

生物产业动态

2015 年 第五期

(总第八十一期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

目 录

国际动态	1
基因分型市场 2020 年将达到 170 亿美元	1
MIT 科技评论：2015 年可能改变世界的十大创新技术	2
大市场+高利润率治疗领域前景：减肥新药 VS 糖尿病新药	4
聚焦以色列生物医药展：盘点 5 大生物医药技术	8
全球顶尖仪器公司 2014 排行榜新鲜出炉	10
国内动态	17
国务院发布《中国制造 2025》，生物医药及高性能医疗器械为重点领域	17
原料药贸易十五年风雨历程及未来发展趋势	17
资深一线研发人员揭秘：生物类似药研发步步惊心！	22
用力过猛！凸显的是抗生素研发疲态	25
全球七成医疗器械中国贴牌制造	28
创新特别审批程序究竟多快？44 个工作日跑完全程？	29

国际动态

基因分型市场 2020 年将达到 170 亿美元

MarketsandMarkets 是一家总部设在美国的全球性市场调查和资讯公司，主要从事战略分析市场报告的调研和发布，是全球财富 500 强企业之一。

近日，美国市场调查与咨询公司 MarketsandMarkets 发布了一份全球基因分型市场的分析报告，分析并研究了北美、欧洲、亚洲及其他地区的市场主要推动力、限制因素和机遇。

这份题为“基因表达分析市场的技术 (DNA 芯片、Real-Time PCR、新一代测序)、消耗品 (DNA 芯片和试剂)、服务 (基因表达谱、生物信息学、数据分析软件) 及应用 - 全球预测”的报告分析了北美、欧洲、亚洲及世界其他地区的市场主要推动力和限制因素。

根据这份报告，全球基因分型市场的规模将从 2015 年的 62 亿美元增长到 2020 年的 170 亿美元，复合年均增长率达到 22.3%。

基因分型应用领域广泛

基因分型是目前很热门的研究，其应用非常广泛。在农业领域中，可以进行性状基因的精细定位、分子辅助育种、种子资源鉴定等；在医学领域中，主要是疾病的分子遗传机制研究、疾病基因定位、药物敏感或疾病易感性位点筛选等。

市场增长归因于遗传疾病的发病率增加

MarketsandMarkets 的报告指出，这个市场的增长归因于遗传疾病的发病率越来越高，以及人们对个性化医疗的认识加深。同时，由于技术进步，DNA 测序的价格在不断下降。此外，动植物遗传分析的需求在不断增长，这也催生了更多农业基因组学工具。然而，缺乏相应的报销政策以及缺乏技术诀窍，这在一定程度上限制了市场的增长。

近年来，基因表达分析技术快速发展，并广泛用于各种疾病的诊断和治疗，如癌症、阿尔茨海默病、帕金森氏症。新的分析平台不断上市，这些技术进步将在未来几年推动全球市场。此外，测序平台的发展导致测序费用不断下降。这也有望带动市场，因为测序量不断增加。

其他的市场推动因素还包括全球有利的资助环境,以及基因表达分析越来越多地应用于医学研究和诊断。之前,基因分型分析多采用限制性片段长度多态性(RFLP)等技术,如今,人们大多依靠芯片和测序仪等工具。这份报告根据产品和服务、技术、应用、终端用户以及区域,对基因分型市场进行了细分。

报告指出,根据产品和服务来分,这个市场可分为仪器(测序仪和分析仪)、试剂和试剂盒、生物信息学软件和基因分型服务。

在 2014 年,试剂和试剂盒占了整个基因分型市场的 49%。预计推动基因分型试剂市场的因素包括:更多的试剂出现,以及人们要通过基因分型来评估药物疗效和安全性,个性化慢性病的治疗,以及开发良好的动植物品种。

这一市场的主要供应商包括 Affymetrix(美国)、Illumina(美国)、赛默飞世尔(美国)、QIAGEN(荷兰)、安捷伦(美国)、贝克曼库尔特(美国)、Sequenom(美国)、罗氏(瑞士)、GE Healthcare(英国)和 Fluidigm(美国)。

基因表达分析市场:北美>欧洲>亚太地区

亚太地区年复合平均增长率最高

北美在全球基因表达分析市场上占据主要地位,其次是欧洲和亚洲。北美市场的不断发展是由资金的增长引发的,以应对癌症患者数量的增长。

亚太地区和其他地区(拉丁美洲)有望以最高的复合年平均增长率增长。这要归因于高速增长的市场,如印度和中国,其资助环境不断改善、基因表达的展会越来越多,以及对癌症研究越来越关注。报告预计,在 2015 到-2020 年期间,亚太地区市场有望以 25.4%的复合年均增长率增长。印度、中国和巴西等国家将大大推动市场增长。这主要是由于引进医疗改革,政府和私人机构的投资增加,以及癌症、糖尿病和心血管疾病患者的医疗需求未得到满足。

MIT 科技评论:2015 年可能改变世界的十大创新技术

自 2001 年以来,美国的《MIT 技术评论》每年都评选出十大技术榜单,关注最有可能改变世界的创新性技术。去年的评选结果包括农业无人机、脑图技术、基因编辑技术、神经形态芯片、微型 3D 打印技术等。近日,该刊评选出了 2015 年最激动人心的十大创新技术:

Magic Leap 虚拟现实技术

传统的 3D 成像技术会引起人的眩晕，而 Magic Leap 公司的最新成像技术直接将影像投射到视网膜上，带来令人难以置信的虚拟现实体验。这一技术不仅可能给娱乐业带来一场革命，也可以在医学、工程训练等领域产生广泛应用。

纳米架构

来自麻省理工学院、加州理工学院的科学家发明了一种微型晶格，使材料结构可以得到精密订制，从而确保强度和弹性，同时重量非常轻。目前正在探索该技术在大容量电池和绝缘体上的应用。

汽车间通信

通用汽车公司与密歇根大学以及美国国家高速公路交通安全委员会合作，研究汽车间通信系统。该技术可以使相邻的汽车随时通信速度、位置等信息，做出判断并提醒驾驶员，可显著降低交通事故发生的危险。

Project Loon 项目

谷歌公司的 Project Loon 项目利用高空气球提供了可靠的低成本互联网接入服务，能覆盖全球偏远地区。

液态活检技术

香港中文大学与约翰霍普金斯大学的研究人员开发了一种检测 DNA 痕迹的验血方式，有助于尽早发现癌症。

大规模海水淡化技术

以色列的 Sorek 海水淡化站现在可以已每吨水 58 美分向供水公司售水。该公司的淡化技术比常规技术更加节能，成本较低，对严重缺水的地区是一种可行的解决方案。

Apple Pay 移动支付

苹果公司的移动支付服务使用户可以在日常生活中将手机变为钱包，实现快捷而安全的支付。

大脑类器官

来自美国分子生物技术研究院及麻省总医院的研究人员通过一种特殊的方法，可以将皮肤细胞转化为干细胞，再将干细胞培育为神经元集群。这项技术为理解神经元是如何生长和发挥作用打开了新的窗口，也更加有助于人们理解大脑

的基础活动。目前研究人员正在使用“大脑类器官”研究导致精神分裂症、自闭症和癫痫等疾病的原因。

加速的光合作用

国际水稻研究所正在领导一项研究，将一个玉米基因植入水稻中，这个基因将提高光合作用的速度，从而提高水稻产量和缩短成熟期。该技术还处于早期，但有望在解决饥荒问题上发挥重要作用。

DNA 互联网技术

目前已经有超过 20 万的人进行了全基因组测序，这个数字在未来也会继续上升。如果在治疗疾病的过程中可以对这些基因组数据进行大规模的比对，将可以对医疗带来革命性的转变。但基因信息的互联不光有技术问题，还有隐私权等社会问题。目前，“全球基因组学和健康联盟”正在通过建立点对点的查询系统的方法来试图解决这些问题。

大市场+高利润率治疗领域前景：减肥新药 VS 糖尿病新药

汤森路透竞争情报预测，2019 年糖尿病药物市场规模将超过 600 亿美元，但肥胖症药物市场将低于 30 亿美元。同是规模较大且利润率较高的领域，未来走势却不同。

全球糖尿病患者达 3.5 亿人，是导致失明、截肢和肾衰竭的主要原因之一。WHO 预测，到 2030 年糖尿病将成为第七大死因。其中，2 型糖尿病占比 90%，主要病因为肥胖和缺乏锻炼，与此相关的是肥胖人群比例大幅增加。全球范围内，35%的成年人超重，11%的成年人属于肥胖。来自 WHO 的数据表明，每年约 340 万成年人死于肥胖症，其中同时患有糖尿病、缺血性心脏病和癌症的比例分别为 44%、23%和 7%~41%。

肥胖症和糖尿病，二者均是规模较大且利润率较高的治疗领域，目前处方药市场规模均有数十亿美元不足为奇，而糖尿病市场的利润率更高。汤森路透的竞争情报预测，2019 年糖尿病药物市场规模将超过 600 亿美元；而同年肥胖症药物市场将低于 30 亿美元。

糖尿病市场拥有多个成功推广的药物，但肥胖症药物市场却深受安全性问题困扰。因安全性问题导致撤市的药物包括：1997 年撤市的 Redux（右芬氟拉明）

和芬弗拉明, 2008 年撤市的 Acomplia (利莫那班), 以及 2010 年撤市的 Meridia (西布曲明)。

另外, 两个肥胖症药物 Qsymia (芬特明和托吡酯复方制剂) 和 Lorcaserin (lorcaserin) 虽然通过了 FDA 的效益-风险评估并成功进入美国市场, 但欧盟对其安全性仍然提出质疑, 并很可能阻止其进入欧盟市场。汤森路透预测这两个药物在 2019 年的销售额将分别达到 5.192 亿和 8.861 亿美元。

减肥新药: 竞争宽松但受安全性困扰

Contrave

看点: 因安全性问题, 审批过程坎坷

预计 2019 年销售额: 6.043 亿美元

由 Orexigen Therapeutics 公司和 Takeda 制药公司共同开发的 Contrave, 由于安全性问题, 在新药审批过程中历经坎坷。该药最终于 2014 年 9 月初获得 FDA 批准, 用于治疗肥胖症患者或患有体重相关疾病的超重患者, 而此时距离首次提出新药申请已有 4 年之久。

Contrave 为阿片受体拮抗剂纳曲酮和多巴胺受体拮抗剂安非他酮的口服缓释制剂, 最早在 2010 年 3 月向 FDA 提出新药申请。尽管 FDA 的内分泌与代谢药物顾问委员会 (EMDAC) 于 2010 年 9 月以 13 票比 7 票通过了该药的应用, 但同时建议进行上市后的安全性研究, 以评价主要不良心血管事件 (MACE) 的风险。但是, FDA 要求在批准上市之前进行此项研究, 并指出 Orexigen 公司计划进行的心血管预后临床试验不能满足上述要求。

在与美国的审批部门达成特殊评价协议后, 开发公司于 2012 年 6 月启动心血管安全性临床试验 (LIGHT 研究)。2013 年 11 月报告的中期数据表明, 此项研究足以排除该药物在受治疗患者中引起心血管风险的可能性。尽管在 2014 年 9 月获批, 但 FDA 仍然要求进行一系列的上市后临床试验, 其中包括: 1 项心血管预后临床试验, 2 项儿科临床试验, 1 项关注生长、发育、行为、学习和记忆能力的动物毒理学研究, 1 项评价对心脏传导影响的研究, 1 项评价肝脏和肾脏损伤患者用药剂量的试验, 以及 1 项药物相互作用试验。

Contrave 在欧洲同样遭遇效益-风险比问题。该药于 2013 年 10 月向欧盟提出申请。2014 年 2 月, EMA 对其心血管安全性提出疑问。虽然开发公司于 2014

年7月成功解决了这些疑问,但事实上EMA当时提出的另外一些问题一直没有得到有效解决。

鉴于肥胖症药物市场蕴藏的巨大潜力,汤森路透对Contrave 2019年销售额6.043亿美元的预测显得略为保守。除了受到安全性问题的困扰,RS Investments的一位投资组合经理还指出,肥胖症药物在医保报销上存在问题,只有30%~40%的健康维护组织报销肥胖症治疗费用。

Saxenda

看点: 先批糖尿病(Victoza)再批减肥,轻松上市

预计2019年销售额: 8.856亿美元

诺和诺德旗下的肥胖症药物Saxenda(liraglutide)的上市之路显得较为轻松。该药以商品名Victoza上市,用于治疗糖尿病。在2008年提出新药申请后,这只GLP-1类似物在2009年至2010年间相继在欧盟、美国和日本上市。2013年12月,诺和诺德向欧洲和美国提出申请,将Victoza用于治疗糖尿病患者或患有体重相关疾病的超重患者。2014年9月,FDA的EMDAC以14票比1票通过了Victoza的整体效益-风险评估并建议批准上市。其已于2014年12月获FDA批准,并于2015年3月获欧盟批准。

2013年Victoza在糖尿病市场的销售额为20.71亿美元,比2012年增长了27%。

汤森路透预测其在2019年用于糖尿病的销售额将达到32.16亿美元,同年用于肥胖症的销售额将达到8.856亿美元。

虽然由于价格问题不能进入医保目录,但是诺和诺德预计Saxenda的肥胖症市场将覆盖2500万患病人群。不过,一名Sydbank分析专家认为,该药售价达35美元/日,与竞争药物大约5~6美元/日的售价相比不占优势。

糖尿病新药: 产品众多利润率仍高

Xultophy

看点: 胰岛素/GLP-1复方制剂,与LixiLan竞争

预计2019年销售额: 8.15亿美元

Xultophy 是利拉鲁肽研发进程的一个里程碑。Xultophy 是利拉鲁肽和德谷胰岛素的固定剂量复方制剂，已获得欧盟批准用于治疗 2 型糖尿病。Xultophy 于 2013 年 5 月向欧盟提出申请，并于 2014 年 9 月获得批准。

但是，其进入美国市场的脚步很可能被推迟。诺和诺德之前计划在德谷胰岛素获得美国批准后再提出 Xultophy 的新药申请，但 FDA 于 2013 年 2 月要求进行德谷胰岛素的心血管预后试验（已在同年 10 月启动），而 Xultophy 的申请需等待该项试验的结果。诺和诺德计划在 2015 年上半年向 FDA 提交该试验的中期数据分析。

Xultophy 是欧盟上市的第一个胰岛素/GLP-1 复方制剂，与赛诺菲正处于 III 期临床的 LixiLan（甘精胰岛素 xisenatide 复方制剂）相比，抢占了市场先机。由于赛诺菲计划在 2015 年年底在美国提出 LixiLan 的新药申请，美国市场的竞争将更为残酷。汤森路透预测 Xultophy 和 LixiLan 在 2019 年的销售额将分别达到 8.15 亿和 10.97 亿美元。

Trulicity

看点：GLP-1 类似物，与 Victoza、百泌达竞争

预计 2019 年销售额：10.98 亿美元

在 Xultophy 获得欧盟批准的同一天，礼来的 GLP-1 类似物 Trulicity（dulaglutide）在美国获批，用于治疗 2 型糖尿病。在 2013 年向 FDA 提出新药申请后，Trulicity 的审批过程和 Xultophy 一样较为迅速。

Trulicity 在欧盟的审批过程也大致相似，在获得美国批准一周后，欧洲的人用药品委员会对该药物的批准上市给予肯定意见。

但是，Trulicity 的美国产品标签并不包含甲状腺 C 细胞瘤风险增加的黑框警告，而这一风险在啮齿动物研究中得到证明。有趣的是，当同一类型药物 Victoza 被批准用于治疗糖尿病时，这一风险被认为具有潜在的安全性问题，因此 Victoza 具有与 Trulicity 相同的黑框警告。

在 GLP-1 类似物市场，Victoza 和阿斯利康的百泌达（艾塞那肽控释制剂）是 Trulicity 的主要竞争者。汤森路透预测 Victoza、百泌达和 Trulicity 2019 年的销售额将分别达到 32.16 亿、13.60 亿和 10.98 亿美元。

聚焦以色列生物医药展：盘点 5 大生物医药技术

在中国如火如荼地召开 CMEF 等三大峰会的同时，创新国度以色列的生物医药技术也是闻名于世，为期三天的以色列生物医药展吸引了以色列国内外生命科学、生物技术医疗设备等领域的企业参展，展出最新科技成果，吸引了世界各地的科研人员、投资者和企业代表参会。

为期 3 天的以色列生物医药展于周四在特拉维夫闭幕。该展会由以色列高新技术行业协会(IATI)主办，吸引了以色列国内外生命科学、生物技术医疗设备等领域的企业参展，展出最新科技成果，吸引了来自世界各地的科研人员、投资者和企业代表参会。

展会吸引了数百名中国企业家、投资者和科研人员参加，主办方还专门为中国代表团举办了招待晚宴和 B2B 洽谈会。

以色列风险投资研究中心(IVC)的数据显示，以色列 167 家生命科学企业在 2014 年共吸金 8.01 亿美元，分别比 2013 年 142 家企业吸纳的 5.16 亿美元和 2012 年 133 家企业获得的 4.89 亿美元增长 55%和 64%。

IATI 联合主席本尼·泽维(Benny Zeevi)在生物医药展开幕前表示，由于 2014 年创下的投资新纪录，以色列生命科学行业取得了前所未有的健康发展。该协会的数据显示，以色列目前拥有 1380 家活跃在市场的生命科学企业。此外，以色列过去平均每七年就创立 98 家生命科学初创企业。

除初创企业外，以色列还成为了吸引跨国医疗保健公司的大磁铁。跨国医疗设备、医疗保健信息技术以及制药公司在以色列设立了数十家跨国生命科学研发中心。其中大部分研发中心是跨国集团收购以色列企业的产物。诺华制药、飞利浦、通用电气医疗集团、锐柯医疗、强生、复星医药等均在以色列设有研发中心。

下文对以色列的部分生物医药企业的技术进行简单的梳理和罗列：

以色列技术用胎盘细胞治疗核辐射疾病

海法生物技术公司 Pluristem Therapeutics 一直在和美国国家卫生研究所进行合作，研发急性辐射综合症(ARS)的治疗方法。该综合症是由爆炸或核安全事故等释放的高强度辐射引起的，会导致大面积组织和细胞损伤。

在以色列和美国进行的实验中，研究人员对实验动物(主要为老鼠)进行了全身辐照，随后向其注入人体细胞因子。经过 Pluristem PLX-RAD 细胞的治疗，实

验动物的存活率得以显著提高。事实上，该治疗方法大大减小了辐射综合症的危害，而该突破曾一度被认为是不可能的。虽然目前很多公司都在采集人体细胞，如干细胞，试图研发相关治疗产品，但 Pluristem 曾是第一家也是当今为数不多从胎盘组织中采集细胞的公司。

以色列应用提醒病人正确服药

MediSafe 远不只是一个提醒程序，它监测病人行为，关注和标记他们的服药时间、什么时候去看医生、了解了什么与病情有关的资讯、与谁交往等信息，并利用收集到的信息提醒病人服药。病人的朋友也可以提醒病人服药，系统称这类人为“药友”。系统会根据不同的情况选择病人最有可能听取意见的朋友。

根据病人使用手机的情况，MediSafe 会分析出发送服药提醒的理想时间。比如在病人使用手机的时候发送提醒，以及在最有效和最能引起病人注意的时间点定时提醒。

以色列医药公司研发青春痘泡沫疗法

泡泡不仅能用于泡泡浴，以色列医药研发公司 Foamix 发现了泡沫的数十种有益用处。其中最具有前景的一种是用于治疗痤疮。研究人员称，该泡沫比目前市场上的产品更加安全有效。Foamix 公司的灵感创意让泡沫也发挥了其他用途，为皮肤、子宫、阴道和身体其他敏感部位的感染或者疼痛提供治疗方案。

以色列人工胰腺系统帮助糖尿病患者调节血糖

以色列医药科技公司 DreaMed Diabetes 已和全球最大医疗设备公司美敦力签署协议，同意在美敦力胰岛素泵中使用其 MD-Logic 人工胰腺算法程序。

该程序已在 DreaMed 自己研发的一套名为 GlucoSitter 的设备中使用，其中 GlucoSitter 是用于控制血糖水平的人工胰岛素系统。该系统通过计算机控制程序将葡萄糖传感器和胰岛素泵相连，利用葡萄糖动态传感器中获取的血糖水平信息，对其进行分析，进而指导胰岛素泵向体内注射准确剂量的胰岛素，保持血糖平衡。事实上，该软件可持续监测血糖水平，能够精确计算出调整胰岛素水平的的时间和方式。

以色列技术利用植物重组胶原蛋白 用于人体伤口修复

使用烟草植物“种植”人体胶原蛋白的以色列生物科技公司 CollPlant 开始在人体试验其用于治疗伤口的流体胶产品。

“胶原蛋白应用于大约一千种重要的医学产品，但是到目前为止，生产商必须从猪、牛或者人体尸体上获得这种物质。” CollPlant 公司首席执行官耶希勒·塔尔(Yehiel Tal)说，“我们的胶原质解决方案是基于植物的，从而克服了胶原质其他来源的不利条件。”

这家位于雷霍沃特的 Collplant 公司的解决方案能够生产出真正的人体胶原，能够生产出最适合人体的材料，而无需依赖尸体。该公司的技术就是将人体胶原质植入温床内的烟草植物，确保它们远离食物链。经过生物工程改造的植物将会模拟真正人体蛋白的自然合成过程，生成型前胶原质，即是胶原质的前体。这些从植物中提取的型前胶原质将经过技术加工重组为 Collplant 人工胶原质产品。

全球顶尖仪器公司 2014 排行榜新鲜出炉

2014 年全球仪器公司最新排名出炉，前三位的企业仍然保持去年的领先地位，之后 8 家企业排名也没有变化；牛津仪器(第 21 位)和耶拿分析(第 25 位)首次入该榜；2013 年排名第 13 位的德国 Eppendorf 公司，由于今年没有及时报告数据，所以没有进入前 25 位排名，去年第 25 位的 Qiagen 今年亦落榜。

排名依次为：

赛默飞第 1 位(去年第 1)，安捷伦第 2 位(去年第 2)，丹纳赫第 3 位(去年第 3)，Waters 第 4 位(去年第 4)，岛津第 5 位(去年第 5)，罗氏第 6 位(去年第 6)，布鲁克第 7 位(去年第 7)，PerkinElmer 第 8 位(去年第 8)，梅特勒托利多第 9 位(去年第 9)，卡尔蔡司第 10 位(去年第 10)，伯乐第 11 位(去年第 11)，日本电子第 12 位(去年第 15)，尼康第 13 位(去年第 14)，Spectris 第 14 位(去年第 17)，Illumina 第 15 位(去年第 20)，日立高新第 16 位(去年第 12)，默克密理博第 17 位(去年第 16)，FEI 第 18 位(去年第 18)，奥林巴斯第 19 位(去年第 19)，Xylem Analytics 第 20 位(去年第 21)，牛津仪器第 21 位(去年未进)，帝肯 Tecan 第 22 位(去年第 22)，堀场第 23 位(去年第 24)，赛多利斯第 24 位(去年第 23)，耶拿分析第 25 位(去年未进)。

大公司，即使经历风吹雨打也难以撼动。2013-2014年，世界领先的实验室工具企业、由其仪器销售所决定的相对市场地位没有改变，以同样的趋势占据着主导地位。

2014年，地域和终端市场没有提供大的动力变化。这一年也缺乏想过去几年那样作为公司核心的巨大并购而是购买和出售小的业务。尤其是货币汇率的收紧使得仪器公司更侧重于成本控制。

但这并不意味着2014年是萧条的。2014年仪器销售额排名前25位的分析和生命科学仪器公司上涨了2.3%，达到280亿美元。这些公司在C&EN的2014年度排名中，其销售额在1.55亿美元到44亿美元不等。其中，14家公司的销售额增长，七家公司的销售额下降，另有四家公司的销售额与往年持平。

2014年，赛默飞世尔科技于收购了Life Tech，占据头把交椅，安捷伦科技紧随其后。继安捷伦拆分电子测量业务——Keysight Technologies后，其生命科学，诊断，应用化学市场业务等成为核心。

自2011年收购Beckman Coulter公司以后，Danaher提供的数据充分展示了该公司排在其他仪器供应商之前的实力。其生命科学业务数据，包括SCIEX、Molecular Devices、徠卡，C&EN将其排在榜单第三位。但在之前的调查中，该公司已排名较高，因为它的的数据包括了诊断业务，主要是医院和实验室销售方面。

2014年度全球仪器公司排名前25的详细名单如下：

TOP 25 INSTRUMENTATION FIRMS						
Industry leaders retain their relative places in C&EN's ranking						
RANK		INSTRUMENT SALES 2014 (\$ MILLIONS)	% CHANGE FROM 2013	INSTRUMENT SALES AS % OF TOTAL SALES	HEADQUARTERS COUNTRY	
2014	2013					
1	1	Thermo Fisher Scientific	\$4,391	6.4%	26.0%	U.S.
2	2	Agilent Technologies ^a	3,560	-8.6	51.0	U.S.
3	3	Danaher	2,500	4.2	12.6	U.S.
4	4	Waters	1,989	4.5	100.0	U.S.
5	5	Shimadzu ^b	1,764	2.4	59.8	Japan
6	6	Roche Diagnostics ^c	1,763	0.1	15.0	Switzerland
7	7	Bruker	1,675	-2.0	92.6	U.S.
8	8	PerkinElmer	1,607	-1.1	71.8	U.S.
9	9	Mettler-Toledo	1,168	6.8	47.0	Switzerland
10	10	Carl Zeiss ^d	872	4.3	15.3	Germany
11	11	Bio-Rad Laboratories	728	0.4	33.5	U.S.
12	15	JEOL ^e	687	28.8	73.2	Japan
13	14	Nikon ^b	662	8.2	8.1	Japan
14	17	Spectris	575	-3.6	29.7	England
15	20	Illumina	558	50.0	30.0	U.S.
16	12	Hitachi High Technologies ^b	538	-2.6	8.8	Japan
17	16	Merck Millipore ^c	535	-7.4	15.0	Germany
18	18	FEI	506	1.2	52.9	U.S.
19	19	Olympus ^b	408	0.1	5.7	Japan
20	21	Xylem Analytics ^c	313	6.1	100.0	U.S.
21	----	Oxford Instruments ^a	298	8.7	50.2	England
22	22	Tecan	280	0.0	64.0	Switzerland
23	24	Horiba	242	11.8	16.7	Japan
24	23	Sartorius	219	-7.9	18.5	Germany
25	----	Analytik Jena ^d	155	26.3	96.4	Germany

Note: 结果以日历年为准, 除非有另外声明。一些数字被用 2014 年相关的平均交换率转换。a. 财年结束于 2014 年 10 月 31 日; b. 公司估计财年结束于 2015 年 3 月 31 日; c. 结果仅是在该分支领域内的仪器销售额; d. 财年结束于 2014 年 9 月 30 日; e. 财年结束于 2014 年 3 月 31 日

不仅前三位的企业仍然保持去年的领先地位, 之后 8 家企业排名也没有变化。排名前 11 位的企业, 相比于 2013 年, 2014 年销售额仅增长了 1%。这主要是由于安捷伦、布鲁克和 PerkinElmer 的仪器销售额有所下滑。而安捷伦和 PerkinElmer 公司的总销售额的增长, 也包括来自消耗品和服务方面。

在 11 个排名列表下边, 2013 年排名第 13 位的德国 Eppendorf 公司, 由于今年没有及时报告数据, 所以没有进入前 25 位排名。进入前 25 位排名的还有德国耶拿分析仪器和英国牛津仪器, 这是基于耶拿在 2014 年 9 月收购了布鲁克的 ICP-MS 业务。

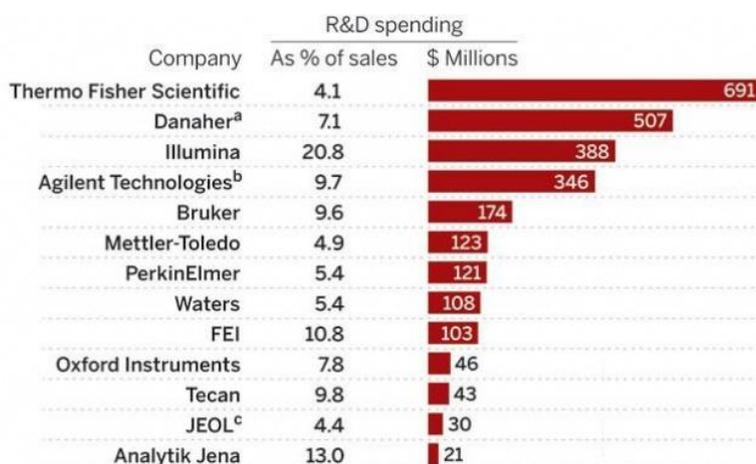
同时, 日立高新和默克密理博公司由于仪器销售额的下滑, 排名有所下降, 日本电子(JEOL)和思百吉公司(Spectris)排名分别上升到第 12 位和第 14 位。

由于重新购回了于 2011 年拆分的核磁共振(NMR)业务, 日本电子(JEOL)的销售额也有 29%的增长。由于日本电子(JEOL)的重组, 安捷伦在 2014 年决定关闭其滞后的 NMR 业务。与此同时, 布鲁克也在努力转变公司的核磁共振业务, Goldman Sachs 的股票分析师 Isaac Ro 在最近给客户的报告中公布。

与名单上的其他公司相比, Illumina 公司脱颖而出, 2014 年排名 15 位, 上升了 5 位。而在 2009 年, 这家位于圣地亚哥的 DNA 测序技术公司排名仅第 25 位。由于 Illumina 公司推出的千万美元的 HiSeq X Ten 系统, 这帮助其 2014 年仪器销售额增长了 50%, 达到 5.58 亿美元。Illumina 公司的首席商务官 Christian Henry 说: “HiSeq X Ten 系统的推出, 反响是巨大的, 远远超出了我们的预期。”

与 Illumina 公司推出的其他几款仪器产品一样, X Ten 系统是一个里程碑。但是 Illumina 也和其他公司一样, 面临着核心学术和政府研究市场低迷的问题。不过对 Illumina 有利的是, 许多政府机构资金已经转移用于其他方向, 如 DNA 测序。Henry 说, “在全球范围内, 公司在实验室和临床方面的增长速度快于其他业务的增长” 研发支出。

研发支出



仪器制造商在 2014 年的投入增长。(来源: 公司数据)a 生命科学诊断业务。
b 不包括电子测量业务。c 科学测量仪器业务。

虽然市场仍然低迷,但 2014 年的全球学术界和政府支出总额比 2013 年有所增加。“尽管通货膨胀导致 2015 年美国国家卫生研究院的预算呈下降趋势,仅为 1.3%,但是学术终端市场依旧稳定。” PerkinElmer 生命科学与技术部总裁 Brian Kim 说。安捷伦和赛默飞世尔认为欧洲市场趋于平缓。

然而,仪器公司的高管则认为包括制药行业这个新生力量在内的生命科学市场能够提升各个地区的业务,尤其在北美和欧洲。

“至今,我们已经看到这些力量在制药行业中的市场。” Waters 公司营销副总裁 Rohit Khanna 说,此次 C&EN 排名中, Waters 公司排名第四位。同时, Waters 也看到很多来自中小型制药公司在小分子和大分子药物研发工作方面的投资机会,他补充道。

由于美国食品药品监督管理局的好消息,仪器厂商们对这种仪器市场趋势表示乐观。“迹象表明,2014 年是 FDA 制药公司创下药品审批的一年,制药行业将在长时间低迷后有所增长。” PerkinElmer 的 Kim 说。“我们发现,由于客户进入研究发展模式以及药物企业远离重组,制药行业现趋于稳定。”

C&EN 称,2014 年全球经济状况有所改善。美国经济逐步恢复;而在俄罗斯和其他国家经济不稳定的情况下,欧洲经济在下半年开始显着回升;日本经济复苏的迹象明显,但是政府的经济政策使其前景有些不明朗;同时,中期选举后的印度市场比较稳定。

全球生命科学和分析仪器市场规模近 500 亿美元，按地理位置，主要分布在三大区域。北美地区占据 35% 的销售市场，欧洲的占比约为三分之一，四分之一在亚太地区。与此同时，新兴市场，包括中国、印度、拉丁美洲以及东欧等地区保持着最快的增长速度。

尽管不同的企业在各地区市场表现各异，但无一例外，业绩都受到了汇率的影响，一些领先的企业在 2014 年收入下降了 4%-8%。市场研究人员认为，汇率问题带来的不利影响比预期更大。

赛默飞公司 CEO Marc N. Casper 在今年早些时候的业绩报告中，也对相关分析人士表示，“公司将努力控制成本以抵消汇率带来的不利影响，从而不破坏我们的发展规划。”

中国市场，地位卓然，每年约有七十五亿美元的规模，对仪器公司来说一直是个挑战。2014 年，相较于其他地区，中国市场的增长依然快速，但因为政府改革、减少资金投入等原因，增长速度有所下降。因此，各大仪器厂商也在调整相关预期。

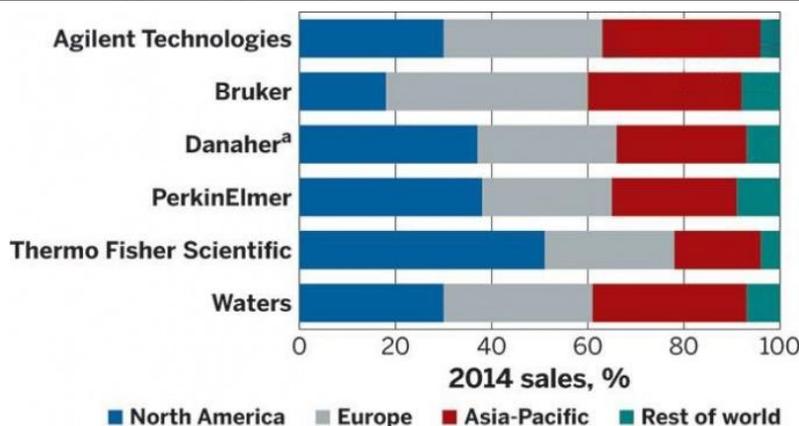
仪器公司在中国销售额的增长率很多年一直保持两位数的增长，Waters 公司 Khanna 说。得益于庞大的、涵盖各领域的中国客户基数，Waters 公司在其他地区平缓的增长趋势得以互补平衡。

2014 年，仪器厂商预计中国市场的增长率在 10% 左右，与之前超过 20% 的增长速度形成了反差。中国政府的财政支出预计将用于食品安全、环境检测和医疗保健等领域的建设。

对于诊断产品公司，中国一直对产前、新生儿和传染病筛查等仪器设备有很大的需求。2014 年，PE 公司在苏州开设了服务于医院的 PerkinElmer Medical Laboratory。同时，公司也与中国政府达成协议，将新生儿筛查计划扩展 600 个基层乡镇。

今年早些时候，Waters 公司在北京振东光明药物研究院建立了联合开放实验室。该实验室将与中国药典委员会合作，专注于药典标准的制定，并负责检验方法的开发、培训等内容。Waters 公司期望，对于中国医药标准领域，该实验室能够成为技术支持中心，并发挥关键的作用地域。

地域



仪器销售额领先企业分布图(来源：公司数据)注：图中数据为整个公司，除非另有说明。a 为生命科学和诊断业务。

与政府机构的关系是单向的仪器厂商将他们的技术应用到新的地区。尽管公司可能会在支持的联盟和中心显着投入，这些努力并不一定直接产生收入。相反，他们可以影响一个公司的产品发展战略和对潜在用户一个涓滴效应。

“尤其是在中国，你看到一个巨大的跟随效应。”政府实验室对某一技术或方法制定标准后，Khanna 说，“政府实验室提出的标准会渗透到地方实验室，其指定的标准也会被地方实验室用于相关研究工作。”

赛默飞世尔科技分析仪器部副总裁 Daryl Belock 介绍，赛默飞世尔科技用了五年左右的时间，在上海建立了支持其研发针对中国项目的研究中心。他说，“与很多公司通过收购来获得成长类似，我们的历史足迹一直在欧洲和美洲之间，但是，我们已经开始有很多来自新兴市场的增长，我们也意识到新兴市场需要扩大规模。”

在新兴国家启动新项目的研发工作需要更多的努力，“但是从长远来看，它的回报也是巨大的，这使我们更接近客户，” Belock 说。他补充道，由于“新兴市场的科学格局正在发生变化”，贴近市场变得至关重要。新兴国家不再只是追赶西方，而是现在正在创造自己的“科技行业”。

“毋庸置疑，在中国、印度、巴西、东欧等国家的市场具有独特的机会，这些机会是与产品、性能、成本以及这些国家未来的需求相关的。” Belock 说。

客户的需求是渴望技术更加方便。例如，虽然药物研发的科学家们习惯于使用先进的设备，但药品质量控制和制造生产的人员则希望常规的仪器就能提供类

似的分析。另外，供应商说，易于使用的操作技术可能使仪器进入全新的应用领域。

“这不仅仅是一个硬件和软件的问题，而是要有一个完整的工作流程解决方案，还包括耗材、服务和支持。”安捷伦生命科学和应用市场总裁 Patrick Kaltenbach 说。“除了技术的进步，我们还专注于工作流程和整体方法的发展，这能让科学家可以在复杂的环境中更容易和精确地使用这些技术。”

虽然信息科学可以帮助工作整体流程更加顺利，但仪器本身也需要更加智能，同时不断打破原有技术的限制，使其在日常工作使用过程中更加直观。很多创新是在那个运作复杂的“简单盒子”里诞生的，Khanna 说，“因为一个专家在研究项目里的所有的能力都由仪器体现出来。”

然而，功能强的仪器不一定昂贵，Khanna 说。很多复杂性的功能可以通过软件来处理，虽然软件也不便宜，“但是对你来说同样有好处，因为你不仅可以分摊开发成本，还可以拥有一个更广阔的市场机会。”

赛默飞公司的 Belock 喜欢在研发过程中将工程技术、市场营销和生产制造能力相互融合的模式。Belock 表示，我们的目标是要找到一个“最佳平衡点”，使工程和技术满足市场需求，并将成本控制好。创新可能不仅来自技术，还可从“沿价值链”入手，他补充道，“如果能够创造出在价格上更具有优势的产品，使更多的用户接受，也将会促进技术的进步和发展。”

当今的仪器行业里，并不是每个人都能看到突破性的创新。相关分析人士表示，“很多公司将更多的精力投入在增加市场份额和业务开发上，而不是推出革命性的产品。”

Illumina 公司 2014 年在研发上的投入达 3.88 亿美元，接近其销售额的 21%。同时，在测序技术方面积极寻求与其他公司的合作。虽然企业管理者认为，分析仪器行业正在趋于成熟，但是他们仍然看到了具有突破性的创新机会。为了抓住这些机会并将之实现，公司会在研发和销售上不断加大投入。

Illumina 公司的研发以快速、低成本、更精确的测序技术为中心，力图改善整个工作流程，Henry 介绍道，“我们虚心听取用户的意见与建议，同时，我们还有对于相关领域未来发展的独立思考。”

国内动态

国务院发布《中国制造 2025》，生物医药及高性能医疗器械为重点领域

5月19日，国务院发布了《中国制造2025》，明确了中国制造业“由大到强”的发展路径，是我国实施制造强国战略第一个十年的行动纲领。通知提出通过“三步走”实现制造强国的战略目标：到2025年迈入制造强国行列；到2035年我国制造业整体达到世界制造强国阵营中等水平；到新中国成立一百年时，我国制造业大国地位更加巩固，综合实力进入世界制造强国前列。工信部部长苗圩表示，这意味着，到2025年，我国综合指数接近德国、日本实现工业化时的制造强国水平，基本实现工业化，进入世界制造业强国第二方阵。

《中国制造2025》提出提高国家制造业创新能力、推进信息化与工业化深度融合等九项战略任务和重点，聚焦高档数控机床和机器人、航空航天装备、生物医药及高性能医疗器械等十大重点领域。

关于生物医药及高性能医疗器械。《中国制造2025》提出发展针对重大疾病的化学药、中药、生物技术药物新产品，重点包括新机制和新靶点化学药、抗体药物、抗体偶联药物、全新结构蛋白及多肽药物、新型疫苗、临床优势突出的创新中药及个性化治疗药物。提高医疗器械的创新能力和产业化水平，重点发展影像设备、医用机器人等高性能诊疗设备，全降解血管支架等高值医用耗材，可穿戴、远程诊疗等移动医疗产品。实现生物3D打印、诱导多能干细胞等新技术的突破和应用。

苗圩表示，中国制造2025与德国工业4.0异曲同工。二者相同的地方，就是实现信息技术和先进制造业结合，或者用互联网+先进制造业的结合，带动整个新一轮制造业发展。

原料药贸易十五年风雨历程及未来发展趋势

自 2000 年以来，我国制药行业经历了十五年的高速增长，年均复合增长率高达 19%，2014 年我国制药工业总产值达到 2.58 万亿元。

目前，我国化学原料药主营业务收入已达 4240 亿元，在全球原料药市场中的地位也越来越重要，出口产品主要以大宗原料药为主，其他小产品为辅。随着原料药行业竞争的加剧，我国原料药企业已经从生产粗放型的低端中间体向精细型的中高端产品转变，不断向下游供应链延伸和转移，国内深加工能力在逐步增强。同时，国内企业也开始积极获取国际认证，原料药质量也有了较大提高。

一、近年原料药出口形势

（一）原料药在医药出口贸易中比重下降

一直以来，化学原料药都在我国医药产品出口贸易中占据举足轻重的地位，最高时占比超过 54%。但是，自 2012 年起，原料药在我国医药出口贸易中的比重下滑至不足 50%，2013 年更是只占到 46%，2014 年则小幅回升至 47%。

（二）原料药出口进入“新常态”

我国化学原料药出口在 2002-2008 年间经历了高速增长期，同比增速均在 24% 以上；2009 年受经济危机影响增速出现大幅下滑，不足 8%；2010-2011 年，原料药出口增速反弹至 20% 左右；自 2012 年开始，我国原料药出口同比增长率连续三年均为个位数，已经率先结束两位数的高速增长，进入中低速增长轨道。可以说，我国原料药贸易已经提前进入“新常态”。

（三）出口数量持续增加，出口价格波动频繁

十五年来，我国原料药的出口量从 101.5 万吨增至 700.7 万吨，翻了近七倍，除 2008 年外一直保持着增长态势，说明我国原料药在国际市场上越来越受青睐，地位越来越重要。出口均价则频繁波动，近五年来，原料药出口均价逐渐趋于平稳，涨跌幅度均在 4% 以内。但总体而言，我国原料药出口均价已经从十五年前的 2.54 美元/公斤升至目前 3.69 美元/公斤，涨幅 45%，这一方面包含通胀的客观因素，另一方面则间接显示出我国原料药产品的总体质量、价值和科技含量较之前已有一定提升。

（四）出口格局变化，印度异军突起

近年来,我国不断扩大世界原料药市场规模,出口范围已涵盖约 200 个国家和地区,重点出口市场为亚洲、欧洲和北美,其中印度、美国、德国是我国原料药出口的前三大目的国,海外出口市场稳定。

但从十五年变化趋势来看,我国原料药出口目的地中发达市场的地位下降幅度较大,占比从 66%降至 51%,反之新兴市场的占比上升。具体来看,亚洲占比从 37%提升至 47%,欧盟占比从 32%降至 25%,北美占比从 20%降至 14%。从国别上看,最大的变量因素来自印度,印度虽然在与我国的原料药较量上落于下风,但其仿制药业务发展得风生水起,导致其从我国进口的原料药逐年增多,金额从十五年前的 1.74 亿美元增至目前的 42.17 亿美元,年均复合增长率高达 23.7%,高于我国原料药整体出口增长率,占比也从 7%升至 16%。

(五) 国企占比直线下降, 民企逐渐成为主力

我国原料药出口主力军已经完成了从国有企业向民营企业的转移。从 2000 年到 2014 年,国有企业在原料药出口中的占比从 71%直线下降至目前的 16%,出口企业数量也从 1878 家减少至 710 家,而民营企业活力迸发,占比从不足二成升至 55%,企业数量从 276 家增加至 7527 家,二者角色完成了互换。

对比十五年前后的出口企业排行榜,目前的榜单前列中,既包括浙江医保、浙江新和成、普洛康裕、华海药业、石药维生等业界元老,也涵盖了通辽梅花、珠海联邦、浙江化工、山东新华、国药威奇达等业界新秀。

(六) 大宗原料继续坐镇, 特色原料越发生辉

经过十五年的发展,我国出口的原料药产品线越发丰富,但大宗原料药仍是我国原料药出口的主导产品,其中,氨基酸、维生素、解热镇痛、磺胺、青霉素等十二类传统大宗原料药的出口占比虽有所下降,仍有近三成的比重。特色原料药他汀类、沙坦类、普利类、新型抗生素等特色原料药的出口额逐年增加,例如 2014 年他汀类原料药和有关中间体的出口额已达 1.6 亿美元。

二、我国原料药国际化态势

(一) 我国企业国际认证加快, 投资并购增多

随着我国医药产业国际化进程的推进,我国医药企业通过高端国际认证的数量越来越多。截至 2014 年底,我国企业向美国提交的原料药 DMF 文件达 1741 份;截止 2015 年 2 月,我国原料药获得 EDQM COS/CEP 认证 608 个。

认证步伐的加快和融资渠道的增加,为我国药企的多元化开辟了路径,华海药业、恒瑞医药、海正药业、新华制药、天士力等不少企业开始投资欧洲和北美等规范市场,从事创新药物的研发、注册支持和国际营销的突破,为原料药的使用和出口寻找更多的途径。

(二) 国际药品监管日趋严峻, 贸易摩擦加剧

欧美日近年来频繁出台针对原料药在内的药品生产和供应链管理的法规和措施,并不断修订提高药典标准,例如 2013 年 7 月 2 日正式实施的欧盟 62 号指令,曾在 2012-2013 年对我原料药出口产生一定的负面影响,2014 年其影响逐渐减小;2014 年 3 月欧盟发布 GMP 附录 15 修订草案,严格了对药品生产工艺和场所的管理;日本多次对《药事法》进行修订,最大规模的一次修订是 2005 年,最近的一次修订是 2013 年;美国于 2014 年 9 月颁布《药物供应链安全法案》,严防药品造假,美国药典委员会制定了更为严格的 USP 金属元素杂质检测限度和检测方法,并拟于 2015 年底强制实施。

同时,欧美日对我原料药企业的监管愈加严格,FDA 和欧盟的 GMP 飞行检查愈发频繁,突然性不断提高,检查过程也越来越严格。2014 年后半年,多家中国药企的欧盟 GMP 证书被收回,在国内制药行业引起极大震动,包括台山化学、普洛康裕、福建南方、华药先泰等,这些企业均涉足原料药行业,证书被收后这些企业的原料药出口业务不可避免会受影响;EDQM 对我国企业的现场检查力度也不断加强,2014 年,我国制药企业被 EDQM 撤销或暂停的 COS/CEP 证书共 17 张,情况不容乐观。

此外,近年来美国、欧盟、印度、巴西、墨西哥等国家和地区均对我原料药产品发起过“两反一保”措施,涉案产品范围不断扩大、涉案金额逐年增加。2014 年 9 月,作为我国原料药第一出口目的国的印度又连续对我格列齐特和阿苯达唑原料药发起反倾销调查,对我原料药出口造成负面影响。

三、近期影响原料药产业发展的国内动态

(一) 史上最严新环保法实施

2015 年 1 月 1 日,新修订的《环境保护法》正式实施,对污染企业处罚力度显着加大,被称为“史上最严环保法”。该法对于被环境污染事件困扰的制药行业,尤其是原料药行业影响至关重要。可以预见,环保重压下遭遇停产或限产

处罚的原料药工厂将会增加，原料药厂的环保改造成本将大幅上涨，原料药产品的出口价格将不得不上涨。目前，受污染困扰重灾区的抗生素原料药行业已有反馈，各生产厂商已分别上调了阿莫西林、6-APA、7-ACA、硫红霉素等产品的报价。

（二）部分医药商品的出口退税率提高

2014年12月31日，财政部发布《关于调整部分产品出口退税率的通知》（财税[2014]150号），调高了部分产品的出口退税率，涉及医药类产品所属海关编码67个，其中原料药产品编码43个。这是近年来调整退税率涉及医药产品较多的一次。

本次调整使大部分所涉医药产品提高了2-4%的退税率，个别品种退税率提高幅度高达13%，根据2014年所涉医药产品出口额，初步估计本次提高退税率将在2015年为企业节税20亿元左右。这一举措一方面提高了企业利润率，使企业有更多资金从事产品研发、设备更新、技术升级、海外开拓等业务，另一方面给了企业合理调整产品出口价格的空间，获得更大竞争优势，从而争夺市场份额，给企业规模化生产和稳定出口提供支撑。

随着退税政策调整信息的逐渐公开化，国外客户和竞争对手一定会有所反应。因此，综合来看，提高出口退税率，仅能部分抵消内外环境对我医药产品出口价格优势的负面影响，一定程度提升我医药产品出口性价比。

（三）《2015年关税实施方案》元旦起实施

2014年12月18日，国务院关税税则委员会公布了《2015年关税实施方案》，该方案已于2015年1月1日正式实施。2015年我国将对部分进口商品实施低于最惠国税率的进口暂定税率。其中，首次实施进口暂定税率和进一步降低税率的产品包括降脂原料药等药品和日用消费品。此举很可能将对我国降脂原料药的生产与销售造成一定冲击。

（四）出口退税分类管理3月1日起实施

今年1月，国家税务总局发布《出口退（免）税企业分类管理办法》，规定从2015年3月1日起，按照出口退（免）税企业的资产状况、纳税信用等级、内部风险控制等将企业分四类实施差别化管理，对纳税遵从度高、信誉好的一类企业简化管理手续，退税审批时间将缩短至2个工作日以内；对纳税遵从度低、信誉差的四类企业退税则要经过严格审核。这种对出口退（免）税企业的“区别

对待”把企业信誉与纳税管理服务挂钩，既有利于提高出口退税总体进度，又有利于防范骗税风险。

我国医药产品尤其是原料药产品出口金额较大，企业注重信誉，纳税遵从度高，但中小型企业较多，资金紧张状况较普遍，对及时退税的依赖度高。实施出口退税分类管理后，对于纳税记录良好的医药生产和贸易企业而言，将能够更快获得退税，也减轻了核验票据的频率，管理和运营成本也将降低。因此，总的来看，实施出口退税分类管理对医药出口企业而言，不失为一个利好消息。

四、原料药贸易发展形势展望

近年来，我国原料药贸易虽发展势头稳定，但依然面临着各方面的挑战。首先，国际经济复苏缓慢，外需持续疲软。自金融危机之后，发达市场经济复苏缓慢，需求持续疲软，新兴市场经济动荡频繁，市场增量有限，我国原料药过剩的产能在出口上难觅它径。其次，成本要素不断上涨，环保改造加码。人力、能源、环保改造、汇率波动等均是引起我国原料药出口成本上涨的因素，重压下产业优胜劣汰将频繁上演，低端原料药的发展将受到限制。再次，产能过剩产品范围扩展，竞争压力凸显。我国大宗原料药产能过剩、价格竞争激烈已是一个不争的事实，但近年来新兴的他汀类、沙坦类等特色原料药产业也有重蹈覆辙的苗头，拿到阿托伐他汀钙、辛伐他汀、替米沙坦等原料药生产批文的企业分别有 11 家、24 家和 40 家，蜂拥而上的企业很可能再次引爆价格战。

即便如此，在我国政府的大力扶持和引导下，我国原料药企业的转型升级已初见成效，特色原料药出口种类增多、出口额占比增加，制剂出口增速多年来均高于原料药，已是最好的例证。展望未来，我国原料药出口将继续保持中低速稳定增长态势，其中低端、高污染、高耗能的原料药的发展空间将被压缩，特色、高附加值、高科技含量原料药的发展值得期待。

资深一线研发人员揭秘：生物类似药研发步步惊心！

2014 年 12 月，CFDA 颁布了《生物类似药研发与技术指导原则（征求意见稿）》；2015 年 3 月，颁布了《生物类似药研发与技术指导原则（试行）》（以下简称“指导原则”）。在此背景下的近半年来，业界对生物类似药的关注势头一直不减，

市场反响热烈，甚至在 3 月底 CDE 举行的生物类似药研发与评价专题研讨班上出现“一票难求”的景象。

监管部门出台此指导原则，对生物类似药的研发具有极大的指导意义。那么，企业是否就可以高枕无忧、一往无前、一窝蜂地闯进生物类似药的研发浪潮中呢？生物类似药是不是企业的蓝海呢？

对此笔者是比较悲观的：生物类似药的研发风险高、投入大，市场前景极不确定。

细究指导原则：步步惊心

虽然生物类似药有明确的靶点和清晰的作用机制，避免了原研药物研发方向的不确定性，但要保证两者的相似性，其中的难度也是非常巨大的，要有深厚的技术储备，并投入很高的成本。

新颁布的指导原则中有四大原则：逐步递进原则、比对原则、相似性原则和一致性原则。其中，相似性原则是生物类似药研发的终极目标，其他三个原则都是为之服务的。这四大原则概括起来就是一句话：在整个生物类似药的研发过程中，与参照药的比对贯穿始终（比对原则），研究中所采用研究方法和技术与参照药采用的应保持一致（一致性原则），药学、非临床和临床的研发是一个逐步递进的过程，只有前面取得相似性的结论，后面的研究才能继续相似性评价（逐步递进和相似性原则），真可谓步步惊心。

还有一个很重要的原则也需要关注：个案化原则，也就是 case by case，没有一个针对所有生物制品的标准或者思路去推而广之，这也增加了研发的难度。

逐步递进原则不但贯穿于药学、临床前和临床研究中，而且在各个专业里也是如此。药学中，通过对不同批次原研药的研究，建立原研药的关键质量属性清单（原研厂家不可能提供，即使能查到，也需要验证），从而制定出生物类似药的工艺、生产、质量等各种参数指标和方法，建立风险评估体系及相似性评价标准。而临床研究中，首先需要进行 PK 比对研究，然后进行 PD 或者 PK/PD 比对研究，最后进行临床有效性研究。当然这三块研究并不是必须全部进行，需要遵循个案化原则，也许某个品种可以只做 PK/PD 研究，豁免后面的临床有效性研究。药理学研究的相似性评价毫无疑问是等效性设计；但临床有效性的相似性评价既可以等效性设计，也可以非劣设计。

在某个专业的某一个步骤出现不相似，我们就有可能需要增加额外的工作去证明其相似性；如果差异很大，那么我们的研发就可能前功尽弃，先期的巨额投入恐怕就会打水漂。如果出现这种情况，是否可以重新按照新药去做呢？恐怕很难。

前景：巨额投入+巨大风险

一般来说，3.1 的化药研发成本可能是在 500 万元左右，那么生物类似药呢？曾经有业内人士测算，一个生物类似药的研发成本起码是 1 亿元人民币，其中参照药的购买就将是一笔非常巨大的投入，占到整个成本的 70%左右，甚至会出现拿着钱无法买到足够参照药的情况。当然指导原则也告诉我们“对不能在国内获得的，可以考虑其他合适的途径”，临床前研究用的参照药可以在全球各地采购，但指导原则也明确指出“临床比对试验研究用的参照药，应在我国批准注册”。

另外，根据注册法规，生物制品进入 II 期后的临床试验用药必须是在自己的生产线上生产出来的。这就意味着进入临床后就要开始建厂房和相关生产线，进行 GMP 认证。这也将是一笔巨额投入。

生物类似药上市后的药物警戒计划，也是有别于化药仿制药的一个地方，同样需要投入比较大的成本去开展安全性和免疫原性评价。

当然，生物类似药也有有利的地方。如果能做好适应症外推就可以节省很多投入，这也需要在临床有效性比对研究中慎重选择适应症和研究人群。但是，适应症外推有个重要原则，就是只能外推至作用机理及靶点相同的适应症。指导原则指出，说明书的内容原则上应该与参照药相同，这一点也是有利于生物类似药的，有利于上市后的市场推广。

然而，生物类似药的研发风险和投入仍远远高于化药仿制药。与生物原研药相比，生物类似药的优势在于确定性；但是，由于从头到尾需要和参照药进行比对，具有不同于原研药研发的难度和风险，生物类似药的价格优势将十分有限。因此，即便在生物原研药专利到期后，生物类似药要想像化学仿制药那样以价格优势取胜，将是十分困难的。近期多篇文章分析了化药首仿的市场情况——不尽如人意，类似情况在生物类似药发生将是大概率事件。

生物类似药在研发销售中除了面临原研药的各种挑战外，还面临着另外一类药的挑战：对原研药一级氨基酸序列有意识做了改动，不走生物类似药路径申报和研发。其风险收益比暂时无从得知，一切都只能等待市场检验。

用力过猛！凸显的是抗生素研发疲态

人类发现青霉素以来，抗生素在拯救生命方面做出了杰出的贡献，在经历了上世纪七八十的黄金时代之后，开始走下坡路，特别是近 20 年内抗生素似乎有青黄不接的忧患，日益肆虐的耐药菌更是让世界忧虑。相关数据显示近年来全球抗生素市场增速缓慢，主要原因是通用名药物的竞争和近几年抗菌新药研发的停滞不前。由此可见，未来抗生素市场还会继续减速甚至出现负增长。

目前市场上主要的抗生素种类是头孢菌素类、青霉素类、氟喹诺酮类、大环内酯类、碳青霉烯类。而在过去 20 多年里，人类仅发现两种新型抗生素，分别是以利奈唑酮为代表的恶唑烷酮类，和以达托霉素为代表的环脂肽类。相比于抗肿瘤药物的推陈出新速度，抗生素类的创新实在显得渺小，究其原因是大公司现在更愿意通过并购方式获得新抗生素，而致力于研发的小型企业则存在资金短缺的窘境，面对临床试验所需的巨大资金流，时刻面临生存问题的小企业捉襟见肘，因而导致抗生素研发动力不足，当然这只是冰山一角。

从组合制剂里面找商机历来是市场赋予企业的便利，相对于艾滋病等免疫系统疾病动辄采用 3 个以上药物进行组合治疗疾病而言，抗生素类药物的组合制剂还算比较简练。而为增加抗生素稳定性或是延长抗生素生命周期等原因开发的酶抑制剂，除去被赋予众望的新上市阿维巴坦这类 β 内酰胺酶抑制剂的研发略有进展以外，其他类别的研发极为缓慢。目前最常用的肾脱氧肽酶抑制剂西司他丁，以及二氢叶酸还原酶抑制剂甲氧苄啶等都是上世纪抗生素繁荣时代的产品。

西司他丁的出现源于碳青霉烯类抗生素的兴起，上世纪七十年代随着第一个天然碳青霉烯类抗生素的发现，其广谱、高效以及对细菌 β 内酰胺酶稳定等显著特点引人关注，但其化学不稳定，难以应用于临床。其原因是人的肾脏中存在一种肾脱氢肽酶，肾肽酶存在于肾小管近端的刷状边缘微细绒毛上，当碳青霉烯类从肾小球滤过和从肾小管分泌时被其降解。于是寻找肾脱氧肽酶抑制剂使碳青霉烯类抗生素免于被快速降解成为市场的关注点，先行者 Merck 公司通过合成

方法得到了西司他丁，最早推出的组合药物为“泰宁”，是硫霉素与西司他丁的组合。但最成功的药物是国内商品名为“泰能”的药物，它是亚胺培南与西司他丁 1:1 配比的组合药。Merck 公司 1985 年 11 月推出此产品，随即风靡全球。亚胺培南具有抗菌谱广、抗菌作用强等特点，而西司他丁可阻断亚胺培南在肾脏的代谢，继而增加尿液中未经改变的亚胺培南浓度，可达到协同增效的作用。作为重症感染的救命药，“泰能”曾经挽救了无数患者的生命，市场也给予了良好的回报，但是它的美国专利在 2009 年 9 月到期后，全球市场有所下滑，但国内的销售没有受到专利到期的影响。

图 1 近年来全球及国内亚胺培南/西司他丁的销售情况



注：国内销售额为样本医院数据

造成这种市场反差的原因，有可能一是我们的原研能力还远远落后于发达国家，原研药的余威尚存；二是在我国对市场影响最大的是招标政策，2011 年默沙东申请的单独定价为其市场的稳定增长提供了便利。但是随着新的药品价格改革政策的实施，这一情况或有所改变。

作为有靓丽销售业绩的含西司他丁的复方抗生素，其酶抑制剂的后续研发都暂时缺乏继任者，更何況年代早远的含甲氧苄啶的组合药物，因市场清淡，更难以引起企业的兴趣。目前已被人渐渐忽视但却曾经非常普及的复方磺胺甲恶唑，是上世纪六十年代上市的含甲氧苄啶 (TMP) 的复方抗生素，它由磺胺甲恶唑与 TMP 组成。TMP 选择性抑制细菌二氢叶酸还原酶活性，而磺胺甲恶唑竞争性作用于二氢叶酸合成酶，两者联用使细菌四氢叶酸的形过程受到双重阻断，使抗菌作用显著增强。虽然也曾辉煌，但随后不断出现的副作用报道耗尽了产品的市场魅力，接下来的数十年，虽然也出现过多粘菌素 B/TMP、盐酸胺苄吡啶/磺胺甲恶唑/TMP 等药物组合，但不论在名气、研究深度还是普及度上均赶不上复方磺胺甲恶唑。在我国，关于含 TMP 的复方制剂的批文有 565 条，包括小檗碱与 TMP

等数种组合药物方式，但是不论它们师出何门，市场都没有给出热烈的回应，米内网抗菌药市场显示，无论哪种组合其市场排名均在百名之外，即使在矮子里面挑高子，排名最好的还是上世纪六十年代即闻名遐迩的复方磺胺甲恶唑。

表 1 2014 年国内复方抗生素销售英雄榜

复方销售排名	抗生素类总排名	药品名称	批文数量	NO1销售企业	NO1销售剂型
1	1	哌拉西林他唑巴坦	90	惠氏	粉针
2	4	头孢哌酮舒巴坦	391	辉瑞	粉针
3	7	亚胺培南西司他丁	21	默沙东	粉针
4	8	头孢哌酮他唑巴坦	11	海南三洋	粉针
5	15	哌拉西林舒巴坦	19	山东瑞阳	粉针
6	22	美洛西林舒巴坦	15	仟源制药	粉针
7	25	头孢曲松他唑巴坦	3	海口奇力	粉针
8	33	头孢噻肟舒巴坦	4	湖南湘北威尔曼	粉针
9	36	阿莫西林克拉维酸	98	华北制药	粉针
10	46	帕尼培南倍他米隆	2	第一三共株式会社	粉针
11	48	氟氯西林阿莫西林	9	振东泰盛	粉针
12	52	阿莫西林舒巴坦	40	阿根廷霸科制药	粉针
13	54	头孢他啶他唑巴坦	4	海南康芝	粉针
14	76	复方头孢克洛	4	上海优美	干混悬剂
15	79	头孢曲松舒巴坦	1	湖南湘北威尔曼	粉针
16	84	替卡西林克拉维酸	41	珠海联邦制药	粉针
17	88	氨苄西林舒巴坦	107	辉瑞	粉针
18	105	阿莫西林舒巴坦匹酯	7	浙江亚峰	片剂
19	108	氨苄西林丙磺舒	12	成都力思特	片剂
20	117	复方磺胺甲恶唑	1341	湖北华中药业	片剂
21	128	头孢羟氨苄甲氧苄啶	16	哈药	胶囊
22	130	氨苄西林氯唑西林	56	海南海灵	粉针
23	135	磷霉素钙甲氧苄啶	37	辽宁绿丹药业	胶囊

注：数据来自城市样本公立医院销售额

近年来制药工业成本日益增大，而利润率和投资回报率却在不断下降，最新数据是去年塔夫茨给出的平均每个新药 26 亿美元。如何分配好各治疗类别药物研发的权重，成为各大公司的必修课。对于那些投资回报率不稳定且更易被耐药等副作用困扰的抗生素的研发早已不是大企业的主攻方向。而对于本身研发能力就不强的发展中国家的企业而言，则更容易在已有产品开发上用力过猛，由此出现众多师出无门的药物组合、以及一些突兀的规格。改变这一现状的唯一办法是不断提高自己的研究水平，使自己成为研发强国，那时才可以风轻云淡、举重若轻。

为解决抗生素研发边缘化的问题，美国于 2012 年 7 月通过了《鼓励开发抗生素法案》(GAIN)，根据规定，符合标准的抗生素药物将获得额外五年的市场独

占权，以帮助开发者收回投资。而近日英国政府更是发出一个新倡议：全球政府联合起来，提供资金激励药品开发商，而制药企业应投入经费支持早期研究。世界在变，为保证人类健康的未来，抗生素研发的旧有模式会发生改变吗。

全球七成医疗器械中国贴牌制造

日前在上海举行的第七届中国医疗器械行业发展论坛上，中国医药保健品进出口商会副秘书长蔡天智指出，“2014年世界医疗器械市场70%的产品是中国企业制造的，但未必是中国企业的牌子，可能是通过OEM方式进入的。中国有自己知识产权的品牌很少”。

中国诊疗设备仍是逆差

2014年我国经济增速放缓，驱动产业升级，结构调整中更加重视“质量”方面的转变，向着更均衡、更高值、更持久的方面增长。“我国经济进入新常态，2014年医疗器械对外贸易增速放缓。2014年中国医疗器械出口200.23亿美元，同比增加3.56%，增速下降了6.36个百分点。2014年中国医疗器械进口157.71亿美元，同比增长5.52%，增速下降了14.75个百分点。”蔡天智说。

2014年我国医疗器械贸易顺差为42.52亿美元，其中医用耗材、医用敷料、保健康复、口腔设材等四类处于顺差，而诊疗设备出口为89.55亿美元，进口为113.95亿美元。“中国诊疗设备还是逆差。”诊疗设备有X射线诊断设备、超声诊断设备、功能检查设备、内窥镜检查设备、核医学设备、实验诊断设备及病理诊断装备等，大多属于高性能医疗器械。

蔡天智解析：“2014年，70%世界医疗器械产品是中国企业制造的，但未必是中国企业的牌子，可能是通过OEM方式进入的(OEM指的是定牌或者贴牌生产)。”据了解，我国高端医疗器械主要靠进口，检验设备出口占85%，心电图出口占90%，中高端监护占到80%，高档生理记录占到90%。

“一带一路”有助于产生中国品牌

“我国产品的特点是知识产权少，自有品牌少。”蔡天智表示。国家提倡的“一带一路”战略，为中国发展自主品牌的医疗器械提供了环境和条件。“一带一路”覆盖了44亿人口，这些国家和地区的国民生产总值为21万亿美元。我国出口到亚洲国家的医疗器械占整个出口市场的33.12%，而我国需要从中亚国家

进口大量的医疗器械原料,与其这样,不如把高分子类产品直接输入到中亚国家,在那里进行组装,在当地进行销售。

蔡天智认为,随着中国经济进入新常态,企业家将更多的精力放到产品创新与质量控制两方面,一是对专利保护意识将增强,二是对产品稳定性、均一性要求更高,三是产学研联盟意愿更强烈,四是推广将进入实效。

2015 年贸易额达 400 亿美元

2015 年医疗器械国家市场将摒弃同质化价格竞争转向差异化质量竞争,对行业在结构调整和市场结构优化方面起到引导作用,势必影响我国企业参与全球价值链的专业化水平。WTO 推进贸易便利化,将为“质优可信”的中国产品进一步拓展国际贸易市场提供便利。

蔡天智预测,2015 年中国外贸发展的国际、国内环境并没有根本性改善,但外贸发展也有很多机遇,2015 年中国对外贸易将有望实现与 GDP 基本同步的增长速度,与经济新常态相匹配,2015 年中国医疗器械贸易额可达 400 亿美元。

创新特别审批程序究竟多快? 44 个工作日跑完全程?

2015 年 5 月 5 日,国家食品药品监督管理总局宣布:2 个医疗器械产品通过了“创新医疗器械特别审批程序”,批准注册。详细信息如下:

2015 年 4 月 20 日,批准博奥生物集团有限公司的恒温扩增微流控芯片核酸分析仪医疗器械注册。该产品是国家食品药品监督管理总局按照《创新医疗器械特别审批程序(试行)》批准注册的产品。该产品主要由仪器主机、电源线、数据线组成,其中仪器主机主要包含前面板组件、运动平台组件、升降组件、光路组件、电气组件、外壳组件和软件模块组成。该产品在临床上仅限于与国家食品药品监督管理总局批准的体外诊断试剂配合使用,对人体生物样本中的核酸(DNA)进行检测。

2015 年 4 月 22 日,批准深圳艾尼尔角膜工程有限公司的脱细胞角膜基质医疗器械注册。该产品是国家食品药品监督管理总局按照《创新医疗器械特别审批程序(试行)》批准注册的产品。该产品取材于猪眼角膜,经病毒灭活与脱细胞等工艺制备而成,是猪角膜的细胞外基质,由前弹力层和部分基质层构成,主要

成分为胶原蛋白。在临床上适用于用药无效的尚未穿孔角膜溃疡的治疗，以及角膜穿孔的临时性覆盖。

依据《创新医疗器械特别审批程序(试行)》：申请人得到“创新”身份后，向行政受理中心递交产品注册申请，获得受理后，“特别审批程序”才得以启动。那么上述 2 个创新产品的“特别审批”究竟用了多长时间呢？（下表以“创新产品公示期结束”为程序启动时间计算。计算结果未考虑在申请创新之前已按普通程序申请的情形。

产 品名称	申 请人	公示时 间	获批日期	公示结 束至获批
恒博 温扩增微流 控芯片核酸 分析仪	奥生物集团 有 限公司	2015年 2月3日至2月 15日	2015 年 4 月 20 日	44 个 工作日
脱细 胞角膜基 质	深圳 艾尼尔角 膜工程有 限公司	2014年 12月17日至 12月30日	2015 年 4 月 22 日	73 个 工作日