

· 专 论 ·

创新生物医药研发的再思考

刘昌孝

天津药物研究院 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193

摘要: 21 世纪是生物科学的世纪, 是生物技术、生物信息学和纳米技术的时代。生物技术、生物信息学和纳米技术为生物医药的发展提供了前所未有的机遇, 带来迎接创新挑战的科学基础和力量, 理应对传统创新药物研发模式带来革命性变化。回顾半个多世纪的传统创新药物研发模式, 不难发现世界高成本、高风险、低效率的研发传统模式, 存在不利于创新发展的问題。根据近 20 年的进展和研发水平, 估计未来 10 年小分子化学药物的创新仍然主导世界新药发展, 小公司的前景和多渠道整合研发是世界新药不可抗拒的力量。面对挑战, 采用先进监管科学技术和新方法, 加强生物技术新药的研究开发和药物有效性和安全性风险评估研究十分迫切。其次, 创新药物的高成本、高风险、低效率瓶颈需要提升合作效率来突破。第三, 根据我国国情, 注意发展分子靶向药物的研发战略和策略, 重视给药系统的研究、明确创仿结合发展新药的目标, 更需要合理整合研发发展模式, 需要优化资源配置来提高研发效益。第四, 中国特色的自主创新需要国家政策引导, 政府在规划、政策、开放和实力建设的四大举措的实现, 需要企业实力支持和官 - 产 - 学 - 研 - 企的多元协同创新体制的变革。

关键词: 生物经济; 生物医药; 创新; 研究开发; 发展战略

中图分类号: R95 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2013)04-0469-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.04.001

Rethinking on research and development in innovation of biomedicines

LIU Chang-xiao

State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmaceutics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: The 21st century is the century of biological sciences, biotechnology, bioinformatics, and nanotechnology era. Biotechnology, bioinformatics, and nanotechnology provided unprecedented opportunities and challenges, brought innovation to meet the scientific basis and strength for the development of biomedicines, and should be innovative to traditional drug development model which brought revolutionary change. Recalling the research and development (R&D) mode of tradition innovative drug could find that the traditional R&D mode with high-cost, high-risk, and low efficiency did not have the conducive to innovation and development in the past half-century. According to the progress and development of the new drugs in the past 20 years, the innovative small molecular drugs would still dominate the worldwide drug development, and the development prospects of small R&D companies and multi-channel integration were the irresistible power for the worldwide new drugs. To face the challenges, the use of advancing science, technology, and supervision methods is very urgent to strengthen the biotechnology in drug efficacy and safety risk assessment study for R&D of new drugs. The bottleneck of "high-cost, high-risk, low-efficiency" needs to be broken by increasing the efficiency of cooperation in innovative drugs. According to the national conditions in China, the development strategies and tactics on molecular targeting drugs and the drug delivery system should be focused, and the R&D combination of innovative drugs and generic drugs to develop new drugs needs to reasonably integrate the development mode and to optimize the allocation of R&D resources to improve the R&D efficiency. The independent innovation with Chinese characteristics needs the guidance by national policy, and in the planning, policy, openness, and efficiency construction by policy, the government-industry-academy-research diverse collaborative innovation system should be needed.

Key words: bio-economy; biomedicines; innovation; research and development; strategy

收稿日期: 2013-07-07

作者简介: 刘昌孝, 中国工程院院士, 从事新药研发、药物代谢动力学和新药评价研究工作 Tel: (022)23006863 E-mail: liuchangxiao@163.com

今年年初笔者曾在《中国科学报》发表过有关生物医药发展战略和策略的观点^[1-2], 2013 年天津国际生物经济大会 (2013 International Conference for Bioeconomy) 6 月 25、26 日在天津召开。本人和美国药学会生物医药专家 Panos Constantides 博士作为这次大会的创新生物医药研发论坛 (Forum on R&D in Drug Innovation) 的共同主席, 此论坛安排近 20 位国内外专家在会上发表高见^[3-19], 从中学学习到不少新思想、新思路和新观点。在学习这次创新生物医药研发论坛的讲演、以及本人的知识和认识, 再就与创新生物医药研发战略和策略有关的问题与读者讨论研究。

1 生物医药创新发展的形势

1.1 高成本、高风险、低效率的研发的传统模式不利创新发展

21 世纪是生物科学的世纪, 是生物 (biology)、信息 (bioinformation) 和纳米 (nano) 的时代, 生物技术 (biotechnology)、生物信息学 (bioinformatics) 和纳米技术 (nanotechnology) 为生物医药的发展提供了前所未有的机遇和带来迎接创新挑战的科学基础和力量, 理应对传统创新药物研发模式带来革命性变化。但是过早看到变化并非易事。近 20 年靶点发现多了、质量控制技术水平高了、安全性评价研究严格了, 而淘汰新药数目并未减少, 相反早期上市的新药至今还具有生命力。也就是说, 创新投入高、技术进步、各类“组学”的解读多病没有降低研发成本、提高研发效率和减低研发风险。

传统创新药物研发模式 20 世纪 60 年代开始, 已经走过半个多世纪的历程, 回顾半个多世纪的历程, 不难发现世界高成本、高风险、低效率的研发是一个“万里挑一”的传统模式, 存在不利于创新发展的问題。总结美国 FDA 批准上市新药的事实是多年来新药研发从活性成分到上市产品成功率, 基本保持万分之一水平, 研发过程中蕴含着巨大的风险和投入。近 20 年, 即使靶点多了、质量严了、技术水平高了、安全性评价投入多了, 也逃不掉失败大于成功的结局。最新发布的 Squibb 等 6 个大公司的数据表明 2012 年在 III 期临床失败的 6 个药物中, 有 4 个是因为药效问题, 有 2 个是因为安全性问题, 看来其 III 期临床阶段失败的药物主要是因为药效, 其次是安全性。我 20 年前曾说过“分子不是药” (molecule is no drug), 10 年前在访问国外大公

司时又说过“活性分子也不是药” (active molecule is no drug too), 从分子变成药的过程是一系统工程研发的过程, “成药性”是关键, “风险评估”的转换研究又是关键的关键。这个关键问题并没有被充分重视, 如何从科学、技术、法规、监管、伦理和产业责任等多角度探讨、研究创新药物研发模式, 分析研发瓶颈、难度和挑战是业界共同关心的问题。美国药学会生物医药专家 Panos Constantides 博士、天津药物研究院院长汤立达博士、导明医药科技公司何伟博士、美国耶鲁大学许田博士等在 2013 年天津国际生物经济大会中正确分析了当今世界高成本、高风险、低效率的研发的传统模式存在的问题、挑战和机遇。

1.2 小分子药物地位不可动摇

图 1 给出 1997 年以来, 小分子化学 (NME) 药物和大分子生物 (BLA) 技术药物历年的比较, 小分子药物优势明显。根据目前进展和研发水平, 估计未来 10 年小分子化学药物的创新仍然主导世界新药发展, 小公司的前景和多渠道整合研发是世界新药不可抗拒的力量。

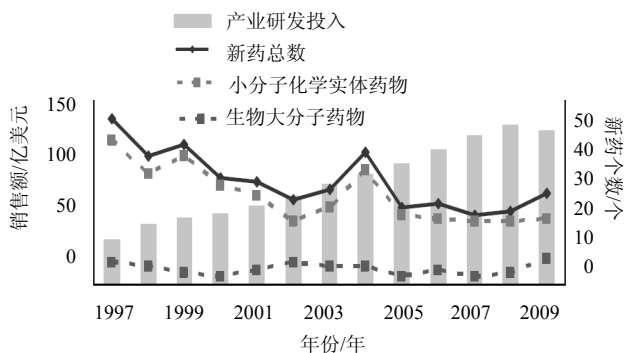


图 1 小分子化学药物和大分子生物技术药物历年的比较
Fig. 1 Historical comparison on micromolecular chemical drugs and macromolecular biotech drugs

从 2011 年的创新药物数目来看, 由于 10~20 年研发的累积, 2011 年全世界上市 35 个新药, 远远高于其他年份平均 20 个新药的水平, 其中 25 个新药是小分子化学药 (71%), 只有 1 个是抗体新药 (3%), 4 个激酶抑制剂新药是用于治疗癌症的 (11%)。2012 年的创新药物形势基本一致, 也由于 10~20 年研发的累积, 39 个新药上市, 近 10 年最高, 而且认为未来不太可能再现高达近 40 个新药的良好结果。2012 年新批准新药 27 个是小分子化学药 (69%), 也只有 1 个抗体新药 (2%)。激酶抑制

剂仍然为主导的药物类别，有 7 个用于治疗癌症和自身免疫疾病的激酶抑制剂（18%）。从 1994 年第一个抗体药物问世以来，经过近 20 年的发展，仅仅只有 42 个上市，平均每年 2~3 个新药问世。加之生物技术药物研发难度、质量、疗效和安全性（特别是免疫原性）问题，其新药数目不多。由于生物药物昂贵的费用，还应注意政府和患者经济的承受能力，由于医疗成本太高、医疗保险导向和政府医保负担问题，市场份额不高，发达国家（如美国）的处方量仿制药占到 80% 以上，因此生物技术药物难以成为医药消费的主流。

1.3 小公司的贡献不可忽视

比较大公司与小公司的研发业绩，2011 年跨国大公司自己研发 7 个新药（20%），跨国大公司之间合作开发 2 个新药（心血管、糖尿病），而跨国大公司从小公司收购和与小公司合作开发 13 个新药（37%）。

2012 年跨国大公司自己研发 10 个新药（26%），跨国公司之间合作开发 1 个新药（心血管），跨国大公司从小公司收购与小公司合作开发 8 个新药（21%）。从这两年的形势来看，小分子化学新药仍然是研发的主流，也证明小公司是世界新药不可忽视的力量。

近几年来，尽管创新药物数量在下降，但是大公司从小型生物公司购买的新药还是不少（图 2），数据分析表明，在发现研究、临床前研究、I、II、III 期临床研究和上市新药等不同阶段购买数量可以看出小公司对世界医药产业的贡献和地位，特别是临床 II、III 期和上市新药来源于小公司居多。也就是说，众多小公司创新研发的结果成就了世界大公司的“重磅炸弹”。图 3 所示美国、日本、英国、德国、瑞士、法国等大公司受益于小公司的新药数目比较结果不难看出，美国大公司是主要受益者。美国大公司善于利用小公司、大学研发力量、异地公司与大学合作力量发展自己的新药。如导明医药公司何伟博士在 2013 年天津国际生物经济大会报告中指出，2012 年 Pharmasset 被美国 Gilead 以 110 亿美元收购，临床 II 期的聚合酶抑制剂 PSI-7977，2013 年 HCV 临床成功并申报 FDA 上市（Sofosbuvir），口服化学药/不联用干扰素，可能成为治疗丙肝的新标准，Gilead 市值从 370 亿上升 830 亿美元。又如英国癌症研究所 1993 年发明的 Zytiga（abiraterone acetate）是 CYP17 抑制剂，它阻止雄性激素生成，

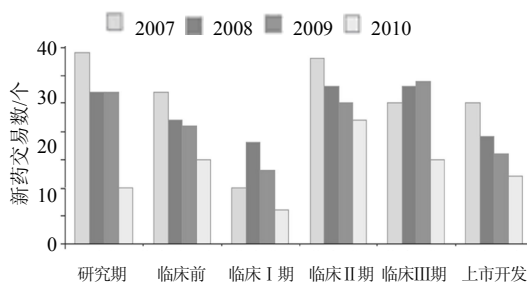


图 2 小公司对世界医药产业的贡献

Fig. 2 Contribution of small company to world pharmaceutical industry

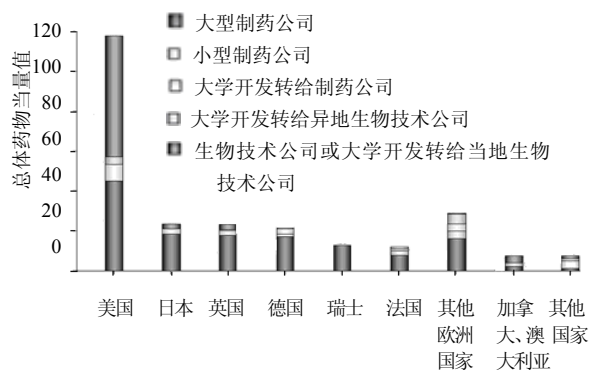


图 3 美国、日本、英国、德国、瑞士、法国等大公司受益于小公司的新药数目比较

Fig. 3 Comparison on new drug numbers of United States, Japan, Britain, Germany, Switzerland, France, and other large companies benefit from small companies

形成不可逆产物而破坏酶 CYP17 的活性，BTG 转让给美国 Cougar Biotech 进入临床，后来强生 2009 年以 10 亿美元在临床 II 期收购，美国 FDA 批准上市第 1 年就成为重磅炸弹（近 10 亿美元）。在日本、英国、加拿大和澳大利亚等，也有不少成功的例子。

1.4 生物技术新药的研究开发和风险评估

肿瘤靶向治疗药物的出现，开启了药物基因组学临床应用。从第一个靶向药物利妥昔单抗，继而诞生了格列卫、易瑞沙、特罗凯、爱必妥、阿瓦斯汀、克卓替尼、Zelboraf、凯美纳等靶向药物。凯美纳带给国内制药行业的巨大鼓舞：2013 年 5 月，华海与 OncoBiologics 公司合作 4 个单抗，3 个是靶向药物，2013 年 5 月，贝达 - 安进合资公司的帕尼单抗。

除了抗癌药物外，FDA 列出了 100 多种药物，40 多个生物标志物，不同的检测临床价值，将生物标志物测定分为 3 级：（1）必须检测，（2）高危病人检测，（3）建议检测。心血管领域，如抗凝：氯

吡格雷 (CYP2C19); 华法林 (CYP2C9 + VKOCR); β 受体阻滞剂: CYP2D6, 他汀类: ApoE2、LDL 受体、SLOCR。抗感染领域, 丙肝: 干扰素、博斯泼韦、特拉波韦、IL28B 基因、艾滋病的 HLA, 结核病的 NAT 基因。神经精神领域, Carbamazepine, HLA-B1502 基因。其他领域, 如 Ivacaftor 治疗囊性纤维化 (CFTR 基因), 也需要基因诊断来指导用药。检测诊断 (IVD) 存在行业跨界问题, 检测外周血、检测病理组织、检测 DNA、检测 SNP 以及融合基因、检测 mRNA、检测基因表达水平。药品研发和诊断试剂研发有利于发挥新药疗效和提高安全性, 合作伙伴形式值得重视和探讨。因此显示面临诸多新的挑战, 药物分子化合物的专利、Biomarker 的专利和检测方法的专利的临床试验问题, 注册临床试验阶段的病人入组问题、临床应用问题、医生的观念更新、临床药师的重新定位、制药公司与诊断公司的合作、各个医院检测生物标志物共识问题, 以及医保政策问题等等, 都与科学、技术、利益、合作与政策有关。

2 创新生物医药研发的思考

2.1 创新药物的“高成本、高风险、低效率”瓶颈需要提升合作效率来突破

当前, “高成本、高风险、低效率”依然是新药创制的主要瓶颈, 如何提高研发效率, 成为与会代表最为关注的话题之一, 对此, 创新型企业各有尺度。本土企业不能一味追求药物创新, 而应根据自身资源来定位适合自己的研发模式, 通过仿制药的研发, 培养人才并积累资金和经验, 储备更多资源, 逐步向开展创新药研究的方向进发。

从长期计议, 全新创新 (First in class) 类创新药物的研发是我国从医药大国转变为医药强国的重要途径。但是, 目前根据医药企业不同条件, 选择创新研发途径, 如 Me-better 类仿制新药的研发仍是大多数企业的主要途径, 强仿药 (Fast Follow-on) 类创新活动将成为我国新药研发的主要途径, 在未来 10 年, 以仿制药为基础、以创新和国际化为驱动力, 我国会成长和出现一些具有国际影响力的大制药企业。

2.2 合理整合研发发展模式需要优化资源配置才能产生效益

新药研发是当前国际科技与经济的战略制高点。技术创新不仅是医药科技与经济根本推动力, 也是决定产业国际竞争能力的关键因素。桑

国卫院士在大会主题报告中讲到应用国际新药研发的某些新趋势十分重要。药靶发现和基因数据技术的应用, 能快速检出和确认靶点, 应用代谢途径和基因差异研究使新药的研发更具准确性和有效性, 利用药物和基因配对技术发现最合适的治疗对象能提高药物安全性, 通过生物标记物的发现能提高创制的预测性, 应用网络药理学和多向药理学的虚拟实验室研究能快捷地研发新药。许田博士和石斌博士在报告中提到的大规模的基因突变模型和模型的规则、认识和选择研究, 对于提高研发效率也具提速创新研究的实用性。因此, 国际新药研发的某些新趋势, 应该为创新药所利用, 合理整合优秀的研发模式, 改变传统的新药研发模式尤为关键。有实力的企业通过并购不仅能增强产品开发能力, 获取新品种, 同时能避免重复开发和生产, 合理调整产品结构, 可以断言没有持续创新、销售和盈利能力的企业。

新药研发模式的探索是国内外医药企业共同面临的关键问题。合理地通过内生式增长、外延式扩张、整合式发展相结合的模式, 促使企业长期快速发展。投资于中国境内或境外的医药项目或公司, 创新投资应重点抓住早期创新产品的投资机会。并尽可能与国际健康产业风险投资基金合作, 获得全球项目资源与投资机会, 吸引本土企业与跨国公司的投资资本。如何更安全、更有效、更经济、更快速地进行新药研发并成功上市, 也是国内外医药界关注的焦点。

在创新研发策略层面考虑, 转换医学具有重要意义, 也是整合研发模式的具体体现。在候选靶标和候选药物的临床前评价研究中, 许田博士在报告中提出通过筛选大规模基因突变动物模型直接用于新药筛选, 可以快速验证新药的靶标。石斌博士在报告中提出的动物模式规范、确认和选择原则, 也有利于提高由发现到候选新药的转换研究效率, 有利改变现有的早期研发困境。美国按进公司张明强博士在会上通过实例讲述了以生物学优先模式有尽可能将转换医学运用到研发实践中, 充分利用生物标志物 (Biomarkers)、临床基因组学等技术提高研发效率和产出率。靶向治疗与基因诊断对个体化治疗发展、药物向临床应用转化, 指导新药临床安全和有效应用具有重要意义。三济生物技术公司张志扬博士在报告中认为针对新药研发和针对已上市药物开展靶向治疗与基因诊断相结合的研究和应

用, 为中国病人合理用药以及医药产业的“药物与诊断伴随发展”格局提供发展机遇。

我国的重大新药创制、重大专项的实施, 为优化资源配置, 加大新药创制科研投入, 鼓励自主创新提供了制度保障和政策引导, 但新药研发前景依然任重道远。如何整合资源, 探索适合企业具体情况和优势定位的新药研发模式与发展战略, 时刻考验企业抉择力。以全球视野加强开放共享与交流合作, 推动全球资源的优化配置, 推动互利共赢合作发展。我国要实现基本形成具有国际先进水平的产业技术创新体系, 依然面临诸多挑战。(1) 在创新研发能力上, 我国生物技术人才存在总体数量不足、缺少尖端人才、产出原始性创新成果和产品的创新创业人才少等问题。(2) 在产业化和国际化上, 我国生物产业的行业管理机制不健全、市场准入政策法规体系不完善、科研与产业协同创新模式不利于双赢发展、缺乏具有核心竞争力和创新活力的企业群体等。必须积极探索国际国内合作新模式, 推动全球生物技术、人才、资本、市场资源的优化配置, 推动互利共赢合作发展。

2.3 分子靶向药物研发战略

当今抗肿瘤药物研发正在经历从传统细胞毒类药物向分子靶向药物转变的重大变革。1997 年首个小分子靶向药物 Gleevec 的成功上市, 至今已有 10 多种针对各类信号通路的分子靶向药物已经成功上市。经历了分子靶向药物研发成功与失败的历程。多种信号分子和通路被确证为抗肿瘤药物的治疗靶点, 分子靶向抗肿瘤药物的发展前景看好。进入 21 世纪后的抗肿瘤药物研发战略是在继续深入发展细胞毒性药物的基础上同时逐渐引入分子靶向性药物的开发。正如张志扬博士在报告中所说, 靶点的发现为新药研发, 患者基因型分析为降低研发和治疗风险、个体化治疗与合理用药提供了机遇。

必须清醒地认识到, 分子靶向药物正在面临临床实践中不断出现的诸多问题与挑战。主要问题有(1) 获得靶向路径的可靠信息和确定靶点的特征以及不同通路影响靶点的相互作用, 而致其疗效不确定性;(2) 靶向广谱性与毒副作用互为矛盾, 特别是抗体药物的免疫原性毒性十分复杂, 如目前已知与抗体药物的免疫介导不良反应包括有免疫介导小肠结肠炎、免疫介导肝炎、免疫介导肾病、免疫介导内分泌病变和免疫介导其它不良反应;(3) 获得性耐药克服与联合用药等正成为目前分子靶向药物

研究关注的热点与前沿。不论是抗体药物, 还是抗体-药物偶联物, 耐药问题一直是关注的尚未解决的问题。针对以上难点, 需要重视靶向药物极其治疗的分子生物学基础研究, 认识大多数实体肿瘤都有多靶点、多环节调控过程的特点, 认识目前的转化性研究还远远未能解释所发生的一切临床现象。分子靶向药物的未来研发模式, 应以基于生物标记物的个体化药物治疗为目标, 以肿瘤信号网络的级联、反馈、代偿、非线性等特征为依据, 强化信号调控网络干预、靶向关键节点的抗肿瘤新药研究策略。发展分子靶向抗肿瘤药物和相伴诊断试剂的研发, 能为安全有效的临床实验和上市后的推广应用产生深远影响。但是其多方面的挑战需要面对。主要挑战之一是生物标志物的鉴定、准确选择患者的分子信号及其优化并指导用药等问题解决, 得到科学界、医学界和法规的认可并不容易。

国际上的新药研究战略也在改变, 给我国药物研发产生了影响。风险分担策略、加强转化医学研究、加强学科交叉、加强源头创新、重视新靶标和新化学实体开发、针对问题的快速跟踪、药物的重新评价等均应引起行业重视。针对我国医药产业创新能力仍然不强、技术含量不高的现状, 我国医药产业应走出自己的发展模式。

2.4 新型给药系统发展战略

世界医药企业相继压缩研发资金, 关闭研发机构, 或裁剪研发人员, 多数企业关注新型给药系统 (drug delivery system, DDS) 的发展。美国 2011 年新型 DDS 的市场规模已经达到 1 535 亿美元, 与前 5 年比较, 年均增长率近 16%。因此可以认为, 对于提升研发速度、减少开发周期、降低研发风险、提高企业利润方面明显优于新实体药物的研发。如美国小公司 Elan 公司利用纳米技术开发的 Hapamune 等 5 个纳米制剂连续被美国 FDA 批准。又如山东绿叶公司多个新制剂, 有的被中国 CFDA 和美国 FDA 批准进入临床研究。在全球化发展的背景下, 如将他们的自主知识产权的品种成为国际化的新药是完全可能的。

美国 FDA 在过去 10 年中的最大变革就是从传统的“立法、司法和执法”权力机关发展为以“鼓励创新、确保安全及科学监管”为宗旨的现代化管理机构, 与药物注册相关的法典和规章仅透露一个药物安全、有效所应遵循的准则, 有利于对原料、辅助材料、新技术、创新剂型方面评估, 尤其是将

临床研究的审评置于药物审评的核心位置。正如朱德明博士在报告中所介绍的,在纳米药物方面,美国 FDA 已经批准多种类型的纳米药物上市,小公司同样能从制剂途径开展创新研发。我国虽然是“纳米研究论文”的生产大国,但是我国至今没有一个纳米药物被批准。这充分说明我国 DDS 研发的短板还很多,理论、技术、辅料、工艺、设备等问题是制约其发展的关键问题。国家在“十一五”和“十二五”期间对此加大力度支持大大调动了研发机构和企业的积极性。今年 9 月美国 FDA 将就纳米药物的科学监管问题开展专题讨论,我们将派专家参加会议,拟在此领域探索与美国 FDA 在纳米药物评价研究的合作方式。

2.5 仿制药研发战略

世界各国,包括发达国家的跨国大公司都在做仿制药,这些都是从各自国家需求战略出发,为减轻财政负担、控制医药费用支出,纷纷出台政策鼓励仿制药的开发和使用,控制高价专利药的使用。从企业发展战略出发,一些致力于创新药研发的传统制药巨头也纷纷进入仿制药行业,以克服创新研发的成本挑战。另外,在全球排名前 20 强的制药企业当中,在 2009~2013 年,将有近 40%的专利到期。

尽管中国药物研发仍以仿制药为主,但“仿中有创”、“仿创结合”已成为本土企业研发高端仿制药的主要原则。这也是本土医药研发企业的机遇所在,注重实施“仿中有创”、“仿创结合”需要多途径突破专利重围。也需要用广阔的知识和技术,从“老药”中发现新用途、从“淘汰药物”中发现新药、从不同研发期“失败的在研药物”中找新出路。研究原研药品的专利,从多途径利用化合物专利、晶型专利、合成工艺专利、中间体专利、手性拆分专利、制剂专利、适应症专利等专利创新,保护产品的市场利益。正如朱德明博士在报告中所说,仿制药具有风险小、周期短、获得新药的难度高的特点,如结合药物制剂(纳米药物)研发也是有可能创新的。如化合物专利通常较早到期,如能打破原研产品的晶型专利,仿制药就能在化合物专利到期之后、晶型专利到期之前推出。二是通过技术创新,提前研发新剂型、新适应症,打破外企原有的药品生命管理周期的战略。三是由于早期原研产品难以将药品纯度、安全性等做到最优,本土企业可早期介入,提高纯度、安全性等标准,抢占制高点。

在我国当今创新能力有限和创新投入有限的现

状出发,正视专利品牌药发展滞后的局面,重视政策的导向开发满足实际需求的高质量的好仿制药。真正做到内在“质量”一直和临床“疗效”一致,需要产业、监管和医疗三方协力作战,更需要产业、监管和医疗三方练好“内功”。在新兴医药市场,仿制药是否盈利,实际需求起有决定性作用。

3 国家重大举措促进生物技术创新、我国将实现技术积累向产业崛起跨越

3.1 中国特色的自主创新需要实力支持和官-产-学-研-企的多元协同创新

新化学实体(new chemical entity, NCE),也称为新分子实体(new molecule entity, NME)。(1)首创药,这是大家都希望的、想要的,但风险大、时间长和巨大资源需求,靠运气。如果跨国公司都做不起,中国为什么还是要做。(2)类似药(Me Too/Me Better),这是当前最适合中国国情的,跨国公司也在做,也是中国最需要的。今天成功案例都验证了结构不是崭新,机制不很清晰也成功,也能造福病人患者,能解决吃不起药等难题。(3)最佳药(Best-in-Class),这主要是公司销售部门推销的业绩和市场定位有关的,并非研发一开始就做出的。

基于中国科技现状、企业实力、水平和能力,中国特色的创新更需要官-产-学-研-企的多元协同创新来担当。(1)项目众多,怎样分析判断评估出好项目、有无致命伤(show stopper)、验证(proof)与排除(elimination)、从头到尾或串连评估(A to Z, connecting the dots),避免通道被卡和资源浪费。(2)好项目也是有风险的,适当的风险控制?太严不好,扼杀创新,太松不行,人命关天责任重大,需要增量风险(incremental risks)的控制。(3)合适的创新门槛、公平对待不同的利益和要求,跨国公司,国企民企,新兴公司,药品价格也要兼顾患者病人的利益和需求(安全有效)和承担能力。

3.2 中国特色的自主创新需要国家政策引导

在主题为“创新驱动,跨越发展”的 2013 国际生物经济大会开幕式上,科技部万钢部长在讲话中指出,2003—2013 年的 10 年中,全球发表的生物、医学论文数量占自然科学论文总数的 50.5%,全球生物产业的产值以超出 GDP 增长 1~2 倍的速度在不断发展。他指出,当前生命科学呈现多点突破态势,生物技术的创新与跨越发展,将对经济社会和人们生活产生巨大影响。生物信息学、生命组学、

干细胞和合成生物学等前沿科学的快速发展,迎来了生物技术发展的新浪潮,加速推动了生物技术在农业、医药、能源、工业和环境等领域的应用。在中国发展生物技术和产业,已形成了政府高度重视、技术快速进步和企业快速增长、产业初具规模的良好局面。中国政府将采取四大举措加强生命科学的研究和生物技术的创新,实现生物技术由技术积累向产业崛起的跨越。提出有关规划、政策、开放和实力建设的四大举措必将产生积极作用:(1)加强规划引导,统筹协调国家科技计划对生物技术的支持,以《生物产业发展规划》和《“十二五”生物技术的发展规划》为指导,加强各类发展计划的协同支持。(2)加强政策激励,进一步改善生物技术的发展环境。包括对于国家重点支持研发的新药要建立与国际接轨的审评机制,加速推动新药的产业化;进一步强化技术孵化、产品检验、技术服务等公共体系的建设,大幅度降低生物技术初创企业的创业成本等。(3)加强医疗资源的开放共享,促进生物技术的交流与合作。包括建立国家重点实验室和国家工程技术中心对外开放共享的有效机制,加速推动生物技术的研发平台、资源信息向企业、向社会开放,提供公共服务;建立国家生物信息资源管理的办法,加强生物信息资源的共享与管理等。(4)加强人才培养和引进,建立高素质、多层次的生物技术人才队伍。包括鼓励生物技术企业与科研机构、高校建立联合的生物技术人才培养基地;进一步增强对于国际生物技术高端人才的引进与合作;对于在科研和生产一线做出重要贡献的科技人才,特别是青年科技人才给予更多支持。

参考文献

- [1] 刘昌孝. 2012 生物医药发展战略盘点: 战略与策略的回顾与前瞻(上) [N]. 中国科学报, 2013-01-30(5).
- [2] 刘昌孝. 2012 生物医药发展战略盘点: 战略与策略的回顾与前瞻(下) [N]. 中国科学报, 2013-02-6(5).
- [3] Sang G W. The new drug R&D and the safety of biological drugs in China [R]. Tianjin: 2013 International Bioeconomy Conference, 2013.
- [4] Wang C. Key project of drug innovation and progress [R]. Tianjin: 2013 International Bioeconomy Conference, 2013.
- [5] Szumski R. Sino-canada vaccine program [R]. Tianjin: 2013 International Bioeconomy Conference, 2013.
- [6] Chen Z N. Development of molecular medicine and future of translational research [R]. Tianjin: 2013 International Bioeconomy Conference, 2013.
- [7] Zhang S H. Advance the abbvie pipeline [R]. Tianjin: 2013 International Bioeconomy Conference, 2013.
- [8] Constantidines P. Integrated drug discovery and development strategy and models [R]. Abstract: Tianjin: 2013 International Bioeconomy Conference, 2013.
- [9] Zhang M Q. Importance of translational medicine in drug discovery [R]. Tianjin: 2013 International Bioeconomy Conference, 2013.
- [10] Mahato R. Emerging trends in development of small molecules, siRNA and miRNA based therapeutics [R]. Tianjin: 2013 International Bioeconomy Conference, 2013.
- [11] Varney M. Introduction to genotech research and early development and the translation of biological insights into useful cancer therapies [R]. Tianjin: 2013 International Bioeconomy Conference, 2013.
- [12] Cooper M. Asian century-entrepreneurs & science [R]. Tianjin: 2013 International Bioeconomy Conference, 2013.
- [13] Smith M. Therapeutic innovation australia: queensland node——an Australian government initiative for accelerating life sciences research translation [R]. Tianjin: 2013 International Bioeconomy Conference, 2013.
- [14] Tang L D. Drug discovery & development: strategies and management [R]. Tianjin: 2013 International Bioeconomy Conference, 2013.
- [15] He W. Small molecular drug innovation & development [R]. Tianjin: 2013 International Bioeconomy Conference, 2013.
- [16] Xu T. Large-scale animal genetic screens for Identifying therapeutic targets and drugs: a solution for the R&D problem of the pharmaceutical Industry [R]. Tianjin: 2013 International Bioeconomy Conference, 2013.
- [17] Shi B. Rodent cancer model for drug development: regulation, consideration and selection [R]. Tianjin: 2013 International Bioeconomy Conference, 2013.
- [18] Zhang Z Y. Target therapy and personalized medicine [R]. Tianjin: 2013 International Bioeconomy Conference, 2013.
- [19] Zhu D M. Nano medicine: the stars in the evening sky [R]. Tianjin: 2013 International Bioeconomy Conference, 2013.