

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.18.008

我国仿制药一致性评价工作进展分析*

孙中利,王 鹏,王翠伟,付小彬,贾光伟[△]

(山东省聊城市人民医院药学部,山东 聊城 252000)

摘要:目的 探讨仿制药一致性评价时限取消前后我国药物一致性评价工作的进展。方法 采用描述性统计方法分析 Insight 数据库、GBI Source 数据库、国家药品监督管理局(NMPA)及其药品审评中心(CDE)官方网站搜集的一致性评价时限取消前后相关数据。结果 CDE 2018 年共受理一致性评价 612 件,2019 年共受理 1 038 件,同比增长 69.61%。截至 2020 年 5 月 15 日,“289 目录”(含 34 个品种)中有 83 个品种通过一致性评价,通过率为 28.72%;通过一致性评价企业不少于 3 家的有 32 个品种 36 个品种。结论 仿制药一致性评价时限取消后,药品生产企业申报一致性评价数量并未减少,一致性评价工作仍在稳步进行。“289 目录”药品一致性评价完成情况欠佳,提示我国药品生产企业仍需加快推进一致性评价进程。

关键词:仿制药;原研药;生物等效性;药物一致性评价;药品监管

中图分类号:R95

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)18-0028-04

Progress of Consistency Evaluation of Generic Drugs in China

SUN Zhongli, WANG Peng, WANG Cuiwei, FU Xiaobin, JIA Guangwei

(Department of Pharmacy, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng, Shandong, China 252000)

Abstract: **Objective** To investigate the progress of consistency evaluation in China before and after the cancellation of the time limit for generic drug consistency evaluation. **Methods** Relevant data of generic drug consistency evaluation before and after the cancellation of the time limit for consistency evaluation were collected from Insight database, GBI Source database, the official websites of National Medical Products Administration(NMPA) and its Center for Drug Evaluation(CDE), and the data were analyzed by descriptive statistical analysis method. **Results** CDE accepted 612 cases of generic drug consistency evaluation in 2018 and 1 038 cases in 2019, with a year-on-year increase of 69.61%. As of May 15th, 2020, there were 34 regulations involved with 83 varieties of generic drugs in the "289 catalogue" have passed the consistency evaluation, with a passing rate of 28.72%. There were 36 regulations involved with 32 varieties of generic drugs in at least three enterprises have passed the consistency evaluation. **Conclusion** Since the time limit of generic drugs consistency evaluation was canceled, the number of declaring consistency evaluation by pharmaceutical manufacture enterprises is not decreased, and the consistency evaluation is still proceeding steadily. The completion of consistency evaluation of the generic drugs in "289 catalogue" is not ideal, which suggests that pharmaceutical manufacture enterprises in China still need to speed up the process of consistency evaluation.

Key words: generic drug; original drug; bioequivalence; consistency evaluation of generic drugs; drug administration

国家药品监督管理局(NMPA)的统计数据显示,我国目前已有 18.9 万个药品批准文号,其中化学药品有

*基金项目:山东省医学会治疗药物监测科研基金[YXH2020ZX048]。

第一作者:孙中利,女,硕士,主管药师,研究方向为药物 I 期临床试验,(电子信箱)823990135@qq.com。

[△]通信作者:贾光伟,男,硕士,主管药师,研究方向为药物 I 期临床试验,临床药学,(电话)0635-8278893(电子信箱)jgw8608@126.com。

- 研究[J]. 中国药业,2019,28(5):85-87.
- [10] 王珏鑫,余广超,温旺荣. 鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药机制研究进展[J]. 中国抗生素杂志,2016,41(11):824-828.
- [11] SONG JY, CHEONG HJ, NOH JY, et al. *In vitro* comparison of antibiofilm effects against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: Imipenem, colistin, tigecycline, rifampicin and combinations[J]. Infect Chemother, 2015, 47(1): 27-32.
- [12] 于 亮,王 梅. 三种碳青霉烯类抗菌药物联用头孢哌酮舒巴坦对耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌的抗菌活性分析[J]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2013,7(6):893-896.
- [13] 周 华,周建英,俞云松. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识解读[J]. 中国循证医学杂志,2016,16(1):26-29.
- [14] 张琳琳. 亚胺培南-西司他丁钠与美罗培南对开颅术后颅内感染患者的临床疗效与安全性比较[J]. 抗感染药学, 2019, 16(6): 988-990.
- [15] 齐 阳,周 宇,宋洪涛. 碳青霉烯类抗生素致丙戊酸血药浓度降低[J]. 药学实践杂志,2018,36(4):369-372.
- [16] 刘 冬,徐海燕,孔令提. PDCA 模式下临床药师干预碳青霉烯类与丙戊酸联用效果评价[J]. 中国药业,2020,29(18):31-33.
- [17] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:505.
- [18] 中华预防医学会医院感染控制分会,中华医学会感染病学分会,中国医院协会感染管理专业委员会,等. 中国碳青霉烯耐药革兰阴性杆菌(CRO)感染预防与控制技术指引[J]. 中华医院感染学杂志,2019,29(13):2075-2080.

(收稿日期:2020-10-28;修回日期:2021-02-08)

12.2 万个,95% 以上为仿制药^[1],其中不乏掺杂劣质仿制药,因此,开展仿制药质量和疗效一致性评价(以下简称“一致性评价”)对于提升仿制药质量及保障人民用药安全具有重要意义^[2-4]。2012 年,国务院提出开展一致性评价^[5],2017 年底首批通过一致性评价品种目录^[6]公布,表明我国一致性评价体系和注册审批体系在不断完善,评价工作也渐入佳境。但 2018 年 12 月 28 日《国家药品监督管理局关于仿制药质量和疗效一致性评价有关事项的公告(2018 年第 102 号)》的发布^[7],宣告 NMPA 在 2016 年第 106 号文件中公布的 289 个口服固体制剂品种(简称“289 目录”)^[8]的一致性评价时限也随之取消。在此比较了仿制药一致性评价时限取消前后我国药物一致性评价工作的进展情况,为其有序推进提供参考。

1 对象与方法

1.1 评价对象

化学药品新注册分类实施(2016 年 3 月 4 日)前批准上市的仿制药包括国产仿制药、进口仿制药和原研药品地产化品种,凡未按与原研药品质量和疗效一致性原则审批的,均须开展一致性评价^[8]。纳入《国家基本药物目录(2018 年版)》^[9]的品种,不再统一设置评价时限要求^[7]。

值得关注的是,“289 目录”是我国首批开展一致性评价的品种,原则上应在 2018 年底前完成一致性评价。“289 目录”是以 2012 年版《国家基本药物目录》为基础产生的,涉及 17 740 个批准文号或注册证号^[10],1 817 家国内药品生产企业和 42 家进口药品生产企业,一直以来都具有较高的社会关注度。且该目录药品在《国家基本药物目录(2018 年版)》中仅有 18 种被调出,相对稳定。因此,了解“289 目录”药品通过一致性评价的情况,对于研究一致性评价工作的现状仍有重要意义。

1.2 数据来源和研究方法

样本数据提取自 Insight 数据库、GBI Source 数据库、NMPA 年度审评报告及政策公告,以及国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)仿制药一致性评价生物等效性试验(BE)备案平台和化学药生物等效性试验备案平台等。采用描述性统计分析方法,对收集到的源数据进行梳理、汇总,并进行分类统计。分析一致性评价每月受理情况及通过品规情况,并重点分析“289 目录”各类别品种的研究进度、完成情况、通过一致性评价的数量、整体品种通过率等。

2 结果

2.1 按月受理情况

自 2018 年 3 月起,CDE 受理一致性评价的数量整体逐月递增,临近 2018 年底评价时限取消月份,受理号明显增多(见图 1),2019 年 1 月达历年高值,此后各月受理数量虽有所减少,但与 2018 年同月相比多有增加。

CDE 2018 年共受理一致性评价 612 件,2019 年共受理 1 038 件,同比增长 69.61%。整体趋势表明,虽然一致性评价时限取消,但药品生产企业申报一致性评价的数量并未减少,一致性评价工作仍在积极稳步进行。

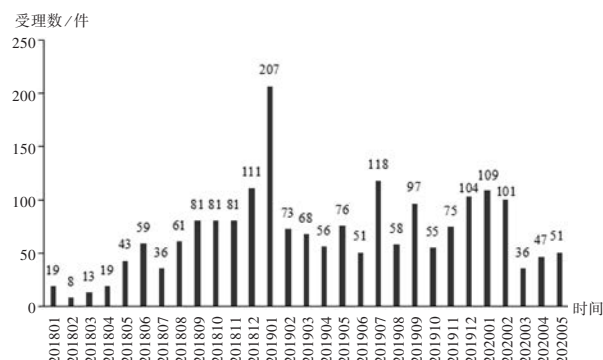


图1 CDE 月度受理一致性评价情况

Fig. 1 Monthly number of consistency evaluation cases accepted by CDE

2.2 按月新增通过情况

GBI Source 数据库数据显示,自 2019 年 1 月起每月均有药品新增通过和新增视同通过一致性评价(见表 1)。“289 目录”药品每月也均有新增品规通过一致性评价,且新增占比多数集中在每月通过总品规(含视同通过)的 1/3 ~ 1/2。表明一致性评价时限取消后,“289 目录”药品的一致性评价工作仍在持续进行,而且仍为一一致性评价工作的重要部分。

表 1 月度新增通过(含视同通过)一致性评价品规情况

Tab. 1 Monthly number of drugs' regulations of new passing through (including regarded as passing through) the consistent evaluation

时间	新增通过 (个)	新增视同通过 (个)	“289 目录”新增通过 数量(个)	占比(%)	时间	新增通过 (个)	新增视同通过 (个)	“289 目录”新增通过 数量(个)	占比(%)
2019 年 1 月	22	7	16	55.17	2019 年 10 月	9	13	4	18.17
2 月	14	3	5	29.41	11 月	45	6	31	60.78
3 月	21	3	11	45.83	12 月	20	18	15	39.47
4 月	20	6	11	42.31	2020 年 1 月	66	14	44	55.00
5 月	13	1	8	57.14	2 月	30	21	18	35.30
6 月	11	3	10	71.43	3 月	44	28	25	34.72
7 月	11	5	6	37.50	4 月	67	23	35	38.89
8 月	13	2	10	66.67	5 月	53	16	22	31.88
9 月	26	12	12	31.58					

2.3 “289 目录”各类别品种通过情况

将“289 目录”药品按《国家基本药物目录(2018 年版)》分类统计,详见表 2。抗微生物药通过一致性评价的品种最多,心血管系统用药、激素及影响内分泌药分列第二、第三,抗寄生虫病药和眼耳鼻喉科用药品种无一通过一致性评价。从各类别的品种通过率看,除泌尿系统用药、调节水电解质平衡药和维生素类的品种通过率较高外,其余各类别的品种通过率多数集中在 20% ~ 40%。

查阅《2018 年度药品审评报告》^[11],可知当年“289 目

表2 “289目录”各类别品种通过一致性评价情况

Tab. 2 The varieties of drugs in the “289 catalogue” have passed the consistent evaluation

国家基本药物 目录类别	品种 总数	通过一致 性评价 (个)	提交补 充申请 (个)	提交生物 等效性试验 (个)	申报参 比制剂 (个)	备案参 比制剂 (个)	暂无 进度 (个)	通过率 (%)
抗微生物药	72	26	18	5	2	10	11	36.11
心血管系统用药	28	10	7	0	0	9	2	35.71
激素及影响内分泌药	32	7	8	2	1	7	7	21.88
消化系统用药	27	6	8	1	0	7	5	22.22
治疗精神障碍药	20	6	8	1	0	4	1	30.00
镇痛、解热、抗炎药	25	5	10	3	1	2	4	20.00
呼吸系统用药	10	4	3	0	0	2	1	40.00
泌尿系统用药	6	4	1	0	0	0	1	66.67
抗变态反应药	8	3	2	1	0	1	1	37.50
调节水电解质平衡药	5	3	1	0	0	1	0	60.00
抗肿瘤药	11	2	1	1	0	1	6	18.18
维生素、矿物质类药	3	2	1	0	0	0	0	66.67
血液系统用药	9	2	2	0	0	1	4	22.22
免疫系统用药	3	1	1	0	0	0	1	33.33
妇产科用药	4	1	1	0	0	0	2	25.00
神经系統用药	17	1	9	1	2	3	1	5.88
抗寄生虫病药	7	0	2	0	1	2	2	0
眼耳鼻喉科用药	2	0	1	0	0	0	1	0

录”药品共有36个品种、63个品规通过一致性评价,整体品种通过率为12.46%。查询Insight数据库,截至2020年5月15日,“289目录”药品共有83个品种、343个品规通过一致性评价,整体品种通过率为28.72%,其中32个品种、36个品规通过的药品生产企业不少于3家(见表3),适应证以抗感染、高血压和糖尿病等为主,相应药物市场份额较大。其中抗感染药13个品规(36.11%),心血管系统用药7个品规(19.44%);消化系统用药、激素及影响内分泌药和解热镇痛抗炎药各3个品规(均占8.33%)。虽然目前“289目录”药品的整体品种通过率较2018年增长率约100%,但整体通过率仍偏低,有近71.28%的品种未完成一致性评价。“289目录”药品各类别品种完成一致性评价的情况欠佳,提示我国药品生产企业仍需加快推进一致性评价。

2.4 “289目录”通过一致性评价药品“一药多号”情况

苯磺酸氨氯地平片作为治疗原发性高血压、慢性稳定型心绞痛及变异型心绞痛的重要药物,竞争最激烈,NMPA数据显示,目前国产批准文号有68个,通过的药品生产企业达27家;盐酸二甲双胍片主要用于治疗2型糖尿病,目前国产批准文号有121个,通过的药品生产企业达22家;上述2种药品均是目前一致性评价重点关注的品种。甲硝唑片作为治疗肠道和肠外阿米巴病等的常用药物,需评价的药品生产企业达599家,而

表3 “289目录”药品通过一致性评价企业不少于3家的品规情况(n=36)

Tab. 3 The regulations of drugs in the “289 catalogue” in at least three enterprises have passed the generic drugs consistency evaluation(n=36)

药品名称	规格	需评价 企业(家)	通过一致性评 价企业(家)	药品名称	规格	需评价 企业(家)	通过一致性评 价企业(家)
苯磺酸氨氯地平片	5 mg	59	27	维生素B ₆ 片	10 mg	465	4
盐酸二甲双胍片	0.25 g	108	22	布洛芬颗粒	0.2 g	8	4
对乙酰氨基酚片	0.5 g	353	15	缬沙坦胶囊	80 mg	10	4
蒙脱石散	3 g	38	14	辛伐他汀片	20 mg	31	4
阿莫西林胶囊	0.25 g	139	14	格列美脲片	1 mg	6	4
格列美脲片	2 mg	11	9	马来酸依那普利片	10 mg	14	4
头孢唑辛酯片	0.25 g	11	8	聚乙二醇4000散	10 g	5	4
卡托普利片	25 mg	222	8	奥美拉唑肠溶胶囊	20 mg	90	4
吲达帕胺片	2.5 mg	31	8	甲硝唑片	0.2 g	599	4
头孢氨苄胶囊	0.25 g	113	7	布洛芬缓释胶囊	0.3 g	21	3
盐酸克林霉素胶囊	0.15 g	101	7	羧康唑片	50 mg	16	3
异烟肼片	100 mg	362	7	盐酸乙胺丁醇片	0.25 g	186	3
阿奇霉素片	0.25 g	68	6	盐酸坦索罗辛缓释胶囊	0.2 mg	5	3
头孢氨苄胶囊	0.125 g	219	6	盐酸氨溴索片	30 mg	12	3
头孢唑辛酯片	0.125 g	9	5	盐酸帕罗西汀片	20 mg	4	3
头孢拉定胶囊	0.25 g	186	5	马来酸依那普利片	5 mg	9	3
利培酮片	1 mg	7	5	阿奇霉素胶囊	0.25 g	53	3
碳酸氢钠片	0.5 g	149	5	硫酸氢氯吡格雷片	75 mg	5	3

目前通过一致性评价的仅4家,完成率低于1%。

3 讨论

我国是仿制药生产和使用大国,但药品同质化现象严重,如在我国3244个化学药品品种中,262个品种占据了注册文号总量的70%^[12],导致部分种类药品集中度较高,存在大量重复性仿制。由于以往我国仿制药评价体系完整度及评审标准的科学性偏低,如对于仿制药的体外溶出度试验,未要求做溶出曲线对比;对于BE试验,除首仿药要求与原研药进行对比外,后续的仿制药可选择非原研药作为参比制剂,导致我国仿制药质量参差不齐,有的甚至与原研药质量有较大差距^[13]。加之2000年至2007年审批制度较宽松,我国药品审批进入了一个“膨胀期”,如2002年至2006年,我国审批的仿制药高达37857件^[12],其中掺杂了许多劣质仿制药。因此,进行一致性评价是我国为提高仿制药质量而开展的一项质量提升工程,可提升制药行业水平,保障药品安全有效。

CDE 2019年受理一致性评价数量比2018年增幅较大,表明药品生产企业申报一致性评价的积极性并未减退,一致性评价工作仍在稳步进行。“289目录”药品一致性评价工作自2018年底后也在持续进行。从2016年发布至2020年5月15日,本应在2018年底前完成一致性评价的“289目录”整体品种通过率为28.72%,提示药品生产企业仍需加快推进一致性评价。

目前多省的招标政策中均提及,“同品种药品通过一致性评价的生产企业达到3家及以上的,在药品集中采购等方面不再选用未通过一致性评价的品种^[7]”,且自首家品种通过一致性评价后,其他药品生产企业的相同品种原则上应在3年内完成一致性评价。市场竞争压力同样要求药品生产企业加速推进一致性评价工作,未通过的品种将会被迅速淘汰,相应药企的市场份额将被蚕食。

2018年12月,国家医疗保障局组织了“4+7”城市药品集中采购,最终中选的25个药品中^[14]有22个品种为通过一致性评价的仿制药,另3个为原研药,仿制药替代效应明显,表明我国自开展一致性评价工作以来,仿制药的质量获得了实质性提升。日本从1998年开始实行仿制药质量一致性和有效性再评价^[15],到如今仿制药替代率近70%,用了20多年的时间。而我国从2016年初正式启动仿制药一致性评价到2018年推出“4+7”带量采购模式,仅用时3年,大幅加快了我国仿制药市场的大变革。多轮药品集中采购显示,中标药品价格平均降幅较大,药品生产企业通过一致性评价后投入大、产出低、利润薄,这可能也是导致药品生产企业开展一致性评价较慢的原因之一^[16]。希望国家对一线救急药品制订相关鼓励政策,推动开展一致性评价。

2020年5月14日,国家药品监督管理局发布《关于开展化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价工作的公告》^[17],同时CDE还发布了3个配套文件^[18],明确指出,已上市的化学药品注射剂仿制药中,未按与原研药品质量和疗效一致原则审批的品种均需开展一致性评价^[17],意味着注射剂一致性评价工作正式开启。一致性评价作为淘汰国产低劣仿制药的措施会一直进行下去,随着未来越来越多的优质仿制药通过一致性评价,我国仿制药的质量将整体得到提升,进而促进医药产业升级和结构调整,增强国际竞争力。

参考文献

- [1] 张燕. 国内化学药品95%以上为仿制药[J]. 中国经济周刊, 2015(35):68-69.
- [2] LIONBERGER R. Decision science for generic drug development and review[J]. Journal of Clinical Pharmacology, 2019, 59(9): 1249-1251.
- [3] KESSELHEIM AS, GAGNE JJ. Product-Specific Regulatory Pathways to Approve Generic Drugs: The Need for Follow-up Studies to Ensure Safety and Effectiveness[J]. Drug Safety, 2015, 38(10):849-853.
- [4] LIONBERGER R, UHL K. Generic Drugs: Expanding Possibilities for Clinical Pharmacology[J]. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2019, 105(2):278-281.
- [5] 国务院办公厅. 国务院关于印发国家药品安全“十二五”规划的通知(国发[2012]5号)[EB/OL]. (2012-01-20) [2020-05-06]. http://www.gov.cn/zwz/gk/2012-02/13/content_2065197.htm.
- [6] 国家药品监督管理局. 总局关于发布通过仿制药质量和疗效一致性评价药品的公告(第一批)(2017年第173号)[EB/OL]. (2017-12-29) [2020-05-06]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanli/ypqxgg/ggzhefg/20171229100701913.html>.
- [7] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局关于仿制药质量和疗效一致性评价有关事项的公告(2018年第102号)[EB/OL]. (2018-12-28) [2020-05-06]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20181228161301646.html>.
- [8] 国家药品监督管理局. 总局关于落实《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》有关事项的公告(2016年第106号)[EB/OL]. (2016-05-26) [2020-05-06]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20160526170401228.html>.
- [9] 国家卫生健康委员会. 关于印发国家基本药物目录(2018年版)的通知[EB/OL]. (2018-10-25) [2020-05-06]. <http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s7656/201810/c18533e22a3940d08d996b588d941631.shtml>.
- [10] 国家药品监督管理局. 关于2018年底前须仿制药质量和疗效完成一致性评价品种批准文号信息[EB/OL]. (2016-08-17) [2020-05-06]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanli/ypqxgg/ggzhefg/20160817135401390.html>.
- [11] 国家药品监督管理局药品审评中心. 2018年度药品审评报告[EB/OL]. (2019-07-02) [2020-05-07]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=b9d07dad8486701e>.
- [12] 林建宁. 国内外医药产业发展状况对比分析[J]. 中国药房, 2011, 22(24):2218-2221.
- [13] 朱全刚, 潘勇华, 樊毅, 等. 8种格列美脲片剂的质量比较[J]. 中国临床药理学杂志, 2012, 21(1):33-37.
- [14] 李琛, 彭宏宇, 罗密, 等. 基于4+7城市药品集中采购工作的思考[J]. 中国医院管理, 2019, 39(12):20-21.
- [15] 王青宇, 杨悦. 中美日仿制药一致性评价政策比较研究[J]. 中国药房, 2017, 28(25):3457-3460.
- [16] 李闻涓, 李慧, 陈颖, 等. “4+7”药品招标的反思[J]. 中国合理用药探索, 2020, 17(1):40-47.
- [17] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于开展化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价工作的公告(2020年第62号)[EB/OL]. (2020-05-14) [2020-06-09]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20200514162201667.html>.
- [18] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》等3个文件的通告(2020年第2号)[EB/OL]. (2020-05-15) [2020-06-09]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=viewInfoCommon&id=273fc1d71980a553>.

(收稿日期:2020-09-03;修回日期:2021-03-15)