

单克隆抗体-精确制导的靶向制剂

报告要点

目前全球范围内的化学制药创新已经进入瓶颈期,各大制药公司在研化药产品数量呈下滑趋势。而与之对应的是生物制药的创新正在如火如荼的进行,在治疗性单抗产业中,随着新靶点和新适应症的不断被发现,单抗产业实现了高速发展,为医药产业发展注入了新的活力。本文就为大家详细的介绍了单抗制剂的作用原理,以及国内外相关产业的发展状况。

单抗产品是精确制导的制剂

相对于小分子药物,单抗产品最大的优点就是“精确”,能够针对特异性的靶点进行治疗;而传统化药一般是广谱治疗,会同时作用于正常和病变组织。单抗产品的“精确”在治疗过程中降低副作用的同时增强了作用效果。

单抗产品的临床应用集中在肿瘤和免疫系统疾病

肿瘤的治疗是目前单抗应用最为广泛的领域,也是未来发展的主要方向。目前已经进入临床试验和上市的产品中,用于肿瘤治疗的产品数量占比大概为 50%。免疫性疾病的治疗是单抗产品应用的另一大领域,目前上市的产品多达 8 种,主要针对类风湿关节炎,免疫性皮肤病疾病方面的治疗。

国际单抗市场发展渐入佳境

单克隆抗体药物销售额近几年增长迅速,单抗制剂已经成为一个全球销售额突破 400 亿美元的大产业,目前单抗产品的销售额占生物制药的比例已经超过 30%,未来单抗制剂将成为生物医药领域发展的主旋律。

罗氏(基因泰克)是单抗产品的领军企业,拥有最多的 7 个上市产品,其中包括了阿瓦斯汀,赫塞汀,美罗华等重磅炸弹产品,其主要单抗产品的销售额在 2010 年已经突破 200 亿美金。

国内单抗产业含苞待放

国产单抗产品正处在起步阶段,早期产品以鼠源性产品为主,随着中信国健和百泰生物推出自己的人源化产品,我国单抗产品类型也开始升级,但是还没有推出国产的完全人源化产品,未来国内主流的单抗产品将以人源化和完全人源化产品为主。

兰生国健作为国内单抗产业的领军企业拥有最为丰富的在研单抗产品线,而国内包括一致药业,健康元等上市公司在内的企业也纷纷加入到单抗产品的研制中,未来国内单抗产业有望呈现百家争鸣的局面。

行业相对市场表现(近 12 个月)



资料来源: Wind 资讯

相关研究

《透过国外看国内-血液制品行业研究》

《口服降糖药行业研究-甜蜜的烦恼》

分析师:

乔洋

(8621)68751065

zoupeng@cjsc.com.cn

执业证书编号: S0490510120007

联系人:

邹朋

(8621) 68751065

zoupeng@cjsc.com.cn

正文目录

单克隆抗体的作用原理及其应用	4
何为单克隆抗体	4
制备单克隆抗体的过程	4
单抗产品有不同的改良结构	5
单抗产品的临床应用集中在肿瘤和免疫系统疾病	6
单抗产品的“精确”较化学药物的“广谱”优势明显	7
国际单抗市场发展渐入佳境	8
单抗产品主要集中在大型公司，产品线逐步升级	9
各大公司在研品种众多，新靶点和新适应症将是未来创新的关键	11
国内单抗产业含苞待放	11
国内治疗性单抗产品仍以进口为主，国产产品线还有待升级	11
国内单抗产业初具规模，兰生国健为国内领军企业	12
产业蓬勃发展，百家争鸣	15
目前国内外治疗性单抗产业的差距还体现在工业化生产水平	15

图表目录

图 1: 抗体产生的过程.....	4
图 2: 人工制备单克隆抗体的过程.....	5
图 3: 各种类型单抗的比较	6
图 4: 1980-2004 年每年进入临床试验的各类型单抗产品数量	6
图 5: 目前在各治疗领域的单抗产品数量占比	7
图 6: 单抗产品作用原理	8
图 7: 治疗性抗体发展历程和事件.....	8
图 8: 治疗性单抗销售增长情况（单位：亿美金）	9
图 9: 兰生国健股权结构图	13
图 10: Enbrel 北美地区销售增长情况（单位：百万美元）	13
图 11: Herceptin(赫赛汀)销售增长情况（单位：百万美元）	14
表 1: 国外生物制品企业并购事件列表	10
表 2: 基因泰克公司主要单抗产品全球销售情况（单位：百万美元）	10
表 3: 国内进口和国产治疗性单抗产品列表	11
表 4: 兰生国健主要在研单抗产品线.....	14
附表 1: 国外已经上市的单抗类治疗药物列表	17
附表 2: 国外主要在研单抗产品列表.....	19

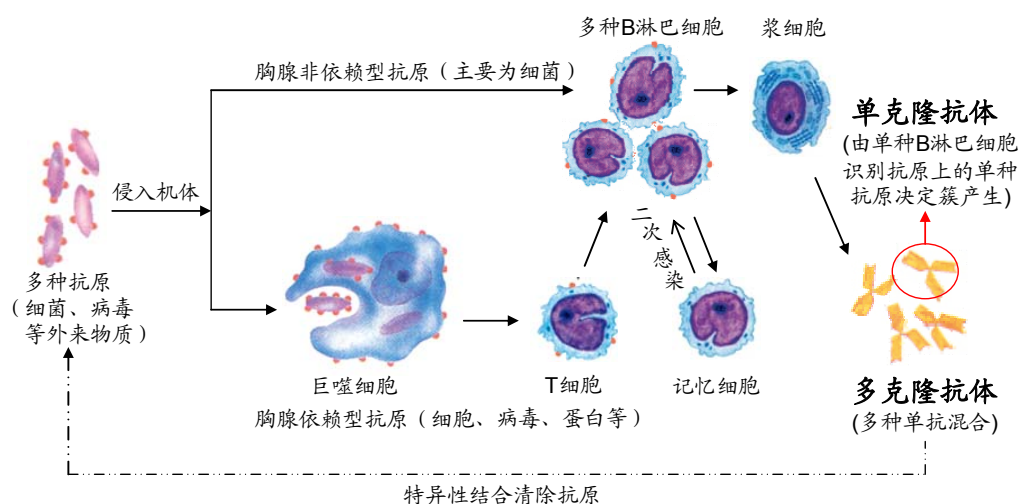
单克隆抗体的作用原理及其应用

何为单克隆抗体

首先我们简单的介绍一下抗体。当细菌，病原体，异源蛋白等异物入侵人体的时候，人体的免疫体系会识别异物，并分泌特异性的抗体来结合异物，最后达到清除异物的目的。我们可以将抗体理解为人体用来抵抗外来入侵的子弹。使机体产生抗体的异物称之为抗原。

一般抗原以异源蛋白居多，通常情况下免疫系统能够识别抗原上面的多个位点，针对不同的位点会特异性的产生针对该位点的抗体来结合抗原，由此产生的抗体集合我们称之为**多克隆抗体**。而如果能够纯化出只针对单个位点的抗体，我们就得到了针对某个特定蛋白结构的抗体，称之为**单克隆抗体**。

图 1: 抗体产生的过程



资料来源：长江证券研究部

我们可以将多克隆抗体理解为多种单克隆抗体的合集，每种单抗特异性的识别一种蛋白结构，因此具有较好的特异性。在科学研究中，科研人员常用某种特异性的单抗来追踪目标蛋白在生物体内的表达情况。随着医学的发展，研究人员将该项技术延展到临床治疗，利用单抗特异性识别目标蛋白的特性来精确的找到病灶，治疗病人。

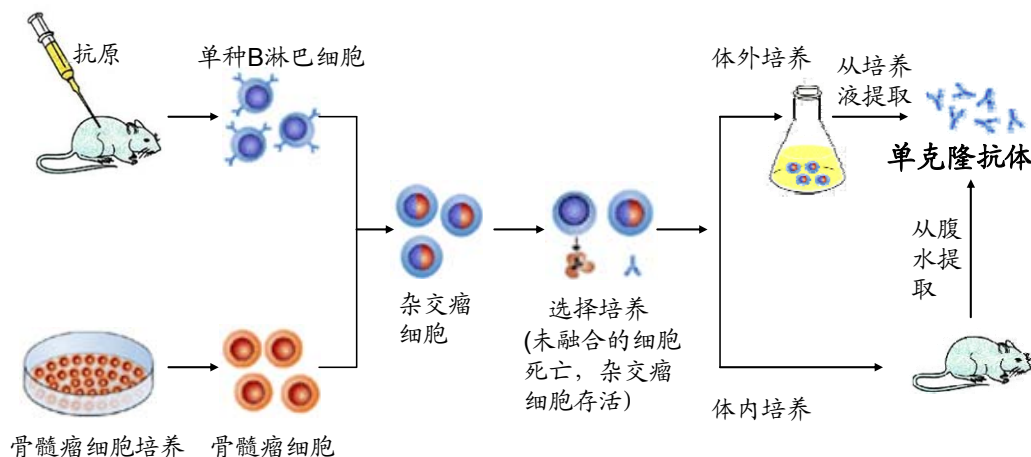
制备单克隆抗体的过程

由于单一的 B 淋巴细胞克隆是比较活跃的细胞，它们往往因为自身活跃的基因表达状态，而比较容易凋亡，因此单独获得 B 淋巴细胞以后也很难大批量的获取单抗。但 Georges Kohler 和 Cesar Milstein 发明的“单克隆杂交瘤技术”解决了这个难题：他们将 B 细胞克隆和骨髓瘤细胞进行细胞融合，如此形成的杂交细胞具有肿瘤细胞不死的性质而大大延长了 B 细胞表达单克隆抗体的能力，使得单克隆抗体的运用成为可能。为此，他们荣获 1984 年的 Nobel 奖。

在细胞体外培养技术尚未成熟前，科研人员将融合细胞注入小鼠体内，生产肿瘤，进而产生大量腹水，单抗主要集中在腹水中，人们收集小鼠的腹水，然后提纯得到单抗。但是该

方法的缺点非常明显，就是无法大规模的生产。随着细胞体外培养技术的成熟，目前我们可以将融合细胞在培养基中大规模的培养获取单抗，这也为单抗药物的诞生创造了有利条件。

图 2：人工制备单克隆抗体的过程



资料来源：长江证券研究部

单抗产品有不同的改良结构

在早期，单抗为鼠源性的，相对于人体，其本身也是一种异源蛋白。因此当鼠源单抗注射到人体内以后，人体免疫系统也会将其视为异源蛋白产生相应抗体将其清除，这必将影响单抗在人体内的功效，甚至会引起强烈的副反应导致严重的后果。随着基因工程技术的发展，人们开始改变鼠源单抗的结构，使其更接近人源蛋白的构造，从而减轻其在人体内的免疫反应。目前的单抗产品主要可以分为以下四类：鼠源化抗体、嵌合型抗体、人源化抗体以及完全人源化抗体。

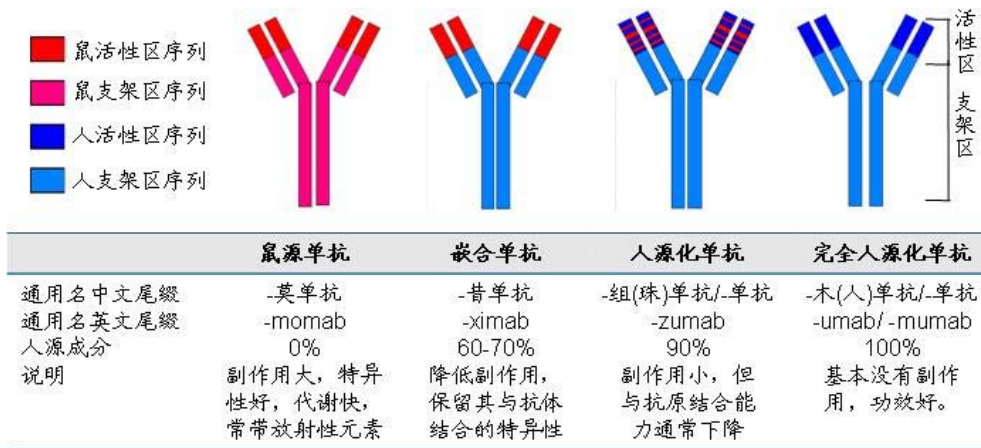
鼠源化抗体顾名思义就是完全分泌自小鼠细胞的抗体，其与人体的兼容性最差，容易引起较强的免疫反应，目前已经较少使用。

嵌合型抗体就是把鼠源抗体的活性区域嵌合到人源抗体的稳定区域中，这样鼠源活性区域仍能够发挥活性，识别目标蛋白。而新抗体 70%以上的区域均为人源抗体的稳定区域，这样可以大大降低抗体的异源性，使得嵌合抗体的效价更高。此外，嵌合抗体结合目标抗原以后，其入源保守区域能够被免疫系统识别，达到通过人体免疫来清除抗原的效果。

人源化抗体是将鼠源抗体基因中的活性片段转接到人源抗体的基因表达框中，这样表达出来的抗体人源化区域的比例更高，能够达到 90%左右，这样能够进一步提高单抗在人体内的活性。

完全人源化抗体是将小鼠体内的目标抗体基因敲出，然后用对应的人源抗体基因代替，这样产生的抗体与人体内产生的抗体几乎完全一样，效价能够达到最高。

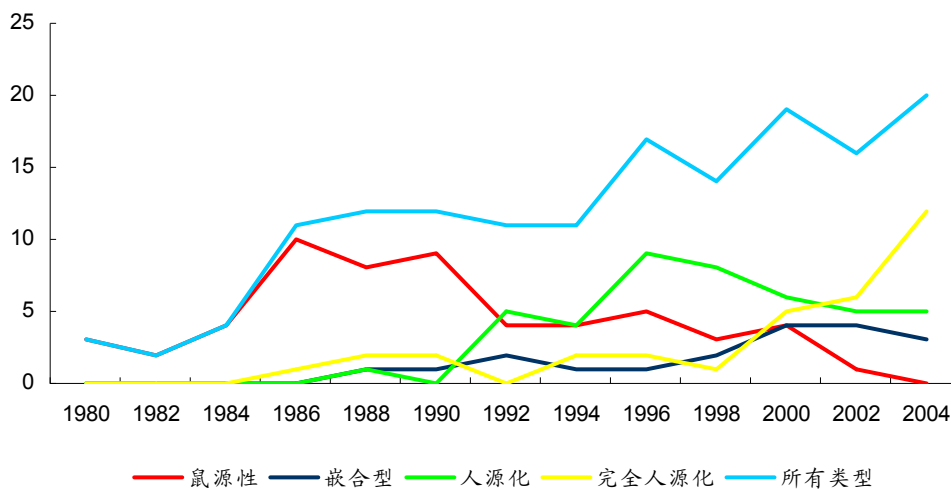
图 3: 各种类型单抗的比较



资料来源: 长江证券研究部

人源化抗体和完全人源化抗体由于其副反应小、效价高, 代表了未来单抗产品的发展趋势。目前处于研发过程中的单抗产品主要为人源化抗体。通过通用名的后缀, 我们就可以辨认出产品是属于那种结构的抗体。

图 4: 1980-2004 年每年进入临床试验的各类单抗产品数量



资料来源: Janice M Reichert, 长江证券研究部

从总体数量来看, 进入临床研究的单抗数量稳步上升。随着技术的成熟, 完全人源化的产品数量越来越多, 而鼠源性的单抗几乎已经没有了, 这也反映了未来单抗产品的发展趋势。

单抗产品的临床应用集中在肿瘤和免疫系统疾病

单克隆抗体在临床上主要应用与以下三个方面: **肿瘤治疗**、**免疫性疾病治疗**以及**抗感染治疗**。其中肿瘤的治疗是目前单抗应用最为广泛的领域, 也是未来发展的主要方向。目前已经进入临床试验和上市的产品中, 用于肿瘤治疗的产品数量占比大概为 50%。

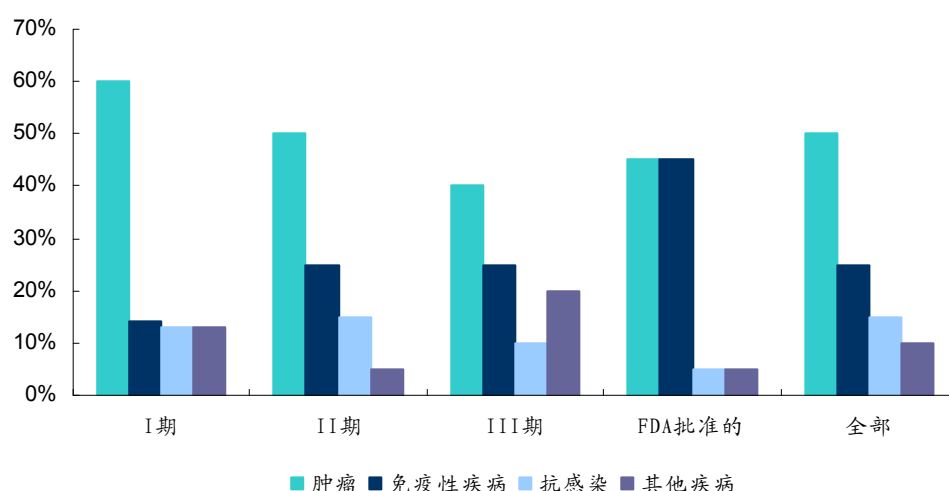
目前单抗产品在**肿瘤治疗**中的主要应用领域为乳腺癌、卵巢癌、非小细胞肺癌、直肠癌

癌、急性白血病、非何杰金淋巴瘤和肝癌。2004-2006 年治疗肿瘤的单抗产品销售保持高速增长，年复合增长率近 40%，2006 年销售额达到了 97 亿美元。目前肿瘤治疗用单抗的明星产品有罗氏制药（基因泰克）的美罗华、赫塞汀、阿瓦斯汀，礼来的爱必妥等产品。

免疫性疾病的治疗是单抗产品应用的另一大领域，目前上市的抗体药物中用于免疫性疾病治疗的产品多达 8 种。肿瘤坏死因子（TNF α ）作为细胞信号通路中的一个重要环节，是很多单抗产品的靶向目标。2002 年在美国批准上市的一个全人抗体药物 Humira 就是通过结合 TNF α 来治疗风湿性关节炎，2005 年的销售额即达到了 14 亿美元。目前国内的中信国健的益赛普也是针对风湿性关节炎的单抗产品。此外，单抗还能够应用到血液系统，器官移植等免疫系统领域

单抗产品在**抗感染方面的应用**相对比较滞后，很大程度是因为疫苗和小分子药物的竞争压力。但目前单抗在抗感染方面的应用得到了更多的关注，用于治疗儿童呼吸道融合病毒感染的 palivizumab 在 2004 年全球销售额已经近 10 亿美元。

图 5：目前在各治疗领域的单抗产品数量占比



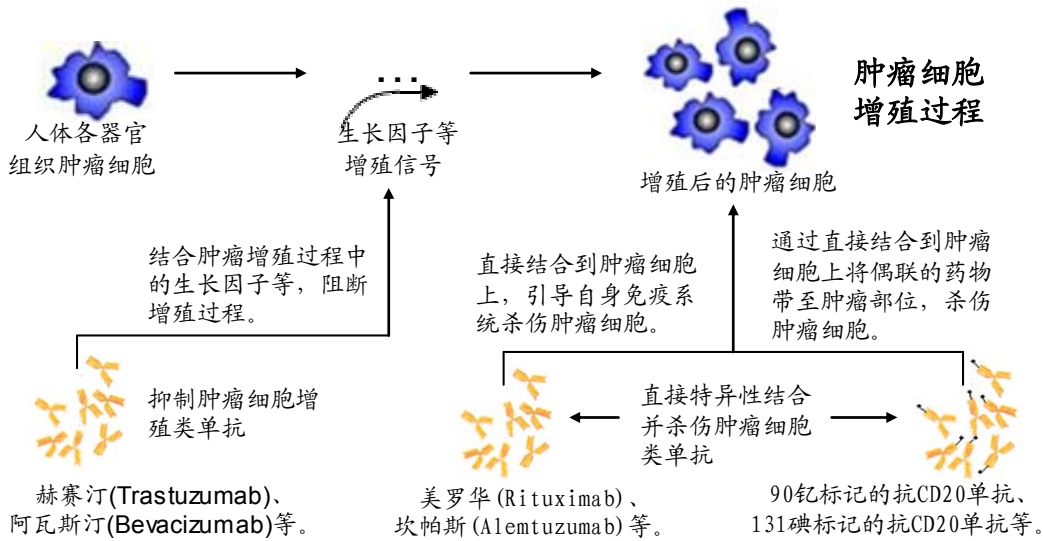
资料来源：Janice M Reichert, 长江证券研究部

单抗产品的“精确”较化学药物的“广谱”优势明显

相对于小分子药物，单抗产品最大的优点就是“精确”，能够针对特异性的靶点进行治疗，降低副反应的同时增强了功效。目前单抗产品的治疗机制大概分为两类，一类是通过单抗本身与靶点蛋白的结合，达到利用自身免疫系统清除目标蛋白的作用，代表性的产品有基因泰克的美罗华和赫塞汀；另一类是将单抗与治疗用的小分子药物或放疗药物耦合，单抗帮助治疗药物找到病灶，以此来达到特异性治疗的目的，代表性的产品有成都华神的碘[131I]美妥昔单抗皮试制剂。

以单抗产品使用最为广泛的肿瘤治疗为例。在传统的治疗中，肿瘤患者一般会接受化疗和放疗两种治疗，但是不论哪种方式都会对患者的身体造成极大的伤害。在化疗过程中，患者一般会出现肠胃功能混乱，免疫力降低，造血功能受抑制等副作用；而放疗使患者本身就要受到辐射伤害。究其原因，是因为这两种传统治疗方法都是“广谱”治疗，也就是不论对肿瘤细胞还是正常细胞都会杀伤，这样造成效价较低。而单抗产品能够精确到细胞级别，针对病灶进行治疗，效价较高。

图 6：单抗产品作用原理



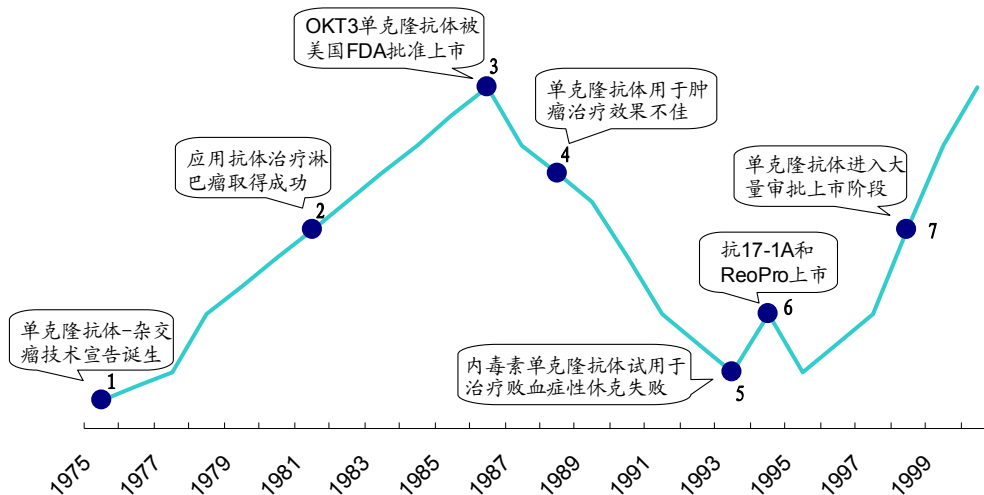
资料来源：长江证券研究部

国际单抗市场发展渐入佳境

单抗产品进入高速增长阶段

治疗性抗体的发展经历了从多克隆抗体到单克隆抗体再到基因工程抗体三个阶段，在前期由于抗体制备技术还不够成熟，抗体产品尚未广泛应用。随着基因工程技术的成熟，单抗产品进入高速增长阶段。

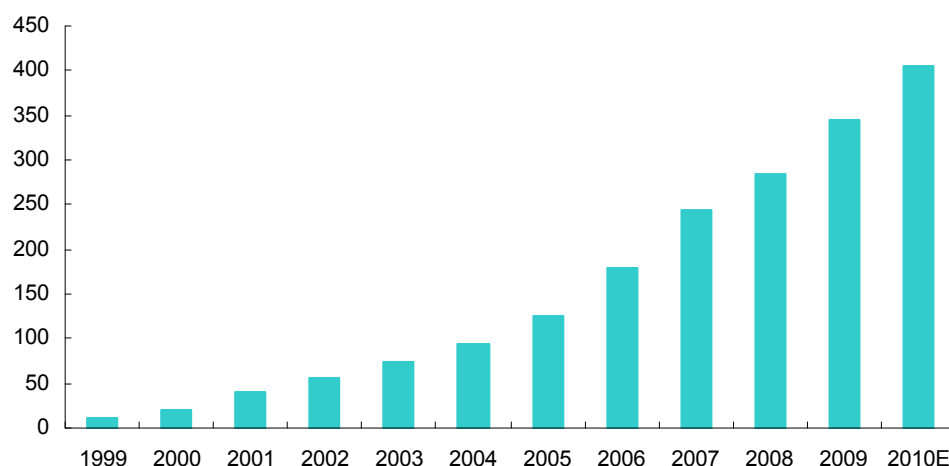
图 7：治疗性抗体发展历程和事件



资料来源：生物医药发展战略报告，长江证券研究部

单克隆抗体药物近几年增长迅速，单克隆抗体产品的已经成为一个全球销售额突破 400 亿美元的大产业，目前单抗产品的销售额占生物制药的比例已经超过 30%，未来单抗产品将成为生物医药领域发展的主旋律。目前化学制药工业新药的推出速度已经逐步放缓，而随着新靶点的大量发现，单抗类药物的研发工作正在如火如荼的进行，单抗类药品在未来有望成为主要的新药来源。

图 8：全球单抗产品销售增长情况（单位：亿美元）



资料来源：生物医药发展战略报告，长江证券研究部

单抗产品主要集中在大型公司，产品线逐步升级

单克隆抗体研发的技术壁垒较高，研发周期较长，需要强大的资金和技术支持，因此在单抗技术方面大型企业具有明显的优势，因此目前国外重磅的单抗产品主要集中在罗氏（基因泰克），安进、GSK 和强生等公司，这些公司构建了成熟的单抗研发平台，在靶位基因的筛选，基因的测序，抗体结构的构建，以及工业化生产等一系列流程上有着技术优势。从目前已经上市销售的品种来看，我们可以发现单抗产品已经由初期的鼠源性和嵌合性产品逐步转向了人源化和完全人源化产品，大型企业在蛋白结构重组方面也有自己的优势。

从产品列表（附表 1）我们也可以看出，目前单抗最为主要的应用还是集中在肿瘤和自身免疫性疾病的治疗。其中肿瘤的治疗集中在淋巴瘤、乳腺癌和结直肠癌；在免疫性疾病的治疗上主要集中在类风湿性关节炎、银屑病、强直性脊柱炎以及红斑狼疮。

很多大型企业在早期就开始了对于生物制药的布局，目前很多大型企业的单抗产品线都是通过收购而获得的。强生公司早在 1999 年就收购了 Centocor，获得了其单抗技术平台；安进于 2002 年收购了 Immunex；礼来于 2008 年收购了 Imclone；罗氏在早期就控股基因泰克公司，在基因泰克因生物制品大获成功后，罗氏更是斥资 468 亿美金收购了基因泰克剩余的股份，不断的并购表明生物制药产业正在吸引越来越多的投资。

表 1: 国外生物制品企业并购事件列表

年份	交易价格(美元)	买方	卖方
1999 年	-	强生 Johnson&Johnson	Centocor
2000 年 1 月 17 日	759.6 亿	葛兰素-威康 Glaxo Wellcome	史克必成 Smithkline Beecham
2002 年 7 月 16 日	169.0 亿	安进 Amgen	Immunex
2003 年 7 月 10 日	64.0 亿	艾迪克 IDEC	生物基因 Biogen
2004 年 2 月 26 日	10.0 亿	生物科技公司 Genzyme	Ilex Oncology
2007 年 6 月 4 日	156.0 亿	阿斯利康 AstraZeneca	MedImmune
2008 年 10 月 10 日	65.0 亿	礼来 Eli Lilly	英克隆 ImClone
2009 年 3 月 12 日	468.0 亿	罗氏 Roche	基因泰克 Genentech
2009 年 10 月 15 日	680.0 亿	辉瑞 Pfizer	惠氏 Wyeth

资料来源: 长江证券研究部

罗氏(基因泰克)无疑是单抗产品的领军企业,拥有最多的 7 个上市产品,其中包括了阿瓦斯汀,赫赛汀,美罗华等重磅炸弹产品。其次是强生、安进公司和 GSK。依托强大的生物技术平台,强生、安进公司和 GSK 在近几年推出了新产品,并且在研产品储备丰富,未来有望持续的推出新的单抗类产品。

表 2: 基因泰克公司主要单抗产品全球销售情况(单位: 百万美元)

产品	2010	2009	2008	2007	2006
AVASTIN (阿瓦斯汀)	6,216	5,747	4,823	3,425	2,365
RITUXAN (美罗华)	6,115	5,622	5,487	4,601	3,864
HERCEPTIN (赫赛汀)	5,223	4,864	4,717	4,047	3,136
LUCENTIS	2,936	2,339	1,775	1,220	401
XOLAIR (乐无喘)	986	911	730	613	531
合计	21,476	19,483	17,532	13,906	10,297

资料来源: 公司年报, 长江证券研究部

各大公司在研品种众多，新靶点和新适应症将是未来创新的关键

目前各大公司都有众多进入了 II、III 期临床的产品，在研产品主要还是以肿瘤治疗和自身免疫性疾病的治疗为主（见附表 2）。肿瘤疾病的治疗类型较现有产品有所拓展，增加了针对实体瘤，黑色素瘤等肿瘤的治疗产品，但主要还是以淋巴瘤、乳腺癌等疾病为主。自身免疫性疾病的治疗仍然主要以关节炎，哮喘和皮肤疾病为主，新增了针对老年痴呆症和糖尿病的治疗产品。

总体看来相比较于现有产品，在研产品新增疾病数量有限。我们认为主要原因在于新发现的疾病靶点有限，新增的针对实体瘤、黑色素瘤、老年痴呆症和糖尿病的产品都是作用于新靶点，而大多数的在研产品仍然是以传统的 CD 系列、IL 系列和 EGFR 靶点为主，针对的疾病类型也与之之前已经上市针对相同靶点的产品一样，因此新型靶点的发现对于治疗性单抗产品的创新至关重要。

同时我们也不应忽略针对同一靶点的产品对于不同适应症的开发，以 GSK 的在研产品 Otelixizumab 为例，虽然靶点也是 CD 系列中的 CD3，但公司为其分别申请了针对 I 型糖尿病、重症肌无力和风湿性关节炎三个不同适应症的临床试验，最大限度的挖掘了其新药价值。一般来说，同一个靶点在人的不同细胞中都存在，并且可能发挥不同的作用，因此充分发掘一个靶点在不同细胞通路中的作用，对于扩大一个单抗产品的适应症有重要的意义。

目前在研产品基本以人源化和完全人源化产品为主，鼠源性的产品基本已经没有，这也表明随着基因工程技术的进步，单抗类产品的类型也开始升级。

国内单抗产业含苞待放

国内治疗性单抗产品仍以进口为主，国产产品线还有待升级

目前国内主要的治疗性单抗产品市场仍然被进口产品所占据，进口产品主要以国外畅销产品为主。国产单抗产品正处在起步阶段，早期产品以鼠源性产品为主，随着中信国健和百泰生物推出自己的人源化产品，我国单抗产品类型也开始升级，但是还没有国产的完全人源化产品。可以预见未来国内主流的单抗产品将以人源化和完全人源化产品为主。

表 3：国内进口和国产治疗性单抗产品列表

单抗名称	商品名	厂家	抗体类型	国内上市时间	适应症
进口产品					
Muromonab-CD3	爱欧山	古巴分子免疫学中心	鼠源	1999	急性器官移植排斥
Daclizumab	赛尼哌	罗氏	人源化	2000	肾移植中的急性器官排斥
Rituximab	美罗华	罗氏	嵌合	2000	B 细胞非霍奇金淋巴瘤
Trastuzumab	赫赛汀	罗氏	人源化	2003	HER2-阳性的乳腺癌
Basiliximab	舒莱	诺华	嵌合	2004	肾移植中的急性器官排斥
Cetuximab	爱必妥	礼来	嵌合	2005	转移性结肠直肠癌

Infliximab	类克	强生	嵌合	2006	克罗恩病
Bevacizumab	安维汀	罗氏	人源化	2010	结、直肠转移癌治疗
Adalimumab	修美乐	雅培	人源化	2010	类风湿样关节炎
Etanercept	恩利	安进	全人源化	2010	慢性类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、银屑病
国产产品					
注射用鼠抗人 T 淋巴细胞 CD3 抗原单克隆抗体	-	武汉生物制品研究所	鼠源	2002	器官移植排异反应
抗人白细胞介素-9 单克隆抗体乳膏	恩博克	大连亚维药业有限公司	鼠源	2003	银屑病
注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白	益赛普	上海中信国健药业有限公司	人源化	2005	类风湿关节炎、强直性脊柱炎、银屑病
碘[131I]肿瘤细胞核人鼠嵌合单克隆抗体注射液	唯美生	上海美恩生物技术有限公司	嵌合	2006	肺癌治疗
碘[131I]美妥昔单抗注射液	利卡汀	成都华神生物技术有限公司	鼠源	2006	肝癌治疗
尼妥珠单抗注射液	泰欣生	百泰生物药业有限公司	人源化	2008	结直肠癌

资料来源：长江证券研究部

国内单抗产业初具规模，兰生国健为国内领军企业

目前全球化学制药的创新已经进入瓶颈期，而生物制药的创新则层出不穷，随着新靶点的发现和现有产品适应症不断扩大，治疗性单抗产品的应用范围不断拓展。由于基因工程技术兴起的时间并不长，在研发技术上国内外的差距并不是很大，目前国内的单抗产品研发也逐步进入了一个高潮。

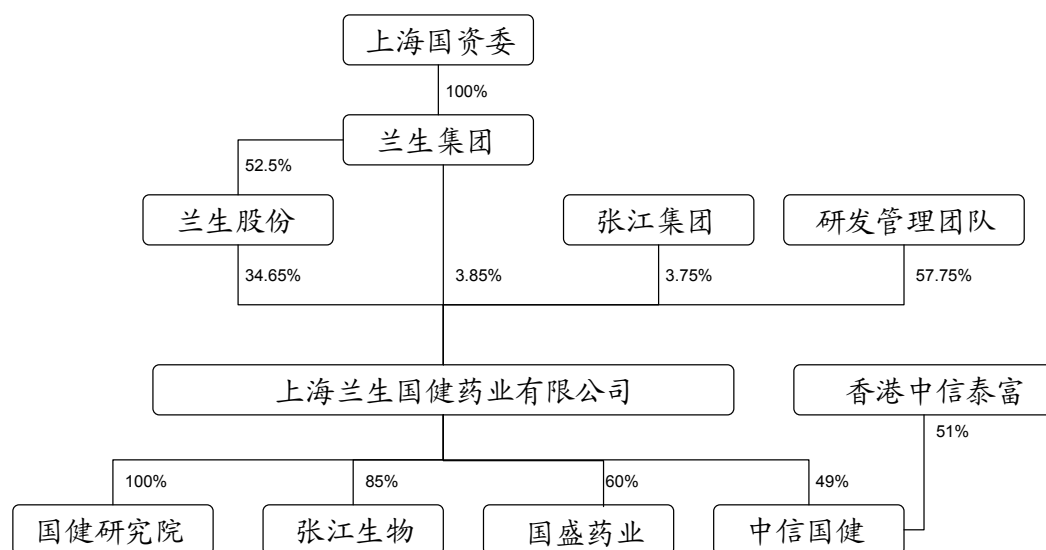
目前国内主要的单抗制品研发和生产企业有：兰生国健、百泰生物、美恩生物、张江生物和上海亚联等公司，此外在上市公司中一致药业、健康元和丽珠集团也计划加大在单抗产品上的研发投入，进军单抗产业。

兰生国健一支独秀

兰生国健成立于 2000 年，注册资本 12,000 万元。公司为典型的研发型企业，其中兰生股份持有公司 34.65% 的股份，而核心研发人员持有公司 57.75% 的股权。兰生国健控股有四家子公司分别是：上海中信国健药业有限公司、上海国盛药业有限公司、上海张江生物技术有限公司和上海国健生物技术研究院。

这四家子公司均涉及单抗类药物产业，其中产业化最为成功的是中信国健，其治疗类风湿关节炎和银屑病的产品益赛普为我国第一款人源化的治疗性单抗产品，该产品 2009 年的销售额已经达到 2.8 亿元。2010 年，中信国健的销售收入已经达到 4 亿元，兰生国健的净利润达到 8,138 万元，其中大部分的利润来自中信国健。

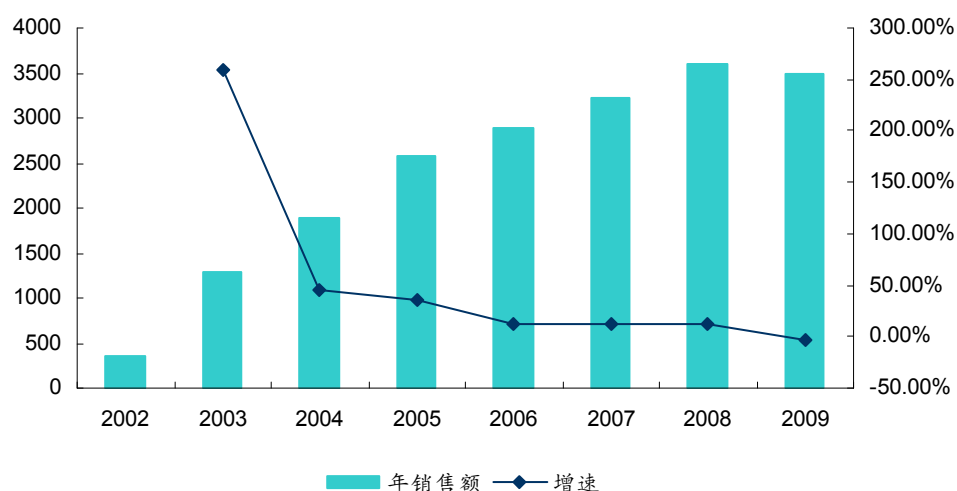
图 9：兰生国健股权结构图



资料来源：长江证券研究部

中信国健目前为兰生国健四个子公司里面唯一有成熟单抗产品的公司，主打产品益赛普销售收入稳步增长，其与安进公司的 Enbrel 类似，主要用于类风湿关节炎、银屑病和强直性脊柱炎，2010 年 Enbrel 在北美的销量已经接近 35 亿美金。随着我国老龄人口比例逐步提高，类风湿关节炎的发病率呈上升趋势，国内单抗治疗类风湿关节炎的市场潜力巨大。2010 年 2 月 Enbrel 获得药监局批准进入中国市场，经销商为辉瑞公司，虽然人源化的益赛普较完全人源化 Enbrel 在应用性上有一定差距，但辉瑞公司会通过自己强大的营销网络来培育相关市场，国产的益赛普有望分享市场成长带来的收益。

图 10：Enbrel 北美地区销售增长情况（单位：百万美元）



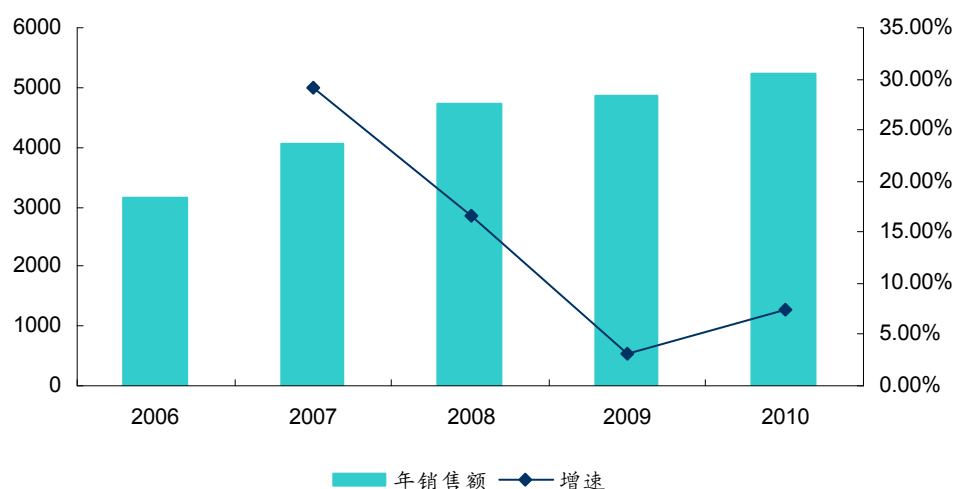
资料来源：Amgen 公司年报，长江证券研究部

除了益赛普，中信国健的新产品健尼哌(重组抗 CD25 人源化单克隆抗体注射液)也与近期获得了国家药监局的批准，用于器官移植免疫抑制领域。目前国际上已经应用于预防器官移植中的免疫排斥的单抗产品有强生的 Orthoclone-Okt（1986 年获批）、罗氏的 Zenapax

(赛尼哌, 1997 年获批) 以及诺华的 Simulect (舒莱, 1998 年获批), 这三个产品都是于 1998 年以前获批, 在此之后再也没有新的针对器官移植免疫排斥的单抗产品出现。主要是由于器官移植市场相对较小, 单抗产品主要的研发方向还是肿瘤及自身免疫性疾病的治疗。

噻普汀(注射用重组抗 HER2 人源化单克隆抗体)也是公司重点的在研品种之一, 该产品于 2004 年 7 月获批进入临床试验阶段, 该产品与罗氏公司的重磅炸弹产品 Herceptin(赫赛汀)作用于相同靶点, 用于治疗乳腺癌, 2010 年 Herceptin 的全球销售已经突破了 50 亿美金。目前乳腺癌已经成为我国妇女最常见的恶性肿瘤之一, 并且发病率有年轻化的趋势。该产品如果能够成功上市, 将有望成为公司的重磅产品。

图 11: Herceptin(赫赛汀)销售增长情况 (单位: 百万美元)



资料来源: 公司年报, 长江证券研究部

除了子公司中信国健的产品, 目前兰生国健其他子公司张江生物和国健研究员也有丰富的在研品种, 为公司后续发展提供了丰富的产品线。

表 4: 兰生国健主要在研单抗产品线

子公司	产品名称	抗体类型	临床批准时间	适应症
中信国健	人鼠嵌合抗 CD20 单克隆抗体注射液	嵌合	2004/2/25	B 细胞非霍奇金淋巴瘤
	噻普汀(重组抗 HER2 人源化单抗)	人源化	2004/7/2	HER 阳性乳腺癌
	注射用重组人 CTLA4 - 抗体融合蛋白	人源化	2006/5/10	类风湿关节炎
	健尼哌(抗 CD25 人源化单抗注射液)	人源化	已经获批上市	器官移植免疫排斥
张江生物	注射用重组人 LFA3-抗体融合蛋白	人源化	2006/4/21	银屑病
	重组抗 CD52 人源化单克隆抗体注射液	人源化	2006/6/23	B-细胞慢性淋巴细胞白血病患者
	重组抗 CD3 人源化单克隆抗体注射液	人源化	2007/5/26	器官移植免疫排斥
	重组抗 EGFR 人鼠嵌合单克隆抗体注射液	嵌合	2007/6/25	结直肠癌
	注射用重组抗 IgE 人源化单克隆抗体	人源化	2008/2/5	哮喘

国健研究院	注射用重组抗 CD11a 人源化单克隆抗体	人源化	2005/10/13	银屑病
-------	-----------------------	-----	------------	-----

资料来源：公司年报，长江证券研究部

产业蓬勃发展，百家争鸣

生物技术属于新兴技术，国内外技术差距尚未被拉开，随着单抗产品在全球范围内得到认可，国内企业也纷纷投入到单抗产品的研发与生产中，国产治疗性单抗产品线不断得到丰富。

百泰生物

百泰生物药业有限公司成立于 2000 年 8 月，为中国和古巴合资生物医药企业。2008 年公司推出自己第一个单抗产品-泰欣生（尼妥珠单抗），用于 EGFR 过表达的鼻咽癌治疗，这也是国内第一个针对肿瘤治疗的人源化单抗产品，目前该产品针对非小细胞肺癌、结直肠癌等病种的临床研究也在积极展开。目前公司的在研品种还有治疗非小细胞肺癌的 EGF 疫苗和治疗自身免疫性疾病的以 CD6 为靶点单抗产品。

美恩生物

美恩生物技术有限公司成立于 2001 年，美国 Medipharma Biotech pharmaceutical 公司占 95% 股份。公司目前上市产品为唯美生（碘[131]肿瘤细胞核人鼠嵌合单克隆抗体注射液），用于治疗晚期肺癌，但是由于该产品为带有放射性，在临床上的使用收到了一定的限制。

华神集团

2001 年，华神集团与第四军医大签署合同，以总金额 3650 万元受让了第四军医大的“碘[131]美妥昔单抗注射液”项目。美妥昔单抗是专门用于治疗原发性肝癌的单抗导向同位素药物，于 2007 年上市。目前该产品已经完成临床 IV 期试验，效果确切，同样是由于放射性的原因，推广受到一定限制，目前公司正在开发小放射剂量产品，以便于市场的开拓。

除了上述三个在国内有上市产品的公司，国内上市公司中还有一致药业，健康元和丽珠集团在筹备单抗业务。一致药业持股的深圳万乐药业计划与韩国 Celltrion 公司合作引进 9 个单抗药物，而 Celltrion 公司为亚太地区最大的单抗类药物生产商之一，如果未来能够成功引进成熟产品，市场前景将会非常广阔；健康元与丽珠集团也于 2010 年共同成立了单抗技术公司，重点进行单抗产品的研发，目前研发团队已经基本成型，公司将持续加大对单抗产品的研发投入。

在非上市公司中，上海亚联抗体医药有限公司、成都康弘生物技术有限公司和深圳龙瑞药业有限公司等公司均有进入临床研究的单抗产品。未来国内的单抗产品市场有望进入百花齐放的时期。

目前国内外治疗性单抗产业的差距还体现在工业化生产水平

目前国内外治疗性单抗产品除了研发水平和产品线的差距，还体现在工业化的生产水平上。在先进的生物技术公司，往往采用的是较为先进的哺乳动物细胞表达系统，抗体的表达水平已经达到 g/L 的水平；而国内大部分企业的表达系统还局限在 ug/L 与 mg/L 的水平。

此外，国内的哺乳动物细胞培养放大工艺尚未解决。在发达国家，哺乳动物细胞培养发

酵罐往往在 2000L 以上，甚至达 15000L。而我国动物细胞培养规模普遍在 1000L 以下。目前中信国健、百泰生物和张江生物的设计生产规模均已经达到千升的级别，走在国内企业的前列，中信国健的发酵罐容量更是已经达到了近 3,000 升。在未来同质化仿制产品逐步上市的情况下，发酵罐系统的容量大小决定的企业的生产规模 and 成本，意义重大。

附表 1：国外已经上市的单抗类治疗药物列表

药品名	通用名	生产厂家	抗体类型	靶点	批准日期	适应症
Orthoclone-Okt	Muromonab-CD3 (莫罗单抗)	强生	鼠源	CD-3	1986	预防肾移植中的急性器官排斥
Reopro	Abciximab (阿昔单抗)	强生	嵌合	CD-41	1993	急性心肌缺血并发症
Rituxan (美罗华)	Rituximab (利妥昔单抗)	基因泰克	嵌合	CD-20	1997	B 细胞非霍奇金淋巴瘤
Zenapax (赛尼哌)	Daclizumab (达利珠单抗)	罗氏	人源化	CD-25	1997	预防肾移植中的急性器官排斥
Simulect (舒莱)	Basiliximab (巴利昔单抗)	诺华	嵌合	CD-25	1998	预防肾移植中的急性器官排斥
Synagis	Palivizumab (帕利珠单抗)	阿斯利康	人源化	RSV	1998	预防幼儿 RSV 感染
Enbrel (恩利)	Etanercept (依那西普)	安进	全人源化	TNF- α	1998	慢性类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、银屑病
Remicade (类克)	Infliximab (英夫利昔单抗)	强生	嵌合	TNF- α	1998	克罗恩病
Herceptin (赫赛汀)	Trastuzumab (曲妥珠单抗)	基因泰克	人源化	HER-2	1998	过表达 HER2 蛋白的乳腺癌治疗
Campath (坎帕斯)	Alemtuzumab (阿仑单抗)	Genzyme	人源化	CD-52	2001	B 细胞慢性淋巴细胞白血病
Zevalin (泽娃灵)	Ibritumomab (替伊莫单抗)	SPECTRUM PHARMS	鼠源	CD-20	2002	B-细胞非霍奇金淋巴瘤
Humira (修美乐)	Adalimumab (阿达木单抗)	雅培	人源化	TNF- α	2002	类风湿样关节炎
Xolair (乐无喘)	Omalizumab (奥马珠单抗)	基因泰克	人源化	IgE-25	2003	中重度、顽固哮喘
Bexxar (百克沙)	Tositumomab (托西莫单抗)	GSK	鼠源	CD-20	2003	治疗 CD20 阳性，滤泡性非霍奇金淋巴瘤
Erbix (爱必妥)	Cetuximab (西妥昔单抗)	礼来	嵌合	EGFR	2004	EGFR-表达，转移性结肠直肠癌患者
Avastin (阿瓦斯汀)	Bevacizumab (贝伐单抗)	基因泰克	人源化	VEGF	2004	结、直肠转移癌治疗
Tysabri	Natalizumab (那他珠单抗)	BIOGEN IDEC	人源化	Integrin $\alpha 4$	2004	治疗多发性硬化症
Lucentis	Ranibizumab (雷珠单抗)	基因泰克	人源化	VEGF	2006	治疗黄斑变性
Vectibix (维克替比)	Panitumumab (帕尼单抗)	安进	完全人源化	EGFR	2006	EGFR-表达，转移性结肠直肠癌
Soliris	Eculizumab (依库珠单抗)	ALEXION PHARM	人源化	C5 补体	2007	阵发性、睡眠性血红蛋白尿症

Cimzia	Certolizumab (赛妥珠单抗)	UCB INC	人源化	TNF- α	2008	中度、严重活动性克罗恩病
Simponi	Golimumab (戈利木单抗)	强生	人源化	TNF- α	2009	类风湿样关节炎、银屑病、强直性脊柱炎
Ilaris	Canakinumab	诺华	完全人源化	IL-1 β	2009	隐热蛋白相关周期综合症(CAPS)
Stelara	Ustekinumab	强生	人源化	IL-12/23	2009	中、重度斑块性银屑病
Arzerra	Ofatumumab	GSK	完全人源化	CD-20	2009	慢性淋巴性白血病
Actemra	Tocilizumab	基因泰克	人源化	IL-6	2010	类风湿性关节炎
Prolia	Denosumab	安进	完全人源化	RANKL	2010	治疗骨质疏松
Xgeva	Denosumab	安进	完全人源化	RANKL	2010	实体瘤骨转移患者中骨骼相关事件的预防
Benlysta	Belimumab	GSK	完全人源化	Blys	2011	系统性红斑狼疮
已经退市的产品						
Mylotarg (麦罗塔)	Gemtuzumab (吉妥珠单抗)	惠氏	人源化	CD-33	2000	CD33 阳性急性髓性白血病
Raptiva (瑞体肤)	Efalizumab (依法利珠单抗)	基因泰克	人源化	CD-11	2003	中、重度斑块性银屑病

资料来源：长江证券研究部

附表 2：国外主要在研单抗产品列表

公司	通用名/代码	作用位点	抗体类型	研发进度	适应症
Roche	Pertuzumab	HER2	人源化	III 期临床	HER2-阳性转移性乳腺癌
	Trastuzumab-DM1	HER2	人源化	III 期临床	HER2-阳性转移性乳腺癌
	Lebrikizumab	IL-13	人源化	准备 III 期临床	哮喘
	Ocrelizumab	CD-20	人源化	III 期临床	多发性硬化症 (RRMS 和 PPMS)
	RG7159 (GA101)	CD-20	-	III 期临床	慢性淋巴细胞性白血病，非霍奇金淋巴瘤
	RG3638 (MetMAb)	c-Met	-	准备 III 期临床	实体瘤
GSK	Ofatumumab	CD-20	完全人源化	上市申请中	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、囊泡性淋巴瘤
		CD-20	完全人源化	III 期临床	多发性硬化症、风湿性关节炎
	Otelixizumab	CD-3	人源化	上市申请中	I 型糖尿病
		CD-3	人源化	III 期临床	重症肌无力
		CD-3	人源化	II 期临床	Graves 眼病、风湿性关节炎
	Mepolizumab	IL-5	人源化	III 期临床	重症哮喘、鼻息肉病
	933776	A β	-	II 期临床	老年痴呆症
	1070806	IL-18	-	II 期临床	代谢病
	1223249	NOGO-A	-	II 期临床	肌萎缩性侧索硬化症、多发性硬化症
	249320	MAG	-	III 期临床	中风
Biogen IDEC	315234	OSM	-	III 期临床	风湿性关节炎
	Ocrelizumab	CD-20	人源化	III 期临床	多发性硬化症 (RRMS 和 PPMS)
	Volociximab	$\alpha 5 \beta 1$ 整合素	嵌合	II 期临床	实体瘤
	Galiximab	CD-80	嵌合	II 期临床	囊泡性非霍奇金淋巴瘤
	Lumiliximab	CD-23	嵌合	III 期临床	难治性慢性淋巴细胞白血病

Amgen	Ganitumab	IGF-1	完全人源化	III 期临床	胰腺癌
	Conatumumab	DR-5	完全人源化	II 期临床	多种癌症类型
	Rilotumumab	HGF	完全人源化	II 期临床	多种癌症类型
Novartis	Secukinumab	IL-17	完全人源化	II 期临床	风湿性关节炎、强制性关节炎、牛皮癣关节炎、牛皮癣、非传染性葡萄膜炎
Astra Zeneca	Motavizumab	RSV	人源化	上市申请中	预防婴儿 RSV 感染
Pfizer	Bapineuzumab	Aβ	人源化	III 期临床	老年痴呆症
	Inotuzumab	CD-22	人源化	III 期临床	非霍奇金淋巴瘤
	Ozogamicin		人源化	III 期临床	
	Tanezumab	NGF	人源化	III 期临床	骨关节炎
	Fezakinumab	IL-22	完全人源化	II 期临床	风湿性关节炎、牛皮癣
	Ozaralizumab	-	人源化	II 期临床	风湿性关节炎
	Ponezumab	-	人源化	II 期临床	老年痴呆症
Eli Lilly	Tremelimumab	CTLA-4	完全人源化	II 期临床	泌尿生殖道癌、胃肠道癌、黑色素瘤、肾细胞癌
	Necitumumab	EGFR	完全人源化	III 期临床	非小细胞肺癌
	Ramucirumab	VEGFR	完全人源化	III 期临床	乳腺癌、胃癌
	Solanezumab	Aβ	人源化	III 期临床	老年痴呆症
	Teplizumab	CD-3	人源化	III 期临床	I 型糖尿病
UCB INC	Epratuzumab	CD-22	人源化	III 期临床	系统性红斑狼疮
	Olokizumab	IL-6	人源化	II 期临床	风湿性关节炎

资料来源：长江证券研究部

分析师介绍

乔洋，长江证券研究部分析师；
邹朋，武汉大学细胞生物学硕士/生物技术学士毕业，从事生物制药与医疗器械行业研究

对本报告的评价请反馈至长江证券机构客户部

姓名	分工	电话	E-mail
伍朝晖	副主管	(8621) 68752398	13564079561 wuzh@cjsc.com.cn
甘 露	华东区总经理	(8621) 68751916	13701696936 ganlu@cjsc.com.cn
王 磊	华东区总经理助理	(8621) 68751003	13917628525 wanglei3@cjsc.com.cn
鞠 雷	华南区副总经理	(8621) 68751863	13817196202 julei@cjsc.com.cn
程 杨	华北区总经理助理	(8621) 68753198	13564638080 chengyang1@cjsc.com.cn
李劲雪	上海私募总经理	(8621) 68751926	13818973382 lijx@cjsc.com.cn
张 晖	深圳私募总经理	(0755) 82766999	13502836130 zhanghui1@cjsc.com.cn
沈方伟	深圳私募总经理助理	(0755) 82750396	15818552093 shenfw@cjsc.com.cn

投资评级说明

行业评级	报告发布日后的 12 个月内行业股票指数的涨跌幅度相对同期沪深 300 指数的涨跌幅为基准，投资建议的评级标准为： 看好： 相对表现优于市场 中性： 相对表现与市场持平 看淡： 相对表现弱于市场
公司评级	报告发布日后的 12 个月内公司的涨跌幅度相对同期沪深 300 指数的涨跌幅为基准，投资建议的评级标准为： 推荐： 相对大盘涨幅大于 10% 谨慎推荐： 相对大盘涨幅在 5%~10%之间 中性： 相对大盘涨幅在-5%~5%之间 减持： 相对大盘涨幅小于-5% 无投资评级： 由于我们无法获取必要的资料，或者公司面临无法预见结果的重大不确定性事件，或者其他原因，致使我们无法给出明确的投资评级。

重要声明

长江证券股份有限公司具有证券投资咨询业务资格，经营证券业务许可证编号：Z24935000。

本报告的作者是基于独立、客观、公正和审慎的原则制作本研究报告。本报告的信息均来源于公开资料，本公司对这些信息的准确性和完整性不作任何保证，也不保证所包含信息和建议不发生任何变更。本公司已力求报告内容的客观、公正，但文中的观点、结论和建议仅供参考，不包含作者对证券价格涨跌或市场走势的确定性判断。报告中的信息或意见并不构成所述证券的买卖出价或征价，投资者据此做出的任何投资决策与本公司和作者无关。

本公司及作者在自身所知范围内，与本报告中所评价或推荐的证券不存在法律法规要求披露或采取限制、静默措施的利益冲突。

本报告版权仅仅为本公司所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制和发布。如引用须注明出处为长江证券研究部，且不得对本报告进行有悖原意的引用、删节和修改。刊载或者转发本证券研究报告或者摘要的，应当注明本报告的发布人和发布日期，提示使用证券研究报告的风险。未经授权刊载或者转发本报告的，本公司将保留向其追究法律责任的权利。