

# 征程

周年

NATIONALS & TMAJOR PROJECT  
特别策划

在未来的5—10年内，“重大新药创制”国家科技重大专项将紧紧围绕加速我国医药研发由仿制向创制、医药产业由大国向强国转变的总体目标，重点针对恶性肿瘤、神经退行性疾病、糖尿病并发症、心血管系统疾病等严重危害健康的10类(种)重大疾病，开拓创新，协同攻关。现在已有200余个新药在临床试验，我们有信心在“十三五”期间再出30个一类新药。进一步打破国外专利药的垄断，促使国外专利药物大幅降价，切实减轻患者的用药负担。

## 从仿制到创制 从跟跑到并跑

——专访新药创制专项技术总师桑国卫

本报记者 付丽丽

5月18日，国际顶级学术期刊《自然》在线发表了我国科学家关于胰高血糖素受体和胰高血糖素样肽-1受体的两项最新研究成果。这两项成果为治疗II型糖尿病和肥胖症的新药研发指明了方向，并可能大幅减轻患者的医药经济负担。

此前，国家卫生计生委科教司司长秦怀金坦言：“中国老百姓为什么看病贵，原因就在于我国95%的专利药、95%的医疗设备被国外公司垄断。”如今，这一格局正在逐渐被打破。这其中，“重大新药创制”国家科技重大专项(简称专项)功不可没，10年来，正是其支撑、引领着中国新药从“仿制”到“创制”，从“跟跑”向“并跑”“领跑”跨越。

### 自主研制和改造重大药物品种

“在专项十年来的持续培育和推动下，累计有94个品种获得新药证书，其中包括手足口病EV71型疫苗、Sabin株脊灰灭活疫苗、西达本胺、埃克替尼、阿帕替尼等28个1类新药；研制和技术改造了200余个临床亟须的大品种，涉及15.3%的国家基本药物，促使药品质量得到大幅提升。”专项技术总师、中国工程院院士桑国卫说。

桑国卫介绍，专项以临床价值为导向，重点支持了一批创新药与首仿药上市，改造了一批大品种药物，为满足临床用药需求、提升患者用药可及性提供了重要支撑。

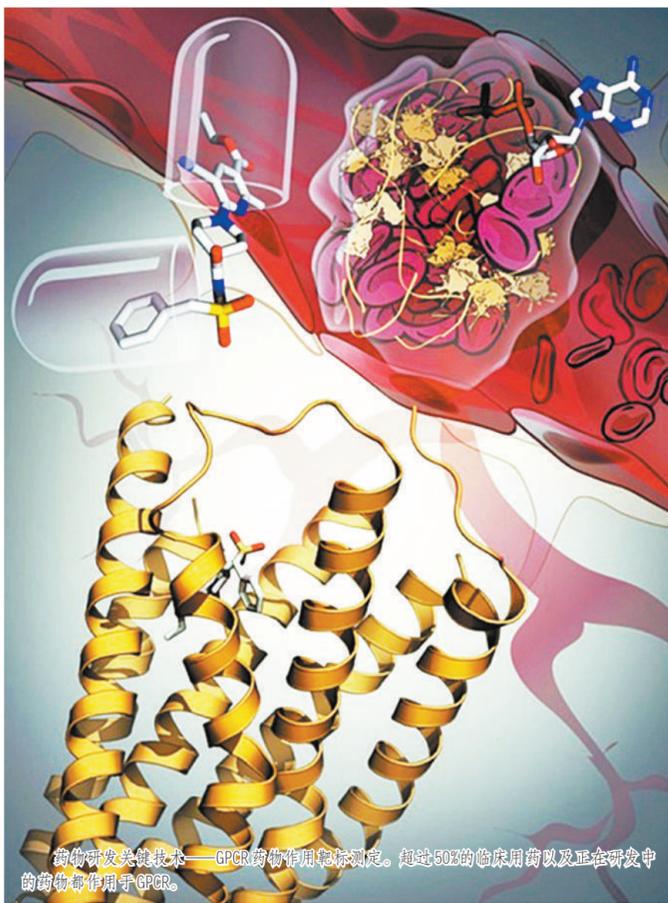
“专项针对重大疾病围绕产业链部署研发链，新药研发的创新性和质量得到明显提升。”桑国卫说，专项实施十年来，中央财政累计投入研发经费143亿元，有效带动了社会和企业创新投入，实现直接经济效益超过1600亿元。主营收入超过百亿的医药企业由专项实施前的2家增至2016年的16家。京津冀、环渤海、长三角、珠三角等地区逐步形成相对集中、各具特色的生物医药产业集群，加快了区域经济发展和产业转型升级。

此外，专项实施以来支持的品种中已有16个制剂获批进入国际市场，并有20余家制药企业获得国外GMP认证。国产抗癫痫药拉莫三嗪控释片已占据超过60%美国市场份额；中成药地奥心血康胶囊、丹参胶囊在欧盟获批上市；一批创新药物在国际国内同步申请临床研究和上市申报。我国自主研发的埃博拉疫苗在塞拉利昂顺利完成II期临床试验，应急研发的实验性药物MIL-77成功治愈英国女病人。

“总的来讲，技术方面突破了抗体和蛋白药物制备、生物大分子药物给药、药物缓释控释剂、中成药二次开发等一批瓶颈性关键技术，临床前安全性评价、疫苗研发、抗体表达等技术在世界上逐步实现由‘跟跑’向‘并跑’的转变。”桑国卫说。

### 新药研发重在满足临床需求

“当前，针对我国疾病谱正在发生重大变化这一状况，迫切需要针对我国人群高发的慢性、复杂性疾病创制疗效优良的新药。从满足临床需求的角度看，无论是化学小分子药物，还是生物技术药物，或者是中药、天然药物，安全、有效、经济是评价其价值的唯一标准。”专项技术副总



药物研发关键技术——GPCR药物作用靶点测定。超过50%的临床用药以及正在研发中的药物都作用于GPCR。

师陈凯先说。目前，生物技术药物发展迅速、势头强劲，已成为新的增长点，占医药市场份额的比重不断提升。但化学药仍是医药市场的主体，在全球药物市场占据约80%的份额，在我国医药市场所占比例也高达50%(中药药32%，生物药约18%)。

陈凯先认为，相比化学小分子药物，生物技术药物市场价值较高，其销售额引人注目。桑国卫也表示，在全世界范围，高通量筛选、组合化学及基因组学三大技术大大提高了靶点的辨识能力和选择空间，引领着全球新药的研发。从成药数量上还是以化学药占优势，但是以抗体、疫苗、免疫治疗为代表的生物技术药的发展趋势则明显占了上风，最近两年的七大新药都是生物技术药。

“相信伴随着生物技术药物的研发、生产新技术的大量涌现，以及生物类似药的大量开发，生物技术药物的价格也将不断降低。”陈凯先说。

### “十三五”期间将再推出30个一类新药

“专项实施十年来，吸引和集聚了国外高层次人才915人，其中‘千人计划’人才近200名，居各专项之首。”桑国卫说，专项实施为药物创新搭建了多层次平台，极大地推动了高端人才的聚集。海外高水平药物研发人才回流和国内高水平人才集聚加速；专项培养各类科研技术人员

达6000多人，使我国创新药物研发在人才引进、人才培养、研发管理人才国际化等方面均取得显著进展。

桑国卫介绍，专项重点支持综合性大平台、单元技术平台、资源平台等创新药物研发技术平台建设，逐步形成了以科研院所和高校为主的源头创新、以企业为主的技术创新、上中下游紧密结合的网格化创新体系，新药自主创新能力大幅提升。桑国卫表示，下一步要继续加强创新品种研发。把握国际技术发展前沿，研发具有新结构、新靶点和新作用机制的重大创新品种；进一步加强新型抗体、抗体偶联药物等研究。加速临床急需品种研制。加快推进处于临床试验阶段的重点品种(200余个)研发进程，特别是临床急需和具有市场潜力的重大品种。突破核心技术，针对重大品种研发和产业化发展的关键环节，发展一批前瞻性新技术，突破一批高端制剂等核心技术。

“在未来的5—10年内，专项将紧紧围绕加速我国医药研发由仿制向创制、医药产业由大国向强国转变的总体目标，重点针对恶性肿瘤、神经退行性疾病、糖尿病并发症、心血管系统疾病等严重危害人民健康的10类(种)重大疾病，开拓创新，协同攻关。现在已有200余个新药在临床试验，我们有信心在‘十三五’期间再出30个1类新药。进一步打破国外专利药的垄断，促使国外专利药物大幅降价，切实减轻患者的用药负担。”桑国卫说。

### 创新团队

#### 微芯：不是冒险家！敢做创新药

跨国企业研究全球创新药的成本是十亿美元和十年时间。2001年3月，微芯生物在深圳创立。2001年底设立了实验室，当年的团队不过是美国生命科学领域的青年博士鲁先平与几个志同道合者走到了一起。

微芯这么小的创新公司凭什么敢做创新药？

微芯的团队，在分子医学、生物化学、医学、生物信息学、肿瘤、代谢医学、内分泌免疫这些领域都有很深的造诣，在Nature、Science、Nature Biotechnology上发表了一百多篇文章，申请90余项全球发明专利，其中48项已获授权，这是微芯科学的底气。

“虽然原创新药的开发风险最大，周期也最长，但品种独特，竞争也最小。”其实16年来，微芯的团队只想做一件事，就是去满足那些尚未满足的临床需求，往往这些需求是针对疑难杂症、慢性疾病的，需要一种新机制的原创新药。

有了坚持原创的想法，他们设立了目标：成为中国本土以原创新药为核心竞争力的领袖企业，以自主知识产权为核心，开发针对重大疾病、有全球专利保护和临床效果独特的创新小分子药物。

到目前为止，微芯研发的原创新药都是小分子药，俗称西药。小分子药是市场主力，却有最高的研发风险。做原创新药不是凭一腔热血，一定要有非常全面细致的基于科学的评判。实验室里的研究只有百分之一能够成功变成一个产品上市，也就是说，整个研发的过程中，风险是百分之九十九。这意味着如果团队不具有风险控制能力或技术的话，无异于冒险家，微芯在成立之初就建立了基于化学基因组学的集成式药物发现及早期评价平台。对于整个研发链条风险最大的环节，通过这一核心技术去预测、评判我们设计的化学结构、寻找的靶点，是否具有成药的可能，潜在的好处和坏处，以做出科学选择，是继续开发还是尽早放弃。因为一旦进入临床阶段，花费的钱和时间是最多的，失败的成本也是不可承受的。

至今，微芯生物已经在肿瘤、代谢病、免疫性疾病等领域建立多个原创新药产品线。抗肿瘤原创新药西达本胺(爱谱沙)经过12年研发已于2014年12月获CFDA批准上市销售。西达本胺是我国化学药领域的首个原创新药，同时，西达本胺是全球第一个获批的选择性组蛋白去乙酰化酶抑制剂，也是首个治疗T细胞淋巴瘤的口服药物，针对非小细胞肺癌、乳腺癌等实体瘤的临床研究正在进行中。此外，还有西格列他钠是治疗II型糖尿病的新型胰岛素增敏剂原创新药；西奥罗尼是针对肿瘤新生血管生成、细胞有丝分裂和肿瘤慢性炎症的三通路靶向抗肿瘤药物，目前全球尚无同类药物上市。同时，公司还有若干处于临床前研究的原创新药。过去十多年，几十个人的研发团队，做了这么多1.1类新药，这在中国本土企业是一个奇迹。

微芯带着团队、技术、资金回国创业的模式实际上是现在“千人计划”的模板。

“重大新药创制”国家科技重大专项技术总师桑国卫和专项专家组听了关于西达本胺科学贡献的汇报后，也提出了期望。这对未来企业发展是一种鼓励。希望这个科学团队能思考未来如何承担起重任。

### 专项成果

#### 公共卫生防疫 他们有担当

“没有全民健康，就没有全面小康。”

疫苗是传染病防控的有力武器，近百年的历史发展事实证明，其作用是其它任何公共卫生干预措施都无法替代的，疫苗产业关乎人民健康。

医药卫生是实施创新驱动发展战略、深化科技体制改革的重要领域。中国医学科学院医学生物学研究所五十多年来，始终坚持科技创新发展原则，以服务于国家公共卫生战略需求为己任，聚焦重大传染病防治目标，瞄准国内外医药卫生科技创新发展前沿，紧跟医药产业发展趋势，创新体制机制，推进创新疫苗的自主研发，加快成果转化，在服务国家公共卫生需求、保障人民健康和推动引领产业发展方面取得了较好效果。

2015年1月，生物所自主研发的国家I类新药——全球首个用减毒株制备的脊髓灰质炎灭活疫苗(Sabin-IPV)获批上市，打破了发达国家对脊髓灰质炎灭活疫苗生产技术的垄断，填补了我国在脊髓灰质炎灭活疫苗生产领域的空白，对我国乃至全球、特别是发展中国家消灭脊髓灰质炎都会产生积极影响。

作为拥有完全自主知识产权的重大创新产品，实现了我国疫苗从“中国制造”向“中国创造”的迈进。目前，Sabin-IPV已被国家纳入国家儿童免疫规划，将在全球实现最终消灭脊髓灰质炎的目标中发挥重要作用。

2015年12月，生物所另一自主研发的全球首个针对肠道病毒71型(EV71)病毒感染引起手足口病的国家I类新药——肠道病毒71型灭活疫苗获批上市，对于有效降低我国儿童手足口病的发病率，尤其是减少该病的重症及死亡病例，保护儿童生命健康具有重要意义。

### 创新案例

#### 一滴“小水珠” 点亮世界

一支“康柏西普眼用注射液”为50微升，看起来就像一颗无色透明的小水珠。正是这颗“小水珠”能够帮助患有湿性年龄相关性黄斑变性(wAMD)致盲患者重见光明。

wAMD被称为三大致盲杀手，是被国际眼科界公认的最难治疗的眼病之一，多发生于50岁以上人群，发病率随年龄增长而增高。

康柏西普是采用现代生物技术开发出的新型药物，治疗通过抑制血管内皮生长因子(VEGF)，从而阻断病态新生血管的生长，它的诞生刷新了中国乃至全球对wAMD这一疾病的治疗方法。一滴水，成为了国际视野闪耀的明珠！

在此之前，wAMD治疗领域，跨国企业独霸天下，雷珠单抗是中国眼科市场唯一的抗血管内皮生长因子(VEGF)类生物制剂。上市五年来，雷珠单抗长期以9800元/支高价垄断中国市场。康柏西普的诞生无疑打破了跨国公司及其进口专利产品长期对中国眼科市场的垄断地位。康柏西普仅用了两年半时间超越了进口单抗类药物，快速取得了中国市场的领先地位，并逼迫进口产品大幅降价。从2016年7月份起，雷珠单抗每支降价2600元，这是跨国公司第一个还在药品专利期内，不是因为招标、不是因为医保谈判、不是因为发改

委降价，就主动、大幅降价的进口药物！迄今为止，鲜有中国原创新药能够在市场份额上超越同类进口药物。康柏西普的优秀表现，取得了良好的社会反响，充分体现了国家“重大新药创制”专项科技重大项目的巨大价值！

近三年来，康柏西普从零起步，与跨国巨头正面交锋，承受着东西方的偏见和各种形式的贸易壁垒，经历太多不为人知的艰辛，作为中国医药创新的标志性成果、眼科领域的沥血之作，三年角力之下，康柏西普逐步超越跨国药企的同时，更是获得了我国广大眼科同道的支持与厚爱，甚至改变了医生、患者乃至跨国公司对中国创新药的认知。

作为我国首个具备自主知识产权的眼科高端生物制剂，“十年研发、力挫强珠”是一个惊天的个例！康柏西普正在让“中国制造”强势立足国际视野。

2016年10月，康柏西普眼用注射液获得美国食品和药品监督管理局(FDA)批准，可在美国直接进入III期临床试验，这是我国医药工业史上第一个直接进入美国FDA III期临床试验的创新药，也是中国医药创新历史上里程碑式的事件。

康柏西普新适应症“继发性病理性近视(PM)的脉络膜新生血管(pmCNV)引起的视力下降”已

于2017年5月18日通过国家食品药品监督管理总局药品审批，获得药品注册批件。病理性近视为世界第4—7位永久性致盲眼疾，病理性近视继发脉络膜新生血管是导致PM患者视力损伤最常见的并发症，严重影响患者视功能以及生活质量。康柏西普是中国市场第一个被FDA批准的用于mCNV治疗领域的药物，也将是未来三年内该治疗领域国内唯一一批批准使用的抗VEGF产品，具有不可替代性。

据IMS公司预测，2020年全球眼底病抗VEGF市场约120亿美元，目前全球在该治疗领域仅有雷珠单抗、阿柏西普和康柏西普三个产品，康柏西普有望抢占全球市场20%的份额，这意味着康柏西普有望成为第一个单品年销售额超过百亿元人民币的中国创新药！

康柏西普临床研究获得了“十一五”“十二五”重大新药创制专项、纳入优先审评药物目录等一系列支持。康柏西普眼用注射液用于“治疗湿性年龄相关性黄斑变性(AMD)”的新药注册申请和新适应症“治疗继发性病理性近视的脉络膜新生血管(mCNV)”的注册申请，都经“重大新药创制”专项管理办公室推荐进入优先审评药物目录，并且快速获得审批。

