

【一致性评价专栏】

一致性评价产品目录在美国、日本和 WHO 的参比制剂概况

陈泊颖^{1,2}, 韩 颜^{1,2}, 徐为人², 任晓文^{2*}

1. 天津中医药大学 研究生院, 天津 300193

2. 天津药物研究院有限公司 天津释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193

摘要: 目的 为我国仿制药参比制剂目录的建立提供借鉴和参考。方法 简要介绍国内外参比制剂的选择要求, 以《2018 年底前须完成仿制药一致性评价品种目录》为基础, 汇总了世界卫生组织 (WHO)、美国橙皮书、日本橙皮书、国家食品药品监督管理局 (CFDA) 等数据库的参比制剂信息, 并对 289 个待评价品种的参比制剂概况进行总结。结果 289 个参与一致性评价的品种中与国外参比制剂剂型规格均匹配的有 126 个, 与国外的参比制剂的剂型或规格存在差异的有 49 个, 国外没有明确参比制剂的有 89 个。结论 由于匹配的参比制剂数目较少, 参比制剂的选择难度较大, 因此政府要建立科学有效的评价指标, 相关企业也要主动选择参比制剂, 主动进行对比研究, 尽快推动参比制剂目录的确定。

关键词: 仿制药一致性评价; 仿制药; 参比制剂; 橙皮书

中图分类号: R954 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2016)05-0693-018

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.05.001

The information of reference drug on the listed varieties in the consistency evaluation of generic drugs in America, Japan and WHO

CHEN Bo-ying^{1,2}, HAN Yan^{1,2}, XU Wei-ren², REN Xiao-wen²

1. Graduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. State Key Laboratory of Drug Delivery Technologies and Drug Metabolism, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To provide references for the reference drug directory construction of generic drugs in China. **Methods** The selection of domestic and foreign reference preparation was introduced and information on reference preparation in WHO Orange Book, the US Orange Book, Japan Orange Book and CFDA databases was summarized, which based on the catalog past the consistency of the evaluation by the end of 2018. **Results** In the 289 varieties which involved in of consistency evaluation, there are 126 varieties found that match dosage form and strength in the foreign reference drug. There are 49 varieties found that different with foreign reference drug at dosage form or strength. And without a clear reference drug have 87 varieties. **Conclusion** It is more difficult to make a decision due to the less number of the reference drug. Therefore, the government should establish a scientific and effective evaluation index. The relevant enterprises should actively select and comparative study in the choice of reference drug and to promote the decision of reference drug directory as soon as possible.

Key words: therapeutic equivalence evaluation of generic drug; generic drug; reference drug; orange book

国务院今年 3 月发布《关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》^[1], 明确规定对国产仿制药、进口仿制药和原研药品地产化品种, 均须开展一致性评价, 其中纳入国家基本药物目录 289 个产

品在 2018 年底前完成一致性评价。仅 289 个待评价产品就牵连到 17 636 个国产批准文号和 104 个进口药品注册证, 涉及到 1 817 家国内药品生产企业和 42 家境外药品生产企业^[2]。开展仿制药一致性评价,

收稿日期: 2016-04-13

作者简介: 陈泊颖 (1991—), 女, 在读硕士, 研究方向为药物新剂型及药物分析。Tel: 13516112539

*通信作者 任晓文 (1966—), 女, 研究员, 主要从事药物新剂型及药物分析研究。Tel/Fax: (022)23006953

是国家药品安全“十二五”规划提出的重要任务,可以使仿制药在质量和疗效上与原研药达到一致,在临床上可以代替原研药,具有周期短、见效快、投资少、价格低等优势,能有效提升我国医疗服务水平,保证我国人民群众用药安全有效^[3]。

鉴于参比制剂的选择是一致性评价的起点和关键之一,本文简要介绍世界卫生组织(WHO)、美国、日本橙皮书及CFDA中对参比制剂的选择要求,并以《2018年底前须完成仿制药一致性评价品种目录》相关数据为基础,通过对WHO、美国橙皮书、日本橙皮书、CFDA等数据库的查询,汇总整理了289个待评价品种的WHO、美国、日本参比制剂信息,包括被评价品种的通用名、剂型、规格、进口数据及收录参比制剂的商品名、剂型、规格、厂家等基本信息,以期对我国仿制药一致性评价的研究与开发,特别是对289个品种的参比制剂优先选择提供参考。

1 国内外参比制剂选择要求

为了规范仿制药研发市场的规则,提高仿制药的质量,各国相继推出了橙皮书。目前世界使用最广泛的橙皮书有3种,分别是由WHO、美国FDA和日本厚生省(PMDA)颁布的橙皮书、美国FDA橙皮书数据库和日本PMDA橙皮书数据库。各国的橙皮书均对参比制剂有了明确的规定,并建立了详细的参比制剂目录。然而,我国尚未有类似橙皮书的参比制剂目录,划定的只是参比制剂的选择范围。若要如期完成289个品种的一致性评价,详细的参比制剂信息迫在眉睫,首先应做足文献的查阅工作,特别是要以WHO、欧美、日本橙皮书信息查询为核心。

1.1 WHO 参比制剂

根据WHO对仿制药的定义,原研药和仿制药是可以互换的,尤其是过了专利期以后。WHO橙皮书中描述^[4],对于多来源的药品而言,原研药品通常是最合理的参比制剂,这是因为原研药品的质量、安全性、有效性以及在上市前的研究资料和上市后的监督计划中都经过了很好的评价与证明。一般来说,若能获得原研药品,就不应该将仿制药品作为参比制剂。然而,对于一些不能确定原研药或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国家所特有的品种,则可以选择与原研药具有同等疗效并在临床上使用时间较长的仿制药作为参比制剂。

WHO参比制剂查询方法:http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/regulatory_standards/en/,由于仅限该组织使用,故品种有限。

1.2 FDA 参比制剂

美国的橙皮书(Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations 36th Edition)中描述,参比制剂是指已上市的药物列表中经FDA确认后可作为仿制药与之进行治疗等效性评价时参照的标准物质,在上市的列表中以“+”表示。美国是原研药和仿制药同样发达的国家,因此为了避免仿制药与原研药在治疗上出现变异现象,FDA规定了相同化学成分药物的参比制剂,仿制药只能将该参比制剂作为评价体内或体外治疗等效性的标准药物。仿制药与参比制剂应该具有相同的活性成分、剂型、规格、给药途径和说明书^[5]。如果有相同的活性成分,规格却不同,参比制剂的选择则取决于血药浓度和规格是否成正比。如果成正比,则指定最高规格为参比制剂;不成正比,不同规格的产品需要分别指定其参比制剂^[6]。

美国FDA批准的参比制剂查询方法:网址为<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/default.cfm>,输入药品活性成分的英文名查询,“RLD”项下为“Yes”的药品才可以作为该仿制药的参比制剂。

1.3 PMDA 参比制剂

日本曾先后进行了3次仿制药再评价,1998年开始编著出版《日本医疗用医药品品质情报集》。情报集中记载了药品的活性成分、剂型、规格、药效分类、参比制剂及其生产厂家、4条溶出曲线、溶出条件等^[7]。根据日本橙皮书的描述,参比制剂必须满足以下其中一条:(1)开展了临床试验研究的原研药;(2)已与原研药进行了生物学等效性试验确认的不同剂型或含量规格不同的剂型,并建立了适当的溶出试验的药品。在橙皮书中分别以“*”,“+”表示。

日本PMDA批准的参比制剂查询方法:网址为http://www.jp-orangebook.gr.jp/cgi-bin/search_h/search_h.cgi,输入药品的日文名查询,以标注“*”,“+”的产品作为参比制剂。

1.4 CFDA 参比制剂

为规范仿制药参比制剂的选择,CFDA发布公告《普通口服固体制剂参比制剂选择和确定指导原则》(2016年第61号)中提出^[8]:参比制剂首选国

内上市的原研药品;若原研药品未在国内上市或有证据证明原研药品不符合参比制剂条件,也可选用在国内上市、国际公认的同种药物作为参比制剂,其产品应与被列为参比制剂国家的上市药品一致;若原研药品和国际公认的同种药物均未在国内上市,可选择在欧盟、美、日上市并被列为参比制剂的药品。

2 讨论

参比制剂是一致性评价的标杆,唯有明确了参比制剂才能评价该药品与谁相一致。通过比较各国参比制剂的选择要求,可以发现美国对参比制剂的选择很明确,在上市的药物列表中,规定了详细的参比制剂目录,包括参比制剂的特定规格和厂家,以此避免由于参比制剂使用不同而导致的仿制药之间发生的显著差异。日本则更注重药品的内在品质,与美国的参比制剂相比较,日本不仅明确了参比制剂的详细信息,同时还增加了参比制剂的溶出度试验方法和多条溶出曲线,作为仿制药研发参考。WHO 则要求首先以原研药作为参比制剂,对于无法确定原研药的,可以优先选用临床上使用时间很长的药物作为参比制剂。其他品种强调具体问题具体分析,没有指定固定的参比制剂。

从我国现行的参比制剂选择和确定的指导原则来看,更接近 WHO 颁布的参比制剂选择标准。建议以 WHO 参比制剂标准为基础,选择符合我国国情的参比制剂。根据国外参比制剂信息汇总整理的结果来看,可以总结出在 289 个待评价品种参比制剂的选择上主要存在以下 3 种情况。

2.1 与国外参比制剂剂型规格均匹配的品种

据统计,289 个待评价品种中共有 126 个品种(包括 7 个复方制剂)能在剂型规格上找到法定的参比制剂(表 1、2)。在 126 个品种中,28 个品种有 WHO 参比制剂,65 个品种有 FDA 参比制剂,72 个品种有 PMDA 参比制剂以及 34 个品种有进口制剂。其中大多数进口制剂为其原研药或者公认的参比制剂。由于这 126 个品种的参比制剂已非常明确,在进行一致性评价时,应该根据 WHO 和我国现行的法规,首先选择待评价品种的进口原研制剂作为参比制剂,如果原研制剂已撤市或不再生产,建议优先考虑 WHO 参比制剂,如果无 WHO 参比制剂,则参考美国参比制剂,其次日本参比制剂。随后采用比较仿制制剂与参比制剂体外多条溶出曲线相似性的方法,评价仿制制剂的质量,如一致,应申报

至药检所复核;如不一致,则进行二次开发,直至一致。

2.2 与国外参比制剂剂型或规格存在差异的品种

据统计,有 49 个品种与国外参比制剂在剂型或规格上不一致(表 3)。存在剂型差异的有 4 个品种,例甲睾酮、缬沙坦、维 A 酸和枸橼酸喷托维林,存在规格差异的有 45 个品种,进口品种有 5 个。从表 3 中可以看出,PMDA 橙皮书在血药浓度和规格成正比的前提下,以最大规格的制剂作为参比制剂,而 PMDA 橙皮书中对大部分制剂都明确了相应的参比制剂并考虑到不同规格情况。参比制剂原则上应该是同剂型、同规格间的药品。在国外,仿制药也会被改剂型改规格,但是国外会做严格的生物等效性(BE)预试验,与原研药进行疗效对比。如果结果不等同,会调整处方和工艺,这个过程会反复多次。那么在对这些剂型或规格不匹配的品种进行一致性评价时,是否可以考虑也做 BE 预实验,用仿制药与参比制剂相比较。又或者,根据参考文献^[9],可以考虑采取制剂的二次开发,即更改制剂剂型和规格。通过搜集参比制剂的相关信息和资料,重新设计出与参比制剂剂型规格相同的处方,确认仿制药与参比制剂达到一致后再递加或递减到原始规格。一致性评价时再开展临床有效性试验,即便是仿制药与原研药剂型或规格存在不同,只要提供科学的数据,证明两者能够在临床上等效即可。

2.3 国外没有明确参比制剂的品种

据统计,有 89 个品种无法找到其法定的参比制剂(表 4、5)。找不到参比制剂的原因,一方面,有些品种的原研药品已经退市,或者原研药已被仿制药取代;有些则是我国改剂型、改酸根的改良性新药,如左氧氟沙星。另一方面,有些维生素类、电解质类、含中药成分的药物及中药产品属于我国特有的药品,如维生素 B2、石杉碱甲、蒙脱石散、鞣酸小檗碱等,也很难找到参比制剂。其中约有 21 个品种虽然无法找到其法定的参比制剂,但是国内有进口制剂,从信息上看,这些进口制剂与待评价品种在剂型和规格上基本一致,且大多数为其原研药。在进行一致性评价时,进口制剂是原研的品种,无疑选择这些进口原研药作为参比制剂;进口制剂不是原研的品种,可以考虑选用这些进口制剂或选择优质的仿制药作为参比制剂。如果参比制剂难以确定时,行业应充分讨论并达成共识,并将相关情况和建议报 CFDA,经征询专家意见后审核确定。

表1 与国外参比制剂剂型规格均匹配的品种

Table 1 Varieties matched with foreign reference preparation in dosage form and specifications

序号	仿制药			参比制剂				
	药品通用名	剂型	规格	国家	商品名	剂型	规格	厂家
1	阿苯达唑	片剂	0.2 g	WHO	Zentel	咀嚼片	200 mg	SmithKline Beecham（France）
				FDA	Albenza	片剂	200 mg	Amedra Pharms LLC
				PMDA	エスカゾール錠	片剂	200 mg	グラクソ・スミスクライン(株)
2	阿卡波糖	片剂	50 mg	PMDA	グルコバイ錠	片剂	50 mg	バイエル薬品(株)
				进口	Glucobay	片剂	50 mg	德国/Bayer Pharma AG
3	阿立哌唑	片剂	5 mg	FDA	Abilify	片剂	5 mg	Otsuka
							10 mg	
				FDA	Aripiprazole	片剂	10 mg	Alembic Pharms Ltd
4	阿莫西林	胶囊	0.125 g 0.25 g	WHO	Amoxil	胶囊	250 mg	SmithKline Beecham（United Kingdom）
				PMDA	パセトシンカプセル	胶囊	125 mg	協和発酵キリン(株)
							250 mg	
				PMDA	サワシリンカプセル	胶囊	125 mg	アステラス製薬(株)
							250 mg	
				进口	Uni-Amocin	胶囊	250 mg	中国香港/The United Laboratories Ltd.
	进口	Amoxycillin	胶囊	250 mg	中国香港/Bright Future Pharmaceuticals Factory			
5	阿莫西林	片剂	0.25 g	FDA	Amoxicillin	咀嚼片	250 mg	Teva
6	阿普唑仑	片剂	0.4 mg	PMDA	ソラナックス錠	片剂	0.4 mg	ファイザー(株)
				PMDA	コンスタン錠	片剂	0.4 mg	武田薬品工業(株)
7	阿替洛尔	片剂	50 mg	WHO	Tenormin	片剂	50 mg	Zeneca（United Kingdom）
				PMDA	テノーミン錠	片剂	50 mg	アストラゼネカ(株)
8	阿昔洛韦	胶囊	0.2 g	FDA	Zovirax	胶囊	200 mg	Delcor Asset Corp
9	阿昔洛韦	片剂	0.2 g	PMDA	ゾビラックス錠	片剂	200 mg	グラクソ・スミスクライン(株)
10	艾司唑仑	片剂	1 mg	PMDA	ユーロジン錠	片剂	1 mg	武田薬品工業(株)
			2 mg	PMDA	ユーロジン	片剂	2 mg	武田薬品工業(株)
				FDA	Estazolam	片剂	2 mg	Teva
11	氨苯蝶啶	片剂	50 mg	PMDA	トリテレン・カプセル	片剂	50 mg	京都薬品工業(株)
12	氨苯砒	片剂	50 mg	FDA	Dapsone	片剂	100 mg	Jacobus
13	氨茶碱	片剂	0.1 g	WHO	Aminophylin	片剂	100 mg	BYK Gulden Lomberg（Germany）
			0.2 g				200 mg	
14	奥美拉唑	肠溶胶囊	20 mg	PMDA	ネオフィリン錠	片剂	100 mg	サンノーバ(株)
				FDA	Omeprazole	肠溶胶囊	20 mg	Sandoz
				进口	——	胶囊	20 mg	中国香港/Jean-Marie Pharmacal Co.Ltd.
				进口	Ramezol	胶囊	20 mg	韩国/Hanmi Pharm. Co.Ltd
15	奥美拉唑	肠溶片	20 mg	PMDA	オメプラール錠	肠溶片	20 mg	アストラゼネカ(株)
				PMDA	オメプラゾン錠	肠溶片	20 mg	田辺三菱製薬(株)
16	白消安	片剂	2 mg	FDA	Myleran	片剂	2 mg	Aspen Global
				进口	Myleran	片剂	2 mg	德国/Excella GmbH

(续表 1)

序号	仿制药			参比制剂				
	药品通用名	剂型	规格	国家	商品名	剂型	规格	厂家
17	苯巴比妥	片剂	15 mg	WHO	Luminaletten (15 mg)	片剂	15~100 mg	Desitin (Germany)
			30 mg					
			100 mg	PMDA	フェノバルブ錠	片剂	30 mg	藤永製薬(株)
18	苯磺酸氨氯地平	片剂	5 mg	PMDA	アムロジン錠	片剂	5 mg	大日本住友製薬(株)
				PMDA	ノルバスク錠	片剂	5 mg	ファイザー(株)
				进口	——	片剂	5 mg	斯洛文尼亚/Lek Pharmaceuticals d.d.
19	苯妥英钠	片剂	50 mg	FDA	Dilantin	片剂	50 mg	Pfizer Pharms
20	别嘌醇	片剂	0.1 g	PMDA	ザイロリック錠	片剂	100 mg	グラクソ・スミスクライン(株)
21	丙硫氧嘧啶	片剂	50 mg	FDA	Propylthiouracil	片剂	50 mg	Dava Pharms Inc
				进口	——	片剂	50 mg	德国/Lomapharm Rudolf Lohmann GmbH KG
22	布洛芬	片剂	0.2 g	WHO	Nurofen	片剂	200 mg	Boots (UK)
			0.1 g	PMDA	ブルフェン錠	片剂	100 mg	科研製薬(株)
23	布洛芬	颗粒剂	0.2 g	PMDA	ブルフェン顆粒	颗粒剂	200 mg	科研製薬(株)
24	茶碱	缓释片	0.1 g	FDA	Theophylline	缓释片	100 mg	Pliva
				PMDA	テオロング錠	缓释片	100 mg	エーザイ(株)
				PMDA	テオドル錠	缓释片	100 mg	田辺三菱製薬(株)
25	醋酸甲地孕酮	片剂	已批准的所有规格	FDA	Megestrol Acetate	片剂	40 mg	Par Pharmaceutical Inc
26	醋酸泼尼松	片剂	5 mg	FDA	Prednisone	片剂	5 mg	Roxane
27	醋酸泼尼松	肠溶片	5 mg	FDA	Rayos	肠溶片	5 mg	Horizon Pharma
28	醋酸去氨加压素	片剂	0.1 mg	FDA	Ddavp	片剂	0.1 mg	Ferring Pharms Inc
			0.2 mg				0.2 mg	
				进口	Minirin	片剂	0.1 mg	瑞士/Ferring International Center Sa
							0.2 mg	
29	地高辛	片剂	0.25 mg	FDA	Lanoxin	片剂	0.25 mg	Concordia Pharms Inc
30	地西洋	片剂	5 mg	WHO	Valium	分散片	5 mg	Roche (USA)
				PMDA	ホリゾン錠	片剂	5 mg	アステラス製薬(株)
				PMDA	セルシン錠	片剂	5 mg	武田薬品工業(株)
31	多潘立酮	片剂	10 mg	PMDA	ナウゼリン錠	片剂	10 mg	協和発酵キリン(株)
				进口	Domperid	片剂	10 mg	韩国/Hanmi Pharm. Co. Ltd.
32	法莫替丁	片剂	20 mg	PMDA	ガスター錠	片剂	20 mg	アステラス製薬(株)
				进口	——	片剂	20 mg	日本/Astellas Pharma Tech Co.
33	奋乃静	片剂	2 mg	FDA	Perphenazine	片剂	2 mg	Mylan
			4 mg				4 mg	
34	呋塞米	片剂	20 mg	PMDA	ラシックス錠 20 mg	片剂	20 mg	サノファイ(株)
35	氟康唑	胶囊	50 mg	PMDA	ジフルカンカプセル	胶囊	50 mg	ファイザー(株)
			100 mg				100 mg	
				进口	Medoflucon	胶囊	50 mg	塞浦路斯/Medochemie Ltd.
36	氟哌啶醇	片剂	2 mg	WHO	Haldol	片剂	2 mg	Janssen (Belgium)
				FDA	Haloperidol	片剂	2 mg	Sandoz

(续表 1)

序号	仿制药				参比制剂			
	药品通用名	剂型	规格	国家	商品名	剂型	规格	厂家
37	富马酸比索洛尔	片剂	2.5 mg 5 mg	PMDA	メインテート錠	片剂	2.5 mg 5 mg	田辺三菱製薬(株)
				进口	——	片剂	5 mg	德国/Salutas Pharma GmbH
38	富马酸喹硫平	片剂	25 mg 100 mg	FDA	Seroquel	片剂	25 mg	Astrazeneca Pharms
				进口	Seroquel	片剂	25 mg 100 mg	英国/Astrazeneca Uk Limited
39	格列美脲	片剂	1 mg 2 mg	FDA	Amaryl	片剂	1 mg 2 mg	Sanofi Aventis Us
				PMDA	アマリール 1 mg 錠	片剂	1 mg	サノフィ(株)
				进口	Amaryl	片剂	1 mg 2 mg	意大利/Sanofi-aventis S.p.A
40	枸橼酸他莫昔芬	片剂	10 mg	WHO	Nolvadex	片剂	10 mg	Zeneca (United Kingdom)
				PMDA	ノルバデックス錠	片剂	10 mg	アストラゼネカ(株)
41	红霉素	肠溶胶囊	0.25 g	FDA	Eryc	肠溶胶囊	250 mg	Mayne Pharma
42	华法林钠	片剂	已批准的所有规格	FDA	Coumadin	片剂	10 mg	Bristol Myers Squibb
				进口	Marevan	片剂	3 mg	芬 兰 /Orion Corporation Orion Pharma
43	环孢素	软胶囊	已批准的所有规格	WHO	Sandimmun	胶囊	25 mg	Novartis (Switzerland)
				FDA	Neoral	胶囊	100 mg	Novartis
				FDA	Sandimmune	胶囊	100 mg	Novartis
				进口	Sandimmun Neoral	胶囊	10 mg 25 mg 100 mg	德国/Catalent Germany Eberbach GmbH
44	环磷酰胺	片剂	50 mg	WHO	Endoxana	片剂	50 mg	ASTA Medica (United Kingdom)
				FDA	Cyclophosphamide	片剂	50 mg	Roxane
				PMDA	エンドキサン錠	片剂	50 mg	塩野義製薬(株)
45	磺胺嘧啶	片剂	0.5 g	FDA	Sulfadiazine	片剂	500 mg	Sandoz
46	甲氨蝶呤	片剂	2.5 mg	FDA	Methotrexate Sodium	片剂	2.5 mg	Dava Pharms Inc
47	甲氧氯普胺	片剂	5 mg	FDA	Metozolv Odt	片剂	5 mg	Salix Pharms
48	卡马西平	片剂	0.1 g 0.2 g	WHO	Tegretol	分散片	0.1 g 0.2 g	Novartis (Switzerland)
				FDA	Tegretol	咀嚼片	100 mg	Novartis
				FDA	Tegretol	片剂	200 mg	Novartis
				FDA	Carbamazepine	咀嚼片	200 mg	Taro Pharm Inds
				PMDA	テグレトール錠	片剂	100 mg	ノバルティスファーマ(株)
49	卡托普利	片剂	12.5 mg 25 mg	PMDA	カプトリル錠	片剂	12.5 mg	第一三共エスファ(株)
				PMDA	カプトリル錠	片剂	25 mg	第一三共エスファ(株)
				WHO	Capoten	分散片	25 mg	Bristol-Myers Squibb (USA)
50	克拉霉素	片剂	0.25g	FDA	Biaxin	片剂	250 mg	Abbvie
				进口	Klacid	片剂	0.25 g	意大利/Abbvie S.R.L.

(续表1)

序号	仿制药				参比制剂			
	药品通用名	剂型	规格	国家	商品名	剂型	规格	厂家
51	拉米夫定	片剂	已批准的所有规格	FDA	Epivir-Hbv	片剂	100 mg	Glaxosmithkline
				FDA	Epivir	片剂	300 mg	Viiv Healthcare Co
				进口	Epivir(3TC)	片剂	150 mg	英国/Glaxo Wellcome Operations
				进口	——	片剂	300 mg	印度/Cipla Ltd.
52	劳拉西泮	片剂	0.5 mg 1 mg	PMDA	ワイパックス錠	片剂	100 mg	印度/Cipla Ltd.
				PMDA	ワイパックス錠	片剂	0.5 mg	ファイザー(株)
				进口	——	片剂	1 mg	ファイザー(株)
				进口	——	片剂	0.5 mg	中国香港/Bright Future
53	利福平	胶囊	0.15 g 0.3 g	WHO	Rifadin	胶囊	1 mg	Pharmaceuticals Factory
				PMDA	リファジンカプセル	胶囊	0.5 mg	泰国/Atlantic Laboratories
				FDA	Rifadin	胶囊	1 mg	Corporation, Ltd.
				PMDA	リファジンカプセル	胶囊	300 mg	Gruppo Lepetit (Italy)
54	利培酮	片剂	1 mg 2 mg	FDA	Risperdal	片剂	150 mg	第一三共(株)
				FDA	Risperdal	片剂	300 mg	Sanofi Aventis Us
				PMDA	リスパダール錠	片剂	1 mg	Janssen Pharms
				进口	Risperdal	片剂	1 mg	ヤンセンファーマ(株)
55	硫酸吗啡	片剂	已批准的所有规格	FDA	Morphine Sulfate	片剂	2 mg	美国/Janssen Ortho LLC
				FDA	Morphabond	缓释片	1 mg	Roxane
				FDA	Ms Contin	缓释片	100 mg	Idt
				进口	——	缓释片	100 mg	Purdue Pharma Lp
56	硫唑嘌呤	片剂	50 mg	FDA	Imuran	片剂	10 mg	英国/Bard Pharmaceuticals Limited
				进口	Imuran	片剂	30 mg	60 mg
				FDA	Clarinox	片剂	50 mg	Sebela Ireland Ltd
				进口	Clarityne	片剂	50 mg	德国/Excella GmbH
57	氯雷他定	片剂	5 mg 10 mg	FDA	Clarinox	片剂	5 mg	Merck Sharp Dohme
				进口	Clarityne	片剂	5 mg	比利时/Schering-Plough Labo N.V.
				进口	Clarityne	片剂	10 mg	10 mg
				进口	Clarityne	片剂	10 mg	10 mg
58	氯硝西泮	片剂	0.5 mg 2 mg	WHO	Rivotril	分散片	500 mg	Roche (Switzerland)
				PMDA	ランドセン錠	片剂	0.5 mg	大日本住友製薬(株)
				PMDA	ランドセン錠	片剂	2 mg	2 mg
				PMDA	リボトリール錠	片剂	0.5 mg	中外製薬(株)
59	马来酸氯苯那敏	片剂	4 mg	WHO	Chlortrimeton	片剂	2 mg	2 mg
				WHO	Chlortrimeton	片剂	4 mg	Schering-Plough (USA)
				WHO	Chlortrimeton	片剂	4 mg	Schering-Plough (USA)
				WHO	Chlortrimeton	片剂	4 mg	Schering-Plough (USA)
60	马来酸依那普利	片剂	5 mg 10 mg	PMDA	レニベース錠	片剂	5 mg	MSD(株)
				PMDA	レニベース錠	片剂	10 mg	10 mg
				进口	Benalaprill	片剂	5 mg	德国/Berlin-Chemie AG
				进口	Renitec	片剂	5 mg	英国/Merck Sharp & Dohme Limited

(续表1)

序号	仿制药			国家	参比制剂			
	药品通用名	剂型	规格		商品名	剂型	规格	厂家
61	米非司酮	片剂	200 mg	FDA	Mifeprex	片剂	200 mg	Danco Labs Llc
62	米索前列醇	片剂	200 µg	FDA	Cytotec	片剂	0.2 mg	Gd Searle Llc
				进口	Cytotec	片剂	0.2 mg	英国/Piramal Healthcare Uk Limited
63	奈韦拉平	片剂	200 mg	FDA	Viramune	片剂	200 mg	Boehringer Ingelheim
				进口	Viramune	片剂	200 mg	希腊/Boehringer Ingelheim Ellas A.E
64	尼莫地平	胶囊	30 mg	FDA	Nimodipine	胶囊	30 mg	Bionpharma Inc
65	尼群地平	片剂	10 mg	PMDA	バイロテンシン錠	片剂	10 mg	田辺三菱製薬(株)
66	诺氟沙星	片剂	0.1 g	PMDA	バクシダール錠	片剂	100 mg	杏林製薬(株)
67	齐多夫定	胶囊	100 mg	FDA	Retrovir	胶囊	100 mg	Viiv Hlthcar
				PMDA	レトロビルカプセル	胶囊	100 mg	ヴィーブヘルスケア(株)
68	齐多夫定	片剂	300 mg	FDA	Zidovudine	片剂	300 mg	Hetero Labs Ltd Iii
				FDA	Retrovir	片剂	300 mg	Trizivir/Combivir
				进口	Retrovir	片剂	300 mg	罗马尼亚/SC Europharm S.A.
69	氢化可的松	片剂	20 mg	FDA	Cortef	片剂	20 mg	Pharmacia And Upjohn
70	氢氯噻嗪	片剂	25 mg	WHO	Hydrosaluric	片剂	25 mg	Merck, Sharp & Dohme (United Kingdom)
				PMDA	ダイクロトライド錠	片剂	25 mg	萬有製薬(株)
71	秋水仙碱	片剂	0.5 mg	PMDA	コルヒチン錠「タカタ」	片剂	0.5 mg	高田製薬(株)
				进口	——	片剂	0.5 mg	中国台湾/景德制药股份有限公司
72	巯嘌呤	片剂	50 mg	FDA	Mercaptopurin	片剂	50 mg	Roxane
73	炔雌醇	片剂	已批准的所有规格	WHO	Pregynon C	片剂	10 mg	Schering (Germany)
							20 mg	
74	舒必利	片剂	50 mg	PMDA	アビリット錠	片剂	50 mg	大日本住友製薬(株)
							100 mg	
			100 mg	PMDA	ミラドール錠	片剂	50 mg	バイエル薬品(株)
							100 mg	
75	双氯芬酸钠	肠溶片	25 mg	FDA	Diclofenac Sodium	肠溶片	25 mg	Sandoz
			50 mg				50 mg	
76	双氯芬酸钠	缓释片	100 mg	FDA	Diclofenac Sodium	缓释片	100 mg	Actavis Elizabeth
77	双嘧达莫	片剂	25 mg	PMDA	ベルサンチン錠	片剂	25 mg	日本ベーリンガーインゲルハイム(株)
78	司他夫定	胶囊	已批准的所有规格	FDA	Zerit	胶囊	40 mg	Bristol Myers Squibb
79	替加氟	片剂	200 mg	PMDA	フトラフルカプセル	片剂	200 mg	大鵬薬品工業(株)

(续表 1)

序号	仿制药			参比制剂				
	药品通用名	剂型	规格	国家	商品名	剂型	规格	厂家
80	替加氟	胶囊	200 mg	PMDA	フトラフルカ ブセル	胶囊	200 mg	大鵬薬品工業(株)
81	替硝唑	片剂	0.5 g	FDA	Tindamax	片剂	500 mg	Mission Pharma
82	头孢氨苄	胶囊	0.25 g	PMDA	ケフレックスカプセル	胶囊	250 mg	塩野義製薬(株)
83	头孢呋辛酯	片剂	0.25 g	PMDA	オラセフ錠	片剂	250 mg	グラクソ・スミスクライン(株)
				进口	Zinacef	片剂	250 mg	英国/Glaxo Operations Uk Limited
84	头孢拉定	胶囊	0.5 g	FDA	Cefadroxil	胶囊	500 mg	Teva Pharms
85	硝苯地平	缓释片	20 mg	PMDA	アダラート L 錠	缓释片	20 mg	バイエル 薬品(株)
86	硝酸异山梨酯	片剂	5 mg	WHO	Isordil	片剂	5 mg	Wyeth-Ayerst (USA)
87	辛伐他汀	片剂	10 mg	PMDA	リボバス錠	片剂	10 mg	MSD(株)
			20 mg				20 mg	
				进口	Zocor	片剂	10 mg	英国/Merck Sharp & Dohme Limited
							20 mg	
88	熊去氧胆酸	片剂	50 mg	PMDA	ウルソ錠	片剂	50 mg	田辺三菱製薬(株)
89	溴吡斯的明	片剂	60 mg	WHO	Mestinon	片剂	60 mg	Roche (Switzerland)
				FDA	Mestinon	片剂	60 mg	Valeant Pharms Llc
				PMDA	メスチノン錠	片剂	60 mg	共和薬品工業(株)
90	盐酸阿米替林	片剂	25 mg	WHO	Elavil	片剂	25 mg	Zeneca (USA)
				FDA	Amitriptyline Hydrochloride	片剂	25 mg	Sandoz
91	盐酸胺碘酮	片剂	0.2 g	FDA	Cordarone	片剂	200 mg	Wyeth Pharms Inc
				进口	Cordarone	片剂	200 mg	法国/Sanofi Winthrop Industrie
92	盐酸昂丹司琼	片剂	4 mg	PMDA	ゾフラン錠	片剂	4 mg	グラクソ・スミスクライン(株)
93	盐酸苯海索	片剂	2 mg	FDA	Trihexyphenidyl Hydrochloride	片剂	2 mg	Watson Labs
94	盐酸地尔硫	片剂	30 mg	PMDA	ヘルベツサー錠	缓释片	30 mg	田辺三菱製薬(株)
95	盐酸地芬尼多	片剂	25 mg	PMDA	セファドール錠	片剂	25 mg	日本新薬(株)
96	盐酸多西环素	片剂	50 mg	WHO	Vibramycin	片剂	100 mg	Pfizer (Germany)
			100 mg	PMDA	ビブラマイシン 錠	片剂	50 mg	ファイザー(株)
							100 mg	
97	盐酸二甲双胍	片剂	0.25 g	PMDA	グリコラン錠	片剂	250 mg	日本新薬(株)
				PMDA	メルビン錠	片剂	250 mg	大日本住友製薬(株)
98	盐酸环丙沙星	片剂	0.25 g	WHO	Ciprobay	片剂	250 mg	Bayer (Germany)
			0.5 g	FDA	Cipro	片剂	500 mg	Bayer Hlthcare
99	盐酸金刚烷胺	片剂	0.1 g	FDA	Amantadine Hydrochloride	片剂	100 mg	Usl Pharma
				PMDA	シンメトレル錠	片剂	100 mg	ノバルティスファーマ(株)
100	盐酸克林霉素	胶囊	0.15 g	PMDA	ダラシンカプセル	胶囊	150 mg	ファイザー(株)
101	盐酸雷尼替丁	片剂	0.15 g	PMDA	ザンタック錠	片剂	150 mg	グラクソ・スミスクライン(株)
102	盐酸氯米帕明	片剂	10 mg	PMDA	アナフラニール 錠	片剂	10 mg	アルフレツサファーマ(株)
			25 mg				25 mg	
103	盐酸吗啡	片剂	已批准 的所有 规格	PMDA PMDA	シプロキサン錠 シプロキサン錠	片剂 片剂	100 mg 200 mg	バイエル薬品(株) バイエル薬品(株)

(续表 1)

序号	仿制药			国家	参比制剂			
	药品通用名	剂型	规格		商品名	剂型	规格	厂家
104	盐酸美西律	片剂	50 mg 100 mg	PMDA	メキシチールカプセル	片剂	50 mg 100 mg	日本ベーリンガーインゲルハイム(株)
105	盐酸哌唑嗪	片剂	1 mg	PMDA	ミニプレス錠	片剂	1 mg	ファイザー(株)
106	盐酸哌唑嗪	胶囊	2 mg	FDA	Minipress	胶囊	2 mg	Pfizer
107	盐酸普萘洛尔	片剂	10 mg	WHO	Inderal	片剂	10 mg	Zeneca (Japan)
				PMDA	インデラル錠	片剂	10 mg	大日本住友製薬(株)
108	盐酸坦洛新(盐酸坦索罗辛)	缓释胶囊	0.2 mg	PMDA	ハルナールカプセル	缓释胶囊	0.2 mg	アステラス製薬(株)
109	盐酸维拉帕米	片剂	40 mg	WHO	Isoptin	片剂	40 mg	Knoll (Germany)
110	盐酸小檗碱	片剂	100 mg	PMDA	キョウベリン錠	片剂	100 mg	大峰堂薬品工業(株)
111	盐酸乙胺丁醇	片剂	0.25 g	PMDA	エブトール錠	片剂	250 mg	科研製薬(株)
				PMDA	エサンブトール錠	片剂	250 mg	サンド(株)
112	盐酸异丙嗪	片剂	25 mg	PMDA	ビレチア錠	片剂	25 mg	塩野義製薬(株)
113	盐酸左氧氟沙星	片剂	0.2 g	PMDA	シプロキササン錠	片剂	200 mg	バイエル薬品(株)
114	依非韦伦	片剂	50 mg 200 mg 600 mg	FDA 进口	Sustiva Stocrin	片剂	600 mg 50 mg 200 mg 600 mg	Bristol Myers Squibb 澳大利亚/Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty. Ltd.
115	乙酰唑胺	片剂	0.25 g	FDA PMDA	Acetazolamide ダイアモックス錠	片剂	250 mg 250 mg	TARO (株)三和化学研究所
116	异烟肼	片剂	100 mg 300 mg	FDA	Isoniazid	片剂	100 mg 300 mg	Sandoz
117	吲达帕胺	片剂	1.5 mg 2.5 mg	FDA 进口	Indapamide NatriliX	片剂	2.5 mg 1.5 mg 2.5 mg	Mylan 法国/Les Laboratoires Servier Industrie
118	制霉素	片剂	10 万 U 50 万 U	WHO FDA	Mycostatine Nystatin	片剂	100 000 IU 500 000 U	Bristol-Myers Squibb (France) Teva
119	佐匹克隆	片剂	7.5 mg	PMDA 进口	アモバン錠 Imovane	片剂	7.5 mg 7.5 mg	サノフィ(株) 法国/Sanofi Winthrop Industrie

表 2 与国外参比制剂剂型规格均匹配的复方制剂

Table 2 Compound preparation matched with foreign reference preparation in dosage form and specifications

序号	仿制药			国家	参比制剂			
	药品通用名	剂型	规格		商品名	剂型	规格	厂家
1	复方磺胺甲噁唑	片剂	100 mg, WHO 20 mg/400 mg, 80 mg, 160 mg (磺胺甲噁唑, 甲氧苄啶)	WHO PMDA PMDA	Bactrim バクタ配合錠 バクトラミン配合錠	片剂	100 mg + 20 mg/ 400 mg + 80 mg 400 mg + 80 mg 400 mg + 80 mg	Roche (Switzerland) 塩野義製薬(株) 中外製薬(株)

(续表2)

序号	仿制药			国家	参比制剂		
	药品通用名	剂型	规格		商品名	剂型	规格 厂家
2	复方利血平	片剂	已批准的所有规格	PMDA	エシドライ	片剂	0.1 mg + 10 mg + 10 mg ノバルティスファーマ(株)
3	复方地芬诺酯	片剂	硫酸阿托品 25 μg, 盐酸地芬诺酯 2.5 mg	FDA	Lomotil	片剂	0.025 mg + 2.5 mg Gd Searle Llc
4	阿莫西林克拉维酸钾	片剂	阿莫西林:克拉维酸=2:1	PMDA	オーグメンチン配合錠 125SS	片剂	125 mg + 62.5 mg グラクソ・スミスクライン(株)
				PMDA	オーグメンチン配合錠 250RS	片剂	250 mg + 125 mg グラクソ・スミスクライン(株)
				FDA	Augmentin '250'	片剂	250 mg + 125 mg Dr Reddys Labs Inc
				FDA	Augmentin '875'	片剂	875 mg + 125 mg Dr Reddys Labs Inc
				FDA	Amoxicillin and Clavulanate Potassium	咀嚼片	400 mg + 57 mg Teva
				进口	Augmentin	片剂	1 g (7:1) 英国/Smithkline Beecham Limited
				进口	Amoksiklav	片剂	1 g (7:1) 奥地利/Sandoz Gmbh
				进口	奥先	片剂	1 g (7:1) 中国香港/Bright Future Pharmaceuticals Factory
				FDA	Augmentin '250'	咀嚼片	250 mg + 62.5 mg Dr Reddys Labs Inc
				FDA	Augmentin '500'	片剂	500 mg + 125 mg Dr Reddys Labs Inc
5	复方炔诺酮	片剂	已批准的所有规格	FDA	Modicon 28	片剂	0.035 mg; 0.5 mg Janssen Pharmaceuticals Inc
				FDA	Ortho-Novum 1/35-28	片剂	0.035 mg; 1 mg Janssen Pharmaceuticals Inc
				FDA	Norethindrone and Ethinyl Estradiol	片剂	0.035 mg; 0.4 mg //0.05 mg; 1 mg Jai Pharma Ltd
				FDA	Femcon Fe	咀嚼片	0.035 mg; 0.4 mg Allergan Pharmaceuticals International Ltd
				FDA	Norethindrone and Ethinyl Estradiol And Ferrous Fumarate	咀嚼片	0.025 mg; 0.8 mg Allergan Pharmaceuticals International Ltd
				FDA	Tri-Norinyl 28-Day	片剂	0.035 mg, 0.035 mg, 0.035 mg; 0.5 mg, 1 mg, 0.5 mg Actavis Laboratories Ut Inc
				FDA	Ortho-Novum 7/7/7-28	片剂	0.035 mg, 0.035 mg, 0.035 mg; 0.5 mg, 0.75 mg, 1 mg Janssen Pharmaceuticals Inc
				FDA	Loestrin Fe 1.5/30	片剂	0.03 mg; 1.5 mg Allergan Pharmaceuticals International Ltd
				FDA	Estrostep Fe	片剂	0.02 mg, 0.03 mg, 0.035 mg; 1 mg, 1 mg Allergan Pharmaceuticals International Ltd
				FDA	Estrostep Fe	片剂	0.02 mg, 0.03 mg, 0.035 mg; 1 mg, 1 mg Allergan Pharmaceuticals International Ltd

(续表 2)

序号	仿制药			参比制剂				
	药品通用名	剂型	规格	国家	商品名	剂型	规格	厂家
6	复方左炔诺孕酮	片剂	已批准的所有规格	FDA	Lo Loestrin Fe	片剂	0.01 mg, 0.01 mg; 1 mg, N/A	Allergan Pharmaceuticals International Ltd
				FDA	Norethindrone Acetate and Ethinyl Estradiol	片剂	0.005 mg; 1 mg	Barr Laboratories Inc
				FDA	Norethindrone Acetate and Ethinyl Estradiol and Ferrous Fumarate	片剂	0.02 mg; 1 mg	Amneal Pharmaceuticals of New York LLC
				FDA	Minastrin 24 Fe//Lo Minastrin Fe	咀嚼片	0.02 mg; 1 mg/0.01 mg, N/A; 1 mg, N/A, N/A	Allergan Pharmaceuticals International Ltd
				FDA	Norinyl 1+50 28-Day	片剂	0.05 mg+1 mg	Actavis Laboratories Ut Inc
				PMDA	ソフィア A 配合錠	片剂	1 mg+0.05 mg	あすか製薬(株)
				PMDA	ソフィア C 配合錠	片剂	2 mg+0.1 mg	あすか製薬(株)
				PMDA	ノアルテン-D 錠	片剂	5 mg+0.05 mg	塩野義製薬(株)
				FDA	Seasonale	片剂	0.03 mg; 0.15 mg	Teva Branded Pharmaceutical Products R And D Inc
				FDA	Seasonique	片剂	0.03 mg, 0.01mg; 0.15 mg, N/A	Teva Branded Pharmaceutical Products R And D Inc
				FDA	Levora 0.15/30-28	片剂	0.03 mg; 0.15 mg	Watson Laboratories Inc
				FDA	Trivora-28	片剂	0.03 mg, 0.03 mg; 0.05 mg, 0.075 mg, 0.125 mg	Watson Laboratories Inc
				FDA	Levonorgestrel and Ethinyl Estradiol	片剂	0.02 mg; 0.1 mg	Watson Laboratories
				FDA	Levonorgestrel and Ethinyl Estradiol	片剂	0.02 mg; 0.1 mg 0.02 mg; 0.09 mg	Watson Laboratories Inc
7	麦角胺咖啡因	片剂	无水咖啡因 100 mg, 酒石酸麦角胺 1 mg	FDA	Quartette	片剂	0.02 mg, 0.15 mg 0.025 mg, 0.15 mg; 0.03 mg, 0.15 mg; 0.01 mg, N/A	Teva Branded Pharmaceutical Products R and D Inc
				WHO	Nordette-21	片剂	30 µg + 150 µg 50 µg+ 250 µg	Wyeth-Ayerst (USA)
				FDA	Cafegot	片剂	100 mg+1 mg	Sandoz
				PMDA	カフェエルゴット錠	片剂	100 mg+1 mg	ノバルティスファーマ(株)

表3 与国外参比制剂剂型或规格存在差异的品种

Table 3 Varieties with different dosage forms or specifications of foreign reference preparation

序号	仿制药			参比制剂				厂家
	药品通用名称	剂型	规格	国家	商品名	剂型	规格	
1	阿奇霉素	片剂	0.25 g	FDA 进口	Zithromax Sumamed	片剂 片剂	600 mg 125 mg 500 mg	Pfizer 克罗地亚/Pliva Croatia Ltd.
2	苯唑西林钠	胶囊	0.25 g	FDA	Dicloxacillin Sodium	胶囊	500 mg	Sandoz
3	吡喹酮	片剂	0.2 g	FDA PMDA	Biltricide ビルトリシド錠	片剂 片剂	600 mg 600 mg	Bayer Hlthcare バイエル薬品(株)
4	吡嗪酰胺	片剂	0.25 g	FDA FDA	Pyrazinamide Clarithromycin	片剂 缓释片	500 mg 500 mg	Dava Pharms Inc Teva
5	醋酸地塞米松	片剂	0.75 mg	FDA	Dexamethasone	片剂 片剂	6 mg 6 mg	Par Pharm Roxane
6	醋酸甲羟孕酮	片剂	2 mg 4 mg 100 mg 250 mg	WHO FDA 进口	Provera Provera Farlutal	片剂 片剂 片剂	5 mg 10 mg 5 mg 100 mg 500 mg	Pharmacia-Upjohn (USA) Pharmacia And Upjohn 意大利/Pfizer Italia S.R.L.
7	醋酸氢化可的松	片剂	10 mg 20 mg	WHO	Florinef	片剂	100 µg	Bristol-Myers Squibb (USA)
8	地塞米松	片剂	0.75 mg	PMDA	デカドロン錠	片剂	0.5 mg	日医工(株)
9	对乙酰氨基酚	片剂	0.5 g	PMDA	カロナール錠	片剂	200 mg	昭和薬品化工(株)
10	格列本脲	片剂	2.5 mg	FDA FDA	Diabeta Glyburide	片剂 片剂	5 mg 5 mg	Sanofi Aventis Us Teva
11	格列吡嗪	片剂	5 mg	FDA FDA	Glucotrol XL Glucotrol	缓释片 片剂	10 mg 10 mg	Pfizer Pfizer
12	红霉素	肠溶片	0.125 g 0.25 g	FDA	Ery-Tab	肠溶片	500 mg	Arbor Pharms Llc
13	琥乙红霉素	片剂	0.125 g 0.25 g 25 万 U	FDA FDA	E.E.S. 400 Erythromycin Ethylsuccinate	片剂 片剂	400 mg 400 mg	Arbor Pharms Llc Arbor Pharms Llc
14	甲硝唑	片剂	0.2 g	FDA PMDA	Flagyl Er フラジール内服錠	缓释片 片剂	750 mg 250 mg	Gd Searle Llc 塩野義製薬(株)
15	甲硝唑	胶囊	0.2 g	FDA	Flagyl	片剂	500 mg	Gd Searle Llc
16	甲睾酮	片剂	5 mg	FDA	Flagyl	胶囊	375 mg	Gd Searle Llc
17	缬沙坦	片剂	80 mg	FDA	Testred	胶囊	10 mg	10mg
18	酒石酸美托洛尔	片剂	25 mg 50 mg	FDA	Diovan Metoprolol Tartrate	片剂 片剂	320 mg 100 mg	Novartis Mylan
19	利巴韦林	片剂	0.1 g	FDA	Ribavirin	片剂	600 mg	Three Rivers Pharms
20	利巴韦林	胶囊	0.1 g	FDA	Rebetol	胶囊	200 mg	Merck Sharp Dohme
21	磷酸伯氨喹	片剂	13.2 mg	FDA	Primaquine	片剂	15 mg	Sanofi Aventis US
22	磷酸氯喹	片剂	75 mg 250 mg	WHO	Alaren Phosphate	片剂	25 mg 100 mg 150 mg 500 mg	Sanofi Winthrop (USA)
				FDA	Chloroquine Phosphate	片剂	150 mg	Hikma Pharms Llc
				FDA	Aralen	片剂	300 mg	Sanofi Aventis US

(续表3)

序号	仿制药			参比制剂				厂家
	药品通用名称	剂型	规格	国家	商品名	剂型	规格	
23	硫酸氢氯吡格雷	片剂	25 mg	FDA	Plavix	片剂	300 mg	Sanofi Aventis US
			75 mg	进口	——	片剂	75 mg	马耳他/Actavis Ltd
				进口	Plavix	片剂	75 mg	法国/Sanofi Winthrop Industrie
24	硫酸亚铁	缓释片	0.3 g	PMDA	スローフィー錠	缓释片	50 mg	ノバルティスファーマ(株)
			0.45 g	PMDA	フェロ・グラデユメツト錠	缓释片	105 mg	アボットジヤパン(株)
25	柳氮磺吡啶	肠溶片	0.25 g	WHO	Azulfidine	片剂	500 mg	Pharmacia-Upjohn (USA)
				FDA	Azulfidine	片剂	500 mg	Pharmacia and Upjohn
				FDA	Azulfidine En-Tabs	肠溶片	500 mg	Pharmacia and Upjohn
26	螺内酯	片剂	4/12/20 mg	PMDA	アルダクトンA錠	片剂	25 mg	ファイザー(株)
27	氯氮平	片剂	25 mg	FDA	Fazaclo Odt	片剂	100 mg	Jazz Pharms Iii
			50 mg	FDA	Clozaril	片剂	100 mg	Heritage Life
28	氯化钾	缓释片	0.5 g	FDA	Klor-Con/Klor-Con M20	缓释片	10 MEQ 20 MEQ	Upsher Smith Labs
				FDA	K-Tab	缓释片	20 MEQ	Abbvie
				PMDA	スローケー錠	缓释片	600 mg	ノバルティスファーマ(株)
29	枸橼酸喷托维林	片剂	片剂	PMDA	トクレスバンスールカプセル	缓释胶囊	30 mg	大日本住友製薬(株)
30	羟基脲	片剂	0.5 g	FDA	Hydrea	胶囊	500 mg	Bristol Myers Squibb
31	碳酸锂	片剂	0.25 g	WHO	Quilonum	片剂	300 mg	Smithkline Beecham (Germany)
				FDA	Lithium Carbonate	片剂	300 mg	Roxane
				FDA	Lithobid	缓释片	300 mg	Ani Pharms Inc
				PMDA	リーマス錠	片剂	100 mg	大正製薬(株)
				PMDA	リーマス錠	片剂	200 mg	大正製薬(株)
32	头孢氨苄	片剂	0.125 g 0.25 g	FDA	Cephalexin	片剂	500 mg	Teva
33	头孢氨苄	颗粒剂	0.05 g	PMDA	L-ケフレックス小児用顆粒	缓释颗粒	200 mg/g	塩野義製薬(株)
			0.125 g	PMDA	L-ケフレックス顆粒	缓释颗粒	500 mg/g	塩野義製薬(株)
34	头孢拉定	片剂	0.25 g 0.5 g	FDA	Cefadroxil	片剂	1 g	Teva Pharms
35	维A酸	片剂	10 mg	FDA	Tretinoin	胶囊	10 mg	Barr Laboratories Inc
36	维生素 D2	软胶囊	5 000 U	WHO	Drisdol	胶囊	1.25 mg (50 000 IU)	Sanofi (USA)

(续表3)

序号	仿制药			参比制剂				
	药品通用名称	剂型	规格	国家	商品名	剂型	规格	厂家
37	硝酸甘油	片剂	0.5 mg	FDA	Nitrostat	舌下片	0.6 mg	Pfizer Pharms
38	盐酸氨溴索	胶囊	30 mg	PMDA	ムコソルバン L カプセル	缓释胶囊	45 mg	帝人ファーマ(株)
39	盐酸氨溴索片	片剂	30 mg	PMDA	ムコソルバン 錠	片剂	15 mg	帝人ファーマ(株)
				进口	Mucosolvan	片剂	30 mg	法国/Delpharm Reims
40	盐酸多塞平	片剂	25 mg	FDA	Silenor	片剂	6 mg	Pernix Theraps Llc
41	盐酸二甲双胍	缓释片	0.5 g	进口	Glucophage XR	缓释片	0.5 g	美国/Bristol-Myers Squibb Company
				FDA	Fortamet	缓释片	1 g	Andrx Labs Llc
				FDA	Glumetza	缓释片	1 g	Santarus Inc
42	盐酸雷尼替丁	胶囊	0.15 g	FDA	Ranitidine Hydrochloride	胶囊	300 mg	Sandoz
43	盐酸帕罗西汀	片剂	20 mg	FDA	Paxil	片剂	40 mg	Apotex Technologies
44	盐酸普罗帕酮	片剂	50 mg	FDA	Rythmol	片剂	300 mg	Glaxosmithkline Llc
			100 mg	PMDA	プロロン錠	片剂	150 mg	トーアエイヨー(株)
45	盐酸赛庚啉	片剂	2 mg	FDA	Cyproheptadine Hydrochloride	片剂	4 mg	Ivax Sub Teva Pharms
				PMDA	ベリアクチン 錠	片剂	4 mg	日医工(株)
46	盐酸溴己新	片剂	8 mg	PMDA	ビソルボン錠	片剂	4 mg	日本ベーリンガーインゲル ハイム(株)
47	叶酸	片剂	0.4 mg	FDA	Folic Acid	片剂	1 mg	Amneal Pharmaceutical
			5 mg	FDA	Folic Acid	片剂	1 mg	Watson Laboratories
48	乙胺嘧啶	片剂	6.25 mg	FDA	Daraprim	片剂	25 mg	Turing Pharmaceuticals Ag
49	左氧氟沙星	片剂	0.2 g	FDA	Levaquin	片剂	750 mg	Janssen Pharms
			0.5 g	PMDA	クラビット錠	片剂	100 mg	第一三共(株)

表4 国外没有明确参比制剂但国内有进口制剂的品种

Table 4 Varieties with no clear reference preparation abroad but with imported preparations in China

序号	仿制药			参比制剂				
	药品通用名	剂型	规格	进口国家 或地区	商品名	剂型	规格	厂家
1	阿法骨化醇	软胶囊	0.25 µg	以色列	Alpha D3	软胶囊剂	0.25 µg	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.
			0.5 µg					
2	阿法骨化醇	片剂	0.25 µg	日本	Bon-One	片剂	0.25 µg	Tejin Pharma Limited Iwakuni Pharmaceutical Factory
			0.5 µg					
3	阿莫西林	颗粒剂	0.125g	中国香港	Amoxycillin	颗粒剂	0.125 g/包	The United Laboratories Ltd.
4	阿司匹林	肠溶片	0.3 g	德国	Bayaspirin	肠溶片	0.5 g	Bayer Bitterfeld GmbH
			0.5 g					
5	阿司匹林	片剂	0.3 g	德国	Bayaspirin	片剂	0.5 g	Bayer Bitterfeld GmbH
			0.5 g					
6	丙戊酸钠	片剂	0.1 g	法国	Depakime- Chrono	片剂	0.5 g	Sanofi Wlinthrop Industrie
			0.2 g	中国台湾	——	片剂	0.5 g	Taiwan Biotech Co. Ltd

(续表 4)

序号	仿制药			参比制剂				
	药品通用名	剂型	规格	进口国家或地区	商品名	剂型	规格	厂家
7	多巴丝肼	胶囊	0.25 g 0.125g	瑞士	——	胶囊	0.125 g	F.Hoffmann-La Roche Ltd.
8	阿奇霉素	胶囊	0.25 g	克罗地亚	Sumamed	片剂	250 mg	Pliva Croatia Ltd.
9	氟康唑	胶囊	50 mg	塞浦路斯	Medoflucon	胶囊	50 mg	Medochemie Ltd.
10	富马酸比索洛尔	胶囊	2.5 mg 5 mg	德国	——	片剂	5 mg	Salutas Pharma GmbH
11	甲巯咪唑	片剂	5 mg	德国	Thyrozol	片剂	5 mg	Merck KGaA
12	聚乙二醇 4000	散剂	已批准的所有规格	法国	Forlax	散剂	10 g	Beaufour Ipsen Industrie
13	磷霉素氨丁三醇	散剂	3.0 g	瑞士	Monurol	颗粒剂	3 g	Zambon Switzerland Ltd.
14	马来酸多潘立酮	片剂	10 mg	韩国	Domperid	片剂	10 mg	Hanmi Pharm. Co., Ltd.
15	尼莫地平	片剂	20 mg 30 mg	德国	Nimotop	片剂	30 mg	Bayer Pharma AG
16	头孢拉定	胶囊	0.25 g	中国香港	Cefradine	胶囊	0.25 g	Bright Future Pharmaceuticals Factory
17	硝苯地平	缓释片	30 mg	德国	Adalat	缓释片	30 mg	Bayer Pharma AG
18	盐酸二甲双胍	片剂	0.5 g	澳大利亚	Diaformin	片剂	0.5 g	Alphapharm Pty Limited
19	盐酸特拉唑嗪	片剂	2 mg	英国	Hytrin	片剂	2 mg	Aesica Queenborough Limited
20	吲达帕胺	缓释片	1.5 mg	法国	Natrilix	缓释片	1.5 mg	Les Laboratoires Servier Industrie
21	左甲状腺素钠	片剂	50 µg	德国 德国	Euthyrox Letrox	片剂 片剂	50 µg 50 µg	Merck KGaA Berlin-Chemie AG

表 5 国外没有明确参比制剂的品种

Table 5 Varieties without specific reference preparation of foreign countries

序号	药品通用名称	剂型	规格
1	阿苯达唑	胶囊	0.1 g
2	奥美拉唑钠	肠溶片	10 mg/20 mg
3	苯唑西林钠	片剂	0.25 g
4	吡嗪酰胺	胶囊	0.25 g
5	布洛芬	胶囊	0.1 g/0.2 g
6	布洛芬	缓释胶囊	0.3 g
7	布洛芬	缓释片	0.3 g
8	醋酸甲萘氢醌	片剂	2 mg/4 mg
9	醋酸甲羟孕酮	胶囊	0.1 g/0.25 g
10	地红霉素	肠溶片剂	0.125 g/0.25 g
11	地红霉素	肠溶胶囊	0.125 g/0.25 g
12	对氨基水杨酸钠	肠溶片	0.5 g
13	对乙酰氨基酚	颗粒剂	0.1 g
14	多巴丝肼	片剂	0.125 g/0.25 g
15	酚酞	片剂	50 mg/100 mg
16	呋喃妥因	肠溶片剂	50 mg
17	复方氢氧化铝	片剂	已批准的所有规格
18	格列吡嗪	胶囊	5 mg

(续表 5)

序号	药品通用名	剂型	规格
19	枸橼酸铋钾	颗粒剂	每袋含 0.11 g 铋
20	枸橼酸铋钾	胶囊	0.3 g (含 0.11 g 铋)
21	枸橼酸铋钾	片剂	0.3 g (含 0.11 g 铋)
22	琥珀酸亚铁	片剂	0.1 g
23	琥珀红霉素	胶囊	0.125 g/0.25 g
24	己烯雌酚	片剂	0.5 mg/1 mg/2 mg
25	甲状腺	片剂	40 mg
26	胶体果胶铋	胶囊	50 mg (以铋计)
27	克拉霉素	胶囊	0.125 g/0.25 g
28	克拉霉素	颗粒剂	0.125 g/0.25 g
29	口服补液盐散	散剂 1/散剂 2	已批准的所有规格
30	利福平	片剂	0.15 g/0.3 g
31	联苯双酯	片剂	25 mg
32	联苯双酯	滴丸剂	1.5 mg
33	磷酸可待因	片剂	15 mg/30 mg
34	硫酸阿托品	片剂	0.3 mg
35	氯化钾	颗粒剂	已批准的所有规格
36	马来酸氯氯地平	片剂	5 mg
37	蒙脱石散	散剂	3 g
38	尼尔雌醇	片剂	1 mg/2 mg/5 mg
39	葡萄糖酸钙	片剂	0.5 g
40	氢溴酸山莨菪碱	片剂	5 mg/10 mg
41	鞣酸小檗碱	片剂	50 mg/100 mg
42	乳酶生	片剂	0.15 g/0.3 g
43	乳酸左氧氟沙星	片剂	0.2 g/0.5 g
44	乳糖酸克拉霉素	片剂	0.125 g/0.25 g
45	石杉碱甲	片剂	50 μg
46	石杉碱甲	胶囊	50 μg
47	司莫司汀	胶囊	10 mg/50 mg
48	碳酸氢钠	片剂	0.3 g/0.5 g
49	替硝唑	胶囊	0.5 g
50	头孢呋辛酯	胶囊	0.125 g/0.25 g
51	维生素 B2	片剂	5 mg/10 mg
52	维生素 B6	片剂	10 mg
53	腺苷钴胺	片剂	0.25 mg
54	消旋山莨菪碱	片剂	5 mg/10 mg
55	硝苯地平	片剂	5 mg/10 mg
56	盐酸倍他司汀	片剂	4 mg
57	盐酸布桂嗪	片剂	30 mg
58	盐酸二甲双胍	肠溶胶囊	0.25 g/0.5 g
59	盐酸二甲双胍	胶囊	0.25 g/0.5 g
60	盐酸氟桂利嗪	胶囊	5 mg
61	盐酸氟桂利嗪	片剂	5 mg
62	盐酸环丙沙星	胶囊	0.25 g/0.5 g
63	盐酸克林霉素	片剂	0.15 g
64	盐酸氯丙嗪	片剂	12.5 mg/25 mg/50 mg
65	盐酸氯雷他定	胶囊	5 mg/10 mg
66	盐酸氯雷他定	片剂	5 mg/10 mg
67	盐酸乙胺丁醇	胶囊	0.25 g
68	盐酸左氧氟沙星	胶囊	0.2 g/0.5 g

3 结束语

参比制剂的选择是一致性评价中的重要工作,无论是对仿制药的开发还是对仿制药的质量评价,均是基于对参比制剂的深度解读。然而,新政还没有出参比制剂目录,划定的只是参比制剂的选择范围。这就要求相关企业要主动去选择合适的参比制剂,明确参比制剂信息,做好完成一致性评价工作的准备。有关政府部门也要抓住这次机会尽快确定我国的参比制剂目录,建立起科学有效的评价指标。只有这样才能够真正保证药品在市场上的认可,从而在竞争中占领先机。同时还能促使我国仿制药整体水平的提升,逐步接近和赶上国际先进水平,推动我国向具有国际竞争力的仿制药强国迈进。

参考文献

- [1] 国务院办公厅. 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]. [2016-03-05]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2016-03/05/content_5049364.htm.
- [2] 张天一, 胡芳. 推进仿制药一致性评价, 提升行业发展水平 [N]. 中国医药报, 2016-07-19(001).
- [3] 郁庆华. 我国仿制药与原研药的一致性评价 [J]. 医药论坛, 2013, 34(5): 35-37.
- [4] Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products [EB/OL]. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/regulatory_standards/en/index.html.
- [5] 方剑春. 仿制药一致性评价进入思辨期 [N]. 中国医药报, 2016-02-17(004).
- [6] 黄海伟, 牛剑钊, 林兰. 美日参比制剂目录的介绍与我国参比制剂目录遴选原则的探讨 [J]. 药物分析杂志, 2013, 33(11): 2009-2012.
- [7] 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): 429-440.
- [8] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于发布普通口服固体制剂参比制剂选择和确定等3个技术指导原则的通告(2016年第61号) [EB/OL]. [2016-03-18]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/147583.html>.
- [9] 张艺馨. 参比制剂不匹配可借道二次开发 [N]. 医药经济报, 2016-04-25(001).