

· 新药开发 ·

日本药品研究开发现状及其振兴对策 (下)

藤井基之 (日本厚生省药务局医药品尖端技术振兴室长)

印高凤 周 骊节译 张紫洞校

五、日本的医药振兴对策

1. 建立民间项目投资和贷款制度

从把高度而广泛积累起来的研究成果变成具体的医药产品,直到提供给医疗单位这一过程中,民间企业起了非常重要的作用。但要保证药品质量,并确证其有效性和安全性,对药品的研究开发必须给予庞大的投资和较花时间的研究期,而开发的冒险性是极大的。特别是生物工程等尖端技术,未开发的领域还很多,有必要进行更广泛、更深入的研究积累。不容否认,这单靠民间企业自身的努力是不够的。为进一步振兴民间企业,根据研究开发的实际情况,国会将修改“医药品副作用被害救济基金法”提到议事日程,这一修改后的法律在1987年日本第108次国会上通过,1987年10月1日起本制度开始实施。这个制度的实施主体—厚生省所管的特许法人“医药品副作用被害救济和研究振兴基金”是由原“医药品副作用被害救济基金”改组的,除进行原来的救济业务外,还增加了从事投资和银行贷款等研究振兴业务。每年的投资和贷款事业费纳入国家产业投资的特别会计项目,而研究支援事业费及为研究振兴业务的管理费则从国家和民间基建投资的经济效益中筹措。根据预算,投资和贷款的事业费1987年是3亿日元,1988年为13亿日元。而作为基建投资,国家投资20亿日元,民间投资25亿日元,共计约45亿日元。

(1) 投资事业

这是由复数企业参加的项目。主要是以从基础研究阶段开始的研究开发作为对象。有在企业的共同课题中为推动医疗保健领域技术水平的提高或集合不同行业界的各种专门技术,推动医疗保健领域技术革新的技术开发,具体地说,由两个以上的公司共同投资进行开发的企业,在设立法人时,以所需资金的70%作为上限,原则上连续投资7年。

1987年度的投资对象法人是以下两个单位都是在3月份成立的。

①DDS研究所:现在参加的企业和研究者有旭化成工业公司、味精公司、胰腺酶公司、盐野义制药公司、第一制药公司、田道制药公司、明治制药公司。所需资金为1亿日元(现在为4亿日元),其中由医药品副作用被害救济、研究振兴基金拨出7000万日元(现在为2亿8千万日元)。研究期限预定为7年。

②生物传感器研究所:本项目是由药理学、生物化学、物理化学、电子工程学等多学科间的共同研究,是不同行业的共同投资法人。参加企业有:葛兰素制药公司、中外制药公司等4个公司,所需资金为4300万日元(现在为1亿7200万日元),其中由医药品副作用被害救济,研究振兴基金投资3000万日元(现在为1亿3000万日元),研究期限预定为7年。

(2) 贷款事业

贷款对象主要是从应用研究阶段开始的

研究开发项目, 攻克保健医疗方面的课题, 具体贷款方法是在研究开发期间(原则上为5年)定期还息; 研究结束时, 按成功的程度偿还资金运用部分的利息及本金。研究失败时则不还利, 但要在研究结束10年内还清所有贷款。1987年度的贷款项目有以下6种, 总贷款金额为2亿日元。①以扩大氨基糖甙类抗生物质的应用范围为中心的药物设计技术的试验研究; ②根据植物器官的气相培养法使生药成分获高效率的生产技术的试验研究; ③用简便、迅速的发光免疫测定法对生理活性物质进行微量定量技术的试验研究; ④利用高能电子加速器的医用器具灭菌技术的试验研究; ⑤自动处理血液成分的采血装置的试验研究; ⑥用无机材料和有机材料合成的硬组织补缀材料制造技术的试验研究。

(3) 研究援助事业

除投资和贷款事业外, 为支援民间的研究开发, 打算由国立试验研究机关共同协助, 招聘海外的研究人员, 收集并提供尖端研究的情报。

2. 设立人类科学研究振兴财团和创设官民共同基础科学研究项目

1982年厚生省召开的医药产业政策恳谈会, 为适应人口的不断老龄化、技术的不断进步及医疗费力的适当化等医药行业的环境变化, 对医药振兴方案进行了讨论, 1984年10月提出了最终报告。要重视基础科学及振兴生物技术等尖端技术。1985年4月由125家民间企业参加和成立的医药品尖端技术协会”, 于1986年4月将对象范围由医药品扩大到整个人类科学, 同时强化、充实产业界、学校和官方的联合机构。这样“医药品尖端技术振兴协会”就自然解体, 取而代之的是财团“人类科学振兴财团”。另外, 厚生省为了把以医药品等医疗领域为中心的人类科学领域中的生物技术、新的原材料等尖端基础性科学的研究进一步向官民共同研究推进, 从1986年开始, 重新规划与长寿相

关联的基础科学研究项目。第一年(1989年)预算为10亿日元。这种事业迄今为止都是以大学、研究机关为中心的, 现在吸收产业界参加这是厚生省的一个新尝试。而且该项事业的实施, 要尽可能地利用产业界的设想和能力, 全面地在人类科学振兴财团中进行实施。

官民共同研究的项目, 具体地有以下三个领域, 共16个标题, 48个课题。由厚生省和环保厅的15个国立试验研究机关、95个民间企业、14所大学、14个试验研究法人共同参加实施。

(一) 生命科学的基础生物技术的开发 (7个项目, 19个课题、3.2亿日元)

- ①机体微量物质分离技术的开发
- ②蛋白质分子构造疫苗的开发
- ③利用动植物细胞的宿主、介质体系的开发
- ④评价医药品等高灵敏度、高性能安全性等试验方法的开发
- ⑤新开发的食品的精制和安全性评价的技术开发
- ⑥利用微生物进行分离有害物质的技术开发
- ⑦应用发生工学进行生命科学研究用实验动物的开发

(二) 医疗、福利服务为基础的医用材料的评价、改良、开发技术的研究

(5个项目, 15个课题, 2.8亿日元)

- ①选择性地吸收、分离血液中有毒物质的高分子膜材料的开发及改良技术的研究
- ②高分子材料及具药理活性物质的综合技术的研究
- ③血液适应性材料的开发, 改良技术的研究
- ④组织适应性(包括耐久性)材料的开发改良技术的研究
- ⑤评价高分子材料的有效性、安全性指

标的试验方法研究

(三) 保持健康为基础的机体防御机能(构)的阐明

(4个项目, 14个课题, 3.1亿日元)

- ①由免疫系统、噬细胞系统组成机体防御机构的探明
- ②抵抗感染和机体防御机构的关系探讨
- ③代谢、解毒、内分泌机能和机体防御机构的关系探讨
- ④脑、神经系统机能和机体防御机构的关系探讨

为了保证以上三个领域的官民共同研究项目能顺利地实施, 还开展以下工作以进行支持。

①聘用国内外年青研究人员作为人类科学振兴财团的兼职人员, 派往官民共同研究的国立研究机关, 以充分利用流动研究人员;

②为使人类科学领域中的基本技术得以转让, 举办讲演会等进行新技术转让业务;

③进行日本的官民共同研究班与国外的研究机关之间的国际合作研究业务;

④对即将到来的高龄化社会的保健医疗动向和国内外的实况进行调查、预测等业务。

3. 推动特殊医药品的研究开发

(一) 推动新药开发

有的药品尽管在医疗上极为需要, 但因患者少, 且缺乏市场性和经济效益, 而造成这类药品奇缺, 指望民间企业主动地去研究开发这类药品是很难的。为了开发这种称为罕见病的用药应由国家组织研究项目不断地进行研究开发。1988年共有10个项目, 研究费总额为3亿1300万日元。到目前为止, 10年中已有一个品种上市, 一个正在审批中。

(二) 艾滋病医药品的开发

治疗艾滋病的医药品的开发, 这不仅是日本也是世界上的紧急课题。在1987年7月16日的“艾滋病对策专家会议”的报告书中

指出了艾滋病的抗病毒药物开发, 提倡产学研官共同开发, 组织官民共同规划。实施主体是人类科学振兴财团, 1988年度预算是3亿日元, 具体分以下三个方面进行研究:

①抗艾滋病毒药物的开发研究

②由艾滋病引起的并发症的治疗药及艾滋病预防药的开发研究

③开发艾滋病治疗药的支援体系的研究

4. 医药品专利期限的恢复(修改专利法)

专利制度的意义就是承认发明者在一定期间内的专有权利, 来保护和奖励发明创造以期发展生产。但对作为医药品, 为了确保其安全性、有效性, 在申请专利后还要进行长期的试验, 而当这个结果得到药事法的承认后再将成药产品进行销售时, 专利期限已所剩无几了。这就挫伤了新药研究开发的积极性, 要创造出具有划时代意义的新药是很难期待的, 因此为得到药事法承认的一些必要的有关安全性、有效性数据的收集及其审查, 在原定的专利期(5年)内是不能完成的。为此日本把以5年作为限度的专利期进行延长等对原专利法进行了部分修改, 于1987年第108次国会上通过, 1988年1月1日起开始实施。根据本次修改的专利法, 可望进一步促进医药领域的独创性研究, 到1988年6月底止已有7种药品提出延长专利期的申请。

5. 通过日本开发银行促进生物技术产业化贷款制度的建立

应用生物技术制造药品本来就与用化学合成法制造药品不同, 它需要经过培养、集菌、破碎、分离, 提取等特殊工程, 这就需要细胞培养罐等特殊的设施及设备。另外应用生物技术制造医药品, 为了确保其质量以及制造过程中的安全性, 日本厚生省制定了指导标准, 为达到这个标准, 必须要有各种高级的设施、设备, 而要配备这些完整的设施、设备, 就需要有巨额资金。这对企业

是一个极大的负担，应该实行长期、低息的银行贷款。

6. 促进研究开发的其它政策

为促进医药品的研究开发，使开发的新药能早期得到利用，对医疗保险制度要进行修改，并对医药品的各种税收制度也要给予优惠。

六、结束语

第二次世界大战后，开始转向现代产业化的日本的制药工业，随着国家的复兴而不断地发展成长。特别是1955年后，随着医疗保险制度的完善，国内市场逐年高度扩大，发展是创记录的。但是在60年代发生了震撼世界的反应停事件，再加上70年代及日本国内的SMON亚急性脊髓视神经病事件的发生，使确保药品的安全性成了空前紧急的行政课题。其结果是日本国会于1979年通过了药事法。以救济医药品副作用被害者为目的的“医药品副作用被害救济基金法”和以进一步强化、充实确保医药品安全性为目标的“改正药事法”通过了从而完善了确保医药品安全性的法规。

另一方面由于70年代医疗费适当化政策已结束，药价一降再降，导致了医药行业停滞不前，于是1984年和1985年的医药品产值呈

负数增长。及至1985年厚生省又实行新的行政对策，面对正逐步向老龄社会发展这一不可避免的事实，为了建设一种有活力的长寿社会”，就必然要寄厚望于有划时代的新药品。为此振兴研究开发事业则是不可缺少的。特别是飞跃发展的生物技术等尖端科学是十分有前途的，关键在于开展具体的行政措施。除采取了以上所述的各种振兴对策外1988年4月厚生省又进一步增设了“医药品尖端技术振兴室”，以期将各项对策能进一步综合、扩充和发展。

据研究高龄化社会未来面目的日本大学人口研究所的报告，到2025年日本男子的平均寿命为78.05岁，女子为83.58岁。65岁的老人占全国人口比例的高峰是2021年，为24.6%，亦即4个人中就有一个老年人。卧床生病的老年人有201万人，痴呆性老人则达222万人。这样看来，日本人口的高龄化确实存在并以高速进展，为了国民的福利着想，医药品的研究开发就显得更重要了。再者日本作为国际社会中技术较为先进的国家来说，向全球供应优秀的医药品也是日本医药行业所迫切追求的课题。

[Pharm Tech Japon 《日本医药技术》，4(9)：57~67, 1988 (日文)]

天然产品在现代医药中的应用

Jan G BRUHN (瑞典药科学学院)

李永福节译 周廷森校 张紫洞审

现代医药中许多重要的药物仍然是从药用植物中提取得到的。工业化国家全部药物制剂中约有50%衍生于天然产品。

除了天然来源的纯净物质，今天对防治

疾病的传统草药和植物提取物加以工业化开发也具有强大的潜力。这些药物的复杂性以及它们内在的生物变异性，使有可能但也很困难地去评价它们的安全性、有效性和质量