

印度仿制药产业现状及发展策略浅析

任晓明

(济南市科学技术局, 济南 250101)

摘要: 印度制药业充分利用本国专利法和国家药品政策, 以及国际上相关的药品法规的不完善, 抓住发展机遇, 实现了从单纯仿制到仿研结合、自主研发的转变。从20世纪80年代末, 印度制药企业大量制造仿制药, 至2000年前后, 印度药品50%以上(大部分为仿制药)供出口, 成为全球药品出口大国。印度生物制药企业能够生产生物仿制药40余种, 2012年, 其生物仿制药市场达到5.8亿美元。印度仿制药产业的成功带给我们诸多启示, 如: 应注重国际知识产权游戏规则的研究; 应有效利用外包, 以提升自主研发的能力, 等等。

关键词: 印度; 专利药; 化学仿制药; 生物仿制药

中图分类号: F435.167.2 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3772/j.issn.1009-8623.2013.02.002

近年来, 印度制药产业的发展走在了中国的前面, 他们善于抓住机遇, 在仿制药领域取得令人瞩目的成就。中国医药保健品进出口商会数据显示, 印度已超过美国成为中国原料药第一大出口目的国。印度制药企业利用中国廉价的原料药生产仿制药, 在国际市场赚取了大量利润。市场显示, 当前全球化学仿制药市场渐趋饱和, 利润逐步降低; 与此同时, 生物仿制药向制药企业展开一幅美好的蓝图。据估计, 到2015年全球将有年销售额约500亿~600亿美元的生物专利药到期, 这将为生物仿制药提供巨大的发展空间^[1]。欧美等国业已相继出台政策鼓励生物仿制药产业快速发展。

印度制药企业通过化学仿制药完成了原始资本积累, 从仿制、仿研结合逐步走向自主研发的道路。本文对印度制药行业在化学仿制药和生物仿制药领域的发展历史、现状及趋势进行简要介绍, 并浅析印度政府如何通过政策引导、法律支持和鼓励科技研发等一系列手段促进仿制药的发展。

1 几个药品相关概念

弄清楚专利药、仿制药及生物药等药品概念,

有助于我们理清印度制药产业发展的脉络, 了解其仿制药产业发展的现状和趋势。

1.1 专利药(商品名药)

专利药指申请专利的新化合物单体药。专利药在专利期内, 只有拥有该专利药品专利或者取得专利授权的公司才能生产。在美国只有专利药有商品名, 因此, 专利药又称为商品名药(Brand-name Drugs), 通常也被称为原研药。

1.2 仿制药(通用名药)

通常所说的仿制药在不特指的情况下都指化学仿制药, 指在药品的化合物专利到期后, 其他厂家所生产的和专利药化合物一模一样的药物。在美国仿制药没有商品名, 因此仿制药又称为通用名药(Generics/Generic Drugs)。针对仿制药也有简略申请步骤(ANDA), 证明仿制药和专利药化合物一模一样, 具有相同的生物等效性和有效性。仿制药一般不需要进行临床试验, 其申请的时间、费用都比专利药少。

1.3 生物药

生物药通常是指利用生物技术, 比如, 基因重组技术及细胞工程、抗体工程等技术, 所生产的药

作者简介: 任晓明(1972—), 男, 硕士, 政工师, 主要研究方向为科技政策与管理。

收稿日期: 2013-01-24

物。生物药通常按性质可以分为重组蛋白和多肽类、疫苗、血液制品、基因治疗药物、细胞治疗药物等几大类。

1.4 生物仿制药

20 世纪 90 年代, 全球生物药产业快速发展, 随着近年来部分生物药专利开始到期, 逐步出现了生物仿制药。由于生物药通常分子量大且结构复杂, 难以完全复制; 而且不同于化合物药, 生物药没有分子式, 无法证明两者的分子和结构完全一样, 因此, 生物仿制药是指和专利药分子相似, 生物等效性和有效性相似的药物, 通常称为 Biosimilars 或 Follow-on Biologics。它们并非原研药的复制品, 而是类似物。生物仿制药通常需要做部分临床试验(一期和三期), 申请的时间和费用比化学仿制药要多, 但比专利药少, 这给生物仿制药带来了更高的进入壁垒和附加价值, 使生物仿制药有很强的吸引力。

2 化学仿制药——美国人栽树, 印度人乘凉

“仿制药”, 或更准确地称为“化学仿制药”的概念始于 1984 年的美国, 当时有约 150 种常用药的专利期已到, 而大药商认为无利可图, 不愿继续开发。按当时法规, 如果有厂家希望生产这些药品, 需按新药标准重新展开临床试验, 以申请新的专利。美国为造福中低收入的患者, 推出了“药品价格竞争与专利期补偿法”(或称“哈茨·沃克曼法案”)。该法案简化了专利到期药品的生产申请步骤, 规定新厂家只需证明自己的产品与原药生物活性相当即可仿制, 从而出现了“仿制药”的概念。由于仿制药让原本不享有专利的厂商只需简单手续即可合法生产专利到期的药物, 大大减少了临床试验的费用, 且无需支付专利费, 仿制药的平均价格只有专利药的 20%~40%, 个别品种甚至相差 10 倍以上, 从而让药费变得大为节省, 在美国很快受到热烈欢迎, 美国患者成为仿制药最初的受益者。

然而, 通过对仿制药规则的巧妙利用, 印度却成为“哈茨·沃克曼法案”的最大受益者。

印度首部专利法于 20 世纪 70 年代末颁布, 其中明确规定“印度专利法保护整个生产工艺和过程, 但如果工艺和过程发生改变, 其相应的产品并不受到原专利的约束”。印度制药企业正是利用了

这条法律解释, 采取“反流程工艺”, 即根据产品倒推工艺流程, 将许多西方专利药物进行工艺改造, 或添加一些活性成分提高药物的疗效, 使得生产出的药品与专利法规定的不同, 从而获得印度称之为“简明新药”的专利, 再以远低于西方的价格在全球销售。

20 世纪 80 年代末, 印度制药企业开始大量制造仿制药, 至 2000 年前后, 印度药品 50% 以上供出口, 成为全球药品出口大国, 其中大部分为仿制药。2011 年, 印度出口各类药物、制剂、精细化学品总额达 103 亿美元, 比 2010 年增长 15.1%。制药行业不仅成为印度经济增长的明星, 也是非洲贫穷国家成千上万患者的生命线, 他们无力购买西方药厂昂贵的专利药治疗艾滋病、疟疾、哮喘和癌症等疾病, 印度为其提供了一个更好的选择, 这为印度赢得了“第三世界药房”的赞誉。

3 印度制药产业的崛起及转型

印度制药产业的崛起进程可以说就是印度仿制药的发展过程。印度制药企业充分利用本国专利法和国家药品政策, 以及国际上相关药品法规的不完善, 抓住发展机遇, 实现了从单纯仿制到仿研结合、自主研发的转变。

3.1 印度制药产业的崛起进程

(1) 印度企业将生产的仿制药冠以新名称, 获得本国“简明新药”专利, 打入被保护的印度国内市场, 完成了早期资本积累。

(2) 印度制药企业在仿制过程中获取了技术、积累了经验, 又依靠低廉的劳动力和原材料优势, 向欧美出口大宗原料药、中间体、成品制剂和生物制剂等, 成为欧美制药巨头的供货商。

(3) 印度向周边国家、非洲和中东等国出口仿制药, 以比欧美药品低得多的价格占据市场。

(4) 逐渐渗入欧美市场, 开始在欧美销售印度生产的“简明新药”, 并采用仿制欧洲的药在北美销售, 仿制美国的药在欧洲销售的“交叉战术”, 进入发达国家市场。

(5) 利用自身医药研发人才成本较低的优势, 为跨国公司提供药品研发外包业务, 一方面进一步积累资本, 同时通过和跨国公司的合作, 进一步提升了自身的自主研发能力^[2]。

印度的优秀制药企业在完成资本和技术积累后，开始进攻欧美等规范市场，从大宗原料药业务转向跟踪专利失效药，从提供某一环节的外包研发业务向独立研发上市发展。

3.2 印度制药与西方制药的博弈

当然，印度制药产业的发展也不是一帆风顺的。随着印度制药企业的化学仿制药不断进入国际市场，打破了西方医药专利垄断，以极快的速度抢占市场份额，引起国际医药界极大关注。欧美国家提高了警惕，纷纷采取对策抑制印度制药企业。印度与西方就仿制药生产销售展开了博弈。

(1) 专利保护

西方一直敦促印度就专利领域与国际社会接轨。1994年，印度与WTO达成协议（TRIPS条款），印度拟同意在所有技术领域进行产品专利保护。但此后多年，印度专利领域进展缓慢，直到2005年3月，经过3次修改后，印度国会才通过了新的《国家专利法》，至此，印度专利制度与国际正式接轨。显然，印度在这一过程中采取了拖延战术，十几年间，印度医药企业完成了原始资本积累。

反观我国，我国在1992年和2000年两次修改专利法，使得国内知识产权政策与TRIPs条款全面接轨。我们的动作比印度快，却使得中国制药企业在2000年之后无法再像印度那样生产仿制药。客观上，印度制药企业赢得了2000—2006年专利药到期的绝好发展空间。

(2) 诉讼与禁令

以2006年美国指控印度蓝巴斯公司药品违规为标志，欧美国家对印度制药企业的仿制药采取指控、诉讼、检查、发出禁令等一系列手段进行打压。印度一方面对相关指控和诉讼积极回应，另一方面开始进行制药行业的转型：一是利用专利法修订前获得许可的“简明新药”，继续进行生产销售，给转型以缓冲时间；二是转向生产活性成分，给国际大制药厂提供成品原料，三是与国际大企业合作，承担部分研发任务，从而分享最终产品的市场份额；四是出售股份，被国际大企业兼并，成为国际大公司的子公司。

以蓝巴斯公司为例，美国的禁令不仅影响了蓝巴斯公司的销售，还使公司与美国经历了3年马拉松诉讼，最终蓝巴斯公司以5亿美元的低价签署了

和解协议，但和解协议对蓝巴斯公司做出一系列规定限制，此事件导致蓝巴斯陷入困境。在蓝巴斯被限售3个月后，日本第一三共制药公司以46亿美元收购了蓝巴斯大部分股份，蓝巴斯被第一三共株式会社合并，其联合体成为全球第15大制药企业。

总体来看，印度制药产业规模虽不如我国庞大，但含金量较我国企业高。2011年，共有28家印度企业及其子公司或者合作企业获批了144个仿制药申请和49个暂时性批准，全年FDA共批准了431个仿制药和177个暂时性批准，印度公司占获批仿制药总数的33%。近几年，印度获批的仿制药申请基本都占到FDA批准的1/3，暂时性批准占到近40%，这为印度制药企业未来可持续性的发展奠定了基础。而同期，中国获得FDA的仿制药批准屈指可数。

4 印度生物制药产业及仿制药发展现状

4.1 发展概况

2011年，印度制药行业达到200多亿美元的市场。据印度医药出口促进会（Pharmexcil）统计，印度有各类制药企业1万多家，其中有3000家规模企业，排名前200家的企业占据了70%以上的市场份额，依据其销售收入前15家企业见表1。

表1 2009—2010年印度排名前15位的生物制药企业

| 排名 | 公司 | 销售收入/百万美元 |
|----|--------------------------|-----------|
| 1 | 百康 Biocom | 257.00 |
| 2 | Serum Institute of India | 185.13 |
| 3 | Panacea Biotech | 153.15 |
| 4 | Reliance Life Sciences | 98.01 |
| 5 | 诺和诺德 Novo Nordisk | 74.49 |
| 6 | Shantha Biotech | 73.00 |
| 7 | Indian Immunologics | 59.43 |
| 8 | Bharat Biotech | 59.17 |
| 9 | Eli Lilly | 40.73 |
| 10 | Bharat Serums | 38.12 |
| 11 | Hafkine Bipharma | 36.80 |
| 12 | Cadila Healthcare | 32.12 |
| 13 | Glaxo Smith Kline | 26.86 |
| 14 | Interve India | 26.48 |
| 15 | Intas Biopharma | 25.05 |

数据来源：Sukhjeet Singh, Biosimilars, Drugs for Life.

在众多生物制药企业中，其中有能力涉足生物仿制药的较大的生物制药企业约有 100 家，其排名靠前的企业有：瑞迪（Dr. Reddy's Labs）、Intas Pharmaceuticals Limited、百康（Biocon Limited）、Wockhardt Limited、Shantha Biotechnics Limited、Reliance Life Sciences 及 Cipla 公司等，并且，蓝巴斯公司也已经积极投身生物仿制药领域。

近几年，印度生物仿制药规模提升较快，当前的主打产品包括：胰岛素、粒细胞集落刺激因子、干扰素及单克隆抗体等。2008 年，生物仿制药市场约为 2 亿美元；2012 年，就翻了一番还多，达到 5.8 亿美元。印度生物制药企业能够生产生物仿制药约 40~50 种^[3]。

4.2 主要企业动态

(1) 百康已经在印度推出胰岛素和促红细胞生成素；此外，为将胰岛素推向欧洲市场，并购一家德国制药企业 Axocpr 70% 的股权，现已经向欧洲递交了胰岛素的申请；2009 年 6 月，与 Mylan 公司合作开发生物仿制药^[4]。

(2) Reliance 公司以旗下欧洲分公司 GeneMedix plc 为平台着手参加欧洲生物仿制药的开发。已经在欧洲进行促红素和 GCSF 2 个生物仿制药的临床试验；在印度市场已经推出了 7 款生物仿制药，如：ReliPoietin EPO, ReliGrast GCSF, ReliFeron 干扰素 α -2b 等^[5]。

(3) 瑞迪公司（Dr Reddy's Lab）已经在印度及其他新兴市场上市 2 个生物仿制药粒细胞集落刺激因子和利妥昔单抗（Rituximab）。现有 11 个生物仿制药在研发，其中 2 个已经进入临床阶段^[6]。

(4) 蓝巴斯公司主要针对非规范市场，利用其他公司的力量开发和生产生物仿制药，如 Zenotech 和 Virchow，利用自己的品牌和销售渠道在印度和非规范市场销售生物仿制药。

5 印度政府对仿制药产业的引导与支持

5.1 政策引导

印度政府不但通过专利法和国家药品法规对化学仿制药产业发展产生积极的影响，还积极拉动内需。近期，印度已准备着手实施一项为公众免费供应药物的政策，涉及资金规模 54 亿美元，该计划预计到 2017 年将使 52% 的印度民众能够得到免费

药品。该计划规定，医生开给病人的药品将仅限于比较便宜的仿制药，并列出了一份仿制药清单，如果医生开出清单以外的专利药品，将面临处罚。印度各邦将负担免费药品费用的 25%，中央财政将负责其余费用。据印度卫生部官员介绍，“政府的这一政策，将促进符合质量标准的仿制药更大规模及合理的使用”。很显然，印度作为目前全球增速最快的医药市场之一，这一政策将极大鼓舞本国仿制药企业，但同时令国际医药巨头处于非常不利的地位，此举等于基本切断了专利药通向印度市场的道路。

5.2 法律支持

2012 年 3 月，印度知识产权局首次授予本国仿制药生产商 NATCO 公司强制许可（Compulsory License），授权其生产拜耳公司专利药——用于治疗肾脏和肝脏癌症的多吉美的仿制药版本——复合索拉菲尼，并要求 NATCO 公司支付 6% 的专利许可费用。

印度知识产权局的这种做法意味着游戏规则的改变，因为这开启了其他印度制药厂商的强制许可之门。NATCO 认为，拜耳的这种药物对于很多印度人来说负担不起的，而他们卖的价钱只是拜耳的一个零头。目前，拜耳的多吉美每月的治疗费用约为 5 500 美元/每人，而 NATCO 公司的价钱则是 175 美元，降低了大概 97%。

根据印度《专利法》，在某一专利授权 3 年后，国内公司可以向该专利的原始权利公司提出许可请求。如果未能达成一致，国内公司可以向印度知识产权局申请强制许可。拜耳公司的多吉美 2008 年在印度申请获得专利权。2011 年，NATCO 公司在请求取得拜耳公司生产多吉美的商业许可遭到拒绝后，于 2011 年 9 月提交了生产仿制药的强制许可申请，声称权利持有人（拜耳公司）无法满足本地的市场需求。NATCO 公司声称其申请符合《专利法》中规定的强制许可适用的所有情形：(a) 公众对于该专利发明的合理需求未得到满足，或者 (b) 公众不能以合理的可支付价格获取该专利发明，或者 (c) 该专利发明未在印度领土范围内使用。根据印度专利局的统计，多吉美 2010 年的全球销售额是 9.34 亿美元，但由于该产品高昂的价格，其在印度销售极少。基于法律规

定及市场调查，印度知识产权局最终签署了此项强制许可。此举一出，支持与反对的阵营壁垒分明。欧美等制药巨头对此决定一致声讨，而印度药企、平民和无国界医生组织等都积极支持。客观地讲，如果滥用强制许可，将破坏药品行业的创新能力，从长远看，将危害到患者。

这一事件已经引发国际社会的广泛关注，究竟走向如何，尚未可知。但目前看来，印度的仿制药企业和跨国制药巨头的争斗仍在继续，印度政府显然会站在本国制药企业的阵营中，广大的印度平民也将会获得源源不断的廉价专利药品。

面对同样问题，中国法律也早在 2005 年颁布了《涉及公共健康问题的专利实施强制许可办法》，并在 2008 年底对《中华人民共和国专利法》的相关条款进行了修改。中国《专利法》的第六章，就是关于专利的强制许可，具体的实施细则也于 2012 年 5 月 1 日生效。但到目前为止，我国知识产权局尚未收到一例专利强制许可的申请。

5.3 人才技术支撑

印度医药行业协会及有关智库等非政府组织对印度制药企业的迅速发展和国际化道路起到了显著的促进作用。这些机构积极网罗医药、经济、知识产权等相关领域高端人才，时刻了解西方行业及政策动态，关注专利药物期限，为印度企业提供有关咨询服务并协助进行国际游说，起到很好的技术支撑作用。

5.4 公共财政对 R&D 的支持

印度的医药研发主要集中在企业，印度政府为鼓励制药企业开展科技研发，走可持续发展道路，采取的财政支持政策主要有 3 点：

(1) 对研发费用进行税收加计减除，对企业投入医药科技研发的资金，按照 200% 的比例在税收中予以扣除。

(2) 对研发行为直接进行资金支持，这种支持主要来自印度科技部生物技术局。为鼓励制药企业与国际制药巨头开展国际科技合作，印度科技部对合作研发的项目提供 25% 的资金支持，其余资金，企业自投 50%，外国合作伙伴负担 25%。

(3) 通过公共私营合作的方式设立“医药创新基金”，旨在鼓励医药企业加大研发力度。该计划目标是实现世界上每十种新药的开发中至少有一

种来自印度。“医药创新基金”30% 资金来自中央政府，其他来自国内外的投资者和机构。

6 印度生物仿制药法规出台

印度政府对生物仿制药产业最大的支持莫过于最近出台的仿制药管理法规——《相似生物制剂指南》^[7]。该《指南》于 2012 年 7 月由印度主管部门——科技部下属生物技术局和卫生部下属印度中央药品标准管理组织（CDSCO）——共同发布。《指南》规定，相似生物制剂（生物仿制药）须与已获批的生物制品具有高度相似性。《指南》共分 14 章，主要内容包括：明确了生物仿制药的申报程序和主管部门、法规适用范围、开发仿制药的原则、临床前研究的数据要求、临床试验的申请要求、批量上市的申请要求以及上市后的跟踪研究等，重点约束了生物仿制药的生产规程和质量控制，以及临床前、临床研究及使用跟踪等一系列规范。

印度业界对该法规的出台普遍持支持态度，认为这是对印度生物仿制药行业的一大利好消息。业内专家称，印度出台的《指南》与欧盟及世界卫生组织的“指南”以及美国出台的草案一脉相承，在保证产品质量的前提下一定程度上简化了生物仿制药的试验及审批程序，有利于规范行业发展，促进印度与世界先进国家接轨，是印度生物医药发展史上的一个里程碑。

7 启示

印度制药产业在政府与企业几十年的共同努力下，走出了一条属于自己的仿制药发展道路，并逐步由单纯仿制走向自主研发，在国际上确立了自己的地位。印度的成功可以带给我们几点启示：

(1) 注重国际知识产权游戏规则的研究。发达国家在知识产权上利用 TRIPS 以及相关法律，为发展中国家产业发展设置障碍。我国应加强对国际知识产权法与仿制药可及性冲突方面的研究，积极寻找发展空间，规避知识产权障碍。

(2) 尽快出台生物仿制药相关法律法规和指导原则。在《生物医药产业“十二五”规划》总框架下，尽快出台包括生物仿制药在内的专门的仿制药相关法规、指导原则。充分考虑仿制药开发的时间、成本、法律、出口等因素，创造有利于我国生

物产业可持续发展的态势。

(3) 有效利用外包提升自主研发能力。利用国内较低的人力资本及生产成本,争取承接国外因高成本所导致的生物仿制药的研发及生产外包服务,迅速积累经验,提升自主开发和生产能力。

(4) 拉动国内市场需求。利用医药卫生体制和医疗保险制度进一步改革的契机,培养医生、药师、患者使用仿制药的用药习惯,鼓励使用仿制药替代专利药,争取将更多化学仿制药和生物仿制药纳入医保范围,降低群众医药费用。

(5) 建立技术支撑体系。利用医药科研体系框架,成立非盈利咨询机构,聚集具备医药、经济、国际法等专业知识结构的人才,为国内企业提供仿制药品种咨询、侵权咨询、信息服务、对外交流等服务。

(6) 培育具有国际视野的龙头企业。积极开拓国际市场,进行国际生产认证,网罗国际人才,降低研发、生产成本,争取培育一批具有国际视野的龙头企业,带动整个行业健康发展。■

参考文献:

[1] 周锐,江琦.生物仿制药:仿制药中的“创新药”[R/OL].

(2011-09-08).<http://www.p5w.net/newfortune/fxs/px/yysw/201110/P020111006470350349274.pdf>.

[2] Research and Markets. India Biosimilar Market Analysis [EB/OL]. (2012-08). http://www.researchandmarkets.com/reports/2207426/india_biosimilar_market_analysis.

[3] Sukhjeet Singh. Biosimilars: Drugs for Life[R/OL]. (2011-5). http://www.assochem.org/events/recent/event_560/dr.-sukhjit-singh.pdf.

[4] Biocon. Annual Report 2011 & 2012 [R/OL]. [2012-12-20]. http://www.biocon.com/biocon_invrelation_annual_reports.asp?subLink=finance.

[5] Reliance. Biosimilars [EB/OL]. [2012-12-20]. http://www.rellife.com/biopharmaceutical_biosimilar.html.

[6] Dr. Reddy's Lab. Biosimilars [EB/OL]. [2012-12-22]. <http://www.drreddys.com/products/biosimilars.html>.

[7] Department of Biotechnology, India Ministry of Science & Technology, Central Drugs Standard Control Organization, Ministry of Health & Family Welfare, Govt. of India. Guidelines on Similar Biologics: Regulatory Requirements for Marketing Authorization in India [R/OL]. (2012-8). <http://www.birolawgics.com/India/Final%20DBT-DCGI%20guidelines%20for%20similar%20biologics%2005%2006%2012.pdf>.

Current Situation and Development Strategy of India's Generic Drug and Biosimilars Industry

REN Xiao-ming

(Jinan Science & Technology Bureau, Ji'nan 250101)

Abstract: Benefiting from the domestic patent law and preferential medicine policies, India's pharmaceutical industry enjoys significant development by taking advantage of the defectiveness in relevant international pharmaceutical legislation. It opens up a new road to development, from simple copy via combination of copy & research and finally to independent R&D. From the end of 1980s, India pharmaceutical companies started the mass-manufacture of generic drugs and India became a dominant medicine exporter with its 50% of total outputs (majority being generics) for international market in 2000. Indian pharmaceutical enterprises can produce more than 40 kinds of bio-similars. In 2012, the market value of Indian bio-similars reached 580 million USD. The success achieved by Indian pharmaceutical industry can give us some inspirations, such as, pay attention to the research on game rules of international intellectual property; take full advantage of outsourcing to enhance the ability of independent research and development, and so on.

Key words: India; brand-name drugs; generic drugs; biosimilars