

热点追踪

# 浪里淘沙，真金几何

## ——十一家创新型医药企业产品创新状况分析

□文/王立峰 图/本报记者 熊光明

不创新，医药企业就没有未来。未来医药企业的购并和发展一定是与新药息息相关的，因此我们更应该关注医药企业的创新能力和新药的研究进展。

新分子实体(NMS)的开发代表着新药研发的一个顶峰，但由于创新药物的研发周期极为漫长，因此真正能够看到这些新分子实体在市场上取得成功是在其注册5~10年以后的事情。目前，中国医药研发的整体水平在由仿制阶段向仿

创结合发展，市场上相对成功的主要是仿制较为迅速或在仿制基础上有所创新的企业和产品，但这种成功优势很难长期保有，同质化竞争以及恶性价格战会使仿制企业迅速丧失优势。对于医药企业的长期发展来说，真正能够保持的优势是创新能力。当然，鉴于存在新药上市周期较长而导致的向上的迟滞效应，我们真正要看到国产的创新新分子实体取得成功还需假以时日。



仍然期许这类产品能带来更大的市场惊喜。

**江苏恒瑞医药股份有限公司** 江苏恒瑞作为国内制剂的领先企业，其在创新药物的研发上起步也是较早的，其近几年也在向仿创结合的道路上迈进。

据其2007年年报称，公司在科研方面的投入达1.6亿元，相当于当年收入的8.16%，远高于全国1%的平均水平；其国家一类新药艾瑞昔布(抗炎抗风湿药物，属COX-2抑制剂类药物)和卡屈沙星已分别进入临床I、II期试验。笔者认为，尽管艾瑞昔布和卡屈沙星这两个产品可能在未来两年内面世，但其市场前景仍难预料——前者由于美国对COX-2抑制剂类药物的不良反应警告而蒙上阴影，临床信心很难恢复；卡屈沙星也出现了同样的问题，因施贵宝公司的加替沙星主动撤出美国市场，临床对于新型喹诺酮类产品在心血管方面的安全性也产生了担忧情绪。因此，虽然有分析师预测这两个产品在2009年上市会给恒瑞带来新的利润增长点，但随着国内审批政策越来越严格，SFDA很有可能增加对于这两个产品安全性资料的要求，因此其能否如期上市仍未可知。

目前，恒瑞公司正在申报的一类新药还有氯吡格雷，这是恒瑞花了1500万元，于2005年从中国医学科学院药物研究所引进的产品，但在适应证上该药与艾瑞昔布存在不同的问题；其2006年申报的阿帕替尼和2007年申报的右氯胺酮作为肿瘤治疗和辅助治疗药物，是典型的me-too/me-better药物，也是对恒瑞肿瘤生产线的强有力的支持，其后期临床结果值得关注。另外，恒瑞2005年申报的厄多司坦溴溴素与2007年申报的新复方制剂厄贝沙坦氨氯地平都是传统药物的延伸。虽然恒瑞在一类新药的研发上投入不菲，但从创新力度上看，与领先企业

差距仍然较大。

**上海睿星基因技术有限公司** 对于小型创新公司，我们更注重其对产品研究的延续性，上海睿星或许能够在这方面给我们一个有益的启示。其申报的吡非尼酮(Pirfenidone)用于治疗肺纤维化，对皮肤病(特别是牛皮癣)也有一定的治疗前景，在国外已经由InterMune公司运作到注册前。在此基础上，睿星开发的羟尼酮更能体现其在申报上的延续性。

对于睿星来说，未来产品上市后在肺纤维化治疗的化学药物市场上有绝对的领先优势，但在实际销售上将面对一个强有力的中药竞争对手——复方鳖甲软肝片，后者2007年的回款已经超过亿，而且在适应证上正由肝纤维化向其他器官的纤维化(特别是肺纤维化)扩增。

**成都康弘制药有限公司** 成都康弘2003年申报的溴泰君是与四川大学合作开发的，是以具有增敏作用的粉防己碱为先导物进行结构修饰的产物，具有完整的自主知识产权。但这个药物的研究自从拿到临床批件以后似乎就停滞了。2007年有传言，四川大学正在为这个产品寻求新的合作方来完成产品的上市工作。虽然在药物创新上出现波折，但康弘仍然没有止步，2007年又申报了重组人血管内皮生长因子受体-抗体融合蛋白注射液。康弘从中药新复方制剂开发到化药创新药物开发，再到生物制品创新药物开发，这种跳跃在新药研发上是不多见的，似乎企业仍然在寻找适合自己的药物创新之路，同时又在承受着新药研发的苦楚。

**厦门特宝生物工程股份有限公司** 在化合物研究上，特宝并没有给大家带来什么惊喜。聚乙二醇化(PEG化)技术在国外生物制品中已经被广泛使用，但如同脂质体、长效混悬缓释注射剂一样，这些制剂技术在国内应用上仍存在诸多困难。特宝连续申报了Y型PEG化重组人干

扰素A2A注射液、Y型PEG化重组人干扰素A2B注射液、Y型PEG化重组人粒细胞刺激因子注射液、Y型PEG化重组人生长激素注射液，意图证明他们已经掌握了这种技术，但是我们更希望看到的是能够产业化的上市产品。当然，这还需要一段时间，在这段时间内希望特宝将这一技术开发得更成熟、稳定。

**齐鲁制药有限公司/江苏扬子江药业集团有限公司** 从创新药物上看，这两个企业申报的一类新药都是国外在研的——更多是在练习抢跑的速度。在笔者的打分中，他们因申报的产品多而占据了优势。如前文所述，有的企业仅有一个创新药物，但其创新点更高。齐鲁制药早于豪森制药一年申报了解磷酰胺，此前申报的雷诺嗪也是仿仿产品，但在创新药物之路上，其与国内的主要竞争对手豪森制药和恒瑞相比，显得略为保守。齐鲁申报的另一个一类新药鲁比替康(9-硝基喜树碱)国内其他企业也有申报。目前从PharmaProject所监测的情况来看，该产品没有更新的进展，产品未来前景黯淡。

江苏扬子江目前在国内临床药品销售上雄居榜首，但在新药创新上却踟躇不前。除了与齐鲁一样抢仿申报了雷诺嗪以外，另外一个一类新药艾拉莫德先声药业也有申报。

从相关数据上看，目前国外企业在国内按一类注册的新药的数量已经超过了国内企业的申报数量，这说明国外企业也很重视中国的市场。需要另外说明的是，有两个国内单位在创新药的研发上也值得重视，一个是中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所；另一个是中国医学科学院药物研究所。他们的产品未来可能是各企业追逐的热点，在创新药物资源稀缺的情况下，相信其产品不会缺少买家。

## 百舸争流喜忧相伴

虽然新药研发路途漫长，但2004年~2007年，国内申报的一类新药仍超过了1085件(接受受理号不完全统计)。这个数字让人喜忧参半。对比美国食品药品监督管理局(FDA)每年仅批准不到30个新药的情况，国内这么大的新药申报数量真有点“大跃进”的味道。从这些新药的实际申报状况来看，其水分很大，多数属于不做主要评价的产品。当然，有“重磅炸弹”价值的创新药物的出现毕竟要有一定的数量来做为基础，而这种创新的导向本身就是一个良好局面的开始。

2006年“创新中国”口号的提出，标志着我国的研发创新进入了一个新的阶段，创新药物也进入快车道。但药品的注册研发周期以及成果收益漫长，这也使真正希望在医药行业投资的企业和机构面临着考验。

在此，笔者尝试结合华诺通医药的Hopes创新指数，对国内医药企业的创新能力进行初步的分析评估。其中，三种情况不被列入考察范围：第一种是以抗生素和高血压类的复方组合为代表的一类新药，通常其国内注册按1.5类申报；第二种是仿国内企业仿仿上市而形成的一类新药，如阿德福韦酯、替加色罗、康普立停等；第三种是以中药已知单组分为代表的一类新药，这些中药的单组分通常都失去了化药中的专利，虽然国内一些企业在化学异构或适应证上下了一些工夫，申请了一些专利，但不足以使这些产品更出众，而真正能够出现在结构上衍生的产品才更有创新意义。以天然提取的喜树碱为例，其后来衍生的各种产物，如伊立替康、卢比替康等衍生产品才是真正具备创新前景的新产品。

笔者通过研究发现，一些国内的医药企业非常具有创新潜力，他们分别是：

**江苏豪森药业股份有限公司** 作为肿瘤药的专业生产企业，豪森药业在肿瘤治疗药物上的销售排名在国内企业(不含合资企业)中一直处于第三位，排在同城“大哥”恒瑞和山东齐鲁药业之后。虽然销售上与恒瑞仍然有较大差距，但远观未来，豪森的发展后劲更强，在未来有机会成为肿瘤药的领先企业——这个判断来自于该企业在新药上的投入。在国内企业中，无论是在三类药还是在创新药的产品储备上，豪森都是最有看点的。很多企业都将肿瘤药作为创新药物的突破口，但肿瘤药物上市后的营销和学术推广也很重要。在豪森申报的一类新药中，氟马替尼、长春氟宁、葡磷酰胺分别作为不同种类的抗癌药物，在布局和产品力上都易于利用其现有的网络推动，这三个药物由于是me-too或me-better类药物，其面对的市场规模分别是8亿元、15亿元和6亿元，而且这几个产品的潜在适应证分布较好，豪森同时申报的聚乙二醇化胸腺肽A1、左昂丹司琼也都是良好的辅助肿瘤治疗的药物，具有为治疗锦上添花的作用，这两个产品的潜在市场规模都在10亿元以上。

在豪森申报的一类药物中还有

治疗胃溃疡的吡美拉唑、治疗糖尿病的聚乙二醇艾塞那肽和治疗厌氧菌感染的吗啉硝唑。从这些情况来看，豪森发展后劲较强，有机会在国内推出“重磅炸弹”产品。

**深圳微芯生物科技有限责任公司** 与豪森不同的是，深圳微芯一开始就在做创新研究，公司的建立为的就是创新药物。其申报的产品中有两个创新药物：一个是抗肿瘤的西达本胺；一个是用于降糖的格列列羧。前者的市场规模可能还需要根据其未来的适应证与III期临床效果来判定；但后者面对的是国内3000万糖尿病患者，前景看好，更有可能成为“重磅炸弹”产品。当然，由于上述药物仍然处于研发阶段，最终其是否能够成功还需要用临床研究结果及其未来在市场上的表现来证明。

**上海复旦张江生物医药股份有限公司** 复旦张江的出现似乎更多地表明了上海这个城市的一种姿态——在创新药物研发上不甘落于人后。

多替泊芬和海姆泊芬作为复旦张江大力研究的药物，无论从分量上还是从市场影响上都无法与微芯抗衡。光动力疗法虽然是一个新出现的热点，但目前其临床应用复杂，价格高昂，加之适应证有限，很难在短期内普遍应用。与之形成鲜明对比的是，同类产品诺华维速达尔(维替泊芬)，单支售价高达16000元，目前每个月的销量约在150支，预计年销售额近3000万元。这是诺华在产品上市四年后形成的市场规模，在这样的情况下未来很难给新的同类产品提供施展空间。张江生物未来在产品推广上的困难可能较大，如果在III期临床上不能扩大临床研究范围，增加新的适应证，将很难体现出其产品的经济价值。

另外，张江生物在脂质体技术、重组生物产品及其衍生物的相关技术上也有一定的研究进展，因此其在研发上的着力点也值得关注。

**烟台麦得津生物工程股份有限公司** 麦得津将其研制的恩度(重组人血管内皮抑制素)以创新高的价格转让给先声药业，是近两年国内医药研发领域发生的最为重要的事件之一。如果说2006年恩度的上市和高调的宣传让大家关注的话，那么恩度2007年的市场表现也是可圈可点的。2007年，先声在年报中公布该产品的销售收入是2.31亿元。从监测的情况来看，预计这个产品的销售数量约在15~20万支。一个新上市的产品短期内在国内市场上有如此上佳的表现，是可喜可贺的。

**广州达博生物制品有限公司** 在腺病毒创新生物药研究上，广州达博生物制品有限公司属于国内起步较早的企业，其申报的是重组人内皮抑素腺病毒注射液和重组人γ干扰素腺病毒注射液。目前，不断有国内研究机构将研究放在腺病毒创新生物药物上，但此类产品仅有少量上市，未来面临的推广压力仍然较大。从实际监测的情况来看，目前此类产品的年销售量不足2000支，销售额不到1000万元。尽管如此，我们

目前来看，国内医药企业已经上市的创新药物数量虽然较往年有大幅度的提高，也出现了一些具有完整自主知识产权的产品，但同时拥有较好市场前景的创新药物并不多见。虽然近几年国内企业在创新药物上做了不少工作，但国内企业往往缺乏持续的学术推动信心和动力，因此个别所谓创新药物上市后的表现总是差强人意。在创新药上，人们常提起的青蒿素是一个典型的案

## 后续动力源自利润

例——许多人当听到有人说中国没有创新药物后都会拿青蒿素的例子来反驳，以此来表明国内研发机构对创新药物的贡献和成功。但是，我们往往忽略了这样一个事实，即单以国内企业目前的能力，是无法将青蒿素这样一个产品推向全球市场并取得成功的能力。仔细观察不难发现，近两年，尽管花费了很大的力气，国内多数企业的青蒿素仍然难以获得高端利润，难以将其推向全球市场；而

在原料上的价格战更使得参与其中的企业进退维谷，而国际上印度、越南在原料上的潜在影响，将会使青蒿素的利润离我们更远。

如果创新药物不能通过全球授权获得研发成本的分摊，获取超额利润，那么其前景仍然堪忧。因此，我们不得不说：药物创新没有利润的支撑就是一个无法继续的游戏。

作者为华诺通(北京)医药科技有限公司总经理

## 信息快递

### 重庆佳辰乙型肝炎疫苗研究进入新阶段

本报讯 重庆佳辰日前公布了其控股子公司重庆佳辰生物工程公司与第三军医大学联合研发的“治疗用(合成肽)乙型肝炎疫苗”的临床试验进度，称其继续开展II期临床试验的申请已得到国家食品药品监督管理局的受理。

该公司公告表示，今年4月，其控股子公司重庆佳辰和第三军医大学向国家食品药品监督管理局和重庆市食品药品监督管理局提出了继续开展II期临床试验的申请，已得到国家食品药品监督管理局受理，受理号为：cxs0800034。其II期A组临床试验报告尚需国家食品药品监督管理局评审，下一步的临床试验方案尚需获得批准后方可实施。此外，根据此前公告，其II期B阶段试验的申请已上报重庆市食品药品监督管理局审批。

据悉，“治疗用(合成肽)乙型肝炎疫苗”于2004年11月完成I期临床试验，并于2005年6月得到国家食品药品监督管理局批复，于2006年3月31日在北京启动II期临床研究。(赵浩)

### 博奥生物细胞芯片实验研究获重要进展

本报讯 5月23日，生物芯片北京国家工程研究中心暨博奥生物有限公司对外宣布，该中心与清华大学医学院医学系统生物学研究中心研究团队共同开展的细胞芯片实验研究获得重要进展，其研究成果主要是一种新颖、可靠的基于芯片的细胞迁移检测方法。与传统方法相比，该方法具有实时、定量和自动化等显著优势。

细胞迁移在生物体胚胎发育、伤口愈合、免疫应答等众多生物过程中起着非常关键的作用，在包括肿瘤转移和炎症反应在内的多种疾病状态中都扮演着重要的角色。

这种新的细胞迁移检测方法集成了两种技术，一种是自组装单分子层(self-assembled monolayers, SAMs)技术，用来对金电极进行表面化学修饰；另一种是实时细胞阻抗传感技术，用来对细胞迁移过程进行实时监测。

据悉，对细胞迁移进行检测的传统方法，例如划痕分析，通常需要在体外培养的细胞单层上形成物理刮痕，然后用显微镜对细胞迁移过程进行光学观察。这些方法依赖于手工操作，往往导致重复性不佳，同时在实际应用中，这种定性的观察(而非定量测量)也难以被放大到高通量的工业用途中去。

上述新的细胞迁移检测方法得到了业内专家的认可，认为此项技术将为高通量的抗肿瘤转移类药物的筛选和药物研发带来光明的前景。更有人认为，“这项新技术对药物筛选和癌症治疗将产生深远的影响。”(康言)

### GSK术后肠阻塞治疗新药获得FDA批准

本报讯 GSK及Adolor公司合作开发的肠道疾病治疗新药Entereg近日通过了美国FDA的批准。该药用于治疗术后肠阻塞(POI)。

目前，Entereg只能作为短期用药在一些指定的医院使用，并且需在使用过程中进行风险监控。

据悉，Entereg在FDA的审批之路比较漫长——GSK于2004年6月份就提交了该药的申请，而FDA曾几度对该药的审批延期，要求GSK递交关于这种新药更多的补充数据，并担忧长期用药的副作用。

该药获得批准后，Adolor相关负责人表示，Entereg是第一种也是唯一一种经证实能有效治疗POI的药物。这种药物为mu型阿片受体拮抗剂(mu-opioid receptor antagonist)。(亦文)

### Calando制药获RNA干扰技术中国专利

本报讯 美国Calando制药日前宣布，已获得RNA干扰技术(RNAi)医疗用途在中国专利。此项专利涵盖广泛，包括利用任何RNAi构造的所有方法。这些构造由超分子复合物构成，可削弱靶基因的表达式。

该专利还涵盖所有含有传递或经鼻至肺传递的RNAi构造的药物化合物。另外，该专利还涉及呼吸器系统药物，不限于短干扰RNA(siRNA)传递的任何特定模式，并为中国患者提供RNAi药物传递基础。

另据了解，Calando的CALAA-01已获美国FDA批准进行I期临床试验。该试验将作为利用siRNA靶向全身传递的首例临床试验和癌症领域的首例siRNA试验。(王云)