

中国生物分析领域的新发展与中国生物分析论坛(CFB)的更新

Fan Jin^{*1}, Daniel Tang², Kelly Dong³ & Dafang Zhong⁴

1 Bioanalytical Chemistry, Covance Pharmaceutical R&D (Shanghai) Co., Ltd, Building #3, No.3377 Kangxin.SIMZ, Pudong, Shanghai 201318, PR China

2 Phanes Biopharmaceuticals, Songshan Lake Science and Technology Industry Park, Dongguan, Guangdong 523808, PR China

3 United-Power Pharma Tech Co., Ltd (UPP), 2F, Tower B, No. 33Science Park Road, Changping District, Beijing 102206, PR China

4 Center for DMPK Research, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, No. 501 Haike Rd, Zhangjiang Hi Tech Park, Shanghai 201203, PR China

*通讯作者: 电话: +86 18516755656; 传真: +86 2168078806; fan.jin@covance.com

“监管改革正在重塑中国的研发生态系统。”

初稿提交日期: 2019 年 1 月 11 日; 接受发表日期: 2019 年 2 月 21 日; 在线发表日期: 2019 年 4 月 4 日

关键词: 中国生物分析论坛(CBF)•中国监管改革•药物创新•监管生物分析

在巨大的未被满足的医疗和患者需求、强劲的风险资本流入和国家对创新的利好政策的驱动下, 中国的药物创新和发展活动在过去十年中经历了快速增长。中国正在建立一个具有全球药物研发标准的监管环境。本文总结了中国的监管变化, 并提供了中国生物分析论坛(CBF)的最新情况和监管生物分析的进展。CBF 在过去 6 年中实现了其目标, 在生物分析界分享技术知识和监管经验。CBF 将继续努力促进中国的科学卓越、高质量和监管合规, 并预期其与国际生物分析界之间将开展更密切的合作。

中国药物创新与发展

中国的药物创新发展正在快速向前发展。2016 年中国药品市场实现医药销售额 1170 亿美元, 使中国成为全球第二大医药市场[1]。随着政府和私人对制药和生物技术研发投资的增加, 有更多的新化合物进入临床开发。基于 BioCentury McKinsey 报告 2017, 过去 12 个月所有中国生物技术 IPO 的总价值达到 28 亿美元, 产生了 800 个处于临床前到 III 期的创新分子管线。2018 年, 提交了超过 350 种新化学实体 IND 和约 150 种生物制品 IND, 注册了超过 1500 项临床试验——比上一年翻了一番[2]。

近 10 年来, 检查点抑制剂等免疫疗法是肿瘤最重要的突破性治疗药物。2018 年 6 月, 国家食品药品监督管理总局(CFDA)批准了来自 BMS 的国家首个肿瘤免疫疗法 OPDIVOR[®], 用于治疗局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)[3]; 2018 年 9 月 CFDA 批准了默克的 KEYTRUDAR[®]用于治疗黑色素瘤。中国新兴的生物技术公司和大型制药公司在免疫治疗方面正在迅速追赶; 最引人注目的公司包括上海君实生物科学公司、InnoventBiologics 公司、恒瑞医药和 BeiGene 公司。国家监管部门于 2018 年 12 月批准了首个中国生产的抗 PD-1 抗体——君实的拓益用于治疗黑色素瘤, 并批准了 Innovent 的 Sintilimab 用于治疗霍奇金淋巴瘤。

中国新药研发快速增长的另一个主要驱动力是监管改革。国际协调会议(ICH)于 2017 年 5 月在加拿大蒙特利尔召开会议, 批准 CFDA 成为新的监管成员。因此, CFDA 实施了改革, 使中国的法规与全球标准保持一致。例如, CFDA 采纳了来自 ICH、FDA、EMA 和 WHO 的 361 份指导原则文件。我们预计中国将遵循同样的要求, 加快全球开发和营销进程。

newlands
press

CFDA 授权药品审评中心(CDE)对 IND 申请、补充申请和进口许可证换证进行最终审批。CDE 大幅增加审评人员, 加快审评审批时间。2018 年 7 月, CFDA 宣布启动为期 60 天的临床试验备案制度, 对创新候选药物实施优先审评, 对医疗需求高度未满足的特定药品加速审批。CFDA 要求药物开发使用高质量的数据, 在全球研发的同时在中国进行 I 期和 II 期临床研究。在中国生成的高质量数据将支持全球归档。2018 年 9 月 1 日, 中国监管机构更名为国家药品监督管理局, 标志着地方监管改革进入新时代。

我国生物分析现状

只有在理解药代动力学(PK)和药效学(PD)原理的基础上设计出有效的给药方案, 才能实现新化合物和新生物制剂的临床成功。在整个药物开发过程中, 生物分析在 TK/PK、生物标志物和免疫原性分析中发挥关键作用。随着创新药物发现的增加, 以及仿制药和生物仿制药的开发, 生物分析支持需求提高。中国的监管变化对监管生物分析产生了积极影响。2015 年 7 月之前, 临床样本分析主要由医院或研究机构和一些 CRO 支持; 不同实验室的质量可能存在显著差异。2015 年 7 月 22 日, CFDA 强制要求对等待 CFDA 审评的 1622 项临床研究进行自检和数据验证。此后, 高质量标准和常规检验变得普遍起来。制药和生物技术公司在选择生物分析实验室方面更加谨慎 [4]。同时, 临床样本分析大多在 GLP/GCP 合规实验室进行。我们认为, 我国生物分析质量标准现已达到国际标准。

目前, 中国监管的生物分析主要有三个指导原则:

- CFDA 临床试验生物分析实验室管理指导原则 (草案) 2011 年 12 月 [5]
- 中国药典 2015 版, 生物分析方法验证指导原则 [6]
- CFDA 关于临床数据现场核查主要考虑要点的公告, 2015 年 7 月 [7]

上述指导原则遵循 EMA 和美国 FDA 的最新指导原则。然而, 尚未实施专门针对抗药抗体试验开发和验证的免疫原性的中国指导原则。在这方面, 大多数实验室遵循国际指导原则和全球行业最佳实践方案, 以支持中国的免疫原性评价。基因和细胞治疗等新方式也需要 PK 和 PD 检测的新技术平台, 换句话说就是 qPCR 和流式细胞术。这些新的生物治疗药物为中国在新技术平台和合规方面的生物分析创造了机遇和挑战。随着中国监管改革, 我们预计会有更多创新药物进入临床研究。因此, 我们将有机会通过真正的项目获得更多的监管生物分析的经验。

中国生物分析论坛发展

中国生物分析论坛(CBF)成立于 2012 年 9 月。指导委员会包括来自学术、医院和行业的七名成员。CBF 专家委员会由国内外 30 位生物分析专家组成 [8-11]。2013 年至 2018 年召开了 6 次年会。在北京、上海和武汉举行了区域会议, 促进了全国各地的知识和经验分享。第六届 CBF 年会 2018 年 6 月在中国武汉召开; 来自制药公司、学术机构、CRO 和医院的约 500 名专业人士参加了会议。主要主题包括药物开发期间的生物分析支持, 涉及 LC-MS 和 LBA 方法的小分子生物分析和大分子生物分析, 以及 PK、生物标志物和免疫原性的生物分析。最受欢迎的会议是青年科学家论坛和专家小组讨论。

CBF 在过去 6 年里实现了其主要目标, 在中国生物分析界分享了技术知识和监管经验, 并倡导科学卓越、高质量和更好的监管依从性。CBF 促进中国监管的生物分析指导原则与国际生物分析指导原则的统一, 支持根据国际生物分析指导原则和行业最佳实践方案在中国监管生物分析。此外, CBF 鼓励中国生物分析领域的学术研究和工业研究的交流, 特别是年轻科学家的交流。

CBF 将继续加强与 EBF、AAPS 和 JBF 等国际生物分析界的合作，积极参与国际指导原则的协调和全球化，培养受监管的生物分析领域的年轻科学家。

结论

监管改革正在重塑中国的研发生态系统。中国正在建立一个具有全球药物研发标准的监管环境。自 2015 年 7 月总局下达自查和临床数据核查任务以来，高质量标准和常规检查已成为惯例。在过去 3 年中，中国监管的生物分析取得了稳步进展，采用了国际标准。CBF 将继续努力促进中国生物分析界的科学卓越、高质量和合规。

财务和竞争利益披露

作者与手稿中讨论的主题或材料存在财务利益或财务冲突的任何组织或实体没有相关关联或财务参与。这包括雇佣、咨询、酬金、股票所有权或期权、专家证词、已收到或待定的赠款或专利或版税。

在撰写本手稿时未使用任何写作辅助。

参考文献

1. Mullard A. China Biopharma starts feeding global development pipeline. *Nat. Rev. Drug Discov.* 16(7), 443–446 (2017).
2. McKinsey & Company: Building Bridges to Innovation. Shanghai (2017). www.bioindustry.org/uploads/assets/uploaded/62c081ea-59c4-4074-b763be4237988f04.pdf
3. Bristol-Meyers Squibb. China National Drug Administration approves country's first immuno-oncology agent, Opdivo (nivolumab injection), for previously treated non-small cell lung cancer (NSCLC) (2018). <https://news.bms.com/press-release/corporatefinancial-news/china-national-drug-administration-a-proves-countrys-first-imm>
4. Dong K, Tang D. Bioanalysis outsourcing strategy in China. *Bioanalysis* 9(15), 1157–1159 (2017).
5. CFDA Guidelines for Clinical Trial Bioanalytical Laboratory Management (Interim) (2011). <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0844/67395.html>
6. 2015 China Pharmacopeia, Guidance for Bioanalytical Method Validation. <http://www.drugfuture.com/standard/search.aspx>
7. CFDA Announcement of Main Consideration Points for Clinical Data On-site Verification (2015). <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/172936.html>
8. Tang D, Zhong D, Dong K *et al.* Society spotlight: China Bioanalysis Forum. *Bioanalysis* 5(6), 641–43 (2013).
9. Tang D, Zhong D, Dong K. Conference Report for 2nd China Bioanalysis Forum Annual Meeting. *Bioanalysis* 6(20), 2709–2712 (2014).
10. Tang D, Zhong D, Dong K. The 3rd China Bioanalysis Forum annual meeting. *Bioanalysis* 7(22), 2853–2856 (2015).
11. Tang D, Zhong D, Dong K. The 4th China Bioanalysis Forum annual meeting. *Bioanalysis* 9(2), 159–162 (2016).