从仿制到创新

PhIRDA
中国药促会

China Pharmaceutical Innovation and Research Development Association

Produced by natureresearch for PhIRDA

从仿制到创新

“创新药物研发的竞争在本质上是科技政策与制度的竞争”

—— 中国医药创新促进会执行会长 宋瑞霖

“创新药物研发的竞争在本质上是科技政策与制度的竞争”，中国医药创新促进会执行会长宋瑞霖说。

创新药物研发具有投入高、周期长和风险高的特征。 有利的政策环境、充足的资金支持和有效完整的监管体系对于推动药物研究创新具有重要意义。

中国作为全球第二大医药市场，力求成为科技创新的领导者，已将药物创新作为其发展议程上的一大重要议题。 2008 年，中国政府启动“重大新药创制”科技重大专项，证明了中国政府致力于新药创新的决心。

该项目投资达几十亿美元，旨在改变目前中国临床医疗中新药主要依赖进口专利药的局面，实现中国医药行业从仿制到创新的战略转变。 该专项针对重大疾病防治需求，已经为一系列新项目提供了支持，涉及药物基础研究、临床前药理研究和临床研究。 另外也资助了大规模的技术平台和孵化基地的建设。

新药重大专项实施八年多来，中国的药物基础研究能力已经显著增强，这体现为发表的优质论文数量的增长，以及带来的多项新药创新成果。 中国也建立起了以综合性技术平台为支撑的有效的药物创新研发体系，包括药物临床试验质量管理规范（GCP）平台和药物非临床安全性评价（GLP）平台的建立。同时，医药企业在新药开发领域的表现日益突出，并已成功推出多款原创新药产品。 这些上市的创新药物有坚实的临床研究做基础，其中许多已经获批在国外发达国家，如美国和日本，开展临床试验。

在“重大新药创制”科技重大专项的扶持下，中国形成了健康的医药创新环境，将有能力引领全球的新药创新。 ■

© PhIRDA

中国医药创新的发展

宋瑞霖，中国药科大学国家药物政策与医药产业经济研究中心执行副主任、中国医药创新促进会执行会长
吴晓明，中国药科大学教授
程音齐，中国医药创新促进会副秘书长

宋瑞霖

© PhIRDA

21 世纪以来，科技进步与经济发展之间日益紧密的联系使科技创新成为决定一个国家或地区在未来世界格局中的地位、提升国家实力、增进民族凝聚力的关键所在。因此，建设国家创新体系、促进创新突破，已成为世界各国关心的重要问题。

与别国一样，中国也清醒地认识到需要采取有效措施推动科技实力和自主创新能力提升的紧迫性。2005 年底，国务院发布了《国家中长期科学和技术发展规划纲要（2006—2020）》，明确要求把建设创新型国家作为面向未来的重大战略选择，开始全面推进国家创新体系建设。

医药行业作为保障人民健康、维护国家安全、提升国际竞争力的重要产业，受到党中央、国务院的高度重视。国家设立了“重大新药创制”科技重大专项（以下简称新药重大专项），鼓励医药行业创新，并取得了显著成效。

中国鼓励创新及促进医药发展政策的演进

2012 年以来，面对金融危机导致全球经济疲软给中国经济结构调整造成的压力，中国中央决策层作出了实施创新驱动发展战略的重大决策，针对管理制度和体制中存在的抑制创新、不适应市场有序竞争的系统性问题，推出了全方位系列改革措施。这些措施既包括对科技体制进行的改革，也包括提升企业创新能力的具体举措。

2015 年 8 月修订的《中华人民共和国促进科技成果转化法》，首次赋予科研机构成果处置权，规定对国家设立的研究机构、高等院校的科技成果的转让、许可、作价投资，研究者或团队提取比例或者股份不低于百分之五十。 这从根本上消除了阻碍科技成果转化的制度性障碍。2016 年 5 月出台的《国家创新驱动发展战略纲要》，进一步明确要通过科技创新和体制机制创新，实现发展模式、创新能力、资源配置等六大转变，完成国家创新体系构建的战略布署。这些重大决策为促进我国管理、科技与经济体制的联动改革，促进创新要素快速进入市场，推动经济健康可持续发展，加快建设创新型国家提供了基本纲领和行动指南。

鉴于生物技术引领的新科技革命促使生物医药产业迅速成为全球经济新增长点，中国政府发布了一系列政策以促进以生物医药产业为主的生物产业快速发展。 2009 年，中国提出把生物产业培育成为我国高技术领域支柱产业和国家战略性新兴产业。2013 年国务院印发了《国家重大科技基础设施建设中长期规划（2012—2030 年）》进一步明确这一部署，对现代医学转化医学研究、生命科学前沿与基础研究设施建设予以支持。2016 年的《“健康中国 2030”规划纲要》，明确提出要繁荣以制药产业为主的大健康产业的发展。2016 年 12 月通过的“十三五”卫生与健康规划，要求加快创新药和临床急需品种审批上市，扶持低价药、“孤儿药”、儿童用药等的生产，积极推动医药创新发展。这一系列鼓励医药产业发展的政策，既显示出医药产业在国家政治、经济生活中不可替代的

重要地位，同时医药产业的高技术产业属性也是国家寻求科技创新突破与抢占未来全球经济科技发展先机不可或缺的重要领域。

在国家政策指导下，国家食品药品监督管理总局（CFDA）正通过改革药品审评审批机制来提高科学监管与审评效率，已推出药品优先审评和在十个省市试行上市许可人制度等系列措施。人力与社会资源保障部今年也启动了《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》（以下简称目录）的调整工作，未来目录有望收纳更多临床急需品种并全面启动对创新药的谈判纳入机制。

新药重大专项实施带动医药产业创新发展

依据《国家中长期科学和技术发展规划纲要（2006—2020）》的部署，新药重大专项实施期自 2008 年至 2020 年，总体目标的核心内容是创新药物的研究开发（R&D）和综合创新能力的建设与发展。它分三个阶段予以实现：2008 年至 2010 年为创新转型阶段，2011 年至 2015 年为快速增长阶段，2016 年至 2020 年为跨越发展阶段。

自 2008 年新药重大专项正式实施以来，国家共投入 128 亿元人民币，对重大新药研制、创新药物研发关键技术平台等给予支持，以加速中国医药产业由仿制向创制的战略转变。新药重大专项实施八年，有力地推动了制约中国创新研发关键瓶颈技术的突破，中国新药研发实力得到显著提升，涌现出了一批创新企业。截止 2015 年底获新药重大专项支持批准上市的 1 类创新药达 20 个，是新药重大专项实施前的 4 倍，加速了中国从早期研发到产业转化、技术再创新的国家药物创新体系的构建。

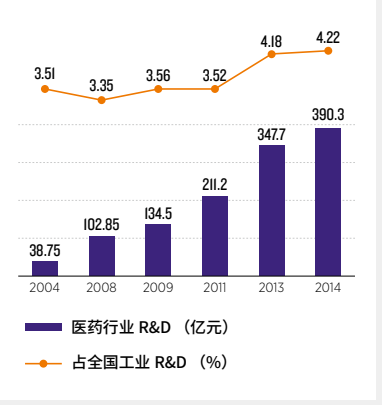
医药产业研发投入不断增加

根据经济合作与发展组织（OECD）最新统计数据，中国自 2008 年开始，R&D 投入强度明显增强，2013 年以后超过欧盟，达到国内生产总值的 2% 以上。根据国家统计局发布数据，2015 年中国 R&D 经费投入总量为 1.4 万亿元，R&D 投入强度达到国内生产总值的 2.1%。另据国家统计局开展的 2014 年全国企业创新调查，有 41.3% 的企业开展了创新活动。

在新药重大专项支持下，近年来医药产业创新活动尤其活跃，研发投入持续加大。医药工业 R&D 投入在全国工业 R&D 投入占比，由 2011 年以前长期徘徊在平均 3.49% 左右，实现 2013-2014 年一跃升至平均 4.2% 的水平。2008-2014 年医药工业 R&D 投入平均增长率达到 41.17%。医药工业 2004 - 2014 年平均 R&D 投入强度持续高于全国工业平均 R&D 投入强度，2013-2014 年医药工业企业 R&D 投入强度比同期全国工业 R&D 投入强度高出 0.8 个点以上。

在新药重大专项的大力支持下，骨干制药企业研发投入持续增强。江苏恒瑞医药股份有限公司 2008-2015 年累计投入研发经费 37.77 亿元，其 2015 年 R&D 投入金额达 8.92 亿元，居国内上市公司之首，R&D 投入强度达 9.57%；正大天晴医药股份有限公司 2014 年和 2015 年 R&D 投入强度均超过 10%，高于国际知名制药企业拜耳、吉利德 2015 年的 R&D 投入强度。

历年医药行业 R&D 投入及在全国工业 R&D 投入所占比例



专利及高质量论文产出成果喜人

2006-2015 年中国骨干科研机构与部份创新型企业累计获得药品发明专利国内外授权数量位列全国前列，充分显示出中国本土创新能力已经得到快速提升。企业获得国际发明专利授权数量增长也体现出企业参与全球竞争意识与能力逐渐增强。

同时，中国的创新企业在药学领域高水平 SCI 期刊的发表论文数和论文引用数也呈现增长趋势，展现出强大的研究实力。

新药研发成果及医药产业的创新

新药重大专项以临床价值为导向，重点支持了数个创新药如埃克替尼、西达本胺、阿帕替尼和康柏西普，以及一大批首仿药如恩替卡韦、伊马替尼和氯吡格雷迅速上市，为满足临床未满足需求、解决患者用药可及性提供了重要支撑。

新药重大专项对新药研发及产业技术链进行了全链条支持，促进了研究机构和企业原始创新能力的不断提升。药物研发模式也从初期抢仿向快速跟踪国际药物新靶点“me-too”、“me-better”转变，体现为最新靶点和作用机制的化药申报数量的增加以及抗体偶联药物、肿瘤免疫治疗药物如 PD-1 和 PD-L1 的申报。根据 CFDA 国家药品审评中心（CDE）公布的历年药品受理数据，近年受理 1.1 类和新 1 类化学药品品种数量增长迅速，

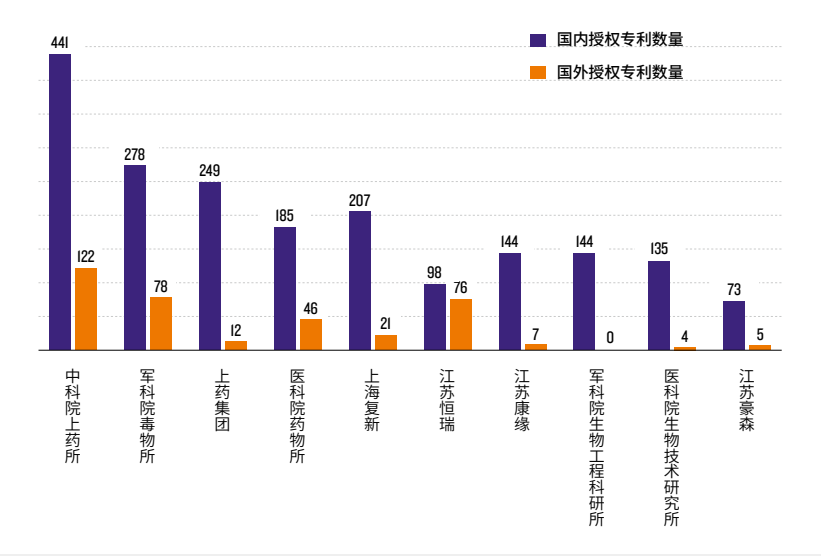
2016 年受理品种数比 2008 年增长了 4.6 倍。

许多国内研发创新药物同时在欧美等地申报或开展了临床研究。例如，和记黄埔医药研发的多个替尼产品，苏州康宁杰瑞研发的重组人源化 PD-L1 单域抗体，以及新药重大专项支持已获批上市的重点药物如西达本胺、阿帕替尼。康柏西普更是获美国 FDA 批准直接进行验证性 III 期临床试验。

新药重大专项实施带动以“千人计划”专家为代表的众多生物医药创新人才回国创业，有效地激发了医药企业创新积极性和内生动力。大批人才的回流也带动了药物研发国际合作与交易的日益活跃，企业生产国际化水平以及国际竞争力正在不断提高。 部份创新医药企业已经实现了自主创新专利产品的海外授权许可转让，转让金额高达近 50 亿美元。

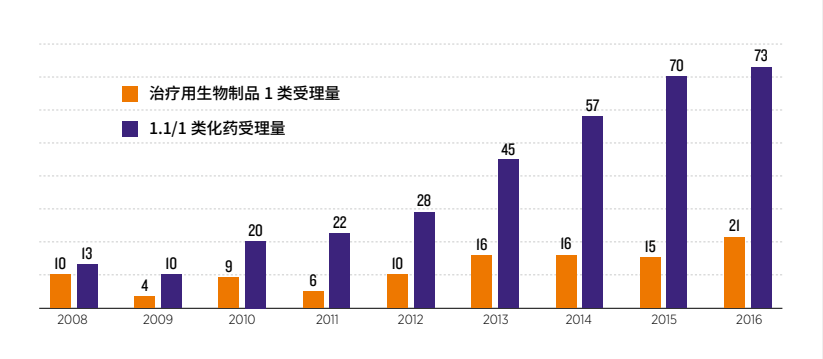
同时企业融资也屡创新高。 根据 GEN 网站统计的 2016 年生物行业融资 Top10 ，有 2 家中国企业——信达生物和基石药业，分别以 2.6 亿美元和 1.5 亿美元的融资额排在第二和第六位。百济神州也于 2016 年登陆纳斯达克，成功募资 1.58 亿美元，成为 2016 年第一家赴美 IPO 的中国创新公司。

2006-2015 年国内重点机构获得药品发明专利国内外授权情况



受惠于新药重大专项支持，医药产业以创新推动优化升级，形成了生产规模稳中有进的良好格局。 尽管受全球经济疲软以及国内药品限价采购政策限制，近年医药工业效益有所下降，但主营收入与利润增长仍持续高于全国工业平均水平；2010-2015 年医药工业主营业务利润平均增长率比全国工业利润平均增长率高约 9 倍，体现出医药行业以创新驱动盈利能力的持续攀升。

2008-2016 年国家药品审评中心 1 类新药受理品种数量

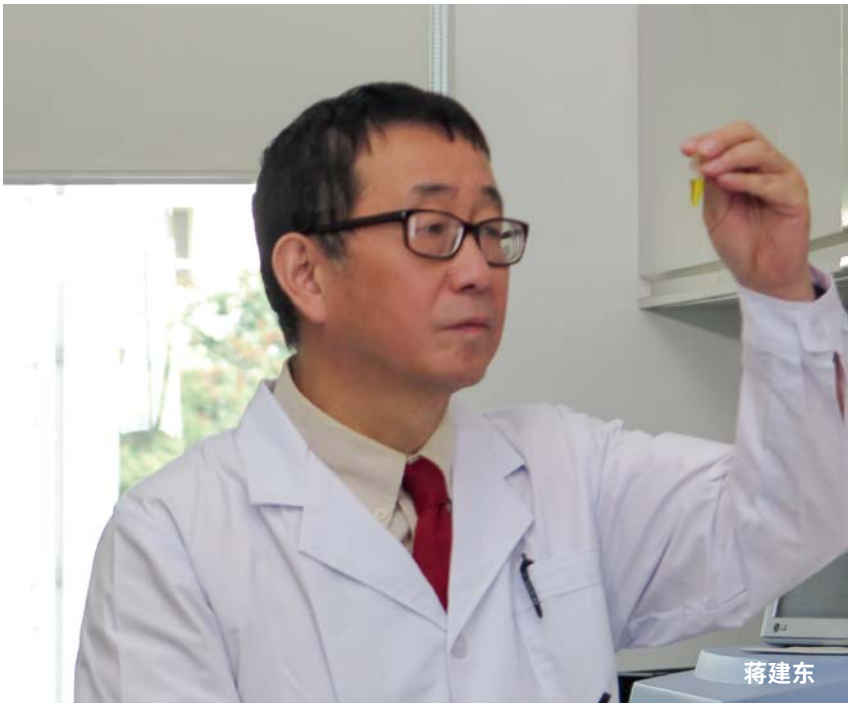


总之，中国政府通过实施国家新药重大专项对推动医药创新以及产业可持续发展发挥了重大作用。依据国务院批准的新药重大专项《实施方案》确定的总体目标，新药重大专项“十三五”计划将继续支持重大药物品种及相关关键技术研究和国家药物创新体系建设，这将极大地助推医药创新能力的提升，为医药产业可持续发展奠定基础。

当然我们也应该看到，与其它发达国家相比，目前中国医药产业还存在研发投入、产出效益普遍不高，首创新机制药物缺乏，在研新药类型集中以及产业政策不配套、引导与激励创新作用不足等问题。中央政府迫切需要对医药全产业进行系统优化和顶层设计，以形成激励医药产业创新的连贯政策和良好氛围，推动中国医药创新与国际接轨。

中国医药创新水平的提升以及产业发展必将为中国经济实现稳增长、促改革、调结构和惠民生作出积极贡献，也将为完成中国向创新型国家迈进的目标提供创新动力和突破口。 ■

中国药学基础研究进展



蒋建东

蒋建东，中国医学科学院药物研究所所长
王敏， 中国医药创新促进会研究部主任

药物研究是多学科综合集成的高技术领域，需要运用医学、化学、生物、数学等多个学科领域的技术。 基于其重要性，中国政府各相关部门对药学基础研究高度重视，国家“重大新药创制”科技重大专项（以下简称新药重大专项）、自然基金委、科技部、教育部和卫计委等都投入大量经费支持相关研究。我国主要的高校和研究院所也逐步将药物研究的重点从仿制向创新转移。2000 年以来，中国科学家在药物基础研究的多个领域获得了令人瞩目的科学进展，主要包括药物靶点、天然药物及药物生物技术等。

药物靶点

在抗感染药物研究方面，耐药革兰氏阴性菌感染是全球抗感染的突出问题和挑战。为了发现新的药物靶点，中国科学院生物物理研究所的研究人员把注意力放在了革兰氏阴性菌外膜的主要组成成分脂多糖（LPS）上。 定位于细菌外膜上的 LptD-LptE 膜蛋白复合体的形成是完成 LPS 生物合成的最后一步，转运 LPS 跨过细菌外膜并组装形成细菌外膜的外小叶，是革兰氏阴性菌的“命门”。 运用高分辨晶体复合体分析，研究人员发现 LptD-LptE 蛋白复合体呈现“塞子 - 桶”的结构模式，可能是抗革兰氏阴性菌药物的靶标。 其成功解析的结果也为以结构为基础的抗革兰氏阴性菌药物设计提供了信息。

在抗耐药结核的研究中，中国医学科学院医药生物技术研究所的研究人员以结核杆菌蛋白复合体为靶标，寻找全新的抗结核药物。 他们发现了新的药物作用靶标——结核杆菌核糖体蛋白 L12-L10 的相互作用；并建立了酵母双杂交高通量筛选体系，获得了多个 L12/L10 蛋白相互作用的抑制剂，成为一类新的抗结核药物先导化合物。

为了加强靶点指导的药物设计，中国研究人员大力加强了结构生物学的研究。G 蛋白偶联受体（GPCR）是多种现代药物的靶点，中国科学院上海药物研究所的研究者关注其结构生物学，在短期内测定了多个重要 GPCR 受体的晶体结构。其中，五羟色胺受体晶体结构的解析阐明了五羟色胺受体 - 配体结合和特异性信号的传导机制，为该类受体的药物研发提供了结构生物学的基础。趋化因子受体 CCR5 与抗艾滋病毒药物马拉维若的复合物晶体结构分析，第一次阐明了马拉维若在抗病毒过程中的变构调节机制，为研发高特异性的新型变构调节药物提供了重要信息。 研究人员还揭示了嘌呤能受体分子与不同种类药物分子相互作用的机制，有利于有效推动新型抗血栓药物的研发。此外，视紫红质与阻遏蛋白 arrestin 的复合物三维结构研究首次揭示了 GPCR 与阻遏蛋白的作用方式，对于研究 GPCR 超家族的信号转导以及脱敏机制具有重要的指导作用。 上述研究成果在国际上产生了广泛的影响，

被认为是抗偏头痛、艾滋病和心血管疾病药物研发的重要进展。

离子通道的基础研究也是国家新药重大专项支持的重要领域。 清华大学生命科学院的研究人员关注骨骼肌和心肌的兴奋 - 收缩偶联这一过程。该过程的发生受到一系列蛋白质控制，特别是位于肌肉细胞膜上的电压门控钙离子通道 Cav 和位于肌质网膜上的 Ryanodine 受体 RyR 两个钙离子通道对于这一过程的起始起着至关重要的作用。Cav 通道功能异常会导致心率紊乱、癫痫等疾病，而 RyR 的突变则与肌中央轴空病、恶性高热症等疾病有关。清华的研究者们认为 Cav 通道可能是药物的靶点，获取这些膜蛋白的结构信息可以为新型药物的发现与优化提供参考。该项研究的系列论文发表后受到了同行的高度关注。

在新药重大专项支持的抗糖尿病信号通路研究中，中国医学科学院药物研究所的研究人员提出了半乳糖苷凝集素 Galectin-3（Gal3）能够介导胰岛素抵抗这一假说。Gal3 是一种主要由巨噬细胞分泌的凝集素，其水平在肥胖病人和小鼠中都显著增加。在小鼠上，给予 Gal3 可导致胰岛素抵抗和葡萄糖不耐受，通过基因操作或药物等手段抑制 Gal3 则可在肥胖小鼠上增加胰岛素敏感性。更重要的是，该组发现 Gal3 可直接与胰岛素受体结合并抑制其下游信号传导。这些发现阐明了 Gal3 在肝细胞、脂肪细胞和肌肉细胞胰岛素抵抗中的新作用， 凸显了 Gal3 作为连接炎症和胰岛素敏感性减低的关键分子。他们认为抑制 Gal3 有可能成为胰岛素抵抗的新治疗途径。

天然药物

天然药物研究在中国有深厚的历史传统，也是中国医药创新的特色之一。 获诺贝尔奖的抗疟疾药青蒿素的发现，即是基于天然药物研究。以往的相关研究主要集中在植物化学领域，而近年来新技术和新理论的进步大大促进了相关的生物学基础研究。

例如，上海交通大学附属的瑞金医院和哈尔滨医科大学的研究者们发现了砷的重要临床用途和抗白血病机理。 砷是一味有上千年历史的传统中药，研究人员发现它在治疗急性早幼粒细胞白血病（APL）中有良好的临床效果，引起了全世界的广泛关注。该组以往的研究表明，三氧化二砷（As_2O_3）通过促进致癌蛋白 PML-RARα 的降解发挥治疗效果，而该降解过程需要 SUMO 化修饰的触发。 瑞金医院新的研究进一步显示了 As_2O_3 诱导这种翻译后修饰的机制，并指出 As_2O_3 的直接作用靶点是 PML。 该研究为药物作用机制及其对 APL 的特异性治疗提供了新的认识。

" 天然药物研究在中国有深厚的历史传统，也是中国医药创新的特色之一。 "

中国医学科学院医药生物技术研究所的研究人员和南京市第一医院的临床医师合作，发现小檗碱是一个具有新机理的安全有效的临床降血脂药物。小檗碱是来源于植物的化合物，在我国属于非处方化学药物，被广泛应用于治疗细菌性腹泻，安全性良好。他们发现小檗碱在肝细胞上通过激活 ERK 信号通路，稳定低密度脂蛋白受体（LDLR）的 mRNA，增加其在细胞表面的表达，提高胆固醇清除效率。动物实验证实了小檗碱的这一机理和药效。同时，高血脂病人口服小檗碱三个月，血浆中的胆固醇、甘油三脂、和 LDL 显著下降，且临床没有出现明显副作用。小檗碱药效稳定、机制独特，与他汀类降脂药物相比具有临床优势，并被广泛证实。 该研究受到国家新药重大专项和基金委的大力支持，并引起国际间的广泛关注。

天然化合物的潜在用途还被北京大学生命科学院的研究者用于干细胞的调控。 多功能干细胞可以从体细胞诱导而来，这一发现为医学研究提供广阔的细胞资源。直接地看，多功能干细胞可以研究疾病机理，也有可能用于再生医学。然而，遗传操作和策略上的技术挑战限制了其临床的应用。 该组的研究显示，通过组合使用 7 个小分子化合物（其中有多个天然化合物）能够诱导小鼠体细胞产生多能干细胞。 化学诱导的多能干细胞与胚胎干细胞在基因表达谱、表观遗传状态和在分化潜能及种系传递能力上相似。这种化学重编程的策略为临床上产生功能性的细胞类型提供了新的路径，具有潜在的应用价值。

药学生物技术

2016 年底北京大学药学院的研究者在病毒疫苗研发领域取得了革命性进展。 研究人员以甲型流感病毒为模型，应用基因遗传密码子扩展技术成功创制了复制缺陷型活病毒疫苗，其在免疫原性及免疫保护效果等方面均优于受试的流感疫苗。这项研究的核心理论是突变病毒复制相关基因的一个或多个三联码成为终止密码（PTC），从而使流感病毒由致病性传染源变为预防性疫苗。 更重要的是，该活病毒疫苗能使野生型病毒转变成含终止密码的复制缺陷病毒，从而削弱甚至消除野生型病毒的复制能

© PhIRDA

力。因此，该活病毒疫苗不仅能作为常规疫苗预防病毒感染，还可能作为新型生物技术药物清除已经感染的病毒，具有治疗的前景。

在合成生物学的研究中，天然药物的生物合成机制是关心的热点之一。 小分子硫醇是一种广泛存在于所有真核和原核生物体系中的有机化合物。 长期以来，对其功能的理解局限于广为人知的“保护性”角色，即对抗各种内源性和外源性因素所引起的细胞氧化还原平衡失调。 中国科学院上海有机化学研究所的人员发现了两个小分子硫醇也指导和参与活性功能分子的体内组装，在林可链霉菌中精确有序地导演林可霉素（一种临床上使用长达半个世纪、广泛用于各种革兰氏阳性细菌感染治疗的含硫抗生素）的生物合成。 相关的发现为工业上运用合成生物学手段提升大宗抗生素产品林可霉素的产量和质量、以及含糖活性药物分子的组装提供了科学基础。该组研究者还证实了天然环境中存在 D-A 反应酶，并为采用合成生物学手段构筑药物分子环状刚性骨架提供了新的策略。

中国医学科学院药物研究所的研究者们关注珍稀植物来源化合物的资源与可持续发展，在国家新药重大专项支持下，希望运用合成生物学技术解决这一瓶颈问题。 他们从土曲霉中发现了异戊烯基转移酶 AtaPT，它不但能接受不同链长的异戊烯基供体，而且还能对多种不同结构类型的化合物进行高效异戊烯基化。在此基础上，他们通过理性设计并结合基因定点突变技术，实现了从反应“杂泛性”到“选择性”的人工操控。 该研究所的另一个研究组则发现了通过激活沉默基因获取天然产物新资源的方法。 他们利用表观遗传调控技术激活真菌中原本沉默但极其丰富的天然产物生物合成基因簇，使之成为药用天然产物的新资源。

中国医学科学院药用植物研究所的研究人员把生物技术方法用于药用植物的分子鉴定。 他们在国际上首次提出并验证核基因组序列 ITS2 作为植物通用 DNA 条形码，并分析比较了 7 个门 193 科 753 属 4800 种 6600 余份药用植物及其密切相关物种的 7 个候选 DNA 条形码，为药用植物建立了“基因身份证”。在此基础上，他们还建立了全球最大的药用植物 DNA 条形码鉴定数据库，形成了重要国际影响。 该研究所建立的植物条形码技术在中药鉴定学领域开辟了一个新的鉴定体系。

此外，现代生物技术的应用也带来了药物化学和中药植化分析的长足进展。

总之，在国家基金的持续支持下，十多年来我国药物学科的基础研究取得了明显的进步，已不再只是跟随西方潮流，而是在原始创新中开始发挥引领作用。同时，国内主要的研究院所和高校也为原创研究营造了良好的环境。 以上对近年来药物基础研究成果的回顾有助于更好地了解现阶段基础研究的状况和效果，也会对未来的规划提供有益的参考。 中国的药物基础研究预期将会迎来百花齐放的局面。 ■

新起点：中国药物临床研究体系的建立与发展

石远凯

© PhIRDA

石远凯，国家癌症中心副主任、中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院副院长
冯岚， 中国医药创新促进会秘书长

从“九五”至“十二五”，中国对药物研发体系进行总体布局，对新药研发与临床研究持续支持，使中国新药研发的整体实力在短短二十年间有了跨越式的进步。符合国际标准的新药临床评价技术体系已经初步形成，越来越多的原创新药进入临床试验。 这些长足进步为中国新药研发带来了重大突破，并得到了广泛的国际认可。

20 世纪 90 年代，随着药物临床试验质量管理规范（good clinical practice, GCP）概念的引入，中国建立了一批临床试验的 GCP 中心，成立了伦理委员会。“九五”期间，国家开始对药物研发体系进行总体布局，把临床研究置于重要位置。国家设立“1035”工程，目标是开发出 10 个具有专利保护的一类新药，按国际标准建立 5 个新药安全性临床评价中心、5 个新药临床试验研究中心和 5 个新药筛选研究中心。“十五”期间通过“863”重大专项对新药研发持续支持，“十一五”和“十二五”期间，国家实施的“重大新药创制”科技重大专项使中国新药临床评价技术体系初具规模。

与此同时，中国药物研发也从仿制向原始创新过渡，中国原创新药越来越多地进入临床试验，重要研究成果相继在国际学术刊物上发表。这些令人振奋的新进展得到了国际认可，彰显了中国临床研究能力的提升。在一些重大突破的新药研发实例中，我们可以窥见中国临床研究发展的新趋势。

中国原创新药良好的疗效和安全性

肺癌是中国发病率与死亡率最高的恶性肿瘤。 超过 80% 的肺癌患者为非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC），其中 70% 左右的患者就诊时已属晚期，治疗方法有限。表皮生长因子受体酪氨酸抑制剂（Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor，EGFR-TKI） 是晚期 NSCLC 治疗的重要手段。

盐酸埃克替尼是贝达药业股份有限公司研发的中国第一个、全球第三个上市的 EGFR-TKI。为了比较其与全球经典的同类药物的疗效和安全性，进行了与第一个 EGFR-TKI 吉非替尼头对头比较的临床试验（ICOGEN 试验），显示了埃克替尼与吉非替尼疗效的非劣效性，且毒副反应发生率更低。这是全球首个在两个 EGFR-TKI 之间进行的头对头比较的临床试验。研究共入组了 399 例接受 2 线或 3 线治疗的 NSCLC 患者，结果显示，埃克替尼组无进展生存期（progression free survival，PFS）较吉非替尼组延长约 1/3（4.6 个月 vs 3.4 个月，p=0.13），总体不良事件发生率及腹泻发生率则明显低于吉非替尼组。 严谨的试验设计使研究

结果得到广泛的国际认可，肯定了中国对全球新药研发的贡献，显示了中国新药临床研究能力的提升。

重大传染病疫苗的重大进展

手足口病和脊髓灰质炎均为世界范围内严重影响婴幼儿和儿童健康的重要传染病。 针对这一全球性公共卫生问题开展的预防疫苗临床试验彰显了中国不断提高的疫苗研发和临床研究能力。

手足口病主要由肠道病毒 71 型（EV71）引起。 中国医学科学院医学生物学研究所研制的肠道病毒 EV71 型灭活疫苗，在随机双盲、安慰剂对照的III期临床试验中，显示 EV71 抗体转阳率达 100%，未观察到严重不良反应，展现出疫苗极高的保护率。 基于此项研究结果，中国食品药品监督管理总局（China Food and Drug Administration, CFDA）于 2015 年批准该 EV71 灭活疫苗上市，这是全球首个获批上市的 EV71 灭活疫苗。

中国医学科学院医学生物学研究所还研制了 Sabin 株脊髓灰质炎灭活疫苗（埃必维）。 埃必维与减毒活疫苗（OPV）以及野毒株脊髓灰质炎灭活疫苗（IPV）的临床试验结果显示，埃必维高、中剂量组抗脊髓灰质炎病毒抗体转阳率和抗体水平不低于对照组，且埃必维组耐受性良好。 基于这项研究结果，CFDA 于 2015 年批准其在全球最先上市。两项传染病疫苗临床试验的开展，显示在传染病疫苗研制以及临床试验方面，中国具备独立研发能力。

利用大数据荟萃分析开展临床研究

中国迫切需要基于中国人群的临床研究结果作为循证医学证据，以指导中国药物研发和临床诊疗。中国脑卒中一级预防试验（The China Stroke Primary Prevention Trial，CSPPT 研究）恰好填补了这样的空白。CSPPT 研究旨在探索依那普利叶酸片（在抗高血压药依那普利中加入叶酸的复方制剂，简称：依叶片）在高血压人群中对初发脑卒中的影响。 此研究的设计理念是基于 2007 年发表的一项荟萃分析，此荟萃分析结果证实补充叶酸能够使脑卒中风险降低 18%。 分层分析发现，当叶酸用于一级预防时，叶酸降低脑卒中风险 25%；而当补充叶酸超过 3 年时，脑卒中风险能够降低 29%。 利用荟萃分析的证据链，CSPPT 研究共筛选 20702 例高血压患者入组该随机双盲试验，入选患者随机分配至依叶片治疗组或者依那普利治疗组。 结果显示依叶片额外降低原发性高血压患者首发症状性脑卒中风险 21%，同时心血管事件和缺血性脑卒中风险也分别降低 20% 和 24%。 此外，研究证实依叶片在伴有血浆同型半胱氨酸升高的高血压（H 型高血压）人群中疗效更佳。

CSPPT 研究以其严谨的试验设计和可靠的统计学分析在国际上得到认可。 在临床流行病学理论的指导下，CSPPT 研究还以基层医院为单位，开展多中心合作，扩大临床研究覆盖人群。 利用大数据荟萃分析，开展符合中国人群特点的临床研究，也更有利于研发更加适合中国人群的新药，这符合精准医学的要求。

CSPPT 子课题研究主要探索依叶片用于 H 型高血压防控的效果。 目前该项临床研究已在全国 32 个省、自治区及直辖市全面展开，1800 多家医院已经应用依叶片开展 H 型高血压的治疗。

单臂临床试验的良好结果

单臂临床试验以外部历史数据作为对照，通常用于评价药物的有效性与安全性。 它以其设计简单、试验周期短为特点，对于少见病或罕见病的新药研发具有独特的优势。

西达本胺的注册临床试验即采用单臂、多中心的设计，入组 79 例可评价疗效的患者，主要研究终点为客观缓解率（objective response rate, ORR），结果显示 ORR 达 28%。 安全性数据来自 195 例患者，未出现非预期的不良事件。主要不良事件为血液学毒性，而同类药物报道的血栓、心电图 QT 间期延长、心包积液等则很少见。

罕见病新药研发进展

外周 T 细胞淋巴瘤（Peripheral T-cell lymphoma, PTCL） 是一类高度异质性的淋巴细胞异常恶性增殖性疾病，属非霍奇金淋巴瘤 （non-Hodgkin's lymphoma, NHL），在中国的发病例数约占 NHL 的 25% ～ 30%。由于目前尚无标准治疗方案， PTCL 患者中位生存期（overall survival，OS）约 2 年，5 年生存率只有大约 26%。

深圳微芯生物科技有限公司研发的西达本胺（爱谱沙）是全球第一个高选择性的组蛋白去乙酰化酶（histone deacetylase, HDAC）抑制剂，也是首个治疗 PTCL 的口服 HDAC 抑制剂。 它通过抑制相关 HDAC 亚型来引发染色质重塑，并由此产生多条信号传导通路基因表达的改变，进而起到抗肿瘤作用。 临床试验结果表明，西达本胺对复发难治 PTCL 的疗效达到了美国 FDA 批准的同类药物的效果，并且毒副反应更低。西达本胺在 2014 年获得 CFDA 批准上市，显示在罕见病新药研发领域，可以通过相对较短的临床试验周期，实现新药研发的突破。

针对中国高发疾病开展新药临床研究

胃癌是中国发病率和死亡率第三位

© jxfrzsy/Getty

© Jason Butcher/Getty

的恶性肿瘤，全球胃癌患者的将近50% 在中国。 然而，对于晚期胃癌患者，在二线治疗失败后尚缺乏标准的治疗方案。

阿帕替尼是江苏恒瑞医药股份有限公司自主研发的血管内皮生长因子受体 -2（VEGFR-2）的小分子酪氨酸激酶抑制剂，用于晚期胃癌治疗。它能通过阻断下游信号转导抑制酪氨酸激酶生成，从而抑制肿瘤组织新血管形成，最终达到治疗肿瘤的目的。 阿帕替尼与安慰剂对照的III期临床研究入组 273 例患者，2:1 随机分配至口服阿帕替尼组或安慰剂组。 结果显示，阿帕替尼组相比于对照组的中位总生存期（OS）及中位无进展生存期（PFS）均明显延长，且耐受性良好，未出现不可控制的不良事件。基于上述研究结果，阿帕替尼于 2014 年获 CFDA 批准用于晚期胃癌三线及三线以上治疗。对于中国其他常见疾病，目前仍有许多像阿帕替尼这样的原创新药正在进行临床试验。

中国临床试验结果被美国 FDA 认可

年龄相关性黄斑变性是危害极大的中老年眼底病，是全球三大致盲疾病之一。康柏西普眼用注射液是成都康弘药业集团股份有限公司研发的抗血管内皮生长因子融合蛋白类创新药物。 其 II 期临床试验结果显示，持续注射康柏西普 3 个月可以有效改善视力。 并且其后 1 年定期或者按需注射能维持视力改善，并且具有良好的安全性。

基于在中国完成的 I / II 期临床试验结果，康柏西普已经获得美国 FDA 批准直接在美国开始III期临床试验， 有望直接在美国上市。 这标志着中国临床试验的设计、质量控制等临床试验实施的全过程已经得到国际社会的认可。

中国临床研究展望

自 CFDA 1998 年颁发《药品临床试验管理规范（试行）》以来，中国临床试验相关的法律法规不断完善。从“九五”至“十二五”，通过国家对临床试验平台建设的持续支持和各方面的不懈努力，短短二十年，已经初步形成了中国新药临床评价的技术体系。 高质量的临床试验需要健全的法律法规、完备的硬件设施和技术体系、高素质的临床研究者队伍和为临床试验提供支持的多方协作。 随着中国原创新药的不断增加，对临床试验的要求和期许也越来越高，我们期待更多中国原创新药通过高质量的临床研究问世。 ■

国家创新药物研发体系建设

蒋华良，中国科学院上海药物研究所所长
王园园，中国医药创新促进会信息部副主任

© PhIRDA

蒋华良

药物创新研发体系建设是中国药物研究走向自主创新的基础，直接关系到创新药物研究的能力和水平。 在国家“重大新药创制”科技重大专项（以下简称新药重大专项）实施方案中，即明确提出了药物创新体系建设的目标。

新药重大专项的实施计划中描绘了以专业化单元技术平台为重要组成部分的国家药物创新体系的蓝图。而构筑药物创新体系的主干则为国家综合性技术大平台和企业新药孵化基地。

新药重大专项的实施

自 2008 年新药重大专项实施以来，综合性大平台、单元技术平台、资源平台等创新药物研发技术平台日益完善，新药研发技术链和产业链逐步融合，构建了涵盖药物靶点发现与确证、新药发现、系统临床前评价、临床试验等在内的衔接紧密、技术先进、运行规范的药物创新体系。 以科研院所和高校为主的源头创新和以企业为主的技术创新，共同形成上中下游的网络化创新体系，提升了我国创新药物的整体研发能力和水平。

药物创新综合性大平台建设

针对重大疾病防治需求，新药研发整体实力及源头创新能力强的高校、科研院所被择优遴选为综合性大平台牵头单位。它们突出各自的领域优势，进行区域资源整合，联合制药企业、医院等机构，建立了多个涵盖新药发现、成药性评价、产业化、临床应用及转化等各环节的综合性新药研发体系。这些进展使我国新药创新整体创新能力和源头创新能力显著提升。

以中国医学科学院、中国科学院上海药物研究所、中国中医科学院、四川大学、军事医学科学院和第四军医大学等为代表，综合性大平台成为原创新药发现的重要源头和高水平研发服务的提供者。

中国医学科学院形成了从靶点发现到临床前评价全部过程的新药创制研发链。 目前，它有 3 个新药完成III期临床试验，并已申报了新药生产批件。同时， 它的基础研究不断加强，“十二五”以来，平均每年发表 SCI 论文 400 余篇。期间签订成果转让合同 84 项。

中国科学院上海药物研究所重点针对新靶点小分子药物研发，建成了功能齐全、技术先进、综合集成、无缝衔接、运行高效、国际规范的综合性创新药物研发体系。“十二五”期间该所签订对外技术服务合同 935 项，其中一类新药临床前评价项目 141 项，实现成果转让 28 项。 目前正在开展 22 项新药临床前研究（含 7 项已申报临床）和 40 余项候选药物研究。

中国中医科学院建成了先进的中药研发综合性技术平台，在中药注射剂、中药雾化吸入剂、中药复方新药组方设计、中成药大品种循证医学评价、中药大品种二次开发等方面突破了一批关键技术。 目前在研新药 42 项，获得新药证书 5 项，

	新药证书	进入临床试验的新药	临床前研究新药	候选药物数	技术服务合同
中国医学科学院	3	16	26	30	1049
上海药物研究所	1	14	22	40+	935
四川大学	3	11	N/A	N/A	852
军事医学科学院	3	9	N/A	30	N/A

“十二五”期间个别综合性大平台牵头单位的新药研发成果

包括可消炎止痛的槐芩软膏、用于糖尿病和肾病的渴络欣胶囊和清解退热颗粒等。 该平台创立了基于系统工程学的中成药二次开发模式和新的技术体系，荣获 2014 年国家科技进步一等奖。

四川大学的综合性大平台致力于建立和完善高度整合的新药创制关键技术平台。它在重组蛋白、重组病毒、质粒 DNA、小分子药物分离纯化与合成、靶向 PEI 等方面的中试生产工艺上取得了多项突破。目前除了处于不同临床试验阶段的 11 个新药外，已有 1 个新药提交临床试验申请。

军事医学科学院以大规模流感、超级细菌、埃博拉、氰化物中毒等严重威胁公共卫生安全的应急防控药物研制为重点，建立了防控药物研发体系和应急保障能力体系。“十二五”期间获得新药证书 3 个，获得临床批件 10 个，另有 4 个新药申报临床试验。 同期，它获得国家科技进步一等奖 2 项、国家技术发明二等奖 1 项。

第四军医大学的综合性大平台围绕生物技术药物研发进行布局。 目前已建立了人源化噬菌体免疫抗体库、肝癌人源化噬菌体免疫抗体库、和蛋白质生物信息学研究平台。 该平台具备完整的结构生物学技术、细胞与基因治疗关键技术，以及组织工程产品技术。 它建立了多肽与蛋白质药物制剂体系和生物技术药物质量控制技术体系，已具备生物技术产品大规模制备的能力。

单元技术平台建设

围绕创新药物研发链，新药重大专项择优支持各类专业性单元技术平台，在先进性和规范性等方面取得积极进展，技术水平和服务能力显著提升。

例如，部分药物临床试验质量管理规范（GCP）平台已主持或广泛参与多项新药的国际多中心临床试验，实现了我国新药临床试验与国际接轨。 同时，多个药物非临床安全性评价（GLP）平台通过了国际认证，并承接了大量跨国制药企业委托进行的药物安全性评价工作。

新药重大专项支持的 GLP 平台在规范化和国际认证方面成效显著，获得了国际实验动物评估与认可委员会（AAALAC）、经合组织（OECD）GLP、美国食品药物监督局（FDA）、英国鉴定服务机构（UKAS）和美国国家标准协会 - 美国质量学会认证机构认可委员会（ANAB）等 19 项国际认证。 截至 2016 年 8 月，新药重大专项支持的 13 个 GLP 平台中，已有 11 家通过 AAALAC 认证，4 家通过 OECD GLP 资格认证。 同时，平台的服务能力和水平提升明显，累计提供了 4319 项药物安全评价，协助获得了 72 个新药临床批件。

新药重大专项积极推动 GCP 平台技术水平和服务能力的提升，建立了一批 I 期临床试验病房和配套实验室，以及一批具有专科和专病特色的临床试验机构。新药重大专项支持的 66 家 GCP 平台中，46 家通过了国际认证。 它们牵头组织国际多中心临床实验 160 余项，参与的临床实验达 1000 多项，表明中国新药临床试验水平已逐步得到国际相关机构的认可。

国家化合物样品库是在新药重大专项支持下创立和运行的国家级药物发现资源平台，具有结构多样化、

© PhIRDA

存储专业化、管理集中化、信息系统化和质控标准化等特点。 它由国家新药筛选中心联合全国 7 家单位共同建设。 截至 2016 年年底，核心库储量已近 180 万种，是亚洲目前规模最大、并可能名列全球之首的公共化合物库。 作为资源平台，先后为 60 多家研究单位提供了技术咨询服务，向 83 个研究组提供了 18.37 万样次的样品。

该样品库的“全国药物发现资源在线网络”平台自上线以来，开放化合物结构 127.1 万种；公众注册用户达 1120 人，可在线完成化合物结构查询、筛选模型查询、及筛选服务申请等功能。 该网络平台为从事创新药物研发的科研院所、高等院校及医药企业从样品资源、活性筛选和技术支撑三个方面提供了全方位的服务。

安评平台推动临床研究

中国科学院上海药物研究所安全评价中心建成了符合国际 GLP 规范的安评平台。 2012 年 2 月通过 OECD 的 GLP 认证，2013 年 4 月通过英国药品和健康产品管理局（MHRA）GLP 实验项目审计， 2016 年 8 月顺利通过了美国 FDA 的 GLP 整体设施和实验项目审查。

在国内，它荣获 2013 年度国家科技进步二等奖；为国内外企业完成 200 多种候选新药的安全性评价，其中 50 余项新药已申报中国临床试验，并协助企业获得新药证书和临床批件 30 余项，所递交的资料从无退审记录。 它有 80 余项安评实验用于美国、欧盟临床试验申请，部分品种已在美国、英国获批进入临床研究。

产业技术平台

引导企业提高技术创新能力，促进医药产业发展是新药重大专项的目标之一。 为此，在新药重大专项引导支持下，建立了一批企业创新药物孵化基地、生物医药产业园及产学研联盟，形成了区域性的生物医药产业集聚带，发展了以企业为主体的产业技术创新体系。

依托产学研合作，创新药物孵化基地形成了自主科技创新能力、成果转化能力和市场竞争能力三者有机结合的科学发展模式，建立了包括原始创新 --- 药物研发平台体系 --- 产业化等在内的完整的创新链条，并在药物中试工艺、生产工艺以及重大品种技术改造等方面都取得了明显的进展。

例如，江苏亚盛医药开发有限公司的原创小分子靶向抗肿瘤药物研发技术平台实行开放式运营，通过平台硬件共享、技术增值共享等不同方式对外提供多个层面的共享服务。 它已先后为国内多家企业提供了多项原创 1.1 类新药的设计、开发服务。

与国际接轨的临床评价平台

第四军医大学第一附属医院创建了与国际接轨的、代表国内最高水平的药物临床评价平台，并实现以下突破：一是伦理建设与国际接轨，国内首批通过国家级中医药临床研究伦理审查平台评估体系 CAP 认证，已启动了美国人体研究保护项目认证协会（AAHRPP）认证；二是在国内首批通过 ISO/IEC 分析实验室和检验实验室认证；三是创建了亚太地区首套心血管毒性评价体系；四是创建了多项体内生物样本分析技术，首创 3 类新型色谱柱；五是创建了一套创新药物评价的数据管理电子化平台。

截至 2015 年 6 月，该院已完成 269 项新药临床评价，其中 21 项是具有自主知识产权的 1.1 类新药评价。 它也是中国第一个评价美国国家癌症研究所（NCI）项目的医院；并在多次国家及各省药监部门现场核查中，均无严重缺陷项。

展望

在“十三五”新药重大专项支持下，中国正力求提升药物创新技术体系，使之达到国际先进水平，完善国际规范化的 GCP 平台技术和服务体系，并提高重要资源性平台服务能力相关的关键技术体系。具体计划为：

在天然产物来源创新药物研发、新靶点小分子药物研发、应急医学药物研发、中药新品种研发、创新抗体等生物大分子药物研发，以及免疫治疗、基因治疗和核酸药物研发等 6 个关键创新技术体系方面加强创新能力体系建设，大幅提升源头创新能力和服务能力，为我国医药产业创新发展提供技术支撑。

进一步提高 GCP 平台的规范化水平和专业化水平，培养一批专业素养过硬的临床研究专业负责医生（PI）和临床研究专业护士人才队伍，同时充分利用社会上的 CRO 和 CMO 资源，共同提高新药临床研究的水平。

提升化合物库、样品库和中药相关库的库容，以进一步加强资源性平台与新药研发间的联系。 通过开发和完善技术服务中的相关技术体系，提升在药物创新方面为客户提供服务的能力和增加资源性平台的开放共享能力。 ■

© PhIRDA

丁列明

中国制药产业的崛起

丁列明，贝达药业股份有限公司董事长兼 CEO

纵观全球，具有生命力和竞争力的制药产业通常来自于健康的、良性循环的创新生态系统的支撑。在中国，受政策支持、不断壮大的人才队伍和不断增长的资本要素的推动，医药创新近十年来正呈现强劲的增长势头。中国制药企业如今正在从仿制向创新转型升级。

特别是在 2008 年启动实施的国家“重大新药创制”科技重大专项（以下简称新药重大专项）的支持下，中国的新药创制取得了令人瞩目的成绩。 中国发表在生命科学高质量期刊上的文章数量的激增，和国际药物 PCT 专利申请数目的新高（2015 年达到 968 项）即为明证。中国企业自主研发了以埃克替尼、西达本胺、阿帕替尼、康柏西普为代表的一批创新药物，在一些重要领域的新药研发水平已跻身世界先进行列。 以恒瑞、贝达、微芯等为代表的具有国际化视野的创新制药企业不断涌现。

代表性的新药创新成果

盐酸埃克替尼，是中国首个拥有自主知识产权的小分子靶向抗癌药，用于晚期或转移性非小细胞肺癌（NSCLC）患者的一线治疗。 它于 2011 年在中国上市（商品名“凯美纳”）。 埃克替尼 III 期临床研究结果在国际顶尖医学杂志《柳叶刀·肿瘤》上发表，编者按称其“开启了中国抗癌药研发的新纪元”、是“国际肿瘤领域的里程碑”。 作为 2011 年全球 33 个创新药之一，埃克替尼入选《Pharma R&D Annual Review 2012》，是首个入选该报告的中国创制新药。

在国内，埃克替尼于 2016 年获得由中国政府颁发的中国科技界最高奖项“国家科技进步一等奖”，是中国化学制药行业首次获此奖项。同年，又获得中国工业界的最高奖项“中国工业大奖”。 目前，在中国累计有 10 万余名患者服用埃克替尼，累计销售额超过 30 亿元人民币。

西达本胺（商品名：爱谱沙），是微芯生物自主研发的具有全球专利保护的全新分子体， 用于治疗复发及难治性外周 T 细胞淋巴瘤（PTCL），这是一种罕见的淋巴结肿瘤。 2014 年底，西达本胺获中国食品药品监督管理局（CFDA）批准上市，同时，它正在美国、日本、中国台湾地区开展临床试验。

研发西达本胺的微芯生物也是由留美归国团队所创立的生物高科技企业，专长于原创小分子药物研发。继西达本胺之后，微芯还有 6 个在研创新药项目，主要针对恶性肿瘤、糖尿病和自身免疫性疾病。 微芯生物自主构建了基于化学基因组学的集成式药物创新与早期评价技术体系，通过建立一支专长于新化学结构体创新药物研发的技术和管理团队，具备了完整的从药物作用靶点研究到临床候选药物开发及产业化的能力。

甲磺酸阿帕替尼（商品名：艾坦），是由恒瑞医药自主研发的全新小分子靶向药物，主要用于治疗晚期胃癌。2014 年 10 月阿帕替尼获批在中国上市，它是全球第一个被证实在晚期胃

© PhIRDA

走向国际的贝达

埃克替尼由贝达药业经历 8 年时间自主研制而成。 贝达药业是一家由留美博士团队创办，专注于具有自主知识产权创新药物研发的创新型制药企业。 贝达药业建立了完整的新药研发体系，每年用于新药研发费用占营业收入的 13% 以上。

除埃克替尼以外，贝达药业还有 10 余个在研创新药项目，主要针对恶性肿瘤、糖尿病等重大疾病。 2013 年，它与美国安进公司成立贝达安进合资公司，共同推进抗癌药帕妥木单抗（Vectibix）在中国的市场化。 2014 年贝达又投资美国 Xcovery 公司，共同研发新一代肺癌靶向药 ensartinib。 目前该项目已经在美国进入 III 期临床试验，并即将在中国开展临床试验。

癌标准化疗失败后安全有效的小分子抗血管生成靶向药物，也是胃癌靶向药物中唯一一个口服制剂。 与此同时，检验阿帕替尼治疗肝癌、肺癌、乳腺癌和结直肠癌有效性的临床研究，也都在积极进行之中。

康柏西普眼用注射液（商品名：朗沐），是由成都康弘药业历时近 10 年、耗资数亿元自主研发的全球新一代用于治疗湿性年龄相关性黄斑变性（AMD）的中国原创 1 类生物新药。 该产品于 2013 年获得 CFDA 批准上市。 康柏西普的分子结构专利已经获得包括中国、美国、欧盟、俄罗斯和韩国等多个国家的授权，其临床研究结果发表在国际眼科顶级刊物《Ophthalmology》上，并被国际顶级权威杂志《Nature Reviews Drug Discovery》向全球医学界重点介绍。“康柏西普”的国际通用名于 2012 年被世界卫生组织（WHO）批准，收录于 WHO 第 67 期药物信息目录，成为中国第一个拥有国际通用名的完全自主知识产权生物制品。

企业药物研发创新能力的迅速提升

虽然，中国新药研发水平与欧美发达国家还存在一定的差距，但是随着国家鼓励创新政策的实施，吸引了大批生物医药人才回国创业，提升了药物研发的国际合作。 部分国内制药企业通过在国外建立研发中心、与国外研究机构合作等方式，也逐步建立起自己的药物研发体系。 目前，中国从事创新药物研发的企业日渐增多，企业创新积极性高涨。 据统计，当前中国有 70 家以上的公司活跃在创新药物研发领域，开发的药物涵盖了肿瘤、糖尿病、心血管、传染病、自身免疫病、神经及精神疾病等领域。

近几年抗体药物成为全球研发热点，吸引了众多中国药企投入抗体药物研发，涵盖了人源化抗体、生物类似物、抗体偶联药物（ADC）等国际热点研发领域。 苏州康宁杰瑞是其中最具代表性的公司之一。 苏州康宁杰瑞及其子公司建立了多种新型高效抗体筛选和抗体工程平台，成功筛选出已经进入临床或临床前研究的数个抗体，包括以 PD-L1 为靶标的 KN035 和数个 TNFR 受体激动剂。 目前苏州康宁杰瑞公司自主开发的在研生物创新药超过 15 个，KN035 重组人源化 PD-L1 单域抗体 Fc 融合蛋白注射液是中国首个获得 CFDA 受理的 PD-L1 抗体药物，并且它已获得美国 FDA 批准，即将在美国开展临床试验。

此外，君实生物和百济神州申报的 PD-1 单抗也获得 CFDA 的临床批件。 基石药业（苏州）有限公司的重组抗 PD-L1 全人单克隆抗体注射液于 2016 年 10 月获 CFDA 受理。

积极参与全球化创新分工

中国制药企业通过积极参与全球化创新分工，创新国际化程度快速提

© PhIRDA

升。 除了越来越多的新药在海外开展临床试验，中国制药公司也在产品开发和销售上充分开展国际合作。2011 年，和记黄埔医药与英国阿斯利康签署合作协议，共同致力于由和记黄埔医药自主研发的沃利替尼在全球范围内的开发、审批和销售。2013 年，百济神州与德国默克达成 2 项协议，分别以 2.33 亿美元和最高 1.7 亿欧元的价格向德国默克转让了 BGB-283 和 BoiGone-290 在中国以外市场的开发权和销售权。2015 年，信达生物与美国礼来达成三个肿瘤免疫治疗双特异性抗体药物的全球开发合作协议，美国礼来将向信达生物支付总金额超过 33 亿美元的里程碑付款，这是目前中国生物医药国际合作项目中里程碑付款总金额最大的一笔。 同年，康方生物与默沙东达成协议，默沙东将获得康方生物自主研发的肿瘤免疫治疗单克隆抗体药物 AK-107 全球独家开发和销售权，康方生物将获得总金额达 2 亿美元的里程碑付款。

同时，中国的大型制药公司频频大手笔收购海外公司，以充实自己的在研产品线。 2016 年 11 月，绿叶制药成功完成了对瑞士 Acino 公司旗下透皮释药系统业务的收购，

支付 2.45 亿欧元；2016 年 5 月，人福医药集团全资子公司 Humanwell Healthcare USA 分别以 5.29 亿和 0.21 亿美元收购了 Epic Pharma 公司和 Epic RE Holdco 公司的全部股权，收获麻醉镇痛、神经、高血压等细分领域 30 多个处于不同研发阶段的产品。

另外，一些初创公司如歌礼和再鼎医药等，纷纷通过引进国外公司早期研发项目进行全球开发。 华领医药从罗氏引进了第四代葡萄糖激酶激活剂的全球开发权。 在中国完成的 II 期随机、双盲、安慰剂对照、单药治疗 2 型糖尿病临床试验结果显示出显著的降低血糖作用、良好的耐受性和安全性。 该产品也成为全球首个在 II 期临床试验取得良好结果的第四代葡萄糖激酶激活剂。这些中国创新药国际化趋势，充分体现出中国新药研发水平提升并正向国际水平靠拢。

企业融资能力显著增强

受中国医药创新企业高成长性的吸引，很多行业外资金、私募股权基金（PE 基金）和风险投资基金（VC 基金）都将创新型制药企业作为投资重点。 大量社会资本的涌入为中国医药创新融集了充分的资金。

2016 年，中国创新药研发企业百济神州与和记黄埔医药在美国纳斯达克上市；贝达药业于 2016 年 11 月在深圳证券交易所顺利上市。 同时，苏州信达获得 17 亿人民币的 C 轮投资，亚盛完成 5 亿人民币的 B 轮融资，而基石药业首轮融资就超过了一亿美金。

CRO 公司蓬勃发展

由于新药研发成本持续上升，为降低新药研发成本，许多制药公司更加依赖于具备一站式综合服务功能的低成本合同研究组织（CRO），使得 CRO 公司逐渐成长为医药协同创新中一支重要的力量。

近些年，中国 CRO 产业得到了迅速发展，涌现出了本土以药明康德、美迪西、昭衍新药、冠科生物等为代表的临床前开发 CRO 公司，以及以泰格医药、方恩医药为代表的提供临床开发服务的 CRO 公司。2007-2015 年我国 CRO 行业销售收入复合增速达到 29.47%。

2015 年 CFDA 推行的临床数据自查、一致性评价等药品政策，加速了 CRO 行业的优胜劣汰，提升了行业集中度。 上述领先 CRO 公司获得了市场扩容的机遇，而弱势的 CRO 公司则逐渐被淘汰。

中国创新药物研发企业，特别是初创公司，不断加强与 CRO 公司的密切合作，探索出了研发 + 外包、合作开发的创新药物研发新模式，大大加速了中国创新药物开发的速度。

总之，得益于中国巨大的未被满足的临床需求，医药政策的不断完善，新药研发技术的提升，高端人才的集聚以及资本市场的支持，中国制药企业正在崛起，在不久的将来，将会为中国及全球的患者提供越来越多的普惠良药。 ■

行业排头兵

恒瑞医药多年来坚持按照国际标准构建药物研发体系。 目前，它已在美国、日本、上海、成都和连云港建立了五大研究中心和一个临床医学部，拥有超过 1200 人的高层次研发团队。 除小分子药物研发平台外，恒瑞医药还建立了抗体 - 药物偶联物 (ADCs) 研发平台，在研创新药品中有 16 个处于不同的临床试验阶段。

首届中国医药创新与投资大会

促进中国医药创新

中国拥有全球最多的人口，也是全球最具前景的医药市场和最大的制药国之一。然而，由于缺乏创新，中国的医药行业一直饱受诟病，虽然行业增长速度快，但是体量仍相对偏小。面对这种种问题，人们一般将原因归结于新药研发投资的不足。

为推动中国医药行业和资本市场结合，促进中国医药创新，中国医药创新促进会（简称中国药促会）和中国证券业协会共同主办了首届中国医药创新与投资大会。大会于 2016 年 11 月在苏州召开，带来了一个宝贵的跨行业交流机会，来自药企、投资机构、研究机构和政府部门相关政策制定者的广大代表汇聚一堂，共同探讨中国生物医药行业的发展、新药研发趋势以及投资和政策环境。

中国药促会执行会长宋瑞霖发表了开幕式致辞，他表示中国自 2008 年实施“重大新药创制”科技重大专项（由中国科技部牵头资助）以来，已经开发出 24 种一类新药。“但是，我们距离成为一个生物医药创新强国仍有很长的一段路要走，”宋瑞霖说，“医药创新与资本市场的结合对于完成这一伟大目标而言至关重要。”

政策改革

医药行业的发展离不开政策的指导。国家食品药品监督管理总局（简称国家食药监总局）副局长孙咸泽表示，

目前中国面临的问题包括药品质量不高、药厂重复建设、药物重复生产和仿制药重复审评。“药品审评审批体系改革旨在提高药品质量，降低价格，鼓励创新，改善社会福利，”孙咸泽在主旨演讲中表示。 目前，国家食药监总局正采取措施加速审评审批流程、调整新药定义、开展仿制药一致性评价，同时实施药品上市许可和生产许可分离，以便促进研究创新。孙咸泽还强调，药企是确保药品安全的主体，也是新药创新的主力军。“只要我们齐心协力，不久将能从‘中国制造’转变为‘中国创造’，”孙咸泽对未来满怀信心。

国家食品药品监督管理总局药品审评中心副主任周思源在会上介绍了药品审评审批体系改革目前所取得的进展。 改革的主要目标是清理大量积压的申请，其中大部分是仿制药临床试验申请。 得益于程序的简化，

目前国家食药监总局平均每月处理逾1000份申请，现已清理大量积压申请。 此项改革还优先审评创新药、临床急需药品、儿童药、专利过期药和国内首仿药，以加速这类药品的上市。 其它改革内容包括引入第三方专家评审以解决技术争议、优化审评组织管理系统和增强队伍建设。 “我们需要制订指导原则，并确立国际认可的标准体系，”周思源说道，“我们希望将本中心建设成为国际认可的权威药品审评机构。”

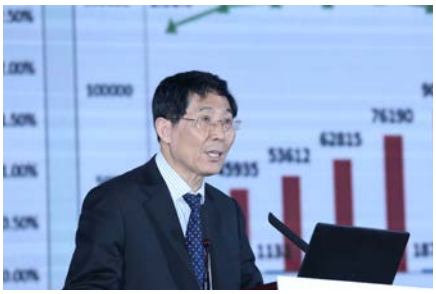
投资环境

投资者也强调了有效的监管体系在新药研发中的关键作用。 元明资本创始合伙人田源表示，目前中国在吸引人才团队和改革监管体系方面进步显著。 但是，中国仍缺乏一个坚实的融资体系和发展充分的医药市场来构建一个健康的药物创新投资生态系统。他建议发展多样化的投资主体，在不同的研发阶段为药企提供融资支持。“中国不缺资本，”田源说，“我们需要的是将流动资本导向药品研发。”因此，他认为有必要建立一个以生命科学知识为基础的价格评估体系，为投资者提供指导，同时，需要打破中国药品市场区域分割的局面。

摩根大通医疗健康投资银行部董事总经理 Philip Ross 为中国投资者带来了国际性视角。 他表示，以价值为基础的定价正成为国际生物制药市场的核心概念。 Ross 指出，医疗保健一直是投资市场中表现最佳的板块之一，而且生物技术行业一直表现优异。 并购的势头依然强劲，收购者购买还未上市的预审批资产愈发积极，而肿瘤治疗类产品尤为受欢迎，成为最活跃的领域。 Ross 强调，新兴市场，尤其是中国市场，是全球经济增长的主要贡献者。

创新药的新进展

国家“重大新药创制”科技重大专项技术副总师、中国科学院院士陈凯先在他的发言中表示，中国政府已投资约 136 亿元人民币用于开发重大新



药。 除此之外，地方政府和企业还投资了约 200 亿元人民币。陈凯先回顾了中国医药行业的发展情况，他对该行业的增长潜力抱有信心。 这主要是基于现已出现的一些良好趋势，包括研发投资的增加，临床前评估体系的改善与标准化，中小企业数量的增多，以及国内领先企业与国际医药大公司之间差距的缩小。 “随着政策环境的改善，”陈凯先说，“预计中国的新药发现将在未来五年取得跨越式发展。”

本届大会的特色之一便是设立了临床数据首发专场，其间部分与会的中国药企分享了新药发现所取得的激动人心的进展。 特别值得一提的是，四川九章生物科技有限公司在其董事长张洁的带领下，率先将绿原酸用于治疗癌症和自体免疫疾病。对晚期胶质瘤患者进行的临床 I 期试验显示，绿原酸对这种通常是致命性的脑瘤具有显著的临床疗效，且几乎没有副作。“目前我们正在努力开发静脉注射而非肌肉注射的绿原酸，而且正在扩大临床试验，”领导该临床试验研究的北京世纪坛医院脑胶质瘤科主任李文斌介绍说。

同时，另外几家公司也介绍了他们的新药研发项目。例如，华领医药开发出了一种具有全新化学结构的葡萄糖激酶激动剂。该激动剂表现出出色的药代动力学特性，对降低血糖具有持续效果。其它产品的治疗范围包括丙型肝炎、慢性肾病和中枢神经系统障碍。

“新药发现有益于全人类的健康和福祉，也有益于社会经济的发展。”苏州市副市长王翔说。 他还提到，苏州工业园区已经吸引了近 500 家生物医药公司入驻，年产值达 500 亿元人民币左右。苏州工业园区也成为中国医药创新与投资大会的常规举办地，以求深入探索生物医药创新融资。“我们期待来年在此重聚，预计参会各方届时的合作关系将进一步深化，”宋瑞霖自信地说。

抗肿瘤药物的新突破

得益于四川九章公司开发出的可注射式绿原酸，恶性胶质瘤患者迎来了治疗新时代。绿原酸是存在于多种植物中的天然复合物，以其抗氧化和抗菌效果著称，并有助于降低血糖水平。 但是，要实现大规模量产还存在困难，而且其潜在的呼吸道致敏性也一直是研发的难点。

张洁从中药中受到启发，于2000年起开始研究绿原酸。“它绿色、安全，” 张洁介绍说，“它毒性低，抗肿瘤效果高的特性激起了我的兴趣。” 多年的努力，加之大量资金的投入，终于使他们成功从植物中提取到了高纯度的绿原酸。张洁的团队还解决了致敏性问题，获得了可溶性医用绿原酸。

绿原酸是一种小分子化合物，可以穿过血脑屏障，诱导细胞分化，从而将肿瘤细胞转化为健康细胞。“它通过人体免疫系统发挥抗肿瘤作用，与PD-L1免疫哨卡抑制剂联用有望发挥更好的治疗效果。”来自中国医学科学院药物研究所的陈晓光博士介绍到。

“我很感激陈博士和李博士所给予的支持，”张洁谈到成功经验时说，“企业、基础研究和临床研究机构的紧密合作对新药研发是至关重要的。” 目前，该团队将继续探索绿原酸在其它恶性肿瘤领域的应用。

PhIRDA
中国药促会

联系我们

邮箱：phirda@phrda.com
网站：www.phirda.com
地址：北京市东城区东直门南大街 5 号中青旅大厦 601-603 室