

我国生物医药产品的发展及监管

金 瑜, 姚东宁, 邵 蓉*

(中国药科大学国家药物政策与产业经济研究中心,南京 211198)

摘要 介绍国内外生物医药产业的发展进程与现状,阐述我国生物医药的监管制度。从生物制品的注册审批、上市前的批签发、质量控制标准、及上市后的不良反应监测等制度作一综述,为我国生物医药及产品的发展与监管提供相应的借鉴参考。

关键词 中国;生物制品;发展;监管

中图分类号 R951 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2014)03-0378-05

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20140323

Development and regulation of biological products in China

JIN Yu, YAO Dongning, SHAO Rong*

Research Center of National Drug Policy & Ecosystem, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract The development and the status quo of domestic and foreign biopharmaceutical industries are introduced, and the supervision system of biological medicine in China is elaborated. The approval of biologics, the pre-marketing batch-release system for biological products, quality control standards, as well as the post-marketing adverse reaction monitoring system are reviewed, aiming to provide some references for the development and regulation of Chinese biopharmaceutical products.

Key words China; biological products; development; regulatory

1 生物制品的发展

1.1 生物制品的定义以及分类

本文所述的生物医药产品主要指生物制品(biological products)。根据《中华人民共和国药典》(2010年版)三部对于生物制品的定义,生物制品是以微生物、细胞、动物或人源组织和体液等为原料,应用传统技术或现代生物技术制成,用于人类疾病的预防、治疗和诊断的产品。随着现代生物技术的不断发展,生物制品的概念已等同为生物技术药物或生物医药产品。根据生物制品不同的用途,可将其分为预防用生物制品、治疗用生物制品和诊断用生物制品3大类。主要包括:疫苗、抗毒素及抗血清、血液制品、细胞因子、生长因子、酶、体内及体外诊断制品,以及其他生物活性制剂等。

1.2 生物制品的发展进程与现状

生物制品的起源可以追溯到18世纪末英国医生琴纳发明的牛痘疫苗。20世纪以来,生物制品经过了以发酵产品为主的传统工业时期、以生命科学基础研究为核心的近代生物技术时期、以及随着基因工程、细胞工程、蛋白质工程、抗体工程等现代生物技术的全面发展而建立的现代生物制药产业时期。全球第1家应用重组DNA技术开发新药的公司Genetech公司建立于1976年。1982年美国批准重组人胰岛素上市,标志着现代生物技术药物的开端^[1]。随着现代生物制药产业化步伐的加快,生物制品也成为制药业中发展最快、技术含量最高的产品。

经过30余年的发展,生物技术药物已成为全球制药产业的重要组成部分,也成为未来增长的重要推动力。2010年,生物技术药物约占全球医药

市场销售总额的 17% ,正在销售的生物药品超过 430 种,市场销售总额约为 1 400 亿美元。在世界排名前 20 位的畅销药物中,生物技术药物占 7 种^[2]。生物医药发展呈现市场集中、产品集中于发达国家的显著趋势,在世界药品市场中,美国、欧洲、日本 3 大药品市场的份额超过了 80% 。

1.3 我国生物制品行业的发展现状

我国第 1 个生物制品研究所——北京生物制品研究所成立于 1919 年,该研究所于 1926 年成功分离出国内第 1 株天花病毒,经减毒为“天坛株”痘苗毒种,后被广泛应用于生产,这被视为我国独立进行疫苗产品研发以及我国生物制品生产的开端。改革开放之后,我国生物制品行业翻开了新的篇章。1989 年我国研发出第 1 个拥有自主知识产权的生物医药产品——重组人干扰素 α 2-1b^[2]。2000 年以来我国生物医药产业进入快速发展阶段,1999 ~ 2008 年 10 年中国生物制药平均增速 29.7% ,2007 ~ 2010 年平均增速为 27.73%^[4]。截至 2011 年,国内约有 300 家生物技术药物研发机构,150 家生物技术药物生产企业,生物技术药品的产能已占到全球的 9%^[1]。同时,生物制品的生产种类不断增加,用途也由过去的以预防性制品为主,发展到诊断、治疗、保健等多种用途,我国正在向生物技术强国和生物产业大国的行列迈进。这些成就与我国政府对生物医药的高度重视和支持是分不开的,国家“863”计划、“973”计划、“十五”、“十一五”和“十二五”规划等都将生物医药产业列为重点扶持的高新技术产业和战略性新兴产业,可见我国生物医药产业正在进入政策受惠期,将迎来重要的发展机遇期。

1.4 我国生物制品发展的瓶颈问题

1.4.1 研发投入不足,自主创新能力弱 尽管近年来生物医药产业发展迅速,但自主创新能力低,缺少具有自主知识产权的创新药物。据了解,国内已批准上市不同规格的基因工程药物和基因工程疫苗产品,共计 13 类 25 种 382 个,但只有 6 类 9 种 21 个产品属于原创,其余都是仿制。在研发投入方面,全球大多数制药企业的研发投入占销售额的 5% 以上,有些甚至高达 15% ~ 20% ,而我国的生物制药企业的研发投入只有 2% ~ 5%^[9]。我国在高起点、高水准的技术平台建设和具有长期竞争力项目的联合攻关方面的能力不足,能跻身世界科技前沿、参与国际竞争的科研中心数量少且处于萌

芽阶段;具有原始创新的重大项目数量少,重复研发现象严重。并且生物企业的产业集中度低,各地发展结构趋同,市场竞争无序,整体国际竞争力不强。生物医药产业侧重于技术研发和产业化能力,创新投入的不足严重制约了中国生物医药产业的进一步发展。

1.4.2 科技成果转化率低 目前我国科技成果的转化率大约在 25% 左右,真正实现产业化的只有 5% ,生物医药科技成果转化率仅为 0.5% ,科技成果转化投资结构不合理。生物技术科技成果的转化一般要经过 3 个阶段;即研发、中试、大批量生产,国际上这 3 个阶段的资金投入比例为 1:10:100 ,而我国仅为 1:0.7:100 。以企业为核心的产学研一体化体系和由企业来整合科研资源、社会资金资源、市场的格局尚未完全形成,整合市场、社会资源和产业资本的能力有限,缺乏规模化、系列化的产业链,这是目前制约我国生物制药产业发展的瓶颈。

1.4.3 资金严重匮乏,投融资体系不健全 资金匮乏是制约我国生物医药创新的另一个主要问题。生物制药业需要大量资金主要用于新药的研究开发及医药厂房的建造和设备仪器的配置方面,一个完全拥有自主知识产权的新药从研究开发到获准上市需要上亿元的大量资金。而目前国家或政府对中小型生物制药企业支持不足,银行和社会资本进入这一领域的动力不足,投融资体系不健全,许多生物制药企业,特别是中小型企业资金严重匮乏。资金缺乏必然会导致新药研发投入不足和实验室设备落后陈旧,从而直接制约着企业研发新药的能力,阻碍我国生物医药业的发展。

1.5 近年来我国研发上市的生物制品

在上述国家政策的推动下,中国生物医药产业水平近年得到大幅提升:45 种具有自主知识产权的创新药物被批准上市;41 个新药证书正在申报;109 个药物被批准进入临床试验;206 个候选创新药物即将完成实验室研究。近年来我国已批准生产的生物药物近 50 种,包括生物技术药物基因工程乙肝疫苗、干扰素、重组人胰岛素、白细胞介素-2 (125Ala,-Ser)、葡激酶、人(牛)碱性成纤维细胞生长因子、重组人表皮生长因子、重组人 5 型腺病毒注射液(安柯瑞)、重组人 p53 腺病毒抗肿瘤注射液(今又生)、重组人源化抗人表皮生长因子受体单克

隆抗体、重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白等,以及生化药物注射用鼠神经生长因子、脾氨肽口服冻干粉、蝎毒注射液、卡介菌多糖核酸制剂、猪免疫球蛋白口服液、抗乙肝转移因子口服液、蚓激酶、注射用白眉蛇毒凝血酶、尿多酸肽注射液、降纤酶注射液、低分子肝素钙、注射用小牛血去蛋白提取物、单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射剂等。

1.6 全球近年来在研的生物产品

近期美国在研生物药物有 901 种,包括 300 种单克隆抗体,298 种疫苗,23 种反义药物和 20 种干扰素、78 种重组激素和蛋白质产品,64 种细胞治疗和 50 种基因治疗产品,13 种 RNA 干扰(RNAi)产品和 10 种生长因子。而近几年我国批准进入临床试验研究的生物药物有 86 种,其中单克隆抗体 18 种,融合蛋白 6 种,治疗体细胞 6 种,细胞因子 24 种,PEG 化细胞因子 3 种,腺病毒、质粒-基因重组药物 8 种,生化药物 8 种。

2 生医药制品监管

生物医药行业是新兴的高科技产业,生物医药的安全性问题也日益受到人们的重视。生物制品作为药品的一种,具有药品的一般属性,但从产品特性看,生物制品又有着不同于一般药品的显著特点。其产品组成结构复杂,质控方法特殊且难度较大,所以对生物制品又需要采取不同于一般药品的监管方式^[5]。从整体的监管机制来看,我国生物医药制品监管隶属药品监管范畴,CFDA 对生物医药制品实行监督的内容主要包括注册的审批、生物制品的批签发和上市后的监管三大流程。生物制品处具体负责组织拟订生物制品的国家标准及研究指导原则;承担生物制品的注册工作;生物制品批签发管理的指导和监督。与一般药品相比,生物制品监管的特殊性主要体现在生物制品上市前实行批签发制度。

2.1 法律基础

对生物医药制品监管的主要法律依据有《中华人民共和国药品管理法》、《中华人民共和国药品管理法实施条例》、《生物制品管理规定》、《新生物制品审批办法》、《生物制品批签发管理办法》、《中国生物制品规程》、《预防用生物制品生产供应管理办法》、《血液制品管理条例》、《疫苗流通和预防接种管理条例》等。此外,国家药品监管部门制

定的 29 个规章,包括《药品注册管理办法》、《药品流通监督管理办法》、《药品召回管理办法》等,同样适用于生物医药制品。

2.2 生物制品注册审批制度

2002 年以前在生物制品注册管理法规制定之初,我国对新生物制品的审批一直实行国家一级审批制度,但是强调国家一级审批和管理,就会弱化地方管理部门对生物制品的监管作用。随后 2002 年和 2005 年版的《药品注册管理办法》规定,申请人申请进行临床试验或生产时,地方药监部门应对申报资料先进行形式审查,组织对研制情况和条件进行现场考察,并将审查意见、考察报告等报国家局,从注册法规层面,地方药监部门开始介入到生物制品的注册审批程序中。2007 年的《药品注册管理办法》要求,地方药监部门除对申报资料进行形式审查外,尚需组织对药物研制情况及原始资料进行现场核查,对申报资料进行初步审查,提出审查意见。因此,目前对于生物制品的注册管理和审批不再强调单一的国家一级管理,而是由国家药监部门和地方药监部门联合,对生物制品实施更加全面、实时和有效的管理^[7]。另外,对于生物药物而言,生产工艺上的细微改变都会使其药效性和安全性受到影响,因此我国现行《药品注册管理办法》第 12 条规定:生物制品仿制药按照新药申请程序注册。对于生物仿制药的审批应在保证质量和安全的同时简化审批程序,来促进生物仿制药的上市。目前我国也正在参照欧盟和世界卫生组织的相关规定,制订生物仿制药的审批监管政策,将分别针对创新型和非创新型品种建立不同的监管审批原则。表 1 为我国颁布的生物制品注册审批相关法规和文件。

表 1 生物制品注册审批相关法规和文件

颁布时间	相关法律法规
1985 年 7 月	《新生物制品审批办法》、《新药审批办法》
1988 年 1 月	《新生物制品审批办法补充规定》
1993 年 7 月	《生物制品管理规定》
1997 年 7 月	《仿制药品审批办法》(将已收载于《中国生物制品规程》的品种纳入仿制药品的管理范畴)
1999 年 4 月	新版《新生物制品审批办法》及修订版《仿制药品审批办法》
2002 年 10 月	《药品注册管理办法(试行)》(生物制品与中药、化学药品一并纳入统一的药品注册法规之下)
2005 年 10 月	《药品注册管理办法》
2007 年 10 月	第 3 次修订的《药品注册管理办法》,附件三为生物制品注册分类及申报资料要求,系针对生物制品的注册技术要求

2.3 生物制品批签发制度

生物制品批签发制度,是指国家对疫苗制品、血液制品、用于血源性筛查的体外生物诊断试剂以及CFDA规定的其他生物制品,每批制品出厂上市或进口时进行强制性检验、审核的制度,检验不合格或者审批未获批准者,不得上市或进口。药品经营企业在销售批签发生物制品时,必须提供加盖本单位印章的该批《生物制品批签发合格证书》复印件,未提供的药品经营、使用单位不得验收、入库、销售、使用。CFDA于2003年颁布《生物制品批签发管理办法(试行)》,2004年正式颁布了《生物制品批签发管理办法》,明确规定CFDA主管全国生物制品批签发工作。我国从2002年1月开始对麻疹减毒活疫苗、吸附白百破疫苗(DTP)、脊髓灰质炎减毒活疫苗(OPV)、重组乙型肝炎疫苗(HepB)、皮内注射用卡介苗(BCG)等5种扩大计划免疫(EPI)制品及人血白蛋白(HSA)和用于血源筛查的5种酶标体外诊断试剂试行批签发,2003年1月15日正式实施。并确定逐步扩大生物制品批签发品种,2005年8月1日和2005年10月1日,又分别将人用狂犬疫苗和乙型脑炎疫苗、脑膜炎球菌多糖疫苗纳入批签发管理。2006年1月1日起,所有在中国注册的疫苗均纳入批签发管理。2007年6月1日起,对人免疫球蛋白类制品实施批签发,至2008年1月1日,对所有上市销售的血液制品实施批签发^[6]。

批签发是一项重要的科学管理制度,是生物制品上市前国家药品管理当局进行再审核和检定的过程,是确保生物制品产品质量,保障人体用药安全的必要手段。我国的批签发监管工作虽取得一定成绩,但系统内部的细节管理、法律法规的健全和批签发技术指导原则的建立等还需要不断完善和补充。我国应进一步完善批签发管理体系,与具体国情相结合真正做好我国生物制品的批签发管理。

2.4 生物制品质量标准

我国政府一直以来对生物制品质量控制高度重视,我国第一部生物制品国家标准是《生物制品法规》(1952年版),随后颁布的标准有《生物制品制造及检定规程》(1959年版)、《生物制品规程》(1979年版)、《中国生物制品规程》(1990年版、1995年版、2000年版)。为配合《中国生物制品规程》的实施,中国生物制品标准化委员会编制了《中国生物制品主要原辅材料质控标准》(2000年版),收载纳入了

2000年版《中国生物制品规程》的制品生产用主要原辅材料。2002年10月,第八届药典委员会成立后,《中国生物制品规程》并入药典,设为药典三部^[7]。《中华人民共和国药典》三部是对生物制品质量标准和检定方法的技术规范,是生物制品生产、供应、使用和监管共同遵守的法定依据。生物制品作为国家监管的高风险产品其标准在不断地提高和完善,但是随着生产工艺的进步和检测分析方法的发展,应不断建立、完善和提高生物原料、辅材料的质量标准,督促生产企业进一步完善生产管理和质量控制,提高产品质量保障公众用药安全,在此基础上推动了生物制品产业的持续发展。

2.5 生物制品上市后监管、不良反应监测

随着中国市场对于生物药的使用量加大,关注和强调上市后监测就愈加重要。现有的针对生物制品不良反应监测是疾病预防控制系统内的对疫苗不良事件的监测。1978年我国开始实施儿童免疫规划,1980年卫生部颁布了《预防接种异常反应和事故处理试行办法》。2004年3月,新修订的《药品不良反应报告和监测管理办法》正式发布、实施,药品上市后监管部门已正在考虑针对有关生物制品的特性制定不良反应的发现、报告、评价和控制规范。2004年中国疾病预防控制中心(CDC)与国家药品不良反应监测中心第1次正式联合,在我国启动了预防接种不良反应监测试点工作。2005年3月,发布了《疫苗流通和预防接种管理条例》,明确了预防接种异常反应监测的报告处理和相关概念的界定等内容,但这需要与药品不良反应监测体系进一步充分合作共同协商并制定全国统一的监测方案^[8]。生物制品上市后的监督是药品监管的重要组成部分,疫苗预防相应疾病的能力、接种后不良反应发生率等跟踪资料,均是对该制品的质量、对企业GMP认证和实验室检定做出正确判断的重要依据。我国的生物制品安全监管和不良反应监测正在逐步完善,这是一项综合性工作,在这一过程中要解决好安全监管体制、机制、技术与产业发展之间的相互关系,更好地服务与患者。

3 对我国生物药品发展和监管的建议

生物医药行业作为一个新兴的行业,近年来得到各国政府的重视,在今后一段时间内我国应根据现有的技术发展水平和经济水平条件,立足创新、

创仿结合,搭建科技条件平台,建立生物医药研发的支撑体系,开发具有自主知识产权的产品,将创新作为生物医药产业发展的基本立足点;鼓励生物医药的产学研结合,加快科技研发与技术成果的转化;加大对生物医药产业资金投入,建立多元化的投资体系;优化产业结构,建立生物技术创新联盟,促进生物医药产业集群化发展,推动整个生物医药产业的创新发展。在其安全性监管上,监管部门应当整合资源,有效规范生物制品的生产、销售、流通各个环节,在政策制定上监管部门应根据我国的具体国情和发展需要,参考国际标准,进一步规范生物制品质量控制要求及上市后的监测工作,最大限度地保证生物制品的质量、安全和有效。最后,政府要解决好监管体制、机制、技术与产业发展之间相互关系,推动整个生物医药产业的持续健康发展。

参 考 文 献

- [1] Zhan ZS, Ji QS, Pu CY, et al. The development status and prospect of biotechnology drugs [J]. *J Pract Med Pharm* (实用医药杂志), 2011, **28**(2): 168 - 170.
- [2] Li G. Global bio pharmaceutical industry prospects in 2012 (2012 年全球生物制药业前景光明) [N]. *China Pharm News* (中国医药报), 2012-03-28 (A06).
- [3] Wen SM. The global development of the biopharmaceutical industry [J]. *China Biotechnol* (中国生物工程杂志), 2006, **26**(1): 92 - 96.
- [4] Wang Y, Wu WJ, Li Q, et al. The research progress and trend of biotech drugs in recent years in China [J]. *Pharm Biotechnol* (药物生物技术), 2013, **20**(1): 1 - 11.
- [5] Chang WH, Han P, Cao LZ. The past 30 years and the future of drug registration and R&D in China (1) [J]. *Chin J New Drugs* (中国新药杂志), 2010, **19**(23): 2 127 - 2 131.
- [6] Jia LL, Yang Y, Dong GM. Study on improvement of national lot release regulations on biological products [J]. *Chin Pharm Aff* (中国药事), 2010, **24**(6): 523 - 530.
- [7] Wang XJ, Cao Y, Guo ZP. The historical evolution of Chinese biological products national standard [J]. *Chin J Biol* (中国生物制品学杂志), 2013, **26**(4): 582 - 584.
- [8] Chen XY, Dong Z, Hou YF. The history of security control and adverse reaction monitoring to the marketed Chinese biological product [J]. *Pharm Biotechnol* (药物生物技术), 2008, **15**(5): 407 - 410.
- [9] Tang RY, Zhu CH. Analysis of China's biopharmaceutical industry status quo and development constraints [J]. *Mod Prev Med* (现代预防医学), 2011, **38**(21): 4 406 - 4 408, 4 416.

· 新 动 态 ·

2009 ~ 2014 年 FDA 批准的儿童用药

近日,六部委联合发布《关于保障儿童用药的若干意见》,鼓励儿童用药的研发,并将建立专门的申报审评通道。我国约有 4 亿名儿童,儿童患病率达 12%,可是儿童专用药却存在药品品种少、剂量规格少、剂型少等问题。而医生在开药时,在用药剂量上经常采取将成人用药酌情减半等方法,临幊上儿童用药超量使用问题突出。现将 2009 ~ 2014 年美国 FDA 批准的儿童用药整理如下。部分扩大适用范围,增加剂型、规格的成人通用药物未列在内。

通用名	商品名	剂型规格	适应证	适用年龄	原研厂家
格隆溴铵	Cuvposa	1 mg/5 mL 口服液	慢性严重流口水	3 ~ 16 岁	Shionogi Pharma
胍法辛	Intuniv	1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg 缓释片	注意缺陷多动障碍	6 ~ 17 岁	Shire plc
雷贝拉唑钠	AcipHex Sprinkle	5 mg, 10 mg 缓释胶囊	胃食管反流病	1 ~ 11 岁	Eisai Inc
雷特格韦	Isentress	100 mg/5 mL 口服悬液	HIV-1 感染	≥2 岁	Merck
卢非酰胺	Banzel	40 mg/mL 口服悬液	Lennox-Gastaut 综合征	≥4 岁	Eisai Inc
罗托沙敏	Karbinal ER	4 mg/mL 口服悬液	过敏性鼻炎	≥2 岁	Tris Pharma
普萘洛尔	Hemangeol	4.28 mg/mL 口服液	婴儿血管瘤	5 周 ~ 5 个月	Pierre Fabre Dermatologie
巯嘌呤	Purixan	20 mg/mL 口服悬液	急性淋巴细胞白血病	NA	NOVA Laboratories
替诺福韦	Viread	40 mg/1 g 口服粉剂	HIV-1 感染	2 ~ 12 岁	Gilead Sciences
缬更昔洛韦	Valcyte	50 mg/mL 口服液	预防 CMV 感染	4 个月 ~ 16 岁	Roche
依非韦伦	Sustiva	50 mg, 200 mg 胶囊	HIV-1 感染	≥3 个月; ≥5 kg	Bristol-Myers Squibb
依那普利	Epaned	150 mg/150 mL 口服液(粉剂)	高血压	≥1 个月	Silversgate Pharma
依曲韦林	Intelence	25 mg, 100 mg 片剂	HIV-1 感染	≥6 岁	Janssen Therapeutics