

# 生物产业动态

2017 年 第八期

( 总第一百零八期 )

东莞市生物技术产业发展有限公司

## 目 录

<b>国际动态</b> .....	<b>1</b>
<b>“基因剪刀”剪不断伦理“纠缠”</b> .....	<b>1</b>
<b>疫苗市场竞争加剧 辉瑞能否够跻身前四？</b> .....	<b>2</b>
<b>里程碑！FDA 批准全球首款 CAR-T 疗法，定价 47.5 万美元</b> .....	<b>4</b>
<b>《福布斯》预测：2018 年医药产业发展 5 大趋势</b> .....	<b>5</b>
<b>国内动态</b> .....	<b>7</b>
<b>干细胞产业的发展与困惑</b> .....	<b>7</b>
<b>单抗药物在中国之落地生根</b> .....	<b>10</b>
<b>工信部权威发布！上半年营收 15314.40 亿元，位居前列</b> .....	<b>13</b>
<b>福布斯 2017 亚洲最佳上市公司 TOP50——中国 5 家医药公司上榜</b> .....	<b>14</b>
<b>2019 年基因检测将全面喷发</b> .....	<b>16</b>
<b>专题报告——抗体药物产业</b> .....	<b>21</b>
<b>重磅发布 《中国抗体药物产业图谱》</b> .....	<b>21</b>

## 国际动态

### “基因剪刀”剪不断伦理“纠缠”

8月2日，英国《自然》杂志将一篇论文公之于众：美国科学家利用CRISPR基因编辑技术，修正了未被植入子宫前的人类胚胎中的、与遗传性心脏疾病“肥厚型心肌病（HCM）”有关的基因变异。

尽管已过去一周，但风乍起，吹皱一池春水，这篇论文引发的余波在韩国仍未平复，韩国各界的讨论依然活跃。

韩国是“主角”之一

上述最新研究是被称为“基因剪刀”的CRISPR基因编辑技术，首次实现对人类早期胚胎中导致肥厚型心肌病突变基因的修复。韩国学者表示：“是韩国而不是美国学者主导了这项开创性的研究工作。”

韩国基础科学研究院此前曾正式向媒体宣布，该院的“基因剪刀”技术成功完成了人体胚胎特定基因突变的修复，定向准确，出错率处于“极低”水平。

据报道，韩国基础科学研究院遗传基因矫正研究团承担了这项工作，担任研究团团长的就是被称为韩国“基因剪刀第一人”的金晋秀博士。为了该项研究，他此前放弃了首尔大学终身教授的头衔。

肥厚型心肌病是一种单基因遗传性心脏病，MYBPC3基因被认为是致病的基因突变中最常见的一种。此次开发的“基因剪刀”能够识别DNA中突变的MYBPC3基因碱基序列，还包含可以截断DNA链条的“剪刀”蛋白质，可以准确定位突变基因在DNA链的位置并加以清除。

这项研究采用了将精子和基因剪刀同时注入卵子的新技术，最终可以将父代突变基因遗传给胚芽的概率从50%降低到27.6%。此前的实验中，基因剪刀只能改变部分细胞DNA碱基序列，但是新技术几乎实现了100%突变基因的识别和切断，而且有效消除了胚胎嵌合现象。

伦理问题成“拦路虎”

虽然成果重大，但韩国媒体还有另一个关注点。据韩国媒体称，受到韩国生命伦理相关法律的限制，研究团队只能将开发好的基因剪刀技术拱手让与他人，

提供给外国同行进行实验，最终的实验由美国研究人员为主的国际团队共同完成。

基因技术的前景无比诱人。但是在生命科学研究领域，韩国学者很难掩饰对美国特别是中国科研伦理环境的向往。十年前，为了挽回黄禹锡事件的影响，韩国的科技政策做了一个 180 度大转弯，矫枉过正地制定了堪称严厉的生命伦理法案。

随着基因编辑技术走向成熟，伦理问题再次成为技术发展的拦路虎。如何在提升韩国科研可信度的同时，为韩国科技工作者创造能施展才华的法律和道德空间，越来越成为韩国主管部门的沉重议题。

### 亟待确立技术法规

主持此次研究的金晋秀表示，目前已知的、因 DNA 碱基序列排列错误导致的遗传疾病约有一万种，大约 1% 的新生儿出生时患有某种遗传疾病，包括血友病、红细胞贫血症、亨廷顿舞蹈病等高危遗传病。而通过精确的基因识别和编辑技术，这些致病的基因突变已经有望得到修补，不再遗传给下一代。

研究人员表示，在当前的伦理框架下，“没有把进行过基因矫正的卵子放入母体子宫中着床。但如果成功着床，母体将会在 9 个月后诞下一个肥厚型心肌病患病概率很低的健康婴儿”。

金晋秀强调，在基因编辑领域，可以说技术上的问题已经全部克服，已经到了对胚芽研究取得社会共识，并确立积极的法规和制度的时候。

## 疫苗市场竞争加剧 辉瑞能否够跻身前四？

近日，中国大陆首个获批的宫颈癌疫苗正式上市，而作为首批上市疫苗生产厂家的葛兰素史克（GSK）也是赚足了风头。据 GSK 透露，二价宫颈癌疫苗已在重庆、贵州、陕西、云南、辽宁、内蒙古、黑龙江、福建、宁夏、新疆、山东、河南、江西、广西、安徽、海南、四川等 17 个省市区中标。

据公开数据估计，未来五年，中国大陆宫颈癌疫苗市场规模将达到 2000 亿元。谁先进入这个市场，谁将获得先机。这一次，GSK 算是打了一个好头仗。

同时，默克也加紧布局中国市场，据悉，CFDA 已经批准默克 HPV 四价疫苗佳达修（Gardasil）进入国内市场，预计今年底能够上市，同时，默克九价 Gardasil 也已经向 CFDA 提出申请国内上市。

作为疫苗三大巨头，赛诺菲、葛兰素史克、默克这三家疫苗三巨头周而复始的研发和上市竞赛已经成为业界常态。

#### GSK——脑膜炎疫苗助一臂之力

今年二季度，葛兰素史疫苗销售额达到 12.5 亿美元，同比增长 16%。据其二季度财报分析，销售市场的大幅增长主要归功于其脑膜炎疫苗 (Bexsero, Menveo) 的抢眼表现。

Bexsero 和 Menveo 原先是诺华研发的疫苗药物，之后分别于 2014 年和 2015 年被 GSK 收购。据 GSK 二季度财报数据显示，今年一季度这两款药物增长分别达到 79% 和 17%。

其王牌产品流感疫苗 Fluarix / flulaval 销售则增长了 11%，现在产品最大的竞争来自于老牌对手赛诺菲。

而 GSK 正在研发的带状疱疹疫苗 Shingrix，作为 GSK 的下一个重磅炸弹，一旦上市，将对默克的 Zostavax 市场构成巨大威胁。据 Fiercepharma 的预测，Shingrix 是目前在研疫苗品种中有望成为突破 10 亿销量的新星产品。

基于疫苗业务的优异表现，GSK 高层表示，疫苗仍然是 GSK 未来关注的重点三大领域之一（疫苗）。

#### SANOFI——流感疫苗市场大获全胜

而尽管二季度糖尿病和心血管业务销售市场持续走低，赛诺菲第二季度疫苗市场却增长了 19.2%，销售额超过 10 亿欧元。

赛诺菲 2016 年在疫苗市场上可谓是大获全胜，全年创下了 15 亿欧元流感疫苗市场的记录，而 2016 年第四季度儿科联合疫苗 (Pediatric Combination Vaccines) 市场则达到了 5.44 亿欧元，增长了 16.5%。

但是 Dengvaxia 的市场销量却不尽如人意。2016 年 5500 万欧元的销量距离原先估计的 2 亿市场相差甚远。

2016 年全年，赛诺菲-巴斯德疫苗业务总销量达到 45.8 亿欧元，同比增长 8.8%，增长幅度超过赛诺菲其他诸如消费者保健业务、非处方药和新兴市场业务、以及糖尿病及心血管业务等部门。

#### MERCK——HPV 疫苗独占鳌头

同期，默克的疫苗销售市场达到 14 亿美元，同比增长 11%。其 HPV 疫苗

Gardasil 以及带状疱疹疫苗 Zostavax 销量均超过预期，分别达到 3900 万美元和 600 万美元市场。

而继 GSK 将其产品 Cervarix 退出美国 HPV 疫苗市场后，默克的 Gardasil 成为唯一一个在美国市场供应的 HPV 疫苗，2016 年销售额达到 19 亿美元，完全占据了美国 HPV 疫苗市场。

? ——新的霸主即将产生?

同时，得益于早期成功，辉瑞的肺炎球菌疫苗 Prevnar 13 经历了最近的销售放缓，辉瑞是否将成为疫苗市场的第四大巨头?

Prevnar 13 是辉瑞疫苗产业管线的重要产品，该疫苗是一款 13 价肺炎链球菌结合型疫苗，最初由惠氏公司研制。2009 年辉瑞在收购惠氏后将其收入囊中。尽管其在 2014 年遇到了一些挫折，然而他仍然是全球最畅销的疫苗产品。据 Fiercepharma 分析，Prevnar 13 在 2016 年全球销量额达到 60 亿美元，全球市场份额高达 21.9%，预计到 2022 年份额将有所减小，全球销量也将减至 57 亿美元，但其仍然是 2022 年疫苗市场领域的“销售之王”。

而在 2016 年 11 月，Prevnar 13 也获得了 CFDA 的批准，成功进入中国市场，这将进一步提升其商业销售潜力。

得益于 Prevnar 13 的优异表现，辉瑞在近两年也稳坐 TOP 10 全球疫苗生产公司的第三位，超过老牌疫苗厂家赛诺菲。不知赛诺菲在 2017 年是否会发一下力，重回前三的位子。要不然，辉瑞跻身疫苗公司“四大”已然不是问题了。

## 里程碑！FDA 批准全球首款 CAR-T 疗法，定价 47.5 万美元

继吉利德宣布以 119 亿美元收购 CAR-T 先驱 Kite 之后，今早，又传来一重磅消息！FDA 正式批准诺华突破性 CAR-T 疗法 Kymriah (tisagenlecleucel, CT L-019) 上市，用于治疗复发或难治性 (r/r) 儿童和年轻成人 B 细胞急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL)，定价 47.5 万美元。这是 FDA 批准的首款 CAR-T 疗法，也是 FDA 批准的第一个基因治疗药物，具有里程碑意义。

在美国，ALL 是最常见的儿童癌症，15 岁以下儿童癌症患者中，ALL 占的比例约达 25%。然而，目前来说，复发或难治性 ALL 患者的有效治疗选择是有限的。对于多次复发或难治性儿童和年轻成人 B 细胞 ALL 患者来说，他们的 5 年无病生

存率低于 10%-30%。

7 月 12 日，美国 FDA 肿瘤药物咨询委员会（Oncologic Drugs Advisory Committee, ODAC）以 10: 0 的投票结果一致推荐批准诺华公司的 CAR-T 疗法 CTL019 的生物制剂许可申请（BLA）。预计 FDA 将于 2017 年 10 月 3 日作出最终决定。FDA 正式批准诺华 CAR-T 疗法的这一决定比预定的时间提前了 1 个月。

CAR-T 不同于典型的小分子或生物治疗，因为它是使用患者自己的细胞订制的疗法。简单来说，这类疗法是从患者体内分离出 T 细胞，在体外对 T 细胞进行改造，为其装上能够特异性识别癌细胞的“导航”——嵌合抗原受体（CAR）后，再将这类“改装后的 CAR-T 细胞”进行扩增，回输到患者体内，发挥特异的抗癌作用。

FDA 将细胞因子释放综合征（CRS）列为 Kymriah 的黑框警告，提供了风险评估与减轻策略。同时扩大罗氏的 tocilizumab（托珠单抗，IL-6R 单抗）批准，用于对抗 CAR-T 疗法诱导的严重或威胁生命的细胞因子释放综合征。

CAR-T 细胞的制备和生产一直是备受关注的问题。据官网介绍，诺华的方法是利用低温贮藏（cryopreservation）保证生产和治疗的可行性。诺华位于新泽西的设备已经为全球临床试验中的数百名患者生产了 CTL019。诺华认为，在细胞治疗的生产中，经验非常重要。公司此前的经验将成为 CAR-T 疗法商业化生产的良好基础。公司也将在生产方面进一步做出投资。

## 《福布斯》预测：2018 年医药产业发展 5 大趋势

### “孤儿病”关注度将提高

“孤儿病”一词是从医药研发角度给一些罕见疾病下的定义，这些疾病因为患病人数少，对应的药物研发和市场推广成本高，自然被制药企业排除在研发活动之外。美国 FDA 认为患病人数少于 20 万人的疾病可以归为“孤儿病”。国际上和国内有不少组织和非营利性机构致力于提高公众对“孤儿病”患者的关注，在这一趋势下，未来药企们或许真的要有所动作。

现有针对“孤儿病”的疗法有限，涉足其中的竞争者又少，《福布斯》杂志此番预测很可能是看准了这一领域的市场前景。美国华尔街 Thessalus 资本管理公司的主要合伙人 Mitchell Ng 认为，明智的投资者应该关注那些正在进行“孤



儿病”特殊药物研发的公司，“不论市场如何资本化，这些公司未来都有巨大的市场前景”。

对于患者来说，这可能是一个喜忧参半的消息：他们不会再因为缺乏药物而束手无策，但同时又不得不承担昂贵的药价，因为更低价的选择还有待研发。

### 合并、收购，“药”不会停

随着特朗普上台，受奥巴马时期严厉税收政策影响而一度放缓的医药行业并购趋势有望重新活跃。未来十年内，将有价值 170 亿美元的重点药物专利过期，美国医药行业巨头们必须要为减轻损失而寻找出路。研发新药费时费力，结果又具有不确定性，大企业自然将目光投向那些手握好品种的新兴研发型药企。

Mitchell Ng 表示，未来将会看到更多像“辉瑞”这种级别的公司对那些已生产可盈利药物的小公司进行收购。大型药企可以帮助小企业在营销、品牌重塑、生产和分配效率、品牌扩张等方面加速发展。通过并购手段，资本运作带来资源，可以大幅降低时间投入和风险承担，从而为企业带来超额回报。

对比美国，2017 年中国的医药行业并购态势延续了自 2015 年以来的火热，上半年国内并购案例超过 30 起，总价值超 70 亿人民币，其中跨界资本成为主流“买家”。鼓励社会资本参与医疗体制改革、“健康中国”概念等政策驱动国内并购的活跃。同时，中国药企海外并购的速度也在加快。行家预测，海外并购将会被更多的中国药企纳入发展战略。

### 技术突破更“抢眼”

首要的就是不断占领生命科学和医药领域头条的基因编辑技术特别是 CAR-T 和 CRISPR-CAS9。CRISPR 允许编辑每个细胞的遗传物质，意味着彻底消除囊肿型纤维化、肌肉萎缩症、肥厚性心肌病等疾病看起来更加有戏了。而 CAR-T 技术已经在治疗癌症方面取得巨大进展，此前美国 FDA 已通过对诺华的 CAR-T 疗法 C TL019 的外部专家评审，近日 Kite 的 CAR-T 疗法也在 FDA 收获利好消息。分子工程学和基因编辑领域这些令人兴奋的进步，对医药研发而言好比打开了“新世界的大门”，更多新成果等待被创造。

另一个看点是区块链技术 (blockchain technology) 进入医疗领域。继颠覆金融世界后，健康领域将成为区块链技术第二大应用场景。凭借高冗余、无法篡改、低成本和能进行多签名复杂权限管理，区块链有望实现患者对个人私密信



息的掌控，这或许是目前人类能找到的最优数据保管方案。Rhea Mehta 博士，B owhead Health 的 CEO 说：“区块链技术作为强大的分散平台已在金融界获得认可。在医疗行业，区块链也能作为一块重要拼图，帮助建立起综合的、高价值的数字医疗记录体系。”

### “崛起”的非专利药物

依照前文预测的数据来看，专利过期将带来非专利药物在美国市场上的增加。来自制药业的呼声想要保护他们的利益，但社会和政治界则一直希望对过高的药物成本进行控制。未来一年，FDA 可能会出台更多政策来支持非专利药，更多非专利药将被批准，药物价格也会随之降低。对于拥有 OTC 品牌的传统制药公司而言，这一变化可能会带来消费者忠诚度的下降，他们因此不得不寻求一些新出路。美国药企 Genexa 的董事长 Max Spielberg 表示：“许多历史悠久的、传统的 OTC 品牌已打算好顶住压力力求创新，以应对消费者选择的变化。”

### 快速成长的亚洲市场

亚洲地区的劳动力成本优势、固有成本优势、以及药品专利制度逐步完善，全球医药 CMO 市场将持续从西方成熟市场转移至亚洲新兴市场。亚洲正在崛起，与其高速增长的经济相匹配的，是市场需要与西方国家水准相近的医药与医疗器械。

中国目前占据世界医疗市场四分之一的份额，预计这个数字只会继续增高。《福布斯》杂志认为其中机会多多，尤其是健康保险行业，市场亟待发展。Ng 说：“中国政府提出的‘健康中国 2020’计划中，明确表示支持商业健康保险的发展。”政府将健康保险置于优先地位，预示着该产业即将走向繁荣。

## 国内动态

### 干细胞产业的发展与困惑

2011 年以来干细胞概念风起云涌，价值中枢持续上移，在国际资本市场的热捧下，干细胞概念股仅在美国纳斯达克挂牌的上市股票的相关市值就超过 300 亿美元。

干细胞是具有自我复制和多向分化潜能的原始细胞，是机体的起源细胞，是形成人体各种组织器官的原始细胞，在一定条件下，它可以分化成多种功能细胞或组织器官。干细胞治疗是把健康的干细胞移植到病人或自己体内，以达到修复病变细胞或重建功能正常的细胞和组织的目的。

从理论上说，干细胞技术能够治疗几乎所有疾病（包括传统医学所认为的不治之症），在尚未完全了解疾病发病的确切机理前也可以应用，对于某些疾病能够做到一次性植入，永久性治疗，且干细胞来源充沛，这样一种“从根治疗、包打天下”的医疗技术的确是拥有广大的市场前景。

### 潜力巨大的市场

国际研究机构 Market Research 及 Transparency Market Research 的数据显示，2010 年全球干细胞市场规模约为 215 亿美元，2014 年已达 500 亿美元，预计 2018 年全球干细胞医疗市场将超千亿美元。而三胜在《2014-2018 年中国干细胞市场全景调研与发展趋势预测分析报告》的预测显示，到了 2020 年前后，干细胞市场价值可高达 4000 亿美元。

而在不甘落后的中国市场同样也对干细胞行业表示了极大的兴趣。第一创业机构的研究报告指出，在国家政策与资本催生下，中国干细胞产业已经形成了从上游存储到下游临床应用的完整产业链，预计未来 5 年干细胞产业收入将会从目前的 20 亿增长到 300 亿，年均增长率达 170%。

过去的 50 多年，随着干细胞特性、移植免疫配型等基础研究的不断深入，以及新的免疫抑制剂、抗感染药物的出现和综合治疗能力的提高，干细胞治疗从最初的一项作为终末期患者的挽救措施，逐步发展成为一个完整的治疗体系。

目前中国在干细胞领域发表文章数目已达到世界第二，一批研究机构已经进入国际同行前列，然而，这种有望在人类几乎所有重大疾病中发挥重要作用、治疗应用前景巨大的医疗技术却存在很多发展困惑。

导致国内干细胞市场混乱局面的原因很多，首先，这种疗法潜在的副作用是制约这种疗法发展的重要原因之一。作为一种再生医学疗法，干细胞疗法主要是通过向患者体内输送干细胞，使其来分化成为具有正常结构、功能的细胞或组织以达到替换病变部位的效果。这一疗法的风险之处在于输送至体内的干细胞一旦

脱离控制可能会发育成其他类型细胞，从而失去治疗效果。另一方面，输入的干细胞还可能会引起患者体内免疫反应，从而带来风险。

因此，干细胞疗法的安全性和有效性成为了干细胞疗法开发者关注的重点问题之一。回顾近几年的干细胞研究进展，国内外学者已经就此项问题开始新思路的发展——开发靶向方法（DNA 导向）帮助维持干细胞的特性，让干细胞更具临床用途。

美国学者 Dr. Teng Ma 领导的研究团队发现线粒体会针对细胞的变化进行交流、代谢和能量的重新配置以维持原始的 hMSC 特性，这些发现说明在 hMSC 培养过程中线粒体和代谢在维持干细胞特性方面发挥重要作用。同时团队认为更加深入地理解人类间充质干细胞中蕴含的生物机制，对于更好地进行 hMSC 扩增，将 hMSC 应用于未来的临床治疗是非常必要的，Dr. Teng Ma 表示该研究有望为 hMSC 在实验室中的培养方式带来一些变化。

在哈佛大学的 Florian T. Merkle 及其同事的研究中，发现在体外培养的 140 多种人体胚胎（其中包括了 26 种准备用于临床治疗研究的干细胞）干细胞中，结果显示约 5% 干细胞的携带突变的 p53 基因。虽然这些突变不造成 P53 基因的表达缺失，但是都影响到 P53 蛋白的结合 DNA 区域的序列。而且在接下来的实验中研究人员发现随着干细胞的长期体外培养与传代，突变的发生几率也显著上升，有些干细胞比原代细胞的突变率甚至超过了 50%。

对于这一研究结果，研究人员表示可以在前期细胞培养基础上结合基因测序技术，在细胞移植之前对其进行筛查，提前剔除危险细胞，严格监管干细胞治疗的质量。

就目前看来，虽然很多机构已经对 DNA 诱导干细胞治疗进行开发研究，但仍缺乏大量临床治疗数据，诱导过程中对病毒载体安全性还有待考究。

### 摇摆不定的国家政策

近几年卫计委陆续出台了几项促进再生医学发展的文件，2016 年中共中央、国务院印发的《“健康中国 2030”规划纲要》提出，“干细胞与再生医学”作为重大科技项目被列入规划纲要，旨在推进医学科技进步，推动健康科技创新。而后卫计委及 CFDA 发表《干细胞临床研究管理办法（试行）》和《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则（试行）》，对干细胞临床研究机构的资质和开

展条件进行规范。同年 11 月国家工信部、国家发改委、科学技术部、商务部、国家卫生和计划生育委员会、国家食品药品监督管理总局六部门联合发布了《医药工业发展规划指南》，提到要支持干细胞治疗、完善行业准入政策，紧跟国际发展步伐。

### 医学伦理问题

在干细胞研究中，人类胚胎干细胞研究及其临床转化所引起的伦理争议最大，这主要源于胚胎干细胞的获取过程。由于获得胚胎干细胞的过程会破坏胚胎，由此引出对生命尊严和胚胎伦理地位的讨论，主要分歧在于：是将胚胎视为一个人（或潜在的生命），还是一团可供研究使用的细胞？

不同国家对于干细胞研究的管理，除在禁止制造克隆人这一点上具有基本的共识外，对其余研究的开放范围不尽相同，管理政策也并不一致。

目前国外将干细胞制剂分类为药物，而中国只承认它是一种医疗手段，不过中国政府的管理办法和法律允许使用生殖用剩余胚胎，及以体细胞核移植制造研究用胚胎进行研究，相对其他国家仍属较为宽限。

不过从大局来看，国家政策支持干细胞行业发展的倾向愈加明朗，随着干细胞科技的不断发展，干细胞行业准入政策、监管政策的不断完善，干细胞行业的收费随意、质量良莠不齐的乱象终将不复存在。

### 市场终将被规范

目前国内干细胞间就机构仍以脐带干细胞和间充质干细胞为主流，基本用于临床治疗和医疗美容，而医疗美容市场长期以来也存在严重的混乱甚至纠纷，所以干细胞技术对人类来说不仅是开启医疗新时代，也是一次有挑战性的考验。

中国做为占世界干细胞市场 17%的亚洲地区“大户”，在国民医疗需求追赶着要医疗水平只进不退情况下，随着卫计委及食药监管局政策的推出，大家都能感受到中国正在重启曾经被短暂叫停的干细胞产业，而 2017 年更是干细胞产业发展迅猛的一年，吸引了大量投资者的目光。

在干细胞研发的道路上人类还有很长一段路要走，关于临床治疗和医疗美容的争议可能还要持续很长一段时间，但不可否认的是我们无法因其种种不稳定而放弃干细胞的研究，相信未来某一天干细胞技术能改变人类命运。

## 单抗药物在中国之落地生根

目前，单抗药物已经成为全球生物制药领域中增长最快的细分领域，近年来诞生了多个销售收入超过 50 亿美元的“超重磅级药物”，2014 年，阿达木单抗的全球销售额更是高达 128 亿美元。而放眼国内市场，在国外多个单抗已过专利保护期、国内单抗陆续进入地方医保的利好刺激下，我国单抗药物迎来了高速增长期。

从 2004 年的 5700 万元，跃升至 2013 年的 42.57 亿元，10 年间市场规模增长了将近 75 倍，年复合增长率为 54%。据预测，到 2025 年，我国单抗的市场规模将超过 300 亿元。

我国的单抗药物市场由进口单抗和国产单抗组成，起初，进口单抗凭借技术垄断优势，占据绝对的优势地位。随着我国生物医药产业的不断成长，国产单抗也开始崭露头角。目前国家药监局(CFDA)批准了 22 个单抗药物，12 个进口单抗药物，10 个国产单抗药物。

表 1 列出了登陆中国市场的进口单抗。从 1999 年的莫罗单抗(Muromomab)到 2013 年的托珠单抗(Tocilizumab)，大约每年新增一个进口单抗药物。

首个进口单抗莫罗单抗(Muromomab)为鼠源 IgG，得益于技术的进步，此后在中国上市的进口单抗药物一小部分为嵌合 IgG，大部分为人源化 IgG 和全人源化 IgG。人源化 IgG 减少了异源性抗体的免疫原性，同时保留了亲本抗体特异性结合抗原的能力。

过去的 10 几年间，进口单抗药物的靶点也在发生着变化。从最初的 CD3、CD20，逐渐过渡到 Her2、IL-2R 以及 EGFR，再到最近的 TNF alpha、VEGF-A 以及 IL-6 等。

值得一提的是，全球销售最高的 8 大单抗药物均已在国内上市，它们在表 1 中的“序号”列用红色标注。

2002 年，由武汉生物制品研究所开发的注射用鼠抗人 T 淋巴细胞 CD3 抗原单克隆抗体获 CFDA 批准上市，拉开了单抗药物国产化的序幕。到 2015 年海正药业的注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白获 CFDA 批准上市，国产化单抗药物达到 10 个，有人称之为“国产单抗十兄弟”。

和进口单抗药物一样，国产单抗也经历了由鼠源化 IgG 到人源化 IgG 的变迁；药效靶点紧跟国际同行的脚步，大都集中在热门的 EGFR、TNF-a、VEGF 等靶点上。



有着“国产创新抗体药排头兵”之称的康柏西普(商品名: 郎沐), 在 2017 年又有新动向。由康弘药业研发的郎沐是利用 CHO 细胞表达系统产生的重组融合蛋白, 全人源化氨基酸序列, 阻断 VEGF-A 所有亚型和 PlGF。2013 年获 CFDA 批准用于湿性年龄相关性黄斑变性 (AMD), 其新增适应症“继发于病理性近视 (PM) 的脉络膜新生血管 (pmCNV) 引起的视力下降”于 2017 年 5 月获 CFDA 批准, 据估算, 适应症的扩展将为郎沐新增约 160 万名患者。另外, 郎沐下一轮扩展适应症“视网膜静脉阻塞 (RVO)、糖尿病黄斑水肿 (DME)”正处于临床 III 期。

纵观近 5 年上市的国产单抗药物, 大都属于生物类似药。比如, 上海中信国健药业的注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白, 属于达利珠单抗类似物 (Daclizumab biosimilar), 赛金生物和海正药业的注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白都属于依那西普类似物 (Enbrel biosimilar), 也就是说真正意义的国产创新单抗药物还是相对匮乏的。

虽然中国本土单抗药物起步较晚, 但中国生物药的研发者们显然盯上了单抗这片热土。据统计, 截止到 2017 年 5 月, 从发现到上市阶段, 美国共有 1213 个抗体药物, 中国共有 384 个抗体药物, 加拿大、韩国和欧盟则紧随其后。由此来看, 美国依然是抗体药物的研发主力, 中国在抗体药物的研发大军中已处于第二的位置。在医药产业面临转型的今天, 中国持续加大单抗药物的研发力度, 就有可能在单抗这一细分领域实现弯道超车。

中国已是拥有生物类似药 (Biosimilar) 研发数量最多的国家, 达到 297 个。反映出行业对于中国生物类似药发展的强烈预期。

另外, 国内生物药格局持续扩大, 这主要表现在以下几个方面:

一、新企业申报不断涌现。奥赛康 (VEGF)、特瑞思 (CD20)、恒康集团 (ADC)、南京优科 (CD20) 等正式进军抗体研发领域。

二、新产品申报接二连三。齐鲁申报 Lucentis 类似物, 思路迪申报 PD-L1, 河北利同康申报细胞治疗技术, 均属国内首次申报。

三、热门靶点竞相申报。CD20、EGFR、TNF- $\alpha$ 、VEGF 等热门靶点悉数亮相, 其中, EGFR 靶点抗体药物的申报数超过 20 个, Humira 类似物、CD20 单抗的申报数也分别超过 15 个、10 个。

四、临床批件新高。多家药企获得 3 个以上生物药 IND 批件, 齐鲁、海正、



复宏汉霖、天晴等均获得 4 个以上 IND 批件，可谓生物药 IND 大赢家。

除了苦练自主研发的内功，一些国内生物制药企业也在国际市场上开启买买买模式。表 3 列出了部分 2016-2017 年中国药企重点抗体交易。可以看出，交易多以引进国外

经过不到三十年的快速发展，单抗药物在肿瘤、自身免疫病、心血管疾病等领域取得了很好的成绩。据了解，目前全国有 100 多家企业在做单抗，除了中信国健、赛金生物、百泰生物、海正药业等一些老牌企业外，近几年还涌现出了很多新兴企业，包括丽珠单抗、信达生物、百济神州、嘉和生物以及布局生物药领域的恒瑞医药等。种种迹象表明，我国单抗药物即将迎来爆发期，我们有幸见证这个黄金时代。

## 工信部权威发布！上半年营收 15314.40 亿元，位居前列

近日，中华人民共和国工业和信息化部消费品工业司发布了《2017 年上半年医药工业主要经济指标完成情况》。

### 一、工业增加值

2017 年上半年规模以上医药工业增加值同比增长 11.3%，增速较上年同期提高 1 个百分点，高于全国工业整体增速 4.4 个百分点，位居工业全行业前列，医药工业增加值在整体工业增加值中所占比重为 3.3%。

### 二、主营业务收入

2017 年上半年医药工业规模以上企业实现主营业务收入 15314.40 亿元，同比增长 12.39%，增速较上年同期提高 2.25 个百分点。各子行业中，增长最快的是中药饮片加工，化学药品制剂、中成药、制药设备的增速低于行业平均水平。

2017 年上半年医药工业主营业务收入

行业	主营业务收入 (亿元)	同比(%)	比重(%)	2016年同期增 速(%)
化学药品原料药制造	2602.06	13.68	16.99	9.55
化学药品制剂制造	4080.48	9.47	26.64	11.07
中药饮片加工	1047.88	21.33	6.84	13.03
中成药制造	3339.72	10.95	21.81	8.16
生物药品制造	1620.02	14.52	10.58	9.32
卫生材料及医药用品 制造	1124.88	14.44	7.35	10.62
制药专用设备制造	82.71	6.05	0.54	6.46
医疗仪器设备及器械 制造	1416.65	12.37	9.25	12.60
医药工业合计	15314.40	12.39	100	10.14

### 三、利润

2017 年上半年医药工业规模以上企业实现利润总额 1686.52 亿元，同比增长 15.83%，增速较上年同期提高 1.22 个百分点。各子行业中，增长最快的是生物制品制造和中药饮片加工，制药设备出现负增长。2017 年上半年规模以上医药工业主营收入利润率为 11.01%，高于全国工业整体水平 3.88 个百分点。

#### 2017 年上半年医药工业利润总额

行业	利润总额(亿元)	同比(%)	比重(%)	2016年同期增速(%)
化学药品原料药制造	210.10	4.57	12.46	33.30
化学药品制剂制造	549.64	17.42	32.59	16.21
中药饮片加工	73.61	22.78	4.36	13.27
中成药制造	363.63	12.62	21.56	6.14
生物药品制造	229.03	28.45	13.58	5.07
卫生材料及医药用品制造	109.08	16.67	6.47	9.32
制药专用设备制造	6.13	-6.62	0.36	-4.31
医疗仪器设备及器械制造	145.30	15.55	8.61	29.30
医药工业合计	1686.52	15.83	100	14.61

### 四、出口额

2017 年上半年医药工业规模以上企业实现出口交货值 994.11 亿元，同比增长 5.49%。根据海关进出口数据，2017 年上半年医药产品出口额为 288.24 亿美元，同比增长 5.47%。

### 五、固定资产投资

2017 年上半年医药制造业完成固定资产投资 2846 亿元，同比增长 2.7%，低于制造业整体增速 2.8 个百分点。

## 福布斯 2017 亚洲最佳上市公司 Top50——中国 5 家医药公司 上榜

8 月 24 日，福布斯发布了 2017 年亚洲最佳上市公司 50 强榜单，仅中国内地就有 29 家公司榜上有名，相比去年又多了 7 家入围。排名第一的公司毫无悬念是来自杭州马爸爸，排名第 2 的则是来自深圳的小马哥...

福布斯从 1694 家上市公司里排除了国家所有权超过 50% 的公司，之后再通过收入数额、收入持续性、亏损、负债率等各方面进行几轮淘汰，最终得出这个榜单。

福布斯认为，这些公司是亚洲最好的蓝筹股。那这些蓝筹股里都有哪些医药股呢？

### 排名 15 - 康美药业

市值	销售额	成立时间	所在地	公司员工规模
\$15.6 B	\$3.2 B	1997	普宁	10,037

康美药业作为医药上市企业里的第一位上榜实属正常。这个公司虽然是以做中药为主，但是实际上涵盖的业务及其的宽广，实则就是一个大型的集团公司。在传统业务领域，康美以“自建+收购”为核心，掌控核心资源，打通中药全产业链，通过“药房托管”及“智慧药房”与政府及医院建立深度合作。在新兴业务领域，依靠“自建+股权合作”，对接合作方专业资源，快速拓展金融、电商、投资等业务。

### 排名 20 - 云南白药

市值	销售额	成立时间	所在地	公司员工规模
\$14 B	\$3.4 B	1971	昆明	8,396

历史悠久的云南白药，事实上也早已经不是一个传统的中药企业了，从 2001 年开始推出云南白药创可贴，到 2004 年的白药牙膏，再到 2010 年面世的养元青洗发水，据说现在要开始做药妆了，云南白药向大健康进军的产业转型可以说是所有传统制药企业里最成功的。

### 排名 33 - 复星医药

市值	销售额	成立时间	所在地	公司员工规模
\$9.2 B	\$2.2 B	1994	上海	19,523

复星医药目前拥有成熟制药业务和研发业务，医院业务及医药连锁零售店业务，以及长期股权投资业务，持有中国最大的医药分销公司国药控股 29.9% 股权。复星医药通过不断的并购，在心血管、抗肿瘤、神经内科、血液系统、内分泌和消化系统以及抗感染治疗领域，均紧握一批自己的突出产品。近年来国内医药创新氛围渐涨，复星医药在研发上也不敢怠慢，包括目前大热的 Car-t 免疫细胞治疗，因为和 Kite 制药的合作，成功地进行了早期布局。

### 排名 37 - 华东医药

市值	销售额	成立时间	所在地	公司员工规模
\$7.1 B	\$3.8 B	1952	杭州	7,001

华东医药是一家集医药研发、药品生产、批发零售、医药电商、医药物流、

健康产业于一体的大型综合性企业，是浙江省规模最大的医药企业。公司拥有优秀的产品线和不俗的销售能力。上榜的 5 家企业里，销售额最高。

2017 年医保目录调整之后，公司重磅大品种阿卡波糖从原先的乙类升级为甲类，“超级抗生素”达托霉素进入乙类，另外还有吡喹酮、地西他滨等多个品种均进入乙类。今后的发展势头将更加强劲。

#### 排名 40 - 中国生物制药（香港）

市值	销售额	成立时间	所在地	公司员工规模
\$6.4 B	\$2 B	2000	香港	18,163

同时上榜的还有一家香港公司——中国生物制药(Sino Biopharmaceuticals)，听上去略有些生疏，当了解这家香港公司旗下最大的子公司便是正大天晴药业，同时还包括北京泰德制药、南京正大天晴、上海通用药业等多家内陆制药企业后，也就知道其实力了。

回看 2016 年的榜单，来自印度的太阳药业排在了第 7 位，是当年行业内最高的，但是今年却不见了踪影；康美药业、中国生物制药和华东医药去年分别排在 18、38 和 39 名；云南白药和复星医药，则是今年新上榜的公司。

## 2019 年基因检测将全面爆发

2017 年上半年，全球消费级基因检测领域表现活跃，接连发生几起大事件。

7 月底，美国创业公司 Exploragen 宣布推出基于用户 DNA 的生活方式 APP，即将在苹果 APP Store 上发布，能为用户提供生物睡眠特征、咖啡因代谢及其他个性化建议。无独有偶，与 Exploragen 同台竞技的还有另一家创业公司 Helix，也将于 8 月份推出消费级基因检测 app，旨在将静态基因报告转变为动态变化的持续性服务。

国外属于模式创新，国内更取得技术上的重大突破。8 月 1 日，我国南方科技大学的贺建奎团队自主研发的第三代基因测序仪在深圳诞生，不仅提高测序速度，也能进一步降低测序成本，预计 2019 年，花费 100 美元检测自身基因的愿景终将兑现，全民基因检测，打造个人专属基因 ID 的时代就要来临！

在人人测序的伟大时代来临前夕，国内外消费级基因检测现状如何？未来趋势走向该如何发展？贝壳社从测序技术、检测类型、检测人员与实验室资质等方

面作一对比。

### 1、基因芯片物美价廉成主流

消费级基因检测与临床检测在技术手段上相差无几。大体分为 DNA 测序、基因芯片和 PCR 三类。DNA 测序，以二代高通量测序最为盛行，优势是全部读出所有基因序列，能检测未知基因，缺点是过程复杂，对实验操作要求高，且价格不菲，目前较高深度（30X）的全基因组测序可控制在 1 万元/每人上下，如 Wegene 的全基因组测序价格 9999 元，美国 Gene by gene 的全基因组测序售价 2495 美元，也在 1 万元左右。

基因芯片技术，优点是能一次性检测多个 SNP 位点，实验操作相对简单且成本较低，目前来看已成为 DTC 基因检测领先企业的主流和首选技术。如 23 and me，就采用 Illumina Human Omni Express-24 格式芯片，能最大量检测用户的祖先特征数量，其祖源检测 99 美元，健康加祖源的检测套餐售价 199 美元。

今年 4 月，国内 23 魔方新推出基因定制芯片。据悉，该基因芯片拥有国内目前最多的 73 万个检测位点，与赛默飞世尔联合定制。为满足新品祖源检测要求，根据黄种人独有位点进行改造，能同时一次性检测 96 人，8 月 8 日的最新套餐价是 499 元。

巧合地是，Wegene 也在 8 号当天紧随其后，将原先 999 元的检测项目以腰斩价 499 元出售，由此引发外界猜想，疑似两家陷入价格战的恶性竞争中。那么真相到底如何呢？

Wegene 降价产品的核心，采用与 23 魔方相同品牌的 Affymetrix 基因芯片，同样针对中国群体作定制化设计，但检测的 SNP 位点大约 60 万个。贝壳社采访 23 魔方 CEO 周坤，了解到 23 魔方此前共推出 999 元、699 元和 499 元三款产品，但不论售价如何都保持有合理的利润空间。如今将 999 元产品也以 499 元“贱价”出售，非赔本烧钱，也与刚获得 4000 万元 B 轮融资并无关系，“有没有这笔融资，我们都会在这天降价。团队已花了 5 个月，在优化流程、降低成本方面下了很大力气。”周坤告诉贝壳社。

除了全基因组测序以及基因芯片，还有传统 PCR 技术，其操作简单，但一次只检测 1~2 个 SNP 位点，不适合多基因检测，如对遗传性乳腺癌和卵巢癌的单基因检测，及在 DNA 亲子鉴定领域中广为应用，Any Lab Test Now 公司，就用 PCR



方法作亲子 DNA 鉴定、法医 DNA 鉴定、移民 DNA 检测及祖源检测，然而价格却与基因芯片同比肩，如祖源检测单项 199 美元，套餐 399 美元（Y 染色体+线粒体检测）。而理论上，PCR 成本应该是三类技术中最低廉的。

目前来看，针对不同技术，不同公司会根据实际需要灵活搭配组合：

## 2、行业难题：并非 100%准确

检测手段不尽相同，但制约行业发展的共同难题是一致的，即如何解决遗传变异与特定健康之间相关性的问题。GWAS 全基因组关联检测方式是主流手段，通过大样本发现疾病等表型与基因之间的关联关系，得出基于大量人群样本的统计学概率，既然是概率就有不确定性。

另外，遗传缺失现象也是困扰科学界的长期难题。所谓遗传性缺失，即科研人员无法找到人类疾病和特征背后的遗传因素。这与技术受限也有关，GWAS 难以检测基因互动和外界环境等影响遗传的因素，由此产生遗传缺失。

所以，部分基因检测结果并非 100%准确。也正因为它的不确定性，让消费者至今都难以百分百认可基因检测的必要性和科学性。

23 魔方在 8 月 8 日降价的当天，出具一份撤销部分项目的声明。将原先 300 余项检测缩减为如今的 200 余项，根本原因就是发现“抗衰老”、“脱发风险”、“学习能力”等项目的实际表型与文献研究结果有偏差，准确性不达标。

“因为我们有足够的数据库，发现一些论文不靠谱。”周坤表示，“剔除这些不够精准的项目，提高新项目的选择标准，只为做得更精准。随着数据量越来越大，我们会重新研究，等准确了再上线。”

基于此理，周坤坚持认为消费级基因检测的目的，是为消费者提供遗传风险信息，但它并不能决定一个人是否会发生某种疾病或病症，因为除了遗传变异，还受其他因素的影响，比如环境和生活方式等，所以他表示基因检测不能等同于体检，因为前者不能检测已有疾病，仅能从统计学角度分析，某人因基因而患病的可能性。

## 3、海外 DTC 基因检测公司 TOP9

尽管周坤表示消费级基因检测不同于体检，但从国外成熟的 DTC 基因检测业务模式来看，基因体检也是种主流模式。

2016 年，Market Research 评选出排名前九的海外消费级基因检测领军企业，



分别是 23 and me, Color Genomics, Counsyl, Gene by Gene, Laboratory Corporation of America (LabCorp), MyMedLab, Mapmygenome India, Positive Bioscience, Quest Diagnostics。

不难发现,除了印度企业 Mapmygenome India 提供个人全基因组测序与偏娱乐化的测项目外,其余公司都以疾病风险预测、产前诊断等成熟项目为主,且至少有三家公司是健康体检或老牌第三方独立检验室,能直接面向 C 端服务。

其实,连原本多元化检测集一身的 23 and me 如今也越发谨慎,甚至与药企合作,参与乳腺癌、帕金森、抑郁症等疾病研究。而偏娱乐消遣性质的 DTC 检测似乎正逐渐成为 Exploragen、Helix 等创新公司的主打产品,比如 Helix 还与啤酒商合作,根据用户 DNA 推出高端定制化的口味啤酒,独家配方的口味将完全迎合用户喜好。

未上榜单的海外企业 WellnessFX 和 Xcode Life Sciences 也值得关注。前者通过血样检测多项指标,为爱好运动的用户提供健身、睡眠、瘦身、情绪、抵抗疾病等改进建议。WellnessFX 的 app 还能跟踪与管理用户身体数据,并指导与反馈;

Xcode Life Sciences,是专门针对用户 DNA 提供皮肤美容与保养解决方案的垂直型公司。从基因遗传角度解释皮肤属性与皱纹、斑点等瑕疵原因,并防止皮肤衰老。

由此可见,海外 DTC 消费级基因检测公司大致分三类:线上销售的偏娱乐化基因检测公司(如 23 and me),线下第三方检验室或体检机构(如 LabCorp),和以基因检测数据为基础,提供解决方案的另类公司(如 WellnessFX),这类公司可能是长期健康管理或美容、运动、营养、饮食等五花八门的后续服务提供商。

#### 4、国内 DTC 基因检测究竟怎么玩

实际上,国内企业的玩法大致相同。23 魔方与 Wegene 类似,都以纯线上偏娱乐性基因检测为主,不同地是,Wegene 还进行了健康管理与基因检测相结合的初步尝试,CTO 陈钢曾表示,迄今有 200 多个用户绑定了智能硬件,通过智能硬件收集用户的运动数据、睡眠等健康数据,再结合基因相关数据,得出综合性的分析结果。

将健康数据与基因数据打通融合的不止 Wegene 一家。水母基因和久久基因都作了积极探索。水母基因推出“智能精准健康管理 SaaS 系统”，基于大数据、人工智能技术，个体基因等多维度生命数据作全面的整合性分析，并将精准管理健康方案兜售给商保公司或企业级客户。

久久基因也为用户提供基因检测之后的深度解决方案。以美肤基因检测为例，会为用户提供皮肤抗氧化能力、锁水、弹性等指标的检测结果，还与化妆品品牌商合作，推出定制化的护肤方案。该理念也移植到运动基因、儿童营养基因检测中，与咕咚等运动平台、贝因美等母婴品牌合作，提供个性化方案。

除了达安、迪安、金域等检验机构，以杭州奕真（美国 Veritas Genetic）为代表的创新公司也试图打造基因体检模式。如近日推出新生儿全基因组检测的服务产品，涵盖 900 种儿童疾病，让父母了解孩子未来的健康风险，价格是 1500 美元。正如上述所言，受限于科研技术，基因检测并非 100% 准确，为新生儿做全基因组检测至今仍有争议。

周坤认为，将消费级基因检测与体检对标，是用户体验不好的原因之一，“两者永远不能划等号，满足用户好奇心，让用户更了解自己，才是消费级基因检测的价值。”同样对于 Helix 研发消费级基因 app，他表示要在中国落地还为时尚早。

“Helix 要打造基因领域的 APP Store，就要有成百上千款 app，不仅要有足够的数据库作支撑，还要确保应用的服务效果。目前来看，Helix 模式还处于早期，如果想移植到中国，开发后期生态级应用还太早，至少需要进一步观察。”他认为。

#### 5、专业人才与实验室资质

在海外 TOP9 的表格中，排名前四的公司官网上，都赫然标注有遗传咨询师提供咨询或有专业医生进行指导，而且实验室获得 CLIA/CAP 双项认证。

CLIA（美国临床实验室改进修正法规），是由美国临床实验室委员会颁发的实验室资质证书，代表国际最高水平认证标准。CAP 认证是美国病理学会对检验实验室开展的国际性论证项目，也是全球公认的医疗检验室国际级标准。我国目前医疗机构检验科以 ISO15189 为医学实验室质量管理标准，少数连锁性独立第三方检验机构通过 CAP 认证。

但国内，由于 DTC 基因检测领域政策真空，不同企业会择机行事。或自建或合作，或有资质或无资质，良莠不齐。以 23 魔方为例，周坤表示虽无规定，但公司是按医学临床检验所标准建设了 600 平方米实验室，此轮融资后将继续扩建中心实验室，相对比下，Wegene 的检验室场所是华大基因等临床检验实验室，所以类似的联合实验室、共用实验室都是现实存在的。

23 魔方 CEO 周坤曾表示，为规避未来可能的风险，不踩踏政策红线，23 魔方自建医学标准的实验室。而且在贺林院士推动下，遗传咨询师将成为未来的一种新职业。23 魔方已有不少员工参与培训，拿到中国遗传咨询师的结业证书。

据了解，我国的遗传咨询服务一般由临床医生提供。但临床医生往往缺少遗传知识背景和系统训练，解读基因数据的能力也有限，只有经过专业培训才能成为合格的遗传咨询师。

美国、加拿大等国在三四十年前就设置了遗传咨询师的职业岗位，建有完整的管理体系和培训体系。但在我国，该职业还未得到官方认可，人才缺口巨大，至少需要 10 万名遗传咨询师。为此，国家应当承认职业地位、设计晋升通道、加大培训力度，才能满足即将来临的行业井喷需求。

周坤判断，“我一直认为 2019 年会是消费级基因检测全面喷发的一年。”

## 专题报告——抗体药物产业

### 重磅发布|《中国抗体药物产业图谱》

#### 全球市场规模超千亿，抗体药物成“皇冠上的明珠”

根据 Evaluate pharma 预测，2008-2022 年，生物制品在总体药物市场市场份额将从 17% 增长至 30%，在 TOP100 产品中市场占比将由 30% 增长至 52%。生物制药主要涵盖抗体药物、重组蛋白、血液制品、疫苗等类别，其中抗体药物由于靶向性强、特异性高和毒副作用低等特点市场增长迅速，已成为生物制品行业中占比最大的子行业，被誉为生物技术产业“皇冠上的明珠”。

全球首个单抗药物 Orthoclone OKT3 (Muromonab-CD3) 在 1986 年经 FDA 批准上市用于肾、心、肝等器官移植后的急性排异反应，不过 Orthoclone OKT3

是鼠源单抗，易产生人抗鼠抗体（HAMA）反应，表现平淡。



直到 1997 年首个抗肿瘤嵌合单抗利妥昔单抗（美罗华，基因泰克）上市及次年依那西普（辉瑞，恩利）、英夫利西单抗（强生，类克）和曲妥珠单抗（赫赛汀，基因泰克）等重磅单抗药物的上市，全球单抗市场迎来突飞猛进的增长。2002 年首个全人源单抗阿达木单抗的上市使单抗市场迎来了新的增长高峰。



经历多年的高速发展，2015 年单抗行业整体规模已达 916 亿美元，2016 年突破千亿美元，单抗在全球生物制品中的占比也由 1997 年的 2.5%，上升至 2015 年的 34.7%。

### 三代技术变迁引领抗体产业持续向前

整体来讲，抗体药物仍然是一个年轻的行业，从 1986 年首个抗体药物获批距今过不 30 年的时间，但是其间已经诞生了多个“重磅炸弹”药物。

2016 年全球销售额 TOP10 中的抗体药物



序号	商品名	药品名	公司	2016销售额/亿美元
1	Humira	阿达木单抗	艾伯维/卫材	160
2	Enbrel	依那西普	安进/辉瑞/武田	92
3	Remicade	英夫利昔单抗	强生/默沙东/三菱田边	81
4	Rituxan	利妥昔单抗	罗氏	75
5	Avastin	贝伐珠单抗	罗氏	69
6	Herceptin	曲妥珠单抗	罗氏	69
7	Eylea	阿柏西普	再生元/拜耳/参天	55

数据来源: EvaluatePharma

从诞生到飞速发展,单抗药物大约经历了3个较大的发展阶段。而每一次的技术革新都带动了生物制药的新发展。

第一阶段:以1890年Behring和Kitasato发现白喉抗毒素为代表,其特点是利用抗原免疫动物获取多克隆抗体。

第二阶段:以1975年Kohler和Milstein创建杂交瘤细胞制备单克隆抗体为代表,使单抗能在短时间进行大量制备,为其广泛应用创造条件。

第三级阶段:以1994年Winter以基因工程方法制备抗体为代表,将抗体的基因按照需要进行加工、改造和重新装配,然后导入适当的受体细胞表达抗体分子。



基因工程抗体技术主要包括人源化技术、抗体库技术及转基因小鼠技术等,在这些技术的推动下,单抗人源化程度不断提高,并不断往小型化(抗体片段)、功能化(抗体偶连、双抗等)方向拓展,应用领域得以大幅拓宽。

随着单抗人源化进程的不断深入,以噬菌体抗体库、转基因小鼠为代表的全人源筛选技术是目前全人源抗体筛选的重要手段,其中转基因小鼠是目前抗体全

人源筛选的主流技术，已上市全人源抗体中约 70%是通过转基因小鼠筛选而得。



抗体类型	鼠源单抗	嵌合抗体	人源化单抗		全人源抗体	
制备技术	杂交瘤技术	DNA重组技术	CDR移植抗体	表面重塑抗体	抗体库技术	转基因小鼠
技术内容	将骨髓瘤细胞与B淋巴细胞融合，以建立可以分泌单一性抗体的杂交瘤细胞系	将鼠源单抗V区基因分离出来并同人的C区基因重组，通过质粒导入小鼠骨髓瘤细胞中，经体外培养或小鼠腹腔内接种等方法获得	将鼠抗体的互补决定区 (CDR) 移植到人抗体可变区框架中	将鼠单抗可变区表面暴露的骨架区氨基酸残基中与人可变区相应的氨基酸残基改为人源的。主要过程包括模型设计-肽库筛选-高变区构建-抗原性检测-Fc区筛选-抗体组6个步骤	目前比较成熟的噬菌体抗体库技术，基本步骤包括构建大容量高质量抗体库-->将抗体库呈现在噬菌体表面-->利用目的抗原对抗体库进行高通量筛选-->阳性单克隆鉴定-->利用哺乳动物细胞表达系统制备重组抗体。	灭活小鼠Ig基因，转入人Ig基因，创造出携带人抗体重链基因的转基因小鼠
效果	引发人抗鼠 (HAMA) 反应	有效降低HAMA反应	保持了鼠单抗的抗原特异性，并最大限度地降低其异源性，形成改型抗体，HAMA 反应更低。		不会引发人抗鼠反应；全人源化的同时保持特异性和亲和力是核心技术壁垒，需进行大量的电脑模拟与试验摸索工作。	

随着单抗人源化进程不断深入，抗体库技术、转基因小鼠成为单抗筛选主流方向

产生全人源单抗的转基因鼠系列核心技术平台在国内仍是稀缺资源，据了解，我国首个自主研发的转基因动物全人单克隆抗体药物的平台位于山东国际生物科技园生物技术中心，是由烟台高新区管委和绿叶制药共同建设。

另外，根据公司简介显示，重庆金迈博生物拥有 2 类自主培育的人源化抗体转基因小鼠品系 (CAMouseHG, CAMouseMG) 和人源化单域抗体转基因小鼠品系 (CAMouseH)，可用于人源化抗体药物开发。

其他如南京金斯瑞和无锡药明康德转基因大鼠平台均是从国外引进，誉衡药业 PD-1 全人单抗 GLS-010 即是使用药明生物从美国 Ligand Pharmaceuticals 引进的转基因大鼠平台 OmniRat 开发。2016 年 12 月 19 日，和铂医药通过收购荷兰生物技术企业 Harbour Antibodies 获得两大转基因小鼠平台。

### 国际市场抗体药物百花齐放，新贵频出

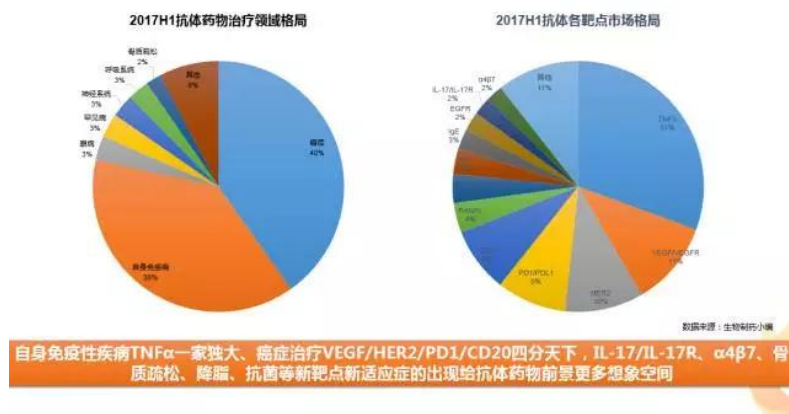
截止 2017 年 8 月 18 日，FDA 累计批准 69 个治疗性抗体药物。从技术主线看，全人源单抗目前已经是抗体药物主流，双特异性抗体、抗体药物偶联物开始逐渐崭露头角。





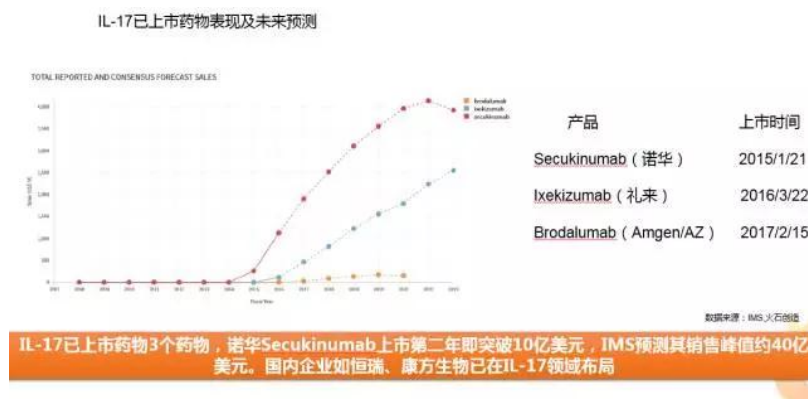
备注：融合蛋白类药物未计入统计

从这些抗体药物所在的应用领域来看，自身免疫性疾病和癌症仍然是抗体药物应用的主要方向，占据抗体药物市场 78% 的市场份额，以 TNF $\alpha$ 、VEGF、HER2、CD20 为代表的抗体药物“四朵金花”表现依旧亮眼。



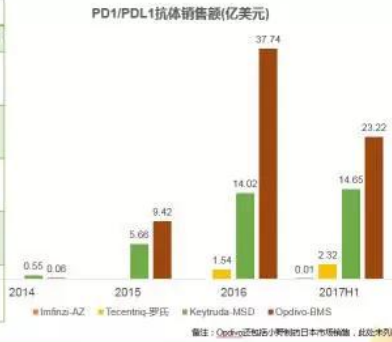
不过，新的靶点和治疗领域的出现也在悄然的改变着传统抗体药物治疗领域格局。

在自身免疫疾病领域，IL-17 抗体的发展引人注目。首个 IL-17 单抗 Secukinumab（诺华）上市第二年即突破 10 亿美元。目前 FDA 已批准 3 个 IL-17 抗体，其销售表现如下图及未来预测如下图所示，值得注意的是，国内企业如恒瑞（SHR-1314）、康方生物已在 IL-17 领域布局。



在抗肿瘤领域，新出现的以 PD-1/PDL1 为代表的免疫检查点抑制剂异军突起，从 2014 年首个 PD-1 单抗 Keytruda 上市，目前已有 5 款 PD1/PDL1 类药物上市，2017H1 已成为抗肿瘤领域的中坚力量。

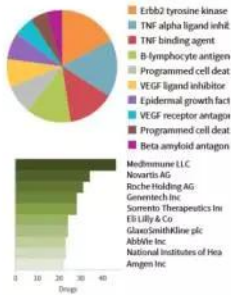
已上市PD1/PDL1抗体药物			
商品名	公司	药品名	美国上市时间
Opdivo	BMS/小野	NIVOLUMAB	2014/12/22
Keytruda	默沙东	PEMBROLIZUMAB	2014/9/4
Tecentriq	罗氏	ATEZOLIZUMAB	2016/10/18
Bavencio	辉瑞/默沙东	AVELUMAB	2017/3/23
Imfinzi	阿斯利康	DURVALUMAB	2017/5/1



PD1/PDL1增长迅速，2016年市场份额约60亿美元

其他如 PSCK9 用于降脂，CD20 抗体用于多发性硬化症（罗氏 Ocrevus），OBILTOXAXIMAB 用于炭疽、BEZLOTOXUMAB 用于艰难梭菌感染、IDARUCIZUMAB 用于逆转达比加群酯、武田维多珠单抗（新靶点  $\alpha 4\beta 7$ ）等的获批为抗体药物的未来发展前景带来更多的想象空间，未来新靶点（如 CGRP、NGF 等）和新适应症（AD、dAMD）领域仍存在较多的机会。

全球抗体研发热门靶点集中在EGFR、TNF、CD20及PD-1/PD-L1等



新靶点和适应症的机会

近几年有可能上市的新靶点和适应症	
32个新靶点	CD4, CD22, Dipeptidyl-peptidase 4 (CD26), CD45, 神经节苷脂 GM3, 基质金属蛋白酶9 (MMP9), IL-1a, von Willebrand factor, 淀粉样蛋白, Rhesus D, Factor Ixa和 Factor X, IL-6R, IL-13, IL-3R $\alpha$ (CD123), IL-4R $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IFN $\alpha$ b, w-R1, CCR5, 成纤维细胞生长因子23 (FGF 23), 降钙素基因相关肽 (CGRP), CGRP受体神经生长因子 (NGF), 补体因子D, 髓化蛋白, TROP-2, 糖蛋白NMB, 间皮素, 叶酸受体1, 纤维蛋白, Endoglin (CD105), 血浆激肽释放酶, 羧基蛋白酶-2 (MASP-2)
18种新适应症	Merkel细胞癌, 急性髓细胞样白血病, 毛细血管瘤, 恶性血管内细胞瘤, 获得性血栓性血小板减少性紫癜, AD, Rn病, 甲型血友病, 遗传性血管性水肿发作, 非典型溶血性尿毒症综合征, 慢性阻塞性肺疾病, 视神经脊髓炎和视神经脊髓炎谱系障碍, 原发性嗜血细胞性淋巴瘤淋巴瘤细胞增生 (PLH), HIV感染, X连锁低磷血症, 慢性或阵发性丛集性头痛和发作性偏头痛, 癌症或关节炎或关节炎的疼痛, 地图样萎缩或萎缩性年龄相关性黄斑变性

数据来源：IMS, Antibodies to watch in 2017, 火石创造整理

热门靶点大公司云集，新靶点与新适应症仍有机会

## 中国抗体药物之路，百亿盛宴刚刚开启

相比于国际市场的风起云涌，中国抗体市场的表现略显平淡，目前仅有 10 个国产单抗上市，加上已批准的 12 个进口单抗药物，国内共批准 22 个抗体药物，目前还未达到百亿市场规模。

仅10个国产单抗上市，创新单抗药物缺乏

商品名	产品名称	生产企业	批准日期
注射用重组人干扰素 $\alpha 2$ 亚型注射液	重组人干扰素 $\alpha 2$ 亚型注射液	武汉生物制品研究所	1989
恩博欣	抗人白介素-2单抗注射液	大连华拓药业有限公司	2003
利卡汀	重组人干扰素 $\alpha 2$ 亚型注射液	成都华神生物技术有限公司	2006
泰欣生	重组人干扰素 $\alpha 2$ 亚型注射液	百新生物药业有限公司	2008
益康普	注射用重组人干扰素 $\alpha 2$ 亚型注射液	上海中国医药集团医药有限公司	2006
博美生	重组人干扰素 $\alpha 2$ 亚型注射液	上海美惠生物技术有限公司	2006
健达康	重组人干扰素 $\alpha 2$ 亚型注射液	上海中国医药集团医药有限公司	2014
恩沐	重组人干扰素 $\alpha 2$ 亚型注射液	上海中国医药集团医药有限公司	2014
恩沐	重组人干扰素 $\alpha 2$ 亚型注射液	上海中国医药集团医药有限公司	2014
恩沐	重组人干扰素 $\alpha 2$ 亚型注射液	上海中国医药集团医药有限公司	2014
恩沐	重组人干扰素 $\alpha 2$ 亚型注射液	上海中国医药集团医药有限公司	2014

已上市进口单抗比在美国上市时间平均滞后6年左右

商品名	产品名称	原研企业	批准进口	FDA上市
恩博欣	重组人干扰素 $\alpha 2$ 亚型注射液	葛兰素史丹	1999	1985
美罗华	利妥昔单抗	罗氏	2001	1997
恩博欣	重组人干扰素 $\alpha 2$ 亚型注射液	罗氏	2001	1997
恩博欣	重组人干扰素 $\alpha 2$ 亚型注射液	罗氏	2003	1998
恩博欣	重组人干扰素 $\alpha 2$ 亚型注射液	罗氏	2003	1998
美罗华	利妥昔单抗	罗氏	2007	1998
恩博欣	重组人干扰素 $\alpha 2$ 亚型注射液	罗氏	2006	2004
恩博欣	重组人干扰素 $\alpha 2$ 亚型注射液	罗氏	2010	2002
恩博欣	重组人干扰素 $\alpha 2$ 亚型注射液	罗氏	2010	2004
恩博欣	重组人干扰素 $\alpha 2$ 亚型注射液	罗氏	2010	1998
恩博欣	重组人干扰素 $\alpha 2$ 亚型注射液	罗氏	2011	2006
恩博欣	重组人干扰素 $\alpha 2$ 亚型注射液	罗氏	2013	2010

数据来源：FDA, CFDA, 火石创造整理

国内抗体药物起步相对较晚

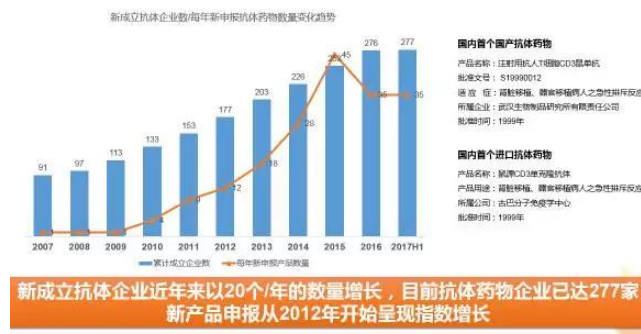
不过未来随着国内人口老龄化、居民支付能力提高以及产业政策的支持，国内抗体药物有望在 2020 年达到 280 亿的市场规模。



治疗性抗体药物根据结构可分为单克隆抗体（鼠源单抗、嵌合单抗、人源化单抗、全人源化单抗）、小分子抗体（Fab、ScFv、VHHS 等）、抗体偶联物、抗体融合蛋白，双特异性抗体等。国内抗体产业图谱分布如下。



目前国内已有 277 家企业在抗体治疗药物领域布局，抗体企业从 2008 年开始以约 20 个/年的数量增长，2017 年上半年基本停止增长，提示抗体企业基本入场完毕。从这些企业的产品申报趋势看，新产品申报从 2012 年开始呈现指数增长，产品申报增长要晚于企业增长 5-6 年，未来几年，抗体药物申报将仍呈上升趋势。



以张江药谷、中关村科技园、苏州 BIOBAY 为核心，中国抗体药物企业从上海、江苏、北京三地辐射全国。其中上海、江苏是中国抗体企业的主要聚集地，其抗体药物申报在国内也名列前茅。



从资本的角度看，国内传统大企业纷纷在抗体领域布局，目前抗体领域国内上市公司/新三板玩家超过 30 家。



抗体产业的热度也吸引了众多的资本介入，从 2012 年到 2017 年上半年抗体药物企业共披露融资次数 47 次，涉及融资金额达 130 亿元。

从披露投融资情况看，从 2015 年开始，抗体产业不管是从融资次数还是融资金额上都有大幅提升，产业热度居高不下，融资次数和融资金均以 A 轮和 B 轮居多，提示我国抗体产业仍处于上升阶段。



近5年国内抗体药物企业披露投融资金额及笔数



以高领资本、元禾原点、毓承资本、礼来亚洲基金、启明创投为代表的投资机构为抗体领域的繁荣提供了资本支持。



在产业资本的大力支持下，近年来抗体领域大额融资频频出现，披露融资金额超过亿元的有 27 笔，TOP10 融资金额以 4 亿元起步。

公司名称	轮次	融资日期	披露金额	投资方
信达生物	D轮	2016/11/29	2.6亿美元	国投创新领投, 国寿大健康基金, 理成资产、中国平安、泰康保险集团等新投资人及君联资本、淡马锡、高瓴资本等原有投资人共同出资
百济神州	IPO	2016/2/4	1.58亿美元	高瓴资本
天境生物	B轮	2017/3/23	1.5亿美元	天士力创投、康桥资本
基石药业	A轮	2016/7/4	1.5亿美元	元禾原点、毓承资本、博裕资本
信达生物	C轮	2015/1/22	1亿美元	礼来亚洲基金, 斯道资本, 君联资本, 美国富达、Temasek淡马锡
康弘药业	IPO	2015/6/26	6.21亿元	未披露
百济神州	B轮	2015/5/12	0.966亿美元	中信产业基金, 富达股权投资基金管理(天津)有限公司, Boxer Capital, 高瓴资本、岩泉资本、T Rowe Price & Associates
嘉康(武汉)生物	--	2016/12/5	0.8亿美元	赛诺菲(中国)投资有限公司
百济神州	A轮	2014/11/14	4.5亿元	高瓴资本
杭州奕安济世	B轮	2016/8/8	4亿元	淡马锡领投, 礼来亚洲基金(Lilly Asia Ventures), ARCH Venture Partners; 泰康、杭州经济技术开发区国资公司、中国银行和杭州银行跟投

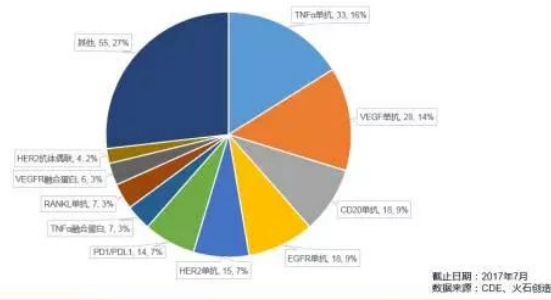
近5年抗体药物公司融资金额TOP10

近年来抗体领域大额融资频发

从产品申报角度看，截止 2017 年 7 月，国内共有约 200 家企业的 205 个抗体药物申报（按品种计）。其中以 TNF $\alpha$  单抗、VEGF 单抗、CD20 单抗、EGFR 单抗等靶点申报最为火爆，有超过 15 家以上企业申报。



国内抗体药物申报靶点分布情况



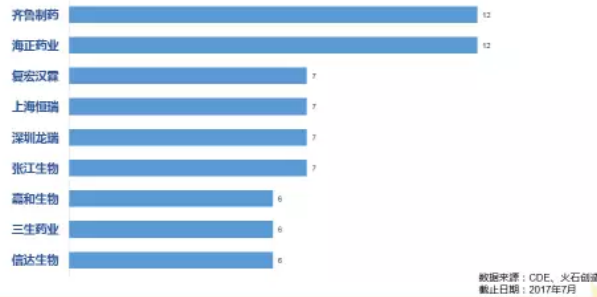
**国内抗体药物申报扎堆严重，特色化和国际化或是抗体企业未来方向**

截止2017年7月，国内共有205条抗体药物申报（按品种计），热门靶点申报扎堆现象严重，TNFα单抗、VEGF单抗、CD20单抗、EGFR单抗等靶点有超过15家以上企业申报

综上所述，国内抗体药物的研发竞争激烈，但目前还未有重磅品种破局。抗体药物市场仍处于发展上升阶段，各企业在资本积累、技术驱动等方面各有侧重，其产品申报策略也不尽相同。

目前申报抗体品种数大于5家以上的企业有齐鲁制药、海正药业、复宏汉霖、上海恒瑞、深圳龙瑞等9家企业。

国内申报抗体品种数大于5家的企业



**国内企业治疗性抗体申报情况**

其中既有齐鲁制药、海正药业等本身具有一定规模的化药企业，通过前期的积累，本身资本较为充裕，通过高质量生物类似药切入生物药领域，产品广撒网。国内同类模式企业也相对较多，未来这一领域或将面临激烈的竞争。

浙江海正药业股份有限公司

齐鲁制药

药品名称	靶点	药品名称	靶点
重组人-鼠嵌合抗CD20单克隆抗体注射液	CD20	注射用重组人血小板生成素拟肽-Fc融合蛋白	融合蛋白
重组抗CD52人源化单克隆抗体注射液	CD52	注射用重组人E型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白	TNFα融合蛋白
注射用重组抗HER2人源化单克隆抗体	HER2	注射用重组抗HER2人源化单克隆抗体-DM1	HER2抗体偶联
重组抗人表皮生长因子受体人源化单克隆抗体注射液	HER2	注射用重组抗HER2人源化单克隆抗体	HER2
注射用重组抗HER2人源化单克隆抗体偶联聚乙二醇衍生物DM1	HER2抗体偶联	重组人血管内皮生长因子受体-抗体融合蛋白注射液	VEGFR融合蛋白
重组抗白介素-6受体人源化单克隆抗体注射液	IL-6	重组抗VEGF人源化单克隆抗体注射液	VEGF
重组抗RANKL全人源单克隆抗体注射液	RANKL	重组抗VEGF人源化单克隆抗体(Fab)注射液	VEGF
注射用重组人肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体	TNFα	重组抗TNFα全人单克隆抗体注射液	TNFα
注射用重组人鼠嵌合抗肿瘤坏死因子-α单克隆抗体	TNFα	重组抗RANKL全人单克隆抗体注射液	RANKL
重组抗肿瘤坏死因子-α全人源单克隆抗体注射液	TNFα	重组抗HER2结构域Ⅱ人源化单克隆抗体注射液	HER2
注射用重组人E型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白	TNFα融合蛋白	重组抗EGFR人鼠嵌合单克隆抗体注射液	EGFR
重组抗埃博拉病毒单克隆抗体联合注射液（MIL77）	埃博拉病毒	重组抗EGFR全人单克隆抗体注射液	EGFR

**齐鲁制药、海正药业资本充足，以高质量生物类似药破局，产品广撒网**

类似企业还有复宏汉霖、嘉和生物等

另外一类是以恒瑞、信达生物、百济神州为代表的创新型单抗企业，通过与国外企业进行授权合作或者自主在海外开展临床试验等方式着眼国际化研发，以自主创新打造核心竞争力。

恒瑞		Innovent 信达生物制药	
药品名称	靶点	药品名称	靶点
SHR-1314注射液	IL-17A	IBI308	PD-1
SHR-1309注射液	HER2	重组人血管内皮生长因子受体-抗体-人补体受体1融合蛋白注射液	VEGFR/CR1融合蛋白
注射用SHR-A1403	e-Net抗体偶联	重组人抗肿瘤坏死因子-α单克隆抗体注射液	TNFα
注射用SHR-A1201	HER2抗体偶联	重组人-鼠嵌合抗CD20单克隆抗体注射液	CD20
注射用SHR-1210	PD-1	重组全人源抗前蛋白转化酶枯草溶菌素9 (PCSK-9) 单克隆抗体注射液	PCSK9
SHR-1316注射液	PD-L1	重组抗VEGF人源化单克隆抗体注射液	VEGF
贝伐珠单抗注射液	VEGF		

恒瑞、信达着眼国际，以自主创新打造核心竞争力

类似企业还有百济神州等

在此次抗体药物的浪潮中，国内企业各显神通，或通过资本，或通过技术，或通过合作迅速切入该领域，使得国内抗体药物申报进入井喷期。

从目前抗体药物的申报来看，国内药物市场以仿制药居多，创新程度不高，仿制药竞争激烈。目前CFDA仍以创新药的申报对生物仿制药进行审批，抗体药物仿制药获批仍需时日，国内抗体市场距离成熟市场的形成仍需经历漫长的发展与市场洗牌，未来10年国内单抗仿制药或me-better药仍会占据主流。

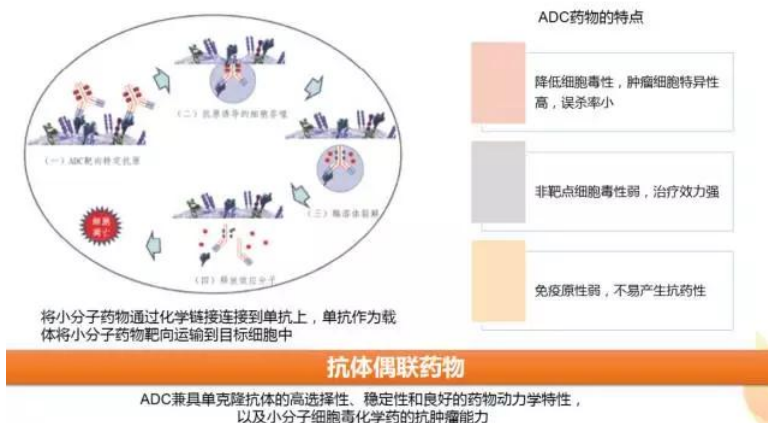
对于生物创新药来说，由于其开发的复杂性，众多国内企业选择合作开发模式以共担风险。

另外需要值得注意的问题是，由于生物医药专利的复杂性、抗体领域靶点和技术的易重叠性，抗体药物专利问题愈发突出与明显，BMS和默沙东的PD1专利大战、安进/赛诺菲关于PCSK9表位的专利之争更是为国内企业在抗体领域专利布局敲响警钟。

### 未来抗体药物研发热点

随着抗体的基因工程改造技术日益成熟，如何通过抗体的工程化，设计更有针对性、更能解决临床问题的新型抗体，是抗体类发展的新方向。目前这些新方向主要包括双特异性抗体、抗体偶联物、小分子抗体等，其中小型化的技术研究更多体现在功能化的双特异性抗、抗体偶联药物等方面，这里不再单独介绍。

### 抗体药物偶联 (ADC)



抗体偶联药物(antibody-drugconjugate, ADC)将抗体和细胞毒性药物通过偶联子连接起来, ADC 药物兼具抗体药物的靶向性以及细胞毒药物的杀伤力。抗体偶联药物由抗体、接头以及细胞毒素三部分组成。目前抗体药物中以 CD22 (代表药物 Besponsa, 辉瑞)、CD30 (代表药物 Adcetris, 西雅图遗传学)、CD33(Mylotarg, 辉瑞)、HER2(代表药物, 罗氏)、Mesothelin、PSMA 与 TROP2 这 7 个靶点目前进度较快或较为热门。

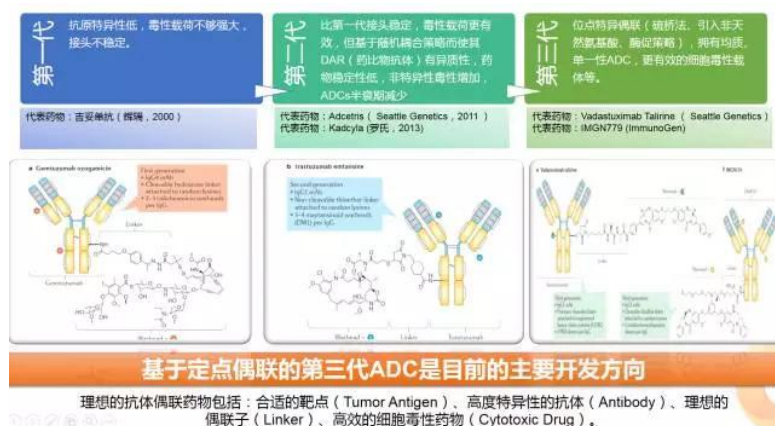
常见的毒素分子包括微管抑制剂(美登素衍生物、多拉司他汀等); 作用于 DNA 的药物(多柔比星、倍癌霉素、卡奇霉素、PBD、吡啶酰胺衍生物)等。毒素分子和抗体通过合适的连接物连接, DAR (药物分子比) 以接近 4 为佳。



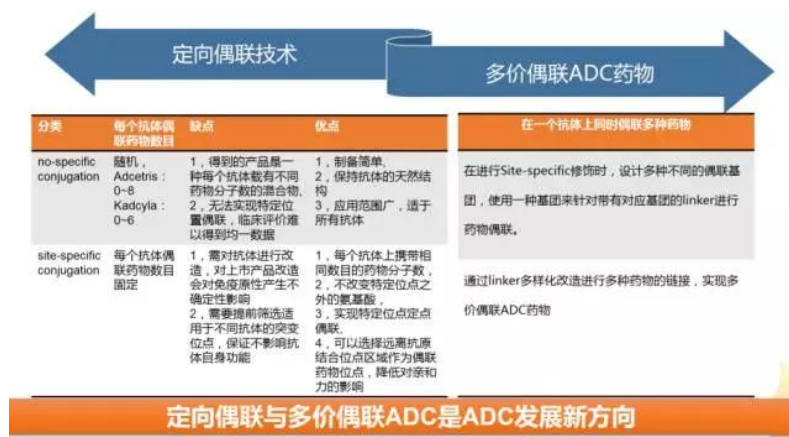
目前已有 4 个抗体偶联药物获 FDA 批准, 提示该领域技术正在慢慢走向成熟。FDA 批准的抗体偶联药物

商品名	企业	活性成分	FDA批准	靶点
Besponsa	辉瑞	Inotuzumab Ozogamicin	2017	CD22
Kadcyla	罗氏	ADO-TRASTUZUMAB EMTANSINE	2013	HER2
Adcetris	西雅图遗传学/武田	BRENTUXIMAB VEDOTIN	2011	CD30
Mylotarg	辉瑞	GEMTUZUMAB OZOGAMICIN	2000	CD33

抗体偶联药物的发展大致经历了3代。各代ADC药物特点和代表药物如下，目前基于定点偶联的第三代ADC是目前的主要开发方向。



定向偶联通过特定位点定点偶联，使每个抗体偶联固定数目药物分子，使药物具有良好的均一性，化学可计量和可重复性。另外在特定位点通过 linker 多样化改造进行多种药物的链接，实现多价偶联 ADC 药物以降低单药的耐药性，是目前 ADCs 新的研究思路。



国内目前在已有数十家企业在 ADC 领域布局，以烟台荣昌、百奥泰、浙江医药进度较快，已经进入临床研究。

企业	产品/布局
浙江医药	与Ambrx合作，重组人源化HER2单抗-AS269偶联注射液
烟台荣昌	国内ADC先行者，注射用重组人源化抗HER2单抗-MMAE偶联药 (临床III)
齐鲁制药	注射用重组抗HER2人源化单抗偶联抗体-DM1
浙江海正	注射用重组抗HER2人源化单抗偶联抗体-美罗昔单抗生物DM1
百奥泰	注射用重组人源化抗HER2单抗偶联抗体-美罗昔单抗 (临床III)
恒瑞医药	注射用SHR-A1201, 注射用SHR-A1403
特瑞思	注射用TRS005
奥维博	MRG003, 公司核心团队由成员来自于美国GSK, SeattleGenetic
三生制药/三生重债	2016年10月12日 三生制药与韩国生物制药公司Alteogen达成协议, 开发ALT-P7, ALT-P7是靶向HER2的ADC
明珠单抗	2016年4月18日, 烟台百奥泰与明珠单抗宣布正式启动战略合作, 该百奥泰为明珠单抗提供抗体药物偶联药物(ADC)药物从筛选药物分子筛选到新药临床前研究(IND)申请的研发及生产一站式服务
多禧生物	多禧生物与诺华共同开发, 致力于抗体药物偶联物的研究与开发, 拥有4大全新一代毒素分子和系列定点连接体专利技术, 注射用DX126-262, 注射用DX138-235正在研发
东曜药业	公司拥有治疗性单抗及抗体交联药物技术平台, 抗体偶联药物 (ADCs) 处于早期研发阶段
纽华生物	与美国Concoris Biosystem公司合作, 引入抗体-药物偶联体药物的开发技术
上海交联药物	从事抗体偶联药物开发, 主要在研产品有T-DM1和CD30-DM1, 2013年, 上海医药收购上海交联药物100%股权
复星医药	2015年 复星医药收购, 联合海外投资, 药明康德和光大控股收购Ambrx 2015年8月17日, 复星医药ADC项目与药明康德-espChem Biosciences/CS9达成协议
自博医药	采用自主知识产权的国际领先技术——连接体偶联技术, 开展具有自主知识产权的新一代ADC药物研发
同康医药	公司拥有自主知识产权的多靶点配体药物偶联体 (LDC) 技术平台
苏州迈博斯	2017年1月, 与圣地亚哥Ambrx公司达成协议, 双方合作在中国和世界研究和开发多种新型ADCs抗体偶联药物, 用于治疗癌症

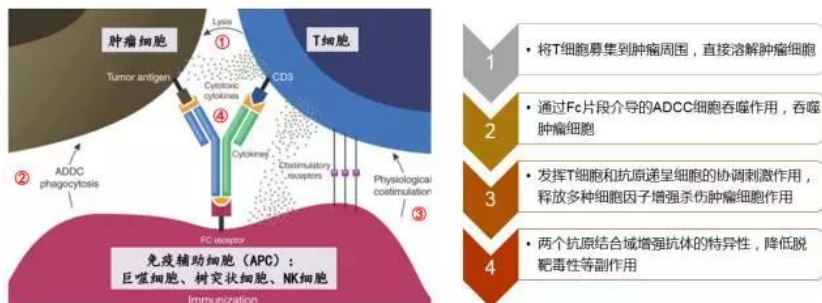
**国内抗体偶联药物主要布局厂家**

由于ADC药物开发技术难度高及专利问题, 技术授权合作已成为行业惯例。国内ADC领域尚无药物批准, 药企一旦有推进临床试验甚至是成功上市的药物, 将形成巨大的领先地位。



## 双特异性抗体

双特异性抗体是指含有 2 种特异性抗原结合位点，同时与靶细胞和功能细胞相互作用，从而增强肿瘤细胞的杀伤功能。



双特异性抗体比具备更强特异性、增强细胞杀伤毒性、降低脱靶性

早期的双特异性抗体研究技术较为局限，产生的双特异性抗体并不理想。随着基因工程技术的发展，双特异性抗体制备技术的改进带来了治疗效果的提升。

Triomabs	Knobs-into-holes	Crossmab	BITE	DART	bi-Nanobody	TandAbs
Trion	Genentech	Genentech	Micromet	MacroGenics	Abylynx	Affimed
将CD3特异性大鼠源IgG2b抗体和肿瘤靶向小鼠源IgG2a抗体进行细胞杂交	利用基因工程技术，在其中一条重链上做一个扣 (Knob)，在另一条重链上做一个孔 (hole)，两个咬合在一起形成单抗	在 "knobs-holes" 结构基础上通过链交换技术，将Fab结构域中的CL与CH1互换，其他交换方式还有Fab交换、VH-VL交换	抗CD3 单链抗体 (scFv) 与不同抗肿瘤细胞表面抗原的单链抗体通过肽段连接而获得	其结构是将一个抗体的可变区的VH和VL序列分别与另一个抗体的可变区的VL和VH序列连接形成	将2个或多个抗体分子的VH区进行连接而实现多特异性结合。	是由两分子肽链反向配对形成的同源二聚体分子

tandAB、DART、BITE、Bi-nanobody、CrossMAB、Triomab等是目前较有潜力的双特异性抗体平台技术

近年来随着安进、罗氏等纷纷进军双特异性抗体领域，双特异性抗体制备技术不断成熟，tandAB、DART、BiTE、Bi-nanobody、CrossMAB、Triomab等较有潜力的双特异性抗体平台技术的出现使双特异性抗体有了更多的机会。

已上市的双特异性抗体

- 德国 Fresenius Biotech/Trion Pharma 合作开发的 Catumaxomab (商品名 Removab) 于 2009 年获批上市，用于治疗恶性腹水，它能与 CD3、EPCAM (上皮细胞粘附分子) 两个抗原结合。
- Amgen 公司开发的 Blinatumomab (商品名 Blincyto) 在 2014 年 12 月 3 日提前五个月获得 FDA 批准上市，用于治疗费氏染色体阴性的前体 B 细胞急性淋巴细胞白血病，或者白血病。它同时与 CD3、CD19 两个抗原结合。



Catumaxomab



Blinatumomab

Catumaxomab、Blinatumomab 的上市证明了双特异性抗体临床应用的可行



目前已有 2 个双特异性抗体上市：Catumaxomab 和 Blinatumomab。另外有数十家企业的双特异性抗体目前处于在研阶段。

国内也已有不少企业开始在双特异性抗体领域进行布局，其布局情况如下图所示，不过国内双特异性抗体仍处于早期研究阶段。

公司	产品/布局
信达生物	与Adimab公司、礼来达成协议，开发包括IBI302 在内的双特异性抗体
博生吉	针对多发性骨髓瘤的CD3/CD138 BiTE
丽珠集团	2016年2月，丽珠投资300万美元认购美国 AbCyte 公司发行的3千万股A轮优先股，用于针对多种肿瘤适应症的单功能或双功能抗体和细胞治疗产品的研发。
武汉友芝友	双抗体嵌合技术
岸迈生物	FIT-Ig技术平台
康宁杰瑞	CRIB技术平台
健能隆	iTAB技术平台
天清药业	药物筛选平台 “动态高精度抗体技术”
君实生物	创新型人源化 JS005双特异抗体注射剂；创新型人源化 JS003双特异抗体注射剂；
康众生物	公司研发两大类创新肿瘤细胞治疗产品，一是纳米抗体CAR-T ( nanoCAR-T ) 产品；二是纳米抗体双特异性抗体 ( nanoBiTE )
苏州华飞生物	目前主要产品有三个，用于治疗癌症的新型双特异性抗体和用于治疗自身免疫性疾病和视网膜变性性疾病的重组融合蛋白，目前均在临床前开发阶段。
海正药业	2014年，Ambrx和浙江海正药业宣布基于Ambrx技术为bispecifics的研发和商业化进行合作
复宏汉霖	2015年，复星医药联合厚朴投资、药明康德和光大控股收购Ambrx
苏州康聚生物	康聚生物已经建立并完善了四大核心技术平台，包括糖基化工程技术平台、抗体偶联药物技术平台、大肠杆菌表达微小分子抗体技术平台和创新型双特异分子药物开发技术平台

国内双特异性抗体技术目前处于早期研究阶段

值得注意的是，双特异性抗体不止可以用于抗癌领域，还可应用于自身免疫疾病、眼科疾病等。如罗氏同时靶向 Ang2 和 VEGF 的双特异性抗体 vanucizumab，拟开发适应症包括肿瘤和眼科领域。

### 国内抗体药物研发代表公司

#### 财大气粗-复宏汉霖


上海复宏汉霖由上海复星医药与美国汉霖生物制药公司于2009年12月合资组建，主要致力于应用前沿技术进行单克隆抗体生物类似药、生物改良药以及创新单抗的研发及产业化。

目前公司凭借在资本与技术的雄厚实力，产品线已覆盖单抗类似物、生物改良型单抗、创新性单抗、抗体偶联药物、双特异性抗体多个领域，俨然已成为中国抗体领域的领跑者。

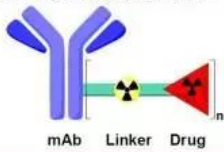


## “小而美”-杭州多禧/岸迈生物等


当然除了复宏汉霖这类“财大气粗”的企业，国内还有众多小而美的公司，他们大多由科学家带队，没有庞大的产品管线，深耕一隅，以期在某个特色细分领域开花结果，杭州多禧和岸迈生物就是其中的一员。当然，国内还有众多的类似优秀企业，篇幅所限，这里不再一一列出。



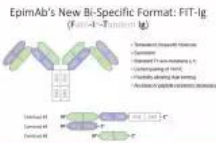
- 杭州多禧成立于2012年，致力于ADC抗体药物开发
- 公司核心技术团队包括5位海归博士，其中三位“千人计划专家”曾作为核心技术骨干参与了Kadcycla(T-DM1)药物的研发和临床上市的全过程
- 公司新一代ADC药物注射用DX126-262、注射用DX138-235正在安评
- 2017年5月，多禧获得5000万元A轮融资，华海创投



mAb    Linker    Drug



- 岸迈生物成立于2016年，主要业务是双特异性抗体研发
- 岸迈生物创始人吴辰冰博士曾任雅培制药资深科学家，上海中信国健首席科学家
- 公司自主研发的FIT-Ig技术是一项独特高效的开发双特异性抗体产品的创新平台技术
- 2016年8月，岸迈与信达达成1.2亿美元双特异性抗体开发协议
- 2017年4月，岸迈生物获2500万美元A轮融资，元禾原点领投



EpimAb's New Bi-Specific Format: FIT-Ig  
(Fusion-Tandem Ig)

科学家领衔的“小而美”抗体药物公司