

# 生物产业动态

2016年 第二期

(总第九十期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

## 目 录

<b>国际动态</b> .....	<b>1</b>
<b>大数据鸟瞰日本新药 外企本土平分天下</b> .....	<b>1</b>
<b>首个完全批准的干细胞治疗产品 TEMCELL 将在日本上市销售</b> .....	<b>5</b>
<b>非鳞状肺癌和肾细胞癌！百时美施贵宝 PD-1 免疫疗法 OPDIVO 欧盟监管再传特大喜讯</b> .....	<b>7</b>
<b>美国开发基因编辑技术遇上“劲敌”中国</b> .....	<b>9</b>
<b>汤森路透预测：7 个“重磅炸弹”今年上市！（附竞争格局分析）</b> .....	<b>10</b>
<b>国内动态</b> .....	<b>18</b>
<b>213 家上市药企市值排行！</b> .....	<b>18</b>
<b>我国脑起搏器应用技术获得重大突破</b> .....	<b>18</b>
<b>国内首个生物制药 CMO 试点项目“花落”勃林格殷格翰</b> .....	<b>19</b>
<b>国内药企布局基因产业背后的商业秘密</b> .....	<b>21</b>
<b>制剂出口转型现实骨感，几家领军企业成绩如何？</b> .....	<b>27</b>
<b>专题报告——抗体药物</b> .....	<b>34</b>
<b>抗体药物风暴，高峰远还未到</b> .....	<b>34</b>

# 国际动态

## 大数据鸟瞰日本新药 外企本土平分天下

日本是我们的邻国，其在二战后迅速崛起并逐渐发展成为发达国家，对我国具有借鉴作用。作为发达经济体，日本的医药创新能力尤其值得目前处于转型中的国内医药行业学习。

日本的医药行业并非一开始就风调雨顺，在战后百废待兴之际，日本政府通过采取积极引导和重点扶持的强制干预措施实现了对医药产业的创新升级。如战后针对国内低迷的医药产业，制定了“引进、改良、模仿、吸收、自主开发”的创新策略，采取各种措施引进世界上最先进的技术并加以改造，并使其在二十世纪七八十年代便进入了创新的高峰期，为日本成为世界医药强国奠定了基础。近年来，随着日本医药产业创新技术不断完善，越来越多的

日本医药企业如武田、第一三共、安斯泰来等，每年将销售额的 10%~20% 资金投入产品创新，使得企业逐渐成为创新体系中的主体，也使不少本土企业走出国门成为知名的跨国集团公司，从而享誉全球。

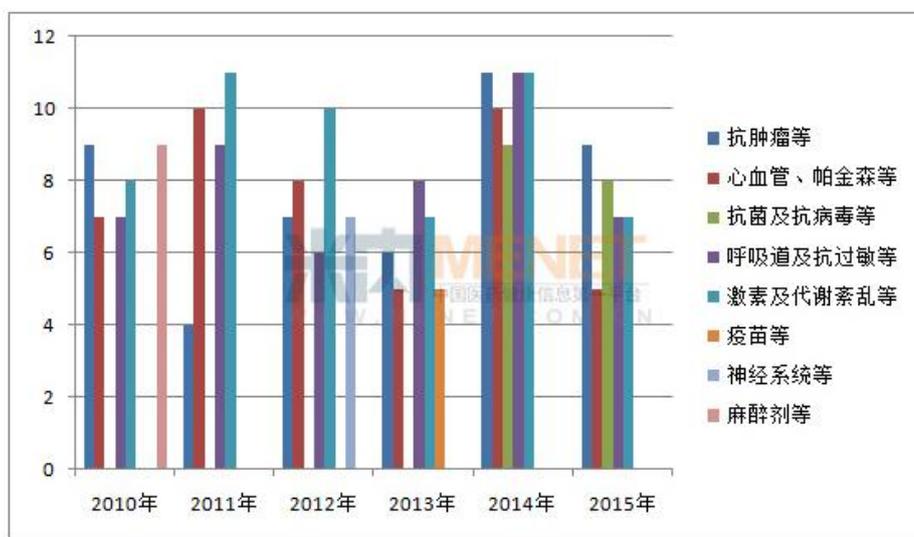
日本制药工业协会的《制药协会指南》指出，日本的新药研发能力为全球第 3 位，仅次于美国和欧洲。厚生劳动省相关数据显示，2010 年~2015 年(截止 9 月底)日本共公布 726 条审批信息，其中 2014 年审批数量最高，为 141 条。

图 1 2010 年~2015 年(截止 9 月底)日本药物审批情况



审批信息中有 223 条为增加适应症、修改说明书以及新剂型等相关信息，而其他 503 条为新批准的药物信息。在新获批批文中，获批较多依然是日本传统热点领域，如心血管、呼吸系统、代谢类及抗肿瘤药物等。而抗菌药及抗病毒类药物在近两年呈现快速上升势头，丙肝药如吉利德索非布韦、Harvoni，艾伯维 Viekirax；抗菌药如武田的术前杀菌剂 Olanexidine、大冢抗结核药 Delamanid，抗真菌药如日本科研株式会社的治疗灰指甲药 Efinaconazole 等等均获得批准上市，显示出日本企业跟踪全球研发热点的能力。

图 2 2010~2015 年批文获批较多的领域



由于日本拥有良好的创新环境以及其国人骨子里的“匠心”气质，吸引了全球制药巨头强生、拜耳、诺华、葛兰素、辉瑞、百时美施贵宝等，以及知名的仿制药企业迈兰等，还有罕见病制药名企健赞、夏尔等在日本设有其研发机构或分公司。通过分析 2010~2015 年间新获批药物的所属企业情况，笔者发现日本本土企业与外企基本保持均衡状态。而在治疗领域方面，本土企业在传统强项胃肠道及皮肤病等方面稍强于外企，但在抗艾滋病方面则弱于外企。

图 3 日本药物获批企业格局情况



进口企业带进日本市场的药物，在上市时间上与欧美差距不是很大，显示出对日本市场的重视。如吉利德抗丙肝药索非布韦、Harvoni 的批准日期晚于 FDA 数月。而有些药物则优先在日本上市，如用于预防先天性 FXIII 亚基 A 缺乏症患者出血的药物，诺和诺德公司的重组凝血因子 XIII NovoThirteen 则先于其他发达国家选择在日本登陆；亚力兄公司的治疗低磷酸酯酶症药物 STRENSIQ 的 5 个规格的注射剂也率先在日本上市，且比 FDA 早获批 3 个月；而诺和诺德的胰岛素 Ryzodeg 在日本的获批时间更是比 FDA 批准时间早了 3 年；当然也有像胰岛素 Victoza，其日本和 FDA 的审批时间基本同步的情况。

在血液制品领域，面对诺和诺德的强势来袭，本土企业并未示弱，2015 年 7 月 Kyowa Hakko Kirin 的 Acoalan(R) (抗凝血酶 $\gamma$ ) 获得日本当局批准，用于治疗因先天性抗凝血酶缺乏和弥散性血管内凝血伴有抗凝血酶降低引起的血栓形成倾向。由于 Acoalan 为一种重组抗凝血酶制剂，因此将避免由人血引起的感染风险。

表 1 2010~2015 年外企在日本获批的部分药物情况

药品名称	活性成分	获批时间	所属企业	适应症
Harvoni	Ledipasviracetate/Sofosbuvir	Jul. 3, 2015	吉利德	丙肝
Novo Thirteen	Catridecacog 重组凝血因子XIII	Mar. 26, 2015	诺和诺德	血友病
Sovaldi	Sofosbuvir	Mar. 26, 2014	吉利德	丙肝
Lutinus Vaginal Tablet	Progesterone 黄体酮	Sep. 26, 2014	Ferring	不孕
Rixubis	Nonacog gamma 重组凝血因子	Dec. 26, 2014	Baxter Limited	血友病
Infliximab	infliximab biosimilar	Jul. 4, 2014	韩国Celltrion Inc.	风湿性关节炎、克罗恩氏病
Cell Culture-derived Influenza Vaccine H5N1	Cell Culture-derived Influenza Vaccine H5N1	Jun. 18, 2013	Baxter Limited	流感
NovoEight	Turoctocog alpha	Jan. 17, 2014	诺和诺德	血友病
Ryzodeg	Insulin degludec /insulinaspart	Dec. 25, 2012	诺和诺德	糖尿病
Suprane Liquid for Inhalation	Desflurane	Apr. 22, 2011	Baxter Limited	麻醉
Minirinmelt OD Tablets	Desmopressin acetatehydrate	Mar. 30, 2012	Ferring	夜尿症、尿崩症
Victoza	Liraglutide	Jan. 20, 2010	诺和诺德	糖尿病

亚洲制药行业的领航者绕不过日本及印度两个邻国，印度主攻仿制药、而日本则偏于创新，因而他们中出现了不少具有国际视野的企业。作为全球制药企业TOP50的常客，日本的本土企业如武田、安斯泰来、第一三共、大冢、卫材、中外药业、住友、三菱田边以及协和发酵麒麟等享誉全球，这些企业每年的研发投入更是占其处方药销售的20%左右。源源不断的投入获得的是令人满意的回报，2010~2015年日本共批准234个新活性成分药物，其中本土企业占125个超过了外企；而在新批孤儿药数量方面，本土企业也不示弱，在其期间新获得批准的76个孤儿药中，本土企业占据38个，与外企平分秋色。

图4 2010~2015年批准的孤儿药情况



近年来中国游客疯抢日本药物屡屡登上新闻头条,《日本经济新闻》曾对访日外国游客进行调查发现:购买人数最多的是“药品和营养食品”。中国国家旅游局的报告也称,访日中国游客购买的当地商品中,药品居首,其次是化妆品与婴儿用品。这或许从侧面提示了我们与这个邻居之间存在的巨大差距。

## 首个完全批准的干细胞治疗产品 Temcell 将在日本上市销售

期待已久的干细胞时代即将降临在我们身上。在几十年的期待、炒作和失望之后,大家应该向世界上首个得到完全批准的大规模生产的干细胞产品 Temcell 打下招呼。装有 7200 万个活的人干细胞的 Temcell 产品即将在本月晚些时候在日本上市销售,用于治疗器官移植物攻击宿主细胞的病人。

在此之前,干细胞疗法主要在不受监管的私人诊所使用,或者在临床试验中作为实验性治疗进行使用。少数干细胞疗法已被批准,但是这些都是涉及将利用病人自己的细胞产生的干细胞注射到病人体内——这一过程需要持续几周时间,而且并不总是有疗效。相反, Temcell 产品中的干细胞来自健康的供者,能够经增殖后产生数十亿个标准化的细胞。

Temcell 产品是由位于澳大利亚墨尔本市的 Mesoblast 公司开发的,它将由 JCR 制药公司在日本销售。Temcell 之前也被称作 Prochymal,已在加拿大和新西兰获得批准,但是从没有在其中一个国家进行商业化推出。Mesoblast 公司如今正在开展额外的临床试验,这些试验是明年美国监管机构能否批准 Temcell 所需要的。

这次在日本的上市销售是一个里程碑,这是因为它促进干细胞疗法进入主流的制药行业。来自英国 Cell and Gene Therapy Catapult 机构协助指导干细胞临床试验的 Natalie Mount 说,来自供者的干细胞能够大批量地廉价生产,而且能够以一种更加类似于典型药物的商业模式来现成供应。

干细胞能够产生我们体内的所有组织,也能够修复受损的组织或产生新的器官,因而长期以来被吹捧为灵丹妙药。

在未来的几十年内,干细胞疗法可能变得跟开常规药物处方一样平常。不论是眼睛、心脏、肺部或脊髓需要修复,只需获得活的干细胞来完成修复任务,这些活的干细胞可事先预包装在注射器或袋子中,或者从集中化运营的干细胞库中

取得。

Temcell 是首个让这种梦想变得更加接近现实的产品。Mesoblast 公司也有类似的产品在先进的临床试验中用于治疗更为常见的疾病，包括慢性心力衰竭、后背疼痛和类风湿性关节炎。其他的公司也接踵而至。位于加州纽瓦克市的 StemCells 公司首席医疗官 Stephen Huhn 说，“我认为这是接下来几年内将看到的很多成功中的第一个。”

Mesoblast 公司的产品都是利用从健康人骨髓中提取出来的间充质干细胞制成的。当这些干细胞成熟时，它们形成一系列组织，包括骨、软骨、脂肪和肌肉组织。通过这些干细胞不同的发育阶段提取它们，或者让它们接触生长因子混合物，人们就能够让它们产生特定类型的细胞，如那些专门用于修复受损组织的细胞。间充质干细胞的另一个好处是它们缺乏将它们标记为外来物的表面特征，因此当注射到病人体内时不会产生排斥。

Mesoblast 公司说，Temcell 产品选择的间充质干细胞能够安抚移植组织中的白细胞，否则的话，这些白细胞能够攻击受者体内的细胞从而能够导致一种潜在致命性的被称作移植物抗宿主病的疾病。Mesoblast 公司首席医疗官 Donna Skerrett 说，“它调节免疫反应，阻断参与组织破坏和来自移植物的高度攻击性免疫细胞增殖的信号通路。这就能允许病人治愈。”

Mesoblast 公司首席执行官 Silviu Itescu 说，本质上而言，这些干细胞并不是像一种药物那样作为一种疗法而是作为很多种疗法一起对来自患病组织的生物遇险信号作出反应来发挥作用的。比如，Mesoblast 公司开发的用来治疗慢性心力衰竭的那些干细胞除了修复和重建受损组织外，它们也能够降低导致心肌中瘢痕组织产生的炎症。同样的原理也适用于治疗因椎骨之间隔膜中的软骨磨损导致的后背疼痛的那些干细胞。

2007 年因胚胎干细胞研究获得诺贝尔奖的英国卡迪夫大学科学家 Martin Evans 期待干细胞产品在两代人内能够进入繁盛期。位于美国加州阿拉米达的干细胞公司 BioTime 首席执行官 Michael West 说，人们可能能够看到大型制药公司接替生物技术公司成为主要的干细胞疗法开发者。

Mesoblast 公司的竞争对手们同意 Temcell 产品的上市销售将最终为大有希望但是迄今为止很少实现的疗法铺平道路。位于美国马萨诸塞州马尔伯勒的

Ocata Therapeutics 公司首席医疗官 Robert Lanza 说, “这是重要的第一步。一种大规模生产的干细胞产品的上市是一个巨大的成就,但是这种特定的产品仍然是凤毛麟角。” Ocata Therapeutics 公司正在开发基于细胞的治疗来治疗一种失明。

## 非鳞状肺癌和肾细胞癌！百时美施贵宝 PD-1 免疫疗法

### Opdivo 欧盟监管再传特大喜讯

美国制药巨头百时美施贵宝 (BMS) 是 PD-1/PD-L1 免疫治疗领域的王者,其免疫管线中备受业界关注的组合疗法 Opdivo+Yervoy 在 2016 年初获 FDA 批准扩大适应症,用于 BRAF V600 野生型及 BRAF V600 突变阳性不可切除性或转移性黑色素瘤的治疗。此外, FDA 也已批准扩大 Opdivo 单药治疗的适用人群,纳入既往未接受治疗 (初治) BRAF 突变阳性晚期黑色素瘤患者。此次批准也标志着 Opdivo 在美国监管方面所收获的 FDA 批文达到了 8 个之多,令该领域的其他竞争对手包括默沙东、罗氏、阿斯利康、辉瑞等巨头望尘莫及。

近日, Opdivo 在欧盟监管方面也传来了特大喜讯。欧洲药品管理局 (EMA) 人用医药产品委员会 (CHMP) 支持批准 Opdivo 2 个新的适应症: (1) 用于既往化疗治疗后病情复发的局部晚期或转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 成人患者; (2) 用于既往化疗治疗后病情复发的晚期肾细胞癌 (RCC) 成人患者。CHMP 支持批准 Opdivo 这 2 个新适应症,是基于 2 个 III 期研究的数据,与标准护理相比, Opdivo 在总生存期 (OS) 方面表现出优越性。

欧盟委员会 (EC) 在审查药品时,通常都会采纳 CHMP 的意见,这意味着 Opdivo 很可能在未来 2-3 个月内获批这 2 个新的适应症。目前, Opdivo 已获欧盟批准用于晚期黑色素瘤和既往已接受治疗 (经治) 的晚期鳞状非小细胞肺癌 (squamous NSCLC)。

——**肺癌方面**, CHMP 支持批准 Opdivo 新适应症的积极意见,是基于一项全球 III 期研究 CheckMate-057 的数据。该研究在接受含铂化疗方案治疗期间或治疗后病情复发的晚期非鳞状非小细胞肺癌 (non-squamous NSCLC) 患者中开展,评估了 Opdivo 相对于标准疗法多西他赛 (docetaxel) 的疗效和安全性。数据显示,与多西他赛相比, Opdivo 用于既往已接受治疗 (经治) 的转移性非鳞状非

小细胞肺癌患者在总生存期(OS)方面表现出优越性,死亡风险降低 27%(HR:0.73 [95% CI:0.59, 0.89; p=0.0015])。Opdivo 治疗组中位 OS 为 12.2 个月(95% CI: 9.7, 15.0),多西他赛治疗组为 9.4 个月(95% CI: 8.0, 10.7)。Opdivo 治疗组一年生存率为 51%(95% CI: 45-56),多西他赛治疗组为 39%(95% CI: 33-45)。安全性方面,Opdivo 在 CheckMate-057 研究与先前的研究中保持一致。

——**肾细胞癌方面**,CHMP 支持批准 Opdivo 新适应症的积极意见,是基于一项开放标签随机 III 期研究 CheckMate-025 的积极顶线数据。该研究在既往已接受治疗(经治)的晚期透明肾细胞癌(RCC)患者中开展,一项既定的中期分析数据显示,与诺华抗癌药 Afinitor (everolimus, 依维莫司)相比,Opdivo 显著延长了患者的总生存期(中位 OS: 25 个月 vs 19.6 个月, p=0.0018),且 OS 收益独立于 PD-L1 的表达状态。除了延长总生存期,Opdivo 在总缓解率(ORR: 21.5% vs 3.9%)、缓解持续时间(中位 DOR: 23.0 个月 vs 13.7 个月)也表现出了相对于 Afinitor 的显著优越性。此外,Opdivo 治疗组患者的健康相关生活质量大幅提高,疾病症状负担显著降低。该研究中,Opdivo 的安全性与此前的研究一致。该研究使 Opdivo 成为首个也是唯一一个在这一群体中展现出总生存(OS)利益的 PD-1 免疫疗法。

当前,PD-1/PD-L1 免疫竞赛异常激烈,市场峰值高达 350 亿美元,该领域的佼佼者包括默沙东、百时美施贵宝、罗氏、阿斯利康。此次竞赛中,百时美 PD-1 免疫疗法 Opdivo 遥遥领先,默沙东 PD-1 免疫疗法 Keytruda 则紧跟其后,而罗氏的 PD-L1 免疫疗法 atezolizumab 和阿斯利康的 PD-L1 免疫疗法 durvalumab (MEDI4736) 尚未收获任何适应症。据医药市场调研机构 EvaluatePharma 预测,Opdivo 将成为 PD-1/PD-L1 领域最成功的免疫疗法,2020 年销售额将达到 88 亿美元,而 Keytruda 也将达到 55 亿美元,罗氏 atezolizumab 峰值仅为 20 亿美元。

PD-1/PD-L1 免疫疗法是当前备受瞩目的新一类抗癌免疫疗法,旨在利用人体自身的免疫系统抵御癌症,通过阻断 PD-1/PD-L1 信号通路使癌细胞死亡,具有治疗多种类型肿瘤的潜力。目前,各大巨头正在火速推进各自的临床项目,调查单药疗法和组合疗法用于多种癌症的治疗,以彻底发掘该类药物的最大临床潜力。

## 美国开发基因编辑技术遇上“劲敌”中国

美国公司正在竞相开发前景广阔的基因编辑技术，然而它们遇到了一个强大的竞争对手——中国政府。

中国一直重视发展基因技术，政府向被誉为“基因剪刀手”的基因编辑新技术 Crispr 投入了大量资金，鼓励研究人员推动这项科技发展。中国科学家称，他们是全球首个运用 Crispr 技术使小麦对一种常见真菌病害产生抵抗力的科学家之一。此外，中国科学家还利用这项技术培育出肌肉更发达的狗以及瘦肉猪。

背靠中国政府财力支持的科研项目最终可能被农业和医药公司相上。北京正在资助的项目包括：打造抗疾病西红柿、乳癌疗法和提高大豆中的油含量等。去年，在政府的资助下，中国中山大学的科研人员首次利用 Crispr 技术修改了人类胚胎基因，在国际上引发争议。

Crispr 技术原名是 Crispr-Cas9，它像一副成本低、精确度高的分子剪刀一样可以裁去不想要的部分基因，以及植入想要的基因。它给以往费时费钱并且不准确的基因编辑过程带来了革命，全球科学家和企业界都在探索这项新技术的商业潜力。中国科研机构的实力使得它们最终将与已经获得数百万风投的美国基因编辑公司正面交锋。

“美国第一，中国第二”

美国加州大学戴维斯分校医学院细胞生物学和人体解剖学副教授 Paul Knoepfler 说：“我认为，在全球美国和中国在 Crispr-Cas9 研究上分别排名第一和第二。美国目前已经在具有影响力的论文、Crispr 生物科技和知识产权上取得优势，中国也发表了的大量 Crispr 技术用于动物身上的论文。”

去年 9 月，据波士顿咨询集团估测，自 2013 年以来，美国基因编辑公司已经吸引了超过 10 亿美元投资。Editas Medicine Inc、Intellia Therapeutics Inc 和 Poseida Therapeutics Inc 是正在研究利用 Crispr 技术治疗疾病的美国企业。本月 Editas 成为了今年美股 IPO 第一股，融资 1.09 亿美元。目前 Crispr 技术用于治疗疾病还有待验证，但全球药企都看好其潜力。

与美国相反，目前中国的基因编辑科技很少获得私人投资。去年 12 月，A 股上市公司劲嘉股份公布将向首次编辑人类胚胎基因的中山大学提供 300 万元

人民币（46 万美元）。这家原本印刷香烟盒的公司已经将医疗行业确认为核心的增长领域，并希望最终分享 Crispr 技术用于治疗地中海贫血的科研成果。

中山大学的研究团队至少获得了中国国家自然科学基金委员会以及国家重点基础研究发展计划两个政府组织的资金支持。该校研究人员编辑人类胚胎，是想要尝试修正引起地中海贫血的基因。

去年，中国全国自然科学基金会向至少 42 个 Crispr 项目拨款 2300 万元人民币（350 万美元），同比翻一倍以上。

目前美国联邦政府没有扶持任何摧毁或创造人类胚胎的科研项目。本月，英国人类受精与胚胎管理局宣布，允许科研人员对人类胚胎进行 Crispr 研究，但他们仍需获得伦理委员会的批准。

#### 专利使用费

美国和其他地区的多家学术机构已经在申请 Crispr-Cas9 技术的专利。中国公司未来将面临的其中一个挑战是——一旦一些专利在全球授予，它们需要获得将 Crispr 技术用于商业目的的授权许可。韩国国立首尔大学基因工程中心教授 Jin-Soo Kim 说：“如果不能从这些机构手中拿到专利，在中国或其他地区的商业应用将受到阻挠。”

Crispr 技术已经在中国催生了向外国研究实验室和医药公司供应转基因动物新的新产业。美国和中国科学家都看到了这项技术在农业领域的巨大潜力，它有望培育出抗疾病的种子和质量更佳肉食。

据介绍，在中国利用 Crispr 技术养殖一头转基因猪需要花费 70 万元人民币，而在美国的成本要高三到四倍。中国的劳动力和其他成本更低。

由于安全性有待研究，利用 Crispr 技术的转基因动植物目前还未上市销售。在农业领域，中国科学家及其商业合作伙伴同样需要与相关专利的持有者商谈及支付专利使用费。去年 6 月，美国种子公司杜邦先锋与最早发现 Cas9 蛋白质基因编辑功能的企业之一——维尔纽斯大学签署了授权许可协议。

## 汤森路透预测：7 个“重磅炸弹”今年上市！（附竞争格局分析）

对 2016 年上市药物的销售额进行预测，2020 年销售额排名最高的药物依次为：奥贝胆酸(26.21 亿美元)、恩曲他滨+替诺福韦艾拉酚胺(F/TAF;20.06 亿美

元)、替诺福韦艾拉酚胺+恩曲他滨+利匹韦林 (R/F/TAF; 15.72 亿美元)、MK-5172A (15.37 亿美元)、Venetoclax (14.77 亿美元)、Nuplazid (14.09 亿美元)、Uptravi (12.68 亿美元)。

排名	药物名称	治疗疾病	药企	2020 预测销售额 (美元)
1	奥贝胆酸	慢性肝病	Intercept/Sumitomo Dainippon	26.21 亿
2	恩曲他滨+替诺福韦艾拉酚胺 (F/TAF)	HIV-1 感染	吉利德/日本烟草	20.06 亿
3	替诺福韦艾拉酚胺+恩曲他滨+利匹韦林 (R/F/TAF)	HIV-1 感染	吉利德/杨森	15.72 亿
4	MK-5172A (grazoprevir + elbasvir)	抗 HCV 感染	默克	15.37 亿
5	Venetoclax	慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)	艾伯维	14.77 亿
6	Nuplazid (pimavanserin)	帕金森精神分裂 (PDP)	ACADIA 制药	14.09 亿
7	Uptravi (selexipag)	肺动脉高压 (PAH)	日本新药株式会社/Actelion	12.68 亿

## No. 1 奥贝胆酸 (OCA)

### 治疗领域: 慢性肝病

OCA 是治疗慢性肝病的新口服药物, 由 Intercept 及其在亚洲地区的合作方 Sumitomo Dainippon Pharma 开发, 为法尼酯 X 受体激动剂。2014 年 12 月向 FDA 递交了对熊去氧胆酸 (UDCA) 治疗反应不足患者或单药治疗 UDCA 不耐受的原发性胆汁性肝硬化 (PBC) 成年患者的滚动 NDA。

2015 年 8 月, FDA 授予 OCA 优先审查资格, 其处方药申请者收费法案 (PDUFA) 日期设定为 2016 年 2 月 29 日。但在 2015 年 12 月, 应 FDA 要求提交额外临床数据后, FDA 将 PDUFA 日期延长 3 个月至 2016 年 5 月 29 日。欧洲则已在 2015 年 6 月接受了 OCA 治疗 PBC 的上市许可申请。

III 期临床试验中, OCA 对 UDCA 无反应的 PBC 患者表现出有临床意义的生化改善。PBC 是一种由肝内胆管的自身免疫性破坏导致的罕见肝脏疾病, 预计每年发病率和患病率分别为每百万人 2~24 例和每百万人 19~240 例。

对非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 患者进行的 II 期临床研究中 OCA 亦表现良好。由于 NASH 患者群更大, 因此预计 NASH 适应症市场获益占多。NASH 人群发病率约为 2%~3%, 并有上升趋势, 预计其市场将迅速扩大。当前尚没有获批的 NASH 治疗药物。

由于 OCA 获得了 NASH 适应症的突破性疗法资格, 因此有望在获得临床试验结果前开始申报。Intercept 表示, III 期 REGENERATE 研究将作为 NASH 申报资料的基础, 该研究预计于 2021 年完成。

竞争格局：如审批通过，OCA 将成为二十余年来首个批准用于治疗 PBC 的新药。OCA 在 2016 年的预计销售额为 2900 万美元，2020 年增加到 26.21 亿美元。其竞争对手 UDCA 是目前唯一批准治疗 PBC 的药物，目前专利保护期已过。

未来更长时间内，治疗 PBC 的可能竞争药物有：处于研发阶段的药物 GSK-2330672、A-4250、MBX-8025、NGM-282 和 SHP-625。Genfit 公司的 PPAR $\alpha$  和  $\delta$  激动剂 GFT-505(ela fibranor) 处于 II 期临床研究，预计将成为 OCA 在口服 NASH 药物市场的主要近期竞争对手。

吉利德变构单克隆抗体 simtuzumab 是赖氨酰氧化酶样蛋白-2(LOXL2) 抑制剂，该注射剂也可能进入 NASH 市场。当前正在进行 II 期临床，可能在逆转肝纤维化相关的肝硬化方面起效。

### No. 2-3 F/TAF 和 R/F/TAF

#### 治疗领域：抗 HIV 感染

吉利德继富马酸替诺福韦(TDF)后推出逆转录酶抑制剂替诺福韦艾拉酚胺富马酸(tenofovir alafenamide fumarate, TAF;GS-7340)。TAF 是多种 FDC 配方的组成部分，包括潜在重磅炸弹药物恩曲他滨(一种逆转录酶抑制剂)+替诺福韦艾拉酚胺(F/TAF)和替诺福韦艾拉酚胺+恩曲他滨+利匹韦林(一种非核苷逆转录酶抑制剂;R/F/TAF)，用于 HIV-1 感染治疗。

F/TAF 配方分别于 2015 年 4 月和 5 月递交美国和欧盟申请，与其他抗逆转录病毒药物相结合用于治疗成人和 12 周岁及以上儿科患者 HIV-1 感染。美国 PDUFA 日期设定为 2016 年 4 月 7 日。

R/F/TAF 方案分别在美国和欧洲递交注册申报材料。与 R/F/TAF 新药申请一起提交的还有一张优先审评券，该优先审评券由吉利德从 Knight Therapeutics 购得。根据处方药申请者付费法案(PDUFA)，R/F/TAF 的 NDA 的审评结束日期为 2016 年 3 月 1 日。

F/TAF 和 R/F/TAF 方案的申请基于 III 期临床研究数据，该研究评估了基于 TAF 的方案 Genvoya(埃替拉韦/药物增效剂 cobicistat/恩曲他滨/替诺福韦艾拉酚胺富马酸或 E/C/F/TAF)的安全性和疗效。结果显示，与基于 TDF 的方案 Stribild(含 E/C/F/TDF)相比，前者疗效达到非劣，且肾功能与骨密度(BMD)测量结果较后者有改善。Genvoya 对广泛 HIV 感染患者有效，包括初治成人和青少

年患者、病毒学抑制期换药的成年患者以及轻度到中度肾损伤患者。此外，一项头对头III期临床试验显示，F/TAF 方案的疗效与广泛使用的 E/TDF 联合 Truvada 治疗方案相比具有非劣性，对 BMD 和肾脏指标的影响也更小，提示其可能成为更安全的 Truvada 替换用药。

**竞争格局：**艾滋病病毒感染者的寿命延长及抗逆转录病毒标准扩大化将进一步扩大 HIV 市场。市场领头公司吉利德凭借其服用方便、每日一次、用药负担较小的产品，如基于 TDF 的 Atripla 方案(恩曲他滨/依法韦仑)、Truvada、Stribild 和 Complera/Eviplera(恩曲他滨/利匹韦林/TDF)，占据主要地位。2014 年，Atripla、Truvada、Stribild 和 Complera 总销售额达 92.35 亿美元。但 TDF 的专利保护将于 2017 年 7 月到期，Teva 公司 2017 年 12 月将推出 Viread 的仿制药。

受仿制药上市影响，吉利德 4 种含 TDF 药物到 2020 年的联合销售额预计将降低到 85.89 亿美元。

由于 TAF 在美国和欧洲的专利保护期分别延长到 2025 年和 2027 年，因此 TAF 将有助于吉利德在 TDF 仿制药竞争中维持抗 HIV 市场的地位。该公司开发的 Genvoya 是首个进入市场的含 TAF 新药，于 2015 年 12 月上市，其他治疗 HIV 的 F/TAF 配方药物仍在研发中。

如通过批准，TAF 配方药物 F/TAF 和 R/F/TAF 将面临其他 TAF 配方药物的竞争。其他竞争对手还包括葛兰素史克/ViiV 公司新药 Triumeq，首个吉利德以外公司开发的单片剂三合一抗 HIV 药物，从 2014 年 9 月投入市场后帮助提高了 ViiV 在抗 HIV 感染市场的份额。预计 2020 年 Triumeq 的销售额将达到 40.20 亿美元。预测 2016 年 F/TAF 和 R/F/TAF 的销售额将达到 3.20 亿美元，2020 年将进一步增加到 20.06 亿美元和 15.72 亿美元。

#### No. 4 MK-5172A

##### **治疗领域：抗丙肝感染**

默克公司的 MK-5172A 是泛基因组 NS3/4A 抑制剂 grazoprevir (MK-5172) 和 NS5A 抑制剂 elbasvir (MK-8742) 的口服固定剂量片剂。III 期临床试验的治愈率在 92%~100%，包括初治患者和接受过既往治疗的患者，以及代偿性肝硬化和 4 或 5 级晚期慢性肾脏病患者。基于这些数据，该药在美国和欧洲提交的注册申请资

料分别包括抗 1、4、6 基因型 HCV 感染，及基因型 1、3、4、6 感染，提交日期分别为 2015 年 5 月和 7 月。

FDA 对该 NDA 予以优先评审，其 PDUFA 日期设定为 2016 年 1 月 28 日。该新药在 2013 年 10 月被 FDA 授予治疗基因型 1 型慢性 HCV 感染患者的突破性疗法资格，但随后基于最近批准其用于基因型 1 型 HCV 感染，于 2015 年 1 月撤销该认定。

2015 年 12 月，默克公司再次接到不利消息，欧洲医药局人用医药产品委员会(CHMP)将该药的 MAA 从加速审批程序上撤下，改走标准程序。

竞争格局：不含干扰素的给药方案由于消除了干扰素的副作用而显著改善生活质量，有望成为标准疗法。MK-5172A 将面临不含干扰素药物市场新药的激烈竞争，包括吉利德每日给药一次的片剂 Harvoni，及艾伯维每日两次每日四片的 Pak。

但 2015 年 10 月 FDA 发出关于 Viekira Pak 可能导致某些患者发生严重肝脏损伤的警告，可能重振默克公司市场。如果默克能证明 MK-5172A 是更为安全的用药选择，则可赢得相对的竞争优势。

尽管如此，考虑到 Harvoni 最早进入市场占有时间优势，同时又是同类药物中顶尖产品，因此与 Harvoni 争夺市场仍然十分艰难。当前预测 Harvoni 和 Viekira Pak 到 2020 年的销售额将分别达到 93.35 亿美元和 17.49 亿美元，而 MK-5172A 在 2016 年的销售额预计为 6.36 亿美元，2020 年将达到 15.37 亿美元。吉利德和艾伯维都将因抗 HIV 感染药物定价过高而面临严格审查，两者药物一个疗程的价格都在 9 万美元左右，正在与药品福利管理者、保险公司和其他药品支付者的优惠定价上展开激烈竞争。随着不含干扰素、全口服抗 HCV 感染药物市场竞争加剧，MK-5172A 与吉利德和艾伯维产品间的积极价格战将刺激抗 HIV 感染市场扩大。

图 1 2016 年值得期待的 7 种药物销售走势预测(2016-2020 年)



### No. 5 Venetoclax

#### 治疗领域：白血病

第二代 BH3 拟肽药物 Venetoclax (ABT-199) 由艾伯维和基因泰克联合开发，是一种口服抗癌药，主要治疗 CLL。2012 年 9 月，Venetoclax 被认定为治疗 CLL 的孤儿药，2015 年 5 月被 FDA 授予治疗携带 17p 删除突变的复发性/难治性 CLL 的突破性疗法资格。该药于 2015 年 11 月向 FDA 提交治疗复发性或难治性 17p 删除突变 CLL 的 NDA，2015 年向 EU 提交 MAA。

Venetoclax 是美国血液学会 2015 年年会的亮点药物之一，超过 40 个会议报告均以该药在多种适应症的治疗为主题。对 Venetoclax 的关注部分基于 II 期 M13-982 试验的良好结果，携带 17p 删除突变的复发性/难治性 CLL 受试者的总缓解率达 79.4%，12 个月无进展生存率和总生存率分别达到 72.0% 和 86.7%。M13-982 试验也是 Venetoclax 注册申报文件的基础。其他临床试验还测试了 venetoclax 和其他药物联合给药用于 CLL 早期治疗，以及其他血液学癌症(包括非霍奇金淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤)。此外，还进行了与他莫昔芬联合治疗转移性乳腺癌的 I 期临床评估试验。

17p 缺失突变可导致疾病高度进展且对化疗耐药。该突变在初治和复发或难治 CLL 病例中的比例分别约为 3%~10% 和 30%~50%。此外，存在 17p 缺失突变 CLL 的患者中位生存期不到 5 年，因此在治疗方面仍存在很大的临床未满足需求。

竞争格局：CLL 领域的主要竞争产品有依鲁替尼 (ibrutinib) 和 Zydelig (Zydelig)，均于 2014 年获批。由于两种药物的缓解率高，且均可用于复发和难治性患者治疗以及存在 17p 缺失突变患者的一线用药，因此为 CLL 治疗

领域带来了巨大改观。依鲁替尼 2020 年销售额预测为 64.67 亿美元，超过 Zydelig 预期的 7.22 亿美元。而 Venetoclax 在 2016 年的销售额预测为 1.68 亿美元，2020 年增加到 14.77 亿美元。

## No. 6 Nuplazid

### 治疗领域：帕金森精神分裂

2015 年 11 月，FDA 接收 ACADIA 公司新药 Nuplazid 治疗帕金森 (PD) 精神分裂症 (PDP) 的 NDA，并给予优先审查。精神分裂在 PD 患者中常见，40% 的患者可能出现该症状。目前市售的抗精神病药物具有多巴胺 D2 受体活性，干扰多巴胺能药物治疗。

Nuplazid 是一种高选择性 5-羟色胺受体 2A 亚型的反向激动剂，没有不自主运动副作用。因此，该新药是新一类精神分裂疗法的代表，预计将成为首个且唯一在美国上市的治疗 PDP 的药物。FDA 在 2014 年 9 月授予该药物为 PDP 的突破性疗法资格，当时预期 2014 年底递交审批文件，但由于生产制造准备而延迟，计划 PDUFA 日期为 2016 年 5 月 1 日。

递交的 NDA 基于关键性的 ACP-103-020 III 期临床试验数据。数据显示，Nuplazid 组患者 SAPS-PD 评分减少 5.79 分，而安慰剂组仅减少 2.73 分。此外，用药患者的运动功能没有明显恶化，而晚间睡眠、白天虚弱和护理负担有显著改善。

趋势点评：Nuplazid 治疗其他精神疾病的情况亦进行了评估，包括阿尔兹海默症和精神分裂症。根据世界卫生组织数据，全球超过 4750 万人患有老年痴呆症，并且随着人口老龄化的加剧，预计患者数量每 20 年翻倍。阿尔兹海默症占老年痴呆症患者总数的 60%~80%，约 25%~50% 将发生精神疾病。此外，全球一生将发生精神分裂症的人口达 5100 万。

这些适应症的批准将大大扩大该药市场。ACADIA 计划将该药打入美国市场，美国以外市场则计划通过联盟合作策略辅助推广。Nuplazid 2016 年销售额预计为 7400 万美元，2020 年销售额将增加到 14.09 亿美元。

## No. 7 Uptravi

### 治疗领域：肺动脉高压

日本新药株式会社和其授权公司 Actelion 的新药 Uptravi 是一种前列环素受体激动剂，该药 2015 年通过美国批准用于 PAH 治疗，以延缓疾病进展，减少住院风险。该产品于 2016 年 1 月第一周进入美国市场。

Actelion 在 PAH 领域占据主要地位，Uptravi 为开始基础治疗后的 PAH 提供了新的治疗选择，基础治疗药物包括该公司产品 Opsumit 和治疗较晚期疾病的 Valettri。在规模最大的 PAH 临床试验 (GRIPHON 研究) 中，Uptravi 获得了令人瞩目的结果，共 1156 例患者接受长达 4.2 年的治疗，其中超过 80% 的患者曾接受针对 PAH 的专门治疗，发病率/死亡事件较安慰剂组降低 39%。

竞争格局：Uptravi 在 PAH 市场面临激烈竞争。对手产品包括拜耳的可溶性鸟苷酸环化酶激活剂 Adempas——第一种增加鸟苷酸环化酶 (cGMP) 的生物合成类药物，被批准用于治疗 PAH 和慢性血栓栓塞性肺动脉高压 (CTEPH)。此外，直接竞争产品 United Therapeutics 的 Orenitram 是目前 FDA 唯一批准的口服前列环素类似物。United Therapeutics 可能将主推较静脉/皮下给药 Remodulin (曲前列尼尔注射液，瑞莫杜林) 和吸入给药的 Tyvaso (曲前列尼尔吸入溶液) 更方便用药口服前列环素类似物，从而挤占 Uptravi 的潜在市场份额。

Adempas 和 Orenitram 在 2020 年的销售额预测分别为 9.39 亿和 4.99 亿美元。据 Actelion 的 CEO Otto Schwarz 称，Uptravi 的定价将低于包括 United Therapeutic 的 Tyvaso 在内当前市场上吸入前列环素类似物的价格，改变当前美国治疗 PAH 每年每例患者成本在 16 万~17 万美元的现状。

Actelion 公司治疗 PAH 的重磅炸弹药物 Tracleer (bosentan) 的专利保护在 2015 年过期，仿制药涌入市场，Uptravi 带来的收益将帮助 Actelion 维持在 PAH 市场的销售额。Tracleer 的销售额预计从 2011 年 17.22 亿美元下跌至 2020 年 2.46 亿美元。相比之下，Uptravi 的销售额预计从 2016 年 1.89 亿美元增加到 2020 年 12.68 亿美元。

### 结语<<<

2016 年将是制药行业充满亮点和挑战性的一年。罕见病药物和 FDC 的潜在获益，使两者开发仍将持续。PBC、17p 缺失突变 CLL 和 PDP 治疗上可能出现突破性新药。上市的药物中，可能包括美国首个且唯一一种 PDP 药物，以及近 20 年来首个批准上市的 PBC 新药。

## 国内动态

### 213 家上市药企市值排行！

截止至 2016 年 2 月 18 日，其中市值最高的是上海莱士，为 1070.4 亿元，也是唯一一家进入千亿市值的药企。

第二名是恒瑞医药，其市值是 878.65 亿元；第三名是云南白药，其市值是 633.59 亿元。第四名是康美药业，其市值是 614.76 亿元。以上四家药企也是唯一超过 500 亿市值的药企。

超过 200 亿元市值的药企共有 29 家，除上述企业外，依次是同仁堂、复星医药、上海医药、天士力、美年健康、华东医药、东阿阿胶、尔康制药、九州通、康弘药业、爱尔眼科、奥瑞德、通化东宝、恒康医疗、信立泰、华兰生物、白云山、乐普医疗、贵州百灵、人福医药、海普瑞、国药一致、吉林敖东、科伦药业、华润三九、誉衡药业、亿帆鑫富、智飞生物、达安基因。

从二级行业分类来看，总市值最高的化学制药，为 8249.14 亿元，其次是中药，为 7687.38 亿元，再次是生物制品，为 5064.93。医疗器械服和医药商业分别是 3889.74 亿元和 2744.61 亿元。

### 我国脑起搏器应用技术获得重大突破

从 19 日召开的 2015 年度北京市科学技术奖励大会上获悉，我国脑起搏器应用技术获得重大突破：由清华大学、首都医科大学附属北京天坛医院等单位共同完成的“脑起搏器关键技术、系统与临床应用”项目获得 2015 年度北京市科学技术奖一等奖，打破了国外公司的技术垄断，取得了推广和应用产业化的新突破，标志着我国在脑神经调控技术领域已经步入“全球领跑者”行列，为广大功能性神经疾病患者低价治疗带来了希望。

据介绍，脑起搏器在医学上被称为“脑深部电刺激器”，是植入式神经刺激器的一种。其工作机理是将电极植入大脑的特定部位，通过慢性电刺激达到治疗效果。该获奖研究团队在北京市科委的持续支持下，历经 10 余年，经历了基础

研究、原理样机研制、关键技术攻关、临床前研究、临床试验、注册审批、产品上市等关键环节，形成了系列化产品。截至目前，研究成果已在全国 80 余家三甲医院应用，植入超过 3000 例次，累计销售收入超过 1 亿元，为患者节省开支超过 2 亿元，市场占有率超过 50%，产生了重大社会效益和经济效益。

北京市科学技术委员会主任闫傲霜介绍，2015 年度北京市科技奖获奖项目中，“脑起搏器关键技术、系统与临床应用”等一大批技术创新项目和优秀成果的涌现，为促进首都经济转型升级，培育高端产业发展新优势增添了新的动力。

## 国内首个生物制药 CMO 试点项目“花落”勃林格殷格翰

中国上海，2016 年 2 月 15 日— 记者近日获悉，德国制药巨头勃林格殷格翰公司与上海张江生物医药基地开发有限公司合作建设的勃林格殷格翰中国生物制药生产基地，被选定成为国内首个开展生物制药合同生产(CMO)的试点企业。试点项目的首个产品是百济神州自主研发的免疫抗肿瘤新药。

“生物制药合同生产试点项目的启动，是公司在生物制药业务的重要里程碑。”勃林格殷格翰生物药业(中国)有限公司总经理罗家立博士表示，“我们将加快生物制药基地的建设，突破原本生物制药产业链中的‘生产瓶颈’，为客户提供世界水平的，先进的生物制药技术、委托生产管理体系、质量保障体系以及产品的供应链管理；我们还会与更多的中国药物研发企业与机构合作，促进中国创新药物的临床研究与上市。并利用先进的生产平台与管理体系，帮助中国企业生物技术药物进入国际市场。我们非常高兴能够在推动我国生物制药 CMO 试点项目进程中发挥重要的和积极的作用。”

勃林格殷格翰作为全球生物制药合同生产的领导者，在生物制药合同生产方面拥有先进的制造技术和丰富的管理经验。上海选择勃林格殷格翰开展生物制药合同生产试点，有利于监管部门对生物制药的质量进行监管，对上海乃至全国的生物医药产业化发展具有重要作用，并将加快上海建设具有全球影响力的科创中心的步伐。

2015 年 8 月，国家食品药品监督管理局提请国务院在 10 个省市开展药品上市许可持有人制度试点，为药品管理法的修订积累经验。2015 年底，上市许可持有人制度试点经全国人大常委会授权国务院开展，为生物制药合同生产的开展

提供了政策突破和法律基础。而生物制药的合同生产，正是上市许可持有人制度的表现形式。

根据药品上市许可持有人制度，药品批准文号的持有人包括药品生产企业、研发机构和科研人员，以自己的名义将药品推向市场，并对药品全生命周期承担相应责任。在取得文号后，持有人可以自行生产或者委托生产，而通过委托生产，可以实现上市许可与生产许可相分离，这对于促进产业发展具有重要意义。而在上市许可持有人制度试点之前，药品研发企业必须建立自己的生产线，无法进行委托生产。

生物制药作为上海和国家“十二五”规划的重点发展产业，一直以来，由于生物制药在生产技术上的高门槛，导致药物研发型企业的新药产业化程度比较低。生物制药合同生产试点的开展，可以将原本生物制药产业链中的“生产瓶颈”变成“服务平台”。药物研发型企业只需专注在创新药物本身的开发，而药物生产企业会专注商业化生产工艺和质量控制的开发，从而帮助研发企业的在研新药实现产业化，并使其价值最大化。

据悉，生物医药合同生产作为一种新业态新模式，已经被列入“上海推进科创中心建设 22 条意见”及“双自联动”10 项重点创新试点之一，将助力上海生物医药的创新战略。

勃林格殷格翰大中华区总裁兼首席执行官潘大为先生表示：“生物制药 CMO 试点项目的开展，离不开上海各级政府的大力支持。生物制药是我们在中国的核心业务之一，相信通过生物制药合同生产这种创新的模式，可以帮助更多生物制药企业生产和上市创新的生物制药产品，使中国患者获得更多高质量的创新生物药。”

### 关于勃林格殷格翰中国生物制药基地

2013 年，勃林格殷格翰携手上海张江生物医药基地开发有限公司打造跨国药企在中国的第一个且目前唯一的具有国际标准的生物制药基地。生产制造大楼作为基地的重要组成部分，是由上海张江生物医药基地开发有限公司根据勃林格殷格翰生物制药的国际化标准要求量身定制的。通过该基地，勃林格殷格翰希望成为中国首个国际性的生物制药合同生产方案的提供者，为客户提供从生产工艺开发、临床研究样品到商业供应的全方位服务。

2015年6月，勃林格殷格翰与浦东新区政府签署《关于促进生物制药制造产业的谅解备忘录》，公司计划在未来五年持续投入超过一亿欧元的资金，用于中国生物制药基地的建设和运营。目前基地用于毒理学研究样品生产及早期临床供应的中试车间已投入运营，商业供应预计于2017年一季度正式投入生产。

### 关于勃林格殷格翰

勃林格殷格翰集团是全球领先的20个医药公司之一，总部位于德国的殷格翰，全球拥有146家分支机构，员工总数超过47,700名。自1885年成立以来，该家族企业一直致力于研究、开发、生产和销售在人用药品和动物保健领域具有较高治疗价值的新药。2014年勃林格殷格翰公司的净销售额为133亿欧元，公司将其最大业务——处方药业务销售额的19.9%投入于研发。

勃林格殷格翰生物制药业务包括三大支柱：合同生产，生物类似药和生物创新药。作为世界上最大的生物制药合同生产商之一，公司已经将23种生物制药产品推向市场，已有的生物制药工厂分布于比布拉赫（德国）、维也纳（奥地利）和弗里蒙特（美国），位于中国上海的生物制药基地正在建设中；公司已经建立了生物类似药业务部门，专注于公司所有的生物类似药的研发和商业化，同时，生物制药业务部门还将为公司自身提供针对生物创新药的生产流程和分析方法。

## 国内药企布局基因产业背后的商业秘密

### 国内药企的“曲线救国”

在新药研发的领域里，欧美药企最早掌握着这个游戏的规则。作为世界500强企业的罗氏制药，在这个游戏里面的表现一直被世人津津乐道：药物从最初的实验室研究到最终摆放到药柜销售平均要花费12年时间，需要投入66.145亿元人民币、7000874个小时、6587个实验、423个研究者，最后得到1个药物。

由马萨诸塞州塔夫斯大学（Tufts University in Massachusetts）药品研发研究中心进行的研究表明：1995至2007年间，药品研发的平均成本为26亿美元。所以开始创新药物的研制，药企需要有大量的资金投入和拥有顶级的研发人员，这个过程很有可能会因为各种原因或副作用被中途毙掉。

如此高的风险，让国内的药企从一开始就走上了—条取巧之路。目前我国有近 5000 家药企，其中九成以上为仿制药企业。根据食药总局提供的统计数字，中国已有的药品批准文号总数高达 18.9 万个，95%以上为仿制药。

仿制药比重在中国高居不下，这与创新药研发的高额成本是分不开的。美国塔夫茨大学药物开发研究中心的一项数据显示，开发一个新药的平均成本大约为 26 亿美元。2013 年，中国前十强药企的研发投入仅为销售额的 1%，和全球前十强药企的研发占比 17.8%相比，这个数字并不乐观。

国内药企的这种“曲线救国”战略已经成为了这场游戏中独特的“中国特色”。中小型仿制药企业的出路会有两个方向，一个是“抱大腿”，也就是通过各种方式“挂靠”到大药企进行合作和发展；另一个是“谋转型”，通过提高研发能力和运用资本进行“换血”，达到转型的目的。药明康德新药开发有限公司首席技术官陈智胜表示，中国的医药市场目前处于群雄乱战的状态，但将来必定会走向“三国鼎立”；希望中国将来的格局是，有 3-5 大的仿制药企业，以及两三百家做创新药的企业。

然而这样的格局并不是长远之计。虽然扎实做好仿制药还将是国内药企在未来很长—段时期的战略，但是近年来迅速崛起的基因产业让众多领头的国内药企也看到新的“蓝海”。

### 基因产业带动的新药研发

事实上，较为成功的药品的成本远远低于不太成功的药品，新药研发的低成功率把新药研发的成本大幅度的拉升到相当于—家独角兽企业的估值。这样的模式，势必让药企在未来的发展中思考—个问题，是否存在更好的模式，能够将药品研发费用控制在 5 亿美元以内。

我在《药企的基因战争》系列连载二：走上“互联网+”之路里面曾经提出过—个观点：要实现这个目标，—是要提高效率，有效降低药品研发成本；二是提高精准度，对失败药品进行重新评估，同时提高在研药品的成功率。当前，这两个目标在“互联网+”和“基因+”的推动下，也许能够得到实现。

目前，基因检测为肿瘤的靶向治疗提供了精准工具，从而实现了个体化医疗的—次落地，这个重要的应用已经得到了临床的认可。从传统化疗药到靶向化

疗药，基因检测使患者得到准确及时的个体化治疗，而对于没有靶向药针对的基因突变患者则避免了陪伴治疗或过度治疗。

虽然基因检测带来的个体化医疗有了更精准的落地应用，但是基因科学带动的精准医疗要实现的不仅仅只是临床诊断，而是更大的目标，那就是基因治疗药物带动的个体化医疗。

生物药业与生物治疗包括免疫治疗、基因治疗及干细胞治疗等方面。基因治疗的基本方法包括体外干扰及体外改造细胞（基因修饰）再回输体内两种。生物治疗研究是一种典型的转化医学研究模式，其最终目的是开发出药物治疗疾病。有研究人员统计，目前国内有近 30 家公司正在开发基因治疗药物。而有意或已经对生物治疗投入巨资的上市公司则是有增无减。

美国一位胰腺炎患者，注射一针基因治疗药物的费用约为 140 万元人民币。而荷兰生物技术公司 UniQure 2013 年推出的西方首个基因治疗药物 Glybera，每名患者的花费将高达 120 万欧元。

传统的药企和新兴的基因科技公司都看到了未来基因产业的发展趋势。这个趋势带动了精准医疗两个重要落地的应用：“基因检测+基因治疗”。

以抗肿瘤的新药研发领域为例，《全球癌症报告 2014》显示，全球癌症病例呈现迅猛增长态势，由 2012 年的 1400 万增长至 2025 年的 1900 万，而中国新增癌症病例高居第一位。2012 年中国癌症发病人数为 306.5 万，约占全球发病人数的 1/5；癌症死亡人数为 220.5 万，约占全球癌症死亡人数的 1/4。近五年来，全球抗肿瘤药物市场复合增长率为 7.6%，远高于全球药物市场 4.3% 的平均增长率。2014 年，全球抗肿瘤药物年度开支超过了 1000 亿美元。

面对如此巨大的市场，除了在创新药物上面的不断创新，基因科学的发展为新药研发开辟了一条新的道路。

基因检测在精准医疗的落地应用中，一个比较重要的场景应用是基于基因检测的伴随诊断用于肿瘤治疗方案的选择。研究者分析了 1998 年到 2012 年期间的用药数据：对 199 种独特的药物化合物在 676 例非小细胞肺癌（NSCLC）患者身上的临床试验数据，并建立了药物风险预测模型。数据显示，在药物被批准之前，III 临床试验是药物研发中最大的障碍，统计数据显示 III 试验的成功率仅有 28%；然而通过基于伴随诊断开发的生物标志物指导试验，成功率能够提高到 62%。

根据分析师的预测，全球体外诊断市场将从 2014 年的 31.4 亿美元增加到 2019 年的 87.3 亿美元。在药物临床试验阶段，伴随诊断具有很好的用药指导作用，一方面可以提高治疗的响应准确度；另一方面通过对患者的用药分层预测和识别用药人群，节省患者的用药开支。

基因治疗在精准医疗中的应用，目前还是体现在快速 DNA 测序技术带来的个体化治疗。其中一个例子是借助基因组测序技术研发的肿瘤新抗原疫苗。一直以来，癌症生物学家都是通过靶分子来刺激免疫系统攻击癌细胞表面的分子，然而正常细胞和癌细胞有时具有相同的抗原，这样的情况导致了大量癌症疫苗实验的失败。任何两个患者都不可能具有相同的癌细胞特异性新抗原，复杂的免疫系统推动了癌症疫苗必须要首先实现真正的个性化。如果能够让免疫系统只在一个病人的癌细胞上面发现抗原并且进行攻击，这样制备出来新抗原的疫苗，可以启动免疫系统攻击恶性肿瘤化细胞。一旦这样的技术能够产业化，未来用什么样的疫苗来治疗某人的某种癌症也将是独一无二的。

从目前的众多研究来看，免疫系统很有可能是癌症最强大的敌人。从这个意义上讲，将基因科学和肿瘤疫苗的临床试验结合起来进行产业化，很有可能是未来几年一个潜在的商业化方向。

要做到这一点，科学家首先要对肿瘤细胞和健康细胞进行大规模的基因组测序，除了鉴定它们之间的区别，还需要研究这些突变带来意义。通过生物信息技术和特定的算法，会有第三方基因大数据科技公司能够帮助药企识别这些突变产生的抗原。启动一个新抗原的过程通常不会超过一个月，从对病人肿瘤细胞进行快速的全基因组测序到制作个体化疫苗，周期 8 至 10 周，约 6 万美元的成本。如果为每一位癌症患者生产一个新的疫苗，这个成本是极其昂贵的。但是随着基因组测序成本的不断下降，从 2000 年的数百万美元跌至现在的 1000 美元，很有可能在肿瘤新抗原疫苗的商业化前景下国际药企大巨头会提前布局。

仅仅在 2015 年，总部位于旧金山的初创公司 Gritstone Oncology 获得 1.02 亿美元的 A 轮投资，这次投资由 Versant Ventures 和 The Column Group 领投。麻省剑桥的 Neon Therapeutics 募得 5500 万美元，11 月巴黎制药巨头 Sanofi 表示将与德国的私人 BioNTech of Mainz 合伙开发新抗原疫苗。

从基因检测到基因治疗，都是基因产业带动下精准医疗的落地应用。国际药企巨头们已经率先布局在新药研发领域应用基因测序技术的战略，国内药企除了通过仿制药达到“曲线救国”，是否能够利用国内基因产业的崛起实现“弯道超车”呢？

### 国内药企的“弯道超车”

一个行业发展到成熟的阶段通常都会出现“7-2-1”法则，也就是说老大的在市场上的份额会超过一半以上，达到 60-70%，老二有稳定的 20-30% 市场份额，最后剩下不到 10% 被一大群小企业激烈地抢夺。国内药企的格局还完全算不上成熟，只能说是在转型的阶段。这个阶段还未能出现一家独大的巨头能够吃掉一半以上市场。

在过去的十年间，国际上的大型药企为了快速增长，通常采用的战略是并购。通过并购，公司能够快速拓展产品组合，延长产品生命周期，并能够在新的市场上快速占据优势。在商业的资本游戏里面，传统的增长方式已经不能适应后信息革命的市场变化，只有通过并购，才能击垮竞争对手，让业绩增长速度加快。并购战略伴随的趋势是交易规模的上升和交易数量的下降，这个过程“7-2-1”法则发挥了作用。

国内药企通过并购战略迅速占据榜首的非广州制药集团莫属。根据南方医药经济研究所公布的 2014 年中国制药工业百强名单，广州制药集团位列第一。该公司制药板块处方药的销售收入是 22.5 亿美元左右，比印度的太阳制药 23.1 亿美元的销售收入略低，太阳制药在全球 50 强中排第 48 位。自二十世纪九十年代开始，广药集团通过并购整合迅速做大，其与白云山医药集团的资产重组是其中最大的一次。广药集团目前旗下有 30 多个子公司，产品包括现代中药、西药、生物药等，产品销往中国大陆、港澳、东南亚、欧洲和美国等国家和地区。

第二个例子是无锡药明康德，这家企业在我的基因产业分析系列第 25 篇《精准医疗布局中值得我们关注的三大玩家》（可关注微信公众号基因空间：gene\_world）里面做过详细的介绍。这家企业是一个专注于医药和生物技术外包业务的中国公司，它主要通过并购和投资的方式来积极拓展和加强海外业务，是海外拓展公司的典型代表。与艾意凯咨询访谈过程中，其首席运营官曾说过，“境外并购是药明康德的主要增长策略之一”。该公司一直试图通过并购国际公司来

获取最前沿的技术。药明康德在纽约证交所上市后发起的第一个收购是针对 AppTec Laboratory Services，这是一家为生物制药以及医疗器械行业提供服务的美国公司。2014 年药明康德收购了 NextCODE Health，这是一家领先的基因分析以及生物信息公司，在美国和冰岛都有业务布局，这项并购使得药明康德具备了成为国际性基因药物领域领军企业的潜力。

并购战略产生的副作用是创新能力的相对减速。在竞争和价格的压力下，要想在全球排名前 20，药企的处方药收入需要达到 103 亿美元，而医疗科技公司需要 44 亿美元的销售收入；要进入前 50 强，则处方药收入需要达到 22 亿美元。在并购战略已经无法带动快速增长的时候，众多领先的药企迫切需要新的战略。

第二个战略是开拓创新产品和进入新市场。前面提到的基因产品带动的精准医疗应用，便是药企梦寐以求的新“蓝海”。无论是寻找战略合作伙伴以及研发外包（CRO），还是依靠创新驱动的新药研发，都可以让公司开拓新的治疗领域，缩短研发时间和减少成本支出。

辉瑞是一个很好的例子，它 70% 的销售收入来自重磅炸弹药物，很多都是与其他公司签署共同推广协议后，因销售表现良好，而最终将其并购进入辉瑞的重磅炸弹药物。如西乐葆和立普妥，前者原来是法玛西亚公司 (Pharmacia) 的产品，后者原来是华纳-兰伯特 (Warner-Lambert) 公司的产品。在过去二十年间，前 10 强药企公司的重磅炸弹药物所贡献的收入从 1995 的 26% 增长到 2000 年的 43%。

国内的药企通过仿制药实现了“曲线救国”，未来在精准医疗领域是否能实现“弯道超车”呢？

并购、合作、开拓创新产品和进入新市场，都是国内药企未来跻身全球 20 强的战略规划。从基因产业的布局来看，国内药企在寻求进入新市场战略上面需要积极推进。目前药明康德和华大基因在基因产业布局上面都已经走到了前列，在“7-2-1”法则还远远未达到的成长期，国内药企和基因科技公司需要继续开拓新市场，眼光要放在全球化，需要不断探索国际市场。

国内的并购还会继续发生。药企和基因科技公司之间的并购活动在未来三年内还会很活跃。随着基因科技公司（需要区别于基因测序科研服务公司）的不断发展，特别是基因大数据和医疗大数据的科技公司在国内的迅速崛起（不同于从传统的测序服务公司转型为所谓的“基因大数据公司”，这里的科技公司是指带

有互联网和生物信息背景的轻资产型科技公司，没有任何的设备和实验室等重资产），药企的并购趋势会是交易规模的上升和交易数量的下降。

开拓创新产品的尝试会在国内领头药企中开始。由于研发新药时间长，费用达，而且推广上市成功率低，不如仿制药成本低、风险小，资金回笼快，所以中国的药企格局是扎堆仿制药。在这样的格局下，国内的基因科技公司得以有了独立的长足发展。相信这些初创企业在三到五年的技术积累和产业内激烈竞争下能够慢慢在医疗领域找到很好的切入点。

毋庸置疑的是，基因科技公司是未来中国医疗和生物制药产业中一股不可估量的新生力量，值得期待。

## 制剂出口转型现实骨感，几家领军企业成绩如何？

刚刚过去的 2015 年，是中国医药政策的黄金年。从 2025 中国制造对转型升级和生物制药的关注、药价放开、招标制度改革、新环保法实施、行政审批制度改革、GMP 认证收官到国内外监管政策趋严，种种导向都在对企业的核心竞争力提出新的要求。

中国工业 4.0 令人遐想，业界期待中国制药工业 4.0 的到来，然而现实比理想残酷。从 2015 年前三季度的医药经济数据来看，医药工业发展依旧放缓，医药利润增长慢于产值增长，利润增幅下滑，整体工业销售收入和利润增幅低于上年水平。从海关数据来看，我国医药外贸在经历连续几年的减速换挡后，2015 年前三季度表现更是不甚理想，整体医药外贸进出口额 758 亿美元，同比增长 4.5%，较上年总体增幅下降 5 个百分点。

中国正处在医药卫生体制改革的攻坚阶段，转型期的回落或缓慢增长迫使企业修炼好内功。国际医药产业格局变化，制约我国医药发展的深层次矛盾渐显，原料药对出口增长推动作用减弱以及国内相关政策倒逼等大环境的变化，一方面鼓励企业创新转型，逐步从原料药向下游制剂和具有自主知识产权的创新领域发展；但另一方面，也加剧了医药出口企业转型的“阵痛”，迫使企业进行产业结构调整 and 整合，提高中高端产品尤其是制剂产品的国际竞争力，培育一批具有知识产权的中国研发创新药进入国际高端市场。

2015 年前三季度，我国制剂进出口总额 119 亿美元，增长 1.3%。其中出口 23.7 亿美元，同比增长 10%，高于整体医药外贸增幅 5.7 个百分点；进口 95.5 亿美元，同比下降 0.6%，有持续放缓之势。

### 制剂出口大数据( 2015 年前三季度 )



制剂出口虽然成为增幅最大的医药出口产品，但整体出口额不大，仅是原料药出口总额的 12%。而在这不到 25 亿美元的出口额中，出口市场和地区多达 177 个，出口企业 1151 家，外资占比三成以上份额。由此可见，我国制剂出口的集中度较低，国内数千家制药及贸易企业，各家实力不同，发展阶段不同，战略布局和进度也各不相同。

#### [欧美市场]

#### 增势迅猛，国际认证水平提升快

我国早已是世界医药生产大国，原料药和中间体的产量和出口量位居世界前列，但制剂出口却一直是一些低端市场徘徊，直到近几年一些企业加大研发和认证投入，才对欧美市场有所突破。

欧美已经成为我国制剂出口增幅最大的两大地区市场。2015 年前三季度，我国对欧盟出口制剂 4 亿美元，同比增长 29.4%，占我国制剂出口总额的 16.9%。对欧盟出口 100 万美元以上的企业共有 48 家，其中本土企业 28 家，通过欧盟 GMP 认证的 14 家，增幅在 20% 以上的有 13 家。对美国出口 1.5 亿美元，同比增长 30.6%。对美出口前十家制剂企业中，本土企业占了 8 个，且有 6 家企业增幅在 50% 以上。

#### 企业认证进入高峰期

2015 年初，我国个别企业在欧盟 GMP 检查中惨遭“沦陷”，成为制药界热议的话题。但总体来看，随着国际化进程的推进和药品出口数量的日益增加，中国制药企业技术水平与 GMP 管理水平不断实现创新与突破，越来越多的企业紧盯海外市场，欧美 GMP 认证步伐加快。

就我们了解，目前我国已经有 40 多家企业制剂车间通过 EU GMP 认证，近 20 家企业通过美国 GMP 认证，仅 2015 年前三季度就有十几家制剂企业首次或重新通过欧美 GMP 认证。

并且，不少企业拥有多张欧美日及澳大利亚高端认证证书。如华海药业、海正药业、恒瑞医药、赛科药业、万辉双鹤等制剂车间同时通过欧美认证，东阳光、绿叶制药同时通过欧美和澳大利亚认证，华北制药河北华民通过欧盟和日本认证等。

从认证类型进行分析，我国通过高端认证多为口服固体片剂、胶囊、粉针剂和注射剂车间，无菌制剂数量有所增加，进一步彰显国内企业国际认证水平不断提升，正逐步扭转我国药品出口以原料药为主的窘境。

### 国际化布局加快

面对欧美市场的高技术壁垒、严格的法律规范，以及新药研发和仿制药首仿的资金和时间风险，为打开海外市场，不少企业积极与国内外药企开展合作，通过建立战略联盟和合作关系，利用政策东风，以达到在海外市场站稳脚跟的目的。

海正药业 海正药业通过与科研院所及跨国企业合作的方式实现品种和模式升级，通过与辉瑞的合作，完成抗肿瘤药等优势品种的扩建，并通过与西班牙菲玛的合作，实现他克莫司胶囊在欧盟的首仿上市。2014 年，海正富阳生产基地抗肿瘤和普通类注射剂两条生产线通过 FDA 检查，普通类注射剂生产线(注射用硫酸卷曲霉素)通过 WHO 检查，为海正制剂国际化业务的市场拓展迈出重要步伐。

华海药业 作为中国制剂国际化的典型代表，华海药业一方面通过选择开发难度大的缓控释剂型在美国市场占据一定地位，另一方面利用优势原料药和 ANDA 结合的协同发展战略取得显著效果。缓控释制剂生产难度高、FDA 监管严格、申报和获批企业较少，但患者需求量大、盈利高，华海正是利用这一特点，通过与 Par 制药合作开发拉莫三嗪缓控释片，迅速超越印度仿制药巨头 Wockhardt，

以远高于 GSK 的利润率占据美国市场。其还陆续开发了安非他酮缓释片、左乙拉西坦缓释片等缓控释品种，都具有较大的市场规模。

除了加强对缓控释等高端制剂技术、高端首仿药、挑战专利等领域的发展，华海利用丰富的原料药出口经验，在 DMF 文号方面做了较为周密的规划和储备，在 FDA 的制剂申报多采用自有原料药，能够确保稳定供应，为多剂型和多规格开发提供便利。

印度一些仿制药巨头 Ranbaxy、Sun、Workhardt 等陆续被 FDA 检查出 GMP 不合规问题，也为华海制剂出口美国创造了机遇，如 Workhardt 与华海有多个精神类品种重合，Workhardt 固体制剂和注射剂车间被 FDA 关停整改，也从客观上提高了华海在零售市场的发展机遇，有利于华海罗匹尼罗、左乙拉西坦等产品市场地位的提升。

此外，选择市场上较少的仿制药品种如氯沙坦、帕罗西汀等，收购美国寿康公司，以及与知名流通业巨头如 Walgreen、Cardinal 合作通过代理销售和合作开发的模式迅速扩张市场，也是其成功的重要因素。

以美国市场为主导，华海与欧洲 AET 公司的合作，与默克的代加工业务都取得了显著的效果，并逐步形成辐射南美、俄罗斯、非洲的全球化网络。2015 年前三季度，华海制剂已出口到近 20 个国家和地区，出口额超过 5000 万美元，同比增长 50%以上。

人福医药 作为一家多元化民营企业，人福医药坚持发达市场与新兴市场并重，开拓了一条特色的国际化道路。一方面，在发达市场采用两头在外的国际化战略，如与美国普克公司成立人福普克药业，利用美国普克的研发和销售优势，自己在美国注册和销售，引导到国内生产(武汉人福普克生产基地)，同时绝对控股美国普克，在海外通过收购专利品牌和仿制药注册进入美国市场，同时经营处方药和非处方药，在柜台和超市进行销售。目前，公司已经在美国上市多个制剂产品，并在 2013 年正式实现对美出口，2015 年前三季度，人福普克制剂对美出口已经达到 879 万美元，同比增长 430%，位列中国制剂对美出口第三位。与此同时，人福非洲项目也于 2015 年年初全面落成，大输液、糖浆生产线等都将开始投产，以西非为中心辐射整个非洲国家。

恒瑞医药 坚持国内外并举，恒瑞医药逐渐成为研发创新型企业的领军者。自 2014 年以来，恒瑞已经有抗肿瘤药环咪德吉、糖尿病药味格列泛等多个创新药获得临床批件，并在过去几年申报了 70 多个仿制药产品，未来将进入重磅仿制药批量上市期。与此同时，恒瑞作为第一个注射剂通过 FDA 认证的企业，走的是国际高端仿制路线，目前已经有来曲唑、环磷酰胺注射剂、奥沙利铂注射剂、伊立替康注射剂在欧美上市，并实现出口大幅增长。2015 年前三季度，恒瑞对美国出口已经突破 750 万美元，同比增长 57%。

除了这几家企业外，石药欧意、绿叶制药、安徽华安、山东新华、深圳致君、深圳立健等在欧美高端市场都有突出表现。如石药欧意曲马多等多个产品在美国上市并实现销售；绿叶制药研制的新药利培酮微球注射剂豁免进行 II 期和 III 期临床试验，有望两年内在美国实现获批上市，成为第一款与跨国企业竞争的中国创新药；安徽华安以与英国的合作为基础，已有多个药品出口到英国、荷兰、比利时等地；山东新华以原料药为主调整为原料、制剂并重，实现多种制剂产品对欧美出口；深圳致君和立健多个头孢注射剂对欧出口实现大幅增长等。

### [新兴市场]

#### 潜力巨大，非洲、中东表现欠佳

#### 东盟市场持续攀升

东盟一直是我国医药企业重点开发的市场，特别是近年来中国-东盟政治经济关系升温，以及东盟国家加大医疗卫生领域投资、降低关税，并在东盟国家内部实施协调一致的标准，逐步与 ICH 和 WHO 指南接轨，进一步加大了我国医药企业开拓东盟市场的决心。2015 年 1-9 月，我国对东盟制剂出口 2.8 亿美元，同比增长 18.9%，高于制剂整体出口增幅 8.9 个百分点，占我国制剂出口总额的 11.9%。泰国、马来西亚、菲律宾、印尼是我国制剂对东盟出口的主要市场，占我国对东盟制剂出口总额的 74.7%，且增幅均在 18% 以上。

从出口企业来看，我国制剂对东盟出口约 40% 的份额掌握在跨国企业手中，通过直接出口或转口贸易方式进入东盟市场，我国本土企业出口集中度较低，对东盟制剂出口在 200 万美元以上的本土企业只有 8 家，主要为中国传统制剂出口企业，如山东瑞阳、华药国际、浙江医保、张家口东方、无锡美锡等；出口药品多集中于抗生素类药品、维生素类药品和部分激素类药品等传统普药品种。

## 南美市场进入快车道

南美是个充满活力的地区，也是中国医药企业重点关注和努力开拓的市场，尤其是随着我国医药产业结构的调整以及制剂出口步伐的加快，中国-南美医药领域双边往来日益深入，并呈现出良好的发展态势。2015年1-9月，我国制剂对南美出口1.8亿美元，同比大幅增长16.5%，高于同期我国制剂整体出口增速6.5个百分点，我国对南美制剂出口已经迈上快速发展的轨道。

目前，我国制剂对南美28个国家实现出口，其中，巴西、哥伦比亚、墨西哥、秘鲁、阿根廷、智利、古巴、委内瑞拉、危地马拉、多米尼加共和国是我国制剂对南美出口前十大市场。2015年前三季度，我国对这些市场的制剂出口额都已超过500万美元，且保持了快速增长态势。

从出口企业来看，我国对南美出口以本土企业为主，前三季度出口额在400万美元以上的企业已经达到14家，且均为本土企业，山东京卫、中国医药、山东瑞阳、浙江康乐等更是表现突出，实现大幅增长。

我国制剂企业除开拓南美私立市场外，近年来也逐渐参与到南美公立市场招标中，如不少本土企业参与委内瑞拉、古巴、秘鲁和厄瓜多尔等的政府招标项目，我国制剂产品也日益受到南美公立市场的欢迎。今年9月份，厄瓜多尔公共服务采购部公布了2015-2016年药品招标项目，拟投入4亿~5亿美元对414种药品进行招标，重点希望中国制剂企业参与投标，供应厄瓜多尔市场，并与中国医保商会联合在北京举办了厄瓜多尔药品招标采购说明会，共同推动中国制剂对厄瓜多尔以及南美市场的出口。

## 非洲市场近期表现欠佳

非洲资源丰富、劳动力充足、市场广阔，但监管体系相对薄弱，一直以来都是中国医药企业特别是制剂企业重点关注和努力开拓的市场，并受到WHO等国际组织的普遍关注。过去几年，非洲一度成为我国本土医药企业制剂出口的第一大市场，并一直保持两位数的快速增长态势。2015年1-9月，我国本土制剂对非洲出口却出现了大幅下滑，出口量同比下降13.8%，出口额同比下降了7.5%。

从市场来看，我国对非出口前三大市场尼日利亚、民主刚果和肯尼亚均出现了下降，其中尼日利亚和民主刚果下降比例高达36.5%和14.4%。这主要是由于自2014年以来，国际油价下跌，导致尼日利亚、民主刚果和安哥拉等以石油为

主要资源国的地区美元短缺，资金支付困难。此外，受到埃博拉疫情以及经济状况的后续影响，我国对马里、塞拉利昂、阿尔及利亚等几个主要市场的出口也出现了较大幅度的下降。

但值得关注的是，我国制剂开拓中非、北非的步伐有所加快，2015 年前三季度，我国制剂对喀麦隆、坦桑尼亚、埃塞俄比亚、布隆迪、卢旺达等几个国家的出口出现明显加快之势，不少展会上来自中非的客商也有所增加。

当前，我国医药产业正处于跨越发展和转型的关键时刻，产业规模日益扩大，优秀企业快速成长，品牌意识逐渐增强，开拓国际市场的愿望日趋强烈。非洲作为具有重大发展前景的医药市场，进入壁垒相对较低，对中国质优价廉药品需求旺盛，受到中国制剂企业的普遍关注，一些优秀的企业如浙江医保、天士力、华方科泰、华药国际、石药中诺、上海医药等都已在非洲小负盛名，建立了良好的销售渠道。但是，我国企业在非洲的销售还主要集中于私立渠道或参与部分国家的单独招标，尚未打开国际采购渠道。2014 年，桂林南药历经几年努力，青蒿素系列产品正式进入全球基金采购，出现供不应求局面，2015 年前三季度对非出口同比增幅高达 60%以上，为我国企业申请 WHO PQ 认证和进入国际采购体系增添了信心。

尽管如此，我们还应看到，非洲国家政治局势和安全形势依然不容乐观，法律法规不完善，都会给我国医药企业带来风险。因此，企业在进入非洲前，必须先做好实地调研工作，借助政府、行业和国际组织的力量，增进对目的国的市场需求、技术法规、注册程序及税收金融政策的了解，同时增强企业责任，规避市场风险。

此外，除非洲外，由于受到政治动乱和国际油价持续下跌，欧美制裁俄罗斯影响，今年前三季度，我国制剂对中东地区和俄罗斯的出口出现了明显下滑，同比跌幅高达 26.4%和 70%，并在短期内难以改善。

### 讨论与观察<<<

多数企业产品结构未实质性调整

总体来看，我国制剂出口目前依旧呈现二元结构特点。

一方面,经过多年发展,我国医药产业涌现出一批高水平的国际化先导企业,这些企业在制剂国际化道路上行进步伐较快,大部分制剂产品获得了发达国家认证,出口到国外规范市场。

但即使如此,仍有不少通过国际认证的企业面临严重的销售问题,无订单现象普遍存在,关键就在于早期企业进行海外注册时,不是根据市场选择产品,而是选择资料较为齐全、最容易通过注册的产品,没有全局战略,无法打开销售渠道。

另一方面,我们还应看到,我国制剂对欧美出口仅占我国制剂出口的 23%左右,且一部分为跨国企业出口。国内大多数企业的出口产品结构并未发生实质性调整,很多依旧以普药产品为主,目的地多为新兴市场,且受当地政治经济环境影响较大,并存在低价竞销现象。

## 专题报告——抗体药物

### 抗体药物风暴,高峰远还未到

靶向药物替尼类药物被诟病日薄西山时,抗体药物在近些年开发中早已一骑绝尘。目前上市的抗体药物已达 53 个。而且抗体的销售额一路攀高,2014 年阿达木单抗以 128 亿美元再拨头筹,销售额超过 50 亿美元的超重磅炸弹达到 6 个。销售额超过 10 亿美元的重磅炸弹已到达 19 个。2014-2015 年上市的抗体药物 Pembrolizumab、Nivolumab、Ramucirumab、Secukinumab、Vedolizumab、Siltuximab 均有可能成为重磅炸弹,更有数据显示,1986-2014 年美国 FDA 审批的抗体类药物占全部生物药物的 38.4%,2014 抗体药物已经占到 2014 年审批药物的 55%。肿瘤免疫治疗荣登 2013 年十大科学之首之后,抗体药物开发再掀风暴,但其高潮还未到。

#### 1. 近 30 年上市的抗体药物的趋势分析

1986 年上市第一个单克隆抗体 Orthoclone 之后,目前已经上市的抗体多达 50 个,而且诸多创新性抗体处在临床和临床前试验阶段。

##### a. 技术发展大力促进抗体药物的开发进程

根据已经上市的抗体药物可以获知,由于抗体特异性,亲和力,免疫原性

等的限制以及技术的进步,抗体也由最初的鼠源抗体逐渐过渡到嵌合抗体,人源化抗体和全人抗体。1986-1997 十余年的时间里,仅有两个抗体药物批准上市,其中主要原因就是受限于抗体的基因工程改造技术,1997 年之后几乎每年都有新抗体上市,而 2010-2015 年上市的 20 个抗体中,人源抗体和全人抗体共有 17 个,而唯一上市的鼠源抗体 Orthoclone 也于 2010 年光荣退役。由此可以看出,科学与技术的发展大大推动了抗体药物的开发进程。

## b. 新型抗体开发各施所长

### 基因工程改造抗体:

- 1) 增强抗体效应功能: 抗体的恒定区域 (Fc) 主要与免疫细胞的 Fc 受体结合发挥 ADCC 效应, 或者与补体结合, 激活补体系统发挥 CDC 效应。在已获批的抗体药物中, trastuzumab 及 cetuximabs 是通过 ADCC 发挥治疗作用, 而 Rituximab 则通过 CDC 和 ADCC 来发挥作用。
- 2) 改善抗体药代动力学: 和小分子相比, 抗体的半衰期较长。通过基因工程手段可以延长抗体的半衰期, 目前主要的方法是通过 Fc 段的基因突变或者糖基化修饰。
- 3) 改善抗体的药学特性: 不同抗体药物之间特异之处多数是其可变区不同。通过基因工程手段对可变区的部分位点急性改造, 进而提高抗体的稳定性。

**抗体-化学偶联药物 (ADC):** 目前已经有 5 个 ADC 类药物获得 FDA 批准, 分别是 2000 年获批的 Gemtuzumab(一种与刺孢霉素偶联的抗 CD33 抗体, 于 2010 年退市, 退市原因可能是由于与其他化学药物联合使用出现毒性) 用于治疗急性髓样白血病。2003 年获得 Ibritumimab (同位素标记的抗 CD20 抗体) 与 2004 年批准的 Tositumomab(碘标记的抗 CD20 抗体) 均用于非霍金淋巴瘤的治疗, 2011 年获批的 Bretuximab(与 MMAE 偶联的抗 CD30 抗体) 用于霍金淋巴瘤的治疗, 2013 年获批的 ADO-Trastuzumab(与 T-DM1 偶联的抗 HER2 抗体, 曲妥珠单抗偶联小分子药物)。

**双特异性抗体:** 第一个双靶点特异性抗体药物 Catumaxomab (由德国 F 热色扭伤 Biotech 和 Trion Pharma 公司研发) 于 2009 年在欧盟上市, 用于

治疗肿瘤引起的恶性腹水，其销售状况不佳。2014 年安进公司研发的 Blinatumomab 获得 FDA 批准，预计该药物在 2020 年销售额可达到 3.9 亿美元。

**纳米抗体：**纳米抗体在化学组成和形状上比抗体简单许多，它们能被单基因编码，也更容易用微生物合成。作为纳米抗体的顶尖开发者，Ablynx 公司拥有 550 项专利，合作伙伴目前与包括 Merck, Novartis, Boehringer Ingelheim 等大型药企，目前有 26 个品种进入到临床，适应症覆盖炎症、肿瘤、精神类疾病。

c. 肿瘤免疫检测点抗体异军突起

肿瘤免疫检测点抗体是近几年制药企业纷纷布局的领域之一，目前已经有 3 个肿瘤免疫检测点抗体获得上市批准，分别是 2011 年施贵宝公司上市的靶向于 CTLA-4 的 Ipilimumab，用于多发性骨髓瘤的治疗，以及 2014 年由施贵宝公司上市的 Nivolumab 以及默克公司上市的 Pembrolizumab，这两个药物的作用靶点均为 PD-1，适应症均为黑色素瘤。预计 2020 年，这两个药物均将成为销售额超过 50 亿美元的超重磅炸弹。

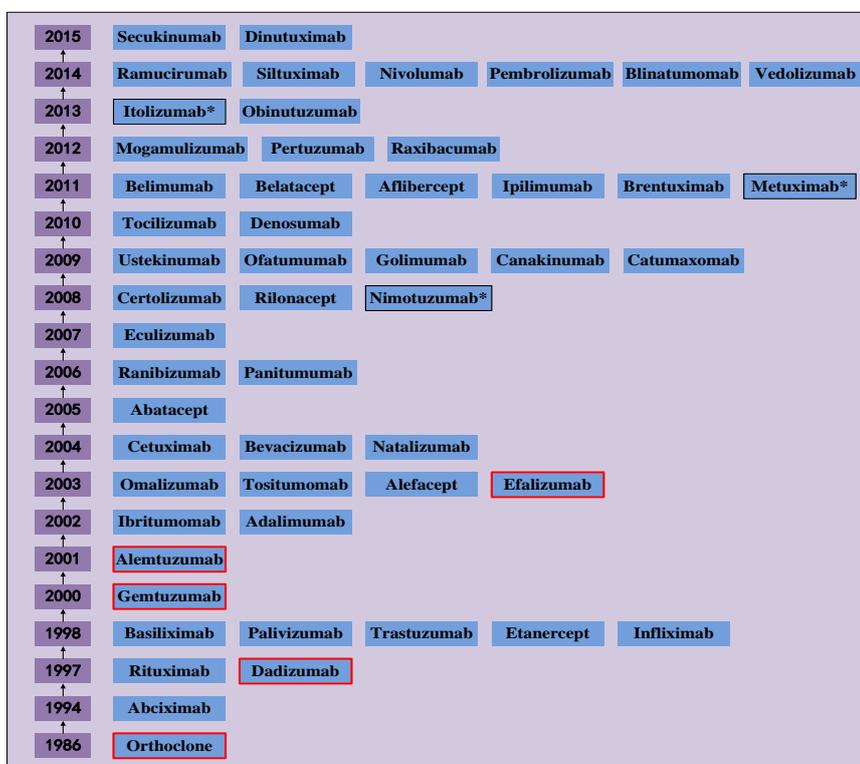


Fig1. 历年上市治疗性抗体一览表

注：红色框标注的抗体为已退市抗体，除 Alemtuzumab 属于策略性退市（2014

年二次申请上市) 以外, 其他抗体因副反应或销售额下降退市。黑框并星号标记的抗体未申请 FDA 批准, 分别是印度、中国和古巴企业研发上市的抗体。

## 2. 主要抗体药物销售情况分析

截止到 2015 年 3 月, 共有 53 个抗体药物上市(包括 5 个抗体融合蛋白), 2014 年 12 月底共获得 39 个抗体的销售数据, 未统计到的 14 个抗体中包括已经退市的抗体 4 个(已退市的阿伦单抗 2014 年重新上市, 有销售数据), 卡托索单抗于 2014 年 9 月消失在公司的产品线, 无销售数据。2014 年-2015 年新上市未有销售数据的 4 个抗体(Siltuximab、Blinatumomab、Secukinumab、Dinutuximab), 古巴, 中国和印度上市的 3 个抗体(尼妥珠单抗、碘-美妥昔单抗、Itolizumab), 以及托西莫单抗和巴利昔单抗未获得销售数据。

Table1. 2014 年销售额前 20 名抗体 数据来源: 汤姆森路透

抗体名称	销售额(单位: 亿美元)			
	2012 年	2013 年	2014 年	2020 年(E)
Adalimum	92.7	106.6	128.0	155.3
Inflixim	82.1	89.4	98.6	73.2
etanerce	79.7	83.3	89.2	79.5
Rituxima	82.7	85.8	71.8	52.3
Bevacizu	62.2	67.5	66.6	62.2
Trastuzu	63.5	65.6	64.9	41.4
Ranibizu	39.0	42.1	42.2	36.9
afliberce	8.6	18.6	27.1	56.6
Denosuma	12.2	17.6	24.8	46.5
Eculizum	11.3	15.5	22.3	56.1
Ustekinu	10.3	15.0	20.8	38.7
Golimuma	6.5	15.3	19.6	38.6
Natalizu	16.0	15.0	19.6	26.7
Cetuxima	18.7	18.2	18.6	12.5
Omalizum	12.6	11.4	17.9	21.7
abatacep	11.8	14.5	16.9	23.7
Ipilimum	7.5	9.8	13.1	21.4
Tocilizu	9.0	11.6	12.7	21.9
Certoliz	6.1	8.2	10.5	17.3
Palivizu	10.4	10.4	9.0	6.4

### a. 细分治疗领域销售情况

**TNF 类抗体**，尽管在已上市的抗体中仅有 5 个，但这 5 个抗体销售额全部超出 10 亿美元，抗体类药物中销售额排名前三甲的均属于 TNF 类抗体。5 个抗体总销售额高达 336 亿美元，已占全部上市抗体销售总额的 41%。

**肿瘤抗体**，癌症抗体在已上市的抗体中绝对以数量取胜，已获得销售数据的抗体就有 17 个。未获得销售数据的肿瘤抗体仍然以 7 个高居榜首。进入重磅炸弹行列的肿瘤类抗体有 6 个。肿瘤抗体在 2014 年总销售额达到 283 亿美元，位居第二名。由此可见，肿瘤抗体必然是相关企业的必争之地。

**炎性抗体**，自身免疫疾病及相关炎症疾病一直是抗体药物研发单位的突破口之一，2014 年可获得销售统计数据的炎症抗体有 12 个，其中 6 个进入重磅炸弹的行列。总销售额达到 116 亿美元。

**眼科抗体**，虽然眼科只有两个抗体，但其高达 69 亿美元的总销售额还是吸引了一众眼球。雷珠单抗的 42 亿美元和阿柏西普 27 亿美元的销售使其双双进入重磅炸弹的行列。而且 2020 年这两个抗体在未来总销售额将接近 100 亿美元。

**抗感染抗体**：尽管抗感染领域一直是研究的热点领域之一，其中不少处在临床期和临床前的抗感染抗体项目为数不少，但目前仅有两个抗体上市，一个是帕里珠单抗，其销售额 2014 年高达 9 亿美元。另外一个抗体 Raxibacumab 则属于冷门抗体，用于治疗炭疽病毒感染。2014 年的销售额仅为 0.09 亿美元。抗感染领域的抗体任重道远。

**其他抗体**：阿昔单抗是抗体药物类中的一个另类产品，用于血管手术辅助治疗，但其 2014 年的销售额也有 1.1 亿美元，但阿昔单抗属于第二个上市的单抗药物，历经 20 年的发展，仍然能有一席之地，实在可喜可贺。

从上述领域获知，尽管 TNF 抗体再次出现重磅炸弹的可能性不大，但五个 TNF 抗体仍然将在未来的销售额中占据最重要的地位，肿瘤抗体和炎症抗体一直是做抗体药物企业的必争之地，尤其是肿瘤免疫治疗的出现，再次孕育着多个重磅抗体药物的出世。在未来几年，肿瘤抗体依然会成为抗体类药物的主要研发方向。炎症类抗体也是抗体研发的兵家重镇。而且，炎症抗体也将仍然有可能出现重磅炸弹的可能。眼科类抗体虽然产品不多，但眼科系统相对

独立，而且治疗愿望极高，因此在抗体领域，眼科仍然有可能出现新的重磅级别抗体药物。尽管抗感染方向是一直抗体企业追踪的热点之一，而目前的产品却极其有限。但这不能否认抗感染领域仍然是新型抗体的突破口之一。2014年，HCV领域的小分子药物竞争异常惨烈，明星药物的销售额一路飙升，而抗感染领域依然潜力巨大，今年4月nature发刊称，治疗HIV的抗体药物（3BNC117）的临床实验结果令人振奋。因此，巨大的市场，存满无限潜力的抗感染领域有可能成为重磅抗体药物的另一个突破口。

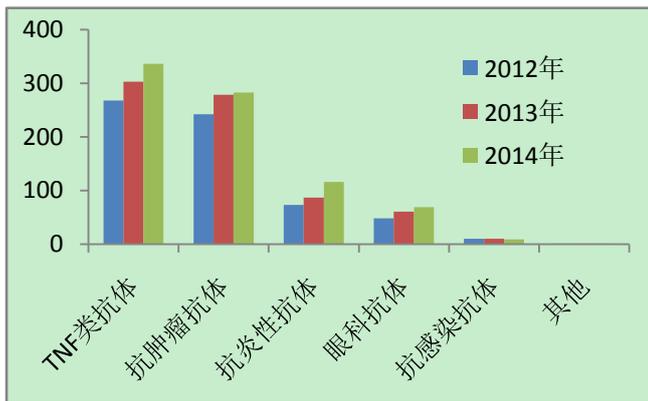


Fig2. 近三年各治疗领域销售数据趋势

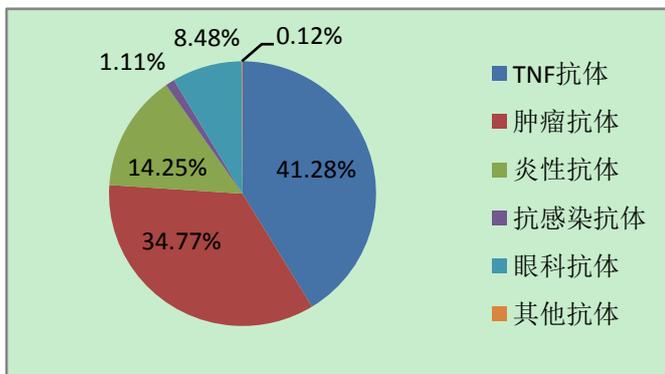


Fig3. 2014年各治疗领域销售所占比例

### b. 细分靶点抗体销售情况分析

与传统的小分子药物相比，抗体的靶标选择相对范围较窄，这主要受抗体本身的特性所限制，完整的抗体分子量较大，结构复杂，一般只能对位于细胞膜表面及分泌出来的分子发挥作用，而对于细胞内的分子则不容易产生功效。在已经批准的抗体药物中仅有27个靶标。其中7个靶标分别有两个或两个以上的抗体药物，共计18个。其中5个靶标（TNF、CD20、VEGF、HER2、EGFR）所对应的抗体药物多数为重磅炸弹药物，共计10个。18个抗体中有16个抗体有销售统计数据，其总销售额为619亿美元，几乎占了整体销售额的75%。

根据汤姆森路透数据预测，截止到 2020 年，这五个靶标的抗体仍占有重要的地位，除了 EGFR 靶标的抗体有所下降之外，其余的抗体仍将出现小幅度上升。2014 年上市的两个 PD-1 抗体预计在 2020 年均可达到 50 亿美元，进入超重磅炸弹的行列。

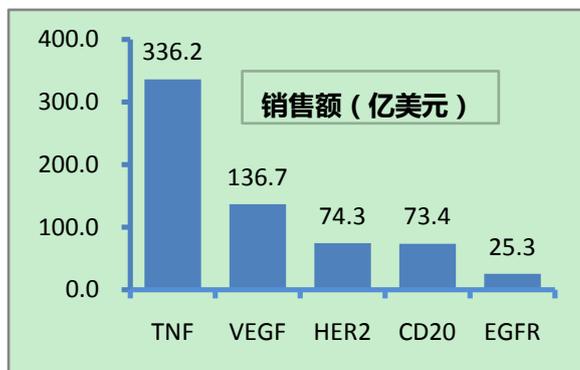


Fig4. 2014 年重要靶标抗体销售额

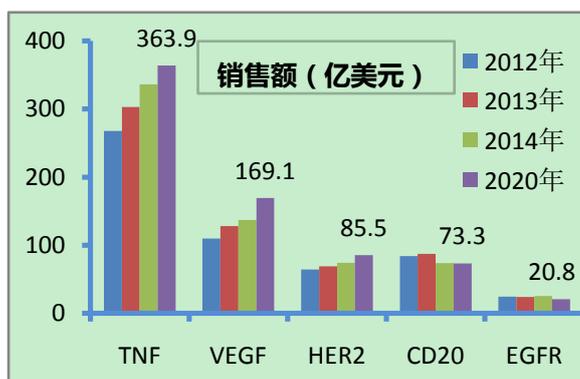


Fig5. 重要靶标抗体销售趋势图

### c. 新型抗体销售情况分析（ADC 和双特异性抗体）

目前，上市的抗体中，ADC 抗体有 5 个，双特异性抗体一共有 2 个。尽管目前这两类新型抗体成为研究热点之一，但其销售额并不好，2000 年获批的 Gemtuzumab 也由于其毒性作用退市，作为重磅炸弹偶联的小分子化学药物成为开发的方向之一，但与原研药相比，其销售额相去甚远。但未来 ADC 药物仍然是研究热点之一，而且诊断性的抗体（抗体与放射性元素结合），也是该类抗体重要的发展方向，目前已经有 5 个诊断抗体上市。对于双特异性抗体来说，其技术难度较高，目前仅有两个产品上市。一个是由德国 Trion Pharrna 公司 2009 年上市的卡托索单抗，主要用于癌症腹水的治疗。但 2014 年 9 月份，该产品消失在公司的产品线上。另外一个重要的双特异性抗体是安进 2014 年 12 月上市的 Blinatumomab，该抗体的上市具有重要的里程碑意义。

有可能开启双特异抗体的研发热潮。但根据汤姆森路透的预测数据 2020 年该产品全球销售额达到 3.9 亿美元。与其他抗体相比，也未表现出强势的竞争力。短期内，双特异性抗体的市场竞争力略显不足，但长期来看，这类抗体有可能孕育重磅炸弹的问世。

#### d. 肿瘤免疫治疗抗体分析

肿瘤免疫治疗主要是激活或加强机体的主动免疫机制，将免疫检查点作为主要的靶标进行抗体的开发是抗体研发的新方向。目前，在这一领域上市的抗体有 3 个。分别是靶向于 CTLA-4 的 Ipilimumab，靶向于 PD-1 的 Nivolumab 和 Pembrolizumab。前者的销售额 2014 年已经高达 13.4 亿美元。而后面两个抗体预计 2020 年的销售额均可超过 50 亿美元。而且随着其他肿瘤免疫治疗抗体的上市，这一部分的销售额仍将继续扩大。成为抗体产品的又一竞争领域。

### 3. 国外制药巨头的抗体布局

#### a. 目前抗体药物的技术发展

一部药物开发史就是一部科学与技术进步史，现代药物的开发尤其是如此。从天然药物中的发现提取，到天然药物的化学改造；从化学合成已知结构药物到根据药理作用机制定向合成药物，从根据特殊靶点的分子作用机制到现在生物分子通路的全面开展，无不体现在科学与技术上的突破。单克隆抗体药物的开发同样如此。第一个单克隆抗体于 1986 年上市，第二个单克隆抗体 1994 年上市，期间相差 8 年。第三个单克隆抗体 1997 年上市，又是相隔 3 年。之后几乎每年都有新的单克隆抗体药物上市。从 1986 到 1997 的 11 年的时间里，正是单克隆抗体药物开发的技术瓶颈的限制和后续的突破才使得众多单抗问世。现在，单克隆抗体药物的开发技术已经基本成熟，但不同的抗体依然有技术上的差异，以下将简单介绍一下单抗从前期筛选和后期工程化中的主要技术：

1) 杂交瘤抗体技术：杂交瘤抗体技术平台在单克隆抗体药物开发史上具有里程碑的意义，也是最早开发单克隆抗体药物的平台，目前研究包括：小鼠杂交瘤抗体技术平台，人杂交瘤技术平台，兔杂交瘤技术平台以及转基因动物杂交瘤技术平台。其中通过鼠杂交瘤抗体技术平台

上市的抗体药物共有 4 个，包括 1986 年上市的第一个单克隆抗体 Muromonab-CD3，该药物已经在 2010 年由于副作用退市。目前已经退市。Ibritumomab tiuxeta 是 2002 年 FDA 批准的第一个以鼠单抗为基础同位素标记抗体，其药物靶标为 CD20，主要用于 B 细胞非霍奇金淋巴瘤的治疗；Ibritumomab tiuxeta 于 2014 年 1 月由 GSK 宣布停止市场，停产原因是竞争激烈，市场份额严重缩水。Tositumomab-I131 是第二个鼠单克隆抗体为基础同位素标记抗体药物，也是第三个上市鼠抗，于 2003 年经 FDA 批准上市，主要用于治疗化疗或 Rituximab 不敏感病人。。Catumaxomab 是 2009 年在欧洲批准上市的小鼠/大鼠来源的双特异性抗体，能同时激活 T 细胞和辅助免疫细胞，从而靶向破坏上皮细胞黏附分子 (Ep-CAM) 阳性的肿瘤细胞。该药用于治疗由 Ep-CAM 阳-性上皮源性转移瘤所引起的恶性腹水等。此抗体之后，再无鼠源抗体上市。**人杂交瘤技术平台与兔杂交瘤技术平台**目前仍然没有上市抗体药物，后续的平台开发仍然面临诸多问题。**转基因小鼠平台**是目前发展较为迅速，上市产品相对丰富的一个技术平台。该平台前期的抗体发现过程与鼠杂交瘤技术平台相同，不同的仅仅是对鼠源抗体基因进行了人源化基因改造，通过小鼠不同的是在转基因小鼠的染色体上，野生型小鼠编码抗体的基因全部或部分由人的抗体基因所取代。从 Xenomouse 开发出第一个全人抗体帕尼单抗 (Panitumumab) 以来，目前共有包括 XenoMouse<sup>®</sup>，HuMAb<sup>®</sup> Mouse，TC<sup>™</sup> mouse，KM<sup>™</sup> mouse，OMT<sup>™</sup> mouse 和 OMT<sup>™</sup> rat 在内等近 10 余种转基因动物应用到全人抗体的开发过程中。分析目前全部已经上市的抗体我们可以看出，在过去 5 年人源化抗体和全人抗体在成为上市主体品种，这种趋势将来可能还会持续一段时间，但从更长远来看，全人抗体将逐渐取代人源化抗体 (图 6)。全人源化抗体中，由转基因动物开发的全人单克隆抗体目前正处快速上升期，现有品种数目达到 7，远远超过噬菌体展示库筛选出来的 3 个。因此，转基因动物已经成为开发治疗性全人抗体最有效的技术平台。

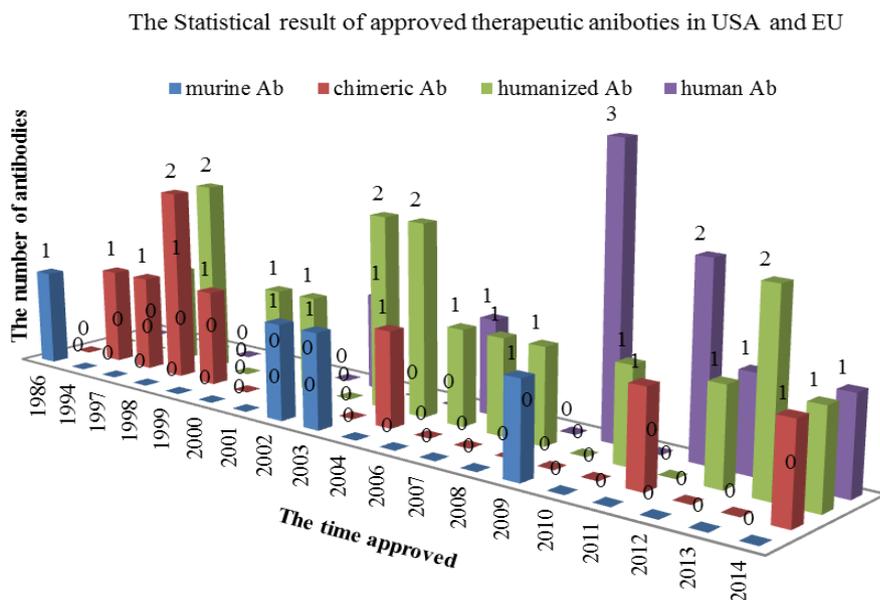


Fig6. 2014 年前欧美已经上市抗体药物种属类型

2) 文库抗体技术平台：文库展示平台包括噬菌体展示平台，酵母展示平台、哺乳动物细胞展示平台和无细胞体外展示平台。其中通过噬菌体展示平台已有 3 个抗体上市，其中最成功的就是连续两年勇夺销冠的阿达木单抗。此外还包括人类基因组科学公司 (HGS) 和葛兰素史克公司 (GSK) 联合开发的 Belimumab 以及 2014 年新上市的 Ramucirumab。其他通过该展示平台技术的抗体有两个处于临床 3 期。目前国际上常用的噬菌体抗体库有包括 Griffin-1 文库 (H Griffin, MRC, Cambridge, UK) 和 Tomlinson I 文库，由于该项技术难度不大，所以国内多家机构建立了自己的抗体文库。**噬菌体展示平台**最大的优势是能够筛选出对于一些无法在体内无法获得或者体内存在但滴度很低的抗体，同时也能用于自然产生抗体的体外成熟。**酵母展示平台**可以用来提高抗体的亲和力，特异性和稳定性。但目前以酵母展示平台为基础的抗体研发工作尚处于新药发现阶段，目前未见有抗体进入临床实验。**哺乳动物细胞展示技术**展示的抗体，其翻译后修饰类型与人细胞产生抗体的修饰类型相同或相近。但其缺点同样明显，文库库容小，多样性不足，是制约前发展的重要因素。最后需要介绍的是**无细胞展示技术**，该类技术包括核糖体展示技术 (Ribosome display)，mRNA 展示技术 (mRNA

display) 和交联 DNA (Covalent DNA Display)。核糖体展示技术开发于 1994 年, 是第一个发展的体外无细胞展示技术, 也是目前该类筛选技术中应用最多的一种技术平台。然而由于多种原因, 上述展示技术在治疗性抗体的开发应用上成功进入临床研究的很少。

3) 单细胞抗体平台技术; 一类是 B 细胞体外免疫技术 (In vitro Immunization, IVI), 该技术所用 B 细胞都是未经抗原刺激的, B 细胞的抗体产生信号的通路是经体外刺激模拟 B 细胞发育过程所产生的。另一类则主要是发育成熟的能够针对特异性病原抗原的记忆 B 细胞和浆细胞 (也有研究分离粘膜细胞)。该技术尽管暂时存在一些受限因素, 但未来是主要的抗体发现平台。

4) 工程化抗体平台。工程化抗体主要包括嵌合抗体、人源化抗体、ADC 抗体、双特异性抗体、抗体片段 (也有人将其称为纳米抗体) 以及一些抗体样蛋白分子。我们主要关注 ADC 抗体和双特异性抗体的基本情况。目前, 批准的 ADC 抗体有 5 个, 影响 ADC 抗体开发的因素包括靶标的选择, 抗体的特异性和亲和力, 链接分子的选择以及毒素分子的选择等。紧跟在 SeattleGenetics 和 ImmunoGen 两个公司的 ADC 技术成功促使市场诞生 Adcetris (CD-30 单抗) 和 Kadcylla (Herceptin) 两个明星药物之后, 很多技术型小公司也纷纷开发自己独特的创新性的下一代 linker 和 toxin 技术, 期待能吸引大型生物技术公司和医药公司的投资和合作。双特异性抗体目前有 2 个产品上市, 目前双特异性抗体开发的技术平台包括 KIH 双特异性抗体 (knobs-into-holes/Crossover) 平台, DVD 双特异性抗体 (dual-variable-domain) 平台, BiTE 双特异性抗体 (bispecific T cell engager) 平台、DART 双特异性抗体 (Dual-Affinity Re-Targeting) 和 ImmTAC 技术平台 (Immune mobilising mTCR Against Cancer)。技术难度排序: KIH > ImmTAC > DART > DVD > BiTE。

#### b. 抗体药物靶点选择

与传统的小分子药物相比, 抗体的靶点数量相对要少的很多。这主要首先用于抗体本身的性质。一般来说, 抗体分子的分子量较大, 结构

复杂，绝大多数抗体只能对位于细胞膜表面及分泌出来的分子发挥作用，而对于细胞内的分子则很难产生功效。前文已提及，在已经批准的抗体药物中仅有 27 个靶标。其中 7 个靶标分别有两个或两个以上的抗体药物，共计 18 个。其中 5 个靶标（TNF、CD20、VEGF、HER2、EGFR）所对应的抗体药物多数为重磅炸弹药物，共计 10 个。在 2014-2015 新上市的抗体中，几个特殊靶点已引发重大波澜，诸如 CTLA4，PD1/PDL1，IL-17/IL-17R，PCSK-9 等都会成为重磅炸弹的诞生地。另外，IL-5/IL-5R，IL-6/IL-6R，cMet 等靶点也有新抗体即将或已上市。在这些靶标中，IL-5/IL-5R，IL-6/IL-6R，IL-17/IL-17R 等属于自身免疫性疾病的靶标。这些靶点中，以 PD1/PDL1 为靶点的抗体作为肿瘤免疫治疗中的先锋队成为各个公司追逐的热点（下面将会详述）。汤姆森路透发表文章，2015 年值得关注的药物包括 PCSK-9 的抗体。该靶点是高脂血症的靶标，有望成为他汀类药物之后新一代的降脂药物。多家国际巨头公司已在该领域做了充足的准备，包括辉瑞，安进，赛诺菲，再生元、罗氏、诺华、礼来等。该靶点也必然引起新一轮的腥风血雨。但总体来说，抗体靶标十分有限，目前诸多科学家以及相关企业正在全力开辟新的治疗靶点。尤其是制药企业对于新靶点的科研捕捉极其迅速，谁都渴望在相关领域捞到第一桶金。

c. 国际巨头企业抗体布局情况

2014 年，罗氏生物制剂方面的销售额达 301 亿美元，连续三年领跑诸强，而这 301 亿美元的销售额的贡献绝大多数来自于单克隆抗体方面的销售。其涉及的治疗领域包括血液癌，实体瘤以及各种自身炎症的相关疾病。后续的产品线布局丰富，多个双特异性抗体和 ADC 处在临床期开发阶段。因此，罗氏在生物制剂必然将继续为王。目前已经上市的抗体中，罗氏有销售权的抗体高达 8 个。远远领先于位居第二名的安进公司。

表 2 罗氏公司上市抗体

抗体名称	治疗领域	靶点	2014 年销售额	上市时间
Rituximab	肿瘤	CD20	71.8	1997

Bevacizumab	肿瘤	VEGF	66.6	2004
Trastuzumab	肿瘤	HER2	64.9	1998
Tocilizumab	炎性	IL-6R	12.7	2012
pertuzumab	肿瘤	HER2	9.4	2010
Ranibizumab*	眼科	VEGF	42.2	2006
Omalizumab*	炎性	IgE	12.9	2003
Obinutuzumab	肿瘤	CD20	0.5	2013

注：标注“\*”的两个抗体为与诺华联合贡献的销售额。

**安进公司**生物制剂 176 亿美元的销售收入的主要贡献者为安进拥有销售权的 4 个抗体, 以及化疗副作用治疗药物 Neulasta, 在抗体领域, 安进的几个重要靶点药物也及时推进, 在双特异性抗体方面的先进平台将成为此类抗体的有力竞争者。

表 3. 安进公司上市的抗体

抗体名称	治疗领域	靶点	2014 年销售额	上市时间
etanercept	炎性	TNF	89.2	2003
Denosumab	肿瘤	RANKL	24.8	2009
Blinatumomab	肿瘤	CD19/CD3	---	2014

绝对以质量取胜的**艾伯维**, 仅阿达木单抗一个药物 2014 年的销售额高达 130 亿美元。预计该药物 2020 年的销售额可高达 150 亿美元。但艾伯维后续的产品线布局相对疲软, 预期超过 20 亿美元的单克隆抗体还未出现。因此, 但阿达木单抗收到专利到期的威胁后, 如何从产品线入手, 防止销售额的大幅下滑就显得尤为重要。

**默克公司**在肿瘤免疫治疗方面的捷足先登使得其未来的生物制剂市场一片光明。目前的英夫利昔单抗已经称雄市场多年, 成为 TNF 类抗体的第一座丰碑, 2009 年上市的戈利木单抗成为默克公司的又一员猛将, 2014 年的销售额达到 19.6 亿美元, 预计 2020 年可能达到 38 亿美元。而其 2014 年上市的肿瘤免疫性药物 Keytruda (PD-1) 又将成为一重磅炸弹, 弥补英夫利昔单抗专利到期带来的市场份额下降的风险。由此看来, 尽管默克公司每个抗体之间的上市时间都相隔较远, 但每个产品都是金蛋。

表 4. 默克公司上市抗体

抗体名称	治疗领域	靶点	2014 年销售 额	上市时间
Infliximab	炎性	TNF	1998	98.6
Golimumab	炎性	TNF	2009	19.6
Pembrolizumab	肿瘤	PD-1	2014	0.4

百时美施贵宝公司的产品线布局像幽灵一样，前期上市的阿巴西普（abatacept）作为抗体融合蛋白勉强在重磅炸弹的队伍里浪迹，到随着 Ipilimumab 单抗的上市，引爆了肿瘤免疫治疗的热点。与 2014 年继续推出抗 PD-1 抗体 Nivolumab 联合抢占肿瘤免疫市场的第一交椅。预计 Nivolumab 2020 年的销售额高达 64 亿美元。尽管 2014 年 BSM 的 abatacept 和 Ipilimumab 销售额仅为 30 亿美元。这也就决定了目前生物制剂 Top15 中，BSM 处于扫尾的位置。

表 5 百时美施贵宝上市抗体

抗体名称	治疗领域	靶点	2014 年销售 额	上市时间
Ipilimumab	肿瘤	CTLA-4	13.1	2011
Nivolumab	肿瘤	PD-1	0.24	2014
abatacept	炎性	CD80/CD86	16.9	2005
belatacept	免疫排斥	CD80/CD86	0.5	2011

作为全球霸主的**诺华公司**，在生物制剂方面当然必须要分一杯羹。尽管在 2014 年的单抗领域里，除了与罗氏分享雷珠单抗和奥马珠单抗外，自己的两个单抗巴利昔单抗和卡那单抗毫无竞争力可研。其 2014 年推出的抗 IL-17 的单抗 Secukinumab 将有可能成为诺华的重磅产品之一。但其在肿瘤免疫单抗还无所作为。却加紧了对 CAR-T 领域的争夺。东隅已逝，桑榆非晚也许是目前诺华这一领域的准确表述。

表 6 诺华公司抗体名单

抗体名称	治疗领域	靶点	2014 年销售 额	上市时间
------	------	----	---------------	------

Canakinumab	炎性	IL-1 $\beta$	2.0	2009
Basiliximab	免疫排斥	CD25	策略性退市	2001
Secukinumab	炎性	IL-17	---	2015
Ranibizumab*	眼科	VEGF	42.2	2006
Omalizumab*	炎性	IgE	12.9	2003

注：标注“\*”的两个抗体为与罗氏联合贡献的销售额。

**强生**的两个抗体都将成为重磅炸弹，2014年优特克单抗贡献了20.8亿美元的销售收入，2020年预计可能达到38.7亿美元。2014年上市的靶向与IL-6的Siltuximab单抗未来市场也值得期待。

**表 7 强生公司抗体名单**

抗体名称	治疗领域	靶点	2014 年销售 额	上市时间
Ustekinumab	炎性	IL12/IL23	20.8	2009
Siltuximab	淋巴结增生	IL-6		2014

抓狂中的**礼来**总体销售业绩下滑，专利到期的产品频频失去市场，在生物制剂的销售中，礼来以65亿美元的销售收入挤进前十，但在抗体研发方面屡屡碰壁。而且，在单抗火热的市场中，礼来还没有单抗领域的重磅炸弹（西妥昔单抗三家制药巨头集体销售，算不得独家产品），让这个老牌的向来注重研发的制药公司情何以堪。

**阿斯利康**剑走偏锋，单克隆抗体集中在抗感染领域，帕里珠单抗稳定在10亿美元的销售，而且或收并购或战略合作多家抗感染领域研发的单克隆抗体公司期望有新的突破。其中Medimmune在抗体抗感染领域的研发就属于行业中的佼佼者。

以资本运作和收并购为主的**辉瑞**，在单抗领域的产品十分有限。但这样的制药公司永远说不准什么时候吞下一个庞然大物，或可成为这一领域的强者。目前其单抗方面的产品线竞争力有限。

中国市场上陷入行贿丑闻风波的**葛兰素史克**在单抗领域方面的布局不可说是不积极，其涉足的4个抗体2014年总销售额不足5亿美元，同样是做抗体的，差距咋就那么大呢。

由此可知，罗氏，安进以及默克在单抗领域处于领先的地位，其他诺华，艾伯维，强生，阿斯利康等各显神通。单抗领域已然成为各大制药巨头的竞技场。未来的好戏也必然陆续上演。

#### 4. 国内企业在抗体领域的发展

我国目前共有 19 个单抗产品上市，其中进口产品 11 个，国内产品 8 个(见下表)。

表 8. 中国上市抗体国内产品

产品名称	生产单位	靶点
注射用重组改构人肿瘤坏死因子	上海维科生物制药有限公司	TNF
I-131 美妥昔单抗注射液	成都华神生物技术有限公司	
注射用重组人 II 型 TNF 受体-抗体融合蛋白	上海赛金生物	TNF
注射用重组人 II 型 TNF 受体-抗体融合蛋白	上海中信国健药业	TNF
重组抗 CD25 人源化单抗注射液	上海中信国健药业	CD25
注射用抗人 T 细胞 CD3 鼠单抗	武汉生物制品研究所	CD3
康柏西普眼用注射液	成都康弘生物科技有限公司	VEGF R
抗 IL-8 鼠单抗乳膏	大连亚威药业有限公司	IL-8

目前在抗体领域发展的企业已有数十家。但开发层次不同，中信国健在中国市场上的抗体药物发展相对成熟全面，可以作为 me-too 类抗体的领先，临床期产品有 5 个。同样在中国市场上抗体发展相对领先的仍然有赛金生物，目前已经有产品上市。这类企业拥有相对完整的技术平台和比较成熟的产平。其他在抗体领域进步较快的有百泰生物，华神集团，有着开发治疗性抗体上市的经验。而近两年积极发展抗体药物的企业包括海正药业，复星医药，丽珠集团，双鹭药业，先声药业，三生药业等，这类企业中的抗体虽然有产品布局，部分产品已处在临床前，但距离上市还有一段时间。但其中不可忽视的一支力量就是百济神州这类产、学、研一体化的新型生物制药企业。目前百济神州开发的肿瘤免疫产品在国内处于领先地位。因此未来其产品产生的效益可期。尽管我国的抗体药物开发已

经多管齐下的进行开发，但与国际制药相比，差距很大。因此目前中国在抗体领域，开发生物仿制药是企业首选，毕竟新靶点的研究，以及全新药物的研究对于中国制药企业来说，目标太大，任务太重。因此对于中国企业来说，解决当前中国抗体制药发展的瓶颈是首要任务。这就包括：

1. 缩短研发周期，一般来说，对于药物来说，基本上遵从“双十原则”，即十年，十个亿美元的投入，但这毕竟是针对创新药物的研究，对于仿制药物来说，这个周期将会缩短，小分子药物缩短的周期更为明显，但对于生物大分子药物来说，依然具有挑战。但相比原研，前期跟踪及时，设计合理，缩短2-3年还有既有可能。当然，加强抗体基础平台技术的改造和升级也有可能缩短这一类药物的研发周期。
2. 降低生产成本，目前市售的抗体药物价格不菲，尤其是进口抗体药物，对于中国患者来说，仍然是一笔不小的支出，因此，降低成本满足中国市场需求迫在眉睫。当然，对于抗体药物的开发来说，降低生产成本是当务之急。毕竟抗体药物的各个开发环节都需要一笔不小的投入，因此从高表达细胞株的筛选，到细胞工艺，纯化技术等等都需要进行升级，以降低药物的成本。
3. 竞争激烈的靶点需产品升级或者 me-better，潜在的热门靶点药物及时跟进。前面已经说明，全球抗体药物的 80%以上的销售份额来自主要的五个靶点（TNF、CD20、VEGF、HER2、EGFR），对于这些个靶点竞争相对白热化，但在中国市场其销售规模目前仍然十分有限，因此这些靶点的产品做好升级或者 me-better 将为中国诸多企业带来新的春天。如同康柏西普的问世，将会在未来中国市场有效阻击阿柏西普。因此，中国企业需要更多此类药物的研发，尤其是抗体类药物的开发。其二，新增热门靶点 PCSK-9, PD-1/PDL-1, CTLA4, IL-17 等。这些靶点基本都刚刚进入市场，或即将进入市场。距离专利过期仍然具有一段时间。中国企业若能及时抓住这类药物的仿制，也将成为未来中国市场上生物制药的重要分子。针对 PD-1/PDL-1 的开发，百济神州可以作为目前的典型性企业关注。谁能在此类药物仿制中力拔头筹，谁将可能成为未来的赢家。
4. 伴随诊断的跟进以及细分治疗领域的选择，抗体作为靶向性药物，只有针对特异性靶点高表达的患者来说才具有较好的疗效，比如针对 HER2 阳性的患者，

只有该基因该表达或者基因扩增明显才能对 trastuzumab 起到积极的治疗效果，因此伴随诊断就显得尤为重要，生物制药巨头每一个上市的抗体药物和在研的抗体药物都配有精准的伴随诊断试剂，因此很大程度上对于实现专病专治，避免过度治疗和无关治疗。且保护了自身抗体的销售。

抗体药物具有其独特的优势，靶向性和特异性强，毒副作用小，疗效可靠成为制药巨头竞相追逐的热点领域，世界销售前十名的药物中，抗体类药物占有六席。但抗体药物的开发并非完全到达了饱和状态，其未来的空间巨大，包括新靶点的发现，新型抗体的开发，新技术的发展，以及疾病机理的进一步阐明等都将成为抗体药物发展的先导因素。中国抗体药物刚刚起步，从目前的仿制出发，到仿创或 me-better，再到创新，走一条适合中国企业发展的抗体药物开发的道路，CFDA 今年出台了《生物药仿制指导原则》，以及即将可能出台的特殊审批通道的相关政策，相信未来几年内，在医药改革中，政策出台的密集程度将会大大增加，因此对于中国制药企业无疑带来巨大的发展机会。因此，对于国内企业，更应该静下心来，做好战略布局，积极投入实际行动，优化药物的开发过程。全面推动中国生物制药的发展。当然，在这个过程中，企业获利也是必然。