

我国鼓励仿制药品目录清单(第一批)品种特征及口服固体制剂生物等效性研究要求分析

刘冬, 韩鸿璨, 王骏*

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 为及时满足国内临床用药需求, 2019年10月, 国家卫生健康委员会正式发布《关于印发第一批鼓励仿制药品目录的通知》。检索并整理了全部纳入品种的适应症、批准文号数量、临床试验登记等信息, 结合美国食品药品监督管理局(FDA)发布的生物等效性研究个药指南, 对目录中涉及的固体口服制剂生物等效性研究要求进行梳理, 并结合涉及品种的相关特征与生物等效性研究要求进行分析, 以期为国内研究机构及原研企业开展相关研究提供科学依据与参考。

关键词: 仿制药品; 鼓励仿制药品目录; 口服固体制剂; 生物等效性; 批准文号

中图分类号: R915, R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2021)12-2533-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.12.002

Analysis of China encourage generic drug catalogue (first batch) characteristic and oral solid preparation bioequivalence requirement

LIU Dong, HAN Hongcan, WANG Jun

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

Abstract: To meet the domestic demand for clinical timely, in October 2019, National health commission released "Encourage generic drug catalogue(the first batch)". In this paper, we sorted out the indications, the number of approval and the registration of clinical trials in this catalogue. The bioequivalence requirements of the solid oral preparations in this catalogue by FDA were summarized and several analysis were put forward based on this characteristics. aimed to provide scientific reference for research and development on this kind of drugs.

Key words: generic drug; encourage generic drug catalogue; oral solid preparation; bioequivalence; approval number

仿制药与原研药具有相同的活性成分、剂型、给药途径和治疗作用, 合理使用仿制药可以降低医疗支出、提升医疗服务水平。2019年6月, 国务院办公厅发布的《关于印发深化医药卫生体制改革2019年重点工作任务的通知》^[1], 在国家层面正式提出制定鼓励仿制药品目录要求; 同年10月, 国家卫生健康委员会(简称卫健委)正式发布《关于印发第一批鼓励仿制药品目录的通知》^[2], 共纳入33个品种, 首次提出我国临床急需、鼓励仿制的品种清单。笔者对鼓励仿制药品目录相关政策进行了梳理; 检索并整理了《关于印发第一批鼓励仿制药品目录的通知》纳入品种的适应症、批准文号数量、临床试验登记等信息; 并结合美国食品药品监督管理局(FDA)发布的生物等效性研究个药指南, 对目录中涉及的固体

口服制剂生物等效性研究要求进行梳理; 最后, 结合涉及品种的相关特征与生物等效性研究要求从批准文号数量、适应症情况、临床试验进展等方面提出分析意见; 以期为国内研究机构及原研企业开展《关于印发第一批鼓励仿制药品目录的通知》纳入品种的相关研究提供科学依据与参考, 及时满足国内临床用药需求。

1 鼓励仿制药品目录的政策

1.1 政策沿革

2017年10月, 国务院发布《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》^[3], 首次在国家层面提出了降低仿制药专利侵权风险, 鼓励仿制药发展; 明确定期发布专利权到期、终止、无效且尚无仿制申请的药品清单, 引导仿制药研发生产,

收稿日期: 2021-07-29

第一作者: 刘冬(1978—), 男, 助理研究员, 主要从事药品技术审评工作。Tel: (010)85243256 E-mail: liudong@cde.org.cn

*通信作者: 王骏, 研究员, 主要从事药品技术审评工作。Tel: (010)85243094 E-mail: wangj@cde.org.cn

提高公众用药可及性。这是近年来我国鼓励仿制药品目录清单政策的雏形和开端。

2018年,国务院发布《关于改革完善仿制药供应保障及使用政策的意见》^[4],正式提出制定鼓励仿制药品目录,同时文件中进一步明确,由国家卫生健康委员会、国家药品监督管理局(简称药监局)会同相关部门制定,定期在国家药品供应保障综合管理信息平台等相关平台发布,并实行动态调整。同年12月,国家发展和改革委员会、卫健委、药监局等12部委联合发布《关于印发加快落实仿制药供应保障及使用政策工作方案的通知》^[5],再次强调要制定鼓励仿制药品目录,并首次划定了时间表,标志着这一政策正式进入落地阶段。

2019年,国务院办公厅发布的《关于印发深化医药卫生体制改革2019年重点工作任务的通知》^[1]中强调,于2019年6月底前发布首批鼓励仿制药品目录。随即,国家卫健委发布《关于第一批鼓励仿制药品目录建议清单的公示》^[6],公示稿共涉及34个品种;10月初,《关于印发第一批鼓励仿制药品目录的通知》^[2]正式发布,共纳入33个品种。

1.2 鼓励仿制药品目录纳入原则及相关情况^[7]

鼓励仿制药品目录纳入的原则,主要参考《关于改革完善仿制药供应保障及使用政策的意见》^[2]以及《关于印发加快落实仿制药供应保障及使用政策工作方案的通知》^[3]等文件确定,具体需符合以下条件之一:(1)临床必需、疗效确切、供应短缺;(2)

重大传染病防治和罕见病治疗所需;(3)处置突发公共卫生事件所需;(4)儿童使用;(5)专利到期前一年尚未提出注册申请的药品等。

在仿制药品目录更新频率方面,自2019年起,每年发布一批仿制药品目录,实行动态调整。配套政策方面,将鼓励仿制药品目录内的重点化学药品、生物药品关键共性技术研究列入国家相关科技计划年度项目。对仿制企业而言,仿制纳入鼓励仿制药品目录的药品,有资格进行药品上市申请的优先审评审批,亦有利于加快目录相关品种仿制药的上市速度。

2 鼓励仿制药品目录(第一批)品种特征及生物等效性研究个药指南

2.1 目录纳入品种特征与临床试验登记情况

根据《关于印发第一批鼓励仿制药品目录的通知》中涉及品种情况,检索国家药品监督管理局药品监管数据共享平台(进口及国产)、国家药品监督管理局药审中心药物临床试验登记与信息公示平台(<http://www.chinadrugtrials.org.cn/index.html>),从药品通用名、适应症、剂型及规格、有效文号数、药物临床试验登记情况等(截止2021年7月8日),对涉及的33个品种逐个进行梳理,结果见表1。“临床试验登记情况”指对应品种规格临床试验登记及进展情况,“5进行中、3已完成”表示该品种(对应规格)5项临床试验正在进行、已完成3项临床试验。

表1 鼓励仿制药品目录(第一批)品种特征与临床试验登记情况

Table 1 Encourage generic drug catalogue(first batch) characteristic and clinical trial registration situation

序号	药品通用名	剂型及规格	批文数	适应症	临床试验登记情况
1	尼替西农	胶囊,20 mg	0	1型遗传性酪氨酸血症	无登记
2	富马酸福莫特罗	吸入溶液剂,0.02 mg:2 mL	0	慢性阻塞性肺疾病	1进行中
3	泊沙康唑	注射剂,300 mg:16.7 mL	2	侵袭性曲霉菌和念珠菌感染	3进行中,1已完成
		肠溶片,100 mg	2		4进行中,2已完成
4	氨苯砜	片剂,50 mg、100 mg	7	麻风病和疱疹性皮炎	无登记
5	缙更昔洛韦	口服溶液剂,50 mg·mL ⁻¹	0	人免疫缺陷病毒(HIV)患者巨细胞病毒视网膜炎	无登记
		片剂,450 mg	1	预防巨细胞病毒感染风险的实体器官移植患者感染	
6	阿巴卡韦	口服溶液剂,20 mg·mL ⁻¹	0	与抗逆转录病毒药物联合治疗HIV感染	无登记
		片剂,300 mg	1		
7	厄他培南	注射用无菌粉末,1.0 g	2	广谱抗菌药物	1进行中
8	阿托伐醌	混悬液,750 mg·5 mL ⁻¹	0	卡氏肺孢子虫感染治疗,抗疟疾	无登记
9	伊沙匹隆	注射用无菌粉末,15 mg,45 mg	0	抗肿瘤(乳腺癌)	无登记
10	氟维司琼	注射液,0.25 g·5 mL ⁻¹	0	抗肿瘤(乳腺癌)	无登记
11	巯嘌呤	片剂,25 mg、50 mg	7	白血病等	1已完成
12	甲氨蝶呤	片剂,2.5 mg	3	白血病等	1进行中,5已完成

续表1

序号	药品通用名	剂型及规格	批文数	适应症	临床试验登记情况
13	环磷酰胺	片剂, 50 mg	2	抗肿瘤(恶性淋巴瘤、急性淋巴细胞白血病等)	无登记
14	维A酸	片剂, 10 mg	3	早幼粒细胞性白血病等	无登记
15	非索罗定	缓释片, 4 mg、8 mg	0	膀胱过度活动综合征	1进行中
16	格拉替雷	注射液, 20 mg mL ⁻¹ 、40 mg mL ⁻¹	0	多发性硬化症	无登记
17	硫唑嘌呤	片剂, 50 mg、100 mg	6	白血病、器官移植病人的排斥反应等	2已完成
18	雷洛昔芬	片剂, 60 mg	2	预防绝经后妇女的骨质疏松症	无登记
19	左甲状腺素钠	片剂, 50 μg	4	甲状腺疾病	无登记
20	依来曲普坦	片剂, 20 mg、40 mg	0	偏头痛治疗	无登记
21	溴吡斯的明	片剂, 60 mg	3	重症肌无力, 术后肠胀气、尿潴留等	无登记
		缓释片, 180 mg	0		
22	多巴丝肼	片剂, 0.25g	1	治疗帕金森病、症状性帕金森综合症	2进行中
23	布瓦西坦/布立西坦	片剂, 10 mg、25 mg、50 mg、75 mg、100 mg	0	抗癫痫	5进行中3已完成
24	福沙吡坦二甲葡胺	注射用无菌粉末, 150 mg	0	化疗诱导及术后引起的恶心、呕吐	2已完成
25	曲前列尼尔	注射液, 1 mg mL ⁻¹ 、2.5 mg mL ⁻¹ 、5 mg mL ⁻¹ 、10 mg mL ⁻¹	1	肺动脉高压	1已暂停
26	波生坦	片剂, 62.5 mg、125 mg	1	肺动脉高压	1进行中2已完成
27	盐酸考来维仑	片剂, 625 mg	0	原发性高脂血症	无登记
28	多非利特	胶囊, 0.125 mg、0.25 mg、0.5 mg	0	心律失常、房颤和房扑	无登记
29	艾替班特	注射液, 30 mg·3 mL ⁻¹	1	成人、青少年和≥2岁儿童遗传性血管性水肿急性发作	无登记
30	地拉罗司	分散片, 0.125 g、0.25 g、0.5 g	4	输血依赖性地中海贫血的慢性铁过载	4已完成
31	阿卡他定	滴眼剂, 0.25%	0	2岁及以上变应性结膜炎患者的眼痒	无登记
32	他氟前列素	滴眼剂, 0.001 5%	3	降低开角型青光眼和高眼压症患者的眼压	无登记
33	氨己烯酸	片剂, 500 mg	0	其他抗癫痫药无效的癫痫等	无登记

2.2 口服固体制剂在FDA个药生物等效性研究指南中的要求

生物等效性研究是口服固体类仿制药研发和审批过程中必要的组成部分,用于确定有效可用的药品活性成分或活性部分在药品作用部位的吸收速率和程度是否具有显著差异。常规生物等效性研究通常是在健康受试者中开展,采用单剂量、双线交叉研究设计,分析活动的生物体液样本,得到药品浓度和药动学测量指标,例如曲线下面积(AUC)、峰浓度(C_{max});采用双单侧检验法对生物等效性参数AUC、 C_{max} 进行统计学分析,确定受试制剂和参比制剂给药后估计的测量指标的均值是否相当。如果两种药品的AUC、 C_{max} 的几何平均数比率(GMR)的90%置信区间在80.00%~125.00%,通常判定两个药品生物等效。鼓励仿制药品目录(第一批)中收录的固体口服品种的生物等效性,有23个品种见于FDA发布的个药指南中^[8-30],表2归纳了23个口服固体制剂的剂型及剂量,以及FDA对其生物等效性研究的要求(包括研究类型与试验设计、受

试者、待测物、生物等效性试验豁免等)。

3 鼓励仿制药品目录(第一批)涉及品种浅析

3.1 目录品种批准文号及适应症情况

鼓励仿制药品目录(第一批)涉及品种共33个品种(37个剂型品种)、56个品种规格。从国内现有批准情况看,按照37个剂型品种梳理,其国内尚无批准文号的品种17个(占45.9%)、国内已有批准文号≤3个的品种15个(占40.5%)、国内已有批准文号4~7个的品种5个(占13.5%)。可以看出涉及的大多品种已有批准文号均较少或尚未被批准,其中氨苯砜片、硫唑嘌呤片虽批准文号为7个,但拥有文号的生产企业上述品种多为长期未生产的“僵尸文号”,且硫唑嘌呤片曾出现过品种短缺。

适应症方面,鼓励仿制药品目录(第一批)涉及的37个剂型品种中,抗肿瘤、抗感染适应症各8个品种,神经及精神类药物7个品种,内分泌类6个品种,呼吸类3个品种,心血管系统、眼科适应症各2个品种,皮肤类1个品种。

参比制剂发布方面^[31],涉及的37个剂型品种

表2 FDA指南对23个固体口服制剂生物等效性研究的要求

Table 2 Requirements of 23 solid preparations bioequivalence research by FDA Guidance

药品通用名	剂型及剂量	研究类型与试验设计	受试者	待测物	生物等效性试验豁免
尼替西农	胶囊 20 mg	空腹;单剂量、两交叉体内	男女健康受试者	血清中的尼替西农	可申请
泊沙康唑	肠溶片 100 mg	空腹、餐后;单剂量、两交叉体内	男女健康受试者	血浆中的泊沙康唑	不适用
氨苯砜	片剂 100 mg	空腹、餐后;单剂量、两交叉体内	男女健康受试者	血浆中的氨苯砜	可申请
缬更昔洛韦	片剂 450 mg	空腹、餐后;单剂量、两交叉体内	男女健康受试者	血浆中缬更昔洛韦与更昔洛韦	不适用
阿巴卡韦	片剂 300 mg	空腹、餐后;单剂量、两交叉体内	男女健康受试者	血浆中的阿巴卡韦	不适用
阿托伐醌	混悬液 750 mg; 5 mL	空腹、餐后;单剂量、两交叉体内	男女健康受试者	血浆中的阿托伐醌	不适用
巯嘌呤	片剂 50 mg	空腹;单剂量、两交叉体内	患者	血浆中的巯嘌呤	不适用
甲氨蝶呤	片剂 2.5 mg	空腹;单剂量、两交叉体内	患者	血浆中的甲氨蝶呤	不适用
环磷酰胺	片剂 50 mg	BCS体外研究或稳态下体内	患者	血浆中的环磷酰胺	可申请
维A酸	片剂 10 mg	空腹、餐后;单剂量、两交叉体内	男女健康受试者	血浆中的维A酸	不适用
非索罗定	缓释片 8 mg	空腹、餐后;单剂量、两交叉体内	男女健康受试者	血浆非索罗定及其活性代谢物 5-HMT	可申请
硫唑嘌呤	片剂 50 mg	空腹;单剂量、两交叉体内	患者	血浆中硫唑嘌呤及其活性代谢物	可申请
雷洛昔芬	片剂 60 mg	空腹、餐后;单剂量、两交叉体内	男女健康受试者	血浆雷洛昔芬及活性代谢物	不适用
左甲状腺素钠	片剂 0.3 mg	空腹;单剂量,四交叉、完全重复	男女健康受试者	血清左甲状腺素钠基线校正法	可申请
依来曲普坦	片剂 40 mg	空腹、餐后;单剂量、两交叉体内	男女健康受试者	血浆中的依来曲普坦	可申请
溴吡斯的明	片剂 60 mg, 缓释片 180 mg	空腹、餐后;单剂量、两交叉体内	男女健康受试者	血浆中的溴吡斯的明	不适用
多巴丝肼	片剂 0.25 g	暂未发布	不适用	不适用	不适用
布瓦西坦	片剂 100 mg	BCS体外或体内生物等效性研究	男女健康受试者	血浆中的布瓦西坦	可申请
波生坦	片剂 125 mg	空腹、餐后;单剂量、两交叉体内	男性健康受试者	血浆中的波生坦	可申请
盐酸考来维仑	片剂 625 mg	证明与API一致及体外研究	体外溶出度研究	朗缪尔结合常数K2	不适用
多非利特	胶囊 0.5 mg	空腹、餐后;单剂量、两交叉体内	男女健康受试者	血浆中的多非利特	可申请
地拉罗司	分散片 0.5 g	空腹;单剂量、两交叉体内	男女健康受试者	血浆中的地拉罗司	可申请
氨己烯酸	片剂 500 mg	多剂量、稳态体内研究	成年患者	血浆中氨己烯酸	不适用

*FDA发布的生物等效性指导原则为胶囊剂

*FDA issued guidelines for bioequivalence on capsules

中,35个已发布参比制剂,维A酸片、注射用伊沙匹隆的参比制剂正在遴选、审评中。

3.2 目录品种的临床试验进展

从临床试验开展情况看,鼓励仿制药品目录(第一批)涉及的37个剂型品种,可分为以下几类:(1)尚无临床试验登记的品种23个(占62.2%),其中的13个品种国内尚无批准文号;(2)临床试验正在进行的品种5个品种(占13.5%),其中曲前列尼尔注射液的临床试验已暂停;(3)已由研究机构完成临床试验品种9个(占24.3%),其中泊沙康唑注射液已完成10项相关临床研究、甲氨蝶呤片已完成5项相关临床研究,有望早日获批。

3.3 FDA对口服固体制剂生物等效性研究的要求

FDA已发布的生物等效性研究个药指南,含有

鼓励仿制药品目录(第一批)涉及的37个剂型品种中的23个口服固体制剂品种,22个品种已发布个药指南,明确提出了仿制研究开展生物等效性试验或体外研究的具体要求,仅多巴丝肼片暂未发布。

从研究类型与试验设计看,大多数品种需开展空腹与餐后单剂量、两交叉体内生物等效性试验,包含巯嘌呤片、甲氨蝶呤片等5个品种则仅需开展空腹单剂量、两交叉体内生物等效性试验,左甲状腺素钠片则要求采用四交叉、完全重复的方法开展空腹及餐后研究,对于盐酸考来维仑片则建议进行体外相关研究不开展生物等效性试验。

从生物等效性试验受试者纳入情况看,大多数品种需采用健康男性和女性开展研究,而对于巯嘌呤片、甲氨蝶呤片等5个抗肿瘤药物,则建议采用患

者做为受试者开展研究;待测物方面,大多数品种选择血浆中的活性成分做为生物等效性评价的待测物,缬更昔洛韦片、非索罗定缓释片、雷洛昔芬片等4个品种则要求同时测定活性成分及其代谢物或体内转化物质,尼替西农胶囊、左甲状腺素钠片则要求测定血清中的活性成分。

4 结语

为进一步贯彻落实党中央国务院关于医疗器械药品审评审批制度改革,新版《药品注册管理办法》已于2020年7月1日正式实施,其中单独设计药品加快上市注册程序相关内容,就具有明显临床价值的创新药、仿制艾滋病、恶性肿瘤、重大传染病及罕见病等疾病的临床急需药品实行优先审评审批,彰显出国家支持以人民健康为中心、以临床价值为导向,持续推进药品技术进步的决心。国家卫健委发布的《关于印发第一批鼓励仿制药品目录的通知》则进一步指明临床急需、鼓励仿制的品种清单,为研究机构指明了产品开发的方向。

鼓励仿制药品目录(第一批)涉及的37个剂型品种中32个品种国内现有批文在3个及以下,37个剂型品种中的23个品种尚无研究机构开展相关临床试验登记与研究;其中抗肿瘤、抗感染适应症各8个品种、神经及精神类药物7个品种,且其中多个属罕见病治疗药物;生物等效性研究方面,23个口服固体制剂品种中的22个已发布个药指南,明确提出了开展生物等效性试验或体外研究的具体要求。希望国内研究机构及原研药品企业开展相关研究,积极开发、申报,及时满足国内临床需求,进一步提升患者的获得感与幸福感。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国务院办公厅. 关于印发深化医药卫生体制改革2019年重点工作任务的通知 [EB/OL]. (2019-06-04)[2021-07-19]. <http://www.nhc.gov.cn/tigs/s7848/201906/eb1d9f7a768446798dcffd24409ada5c.shtml>.
General Office of the State Council. Issuance of the notice on the key tasks for deepening the reform of the Medical and Health care system in 2019 [EB/OL]. (2019-06-04) [2021-07-19]. <http://www.nhc.gov.cn/tigs/s7848/201906/eb1d9f7a768446798dcffd24409ada5c.shtml>.
- [2] 国家卫健委. 关于印发第一批鼓励仿制药品目录的通知 [EB/OL]. (2019-10-09)[2021-07-19]. <http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s7656/201910/38e3961482c04b59a2aa3e36106b1a4f.shtml>.
National Health Commission. Notice on issuing the first batch of encouraged generic drugs catalogue [EB/OL]. (2019-10-09) [2021-07-19]. <http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s7656/201910/38e3961482c04b59a2aa3e36106b1a4f.shtml>.
- [3] 中共中央办公厅 国务院办公厅. 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 [EB/OL]. (2017-10-08) [2021-07-18]. https://www.gov.cn/zhengce/2017-10/08/content_5230105.htm.
General Office of the CPC Central Committee & General Office of the State Council. Opinions on deepening reform of review and approval System to encourage innovation of medicine and medical devices [EB/OL]. (2017-10-08) [2021-07-18]. https://www.gov.cn/zhengce/2017-10/08/content_5230105.htm.
- [4] 国务院办公厅. 关于改革完善仿制药供应保障及使用政策的意见 [EB/OL]. (2018-04-03)[2021-07-18]. https://www.gov.cn/xinwen/2018-04/03/content_5279580.htm.
General Office of the State Council. Opinions on reforming and improving policies on supply guarantee and use of generic drugs [EB/OL]. (2018-04-03) [2021-07-18]. https://www.gov.cn/xinwen/2018-04/03/content_5279580.htm.
- [5] 国家卫生健康委, 国家发展改革委, 教育部, 等. 关于印发加快落实仿制药供应保障及使用政策工作方案的通知 [EB/OL]. (2018-12-18)[2021-07-18]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2018-12/31/content_5436937.htm.
National Health Commission, National Development and Reform Commission, Ministry of Education, etc. Notice on the issuance of a work programme for accelerating the implementation of policies on the Guarantee of supply and Use of Generic medicines [EB/OL]. (2018-12-18) [2021-07-18]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2018-12/31/content_5436937.htm.
- [6] 国家卫健委. 关于第一批鼓励仿制药品目录建议清单的公示 [EB/OL]. (2019-06-20)[2021-07-19]. <http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s3582/201906/d99d60018330424895a6e0a8112d9034.shtml>.
National Health Commission. Publication of the proposed list of the first batch of catalogue of encouraged generic drugs [EB/OL]. (2019-06-20) [2021-07-19]. <http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s3582/201906/d99d60018330424895a6e0a8112d9034.shtml>.
- [7] 王圣鸣, 田侃, 文庆, 等. 中国第一批鼓励仿制药品目录的纳入品种分析 [J]. 卫生经济研究, 2020, 7(37):26-30.
Wang S M, Tian K, Wen Q, et al. Analysis of the first encouraged generic drugs catalogue in China [J]. Health Eco Res, 2020, 7 37): 26-30.
- [8] U.S. Food and Drug Administration. Draft Guidance on Nitisinone [EB/OL]. (2017-10-15) [2021-07-27]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Nitisinone_oral%20capsule_%20NDA021232_RC08-17.pdf.

