

基因药物研发及产业动向

The R&D of Gene Drugs in China,
Today and Tomorrow

于在林

中国 PKU Weiming Biotech Group 总经理

Yu Zailin

President, China's PKU Weiming Biotech Group

基因药物研发和产业趋势

于在林

北京未名福源基因药物研究中心有限公司
北大未名生物工程集团
美国福源集团 (FortuneRock, Inc.)



要 点

- 基因药物研发现状
- 基因药物研发的实例：
 - 基因药物跟踪性研发
 - 基因药物改进性研发
 - 基因药物原创性研发
- 研究基因药物公共技术平台的必要性
- 基因药物专利
- 中国基因药物研发的机遇
- 基因药物产业发展趋势



基因药物定义

基因药物: 是以基因组学研究中发现的功能性基因或基因的产物为起始材料, 通过生物学、分子生物学或生物化学、生物工程等相应技术制成的、并以相应分析技术控制中间产物和成品质量的生物活性物质产品, 临床上可用于某些疾病的治疗、预防和诊断性治疗。



基因药物与小分子药物的比较

小分子药物	基因药物
化学合成的有机化合物 分子量MW < 5 KDa 对多种动物有活性 直接作用于靶标 特异性作用机制 作用时间短 代谢消除 由母体化合物或其代谢产物引发的毒性 稳定, 对热不敏感	生物体内的蛋白或碳水化合物 分子量MW > 5 kDa 对有应答反应的动物有活性 复杂的暂时性的剂量关系 经常具有基因多效性 作用时间长 酶水解 药理机制 不稳定, 对热敏感, 易聚合



基因药物类型

- 生长因子, 集落刺激因子, 多肽激素
- 干扰素, 白介素
- 重组人源单克隆抗体
- 基因治疗
- 核酸类: DNA, 反义RNA, SiRNA
- 疫苗 (重组蛋白质, DNA疫苗)



已批准的基因药物种类

	美国	欧盟	其他
● 重组蛋白药物:	39	38	46
● 重组抗体药物:	18	13	6
● 核酸类似物:	4	0	3
● 重组 (亚单位) 疫苗:	3	5	4



2003/04年销售额 世界排名前五位的基因药物

名次	品种	销售 (亿美元)	适应症	上市 时间	主要生产企业
1	EPO	81/106*	贫血	1989	Amgen, J&J, Ortho
2	IFN- α - β	28.9 27.7	癌症、丙肝	1986	Schering-Plough, Roche, Serono, Bioen
3	人胰岛素	42.6	糖尿病	1982	Eli Lilly, Novo
4	G-CSF	35	中性粒细胞减少症, 白血 病, 艾滋病	1991	Amgen
5	rhGH	20	生长障碍	1987	Pharmacia, Serono, Genentech, Eli Lilly, Novo
	总计	235.2			

* 2004年销售

生物技术产品销售总额为**\$480亿**, 基因药物销售总额为**\$336亿**



基因药物研发领域急待解决的 关键技术问题

- 加强原创性研究, 形成自主知识产权
- 发展核心技术和公共平台技术, 赢得竞争主动权
- 改进(长效)性基因药物的研发是我国生物技术制药的突破口



基因药物研发的三步曲

- 跟踪性研发
- 改进性研发
- 原创性研发



基因药物跟踪性研发

- 完全仿制性基因药物研发
 - **EPO, G-CSF, IL, Interferon** 等
- 临床领先性基因药物研发
 - **TPO** , 干细胞因子, **IL-18**等
- 国外临床研究未尽的基因药物再研发
 - **p53**基因相关的肿瘤腺病毒基因治疗产品
(**Gendicine, SiBiono**)



基因药物改进性研发

- 化学修饰蛋白药物
 - **PEG**修饰, 脂质体包埋
- 重组改构蛋白药物
 - 速效, 长效胰岛素; 长效**EPO**
- 重组人源单克隆抗体
- 重组融合蛋白药物
 - **IgG (Fc)**
 - **Receptor**
 - **HSP (CoVal)**
 - HSA



重组改构蛋白药物

胰岛素 和 红细胞生成素

- 速效胰岛素：
 - **Humalog (B29/B28) (Eli Lilly)**
 - **Novolog (ProB28Asp) (Novo Nordisk)**
- 长效胰岛素：
 - **Lantus (Three AA changes) (Aventis Pharma.)**
 - **Detemir/NN304 (B30del/B29 fatty acid) (Novo Nordisk)**
- 长效红细胞生成素
 - **Aranesp (Amgen)**

**重组融合蛋白药物-
IgG/Receptor**

ENBREL/etanercept
(Amgen/Wyeth) 01/2002

AMEVIVE/alefacept
(Biogen, Inc.) 02/2003

**重组融合蛋白药物
- 人源 / 非人源蛋白**

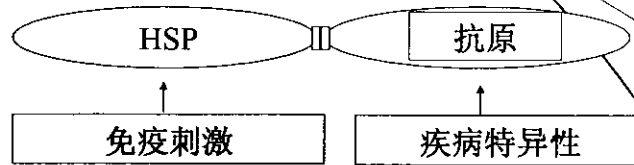
**ONTAK/Denileukin
diffitox Seragen, Inc.**
02/1999

白喉毒素片断A和B与人白细胞介素2的融合蛋白治疗皮肤T细胞淋巴瘤



重组融合蛋白药物-HSP

From: Stressgen Biotechnologies Corp.
CoVal 融合蛋白技术平台

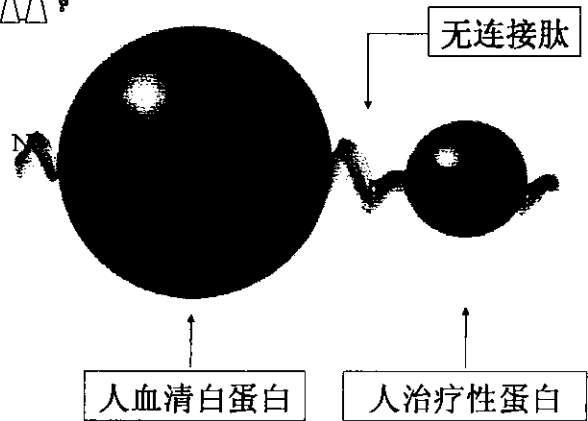


热休克蛋白与任一抗原形成融合蛋白,可治疗癌症,自身免疫性疾病和感染性疾病.

HspE7 (for HPV) 已进入FDA新药审批快速通道



重组融合蛋白药物-HSA





重组融合蛋白药物 - HSA

- FortuneRock, Inc.: Albugen-CPSFs,
 - 安必金平台技术产品: 长效EPO, 长效ILs, 长效Interferons, 长效TPO 等
- Human Genome Sciences Inc.:
 - Albuferon-Alpha, Albuleukin, Albutropin, Albugranin
- Delta Biotechnology Ltd.: Albfuse™
- 中国军事医学科学研究院
 - HSA/GCSF, HSA/IFN- α



重组融合蛋白药物-HSA

- 血液中蛋白质的**50%**是人血清白蛋白(**HSA**)
- 血清白蛋白是球状, 非糖基化蛋白
- 是血液中各种组份的载体, 如: 蛋白质, 激素, 脂肪酸, 类固醇, 小分子化合物等
- 是重要的血液稳定剂和转载体
- 是几乎所有蛋白药物的重要添加剂和稳定剂
- 融合蛋白不含任何外源多肽
- 实例: 长效干扰素、长效**EPO**、长效白介素



人腺病毒载体基因治疗药物

实体肿瘤治疗基因药物

- 人 p53腺病毒基因治疗药物（深圳赛百诺公司）
- 杀（溶）瘤腺病毒基因治疗药物（上海三维生物）
- KTV 系列人Rb或Rb2腺病毒基因治疗药物
（天津溥瀛公司）
- 人p16腺病毒基因治疗药物（深圳太太基因工程）



原创性基因药物的研发

- 发现具有生物功能的新基因
- 对已知基因赋予新的生物功能



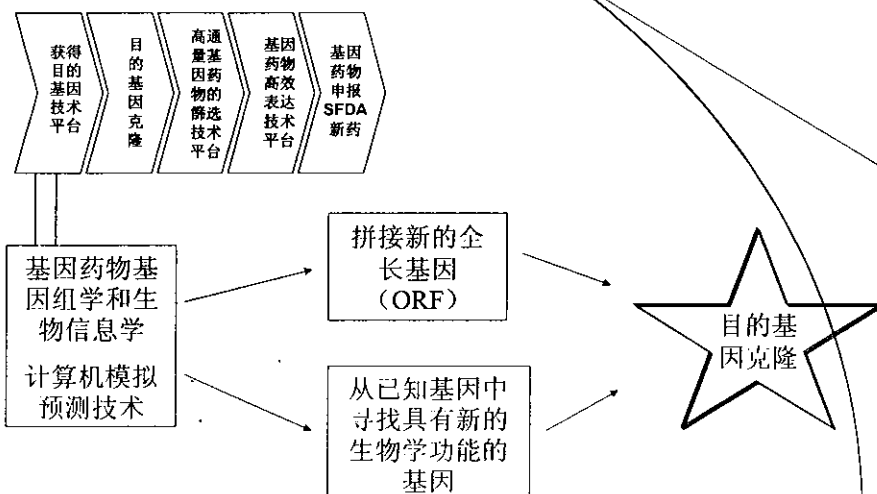
基因药物功能基因组学研究 Functional Genomic Research of Gene Drugs

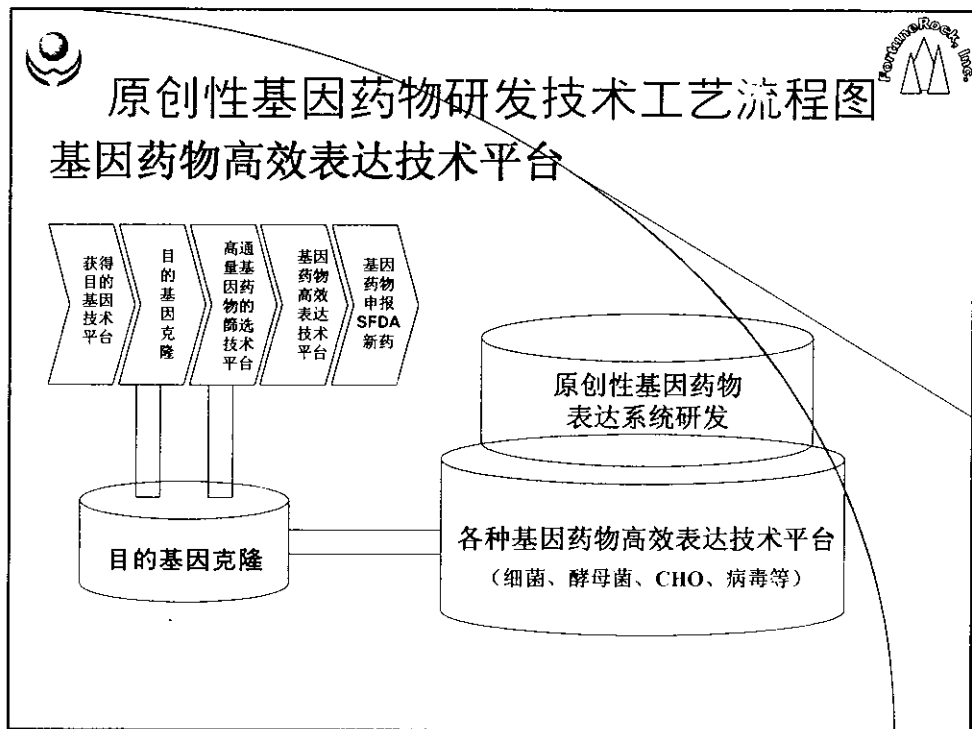
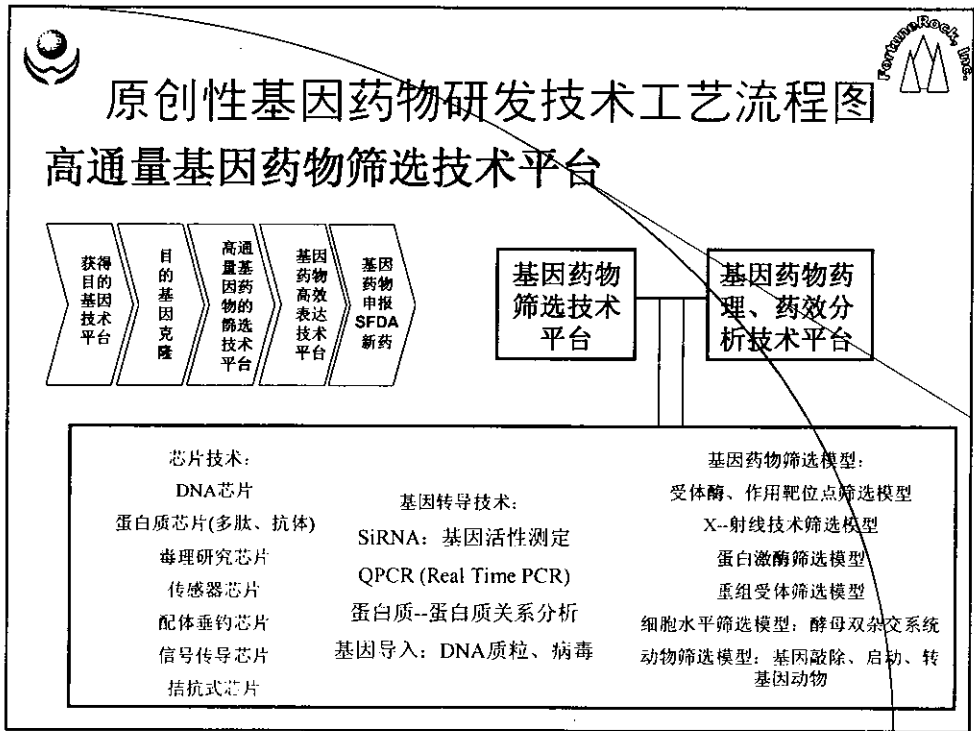
- 项目背景研究、文献检索
(Scientific background study/summary of literatures)
- 生物信息学用于发现新基因的技术路线
(Use bioinformatic approaches to identify novel genes)
- 疾病相关性、预测和假说 (Disease relevance/hypothesis)
- 竞争前景 (Competitive landscape)
- 决策要点 (Key decision points)
- 试验方案设计 (Experimental design)
- 近期和远期目标 (Short and long term plans)



原创性基因药物研发技术工艺流程图

“反向法”获得目的基因的技术平台







研究基因药物公共技术平台的必要性

- 药物在体内持续恒定释放（长效）是药物研究的发展方向
- 利用重组技术实现蛋白药物长效是目前所有可用技术中最理想的技术
- 高效表达技术是重组蛋白药物生产中具共性的关键技术
- 长效重组蛋白药物又是重组蛋白药物研究发展的必然方向



中国基因药物产业趋势

- 人才：已有相当的数量和质量
- 设施：GMP 车间的建设已规范化
- 目标疾病：心血管、糖尿病、癌症、感染性疾病
- 已有成果及进展：超过40个品种上市
- 产业发展应注意的问题：

高科技！高投入！高风险！高回报？！