



夏明德,美国强生集团亚太创新中心资深总监,中国科学院客座教授,美中药协(SAPA)总会董事

从仿制到创新,走向生物医药产业的蓝海

——访美中医药开发协会董事夏明德

本刊记者 田恬

生物制品(biological products)是指以微生物、细胞、动物或人源组织和体液等为起始原材料,用生物学技术制成,用于预防、治疗和诊断人类疾病的制剂,如疫苗、血液制品、生物技术药物、微生态制剂、免疫调节剂、诊断制品等。目前常见的生物药包括免疫球蛋白、细胞因子、单克隆抗体、DNA重组产品、疫苗、体外免疫诊断制品等。近20年来,随着基因工程、细胞工程、酶工程为代表的现代生物技术迅猛发展,人类基因组计划等重大技术相继取得突破,现代生物技术在医学治疗方面应用广泛,生物医药产业化进程明显加快,主要发达国家和新兴经济体纷纷对发展生物产业作出部署,作为获取未来科技经济竞争优势的一个重要领域。

从“十二五”到“十三五”,医药产业创新升级已成为国家战略,创新成为医药工业的关键词,也是中国医药产业从大到强转变的关键。“十三五”期间,药品重大专项将更加聚焦核心瓶颈技术,

在药品研发上,规划强调重点针对恶性肿瘤、心脑血管疾病、神经退行性疾病、糖尿病、精神性疾病、自身免疫性疾病、耐药性病原菌感染、乙型肝炎、艾滋病、人感染禽流感等10类重大疾病,强化源头创新和转化研究,创制重大新药。而关于上述疾病的药物研发,势必要依托于生物医药技术。

为了解生物医药产业的发展和挑战,《科技导报》采访了美中医药开发协会前会长、现任董事夏明德。

《科技导报》:生物药目前的发展情况如何?生物药治疗疾病的优势在哪里?

夏明德:从宏观角度来说,生物药是未来药品行业研发中的重大发展领域。2015年,61个抗体药物合计销售额达到906亿美元。在2015年全球销售额最高的10个药中,有5个都是单克隆抗体药物,其销售额共计达到了430亿美元。排名第一是治疗自身免疫疾

病的阿达木单抗,其销售额更是达到了140亿美元。这类药物发展潜力巨大,是非常值得关注的药品研发方向。对比于化学药物来说,生物药治疗的靶点更为精确,经常能带来更好的疗效和更低的毒副作用。此外,免疫治疗越来越受到重视。例如,采用自体免疫细胞治疗恶性肿瘤,可以选择性杀灭癌细胞,对人体正常细胞不造成损伤,对微小病灶、转移病灶有效,对不适合常规治疗的患者也适用,同时具有作用持续时间长、可以改善患者生活质量等优势。

《科技导报》:目前全球生物医药产业的前沿创新热点集中在哪些领域?

夏明德:从疾病方面来说,恶性肿瘤、糖尿病、肝炎等疾病治疗都产生了重大突破。从技术领域来说,在《Science》杂志评选的2013年度10大科学突破排行榜中,免疫治疗高居榜首。目前在研肿瘤免疫疗法药物集中于免疫检验点单抗、T细胞受体疗法、

肿瘤疫苗等。PD-1、CTLA-4、CAR-T 等免疫疗法都是目前热点研发领域。

PD-1 全名是程序性死亡分子-1, 英文名为 programmed death-1 (PD-1), 是近年来发现的一种负性共刺激分子。PD-L1 是 PD-1 的配体, PD-1 与 PD-L1 结合后可产生抑制性信号, 诱导免疫 T 细胞凋亡, 抑制 T 细胞的活化和增殖。目前研发出的 PD-1 抗体药物, 通过阻止 PD-L1 和 PD-1 的结合以抑制 T 细胞凋亡, 产生药效。目前全球已经上市的药物有 Opdivo 和 Keytruda, 它们的适应症包括黑色素瘤和晚期非小细胞肺癌等, 当然其适应症也还在不断扩大中。

CAR-T 技术全称是嵌合抗原受体-T 细胞技术, 是近年来兴起的一种肿瘤免疫疗法。采用向分离获得的患者 T 细胞内转入一种特殊的嵌合抗原受体基因, 使其在进行扩增表达后再回输至患者体内。此时 T 细胞表面表达的嵌合抗原受体将帮助 T 细胞靶向识别和高效杀灭肿瘤细胞。

一直以来, CAR-T 细胞疗法对白血病、淋巴瘤有很好的效果, 但是在实体瘤治疗上一直没有很好的疗效。而 PD-1 抑制剂在实体瘤显示出了相当的疗效。很多公司在研究免疫治疗方面的联合用药。

此外, 精准医疗、干细胞治疗和基因治疗等也是目前业界关注的重点。

《科技导报》: 目前 PD-1 和 CAR-T 这 2 种技术的国内外研发现状是怎样的?

夏明德: 目前国外已经上市的 2 种 PD-1 抗体药物都进展的非常好。PD-1 在中国已经开展了临床试验, 相信不久以后, 患者也能用到这些最新技术的药物。其他相关 PD-1 产品的研发也非常火热, 免疫哨卡抑制剂的应答人群目前大约只有 20%~30%。如何扩大病人人群、找到更多的适用人群是一个重要的发展方向, 同时如何联合用药, 增强疗效是这类药物的另外一个重要发展方向。成功免疫疗法包括肿瘤相关抗原的选择, 能够诱导正确免疫细胞的

平台以及靶向肿瘤细胞的免疫抑制策略。

在美国, 消灭肿瘤作为一个国家承诺, 癌症治疗已经上升为国家层面的战略方向, 正沿着多条路径发生突破性进展。CAR-T 用于化疗和靶向疗法失败的白血病患者, 在 27 例中有 20 例在半年后的复查中未检出癌细胞, 是值得人们喜悦的一个进步。但是对于药品研发行业来说, CAR-T 领域存在标准化难题, 即自体 and 异体细胞的问题。采用自体细胞难以扩大生产, 因此在商业化中存在挑战, 但采用异体细胞存在技术挑战, 因为要从一个人身上取出来的细胞进行扩大培养后, 能够应用于所有人, 同时维持疗效和较低的安全性风险, 非常困难。另外, 使用 CTLA-4 抗体来阻断检查点会伴随神经系统综合征, 其中包括可逆的脑病综合征、无菌性脑膜炎、肠神经病变以及横贯性脊髓炎。

中国目前有许多研究正在进行中。全球 CAR-T 领域的领跑生物技术公司 Juno Therapeutics 与国内的药明康德合资成立了上海药明巨诺生物科技有限公司 (JW Biotechnology Co. Ltd), 双方打算结合 Juno 在嵌合抗原受体技术 (CAR-T) 和 T 细胞受体 (TCR) 技术, 利用药明康德的研发生产平台, 将这种技术引进中国, 为血液肿瘤和实体瘤病人开发创新的细胞免疫疗法。

《科技导报》: 对于中国的医药企业来说, 如何抓住全球生物医药产业蓬勃发展的契机, 走出中国自己的生物创新药物研发之路?

夏明德: 目前中国的生物药研究企业正处于不断发展的阶段, 但中国市场上生物药占的比例非常小, 正在使用的单克隆抗体药物有 80% 是跨国企业生产的药物, 自主研发的单抗药物比较少, 自主创新比较落后。举例说, 2015 年国内单克隆抗体的市场规模是 70 亿元人民币, 国产单抗销售超过 1 亿元人民币的为益赛普、泰欣生、朗沐 3 种, 多数药物的销售额少于 1 亿元人民币。

中国曾是专利到期小分子药物的仿制药制造大国, 从跟踪仿制国外专利

到期药物出发, 制造仿制药, 进一步通过自主研发, 设计制造出具有自主知识产权的原研药物, 从而实现产业转型升级。在生物创新药物研发方面, 可以参考中国化学药物自主研发走过的路程, 也有望从仿制开始积累, 从生物类似药逐渐过渡到创新药物。但生物类似药结构复杂, 对比化学药的技术门槛更高, 这是小分子药物和大分子药物的区别。小分子药 (化学药) 像自行车, 结构相对简单; 大分子药 (生物药) 像波音飞机, 机构十分复杂。因此小分子药物容易合成, 仿制的技术门槛较低, 但大分子结构复杂, 仿制起来存在很大的挑战。当前, 中国创新药物发展很快, 越来越多的海归回来, 进入大学或企业, 甚至成立自己的公司, 自主创新的苗头相当好, 并且还在《Nature》、《Science》、《Cell》等世界顶级杂志上发表多篇文章, 标志中国在创新方面的研究进展非常之快。

《科技导报》: 中国的生物医药产业应该如何从高校走出实验室进入商业研发, 实现产学研一体化的路径?

夏明德: 真正做出一个创新药物是漫长的过程。欧美一个真正创新药物从研发到上市需要 10~12 年的时间, 研发的费用也从 8 亿美元上升至 14 亿美元, 目前最新数据是 26 亿美金。这是一个既漫长又高风险的行业, 但由于老龄化趋势加快, 人们对健康的需求在不断提升, 健康产业又是一个朝阳产业。新药研发是一个高风险、高投入、周期长的行业, 对中国本土企业来讲存在非常大的挑战, 但是大家都认识到没有创新就没有发展动力, 所以, 因此尽管充满挑战, 但从国家层面、企业层面、学术层面都认可, 药物研发要走创新之路。

在学校许多做的是基础研究, 如何通过转化医学到临床前研究, 到临床试验, 有很多的路要走。如何跨过新药研发过程中的死亡之谷, 到达胜利的彼岸, 需要很多的合作, 必须由开展基础研究的高校、具有转化医学经验的医院, 以及工业界、投资界、政府形成一个良好的创新生态系统。因此, 这其中不

仅是产学研一体化的问题,还涉及到各方的协作。只有建立起完整的创新生态系统,才能完成从实验室走向临床、走向市场的过程。

在大学里面现在发表的高水平具有影响力的文章数量越来越多,而中国IP知识产权专利的申请数量增长速度在全球也属于第一,这就意味着中国创新方面跨出的步伐越来越快。但从基础研究到转化医学、到临床前、到临床、到产品还有很大的距离。这里面如何把基础研究方面的创新型知识变成转化医学,到临床前的候选物、到临床药物、到上市的产品,这里面需要大家共同努力。目前国家食品药品监督管理局(CFDA)在借鉴欧美、日韩等经验的基础上,积极建立创新药的审批制度和技术标准,出台了不少法规,帮助整个中国的医药行业建立完整的创新生态系统。

同时目前很多制药公司也与高校合作,例如强生集团与中国一些大学的合作,发挥了学校和企业的各自优势,搭建了校企合作药物研发良好平台。双方通过设立合作基金资助教授科学研究,对重点药物和方向进行投资等措施,为学校和企业未来发展提供了良好机遇。

《科技导报》:目前中国的药品行业格局与欧美先进国家存在哪些差异?按照中国当前的药物研发水平,应如何优化原研药与仿制药的产业结构,使中国医药产业获得长足的发展?

夏明德:中国的大环境非常好,在国家层面重点支持创新,政策和资金支持等构筑了良好的创新培育环境。很多领域都急需创新人才和技术,中国有

很多未满足的临床需求(unmet clinical need),市场增长很快。中国的市场潜力和需求量是其他国家所不能比拟的,无论是人才、市场还是病人需求,中国与其他国家都很不一样,开放式创新和国际合作是非常好的选择。

从产业格局来看,中国曾是仿制药大国,从仿制药走向创新药需要很长的发展历程。创新药的成本高,周期长,需要积累。我们清醒认识到,中国跟欧美有非常大的差距,但在政府支持、人才和经济因素不断推动下,中国的药物创新会有很大的发展。

另外,到2030年中国在精准医疗领域的投资规模将达到600亿元人民币。无论国外还是国内,都瞄准了精准医疗领域的发展潜力。

但是,产业毕竟要经历优胜劣汰的过程。从仿制药走向创新药,一方面要有决心,舍得投入去做,另一方面要有策略,在选题方向不要一哄而上,需要选一些适合自己发展的项目。即使如PD-1这样的领域,大家一哄而上也未见得有很好的回报。红海战术很残酷,应当有选择性地去思考适合自身企业的项目去做,而不要人云亦云,避免同态同质化。毕竟,某一类创新药的发展仅有一定的容纳空间,比如总是会有前三甲、前五甲,落后就无法获得优势。所以,中国的企业应该充分认识到哪些项目适合独立开发,哪些适合共同研发,只有走蓝海战术,明确自己的发展战略,才能打出自己的一片天地。

《科技导报》:您对目前的药品审批趋势有什么看法?政策对新药研发和原研药进入中国有哪些助力,在哪些方面还有待改进?如何使审批资源在推

动中国医药产业水平和人民享受前沿药物获益之间找到平衡点?

夏明德:从患者角度来说,当然是希望有良好疗效的创新药物上市越快越好,而相应地,监管机构也在进一步部署资源,优化鼓励创新。2015年下半年,CFDA出台了很多新政策,支持自主创新,改变审批模式和加快审批速度,促进中国创新药物和临床急需用药的开发,尤其是癌症等重大疾病领域。

《科技导报》:您是美中药协总会前会长、目前的执行董事。美中药协对于中国药物研发发挥了哪些推进作用?

夏明德:美中药协是非盈利的协会,以华裔为主,有4000多会员,协会是美中在生物医药方面最宽阔的桥梁,也是在各自领域具有丰富经验的企业和学术界之间的桥梁。协会总部设在新泽西,有宾州分会,波士顿分会加州分会,和康州分会等等,中国也有分会。

通过协会的大平台,我们举办了很多国际会议和讲座,为大家在生物医药创新产业和不同领域里提供很多的交流机会,对中国企业走出去和国外企业走进来都发挥了很大的作用,对两国企业和学术机构的相互交流铺设了渠道。我们在中国和美国都举办了许多会议,例如2016年4月23日会在普林斯顿大学举办创新前沿热点话题的讨论,共同探讨免疫治疗等最前沿的技术,届时也有许多中国企业参与。当然除了进行学术交流,企业、高校等科研机构还可以通过平台来进行展示,进行人才引进。

(责任编辑 陈广仁)