

我国橙皮书制度构建的关键要素及实施路径的问卷调研分析

杨建红¹, 陈震², 邵颖³, 张彦彦¹, 张象麟^{1*}

1. 沈阳药科大学 亦弘商学院, 北京 100027

2. 郑州大学, 河南 郑州 450001

3. 上海复星医药(集团)股份有限公司, 上海 200010

摘要:通过文献研究和专家咨询确定我国橙皮书制度构建的关键要素, 针对关键要素及实施路径设计问卷并进行问卷调研, 对我国橙皮书制度的“基本定位及作用、需要的法律支持、收录药品的基本原则、参比制剂的收录原则、药品标识、收载的药品信息、制度实施的组织机构及工作机制”等 7 个方面要素的调研结果进行分析, 为提出我国橙皮书制度构建和实施路径研究建议提供支持。

关键词:橙皮书制度; 关键要素; 实施路径; 问卷调研分析

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)11-2047-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.11.001

Analysis of questionnaire on key elements and implementation path in the construction of Chinese Drug Orange Book System

YANG Jian-hong¹, CHEN Zhen², SHAO Ying³, ZHANG Yan-yan¹, ZHANG Xiang-lin¹

1. School of Yeehong Business, Shenyang Pharmaceutical University, Beijing 100027, China

2. Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China

3. Shanghai Fosun Pharma (Group) Co. Ltd., Shanghai 200010, China

Abstract: Through the literature research and expert consultation to determine the key elements of the construction of Chinese Drug Orange Book System, for the key elements and the implementation path to design questionnaire and conduct questionnaire survey. Seven key elements of Chinese Drug Orange Book System were identified through the study, including the basic position and role, required legal support, the basic principles of drug collection, the principle of reference listed drug collection, drug identification, drug information, the organization, and working mechanism. The analysis of the results of the survey provides support for the proposal on the construction and implementation path of Chinese Drug Orange Book System.

Key words: Drug Orange Book System; key elements; implementation path; analysis of questionnaire

2015 年, 随着国务院《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(国发〔2015〕44 号)^[1]的发布, 我国药品审评审批制度的改革序幕拉开, 提高仿制药质量, 开展仿制药质量和疗效一致性评价工作, 是改革的重要任务之一^[2]。酝酿已久, 沉睡多年的“橙皮书制度”被再次唤醒, 成为各方的共同关注, 打开了建立橙皮书制度的最佳窗口期。但

是, 由于我国药品监管的发展历程和当下的监管环境与“橙皮书制度”的创始者 FDA、跟随者日本所面临的监管环境的不同, 无论借鉴还是照搬, 都存在着诸多制度层面和操作层面的挑战。

本课题研究旨在立足发展, 研究我国橙皮书制度应承载的作用以及我国橙皮书制度的关键要素; 立足现实国情, 提出具有可操作性的我国橙皮书制

收稿日期: 2017-10-17

基金项目: 国家药典委员会资助项目

作者简介: 杨建红, 主任药师, 从事药品审评及药品注册政策研究。

*通信作者 张象麟, 高级工程师, 从事药品审评管理, 研究方向为药品注册政策研究。E-mail: zhangxianglin@yeehongedu.cn

度的实施路径。

本文对该课题研究的部分内容进行了总结,重点对橙皮书制度关键要素的确定及问卷调研分析进行总结。在对美国橙皮书制度研究^[3]、日本橙皮书制度研究和专家咨询的基础上,提炼出我国橙皮书制度构建的关键要素,设计调研问卷并组织调研,收回问卷 472 份。从参与调研人员的背景来看,绝大多数的调研人员都具有 5 年以上的行业经验,且对美国橙皮书制度和日本橙皮书制度有一定的了解和认知,调研结果能较好地反映业界对我国橙皮书制度构建和实施路径的观点和建议。

1 我国橙皮书制度构建关键要素的确定

1.1 初步抽提我国橙皮书制度构建的关键要素

在对美国橙皮书制度和日本橙皮书制度研究的基础上,结合我国医药行业发展的现状与未来,初步提取我国橙皮书制度构建的关键要素。

1.1.1 我国橙皮书制度的基本定位 橙皮书制度作为我国药品监管的一项新的制度,清晰准确的界定其在药品监管中的定位和作用至关重要。通过借鉴美国橙皮书承载的作用,结合我国医药行业发展需求,对其基本定位的考虑主要包括上市药品信息的权威发布、指定仿制药参比制剂、为未来实施专利链接和数据保护制度做好信息接口、为药品使用者提供药品标识。

1.1.2 我国橙皮书收录药品的基本原则 批准药品的收录是橙皮书发挥其制度作用的关键要素。基于橙皮书在我国尚处于起步阶段,对橙皮书收录药品先从行业迫切需求的化学药做起,主要包括我国颁布化学药品新注册分类后批准上市的所有化学药品和通过仿制药一致性评价的化学药品。

1.1.3 我国橙皮书参比制剂的遴选原则 参比制剂的指定是橙皮书承载的重要作用之一,以有效指导仿制药的研发。对于参比制剂遴选原则的考虑主要为我国药品监管机构基于充分的安全性有效性试验数据批准上市的新药。

1.1.4 我国橙皮书药品标识的基本考虑 药品标识是橙皮书作用的直观体现,服务于药品监管和使用。主要包括药品标识、参比制剂的标识以及标识的变更。

1.1.5 我国橙皮书药品信息的内容 橙皮书收录药品的信息种类和内容应与橙皮书制度发挥的作用相匹配。主要包括药品基本信息、批准信息及标识信息。

1.1.6 我国橙皮书制度实施的保障机制 建立完善的橙皮书制度实施保障机制,是有效发挥橙皮书制度作用的基础。对于保障机制的设计主要包括橙皮书日常管理的专设机构、数据库结构、信息更新与维护的工作程序、信息发布的形式、信息更新的频率等。

1.2 专家咨询确定我国橙皮书制度构建的关键要素

通过向从事药品监管、审评、研发以及注册等领域的专家进行咨询,对初步抽提的我国橙皮书制度构建的关键要素进行研讨。专家咨询分为两轮,第一轮为一对一征求专家对初步提取的关键要素的建议,第二轮为专家集中讨论。

专家中 2 位具有 15 年以上药品监管经验; 2 位具有 15 年以上的药品审评经验; 6 位来自医药研发机构及生产企业,分别具有丰富的药品研发、生产和注册经验。

经过专家讨论,对初步提取的关键要素进一步修正,确定了我国橙皮书制度构建的关键要素。

1.2.1 我国橙皮书制度的定位及作用 我国橙皮书制度作为一项新的监管制度,其定位与作用应适应未来行业发展的需求,主要包括批准药品信息的权威发布,服务于药品监管; 收录仿制药参比制剂,服务于仿制药的研发; 收录新药专利和市场独占信息,服务于专利链接及数据保护制度; 标识治疗等效性编码,服务于仿制药与原研药的替代等 4 个方面的作用。

1.2.2 我国橙皮书制度需要的法律支持 我国橙皮书制度作为一项新的监管制度,要全面发挥其应有的作用,需要建立相应的配套制度,主要包括药品审评审批信息公开制度; 药品专利链接制度; 药品数据保护制度; 仿制药替代原研药使用制度; 鼓励挑战专利、避开专利研发仿制药等国家药物政策或制度。

1.2.3 我国橙皮书收录药品的基本原则 我国橙皮书收录的药品应是安全性有效性确切的药品,收录药品的基本原则包括两个方面,一是收录的药品类型,仅收录化学药品还是化学药品、生物制品及中药均收录; 二是针对化学药品应该收录的药品种类,主要包括通过仿制药一致性评价的药品; 经我国药品监管机构批准上市的所有原研药品(创新药和改良型新药); 化学药品新注册分类颁布后批准上市的所有药品。

1.2.4 我国橙皮书参比制剂的收录原则 经专家研讨建议将参比制剂的遴选原则调整为收录原则。包

括参比制剂的收录原则和标识原则。

1.2.5 我国橙皮书药品标识的基本考虑 我国橙皮书收录药品的标识应服务于监管需求，主要包括治疗等效性标识、新批准仿制药和通过一致性评价仿制药的标识、创新药和改良型新药的标识、处方药和非处方药的标识。

1.2.6 我国橙皮书收录药品信息的基本内容 我国橙皮书收录药品的信息应与其承载的作用相匹配，主要包括药品的基本信息、批准信息、专利及相关保护期信息。

1.2.7 我国橙皮书制度实施的组织机构及工作机制 我国橙皮书制度实施的组织机构及工作机制主要包括实施步骤、组织机构、工作机制、信息发布的形式、信息更新和维护管理、信息变更管理。

2 问卷调研结果及分析

2.1 调研问卷设计及测试

在对美国和日本橙皮书制度研究分析的基础上，经过专家研讨，抽提出我国橙皮书制度构建及路径设计的关键要素，设计了调研问卷以了解行业从业人员对我国橙皮书构建和实施路径的建议。问卷共设计 15 题，包含 26 个小问题：1~7 题为被调研者的基本信息，1~5 题主要了解被调研者的行业背景，6~7 题主要了解被调研者对美国及日本橙皮书的认知程度；8~14 题为本次问卷的主要问题，旨在从我国橙皮书的定位及作用、需要的制度支持、收录药品的基本原则、参比制剂的收录原则、橙皮书中药品标识的基本考虑、收录的药品信息以及实施的组织机构及工作机制等方面了解我国行业从业人员的观点。第 15 题为关于我国橙皮书制度构建建议的开放性问题。

在编写问卷过程中，邀请 5 位从事药品审评、研发管理等领域的专家对问卷整体结构的合理性、问题及选项设置的合理性进行了评估，并反馈了专家意见。根据专家反馈意见，对问卷进一步进行了修改和完善。邀请 10 位从事药品注册、研发及监管的专业人员填写问卷进行测试，并在间隔两周后再次填写问卷。结果显示，两次问卷填写的一致性很高，测试结果的稳定性较好。

本次调研问卷主要通过电子问卷的形式进行发放，共回收有效问卷 472 份。

2.2 被调研者的基本信息

472 位参与调查人员中，89%拥有 5 年以上医药行业经验（5~10 年占 15%，10~15 年占 18%，

15 年以上占 56%），92%来自药品生产企业、药品研发机构、药品监管机构及学术机构（比例分别为 43%、24%、16%、9%），72%来自于国内企业（民营企业占 44%、国有企业占 28%）。反映出本次问卷被调研者的行业经验是十分丰富的。

472 位参与调研人员中，83%了解美国橙皮书制度（有深入研究占 11%，有一定了解占 72%）；64%了解日本橙皮书制度（有深入研究占 5%，有一定了解占 59%）。参与调研人员对美国橙皮书制度的认知程度更高。

综上所述，参与调研人员大多具有丰富的行业经验，大多数对美国日本橙皮书制度有一定了解。因此本次调研结果的可信度较高，调研结果对我国橙皮书制度的构建有较高的参考价值。

2.3 结果与分析

2.3.1 关于我国橙皮书制度的基本定位及作用 美国橙皮书制度承载的最重要的 4 个作用为：(1)FDA 根据《联邦食品药品化妆品法案》批准药品信息的权威发布；(2) 指定仿制药的参比制剂，为仿制药的研发提供标杆；(3) 列出原研药的专利情况及数据保护期限，为仿制药申报及专利链接提供信息支持；(4) 标识治疗等效性代码，便于药剂师在使用中选择替代产品，以降低医疗费用^[3]。

多选题“从促进我国医药行业长远发展的角度，您认为我国橙皮书制度应该承载以下哪些作用？”的调研结果见表 1。

调研结果显示，从立足我国医药行业长远发展角度，参与调研人员认为我国橙皮书应承载的作用

表 1 从促进我国医药行业长远发展的角度，您认为我国橙皮书制度应该承载以下哪些作用？（多选题）

Table 1 From the perspective of the long-term development of China's pharmaceutical industry, what role do you think China's Orange Book system should play? (multiple choice)

选项	小计/份	比例/%
A. 批准药品信息的权威发布	422	89.41
B. 收录仿制药参比制剂	452	95.76
C. 体现新药专利和市场独占信息，服务于专利链接及数据保护制度	379	80.30
D. 体现治疗等效性标识/代码，服务于仿制药与原研药的替代	425	90.04
E. 其他（请注明）	25	5.30
本题有效填写人次	472	

当与美国橙皮书别无二致，收录仿制药参比制剂、标识治疗等效性编码服务于仿制药与原研药的替代、批准药品信息的权威发布以及体现专利和市场独占信息服务于专利链接和数据保护制度的支持比例分别为 95.76%、90.04%、89.41%、80.30%。4 项作用的支持率均在 80% 以上，得到调研人员的一致认同。

多选题“从我国医药发展的现阶段来看，您认为我国橙皮书制度初建阶段应该承载以下哪些作用？”的调研结果见表 2。

表 2 从我国医药发展的现阶段来看,您认为我国橙皮书制度初建阶段应该承载以下哪些作用? (多选题)

Table 2 From the current stage of the development of China's pharmaceutical industry, what do you think should be the following functions in the initial stage of the Orange Book system in China? (multiple choice)

选项	小计/份	比例/%
A. 批准药品信息的权威发布	385	81.57
B. 收录仿制药参比制剂	437	92.58
C. 体现新药专利和市场独占信息, 服务于专利链接及数据保护制度	236	50.00
D. 体现治疗等效性标识/代码, 服务于仿制药与原研药的替代	292	61.86
E. 其他(请注明)	15	3.18
本题有效填写人次	472	

调研结果显示,从我国医药发展的现阶段来看,随着仿制药审评要求的不断提升,仿制药一致性评价工作的开展,使得业界对于仿制药参比制剂的需求最为迫切,由橙皮书来发挥收录仿制药参比制剂作用的选项比例高达 92.58%。

现阶段我国批准药品信息公开的完整性、准确性和及时性均有所欠缺,业界渴望权威批准信息的公开发布,希望橙皮书制度承载批准药品信息权威发布的支持率高达 81.57%。

体现治疗等效性标识服务于仿制药与原研药的替代、发布新药专利和数据保护信息服务于专利链接制度和数据保护制度等两选项的支持比例分别为 61.86%、50.00%,反映出业界当前对于这两项作用的迫切性尚不强烈。但因选项的比例也达半数以上,提示当下就要着手开展发挥这两项作用所需要的相关制度及技术标准研究。

2.3.2 关于我国橙皮书制度需要的法律支持 美国 1984 年颁布的《药品价格竞争和专利补偿法案》^[4],设立了数据保护制度、专利补偿的内容,鼓励创新药研发;同时设立了专利链接制度,鼓励仿制药挑战原研药专利。该法案要求 FDA 公布其批准的全部药物信息,包括药品专利和市场独占期信息,并定期更新。该法案奠定了橙皮书的法律地位并赋予橙皮书更大的作用,收录药品范围扩大且包含更多的药品信息。

多选题“如要全面发挥橙皮书的作用,您认为我国还应建立或完善哪些制度?”的调研结果见表 3。

表 3 如要全面发挥橙皮书的作用,您认为我国还应建立或完善哪些制度? (多选题)

Table 3 Which institutions do you think should be established or improved in our country if the role of Orange Book is to be fully played? (multiple choice)

选项	小计/份	比例/%
A. 药品审评审批信息公开制度	413	87.50
B. 专利链接制度	345	73.09
C. 数据保护制度	346	73.31
D. 仿制药替代原研药使用制度	355	75.21
E. 鼓励挑战专利、避开专利研发仿制药的国家药物政策或制度	318	67.37
F. 其他(请注明)	16	3.39
本题有效填写人次	472	

调研结果显示,各选项的比例都相对较高,参与调研人员比较一致地认为要全面发挥橙皮书制度的作用,上述制度的建立和完善都是十分必要的,但是建立和完善上述所有制度是一个复杂和长期的过程,需要进行详实的研究作为技术支持。在该题“其他”项中有被调研者提出,应建立鼓励国内企业研制的新药作为参比制剂的制度。

结合“2.3.1 项”下的调研结果,在当前阶段,橙皮书可首先承载起行业发展最迫切需求的功能,即仿制药参比制剂的收录和药品批准信息的权威发布两项作用。橙皮书制度起步和建立后,随着仿制药替代原研药使用制度和相关技术标准、专利链接和数据保护制度的逐步建立和完善,橙皮书制度将最终全面发挥其制度优势。

2.3.3 关于我国橙皮书收录药品的基本原则 美国橙皮书收录的药品是 FDA 根据《联邦食品药品化妆品法案》基于安全性和有效性数据批准的所有

药品^[5]。

(1) 药品类型的基本考虑

单选题“结合我国橙皮书制度的定位及作用，您对我国橙皮书收录药品类型的基本考虑”的调研结果见表 4。

表 4 结合我国橙皮书制度的定位及作用，您对我国橙皮书收录药品类型的基本考虑？（单选题）

Table 4 What is your consideration of the drug type of orange peel book in China and the positioning and function of the Orange Book system in China?(single topic)

选项	小计/份	比例/%
A. 仅包含化学药品	42	8.90
B. 包含化学药品、生物制品	49	10.38
C. 包含化学药品、生物制品、中药	66	13.98
D. 先收录化学药品，随着制度的建立和完善再逐步收录生物制品和中药	312	66.10
E. 其他(请注明)	3	0.64
本题有效填写人次	472	

调研结果显示，66.10%调研人员认为，在制度实施初期，我国橙皮书应先收录化学药品，随着制度的不断完善再逐步收录生物制品及中药；13.98%调研人员认为化学药品、生物制品及中药应该一并收录；8.90%调研人员认为，橙皮书应该只收录化学药品，而不应包含生物制品和中药。

从我国现阶段需求来看，收录化学药品、指定化学仿制药参比制剂是橙皮书制度起步的最佳切入点。橙皮书收录化学药品可参考的国际经验相对较多，业界对于化学药品的橙皮书认知相对深入，由于我国橙皮书制度的建立刚刚起步，以化药为试点，待积累经验完善相关制度后，再对生物制品和中药进行逐渐收录，从而使得橙皮书制度的推进更为顺畅。

长远来看，我国橙皮书应收录我国监管机构批准的所有药品，包括化学药、生物制品和中药。FDA 橙皮书收录的是根据《联邦食品药品化妆品法案》批准的具有安全性有效性的药品，主要是化学药品，包含一部分根据 505 法案批准的生物制品。2014 年 9 月，FDA 推出紫皮书^[6] (Purple Book, 简称 PB)，收录了根据公共健康法案批准的生物制品。

(2) 化学药品收录种类的基本考虑

多选题“对于化学药品，您认为下列哪些药品应收录到橙皮书中”的调研结果见表 5。

表 5 对于化学药品，您认为下列哪些药品应收录到橙皮书中？（多选题）

Table 5 For chemicals, which of the following drugs should be included in the Orange Book? (multiple choice)

选项	小计/份	比例/%
A. 化学药品新注册分类颁布后批准上市的所有药品	294	62.29
B. 经我国药品监管机构批准上市的所有原研药品（创新药和改良型新药）	353	74.79
C. 通过质量与疗效一致性评价的仿制药	346	73.31
D. 其他（请注明）	22	4.66
本题有效填写人次	472	

调研结果显示，总体来看，调研人员对于药品收录持谨慎态度，进入橙皮书的药品应是安全性和有效性确切的药品。认为应收录经我国药品监管机构批准上市的所有原研药品（创新药和改良型新药）的比例最高，约 74.79%；对于化学药品新注册分类颁布后批准上市的药品、通过质量与疗效一致性评价的仿制药的收录支持率分别为 62.29%、73.31%。

综合分析，经我国药品监管机构批准上市的所有原研药品（创新药和改良型新药）、通过质量与疗效一致性评价的仿制药和化学药品新注册分类颁布后批准上市的所有药品，都可在橙皮书建立之初进行收录。

(3) 已上市药品全部收录的利与弊

单选题“如果将经我国药品监管机构批准上市的所有药品全部收录到橙皮书中，您认为其利弊如何”的调研结果见表 6。

表 6 如果将经我国药品监管机构批准上市的所有药品全部收录到橙皮书中，您认为其利弊如何？（单选题）

Table 6 If all the drugs approved by China's drug regulatory agency are included in the Orange Book, what are the advantages and disadvantages? (single topic)

选项	小计/份	比例/%
A. 利大于弊	288	61.02
B. 弊大于利	184	38.98
本题有效填写人次	472	

调研结果显示，472 名参与调研人员中，61.02% 人员认为将经我国药品监管机构批准上市的所有药品全部收录到橙皮书中的利大于弊，39.98% 调研人员认为弊大于利。课题组进一步进行了分层统计，单独对美国橙皮书制度有深入研究的 54 位调研人

员的问卷进行分析,认为我国药品监管机构批准上市的所有药品全部收录到橙皮书中利大于弊的比例为 57%,两组数据显示在药品收录问题上存在争议。

综合分析来看,橙皮书收录药品关注度高,存在争议。提示应处理好此问题,要充分认识到我国橙皮书的建立是逐步推进的动态过程,药品的收录也应是逐步推进的动态过程。

结合(2)的调研结果,经我国药品监管机构批准上市的所有原研药品(创新药和改良型新药)、通过质量与疗效一致性评价的仿制药和化学药品新注册分类颁布后批准上市的所有药品可在橙皮书建立之初进行收录。对除上述 3 类之外经我国药品监管机构批准上市的药品,应另行建立药品数据库与橙皮书数据库并存,允许一定期限的过渡期。同时,由国家食品药品监督管理局(CFDA)建立橙皮书数据库的转入机制和途径,随着仿制药一致性评价等工作的持续开展,符合条件的药品可陆续收录进入到橙皮书中。

2.3.4 关于我国橙皮书参比制剂的收录原则 多选题“对于橙皮书中参比制剂的收录原则,您认同如下哪些原则?”的调研结果见表 7。

表 7 对于橙皮书中参比制剂的收录原则,您认同如下哪些原则?(多选题)

Table 7 Which principles of reference listed drug collection do you identify with? (multiple choice)

选项	小计/份	比例/%
A. 由 CFDA 组织专家会议确定的参比制剂	204	43.22
B. 经我国药品监管机构批准上市的原研药品(创新药和改良型新药)自动列为参比制剂	227	48.09
C. 经我国药品监管机构批准上市的原研药品(创新药和改良型新药),再经 CFDA 组织评价通过后列为参比制剂的	285	60.38
D. CDE 在审评仿制药申请时认可的参比制剂(已在我国境内上市)	235	49.79
E. CDE 在审评仿制药申请时认可的参比制剂(未在我国境内上市)	162	34.32
F. 仿制药一致性评价办公室在开展已上市仿制药一致性评价工作中认可的参比制剂(已在我国境内上市)	272	57.63
G. 仿制药一致性评价办公室在开展已上市仿制药一致性评价工作中认可的参比制剂(未在我国境内上市)	186	39.41
H. 均不认同	8	1.69
I. 其他(请注明)	13	2.75
本题有效填写人次	472	

调研结果显示,业界对参比制剂的认定仍然存在多样性和差异化的理解。

B 和 C 选项对比来看,对于我国药品监管机构批准上市的原研药品(创新药和改良型新药),参与调研人员更加倾向于经 CFDA 组织评价后认定为参比制剂。课题组分析认为,参与调研人员做出此选择主要是基于这些原研药品批准上市的时间及技术要求可能存在一定差异,希望通过 CFDA 组织评价后再予认定。课题组认为,对于新注册分类颁布后受理并批准的原研药品可考虑自动列为参比制剂。

D、E、F、G 各选项比例显示,参与调研人员对药品审评中心(CDE)审评过程中认定的参比制剂和仿制药一致性评价工作中认定的参比制剂均较为认可;特别是对参比制剂须在我国境内上市的原则有一致的认识。

参比制剂的指定是一个全面的、系统的评价过程,是伴随着审评审批的过程而产生的。仅仅依靠专家会来确定参比制剂容易产生比较大的偏差,因此对于 A 选项的比例并不高。

我国当下的现实情况,参比制剂认定的原则和机构并不具有唯一性,随着仿制药审评制度的逐渐完善,不论仿制药一致性评价还是新申请的仿制药,对于参比制剂的认定应建立统一的原则和标准。

2.3.5 关于我国橙皮书参比制剂的标识 FDA 认定的参比制剂(RLD)是指按照《联邦食品药品化妆品法案》505(c)项,基于完整的安全性和有效性的研究数据获得批准的新药。特殊情况下,如原研药品不再销售,仿制药也可成为参比制剂,标记为替代参比制剂(替代 RLD)^[7];

多选题“您认为我国橙皮书中参比制剂应如何进行标记?”的调研结果见表 8。

表 8 您认为我国橙皮书中参比制剂应如何标记?(多选题)

Table 8 How do you think the reference listed drugs should be marked in the Orange Book of China? (multiple choice)

选项	小计/份	比例/%
A. 符合参比制剂原则的原研药,标识为 RLD	382	80.93
B. 对于原研药品非安全性和有效性原因不再销售,指定其他仿制药作为参比制剂的,标识为替代 RLD	361	76.48
C. 所有参比制剂统一标记	109	23.09
D. 其他(请注明)	11	2.33
本题有效填写人次	472	

调研结果显示, 80.93%调研人员认为, 符合参比制剂原则的原研药应标记为 RLD, 对于原研药因非安全性和有效性原因撤市而指定其他仿制药作为参比制剂的应标记为替代 RLD, 只有 23%的被调研者认为所有参比制剂统一标记即可。

2017 年 1 月, FDA 发布《ANDA 提交中参照已获批药品指南》草案^[8], 提出了参照标准品 (RS) 的概念。RS 是 FDA 选择的, ANDA 申请人必须在所需生物等效性研究中使用的用于建立其产品生物等效性的上市药品。通常情况下, FDA 会将参比制剂中的最大规格指定为 RS, 如果最大规格的剂量在健康受试者中存在安全隐患, 则 FDA 会指定参比制剂中的其他小规格为 RS。当参比制剂无法获得的情况下, FDA 会指定一个参照 RLD 批准上市的仿制药作为 RS, 以保证仿制药在建立生物等效性时有参照药品使用。自 2017 年开始, 橙皮书开始对参比制剂和参照标准品分别标识。

我国可以借鉴参考 FDA 的经验和做法, 对参比制剂和参照标准品分别明确界定原则并分别进行标识。

2.3.6 关于我国橙皮书药品标识的基本考虑 FDA 基于治疗等效性评价标准, 设置了治疗等效性代码, 便于药剂师在使用中选择替代产品, 以降低医疗费用^[5]。

多选题“您认为应该如何对我国橙皮书收录的药品进行标识?”的调研结果见表 9。

表 9 您认为应该如何对我国橙皮书收录的药品进行标识?
(多选题)

Table 9 How do you think the drug should be identified in the Orange Book? (multiple choice)

选项	小计/份	比例/%
A. 由于我国目前尚未建立治疗等效性代码的技术标准, 建议暂不对橙皮书中的药品做治疗等效性标识	173	36.65
B. 建议对新注册分类颁布后批准上市的仿制药与通过一致性评价的仿制药, 给予不同的标识	345	73.09
C. 建议对新分类颁布后批准的创新药、改良型新药进行标识	229	48.52
D. 建议对方药、非处方药进行标识	163	34.53
E. 其他 (请注明)	16	3.39
本题有效填写人次	472	

调研结果显示, 73.09%调研人员认同新注册分类颁布后批准上市的仿制药和通过仿制药一致性评价的仿制药进行分别标识; 对于新注册分类颁布后批准的创新药、改良型新药进行分别标识的支持者为 48.52%; 因我国治疗等效性代码的技术标准未建立, 橙皮书中进行治疗等效性代码标识尚缺乏技术支持, 建议暂不对橙皮书中的药品进行治疗等效性代码标识, 同意此观点的占 36.65%; 处方药非处方药标识的支持率为 34.53%。

药品标识应服务于药品监管目的。药品标识应是动态、渐进的过程, 从调研结果看可首先设置区分新注册分类颁布后批准的仿制药和通过一致性评价的仿制药的标识, 对创新药和改良型新药进行分别标识。

关于处方药和非处方药的标识问题, 因目前我国非处方药的管理制度尚不完善, 以及双跨品种的存在, 在橙皮书制度的起步阶段可暂不考虑对方药和非处方药分别标识。

关于治疗等效性代码, FDA 具有完善的技术标准和代码原则, 其基于相应的技术标准设置了治疗等效性代码, 分为 A 类和 B 类两大类^[5]。A 类是指与参比制剂药学等效和生物等效的药品, A 类下又设立诸多细分类。B 类是指相对于其他药学等效的药物, 不被认为是治疗等效的药品, 需要接受 FDA 进一步调查和审查以确定治疗等效性, B 类下也设立了诸多分类。美国橙皮书中治疗等效性代码是动态的, 根据具体品种的研究及变更情况可以进行调整。由于我国尚未建立完善的治疗等效性代码设定的技术标准体系, 设置治疗等效性代码尚有难度, 建议针对此内容, 另行开展深入研究。待治疗等效性代码技术标准体系建立后, 再开展治疗等效性代码的设计和标识。

2.3.7 关于我国橙皮书收录的药品的信息内容 橙皮书收录的药品的信息内容, 应能够服务于橙皮书的定位及其发挥的作用。

(1) 药品基本信息

多选题“您认为我国橙皮书收录的药品的基本信息应包括哪些?”的调研结果见表 10。

调研结果显示, 选项占比的优先顺序为: 活性成分 > 通用名 > 剂型 > 规格 > 给药途径 > 申请人 > 批准日期 > 商品名 > 批准药品类型 (创新药、改良新药、仿制药) > 注册申请号 > 生产地址, 上述信息收录进入橙皮书的支持率都在 60%以上, 因此以上药品基本信息都可收录进入橙皮书。

表 10 您认为我国橙皮书收录的药品的基本信息应包括哪些? (多选题)

Table 10 What do you think the drug basic information should include in the Orange Book? (multiple choice)

选项	小计/份	比例/%
A. 通用名	459	97.25
B. 商品名(如有)	402	85.17
C. 活性成分	461	97.67
D. 剂型	456	96.61
E. 给药途径	441	93.43
F. 规格	448	94.92
G. 批准日期	409	86.65
H. 申请人(上市许可持有人)	412	87.29
I. 注册申请号	321	68.01
J. 批准药品类型(创新药、改良新药、仿制药)	392	83.05
K. 生产地址	318	67.37
L. 其他(请注明)	40	8.47
本题有效填写人次	472	

需要注意的一点是: 此题中认为需要列出批准药品类型(创新药、改良新药、仿制药)的比例达 83.05%, 而在“2.3.6 项”下关于药品标识的题目中, 仅有 48.52% 被调研者认为需要进行创新药和改良型新药的标识。鉴于此项内容在药品审评审批信息中是明确的, 建议在橙皮书中进行标记。

(2) 药品批准信息

多选题“您认为我国橙皮书收录的药品的批准信息应包括哪些?”的调研结果见表 11。

调研结果显示, 针对橙皮书中收录的药品批准信息, 收录药品说明书达成高度一致, 支持比例约 93.86%; 收录质量标准的标准号可以更好地服务于

表 11 您认为我国橙皮书收录的药品的批准信息应包括哪些? (多选题)

Table 11 What do you think the drug approval information should include in the Orange Book? (multiple choice)

选项	小计/份	比例/%
A. 质量标准的标准号	384	81.36
B. 药品说明书	443	93.86
C. 溶出曲线	308	65.25
D. 其他(请注明)	43	9.11
本题有效填写人次	472	

监管, 调研人员也有较高的认同, 支持比例为 81.36%。

关于溶出曲线, 有 65.25% 调研人员认为应进行收录。在分层统计分析中, 即对美国橙皮书制度有深入研究的 54 位调研人员的问卷分析, 有 55% 的人员认为应该收录溶出曲线。调研结果说明, 针对溶出曲线的收录具有较大争议。

从仿制药评价的国际共识来看, 仿制药与原药的质量和疗效一致性应以生物等效性为评价标准。在生物等效的前提下, 溶出曲线也会出现不一致的情况。从溶出曲线对于控制药品质量的意义和价值来看, 其对于控制自身产品批间质量的一致性有一定的价值, 而对于不同产品之间的质量一致性的考量, 其价值并不大; 从实际操作层面来看, 溶出曲线的可重复性一般较差。

鉴于溶出曲线对控制药品质量的意义和价值还有待深入探讨, 课题组建议溶出曲线暂不收录进入橙皮书。

(3) 药品专利信息及相关的保护期信息

单选题“您认为我国橙皮书应如何体现药品专利信息及相关的保护期信息?”的调研结果见表 12。

调研结果显示, 针对收录专利信息和相关保护期信息, 53.81% 调研人员认为我国尚未建立专利链接制度, 橙皮书可暂不列出专利信息, 先将现有的保护期(即监测期)信息列出, 待专利链接制度建立后, 再增加专利信息; 39.19% 调研人员认为, 橙

表 12 您认为我国橙皮书应如何体现药品专利信息及相关的保护期信息? (单选题)

Table 12 What do you think the information of drug patent and relevant protection period should include in the Orange Book? (single topic)

选项	小计/份	比例/%
A. 列出橙皮书中的新药专利信息及其相关保护期信息(现阶段为监测期、未来为数据保护期)	185	39.19
B. 列出橙皮书中的新药的相关保护期信息(现阶段为监测期、未来为数据保护期), 暂不列出专利信息, 待专利链接制度建立后, 再增加专利信息	254	53.81
C. 不列出专利及相关保护期信息	25	5.30
D. 其他(请注明)	8	1.69
本题有效填写人次	472	

皮书应该收录专利信息和相关保护期（现阶段为监测期）信息；只有 5.30% 人员认为我国橙皮书可不列出专利和保护期信息。

结合“2.3.2 项”的调研结果，由于我国尚未建立专利链接制度和数据保护制度，且目前我国也缺乏权威专利信息的来源。课题组分析认为，在我国橙皮书初建阶段，可列出监测期、暂不列出专利信息，但可为药品专利信息、数据保护信息留下信息接口，待专利链接制度、数据保护制度建立完善后再收录具体信息。

2.3.8 关于我国橙皮书制度实施的组织机构及工作机制

(1) 实施步骤

单选题“基于我国现实情况，您如何考虑我国橙皮书制度的构建与实施步骤？”的调研结果见表 13。

表 13 基于我国现实情况，您如何考虑我国橙皮书制度的构建与实施步骤？（单选题）

Table 13 Based on the reality of China, how do you consider the construction and implementation path of the Orange Book system in China? (single topic)

选项	小计/份	比例/%
A. 我国橙皮书制度需要一步到位	70	14.83
B. 由于相关制度尚不完善，需分步构建与实施	395	83.69
C. 其他（请注明）	7	1.48
本题有效填写人次	472	

调研结果显示，针对我国橙皮书制度的实施步骤，83.69% 调研人员认为，我国橙皮书制度需分步构建和实施；只有 14.83% 调研人员认为我国橙皮书制度需要一步到位。结合前面题目的调研结果，由于我国相应的管理制度尚未完全建立，因此我国橙皮书制度的构建须率先解决当下最迫切的需求，在此基础上，随着相关制度的建立完善逐步推进实施。本题的调研结果进一步印证了调研人员对我国橙皮书制度应当逐步建立的看法。

(2) 组织机构

单选题“您认为负责橙皮书信息发布、更新及维护的组织机构为下列哪个？”的调研结果见表 14。

调研结果显示，针对橙皮书信息发布、更新及维护的组织机构，57.42% 的调研人员认为应设立在 CFDA；有 39.83% 的调研人员认为应设立在 CDE。

课题组分析认为，应由国家食品药品监督管理局

表 14 您认为负责橙皮书信息发布、更新及维护的组织机构为下列哪个？（单选题）

Table 14 What do you think the organization is responsible for the release, update and maintenance of the Orange Book information? (single topic)

选项	小计/份	比例/%
A. 在 CFDA 设立专门的机构负责橙皮书的信息发布、维护与更新	271	57.42
B. 在 CDE 设立专门的部门负责橙皮书的信息发布、维护与更新	188	39.83
C. 其他（请注明）	13	2.75
本题有效填写人次	472	

总局从利于信息发布的准确性和及时性上统筹考虑确定橙皮书的组织管理机构。

(3) 工作机制

多选题“您认为应该建立哪些工作原则和程序，以保证我国橙皮书制度的有效实施？”的调研结果见表 15。

表 15 您认为应该建立哪些工作原则和程序，以保证我国橙皮书制度的有效实施？（多选题）

Table 15 What work principles and procedures do you think should be established to ensure the effective implementation of the Orange Book system in China? (multiple choice)

选项	小计/份	比例/%
A. 制定橙皮书收录药品原则	450	95.34
B. 制定参比制剂确定原则	438	92.80
C. 制定参比制剂替代原则	417	88.35
D. 制定橙皮书信息收录工作程序	407	86.23
E. 制定橙皮书信息发布与更新工作程序	410	86.86
F. 制定橙皮书信息变更工作程序	375	79.45
G. 建立橙皮书数据库	416	88.14
H. 其他（请注明）	12	2.54
本题有效填写人次	472	

调研结果显示，各选项比例均在 80% 以上，且各项比例的差距很小。可以看出，上述各工作原则和程序的建立对保证橙皮书制度的有效实施至关重要，调研人员对此有高度一致的认识。

在该题“其他”项下，有调研人员提出为了保证橙皮书制度的有效实施，应建立定期沟通或申诉机制，保证异议或争议解决渠道的顺畅。

(4) 信息发布

多选题“您认为橙皮书信息的发布应包括如下哪些方式？”的调研结果见表 16。

表 16 您认为橙皮书信息的发布应包括如下哪些方式？(多选题)

Table 16 What do you think the way which Orange Book information is published? (multiple choice)

选项	小计/份	比例/%
A. 数据库	429	90.89
B. 橙皮书电子版	426	90.25
C. 橙皮书纸质版	234	49.58
D. 其他(请注明)	12	2.54
本题有效填写人次	472	

调研结果显示,针对橙皮书的发布形式,约 90% 调研人员选择数据库和橙皮书电子版发布,数据库和电子版使得查询更加方便和快捷。

(5) 信息更新和维护管理

多选题“您认为橙皮书信息的更新和维护,应采取如下哪些方式?”的调研结果见表 17。

表 17 您认为橙皮书信息的更新和维护,应采取如下哪些方式?(多选题)

Table 17 What do you think should be done to update and maintain the Orange Book information? (multiple choice)

选项	小计/份	比例/%
A. 每天对橙皮书数据库进行实时更新	163	34.53
B. 每月更新数据库及增补更新目录	359	76.06
C. 每年更新发行出版物	198	41.95
D. 其他(请注明)	21	4.45
本题有效填写人次	472	

调研结果显示,针对橙皮书的信息更新维护频率,76.06% 调研人员认为每月更新即可满足使用需求;34.53% 调研人员认为需每天对橙皮书数据库进行更新维护。课题组分析认为,可每月对橙皮书信息进行更新。

(6) 信息变更管理

多选题“您认为如下哪些情形应纳入信息变更管理的范畴?”的调研结果见表 18。

调研结果显示,针对橙皮书信息变更的管理,选项优先顺序为:因安全性、有效性原因撤市的已收载药品(95.13%)>参比制剂的变更所带来的变

表 18 您认为如下哪些情形应纳入信息变更管理的范畴?(多选题)

Table 18 What do you think the scope of information change management? (multiple choice)

选项	小计/份	比例/%
A. 因安全性、有效性原因撤市的已收载药品	449	95.13
B. 非安全性、有效性原因停产的已收载药品	335	70.97
C. 参比制剂在上市后发生变更,有可能对以其为参比制剂获批的仿制药的质量带来影响的情形	421	89.19
D. 仿制药上市后发生变更,导致生物等效性发生显著变化的情形	364	77.12
E. 参比制剂由原研改为替代参比的情形	371	78.60
F. 药品基本信息和批准信息的变更	333	70.55
G. 其他(请注明)	4	0.85
本题有效填写人次	472	

更(89.19%)>参比制剂由原研改为替代参比的情形(78.60%)>仿制药上市后发生变更,导致生物等效性发生显著变化的情形(77.12%)>非安全性、有效性原因停产的已收载药品(70.97%)>药品基本信息和批准信息的变更(70.55%)。

选项的比例排序大致与此项变更所带来的风险吻合,且各选项的比例均在 70% 以上,因此以上信息的变更都应纳入变更管理的范畴。

上述各信息中,“因安全性有效性原因撤市的已收载药品”是调研人员最为关注的,因为此变更所带来的风险是最大的。另外,“参比制剂在上市后发生变更,有可能对以其为参比制剂获批的仿制药的质量带来影响的情形”也受到调研人员的高度关注,充分体现了业界对仿制药质量一致性的重视程度。

2.3.9 围绕我国橙皮书制度构建及实施路径的开放性问题 开放性问题“围绕我国橙皮书制度构建及实施路径,您还有哪些建议?”共收集有效回答 303 条。比较集中的建议有:

(1)“尽快建立/实施我国橙皮书制度”,该建议共有 101 条,调研人员的主要观点为:我国橙皮书制度要尽快出台相关政策并尽快落地实施。

(2)“分步建立我国橙皮书制度”,该建议有 53 条,调研人员的主要观点为:我国橙皮书制度的建立,既要解当下仿制药一致性评价参比制剂目录的燃眉

之急,也要充分考虑未来橙皮书制度在药品监管中所发挥的作用,为将来发挥更大的作用留好接口。

(3) 另有部分建议认为,我国橙皮书制度在借鉴美国橙皮书制度的基础上,需要结合我国行业发展的现状全面考虑;在我国橙皮书制度组织实施的过程中,要建立充分的保障制度并应做到工作程序的公开透明。

3 结语

在对美国橙皮书制度、日本橙皮书制度研究和专家咨询的基础上,提炼出我国橙皮书制度构建的关键要素。基于我国橙皮书制度关键要素和实施路径设计问卷并组织调研,针对我国橙皮书制度的基本定位及作用、需要的法律支持、收录药品的基本原则、参比制剂的收录原则、药品标识、收录的药品信息、制度实施的组织机构及工作机制等7个方面的调研结果进行分析,为我国橙皮书制度构建和实施路径的设计夯实了基础。

在问卷调研结果分析的基础上,课题组提出了我国橙皮书制度构建和实施路径研究的建议,见另文^[9]。

志谢:本研究为国家药典委员会委托研究课题,委托单位对本课题研究给予了大力支持!

参考文献

- [1] 国务院.《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》[EB/OL]. (2015-08-18). <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0051/126861.html>
- [2] 国务院.《关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意

见》[EB/OL]. (2016-03-05). <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL1749/146200.html>.

- [3] 张彦彦,杨建红,武志昂.美国药品橙皮书制度研究与建立我国橙皮书制度之必要性探讨[J].中国药事,2017(10):17-24.
- [4] FDA. Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act [EB/OL]. (1984-09-24). <https://www.fda.gov/regulatoryinformation/lawsenforcedbyfda/significantamendmentstothehdact/default.htm>.
- [5] FDA. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations [EB/OL]. (2017-09-26). <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/UCM071436.pdf>.
- [6] FDA. Purple Book: Lists of Licensed Biological Products with Reference Product Exclusivity and Biosimilarity or Interchangeability Evaluations [EB/OL]. (2014-09-06). <https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/therapeuticbiologicapplications/biosimilars/ucm411418.htm>.
- [7] FDA. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations [EB/OL]. (2016-08-22). <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ucm129662.htm>.
- [8] FDA. Referencing Approved Drug Products in ANDA Submissions [EB/OL]. [2017-01-13]. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm536962.pdf>.
- [9] 杨建红,陈震,邵颖,等.关于我国橙皮书制度构建和实施路径研究的建议[J].现代药物与临床,2017,32(11):2058-2063.