

## 美国橙皮书制度给我国发展通用名药的启示

陈 娇<sup>1,2</sup>, 王玉丽<sup>1</sup>, 徐为人<sup>1</sup>, 汤立达<sup>1\*</sup>

1. 天津药物研究院 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300193

2. 天津医科大学, 天津 300070

**摘要:** 未来 5 年内全球有超过 70 个畅销的专利药陆续到期, 这将为通用名药市场带来巨大的商机。橙皮书 (Orange Book) 是美国 FDA 为适应《Hatch-Waxman 法案》而设立的新药专利链接制度。简要介绍橙皮书制度及相关通用名药的简化新药申请 (abbreviated new drug application, ANDA) 制度, 并从严格制定认证标准、寻求与品牌药合作“授权仿制药”、突破专利封锁等方面分析橙皮书制度对我国制药企业发展通用名药市场的启示。

**关键词:** 橙皮书; 通用名药; 品牌药; 简化新药申请

**中图分类号:** R926; R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2012)05-0484-04

## Revelation of Chinese generic drugs development from USA Orange Book

CHEN Jiao<sup>1,2</sup>, WANG Yu-li<sup>1</sup>, XU Wei-ren<sup>1</sup>, TANG Li-da<sup>1</sup>

1. Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

2. Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

**Abstract:** In the next five years, more than 70 best-selling patented drugs will be expired, which would bring the huge opportunities for the development of generic drugs market. The Orange Book is the new drug linkage system established by USA FDA to adapt to the Hatch-Waxman Act. This article gives a brief description of this system and the related abbreviated new drug application (ANDA). Revelation of Chinese generic drug development from USA Orange Book is analyzed by making strict certification standard, seeking cooperation with the brand-name drug companies, and breaking the patent blockade.

**Key words:** Orange Book; generic drug; brand-name drug; abbreviated new drug application (ANDA)

在美国, 药品通常被分为品牌药 (brand-name drugs) 和通用名药 (generic drugs) 两大类。品牌药指原创性药品, 也可能是过了专利期的原创药品, 一般都需要经过对化合物层层筛选并通过严格的临床试验才被批准上市。因此品牌药周期漫长、耗资巨大、风险极高, 但利润极大。通用名药是指在剂量、安全性和效力、质量以及适应症等方面与品牌药完全相同的仿制品, 其与品牌药的区别在于通常以其有效成分的化学名命名。就美国市场而言, 通用名药一般在品牌药的专利保护失效后进入市场, 其售价也远低于品牌药, 但其销售额依然非常可观。

未来 5 年内全球有超过 70 个畅销的专利药陆续到期, 目前这些药品的总销售额在 1 000 亿美元以上<sup>[1]</sup>, 这将为通用名药市场带来巨大的商机。中国

作为仿制药生产的工业大国, 目前 97% 以上内资制药企业都是仿制药生产企业<sup>[2]</sup>, 且产品大多只在本土销售。而随着中国加入世界贸易组织, 与国际交流进一步加强, 越来越多的国内制药企业正试图进入美国通用名药市场, 这就要求我国的制药企业了解相关的政策, 达到国际标准。本文就美国的橙皮书内容进行简单介绍, 以提高对美国通用名药的申报、审批相关内容的认识, 为我国在“十二五”期间从医药大国走向强国、从国内市场走向国际市场提供参考和启示。

### 1 美国橙皮书制度简介

美国政府为鼓励通用名药与品牌药竞争, 于 1984 年签署了“药品价格竞争和专利期补偿法”, 即《Hatch-Waxman 法案》, 简称 PTR 法。该法案的

收稿日期: 2012-05-18

作者简介: 陈 娇, 在读硕士研究生, 主要从事药理学 (糖尿病新药) 研究。Tel: 13920054796 E-mail: chenjiao58@yahoo.cn

\*通讯作者 汤立达, 博士, 研究员, 博士生导师。E-mail: tangld@tjipr.com

核心内容即通过加快通用名药的审批来鼓励药品价格竞争,同时延长药品专利期来弥补品牌药由于药品开发所失去的有效专利时间<sup>[3]</sup>。橙皮书(Orange Book)即 FDA 为适应该法案而设立的新药专利链接制度。《Hatch-Waxman 法案》规定品牌药企业必须将其品牌药物的专利信息提交 FDA, FDA 对其汇总编辑,每月增订,年终出版成册,即称之为橙皮书。

### 1.1 橙皮书内容

橙皮书是指 FDA 根据《Hatch-Waxman 法案》要求出版的已批准药品名单、专利信息等内容的《经治疗等同性评价批准的药品》(Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluation)一书。其药品名单列举的都是通过 FDA 批准的经安全性和有效性评价的药品,共包括 4 部分:经批准的通过了治疗等效性评估的处方药;经批准的因为不在现存 OTC 药物目录而未被新药申请(new drug application, NDA)或简化新药申请(abbreviated new drug application, ANDA)批准上市的非处方药;经生物制品评估研究中心根据《505 法案》批准的药品;有特殊用途而不因为安全性或有效性而未上市的药品,如出口用、军队用等。名单按照药品的活性成分的首字母排序。具体信息包括该药品的活性成分、剂型、给药途径、药品名称[商品名、常用名(无商品名时)及申报名]、适应症、强度<sup>[4]</sup>。同时在附录部分给出药品的申请批号、批准日期等专利和独占期信息。OTC 及《505 法案》批准的药品在第 6 版之前未被收录。因为该名册发行的初衷是提供 FDA 推荐的专利处方药的可替代药品的信息。1984 年的增补法案要求 FDA 发布实时更新的所有上市药品名单。

### 1.2 与治疗等效性相关的几个概念

治疗等效性(bioequivalency)是决定通用名药的新药申请批准与否的关键。橙皮书中详细给出了与治疗等效性相关的几个概念:

**1.2.1 制剂等效性** 如果药物有相同的活性成分组成、剂型、给药途径和浓度,则认为两药具有制剂等效性。具有制剂等效性的药物需明确列举其相同量的活性成分、相同的剂型并满足相同或适宜的应用标准(如强度、质量、纯度等),但是它们可能在外型、释放机制、包装、辅料及标签等方面不一致。

**1.2.2 同成分异含量制剂** 如果两个药物含有相同的活性成分,但可能是不同的成盐、成酯或其他复合物、或不同剂型、不同强度(如硫酸奎尼丁片

剂与硫酸奎尼丁胶囊, FDA 不能通过现有数据认定片剂和胶囊剂具有生物等同性)。因此即使同一生产商生产的相同活性成分的不同剂型、强度的药品或缓释、速释、标准释放制剂都是同成分异含量制剂。

**1.2.3 治疗等同性** FDA 规定满足下列条件的药品具有治疗等同性:(1)经证实安全、有效;(2)具有制剂等效性(a 有相同的活性成分、剂型、给药途径, b 在强度、质量、纯度等方面符合药典或其他通用标准);(3)具有生物等效性(a 没有已知或潜在的生物等效性问题并符合体外试验标准, b 有已知或潜在的生物等效性问题,但能证明满足恰当的生物等效性标准);(4)标签阐释充分;(5)生产过程符合现行 GMP 标准。治疗等效性的概念作为橙皮书的补充,只适用于含相同活性成分药品的比较,并不涉及用于同一病症的不同药物(如都用于镇痛的盐酸丙氧吩和盐酸喷他佐辛)。名单上列出的任何非申报持有人提交的药物都被认为具有治疗等效性,即使该申报持有人的药物是独家来源或被编码为非等价。治疗等效性不适用于确定未被批准的,不列在药品标签上的适用症。只有当药品满足上述标准时, FDA 才认为两种药物有治疗等效性。但药物可以在外观、释放机制、包装、有效期限、储存条件等方面不同。如果以上不同在对个体患者的应用上有影响时,处方医师需要在配药时特别注明。

**1.2.4 生物利用度** 这个概念强调的是活性成分或有效部位被吸收入血到作用于治疗部位的速度、程度。对于不吸收入血的药物,生物利用度只以活性成分作用于治疗部位的速度、程度为指标评价。

**1.2.5 生物等效制剂** 这个条目包括的是在相似实验条件下具有可比性的生物利用度的治疗等效品或替代品。应满足以下标准:在相似实验条件下有效成分以相同物质的量剂量单次或多次给药时,实验药物与参比药物的吸收速度和程度不能有显著性差异或者虽然吸收速度不同但已在标签上说明,且长期使用不影响达到有效的体内药物浓度。一般情况下生物等效性由相关的临床试验或药效学研究来体现,但有时尤其是体外试验和人体试验数据相关联时也可以用体外生物等效标准来衡量。

**1.2.6 参比药物** 参比药物(reference drugs)是上市药物列表中经 FDA 鉴定作为通用名药进行治疗等效性评价时参照的标准药物,在上市药品名单中以“+”标示。为了避免由于采用不同的品牌药进行仿制而出现仿制药间出现重大差异的现象, FDA

在每类药物中指定一个“参比药物”，规定通用名药只能将其作为进行体内或体外治疗等效性的标准。某些情况下如果一个通用名药也希望申请一个未被指定为参比药物的上市药品的仿制药，就要递交一个“citizen petition”申请，该申请通过后此品牌药就可以作为相应种类药物下的第二个参比药物，并被通用名药物提交申请时援引。橙皮书建议，如果某公司计划进行一项体内生物等效性研究，应先联系 FDA 相关部门确认其恰当的参比药物。

## 2 通用名药的申请与审批

当前美国的通用名药审批过程是由企业向 FDA 提出 ANDA, ANDA 是相对于 NDA 而言, NDA 是品牌药的申请标准。在 NDA 的申请材料中必须包括药物的安全性、药效学等一系列实验数据, 因为实验时间漫长、耗资巨大, 使品牌药价格居高不下。在 ANDA 中, FDA 则允许通用名药企业引用 NDA 中已经得到证实的安全和有效性, 只需证明通用名药与品牌药具有相同的有效成分、剂型、药效及生物等效性即可, 从而大大降低了通用名药的研发成本。决定通用名药 ANDA 批准与否的关键在于证明通用名药与其对应的品牌药在人体中的生理指标一致, 即治疗等效性。用来检验治疗等效性的方法包括以下 4 种: 药动学 (pharmacokinetics, PK) 研究; 药效学 (pharmacodynamics, PD) 研究; 临床试验 (clinical trials) 及体外试验 (*in vitro* test)。

标准的 PK 等效性研究使用对照组交叉实验设计。单次给药后测量药物在人体血液中的浓度与时间的对应关系, 得到血药浓度 - 时间曲线。关键参数包括反映吸收程度的曲线下面积 (AUC) 和反映吸收速度的药物峰浓度 ( $C_{max}$ )。所有参数都必须在其对应品牌药的 80%~125%。

此外《Hatch-Waxman 法案》还规定, 通用名药企业在提出 ANDA 申请时除提供生物等效性实验数据外, 还须对橙皮书所列出的专利进行认证。如果通用名药企业认为其药品不会对相关专利侵权, 或者认为相关专利本身无效, 则可对相关专利进行所谓“第四段认证” (paragraph IV certification)。

“第四段认证”来源于《Hatch-Waxman 法案》的相应章节, 通用名药企业在提出此类 ANDA 申请后, 需要书面通知品牌药企业。品牌药企业可以在 45 d 内对通用名药企业进行专利诉讼。诉讼一旦开始, FDA 会将该 ANDA 搁置 30 个月。如果品牌药企业没有在 45 d 内提起诉讼, FDA 则会立即开始

审批工作。《Hatch-Waxman 法案》规定, 对于第一个提出“第四段认证”的企业, 如果其成功获批上市, FDA 应授予该企业对于相关通用名药 180 d 的专有权, 即在该期限内不批准其他通用名药申请。此项条款对于通用名药行业有巨大的激励作用, 由于价格竞争的因素, 是否获得 180 d 的专有权对收益可以产生 5~10 倍的区别。Teva 公司盐酸舍曲林通用名药的成功申报就是上述条款最生动的例证<sup>[5]</sup>。针对辉瑞公司“重磅炸弹”盐酸舍曲林专利 2006 年到期, Teva 公司抢先向 FDA 提出了盐酸舍曲林通用名药的 ANDA, 并在申请书中提交了关于不侵害辉瑞公司专利的证明, 辉瑞公司没有在 45 d 有效期内对 Teva 公司提起专利侵权诉讼, 因此 Teva 公司获得了 180 d 的独售权。

据统计在橙皮书所列的 12 751 个专利药中有 10 072 种药品都有其仿制药的对手<sup>[6]</sup>。因此, 尽早对高收益药品提出第四段认证申请就成为众多通用名药企业追求的目标, 相关的原料药则处于奇货可居的地位。如果国内的原料药厂商能够对此趋势有一定的把握, 那么在进入美国市场时就更能有的放矢。

## 3 橙皮书制度给我国通用名药业的启示

创新药的研制成功需要 10 年以上的研发时间和上亿美元的资金支持, 相对来说通用名药生产的投资小、周期短、见效快。同时 2011 年 12 月世界银行发表的《中国医改政策建议》报告中也指出大力推行仿制药是有益的, 并提供了包括我国应该实行严格仿制药治疗标准、采取激励机制促进仿制药使用等措施在内的仿制药政策, 以刺激市场提供高质量、低成本的仿制药等一系列建议。从本土制药企业及相关药物研发人员自身来说, 我们也应该从橙皮书制度中得到一些启示。

### 3.1 严格制定认证标准

目前我国制药企业生产的通用名药难以被国际市场认可, 主要由于在国内没有统一的标准, 各省对于药品监管的标准不同, 中小药企的产品质量参差不齐, 可能达到 A 省的标准, 却达不到 B 省的标准。连国内的标准都达不到要求, 更不要提国外的标准了。如 2001 年美国发生的炭疽菌事件, 当时美国急需环丙沙星, 我国虽有几十家企业生产却由于制剂未通过 FDA 认证而错失获得这笔 100 万美元订单的机会, 最终这笔订单被印度的 Ranbaxy 制药公司获得<sup>[7]</sup>。因此要发展我国的通用名药企业, 有必要向国情与我国类似的印度通用名药产业学习。

在药品市场上,美国是国际药品标准的领先者,印度则根据美国 FDA 认证标准进行国内药品审批。在坚持 FDA 认证标准的国际化方针指导下,印度大型制药企业从建立之初就具备了长远的战略目光。其通过 FDA 简化新药申请的审批也从 2002 年的 21 起增加到 2008 年的 134 起<sup>[8]</sup>。由此可见对药品的认证工作严格按照标准认真到位,不断提高质量标准,是印度通用名药进入欧美市场的最根本原因。印度和我国国情相似,因此其国际化认证和高质量标准的自我要求非常值得我国制药行业借鉴。

### 3.2 寻求与品牌药合作“授权仿制药”

近几年来随着药品市场竞争的加剧的同时,许多“重磅炸弹”级别的品牌药即将过期,很多品牌药生产商采取了“授权仿制药”的策略。所谓授权仿制药就是品牌药生产商通过一些排他性协议授权仿制药生产商(可能是专利药生产商自己的子公司),允许其制售自己专利药的首仿药,专利药生产商即可从首仿药 180 d 排他性销售协议中获得回报的一种策略。2011 年 6 月,辉瑞公司宣布与浙江海正药业签订合资意向书,双方计划投资约 2.95 亿美元生产品牌仿制药。国内有实力的药企不妨选择与跨国企业合作,以此突破自身技术瓶颈,以获取技术和首仿利润。

### 3.3 突破专利封锁

在国内药企搞研发的时候,首先要查相关专利,特别是在对新药项目的专利状态进行审查时,不仅要注意其法定的专利期限,还要注意是否有申请专利延长,否则将可能会因为涉及药品专利侵权问题而影响新药的上市时间。同时,仿制药也需要重视研发和质量,对于销售量比较大、仿制门槛比较高的药品,要提前 4~5 年甚至更早开始追踪,开展科研工作。同时应该注意到美国 Mylan、Watson 等大多以生产品牌仿制药为主的大型仿制药企业,目前也开始向研发创新方向发展,延伸其产品线和价值链。而国内的药企也开始有通过改进工艺路线、结构修饰等方面来突破对方的专利封锁的方向。尤其在生物医药领域,已经取得不小的进步。

### 3.4 熟悉国内外法规

我国对仿制药持鼓励态度,首仿药是指“首先研究申报国外已上市而在国内未上市的药品”,相对于后来者投入的研发成本依然较高,因此我国虽然没有专门的法律规定其申请者可以拥有 180 d 专

营权,但是在其他诸多法律法规或规章中也都有不同程度的支持<sup>[9]</sup>。2006 年 3 月《药品定价办法》征求意见稿中明确提出国内首先仿制生产并上市销售的同种通用名药品的价格经专家论证后,允许在统一定价的基础上适当上浮。同时,《药品注册管理办法》也规定,对他人已获得中国专利权的药品,申请人可以在该药品专利期满前 2 年内提出注册申请。这项规定正面肯定了通用名药企业对已上市药品进行首仿的可能,在专利到期前进行仿制研究也获得了合法性,这对通用名药挑战品牌药也是一个有力支持。同时“十二五”规划的出台也体现了国家大力扶持和促进生物医药产业发展的决心。

## 4 结语

随着我国国力的进一步增强,国内药物研发能力正在飞速进步,但要承认与国际先进水平相比还有一定距离,因此通用名药仍是目前我国医药行业的研发重点。为了让我国的通用名药品牌更好地融入国际市场,并争夺国际通用名药的市场份额,利用好 FDA 橙皮书及其相关制度对于我国制药行业具有重要意义。另一方面,由于我国的化学药主体的仿制性质,如何建立适合我国的类似制度,也是提升我国药品品质的重要手段。

## 参考文献

- [1] 孙玲. “十二五”是中国生物仿制药发展的关键时期——中国医药企业发展促进会秘书长李向明教授访谈 [J]. 中国食品药品监管, 2012(2): 51-53.
- [2] 苏伟萍, 宋瑞霖, 王一涛, 等. 发展我国仿制药大品种的对策 [J]. 中国新药杂志, 2011, 20(3): 200-203.
- [3] 赵曦. 原研药与仿制药的较量——美国 Hatch-Waxman 法案简介 [J]. 中国发明与专利, 2009(10): 80-81.
- [4] FDA. Orange book; Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations [S/OL]. [2012-06-21] <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/default.cfm>.
- [5] 李思佳, 杨俊, 陈锋, 等. 以色列提瓦 (Teva) 制药公司通用名药的专利保护策略 [J]. 南京中医药大学学报, 2011, 12(3): 174-177.
- [6] 闫庆松. 医疗服务出问题——英国处方药支出出现下滑态势 [J/OL]. 医药先锋, 2012(2): 49-50.
- [7] 路阳. 通用名药业的光明前景(三) [J]. 中华医学信息导报, 2004, 19(13): 67-69.
- [8] 倪轩. 印度制药产业深度分析 [J]. 医药经济报, 2006-07-12(08).
- [9] 向美玲, 曹阳. 论制药业中领先时间优势与通用名药鼓励制度 [J]. 现代商贸工业, 2011, 11: 18-19.