

· 评述 ·

加快仿制药一致性评价步伐，推进医药产业供给侧结构性改革

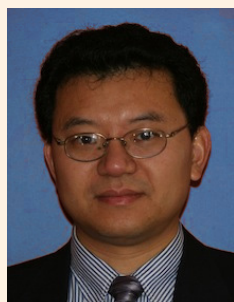
韩军

(聊城大学生物制药研究院, 山东 聊城 252059)

中国是全球第二大医药市场, 根据国家食品药品监督管理局 (CFDA) 提供的统计数字, 至 2015 年我国共有制药企业 5 065 家, 医药工业总产值 2.8 万亿元, 已有的药品批准文号总数高达 18.9 万个, 其中 95% 以上为仿制药, 其市场规模高达 5 000 亿元。但是由于以往批准上市的药品并未进行严格的质量疗效一致性评价, 部分药物的研发与临床研究等环节存在一定问题, 导致有些仿制药在疗效上与原研药有差距, 影响了药物使用的安全性和有效性。2012 年 1 月 20 日, 国务院下发的《关于印发国家药品安全“十二五”规划的通知》中指出将工作重心放在提高药品标准和药品质量上, 将开展仿制药质量一致性评价列入工作要点。2015 年 8 月, 国务院正式印发的《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》中, 大力推进仿制药质量一致性评价工作更是其中一项非常重要的内容。2015 年 11 月 18 日, CFDA 发布了《关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见 (征求意见稿)》的公告, 再次强调了开展仿制药质量和疗效一致性评价的必要性。2016 年 3 月 31 日, CFDA 又发布《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)》的公告, 对一致性评价的内容进行了说明。

相关部门的高度重视极大地推动了我国仿制药质量一致性评价工作的开展。

开展仿制药质量疗效一致性评价的目的是保证价格较低的仿制药能够在临床上替代价格偏高的原研药, 从而减轻社会的医药费用负担, 促进医药产业供给侧结构性改革, 提高中国药企的国际竞争力。一般来讲, 仿制药只有在与原研药治疗等效时才是可以相互替代的, 治疗等效性包括药学等效性和生物等效性两个方面。进行药学等效性研究, 首先需要确定参比制剂, 然后将仿制药与参比制剂进行质量一致性评价, 包括药学指标 (晶型、杂质等) 的比较和固体制剂溶出曲线的比较。参比制剂首选国内上市的原研药品, 若原研药品未在国内上市或有证据证明原研药品不符合参比制剂的条件, 也可选用在国内上市、国际公认的同种药物作为参比制剂; 若原研药品和国际公认的同种药物均未在国内上市, 可选择在欧盟、美国、日本上市并被列为参比制剂的药品。若能够确定参比制剂, 在生物等效性研究中则要求仿制药与参比制剂在相同试验条件下, 给予相同剂量, 其活性成分吸收程度及吸收速度的差异无统计学意义; 若无法确定参比制剂, 则可能需要开展临床有效性试验。



【专家介绍】 韩军: 国家“千人计划”特聘专家, 山东省“泰山学者”特聘教授, 第二军医大学药理学学士, 美国明尼苏达大学药剂学博士, 现任聊城大学生物制药研究院院长, 聊城高新生物技术有限公司总经理, 海藻活性物质国家重点实验室 (青岛) 学术委员、抗体药物与靶向治疗国家重点实验室 (上海) 首席科学家等。韩教授在聊城大学领导建设了山东省抗体制药协同创新中心及山东省纳米药物与释药系统工程技术研究中心, 并任中心主任。目前, 已经有近 6 000 万元的实验室和设备投入及 50 多人的团队 (其中博士共 23 人), 致力于将此平台建设成为具有国际水平的药物制剂研发和产品开发平台。技术平台包括物理药学、纳米药物、冷冻干燥、热熔挤出、结晶工艺、口崩制剂、缓释制剂和大分子蛋白制剂等; 目前与多个公司合作开展仿制药质量一致性评价工作。韩教授在美国工作 20 多年, 曾就职于赛诺菲、辉瑞、雅培、诺华、梯瓦等国际制药企业, 主持和参与了几百个药物成药性评审、技术改造及创新制剂项目, 管理开发了上百个仿制药及创新剂型产品并报批到美国和欧洲医药管理审批机构。曾先后被美国药学会及世界著名药厂多次嘉奖, 包括雅培公司药物研发部 (PARD) 授予的创新奖和团队合作奖; 美国制药科学家协会 (AAPS) 授予的制药技术研究奖 (EM Industries Sponsored)、药物传递和技术奖 (P&G Sponsored) 等。1994 年起至回国前为 AAPS 的处方前研究委员会成员。曾任位于波士顿的美中生物医药协会 (CABA) 创会会长和首届董事会主席。

我国制药企业数量庞大，但研发水平参差不齐，仿制药质量疗效一致性评价的开展可提高仿制药质量，实现制药企业的“优胜劣汰”。一致性评价给制药企业带来了前所未有的机遇和挑战，充分利用好这个机会可以使企业充分提升研发水平，反之则有可能陷入困境甚至面临倒闭的危险。对于制药企业和研发人员而言，这一任务艰巨而又紧迫。本期“仿制药一致性评价”专题刊出的2篇文章分别从药物经济学角度和制剂技术层面对一致性评价研究策略进行了论述，具有较好的参考价值。

1 一致性评价经济性研究

目前，进行一个仿制药质量疗效一致性评价的费用可能高达1 000万元人民币甚至更多，因此不是所有企业都能承担得起其所有产品的一致性评价，这就要求企业进行综合的风险评估并作出科学合理的选择，决定哪些产品需要做、哪些产品优先做；此外，企业还需要预估仿制药一致性评价完成后产品的销售额和利润将会发生什么样的变化。暨南大学南方药物经济学与卫生技术评估研究中心蒋杰教授在《药物经济学在仿制药一致性评价中的运用》一文中，对一致性评价中的药物经济学问题进行了探讨，并在如何应用经济学模型为企业开展一致性评价作决策、如何通过药物经济学研究改善公众对仿制药的认知、如何采用药物经济学方法合理确定一致性评价后仿制药与原研药的价格定位等方面给出了看法与建议，这篇文章对企业在选择产品进行一致性评价方面具有一定的指导作用。另外，企业还需要从原研参比制剂的选择与解析（反向工程分析）、原料药和辅料的购买及研究、制剂研究需要的技术和平台、中试放大及生产工艺所需的设备和条件、临床研究的难易程度等方面进一步分析研究，以更全面地控制风险。

2 一致性评价技术性研究

中国药科大学药物一致性评价重点实验室张尊建教授及其团队在《氯雷他定片剂一致性评价研究方法》一文中，对氯雷他定片剂的一致性评价研究方法进行了总结，并对有待解决的共性问题进行了讨论。张教授对

参比制剂的选择与要求进行了详细的介绍，在氯雷他定片品种概述中考察了原料药的物理化学性质及生物药剂学分类，详细描述了原辅料相容性研究的实验设计和步骤，并结合原研药的处方信息确定了仿制药的处方和工艺。在氯雷他定片剂的药学指标比较研究中，张教授对药物活性成分（API）的晶形和杂质进行了全面的分析研究，并针对性地制定了仿制药的杂质标准。通过对氯雷他定片剂的溶出曲线比较研究和生物等效性试验的分析，还确定了用于溶出曲线考察的3种溶出介质，并就生物等效性试验的内容和方法进行了分析讨论。文章在最后总结了氯雷他定片剂一致性评价研究中应该加以考虑的重要问题，这些问题同样也是其他品种仿制药在开展一致性评价工作时需要关注的。本文内容详细，逻辑清晰，是制药企业开展仿制药质量疗效一致性评价时非常值得参考的一篇文献。

3 展望

开展仿制药质量疗效一致性评价可以推进医药产业供给侧结构性改革，对于促进结构调整、产业升级、推动药物制剂国际化、加快建设医药产业强国有着重要意义。要做好药物一致性评价工作需要药物制剂研发体系的规范化（国际水平）和规模化（完整体系）。药物研发的规范化要求具有丰富国际研发经验和本土研发经验的团队、拥有国际先进的研发仪器设备的研发平台、对原研产品（参比制剂）的深入了解、对原料药和辅物理化性质的深入研究、对生产工艺及设备的掌控，以及拥有符合GMP/cGMP要求的研发生产体系；而药物研发的规模化则要求制药企业具有对参比制剂、原料药和药用辅料进行逆向工程研究和处方前研究的能力，拥有实验室、中试车间与能够和生产基地配套的设施，以及长期合作的临床研究机构和平台。目前，国内能达到这些要求的研发机构和制药企业还不太多，相关单位应当以此为契机，积极响应政府部门对提升药品质量的要求，完善自身GMP建设、加强技术管理和投入、引进高技术人才和先进技术，向国际企业学习。随着我国仿制药质量一致性评价程序及技术体系的不断完善，进一步提高仿制药的质量以实现与原研药在临床上的可替代性指日可待。