

中美日仿制药一致性评价政策比较研究

王青宇^{1,2*}, 杨悦^{1#} (1. 沈阳药科大学工商管理学院, 沈阳 110016; 2. 郑州大学药学院, 郑州 450001)

中图分类号 R951 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)25-3457-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.25.01

摘要 目的: 对中美日三国仿制药一致性评价政策进行比较研究, 为我国仿制药质量和疗效一致性评价政策的完善提供参考。方法: 以“仿制药”“一致性评价”“Generic drug”“Quality evaluation”“DESI”等为主题词检索 1950 年 1 月 1 日—2016 年 6 月 30 日在中国知网、Web of Science、Elsevier、Springer 数据库以及美国 FDA 等网站中发表或报道的相关文献或信息, 对中美日三国仿制药一致性评价政策出台的历史背景、评价方法、政策实施效果等进行比较分析。结果: 中美日三国仿制药一致性评价政策出台的历史背景、评价方法、参与主体及政策影响力均不同。美国针对历史上药品法规不完善进行的药品有效性再评价, 采用专家团队进行审查, 依据 FDA、企业、科学文献三方证据以及专家所长进行评价; 日本仿制药再评价主要采用体外溶出试验的方法; 我国仿制药一致性评价的重点在于仿制药市场准入评价, 主要采用体内生物等效性评价方法, 参比制剂的标准从原基本类似药品逐步上升为原研药。结论: 与美日等以创新药为主的国家相比, 我国仿制药评价中参比制剂可获得性较低, 政策环境更为复杂。我国应进一步完善法律法规, 给予仿制药企业合理的缓冲期, 并充分考虑评价方法的多样性、特殊情况的豁免情形以及我国医药工业的现状, 注重技术监管与制度监管的平衡。

关键词 仿制药; 中国; 美国; 日本; 一致性评价; 比较研究; 生物等效性

Comparative Study on the Policies of Generic Drug Consistency Evaluation in China, America and Japan

WANG Qingyu^{1, 2}, YANG Yue¹ (1. School of Business Administration, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. School of Pharmacy, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the consistency policies of generic drugs in China, America and Japan comparatively, and provide reference for perfecting quality and efficacy consistency evaluation of generic drugs in China. METHODS: “Generic drug” “Consistency evaluation” “Quality evaluation” “DESI” were used as keywords to search the related literatures or information of generic drugs published or reported in CNKI, Web of Science, Elsevier, Springer database and USA FDA website during Jan. 1st, 1950-Jun. 30th, 2016. And comparative analysis was conducted for the historical background, evaluation methods and policy influences of consistency policies of generic drugs in China, America and Japan. RESULTS: There were differences in the historical background, evaluation methods, major participants and policy influences of consistency policies of generic drugs in China, America and Japan. The evaluation for generic drugs in USA was reevaluation of the drugs effectiveness under the history of drug registration regulation was imperfect. With experts’ review, it was evaluated based on FDA, enterprises, scientific literature evidence and experts review. Main evaluation method was *in vitro* dissolution test in Japan. The consistency evaluation of generic drug in China focused on the generic drug marketing authorization, mainly using *in vivo* bioequivalence. And the standards of reference preparations were from the basically similar drugs to the original drugs. CONCLUSIONS: Compared with innovation-based countries like America and Japan, the availability of reference preparations in China is low, and policy environment is more complex. China should further improve the laws and regulations, giving reasonable buffer period, considering the diversity of evaluation methods, exemptions in special circumstances and current situation of pharmaceutical industry, paying attention to the balance between technical supervision and system supervision.

KEYWORDS Generic drugs; China; America; Japan; Consistency evaluation; Comparative study; Bioequivalence

我国是仿制药大国^[1], 而有关仿制药质量和临床疗效的评价一直存在争议。世界银行 2010 年发布的报告《仿制药政策——中国基本药物政策的基石》中提出, 仿制药政策是基本药物政策不可或缺的组成部分。我国

* 讲师, 博士研究生。研究方向: 药物政策、循证药学。电话: 0371-67781908。E-mail: wqy3s@zzu.edu.cn

通信作者: 教授, 博士生导师。研究方向: 药事法规与药品政策。电话: 024-23986372。E-mail: yyue315@126.com

应对仿制药进行严格监管, 严格实行市场准入及实施《药品生产质量管理规范》(GMP), 提高药品质量标准^[2]。经参考美日等国历史上仿制药一致性评价政策^[3-5], 在内外因素推动下, 我国于 2012 年制定了仿制药质量和疗效一致性评价政策, 成立了仿制药质量一致性评价项目办公室。中间经历过多次专家组及企业代表讨论和征求意见等, 陆续出台了十几个指导原则和文件, 该政策制

定至今已有5年的时间。

笔者以“仿制药”“一致性评价”“Generic drug”“Quality evaluation”“DESI”等为主题词检索1950年1月1日—2016年6月30日在中国知网、Web of Science、Elsevier、Springer数据库以及美国FDA等网站,以深入探索美日仿制药一致性评价政策历史,并与我国仿制药一致性评价政策进行比较,为我国仿制药一致性评价政策的完善提供思路和借鉴。

1 美国仿制药一致性评价相关政策

1.1 药物有效性研究实施项目

美国于1968年开始药物有效性研究实施项目(Drug efficacy study implementation, DESI),该项目是美国FDA依照1962年《药品法修正案》中“证明所有药品应当是安全的,而且是有效的”这一要求而设立。在此之前,1938—1962年期间上市的药品按照当时药品法只进行了安全性研究,没有进行有效性研究,因此该项目实施后的药品被称为“DESI药品”。1966年,FDA与美国科学院研究委员会合作,邀请30个专家组依据FDA、药品生产企业、科学文献三方证据以及专家个人专长对具体药品种类进行审查。DESI共评价了3 000余种药品、16 000余种治疗适应证。截至1984年,该项目评定了2 225种药品有效、1 051种无效、167种需进行进一步研究。DESI并非仿制药生物等效性评价,而是基于历史上药品审评法规不完善所进行的追溯审查,主要对药品的有效性进行再评价。

但是,FDA将判定无效的药物撤市的行为受到了挑战。如FDA最初将生物类黄酮药物以及某药厂抗生素复方制剂帕那巴(Panalba)撤市时被法庭禁止。面对每一种判定无效的药物撤市可能会面临的听证会,FDA不得不改变策略。为此,FDA医学部主任支持了《药品有效性证据法规》的起草、发布和实施。该法规要求,企业若想因药物撤市举行听证会必须满足2个标准:必须有充分良好对照的临床试验;必须递交至少2项临床试验的肯定结果。最终,法院支持了FDA的新策略,从1971—1975年,撤市药物没有再举行任何听证会^[6]。

1.2 美国特定药品仿制药审批政策

美国FDA制定的《联邦法规》(Code of Federal Regulations)第21篇320.24(a)对生物利用度和生物等效性要求如下:FDA可以要求体内或体外试验,或者要求体内、体外试验都做,以测定一种药品的生物利用度或者建立特定药品的生物等效性。特定药品生物等效性的信息收录到FDA出版的《经治疗等效性评价批准的药品》(橙皮书)及其附录中^[7]。

近年来,FDA已经通过特定药品治疗等效性批准了

数个仿制药,该审批通道主要适用于两种情形:(1)生物等效性试验与该产品的评价不具有相关性;(2)包含复杂分子药物可能要求个体化的药学等效试验(Pharmaceutical equivalence studies)。已批准的药物有文拉法辛缓释制剂、阿卡波糖片剂、万古霉素胶囊、葡萄糖酸钙注射剂、鲑鱼降钙素鼻喷剂、依诺肝素钠注射剂。其中阿卡波糖和万古霉素主要在胃肠道发挥作用,全身吸收较少,FDA决定不需要对其进行体内试验,只要验证药理学等效,就能接受体外试验。但是,阿卡波糖的首仿药生产商Cobalt制药公司在递交申请时进行了体内和体外试验,因此该公司要求其他仿制药企业也需进行体内试验,但这一请愿被FDA驳回^[8]。

在FDA特定药品的治疗等效性指导建议中,还有一些属于DESI的品种。这类药物经过长期的临床有效性验证,可以通过与参比制剂比较体外溶出曲线的方法来考察仿制药与参比制剂的一致性,所以不推荐采用体内试验,具体品种包括异烟肼片、泼尼松片、制霉素混悬液等^[9]。

2 日本仿制药一致性评价政策

日本历史上共进行了三次大规模的药品再评价工作^[10-11],主要分为药效再评价和品质再评价。第一次评价工作始于1971年,主要对1967年9月之前批准上市的药品进行有效性再评价。此次的药效再评价主要参考了美国的DESI,评价方法主要是通过制药企业提交证明材料,由“药事食品卫生审议会”审议。此后,药品再评价制度于1980年4月写入《药事法》。第二次评价工作始于1984年,主要评价对象是1967年10月—1980年3月期间批准上市的处方药。评价方法为:首先进行文献检索等基础调查,将质量、安全性和有效性存在问题的药品确定为评价对象;接受评价的企业提交证据进行申诉,由“药事食品卫生审议会”进行审议。第二次药效再评价确立了文献筛选的再评价方法^[12]。第三次评价工作是1998年开展的品质再评价工程,主要对口服固体制剂仿制药进行质量一致性和有效性再评价。本次评价以厚生劳动省主导,采用体外溶出试验代替体内生物等效性试验,以制剂在4种不同溶出介质(纯化水、pH 6.8磷酸盐缓冲液、pH 4.0醋酸盐缓冲液、pH 1.2盐酸溶液)中的溶出曲线来评价仿制药与原研药质量的一致性^[13]。日本药品品质再评价工程共评价了700多个化学药品、4 588个批准文号(其中通过4 135个、撤销453个,撤销占比为9.87%),通过这一工程,使得仿制药企业对体外溶出度的要求更加严格,加大了仿制药与原研药的药理学对比研究,促进了企业对生产工艺的深入研究,提高了仿制药的质量。

3 中美日仿制药一致性评价政策比较

中美日仿制药一致性评价政策比较见表1。

表1 中美日仿制药一致性评价政策比较

Tab 1 Comparison of policies of generic drug consistency evaluation in China, America and Japan

项目	中国	美国	日本
政策名称	仿制药质量和疗效一致性评价	药物有效性研究实施项目 (DESI)	药品药效再评价及品质再评价工程
政策背景	仿制药质量与原研药质量存在一定差异,民众信任度不高,医保支付压力大等	1962年药品法修正案之前审批的药品,未进行药品有效性的研究	参考美国DESI政策,日本仿制药信任度不高,市场占有率低
政策目标	提高仿制药市场准入标准,提升仿制药质量	对未进行有效性评价的药品进行有效性审查,将评价为无效的药品撤市,保证药品的安全性和有效性	基于药品上市后再审查和再评价制度对历史上审批过的仿制药进行有效性和质量再评价,提高仿制药质量
评价方法	明确仿制药定义及参比制剂的规定,将生物等效性试验作为评价的主要手段和方法	专家团队审查,依据FDA、企业、科学文献三方证据以及专家所长进行评价	采用文献检索,企业提交证明材料,药事委员会审议有效性;采用制剂在4种不同溶出介质下溶出曲线的比较评价品质
参与主体	国家食品药品监督管理总局(CFDA)及所属事业单位、仿制药生产企业	FDA及美国科学院	厚生劳动省、原研药生产企业、仿制药生产企业
政策影响力	影响范围广,影响力大	影响范围较广,影响力较大	影响范围较广,影响力大
配套举措	出台一系列规范性文件及指南,链接医保、集中采购及使用激励政策等	出台药品有效性证据法规	制定橙皮书,发布指南,公布药品生产厂家、溶出试验参数、溶出度试验质量标准等
实施结果	共评价约12万个批准文号,分期分批完成	评价了3000余种不同的药品以及16000种治疗适应症	药效再评价完成30560个批准文号,撤销约3000个批准文号;品质再评价完成约730个品种,撤销400多个批准文号

从表1可以看出,中美日三国仿制药一致性评价政策既有相似之处又有不同。相似之处为三国都是对历史上法规不完善时审批的品种进行了有效性再评价。但是,各国仿制药一致性评价政策在影响力、评价方法及侧重点上都存在着不同。日本的第一次有效性评价参考了美国的DESI,后期的品质再评价主要基于国内仿制药信任度不高、市场占有率低,是为提高仿制药质量进行的再评价制度。

4 启示与建议

4.1 仿制药一致性评价需进一步完善法律法规

仿制药一致性评价政策是历史发展中的阶段性政策,也是填补历史的“旧账”。美日推行一致性评价政策时均推动了相关立法,如美国的《药品有效性证据法规》、日本的《药事法》。

《国家药品安全“十二五”规划》《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》《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》等属于国务院出台的规范性文件。但是,国务院制定和发布规范性文件的行为属于抽象行政行为的范畴,不属于行政立法^[14-15]。从改革进程可以看出,仿制药一致性评价政策

大多是以国务院或者CFDA出台规范性文件的形式来进行推动,这与通过法定程序颁布的行政法规效力不同。国务院《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》中也明确了抓紧时间完善相关的《药品管理法》及《药品管理法实施条例》等。因此,我国在修订法律法规时需要有前瞻性,一致性评价工作未来应在仿制药注册审评阶段完成。故在一致性评价完成后,应逐步建立仿制药上市后再注册及再评价制度。

4.2 一致性评价政策应考虑到合理缓冲期、评价方法的多样性以及特殊情况的豁免情形

无论新药还是仿制药的研发都要经过一定的过程和阶段,而仿制药一致性政策出台时间紧、密度大,企业面临较大的政策风险。政策的改革应该以最小的成本来获取最大收益,考虑到一致性评价的进展情况、参比制剂的可获得性、临床试验资源的紧缺性等,应给予仿制药企业合理的缓冲期。

同时,我国在制定相关政策时应具有一定的灵活性,如美国FDA对仿制药体内体外的评价方法可以依据药品的不同进行不同的选择。对于特定药品,可以建立针对该药品特点的仿制药审批路径,这对未来生物类似药等大分子药物的审批具有重要意义。在评价手段和方法上,可以考虑增加审评卷宗、生物等效性数据的回顾性分析和循证医学、药学科学文献的证据,召开临床医师、患者代表座谈会,结合上市后不良反应大数据分析等来确定豁免路径或重点评价的品种。

4.3 一致性评价政策应该充分考虑我国医药工业现状

从国际上看,仿制药一致性评价相关政策创新程度较高,我国在规定仿制药定义和选择参比制剂时,已经从发展中国家标准转向发达国家标准。但是,医药产业的进步是循序渐进的过程,尤其是在原研药企业专利保护制度下,各种晶型专利、生产工艺专利、剂型专利等为仿制药的研发带来壁垒。与美日等以原研药为主体的制药发达国家不同,我国医药产业结构中原研药比例过低,在参比制剂的立法上,应考虑到参比制剂的可获得性问题。参比制剂的可获得性低会影响到仿制药的审批及上市,从而影响到药品的可获得性、可及性。

世界卫生组织(WHO)在《用于可互换、多来源药品(仿制药)等效性评价的参比制剂选择指南》中规定:原研药通常是最合理的参比制剂,因为其质量、安全性和有效性在上市前和上市后研究中已经进行了良好评价^[16]。而且,原研药安全及有效性的数据能够链接到一种明确规格的产品。WHO的橙皮书中也规定了例外情形:“对一些不能确定原研药,或者市场上不能获得原研药、参比制剂在国际上没有达成一致,或者某些药品为

某国所特有的品种,亦可以选择与原研药具有等同疗效并在临床上使用时间较长的仿制药作为参比制剂”^[7]。

5 结语

随着药品管理法律法规修订及改革的推进,提高仿制药注册标准,严格仿制药注册审批,与国际药品注册接轨等问题将会长期存在。我国仿制药企业积极应对,认真做好处方工艺、质量标准、晶型、粒度和杂质等研究,必要时可以争取国家发展和改革委员会、工业和信息化部、省级政府等各级部门的资金支持以及各级技术机构帮助。

药品的技术标准以及检验是药品科学监管的重要手段,相关部门在监管中应充分考虑到技术监管与制度监管的平衡。影响仿制药质量因素主要是原料、辅料、生产设备、生产工艺、包装材料、管理制度等。仿制药与原研药质量差距不仅体现在药品研发及注册环节,也牵涉到上游原料、辅料、包装材料、设备、专利、制剂技术以及管理制度等差异。仿制药管理制度是一项系统工程,任何一个环节都应该重视,制定科学的监管政策亦至关重要。

参考文献

[1] 通用名药物品种产业技术创新战略联盟.中国通用名药发展研究报告:市场准入制度研究(2012年)[R].北京:通用名药物品种产业技术创新战略联盟,2012:8.

[2] The World Bank. *A generic drug policy as cornerstone to essential medicines in China: executive summary* (Chinese)[EB/OL]. (2010-06-01)[2017-09-07]. <http://documents.worldbank.org/curated/en/196881468219294928/Executive-summary>

[3] 陈燕忠.仿制药一致性评价:机遇与挑战[J].药学进展,2016,40(12):881-882.

[4] 国家食品药品监督管理总局.推进仿制药一致性评价提升行业发展水平:仿制药质量和疗效一致性评价有关政策解读[EB/OL].(2016-09-14)[2017-01-19].<http://www.sda.gov.cn/WS01/CL1790/164419.html>.

[5] 马郑,于本涛,张艳华.基于风险控制理念的口服仿制药一致性评价[J].中南药学,2015,13(6):663-666.

[6] Suzanne White Junod. *FDA and clinical drug trials: a sh-*

ort history[EB/OL]. (2016-04-11)[2016-09-10]. <https://www.fda.gov/aboutfda/whatwedo/history/overviews/ucm304485.htm>.

[7] CFR. *Code of Federal Regulations title 21: volume 5: sec. 320.24*[EB/OL]. (2016-09-21)[2017-09-01].<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=320.24>.

[8] Kesselheim AS, Gagne JJ. Product-specific regulatory pathways to approve generic drugs: the need for follow-up studies to ensure safety and effectiveness[J]. *Drug Saf*, 2015,38(10):849-853.

[9] 刘倩,南楠,朱凤昌,等.美国食品药品监督管理局特定药物的生物等效性指导建议介绍[J].中国新药杂志,2016,25(14):1630-1635.

[10] 郑洁,陈玉文.日本药品品质再评价工程对我国仿制药一致性评价的借鉴[J].中国药业,2014,23(18):6-7.

[11] 林兰,牛剑钊,许明哲,等.国外仿制药一致性评价比较分析[J].中国新药杂志,2013,22(21):2470-2474.

[12] 宋春黎,牛剑钊,张启明,等.日本药品再评价制度介绍[J].中国药学杂志,2014,49(12):1087-1090.

[13] 谢沐风.简介日本“药品品质再评价”工程:溶出度研究系列一[J].中国药品标准,2005,6(6):42-46.

[14] 金伟峰,张效羽.论国务院规范性文件与省级地方性法规冲突的处理[J].上海政法学院学报,2008,23(6):97-101.

[15] 叶必丰.行政法与行政诉讼法[M].2版.北京:高等教育出版社,2012:53.

[16] WHO Technical Report Series. *Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products*[EB/OL]. (2015-01-01)[2017-09-07].<http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js21901en/>.

[17] 陈泊颖,韩颜,徐为人,等.一致性评价产品目录在美国、日本和WHO的参比制剂概况[J].药物评价研究,2016,39(5):693-710.

(收稿日期:2016-10-20 修回日期:2017-07-07)

(编辑:刘明伟)

《中国药房》杂志——中文核心期刊,欢迎投稿、订阅