

中国科学院国家科学图书馆

# 科学研究动态监测快报

---

2012年4月1日 第7期（总第176期）

## 生命科学专辑

中国科学院规划战略局

中国科学院上海生命科学信息中心

---

中国科学院上海生命科学信息中心  
邮编：200031 电话：021-54922966

上海市岳阳路 319 号  
电子邮件：[csd@sibs.ac.cn](mailto:csd@sibs.ac.cn)

## 目录

### 专题报道

美国国立卫生研究院国家转化科学推动中心介绍 ..... 1

### 政策导向

加拿大健康研究院拟改革研究资助体系和同行评审程序 ..... 6

结核病疫苗：未来十年的战略蓝图 ..... 7

美国麻省理工学院 *Technology Review*: 关注量子相干性 ..... 9

英国“增长计划”2012 年新措施——医疗与生命科学部分 ..... 9

### 产业动态

美国 FDA 发布三个生物仿制药产品开发指南 ..... 11

## 专题报道

按：转化研究（亦称转化科学）是近年来人口健康的一个热点领域，中国科学院正在规划转化医学研究基地建设。2011年12月底，筹备一年的美国国家转化科学推动中心（NCATS）正式成立。我们在此介绍NCATS的成立背景与使命、组织结构、布局的重点领域，同时介绍NCATS2013财年预算情况。

### 美国国立卫生研究院国家转化科学推动中心介绍

2010年12月初，美国NIH院长Francis Collins领导的科学管理审查委员会（SMRB）提出机构改革计划，将现有的国家研究资源中心（NCRR）的主体业务与NIH现有的一些项目整合起来，成立新的转化科学中心，即国家转化科学推动中心（NCATS）。经过一年的筹备，NCATS于2011年12月正式成立，NCATS在NCRR的基础之上，整合了“治疗加速网络（Cures Acceleration Network）”、国家人类基因组研究所的“罕见与被忽视疾病疗法（TRND）”、NIH院长办公室的罕见疾病研究办公室等项目和管理职能。

#### 1 成立的背景与使命

近年来，潜在的治疗靶标海量涌现。然而，许多疾病仍然缺乏有效的治疗手段。目前4,400多种疾病的分子机理已经十分明确，但只有大约250种疾病有相应的治疗药物。研究人员正在努力寻找突破口，将疾病分子机理的研究成果转化成医疗产品，改善人类健康。然而，到目前为止，还没有从真正意义上开展广泛、系统的转化科学创新，同时，在科学发现转化成新方法和新产品的过程中，存在着许多瓶颈。

鉴于创新已经促进了其他科学领域的快速发展，NIH的管理高层认识到现在是投资转化研究的最佳时机。2010年5月19日，在NIH科学管理审查委员会（SMRB）的一次公开会议上，NIH院长弗朗西斯·柯林斯博士建议优化NIH现有的项目、网络和中心，以便开展转化研究。2010年12月7日，SMRB提出建议，重新调整NIH资源，建立一个新的中心，推进转化科学发展。经过近一年的筹备，NCATS于2011年12月底成立。

NCATS的使命是促进创新方法和技术的产生，提高各种疾病的诊断、治疗和医疗器械产品的开发、测试和应用。作为NIH转化科学创新的催化中心，NCATS开展的转化研究与其他公共或私营机构开展的转化研究相互补充，而非相互竞争。对于在当前财政紧缩的时期开展转化研究是否是最好地利用了美国国立卫生研究院的资源质疑，NCATS的资金主要来源于对NIH已资助项目的重组，将不影响NIH当前对基础科学和应用科学的资金分配比例，能够有效利用NIH的资源。

NCATS是NIH下属的27个研究所/中心之一，整合的项目包括：1) 弥

补干预疗法开发差距 (Bridging Interventional Development Gaps, BrIDGs); 2) 临床与转化科学基金 (Clinical and Translational Science Awards, CTSA); 3) 治疗加速网络 (Cures Acceleration Network); 4) 美国食品药品监督管理局 (FDA) - NIH 的监管科学 (Regulatory Science) 合作, 这是两个部门加强合作, 通过使用更好的工具、标准和方法加速开发、评价新的诊断产品 and 治疗产品; 5) 罕见病研究办公室 (Office of Rare Diseases Research, ORDR), 协调和支持罕见病的研究; 6) 分子库的组成部分, 为研究人员提供大规模筛选能力的计划; 7) 罕见与被忽视疾病疗法 (Therapeutics for Rare and Neglected Diseases, TRND), 这是一项鼓励、加快罕见与被忽视疾病的新药研发项目。

目前, NCATS 正在实施的新的行动计划包括对药物的救援和再利用、设计用于药物筛选的组织芯片、识别和验证药物靶标。

## 2 NCATS 的组织结构

NCATS 由主任领导, 下设临床前创新部和临床创新部两个业务部, 并设立了执行办公室 (Executive Office)、资助管理与科学评估办公室 (Office of Grants Management & Scientific Review)、罕见病研究办公室、政策交流与战略联盟办公室四个职能办公室。顾问理事会向主任提建议, 由 18 个成员组成, 包括 NCATS 涉及的健康与科学领域的领导者, 以及公共卫生政策、法律、经济和管理领域的领导者 (图 1)。理事会每年至少召开 3 次会议, 向 NCATS 主任提出行动计划、政策和项目方面的建议。

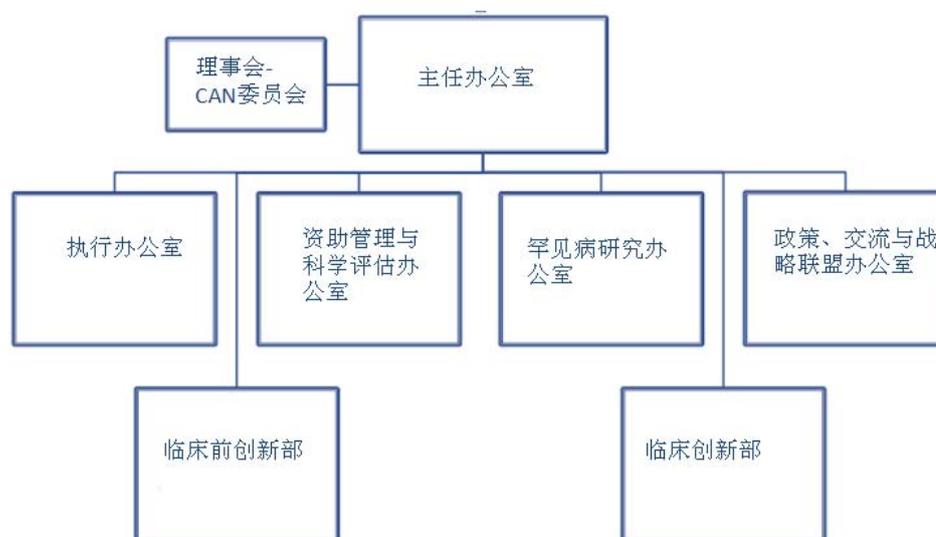


图 1 NCATS 的组织结构

## 3 NCATS 关注和资助的重点领域

NCATS 关注和资助的重点领域有治疗靶标验证、化学合成和分析方法、虚拟药物设计、临床前毒理学如下 10 个方面。

### 1) 治疗靶标验证

NCATS 将资助一些可广泛应用的方法和产业投资因风险太大而不愿进入的非传统治疗靶标研究，包括：对来自全基因组关联研究（GWAS）的信号功能变异体的系统研究，识别人体细胞达到动态平衡所使用的功能模块的最小单位，与多种疾病相关的靶标研究，全外显子或全基因组测序在识别出拥有蛋白功能丧失的变异个体中的应用。

### 2) 化学合成和分析方法

近年来的化学合成和分析方法创新有可能扩大当前的成药空间，打开产品开发的新局面。NCATS 将资助这类创新方法，加快其发展。这些创新方法包括：扩大治疗产品的分子类型（适配体、类肽、糖类和肽核酸）；重视天然化学产物；探索新的识别先导化合物的方法，如基于片段的药物设计，核磁共振获得的构效关系；药物输送过程中的化学创新，如使用纳米颗粒；用作生物标记物的新型显影剂开发；用于诊断产品中的检测技术。在这些领域，NCATS 将资助那些目前尚未得到学术界和产业支持的竞争前 (precompetitive) 创新。

### 3) 虚拟药物设计

NCATS 将鼓励虚拟药物设计领域的新型算法开发，以充分利用不断增加的蛋白质结构信息预测那些可作为激动剂或拮抗剂的理想属性的分子结构。

### 4) 临床前毒理学

使用小型和大型动物来检测药物对人体的安全性是一项耗时较长且可靠性差的做法，基于细胞的新方法能提高新药的临床前安全性。由 NIH、美国环保局（EPA）、FDA 组成的毒理学联盟（NIH-EPA-FDA Tox21 联盟）已经开始尝试这种方法，将采取的措施包括：（1）构建三维组织工程类器官，典型的代表有人的肝、心、肾；（2）构建来自选定基因型的个体的诱导多能干细胞，用于药物基因组学的体外评估。

### 5) 生物标记物

与 20 多家制药公司组成生物标记物联盟，合作开发能预测新药治疗反应和将患者分层的生物标记物，已得了重要进展，但仍需要开发更好的方法，对已找出的生物标记物开展验证研究。

### 6) 药效测试

NCATS 将与学术中心和患者团体建立广泛的合作网络，旨在开发更可靠的、基于人体组织生物库的药效模型，用人胚胎干细胞和诱导多能干细胞的疾病模型，改进药效检测方法。

### 7) 零期临床试验

零期临床试验允许仅用少量（甚至 1 个或 2 个）志愿者，进行被适当标记的新兴疗法的体内低剂量试验，以确定理想靶标的体内分布情况。NCATS 将鼓励零期临床试验技术发展，如正电子发射配体辅助的分子成像技术和代谢组学，提供更直接的优化剂型、剂量、药代动力学、药效学的途径。

#### 8) 已有药品的再利用

在已有产品的再利用方面，NIH 收集了被 FDA、欧洲与日本等地的药品管理机构批准上市的化合物，形成完整的化合物库，并拥有这些化合物已知的分子靶标的综合数据库，这些信息能够在分析很多罕见或容易被忽视疾病的分子原因中发挥重要作用。

#### 9) 临床试验设计

NCATS 将推动自适应性试验设计等新型临床试验设计方法的应用，并通过其临床学术研究中心网络支持组合疗法测试的创新设计，许多疾病的最佳治疗方法或许需要整合多种治疗制剂。

#### 10) 产品上市后研究

电子医疗记录的广泛使用促进了产品上市后研究，上市后研究成为转化科学中最关键的组成部分。NCATS 将运用临床网络（数据库）的强大力量，开展比较效用与实施研究，加强社区宣传，并重视预防研究。

### 4 NCATS2013 财年预算

NCATS 2013 财年预算总额为 6.39 亿美元，比 2012 财年的 5.75 亿美元增加 6400 万美元，增长率 11.19%<sup>1</sup>。NCATS 2013 财年的预算主要用于如下 5 个方面：

#### 4.1 支持临床与转化科学活动

重构临床研究事业是 NCATS 及其临床与转化科学基金项目（CTSA）的首要任务。作为一个全国联盟，CTSA 下属各站点有共同的愿景，即通过改变研究和培训环境提高临床与转化研究效率和质量，改善人类的健康。加入 CTSA 联盟的机构除了开展临床前研究外，还支持在适当的患者群体中进行罕见与常见疾病候选治疗药物的首次人体临床试验；开发和测试创新型试验设计；支持上市后临床研究；开展宣传、培训和教育活动。2013 年财年，CTSA 将继续开发并为各种转化研究提供基础设施和资源，促进美国各学术型健康中心之间的交流，加速临床与转化研究最佳实践被采用，与 NIH 下属其他研究所和研究中心协调合作。在临床与转化科学活动方面，2013 财年预算为 4.63 亿美元，比 2012 财年增加 110.8 万美元，增长 0.24%。

#### 4.2 罕见疾病研究与治疗

---

<sup>1</sup> 2012 财年预算为正式执行的预算，2013 财年预算为总统请求的预算，待国会批准后成为正式预算。

这类研究旨在通过测试创新疗法或促进各重要利益相关方加强合作克服重要障碍等方式加速罕见病的治疗及新疗法开发。目前已知的 6,000 种罕见疾病中，拥有有效治疗方法的不超过 250 种。2013 财年，罕见病研究与治疗领域的预算为 3827.5 万美元，比 2012 财年增加 371 万美元，增长 10.73%，包括 TRND 项目的 2774.5 万美元和 ORDR 的 1053 万美元。

#### 4.3 重构转化科学

2013 财年的预算为重构转化科学提供 3033.1 万美元，比 2012 财年增加 1498.5 万美元，增长 97.65%。NCATS 将直接支持或者管理分子库与成像项目（Molecular Libraries and Imaging Program, MLP）和弥补干预开发差距项目。

#### 4.4 治疗加速网络（CAN）

CAN 旨在推动“高度优先的治疗需求（high need cures）”发展和减少研究发现与临床试验之间的重要障碍。为了实现这些目标，CAN 为 NIH 的资助提供了灵活性。通过 CAN，NIH 每财年可能会获得 1500 万美元，用于奖励有 1:3 配套资金的合作奖项；还有灵活的研究奖项，可利用国防部高级研究计划局（DARPA）使用的类似机制来积极和有效地管理项目。CAN 2013 财年的预算为 4962.4 万美元，比 2012 财年（也就是第一年的 CAN 资金）增加 3964.3 万美元，涨幅为 397.18%。CAN 将支持药物筛选（IMDS）行动计划的集成微系统（Integrated Microsystems for Drug Screening Initiative, IMDSI）、靶标验证、药物救援与再利用行动计划。

#### 4.5 转化研究资源

转化研究资源（TRR）项目资金专门资助那些为 NIH 研究人员提供支持的项目和行动计划。此外，TRR 项目管理和负责 NIH 外部贷款偿还项目（Loan Repayment Program, LRP）的一部分。2013 财年，TRR 项目的预算是 2403.3 万美元，比 2012 财年增加 487.4 万美元，涨幅为 25.4%（具体见表 1）。

表 1 NCATS 2012 财年、2013 财年预算

项目	2012 财年预算 (百万美元)	2013 财年预算 (百万美元)	增长率 (%)
临床与转化科学基金	461.395	462.503	0.24
罕见病研究与治疗	34.565	38.275	10.73
重构转化科学	15.346	30.331	97.65
治疗加速网络（CAN）	9.981	49.624	397.18
临床研究资源	19.159	24.033	25.44

阮梅花 整理自：<http://stm.sciencemag.org/content/3/90/90cm17.full>  
[http://officeofbudget.od.nih.gov/insti\\_center\\_subs.html](http://officeofbudget.od.nih.gov/insti_center_subs.html)  
<http://ncats.nih.gov/>

检索日期：2012 年 3 月 20 日

### 加拿大健康研究院拟改革研究资助体系和同行评审程序

2012年2月9日，加拿大健康研究院（CIHR）在其官方网站上宣布，该机构计划对医学健康研究资助体系和同行评审程序进行改革，应对生物医学健康领域发展新趋势和研究项目资助体系所面临的压力。

#### 1 资助体系和同行评审程序面临的挑战

CIHR 通过向健康研究界咨询、组织国际专家小组讨论和内部评估等方式认识到，现有研究项目的资助机制还面临着许多挑战，尤其是 CIHR 竞争（申请项目）和同行评审过程存在挑战，主要表现在：

一方面，研究员和利益相关方不断向 CIHR 呼吁：需要精简和加强 CIHR 资助计划、继续减化程序、减少研究人员撰写和申请项目资助所需时间。

另一方面，目前 CIHR 的同行评审委员会的结构和评审人员不能充分适应 CIHR 的所有重要研究方向、新的和不断变化领域的研究以及范式转换研究。面对越来越大的项目申请书评审压力和许多复杂申请书，越来越多潜在的同行评审人员（相关领域的专家）明确表示不愿承担繁重的志愿性的评审工作。

#### 2 资助体系改革

鉴于以上这些挑战，CIHR 提出了新的研究资助构架，正与各相关方加强讨论，该资助体系有两个独立又互补的组成部分：

**1) 基础性/纲领性的研究资助方式（scheme），**对已有成功记录的研究人员以及受过良好培训、处于职业生涯早期阶段的研究人员进行长期支持，鼓励其追求创新、高影响的健康研究项目，实现综合知识的转化。灵活、长期的资助也将提供给顶尖的研究人员，让他们有机会追求新颖和/或紧急健康研究领域，而不需要频繁地申请资助。

**2) 项目导向的资助方式，**资助那些研究起点、中点和终点明确的项目，从而抓住整个健康研究系统内最佳的原创、创新和/或具有影响力的创意。这一资助方式面向已有建树的研究人员和新/职业生涯早期研究人员。

基础性/纲领性研究资助方案，资助周期更长、资助金额更大，旨在减轻申请人负担，并给予研究人员更大的灵活性。成功申请者不需要提交多个项目申请书，也不需要经常申请资助，因而有助于减轻申请人负担。

此外，为了进一步减轻申请人的负担，申请过程将会更短，更关注支持决策所需的相关资料。CIHR 正在考虑在这两种方式中实施多阶段的竞争程序（multi-phased competition process），通过结构化审查，尽量减少与审查标准不一致、不适当的申请，提高审查过程的透明度。多阶段的竞争程序和结构

化审查，通过减少进入全面审查的申请人数量，减少每个阶段审查所需的时间，从而减轻申请人和审查人员的负担。

### 3 同行评议改革

对于同行评议程序改革，CIHR 正在考虑一系列的措施：

1) **多阶段的竞争程序**，包括当面审查前两个阶段的筛选过程。第一阶段的申请很短，项目申请书需要较短的时间审查。第二阶段需要更详细的申请书。评审人员的负担，也由于控制应邀参加第二阶段的人数而减轻。

2) **结构化审查标准**，为同行评审人员提供明确的审查标准和相关的申请信息，这将减少评审人员在分析申请书各章节上所花费的时间，并给申请人员提供形式自由的反馈信息。

3) **在虚拟空间进行筛选、审查和交流**（互联网辅助的讨论）将减轻评审人员的负担，避免了评审人员旅行时间，这种方法还支持国际同行评审。

当然，会存在处于“灰色地带（grey zone）”的申请项目，对于这些项目评审专家持有不同意见。通过结构化审查和现有可获得技术的应用，将有助于早期识别优秀的项目申请，淘汰缺乏竞争力的项目申请，对处于“灰色地带”申请书的当面讨论时间减少，效率提高。

在未来几个月内，CIHR 将与研究界一起，通过一系列小组讨论和其他论坛的形式继续和完善其改革计划，并有望在 2012 年春季发布这些改革措施。

考虑到自更改发布到第一轮竞争申请实施，申请人员和评审人员需要至少一年的准备时间，通过新体系资助的第一批研究人员将会在 2014—2015 年早期公布。

王小理 整理自：<http://www.cihr-irsc.gc.ca/e/44761.html>  
<http://www.cihr-irsc.gc.ca/e/44864.html>

检索日期：2012 年 3 月 20 日

## 结核病疫苗：未来十年的战略蓝图

2012 年 3 月，值 3 月 24 日世界结核病日到来之际，世界卫生组织(WHO)和结合病控制合作伙伴（Stop TB Partnership）联合发布了“国际结核病研究路线图（International Roadmap for Tuberculosis Research）”，同时国际结核病领域的一批专家提出了题为“结核病疫苗：未来十年的战略蓝图（Tuberculosis Vaccines: A Strategic Blueprint for the Next Decade）”的国际行动计划。

当前 TB 疫苗面临的问题是：1)目前的疫苗只能保护儿童不患上严重 TB，但不能保护青少年和成年人，缺乏能保护全年齡段人群的疫苗；2)对不同年齡、不同种族人群的抗 TB 保护性免疫的组成缺乏深刻的理解；3)缺乏在实验动物模型或者早期临床试验中评估疫苗保护性免疫能力的相关或替代终

点，以便评估临床试验的有效性，从而预测或确定新 TB 疫苗成功与否。此外，目前在研的 TB 疫苗所针对的靶标不多。该蓝图的愿景是通过合作、创新战略和创新机制，在未来十年内开发、引进更安全有效的 TB 疫苗。该蓝图的主要内容如下：

### 1 提升研发创造力

该蓝图提出三方面的关键行动：1) 要摆脱传统观念的束缚，采用新的方法和先进技术，发现 TB 保护性免疫的机制；2) 扩展抗原疫苗数据库，引进新的抗原组合，以防止感染并提供消除性免疫；3) 促进转化研究、临床前比较研究以及模仿人类 TB 的动物模型研究。

### 2 免疫性相关研究和 TB 疫苗的生物标记物

在发现了安全、有效的 TB 疫苗后，探索用于预测疫苗有效性的生物标记物尤为重要。在这方面，该蓝图确定如下三类行动：1) 采用免疫、转录和其他先进的生物技术探索创新方法，识别 TB 免疫相关因素；2) 在疫苗试验中采用新型检测方法，以确定保护性免疫的替代终点；3) 确定疗效指标，用以确认 TB 疫苗诱导了保护性应答。

### 3 临床试验：协调与合作

该蓝图确定的三项重要行动包括：1) 确定 TB 流行率和发病率，选择试验地点和合适的目标人群，以最大程度的降低 TB 的发生；2) 用合适的临床试验终点设计临床试验，以确定 TB 疫苗在不同目标人群中可接受的疗效；3) 解决监管和伦理问题，以及批准上市后的可持续性问题。

### 4 候选 TB 疫苗的合理选择

在候选 TB 疫苗的合理选择方面：1) 需要建立一套全面的、易衡量的、被全球接受的标准，以便在人体临床研究过程中选择、评估和推进候选疫苗开发；2) 在全球 TB 界，就新疫苗开发的阶段特异性标准达成共识，以便促进候选新疫苗更顺利地通过各个研发阶段。

### 5 通过宣传、交流与资源调配获得支持

要通过宣传、交流和资源调配支持 TB 疫苗研究：1) 拓宽融资渠道，提供足够资源，促进 TB 疫苗研究；2) 继续提高意识，增加新疫苗在应对全球 TB 流行中的作用，从各个层面提供支持；3) 继续开展 TB 及 TB 疫苗研发的宣传、合作。

王慧媛 整理自：<http://www.nih.gov/news/health/mar2012/niaid-21.htm>

检索日期：2012 年 3 月 23 日

## 美国麻省理工学院 *Technology Review*: 关注量子相干性

2012年3月6日, 美国麻省理工学院《技术评论》(*Technology Review*) 刊登了一篇名为“Quantum Biology and the Puzzle of Coherence”文章, 指出量子生物学中的量子相干性 (quantum coherence) 领域值得关注。

最近几年, 生物学中比较令人振奋的发现之一是发现量子效应在许多生命系统中发挥作用, 两个最著名的例子是: 1) 鸟类导航系统中, 量子芝诺效应有助于测定地球磁场的方向; 2) 光合作用中, 能量在巨大的蛋白质基质 (protein matrice) 之间传递的方式似乎是依靠持续长时间的量子相干性。

尽管有越来越多的证据表明生物体中存在量子过程, 但是物理学家们担心的问题是如果量子相干性消失 (decoherence), 量子状态如何能在被活体内的温热潮湿的环境压倒之前快速幸存下来。美国佛蒙特大学的研究人员和芬兰 Tampere 技术研究所的研究人员的最新研究发现新的能防止相干性消失的机制。

这些研究人员发现, 在一定的特殊环境下, 量子系统能比传统认为的保持更长时间和更远距离的相干性。生物学利用这一过程解释量子生物学家的最新观察结果。

当一个系统存在两种状态, 所有非正常行为都会发生。例如, 水在特定温度和压力下会变成气体、液体。这些状态都有明确的属性。然而, 在特定的温度和压力下, 水的这三种状态能共存。在这个所谓的关键过渡状态, 气体、液体和固体的区别消失了。当纯量子转化成量子混沌状态的系统变化发生时, 要经历类似的关键过渡状态。研究发现, 在这种状态下, 混沌行为和正常的量子行为之间的区别消失了, 量子相干突然由脆弱变得强大得多, 变成能长时间存在的现象。研究人员甚至通过模拟参与光合成中的光俘获复合物的相干性来证明这一现象。

这一机制如果进一步被证明是正确的, 将对量子工程产生重要影响。这一关键的过渡过程也是金属变成绝缘子的过渡过程, 这一过程产生了量子信息与能源的运输。如果这一过程能在室温下发生, 各种新的量子设备开发都成为可能。因此, 这一领域值得继续关注。

刘晓 整理自: <http://www.technologyreview.com/blog/arxiv/27628/>

检索日期: 2012年3月20日

## 英国“增长计划”2012年新措施——医疗与生命科学部分

2012年3月21日, 英国政府发布2012年预算, 将继续实施“增长计划 (Plan for Growth)”。 “增长计划”由英国财政部 (HM Treasury) 和英国商务、创新与技能部 (Department for Business, Innovation & Skills, BIS) 于2011年

3月发布,其中的医疗保健和生命科学部分强调了健康研究在国民经济及改善医疗保健中发挥关键作用,以下是2012年预算中“增长计划”提出的新措施:

1) 简化健康研究监管

目前,英国卫生部已于2011年12月1日成立了专门的监督机构——健康研究管理局(The Health Research Authority, HRA)。

2) 透明、尽责地履行职责

从2011年12月起,英国国家健康研究所(National Institute for Health Research, NIHR)制定了“70日基准(70-day benchmark)”的规定,并按新合同招募第一批受试患者,“70日基准”成为患者与英国国家卫生服务体系(NHS)中的医疗机构签订合同的一个新条件。从2013年起,医疗机构违背该基准的行为将会影响其获得政府资助经费。

3) NIHR 的活动和资助信息透明化

NIHR 网站对研究人员、产业界及公众开放临床研究相关信息,旨在促进相关的合作与创新。

4) 为患者及公众提供更多信息

NIHR 的英国临床试验门户网站在试运行期间已吸引了6万名访问者,同时,NIHR 也已经开发了一个免费的智能手机应用平台,使更多的公众能够获取网站的信息。完整版的网站将于2012年春季正式推出。

5) 利用电子医疗记录支持生命科学研究

“临床实践研究数据链(The Clinical Practice Research Datalink)”数据库将于2012年3月底推出。

6) 建立 NIHR 转化研究合作伙伴关系

已经在呼吸道和关节相关的炎症疾病研究方面建立了两项 NIHR 转化研究合作伙伴关系项目,以促进 NIHR 与产业界合作伙伴开展联合研究。

王玥 整理自: <http://www.nihr.ac.uk/Pages/default.aspx>

检索日期: 2012年3月23日

## 产业动态

按:美国总统奥巴马于2010年3月23日签署通过的“患者保护与可负担的医疗法(Patient Protection and Affordable Care Act)”,修改了美国“公共卫生服务法”,为生物仿制药开辟简略审批通道。为促进生物仿制药的发展,美国食品药品监督管理局(FDA)于2012年2月9日发布了三个生物仿制药产品开发指南,阐述了生物仿制药开发的重要科学与监管因素,以支持产业界在美国开发此类产品。这三个指南分别是:1)“证明与参考产品生物相似性需考虑的科学因素”,旨在帮助企业证明其开发的产品与参考产品是生物相似的;2)“证明与参考蛋白产品的生物相似性需考虑的质量因素”,为评估与参考的治疗性蛋白产品的生物相似性提出需考虑的因素;3)“根据2009年生物制剂价格竞争与创新法实施的关于生物仿制药产品的问答”,回答了关于制药公司关心的生物仿制药产品监管方面的常见问题。

### 美国 FDA 发布三个生物仿制药产品开发指南

2012年2月9日,美国FDA发布了三个生物仿制药产品开发指南,以支持制药企业开发生物仿制药,促进竞争,使美国患者能获得价格低廉的药物。参考产品是指制药公司开发的原创产品,仿制产品是与原创产品具有很高的生物相似性(高度相似)、在原创产品的独占期过期后上市的产品。

#### 1 证明与参考产品生物相似性需考虑的科学因素

##### 1.1 蛋白产品的复杂性

当设计一种开发项目来验证在研的生物仿制产品与参考产品的相似性时,需要考虑蛋白产品的复杂性及相关的科学问题,包括:1)蛋白产品的性质与相关的科学问题(具体见第2部分);2)生产过程的注意事项:不同的生产工艺有可能会改变蛋白质产品,影响该产品的功效或安全性。

##### 1.2 获得能证明生物相似性证据的方式

FDA建议企业使用循序渐进的方法,发现与获得能证明生物相似性的相关证据。

#### 1) 使用循序渐进的方法(Stepwise Approach)证明生物相似性

FDA建议制药公司使用循序渐进的方式来发展和获得支持生物相似性论证所需的数据和信息。在每一步,制药公司应评估在研产品生物相似性的剩余不确定性的程度,并确定处理不确定性的下一步。

循序渐进的方式应始于对在研仿制产品与参考产品开展广泛/全面的结构和功能鉴定,作为生物仿制开发计划的基础。需要全面比较结构和功能特性,识别(定性或定量)在研产品与参考产品之间的属性差异及差异程度(包括药物成份、辅料和杂质),这些特性将有助于确定还需要哪些研究。

要充分了解药物成份的作用机制(MOA)与结构差异的临床相关性,参考产品的临床应用信息及其临床药效学(PD)数据,为动物和/或临床研究中的相关方法选择提供科学依据。

制药公司应考虑动物实验数据在评估毒性、支持生物相似性验证中的作用以及对免疫原性评估的作用。FDA 鼓励制药公司在完成比较结构与功能分析之后(在临床方案确定之前),以及在整个开发过程中需要的时候咨询 FDA。

2) 使用整体证据的方法 (Totality-of-the-Evidence Approach) 证明生物相似性

在评估发起者对生物相似性的论证, FDA 将考虑申请中提交数据和信息的整体性, 包括结构与功能特点、非临床评价、临床 PK 和 PD 数据、临床免疫原性数据、临床安全性数据。FDA 计划使用基于风险的整体证据的方法来评估提交的支持在研仿制产品生物相似性的所有可获得的数据和信息。

### 1.3 证明生物相似性

要从如下几个方面证明生物仿制药与参考产品的生物相似性: 1) 结构分析; 2) 功能分析; 3) 动物研究数据, 包括: 动物毒性研究, 动物 PK 和 PD 学研究, 动物免疫原性研究; 4) 临床研究。

### 1.4 上市后安全性监测需考虑的问题

上市后安全性监测应首先应考虑参考产品及其相同类型产品在使用中的特定安全性和有效性问题, 在研仿制产品的研发和临床使用的安全性、有效性。在研仿制产品上市后的安全监测需要有适当的机制区分在研仿制产品的相关不良事件和参考产品的相关不良事件。

FDA 通常会在具体情况具体分析的基础上就一种在研生物仿制产品开发计划提供反馈意见, 并建议制药公司使用循序渐进的程序构建支持生物相似性验证所需的整体证据, 建议制药企业尽早与 FDA 讨论。

## 2 证明与参考蛋白产品的生物相似性需考虑的质量因素

当评估在研的蛋白产品与参考产品是否高度相似时, 企业应考虑很多因素, 包括:

### 2.1 表达系统

可以预料的是: 被评估的生物仿制蛋白产品(的表达结构)能编码与参考产品相同的主要氨基酸序列。然而, 微小的修改, 如 N 或 C 端截断, 不会对安全性、纯度或效力产生影响, 这要由申请人证明。应慎重考虑在研生物仿制产品所选择的表达系统与参考产品的表达系统之间的差异。

### 2.2 生产过程

应全面了解在研的生物仿制产品生产过程中的所有步骤。在生产过程中开展合适的特征鉴定分析、过程控制和技术规范。使用“质量源于设计 (Quality-by-Design)”方法、质量风险管理和有效的质量系统, 将有提高产品生产的一致性。

### 2.3 理化性质评估

对在研仿制产品和参考产品的理化评估应考虑蛋白产品的所有相关特性，目的是最大限度地检测所评估的生物仿制产品和参考产品的质量差异。在设计和实施特征鉴定研究时，尤其是分析方法可以用于评估蛋白质特定的理化性质时，申请人应按照国际 ICH<sup>2</sup> Q6B 质量标准定义的要求执行。这些方法应当在发表的文献，包括科技文献、监管指南和药典汇编中都有描述。

## 2.4 功能活性

功能分析在蛋白产品特征鉴定分析中扮演多重角色。这些分析可以与理化分析相互补充并作为蛋白产品功能的衡量标准。根据蛋白质的结构复杂性和现有的分析技术，理化分析可能无法确认完整的高级结构，而这种结构的完整性可以从产品的生物活性来推断。

## 2.5 杂质

需要按照 ICH Q6B 定义的产品和过程相关杂质，鉴定、确定和量化在研生物仿制产品的杂质。需要检测来自细胞基质和下游生产步骤所产生的杂质。应通过适当的数据说明杂质对安全性的潜在影响。所选择的分析程序应该能检测、识别和准确量化有生物学显著水平的杂质。

## 2.6 参考产品和参考标准

需要在适当的时间内提供足够的证据证明在研生物仿制药产品与参考产品高度相似性，以支持在早期产品开发中采用有选择性和针对性的方法。为了证明临床方案选择了正确的方法，应当在早期开发阶段进行全面的理化性质和功能比较，并与 FDA 相关工作人员讨论。

## 2.7 终产品

如果散装原料药在制成最终产品中需要添加新材料，那么这些变化的影响应予以考虑。需要使用适当的数据和理由支持生物仿制药终产品和参考产品的终产品在类型、性质和程度方面存在的差异是可接受的。

## 2.8 稳定性

需要比较生物仿制药产品和参考产品的理化性质和功能方面的稳定性。应使用加速和压力稳定性的研究，或强制降解研究，确立降解情况，并将参考产品与在研生物仿制药产品直接比较。这些比较研究应在会导致产品降解加速的各种胁迫（stress condition）条件下进行。

## 3 “2009 年生物制剂价格竞争与创新法案”规定的相关条款

“2009 年生物制剂的价格竞争和创新法案（BPCI 法案）”规定的关于原创参考产品的独占期和仿制产品的进入时间的相关条款是：

- 1) 原创产品在获得上市许可后有 12 年的独占期，在这个期间内其他类

---

<sup>2</sup> International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH, 人用药物注册技术要求国际协调会议。

似产品上市都是无效产品。

2) 原创产品从被许可上市之日起享有 4 年的独占期，这 4 年内不能有其他类似产品提交上市审查申请。

4) 在独占期内，特定的用于儿科研究的生物制剂的使用按照书面申请的要求执行。

以上这些条款适用于已经上市的生物剂，或者在 2020 年 3 月 23 日前被美国食品药物与化妆品法案 (FD&C Act) 审核批准的生物制剂。BPCI 法案还为确认和解决涉及仿制药申请的专利权纠纷建立了程序。

对于孤儿药产品，该法案给予 7 年的独占期，在独占期内不会批准任何后续的同种药物的相同适应症申请。在 FDA 网站上有“已批准或指定的孤儿药产品”数据库可用于检索，以确认孤儿药产品是否已过独占期，可进行仿制。

徐萍 整理自：

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm291232.htm>

检索日期：2012 年 3 月 20 日