

# 生物制药的现状和未来(一):历史与现实市场

胡显文<sup>\*</sup> 陈惠鹏<sup>1</sup> 汤仲明<sup>2</sup> 马清钧<sup>1</sup>

(1 军事医学科学院生物工程研究所 北京 100071; 2 军事医学科学院放射医学研究所 北京 100850)

**摘要** 以基因工程产品、抗体工程产品和细胞工程产品为主要代表的生物制药产业是发展最快的高新技术产业之一,最近 6 年全球年销售额连续每年以 15%~33% 的速度增长,并在 2004 年突破 400 亿美元。生物技术药物在治疗肾性贫血、白细胞减少、癌症、器官移植排斥、类风湿关节炎、糖尿病、矮小症、心肌梗死、乙肝、丙肝、多发性硬皮病、不孕症、粘多糖病、戈谢病、法布莱氏病、囊性纤维化、血友病、银屑病和脓毒症等发挥了重要乃至关键作用。综述生物制药的历史、现状和市场。

**关键词** 生物制药 重组蛋白 治疗性抗体 市场

上世纪 70 年代的 DNA 重组技术和单克隆抗体技术的出现,催生了一个新兴的高新技术产业——生物制药产业。生物技术药物是新药研究发展的新宠,也是当今最活跃和发展最迅速的领域,从 1982 年第一个新生物技术药物基因重组胰岛素上市至今<sup>[1]</sup>,生物制药已走过 20 余年历史,目前有 100 多种生物技术药物。2003 年 6 月—2004 年 6 月,生物技术药物中的主要组成部分——基因重组类生物技术药物的年销售额已突破 400 亿美元,制药业的增长速度放慢,但生物制药却在加速发展,并且这种势头将保持相当长的时间,从 1998 年开始,连续 6 年增长速度保持在 15%~33%,生物制药已成为制药业乃至整个国民经济增长中的新亮点,被普遍认为是“21 世纪的钻石产业”。

## 1 生物制药的发展历史

表 1 简单列举了生物制药发展的主要事件。在这些重要事件中, DNA 双螺旋结构的发现和遗传密码的破译奠定了现代分子生物学的基础,而限制性内切酶和连接酶的发现直接导致了基因重组技术的创立和应用,使得基因重组蛋白的表达成为可能。杂交瘤技术的创立为大量生产各种诊断和治疗用抗体奠定了基础,并和基因重组技术一道,成为推动生物制药前进的两个车轮。人胚胎干细胞体外培养和定向分化技术的出现,极大促进了细胞治疗和组织工程的发展,人类基因组计划的完成,更有利于帮助我们确定疾病发生和发展的靶标以及寻找更多的有效治疗药物。人源化抗体技术和人源抗体技术的出现,克服了鼠源抗体用于人体治疗的很多缺陷,使抗体类药物成为增长最迅速,种类最多和销售额最大的一类生物技术药物。表 1 还列举了第一个基因工

程药物、第一个基因重组疫苗、第一个治疗性抗体药物、第一个 CHO 表达的基因工程药物、第一个基因工程抗体药物、第一个组织工程产品、第一个反义寡核苷酸药物、第一个人源抗体药物和第一个基因治疗药物等等,这些药物的研制成功在生物制药的历史上都有里程碑式的意义。

## 2 生物技术药物的定义和分类

### 2.1 生物技术药物的定义

生物技术药物与传统化学药物不同,其产生和构思是生物药理学和生物医学学科理论和实验发展的产物,每类和每个生物技术药物有各自的理论、假设或作用机制的背景,有“深思熟虑”的创新特点。传统的药物主要是小分子化合物,而生物技术药物主要是大分子物质,如基因重组蛋白、基因重组多肽、单克隆抗体、核酸、细胞或组织、灭活(减毒)病毒或细菌等。

生物技术药物目前还没有统一的界定,比较广义的生物技术药物的一般概念是:利用生物技术生产的在生物体内存在的天然活性物质。这一定义有两个关键词:一是生物技术,包括基因工程、蛋白质工程、细胞工程、酶工程、微生物发酵工程、生物电子工程、生物信息技术与生物芯片、生物材料、生物反应器、大规模蛋白纯化制备技术等;二是天然活性物质,即生物技术药物的来源是细菌、酵母、昆虫、植物和哺乳动物细胞等各种生物内的特征细胞产物。按照这个定义,许多利用生物技术生产的药物都可以归类于广义的生物制药,如从血液中提取的多克隆抗体、凝血因子,用微生物发酵生产的抗生素如青霉素,用生物技术生产的人用兽用疫苗如流感疫苗、甲肝疫苗等,从动物、植物、微生物或海洋生物中提取的活性物质如从猪胰中提取的胰岛素,从红豆杉中提取的紫杉醇等,这些药物的生产都可称为广义的生物制药。

收稿日期:2004 12 01

\* 通讯作者 电子信箱:hu\_xianwen@tsinghua.org.cn

表 1 生物制药发展历史

年份	事件
1953	DNA 双螺旋结构的发现
1966	破译遗传密码
1970	发现限制性内切酶
1971	第一次完全合成基因
1973	用限制性内切酶和连接酶第一次完成 DNA 的切割和连接, 揭开了基因重组的序幕
1975	杂交瘤技术创立, 揭开了抗体工程的序幕
1977	第一次在细菌中表达人类基因
1978	基因重组人胰岛素在大肠杆菌中成功表达
1982	FDA 批准了第一个基因重组生物制品——胰岛素 (Humulin) 上市, 揭开了生物制药的序幕
1982	第一个用酵母表达的基因工程产品胰岛素( Novolin) 上市
1983	PCR 技术出现
1984	嵌合抗体技术创立
1986	人源化抗体技术创立
1986	第一个治疗性单克隆抗体药物 (Orthoclone OKT3) 获准上市, 用于防止肾移植排斥
1986	第一个基因重组疫苗上市(乙肝疫苗, Recombivax HB)
1986	第一个抗肿瘤生物技术药物 $\alpha$ -干扰素(Intron A) 上市
1987	第一个用动物细胞(CHO)表达的基因工程产品 tPA 上市
1989	目前销售额最大的生物技术药物 EPO- $\alpha$ 获准上市
1990	人源抗体制备技术创立
1994	第一个基因重组嵌合抗体 ReoPro 上市
1997	第一个肿瘤治疗的治疗性抗体 Rituxan 上市
1997	第一个组织工程产品——组织工程软骨 Caticel 上市
1998	第一个(也是目前惟一)反义寡核苷酸药物 (Vitravene) 上市, 用于 AIDS 病人由巨细胞病毒引起的视网膜炎的治疗
1998	Neupogen 成为生物技术药物中的第一个重磅炸弹(年销售额超过 10 亿美元)
1998	第一次分离培养了人胚胎干细胞
2000	人类基因组草图绘就
2002	第一个治疗性人源抗体 Humira 获准上市
2004	中国批准了第一个基因治疗药物——重组人 p53 腺病毒注射液

更广义的生物制药是指利用现代生物技术发现、筛选或生产得到的药物, 这种界定既包括利用生物技术作为发现药物的研究工具( drug discovery research tool) 而发现的小分子药物, 如基因敲除技术或高通量药物筛选技术等确定药物靶标, 筛选得到的小分子药物, 又包括利用生物技术作为药物生产新技术方法( new process technology) 的药物<sup>[2]</sup>。按照这个定义, 美国 FDA 的“新生物技术药物”( New Biotech Drug) 就把一些生物活性物质、治疗性抗体和疫苗或能引起细胞凋亡的物质都归于新生物技术药物范畴, 而不是仅限于来自生物体内的天然活性物质。例如, FDA 将脂质体包埋的两性霉素 Abelcet、三氧化砷( Trisenox) 注射液、硝酸镓注射液 Ganite、化学合成多肽 FUZEON 等不是基因工程产物甚至不是生物体内天然活性物质的药物都归类于“新生物技术药物”。但是目前生物制药比较流行的界定是狭义的生

物技术药物, 主要指基因重组的蛋白质分子类药物。

狭义的生物技术药物是指利用基因工程、抗体工程或细胞工程技术生产的源自生物体内的天然物质, 用于体内诊断、治疗或预防的药物。生物技术药物有以下特征:

- (1) 生物技术药物产品的来源: 包括细菌、酵母、昆虫、植物和哺乳动物细胞等各种表达系统得到的特征细胞产物。
- (2) 生物技术药物的适应证: 包括人体内诊断药物、治疗药物或预防药物。
- (3) 生物技术药物的活性物质: 包括蛋白质或多肽、蛋白多肽类似物或衍生物, 由蛋白多肽组成的药物产品。这些蛋白或多肽可能是来自细胞培养, 或用重组 DNA 技术生产, 也包括用转基因植物和动物生产的产品。
- (4) 生物技术药物的主要生产技术包括: 基因工程技术、抗体工程技术或细胞工程技术。

生物技术药物的生产当然还需要其他生物技术, 如发酵工程、纯化技术等。这里指的主要生产技术是这种技术是生产某类生物技术药物的决定技术, 如上述三种技术生产的基因工程产品( 所有的基因重组蛋白)、抗体工程产品( 所有通过杂交瘤技术生产的治疗性抗体, 主要是鼠源抗体)、细胞工程产品( 所有的细胞治疗和组织工程产品以及细胞培养生产的疫苗) 几乎覆盖了所有的生物技术药物。基因工程技术是指将编码目的蛋白外源转染至宿主细菌或细胞( 如大肠杆菌、酵母或哺乳动物细胞) 中, 通过培养基因工程菌株或细胞株来生产蛋白; 抗体工程技术也称细胞融合技术或杂交瘤技术, 主要用于非基因重组的治疗性抗体药物的生产; 细胞工程技术主要是指动物细胞的大规模培养技术, 主要用于用哺乳动物细胞表达的基因工程产品或杂交瘤细胞分泌的单克隆抗体的生产, 也是细胞治疗/ 组织工程产品的主要生产技术, 还是生产基因治疗病毒载体或灭活或减毒病毒疫苗的主要生产技术。

- (5) 生物技术药物的实例: 细胞因子、纤溶酶原激活剂、重组血浆因子、生长因子、融合蛋白、受体、疫苗和单抗等<sup>[3]</sup>, 但并不限于这些实例( 表 2)。要了解美国、欧盟已批准上市的生物制药的全貌, 请参阅文献[ 4]。

2.2 生物技术药物的分类

生物技术药物主要包括: 激素、酶、生长因子、疫苗、单克隆抗体、反义寡核苷酸或核酸、细胞治疗或组织工程产品等, 具体来讲有:

- (1) 重组蛋白, 是生物技术药物最主要的一类, 狭义的生物技术药物专指基因重组蛋白, 如基因重组的胰岛素、干扰素、促红细胞生成素( EPO)、组织型纤溶酶原激活剂( tPA)、融合蛋白 Enbrel、基因工程乙肝疫苗、基因重组的治疗性抗体等。
- (2) 疫苗, 本文特指基因重组疫苗, 有许多病毒疫苗是通过细胞培养( 细胞工程产品) 来生产的, 应该视为狭义的生物技术药物, 如甲肝疫苗, 但本文不做讨论。

表 2 生物技术药物的分类

类别	生物学活性成分	产品示例
激素	生殖激素	Gonaf F(促滤泡素-β)、Follistim(促滤泡素α)、Ovidrel(绒膜促性腺激素)
	人生长激素	Somatrem、Somatropin、Saizen
	甲状腺刺激激素	Thyrogen(促甲状腺素α)
	人胰岛素及其突变体	Humulin(胰岛素)、Humalog(胰岛素突变体)、Lantus(胰岛素突变体)、Novolin(胰岛素)、NovoLog(胰岛素突变体)
酶	代谢酶失常遗传性疾病的替代酶	Aldurazyme(治疗粘多糖病)、Cerezyme(治疗戈谢病)、Fabrazyme(治疗法布莱氏病)
	纤溶酶原激活剂	Alteplase( tPA)、Retaplase( rPA、 tPA 突变体)、Tenecteplase( TNK、 tPA 突变体)、Abbokinase(高分子量尿激酶)
	脱氧核糖核酸酶	Pulmozyme(治疗囊性纤维化)
	凝血因子	NovoSeven(凝血因子 VII)、Kogenate FS(凝血因子 VIII)、BeneFix(凝血因子 IX)
细胞因子	集落刺激因子	Neupogen( G-CSF)、Lenograstim(糖基化 G-CSF)、Leukine( GM-CSF)
	白介素	Kineret( IL-1Ra)、Proleukin( IL-2)、Neumega( IL-8)、
	干扰素	Roferon A(干扰素 α2a)、Intron A(干扰素 α2b)、Betaseron(干扰素 β1b)、Avonex(干扰素 β1a)、A ctimmune(干扰素 γ1b)
	促红细胞生成素	Epogen( EPO-α)、Recomon( EPO-β)、Aranesp( EPO 突变体)
	其他细胞因子	INFUSE Bone Graft/ LF-CAGE( BMP-2)、Osigraft( BMP-7)、Regranex Gel( PDGF- BB)
疫苗	病毒疫苗	Engerix B(乙肝小 S 疫苗)、Hepacare(乙肝大 S 疫苗)、BioHepr B(乙肝大 S 疫苗)
	细菌疫苗	LYMErix
治疗性单克隆抗体或抗体样蛋白	鼠源抗体	BEXXAR、Orthoclone OKT3、Zevalin
	嵌合抗体	ReoPro、Rituxan、REMICADE、Simulect、ERBITUX
	人源化抗体	Avastin、Campath、Herceptin、Mylotarg、RAPTIVA、Synagis、Xolair、Zenapax
	人源抗体	HUMIRA
	受体- Fc 融合蛋白	Enbrel( TNFαR- Fc)、Amevive( LFA3- Fc)
其他基因重组蛋白		Xigris(蛋白 C)、FORTEO、Natrecor、Ontak、Refludan
核酸	反义寡核苷酸	Vitravene
细胞治疗/ 组织工程产品	组织工程产品	Apligraf(组织工程双层皮)、Carticel(组织工程软骨)、Dermagraft(组织工程真皮)、OrCel(组织工程双层皮)

(3) 治疗性抗体, 目前 FDA 批准的治疗性抗体大多是通过基因重组技术生产的嵌合抗体 (chimeric antibody) 如 Remicade、人源化抗体 (humanized antibody) 如 Herceptin 和人源抗体 (human antibody) 如 Humira, 只有 OKT3、Zevalin、Bexxar 等鼠源抗体是通过杂交瘤技术来生产的。

(4) 核酸类产品, 如反义寡核苷酸 (antisense oligonucleotide) 和基因治疗。反义寡核苷酸药物是通过干扰基因的复制、转录等抑制导致疾病的蛋白质的合成, 它主要由化学合成的方法来生产, 严格意义来讲, 不属于狭义的生物技术药物, 目前只有一种反义寡核苷酸药物上市, 即用于治疗 AIDS 病人巨细胞病毒性视网膜炎的 Vitravene。基因治疗曾被认为“可能革新整个医学的预防和治疗领域”<sup>[5]</sup>, 1988 年美国 FDA 就正式批准了第一例基因治疗申请, 但是由于基因转染技术的限制以及基因治疗的副作用, 在美国和欧盟基因治疗临床试验一度停止了 22 个月, 直到最近才恢复<sup>[6]</sup>, 国外还没有一种基因治疗产品批准上市<sup>[4]</sup>。我国今年批准了第一个基因治疗药物——重组人 p53 腺病毒注射液。

(5) 细胞治疗/ 组织工程类产品。组织工程是近十年来新兴的一门交叉学科, 它是应用工程学和生命科学的原理和方法, 创建组织和器官替代物, 通过移植重建、维持或改善因病变而丧失的细胞功能<sup>[7]</sup>。细胞大规模培养技术的日

臻成熟和生物相容性材料的开发与研究, 使得创造由活细胞和生物相容性材料组成的人造生物组织或器官成为可能, 并将会缓解移植治疗中的组织和器官严重短缺的问题<sup>[8]</sup>。尤其是人胚胎干细胞在组织工程中的应用, 将可能带来一场医疗革命<sup>9-11]</sup>。目前 FDA 批准了 6 种组织工程皮肤, 如 Apligraf、Dermagraft、OrCell 等, 和 1 种组织工程软骨 Carticel。还有多种组织工程产品正在临床试验中, 如人造肝、人造血管等。

3 生物技术药物的市场

到 2003 年底, 全球生物制药产业 (基因重组产品) 的市场已达 375 亿美元<sup>[3]</sup>, 而 IMS 的最新的统计表明, 2003 年 6 月~ 2004 年 6 月的年销售额已经突破 400 亿美元。从 1998 年~ 2003 年, 生物技术药物年销售额的增长率在 15% ~ 33% (图 1)<sup>[3]</sup>, 远高于年增长率为 7% ~ 10% 的传统制药业。这么高的增长率主要归功于: (1) 生物技术取得了长足的进步; (2) 批准上市的生物技术药物越来越多, 其增长速率远高于传统的化学药物; (3) 生物技术药物具有较小的毒副作用和确切的疗效; (4) 生物技术药物的高附加值。

生物技术药物的发展极不平衡, 取决于国家的科技实力和人们的生活水平。在 1993 年, 北美 (主要是美国)、欧

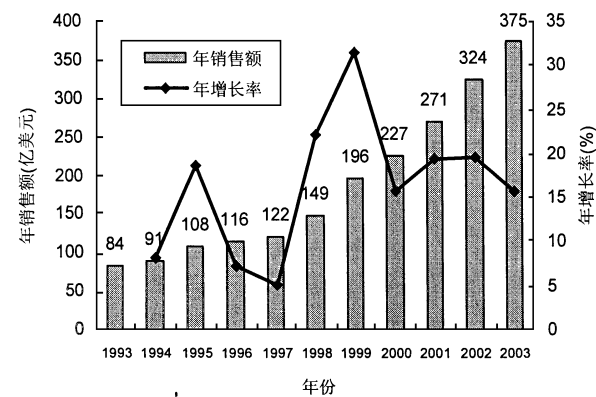


图 1 全球生物制药的年销售额的增长曲线

盟和日本的生物制药产业几乎是三足鼎立，在共 84 亿美元的市场份额中各占 20~ 30 亿美元<sup>[3]</sup>。但是经过 10 年的发展，美国远远把其他国家和地区甩在后面，截止到 2002 年底，美国生物技术药物的销售额占全球市场的 58%，并且这个比例有扩大的趋势。而欧盟经过最近 5 年的发展，正在追赶美国，其市场份额达到 22%（图 2）。日本的生物制药发展相对滞后乃至停滞，近 10 年来，生物技术药物的销售额一直徘徊在 20~ 30 亿美元，其生物制品的种类和生产规模远不及美国，尤其是发展迅猛的抗体类药物，日本的研发能力也非常有限，到 2001 年只有一种治疗性抗体（OK-T3）上市，不过最近两年日本已意识到在生物制药领域的差距，政府和公司都在加强生物制药领域的投入，仅 2001 年~ 2003 年就批准了 5 种治疗性单克隆抗体<sup>[2]</sup>，它们分别是 Herceptin（Trastuzumab）、Rituxan（Rituximab）、Simulect（Basiliximab）、Remicade（Infliximab）和 Synagis（Palivizumab）。其他国家和地区生物制药基本上处于起步阶段。

表 3 列举了 2003 年 6 月~ 2004 年 6 月最新的 10 个年销售额最大的生物技术药物，这 10 个品种有 9 个是年销售额超过 10 亿美元的“重磅炸弹”，其中排在前 6 位的药物 2004 年的年销售额都将超过 20 亿美元。在这 10 个药物

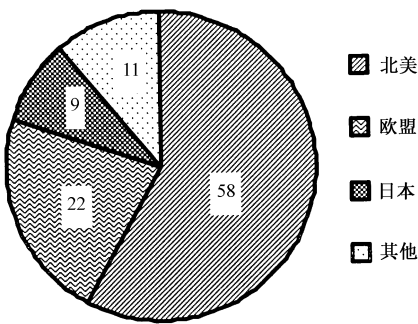


图 2 全球 2002 年生物制药市场份额分布图

中，EPO 仍独领风骚，有 3 个产品是 EPO 类产品，但是，从增长势头来看，EPO 销售额的增长速度有放慢的迹象，2002~ 2003 年的年增长率只有 4%~ 7%。而增长势头最强劲的是抗体类产品，有 4 种抗体类药物进入前十位，分别是治疗类风湿关节炎的 Remicade 和 Enbrel（Enbrel 不是抗体分子，而是 TNFα Fc 融合蛋白，是抗体样分子，其作用机制与抗体相似），治疗非霍奇金氏淋巴瘤的 Rituxan 和治疗乳腺癌的 Herceptin，它们的年增长率都达到 40%~ 70%，是拉动生物制药快速增长的主力军，而且如果产能能扩大，这种势头仍将继续保持。细胞因子类的药物还有一定增长空间，但市场已接近饱和，如 NEUPOGEN（G-CSF）已出现负增长，这虽然与 PEG 化的 G-CSF 抢占了其市场有关，但总体来说，干扰素、集落刺激因子、EPO 等这些细胞因子类产品由于已上市 10 多年，市场已很成熟，因此其增长势头比较平稳，年增长速度一般在 5%~ 10% 左右。值得一提的是，销售额位于前 10 位的生物技术药物，有 8 种产品是哺乳动物细胞（主要是 CHO 细胞）表达的，动物细胞大规模培养技术已成为生物制药中最为关键的技术。除用剂量极小的 EPO-α，其余 6 种动物细胞表达的 Top 10 生物技术药物在国内均无能力生产，中国的生物制药水平与欧美的差距有拉大的趋势。

表 3 截止至 2004 年 6 月年销售额最大的 10 种生物技术药物(亿美元) (Top 10)

商品名	排位	2003. 6~ 2004. 6 销售额	2003 年度销售额	较 2002 年增长率%	说明	表达系统
ERYPO	1	41. 135	41. 333	4. 05	EPO-α	动物细胞
EPOGEN	2	30. 269	30. 352	6. 87	EPO-α	动物细胞
REMICADE	3	22. 730	20. 781	36. 71	anti-TNFα 抗体	动物细胞
ENBREL	4	20. 220	16. 169	72. 38	TNFα Fc	动物细胞
ARANESP	5	19. 908	14. 290	-	EPO 突变体	动物细胞
RITUXAN	6	19. 340	17. 528	48. 10	anti-CD20 抗体	动物细胞
NEULASTA	7	15. 290	12. 313	-	PEG 化 G-CSF	大肠杆菌
NEUPOGEN	8	13. 623	14. 257	- 0. 05	G-CSF	大肠杆菌
AVONEX	9	12. 618	11. 774	7. 33	干扰素β1α	动物细胞
HERCEPTIN	10	8. 268	7. 280	51. 04	Anti-EGF RII 抗体	动物细胞

来源：IMS 公司 Kirby 博士提供的数据库。

生物制药发展至今, EPO、胰岛素、干扰素、集落刺激因子和生长激素一直是生物制药业中的主力军(图 3), 在 1999 年之前, 这些产品的销售额一直占整个生物制药销售额的 70% 以上(表 4)。而凝血因子类、葡糖脑苷脂酶和  $\alpha$ -DNA 酶等治疗遗传性疾病的生物技术药物在生物制药中也一直处于重要地位(表 4)。近年来治疗性抗体的研究与开

发, 使得抗体类药物成为生物制药领域的极为重要的成员, 有望在 2005 年成为最大的一类生物制品, 预计在 2007 年, 其销售额将突破 200 亿美元, 占整个生物制药产业的 1/3, 但是全球动物细胞大规模培养的生产能力严重不足可能会制约抗体类药物发展<sup>[13]</sup>。

表 4 1998 年全球生物技术药物市场(亿美元)

产品	适应症	销售额	生产商
EPO	肾性贫血	37.8	Amgen, Sankyo
胰岛素	糖尿病	18.75	Eli Lilly, Novo
G-CSF	化疗引起的白细胞减少	16.55	Amgen, Sankyo
人生长激素	生长缺陷	15.4	Genentech, Pharmacia, Novo, Eli Lilly
$\alpha$ 干扰素	乙肝、丙肝、肿瘤、疱疹	11.45	Schering/Biogen, Hoffmann-La Roche
$\beta$ 干扰素	多发性硬化病	9.72	Biogen, Chiron/Schering
乙肝疫苗	预防乙肝	9.6	SmithKline Beecham, Merck
凝血因子 VIII	血友病	7.4	Bayer
t-PA	心肌梗死	5.0	Genentech/Roche Holdings, Centocor
葡糖脑苷脂酶	戈谢病	4.11	Genzyme
$\alpha$ -DNA 酶	囊性纤维化	1.5	Genentech
GM-CSF	化疗引起的白细胞减少	1.38	Immunex, Schering
凝血因子 IX	血友病	1.11	Genetics Institute
白介素 2	肾细胞瘤	1.06	Chiron, Hoffmann-La Roche
治疗性抗体	移植排斥、抗凝、肿瘤	9.0	J&J, Genentech, Centocor/Eli Lilly, Glaxo, Immunex

来源: 文献[2] p43.

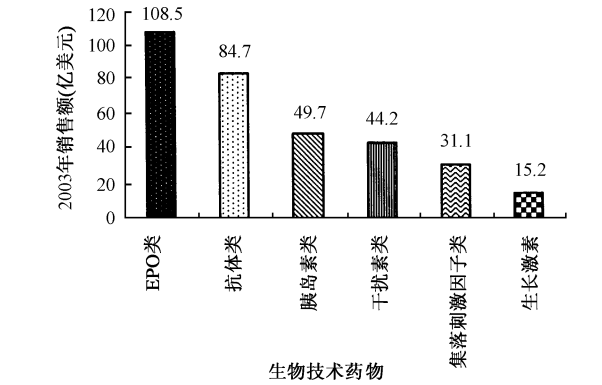


图 3 2003 年几类生物技术药物的年销售额

4 生物制药的发展势头

我们可以从处于临床试验或申报阶段的生物技术药物、已批准上市的生物技术药物以及生物技术药物的年销售额等在制药业中的比例变化看出生物制药的发展势头。

4.1 处于临床试验阶段的生物技术药物

生物技术药物的发展非常稳健和健康, 根据 IMS 的统计数据<sup>[3]</sup>, 截止到 2003 年 2 月, 美国、欧盟和日本等大约有 500 种生物技术药物处于临床试验或申报阶段, 占全部临床试验药物的 27% (图 4)。在研的生物技术药物中, 除了基因重组蛋白类产品外, 还有核酸类产品, 如基因治疗产品和 DNA 疫苗产品, 有不少核酸类产品已进入 II 期或 III 期临床试验, 有较好的发展前景。研究与开发的高速增长以

及生物技术药物比较稳定的成功上市的比例, 使得生物技术药品在制药业中的比重将越来越大。

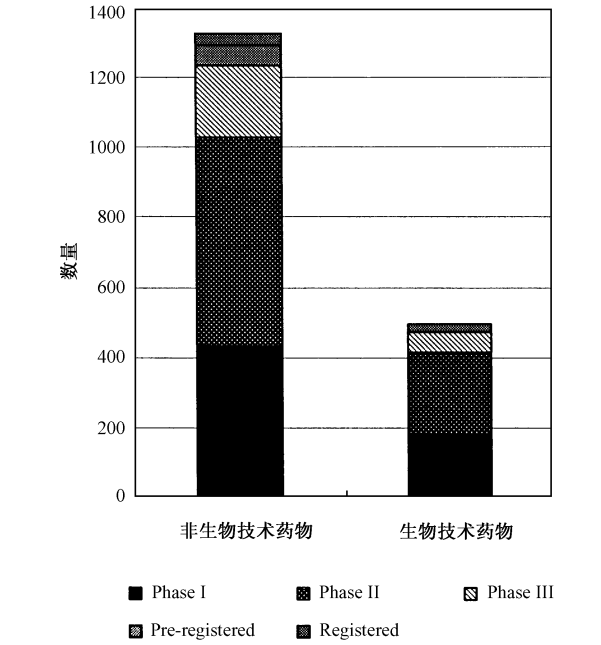


图 4 处于不同研发阶段的药物(2003 年 2 月)

4.2 已批准上市的生物技术药物

创新药物是指分子结构不同于以前批准的任何药物的新药(不是剂型上的改变)。例如, 第一次批准的 Rituxan (1997 年)、Enbrel (1998 年) 等均属创新药物, 但 1999 年、

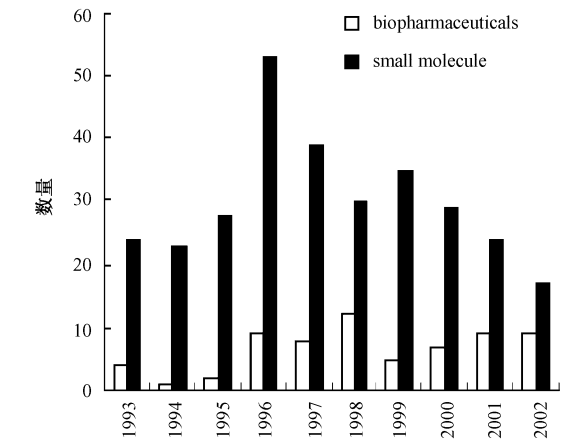


图 5 FDA 每年批准上市的创新药物

2000年、2003 年、2004 年 FDA 又批准了 Enbrel 的新适应症, 这些年份批准的Enbrel就不统计在创新药物中。又如, FDA 批准的 Schering Plough 公司生产的用于丙肝治疗的 Rebetrone (病毒唑和重组 $\alpha$ 干扰素的联合用药), 由于其两种成分都是已获准上市的药品, 不能视为创新药物, 但 2001 年批准的该公司生产的 PEG 化的 $\alpha$ 干扰素 PEG Intron, 由于分子结构有变化, 应视为创新药物。按照这个标准统计了美国 FDA 近 10 年来批准的创新药物(图 5), 可以看出 FDA 批准的小分子药物从 1996 年开始就有逐渐下降的趋势, 从 1996 年的 53 种下降到 2002 年的 17 种<sup>[1]</sup>。根据美国制药协会 (www. phma. org) 的统计, 在过去 10 年 FDA 批准的药物中, 由于生物技术药物临床试验的复杂性, 阻碍了生物技术药物上市的速度。但即便如此, 生物技术药物的发展仍比较平稳, 从 1996 年到 2002 年, 每年约有 5~9 种创新生物技术药物上市(图 5)。2002 年 FDA 批准的创新药物中, 生物技术药物已占当年创新药物的 1/3 以上。

### 4.3 生物技术药物的市场在制药领域中的比重

生物技术药物的销售收入在药品市场中的份额不断上

升, 到 2002 年底, 全球制药业的销售额已达到 4060 亿美元, 而生物技术药物的销售额为 324 亿美元, 已占药品市场的 8%。其中美国生物技术药物发展最快, 生物技术药物的比重从 1993 年的约 3.5% 上升到 2002 年的 9.5%, 而 2003 年的比例已突破 10%; 欧盟生物技术药物的发展也很稳健, 生物技术药物年销售额在药品市场的比重也达到 7.8%; 日本上世纪 90 年代的经济衰退也表现在生物技术药物发展的停滞不前, 但近 2 年生物技术药物有加速发展的迹象<sup>[3]</sup> (图 6)。总之, 可以预计, 按照目前制药业和生物制药业的发展速度, 到 2010 年, 全球生物技术药物的市场将占药品市场的 15% 以上。

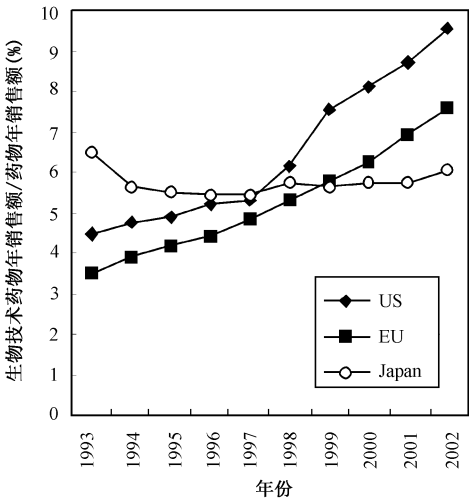


图 6 生物技术药物的市场在制药领域中的比重

### 4.4 生物制药仍处于发展期

处于临床试验阶段的生物技术药物占全部临床试验药物的 27%, 2002 年 FDA 批准的创新药物中生物技术药物的比重已达 1/3, 在整个药品市场中生物技术药物的份额逐年上升, 显示生物制药正处于快速发展阶段。但是, 与传统的化学合成的小分子药物上百年的发展历史相比, 生物制药

表 4 全球十大制药公司(2003)和十大生物制药公司(2002)的年收入(Revenues)和研发投入(R&D)							
生物制药公司	R&D(亿\$)	年收入(亿\$)	R&D/Rev(%)	生物制药公司	R&D(亿\$)	年收入(亿\$)	R&D/Rev(%)
Amgen	11.16	55.23	20	辉瑞	71.3	396.3	18.0
Genentech	6.24	27.19	23	葛兰素史克	45.4	298.2	15.2
Celera Gen.	4.83	17.01	28	默克	31.7	224.9	14.1
Serono	3.58	15.47	23	强生	46.8	195.0	24.0
Elan	3.97	14.70	27	安万特	32.3	190.0	17.0
Genzyme	3.04	13.30	23	阿斯利康	34.5	188.5	18.3
Chiron	3.25	12.76	26	诺华	30.7	160.2	19.2
Biogen	3.67	11.48	32	百时美施贵宝	22.7	149.2	15.2
MedImmune	1.44	8.48	17	惠氏	20.9	126.2	16.6
Celltech	1.49	5.12	29	礼来	23.5	125.8	18.7
总共	42.67	180.74	23.6	总共	359.8	2054.3	17.5

的历史还比较短暂,尚处于加速发展的初期,全球生物技术药物的市场份额还不到 10%,生物制药公司的规模还比较小。表 4 比较了 10 大制药公司(2003 年)<sup>[14]</sup>和 10 大生物制药公司(2002 年)<sup>[15]</sup>的年收入和研究开发经费,可以看出,全球最大的 5 家生物制药公司的年收入之和只有 130 亿美元,只相当于排位第 9 的惠氏这一家制药公司的年收入。当然,在统计中未扣除制药公司中生物技术药物的年收入部分,10 大制药公司中都有规模庞大的生物制药部门,并且生物技术药物在其总收入中占有重要地位。而且,在研究开发的投入方面,大型制药公司都加大了在生物技术药物领域的投入,一般大型的制药公司的研究开发项目中,有 70% 的项目使用了分子生物学技术<sup>[4]</sup>。生物制药公司在 R&D 的投入都非常高,一般占其年收入的 20% ~ 30%。可以预见,随着新批准的生物技术药物的市场拓展和研究开发的人力、物力和财力的密集投入,作为 21 世纪的重要支柱产业生物制药业,将会显示前所未有的生命力。

**致谢** 衷心感谢全球著名药物市场调研咨询公司 IMS 的 Dr. Bibby 提供的 2003 年全年和 2004 年上半年的 top 50 的生物技术药物的销售额的宝贵数据。

### 参考文献

- [1] Johnson IS. The trials and tribulations of producing the first genetically engineered drug. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2003, 2: 747~ 751
- [2] The Biopharmaceutical Industry: Overview, Prospects and Competitiveness Challenges. 2001. (<http://strategis.ic.gc.ca/epic/intel/inbio/pha.nsf/en/d00005e.html>)
- [3] Bibby K, Davis J, Jones C. Biopharmaceuticals - Moving to Centre Stage. 2003 BioPeople North American Biotechnology Industry and

- Suppliers' Guide. 3~ 11, 2003. IMS marketing research report. ([http://www.imshealth.com/vgn/images/portals/cit\\_4000087/43028586Bio-Moving-to-Centre-Stage.pdf](http://www.imshealth.com/vgn/images/portals/cit_4000087/43028586Bio-Moving-to-Centre-Stage.pdf))
- [4] Walsh G. Biopharmaceutical benchmarks 2003. *Nature Biotechnology*. 2003, 21: 870~ 878
- [5] 王军志主编, 生物技术药物的研究开发和质量控制. 北京: 科学出版社, 2002
- [6] NEWS IN BRIEF. Gene therapy trial resumes. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2004, 3: 543
- [7] Langer R, Vacanti JP. *Tissue Engineering. Science*. 1993, 260: 920 ~ 926
- [8] 胡显文, 肖成祖, 李佐虎. 组织工程的基本考虑. *生物技术通报*. 2000, 4: 15~ 20
- [9] Thomson JA, Itskovitz Eklor J, Shapiro SS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. 1998, 282: 1145 ~ 1147
- [10] Shamblott MJ, Axelman J, Gearhart JD, et al. Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998, 95: 13726~ 13731
- [11] 胡显文, 陈昭烈, 黄培堂. 人胚胎干细胞的研究. *生物技术通讯*. 2000, 11: 135~ 140
- [12] 西村多美子. 关于 GLP 和医药品审查——从行政的立场出发. 第七届中日药品安全评价学术研讨会论文集(国家药物安全评价监测中心/中国药品生物制品检定所主办): 303 ~ 354, 2004. 10, 北京
- [13] Pavlou A, Reichert J. Monoclonal antibodies market. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2004. 3: 383~ 384
- [14] 桑国卫. 国际医药产业发展特点与我国创新药物研究近况. 第七届中日药品安全评价学术研讨会论文集(国家药物安全评价监测中心/中国药品生物制品检定所主办): 21~ 51, 2004. 10, 北京
- [15] Riku Lahteenmaki, Laura DeFrancesco. Public biotechnology 2002: the numbers. *Nature Biotech*. 2003, 21: 607~ 612

## The Present and the Future of Biopharmaceuticals(一): History and Today's Market

HU Xiawen<sup>1</sup> CHEN Huipeng<sup>1</sup> TANG Zhong-ming<sup>2</sup> MA Qing-jun<sup>1</sup>

(1 Beijing Institute of Biotechnology, Beijing 100071, China 2 Beijing Institute of Radiation Medicine, Beijing 100850, China)

**Abstract** The biopharmaceutical industry, whose products are mainly produced by genetic engineering, antibody technologies and cytotechnology, is one of the most rapidly growing high-tech industry. The global market for biopharmaceuticals has been growing at annual growth rates of 15% ~ 33% over the last six years, and will exceed \$ 40 billion in 2004. The biopharmaceutical products are playing important or critical roles in treatment of renal anemia, neutropenia, cancer, transplant rejection, rheumatoid arthritis, diabetes, acute myocardial infarction, growth deficiency, hepatitis B&C, multiple sclerosis, infertility, Mucopolysaccharidosis, Gaucher's disease, Fabry's disease, cystic fibrosis, hemophilia, plaque psoriasis, sepsis, etc. The history, present facts and market of biopharmaceuticals were reviewed in this article.

**Key words** Biopharmaceuticals Recombinant protein Therapeutic antibody Market