·新药注册与审评技术·

中国仿制药一致性评价政策与美国、日本相关政策的分析与讨论

李　栋,杜宏金,周　誉,刘　冬,刘意林,哈莉莉,李　芳,杨进波
(国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100022)

[摘要]　我国是仿制药大国,仿制药品为我国基本的医疗保障做出了巨大的贡献,但我国医药行业起步较晚,仿制药品与原研药品在质量和疗效方面存在一定差距。因此,开展仿制药一致性评价工作,对保障仿制药品有效性和安全性、提升我国制药行业整体水平等具有重要的意义。本文讨论了我国确保仿制药品与原研药品一致、建立上市前严格审评和上市后严密监管体系等仿制药一致性评价相关处理方法和政策,同时概述了美国和日本相关药品政策和发展历程,以期对我国仿制药一致性评价工作继续推进与完善有所借鉴。

[关键词]　仿制药;仿制药一致性评价;药品有效性实施项目;品质再评价
[中图分类号] R95　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2021)13-1164-04

Analysis and discussion of generic drug consistency evaluation in NMPA and relevant drug policies in FDA and PMDA

LI Dong, DU Hong-jin, ZHOU Yu, LIU Dong, LIU Yi-lin, HA Li-li, LI Fang, YANG Jin-bo
(*Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing* 100022, *China*)

[**Abstract**]　Generic drug has made a large contribution to our medical security system; however, the pharmaceutical industry starts late in China and there still exists a wide gap between generic drugs and original drugs. Given this situation, the generic drug consistency evaluation is extremely meaningful to ensure the efficacy and safety of generic drugs, and it is impressive for improving the integral level of pharmaceutical industry. This article discusses the relevant policies of the generic drug consistency evaluation in China, such as ensuring the consistency between generic drugs and original drugs, establishment of the strict review and supervision system, etc. At the same time, this article also outlines the relevant drug policies and their development process in US Food and Drug Administration (FDA) and Japan Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). We expect that the comparison and analysis would be benefit to the generic drug consistency evaluation in our country.

[**Key words**]　generic drug; generic drug consistency evaluation; drug efficacy study implementation; quality reevaluation

仿制药(generic drug)一般指原研药在专利期满后由非专利厂商生产的具有相同活性成分、规格、剂型、给药途径等,并经证明其具有等同的有效性和安全性的药品[1-2]。我国是仿制药大国,约95%以上化学药品为仿制药。仿制药在我国保障基本医疗供给、满足公众临床用药需求等方面扮演着重要的角色,是我国医疗保障体系不可或缺的组成部分。

然而,我国医药行业起步较晚,仿制药品与原研药品在质量和疗效方面存在一定差距。据调查统计,约87%的医师或药师认为原研药品的主要成分纯度高、药品稳定性好、安全性可靠[3]。因此,开展仿制药一致性评价工作,对保障药品有效性和安全性、提升我国制药行业整体水平、促进医药产业升级和结构调整等,都具有十分重要的意义[4]。我国仿制药一致性评价工作开展至今,取得了显著的成果,同时也遇到了诸多困难与挑战。本文就我国确保仿

[基金项目]　国家"重大新药创制"科技重大专项资助项目"药物一致性评价关键技术与标准研究"(2017ZX09101001)
[作者简介]　李栋,男,主管药师,主要从事临床药理学技术审评工作。联系电话:(010)85243548,E-mail:lidong@cde.org.cn。
[通讯作者]　杨进波,男,主任药师。联系电话:(010)85243210,E-mail:yangjb@cde.org.cn。

制药品与原研药品一致、建立严格审评和严密监管体系等仿制药一致性评价相关处理方法和政策进行讨论,同时对美国和日本相关药品政策和发展历程进行概述与讨论,以期对我国仿制药一致性评价工作起到一定的借鉴作用。

1 中国仿制药一致性评价确保仿制药品与原研药品一致

2012 年 1 月,国务院发布《国务院关于印发国家药品安全“十二五”规划的通知》(国发〔2012〕5 号),指出了部分仿制药品质量与国际先进水平存在较大差距、药品监管能力相对滞后等问题,并提出了发展目标[5]。2015 年 8 月,国务院发布《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(国发〔2015〕44 号),启动了药品医疗器械审评审批制度改革,其中推进仿制药质量和疗效一致性评价(简称“仿制药一致性评价”)是改革的重点任务之一[6]。2016 年 3 月,国务院办公厅发布《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),明确提出化学药品新注册分类实施前批准上市的仿制药,包括国产仿制药、进口仿制药和原研药品地产化品种,均须开展仿制药一致性评价[7]。截至目前,国家局共发布约 50 余项相关技术指导原则和公告,从科学技术层面持续推进仿制药一致性评价工作。

开展仿制药一致性评价是一项全新的、复杂艰巨的工作,保证仿制药品与原研药品一致的原则是必须贯彻始终的,其中首先需要关注的就是参比制剂遴选与确定的问题。2019 年 3 月 28 日,国家药品监督管理局发布《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),统一了参比制剂遴选程序,避免参比制剂遴选产生新的问题,从起始阶段保证仿制药品与原研药品一致[8]。截至 2020 年 12 月 31 日,国家药品监督管理局已发布 35 批参比制剂目录,涉及 3 963 个品种规格的参比制剂,基本满足了仿制药一致性评价的要求。2016 年 5 月,《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)提出:“企业找不到且无法确定参比制剂的,由药品生产企业开展临床有效性试验”[9],对于参比制剂尚不明确或无参比制剂等的仿制药品,仿制药质量与疗效一致性评价办公室(简称“一致办”)以临床需求为核心,分类梳理,并加强重点品种、重点企业的指导,科学地开展再评价工作。目前,一致办依据企业的参比制剂遴选备案情况、存疑反馈等情况,定期开展参比制剂遴选、参比制剂存疑的论证处理工作,保障仿制药一致性评价工作的持续有效推进。

2 美国相关药品政策与发展历程

2.1 美国相关药品政策逐步完善 1906 年,美国联邦政府出台了全国性的食品药品监管立法《纯净食品和药品法》(Federal Pure Food and Drugs Act, FPFDA),首次将药品纳入监管,禁止冒牌和掺假的药品在各州间贸易。此法案是美国历史上第一部联邦管制食品和药品的综合性法案,是美国食品和药品监管进程中的一个重要里程碑[10]。

1937 年,美国 Massengil 公司将磺胺溶于二甘醇且未经过安全性试验,以商品名“Elixir Sulfanilamide”上市磺胺酏剂,导致 107 人死亡,其中大部分为儿童。因此,1938 年美国签署了《联邦食品、药品与化妆品法案》(Federal Food, Drug and Cosmetic Act, FFDCA)。该法案要求新药上市前必须进行安全性试验,安全性研究资料应在新药申请时递交给 FDA[11]。

1961 年,由于“反应停”事件——孕妇服用防止孕吐的沙利度胺导致出生婴儿肢体残疾,1962 年美国签署了《Kefauver-Harris Amendment》修正案。该法案要求 1962 年后上市的新药和仿制药证明其安全性和有效性,且须经过美国 FDA 审批。该方案首次提出药品“有效性”。同时,在 1938—1962 年按照《联邦食品、药品与化妆品法案》仅进行了安全性研究而上市的药品,FDA 要求其开展回顾性分析以评价其有效性[12]。

1966 年,FDA 开展药品有效性实施项目(drug efficacy study implementation, DESI)。FDA 与国家科学院(National Academy of Sciences, NAS)的国家研究委员会(National Research Council, NRC)签署合作协议,启动对只依据安全证据批准的 3 400 多个药品的有效性评价。为此,NAS/NRC 组建了 30 个专家小组,按照适应证对药品进行分类,根据 FDA 档案、药品生产企业提供的药品有效性证据、科学文献等,对“DESI 药品”进行审查评价。

2.2 “DESI 药品”的有效性追溯评价 DESI 是基于历史上药品审评审批法规不完善所进行的追溯性审查,主要对药品的有效性进行审查评价[13]。截至 1984 年,FDA 对 3 443 个药品的 16 000 多个适应证完成了评估,其中 2 225 个药品(约 64%)认为是有效的,仅约 12% 的适应证全部有效;1 051 个药品

(约 30%)因缺乏有效性证据而撤市。FDA 一直努力完成“DESI 药品”的评价工作,但目前仍有 167 个药品没有最终结论,需进行进一步研究。1984 年,FDA 签署《Hatch-Waxman 法案》、《经过治疗等效性评价批准的药品》(Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations,简称橙皮书),简化了仿制药申报,并通过橙皮书阐述生物等效性概念,为仿制药品替代原研药品提供了依据。

3 日本相关药品政策与发展历程

3.1 日本相关药品政策与时俱进 日本厚生劳动省在《关于再审查、再评价制度》中明确指出,随着医药产业的发展,医药知识的不断丰富,已经获批的药品依据现行药学水平重新评价的制度称为药品再评价制度。日本历史上共进行了 3 次药品“再评价”、1 次“品质再评价”和 1 次药品“再审查”。

“首次再评价”开展时间是 1971—1995 年,集中对 1967 年 9 月 30 日之前获批的药品进行重新评估。选择这个时间的主要原因是 1967 年厚生省颁布了《关于药品生产审批的基本方针》,其中增加了双盲法,并对临床试验受试例数有严格的要求。1970 年,厚生省组织相关专家,经过数十次的讨论研究,提出了《药效问题座谈会报告书》,该报告书包含药品再评价的方法、必要性和具体实施方案。1971 年,厚生省依据《药效问题座谈会报告书》,开展首次再评价工作。此次评价方法主要是制药企业提交证明材料,“药事食品卫生审议会”审议。提交资料主要包括物理化学性质、毒性试验、药理试验、体内分布、临床试验、用法用量和不良反应等。

“第二次再评价”开展时间是 1984—1996 年,集中对 1967 年 10 月至 1980 年 3 月审批药品中新有效成分、新处方、新功效、新用量、新剂型和新工艺进行再评价。选择这个时间的主要原因是 1980 年日本修订了《药事法》,建立了再审查制度。此次评价的方法主要是: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成分或处方确定为评价对象,接受评价的企业可提交证明文件进行反驳,由“药事食品卫生审议会”根据企业提交资料进行审议。提交资料主要包括研发及使用情况、理化性质、安全性、毒性、药理作用、药动学、临床试验等。

“第三次再评价”又称为“新的再评价”,包括每 5 年一次的“定期再评价”和“即时再评价”。“新的再评价”自 1988 年启动,由于实施了再审查制度,“定期再评价”执行 10 年(1998 年)后不再继续执行。目前,只有当整个药效群(药理学分类)发生问题或新的临床指导原则公布时,从有效性和安全性方面考虑,“药事食品卫生审议会”将决定是否进行“即时再评价”。

日本的药品再评价从 1971 年启动实施,开展了 40 余年,对日本上市药品的质量改善起到了积极的作用。“首次再评价”完成了 19 849 个品种,“第二次再评价”完成了 1 860 个品种,“第三次再评价”完成了 8 851 个品种。

3.2 “品质再评价”通过制剂的溶出曲线评价质量一致性 “品质再评价”于 1998 年开始实施,集中对 1995 年 3 月前获批的口服固体仿制药品进行再评价,选择这个时间的主要原因是日本规定 1995 年 4 月以后药学研究必须包括溶出度研究才可申请。此次评价采用体外溶出试验代替体内生物等效性试验,以制剂在 4 种不同溶出介质中的溶出曲线来评价仿制药品与原研药品质量的一致性[14-15]。“品质再评价”共评价了 700 余个药品,1 300 余个制剂规格,涉及 4 588 个批准文号,其中通过 4 135 个,撤销 453 个,撤销比例为 9.87%。通过处方和工艺再研究、体外溶出度的严格要求,“品质再评价”极大地促进了制药企业对生产工艺的深入探索,提高了仿制药品的内在品质,使仿制药品与原研药品具有生物等效性,大幅度提高了仿制药品的品质[13-14]。

3.3 日本再审查制度兼顾药品的长效监管 由于日本设立了药品再审查制度,再评价制度在日本已基本不再予以执行。1979 年,日本修订《药事法》,设立药品再审查制度,提出新药批准只给予临时销售许可,而再审查的结果则决定是否给予永久许可。再审查制度要求 MAH 在再审查期限内,主动收集安全性和有效性相关信息,再审查期满后向日本独立行政法人医药品医疗器械综合机构(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency,PMDA)提出再审查申请,PMDA 对药品的有效性、安全性和质量进行评估,同时也会对提交的申请资料进行现场合规检查。根据再审查的结果,PMDA 可做出完全通过、有条件通过(需修改说明书)、不通过(撤销许可)的决定。

根据不同的新药类型,再审查制度设立了 4 ~ 10 年不等的再审查期限。依据药物警戒质量管理规范(good vigilance practices,GVP)与上市后研究质量管理规范(good post-marketing study practice,GPSP)的规定,MAH 必须在申报上市时提交风险管理计划(risk management plan,RMP)、上市后早期监测(early

post-marketing phase vigilance,EPPV)方案和药物使用效果调查方案。MAH 必须按照其上市前提交的这些计划与方案开展相关工作,并按照相关法规要求开展药品不良反应监测,按期提交药品不良反应定期报告和定期安全性更新报告(period safety update report,PSUR)。PMDA 对上述所有资料进行审查评估[16-18]。

再审查制度的实施,保证了 MAH 在药品上市后继续履行主体责任,采用临时销售许可转永久销售许可这一监管手段,有效地促进了 MAH 在执行 GVP 和 GPSP 等制度的主动性和规范性,进而实现对药品的安全性、有效性的重新评价。同时,再审查制度还引入风险管理、上市后研究、现场合规检查等,保证了药品的长效监管。

4 讨论与展望

由美国药品政策发展可以看出,其完善的药品科学和监管体系并不是一蹴而就,而是历经长时间的探索和积累,不断发展和完善,逐渐建立起一整套行之有效的科学和监管体系。日本药品政策同样经历了长时间的发展和完善,日本监管机构根据医药科研领域和产业的发展,不断对药品研究政策做出调整,以适应当前的医药水平。2018 年 12 月 28 日,国家药品监督管理局发布《关于仿制药质量和疗效一致性评价有关事项的公告》(2018 年第 102 号),进一步鼓励制药企业积极开展基本药物品种的一致性评价,同时强调仿制药一致性评价应“严格评价标准,强化上市后监管”[19]。根据公告要求,科学地借鉴日本再审查制度,建立适合我国国情的严格审评和严密监管体系十分必要。通过合理、完善的一整套机制,提升企业积极性、主动性和规范性,保证监管部门的监管的科学性、合理性和尺度一致性,保障仿制药品全生命周期的安全性和有效性。

自仿制药一致性评价工作开展以来,一致办在参比制剂遴选与确定、以临床需求为导向的科学评价、信息公开、服务企业等方面,不断调整与完善仿制药一致性评价相关政策,保障了仿制药一致性评价工作的顺利推进。截至 2020 年 12 月 31 日,235 个品种(843 件)通过了口服固体制剂仿制药一致性评价申请,临床意义、经济价值逐渐显现。经过几年来仿制药一致性评价工作的推进,众多拥有与原研同等疗效、价格更实惠的仿制药来到了老百姓身边,让老百姓用上了质优价廉的过评药品。固体口服制剂仿制药一致性评价工作稳步推进,同时注射剂仿制药一致性评价工作也已开展,《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》、《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价申报资料要求》、《化学药品注射剂(特殊注射剂)仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》等技术指导原则已于 2020 年 5 月在国家药品监督管理局药品审评中心网站发布。我们相信,我国会采取切实有效的措施,继续积极推进仿制药一致性评价工作,建立符合国情的现代仿制药审评审批和监管体系,促进制药行业的发展,保障公众的用药安全,不断提升人民的获得感和幸福感。

[参 考 文 献]

[1] 陈彦睿. 我国仿制药政府规制研究[D]. 山东大学,2012.
[2] 洪小媛,潘芸芸,陈吉生. 阿卡波糖仿制药与原研药治疗 2 型糖尿病的临床综合评价[J]. 今日药学, 2020,30(10):715-720.
[3] 丁香园调查派. 医生眼中的国产仿制药质量[EB/OL]. 2014. https://vote.dxy.cn/report/dxy/id/93882.
[4] 田永亮, 王迎利, 马进. 仿制药一致性评价品种统计分析[J]. 中国药物评价, 2016, 33(2): 70-73.
[5] 国务院. 国务院关于印发国家药品安全“十二五”规划的通知(国发[2012]5 号)[EB/OL]. 2012[2020-01-01]. http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2148/328612.html.
[6] 国务院. 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)[EB/OL]. 2015[2020-01-01]. http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2079/333413.html.
[7] 国务院. 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)[EB/OL]. 2016[2020-01-01]. http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2093/229244.html.
[8] 国家药品监督管理局. 关于发布化学仿制药参比制剂遴选与确定的公告(2019 年第 25 号)[EB/OL]. 2019[2020-01-01]. http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/335958.html.
[9] 原国家食品药品监督管理总局. 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)[EB/OL]. 2016[2020-01-01]. http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2093/229261.html.
[10] 王飞. 论美国 1906 年的《纯净食品和药品法》[D]. 山东大学,2014.
[11] 蔡晧东. 1937 年磺胺酏剂(含二甘醇)事件及其重演[J]. 药物不良反应杂志, 2006, 8(3): 217-220.
[12] DERBIS J, EVELYN B, MCMEEKIN J. FDA aims to remove unapproved drug from market risk-based enforcement program focuses on removing potentially harmful products[J]. *Pharmacy Today*, 2008(8): 21-22.
[13] 王青宇. 仿制药一致性评价政策研究[M]. 北京: 科学技术文献出版社,2018: 79-80.
[14] 牛剑钊, 刘佳, 李茂忠, 等. 日本仿制药品质一致性再评价介绍及对我国的启示[J]. 中国药事,2013,27(4): 429-431.
[15] 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, (18): 6-7.
[16] 日本新药再审查制度研究[J]. 医药导报,2019,38(1): 126-129.
[17] 田春华, 李馨龄, 周冉, 等. 日本药品上市后评价制度对我国的启示[J]. 中国药物警戒, 2017, 14(9): 527-529.
[18] 刘佳, 李承霖, 郭俐宏, 等. 日本药品上市后评价制度研究[J]. 中国药物警戒, 2017, 14(3): 158-160.
[19] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局关于仿制药质量和疗效一致性评价有关事项的公告(2018 年第 102 号)[EB/OL]. 2018[2020-01-01]. http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/334161.html.

编辑:王宇梅/接受日期:2020-10-15