

仿制药质量一致性评价即将启幕

医药工业将加快洗牌

□本报记者 戴小河

仿制药市场快速发展

根据规定，凡在2007年10月1日前批准上市的列入国家基本药物目录（2012年版）中的化学药品仿制药口服固体制剂，原则上应在2018年底前完成一致性评价。新注册分类实施前上市的其他仿制药，首家通过后，3年内其他厂家必须通过，否则不予再注册。

仿制药质量一致性评价是个老生常谈的话题，高层为何如此重视？这就得弄明白三个问题，什么是仿制药、为何以2007年为节点、质量一致性评价将对行业产生什么影响？

自2001年第一部《药品注册管理办法》颁布以来，中国仿制药市场经过多年发展，目前市场规模达到5000亿元左右。据银河证券医药研究员李平祝测算，这一数据约占药品消费市场的40%，从国内药品消费量看，仿制药占比超过95%。奥吉娜药业董事长魏国平称，按数量看，中国是仿制药第一大国。不过，目前中国进入WHO采购目录的药品数量仅6个，印度有194个，欠缺质量一致性评价是重要原因。

仿制药与原研药的质量一致性评价为何如此重要？原研药在国际上的通俗叫法是品牌药，是指在全球第一个研制出的某一药物。原研药上市前，一般需要经过严格的动物实验、人体临床一、二、三期实验，经四期临床放大实验证明疗效准确、安全可靠后才能向市场推广。

仿制药是医药界特有的药品研发与生产制度，起源于美国市场，后被欧洲、日本等发达国家市场所采用。魏国平表示，国内一直在生产仿制药，但严格意义上看，直到2007年7月10日修订的《药品注册管理办法》颁布后，中国仿制药的质量才开始与国际接轨。当时，12.2万个仿制药已按2005年5月1日实施的《药品注册管理办法》完成注册审批。

2007年是个分水岭。食药监总局的态度鲜明，质量一致性评价工作首先在2007年修

订的《药品注册管理办法》施行前批准上市的仿制药中进行。在此之前的仿制药是按照“同类仿制药的国家标准”进行对照。同时，2000年以前，药品都是由各省审批，各地标准高低宽严都不一致。

魏国平说，美国食药监局规定，仿制药的剂型、药物含量、用法用量不仅要与原研药完全相同，最为关键的是疗效必须一致。如果仅仅剂型、药物含量相同但疗效不一致，就不能称之为仿制药。

如何评价仿制药与原研药疗效的一致性？国际通行的做法是人体生物等效性试验。选择18—24个健康志愿者，进行原研药与仿制药的双盲试验，通过对受试者血液中药物含量的统计学分析处理，来判断仿制药与原研药疗效是否一致，要求二者的相似度达到80%—130%。也就是说，仿制药与原研药有母子般的“血缘关系”，不仅相貌相似，更需“DNA”相近。

不过，根据2005年5月1日首部《药品注册管理办法》的规定，申请已有国家标准的化学药品注册，一般进行生物等效性试验。值得注意的是，强调的原则是“一般”而非“必须”。

2007年7月，国家食药监局修订了《药品注册管理办法》，其中规定，仿制药应当与被仿制药具有同样的活性成份、给药途径、剂型、规格和相同的治疗作用。需要注意的是，中国仿制药参照的是“被仿制药”，而非“原研药”。这也与国际通行仿制药的本质存在差异。这也就不难理解2007年前上市的仿制药，为何必须完成与原研药的一致性评价。

国家食药监总局曾组织过一次摸底抽查，选择部分国产仿制药与原研药进行体外溶出试验比较，发现国产仿制药与原研药体外溶出行为差异悬殊。低水平仿制和恶性低价竞争使得国内仿制药普遍盈利能力较差，行业平均毛利率只有5%—10%，远低于国际上仿制药平均40%—60%的毛利率。

多数仿制药将出局

本次开展质量一致性评价范围广、力度大、进度快。

《征求意见稿》要求，化学药品新注册分类实施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，均须开展一致性评价。

李平祝认为，这意味着几乎全部仿制药均须开展一致性评价。此次公布的品种目录清单，包括292个剂型品种（444个规格），涉及17000余文号，近2000家药企，包括近80家上市公司。鉴于此目录清单中引入了部分非基药品种，同时还有一些基药品种规格尚未纳入，不排除后续一致性评价目录扩容的可能。

根据规定，此次品种目录是2007年10月1日前批准上市的列入《国家基本药物目录》（2012年版）中的化学药品仿制药口服固体制剂品种。但业内人士发现，目录里面其实还存在13个非基药品种、2个非基药规格（品种是基药，但规格不是）。

除非基药在此次目录中提及外，一些特殊剂型的占比不小，这些特殊剂型做一致性难度很高，其中肠溶片剂及肠溶胶囊包括11个品种，缓释胶囊及缓释片剂包括18个品种，口腔崩解片1个。业内人士表示，非基药、非基药规格以及缓控释剂型的列入，体现了一致性评价推进力度之大前所未有。

距3月初印发《关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》不到一个月，配套的有关事项便落地征求意见，在进度上也是大超预期。《征求意见稿》明确给出两个时限，也体现了一致性评价推进速度之快，包括2018年底完成2007年10月1日之前上市并列入2012基药目录的+特别标注的非基药品种；非上述品种，第一家一致性评价完成后，三年如果还不能完成就不再受理。批文就有失效的风险。

明确具体措施、规定截止期限、囊括292个品种、涉及数万种药品，仿制药一致性评价的推进将给行业中小企业带来生死考验。

根据《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〉的有关事项（征求意见稿）》，一致性评价将针对化学药品新注册分类实施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，均须开展一致性评价。这标志着一致性评价工作将全面展开。

推进仿制药一致性评价将对制药行业产生重大影响，行业洗牌不可避免，集中度将提升；同时实力较强的CRO企业将直接受益，药用辅料行业转型升级将加快。



新华社图片

海外仿制药监管情况

美国药监局对仿制药的申报以生物等效性为基础，对每个药品制定其生物等效性试验技术指南。严格的监管保证了药品上市后多批次重复生产的质量稳定性。日本1998年开展药品品质再评价工程，采用严格条件下的多条溶出曲线与原研药比较的方法控制仿制药质量，并且用此曲线对上市后药品质量抽查、复核。

1984年通过的《药品价格竞争与专利期补偿法案》确立了美国现代仿制药研发、审评的新模式。此前，仿制药的审批程序与原研药没有区别，要求进行同原研药生产商一样的安全性和有效性试验。该法案极大地简化了仿制药的审批程序，仿制药申请人仅需向FDA提供数据证明该仿制药在药理学上与参照药等同，并提供数据，证明仿制药同参照药品之间的生物等效性，即所谓简略新药申请。该法案是现代仿制药工业领域的里程碑事件，此后仿制药迎来黄金发展时期。

日本于1998年正式推出“药品品质再评价工程”，但并未直接套用美国的制度，而是根据国情基于动态、持续监管的原则，通过全面、细致、严格的体外溶出度试验来对药品的内在品质进行评估。通过“在严格的溶出度试验条件下，在各种介质中均具有较高的、一定的溶出曲线”，来提高药体内外相关性，并倒逼药品生产企业加强对制工艺的研究与改进。经过长期的设计和变更完善最终形成一套科学、严谨、有效的药品质量管控体系，以保证口服固体制剂对于不同患者均能具有较高的生物利用度。

日本这种多条溶出曲线的质控方法在标准上远高于中国及美国对溶出度的要求。

日本仿制药在申报时都要开展生物等效性研究，并提交相关资料，没有豁免机制。实际上日本药品上市批准体系相对封闭，不承认国外的相关实验数据，而是需要重新开展药学、临床双重研究。在开展药品质量再评价过程中发现溶出曲线和临床药效具有高度可推论性，此后申请的口服固体制剂，申请批准时要求进行溶出试验的评价，不再进行单独的质量再评价，而对于上市后药品质量的随机检查复核中广泛采用溶出曲线法。

在日本药品品质评价过程中，并非只针对仿制药，原研药也需要被评价，如果不参与其中，可能不被批准，也无法出现在医疗部门的用药目录中。因此原研厂商都积极参与，主动开展溶出试验。（戴小河）

CRO企业直接受益

目前，已通过新版GMP认证的制药企业有5000多家，除少数研发实力强的药企可以独立完成一致性评价外，大部分药企不具备独立研发和试验能力，需要将此项业务外包给CRO企业。CRO即医药研发外包服务，CRO企业为承担新药研究开发某一部分工作的专门研究机构。

承接生物等效性试验是CRO企业的一个重要业务。通常按项目总报价的3%—5%向药企收取服务费用。CRO品牌度高、生物等效性试验复杂程度高，则收取的费用更高，可能达到8%—10%。

对于CRO企业直接受益的市场空间，按照国信证券的测算，目前药监局共批准了18.9万个文号，其中化学药品11万个，这里面95%以上为仿制药。不过，这18万个文号中，在市场实际有生产销售的批准文

号只有4万—5万个。

按照划定的范围和期限计算，此次一致性评价涉及的文号超过3万个。按照市面上单个仿制药制剂完成一致性评价均价为400万—500万元计算，则理论市场规模约1200亿—1500亿元。考虑到很多品种会主动放弃评价，豁免BE及药理学评价成本波动范围较大，实际可能达不到该规模。

该市场对应的主体包括药企（部分药理学评价）、CRO（部分药理学评价及BE试验的检测服务）和临床试验机构（BE试验及检测服务）三部分。未来三年，CRO行业将受益于一致性评价工作的推进，迎来巨大发展机遇。管理规范、品牌知名度强、有质量优势和规模优势的行业龙头和标杆企业受益更加明显。

药用辅料加快转型升级

药用辅料是影响一致性评价结果的重要因素。药用辅料是药物制剂的基础材料和重要组成部分，在药物制剂中，辅料的用量通常占大部分，在制剂剂型和生产中起着重要作用。

药用辅料在药品中除了赋形、充当载体、提高稳定性外，还具有增溶、助溶、缓释等重要功能，可能影响到制剂的质量、安全性和有效性。仿制药与原研药不等效的一个重要原因，就是辅料的选择不当或质量不达要求。提高辅料标准是仿制药通过一致性评价的重要一环。

监管部门对药用辅料的安全很重视。2013年2月，《加强药用辅料监督管理的有关规定》正式实施，明确要求对药用辅料生产实行GMP管理，大大提高了药用辅料行业的进入壁垒。过去很多化工、食品企业是药用辅料的主要生产商，由于不

具备GMP资质逐步退出药用辅料行业。该规定提出，要实施药用辅料分类管理，对新的药用辅料和安全风险较高的药用辅料实行许可管理，对其他辅料实行备案管理。

在2015版《中国药典》中，针对药用辅料的标准进一步规范化。预计未来监管部门将出台更多政策，加强对药用辅料行业的监管，促进行业升级。

随着仿制药一致性评价工作的开展，对仿制药质量要求的提高将传导至上游的药用辅料行业。2015年国内药用辅料的总产值约380亿元，药用辅料生产企业有近400家，市场集中度不高。今后随着监管制度不断完善，例如备案制度的推行，将使得药用辅料行业的准入门槛逐步提高，集中度将提升。质量标准高、生产规模大的行业龙头将受益。

本公司及董事会全体成员保证公告内容的真实、准确和完整，没有虚假记载、误导性陈述或重大遗漏。新希望六和股份有限公司（以下简称“公司”）董事会根据公司《章程》及相关法律法规、法规规定于2016年3月24日召开第六届董事会第三十次会议，审议通过了《关于召开2016年第一次临时股东大会的议案》，提请于2016年4月13日在成都市高新区世纪城路208号成都世纪城国际会议中心五楼宴会厅召开公司2016年第一次临时股东大会（具体内容请见公司于2016年3月26日刊登在《中国证券报》、《证券日报》和巨潮资讯网（www.cninfo.com.cn）上的《关于召开2016年第一次临时股东大会的通知》【公告编号：2016-25】）。现将本次会议有关事项提示如下：

- 一、召开会议基本情况
- 1、本次股东大会为公司2016年第一次临时股东大会
- 2、会议的召集人为公司董事会，召开事项于2016年3月24日经公司第六届董事会第三十次会议审议通过。
- 3、本次会议符合有关法律、行政法规、部门规章、规范性文件和公司《章程》的规定。
- 4、会议召开日期、时间
- 现场会议召开时间：2016年4月13日（星期三）下午14:00
- 通过深圳证券交易所交易系统进行网络投票的时间为2016年4月13日上午9:30—11:30，下午13:00—15:00。
- 通过互联网投票系统（http://wltip.cninfo.com.cn）投票的具体时间为：2016年4月12日15:00至2016年4月13日15:00期间的任意时间。
- 6、会议召开方式：本次股东大会采用现场表决与网络投票相结合的方式召开。
- 7、会议出席对象
- （1）本次股东大会的股权登记日为2016年4月5日（星期二），于股权登记日下午收市时在中国结算深圳分公司登记在册的公司全体股东均有权出席本次股东大会，并可以书面委托代理人出席并行使表决权；除表决权，该股东代理人不必是本公司股东。
- （2）公司董事、监事及高级管理人员；
- （3）公司聘请的律师。
- 7、现场会议召开地点：成都市高新区世纪城路208号成都世纪城国际会议中心五楼宴会厅。
- 二、会议审议事项
- 1、审议“关于签订日常关联交易框架协议对2016年度日常关联交易进行预计的议案”
- 2、审议“关于发行超短期融资券的议案”
- 3、审议“关于发行中期票据的议案”
- 4、审议“关于对公司2016年度利润分配预案进行预计的议案”
- 5、审议“关于对公司2016年度利润分配预案进行预计的议案”
- （1）本次股东大会的股权登记日为2016年4月5日（星期二），于2016年3月26日刊登的《关于对公司2016年度利润分配预案进行预计的补充公告》，于2016年3月26日刊登的《第六届董事会第三十次会议决议公告》，于2016年3月31日刊登的《关于2016年度日常关联交易进行预计的补充公告》。
- 三、出席现场会议登记方法
- 1、登记时间与地点

- 证券代码：000876 证券简称：新希望 公告编号：2016-27
- ## 新希望六和股份有限公司
- ### 关于召开2016年第一次临时股东大会的提示性公告
- （1）2016年4月12日（星期二）上午9:00至11:30，下午13:00至17:00，登记地点：四川省成都市世纪城国际会议中心576号公司三楼董事会办公室。
- （2）2016年4月13日（星期三）下午13:00至14:00，登记地点：成都市高新区世纪城路208号成都世纪城国际会议中心五楼宴会厅。
- （3）个人股东出席会议的应持本人身份证及股票账户卡办理会议登记手续（同时提交身份证及股票账户卡复印件）；委托代理人应提交本人身份证及复印件、授权委托书、委托入股票账户卡及复印件、委托入身份证复印件并办理会议登记手续。
- （4）法人股东由法定代表人出席会议的，应持本人身份证及复印件、营业执照复印件（盖章）、股票账户卡及复印件（盖章）；代理人出席会议的，应持股票账户卡及复印件（盖章）、法定代表人授权委托书、出席会议人身份证及复印件并办理会议登记手续。
- （5）异地股东可用信函或传真方式登记（信函到达邮戳或传真到达时间应不迟于2016年4月12日下午17:00）。
- 四、参加网络投票的具体操作流程
- 在本次股东大会上，公司股东可以通过深交所交易系统和互联网投票系统（地址为http://wltip.cninfo.com.cn）参加投票，本次网络投票的具体事宜如下：
- （一）通过深交所交易系统投票的程序
- 1、投票代码：380076
- 2、投票简称：希望投票
- 3、投票时间：2016年4月13日的交易时间，即9:30—11:30和13:00—15:00。
- 4、在投票当日，希望投票“昨日收盘价”显示的数字为本次股东大会审议的议案总数。
- 5、通过交易系统进行网络投票的操作程序：
- （1）进行投票时系统开始向投资者“提示”
- （2）在“委托价格”后下填报股东大会议案序号，100元代表总议案，100元代表议案1，200元代表议案2，依次类推。每一议案应以相应的委托价格分别申报。
- 表1 股东大会会议对“委托价格”一览表

议案序号	议案名称	委托价格
总议案	所有议案	100
议案1	关于签订日常关联交易框架协议对2016年度日常关联交易进行预计的议案	100
议案2	关于发行超短期融资券的议案	200
议案3	关于发行中期票据的议案	300
议案4	关于对公司2016年度利润分配预案进行预计的议案	400

（3）在“委托数量”项下填报表决意见，1股代表同意，2股代表反对，3股代表弃权。

表2 议案表决意见对应“委托数量”一览表

表决意见类型	委托数量
同意	1股
反对	2股
弃权	3股

（4）股东对总议案进行投票，视为对所有议案表达相同意见。

在股东对同一议案出现总议案与分议案重复投票时，以第一次有效投票为准。如股东先对分议案投票表决，再对总议案投票表决，则以已投票表决的分议案的表决意见为准，其他未表决的议案以总议案的表决意见为准；如先对总议案投票表决，再对分议案投票表决，则以总议案的表决意见为准。

（5）对同一议案的投票以第一次有效申报为准，不得撤单。

（二）通过互联网投票系统的投票程序

1、互联网投票系统开始投票的时间为2016年4月12日（现场股东大会召开前一日）下午15:00，结束时间为2016年4月13日（现场股东大会结束当日）下午15:00。

2、股东通过互联网投票系统进行网络投票，需按照《深圳证券交易所投资者网络服务身份认证业务指引》的规定办理身份认证，取得“深交所数字证书”或“深交所投资者服务密码”。

- 3、股东根据获取的服务密码或数字证书，可登录http://wltip.cninfo.com.cn在规定时间内通过深交所互联网投票系统进行投票。
- 五、其他事项
- 1、本次会议系统方式：常务设联系人姓名：陈琳、肖楠琳
- 联系电话：028-85200876、85282011
- 传真号码：028-85950022
- 联系地址：成都市锦江工业园区金石路376号
- 电话地址：00876@newhope.cn
- 邮 编：610063
- 2、出席本次股东大会现场会议的股东交通及食宿费用自理。
- 六、备查文件
- 1、公司第六届董事会第三十次会议决议
- 特此公告

新希望六和股份有限公司
董 事 会
二〇一六年四月八日

附件：授权委托书

兹委托 先生/女士代表我单位（个人）出席新希望六和股份有限公司2016年第一次临时股东大会，并授权下列事项对相关议案行使表决权。

议案序号	议案	同意	反对	弃权	备注
1	关于签订日常关联交易框架协议对2016年度日常关联交易进行预计的议案				
2	关于发行超短期融资券的议案				——
3	关于发行中期票据的议案				——
4	关于对公司2016年度利润分配预案进行预计的议案				——

（以上委托意见如果股东不作具体指示，视为股东代理人可以按自己的意愿表决。）

受托人持票数：
受托人持股份数：
受托人姓名：
受托人身份证号：
受托书签发日期： 年 月 日
受托人签名（法人加盖法人单位印章）：