

仿制药一致性评价政策研究

王青宇 © 著



科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

仿制药一致性评价政策研究

Study on the Policy of Generic Drug
Consistency Evaluation

王青宇 著

 科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

· 北京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

仿制药一致性评价政策研究 / 王青宇著. —北京: 科学技术文献出版社, 2018. 12
ISBN 978-7-5189-4988-5

I. ①仿… II. ①王… III. ①制药工业—产业发展—研究—中国 IV. ①F426.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 265442 号

仿制药一致性评价政策研究

策划编辑: 周国臻 责任编辑: 李 晴 责任校对: 文 浩 责任出版: 张志平

出 版 者 科学技术文献出版社
地 址 北京市复兴路15号 邮编 100038
编 务 部 (010) 58882938, 58882087 (传真)
发 行 部 (010) 58882868, 58882870 (传真)
邮 购 部 (010) 58882873
官 方 网 址 www.stdp.com.cn
发 行 者 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销
印 刷 者 北京虎彩文化传播有限公司
版 次 2018年12月第1版 2018年12月第1次印刷
开 本 710×1000 1/16
字 数 153千
印 张 9.75
书 号 ISBN 978-7-5189-4988-5
定 价 42.00元



版权所有 违法必究

购买本社图书, 凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责调换

前 言

在我国制药领域中，95%以上化学药品为仿制药。近几十年来，仿制药在保障基本医疗供给、满足人民群众药品可获得性及可负担性方面发挥了重要作用。但部分国产仿制药在疗效及安全性方面与原研药仍存在一定差距。2012年，国务院印发的《国家药品安全“十二五”规划》中明确提出：对2007年修订的《药品注册管理办法》施行前批准的仿制药，分期分批与被仿制药进行质量和疗效一致性评价。中共中央办公厅、国务院办公厅、国家食品药品监督管理局等连续发文推动仿制药一致性评价政策改革。

本书采用文献研究、比较研究、问卷调查等方法对我国仿制药一致性评价政策改革进行监测，对改革背景、政策目标、改革进程、激励政策等进行了分析与探讨，对美、日等国家仿制药一致性评价政策实施过程、政策效果等进行了比较研究，对一致性评价利益相关者支持度进行了调查分析，对一致性评价与药品标准的关系进行了探讨，以对我国一致性评价政策改革提供政策建议。

仿制药一致性评价政策及临床试验数据自查和核查，开启了仿制药注册申报及质量严格监管的良好开端，但目前政策推行中遇到一些问题。首先，作为阶段性政策，一致性评价推动多以国务院和CFDA出台的规范性文件为主，缺乏上位法联系和衔接，缺少前瞻性及长期制度设计，包括仿制药市场准入制度、上市后

再评价制度及仿制药欺诈惩罚制度等；其次，参比制剂可获得性较低或者不匹配，复杂、特定仿制药审批指南有待进一步确定；最后，首批药品 289 个品种完成率较低，企业评价动力不足，改革任务重、困难大等。仿制药一致性评价政策将对我国医药产业产生深远影响，行业集中度将大大提升，并对未来医保支付制度改革、集中采购等提供变革基础。

在对美、日历史上仿制药一致性评价政策改革分析中，发现美国的 DESI 评价方法是依据政府、企业及科学文献三方证据，日本药品有效性评价参考了美国的 DESI，评价方法上确立了科学文献筛选评价品种，企业提交证明材料、药事委员会审议等方法。药品品质再评价主要采用体外溶出试验的方法，以制剂在 4 种不同溶出介质溶出曲线比较来进行评价。我国的方法主要是以采用市场准入制度，人体内生物等效性试验为主。

在代表药物与美国、日本、欧盟等国家药品标准的比较研究中，发现我国药品标准中部分项下规定不够详细、标准较低，这将会对仿制药品质量产生一定负面影响。在推进仿制药一致性评价的工作中，还应该注重药品质量标准的提升，建立适合我国仿制药一致性评价的注册标准及国家药品标准等标准体系。

在问卷调研中，部分受访者认为总体上仿制药在安全性方面与原研药存在较大差异，以及不同厂家仿制药质量存在较大差异。部分抗生素、心血管类仿制药在临床使用时受到抱怨或投诉。药师对我国目前仿制药信任度较低，对仿制药质量和疗效一致性评价政策支持度较高。

目前，基本药物目录中 289 品种一致性评价通过率较低。建议考虑国情与患者需求，时间上有一定缓冲期。尽快完善药品管

理法、药品注册管理办法等法律、规章等，未来一致性评价在仿制药审评阶段就完成。参比制剂应尽快明确，基于BCS分类豁免品种应尽快公布，特定复杂产品仿制药审批指南逐步完善。继续加大289品种通过一致性评价的激励制度，包括财政激励、采购、医保政策等。

一致性评价政策改革中信息透明度较高，沟通渠道多样，上市药物目录集数据库初步建立。对通过一致性评价的药品，将采购、使用、医保制度改革等政策逐渐细化、落实，以形成有力的激励制度。防止仿制药一致性评价变为“一次性评价”，需要建立药品全生命周期监管制度。不断提升仿制药信任度，发挥药师主体责任，完善仿制药政策。

本书主要创新点表现在以下几个方面。

- ①对仿制药及参比制剂定义的要素进行系统归纳和总结。
- ②对仿制药一致性评价政策改革的背景、进程及阻碍、利益相关者、审评透明度等进行了监测分析和评价。
- ③对一致性评价和药品标准关系进行了辩证思考。
- ④本书对国内药师对仿制药知识、观点及一致性评价的看法等进行了详细调研。开放式问题的设计则为未来循证药学研究及真实世界证据的研究提供了参考。

目 录

第一章 绪论	1
1.1 研究背景	1
1.2 研究目的和意义	2
1.3 国内外研究现状及文献综述	3
1.3.1 仿制药与原研药体外溶出试验、体内 BE 试验	3
1.3.2 仿制药一致性评价相关政策研究	4
1.3.3 仿制药及参比制剂研究	6
1.3.4 仿制药上市后与原研药临床疗效及安全性评价系统综述	8
1.3.5 医生、药师和患者对仿制药信任度的研究	9
1.3.6 仿制药价格、可获得性、可负担性的研究	9
1.4 研究方法	12
1.4.1 文献研究	12
1.4.2 理论研究	12
1.4.3 比较研究	12
1.4.4 问卷调研	12
1.4.5 统计分析	13
1.5 研究内容与框架	14
1.5.1 研究内容	14
1.5.2 研究思路与框架	16
第二章 相关概念及理论	17
2.1 相关概念	17
2.1.1 仿制药、参比制剂、标准制剂	17
2.1.2 生物利用度、生物等效性等相关概念	23
2.1.3 治疗等效性	26
2.1.4 质量及其度量	27
2.2 相关理论	29

2.2.1	质量源于设计	29
2.2.2	利益相关者理论	32
2.2.3	政策改革	33
第三章 我国仿制药一致性评价政策改革研究		37
3.1	仿制药一致性评价政策改革的背景	37
3.1.1	政策改革之政治、经济背景	37
3.1.2	政策改革之我国仿制药行业背景	37
3.2	仿制药一致性评价政策改革的利益相关者分析	39
3.3	仿制药一致性评价政策改革监测研究	40
3.3.1	政策的目的地及观点	40
3.3.2	政策文件	41
3.3.3	政策立法及实施	48
3.3.4	仿制药一致性评价的申报程序	49
3.4	仿制药一致性评价工作的进展	53
3.4.1	一致性评价品种来源分类	53
3.4.2	分品种、分剂型阶段实施	54
3.4.3	公布的参比制剂分析	55
3.4.4	已获批品种、剂型、厂家分析	56
3.4.5	一致性评价现阶段审评受理情况分析	70
3.5	仿制药一致性评价政策的激励措施	73
3.5.1	采购使用	73
3.5.2	医保支付	73
3.5.3	加强沟通、交流	73
3.5.4	信息透明度高	73
3.5.5	各省激励措施	74
3.6	仿制药一致性评价对医药产业影响的分析	75
3.6.1	配套政策实施后,将会提升仿制药市场份额	75
3.6.2	仿制药产业集中度提升,中小企业或面临淘汰	75
3.6.3	给上下游企业带来机遇和挑战	75
3.6.4	加速仿制药企业的国际化,增强企业的竞争力	75

第四章 国外仿制药一致性评价政策及借鉴	77
4.1 美国仿制药相关制度	77
4.1.1 美国 Hatch - Waxman 法案	77
4.1.2 药物有效性研究实施项目	79
4.1.3 美国特定、复杂仿制药的审批	80
4.2 日本仿制药再评价	83
4.3 中美日仿制药一致性评价政策比较	84
4.4 启示及建议	86
4.4.1 仿制药一致性评价政策需进一步建立、完善相关 法律法规	86
4.4.2 一致性评价期限、方法及特殊考量	86
4.4.3 国情与患者需求的平衡	87
第五章 仿制药质量标准差异的比较研究——以代表药物为例	88
5.1 研究目的	88
5.2 方法	89
5.3 结果	89
5.3.1 盐酸二甲双胍片	89
5.3.2 阿司匹林片	91
5.3.3 伊曲康唑胶囊	92
5.3.4 注射用头孢他啶	93
5.4 讨论	94
5.5 结论	95
第六章 政策进程中呈现的问题	96
6.1 参比制剂相关问题	98
6.1.1 参比制剂争议	98
6.1.2 参比制剂的可获得性问题	100
6.2 基于 BSC 分类的 BE 豁免的研究	100
6.3 特定、复杂仿制药的审批	101
6.4 一致性评价进程中基药通过率过低的原因分析	102
6.4.1 从企业角度分析	102
6.4.2 从管理主体角度分析	103

6.4.3 从历史角度分析	103
6.5 配套措施及后续监管问题	104
第七章 药师对仿制药一致性评价认知的调研	105
7.1 目的	105
7.2 方法	105
7.2.1 问卷设计	105
7.2.2 数据收集的时间和方式	105
7.2.3 数据处理及统计	106
7.3 结果	106
7.3.1 调研概况	106
7.3.2 第二部分：药师对仿制药的认知及观点	108
7.3.3 第三部分：药师对仿制药信任度及仿制药一致性 评价政策改革看法	110
7.3.4 Logistic 回归分析结果	115
7.4 讨论	116
7.5 结论	116
第八章 主要结论与展望	117
8.1 主要结论	117
8.1.1 仿制药一致性评价政策改革的评价、建议	117
8.1.2 通过一致性评价政策后的品种管理	120
8.2 本研究的创新与不足	121
8.2.1 本研究的创新之处	121
8.2.2 本研究的不足之处	121
8.3 未来展望	121
附录 A 卫生政策改革监测问卷	123
附录 B 药师对仿制药知识及一致性评价政策改革调查问卷	132
附录 C 缩略语简表	135
参考文献	137
致谢	145

第一章 绪 论

1.1 研究背景

原研药，又称品牌药 (Brand-name Drug)，一般是指在全球获得首个专利并生产上市的药品^[1]。原研药一般经过了严格的临床前研究和临床 I、II、III 期试验，基于效益—风险证据之比经审批后上市。仿制药 (Generic Drug) 源于拉丁文 “Genus”，意为“通用类”，通常情况下指品牌药在专利期满之后由非专利厂商生产的具有相同规格、活性成分、剂型和给药途径，并经证明其具有相同疗效性和同等安全性的药物^[2]。仿制药是各国医疗保障体系中不可或缺的一部分，在保证公众药物的可获得性、可负担性及节约医疗资金等方面发挥着重要的作用。

作为人口大国及重大疾病如肿瘤、心血管疾病、糖尿病等高发病率及死亡率的大国，仿制药战略是我国药品安全战略的重要组成部分，仿制药的可获得性及可负担性不仅是民生问题，也是政治问题^[3]。

世界银行 2010 年发布的《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。仿制并不意味着假冒或者非法，在政治、经济、公共卫生方面都具有重要意义。对仿制药科学监管及制定科学合理的仿制药政策对我国药品安全意义重大^[4]。

我国是仿制药大国，95% 以上的化学药品是仿制药，仿制药质量一直以来备受争议^[5]。据丁香园 2014 年一项有关仿制药调查，87.5% 的医生或者药师 ($n=2185$) 认为进口原研药质量更好，近七成的医生认为原研药安全性更高。在处方习惯方面，近八成的医生更愿意用处方原研药。在处方仿制药考虑的因素中，81.6% 医生选择了患者的经济状况，药品疗效和安全性分别占比为 79.4% 和 73.2%^[6]。仿制药所占市场份额较大的原因是因为价格低廉及广泛供应，满足了人民群众药品获得性和可负担性的要求。仿制药对于我国医疗卫生保健做出了巨大贡献，但这里面也隐含了质量不高的风险。

党的十八大以来，新一届政府高度重视食品药品安全等民生问题，推行简政放权、产业升级等一系列改革举措。医药领域内，国务院及国家食品药品监督管理总局（China Food Drug Administration, CFDA）积极推行药品审评审批制度改革及仿制药质量一致性评价等措施。《国家药品安全“十二五”规划》（2012）中提出：对2007年修订的《药品注册管理办法》施行前批准的仿制药，分期分批与被仿制药进行质量一致性评价^[7]。2015年，国务院发布《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》，该文件指出随着医药产业快速发展，药品医疗器械审评审批存在一些突出问题，如审批挤压、仿制药申请、部分仿制药质量与国际先进水平存在较大差距等，对药品审评审批改革提出了目标、任务和保障措施^[8]。2016年5月，国务院总理李克强主持召开会议部署推进供给侧改革，要求企业牢固树立质量第一、信誉为本的经营理念，提升民众对中国制造的信任度和认可度^[9]。2017年，中共中央办公厅、国务院办公厅联合发布了《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》（国务院公报2017年第29号），对临床试验的管理、建立上市药品目录集、完善技术审评等做出规定，使得医药领域改革往更深方向发展^[10]。

因此，在药品审评审批改革和供给侧改革背景下，《药品管理法》及《药品注册管理办法》的修订，仿制药一致性评价政策改革对我国仿制药质量的提升、化学制药行业水平的提升、仿制药的可获得性、医疗保险资金的节约及民生问题等具有积极和重要的意义。

1.2 研究目的和意义

①仿制药一致性评价政策关系到国内仿制药企业的生死存亡，关系到仿制药可获得性及药品安全战略，关系到每一位公众基本健康权的保障。

②对仿制药质量和疗效一致性评价政策改革进行监测和分析，梳理政策改革进程，针对该政策改革的重点和难点提供解决对策和建议。

③为我国仿制药企业提升质量提供理论依据及实证结果。探讨我国仿制药质量和原研药差异的现状及其影响仿制药质量的因素。

④世界各国医疗费用不断增长已成为财政的重要负担，本课题的研究为后续我国医保支付政策的调整、仿制药制度完善、中药注射剂一致性评价等提供决策参考。

⑤为后续的研究提供基础，如真实世界证据研究，从而建立大数据库进

行仿制药和原研药安全性及疗效的比较研究。

1.3 国内外研究现状及文献综述

1.3.1 仿制药与原研药体外溶出试验、体内 BE 试验

(1) 马来酸依那普利

孙婷等(2014)通过体外方法比较了国内外不同厂家马来酸依那普利片在4种溶出介质中的溶出曲线,结果显示:国外原研药在4种溶出介质中的溶出曲线基本一致,国内仿制药只有1家企业与原研药类似,另外2家企业的产品与原研药溶出曲线差异较大^[11]。

(2) 二甲双胍

门鹏等^[12](2016)对国内二甲双胍与原研药格华止的文献进行综述,按照体外溶出试验、生物等效性(Bioequivalence, BE)试验和临床随机对照试验(Randomized Controlled Trials, RCTs)3种类型分别纳入7、10、5篇研究。结果显示:国产制剂与格华止体外溶出存在显著差异,部分BE试验显示不等效。

张丹等测试了4个厂家的二甲双胍肠溶片体外释放度,以原研药格华止为参比制剂计算生物利用度及生物等效性,结果4个厂家的产品在缓冲液中体外释放符合药典标准,显示受试制剂2和参比制剂间 T_{max} 差异有统计学意义,A厂家不能判定是否与原研具有生物等效性,D厂家与原研则不具有生物等效性^[13]。张丹等通过实验中24名健康男性受试者空腹口服2个制药厂的受试制剂和参比制剂500 mg后测得二甲双胍片的主要药动学参数,结果显示2种受试制剂与原研药生物等效^[14]。

(3) 硝苯地平生物等效性研究

共检索到8篇有关硝苯地平生物等效性研究。任秀华等^[15]通过实验中44名健康受试者口服单剂量或者多剂量30 mg硝苯地平原研药和仿制药后,结果显示仿制药和原研药具有生物等效性。周新腾等^[16]在多剂量口服硝苯地平控释片的人体药动学及生物等效性研究中,参与的24名男性健康受试者随机交叉给药,分别每天口服30 mg试验制剂或参比制剂,连续服用7天。结果显示受试制剂和参比制剂为生物等效制剂。葛庆华等^[17]在国产硝苯地平控释片的药动学和生物等效性研究中,入选的18名健康男性受试者

单剂量或者多剂量口服 30 mg 国产硝苯地平 and 进口硝苯地平, 结果显示国产和进口硝苯地平具有生物等效性。另有几篇^[18-22]生物等效性研究结果显示硝苯地平仿制药与原研药具有生物等效性。

(4) 辛伐他汀生物等效性研究

共检索到 4 篇辛伐他汀生物等效性研究。付琴琴等^[23]在国产辛伐他汀片与原研制剂的生物等效性研究结果显示 2 种制剂吸收程度有差异, 不具有生物等效性。张成志等^[24]研究、于洋等^[25]研究、刘鹏等^[26]研究均显示 2 种制剂具有生物等效性。

在仿制药与原研药生物等效性试验检索结果中记录不良反应方面的报告共有 3 篇。其中, 孙素珂等^[27]在 2 种帕罗西汀片剂生物等效性试验中不良事件的比较中发现 36 例不良反应事件, 其中轻度 33 例、中度 3 例, 其中仿制药不良反应发生率为 30.0%、原研药不良反应发生率为 21.13%, 无严重不良反应事件。张丹等^[14]在盐酸二甲双胍片上市后人体生物等效性再评价中报告了 24 名入组受试者均完成试验, 其中有 10 人发生 13 次不良事件, 均为轻度不良反应。连玉菲^[18]研究发现健康受试者体内硝苯地平缓释片生物利用度 (Bioavailability, BA) 和 BE 研究试验期间, 第一周期和第二周期均有 12 例出现不良事件, 1 例较严重, 1 例中度不良反应, 其余均为轻度不良反应, 且参比制剂和受试制剂发生的不良反应无显著性差异。

1.3.2 仿制药一致性评价相关政策研究

谢沐风^[28] (2005) 介绍了日本“药品品质再评价”工程实施细则、发展历程和所带来的影响及日本《医疗用医药品品质情报集》(参比制剂目录橙皮书) 内容, 阐述了日本采用体外溶出试验评价仿制药, 提升仿制药制剂水平。认为溶出试验条件设置科学、合理, 溶出试验和体内生物等效性试验则具有一定的相关性, 特别是对于一些年老的、体内胃酸缺乏的患者, 则更具有代表意义。

牛剑钊等^[29] (2013)、宋春黎等^[30] (2014)、郑洁等^[31] (2014) 对日本仿制药一致性评价政策起源、过程、结果进行了介绍和分析, 日本采用制剂在 4 种不同溶出介质^①溶出曲线的比较来评价仿制药与原研药质量的一致

① a. 日本药典纯化水; b. pH 6.8 磷酸盐缓冲液; c. pH 4.0 醋酸盐缓冲液; d. pH 1.2 溶液 (取氯化钠 2 g, 加水适量溶解, 加盐酸 7 mL, 再加水稀释至 1000 mL, 即得)。

性,通过“药品品质再评价工程”,促进仿制药企业加大与原研药对比研究,改进生产工艺,提高了仿制药质量。

林兰等^[32] (2013) 对日本历史上 3 次仿制药一致性评价改革进行回顾,并对美国食品药品监督管理局 (Food Drug Administration, FDA) 1962 年药物有效性执行项目 (Drug Efficacy Study Implementation, DESI) 做了简要阐述,介绍了美国橙皮书制度——《经治疗等同性评价批准的药品》,建议建立我国溶出度研究技术体系和橙皮书制度及相关配套政策。

冯毅等^[33] (2016) 在《关于我国仿制药质量一致性评价的研究及建议》中,则提出仿制药一致性评价工作存在三大问题:忽视药品质量体系的重要性、缺乏法定参比制剂、将体外溶出作为主要评价方法等。目前,我国的法律对参比制剂规定的不足导致了目前已上市的 18 万个药品批准文号在法律上各自独立,文号所载同一品种的产品之间(相同化合物)缺乏法律和科学数据的关联。

刘昌孝^[3] (2016) 从仿制药是世界各国需求的主体,也是国家药品安全战略的重要组成部分。提出健全国家药品标准体系,加强科学监管,应对一致性评价政策所带来的供给侧改革的挑战,但一致性评价一个品种只批 3 家药企生产对于中国作为人口大国及疾病高发国,将可能带来市场短缺的严重后果。

丁锦希等^[34] (2017) 对仿制药一致性评价的品种数进行分析,我国首批一致性评价共 289 个品种,所涉及的批准文号 17 740 个,其中 59 个品种的单个产品批准文号在 1~3 个,61 个品种的单个产品批文号在 4~9 个,单个品种批准文号数量 100~499 个的有 38 个,目录中大部分品种所涉批准文号较多,市场竞争较为激烈。首批开展仿制药一致性评价涉及企业的范围较广,时限短,造成一致性评价审评通道拥挤,资源和品种矛盾突出。

许鸣镛等^[35] (2018) 对仿制药一致性评价参比制剂备案平台数据进行分析,结果显示:参比制剂备案品种覆盖率较高,品种备案情况地区性差异较大。自 2016 年参比制剂备案系统运行以来,截至 2017 年 8 月 20 日,共有 679 家企业在平台成功备案了参比制剂信息。

以“仿制药一致性评价”为主题,在中国知网检索情况如图 1-1 所示。从该图可以看出,仿制药一致性评价相关主题文献从 2012 年开始出现,在 2016 年、2017 年分别达到 70、98 篇,出现了一个高峰期,2018 年数据截至 12 月共有 64 篇。

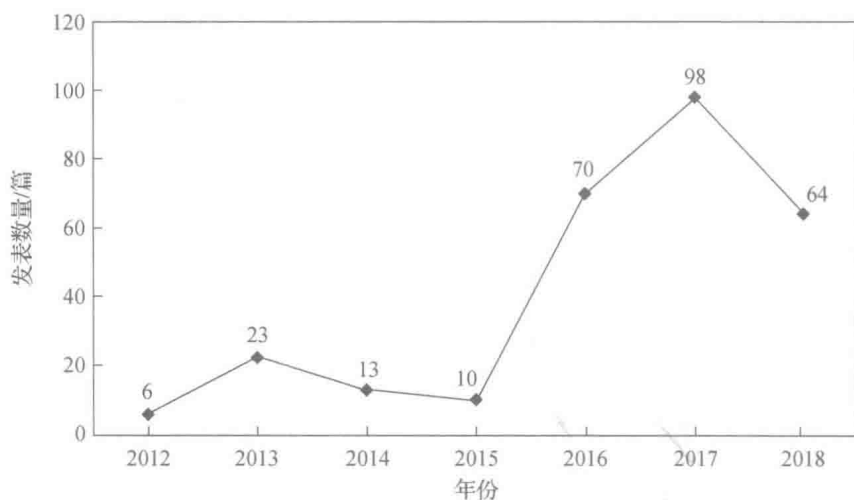


图 1-1 2012 年 1 月至 2018 年 12 月仿制药一致性评价文献发表情况

1.3.3 仿制药及参比制剂研究

世界范围内，药品监管机构面临仿制药审评压力越来越大，各国及组织的仿制药监管机构寻求合作以减轻审评压力，提高审评效率。在此背景下，国际仿制药监管项目（International Generic Drugs Regulators Program, IGD RP）^[36]在 2012 年 4 月成立，包括中国在内共有 13 个国家及地区组织。

Barbara D, April C. B 等^[37]依据 IGD RP 成员国、地区组织的《生物利用度及生物等效性指南》（以下简称指南）中对技术标准规定的相似性和不同进行了比较。仿制药界定的要素中，药学等效是一个共同要素。参比制剂定义要素中，经过主管部门审批，首次获得上市许可，基于良好安全性、有效性和质量的证明，另外强调可获得性。欧盟、瑞士、澳大利亚、加拿大、中国台湾、墨西哥、巴西都强调是在本国或地区市场上销售的并且可以获得。各国发布的指导原则虽不具有法律效力，但是作为药品审评人员及企业参考的、评审药品衡量尺度的政策性文件，起到审评标准和透明度作用^[38]。

参比制剂作为仿制药一致性评价的关键点，是仿制药审评中的重要参照物，对其界定直接决定仿制药的质量。强桂芬等^[39]（2011）指出我国目前仿制药 BE 试验中参比制剂选择不统一将会造成生物利用度（Bioavailability, BA）远超过 80%~125% 标准。《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意

见》(国发〔2015〕44号)中明确提出,仿制药审评审批要以原研药品作为参比制剂。

陈泊颖等^[40](2016)对首批一致性评价的289个品种,检索美国、日本和WHO橙皮书,与国外参比制剂匹配的有126个,没有明确参比制剂的有89个,建议政府建立科学有效的参比制剂评价指标。

美国橙皮书中规定具备以下5个条件才能确定为治疗等同性:①因为安全、有效被批准;②具有药学等效;③生物等效;④标签信息说明充分;⑤符合GMP^[41]。

美国《联邦法规》21CFR320.1对药学等效的定义是:药学等效意味着该药品与参比制剂具有相同剂型,包含相同的活性成分,且活性成分的量也一样,例如,包含相同治疗成分的同样的盐或者酯,并不一定包含相同的非活性成分;性质、规格、质量、纯度,包括效能、含量均匀度、崩解时限及溶出度等都满足相同药典或者其他合适的标准^[42]。美国《联邦法规》21CFR320.24中规定了《生物利用度及生物等效性要求》(Bioavailability and Bioequivalence Requirements, BA and BE),BA或BE可以通过体内或体外的方法进行测定或验证。FDA可以要求体内或者体外试验,或者要求二者兼有,以衡量一种药品的BA或者建立特定药品的BE^[43]。

Kesselheim, Aaron S等^[44]对FDA通过修改的法规路径批准的6个仿制药进行分析。特定产品的审批主要是基于以下2种情况:一是体内BE试验与该产品不存在相关性;二是该产品有复杂的化学分子结构要求量身定做的BE试验。FDA审批阿卡波糖仿制药采用体外溶出试验,因为该药在肠道发挥作用,全身吸收不到2%。首仿药企业注册时做了体内生物等效性试验及体外试验,它请愿要求其他企业也进行BE。FDA咨询了科学委员会后认为只要进行体外试验即可。FDA通过特定产品的生物等效性将科学工作结果转化为仿制药产品研发,通过科学监管促进仿制药开发,这也为一致性评价提供了科学监管思路。

从以上研究可以得知,药学等效及BE等效是判定仿制药治疗等效的替代指标。作为仿制药上市的金标准,对加快仿制药审批、促进公众获得低价格的仿制药意义重大。但是,BE试验具有一定的局限性。由于伦理和研究的考虑,BE试验大多是在18~24例健康受试者身上进行的,而药品上市后使用对象多为老人及疾病患者,药物在2种不同人群体内的代谢情况将有较大差别,BE试验的人数也较少。