

我国的仿制药企业研发生产状况、监督理念都还有很多不足的地方,盲目地照抄“一报一批”并不合理。

更何况,国内的仿制药发展曾遭遇诸多问题,至今饱受诟病,如仿制药过滥、仿制药品质不高、产品有效性不一致等。现在国家正在对2007年以前的仿制药上市后的质量进行一致性评价,就是在补以前的漏洞。



仿制药报批之惑

■本报实习生 李勤

随着中国仿制药产业的发展和仿制药技术的日益进步,仿制药审批到底应采取“一报两批”,还是借鉴美国的“一报一批”?业内人士一直颇有争议。

近日,《中国科学报》特意走访了相关业内专家,发现与之前媒体报道所坚持“一报一批”呼声相反,业内专家仍坚持“一报两批”的做法。他们觉得,国内仿制药审批简单地实行“拿来主义”,借鉴“一报一批”的时机尚未成熟。

争议何来

根据我国现行的药品注册管理规定,仿制药注册申请要经过药物临床研究的申报与审批和药品生产上市的申报与审批。仿制药进行生物等效性实验(BE)需要事先获得国家食品药品监督管理局(CFDA)的批准,同时在等效性研究开展之前实施生产现场检查,即仿制药要面临的“一报两批”。

而按照美国食品药品监督管理局(FDA)对仿制药研发所做的相关规定,仿制药的注册申请采用“一报一批”的简化程序,即申请人按照要求完成BE证明仿制药和原研药生物等效性后提出注册申请(ANDA申请),一并提交药学研究、生物等效性以及包装标签等资料,人体生物等效性试验则不需要FDA的批准。

采访中,记者搜集了业内人士的意见,他们对“一报两批”颇受争议的地方主要集中在两点。其一,对于申报的药厂来说,在申请受

理时并未完成生物等效性研究,这意味着仿制药的处方工艺并未最终确定。此时投入大量监管资源开展生产现场检查的目的性不明确,而申请人为了应对生产现场检查,也需要投入大量人力、物力针对尚未定型的处方工艺开展工艺放大研究。一旦等效性临床试验失败,必须再次进行申报审批,浪费了大量人力物力。

其二,部分业内人士认为当前仿制药发展已趋于良性。仿制药进行生物等效性试验如果需要CFDA审批才能进行,降低了研发效率,是对仿制药研发过程的生硬割裂,因此“一报两批”不利于仿制药的发展,应该实行“一报一批”。

针对第一个争议,CFDA已于去年11月作出反应,下发《药品注册管理办法》修正案(草案)征求意见稿,将仿制药生产现场检查调整到完成临床试验和技术审评后,上市许可前进行,但是在仿制药申报时沿用“一报两批”的方式。

“这一调整有利于药企申报仿制药的工作。”广东环球制药有限公司研发总监袁春平直言。

但在一些对仿制药发展持更积极乐观态度的人士看来,此举并没有太大的改变。

时机还未成熟

相比那些支持“一报一批”的乐观人士,华中科技大学药物临床试验伦理委员会名誉主

任、临床药理学教授曾繁典却持有相反观点。他并不认为仿制药“市场”已经到来。

“现在盲目地照抄‘一报一批’不合理,我国的仿制药企业研发生产状况、监督理念都还有很多不足的地方。国内的仿制药发展也曾遭遇诸多问题,至今饱受诟病,如仿制药过滥、仿制药品质不高、产品有效性不一致等。现在要对2007年以前的仿制药上市后的质量进行一致性评价,就是在补以前的漏洞,浪费了很大的人力、物力。”曾繁典说。

今年2月,CFDA发布《仿制药质量一致性评价工作方案》,全面启动对2007年10月1日前批准的仿制药的一致性评价,力争经过5年努力,药品标准和药品质量能得到大幅提高。

“一致性再评价是从药剂学的基本工作做起,对过去的弥补,工作量很大。这说明对仿制药的审批要保持很谨慎的态度,要保证仿制药是高品质的仿制,保障仿制药的药学质量。这是结合国情的做法,故现阶段国外的经验不能照搬。”曾繁典认为。

此外,一位不愿意透露姓名的业内人士还表示,目前仿制药在审批过程中的资料,还可能涉及到造假的问题。“这是最底线的问题,如果最底线的问题我们都要考虑,就远没有达到‘一报一批’的程度。”

不能照抄照搬

结合我国仿制药的现实,如体制(药品招

投标)、企业自律、社会心态等多种因素,业内专家在接受采访时表示,不能照搬经验实行“一药一批”,而且这也并非“外国人做得我们就做不得”。

以2007年《药品注册管理办法》修订之后上市的仿制药为例,虽然有些完成了生物等效性研究,但通常情况是:第一家企业仿制原研药,达到90%的生物利用度获批,第二家企业对第一家仿制药做生物等效性试验,达到90%也获批。如此一家一家比下去,生物利用度越仿制越低,仿制药品质越来越低。

此外,有的药企往往为了应付生物等效性试验的审批,一次不能成功后就开始伪造数据。由此可见,在生物等效性试验进行审批的情况下尚且如此,如果不需要审批就可以直接开展人体生物等效性试验,接受临床试验的受试者和药物本身品质将面临多大的风险。

中国医药生物技术协会秘书长吴朝晖认为:“美国的药厂虽然有很大的自主权,但同时承担了很大的责任和风险,在药物安全达到了高度重视和监督的情况下,一旦出现问题,药厂将面临严重的后果。”

“在我国,‘一报两批’实际上是政府审批机构通过科学的技术审查,以求降低风险。而且少数‘不守规矩’的药厂的违规成本并不是很高。”袁春平强调,只有在一次违规就记录在案,加大执法力度和提高违法成本的前提下才可以实现“一报一批”政策。

安全药箱

帕金森药物须巧用

■本报见习记者 牟一

每年的4月11日是世界帕金森日,目前全球400万患者中有170万人在中国,帕金森病已成为中老年人“第三杀手”。而且,帕金森病患者趋于年轻化,“青少年型帕金森病”患者已占据总人数的10%。

帕金森病的根本原因在于脑内多巴胺含量下降,因此该病的药物治疗是为了增加脑内多巴胺含量、提高多巴胺敏感性,从而延缓多巴胺的分解代谢,抑制乙酰胆碱(生理作用与多巴胺相反)的角度出发的。

据清华大学玉泉医院神经内科主任医师乔立艳介绍,帕金森病的治疗药物主要包括两大类:第一类主要用来提高多巴胺神经活性,增加神经递质含量,最终达到改善患者行动能力、提高生命质量的效果,比如左旋多巴、单胺氧化酶抑制剂、金刚烷胺、COMT抑制剂等;第二类是胆碱酯酶抑制剂,在正常人大脑中,多巴胺能和胆碱能这一对神经递质处于平衡状态,而帕金森病患者的多巴胺递质活性减低,胆碱能活性增高,所以需要抑制胆碱能活性的药物,使这对递质达到平衡,比如安坦和苯海索。

正确服用美多巴和息宁

递质类药物常用美多巴和息宁:美多巴(多巴丝肼片)是左旋多巴和苯丝肼复合片,目前在临床上应用广泛,与单纯左旋多巴相比,疗效显著提高,且副作用明显减少,至今仍是治疗帕金森病的最有效药物;息宁(卡左双多巴控释片)即卡比多巴与左旋多巴以聚合物为基质的控释片剂。

“如果帕金森病的症状影响到日常生活或者服用其他药物疗效不好时,应及时开始服用美多巴或者息宁,不要过度延迟。”北京天坛医院神经内科主任医师冯涛表示,应合理选择开始服药的时机。“美多巴起效快,一般白天服用;息宁,缓释片剂,适合晚上服用。”

“对于早期患者,尽可能将每日总剂量控制在300-400毫克以下,相当于每次半片,每天三次。”他介绍说。而且,药物能否充分吸收对于美多巴的疗效影响很大。因此,应空腹服药(饭前一小时为宜),饮食中蛋白质应少量多次均匀分配,对于便秘、吸收慢的患者可考虑在服用美多巴前加服吗丁啉等胃动力药物;嚼碎或研碎美多巴药片后,口服起效可能更快。

受体激动剂可长期使用

北京协和医院神经科副主任医师王含介绍,对于帕金森病早期患者,建议尽可能单独使用受体激动剂进行治疗;随着病情进展,逐渐增加剂量或者加用左旋多巴联合用药,按照患者对症状控制效果的可接受程度控制加药速度。对于中晚期已经开始服用左旋多巴的患者,合用受体激动剂也可能进一步改善运动症状。“总之,只要没有明显的副作用,受体激动剂是可以长期使用的。”

在帕金森病中后期,患者都是配合左旋多巴使用的常用激动剂药物有金刚烷胺、泰舒达(吡贝地尔缓释片)、珂丹(恩他卡朋片)、森福罗(普拉克索)等,其中珂丹、森福罗更适用于帕金森病中后期的“开关”症状(开关现象,是指一天当中,患者的症状在突然缓解与加重之间波动,可能反复迅速交替出现多次),使用时采用滴定法。

另外,有些患者由于出现不可耐受的副作用,需要撤药。而近年来发现,撤药过程中会出现多巴受体激动剂撤药综合征(DAWS),包括焦虑、惊恐发作、烦躁不安、抑郁、激越、易怒、自杀念头、疲乏、体位性低血压、恶心、呕吐、出汗增多、全身疼痛和对药物的渴望等。

“DAWS的程度可轻可重,轻者迅速自愈,严重的可能持续数月甚至数年,因此不能停药受体激动剂。”王含表示,“目前还没有很好的治疗方法,因此在使用受体激动剂前,应充分了

解相关用药风险,合理用药,并且进行密切的监测和随访。”

“帕金森病用药,需要花心思去琢磨到底用什么药,不用什么药。没有最好的药,只有最会用药的医生。”

用药方案因人而异

“帕金森病用药,需要花心思去琢磨到底用什么药,不用什么药。没有最好的药,只有最会用药的医生。”乔立艳表示,“首先要注意从小剂量开始用药,争取用最小的剂量达到最满意的效果。想要做到这点,无论是医生、患者,还是家属都需要有足够的耐心。”

对于初始发病、年龄在65岁以下的患者,一开始就用左旋多巴治疗是不明智的,当病情



药学视野

迷迭香叶能降血糖和血脂

很多草本植物都被用来预防和治疗一些像糖尿病、高血脂这样的慢性病。近来,叙利亚 Kalamoon 大学健康科学学院营养学系的研究人员发现有一种名为“迷迭香”的草本植物具有降低血糖和血脂的功效,其研究结果发表在《临床医学国际期刊》上。

迷迭香系唇形科迷迭香属植物,在欧洲和亚洲东南部广泛分布。某些成分常被用作中药使用,而它的抗氧化功能早已被认知,其有效成分主要为鼠尾草酸、鼠尾草酚、迷迭香酚、熊果酸、迷迭香酸等。迷迭香最著名的功效,就是能增进记忆力、提神醒脑、减轻头痛症状。迷迭香叶带有茶香,味辛辣、微苦,常被使用在烹饪上,也可用来泡茶茶喝。

一共有48名成年男女参与了该项研究。受试者是随机选择的,并被随机地分为三组:第一组每天给予2克迷迭香叶粉,第二组每天5克,第三组每天10克。实验持续四周,测定并比较受试者实验前后血液中血糖、血脂和抗氧化剂的水平。

研究结果显示,第二组和第三组每天服用5克和10克迷迭香叶粉的受试者,他们的血糖水平明显降低,并且后一组最明显。总胆固醇和甘油三酯水平在三个小组中都有显著的降低,其中第三组受试者的低密度脂蛋白胆固醇水平显著降低,而高密度脂蛋白胆固醇水平显著增加(低密度脂蛋白胆固醇LDL-C可通俗地理解为坏胆固醇,因为LDL-C水平升高会增加患冠状动脉心脏病的危险性;高密度脂蛋白胆固醇HDL-C可通俗地理解为好胆固醇,抗动脉粥样硬化的胆固醇,可减少患冠状动脉心脏病的危险)。

对于脂质过氧化反应,10克/天的迷迭香叶粉显著降低了丙二醛(MDA)和谷胱甘肽还原酶(GR)水平,而显著增加维生素C和β-胡萝卜素水平。

总之,迷迭香不仅能够有效地降低血糖,还能减少血脂异常,减少脂质过氧化作用,从而减少心血管疾病的发生风险。

(王菲译)



简讯

北京生物医药产业跨越发展工程二期企业发布

本报讯4月10日,由北京市科委、北京市经信委、中关村科技园区管委会、北京市投资促进局共同主办的“北京生物医药产业跨越发展工程(G20工程)二期工程G20企业发布会”在京召开。会上宣布了由G20工作组评选出的57家二期G20企业名单,并对G20优秀企业、突出贡献大品种等进行了表彰。

在北京生物医药产业跨越发展工程(简称G20工程)这一概念中,“20”表示“二八”法则中最重要的20%,寓意以80%的资源支持20%的重点企业。

北京市科委主任闫傲霜从北京生物医药产业规模跨越增长、创新驱动效果明显、产业环境日益完善三个层面系统梳理了G20二期工程实施过程中的重点工作和取得的成绩。2013年全年,北京生物医药产业全部企业实现营业收入1176.3亿元,同比增长12.8%,涌现出一批创新性强、贡献度大的优秀企业和品种,会聚了一批学识广、理念新的科研和管理杰出人才,在成果转化、公共服务、基地建设、科技金融支撑等方面的产出和成效不断显现,为生物医药产业跨越发展提供了强劲动力。

专家表示,生物医药产业对于北京在新时期发展战略新兴产业不可或缺,与北京丰富的科技、教育、人才、临床资源紧密相符,具有创新性强、附加值高、从业人员素质高、能耗低、水耗低等特点,是典型的“高精尖”产业,符合北京作为全国科技创新中心的功能定位。G20工程前期工作使得生物医药产业成为北京新的千亿元产业,“企业主体、创新驱动”成绩显著,为产业未来发展奠定了坚实基础。

(郑金武)

新药速递

抗凝血剂 Pradaxa 新适应症获批

日前,美国食品药品监督管理局(FDA)批准了勃林格殷格翰公司抗凝血剂 Pradaxa (Dabigatran, 达比加群酯)的一项新适应症:用于已使用肠胃外抗凝剂治疗5-10天患者的深静脉血栓形成(DVT)和肺栓塞(PE)治疗,及降低有既往治疗史患者DVT与PE的复发风险。

DVT与PE统称为静脉血栓栓塞(VTE),VTE是排在心肌梗死与中风之后的第三大心血管疾病。大约1/3的DVT或PE患者将会在10年内出现复发。这次批准基于四项国际性III期临床研究的结果,这些研究评价了Pradaxa在治疗DVT与PE中的有效性与安全性。

据了解,Pradaxa是继华法林之后50年来首个上市的抗凝血口服新药,具有口服、强效、无需特殊用药监测、药物相互作用少等特点。目前,Pradaxa适应症还包括关节置换术后血栓形成的预防及非瓣膜房颤患者预防中风。

(牟一)