

中药研究

中药委托生产问题分析及建议

韦晓瑜

(国家中药品种保护审评委员会办公室,北京市南四环西路188号11区15号楼,100070)

关键词 中药;委托生产

委托生产最初源于美国电子行业,又称委托加工、专业代工、贴牌生产等,常使用英文缩写“OEM”(Original Equipment Manufacture)。药品委托生产是国际通行做法,在我国也日渐盛行。中药生产因其特殊性,在委托生产过程中仍存在较多问题,本文尝试对此进行归纳分析并提出建议。

1 药品委托生产概况

根据我国现行法律法规,委托生产药品是指持有药品批准证明文件的委托方委托其他药品生产企业进行药品生产的行为。自1999年国家部分放开药品委托生产后,随着GMP改造的逐步完成,多数生产企业扩大生产规模,引起的企业产能过剩推动了委托生产的迅猛发展。据统计,2005年我国医药工业总产值4459.44亿元中近600亿元产值来自国内委托生产^[1]。在国际天然产物热的大潮席卷下,国内很多企业也建设了规模较大的植物前处理和提取车间,大量生产用于出口的提取物,另一方面也促进了中药前处理和提取委托生产的发展。随着我国加入WTO,国内企业与国外企业进行横向联合的委托生产也日渐增多。自2004年上海信谊制药厂进行销往欧、美市场的药品OEM起,广东、浙江、上海等地的生产企业纷纷利用地理优势,为国外厂商提供OEM服务。2006年4月日本正式执行新修订的药事法,允许制药企业的整个生产过程都进行外包委托加工,这也给我国境外药品委托生产的发展创造了良机^[2]。

2 中药委托生产法律法规沿革

美国、欧洲等实行药品上市许可制度,其药品委托生产发展也较为成熟,在我国则起步较晚,相关法律法规的制定和完善是一个渐进的过程。1985年颁布的《药品管理法》因受到当时经济条件和社会发展水平的制约,国家不允许委托生产药品。1993年,卫生部在《关于广州侨光制药厂委托外省加工药品问题的请示》的批复中明确“药品生产企业不得将批准生产的药品及其批准文号以任何形式委托其他药品生产企业

加工生产”^[3]。国内药品委托生产正式纳入规范化管理,是以1999年印发的《关于药品异地生产和委托加工有关规定的通知》为标志的,该通知首次对委托生产的双方资格、产品种类、双方责任以及委托生产的监管等作了详细的规定^[4]。此后国家药品监督管理局在颁布的多个文件及规定都提到了药品委托生产问题,积极探索新的监管模式,2001年颁布的《药品管理法》及《药品管理办法实施条例》确立了药品委托生产的法律地位。

考虑到中药生产的特殊性,2002年国家药品监督管理局发布了第一个专门针对中药委托生产的规定,即《关于加强中药前处理和提取监督管理工作的通知》,规定除中药无菌制剂外的其他剂型的中药前处理提取工序,可委托已通过相应GMP认证的中药企业进行加工^[5]。2004年出台的《药品生产监督管理办法》为委托生产设立了专门的章节,对相关规定给予系统化,并取消了对原料药委托生产的限制^[6]。2005年发布的《医疗机构制剂配制监督管理办法(试行)》首次允许医疗机构配制的中药制剂进行委托生产,并部分放宽了委托生产中委托方的资格^[7]。

出于安全用药、与国际接轨以及产业资源合理配置等多重考虑,在药品委托生产政策上,国家采取了稳健推进的策略,在条件适宜的情况下逐步放开部分领域。此外还充分考虑到中药委托生产的特殊性,对中药生产中特有的前处理和提取环节的委托生产有关问题给予进一步明确。

3 中药委托生产问题

3.1 产品质量 按照国内现行规定,委托方委托生产的药品批准文号不变更,药品质量责任仍由药品批准文号拥有者承担,接受委托生产药品的药品生产企业只负责按照委托方提供的药品标准生产药品。在原料方面,一个中药品种的生产常涉及数十种甚至上百种药材,当前中药材生产还不够规范,不仅品种、规格多,而且产地复杂,受地理、气候、生长时间影响大,质量差异较为明显。在药材质控手段不够完备的情况下,加之产品质量由委托方负责,一些受委托企业为了追求

利润而可能过分缩减成本,往往更注重所用药材的价格而不是质量,只要不影响委托生产合同规定的提取物浸膏或终产品检验结果,很可能会出现减少投料、以次充好、添加化学药品等影响产品质量的行为。在生产工艺方面,中药生产工艺较复杂,包括前处理、提取和制剂部分,较常见的是前处理和提取工序的委托生产,中药前处理和提取是中药生产的重要工序,也是保证中成药质量的关键环节,同时前处理、提取和制剂过程的衔接也是确保产品质量的重要条件,而委托方从成本考虑,一般会选择报价较低、生产条件相对落后的小型企业,这些企业由于自身技术条件、管理水平、员工素质等方面的差距,所生产药品的质量很难完全达标。在质量标准方面,委托生产合同的重要依据之一就是委托品种的质量标准,而目前国内的中药研究水平对于复杂的中药制剂特别是复方制剂仍然难以达到较为全面的质量控制,仅依靠质量标准对委托生产的产品质量进行衡量是不够的,仍需要结合生产过程中的质量控制等其他手段。

3.2 委托方资格 根据我国现行法律法规,委托方应是具备一定生产条件的企业,因产能不足才可进行委托生产,即横向联合的委托生产。生产中药品种必须建设提取车间,而耗资近千万元建设的前处理提取车间往往会因为企业本身拥有的中药品种数量不多而出现开工不足的情况。因而目前国内对于委托方资格放开的呼声较高,希望科研院所、研发公司等不具备生产条件的法人单位甚至个人也能具有委托生产资格,认为这不仅有利于药品研发者能参与药品上市后的利润分配,促进新药研发的积极性,还能充分利用目前的资源,避免重复建设。医院配制制剂委托方资格放宽是为了解决小医院没有能力建设制剂车间但又需要使用医院制剂问题,而如果全面放开中药委托生产的委托方资格,由于中药成本相对化学药及生物制品而言较低廉,科研院所、研发公司等不具备生产条件的单位甚至个人将会大量介入中药生产领域,很可能出现重复性申报、盲目生产、药品过剩、药品质量等问题。一方面生产主体的复杂性给监管带来困难,易造成用药安全隐患,另一方面使原本有限的药材资源大量浪费,违背可持续发展战略,破坏生态环境。

4 建议

4.1 加强基础研究 根据“质量源于设计”(QbD)理念,药品从研发开始就要考虑最终产品的质量,在配方设计、工艺路线确定、工艺参数选择、物料控制等各个方面都要进行深入的研究,积累翔实的数据,在透彻理解的基础上,确定最佳的产品配方和生产工艺。对于

委托生产易出现的产品质量问题,需要委托方进一步加强委托品种的基础研究,细化生产工艺参数并掌握影响质量的关键技术参数,提升质量控制水平,从而保证产品质量稳定均一。有良好的基础研究作为依托,有利于对生产过程的控制和监督,有利于委托生产合同的制定,有利于委托生产的进一步规范,也为政策的制定提供依据。考虑到目前的中药研究整体水平,仍有必要部分限制委托生产的品种范围,如:限制对中药无菌制剂的提取进行委托生产,对于容易出现安全问题的中药品种及基础研究方面存在较多空白的品种应严格审批。

4.2 谨慎对待委托方资格放开问题,引导资源合理利用 根据我国国情及目前的法律环境,对于委托方资格放宽问题仍需综合考虑多方面因素,应适度把握,有条件地逐步放宽。一方面进一步完善各级监管机制,为委托生产创造良好的监管环境,在保证产品的安全、有效和质量可控的前提下利用委托生产促进中药产业结构的合理调整;另一方面可通过政策引导,改善由委托方资格放开带来的资源浪费的现象。如:目前实施的中药品种保护制度可从保护资源角度出发,兼顾企业和公众利益,促进资源合理开发利用,同时解决盲目生产、产品过剩等问题。此外,对于中药仿制品种,从资源利用角度看,进行委托加工意义不大,还会导致市场混乱和恶性竞争,可考虑把仿制药排除于委托加工品种范围之外。

4.3 规范委托生产合同 对于委托生产合同的具体内容和形式,国内药品监管部门没有具体规定,一般参照《合同法》等有关法律法规执行,美国 FDA 则有建议参照的合同样本。委托生产在我国仍处于起步阶段,加上中药生产自身的特殊性,很有必要对委托生产合同的制定进行引导和规范,引导委托方对受托方的审核,加强对受托方生产的监督,增强企业的自律意识。委托生产合同可以以即将发布的新版 GMP 为基础,根据我国中药生产现状,主要包括原辅料、生产工艺、过程控制、产品质量控制等相关内容,理清委托生产双方的责任和义务,确保委托生产产品质量。如对于委托药材前处理和中药提取物生产的交接事项应包括:确认原药材、净药材或中药饮片交接质量标准;确认加工前原药材实物质量(含质量检测报告);确认委托提取加工质量管理体系;确认委托提取收率、提取物储藏条件、交接时间;确认加工好的净药材实物质量(含质量检测报告);确认中药提取物交接质量标准(提取物质量控制项目和检测方法);确认提取物实物质量(含质

(下转第 373 页)

药的优势在于,它可能已经具有一定的临床应用历史,因此,临床试验方案设计依据更加充分,可以少走弯路。但是,这并不代表对于中药新药的临床试验方案设计可以不加思考和随意而为,或者说降低对于科学性、严谨性的要求。

中药和化学药物在疾病治疗中具有各自不同的作用和特点。那么,对于具体的中药药物而言,它究竟适用于疾病的哪个阶段、何种病情,可以改善什么症状/体征/指标,改善的程度/多少,临床如何用药,给药周期、是否合并用药、近期疗效、远期疗效、不良反应如何等问题,都需要缜密、合理设计临床试验方案并加以实施后才能给出令人信服的答案。

中药药物的研究,也不必拘泥于既有的《中药新药临床研究指导原则》。由于近几年我国药物研究技术水平和认识水平有了突飞猛进的提高,指导原则已经远远不能满足我国中药药物研究科学性的要求。另一方面,指导原则的撰写模式局限了研究者的思路,不利于引导研究者以创新的思维、针对药物自身特点进行个性化的临床试验方案设计。目前,我们对于中药

药物的评价已经站在了更高的平台。因此,研发人员应注意跳出上述指导原则的窠臼和束缚,以全新的观念和视角来进行中药药物的开发和研究。

中药具有有别于化学药物的特点,对于中药的临床试验设计,须以中药本身特点为依据,广开思路,大胆探索。因此,中药的研究,可以中药在临床实际应用为基础,针对适宜的观察人群(如适宜的疾病阶段、病情程度等),给予适宜的给药方法,研究适宜的给药周期,选择适宜的主要指标(如结局指标)等。

总之,一个好的药物来自于好的设计和研究。说明书中所呈现的药物使用方法以及疗效依据均来自于临床试验设计及试验结果。

5 中药新药研发需要临床专业人员的全程、深入参与

若要作到以上几点,需要临床专业人员在较高水平上、全过程参与和介入。只有这样,才有可能正确地把握中药药物研发的方向,尽可能防范风险,为后续研究平稳过渡以及最终临床价值的确认提供最基本的保证。

(2010-08-19 收稿)◎

(上接第 371 页)

量检测报告);确认每个批号提取物的批生产、质量控制记录,明确中药提取物运输质量交接事项(双方确认提取物运输包装容器的材质、规格);确认预防运输中质量改变的措施和每个批号提取物的交接记录等^[8]。此外,对委托生产合同的规范化也有利于降低政府部门的监管难度和监管成本。

5 讨论

药品的委托生产目前在国际上已被普遍认可和采纳,从经济学角度看,委托生产可提高行业经济效益,改善中、小型企业的专业化水平,同时可防止重复建设,避免资源浪费。对于接受委托的药品生产企业,可以充分利用企业的生产资源、生产条件,提高自身的生产水平和质量管理水平;对于委托方,可以在不丧失对药品品种拥有权的前提下组织药品的生产,既减少了投入或者缩短了企业投资回报期,又不影响企业通过药品销售来取得经济效益,利于企业集中资源营造核心竞争力^[9]。此外,横向联合的委托生产可促进研发成果的快速工业化,维护研发单位的利益,从而鼓励创新,提高新药研发积极性。综上所述,委托生产的诸多现实意义正是快速发展的中药行业所需要的。从法律法规的沿革也可以看出国家对委托生产的政策是随着医药行业的发展和法律法规环境的成熟而逐步放开

的,而当前的中药委托生产仍需监管部门给予更多的关注,目前完全放开委托方资格还不够现实,但随着中药行业的发展和相关法律法规的健全、企业自律意识的提高,中药委托生产将逐步趋向理性发展,对中药行业资源的合理配置和整合发挥重大作用,并能因此使一批优秀企业做大做强,引导行业健康发展。

参考文献

- [1] 顾海,万纳赛,邓晨珂.浅析我国药品委托生产的可行性及对策建议.西北药学杂志,2007,22(2):85-86.
- [2] 韦晨,顾新.从日本药事法的修订谈我国境外药品委托生产.中国药房,2008,19(10):724-725.
- [3] 中华人民共和国卫生部药政管理局.药品监督管理法规汇编[G],北京:人民卫生出版社,1994:150-151.
- [4] 国家药品监督管理局.关于药品异地生产和委托加工有关规定的通知[Z].国药管办[1999]300号,1999.
- [5] 国家药品监督管理局.关于加强中药前处理和提取监督管理工作的通知[Z].国药监安[2002]84号,2002.
- [6] 国家食品药品监督管理局.药品生产监督管理办法[S].国家食品药品监督管理局令第14号,2004.
- [7] 国家食品药品监督管理局.医疗机构制剂配制监督管理办法(试行)[S].国家食品药品监督管理局令第18号,2005.
- [8] 谈武康.中药制剂生产实施 GMP 的思考.中国医药工业杂志,2008,39(2):142-145.
- [9] 董艳平,顾海.从经济效率角度看药品委托生产.中国药房,2005,16(24):1847-1849.

(2010-05-21 收稿)◎