

中国的医药企业把生产当成核心竞争力是绝对错误的,企业的核心竞争力应该是研发创新药并实现商业价值而非生产,即并不需要每家公司都去建厂。

# 抗体药产业如何抢得一杯羹

■本报记者 李惠钰

自进入第四季度以来,国内抗体药产业“大事记”几乎从未间断过。

10月12日,信达生物与美国礼来达成三个肿瘤免疫治疗双特异性抗体药物的全球开发合作协议;10月14日,嘉和生物单抗产品“注射用重组抗HER-2人源化单克隆抗体”和“注射用重组抗TNF- $\alpha$ 人鼠嵌合单克隆抗体”均获得国家食品药品监督管理总局颁发的临床批件;11月11日,百济神州1类生物药PD-1单抗BGB-A317注射液临床申请获国家药品审评中心受理。

抗体药是国际公认的科技含量最高的生物药品种,一直位于生物制药业的金字塔顶端,主要用于治疗恶性肿瘤、自身免疫性疾病、感染、心血管疾病和器官移植排斥等重大病症。自从搭上人类基因组计划的“特快列车”后,我国抗体药市场“蛋糕争夺战”就愈演愈烈。但相比美、日、欧等发达国家,国内抗体企业仍然是“夹缝中求生存”。

在诸多药企人士看来,中国抗体药产业正面临难得的机遇和巨大挑战。那么,在这种水火相容的情况下,中国抗体药产业该如何突围?企业又该如何从中分得一杯羹呢?

## 打通“任督二脉”

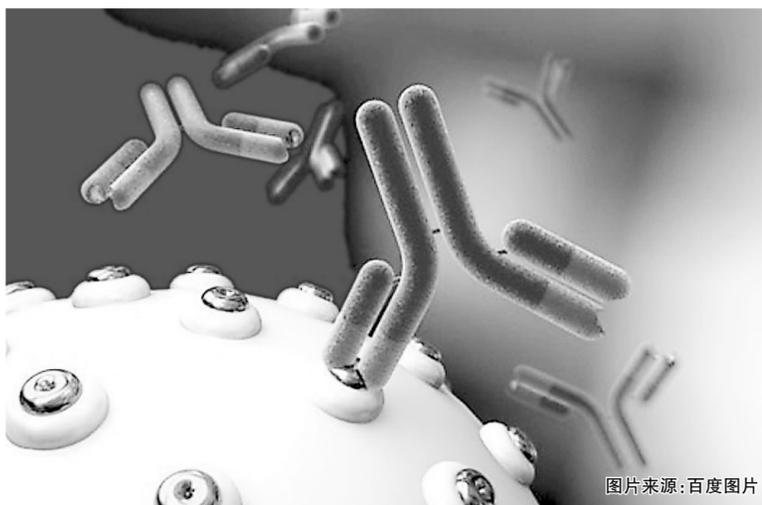
眼下,抗体药可谓风光无限。

抗体药主要为单克隆抗体药物,从1997年到2012年,全球单抗药物年销售额从3亿美元一路飙升至663亿美元,涨幅高达200多倍。2013年全球销售前20的药物中,有7个为抗体药物,而2014年全球销售前十的药物中抗体药占七席,并包揽了前三甲。

“虽然受专利到期的影响,2014年一些抗体重磅药物的销售额较2013年呈下降趋势,但是这依然不能改变抗体药物是生物药物主力军的事实。”中国工程院院士、第四军医大学教授陈志南曾肯定地说。

不过,我国抗体药目前仍难与国际抗衡。“由于进口单抗药价格昂贵、本土单抗药生产又十分有限,我国抗体药的使用率还不足1%,而发达国家抗体药的使用率接近10%。”在日前召开的“从新药创制迈向精准医疗高峰论坛——助力抗体产业规划发展”专家论坛上,GE医疗全球一次性技术产品经理徐景辉不由感叹。

面对资本与智力高度集中的抗体药产业,上海复宏汉霖生物技术有限公司首席执



图片来源:百度图片

行官刘世高颇有侠客风范地说:“现在关键是要逐步打通生物制药产业的‘任督二脉’。”

刘世高进一步解释道,“任脉”是指资金流,“督脉”则是指监管政策。

“现在‘任脉’已基本打通,新三板、战略新兴板等IPO板块会让资本退出更顺畅,如果你有好的创意,特别是海归团队,相信都能够通过市场机制融到资金。”刘世高说。

“对于‘督脉’国家此前是不通的,但现在在国家陆续发布《生物类似药研发与评价技术指导原则》及一连串药审改革等措施,使得生物医药创新不断受益。”在刘世高看来,随着我国生物制药相关法律法规、质量标准不断与国际进一步接轨,打通“督脉”也是迟早的事。

“‘任督二脉’一旦打通,中国抗体药市场的潜力绝对不得了,我觉得甚至有机会超过欧洲,未来五到十年,国内某些公司甚至有可能媲美美国的一流企业。”刘世高说。

## 整合分散力量

在政策支持力度加大、资本投入加码、大量海归人才回国等大环境下,国内生物药研发也开始日渐活跃。目前,国内有上百家企业从事单抗药物的研发,每个大品种原研生物

药背后,平均都有超过10家企业在做生物类似药,多者甚至达到20~30家。

对此,华奥泰生物制药公司总经理朱向阳认为,国内抗体药产业面临的挑战就是“力量太分散”,“500多家公司都认为自己手上有点本钱可以继续往前做,进入临床这一拼钱阶段,可能就剩下二三十家,最后可能就只有10家产品能够上市。如此看来,起步较晚的企业就得考虑是否还有必要跟风。”朱向阳说。

“每个企业都自认为自己将来能够做大,成为抗体药产业有所成就的大公司,但这实际上是不可能的。”药明康德新药开发有限公司首席技术执行官陈智胜用“群雄乱斗”形容当前国内抗体药产业的现状。他认为,相比化学药,生物药的大规模生产需要更多的资金和更高的技术门槛,不可能像化学药那样数十家公司拥有同一品种的批件。

“中国的抗体药产业正处于春秋战国时期,而将来必定是三国鼎立,因为最后只有三家企业才有可能真正在这个行业里做大。”在陈智胜看来,中国的医药企业把生产当成核心竞争力是绝对错误的,企业的核心竞争力应该是研发创新药并实现商业价值而非生产,即并不需要每家公司都去建厂。

“现在各个公司都在比较谁的细胞株产

量高,谁的发酵罐大,估计再过两年,大家都会比较谁的临床效果最好。”珠海丽珠单抗生物技术有限公司总经理傅道田表示,临床效果是做药的最终目的,从这个角度来看,国内就应该鼓励企业间的合作及资源整合。

傅道田表示,“从企业的角度来讲,不需要完全强调创新,创新很重要,但是能够让中国的百姓用得起国外已有的,而我国还没有的生物药也是一种‘创新’。同时,我们也需要考虑如何联合监管机构和企业以最快、最节约资源、最有效、最低成本的途径做出安全有效的药物”。

“第一法规要支持,国内政策还有很大的空间能够来支持和引导企业的合作,鼓励企业更多地进行资源整合。另外,技术平台的统一化也非常重要,未来,生产可能不再是生物制药的瓶颈和困难,如何将药物做得安全有效才是最大的挑战。”傅道田说。

## 一次性技术应用正当时

在生物制药日益火热的背景下,传统大规模、单一用途、资本密集型的生产策略已经不能适应生物制药的需求。据记者了解,解决成本问题已成为生物制药企业的当务之急,而一次性生物工艺技术或将为此带来变革。

“使用一次性生物反应器的好处是显而易见的,它们占地面积小,免去清洗、灭菌和相关的验证,使厂房设计变得更加灵活,节约固定投资的成本和对能源的消耗,同时也更容易生产不同的产品。”徐景辉介绍称,一次性生物工艺技术具有更加经济、简单、安全、灵活、快捷等诸多优势。

刘世高也表示,传统的不锈钢设备没有弹性,一旦造成污染,损失将是巨大的。他预计再过8到10年,新建制药厂的生产设备将全部都是一次性的。

“国内生物药企业的工厂像一张白纸,可以用最先进的技术和工艺,大大降低建厂时间和成本,提高生产质量,真正为患者提供价廉物美的生物药。”GE医疗集团生命科学事业部大中华区总经理李庆同时指出。

目前,全国已经有43%的单抗药物在临床过程中开始使用一次性生物反应器技术。药明康德已建成全球领先的完整一次性单抗隆抗体生产线,越来越多的中国企业也开始引用这一技术,来推动抗体全面、快速的产品生产上市。

**本报讯** 全球每年约有160万新发肺癌病例,每年因肺癌死亡的人数超过其他高发癌症死亡人数之和,肺癌也已成为我国恶性肿瘤发病率和死亡率之首,分别占比19.59%和24.87%,每4例恶性肿瘤死亡者中就有1例是肺癌患者。在11月这一第15个“全球肺癌关注月”期间,多为临床专家呼吁关注肿瘤标志物检测,提高肺癌的规范性治疗。

肺癌主要分为小细胞肺癌(SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC)。SCLC虽然只占肺癌的15%~20%,却是一种恶性程度更高、病因更复杂的肿瘤。“肺癌分型对于临床的治疗决策起到了关键作用。然而,现有的检验手段对SCLC和NSCLC的鉴别诊断仍存在诸多限制。”江苏省人民医院检验学部主任医师潘世扬指出,胸部CT筛查可以早期发现早期周围型肺癌,但对早期中心型肺癌,如SCLC并无明显获益;活检可以对肺部肿瘤进行确诊,但具有一定的适应症,并非适合所有的患者;影像学手段很难发现小的发生在支气管管腔内的中心型肺癌,而痰细胞学检查往往存在漏诊。

因此,临床与检验都急需高灵敏和高特异性的检测手段。近年来,随着血清肿瘤标志物在肺癌临床诊疗领域的广泛应用,现已逐渐成为肺癌早期诊断、鉴别诊断、监测疗效及预后的有效辅助检测手段。潘世扬指出,对于肺癌标志物而言,胃泌素释放肽前体(ProGRP)对SCLC诊断具有最高的特异性和最佳的敏感性,对SCLC和良性肺疾病的区分具有良好的鉴别诊断价值,能及时、有效地识别SCLC,是诊断SCLC的首选标志物。此外,ProGRP对肺癌临床治疗疗效监测、预后评估及随访观察等也有着重要的参考价值。

他还表示,作为组织病理学和影像学检查的有力补充,血清肿瘤标志物检测具有准确、动态、快速和经济的优势,可以通过动态监测了解患者个体化水平。同时,检测操作方便、快速,随时抽血即可,当天就可以出报告,一管血还可同时完成多项检测,价格相对更为经济。同时,单个肿瘤标志物对于肺癌诊断的敏感度和准确性有限,多个肿瘤标志物联合CT检查,可降低肺癌的漏检率,以便在早期发现肿瘤的复发和转移,降低患者死亡率。

江苏省人民医院肿瘤科主任束永前也表示,对于一个新发患者的管理,在诊断和治疗前进行肿瘤标志物联合检测,如神经特异性烯醇化酶、ProGRP、细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)和胚胎抗原(CEA)等,其后再根据患者个人差异,选择1到2个敏感指标作为观察疗效和评估预后,并结合影像学以及病理学对检测结果进行全面的分析,更有利于提高诊断的准确性和敏感性,改善肺癌患者临床管理。

罗氏诊断中国专业诊断部区域总监王峰告诉记者,罗氏诊断Elecys ProGRP检测自2014年在中国上市以来,有效地帮助了临床医生识别早期SCLC和区分良性肺病,监测治疗效果,复发和预后情况,协助医生及时调整治疗方案,实现对SCLC更好的管理,助力肺癌的规范化诊疗,为患者带来更多获益。(李惠钰)

# 肿瘤标志物检测助力肺癌临床诊疗

## 前沿拾趣



图片来源:生物谷

## 人越胖越难减?

近日,一项发表在国际学术期刊《自然-通讯》上的研究发现,人越胖,机体就越会产生一种重要蛋白来抑制脂肪燃烧,这一发现或将为肥胖以及其他代谢疾病的治疗带来新启示。

体内大部分脂肪细胞都能够储存过剩能量,并在机体需要的时候释放出来,但是体内还有另外一种叫作棕色脂肪的脂肪组织,主要负责机体产热过程,让机体保持一定温度。但是,来自英国和日本的科学家发现,体内一种叫作sLR11的蛋白能够抑制机体产热过程。

来自英国和日本的研究人员对sLR11基因敲除小鼠进行了研究,结果发现小鼠在缺失了这一基因之后能够抵抗体重的增长。所有小鼠,事实上也包括人,在从低卡路里饮食转变为高卡路里饮食的情况下,代谢率都会出现轻微增加。但是,研究人员发现在缺失sLR11之后,小鼠的代谢率会增加得更显著,这也就意味着它们燃烧脂肪的速率更快。

进一步检测显示,在敲除小鼠中与棕

色脂肪组织功能相关的基因在白色脂肪组织内变得更加活跃(正常情况下白色脂肪主要负责能量储存),而与这一现象一致的是,敲除小鼠的产热能力变得更强,同时能量消耗也增加。

通过研究发现,sLR11能够与脂肪细胞表面的特异性受体结合,抑制受体介导产热基因表达的能力,并且sLR11还会通过限制产热防止能量损失增加脂肪细胞储存能量的效率。

研究人员还在人类中检测了sLR11的表达水平,他们发现血液中循环的sLR11蛋白水平与身体内总体脂肪含量存在相关性,换句话说,这种蛋白的含量越多,总体脂肪含量也就越高。除此之外,研究人员还观察到肥胖病人在进行了减重手术之后,他们术后体重减轻程度与sLR11蛋白水平的下降直接相关,这也就表明sLR11是由脂肪细胞产生。

作者在文章中表示,sLR11能够在饱食或体温短期下降导致其他代谢信号变化之后,帮助脂肪细胞抵抗脂肪过度燃烧,从而帮助脂肪细胞更加有效地储存能量。(盛夏)

## 远望台

# 重视大型科技计划的组织管理

——基于人类基因组计划“大科学”的六大经验

日前,美国国家人类基因组研究所的三位历任所长回顾了人类基因组计划(HGP)大科学项目实施所取得的历史经验。他们认为,几年前围绕HGP的讨论主要集中在该计划已经或将对人类疾病的认识带来何种见解。但现在明确的是,HGP除了极大地加速了生物医学研究,还开启了科学研究的新方式和组织管理新模式。

作为生物学领域的首个大型项目,HGP为后来众多的合作研究项目铺平了道路。对于那些追求大型科学项目的科研人员,HGP仍然能够提供很多宝贵经验。

### 经验一:拥抱合作关系

HGP成功将超过2000名来自不同国家、科学领域和资历的研究者凝聚在一起——尽管各小组得到不同资助机构的支持。计划的成功源于资助者强有力的领导、共享任务重要性的责任感、研究人员为集体利益放弃个人成就的意愿。

很多合作型基因组学项目紧随其后,包括千人基因组计划;对人类基因组中的序列变异进行分类;癌症基因组图谱计划;描绘癌症基因组突变的特征,以及人类微生物组计划;利用基因组测序和其他技术研究微生物种群。

合作型科研的常见障碍之一是参与者不愿拥抱新的合作关系。然而,由于业界的各种努力,再加上把数据和资源合并可以使每个人都受益的意识不断强化,旧观念正在被摒弃。例如,此前非洲遗传学和基因组学方面的研究人员更愿意与美国或欧洲的科学家合作,但似乎不太愿意与非洲其他研究人员合作。旨在提高非洲基因组研究的非洲人类遗传与健康计划致力于改变该局面,促成非洲的内部研究合作。该项目由美国国立卫生研究院(NIH)和美国威康信托基金会初始资助,在2012年和2013年促成了24个非洲国家的29项合作。

### 经验二:最大化数据共享

HGP改变了生物医学研究中数据分享的规范。一旦大量的基因组图谱和测序数据开始产生,缩短数据产生和发布相隔时间的要求就随之很快出现。这些努力在1996年采用“百慕大原则”时达到顶峰:参与HGP的主要团队负责人同意,将超过一定规模的基因组序列在生成后的24小时内提交至公开数据库。

2003年的“劳德代尔堡协议”扩展了相关原则。2008年,NIH进一步扩展了其数据分享的预期,包括全基因组关联研究。2014年开始实施扩展的“基因组数据共享政策”,要求受NIH资助的几乎所有大型基因组数据生成或分析都必须共享。

数据的广泛共享带来了新的挑战,包括分析和移动大数据集的计算和逻辑困难;在涉及到人类数据(尤其是基因组和临床)时,如何保护研究参与者的隐私,已经产生了许多方案来解决这些问题。例如,对稳定和强大的计算平台的需求导致云计算使用的快速增长,并提出建设“数据共享”平台来存储或发布数据。成立于2013年的国际“全球基因和健康联盟”正在准备“基因和与健康有关的数据负责任共享国际框架”,并将考虑法律、伦理和技术因素。

### 经验三:制定数据分析计划

HGP也有自身的缺陷,例如,数据分析在早期并没有得到足够重视。第一个人类基因组序列以零碎的方式产生。为针对每个染色体生成连续的序列,成千上万的单独装配的序列片段(每个约10万~30万碱基)必须使用计算连接在一起。通过一小群生物信息学家的集中努力,这个任务在几个月内得以完成。如果事先制定更加详细的计划,此项工作便不会面临如此巨大的压力。

对如何更好地合并和分析预期的各种数据类型——从电子健康记录和基因组分析到来自环境检测器和可穿戴传感器的数据,美国2015年发起的精准医学计划在设计之初就开展了广泛讨论。

### 经验四:对技术发展进行优先排序

1990年10月,随着HGP的推进,参与者充分意识到,需要加强人类基因组测序和测序工具与方法的开发。事实上,HGP促成了许多关键基因组学技术的开发,并导致了分子生物学、化学、物理学、机器人学和计算领域的实质性创新,同时带来了工具和方法的创新性应用策略。在某些情况下,多重改进组合起来可以产生革命性的进步,比如毛细管DNA测序设备,该工具最终被用来产生首个人类基因组序列。

对当前的大型科学研究项目,从一开始便鼓励技术创新同样至关重要。这方面的案例是美国“通过推动创新型神经技术开发大脑研究”(BRAIN)计划。BRAIN计划的总体目标是变革对人类大脑的认识,初期阶段将专注于开发新一代工具,对大脑中所有细

胞类型进行定义,绘制细胞相互连接的蓝图,并记录可以与功能和行为关联起来的神经回路信号。

### 经验五:应对技术进步带来的社会影响

HGP发起者意识到,从绘制和测序人类基因组中获得的信息将对社会产生深远的影响。因此,HGP包含一个致力于研究更广泛的社会问题的子项目——ELSI(伦理、法律和社会影响)研究,研究怎样保护人们的隐私并预防歧视。ELSI项目的预算占NIH拨给人类基因组计划经费的5%左右。迄今为止,它是生物伦理学研究领域最大规模的投入。

如今,很多尖端的科学研究中都会涉及社会和伦理方面的因素。引人注目的例子包括利用CRISPR/Cas9基因编辑工具改变人类和其他物种的基因组,以及在传染病暴发期间快速开展潜在治疗方法的临床试验。然而,大多数合作型项目并不像人类基因组计划那样包括一个专门的生物伦理学的专项研究。

### 经验六:目标大胆而方法灵活

HGP目标颇具雄心,但是考虑到人类基因组图谱究竟如何绘制和最终如何测序都缺乏清晰的蓝图,HGP遭到一些质疑也就不足为奇。HGP成功的关键是科学领导人的开放态度以及他们经常停下来评估项目进展状况的行动。HGP最初的5年计划在1993年和1998年分别进行了修订更新,单个的计划元素也会定期调整。

有着大胆目标的大型项目,只要总体目标基于明确的里程碑式的目标、明确的质量指标和明确的评估,便能取得成功。它们还需要必要时更新计划的意愿。如果等完全弄清楚如何实现最终目标,将面临错过机会的风险,因为机会只有在研究人员开始工作后才呈现出来。这种方法论已经成为若干大型项目的典范,其中包括BRAIN项目和精准医学计划。

总之,20世纪90年代早期,不管是HGP的领导们还是一线工作人员,都没有人预见到HGP的主要遗产是科学研究的新的方式。而今天,研究人员在他们的职业生涯中可能见证和促进疾病分子机制的阐明、癌症诊断和治疗的变革、微生物科学的成熟、干细胞治疗的常规使用,以及其他的生物医学的进步。HGP提供了宝贵的经验,这些生物医学进步几乎肯定会引发研究方式的根本性改变。(王小理编译)