

生物工程技术 and 生物工程产业的发展

Biotechnology and Bio-industry Development

Cheng Kuangchuan
美国 Medarex 公司 理事

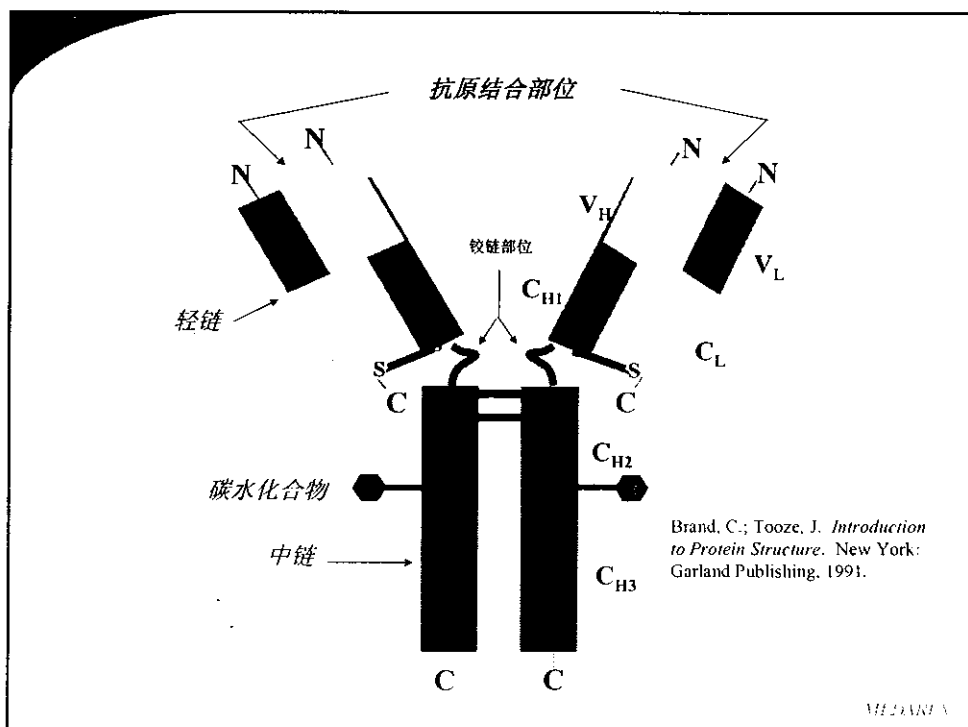
Cheng Kuangchuan
Associate Director, Medarex Inc.

生物工程技术和生物工程产业的发展

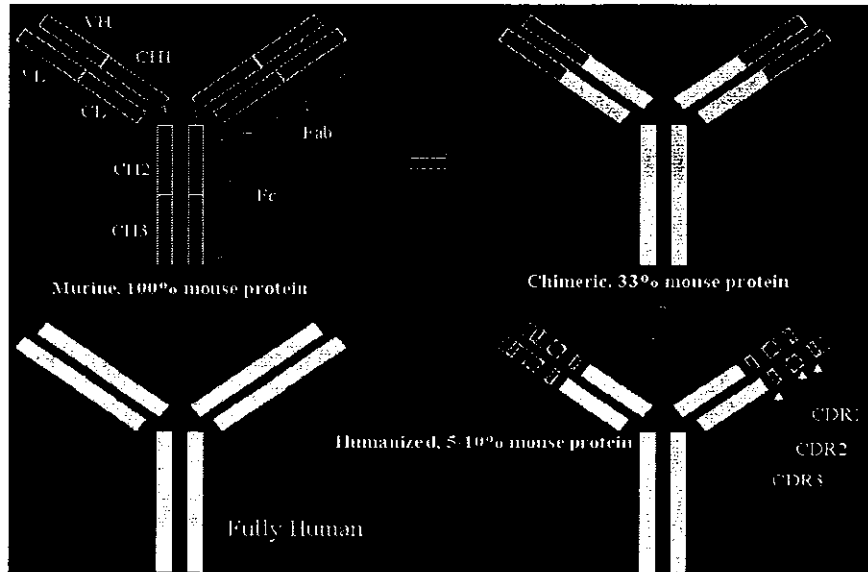
K.C. Cheng, Ph.D.

Associate Director
Analytical Development, Formulation, and Bioassay Development

MEDAREX

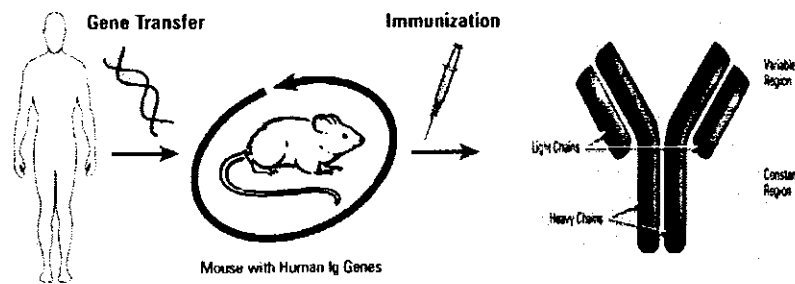


治疗用抗体的开发



MEZAREX

UltiMab 抗体开发系统®



MEZAREX

美国食品药局(FDA)认可的单克隆抗体一览表

JM Reichert, CI Rosensweig, LB Faden & MC Dewitz. Monoclonal Antibody Success in Clinic. *Nat Biotechnol*.2005; 23: 1073-1078.

Generic	Company/Location	Trade	Description	Therapeutic category	Approval date
Muronomab-CD3	Johnson & Johnson New Brunswick, New Jersey	Orthoclone OK T3	Murine, IgG2b, anti-CD3	Immunological	06/19/86 (US)
Abciximab	Centocor	ReoPro	Chimeric, IgG1, anti-GPIIb/IIIa, Fab	Hemostasis	12/22/94 (US)
Rituximab	Genentech	Rituxan	Chimeric, IgG1 κ , anti-CD20	Oncological	11/26/97 (US) 06/02/98 (EU)
Daclizumab	Hoffmann-La Roche Basel	Zenapax	Humanized, IgG1 κ , anti-CD25	Immunological	12/10/97 (US) 02/26/99 (EU)
Basiliximab	Novartis Basel	Simulect	Chimeric, IgG1 κ , anti-CD25	Immunological	05/12/98 (US) 10/09/98 (EU)
Palivizumab	Medimmune Gaithersburg, Maryland	Synagis	Humanized, IgG1 κ , anti-respiratory syncytial virus	Anti-infective	06/19/98 (US)
Infliximab	Centocor	Remicade	Chimeric, IgG1 κ , anti-tumor necrosis factor (TNF α)	Immunological	08/13/98 (US) 08/24/98 (EU)
Trastuzumab	Genentech	Herceptin	Humanized, IgG1 κ , anti-HER2	Oncological	08/13/99 (US) 09/25/98 (EU)
Gemtuzumab ozogamicin	Wyeth Madison, New Jersey	Mylotarg	Humanized, IgG4 κ , anti-CD33, immunotoxin	Oncological	09/28/00 (US) 09/17/00 (EU)
Alemtuzumab	Genzyme Cambridge, Massachusetts	Campath-1H	Humanized, IgG1 κ , anti-CD52	Oncological	05/07/01 (US) 07/06/01 (EU)
Ibritumomab tiuxetan	Biogen Idec	Zevalin	Murine, IgG1 κ , anti-CD20; radiolabeled (Yttrium 90)	Oncological	02/19/02 (US) 01/16/04 (EU)
Adalimumab	Abbott Deerfield Park, Illinois	Humira	Human, IgG1 κ , anti-TNF α	Immunological	12/31/02 (US) 09/1/03 (EU)
Omalizumab	Genentech	Xolair	Humanized, IgG1 κ , anti-IgE	Immunological	06/20/03 (US)
Tositumomab-131	Cornix Seattle	Bexxar	Murine, IgG2a κ , anti-CD20; radiolabeled (Iodine 131)	Oncological	06/27/03 (US)
Efalizumab	Genentech	Raptiva	Humanized, IgG1 κ , anti-CD11a	Immunological	10/27/03 (US) 09/20/04 (EU)
Cetuximab	Imclone Systems New York	Erbix	Chimeric, IgG1 κ , anti-Epidermal growth factor receptor	Oncological	02/12/04 (US)
Bevacizumab	Genentech	Avastin	Humanized, IgG1 κ , anti-vascular endothelial growth factor	Oncological	06/29/04 (EU) 09/26/04 (US)
Natalizumab	Biogen Idec	Tysabri	Humanized, IgG4 κ , anti α 4-integrin	Immunological	01/12/05 (EU) 11/23/04 (US)

See Box 1 for methodology.

Voluntary suspension of natalizumab marketing announced February 28, 2005.

MEZARIX

HuMab-Mouse®, Kirin TC Mouse™, and KM-Mouse®:



- HuMab-Mouse:** 形质转换老鼠- 替代未重排的人类抗体遗传因子, 产生非激活抗体的老鼠遗传因子。
- Kirin TC Mouse:** 均包括人体免疫球蛋白抗体遗传因子内的变异遗传因子和不变异遗传因子。该染色体移植老鼠包括所有同形象(IgG1-4, IgA1-2, IgD, IgM and IgE)的中间链, 并且可以产生整个抗体遗传因子。
- KM-Mouse:** 利用HuMab-Mouse和Kirin's TC Mouse的交配种子产生人体所有同形象抗体, 该抗体反应是出利用老鼠产生人体抗体的以往技术中未有的免疫反应。

MEZARIX

Medarex 所在地

▪ Milpitas and Sunnyvale CA	~170
- 研究所	
▪ Princeton, NJ	
- 总公司	
▪ Bloomsbury, NJ	
- 开发 (upstream and downstream)	
- QC	~290
- 临床业务	
▪ Annandale, NJ	
- GMP 制作	
- QA	
Subtotal:	~460

MEDAREX

Medarex, Inc.

获得James D. Watson Helix Award (Mid-Cap Biotechnology Industry Leadership, 2004)

目前24种 UltiMab产品正在进行临床试验

MEDAREX

广泛的临床Pipe Line- Medarex和合作公司

第 I 阶段

MDX-1307
 癌
CNTO 95 – Centocor
 癌
NVS Ab #1 – Novartis
 自身免疫疾病
NVS Ab #2 – Novartis
 自身免疫疾病
AMGN Ab #2 – Amgen
 非公开
AMGN Ab #3 – Amgen
 非公开
FG-3019 – Fibrogen
 特发性肺纤维化
NGS-TR2J – Kirin
 癌
LLY Ab – Eli Lilly
 非公开
MDX-066 – MBL
 C.Difficile Toxin A Disease
MDX-1100
 溃疡性直肠炎
MDX-1303 – PharmAthene
 炭疽病

第 VII 阶段

MDX-018 – Genmab
 非公开
MDX-214
 黑色素瘤
HuMax-EGFR – Genmab
 乳腺癌

第 II 阶段

CNTO 1275 – Centocor
 炎症
AMG 714 – Genmab
 风湿性关节炎 (RA)
MDX-060
 霍奇金病、ALCL
MDX-070
 前列腺癌
AMGN Ab #1 – Amgen
 非公开
HuMax-CD20 – Genmab
 RA, 淋巴瘤

第 III 阶段

MDX-010 – BMS
 黑色素瘤
HuMax-CD4 – Genmab
 淋巴瘤
CNTO 148* – Centocor
 炎症

IND Prep

MDX-1103 – MedImmune
 囊疮
MDX-1333 – MedImmune
 囊疮

MDX-1106 – Ono
 癌
NI-0401 – NovImmune
 自身免疫疾病

MEARCA

* Phase III trials expected in 2005/06

Medarex 合作公司

Abbott Laboratories
 Amgen, Inc.
 Anrad Corporation Limited
 Athersys, Inc.
 Avalon Pharmaceuticals, Inc.
 BioWa, Inc.
 Biosite Incorporated
 Boehringer Ingelheim GmbH
 Bristol-Myers Squibb Company
 Cell Genesys, Inc.
 Centocor, Inc. (Johnson & Johnson)
 Corixa Corporation
 Cyto Pulse Sciences, Inc.
 Cytos Biotechnology AG
 deCODE genetics, Inc.
 diaDexus, Inc.
 Diatos SA
 Diversa Corporation
 Eli Lilly & Company
 Epigen, Inc.
 Ferric Technologies, Inc.
 FibroGen, Inc.
 Gemini Genomics plc
 Genesto A/S
 Genmab A/S
 Human Genome Sciences, Inc.
 IDM Pharma, Inc.
 Imclone, Inc.

Immunol, Inc.
 Incyte Genomics, Inc.
 Kirin Brewery Co., Ltd.
 Kyoto Biopharma, Inc.
 Massachusetts Biologic Laboratories
 MedImmune, Inc.
 MGI PHARMA, INC.
 m-phasys GmbH
 Neuro Therapeutics, Inc.
 Northwest Biotherapeutics, Inc.
 Novartis Pharma AG
 NovImmune S.A.
 Novo Nordisk A/S
 Oncomab, Ltd., (PRIMABioMed)
 Ono Pharmaceutical Co., Ltd.
 Peregrine Pharmaceuticals, Inc.
 PharmAthene, Inc.
 Pfizer, Inc.
 Protein Design Labs, Inc.
 Raven Biotechnologies, Inc.
 Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
 Sangamo BioSciences, Inc.
 Schering AG
 Schering Plough Corporation
 Seattle Genetics, Inc.
 Trillium Therapeutics Inc.
 Xerion Pharmaceuticals AG
 ZymoGenetics, Inc.

MEARCA

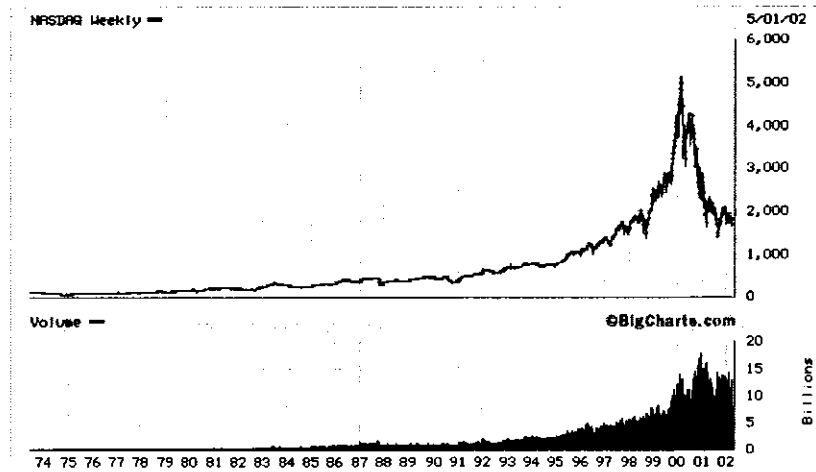
年平均收益 (1926 - 2001)

投资额	平均收益率
大型股票	12.7%
小型股票	17.3%
长期公司债	6.1%
长期国债	5.7%
美国短期国库债	3.9%
通货膨胀	3.1%

出处: Stocks, Bonds, Bills, and Inflation Yearbook 2002, Ibboston Associates, Inc. Chicago.

MEZARIX

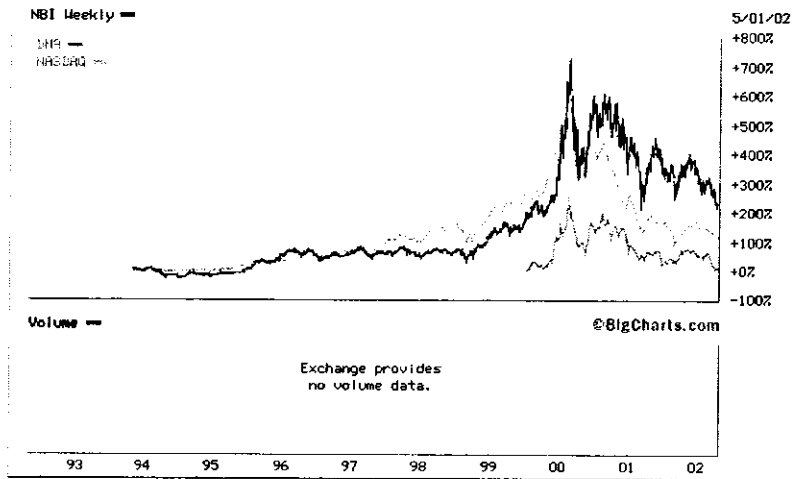
纳斯达克



出处: Stocks, Bonds, Bills, and Inflation Yearbook 2002, Ibboston Associates, Inc. Chicago.

MEZARIX

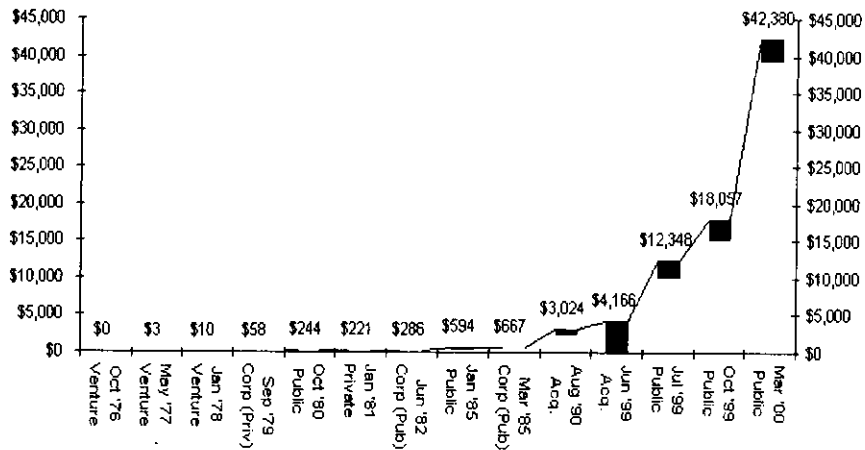
纳斯达克生命工程行业股价指数



出处: Stocks, Bonds, Bills, and Inflation Yearbook 2002, Ibbotson Associates, Inc. Chicago.

MIZUHO

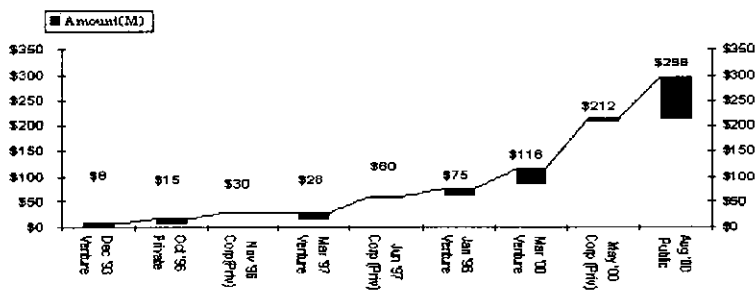
Genentech 生技公司



出处: Historical Stock Price Data on Genentech, Price-Data.com

MIZUHO

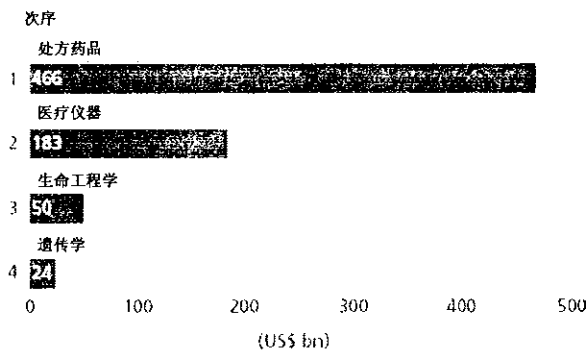
3-Dimensional Pharmaceuticals



出处: Historical Stock Price Data on 3-Dimensional Pharmaceuticals, Price-Data.com

MEJAREX

生物工程产业的各主要领域收益现况



Sources: Advanced Medical Technology Association, IMS Health, Generic Pharmaceutical Association

¹2003 constant US\$ in 13 major markets, includes sales of generics.

²2002.

³Estimate obtained from pooling sales of leading biotech firms

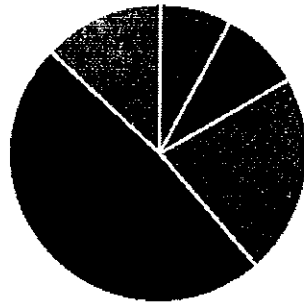
⁴2003, Europe and US markets only.

出处: The Future of the Life Sciences Industries, A Deloitte white paper developed in collaboration with the Economist Intelligence Unit, 2005

MEJAREX

你认为从现在到2015年，药品和医疗仪器价格将如何变动？
(调查结果)

% respondents



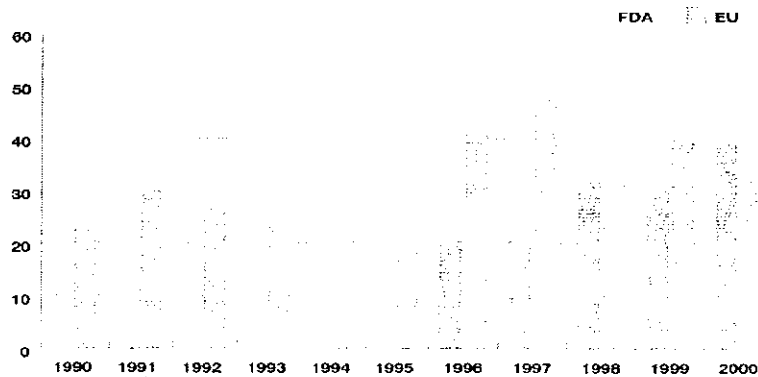
- 价格下降(8%)
- 呈现比零售/消费者物价指数稍微高的上升趋势(22%)
- 呈现与零售/消费者物价指数类似的上升趋势(22%)
- 呈现比零售/消费者物价指数稍微高的上升趋势(49%)
- 呈现比零售/消费者物价指数高的上升趋势(13%)

出处: The Future of the Life Sciences Industries, A Deloitte white paper developed in collaboration with the Economist Intelligence Unit, 2005

MEJARA

美国食品药局(FDA)和EU对不同年度新药的认可现况

发行处: A. Moore, The big and Small of Drug Discovery, *EMBO Report*, Vol. 4 (2), p114-117, 2003



MEJARA

风险因素

- 市场适用风险：很难预测新产品的需求量
- 技术风险：新技术的成功与否不明确
- 人力风险：很难确保具有企业及财务管理能力的人才
- 限制风险：政府的限制
- 投资回收风险：公开募股(IPO)、收购企业(Acquisition / Buyout)、坏账充当

出处: R. Wustenhagen & T. Teppo, What makes a good Industry for Venture Capitalists? IWO Discussion Paper # 114, 2004

MEZAREN

生物工程产业三个成功要素

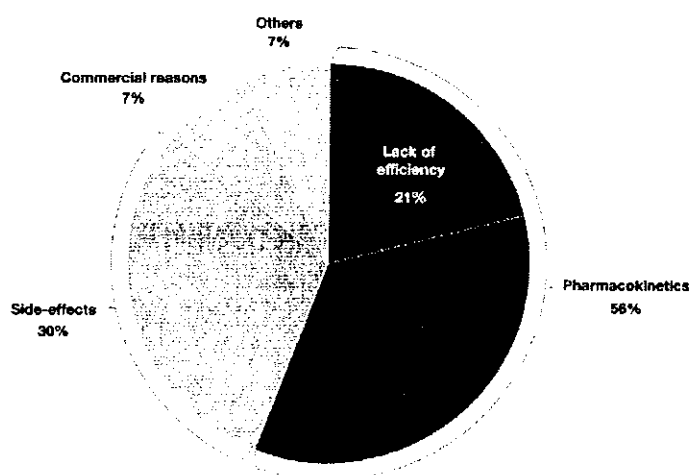
1. 质量管理部
初期阶段：确保有技术、事业性强的专业人才
以后阶段：销售及营销能力
2. 足够的资金(资本)
产品开发、股票上市公开及其它充当费用3亿美元
3. 对新技术的接近性

出处: H.J.P. Schoemaker and A.F. Schoemaker, The three pillars of Bio-entrepreneurship, *Nat Biotechnol.* 1998;16 Suppl:BE13-15.

MEZAREN

开发新药主要妨碍因素(1996-2000年期间、产业平均)

出处: A. Moore, The big and Small of Drug Discovery, *EMBO Report*, Vol. 4 (2), p114-117, 2003



MEZAREX

4个成功必备条件(4P)

- 对目标（理想）的热情
- 持久性、失败中学习、失败后重新开始的能力
- 追求人性、提高人际关系处理能力及培养经营能力
- 了解风险因素，消除它，并把它转换为有利方向的能力

出处: Steve Onody, former CEO of Colorado MedTech, independent medical device consultant.

MEZAREX

成功模式

- 了解基本技术内容
- 通过与合作伙伴的协调，最大程度发挥潜在能力
- 考虑限制事项
- 实行之前先进行法律程序(书面)
- 具有对付及适应开发过程中产生的战略性变化的能力

MEZARFA

美国生物工程产业的现况

- 各地有2,000余家生物工程企业(雇佣人数 130,000名)
- 总共2,000余家生命工程企业中上市企业300个，未上市企业1,700个)
- 投资额650亿美元，市价总额1,100亿美元
- 蛋白质及抗体(大分子)销售 – 330亿美元 (2003年), 600亿美元(2010年估计)
- 18种治疗用抗体得到美国食品医药局(FDA)认可，已在市场中流通，147种抗体正在临床试验中
- L. Jarvis, Will mabs mania CMOs?, Chemical Market Reporter, New York, Vol. 267 (15), p17-19, 2005
- H.J.P. Schoemaker and A.F. Schoemaker, The three pillars of Bio-entrepreneurship, *Nat Biotechnol.* 1998;16 Suppl:BE13-15.

MEZARFA

亚洲的生物工程产业

目前新加坡、台湾、韩国、澳大利亚主导市场，但通过加入世贸组织(WTO)解决好知识产权问题时，中国在短时间内将成为生物工程强国，印度也同样存在类似于中国的知识产权问题。

出处: CM Tang, MA Mahmud, FK Foo, SYe Chu, IT Chiu, M Tanticharoen, L Zhang & TW Chang. Realizing potential: the state of Asian bioentrepreneurship, *Nat Biotechnol.* 2003 Jul;21 Suppl:BE15-22.

MEZARFA

亚洲不同国家生命工程风险企业现况 (2003年的估算)

国家	生命工程风险企业数(估算)
中国(香港)	100 (50)
日本	140
韩国	300
印度	170
澳大利亚	200
台湾	100
新加坡	30
马来西亚	4

出处: CM Tang, MA Mahmud, FK Foo, SYe Chu, IT Chiu, M Tanticharoen, L Zhang & TW Chang. Realizing potential: the state of Asian bioentrepreneurship, *Nat Biotechnol.* 2003 Jul;21 Suppl:BE15-22.

MEZARFA

韩国的生物工程产业

- 制定科学技术革新5年计划(1997年)
- 至2010年的目标是将韩国生命工程学水平提高到世界级水平, 树立《生命工程学2000计划》(1994年, 总预算: 150亿美元)
- 1999年制定的《21世纪前瑞领域研发事业》支援包括功能遗传学(Functional Genomics)和植物多样性研究(Plant Biodiversity)在内的共计20多个项目(全部R&D预算从1998年总预算的3.6%(30亿美元)升至2002年的4.7%)
- 现在韩国国内这一领域已有148个风险企业注册登记 - 为上一年两倍(全部风险投资可用预算约为85亿美元)
- 得到LG、SK、三星等大企业的支持(形成支援本公司制药事业的风险基金)
- 业务纯熟人力及高水平经营能力(单位人口中所占的企业人数: 亚洲最多, 世界领先水平)

出处: CM Tang, MA Mahmud, FK Foo, SYe Chu, IT Chiu, M Tanticharoen, L Zhang & TW Chang, Realizing potential: the state of Asian bioentrepreneurship, *Nat Biotechnol.* 2003 Jul;21 Suppl:BE15-22.

MEJAREX

充满机遇的地方, 韩国生物工程产业的环境

- 具有特定领域专业性的科技人才
- 缺乏将研究成果商业化而成功的事例
- 政府政策上尚未分离处方和调剂
- 需要加强食品药品安全厅和专利厅之间的联系

出处: CM Tang, MA Mahmud, FK Foo, SYe Chu, IT Chiu, M Tanticharoen, L Zhang & TW Chang, Realizing potential: the state of Asian bioentrepreneurship, *Nat Biotechnol.* 2003 Jul;21 Suppl:BE15-22.

MEJAREX

新的潮流 – 单细胞抗体疗法

2004

- 在美国市场认可18种单细胞抗体
- Biogen Idec公司的Rituxan和Johnson & Johnson 公司的Remicade >20亿美元
- Abbott公司的Humira-8亿5千2百万美元
- Imclone公司和BMS公司-10亿美元(暂定)
- Genentech公司的Avastin – 50亿美元(暂定)
- 当前正在临床开发147种单细胞抗体

出处: L. Jarvis, Will Mabs be CMOs?, Chemical Market Reporter, New York, Vol. 267 (15), p17-19, 2005

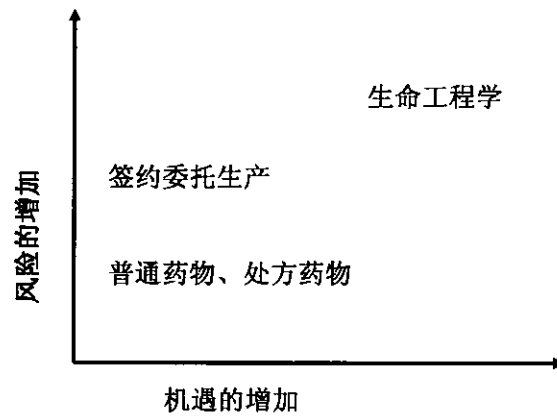
MEJAREN

潜在的机遇

- 普通药物
- 处方药物
- 签约委托生产企业(Lonza、Celltrion、Angel等)
- 生命工程学 (马丽亚生命工程研究所朴世必博士、汉城大学黄禹锡博士)

MEJAREN

风险及机遇分析



MEJAREA

谢谢。

MEJAREA