### 香山科学会议综述

全球新药频出的黄金时段已经过去,新药研发难度日渐加大,究其原因是人们对药物作用靶标的成药 性还缺乏深入的认识。

# GPCR 引领新药研发

当前国际新药研发进入低谷, 但全球 20 种最畅销的 12 种药物都是以 GPCR(G 蛋白偶联受体)为作用靶标的,每年的销售 总额高达 2000 亿美元。日前,出席以 "GPCR 与重大疾病——研究与应用"为主 题的第413次香山科学会议的专家认为,虽 然其他药物作用靶标问题频出,但以 GPCR 为靶标的药物研发却一枝独秀,引领着全球 新药研发事业。

#### 最重要的药物作用靶标库

GPCR 是一个庞大的跨膜蛋白受体家 族,目前已经发现800多个成员。GPCR广 泛参与感知、生殖、发育、生长、神经和精神 等多种生命活动以及内分泌以及代谢等多 种生理过程;同时,与糖尿病、心脏病、肿瘤、 免疫和感染性疾病、神经与精神疾病等重要 疾病的发生、发展及治疗密切相关。基于 GPCR 在生理病理过程中的重要生物作用, 这一蛋白家族也是目前最重要的药物作用 靶标库,超过50%的临床用药物以及正在研 发中的药物都作用于 GPCR。

会议执行主席、同济大学裴钢院士说, GPCR的研究已成为现代生物学,尤其是转 化医学研究的热点和前沿领域。中国老一辈 科学家曾在 GPCR 的生物学、药理学及其 新药研发方面作出重要贡献,陆续回国的中 青年科学家近年来也在 GPCR 研究上取得 了众多令人瞩目的成就, 为我国全面开展 GPCR 与重大疾病关系基础研究以及新药 研发奠定了良好的基础,但仍有许多关键科 学问题亟待解决。

会议执行主席、北京大学肖瑞平教授认 为,GPCR 是目前最为成功的药物靶标来 源,40%~50%的临床用药都作用于 GPCR 及其信号传道通路,曾先后有9次诺贝尔奖



授予了 GPCR 领域的重要科学发现。但目 前我们对 GPCR 的结构与功能、信号通路 及其调控机制等的了解还十分有限,仍有一 半以上的 GPCR 为配体未知的孤儿受体, 其生物学功能仍不明确,因此,发现这些受 体的内源性配体,鉴定它们在生理病理条件 下的生物学功能,对药物靶标的发现和新药 开发意义重大。

#### 带来前所未有的机遇

会议执行主席、中国科学院上海药物研究所蒋华良研究员说:"GPCR是药物研发 的'常青藤'靶标,将催生新一代药物研发的

策略、方法和技术,也给生命科学、化学等的 创新发展带来了前所未有的机遇,GPCR是 改变目前新药研发窘境的切人点。

会议执行主席、华东师范大学刘明耀教 授主要研究 GPCR 在肿瘤发生、发展和转 移中的作用,以期能为肿瘤的基础研究提供 理论支持并最终找到防治肿瘤的新药靶标 刘明耀说, GPCR 是细胞外信息向细胞内传 递过程中的重要中间体,发挥着十分重要的 作用,GPCR参与了大部分的生理和病理过 程。研究发现,GPCR在癌症的发生和转移 中起到关键作用,这将有望帮助研究人员最 终鉴定出防治肿瘤生长和肿瘤复发的新药。

华中科技大学同济医学院汪道文教授

介绍,GPCR 在心血管疾病的发生发展过程 中发挥着重要的作用,如肽类受体在心脏、 血管和肾脏的发育,心血管稳态调节和心血 管疾病中有重要影响,直接参与炎症和血管 内皮以及心血管重构等。通过研究和阐明 GPCR 多态性与心血管疾病的关系,对于开 发新的心血管病治疗药物和实现个体化治 疗,提高我国心血管病防治水平有着积极的

北京大学深圳研究生院许晓春教授认 为,GPCR代表着理想的新药筛选靶点,其筛 选策略是:利用现有的成功药物靶点寻找更有 效、更理想的药物;利用现在已经开发并确定 功能,但尚未有药物开发的 GPCR 受体;利用 通过基因组学确定的孤儿 GPCR 受体,通过 寻找其内源性配体来开发新药

蒋华良强调,全球新药频出的黄金时段 已经过去,新药研发难度日渐加大,究其原 因则是人们对药物作用靶标的成药性还缺 乏深人的认识,即在没有充分认识药物作用 靶标的生理、病理和病理功能及其调控规律 的情况下,就仓促开展新药研发。针对 GPCR的药物研发具有广阔的天地,GPCR 过去是,现在是,今后还将是新药研发的最 好的靶标。

与会专家指出、GPCR 的结构解析乃是 当今蛋白质科学研究领域最关键的重大科 学问题之一,它们结构的解析不但是挑战性 的蛋白质科学的难题,更是新药设计的迫切 需求。GPCR 的结构是揭示信号跨膜传导机 制最重要的突破,它的影响将遍及整个细胞 生物学与药物开发领域。GPCR 结构的解 析、孤儿受体的功能研究及在此基础上的新 配体发现研究,不但有利于解决重大生命科 学问题,而且与人类健康、生物医药产业发 展密切相关,是生物医学基础研究、转化研 究以及创新药物发现的重大前沿领域。

由于缺乏对知识产权的保护意识,很 多从事新产品研发的医药企业不得不丧 失自主知识产权,2006~2007年,仅在上 海张江药谷就有 20-30 个新药被外资后 期介人,中国人自主研发的中药不得不改 姓"洋"。知识产权优势已经成为未来中国 生物医药企业的核心竞争力。医药企业如 何实现知识产权的利益最大化? 策略上要 注意以下九点。

第一,建立健全知识产权管理机构与制

要根据知识产权法律、法规,制定符合 本企业发展战略和实际情况的知识产权 管理制度。规章制度的内容应包括知识产 权的类别、权属确定与分享、管理体系与 办法、保护方式方法与措施、违规责任等。 依法规范、管理与保护科技创新成果,把 知识产权管理纳入企业管理的总体框架, 做到知识产权研发关注布局策划、申请关 注质量审查、授权关注保护范围、管理关 注资产整合、采购关注侵权/担保、营销 关注风险控制。

第二,善打专利牌,做好企业专利的开 发、国内外申请和管理工作。

知识产权中的发明专利权对于高新技 术企业尤为重要,企业家"玩"专利牌的意识 和策略必须超前,对于企业已开发出来的新 药,一定要及时申请和获取本国专利和国际 专利。目前,在我国 1 万余件药品专利中, 80%为国外研究机构和企业所有,其中又有 90%以上为发明专利,而我国企业生产的化 学药品97%为仿制。为此,医药企业要充分 重视自身的新药创新研究与开发活动,用 好、用活、用足国家鼓励医药卫生科技创新 的政策,做好国内外专利申请和风险管理工

第三,建立对发明人的激励机制。

我国鼓励科研发明的激励机制有待改 进,例如,尽管我国专利法规定职务发明人 享有专利收入的分配权力,然而实践中因缺 乏具体的操作办法,却往往享受不到应得的 各种激励。因此,国家层面应继续完善相关 法律、法规和政策,允许雇主优先选择实施 雇员非职务发明专利,规范公共机构职务发 明人的补偿和奖励制度,制定专门的补充性 法规,细化国有和政府资助的研究机构的职 务发明人补偿和收入分配办法,落实对发明 人的激励机制。

第四,利用工业设计保护药品的外包装 和外观形状

工业设计在我国专利法中被称为外观 设计,它主要对商品的图案、形状、色彩的新 设计进行保护。我国一些医药企业为了防止 他人仿冒自己的药品,纷纷把自己生产的药 品的外观形状和外包装图案申请外观设计 专利,以此来加强对药品的保护力度。例如, 给孩子服用的药片压制成小白兔形状,使用 表现童趣的药品包装图案等,并通过申请外 观设计专利达到保护目的。外观设计专利的 保护期限是十年,过了这一期限,还可以通 过版权来保护药品的外包装图案。

第五,重视对商标的国际注册,严防假

按《TRIPS协议》的要求,修改后的我国 商标法扩大了商标权的客体,例如,增加了

包括三维商标、颜色商标等视觉商标注册的 企业应重视应用这些新规定,做到宽注册、广注册和多样 化注册,为开拓国际市场作好风险防范准备。我国医药企业应及 时针对产品出口方向,有重点地选择若干国家,及时做好国际商 标注册,必要时进行全球注册。

第六,重视对药品驰名商标的保护

驰名商标知名度高, 而且拥有驰名商标的企业规模一般较 大,因此,对它的保护有别于普通注册商标。一般说来,对驰名商 标的扩大保护主要体现在以下几个方面:其一,我国是《保护工 业产权巴黎公约》成员国,对公约其他成员国虽未在我国申请注 册、但经商标局认定为驰名商标的商标,应予以保护,即对抄袭、 抢注的申请予以驳回,对擅自使用驰名商标的予以禁止。其二 对具有独创性的驰名商标可给予跨商品类别保护。其三,对于商 标局认定的驰名商标,自认定之日起,他人将与该驰名商标相同 或者近似的文字作为企业名称的一部分使用,且可能引起公众

误认的,工商行政管理机关不予核准登记。 第七,重视对中药材原产地、地理标志的保护

中国近年已向全世界约 170 个国家和地区出口中药产品 其中,绝大部分都是低附加值的中药提取物和原材料。为防范劣 质中药毁了中医药美誉,重视对中药材原产地、地理标志的保护 是必要的。原产地保护制度是一项与国际接轨的知识产权保护 制度,既是民族经济文化遗产保护制度,也是国家名优特产品质 量与信誉保证制度。《TRIPS协议》还增加了对地理标志的保护, 地理标志是表明产品原产于某成员国境内某一地区,而该产品 的特有质量、信誉或其他特征。善用地理标志保护制度对于我国 中药材产品的知识产权保护具有重要意义。

第八,利用版权保护药品说明书和药品广告

医药市场上,对药品说明书和药品用语的仿冒现象也时有 发生,因此,通过法律手段对其进行保护也十分必要。药品说明 书的内容包括:药品名称、主要成分、药理作用、毒副反应、用法 用量、禁忌、商标及批准文号等项目,是经卫生行政部门批准的 法定文书。为了获得著作权法的有效保护,药品说明书的撰写应 当在保证科学规范的前提下,做到独具一格,这样既可以防止别 人的抄袭,也避免了抄袭他人药品说明书的嫌疑。另外,作为药 品说明书的纸张颜色、图案、布局及其他设计,也受著作权的保

第九,管理、保护企业医药商业秘密。

医药企业的商业秘密主要是有关药品研制开发有关内容, 包括试验数据,以及医药企业的营销状况等。商业秘密管理主要 涉及企业档案和人事管理两个方面。首先,要制订企业保密规划 规则,订立商业秘密的保密范围,订立企业内部对文件、资料、数 据、配方的管理办法。其次,要防止人为因素造成的损失,需在制 订企业保密规定的基础上与员工订立保密协议。最后,要加强某 些特殊领域的管理工作,对涉及本企业商业秘密的关键部门及 人员,更应有符合人性而严格的管理措施。

总之,在全球经济一体化的进程中,医药行业知识产权保护 工作显得越发重要。在新医改的背景下,医药企业不仅要守护好 已有的知识财富,而且要用好、用活、用足国家鼓励医药科技创 新政策,逐步参与医药行业国际竞争。借鉴国外医药企业知识产 权管理工作的成功经验,将国际上共同遵守的知识产权的规则 和有效的策略、方法、标准和技术,纳入医药企业组织管理战略 之中,是国内医药企业迎接新的挑战,促进技术创新能力的提高 和经济发展方式的转变所必不可少的。

# 抗体药产业遭遇瓶颈

未来5年,中国抗体药市场规模将达到 50亿元到100亿元。蛋糕虽大,要分得一块 却也着实不易。开发周期长等问题,使得企 业人士希望政府尽量明确具体法规,或者在 政策上"松绑"。

### 耗时烧钱的抗体药

目前,全球抗体药物市场已进入快速 发展阶段,其中单克隆抗体药物全球销售 额已超过 400 亿美元,并以每年超过 20% 的速度快速增长。在迎来难得市场机遇的 同时,国内抗体药企也面临诸多挑战。

近日,在第十五届国际生物医药产业论 坛上,与会专家认为,产品开发是首要问题, 特别是在开发周期上存在困难

在企业看来, 法律法规不够明确具体, 有时企业的认识与监管部门存在一定偏差, 造成企业好不容易把试验做完报到药监部 门,却往往被打回来做补充试验,甚至推倒 重做,白白耗掉时间。

制药企业迫切希望政府能使法规尽量 明确具体,给企业更多指导或者在政策上

国家中医药管理局职业技能鉴定指导 中心职业技能鉴定处主任医师邸峰解释:对 企业的具体品种,政府肯定不如企业了解得 细致透彻,因此,政府只能作出一些相对宏 观和基本的规定,然后根据企业报批的情况 再作具体分析和处理

由于其复杂性,抗体生物药研发对时间 和资金消耗非常巨大。她认为,企业出于加 快进度节约成本的考虑,会倾向于减少前期 试验项目。

邸峰建议,企业应尽量在前期把功课做 足,这样在总体上反而会节省时间,也减少 资金消耗。

百泰生物药业有限公司(下称百泰生 物)副总经理何丽华坦言,资金实力肯定 是一个问题。近些年,国内抗体药领域 '看上去不缺钱,但真正缺的是有耐心的 钱"

中美奥达生物技术(北京)有限公司生 产总裁孙雷博士也认为,国内的资金还不是 很成熟,投资缺乏耐心。孙雷说:"抗体药研 发周期往往很长,而国内投资商对短期回报 的需求还是很强的,还没发展出真正意义上 的风险投资。

### 不逃避,不孤立

如何帮助企业解决开发周期长等困难? 与会者认为,政府应改进管理方式。

邸峰也认为,政府应该创造更多的渠 道和方式方法来提高服务水平,特别是加 强与企业的沟通,不应该回避目前出现的

邸峰非常理解企业面临的困难,并多次 强调沟通的作用。政府与企业之间加强沟通 有助于企业准确把握法律法规, 少走弯路。 此外,也有助于政府作出适当调整。

孙雷认为,政府和企业应该沟通合作, 共同努力提高药品质量。一方面,当企业难 以达到政府制定的标准时,政府应该积极引 导帮助企业去达到要求,而不是直接"判死 刑",不逃避帮助和监督企业解决问题的责

另一方面,政府不应将监管责任"孤立" 起来,大包大揽,而应借助外力。实现企业、 政府以及非政府组织三方之间的良性互动,

从而提高药品质量。 孙雷认为,不应该因为某些条件不成 熟,担心企业自律性和能力不足,就迟迟不 敢放开某些领域,那样问题永远无法得到解 决,甚至错失发展良机。

可以考虑像深圳经济特区、中关村示 范区那样先在小范围试点,然后逐步推进。 孙雷建议道。

### 硬件易得,人才难求

尽管是国内抗体药龙头企业, 但百泰 生物也深受人才缺乏的困扰。"我们恨不 得一个产品,一个人就从头盯到尾",何丽 华认为,人才缺乏的问题在国内其他同类 企业中肯定也不同程度地存在。这影响了 研发进度,对药品质量也容易造成一定影 响,难以和国外各司其职的专业化团队相

孙雷也强调了人才缺乏的问题:"硬件 有钱就可以买到,但是人才不完全是这样, 同时不是有了先进仪器就能做出高品质的 东西。国外有些历史悠久的药厂,虽然仪器 不是最先进的,但是能做出高品质的生物 药,主要还是人的问题。

他很高兴国家能推出"千人计划"等人 才引进计划,同时也建议加强政策的明确性 和可操作性,比如人才引进政策中经常提到 的"照顾子女上学"、"优先考虑"等说法不够 明确,在落实过程中容易造成困难。"怎样算 照顾,和什么相比算是优先"这些界定都不

## 转基因食品安全风险已得到控制

鉴于转其因技术发展的巨大潜力,各 国也高度关注其发展中有没有潜在的风 险,特别是生物基因跨物种转移是否会对 健康和环境产生不良影响。

国际食品法典委员会、经济与合作发 展组织等国际组织均制定了转基因生物 安全风险评价的指导性文件。我国也始终 坚持在推进转基因技术的同时强化生物 安全管理。

早在 1996 年农业部即颁布了转基因 安全评价的部门法规,成为国际较早实行 转基因安全管理的国家之一。2001年国务 院正式实施了《农业转基因生物安全管理 条例》,明确指定农业部负责,会同科技、 卫生、环保、外经贸、检验检疫等 10 个部 门组成部级联席会议共同管理。在管理模 式上既针对产品又针对过程,涵盖研究试 验、生产加工、经营及进出口各个环节;在 制度设计上强调借鉴国际经验、适合我国 国情、维护国家利益。

目前,我国已基本建成了转基因生物 安全法规、技术规程和管理体系,对保障 生物安全、促进转基因育种发展发挥了积

转基因安全评价, 主要包括食用安全 性和环境安全性两大部分,重在进行风险 评估、风险管理和风险交流。以转基因抗 虫水稻的食用安全评价为例,过去长达 11 年的时间里,我国相关部门和单位按照国 际技术规范对其进行了营养学、毒理学和 致敏性的全面评价。营养学评价包括宏量 营养成分(蛋白质、脂肪、碳水化合物、水 分等,包括氨基酸和脂肪酸构成分析)、微 量营养成分(矿物质、维生素)以及抗营养 因子等检测分析,以判断转基因与非转基 因水稻在营养成分和抗营养因子上是否 存在生物学意义上的差异。

毒理学评价则研究观察其对实验动 物是否有不良影响,并根据试验结果进行 暴露量评估(如判定杀虫基因蛋白摄入量 的安全系数)。致敏性评价则通过杀虫蛋 白与已知致敏原蛋白氨基酸序列进行同 源性比较,评价其致敏的可能性,并开展 体外模拟胃肠道消化稳定性试验以确定 杀虫蛋白是否易于被消化酶分解。

应当指出的是,我国转基因水稻食品 的安全性检测指标超过了国外的标准。例 如,美国在评价新的抗虫作物时,做实验 动物大鼠口服急性毒性和 90 天喂养试验 就够了,因为他们认为 Bt 杀虫蛋白并非 新发现的蛋白,它的性质特点已为人们长 达一个世纪的试验研究和安全应用所熟 知,而且抗虫玉米上市已十几年,从未发 现其对人体健康有不良影响。

但是,为慎重起见,我国仍增加了国 际食品法典委员会没有要求的检测指标, 如三代繁殖试验(大鼠的自然寿命为2~3 年,90 天喂养试验相当于其生命周期的 1/8; 三代繁殖则用于分析对后代的影

此外,转基因生物安全性评价过程中 还有许多详细的规定和要求,如允许转移 的基因结构和功能必须明确、接受基因的 作物特性和遗传背景必须清楚、基因操作

的方法必须安全可靠 转基因的后代必须 能够检测跟踪等。

又如,随着转基因技术的不断进步,现 在已能去除转化载体上抗生素标记及其他 无关序列,而且能知道外源基因在作物基 因组中的插入位点, 这样就会更大限度地 降低转基因带来的风险,从而使转基因更 为精确、快速和可控。

全球转基因作物规模化应用已逾 15 年,尽管传闻不断,但真实的情况是:由于 各国实施了科学、规范的管理, 转基因安 全风险得到了有效的监测和预防, 转基因 作物的品种和面积、加工食物的种类和食 用人群仍在逐年扩大。每年全世界亿万公 顷土地种植转基因作物,数亿人群食用转 基因食品,迄今确实没有发生过具有科学 实证的转基因食用和环境安全事件。

因此,应当肯定:经过科学评估、依法 审批的转基因作物是安全的,它的风险是 可以预防和控制的。国际经济合作与发展 组织(OECD)、联合国粮农组织(FAO)和 世界卫生组织(WHO)近年对此也作出了 肯定的结论。正是基于这一点,我国仍应 积极推进转基因新品种的研究和产业化。

当然,所有高新技术的发展都会遇到 这样那样的问题, 对于转基因安全风险这 样一个重要的科学问题,我们仍要进行长 期、深入的研究。相信随着科学技术的不 断进步和实践经验的不断积累, 我国安全 评价和管理水平将会进一步提升, 转基因 技术也会不断发展完善, 其安全性一定能 够得到更加有效的保障。