



www.yypharm.cn

药源快讯

YAO YUAN PHARMA & BIOTECH WEEKLY

Volume 2, Issue No. 3
March 2014



本期主要目录

谈新药研发

- ◇ 从美中药源新闻看当今世界制药战略 2
- ◇ 新药研发可规避、不可规避的风险 2
- ◇ 新药研发项目抢购、风险守恒、和当今格局 3
- ◇ Feuerstein-Ratain规则 3
- ◇ 表观基因学和抗癌药研发 4

癌细胞的起源

5

临床快讯

4

- ◇ FDA要求PSCK9抑制剂厂家关注其认知功能障碍副作用 7
- ◇ 礼来和勃林格殷格翰的糖尿病药物，SGLT2抑制剂Empagliflozin因生产问题被延迟上市 7
- ◇ 罗氏onartuzumab治疗非小细胞肺癌的一个III期临床被叫停 7
- ◇ FDA批准阿斯利康的瘦素类似物Myalep，礼来一周一次GLP激动剂Dulaglutida和诺和诺德每日一次Victoza比非劣效 8
- ◇ 咸鱼翻身：礼来ramucirumab的一个非小细胞肺癌三期临床达到一级实验终点 8
- ◇ 免疫疗法抗癌继续发酵，诺华收购CoStim 9

市场要闻

- ◇ 2013年全球销售额最高的25个药物 11

仿制药经验交流

- ◇ 从Dr. Reddy's的高速发展谈中国仿制药企业的扩张机遇（二） 13

Published by YAO YUAN
www.yypharm.cn

谈新药研发

从美中药源新闻看当今世界制药战略

2014年2月22日

自2012年10月《美中药源》开通以来，我们尽量报道分析每日最受投资者关注的制药新闻。经过近一年半的报道，我们可以大概估算一下目前制药工业竞争的领域集中在哪些地方，从而看到世界新药的粗略格局。

在这一年半的时间段里，制药界一个非常突出的特点是原来大制药集团的大本营，大众常见病活动非常少。糖尿病和降血脂药物PCSK9有较多积极新闻，新型抗凝血、抗血小板聚集的心血管药物虽然有不少事件但毁誉参半，市场表现远不如以前预测。一个比较活跃但没有任何进展的大疾病是阿尔茨海默症，这个领域在多个惨烈失败后参与者所剩无几。其它大型疾病象传统大市场药物如降压、止痛、抑郁、焦虑、精神分裂、帕金森症几乎没有太重要的进展。这些以前所谓重磅药物聚集的领域如今已经是门可罗雀。最为活跃的领域无疑是抗癌药的研发，尤其是靶向药物和最近的免疫疗法。另一个十分活跃的领域是罕见病的研发，以杜氏肌肉萎缩症最为引人瞩目。丙肝药物由于集中在最近两年上市也占据不少版面，但这可能是个暂时现象。

制药工业远离原来的重磅领域（重磅药物概念上指年销售超过10亿美元的药品，但原来指常见大众病药物。现在很多罕见病药物可以轻易超过10亿美元年销售）当然是不得已而为之。现在大多常见病已有一些有效药物，而只是轻微改善疗效或安全性的药物已经无法得到药监和支付部门的认同。而这类药物的开发十分耗时耗力，达到注册要求的临床实验动辄几亿美元，令大药厂也感到力不从心。这些常见病通常是慢性病，所以除了疗效，药物的安全性也必须很好。比如现在的糖尿病和减肥药物必须排除心脏病风险，而这种昂贵的安全性实验通常是在本来已经很昂贵的疗效实验之外的附加要求。如果没有这些数据，即使上市销售也不尽人意，比如现在上市的几个减肥药在美国销售一直不理想，在欧洲根本就没上市。另一类大众病如阿尔茨海默症十分复杂，制药工业在付出上百亿美元投入后基本没有任何可以给投资者看的东西。所有这些因素令投资者对大众病敬而远之，认为投入和回报不成比例。

而无药可治但给病人造成更大痛苦的罕见病，包括很多癌症，则是机会更多的处女地。由于这些病比高血压、高血脂更严重（或大家认为更严重），药监和支付部门也更愿意批准和支付高额药价。这使很多孤儿药都成了大产品，现在20-30万美元/年的药物已经不是什么新闻，这样的药物只要5000病人就可以达到10亿美元的年销售。在这两个因素（无可用药、高药价）的引诱下，大量研发资本流向罕见病。

这些趋势对药物的研发销售有着重要影响。重磅药物模式下，一天一次口服是最基本的要求之一，而对于严重影响病人健康的疾病，药物的使用方便性已经是次要因素。注射、输液、

甚至复杂的细胞疗法都成为可以接受的给药方式。生物大分子正在蚕食小分子药物的领地。威胁生命疾病药物的安全性要求显然也低于降压药。临床实验的规模、疾病终点也更加灵活，很多药物只要在几十上百人的临床实验改善代替终点即可有条件批准上市。去年瘦素类似物只有一个70人的无对照临床实验数据即获得专家组的支持，这对常见病药物是不可想象的。销售方面这些专科药物也不需要大规模的销售队伍，销售员的作用正在下降，葛兰素去年甚至取消了销售员所负责医生开方数目的业绩要求。

总之制药工业正在远离那些需要大量投入、但只能略微改善病人健康的常见病。虽然这些病的患者很多，但支付部门对安全性和疗效的要求令这类药物的研发得不偿失。未来的方向是那些能显著改善病人生命和生活质量的药物。这个趋势对罕见病患者来说是个好消息，至于老年慢性病患者改变生活和饮食习惯可能真是他们的最重要选择了。

新药研发可规避、不可规避的风险

2014年3月11日

大家一提起新药研发，首先想到的是其高风险。在大众媒体新药研发的风险是用合成多少个化合物来衡量的，你经常看到科学家每发现一个新药需要合成5000个化合物之类的数据以说明这个行业的高风险。其实合成化合物只是新药研发风险的一小部分。如果每合成5000个化合物就能找到一个新药，那每年上市的新药应该有数倍于现在的数量。

新药研发的风险广泛地讲来自两个主要方面。一是机理本身是否在疾病的治疗有足够的作用，另一个是你的化合物是否有足够的活性、选择性、在容忍剂量下是否在靶标组织有足够时间达到治疗浓度。这两点说起来简单但由于现在我们对生物体系的了解远远达不到能理性设计药物的水平，化合物本身的鉴定也受到各类测试专属性差、动物和人差别的影响，加上竞争中的时间和花费压力，使平衡风险与投入（时间和资金）成为一门名副其实的技艺。

首先选择哪个机理作为目标。靶点的选择是一个项目最重要的一项工作，因为如果方向错了以后的努力都是陪葬。选择靶点最好有人类基因数据，而且最好有一定量效关系。比如PCSK9过度活跃的人群LDL高、心血管事件多，过低的人LDL低、心脏病发病率低，加上家族性高血脂患者的极高LDL和心脏病风险令PCSK9成为风险非常低的靶点，当然这种靶点也是寥若晨星，但即使这样的超高质量靶点开发过程也不是一帆风顺。多数靶点的选择依靠动物的基因剔除、RNA调控之类的实验中观测到动物机体变化和人类疾病的类似性。这类靶点（占目前在研项目的绝大多数）不到二期临床基本没人知道对疾病治疗是否有效。在目前技术水平下这是一类根本无法规避的风险。

谈新药研发

化合物的设计和选择相对清晰，但也有很多特例。一般来说一个药物应该在安全剂量下在靶标组织在两次给药之间的自由药物浓度应在治疗浓度以上。这当然和疾病有关，如控制饭后血糖则不需要24小时高浓度。也和机理有关，如共价药物和靶标蛋白的再合成速度相关，不一定24小时在治疗浓度。但即使不是这些特殊情况也有很多事情需要判断，尤其是在竞争压力下。比如你和另一公司前后脚追逐一个新靶点，你知道对方已经准备进入临床，而你最好的化合物还有一定hERG活性。你知道hERG活性不一定延长QT，延长QT也只有很小机会发生Tdp。你是继续优化还是到临床去希望你的化合物没有Tdp问题？你的化合物虽然血药浓度低于IC50，动物活性却很好，是动物模型不可靠还是治疗真的不需要达到IC50？

因为现在我们对生物体系的理解还很粗糙，很多时候大家公认的好靶点到了临床不行，但很多并不看好的靶点如以前提到的Idelalisib靶点PI3K的p110- α 亚型，免疫哨卡如PD-1和CTLA-4，以及我们多次提到的DPP4，调控它们的药物在临床却表现出色。由于靶点的风险几乎没有太好的办法规避，如何控制化合物的风险成了新药研发的主要任务，以前我们提到的Sabry规则和著名的Lipinski 5规则都是为了降低化合物的风险。当然实战中情况更为复杂，在竞争压力下通常决策者会失去客观的判断力，很难理智地对待风险，这是新药研发成本飙升的一个重要原因。目前我们能做到是最大降低化合物风险，尽量找到最优质化合物，然后祈祷二期临床能看到疗效信号。

新药研发项目抢购、风险守恒、和当今格局

2014年2月26日

上周五我们刚刚写过美中药源报道的新闻反映出当今世界新药研发的重点。今天Fierce Biotech的John Carroll恰巧也写了类似一篇文章。他引用《华尔街时报》专栏作家Helen Thomas今年早些时候的一篇文章，说新药研发个跟风现象很严重。比如癌症和免疫疾病药物占了整个世界新药研发的1/3，而这个疾病的预测市场仅占整个医药市场的17%。这种跟风心理造成研发资源过分向少数项目集中，即我们以前讲过的新药研发项目抢购风潮。癌症的免疫疗法和靶向疗法，丙型肝炎药物，糖尿病药物GLP激动剂和SGLT2抑制剂是最近最为热门的项目。

这种不均衡有几个不良后果。一是大家以开发风险换取市场风险，其实并没有避开风险，只是换了一个冒险的方式。之所以很多公司追逐少量优质项目是因为这些项目的科学基础较为牢固，研发风险较小。但如果过多公司追逐同一项目，势必造成市场上更为激烈的竞争，影响投资者回报。这种短视行为是没有全面均衡新药整个风险，只看到短期的开发风险小于其它项目而忽略了长期市场销售的风险。另一个风险是热门领域的技术进展更

为迅速，导致更好药物的出现也更为迅速。如果未来有更为有效的药物，你孤注一掷过分投入的领域可能被新一代的药品所占领，令你血本无归。当然一个不可忽视的可能是这些热门靶点也是me-too厂家最关爱的领域，大量me-too药物的涌入也会影响首创药物的市场表现。对于多个药物存在的适应症，药监部门也会更加严格而不必担心无药可用的局面，支付部门也可利用竞争杠杆压低药物价格。

大家哄抢优质项目必然导致一些市场很大的疾病无人问津。德意志银行的分析家估计抑郁和精神分裂症有330亿美元的市場，而现在几乎所有大制药集团都离开了这两个领域，主要原因是研发风险很大。这两个疾病的动物模型都极其不可靠，所以过去10年几乎没有任何新机理药物诞生，令投资者心灰意冷。最近罗氏的Bitopertin在两个三期临床失败只能是雪上加霜。但是这些竞争少的疾病虽然技术难度更大，其它方面则占有很大优势。上面提到的热门项目的劣势则是这些冷门项目的优势。所以从长远看可能是更优越的选择。

这种跟风行为是人类的通病，只有真正高瞻远瞩的战略家才会有勇气另辟蹊径，在别人胆怯时贪婪。当然并不是所有在热门领域竞争的公司都会失败，但是加入热门领域竞争绝对不意味着一定能成功，尽管技术上的风险很小。

Feuerstein-Ratain规则

2014年2月27日

制药工业错综复杂，很多事情无法解释和预测，因此产生了很多经验规则，比如众所周知的Lipinski 5规则（Rule of 5）和前些天提到的Sabry规则。今天和大家介绍一下Feuerstein-Ratain规则。这个规则说市值低于3亿美元的制药公司无法单独成功完成抗癌药的三期临床实验并得到阳性结果进而在美国上市。和其它规则不同，目前这个规则尚无例外。

2011年，Street.com的专栏撰稿人Adam Feuerstein和芝加哥大学的肿瘤教授Mark Ratain分析了过去10年58个抗癌药的三期临床成功率，发现市值低于3亿美元公司的21个三期临床全部失败，而市值高于10亿美元公司的27个三期临床则成功21个。

大家都知道相关不一定意味着因果关系，一个常用的比喻是每天闹钟响的时候也是太阳升起的时间并不意味着太阳是被闹钟叫起来的。乍一看市值和三期临床成功率没有半毛关系，但这里面确实有一些因果关系。抗癌药是现在最为热门的研发领域，如果有好的产品一是大药厂会花高价收购，另外即使不被收购投资者也会热捧这样的股票。比如据说默克准备今年在PD-1抑制剂的开发共投入40亿美元，而今年1月Intercept的一个二期临床药物（虽然不是肿瘤药）的阳性结果令其股票一日内增长300%，

谈新药研发

共产生40亿美元市值。所以如果在三期临床时还未被收购，或投资者认为还不值3亿美元说明这个产品能成功的几率非常低。这就是为什么这两个表面上风马牛不相及的事情实际是由很大关联的。

这个规则背后的另一重要事实是二期临床是新药开发的一个最重要的关口。投资者和大药厂可以相当可靠地根据二期临床结果估计三期临床的成功率，而根据临床前数据估计二期临床的成功率则要困难得多。这也再一次说明无论投资者还是希望快速跟踪世界前沿的制药公司，应该及时、准确地分析二期临床附近的数据，进而做出最快反应。

市值低于3亿美元的小公司对复杂的肿瘤药物三期临床实验的经验也少于大公司，而且和FDA的工作关系以及沟通渠道也不如大公司，资金紧张也会在一定程度上影响实验的设计和执行。这些因素也会影响成功率，但不足以把Feuerstein-Ratain 规则变成滴水不漏的定律。当然任何规律存在的目的就是被推翻，Feuerstein-Ratain 规则被打破只是迟早的事。能找到这个窍门的公司必定会一夜暴富。

表观基因组学和抗癌药研发

2014年2月27日

鉴于癌症的致命性人类寻求抗癌药的历史可谓源远流长。早期的抗癌药主要是细胞毒。1942年，芥子气首次使白血病患者癌细胞数目下降，揭开了化学品治疗癌症的序幕。但这些早期药物选择性较差，对分裂较快的正常细胞损伤很大。近些年有了所谓的靶向药物，针对只在癌细胞过度表达的蛋白靶点，选择性有所提高。但由于这类所谓靶向药物靶点多为蛋白激酶，虽然癌细胞和正常细胞靶标酶的表达有很大区分，但抑制剂本身却经常有其它蛋白激酶的交叉活性，所以副作用也不小。加上长期治疗会导致靶标蛋白变异，疗效也不尽人意。最近的免疫疗法利用免疫系统对癌细胞的识别，而不是针对癌细胞本身的分裂和增长。这个策略显示了很大潜力，但究竟能在多大程度改进癌症治疗还有待观察。

另一个正在兴起的策略是针对所谓表观基因组(epigenetics)。表观基因组指调控基因表达的细胞内控制系统。人体内每个细胞的基因序列是一样的，但肝细胞和脂肪细胞却有完全不同的结构和功能，其原因是表观基因组能根据细胞环境和分化阶段能表达不同基因。举个例子，基因好比一本字典，表观基因组则是根据需要从字典中挑选不同的字来组成一篇文章。表观基因组通过抑制或激活特定基因(通常不是一个而是一组基因)来控制细胞的某些特征，比如细胞分裂和分化。如果抑制表观基因组表达的蛋白则可以改变这个表观基因组控制所有基因的表

达。和传统的抑制单个蛋白或单个RNA不同，抑制表观基因组可以同时调控多个蛋白的表达。这一点和细胞核受体激动剂有些类似。

细胞分裂是细胞的一个基本特征，尤其在生命早期，所以细胞分裂有一个复杂的生物系统控制。在癌细胞这个调控系统可能出了故障，很多癌细胞控制分裂的表观基因组蛋白过度活跃，所以抑制这些控制细胞增长的表观基因组蛋白成了一个合理的治疗策略。和细胞分裂有关的表观基因组主要有组蛋白甲基化和乙酰化的调控蛋白，比较成熟的是HDAC抑制剂，已有几个产品上市。这个调控系统涉及若干其它蛋白，如甲基转移酶，去甲基酶，甲基识别蛋白等。制药工业现在正从多个方向围攻这个庞大的调控体系，在未来的5-10年会有很多概念验证的临床实验，我们对这个策略的价值不久会有比较清楚的了解。

由于表观基因组是细胞对环境适应的一个机制，所以其功能受环境影响较大，而且表观基因组标记如DNA和组蛋白甲基化随环境变化是可逆的。这和相对稳定的基因组有很大不同，因为基因变异基本不可逆。这对靶点的选择造成很大障碍，不同肿瘤细胞、不同阶段、治疗历史等因素会直接影响表观基因组的表达。甚至和癌症无关的其它环境压力也会影响表观基因组，这使找到真正控制癌细胞分裂的表观基因组十分困难。即使找到抑制这个调控系统的药物，如何在临床上使用也将错综复杂。癌症的复杂程度远远超出40几年前尼克松总统宣布对癌症宣战时的想象，但最近的靶向疗法和免疫疗法似乎让人们看到胜利的曙光。希望表观基因组能添砖加瓦，使癌症早日成为一个可以控制的慢性疾病。

癌细胞的起源

(一)

2014年3月1日

癌症是各国政府和制药工业投入最大的疾病，甚至超过了它应该得到的公平份额。现在制药界1/3的经费花在癌症和免疫疾病上，虽然这两个病的人数远远不到整个社会病患人数的1/3。美国肿瘤研究院的经费也大大高于其它疾病的政府投入，比如中枢神经系统疾病远比癌症影响更多人但这方面的政府投入只占癌症经费的1/10左右。按理说在这样大力度投入下，癌症的一些基本问题应该早就很清楚了，但实际并非如此。

首先，癌细胞和癌症是两个概念。我们很多人体内都有癌细胞但并没有癌症，癌细胞只有在组织中达到一定数目并有特定微环境的支持才能成为癌症。另外癌细胞和正常细胞到底有什么不同。2000年有一篇影响极大的文章叫“The Hallmarks of Cancer”总结了癌细胞的六大特征，即自发增长，对抑制细胞增长信号耐受，逃避细胞死亡信号，建造增长微环境，无限分裂，和转移性。但后来有人指出除了转移性外其它五个特征良性肿瘤也有所以并不致命，甚至有人认为分裂增长是所有细胞的基本特征并非癌细胞的特征。最后最核心的问题，癌细胞是怎么来的？

关于癌细胞的起源人们从100多年前已开始研究。早期有两个主要的理论，一个是细胞理论，一个是组织理论。细胞理论认为癌症来自于一个癌变的细胞，所有其它癌细胞来自这个始作俑者。组织理论则认为是组织内的环境变化导致癌症，癌症是个组织疾病，癌细胞到正常组织是可以重新做人的。这两个理论早期势均力敌，但1953年DNA结构的发现彻底改变了这个格局。DNA的发现令分子生物学迅速崛起，主流的思路是生命中所有现象都可以用基因/DNA解释，这使细胞致癌理论成为绝对的主流，组织理论则渐渐离开人们的视线。

组织理论的败北当然可能是因为科学的发展抛弃了错误的理论，但也有可能是我们手里有了个新锤子（DNA结构）所以所有问题都看着象钉子了。还有一个科学界的固有倾向影响这两个理论的平衡，即科学家大多是还原主义者，希望能从根基理解一个问题。既然我们已经知道了生命最基本的元素（DNA），那么用DNA解释癌症成了最彻底的解决问题方式。当然存在这两个潜在的思维误区并不能证明细胞理论是错的，但的确提醒我们应该全面公正分析已有数据，尤其考虑到在消耗社会如此多资源后抗癌药的疗效还是非常不尽人意。

细胞理论又有几个分支。一个最主流的是所谓的体细胞变异理论（somatic mutation theory, SMT），其一个分支是癌症干细胞（cancer stem cell, CSC）理论。最近又有另一个表观基因假说，虽然尚未成为一个理论但这方面的研究正在迅速开展。这个假说认为染色体结构和功能的变化导致细胞的重组

（reprogramming）而导致癌变。组织理论主要是组织结构场理论（tissue organization field theory, TOFT）。这几天我们将分别介绍一下这几个理论。

(二) 细胞理论

2014年3月4日

癌变组织的结构和正常组织有区别，癌细胞的基因有很多变异，这两点事实是无可争议的，但不同学派对哪个先发生有不同看法。细胞理论认为癌症起源于一个累计了足够基因变异的细胞，而足够的癌细胞造成了癌变组织结构变化。而TOFT认为组织结构的癌变在先（如细胞间信息交换发生了严重错误），细胞在癌变组织内变得不稳定而发生了基因变异。

细胞理论一个重要的优势是其逻辑性。体细胞变异理论（somatic mutation theory, SMT）非常简单明了，即细胞功能的指挥部DNA发生错误，因而令细胞增长失控。一个细胞的所有信息存储于其DNA结构，如果这个结构发生变化细胞功能随之改变似乎顺理成章。有些癌症如费城染色体阳性CML，几乎可以肯定是由于染色体交换导致BCR-ABL的生成。这个蛋白激酶抑制剂也的确非常有效地控制了CML。同样，其它靶向疗法的成功也支持SMT假说。

但是组织理论支持者指出SMT作为一个核心假说缺乏最严格的实验根据，其逻辑的简明性更应该令大家小心其真实性。SMT逻辑框架下大量的所谓致癌基因和抑癌基因多是由癌细胞和基因组成的相关性研究得出的假说，并没有先后因果关系证据。不管EGFR, HER2, RAS等在多少肿瘤发生变异，你无法仅根据这些基因变异和肿瘤的同时出现作为这些基因变异诱发癌症的根据。可以证明SMT的实验应该是这样：把一个细胞的DNA靶向变异并确证只有目标变异发生，然后把这个DNA植入正常细胞然后观察这个细胞是否癌变。但这个实验据说到目前尚未被做过，而基因植入和剔除实验并不能说服TOFT支持者，因为这样产生的基因变异细胞生长在由变异细胞组成的组织，而非正常组织中。换句话说，这些变异细胞生存的场与SMT所说的第一个癌细胞生存的场不一样。组织理论支持者问虽然监狱里大部分是坏人，是这些人因为坏进的监狱还是监狱的环境把好人变坏了？

人体组织里有各种不同类型的细胞，那是那种细胞最可能癌变呢？已经高度分化的细胞增长有限，所以不大可能蓄积变异基因。癌症干细胞（cancer stem cell, CSC）理论认为所谓成人干细胞是最可能癌变的。这种细胞在组织里不多，但可以自我复制，也可以继续分化成为终末分化细胞。能够转移到其它组织并继续产生癌细胞的肿瘤干细胞叫迁移性肿瘤干细胞，这是最罪大恶极的肿瘤之源。CSC理论认为只有消灭了肿瘤干细胞才能彻底清除癌细胞，否则即使杀掉90%的癌细胞这些干细胞也会马上卷土重来，并可能产生变异令抗癌药失去疗效。对于新药研发

癌细胞的起源

来说，如果我们只关注药物清除终末分化癌细胞，如果药物不能杀死肿瘤干细胞虽然短期可以缩小癌变组织但长期并不能帮助病人。至少有些体外实验表明肿瘤干细胞对很多抗癌药并不敏感。

除了基因变异，最近表观基因学为细胞在蛋白水平癌变提供了另一个机理。2012年诺贝尔医学奖授予日本科学家山中伸弥教授，大家可能还记得他收到获奖电话时正在家修洗衣机。他获奖的工作是发现一个已分化的细胞仅在两个关键转录因子和两个辅助蛋白的帮助下即可转变成可以重新分化并分裂迅速的干细胞（和癌细胞有些类似）。而染色体的结构改造（甲基化，乙酰化等）可以改变很多基因的表达，所以山中伸弥的工作表明这些表观基因蛋白的功能变化进而导致细胞的重组而癌变是非常可能的。现在HDAC抑制剂已经上市用于癌症治疗说明通过改变染色体结构调控基因表达的大方向可行。但这个领域还处于婴儿期，到底有多少可利用靶点，和传统的信号通路蛋白比这些靶点有哪些优势、劣势尚需进一步研究。

（三）组织理论

2014年3月5日

在细胞理论成为绝对主流之前，组织结构的变化导致癌症是有一定市场的，当然当时这两个理论都有很大的猜测成分。但是随着DNA结构的鉴定和分子生物学的兴起，绝大多数肿瘤研究开始向细胞理论阵营集中，因而积累了远远多于组织理论的数据。但是大家公认的理论未必是正确的。在尼克松总统宣布向癌症开战后的40多年里，细胞理论几乎是癌症起源唯一的理论框架。可是癌症治疗在这40年间却进展缓慢，令有些人怀疑是不是我们从头就错了。自90年代起，一个叫做组织结构场理论（tissue organization field theory, TOFT）的学说悄然兴起。该学说认为癌症起源于细胞生存环境的变化（即场的变化），而不是细胞自身的变化。当然环境变化后细胞是会变异，但组织结构变化在先。

TOFT最关键的一个实验是把大鼠的细胞基质和上皮细胞分离后分别用致癌试剂和空白对照处理然后把两种细胞基质（致癌试剂、空白）和两重上皮细胞（致癌试剂、空白）配对组合共4种组合，结果发现只有细胞基质癌变的那两组产生了肿瘤，而癌变的上皮细胞在正常的细胞基质并无法生成肿瘤。TOFT支持者认为这个实验说明是组织结构的变化导致肿瘤而不是变异的细胞。但是这个实验并没有在另一物种上重复。在小鼠同样实验发现癌变的上皮细胞才能产生肿瘤，所以支持SMT理论。退一步讲，即便这个实验结果可以重复，一个实验也不足以推翻细胞理论多年来积累的大量实验数据。

组织理论最大的缺陷是缺乏生物机理支持。虽然该理论泛指细胞生存的组织环境变化是癌症的起因，但何种变化导致癌变、

如何预测、检测这些变化、这些变化与肿瘤生物学其它理论的关系均无明确定义。虽然很多重要理论在成为真理之前也被主流所排斥，但是TOFT目前似乎并没有太强有力的数据支持。当然TOFT对SMT的质疑是有一定依据的。除了上次提到的那个基因变异的单细胞在正常组织诱发癌症这个关键实验缺失外，还有一些其它边缘证据有理由让我们更严格地考察SMT理论。比如有些癌症有相当大比例在自我康复率，在癌细胞消失过程中伴随组织结构变化。石棉是导致间皮瘤最主要原因，但石棉是固体，也没有诱导基因变异功能，但的确可能破坏某些组织结构。也有一些证据表明细胞基质的癌变对和癌症最为关键的特征，转移性，有一定关系。SMT虽然积累了大量数据，但很多研究是用二维细胞作为工具，而癌症只有在高度分化的复杂组织里才能存在。所以TOFT是值得主流研究和资助机构关注的。毕竟抗癌药的研发的确不尽人意，纳税人慷慨资助癌症研究这么多年应该得到更好的抗癌药。

临床快讯

FDA要求PCSK9抑制剂厂家关注其认知功能障碍副作用

2014年3月9日

【新闻事件】：炙手可热的PCSK9抑制剂研发在高速、顺利进展几年后首次遭遇路障。FDA要求所有降低LDL药物，包括PCSK9抑制剂，厂家关注这些药物的认知功能障碍副作用。主要竞争者赛诺菲、安进、辉瑞、再生元等厂家均收到FDA的通知。虽然现在药厂还不知FDA为何要求关注这个具体的副作用，但这是PCSK9开发历史上遇到的第一个真正挑战。上周股票收盘时上述公司股票都有显著下滑，损失几十亿美元市值。

【药源解析】：PCSK9抑制剂可能是现在制药工业仅次于PD-1抗体的最热门在研项目。和PD-1不同的是，PCSK9从最开始就被大家寄予高度期待因为这个靶点可以说是制药工业的梦之靶点。LDL是整个制药界最可靠的血液指标，控制LDL也是病人和医生最为接受的预防心血管事件的手段。因此他汀成为整个行业最大的产品家族之一，但很多人对他汀不耐受或无法仅通过他汀有效控制LDL。PCSK9过度表达人群LDL水平高、心血管发病率高，而PCSK9缺失的人群LDL水平极低、心血管发病率1也低，并且没有其它病症。这些基因学研究表明PCSK9是LDL和心脏病的风险因素，而抑制PCSK9可以安全、有效地降低LDL和心脏病发病率。在outcome几乎是上市必要条件的今天，FDA宣布可以仅根据降低LDL临床数据批准PCSK9抑制剂上市，为制药公司节省大量时间和资本。这种高质量靶点是所有公司梦寐以求的项目，所以竞争也相当激烈。到目前几乎所有公布的3期床数据（大概有10个左右）都是积极的，所以专家估计这类产品很快会上市并成为几十亿美元的大产品。

这次FDA的这个要求可能和他汀的临床观察有关，可能不关PCSK9抑制剂什么事。赛诺菲和安进都宣称没有在上万人的临床实验中观察到这个副作用。但是很多投资者担心这可能改变FDA原来只根据降低LDL水平批准PCSK9抑制剂上市的立场，而要求厂家做outcome实验。虽然几乎所有主要竞争者已经开始了这样的实验，但这个要求可能会延迟上市时间。如果真的观测到认知功能下降则可能令PCSK9抑制剂失去上市机会，那市值的损失就不是几十亿美元的问题了。PCSK9是赛诺菲、安进、辉瑞、再生元的支柱产品。

当然这个副作用很可能不存在（PCSK9基因缺失的人群并没有和认知功能障碍有关联），但说明即使象PCSK9这样近乎完美的靶点其开发过程也不是一帆风顺的。仅辉瑞和赛诺菲的三期临床就有四万人之多，整个制药工业在这个项目的投入恐怕超过20亿美元。即使这样安全的项目也可能抛锚，新药研发的高风险可见一斑。

礼来和勃林格殷格翰的糖尿病药物，SGLT2抑制剂

Empagliflozin因生产问题被延迟上市

2014年3月9日

【新闻事件】：礼来和勃林格殷格翰的糖尿病药物，SGLT2抑制剂Empagliflozin因生产问题被延迟上市。原因是去年在勃林格殷格翰生产empagliflozin的工厂里发现的缺陷。去年春天，FDA发出了一封警告信，指出勃林格未能尽职调查该工厂生产的数个批次活性药物成分中出现大颗粒污染事件。当时，勃林格表示将认真对待FDA的警告。据勃林格殷格翰称该工厂在过去5年里已通过了22次检查。据礼来原高管称为解决这个生产问题礼来和勃林格殷格翰准备投入4.5亿美元。

【药源解析】：礼来和勃林格殷格翰最近都是流年不利。礼来在专利悬崖重压下宣称今年会上市若干药物，但前一阵长效胰岛素被赛诺菲指控侵犯其专利，上市被延迟。其长效GLP激动剂Dulaglutide和诺和诺德每日一次Victoza比较未能显示更好疗效（但显示非劣效），其竞争前景将依赖其减肥疗效。原来礼来号称自己将是唯一在糖尿病所有主要药物都有重要产品的药厂，这个延迟至少在SGLT和长效胰岛素领域礼来暂时还不能参与竞争。

勃林格殷格翰的主打产品达比加群酯最近被FDA认为安全性不如辉瑞和施贵宝的竞争产品Eliquis，而DPP4抑制剂Tradjenta则在德国因为定价问题被迫退市。勃林格殷格翰是唯一非上市大制药集团，虽然没有华尔街的重压，但研发效率也未能显示高人一筹。

SGLT抑制剂是最新的一种糖尿病药物，通过抑制肾小管对葡萄糖的再吸收而降低血糖。这个机理假设高血糖是糖尿病的主要病因，但最近有研究显示高血糖本身对身体的危害并不大，高血糖可能只是身体病变的一个指示灯。目前大部分糖尿病药物并没有显示能降低糖尿病最致命的并发症-心血管疾病的发病率，虽然有研究表明有些降糖药可以降低微循环并发症。在支付部门越来越重视outcome的大趋势下，降糖药迟早会被要求有outcome的改善。而且SGLT抑制剂已有J&J的Invokana和阿斯列康的Forxiga在主要市场上市，即使支付要求没有增加Empagliflozin的市场前景也有限。但我总感觉SGLT抑制剂会成为支付部门要求糖尿病药物改善outcome的牺牲品。这个事件也成为礼来和勃林格殷格翰全面改善药品生产设备和质量文化的契机，他们在这方面已投入十几亿美元。

罗氏onartuzumab治疗非小细胞肺癌的一个III期临床被叫停

2014年3月4日

【新闻背景】2014年3月3日，一个独立数据监测委员会因缺乏统计学意义的临床疗效，建议罗氏停止其onartuzumab治疗非小细

临床快讯

胞肺癌的一个III期临床（METLung实验）。该实验是一项随机、双盲的晚期临床实验，招募了499位既往已接受治疗（2线或3线）的MET阳性、晚期非小细胞肺癌（NSCLC）患者，头对头比较onartuzumab联合厄罗替尼（商品名：特罗凯）相对于厄罗替尼单独用药治疗这类非小细胞肺癌疗效和安全性。

【药源解析】非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）占肺癌总数的85%。大多数非小细胞肺癌患者就诊时已经是晚期，癌细胞已经转移到其它器官或组织，导致手术治疗效果欠佳，化疗、分子靶向治疗以及免疫生物治疗是治疗这类患者的常规疗法。其中最常用的靶向EGFR的疗法有吉非替尼、厄罗替尼、阿法替尼等，对于概率仅有4%左右的ALK阳性的非小细胞肺癌患者，2012以后版的NCCN指南开始推荐ALK和c-MET的双重抑制剂克唑替尼作为一线疗法。

Onartuzumab由罗氏基因泰克开发，是一种单价（monovalent）单臂（one-armed）的单克隆抗体。能特异性地靶向一种表达于上皮细胞和内皮细胞表面的受体酪氨酸激酶MET。MET是MET/HGF信号通路的关键节点，当肝细胞生长因子（hepatocyte growth factor, HGF）和MET结合，导致MET蛋白二聚化，随即触发信号级联反应，导致细胞生长、分裂、扩散到身体的其他部位。MET/HGF信号通路的激活，已被提议为肿瘤生长和转移的一种机制。而且表皮生长因子受体（EGFR）基因突变或MET的扩增亦可导致肿瘤对吉非替尼和厄洛替尼等酪氨酸激酶抑制剂产生耐药性。所以理论上讲，双重靶向EGFR和MET抑制剂有望产生临床疗效的协同效应。

笔者最近指出，联合用药是“社会主义初期阶段”开发抗肿瘤新药的有效手段。METLung实验的失利说明，联合用药的设计远比原先想象的要复杂得多。联合用药的协同效应（synergistic effect）、相加（additive effect）甚至拮抗作用不仅和对肿瘤分子生物学的认识水平有关，很多情况下也有很多偶然性。真正意义上的成功还需要长期摸索。当然，罗氏并没有因为METLung实验的失利而停止对onartuzumab的开发。其它多个三期和早期临床用于治疗非小细胞肺癌、乳腺癌、肝癌包括和VEGF抑制剂贝达单抗联合用药等临床实验还在继续。这些实验还从肿瘤分子亚型进一步细分，比如METLung实验采用了罗氏旗下Ventana医疗系统公司开发的伴侣诊断免疫组化（IHC）试剂盒。METLung实验的详细临床数据将提交至即将举行的医学会议。但是，Wobum和Daiichi Sankyo也曾采用类似的联合用药，评价其MET抑制剂tivantinib治疗非小细胞肺癌同样失利，给这个研究领域的前途更增添了很多阴影。

FDA批准阿斯列康的瘦素类似物Myalept，礼来一周一次GLP激动剂Dulaglutide和诺和诺德每日一次Victoza比非劣效

2014年2月26日

【新闻事件】：今天代谢病领域有两个好消息。一是FDA批准了FDA批准阿斯列康的瘦素类似物Metreleptin（Myalept），用于治疗一种极罕见的代谢病叫做获得性一般化脂肪萎缩症（acquired generalized lipodystrophy）。礼来也宣布其一周一次GLP激动剂Dulaglutide和诺和诺德每日一次Victoza比较显示非劣效。

【药源解析】：虽然都是代谢疾病，糖尿病和一般化脂肪萎缩显然市场不可同日而语。前者是只有数百人的超级罕见病，后者则是当今最为庞大的疾病。这两个极端不同的疾病却都有大公司追逐，而且这两个药物都是注射剂，令人深思。

Metreleptin源自Amylin，后被施贵宝和阿斯列康收购。去年年底，施贵宝把所有权益卖给阿斯列康专攻免疫抗癌药物。所以这个药物是收购的遗留产物，并非由大公司首先开始研发。但是阿斯列康一直保留这个项目也说明对其价值的认同。大公司进军罕见病已不是新闻，罗氏和葛兰素都公开进军这个领域。孤儿药的好处我们以前讲过多次。Leptin于1994被发现，到现在只有这么一个产品，说明竞争非常不激烈。Metreleptin的目标是能用于稍大的部分脂肪紊乱症，如果能批下这个适应症Metreleptin的年销售可达3亿美元。这对阿斯列康不是什么大产品，但也不是毫无价值。由于这个机理十分新颖，如果在临床使用中能发现其它适应症则可以继续扩大销售。这种罕见病使用注射剂不足为怪。

Dulaglutide则正相反。GLP是糖尿病血糖控制的一个关键荷尔蒙，竞争十分激烈，现在已有3个同类产品在市场上。DPP4抑制剂能减缓GLP的降解，但每日GLP的分泌有限，所以DPP4抑制剂疗效有极限。而GLP激动剂则有更广阔的治疗空间，而且有降低体重的疗效。减肥效果尽管一般，但对糖尿病患者（多数是肥胖患者）这只能是个优势。这也是为什么注射剂Victoza作为降糖药去年也卖了21亿美元。对于糖尿病患者来说注射是个很大负担，Dulaglutide只需每周注射一次，所以使用上更方便。专家估计虽然作为第四个GLP激动剂上市其峰值销售也可达20亿美元。

另一个相似的地方是礼来和阿斯列康是最近5年研发成绩最差的两个大药厂，今天二者殊途同归，对这两个公司来说也算是天边的一丝光亮。当然最为受益的还是患者，我们今天又多了两个和疾病斗争的武器。

咸鱼翻身：礼来ramucirumab的一个非小细胞肺癌三期临床达到一级实验终点

2014年2月20日

【新闻背景】礼来2月19日宣布，其重量级在研药ramucirumab的一个三期临床实验（REVEL实验）达到总生存期的一级实验终点。该晚期临床注册有26个国家的1200位之前至少经过一次治疗的非小细胞肺癌患者，Ramucirumab和多西他赛联合用药组和

临床快讯

多西他赛单独用药组相比总生存期显著延长，具有统计学意义。礼来准备2014年底向美国FDA申报生物制剂许可申请（BLA）。具体临床数据礼来当天没有披露，将在以后的学术会议上公布。礼来当天股票上涨5%。

【药源解析】虽然礼来长期以来总是以研发强者自居，但最近几年多次遭遇滑铁卢，至少有五个以上的晚期在研药频频失利，其中ramucirumab的一个大型乳腺癌三期临床去年失败，总生存期和无进展生存期两个实验终点均没有达到，惨遭美中药源纳入2013年最失败的10个晚期临床开发之一。然而星期三的报道让ramucirumab咸鱼翻身，虽然还不知道ramucirumab到底延长患者总生存期有多久，预计超过2-3个月。因为礼来很久未见正面新闻，当天投资人心情激动，股票上扬高达5%。

Ramucirumab靶向血管内皮生长因子配体-2（VEGFR-2），是重磅炸弹型抗癌药Erbix的类似物——一种全人源IgG1单克隆抗体，由ImClone公司（ImClone Systems, Inc.）研发后被礼来在2008年以65亿美元的高价一道收购。2013年9月，在两个较小的随机、双盲晚期胃癌三期实验（REGARD实验）中，ramucirumab达到了改善总生存期（OS）的主要终点和无进展生存期（PFS）的次要终点。2013年10月23日，FDA授予ramucirumab生物制剂许可申请（BLA）的优先审查资格，和紫杉醇（paclitaxel）联用治疗初始化疗后病情恶化的局部晚期、不可切除性或转移性胃癌（gastric cancer）。但是这个申报的商业价值不高，即使美国FDA批准其上市，和礼来对ramucirumab的大笔投资来说依然微不足道。

虽然Ramucirumab的这个REVEL三期临床是作为二线用药，但非小细胞肺癌是一个大适应症，如果获批仅仅这一个适应症就有望为礼来带来10亿美元的年销售峰值。所以Ramucirumab这个实验的成功对礼来的重要性毋庸置疑。除此之外，按照礼来肿瘤部主管Richard Gaynor的话说，REVEL实验是在非小细胞肺癌的晚期临床实验中第一次生物药和化药联合用药作为二线疗法显著改善患者的总生存期。所以，Ramucirumab有望咸鱼翻身，如果Ramucirumab的肝癌和结肠癌的三期临床今年再有喜报，ISI市场研究公司认为Ramucirumab能为礼来带来20亿美元的销售峰值。

美国FDA批准BioMarin的Vimizim上市，用于治疗莫基奥A综合征

2014年2月17日

上个星期五（2月14日），美国FDA批准了首个治疗Morquio综合征（莫基奥A综合征或IVA型粘多糖贮积病）的酶替代疗法Vimizim（elosulfase alfa）。去年11月FDA专家小组以20比1

的投票结果支持批准Vimizim，并且以16比5的投票结果认为该疗法没有严重的安全问题。

莫基奥A综合征是一种罕见的常染色体隐性遗传的溶酶体贮积病，病理特点包括关节肿大、肌肉韧带萎缩、以及躯干明显变小畸形。由N-乙酰半乳糖胺-6-硫酸盐硫酸酯酶（GALNS）缺乏引起。Vimizim系取代涉及重要代谢过程中缺失的GALNS酶。这种酶的缺乏会导致骨骼发育、成长和活性问题。在美国大约有800名莫基奥A综合征患者。

Vimizim被美国FDA授予优先审查资格。Vimizim也是首个获得获得罕见儿科疾病优先审查资格（Rare Pediatric Disease Priority Review Voucher, RPDPRV）的药物，RPDPRV旨在鼓励开发罕见儿科疾病预防和治疗的新药和生物制剂。

Vimizim的安全性和有效性建立在一项涉及176名年龄在5至57岁莫基奥A综合征患者参与的临床试验基础上。接受Vimizim治疗组的患者6分钟步行实验比安慰剂组有明显改善。Vimizim治疗组的患者比安慰剂组在6分钟平均多走22.5米。

在临床试验中以Vimizim治疗的患者中最常见的副作用包括发热、呕吐、头痛、恶心、腹痛、发冷和疲劳。对5岁及以下儿童，Vimizim的安全性和有效性尚未确定。Vimizim的标签有一个黑框警告语，包括过敏性休克危险。在临床实验中，一些患者输注Vimizim时发生危及生命的过敏反应。

Vimizim由美国加州的BioMarin制药公司研发并销售。

免疫疗法抗癌继续发酵，诺华收购CoStim

2014年2月20日

【新闻事件】：2014年2月17日，诺华宣布收购以chimeric antigen receptor（CART）为核心技术的CoStim Pharmaceuticals。和诺华的大多数收购一样，收购金额和支付方式并未公开。

【药源解析】：如果现在您还没听说免疫疗法那您是out了。癌症免疫疗法现在是抗癌领域最火爆的项目，施贵宝、默克、罗氏、阿斯利康均派重兵参与竞争，而癌症领域的老牌劲旅诺华却相对低调。本周的这个收购显示诺华不甘作为免疫疗法竞争的观众。

诺华免疫疗法产品线里最为人知的是其癌症疫苗CLT019抑制剂，但在最被业界看好的PD-1和PD-L1抑制剂领域则没有什么影响。PD-1抑制剂虽然有很好的单方疗效，但即使效果最好的黑色素瘤仍然有大量病人对PD-1抑制剂无应答，更不用说其它癌症了。现在业界的普遍看法是PD-1抑制剂和其它抗癌药物的组合疗

临床快讯

法是未来的主要方向，科学准确地找到和PD-1抑制剂联用的抗癌药物将是瓜分市场重要手段。施贵宝同时拥有PD-1抑制剂nivolumab和CTLA-4抑制剂ipilimumab (Yervoy)，二者的组合将是施贵宝的王牌。默克则迅速与葛兰素，安进，辉瑞，和Incyte等四个公司签署了合作协议，分别与这些公司的其它抗癌药物联用寻求包括肺癌、肾癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤的新疗法。诺华作为相对落后的竞争者需要找到自己独特的位置，显然他们把赌压在CART上面。

CART是把识别肿瘤表面对生存和增长至关重要的蛋白（如HER2）受体嫁接到病人免疫T细胞上。这些有了人工受体的T

细胞则可以识别肿瘤并通过免疫机制杀死癌细胞，诺华自己的CLT019即属于这类药物。CoStim Pharmaceuticals则拥有自己独特的CART技术。已有临床前研究显示针对HER2的CART和PD-1抑制剂联用在小鼠可以比二者单独使用更有效地控制HER2阳性乳腺癌。另外现在人们逐渐认识到在复杂的免疫应答信号网中，阻断免疫抑制信号（如PD-1）比增强T细胞免疫功能可能更重要，PD-1抑制剂显著增加CART活性就是一个实例。而二者组合则被认为是比较科学的组合方式之一。现在虽然尚没有临床数据支持，但这种复方组合在理论上讲的通并有临床前模型支持，在如此高强度竞争下，诺华收购CoStim可谓情理之中。当然因为收购价格并未公布所以也无从判断经济上是否合算。

市场新闻

2013年全球销售额最高的25个药物

2014年3月5日

根据《基因工程和生物技术新闻》信息，下表列出2013年全球销售额最高的25个药物。其中全球销售额来自各个药厂的新闻

发布、年报等各类公开信息。2013年卖得最好的药物是一个什么概念？即使最后一名的全球年销售额也高达30亿美元，相对于三个通常所说的“重磅炸弹”类药物的销售额。2013年榜单上有6个抗癌药、4个用于治疗各类关节炎、3个用于治疗各类糖尿病，哮喘、心血管、HIV和泌尿系统疾病各有两个药物上榜。

2013年全球销售额最高的25个药物

排名	药物商品名	通用名	生产厂家	主要适应症	2013年销售额 (亿美元)	2012年销售额 (亿美元)	增幅 (%)
1	Humira	阿达木单抗	艾伯维	风湿性关节炎、斑块型银屑病、克罗恩病	106.6	92.6	15
2	Remicade	英利昔单抗	强生/默克	类风湿关节炎（和甲氨蝶呤联用）、克罗恩病（6岁以上）、风湿性关节炎	89.4	82.1	8.9
3	Rituxan	利妥昔单抗	罗氏/Biogen Idec	非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、类风湿关节炎	89.2	86.5	3.2
4	Advair	氟替卡松/沙美特罗	葛兰素史克	哮喘、慢性阻塞性肺病（COPD）包括慢性支气管炎和肺气肿	87.8	84.2	4.5
5	Enbrel	依那西普	安进公司/辉瑞公司	斑块型银屑病、银屑病关节炎、风湿性关节炎	83.2	79.6	4.5
6	Lantus	甘精胰岛素	赛诺菲	糖尿病（每日一次）	78.5	66.5	15.2
7	Avastin	贝伐单抗	罗氏	转移性结直肠癌、非小细胞肺癌、胶质母细胞瘤和转移性肾癌	70.4	64.8	8.5
8	Herceptin	曲妥珠单抗	罗氏	HER2过度表达的乳腺癌、转移性胃癌	68.4	66.2	3.1
9	Crestor	瑞舒伐他汀钙	阿斯利康/盐野义	降低胆固醇、动脉斑块积聚	59.9	66.2	-9.4
10	Abilify	阿立哌唑	大冢制药百时美施贵宝	精神分裂症	52.6	40.9	28.8
11	Cymbalta	度洛西汀	礼来盐野义	重度抑郁症、焦虑症、神经病理性疼痛	51.9	50.8	2.1
12	Gleevec	甲磺酸伊马替尼	诺华	慢性骨髓性白血病、急性成淋巴细胞性白血病	46.9	46.7	0.4
13	Lyrica	普瑞巴林	辉瑞	纤维肌痛、糖尿病神经疼痛、脊髓损伤性神经疼痛	45.9	41.5	10.5
14	Neulasta	聚乙二醇非格司亭	安进	癌症化疗引起的贫血	43.9	40.9	7.3
15	Copaxone	克帕松	提瓦	复发性、多发性硬化症	43.3	39.9	8.3
16	Revlimid	来那度胺	塞尔基因	多发性骨髓瘤（和地塞米松联用）	42.8	37.6	13.6
17	Januvia	西他列汀	默克	成人II型糖尿病	40.0	40.8	-2.0
18	Prevnar	肺炎球菌疫苗	辉瑞	13种链球菌引起的肺部和其它感染	39.7	41.1	-3.5

市场新闻

排名	药物商品名	通用名	生产厂家	主要适应症	2013年销售额 (亿美元)	2012年销售额 (亿美元)	增幅 (%)
19	Nexium	埃索美拉唑	阿斯利康	糜烂性食管炎、胃食管反流病 (GERD)	38.7	39.4	-1.8
20	Atripla	依法韦仑、恩曲他滨、替诺福韦	吉利德、施贵宝	HIV感染	36.5	35.7	2.1
21	Diovan	缬沙坦	诺华	高血压、心脏衰竭	35.2	44.1	-20.2
22	Symbicort	布地奈德福莫特罗	阿斯利康	哮喘、慢性阻塞性肺病	34.8	31.9	9.0
23	Truvada	恩曲他滨富马酸替诺福韦酯	吉利德科学	HIV感染	31.3	31.8	-1.4
24	NovoLog	门冬胰岛素	诺和诺德	糖尿病	31.0	28.8	7.4
25	Avonex	干扰素 β -1 α	Biogen Idec	复发性、多发性硬化症	30.0	29.1	3.2

仿制药经验交流

从Dr. Reddy's的高速发展谈中国仿制药企业的扩张机遇

(二)

2014年2月19日

前瞻性的发展策略、国际化的结构布局、循序渐进的一体化转型和对应的资本运作直接导致如瑞迪20年增值1000倍的传奇，股价自1991年至2011年的20年间上涨了1000倍以上。

自上个世纪七十年代，印度成为世界上为数不多的不授予药品的产品专利、只对生产过程授予方法专利的国家。不管这是不是赤裸裸的强盗逻辑，1972年印度这一新专利法的执行成为印度本土制药业的转折点。除此之外，印度政府自1970年开始颁布并修订了一系列药品价格管制法案（DPCO），1979年进一步限制了370种管制药品的定价，使得印度本国绝大多数药品价格受到了管制，严重打击了跨国制药企业的垄断地位。这一系列价格管制法案和新专利法的实施沉重打击了过去占垄断地位的跨国制药企业，直接推动了印度本土制药业的高速发展。

在当时的印度尽管本土制药企业占尽政策优势，1984年由安吉瑞迪（Dr. Anji Reddy）创建的Dr. Reddy's Laboratories（如瑞迪）并没有安于享受专利法和价格管制法案带来的优惠，创业伊始就制定了以印度为中心走向世界；国内市场为辅，国际市场为主的发展战略。技术上确立了原料药、仿制药、特殊仿制药、创新药、生物药循序渐进的发展主线。回顾如瑞迪的发展历史和主要节点，笔者感叹瑞迪博士当时就展现出来超人的远见卓识，保证了企业30年平均23%的年销售额增长率。如瑞迪始于原料药，在短短的两年之后就首次向德国等国出口甲基多巴原料药，进入国际市场，1987生产车间又通过FDA认证，布洛芬原料药成为首个FDA批准的印度制造原料药；如瑞迪随后进入仿制药领域，1990年成为印度企业中首个出口诺氟沙星和环丙沙星到欧洲的企业。在新药开发方面，1997年首个新药（NCE）授权开发，将糖尿病新药出售给诺和诺德；在生物仿制药领域，2007首个单抗仿制药上市。今天的如瑞迪已经完成了产品整合，形成了以仿制药为主（70%），原料药为辅（20%），出口为主（80%），本土销售为辅（20%）的高度国际化的制药企业。1984年雷迪博士以250万卢比（¥24万元）创办的公司如今已成为16亿美元的印度第二大制药企业。

和如瑞迪相比，当然很多国内药企的表现也毫不逊色甚至更好：在过去12年中除了2005年、2006年的增长稍微放缓以外，整个中国医药市场都保持了近20%的年增长。即使在去年一年股票涨幅超过1倍的药企就有12家。根据波士顿咨询公司（BCG）上周发布的研究报告—《中国医药市场制胜的新规则》，中国医药市场至2020年将继续保持10%以上的稳健增长。

但和如瑞迪不同的是，中国医药增长的驱动力不是本土药企国际化程度的提高和医药出口的增加，而主要是中国政府投入的加大和病人需求的持续增长。从全球来看，中国人均GDP目前还处于比较低的水平，医疗支出的增长超出世界的平均水平，也就是说中国药企的增长并没有和国际竞争力同步。除此之外，就象笔者之前详细讨论过的，因为中国在投资环境、经营理念和市场管理方面与发达国家的差距，尤其是医药市场在流通领域的超额利润和生产利润的持续下跌，造成了中国医药市场和国际市场脱轨。这些“中国特色”尤其适应于中国本土企业，催生了很多本土药企高达40%以上的年均增长。遗憾的是，这个独特的竞争环境虽然在短期内保护了民族企业，赶走了包括世界上最大的仿制药公司之一阿特维斯（Actavis），促使一些象葛兰素史克那样的制药巨头和政府合作、降价，甚至运营有点举步维艰，但同时也损害了本土药企的国际竞争力。中国很多药企的规模都比360亿元市值的如瑞迪更大，但没有一家象如瑞迪那样，销售额主要来自国际市场。中国医药业还在继续养育习惯于温室的本土企业。而且在短期内中国医药市场的利润仍然会高于全球的平均水平，致使绝大部分药企安于现状。即使一些企业开始申报美国FDA和欧盟EMA，但以笔者看，很多更是形象工程，即使拿到了批文，也没有像样的销售。然而，中国的医疗保障水平逐渐提高，逐步形成多元化医保体系，商业医疗保险的参与度也逐步增加。在新药开发领域，专利药市场将继续强势增长，虽然这些药物未纳入国家基本药物目录，价格受到一定的打压，但原研药与国产仿制药的价差越来越小，这些都会促使消除“以药补医”，导致中国的医药市场和国际慢慢接轨。预计到2020年以后，本土药企在原有体制下的优势会越来越小，这些都促使本土药企的国际化，转型已属必然。

不得不承认，印度的民族保护主义要远远高于中国。在印度除了专利授权的要求更苛刻以外，对部分适应症还推行“强制许可证”，允许当地公司忽视原研药公司的专利，生产并销售仿制药。即使如此，随着印度的进一步价格控制和国际化进程，印度药企在本土的增长已经放缓，象如瑞迪去年第三季度在本土的业绩非常一般。相反，凭借人力和环境资源、合理的生产布局和完善资本运作，如瑞迪在美国的增长势头迅猛。如瑞迪2014年第三季度的业绩并不是孤立的，而是前瞻性战略带来的高速发展的继续。

人无远虑必有近忧。目前中国不少制药企业和如瑞迪上世纪九十年代相似：原料药占比过大、制剂开发处于起步阶段、品种结构较为单一、出口不足、国际化路径不够明晰。当新药研发处于困难时期，全球仿制药却生机盎然。尽管中国药企有多方面的优势，但遗憾的是要成为美国药篮子不是中国。本土药企早就应该开始加速国际化进程了，而如瑞迪就是一个现成的样板。

【待续】