



# 第一时间的深度 事实背后的事实

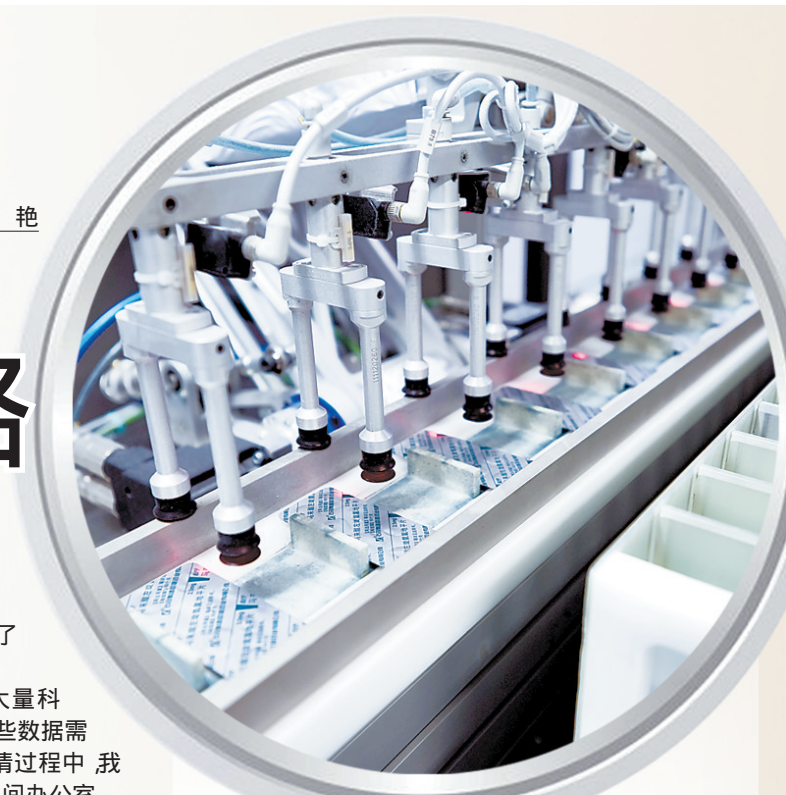
中国制药业发展到今天,一大批原料药、仿制药已进入欧美市场。但在创新药领域,中国药企一直处于跟跑阶段。

12月20日,从大洋彼岸传来消息,石药集团自主研发的创新药玄宁,获美国食品药品监督管理局(FDA)审

评通过。至此,这颗由中国本土企业研发的创新药,首获FDA完全批准上市,拿到了在全球销售的通行证。

这一历史性突破,体现了国际上对于中国新药研发水平的认可,也意味着石药将以全新姿态站上世界舞台。中国制药走向世界,再迈出跨越性一步。

□记者 袁伟华 姜艳



▲石药集团通过FDA认证的玄宁生产线。通讯员 吴会宾摄

# 石药创新药玄宁在美获批上市 一粒中国创新药的出海之路

## 1 中国创新药首获美国FDA完全批准上市

12月19日上午,美国新泽西州。临近圣诞节,节日气氛日渐浓厚,但石药集团美国分公司执行总监王锡德博士却焦急地等待着一份最后通知。

今年2月28日,在完成关键性临床研究后,石药集团正式向FDA提交了马来酸左旋氯地平片(中国上市名玄宁,以下统称玄宁)的新药上市申请。

按照相关程序,美国新药上市申请的标准审评时间约为10个月,12月28日将是玄宁能否获批的最终日期。

美国东部时间12月19日16时,王锡德终于等来了FDA的通知:玄宁正式通过新药上市申请。

与此同时,石药集团石家庄总部会议室内,接到美国方面传来的最终确认信息后,掌声和欢呼声响起一片。

5年多的赴美认证之路,专业团队上千人的努力,终于在这一天结出硕果。

其实,作为石药集团的重磅产品,玄宁早在2003年就已经在国内通过审批上

市,年销售额达到15亿元。

在国内十分成功的产品,为何一定要谋求在美国上市?

一个创新药的价值,必然要去国际舞台体现,要被国际市场认可。王锡德说,对中国制药企业而言,在美国完成仿制药认证并不鲜见,仅石药旗下,就有19个产品获得美国仿制药批件并实现在美销售,但是中国企业研发的创新药,通过美国批准上市的还没有。

在他看来,进军国际市场,FDA认证被视为全球通行证,国际上很多药企都去追求获得FDA认证作为产品品质的最高荣誉和保证。石药也旨在利用玄宁在美国的新药申请,对我们的研发能力进行一次检验,同时也为石药创新药走向国际市场趟出一条路。

这条路,看起来并不容易。

从2014年玄宁美国新药申请项目启动,到今年2月底正式提出新药上市申请,仅准备就花了5年多时间。

FDA被认为拥有世界药品、食品的最高检测标准。对于一种新药的上市申请,需要临床前研究、临床试验和正式申请三个阶段,认证过程极为严苛。

对此,石药集团研发事业部总裁姚兵体会颇深。

此前,FDA曾对石药的生产线进行过多次现场检查,其中有一次,他们发现石药某车间参观走廊两条踢脚线的交叉部位,有一个指甲盖大小的豁口。就为这个小豁口,FDA现场检查人员调阅了石药十几个管理文件,询问了几十名相关工作人员。

他们的目的,是通过这样一个细节,考察石药在管理方面的体系是否健全。姚兵说,正是因为石药经过多次这样严苛的现场检查,研发、生产等全体系的管理水平得到了FDA的高度认可,此次玄宁在新药认证过程中,FDA破例免去了生产线现场检查这个环节。

国外的实验室也会遇到FDA的突袭。今年4月29日,FDA在没有任何预先通知的情况下,突然到石药集团在美国的药物检测实验室,提出要检查实验记录及合规情况。

这是最具挑战性的。

王锡德回忆,这次突击检查进行了5天,因石药扎实的工作和严谨的态度,顺利通过了FDA审查。

玄宁的优势是我们有大量科学翔实的临床研究数据,但这些数据需要FDA认可。王锡德说,申请过程中,我们准备的相关资料可以堆满几间办公室。

对于玄宁在美获批上市的意义,石药集团首席执行官张翠龙表示,玄宁在美国的销售,将直接推动该药在世界其他地区的市场拓展。

但市场回报只是一方面,张翠龙表示,对于企业本身而言,从原料药出口到仿制药出口,再到如今创新药在美获批上市,石药实现了由跟跑到比肩国际巨头的身份转变,将以全新姿态站上世界医药行业舞台。

在石药集团董事长蔡东晨看来,玄宁是我国第一个向美国递交新药申请的产品,也是中国本土企业首获FDA完全批准的创新药。这一历史性突破,代表着国际上对于中国新药研发水平的认可。

### 相关

## 药企怎样才能走出去

从原料药生产基地到创新药走向全球,石药集团的玄宁作为中国本土企业首获FDA完全批准的创新药,在中国制药走出去进程中具有里程碑意义。

那么,玄宁的出海,为国内医药企业同行们积累了哪些经验?

石药集团副总裁、研发事业部总裁姚兵认为,首先,以创新为指引的强大研发能力是药企走出去的基础。

除总部石家庄外,石药建成完善了包括美国研发中心在内的两国三级六联盟十二联合实验室,国际协同开放式创新体系。同时,每年将成药收入的15%投入产品研发和研发体系建设。

在研发能力上,石药先后承担了重大新药创制科技重大专项、国家科技支撑计划等国家科技项目80余项。入选第一批国家级知识产权示范企业,截止到目前已提交872件专利申请,其中国际专利285件,已授权专利522件,中国发明专利179件。

除玄宁外,以恩必普为中心的心脑血管产品和抗肿瘤产品集群,均已经表现出了巨大的市场潜力。

其次,国内药企要注重产品质量标准升级,全面向国际高标准看齐。

截至目前,石药集团共取得了16张CEP(欧洲药典适用性认证)证书和33个DMF(备案管理,是企业向FDA提供的反映药品生产和质量管理方面的一整套文件)登记号,6个产品通过了欧盟或其成员国的现场检查,有25个产品顺利通过美国FDA现场检查,是国内通过美国FDA认证品种最多、剂型最全的制药企业之一。

此次玄宁新药上市申请能够顺利通过FDA批准,与石药生产线此前经过多次现场检查、获得认证品种较多有直接关系。石药的生产能力和研发能力已经被他们认可。

此外,玄宁认证过程中的一个重要经验,是要充分了解和掌握国际市场的规则,并掌握科学的沟通技巧。姚兵举例说,FDA审批除了现场检查外,前期的临床数据和研究数据至关重要。

目前,中国监管部门对药物临床前研究和临床试验的要求提高,相关成果逐渐被其他国家药监部门认可。

玄宁2003年在国内上市,积累了大量的临床数据。同时,多项高等级的研究给出了客观翔实的研究成果。经过详尽沟通,FDA审核,认可了玄宁在中国的前期研究及临床数据,无需额外开展其他临床试验,以新药申报。玄宁因此也成为我国第一个向美国递交新药上市申请的产品。

文/记者 袁伟华



玄宁生产线。通讯员 吴会宾摄

## 2 创新引领 国际标

作为FDA批准的首个左旋氯地平,玄宁未来有资格成为具有相同活性成分药物的参比制剂。王锡德表示,玄宁引领的国际标准,简单理解,玄宁将有资格成为同类药物再上市必须参考的国际标准。

回顾玄宁的研发过程,姚兵介绍说,氯地平是一线抗高血压用药,但其产生的水肿、面部潮红、眩晕等不良反应,为患者带来不便。

2003年,石药集团使用独有的PCT专利技术,在氯地平中拆分获取有效成分左旋氯地平,研制出疗效更好并且能有效降低不良反应的马来酸左旋氯地平,即玄宁。

在玄宁的研制过程中,多项技术研究实现国内外首创。姚兵说,迄今为止,玄宁已获得11项发明专利,其中1项国际PCT发明专利授权,并荣获国家技术发明奖二等奖。

正是持续不断的创新,将玄宁推向了国际市场,也将石药推到了世界制药行业的最高舞台。张翠龙说。

石药的创新,最早起步于恩必普。1999年,石药集团砸出企业半年利润,购买了一类新药恩必普的专利,正式切入高风险、高投入的新药研发行业。

由恩必普开始,石药集团玄宁、克艾力、津优力、多美素等多个新药产品成功上市,推动产品结构实现了从原料药到仿制药再到创新药的华丽转身。

现在,石药集团聚焦抗肿瘤、精神神经、自身免疫、抗感染、心脑血管及消化代谢等六大领域,在研的创新药产品项目超过300个,其中新靶点大分子生物药50个小分子新药40个。

生物大分子药是当前药品研究的热点,2019年全球十大畅销药中,有8个是生物药。石药集团已有生物药产品津优力面世。姚兵介绍,石药正在积极布局生物药,尤其是抗肿瘤药,作为未来企业发展的突破点。

目前石药在美国的AlaMab公司,聚焦于同类首创生物药(First-in-Class),已有全球同类首创(First-in-class)Cx43靶点抑制性抗体,开始I期临床试验,全球同类首创(First-in-class)Cx43靶点激动性抗体,即将开始I期临床试验。

今年,医药咨询公司Novasecta评选石药集团为2018年度全球药企100强,石药还被《财富》杂志评为2019年中国500强。

这些荣誉实至名归。

如今,在创新体系建设上,石药建立了国内外一体化的研发体系,在国内北京、上海、石家庄,以及美国加利福尼亚、德克萨斯、新泽西等地分别设有研发中心。目前有研发人员1800多人,其中硕博以上人员占60%以上,博士及海外高端研发人员有200多人。

在创新投入方面,石药每年将成药收入的15%投入产品研发,2019年研发投入预计将达到20亿元。

在玄宁示范效应下,石药储备的一系列创新药有望陆续在美国获批上市。

目前石药已有8个创新药获得海外临床许可,2020-2022年,石药集团预计有14个大分子创新药获得临床许可或申报IND(新药临床试验申请),17个小分子创新药获得临床许可或申报IND。石药集团研发事业部项目管理部总监刘立云介绍。

然而,产品出海只是石药国际化的一个方面。

2006年,石药集团与美国某知名公司签署了恩必普在欧美市场的专利使用权转让协议,这是我国原创药物首次向欧美发达国家实现专利转让。

以前都是我们向欧美企业买成果、求技术。现在我们强大的研发能力,已经足以支撑我们将技术输出到国外去。刘立云表示,截至目前,石药与海外企业已达成6项技术转让协议,将获取总计3亿美元合同款和销售提成。

而在国家鼓励企业走出去的大背景下,石药国际化的路径,正在从产品输出、技术输出逐渐向资本输出转型。

去年6月4日,石药集团正式加入香港恒生指数成份股,成为恒指编制50多年来首只医药股。这是石药在全球资本市场上的重要亮相。进入恒指成份股后,石药吸引更多国际投资者的关注。

实际上,石药在国际合作领域已经开始探索实施“软出海”。

目前石药已在美国加利福尼亚、德克萨斯、新泽西等地建立了研发中心和临床中心,主要进行抗体药物新靶点的筛选和

## 3 打出 出海 组合拳

研究、抗体药物的细胞株构建和工艺等技术研究和药物开发。

王锡德认为,凭借海外建立的技术力量及团队,物色好的新药,评估和引领资本投资的方向,应该是一个资本出海的路径。

中国制药企业只有走出去,学会在国际市场“游泳”,才能在面对更大竞争的时候不会溺水。在石药集团董事长蔡东晨看来,这也是我国制药企业高质量发展,实现在国际舞台绽放新姿的必答题。

坚持摸清底数分类管控,扎实推进净土保卫战

寒冬时节,从张家口崇礼城区向云顶滑雪场一路走来,蓝天白云下,山阴坡大片的白桦林与青绿的松树林交相辉映,构成一幅绚丽多彩的画卷。

70岁的杨成是土生土长的崇礼人,他清晰地记得,自己小时候,家乡没多少人工林,风沙干旱、水土流失是常事。

现在,荒山秃岭变成了绿洲。围绕北京冬奥会申办筹办,崇礼主动划定77.7%的森林红线区,进一步加大绿化造林力度,全区森林覆盖率达67%,冬奥核心区更是达到了80%。

建设美丽河北,努力打造京津冀生态环境支撑区,我省大力推进生态环境修复保护,实施大规模国土绿化行动,加强露天矿山综合整治,扎实推进净土保卫战,葱茏绿色在燕赵大地日渐扩展。

土壤在修复

今年,我省坚持摸清底数、分类管控,完成农用地土壤污染状况详查,获取近48万个监测数据,全省598个重点地块纳入全国土壤环境管理信息系统监管,首批14个耕地污染治理与修复技术应用试点项目全部完成工程施工内容。

建立涉重行业602家重点企业清单,实施重金属减排项目152个。在全省58家危废处置单位和606家产废单位安装监控设施并联

网,坚决禁止洋垃圾入境。

矿山在复绿

每天清晨,邯郸峰峰矿区的清泉公园内总有不少市民前来运动健身。76岁的张子涛老人说:这里环境好,鸟语花香,还有各种各样的健身器材,早上来这里锻炼,一天都有精气神儿。

清泉公园原来是满目疮痍的采煤沉陷区,经过生态修复、精心打造,如今已变成了北方少有的高品质生态公园,实现矿区变景区的绿色转身。

扎实推进露天矿山污染持续整治三年作战计划,截至10月底,我省治理修复绿化露天矿迹地714处,停产整治露天矿山792家。

绿色在延伸

赞皇县院头镇上麻村于凤森承包的3000亩荒山,如今已是郁郁葱葱的树林。山上种满了核桃、板栗、杏、红枣等果树。每年产3万斤干核桃、1.5万斤栗子。望着满山果树,于凤森很自豪。

让座座荒山披上绿装,截至目前,全省已经完成营造林1026万亩,超额完成全年任务。太行山的森林覆盖率提高到30%,森林面积增加到1800万亩,并建设了五岳寨、前南峪、驼梁、天生桥等30多个国家和省级森林公园。

天更蓝,水更清,地更净。河北城乡居民如今经常自豪地说,燕赵大地,气质更美了,颜值更高了,生态优先、绿色发展之路越走越宽广,生活舒适度、幸福感越来越强烈。

(上接第一版)

坚持一天一天努力,一微克一微克争取,我省曾经的高频词汇“雾霾”出现得越来越少了,蓝天白云成为常态。

今年截至11月底,全省PM2.5平均浓度49微克/立方米,同比下降5.8%,其中5至9月份连续5个月PM2.5平均浓度达到国家空气质量二级标准,创下监测记录以来历史最好水平。

突出源头治理综合施策,着力打好碧水保卫战

一丛丛蒲草之间,几只红白相间、黑色凤冠的水鸟在轻灵地嬉戏。9月2日清晨,衡水市滨湖新区资源保护局总工程师李宏凯照例来到衡水湖边观测鸟儿。那是凤头鸊鷉,被誉为“水中凤凰”,是常年扎根在这里的鸟。李宏凯如数家珍。

一泓清水,是生命之源,也是生态之源。

着力打好碧水保卫战,我省全面推行河湖长制,省委书记、省长任双总河长,全省共设立河湖长5万余名。防治水污染,我省成立由省长任组长的水污染防治工作领导小组,协调推进水污染防治工作。省人大常委会出台县级以上政府报告生态环境状况办法,定期开展执法检查和专题询问。碧水保卫战党政同责、一岗双责、齐抓共管,工作格局初步形成。

突出重点流域、重点领域,今年以来,我

省坚持源头治理、综合施策,系统推进水污染防治和水生态保护,水环境质量持续改善。

创新体制机制,多项河北首创在全国叫响

从今年4月开始,我省对地表水环境质量达标情况由之前的年度通报改为每月通报,并根据排名进行奖惩问责。同时,严守水质只能变好、不能变差底线,对水质恶化地区采取预警提示、通报、约谈、限批等措施。

把排名通报从全年算账变成按月结账,可及时有效传导压力,实现水环境质量以月保季、以季保年。按月排名+奖惩问责的组合机制,在全国也是首例。省生态环境厅副厅长赵军说。

在全国率先建成覆盖省、市、县三级的跨界断面水质监测体系。在全省八大水系设置包括国考、省考断面在内共计678个监测断面,在49条入海河流设置101个监测断面,每月进行水质监测、考核、排名通报,对跨界断面实施生态补偿金扣缴制度。

查企督政相结合,打通政策落实最后一公里。在省级环保督察回头看中,我省率先开展水污染防治专项督察,有力促进了突出水环境问题的解决。今年,对水质达标情况和重点工作滞后的5个设区市和6个县(市、区)进行公开约谈,对6个县(市、区)实施区域限批。

开展涉水工业企业大排查大整治、碧水2019、利剑斩污等执法检查专项行动,全省共

办理涉水行政处罚案件800件,处罚金额11594万元。全省日均出动执法人数和检查企业数自2017年10月份以来一直排名全国第一。

水陆统筹、综合治理,一系列专项行动让碧水清流再现燕赵大地

加强水源地保护。全省累计划定集中式饮用水水源保护区348个,总面积约12200平方公里,全省县级以上城市集中式饮用水水源保护区划定工作已全部完成。

全力推进白洋淀生态环境治理。全力推进实施98项重点工作任务和110项重点工程项目,完成3718家规模化畜禽养殖场环境整治,严格1013家涉水工业企业环境监管。经过系统治理,1至11月,府河、孝义河、瀑河、白沟河4条河流入淀水质均达到Ⅳ类,白洋淀核心区水质达到Ⅳ类,比去年好转一个类别。

集中开展渤海综合治理攻坚。在秦皇岛试点推行湾长制,对全省49条入海河流开展水质监测,13个省考入海河流入海口断面水质均达到或优于水质目标要求,近岸海域海水水质优良比例达到100%。

推进流域综合治理、开展工业污水达标整治,全面推进农村生活污水治理,水环境综合整治全面发力。1至11月份,全省74个国考断面中,达到或优于Ⅲ类(优良)断面占比52.7%,比去年同期上升2.7个百分点,劣Ⅴ类断面占比6.8%,比去年同期下降9.4个百分点。

网,坚决禁止洋垃圾入境。

矿山在复绿

每天清晨,邯郸峰峰矿区的清泉公园内总有不少市民前来运动健身。76岁的张子涛老人说:这里环境好,鸟语花香,还有各种各样的健身器材,早上来这里锻炼,一天都有精气神儿。

清泉公园原来是满目疮痍的采煤沉陷区,经过生态修复、精心打造,如今已变成了北方少有的高品质生态公园,实现矿区变景区的绿色转身。

扎实推进露天矿山污染持续整治三年作战计划,截至10月底,我省治理修复绿化露天矿迹地714处,停产整治露天矿山792家。

绿色在延伸

赞皇县院头镇上麻村于凤森承包的3000亩荒山,如今已是郁郁葱葱的树林。山上种满了核桃、板栗、杏、红枣等果树。每年产3万斤干核桃、1.5万斤栗子。望着满山果树,于凤森很自豪。

让座座荒山披上绿装,截至目前,全省已经完成营造林1026万亩,超额完成全年任务。太行山的森林覆盖率提高到30%,森林面积增加到1800万亩,并建设了五岳寨、前南峪、驼梁、天生桥等30多个国家和省级森林公园。

天更蓝,水更清,地更净。河北城乡居民如今经常自豪地说,燕赵大地,气质更美了,颜值更高了,生态优先、绿色发展之路越走越宽广,生活舒适度、幸福感越来越强烈。

网,坚决禁止洋垃圾入境。

矿山在复绿

每天清晨,邯郸峰峰矿区的清泉公园内总有不少市民前来运动健身。76岁的张子涛老人说:这里环境好,鸟语花香,还有各种各样的健身器材,早上来这里锻炼,一天都有精气神儿。

清泉公园原来是满目疮痍的采煤沉陷区,经过生态修复、精心打造,如今已变成了北方少有的高品质生态公园,实现矿区变景区的绿色转身。

扎实推进露天矿山污染持续整治三年作战计划,截至10月底,我省治理修复绿化露天矿迹地714处,停产整治露天矿山792家。

绿色在延伸

赞皇县院头镇上麻村于凤森承包的3000亩荒山,如今已是郁郁葱葱的树林。山上种满了核桃、板栗、杏、红枣等果树。每年产3万斤干核桃、1.5万斤栗子。望着满山果树,于凤森很自豪。

让座座荒山披上绿装,截至目前,全省已经完成营造林1026万亩,超额完成全年任务。太行山的森林覆盖率提高到30%,森林面积增加到1800万亩,并建设了五岳寨、前南峪、驼梁、天生桥等30多个国家和省级森林公园。

天更蓝,水更清,地更净。河北城乡居民如今经常自豪地说,燕赵大地,气质更美了,颜值更高了,生态优先、绿色发展之路越走越宽广,生活舒适度、幸福感越来越强烈。