

# 从质量管理角度看药品的一致性评价

沈启雯, 梁毅\* (中国药科大学, 南京 210009)

**摘要** 目的: 探讨实施药品质量一致性评价工作的方法, 使一致性评价真正发挥提高仿制药质量水平的作用。方法: 基于质量管理的核心理念, 从仿制药的原辅料、处方、工艺流程、最终产品和生产线5个方面入手, 实现仿制药与原研药过程控制的一致性。结果: 我国要全面提高仿制药的质量, 开展仿制药与原研药的一致性评价, 这对于保障药品安全、有效、质量可控有着十分重要的意义。结论: 药品的安全性和有效性一直是公众关注的热点问题。仅通过溶出度试验来判断仿制药的安全有效存在一定的局限性, 应当将GMP理念引入一致性评价工作中, 全方位地保证仿制药与原研药具有相同的安全性和有效性。

**关键词:** 一致性评价; 仿制药; 质量管理; 药品生产质量管理规范

中图分类号: R95; R954.2 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2017)11-1229-04

doi:10.16153/j.1002-7777.2017.11.001

## Consistency Evaluation of Drugs from the Perspective of Quality Management

Shen Qiwen, Liang Yi\* (China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

**Abstract Objective:** To explore the method to implement the consistency evaluation of drugs to make sure that the consistency evaluation really plays the role of improving the quality of generic drugs. **Methods:** Based on the core concept of quality management, five aspects of generic drugs including raw materials, producing prescription, technological process, final products, and the production line were analyzed to achieve consistency of process control between generic drugs and original drugs. **Results:** China should comprehensively improve the quality of generic drugs and carry out the consistency evaluation of generic drugs, which is very important for ensuring the safety, effectiveness and controlled quality of drugs. **Conclusion:** The safety and effectiveness of drugs have always been a hot issue of public concern. It is not reliable to judge whether the generic drugs are safe or effective only by the dissolution test. GMP concept should be introduced into the consistency evaluation in order to fully guarantee that generic drugs have the same safety and effectiveness as original drugs.

**Keywords:** consistency evaluation; generic drug; quality management; good manufacturing practice

我国是仿制药大国, 国家规定, 仿制药应当与被仿制药具有同样的活性成分、给药途径、剂型、规格和相同的治疗作用。但是, 我国在药品研

发、生产和管理水平方面与发达国家仍有一定差距。一种药品有众多医药企业生产, 药品的质量参差不齐。仿制药作为我国临床用药的主体, 其质量

基金项目: 江苏省教育厅人文社科基金 (编号 2013SJD630129)

作者简介: 沈启雯, 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

与公众用药的安全性和有效性息息相关。

### 1 仿制药一致性评价的研究背景

在实际生产中,仿制药企业可以仿制原研药的处方,但却不可能完全仿制原研药的工艺和质量标准,所以仿制药与原研药、不同来源的仿制药与仿制药之间会存在一定的差异,这些差异主要体现在药品疗效上,这是由于药品的生物等效性(BE)不同造成的。国内有些仿制药并没有进行此类问题的深入研究,虽然其药品质量符合标准规定,但实际疗效与原研药相比可能存在一定的差距<sup>[1]</sup>。

有学者<sup>[2]</sup>认为,随着我国仿制药质量一致性评价工作的开展,适应我国产业现状的仿制药评价方式、仿制药再注册、仿制药使用监管等方面的制度机制将不断完善;通过借鉴国外管理的经验和质量源于设计的研究理念,制定适应我国国情的相关政策,仿制药的质量必将得到全面提高。

开展仿制药的一致性评价,表明我国正在从源头上控制药品质量,对制药行业的发展意义十分重大。原研药的疗效有其临床试验证明<sup>[3]</sup>;而仿制药企业则需要提供证据证明该仿制药和原研药在生物等效性上是一致的,最可靠的方法就是进行生物等效性试验。所以,理解仿制药一致性评价的内涵,做好生物等效性试验是目前企业的工作重心。

## 2 国内外仿制药监管情况对比

### 2.1 日本仿制药一致性评价的情况

日本的仿制药市场占比较低,由于社会老龄

化问题日趋严重,为了降低国民医药费用负担,日本政府正在提高仿制药的使用率。面对仿制药疗效等一系列问题,日本形成了一套相对完善的药品注册审评体系<sup>[4]</sup>。当企业提出对原研药进行仿制申请时,其必须符合原研药溶出度的要求,并必须满足生物学等效性的要求<sup>[5]</sup>。这使得日本仿制药品的质量和疗效得到了有效保障。

### 2.2 我国仿制药一致性评价的情况

我国于2013年正式开展仿制药一致性评价工作。相比发达国家,我国开展生物利用度和生物等效性方面的研究起步较晚。在评价方法上,我国借鉴了日本的做法,采用溶出度试验作为质量一致性评价的手段。溶出度试验是大多数仿制药上市之前必须进行的研究,试验模拟药物的药动学过程,借此评估仿制品与原研产品治疗作用的一致性。虽然药品的疗效是最为关键的属性,但仿制药的质量是集疗效、用药安全性、质量可控性于一体的。从这个层面上看,现行的试验方法对仿制药的评价并不充分,导致医疗机构临床用药以及患者在购买药品时可能用到与原研药生物不等效的药品<sup>[6]</sup>,有可能影响用药的安全性和有效性。我国目前出台的仿制药一致性评价政策正是对仿制药市场进行规范,提高公众用药安全性和有效性的重要举措。

### 2.3 国际仿制药监管政策与我国的对比分析

国际先进的仿制药监管政策主要特点与我国的情况对比<sup>[7]</sup>,具体见表1。

表1 国际仿制药监管政策与我国的对比分析

比较项目	国际仿制药监管	中国仿制药质量一致性评价
仿制药法律定义	仿制药应符合其参照药和其临床数据	符合药品质量标准
参照药的确定	以法律授权的文件形式,由法律确认	由企业申请,申请文件由专家评议,最后行政审批
确保仿制药质量和疗效一致的方法	通过与原研药对比,进行生物等效性试验	使用体外溶出度方法
体外溶出方法的意义	仅为药学研究的方法之一	为一致性评价的主要方法
免除生物等效的情况	由法律明文规定的特例	普遍适用

## 3 基于质量管理的药品一致性评价

### 3.1 我国仿制药一致性评价存在的不足

近年来出现的“甲氨蝶呤事件”“毒胶囊事

件”等暴露出部分药品生产企业不能严格执行《药品生产质量管理规范》(GMP);但是,按照现行的质量标准抽检,其药品是合格的。可见,将仿制

药品整体的安全性和质量评估纳入一致性评价体系是十分必要的。

牛剑钊<sup>[8]</sup>指出,我国现行的仿制药一致性评价办法存在一定缺陷,如溶出度试验区分能力不足等;除此之外,还应加强对原辅料、处方、工艺等环节的管理和评估。

原辅料、工艺和生产等环节是我国仿制药行业的弱点。在仿制药研发政策中,要求仿制药在原辅料的来源、工艺、生产等环节与原研药一致,然后通过临床试验证明仿制药与原研药具有生物等效性,进而确认仿制药产品的安全性和有效性。但在实际研发过程中,仿制药在原辅料、工艺、处方等环节很难做到与原研药完全一致,例如有学者研究<sup>[9]</sup>发现,国内仿制药处方中的甘油能与布洛芬形成2种新杂质。由此不难看出,仿制药和原研药的一致性评价应该贯穿于药品的整个生命周期,与原辅料、处方、工艺、包材等息息相关,而这些环节仅用溶出度试验是无法确保的。

### 3.2 基于GMP理念的一致性评价

GMP理念在于持续和稳定地保证药品质量,持续稳定的要求涉及药品生产的完整生命周期,包括物料及其供应商、产品处方和工艺、设备、操作规程、检验方法等。

GMP关于风险控制的理念对于仿制药的一致性评价有着重要意义。首先,应确定产品在整个生产周期中存在的高风险因素<sup>[10]</sup>;然后,有针对性地进行检查和控制,最大程度地保证药品生产各生命周期的一致性。为了更加全面地考虑仿制药与原研药的一致性,深入理解生产周期的高风险因素并进行有效控制,是产品研发和生产中最为关键的环节。

GMP对于药品一致性评价的作用可以从原辅料、生产处方、工艺流程、最终产品和生产线这5个方面<sup>[11]</sup>体现。

#### 3.2.1 从原辅料的角度分析

从原辅料的角度来看,原辅料的各个细节对药物的最终效果都有十分重大的影响。例如,不同的供应商提供的原料可能产生不同的杂质、原料药的粒度也可能不同。这些都是影响药物安全性的潜在因素。因此,药品的一致性评价应当从仿制药的原辅料就开始控制,应使用与原研产品一致或符合人用药品注册技术要求国际协调会议(ICH)要求

的产品。企业可以通过对原辅料进行技术分析,并且对供应商的资质进行审计,确保供应商提供的原料符合要求。

#### 3.2.2 从药品的处方角度分析

药品处方也是仿制药生产中的关键因素,它关系到主药和各种辅料的相容性,直接影响药品的安全性和有效性。仿制药的一致性评价不能仅仅要求体外溶出度的结果相同;而应关注药品成分配比本身与原研药的异同,仿制药的处方应当与原研药保持高度一致性,配比上没有显著性差异,并且符合国家相关技术指导原则的要求。

#### 3.2.3 从产品的工艺过程角度分析

工艺过程的控制也十分关键。仿制药生产企业首先要做到的就是工艺稳定,即稳定地生产出符合要求的药品且没有不可控的杂质或异构体产生。杂质和异构体是药品安全性和有效性可控的最大影响因素。因此,企业应当运用各种方法,确保生产过程中工艺的稳定性。在整个生产过程中,严格遵守GMP要求,以原研药企业的生产工艺标准为对照,保证药品在工艺流程中和原研药采用相同的标准。

#### 3.2.4 从最终产品角度分析

对于最终产品,仿制药可能产生安全性和有效性问题,如重金属和残留溶剂的风险等,企业可以通过气相、液相等手段进行检测,并且对杂质进行充分研究。仿制药企业应确保生产药品中的毒性物质符合ICH的要求,已知的杂质应不高于原研产品,仿制药中产生的新杂质应当符合ICH的要求。

#### 3.2.5 从仿制药生产线角度分析

对于生产线的要求,仿制药企业的最低标准应当符合GMP要求,控制所有可能影响药物安全性的因素。使仿制药和原研药的生产线得到一致性的基本保障。

## 4 结论

仿制药一致性评价是我国药品监管的重要任务,也是提高药品质量的有效手段。一致性评价和贯彻新版药品GMP同样重要。GMP是确保药品生产过程按照批准的生产工艺和质量标准生产;而对于药品的一致性评价,如果仿制药和原研产品所批准的生产工艺和质量标准基本相同,就可以保证生产出来的药品与原研药等效,保证药品具有相同的安全性和有效性,能够解决相同的临床问题。因此,

仿制药企业在整个生产过程中各控制因素都与原研药的生产过程控制相符,那么仿制药与原研药的一致性就毋庸置疑了。

#### 参考文献:

- [1] 郁庆华. 我国仿制药与原研药的一致性评价[J]. 上海医药, 2013, (5): 35-37.
- [2] 牛剑钊, 刘佳, 李茂忠, 等. 日本仿制药品质量一致性再评价介绍及对我国的启示[J]. 中国药事, 2013, (4): 429-431, 440.
- [3] 许明哲, 牛剑钊, 陈华, 等. 浅谈仿制药质量一致性评价过程管理的原则及政策依托[J]. 中国新药杂志, 2013, 21: 2475-2478.
- [4] 胡欣, 金鹏飞. 仿制药和专利药临床疗效差异的技术思考[J]. 中国新药杂志, 2012, (6): 601-604.
- [5] 谢沐风. 简介日本“药品品质再评价”工程(溶出度研究系列一)[J]. 中国药品标准, 2005, (6): 42-46.
- [6] 强桂芬, 韩静, 杨漫, 等. 仿制药上市后生物利用度监测与再评价[J]. 中国药学杂志, 2011, 16: 1290-1292.
- [7] 冯毅, 朱波. 关于我国仿制药质量一致性评价的研究及建议[J]. 中国新药杂志, 2016, (1): 19-26, 41.
- [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] 鲍实, 胡敏, 孙海宁, 等. 布洛芬软胶囊的有关物质研究[J]. 药物分析杂志, 2015, (1): 97-102.
- [10] 马郑, 于本涛, 张艳华. 基于风险控制理念的口服仿制药一致性评价[J]. 中南药学, 2015, (6): 663-666.
- [11] 梁毅. GMP教程[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 56-58.
- [12] 张宁, 平其能. 浅谈我国仿制药研发与评价面临的理念挑战[J]. 中国药学杂志, 2010, (11): 872-875.

(收稿日期 2017年8月26日 编辑 王萍)