



中国药学会
Chinese Pharmaceutical Association

3

2012年第3期
(总第8期)

内部资料 免费交流
Internal Newsletter

全球药讯 Global Pharmaceutical Forum

- ▶ 合作与创新：共同的使命
- ▶ 医药生物技术领域知识产权保护现状及发展趋势
- ▶ 药物专利申请中的效果实验证据问题
- ▶ 欧洲透视：干细胞相关发明的专利授予



2012年会议和培训课程 | DIA中国

9月23-24日

第二届临床数据管理 - 研讨会

南京

9月25日

临床质量保证 - 培训课程

南京

9月26-27日

GCP稽查和检查 - 培训课程

南京

10月22-24日

ICH 药物警戒 - 培训课程

北京

10月26-27日

2012 统计培训 - 研讨会

北京

11月02-03日

第二届临床研究的最佳伦理实践 - 培训课程

北京

11月05-06日

第二届临床研究的最佳伦理实践 - 培训课程

成都

11月(日期待定)

疫苗的质量和规范要求及实践 - 研讨会/培训课程

北京

会议咨询, 请联系DIA中国办公室

电话: +86.10.6260.2240 | 传真: +86.10.6260.2201

email: DIA@diachina.org



目录 CONTENTS

全球药讯 Global Pharmaceutical Forum

全球药讯编辑委员会

主编：陈兵

副主编：蔡伊志

编委（按姓名拼音排序）

蔡伊志 陈兵 董江萍 黄彬
姜德春 李海燕 梁蓓蓓 刘宗范
毛冬蕾 陶秀梅 王琰 王坚成

2012年7月第3期

（总第8期）

2010年10月创办

主办单位：中国药学会

<http://www.cpa.org.cn>

责任编辑：王琰、黄彬

编辑部主任：韩凤

责任编辑：李亚娟

版式设计：蒋奎

编辑：《全球药讯》编辑委员会

（北京市朝阳区建外大街四号建外 SOHO 九号楼 18 层）

邮编：100022

电话：（010）58699278/79/80

传真：（010）58699295

E-mail: newsletter@cpa.org.cn

印刷：北京康利胶印厂

准印证号：京内资准字 1012-L0082 号

总第8期 2012年7月26日出版

专栏

- 医药生物技术领域知识产权保护现状及发展趋势2-5
- 创新药和仿制药审评的基本考虑及策略调整6
- 国际多中心临床试验及早期研究的中国姿态7

特别报道

- 中国医药知识产权保护述评8-10
- 药物专利申请中的效果实验证据问题11-12
- 罕见病的治疗和美国 FDA：实际情况如何？13-14
- 揭开药品专利评估的黑匣子：实证分析15-17

研发技术

- 新药研发中的临床重要效果18-19

热点追踪

- 欧洲透视：干细胞相关发明的专利授予20

药苑文化

- 全球研发客畅议“合”为贵21-22

药政快讯

- FDA 批准罗氏公司 Perjeta (帕妥珠单抗) 治疗 HER2- 阳性晚期乳腺癌12
- 止吐药多拉司琼 (Anzemet) 可引发心律失常17
- TNF- α 阻断剂易引发军团菌和李斯特菌感染的风险警告24

会讯快报

- 合作与创新：共同的使命21
- 中国药学会圆满完成世界卫生组织项目“国家药品应急体系建设研究”23

医药生物技术领域知识产权保护现状及发展趋势

随着知识经济的到来，知识产权已经成为当今时代最重要的生产要素和财富资源，成为许多国家发展和竞争的主要手段。知识产权的内容也在不断增加和扩大，知识产权保护已经成为国际贸易与技术交流的通用规则。

医药生物技术领域由于其自身的特点，已经成为对知识产权保护依赖性最高并关系国家经济和国计民生命脉的关键领域。因此，医药生物技术领域知识产权保护的现状及发展趋势，日益受到业内外管理人员及技术人员的高度关注。为此，笔者谈点粗浅的看法，供医药生物领域有关部门和人员参考。

1 国家知识产权战略的背景和进度

近十多年来，发达国家和地区如美国、日本、韩国和欧盟等都在制定和实施国家知识产权战略，以保持其科技和经济的领先地位。在我国，2007年10月15日，胡锦涛总书记在党的十七大报告中，首次明确提出了“实施知识产权战略”的伟大任务。2008年6月5日，国务院正式颁布了《国家知识产权战略纲要》。由此开始，我国也昂首跨入了实施国家知识产权战略的行列。为了更好地理解国家知识产权战略的必要性和深远意义，下面简单介绍和回顾国家知识产权战略制定和实施的背景和进度。

1.1 知识经济已经成为新的时代特征

随着经济全球化和高新技术的迅猛发展，知识经济已经成为新的时代特征。

在知识经济时代，科学技术是第一生产力。一个国家、一个民族要想在世界经济、国际市场争得一席之地，其核心问题，就是要提高技术特别是高新技术的研究开发及其产业化能力，否则，就不可能成为世界经济强国。

1.2 知识产权保护成为强制性国际规则。

虽然19世纪末国际上就已签订了《保护工业产权巴黎公约》、《保护文学与艺术作品伯尔尼公约》和《关于商标注册的马德里协定》，但都是一些国家自愿参加的、与经济不直接相关的非强制性国际条约。20世纪末，随着经济全球化和知识经济的发展，《与贸易有关的知识产权协议》（TRIPS）终于将知识产权与贸易直接挂钩，将知识产权与货物贸易、服务贸易共同作为世界贸易组织的三大支柱。

1.3 知识产权保护符合市场经济规律。

知识产权制度是市场经济的产物。就市场经济条件下的专利制度而言，其推动社会经济发展的积极作用更加明显。对发明成果给予市场独占性质的专利保护，使其有利可图，可以激励出现更多的发明创造；以一定期限的市场独占换取这些新技术信息及时对社会公开，一方面可以避免其他人的重复研究，减少研发资源的浪费，另一方面还可以为他人的研究提供更新的参考和更高的起点，促进科学技术的进步；对发明创造给予独占市场而不是资金性质的奖励，可以促使其将科研成果产业化来回回收研发成本，从奖励机制上彻底解决计划经济体制下科研生产“两张皮”的顽疾；另外，对发明创造采取国际公认且透明度较高的专利保护，可以提高技术交易方的信任度和安全感，优化技术进出口环境。

1.4 知识产权战略符合我国的基本国情

胡锦涛总书记曾经指出：“随着经济全球化的深入和科技进步的发展，知识产权制度作为鼓励和保护创新、促进经济社会发展的基本法律制度，地位越来越重要，作用越来越突出。加强我国知识产权制度建设，大力提高知识产权创造、管理、运用、保护的能力，是增强我国自主创新能力、建设创新型国家的迫切需要，是完善社会主义市场经济体制、规范市场秩序和建立诚信社会的迫切需要，是增强我国企业市场竞争力、提高国家核心竞争力的迫切需要，也是扩大对外开放、实现互利共赢的迫切需要。”温家宝总理也曾说过：“世界未来的竞争就是知识产权的竞争”。由此可知，我国要增强自主创新能力、建设创新型国家，完善社会主义市场经济体制、规范市场秩序和建立诚信社会，增强我国企业市场竞争力、提高国家核心竞争力，扩大对外开放、实现互利共赢，以及参与世界未来的竞争，都迫切需要实施知识产权战略。

根据国务院发布的《国家知识产权战略纲要》，其主要环节包括知识产权的创造、运用、保护和管理。其中创造是基础，运用是目的，保护是关键，管理是保障。国家知识产权战略的重点举措包括完善知识产权制度，即完善知识产权的法律、体制和政策；促进知识产权的创造和运用，即以企业为主体，推动自主创新成果的产权化、商品化和产业化；加强知识产权保护，降低维权成本，提高侵权代价；防止知识产权滥用，维护公平竞争的市场秩序；培育知识产权文化，使得全社会尊重知识、崇尚创新、诚信守法。

为了实施国家知识产权战略，国务院成立了部际联席会议，定期研究制订并分解布置每个阶段的具体任务。最近，联席会议又确定和公布了《2010年中国保护知识产权行动计划》共10个方面164条的具体措施，将国家知识产权战略实施推向了一个新的阶段。

2 医药生物知识产权保护的现状

法律决定制度，意识决定行动，两者相结合即可决定医药生物知识产权保护的现状。

2.1 医药生物知识产权法律法规的状况

由于医药生物技术领域的发明具有投资大、难度高、周期长、市场广、意义重等特点。因此，该技术领域是对知识产权保护特别是专利保护依存度最高的领域之一，而且也是知识产权的实施受到行政许可限制最多的领域之一。

为了妥善保护医药知识产权并处理好其与公共健康的关系，我国已经陆续制定了《专利法》、《商标法》、《著作权法》、《反不正当竞争法》、《植物新品种保护条例》、《药品行政保护条例》、《中药品种保护条例》、《新药审批办法》、《药品注册管理办法》等与医药知识产权相关的法律法规，并随着时间的推移和形势的发展对各种法律法规进行了及时的修改。其现状及特点如下。

2.1.1 各种医药生物知识产权法律法规保护的重点不同
《专利法》可以保护原料药、复方制剂、工艺、适应证、器械等技术创新和产品的新技术，其中发明专利最多一次性保护20年，实用新型和外观设计最多一次性保护10年。《商标法》可以保护药品和医疗器械等商品的商标，每次保护10年，可无限次续展。

《著作权法》可以保护医学理论研究和普及宣传等科技文化作品，至作者死亡后 50 年。

《反不正当竞争法》可以保护中药祖传秘方等商业秘密，制止诋毁商誉等不正当竞争行为，无需办理任何手续，并且没有期限限制。

《植物新品种保护条例》可以保护中草药等植物新品种，其中木本植物保护 20 年，其他保护 15 年。

《药品行政保护条例》可以保护 86~92 年曾经获得国外某些国家的专利并批准上市销售的药品，最长保护 7.5 年。

《中药品种保护条例》可以保护国内生产销售、符合国家标准的优质中药，其中一级保护 10~30 年，可以续展，二级保护 7 年，可以续展一次。《新药审批办法》曾经保护国内首次生产的药品，按类别分别保护 3~8 年或 6~12 年。

《药品注册管理办法》可以对新药给予不超过 5 年的安全检测期，并对未披露的临床试验数据给予最长 6 年的保护。

2.1.2 各种医药生物知识产权法律法规存在相互关联 专利保护与商标保护是互为补充和相互支撑的关系。没有先进的专利技术作支撑，药品的疗效和品质就难以保证，再好的商标也难以持久；而没有知名的商标作招牌，则质量和疗效再好的药品也难以被患者和客户所知晓，从而难以在市场上得到畅销。

专利保护和著作权保护的目標和任务也是不矛盾且相互支撑的。没有先进的实用技术，再好的理论研究成果也转化不成生产力；而没有扎扎实实的基础研究，实用技术就会成为无源之水，不大可能持续下去。

专利保护与商业秘密保护也是两个互不干涉的保护途径，其保护的手段和风险不同，因而效果和适用的范围也不同，两者各有利弊，互不矛盾。专利保护的法律效力虽强，但必须以充分公开其技术内容为代价；而商业秘密所保护的内容不必公开，似乎比专利保护的條件优越。然而，为了保证人民群众的用药安全，工业化生产的药品必须符合国家的药品标准才能发给药品批准文号，从而使药品的配方和工艺难以保密；另外，如果其他人自行研究开发出了某厂家所保密生产的药品并申请了专利，则保密生产的厂家尽管可以享有先用权，但也要受该药品专利权的限制，只能在其原有范围内生产，不能再扩大生产规模。

专利保护与植物新品种保护的关系则是相互弥补和一般与特殊的关系；专利可以保护用于治疗疾病的药品最终产品，植物新品种则只能保护某些植物药用的特殊原料。但两者相互补充，构成了植物药从天然原料到人工制品的完整保护。

专利保护与数据保护的关系则是在药品开发过程中对不同阶段成果的保护。如果没有专利保护，新研发的药品就有可能被他人抢先申请注册，无法收回研发所投入的巨大成本；而如果没有数据保护，一旦药品注册上市后专利权到期，别人就可以随意仿制，其临床试验所投入的巨额投资也得不到回报。因此，两者也是前赴后继，相互补充的。

2.1.3 某些医药生物知识产权法律法规的冲突需要不断协调 由于制定各种药品知识产权法规的职能部门不同，且

还没有形成统一的协调机制，因而不可避免地存在一些不相协调的冲突之处。例如，新药保护和中药品种保护的對象如果是别人开发并申请和获得专利保护的品种，就会与专利保护造成冲突，且给予行政保护后又不允许专利权人实施其专利，还会抵消专利制度的作用。经过国务院有关职能部门的协调，新药保护已经取消，中药品种保护条例也在酝酿修改。

2.2 医药生物界内人士存在的认识误区

入世以来，我国医药生物行业的知识产权保护意识虽然普遍有了很大的提高，但由于时间毕竟较短，人们对知识产权制度和知识产权保护了解的程度有限，因而在认识上仍然存在某些误区，其主要表现如下。

2.2.1 认为销售和广告比专利和商标更重要 许多医药生物企业宁愿花费巨大的人力物力和资金进行产品推销，不惜投入巨资利用各种媒体作广告，却不愿投资科研和申请专利及商标。他们认为，后者风险高，见效慢，不如销售和广告立竿见影。

实际上，产品推销和广告虽然可以在短期内给企业带来一定的经济效益，但是如果沒有受到专利保护的核心技术作为产品的质量保証，没有商标保护其优质产品的品牌，其产品随时都有被市场淘汰的可能，某些销售和广告都非常成功的知名企业难以持久的教训已经验证了这一点。

2.2.2 认为行政保护可以代替专利保护 在医药生物行业，不少企业由于受到多年来在计划经济条件下过分依赖行政保护的習慣和思维模式的影响，入世后仍然不愿意主动寻求专利等法律手段的保护，而最青睐行政性质的保护。

2.2.3 认为技术秘密保护优于专利保护 受计划经济“大锅饭”条件下被动保护和中药祖传秘方传统观念的影响，许多医药生物企业不愿意申请专利，理由是怕公开后泄露其技术秘密，而优先采用保密方式保护其知识产权。

2.2.4 认为发表论文比申请专利更重要 由于管理体制的原因，在大学和科研院所等接受国家资助的课题研究中，普遍存在重论文轻专利的情况，尽管各级政府管理部门采取了下达专利申请指标等措施，但这种倾向并未从根本上改变。有些医药生物科研院所时有先发表论文，再将其科研成果转让给企业，由企业申请专利的案例，结果使得企业的专利申请因其论文先于专利申请日发表而丧失新颖性，从而失去了独占市场获取较大经济利益的机会。

2.2.5 认为专利保护不适合中药 由于中药来源于天然原料，且目前还没有测定手段能够确切地鉴定其产品的最终组成，不像西药那样可以确切地表达其结构，因此有人认为专利保护不适合中药，从而不积极申请专利。

实际上，专利制度保护的并不是成熟的理论和产品结构的确切表达，而是能够重复再现的技术方案，化学结构或组成不清楚的产品可以采用性能或制备方法等方式定义。中药就属于这种情况，虽然不能通过产品的化学结构或组成来确切地表达，但是可以通过产品的性能如适应症或功能主治以及原料和制备方法来定义，从而也可以申请产品方式的专利保护。

2.2.6 认为专利保护不了中药复方 由于中药复方是由多味中药材制成的产品，其中按照君、臣、佐、使划分，各味药的作用不同，但组合在一起综合起作用。因此，有人认为，由于增加或减少一味中药就有可能影响其总体药效，所以

增减药味即不侵权，专利实际上保护不了中药复方。

其实，专利制度在几百年的发展过程中，已经从理论和实践上都解决了如何防止变相侵权的问题，这就是在专利审批时允许权利要求的合理概括和在专利侵权诉讼中可以采用等同原则进行判断。因此，一方面，申请专利时可以对权利要求进行合理的概括，只将必不可少的药味即必要组分写入独立权利要求，并对药味和其含量进行上位概念和尽可能宽范围的概括，以便得到较宽的保护范围；另一方面，在侵权诉讼时遇到药味加减时，还可以通过等同原则的运用制止变相的侵权行为。

2.2.7 认为国内市场比国外市场更重要 中药领域是所有技术领域中国内专利申请所占比例最高的领域，然而向国外申请专利保护的却很少，低于各技术领域的平均值。与此形成鲜明对比的是，国外企业尤其是跨国医药企业，为了占领我国的国内市场，充分享受我国入世后所给予的国民待遇，利用 PCT 等途径进入我国的专利申请日益增多，甚至将其锋芒扩展到我国国内申请一直占优势的中药领域，且大部分为从中药材中提取的活性成分，技术含量较高，理应引起中药界的高度重视。

实际上，入世为国内外企业同时提供了一个利用两个市场资源公平竞争的平台，可以促进企业更加经济快捷地发展。如果错失良机，主动放弃国外市场资源，其结果只能是举步维艰，使自己陷入越来越困难的境地。

2.2.8 认为只要早申请，专利就是名和利 在某些新闻媒体焦点炒作的技术领域，有人认为只要抓住时机抢先申请专利，就会毫无疑问地实现名利双收，因而经常出现某些公司或个人盲目集中突击申请专利的情况。

2.3 医药生物专利申请和保护的现状

随着我国改革开放的不断深入和医药生物知识产权法律法规的陆续出台和实施，医药生物领域的技术创新能力和知识产权保护也在不断地得到加强。目前，我国已经成为世界上实用新型、外观设计和商标申请数量最多的国家之一，发明专利的申请数量也已进入世界前几名，但申请质量和维权技巧方面还存在一定的差距。

2.3.1 知识产权申请数量大但质量堪忧 据知识产权局内部统计，近十多年来，国家知识产权局受理的发明、实用新型和外观设计专利申请一直呈持续快速增长，见图 1。

其中，仅 2008 年就受理了发明专利申请 289 838 件，实用新型申请 225 586 件，外观设计申请 312 904 件。2008 年的商标申请合计 698 119 件，植物新品种申请合计 945 件。即使在金融危机波及全球的 2009 年，我国发明、实用新型和外观设计专利申请的数量仍然不降反升，分别达到了 309 069、310 979 和 351 342 件，其中国内申请分

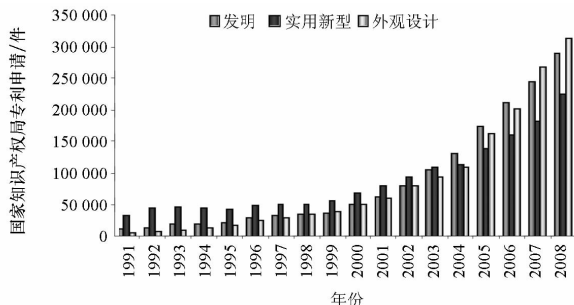


图 1 近年来我国受理的专利申请量

别占 73%、99% 和 97%。

就医药生物技术领域的发明专利申请而言，同样呈现了快速增长的现状，见表 1。

然而，就国内申请的质量和技术含量而言，与发达国家相比还有相当大的差距。例如，在上述 1985~2008 年受理的发明专利申请中，国内专利申请所占比例为 56.15%，国外占 43.85%，但同期授权的发明专利中，国内专利权人的比率仅为 41.68%，国外为 58.32%，相比之下，国内比例下降了 14.47%，说明国内申请的授权率远远低于国外申请。同样，在 1996 至 2008 年申请的医药类专利申请中，国内申请所占比例为 46.5%，国外为 53.5%，但同期授权的医药类专利中，国内专利权人的比率为 38.7%，国外为 61.3%，国内比例也下降了 7.8%，说明国内的研发实力和申请质量均低于国外申请。

2.3.2 国内外医药生物发明专利申请的特点各异 就最能体现技术水平的医药生物技术领域的发明专利申请来说，来自国内和国外的申请也表现出了不同的特点。来自国外的专利申请具有以下特点：①是申请的上游产品多，例如药物化合物及功能基因等，其保护效力最强；②是重点突出，主要集中在化学药品及生物技术；③是申请文件概括性强，权利要求范围宽且种类及项数多，例如转基因植物领域抽样调查，平均每件国外专利申请有 18 项权利要求；④是说明书内容比较详细，实施例及实验数据多，平均页数达到 68 页，审批中回旋余地较大。来自国内的专利申请则显示了以下不同的特点：①是申请的下游产品多，例如中药复方及制备方法等，其保护效力较弱；②是重点也比较突出，多为中药制剂及保健品；③是申请文件概括性差，权利要求范围窄且种类及项数少，平均每件申请只有 5 项权利要求；④是说明书内容不够详细，实施例及实验数据均较少，平均页数只有 9 页，在审批时回旋余地很小。

2.3.3 专利侵权诉讼日益增多且旷日持久 随着我国经济的市场化和社会的法制化程度不断加强和人们知识产权保护意识的不断提高，药品知识产权的确权和侵权诉讼也日益增多，见诸报刊和新闻报道的数量明显超过往年。这也充分凸显了知识产权保护对医药生物技术领域的极端重要性。

3 医药生物知识产权保护的发展趋势

一个国家或地区知识产权保护的发展趋势，离不开国际社会和经济大环境的影响以及本国行业现状的考虑和国家大政方针的指导，还会受到人们的思想理念和思维方式的左右。

根据国际知识产权的新格局和我国知识产权制度的发展方向，可以大胆预测一下，医药生物领域的知识产权保护可能有如下所述的发展趋势。

3.1 迫使企业懂得尊重别人的知识产权

入世后，我国必须履行对外开放和 TRIPS 协议关于全面保护知识产权的最低义务，化学药原料及制剂行业面临着国外知识产权保护的重压，生物药行业面临着国内外

表 1 1993~2009 年国家知识产权局医药生物技术发明专利申请数量

年份	1993	1995	1997	1999	2001	2003	2005	2007	2009
医药	2 288	2 292	2 886	3 416	5 399	8 136	8 821	5 121	13 118
生物	310	590	834	1 753	2 429	2 992	4 329	5 552	7 276
合计	2 598	2 882	3 720	4 250	7 828	11 128	13 150	10 673	20 394

知识产权保护的严峻挑战，中药企业也面临着越来越多的知识产权保护和“洋中药”的大举进攻，以前不少企业所习惯采用的跟踪仿制的空间已经越来越小甚至不复存在。近年来医药生物领域越来越多的知识产权纠纷，已经和正在迫使越来越多的医药生物企业学会尊重他人的知识产权，懂得在药品开发和投产之前必须认真地进行专利文献的检索，否则就有可能面临被起诉侵权的危险，使企业的声誉和经济受到不同程度的损失。

3.2 促进企业更加重视科研和创新

在新的形势下，企业仿制新药受到限制，仅靠简单改剂型的做法越来越走不通，而生产非专利药又利润低微，要想在严峻的市场竞争中生存和发展，技术创新几乎是唯一的出路。而且，面对世界范围的金融危机，仿制型企业难以生存，而创新型企业却逆风成长，表现了强烈的抗风险能力。因此，预计更多的医药生物企业将逐渐加强自主创新。

3.3 科技开发将更加突出重点

在市场经济的条件下，每个医药生物企业在决定科研开发方向时都不得不进行认真的成本核算，根据自身的特点权衡利弊，扬长避短。例如，化学原料药开发耗资巨大，技术要求高，我国医药企业恐怕难以在该领域技术开发中有较大作为，但可以在剂型改进和新的适应证开发上做文章；中药是我国的传统优势领域，像青蒿素那样从天然药物中提取活性成分，既容易获得成功，又容易进入西方市场，无疑是实现“走出去战略”的捷径；而突击复方研究，进一步发扬中医药理论，则是传统中药的特色，其间的开发空间可能更大；另外，采用现代化制备方法及测试手段来实现中药现代化，更是中医药长远发展的根本途径；最后，生物药的发展前景意义重大，而且我国与国外的差别不大，抓紧进行开发研究，也可以在未来的国际市场上占有一席之地。

3.4 行政保护的作用将逐渐弱化

我国加入世贸组织后，政府的职能已经发生了转变，对市场的直接干涉将逐渐减少，反之，司法监督将逐渐加强。一方面，国家食品药品监督管理局已于2002年取消了新药保护，《中药品种保护条例》的修改将趋向于不与专利法冲突、不保护落后和保护期限适中；另一方面，《药品注册管理办法》中也增加了申请药品注册必须保证不侵犯别人的专利权和申请信息公开的规定，使其更具有透明度和可操作性。随着国家知识产权战略的实施和国内外医药生物企业的强烈呼吁，知识产权配套政策的衔接也将日臻完善。

3.5 企业将更加重视知识产权的法律保护

在所有知识产权保护的现有形式中，专利和商标等法律保护的效力最强，不但对市场具有独占权和垄断性，且属于对私人或法人财产的保护，在国家的最高法律一宪法中都可以找到依据；况且，随着知情权和透明度原则的加强，药品配方和生产工艺的保密越来越难以保证，靠祖传秘方或技术秘密保护的空間就更小了。因此，企业将更多地选择采用法律形式保护自己的知识产权。

3.6 专利申请将更加科学化，保护的力度将不断加强

随着我国市场经济程度的不断加强和政府机构管理水平的不断提高，人们申请专利的盲目性将越来越小，专利等知识产权的评价体系将越来越科学；与此同时，随着国家知识产权战略的实施和一系列新的司法解释的出台及知识产权保护行动的开展，专利等知识产权司法保护和行政调处的力度也将不断加强，从而为整个社会提供一种更加公平合理的知识产权保护和竞争环境。

3.7 药品的专利保护期有可能适当延长

由于药品注册审批的特殊要求和由此造成的药品专利实际保护期限的缩短，美国、日本、欧盟、韩国、澳大利亚、以色列、台湾、新加坡等国家或地区均补充设立了药品专利保护期的延长制度，并纷纷向我国提出了建立相应制度的建议。虽然专利法第三次修改没有将此议题纳入修改范围，但随着药品专利期届满及保护不充分案例的增加，国内创新型医药生物企业也将越来越多地提出这方面的需求，当时机成熟时，药品专利保护期的延长问题有可能重新成为我国修改专利法热论的议题。

3.8 在专利保护与公众利益之间寻求平衡

药品是一种特殊的商品，既需要激励机制，又需要加以限制。专利保护一方面可以促进药品的创新和开发，为社会提供更多更好的新药，因此TRIPS规定了最低的保护标准；另一方面也会造成药品价格偏高，增加患者经济负担，所以WTO还发表了《公共健康宣言》，同意在一定的条件下可以对药品专利颁布强制许可并将其权利扩展到向最不发达国家出口。

我国已经加入世贸组织(WTO)，必须承担WTO成员国所应当承担的一切义务，尤其是加强知识产权保护，履行TRIPS协议规定的义务，对药品及生物技术发明给予合理的保护。为了保护公共健康，我国专利法也规定了“为了公共健康目的，对取得专利权的药品，国务院专利行政部门可以给予制造并将其出口到符合中华人民共和国参加的有关国际条约规定的国家或者地区的强制许可”的规定。

考虑到当今世界已经进入知识经济时代，知识产权保护已经成为强制性的国际规则，我国实行改革开放已经30年，人民的生活和经济状况已经发生了翻天覆地的变化，这些重要现实以及中央提出的“发展是硬道理”、“用发展的办法解决前进中的问题”、“用15年进入创新型国家行列”这些大政方针和国家领导人高度重视技术创新和知识产权保护的决策态度，因此，可以大胆地预测，在一般情况下，在今后修改专利法和调整医药生物知识产权保护政策时，平衡点应当向加强保护的方向转移，不可能完全退回到过去的技术“大锅饭”时代。

张清奎(国家知识产权局医药生物发明审查部)

摘自《中国药学杂志》



张清奎，现任医药生物发明审查部部长，一级审查员，知识产权领域享受政府特殊津贴的国家级专家。目前兼任中国药学会常务理事、中国药学会医药知识产权研究专业委员会主任委员、中国知识产权研究会常务理事、国家中药品种保护审评委员会委员、国家生物产业发展专家咨询委员会委员、国家知识产权局学术委员会副主任委员、实审专业委员会主任委员、中国知识产权培训中心兼职教授、中国中医科学院中药研究所客座研究员、北京国威知识产权司法鉴定中心高级顾问等社会职务。

曾多次赴多个国家的专利局和专利法研究所培训、进修和访问，在国内外多种杂志及报刊上发表过科研、专利保护及审查等方面的论文上百篇，并主编和独立撰写出版了多本专著。

创新药和仿制药审评的基本考虑及策略调整

创新药和仿制药具有不同的研发思路和特点。创新药的研发是从未知开始，通过系统、规范、有针对性的临床前研究以及临床研究逐步获取安全性、有效性信息，并在研发过程中不断积累化学、生产和质量控制（CMC）方面的知识和信息，最终依据所获得的安全性、有效性信息评估药物在特定用法用量下对特定人群的利益/风险比，同时基于研发过程中积累的 CMC 信息建立上市药品的质量控制体系。

仿制药是在安全性、有效性已经得到确认的已上市原研药品基础上开发的替代产品，可以说是原研药品的化学“克隆”；仿制药的研发首先要对原研产品的质量特性进行深入的研究和分析，并以原研产品的质量特性为目标进行处方工艺的开发，通过人体生物等效性试验（BE 试验）证明研制产品和原研产品生物等效后，最终确定处方工艺并建立质量控制体系。

仿制药审评策略有别

创新药和仿制药的研发特点不同，审评机制和策略亦不同。药品审评中心在 2011 年的组织机构调整中，首次设置了两个药学审评部门，分别负责新药和仿制药的药学审评。此后，又调整了审评任务管理通道，在国内引入了 IND（新药临床试验）申请、NDA（新药生产上市）申请、ANDA（仿制药）申请等国际通用的概念。其目的是在遵从现行法规注册分类管理要求的前提下，探索构建基于各类药品研发规律的审评任务管理分类，为调整审评策略、建立科学的创新药和仿制药审评机制奠定基础。

在我国构建完善的创新药 IND 机制还有很长的路要走。现阶段，药审中心调整创新药审评策略、推动构建科学的 IND 机制的重点工作主要有两个方面。其一是加强临床研究过程中及上市后的风险控制，积极推动构建各利益相关方共同参与的风险管控机制；其二是对处于不同临床研究阶段的创新药，制定各专业的审评策略，并通过审评模板形式予以固化，以保证审评要求和研发阶段相适应。目前，创新药药学审评策略的调整已有了一些进展。

化学药 IND 申请

创新药药学研发具有如下特点：一是阶段性，即生产规模随研发进程逐渐放大，质控体系也随研发进程逐渐完善；二是不确定性，即在创新药开发过程中，剂型、规格、处方工艺、分析方法、原材料及辅料供应商等均可能发生变化。

基于上述特点，药审中心对创新药药学审评采取了如下举措：①明确了创新药药学研究的阶段性技术要求，制定了“化学药品 IND 申请药学审评模版”。在创新药 IND 申请阶段，对于申报信息的要求必须综合考虑药物所处临床研究的阶段、受试者数量和研究周期、药物结构和作用机制的新颖性、剂型和给药途径、已暴露的和潜在的风险等因素，既要保证有充分的研发数据用于风险评估，又不能跨越研发阶段提出过高的技术要求。②出台了配套的 CMC 年度报告制度，以解决创新药药学研发数据随研发进程滚动提交的问题。有望通过对创新药研发过程中变更的科学分类，通过风险评估，对于一些风险较小的变更通过年度报告提交，而无需提交补充申请，当然这以目标的实现还要取决于注册法规的进一步完善。③设置了沟通

交流机制，针对创新药研发过程中关键决策点是加强审评机构与申请人的沟通交流。对于药学而言，在 I 期临床申请阶段，主要就药学开发整体计划、和安全性相关的质量问题等进行讨论；在 II 期临床结束之后、III 期临床开始之前，主要就关键的 III 期临床研究期间的药学研究计划和需要获得的生产及质量数据等进行讨论。

仿制药研发“金标准”

仿制药研发的核心目标是要达到和原研药的一致性，其中对于固体口服制剂等，BE 试验是检验一致性的“金标准”。根据《药品注册管理法》，仿制药进行 BE 试验也需要事先获得 SFDA 的批准，同时在等效性研究开展之前实施生产现场检查，这和国际通行的做法有所不同。

如前所述，在没有获得仿制药和原研药人体生物等效的证据之前，仿制药的处方工艺并没有最终确定，质控体系也没有完全建立。如果仿制药和原研药在人体上不等效，还需要重新进行处方工艺的开发，仿制药的生产现场检查放在等效性研究开展之前实施缺乏科学性、合理性。

另外，由于有原研产品的安全性信息作为支持，在较为充分的体外质量对比研究前提下，开展仿制药人体试验的安全性风险实际上很小，申请人、伦理委员会以及等效性试验的实施者等完全有责任、有能力控制这种风险，审评机构“把关”的必要性不大，而且仿制药 BE 试验的审批制度也割裂了仿制药的研发进程，使研发周期拉长，造成研发、审评资源的浪费。

基于上述考虑，药审中心提出了仿制药审评策略调整的主要设想并开展了一些探索性工作。例如，在注册法规没有取消 BE 试验审批制度之前，通过调整审评重心，弱化 BE 研究开展之前的药学审评，而在 BE 完成后对药学、人体生物等效性等研究数据进行全面、深入的评价，以和仿制药的研发规律相适应；探索建立审评和生产现场检查相结合的审评模式，把生产现场检查融入到 BE 试验完成后的药学审评过程中，强化对申请人实际生产能力和质量控制能力的考察；借助外部实验室开展研究，为科学决策提供支持性数据；积极推动药学研发数据的 CTD 格式申报等。

陈震（SFDA 药品审评中心化药部一部副部长）

摘自《医药经济报》



简历：陈震，2001 年调入药品审评中心，负责化药新药的药学审评管理工作。自 2008 年 1 月起，还受邀担任世界卫生组织 PQ 项目审评专家。

工作感悟：科学性是药品审评的精髓。作为审评人，一方面要具备深厚的专业功底，能够基于科学原则对申请人作为证据提交的具体试验内容及其结论进行分析，并对证据的充分性进行评估；另一方面还要了解药物研发的基本规律，能够基于药物特点、所处研发阶段提出科学合理的技术要求。

国际多中心临床试验及早期研究的中国姿态

对于跨国制药企业而言，在目前的形势下，药品注册可以分为两大策略。一是中国同步参与全球新药临床研究，开展国际多中心临床试验（Multi - regional Clinical Trial, MRCT），待试验结束后，在全球同步上市，这属于 MRCT 途径；另一种是等到产品在国外上市销售和使用后，在中国按照进口药的注册审批路径，申报独立的进口注册临床试验，获得 SFDA 的临床批件后开展临床试验，试验结束后申报进口，这属于进口注册途径。

两种策略的利弊取舍

比较这两个策略，哪一个更优？我们不难发现，两种策略各有利弊。

MRCT 策略有两个明显的优势：①注册过程更加快捷和高效，与进口注册途径相比，由于全球临床研究的同步性，一个新药在中国上市可以提前至少 3~4 年；② MRCT 是全球统一的治疗方案，采取相同的临床试验设计方案，以及相同的质量管理和终点判断标准，为同步比较中国患者的试验数据和全球数据提供了极大的便利。在多数情况下，只有通过这种全球同步实施的 MRCT，才有可能获得药品在东西方人种中关于安全性、有效性比较的直接数据。

MRCT 的不足之处：①在 MRCT 中，由于样本量的限制和受试者入组时间的延搁，获得中国患者临床研究的数据往往很有限，很难显示出明确的统计学意义。药审中心在有限的中国人群临床研究数据的情况下，要评判一种新药是否能在中国广大病人群中应用，很多时候需要依赖全球临床研究结果，由此引发对安全性的担心；②比较中国亚组和全球临床研究数据结果的一致性，目前还缺乏权威、公认的统计学方法，在大多数情况下，审评机构只能凭借经验，通过对数据的理解程度和风险把控措施来评判新药；③药审中心和其他国家的新药评价机构几乎在同一时间点上面临同样批准与否的决策，但我们的数据量远不如欧美国家那么丰富，存在决策上的风险。

与 MRCT 策略比较，进口注册途径的最大优势在于，新药在中国进行上市申请时，在国外已有广泛人群上市后使用的安全性数据，已度过了药品刚上市起初几年的高风险期。但该策略的缺点在于，上市时间延迟。对于一些紧急治疗、临床需求迫切的药品，上市迟滞成为最大的诟病。由于进口注册临床试验多采用替代终点而开展“桥接试验”（Bridge Study），对于某些治疗领域，很难找到学术价值高和理想的替代终点，而对于替代终点的评价，审评机构和研发单位往往很难达成共识。在多数情况下，即使有可接受的替代终点，也不可能获得临床终点同步比较数据。

临床研究资源倾斜的天平

由于两种策略的优势和缺点表现不一，审评机构要充分发挥各自优势。对于 MRCT 两大突出的优势——速度快和全球同步开发，要予以充分重视。对于没有有效治疗手段、急需治疗的疾病，病人需要第一时间的治疗机会和药品，药审中心应加快这种品种引入中国的时间；对于需要全球同步研发，共同合作的大规模临床试验，我们要积极参与，把握共同开发的机会。那么，应该如何看待中国的临床研究资源？根据以上阐述，不难理解，国家要让中国的临床研究资源更多地流向迫切需要治疗机会的适应

证领域，以及只有依赖全球合作才可能完成的大规模终点临床试验。根据我国《药品注册管理办法》，只有在境外进入 II 期临床试验阶段的药品才允许在国内开展 MRCT。因此，早期临床研究成为当下全球同步开发的热点话题。在原研的欧美国家，开展大规模的关键临床试验前，会有一些 I 期、II 期临床试验，以探索药品在高加索人群中初步的药代动力学、药效动力学、耐受性和安全性、剂量反应关系。在这些试验基础上，跨国药厂才能设计出需要巨大投资和风险较高的大规模人群 III 期临床试验方案。而这个试验方案来到中国，要求同步在中国患者中实施时，药审中心面对的是一个全新的化合物。我们既不了解它在中国人人群中的药代动力学行为，也不知道试验方案中的剂量是否同样适合中国病人，这个时候，审评机构要作出是否可同步参加全球临床试验的决策，由于缺乏牢固的科学基础，就变得特别艰难。

积极推进早期临床研究

要解决这个问题，就需要积极推进中国人群早期临床试验的开展，包括首剂中国人的安全性和药代试验以及概念验证研究。跨国药厂只要选择风险控制能力强的研究单位和项目，有计划地在中国开展早期临床试验是完全可行的。当然，有以下的要求必须遵守：①研究者的资质和经验。研究者需要具有相关的经验和科学探索精神，对于试验基地管理和临床方案的风险控制能力强；②伦理委员会的审查需要真正起到保护受试者安全和权益的目的，而非简单的形式审查和行政审查；③药厂要有对严重不良事件负责的处理能力；④临床试验方案向社会公开，实施注册和登记制度，接受社会和舆论的监督；⑤临床试验方案中有明确的风险控制计划和措施，并且具有很强的可执行性；⑥数据管理和监查有明确的手段和方法。有了早期临床试验的结果，我们就可以使 MRCT 在中国的运作更加科学化。目前的做法是，欧美主要国家把临床试验方案设计好以后，把现成的方案拿到中国来入选一定数量的病人。这样一来，在方案设计的初期阶段，较少考虑到中国病人的药代、安全信息和临床实践情况。如果我们有了早期的临床研究结果，把这些结果融入到全球的开发当中去，后期试验方案设计的科学性必将增强，中国病人对于方案的适用性也会大幅度提高。药审中心积极鼓励以上两类药品在中国进行 MRCT，引导中国的临床研究资源向治疗需求迫切和有赖于全球合作的大规模终点的临床试验倾斜，同时鼓励在中国同步开展早期临床试验，促进新药在中国和全球同步上市。

康彩练（SFDA 药品审评中心化药临床二部高级审评员）

摘自《医药经济报》



简历：康彩练，医学博士，2003 年加入药品审评中心工作，一直从事心血管药品的临床审评工作。主持过高血压、调血脂等多部心血管药物临床研究的技术指导原则起草和修订。

工作感悟：从公共卫生的角度权衡药品的获益与风险，推动药品研发和审评的全球化合作，促进本土企业创新和研究机构能力的提升。多学科的通力合作和全局视野是保证药品审评科学性的关键。

中国医药知识产权保护述评

医药产业是一个高技术、高风险、高投入的行业，要求产品、技术都必须不断创新以适应医药科技的进步和满足患者日益增长的健康需要。全球每年在研发新药上投入的人力与财力成本巨大，其中以跨国医药公司的投入力度最大、产出最多。持续的投入需要可预期的回报作为支撑，这就需要政府制定一系列的政策、规则和机制来规范市场行为，激励创新投入。其中，加强药品的知识产权保护，是倡导医药创新的基本措施之一，更是医药行业健康发展的基本保障。中国近年来在这些方面都取得了可喜的进步，无论是政府还是民间都高度重视创新和保护知识产权。政府修订、出台了一系列的政策、法律法规、部门规章、司法解释，积极推动生物医药产业的创新发展；一些本土的制药企业也在纷纷调整发展战略，把创新发展作为企业长远发展的长远目标和动力，而他们所取得的一些创新成果也迫切地要求能够得到相应的知识产权保护，从而有力地推动了医药知识产权政策法规的制定和完善。更为可喜的是，一些新兴的非政府组织机构也开始涌现，在政府和业界之间发挥着重要的联系、沟通和促进作用。例如，2009年成立中国药学会医药知识产权研究专业委员会，联系了一批来自于创新型医药企业、科研院所、技术行政监督、知识产权的咨询、审查、仲裁、裁判等方面的专家，积极开展情况调研、理论研究、政策研讨、意见沟通、普及教育和政策宣传，有力地促进了知识产权保护理论和概念的研究与传播，促进了医药知识产权保护政策、措施的制定和完善，取得了良好的效果。但是今后仍然有很大的改进空间。本文将简要介绍中国医药知识产权保护的现状，以及知识产权保护中应该注意的事项。

1 医药产品的专利权保护

1.1 专利的定义及分类

在中国，专利包括发明专利，实用新型专利以及外观设计专利。

1.1.1 发明，是指“对产品、方法或者其改进所提出的新的技术方案”。成品药、药品的活性成分、新用途及其制备方法等均可申请发明专利。

1.1.2 实用新型，是指“对产品的形状、构造或者其结合所提出的适于实用的新的技术方案”。产品应当是经过产业方法制造的，有确定形状、构造且占据一定空间的实体。在医药行业，一些无法达到发明专利授权条件的小发明，均可尝试申请实用新型专利予以保护，例如：药品箱、药品调剂台、药瓶等。

1.1.3 外观设计，是指“对产品的形状、图案或者其结合以及色彩与形状、图案的结合所作出的富有美感并适于工业应用的新设计”。就医药行业而言，药品的包装盒、药品包装板、瓶贴等均可尝试用外观设计专利予以保护。

1.2 专利权的保护范围

发明和实用新型专利权被授予后，除专利法另有规定之外，“任何单位或者个人未经专利权人许可，都不得实施其专利，即不得为生产经营目的制造、使用、许诺销售、销售、进口其专利产品，或者使用其专利方法以及使用、许诺销售、销售、进口依照该专利方法直接获得的产品。”

外观设计专利权被授予后，“任何单位或者个人未经专利权人许可，都不得实施其专利，即不得为生产经营目的制造、许诺销售、销售、进口其外观设计专利产品”。

1.3 专利权的获得

1.3.1 专利权的授权条件

①**创造性**：是指与现有技术相比，该发明有突出的实质性特点和显著的进步；该实用新型具有实质性特点和进步。例如：对于药品中的化合物而言，若其结构与已知化合物不接近，并有一定用途或者效果，则即可认为其具有创造性；相反，若其结构与已知化合物接近，则其必须要有预料不到的用途或者效果，才能满足创造性的要求。

②**新颖性**：是指相关技术不属于现有技术；也不存在抵触申请。例如：在判断药品成品或其活性成分的新颖性时，一般会对其所含化合物进行审查。一般而言，如果化合物本身具有新颖性，则该成品或其活性成分即具有新颖性。相反，若成品药或其活性成分的化合物已不具备新颖性，其新用途在同时满足如下4个条件时，仍具有新颖性：

- 与原已知用途实质上不相同；
- 未被原已知用途的作用机理、药理作用所直接揭示；
- 不属于原已知用途的上位概念；
- 与使用有关的特征对制药过程具有限定作用。

③**实用性**：是指发明或者实用新型申请的主题必须能够在产业上制造或者使用，并且能够产生积极效果。

在3种专利中，发明专利的授权条件审查程序最为严格，且区别于实用新型专利与外观设计专利，发明专利必须通过形式审查与实质审查两个审查程序，才能获得专利权。对于实用新型与外观设计专利而言，相关行政主管部门仅对其进行形式审查。

1.3.2 专利权的申请 中国的专利法采取“先申请原则”，即“两个以上的申请人分别就同样的发明创造申请专利的，专利权授予最先申请的人。”专利申请应以书面形式或者国务院专利行政部门规定的其他形式提出专利申请并办理各种手续。在专利申请的过程中，医药企业应该注意以下3个问题：①注意何时公开何种资料。专利法要求相关技术方案必须充分公开，例如，对于新的药物化合物或者药物组合物而言，专利权利要求书中记载其结构、具体医药用途或者药理作用，同时还应当记载其有效量及使用方法；在特定情况下，医药企业还应提供足以证明其技术方案可以解决预期要解决的技术问题或者达到预期的技术效果的实验室试验（包括动物试验）或者临床试验的定性或者定量数据。而上述信息的公开，无疑为仿制药的生产者提供了直接的指导。为了应对这一问题，医药企业应该注意：在专利文件中所披露的信息量足够通过专利审查即可，而不必涵盖所有的内容。例如：在披露关于药物有效性的试验数据时就要多加考量其中哪些数据不必披露，哪些数据需要予以披露。至于何种信息需要披露到何种程度这一问题，医药企业可以通过阅读已有的医药行业专利文献、咨询专利律师或专利代理人等方式予以明确。②注意专利的优先审查制度。专利审查耗时较长，发明专利的审查耗时至少需要2~3年；而外观设计及实用新型至少需要6~10个月。鉴于专利的有效期是从申请日开始计算的，相关专利的实际有效保护期限将低于其法定最长期限。

对于药品而言，其研发期间有时会很长。为了应对上述问题，医药企业可以根据2012年6月出台的《发明专利申请优先审查管理办法》的规定申请优先审查。根据上述规定，涉及生物、高端装备制造等重要的专利申请或对国家利益或者公共利益具有重大意义需要优先审查的专利申请，可以予以优先审查，且相关申请将“自优先审查请求获得同意之日起一年内结案”。医药企业应注意，在申请优先审查时，申请人答复审查意见通知书的期限较短，为2个月。“申请人延期答复的，国家知识产权局将停止优先审查，按一般申请处理。”若不符合上述优先审查条件，医药企业可以在专利申请时即提出实质审查以及提前公布的请求，以使得相关专利能尽快进入实审阶段，但提前公布所带来的风险也是医药企业需要予以考量的。③注意权利要求书的撰写。专利的保护范围以权利要求书的内容为准，故权利要求书中多用、少用或错用一个字或词均可能导致权力的范围受到影响，甚至会导致整个专利的无效。可想而知，通过专利对医药产品予以保护时，专利权利要求书的撰写非常重要。为了应对这一问题，医药企业必须注意两点：

- 需要让产品、技术的研发人员与撰写权利要求的专利代理人充分沟通。因为，一般而言，专利代理人对于技术的了解与熟悉程度远不及研发人员，这就直接导致了专利代理人与研发人员对于同一问题的表述可能出现截然不同的理解。在这种情况下，充分的沟通就变得尤为重要。在实践中，专利代理人往往会在着手撰写权利要求书之前，请相关研发人员填写一份技术交底书，以便获取相关基本信息。在权利要求书初稿完成之后，专利代理人会将其交予医药企业审核，若发现了其中的问题，医药企业应及时与之沟通，并请其予以修改。
- 将药品权利要求写成用途限定型以明确限定其权利范围。专利法对于疾病的诊断和治疗方法不予以保护，而对药品及其制备方法均予以保护，故在撰写权利要求时，应避免将权利范围限定为“用于治病”、“用于诊断病”、“作为药物的应用”等，而应撰写为“在制药中的应用”、“在制备治疗某病的药物中的应用”等。

1.4 专利权的保护期限

发明专利的保护期自申请日起计算，可达到20年。实用新型专利与外观设计专利的保护期自申请日起计算，可达10年。

1.5 专利权的实施与运用

医药企业通过专利保护医药产品，必须周密思考和布置，以便在专利有效期内最大程度地保护专利权人的利益，限制任何单位或者个人未经专利权人许可实施其专利。为此，医药企业必须注意如下事项：

1.5.1 注意限定专利产品销售地域 中国专利法明确允许平行进口行为，即“专利产品或者依照专利方法直接获得的产品，由专利权人或者经其许可的单位、个人售出后，使用、许诺销售、销售、进口该产品的，不视为侵犯专利权”。平行进口无疑直接影响了药品专利权人对不同国家市场的控制。而平行进口中，对专利权人影响最大的莫过于商业化平行进口或批量平行进口。为了应对这一问题，医药企业应当在与药品销售商签订的销售合同中约定销售地域，以尽可能地减少药品的商业化或批量平行进口。

1.5.2 注意专利及数据保护 ①中国认可Bolar例外。

根据中国专利法的规定，“为提供行政审批所需要的信息，制造、使用、进口专利药品或者专利医疗器械的，以及专门为其制造、进口专利药品或者专利医疗器械的，不视为侵犯专利权”。换言之，在专利权存续期间，仿制药的厂商便可着手准备相关行政审批，并可在专利期满前两年内提出申请，药监局可在专利期满时批准。一旦专利期限届满，仿制药厂家便可能以最快的速度进入相关市场，与专利权人展开竞争。②密切监控专利及数据保护。为了应对这一问题，医药公司应该充分利用现有的药品数据保护制度。因为，根据中国相关法律的规定，对获得生产或者销售含有新型化学成分药品许可的生产者或者销售者提交的自行取得且未披露的试验数据和其他数据，国家食品药品监督管理局自批准该许可之日起6年内，对其他未经已获得许可的申请人同意，使用其未披露数据的申请不予批准。但是其他申请人提交自行取得数据的除外。原创药公司因此应该密切监控竞争者是否违反了药品注册管理办法关于专利及数据保护的规定。

2 医药产品的商标权保护

2.1 商标权的定义

商标是“商品或服务的提供者为了将自己的商品或服务与他人提供的同种或类似商品或服务相区别而使用的标记”。

2.2 商标权的保护范围

商标权人自己有权在核定使用的商品上使用核准注册的商标，同时禁止他人在同一种商品或者类似商品上使用与其注册商标相同或者近似的商标；销售侵犯其注册商标专用权的商品；伪造、擅自制造其注册商标标识以及销售伪造、擅自制造其注册商标标识或擅自更换其注册商标并将该更换商标的商品又投入市场的行为。驰名商标甚至可以享受跨类保护，拓宽了相关权利人的权利保护范围，打击了“傍名牌”、“搭便车”等投机行为。

2.3 商标权的获得

2.3.1 商标权的授权条件

根据中国商标法的规定，“申请注册的商标，应当有显著特征，便于识别，并不得与他人在先取得的合法权利相冲突”。同时，一些特定的标志是不允许作为商标注册的，例如：“仅有本商品的通用名称、图形、型号的”、“仅仅直接表示商品的质量、主要原料、功能、用途、重量、数量及其他特点的”等。

2.3.2 商标权的申请

商标申请人应按照商品和服务分类表进行分类申请，每一项申请均需向商标局提供相关材料与证明文件。中国的商标法采用“先申请原则”，即当两个或两个以上申请人在相同或类似商品或服务上申请注册相同或近似商标时，先提出申请的申请人才有可能获得商标注册。与此同时，中国商标法还规定了可享有商标申请优先权的两种情形：

- 《保护工业产权巴黎公约》和《商标国际注册马德里协定》这两个国际条约缔约国的国民或在缔约国有营业所或惯常居所的人均可在中国申请商标时享有优先权；
- 首次在国际展览会上使用商标的申请人在中国申请商标时也可以享有优先权。

2.4 商标权的保护期限

根据中国商标法的规定，“注册商标的有效期为10年，自商标核准注册之日起计算”。注册商标有效

期满，需要继续使用的，应当在期满前6个月内申请续展注册，而每次续展注册的有效期为10年，自该商标上一届有效期满次日起计算。

2.5 商标权的实施与运用

相对于专利权而言，商标权的一大优势便是其所具有的可续展性，即使相关药品的专利权保护期届满，该药品所使用的注册商标仍可继续得以保护。药品商标所具有的品牌效应无疑会为相关权利人在市场竞争中，争取一些其所积累的竞争优势。

医药企业应注意合理使用药品的3个名称，即药品通用名称、商品名称和商标名称。根据现行的药品管理法律法规，药品通用名称由中国药典委员会负责制定，药品通用名称不得作为注册商标使用，但药品商品名称可以而且通常作为注册商标使用。药品商品名称虽由药企命名，但其命名必须符合相应命名原则，并获得药监部门批准。药品商品名称的命名同时也应符合商标法的要求，才可成为注册商标，在商标法之下给予保护。医药企业在申报药品许可证等程序前，必须理清相关基本概念，以求其商品命名获得药监局和商标局批准，并在批准后注意及时进行商标续展。

3 医药产品的著作权保护

3.1 著作权的定义

著作权是“民事主体依法对作品及相关客体所享有的专有权利”。根据中国现行的著作权法，与医药行业相关的受著作权法保护的作品主要包括：文字作品（药品简介、药品说明书等）、美术作品（包装、瓶贴等）等。著作权保护对于医药产品是一种补充保护模式，独立于专利、商标、商业秘密的保护。

3.2 著作权的保护范围，如何获得，及保护期限

著作权法保护作品不得被他人擅自发表、修改、复制或发行。医药企业可通过著作权法对药品的医学文章、说明书、标签及各种推广材料进行保护。著作权在作品创作完成之后是自动生成的，不需要任何审批手续。著作权的保护期限较长，“作者的署名权、修改权、保护作品完整权的保护期不受限制”；而法人作品与公民作品的发表权及其他财产性权利的保护期限则分别为作品首次发表或作者死亡后的第50年的12月31日。

4 医药产品的商业秘密保护

4.1 商业秘密的定义

根据中国反不正当竞争法的规定：“商业秘密是不为公众所知悉、能为权利人带来经济利益、具有实用性并经权利人采取保密措施的技术信息和经济信息。”就医药行业而言，商业秘密的涵盖面可以很广，药品的配方、实验数据、生产工艺新方法以及企业的经营计划或销售渠道等均可以以商业秘密的形式予以保护。

4.2 商业秘密的获得

商业秘密的取得需要满足如下几个条件：

- 秘密性 无法确定秘密点则难主张商业秘密权；

- 保密性 未明确所采取的保密措施则不具备保密性；
- 价值性 改进公知技术的创新点仍可获得商业秘密保护。

在商业秘密权存续期间，商业秘密的泄密风险将始终伴随。医药企业必须时刻注意维护相关技术的秘密性与保密性。

4.3 商业秘密权的保护期限

商业秘密权没有具体的关于保护期的规定，只要权利人采取的保密措施得当，以商业秘密形式保护的技术信息或经济信息就会在一个较长的时间段内处于保密状态。

4.4 商业秘密权的实施与运用

通过商业秘密权对医药产品予以保护，可不受保护期限的限制，且也不存在商标权中所涉及的没有及时续展则将导致权利终止的情形。通过商业秘密予以保护不需要任何机关予以审批，故商业秘密权可以说是一种有条件的自动生成的权利。另一方面，商业秘密的秘密性及保密性等特性决定了竞争企业将很难直接从公开渠道获得相关技术信息，相关权利人在市场中的优势得以维持。然而，纵然通过商业秘密对医药产品予以保护有上述突出的优点，其实施与运用中的风险仍不容忽视：

4.4.1 商业秘密一旦泄露，则原权利人的竞争优势将被严重削弱。医药企业应避免只依赖商业秘密的保护，而应采取商业秘密保护与专利保护相结合的方式保护其医药产品。

4.4.2 在人员流动、行政审批等过程中，均存在着很大的泄密风险。而这些风险，往往是不易控制的。为了尽可能地避免上述风险，医药企业应该在企业管理制度中严格监控药品研发、生产的每个环节，例如限定接触商业秘密的人员，以及在保存商业秘密的环境中安装监控设备等，并且医药企业需格外注意拟定劳动合同中的竞业禁止条款。

4.4.3 通过反向工程破解商业秘密并不被视为商业秘密侵权。若他人率先就所破解的商业秘密申请专利，原商业秘密权利人将遭受巨大负面影响。为了应对这一问题，医药企业应该及时申请专利并考虑在药品中加入防止反向工程的技术。

5 结语

医药行业是知识产权密集型行业，因此，对于医药企业而言，强调知识产权保护就显得尤为重要。医药企业针对各待保护客体各自的特性，有针对性地分别运用或交叉运用不同的知识产权保护策略，将最大程度地确保其于市场竞争中的优势。

邵星，陈少羽（美国科文顿·柏灵律师事务所驻北京代表处）

药物专利申请中的效果实验证据问题

2012年5月底在泰州世界化工医药知识产权高峰论坛上，一些专家介绍了美国、欧洲、日本、韩国和中国等国家的专利制度。专利申请说明书充分公开问题中效果实验证据的审查标准是其中的重点内容之一。此议题引起与会专家的热烈讨论。

据中国的专利律师称国家知识产权局（SIPO）对专利说明书中的效果实验数据的审查比较严格（stricter requirement），且不考虑申请人补交的申请日后完成的、用于克服说明书公开不充分缺陷或者权利要求得不到说明书支持缺陷效果实验证据。

该演讲人介绍 SIPO 化合物发明说明书记载了如下效果实验方满足充分公开的要求：①实验所采用的具体化合物；②实验方法；③定性或定量实验结果，此结果不能仅仅是断言性的结论；④实验结果与用途和/或使用效果的对应关系。

笔者认为上述“严格”要求的依据源自《专利法》和《专利审查指南》的相关规定。

《专利法》第26条第3款规定：专利申请“说明书应当对发明或者实用新型做出清楚、完整的说明，以所属技术领域的技术人员能够实现为准”。

《专利审查指南》进一步细化了《专利法》的上述规定。在《专利审查指南》第二部分第二章2.1.3节解释了“能够实现”的审查标准，并列举了5种由于缺乏解决技术问题的技术手段而被认为无法实现的情形，其中第5种情形是：“说明书给出了具体的技术方案，但未给出实验证据，而该方案必须依赖实验结果加以证实才能成立。例如，对于已知化合物的新用途发明，通常情况下，需要在说明书中给出实验证据来证实所述的用途以及效果，否则将无法达到能够实现的要求”。

《专利法》第26条第4款规定：权利要求书应当以说明书为依据。根据审查指南第二部分第二章3.2.1的解释，权利要求书应当以说明书为依据，是指权利要求应当得到说明书的支持。权利要求所要求保护的技术方案应当是所属技术领域的技术人员能够从说明书充分公开的内容中得到或概括得出的技术方案，并且不得超出说明书公开的范围。

《专利法》和《专利审查指南》的上述规定是出于对专利制度的基本理解，即“公开换保护”。申请人以向社会公众公开其作出的发明创造，换取国家授予其一定期限的独占权，这样既让申请人就其发明创造获得了法律保护获得了经济利益，有利于激励创新，又让公众获得了新的技术信息，公众可以在其基础上做出进一步改进，或者在其专利保护期届满后公众可以无偿实施此发明创造。

SIPO 之所以不考虑证明说明书公开充分和用以支持权利要求整体保护范围的、不属于现有技术的、申请人于申请日后提交的附加药效数据，因为中国的专利制度是“先申请制”（first-to-file）。《专利法》第9条第2款规定：“两个以上的申请人分别就同样发明创造申请专利的，专利权授予最先申请的人”。既然是“第一名通吃”，就应赋予第一名相应的法律责任，否则就违背了公平原则。因

此，要求最先申请的人在递交专利申请时必须完成发明，即保证该专利能够实施（enablement）。申请日递交的专利申请文件未尽到应有的举证责任，申请人就应当承担对其不利的法律后果。

医药和生物技术领域发明能否实施往往难以预测，必须借助于试验结果加以证实才能得到确认。因此，此情况下效果实验就构成了完成发明的必要要件。效果实验及其结果无法让本领域技术人员预期发明确实解决了发明所要解决的技术问题、达到了发明所要取得的技术效果，就必然导致发明公开不充分。

此外，如果医药和生物领域的专利申请给出的制备实施例或效果实施例很少，或者某些技术方案公开不充分，却以此为基础概括出保护范围非常宽的权利要求，则审查员考虑说明书充分公开的内容并参照相关的现有技术进行判断，往往会认为概括得到的权利要求中包含申请人推测的内容，其效果难以预先确定和评价，这种概括没有以说明书为基础，超出了说明书公开的范围。因此，请求保护的技术方案得不到说明书的支持。

某些情况下，说明书公开不充分与权利要求书得不到说明书支持之间存在关联，即权利要求之所以存在得不到说明书支持的缺陷，其根源在于该权利要求保护范围中的某些技术方案在说明书中未充分公开，无法用其支持权利要求书请求保护的方案。申请人要想克服此缺陷，实质上必须证明这些技术方案在说明书中已经充分公开。

如果申请人提供现有技术作为证据，则审查员必然应当予以考虑。

如果申请人补交申请日后做出实施例或实验数据作为证据，则审查员将不予考虑，因为申请人没有在递交专利申请时完成发明，给此类专利授予专利权对于公众和申请同样发明创造的其他申请人明显是不公平的。

因此，《专利审查指南》第二部分第十章3.4的规定：“判断说明书是否充分公开，以原说明书和权利要求书记载的内容为准，申请日之后补交的实施例和实验数据不予考虑”。按照此项规定，审查员在判断权利要求是否得到说明书支持和说明书是否充分公开时不考虑补交的实施例或实验数据，即不考虑申请日之后提交的、申请日后完成的实验证据。

在判断创造性时会考虑申请日之后提交的对比试验数据，因为这些数据通常与说明书是否充分公开无关，其往往只是对说明书记载的效果的进一步辅助说明。

在诺瓦提斯（诺华）公司诉国家知识产权局专利复审委员会一案中，北京市中级人民法院（2009）一中行初字第1007号判决和北京市高级人民法院（2009）高行终字第1239号判决都支持了 SIPO 的上述做法。

由论坛演讲人介绍的日本专利局（JPO）的审查原则来看，SIPO 与 JPO 的审查标准非常类似。为了保证药物发明申请的说明书公开充分，申请人也必须在说明书中记载药效实验，此实验也必须包括与 SIPO 要求相同的四个方面。实验结果也必须在申请日递交，否则公开不充分的

缺陷是无法克服的。

《日本发明和实用新型审查指南》第 VII 部分第三章“药物发明”中规定实验结果一般应用定量数据描述。该指南第 I 部分第一章“对说明书和权利要求的要求”详细解释了说明书公开充分的审查原则，并列举了若干案例。

笔者研读其中案例看出，似乎 JPO 与 SIPO 有关说明书公开充分要求的最大不同是：为了克服说明书公开不充分的缺陷，JPO 允许申请人提交申请日后所做实验结果作为补强证据供审查员参考，即“四个方面”的要求确实缺一不可，但后提交的证据可用来进行补充说明。另外，日本专利审查指南中将“药物发明”定义为基于对某物质未知性质的发现进而旨在提供该物质的新医疗用途的“产品发明”（类似于我国的制药用途发明）。所谓“物质”指用作药物活性成分的物质，包括化合物、细胞、组织及化学结构或组成不明确的化学物质或组合物。所谓“医疗用途”指特定适应证或者针对特定适应症的给药方案。因此，在日本对于第一医药用途发明来说，如果申请人首次发现新的化合物 X 的治疗用途，则其可以申请两种主题类型的专利，一种是化合物 X 本身，另一种是含有化合物 X 的药物。对于已知化合物 X，申请人只可能获得含有化合

物 X 的药物的专利权，即“一种治疗疾病 Z 的药物，其中含有治疗活性成分 X”。因此，日本对于新化合物发明与药物发明充分公开的要求是否完全相同，尚需进一步研究。

据欧洲专利局（EPO）专家介绍，就有关发明申请说明书充分公开而言，EPO 虽然认为实验证据并不总是获得专利权的先决条件，但实施发明不应给本领域技术人员带来过度负担（undue burden），也不应需要本领域技术人员具有创造性技能（inventive skills），申请日后公开的证据只能用于支持从申请文件中得出的内容，不能用于支持申请文件没有公开或者无法从中推导出的内容。该专家还介绍了欧局《案例法》（Case Law）中的相关案例。这些案例说明，EPO 的审查标准也比较严格，某些情况下体外药效数据亦不予认可。由于案情复杂，在此就不做赘述了。

总之，日本、欧洲与中国的专利制度同样是先申请制。审查专利申请说明书是否充分公开时，对效果实验的要求大同小异，但“小异”是否会导致个案审查结果的截然不同，还需进行充分细致的研究方能得出确实的结论。

姜晖（国家知识产权局专利局医药生物发明审查部）

FDA 批准罗氏公司 Perjeta（帕妥珠单抗） 治疗 HER2- 阳性晚期乳腺癌

2012 年 6 月 11 日，美国 FDA 批准新药帕妥珠单抗（Perjeta）用于治疗 HER2- 阳性晚期（转移性）乳腺癌。HER2 是一种由癌相关基因产生的蛋白。HER-2 阳性乳腺癌约占所有乳腺癌的四分之一，目前无有效手段治愈。

Perjeta 适用于未曾接受抗 HER2 药物或化疗的转移性乳腺癌患者，该药物与另一种抗 HER2 药物曲妥珠单抗和一种化疗药物多西他赛的联合使用。HER2 是与正常细胞生长有关的一种蛋白质。科学家发现在一些类型的癌细胞中 HER2 数量有所增加，包括某些乳腺癌在内。在这些 HER2- 阳性的乳腺癌当中，HER2 蛋白数量的增多会助长癌细胞的生长和存活。

Perjeta 是采用生物技术制造的一种人源化单克隆抗体。给药方式为静脉注射，通过以 HER 蛋白的某一部位为靶点而发挥作用（这一结合部位不同于曲妥珠单抗在 HER 蛋白上的靶点部位），最终实现进一步抑制 HER2- 阳性乳腺癌细胞的生长和存活。由于生产问题可能会影响该药物长期供应，FDA 目前仅批准了未受此问题影响的药品。Perjeta 的制造商 Genentech 公司已经及时采取分步骤措施解决这些生产问题。

FDA 药品评价与研究中心主任、医学博士 Janet Woodcock 表示，“考虑到转移性乳腺癌对更多治疗药物的需求，我们决定批准这一药物，而非等待解决未来供应问题之后再予以批准。Genentech 目前正在制定计划解决可能发生的 Perjeta 短缺问题。”

FDA 表示：在美国乳腺癌是引起女性癌症死亡的第二大病因。预计 2012 年将有 226,870 名女性被诊断为乳腺癌，39,510 名女性可能会死于乳腺癌。约 20% 的乳腺癌患者出现 HER2 蛋白增多的现象。

FDA 药品审评与研究中心血液与肿瘤药品办公室主任、医学博士 Richard Pazdur 表示，“12 年前曲妥珠单抗首次获批，后续的研究我们充分了解了 HER2 在乳腺癌治疗中的作用，这一后续研究显示，将两种靶向药物曲妥珠单抗和 Perjeta 与多西他赛相联合应用能够延缓乳腺癌的发展进程。”

有 808 名 HER2- 阳性转移性乳腺癌患者当中进行的一项临床试验评价了 Perjeta 的安全性和有效性，这些患者在接受治疗前均检测了 HER2 蛋白数量并判断 HER2 蛋白数量是否增加。纳入患者被随机分别接受 Perjeta、曲妥珠单抗和多西他赛或曲妥珠单抗、多西他赛和安慰剂。

该研究的终点指标是癌症无进展状态下患者的生存时间，即无进展存活期（PFS）。接受 Perjeta 治疗组合的患者 PFS 中位数为 18.5 个月，而接受安慰剂治疗组合的患者 PFS 中位数为 12.4。

Perjeta 联合曲妥珠单抗与多西他赛组患者中最常见的副作用是腹泻、脱发、抗感染白细胞数量减少、恶心、疲劳、红疹和神经损伤（周围感觉神经疾病）。

FDA 批准 Perjeta 的同时也增加了一个黑框警告，告知患者和卫生保健专业人员注意 Perjeta 对胎儿存在导致死亡或严重不良反应的潜在风险。必须在开始使用 Perjeta 治疗前确认是否处于妊娠状态。

Perjeta 是在 FDA 优先审评程序下获批的，这种程序专为对现有疾病具有显著治疗疗效的药物提供为期 6 个月的快速审评。

（董江萍 翻译，王坚成 审校）

罕见病的治疗和美国 FDA：实际情况如何？

1 引言

FDA 致力于支持治疗罕见病的药物和生物制品（统一表述为“药物”）的开发，以及用于治疗严重疾病且不能满足医疗需求的产品的开发。罕见病又称孤儿病，是指那些在美国患者数量少于 20 万人的疾病。

罕见病药物的开发具有挑战性。首先是在临床实验项目中，能够来研究和评价的病例数量很少；此外罕见病还是一些千差万别疾病的集合体，这些疾病不仅罕见而且彼此之间基本没有什么共同点。大约有 7 000 种罕见病困扰着各种类别的病人（例如不同年龄、治疗领域），我们通常对它们知之甚少（例如致病原因），而且通常情况下，针对其中每一个疾病此前都不曾有过临床开发活动可资借鉴，所有的临床试验必须从新设计。此外，绝大多数的罕见病是严重的、危及生命或缩短生命的，既没有获批治疗方法也没有正在进行的研发可以用来干预这些疾病。因此，罕见病治疗代表了一个相当巨大的还未满足医疗需求的领域，为治疗罕见病开发新的产品显然是需要的。随着 1983 年美国罕见病药物法案（Orphan Drug Act, ODA）的正式生效，罕见病药物的概念在世界范围内第一次被定义出来。ODA 的主要目的就是为了让这种为少数患者提供治疗药物的开发活动也能够获得利益。一旦被认定为罕见病药物就能依法获得激励，例如免税政策和批准后市场独占权。除 ODA 外，FDA 还有一些其他相关法规和措施旨在促进治疗严重疾病药物的开发和可获得性。这些措施包括快速通道，优先评审，加速审批等，它们虽然不是专门针对罕见病，但却经常被用于罕见病的临床研究。快速通道用来促进和加速用于治疗严重疾病且有潜力解决未满足医疗需求的药物的相关评审。优先评审适用于那些“与已上市药物相比，在治疗、诊断，及预防疾病方面有重大改进，或市场尚无有效治疗方案”的药物。FDA 为优先评审制定的目标时限为 6 个月，而不是标准的 10 个月。对于那些用于治疗严重的、威胁生命的疾病的，并且与现有治疗相比，能提供显著的治疗优势的新药，加速审批是一条潜在的途径。在加速审批法规下，批准的依据是“具有充分的依据和良好控制的临床试验证实了药物对替代终点有效，该替代终点可以预计临床获益，对一个临床终点有效而不是生存或病情不可逆”。此外，在 FDA 有几个办公室和项目的任务就是针对那些严重、罕见和被忽视的，且临床需求未被满足的疾病进行药物开发，并且在科学领域中驱动创新。例如罕见病药物产品开发办公室（OOPD）、药品评价与研究中心（CDER）的罕见病项目（RDP）以及关键路径计划。这些项目支持罕见病药物开发的诸多方面，如监管和生物医学科学的发展、投资者间的合作、政策和法规的发展等。

FDA 关于罕见病药物开发经常被问到的的两个问题是：

- 有多少罕见疾病产品已经得到 CDER 批准？
- FDA 在审查和监管罕见疾病产品申请时是否具有灵活性？

本文中，我们提供了与这两个问题相关的 CDER 罕见病经验的客观分析结果，旨在给罕见病领域的投资者提供解释。

2 方法

通过对 FDA 内部的对外的有关药品、生物制品

和罕见病药物的数据库进行搜索，获得了关于罕见病申请的数量、适应症、类型和其他特性的信息。而 FDA 的政策、程序文件（例如指导原则）和联邦法规等则可从公共信息来源获得，如 FDA 的网站。数据库的分析仅限于 CDER 批准的申请，并选择 2006 ~ 2011 年间 6 个完整日历年的数据进行更为详细的分析。2005 年，FDA 对 CDER 和生物制品评价和研究中心（CBER）进行了重组，将治疗性生物制品（如重组单克隆抗体）从 CBER 转移到了 CDER。血液制品、人类及动物组织产品，细胞和基因制品以及疫苗仍由 CBER 管辖，故不在本分析范围内。在此，罕见疾病产品（rare disease product）被定义为用来治疗在美国患病人数少于 20 万的疾病的药品或者生物制品，不论该产品是否已经被认定为孤儿药。新分子实体（NMEs）被定义为先前没有被 FDA 在其他任何申请中批准的活性成分药物。NMEs 和新生物制品都是新的化合物，反映了制药和生物医学的创新性。

3 结果

有多少罕见疾病产品已经得到 CDER 批准？

自 1983 年通过 ODA 以来，有近 400 种孤儿药得到了美国 FDA 批准。相比之下，法案通过前 10 年仅有 10 个产品得到批准。其中大约 90% 的该类药物是被 CDER 批准，包括 NMEs，新生物制品、已批准药物增加适应症、新剂型以及非 NMEs 新药。

6 年里，有 94 种罕见疾病产品得到了 CDER 批准（见表 1）。这些药物呈现出治疗领域的多样性（见表 2）。它们的适应症横跨 18 个不同的治疗领域，最常见的是肿瘤，包括约 70 种独特的适应症（大多数疾病特定的适应症仅有一种已批准药物可治疗，如治疗原发性骨髓纤维化的 Ruxolitinib）。但是有些适应症有不止一种药物获得批准，如治疗遗传性血管水肿的艾替班特（Icatibant）和艾卡拉肽（Ecallantide）。罕见疾病产品的申请也占 CDER 批准的 NME 和新生物制品的大约三分之一（见表 3）。表 1-3 均统计截至至 2011 年 12 月 10 日。

FDA 支持孤儿药开发的意向，也预示着近期罕见疾病药物的发展方向。基于医药行业的报告预测显示，罕见病治疗可能仍是重要的，并且在未来新药研发的申请中占的比例将不断上升。因此，目前罕见病的申请是 CDER 工作的实质内容并占有重要比例，并且在未来几年内，这种趋势还将继续下去，并且可能会增加。

表 1 CDER 2006 – 2011：新获批的罕见病治疗药物

年度	数量
2011	20
2010	15
2009	18
2008	11
2007	13
2006	17
总计	94

表 2 CDER 2006 – 2011: 新获批的罕见病药物相关治疗领域

治疗领域	新获批的罕见病药物数量
肿瘤	36
神经科	9
基因 / 先天性代谢异常	7
心血管	5
内分泌	5
血液 (非肿瘤)	5
变态反应 / 过敏反应	4
胃肠道	4
风湿病	4
眼科	3
传染病	2
医疗措施	2
疼痛 / 镇痛	2
移植	2
影像	1
肾科	1
产科	1
呼吸科	1
总计	94

表 3 CDER 2006 – 2011: 获批的新分子实体和生物制品

年度	新分子实体和新的生物制品	获批的罕见病药物的数量 (占所有获批药物的比例%)
2011	30	11 (37)
2010	21	7 (33)
2009	26	9 (35)
2008	24	8 (35)
2007	18	6 (33)
2006	22	6 (29)

FDA 在审查和监管罕见疾病产品申请时是否具有灵活性?

已经证实, FDA 在审查和监管罕见疾病产品时确实表现出有灵活性, 而现行法规也允许这种灵活性的应用。

需特别注意的是, ODA 并没有为孤儿药的安全性和有效性而制定不同的监管标准。相反, ODA 旨在保护药品审批过程的完整性和基本保障, 以确保罕见病患者和常见疾病患者一样有相似质量的药物可以使用。在美国, 所有获得上市许可的药品 (孤儿药和非孤儿药) 都必须符合 FDA 的批准标准, 也就是该药品必须在至少一个足够的、控制良好的临床试验中有足够的证据证明其有效性和安全性。然而, 美国的法律认识到有大量的药品用于治疗各种不同的适应证, 并允许在运用法定标准审批上市申请时享有灵活性。“FDA 被要求运用其科学判断力去决定对于某一具体的药品, 申请人必须提交数据和信息的种类和数量才能证明能够达到法定标准”。

正是现行法规中的灵活性考虑, 才使得 FDA 能够批准为数众多的用于罕见病适应证的药品。研究 CDER 近期对罕见疾病药品的批准发现, 除了可观的治疗领域和特定疾病的多样性, 罕见病的批准在临床试验数量方面也

显示具有相当明显的多样性。值得注意的是, 大约有三分之二的批准都是仅仅依赖于一个足够的、控制良好的 (A&WC) 研究, 或者就是有其他证据 (如案例系列) 作为支持。而剩余的三分之一普遍依赖于两个 A&WC 研究的传统标准。然而, 即使才用了这种更加传统的途径, 研究设计也是千差万别, 有随机双盲平行对照试验, 有开放的单组试验, 有交叉设计或富集试验, 应有尽有。此外, 研究使用的对照, 以及终点和结果评价方法也是各不相同。有些申请得到加快审批, 大多数得到了优先审查。参与试验的患者人数差异也很大。例如, 在 2011 年批准的 20 种罕见疾病产品中, 参加试验的患者人数最少不到 20 例, 最多达到 1 256 例 (中位数为 270)。其他一些关于 FDA 对罕见疾病产品批准的分析结果, 也显示出相似的灵活性。

此外, 我们注意到, 相当比例的罕见病的申请都是创新药物。例如, 某类疾病的第一个治疗药 (first in class), 还有很多是某一疾病的第一个, 有的还是开天辟地第一回的开发项目。与普通疾病的临床开发项目不同 (其开发途径已被预先测试过), 大多具体的特殊罕见病的开发项目没有监管上的经验可以借鉴。这些临床开发项目的设计趋向于高度个性化。他们的研究依赖于疾病和特殊的患者人群, 来了解其对疾病的干预和预期影响; 了解试验结果会如何被评估和衡量, 而且任何现有的数据 (如由动物模型得到的数据) 都应该用于临床实验设计。鉴于罕见病具有相当大的多样性和科学复杂性, 在一个特定的药物或疾病的开发项目中所使用的方法可能不易转化到其他的开发项目中, 并且在药物和疾病的调查中必须考虑到临床试验设计的元素。因此, 强烈建议药物开发者在各个开发阶段都应尽早和 FDA 进行频繁的交流

4 讨论

罕见病药物的开发面临着许多挑战, 但常常也已经成为一个取得了显著的治疗效果及巨大的成功的治疗领域。为了使进行的工作尽可能高效和精准, 以满足罕见病患者对新药的需求, 当务之急是所有投资者要客观地考虑罕见病审评和监管的当前状态, 这样才能从有限的资源中有针对性地获取最大利益。FDA 在灵活、科学地判断罕见病药物申请上有悠久的历史。鉴于罕见病的临床复杂性和多样性, 制定明确的政策以及针对这些多样性的寻求一致性是非常困难的, 并且在认真考虑个别药物开发项目的独特性时, 也不应该在审评时有所限制。我们促进所有投资者之间的持续接触, 这样我们也许能继续巩固已有的先例和成功。

FDA 的未来发展方向包括在推动处方药使用费用法 V (Prescription Drug User Fee Act V, PDUFA V) 中加速对罕见病药物开发的条款。这个方案将于 2012 年底颁布。PDUFA V 所建议的方案和分步投入的资源包括, 增加罕见病的工作人员和工作人员的培训, 建立和宣传罕见病的指南和政策, 针对罕见病药物在临床试验中的复杂问题进行一次公开会议等。这些新方案和额外资源将进一步加强 FDA 对持续、重要的公共健康使命的承诺和支持, 这种使命有利于为罕见病患者开发出安全有效的产品。

(王琰 翻译, 黄彬 审校)

Anne R. Pariser, Larry J. Bauer

本文摘译自: 药物信息协会 DIA 《Global Forum》2012, 4 (1): 24-32

揭开药品专利评估的黑匣子：实证分析

长期以来，专利和专利评估备受以研发为基础的制药行业相关人士的广泛关注。关于药品专利组合的价值，研发成绩或创新成果，以及在行业中不同企业的竞争地位等问题，均围绕药品专利评估这一基本问题。

本文旨在验证制药技术的特性对专利评估的影响，以及优化制药领域中传统的专利评估方法。我们选择FDA“橙皮书”中的913项专利作为样本，使用已制定的专利价值指标（EPVI）和制药技术细节指标（PTDI）作为药品专利价值主要的预测点（药品专利价值），并深入指导多变量分析。有人发现，PTDI显著影响药品专利的价值，更重要的是，增强了现有的评估方法的质量。此外，还定量测量了个别专利价值预测的边际效应。例如，新化学实体和新剂型使专利价值分别增加了62%和60%，孤儿药和儿科类药品专利价值分别降低了7%和10%。此外，在这种方法的所有价值预测指标中，从早期、高效、低成本这几方面出发，初步探索了该方法的商业应用潜力。

1 引言

专利在制药行业中具有突出作用，它强烈依赖创新及专利保护。药品专利及其价值的战争已经引起了制药行业的巨大关注，越来越多的专利挑战及仿制药企业与品牌制药公司之间日益紧张的关系证明了上述一切。因此，如何评定一项药品专利自然而然成为一个重要的问题。其它一些问题，例如关于药品专利组合评价，研发成绩或创新成果，以及在行业中不同企业的竞争地位等内容，均围绕药品专利评估这一基本问题。

本文中，我们专注于专利权的私有价值，其定义为：如果在该领域最强的竞争对手持有专利，与之相比，持有者在专利到期之前制造的已体现的利益之间的区别。过去的几十年中，进行了大量关于专利评估的研究。经典的专利评估方法大致可分为市场基准的方法和非市场基准方法。前者主要包括收益法，市场法和成本法。虽然市场基准的方法可以获得全面的市场信息，但消耗大量的时间和金钱，并暗示了主观的期望，例如，对未来收入的预计。运用市场基准的方法很难评估包括大量专利权的专利组合。与此相反，基于专利引证权利要求异议的统计（用于专利引证，权利要求，异议等）的非市场基准方法用于评定组合专利时显得特别方便，具有早期，高效，低费用的优势，因此该方法被越来越频繁地使用。

但是，非市场基准的方法在直接应用到制药领域时面临着巨大的挑战。制药业是一个以研究为基础的高科技产业，技术创新在产业发展中起着关键作用。显然，衡量潜在的技术细节，如化学工艺，剂型和临床适应证，对于评估药品专利的价值而言是必不可少的步骤。然而，经典的专利评估方法主要关注一般的和跨行业的专利，为了确保其在各行业中普遍的适用性，几乎不涉及技术因素。直至今天，仍然鲜有研究特别关注药品专利评估。本研究通过对美国913项药品专利进行实证分析，尝试打开专利评估的“黑匣子”。本文旨在验证制药技术的特性对专利评估的影响，以及优化制药领域中传统的专利评估方法。

2 方法

2.1 抽样

品牌药公司被要求必须在橙皮书中列明和具体药品

相关的所有专利，该专利必须包含FDA批准的药物的治疗等效性评价（包括特殊药物），俗称橙皮书。样本由橙皮书第21版中列出的所有专利组成，全面地涵盖1980年至1998年美国专利商标局（USPTO）授予的913项专利。

2.2 EPVI

EPVI主要包括对专利的异议，权利要求的数量及引证次数（CMADE）。从国际专利文献中心（INPADOC）收集专利异议数据，该中心是涵盖国家和时间跨度的世界上最大的专利数据库。从国家经济研究局的专利引证数据库中收集专利权利要求和专利索引数据。

按照专利异议制度，在专利授权之日起9个月内提出异议都是合法的。一般来说，由于异议程序的高成本，没有人会对低价值的专利进行异议。专利异议指标在某种意义上就丈量出了专利对公众或利益相关各方的重要性。然而，这也从另一个角度折射出专利的法律风险。这一指标对于专利价值评估的影响是上述两方面效应博弈和平衡的结果。许多研究都支持这个指标和专利价值呈正相关性。

另一方面，一个专利是由一系列权利要求组成的，由此界定了专利保护的内容。主要的权利要求以最宽泛的形式来界定新发明的基本特征，次要权利要求描述创新的细节特征。专利权人倾向于在申请书中要求尽可能多的权利，但专利审查员则可能要求缩小权利范围才能授权。权利要求的数量被认为可以拓展专利的广度，对专利的价值有着积极的作用。关于这一点，无论是作为绝对数量，还是作为加权因子，均已经得到了大量实证研究的证实。

此外，专利申请需要新颖性和创新性（非显而易见性）。在实践中，专利审查员通过查阅现有出版物以及之前其他专利文献中最新技术的状况来判断这些要求的可行性。相关的专利文献会被专利审查员摘录下来，并且和审查的申请文件一并公布。这些文献被称作引证（向后引证）。

在本文中，CMADE是指该专利所引证的以前公布的专利的数量。根据上述理论推断和各种实证研究的结果，看起来所反映的新颖性和CMADE都与专利价值有正相关性。

2.3 PTDI

橙皮书包含了专利和独占权表单，该表单包含药品独占权代码信息，反映了各种药品重要技术细节。通过这份表单，我们收集如下PTDI：新给药方法（NDS），新适应证（NI），新药物组合（NC），新化学实体（NCE），新剂型（NDF），新产品（NP），新规格（NS），孤儿药（OD），以及儿科药物（PD）。所有这些指标均为虚拟变量，用来反映某种药物是否有技术特点，它们的定义，预期结果以及数据来源及相关描述性统计在文中已描述。

基于FDA的独占权代码的定义，PTDI对专利价值的预期影响分别作如下解释：① NDS似乎缺乏与专利价值的直接关联。② NI描述了某种药物是否被FDA批

准增加新的适应证，与 NCE 相比，似乎跟专利价值也无密切关联。③ NCE 基本体现了原研和新技术。因此，我们认为 NCE 与专利价值有显著的正相关性。④ 同样，我们认为 NC 与专利价值也具有正相关。⑤ 作出真正贡献的或被消费者认为有确切疗效的 NDF 为对抗仿制药提供了最佳的避难所。NDF 在保护品牌药物方面的经济影响和利益是明显的并且易于评估的。我们认为 NDF 跟专利价值有正相关。⑥ 我们同样假设 NP 与专利价值也具有正相关。⑦ 看起来 NS 与专利价值似乎并无直接联系。因此对我们而言，在进行本研究之前，NP 的预期作用并不明确。⑧ OD 适用人群较窄，与其相关的市场份额相当有限。因此，有理由认为 OD 与专利价值呈显著的负相关性。⑨ 同样，我们认为 PD 与专利价值是负相关的。

此外，我们考虑到一个药品的价值与附加在药品之上专利的价值之间具有潜在的正关联。考虑到一个重磅炸弹药物通常比非重磅炸弹具有更高的价值，我们发明了一个重磅炸弹指标，它反映了附加其上的一群专利的价值。我们有理由认为重磅炸弹与专利价值有正向的关联。重磅炸弹的数据收集于医药数字图书馆 (PHARMADL)。

另外，我们也试着测试专利组合中复杂的相互影响。组合指标是从一个专利组合中的专利数生成的。我们相信它可以衡量一个专利组合的大小。一个较大的专利组合反映了专利持有者为了保护产品的独占权或者延迟仿制药上市时间所做的更多的努力以及投入。我们认为专利组合与专利价值也具有积极的关联。通过橙皮书中的数据对组合数据进行计算。

2.4 建模

根据专利价值的定义，如果他或她拥有专利，单单计算专利持有人（预期的）现金流量现值是不够的，但在最强的竞争对手持有专利的情况下，该评估还是必须的。然而，第二种情况下，预期现金流量是不现实的，也就是说他们根本无法被观察到。因此，问题就是用什么来代替专利价值。

长期以来，使用评价科学出版物重要性的方法来评估专利的价值一直饱受争议，该方法就是关注引证的频次以及从后续工作中获得的利益。专利被引证（向前引证）的数量是指一个专利在授权之后被新专利所引证的次数。被引证频次高的专利被认为比引证少的专利更有价值。专利引证率高意味着科学家对一项发明更感兴趣，因而认为该项发明可能更有商业价值。

大量研究表明，被引证次数很好地反映了一项专利具有的经济价值，所以被用作专利价值的代表。基于理论和实践的考虑，被引证次数在本模型中被用作专利价值的代理变量（proxy variable）和因变量。严格地说，在这项研究中的向前引证是指一项专利授权至由美国国家经济研究局（NBER）采集数据之日止，在这段时间内该专利被引证的次数。鉴于样本中所有专利的被引证次数都是从这些专利授权那年开始计算的，因此，在这个模型中由被引证次数来代表的专利价值实际上指的是该专利在授权期间的初始价值。

我们采用泊松回归，反映了因变量的偏态分布和其有序特性。我们把 EPVI（包括 PC，权利要求和索引）和未检测的 PTDI（包括重磅炸弹，组合，NDS，NI，NC，NCE，NDF，NP，NS，OD 和 PD）当做独立变量。为了对专利获得引证的时间（展示阶段）的不同阶段进行控

制，我们使用了另外一个独立变量即专利授权年。使用 EViews5.1 进行数据分析，模型如下：

$$E(\text{patent value}) = \exp(\text{constant} + \sum \beta_i * EPVI_i + \sum \gamma_j * PTDI_j + \text{control variable})$$

3 结果

在模型中每个指标显著影响评估（NDS 除外），和回归 A、B 相比，回归 C 有更好的拟合性能，其 R^2 值为 0.36，这些结果与理论推算基本一致。此外还表明，实际上对专利价值而言，PTDI 有很大甚至显著的影响，可提高现有评估方法的质量。

基于泊松回归规则，在上述模型中，独立变量增加一个单位，因变量则改变 $100 * [\exp(\beta) - 1]%$ 。回归 C 的回归系数产生了边际效应。用于预期专利值的模型中各指标的边际效应可以理解为：① 其他因素不变，异议专利较非异议专利的期望值高出 34%；② 权利要求数量增加一个单位，价值增加 2%；③ 向后引证次数增加一条，价值增加 1%；④ 其他因素不变，重磅炸弹药物的专利期望值较普通药物高出 17%；⑤ 专利组合内容增加一条，价值增加 3%；⑥ 新适应证可为预期的专利增值 25%；⑦ 新药物组合降低价值的 26%；⑧ 新化学实体增加价值的 62%；⑨ 新剂型增加价值的 60%；⑩ 新产品增加价值的 57%；⑪ 新规格降低价值的 12%；⑫ 孤儿药降低价值的 7%；⑬ 儿科用药降低价值的 10%。

4 讨论

这些结果与理论预测基本一致，进一步证明了新的价值指标和模型的有效性。下面给出了许多例子。众所周知，新化学实体是制药行业的宠儿，因为新化学实体一般代表原研和新技术，这能推动以研究为基础的产业的发展。在我们的模型中，新化学实体在影响专利的期望价值方面一般扮演着最强的积极角色。相反地，孤儿药和儿科用药显示出了极大的负面影响，因为只能有少数病人群体可以理性解释该例药品。

此外，随着时间的推移，从这个模型中，可以间接推断出专利价值的动态规律。专利的实时价值指的是在专利的生命周期中，某一特定时间的价值。一般来说，按时间顺序专利的实时价值从授予阶段的高峰值下降到市场独占期减少至保护期结束时的零值。在这个模型中，授权后每增加一年（也就是说，被引证期间减少一年）会和被引证次数 16% 的减少相关联。类似的，一个专利的年纪每增加一岁（也就是说，市场独占期每减少一年）也和专利实时价值 $n\%$ 的减少相关联。考虑到向前引用次数就是专利价值的代表，我们假设专利实时价值和向前引证次数与时间的相关频度是一样的（ $n\%=16\%$ ）。从实证的观点来看，在这个模型中，专利残余价值在美国 20 年的专利期届满时大约相当于 $3\% [(1-16\%)^{20}]$ ，和到期专利价值衰退到 0 这个事实恰巧是一致的。这样说来，专利实时价值的年折损率大致为 16%。以上讨论基于主观猜测，专利实时价值更精确的判断机制需要未来更加深入研究。

另外，一些出乎预料的结果超出我们最初的理论思考。基于 FDA 对新适应证的描述，我们认为似乎在新适应证和专利价值方面没有直接关联。然而，这个指标在回归模型中显示了显著正面的影响。这一点可以在药物投资商在新适应证上积累投资的影响来解释。更奇怪的是，新药物组合在专利价值方面显示了很大的负面影响。这也许可能是和新化学实体相比起来，新药物组合仅仅代表两种或多

种已知的化学实体之间的组合，并且不总是和原研和技术创新相关联。新规格惊人的负面影响可能表明新规格暗示在某种意义上缺乏创新或者独创性。

虽然将这种方法在纯粹的商业环境中应用仍然有很长的路要走，但是不能忽视这种由专利统计和制药技术细节相结合的专利评估模型的应用前景。首先，这个模型可以用来衡量价值指标的影响。因为这个模型可以清楚地表明在一个定量基础上预期的专利价值所拥有的每一个独立指标的边际效应。其次，这个模型可以用来评估早期阶段的专利价值。就以上内容所提到的来看，观察专利价值很困难，因为在有最强的竞争对手时，可预期的现金流量是不现实的，并且需要在专利公开很长一段时期内来收集专利被引证的数量。相反地，在这个研究中，通过公开可用的信息，在一个专利生命周期的开始阶段，所有经过测试的指标都是可用的，并且计算成本很低。另外，考虑到药品专利价值的重要性，这个模型可以被延伸到更宽的领域。对于以研究为基础的制药公司，尤其是大的制药企业，专利价值往往占据了其总资本价值的很大一部分比例。

在制药行业中，上述药品专利评估模型可能激发一系列的应用前景用于评估专利组合、研发成绩、创新成

果以及公司价值。最后，在药品开发中，专利扮演着一个关键角色，为了建立探索重磅炸弹的方法学，利用该初始方法对产品成功上市的关键变量作深入研究，该过程是一个潜在的但是有趣的探索。

(姜德春 翻译，陶秀梅 审校)

¹Yuanjia Hu, MS PhD Candidate, Graduate, Assistant, Medical, ²Ying Bian, PhD, MPH, Assistant Professor, Coordinator, Medical, ³Yitao Wang, MS Professor, Director, (1.2.3, Institute of Chinese Medical Sciences, University of Macau, Macao, China; 3, International Research Center of Medicinal Administration, Peking University, and Chief Researcher and PhD Supervisor, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing, China)

本文摘译自
药物信息协会 DIA 《Drug Information Journal》2008, 42 (6) : 561-568

止吐药多拉司琼 (Anzemet) 可引发心律异常

甲磺酸多拉司琼 (Dolasetron Mesylate) 是选择性的 5-HT₃ 受体拮抗剂，通过竞争性的阻断消化道黏膜释放的 5-HT 与 5-HT₃ 受体结合，从而具有抗呕吐的作用。甲磺酸多拉司琼仅对 5-HT₃ 受体起作用，而与其他 5-HT 受体、多巴胺受体的亲和性很低。最早由法国 Marion Merrell Dow 研究所开发，用于预防肿瘤治疗药物引起的恶心或呕吐，也可用于预防手术后的恶心或呕吐。多拉司琼的止吐作用类似于昂丹司琼和格拉司琼。

2010 年 12 月 17 日，美国食品药品监督管理局 (FDA) 通告患者及医生：注射用甲磺酸多拉司琼 (Anzemet) 不可再用于儿童或成年癌症患者癌症化疗引发的恶心或呕吐反应 (CINV) 的预防。最新数据显示，Anzemet 注射剂有增加患者发生心律失常的风险。潜在心脏疾病或目前已出现心律问题的患者更易导致心律失常。服用 Anzemet 患者的心电图 (ECG)，出现了剂量依赖性的 QT、PR 和 QRS 间期延长。Anzemet 注射剂说明书中已新增了用于 CINV 这一禁忌症。

由于 Anzemet 注射剂用于预防手术后恶心呕吐 (PONV) 时的剂量较低，对心电活动影响较小，不易导致心律失常，因此 Anzemet 注射剂仍可用于手术后恶心呕吐的预防。另外，由于 Anzemet 片剂比 Anzemet 注射剂导致心律失常的风险要低，因此 Anzemet 片剂可能仍可以用于预防 CINV。尽管如此，Anzemet 片剂说明书中警告与预防部分仍然新增了该潜在风险的更强的警告。Znzemet 片剂同样可以用于预防 PONV。

FDA 提醒患者：

- 未经医生允许，请勿擅自停药。

(董江萍 翻译，王坚成 审校)

- 对于 Anzemet 的使用如有任何疑问，请咨询医生。
- 在服用 Anzemet 期间如出现心率或心律失常或心动过速、呼吸短促、眩晕、无力等症状，应立即寻求紧急救助。
- 将出现的任何不良反应向 FDA MedWatch 栏目报告。

FDA 提醒医生：

- 使用 Anzemet 注射剂的患者中已出现一种名为尖端扭动性室速的心律失常的病例报告。
- Anzemet 不应用于先天性 QT 间期延长综合征的患者。
- 开始使用 Anzemet 之前应首先对低血钾和低血镁情况进行调整。使用 Anzemet 后，应将电解质指标作为临床监测指标。
- 患有充血性心力衰竭、心动过缓、潜在心脏问题的患者、患有肾损害的老年患者使用该药物时，应对其心电图 (ECG) 进行监测。
- 肾损害、肝损害或老年患者在使用该药物时无需进行剂量调整。
- Anzemet 会引起剂量依赖性 PR 和 QRS 间期延长。使用 Anzemet 的患者应避免使用能够延长 PR 间期 (如维拉帕米 verapamil) 或 QRS 间期 (如氟卡尼 flecainide 或奎尼汀 quinidine) 的药物。
- 告知患者在使用 Anzemet 期间如若出现任何心率或心律失常的体征或症状，应与医生联系。
- 及时将出现的任何不良反应向 FDA MedWatch 栏目报告。

新药研发中的临床重要效果

1 引言

在新药研发过程中，证明新药具有临床重要效果（clinically important effect），而不是仅仅显示出具有统计学意义，这应该是有效性评价的一个关键因素。对于研发中新药的临床重要效果的定义和评价，一般是将其药效与偏离于基线的最小临床重要变化（minimal clinically important change, MCIC）或者是区别于一个初始原点的组间最小临床重要差异（minimal clinically important difference, MCID）进行对比而获得的。由于在解释临床试验结果时，通常都要涉及到对临床重要效果的评价，所以在临床试验计划阶段就将临床重要效果考虑进来也是相当重要的。

近些年来，自适应设计已被广泛应用到临床试验领域，并且很多试验在试验期间已采用样品量重估（sample size reestimation, SSR）。当在实施 SSR 时，建议基于临床重要性（clinical importance）应采用样品量的上限。临床重要性的概念也被应用到非劣性试验中的非劣性界值。

那么首要的问题是，什么是大家能够普遍接受的临床重要效果的定义呢？有关定义有很多种，例如：药品治疗结束时一般水平基础上的功能变化；患者各种健康风险的变化；医生和病人都能认识和接受良性变化等等。由于临床重要性这个概念在医生当中已经讨论很多年了，而这种讨论有时又会和 MCIC 及 MCID 相混淆，这样就会造成概念使用不当。例如，当将临床差异与 MCIC 进行比较时就会这样。

对于有些疾病领域，例如高血压及慢性疼痛，MCIC 和 MCID 的研究已经相当充分了。但是对于不同的疾病和终点，关于 MCIC 和 MCID 的考虑却是不同的，而且 MCIC 和 MCID 有时还会随着标准治疗的改进而变化。如果在某一疾病领域，MCIC 或 MCID 还没有确定，那么有一个办法就是要由具有丰富经验的医生通过开展一个研究来确定 MCIC 或 MCID 的影响。此外，由于 MCIC 或 MCID 是来源于过去标准治疗的试验，所以有许多共同的方法可以用于定义各种不同疾病的 MCIC 或 MCID。

尽管有时 MCIC 和 MCID 已经确定了，仍然还有很多问题需要考虑：如何将试验结果与 MCIC 或 MCID 来进行比较？如何通过比较来确定一个新药是否具有临床重要效果？

2 MCIC 和 MCID

MCIC 和 MCID 是证明临床重要效果的两个重要指标。要描述 MCIC，首先需要重点观察单个受试者偏离基线的改变。对于单个受试者改变的评估主要是看是否达到了 MCIC，也就是说以二元数据（binary data）的方式来记录是否小于或者大于 MCIC。然后计算达到 MCIC 受试者的百分率。这个百分比的数值有时就已经能够反映临床意义，而有时则需要和对照组比较才行。MCID 通常用于治疗与对照的组间比较，而不是用于对单个受试者的检查。

3 MCIC 和 MCID 在临床试验中的作用

在以下工作中，MCIC 和 MCID 都发挥着关键的作用：

- 筛选试验药物
- 评估样本量

- 再评估试验样本量
- 解释试验结果

我们将在概念验证和优效性两种类型的临床试验中详细讨论这些作用。

3.1 概念验证试验（PoC）

在概念验证研究中，主要是基于初步安全性和有效性的证据来筛选试验药物能否进入后期研发。PoC 的决策准则常常需要根据每个试验药物的作用机制来制定。对于有效性而言，我们应当检查的是，概念验证试验的结果是否表明有足够的概率来显示在将来的验证研究中具有临床重要效果。比较研究临床试验药物的平均基线变化的置信区间和 MCIC 是很重要的。如果试验包括安慰剂或标准对照药物，可以将治疗组与对照组有效性差异的置信区间与 MCID 进行比较。置信区间的置信水平取决于假阳性和假阴性结果的可接受的决策错误率。

3.2 优效性试验

在优效性试验中，除了统计学上的显著性差异外，开发商和研究者还希望得出治疗差异大于 MCID 的结论。一些教科书记载，样本量应当有预期的可信度来检测优效性试验中主要终点的 MCID。另一方面，如果样本量是基于 MCID 确定的，尽管预设的治疗差异比 MCID 大上很多，但对证明治疗差异的统计显著性而言效果还是不大的。因此，预期效应值有时在被用于样本量确定时，研究者和开发商是要承受药效可能被高估的风险的。

由于预期效应规模的不确定性，最近许多试验都采用了 SSR。在 SSR 中，设定重估样本数量的上限是十分必要的。决定上限的因素不仅包括试验成本和可行性，还应该考虑 MCIC，因为采用检测极大样本量来检测临床无意义的差异是不道德的，也将会是很麻烦的。当样本量被预先计划有足够可信度来检测 MCID 时，传统成组序贯设计也是有效的，试验可以成功地提前终止。不论是哪种情况，MCIC 都是试验设计的关键点。

4 MCIC 和 MCID 的方法

有 3 个评价 MCIC 和 MCID 的代表性方法：基于分布的方法、基于锚的方法和基于意见的方法。

4.1 基于分布的方法

该方法是以比较同一终点的两个不同分布为基础的。对于两个分布，我们可以假设：

- （I）健康/正常或患病/不正常（亦即：功能正常/功能障碍人群）的分布；
- （II）治疗前或治疗后分布；
- （III）对照组或试验药物组分布。

对于（I），功能正常和功能障碍分布，把临床重要变化定义为一些与恢复正常功能相关联的东西。这样做当然很好地反映了临床医生的观点，但这种变化并不能说明偏离基线的变化幅度，也和 MCIC 没有关系。对于（II）治疗前和治疗后的分布，和（III）对照组和试验药物组的分布，已有人提出一些与测定效应量或标准误差有关的方法。Cohen's d 就是其中一个常用的方法。d 是效应量，即两个平均值的差与标准差之比。Cohen 提供了一个广泛接受的框架，用以解释 d，前提是 d 必须与分布面积和研究方法相关：0.20 表示弱效应，0.50 表

示中等效应，0.80 表示强效应。这些和两个互不重复的分布面积是相对应的： $d = 0.2$ 时面积为 14.7%， $d = 0.5$ 时为 33%， $d = 0.8$ 时为 47.4%。当我们对治疗前后的分布感兴趣时，这个常规框架可以被应用于 MCIC；当我们对对照组和试验药物组的分布感兴趣时，这个常规框架可以被应用于 MCID。

4.2 基于锚的方法

基于锚的方法比较的是试验组数值与标准组数值，后者最好是要具有普遍认同的重要性和已经明确了 MCIC。举一个例子，以疼痛等级数值 (Pain Intensity Numerical Rating Scale, PI-NRS) 作为衡量指标，并以 10 个临床试验的安慰剂数据作为基线来检测疼痛程度的 MCIC。患者的整体变化感受 (Patient global impression of change, PGIC) 作为标准结果，与 PI-NRS 密切相关。PGIC 分级中的“大的改善”和“极大改善”就被认定为 MCIC，并被用来确定 PI-NRS 的 MCIC。对应于这两个类别的 PGIC 的对 PI-NRS 基线的平均偏离 (大约降低 30%) 可以认为是 PI-NRS 的 MCIC。

4.3 基于意见的方法

该方法汇集了专家、患者和保健医生的意见来确定最小临床意义变化值。常见的做法是听取相关疾病领域中作为意见领袖的医生们的观点。如果临床试验的测试数值被应用于临床实践，医生就能使用这些测试结果来评价许多患者，从而对临床重要性的大小有更深刻的体会。

但在另一方面，即使某位医生在某个领域确实经验丰富，而且是意见领袖，也最好还是要征询更多的医生，因为意见往往是主观的。另外，仅仅选取一个地区、一家医院或是一个小的研究组的医生进行调查可能会得到有偏倚的结果。当以基于意见的方法得到的 MCID 被用于确定验证性研究的样本量时，很重要的一点是要确认监管的可接受程度。

5 试验结果阐释的临床意义

一旦确定了具有 MCIC 或 MCID，下一步就是如何解释试验结果能否表明该研究药物具有基于 MCIC 或 MCID 的临床重要效果。在这里，我们首先假设试验的初步分析已经表现出统计学意义，之后才会讨论药物作用的临床意义。

如果确定具有 MCIC，达到 MCIC 的受试者的百分比将成为终点。有时，这些受试者会被称作应答者。在一些疾病领域可能需要一个较高的受试者强效应百分比才能被认作具有临床重要性；但是在一些没有标准治疗的进行性疾病领域，一个超出测量误差的低百分比也是可以接受的。如果仅用百分比数值不能得到这样的解释，则可以将试验药物组和对照药物组的百分比差异同 MCID 作比较。

在确定具有 MCID 之后，临床重要性可以通过显示试验药物组和对照药物组的平均差大于 MCID 来得到证明。然而，关于治疗差异的点估计值或是置信区间 (CI) 的下

限或上限是否应被使用仍是具有争议的。建议可以用以下 4 点来描述一个试验药物的临床重要效果：

- 完全确定：MCID 小于 95%CI 的下限；
- 很可能：MCID 大于 95%CI 的下限，但是小于平均治疗差异的点估计值；
- 有可能：MCID 小于 95%CI 的上限，但是大于平均治疗差异的点估计值；
- 完全否定：MCID 大于 95%CI 的上限。

假定治疗差异具有统计学意义，我们认为显示点估计值大于 MCID 就可以证明具有临床重要效果。即使点估计值比 MCID 稍小一点，基于均值分布来评价平均治疗差异大于 MCID 的可能性也是很重要的。但是，仅当样本量有较高的 p 值以检测治疗差异大于 MCID 时，应用 MCID 进行评定才是可信的。否则，我们不能否定平均治疗差异的结果大于 MCID 可能是属于巧合。因此，在优效性试验的计划阶段就要讨论 MCID 是很重要的。

6 讨论和结论

在本文中，我们说明了 MCIC 和 MCID 的区别，以及在新药研发中的作用。此外，我们提出在临床研发中，将如何通过 MCIC 和 MCID 证明药品的临床重要效果。我们推荐在临床试验的筹划阶段即开始讨论临床的重要作用。有时，MCIC 和 MCID 会发生变化，因为在药品研发过程中，PoC 试验结果有可能显示出药物有新特性或标准治疗可能有所改进。所以，即使在建立 MCIC 和 MCID 后，研究者和开发商也应当对 MCIC 和 MCID 进行持续关注。

尽管本文只是集中关注了关于有效性的临床重要性，但评价安全性和风险效益比也是很有必要的。但在某些疾病领域如肿瘤，安全风险是很高的，仅有关于有效性的临床重要性评价是不够充分的，因为可接受的风险和风险效益比取决于患者个人。另外，当有效性的终点选定为存活时间或是无病存活时间，定义多久以延长期间的长短来判定是否具有临床重要效果也是很困难的，因为患者对生活质量的价值观不同。在这种情况下，药物经济学是评价药品价值的最好办法之一。也就是通过比较两种医药费用而进行评估的，一种是患者及其家人能够接受的使患者增加一年的存活或质量调节的存活所需的医疗费用，另一种则是治疗中使用新药所需的费用。

(王琰 翻译，梁蓓蓓 审校)

Kanae Togo, MSc, Nobushige Matsuoka, MSc, Satoshi Hashigaki, MSc, Keiji Imai, MSc, Takashi Moriya, MEM (Clinical Statistics, Pfizer Japan Inc, Tokyo, Japan)

本文摘译自：
药物信息协会 DIA 《Drug Information Journal》2011, 45 (6) : 805-801

欧洲透视：干细胞相关发明的专利授予

干细胞研究已经成为生物技术界一个革命性的领域，因为干细胞为以细胞为基础的治疗方法提供了新的机会，例如用于烧伤患者治疗的组织工程学，或者某些疾病，如老年痴呆症或帕金森病的治疗。

根据欧洲专利公约 (EPC) 的要求，针对干细胞相关的发明的专利性审查标准和针对其它发明的是一样的。然而，能否对有关人体胚胎干细胞的发明授予专利却引发了伦理道德的争议。

本文将概述相关法规以及欧洲专利委员会 (EPO) 扩大申诉委员会的判例法。

根据 EPC 第 52 条，欧洲专利权可授予任何技术领域具有革新性、开创性以及工业价值的任何发明。

EPC 第 53(a) 条和 EPC 实施条例第 28 条对于那些热衷于寻求获得有关干细胞发明的专利保护的人则具有特别的意义，因为根据上述法规，凡与道德相悖的发明都不能被授予专利权。

EPC 第 53 条规定的可专利性例外

根据 EPC 第 53 条，以下情况不能授予欧洲专利：

- 该发明在商业开发时与公共秩序或道德相悖，这类开发不仅仅因为违反了部分或所有缔约国的法律法规而被禁止。
- 各种动植物的变种，或者本质上系通过生物学方法而获得的动植物品种。这项条款对微生物学方法以及所延及的产品不适用。
- 针对人或动物身体的外科治疗方法，以及适用于人或动物身体的诊疗方法。这项条款不适用于产品，尤其是用于上述方法的物质和组分。

根据对应于 EPC 第 53(a) 条的 EPC 实施条例第 28 条规定，以下情况不能授予生物技术发明方面的欧洲专利：

- 克隆人类的方法。
- 改变人类生殖细胞遗传特性的方法。
- 人体胚胎干细胞用于工业或商业目的用途。
- 改变动物的遗传特性而易于导致动物受害却又不能给人类或动物带来任何实质医疗利益的方法，以及该方法所延及的动物。

EPC 实施条例第 28(c) 条：“人体胚胎干细胞用于工业或商业目的用途”——“干细胞”决议 (G 2/06 案例)

EPO 扩大申诉委员会在对 G 2/06 案例的决议中已经界定了 EPC 实施条例第 28(c) 条的适用范围，在此案例中威斯康星校友研究基金会提交了一项专利申请，其中包括如下权利要求：

“一种细胞培养，由灵长类胚胎干细胞组成，且①体外培养超过一年仍能继续增殖；②具有真核且其中所有染色体均呈现出灵长类所特有，并在经体外培养一年后不产生明显变异；③在培养期间，细胞维持有分化为内胚层、中胚层、外胚层组织的潜能；④当在纤维原细胞饲养层培养时则可以防止其分化。”（重点标记系由作者添加）

审查部驳回了该申请，因为按照申请中的描述，要取

得人体胚胎干细胞的培养，以人体胚胎干细胞作为起始原材料是必不可少的。使用人体胚胎作为用于生产工业化产品（亦即权利要求中的胚胎干细胞培养）的起始原材料，就构成了 EPC 实施条例第 28(c) 条所定义的为工业目的用途。基于申请者提起的上诉，这个问题就被提交至 EPO 的最高立法机构——扩大申诉委员会。

相应地，EPC 实施条例第 28(c) 条禁止授权那些直接指向人体胚胎干细胞培养的权利要求——如在专利说明书中所述——在专利申请日之前，只有用一种不可避免要破坏人体胚胎的方法才能够获得所述的培养，即使这种方法并不是权利要求中的一部分。之后的技术进步使得破坏人体细胞不再成为实现这一发明的必须过程，但这丝毫无助于该案的改变，因为 EPC 实施条例第 28(c) 条的适用必须按照申请日那时情况来考虑。

在 G 2/06 案例中，上诉人提出，“胚胎”一词在专利申请中的术语中是有特定含义的，也就是说根据医学领域的使用情况，是指 14 天或更老的胚胎。欧洲的一些国家在本国的法律中规定了胚胎这个术语的定义。例如德国胚胎保护法 (ESchG) 规定胚胎包括受精卵。然而，应该强调的是，“胚胎”一词在 EPC 中并没有定义，在欧盟生物技术指令 98/44/EC 中也没有定义，而该指令又是 EPC 中生物技术相关条款的立法基础。

上诉人又进一步争辩，在权利要求中并没有提出人体胚胎干细胞的用途。委员会声称，权利要求中的具体措辞并不相干，相反意图实施该发明才是最关键的问题。依据上诉人进一步提出没有宣称使用了人体胚胎干细胞。委员会称并非因为声明中准确的措辞而禁止专利申请，产品的开发才是关键的问题。如果将 EPC 实施条例第 28(c) 条的适用范围限定在申请人明确选择的权利要求范围内，则必将产生不希望的后果，因为只要对权利要求进行一些技巧性的措辞修饰，就能逃避对专利授权的禁止。

根据扩大申诉委员会的说法，在本案中，关于如何实施发明实现人体胚胎干细胞培养的说明只有使用（包括破坏）人体胚胎，因此上述发明落入了 EPC 实施条例第 28(c) 条禁止的范围。

总之，在对 G 2/06 的决议中，EPO 的最高立法机构已经就那些涉及必须破坏人体胚胎才能取得有关产物的干细胞相关发明的可专利性进行了裁定。EPO 扩大申诉委员会决定，根据 EPC 实施条例第 28(c) 条，此类发明的商业开发应被禁止。

然而，这个决定并不影响人干细胞的专利性，这些细胞可以通过其他途径得到，例如来自于成人干细胞。

（王琰 翻译，黄彬 审校）

Dr. Aslihan Akkar Pharmacist and German Patent Attorney at Henkel, Breuer Partner in Munich, Germany.

本文摘译自：
药物信息协会 DIA 《Global Forum》2011, 3 (6) : 18-19

合作与创新：共同的使命



2012年5月21日，国家食品药品监督管理局局长尹力出席第四届药物信息协会（DIA）中国年会开幕式并致辞。

尹力局长指出，近年来，全球化、信息化快速发展，药品不仅与公众身体健康和生命安全密切相关，而且与国民经济和社会发展密切相关，药品领域的合作与创新越来越重要。中国药品监管部门十分重视、致力推动医药领域的合作与创新。多年来，在坚持加强药品安全监管，完善药品生产供应体系的

同时，积极开展与世界各国和地区的战略合作，密切保持与各国际组织或地区组织的联系，在促进医药经济健康发展，提高社会公众健康水平方面做了大量工作，取得了明显成效。主要表现在药品安全监管能力不断提高；公众用药需求得到较好的满足；医药经济实现了持续快速发展。广泛加强合作，致力推进创新，是抓住机遇、应对风险、解决问题、实现发展的必然选择。中国药品监管部门希望同世界各国同仁共同努力，实现四个美好愿景。

第一是提高能力，应对药品安全风险。

中国药品监管部门将提高监管能力作为不懈的追求，未来几年中，将努力做好加快实施电子监管、全面推行新版药品GMP、努力提高技术能力三方面的工作。

第二是推动创新，提升药品安全保障水平。

中国药品监管部门充分发挥加强政策引导、加强药品研制管理和强化标准引导的作用，加快药品研发创新，促进药品质量提高。

第三是加强合作，共同维护公众用药权益。

伴随全球化进程，药品安全已经不是一时一地的问题，中国药品监管部门同其他国家、国际组织以及民间机构一道，为共同保障药品安全，维护公众用药权益而努力。

国家食品药品监督管理局将进一步完善监管制度和规则，提高监管标准和技术水平。继续深入开展药物研发技术、药品监管经验、人才培养等方面的交流，引进国外高端检验检测、监测评价的技术方法和设施设备。支持引导国内医药企业参与国际市场竞争，接受国际认证检查。

第四是实现共赢，推动医药产业可持续发展。

中国药品监管部门将配合产业发展政策，加快制定和实施扶优汰劣、促进产业集中的监管政策，健全市场退出机制，引导产业增强核心竞争力。中国药品监管部门愿意同世界各国同仁一起，在实现自身发展的同时，推动中国乃至世界医药产业的可持续发展。

全球研发客畅议“合”为贵



苏岭



丁健



王劲松



蒋皓媛



李革



杨青

论坛主持：苏岭（DIA 候任主席、北京诺华制药有限公司大中国区药品开发部高级副总裁）

论坛嘉宾：丁健（中国工程院院士、中国科学院上海药物研究所所长），王劲松（赛诺菲中国研发总裁及亚太区转化科学负责人），蒋皓媛（江苏恒瑞医药股份有限公司医学执行总监），李革（无锡药明康德董事会主席兼首席执行官），杨青（阿斯利康全球研发、亚洲及新兴市场研发总裁）

与日益严格的监管环境、逐渐升高的研发成本、不断上升的对药品疗效和安全性的期望相比，世界范围内新药产出率越来越低，新分子实体出现也越来越慢。如何缓解这一矛盾是摆在所有制药企业面前的课题。那么，怎样的合作才能产生加成作用？合作是不是要门当户对？合作者之间如何找到双赢点？如何进行医药合作中风险分担？

合作真谛

主持人：人与人之间或者群体之间为了共同的目标而

进行的互相协调的联合行动，我们称之为合作。合作双方既具有一定的共同目标，同时也是潜在竞争者，在这种情况下如何协调步调？要想获得双赢，需要具备什么基本条件？

李革：我的看法是，所谓双赢就是：签合同之前大家高兴，签完合同之后大家还高兴。

要想达到双赢，最基本的前提是互相信任。在制药行业，要想获取合作方的信任，一个很重要的因素就是需要有相当的能力，如果要开展大规模的合作，就需要有相当

的规模。过去十几年里，药明康德花了很大力气做规模，在签合同之前给合作伙伴以相应的保证，我们希望合作能使合作伙伴高兴。

杨青：第一，本土研究机构与国外制药企业合作时，除了双方建立信任之外，还需要在跨文化交流上有所投入；第二，合作双方间要找到很好的契合点。

丁健：合作的前提是双方都有需求。世界对中国就有很大的需求。从医药市场规模来讲，中国已经成为世界第三大医药市场；从新药创制能力上来说，中国新药创制能力已经与世界日益接轨。中国对于世界也有很大的需求。中国在医药研发方面虽然发展很快，但是积累很少，资金投资也不够，而通过合作，无疑可以提高中国的新药研发水平。

主持人：在有共同目标的基础上，合作伙伴的挑选标准如何？是否必须门当户对？

李革：不一定要门当户对，要看双方的能力是不是互补。

王劲松：第一，要看合作双方在战略层面上是否互补；第二，在技术上要有互补性和协同性。

主持人：过去一段时间，国内一些研究单位与其他企业建立了战略联盟或平台以开展项目合作。在这一层面如何定位共赢？你希望如何促进这种双赢？

丁健：回国 20 年，我越来越体会到“没有合作就没有创新”的道理。以中国科学院上海药物研究所来讲，目前该研究所把合作放到非常高的层面去考虑。对于合作，我们存在一个认识过程：一开始比较被动，后来逐步变成双方互动；合作形式也发生了变化，从具体的某个项目发展到战略层面的合作。通过合作，既增加了彼此间的信任，也推动了双方在其他领域的合作。

蒋皓媛：恒瑞跟很多院校进行过合作，我们有很多跟研发单位共同开发新药最后推向市场的成功案例。新药创新涉及方方面面，国内企业一般在人力、物力上有所欠缺，而找到合作伙伴则能实现共赢。

双赢诉求

主持人：通过合作，研究单位建立起相关研发能力，并通过了各种认证，对于研究单位来说这是好事。但如果合作方是企业，企业为什么要用这些资源和能力培养其他人的能力？另外，怎样挖掘合作双方长期的合作关系，双赢的意义在哪里？

李革：对于企业来说，建立能力需要花钱，企业需要预先估计投资方向是否准确，将来是否有这个需求。以药明康德为例，企业每年在固定资产能力投入上都有六七千万美金。

杨青：第一，合作需要短期和长期的均衡，对我们来说，有些项目必须是长期的，无论是技术、关系和双方信任上的合作等；第二，制药是一个多部门、多学科合作的过程，要把新药做好，不能单靠一个公司、一个团队，我们希望合作共赢；第三，只有通过合作，形成新的良性系统，才能总体提升效率。

王劲松：双赢体现在多个方面，金钱肯定是其中一个很重要的方面，能否进行合作，在很大程度上取决于双方是不是投入？投入是兴趣、资源、组织性还有结构框架性

的合作。举一个例子，赛诺菲和上海工程院合作的抗肿瘤项目是合作框架下的成果，其中不仅有项目上的合作，更主要的是长期的人才培养，包括建立年轻学者奖励基金等。

主持人：当前国内企业对外合作中应该如何找契合点？

蒋皓媛：合作当中最重要的就是取长补短。作为民族企业，我们首先考虑的是慎重地选择合作契机点。恒瑞目前大多是自主研发，当然也在寻求跟国外大企业的合作机会，也有很多国外大企业找我们谈战略合作的意向。在合作中，我们也想到了企业的责任感，即如何造福中国老百姓。

杨青：以阿斯利康跟和记黄埔共同开发的例子来看，由和记黄埔先在中国开发，让我们以最快的速度往前推进，在这个过程中，双方起到了很好的伙伴作用。

中国机会

主持人：对于一些过往失败率比较高的疾病治疗药物的转让，国内企业如何抉择？是否有人认为国内企业得到的还不是最好的东西？如何分担风险？

蒋皓媛：首先，我们要非常慎重地去选择开发，有一些是有必要的开发，有一些则可以放在后面看其发展前景。国内企业的研发能力或者财力还不足以跟国际大企业相媲美，这一点在选择靶点或者适应证的时候会有所考虑。我们要选择好的合作项目，在合作中双方可以互利互惠，并对企业成长非常有利。

李革：我想没有企业会乱花钱。医药行业是与知识、经验相关的行业，没有多少药可以一次成功，成功的过程取决于知识和经验对化合物的判断，每个人的判断可能不完全一样，而且每个人的判断基础也可能不一样，但是肯定没有人判断引进化合物的基础是“我想乱花钱”。

丁健：最好的新药，国外肯定不会给你，他们会自己来做。处于创新前沿的药比较少，大公司的量相对比较多，策略也在改变，大公司让你来做，成功了的话他再一起来做。这对于国内企业来说无疑也是双赢的模式。国内企业可以从这一过程中得到经验、提高能力，一旦成功，还可以带来巨大收益，关键是合同怎么定。

主持人：市场是研发的强大驱动力，如果科学家与投资者对某个项目的判断方向不一致，例如从科学、医学以及对病人负责角度来说应该是应该做的事情，但商业上并不赚钱，这种情况如何解决？

丁健：我觉得这跟整个定位有关系。现在的科研机构越来越考虑到市场需求。确实会存在一些病人需要而不赚钱的药物，我们在药物所成立了世界卫生组织第一个新药研究中心，主要是研发被忽视的疾病。

主持人：在与新兴市场的合作中，中国与其他国家有何不同？

杨青：其他新兴市场国家与中国有相同点，即需求很大，市场成长很快。当然，中国也有自己的特点：第一，中国对创新药研发和基础投入相当大；第二，以中国为主的研发外包飞速发展，为整个研发生态系统提供了独特的视角。

摘自《医药经济报》

中国药学会圆满完成世界卫生组织项目 “国家药品应急体系建设研究”

中国药学会承担的2010—2011年中国和世界卫生组织卫生合作项目——“国家药品应急体系建设研究”课题总结报告会于2012年4月27日在北京艾维克酒店圆满召开。

报告会由项目负责人、中国药学会副理事长李少丽主持，中国药学会秘书长丁丽霞出席会议并致辞。世界卫生组织驻中国代表处卫生政策和卫生系统研究组负责人裴珊睿女士、卫生系统研究组项目主管黄宝斌先生等世卫组织官员，课题组有关专家和课题管理办公室成员出席会议。中国药科大学李洪超博士、第二军医大学储文功教授代表课题组做了“国家药品应急体系建设研究”总结报告和“国家药品应急体系建设模拟仿真研究”专题报告。

本课题是中国药学会近年来的重点研究项目之一。这项研究对于加强中国的应急救援保障能力，构建全面的国家卫生应急体系均具有重要的理论价值和现实意义。学会对此项研究非常重视，桑国卫理事长亲自担当项目专家指导委员会主任委员，李少丽副理事长任项目负责人，组建了以北京大学光华管理学院、中国药科大学、第二军医大学、复旦大学、上海交通大学、青海省人民医院、上药和北药集团为核心的研究团队。这是目前国内研究药品应急体系方面一支权威的专家队伍。

李少丽副理事长介绍，根据世卫组织APW项目管理要求，此课题分为“我国药品应急保障工作现状和问题分析及相关国际经验的借鉴”、“建立适合中国国情的国家药品应急体系建设的基本框架”、“国家药品应急体系的模拟运行及评估”三个阶段，分别从现状调研、体系建设、模拟运行三个方面依次进行研究。从2010年

1月课题启动以来，在世卫组织的大力支持下，在专家组成员的辛勤努力下，项目定义的所有研究任务和预期指标均按时完成。

此课题在对我国药品应急保障工作进行了深入调研和科学分析的基础上，进一步完善了我国药品应急体系建设的框架，提出了法律、资金、信息、能力四个保障平台的建设方案，并在上海张江地区开展了模拟仿真研究。这是国家药品应急体系建设研究在实操层面的一个创新点，从可操作层面提出了着力构建我国国家药品应急体系的政策性建议，并提供了理论和实证基础。研究报告得到了世界卫生组织驻中国代表处及与会专家的充分肯定与认可。

裴珊睿提到：中国药学会出色地完成了“国家药品应急体系建设研究”任务，专家们付出了辛勤劳动。研究结果对构建中国药品应急体系，以及灾难救助中药品供应保障具有深远的意义，对中国药学会及研究团队的努力表示衷心的感谢！

会议专家建议，应将国家药品应急体系建设模拟仿真研究进一步推广，以目前拥有的权威研究团队为核心，把我国药品应急体系建设的研究继续深入，继续为我国药品应急体系建设贡献力量。

丁丽霞秘书长指出，希望全体专家能够继续发挥专业优势，借助学会的平台，继续积极参加政府辅助决策研究工作，为国家医改、医药产业发展的决策支持做出新的、更大的贡献。也希望中国药学会和世界卫生组织在此课题研究的良好基础上，在国家医药战略、产业政策、基本药物制度和安全合理用药等学会的优势领域继续加强合作。



TNF- α 阻断剂易引发军团菌和李斯特菌感染的风险警告

美国食品药品监督管理局 (FDA) 2011 年 9 月 7 日发布 TNF- α 阻断剂安全性信息通告：已更新所有类别的肿瘤坏死因子 - α (TNF- α) 阻断剂说明书黑框警告信息，增加了患者感染军团菌和李斯特菌的风险。并且，除所有 TNF- α 阻断剂的说明书中的 [黑框警告] 部分外，[警告及注意] 项目也已进行了修订，以保证说明书中所有风险信息一致。

FDA 同时也发布与 TNF- α 阻断剂安全性信息相关的数据综述 (Data Summary)，数据综述信息显示：FDA 已对 TNF- α 阻断剂治疗患者的感染病例进行了回顾性的评价。FDA 在 TNF- α 阻断剂治疗患者中发现军团菌肺炎病例，根据不良事件报告系统 (AERS) 数据库检索显示，1999 年至 2010 年间有 80 例患者接受英利昔单抗、阿达木单抗、依那西普和戈利木单抗治疗后出现军团菌肺炎的报告。患者年龄中位值为 56 岁 (25 岁至 85 岁)。在系列病例中，TNF- α 阻断剂治疗的最常见适应证是类风湿关节炎 (65%)。在军团菌肺炎发病之前，TNF- α 阻断剂给药的持续时间中位数为 10.4 个月 (<1 至 73 个月)。在 80 例患者中，30 名患者的报告提供了有关军团菌感染的实验室确诊信息。大部分患者随时接受甲氨蝶呤、皮质激素或这两种联合用药的治疗。系列病例中，共有 14 人死亡。

从英格兰医学文献中检索出 23 名患者用 TNF- α 阻断剂治疗风湿性疾病、炎性肠道疾病、牛皮癣后出现军团菌肺炎的病例报告。这 23 名患者的年龄在 26 岁至 71 岁之间。TNF- α 阻断剂给药方案包括英利昔单抗、阿达木单抗、依那西普。22 名患者伴随免疫抑制剂 (最常用甲氨蝶呤和 / 或皮质激素) 的治疗。4 名患者出现需要人工呼吸的严重肺炎，有 5 名患者在医院的重症监护病房接受治疗。在 23 名患者中，3 人死亡。1 名患者因 TNF- α 阻断剂再次引发军团菌肺炎的二次发作。

FDA 也已收到 TNF- α 阻断剂治疗患者中李斯特菌致严重感染的不良事件报告。从医学文献中检索出 TNF- α 阻断剂治疗的患者出现李斯特菌感染的 26 个发表案例，包括脑膜炎、菌血症、眼内炎和败血症。其中报告出 7 人死亡。在多数报告中指出，患者也伴随免疫抑制剂的治疗。此外，FDA 在实验室确诊感染数据的审评中，已识别出发生在上市前 II 期和 III 期临床试验及上市后监测中的李斯特菌致命感染。

严重、甚至致命的感染是 TNF- α 阻断剂的已知风险。这些感染会累及身体多个器官、系统和部位，导致诱发于细菌、分枝杆菌 (如肺结核)、真菌 (如组织胞浆菌病、曲霉病、念珠菌病、球孢子菌病、芽生菌病、肺囊虫病)、病毒 (如乙肝) 和其他条件致病菌 (生物体在健康人群中通常不致病，但在免疫系统 (抵抗力) 减弱的人中可引发重大疾病)。

近来，FDA 综述了使用 TNF- α 阻断剂治疗过程中发生感染的病例情况，将军团菌和李斯特菌感染添加到

TNF- α 阻断剂药品标签中，将为专业医护人员提供更多有关在 TNF- α 阻断剂治疗的患者中致病菌易引发严重感染的信息。

对于专业医护人员来说，了解新的标签变更是至关重要的。

FDA 提醒患者

- TNF- α 阻断剂会降低人体免疫系统抵御感染的能力。
- 如您正在治疗感染或者有感染持续复发，请告知您的专业医护人员。
- 请认真阅读 TNF- α 阻断剂的用药指南。
- 如对 TNF- α 阻断剂有疑问，请联系您的专业医护人员。

FDA 提醒医护人员

- 使用 TNF- α 阻断剂治疗的患者身体发生多器官、系统和部位的严重感染风险的增加，可因细菌、分枝杆菌、真菌、病毒、寄生虫和其他条件致病菌感染而需住院治疗甚至致死。
- 军团菌和李斯特菌作为病原体均已增加至所有 TNF- α 阻断剂说明书的黑框警告信息中。
- 慢性或复发性感染患者以及易感染患者在初始治疗之前，应审慎权衡 TNF- α 阻断剂的风险和收益。
- 65 岁以上服用免疫抑制剂的患者，发生身体感染的机会更大。
- 应在 TNF- α 阻断剂治疗前以及在治疗期间定期地评估患者肺结核活动性和对潜伏情况进行检测。
- 应密切观察使用 TNF- α 阻断剂的患者出现严重感染的迹象和症状。
- 针对因侵入性真菌感染而导致的严重系统疾病患者，应考虑使用传统抗真菌疗法。
- 专业医护人员应提醒患者认真阅读 TNF- α 阻断剂用药指南。

发布的信息还显示：目前有 5 个 TNF- α 阻断剂在美国上市，分别是：Remicade (英夫利昔单抗) 于 1998 年 8 月获准上市，Enbrel (依那西普) 于 1998 年 11 月，Humira (阿达木单抗) 于 2002 年 12 月，Cimzia (塞妥珠单抗) 于 2008 年 4 月，Simponi (戈利木单抗) 于 2009 年 4 月获得 FDA 批准。

上文所述产品，部分已在我国临床使用，其中 Remicade (英夫利昔单抗)、由瑞士 Cilag AG 公司生产，2006 年批准进口；Enbrel (依那西普) 由德国 Boehringer Ingelheim Pharma KG 公司生产，2010 年批准进口；Humira (阿达木单抗) 由 Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG 公司生产，2010 年批准进口。

(董江萍 翻译，王坚成 审校)



中国药学会优秀青年临床药师赴美培训项目汇报会

中国药学会优秀青年临床药师海外培训项目已于2012年7月6日顺利完成，6名学员如期归国。

2012年9月9日，我会将在北京召开“中国药学会优秀青年临床药师赴美培训项目汇报会”，由第一期赴美培训的6名学员介绍美国临床药学的服务理念和工作实践，汇报学习心得：

美国临床药师的工作内容及模式	李茵
美国伊利诺伊州大学医学中心临床药师工作纪实	马春来
美国伊利诺伊州大学医学中心药师主导的抗血栓门诊	李琴
为未来打造实力：美国临床药师处方权浅谈	朱曼
美国临床药学教育与临床药师培养简介	刘治军
“以病人为中心”——医务工作者应追求的共同目标	谢铮铮

会议还将邀请美国培训基地的专家、国内临床药学实践及高等教育专家，就临床药师的培养与教育等话题现场进行交流与分享。欢迎国内临床药学领域的专家学者、广大药师同仁及各界关注与支持本项目的人士积极参与，共同为临床药师海外培训项目的长期健康发展创造条件和基础。

中国药学会国际交流项目

2012年9-12月

第四届亚洲阿登制药技术研讨会

2012年9月20-21日

四川省成都市

医学救援药学保障国际研讨会

2012年9月27-28日

重庆市

2012世界药学联合会百年庆典

2012年10月3-8日

荷兰 阿姆斯特丹

第22届日本医疗药学会年会

2012年10月27-28日

日本 新潟

第47届美国卫生系统药师协会年中会议

2012年12月2-6日

美国 拉斯维加斯

希望参与上述活动的药学同仁请与中国药学会国际交流部联系
联系人：张子焯 姜德春 电话：010-58699280-815
E-mail: sinopharmacy_iad@yeah.net

第15届中国药学会—— 施维雅青年药物化学奖评审结果

2012年6月6日上午，第15届中国药学会—施维雅青年药物化学奖评审会议在北京大学天然药物及仿生药物国家重点实验室召开，张礼和院士主持会议。各位评委通过认真审阅18名候选人推评资料、评议并民主投票，推评出拟获奖人员名单上报法国施维雅研究院，最后确认第15届中国药学会—施维雅青年药物化学奖获得者是：

熊 兵 (中国科学院上海药物研究所)

朱永强 (南京医科大学药学院)

蒋先兴 (兰州大学基础医学院)

高 昊 (暨南大学药学院)

肖志艳 (中国医学科学院药物研究所)

第十一届全国青年药学工作者最新 科研成果交流会获奖名单

由中国药学会主办、浙江中医药大学药学院承办、江苏豪森药业股份有限公司协办的第十一届全国青年药学工作者最新科研成果交流会，2012年6月21日至22日在浙江省杭州市召开。本届会议经过中国药学会组织专家评审，评选出20名获奖者，中国医学科学院药物研究所孔建强、全军中医药研究所鄢丹获优秀论文一等奖，沈阳药科大学制药工程学院刘丹等5人获优秀论文二等奖，天津大学化工学院邓联东等13人获优秀论文三等奖。名单如下：

一等奖 (2名)

孔建强 鄢 丹

二等奖 (5名)

刘 丹 杨金玲 陈成军 诸佳珍 谢 萌

三等奖 (13名)

邓联东 甘 莉 史卫忠 李德海 吴 霞 张颖杰 张嫚丽 陈彦佐 胡蓉蓉
铁 璐 谢兰桂 缪震元 薛小燕