

## 韩国生物类似药的研究进展

马玉琴, 张象麟\*

沈阳药科大学 工商管理学院, 辽宁 沈阳 110016

**摘要:** 随着多个“重磅炸弹”级原研生物药的专利逐渐到期, 全球生物类似药的研发呈现出蓬勃发展的态势, 各个国家及地区的监管机构也逐步明确了技术指南要求, 生物类似药的发展也因各国监管方式及监管理念的不同而各具特色。介绍韩国生物类似药的批准上市情况和临床在研状况, 对韩国生物类似药的研究进展进行综述。

**关键词:** 生物类似药; 韩国; 研究进展

**中图分类号:** R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)06-1291-04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.06.002

## Research progress on Korean biosimilar products

MA Yu-qin, ZHANG Xiang-lin

School of Business Administration, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

**Abstract:** With the patent of several “blockbuster” biological drugs being expired one after another, the research and development of global biosimilar products showing a booming trend. Regulators in various countries and regions have also gradually clarified the technical guidelines for research and development. The development of biosimilar products also has its own characteristics due to the different regulatory approaches and regulatory concepts in various countries. The approval and listing and the status of clinical trials of biosimilar products in Korea were introduced, and research progress on Korean biosimilar products was reviewed in this paper.

**Key words:** biosimilar products; Korea; research progress

韩国的生物药企业在亚太地区甚至在全球生物类似药市场中的影响力近几年逐渐增强, 为在 2020 年成为世界七大生物制药大国之一, 2014 年韩国政府制定了《生物制药产业的前景及发展战略》, 确立了生物类似药 2020 核心课题和生物类似药 2020 各领域的具体课题<sup>[1]</sup>。其中, 针对生物类似药, 将进行合同生产组织(CMO)合作开发支援系统的完善, 国际生产技术的标准化、对标准品的支持, 技术、专利、许可信息系统的完善 3 个方面的深入研究。在 2020 年前韩国政府将投入 89 亿美元用于药品研发, 扶持更多国内制药公司进入世界市场, 韩国药品市场规模也有望在 2020 年达到 243 亿美元<sup>[2]</sup>。韩国政府非常支持生物制药产业, 并确立了到 2020 年占全球生物类似药市场份额 22% 的目标<sup>[3]</sup>。

韩国食品药品安全部(MFDS)2015 年发布的《生物类似药评估指南》中指出生物类似药是与已上

市的参照药在质量、安全性和有效性方面具有可比性的生物制品<sup>[4]</sup>。参照药是基于充分的监管信息批准的药品, 被用于证明与生物类似药在质量、非临床和临床研究方面的可比性。

生物类似药必须通过适当规模的临床试验来证明其与参照药之间的等效性, 临床等效性是指在预期的主要临床终点上相同或几乎相同的状态, 除此之外, 任何观察到的差异都不具有临床相关性。

前期研究中对韩国生物类似药注册管理法规体系进行概况介绍<sup>[5]</sup>, 本文对韩国生物类似药的批准上市情况和在研药物进行综述。

### 1 批准上市情况

目前韩国 MFDS 已经批准了 13 个生物类似药产品, 其中 Celltrion 公司和三星 Bioepis 公司各有 4 个生物类似药获得了批准<sup>[6]</sup>。韩国生物制药企业领跑高研发风险的单抗生物类似药, 有超过 17 个单抗

收稿日期: 2018-04-02

作者简介: 马玉琴, 女, 研究方向为药事法规与政策。E-mail: myuqin123@163.com

\*通信作者 张象麟, 高级工程师, 从事药品审评管理, 研究方向为药品注册政策研究。E-mail: xianglin\_zhang@126.com

生物类似药处在研发阶段。

韩国企业在抗体类似药竞争中处于领先地位, Celltrion 公司旗下上市的有英夫利昔单抗类似药 remsima、曲妥珠单抗类似药 herzuma、利妥昔单抗类似药 truxima。三星 Bioepis 旗下上市的有英夫利昔单抗类似药 renflexis, 阿达木单抗类似药 imraldi 和曲妥珠单抗类似药 samfenet 均已获批, 在原研药阿达木单抗的韩国专利到期后, 三星 Bioepis 将上

市其生物类似药。

在 1997 年金融危机后, 韩国政府将生物制品产业定位为新的支柱产业并大力扶持, 生物制品的生产迅速扩大, 同时, 韩国政府采取的促进一流研究机构的研究人员创业, 对民营企业开放生物制品技术开发设施等措施, 使得韩国生物制品的发展成效陆续显现。截止到 2017 年 11 月, 韩国 MFDS 批准的生物类似药情况见表 1。

表 1 韩国 MFDS 批准的生物类似药

Table 1 Biosimilar products approved by Korea MFDS

药品名称	企业名称	参照药(成分名)	获批日期	撤回日期	适应症	备注
remsima	Celltrion	英夫利昔单抗	2012-07-20		类风湿性关节炎、强直性脊柱炎	生产、销售
herzuma (150 mg)	Celltrion	曲妥珠单抗	2014-01-15		乳腺癌、胃癌	生产、销售
herzuma (440 mg)	Celltrion	曲妥珠单抗	2014-01-15		乳腺癌、胃癌	生产、销售
SciTropin A™ 5 mg (15 IU)	SciGen Korea	生长激素	2014-01-28		儿童发育不全等	进口
SciTropin A™ 5 mg (30 IU)	SciGen Korea	生长激素	2014-01-28		儿童发育不全等	进口
davictrel	Hanwha Chemical	依那西普	2014-11-11	2015-09-30	风湿性关节炎	生产、销售
brenzys	Samsung Bioepis	依那西普	2015-09-07		类风湿性关节炎、干癣等	进口
Basaglar cartridge	Lilly Korea	甘精胰岛素	2015-11-25		糖尿病	进口
Basagla kwikPen	Lilly Korea	甘精胰岛素	2015-11-25		糖尿病	进口
renflexis	Samsung Bioepis	英夫利昔单抗	2015-12-04		类风湿性关节炎	进口
truxima	Celltrion	利妥昔单抗	2015-07-16		淋巴瘤、慢性淋巴性白血病等	生产、销售
imraldi	Samsung Bioepis	阿达木单抗	2017		自身免疫	未上市
samfenet	Samsung Bioepis	曲妥珠单抗	2017-11-09		转移性乳腺癌、早期乳腺癌和转移性胃癌	未上市

### 1.1 remsima

英夫利昔单抗的生物类似药 remsima 在 2012 年 7 月获得 MFDS 批准, 参照药和活性成分均为英夫利昔单抗, 主要适应症为类风湿性关节炎和强直性脊柱炎, 英夫利昔单抗的靶点为肿瘤坏死因子 (TNF) - $\alpha$ , 是一种嵌合单抗, 有一定的免疫原性, 作用靶点与阿达木单抗相同, 但在使用方法上, 阿达木单抗直接皮下注射更加方便<sup>[6]</sup>。2017 年参照药英夫利昔单抗的全球销售额为 63.15 亿美元<sup>[7]</sup>, 生物类似药的上市使得英夫利昔单抗的销售额过了销售峰值。

### 1.2 herzuma

曲妥珠单抗的生物类似药 herzuma 在 2014 年 1 月获得 MFDS 批准, 参照药和活性成分均为曲妥珠

单抗, 曲妥珠单抗是一种人源化单克隆抗体, 其作用靶点是人表皮生长因子受体-2 (HER-2), 能够阻断癌细胞的生长, 并刺激产生免疫细胞, 主要适应症为乳腺癌和胃癌<sup>[6]</sup>。2017 年参照药曲妥珠单抗的全球销售额为 75.04 亿美元, 随着专利期的到来, 市场会受到生物类似药和其他乳腺癌药物的冲击。

### 1.3 truxima

利妥昔单抗的生物类似药 truxima 在 2015 年 7 月获得 MFDS 批准, 参照药和活性成分均为利妥昔单抗, 利妥昔单抗是人鼠嵌合型抗体, 在清除来源于 B 淋巴系肿瘤细胞的同时不损伤造血干细胞, 是非霍奇金淋巴瘤分子靶向治疗的重要单抗, 利妥昔单抗还能够增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感性, 因此与化疗有协同作用<sup>[8]</sup>。主要适应症有非霍奇金淋

巴瘤 (NHL)、慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 等, 2017 年销售额为 79.05 亿美元。

#### 1.4 imraldi

阿达木单抗的生物类似药 imraldi 在 2017 年获得 MFDS 批准, 但还未上市销售, 参照药和活性成分为阿达木单抗, 是全球首个被批准的靶向 TNF- $\alpha$  全人源单克隆抗体, 药物不良反应比其他单抗药物低, 且耐受性好<sup>[9]</sup>。主要治疗类风湿性关节炎、克罗恩病等<sup>[6]</sup>, 由于其较低的免疫原性和方便使用, 市场占有率迅速提升, 自 2012 年以来, 阿达木单抗一直排名全球药品销售榜榜首, 2017 年全球销售额为 184.27 亿美元, 虽然全球范围内多个生物类似药被批准, 但其市场短期内不会受到太大影响。

#### 1.5 davictrel 和 breznys

依那西普的生物类似药韩国批准了 2 个不同公司的产品, 其中一个产品 davictrel 在 2014 年 11 月获批, 2015 年 9 月撤市, 另一个产品 breznys 在 2015 年 9 月获批, 两个生物类似药产品的参照药和活性成分均为依那西普, 依那西普是重组人 II 型肿瘤坏

死因子受体 - 抗体融合蛋白, 能够特异性阻断肿瘤坏死因子<sup>[10]</sup>, 作用机制明确、临床效果较好、不良反应较低, 主要适应症是自身免疫性疾病, 如类风湿性关节炎和强直性脊柱炎等。依那西普及其类似药面对阿达木单抗和英夫利昔单抗的竞争, 近几年市场增速放缓, 2016 年销售额为 88.74 亿美元, 2017 年降至 78.85 亿美元。

#### 2 在研药物

韩国拥有很多超过 1 000 张病床的大医院, 非常便于进行临床试验。随着 2001 年韩国又采用了最新的 ICH-GCP 标准, 国际多中心临床试验的开展变得更加便捷。韩国目前是全球第 10 大临床试验基地, 在全球临床试验城市排名中首尔高居第一。

目前有多个生物类似药正在韩国进行临床试验, 多数已进入 III 期临床阶段。抗体类生物类似药主要集中在阿达木单抗、英夫利昔单抗、依那西普和曲妥珠单抗等 4 个产品的生物类似药。重组蛋白类生物类似药主要是 EPO 和 EPO 类似物。韩国生物类似药的临床试验是多中心的, 很多临床试验在欧美国家开展<sup>[2]</sup>。见表 2。

表 2 韩国生物类似药的临床试验状况

Table 2 Status of clinical trials of biosimilars in Korea

药品名称	对照药 (成分名)	企业名称	受试者	研究阶段
SB5	阿达木单抗	Sumsung Bioepis	类风湿性关节炎患者	III 期
LBAL	阿达木单抗	LG 化学	健康受试者	III 期
BCD100	阿达木单抗	Bio CND	健康受试者	I 期
GS071	英夫利昔单抗	Schnell 生命科学	类风湿性关节炎患者	I 期
LBEC0101	依那西普	LG 化学	类风湿性关节炎患者	III 期
SB3	曲妥珠单抗	Sumsung Bioepis	乳腺癌患者	III 期
CKD-11101	达依泊汀 $\alpha$	钟根堂	慢性肾功能不全导致的贫血患者	III 期
CJ-40001	达依泊汀 $\alpha$	CJ 第一制糖	慢性肾功能不全导致的贫血患者	III 期
PDA10	阿法依泊汀	Pangene	慢性肾功能不全导致的贫血患者	III 期

#### 2.1 抗体类生物类似药

单克隆抗体是生物药领域最大的行业, 据了解, 2016 年单克隆抗体占全球生物药市场的 43%, TNF- $\alpha$  靶点药物又是临床获批和临床研究最多的靶点之一, 目前该靶点的大分子抑制剂有阿达木单抗、英夫利昔单抗、依那西普等<sup>[11]</sup>。阿达木单抗目前在全球范围内获批和在研的临床适应症最多。韩国市场随着三星 Bioepis 的阿达木单抗和曲妥珠单抗生物类似药、LG 化学的阿达木单抗和依那西普生物

类似药等的 III 期临床接近尾声, 韩国生物类似药市场竞争将更加激烈。

#### 2.2 重组蛋白类生物类似药

阿法依泊汀为重组人红细胞生成素, 目前韩国企业正在开展针对慢性肾功能不全导致的贫血患者的重组人红细胞生成素生物类似药的 III 期临床试验。达依泊汀  $\alpha$  改善贫血的机制与红细胞生成素 EPO 相同, 通过促进红系祖细胞的增殖分化来改善贫血状况, 由于其比 EPO 含有更多的唾液酸残基,

半衰期因血浆清除率降低而明显延长,生物活性更强<sup>[12]</sup>,韩国目前也正在达依泊汀 $\alpha$ 生物类似药的III期临床试验。

2011—2015年,韩国制药公司及外国制药公司的生物制品临床试验在韩国的批准数大体呈增长趋势。外国制药公司的生物制品临床试验数量多于韩国公司。2013年,韩国的生物制品临床试验批准数量整体有所降低,可能与2013年韩国食品医药品安全厅(KFDA)升级为MFDS后,机构调整和职能变化产生影响有关<sup>[13]</sup>。

另外,韩国越来越重视生物制品的研发,把发展生物药作为生物医药产业的发展重点,目前韩国在研的药物中,虽然仍以化学药占主体,但生物制品所占的比例正在逐年扩大,发展势头强势<sup>[14]</sup>。

### 3 结语

自2010年3月MFDS宣布了生物制药政策以来,韩国监管当局相对支持生物类似药,KFDA曾尝试帮助行业将生物类似药的开发和批准时限缩减到3~4年,目前韩国已有13个生物类似药产品获得了批准,涉及英夫利昔单抗、曲妥珠单抗、利妥昔单抗、阿达木单抗、依那西普、胰岛素和生长激素等种类的生物类似药;同时处于临床研究阶段的有抗体类生物类似药如阿达木单抗、英夫利昔单抗、依那西普等的生物类似药和重组蛋白类生物类似药阿法依泊汀和达依泊汀 $\alpha$ 。

韩国生物产业市场每年由政府斥资25亿美元用于研发,因政府、教育、研究所及相关公司等的大力协助而取得长足进步,特别是抗体和蛋白质药品增长显著。随着韩国政府在投资和研究方面的积极参与,韩国生物产业已经发展成为一个高附加值的产业,在过去几年中实现以每年近20%的增长速度持续递增,成为近期经济增长的显著部分。如今,韩国的生物市场已引起全球的关注,韩国制药公司将不断进行生物类似药的开发,进军国内外市场。生物类似药的开发成为了不可避免的趋势,韩国逐步为生物类似药构建法规框架,鼓励生物类似药发展的决心和作用不容小觑。

### 参考文献

[1] 2020 世界制药原料韩国展——CPhI Korea 2020

- [EB/OL]. (2016-10-08) [2017-05-16]. [https://www.bestb2b.com/prod\\_55483100.htm](https://www.bestb2b.com/prod_55483100.htm).
- [2] 郭晓丹. 韩国医药市场全解 [J]. 进出口经理人, 2017(1): 41-43.
- [3] Jae-Yoon Lee (JP). [EB/OL]. ?バイオ製品及びバイオシミラーの現状\_日韓医療製品規制に関するシンポジウム.
- [4] MFDS. (Biological products) guidelines on the evaluation of biosimilar products [EB/OL]. (2010-09-07) [2017-10-28]. <http://www.mfds.go.kr/eng/eng/index.do?nMenuCode=166&searchKeyCode=171&page=5&mode=view&boardSeq=70199>.
- [5] 马玉琴, 张象麟. 韩国生物类似药注册管理法体系概况 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(6): 1285-1290.
- [6] MFDS. Biosimilar [EB/OL]. [2016-12-07]. <http://www.mfds.go.kr/eng/index.do?nMenuCode=183>.
- [7] 李婷婷. 我国与全球单克隆抗体药物产业的对比分析及发展趋势预测 [D]. 济南: 山东大学, 2014.
- [8] 新康界. 2017 年全球药物销售额 TOP100 [EB/OL]. (2018-03-05) [2018-04-20]. [http://med.sina.com/article\\_detail\\_103\\_2\\_42119.html](http://med.sina.com/article_detail_103_2_42119.html).
- [9] 陈永升, 孔佩艳, 曾东风, 等. 利妥昔单抗免疫化疗联合自体外周血干细胞移植治疗 CD20~+B 细胞性非霍奇金淋巴瘤的临床研究 [J]. 解放军医学杂志, 2013, 38(7): 591-596.
- [10] 安富荣, 崔 岚, 王 勤. 自身免疫性疾病的生物治疗新药阿达木单抗 [J]. 中国新药杂志, 2010, 19(14): 1197-1200, 1233.
- [11] 夏光涛, 王 霞, 孙红胜, 等. 依那西普治疗风湿性疾病的研究进展 [J]. 世界临床药物, 2014, 35(9): 513-518.
- [12] 吴汉靓. 抗体药物系列研究之一: 肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ ), 自身免疫系统疾病关键靶点 [EB/OL]. (2017-05-22) [2018-04-15]. [http://vip.stock.finance.sina.com.cn/q/go.php/vReport\\_Show/kind/search/rptid/3775190/index.phtml](http://vip.stock.finance.sina.com.cn/q/go.php/vReport_Show/kind/search/rptid/3775190/index.phtml)
- [13] 李 青. 肾性贫血的机制和治疗研究现状 [D]. 南昌: 南昌大学, 2017.
- [14] MFDS. About MFDS [EB/OL]. [2016-12-07]. <http://www.mfds.go.kr/eng/eng/index.do?gSiteCode=10>.
- [15] LG 化学研究报告. Part 2 Bio(1) Recent Trend of Bio LG Chem Jae-Yoon Lee (JP). <http://bio.lgchem.com/en/product/productList?topCateId=A02>.