

生物产业动态

2019年 第八期

(总第一百三十二期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

目 录

国际动态.....	1
全球医药外包行业发展现状及趋势.....	1
GLP-1 类药物有望替代胰岛素成为 2 型糖尿病的一线治疗的最佳选择.....	4
真实世界研究热中的冷思考：FDA 鼓励纳入 关注数据可信度.....	12
T 药又一个首次+唯一获批 肺癌和膀胱癌是其适应症重点开发领域.....	15
国内动态.....	17
我国生物医药产业发展领先城市政策导向.....	17
我国医药外包行业发展现状分析.....	21
两款商业化 CAR-T 药物全入局 国内市场竞争硝烟再起.....	24
质谱仪行业市场分析：我国进口依赖程度高.....	28
“4+7” 带量采购政策下的中国仿制药创新之路.....	30

国际动态

全球医药外包行业发展现状及趋势

全球医药外包市场规模超千亿美元，医药外包市场前景可观，中小型企业开始成为全球医药市场创新主力，CRO/CMO 龙头企业业务向上下游延伸，行业未来呈现纵向一体化趋势，全球医药外包行业市场逐渐由欧美发达国家转移至中、印等发展中国家。

一、全球医药外包市场规模情况

全球医药外包市场规模超千亿美元，其中化药 C(D)MO 市场规模占比最大，生物药 C(D)MO 增速最快。

据悉，2013—2017 年年均复合增长率 10.3%，全球医药外包市场规模整体增长平稳。2017 年总体市场规模达到 1041 亿美元，其中 CRO 市场规模 446 亿美元，占 43%，C(D)MO 市场规模 595 亿美元，占 57%。未来 5 年，全球 CRO+C(D)MO 行业仍将保持高速增长，2022 年全球医药外包行业规模将达 1784 亿美元，年均复合增长率达 11.4%。

2017 年，外包服务的所有类型中，以小分子 C(D)MO 市场规模最大，2017 年市场规模为 583 亿美元，其次是临床 CRO 服务（2017 年 302 亿美元）。从 2013—2017 年复合增长率来看，受益于细胞和基因治疗领域的加速发展，该领域市场规模增速最快，达 23.3%。

二、医药外包市场前景可观

总体上，研发成功率下降，研发投入加大，医药外包市场前景可观。随着可筛选的化合物减少，知识劳动力成本增加，法规标准的逐渐提高，尤其是临床试验费用的攀升，全球新药研发成本越来越高。

从上世纪五十年代至今，每投入 10 亿美元可获得上市新药的数目，每十年向下翻一番，即“反摩尔定律”，根据“反摩尔”定律，新药开发的成本呈几何式增长。有研究显示，目前从头开发一个新药需要耗费 21.8 亿美元，相比于 2010 年（11.8 亿美元）几乎增长了 2 倍。

另一方面，为维持市场规模的持续增长，制药企业不断加大研发投入，2001

—2017 年全球 R&D 在研药物（包括临床前、临床、注册阶段及新增适应症已上市药物）数量仍在稳步增长，为医药外包行业市场注入强劲动力。

三、医药外包行业发展情况分析

1. 中小型生物科技企业兴起，推动外包行业增长。

中小型企业开始成为全球医药市场创新主力，目前全球在研的新药项目中，有约 80% 来源于中小型科技企业。此外，小型制药及生物技术初创公司获得 FDA 批准的新药比例已由 2013 年的 7% 上升至 2017 年的 39%，据预测，这一比例到 2022 年将增至 47%。

与大型制药公司相比，中小型企业由于其轻资产及人员精而少的特点，更依赖于研发和生产服务外包。据悉，2017 年小型生物科技公司的风险投资项目达 471 个，金额达到 93 亿美元。假设中小型企业生物科技企业融资额 80% 用于研发投入，60% 的投入用于选择外包，仅靠融资小型生物科技企业贡献外包服务市场规模就约 44.6 亿美元市场规模。

2. CRO 行业寡头集聚，美欧主导，亚太地区增速最快

目前，全球领先 CRO 公司借助资本优势通过并购等活动快速成长，使得全球 CRO 市场集中度不断提高，2017 年全球前 6 大 CRO 企业的市场份额已提升至 56%，大型企业寡头效应逐渐明显。

从 CRO 全球市场份额分布情况来看，由于不同地区 CRO 产业发展时长不同，产业地域分布差异明显。主要以欧美国家为主，合计占比超 80%。全球前 50 位的 CRO 企业大部分位于欧美发达国家。不过随着 CRO 巨头的全球扩张以及亚洲生物医药的迅速崛起，CRO 产业逐渐向亚洲转移。

3. CMO 行业集中度低，传统产能以欧美为主，逐渐向亚太地区转移。

与 CRO 行业不同，CMO 行业集中度仍然较低。全球主要 CMO 企业所占据的市场份额并不大，排名前 5 位企业市场份额总额约为 15%，行业集中度较小。

从地区来看，CMO 的传统客户——大型制药企业大多分布在欧美等发达地区，目前全球约 2/3 的产能仍分布在欧美地区。但全球规模靠前的 CMO 企业的业务体量增速较缓，发展渐入瓶颈。亚太地区由于更低的成本、更充沛的化学、生物人才资源为 CMO 的发展带来了肥沃的土壤。

4. 具有技术壁垒的制剂及原料药研发生产外包渗透率有待提高

从目前医药外包各领域的渗透率看，药理毒理评估、API 外包生产和临床阶段渗透率较高，分别为 54%、35%和 33%，而制剂开发（FDF dev.）和原料药开发（API dev.）的渗透率仅为 16%和 9%。

这主要是由于对于制剂开发（FDFdev.）和原料药开发（API dev.）业务，对于外包企业的技术创新和研究能力要求较高，仅有少量的拥有自主创新能力的 CMO 企业能够胜任。在未来，由于生物制药公司日益增长的外包需求，CMO 行业的渗透率也会逐步提升，CMO 行业的市场空间有望进一步拓展。

5. 生物制剂市场增长强劲，生物药外包服务成为热门

生物制剂包括单克隆抗体、疫苗、基因疗法和细胞疗法等，最近十多年，全球治疗性生物药的研发取得了迅猛进展，与传统小分子药物相比，生物药具有特异性高、毒副作用较低等特点。

2017 年全球生物药市场规模达 2402 亿美元，约占整体药物市场的 30%。随 PD-1 等新型治疗性抗体，以及 CAR-T 和基因治疗等新型生物治疗手法的出现，全球生物药研发不断升温，大型制药企业正在加大对生物药的研发力度，小型生物技术公司不断兴起，推动生物药服务外包规模增长。

2013—2017 年全球生物制剂外包市场规模从 2013 年的 52 亿美元增长至 2017 年的 87 亿美元，复合增长率 13.8%。预计未来 5 年，生物药外包服务市场将以 16.8%的年增速保持增长，到 2022 年达 189 亿美元。

四、小结

随着亚洲国家如中国、印度企业研发实力及企业综合管理能力的不断提升、创新的全球化发展，全球医药外包行业市场逐渐由欧美发达国家转移至中、印等发展中国家。CRO/CMO 龙头企业业务向上下游延伸，纵向一体化发展成为外包服务龙头的重要战略布局。

近年来，CRO 逐步由传统的纸质化的临床数据采集和数据管理模式转向电子化的临床数据采集和数据管理，不仅提高了药企对研发试验的审判效率，还增进其与 CRO 企业间的沟通与协作。FDA 局长 Gottlieb 曾在公开场合敦促 CRO 从手工流程中解脱，推动药物开发和监管纳入数字时代。

合同研究具有信息密集的特点，越来越多的 CRO 正在加大应用大数据技术方面的投资，提高自身数据管理能力，其中最具代表性的是临床试验数据的管理。

提升信息化水平可有效提高药物研发效率，缩短新药上市的流程。伴随大数据及物联网技术的快速发展，未来将有更多的 CRO 企业面临数字化转型。

GLP-1 类药物有望替代胰岛素成为 2 型糖尿病的一线治疗的最佳选择

2019 年 3 月，以“药物发现与技术创新”为主题的 Queenstown Molecular Biology Meetings 在上海举行。国家新药筛选中心主任王明伟研究员和新西兰奥克兰大学 Peter Shepherd 教授共同主持了学术盛典。加拿大多伦多大学 Daniel Drucker 教授做了主题为“GLP-1 受体激动剂治疗糖尿病和代谢病”的专场报告，引起巨大反响。

Drucker 教授是 GLP-1 研究领域的奠基人和杰出领袖之一。他在肠道激素 GLP-1 药物研究和治疗领域取得了开创性成就，使他成为第 74 届美国糖尿病协会科学年会（ADA，2014）班廷奖章（Banting Award）获得者。

早在 1987 年，Drucker 教授就观察到 GLP-1 在培养的胰岛素瘤细胞中促进了胰岛素释放，进而推测其“可能是胰岛素基因表达的生理调节者”，由此开始了他专注于肠道激素的研究生涯。二十余年来，他获得了 29 项美国专利，其科研成果引发了糖尿病治疗史上的革命，直接孕育和孵化了 GLP-1 受体激动剂及二肽基肽酶（DPP-4）两大类药物，这种丰富和直接的转化医学成果使全球不计其数的患者获益。

作为多伦多总医院内分泌医生，临床科学家，加拿大班廷-百斯特糖尿病研究中心（BBDC）前主任，Drucker 教授在报告中叙述了 GLP-1 的发现，生物学功能和药理学机理，GLP-1 药物开发从第一个上市的短效药物（艾塞那肽）到目前的长效 GLP-1 药物（度拉鲁肽），做了系统回顾，并展望了 GLP-1 药物开发的前景。

1921 年，多伦多大学生理系的班廷教授（Frederick Banting）和他的学生百斯特（Charles Best）发现了胰岛素及其治疗糖尿病的功效，是医学界的一个巨大革命。1923 年班廷因此获得诺贝尔奖。

在随后的近 100 年里，胰岛素一直是治疗糖尿病的一线药物。然而，GLP-1 的出现打破了胰岛素 100 年来的一线用药地位的局面。GLP-1 受体激动剂不仅具

有与胰岛素类似降糖功效，其益处来自其多效性作用，包括食欲控制、减肥和心血管获益作用(1)。这些益处，是胰岛素和其他口服降糖药所不具备的。

胰岛素治疗有发生低血糖的高风险，而 GLP-1 是以血糖依赖的形式降糖的，因此发生低血糖的风险极低。大多数 2 型糖尿病患者是肥胖患者，在胰岛素注射治疗中伴随的体重进一步增加，会加剧患者机体代谢紊乱以及糖尿病相关并发症（包括微血管和大血管并发症），而导致的死亡风险(2)。GLP-1 药物治疗具有的减肥功效对糖尿病患者非常有益。更为重要的是，其心血管获益作用为长期 GLP-1 治疗提供了卓越的临床依从性。

Drucker 教授还从市场角度分析了药物的开发前景。GLP-1 药物目前占了整个糖尿病治疗药物的 10% 的销售，而中国只占了 2-3%，有巨大的提升空间。Drucker 教授在期报告结语中乐观地指出：在不久的将来，GLP-1 类药物将取代胰岛素成为糖尿病治疗的主线药物。

GLP-1 作为一线用药进入美国糖尿病指南

2019 年，美国糖尿病协会(American Diabetes Association - ADA) (3) 和欧洲糖尿病协会(European Association for the Study of Diabetes, EASD) (4) 推出了新的医治标准指南。指南建议不将胰岛素作为 2 型糖尿病的一线治疗，并将 GLP-1 受体激动剂在大多数情况下作为糖尿病的首选注射疗法。其依据概括为如下三方面：

- 1) GLP-1 具有与胰岛素类似降糖功效，但低血糖风险非常低；
- 2) GLP-1 不仅没有胰岛素治疗伴随的增加体重的副作用，还有减肥功效；
- 3) GLP-1 具有心血管保护功能（表 1）。

	低血糖风险	患者体重	心血管获益	胰岛β细胞保护
胰岛素	高	增加	无	无
GLP-1类药物	几乎无	减少	有	有

表 1：胰岛素与 GLP-1 类药物降糖特点的比较

在确诊为动脉粥样硬化性心血管疾病的 2 型糖尿病患者中，使用 GLP-1 受体激动剂可具有“已证实的心血管疾病益处”。指南还建议，2 型糖尿病合并慢性肾病患者可用 GLP-1 受体激动剂。针对妊娠期糖尿病高血糖症患者，不建议二甲双胍和格列本脲作为一线药物，因为它们会穿过胎盘影响胎儿，需要考虑 GLP-1

受体激动剂等其他药物。

近年来胰岛素销售逐年下降，GLP-1 药物市场直线上升(见图 1)。随着 2019 年新指南的推出，这一趋势将更加明显。

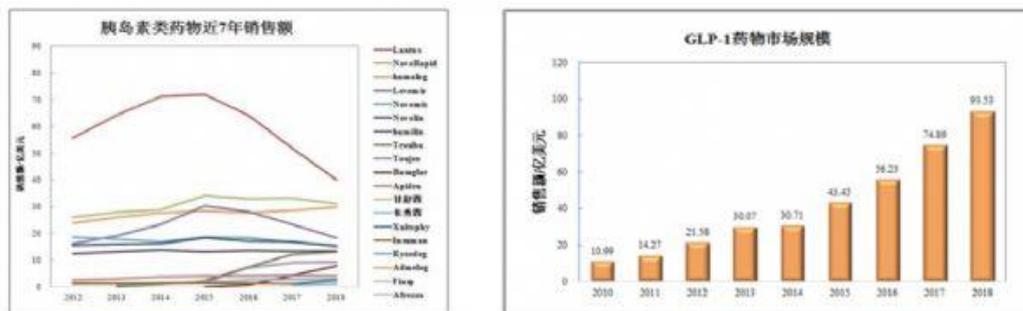


图 1. 胰岛素全球销售逐年下降，GLP-1 药物持续上升 (图片来自网络)

唯有人源性长效 GLP-1 能使心血管获益

糖尿病权威专家 John B. Buse 教授 2019 年 6 月在《代谢》杂志(5)发表了一篇论文，对 ADA-EASD 指南认定 GLP-1 作为糖尿病治疗一线用药做了深度的分析和评价。Buse 教授是 ADA 颁发的 2019 年临床糖尿病研究杰出成就奖的获得者。该奖项表彰在以患者为导向的临床研究中做出的卓越贡献，对糖尿病防治具有重大影响的临床科学家。

Buse 教授指出：2 型糖尿病是一种渐进性慢性疾病，治疗过程中需要考虑患者因素，包括患者的自我管理、合并症的发生和长期承担药物治疗费用的压力。

文章中回顾：在 2005 年美国 FDA 批准 GLP-1 受体激动剂（艾塞那肽）上市之前，胰岛素是糖尿病的唯一注射药物。此后，FDA 又批准了 5 种 GLP-1 受体激动剂：利西塞那肽、阿必鲁肽、杜拉鲁肽、利拉鲁肽和索玛鲁肽。

GLP-1 药物分为动物源性（艾塞那肽和利西塞那肽）和人源性（利拉鲁肽，索玛鲁肽，杜拉鲁肽和阿必鲁肽）两类。动物源性（艾塞那肽、利西塞那肽）是短效的，尽管艾塞那肽运用微球缓释技术做成了长效周制剂。人源是长效的，利拉鲁肽每日一次，阿必鲁肽、杜拉鲁肽和索玛鲁肽是每周注射一次。

对医生和患者来说，权衡每种选择的的风险和益处，以及指导选择一种药物时的考虑因素非常重要。糖尿病治疗的最大危害是低血糖的发生，GLP-1 受体激动剂的药物作用是血糖依赖性的，因此几乎不发生低血糖事件。GLP-1 受体激动剂治疗的另一个主要优点是它能够促进饱腹感，帮助患者再临床意义上减轻体重。而胰岛素治疗通常易导致体重增加。考虑到肥胖对血糖控制的负面影响，两者间

的这一点差异非常重要的。

当药物导致体重增加进一步需要强化糖尿病治疗时，会产生恶性循环。胰岛素引起的体重增加不仅发生在初始治疗，随着时间的推移，随着胰岛素剂量的增加而累积发生。GLP-1 受体激动剂的减肥作用对肥胖性糖尿病的治疗的意义重大。

心血管疾病是 2 型糖尿病患者最常见的并发症和疾病致死的主要原因。因此，通过控制高血糖和改善代谢综合征，以善终心血管疾病患者结局的药物的开发是当务之急。2 型糖尿病患者需要终身用药，因此具有心血管保护作用的 GLP-1 药物将有卓越的依从性(6)。GLP-1 药物的这些特征为 ADA-EASD 制定的“GLP-1 类药物替代胰岛素，作为 2 型糖尿病人大多数情况下的第一种注射疗法”的指南提供了理论依据。

Buse 教授还指出，GLP-1 的停药率通常高于基础胰岛素。为了尽量减少胃肠道症状的风险，患者应服用最低剂量的 GLP-1，并缓慢向上滴定。因此，高效低剂量的 GLP-1 药物将受患者的欢迎。

此外，应该考虑到 2 型糖尿病需要终身用药，药物的价格直接影响患者的生活质量。如果能够降低 GLP-1 药物制作成本和销售价格，将为 GLP-1 药物作为糖尿病治疗主线用药的正推广铺平道路。

人源性长效 GLP-1 受体激动剂将成主角

至今，获美国 FDA 和欧洲 EMEA 批准上市的（包括人源和动物源）共有 6 个品种（表 2）。

	药物名(英文商品名)	企业	注射频率	药物属性	分子量	临床剂量	FDA批准
1	艾塞那肽(Byetta) 艾塞那肽缓释剂 (Bydureon)	阿斯利康	每日 2 次 每周1次	动物源	3.37KD	10 μ g 2mg	2005/4/28 2012/1/27
2	利希塞那肽(Lyxumia)	赛诺菲	每日1次	动物源	4.8KD	20 μ g	2016/7/28
3	利拉鲁肽(Victoza)	诺和诺德	每日1次	人源	3.75KD	1.8mg	2010/1/25
4	阿必鲁肽(Tanzeum)	GSK	每周1次	人源	73KD	50mg	2014/4/7
5	杜拉鲁肽(Trilicity)	礼来	每周1次	人源	63KD	1.5mg	2014/9/18
6	索马鲁肽(Ozempic)	诺和诺德	每周1次	人源	4.1KD	1mg	2017/12/16

其中，艾塞那肽（2010 年 10 月 21 日）和艾塞那肽缓释制剂（三生制药获得中国销售代理权，2018 年 5 月 18 日），利拉鲁肽（2011 年 4 月 13 日）和度拉鲁肽（2019 年 6 月 16 日）获国家食品药品监督管理局批准在中国上市。

引人注目的是，具有自主知识产权的国产创新药贝那鲁肽（仁会生物，人源

短效，每天注射 3 次，2016 年 12 月 19 日）和聚乙二醇洛赛那肽（豪森制药，动物源长效，每周注射 1 次，2019 年 5 月 6 日）也相继上市。截止今日，在中国 CDE 登记注册处在临床研究阶段 GLP-1 受体激动剂药物约 20 个。GLP-1 药物的开发已经成为糖尿病领域的热点。

乍一看，GLP-1 类药物众多，形成一个貌似非常拥挤的领域。但是，稍作梳理可以发现，GLP-1 类药物主要可以从两个维度来区分：人源性或动物源性的；短效或长效的。人源性 GLP-1 药物展示了卓越的临床表现：除了降糖和副作用低，还有心血管获益的功效，并能显著降低 2 型糖尿病患者因心血管疾病导致的死亡风险。

动物源性（蜥蜴）的氨基酸序列只有人源 GLP-1 约 50%，除了注射部位的局部反应外还有机体的免疫反应外，众多的临床研究包括一项发表在新英格兰医学杂志（N Engl J Med. 2017 Sep 28;377(13):1228-1239）的约 1 万 5 千 2 性糖尿病受试患者大型国际多中心的研究表明，动物源性 GLP-1 受体激动剂（艾塞那肽）没有心血管获益作用。

显然，糖尿病药物不具有心血管获益功效将不被医生和患者采纳。

2018 年 GLP-1 药物市场数据显示，人源长效 GLP-1 利拉鲁肽和度拉鲁肽独占鳌头，占了整个 GLP-1 药物市场的 85% 的份额（表 3）。长效和短效制剂是相对而言的，每天一次的利拉鲁肽相对每天两次的艾塞那肽是长效，但相对于其后上市的周制剂则是短效了。周制剂的度拉鲁肽已对每日一次的利拉鲁肽形成了超越之势。

诚然，临床研究的数据总是引导着药物市场的走向。虽然具有长效周制剂的特征，但由于是动物源，艾塞那肽微球释放（2012 年）即使比杜拉鲁肽（2014）早先上市，其销售一直低迷持续下滑。

最新的临床研究数据显示，杜拉鲁肽和索玛鲁肽具有令人满意的的心血管获益功效(7,8)。基于这些数据，业界专家预测，在今后的 3-5 年里，长效制剂度拉鲁肽（2018 年销售 31.99 亿美金）和索玛鲁肽（2018 年销售 2.97 亿美金）将各自达到 50-100 亿销售的市场。因此，人源性长效 GLP-1 受体激动剂将引领糖尿病药物市场。

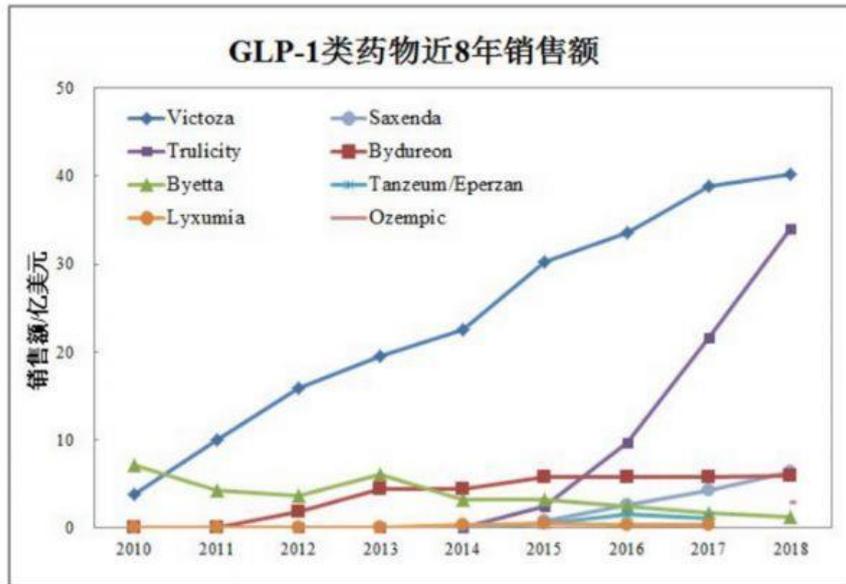


表 3 . 最近 8 年 GLP-1 受体激动剂药物的销售

来源: Armstrong, 2018 年糖尿病市场研究报告: GLP-1 受体激动剂一枝独秀

人源长效 GLP-1 药物的结构特征分析

根据 CDE 公开资料, 在中国上市的或在临床阶段的人源性长效 GLP-1 药物共有 4 个: 礼来的度拉鲁肽, 诺和诺德的索玛鲁肽, 银诺医药的苏帕鲁肽和鸿运华宁的 GMA102 (见下表)。度拉鲁肽注射液已经完成在中国的临床研究, 并在 2019 年 6 月 16 日经 CDE 批准在中国上市。

CDE登记号	药品名称	申办者	修饰技术	试验分期	试验状态	公示日期
CTR20131594	度拉鲁肽注射液	礼来公司	Fc融合蛋白	III期	已完成	11/19/2014
CTR20161003	索玛鲁肽注射液	诺和诺德	脂肪酸链	III期	进行中	8/2/2017
CTR20181959	苏帕鲁肽注射液	银诺医药	Fc融合蛋白	II期	进行中	11/26/2018
CTR20182416	单克隆抗体注射液	鸿运华宁	IgG融合蛋白	I期	进行中	12/17/2018

表 3. 在中国上市的或在临床阶段的人源长效 GLP-1 药物, 数据来自 CED 公开资料。

概括地讲, 这些人源长效 GLP-1 药物的共同特征是运用基因工程技术使 GLP-1 类似物与人的免疫球蛋白 IgG (Fc 片段) 或者人体白蛋白 (albumin) 融合或结合, 使其在体内避免快速被肾脏清除和代谢降解, 延长半衰期。

杜拉鲁肽为 GLP-1 与人 IgG4-Fc 连接的融合蛋白, 由将 GLP-1 类似物的 N-

末端与经过修饰的人 IgG4 重链 Fc 段,通过一个人工链接物(artificial linker)共价连接形成。该蛋白与天然人 GLP-1 有 90%同源性,分子量 63kDa。

苏帕鲁肽为 GLP-1 与人 IgG2-Fc 连接的融合蛋白,是将 GLP-1 类似物的 N-末端与人 IgG2 重链 Fc 段,通过免疫球蛋白的天然铰链区(hinge)共价连接形成。该蛋白与天然人 GLP-1 有 97%同源性,分子量 60kDa。

GMA102(单克隆抗体注射液)为 GLP-1 与人 IgG4 连接的融合蛋白,是由基因工程手段将 GLP-1 类似物的 N-末端,与整个人 IgG4 分子通过一个人工链接物(artificial linker)共价连接行程。该蛋白与天然人 GLP-1 有 97%同源性,分子量 157kDa。

索马鲁肽为 GLP-1 经修饰连接 18 碳脂肪二酸侧链其与人白蛋白结合形成大分子结合物。该分子是用基因工程手段将 GLP-1 类似物的序列位置 26 处的赖氨酸以其衍生物形式存在(用硬脂二酸酰化),通过一个间隔物和 C-18 脂肪二酸侧链进行酰化后与人白蛋白结合形成大分子结合物。该蛋白与天然人 GLP-1 有 94%同源性,分子量 70.6kDa。

这些人源长效 GLP-1 药物的共同特征是运用基因工程技术使 GLP-1 类似物与人的免疫球蛋白 IgG (Fc 片段)或者人体白蛋白(albumin)融合或结合,使其在体内避免快速被肾脏清除和代谢降解,延长半衰期。

运用 IgG-Fc 结构域与效应分子(如 GLP-1)融合以赋予药物体内稳定性,这类称为 Fc 融合蛋白的药物通常不含 IgG 轻链只含两条重链的 Fc 部分,旨在增强热应激稳定性(9)。杜拉鲁肽和苏帕鲁肽都遵循了这个设计原理。

GMA102 是 GLP-1 类似物与整个人 IgG4 分子通过一个人工链接物(artificial linker)共价连接而成的融合蛋白。保留 IgG 轻链的理由可以理解为 Fab 将融合蛋白带到靶向细胞,使融合蛋白的 GLP-1 结合 GLP-1 受体并激活受体后信号通路。事实上, GLP-1 本身具有很强的 GLP-1 受体亲和力,不需要任何辅助手段。保留轻链的 IgG 融合蛋白不仅会减弱融合蛋白的热稳定性,且由于分子量大,通常需要使用更高浓度的药物来达到预期的功效。

人类的 IgG 有四个亚型。Fc 可以结合血循环中的可溶性 Fc γ 受体,激活免疫细胞的效应器功能,旨在破坏病原体或杀伤细胞(如肿瘤细胞)(10)。IgG1 和 IgG3 与所有 Fc γ Rs 有较高的亲和力,因此人们通常选用 IgG1 或 IgG3 用作抗

炎症或抗肿瘤药。相比较，IgG4能以较低的亲和力结合Fc γ 受体。在所有的IgG亚类中，IgG2对Fc γ Rs的亲和力最低，因此IgG2具有更好的安全性(11)。

GLP-1经修饰通过脂肪二酸侧链与人白蛋白结合形成大分子结合物的索马鲁肽是一个智慧的设计。诺和诺德公司使用美国Emisphere制剂公司的独特技术(<http://www.emisphere.com/>)正在开发口服制剂索玛鲁肽。该药物是每日服用1次的GLP-1药物，目前正在进行三期临床试验。

注射制剂 vs 口服制剂：依从性及潜在风险

美国糖尿病学会近年都有一个糖尿病注射用药的专场讨论(injectable drug)。显而易见，通过注射途径递送的药物具有清晰的药代动力学反应特征，生物利用度高，drug-drug相互作用的负面风险最小化。

虽然注射技术已经达到无针、无痛注射，但人们与生俱来就有对注射的恐惧感。这是患者渴望口服制剂的主要原因。早在胰岛素发明的第二年，也就是1922年，Elliott P. Joslin博士就曾尝试应用口服胰岛素制剂治疗糖尿病。在这之后的近100年里，尝试口服胰岛素的努力均以不成功而告终。

药代动力学反应的缺失是口服胰岛素开发面临的一个主要挑战。事实上，2型糖尿病患者自身有分泌胰岛素的能力，但是缺乏对餐后血糖上升的即刻响应，即专业术语胰岛素分泌第一时相的缺失。即使当今人们能够克服“肠道壁垒”的难题，确保蛋白药不被降解、完整地透过肠壁进入血循环患者需要至少服用药物20分钟后才能达到有效血药浓度(12)。这意味着，机体对胰岛素在餐后的即刻需求是口服制剂无法达到的。另外，食物(或者其他药物)与口服胰岛素之间相互作用也使得口服胰岛素的治疗面临潜在风险。

虽然在“精心”设计的临床研究中，研究者可以让受试患者保持空腹并且不服用任何其他药物。但是在现实世界，2型糖尿病患者多数是老年人，多伴随其他代谢性疾病，包括高血压，高血脂，冠心病。这些患者常常是“一大把药物同时服用”。药物-药物相互作用(drug-drug interaction)，以及摄食对药物的潜在危害是不可忽略的风险。

有学者指出(10)，目前口服胰岛素研究的文献进展令人失望，所有提出的试验都是早期的可行性和概念验证试验，试验对象数量很少。尽管这些概念验证试验的结论毫无例外地表明口服胰岛素是可行的，但仔细观察设计和数据，可以发

现这些试验其实有改进的空间(13)。2017年诺和诺德宣布终止口服胰岛素3期临床研究，这说明真正距离实现临床使用口服胰岛素还有漫长的路要走。

与胰岛素相比，GLP-1具有独特的生物学功能，其降糖功效可根据患者血糖水平变化而变化。因此，与胰岛素相比较，即使通过口服，GLP-1的药代动力学反应的缺失不再是一个主要挑战。但是，由于2型糖尿病患者常常需要同时服用多种药物，口服GLP-1类药物类药物面临的主要挑战是摄食及药物-药物相互作用的潜在危害。口服多肽或重组蛋白药物的最终成功，需要大量的临床研究以及上市后真实世界患者的验证。另外，由于口服制剂的生物利用度非常低，通常需要注射制剂的10-100倍以上的药量。其制作成本和价格也是决定该药物能否获得美国保险业者和欧洲医疗保健系统采用的关键(13)。

小结：

随着GLP-1药物作为2型糖尿病一线药物进入ADA-EASD指南，GLP-1药物将有着极大的市场需求。长效人源GLP-1类药物具有胰岛素类似的降糖功效，不仅低血糖风险极低，其减肥及心血管获益功能还使得长期GLP-1治疗的患者获得更大程度的收益。

2型糖尿病患者需要终身药物治疗。医生需要考虑患者的自身因素，这些因素对疾病的治疗有重要影响。这些因素包括患者的自我管理、合并症的发生和长期承担药物治疗费用的压力。

总体而言，市场需要高质量、低成本、患者负担得起的、具有多效性作用以改善患者代谢综合征及生活质量的糖尿病药物，长效的人源GLP-1类药物将是今后主导糖尿病市场的主力军。

真实世界研究热中的冷思考：FDA鼓励纳入关注数据可信度

今年4月初，FDA批准辉瑞公司的Ibrance (palbociclib, 哌柏西利) 扩展适应症，用于男性乳腺癌患者的治疗。支持这项批准的数据，很多并非来自临床试验结果，而是电子病历和实际用药体验，即“真实世界证据”(real world evidence, RWE)，引起了业界对RWE的讨论热潮。热情之下，保持冷静的头脑尤为重要。在今天的这篇文章中，药明康德内容团队也将向各位读者朋友们介绍监管机构、行业与利益攸关方就这一话题的一些“冷思考”。

FDA: 鼓励将 RWD 纳入随机研究, 关注数据可信度

最近在 Duke-Margolis 健康政策中心召开的研讨会上, FDA 新药办公室主任 Peter Stein 博士展现了 FDA 对于 RWE 的积极态度。他表示, 随机临床试验与 RWE 并不是对立的。FDA 迫切希望行业就 RWE 提出建议, 将真实世界数据 (real world data, RWD) 纳入随机临床研究中。

由于监管机构首要关注数据的可信度和可靠性, 因此如果一个临床试验没有进行随机化处理, 就轻易对结果做出因果推断, FDA 会“感到非常担忧”。对于这一现象, Stein 博士建议, 医药行业在设计临床试验时, 应当纳入随机化和置盲的做法, 最大程度减少可能存在的潜在问题。

Stein 博士认为, 不能用非此即彼的简单方式去看待 RWE 和随机化临床试验的概念, 而应该视为一个连续谱系的组成部分。

专家视点: 随机化临床试验目标推动 RWD 数据源选择

在为期两天的研讨会上, 围绕主要研究目标建立契合的 RWD 要素, 成为讨论最多的主题。CDER 负责临床科学的副主任 Robert Temple 博士表示, 是否产生所关注的结果, 结果严重程度如何, 并不总是显而易见。即便是心脑血管病研究结果中的“硬终点”, 也会有很多诸如“疼痛”和“抑郁”这样“带有主观性”的终点。这就是设立终点裁决委员会的原因。不精确 (噪声) 可能会影响效果, 导致优效性研究中的有效研究失败, 或者非劣效性研究中的虚假成功。

Temple 博士认为, 所有这些都取决于数据体系。对于真实世界数据的来源, 注册登记 (registries) 可能比电子病历或保险索赔数据更好。Temple 博士表示, “对 RWE 意味着什么, 以及需要考虑的具体研究设计, 大家并不很清楚。医疗系统内随机临床试验产生的数据的细节可能会有很大差异。临床试验需要从主要目标开始, 接着找出哪些 RWD 数据源可以为临床试验结果提供信息。”

Stein 博士补充说, 在很多方面, 想要在随机临床试验中应用来自真实世界的的数据与证据, 还是一项不断进行和完善中的工作。目前, 可能已经有一些临床试验能够纳入来自真实世界的要素。将来, 一些临床试验可能还会成为某种意义上的“纯粹的真实世界研究”, 而“随机化”则会成为这些临床试验中相对更为传统的组成部分。Stein 博士希望, 将来能够形成这样一种环境, 使得大家能够挑选出有助于改进效率、成本的真实世界因素, 这样的环境甚至也有助于改进大家能够有选择性地取舍数据类型。但大家首先要做的, 是把重点放在试验目标上。

监管机构观点遭反对

强生公司首席医学官 Joanne Waldstreicher 博士认为，出于多种原因，包括缺乏经过验证的终点，以及担心监管机构如何看待相关的方法，寻求规避风险的公司一直不愿意将 RWD 数据元整合到研究中。Waldstreicher 博士表示，FDA 一直非常愿意讨论这些临床研究，在开始 RWE 研究之前，必须得到监管机构支持，这些都需要时间。而对于医药公司，如果回到传统的临床试验，即便能够承受高昂的资金成本，也难以承担需要付出的时间成本。

FDA 前任局长 Scott Gottlieb 博士曾表露过类似的观点。他指出，在 FDA 最终明确标准之前，设计 RWE 研究的公司将会冒风险。

Stein 博士表示，在 FDA 介入并接受新方法的使用方式之前，希望更好地参与和行业的讨论，了解相关领域的进展情况。譬如，CDER 下属的医学政策与计划审查委员会真实世界证据分委会，正积极研究公司提出的方案，了解这些方案如何能够符合监管要求。这些举措为公司与监管机构互动，了解 FDA 对临床试验设计的看法，提供了宝贵机会。

对真实世界的再思考

FDA 医疗政策办公室主任 Jacqueline Corrigan-Curay 博士在研讨会中指出，通过弥合临床研究和临床实践之间的界限，最终的临床试验设计可能会出现一些具有实用性（pragmatic）的因素。在她举的案例中，这些因素包括了更广泛的纳入标准、临床实践中提供的干预、以及患者随访等。她也提到，这些因素也可以帮助我们在临床医护过程中，捕捉到那些与患者与医疗提供方都相关的临床终点。

有趣的是，尽管 Corrigan-Curay 博士在研讨会开始时表示在本次研讨会上不使用“实用性”的提法，依旧有很多专家的报告中出现了实用性临床试验（pragmatic trial）的用词。

此外，与会的利益攸关方认为，在反映具体的临床实践描述方面，FDA 存在用词不当，需要重新考虑描述 RWD 与 RWE 的术语，并提出替代方案。布莱根妇女医院外科肿瘤学高级生物统计学主管 Steven Piantadosi 博士建议，使用“照护点”（point of care）研究的提法，来代替“真实世界”的提法。

在医疗保健决策中，RWD 与 RWE 所发挥的作用越来越大，受到监管机构、医疗保健行业、研发领域的广泛关注和积极参与。监管机构、行业与利益攸关方的互动与观点碰撞，值得关注。

T 药又一个首次+唯一获批 肺癌和膀胱癌是其适应症重点开发领域

Hoffmann-La Roche Limited (Roche Canada) 14 日宣布，加拿大卫生部批准罗氏 PD-L1 单抗药物 Tecentriq (atezolizumab, 简称 T 药) 与卡铂和依托泊苷 (化疗) 联合应用于成人晚期小细胞肺癌 (ES-SCLC) 的一线治疗。Tecentriq 是加拿大第一个也是唯一一个被批准用于一线小细胞肺癌治疗的癌症免疫治疗药物。

在 2018 年 12 月 5 日，美国 FDA 接受了 Tecentriq (以下简称“T 药”) 与卡铂和依托泊苷 (化疗) 联合作为广泛期小细胞肺癌 (ES-SCLC) 成人患者一线治疗的补充生物制剂许可申请 (sBLA)，并授予优先审评资格。于 2019 年 3 月 19 日批准了这一治疗组合在 ES-SCLC 的一线治疗，使 T 药成为二十年来 FDA 批准的第一个用于 ES-SCLC 患者的新的早期治疗方法，终结了 SCLC 的 20 年药荒。

肺癌是加拿大最常见的癌症，平均每天有 78 名加拿大人被诊断出肺癌。它也是癌症致死的主要原因。SCLC 是肺癌中最具侵袭性的一种，其特征是肿瘤快速生长和早期转移，约占加拿大所有肺癌病例的 15%，相当于每年新增 4300 名患者。在所有新的 SCLC 病例中，三分之二被诊断为扩张期。

另外，由于在肺癌 (分为 NSCLC 和 SCLC) 中非小细胞肺癌 (NSCLC) 约占所有肺癌比例为 85%，小细胞肺癌 (SCLC) 占 15%，众多药企更偏爱占有较大市场的 NSCLC 药物的开发。而 SCLC 患者很长一段时间一直以化疗为首选治疗方案，几个月内就会经历复发，之后便是一发不可收拾。从历史上看，ES-SCLC 患者的预后极其不乐观，5 年生存率仅约为 3%。

“由于大多数患者在晚期才被诊断出肺癌，因此小细胞肺癌的需求还没有得到满足。”加拿大肺癌执行董事 Shem Singh 表示：“我们迫切需要新的治疗方案，Tecentriq 的批准为加拿大小细胞肺癌患者提供了一种新的工具，让他们能够控制这种疾病，得到更多的生存时间。

此次批准是基于一项名为 IMpower133 的 III 期临床研究结果，403 名 ES-SCLC 患者参与了这项多中心、随机双盲、含安慰剂对照的研究。结果显示，与单纯化疗相比，Tecentriq 联合卡铂和依托泊苷一线治疗 ES-SCLC 能延长患者

的寿命，达到了试验的共同主要终点。在意向治疗患者群中，显着提高患者的总生存期（OS 为 12.3 个月，对照组为 10.3 个月；HR=0.70，95% CI：0.54-0.91；p=0.0069）。Tecentriq 加化疗的组合疗法同时显着减少患者疾病进展和死亡的风险。患者无进展生存期（PFS）为 5.2 个月，对照组为 4.3 个月（HR=0.77；95% CI：0.62-0.96；p=0.017）。目前，IMpower133 方案已被列入 2019 年 NCCN 肿瘤临床实践指南中，作为早期未治疗的 ES-SCLC 的首选治疗方案。

重点开发肺癌和膀胱癌

肺癌是罗氏关注和投资的一个主要领域，他们致力于开发新的方法、药物和测试，以帮助患者。目前，罗氏有 12 项临床 III 期肺癌研究，评估 Tecentriq 作为单一疗法或与其他药物联合使用的疗效。

Tecentriq 的获批之路：

2016 年 5 月，Tecentriq 获 FDA 加速批准用于既往接受化疗的患有局部晚期或转移性尿路上皮癌（mUC）成人患者的二线治疗，适用于以含铂类化疗药物治疗期间或治疗后疾病进展或术前/术后接受铂类药物化疗 12 个月内疾病恶化的局部晚期或转移性尿路上皮癌（mUC）患者。成为全球第一个上市的 PD-L1 药物。

2016 年 10 月，美国 FDA 批准 Tecentriq 用于治疗铂类化疗后疾病进展或接受 EGFR 或 ALK 靶向药物治疗后疾病进展的 NSCLC（非小细胞肺癌）的二线治疗。

2017 年 4 月，美国 FDA 加速批准 Tecentriq 作为无法采用顺铂化疗的晚期或转移性尿路上皮癌（mUC）患者的一线疗法。

2018 年 12 月，美国 FDA 批准 Tecentriq 联合 Avastin（贝伐单抗）、紫杉醇和卡铂（化疗）（T 药三联方案），用于无 EGFR 或 ALK 突变的转移性非鳞状 NSCLC 的一线治疗。

2019 年 03 月 8 日，T 药三联方案获欧盟委员会（EC）批准用于转移性非鳞状 NSCLC 成人患者的一线治疗。对于携带 EGFR 突变或 ALK 阳性的 NSCLC 患者，Tecentriq 联合 Avastin 及化疗（紫杉醇+卡铂）方案仅适用于患者在接受合适的靶向疗法治疗失败之后。

2019 年 3 月 9 日，FDA 加速批准 Tecentriq 联合 Abraxane（白蛋白紫杉醇）一线治疗 PD-L1 阳性的不可手术切除的局部晚期或转移性三阴性乳腺癌（TNBC）成年患者。这款组合疗法是第一款用于治疗乳腺癌的癌症免疫疗法。

另外，目前罗氏也正在开展 4 项临床 III 期膀胱癌研究，评估 Tecentriq 单独使用以及与其他药物联合使用治疗早期和晚期膀胱癌。

就在本月 5 日（2019 年 8 月 5 日），罗氏宣布 PD-L1 单抗 Tecentriq（atezolizumab）在一线治疗晚期膀胱癌患者的 III 期研究中取得积极结果。这项代号为 IMvigor130 的研究达到了研究者评估的无进展生存期（PFS）的共同主要终点。Tecentriq 加铂类化疗的组合疗法与单纯化疗相比，显著降低了先前未经治疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌（mUC）的疾病恶化或死亡（PFS）的风险。在中期分析中观察到积极的总体生存（OS）结果。IMvigor130 是目前首个在先前未经治疗的晚期膀胱癌中显示出积极结果的免疫治疗组合疗法 III 期临床研究。

结语

2019 年 2 月，罗氏在中国递交 Tecentriq（atezolizumab）上市申请并已获得国家药监局药审中心（CDE）受理。我们期待 Tecentriq 在中国的上市，并能应用于更广阔的适应症，为更多的癌症患者带来治疗的机会。

国内动态

我国生物医药产业发展领先城市政策导向

通过梳理我国生物医药产业发展领先城市出台的相关生物医药产业促进政策，本文主要研究其政策导向和策略，从政策层面总结先进城市促进产业发展的领先经验，对其他地区制定产业政策具有一定借鉴意义。

一、国内重点城市生物医药产业发展促进政策对比研究

火石创造整理了包括杭州、深圳、广州、北京、上海、武汉、成都、苏州、南京、西安、石家庄等 10 个城市的生物医药产业相关政策，总结得出，这 10 个城市主要从以下六个政策方向扶持产业发展，但在扶持力度上存在一定差异。

（一）鼓励药品研发创新

1. 对进入临床试验阶段的新药研发项目给予资金支持

相比而言，成都资金扶持力度较大，对获得 I、II、III 期临床试验的新药项目分别给予最高 100 万、200 万、300 万元资金支持；杭州对企业新药研发进

入临床 II、III 期的研究项目，分别给予 100 万、200 万元奖励。

2. 对获得国家新药注册证书并在本地产业化的项目给予资金扶持

相比而言，武汉扶持力度较大，对一类新药上市给予 2000 万元资金鼓励；杭州对一类新药上市给予 1000 万元资金补助。

（二）鼓励医疗器械研发创新

对获批二、三类医疗器械给予研发投入百分比补贴。相比而言，深圳补贴力度较大，给予企业研发投入 40% 的补助，三类医疗器械最高不超过 500 万元补贴；杭州对三类医疗器械获批并在本地产业化的项目给予 80 万元奖励。

（三）鼓励重点专业平台建设

1. 针对重要公共服务平台建设给予资金补贴

对药物非临床安全性评价机构（GLP）、药物（含医疗器械）临床试验机构（GCP）、有特殊专业要求的临床研究医院、生物医药产业中试平台、数据中心等重要公共服务平台建设给予资金补贴。相比而言，杭州扶持力度较大，给予每个平台建设总投资的 30%、最高不超过 1000 万元的资助。

2. 鼓励科研平台引进、建设

深圳每年安排 2000 万元用于创新平台规划建设、孵化器培育等工作；上海对公共技术创新服务平台，给予不超过新增投资 30% 的资金支持。

（四）鼓励企业开展仿制药质量和疗效一致性评价

对通过一致性评价的企业按照项目投资百分比给予资金扶持。相比而言，深圳扶持力度较大，对于全国前三家通过一致性评价的药品，按照项目总投资的 50% 给予事后资助，最高不超过 500 万元；杭州对通过一致性评价的药品（不同规格视为一个品种），每个品种给予 100 万元的一次性奖励。

（五）鼓励重大项目引入

对引入产业特别重大项目给予资金扶持。杭州按“一事一议”方式给予政策扶持；上海对落户在本市投资总额 5000 万元及以上且对产业发展具有重要带动效应的生物医药产业化项目，给予不超过项目实际投资 10% 的资金支持。

（六）鼓励人才引入

苏州对引入行业领军人才给予 100~400 万元项目资助和 100~250 万元安家补贴；编制产业紧缺急需人才目录，完善新药创新创业团队招引和培育的激励机

制，为创新创业人员提供良好的创业环境。

二、重点园区生物医药产业发展促进政策对比研究

火石创造梳理了国内生物医药产业发展成效明显的十个园区（包括杭州高新区、北京中关村示范区、上海张江、武汉东湖高新区、成都高新区、苏州工业园区、南京江北新区、西安高新区、石家庄高新区、深圳大鹏新区、广州开发区）出台的生物医药产业政策，总结得出，重点发展生物医药产业的园区主要从以下 14 个方面扶持产业发展。

1. 鼓励招商引资

对产业重点发展领域，引入世界 500 强、国内行业百强、上市公司等重点企业，给予项目投资的 4%~30% 的补贴，或者一事一议的政策。相比而言，石家庄高新区对重大项目的补贴比例较高，对重大项目给予投资额 20%~30% 的补贴比例，深圳大鹏新区的补贴范围最全面，对研发生产和销售型企业给予不同力度比例，补贴方式包括房租补助和资金扶持。

2. 培育重点企业

鼓励高成长和优质企业培育，对规上企业、上市公司、独角兽等给予补贴。相比而言，武汉东湖高新区扶持力度较大，对销售过亿元的重磅产品给予 100~300 万元补贴，深圳大鹏新区重点鼓励企业上市。

3. 鼓励产品研发创新

鼓励企业研发创新，对重磅、优势品种的培育，以及新品种的开发给予补贴，对药品和医疗器械重大创新在临床阶段、产品获批及产业化分别给予一定的财政补贴，鼓励研发创新是各地产业扶持政策的核心。相比而言，成都高新区政策扶持面较广，政策力度较大。

4. 鼓励服务平台建设

鼓励公共技术服务平台建设和为区内企业提供服务。成都高新区以发放创新券的方式，武汉东湖高新区以平台建设投资额、服务金额补贴的方式鼓励产业服务平台建设。

5. 鼓励药品持有人制度落地

鼓励推动药品上市许可持有人制度，对申报药品上市许可持有人资格的企业和获得授权委托的企业给与一定比例的补贴。

6. 鼓励产品产业化落地

对企业获得美国 FDA、欧洲 EMEA、世界卫生组织等国际药品生产规范(cGMP)认证的企业给予 100~500 万元的补贴, 相比而言, 武汉东湖高新区的扶持力度较大。

7. 鼓励产业特色培育

各高新区结合本地产业发展重点, 鼓励地区特色产业发展。如成都高新区支持电子信息领域与健康医疗产业融合以及健康新经济领域, 武汉东湖高新区支持智慧大健康领域。

8. 鼓励成果转化

鼓励校企合作和国际合作, 支持创新成果转移转化, 完善创新链。成都高新区对成果转化给予合同额 10%补贴, 对成果转化平台建设给予交易额 1%的运营奖励。

9. 鼓励金融服务创新

鼓励社会资本引入, 引导创投机构和产业投资基金投资生物项目, 对企业购买生物医药保险险种给予 50%~70%的补贴。

10. 鼓励绿色发展和技术改造

鼓励企业绿色发展和技术改造, 对企业通过安全生产标准、技术改造项目给予 10~100 万补贴。

11. 鼓励举办和参加行业论坛、会议活动

鼓励企业举办和参加行业论坛, 对企业主办高端会议活动, 给予活动经费 30%~70%的补贴。

12. 鼓励成立社会组织

鼓励行业协会、产业联盟等组织机构建设, 营造浓厚产业氛围, 对行业协会给予 20~50 万补贴。

13. 鼓励提升产业服务能力

鼓励提升区内产业研发、临床、物流、中介服务能力, 对区内 CRO 企业为区内企业服务, 给予 10%的补贴; 对省内重点医院设立临床试验业务窗口, 给予 10%补贴。

14. 鼓励创新孵化服务

鼓励创新孵化服务，对入驻加速器和孵化器的企业给予每月 10~20 元/平方米的租金补贴。

三、小结

综合来看，重点城市和重点园区在生物医药产业促进政策的制定方向上存在较大的一致性，基本都会从平台建设、招商引智、研发支持、产业化落地和品牌建设等方向制定政策；但在扶持力度上各不相同。

通过对比研究，总结来看，地方出台生物医药产业促进政策可以从五个层面考虑：一是顶层谋划，因地制宜；二是促进创新，加快转化；三是资金保障，加速发展；四是改革突破，试点先行；五是主动作为，加紧宣传。

我国医药外包行业发展现状分析

随全球医药外包转移及国内外包需求释放，我国医药外包未来成长空间较大，行业呈现“一超多强、两极分化”格局，CMO 成长迅速且以化学药为主，国内具备国际资质认证的 CRO 企业是国内外药企进行药品全球化布局的首要选择。

一、我国医药外包行业发展历程

我国外包服务行业与全球有着相似的发展轨迹，受政策环境与行业环境发展影响，也经历了萌芽、发展、成熟、整合等阶段。

二、国内医药外包行业发展现状

国内 CMO 主要受国际业务带动，随 MAH 实施、小型创新企业发展及生物药兴起，国内企业外包生产服务规模不断扩大。2001 年中国正式成为世贸组织成员，对药品知识产权的保护吸引了辉瑞、赛诺菲、礼来等一批国际制剂企业的进驻。由此带动中国 CMO 市场的兴起。

近年来，随着国家鼓励创新政策及 MAH 制度的实施，小型创新企业发展，我国 CMO 的下游客户逐渐扩大至本土企业。但由于我国创新自主研发终端市场仍未放开，国内企业业务发展仍较为缓慢。不过，近年来随我国生物药的不断突破，生物药产业化进程加快，由于生物药生产制造的复杂性，国内相关生物药 CMO 服务蓬勃兴起。

1. 我国医药研发成本较发达国家具有非常大的竞争优势

与欧美等发达国家相比，我国医药外包行业相对起步较晚，20 多年前才由

跨国药企在中国播下医药外包产业的种子。但我国拥有庞大的患者和丰富的疾病谱，在临床试验方面拥有得天独厚的资源。

同时我国医药研发成本较发达国家具有非常大的竞争优势，中国临床前试验费用、临床试验费用及生产成本费用仅为发达国家的 30%-60%。伴随着国内医药外包企业研发水平及内部管理水平的提高，我国正逐渐成为国际药企研发转移的首选地。此外随我国药品监管环境的净化，仿制药一致性评价推进，创新药研发加速，MAH 制度加速医药行业市场分工，国内企业医药外包需求不断提升，推动我国医药外包行业市场规模不断扩大。

2. 我国医药外包行业销售额保持增长

据统计，2012—2016 年，我国 CRO 行业销售额由 188 亿元上升至 465 亿元，年复合增长率达到 25.41%。预计未来五年国内 CRO 行业仍将在现有基础上继续保持高速增长态势，2021 年销售额将达 1,165 亿元，复合增长率为 20.32%。

2012—2016 年我国 CMO 行业则由 138 亿元扩大至 270 亿元，年复合增长率达 16.02%。预计 2021 年将上升至 626 亿元，年复合增长率 18.14%。

3. 国内医药外包企业数量

火石创造数据库显示，截至 2018 年 12 月底，我国共有 1520 家从事医药外包行业（CRO/CMO）的公司。2005—2015 年是医药外包行业发展的高峰时期，主要受益于 GCP、GLP 等行业政策发布，以及药品市场快速扩容的影响，每年新成立企业数量均在 70 个以上，随着行业监管政策趋紧，行业整体进入调整期，近两年新成立企业数量放缓。

2005 年后，医药外包企业数目开始高速增长。除新成立的 CRO/CMO 公司外，还有大量的制药企业开始拓展自身业务，结合自身的经验及优势，成为“外包+制药”双轮齐驱的新型制药企业。

特别是生物制剂类的研发制药公司，截至 2018 年 12 月底，据不完全统计已有 47 家抗药或基因治疗类制药企业提供 CRO/CMO 服务。这些企业凭借自身在高技术壁垒行业的丰富经验，将满足公司自身需求外的人力物力转向业内其它中小初创型公司，在充分缓解了自身因前期固定设备的巨大投入而产生的经济压力的同时，也促进了医药行业及医药外包行业的发展。

4. 国内医药外包行业呈现“一超多强、两极分化”格局

据悉，2018 年药明康德营收为 96.14 亿元，位列国内医药外包企业榜首。药明康德 2015 年私有化后在国内分拆上市，负责生物药 CRO/C(D)MO 业务的药物生物、负责小分子 CMO 业务的合全药业分别在港股、新三板上市，以及负责临床前和临床 CRO 的药明康德则在 A+H 股两地上市，其业务范围涵盖新药研发从发现到临床前研究到临床研究到生产整个生命周期，覆盖小分子药物及大分子药物两大领域，其业绩远超国内其他外包企业，在国内占据绝对主导地位。

除药明康德外，专注于新药发现的睿智化学、主营临床业务的泰格医药，专注于临床前研究的昭衍新药，专注于生物药服务的金斯瑞及专注于分子砌块服务的药石科技在国内外市场中也享有较高声誉，在各自的细分领域独具优势。

据统计，我国医药外包企业上千家，营收 500 万元以下的企业占 65%，这些企业主要承接一些技术需求较低，门槛不高的服务内容，同质化竞争激烈，我国医药外包行业整体呈现“一超多强，两极分化”的行业格局。

5. 国内 CMO 成长迅速，以化学药为主，生物药 CMO 逐步兴起

中国进入 CMO 行业较晚，相较于全球 CMO 巨头，中国从事 CMO 的企业规模相对较小，但中国因在基础设施、成本结构、技术人才、专利保护方面的竞争优势逐渐成为跨国公司选择生产外包的主要国家之一，根据 Bussiness insight 的数据显示，2017 年我国 CMO 市场占全球的比例超 8%，预计到 2020 年这一比例将提高到 9.7%。

目前国内 CMO 企业主要以化学药 CMO 企业为主，以博腾股份、九洲药业、凯莱英和合全药业为代表的企业已具备较大的生产规模和竞争优势。我国生物药 CMO 行业目前仍处于起步阶段，以药明生物为代表的企业正积极布局生物药 CMO，未来得益于中国药品上市许可人制度 (MAH)、数量庞大的生物技术人才以及蓬勃发展的生物药研发创业企业，中国生物药 CMO 具有巨大的增长潜力。

6. 国内医药外包企业通过收购合并进行资本和业务扩张

不论是以国际巨头 CRO 公司的发展路径为例，还是行业发展的必然趋势，行业的重组兼并都为国内医药外包行业的快速发展奠定了坚实的基础。国内行业龙头企业利用资本优势大肆扩张业务范围及服务规模，逐渐实现全方位的一站式服务布局并将业务拓宽至到国际市场范围内。

7. 国内具备国际资质认证的 CRO 企业是国内外药企进行药品全球化布局的

首要选择

药品市场全球化能够实现药物研发技术、药物价格的全球融通，同时促进药品市场内部的良性竞争。无论是对于想要国际化的内资药企还是想要拓宽国际市场的海外巨头，具备国际资质认证的医药外包企业都将是这些药企的首要选择。

药物临床前研究作为医药研发、生产中的重要一环，各国都有严格的准入和数据认可标准。美国 FDA 对于 GLP 检查、欧洲经济合作与发展组织 OECD 对 GLP 的认证（检查）有着极为严格的质量要求，在通过相应检查的同时，企业还将出具相应的研究报告才能顺利被美国 FDA 和 OECD 相关成员国认可。

因此具备国际 GLP 资质认证的临床前 CRO 企业出具的研究数据可以由客户选择进行多地申报，从而获得更多的客户青睐。据不完全统计，目前国内康龙化成、益诺思、昭衍新药及华西海圻通过了 FDA GLP 认证检查。

三、小结

随全球医药外包转移及国内外包需求释放，我国医药外包未来成长空间较大，行业呈现“一超多强、两极分化”格局，CMO 成长迅速且以化学药为主，国内具备国际资质认证的 CRO 企业是国内外药企进行药品全球化布局的首要选择。

为了加快药物在全球的上市及应用，药企可以选择同期在全球多个国家开展国际多中心临床试验，同步获得各国人群的治疗数据。因此，在进行临床 CRO 选择时，具有开展国际多中心临床试验能力的临床 CRO 将迎来更为广阔的前景。

两款商业化 CAR-T 药物全入局 国内市场竞争硝烟再起

嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞疗法作为“活”的药物，是一种极为个性化的治疗，从患者的供血中分离 T 细胞，运用基因工程技术在体外给 T 细胞加入一个嵌合抗原受体基因，使其可以特异性识别和杀伤癌细胞，在体外扩增后再次注入患者体内，达到清除癌细胞的效果。

针对血液肿瘤，CAR-T 现有临床数据展示了持久的高完全缓解率，作为复发难治性患者的末线治疗手段，CAR-T 无疑成为了一道曙光。全球首例接受 CAR-T 疗法的白血病患者至今已实现 9 年的无癌生存

8 月 12 日，国家药监局药品审评中心 (CDE) 官网显示，全球首款 CAR-T 细胞疗法 CTL019 (商品名：Kymriah) 的临床试验申请已获承办受理，受理号：

JXSL1900067。

Kymriah 在中国的产业化早有苗头。2018 年 9 月，西比曼生物科技集团 (Cellular Biomedicine Group Inc.) 与诺华达成战略许可和合作协议，负责在中国生产和供应 CAR-T 细胞治疗药物 Kymriah[®] (tisagenlecleucel)。诺华公司将成为营销许可的独家持有人。

另一款商业化产品 Yescarta 更早开启了在中国的产业化之路。早在 2017 年 4 月，复星医药和美国 Kite Pharma 携手共建合营公司复星凯特。代号 FKC876(益基利仑赛(拟定))的细胞治疗产品用于治疗复发难治性大 B 细胞淋巴瘤已获批临床，有可能成为第一个在中国实现转化落地获批的细胞治疗产品。

截至目前，两款商业化 CAR-T 产品 Kymriah 和 Yescarta 已获全球多个国家的监管部门批准。

获批之路

1、美国

2017 年 8 月，美国 FDA 批准 Kymriah 上市，用于 25 岁以下复发难治性 B 淋巴细胞急性白血病 (B-ALL) 患者。这是一个历史性的里程碑事件。紧接着的 10 月，FDA 批准了另外一种 CAR-T 产品 — Yescarta(吉利德/Kite Pharma)，用于治疗复发难治性大 B 细胞淋巴瘤的成年患者。

2018 年 5 月，FDA 又批准了全球首款 CAR-T 疗法 Kymriah 的第二个适应症 — 复发难治性大 B 细胞淋巴瘤。

2、欧盟

2018 年 8 月，欧盟委员会 (EMA) 同日批准了 Kymriah 和 Yescarta。

3、加拿大

2018 年 9 月，加拿大卫生部批准了该国首个 CAR-T 疗法 Kymriah，用于治疗 3 至 25 岁的复发或难治性 B-ALL 儿科和年轻成人患者，以及复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤的成人患者。

4、日本

2019 年 3 月，日本厚生劳动省 (MHLW) 正式批准了 Kymriah 用于两种适应症。日本成为第一个批准 CAR-T 疗法的亚洲国家。毫无疑问，高昂定价是这些创新疗法体现变革性和可及性的重要方面。在美国，Kymriah 针对 B-ALL 和大 B 细胞淋

巴瘤定价分别为 47.5 万美元和 37.3 万美元，Yescarta 定价 37.3 万美元。

定价及医保方面

1、美国

2019 年 2 月 15 日，美国医疗保险和医疗补助服务中心(CMS)正式发布拟议决定备忘录：批准 CAR-T 细胞治疗正式纳入医保！8 月，CMS 宣布不仅支付 CAR-T 细胞疗法的费用，还支付所有相关服务费用，包括药物管理、细胞的收集和处理、细胞的回输、以及门诊或者住院的治疗费用。当这些疗法在 FDA 风险评估和缓解策略(REMS)登记的医疗机构中提供，并且适应症也是 FDA 批准的情况下，医疗保险将会覆盖。此外，联邦医疗保险将涵盖 FDA 批准的用于说明书以外的适应症的治疗，但这些治疗方法是由 CMS 批准的指南推荐的。

2、欧盟

早在 EMA 批准上市后不到十天(2018 年 9 月 5 日)，英国国民健康服务体系(NHS)已经与诺华就 Kymriah 达成保险覆盖协议，这也标志着欧洲国家首次同意为 CAR-T 疗法提供资金。2 个月后(2018 年 11 月 16 日)，英国药品成本效益监管机构国家卫生与临床优化研究所(NICE)决定推荐 Kymriah 用于患有复发或难治性 B-ALL 的年轻患者，这部分患者通过癌症药物基金会(CDF)向诺华申请获得 Kymriah 进行治疗。

2018 年 12 月 7 日，NICE 发布最终草案指南，向 CDF 推荐了 Yescarta。2019 年 2 月 1 日，NICE 发布公告称，复发或难治性 DLBCL 的成年患者可以通过 CDF 获得 Kymriah。

2 月中旬，苏格兰药品联合会(SMC)批准 Kymriah 纳入苏格兰 NHS，以用于 25 岁以下患有复发或难治性 B-ALL 患者，称保密折扣使其“可以接受使用苏格兰 NHS 的有限资源”。

3、加拿大

2019 年 1 月，加拿大卫生药品和技术机构(CADTH)召集的一个专家小组报告称，如果制造商降价，Kymriah 应该被公开覆盖，并可能会使加拿大卫生保健系统在三年内花费超过 4 亿美元。

4、日本据 NHK5 月 15 日报道，日本中央社会保险医疗协议会，批准将 CAR-T 细胞治疗产品 Kymriah，于 5 月 22 日起纳入医保，定价约 3350 万日元(约合人

民币 210 万元)，据日本厚生劳动省称，此为当前日本纳入医保中的价格最高的药品。纳入医保后，按照日本公共医疗保险的“高额疗养费制度”来计算，使用 Kymriah 的大部分费用将由日本的公共保险承担，患者最低只需负担 41 万日元（人民币 2.57 万元）的药费。且只要是持有合法签证，加入日本医保并按期缴纳费用的外国人也适用。

在中国，目前已有超过 20 家企业的 CAR-T 研究性新药(IND)申请获得受理，南京传奇、复星凯特、药明巨诺、恒润达生、银河生物、科济生物共获得 10 张 CAR-T 临床批件，其中恒润达生和科济生物分别斩获 3 张。除了科济生物用于治疗晚期肝癌的靶向磷脂酰肌醇蛋白糖-3 (GPC3) CAR-T 外，其余均针对非实体瘤，包括淋巴瘤、白血病和多发性骨髓瘤。

国内 CAR-T 产业化之路并不平坦，无论是商业化产品已经出现的制造问题，还是潜在几百万人民币的“天价”，都将成为其中绕不开的障碍。

为了加快产品开发，合同研发及生产相关服务(CDMO)公司成为了 CAR-T 等基因和细胞治疗领域一股不可忽视的力量，并正发挥着越来越重要的作用。国外的 CDMO 起步较早，近几年国内的 CDMO 产业也迅速发展，其中吉凯基因的 CDMO 平台是国内少有的兼有质粒载体、病毒载体和免疫细胞三者 CDMO 全流程一站式服务平台。

吉凯基因在病毒载体制备和肿瘤生物学研究的技术服务有十余年的经验，同时在 2014 年就布局 CAR-T 领域，2015 年后开展了 30 余例临床研究，因而对以 CAR-T 为代表的细胞及基因治疗领域有很深刻的理解，在进行 CDMO 服务的时候一直秉承“以终为始”的理念，基于自己多年的经验和深刻的理解，基于客户需求提供最适宜的解决方案。

吉凯基因已建成 2 个 GMP 车间，分别按照 B+A 和 C+A 来设计，以满足不同客户的不同产品的要求，总共拥有 2 条质粒载体生产线，4 条病毒载体生产线和 2 条免疫细胞生产线，加上 QC 实验室等共约 3000 平米。

在病毒载体方面，是吉凯最有优势的部分。在上游阶段吉凯既有基于细胞工厂的贴壁细胞生产工艺，又有基于生物反应器的悬浮细胞无血清生产工艺，在下游纯化和制剂方面也积累了丰富的经验，形成的工艺回收率高、感染效果好，稳定性好。目前可以提供慢病毒、腺相关病毒(AAV)的工艺开发和 GMP 生产服务，

满足客户要进行的研究者发起的临床研究和 IND 的需求。

结语

通用型 CAR-T、非病毒载体 CAR-T 等下一代疗法已经进入眼帘，有可能引领 CAR-T 由小众变为基础癌症疗法。而在此之前还需要更多的临床案例和真实世界的证据，随着更多 CAR-T 疗法进入临床，国内 CAR-T 应用的市场潜力有望得到清晰展示。

质谱仪行业市场分析：我国进口依赖程度高

质谱仪在物质定性、灵敏度及分析速度方面存在突出的技术优势

质谱技术具有高灵敏度、高分辨率、分析速度快等优势，涉及精密电子、精密机械、高真空、软件工程、自动化控制等技术以及电子离子光学、物理化学等学科，在医疗健康、食品安全、环境监测、工业分析、国家安全等领域具有不可替代的作用和举足轻重的地位。

伴随我国各行业检测需求提升，近年来科学分析仪器开始向物理、化学、生物、电子、光学等技术综合应用的高技术领域发展，电化学技术、色谱技术、光谱技术及质谱技术等技术受关注度不断提升，且技术得到进一步发展。除质谱仪外，电化学分析仪、色谱仪、光谱仪等在各检测领域也有不同程度的应用。

综上所述，以电化学技术、色谱技术、光谱技术及质谱技术等为技术依托的分析仪器均存在一定技术优缺点，质谱仪虽然价格高昂、维护成本较高，但在物质定性、灵敏度及分析速度方面存在突出的技术优势。

全球质谱仪市场发展概况

21 世纪以来，世界各国纷纷制订计划并加大扶持力度，力图占据质谱分析领域的领先地位。

美国能源部于 2003 年发布了《未来二十年重大科学装备计划》，作为全球首个宽范围、跨学科的科学装备计划，该计划的设计为重大科学仪器设备、设施和装备提供了战略框架和发展思路，并为后续政策与资助决策提供指导方针。美国主要通过国家科学基金会和美国国立卫生研究院基金扶持各大公司对科学仪器的研发，国家科学基金会为大型科研仪器设备的建造和购置设立了大型科研设备及设施专项资金账户，给予稳定资金支持。此外，美国政府对分析仪器产业实

施各种间接的行业政策,鼓励各大仪器公司与大学合作,不断加大研发投入力度。

日本于 2002 年制订了高精科学仪器振兴计划,将科学仪器创新作为国家发展战略,并从 2004 年起重点投入研发世界尖端分析计算测量仪器。同时,日本政府规定,购买国产仪器可享受免税优惠,以此支持重大科学仪器发展。

根据 Zion Market Research 测算,2015 年全球质谱仪市场规模为 49 亿美元,预计 2015-2021 年全球市场的年均复合增长率将达到 7.90%。根据 Transparency Market Research 测算,2018-2026 年全球质谱仪市场的年均复合增长率将达到 7.70%。在下游应用领域需求的拉动下,全球质谱仪市场将保持稳健增长的态势。

目前,全球质谱仪市场主要被国际行业巨头占据,全球质谱仪市场的主要参与者包括沃特世、丹纳赫、布鲁克、安捷伦、赛默飞、生物梅里埃、岛津等,占据全球大概 90% 的市场份额。

从全球区域来看,目前质谱仪的销售主要集中于欧美地区,其中北美地区占据了全球质谱仪市场的主导地位,美国是全球最大的质谱仪销售市场,英国、法国、德国占据了欧洲地区质谱仪市场的主要份额。未来随着中国、印度等亚洲国家经济的不断发展,亚洲各国对高端质谱仪的需求也会不断提高,预计亚洲在未来会成为全球质谱仪市场中增速最快的地区,而中国预计将成为亚洲地区增长最快的质谱仪应用市场。

国内质谱仪进口依赖程度高

目前,我国在质谱仪领域的产业化创新及应用水平均落后于西方发达国家,国内高端质谱仪市场被国际行业巨头垄断。国内掌握质谱仪所涉及的原理、模拟、计算、设计、工程化、工艺化、生产、应用开发及维护等各环节专业技术的公司较少。根据中国实验室管理与检测技术国际论坛发布的《中国质量检测设备摸底调研》,国内质谱仪市场主要被安捷伦、赛默飞、沃特世、布鲁克、丹纳赫、岛津等国际知名分析仪器公司占据。

根据中国海关统计数据显示,我国质谱仪进口金额整体呈现逐年增加的趋势,自 2014 年的 44.68 亿元增加至 2018 年的 96.77 亿元,年均复合增长率达 21.00%。

根据中国海关统计数据显示,2018 年,我国质谱仪进口数量为 12426 台,主要从美国、德国、新加坡、日本等国家进口,其中从美国进口数量为 4853 台,

占我国质谱仪进口数量的 39.06%。

根据国际结算银行统计,在通过出口许可证方式实现的美国对中国出口商品中,“用于制造半导体器件或材料的设备”、“压力传感器”、“化学制造设备”与“质谱仪”等产品位居前四名。如后续美国对我国出口管制措施进一步升级,我国从美国进口质谱仪产品尤其是高端质谱仪产品将会受到较大影响。

国内质谱仪行业市场前景分析

为促进高端科学仪器实现技术突破,中央财政设立国家重大科学仪器设备开发专项资金,专项实施以需求为牵引,以应用为导向,推进政产学研用结合,主要用于支持重大科学仪器设备的开发,以提高我国科学仪器设备的自主创新能力和自我装备水平,支撑科技创新,服务经济建设和社会发展。从发展趋势上看,我国仪器科学与技术的自主创新能力在不断增强,追赶速度在加快,差距在逐渐减小。

根据国外成熟的质谱仪市场发展趋势,随着我国经济的不断发展,质谱仪因其高特异性、高灵敏度的优势将会不断得到市场认可,应用领域涉及国民经济各个环节,其作为采集信息的重要源头,对其他产业的发展具有巨大的带动作用,在各大检测领域都将会越来越广泛地运用。

根据中国海关进口数据统计,2018年国内质谱仪市场规模约为100亿元。在此基础上,如进一步考虑进口后相关税费、国内市场渠道流通、提供技术服务等环节,初步测算2018年国内质谱仪市场规模约为130亿元。如保守以国际市场年均复合增长率7.70%为基础进行测算,我国2026年质谱仪市场规模将会至少达到235亿元,未来市场前景可期。

“4+7”带量采购政策下的中国仿制药创新之路

2018年国家出台的“4+7”带量采购政策无疑是中国医药界的一场地震。其影响力之大,远超想象。

“4+7”集采的实施,不仅显著降低中标药品价格,大幅减少药品流通费用,压缩药企的盈利空间,还将从根本上改变医院以药养医的局面,影响医疗和医药行业人才的培育和走向,改善医患关系,进而推动医药产业回归本质:由销售为王,逐渐转向以创新、质量和成本为核心竞争力。

药采新政下，中国仿制药企业如何同国外原研药巨头及国内同类仿制药企业同台竞标中立足，是每个药企需要面对的挑战。

2018年中国“4+7”带量采购试点执行以来，中标药品价格应声而落，降幅超50%，有的甚至超过90%。由政府主导、原研药和通过一致性评价的仿制药同台竞标、低价者中标、以量换价的全新医改政策，不仅扭转了长期以来药价虚高的顽症，而且有效破解了当前医疗体系种种乱象。

多年以来，中国药品招标制度的不合理，导致国内药品价格长期居高不下，已不仅仅是价格层面的问题。众所周知，药价虚高背后，其实还隐藏着一条心照不宣的灰色产业链——百姓从腰包中掏出的救命钱，大部分流入了医药销售流通环节。

畸形的医药流动市场充斥着各种回扣、贿赂，滋生着腐败，扭曲着人性，负面效应更为堪忧。药企资源配置倒挂，整个社会医疗资源浪费，医患矛盾激化，社会风气败坏，医生偏离治病救人的本心，各种乱象横生。

一、药价居高不下，百姓看病难，看病贵。

一方面，医院或医生对采用哪家药厂的药有绝对发言权，另一方面医院有着以药养医的需求。因此药价定得越高，药厂越有空间给回扣，医生也更愿意开昂贵的药品，导致患者看病越来越贵、越来越难。

二、医生形象受损，医患矛盾激化，医学人才流失。

古往今来，医生都是一种伟大而崇高的职业，担负着解除患者病痛和救死扶伤的责任。无论是在国外还是在中国，医生社会和经济地位都较高，培养一名医生的时间和教育成本也很贵。但中国医生正常的薪资与其付出完全不匹配。

以前社会上有个流行说法“拿手术刀的不如拿剃头刀的”，充分说明了医生低收入的尴尬境况。

中国的医院及医生都需要“以药养医”的方式来维持医院的发展并弥补医生薪酬偏低的现状。医生通过开药方拿回扣，虽然能弥补工资收入的不足，却严重影响了医生群体崇高的社会形象，医患矛盾日益恶化。

同时导致大量的医学专业毕业生甚至已经有了丰富从业经验的医生纷纷转行，去做更能赚钱的医药代表。据了解，中国本土每年大约培养80万名医学专业毕业生，而成为医生的只有2.2万人，造成医疗教育资源和医疗人才极大浪费。

三、过度医疗、过度用药与无药可治并存。

由于医生收入与所开药品价格和用量挂钩，使得中国普遍出现过度医疗、过度用药。以抗生素为例，中国每年生产抗生素原料大约 21 万吨，出口约 3 万吨，其余 18 万吨在国内使用(包括医疗与农业使用)，人均年消费量在 138 克左右，是美国的 10 倍。

过度用药不仅增加不必要的医保支出和个人的负担。而且会让患者产生耐药性，增加治疗难度，甚至引发生命危险。

一方面过度治疗、过度用药问题普遍存在，另一方面很多患者又经常买不起药，面临无药可医的艰难处境。《我不是药神》这部电影之所以引起大家的共鸣，就是因为很多老百姓买不到或付不起昂贵的生物药费用，不得已通过非法的渠道购买救命药物。

四、药企资源错配，偏离做药本心。

药品生产企业的本心，应该是把主要资源用在开发新药以满足新的临床需求，或者不断改进制药工艺技术水平以提高药品质量，提高生产效率，降低生产成本。但中国原有的药品招标体制，导致中国几乎所有药企都采用销售为王的发展策略，把超过 50%的资源投入到市场营销。

据统计，上市药企平均销售费用率超过 55%，有的高达 73%，而上市药企平均研发费还不到销售费用的十分之一。一些临床效果极为有限的安全无效药，通过诸多商业手段能够达到巨额销售，而真正安全有效的生物创新药，特别是国外的原研药，或因审批流程滞后进不了中国市场，或因价格太高患者无力支付。

五、药企生产工艺落后，环保成为原料药厂不受欢迎的痛点。

药企生产治病救人的药品，本是功德无量的行业。但由于中国医药供应体制的缺陷导致中国药企偏离做药的本质，形成本末倒置，资源错配的产业乱象，相当多的药企对生产工艺创新及环保设施重视和投入不够，生产工艺落后，成为当地污染源。近年来不断有原料药厂因环保问题被勒令停产或搬迁，一些老牌的知名药企也难逃此劫。而在欧美，百年药企长期立足于城市中心，与周围居民和平相处。

“4+7”带量采购政策，对整个医药产业的竞争格局和产业生态产生深远的影响。

一方面推动药企回归做药本质。面对中标价格与生产成本之间的有限空间，药企唯一的出路是聚焦如何提高产品质量、有效降低成本。那些具有新药研发技术和能力，或者通过生产工艺创新大幅度提升生产效率的药企，将成为本轮政策的受益者，并获得更大发展空间。

另一方面集采新政将可能推动医生收入趋于阳光透明。带量采购模式跳过流通环节，节省下来的大量医保资金，可直接用于提高医务人员薪酬，使医生能够安心看病，精心行医，让患者对医生更放心，少猜疑。同时也能吸引更多的医学院学生看到当医生的前途和希望，重构医疗行业健康发展的人才培养新格局。

新形势下，中国药企出路何在？

集采政策允许国外原研药和通过一致性评价的仿制药同台竞争，且按最低价中标，因此药企之间的价格战将不可避免。

带量采购对药企来说，可谓既是挑战也是机遇。低价中标必然会压缩药企的盈利空间，原来只要有销售渠道就能躺着挣钱的日子将不复存在！对于那些只依靠销售渠道，缺乏创新能力和创新工艺的药企来说，将要经历艰难的“寒冬”；而对于拥有新药研发能力，有独占性新品种的创新药公司，或者是拥有创新生产工艺技术的仿制药公司来说，反而可能进入高速发展的“春天”。

从这个意义上来讲，“4+7”带量采购，可谓中国药企独特的“分水岭”！新形势下药企要想生存发展，要么增强新药开发能力使其拥有独占性新品种；要么通过生产工艺创新，有效提升药品质量和药物疗效，提高生产效率，降低生产成本。

仿制药最大的价值就在于其较原研药和创新药可以做到更低的生产成本和更低的销售价格，让更多的患者用得起药。仿制药成本取决于生产效率，而生产效率取决于生产工艺技术的先进性，中国虽然是仿制药大国，但其生产工艺技术并没有优势，甚至是落后的，很多药厂现在用的工艺还是上个世纪30年代开发的技术。

随着中国人工和环境成本的增加，中国仿制药如果不在生产工艺上创新就没有成本和竞争优势。

近年来，中国为了和国际药监管体系接轨，加入ICH，降低了国外原研药进入中国市场的关税和门槛，甚至对抗癌药物实施零关税等系列政策，给中国仿制

药企业带来了巨大压力和挑战。

由于市场的独占性，原研药在专利期内会很快收回投资成本并获得丰厚的回报，因此一旦专利过期，原研药的价格可以断崖式下降以阻碍仿制药的市场竞争，中国仿制药面临成本压力不可避免。因此如果仿制药没有创新的生产工艺以提高生产效率，降低成本，中国仿制药在集采新政下很难与国外原研药巨头竞争。

下面通过几个实际案例剖析仿制药企业如何通过下游纯化工艺的创新，取得竞争优势。

1、通过创新工艺提高生产效率以取得成本优势

药品生产效率的高低直接决定制药成本。

以生物制药为例，生物制药可分为上游细胞培养和下游分离纯化。过去十多年来，上游工艺得到突飞猛进的进步。

以单抗为例，上游细胞培养的表达量从原来的不到 0.5 g/L 到现在普遍达到 5g/L，有的甚至超过 10g/L。发酵表达量提高十倍，上游生产成本就会降低十倍。与上游十多倍生产效率提升相比，下游分离纯化技术进步明显滞后，导致下游工序成为生产瓶颈。下游工艺在整个生物制药生产中占据主要生产成本。因此下游工艺的优越性和创新性是药企提高生产效率和降低生产成本的关键所在，也成为生物仿制药企业的核心竞争力。

以万古霉素生产来说，某公司创新性地开发出万古霉素纯化专用单分散色谱填料及先进分离纯化工艺。由于该填料具有精准的粒径大小、高度的粒径均一性、及高比表面积和独特的孔径分布等特点，比传统填料具有更好的分离选择性和更高的载量，因此可以大幅度提高生产效率。最终欧洲某药企只用 3000 升的该色谱填料就替代了 13000 升的日本色谱填料，该纯化工艺效率是日本工艺的 4 倍，而且使万古霉素纯度提高 2 个点以上，回收率提高 10 个点，大幅度减少水和溶剂的使用量。

这个真实的案例说明，创新工艺能够有效帮助仿制药企业提高产品质量，降低生产成本，且减少污水排放，使得其市场竞争力得到大幅度提高。另外，创新性填料和工艺还可以减少纯化步骤，提高收率，简化生产工艺，从而大幅度降低生产成本。如开发的新的达托霉素的纯化工艺的只需要 2 步就可以替代传统 3-4 步纯化工艺。

2、通过提升药品质量和标准以取得竞争优势

药品质量的优劣直接关系到医疗效果及患者的用药安全，因此各国的药监部门对药品质量都有严格的控制和监管。最近华海药业生产的缬沙坦原料药被检测出含有微量的基因毒性杂质 NDMA 而被欧美禁止使用其生产的 API 和所有使用这些 API 制成的药品。

同样，长生生产的疫苗被查出有质量问题，被中国药监局叫停生产，公司也因此被迫退出股票市场。由此可见，质量问题及杂质管控不力不仅会对药厂带来重大经济损失，甚至影响到其生存。

由于药品中的杂质会影响药品的质量及其安全性，因此一个临床药物不仅要满足总纯度的需求，而且要控制单个杂质的含量，以保证药品安全和有效。

一致性评价最基本的要求就是仿制药的纯度不能低于原研药纯度，而且单杂也不能超过原研药。如果仿制药的纯度和质量不达标就无法通过一致性评价，也就没有资格参与竞标。

相反，如果一家药企可以通过改进纯化工艺使得药品纯度更高，杂质更少，不仅更容易获得市场的认可，药品价格可以卖的更高，甚至可以向药监局申请提升药品质量标准，把竞争对手排除在外以取得市场优势。

3、通过采用绿色环保生产工艺以取得竞争优势

原料药生产过程，尤其是纯化过程中一般需要使用大量的化学试剂，导致相当多的原料药厂成为当地污染源头。随着国家对环保的重视，绿色环保型生产工艺逐渐成为药企核心竞争力所在。而绿色环保和安全生产同样离不开创新工艺。

如灯盏花乙素（Scutellarin）的传统纯化方法是依赖大孔树脂做粗纯，再经过多步重结晶以达到纯度 98%以上，由于重结晶使用了大量易燃易爆的溶剂丙酮，生产过程不仅有安全隐患，而且有大量污染性废物废液排放。某定制化单分散色谱填料，实现了以纯水作为流动相即可进行灯盏花素色谱纯化的生产工艺，把灯盏花乙素纯度提高到 99%以上，彻底颠覆了传统生产工艺，为灯盏花乙素生产客户节省了大量的有机溶剂成本，以及使用有机溶剂所带来的后续含有机溶剂的危废处理成本。

与此同时，现在的单分散色谱填料更加注重绿色环保，实现多次重复使用，能够大量减少分离纯化过程中因填料而产生的固废排放。

以卡泊芬净（Caspofungin）合成母核纽莫康定 B0（Pneumocandin B0）的分离纯化为例，传统工艺采用无定型硅胶纯化，无定型硅胶易碎易塌陷，不易彻底再生，只能一次性使用，大量的硅胶固体废料只能通过填埋处理，废弃硅胶含有残留的有毒溶剂和原料药成分，还会造成严重的环境污染。且由于每次使用都要重新装填和拆卸硅胶，无论是硅胶产生的粉尘还是挥发性有机溶剂都会影响操作工人身体健康。

开发出表面改性后的单分散球形硅胶色谱填料并配合新的纯化工艺，成功替代 B0 纯化中使用的无定型硅胶，并通过新型球形硅胶可再生和重复利用的特点，成功为 B0 原料药生产企业避免了每年数百吨无定型硅胶固废的产生，在节省大量填料采购成本的同时，也省去了高昂的固废处理成本，环保效应巨大。目前在中国，无定型硅胶用于化药和植物药的一次性分离纯化非常普及，这也是很多药厂产生最多固废的原因，随着环保监管越来越严格，可重复使用球形硅胶色谱填料替代一次性无定型硅胶色谱填料成为必然趋势。

4、实现关键耗材和设备国产化以取得成本优势

生物制药产业的竞争本质上是生产成本的竞争，生物制药成本又取决于生产工艺技术水平及关键耗材和设备的采购成本。生物制药技术门槛高，对生产过程使用的关键耗材和设备的要求也高，尤其是上游的培养基和下游的层析介质。

比如用于抗体分离纯化的 Protein A 亲和介质，过去长期被少数几家欧美日公司垄断，不仅在中国销售的价格往往高于国际市场，进口价格每升高达十几万元人民币，且供货周期长，大大增加了中国生物制药的生产成本和安全供应问题。因此，只有实现关键进口耗材和设备的国产化替代，中国抗体生产成本才能真正降下来，才有可持续竞争力。

5、制药产业走创新之路亟需监管部门的支持

制药行业监管严格，相对较为保守。

但毋庸置疑，在新形势下，加快创新是制药行业唯一的出路。

开发新药没有创新的思维和创新的技术，只能是“空中楼阁”；仿制药同样需要创新，没有创新的生产工艺就无法拥有成本优势，也就无法与国外原研药同场竞争。

然而，尽管中国政府一直在鼓励科技创新，倡导大众创业、万众创新，但在

打造真正能够把创新落地落实的政策环境方面，还强差人意。

世界领先的单分散色谱填料开发出的先进万古霉素纯化工艺，没能在国内药企率先使用，而是在相对更为保守的欧洲制药公司首次应用，一方面是因为中国药企对工艺创新动力不足；另一方面，药企使用新工艺时往往担心得不到监管部门的认可。

某公司开发出可以用纯水做流动相来替代用溶剂做重结晶的创新工艺，既能提高产品纯度，又安全环保，企业非常认同，但担心监管部门这一关过不了，企业最后只得无奈放弃。

其实在仿制药生产工艺创新的应用方面，欧洲、印度、俄罗斯等都比中国做得好。而中国很多药厂目前竟然仍在使用上世纪 30 年代的分离纯化工艺，如一次性无定型硅胶色谱填料，效率低、污染大，产能提升和效率提高根本无从谈起，面对药采新形势，不创新就只能被淘汰“出局”。

监管部门在确保中国药品的质量和安全时，如何为中国仿制药营造更好的创新环境使得中国仿制药可以在激烈的竞争环境中立足是中国药监部门需要面对的挑战。

创新是中国制药企业的生命线

“4+7”带量采购政策，为中国国产仿制药与国外原研药同场竞技，提供了绝佳机会。中国制药企业要在技术、规模、人才、资金等都不占优势的情况下，在全球竞争中崛起，必须迅速扭转发展模式，由以往的销售为王，向以创新为本转变，才有可能抢占价格竞争的制高点，在新政下获取新的市场竞争力。

创新研发能力、创新生产工艺、创新关键材料，是中国药企面临的机遇和挑战。与此同时，期盼国家监管部门也要为科技创新营造更好的发展环境，鼓励更多药企创新替代关键进口材料，创新改进仿制药生产工艺，用创新打开企业竞争通道，生产出更安全、更有效、更便宜的药品，让老百姓买得起、能治病、保健康。