

基于质量源于设计理念的仿制药一致性评价

徐昕玥, 梁毅* (中国药科大学, 南京 211198)

摘要 目的: 为我国仿制药一致性评价工作提出建议。方法: 根据质量源于设计理念的基本原理, 借鉴其在仿制药研发中的实践经验, 对我国仿制药一致性评价存在的困难进行分析, 提出建议。结果与结论: 基于质量源于设计的理念, 可以显著提高仿制药质量和申报材料的规范性, 提升监管和审评效率。借助于质量源于设计的应用, 在产品开发阶段就设计好稳定、高效的工艺流程, 为临床生物等效性验证奠定坚实的基础, 有利于实现仿制药与原研药质量的“一致性”和“临床替代性”。

关键词: 仿制药; 一致性评价; 质量源于设计; 申报材料; 审评效率

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2017)11-1233-04

doi:10.16153/j.1002-7777.2017.11.002

Consistency Evaluation of Generic Drugs Based on Quality by Design

Xu Xinyue, Liang Yi* (China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

Abstract Objective: To provide suggestions for consistency evaluation in China. **Methods:** According to the basic principle of “Quality by Design” and its practical experience in the research and development of generic drugs, the difficulties in the consistency evaluation of generic drugs in China were analyzed and some suggestions were put forward. **Results and Conclusion:** The quality of generic drugs and the standardization of application materials could be significantly improved based on the concept of “Quality by Design”, while the efficiency of regulation and evaluation were promoted. Moreover, a stable and efficient process flow was designed in the product development phase based on the application of “Quality by Design”, and a solid foundation for clinical bioequivalence validation was laid, which is conducive to realizing the “consistency” and “clinical substitution” between generic drugs and original drugs.

Keywords: generic drugs; consistency evaluation; quality by design; application materials; efficiency of evaluation

我国是仿制药大国, 作为全球第二大的医药消费市场, 截至2017年9月, 我国有7000多家药品生产企业, 药品批准文号总数达16.5万个^[1], 临床使用的大部分药品为仿制药, 仿制药在保障国民生命健康和推动我国医疗卫生事业发展中发挥了不可替代的作用。然而由于多种原因, 国产

仿制药的质量参差不齐, 与原研药相比还存在一定差距。为提高仿制药质量, 国务院办公厅发布了《关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》^[2] (国办发[2016]8号), 要求在2018年底之前, 完成2007年10月1日前批准的国家基本药物目录中化学药品仿制药口服固体制剂的一致性评

基金项目: 江苏省教育厅人文社科基金 (编号 2013SJD630129)

作者简介: 徐昕玥, 硕士研究生; 研究方向: 药品注册, 药品质量管理

通信作者: 梁毅, 教授, 研究生导师; 研究方向: 药品注册, 药品质量管理; E-mail: ly606@sohu.com

价。开展仿制药质量和疗效的一致性评价,有利于提高公众用药的安全性和有效性,推动医药行业供给侧结构性调整,促进医药产业国际化,使我国由制药大国发展为制药强国。

1 仿制药一致性评价的背景

1.1 药品质量的内涵

在我国,药品质量合格的内涵是检验符合相关标准。2015年4月颁布的《药品管理法》^[3]第十二条规定:“药品生产企业必须对其生产的药品进行质量检验;不符合国家药品标准或者不按照省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门制定的中药饮片炮制规范炮制的,不得出厂。”

美国质量管理专家朱兰^[4]提出了“质量即适用性”的观点,强调质量不能仅从标准的角度出发,只看产品或服务是否符合标准规定;而是要从顾客出发,看产品或服务是否满足顾客的需要以及满足的程度。由此可见,质量概念的内涵并不仅仅限于“符合性质量”;更应关注“适用性质量”。特别是对于药品来说,有时按照质量标准“检验合格”,却难以检出不合格原料制成的成品,也难以保证药品的疗效。面对药品质量内涵的深刻变化,我国药品监管部门与时俱进,不断完善法律法规,探索通过开展仿制药质量和疗效的一致性评价,进一步提升仿制药的质量。

1.2 仿制药一致性评价的内涵

仿制药质量和疗效一致性评价是指对已经批准上市的仿制药品,要求其在质量和疗效上与原研药一致,在临床上与原研药可以相互替代。“一致性”不仅要求化学等效,而且要求生物等效、治疗等效^[5]。

美国、日本等国家也都经历了仿制药一致性评价过程。1962年,美国国会通过药品修正案,首次提出药品不仅要“安全”,还必须“有效”^[6]。日本药品质量再评价最早可追溯到1971年,其再评价的对象不仅包括仿制药,也包括新药^[7]。纵观美国和日本仿制药一致性评价的发展历程可以看到,一致性评价工作并非一朝一夕可以完成,需要持续进行:美国从首次开展此项工作至今已有50多年;日本也已开展了45年,至今仍在进行。

1.3 我国仿制药现状与存在的问题

我国制药产业经过多年发展,已取得长足进步,但还存在部分仿制药重复开发严重、质量标准

较低、药品疗效不确切等现象。我国药品研发、生产和管理水平与发达国家存在一定差距,与国外原研药相比,我国仿制药的制剂工艺水平仍需提高。在临床实践中,国产仿制药与原研药在疗效上存在差异;甚至同一品种的仿制药,不同生产企业之间也存在疗效差异^[8]。我国仿制药质量亟需从“符合性质量”向“适用性质量”转变。

2 一致性评价工作面临的困难

2.1 品种众多,工作量大

我国仿制药生产企业和品种众多,凡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年年底前完成一致性评价,涵盖289个基本药物品种^[9],涉及上万个批准文号及上千家生产企业,工作量巨大。

2.2 制药企业的压力大

除了少部分生物药剂学分类系统(BCS)Ⅰ类和Ⅲ类的药物可以豁免生物等效性试验之外,绝大多数都需要做生物等效性研究,甚至很多药物由于未能找到参比制剂需要做临床研究。据相关机构测算,目前药品生产企业委托合同研究组织(CRO)完成单个仿制药评价的报价约为500万元,其中药理学指标比较研究与溶出曲线比较研究为100万~300万元,生物等效性试验为100万~150万元,对于大部分企业来说成本巨大。

不能通过仿制药一致性评价的品种,将被注销药品批准文号,届时会有一批药品退出市场。例如,美国在1971年启动生物等效性评价后的10年间,淘汰了6000个品种^[6]。由此可以预见,仿制药一致性评价将触及相当一部分制药企业的利益,行业将面临大规模的供给侧调整。

3 基于质量源于设计理念的一致性评价

3.1 质量源于设计理念概述

对药品质量的控制曾经历了从“检验决定质量”到“生产决定质量”模式的转变。2001年,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)将“质量源于设计”(quality-by-design, QbD)的理念引入药品管理。QbD是一个系统的药品开发方法,它强调制定目标产品的质量概况,在质量风险管理的基础上对产品和工艺进行良好的理解和控制,消除因药品及生产工艺设计不合理对产品质量带来的不利影响。

QbD理念认为,药品质量不是检验出来的,而是通过科学的设计得以保障和实现的^[10]。

3.2 质量源于设计是仿制药一致性评价的有效工具

1) 有利于研发。缺乏正确的流程是制约仿制药一致性评价的重要因素之一。在一定时期内,仿制药研发是基于简单实验来确定初步的处方和工艺,缺乏规范的研发流程。通过研究分析参比制剂和原料特性,考察其关键的质量属性(Critical Quality Attributes, CQAs, 指直接或间接影响物质安全、鉴别、强度、纯度的物理、化学、微生物方面的特性)与原辅料和工艺参数的关联性,确定正常的操作空间,在研发阶段就设计好稳定、高效的工艺流程,有利于提高仿制药生物等效性试验(BE)的通过率。

2) 有利于生产。在规范的操作空间生产,严格控制原辅料和中间体的关键属性和关键工艺参数,从源头上控制最终产品的质量;关注产品质量属性的形成过程,而非仅仅是实验室的检验结果,以确保产品质量的可持续性。

3) 有利于监管。目前,我国药品检验的主要目的还不是反映药品的品质,而是说明药品符合注册标准。基于QbD理念,药监部门可以有地放矢,重点监管原辅料和中间体的关键属性、关键工艺参数,从而提高监管效率。

4) 有利于审评。详细、系统地研究原研药和仿制药CQAs与原辅料、工艺参数的关联性,确定正常的操作空间,有利于提升仿制药的质量和申报资料的规范性,提高通过审评的可能性。

3.3 质量源于设计理念在一致性评价中的运用

由于历史与国情等各方面的原因,我国一些仿制药获批上市时开展的临床试验成功率高于国际水平。随着国家食品药品监督管理总局(CFDA)所要求的临床试验规范化和监管力度的大幅提升,如何通过前期深入完整的药学研究来提高后期临床试验的成功率,是企业面临的重要问题。质量源于设计理念在一致性评价中的运用主要分为以下步骤^[11-13]。

3.3.1 根据参比制剂确定目标产品的质量概况和质量参数

产品的质量概况(Quality Target Product Profile, QTPP)是指对药品质量特征的前瞻性总结,确保药品的预期质量,兼顾药品的安全性和有效性。

根据QbD理念,进行仿制药一致性评价之前应充分研究参比制剂的理化性质,通过产品说明书、专利文献和倒退工序,得出参比制剂的组分,全面掌握参比制剂的固有属性而非简单的质量标准。通过对参比制剂的特征描述和目标产品质量概况的研究,分析出仿制药的质量参数。

3.3.2 确定产品的关键质量属性、关键工艺参数与关键物料属性之间的关系

关键质量属性(Critical Quality Attributes, CQAs)指物质(药品或活性成分)具备的直接或间接影响其安全、鉴别、强度、纯度的物理、化学、微生物方面的特性。关键工艺参数(Critical Process Parameters, CPPs)是经评估有可能影响产品质量或工艺有效性的工艺参数。关键物料属性(Critical Material Attributes, CMAs)是某种物料(起始物料、试剂或中间体)的物理、化学、生物学或微生物学的性质,应当有适当的限度、范围和分布。

有效的质量风险分析能够识别药物研发和生产阶段潜在的质量问题并加以控制,从而保证药品质量;还有助于监管部门和一致性评价企业更加科学、有效地进行风险决策。企业可以根据药品的剂型特点、风险等级、原料药及辅料特性等情况,以及同类产品研发和生产经验,来确定影响药品质量的高风险因素。对于口服固体制剂而言,其安全性和有效性的风险主要来源于活性药物成分、辅料、配方和工艺、设备、包装材料等。识别到影响药品质量的高风险因素,企业必须对原料药和辅料等起始物料的关键质量属性、关键工艺参数等要素进行深入研究。在选择原料药时,应考察其溶解性、水分、粒度、晶型、生物活性和渗透性等可能影响药物生物利用度的理化特征和生物学特征;在选择辅料时,要考察原料与辅料之间的相容性。在生产工艺研发方面,通过各种质量参数对于产品安全性和有效性的影响程度,对每个工艺步骤进行评估,识别影响最终产品质量的关键工艺参数并进行监控^[14]。

3.3.3 研发生产工艺的设计空间

设计空间就是已被证明的稳健可靠的物料及工艺变量参数及其交互作用的多维组合,反映了关键质量属性和关键工艺参数的相互作用。建立设计空间是仿制药质量控制的重要保障。

在对产品和工艺深入理解的基础上,通过研究工艺参数与CQAs之间的相互关系,确定关键工艺步骤及关键工艺参数的变化范围,为确立“设计空间”提供科学数据。通过工艺稳定性研究,评估工艺能力是否能可靠地生产出符合预期质量要求的产品,将试验研究中确定的多因素操作区间定为设计区间,使关键物料属性和工艺参数置于“设计空间”内,即生产中可接受的操作范围,保证生产出的药品质量与原研药一致并可持续。

3.3.4 实行全面质量控制,持续生产高质量的产品

全面质量控制的要素包括实时监控工艺性能和产品质量、校正和预防措施、变更管理、产品质量回顾等。实施全面质量控制,使产品时刻处于受控状态,通过实时跟踪和监测关键工艺参数,及时发现异常工艺并进行调整。由于在产品开发过程中对于引起工艺异常的可能因素已经有了充分了解,可以高效地找出引起工艺异常的原因并提出改进措施^[15]。

对产品整个生命周期—研发、技术转移、商业化生产和产品停产等各个阶段实行全面质量控制,能够有效地生产出符合质量标准的药品,降低产品整个生命周期的生产成本,保证生产能力持续稳定。

4 结语

基于质量源于设计的理念,可以显著提高药品质量和申报材料的规范性,提升监管和审评效率。借助于质量源于设计的应用,在产品开发阶段就设计好稳定、高效的工艺流程,为临床生物等效性验证奠定了坚实的基础,有利于实现仿制药与原研药质量的“一致性”和“临床替代性”。

参考文献:

- [1] 国家食品药品监督管理总局. 数据查询[EB/OL]. [2017-06-18]. <http://qy1.sfda.gov.cn/datasearch/face3/dir.html>.
- [2] 国务院. 国办发[2016]8号 关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见[S]. 2016.

- [3] 中华人民共和国药品管理法[J]. 中华人民共和国公安部公报, 2015, (4): 32-41.
- [4] 王大为. 适用性: 质量概念之魂[J]. 中国技术监督, 2000, (11): 61-62.
- [5] 余珊珊, 张正付, 李正奇. 仿制药一致性评价现状调查及对策[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 20(1): 118-120.
- [6] 林兰, 牛剑钊, 许明哲, 等. 国外仿制药一致性评价比较分析[J]. 中国新药杂志, 2013, (21): 2470-2474.
- [7] 郑洁, 陈玉文. 日本药品品质再评价工程对我国仿制药一致性评价的借鉴[J]. 中国药业, 2014, (18): 6-7.
- [8] 牛剑钊, 林兰, 马锐, 等. 我国仿制药研究及监管现状[J]. 中国新药杂志, 2014, (1): 6-10.
- [9] 国家食品药品监督管理总局. 2016年第106号公告 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[S]. 2016.
- [10] 仲小燕, 梁毅. 实施“质量源于设计”的五个关键因素[C]// 中国药学会药事管理专业委员会年会暨“十二五药事管理学科发展与药品监管工作建设”学术研讨会, 2011: 14-17.
- [11] Zhang L, Mao S. Application of Quality by Design in the Current Drug Development[J]. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2016, 12(1): 1-8.
- [12] Yu L X, Amidon G, Khan M A, et al. Understanding Pharmaceutical Quality by Design[J]. Aaps Journal, 2014, 16(4): 771-783.
- [13] 刘理文. QbD在仿制药工程的应用路径设计[D]. 厦门: 厦门大学, 2014.
- [14] 王明娟, 胡晓茹, 戴忠, 等. 新型的药品质量管理理念“质量源于设计”[J]. 中国新药杂志, 2014, (8): 948-954.
- [15] 梁毅. GMP教程[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 169-179.

(收稿日期 2017年8月26日 编辑 王萍)