

问道科技创新

创新药如何从中国新到全球新？

本报记者 陈婷 曹学平
深圳报道

提前20多天通过审评、获批后48小时内开出首张处方，这是中国创新药味唑替尼的出海故事，背后则是长达17年的砥砺前行。

“2023年对于我们来说是重要的一年，尤其是对于味唑替尼而言，基于成功的FRESCO-2研究，我们完成了在美国、欧洲和日本的上市许可申请提交。继取得FDA（美国食品药品监督管理局）批准用于三线治疗晚期结肠癌后，我们将继续与武田合作寻求味唑替尼在全球更多新的市场上市。”

2月28日，和黄医药（0013.HK）首席执行官兼首席科学官苏慰国在公司2023年业绩电话会议作出上述表态。味唑替尼是和黄医药首个获FDA批准上市的首自主研发药物。在此之前，FDA拒绝了和黄医药另一款药物——索凡替尼出海，理由是数据不足以支持获批。

和黄医药的经历如同这些年中国创新药出海的缩影：前方纵是风高浪急，但“走出去”已成为必选项。

恒瑞医药（600276.SH）董事、副总经理、研发负责人张连山接受《中国经营报》记者采访时表示，自2023年开始，公司“自主研发+BD（商务开发）”并重的步伐大大提速，逐步进入创新国际化布局的关键时期。“当前中国医药行业正处于创新转型的关键阶段。创新药要想在国际市场立足，关键是要形成差异化的竞争优势。创新药出海对企业的研发实力、人才资源、质量体系、成本控制等提出了更大的挑战和要求。”

借船出海快

“对于生物医药企业来说，想要研发并商业化一款创新药，需耗费大量的人力时间成本和资金投入，‘孤身入局’风险太高。”

提起味唑替尼在美国获批上市，苏慰国表示，要将这项“初步成功”归功于合作伙伴——武田制药（Takeda）。

2023年1月23日，和黄医药宣布与武田制药达成味唑替尼在中国以外地区开发及商业化的许可协议。彼时，和黄医药计划在2023年完成味唑替尼在美国、欧洲和日本的上市许可申请提交。

就在2023年11月8日，武田制药取得味唑替尼的FDA批准，用于治疗经治转移性结肠癌，味唑替尼也因此成为美国批准的第一个用于治疗该适应症的靶向疗法，这一批准通过优先审评程序，较原定的PDUFA（处方药用户付费法案）

孤身入局勇

直接叩响FDA的大门，这是从开始的分子结构设计到后来的临床研究就制定好的策略和目标，也是开发高质量创新药物的最佳途径。

出海方式的选择固然重要，但新药最终能否获批上市还会受到其他因素的影响。

2023年上半年，中国创新药几乎被“闯关欧美失败”的阴影所笼罩，悲观的情绪在行业内蔓延。此时，亿帆医药（002019.SZ）布局了15年头的艾贝格司亭α注射液（内部研发代码：F-627）正在美国申请上市，尚未获批。

“整个项目小组的人心情都是

融资遇挑战

国内创新药研发特别是生物技术公司，面临资金短缺的严重挑战。

新药研发周期长、风险高，和黄医药、传奇生物、亿帆医药等一众立足中国、走向全球的生物医药企业所取得的突破背后，是整个行业长期以来不断耕耘、厚积薄发的结果。

在2010年以前，中国在自主研发创新药方面一片空白，生物医药产业并不完整。十余年过去，以生物医药为基础的创新药行业蓬勃发展，尤其是得益于2015年药品审评审批制度改革，中国创新药进入快车道。

亿帆医药方面认为，回顾中国

目标审评日期（2023年11月30日）提前了超过20天。

由于希望味唑替尼在美国上市后就能推向全球市场，和黄医药选择牵手武田制药，即借别人的“船”，与在当地具有良好商业渠道的公司合作，最终推动味唑替尼出海。据和黄医药方面透露，当前，味唑替尼在日本和欧洲的上市申请正在进行中。

与味唑替尼有着相似出海路径的，还有中国首个获FDA批准的细胞治疗产品——西达基奥仑赛。

2022年2月，传奇生物（LEGN.US）自主研发的西达基奥仑赛获得FDA批准在美国上市，用于治疗复

发/难治性多发性骨髓瘤患者，并于当年5月获得欧盟授予的附条件上市许可，9月获批在日本上市。

传奇生物方面对记者表示，西达基奥仑赛成功出海涉及一系列关键因素，其中包括选择强生旗下杨森制药进行战略合作。2017年12月，传奇生物宣布与杨森制药共同开发和商业化西达基奥仑赛。

“公司在成立之初，虽然具备早期研发能力，但在中后期临床开发、GMP（药品生产质量管理规范）生产及全球注册等相关能力方面仍面临重大挑战。尤其对于生物医药企业来说，想要研发并商业化一款创新药，需耗费大量的人力时间成本

紧张焦虑的，每天都是绷紧的状态，一刻都不能松懈，毕竟布局了15年，眼看就要收获了，每个人都不想放弃。”亿帆医药方面告诉记者，“好在2023年5月F-627获得国家药监局批准上市，给我们带来了莫大的鼓舞和信心。”就在2023年11月，F-627获FDA批准用于成年非髓性恶性肿瘤患者在接受容易引起发热性中性粒细胞减少症的骨髓抑制性抗癌药物治疗时，降低以发热性中性

粒细胞减少症为表现的感染发生率。至此，F-627成功出海。

事实上，在出海之前，创新药的研发已经是“九死一生”，更何况，F-627面对的还是FDA这一药品界的“最高检”。

亿帆医药方面认为，FDA有着世界上严格的药品生产质量控制体系，这也是F-627新药申请审评流程中的一个关键环节。直接叩响FDA的大门，这是从开始的分子

结构设计到后来的临床研究就制定好的策略和目标，也是开发高质量创新药物的最佳途径。

“现在回过头来看走过的每一步，可能最重要的是决策方向的引领，再加上亿帆医药自身的平台优势，经过近8年的布局和积累，公司已形成较有优势的国际化商务、研发、注册临床、供应链与商业化能力，这也是F-627得以在美国获批的保障和基础。”亿帆医药方面表示。



近年来受产业结构和市场环境等多种因素叠加影响，更加迫使中国医药企业加快国际化步伐。
视觉中国/图

和资金投入，“孤身入局”风险太高。通过授权交易开展国际合作，对于早期的传奇生物来说，是相对稳妥的路径。”传奇生物方面表示。

有了“先行者们”的积极尝试，恒瑞医药也开始了与合作伙伴互补优势、实现产品价值最大化的国

际化布局路径。

自2023年2月以来，恒瑞医药先后发起SHR-2554、马来酸吡咯替尼片、卡瑞利珠单抗、HRS-1167和SHR-A1904等项目的license out（授权转让）交易，以拓宽产品的海外市场，为全球患者提供优质的治疗选择。

中国仿制药赶考美国FDA：年均获批数量5年增长3倍

本报记者 晏国文 曹学平 北京报道

20年前，华海药业（600521.SH）总裁陈保华首次赴美国食药监局（FDA）总部考察学习。FDA官员的一句话让在场的人印象深刻，甚至脸上挂不住——印度已经有36家企业获得了38个ANDA注册号，而中国一个也没有。

ANDA（Abbreviated New Drug Application），即简略新药申请或仿制药申请。仿制药在美国上市，须向FDA提出简略新药申请，获批准

“零”的突破

2004年，陈保华首次赴美国FDA总部考察。FDA一位官员关于中国制剂获得美国ANDA注册号为零的话，让陈保华暗自下定决心，立志回国后要让华海药业的制剂成为中国第一个获得FDA认证的产品。

据介绍，作为国际上对品质要求最高的药品认证，FDA认证不仅

翻倍增长

十多年来，中国药企ANDA数量经历了阶梯式变化。据CPII制药在线的统计数据（主要包括大陆地区），2009年至2011年，中国药企获得的ANDA数量分别为5个、4个、9个。

2012年至2015年，中国药企获得的ANDA数量分别为12个、14个、12个、16个，处于比较平稳的状态。2016年及之后，ANDA数量快速增长。2016年至2018年，ANDA数量分别为25个、31个、71个。

2019年以来，我国药企获得ANDA批文数量基本保持稳定，年

后取得相应的ANDA注册号。中国是仿制药大国，为什么当时尚无产品通过被视为全球最高药品质量标准的FDA认证？这样的情况正常吗？

4年之后的2007年6月，华海药业抗艾滋病药奈韦拉平制剂产品获得ANDA批文。华海药业成为中国首家通过美国FDA认证并获得首个ANDA文号的制药企业。

此后的10多年来，尤其是2016年以来，中国仿制药加快出海步伐，获批数量大幅增加，不断获得

国际主流市场认可。

据中国医药企业管理协会发布的《中国医药工业经济运行报告》，2019年、2020年、2022年，我国药企获得的ANDA批文数分别为86个、96个、73个。另外，2023年上半年，ANDA批文数为34个。

“2010年至2014年，中国药企年均在美国获批仿制药注册的数量为20个左右，从2015年开始快速增长，2020年中国药企在美国获得80余个仿制药注册批文。”2023年10月17日，在国家医保局新闻发布

会上，中国药科大学国际医药商学院院长常峰指出，中国仿制药出海数量增加，国际市场对其质量认可度增强。

药企ANDA注册数量的数量变化，见证和折射了中国医药产业的跃升与蜕变。《中国经营报》记者了解到，作为中国医药产业成功出海和高速发展的代表企业，截至2023年8月，华海药业有30余个产品在美国市场份额占有率位居前三，其中10余个产品市场份额位居第一。

FDA官方函件的发放，不仅圆了华海药业多年的梦想，还改变了世界对中国制药的认知，改变了中国对美国只有进口药、没有出口药的历史。

2009年，华海药业苯那普利片实现中国制剂产品出口美国市场“零”的突破，在美国市场实现了规模化销售。

要求产品的工艺研究、质量研究、稳定性考核等各项指标都必须经过验证，而且要做药理研究和生物活性测试等，只有以上结果达到与原研药相同的药效，才有资格申请FDA认证。

另外，在申请认证时，企业必须按照FDA注册的要求编写文件，准备充分后才能递交。FDA按照仿制

药审查的要求对资料进行反复审查，审查通过后，再派专家到公司进行现场GMP（良好生产规范）认证。

从2004年到2007年，历经4年努力，华海药业终于收到了来自FDA官方的函件，确认抗艾滋病药奈韦拉平制剂产品以及生产线以零缺陷通过了FDA药品质量认证，并自主拥有ANDA文号。

《规划》。《规划》鼓励推动国内医药企业更高层次进入国际市场。

在仿制药国际化方面，《规划》提出，增加在发达国家仿制药注册数量，提高仿制药、复杂制剂等高附加值产品比重。加快产业链全球布局，鼓励企业提高国际市场运营能力，加强与共建“一带一路”国家投资合作，积极开拓新兴医药市场。

2022年，我国共有18家企业获得美国FDA的73个ANDA批文（62个品种）。华海药业是当年获得ANDA批文数量最多的中国企业。排名第二和第三的是分别是复

星医药和健友股份，3家企业占比超过总量的一半。据2022年年报，华海药业当年获得美国ANDA文号24个（包括5个暂时性批准），完成新产品申报10个。

2023年上半年，我国共有18家企业获得美国FDA的34个ANDA批文（32个品种）。华海医药2023年半年报介绍，截至2023年6月末，公司合计79个产品获得ANDA文号（不包括暂时性批准）。报告期内，获得ANDA文号4个（包含暂时性批准文号），完成新产品申报2个。

星医药和健友股份，3家企业占比超过总量的一半。据2022年年报，华海药业当年获得美国ANDA文号24个（包括5个暂时性批准），完成新产品申报10个。

2023年上半年，我国共有18家企业获得美国FDA的34个ANDA批文（32个品种）。华海医药2023年半年报介绍，截至2023年6月末，公司合计79个产品获得ANDA文号（不包括暂时性批准）。报告期内，获得ANDA文号4个（包含暂时性批准文号），完成新产品申报2个。

各显身手

经历十余年深耕，华海创造了行业内的“四个首家”：中国首家制剂通过美国FDA认证（奈韦拉平片）、首家自主拥有ANDA制剂文号（奈韦拉平片）、首家实现制剂规模化出口美国市场（盐酸苯那普利片）、首家挑战美国原研专利的制药企业（帕罗西汀胶囊）。

2022年，华海药业营业收入约82.66亿元。其中，国外业务收入约40亿元，占据公司业务的一半江山。2023年上半年，华海药业实现营业收入42.94亿元，扣非净利润为6.22亿元。

据记者了解，其主要从三个方面在全球竞争中实现差异化发展并实现创新突破：

第一，转型升级，全面形成垂直一体化优势。华海药业拉长产业链，从原料药向制剂转型，按国际高标准要求进军美国市场。

第二，双轮驱动，积极推动高质量发展。华海药业始终秉持“品质+创新”双轮驱动，致力于在制药领域进一步做精、做大、做强，向综合型、国际化、高技术的大型制药企业迈进。

第三，面向未来，深度构建新发展格局。面向未来，华海积极构建原料药、制剂两大产业链，打造立足中国、辐射全球的垂直一体化医药产业格局。同时，高起点布局生物药、新药板块，已有多项生物药、

新药产品进入临床阶段，预计2030年实现生物药、新药系列发展。

相较于华海药业独立自主出海，人福医药（600079.SH）选择了另一条路径。

2016年5月24日，人福医药对美国Epic Pharma公司完成正式交割，以5.5亿美元（约36亿元）的价格收购。本次收购，对人福医药麻醉镇痛药品业务的全球市场拓展起到积极作用，国际化步伐进一步加快。

对于美国仿制药行业，人福医药2022年年报指出，与原研药的巨额投入相比，仿制药开发成本相对较低，开发周期可控，整体风险相对较低，美国仿制药行业一直处于充分竞争状态。从全球仿制药行业发展经验来看，严格的质量和成本控制、丰富的产品管线、高技术壁垒的仿制药布局、首仿药的开发能力是仿制药企业的核心竞争优势。

据披露，截至2023年6月30日，人福医药各子公司已累计获得120多个FDA批准的ANDA文号。2023年上半年，人福医药美国仿制药业务实现销售收入约9.52亿元，较上年同期增长约20%。人福医药逐步形成全球研发、注册、生产、销售的医药全产业链能力，呈现出“走出去、引进来”协同发展、国际市场与国内市场双循环的发展格局。