

2015 年药物研发热点回眸

田恬

《科技导报》编辑部,北京 100081

摘要 药物是具有预防、诊断、缓解治疗疾病及调节机体生理功能的一类物质,随着人类社会对生命质量重视程度不断提高,全球科研人员对药物研发投入了巨大的热情。本文遴选 2015 年上市的部分重磅新药,盘点心血管、抗肿瘤、免疫系统等新药研发领域的进展,并回顾 2015 年药学领域的相关热点事件。

关键词 新药研发;心脑血管用药;抗肿瘤药;罕见病药物;药学前沿

doi 10.3981/j.issn.1000-7857.2016.01.004

随人类生存质量需求不断提高,为延长寿命并降低疾病痛苦,人们对于新型药物的需求也越来越高涨,全球医药相关领域的科研人员也在为此进行着不懈努力。新药研发过程包括药物发现、药物临床前研究、药物临床研究 3 个阶段。药物发现环节是药物研发活动的开始,以寻找对某种疾病有治疗活性的先导化合物为目标。得到的先导化合物可以投入到药物临床前研究阶段,通过一系列非人体试验的研究先导化合物的有效性与毒性。随后则可以将药物投入临床研究阶段,将研究的药物应用于人体并观察药效和安全性,临床研究结束后则可以通过报批等程序获得许可,正式生产和上市销售。

根据汤森路透数据显示,截至 2015 年 12 月 15 日,全球共有 49 个新分子实体(new molecular entities, NME)和生物药首次获批并推向市场。另外,全球范围内,已上市药物中 2015 年有 29 个重要的产品线延伸首次获得批准,包括新适应症、新剂型或者新复方。此外,截至 2015 年 12 月 15 日,还有 21 个新分子实体在全球首次获批,但尚未上市。虽然这些数字表明制药和生物技术行业整体上运行良好,但是与 2014 年的 59 个上市新药相比,2015 年上市新药数有明显的下降。不过,当谈及新药的时候,质量远比数量重要,而 2015 年上市的新药中的确有一些非

常杰出的成员^[1]。本文遴选 2015 年上市的部分重磅新药,盘点心血管、抗肿瘤、免疫系统等新药研发的进展,并回顾 2015 年药学领域的相关热点事件。

1 心脑血管用药任重而道远

心脑血管疾病是威胁心脏血管和脑血管一类疾病的统称,是 50 岁以上中老年人健康的常见病。全世界每年死于心脑血管疾病的人数高达 1500 万人,居各种死因首位。

1.1 心脏病重大里程碑:心衰药

Entresto

2015 年 7 月,瑞士诺华制药有限公司(Novartis)的慢性心衰药物 Entresto(图 1)在美国上市,用于射血分数降低的心力衰竭患者,降低心血管死亡和心衰住院风险^[2,3]。

Entresto 是一种首创新药,以多种

方式作用于心脏的神经内分泌系统,该药是过去 25 年内心衰治疗领域的一个伟大突破,有望成功动摇过去 10 年未被修改的心衰治疗整体框架。Entresto(sacubitril/valsartan)是首个也是唯一一个在临床试验中疗效显著超越标准治疗药物依那普利(Enalapril)的药物,而且表现出更高的安全性。Entresto 的杰出表现,使该药成为过去 10 年中心脏病学领域最重要的进展之一。此前,业界早已按捺不住,纷纷预测 Entresto 将毫无疑问地成为超级重磅明星,上市后将迅速被临床医生接纳并取得一鸣惊人的成绩,年销售峰值将超过 60 亿美元,并且在未来数年,该领域将无任何药物能与 Entresto 抗衡。

Entresto 是一种首创的双效血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂(ARNI),具有独特的作用模式,能够增强心脏的保

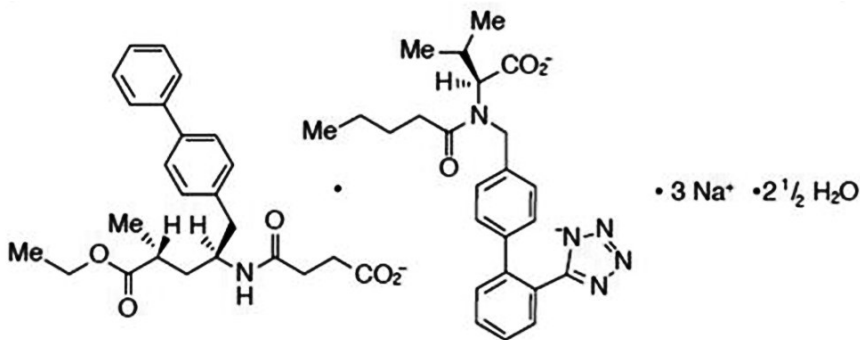


图 1 Entresto 结构式

护性神经内分泌系统(NP系统, 钠尿酸系统), 同时抑制有害系统(RAAS系统, 肾素-血管紧张素-醛固酮系统), 被认为能够减少衰竭心脏的应变。Entresto适用人群为心功能分级为II-IV(NYHA class II-IV)的中度至重度心衰患者, 该药通常是与其他心衰药物联用, 以取代血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂或其他血管紧张素受体阻断剂(ARB)。心力衰竭是一种危机生命的心脏疾病, 患者心脏无法泵出足够的血液, 因而面临着高风险死亡、反复住院治疗及其他症状(如呼吸困难, 疲劳, 体液潴留), 该病会严重影响患者寿命及生活质量。据估计, 在美国有近600万心衰患者, 约50%伴有射血分数降低, 其中约有220万患者归类为NYHA分级II-IV。

1.2 降脂药物的重大突破: PCSK9抑制剂

2015年7月, 生物技术公司安进(Amgen)的PCSK9抑制剂Repatha(evolocumab)获欧盟批准, 标志着全球首个新一代PCSK9抑制剂类降脂药成功诞生。随后, 赛诺菲公司的PCSK9抑制剂Praluent也获得FDA批准, 成为美国市场中首个新一代PCSK9抑制剂类降脂药^[4,5]。

PCSK9抑制剂目前主要批准用于: 1) 原发性高胆固醇血症(杂合子家族性和非家族性)和混合型高脂血症。临床试验中, Repatha相比安慰剂使LDL-C水平显著降低55%~75%, 相比降胆固醇药物Zetia(ezetimibe, 依替米贝)使LDL-C水平显著降低35%~45%, 并大幅改善其他脂类参数。2) 纯合子家族性高胆固醇血症(HoFH)。临床试验中, Repatha相比安慰剂使LDL-C水平显著降低15%~30%。经长期治疗, 降低LDL-C的疗效能够得到维持。

在欧洲, 有60%的高危患者服用他汀类药物或其他已上市的降脂药物仍然无法充分控制其LDL-C水平。而在极高危患者群体中, 这一比例高达80%以上。据估计, 欧盟每年在心血管疾病(CVD)方面的卫生保健费用高达1060亿欧元(约合1098亿美元)。

PCSK9抑制剂是一类单抗药物, 靶标是一种名为前蛋白转化酶枯草溶菌素9(PCSK9)的蛋白, 该蛋白可降低肝脏从血液中清除低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的能力, 而LDL-C被公认为心血管疾病(CVD)的主要风险因子。PCSK9抑制剂提供了一种全新的治疗模式来对抗LDL-C, 被视为他汀类(如Lipitor和Zocor)之后降脂领域取得的最大进步。

2 生物仿制药进入新阶段

2015年3月6日, 美国FDA批准Zarxio(Filgrastim-sndz), 这是在美国获得批准的首款生物仿制药。

生物制剂产品通常来自活体器官, 来源包括人类、动物、微生物或酵母^[6]。生物仿制药是一种生物产品, 它的批准基于其显示与一种已批准的生物制剂(也称参比制剂)高度类似。生物仿制药还必须显示在安全性及有效性上与参比制剂没有临床意义的差异。仅仅在临床活性成分方面的微小差异在生物仿制药制剂中是允许的。Sandoz公司的Zarxio是安进非格司亭的生物仿制药, 非格司亭最初于1991年获得许可。Zarxio被批准用于与非格司亭相同的适应症, 可用于以下患者: 接受骨髓抑制剂进行化疗的癌症患者; 接受诱导化疗或合并化疗的急性髓样白血病患者; 经历骨髓移植的癌症患者; 经历自体外周血液祖细胞采集和治疗的患者; 有严重慢性嗜中性白血球减少症的患者。

作为全球药物审批的两根标杆, 欧盟已上市了数个生物仿制药, 但美国迟迟未有突破。2009年的生物制品价格竞争及创新法(BPCI法)作为2010年3月奥巴马签署的平价医疗法案的一部分而获得通过。BPCI法为显示与FDA已批准生物制剂, 或参比制剂“生物类似”或“可互换”的生物制剂建立了一种简化的许可通道。列入公共健康服务法351(k)章节的这一简化许可通道允许依靠某些参比制剂现有的安全性及有效性科学知识, 及基于特定产品的不完整临床前及临床数据来许可一

款生物仿制药生物制品。一款生物仿制药如果与参比制剂有相同的作用机制、给药途径、剂型与强度, 它只能由FDA批准, 并且仅能用于参比制剂已获得批准的适应症。生产生物仿制药的设施还必须满足FDA的标准。FDA对Zarxio的批准基于对相关证据的审评, 包括结构与功能特性、动物研究数据、人体药代动力学和药效学数据、临床免疫原性数据及证明Zarxio与非格司亭类似的其它临床安全性及有效性数据。Zarxio作为生物仿制药而非一款可互换产品获得批准。根据BPCI法, 作为一款“可互换”产品而获得批准的生物仿制药可以不需要使用参比制剂的卫生保健供应商介入而替代参比制剂。Zarxio最常见的预期副作用是注射部位骨髓或肌肉疼痛及红肿或瘙痒。严重副作用可能包括脾破裂, 可能引起皮疹、气短、哮喘和/或嘴、眼周围肿胀的严重过敏反应, 快速脉搏及出汗, 及急性呼吸窘迫综合征, 这是一种肺部疾病, 可引起呼吸短促、呼吸困难或呼吸频率增加。对于此次批准, FDA为这款产品指定了一个有占位符的非专有名称, 即Filgrastim-sndz。用于该产品的占位符非专有名称的规定不应被视为FDA对生物仿制药及其它生物制剂广泛命名政策的一种反映。虽然FDA尚未针对目前及将来在美国上市的生物制剂如何命名发布草案指南, 但FDA打算不久将来做这项工作。

在美国批准Zarxio后不久, 中国食品药品监督管理局与国际接轨, 发布了生物类似药相关的指南, 明确了在中国申报生物类似药的流程、研发思路和评价方法, 为提升中国生物制药产业发挥了驱动作用。

3 2型糖尿病的重大里程碑

2014年, 美国FDA批准Jardiance(empagliflozin)片结合饮食与锻炼用来改善2型糖尿病成人患者的血糖控制(图2)。但该药物对2型糖尿病领域更为重大的意义在于2015年结束的一项名为EMPA-REG OUTCOME的临床试

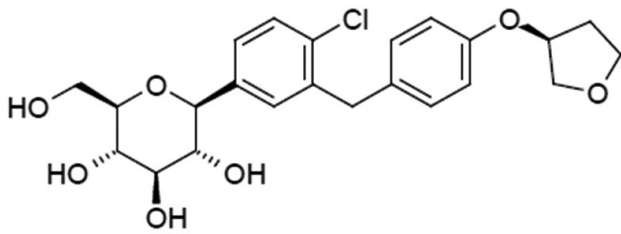


图2 Jardiance的结构式

验。在这个有7000多人参与的4期临床试验中,平均跟踪3.1年显示Jardiance能延缓心梗、心脏病死亡、和中风发病。这是历史上第一次药物在2型糖尿病人显示心脑血管收益^[7]。

2型糖尿病在美国影响着大约2600万人,占有确诊糖尿病病例的90%多。随着时间的推移,高血糖水平的更大危害是可增加严重并发症风险,包括心脏病、失明、神经和肾脏损害。但多年来,2型糖尿病药物仅根据降糖效果批准上市,令很多人质疑这些药物的真正价值。虽然现在有十几类糖尿病药物,迄今为止Jardiance是唯一显示心脑血管收益的药物。因此,这项试验是一个里程碑事件,对今后II型糖尿病的开发方向和疗效评价产生了重大影响。

Jardiance是一种钠葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT2)抑制剂。这款药物通过阻止肾脏对血糖的重吸收,增加葡萄糖排泄,降低血糖水平升高患者的血糖水平而起作用。最初,Jardiance的安全性和有效性在7项临床试验的4480名接受该药物治疗的2型糖尿病患者身上得到评价。关键临床试验显示,Jardiance与安慰剂相比改善了糖化血红蛋白(1种血糖控制指标)的水平。EMPA-REG OUTCOME试验则是在药物获批时正在进行,并于药物上市后全部结束。

4 抗肿瘤用药体现精准医疗的大前景

肿瘤为一复杂和多样性疾病,在分子遗传上具有很大异质性,即使相同病理类型的癌症患者,对抗癌药物反应迥异,精准医疗是指与患者分子病理学特征相匹配的个体化诊断和治疗策

略,目前肿瘤学科成为精准医疗的最重要领域之一^[8]。针对此种情况,在药物设计方面,具有精准医疗应用前景的抗肿瘤药物在2015年也大放异彩。

4.1 抗癌新药西达本胺:中国抗癌原创新药“百死一生”成功“破冰”

西达本胺(图3)^[9]是深圳微芯生物科技有限公司经过12年研发出来的原创新药,也是中国首个批准用于治疗复发难治的外周T细胞淋巴瘤。目前,对于肺癌和乳腺癌的联合治疗也已进入后期临床试验阶段。

西达本胺是中国自主研发的首个亚型选择性的组蛋白去乙酰化酶抑制剂^[10]。主要靶标是针对着与肿瘤发生和发展高度相关的第I大类HDAC亚型。西达本胺通过对特定HDAC亚型的抑制及由此产生的染色质重构与基因转录调控作用(即表观遗传调控作用),抑制淋巴及血液肿瘤的细胞周期并诱导肿瘤细胞凋亡;诱导和增强自然杀伤细胞(NK)和抗原特异性细胞毒T细胞(CTL)介导的肿瘤杀伤作用及抑制肿瘤病理组织的炎症反应,不仅能直

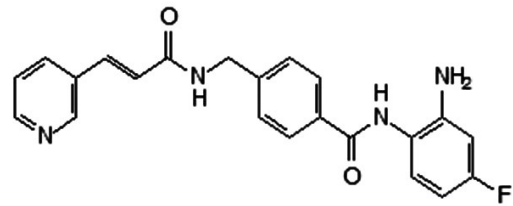
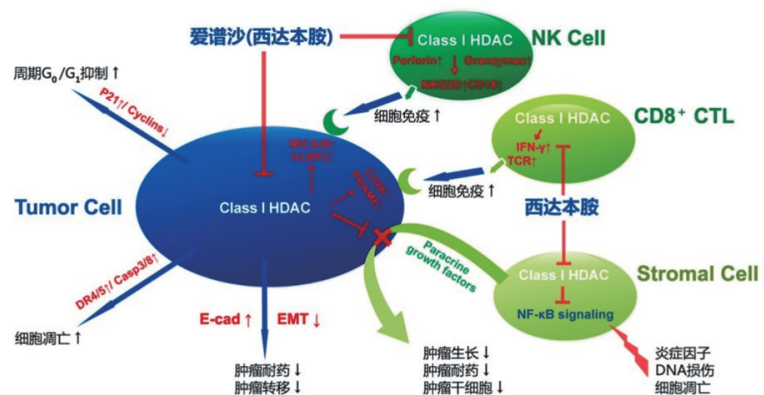


图3 西达本胺的结构式

接贡献于对T淋巴瘤中循环肿瘤细胞及局部病灶产生疗效作用,同时也可能应用于诱导和增强针对其他类型肿瘤的抗肿瘤细胞免疫的整体调节活性。目前,同类药物全球仅3家企业生产,其中两家在美国,每月治疗费用分别为28万元人民币和14万元人民币。而相比之下,西达本胺每月费用为2万多元人民币。在药物使用方式上,西达本胺也采用口服,而非国外使用的静脉注射,更加便利。

4.2 PD-1药物:Keytruda与Opdivo不断带来新希望

百时美施贵宝(BMS)抗癌免疫疗法PD-1抑制剂Opdivo(nivolumab)于2014年7月获日本批准,用于治疗晚期黑色素瘤,是全球批准的首个PD-1抑制剂(图5)^[11];另一方面,默沙东的PD-1抑制剂Keytruda(pembrolizumab)于2014年9月初获FDA批准,治疗既往经Yervoy(ipilimumab)治疗病情恶化或对Yervoy和BRAF抑制剂双重耐药的BRAF V600基因突变的晚期黑色素瘤患者,是美国批准的首个PD-1抑制



• Liu L, et al., Biochem Biophys Res Commun., 2010, 392(2): 190-195.
 • Dong M, et al., Cancer Chemother Pharmacol., 2012, 69(6): 1413-1422.
 • Gong K, et al., Biochem J., 2012, 443(3): 725-746.
 • Wang H, et al., Mol Med Report, 2012, 5(6): 1503-1508.
 • Ning ZQ, et al., Cancer Chemother Pharmacol., 2012, 69(4): 901-909.

图4 爱谱沙(西达本胺)靶向于多细胞、多条信号传递通路的抗肿瘤分子作用机制



图5 抗癌免疫疗法PD-1抑制剂Opdivo

剂。随后,Opdivo也在美国成功上市。但这仅仅是故事的开始。2015年,这两种药物纷纷在其他肿瘤领域攻城拔寨,并在未来继续呈现出巨大的潜力。3月,Opdivo在美国获批非小细胞肺癌,并且FDA从接受申请到批准该适应症仅仅花费4个工作日,创下了震惊世界的审批新纪录;10月,FDA加速批准Keytruda (pembrolizumab)用以治疗其他药物治疗进展的表达PD-L1蛋白的晚期(转移性)非小细胞肺癌(NSCLC);11月,FDA批准了Opdivo用于既往接受过治疗的晚期肾细胞癌(RCC);11月和12月,Opdivo和Keytruda的黑色素瘤适应症分别“升级”至一线用药^[11,12]。

抗PD-1抑制剂类药物,是通过抑制癌症患者体内PD-1的产生从而缓解癌细胞扩散的药物。PD-1全名是程序性死亡分子1(programmed death-1 (PD-1)),是近年来发现的一种负性共刺激分子。PD-L1是PD-1的配体,PD-1与PD-L1结合后可提供抑制性信号,诱导T细胞凋亡,抑制T细胞的活化和增殖。阻断PD-1/PD-L1信号通路可以逆转肿瘤免疫微环境,恢复T细胞的抗肿瘤活性,从而增强内源性抗肿瘤免疫效应。PD-1/PD-L1免疫疗法(immunotherapy)是当前全世界备受瞩目、广为研究的新一类抗癌免疫疗法,旨在充分利用人体自身的免疫系统抵御、抗击癌症,通过阻断PD-1/PD-L1

信号通路使癌细胞死亡,具有治疗多种类型肿瘤的潜力,有望实质性改善患者总生存期。

4.3 第三代酪氨酸激酶抑制剂: Tagrisso (osimertinib)

11月13日,阿斯利康的Tagrisso经FDA加速批准通道在美国获准上市,这是治疗晚期非小细胞肺癌的第三代

酪氨酸激酶抑制剂(TKI)类靶向药物,用于治疗表皮生长因子受体(EGFR) T790M突变或对其它EGFR抑制剂耐药药的晚期非小细胞肺癌(图6)。

它的问世给更多的肺癌患者带来生存受益。TKI类药物经历了数年的发展,已有三代产品,在抗癌药物中占有重要地位。第一代抑制剂对EGFR突变的非小细胞肺癌患者非常有效,但几乎所有患者最终都会产生耐药性。其中大约50%~60%患者的耐药是因为

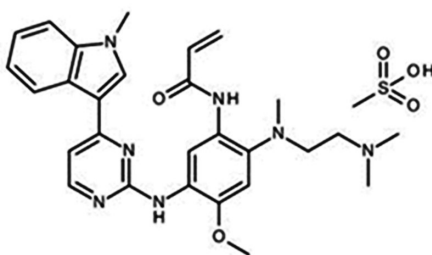


图6 Tagrisso的结构式

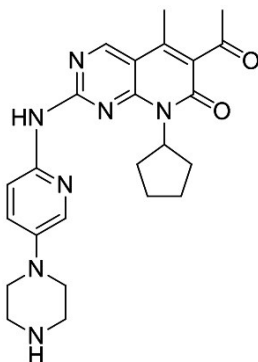


图7 Ibrance的结构式

EGFR T790M突变引起。第二代产品与靶点进行不可逆的强效结合,但因为选择性较差而具有较大的毒副作用。而Tagrisso作为第三代产品,就是针对具有EGFR T790M突变的患者亚群,是全球首个上市的针对该亚群的药物。

4.4 首个CDK 4/6抑制剂: Ibrance (palbociclib)

2015年2月,辉瑞的突破性乳腺癌药物Ibrance (palbociclib)获得FDA的加速批准,用于与来曲唑联合应用作为治疗ER阳性/HER2阴性绝经后转移性乳腺癌的一线治疗(图7)。2015年12月,该公司宣布FDA已受理Ibrance补充新药申请(sNDA)并且授予了优先审查资格。此次sNDA旨在扩大Ibrance的适应症,由一线治疗扩大到HR+/HER2-乳腺癌的二线治疗。FDA将于2016年4月做出最终审查决定^[13]。

Ibrance是首个细胞周期蛋白依赖性激酶4/6(CDK4/6)抑制剂。CDKs 4和6是细胞周期的关键调节因素,其能够触发细胞周期进展。2015年11月,美国国家综合癌症网络(NCCN)已将Ibrance与Faslodex (fulvestrant, 氟维司群)组合疗法作为1类(Category 1)推荐,用于已接受内分泌治疗但病情进展的HR+/HER2-转移性乳腺癌女性患者的治疗,以及用于正接受卵巢抑制(采用促黄体生成激素释放激素LHRH激动剂)的HR+/HER2-转移性绝经前女性患者的治疗。

此次sNDA的提交,是基于关键III期PALOMA-3临床研究的数据,该研究涉及521例乳腺癌患者,调查了Ibrance二线治疗乳腺癌的临床潜力。该研究中,Ibrance与阿斯利康肿瘤学药物Faslodex (fulvestrant, 氟维司群)联合用药,用于正接受或已经接受内分泌治疗但病情恶化的激素受体阳性(HR+)、人表皮生长因子受体2阴性(HER2-)转移性乳腺癌患者的治疗。数据显示,与Faslodex相比,Ibrance+Faslodex联合用药显著延长了无进展生存期(PFS)。

此前,全球医药行业调研机构GlobalData发布报告指出,辉瑞CDK4/6抑

制剂 Ibrance 将主导 HR+乳腺癌市场,与阿斯利康用于三阴乳腺癌(TNBC)的 PARP 抑制剂 Lynparza 分庭抗礼。

4.5 T-Vec 溶瘤病毒类治疗药物

2015 年 10 月 27 日,美国 FDA 批准了安进公司 talimogene laherparepvec (Imlygic) 作为首次手术后复发的黑色素瘤患者不可切除病灶的局部治疗方案。随后,欧盟也迅速批准了这个药物。这是全球首个获批的溶瘤病毒类治疗药物,为肿瘤的免疫疗法乃至抗肿瘤领域提供了一种全新的手段。

T-Vec 是一种经过基因修饰的 1 型单纯疱疹病毒(HSV-1),它可以在肿瘤细胞内复制并表达免疫激活蛋白粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)。将其直接注射到黑色素瘤病灶中可造成肿瘤细胞的溶解,从而使肿瘤细胞破裂,并释放出肿瘤源性抗原和 GM-CSF,加速抗肿瘤的免疫应答。尽管有一些药物,但晚期黑色素瘤依旧是一种治疗起来很复杂的疾病,在患者的治疗过程中需要用到各种不同的治疗方式。作为一种溶瘤病毒治疗方案,Imlygic 是一种独特的治疗手段,有可能为首次手术后复发的不可切除的黑色素瘤患者提供了一种适宜的治疗选择。

4.6 多发性骨髓瘤的新突破:

Darzalex (daratumumab) 和 Emluciti (elotuzumab)

2015 年,多发性骨髓瘤领域产生了 2 个具有重大意义的新药。由强生旗下杨森制药开发的 Darzalex 是被批准治疗多发性骨髓瘤的第一个单克隆抗体;百时美施贵宝(BMS)与艾伯维(AbbVie)联合开发的 Emluciti 将与 Revlimid/地塞米松联合用于已接受一种或多种治疗方案的复发/难治性多发性骨髓瘤患者的治疗,是首个也是目前唯一一个免疫刺激单抗药物^[16,17]。

多发性骨髓瘤是血液肿瘤的一种,其发生于骨髓中发现的抗感染浆细胞(一种白细胞)中。这些癌细胞会增殖,产生一种异常蛋白,然后将其它健康血细胞排挤出骨髓。这种疾病可以导致免疫系统变弱,导致其它骨骼或肾脏问题。以癌细胞表面发现的蛋白为靶点

已导致重要肿瘤治疗药物的开发。Darzalex 为对其它治疗药物耐药的多发性骨髓瘤患者提供了另一种治疗选择,以输注给药的 Darzalex 是一种单克隆抗体,它通过帮助免疫系统某些细胞攻击癌细胞而发挥作用, Darzalex 最常见的副作用是输注相关反应,包括疲劳、恶心、背部疼痛、发烧和咳嗽。Darzalex 也可以会导致抗感染白细胞(淋巴细胞减少症、嗜中性粒细胞减少症和白血球减少症)或红细胞计数降低及血小板水平降低(血小板减少症)。同样, Emluciti 能够激活人体免疫系统对多发性骨髓瘤细胞发动攻击,并将其杀死, Emluciti 最常见的副作用是疲劳、腹泻、发烧(发热)、便秘、咳嗽、神经损伤导致的手脚无力或麻木(周围神经病变)、鼻与咽喉感染(鼻咽炎)、上呼吸道感染、食欲下降及肺炎。这两款药物标志着肿瘤免疫疗法进入多发性骨髓瘤这一新的癌症领域。

5 阿尔茨海默症体现制药行业百折不挠的缩影

阿尔茨海默症(AD)是引起老年性痴呆最常见的原因,50%~75%的痴呆由此引发。据世界卫生组织公布的数据,2012 年为止,全球有 3600 万 AD 病人;预计到 2030 年将会翻倍至 6500 万人。此外,2012 年,全球每年治疗和护理痴呆病人的花费为 6040 亿美元。AD 疾病代表着巨大的未满足的医疗需求,因为现行疗法大约只能在 6~12 月内对大约 50%的病人有效,而且不能延缓疾病进程。但另一方面,AD 的药物研发异常艰难,2002—2012 年的试验数据回顾发现,该疾病药物研发的临床试验失败率高达 99.6%^[18]。

5.1 AD 新药 solanezumab“复活”

2015 年 7 月公布的新证据,使得公司的抗淀粉样蛋白单抗 solanezumab (LY-2062430) 成为第一个能延缓 AD 进程的药品。公司通过新的分析手段得出结果:中度 AD 患者在早期接受 Solanezumab 治疗后,与后期接受治疗的病人对比,在认知能力和行为能力上都显示出了疗效。同时,后期接受治疗的

病人即使再接受更长时间的治疗,其疗效也不如接受早期就接受治疗的病人。而这亦显示出早期诊断对 AD 的重要性^[19]。

Solanezumab 是针对 Abeta 蛋白中部结构域的人源化单抗。2006 年, solanezumab 的 II 期临床试验开始,纳入健康志愿者和轻至中度 AD 患者。此试验发现, solanezumab 能结合 Abeta 蛋白并导致其在试验参与者体内血液和脑脊液含量增加,这证明了其设计原理的有效性。但是,患者的 ADAS-Cog (阿兹海默症认知量表)的认知得分并没有改善,这可能是因为试验时间较短。2009 年,公司开始 2 个临床 III 期试验 (EXPEDITION1, 2),以验证 solanezumab 在 80 周的治疗中能否延缓轻度-中度 AD 疾病的进程。然而 2012 年,这两个试验都没能达到认知和功能的首要终点。随后,对 EXPEDITION1 的数据分析显示,其中期-中度 AD 病人的亚组中改善了 42% 的认知能力下降,对 EXPEDITION2 的统计分析改为仅对中期病人的认知能力有改善情况,但仍未能达到终点。

不过,事先设定的对两个试验的数据进行的二次分析显示,与安慰剂相比,使用 solanezumab 的中期 AD 亚组病人中,有 34% 认知能力 (ADAS-Cog) 的下降得到了延缓;病人的行为能力 (ADCS-iADL, AD 活动量表) 有 18% 的下降得到了延缓。这些数据提振了继续研发这个药物的热情。

2010 年,公司启动了全球范围内的临床 III 期 EXPEDITION EXT 试验,评估 solanezumab 服用 104 周后的安全性和有效性,使用新的“延后-开始”分析方法。EXPEDITION EXT 的数据显示,早治疗组和晚治疗组在认知力量表和行为力量表得分差别与先前 EXPEDITION 试验中, solanezumab 和安慰剂组的得分差别类似,在 52 周的治疗后仍然有显著差别。因此,中期 AD 患者在早期接受治疗后,其疗效优于后期接受治疗的患者。

这是第一次有数据显示抗淀粉样蛋白药物能延缓 AD 疾病进程。

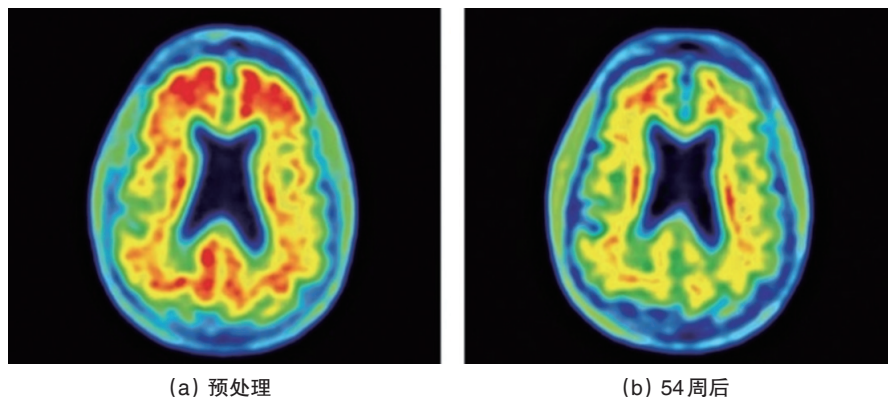


图8 实验显示 aducanumab 能显著降低早期阿尔茨海默症患者大脑的淀粉样蛋白(红色部分)的水平

5.2 战胜阿尔茨海默症的新希望 Aducanumab

由 Biogen 公司开发的治疗 AD 的药物也是一种抗淀粉样蛋白药物,可以结合β淀粉样蛋白,防止其聚集成斑块,这些斑块会出现在 AD 病患的大脑上。在 166 位病人的临床试验中,aducanumab 展示了良好的效果,能减少大脑中的淀粉样蛋白斑(图 8)^[20],减缓疾病的进展。

Aducanumab 的成功将证实淀粉样蛋白假说——这种蛋白是导致 AD 的罪魁祸首。长期以来,研发治疗 AD 的药物并不是一件容易的事情。2002 年以来,已有 356 种治疗 AD 的药物进入人体试验阶段。但这些药物中,只有 7 种被批准使用,而且只能轻微缓解症状。其余大部分药物都以失败告终,包括那些处于研发后期的很多药物。这些失败的案例就像笼罩在头顶的乌云。事实上,很多人注意到 Biogen 所公开的数据中,只有 166 个患者的数据,或许在进行大范围的试验时效果可能并不如此明显^[21]。

6 免疫系统疾病药物:银屑病治疗发现新机理

2015 年 1 月,诺华公司的 Cosentyx (secukinumab) 成为全球首个获批的选择性白细胞介素-17A 的人类单克隆抗体(mAb),为患者提供了新的治疗选择。Cosentyx 在适合接受全身治疗(指可被吸收进入血流并分布至全身各个部位的药物)或光疗的成人患者中用于

治疗中至重度斑块型银屑病。Cosentyx 是首个获批的可选择性结合白细胞介素-17A(IL-17A)并抑制 IL-17 受体的银屑病药物。

Cosentyx 是首个且唯一获得 FDA 批准的作用于 IL-17 通路的靶向药物,已被证实可达到皮损完全消除或接近完全消除的效果。此次的 FDA 批准是重要的里程碑事件,对银屑病患者而言是个转折点。银屑病是一种慢性免疫介导性疾病,其特征为厚且广泛的皮肤病变(斑块),伴有瘙痒、脱屑和疼痛,可对日常生活产生不良影响。近 35% 的银屑病患者是中至重度斑块型。研究显示,在中、重度斑块型银屑病等疾病中,IL-17A 在驱动身体免疫反应方面发挥重要作用。美国约有 750 万人患有银屑病,全球约有超过 1.25 亿人患有银屑病。Cosentyx 可选择性结合 IL-17A 并抑制其活动。

除了美国之外,Cosentyx 还被欧盟和澳大利亚批准用于治疗中、重度斑块型银屑病及被日本批准用于治疗中、重度斑块型银屑病和活性银屑病关节炎(PsA)。除了银屑病之外,有关使用 Cosentyx 治疗银屑病关节炎(PsA)和强直性脊柱炎(AS)的临床研究也正在进行中。计划在 2015 年向全球监管部门递交申请 secukinumab 用于治疗 AS 和 PsA 的材料。

7 罕见病药物稀少而极具价值的珍宝

依据欧盟的定义,罕见病是每

2000 人中仅有 1 人会得且无法医治的疾病。目前罕见病的种类已超过 7000 种,其中 80% 的罕见病是由基因引发。中国罕见病事业尚处于起步阶段,社会对罕见病的认知不够、预防意识有待加强。大部分医务人员对罕见病缺乏诊断治疗经验和研究。而多数罕见病患者对自己的疾病了解甚少,不知如何治疗及预防,备受疾病折磨。2008 年,欧洲罕见病组织(EURODIS)将每年 2 月最后 1 天定为“国际罕见病日”(Rare Disease Day),旨在唤起大众对罕见病患的重视。

7.1 低磷酸酯酶症治疗药物 Strensiq (asfotasealfa)

2015 年 10 月 23 日,FDA 批准 Alexion 制药的 Strensiq 作为首款获得批准的用于围产期、婴儿及幼儿期发作的低磷酸酯酶症(HPP)的治疗药物^[23,24]。

低磷酸酯酶症是一类罕见的慢性遗传性代谢疾病。其主要病症为骨矿物化能力受损,导致骨破坏与变形、肌无力、哮喘、呼吸困难以致早夭。Strensiq 是第一种针对低磷酸酯酶症的病因,即缺陷的碱性磷酸酶设计的骨靶向酶替代疗法。通过替换缺陷的碱性磷酸酶,Strensiq 能够促进提高酶底物水平,提升机体骨矿物质化的能力,进而避免患者出现骨骼及其他器官严重异常和早夭。

Strensiq 获得突破性治疗药物资格,因为它是首款也是唯一用于围产期、婴儿及幼儿期发作的 HPP 治疗药物。除了突破性治疗药物资格,FDA 还授予 Strensiq 孤儿药资格,因为这款药物在美国治疗患者人数不超过 20 万的疾病。

7.2 溶酶体酸脂酶症治疗药物 Kanuma (sebelipasealfa)

2015 年 10 月,Alexion 公司宣布欧盟委员会批准了 Kanuma 用于各个年龄段溶酶体酸脂肪酶缺乏症(LAL-D)病人的长期酶替代疗法。在 12 月 8 日,此药物也获得了 FDA 的批。FDA 授予 Kanuma 孤儿药资格,因其治疗的罕见病在美国患者少于 20 万人。它是第一个也是目前唯一可用于严重婴儿疾病

LAL 缺陷的药物。FDA 还授予 Kanuma 优先审评权^[25]。

LAL-D 是一种由基因突变导致的慢性渐进性代谢疾病,该基因突变会导致身体各组织器官溶酶体酸脂肪酶活性的显著降低,从而导致胆固醇酯和甘油三酯在肝脏,血管壁和其他组织中慢性的堆积。进而引起患者出现渐进的多器官损伤,其中包括纤维化、肝硬化、肝功能衰竭、加速动脉粥样硬化、心血管病和其他致命性症状。各个年龄段都可能患 LAL-D,患者可能出现突发的、不可预测的临床并发症。患儿表现为显著的生长障碍、肝脏纤维化、肝硬化,平均死亡年龄仅为 3.7 个月。而大约 50% 患有 LAL-D 的儿童和成人会同样表现出肝纤维化和肝硬化,严重者在疾病发作 3 年后会选择肝移植。该疾病发作的平均年龄为 5.8 岁。

Kanuma 是一种针对疾病根源上治疗的酶替代疗法。该药物通过降低身体溶酶体细胞内的底物堆积,避免器官出现致命的损伤和患儿的死亡。最严重的不良反应见于临床试验中 3% 的病人,主要表现为对药物的过敏反应。症状有胸闷、结膜出血、呼吸困难、全身性瘙痒性皮炎、充血、眼皮浮肿、流涕、呼吸困难、心动过速和荨麻疹。

8 药物领域重要事件

2015 年,国内外药物相关新闻频现,2015 版药典出台、屠呦呦因青蒿素研究获诺贝尔奖、医药相关政策不断颁布,给药物行业带来一系列重要影响。

8.1 屠呦呦获得 2015 年度诺贝尔生理学或医学奖

2015 年 10 月 5 日,瑞典卡罗琳医学院在斯德哥尔摩宣布,将 2015 年度诺贝尔生理学或医学奖授予中国科学家屠呦呦,以及爱尔兰科学家 William C. Campbell、日本科学家 Satoshi Ōmura,表彰他们在寄生虫疾病治疗研究方面取得的成就^[26]。

这是中国大陆科学家首次获得诺贝尔自然科学奖,屠呦呦也是第一位获得诺贝尔生理学或医学奖的华人科学

家。屠呦呦获得诺贝尔生理学或医学奖,是中国医学界迄今为止获得的最高奖项(图 9)^[27]。

屠呦呦荣获诺贝尔生理学或医学奖,充分证明了中国科学家有登顶世界科学高峰的能力,中国的科技工作者富有创造力,其科研创新与中华民族的传统经验相结合,既瞄准了世界科学前沿,又紧紧围绕了国家需求,更面向了人民需要。随着这些科研理论和实践的不断突破,必将对中国的科技发展乃至世界的科技发展产生深远的影响。

8.2 2015 版《中国药典》发布

2015 年 6 月 5 日,国家食品药品监督管理总局发布《中华人民共和国药典》(2015 年版),于 2015 年 12 月 1 日正式实施^[28],这是新中国成立以来第 10 版药典。

《中国药典》是为保证药品质量所制定的质量指标、检验方法及生产工艺的技术要求,是药品研制、生产、经营、使用和监督管理部门遵循的法定依据,直接反映了国家的药品先进水平和药品质量安全状况。新版药典的颁布使《中国药典》标准又上了一个新台阶: 1) 本次药典收载品种总量增加了 20% 以上,达到 5608 个,比上一版增加 1000 多个。涵盖了基本药物、医疗保险目录品种和临床常用药品,更加适合于临床用药的需求。2) 扩大了先进的分析技术的应用,提高了检测方法的专属性、灵敏性和准确性,同时又保留了一些简便易行、经济实用的常规检测方法。3) 既努力向国际先进标准看齐,又充分考虑中国制药工业制药水平的实际,同时注重中医中药特色。4) 完善标准体系的建设,加强质量全程管理的理



图 9 《科技导报》出版屠呦呦荣获诺贝尔生理学或医学奖特刊

念,强化了《中国药典》在国家药品标准中的核心地位。

制定完善药品标准体系是保证药品安全有效最重要的基础性工作,新版药典充分体现了中国用药水平、制药水平、监管水平的全面提升。新版药典实施将大大促进药品质量的提升,对保证用药安全也意义重大。

8.3 《中华人民共和国药品管理法》2015 年修订

《全国人民代表大会常务委员会关于修改〈中华人民共和国药品管理法〉的决定》已由中华人民共和国第十二届全国人民代表大会常务委员会第十四次会议于 2015 年 4 月 24 日通过,自公布之日起施行。《中华人民共和国药品管理法》根据该决定作相应修改,已重新公布^[29]。

此次药品管理法的修订,合理简化了开办药品生产、批发企业时的行政审批流程,有利于促进药品价格更接近市场真实价格。

参考文献 (References)

- [1] 汤森路透. 2015 年度全球新药光荣榜[EB/OL]. 2016-01-04. http://mp.weixin.qq.com/s?__biz=MzA4NDUxMTMxOQ==&mid=401377432&idx=1&sn=77b3d3adb46aa79c075d874bd8b4bc01&scene=0#wechat_redirect.
- [2] Novartis' new heart failure medicine LCZ696, now called Entresto(TM), approved by FDA to reduce risk of cardiovascular death and heart failure hospitalization[EB/OL]. 2015-07-07. <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-new-heart-failure-medicine-lcz696-now-called-entrestotm-approved-fda>.
- [3] Tomato. 心脏病重大里程碑! 诺华心衰药 Entresto(LCZ696)获FDA 批准[EB/OL]. 2015-07-08. <http://www.bioon.com/industry/international/613111.shtml>.
- [4] European commission approves amgen's new cholesterol-lowering medication repatha (evolocumab), the first pcsk9 inhibitor to be approved in the world, for treatment of high cholesterol[EB/OL]. 2015-07-21. <http://investors.amgen.com/phoenix.zhtml?c=61656&p=RssLanding&cat=news&id=2069405>.
- [5] 降脂重大里程碑! 全球首个 PCSK9 抑制剂 Repatha 获批[EB/OL]. 2015-07-22. <http://news.bioon.com/article/6671466.html>.
- [6] 吕顺. 美国 FDA 批准首个生物仿制药 Zarxio(非格司亭-sndz)上市[EB/OL]. 2015-03-07. <http://news.bioon.com/article/6666649.html>.
- [7] 千呼万唤始出来: Jardiance 降低二型糖尿病患者心血管事件风险[EB/OL]. 2015-08-21. <http://www.yypharm.com/?p=1928>.
- [8] 杭渤, 束永前, 刘平, 等. 肿瘤的精准医疗: 概念、技术和展望[J]. 科技导报, 2015, 33(15): 14-21.
- [9] 西达本胺概述、临床定位和意义[EB/OL]. 2016-01-06. <http://www.aipusha.com/about-67.html>.
- [10] 西达本胺[EB/OL]. 2016-01-06. <http://www.chipscreen.com/ProductLine/index40.html>.
- [11] 吕顺. Opdivo 获批晚期肾细胞癌, PD-1 抑制剂继续保持持续应答优势[EB/OL]. 2015-11-24. <http://www.yypharm.com/?p=3107>.
- [12] 百时美 PD-1 抑制剂 Opdivo 欧美监管收获好消息[EB/OL]. 2014-09-30. <http://news.bioon.com/article/6659552.html>.
- [13] Tomato. 辉瑞突破性乳腺癌新药 Ibrance 再获 FDA 优先审查资格[EB/OL]. 2015-12-15. <http://www.bioon.com/industry/mdnews/617081.shtml>.
- [14] FDA 批准溶瘤病毒 T-Vec 治疗黑色素瘤[EB/OL]. 2015-10-28. http://news.medlive.cn/cancer/info-progress/show-85472_53.html.
- [15] Roxanne N. FDA approves imlygic, first oncolytic viral therapy in the US[EB/OL]. 2015-10-27. <http://www.medscape.com/viewarticle/853345>.
- [16] 付义成. FDA 批准新型免疫刺激药物 Empliciti 用于治疗多发性骨髓瘤[EB/OL]. 2015-12-02. <http://yao.dxy.cn/article/278444>.
- [17] 付义成. FDA 批准 Darzalex 用于多发性骨髓瘤患者[EB/OL]. 2015-11-24. <http://yao.dxy.cn/article/146716>.
- [18] Flix111. 阿尔茨海默氏症研发失败率高达 99.6%[EB/OL]. 2014-07-07. <http://yao.dxy.cn/article/79901>.
- [19] 张继. AD 新药 solanezumab 复活记[N]. 医药经济报, 2015-10-14.
- [20] Jarvis L M. The next chapter in treating Alzheimer's[J]. Chemical & Engineering News, 2015, 93(22): 11-15.
- [21] Aducanumab——战胜阿尔茨海默氏症的新希望[EB/OL]. 2015-06-04. <http://www.x-mol.com/news/534>.
- [22] 诺华的 Cosentyx™ 被美国 FDA 批准用于中、重度银屑病治疗[EB/OL]. 2015-01-30. <http://www.novartis.com.cn/cat/85/show/861.html>.
- [23] Alexion 罕见代谢性疾病新药 Strensiq 喜获 FDA 批准[EB/OL]. 2015-10-26. <http://www.ibioo.com/medicine/clinical/13368.html>.
- [24] Carroll J. UPDATED: Alexion wins FDA OK on Strensiq, but startles analysts on price[EB/OL]. 2015-10-23. <http://www.fiercebiotech.com/story/alexion-wins-priority-review-voucher-fda-ok-strensiq/2015-10-23>.
- [25] 陈楠. 治疗溶酶体酸脂肪酶缺乏症药物获欧盟委员会批准[EB/OL]. 2015-09-29. <http://health.sohu.com/20150929/n422346279.shtml>.
- [26] 陈广仁, 刘志远, 王媛媛, 等. 诺贝尔自然科学奖: 设立、评选及获得者国别、性别分析[J]. 科技导报, 2015, 33(20): 67-71.
- [27] 尚勇. 以创新精神, 团队精神, 科学精神开创科技新时代[J]. 科技导报, 2015, 33(20): 1.
- [28] 国家食品药品监督管理总局. 《中华人民共和国药典》2015 年版新闻发布会[EB/OL]. 2015-06-18. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0849/121961.html>.
- [29] 国家食品药品监督管理总局. 《中华人民共和国药品管理法》经第十二届全国人大常委会第十四次会议通过修正案后已重新发布[EB/OL]. 2015-07-24. <http://www.sdfa.gov.cn/WS01/CL0051/124962.html>.

(责任编辑 陈广仁)