



刘昌孝, 中国工程院院士、研究员、博士研究生导师。天津药物研究院名誉院长、终身首席科学家和学术委员会主任, 释药技术与药代动力学国家重点实验室主任, 中国-东盟传统药物国际合作联合实验室主任, 并担任国家科技奖励评审专家, 国家药品监督管理局中药监管科学研究中心专家委员会主任, 中国医学科学院学部委员, 国际药物代谢研究会中国办事处主任, 国家药品监督管理局仿制药一致性评价专家委员会副主任, 天津药学会、天津市药品监管科学研究会和天津学会研究会理事长。我国药代动力学的学科开拓者和学科带头人之一, 从事药理学、药代动力学、现代中药和中药质量研究 50 余年, 近 10 年致力于生物医药发展战略研究, 承担和参与多项生物医药战略咨询研究项目。承担包括国家“973”和“863”项目、国家科技部国际合作项目、国家重大专项课题、国家自然科学基金重点项目等国家重大研究项目 50 余项, 发表论文 450 多篇, 在国内外出版中英文学术专著 30 余部。曾获得国务院特殊津贴, 香港紫荆花医学成就奖, 全国劳模, 全国优秀科技工作者, 国际药物代谢研究会特别贡献, 中国药学会突出贡献奖和世界中医药联合会中药分析与标准终身成就奖。

双循环战略促进后新冠疫情时期的生物医药创新发展*

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·天津滨海食品药品监管科学研究中心, 天津 300301)

摘要: 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情对全球供应链造成了极大的冲击和破坏。在供给端, 制造业停工停产, 影响国际往来和贸易, 进而又影响到其他国家的货物生产。这种对供求两端均造成破坏的情况复杂且少见, 无疑对货币和财政政策的制定带来更大挑战。该文从 COVID-19 疫情对医药产业创新发展的影响、我国“十三五”生物医药发展的认识、发展监管科学提高科学监管能力推进生物医药创新发展和构建国内国际双循环互促生物医药发展新格局等方面分析, 结合存在的问题, 提出建立顺应促进生物医药发展需求的国内国际双循环格局, 立足于满足人民健康需求的医药产业结构的国内大循环, 发挥比较优势, 协同推进强大国内医药市场和医药贸易发展, 以国内大循环吸引全球资源要素。应改善政府监管体制和企业管理水平, 推进医药健康产品的高质量、高效率发展。

关键词: 生物医药; 创新发展; 双循环战略; 监管科学; 疫情防控

中图分类号: R95; R184

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2021)01-0001-08

Effect of Dual-Cycle Strategy on Promoting the Innovation and Development of Biomedicine During the Post-COVID-19 Epidemic Period

LIU Changxiao

(Tianjin Institute of Pharmaceutical Research · State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics · Tianjin Binhai Center for Food and Drug Regulatory Science, Tianjin, China 300301)

Abstract: The outbreak of coronavirus disease 2019(COVID-19) has made a tremendous impact and destruction to the global supply chain. The shutdown of the manufacturing industry on the supply side affects international trade, which in turn affects the production of goods in other countries. This kind of damage to both sides of supply and demand is complex and rare, which brings greater challenges to the formulation of monetary and fiscal policy. This paper analyzes from four aspects: the impact of the COVID-19 epidemic on the innovation and development of the pharmaceutical industry, the understanding of biomedical development in China during the 13th Five-Year Plan period, the promotion of the innovation and development of biomedicine by developing regulatory science and improving scientific regulatory capacity, and the construction of a new pattern of domestic and international dual-cycle mutual promotion of biomedical development. Based on the existing problems, it is suggested that we should establish a domestic and international dual-cycle pattern in line with the development needs of biomedicine. Based on the domestic economy cycle of the pharmaceutical industrial structure to meet the needs of people's health, we should give full play to comparative advantages, promote the development of the powerful domestic pharmaceutical market and pharmaceutical trade, and attract global resource elements with the domestic economy cycle. The government supervision system and the management level of enterprises should be improved to promote the high-quality and high-efficiency development of medical and health products.

Key words: biomedicine; innovative development; dual-cycle strategy; regulatory science; epidemic prevention and control

2020 年是国家“十三五”的收官之年。面对错综复杂的国际环境和艰巨繁重的国内改革发展稳定任务, 中国共产党团结带领全国各族人民顽强拼搏、开拓创新, 奋力开创了党和国家事业发展新局面, 中国经济实力、科技实力、国防实力、国际影响力又上了一个大台阶^①。“十三五”的成就

为迎接“十四五”开局奠定了稳定发展的基础。

2020 年也是全球新型冠状病毒肺炎(COVID-19)传染病大流行年。疫情的大暴发是近百年来人类所遭遇的最严重的公共卫生危机, 给人类的生命安全和全球经济带来了全方位冲击, 全球“抗疫”形势更趋复杂。世界

*基金项目: 中国工程院咨询研究项目[2018-XY-39]。

第一作者: 刘昌孝, 男, 中国工程院院士, 研究员, 博士研究生导师, (电子信箱)liuchangxiao@163.com。

卫生组织(WHO)2020年9月10日公布的数据显示,全球单日新增 COVID-19 确诊病例再创新高^[2]。全球疫情反弹凸显团结合作的重要性。引发 COVID-19 的病毒是人类共同威胁,全球疫情防控形势恶化,说明各国采取的防控举措存在问题。最近,WHO 总干事指出:“这场大流行远未结束,我们需要调整一切努力,使之适合长期实施,将强有力的领导与整个政府、整个社会参与的方法结合起来,将有助于持续作出一致、有力的应对。”^[13]各国科学家和医药学工作者从科学角度开展大量科学和临床研究,为防控疫情贡献了力量^[4-18]。

在党的领导下,我国坚持把国家、人民和集体利益放在首位,彰显了人民和整体利益置于首位的制度优势,是社会主义制度坚持人民至上、生命至上的中国表达。“抗疫”期间,坚持全国一盘棋,举全国之力调动各方,全国各条战线、各个领域都紧急行动起来,迅速投入到这场没有硝烟的战斗中,彰显了坚持人民主体地位的制度优势。中国之所以在比较短时间里迅速有效地控制住疫情,就是因为广泛发动和依靠人民群众,凝聚人民力量,构筑起了群防群控的严密防线,这是最终打赢这场疫情防控阻击战的决定性因素。

我国医药战线在抗疫斗争中肩负着重要使命和责任。这次疫情对公共卫生体系的发展和改革带来了一定促进作用。疫情发生使得医疗医药行业的下游需求相对刚需,调整结构,紧急防控疫情之需,疫情防护、疾病治疗、重症监护等产品的需求在疫情期间快速增长。在中国“战疫”过程中,中医药发挥了重要作用,特别是“三药三方”功不可没^[19]。随着 COVID-19 疫情在全球蔓延,一段时间以来,国内外对中医药参与“战疫”的需求和关注也在增加。但从整个医药行业发展来看,其发展同样面临各种各样的挑战与困难。

COVID-19 疫情对全球供应链造成了极大的冲击和破坏。在供给端,制造业停工停产,影响国际往来和贸易,进而又影响到其他国家的货物生产。在需求端,随着疫情在全球蔓延,居家隔离,外出消费减少;企业大幅削减员工;世界总体需求开始下降。这种同时对供求两端均造成破坏的情况复杂且少见,无疑对货币和财政政策的制定带来更大挑战。在疫情暴发期间,持续完善公共卫生服务体系、疫情防控体系与能力的一次大考中,既有经验,也有教训。初期多部门、多层次的有效联动机制与体系尚未健全,在人民“战疫”中,在国家大财政的支持下运作才得以胜利。无论是原材料、生产加工、配送与包装材料的使用等,人们对健康提出了更高质量的要求,注重消费特色与品牌产品。

1 COVID-19 疫情对医药产业创新发展的影响

1.1 国际医药产业发展的影响

世界治疗 COVID-19 药物需求明显增长,目前尚

无有效药物问世,几种“神药”也被 WHO 宣布“无效”。WHO 于 2020 年 7 月 4 日宣布停止羟氯喹和洛匹那韦/利托那韦两个试验,与标准治疗相比,COVID-19 住院患者死亡率几乎或完全没有下降^[20]。美国食品药品监督管理局(FDA)撤销氯喹、羟氯喹治疗 COVID-19 的紧急使用授权^[21]。NEJM 的文章认为,羟氯喹不能降低 COVID-19 住院患者死亡风险^[22]。疫苗研发是战胜病毒的关键,时间紧、难度大且充满不确定性,因此,成功研发仍需时日。暂停海外检查可能会影响全球药品的供应和安全问题。FDA 曾警告称,若疫情持续数月,美国多种药物将出现短缺。疫情让美国和欧洲都看到并开始反思对中国原料药的依赖,下一步或将采取措施逐渐摆脱这种供应关系。

由此,可以看到供给与需求的价值体现关系。以医药产业来说,全球 2 000 多种原料药中的 1 500 多种靠中国供应,发达国家所需大部分(75% 以上)由中国供给,但由于质量话语权不在我方,就体现不了技术价值。在以技术输出和服务输出为主的西方国家,特别是随着疫情的发展,国外意识到存在明显的原料药中国依赖,原料药离不开中国,也离不开中国制造。图 1 为以企业链-供应链-空间链为核心的价值链维度关系。如何发挥价值链的影响力,还有许多问题值得探讨和重视。

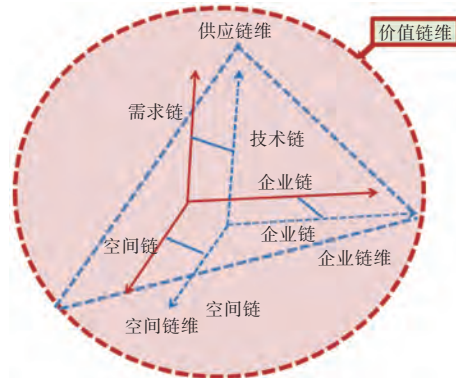


图 1 以企业链-供应链-空间链为核心的价值链维度关系
Fig. 1 The dimension relationship of value chain with the core of enterprise chain - industry chain - space chain

随着 COVID-19 疫情的影响在全球范围内扩大,生物制药公司正在密切监控世界各地的生产企业点(链)和供应点(链)。根据钮达发布的《COVID-19 对全球生物制药供应链的影响》,对于仿制药行业,利润的回升将是一个巨大的胜利,因为仿制药行业近年来在美国面临着价格压力,并且利润微薄。诺华(Novartis)的 Sandoz 业务 2019 年仅增长 1%,而辉瑞(Pfizer)的 Upjohn 业务 2019 年的降幅高达 16%。

诚思行业发布《COVID-19 药物行业现状调研分析及发展趋势预测报告(2020)》,研究了全球与中国 COVID-19 药物的现状及未来发展趋势,分别从生产

和消费角度分析 COVID-19 药物的主要生产地区、主要消费地区及主要生产商。重点分析全球与中国主要厂商的产品特点、产品类型,不同类型产品的价格、产量、产值,以及全球和中国主要生产商的市场份额,报告重点分析全球及中国重要的、代表性企业,主要产品、服务、商业模式、市场定位、市场规模、市场份额及未来发展计划等,分析了对全球近 40 家主要企业的影响。

以下是 3 家跨国医药企业发布的 2020 年第三季度财报,所显示的数据应有一定代表性。诺华制药(Novartis)季度销售额为 122.59 亿美元,同比增长 1%;营业利润为 24.14 亿美元,同比增长 2%;净利润 19.32 亿,同比降低 5%。赛诺菲(Sanofi)季度净销售额为 94.79 亿欧元,同比下降 0.2%;普通药品销售额为 36.08 亿欧元,同比下降 6.4%;疫苗销售额为 20.77 亿欧元,同比增长 13.6%;消费者保健部门(CHC)销售额为 10.41 亿欧元,同比下降 1.1%。葛兰素史克(GSK)季度销售额为 86.46 亿英镑,以实质汇率计同比下降 8%;制药部门销售额为 42 亿英镑,同比下降 7%;疫苗销售额为 20 亿英镑,同比下降 12%;CHC 销售额为 24 亿英镑,同比下降 4%;总营业利润为 18.58 亿英镑,同比下降 13%。

1.2 国内医药产业的业绩和影响

“十三五”期间,中国生物医药成果显著。面对未来,挖掘最具潜力的科技创新企业,推动我国经济高质量发展是医药产业的重任。自主创新能力显著增强。完善以企业为主体的技术创新体系、企业研发投入较快增加、全面提高原始创新、集成创新能力,有利于产品结构优化升级。到 2020 年,生物制药、现代中药、医疗器械估计还会保持正增长。“十三五”规划中提出的“优化和完善创新药物优先评审和快速审批政策,强化审批检验人员队伍的扩充”已经显著改善,国务院《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》的细化落实,大大提高了保障新药审批、新药研发审批的速度。国际社会也积极评价中国“十三五”时期的经济社会发展成就。根据科技部有关报告,我国创新能力基本体现在:(1)新药临床前研究和评价与国际接轨水平提高;(2)初步建成国家药物创新技术体系;(3)人才队伍与管理水平不断提升;(4)重大品种创新的现代化、国际化成果显著;(5)全国中药资源普查为掌握我国资源发展和利用提供了科学依据;(6)新药创制专项促进医药产业稳步发展应对供给侧改革。

2020 年后新冠疫情时期的到来,引起了卫生防疫和医疗体系的巨变,药物研究、开发、经营发展也必然面临着诸多风险。实际上,疫情防控和治疗所产生的挑战只是医药领域的一个方面,在医疗设备领域、医药冷链运输领域及一些审批审核环节,都还有诸多方面要完善。

一是环境错综复杂:医药经营环境错综复杂,医药工业总产值增速放缓,再加上行业监管持续强化,卫生防

疫和医改政策不断深化,医药企业在研发、环保、资金等方面的成本和风险上升,研发、生产、经营面临压力和挑战。知识产权和技术封锁等国外挑战因素也不可忽视。

二是结构调整任务艰巨:国家基本药物目录调整、用药结构、病种治疗费用控制、药品注册审评审批流程优化、一致性评价成本投入与销售收入空间压缩,以及“4+7”城市药品集中带量采购等政策落地带来医药企业经营模式的改变,整个医药行业机遇不确定性与挑战严重性并存,面临经营环境和模式的转型压力,许多企业的体制机制、结构调整、营销改革创新艰巨。国内企业、外资企业和国际合作的竞争格局均面临问题。

三是医药行业改革因素复杂:国家医药行业改革、多项产业政策出台实施导致医药产品价格持续走低。同时,受国内环保标准不断提高、药品质量监管趋严等因素影响,药品研发受创新能力、知识产权、专利保护、生产原材料成本上升、高端人才引入困难、人力资源成本和流动无序、能源和动力等制约,以及环保治理投入不断加大,进一步压缩了企业的利润空间,加大了企业运营风险。

四是医药研发风险继续延伸:行业的药品研发存在高投入、高风险、周期长等特点,研发过程中存在诸多不可预测因素;药品的市场推广也会因为行业、市场环境及竞争等因素的不确定性受到影响,使得药品研发投入与收益存在不匹配风险。

1.3 我国“十三五”生物医药发展的认识

近年来,我国药品监管科学得到国家药品监督管理部门的高度重视,在监管创新、法规建设、完善体系建设、监管能力提升和新药审评审批等方面,其改革创新的主要成绩有:(1)加快推进药品监管科学发展;(2)加强药品法律法规建设,加快推进药品监管法制进程;(3)加快推进药品标准体系完善,标准是科学管理的基本尺度;(4)持续推进药械审批改革,深化药品审评审批改革;(5)持续强化产品风险防控;(6)持续加强监管能力建设;(7)全力加强新冠疫情防控。这些成绩的取得,除了政府引导实施得力外,在全球化、信息化的大时代背景下,与信息用于产业、用于经济、用于监管等分不开。信息的共享和拥有程度,已经体现在视野开阔、能力提高、科学监管水平的提高上。

细读《中国共产党第十九届中央委员会第五次全体会议公报》,全会提出了“十四五”时期经济社会发展指导思想和必须遵循的原则,以及经济社会发展的主要目标。“坚持党的全面领导,坚持和完善党领导经济社会发展的体制机制,坚持和完善中国特色社会主义制度,不断提高贯彻新发展理念、构建新发展格局能力和水平,为实现高质量发展提供根本保证。坚持以人民为中心,坚持新发展理念,坚持深化改革开放,坚持系统观念”。全会提出:“加快发展现代产业体系,推动经济体系优化升级。”

坚持把发展经济着力点放在实体经济上,坚定不移建设制造强国、质量强国、网络强国、数字中国,推进产业基础高级化、产业链现代化,提高经济质量效益和核心竞争力。要提升产业链供应链现代化水平,发展战略性新兴产业,加快发展现代服务业,统筹推进基础设施建设,加快建设交通强国,推进能源革命,加快数字化发展。”^[1]国家“十四五”规划落实任务艰巨,服务于民生的医药产业在加快发展产业体系和强国目标中的地位不可动摇。全会提出:“改善人民生活品质,提高社会建设水平。坚持把实现好、维护好、发展好最广大人民根本利益作为发展的出发点和落脚点,尽力而为、量力而行,健全基本公共服务体系,完善共建共治共享的社会治理制度,扎实推动共同富裕,不断增强人民群众获得感、幸福感、安全感,促进人的全面发展和社会全面进步。要提高人民收入水平,强化就业优先政策,建设高质量教育体系,健全多层次社会保障体系,全面推进健康中国建设,实施积极应对人口老龄化国家战略,加强和创新社会治理。”^[1]改善人民生活品质,不断增强人民获得感、幸福感、安全感,均离不开医药产业的健康发展。

2 发展监管科学推进生物医药创新发展

2.1 发展监管科学

监管科学是一门新兴学科,其旨在研究开发新理论、新技术、新方法、新工具和新标准来评估受监管产品的安全性、有效性、质量和性能,是监管决策的基础,是用于人用药和兽用药整个生命周期中评估其质量、安全性和有效性的科学。其发展需要政府、企业界和科学界的合作和协调。

本人作为国内早期研究监管科学的药学工作者,先后以6篇论文系统介绍该新生学科发展的历史,分析其进展^[23-28]。认为近10年来主要有五方面的发展:(1)通过前沿创新医药科学发展,推进生物医药创新,为保障全球食品和医药产品供应链安全等方面取得了巨大成就;(2)在推进医药产品安全性和有效性方面,人用药新监管措施和保障药品供应链的规定,继续加速药品审评的速度和效率;(3)基于风险的机制,为确保患者安全,保证供应商能够用安全、准确、可靠的测试结果指导治疗决策服务;(4)在医药产品中心的个性化医疗时代,可以根据患者的肿瘤遗传特征,选择药物的可能性;(5)重视监管科学发展,利用新理论、新科技、新方法、新标准和新工具作为安全有效的新药及新疗法之间的纽带,为保障公众健康和促进产业发展的平衡方面积累了丰富的经验与成就。美国FDA组织召开了第一届全球药品监管科学峰会,此后每年一届,每届峰会均有来自各国药监部门、制药行业和学术机构三方面的官员及专家参加。强调监管不应该是产业发展的障碍,而是实现有意义和持久创新的切实路径。

2.2 掌握治疗药物的新进展、共同关注的药物发展

本人是国际药物信息学会(Drug Information Association, DIA)的老会员,20世纪90年代在中国还没有其分支机构时就直接加入了该协会。DIA是一个全球知名的科研型专业协会,涉及药物发现、药物开发、药事法规、监管及药品市场开拓等领域。该组织1964年成立于美国马里兰州,其前身由学术界及制药界的30名专业人员创建,到2005年已发展成为拥有来自80多个国家的2.3万名会员的跨学科组织。为促进全球药品行业的不断发展,中国医药国际交流中心与美国药物信息协会于2009年11月1日至3日在北京共同举办了“第一届药物信息协会(DIA)中国年会”,吸收会员,举行相关主题的报告会和研讨会。以后每年举行1次中国年会。

过去的10多年间,中国的药物研发环境发生了巨大变化。监管机构的各项改革和监管能力的提升引人注目且成效显著,生物医学研发领域的领军人物们信心满满、充满活力,加上政府支持和各种投资融资机会,使得生命科学创新生态系统在中国呈现愈发蓬勃的生机。

2020年是ICH(International Council on Harmonization)成立30周年。2015年,ICH在成立25年后进行组织改革,将International Conference on Harmonization(国际协调会议)改为International Council on Harmonization(国际协调咨询理事会),成为国际药品技术要求协调组织,从三方协调组织变成全球化的非营利协调机构。这30年里,ICH在各国药监机构的合作下,取得了巨大成就^[29-31]。ICH指南使全球药物开发以患者为中心,避免了不必要的重复试验和注册流程,快速实现创新药品在各国获批上市。

在2014年11月的里斯本会议上,原国家食品药品监督管理总局(CFDA)国际合作司向ICH管理委员会传递了加入ICH的积极愿望。2017年6月,国家药品监督管理局正式加入ICH。进入ICH3年,基本实现了各项指导原则在中国的实施,还有个别正加紧转化,目标是引入ICH各项指导原则,保证技术要求与国际指导原则体系全面接轨。中国快速、精准地转化落地ICH技术指导原则的过程,对于提高评价和评审效率产生了积极作用。

国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)为完善国内指导原则体系,为满足业界研发需求和鼓励创新,制定国际先进技术标准、药品技术指导原则共100多个《药品注册管理办法》配套文件和技术指导原则等。ICH指导原则转化实施标准,遵循了ICH指导原则的所有相关要素、概念及原则^[31]。

2020年10月在苏州举行了2020年DIA药物信息年会。会议公众号发布最新ICH动态,了解最智能的新兴技术,捕捉最具影响的话题和讨论,掌握疾病治疗药物的新进展,探讨共同关注的药物发展问题等内容。这对于我国药物规范研究开发,特别是认真理解ICH的

M文件、Q文件、E文件和S文件内涵十分重要^[29-31]。

3 构建国内国际双循环互促生物医药发展新格局

3.1 “双循环”新发展格局的建设

研究表明,人体免疫系统对新型冠状病毒的反应与流感病毒及其他能引起感冒的冠状病毒类似,即无法产生永久抗体。这再次印证了世界卫生组织的说法:新型冠状病毒或将与人类长期共存。还有研究发现,新型冠状病毒抗体水平下降的情况在所有年龄段都有出现。此外,无症状感染者体内的新型冠状病毒抗体水平降幅高于有症状者。因此,有人估计,疫情影响可能会持续3~5年。为此,必须以新模式规划产业发展的战略和策略。

双循环发展格局下,中国医药行业内需有望进一步被激活,医药创新有望提速。双循环发展格局强调以国内大循环为主体,庞大的医药内需市场需要有大而高质量的供给端与其匹配。在我国医药领域已有深厚积淀的基础上,显著提升生产制造力,消除外资垄断并不排斥外资合作,双循环发展格局预计会促进国内企业发展。

“双循环”的新发展格局建设必须面对逆全球化负面因素。我国在世界医药产业的份额极低(6%左右),仿制药是“大国”,而不是“强国”。中国医药产业要继续坚持高举经济全球化大旗,积极参与国际经济大循环,实现由仿制药“大国”向创新强国的转变中产生世界影响;未来的发展进程不能仅仅依靠、依赖和利用国际市场,需要更加注重利用自己的内需优势,向构建具有中国特色的医药保障和安全供给体系迈进,以此构建独立的国内经济循环体系;在高质量发展背景下,急需改革开放,不搞封闭发展,设法参与和带动国际经济循环,把国内国际循环统筹起来,相互影响、相互促进,形成不同于过去的新的医药产业与医药商业的发展新格局。

我国构建国内国际双循环互促新格局的关键着力点,在于提升产业基础高级化和产业链现代化水平。其具体路径包括以下几个方面:(1)以动态比较优势理论为指导,推进本土企业实现市场价值和技术的双重追赶,且必须“扬长补短”;(2)以国内价值链为依托,培育本土的“链主”企业和“隐形冠军”企业;(3)以现代化产业集群为载体,实现产业链与创新链的融合发展;(4)以“互联网+”数字经济为契机,促进存量优化和增量创新相结合的产业结构调整,重塑整个产业链上下游生态;(5)以“一带一路”建设为纽带,塑造以中国制造、中国创造为关键技术谱系的国际生产体系。在全球产业链中,紧紧抓住与疫情防控有关的医药产业和产品的国际需求和合作机遇。

3.2 关注创新要素,提高创新研发能力,建设中国特色的医药产业体系

“双循环”战略将反映在2021年开局的“十四五”规

划中,有两个经济循环,一个在国内,一个在国外。中国希望减少对出口的依赖,希望通过国内消费来刺激经济。生物医药应着重利用本国产业和自我技术扩展的产业政策,在临床需求和强国需求的产品方面降低对外国的依赖。

1)重视COVID-19疫情全球大流行的大变局演化,提高对新一轮科技革命和产业变革深入发展的认识。

当今世界正经历百年未有之大变局,2020年COVID-19疫情全球大流行使得这个大变局加速演化。新一轮科技革命和产业变革深入发展,国际力量对比深刻调整,经济全球化遭遇逆流,保护主义、单边主义加剧,疫情引发的问题和激化的矛盾将长期存在。要坚持人民至上、生命至上,立足国内需要,建立中国特色的卫生健康体系,实现以人民为中心的健康中国目标,落实从治疗向预防转变、从城市向基层转变、从大规模向高质量转变,我国生物医药发展必须适应三大转变的需求,转向高质量发展。在完成“十三五”规划全面建成小康社会的基础上,踏上第二个百年奋斗目标的新征程,继续发展具有多方面优势和条件,但发展不平衡不充分问题仍然突出,生物医药创新能力还不适应需求转变的形势和高质量发展的要求,以及科技强国和科技强医药的要求。

生物医药从研发到临床试验的全过程,最后的目标是应用于患者,因此医药产品的市场回报才最终形成完整的循环。这一过程受到政策和法规的指引和影响,包括其中的审批环节、准入环节、市场供给体系、医疗体系、医保体系等的支持、保障与改革。

2)生物医药产业转型中,人才结构与人才成本问题突出。

高端知识和人才的短板,导致中国的产业转型能力与人才动力不足。中国的产业结构转型进程仍处于起步推广阶段,人才队伍和结构难以达到预期的创新效果,支撑产业转型的高端人才与前沿知识库存有限,使其发展轨迹仍然受到廉价人才、廉价知识成本的约束,这种惯性导致中国医药产业(特别是国有医药企业)结构转型艰难。建设良好的中国生物医药生态圈,需要打通科研和工业界人才流动的壁垒,加强人才特别是领军人才的培养;需要强调科学创新,企业、大学、科研机构协作,加速科研的产业化转换;需要专业的投资,规范整个行业的竞争。期待借力于多样的生态圈,打造中国的旗舰企业和研发团队,为早日走向世界做好准备。

3)制定生物医药创新发展规划,从跟风中走出来。

2015年以来,由于中国药政改革,医药市场发生了很大变化,新药获批速度明显加快,国外新药进入中国的速度也大幅加快,这样既惠及中国患者,也对国内制药企业提出了新挑战。目前,进入国家医保谈判的新药数量大幅增加,药价快速下降,但新药研发成本却越来越高。因

此,企业内部形势和外企的压力都在促使中国药企走创新之路。

如国内抗肿瘤药物研发同质化严重,追逐热门靶点,跟风最为明显。近几年虽然国内生物药获批数量逐年上升,但基本无原始创新成果,创新度不足,创新药研发仍以热门靶点为主。有些热门靶点(如PD-1,PD-L1,BTK等)多家企业都在做,挤在一个赛道,有相当的盲目性。实际上,可供选择的靶点非常多,抗体分子就有约1500个靶点,其中近400个靶点已有药物开展临床试验,国内企业在做的靶点可能不足40个。

药物创新开发又是一个漫长的过程,创新度越高风险越大,选择药效已经得到充分验证的热门靶点压力也巨大。应选择全新的道路,具体结合公司实际状况和发展战略综合考虑,选择适合自己的路。同时,还要根据人力、财力和创新力的竞争因素考虑企业的战略布局。

4) 重视传承精华、守正创新的经典名方开发。

世界药物大多属于由化学药物和生物技术药物组成的两个方队。而中国历史传承下来的中医药对人民健康起着不可替代的显著作用,形成了特有的化学药物、中药和生物技术药物组成的3个方队。在疫情防控中,中医药的“三药三方”彰显的作用获得世界认可。在COVID-19全球大流行暴发期缺乏有效治疗药物的情况下,中医药发挥了有效作用。其优势在于:(1)在世界医学史上,从来没有像今天这样如此重视中医;(2)在世界医学领域,中医是唯一能与西医并存的医学;(3)在解决西医难题中,中医具有不可替代性;(4)在未来世界医学发展中,中医是重要贡献者。而且,这种优势和特点已经得到国际学者的认同^[19]。

古代经典名方是历代流传下来的祖国医药瑰宝,至今仍广泛应用、疗效确切,具有明显特色与临床优势。国家药品监督管理局和国家中医药管理局为切实贯彻落实习近平总书记关于中医药发展的系列重要指示精神,先后出台了《中医药法》《药品管理法》《药品注册管理办法》《中药注册分类及申报资料要求》等政策措施。《中医药法》明确规定,来源于古代经典名方的中药复方制剂,申请药品批准文号时可以仅提供非临床安全性研究资料。最近又出台了《中药注册分类及申报资料要求》等措施,此次修订是深刻总结中药审评审批实践经验,尊重中药研发规律,坚持以临床价值为导向,简化审批程序,深化中药注册领域改革。将古代经典名方发扬光大,造福广大群众,是新时期传承创新中医药的切入点和突破口。为提高经典名方开发的效率,国家政策规定,将这类中药开发分为两类,即3.1类(完全免临床试验的经典名方品种)和3.2类(需要临床试验验证)中药新制剂。

应研究明确“传承精华、古为今用、古今衔接、凝聚共识”的关键信息考证总体原则,制订基原、炮制、剂量、

功能主治的考证细则,解决考证过程中可能涉及的具体问题。考证原则是能用历史和发展的角度认识经典名方的关键共性问题,使经典名方关键信息考证提供示范效应,这在科技界和企业界必将引发强烈反响。以临床价值为导向的高品质中药制剂研发,已逐渐走上高质量发展科学道路,期待把握其研发契机,突破中药质量瓶颈。

开展经典名方研发,强调研发的基础传承性、共识性、质量稳定性,以及技术和产业化的可行性,需要开展监管科学和科学监管问题研究^[26],为经典名方全生命周期监管做好顶层设计。为此,需要遵循3个原则:一是制定政策、法规、技术指南-评价规则,考虑中药发展的历史依据,即基于临床经验和历史积累的方剂进行研发。二是传承的方药组成、剂量和制备方法原则,区别现有药典收载品种。建立以“中药质量标志物”为抓手的中药全产业链的质量体系^[32-34],通过“指纹成分-工艺过程可重现性”“生物学、有效性、安全性”“中药功效-作用机制关联性”“质量物质可测性”“质量标准稳定性”等质量标志物5元素贯穿经典名方开发的全过程,形成质量和风险的全过程质量追溯系统。三是基于循证医学原则进行疗效再评价研究,形成循证医学的临床有效性评价基础^[26](图2),对于不能免临床试验的3.2类制剂需要根据循证医学原则开展临床研究。基于上述原则,结合经典名方研发、评价、监管所存在的问题,从组织、协调和战略方面制订计划,组织监管科学立项研究,制订科学规范的经典名方制剂的质量标准、评价指导原则和技术指南,为科学监管提供依据,实现药典品种和市场产品的质量和临床有效性及质量可追溯性,有利于经典名方制剂示范开发。

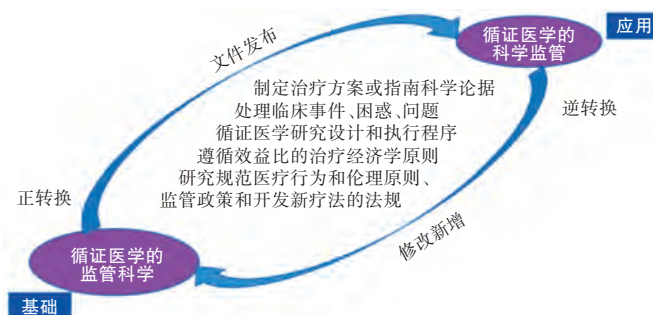


图2 遵循循证医学的监管科学与科学监管的关系^[26]

Fig. 2 The relationship between regulatory science and scientific supervision according to the evidence-based medicine

5) 充分利用大数据、互联网、生物信息和人工智能(AI)技术。

大数据、互联网、生物信息和AI等技术已经越来越深入生物医药多个领域,面对复杂系统和复杂问题,特别是AI是现阶段正在积极深入产业的新兴技术,并且努力谋求与自身匹配的布局,将给生物医药的发展带来

实现设计、评价、工艺、质量控制的基础和方向。

在临床试验中,依据个体的测试结果,AI可以分析试验者对药物的反应及药物反应的历史患者数据。AI还能够开发个性化的药物治疗方案。一是确定临床试验候选人。除帮助理解临床试验数据外,制药行业中,AI的另一用途是为试验寻找参与者。二是预测治疗结果。AI应用能够节省更多的时间和成本,可使药物干预措施与个体患者匹配,从而减少先前涉及反复试验的工作。三是预测性生物标志物。完成生物标志物的开发在药物发现和开发过程中也是一项重要任务。四是确保用药依从性和剂量。制药公司为确保临床研究的自愿参与者遵守药物研究方案,可通过AI使在药物研究中的患者必须执行相关规定,以防止影响药物研究结果。五是加强循证医学指导的临床研究的风险评估^[26](图3),保证临床结论的真实性、科学性和可用性。

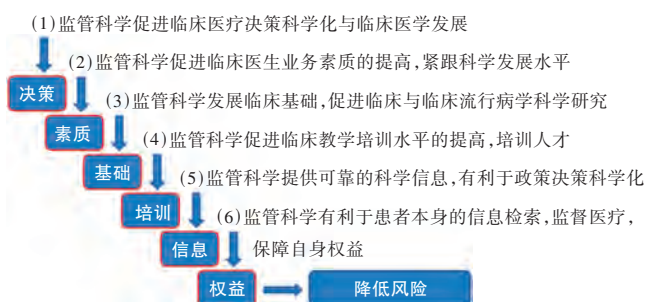


图3 监管科学促进循证医学发展中的作用^[26]

Fig. 3 The role of regulatory science in promoting the development of evidence-based medicine

6) 先进研发基础理论和技术是发展的基础。

生物医药研发是一个庞大的技术体系,相应的配套产业也应紧紧跟上,比如上游的原料、生产药品的仪器设备,等等。未来需要持续加强我国自主创新能力建设,研发出越来越多的国产配套产品,为药物研发提供更多高技术、新技术支撑。如微生物反应器技术可以大大提高产量和质量。21世纪兴起的合成生物学使直接在基因和代谢水平对细胞的改造变得越来越方便,而相应的后续新工程化技术研究却比较缺乏,反应器相关研究也未得到高度重视。这种状况反过来又导致现有装备不能满足对通过合成生物学技术得到的大量菌种、细胞进行筛选和工艺优化的需要。这种上、下游脱节的现象制约了我国现代生物技术产品的产业化,生物制造产业的健康发展和产业升级也受到了限制。同时,在以大数据和AI为代表的第四次工业革命到来之际,传统的实验室规模生物反应器产生数据的速度和质量远远不能满足机器学习、大数据挖掘等新技术的需要。

7) 构建临床数据大平台,有利于循证医学指导下临床新药的真实科学评价。

我国“十三五”期间的药物研发不论从新药种类还

是从研发条件方面都有很大提高,越来越接近国际化水平。但是对比其他发达国家,目前国内的原研能力不足,临床研发人才和管理人才缺乏国际化视野和经验。应加强新生态下的监管科学能力建设,并呼吁研究机构要与药企携手建设发展共同体,以此整合技术平台,在药监部门的领导下实现信息互通共享,以服务于创新药物研发。可以循证医学指导的真实世界数据的新药临床科学评价为抓手,构建基于“信息化+AI+大数据”的国家药品临床大数据平台,构建专科临床试验联合体,做到规范共享、数据共享、资源共享、伦理互认。还可以推动药物临床试验规范、药物审评规范及药物应用指南一体化和联动化,推进临床试验人才高质量培训向集约化、数字化、智能化方向发展,让中国的新药研发具有世界影响力。

4 结语

2020年是极不平凡的一年,COVID-19疫情对全球经济的影响深远,中国生物医药行业面临不确定性和前所未有的系列挑战。未来5年,将是中国生物医药转型升级的关键机遇期。中国医药创新与投资既要重视市场和资源要素的内循环,更要用好中国元素和中国优势,在双循环发展战略指引下大力推动国内国际合作开放来促进医药创新,把握机会,同心协力,为全球生物医药领域的创新贡献中国力量。

近日公布的《中共中央关于制定国民经济和社会发展第十四个五年规划和二〇三五年远景目标的建议》^[35]指出:“形成强大国内市场,构建新发展格局。坚持扩大内需这个战略基点,加快培育完整内需体系,把实施扩大内需战略同深化供给侧结构性改革有机结合起来,以创新驱动、高质量供给引领和创造新需求。”结合本文所讨论的问题,认为应建立顺应促进生物医药发展需求的国内国际双循环格局,立足于满足人民健康需求的医药产业结构的国内大循环,发挥比较优势,协同推进强大国内医药市场和医药贸易发展,以国内大循环吸引全球资源要素。同时,改善政府监管体制和企业管理水平,推进医药健康产品的高质量、高效率发展。

参考文献

- [1] 中国共产党第十九届中央委员会第五次全体会议. 中国共产党第十九届中央委员会第五次全体会议公报[EB/OL]. (2020-10-29) [2020-11-02]. <http://cpc.people.com.cn/GB/http://cpc.people.com.cn/n1/2020/1029/c64094-31911510.html>.
- [2] WHO. Timeline: WHO's COVID-19 response [EB/OL]. (2020-09-08) [2020-11-02]. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline.html>.
- [3] WHO. Statement on the fifth meeting of the International Health Regulations(2005) Emergency Committee regarding the coronavirus disease(COVID-19) pandemic[EB/OL]. (2020-10-30) [2020-

- 11-02]. [https://www.who.int/news/item/30-10-2020-statement-on-the-fifth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic.html](https://www.who.int/news/item/30-10-2020-statement-on-the-fifth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic.html).
- [4] HOZHABRI H, SPARASCIO FP, SOHRABI H, et al. The Global Emergency of Novel Coronavirus (SARS-CoV-2): An Update of the Current Status and Forecasting[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(16):5648.
- [5] EL-AZIZ TMA, STOCKAND JD. Recent progress and challenges in drug development against COVID-19 coronavirus(SARS-CoV-2) - an update on the status[J]. *Infect Genet Evol*, 2020, 83:104327.
- [6] TAY MZ, POH CK, RÉNIA L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(6):363-374.
- [7] ESAKANDARI H, NABI-AFJADIM, FAKKARI-AFJADIJ, et al. A comprehensive review of COVID-19 characteristics[J]. *Biol Proced Online*, 2020, 22(1):19.
- [8] OWJI H, NEGAHDARIPOUR M, HAJIGHAHRAMANI N. Immunotherapeutic approaches to curtail COVID-19[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 88:106924.
- [9] TOBAIQY M, QASHQARY M, AL-DAHERY S, et al. Therapeutic management of patients with COVID-19: a systematic review[J]. *Infection Prevention in Practice*, 2020, 2(3):100061.
- [10] FUNK CD, LAFERRIERE C, ARDAKANI A. A Snapshot of the Global Race for Vaccines Targeting SARS-CoV-2 and the COVID-19 Pandemic[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:937.
- [11] VELLINGIRI B, JAYARAMAYYA K, IYER M, et al. COVID-19: A promising cure for the global panic[J]. *Sci Total Environ*, 2020, 725:138277.
- [12] CHAMS N, CHAMS S, BADRAN R, et al. COVID-19: A Multi-disciplinary Review[J]. *Front Public Health*, 2020, 8:383.
- [13] NISHIGA M, WANG DW, HAN YL, et al. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(9):1-16.
- [14] DHAMA K, KHAN S, TIWARI R, et al. Coronavirus Disease 2019 - COVID-19[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2020, 33(4):e00028-20.
- [15] GUO GQ, YE LL, PAN K, et al. New Insights of Emerging SARS-CoV-2: Epidemiology, Etiology, Clinical Features, Clinical Treatment, and Prevention[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:410.
- [16] HU TT, LIU Y, ZHAO MY, et al. A comparison of COVID-19, SARS and MERS[J]. *Peer J*, 2020, 8(7):e9725.
- [17] HU B, GUO H, ZHOU P, et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2020, 17:1-14.
- [18] ZHANG LP, WANG MX, WANG YP, et al. Focus on a 2019-novel coronavirus (SARS-CoV-2) [EB/OL]. (2020-06-11) [2020-11-02]. <https://www.sci-hu.ren/10.2217/fmb-2020-0063.html>.
- [19] LIU CX. To understand & research the true meaning in prevention and control of novel coronavirus infection[EB/OL]. (2020-10-08) [2020-11-02]. <https://k.cnki.net/Clnfo/index/9226.html>.
- [20] WHO. The World Health Organization said on Saturday that it was discontinuing its trials of the malaria drug hydroxychloroquine and combination HIV drug lopinavir/ritonavir in hospitalised patients with COVID-19 after they failed to reduce mortality[EB/OL]. (2020-07-05) [2020-11-02]. <https://www.msn.com/en-us/video/watch/who-halts-malaria-drug-in-covid-19-trials/vi-BB16lbKV.html>.
- [21] DISBROW GL. Letter revoking EUA for chloroquine phosphate and hydroxychloroquine sulfate[EB/OL]. (2020-06-15) [2020-11-02]. <https://www.fda.gov/media/138945/download.html>.
- [22] The RECOVERY Collaborative Group. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383:2030-2040.
- [23] 刘昌孝,程翼宇,范晓辉. 转化研究:从监管科学到科学监管的药物监管科学的发展[J]. *药物评价研究*, 2014, 37(5):385-391.
- [24] 刘昌孝. 药品安全战略与仿制药一致性评价策略[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2016, 21(10):1081-1087.
- [25] 刘昌孝. 国际药品监管科学发展概况[J]. *药物评价研究*, 2017, 40(8):1029-1043.
- [26] 刘昌孝,张铁军,黄璐琦,等. 发展监管科学,促进中药产业传承创新[J]. *药物评价研究*, 2019, 42(10):1901-1912.
- [27] 刘昌孝,闫凤英,曹彩. 发展监管科学,促进细胞治疗产品和技术应用科学规范发展[J]. *药物评价研究*, 2019, 42(11):2125-2135.
- [28] 刘昌孝. 药品监管科学发展十年[J]. *药物评价研究*, 2020, 43(7):1197-1206.
- [29] 张文俊,朱慧琳. 科研监管产业同频共振,从制药大国迈向制药强国[EB/OL]. (2020-10-27) [2020-11-02]. <https://www.PharmaDJ.com.html>.
- [30] 储旻华. ICH30周年特别论坛:加强沟通,尽快转化实施,与国际接轨[EB/OL]. (2020-10-27) [2020-11-02]. <https://www.PharmaDJ.com.html>.
- [31] 毛冬蕾,殷丹妮,煜琛. ICH三十年与中国的三年[EB/OL]. (2020-10-29) [2020-11-02]. <https://www.PharmaDJ.com.html>.
- [32] 刘昌孝,陈士林,肖小河,等. 中药质量标志物(Q-Marker):中药产品质量控制的新概念[J]. *中草药*, 2016, 47(9):1443-1457.
- [33] 张铁军,白钢,刘昌孝. 中药质量标志物的概念、核心理论与研究方法[J]. *药学报*, 2019, 54(2):187-196.
- [34] 刘昌孝. 中药质量标志物(Q-marker):提高中药质量标准及质量控制理论和促进中药产业科学发展[J]. *中草药*, 2019, 50(19):4517-4518.
- [35] 中国共产党第十九届中央委员会. 中共中央关于制定国民经济和社会发展第十四个五年规划和二〇三五年远景目标的建议[EB/OL]. (2020-11-03) [2020-11-09]. https://www.sohu.com/a/429289501_120207619.

(收稿日期:2020-11-30)