

仿制药：要替代不要替身

■本报见习记者 贡晓丽

“我国所使用的药品当中 80%以上都是仿制药。”上海卫生发展中心主任、复旦大学公共卫生学院教授胡善联在近期举行的卫生政策上海圆桌会议上提出,“2014~2018 年间,将有 295 个原研药的专利到期,这给我国仿制药创造了很大的机会。”

中国是一个仿制药大国,但不是仿制药强国。中国食品药品检定研究院国际合作高级顾问金少鸿指出,虽然仿制药的质量一致性评价体系还有待完善,但专利到期为仿制药开发创造了条件,“未来 5 年,我国的仿制药产业将迎来机遇期”。

尚处初级水平

在世界卫生组织(WHO)对仿制药的质量描述中,创新药物和仿制药是可以互换的,尤其是过了专利期以后;美国食品药品监督管理局(FDA)对仿制药的定义也特别提到在剂量、安全、服用方法、质量和效果方面应该与品牌药一致。“所以对仿制药的定义中非常重要的就是质量、仿制药替代原研药的关键是等效性。”胡善联说。

仿制药质量合格,要符合生物等效性与临床等效性两个方面。“通过了药代动力学、药效动力学检验以及必要的临床试验和体外试验,仿制药才有与原研药一致的生物等效性。而更重要的临床等效性,则要通过长期的临床试验。”胡善联提到,“大规模的安全临床试验必不可少,而我国现行的仿制药药学标准还处在一个比较初级的水平。”

此外,我国在药代动力学参数的规定方面跟国际上也有较大差距。“比如 C_{max}(血药峰浓度),欧盟的浓度标准就比我国的要窄很多。”金少鸿介绍说。

鉴于此,为提高仿制药质量,我国从 2012 年开始提出进行药物一致性评价工作,出台了《仿制药质量一致性评价工作方案(征求意见稿)》,提出希望在 2014 年能够完成部分品种的质量一致性评价工作,到 2015 年基本上完成所有固体口服制剂质量一致性评价,2015~2020 年开展注射剂以及其他剂型的质量一致性评价工作。

“这项评价工作如果做好的话,对我国的仿制药质量会有很大提高。”胡善联拿出搜集到的一些文献举例,“比较赛诺诺的厄贝沙坦和 3 种



国产仿制药的溶出曲线,明显仿制药的溶出率低,质量与原研药有很大差距。另外,同一类别的不同药品溶出曲线有高有低,说明我们国家的仿制药质量问题是值得引起重视的。”

一致性评价待开展

“仿制药质量一致性评价不是突击性、阶段性任务。”金少鸿提醒说,“首先要充分了解药品质量一致性评价工作的特点,要与临床紧密结合,并不是要求重新再做药品临床试验,而是要了解仿制药与原研药在临床有效性、安全性上的差异,有具体的参照目标。”

同时,还要明确研究对象,仿制药与原研品是否具有相同的化学结构、相同的剂型、相同的给药途径。

据了解,开展药品一致性评价的主体是生产企业,并积极地与药检所临床使用部门以及医药工业研究部门共同参与项目的全过程。在开展研究评价前,必须先找到该仿制药与原研

药在临床上不一致的地方,针对这一关键点,具体情况具体分析,制定出对该仿制药进行质量一致性评价的具体方案,而不是用统一的方法来针对各种不同的仿制药进行质量一致性评价。

金少鸿还介绍,应充分发挥临床机构在仿制药质量一致性评价中的作用。“通过对评价的作品进行风险评估回顾性分析,提供准确的临床医学、药学信息,总结归纳提出临床不一致的具体体现。”

此外,临床机构还应参与仿制药质量一致性评价的实验方案的审定,审核实验方案是否针对临床发现的问题;参与对仿制药质量一致性评价的实验结果进行评议和验收,审核提交的资料是否解决了原来存在的问题,制定新的指标;对于已通过质量一致性评价后的仿制药,继续进行临床评估。

“药品生产、研究机构开展一致性评价工作时还要讲究策略,科学地分析品种,明确再评价品种的属性。”金少鸿说,“仿制药应与临床结合,进行生产工艺过程调研,选定目标 and 对照药

■简讯

首届欧姆龙与百强连锁药店合作发展论坛举行

本报讯 近日,首届欧姆龙与百强连锁药店合作发展论坛在大连举行。中国医药物资协会医疗器械分会会长柏煜、秘书长陈红彦以及康复之家等百余家连锁药店负责人出席了此次论坛。

目前,医药流通市场由于市场竞争激烈、毛利率持续下降、成本上升等因素,使得实体药店的经营陷入艰难的境地。

在药品销售的增长速度持续下滑的现状下,家用医疗器械无疑是零售药店的销售增长点。为此,家用医疗器械知名品牌欧姆龙邀请业内百强连锁药店,共同探讨连锁药店在家用医疗器械方面的发展方向。在本次论坛上,百余名专家、业内人士就在新医改、大健康等环境下家用医疗器械市场展望、连锁药店发展方向等内容进行了探讨。

专家及业内人士表示:中国零售药店应该在商品及经营方面寻求多元化。商品多元化如治疗辅助类医疗器械、诊断监测类医疗器械、理疗保健类医疗器械等非药品类商品的增加,在功能上,趣味性、方便性强的产品,带有通信功能便于数据化管理、分享的产品,可以让零售药店商品更为丰富。在经营多元化方面,健康咨询、消费体验等服务,线上线下销售的结合等都是可以发展的模式。(李勤 陈红彦)

Xtandi 获批 化疗前治疗前列腺癌

近日,美国食品药品监督管理局(FDA)已批准 Medivation 和安斯泰来的前列腺癌药物 Xtandi,用于前列腺癌患者化疗前治疗。

FDA 根据 III 期 PREVAIL 研究的总生存期(OS)利益批准了 Xtandi。数据显示,与安慰剂相比,Xtandi 使放射学恶化或死亡风险降低 83%,使死亡风险降低 29%,同时也显著延迟了首次化疗时间及首次骨骼相关事件的发生。

Xtandi 有其独特优势,即可单独用药,而强生 Zytiga 须联合强的松(prednisonone)用药。因此,Xtandi 自上市之初,便已经有能力挑战 Zytiga。

Zytiga 已收获的化疗前用药适应症,已助推该药在 2014 年上半年销售额达到 10.7 亿美元,而 Xtandi 今年第二季度在美国的销售额已达到 1.44 亿美元。业界认为,从强劲的市场接纳来看,早在化疗后用药适应症中,Xtandi 就已经表现出抗衡 Zytiga 的能力。

在前列腺癌临床治疗中,Xtandi 已被临床医生快速采纳,作为前列腺癌化疗后治疗的首选药物。因此,与 Zytiga 相比,鉴于 Xtandi 的单独用药优势及近期获批的化疗前适应症,该药有望颠覆 Zytiga 的霸主地位。(成洁)

■安全药箱

牙疼要选合适的药,首先要清楚引起牙疼的原因和疾病的状况。临床上,最容易引起牙疼的疾病有牙髓炎、根尖周炎、冠周炎等。不同类型的抗生素,其作用范围亦不同。

牙痛不可乱用药

■成洁

俗话说:“牙疼不是病,疼起来要人命。”牙痛一直困扰着很多人,虽然不是什么大病,但是牙痛真正发作的时候,却是会让人有种生不如死的感觉,对此很多人都很头疼。

很多牙痛患者都有买药缓解疼痛的经验。有的人运气好买对了药,将牙痛“压”了下去;有的人药不对症,疼痛依旧;还有人买的药不但解决不了这要命的牙痛,反而加重了病情。

那么,牙痛的时候应如何选药?在用药时又有哪些需要注意的地方呢?

须对症下药

牙疼要选合适的药,首先要清楚引起牙疼的原因和疾病的状况。临床上,最容易引起牙疼的疾病有牙髓炎、根尖周炎、冠周炎等。

牙髓炎的炎症部位在牙齿中央的牙髓腔,药物要通过细小的根尖孔才能到达,可以说任何药物都不可能彻底治疗牙髓炎,所以牙髓炎“无药可治”的说法是有一定道理的。

对于牙髓炎带来的疼痛,止痛药有一定的作用,而当疼痛剧烈时,止痛药的作用就不明显了。当发生牙髓炎时,最好是找牙科医生,对病牙进行治疗 and 处理。

一般情况下,牙髓炎进一步发展,细菌侵犯到牙根尖周围的组织便造成了根尖周炎。炎症早期病人会觉得牙齿有浮起感,容易咬到病牙,牙齿咬合时感到疼痛。

早期根尖周炎由于炎症的范围比较小,使用抗生素和消炎止痛药对控制炎症虽有一些帮助,但意义不大。专业的牙科医生仍然建议局部引流和用药,通常牙科医生会从牙齿疏通到根尖周围的组织,并在局部放置消炎止痛药物,如樟脑酚等。

根尖周炎患者如果没有得到及时治疗,炎症范围扩大,可能出现面部颊部红肿热痛、化脓,甚至出现发热、全身疼痛等症状。这时,就有必要对全身使用抗生素和消炎止痛药;患者可以加用去痛片等止痛药,疼痛剧烈者还可以在病牙周围注射局部麻醉剂,如普鲁卡因等。

而冠周炎多发生于下颌智齿萌出时不全或阻生时,牙冠周围软组织发生炎症。炎症初期,病人觉得牙龈肿胀疼痛,咀嚼吞咽或开口活动时疼痛明显,随着病情发展疼痛加

重;严重时还可出现不同程度的无法张口,甚至牙关紧闭。

冠周炎的治疗以局部处理为主,常用生理盐水和 2%双氧水冲洗局部,再放置碘甘油,最好每日 1~3 次,再用洗必泰漱口液漱口。

如果有脓肿形成,应及时切开排脓。如果出现面部颊部红肿热痛,甚至全身发热、疼痛等,可以使用抗生素和消炎止痛药。

合理使用抗生素

不同类型的抗生素,其作用范围亦不同。因此,在选择抗生素时应注意抗生素的作用机理,才能合理用药。

就抗菌谱而言,青霉素类、头孢类抗生素主要抗革兰氏阳性菌及少数革兰氏阴性菌。氨基糖甙类、氯霉素类主要抗革兰氏阴性菌及少数革兰氏阳性菌。

四环素类、大环内酯类为广谱抗生素,既可抗革兰氏阳性菌,又能抗革兰氏阴性菌。而多粘菌素则仅对部分革兰氏阴性菌有效。

口腔内有多达 350 多个菌属,其中大多数为厌氧菌或兼性厌氧菌,一部分为需氧菌。因此,在治疗牙髓病感染使用抗生素时,患者应选用抗厌氧菌与抗需氧菌的药物联合组成方剂,以杀灭混合感染的细菌。

在选用抗需氧菌抗生素时,患者应考虑到有存在革兰氏阳性菌和阴性菌同时感染的可能,故须选择一种广谱的抗生素,或选择具有抗革兰氏阳性菌与抗革兰氏阴性菌的两种抗生素联合使用,才能达到良好的疗效。

另外,使用一种抗生素不宜超过 1 个星期。由于抗生素使用不当会造成耐药性,使得牙周炎、智齿冠周炎等发展为颌骨骨髓炎,小病变大病,而且不可逆转。

几乎 90 %的颌骨骨髓炎都是因为烂牙、牙周炎、智齿等牙源性感染直接扩散引起,而且常常都与抗生素使用不当有关。

不可滥用止痛药

口腔疾病不能滥用止痛药。很多止痛药是复方成分,例如 ABC 里面

品后,根据信息制定试验方案,按照设计好的方案进行落实。”

质量管理贯穿全程

早期的质量管理理念是药品质量要靠检验,只要标准符合,质量就有把握。“但是,随着在监管中遇到各种各样的问题,我们体会到整个药品质量是源于各个环节的管理,需要大家共同努力。”上海市食品药品监督管理局总工程师周群认为,仿制药质量管理贯穿于产品的整个生命周期。

“药品质量(包括原研药和仿制药)源于它在设计研究时是否合理,研发过程是不是规范科学,生产过程是不是能够保证产品质量的稳定性,检验是否符合标准。”周群介绍说,“药品的质量也源于监管,只靠企业的主体责任是不行的。”

据介绍,药品上市后的管理也是非常重要的,一旦工业大生产发生了变化,有可能对质量带来偏移,对疗效产生影响。

我国新版的 GMP(制药、食品等行业的强制性标准)已经与欧盟等国际标准接轨,在产品的风险管理、变更控制、偏差分析方面都提出了新的要求,这也是保证产品上市后质量稳定的基础。

作为产品生命周期管理中一个非常重要的环节,仿制药质量一致性评价实际上是一个再评价的工作。

“这个环节是循环往复、不断提高的。”金少鸿介绍说,评价药品在临床上的安全性和有效性的标准有时候也会随着技术及临床应用的变化情况而变化。

“比如我们早期批准一个抗肿瘤药,原来没药可用的时候,可能它的疗效 30%就算有效,可是我们在以后的工作中,如果发现新的药物疗效达到了 70%,这时,前面 30%疗效的产品就会通过再评价被淘汰掉,所以整个药品的生命周期过程是一个风险收益平衡选择的过程,仿制药再评价也是这个过程的一部分。”金少鸿分析道。

鉴于我国的仿制药水平尚处于初级阶段,仿制药药品质量一致性评价还在摸索前进,“如何提高整体仿制药质量,使得仿制药不仅仅是临床用药中的临时替身,而成为永久替代产品,这成为我国仿制药机遇期面临的最大问题。”周群说。

■药学视野

哮喘是一种异质性疾病,其不同表型的治疗响应也不同,其气道炎症白细胞浸润可为嗜酸性、嗜中性或混合性。

40%~50%的哮喘患者气道炎症以嗜酸性粒细胞为主(痰液嗜酸性粒细胞 $\geq$ 2%或 3%),他们对吸入糖皮质激素(ICS)治疗效果较好。

然而,有一小部分哮喘患者虽然伴有持续痰液嗜酸性粒细胞,尽管也使用高剂量 ICS 治疗,但是他们仍然会频繁加重,并需要住院或口服类固醇治疗。

而 CRTH2 是 Th2 淋巴细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞表达的一种 G 蛋白偶联受体,它能介导这些细胞活化以响应前列腺素 D2(由肥大细胞释放)。

小鼠的研究表明,CRTH2 受体参与了过敏反应,包括白细胞聚集、Th2 细胞因子产生、组织肿胀、气道高反应性和 IgE 产生。

临床研究显示,CRTH2 拮抗剂 OC000459 可有效降低未经类固醇治疗的中度持续性哮喘患者的气道炎症,并能改善其肺功能及生活质量,还能减少花粉过敏患者的鼻和眼的症状。

为了进一步验证 OC000459 的有效性,来自英国阿宾登的 Atopix 有限公司的 Pettipher 等人进行了一项研究,结果显示 OC000459 能显著改善嗜酸性粒细胞哮喘患者的肺功能及哮喘控制。文章发表在近期出版的 *Air-jergy*《变态反应》杂志上。

研究共纳入 519 例轻至中度持续性哮喘患者(1 秒钟用力呼气容积[FEV1]预期百分比为 60%~85%)。所以患者随机被给予 OC000459 每日 1 次 25mg (n=130),每日 1 次 200mg (n=134),每日 2 次 100mg(n=132),或者安慰剂(n=123)治疗 12 周。

最终,476 例患者参与完成研究。其主要终点为 FEV1 的变化(与未治疗基线值相比);次要终点包括患者的哮喘控制问卷和哮喘生活质量标准问卷[AQLQ(S)],以及哮喘发作频率和呼吸道感染。

研究显示,与安慰剂相比,每日 1 次 25mg 的 OC000459 可显著改善患者 FEV1,其他剂量治疗组亦有相似改善。所有剂量组在终点的 FEV1 平均变化较安慰剂组升高 95ml。

在析因分析中,与安慰剂组相比,OC000459 使未受控制的特应性嗜酸性粒细胞哮喘患者 FEV1 平均增加 220ml。在各治疗组中,年轻患者的 FEV1 的增加更为明显。

在全样本分析和特应性嗜酸性粒细胞哮喘亚组分析中,ACQ 和 AQLQ(S)均有改善。OC000459 治疗组哮喘发作频率和呼吸道感染也下降了,并没有发生与药物相关的严重不良反应事件。

研究结果表明,OC000459 是一种安全有效的口服抗炎制剂,它能改善嗜酸性粒细胞哮喘患者肺功能和哮喘控制,并具有临床意义。研究还显示,每日 1 次 25mg 的 OC000459 与其高剂量同样有效。(成洁)

5-羟色胺缺乏并非抑郁症主因

抑郁病是全球导致残疾的主要原因,世界卫生组织(WHO)估计有超 3.5 亿人患有抑郁症。目前,美国底特律韦恩州立大学医学院和 VA 医疗中心的一项研究提示,在抑郁症中 5-羟色胺(5-HT)的缺乏可能并没有起到举足轻重的作用。相关研究结果发表于近期 *ACS Chemical Neuroscience* 《美国化学会化学神经科学》杂志上。

自上世纪 80 年代后期起,人们普遍认为,增加信号分子 5-HT 水平是治疗抑郁症的关键。百忧解(盐酸氟西汀)是治疗抑郁症的经典药物,是一种 5-HT 药物,可以显著增高人体内 5-HT 的水平含量。根据化学结构的不同,抗抑郁药大致分为三类:单胺氧化酶抑制剂、三环类抗抑郁剂及杂环类抗抑郁剂,百忧解属于第三类。

当年百忧解被批准上市后,迅速成为十分流行的抗抑郁症药。随后,“低水平含量的 5-HT 可引起抑郁症”这一理论也逐渐被多数人认可。然而,是否有确凿的证据来支持这一理论呢?许多专家表示没有。

一些专家评价,百忧解受到热捧并不是因为比先前的抗抑郁药物(比如作用机制为阻断大脑中 5-HT 和去甲肾上腺素吸收的三环类抗抑郁药)更有效,而是它比其他抗抑郁药的副作用更小。

美国得克萨斯大学健康科学中心药理学系主任、抗抑郁药物研究者 Alan Frazer 在 2012 年就 5-HT 理论表示:“截至目前,没有多少可靠的证据表明,有人发现抑郁症是由于体内 5-HT 显著缺少所致。”

目前研究表明,百忧解或其他类似的药物对 60%~70%的抑郁症患者无效。上世纪 90 年代,得克萨斯大学精神科主任 Pedro Delgado 进行一项研究发现降低受试者 5-HT 水平并不能导致其抑郁。

因此,在新研究中,研究人员更想了解 5-HT 对抑郁是否起作用。研究人员构建了 5-HT 缺陷型小鼠模型,进行了多种实验来研究小鼠是否会出现抑郁症状。

结果显示,小鼠的强迫性和攻击性增强,但并没有表现出抑郁症状。而且,给予小鼠一定强度的刺激,5-HT 缺乏组与正常对照组的小鼠在行为上并没有差异。正常小鼠与 5-HT 缺乏小鼠对抗抑郁药物的治疗反应也基本相似。

据此,研究人员推测,5-HT 可能并不是导致抑郁症的主因,抑郁症是由多种致病因素构成的。研究人员表示,这一研究结果可能使得未来抗抑郁药物的研发发生重大变革。(牟一)

