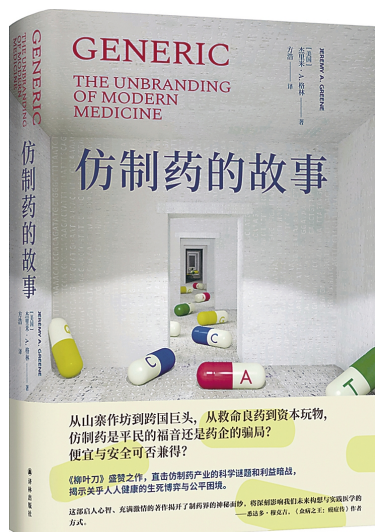


知道了仿制药的来龙去脉,你还会选它吗

● 张田勘



《仿制药的故事》, [美] 杰里米·A. 格林著, 方浩译, 译林出版社
2026 年 4 月出版, 定价: 99 元

近日, 由美国约翰斯·霍普金斯大学医学院教授杰里米·A. 格林撰写的《仿制药的故事》中文版出版。纵观全书, 可以归纳为几条主要线索。一是美国和世界仿制药的起源和历程; 二是仿制药的科学证据和技术认证, 其中涉及卫生政策; 三是业界和消费者与仿制药的关系, 涉及仿制药的申请和批准、生产、销售、处方、质量认定以及消费者如何选择仿制药; 四是仿制药的未来、预测。

仿制药的认证

早在 20 世纪 20 年代, 阿司匹林等药物在美国就出现了仿制品, 但当时缺乏统一标准。到 1958 年美国仿制药处方已占 10%, 主要为品牌仿制药。

20 世纪 80 年代, 美国大量原研高价药的专利到期。美国新药专利保护期是 17 年, 后来延长到 20 年。1984 年国会两名议员提出《哈奇 - 韦克斯曼法案》, 又称《药品价格竞争与专利期补偿法案》, 于 9 月获得国会通过, 从 1984 年 11 月起正式实施。该法案创造了仿制药的现代审批体系。

法案规定, 只要证明仿制药与原研药成分、安全性、功效相同即可, 由此催生了成熟的仿制药产业。但是, 谁来界定仿制药的功效等同且能替代原研药呢? 是制造商、监管机构、保险公司, 还是处方医生或最终服用药物的患者? 该书还原了美国对仿制药的科

学认证和管理过程。

在《哈奇 - 韦克斯曼法案》出台之前, 美国曾为仿制药的相似性、差异、等效性等进行过马拉松式的科学论证。

最初, 研究人员、药物专家和食品与药物管理局从氯霉素等药的仿制药开始进行认证。如果把一片派克 - 戴维斯公司的抗生素氯霉素磨碎, 与一片类似的仿制氯霉素片剂一起进行质谱分析, 两者都含有 250 毫克的活性化学物质, 那么这两种药是否相似、是否等效、能否互换?

事实上, 化学并非唯一与相似性相关的科学。两种含有相同活性成分的药物在胃中溶解的时间不同, 它们的活性成分在血液中出现的速度不同, 或者它们的黏合剂、填充剂、染料和包衣等不同, 都会影响到它们在人体内的作用和功效。

因此, 从 20 世纪下半叶, 产生了一些新的学科来验证仿制药的相似性, 如吸收生理学、细胞表面药物受体的分子生物学、药代动力学、质量保证的管理科学等。这些学科可以用于证明原研和仿制药相似到可以互换的一系列规则、定律、测定方法和衡量标准。

《哈奇 - 韦克斯曼法案》为所有仿制药的审批规定了单一的《简略新药申请》(ANDA), 向美国食品药品监督管理局 (FDA) 提交仿制药上市申请。生物等效性成为仿制药的一个常见的监管概念, 而仿制药的生物等效性 (BE) 是指仿制药与原研药在相同试验条件下, 药物吸收速度和程度无显著差异。

仿制药的接受度

《仿制药的故事》认为仿制药的复杂性还在于消费者如何选择仿制药。

在《哈奇 - 韦克斯曼法案》通过后, 美国一些药剂师就在为消费者和医生撰写仿制药指南, 如药剂师、作家 M. 劳伦斯·利伯曼出版了《仿制药基本指南》。到了 20 世纪 80 年代末, 有了更多的帮助患者选择仿制药的指南和书本, 如马克斯·费尔姆和贝蒂·费尔姆的《如何用仿制药省钱》。

作者认为这些书籍至少为消费者提供了一套工具, 使他们能够更好地评

估其所得到的医疗建议, 因此有利于消费者使用仿制药。

该书专门提到, 在 21 世纪, 仿制药的全球化是不可逆转的, 因为它是医疗成本和药物可及性的一种解决方案。与 20 世纪晚期的其他生物医学技术一样, 仿制药及其配套的科学、法律、监管和经济框架被认为是二战后在美国发展起来的, 在 20 世纪下半叶扩散到世界其他地区。

现在, 仿制药在全球都可以买到。在发达国家, 英国广泛接受仿制药, 在全球南方国家, 仿制药也被普遍接受。不过, 仿制药在德国的接受度较低, 在法国则是一个政治敏感话题。原研药的知识产权保护是横亘在两者之间的一道巨大鸿沟。1995 年 1 月 1 日, 《与贸易有关的知识产权协定》(TRIPS) 正式生效, 使仿制药的生产和消费受到限制。

不过, TRIPS 设立了灵活机制。当发生健康危机时, 政府可不经专利权人同意, 允许本国企业生产或从国外进口仿制药, 这是一种强制许可。在这方面, 巴西和印度成为典型代表。抗艾滋病药物是突破口, 早在 1993 年和 1997 年, 巴西的私人 and 国有公司就在生产抗逆转录病毒药物 AZT 和其他抗艾滋病病毒的仿制药, 以便让全民获得专利过期的抗逆转录病毒药物。

而在过去 30 年, 印度制药业依靠生产高质量的仿制药已使其制药业位居世界第四。印度的西普拉现在是全球南方国家中针对艾滋病病毒 / 艾滋病的专利过期抗逆转录病毒药物的主要供应商。该公司在 2005 年就宣布, 抗逆转录病毒药物的成本从 1995 年的 1.5 万美元降至 200 美元, 这使在最不发达国家控制艾滋病在经济上变得可行。

仿制药的争议

作者认为, 仿制药的未来有两种观点。一种认为仿制药将终结生物医药创新, 一种认为仿制药将把创新最充分地转化为全球公共卫生的工具。历史上, 这种争议也一直存在。

1960 年, 美国参议员埃斯特斯·基

福弗及其医疗改革盟友认为, 仿制药的未来充满希望, 因为能解救药品市场中受困的消费者, 建立一个更加平等的治疗性医药产品市场。但是, 美国药品制造商协会则认为, 仿制药的未来是美国自由市场经济创新部门的穷途末路。

两者都有证据。对仿制药充满信心和肯定的人认为, 并非所有仿制药的未来都与创新不兼容。艾美仕市场研究公司最近发布了较为乐观的报告, 如《仿制药: 社会长期健康的重要贡献》《品牌重塑: 在仿制药日益增多的世界中实现生命周期价值最大化》。这些报告认为, 仿制药推动了药品供应的创新。一是仿制药行业相关的研发专业知识被公认具有创新性, 而且正是化学和工艺方面的技术推动了众多仿制药的成功问世。二是由于各个国家的各种仿制药问世, 让业内对于患者和药剂师对药物的需求有更多了解, 有利于研发新的药物。

否定仿制药的人举出的证据是, 反摩尔定律在制药行业比较典型, 创新在持续衰退。1950 年至 2010 年, 每 9 年花费 10 亿美元, 获得 FDA 批准的药品数量减少一半。即便如此, 肯定仿制药的人也认为, 医药行业的反摩尔定律并不准确, 而且可以被更多的创新所弥补, 如仅在 20 世纪八九十年代, 组合化学就使待测试的类药物化合物数量增加了 800 倍, 更何况现在有高通量筛选技术和全新研究对象, 如转基因小鼠, 让药物的研发更为迅速。

当然, 对于仿制药与原研药之间的矛盾, 一是基本在专利有效期结束后才会有仿制药, 不会对创新构成巨大阻碍; 二是该书专门用一章探讨了一个解决方案, 即 Me-too 药物 (派生药)。它是在已知具有突破性疗效的药物基础上, 通过轻微改变化学结构以规避专利保护而开发的药效相当、具有自主知识产权的新药。这类药物通常可以降低药价, 以满足公众的用药需求, 也是医药化学中常见的药物研发策略。

本书对仿制药持开放态度, 也赞同对仿制药进行严格的监管和审批。对于消费者而言, 需要咨询药剂师的意见或参考仿制药指南来使用仿制药。