

探索&思考,时代赋予我们责任 1、浅谈全球抗感染药物 2、探讨中国抗感染市场 3、抗生素制剂医院用药 4、剖析碳青霉烯市场 5、"美罗培南"领军国内 6、内企入主"亚胺培南" 7、"法罗培南"口服药物 8、内企涉足"比阿培南" 9、"帕尼培南"原研药市场 10、展望"碳青霉烯"前景

'个人简介'

- 蔡德山现任美林控股集团医药行业研究员。 兼任SFDA南方医药经济研究所专家委员会委员、医药经济报特约记者。《中国医药技术经济与管理》杂志专家委员。
- 从事制药工作40余年,近10来连续在南方 所主办的《医药经济信息》《医药经济报》发 表市场研究文章。
- 是SFDA 信息中心主办的《医药纵览》 国药集团主办的《中国制药信息》、中国医药成果技术转化中心主办的《中国医药技术经济与管理》市场研究专题主要作者。

前言

1928年,亚历山大·弗莱明发现了青霉素后,成为医学发展史上的新的里程碑。

1943年后,青霉素步入商业化运作阶段,在临床治疗中,挽救了数以千万的生命。

20世纪70年代初,研究发现了头孢菌素。

1976年,发现了碳青霉烯类抗生素。

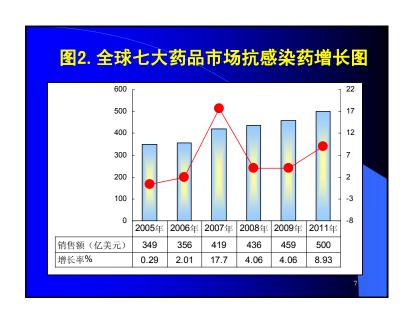
1997年,第一个碳青霉烯"法罗培南"上市。

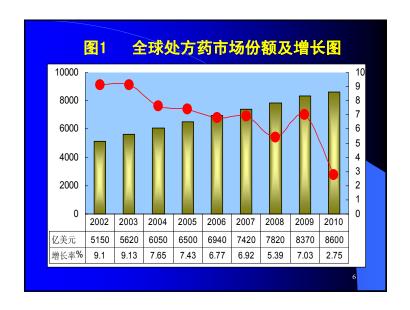
目前,抗细菌感染药物结构类别已有27种

19种源于微生物发酵,8种为全合成产物。

1. 浅谈全球抗感染药物

- 据美国IMS公布的数据显示:全球2010年处方药市场已达到了8600亿美元,同比上一年增长率约为3%,是近10年最低增长点。
- 据SFDA南方医药经济研究所数据显示:全球 2005~2008年抗感染药物市场年均增长率仍为 16.55%。2008~2012年的增长趋势将会趋缓,约 5.21%,在刚性需求下,预计2012年将达942亿美元的市场规模。

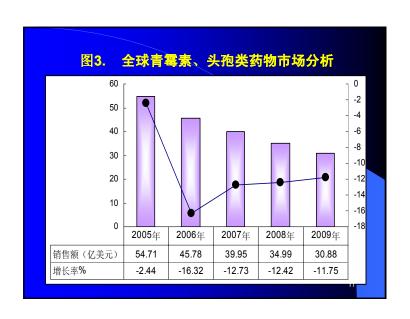




全球主要七大药品市场(美、英、法、意、 德、西、日)统计数据显示:

- 2009年,全球500强畅销药物中,抗感染药物为487.46亿美元,同比上一年增长了11.80%。
- **2005~2010**年的五年间,增长了**40**%,年平均增长率为**8%**。预计**2011**年,将突破**500**亿美元。
- 从抗感染药物产品结构分析,青霉素类、半合成青霉素类、头孢类药物用药金额呈现出缓慢下降 趋势。而预防性疫苗、治疗性疫苗和抗病毒药物占据了主要份额。
- 一方面是国外在使用抗生素药物较为规范,严格控制了抗生素药物的使用;另外一方面是已从治疗性用药,逐步向预防用药转移,近几年疫苗市场的快速增长,解释了这一现象。

	全球七大药品市场抗感染药物 品种结构发展趋势						
			нич	יפרוים	C I DC N	27	
排序	类别名称	2007年	2008年	2009年	趋势	增长率	
1	直接作用于病毒剂	37.30	37.45	42.26	1	25.99	
2	疫苗	24.16	25.88	25.99	1	12.17	
3	喹诺酮类抗菌药	9.97	9.09	7.69	Ų.	-5.54	
4	抗真菌类	6.21	5.94	5.32	1	0.04	
5	其它抗菌药	5.92	6.61	6.38	1	7.87	
6	青霉素类	5.17	5.19	4.24	\downarrow	-8.75	
7	碳青霉烯	4.37	4.63	4	\downarrow	-3.36	
8	头孢菌素类	3.74	2.27	1.65	\downarrow	-18 <mark>.61</mark>	
9	大环内酯类	3.16	2.94	2.46	\downarrow	-6.81	



众所周知,我们已清晰的认识到,随着抗菌药物的广泛使用,耐药性已是非常普遍的问题。

以前,特效的青霉素类、头孢类、喹诺酮类抗菌 药物,某些细菌已对其产生不同程度的耐药性。

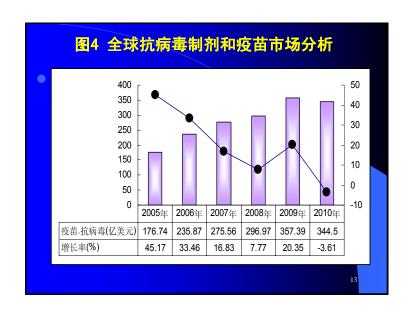
从而成为威胁人类健康新的危机,客观上也推动 了抗生素研发管线的投入和产出。

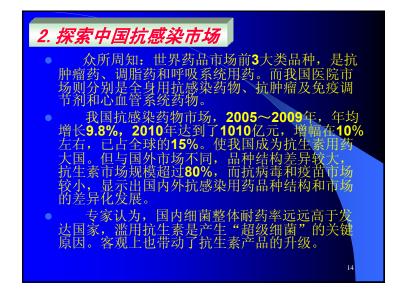
据市场研究公司BCC Research最新发表的研究报告称:全球2014年抗生素市场将增长到的660亿美元,年均复合增长率为9.6%。

2009年,全球青霉素类、半合成青霉素类、 抱类药物市场份额仅为30亿美元,同比上一年下降 了11.75%。在连年下滑形势下,比五年前下降了 43%(见图3)。另一方面,直接作用于病毒药物和 疫苗逐渐成为砸向抗感染药物市场的重锤。

- 在国外抗生素市场高度饱和、大量仿制品渗透、生命周期较短、耐药菌增长四大因素影响下,不但对大公司失去吸引力,而且呈现出市场低增长率的特点。
- 因此, 欧美发达国家已推出新的政策, 进一步提高和强化抗感染药物研发线。
- 值得注意的是:全球2009年抗病毒制剂和疫苗市场用药金额同比上一年增长了20.35%,已达到357亿美元(见图4),占抗感染用药市场的70%以上。

-





据中国化学医药工业协会数据显示

2009年,抗感染药物同比上一年增长**1.91**%,达到了**9.4**万吨。

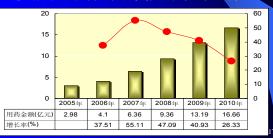
分析产品结构表明:增长率最高的是青霉素(29.07%),其次是抗真菌药物(24.84%),头孢类原料药居第3位,同比上一年增长了17.64%,达到了1.18万吨。预计2010年头孢类原料药将达到1.39万吨。

主要年产量过百吨的26个抗生素品种总量为4.02万吨,2010年预计将达到4.4万吨,占国内24大类化学原料总产量的6.8%,占全身用抗感染药物总产量的50%,仅抗生素原料药销售收入已超过了300多亿元。



在全身用抗感染药物用药中,居前**5**大品种是头孢菌素、青霉素、喹诺酮药物、其它β-内酰胺类药物、大环内酯林可酰胺药物、占抗感染药**78.23**%。

其它β-内酰胺药物占8.33%。这是一种迅猛增长药物(下图)。包括碳青霉烯药物比阿培南、厄他培南、法罗培南、美罗培南、帕尼培南+倍他米隆、亚胺培南+西司他丁和氨曲南等7个品种。



- 2009年《国家基本医疗保险,工伤保险和生育保险药品目录》中已收载了"比阿培南、法罗培南、美罗培南、帕尼培南倍他米隆、亚胺培南+西司他丁、氨曲南"等6个品种。
- 碳青霉烯为一组新型β-内酰胺类药物,对革兰阴性菌、革兰阳性菌、厌氧菌具有很强的抗菌活性, 其对多种β-内酰胺酶稳定,对头孢耐药的细菌仍有 很好的抗菌作用。
- 另外,碳青霉烯类药物和其他β-内酰胺类药物之间几乎无交叉耐药性。因此碳青霉烯类药物在重症细菌性感染、多重耐药株感染临床用药市场上发挥了重要作用。

18

4、剖析碳青霉烯市场

- **20**世纪中后期,碳青霉烯类药物亚胺培南的问世,已成为非典型β-内酰胺类抗生素发展史上又一座新的丰碑。
- 经过30年的发展历程,非典型β-内酰胺类抗生素的应用与开发有了长足迈进,现已发展到亚胺培南、美罗培南、帕尼培南、法罗培南、厄他培南、多尼培南、比阿培南、利替培南、伊米培南、硫培南和氨曲南等10多个品种。
- 碳青霉烯类药物是最新的一类抗生素品种,也 是抗菌谱最广的一类非典型β-内酰胺类抗生素。
- 具有抗菌谱广、抗菌活性强的特点,在控制耐 药菌、产酶菌感染和免疫缺陷者感染的临床治疗中 发挥了极其重要的作用。

据IMS Health统计数据显示,2009年全球七大药品市场 领先的500强畅销药物中,碳青霉烯类药物的销售额为20.97 亿美元,全球总体市场已超过了30亿美元。 20 15 10 2006年 2007年 2008年 2009年 2010年 16.48 19.61 21.7 增长率(%) 2.43 18.99 10.66 -2.81 2010年部分公司年报较晚,预计全球总体市场约在32亿 美元, 随着耐药细菌的增多, 碳青霉烯类药物在危机中成为走 俏的重要品种。

随着国内外医药市场的全面接轨,我国非典型β-内酰胺类 抗生素市场发展较快。

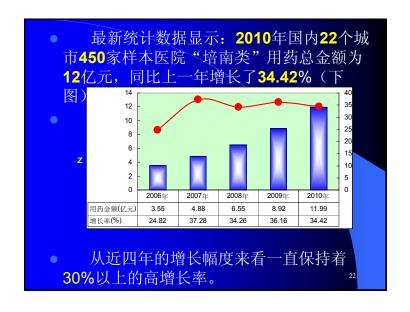
在目前形势下,碳青霉烯类药物尚没有头孢市场竞争激烈, 但是其增长速度已超过了头孢菌素类、青霉素类、喹诺酮类和 大环内酯和林可酰胺药物。属于增长最快的抗感染药物。

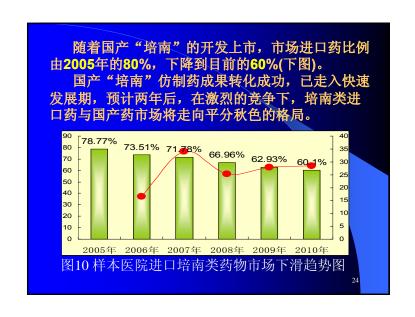
迄今为止, SFDA注册批准了美罗培南、帕尼培南倍他米隆、 亚胺培南西司他丁钠、法罗培南钠、比阿培南、厄他培南和氨 曲南七个非典型β-内酰胺类抗生素品种。2011年5月SFDA数 据库显示, 国内生产培南类原料药/制剂的公司为20家, 总共 60张注册批文。

2009年后,新批准碳青霉烯类制剂有8家,分别是北大集团西南合成制药股份、上海新亚药业、珠海联邦制药股份、海口市制药厂、深圳华药南方制药的"美罗培南"。山东鲁抗辰欣药业的"法罗培南钠"、石药集团中诺药业的"比阿培南"山东新时代药业的注射用"亚胺培南西司他丁钠"。

2009年,进入样本医院使用的培南类药物由原来的5个品种增加到6个,新增加了比阿培南。

国产药品呈现出逐年上升的局面,2010年, 在样本医院用药比例已从5年前21.23%,增长 到近40%。五年间翻了一番(见下图9)。 45.00% 39.90% 33.04% 37.07% 40.00% 35.00% 28.22% 26.49% 30.00% 21.23% 25.00% 20.00% 15.00% 20 10.00% 5.00% 0.00% 2005年 2006年 2007年 2008年 2009年 2010年 图9 样本医院国产培南类药物市场增长趋势





5、美罗培南领军国内碳青霉烯市场

美罗培南(meropenem)是由日本住友制药公司和阿斯利康公司研制开发,1995年上市,商品名

Merrem.

1996年阿斯利康公司的美罗培南通过FDA审批, 在美国和欧洲国家上市,商品名为Merrem。多年来, 是一个平稳增长的碳青霉烯类抗生素药物。

阿斯利康美罗培南近年全球销售情况 (亿美元)

年度	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
销售收入	2.85	3.46	4.23	5.05	6.04	7.73	8.97	8.72	8.17
增长率%	25.55	21.40	22.25	19.39	19.60	27.98	16.04	-2.97	-6.31

25

美罗培南降低了肾毒性与中枢神经毒性, 所以也被誉为第二代碳青霉烯类药物。

美罗培南的1位上带有甲基的碳青霉烯, 对肾脱氢肽酶稳定,不需合用酶抑制剂,抗菌 谱、抗菌作用均与亚胺培南相似,并有一定的 抗生素后效应。

静注后尿中排泄**70**%,人血清蛋白结合率 **13**%,不良反应较小。

2007年,美罗培南全球性市场销售额额为 9.21亿美元,2008年全年将超过10亿美元,每 年都保持双位数的增长率,到了2009年却出现 负增长,近两年呈现出下滑的趋势。

26

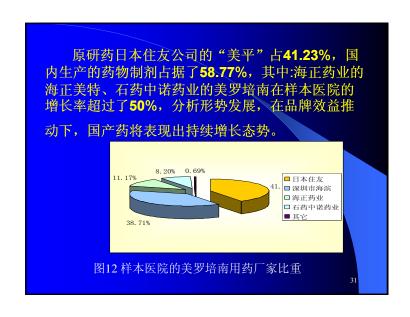
2010年美国FDA又批准了HOSPIRA INC的美罗培南产品上市申请,导致了阿斯利康在美国市场出现竞争对手,将直接冲击阿斯利康的市场。2010年全球七大药品市场销售额为9.90亿美元,其中阿斯利康占据了82.53%的市场份额。



美罗培南是开发较早的碳青霉烯类抗生素品种

- **1998**年浙江海正药业已获得美罗培南原料药及注射剂生产 批文,商品名"海正美特"。
- 2001年深圳市海滨制药获准生产,商品名"倍能"。 日本日本住友的美罗培南注射剂2001年获准正式进入国内临床,商品名为"美平"。
- 2007年,我国美罗培南临床用药上市场上主要是海正美特、 美平和倍能3个品牌把持着市场。
- 随着保护期的结束, SFDA又批准了9家, 同时于2010年批准台湾政德制药的美罗培南注射剂上市。
- 近两年,**SFDA**批准江西立信药业、北大集团西南合成制药股份、上海新亚药业、珠海联邦制药股份、石药集团中诺药业、海口市制药厂、深圳华药南方制药等七家生产其制剂品种,生产厂家数量翻了一番。美罗培南已成为是国内市场增长率较高的领军品种。但同样要看到,市场竞争将走向白热化。 28

SFDA批准注册			-11-111-1-1-2-7
厂家	商品名	注册批文	获批时间
日本住友Sumitomo	美平	制剂	2001
台湾政德制药Gentle Pharma		制剂	2010
浙江海正药业	海正美特	制剂+原料	1998
深圳海滨制药	倍能	制剂+原料	2001
石药集团中诺药业		制剂	2006
石药集团河北中润制药		原料	2006
江西立信药业		制剂+原料	2008
重庆天地药业		原料	2009
上海新亚药业		制剂+原料	2009
海口市制药厂		制剂	2009
北大集团西南合成制药股份		制剂+原料	2009
珠海联邦制药股份		制剂+原料	2011
深圳华药南方制药		制剂	2011



据2011年4月29日医药经济报刊登的干荣富先生的研究报告显示,美罗培南经过广泛临床已得到了医生患者的认可,是样本医院用药中排序第18位的药物,2010年比上一年增长了38.02%,已超过6亿多元。

2010年进入国内22个城市样本医院的美罗培南厂家有日本住友、深圳市海滨、海正药业、石药中诺药业、海口市制药、西南合成和上海新亚等七家。

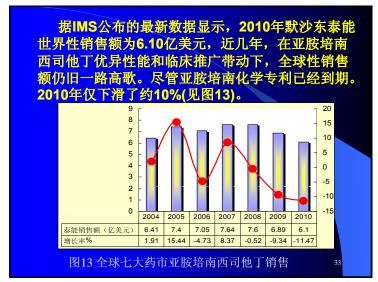
30

6、*内企入主 "亚胺培南 "*

亚胺培南(imipenem) 是一种新型的非典型β-内酰胺抗生素-亚胺硫霉素,也是脒基衍生物,抗菌谱极广,对革兰氏阴性和革兰氏阳性菌、需氧菌和厌氧菌均有良好抗菌活性。被誉为20世纪80年代临床应用评价最高的抗生素品种之一。

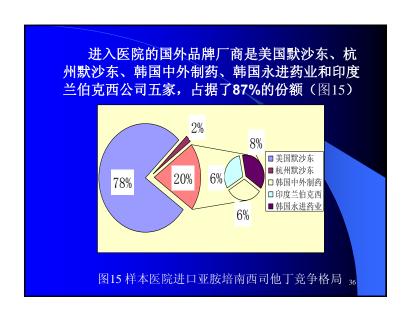
- ≥ 亚胺培南由美国默克研发,1985年上市,亚胺培南在体内 易受肾脱氢肽酶(DHP-1)降解,从而限制了药物活性;需 与特异性酶抑制剂西司他丁(cilastatin)联合使用。
- 才能阻断亚胺培南在肾脏内的代谢,发挥碳青霉烯类抗 生素药物,为1:1比例的注射剂。1985年11月26日通过FDA 批准,在美国上市销售。商品名为"Tienam"。在我国最早 由默沙东进口销售,商品名为泰能。

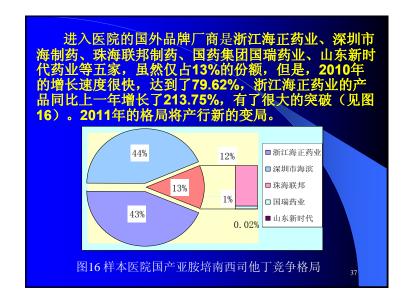
32





- 20世纪90年代初,美国默克制药公司的亚胺培南西司他 丁首次引进中国市场,商品名为泰能(Tienam)。此后又多 次进口,杭州默沙东公司一起分装销售。
- 进入新世纪后,亚胺培南西司他丁钠医院处方药市场的 增长率也有一定的波动,但是总体发展趋势呈现出逐年稳步 上升走势。
- 近几年,SFDA又批准进口了韩国中外制药株式会社的Prepenem (谱能),印度兰伯克西的Bacqure (齐佩能)以及韩国永进药业、台湾信东生技股份的亚胺培南西司他丁粉针剂,同时批准韩国HighI tecpharm公司的亚胺培南原料药进口,从而推动了市场发展。
- 国内获得生产批件的亚胺培南西司他丁粉针剂的企业是深圳市海滨制药有限公司、浙江海正药业、国药集团国瑞药业、山东新时代药业、珠海联邦制药股份有限公司五家。





	的股份有限公司旗下 产法罗培南原料药及 同时批准江苏正大天 8年后,又批准湖南华 、浙江京新药业股份	晴药业的法罗培	业、山东鲁南原料药及户 衛山药业、 制药、山东	有贝特制 †剂。 上虞京新
序号	生产厂商	剂型规格	商品名	下达日期
1	山东鲁南制药股份	片剂200mg	君迪	06-5-30
2	江苏正大天晴药业股份	片剂150mg		06-6-16
3	湖南华纳大药厂	颗粒100mg	忾林	08-3-18
4	上海衡山药业	胶囊100mg		08-3-18
5	浙江京新药业股份	片剂100mg 150mg	高益	08-9-22
6	海南海灵化学制药	片剂100mg	蓓芙	08-3-18
7	山东鲁抗辰欣药业	片剂100mg	迪哌	09-3-23
				39

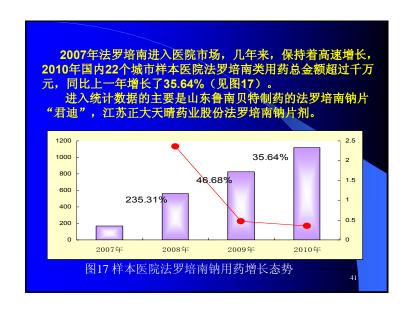
7、口服药物"法罗培南"

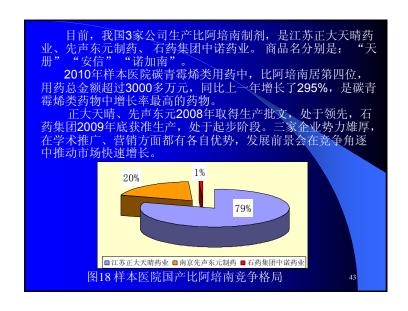
- ★罗培南(Faropenem Farron)是一种新的碳青霉烯类药物,该药是日本三得利(Suntory)集团生物医学研究中心合成的抗生素药物,与日本山之内制药株式会社共同开发推上临床。
- 于1997年完成临床并在日本获准上市,是碳青霉烯类药物中少数有口服制剂的产品。主要有片剂和小儿用干糖浆等剂型。现已被《日本抗生物质医药品基准(十四版)》(JPXIV)收载。在美国已将上市许可权转让给惠氏制药公司。

38

- 目前,法罗培南钠是研究得最为充分的青霉烯类抗生素,其特点是碳青霉烯环上的2位被四氢呋喃基取代,为非酯型口服吸收药物,其化学结构较稳定,对需氧和厌氧的革兰阳性菌、革兰阴性菌均显示出广谱抗菌活性。
- 特别是对耐药的葡萄球菌、肠球菌等革兰阳性 菌和拟杆菌等厌氧菌的活性都优于现有的口服抗菌 剂。
- 药物口服后通过其共价键与参与细胞壁合成的 青霉素结合蛋白(PBP),抑制细菌细胞壁合成,使 细菌胞壁缺损,菌体膨胀裂解,达到抗菌作用。
- 法罗培南将以顺应人们的给药方式为最大的卖 点,在国内逐渐打开市场,成为增长快的品种。

40





8、*内企涉足"比阿培南"*

- 比阿培南(Biapenem)是由日本莱德利(Lederle)公司和美国氰胺公司开发的注射用1β-甲基碳青霉烯类抗生素。
- 1993年惠氏公司的前身美国家庭用品以97亿美元兼并美国氰胺公司药品部。所以称是日本莱德利和美国惠氏公司开发的品种。
- 2002年在日本首次上市。本品最显著的特点是在2-位S上 具有双环三唑的1β-甲基碳青霉烯。
- 构效关系研究表明,其侧链季按阳离子中心的存在是影响外膜渗透性的关键,使得本品抑制绿脓杆菌和厌氧菌的活性比亚胺培强2~4倍,抑制用药绿脓杆菌活性比美罗塔南强4~8倍,对不动杆菌、厌氧菌等比头孢他定有效,与其它已上市的碳青霉烯类相比,比阿培南肾毒性更小。

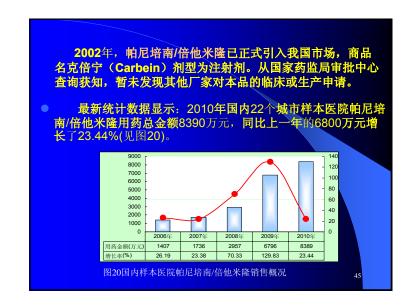
42

9、帕尼培南/倍他米隆原研掌控

- 帕尼培南由日本三共公司开发药物,临床研究显示,单独使用帕尼培南对肾脏有影响,必须与有机阳离子转移抑制剂倍他 米隆按照1:1的比例制成复方制剂才能使用。
- 药物1994年在日本首次上市,2003~2005年帕尼培南/倍他米隆销售市场分别为0.8、0.86、0.73亿美元。日本三共并购了日本第一制药组成新公司后,调整了产品结构,销售处于逐年下滑趋势。



图19 全球帕尼培南/倍他米隆销售概况



- 值得一提的是厄他培南是默沙东研发的产品,是近年新上市的品种,也是全球惟数不多的增长性品种,是值得国内仿制开发的品种。另一种药物是盐野义的原研药多尼培南,国内已有几家企业研制开发,
- 2009年四川源基制药、成都地奥九泓制药已取得原料药 和粉针剂临床批文,关键在于寻求适合国情、可形成工业化 生产的合成工艺。
- 碳青霉烯类是抗感染临床用药中最有抵御能力的重要品种,俗称"抗生素的最后一道防线",这一类药物研制难度较大、生产工艺最复杂的产品,具有较高的附加值,是利润颇为丰厚的品种,随着国内开发环境的成熟,开发能力的加大,许多企业已在跃跃欲试积极仿制这一类药物,已是近两年国内制药企业攻城略地的重要突破口。
- 市场上用于口服给药的碳青霉烯类抗生素较少,仅有法 罗配南上市,根据市场对安全、高效、广谱抗生素用于重症 感染以及耐药菌感染的需求,加大开发多种释药技术的临床, 提高用药的顺应性将有良好的临床应用价值和市场前景。

10、碳青霉烯抗生素前景

- 在全球创新药物研发举步维艰的形势下,全球的新药研发线上看,仍存在着品种较少,后劲不足的现象,通过上述分析显示,导致了全球碳青霉烯类抗生素市场份额下降。
- 与国外发病情况、临床用药习惯也有较大关系。但是 国内碳青霉烯类抗生素新品开发如火如荼,呈现出一片火 热。
- 法罗培南的多种制剂正在开发中。据悉,山东鲁南贝特制药已在进行分散片的临床研究,江苏正大天晴药业在进行注射剂型的临床研究。
- 从国家药监局审评中心获知,深圳海滨制药、浙江东邦 药业的原料药、鲁南贝特制药的法罗培南钠颗粒、深圳高 卓药业的法罗培南钠片都在审评当中。

