

· 专 论 ·

## 域外国家窄治疗指数药品的仿制药替代政策 及其对我国的启示

刘敬峰, 左臣伟, 史扬帆, 颜建周\*

(中国药科大学国家药物政策与医药产业经济研究中心, 南京 211198)

**摘 要** 为了保障窄治疗指数 (narrow therapeutic index, NTI) 药品仿制药替代的安全有效性, 完善与优化我国的仿制药替代政策, 通过检索国外文献数据库以及政府网站, 梳理域外国家保障 NTI 药品仿制药替代安全有效性的代表性举措, 涉及药物研发注册、仿制药临床替代和上市后监测等环节, 在对比分析的基础上总结我国可以借鉴参考的做法。研究发现我国在 NTI 药品仿制药替代方面存在 NTI 药品的生物等效性研究对象不明确、NTI 药品的仿制药替代决策依据合理性有待提升和上市后监测系统不完善等问题和挑战。建议制定 NTI 药品清单、充分发挥医师和药师在仿制药替代中的作用、依据用药风险高低调整 NTI 药品仿制药替代和完善仿制药替代不良反应事件报告系统等建议。

**关键词** 窄治疗指数药品; 仿制药替代; 安全有效性; 典型举措

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2024)04-0565-08

doi: [10.11665/j.issn.1000-5048.2023092301](https://doi.org/10.11665/j.issn.1000-5048.2023092301)

引用本文 刘敬峰, 左臣伟, 史扬帆, 等. 域外国家窄治疗指数药品的仿制药替代政策及其对我国的启示 [J]. 中国药科大学学报, 2024, 55(4): 565 – 572.

Cite this article as: LIU Jingfeng, ZUO Chenwei, SHI Yangfan, *et al.* Foreign generic drug substitution policies for narrow therapeutic index drugs and their implications for China[J]. *J China Pharm Univ*, 2024, 55(4): 565 – 572.

## Foreign generic drug substitution policies for narrow therapeutic index drugs and their implications for China

LIU Jingfeng, ZUO Chenwei, SHI Yangfan, YAN Jianzhou\*

*The Research Center of National Drug Policy & Ecosystem, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China*

**Abstract** In order to ensure the safety and efficacy of generic drugs for the substitution of narrow therapeutic index (NTI) drugs, and to improve and optimize China's generic drug substitution policy, we searched foreign literature databases and government websites to collect and sort out the typical measures taken by some foreign countries to ensure the safety and efficacy of generic drugs for the substitution of NTI drugs, including R&D registration, generic drug substitution and post-market surveillance. On the basis of comparative analysis, this paper summarizes the practices China can learn from. It can be seen that there are problems and challenges in China's generic drug substitution for NTI drugs, such as unclear targets for bioequivalence studies of NTI drugs, insufficient rational decision-making basis for generic substitution of NTI drugs, and imperfect post-market surveillance system, etc. It is recommended that we should formulate a list of NTI drugs, play the roles of physicians and pharmacists in generic drug substitution, adjust the generic drug substitution for NTI drugs according to the level of risk of drug use, and improve the reporting system for adverse reactions due to generic drug substitution.

**Key words** narrow therapeutic index drugs; generic drug substitution; safety and efficacy; typical measures

收稿日期 2023-09-23 \* 通信作者 Tel: 13852297503 E-mail: [cpuqqyan@163.com](mailto:cpuqqyan@163.com)

基金项目 教育部人文社会科学研究规划基金项目 (No.22YJAZH126)

This study was supported by the Humanities and Social Science Fund of Ministry of Education(No.22YJAZH126)

为更好满足患者临床用药及公共卫生安全需求,国务院办公厅于 2018 年颁布了《关于改革完善仿制药供应保障及使用政策的意见》,要求将与原研药质量和疗效一致的仿制药纳入与原研药可相互替代的药品目录中以促进仿制药的临床替代使用。然而值得注意的是目前我国仿制药一致性评价大多针对的是一般化药品种,鲜有针对窄治疗指数(narrow therapeutic index, NTI)药品这类用药风险较高的药品展开大范围的生物等效性评价,其中 NTI 药品是指给药剂量或血药浓度的微小变化可能引起治疗失败或严重不良反应,危及生命,导致持续或明显的残疾及功能不全的药物<sup>[1]</sup>。域外国家针对这类药品采取了一系列保障措施以规范 NTI 药品在临床中的仿制药替代使用。本文通过检索 Embase 和 Elsevier 等国外文献数据库以及域外国家药监部门政府网站,归纳总结域外国家为保障 NTI 药品仿制药替代的安全有效性所采取的措施,旨在为完善与优化我国仿制药替代使用政策体系提供经验借鉴。

## 1 域外国家保障 NTI 药品仿制药替代安全有效性的经验借鉴

相较于一般药品,NTI 药品的有效治疗剂量与毒性剂量之间的差异非常小,需要根据药物的药代动力学和药效学特征对药物剂量进行调整并监测药物的安全有效性<sup>[2]</sup>。NTI 药品也更易引起不良反应,挪威的一项调查结果显示,在住院患者中,接受 NTI 药品和非 NTI 药品治疗(分别为 292 和 535 例)患者出现药物相关问题的比例分别为 40% 和 19%,风险比分别为 0.5 和 0.2( $P<0.01$ )<sup>[3]</sup>。这些特点导致进行 NTI 药品的生物等效性评价极具挑战,同时在临床中仿制药替代存在极高的风险。为此域外国家主要从研发注册、临床替代和上市后监测阶段采取针对性措施以保障仿制药替代的安全有效。

### 1.1 研发注册阶段举措

1.1.1 展开 NTI 药品的生物等效性研究 为保证 NTI 药品仿制药替代的安全有效性,域外国家展开了专门的生物等效性研究。如在韩国开展的一项研究对两种他克莫司的动态溶解度和溶出曲线进行了评价,旨在评估两种具有不同体外药物释放特

征的他克莫司制剂的药代动力学和生物等效性<sup>[4]</sup>。以典型的 NTI 药品抗癫痫药物为例,2007 年美国神经学会(American Academy of Neurology, AAN)发表了一份申明认为需要给予癫痫患者选择药物的自主权以及医生处方完全自主权,反对在未经医生和患者事先同意的情况下替换药品<sup>[5]</sup>,其指导原则见表 1。同年美国癫痫学会(American Epilepsy Society, AES)也发表了一份声明认为必须就此问题展开相关临床研究,调查不同制造商的相同抗癫痫药物之间的差异,在没有获得证据之前反对未获得医生和患者同意进行仿制药替代。

表 1 美国神经学会(AAN)对于抗癫痫药物的仿制药替代指导原则

指导原则	相关细则
反对未经主治医生批准使用仿制药替代抗癫痫药物	抗癫痫药物在多个方面与其他类别药物不同这使得仿制药替代成为不得不考虑的问题 仿制药替代引起的血药浓度差异可能会导致毒性效应和/或癫痫发作 AAN反对所有州和联邦关于干扰医生为癫痫患儿开具抗癫痫药物自主权的立法 AAN认为处方政策应该认识到并支持医生在处方和患者/监护人在获得抗癫痫药物方面的自主权 AAN反对抗癫痫药物随意替代的政策,支持立法要求在药房进行抗癫痫药物仿制药替代之前必须征得医生和患者/监护人的知情同意

为应对学术界和患者的广泛疑虑与担忧,FDA 于 2010 年开始以拉莫三嗪为试验药品进行抗癫痫药物的仿制药替代研究,主要包括两项临床研究即 BEEP 和 EQUIGEN。BEEP 将葛兰素史克生产的原研拉莫三嗪 Lamictal 与 Teva 生产的仿制药进行了比较,患者在原研品牌与仿制品牌之间反复切换,在每两周治疗期结束时进行血药浓度监测<sup>[6]</sup>。仿制品牌与原研品牌的稳态 AUC、 $c_{\max}$  和  $c_{\min}$  均值的 90% 置信区间分别为 97.2%~101.6%、98.8%~104.5% 和 93.4%~101.0%。仿制药和品牌的受试者内变异性(Within-subject variability, WSV)也相似。EQUIGEN 则分为两个治疗方案,分别按照重复给药和单剂量给药的方式验证拉莫三嗪从一种仿制药替换为另一种仿制药是否是等效的<sup>[7]</sup>。 $c_{\max}$  和 AUC 比值均在等效限值内。研究结果显示拉莫三嗪原研品牌 Lamictal 与仿制药品牌是可以相互替换的,然而仍有学者认为该研究结果是否可以应用到全部拉莫三嗪的仿制药上有待商榷,而且该结果

对于仿制药敏感的人群也不具备说服力。为此 FDA 于 2017 年 6 月展开了 BEEP 2b 的探索性研究, 该研究是针对 BEEP 2a 研究中的仿制药敏感人群, 患者通过交替使用原研药与仿制药, 观察 9 种抗癫痫药物的不良反应以判断原研药与仿制药之间的生物等效性。

1.1.2 调整 NTI 药品的生物等效性标准 对于一般药品而言, 美国 FDA 展开的人体生物等效性实验以药代动力学参数(AUC 和  $c_{\max}$ )为指标, 采用双向单侧 t 检验的统计方法, 如果受试制剂与参比制剂药动学参数的几何均数比值(geometric mean ratio, GMR)的 90% 置信区间落在 80%~125% 范围内则可以断定受试制剂与参比制剂具有生物等效性<sup>[8]</sup>。但是有研究显示抗癫痫药物在进行仿制药替代后最大血药浓度达到正常范围的 81% 时出现了癫痫发作频率增加, 而达到正常范围的 124% 时发生了药物毒性作用以及其他不良副作用。为此一些域外国家针对 NTI 药品调整了生物等效性标准, 如欧洲药品管理局制定了 NTI 药品的生物等效性标准, 即将 AUC 的等效范围调整为 90%~111.11%, 当  $c_{\max}$  对于药物安全有效性或治疗药物监测特别重要时, 也适用 90%~111.11% 的等效范围<sup>[9]</sup>。加拿大卫生部同样要求受试制剂和参比制剂的 AUC 和  $c_{\max}$  相对均值的 90% 置信区间分别落在 90%~111.11% 和 80%~125%<sup>[10]</sup>。而丹麦国家药品管理局则将抗癫痫药物(特别是拉莫三嗪)的生物等效性限制从传统的 80%~125% 缩小到 90%~111% 以保

障抗癫痫药物仿制药替代的安全有效性<sup>[11]</sup>。可见, 一些域外国家的监管机构采取了直接收窄平均生物等效性限度的方法来确保 NTI 药品替代的安全有效性。

1.2 临床替代阶段举措

1.2.1 征求多方主体意见进行替代 大部分域外国家认为仿制药替代的决策权不应当把握在单方主体手中, 而要求在进行仿制药替代时应当综合考虑医生、药剂师和患者/监护人的意愿。如美国、日本及德国等大部分欧洲国家主要通过学会倡议及立法保障仿制药替代过程中相关主体尤其是医生提出意见的权利, 提高公众对仿制药替代促进政策的满意度<sup>[12]</sup>。同样以抗癫痫药物为例, 癫痫复发对生活质量会产生严重负面影响, 在临床中随意进行仿制药替代无疑会提高用药风险, 域外国家对抗癫痫药物仿制药替代的意见见表 2。美国神经病学会<sup>[13]</sup>、美国癫痫学会<sup>[14]</sup>、美国癫痫基金会<sup>[15]</sup>表明只有在患者和医生意识到并证实仿制药替代将会产生变化方可将原研药替换为仿制药, 同时还表示需要在癫痫患者中进行随机对照实验以验证抗癫痫药物仿制药替代的可行性与合理性。美国北卡罗来纳州还规定抗癫痫药物只能由药剂师根据处方上明确规定的药品进行配药, 而药剂师在配发仿制药前应当通知开具处方的医师并且医师和患者以及患者监护人都愿意使用该仿制药, 药剂师方可进行替代。美国夏威夷、伊利诺伊州、田纳西州和犹他州针对抗癫痫药物出台了限制替代的法案, 要求

表 2 域外国家各组织机构对抗癫痫药物仿制药替代的建议

国家	组织机构	主要建议
美国	美国神经病学学会	美国神经病学会主张抗癫痫的仿制药替代需要寻求主治医生的同意 医生与患者以及监护人均应同意并在替换抗癫痫药物时得到通知 橙皮书中规定的治疗等效药品应当进行替换 参与癫痫治疗的医生接受过选择合适抗癫痫药物及其剂量的培训, 反对未获得医生和患者以及监护人同意进行抗癫痫药物的仿制药替代
	癫痫基金会	
	FDA	
	美国癫痫学会	
英格兰	英国国家卫生与临床优化研究所	慎用仿制药替代药代动力学复杂的抗癫痫药物
德国	国际法协会德国分会	对于癫痫发作控制良好的患者, 避免进行仿制药替代
意大利	国际法协会意大利分会	对于在使用原研抗癫痫药物治疗后表现出癫痫发作控制不佳的患者, 替换到仿制药可能是合适的, 但是应当告知患者仿制药的特性, 不建议对癫痫发作控制良好的患者进行替代
波兰	波兰癫痫学会	药剂师不应当在未通知医生的情况下进行替代, 并且医生有责任让患者以及监护人了解到所有潜在的风险
苏格兰	苏格兰校际指南网络	不应当对抗癫痫药物进行仿制药替代
瑞典	瑞典药品管理局	在原研药和仿制药之间切换可能会导致癫痫发作控制效果不佳
荷兰	荷兰儿童神经病学会	不推荐进行抗癫痫药物的仿制药替代



当处方医师在原处方上注明“不可替代”时,禁止药剂师在经过处方医师和患者或患者父母、法定监护人通知和书面同意的情况下更换抗癫痫药物。

1.2.2 按照风险高低进行分类替代 NTI 药品的仿制药替代需要谨慎但不意味着禁止替代,对于这类药品应当按照其用药风险高低调整替代限制力度。英国国家卫生与临床优化研究所(National Institute for Clinical Excellence, NICE)于 2022 年 4 月发布的关于抗癫痫药物的指南建议:向癫痫患者持续供应特定制造商的抗癫痫药物,除非处方医师在与患者及其家人和照顾者适当协商后,认为改用其他生产企业的抗癫痫药物不存在问题方可进行替代<sup>[16]</sup>。在对现有的临床证据审查后,英国人类药物委员会(Commission on Human Medicines, CHM)认为不同抗癫痫药物之间的特性差异很大,在不同生产企业的特定药物之间替换可能会导致不良反应或癫痫失控的风险。因此 CHM 建议根据治疗指数(有效剂量与毒性剂量之间的比较)、溶解度和吸收性,依据替代风险将它们分为 3 类以帮助处方医师和患者决定是否有必要继续使用特定生产企业的产品,并由英国药品及医疗保健产品管理局(Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA)对所有目前批准的抗癫痫药物进行审查,目的是将每种抗癫痫药物分为上述 3 个风险组之一<sup>[17]</sup>,具体要求见图 1。

### 1.3 上市后监测阶段举措

1.3.1 定期对用药患者展开血药浓度监测 有临床研究表明 NTI 药品在比如左甲状腺素制剂在特殊人群中是不具有生物等效性的,在进行仿制药替代后需要定期展开治疗药物监测以观察血药浓度变

化。Carswell 等<sup>[18]</sup>对美国波士顿儿童医院内分泌项目中出现的严重先天性甲状腺功能减退症(克汀病)的儿童和青少年进行了一项临床研究,该研究评估了原研品牌的左甲状腺素制剂(Synthroid)和其仿制药在患有严重先天性甲状腺功能减退症的儿童中的生物等效性。左甲状腺素制剂的特殊性表现在左甲状腺素(L-T4)替代物的精确滴定对婴儿和儿童很重要。例如,在患有严重先天性甲状腺功能减退症的婴儿中,建议的 L-T4 起始剂量从 6~8 g/(kg·d)增加到 10~15 g/(kg·d)与认知结果的显著改善有关,即使是怀孕期间的轻度母体甲状腺功能障碍也与子代智力和运动发育的下降有关。因此,在临床实践中,通常以不超过 10% 的增量调整剂量,以将血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)浓度保持在治疗范围内。该研究结果显示,两者对于严重先天性甲状腺功能减退症的儿童患者不具有生物等效性,为此 FDA 和美国甲状腺协会建议对于替换使用左甲状腺素制剂的患者应重复进行甲状腺功能测试,以确保治疗剂量的安全有效。美国临床内分泌学家学会还建议医生应当提醒患者的左甲状腺素制剂可能会在药房被替换,同时医生还应提醒患者的左甲状腺素制剂的意愿。协会还强烈敦促配发左甲状腺素制剂的药剂师,如果患者和医生没有充分了解替代药品的潜在风险而选择改用另一种左甲状腺素制剂,在 4~6 周后应当重复进行促甲状腺素的血液检测以确定患者是否需要进一步调整剂量,具体要求见表 3。

1.3.2 收集 NTI 药品替代的不良反应报告 在进行仿制药替代时采取有效的上市后监测措施对保证仿制药的安全有效性是至关重要的。FDA

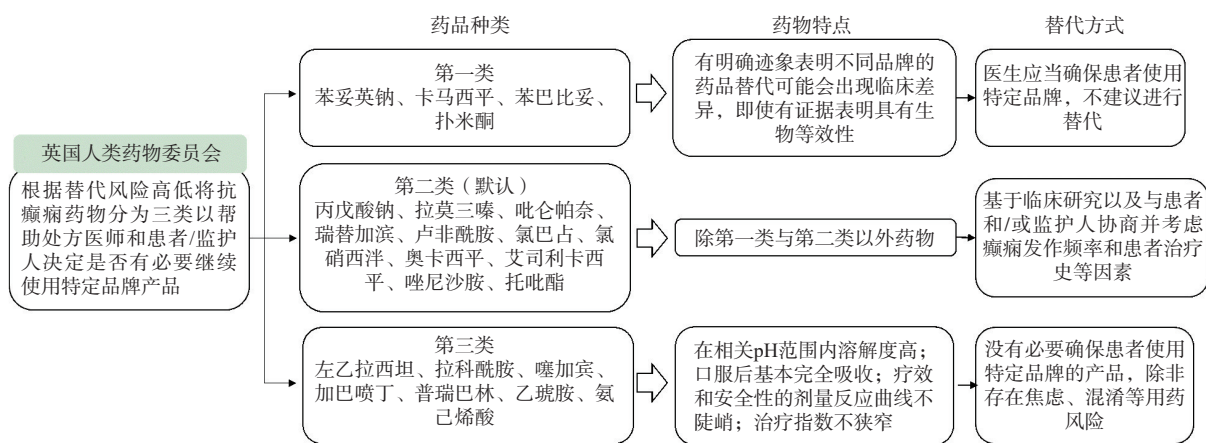


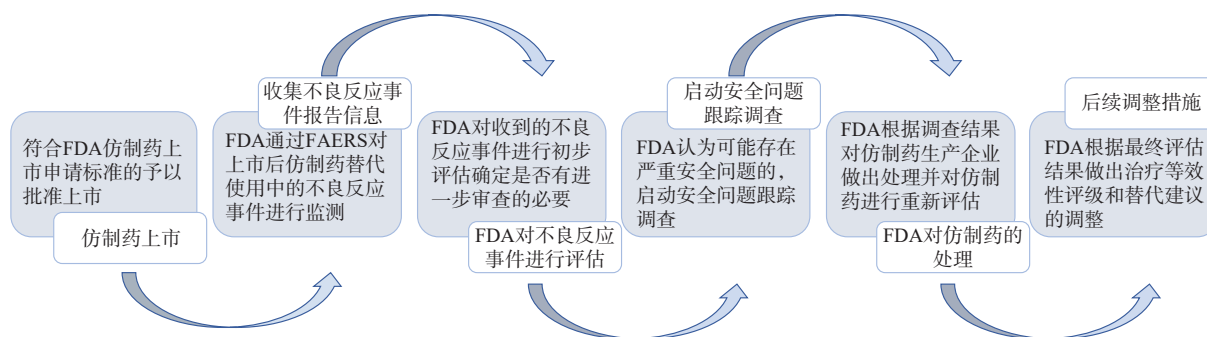
图 1 英国抗癫痫药物分类替代指南

**表 3** 国际/国家指南/声明中建议的医生和患者关于转换左甲状腺素制剂的实践总结

对于医生	对于患者
确保患者使用相同品牌的左甲状腺素制剂; 如果左甲状腺素制剂从原研品牌替换为仿制品牌或者从仿制品牌改为另一种仿制品牌后, 应当确保患者在 6 周内复检并监测 TSH 含量	在整个治疗过程中使用相同品牌的左甲状腺素制剂; 甲状腺疾病通常需要终生治疗, 最好使用相同品牌的左甲状腺素制剂进行一致和精确治疗; 医生可能会更改左甲状腺素制剂剂量, 但制剂品牌应保持不变; 切忌在未咨询医生的情况下更改左甲状腺素制剂的品牌; 如果医生改变了左甲状腺素制剂品牌, 患者及其监护人应当及时咨询医生并重复验血以确保服用的剂量准确。如果左甲状腺素制剂发生变化, 剂量可能需要重新调整

利用不良反应事件报告系统 (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS) 对药品和治疗性生物制品展开上市后监测, 其中就包括针对仿制药替代后不良反应事件的采集与评估, 主要评估流程见图 2。NTI 药品作为高风险药品是 FAERS 重点关注的品种, 每年均能收到大量关于这类药品替代后的不良反应报告。以盐酸哌甲酯为例, FAERS 经常收到该药品仿制药替代而发生的不良反应事件。盐酸哌甲酯缓释片是 FDA 批准治疗成人和 6 岁以

上儿童注意力缺陷多动障碍 (attention deficit and hyperactivity disorder, ADHD) 的药物, 其原研品牌为 Jansen 生产的 CONCERTA (专注达), 其仿制药品牌由 Mallinckrodt 和 UCB/Kremers Urban 生产。2013 年 5 月至 2014 年 6 月期间 FAERS 收集到仿制药替代的不良反应报告, 并评估了这两种仿制药相对于原研药和授权仿制药的投诉总数, 发现 Mallinckrodt 生产的仿制药治疗失败报告率为每年 88/100 000 人, UCB/Kremers Urban 为每年 67/100 000 人, 而授权仿制药仅为每年 7/100 000 人, 这表明与 CONCERTA 相比这两种仿制药存在潜在的治疗不等效性。于是 FDA 启动了安全问题跟踪调查, FDA 仿制药办公室对产品进行了多学科审查, 经过审查认定在给药后 7~12 h 这两种仿制药可能会以比 CONCERTA 慢的速度将盐酸哌甲酯送入体内。至此 FDA 认为这两种仿制药与 CONCERTA 可能不具有生物等效性或治疗等效性, 于是要求这两家企业自愿将这两种产品退出市场并撤销对其产品的简化新药申请的批准, 或者在 6 个月内提供数据以确认其与 CONCERTA 的生物等效性一致, 最终 FDA 根据评估结果将这两种产品的橙皮书治疗等效性代码从 AB (等效) 调整为 BX (不等效)。

**图 2** 美国 FDA 不良反应报告系统的仿制药替代评估流程

## 2 我国 NTI 药品仿制药替代面临的挑战

梳理我国的仿制药替代政策可以发现目前针对 NTI 药尚未制定明确的规范以保证其替代的安全有效性, 与域外国家相比我国目前面临着以下几个挑战。

### 2.1 NTI 药品的生物等效性研究对象不明确

域外国家针对 NTI 药品的生物等效性研究采用了不同的实验设计并明确了 NTI 药品的具体品种, 比如 FDA 在制定和修订的指南中 NTI 药品的

生物等效性研究推荐为四向、全重复、交叉研究设计并建议根据参比制剂的变异性收窄生物等效限的方法<sup>[19]</sup>, 同时 FDA 仿制药办公室和转化科学办公室共同领导药物评价与研究 (Center for Drug Evaluation and Research, CDER) 的 NTI 药物工作组 (NTI Drug working group, NTID WG) 评估已批准的药物和新药申请是否有可能被指定为 NTI 药物<sup>[20]</sup>。加拿大卫生部则要求进行双向交叉或平行研究的实验设计并列出了 9 个 NTI 药物, 而我国虽然在《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药

人体生物等效性研究技术指导原则》中也指出 NTI 药品应当根据药物特性适当缩小等效性范围<sup>[21]</sup>,并在《窄治疗指数药物生物等效性研究技术指导原则》中建议采用完全重复(两制剂、四周期、两序列)交叉设计,但对于窄治疗指数药物的判定,仅提出需要针对具体药物进行具体分析<sup>[22]</sup>,并未明确 NTI 药品的具体品种,也并未列出 NTI 药品的遴选标准,这导致我国 NTI 药品的生物等效性研究缺少清晰的研究对象,降低了后续的仿制药替代工作的可操作性。

## 2.2 NTI 药品的仿制药替代决策依据不合理

美国要求 NTI 药品在临床上的仿制药替代需要参考多方主体的意见,需要获得处方医生、配方药师以及患者/监护人的同意。日本在临床上仿制药替代存在一定的激励政策,首先要改变处方样式,对于不允许仿制药替代的处方,医师需要解释说明并签字,对仿制药使用比例达到一定程度的医师和医疗机构给予一定的奖励,给予药师仿制药替代权,药师可以在征求患者意见后对处方进行仿制药替代,并且奖励药师向患者介绍仿制药相关信息<sup>[23]</sup>。目前,我国临床上仿制药替代的决策很大程度是由政策中替代规则决定的,医生、药师以及患者等主体的偏好尚未被视为重要的仿制药替代决策依据。虽然这种做法能够有效提升仿制药替代率从而降低患者经济负担,但是这也在某种程度上降低了医务工作者在临床诊疗行为中的用药自主权以及患者的选择权。特别是针对 NTI 药品,医生临床用药经验和药师指导合理用药往往在仿制药替代决策中的作用十分巨大,而且患者/监护人的知情同意对于提高用药依从性也是直接相关的。

## 2.3 NTI 药品的仿制药上市后监测系统不完善

FAERS 虽然不能直接断定不良反应与仿制药替代之间存在直接关系,但是可以将替代前后的不良反应发生率进行比较分析,对仿制药替代产生的不良反应提供一个信号预警。我国也已经建立起了以自愿报告系统为主的药品不良反应监测系统,该系统的主要特点监测范围广,参与人员多,不受时间、空间的限制,是药品不良反应的主要信息源,但是也存在信息检索功能弱,无模糊查询功能,无法发挥数据挖掘和药物警戒功能<sup>[24]</sup>。因此该系统与 FAERS 相比无法对仿制药替代前后的不良反应发生率进行比较,无法判断药品不良反应是否是由

仿制药替代所引起的,容易引起药品不良反应是由仿制药本身质量缺陷导致的误解,需要展开进一步比较分析。

## 3 域外国家保障 NTI 药品仿制药替代安全有效性的举措对我国的启示

综上所述,虽然我国的仿制药一致性评价工作正处于快速发展过程中,但是针对 NTI 药品的仿制药替代安全有效性研究仍处于起步阶段,目前尚未有明确的政策规定 NTI 药品在临床中的具体替代要求。本文通过研究域外国家的典型举措,为我国 NTI 药品仿制药替代政策的完善与优化提供以下几点启示。

### 3.1 制定 NTI 药品清单并展开专门的生物等效性研究

保证 NTI 药品仿制药替代安全有效性的首要前提是明确 NTI 药品的具体品种,我国目前尚未制定统一的 NTI 药品清单,这就导致了后续针对性的生物等效性研究的展开缺乏现实依据。相比之下,域外国家已经明确列出了 NTI 药品的具体品种,比如加拿大卫生局 (Health Canada, HC) 虽然没有定义 NTI 药物,而是称之为临界剂量药物 (critical dose drugs),其定义与 FDA 的 NTI 药物相同,但没有推荐判定标准,列出了 9 个 NTI 药物,包括环孢素、地高辛、氟卡胺、锂、苯妥英、西罗莫司、他克莫司、茶碱、华法林等<sup>[25]</sup>。针对这一点我国可以由国家卫生健康委员会牵头,协同国家药品监督管理局以及其他学术科研机构展开大范围的 NTI 药品研究以完善我国的 NTI 药品清单。

### 3.2 充分发挥医师与药剂师在仿制药替代中的重要作用

目前我国仿制药替代往往由政策大环境所决定的,但是在临床中仿制药替代特别是用药风险较高的 NTI 药品,不应当仅仅按照政策规定要求进行替代,而应当将医生的专业能力和用药经验纳入决策因素中以保证该类药品替代的安全有效性。此外,域外国家药剂师在仿制药替代的决策中也发挥着重要作用,美国各州法律均明确规定了药剂师在仿制药替代决策中的地位,这也反映出美国充分信任药剂师过硬的专业能力。法国同样通过法律赋予了药剂师用仿制药替代原研药的权力,并允许仿制药企业给与药师更多折扣以激励仿制药替代<sup>[26]</sup>。



而我国药剂师在临床用药决策权中的地位较低,尚无法干预仿制药替代的决策,因此明确药剂师在 NTI 药品仿制药替代中的地位,首先需要做的就是加强我国药剂师的专业能力,充分发挥其指导患者合理用药的职能。其次,基于药师专业能力的提高适当赋予药师一定处方的仿制药替代权,发挥药师在 NTI 药品仿制药替代中的推动作用。

### 3.3 依据用药风险高低调整 NTI 药品仿制药替代的限制

虽然 NTI 药品的用药风险较高,但并不意味着所有 NTI 药品都不能进行替代,按照用药风险高低对 NTI 药品进行分类替代可以合理调整该类药物仿制药替代的限制力度。丹麦学者 EVA 利用德尔菲法将临床中容易因不合理用药导致不良反应的药品按照风险高低分成了 3 类以供临床中仿制药替代决策参考<sup>[27]</sup>,其中大部分高风险药品均为 NTI 药品。荷兰学者 Maaskant 利用国际改良的德尔菲法研究形成了一份由于治疗窗口狭窄或滥用容易导致严重不良反应事件而被认为对儿童患者造成伤害的药物清单,将 14 种药物和 4 种药物类别定义为对儿童的高警戒级别<sup>[28]</sup>,此清单可能有助于根据独特情况开发高警戒药物清单,以制定相应临床策略防止病人受到伤害。因此,我国可以借鉴域外做法,由国家卫生健康委员会协调组织其他学术科研机构对临床急需的药品进行风险分层分析或针对特殊群体开发高警戒药物清单,针对不同风险组的药品或特殊人群采取不同的替代措施。对于 NTI 药品,还可以借鉴英国将某疾病领域药品进一步进行分类的做法,提高领域内高风险药物仿制药替代的限制而降低低风险药物的限制。

### 3.4 完善仿制药替代不良反应事件报告系统

我国的药品不良反应监测系统无法对仿制药替代前后的不良反应发生率进行比较,不能断定不良反应的发生是由于仿制药替代还是由于药品本身缺陷导致的。相比较之下,美国 FAERS 系统利用报告比值法(reporting odds ratio, ROR)评估标记不良事件的相对报告率与所有其他药物报告这些事件的相对比率<sup>[29]</sup>,并将原研药与仿制药的 ROR 与授权仿制药进行比较,用以对比发现仿制药替代前后不良反应的发生是否存在显著性差异。因此我国需要改进目前的药品不良反应监测系统,将仿制药替代前后不良反应发生率的信号预警纳入到

不良反应监测系统中,针对 NTI 药品则采取更加严格的监测标准并及时展开不良反应审查评估。

## 4 讨论

我国仿制药一致性评价工作正有序展开,国家也积极鼓励临床中医生使用仿制药替代原研药。但是,鉴于 NTI 药品的特殊性,一旦缺乏完善的 NTI 药品仿制药替代政策,将导致该类药品在替代过程中的用药风险高于其他品种。相比较之下,域外国家针对 NTI 药品仿制药替代从研发注册环节、临床替代环节和上市后监测环节均采取了较为有效的措施以保障仿制药替代过程中用药的安全性和有效性。我国应当积极借鉴域外经验,制定并完善涵盖仿制药替代全生命周期的、科学规范的 NTI 药品仿制药替代政策体系和替代模式,不断推动我国仿制药在临床上的合理替代。

## References

- [1] Chen ZD. Differences and safe use recommendations of narrow therapeutic index drugs[J]. *Shanghai Med Pharm J*(上海医药), 2019, **40**(13): 29-35.
- [2] Chen XP, Hu CY, Zhang L. Common narrow therapeutic index drugs and the current status of bioequivalence evaluation[J]. *Chin J Clin Pharm Ther*(中国临床药理学与治疗学), 2019, **24**(10): 1188-1193.
- [3] Blix HS, Viktil KK, Moger TA, et al. Drugs with narrow therapeutic index as indicators in the risk management of hospitalised patients[J]. *Pharm Pract (Granada)*, 2010, **8**(1): 50-55.
- [4] Kwon M, Yeom D, Kim NA, et al. Bioequivalence of tacrolimus formulations with different dynamic solubility and in-vitro dissolution profiles[J]. *Arch Pharm Res*, 2015, **38**(1): 73-80.
- [5] Liow K, Barkley G L, Pollard J R, et al. Position statement on the coverage of anticonvulsant drugs for the treatment of epilepsy[J]. *Neurology*, 2007, **68**(16): 1249-1250.
- [6] Ting TY, Jiang W, Lionberger R, et al. Generic lamotrigine versus brand - name Lamictal bioequivalence in patients with epilepsy: a field test of the FDA bioequivalence standard[J]. *Epilepsia*, 2015, **56**(9): 1415-1424.
- [7] Privitera MD, Welty TE, Gidal BE, et al. Generic-to-generic lamotrigine switches in people with epilepsy: the randomised controlled EQUIGEN trial[J]. *Lancet Neurol*, 2016, **15**(4): 365-372.
- [8] He RR, Li L, Yang JB. FDA introduction to *in vitro* and *in vivo* bioequivalence studies of inhaled powder aerosol[J]. *Chin Food Drug Administ Magaz* (中国食品药品监管), 2019(6): 22-29.

- [9] Ju GH, Liu X, Wang XT, *et al.* Introduction of the evaluation methods for bioequivalence studies[J]. *Chin J Clin Pharmacol* (中国临床药理学杂志), 2022, **38**(22): 2771-2775.
- [10] Liu D, Han HC, Wang J. Consideration of *in vivo* bioequivalence research for narrow therapeutic index drugs[J]. *Drug Eval Res*(药物评价研究), 2021, **44**(10): 2262-2267.
- [11] Lamotrigine[J]. *Shanghai Med Pharm J*(上海医药), 2020, **41**(S2): 48-50.
- [12] REN XY, Yan JZ, Ding RL, *et al.* Experience and enlightenment of generic drug substitution promotion policy in drug use in typical foreign countries[J]. *Chin J Health Pol*(中国卫生政策研究), 2023, **16**(12): 49-55.
- [13] Liow K, Barkley GL, Pollard JR, *et al.* Position statement on the coverage of anticonvulsant drugs for the treatment of epilepsy[J]. *Neurology*, 2007, **68**(16): 1249-1250.
- [14] American Epilepsy Society. The substitution of different formulations of antiepileptic drugs for the treatment of epilepsy [EB/OL]. (2020-12-30)[2022-06-06]. [https://aesnet.org/about/about-aes/position-statements/substitution-of-different-formulations-of-antiepileptic-drugs-for-the-treatment-of-epilepsy?\\_gl=1\\*oq0mua\\*\\_ga\\*NTA3ODE5MTk4LjE2OTQ1MTExNjE.\\*\\_ga\\_GV192D9FPY\\*MTY5NDUxMTE2MC4xLjEuMTY5NDUxMTI1OS40Ny4wLjA](https://aesnet.org/about/about-aes/position-statements/substitution-of-different-formulations-of-antiepileptic-drugs-for-the-treatment-of-epilepsy?_gl=1*oq0mua*_ga*NTA3ODE5MTk4LjE2OTQ1MTExNjE.*_ga_GV192D9FPY*MTY5NDUxMTE2MC4xLjEuMTY5NDUxMTI1OS40Ny4wLjA).
- [15] Epilepsy Foundation. ACCESS TO PRESCRIPTION MEDICATIONS[EB/OL]. (2022-03-31)[2022-06-06] <https://epilepsy-ode3.prod.acquiasites.com/sites/default/files/atoms/files/Access%20to%20Prescription%20Medications%20Position%20Paper.pdf>.
- [16] NICE. Epilepsies in children, young people and adults[EB/OL]. (2022-04-27)[2023-01-01]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217/chapter/4-Principles-of-treatment-safety-monitoring-and-withdrawal>.
- [17] The UK warns of the potential risks of switching between different anti-epileptic drugs[J]. *J China Rx Drug*(中国处方药), 2014, **12**(1): 128.
- [18] Carswell JM, Gordon JH, Popovsky E, *et al.* Generic and brand-name L-thyroxine are not bioequivalent for children with severe congenital hypothyroidism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, **98**(2): 610-617.
- [19] FDA. Product-specific recommendations for generic drug development[EB/OL]. (2022-11-21)[2023-01-01]. <https://www.fda.gov/drugs/guidances-drugs/product-specific-guidances-generic-drug-development>.
- [20] Food and drug administration, FDA. Setting and Implementing Standards for Narrow Therapeutic Index Drugs[EB/OL]. (2024-02-26)[2024-03-28]. <https://www.fda.gov/drugs/cder-conversations/setting-and-implementing-standards-narrow-therapeutic-index-drugs>.
- [21] Center for Drug Evaluation, NMPA. Questions and Answers on the "Prescription proportion Similarity" of multi-specification exemption BE pharmaceutical evaluation standard in China's "Technical Guidelines for Human Bioequivalence Studies of Chemical Generic Drugs with Pharmacokinetic Parameters as the End Point Evaluation Index" (Trial). [EB/OL](2022-02-10)[2023-01-01]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=e3835d476d956df4b8a2bf543daf277f>.
- [22] Center for Drug Evaluation, NMPA. Notice of the Drug Evaluation Center of NMPA on the Release of the "Technical Guidelines for Bioequivalence Research of Narrow Therapeutic Index Drugs" (No. 62 of 2020). [EB/OL](2020-12-31)[2023-03-28]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/cad15062ff21d6f5b164fa9c562a709e>.
- [23] Yan JZ, Li DS, Ding WJ, *et al.* A comparative study on the promotion policies of generic drug substitution between China, the United States and Japan based on full cycle management[J]. *Chin J Hlth Pol*(中国卫生政策研究), 2023, **16**(4): 37-43.
- [24] Li LG, Gucicely. Monitoring and assessment of hospital adverse drug reactions in domestic and foreign countries[J]. *Chin Rur Hlth Sys Admin* (中国农村卫生事业管理), 2010, **30**(5): 333-335.
- [25] Health Canada. Guidance Document - Comparative Bioavailability Standards: Formulations Used for Systemic Effects[EB/OL]. (2018-06-08)[2023-01-01]. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/bioavailability-bioequivalence/comparative-bioavailability-standards-formulations-used-systemic-effects.html>.
- [26] Wang CC, Lu MQ, Xu AL, *et al.* The enlightenment of French generic drugs substitution plan to China[J]. *Chin New Drugs J*(中国新药杂志), 2020, **29**(8): 869-874.
- [27] Saedder EA, Brock B, Nielsen LP, *et al.* Classification of drugs with different risk profiles[J]. *Dan Med J*, 2015, **62**(8): 1-6.
- [28] Maaskant JM, Eskes A, van Rijn-Bikker P, *et al.* High-alert medications for pediatric patients: an international modified Delphi study[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2013, **12**(6): 805-814.
- [29] Xiao SW, Zhu XL, Gao LN, *et al.* Signal mining of adverse drug events of tofacitinib based on FAERS database[J]. *Drugs Clin* (现代药物与临床), 2022, **37**(11): 2628-2634.