情报工程　ISSN: 2095-915X
第1卷 第1期 28-41　2015 年 2 月
TECHNOLOGY INTELLIGENCE ENGINEERING
ISSN: 2095-915X Vol.1 No.1 28-41 Feb 2015

doi:10.3772/j.issn.2095-915x.2015.01.003

治部，连载，面向日本版 NIH 建立新指标体系——之二

Development of new indicators for the launch of a Japanese version of the NIH

制药行业特定技术的俯视与未来预测

治部真里[1]，李颖（编译）[2]

（1. 日本科学技术振兴机构；2. 中国科学技术信息研究所 北京 100038）

摘要：日本版 NIH 及其制药企业，政策制定・战略规划需要佐证。为此，本研究尝试基于新的指标体系进行制药产业的现状俯瞰与未来预测。连载第二篇，着眼于可望今后成长的生物药物，从不同的技术观点来分析各国的强项与弱项。其结果重新认识了美国在生物药物研发中的优势。同时表明，日本研发中的某些领域可以期待。

关键词：日本版 NIHN，在研药物，指标，低分子化合物，生物药物，生物技术，循证政策

编者寄语：本文为《情报工程》外国编委治部真里（JIBU Mari）博士提供的授权论文，由本编辑部编译完成。编创工作系国家自然科学基金项目“面向专利文献的统计机器翻译语境分析”（项目编号：61303152）和中日国际合作项目“面向科技文献的日汉双向实用型机器翻译合作研究”（项目编号：2014DFA11350）研究成果。

NIH：全称 National Institutes of Health，美国国立卫生研究院，为美国最高水平的医学与行为学研究机构。

原著者：长部喜幸[1,2]　治部真里[3,4,5]

OSABE Yoshiyuki[1, 2]; JIBU Mari[3, 4, 5]

1 经济合作与发展组织；E-mail: yoshiyuki.osabe@oecd.org

2 日本专利厅；E-mail: osabe-yoshiyuki@jpo.go.jp

3 经济合作与发展组织；E-mail: mari.jibu@oecd.org

4 独立行政法人日本科学技术振兴机构；E-mail: m2jibu@jst.go.jp

5 同志社大学　技术・企业・国际竞争力研究中心

1 The Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD)

2 Japan Patent Office

3 The Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD)

4 Institute for Technology, Enterprise and Competitiveness, Japan Science and Technology Agency (JST)

5 Doshisha University

A Technology-Specific Overview and Future Prospects of Pharmaceutical Industry

JIBU Mari [1] , LI Ying [2]

(1. Japan Science and Technology Agency; 2.Institute of Scientific and Technical Information of China,Beijing 100038,China)

Abstract: For the sake of providing evidences that contribute to policy making or strategy planning in a Japanese version of the NIH and pharmaceutical companies, we tried an overview and future prospects of pharmaceutical industry based on new indicators. Focusing on Bio-medicine which has high future growth potential, we analyzed the strengths and weaknesses of each country in each technology field. Consequently, the results showed the competitive advantage of U. S. in the R&D of Bio-medicine. We also indicated the strengths of Japan in some field of Biotechnology.

Keywords: Japanese version of the NIH, pipeline, indicator, small molecules, bio-medicine, biotechnology, evidence based policy

1 前言

本连载的第一篇，着眼于制药企业研究开发的 pipeline，揭示了各国现在及未来新药的创新能力。其结果展示了美国的优势地位，以及日本的特异性等 (详细情况参照上一篇的论文)。要特别指出，针对日本将重点置于低分子药物，欧洲各国的研发重点正转向生物药物。为此，本篇将着眼于有望今后成长的生物药物，从不同的技术观点出发，尝试药物的开发现状纵览与未来预测。

另外，本稿为作者的个人见解，不代表作者所属机构的意见与见解。

2 生物药物的定义

首先，简要介绍生物药物。所谓生物药物是采用 DNA 重组技术、细胞大量培养法等生物技术而制造的药物。疫苗、抗体药物、遗传基因治疗、细胞治疗等包含在生物药物之中，与低分子药物相比，其特征是分子量大且构造复杂 [1]。另外，针对传统药物无法获得满意治疗效果的疾病而言，生物药物是创新药，以美国医药市场为主的各国市场，生物药物的市售额比率今后将大大拓宽。参见图 1 和表 1。

另外，由于低分子药物制造比较简单，发展中国家进入相对容易。与此相比，生物药物结构复杂，制造时需要细胞大量培养及精制等各种技术与诀窍，发展中国家进入的壁垒较高。为了与发展中国家之间拉开距离，对发达国家而言，新一代生物药物的新药开发，是其重要的课题。作为日本版 NIH 的功能，生物药物开发的研讨是其重要的事项，从不同的技术观点出发，通过药物开发现状的纵览与未来预测，可以看出日本的研究课题。

上一篇论文，作者就生物药物展示了各国药

1 例如，代表性的低分子药物阿司匹林 (Aspirin)，与其 21 原子构成、分子量 180 相对，生物药物代表例赫塞汀 (Herceptin) 的原子构成为 20000，分子量大约是 148000。

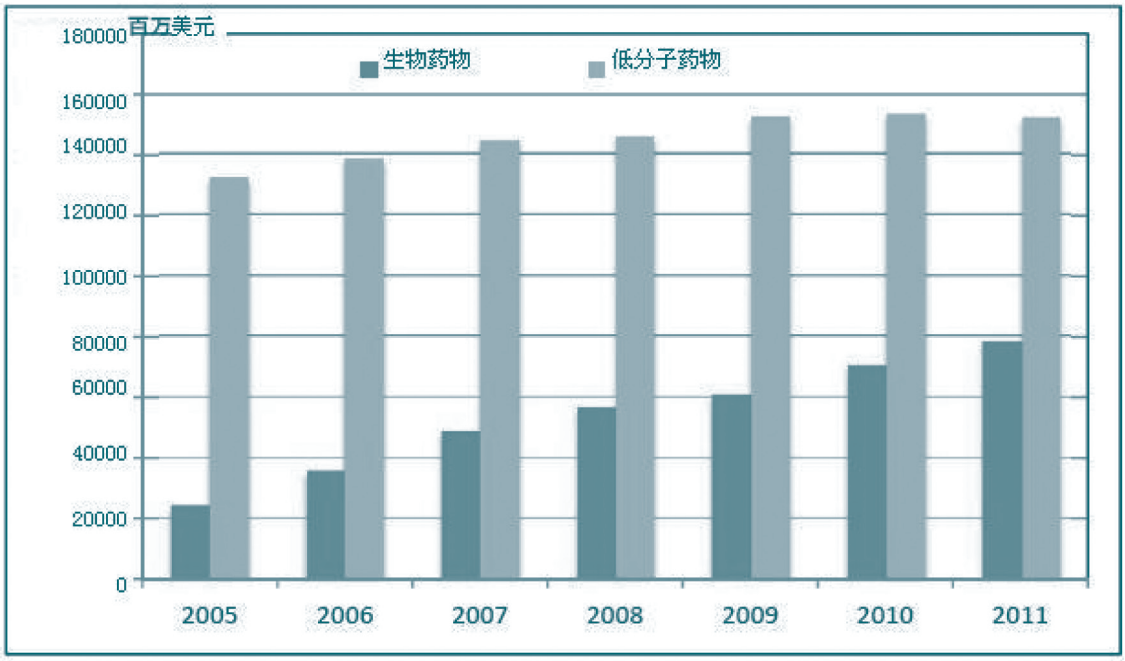


图 1 世界大型药物前 50 种的推移
注：基于日本厚生劳动省“制药产业愿景 2013” 制作
http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iryou/shinkou/vision_2013.html

表 1 世界大型药物前 50 种 (生物药物与低分子药物的比率)

	2005 年	2006 年	2007 年	2008 年	2009 年	2010 年	2011 年
生物药物比率 低分子药物比率	15.6% 84.4%	20.5% 79.5%	25.2% 74.8%	27.9% 72.1%	28.6% 71.4%	31.6% 68.4%	34.0% 66.0%

注：基于日本厚生劳动省“制药产业愿景 2013” 制作
http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iryou/shinkou/vision_2013.html

物与 pipeline 数量，表明了美国在上市数量以及其他开发阶段中的 pipeline 数量压倒性地胜过其他国家 (图 2 是前一篇论文图 9 的再现)。本文针对生物药物，基于其所采用的不同技术来进行详细的分析。

3 生物药物的分类与进展

生物药物分类没有世界性的标准及定义。目前研究者的解释也有所不同。本文采用 Evaluate 公司的数据库 EvaluatePharma 所定义的分类。以下是其分类与概要。另外，有关各分类的详细定义可参考脚注 [2]。

(1) 重组蛋白 (Recombinant Protein)

通过基因处理，在动物细胞等 DNA 的片段中导入目标基因，生物合成治疗用的必要目标物质，制造的制剂。

2 另外，低分子药物中世界首创的合成医药品是阿司匹林，1899 年开始上市。

(2) 基因重组疫苗 (Bioengineered vaccine，生物工程疫苗)

通过生物技术，去除副作用等的疫苗制剂。除了针对流感等感染体的疫苗制剂外，还包含以癌症为对象的疫苗制剂。

(3) 单克隆抗体 (Monoclonal antibody)

将体内侵入的细菌与病毒等识别为特异性，具有排除到体外功能的抗体视为有效成分的制剂。通过刺激细菌和病毒等目标的免疫反应发挥药效。另外，也包含将抗体的片段视为有效成分。

(4) 细胞治疗 (Cell therapy)

通过将细胞导入患部治疗疾病的方法。骨髓移植、皮肤移植、以及使用治疗传染病的特定白血球群等。

(5) 复合单克隆抗体 (Monoclonal antibody (Conjugated))

单克隆抗体与化学治疗药、放射性粒子、或者毒素 (对细胞有害的物质) 结合的制剂。单克隆抗体作为将这些物质搬运到身体特定部位 (例如肿瘤部位等) 的搬运体来使用。

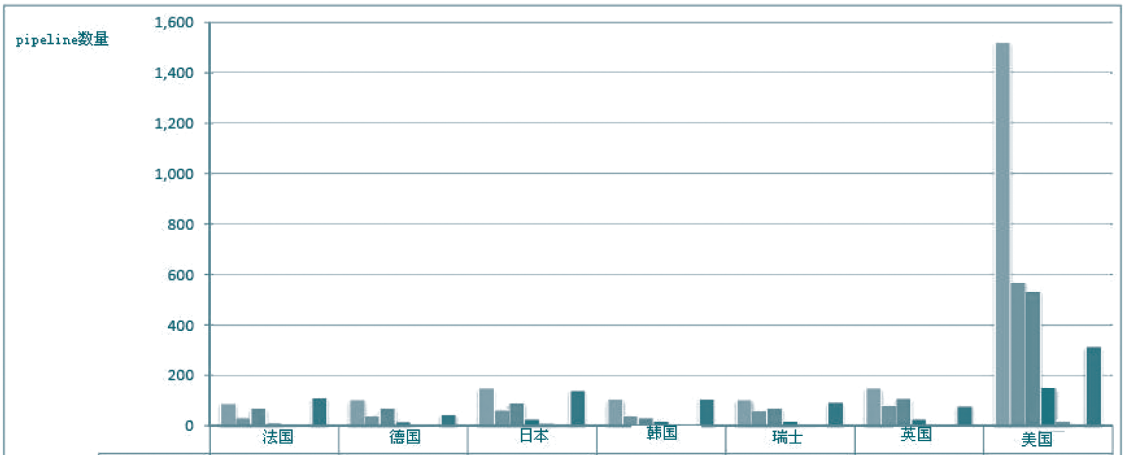
(6) DNA 及 其 RNA 治 疗 (DNA & RNA therapeutics)

将 DNA、RNA，或者其类似体等作为有效成分的制剂。这类中包含 antisense 药 (反义药)、微 RNA(miRNA) 以及小 RNA 干涉 (siRNA) 药、aptamer 药 (适配体药) 等。

(7) 基因治疗 (Gene therapy)

通过用正常基因置换机能欠损或者机能不全的基因治疗疾病的制剂。

参照上述生物药物的历史，第一代相当于 (1) 重组蛋白质以及 (2) 基因重组疫苗；第二代有 (3) 单克隆抗体；第三代或者其后有 (4) 细胞治疗、(5) 复合单克隆抗体、(6) DNA 及其 RNA 治疗，以及 (7)



	法国	德国	日本	韩国	瑞士	英国	美国
临床前试验	93	108	154	109	108	153	1521
I 期	35	43	68	43	64	85	572
II 期	73	74	94	37	73	113	537
III期	17	20	31	24	23	31	155
申请	5	1	15	2	5	7	25
获批	2		8	3	2	6	5
上市	115	50	145	109	98	82	318

图 2 各国医药品数与 pipeline 数 (生物医药品)
注：基于 Evaluate 公司 EvaluatePharma 制作

基因治疗。

生物技术发展到20世纪80年代，生物药物才成为可实现的药物领域，美国的Eli Lilly and Company在大肠菌及酵母中导入“人类胰岛素基因”，人胰岛素基因大量生产成功，1982年作为“世界最初的生物药物”，胰岛素制剂开始上市[3]。进入20世纪90年代，采用与胰岛素同样的手段，其他生物药物也逐渐上市。伴随着2000年的到来，作为第二代生物药物，“抗体药物”出现。目前，在进行第三代生物药物的开发。

这一生物医药物的发展，在上市数值中很好地体现出来。

图3是法国、德国、日本、韩国、瑞士、英国，以及美国生物药物上市数量的统计，并按照上述

3 Evaluate公司的数据库EvaluatePharm中，生物药物的定义如下：

(1) Recombinant Product

Proteins prepared by recombinant DNA technology, which is a series of procedures used to join together (recombine) DNA segments from 2 or more different DNA molecules. These recombinant DNA molecules are inserted into the chromosomes of cells where they are translated into proteins.

(2) Bioengineered vaccine

the use of biotechnology to modify the components of conventional vaccines (e.g. attenuated viruses) or to synthetically engineer new vaccine components, often to remove potential side-effects of using 'real' micro-organisms/molecules. In addition to vaccines against infectious agents, this category includes cancer vaccines.

(3) Monoclonal antibody

an antibody that is mass produced in the laboratory from a single clone and that recognises only one antigen. Monoclonal antibodies are typically made by fusing a normally short-lived, antibody-producing B cell to a fast-growing cell, such as a cancer cell. The resulting hybrid cell multiplies rapidly, creating a clone that produces large quantities of the antibody which is highly specific for its antigen target. Monoclonal antibodies which are naked, i.e. have no other molecule attached, are used to either stimulate an immune response against the target or block the function of the target. Also includes Monoclonal antibody fragments, such as the binding areas of the antibody. Does not include polyclonal antibodies, which are classified as Protein extract.

(4)Cell therapy

the use of cells to treat disease. Cells are introduced into a tissue or organ that is damaged or diseased. These cells then regenerate the damaged tissue around them or generate new cells to replace those lost or damaged. Examples include blood transfusion, bone marrow transplantation, skin grafting and the use of specific white blood cell populations to treat infectious disease.

(5)Monoclonal antibody (Conjugated)

Conjugated monoclonal antibodies are monoclonal antibodies joined to a chemotherapy drug, radioactive particle, or a toxin (a substance that poisons cells), and used as delivery vehicles for these substances, delivering them to a specific part of the body, e.g. a tumour, where they are needed most.

(6)DNA & RNA therapeutics

The therapeutic use of DNA, RNA or oligonucleotide analogues to treat disease. This category includes all the below drugs:

- Antisense drugs – small, chemically modified strands of DNA that block mRNA translation preventing the synthesis of unwanted proteins.
- microRNA (miRNA) and small interfering RNA (siRNA) drugs – small nucleic acid molecules that affect gene experession by binding to mRNA.
- Aptamer drugs – nucleic acid molecules that interfere with cell signalling by binding to target molecules.

(7)Gene therapy

The treatment of disease by replacing, manipulating, or supplementing non-functional or mis-functioning genes with healthy genes. Therapeutic genes are usually delivered to the patient through a weakened virus that transports the genes into the nuclei of blood cells.]

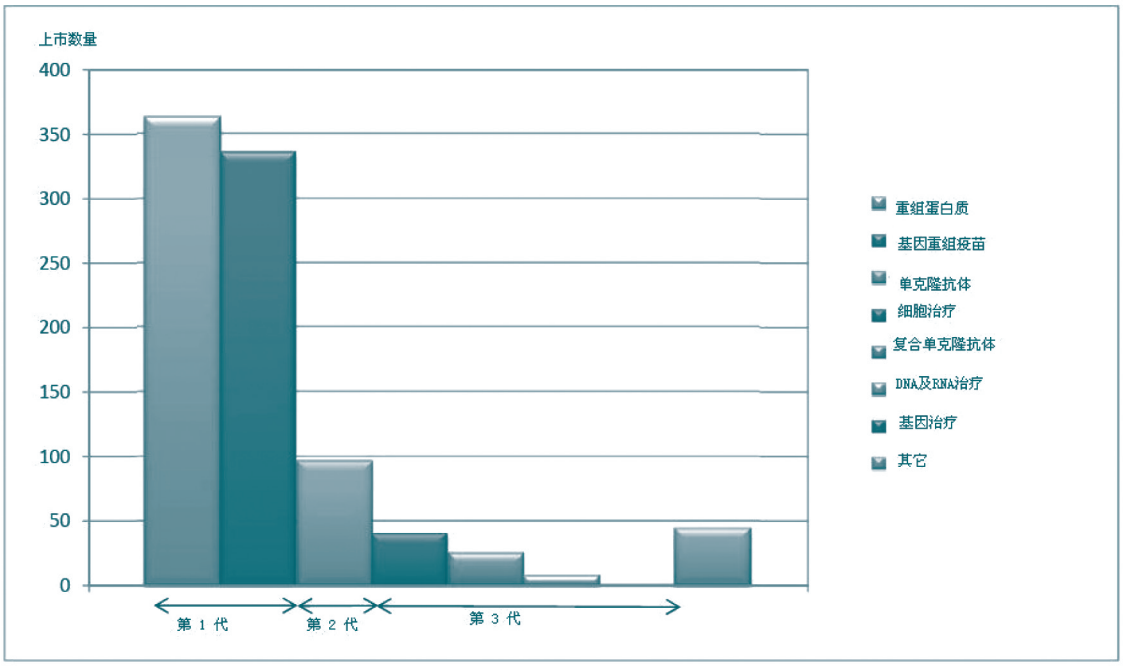


图 3 各种生物医药品的市售数量
注：基于 Evaluate 公司 EvaluatePharma 制作

生物药物分类进行了整理。从图 3 的结果看出，第一代药物上市数量最多，伴随发展到第二代、第三代，上市数量减少。一般而言，较早达到实用化领域就可以推出较多的上市药物，因此，可以预测，按照第

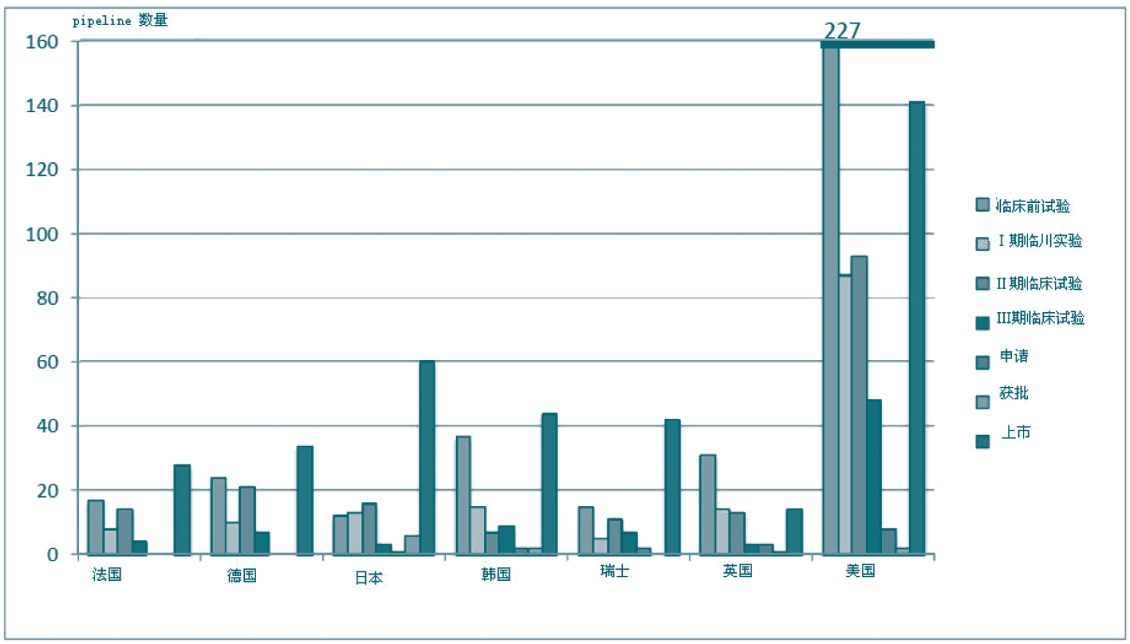


图 4 药物数与 pipeline 数 (重组蛋白质) (美国数据的一部分超出了图形边框)
注：基于 Evaluate 公司 EvaluatePharma 制作

一代、第二代、第三代循序到达实用化。也就是说，第一代的 (1) 重组蛋白质以及 (2) 基因重组疫苗最多[4]；其次，第 2 代的 (3) 单克隆抗体在其后。单克隆抗体全部大约100个药物到达了上市的程度。第 3 代之后的药物上市数量不多，第 3 代以后采用的生物技术，其医药品领域中的实用化，目前处于研发之中。

下一节按照不同代分析各国的开发状况。

以认为，美国在现在与未来都将维持其新药创造能力的优势地位。

另一方面，日本上市数仅次于美国位居第二。然而，pipeline 的数量与其他国家相当或者较少。尤其是临床前试验数量在图4列举的国家中最少。另外，同低分子药物一样，Ⅱ期等阶段的临床试验比临床前试验多。可预测该领域将来性不佳 (有关基于 pipeline 数量预测将来性，可参照前一篇论文中的 3. 低分子化合物药物分析)。

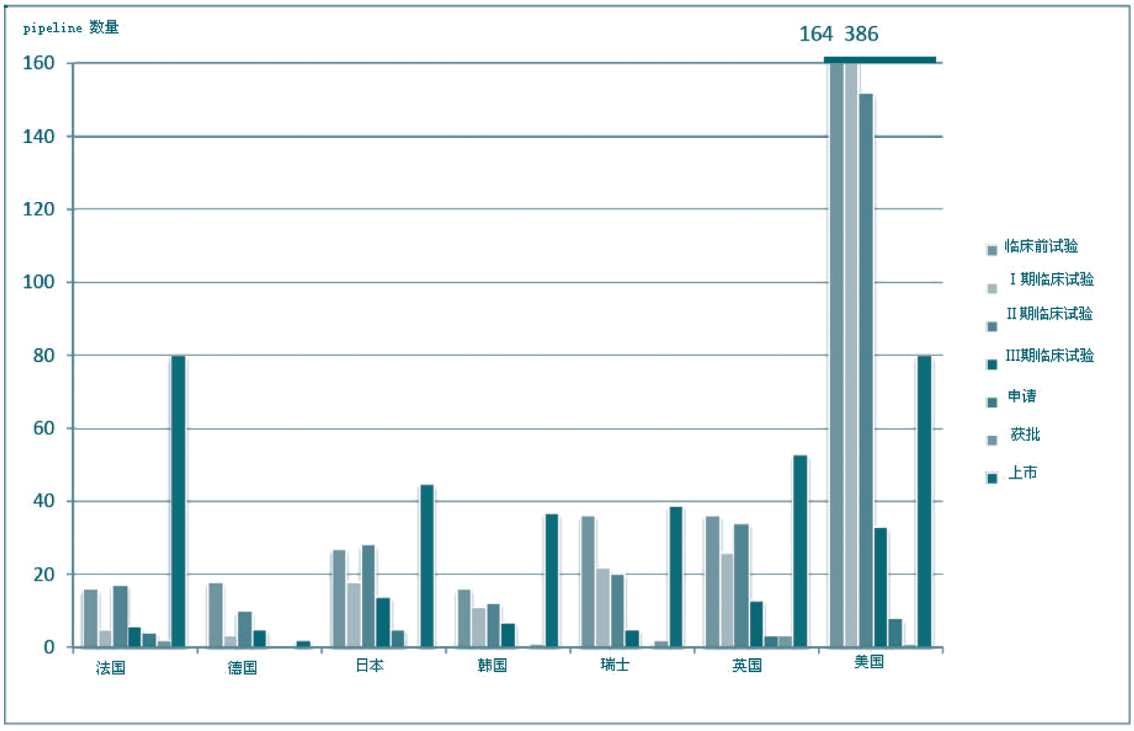


图 5 药物数与 pipeline 数 (基因重组疫苗) (注意美国数据的一部分超出图形边框的事实)
注：基于 Evaluate 公司的 EvaluatePharma 制作

4 第一代药物分析

首先看一下第一代药物。图 4 揭示了 (1) 重组蛋白质药物数量和 pipeline 数量 (注意美国数据的一部分已经超出了图形边框)。

美国上市数量和 pipeline 数压倒其他国家。可

另外，韩国的临床前试验仅次于美国，数量多。可以认为韩国在重组蛋白质方面，可以研发出新药。

接下来，图 5 显示了 (5) 基因重组疫苗药物数与 pipeline 数 (注意美国数据的一部分超出图形表边框)。

4 第 1 代药物虽说数量多，与低分子药物上市数量相比非常少。例如，低分子药物上市数，美国为 4493，日本为 2691(参考前一篇文章) 。

基因重组疫苗的上市数量中，需要注意法国与美国数量相同这一情况。更有甚者，如同上篇文章所述，法国有别于“伴随研发向下一阶段的推移，pipeline 数量减少”的模式。

为普及疫苗，欧洲医药品厅 (EMA) 提出了将安全性及有效性有关数据进行简化的方针 [1]，可认为法国在政策上受到了该方针的影响。

法国以外的欧洲各国也显示了与其他技术领域不同的模式。例如，德国上市数量极少，英国及瑞士与其他领域 (例如重组蛋白质) 相比，药物数和 pipeline 数与日本及韩国相同或者在其上。

另外，(2) 基因重组疫苗从大的方面可以分为 2 类。公共卫生方面，仅次于安全饮用水的供给，为使人类的死亡大大减少，有针对投与个人的同时也能防卫集团的疾病、还有针对肝炎及癌症等特定疾病的疫苗。日本针对肝炎及癌症等特定疾病的 (2) 基因重组疫苗 pipeline 数量不少 (参见图 6)。

5 第二代药物分析

以下是代药物。图 7 展示了 (3) 单克隆抗体的药物数与 pipeline 数 (留意美国数据的一部分超出图形边框的事实)。

与第一代的 2 类生物药物同样，美国的上市数及 pipeline 数也压倒其他国家。在此领域美国同样维持未来优势。

另一方面，尽管与 (1) 重组蛋白质以及 (2) 基因重组疫苗的现状相比具有一些条件，但日本在 (3) 单克隆抗体领域，可以说是比较坚挺。临床前试验数除美国外，与其他国家旗鼓相当，而且临床试验也看不到劣势。

世界最初的抗体药物是美国基因泰克 (Genentech) 公司开发的曲妥单抗 (Trastuzumab)，2001 年获批。与此相对，日本最初的抗体药物是中外制药与大阪大学共同开发的塔西单抗

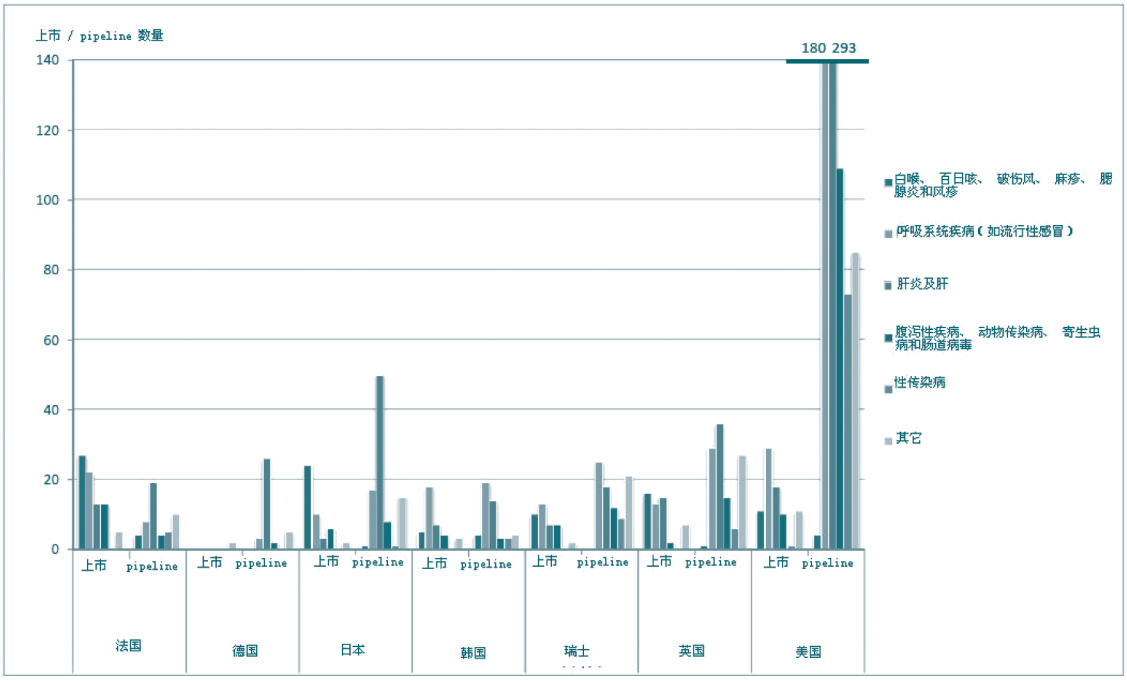


图 6 基因重组疫苗药物数与 pipeline 数 (基于不同疾病) (留意美国数据的一部分超出图形边框的事实)
注：基于 Evaluate 公司 EvaluatePharma 制作

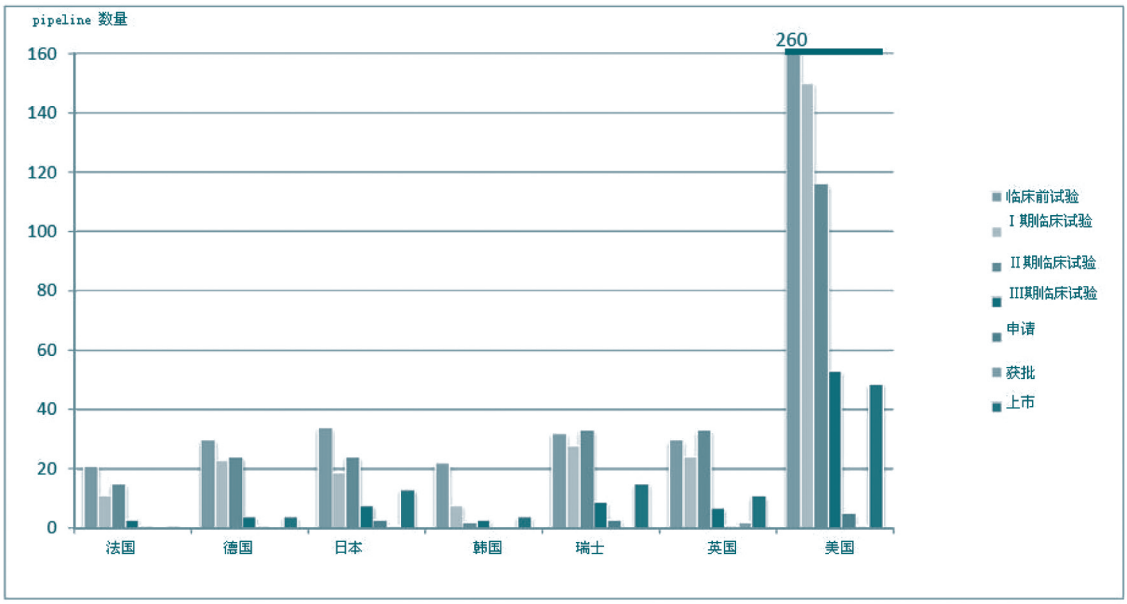


图 7 药物数与 pipeline 数 (单克隆抗体) (留意美国数据的一部分超出图形边框的事实)
注：基于 Evaluate 公司 EvaluatePharma 制作

(Tocilizumab)，2005 年获批。从抗体技术药物实用化观点看相差数年。另外，日本有协和发酵麒麟 Kyowa Hakko Kirin 的 Potelligent[5] 以及中外制药的 SMART-Ig[6] 等具有革新性抗体改变技术的企业，这在某种程度上是可期待的领域。

6 第三代药物以后药物分析

最后，看一下第三代药物以后领域 ((4) 细胞治疗、(5) 复合单克隆抗体、(6)DNA 及 RNA 治疗，以及 (7) 基因治疗) 的药物数与 pipeline 数量 (图 8~11)(留意美国数据的一部分超出图形边框的事实)。

有关这些领域，由于 pipeline 数量不多，目前分析有困难，即使如此，美国在各个领域的优势也很突出。美国从第一代药物开始，在生物医药物的所有领域都具有新药创新能力，同时，未来也将维持其优势地位。

另一方面，除美国外，日本与其他国家比较，在细胞治疗领域，日本临床前试验数量凸显 (图 8)。在该领域，2006 年京都大学的山中伸弥教授等报告了世界先驱的人工多功能细胞的研究 [2] 等，可以说日本的基础研究位于最高层。图 12 展示了基于 PATSTAT[7] 细胞治疗领域按照不同申请人国别的专利申请数量。这里，专利申请数量是专利家

5 除去一部分抗体，提高抗体的 ADCC(Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity：抗体依存性细胞伤害) 机能的技术。与以往抗体相比，据称可以发挥 100 倍以上的高抗肿瘤效果。
http://www.kyowa-kirin.co.jp/antibody/kyowakirin_antibody/enhanced_ab.html
6 抗体的反复作用 (Recycling antibody) 以及使抗体将疾病起因物质从血液中除去 (weepingantibody) 可能，到达以前未能标靶的技术。
http://www.chugai-pharm.co.jp/html/meeting/pdf/121218jPresentation.pdf
7 从世界 80 个以上的国家收集而来的大约 70000 个专利申请信息的数据库。
http://www.epo.org/searching/subscription/patstat-online.html

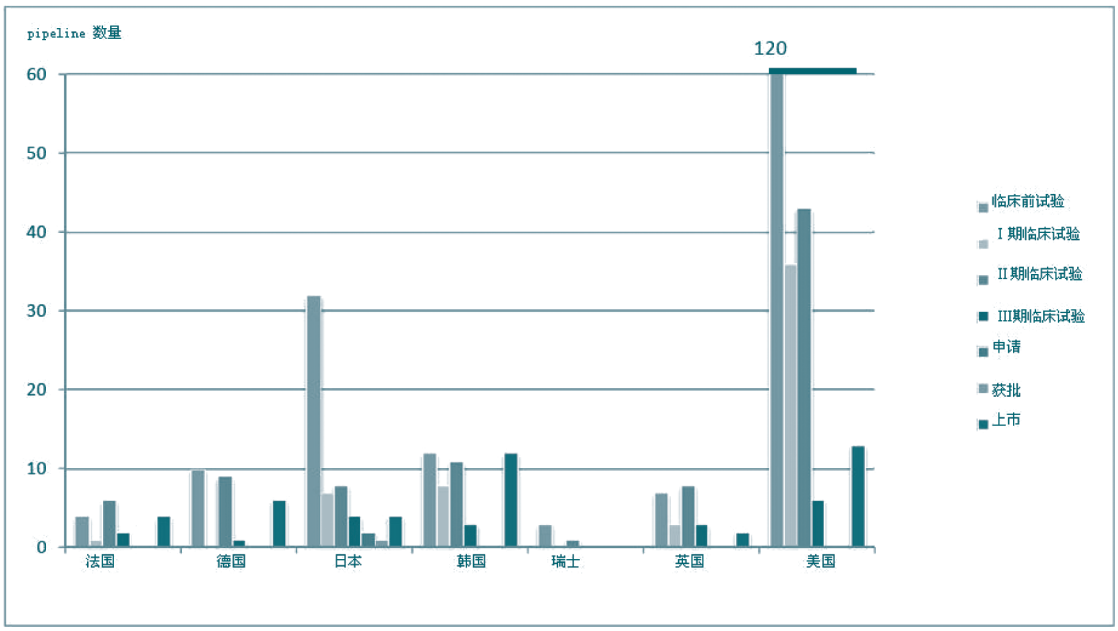


图 8 药物数与 pipeline 数（细胞治疗）（留意美国数据的一部分超出图形边框的事实）
注：基于 Evaluate 公司 EvaluatePharma 制作

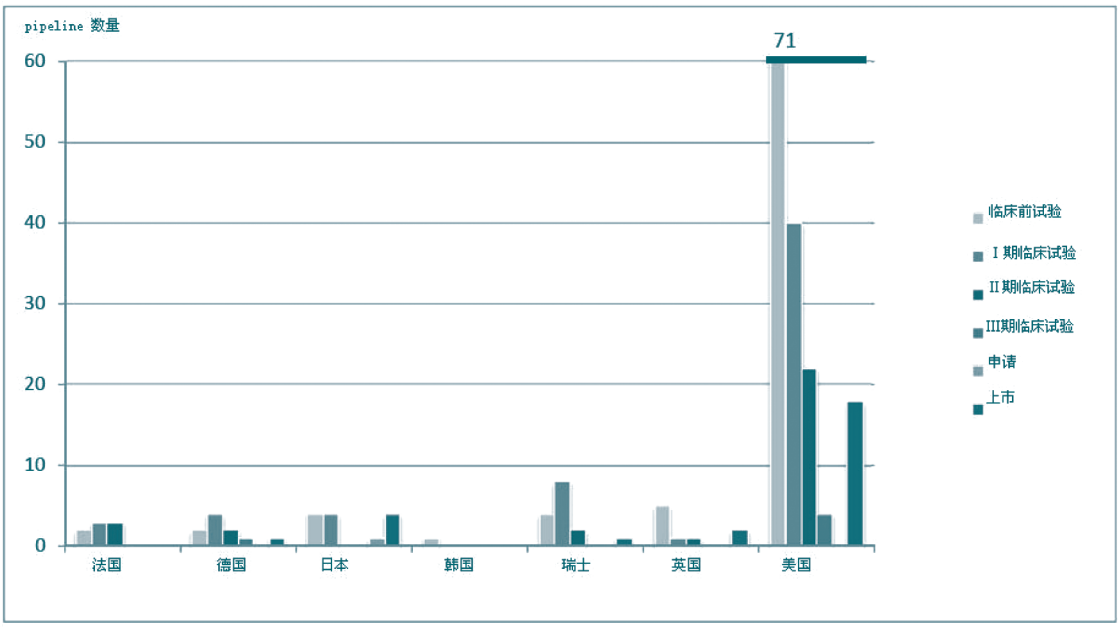


图 9 药物数与 pipeline 数（复合单克隆抗体）
（留意美国数据的一部分超出图形边框的事实）
注：基于 Evaluate 公司 EvaluatePharma 制作

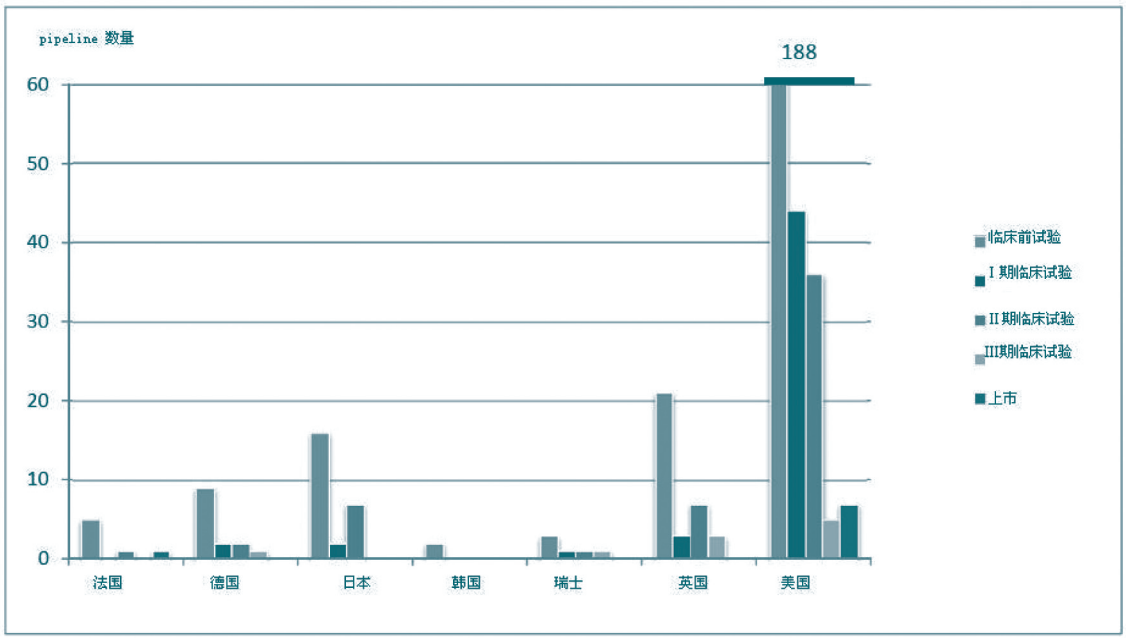


图 10 医药品数与 pipeline 数 (DNA 及 RNA 治疗)
(留意美国数据的一部分超出图形边框的事实)
注：基于 Evaluate 公司 EvaluatePharma 制作

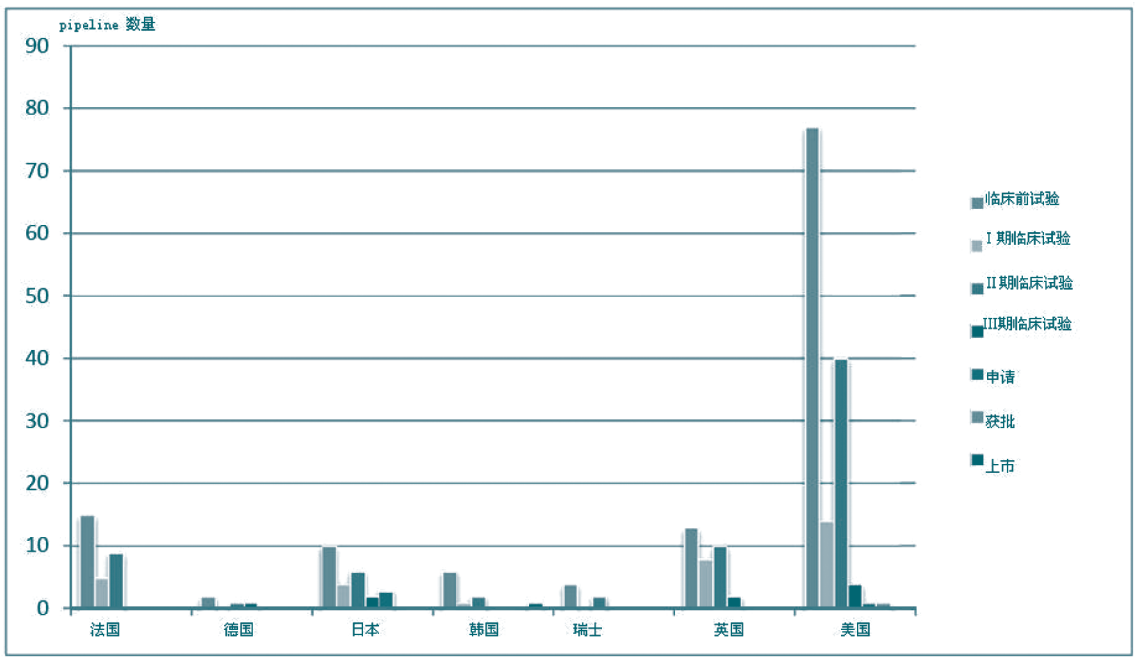


图 11 药物数与 pipeline 数 (基因治疗)
注：基于 Evaluate 公司 EvaluatePharma 制作

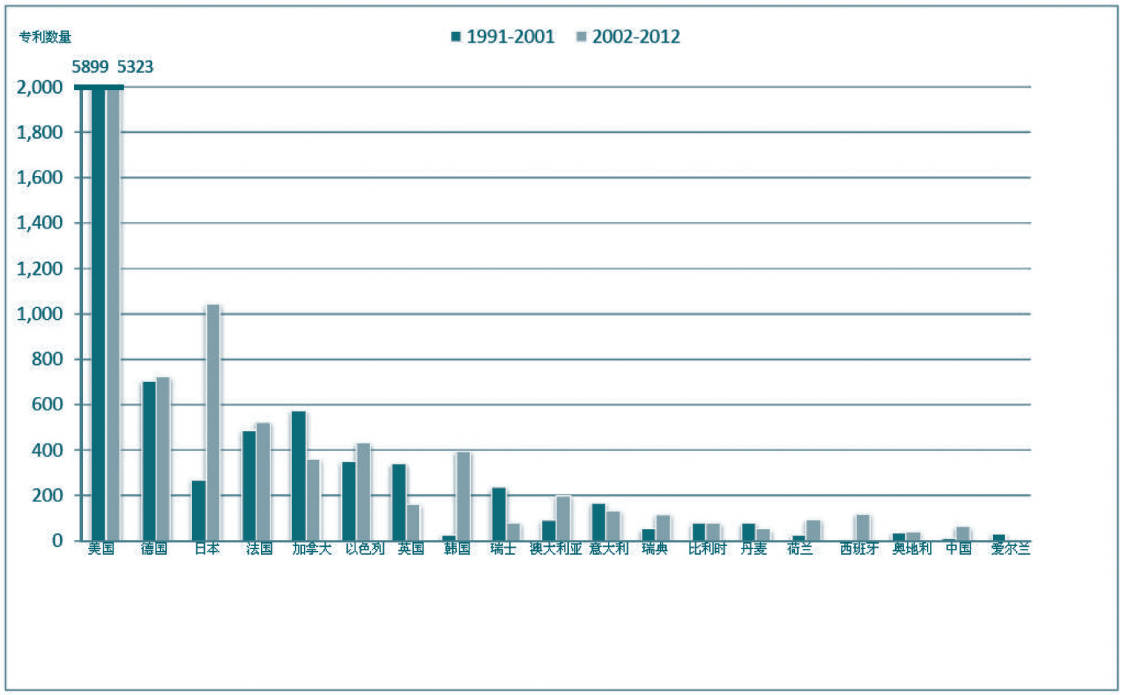


图 12 细胞治疗领域基于申请人不同国别的专利申请数量
（留意美国数据的一部分超出图形边框的事实）
注：OECD 基于 PATSTAT 统计

族数，申请人国籍横跨数个国家时，各国家都计入其数。图 13 展示了在与细胞治疗密切相关的技术领域干细胞的相关技术中，不同国家的论文数量。另外，美国之外采用次坐标轴。

日本专利申请数量不及美国，次于德国保持第三位。与 1991 年至 2001 年之间专利申请件数相比，2002 年至 2012 年专利申请件数增长比美国、也比德国要多。从论文数来看，截止到 2007 年仅次于美国，数量多，但是 2008 年被中国、2009 年被德国超越。此领域山中神弥教授由于“成熟细胞初期化、可获得多能性现象的发现”于 2012 年获得诺贝尔医学生理学奖，尽管日本处于先进的地位，鉴于中国及印度的成长，我们认为进一步的支持很有必要。

进一步讲，上市药物的数量中，日本不仅落后于美国甚至落后于韩国（参见图 8）。特别指出，虽然韩国的临床前试验数量不多，但是专利申请数量的增长率（图 12）、论文数量（图 13）也在 2012 年仅次于法国，上升到世界第七位，基础研究今后会有进一步发展的可能性。进一步，韩国有再生药物为对象的上市后临床试验实施条件项目许可制度，实施促进再生医疗的实用化 [3]。图 8 中上市数量比日本多，可认为是由于上述韩国政府政策的诱导结果。

细胞治疗领域中，日本在研究开发初期阶段的优势面临着不断的威胁，如韩国的例子，日本要促进研究开发以及药事规制的修订，需要研讨有关日本维持优势到实用化阶段的方针，这应当是日本版 NIH 实施之际的课题之一。

另外，从图 9 看出，就 (5) 复合单克隆抗体而言，pipeline 数量具有较多的国家除了美国以外，各国也仅仅处于启动研发不久的状态，这对日本来说是好机会。因为 (5) 复合单克隆抗体是 (3) 单克隆抗体与化学治疗药、放射性粒子、或者毒素结合

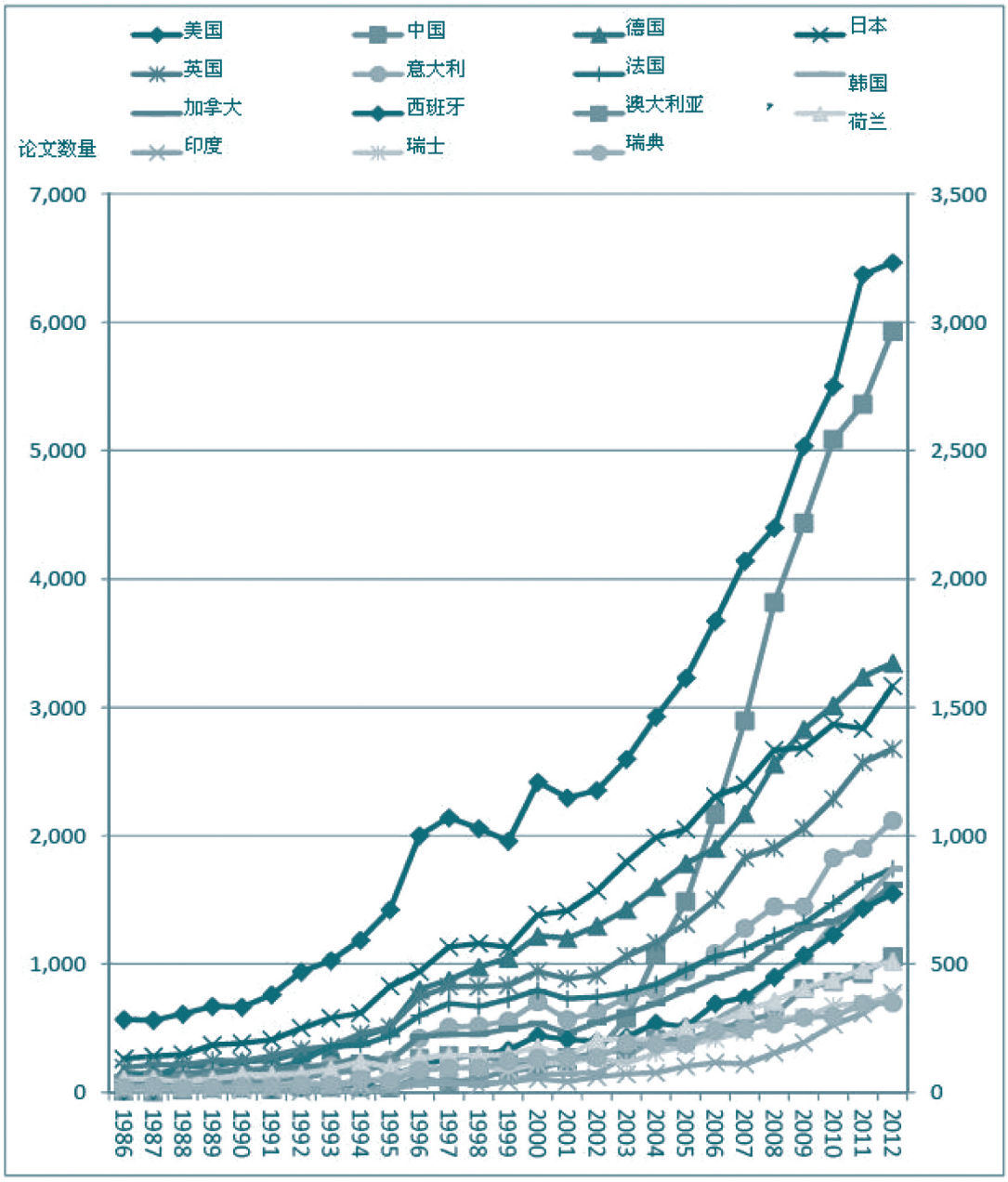


图 13 各国干细胞相关技术论文数
注：OECD 基于 Elsevier 公司 Scopus Custom Data 的统计

的制剂。如前所述，化学疗法药（即低分子药物）未来不安定，目前日本是具有优势的领域，另外，单克隆抗体也如上述那样，日本具有优秀的技术。

低分子药物以及单克隆抗体两者中有不安定的要素，(5) 复合单克隆抗体的领域可以发挥日本的技术能力，而且其他国家（除了美国）还没有进入，可谓是数量少的领域。

因此，以日本版 NIH 为中心，通过大型制药企业拥有的低分子药物有关技术、以及骨干制药企业拥有的单克隆抗体创新技术的结合，日本在

该领域有获得优势的可能性。

所以，发现散在于日本的优秀技术，通过融合这些技术，创造出新的附加价值，实施知识产权调整这类医疗领域的整合研究开发管理，也应当是日本版 NIH 的课题之一。

7 结语

本篇作者着眼于今后有望成长的生物药物，从不同的技术视点尝试了俯瞰药物开发的现状与预测未来。其结果揭示了如下的事实：

美国在生物药物的所有领域都具有新药的创新能力，同时，未来也将维持其优势。

在第一代重组蛋白质方面，与低分子药物同样，预计日本的未来有危险性。

在第一代基因重组疫苗方面，欧洲各国呈现出与其他技术领域相异的趋势。

在第二代单克隆抗体方面，日本堪称比较强势。

第三代以后，在细胞治疗方面，可窥见日本某种程度上的优势。日本临床前试验数量、专利申请数、以及论文数量等不少，称得上基础研究处于上层。但另一方面，在上市药物数量中，日本不但不及美国，甚至位于韩国之后。

复合单克隆抗体的研发对日本来说机遇。

致谢

本研究的部分获得独立行政法人科学技术振兴机构 (JST) 战略创造研究推进事业 (社会技术研究开发)“科技创新的政策科学”(项目总协调：森田朗学习院大学法学部教授) 的研究课题“面向未来产业创新创造的创新战略研究”(山口荣一：同志社大学大学院综合政策科学研究科教授研究期间：2011 年度至 2014 年) 的支持。

参考文献

[1] European Medicines Agency. Authorisation Procedures[EB/OL].[2015-02-00].http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/q_and_a/q_and_a_detail_000080.jsp&mid=.

[2]Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors[J]. Cell,2006,126(4): 663-676.

[3] 倉田健児 ,CHOI Youn-Hee. 再生医療の普及のあり方：日韓間の規制枠組みの比較を通して (RIETI Discussion Paper Series 10-J-039). 独立行政法人経済産業研究所，2010 年 7 月 [EB/OL].[2014-02-00]http://www.rieti.go.jp/jp/publications/dp/10j039.pdf.