

# 欧洲促进新抗菌药物研发的措施及经验

冯晶晶\*, 王小万#, 崔月颖(北京协和医学院/中国医学科学院 医学信息研究所, 北京 100020)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)01-0007-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.01.03

**摘要** 目的:为完善和发展我国新抗菌药物研发的激励措施提供借鉴。方法:分析阻碍新抗菌药物研发的主要因素,总结欧洲促进新抗菌药物研发的措施和经验。结果与结论:欧洲阻碍新抗菌药物研发的主要因素有使用受到管制、净现值较低、监管环境较严格、面临巨大技术挑战。欧洲促进新抗菌药物研发的措施主要有通过早期研发资助以降低研发者进入门槛的促进性措施,奖励技术进步的完成即在研发成功后提供奖励的引导性措施,将前二者内外结合、相互推动并相互促进的综合性措施;综合性措施比促进性措施和引导性措施更有效。相关经验包括建立产品开发合作伙伴关系、加快监管部门的审批、将部分抗菌药物归为稀缺药品(孤儿药)等,在不同程度上促进了新抗菌药物的研发。

**关键词** 抗菌药物;研发;创新;措施;经验

## Improvement Measures and Experiences of New Antibiotics R&D in Europe

FENG Jing-jing, WANG Xiao-wan, CUI Yue-ying (Institute of Medical Information, Peking Union Medical College/Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100020, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To provide references for the improvement of incentives for new antibiotics Research & Development (R&D) in China. **METHODS:** The main factors of limiting new antibiotics R&D were analyzed, and European incentives and experience of new antibiotics R&D were summarized. **RESULTS & CONCLUSIONS:** Main factors of limiting new antibiotics R&D in Europe are limited use of antibiotics, low net present value, strict monitoring environment and big technical challenge. Main incentives for new antibiotics R&D in Europe include early R&D support which lowers the barriers to be researcher; the complement of technical progress encouragement means that encouragement should be supplied for the success of new antibiotics R&D; above two measures are combined inside and outside and improve each other. Comprehensive mechanism is more effective than incentive measures and introductory measures. The establishment of product development partnerships, the acceleration of regulatory approval and orphan drug designation can stimulate new antibiotics R&D in varying degrees.

**KEYWORDS** Antibiotics; Research & Development; Innovation; Measures; Experience

青霉素的发现及其他抗菌药物相继应用于临床,在很大程度上改善了细菌感染性疾病和传染病的治疗状况。但是,随着抗菌药物的广泛应用,甚至是滥用,越来越多的致病菌产生了耐药性,甚至有些耐药性已由单种耐药逐渐发展为多重耐药,从而也导致一些抗菌药物的效果不断减弱甚至失效。近20多年来全球研发出的新抗菌药物也越来越少。如果细菌产生耐药性的速度要快于新药开发的速度,人类在遇到细菌感染时将面临无药可用的困境。

根据欧洲耐药性监测网(European antimicrobial resistance surveillance system, EARSS)的报告,在南欧、爱尔兰和英国,耐甲氧西林葡萄球菌的分离率已高达25%~50%<sup>[1]</sup>。我国也面临较为严峻的细菌耐药性问题。根据我国细菌耐药性监测网的相关资料,肺炎克雷伯菌对哌拉西林的耐药率已达56.8%,而且对碳青霉烯类药物的耐药率也呈不断上升趋势<sup>[2]</sup>。由耐药细菌所引发的感染不仅会延长住院时间,还会增加住院费用。相关研究证实,细菌耐药性问题导致住院时间延长了15%,住院费用增长了44%<sup>[3]</sup>。因此,随着细菌耐药性问题的不断加剧和疾病医疗费用的急剧增长,建立促进新抗菌药

物研发的激励机制变得尤为突出。

## 1 抗菌药物市场特点

### 1.1 市场概况

抗感染药物(包括抗菌药、抗真菌药、抗原生动物药和抗病毒药等)是世界第三大药物市场,仅次于中枢神经系统药物和心血管药物市场。2009年,全球抗菌药物的销售额达420亿美元,占整个抗感染市场的46%<sup>[4]</sup>。但是自20世纪90年代末期以来,由于研制出的新抗菌药物较少,导致抗菌药物的年销售额增速放缓。研究表明,2005—2009年,抗菌药物市场的年平均增长率仅为4%,相比之下,抗病毒药物和疫苗的增长率却高达16.7%和16.4%<sup>[5]</sup>。而自20世纪90年代以来,全球仅研发出2种新结构类别的抗菌药物(噁唑烷酮类和环脂肽类)<sup>[6]</sup>。

### 1.2 市场格局

自20世纪90年代以来,许多大型制药企业对抗菌药物研发的资金投入量明显下降,并逐步将自身的抗菌药研发单元剥离出去。到2005年,全球仅有8家制药企业保留着自身的抗菌药物研发机构。一项研究表明,2004年在15家大型制药企业研发的药品中,抗菌药物仅占1.6%<sup>[6]</sup>。这可能与大型制药企业将研发资源投向更有利润的治疗领域(如肌肉骨骼系统类药物和中枢神经系统类药物)有关。但是,近年来一些中小型制药企业开始填补新抗菌药物研发领域的空白,相继开发或正在开发不少新药。相对于大型制药企业,中小型制药企

\* 硕士研究生。研究方向:卫生经济与政策、医院管理。E-mail: fjing1989@yeah.net

# 通信作者:教授,博士。研究方向:卫生经济与政策、医院管理。E-mail: wangxwan@gmail.com

业一般只需要较少的年销售额就可以补偿其研发投入。

### 1.3 外部性

基于经济学的概念,抗菌药物的外部性会导致市场失灵。一方面,抗菌药物有正外部性——当个体按照处方合理使用抗菌药物时,其所患疾病被治愈,从而防止将疾病传染给其他人,这样生产商则不能生产足量的抗菌药物而无法获取最大利润。因此,自20世纪90年代以来,新结构类别抗菌药物的研发速度十分缓慢。另一方面,抗菌药物也有负外部性——由于抗菌药物的滥用,导致部分细菌产生耐药性,而其他个体一旦感染耐药菌将无法使用同种类的抗菌药物进行有效治疗。由于生产商以营利为目的,会积极生产并营销自己的产品,从而导致抗菌药物的滥用和耐药性不断增长。同时,由于抗菌药物的市场价格未充分反映细菌耐药性所产生的实际社会成本,生产商就可能生产和销售更多的抗菌药物来弥补其亏损或赚取更多利润,从而促使细菌耐药性问题日趋严重。

## 2 影响抗菌药物研发的因素

### 2.1 使用受到管制

为了减缓细菌耐药性的急剧增长,各国政府均采取相关措施促进抗菌药物的合理使用。在澳大利亚、比利时、法国和英国等,相继开展了促进抗菌药物合理使用的宣教活动。通过宣传,比利时的抗菌药物销售量下降了10.6%<sup>[7]</sup>。另外,日本、芬兰、匈牙利和冰岛等一些研究显示,限制抗菌药物的使用不仅可以降低抗菌药物的销售量,而且也会减少耐药菌的出现<sup>[8]</sup>。但是,由于限制抗菌药物使用的政策很可能会减少制药企业的利润,因此降低了制药企业对新抗菌药物研发投资的积极性,进而阻碍了新抗菌药物的研发。这样就使得控制细菌耐药性的两种主要手段即限制抗菌药的使用和研发新抗菌药之间出现了激烈的冲突。

### 2.2 净现值较低

制药企业拥有的资源有限,必须平衡新药研发的投资决策。净现值指投资方案所产生的现金净流量,是以资金成本为贴现率折现之后与原始投资额现值的差额,是企业进行比较和选择各治疗领域药物进行投资时需要考虑的一个关键参数。制药企业在计算净现值时会进行风险评估,并在项目的不同阶段调整模型的组合风险,以评估药物获得监管机构批准的可能性。各治疗领域药物的风险调整净现值见表1<sup>[9]</sup>。

表1 各治疗领域药物的风险调整净现值

Tab 1 Risk-adjusted net present value in the treatment fields

治疗领域	风险调整净现值,百万美元
肌肉骨骼系统	1 150
中枢神经系统	720
肿瘤	300
疫苗	160
抗菌	100
AS-银屑病	60
肝移植	20
口服避孕	10

由表1可见,抗菌药物对投资者的吸引力不是很大。这与抗菌药物用于患者的短程治疗、仿制药占据大量市场以及耐药菌的快速出现和传播等有密切关系。

### 2.3 监管环境较严格

与其他药品相比,监管机构对抗菌药物的临床试验要求较高,特别是在试验设计和结果分析方面。同时,监管机构还严格控制抗菌药物所产生的毒副作用。严格的法规要求也导致了新抗菌药物获得批准的难度不断增加。如在非劣效性试验方面,2001年以前,美国FDA认定只要新型抗菌药物的抗菌活性与参考药物相比不低于85%(即非劣效性界值为15%),就可认为该新药具有“非劣效性”。随后不久,FDA将此标准提升为90%(即非劣效性界值为10%)。这一规定不仅增加了制药企业的研发费用,而且还降低了新药获得批准的可能性,从而导致不少制药企业纷纷搁置其新药临床试验计划。

### 2.4 面临巨大技术挑战

技术因素也会阻碍新抗菌药物的研发。目前,医技人员所面临的重大技术挑战是寻找能够充当抗菌剂的先导化合物。已发现的先导化合物还需要经过筛选和修饰后才能确定其能否成为候选药物。据预测,每产生1种上市药品平均需要20种候选药物。如果研究人员通过对化合物库的传统筛选并未发现所希望的新抗菌药物,这就会促使制药企业生产仿制药而非新药。目前,许多制药企业已将资源集中于较为前沿的技术,如基因组研究及高通量药物筛选等,应用这些技术已经发现新的靶标,但是仍未实现具有新功能及机制的抗菌药物的上市。

## 3 欧洲促进新抗菌药物研发的措施

欧洲药品管理局(European Medicine Agency, EMA)和欧洲疾病预防控制中心(European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC)指出,目前所研制出的新抗菌药物较少,无法应对不断增长的耐药菌挑战,尤其是多重耐药菌<sup>[10]</sup>。相关研究显示,在欧洲,每年会有17.5万人死于多重耐药菌医院感染<sup>[11]</sup>。因此,这迫切需要采取措施来促进新抗菌药物的研发。

### 3.1 促进性措施

促进性措施主要是通过早期研发资助以降低研发者的进入门槛。一般来说,此措施影响抗菌药物研发的早期阶段,如在药物发现或初期阶段,以补助金或税收优惠等形式对研发者进行补偿。促进性措施有助于调动那些资金有限的中小企业从事抗菌药物研发的积极性。但是,促进性措施也存在一些弊端:首先,由于研究人员缺乏动力将其学术成果转化为临床产品,因此存在资助了研发者,但最终没有产生新抗菌药物的风险。其次,促进性措施存在着委托代理问题,研究人员会尽可能展示自己研究中较好的一面,可能无法准确地反映投资价值。因此,在利用促进性措施激励新抗菌药物研发的过程中,投资者会承担较大的研发风险。

### 3.2 引导性措施

引导性措施是奖励技术进步地完成,即在新抗菌药物研发成功后提供奖励。而奖励的形式是多种多样的,包括金钱奖励、根据产品销售额进行的税收抵免、知识产权保护期的延长以及采用先进市场委托(Advance market commitment, AMC)的管理模式。引导性措施会激励研究人员主动评估药品研制成功的可能性,因此克服了促进性措施固有的委托代理问题。而且,研究人员会随着预期利润的上升较好地整合内部资源,以纠正内部低效性。但是,引导性措施的资金投入较易受到社会政治和经济,以及其他不确定因素的影响。由于引导性措施是在新抗菌药物研发成功后提供奖励,所以各

研发阶段所涉及的风险主要由研发者承担。

### 3.3 综合性措施

鼓励新抗菌药物研发的理想措施应该是构建内外结合、相互推动并相互促进的有效激励机制。将促进性措施和引导性措施结合使用,既能通过早期研发资助来降低研发者的进入门槛,又能通过提高产品的收益预期促进研发者完成后续研究工作。有研究显示,相对于促进性措施和引导性措施,二者结合起来使用在激励新药的研发上更为有效<sup>[12-13]</sup>。二者结合能提升研发者各阶段的积极性:促进性措施能为初期探索性研究提供较大的空间,而不需要相关人员在一开始就判断研究成功的可能性;而引导性措施能促进研发者承担后续研究工作,包括费用较高的Ⅲ期临床试验;更为重要的是,二者结合使用将使风险在投资者和研发者之间分散。

## 4 欧洲促进抗菌药物研发的经验

在欧洲,每年约有200万人发生院内感染,其中一半以上是耐药菌感染<sup>[13]</sup>。与非耐药菌感染相比,耐药菌感染的死亡率要高1.3~2倍<sup>[14]</sup>。为了控制细菌耐药性的发生发展,减少耐药菌感染的死亡人数,在促进抗菌药物合理使用的同时,还需要重视新抗菌药物的研发。尽管现有抗菌药物的后续系列产品能够在短期内应对细菌的耐药性,但是,如果要真正解决这一问题就必须重视具有新功能与新机制的抗菌药物的研发。

### 4.1 建立产品开发合作伙伴关系(Product development partnership, PDPs)

建立PDPs可以借助各合作方的优势,从而降低研发费用和相关风险。随着抗菌药物市场格局的改变,发挥中小型制药企业在抗菌药物研发领域的作用是十分必要的。中小型制药企业通常有较强的研发能力,但由于缺乏资金进行多中心临床试验,导致不少研究在早期临床试验阶段就被迫搁浅。目前,越来越多的大型制药企业开始与小型生物制药企业建立了合作关系,前者通过为后者提供研发资金来获取销售许可。

### 4.2 加快监管部门的审批

对于具有新功能与新机制的抗菌药物,药品管理部门应该加快审批速度。当某种药品可以满足尚未得到满足的医疗需求时,药品管理部门应该采用“条件性批准”程序。如在2007年,欧洲药品管理局有条件地批准治疗人表皮生长因子受体2(Her-2)阳性晚期或转移性乳腺癌的新药拉帕替尼在欧洲上市。另外,申请人如果因为疾病罕见、现有技术的局限性或道德上的约束,而不能提供常规授权所需的用以证明该药品安全性和有效性的全面数据时,则可通过“特殊情况的审批”以获得药品上市许可。

### 4.3 将部分抗菌药物归为稀缺药品(孤儿药)

欧盟于1999年颁布了《罕用药管理规定》,目的是促进稀缺药品的研发,以解决制药企业因利润少而不愿从事罕见病用药研发的问题。被归为稀缺药品的药物享有至少10年的市场独占权及其他优惠政策,如采用EMA集中审批、减少审批费用及提供免费咨询等<sup>[15]</sup>。罕用药立法通过早期的推动资金和市场独占权的延长,成功促进了稀缺药品的研发。从理论上讲,在当前立法下一些抗菌药物符合稀缺药品的要求,并且已被归为稀缺药品而进入市场,如氨基曲南。

## 参考文献

- [1] European Antimicrobial Resistance Surveillance System. *EARSS annual report 2007*[EB/OL]. (2008-10) [2013-03-09]. [http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/ears-net/documents/2007\\_earss\\_annual\\_report.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/ears-net/documents/2007_earss_annual_report.pdf).
- [2] 杨金辉,吕媛.中国肺炎克雷伯菌碳青霉烯类抗生素耐药现状和流行病学分析[J].中国临床药理学杂志,2012,28(5):323.
- [3] 杨莉,肖永红,王进,等.抗菌药物耐药对住院费用影响分析[J].中国药物经济学,2009(1):16.
- [4] 马培奇.抗菌药物市场现状及研发进展[J].上海医药,2010,31(12):549.
- [5] 武英.全球抗生素市场概况分析[J].国外医药抗生素分册,2012,33(3):119.
- [6] Spellberg B, Powers JH, Brass EP, et al. Trends in antimicrobial drug development: implications for the future [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 38(9):1 279.
- [7] Bauraind I, Lopez-Lozano JM, Beyaert A, et al. Association between antibiotic sales and public campaigns for their appropriate use[J]. *JAMA*, 2004, 292(20):2 468.
- [8] Pray L. *Antibiotic R&D: resolving the paradox between unmet medical need and commercial incentive*[R]. Cambridge: Cambridge Healthtech Institute, 2008:76-84.
- [9] Projan S. Why is big pharma getting out of antibacterial drug discovery?[J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2003, 6(5):427.
- [10] European Medicines Agency and the European Centre for Disease Prevention and Control. *The bacterial challenge-time to react. A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and development of new antibacterial agents*[EB/OL]. (2009-09) [2013-03-09].[http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/press\\_release/2009/11/WC500008887.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/press_release/2009/11/WC500008887.pdf).
- [11] European Academies Science Advisory Council. *Tackling antibiotic resistance in Europe*[EB/OL]. (2007-06) [2013-03-09]. [http://www.easac.eu/fileadmin/PDF\\_s/reports\\_statements/Tackling.pdf](http://www.easac.eu/fileadmin/PDF_s/reports_statements/Tackling.pdf).
- [12] Hsu J, Schwartz E. *A model of R&D valuation and the design of research incentives*[EB/OL]. (2003-10) [2013-03-09]. <http://www.nber.org/papers/w10041>.
- [13] Vicente M, Hodqson J, Massidda O, et al. The fallacies of hope: will we discover new antibiotics to combat pathogenic bacteria in time?[J]. *FEMS Microbiology Reviews*, 2006, 30(6):841.
- [14] Cosgrove S, Carmeli S. The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2003, 36(11):1 433.
- [15] Heemstra HE, de Vruh RL, van Weely S, et al. Orphan drug development across Europe: bottlenecks and opportunities[J]. *Drug Discovery Today*, 2008, 13(15/16):670.

(收稿日期:2013-03-18 修回日期:2013-04-07)