发方面

北京华素制药已自主研发完成 3 个产品的一致性评价工作，其中一个已获得生产批件，一个已获得受理通知书，另一个处于 BE 研究阶段。虽然该产品研究过程存在风险，但公司团队在一致性评价方面具有较为丰富的经验，综合来看研发风险属于一般程度风险。

3、人员方面

加强员工凝聚力建设，减少现有人才流失，同时招聘有能力的人才。并且在人员调离或退出项目研究工作前及时提出申请，并取得相应部门批准，以便做好技术交接工作。

4、政策风险

项目实施过程中，应紧密关注国家相关政策变化，并及时提出应对措施，以确保项目的顺利实施。

5、疫情风险：提前布局尽量体内 BE 试验安排在夏秋疫情风险较低的季节，同时选择疫情管控相关严格的城市医院。

综上所述，可能发生的风险和风险发生后影响较大的几项主要风险通过有效措施在控制范围内。

第十章 结论

通过对盐酸纳曲酮片增加酒精依赖项目的建设背景与必要性、市场分析与投资前景、研究方案、投资估算与资金筹措、经济效益和社会效益、风险分析等各方面进行全面分析论证，得出以下结论：盐酸纳曲酮片增加酒精依赖适应症通过一致性评价的方式实现即降低临床风险又增加市场潜力。本项目符合国家宏观经济政策，符合国民经济的发展方向，适应医药行业的发展趋势满足尚未满足的临床治疗需求，为患者提供新的用药选择。因此，该项目的建设是必要的，也是可行的。