

2012 生物医药发展战略盘点

——战略与策略的后顾与前瞻(上)

■中国工程院院士 刘昌孝

编者按:新药研发难,是行业共识。而对产业的发展而言,战略与策略都不可或缺。这一过程的推进,既需要前瞻性地制定战略,更需要审时度势地调整策略。

过去的 2012 年,我们看到了世界医药巨头们新药研发模式的革新及其带来的可观收益。天津药物研究院研究员、中国工程院院士刘昌孝已有近 50 年的新药研发经历,洞悉现代产业研发规律。日前,刘昌孝为本报撰文,从战略和策略的高度盘点 2012 年生物医药研发,并展望 2013 年生物医药研发形势。本期刊发上篇。



疗为目标,以肿瘤信号网络的级联、反馈、代偿、非线性等特征为依据,强化信号调控网络干预、靶向关键节点的抗肿瘤新药研究策略,并指导分子靶向抗肿瘤药物的发展,将会对肿瘤患者的治疗产生深远影响。

国际上的新药研究战略也在改变,给我国药物研发产生了影响。风险分担策略、加强转化医学研究、学科交叉、源头创新、重视新靶标和新化学实体开发、针对问题的快速跟踪、药物的重新评价等均引起了行业重视。针对我国医药产业创新能力仍然不强、技术含量不高的现状,走出自己的发展模式是迫切需求。

小型生物公司整合 创新药物发展战略

2012 年,美国 FDA 共批准了 35 个全新的药物,其中 31 个被列为新分子实体(NMEs),这一数据是美国 FDA 2004 年以来最好的新药创新结果。

新药获批数量近年来反弹很大程度上源自 FDA 与制药公司更加紧密的合作、简化审批程序,特别是支持在癌症和其他罕见病治疗新药的研发。此次批准的新药中有 10 个抗癌药物、2 个减肥药、9 个罕见病治疗药。首个针对 CF 遗传基础的药物由 Vertex 制药公司开发;Stribild 是由 Gilead 制药公司开发的治疗 HIV 的新组合药物。

小型生物技术公司获批的新药数量引人注目。其中包括 Vertex 制药公司用来治疗特定基因变异 CF 患者的药物,Medivation 公司开发的前列腺癌治疗药物 Xtandi。

值得关注的是,我国先声药业 2011 年创下全球首发抗炎新药艾拉莫德的上市纪录,尽管它相对世界跨国大公司而言,只是小公司。

先声致力打造的我国“创新药物创业百家汇”项目计划,以先声药业为依托的创新药物研发能力平台的实施中,接纳了近百家创新药物研发公司加盟,会聚 200 名海外人才,拟打造成生物医药产业的主体和国内领先的创新创业产业基地,成为合作模式、整合资源典范。2012 年默沙东与先声药业共同成立的在华合资公司抢抢眼球,二者的深度合作被解读为强强联合的新典范。

对于中国自主研发新药来说,2012 年是幸运年。中国的两个小公司——浙江贝达药业有限公司和兴大科学系统公司,在抗癌新药研究中成绩不菲。

中国自主创新的新药首次获国际认可。全球最大的临床数据提供商 Citeline 在其出版的《2012 年全球药物研发年度报告》中,由浙江贝达药业有限公司研制、在中国获批上市的小分子靶向抗癌新药

埃克替尼被列为 2011 年全球首次上市的新活性物质药物。2012 年获批的双环铂原料和注射液是由民营企业北京兴大科学系统公司历时 12 年研制成功的铂类的新型抗癌新药。双环铂的胶囊和注射液在中国、美国、俄国、欧盟等国家和地区均获得发明专利权。双环铂临床试验以小细胞肺癌为试验病种,临床结果显示:双环铂的胃肠道副反应和骨髓抑制均低于其他铂类抗癌药,也明显优于世界现今用于癌症化疗的其他铂类抗癌药,具有起效快、毒性低、能通过血脑屏障等优点。

仿制药发展战略

世界各国纷纷出台政策鼓励仿制药的开发和使用,发达国家的跨国大公司都在做仿制药,其目的是从各自需求战略出发,为减轻财政负担、控制医药费用支出,控制高价专利药的使用。

据 2011 年的统计数据,美国仿制药的处方量占到了总处方量 80% 以上,有 32 亿张。我去年 10 月在美国访问时了解到,仿制药的使用一年为美国医疗开支节省了近 2000 亿美元,相当于我国 2011 年全国医药市场总和 500 亿美元的 4 倍。美国所节省的费用相当于人均节省 800 美元,中国人均药品消费仅约 560 元,美国人均节省经费就是我国人均药品消费的 10 倍。

“仿制药的使用一年为美国医疗开支节省了近 2000 亿美元,相当于我国 2011 年全国医药市场总和 500 亿美元的 4 倍。”

从企业发展战略出发,一些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,以克服创新研发的成本挑战。

实际需求决定了研发方向。全球发达国家对降低医疗费用的呼声和原研生物制品纷纷专利到期为生物仿制药的研发提供了巨大的发展机遇。估计在 2012 年至 2016 年,全球对生物仿制药的需求复合年增长率预计将增长约 8%。其中,在 2011 年,低分子肝素生物仿制药销量占全球生物仿制药市场的 44%。在 2013 年至 2020 年,由于在这一阶段发达市场的许多“重磅炸弹”级生物药将会专利到期,市场对生物仿制药的需求可能迎来新一轮高潮。

另外,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。

探寻生物医药产业、企业、产品三个层次的发展脉络和重点问题,分析生物医药产业发展的规律和难点,以及基因重组蛋白、单克隆抗体、疫苗等重点产品领域的市场与研发竞争发展趋势,能为生物技术产品研发战略的确定提供思路。

从国际发展来看,在有利的监管条件下,生物仿制药大多数的安全性和有效性问题能得到解决。

欧盟在 2005 年发布了“类似的生物医药产品”指导原则,实际上为生物仿制药的试验提供支持。随后,日本于 2009 年发布了“后续生物制剂”的指导方略。在美

国,2010 年 3 月奥巴马总统签署了《保护患者与廉价医疗服务法案》,通过《生物制剂的价格竞争和创新法案》为生物仿制药提供监管途径。随后巴西、澳大利亚、土耳其等国家和地区,都建立了以欧盟模式为基础的生物仿制药的监管途径。

但生物仿制药不可能成为专利生物制品可互换或替代产品,其研究的困境在于:第一,研发难度要远远高于化学药物;第二,巨额的研发成本;第三,生物仿制药尤其是抗体生物仿制药并不如小分子或者较简单的生物制品节约成本;第四,患者和医生在短期内对生物仿制药接受程度低;第五,生物仿制药的研发还面临着参比制剂、技术等方面难题。

我国生物医药领域的研究起步较晚,以生物基因资源为源头,以生物科技创新为牵引,贯穿从科学研究到技术创新再到产业发展的生物领域的全新思路,最终实现生物医药、食品安全等领域的全面提升是我国的重要发展战略。我国是仿制药大国,在全球生物仿制药开发正在酝酿着一次变革之际,我国生物仿制药仍处于刚刚起步阶段,面临着生物仿制药政策的制定和企业的发展机遇和挑战。所面临的挑战与科学和监管的不确定性限制了其增长的潜力。

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仿制药。真正做到内在“质量”一致和临床“疗效”一致,需要产业、监管和医疗三方协力作战,更需要三方练好“内功”。

新型给药系统发展战略

近年来,世界医药企业相继压缩研发资金、关闭研发机构或裁减研发人员,但多数企业关注新型给药系统(DDS)的发展。美国 2011 年新型 DDS 的市场规模已经达到 1535 亿美元,与前 5 年比较,年均增长率近 16%。可以认为,其在提升研发速度、减少开发周期、降低研发风险、提高企业利润方面明显优于新实体药物研发。

如 Elan 公司利用纳米技术开发的 Hapamune 等 5 个纳米制剂连续被美国 FDA 批准。国内山东、江苏、四川、陕西的企业在抢占新制 DDS 技术制高点上成绩显著。如山东绿叶公司研发近 10 个新制剂,有的被我国国家药监局(SFDA)和美国 FDA 批准进入临床研究。在全球化发展的背景下,将他们的自主知识产权品种发展为国际化的新药是完全可能的。

美国 FDA 在过去 10 年中的最大变革就是从传统的“立法、司法和执法”权力机关发展为以“鼓励创新、确保安全及科学监管”为宗旨的现代化管理机构,其中,药物审评尤其是临床研究的审评处于核心位置。FDA 与药物注册相关的法规和规章仅透露一个药物安全、有效所应遵循的准则,有利于对原料、辅助材料、新技术、创新型方面评估。我国 DDS 研发的短板还很多,理论、技术、辅料、工艺、设备等问题是制约其发展的关键问题。在天津药物研究院建设释药技术与药代动力学国家重点实验室也是顺应国际发展的重要举措。

国家在“十一五”和“十二五”期间对此加大力度支持,大大调动了研发机构和企业的积极性。如山东绿叶在 2012 年与韩国第一大制药公司东亚制药株式会社签署合作协议,获得降糖药 DPP-IV 抑制剂 DA-1229 在中国研发、生产和销售独家授权。在绿叶集团产业园一期工程落成后,为领先新型 DDS 研发,所建立的包括药物制剂和释药技术实验室、微球制剂中试车间等系列配套设施在内的长效缓控释和靶向技术开发平台得以全面提升。



图片来源:昵图网

建立支持企业发展的政策体系。

业内人士指出,《规划》整体思路清晰,涵盖行业主要议题,但能否在未来十年引发行业变革,以及其可操作性及实际效果,都还需要实践检验。

本周看点

栏目主持:黄明明 邮箱:mmhuang@stimes.cn

新闻背景:据生物通网站报道,来自美国能源部(DOE)SLAC 国家加速实验室的科学家们在实验中揭示了攻击一种常见胃部细菌——幽门螺旋杆菌的潜在新途径。这种细菌可以引起溃疡,并可显著提高形成胃癌的几率。相关论文近日发表在《自然》杂志上。

论文的主要研究者、加州大学欧文分校研究人员 Hartmut Luecke 说:“我们正在寻找一种方法,能够破坏幽门螺旋杆菌自我保护对抗胃酸的机制。在这项研究中,我们破译了一个非常有希望的药物靶点的三维分子结构。”

寻找幽门螺旋杆菌的致命弱点

■朱海亮

近日,《自然》杂志刊登了一篇有关治疗幽门螺旋杆菌(Helicobacter pylori, Hp)新途径的论文“Structure of the proton-gated urea channel from the gastric pathogen Helicobacter pylori”。这是美国能源部(DOE)SLAC 国家加速实验室的科学家们的一项突破性成果,该研究小组通过解析一个被称为 HpUreI 的通道蛋白的结构,为抑制甚至杀死这种病原体提供了一个新的药物靶点(目前广泛接受的幽门螺旋杆菌的药物靶点是尿素酶)。该成果表明人们在针对幽门螺旋杆菌致病机理及其治疗方法的认识上更进了一步。

胃内隐形杀手

幽门螺旋杆菌是一种常见的寄居在胃黏膜的革兰氏阴性螺旋形杆菌。当前,世界上约有 50% 的人口携带有这种细菌。在我国,幽门螺旋杆菌感染率高于世界平均值,尤其是青少年,感染率更是高达 60%。

幽门螺旋杆菌被公认为是慢性活动性胃炎、胃癌和动脉硬化性疾病的主要致病因素,同时也是导致消化性溃疡的主要病原菌,它的感染不但与上消化道感染和 B 型胃炎的发生有密切关系,而且与胃



朱海亮:南京大学教授,著名国际药物化学杂志《抗癌药物》副主编。

黏膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤和胃癌的发生也有重要关系,并已经被世界卫生组织列为胃癌等肿瘤发生 I 类致癌原。

研究发现,幽门螺旋杆菌已经进化成七种具有明显的地域特征的遗传群体,而它们为研究人类迁徙及进化提供了重要的参考。伴随着对幽门螺旋杆菌全基因组测序的完成,人们也越来越深刻地认识到其基因所编码的蛋白同人类健康息息相关。

致病的蛋白

幽门螺旋杆菌尿素酶(urease)是由幽门螺旋杆菌分泌的一种毒性蛋白,它被证实是少数几种与幽门螺旋杆菌感染密切相关的蛋白酶之一。其致病性主要表现在:第一,定植作用。实验证明,剔除尿素酶基因表达的幽门螺旋杆菌菌株在无菌乳猪感染模型中,感染后不能定植于胃内,这充分证明尿素酶的致病作用。第二,毒力作用。幽门螺旋杆菌尿素酶不仅能分解尿素,而且能激活单核吞噬细胞和刺激炎症细胞因子的产生,实验证明有活性的尿素酶在体外仍然对胃上皮细胞有毒力作用。2001 年 Ha 等人报道了幽门螺旋杆菌尿素酶的 X-衍射晶体结构,自此,国内对这一靶点的研究变得越来越热。尿素酶活性中心,都是一个以两个镍原子为中心的高度有序的氨基酸序列,这些氨基酸序列普遍存在于多种细菌尿素酶中。幽门螺旋杆菌尿素酶中有一个抑制其活性相当重要的盖型区域,这个区域由 α 313-α 346 序列的氨基酸构成,控制着其活性位点的打开和关闭。

尿素酶抑制剂根据其大小分子结合模式的不同,可以大致分为两类:一类是底物结构类似型的;另一种是非底物结构类似型的。研究表明,异羟肟酸及其衍生物、苯基磷二酰胺及其衍生物、咪唑类化合物都是幽门螺旋杆菌尿素酶有效的抑制剂。胃液中尿素通过本文开头提到的 HpUreI 通道进入幽门螺旋杆菌,随后尿素分解成氨,再释放到胃内来中和胃酸。如果这一通道能被阻断,那么 HpUreI 通道蛋白可能会成为一个更好的类似于尿素酶的药物靶点。

相关基因分析

细胞毒素相关基因 A(cagA)是幽门螺旋杆菌中 cagPAI 基因簇上研究最为热门的且已经被证实的致病性基因。其中,显示 cagA 阳性的菌株比 cagA 阴性的细菌可引起更高度度的炎症,且与严重的萎缩性胃炎及胃癌密切相关。在东亚,几乎所有的幽门螺旋杆菌均显示 cagA 阳性,然而在西方国家中,仅有 60%到 70%幽门螺旋杆菌显示 cagA 阳性。研究发现,cagA 蛋白的羧基端是高度多样性的,这与其毒性大小密切相关。

与 cagA 基因不同,细菌空泡毒素基因 A(vacA)存在于所有已经发现的幽门螺旋杆菌中,但仅约 50% 的菌株能产生有活性的空泡

毒素,可能与 Vac 存在多种亚型有关。Vac 通过诱导上皮细胞产生空泡变性,进而刺激上皮细胞凋亡。与 cagA 相似,vacA 在不同地域、种族中,亚型不同,毒素活性水平各异。

BabA 和 iceA 是另外两种被证实与幽门螺旋杆菌致病性密切相关的基因,然而,目前对于两者的功能研究还不是很清楚。

寻找最优疗法

当前,治疗幽门螺旋杆菌感染的方法很多,寻求高效(根除率>80%)、安全、价廉、疗程短的根除幽门螺旋杆菌方案成为近年来的研究热点。国外不少学者认为幽门螺旋杆菌根除率达 80%以上的方案方要求。国内外报告一致认为,单药不论哪种抗生素,幽门螺旋杆菌根除率(疗程 2 周~4 周)均在 30%以下。三联疗法是目前国际上认可、疗效较好的治疗方法,这种治疗方案用药包括一种质子泵抑制剂(PPI)、两种抗生素如甲硝唑和克拉霉素,两周根除率约为 60%左右。然而,越来越多的研究报告表明,随着抗生素的滥用,三联疗法的根除率呈现出逐年下降的趋势。虽然不断有研究指出新的、更有效的治疗幽门螺旋杆菌的方法(如顺序疗法和三联疗法并用),但这些都仍需要时间来验证。

伴随着人们对幽门螺旋杆菌研究的逐步加深,相信在不久的将来,人们一定不仅能够抑制、根除幽门螺旋杆菌的危害,而且能合理利用幽门螺旋杆菌,让其为人类造福。

政策解读

科研院所和高等院校 2020 年将逐步退出商业化育种

农业部详解现代农作物种业发展规划

本报讯(见习记者李惠钰)为贯彻落实《关于加快推进现代农作物种业发展的意见》,去年年底,农业部会同有关部门正式印发《全国现代农作物种业发展规划(2012-2020 年)》(下称《规划》)。1 月 28 日,农业部召开新闻发布会,对《规划》的具体内容进行了详细解读。据悉,此项《规划》是新中国成立以来首次对现代种业发展进行的全面规划,共分为规划背景、总体要求、重点任务、发展布局、重大工程、保障措施六大部分。

《规划》明确了我国种业发展的时间表:到 2020 年,科研院所和高等院校将逐步退出商业化育种,企业的市场占有率将会提高。

为实现上述目标,《规划》中提出了具体措施。如 2015 年,种业基本实现“两分

离”,科研院所和高等院校与其所办种子企业“事企脱钩”;初步建成国家级主要粮食作物种子生产基地,前 50 强种子企业的市场占有率达到 40%以上。

不仅如此,到 2020 年,我国还将建立起以产业为主导、企业为主体、基地为依托、产学研相结合、“育繁推一体化”的现代农作物种业体系。

种质资源是品种培育的基础,《规划》明确要求各个作物种业开展种质资源的收集、保存、评价和利用,挖掘有重大应用价值的功能基因,培育突破性优良品种,开展种子生产、加工、检测等关键技术研究,全面提升种业科研的发展水平。

据农业部种子管理局副局长马淑萍透露,2012 年国家发展改革委已经启动了生物育种和产业化专项,这个专项扶持了

41 家企业,投资 3.36 亿元。另外,通过种子工程,国家发展改革委还扶持了 12 家“育繁推一体化”的企业,帮助企业建设育种创新基地。

不过,现代种业发展是一个系统工程,涉及多环节、多主体、多部门。在马淑萍看来,我国种业市场化时间较短,尚处于发展的初级阶段,与发达国家现代种业的差距依然较大,与发展现代农业的迫切要求相比仍有诸多不适应。

“企业是商业化育种的主体,企业是最有活力的,中国的企业大有希望。”马淑萍表示,农业部将大力支持企业的发展。深入推进校企合作,加快提升企业科研育种能力;利用现代种业发展基金,加快推进企业兼并重组和资源整合;落实各项金融、税收、保险以及人才培养等方面政策,