

# 全球最严格的仿制药审评体系—日本药监局要求（I）

原创 2016-09-18 谢沐风 同写意

本文为上海市食品药品检验所谢沐风老师编译，因篇幅较长，将分为三天连续推送，此为第一部分。

此番编译青柳老师于2003年9月公开发表的“由于日本执行全世界最严格的仿制药审评体系、故我国批准的仿制药质量与原研药已无任何差别”一文旨在介绍“原来全世界最严格的仿制药审评体系在日本、而非美国”，并藉此呼吁业界不要轻易放弃对日本的关注，这个国度依然有很多作法值得我们借鉴与学习，就像日本药品审评中心（PMDA）网站上有很多“价值连城”的文献资料，错过这道“风景”会让您追悔莫及。

——谢沐风

“仿制药准入及等效性”专栏

《仿制药月刊》杂志 2003 年 9 月

「日本のジェネリック医薬品は、世界で最も厳しい基準により承認されている」

現在の先発、後発にキレの差はない

国立医薬品食品衛生研究所  
薬品部 第一室長  
青柳 伸男氏

（青柳室長は、現在の「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」をとりまとめた一人。薬品部第一室は、医薬品の製剤評価、品質規格を研究する専門部署である。）

标题：由于日本执行全世界最严格的仿制药审评体系，故我们批准的仿制药质量已与原研药无任何差别

作者：国立医药品食品卫生研究所药品部第一室室长 青柳伸男

作者简介：现行版《仿制药生物等效性试验指导原则》撰写人之一；药品部第一室是研究制剂质量评价体系和科学制订制剂质量标准的科室

【解读】日本版《仿制药生物等效性试验指导原则》中最大亮点是“如何测得原研制剂多条特征溶出曲线”，这也是全世界范围内迄今为止独一无二的内容。本人2004年2月回国后历经2年多时间完成7万多字译稿，于2009年伊始登载于创办的“丁香园-溶出度专栏”内，并在2010年和2012年分别交付给“国家药品审评中心”和“中检院-仿制药质量与疗效一致性评价办公室”，能够学以致用、深感欣悦。

後発医薬品の生物学的同等性を求め始めたのはどの様な経緯なのでしょうか。

欧米で、1960年代に入り先発品と後発品の治療効果の差が、問題視され始めました。日本と違い医薬分業が進むなど、医療システムが確立していたので医薬品の効果にはシビアな目がありましたので。原因を突き止めるためには、血中濃度を調べるしか方法がない。それまで検査分析機器の感度が低かったので研究が難しく、そのために表面化しなかったと言うこともあるかも知れませんが。しかし、ちょうど問題になったのと同時期に液体クロマトグラフィなどの出現によって、ようやく血中濃度がある程度正確に測定できるようになったものですから、学問的

レベルで先発品・後発品問題を考えることが出来るようになったのです。

一方、日本では当時まだ充分な医薬品検査承認体制が確立されておらず、先発品と後発品の問題をやっている余裕はありません。後発品という概念も曖昧でしたしね。漠然と巷では同一成分を含む医薬品の効果のバラツキが言われていました。公式に観察、比較してキチツとデータを出したものは無いでしょうね。バイオアベイラビリティという概念もなかったですから、せい「同一成分が同じ量入っていれば、同じように効くだろう」程度の前提でみんな動いていたと思います。国も検査方法が無かったものですから、大目に見るしかなかった。しかし、日本も後発品の承認には何かしら試験を課さなければならぬというこ

とで、動物実験データの結果を各メーカーに要求したわけです。動物、しかも測定技術が伴いませんでしたから、正確には結果が出せない。日本で同等性が問題となったのは、米国で人の同等性試験が義務づけられる事が事前に伝わってきた1975年頃。研究していく途中で、これはちょっとヒトに試験を変えなければまずいと。ビーグル犬とヒトとの比較データがだいぶ違った。研究結果がまだ出ない1980年、厚生省もバツとヒトを対象にした試験に変えました。それは早かったですね(笑)。ですから歴史的に言えば、1980年が日本の生物学的同等性試験のスタートということになります。その時には液クロも出ていましたが、感度が今から比べるとはるかに低い。データ抽出という大変苦労しました。

### 仿制药被要求进行生物等效性研究的经纬

从上个世纪60年代起，欧美开始重视仿制药和原研药在临床疗效方面的差别；与日本不同的是、其医疗与药品的管理体系是分开的，因此医疗系统对仿制药有更高的期待、更希望质量能与原研药一致。为避免出现问题，欧美确立了一种检测血药浓度方法。但是，由于当时分析仪器灵敏度低，使得检测结果不太可靠，因此可以说、当时的研究并未取得突破性进展，甚至有些流于形式。直到液相色谱仪的出现和普及，才使得血药浓度测定在一定程度上得以准确实施，从而促使人们开始从科学角度来探求仿制药质量是否与原研药一致。

我国当时的情形是：由于还未建立起完备的药品审评体系，因此无法核准仿制药质量；且当时人们对仿制药概念也十分模糊，例如社会上对“有人说含有相同成分的药品间疗效会有差别”表示怀疑，盖因当时还没有客观的数据支持和计算推导公式等手段来证实这种差别。

由于当时尚未建立起生物等效性概念，因此判断一个药物是否等效的标准是：只要含有相同规格的同一主成分，药物就会发挥出相同疗效。当时，连国家都拿不出具体检测法，故只能要求企业进行大致笼统的研究。但各国药监局都不约而同地想到、“总应提出点儿什么其他要求吧”。于是我国在进行仿制药审评时，要求企业提供动物实验数据来证明与原研药等效。虽说有此要求，但由于当时尚未具备精准的检测手段，故无法判断数据是否准确。

日本从1975年开始关注等效性问题，因该年获知美国开始进行人体BE试验。我国在引进时，由于动物实验尚在广泛开展中，故允许采用比格犬替代人体，即便结果与人存在较大差异。此后，相关研究一直未有进展。直到1980年，厚生省突然做出决定，强制要求必须采用人体作为生物等效性试验对象。现在回想起来、那已是很久远的事情了（呵呵~~）。因此从历史上看，1980年才是日本正式实施人体生物等效性试验元年，虽然当时也具备了液相色谱仪，但那时的灵敏度远低于现在，使得准确测定依旧遥不可及。

どの様に試験を行ったのですか。

とにかく、取り敢えずあらゆる銘柄を集めてミックスして、どんと同時に測定する。問題になるのは、バラツキがある。のと、吸収が悪い。の二つですが、基本的には何もしなくてもよく吸収するというのがいい製品ですね。吸収が良いということ、必然的にばらつく要素が少ないと言うことになるからです。完全に溶けて吸収される製剤を作るのが、経口剤の理想なのですが、ただ良い製品でもヒトによって80%とか90%、100%吸収になることはめつたにないですね。

如何实施生物等效性试验？

首先收集不同品牌、即不同来源的同一药物（如仿制药与原研药），标记后混合，随后让受试者分别服用后抽血验证。此时，存在“数据波动”和“药品本身吸收差”两个问题，但最早研究的、基本上都是吸收良好药物（BCS I类居多），如此就会由于药物自身吸收良好，使得数据波动的影响很小了。最理想的口服制剂是药物能够在体内被全部溶解后吸收，但由于人体内环境千差万别，故一般很难达到80%以上吸收。

試験結果には問題が出ましたか。

もちろん、かなりバラツキがありました。数字的に言えば、中には吸収率がゼロに近いものもあった。それは薬剤の崩壊にpHが考慮されていないと言う問題に行き着くのです。これが何故問題かというと、日本では胃液の酸性度が極端に低い人が多いのです。

私たちの最近の研究で、日本では年齢が高くなるほど無酸の人が増え、50代になると6割くらいが無酸というのが分かった。試験でも無酸の人に薬を投与すると、吸収率がほとんどゼロに近い場合が出た。医薬品のメーカーは局方薬の規格などを基準にして作りますが、当時の局方の崩壊試験は、糖衣錠やフィルムコート錠は、pH12で試験することが決まっていた。ですからメーカーも当然、12で崩壊するように作る。これは、12のpHを持つ人では崩壊するけれども、そうじゃない人には崩壊するかどうか分からないと言うことです。この12という数字は人間の胃の酸性度がそのくらいだろうと言われているからで、実際にはかなりバラツキがあるのです。単に局方の崩壊試験に合わせただけです。メーカーの姿勢としては間違いは無かったのですが、無酸の人がそれほ

ど多いとは考えられていなかったで  
すからね。無酸の人での吸収を調べた  
例というのは、過去に無かったのです。  
打ち明け話をしますと、当時はC  
ROも何もないですから、このラボ  
ラトリーで全部やりました。健康な  
若い人に投与する試験が出来れば良  
かったのですが、何せ予算が少ない。  
そこで所内の人間に頼み込んだので  
す。当然年齢層の幅が広がります  
よね。たまたま年齢の高い人に吸収  
されない人が多くて、これは何だろ  
うと。いろいろ調べてみると、これ  
はどうも胃酸の問題ではないかと。  
そこで改めて胃酸で調べると、先程  
申し上げたように予想を遙かに超え  
る程、無酸の人間が多いことが分か  
ったわけです。

生物等效性试验在实施中发现了什么问题？

最大的问题是两者生物利用度有差别。如果仅从数据来看，有的产品吸收率甚至会接近0，这是因为没有考虑到制剂崩解时的pH值。为什么要考虑pH值呢？因为在日本，有很多人的胃酸分泌少、胃内pH值偏高的情况存在。最新研究结果表明：在我国，随年龄增长，无胃酸人数比例不断增加，到了50多岁，就有近60%人群。如在生物等效性试验中采用无胃酸受试者，某些药物吸收率接近于0的事实就会被揭示出来。

药厂通常都是按《日本药典》质量标准进行生产。如针对糖衣片和薄膜包衣片，当时仅规定崩解试验、且仅规定pH1.2介质，药厂生产的产品只要在此条件下合格便完事大吉。如此，这些药品在胃酸分泌正常者、即低pH值体内崩解没问题，但对于胃酸分泌缺乏者、即高pH值体内来说能否崩解就不清楚了。虽说1.2是人胃内环境大概值，但实际情形却林林总总。由于只要符合《日本药典》即可，所以生产厂家的做法无可厚非，只是没有考虑到无胃酸的人还是很多的这一客观事实。但之前从未有人研究过“药物在无胃酸人群中崩解、溶出，乃至吸收的情形”。

【解读】看来日本药企也有惰性——仅满足国家要求即可。这其实也反衬出制药行业的实质：裁判员（政府）与运动员（企业）之间一场相互依存的角逐。

说句心里话、当时还没有CRO公司（即召集健康年轻人作为受试者、完成BE试验全套内容的外包公司），因此全部研究只能在实验室完成。如果全部受试者都能够找来年轻志愿者担当那自然好，可由于试验预算费用少，故通常只好恳求实验室内的同事帮忙参加，这样就使得受试者的年龄范围变宽了。

【解读】日本学者可以为同事的BE试验去充当受试者，这种献身科研的精神，令人钦佩！

当时就发现：年龄较高的受试者会出现药物吸收差的情形，这是什么原因呢？经过研究我们发现：是胃酸分泌缺乏所致。因此，对胃酸分泌情形进行调查，即对pH值进行全范围验证后，便可解释前面所述的现象，但令我们深感意外的是“无胃酸人数之多远超预期”。



### 谢沐风简介

1990~1995年，五年制日语药学本科；1995~1998年，药物分析专业硕士；1998年至今，在上海市食品药品检验所工作；2003.8~2004.2，赴日本厚生省国立医药品食品卫生研究所药品部（即日本中检所）进修学习，师从《日本药品品质再评价工程》两位核心专家——小嶋茂雄老师（时任药品部部长）和青柳伸男老师（时任第一室室长）全面系统地学习了该项工程。其核心理念为“溶出一致后、生物等效性(BE)试验的失败率将极低”，这是该国一批精英药学专家于1993年成立专门的溶出度试验研究小组所获得的“学术结晶”，并经数年实施验证后确认的客观事实；2004.2月至今，始终致力于国产仿制药的品质提升。

### 【声明】

文中观点仅代表个人专业认知与体会，不代表所在单位与官方观点。文辞若有不当之处，还请海涵，谢谢！

### 延伸阅读

1. 溶出一致 ≈ 临床疗效一致？解读《日本版橙皮书》
2. 谢沐风解读《日本药品品质再评价工程》官方报告
3. 谢沐风：对仿制与原研孰优孰劣的冷思考
4. 谢沐风谈溶出促使BE试验成功的典型案例
5. 一致性|谢沐风直面程增江尖锐提问
6. 现场|不会结束的辩论——一致性评价
7. 谢沐风：致力于为行业正本清源拨云见日
8. 现场|我们只关心如何把药做好



智慧 | 情怀



长按识别或关注tongxieyi

同筑技术人生路 写意中国新药魂

阅读 1086  4

### 相关文章

年底前辽宁要实现基本药物制度全覆盖

[转化医学]共享临床研究设计和数据信息并非矫枉过正，而是不得以而为之

“仿制药质量和疗效一致性评价改规格药品评价一般考虑” 公开征求意见

