

RDPAC

# 注射剂一致性评价加速 患者用药安全是重心

作者：陈昊、房亚清

健康中国战略指出以人民健康为中心，“健康中国 2030”规划纲要也明确到 2030 年要实现全民健康素养大幅提高、食品药品安全得到有效保障等目标。推进仿制药质量和疗效一致性评价是“健康中国 2030”规划中提出的强化药品安全监管的重要环节，同时正在对推动我国医药产业转型升级发展的进程带来积极影响。

自 2015 年开始的口服制剂一致性评价工作自开展以来已经取得了阶段性进展，近期化学药品注射剂的一致性评价工作也正式拉开帷幕。5 月 14 日，国家药监局发布了《关于开展化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价工作的公告》，明确已上市的化学药品注射剂仿制药，未按照与原研药品质量和疗效一致原则审批的品种均需开展一致性评价；同时，CDE 也配套发布了关于注射剂一致性评价的技术要求。推进开展化药注射剂一致性评价工作，将进一步助力实现健康中国战略的目标。

值得注意的是，由于注射剂药品直接注入人体，吸收快、作用迅速，是临床中使用风险较高的药品，因此对其生产和使用要求较口服制剂等其他品种更严格。患者的安全用药责任重于泰山，因此，保障化学药品注射剂的质量安全十分关键，临床应用中的高风险问题也值得引起高度重视，患者健康需要高质量的注射剂和临床合理用药保驾护航。

## 注射剂市场的机遇与风险并存

我国注射剂市场规模庞大，临床应用广泛，相关数据显示，近五年以来，化学药品注射剂市场的绝对值呈现不断增长的趋势，由 2013 年的 4085 亿增长至 2018 年的 6152 亿。然而，规模庞大的注射剂市场仍然面临一些现实挑战。在我国注射剂市场快速增长的同时，基础研究和技術管理水平需持续加强，相关临床证据也表明一些注射剂在临床使用中存在着高风险和复杂性。

长久以来，我国化学注射剂仿制药广泛存在研究基础薄弱，在起始物料选择、生产过程以及最终产品的控制上存在不够严格的问题，这为行业的监管和整治带来诸多挑战。以 2010 版 GMP 实施为契机，注射剂生产企业经过升级改造，质量管理体系有了很大提升，但是，由于注射剂的特殊给药途径带来的在无菌、不溶性微粒、包装材料等方面严苛的要求，对物料和生产过程管理要求极高，需要更多的投入以维持生产运行和确保产品质量。整体来看，国内的注射剂生产企业仍然处于技术和管理提升，追赶国际先进水平的阶段。

国家药品不良反应监测中心发布的 2019 年不良反应监测年度报告显示，注射剂发生的不良反应/事件报告占总报告数的 66.2%，化学药品注射剂占注射剂总报告数 86.9%。这类产品的质量安全和临床合理应用亟待加强。

注射剂本身的给药途径和临床应用范围就决定了其高风险的特点，而高风险注射剂临床应用的复杂性，也决定了该类型药物不能随意进行仿制药替代。处方、工艺研究的不彻底，很有可能带来产品质量稳定性的问题，甚至可能出现疗效和安全的问题。因此，如何评估注射剂一致性并不简单，特别是对于一些特殊的注射剂。

正是由于注射剂药物在临床使用上较其他剂型药物可能存在更高的风险，国际相关药品审评审批和监管机构在定制注射剂一致性评价标准方面也进行了大量工作。FDA 自上个世纪 70 年代就开始进行仿制药一致性评价工作，并发布针对产品/产品类别的技术指南支持仿制药

研发和审评审批。例如出台针对特定低分子肝素品种的技术评价指南，指导其仿制药一致性评价工作。

通过一致性评价是仿制药进入国家组织药品集中采购的基础门槛，我国化学药品注射剂一致性评价相关文件的出台及相关的标准制定，成为其纳入带量采购的前提条件。当前在国家层面，推进药品集中采购和使用是深化医改的重要内容，更被视为是促进三医联动的突破口。截止目前，国家已推进开展两批三次药品带量采购的工作，过程中已有部分化学药品注射剂产品参与其中。从实施结果来看，国家组织药品带量采购和省市级药品带量采购均实现了部分破除药价虚高的作用，切实降低患者的经济负担。

未来，随着更多的注射剂产品通过一致性评价，甚至将越来越多地纳入到带量采购环节，随着国家药监局《关于开展化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价工作的公告》的发布，尽快推进注射剂一致性评价的细化工作，提升产品质量和行业发展水平的需求迫在眉睫。

### 注射剂临床应用案例分析

因为注射剂特殊的给药途径，很多产品在临床用途上也较为特殊，例如急重症患者用药（如抗感染用药品、抗肿瘤药品），高血压、糖尿病、终末期肾病等慢病患者用药，老人、婴幼儿、妊娠和哺乳期妇女等特殊人群用药。有些药物本身同时还属于窄治疗指数产品，或复杂注射剂。从原料药为复杂的生物化学类产品、窄治疗指数类产品、含脂质体或微球或微胶束系统的复杂注射制剂等多个类型注射剂的临床应用案例，其复杂性带来的潜在高风险得到了充分印证。

抗生素注射剂在临床使用及疗效与多种因素相关，必要时还需要个体化用药方案。抗生素在应用于感染性疾病患者时，其临床治疗效果不仅仅取决于药物本身，更取决于宿主、微生物和药物之间的复杂相互作用。疫情期间，人民日报于 1 月 24 日发布的武汉协和医院针对新冠疫情的最新治疗方案中特别声明，由于不同品牌抗生素的差异较大，医院推荐的抗菌药物明确列出了药物的商品名。这也意味着，抗生素的使用需更加个体化，要求医生根据抗生素合理用药的原则，参考该地区细菌流行趋势和患者耐药情况、过敏反应情况，确定给药方案。并且由于各地细菌耐药情况每年都在动态变化，因此对某一类抗感染药物的使用量无法提前准确预估。

窄治疗指数(NTIDs)注射剂亦属于高风险药物，窄治疗指数药物通常是指用药剂量和血药浓度有小的差异，就可能导致严重治疗失败和（或）药物不良反应的药物。有国外研究已发现，NTIDs 的不良事件发生率是非 NTIDs 的 2 倍，因此，该类注射剂在临床使用中需特别注意。多西他赛为典型的 NTIDs 注射剂，该药的原研和仿制产品的临床上的使用表现出了明显疗效差异。加拿大一份回顾性调查结果显示，将原研与仿制多西他赛用于治疗乳腺癌患者时，仿制药的不良反应率显著高于原研药，这反而延长了仿制多西他赛组患者的住院时长、增加治疗不良反应的费用。通过进一步研究发现，多西他赛原研与仿制品的疗程差异的关键在于，原研药使用了特殊的微胶束递药体系，多西他赛本身为难溶性药物且细胞毒性较大，而该微胶束递药体系是该药有效性和安全性的重要支撑。微胶束体系具有技术层面的复杂度，仿制品与原研品中存在的一定差异，可能使仿制药在临床应用中存在一定的潜在风险。鉴于此，EMA 还出台了特定针对胶束给药系统注射剂开发和评价技术指南，多西他赛仿制药需要参照 EMA 相关要求对其微胶束组分在溶液中的重要技术特征进行评定，以保障公众用药安全。

生物化学类的复杂药物注射剂，其高度复杂性为一致性评价带来技术挑战。以低分子肝素注射液为例，其以生物材料为起始原料，经化学工艺制得，特性复杂的生产工艺直接决定了产品的特性及质量，此外，其多糖链分子的组成也存在较大的异质性。现有分析技术无法对混合物中每一种多聚糖链进行测定，而低分子肝素多糖链的不同结构也可影响体内的代谢和疗效、安全性。由于低分子肝素类药物所具备的高度复杂性，在欧盟，这类药物直接参照生物类似物进行评价和监管；在美国，FDA 公布了针对特定低分子肝素品种的技术评价指南，指导其仿制药一致性评价工作；在中国，依诺肝素钠曾被列入 2011 年国家评价性抽检计划，随即国内仿制药诸多质量问题被逐渐研究发现，药监机构持续推进该品种的规范管理，包括中国药典标准的修订工作，但由于工程浩大，这些工作都尚在进行中，中国目前尚缺乏针对复杂的生物化学类注射剂产品一致性评价的技术指南。

对于一些针对慢病的注射剂药物，多方面因素将对药品质量产生影响，其临床使用的疗效表现除了与药物本身相关，还可能与贮存配送、患者教育等多个环节密切相关，而这就意味着更多临床应用的潜在风险。以终末期肾病患者进行腹膜透析治疗为例，患者每天需使用 3-4 袋腹膜透析液治疗，每年药品用量重达 2.2-2.9 吨。而腹膜透析患者年龄、体重、基础疾病状况不尽相同，在治疗过程中，需要医生根据患者情况，产品的电导率、渗透压等特点调整个性化的腹透治疗方案。腹膜透析治疗还高度依赖患者教育和高质量产品的持续供应，对于居家患者要进行良好的培训，确保患者能够规范操作从而得到安全有效的治疗，此外，与其他药品相比，腹膜透析液配送更容易受季节、天气、交通等条件的限制，需要依赖成熟的物流配送体系。从这样的产品特征来看，若更换产品和服务，可能会给患者带来治疗风险，甚至威胁患者的生命安全。

### **合理设计注射剂带量采购政策，为患者用药安全保驾护航**

鉴于注射剂产品临床使用中高风险和复杂性特点，并考虑到整体注射剂行业质量管理水平的提升还在持续进行中，注射剂仿制药一致性评价工作需要合理的政策引导和监管。一方面，根据产品风险需要发布更多针对特定注射剂品种的技术指南以给予仿制药企业相应的技术指导，并据此后续开展科学审评审批；另一方面，需要持续加强注射剂产品质量和药物警戒系统监管以保证药品安全。高风险注射剂应慎重考虑带量采购策略，应综合考虑药物制剂特点，临床应用特点，临床使用反馈等因素，将这些药物暂缓或者不纳入带量采购，确保临床用药者有足够的选择权，使患者得到恰当治疗。同时应规范各省对未通过一致性评价注射剂开展的带量采购，原则上应设定质量分层，并促进各省市之间质量分层的协调与统一。