

随着全球新化合物和新制剂上市量的日益减少,仿制药逐渐成为市场的主力。去年,美国仿制药的处方量占到了总处方量的80%以上。在全球排名前20强的制药企业当中,将有35%的专利在2009年至2013年间到期。在新兴医药市场,仿制药已经成为市场增长的有力推手。发达国家为减轻财政负担、控制医药费用支出,纷纷出台政策鼓励仿制药的开发和使用,控制高价专利药的使用。于是,致力于创新药研发的传统制药巨头也纷纷进入仿制药行业。

到2016年,我国人口数量预计将达到13.6亿,人口老龄化将大幅度促进医疗卫生服务的需求。目前,

我国处方药23%~40%的市场、非处方药40%~50%的市场由老年人消费所占据。

从2011年全球畅销药的情况来看,中枢神经系统疾病、心血管疾病和肿瘤仍然是重点治疗领域。根据有关统计,肿瘤、糖尿病、呼吸系统疾病将成为重点治疗领域。在未来5年,抗肿瘤药物等特殊药物将会持续增长,而药物的价值也会随着药效的提高和适用人群的扩大而水涨船高。

实际需求决定了研究方向。对于国内药企来说,要像重视市场一样重视政策的导向开发满足实际需求的高质量的好药。

# 抗体药物：开启国际市场的“新钥匙”

■本报记者 张思玮

“从无到有,从自产自销到出口创汇,国内抗体药在强劲研发热潮的引领下,市场前景不容小视。”接受《中国科学报》记者采访时,中国医药工业科技开发促进会执行会长宋瑞霖表示,随着生物技术的迅猛发展,抗体药物产业必将成为未来生物医药发展的热点领域之一。

据统计,目前美国和欧盟已批准上市抗体药物34个,全球有近300家公司正在研究抗体药物,其中,临床研究抗体项目有100多个,在研项目超过300个。仅去年,全球抗体药物总的市场规模就已经达到480亿美元。

“并且,在全球销售前10名的药物中,‘半壁江山’都被抗体药占据。”宋瑞霖介绍,我国已批准上市抗体药物18种,其中进口10种,国内企业获得抗体新药证书8个,实现销售4种,临床研究抗体药物13种。

抗体药物虽在数量上远不及国外,但市场增速却势头不减,以每年平均20%以上的速度递增。甚至有乐观者估计,到2015年,国内的抗体药物市场规模将达到325亿~650亿元。

这足以让国内诸多研究机构、企业以及投资公司“垂涎欲滴”。

## 优势

上世纪80年代,美国食品药品监督管理局批准上市了第一个抗体药物Orthoclone,用于治疗移植抗宿主病(GVHD),翻开了生物医药历史崭新的一页。自此之后,抗体药物开始进入人们的视野。

“特别是21世纪之后,抗体药物研发上市的速度明显加快。”天津药物研究院创新研究中心主任徐为人教授告诉记者,抗体药物通过阻断、中和、调理、靶向杀伤、诱导凋亡、干扰信号转导等作用机制,在重大疾病的治疗中显现出越来越重要的作用。

据了解,在已批准的抗体药物中,治疗肿瘤的药物占42.5%,免疫性疾病药物占32.5%,器官移植药物占7.5%,心血管疾病药物占7.5%,感染性疾病药物占2.5%,其他药物占7.5%。

抗体药物如此受到青睐,在徐为人看来,这主要与抗体药物自身的优势特性有关。

“抗体药物具有高度特异性,而这正是靶向

治疗的基础,也是小分子药物不能企及的地方。”徐为人说,纵观抗体药物飘摇走过的20多年历史,虽然上市品种并不是很多,但临床转化率以及批准成功率都较高,以治疗癌症的抗体药物为例,其批准成功率高达29%。

此外,由于其生产条件的复杂性,抗体药物即使在专利保护到期后,也不易受通用名药品价格的威胁。

“更为重要的是,已上市的抗体药物具有很高的市场回报率,大大刺激了投资热情。”徐为人说。

## 问题

但抗体药物的发展之路,并不是“一帆风顺”,它也曾一度因临床上出现的问题,让人们原本对单抗克隆抗体的“导弹”效应寄予的很高期望大打折扣。

其中,最主要的问题就是鼠源性带来的临床安全和疗效问题。因为鼠源抗体可诱导产生人抗鼠抗体,不仅影响疗效,而且增加患者后续应用的临床风险。

“虽然我们已在抗体药物研制方面取得了很大进展,但是存在许多难以克服的问题,如抗体靶抗原的不确定性,以及抗体自身的抗原性等。”北京大学医学部免疫系主任、中国免疫学会常务理事张毓教授表示,目前国内研究水平还难以确定抗同一种靶分子,甚至同一表位的不同抗体药物在体内的分布、代谢、药效和毒副作用表现是否一致,而这直接导致的后果就是,抗体“仿制药物”的开发可能会面临很大的临床风险。

现实情况也的确如此,国内治疗性抗体产业仍以仿制为主。

“具有完全自主知识产权的抗体品种少,产业化规模较小,特别是产学研脱节的现象较为严重。”百泰生物药业有限公司副总经理何丽华指出,产业化是抗体药物的核心,但国内很多研究机构和企业都在做抗体药物的上游开发,缺乏对中游关键技术的研究。

此外,产品的开发周期也是抗体药物不得不正视的现实问题。

“从研制到生产上市是一个长期的过程,其中各环节的衔接有一定的难度。对企业而言,应尽量在前期把功课做足,这样在总体上反而会节省时间和减少资金消耗。”北京生物技术和新医



百泰生物在抗体研发和生产技术上取得了多项突破。

图片来源：百泰生物网

药产业促进中心顾问邱峰建议,企业应该寻求更多的机会,与政府尤其是和药审中心的专家、审批人员进行更多的沟通交流,以缩短研发周期。

## 趋势

“相信未来抗体产品的生产会逐步走向高纯度、高产量、低成本,抗体药物会朝着更高靶向性、更低排斥性的方向发展,也给目前临床上某些难以治愈性疾病的治疗带来曙光。”第四军医大学肿瘤研究所的陈志南教授认为,抗体药物虽然还存在这样那样的问题,但其理论性已经得到充分证实,市场潜力巨大。

不过,他同时也指出,国内抗体药物研发企业不能盲目跟从新一轮的抗体药物浪潮,要选择好切入点。

“首选切入点应该是规模化的靶点筛选,提前瞄准有‘独占市场’的适应证,避免产品市场大撞车。重点扶持实力强的企业,避免再度

出现小而杂的抗体药物生产企业相互恶性竞争的局面。”陈志南说。

否则,就可能重现上世纪90年代我国生物技术药物开发的情景,不但不能实现振兴我国生物技术药物的梦想,反而使我国抗体药物的研发陷入被动局面。

不过,晨健抗体组合物开发有限公司董事长兼首席科学家倪健的观点似乎有些悲观。“抗体仿制药的一个难点就是,有很多药物很难一下子知道国外抗体仿制药是怎么做的,抗体结构怎么样,并且5年内可以预测批准的抗体药物数量很少。”倪健表示,国外公司做药物研发时,为了保护专利,在申请专利、项目申报、发表文章过程中,并不会明确告诉最后产品的结构。

而这就需要国内抗体仿制药公司把它弄清楚。“但有些抗体,从氨基酸测序角度来说,很难把两边都测通,而且氨基酸测序也需要很多时间和精力。”倪健觉得,5年内抗体药物产业很难有黄金期。

## 对话院长

# 天津市人民医院院长吕文光： 医疗安全始终是工作“落脚点”

■本报记者 张思玮



## 学术名片

吕文光 天津市人民医院院长、党委副书记,第十四届、第十五届天津市人大代表,天津市卫生局医院管理质量控制中心主任,中国医院协会常务理事,天津医院协会副会长,曾获全国优秀院长、全国抗击非典优秀医院管理者等荣誉称号。

《中国科学报》:2002年4月28日,医院破土动工打下第一根桩,到如今已经走过了10年的光景。作为医院的首任院长,您见证了天津市人民医院在这10年发生的翻天覆地的变化,有哪些感触?

吕文光:天津市人民医院是由原天津市第二中心医院、滨江医院、红十字医院合并而成。三所医院的合并重组,当务之急就是尽快地把组织结构稳定下来。不然,就会出现“貌合神离”的情况,导致医院内部分帮结派,人心不稳。

其实,在合并重组之前,每家医院都有各自的文化传统和管理体系。但如果合并后各家医院依旧沿用原来的流程和习惯,就无法实现真正意义上的合并。

所以,在新医院成立之初,我们首先建立了新的统一标准,让三家医院的工作人员,共同使用一个规律、一个标准,从一点一滴中改变大家几十年形成的工作习惯。

《中国科学报》:建立统一标准之后,如何有效地协调内部的资源成为又一工作内容?

吕文光:对此,我们采取的方法是集中化、便捷式管理。在门诊,采用一站式服务的模式,这样既减少了患者进行各项检查、交费、治疗产生的不必要的麻烦,也体现了医院以患者为中心的服务理念。

医院的门诊大厅设立了13个专科诊区,每个诊区就如同一个小专科的医院——区域内各自实现挂号、就诊、化验、小型检查。门诊医生在独立的诊室接诊患者、取血化验,除大型检查外,患者可以在诊区内完成就诊全过程。

同时,医院与社保中心、银联公司联网,实现计算机门诊联网结算,患者可以划卡消费。医生在独立诊室为患者诊疗,处方完毕,药剂师会从电脑上收到信息,排队取药的现象不复存在。

在检验方面,我们以先进的物流传输系统取代了人工传递检验标本和结果。门诊急诊医生的电脑与检验学部相连,患者不需要往返检验科抽血化验,拿取化验报告,检验结果就会很快回到医生的电脑上。

此外,我们尽可能地科室交给学科专业管理,实现中心化管理。这样不仅使来自不同医

院的科室成员一改之前的工作习惯,工作步调逐步统一,患者也得到了实惠和方便。

就连医院的职能部门,我们也实行了集中化的管理。将主管人员在内的各职能部门的工作人员集中在一起,在一个开放的区域内共同办公。当员工或者患者需要到职能部门办事时,享受的是一站式服务,只要来到办公区,所有职能部门一应俱全。

《中国科学报》:对于急诊,医院又是怎么做的呢?

吕文光:急诊科的建设一直是衡量医院水平的重要指标。我们采用的也是一站式的标准。

即急诊患者从鉴诊、挂号、看病、收费、取药不出区域,各专科患者诊断和急救处理不出区域,急诊患者所需的化验和心电图等检查不出区域,严重复合外伤抢救基本不出区域,危重病抢救及恢复不出区域。

对于危重患者,必须立即就地抢救,急诊等待时间不超过10分钟,绿色通道24小时畅通,为急诊患者提供护工全程陪同服务,首诊医

生负责,主动分流,实现“接诊—抢救—住院”的一条龙服务。

此外,急救中心与门诊诊区一样配备了物流传输系统。急救中心与影像部紧密相连,为心脑血管患者的诊治提供方便。

《中国科学报》:这种一站式服务肯定离不开信息化保障。

吕文光:这几年,在信息数字化建设工作上,我们投入了大量的人力、物力与财力,为一站式服务模式运行提供了技术支持和硬件保障。医院是天津市最早运用医疗数字化和流程网络化手段的医院。

目前,人民医院信息化系统全面升级,已形成了由医生工作站、护理工作站、门诊医生工作站、治疗室工作站、住院部系统、药房药库管理系统、医技管理系统、体检系统、手术管理系统、物资管理系统、财务管理系统和核算系统等构成的局域网络软件平台,实现了住院部病区制管理;完成了HIS与LIS的接口建设;实现了检验申请与检验报告数据的网上传输。

《中国科学报》:阳光、低碳、绿色、节能已经成为当今医院建设过程中不可缺少的词汇。在天津市人民医院建设过程中,您采取了哪些措施?

吕文光:每次检查新大楼建设时,我都特别关注集中式布局造成的大平面的“黑房子”问题,比如手术室、敞开的行政办公区域、地下停车场等等。这些黑房子,不能自然采光、不通风,只要工作就需要启动照明、空调设备,浪费大量能源。

如果将地下停车场设计成半地下式,就可以利用自然采光。实在无法自然采光的房间可以间接采光,比如开孔采光,或者利用防火玻璃将防火分区改成采光区。这样虽然前期投入大,日常能耗却明显下降。

此外,减少各区域对大系统的依赖和影响,同样降耗明显。手术室原来是集中供暖,因为手术室供暖最早、停暖最晚,大系统常要为此支付更多的能耗。后来改成利用一套单独的供热小系统运行,对大系统的掣肘也就消除了。

《中国科学报》:最后,请您谈一谈在医院管理上的秘诀。

吕文光:管理秘诀没有,但是体会还是有的。首先,管理者要有科学发展的管理思路。还要有使命感、责任感,全身心投入,谋大事,干大事,干成事。

其次,要向管理要质量,向管理要人才,向管理要效率,要效益。尤其要在质量环和质量链上狠下功夫,使医院的品牌发扬光大。

与此同时,建立工作制度,直接倾听职工的心声,及时发现、群策群力,改进工作。

医院的院长要始终明白医院科学管理的落脚点是医疗安全。这种安全管理要体现在每一个工作岗位上。只有消除问题隐患,消除先兆事故,医院才能不出问题,患者才能安全满意就医。

《中国科学报》:面对未来,您对天津市人民医院还有哪些期望?

吕文光:奋斗10年,医院综合实力提升了很多。但学术地位和水平还有很大差距。我们下一步的目标是成为大学的附属医院,使医院从以临床诊疗为主,向着教学、科研、临床一体化的方向发展。

## 观察家

近日,国家食品药品监督管理局发布公告,氯雷伪麻缓释片、复方盐酸伪麻黄碱缓释胶囊、氨酚氯雷伪麻缓释片、那敏伪麻缓释片、扑尔伪麻片和复方布洛伪麻缓释片6种含麻黄碱类复方制剂已由非处方药(OTC)转为处方药管理。

这已经不是国家有关部门第一次对含麻黄碱类感冒药加强管理。今年9月,SFDA与公安部、卫生部联合出台了《关于加强含麻黄碱类复方制剂管理有关事宜的通知》,要求各药店对“伪麻黄碱类”感冒药实行限售限量、实名制购买。

这些规定既是进一步遏制感冒类药品中的麻黄碱类成分被不法分子制毒的可能性,同时也提醒患者不能随意服用抗感冒药,纠正和改善患者滥用、错用感冒药的现象。

在我国药店里,感冒药长期占据了药店货架上最显眼位置,其销售额遥遥领先于其他类别的药品,成为众多制药厂商争夺的主要市场。西药和中成药在感冒药市场的平分秋色,少数西药感冒药长期占据销售份额前列,电视报纸上的感冒药广告等已经成为常见现象。

这一政策直接致使感冒药在非处方药市场上的表现不会再像以前那样风光无限了,却给中成药带来了新的市场突破机遇。

首先,处方药与非处方药的营销策略和模式有很大的不同。对于药店销售来说,药品的包装情况、消费者的年龄等成为影响消费者购买决定的最主要因素,不含麻黄碱类的感冒药竞争态势将加剧,少数品种将脱颖而出,但做大总体市场还存在很多影响因素。

处方药销售,与医生的处方习惯和行为密切相关,患者及其家属在感冒药的品种选择上处于被动地位,企业也难以采取季节性或短期的促销手段,原先在非处方药市场风光无限的几大品种,目前的市场表现乏力已端倪渐显,需要不断开发新的市场策略。

另外,依照我国《药品管理法》的规定,处方药不得在大众媒体上做产品广告。这意味着以前很多靠广告宣传来拉动销售的方式,这些含麻黄碱类感冒药都不能采用。

以往都是非处方药,不含麻黄碱类成分的感冒药在广告宣传和并不占上风,在将来的市场竞争当中,划归处方药管理的感冒药,对利用大众媒体广告宣传来带动营销的其他感冒药来说,已经有了一定的竞争基础,大众媒体广告对于感冒药营销的突出作用值得思考。

在学术营销方面,含麻黄碱类感冒药和不含麻黄碱类感冒药,其实相互之间都难以形成明显的竞争优势。在以往非处方药市场上持久的广告市场争夺战中,无论是用“抗病毒”理念,还是持续“缓解感冒症状”,或是起效快的“快速消除感冒症状”以及中成药标榜的“标本兼治”、“毒副作用低”等宣传,在医生眼里,一旦缺乏系统性研究支持,都难以影响其处方行为。

当然,划归处方药的感冒药,也将发展出一系列新的学术营销模式,来应对还在非处方药市场用广告狂轰滥炸提升知名度的感冒药营销。

值得关注的是,随着含麻黄碱类感冒药的处方药转变,公众对感冒药的认知和行为也将发生改变。人们开始认识到服用感冒药也是有风险的,随意购买和储存感冒药的行为将大为减少。部分感冒药需要凭处方购买,因为便利和自由,可能使得一些习惯自行购买的人转而购买那些不需要处方的感冒药,但同时也可能使得很多新发感冒的人重视用药安全问题,而采取更为慎重的方式,去医院咨询大夫,去购买那些处方上列出来的感冒药。

总之,对于含麻黄碱类感冒药加强监管,将使得患者和公众更加关注感冒,更加关注感冒药的用药安全,同时也将改变感冒药的广告营销策略,促进临床上开展更多的感冒药系统性研究,或将使当前的感冒药市场重新洗牌,也将为非处方药的安全监管带来新的思路。