

国际合作是加速我国创新药研发的助推器

——南京先声药业集团国际合作成果调研

中国科学技术部国际合作司调研组
(中国科学技术部, 北京 100862)

摘 要: 中国是世界第三大药品市场, 但新药研发能力低下, 70% 是仿制药, 具有完全自主知识产权的创新药凤毛麟角。南京先声药业集团积极开展国际合作, 吸引了大批海外高端人才, 极大提升了研发能力, 并成功开拓多种渠道获取新药, 对促进我国新药研发模式进行了有益的探索。对先声药业集团国际合作持续投入研发+顶尖开发团队的发展战略和实践经验进行介绍, 其典型意义在于: 世界医药行业正处在一种求变的局势中, 各个方面都有着可待开发的机遇; 中国药企应大力开展国际合作, 主动逐步融入全球健康产业链, 成为其中不可缺少的中坚力量; 抓住中国的国际机会, 在国际合作中获得国内定价权。

关键词: 先声药业; 国际合作; SIM 63; Thiophenib

中图分类号: G 322.5; F 426.7 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3772/j.issn.1009-8623.2013.08.010

中国是世界第三大药品市场, 到 2020 年有望成为世界第二大药品市场。但目前, 中国民族医药工业自主创新能力还比较低, 70% 是仿制药, 国内临床应用的分子靶向抗肿瘤药物几乎是外资企业的一统天下, 跨国药业大鳄垄断把握药品定价权, 药品价格昂贵, 绝大部分患者无法承担高额治疗费用。南京先声药业集团(简称“先声药业”)在科技部国际科技合作专项支持下, 与美国多个公司合作, 开展重组人源化兔单抗等 3 个抗肿瘤靶向创新药物合作研发, 有望获得 3 个拥有自主知识产权的候选药物药品, 拥有在中国市场的定价权。

先声药业是我国药业的后起之秀, 通过实施有效的并购重组, 迅速发展, 成为国内首家在纽约交易所成功上市的化学生物药公司。近年来, 倚重新药研发, 先声药业积极开展国际合作和大力吸引海外高端人才。2012 年 1 月, 先声药业独立研发的创新药艾得辛成功上市。目前, 先声药业已有 7 个具有自主知识产权创新药向国家申请临床研究。先

声药业对我国新药研发模式进行了有益的探索, 对我国医药行业发展有非常积极和正面的意义。

1 中国医药产业的现状

1.1 需求释放, 前景辉煌

改革开放 30 多年, 我国已经形成了比较完备的医药工业体系和医药流通网络, 发展成为世界制药大国。特别是近 10 年来, 由于人口增长、老龄化趋势加速、居民可支配收入提升及城镇化持续推进所带来的医疗需求释放, 我国医药工业呈现爆发性增长, 医药工业生产总值从 2002 年的 2 419 亿元增长到 2011 年的 15 707 亿元, 复合年增长率为 23.10%,^[1]被称为医药行业黄金十年, 中国也成为全球药品消费增速最快的地区之一, 按市场总量已经成为全球第三大药品市场。我国现有 4 629 家原料药和制剂生产企业, 可以生产化学原料药近 1 500 种, 产量和出口量位居世界第一。未来, 老龄化、城镇化和新医改将是未来医药行业发展的长

执笔人简介: 石超英 (1958—), 女, 中国科学技术信息研究所副研究员, 主要研究方向为国际科技合作; 2011—2013 年, 多次参加科技部合作司专家调研组赴全国各地考察国际科技合作成果。

收稿日期: 2013-05-06

期成长动力，新医改方案提出要投资 8 500 亿用于医疗卫生体制的改革^[2]，医药工业“十二五”发展规划要求产业规模平稳较快增长，工业总产值年均增长 20%^[3]，这些因素都为药品市场带来巨大的发展空间。中国有望在 2020 年以前成为仅次于美国的全球第二大药品市场，拥有辉煌的市场前景。

1.2 创新基础薄弱，任重道远

中国是制药大国，但目前，70% 是仿制药，缺乏创新型药物，真正意义上具有完全自主知识产权的创新药不超过 5 种，其珍奇程度堪比“凤毛麟角”。事实上，2008 年我国启动“重大新药创制计划”以前，真正来自于中国研发团队的新药只有青蒿素。全球最畅销的 200 种新药，没有一种来自中国的本土药企。相比较全球排名前 5 位的药企每年用于研发投入达到销售收入 15% 以上的比例，中国药企的研发投入平均占比不到 5%，这是中国药企新药创新乏力的根本原因。受此影响，我国缺少具有自主知识产权的新产品，同时低档次与低附加值产品多、高技术含量与高附加值产品少；重复生产品种多、独家品牌少。国内医药企业推出创新品种少，不可避免地产生同质化竞争，同样产品由多个厂家生产，有些产品，如庆大霉素、扑热息痛、维生素 B1 等制剂有几十家甚至上百家企业生产。^[4]

综合来看，我国医药工业还存在很多困局亟待解决：技术创新能力弱、企业研发投入低、高素质人才不足。我国在医药行业要形成完善的以企业为中心的技术创新体系，任重而道远。

1.3 国外巨头快速进入，机遇与挑战并存

目前，国外的跨国制药企业纷纷加大进入中国的步伐。外资的快速进入在为中国医药市场带来先进技术和产品以及管理理念的同时加剧了国内医药市场的竞争，形成了新的格局。如何提高中国医药产业在全球产业中的地位，缩小与国际发达国家的差距，中国本土药业面临严峻挑战和空前的机遇。

2 先声药业是国内为数不多倚重新药研发的药企

先声药业成立于 1995 年，通过并购重组，至今已发展成为集生产、研发、销售为一体，拥有 7 家通过 GMP 认证的现代化药品生产企业、2 家全国性的药品营销企业和 1 家药物研究院的新型药业

集团。先声药业多年来倚重药物研发，积极开展国际合作，借力国外先进技术资源和高端海外留学人才，发展迅速，在国内医药行业脱颖而出。

2.1 持续投入，抢占新药研发制高点

根据 IMS 的报告，在国内医药行业中，排名前 20 位的医药企业绝大多数为跨国药企，只有为数不多的国内药企名列其中。这是由于跨国药企研发一个新药一般需要投入 10 亿美元左右的费用，需要 10 年左右的研发时间。如此漫长的研发周期、巨额的资金投入以及可能面临的失败风险，让中国医药企业的创新之路显得格格外艰难，也更加衬托出先声药业是一个敢为人先、勇于探索的有远见的企业。

2.1.1 三年投入 5 个亿

先声药业作为一家成立刚刚十几年的年轻医药企业，在创业初期主要靠经销三四个厂家的普通药品艰难维持，企业经营规模在年销售额一两个亿、年利润几百万元上下徘徊。2001 年后，先声药业开始反思创业初期小富即安的教训，认识到只有大胆变革、勇于创新才能超越自我。先声药业董事长任晋生表示：“作为一家药业公司，首先应是一家真正做药的公司，它应该为医生和患者提供更有有效的治疗手段”。从而将药物研发提升到前所未有的战略高度。

2004 年，先声药业成立具有独立法人资格的先声药物研究院，在企业发展战略中明确规定：每年将销售额的 3%~5% 投入新药研发。2007 年，先声药业成为中国第 1 家在纽交所上市的化学生物药公司，IPO 募集资金 2.62 亿美元，更加明确了“以持续加强对创新药物研发投入、立志成为中国创新药物开发领先者”的企业发展战略，宣布从上市募得资金中拿出 5 200 万美元用于未来 2~3 年内的研发专项资金。2009 年，先声药业研发投入的比例已经增加到 7%，而在先声药业的规划中，未来用于研发的费用比例为销售额的 10%。

2007—2010 年，先声药业研发累计投入 5.1 亿元，远远超过 5 200 万美元，其投入主要用在人才引进、平台建设及基础建设等方面。2011 年，先声药业累计 2.6 万 m² 的全新实验室投入使用，成为国内医药企业中设施最先进、功能最齐全的研发基地之一。战略聚焦研发，持续的投入是关键。在

国内的医药企业中，像先声药业那样舍得在研发方面如此投入的，并不多见。

2.1.2 四年7个自主研发新药申请临床研究

和大部分中国的医药企业一样，先声药业早期也以单纯仿制为主，在企业战略制定上经历了多次调整，形成仿制药与创新药并举格局。

2006年，先声药业通过企业并购，成功开发全球第1个获准上市的抗肿瘤创新药物重组人血管内皮抑制素注射液（恩度），标志着先声药业正式跃升为创新型制药企业。但先声药业的创新之路并没有定格在鲜花和掌声中。

2010年，先声药业完成一个1.1类新药的全部临床研究并已经向国家申请新药注册。创新药恩度荣获2009年度国家技术发明二等奖和中国专利金奖。先声药业成功组织完成了恩度的四期临床研究，该项病例数达到2735例，为近3年来中国之最。

2011年，先声药业上市4年，已有7个具有自主知识产权创新药向国家申请临床研究，共计申请发明专利近200项，提交PCT专利申请11项；获中国授权发明专利29项，国外授权专利4项，取得各类仿制药批件18个。

2012年，先声药业完全具有自主知识产权的创新药物艾得辛上市。从找到这个新药的研究方向到立项、审批、临床试验，先声药业的研究团队用了12年的时间，投入数亿元。

2.2 积极开展国际合作，探索新药研发的有效模式

通常医药企业在一种新药上市前，必须经历10年的研发期和10亿的研发投入，这样高的门槛，对于很多中国企业来说，都会望而却步。但先声药业2007年以来，通过专利许可、共享权益、成立合资公司等方式引入国际合作项目，积极探索多种国际合作模式，提升国际化研发能力。先声药业已先后与Eptomics公司、葛兰素史克、默克、百时美施贵宝等世界一流的制药企业开展合作。

2010年，先声药业与美国百时美施贵宝（BMS）联合宣布双方达成战略合作关系，共同开发抗肿瘤药物BMS-817 378，先声获得该化合物中国地区研发和商业权益，双方合作顺利；到2013年，双方启动第三次合作，开发用于治疗类风湿性关节炎的生物制剂阿巴西普（Orencia）的皮下注射剂

型。2011年，先声药业与美国默克公司签署框架合作协议，双方在中国成立合资企业，在重要治疗领域更广泛地提供优质药品，以满足中国市场迅速增长的医疗需求；到2012年，该合资企业已顺利开始运营，合作初期是以心血管和代谢疾病领域的领先品牌药为重点。先声药业在对国际合作研发的方面探索出了4种不同的模式^[5]。

（1）引进美国小型科技公司早期创新药项目，开展合作研发，共享研发成果的全球权益。

（2）直接引进具有成功开发上市创新药品的美国中型制药公司进入临床试验阶段的原创新药，获得在中国进行独家开发的权益，加速创新药在中国研发的进度。

（3）与著名的跨国制药公司合作，引进早期创新项目，利用中国低研发成本和临床试验病例丰富的优势，加速推进创新药的研发效率。

（4）与著名的跨国制药公司开展全方位合作，首先在国内组建合资公司，优势互补，承担双方品牌产品的市场开发和商业推广；同时在此基础上进一步开展双方的产品研发、制造、注册和营销等多方面合作。

近几年，先声药业陆续与6个欧美公司建立了不同模式、不同项目内容的合作关系，具有突破性意义，均证明了中国领先的医药研发企业可以与国际性大公司合作，加速产品研发进度，并推动中国国内临床试验的开展。先声药业在新药研发创新方面所做的探索，无疑对中国医药行业具有非常正面和积极的借鉴意义！

2.3 执行多项国际合作项目，成绩斐然

科技部国际合作专项对于具有国际视野和前瞻性的项目给予重点支持，先声药业的国际合作得到了该专项的大力支持。先声药业先后承担了3个重要项目，为解决国内抗肿瘤药物的开发瓶颈迈出了关键性的一步。

目前，国内临床应用的分子靶向抗肿瘤药物几乎是外资企业的一统天下，价格昂贵，绝大部分患者无法承担高额治疗费用。抗肿瘤新药研发是我国科技发展的战略重点，也是培育战略性新医药产业的基础。国外公司在疗效更明确、副作用更小的靶向抗肿瘤药物研究领域的创新领先度和风险控制能力均明显高于国内，拥有绝对优势。为有效

利用国际先进资源，先声药业与美国 Epitomics 公司、AdvenChen 实验室和 OSI 公司开展了合作。Epitomics 公司拥有开创性兔单克隆抗体技术（RabMab）的全球专利。先声药业与 Epitomics 合作，联合建立了首个治疗性人源化兔单抗的国际化技术平台，并共同开发世界首个抗 VEGF 人源化兔单抗药物 SIM 63。与目前业界所用的单克隆抗体技术相比，所产的兔单抗对抗原具有更高的亲和力和更好的生物活性，并能同时发现疾病的靶点和潜在的治疗性抗体，可明显缩短药物研发的周期。AdvenChen 实验室和 OSI 公司分别拥有酪氨酸激酶抑制剂盐酸西莫替尼和 Thiophenib 的全球专利，先声药业通过引入专利，学习和利用它们在抗肿瘤靶向药物研究领域具有的丰富经验和规范的新药临床前研究基础，在中国开发盐酸西莫替尼和 Thiophenib。先声药业凭借突出的资源集成组织能力和丰富的对外合作经验丰富，组织项目顺利实施。目前，先声药业已完成盐酸西莫替尼临床前研究，提前获得 SFDA 批准的药物临床试验批件，取得实质性进展。

2.4 聚集大批高端人才，成就大业

与欧美等发达国家相比，我国从事新药研发的高端人才明显不足。国内制药企业研创能力较低，人才匮乏是关键。

先声药业登陆纽交所后，其董事长任晋生表示：之所以选择在美国上市，除了与全球最大的资本市场接轨外，我们更看重的是这个更大的平台，以及在更广泛的范围对研发优秀人才的吸引力。上市几年来，先声药业积极引进了一批海外优秀人才，组建成以首席科学家王鹏博士为首的杰出科学家团队。王鹏博士是国家“千人计划”杰出人才，在世界著名跨国制药公司先灵葆雅从事创新药物研发 18 年，在美国曾对 9 个创新药物的发现研究和早期开发做出卓越贡献，在创新药研发方面造诣颇深，具有丰富的研发经验以及国际化视野。此外，这支科学家团队中的李启彰、杜笑寒、陈国华等 10 余个领军人物都具有海外大型跨国药企的研发经验，分别是各自领域内的专家，担任先声药业生物药物研究所技术所长、疫苗研究部执行总监、化学及制剂开发研究所技术所长等职务。这样的一支团队，在国内医药行业堪称“豪华”。这支团队

的主要作用除了带领各自的团队进行自主研发外，更体现在利用其在国际上的资源，积极寻求与境外研发机构合作的机会。先声药业聚集了大批高端人才为成就大业奠定了坚实的基础。目前，先声药物研究院已经形成了结构合理、充满激情的研发人才梯队。公司专职科研人员已经达到 230 人，其中博士 40 多人，占比为 22%。按照先声未来的规划，专职科研人员将达到千人。

3 先声药业实施国际合作和人才战略的启示

在强手如林的国内医药界，先声药业用十多年时间走过了一条快速成长之路，探索了国内制药企业从仿制向创新逐步转变的研发模式，在同行中成为具有显著优势的竞争者。认真梳理先声药业的探索实践，可能对广大药企同行有所裨益。

3.1 吸引海外高端人才是发展创新药的重要战略

目前的中国医药行业还比较分散，但是随着行业的发展，行业集中度不断提高是大势所趋，而要在未来这样的行业洗牌中占得先机，必须先占领人才高地。近几年，先声药业在聚集人才，特别是挖掘海外高端人才方面敢为人先，一直在探索更加行之有效的吸引人才的回国创新的模式，为中国的创新药研发打开局面。针对很多海外人才对于回国创业仍然持怀疑、观望的态度，部分原因在于国内之前回国人才创办的创新型小公司面临着诸多困难，如融资难度大、不了解中国的临床批件申报要求、缺乏整体的研发产业链配套服务和支持等。先声药业发起“创新药物创业百家汇”项目，与地方政府合作打造生物医药创业园区，旨在为初创期创新药物研发团队提供全方位支持。园区成熟企业向创业者提供必要的帮助，使其尽快适应与国外迥然不同的发展环境。该计划的重要创新点是“股权激励机制”，即药业集团在早期研发中可能通过持有创业型公司 70% 左右的股份给其注入更多风险资金。在创业者取得阶段性创新成果后，药业集团则转向“资源共享，风险共担，利益向创业者倾斜”机制，以股权奖励的形式，确保创业者成为大股东和控股方。业界评价，百家汇项目可以利用先声药业的先天优势，减少初创期药物研发企业投入成本，对企业来说很有吸引力。项目在美国主要的新药研

发地区的华人专业人士推介后，已有几十名海外优秀人才与企业进行深入交流或专程实地考察，有望吸引更多的优秀人才回国创业。

中国整体的科研环境正在得到改善，随着“千人计划”、“青年千人计划”等人才引进计划的推进，越来越多的海外人才考虑回归祖国、报效祖国，他们将带回国的不仅仅是知识和技术，还有创新精神。这对于新药创制来说，意义重大。吸引海外华人回国创新创业是发展创新药的一条重要策略，国内企业应加紧布局。

3.2 国际合作是共同推进新药创制的有效途径

当前，西方发达国家的药物创新已呈现出两大新趋势：一是“反向创新”，二是合作研发。

(1) “反向创新”模式

在过去的模式中，跨国企业将创新重点放在其所在的发达国家，将研发成果及产品推向世界其他国家和地区的市场，并针对当地情况对技术和产品进行微调。“反向创新”模式是这一过程的逆化，企业将研发重点放在中国等发展中国家，并利用其在全球的丰富资源和经验为当地市场需求开发产品、服务和技术。相关技术和产品在当地市场成熟并获得成功后，反向推广到国际市场和发达国家市场。

(2) 合作研发模式

发达国家药企正从自主研发模式向合作研发模式转变，与大量外部伙伴进行不同层次的合作，使资源得到最广泛的利用，既增强了研发效率，也加速了药品开发和上市进程。牵头研发的制药企业，它需要与相关专业领域的合作伙伴（例如融资公司、研究机构、CRO等）共建一个生态系统，这个系统的成功依赖于跟合作伙伴共同取得成功。

我们看到，越来越多的先进制药研发中心正在向发展中国家转移，国际制药巨头纷纷将目光投向中国，这给中国企业提供了千载难逢的机会，因为此时国际企业愿意与中国企业合作，中国企业向西方“取经”的方式完全可以通过加强双方合作实现。

近几年来，先声药业集团陆续与6个欧美公司建立了不同模式、不同项目内容的合作关系，其经验证明，与国外企业合作有望带来多方面的益处：第一，为企业带来一批优质项目的同时，还可以全面地学习国外成熟的创新药物研发经验，培养本土人才队伍，提升企业的研发能力和水平；第二，中

外合作所有的研发过程都是根据世界标准进行，这将在很大程度上促进中国企业与国际接轨，提高国际竞争力，加快融入国际市场；第三，最终获得创新药在中国市场甚至全球市场的权益；第四，中国有研发人力资源的数量优势和低成本优势相结合以及临床病例的数量及病例快速入组的时间优势与外方的资本和技术实力优势相结合，节省时间、摊平成本、减少风险，加大新药成功的概率。国际合作是共同推进新药创制的有效途径，国内企业应抓住机遇。

3.3 基于全球视野树立企业发展目标是有远的选择

中国医药企业需要树立“基业长青”的长远发展目标。在经济全球化背景下，中国本土企业面对历史悠久、经验丰富的跨国公司，需要思考企业的长远发展问题，竞争要从策略层面上升到战略层面。

(1) 应解决在新的格局中如何定位问题。例如，跨国医药公司在中国就如其它行业一样，占据了高端市场，获取高额利润。国内制药企业是否甘于只扮演“加工厂”的角色？

(2) 要研究和掌握跨国医药公司的战略及其变化，有助于中国本土医药企业确定自己的战略方向。中国医药行业重新进行战略规划调整与跨国医药公司的竞争压力直接相关。只有积极主动参与这一变革过程，才能占据有利的竞争地位。

(3) 尤其需要了解跨国医药品牌的经营模式和营销手段。我国创新药物市场投入产出回报明显偏低。例如，2010年，全球前10位，“重磅炸弹”式创新药物销售比重达到8.7%，近10年年复合增长率达到6.47%，高于全球药品销售平均增幅。从1997年到2010年，美国原创药物上市后5年的平均销售达8.8亿美元，利润率达到30%以上，而我国创新药物上市5年销售过亿元人民币的品种寥寥无几，甚至上市前3年还处于亏损状况。

(4) 中国医药企业必须不断适应并采用国际通行的行业认证标准。医药行业的特殊性，决定了消费者对医药产品的选择不能依靠经验或偏好进行购买决策。因此学习、适应和采纳国际通用的行业认证标准和规范是中国医药企业获得部分话语权的唯一途径。

在当今经济全球一体化的大背景下，基于全球

视野树立企业发展目标，尽早、积极、主动与国际接轨是有远见的选择。

4 结语

先声药业国际合作项目的典型意义在于：世界医药行业正处在一种求变的局势中，各个方面都有着可待开发的机遇，应大力开展国际合作，紧紧抓住全球健康产业链变革的中国机遇。

世界在变，当跨国药企经历新药上市乏力和药品专利大规模到期后，发达国家现在转而关注供应链，转向新兴市场，以获得更快的成长。新兴市场占全球人口比重的70%，药品消费仅占15%，是药品新的增长驱动力，推动跨国药企战略转移。未来10年，全球健康产业将弱化竞争，强调供应链合作。中国具有丰富的原料药资源，在疫苗、中药、仿制药等领域积累了丰富的丰富经验，中国应主动逐步融入全球健康产业链，成为其中不可缺少的中坚力量，在拥有更多“中国制造”的同时，开始有“中国创造”。抓住中国的国际机会，在国际合作中获得国内定价权。

创新在医药行业来讲，某种程度上是件“烧钱”的事，因为投入大、见效慢、风险大。新药研发无捷径可循，它的成功建立在企业一贯秉承的创

新战略和高额、持续的研发投入之上。而在整体医药环境仍然缺乏创新的氛围下，有像先声药业这样的一批企业，由于它们的坚持，从创新投入到成长业绩均位列中国医药业前列。我们希冀看到出现更多的像先声药业这样勇于探索、敢于创新的中国企业，能够抓住时代为中国医药行业提供的难得的历史发展机遇。■

参考文献：

- [1] 百度文库. 2012年中国医药市场发展蓝皮书[R/OL]. [2013-04-28]. <http://wenku.baidu.com/view/ddf7f06f011ca300a6c390c8.html>.
- [2] 百度文库. 2009-2011年深化医药卫生体制改革实施方案[R/OL]. [2013-04-28]. <http://wenku.baidu.com/view/9c9cd911f18583d0496459ae.html>.
- [3] 中国网. 医药工业“十二五”发展规划[EB/OL]. [2013-04-28]. http://www.china.com.cn/policy/txt/2012-01/20/content_24456158_3.htm.
- [4] 百度文库. 我国医药工业发展现状及存在的问题[R/OL]. [2013-04-28]. <http://wenku.baidu.com/view/4ec055fdab069dc502201b0.html>.
- [5] 先声药业. 国际合作[EB/OL]. [2013-04-28]. <http://www.simcere.com/rd/3.asp>.

International Cooperation is the Booster to Accelerate the Innovative Drug R&D in China

Survey Research Group of International Cooperation Department of the Ministry of

Science and Technology of the People's Republic of China

(Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China, Beijing 100862)

Abstract: China is the world's third-largest pharmaceutical market, but its new drug research and development ability is low. The 70 percent of annual new drugs is generic drugs, while new drugs with independent intellectual property rights are very rare. Nanjing Simcere Pharmaceutical Group has been exploring the efficient model for the new drug R&D and paved several channels to create new drugs through international cooperation. This paper introduces Simcere Group's development strategy and practice experience, i.e., through international cooperation, improve the ability of the drug development and attract foreign high-end talents. The Chinese pharmaceutical enterprises should enter the global health industry chains to become an indispensable branch via international cooperation, in the meantime try to seize the opportunity to get the pricing power in the domestic market.

Key words: Simcere Group; international cooperation; SIM63; Thiophenib