

■ 聚焦生物仿制药

生物仿制药为何这么火？

■王守业

现在的生物仿制药市场规模并不算大,2012 年,全球市场规模只达到约 16 亿美元,但是业界普遍公认,未来的 10-15 年是生物仿制药的黄金发展期。

生物医药领域世界著名咨询公司 IMS 预测,到 2015 年全球生物仿制药市场会达到 19-37 亿美元的规模,更有其他权威机构大胆预测,2017 年的这一数字会达到 179 亿美元。这也促使国内外不少著名药企纷纷投资进军生物仿制药市场。

为何生物仿制药在全球范围内变得异常火爆,背后的原因、驱动因素究竟是什么？

高昂的医药成本压力

持续已久且席卷全球尤其是欧美的经济危机,使本来就很昂贵、逐年上升的医药成本问题更加突出,尤其在只有 3 亿人口的国家,尽管人口不到全球的 5%,但是其医药开销却高达全球的一半,占美国 GDP 总量的 17.6%,位于全球发达国家之首。

因此,本已债台高筑的美欧政府不得不想方设法通过降低药价来降低医疗开支。而价格昂贵的生物药(尤其是抗体药)随着一些原研药专利已经或者即将到期,在 2015 年后,生物仿制药有望为政府缩减医疗成本增加不少机会。

而对于新兴市场国家如巴西、印度和中国而言,生物仿制药同样有很大的发展空间。这些国家都有众多的人口,随着经济的发展和不断提高的医疗保险覆盖人口范围的扩大,对医药需求必然要高于发达国家的增幅。然而,作为发展中国家,其有限的财政预算也迫使政府必须要对上述需要和对创新原研药的需求做一个平衡,在此情况下,生物仿制药胜出几乎是没有悬念的。

对于韩国、印度、巴西等国而言,生物仿制药也被视为重要的宏观经济增长引擎。这些国家通过建立先进制造和研发中心吸引不少外商投资。

对于我国而言,这一趋势也日益明显。其中一个例子和信号就是,去年,世界最大的独立生物公司安进高调进入中国,并在上海设立中国分公司,决定要和中国的企业

业一同开发生物仿制药。

到期的生物药专利

生物仿制药火爆的另外一个重要因素是:不少全球销量最大的生物原研药的专利已经或者不久将到期。

这从图一可以清楚看出,全球销售额最高的 10 种生物药(最高每年 82 亿美元,最低每年 24 亿美元),其专利到期时间均集中在 2012 年到 2019 年间。仅仅这 10 种生物药,其销售总额在 2011 年就高达 575 亿美元,因此,生物仿制药有巨大的市场潜力并不是空穴来风。值得一提的是,基因泰克(Genentech,现属罗氏)和安进(Amgen)两家公司就分别拥有 Top10 生物药中的 4 种和 2 种,这也充分显示了作为全球最大、最著名的两家生物公司的实力。

如果按照生物药的治疗领域来划分,主要集中于以下几个领域:糖尿病(胰岛素)、类风湿性关节炎(主要是靶向肿瘤坏死因子 TNF 类抗体)以及肿瘤。

上述三大治疗领域现在仍然是生物药的最主要的适应症范围,且在全球均有至少上百亿美元的市场。由于此类药物需要长期使用,因此市场前景较好,这也是生物

仿制药以后的主要竞争领域。

而据最新报道,我国的糖尿病患者已经高达上亿人,占全球的三分之一,所以,可以预见的是,我国将成为治疗糖尿病的胰岛素全球第一大市场。但是胰岛素仿制药属于所谓的第一波(或第一轮)生物仿制药,而上世纪末兴起的第一波生物仿制药中还包括图二中的分子量相对较小的 G-CSF(粒细胞集落刺激因子)和 EPO(促红细胞生成素),我国本土制药公司均有生产供应国内市场并出口境外。

目前,第二波生物仿制药主要是仿制抗体类药物,尤其是图一中的 10 大抗体药物更是仿制热点目标。

对生物药的巨大需求

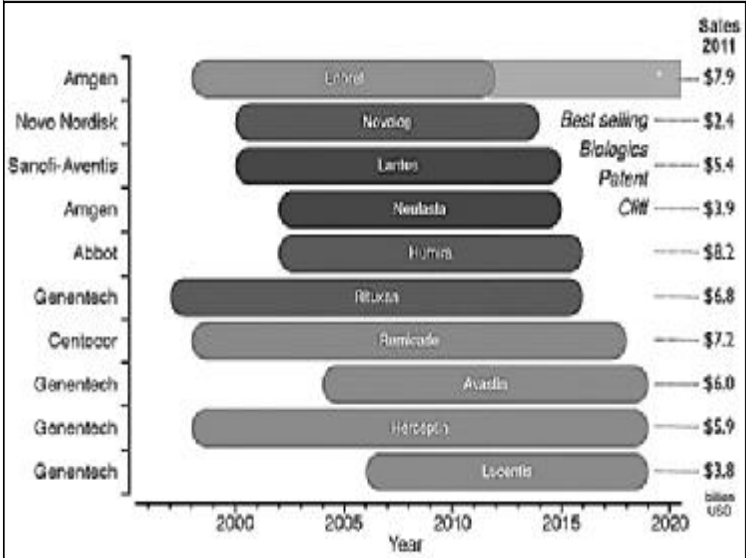
生物仿制药既反映了市场急于寻找昂贵药物的廉价替代品,更反映了市场对生物药这些特殊药的不断增长的巨大需求。自从 1982 年全球第一个生物药在美国诞生以来,生物药的市场规模以超过化学药的增速迅速扩大,2012 年全球生物药已经超过 1600 亿美元的规模,大约相当于药物市场总规模的 16%-17%。由于原研生物药的制造商还会不断发现生物药新的适应症

和推出全新的生物药,上述比例预计还将不断增长。

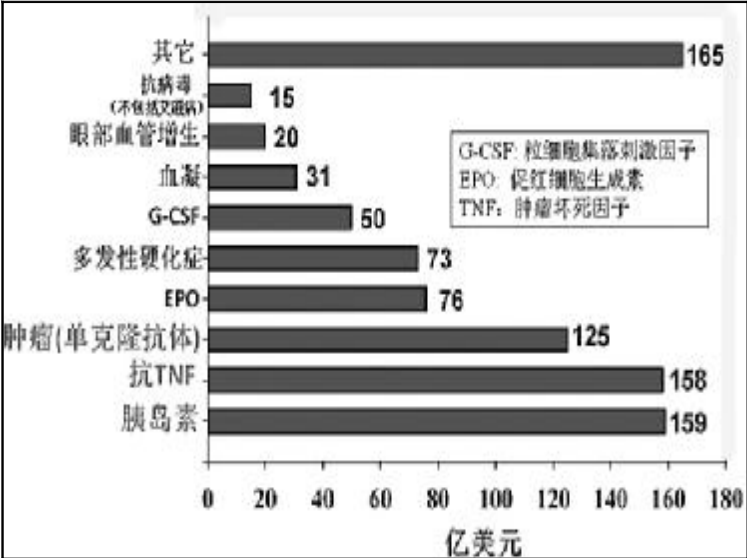
据预测,到 2017 年,全球生物药的规模将达到 2520 亿美元。在生物药 30 余年的历史中,标志性生物药包括全球第一个、1982 年在美国获批的 Humulin(即用于治疗糖尿病的重组胰岛素),阿替普酶(纤维蛋白溶酶原激活剂,t-PA)以及 EPO、G-CSF 和单克隆抗体。

值得一提的是,2012 年在全球销售额最大的 10 种药品中,生物药已经超过一半,其中销量冠军是雅培(即现在拆分后的艾伯伟 AbbVie)的阿达木单抗(Humira,治疗类风湿性关节炎),2012 年的销售额为 92.6 亿美元,今年有望突破百亿美元大关。自从小分子化学药、著名的降脂药、辉瑞的立普妥(Lipitor)专利到期后,全球药品销售冠军甚至包括亚军就是生物药的天下了。

当然,生物仿制药之所以火爆还有其他多种原因,比如近年来,新药研发成本不断攀升(尤其是对于大型药企而言),投资收益比不断下降,不少跨国大型制药公司也在缩减研发投入,在此形势下,开发风险更低的生物仿制药对于一些创新药企而言是无奈又必然的选择。



图一：全球 10 大生物药专利到期时间



图二：生物药的主要治疗领域

科学视角下的转基因技术

■本报见习记者 赵广立

9 月的一个午后,在本报举办的“农业生物技术沙龙”上,科技传播媒体走近生物学家、听科学家解析广为关注的农业转基因生物技术,试图用最科学、最理性的方式去把这些知识和有价值的信息传播出去。

转基因有潜在风险？

公众质疑转基因食品,源于大家更愿意相信转基因对人类健康和环境有潜在危险。

“如何确定转基因食物的潜在风险?这是大家常问的问题。”中科院遗传与发育研究所生物医学研究中心高级工程师姜韬说,转基因对人类健康的风险有两方面,一是有没有毒性,二是会不会带来过敏问题。

转基因食品有没有毒性?“现在所有的转基因都是透明的,除非谁要干坏事,把有毒的转基因食品卖到其他国家。”姜韬半开玩笑地说,“这种反人类的情节,可能会出现在美国好莱坞大片里。”

实际上,借助高通量测序技术,转基因作物所转基因可被测出。

2012 年,法国学者塞拉利尼“转基因玉米致小鼠患癌”的实验引起轰动,被反转基因人士频频引用。然而,这一实验在科学圈并不被认可,塞拉利尼本人后来也承认该实验存在问题。“小鼠的平均寿命只有两年,拿两岁的小鼠做实验还有严格性可言吗?”姜韬诘问。

对于转基因作物对人类有可能产生的过敏性,早在 1996 年国际食品生物技术委员会就有严格规范,规定只要证明转基因作物有过敏性,需立即进行标记,并停止该转基因作物的研究和产业化。只有没有过敏现象才可以进一步注册和批准进入市场。

“转基因农作物的实践进行了 30 年,转基因商业化进行了 17 年——13 年以后才进行商业化应用。”姜韬提出,人们对转基因作物有一个“50 年”问题。

“今年安全,明年安全,50 年、几代人之后还安不安全?明确地说,转基因作物没有这个问题。”姜韬解释说,转基因产物是蛋

白质,而蛋白质没有滞后性。人类摄取蛋白质之后要经过胃蛋白酶、胰蛋白酶等一系列蛋白酶的消化。“转基因作物须满足一个充分条件:只要不能在几分钟内被胃蛋白酶降解,就不被批准。”

转的基因会不会扩散到环境中去造成生态灾难?姜韬说,基因的横向转移难以逾越,何况所转的抗性基因本是自然界原有的。

实验室转 Bt 基因的植物曾被认为造成了迁徙性帝王蝶的大量死亡,这引起美国人的强烈关注。然而,美国 NIH 成立的专家组调查研究结果表明,转 Bt 基因玉米和传统玉米农田周围的帝王蝶死亡情况没有任何显著的区别。这证明了基因并没有造成横向传播和生态灾害。

纯天然是一种幻觉

姜韬分析指出,转基因不被接受有“感情方面的原因”,即人们的“纯天然”情结。

“很多问题讨论到最后其实不是科学问题,是情感问题。”姜韬认为,纯天然的概念只是人们一种“美妙的幻觉”。

“首先,我们不能否定人类社会,人类社会是改造来和建设来的,而且还要继续建设下去。”姜韬认为,人类的进化不再是通过生物学意义的基因的优选,“恰恰相反,现在人类人类的遗传基因或许比我们的祖先要差一些,因为有强大的医学”。

他说,医学帮助人们在重大疾病下存活,而生物学上,重病个体只有面对死亡。不但人类社会不“天然”,人类的食物也不再“纯天然”。

“绝大多数的天然果实有自我保护,比如说有毒性或者有刺,这些天然的食物我们根本没办法吃。”姜韬指出,人类食用的食物全部是驯化的,它们跟人类一同进化。

“‘纯天然’的土豆只有 4 公分左右,含有大量茄碱;野山药含有比较高的植物雌激素,会导致动物无法孕育后代;扁豆是人类没有完全驯化的食物,食用不熟的扁豆会中毒;莴苣含有大量 VC 水解酶;芹菜、菠菜、大豆都有过高的草酸……即便是水

稻也有防御手段,它们的芒刺防止动物摄食,同时硅质的稻壳会造成昆虫胃部内出血而死掉。”姜韬一口气列举了七八种作物进化来的防御手段,并指出未被驯化的“纯天然”食品更严重,人们追求“纯天然”是一种伪概念。

“人类的遗传基因质量,以及我们吃的作物、驯养的家畜,都不是严格意义上的纯天然,人类已经脱离了纯天然。”显然,杂交育种、转基因只是人类对食物的驯化手段。

历史的必然

“为什么要做转基因动植物,特别是转基因作物?传统育种需要四五十年时间,一个科学家一辈子运气好只能培养出一个转基因动物;转基因植物也需要 10 年、20 年,这个速度太慢。”

转基因技术甚至比太空育种、杂交育种安全。“杂交育种,从分子的角度实际是无序的大规模的横向转移。”姜韬说,转基

因只是通过重组 DNA 的技术,把人们关心的基因安排到合适的地方去。“大规模的基因转移,目的是引入抗逆、抗虫、抗真菌、改善营养或口感等性状,我们一定是把研究得很透彻的基因做重组,然后广种薄收,通过成功筛选,才得到健康的转基因植株。”

“大家对遗传改变充满了恐惧,这没必要。”姜韬说,“基因组是一个动态的结构,遗传改变是很正常的。”

姜韬反复强调,生物技术是以转基因为上流的现代生物工程高端实践,转基因作物只是很小的一部分。转基因技术对生物学研究和生物技术产业发展有重要促进作用,现代生物学上有许多转基因技术待攻克的难题,健康、全面、快速发展转基因产业已是刻不容缓的事情。

“我国血清白蛋白面临很大的缺口,大量依赖进口。美国有没有这个问题?美国用转基因奶牛生产血清白蛋白,年产 200 吨,这是一个什么样的概念?”姜韬反问道。



图片来源：南都网

■ 农业动态

科学家发现小麦抗穗发芽基因



图片来源：昵图网

小麦最怕遇到连续降雨,这将会导致小麦在收获前因麦穗发芽而造成严重损失。日前,美国农业部农业研究局和堪萨斯州立大学的研究人员在小麦中发现并克隆出一个被命名为 PHS 的能防止植物提前发芽的基因,这一基因的发现将阻止麦穗提前发芽。

鉴定 PHS 基因的大部分工作主要来自于研究人员对普通小麦的全基因组测序。由于小麦的基因组差不多有人类基因组的三倍大,分离 PHS 基因就是一个十分庞大的工作。通过来自于普通小麦基因组彻底排序的努力——基因蓝图,科研人员能够研究出普通小麦基因组中的测序片段,搜寻到自然产生的抗性基因,而若没有这些测序片段,这些 PHS 基因是很难被发现的。

据了解,白小麦是最受堪萨斯州消费者欢迎的品种,它没有红小麦的苦味,且通过研磨能够生产出更多的面粉,但白小麦对穗发芽病却非常敏感。因此,在小麦播种作物之前识别 PHS 基因,是创收的最好保证。因为一旦小麦生长了一年之后,这种基因就能够抵抗穗发芽病。

研究人员表示,将来,育种者可以携带一小部分小麦植物组织样本到实验室里测试它们是否具有抗穗发芽病基因,而不是在庄稼种好才发现它们。(李木子编译)

■ 简讯

孟山都再投 300 万美元资助玉米根虫研究

本报讯 近日,孟山都公司宣布再投 300 万美元用于资助玉米根虫的公共学术研究项目,该项目于 2013 年初正式启动,再次获得资金援助将使这一研究项目延长至 2016 年。

据美国农业部估算,因玉米根虫造成的损失以及为控制玉米根虫的耗资总计每年约 10 亿美元,其中包括约价值 8 亿美元的减产损失和 2 亿美元的治理费用。

据悉,项目最高资助金额为每年 25 万美元,最长资助三年。如果业内专家的研究内容与玉米根虫相关,包括玉米根虫治理所带来的经济效益、开发预测虫害的模式、抗性特征特性研究、大范围虫害监测方法的开发以及玉米根虫管理的培训途径等,都可以提交申请。(黄明明)

神威药业再获“药品质量诚信示范企业”称号

本报讯 在中国医药质量管理协会近日主办的药品质量诚信建设交流暨质量诚信企业授牌会议上,神威药业再获“药品质量诚信示范企业”荣誉称号。

自 2007 年荣获上述称号以来,神威药业始终坚持积极开展质量诚信教育,牢固树立质量诚信理念。在从中药的种植、生产、销售等各个领域都分别通过了 GAP、GMP、GSP 等国家标准认证。

药品是特殊商品,神威药业一直坚持“一支药,两条命”的质量理念,曾先后获得全国首批“药品质量诚信建设示范企业”、“全国百姓放心、药突出贡献企业”等称号。(王庆)

第三届中国疫苗聚焦峰会在京召开

本报讯 9 月 12 日,由上海决策者经济顾问有限公司携手中国生物技术创新联盟联合主办的第三届中国疫苗聚焦峰会在京召开。本届大会围绕“中国疫苗产业宏观发展趋势及国家二类疫苗最新政策、产业监管体系”、“未来中国疫苗产业的可持续发展之路”、“聚焦疫苗研发创新及最新成果展示”及“疫苗生产 GMP 全方位聚焦”等主题展开演讲与讨论。

与会专家认为,由于污染和城市压力的加大,近年来传染病层出不穷,癌症、肿瘤、肝炎、艾滋病等疾病的患病率不断攀升,同时,随着我国经济水平的提升,人民防病意识逐渐增强,未来,疫苗在中国必将会是一个巨大市场。(李惠钰)

整合式药物服务商润诺科技落户上海

本报讯 上海润诺生物科技有限公司开业典礼近日在上海外高桥保税区举行。

上海润诺是保诺科技投资设立的专注于整合式药物研发服务的生命技术研发公司。而保诺科技则是全球第三大医药临床研发服务外包企业美国 PPD 的在华全资子公司。上海润诺的成立,充分体现了中国在国际医药研发服务产业巨头全球发展战略中的重要性。而中国本土生物医药企业,经与润诺合作,可以使用 PPD 全球实验室 GLP 生物分析平台及其他 PPD 服务平台,从而提高我国新药创制整体水平。

上海润诺在外高桥保税区建成的办公区包括近 2000 平方米的综合办公楼和 7000 平方米国际标准的实验大楼,其中近 2000 平方米的动物房已经通过 AAALAC 认证。上海润诺可以向客户提供包括药物化学、合成化学、药研生物学、药代动力学、药理学与肿瘤学研究在内的一体化研发服务。(王庆)

第八届中国蛋白质组学大会在重庆召开

本报讯 日前,主题为“人类蛋白质组计划:让人类更健康”的第八届中国蛋白质组学大会在重庆召开。84 名国内外专家针对“疾病标志物与药物蛋白质组”、“生物信息学”、“蛋白质组新技术”、“功能蛋白质组”、“模式生物蛋白质组”、“蛋白质组与系统生物学”、“染色体蛋白质组”、“青年科学家专场”等专题进行报告,并共同探讨如何促进蛋白质组学的研究与发展以及增进国际间交流与合作。

据悉,本次会议由中国生物化学与分子生物学会蛋白质组学专业委员会主办、军事医学科学院放射与辐射医学研究所、重庆医科大学、蛋白质组学国家重点实验室、北京蛋白质组研究中心共同承办。(李惠钰)