

生物产业动态

2016 年 第十二期

(总第一百期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

目 录

国际动态	1
2017 全球药市前瞻：7 大畅销药受竞争威胁	1
2016 全球 100 强制药企业排行榜 (SCRIP 100)	3
NATURE MEDICINE 盘点：2016 年全球医药大事记	6
全球孤儿药市场的发展现状及前景分析	10
国内动态	12
年终盘点：2016 国内医药产业重磅大事件	12
盘点：2016 年中国医药生物技术进展 TOP10	15
2020 年中国医药市场规模将达 1.8 万亿，生物药品市场占比大幅增长	17
盘点：2016 年医药产业相关重磅政策	20
IVD 市场将达 723 亿，分子诊断和 POCT 获青睐	22
专题报告——抗体类热门新靶点	26
抗体类热门新靶点巡礼（神经、降血脂、肿瘤、自身免疫）	26

国际动态

2017 全球药市前瞻：7 大畅销药受竞争威胁

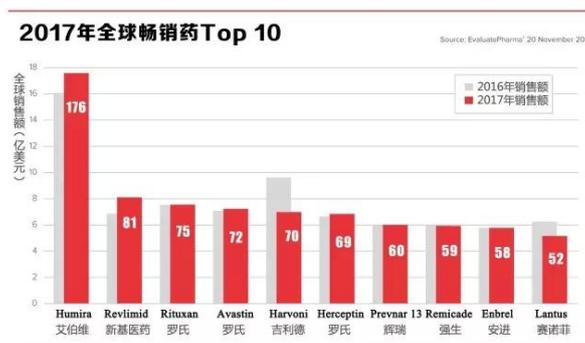
EvaluatePharma 最新发布了 2017 年全球制药业前瞻报告，以下几点值得关注：

- 辉瑞(Pfizer)依旧牢牢占据制药行业老大地位，2017 年其全球处方药与 OTC 的销售额预计接近 500 亿美元；
- 阿达木单抗(Humira)还是全球最畅销药物；
- 罗氏(Roche)与赛诺菲(Sanofi)急切等待各自重点产品获批，其中罗氏是多发性硬化症治疗药物 Ocrevus，赛诺菲是皮肤病治疗药物 dupilumab；
- 礼来(Eli Lilly)他达拉非(Cialis)与辉瑞(Pfizer)万艾可(Viagra)的美国专利都将面临最大威胁；
- 可能出现的税收改革及相应而来的资金回流潮或为巨型并购搭台；
- 前沿科技如 CAR-T 疗法、Crispr 基因编辑技术与基因疗法的进展。

下面来重点看一下 2017 年全球十大畅销药与十强药企的情况。

生物类似药威胁 7 大畅销药

根据预测，2017 年全球畅销药 Top 10 榜单并无“黑马”出现。阿达木单抗以 176 亿美元的年销售额依旧稳居榜首，对许多制药企业而言，得依靠其整体产品线才能达到这一巨额数值。不过，艾伯维(AbbVie)的“好日子”也不长了：阿达木单抗的生物类似药威胁正步步逼近，预计最快会在 2018 年上市。生物类似药的威力还不止于此，2017 年全球十大畅销药中还有其它 6 个产品也将受到竞争威胁。



不过，位于榜单第 2 位的来那度胺 (Revlimid) 依旧坚挺，该药是新基医药 (Celgene) 近年来的增长支柱，并将继续保持。据预测，2017 年该药的年销售额为 81 亿美元，在另一份报告中，EvaluatePharma 预测其 2022 年的销售额将达 130 亿美元。辉瑞的肺炎疫苗沛儿 (Pevnar 13) 也仍享受着长时间的专利保护期，其 2017 年的年销售额预计将为 60 亿美元。这个成绩似乎平淡无奇，而一个很重要的原因是其败给了自己：沛儿无比迅速地覆盖了市场，以致于没留下多少空白待填补。

吉利德不愁“上头条”

当然，畅销药也不见得一定是在专利到期后才会遭遇销售额大幅下跌。身处降温的丙肝药市场中，吉利德 (Gilead Sciences) 的 Harvoni 就不幸成为其中一员。据预测，2017 年该药的年销售额将从今年的近百亿美元降至 70 亿美元。吉利德整个丙肝药产品组合，包括针对全部基因型丙肝的新药 Epclusa 在内，预计只能带来 117 亿美元的销售。

EvaluatePharma 将此描述为“王朝的崩塌”。今年，吉利德整个丙肝药产品组合预计会贡献 149 亿美元，比新基医药年度收入目标的 112 亿美元还多。当前，吉利德正处于填补销售额损失的巨大压力下，投资者对目前现状并不满意。或许，吉利德拯救自己收入的种种举措会让其成为 2017 年的头条常客。

外界对吉利德进行大并购的呼声格外高。事实上，其手头现金充裕，海外资产有 160 亿美元之多，若特朗普政府实施税务新政，这笔钱就有望回流美国。不过，一旦所有美国制药企业都能在代价极小的情况下将离岸现金带回家，或许又将推动收购价格的大幅上涨。

再把目光转回生物类似药的威胁上来。拜礼来与勃林格殷格翰 (Boehringer Ingelheim) 的生物类似药 (计划本月在美国上市) 所赐，赛诺菲的来得时 (Lantus) 直接跌落至 2017 年全球畅销药 Top 10 的榜尾，预测的年销售额从 2016 年的 69 亿美元降至 2017 年的 52 亿美元。此外，辉瑞获批的英夫利昔单抗 (Remicade) 的生物类似药，也将强生 (Johnson & Johnson) 有望在该药上获得的 59 亿美元销售额置于风险中。

与此同时，诺华旗下山德士 (Sandoz) 的依那西普 (Enbrel) 生物类似药已经获得 FDA 批准，但安进 (Amgen) 仍在通过专利法庭延阻其上市。此外，罗氏的三大

畅销产品利妥昔单抗(Rituxan)、贝伐单抗(Avastin)与曲妥珠单抗(Herceptin)将分列 2017 年全球畅销药 Top 10 榜的第 3、4、6 位，其均将在接下来几年内面临生物类似药的竞争。

梯瓦挤掉 AZ 成十强榜单新面孔

不过，尽管美国制药行业在政策层面上将面临巨变(如更换 FDA 局长，刚刚通过的《21 世纪治愈法案》加速药物开发，新政府可能对药价采取管控措施)，全球药企的排名格局并不会在短时间内发生较大变化，除非有超级并购出现。



辉瑞的老大地位仍然无可撼动，预计其 2017 年处方药与 OTC 的销售额将达到 499 亿美元，这有一部分得归功于其对赫升瑞(Hospira)的并购。诺华与罗氏将齐头并进，分列 2、3 位，2017 年处方药与 OTC 的销售额预计均为 425 亿美元。赛诺菲、默沙东、强生与葛兰素史克(GlaxoSmithKline)依次占据全球药企 Top 10 的中游位置，2017 年预测的收入范围为 312 亿美元(GSK)~399 亿美元(赛诺菲)。艾伯维(AbbVie)、吉利德与仿制药巨头梯瓦(Teva)瓜分了榜单中剩余的席位，其 2017 年的收入预计均为 200 多亿美元。值得一提的是，梯瓦是该榜单的新面孔，在去年的报告中，在其位置上的企业是阿斯利康(AstraZeneca)。

2016 全球 100 强制药企业排行榜 (SCRIP 100)

Scrip 分析了 620 家制药与药物研发公司 2015 财政年度的财务数据，试图描绘 2015 年制药行业的发展面貌。

结果发现，制药行业销售(按美元计)在 2015 年较 2014 年下降了 3%。在 Scrip 100 囊括分析的 620 家公司中，有 350 家公司为销售药物的公司(其它为研究机构)——这 350 家公司的 2015 年的药物销售额加在一起为 7190 亿美元，

较 2014 年的 7380 亿下降了 2.7%。而排在前 20 名的最大的制药公司的药物总销售额则下降了 3.3%。

但不要忘了，欧元在 2015 年的价值仅为 2014 年的 84%(取年平均值)，日元在为 2014 年的 87%，英镑为 2014 年的 92%。就算是公认最稳定的瑞士法郎在 2015 年的价值也仅为 2014 年的 95%。如果我们可以假设北美市场占全球制药业的 40-45%，欧洲占 25-30%，亚洲占 20-35%，在销售量保持不变的情况下，上述货币价值的波动将意味着全球制药行业销售额从 2014 年到 2015 年下降 9-10% —— 而不是我们看到的 3%。也就是说，排除货币因素，药物实际销售量在 2014 至 2015 年间是增长的，大约为 6-7%。

620 家公司，前 20 就占了总销售额的 69%

2015 年，620 家公司的药物销售总额的一半仅由 11 家公司产生（见榜单前 11 名）。R&D 总支出的一半也仅由 12 家公司贡献（前 11 中除了吉利德的 10 家，再加上礼来和百时美施贵宝）。

药物销售排名前 20 的公司代表了这 620 家公司 2015 年 69% 的药物销售额和 65% 的 R&D 支出。而其余的 500 家公司合起来的药物销售额仅为总量的 5%，R&D 支出为总 R&D 支出的 13%。

2016 制药公司 20 强 (按 2015 年销售额)		
名次	公司	15 年销售额(百万美元)
1	辉瑞	45,456.0
2	诺华	43,415.0
3	罗氏	38,791.0
4	赛诺菲	38,355.1
5	默克	36,171.0
6	吉利德	32,151.0
7	强生	31,430.0
8	葛兰素史克	27,269.0
9	阿斯利康	23,641.0
10	艾伯维	22,859.0
11	安进	20,944.0
12	梯瓦	19,652.0
13	诺和诺德	16,057.8
14	礼来	15,969.6
15	拜尔	15,254.3
16	艾尔健	15,071.0
17	武田	14,931.0
18	百时美施贵宝	14,045.0
19	勃林格殷格翰	12,431.0
20	安斯泰来	11,340.3

进入前 100? 年销售额需达到 7.5 亿美元

纵观进入前 100 名的制药公司，我们或许可以按公司药物销售额是否达到某一门槛而将制药公司分为若干梯队。具体来说，进入前 100 的公司药物销售额必

须超过 7.5 亿美元，进入前 50 的门槛则为 20 亿美元销售额，进入前 30 的公司需要卖出价值 30 亿美元的药，进入前 20 的公司需要实现 100 亿美元的销售额，而前 10 的公司的销售门槛则高达 200 亿美元（名列 11 的安进也符合这一标准）。

梯队	门槛（药物销售额）
Top 10	200亿美元
Top 20	100亿美元
Top 30	50亿美元
Top 50	20亿美元
Top 100	7.5亿美元

谁有望跻身明年的前 20 强？

美国迈兰制药 (Mylan Pharmaceuticals) 通过收购使成功使其 2015 年的销售额实现了 22% 的增长，从之前的 26 名跃升至 21 名。根据该公司今年三季度公布的业绩以及其对 Meda AB 的收购，它在 2016 年的药物销售额很有可能会超过 110 亿美元 —— 这意味着该公司 CEO Heather Bresch 将很有可能会领先葛兰素史克的 Emma Walmsley 一步，成为制药公司前 20 强的第一位女性 CEO。Walmsley 要到明年 3 月 31 日才会从 Andrew Witty 接过 CEO 的职位，而迈兰制药的年度业绩明年 2 月就会公布出来。

不过，迈兰制药可并不是唯一有望进入明年前 20 的公司。Biogen（位列 22）和 Celgene（位列 23）近几年分别通过扩展其多发性硬化和肿瘤药物特许权而实现显著增长。Biogen 今年三季度公布的业绩显示其 2016 年产品销售将突破 100 亿美元。而 Celgene 也预期 2016 年销售额将达到 112 亿美元。

而最有可能的情况是，没有任何一家今年位列 20 名以外的公司能在明年跻身前 20。虽然今年位列第 20 名的阿斯泰来预测其 2016 财政年度销售额（以日元计）将略有下滑，但是日元兑美元的汇率走势还是会将该公司以美元计的销售额拉到 120 亿美元以上。120 亿美元对于刚才提到的 3 家公司来讲，并不是那么容易超越。

当然，如果 Shire 公司（位列 28）在 12 月底成功收购 Valeant Pharmaceuticals 的话，那它也会成为前 20 的有力竞争者。不过眼看 12 月即将结束，可能性已经不大。

吉利德：2015 年销售额增长 29%

另一条企及前 20 强的途径是通过新药来壮大特许权出售。吉利德和诺华诺

德均是以此途径成功进入前 20 强。尽管有人会说，在索非布韦（Sovaldi）到来之前，吉利德的创新大部分只是来自于可靠固定剂量组合药物的开发，而非来自于创新的药物成分本身。

对吉利德而言，销售额的急剧增长势头可能已经到了尽头。72.5 亿美元 29% 的年增幅是 2015 年所有公司中增长率最大的一家，也使其以 320 亿美元的销售从去年的第 9 名跃升至第 6 名。吉利德今年三季度公布的业绩显示其 2016 年的销售将会比 2015 年减少大约几十亿美元。

诺和诺德：前 20 家中名次升幅最大

连续 9 年，诺和诺德的药物销售额每年都能实现至少 5 亿美元的增长，且不借助并购和收购产品。在今年的前 20 强中，诺和诺德是 20 家公司中名次上升幅度最大的一家——从去年的第 17 名上升到第 13 名。糖尿病及生物制药产品销量的逐年稳定增长无疑是主要推动力。这一势头还将继续。公司预计其 2016 年产品销售(以丹麦克朗计)将上升 3%——有望录得其连续第十个 5 亿美元的增长。

Nature Medicine 盘点：2016 年全球医药大事记

近日，Nature Medicine 盘点了 2016 年 1 月到 11 月全球医药大事记。2016 年该期刊的关注焦点多集中在传染病方面：从全球卫生应急预警到抗生素耐药性的增加，此外还包括临床试验中致命的错误以及放开大麻的研究等。

（一月）致命的试验

Fatal trial

Basic facts about the trial (临床试验的情况)

招募年龄介于 18 到 55 岁之间的 128 名健康人，每人支付 1900 欧元；
其中 90 名志愿者接受不同剂量的药物，其余接受安慰剂；
加强剂量测试没有发现任何严重副作用；
疗程的后几天首次接受高剂量用药使得 6 名志愿者出现严重反应；
严重受影响的志愿者 1 月 10 日发现症状并在 1 月 17 日死亡；
1 月 11 日停止临床试验，其余 5 名严重副反应的人员即入院治疗；
其中 1 人已经出院，其他 4 人情况严重但病情稳定；
正在联系其他接受低剂量用药的 84 名人员入院检查，
18 项神经系统检查没有发现任何异常。

1 月 11 日，法国西部雷恩市（Rennes）的 Biotrial 实验室治疗精神障碍的新药（BIA10-2474）在 I 期临床试验期间因发生事故（6 名志愿者中的其中 1 人

死亡，4 人有不同程度的脑损伤）被叫停。

4 月份，法国国家药品卫生品管理局发布报告：指出该临床试验设计不合理，连续 5 天给患者增大剂量注射药物可能是造成严重副作用的罪魁祸首。

（二月）寨卡病毒危机

Zika emergency

2 月 1 日，WHO 宣布：Zika 病毒的流行属于“全球突发公共卫生事件”，呼吁世界各地政府和非营利组织加强行动和资金投入，而此时 Zika 病毒已经传播了至少 26 个国家。

据 12 月份的 Nature Medicine 报道，Zika 病毒目前已经在全球至少 58 个国家和地区传播，大多集中在中美和南美洲（Central and South America）。自从它在 2015 年于拉丁美洲暴发，这种蚊媒病已经引起了一系列神经性疾病，如婴儿小头症、格林-巴利综合征等。尽管目前 Zika 病毒无法治愈，但针对它的最先进的疫苗 VRC319 已经在 NIH 研制成功，于 2016 年 8 月进入 I 期临床试验。

（三月）HIV 阳性患者捐献器官

Positive donations

3 月 30 日，约翰霍普金斯（Johns Hopkins University）的外科医生在巴尔的摩（Baltimore）宣布：将一名艾滋病毒（HIV）阳性死者捐赠的肝脏移植到同样是艾滋病毒阳性病人身上。

据悉，这是美国自 1984 年以来就被禁止以来，首次使用 HIV 阳性的患者捐献的器官进行了器官移植。不过，对没有艾滋病毒的病人而言，虽然禁令改变，但他们或仍不能接受 HIV 阳性病人的器官。

（四月）放宽大麻研究

Marijuana research

4 月 15 日，美国参议员 Kirsten Gillibrand 上书请求美国总统奥巴马放宽大麻用于研究的限制。在这份报告中，他们请求总统指示美国毒品监管局（DEA）重新审查大麻的分类，大麻目前属于 1 类毒品，与海洛因属于同一类。同时，报告的作者们请求总统取消 DEA 与密西西比大学的独家协议，目前密西西比大学是唯一可以生产大麻并用于医学研究的地方。

不过在 8 月 11 日的决议中美国毒品监管局仍然认为大麻属于 1 类毒品，不

过允许更多地方生产大麻用于医学研究。

（五月）微生物组计划

Microbiome mission

5月13日，美国白宫科学和技术政策办公室（OSTP）与联邦机构、私营基金管理机构一同宣布启动“国家微生物组计划”（National Microbiome Initiative，简称 NMI），这是奥巴马政府继脑计划、精准医学、抗癌“登月”之后推出的又一个重大国家科研计划。

据悉，这个新项目旨在促进跨物种及环境生态系统的微生物组学研究，将在2016-2017年度投资1.21亿美元，这个项目将由包括NIH、美国能源部和农业部等五个部门集中在一起完成。除了政府支持之外，像比尔与美琳达·盖茨基金会、青少年糖尿病基金会等机构也宣布将会资助微生物组学研究。

（六月）CRISPR 临床实验

CRISPR trial

6月21日，美国NIH批准了世界上第一例使用CRISPR-Cas9技术来编辑病人体内提取的免疫T细胞基因，用以治疗其癌症的研究课题。该项研究的学术带头人是来自宾州大学Edward Stadtmauer教授。这项临床试验由帕克癌症免疫治疗研究中心（Parker Institute for Cancer Immunotherapy.）资助，将在两年内进行18个病人的临床研究。

据悉，18个病人包括黑色素瘤、肉瘤和骨髓瘤患者，科学家通过提取他们的免疫T细胞并用CRISPR技术来进行3个基因的编辑。宾大的实验室会负责对提取的T细胞进行基因编辑，并会在美国加州和德克萨斯州继续招募愿意参与临床实验的病人。

（七月）CAR-T 试验暂停和重启

Stop and start

7月7日，位于西雅图致力于开发肿瘤免疫疗法的Juno Therapeutics公司在宣布：由于有2名参与者死亡，FDA暂停了他们一项临床试验。

据悉，这项2期临床试验旨在检测Juno用于治疗复发或难治的B细胞急性淋巴细胞白血病的免疫疗法JCAR015的疗效。试验中他们先用2种化疗药物环磷酰胺（cyclophosphamide）和氟达拉滨（fludarabine）治疗，然后再进行免疫

治疗。但是在意外发生后，他们调整了治疗方案，更改为只在免疫治疗前采用环磷酰胺进行治疗。7月12日，FDA宣布临床试验继续进行，病人采用新的治疗方案进行治疗。

（笔者注：遗憾的是，11月23日，Juno的这项临床试验再次经历了患者死亡后被迫终止。）

（八月）转基因蚊子

Modified mosquitoes

8月5日，美国FDA批准了使用基因修饰的蚊子阻止蚊媒类疾病传播的计划，这项实验由英国公司Oxitec在佛罗里达州进行，通过释放基因修饰后的雄性埃及伊蚊，让这些基因修饰蚊子与正常蚊子交配产生的后代在成年之前死亡，从而降低蚊子总数量。

（九月）对抗抗生素耐药性

Combatting resistance

9月21日，在美国纽约举行的一场联合国会议上，参会的世界领导人讨论了抗生素耐药性的威胁性，并声明将重视医疗及农业领域的抗生素耐药问题。这是该会议71年来第四次讨论公共卫生问题，据悉，每个国家将开展一个国家行动计划，同加快疫苗开发、提高卫生标准。同时联合声明也呼吁WHO等组织一起建立抗生素全球管理系统，呼吁世界银行等组织提供金融支持对抗抗生素耐药性。

（十月）“0号病人”非0号

Timeline revision

10月26日，来自纽约和旧金山的关于病毒基因组的研究表明：艾滋病毒（HIV）可能最早在1971年就已经进入了美国，这个时间比艾滋病被视作是一种疾病提前了10年，比科学家首次分离出导致这种疾病的病毒更是提前了12年。这项发表在《Nature》上的研究颠覆了一个流传已久的谬传：上个世界80年代早期，一名法裔加拿大机组人员Gaétan Dugas通过男男性行为将病毒传染给了在加利福尼亚州和纽约的美国人，由此引起了美国艾滋病的流行。他一度被认为是第一个将这种致命病毒带到美国的患者，因而备受指责。

在这项研究中，Dugas被贴上了“0号病人”的标签，但发现他体内HIV病毒的基因序列与之后因为发生各种变异而被放入病毒系谱图中的非常类似，也就

是说这位“0号病人”实际上并不是人们一直以来认为的美国首例艾滋病患者，在他感染艾滋病病毒的时候这种病毒已经在美国传播了10年了。

（十一月）致命的突变

Mutant mayhem

两项于11月3日发表在Cell上的研究发现：2014年的Ebola病毒大爆发由于病毒的一次致命突变而恶化，最终导致了全球性紧急公共卫生事件。Ebola病毒基因的突变，可能会提高病毒入侵人体细胞的能力，让它变的更致命。

据悉，这两项研究都发现一个叫做GP-A82V的突变使Ebola病毒更容易结合人细胞上的受体，从而增强其感染能力。第一项研究发现突变的病毒致死率更高；为了进一步确认突变病毒的危害，第二个研究创造了与HIV病毒杂交的Ebola病毒及与HIV病毒杂交的突变版Ebola病毒。突变病毒对人类和其他灵长类动物具有很强的攻击性，与旧型病毒相比，可以感染数量约4倍的细胞，但是对其他物种的细胞并没有效果。

全球孤儿药市场的发展现状及前景分析

根据世界卫生组织（WHO）给出的定义，罕见病指的是患病人数占总人口0.65‰-1‰的疾病，常见的有白血病、血友病、苯丙酮尿症、白化病、成骨不全症、戈谢病等。虽然不同国家对罕见病的认定标准存在一定差异，我国也尚无明确的定义，但是世界上已经确诊的罕见病就已经有近7000种，并且其中有80%都是遗传性疾病。

而由于药物的开发需要成本，罕见病的药物研究成本太高，市场需求又太小，正常情况下药物开发难以收回成本，因此没有企业愿意研发和生产罕见病的药物，造成了药物种类的稀缺外加价格昂贵，罕见病的治疗药物也被称为孤儿药（Orphan drug）。

目前，中国并没有一个官方的明确的罕见病定义，也没有一个明确的数字（发病率）来划分罕见病和普通病，加上无任何支持的国家政策，无医保报销，我国的罕见病治疗处于三无状态。

而据不完全统计，我国的罕见病总患病人口约为1680万，其中95%的疾病没有治疗方法，而目前我国“孤儿药”的研发仍处于一片空白，罕见病患者的治

疗药物基本依赖国外进口，结果造成很多罕见病患者只能选择昂贵的进口药甚至无药可用。

随着社会认知度提高、支持政策出台、诊断及治疗手段增多，罕见病领域风向正在转暖，孤儿药市场将迎来一个快速上升和高速发展的时代。

探寻全球同步化途径的孤儿药策略

今年 10 月份，FDA 正式批准我国依生生物自主研发的 YS-ON-001 取得肝癌治疗的孤儿药资质，一旦获批上市，就将享有 7 年的美国市场独占期。事实上，利用孤儿药的地区差异，正是近年来很多企业全球化同步开发的策略之一，孤儿药相对宽松的准入条件和较短的审批时间，将成为我国药企走向世界的一条捷径。正如依生生物制药有限公司董事长兼 CEO 张译先生所说，从投资回报的角度来说，在美国开发孤儿药的好处体现在四个方面：开发费用低、定价高、盈利高、开发周期相对较短。另外，由于美国成熟的政策激励体制和受理审批程序，还有 30 多年来的孤儿药审批经验和全球最大的医疗市场，使得它成了孤儿药全球同步化开发策略实施的首选国家。

孤儿药市场的前景分析

1、世界各国相继出台激励政策

为了鼓励开发商投入资源开发孤儿药，各国均出台了一些研发生产激励政策。美国在 1983 年颁布了孤儿药法案，根据此法案，孤儿药可以获得快速审批、减免税费、免除申报费用、研发补助和七年的市场独占权。在法案颁布之前，美国只有 38 个孤儿药，而在 2011~2014 年，FDA 批准的所有创新药中孤儿药占了 30%~40%，今年 1 月份 FDA 公布的数据中显示，2015 年获批上市的孤儿药甚至达到了 21 种，占了 2015 年总数的 47%。

医疗保健水平已经处于世界最高水平的日本在 1993 年开始实施孤儿药发展计划，迄今为止已经有近 200 个孤儿药获批，而其中一般都是由国外公司研发的，足以说明国外公司在日本孤儿药研发获批上的成功。

今年 2 月 26 日，CFDA 发布了《关于解决药品注册申请积压实行优先审评审批的意见》，文件中明确表示，具有明显临床优势的药品可享受注册申请优先审评审批。在其所举的代表性疾病中，罕见病赫然在列。这无疑为中国孤儿药的研发与审批传递了一个良好的信号。

2、低投入、高回报、开发周期短

在新药研发中，6~8 成的开销是花费在临床试验上，且往往需要数量庞大的病人来进行临床试验，不但投入巨大，而且周期很长（一般 8~10 年），风险也高。而孤儿药不但在研发过中有激励政策的经费支持，而且即时是在 III 期临床试验中也只需要几十个病人就有可能最终获批上市，大大降低了研发风险。

此外，孤儿药的定价一般都很高，在欧美都有商业保险公司愿意买单，大大降低了风险。2015 年年初，路透社相关数据显示，过去 10 年间孤儿药销售的年均增长率优于非孤儿药，且 2015 年全球十大最畅销药物中有七个是孤儿药。

许多专业机构也都纷纷预测孤儿药市场将成为医药行业最盈利的板块之一，许多国际大型制药公司也纷纷试水孤儿药市场。

3、巨大的市场空间

目前，全球已有近 400 种孤儿药上市，另有 450 种药物在研发中。即使是在美国，绝大多数罕见病迄今仍然是无药可治，但这也显示孤儿药还有很大的市场空间。

4、顺应精准医学时代的理念和技术发展

得益于基因测序、质谱分析、信息分析等技术的告诉发展，很多人认为精准是将来罕见病治疗的主要模式，因此，这些技术也将快速推动孤儿药的研发。

结语：

孤儿药市场的发展对于罕见病患者乃至整个社会而言都是好事。但是中国尚未对罕见病进行明确定义，多数孤儿药价格偏高，并未纳入医保范围，所以很多罕见病患者面临着“无药医”和“医不起”的无奈。解决这种困局，需要政府机构、非政府组织（NGO）、患者组织、医药企业等多方面共同努力。

国内动态

年终盘点：2016 国内医药产业重磅大事件

2016 年是“十三五医改规划”开篇之年，也是医药行业深化改革全面推进的年份，从临床核查到一致性评价再到工艺核查，医药行业面对一波又一波严查整

顿。随着国际竞争的日益加剧，国家把新药研发及科技医疗项目作为重点扶持发展对象，建立优先审评绿色通道以加速新药新技术的问世。在政策的支持下发展创新合作模式，国内医药产业迎来新投资新融合新技术浪潮，使我国医药产业与创新发展的脚步迈入了国际梯队。

世界首个长效注射抗艾药，有望在中国诞生

由中国自主研发在感染初期阻遏病毒复制的 HIV 融合抑制剂艾博卫泰，于 11 月 23 日正面临床试验数据核查，该药 2014 年 2 月陆续在全国 12 个临床中心启动 III 期临床试验，有望成为世界首个长效注射抗艾滋病药物。

绿叶制药注射用艾塞那肽缓释微球获批进入临床试验

绿叶制药紧随国际市场，CFDA 于今年批准其在研产品注射用艾塞那肽缓释微球进入临床试验，相较于欧美已上市近 5 年的注射用艾塞那肽缓释微球制剂，预计该产品能够较快的达到稳态治疗的血药浓度，利于快速降糖平稳控制血糖。

国内首个 PD-1 单抗药物进入临床 II 期

恒瑞医药抢占先机，PD-1 单抗产品 SHR-1210 成为首个获 CFDA 批准进入 II、III 期临床试验药物。国外已上市近 2 年的同源产品分别是来自施贵宝的 Opdivo 注射液和默沙东的 Keytruda 注射液，分别在我国获批了进口药品临床申请。国内企业中，恒瑞医药、君实生物和百济神州三家企业作为第一梯队获得了 Anti-PD-1 单抗的临床批件，有望在未来与外企原研品种 Opdivo 和 Keytruda 进行市场竞争。

上海引入全球首个 EV71 手足口病疫苗

10 月 25 日，上海正式引入 EV71 手足口病疫苗。该疫苗已于 2016 年 3 月在北京完成首次接种，目前也在云南、湖南、广东等多省市推广。据流行病学统计我国有四成手足口病是由 EV71 引发的，此次引入的全球首个 EV71 手足口病疫苗是由中国自主研发，其预防肠道病毒 71 型（EV71）感染所致的手足口病保护率为 97.3%，重症手足口病保护率为 100.0%。

中国规模最大的单克隆抗体生产线即将投产

以科技创新与国际化双引擎为驱动，致力于成为国际领先的中国生物制药公司三生制药，紧随生物制药产业发展大势，于 2016 年 10 月宣布中国最大规模的单克隆抗体生产线即将建成。这条生产线的设计、建造、调试、确认验证、试生

产、大生产整个过程均严格按照美（国）欧（盟）中（国）GMP 规范执行，这条 3 万升的生产线将成为从细胞系、培养基、原液到制剂（多种剂型和规格）全球最完整生产线之一。

复星医药生物医药创新突破：复宏汉霖生物改良型单抗两岸三地均获批临床

复星医药控股子公司上海复宏汉霖生物技术有限公司在研两个注射型新药均获 CFDA 批准进行临床试验，同时另一子公司大连雅立峰生物制药有限公司人用狂犬病疫苗也在中国获准上市。其中 HLX07 是复宏汉霖第一个创新型生物改良型单抗药物，目前已获三地临床批准，分别是中国大陆、台湾和美国。

三生 6.7 亿接盘糖尿病 阿斯利康又双叟卖产品

10 月 11 日，三生制药发布公告称，阿斯利康与其全资子公司香港三生签订独家许可协议，以 1 亿美元（约 6.7 亿人民币）获得其糖尿病领域的 4 款产品（Byetta 艾塞那肽注射液、Bydureon 艾塞那肽缓释剂、Bydureon dual chamber pen 注射笔、Bydureon autoinjector 自动注射器），独家许可期限为 20 年。Byetta 和 Bydureon 两个糖尿病产品四易其主后，三生制药成为其在中国区市场操作者。

勃林格殷格翰合作伙伴百济神州 PD-1 抑制剂单抗获得中国临床试验批件

9 月 20 日，百济神州公司宣布，其在研产品 PD-1 单抗 BGB-A317 获得了 CFDA 临床试验批件，用于治疗晚期实体瘤。该药物是一种针对免疫抑制性受体 PD-1 的全人源单克隆抗体。中国大陆成为继澳大利亚、新西兰、美国和台湾地区之后 BGB-A317 项目获得临床试验许可的第五个地区。

绿叶制药注射用前列腺癌新药获 CFDA 临床试验批准

绿叶制药自主研发产品注射用醋酸戈舍瑞林缓释微球（LY01005）与已上市产品具有相似的生物利用度，但有更好的患者顺应性和更平稳的药效，有望为临床提供更多选择。目前该药已在中国和美国获准进行治疗前列腺癌的临床试验，是中国首个在美国进行注册临床研究治疗肿瘤的长效制剂。此外，为进军国际市场，绿叶制药有多个产品在中美处于不同临床试验阶段。

海外收购再现大手笔，人福医药 5.5 亿美金购两家美国药企

人福医药集团股份有限公司全资子公司 Humanwell Healthcare USA 分别以 5.29 亿和 0.21 亿美元收购 Epic Pharma 公司和 Epic RE Holdco 公司的全部股

权，兼并 Epic Pharma 涉猎麻醉镇痛、神经、高血压等细分领域 30 多个处于不同研发阶段的产品。

恒瑞宣布撤回重磅品种，CFDA 核查力度再升级

5 月 4 日，CFDA 审核查验中心公布了《对重组聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子注射液药品等 20 个药物临床试验数据自查核查品种开展现场核查的公示名单（第 2 号）》。恒瑞位列其中，主动撤回其 2001 年获准临床试验并投资 4350 万元人民币研发的产品欲深度自查，进行补偿完成临床试验研究。

复旦大学抗肿瘤药物专利 6500 万美元“天价”卖给美国公司

3 月 15 日，复旦大学与美国 HUYA 公司在上海达成协议，以 6500 万美元转让已获国内专利和 PCT 国际专利的新型 IDO 抑制剂。该药物是由复旦大学生命科学学院教授杨青团队研发，有望成为国际研发竞争产品中第三个进入临床实验研究的。IDO 抑制剂可应用于治疗肿瘤、阿尔茨海默病、抑郁症、白内障等多种重大疾病，国外医药行业普遍认为其市场前景广阔。

盘点：2016 年中国医药生物技术进展 Top10

1. 单倍体骨髓移植技术体系成为白血病治疗的“北京方案”

我国原创的单倍体骨髓移植技术体系，很好地提高了白血病骨髓移植术后的成功率，该技术为白血病骨髓移植供体不足的难题提供了解决方案，目前已在多个国家常规应用。2016 年被世界骨髓移植协会正式命名为白血病治疗的“北京方案”，并推荐作为全球缺乏全相合供体的移植可靠方案。

2. 长效干扰素获批上市

我国自主研发的治疗病毒性肝炎的 I 类新药长效干扰素上市。该药受重大新药创制国家科技重大专项长期支持。该制剂抗病毒效果较好，半衰期较长，一周只需要注射一次，使用方便。其治疗丙肝疗效与进口产品相当，但价格低。该药成功上市，打破了国际同类药物的垄断，大幅度降低医疗成本，具有较好的经济效益和社会效益。

3. 康柏西普眼用注射液直接进入美国 FDA 三期临床研究

康柏西普眼用注射液 2013 年上市以后，以良好的疗效、安全性和较低的成本得到市场广泛认可，打破了国际垄断。目前又获得 FDA 准许直接进入美国 III

期临床，该项目受重大新药创制国家科技重大专项长期支持，打开了中国创新生物药国际化的新局面。

4. 广谱肿瘤标志物热休克蛋白 90 α (Hsp90 α) 获准用于临床

肿瘤标志物热休克蛋白 90 α (Hsp90 α) 经国家食品药品监督管理总局批准用于临床肝癌患者的检测，取得了突破。是继甲胎蛋白标志物检测肝癌患者后又一标志物。这对肝癌患者的病情监测、疗效评估、指导治疗具有重要临床价值。

5. 呼吸道病原菌碟式芯片系统已研发成功

呼吸道病原菌碟式芯片系统已研发成功。芯片检测试剂盒于 2016 年 2 月获得医疗器械证书。该试剂盒具有检测快速、准确灵敏等特点，为感染性疾病快速诊断与治疗，应对重大突发疾病提供了一种有效的工具，应用前景广泛。

6. 我国微生物组大数据搜索引擎上线

我国微生物组大数据搜索引擎 MSE 上线，使微生物组为智能搜索和大数据挖掘成为现实。MSE 可为海量的样本列出菌群结构或功能相似性的“目录”。同期还发布了分析软件 Parallel-META 3，可将未知微生物组样本进行结构与功能分析，并与数据库搜索结果进行深入的对比分析。

7. 利用干细胞技术研制人工血液取得突破

我国科研人员历经 10 年攻关，建立了干细胞程序性高效扩增与血液定向诱导分化关键技术体系，提高了干细胞定向诱导分化和扩增的效率，在规模化制备红细胞环节取得新的突破，扩增率明显优于以往技术水平，使我国干细胞制备“人工血液”技术进入国际先进行列。

8. 药品生产新政：试点药品上市许可人制度

药品上市许可人制度，即药品上市许可与生产许可相分离。药品上市许可的申请人可自行生产，也可委托具备条件的生产企业“代工”以获得药品上市许可。这是我国药品管理制度的一项重要改革。该制度减少了重复建设、提高了生产设备利用率、促进了专业化分工。

9. 深圳国家基因库开业

深圳国家基因库定位为“三库两平台”，即基因信息数据库、生物样本资源库和生物活体库和数字化平台、合成与基因编辑平台。该基因库聚焦生物医药、生物农业、微生物和海洋生物等领域，缩短了基础科研到科技成果转化应用周期。

深圳国家基因库的综合能力达到了世界前列。

10. 细胞制剂制备质量管理自律规范发布

中国医药生物技术协会组织行业骨干企业及专家参照 GMP、《干细胞临床研究管理办法（试行）》和《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则（试行）》等相关规定和指导原则，以及国外相关组织的相关指南，反复斟酌修改形成了《免疫细胞制剂制备质量管理自律规范》和《干细胞制剂制备质量管理自律规范》。该规范提出了制备机构开展免疫细胞和干细胞制剂制备的基本原则，为政府和部门监管决策提供了参考，为科研院所和企业研发新产品提供了依据。

2020 年中国医药市场规模将达 1.8 万亿，生物药品市场占比大幅增长

近年来，中国医药行业快速发展，市场规模由 2011 年的 7431 亿元增长到 2015 年的 12207 亿元，复合增长率为 13.2%，快于该期间 GDP 8.7% 的复合增长率。中商产业研究院发布的《2016-2020 年中国医药行业投资战略研究咨询报告》指出，在“十三五”期间，我国医药行业将继续高速发展，2020 年市场规模将会达到 17919 亿元，2015-2020 年，复合增长率为 8%，依然会高于我国 GDP 的增长率。

中国医药行业的三大领域——化学药、中药、生物药——市场发展也非常迅速。



数据来源：中商产业研究院整理

化学药领域市场份额最大

数据显示，2015 年中国化学药市场规模为 6838 亿元，占医药市场的 56%。2011-2015 年，中国化学药市场规模的复合增长率为 9.6%，快于 GDP 的增速，慢

于整个医药行业的增速。

中商产业研究院发布的《2016-2020 年化学药行业发展机遇及“十三五”战略规划指导报告》指出，在“十三五”期间，中国化学药市场依然会以较快的速度发展，到 2020 年，市场规模将会达到 8780 亿元，复合增长率为 5.1%。

2020 年，化学药市场的销售额将会占整个医药市场的 49%，市场占比将会减小。



数据来源：中商产业研究院整理

数据显示，2015 年中国化学药市场各治疗领域中，抗感染药的市场份额最大，为 16.7%，其次为消化道及新陈代谢药和心血管系统药。



数据来源：中商产业研究院整理

市场占比保持不变

数据显示，2015 年中国中药的市场规模为 3918 亿元，占中国医药市场的 32.1%。2011-2015 年，中国中药市场规模的复合增长率为 16.8%，远高于 GDP 的增速。

由中商产业研究院发布的《2015-2020 年中国中药行业市场发展前景研究报告》指出，2016-2020 年，中国中药行业仍将快速发展，到 2020 年市场规模将达 5806 亿元，复合增长率为 8.2%，将继续快于 GDP 的增速。

2020 年，中药市场的销售额将会占整个医药市场的 32.4%，基本与 2015 年持平。



数据来源：中商产业研究院整理

数据显示，2015 年中国中药市场中，心脑血管系统领域的销售份额最大，占中药市场的 34.2%，其次为肿瘤科和呼吸系统领域。



数据来源：中商产业研究院整理

生物药品行业增速最快

数据显示，2015 年中国生物药品行业市场规模为 1453 亿元，占中国医药市场的 11.9%。2011-2015 年，中国生物药品行业市场规模的复合增长率为 25.1%，在医药行业的三大领域中增速最快。

中商产业研究院发布的《2015-2020 年中国生物医药行业调查及市场前景预测报告》指出，2016-2020 年中国生物药品将继续高速发展，到 2020 年市场规模将达 3333 亿元，复合增长率为 18.1%。

2020 年，生物药品市场的销售额将会占整个医药市场的 18.6%，占比大幅度扩大。



盘点：2016 年医药产业相关重磅政策

1、CFDA 发布《关于暂停执行 2015 年 1 号公告药品电子监管有关规定的公告（2016 年第 40 号）》

2 月 20 日，国家食品药品监督管理总局对外发布《关于暂停执行 2015 年 1 号公告药品电子监管有关规定的公告（2016 年第 40 号）》，决定暂停执行药品电子监管的有关规定，纷扰多年的药品电子监管争议告一段落。6 月 30 日，国家食品药品监督管理总局局务会议审议通过《关于修改〈药品经营质量管理规范〉的决定》，修改内容中对药品流通环节中药品经营企业如何执行药品追溯制度提出了操作性要求。

2、国务院印发《中医药发展战略规划纲要（2016-2030 年）》

2 月 26 日，国务院印发《中医药发展战略规划纲要（2016-2030 年）》，明确了未来十五年我国中医药发展方向和工作重点，是新时期推进我国中医药事业发展的纲领性文件。同时提出到 2020 年，实现人人基本享有中医药服务，中医药产业成为国民经济重要支柱之一；到 2030 年，中医药服务领域实现全覆盖，中医药健康服务能力显著增强，对经济社会发展作出更大贡献。12 月 6 日，国务院发表《中国的中医药》白皮书，再次指出国家对于中医药事业高度重视。

3、国务院印发《关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》

3 月 5 日，国务院正式印发《关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》，要求化学药品新注册分类实施前（3 月 4 日前）批准上市的仿制药，凡未按照与原研药品质量和疗效一致原则审批的，均须开展一致性评价。国家基本药物目录（2012 年版）中 2007 年 10 月 1 日前批准上市的化学药品仿制药口服固体制剂（共 289 个），应在 2018 年底前完成一致性评价，其中需开展临床有效性试验和存在特殊情形的品种，应在 2021 年底前完成一致性评价；逾期未完成的，不予再注册。

4、国务院印发《深化医药卫生体制改革 2016 年重点工作任务》

4 月 26 日，国务院办公厅印发《深化医药卫生体制改革 2016 年重点工作任务》，明确医改试点省份要在全范围内推广两票制，鼓励一票制，医院和药品生产企业的直接结算货款，药企和配送企业计算配送费用。今年新增了四个医改试点省（市），使国家医改试点省（市）达到了 8 个，即安徽、福建、江苏、青海、

陕西省、上海市、浙江省、四川省（市）等。新增 100 个试点城市，使全国试点城市达到 200 个。

5、CFDA 发布关于整治药品流通领域违法经营行为的公告

5 月 3 日，CFDA 发布公告要求各地对药品流通领域违法经营行为开展集中整治。公告要求所有药品批发企业首先开展自查，对本企业是否存在涉嫌挂靠、走票等 10 个方面的问题进行对照检查，制定整改措施和计划，将自查与整改报告于 2016 年 5 月 31 日前报送省级食品药品监管部门。

6、国务院办公厅关于印发《药品上市许可持有人制度试点方案》

6 月 6 日，国务院印发《药品上市许可持有人制度试点方案》，对开展药品上市许可持有人制度试点工作作出部署。在北京、天津、河北、上海、江苏、浙江、福建、山东、广东、四川等 10 省（市）开展试点工作。

7、人社部《关于积极推动医疗、医保、医药联动改革的指导意见》

6 月 29 日，人社部印发《关于积极推动医疗、医保、医药联动改革的指导意见》，提出积极探索发挥医保在医改中的基础性作用，发挥医保对医疗服务的外部制约作用，促进医疗、医药体制机制改革。在医保支付方面，《意见》明确指出，要把支付方式改革放在医改的突出位置，发挥支付方式在规范医疗服务行为、控制医疗费用不合理增长方面的积极作用，加强与公立医院改革、价格改革等各方联动，发挥医保支付对医疗机构和医务人员的激励约束作用。

8、CFDA 公开征求《关于药物临床试验数据核查有关问题处理意见的公告（征求意见稿）》意见

8 月 24 日，CFDA 公开征求《关于药物临床试验数据核查有关问题处理意见的公告（征求意见稿）》，主要处罚包括：追究申请人、临床试验机构、合同研究组织的责任；申报临床试验时造假 1 年内不予申请；已批准进行临床试验造假则 3 年内不受理申请；自查报告将与注册申请挂钩。2015 年 7 月，CFDA 发布了《关于开展药物临床试验数据自查核查工作的公告》，要求对已申报生产或进口的待审药品注册申请药物临床试验情况开展自查，截止 2016 年 1 月撤回和不通过合计 1151 个，占自查核查总数近 3/4。

9、人社部关于《2016 年国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录调整工作方案（征求意见稿）》

9月30日，人社部发布了《关于〈2016年国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录调整工作方案（征求意见稿）〉公开征求意见的通知》，此次药品目录调整分为药品调入和药品调出，调入药品重点考虑临床价值高的新药、地方乙类调整增加较多的药品以及重大疾病治疗用药、儿童用药、急抢救用药、职业病特殊用药等；目录内原有的药品，如已被国家药品监管部门禁止生产、销售和使用的，应予调出目录；存在其他不符合医疗保险用药要求和条件的，经相应评审程序后可以被调出目录。

10、人社部：我国将从2017年开始建立统一的城乡居民医保制度

10月9日，人社部发布通知，提出加快推动城乡基本医保整合，努力实现年底前所有省（区、市）出台整合方案，2017年开始建立统一的城乡居民医保制度。而在1月份，国务院发布了《关于整合城乡居民基本医疗保险制度的意见》强调，整合城乡居民医保制度是深化医改的一项重点任务，各省（区、市）要于2016年6月底前对制度整合作出规划和部署，各统筹地区要于2016年12月底前出台具体实施方案。目前，天津、上海、浙江、山东、广东、重庆、宁夏、青海、新疆生产建设兵团等9省（区、市）已全面实现两保合一的整合工作；河北、湖北、内蒙古、江西、新疆、北京、广西8省（区、市）已出台整合方案。

11、国务院印发《“健康中国2030”规划纲要》

据新华社10月25日消息，中共中央、国务院近日印发了《“健康中国2030”规划纲要》，并发出通知，要求各地区各部门结合实际认真贯彻落实。《规划纲要》提出了：到2030年，我国主要健康指标进入高收入国家行列，人均预期寿命较目前再增加约3岁达到79岁，健康科技创新整体实力位居世界前列等战略目标。

12、工信部等六部门联合印发《医药工业发展规划指南》

11月7日，工信部、国家卫计委等六部门联合印发《医药工业发展规划指南》，要求医药工业提高国际化发展水平，鼓励开展新药、化学仿制药、中药、生物类似药国际注册，实现3-5个新药和200个以上化学仿制药在发达国家市场上市。

IVD市场将达723亿，分子诊断和POCT获青睐

现如今去医院看病基本上都是医生未见，诊断先行，血检、尿检早已习以为常，而这些检查都是基于体外诊断试剂。

体外诊断试剂也以其精准性、便易性和高效性在整个医疗过程中占据越来越重要的位置，在现代医疗体系中不仅能大大降低医生的工作量，同时也极大的提高了诊断的准确性以及对疾病的预防性，因此，体外诊断又有着“医生的眼镜”之美誉。因此，体外诊断试剂在各大医院诊所有着极大的需求市场，最终也早就了我国体外诊断产业（IVD）的迅猛发展。

据中国医药工业信息中心发布的《中国医药健康蓝皮书》（以下统称《蓝皮书》）统计分析：2014年，我国体外诊断产品市场规模达到306亿元；预计2019年该市场规模将达到723亿元，年均符合增长率高达18.7%。

1. 内涵及市场分类

体外诊断产品包括对人体样本（包括体液、细胞、组织样本等）进行收集、制备（定向处理）、检测的试剂仪器及分析系统。

通常体外诊断市场主要分为四大类：生化试剂、免疫诊断、分子诊断、即时检验（POCT）。据《蓝皮书》数据：2014年，体外诊断细分领域占其总体市场比例前三位：占比接近四成的免疫诊断（38%）、占比接近两成的生化试剂（19%）和占比为15%的分子诊断。目前市场份额占比最大的是免疫诊断。

其中生化试剂类产品主要以国产品牌为主；免疫诊断类产品以进口为主导，国产品牌占有一定份额；分子诊断类产品则是进口和国产品牌鱼龙混杂；而在POCT类产品方面，是以进口为主，国产尚处于起步阶段。

2. 国内体外诊断产业现状

中国医药工业信息中心发布的《蓝皮书》显示：2014年我国医疗器械市场总量达到2760亿元，依据市场占比来看，前三位的依次是：市场占比接近两成的医学影像设备（19%）、市场占比为16%的体外诊断产品和市场占比为13%的高值医用耗材及植入物。IVD行业已成为整个医械市场的一个重要增长极。

而有数据显示：国内体外诊断产品市场一直为国外几家大的跨国公司所牢牢占据，罗氏（Roche）、雅培（Abbott）等5家国际行业巨头目前占据37%多的国内体外诊断试剂市场份额。而国产体外诊断产品品牌却处于相对弱势地位，不但在国际市场上知名度和认可度低，就是在国内三甲医院的采购单上也难觅踪迹。

来自食品药品监督管理部门的资料显示：我国体外诊断产品生产企业众多，规模大小也是参差不齐，产品质量水平更是差距明显。具体目前仅体外诊断试剂产品注册总数就达到 1.7 万个，生产企业在 1000 家左右，经营企业在 9000 家左右，而在使用环节上，光医院就有近 2.6 万家。

同时在《蓝皮书》中也指出：目前国内大多数体外诊断生产企业的规模十分有限，年销售收入达到 5 亿元规模的企业屈指可数。目前国内市场上较大的体外诊断生产商主要为外资品牌有罗氏、雅培、西门子医学诊断；国内本土品牌有科华生物、迈瑞医疗、达安基因等。

而从企业聚集区域来看，依然以珠三角、长三角和京津冀地区为龙头，尤其是位于珠三角的广东深圳和珠海两市拥有国内知名的业内企业，目前该省的体外诊断试剂产业在全国占有相当的份额，在生产经营企业数量、生产总值以及监督抽检合格率等各项数据指标上都位居全国前列。

3. 未来发展

医疗市场规模的逐渐扩大和健康意识的逐渐加深，未来体外诊断市场规模依然潜力巨大。据中国医药工业信息中心的预测，2019 年我国体外诊断市场规模将达到 723 亿元。

巨大的市场必然会催生出更为激烈的竞争。如何在这场竞争中定位自身的产品发展是摆在从业人员面前的一个难题。如何把握未来市场产品的走向，就成了解决这道难题的钥匙。

北京天坛医院试验诊断中心主任、首都医科大学临床检验诊断学系主任康熙雄教授曾指出：体外诊断具有大诊断、自动化、高通量、简易化、信息流和床旁化六大特征，而其产品的主流发展方向是个体化、快速化、样本少量化、装备一体化、床旁化、设备小型化、手机化、APP 软件化等。

此外，中南大学湘雅三院检验科主任伍勇教授指出，分子诊断技术在个体化诊断应用方面具有重要价值，而基因芯片又是分子诊断技术中最具发展前途的领域。

总结起来就是朝着个体化、床旁化、便易化发展；也就是说在未来，分子诊断领域和 POCT 是体外诊断最具发展潜力的两个领域。

而这次中国医药工业信息中心也指出，从主要产品类别的增长潜力来看，从

低到高依次是血液检测、临床生化、其他产品（包括细胞诊断、微生物诊断、凝血诊断等）、免疫化学、分子诊断、床旁检测。也在此印证了未来分子诊断和 POCT 将是发展的重心，也将是未来市场竞争的主要领域。

4. 广东 IVD 产业布局的启示

现实中作为 IVD 产品销售的大户对象——国内众多三甲医院，其在采购检验试剂时目前依然倾向于选择进口品牌，而大多数国产品牌仍尴尬的被挡在其门外。这种现象的出现主要是因为：一是由于三甲医院习惯引进昂贵的进口仪器，认为国际品牌更稳定可靠；二是在 IVD 行业里，仪器与试剂相配套，很多试剂国内没有生产能力，只有采购进口品牌的仪器和试剂；三是患者方面的原因，进口品牌已经在患者群体积累了一定的口碑，面对价格低廉的国产试剂，他们宁愿选择更昂贵的进口品牌。这都成为了国产 IVD 产业的发展所面临的难题，而其最终原因恐怕还是技术问题。

作为业内技术含量最低的 ELISA 方法检测试剂盒，目前国内市场上基本都国产化，外资品牌在这一领域难见踪影。作为技术含量稍高的免疫检测方法的产品，目前国内市场上国产品牌也占据了一定份额；而分子诊断因其技术含量相当高，对试剂及仪器条件的要求也比较苛刻，尤其是在基因芯片领域，几乎都为外资品牌所垄断，而在 POCT 方面也有类似情况。可以说随着技术含量的提升，国产品牌逐渐减少。

或许我们可以从广东省的产业布局可以看出点什么：珠海迪尔生物在寻求体外诊断试剂上突破的同时，也坚持自主研发配套检验仪器。“试剂—设备”同步发展的捆绑策略，更利于打破国内医院对外资品牌试剂和仪器的双重依赖，也对自身产品出口国外有利。

在研发创新之外，寻求跨国合作也逐渐成为获得市场增量的重要形式。珠海丽珠试剂 2015 年以 1000 万美元投资美国 CYNVENIO 公司，在引进国外先进技术拓宽自身涉及领域的同时，也更好的进军国外市场。

除了企业在技术创新、合作模式创新之外，抱团发展也利于本土企业的发展。2015 年 2 月，深圳体外诊断试剂创新联盟在深圳市药品检验所成立。该联盟整合了行业产、学、研、医、政等资源，促进优势企业、大学、科研院所、临床用户和监管部门的有效沟通协作，为体外诊断试剂产业技术创新链的顺利运转提供

基础，同时，对提升体外诊断试剂产品质量和自主创新能力也做出有益探索。

广东各级食品药品监督管理部门坚持构建“多方参与、打防结合、打建结合、公众受益、行业发展”的专项治理模式，从监管层面推动行业发展。

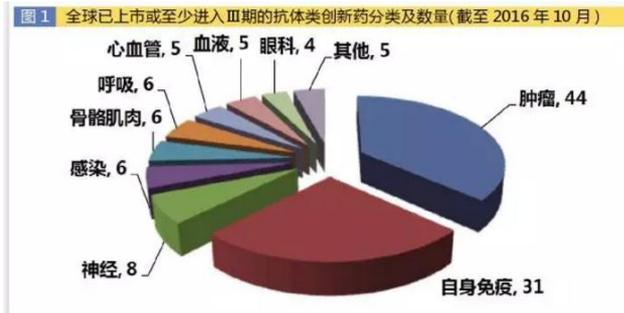
企业的创新加上政府的促进使得广东的 IVD 产业迅速发展，在国内各省份 IVD 产业中占据领先地位。数据显示：2014 年，广东省医疗器械生产企业产值约 820 亿元人民币，外贸出口总值 51 亿美金，居全国第一位，而其体外诊断试剂产业各项指标在国内也名列前茅。

专题报告——抗体类热门新靶点

抗体类热门新靶点巡礼（神经、降血脂、肿瘤、自身免疫）

单克隆抗体技术发展日新月异。早期，抗体类药物主要是解决免疫原性问题，上世纪 80 年代以前的单抗主要是鼠源抗体，包括免疫原性反应在内的安全性问题使其难以得到临床认同。1989 年 Winter 研究所用 PCR 方法克隆出机体全部基因，这为人类在不依赖鼠抗体的情况下直接制备人抗体奠定了基础。如今，全人源抗体技术已经不是难题，最新的抗体药物已经实现全人源化，可完全规避鼠源成分带来的各种安全性风险。目前抗体类药物的研发方向已经着眼于一些新方向，包括抗体偶联物、双特异性抗体、噬菌体抗体、小分子抗体等技术，将进一步提升抗体疗效、提升靶向性、降低成本、提升抗体穿透性，并消除免疫原性风险。截至 2016 年 10 月，全球已上市或至少进入 III 期临床研究阶段的抗体类创新药共有 120 个（本文仅讨论单克隆抗体，含抗体偶联物和小分子抗体，不包括受体-抗体 FC 融合蛋白，同时未统计生物类似药）。

120 个品种中，以肿瘤和自身免疫疾病用药为主（共 75 个，占 62.5%），此外在神经领域、抗感染领域、骨骼肌肉领域、呼吸领域、心血管领域、血液领域和眼科领域也有多个品种。



相比于一些成熟的靶点，我们更关注一些热门新靶点的研发进展。

神经领域

【热点】CGRP 受体拮抗剂、抗 β 淀粉样蛋白单抗

在神经领域，包括各 4 个正在开展III期临床研究的治疗偏头痛和阿尔茨海默病抗体类药物。

表1 全球已上市或至少进入III期临床的神经领域抗体药(截至2016年10月)

药品名称	原研方	适应症	作用机制	研究进度
ALD-403	Alder	偏头痛	CGRP receptor antagonist	Phase 3 Clinical
Erenumab	安进	偏头痛	CGRP receptor antagonist	Phase 3 Clinical
Galcanezumab	礼来	偏头痛	CGRP receptor antagonist	Phase 3 Clinical
TEV-48125	梯瓦	偏头痛	CGRP receptor antagonist	Phase 3 Clinical
Aducanumab	Biogen	阿尔茨海默	Beta amyloid antagonist	Phase 3 Clinical
Solanezumab	礼来	阿尔茨海默	Beta amyloid antagonist	Phase 3 Clinical
Crenezumab	罗氏	阿尔茨海默	Beta amyloid antagonist	Phase 3 Clinical
Gantenerumab	罗氏	阿尔茨海默	Beta amyloid antagonist	Phase 3 Clinical

偏头痛 偏头痛是最常见的头痛类型之一，对于多数患者而言，曲普坦类药物是偏头痛治疗的有效选择。然而，不少患者对曲普坦类药物无效或存在禁忌症。在小分子药物治疗偏头痛缺乏突破的背景下，抗体类药物降钙素基因相关肽（CGRP）受体拮抗剂是一种新的选择。

目前有多个在研的 CGRP 受体拮抗剂类药物正在开展临床研究，其中有 4 个品种已经进入III期临床阶段。进度最快的是安进的 Erenumab 和礼来的 Galcanezumab。Erenumab 的III期临床主要终点显示，通过每月注射 1 次该类物质，可使偏头痛的发生率大幅降低，同时安全性并无显著差异。

阿尔茨海默病 相比于偏头痛，阿尔茨海默症的治疗形势更为严峻，目前尚无可靠的治疗阿尔茨海默症的药物，包括多奈哌齐在内的小分子药物只能从一定程度延缓病情。一般认为阿尔茨海默症和大脑 β 样蛋白异常沉积有密切关系。以此为基础，多家制药公司都开发了针对该靶点的抗 β 淀粉样蛋白单抗。

虽然失败者众多，却依然有 4 个药物正在III期临床。2016 年 Nature 也用较大篇幅报道了 Aducanumab 的一项研究进展，该研究显示 Aducanumab 能有效清除

患者大脑中的 β 蛋白。正当业内对这类产品充满期望时，礼来的 Solanezumab 再次一棒将大家打蒙，Solanezumab 在调整方案聚焦轻度 AD 后，一度被认为可能减缓 AD 记忆衰退，但 11 月 24 日礼来表示该药的核心临床研究结果为阴性，这将使所有该类药物的研发前景全部蒙上了阴影。

降血脂领域

【热点】抗 PCSK9 单抗

在降血脂领域，有 3 个值得重点关注的单抗药物。

药品名称	原研方	适应症	作用机制	研究进度
Evolocumab	安进	高血脂	PCSK9 inhibitor	Launched
Alirocumab	赛诺菲	高血脂	PCSK9 inhibitor	Launched
Bococizumab	辉瑞	高血脂	PCSK9 inhibitor	Phase 3 Clinical

他汀类药物无疑是非常优秀的降脂药，但一定程度的心血管事件风险、部分患者治疗不能达标和对家族性高胆固醇血症疗效不佳，使得临床依然需要新的优秀品种。研究发现，拮抗 PCSK9（分泌型丝氨酸蛋白酶）的单抗药物可大幅降低 LDL，从而治疗高胆固醇血症，该类物质既可以用于对他汀不耐受患者，对于他汀控制不佳的患者联用亦可大幅降低血脂，且一次给药疗效可以维持 4 周。

安进的 Evolocumab 和赛诺菲的 Alirocumab 作为抗 PCSK9 单抗于 2015 年下半年相继获批，年销售额均有望超过 20 亿美元。

不过，相比于他汀类药物，其治疗费用过于高昂，1.5 万美元的年治疗费用是他汀类的 30 倍以上。相比于急重症用药，慢病用药对价格的敏锐性更强，这将加大其与传统降血脂类药物竞争的难度。

肿瘤领域

【热点】抗体偶联物、双特异性抗体、检查点抑制剂

肿瘤领域无疑是抗体类药物研究的热点，在抗体药物实现巨大突破的两项技术（抗体偶联物和双特异性抗体）都在肿瘤领域获得了许多突破。

药品名称	原研方	适应症	作用机制	研究进度
Ipilimumab	BMS	肿瘤	CTLA-4 inhibitor	Launched
Tremelimumab	阿斯利康	肿瘤	CTLA-4 inhibitor	Phase 3 Clinical
Nivolumab	BMS	肿瘤	PD-1 inhibitor	Launched
Pembrolizumab	默沙东	肿瘤	PD-1 inhibitor	Launched
Atezolizumab	罗氏	肿瘤	PD-L1 inhibitor	Launched
Durvalumab	阿斯利康	肿瘤	PD-L1 inhibitor	Phase 3 Clinical
Avelumab	默克雪兰诺	肿瘤	PD-L1 inhibitor	Phase 3 Clinical
Durvalumab+Tremelimumab	阿斯利康	肿瘤	CTLA-4 inhibitor; PD-L1 inhibitor	Phase 3 Clinical

抗体偶联药 抗体偶联药物技术将抗体和细胞毒性药物通过偶联子连接起来，能在发挥抗体靶向作用的同时，加强细胞毒药物攻击癌细胞的作用。

早期抗体偶联物的安全性是一个巨大问题，全球首个获批的该类药物 Gemtuzumab Ozogamicin 就因此在 2010 年黯然退市。

新的技术平台改进了偶联技术。西雅图基因的 Brentuximab Vedotin (Adcetris) 和罗氏的 Trastuzumab Emtansine (Kadcyla) 相继于 2011 年和 2012 年获批，从一定程度上恢复了业内对抗体偶联物的信心。2015 年，这两个品种的年销售额分别为 4.6 亿和 8.0 亿美元。除此之外，辉瑞、艾伯维、阿斯利康和 Eleven Biotherapeutics 也各自有一个正在开展 III 期临床研究的抗体偶联物。

双特异性抗体 抗体拥有两个相同的 Fab 段，使得传统单抗仅能结合一种抗原，双特异性抗体则拥有两个不同的 Fab 段，能结合两个抗原。双特异性抗体可分别与癌细胞上的抗原和免疫细胞（分子）的抗原结合，为免疫细胞和癌细胞搭建桥梁，激发具有导向性的免疫反应。目前已有 2 个双特异性抗体药获批。

Catumaxomab 是第一个获批的 BsAb，为抗上皮细胞粘附分子和抗 CD3 的双特异性抗体。Catumaxomab 属于特殊的 Triomab（三功能抗体），它可以同时靶向肿瘤，通过结合 CD3 招募 T 细胞，并通过结合 FC γ 受体激活单核细胞、巨噬细胞、树突细胞和 NK 细胞。不过，Catumaxomab 是鼠源抗体已被临床淘汰。

真正得到临床认可的双特异性抗体是安进基于 BiTE 技术开发的 Blinatumomab。该药同时靶向癌细胞的 CD19 抗原和 T 细胞的 CD3 抗原，对难治或复发的急性淋巴细胞白血病完全缓解率高达 43%，对淋巴瘤也有不错的疗效。不过，该药的定价备受争议，其治疗急淋高达 17.8 万美元的疗程费用到底能带来多少临床获益还不太清楚。

免疫检查点抑制剂 从市场反馈来看，相比于偶联物和双特异性抗体，市场更青睐免疫检查点抑制剂。免疫检查点抑制剂基于肿瘤免疫逃逸机制，已发现的免疫检查点主要包括 CTLA4、PD-1、PD-L1、LAG3、B7-H3、B7-H4 和 TIM3。其中前三类已相对成熟，有已获批或 III 期临床药物。

CTLA4 抑制剂是最先研发的免疫检查点抑制剂，2010 年获批的 BMS 的 Ipilimumab 是全球首个获批的该类药物，在化疗难度大的黑色素瘤治疗中该药显示了优越的疗效，客观缓解率从 4 个月延长到 10 个月，尽管安全性并不理想，但该

药 2015 年全球销售额依然超过 11 亿美元。

在 CTLA4 安全性问题受到关注时，PD-1 抑制剂横空出世。BMS 的 Opdivo (Nivolumab) 和默沙东的 Keytruda (Pembrolizumab) 相继获批。两个药物治疗黑色素瘤效果都不错：Nivolumab 治疗晚期黑色素瘤的客观缓解率达到 32%，客观缓解期超过 6 个月；Pembrolizumab 则取得优于 Ipilimumab 的疗效。在更为关注的非小细胞肺癌治疗上，两个品种表现各异。更被看好的 Opdivo 由于最新的 III 期研究结果失败，使其未来蒙上阴影；而不久前默沙东的 Keytruda 则获得 FDA、NICE 和欧盟的批准，用于非小细胞肺癌的一线治疗，使其有望挑战阿达木单抗的药王地位。

PD-L1 药物和 PD-1 药物类似，2016 年罗氏的 Atezolizumab 成为首个获批的 PD-L1 抑制剂用于膀胱癌的治疗。

自身免疫领域

【热点】抗 IL-12/IL-23 单抗，抗 IL-17 单抗，整合素 $\alpha 4/\beta 7$ 受体拮抗剂

在自身免疫领域中，白介素类药物是目前研发的热点，其中 IL-12 家族和 IL-17 最受关注。

药品名称	原研方	适应症	作用机制	研究进度
Ustekinumab	强生	银屑病, CD, UC	IL-12/IL-23 antagonist	Launched
Risankizumab	BI	银屑病	IL-23 antagonist	Phase 3 Clinical
Tildrakizumab	默沙东	银屑病	IL-23 antagonist	Phase 3 Clinical
Guselkumab	强生	银屑病	IL 23A inhibitor	Phase 3 Clinical
Isekizumab	礼来	银屑病, PsA	IL-17 antagonist	Launched
Secukinumab	诺华	银屑病, PsA	IL-17 antagonist	Launched
Brodalumab	安进	银屑病, PsA	IL receptor 17A antagonist	Launched
Vedolizumab	武田	CD, UC	Integrin $\alpha 4/\beta 7$ antagonist	Launched
Etrolizumab	罗氏	CD, UC	Integrin $\alpha 4/\beta 7$ antagonist	Phase 3 Clinical
Ocrelizumab	罗氏	多发性硬化	CD20 inhibitor	Pre-registration

IL-12 家族包括 IL-12 和 IL-23 等，在体内主要表现出促炎作用，抑制 IL-12 和 IL-23 能起到阻止自身免疫疾病炎症的作用。Ustekinumab 是强生于 2009 年研发上市的全人源抗 IL-12/IL-23 单克隆抗体，该药对于重度银屑病等多种重度自身免疫疾病疗效优于 TNF- α 抑制剂，2015 年该药全球销售额达 24.7 亿美元。此外，靶点与 Ustekinumab 相似的单抗 Tildrakizumab、Guselkumab、Risankizumab 也都进入了 III 期临床。

IL-17 是 T 细胞诱导的炎症反应的早期启动因子，可通过促进释放促炎性细胞因子来放大炎症反应，因此对 IL-17 的抑制能尽早阻断炎症物质的释放，消除

自身免疫疾病炎症反应。Secukinumab 是诺华最新获批的全人源抗 IL-17 单抗，该药与 Ustekinumab 对比治疗重度银屑病的临床研究结果显示 Secukinumab 疗效显著占优，业内看好其全球销售额将超过 30 亿美元。此外，同类药物 Ixekizumab 和 Brodalumab 也相继获批上市，除了用于银屑病，也有望用于银屑病关节炎。

在炎症性肠病领域，TNF- α 类药物并不能让临床满意，整合素 α 4/ β 7 受体拮抗剂被认为可能在此领域实现突破。整合素作为细胞表面粘附分子，直接介导白细胞迁移运动与炎症反应关系密切。其中整合素 α 4/ β 7 主要负责介导淋巴细胞从血液循环进入肠道，其功能的异常与一些炎症性肠病有较大相关性，如溃疡性结肠炎（UC）和克罗恩病（CD）。2013 年武田的 Vedolizumab 获得 FDA 批准，用于 UC 和 CD 的治疗。此外，罗氏在研的 Etrolizumab 也属于同类药物。

多发性硬化一直是一个巨大的用药市场，Tecfidera 和 Copaxone 都获得了超过 30 亿美元的年销售额。治疗多发性硬化的单抗类药物 Ocrelizumab 同样备受关注。罗氏针对 CD20 的单抗药物 Ocrelizumab 目前已经完成临床研究，有望于近期获批，该药治疗多发性硬化效果优于现有治疗方案，更为关键的是该药仅需 6 个月注射 1 次。