

类风湿关节炎全球药物研发状况分析

刘丽丽, 毛艳艳, 高柳滨

中国科学院上海药物研究所信息中心, 上海 201203

摘要 类风湿关节炎(RA)是一种自身免疫性疾病,全球患病率约0.24%。RA发病机制复杂,致残率极高,严重影响患者的生活质量,给社会带来沉重的经济负担,对RA的有效治疗成为全球医药行业关注的重点。据艾美仕数据统计,2015年全球医药市场用于治疗RA的药物支出达214亿美元。本报告依据相关文献及Thomson Reuters、IMS Health等数据库信息,对RA全球药物研发市场、治疗药物类别、靶标、专利等药物研发状况进行分析。目前,RA治疗药物类别包括抗炎药、抗风湿药、激素类药物、生物制剂、联合用药、免疫重建等;治疗靶标有肿瘤坏死因子 α 、环氧合酶类、B-淋巴细胞抗原、白细胞介素类、细胞核转录因子 κ B、小分子激酶等;近些年,生物技术药物在RA等自身免疫性疾病治疗领域取得了前所未有的成功,未来市场小分子药物及生物仿制药也将会发挥关键作用。

关键词 类风湿关节炎;自身免疫性疾病;生物制剂;小分子药物;肿瘤坏死因子

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性炎症性自身免疫性疾病,引起关节肿胀、压痛和滑膜关节破坏,可导致严重的关节畸形及功能性障碍,引发多脏器、多系统损伤甚至过早死亡,致残率极高,严重影响生活质量(图1)。

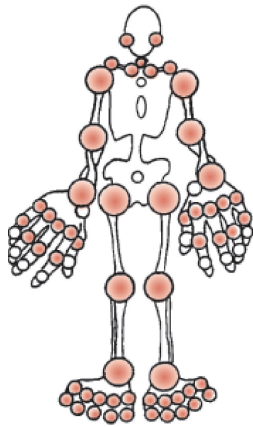


图1 类风湿关节炎的发病位置示意

Fig. 1 Location of rheumatoid arthritis scheme

RA的发病原因至今仍不很明确。有研究认为,遗传、环境等因素均与RA的发病相关^[1],一种非特异性刺激触发了遗传易感个体引起局部免疫反应^[2];免疫相关的树突状细胞、巨噬细胞、B细胞和T细胞等均与RA病理相关^[3]。此外,各类细

胞因子如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素类(interleukin, IL)IL-1 β 、IL-6、IFN- γ 、IL-12、IL-15、IL-17和IL-23等在RA发病过程中也起着重要作用^[4]。

RA是一种世界范围内的疾病,据2010年全球疾病负担研究显示,RA全球患病率为0.24%^[5],2013年全球疾病负担研究统计RA在世界范围内患病人数为1700万^[6]。在美国,有超过130万成人被诊断为RA^[7];加拿大RA发病从1996年的万分之473增长到2010年的万分之784^[8];日本RA患病率约为124万,相当于日本人口的1%^[9];中国报道RA的患病率为0.37%,按13亿人口估算,中国RA患者数约为500万^[10]。研究显示,有80%的RA患者在发病12年后出现部分残疾,16%的患者完全残疾^[11]。作为高发病率、高药物需求的疾病,RA的治疗给各国国民经济带来严重的影响,包括医疗支出和生产损失等。据IMS Health统计,2015年全球用于治疗RA的药物支出达214亿美元。全球知名市场调研公司Global-Data发布研究报告指出,2013年至2023年,全球RA治疗市场将以2.1%的年复合增长率稳步增长,RA药物开发成为各大制药公司的新目标。

1 治疗药物分析

作为一种自身免疫性疾病,RA患者的个体病程进展差异较大,故缺乏单一有效的普遍性治疗药物,控制症状和预防关节损伤是治疗的重点。目前,临床用于治疗RA的药物

收稿日期:2016-08-30;修回日期:2016-10-18

作者简介:刘丽丽,博士,研究方向为药物情报学,电子信箱:llliu@simm.ac.cn;高柳滨(通信作者),研究馆员,研究方向为情报学,电子信箱:lbgao@simm.ac.cn

引用格式:刘丽丽,毛艳艳,高柳滨. 类风湿关节炎全球药物研发状况分析[J]. 科技导报, 2016, 34(24): 44-55; doi 10.3981/j.issn.1000-7857.2016.24.006

主要类别有: 抗炎药、抗风湿药、激素类药物、生物制剂、联合用药、免疫重建等。常见的药物治疗方案中, 以改善病情抗风湿药 (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs)、非甾体抗炎药 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs,

NSAIDs)、环氧化酶 (cyclooxygenase-2, COX-2) 抑制剂、皮质激素类药物 (corticosteroids) 和其他缓解病情药物为主, 可以实现缓解患者疼痛和减轻各类症状的作用, 表 1 中列出了已上市的临床上用于 RA 治疗的各类别药物。

表 1 用于 RA 治疗的上市药物 (数据来源: Thomson Reuters Integrity)

Table 1 Marketed drugs for RA therapy (Data source: Thomson Reuters Integrity)

药品种类	药品名	研发公司	首次上市年份及国家
改善病情 抗风湿药	Chloroquine phosphate (Nivaquin)	Sanofi	N.A.
	Aurothiomalate disodium (Myochrysin)	Merck & Co.	1936
	Aurothioglucose (Solganal)	Merck & Co.	1943
	Sulfasalazine (Salazopyrin)	Pfizer	1944
	Penicillamine (Cupramine)	Merck & Co.	1953
	Methotrexate (Rheumatrex)	Pfizer	1954 (美国)
	Hydroxychloroquine sulfate (Plaquenil)	Sanofi	1956
	Azathioprine (Imuran)	GlaxoSmithKline	1963
	Auranofin (Ridaura)	GlaxoSmithKline	1982
	Ciclosporin (Sandimmun, Neoral)	Novartis	1983 (瑞士)
	Mizoribine (Bredinin)	Asahi Kasei	1984 (日本)
	Bucillamine (Rimatil)	Ayumi	1987 (日本)
	Actarit (Orcl, Mover)	Nippon Shinyaku	1994 (日本)
	Etanercept (Enbrel)	Amgen/Pfizer	1998 (美国)
	Infliximab (Remicade)	Centocor Ortho Biotech	1998 (美国)
	Leflunomide (Arava)	Sanofi	1998 (美国)
	Anakinra (Kineret)	Amgen/Swedish Orphan Biovitrum	2001 (美国)
	Orlitolimod (Thymodepression)	Immunotech Developments	2002 (俄罗斯)
	Adalimumab (Humira)	AbbVie	2003 (美国)
	Tacrolimus (Prograf)	Astellas Pharma	2005 (日本)
	Abatacept (Orencia)	Bristol-Myers Squibb	2006 (美国)
	Rituximab (Rituxan)	Biogen/Genentech	2006 (美国)
Tocilizumab (Actemra)	Chugai	2008 (日本)	
Certolizumab pegol (Cimzia)	UCB	2009 (美国)	
Golimumab (Simponi)	Centocor Ortho Biotech/Merck & Co.	2009 (美国、加拿大)	
Iguratimod (Iremod)	Simcere	2012 (中国)	
Tofacitinib citrate (Xeljanz)	Pfizer	2012 (美国)	
非甾体类 抗炎药	Acetylsalicylic acid (Aspirin)	Bayer	1900 (德国)
	Indometacin (Indocin)	Merck & Co.	1965 (美国)
	Ibuprofen (Brufen)	AbbVie	1969
	Azapropazone (Rheumox)	Bristol-Myers Squibb	1970
	Ketoprofen (Orudis)	Sanofi	1973
	Naproxen sodium (Aleve, Naprelan)	Roche	1973
	Diclofenac sodium (Voltaren)	Novartis	1974
	Fenoprofen calcium (Nalfon)	Lilly	1974
	Flurbiprofen (Froben)	Pfizer/Abbott	1977
	Sulindac (Clinoril)	Merck & Co.	1977
	Diflunisal (Dolobid)	Merck & Co.	1978
	Piroxicam (Feldene)	Pfizer	1979
	Acemetacin (Emflex)	Bayer	1980 (德国)
	Meclofenamate sodium (Meclodol)	Pfizer	1980
	Etodolac (Lodine)	Almirall	1985 (英国)
	Nabumetone (Relifex)	GlaxoSmithKline	1985 (爱尔兰)
	Tenoxicam (Tilcotil)	Roche	1987 (德国)
	Aceclofenac (Airtal)	Almirall	1992 (西班牙)
Meloxicam (Mobic)	Boehringer Ingelheim	1996 (南非)	

续表 1 用于RA治疗的上市药物(数据来源: Thomson Reuters Integrity)

Table 1 Marketed drugs for RA therapy (Data source: Thomson Reuters Integrity)

药品种类	药品名	研发公司	首次上市年份及国家
非甾体类抗炎药	Amtolmetin guacil(Eufans)	Sigma-Tau	1997(意大利)
	Lornoxicam(Telos)	Takeda Pharma	1997(丹麦)
	Esomeprazole magnesium/naproxen(Vimovo)	Pozen/AstraZeneca	2010(美国)
	Ibuprofen/famotidine(Duexis)	Horizon Pharma	2011(美国)
	Salsalate(Disalcid, Salflex)	3M/Amarin	N.A.
COX-2抑制剂	Celecoxib(Celebrex)	Pfizer	1999(美国)
	Rofecoxib(Vioxx)	Merck & Co.	2000(2004年撤市)
	Etoricoxib(Arcoxia)	Merck & Co.	2002(英国)
	Valdecoxib(Bextra)	Pfizer	2002(2005年撤市)
皮质类激素	Triamcinolone acetonide(Adycortyl)	Sanofi	1958
	Dexamethasone palmitate(Limethason)	Mitsubishi Tanabe Pharma	1988(日本)
	Prednisolone farnesylate(Farnezone)	Dainippon Sumitomo Pharma	1998(日本)

最早治疗RA的药物可以认为是1900年上市的阿斯匹林(Aspirin),它属于NSAIDs类,作为老药新用的典范,Aspirin至今在RA等自身免疫疾病治疗领域仍然发挥着巨大作用,现在临床上多作为联合用药使用;纵观RA药物的开发史,从1953年开始至今,平均每年约有一个治疗药物上市。早期的RA药物多以抗炎为主,使用较多的是具有解热镇痛的NSAIDs类,这类药物也是其他自身免疫性疾病的常用药;此外,较常用的一类是DMARDs,代表药物是甲氨蝶呤(Methotrexate, MTX),MTX于1954年上市,虽是较老的口服DMARDs,仍是当今治疗RA药物临床试验的“金标准”,也是目前很多治疗RA联合用药的基本组分;COX抑制剂也是早期常用的一类RA治疗药,但副作用较明显,有部分药物由于强烈不良反应而撤市;皮质激素类也是常用的一种治疗方法,1958年,艾尔建公司上市药物曲安奈德(Triamcinolone acetonide)是肾上腺皮质激素类药,可改善风湿类病症;随着生物技术研究的不断发展,近十年上市的RA药物,较多是单克隆抗体类,以TNF- α 抑制剂为代表的一系列生物药物占据了绝大部分的RA治疗市场,2003年,艾伯维公司上市的抗TNF- α 人源化单抗——阿达木单抗(Adalimumab,商品名Humira)用于RA等自身免疫病的治疗,成为近年全球销售冠军药物,与传统小分子化合物相比,生物制剂靶向性更高,治疗目标更加明确、毒性更小;近两年,小分子抑制剂的出现为患者带来新的福音,相比生物制剂,患者的依从性更好、价格更低,如两面神激酶(janus kinase, JAK)、布鲁顿酪氨酸蛋白激酶(bruton's tyrosine kinase, BTK)抑制剂等成为近年RA药物研发的重点方向之一。

对RA治疗药物的分析包括对现在药物研发阶段分布、药物市场现状、药物靶标分析及专利分布情况等。其中,对药物研发阶段的分析有助于了解整个研发管线状况,把握当

前药物开发的整体趋势;从市场角度分析治疗药物状况能够在产业层面对药物审批、监管及市场表现进行预估;药物靶标一般是药物开发者进行研究的出发点,作用于同一靶标的药物具有一定的相似性,本文重点从靶标角度对药物进行详细介绍;此外,药物专利分布能从一定层面上反应RA药物研发的技术发展趋势。

1.1 研发阶段分布

RA药物的开发最早可追溯到20世纪初,但遗憾的是,时至今日现有药物仍无法治愈RA,治疗药物广泛分布于研发管线的各个阶段。据Thomson Reuters Integrity数据库统计(检索日期:2016-10-08),与RA治疗相关的药物共有227个。其中62个上市药物,2个撤市药物,10个(预)注册药物,34个临床前研究阶段候选物,5个化合物处于申请临床试验阶段、临床0~III期药物有113个(图2)。由此可见,目前市场上治疗RA药物较多,开发手段也已经较为成熟,但治疗空间

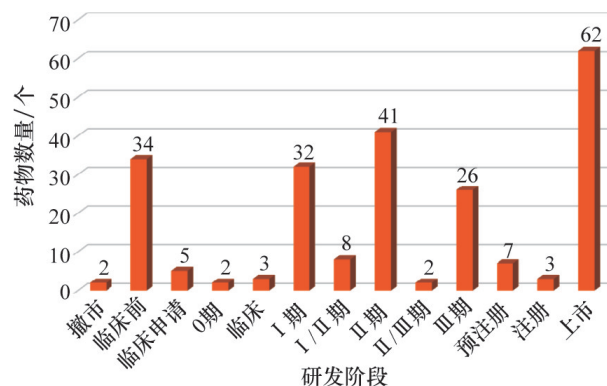


图2 治疗RA药物研发阶段分布
Fig. 2 Drug development phase distribution in the treatment of RA

仍然很大,处于临床研究阶段的药物有很多,它们分别作用于各种不同机制,发挥缓解病情的作用。

1.2 市场状况

目前,用于RA治疗的药物多数是生物制剂,表2所示为IMS Health统计的2015年市场上RA治疗药物销售额排名情况。生物制剂是近年治疗RA等自身免疫性疾病的主要治疗手段,排在销售额前位的几乎都是生物制剂。

治疗RA的全球最畅销药物恩利(Enbrel,通用名:Etanercept,依那西普)是安进公司的超级重磅单抗产品,2015年用于RA适应症的全球销售额达52亿美元,该药在北美地区的

销售由辉瑞(Pfizer)负责。2016年1月,该药物的首个生物仿制药获得欧盟批准,以品牌名Benepali(Etanercept,依那西普)上市销售,用于中度至重度RA等自身免疫性疾病的治疗。修美乐(Humira,通用名:Adalimumab,阿达木单抗)是2015年全球最畅销药物,用于自身免疫性疾病的治疗,总销售额为150亿美元,其中用于RA治疗的销售额为51亿美元,修美乐是艾伯维公司的明星产品,占到整个艾伯维销售额的70%。2016年9月,美国食品药品监督管理局(FDA)批准了修美乐首个生物仿制药Amjevita(阿达木单抗-atto)用于治疗包括RA在内的自身免疫性疾病。

表2 RA治疗药物市场销售额排行(数据来源:IMS Health)

Table 2 Ranking of drug sales in the treatment of RA (source: IMS Health)

商品名	通用名	上市时间	研发公司	销售额/百万美元				
				2011年	2012年	2013年	2014年	2015年
Enbrel	Etanercept	1998年	Amgen、Pfizer	3582	3824	4265	4556	5228
Humira	Adalimumab	2003年	Abbvie	2533	3011	3062	4119	5129
Remicade	Infliximab	1998年	Johnson & Johnson	2414	2600	2206	2584	2844
Orencia	Abatacept	2006年	Bristol-Myers Squibb	778	1004	1227	1440	1665
Actemra	Tocilizumab	2013年	Roche	568	719	831	973	1165
Simponi	Golimumab	2009年	Johnson & Johnson	274	443	562	804	1103
Cimzia	Certolizumab Pegol	2009年	Ucb	187	354	487	692	806
Xeljanz	Tofacitinib	2012年	Pfizer	0	0	105	317	548
Mabthera	Rituximab	2006年	Roche	437	557	541	548	540
其他药物	—	—	—	2056	2081	2215	2383	2322
总销售额	—	—	—	12828	14593	15501	18415	21352

其他生物制剂包括Remicade、Orencia、Actemra、Simponi、Cimzia、Mabthera等也在RA治疗中占有一席之地,在不同国家不同监管力度下发挥各自优势。此外,托法替尼(Tofacitinib)是第一个靶向胞内JAK信号通路小分子化合物,由辉瑞公司于2012年上市。它是一种新型口服JAK抑制剂,也是FDA批准的小分子治疗RA药物,该药选择性作用于JAK1和JAK3亚型,对JAK2有微弱作用。在使用MTX的患者中开展的临床试验表明,Tofacitinib的治疗效果比TNF抑制剂更好。而Tofacitinib与MTX的联合使用也是使用TNF抑制剂无效患者有效的替代治疗手段;2014年5月30日,FDA批准了第一个仿制版本塞来昔布(Celebrex)胶囊治疗RA。2016年1月,英国国立健康与临床优化研究所(NICE)推荐使用Humira、Enbrel、Remicade、Cimzia、Simponi、RoActemra、Orencia等7种药物与MTX联合使用治疗RA。据IMS Health统计,2015年全球用于治疗RA的药物支出达214亿美元,图3所示为IMS Health统计的全球RA治疗上市品牌药物销售情况(2010—2015年)。

从RA治疗药物的市场形势可以看出,生物制剂仍占据

绝对优势,恩利、修美乐等明星药物发挥着重要的治疗效果,但随着专利到期的影响,大批生物仿制药物将会对未来市场产生冲击作用;由于价格相对低廉、患者依从性良好,小分子激酶抑制剂也将产生一定的优势。

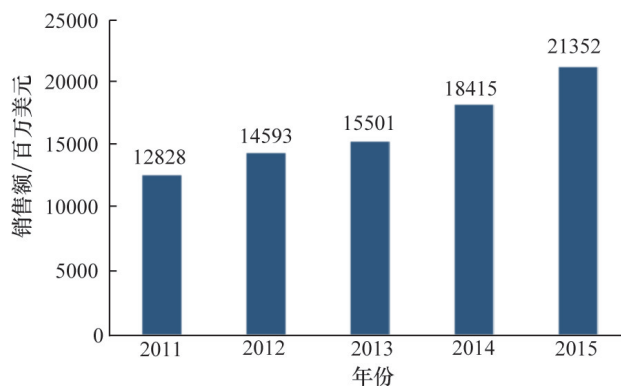


图3 RA治疗药物市场销售情况(2011—2015年),
Fig. 3 RA therapeutic drug market sales (2011~2015),
(数据来源:IMS Health(2016-10-08))

1.3 作用靶标分析

与其他自身免疫疾病一样,对RA发病机制的研究尚未清晰,涉及体内多条免疫学相关的生物信号通路,图4显示了与RA相关的靶标全景(Thomson Reuters Integrity,检索日期2016-10-08),该图分别从细胞水平和分子水平显示了治疗目标及生物学行为等信息相结合的综合网络(其中箭头表示积

极影响,破折号表示消极影响,灰色或更浅符号表示未经验证的行为,深色表示已得到验证的机制)。从图4可以看出,RA的发病及损伤机制复杂,涉及包括TNF- α 、IL、CD等各类细胞因子,为药物的开发提供丰富的靶标及多元化的治疗手段,也从一定层面上也反映出RA药物开发的巨大潜力。

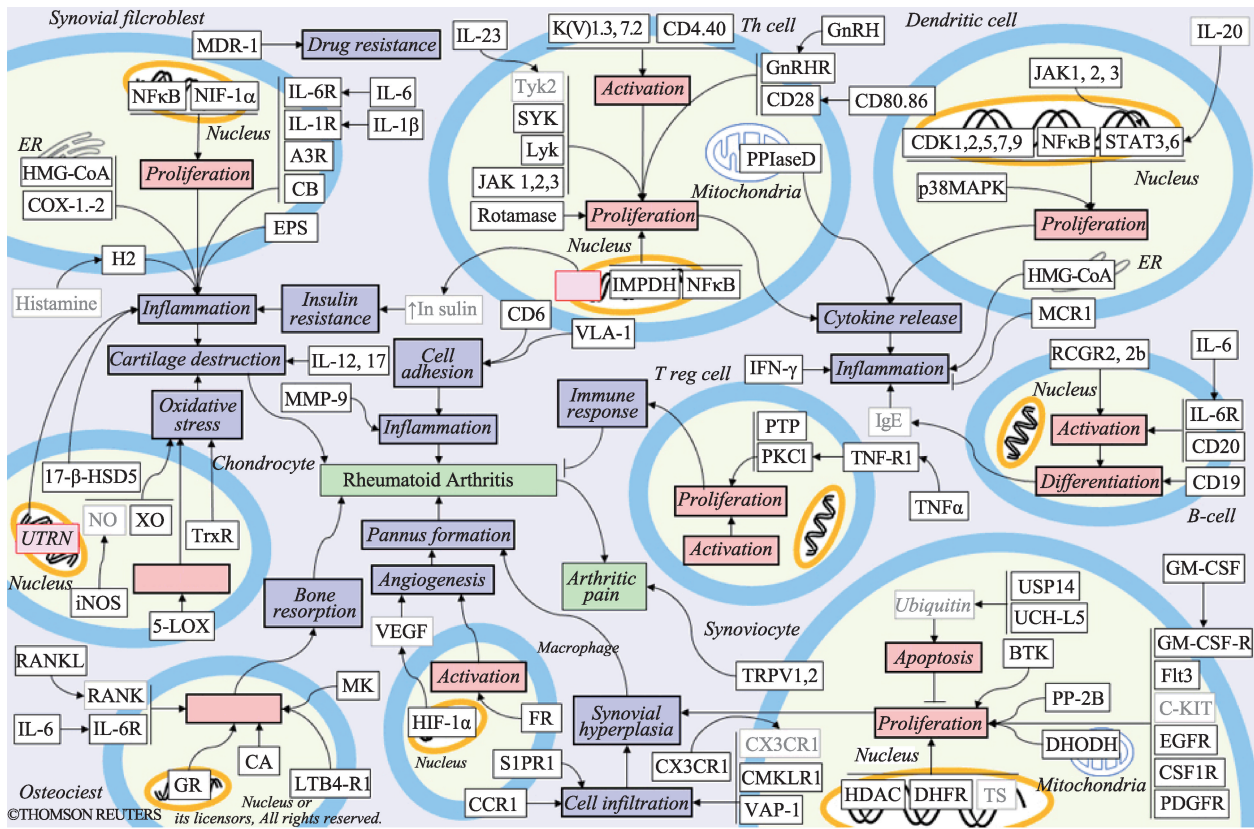


图4 RA相关生物信号靶标全景

Fig. 4 panoramic view of RA related biological signal targets
(图片来源: Thomson Reuters)

靶标是药物靶向作用蛋白质,在药物研究过程中,与靶标相互作用的试验数据是评价药效的主要指标。据 Thomson Reuters Integrity 数据库统计(检索日期:2016-10-08),目前研发管线中RA药物作用的靶标数量约有251个,图5所示的是一些常见的作用靶标。其中,以作用于TNF- α 的药物最多,为33个;其次是COX-2抑制剂,有14个;作用于B-淋巴细胞抗原CD20的有11个药物,作用于IL-6及其受体有10个药物,作用于COX-1和BTK的小分子分别有9个药物,作用于细胞核转录因子 κ B(NF κ B)有7个药物;脾酪氨酸激酶(SYK)抑制剂有6个药物,作用于1、2、3型JAK小分子药物分别有5、4、7个,二氢乳清酸脱氢酶(DHODH)抑制剂和抗IL-17生物制剂分别有3个,另有2个信号传导及转录激活因子6(STAT6)抑制剂。下面分别对作用于以上常见靶标的药物进行详细分析。

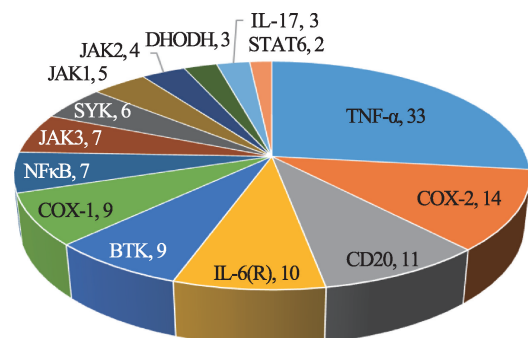


图5 治疗RA药物常见靶标

Fig. 5 Common drug targets for the treatment of RA

1.3.1 肿瘤坏死因子类

依据图5所示的靶标排序,TNF- α 是目前RA药物作用最

多的靶标,这类药物多是全人单抗、人源化单抗、嵌合单抗等生物制剂。从上世纪末期开始,生物制剂不断涌入市场,各大跨国药企相继上市了一系列RA治疗生物药物。1998年,辉瑞公司上市的Etanercept为全人源抗体,通过拮抗TNF- α 发挥抗炎作用;2014年上市的Apremilast是一种口服生物有效的磷酸二酯酶4(phosphodiesterase, PDE4)和TNF- α 抑制剂,具有广泛的抗炎活性。目前全球已经有33个用于治疗RA的上市或在研的TNF- α 抑制剂,其中上市的有5个,(预)注册阶段药物4个,处于临床试验各阶段的TNF- α 抑制剂有19个,另有5个处于临床前开发阶段(图6)。从研发管线分布来看,TNF- α 抑制剂研发后期制剂较多,这也反应了前几年该靶标的研发热度。

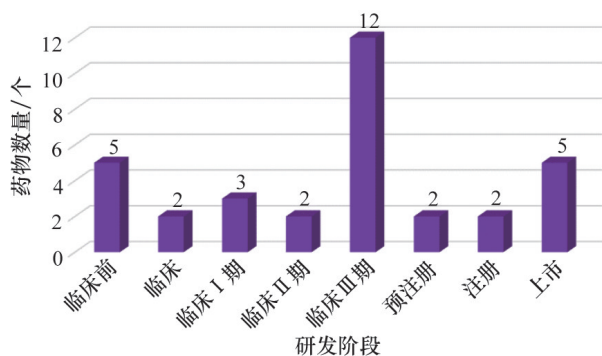


图6 以TNF- α 为靶标的RA药物研发阶段分布

Fig. 6 Development phase distribution of RA drugs with TNF- α as target

TNF- α 是RA治疗的活跃靶标,同时生物制剂类药物利润可观,在RA等自身免疫疾病治疗领域市场占领绝对份额,销售总金额也获得较好的增长。艾伯维公司TNF- α 抑制剂修美乐是全球最畅销药物。在欧洲生物制剂市场中,TNF产品是最大的组成部分,年销售额高达100亿美元。随着一些生物制剂专利的到期,一大批生物仿制药正在火热开发中。

1.3.2 环氧酶类

COX-1和COX-2是NSAIDs类药物的常用靶标,这类药物是较早使用的抗炎药,1900年拜耳公司上市的Aspirin即是COX-1抑制剂,这类解热镇痛药的副作用较大,后面又相继上市了毒性稍有改观的COX-2抑制剂,如1999年辉瑞公司上市的Celecoxib,相比传统的NSAIDs,很大程度上减轻了胃肠副作用,但仍具有不可忽视的毒性。图4所示的RA药物靶标排序中,虽然COX-2和COX-1分列于第2和第6位,但多是些早年上市的产品,有的也只是改变剂型或进行药物联用以避免毒性的发生。2011年FDA批准阿斯利康公司(Astra-Zeneca)上市的一种同时含有肠溶型萘普生(Naproxen)和速溶型埃索美拉唑镁(Esomeprazole magnesium)的混合片剂Vimovo(萘普生&埃索美拉唑片)用于RA治疗,降低了NSAIDs引起胃溃疡的风险。

近年来,COX靶标在RA药物研发中已经较少涉及,甚至已有药物由于严重毒性而撤市。2002年,默沙东公司上市罗非昔布(万络,Rofecoxib),用于治疗骨关节炎和缓解疼痛,该药是大家所熟知的COX-2选择性的非甾体类抗炎药,但具有增加心血管事件的风险。2年后,默沙东公司宣布万络存在一定的潜在隐患,在全球范围内自愿撤回。关于COX-2的副作用风险,在2005年,FDA召开了关节炎委员会和药品安全与风险管理委员会联席会议,讨论了COX-2选择性非甾体抗炎类药物和相关药物的心血管副作用的“类效应”,同时,FDA要求辉瑞公司2002年上市的COX-2抑制剂伐地昔布(Valdecoxib)主动撤出市场,并要求辉瑞公司1999年上市的另一药物塞来昔布(Celecoxib)修改说明书限制使用。这种“类效应”出现的原因是:COX-2是前列环素(PGI₂)产生的主要来源,而PGI₂能保护心脏免遭那些能激活凝血系统、硬化动脉和升高血压的多种因素的影响。当COX-2被抑制,PGI₂的心脏保护功能有可能遭到削弱,患者则更易出现心血管不良反应。COX-2抑制剂的心血管“类效应”已经严重影响了该类药物在市场上的使用,药物使用时需考虑风险效益比。

1.3.3 白细胞介素、B-淋巴细胞抗原类

白细胞介素、B-淋巴细胞抗原类是除TNF- α 外的大多数治疗RA生物制剂的靶标,近几年,以B-淋巴细胞抗原CD类、白细胞介素IL-6、IL-17等为靶标均有单抗药物处于研发阶段。其中,B-淋巴细胞抗原CD类如艾伯维(AbbVie)公司的抗CD216抗体ALX-0061处于临床II期、诺华山德士(Sandoz)公司的抗CD20单抗Rituximab生物仿制药已获欧盟受理。而IL类靶标已经有药物开始陆续上市,以IL-6、IL-17为靶标的抗RA等自身免疫性疾病药物初露锋芒。

1.3.3.1 IL-6抑制剂

2005年,第一个注射用IL-6受体特异性人源化单克隆抗体Tocilizumab(又名Actemra或RoActemra,由Chugai和罗氏联合开发)在日本上市,最初用于Castleman's病的治疗。临床试验表明,对于一种或多种TNF抑制剂疗效不佳或耐受中重度至严重RA患者,Tocilizumab的有效性和安全性均良好,因此,2008年,该药又在日本和欧洲被批准用于RA治疗。

IL-6作为免疫性疾病如RA的治疗靶点的证实,推动了第二代IL-6抑制剂以及仿制药的研发。理论上,IL-6的表达水平在个体间均不相同,而IL-6受体个体间几乎无差异,故以IL-6受体为靶点开发相关治疗药物可能相对更容易。但阻断配体比阻断IL-6受体更为直接,因此很难判断哪种策略更佳。基于两种策略开发的IL-6相关新药的疗效是否有所不同,还有待进一步临床验证。表3为以IL-6及其受体(IL-6R)为靶标的处于临床试验中的治疗RA在研药物。

1.3.3.2 IL-17抑制剂

IL-17在自身免疫性疾病发病及肿瘤中发挥重要的作用,随着对疾病发病机制了解的深入,以IL-17为靶标的药物开发越来越受到关注。2015年,全球首个IL-17抑制剂

表3 治疗RA靶向激酶IL-6(R)临床在研小分子抑制剂
Table 3 Small molecule inhibitors targeting IL-6 (R)
in clinical research

化合物	公司	研发阶段
ARGX-109	Bird Rock Bio	临床 I 期
ALX-0061	AbbVie Ablynx	临床 II 期
CDP-6038	R-Pharm	临床 III 期
BA-003	GlaxoSmithKline Janssen Biotech	预注册
ALD-518	Alder Biopharmaceuticals	临床 II 期
REGN-88	Regeneron Sanofi	预注册
AMAP-102	AcurePharma	临床 II 期

Cosentyx 上市,由诺华公司开发,用于银屑病的治疗。同时,多家制药企业对 IL-17 类抑制剂药物的开发也在紧锣密鼓的进程中,有些已经处于临床研究后期,势必对 RA 等自身免疫类疾病市场带来巨大冲击,有望打破自身免疫疾病 TNF 抑制剂的统治地位。

Thomson Reuters Integrity 数据库检索(日期:2016-10-12)结果显示:目前以 IL-17 为靶点的药物多数处于生物测试阶段,有 139 个,临床前研究阶段 21 个,临床 I 期 6 个,临床 II 期 5 个(图 7)。与上一年相比,更多的药物开始进行生物测试,反映了 IL-17 靶标药物的开发热度。从市场表现来看,首款 IL-17 抑制剂 Cosentyx 在多个国家上市后,凭借良好治疗效果成为银屑病一线治疗药物。目前,以 IL-17 为靶标的 RA 治疗药物有三款均处于临床 II 期阶段,分别是 4SC(4SC-101)、艾伯维(ABT-122)及优时比(UCB-4940)公司的三种生物制剂。

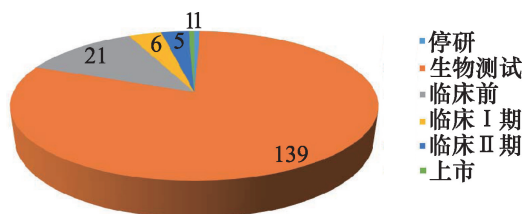


图7 以IL-17为靶标的药物研发阶段分布

Fig. 7 Development phase distribution of RA drugs with IL-17 as target

1.3.4 细胞核转录因子 κ B

细胞核转录因子 κ B(NF κ B)抑制剂也是一类较早使用的 RA 药物靶标,早在 1950 年,辉瑞公司上市的 Sulfasalazine 用于 RA 治疗,且已有多年用药历史,随后,Neopharmed 制药和艾伯维公司上市了以 NF κ B 为靶标的两种 NSAIDs(Sulindac

和 Ibuprofen),NF κ B 抑制剂在近年的研究中也一直备受关注。2012 年,中国先声药业上市的 NF κ B 抑制剂艾拉莫德(Iguratimod),是中国完全自主知识产权的小分子类抗 RA 药物,也被认为是全球首个直接治疗 RA 的小分子药物(图 8)。该药掀起了小分子药物在 RA 领域的变革,也带动了全球 RA 治疗小分子药物研发的高潮。

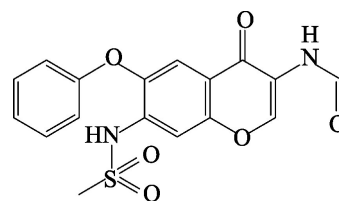


图8 NF κ B 抑制剂 Iguratimod 的结构

Fig. 8 Structure of NF κ B inhibitor Iguratimod

1.3.5 胞内 Jak 激酶及其他激酶

近两年,研究方向开始关注细胞因子调控的下游胞内信号通路,如两面神激酶 JAK 及信号转导和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STATs)通路等。对胞内信号通路的抑制可以形成对细胞因子的阻断作用从而治疗疾病,JAK 抑制剂已被证实对 RA 及其他炎症类疾病是有效的,STATs 通路也被认为是未来 RA 治疗的一个热点方向。此外,对 BTK、SYK 等激酶的抑制作用也显示出了治疗潜力,为 RA 的药物治疗提供了新的思路。

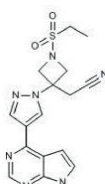
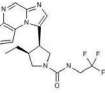
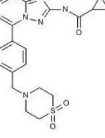
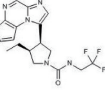
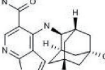
1.3.5.1 JAK 激酶

JAK 是一种胞内非受体蛋白酪氨酸激酶,分 JAK1、JAK2、JAK3 及 TYK2 这 4 个亚型。从药物的分布看,JAK 激酶抑制剂多数处于发现阶段,也有一部分处于无研发进展状态,具有一定的研发热度。据 Thomson Reuters Cortellis 数据库(2016-10-13)统计,目前以 JAK 及其亚型为靶标的药物共有 171 个(同一药物可能有重复的适应症),其中 37 为治疗 RA 药物,且有 1 个已经上市——Tofacitinib, Baricitinib 也已经开始预注册,即将走向市场。下面详细介绍这两种药物,其他处于临床研究后期(临床 III 以上)的药物如表 4 所示。

1.3.5.1.1 Tofacitinib

Tofacitinib(托法替尼)是第一个靶向胞内 JAK 信号通路小分子化合物,由辉瑞公司于 2012 年上市,商品名为 Xeljanz。它是一种新型口服 JAK 抑制剂,也是 FDA 批准的小分子治疗 RA 药物,该药选择性作用于 JAK1 和 JAK3 亚型,对 JAK2 有微弱作用。在使用 MTX 的患者中开展的临床试验表明,Tofacitinib 的治疗效果比 TNF 抑制剂更好。而 Tofacitinib 与 MTX 的联合使用也是对使用 TNF 抑制剂无效患者的有效替代治疗手段。Tofacitinib 甚至被认为是一种新型的一线单药治疗,效果优于 MTX。Tofacitinib 作为 FDA 10 年来首次批准的新一类 DMARDs,2015 年用于 RA 治疗的全球销售为 5.48 亿美元,在销售排行榜中排名第 8 位,是仅有的小分子药物(表 2)。然而,由于其整体的安全性,Tofacitinib 并未获欧

表4 处于临床研究后期的用于RA治疗的JAK抑制剂
Table 4 JAK inhibitors for the treatment of RA in the late stage of clinical research

药品名	公司	靶标	研发阶段	分子式
Baricitinib	Lilly Incyte	JAK1 JAK2	预注册	
Upadacitinib	AbbVie	JAK1	临床III期	
Filgotinib	Galapagos Gilead	JAK1 JAK2	临床III期	
ABT-494	AbbVie	JAK1	临床III期	
Peficitinib	Astellas	JAK JAK1 JAK3	临床III期	

洲监管机构批准,这是因为使用该药会增加患感染、恶性肿瘤和淋巴瘤的风险,也会导致低密度和高密度脂蛋白胆固醇水平增加及中性粒细胞计数减少。不过,这些安全性现象也是治疗RA生物制剂的普遍副作用。此外,目前Tofacitinib的适应症扩大了治疗银屑病及银屑病关节炎等其他自身免疫性疾病。

1.3.5.1.2 Baricitinib

Baricitinib(巴利替尼)是选择性JAK1和JAK2抑制剂,2016年1月,礼来与合作伙伴Incyte宣布,药物Baricitinib已经向FDA提交了新药申请,寻求批准用于中度至重度活动性RA患者的治疗。礼来与Incyte早在2009年就达成了全球独家授权及合作协议,开发及商业化Baricitinib及一些后续化合物。Baricitinib目前处于预注册阶段,试验数据表明这款药物与TNF抑制剂修美乐相比疗效更好。此外,Baricitinib用于治疗银屑病、糖尿病肾病、特应性皮炎、系统性红斑狼疮等更多其他适应症的研究也已处于临床研究后期阶段。

现在,越来越多的制药公司在探索胞内靶向治疗领域,每个公司产品线上都有特定的JAK抑制剂。然而,JAK抑制剂开发过程中是存在很多挑战的,最主要的问题就是JAK抑制剂的选择性,JAK的4个亚型基本上都是ATP的竞争性抑制剂,具有一定程度的同源性,所以药物作用难以区分亚型,造成选择性作用较差。尽管这样,药物开发者仍在不断努力尝试中,尚有一些可以利用结构上的差异开发出具有一定特

异性的抑制剂。第一代JAK抑制剂(Tofacitinib、Ruxolitinib、Baricitinib、Oclacitinib)均抑制2个以上的JAK亚型,也显示出一定的选择性。有趣的是,第一代JAK抑制剂都是不良的TYK2抑制剂。目前,研发管线中分别存在靶向4种亚型及其中2种、3种甚至4种亚型组合的非选择性JAK抑制剂。由于JAK抑制剂很多具有感染、血脂异常等副作用,尽管已上市药物大多是多个亚型抑制剂,提高选择性是目前制药企业努力实现的目标,但不管怎样,作为口服小分子药物,JAK抑制剂势必占有市场的一席之地。

1.3.5.2 STAT类

STAT是JAK的下游通路,原则上,抑制STAT的活化、干扰STAT与受体相互作用、阻断STAT二聚及干扰STAT与DNA结合均能够对该信号通路产生抑制作用。这些策略也已经在癌症等治疗领域中被应用。然而,与JAK蛋白质不同的是,STAT并不属酶类,生物利用度、体内效果及选择性等问题阻碍了药物候选物临床试验的开展。目前,有些STAT及其分亚型选择性抑制剂已经处于临床研究阶段,多数用于肿瘤治疗。STAT抑制剂类对RA等自身免疫性疾病的治疗尚处于早期开发阶段,却是较具潜力的一类靶标。

1.3.5.3 其他激酶类

其他激酶的小分子抑制剂在RA治疗中也发挥很大的作用。其中,BTK属酪氨酸蛋白激酶家族,为淋巴细胞发育和成熟所必需,在细胞生长、增殖、分化中具有重要的调控作用;SYK也是蛋白酪氨酸激酶一员,在淋巴细胞成熟及免疫细胞的激活过程中发挥重要作用,参与多条信号通路的转导。BTK及SYK抑制剂在RA治疗中多数处于开发阶段,已经有一些进入临床试验(表5)。

1.4 研发公司(机构)

1.4.1 销售业绩

对各大药企而言,RA是一个极具吸引力的治疗领域,目前该市场已被昂贵的抗TNF、IL类等生物制剂统治,这类药物能够有效治疗RA的症状和体征,并能够抑制病情的恶化。然而,生物仿制药、新型生物制剂及口服JAK抑制剂的上市,正在快速改变RA的临床治疗模式,新上市的产品将面临异常激烈的市场竞争,同时也将面临生物仿制药的进一步威胁,各大制药公司专利诉讼事件比比皆是。

据IMS Health统计,全球制药企业RA药物销售2015年排名情况如表6所示,艾伯维公司凭借修美乐等药物位居榜首,其次是安进,其他公司如强生、辉瑞、罗氏等均有不俗的销售成绩,均在RA治疗市场分有一杯羹。与2014年销售市场相比,迈兰(Mylan)公司是排行榜的新秀,2015年初,迈兰通过与Momenta公司的交易,获得了Momenta研发线上6款生物仿制药的权利,提升了其在新兴生物仿制药市场的地位,其中就包括一款仿制百时美施贵宝RA药物阿巴西普的生物仿制药,2015年迈兰RA领域销售表现不俗,超越了诺华(Novartis)。

表5 治疗RA靶向激酶BTK及SYK临床在研小分子抑制剂

Table 5 Small molecule inhibitors targeting BTK and SYK kinase in clinical research

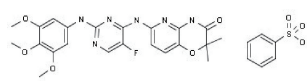
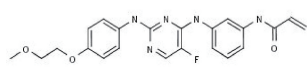
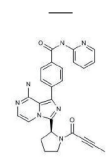
化合物	公司	作用机制	研发阶段	结构
TAK-020	Takeda	BTK	临床I期	—
PRN-1008	Principia Biopharma	BTK	临床I期	—
SKI-O-703	Oscotec	SYK	临床I期	—
HM-71224	Hanmi	BTK	临床I期	—
R-406	Rigel	SYK	临床I期	
HM-0523	Hutchison MediPharma	SYK	临床I期	—
MSC-2364447	EMD Serono	BTK	临床II期	—
G-0853	Genentech	BTK	临床II期	—
CC-292	Celgene	BTK/JAK3/ITK/EGFR	临床II期	
GS-9876	Gilead	SYK	临床II期	—
ACP-196	Acerta Pharma	BTK	临床III期	

表6 全球制药企业RA药物近5年销售情况
(数据来源:IMS Health)

Table 6 RA drug sales of global pharmaceutical companies in the past five years

公司名称	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年
艾伯维	2489	2979	3046	4097	5106
安进	2253	2421	2908	3258	4075
强生	1976	2134	2259	2677	3268
辉瑞	1502	1817	1870	1970	1931
罗氏	1005	1265	1365	1508	1678
百时美施贵宝	780	1005	1228	1436	1658
优时比	186	354	485	689	802
三菱田边	470	652	317	454	389
默沙东	281	305	248	295	325
赛诺菲	226	175	170	158	149
Medac	91	110	118	127	130
迈兰	44	37	37	81	109
诺华	107	81	77	117	108
其他公司	1419	1258	1372	1548	1624
总销售额	12828	14593	15501	18415	21352

1.4.2 药物规模

目前RA药物研发处于活跃状态,世界各大医药巨头对RA药物市场都相当重视,研发线上均有RA的相关研究项目,图9所示的是目前RA药物研发规模的排名。美国国立癌症研究院(NCI)在研的RA药物项目最多,有20个;药企中,辉瑞公司处于RA研发的领先地位,无论是小分子还是生物制品均有药物上市或在研;其他如默沙东、葛兰素史克、百时美施贵宝、安斯泰来、艾伯维、赛诺菲等公司都在生物单抗方面有所成果,并不断布局药物项目;拜耳公司早年在NSAIDs研制方面成绩较突出,近几年新型RA药物研发较为逊色;此外,值得一提的是,国内先声药业发现了第一个NFκB小分子抑制剂,在RA领域治疗潜力也不容忽视。

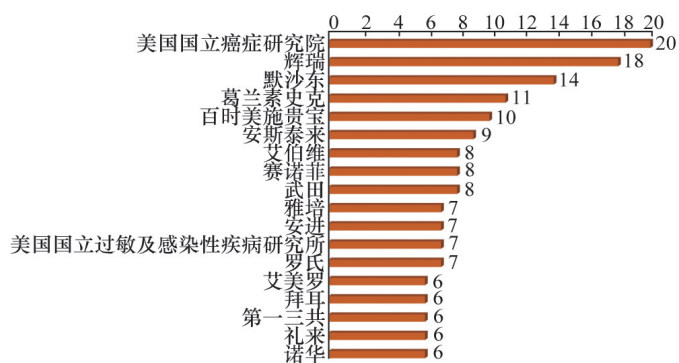


图9 RA药物研发机构排名(选取含有6个以上药物的机构)
Fig. 9 RA drug research and development institutions ranking (more than 6 drugs were selected)

2 RA 药物专利分析

据 Thomson Reuters Integrity (检索时间:2016-10-14)数据库统计,以 RA 为适应症的药物相关专利有 6070 件,本文对专利的优先权时间、申请国家(地区)及公司分布进行简要分析。

2.1 时间分布

根据 RA 相关药物专利的优先权日期进行统计,可以看

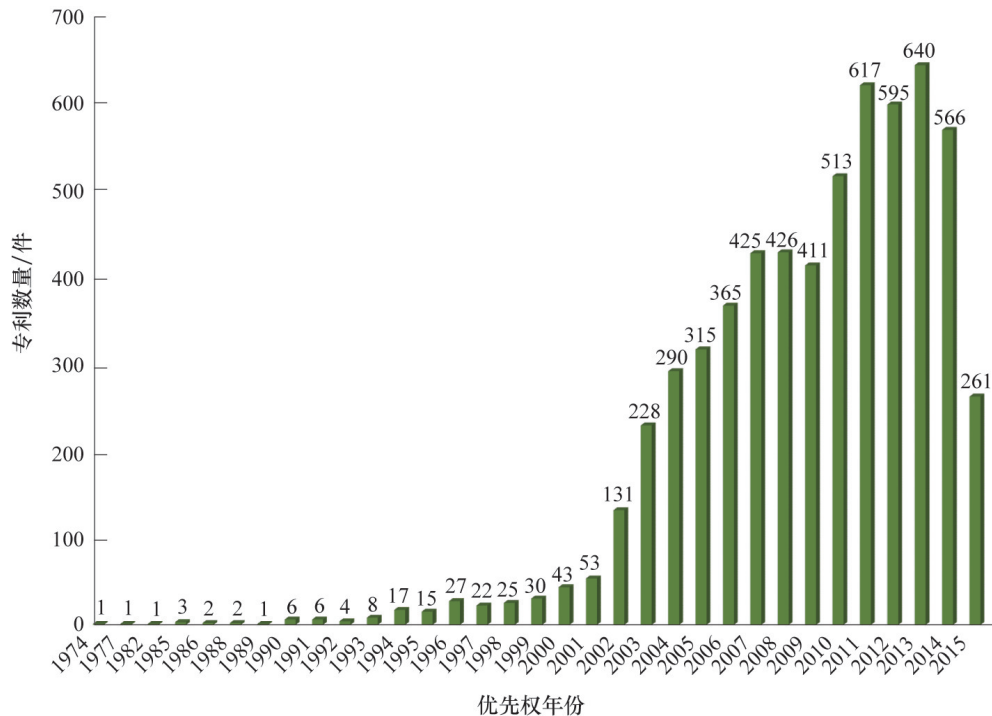


图 10 1982—2015 年专利数量随优先权日的变化趋势

Fig.10 Changing trend of the number of patents with the priority date from 1982 to 2015

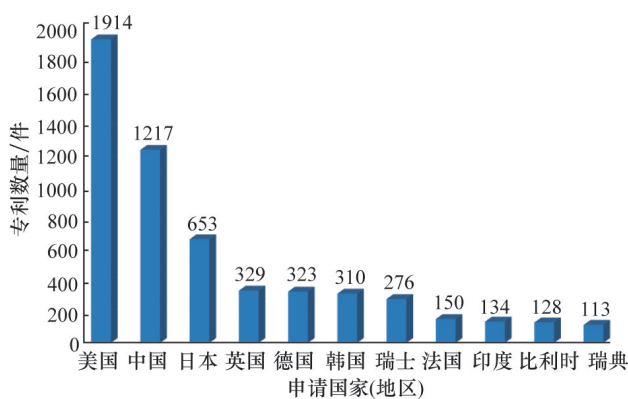


图 11 治疗 RA 药物专利全球申请国家(地区)分布
(选取 100 件专利以上国家)

Fig. 11 Country (area) distribution of RA drug patent worldwide applications (more than 100 patents were selected)

中医药治疗 RA 有着悠久的历史,加上对知识产权保护意识的不断提高,使得 RA 药物相关专利申请数量较多;排在第 3

出 1974 年至 2015 年的年均专利数量的变化趋势(图 10),在 2013 年达到峰值 640 件。由于专利公开的时间特点,优先权日越近的专利数目会比实际量少的越多,2015 年申请的数量有所减少。

2.2 国家(地区)分布

从 RA 相关药物专利的申请国家(地区)来看(图 11),美国依然是专利数量最多的,有 1914 件;其次是中国,中国传统

位的是日本(653 件),100 件以上国家排名依次是英国、德国、韩国、瑞士、法国、印度、比利时、瑞典等。

2.3 公司(机构)分布

跨国制药企业依然是 RA 药物专利申请的主力军,默沙东公司 RA 药物相关专利数量最多,为 134 件,罗氏、百时美施贵宝、辉瑞、葛兰素史克、诺华公司等分别位列前几位;一些大学、科研院所也分别有相关专利,但远不及公司申请专利多,中国的中国药科大学、美国加州大学分别有 37 件、29 件专利;排在前列的制药公司的 RA 药物相关专利申请情况如图 12 所示。

3 药物研发展望及市场趋势

早在 20 世纪,NSAIDs 问世之初就被广泛用于对抗包括 RA 在内的自身免疫疾病。但传统 NSAIDs 有较强的胃肠毒性和肾等毒性,严重影响患者的健康。而抗风湿“金牌药物”MTX 本是抗肿瘤制剂,在 20 世纪 50 年代被试用于治疗 RA,取得良好的疗效。时至今日,虽然不断有新药出现,但由

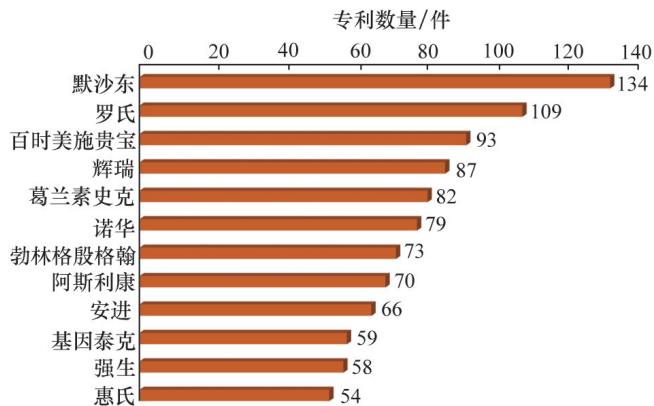


图 12 RA 治疗药物相关专利申请公司(机构)分布
Fig. 12 RA drug related patent application company (organization) distribution

于价格便宜、服药简便、疗效确切, MTX 仍被广泛用于治疗 RA 及其他自身免疫性疾病。但 MTX 作为一种免疫抑制剂, 在临床过程中除了发现肝转移酶升高、胃肠道不适等常见不良反应外, 还出现骨髓移植、继发性肿瘤、不可逆的生殖障碍等严重不良反应。

在过去的 10 多年里, RA 治疗领域最大的进步当数生物单抗药物的问世。由于在疗效和耐受性方面均优于传统 RA 药物, 生物药物一度成为药物市场上的“巨型炸弹”, 尤其是靶向 TNF 抑制剂。目前, 一些 TNF 抑制剂单抗已经在 RA 等领域确立了较好的临床和市场地位, 其他靶标包括 CD20、CD126、IL-6、IL-17 等也均有生物单抗制品上市或在研。有统计表明, 在 2004 年至 2008 年期间, 生物制剂在 RA 治疗市场份额从约 45% 跃升至近 72%。但与此同时, 单抗治疗价格昂贵, 月均数万元的治疗费用为患者带来极大的经济负担, 故生物单抗还将在较长时间内处于二、三线用药地位。

开发更加安全、有效、廉价的小分子口服药物是目前 RA 治疗市场所期望的最高目标, 各制药公司目前也在积极研发中。可喜的是, 2012 年分别有两个小分子抑制剂上市, 它们分别是中国先声药业的 NF κ B 抑制剂艾拉莫德 (Iguratimod) 和辉瑞公司的 JAK3 抑制剂 Tofacitinib。其他小分子抑制剂靶标如 BTK、SYK 等均有药物处于研发阶段。小分子药物在 RA 治疗领域的成功应用, 为 RA 治疗提供了广阔的空间, 寻找其他可能的靶标和小分子抑制剂具有较好的应用前景。据 IMS Health 统计, 2014 年治疗 RA 非生物制剂销售额仅为生物制剂的 15.7%。而从 Tofacitinib 上市开始, 就已经翻开了自身免疫性疾病治疗的新篇章, 未来几年, 靶向胞内信号通路小分子药物势必会对未来市场产生巨大冲击。

有报告指出, 或许 RA 市场中最值得期待的还是生物仿制药, 它们创造了价格压力, 售价比品牌药低约 30% 左右。然而, 当前生物仿制药市场仍处于起步阶段, 围绕生物仿制药的专利问题及监管途径仍存在许多争议点, 而来自医生和监管机构关于如何恰当使用生物仿制药的问题依然存在, 这

将限制患者对生物仿制药的获取。不过, 一旦初期阶段的问题得到解决, 生物仿制药将大量充斥市场, 并将大肆争夺品牌药的市场份额, 目前安进/辉瑞/武田的 Enbrel、艾伯维的 Humira 均已经有生物仿制药获批, 将制约全球 RA 治疗市场的增长。

虽然 RA 发病机制复杂, 但随着科学技术的不断发展、研发人员的不懈努力以及 RA 病因的不断揭示, 相信会有更明确的靶标和更有效的药物被发现。未来几年, 推动全球 RA 治疗市场增长的主要因素包括: RA 发病率的升高及多个新药的预期上市, 包括 IL 类抑制剂等新颖的生物制剂、JAK 激酶抑制剂以及众多生物仿制药。具有新颖作用机制的药物将受到市场欢迎。可以预见的是, 全球 RA 治疗市场将变得日益拥挤。

4 结论

文献调研及数据库信息统计表明, RA 临床药物治疗大致包括非甾体类抗炎药、改善病情抗风湿药、环氧化酶抑制剂及皮质激素类等; 药物研发阶段分布较为平均, 各研发阶段药物开发程度较为成熟, 但治疗空间很大; 药物作用靶标集中在肿瘤坏死因子、白细胞介素、B-淋巴细胞抗原类、环氧化酶、细胞核转录因子 κ B 及胞内酪氨酸激酶抑制剂 (JAK、STAT、SYK、BTK 等) 等; RA 药物相关专利申请国家以美国居多, 中国其次, 各大制药公司均有相关专利布局; 治疗药物市场以生物药物占主导, 但小分子和生物仿制药未来潜力很大, 随着对疾病机制的不断探索, 全球 RA 治疗药物数量将不断增多。

参考文献 (References)

- [1] Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination[J]. *Arthritis & Rheumatism*, 2006, 54(1): 38-46.
- [2] Hitchon C A, El-Gabalawy H S. The synovium in rheumatoid arthritis [J]. *The Open Rheumatology Journal*, 2011, 5: 107-114.
- [3] McInnes I B, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2007, 7(6): 429-442.
- [4] McInnes I B, Buckley C D, Isaacs J D. Cytokines in rheumatoid arthritis [mdash] shaping the immunological landscape[J]. *Nature Reviews Rheumatology*, 2015, 12: 63-68.
- [5] Cross M, Smith E, Carmona L, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: Estimates from the global burden of disease 2010 study[J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2014, 73(7): 1316-1322.
- [6] Vos T, Barber R M, Bell B, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. *The Lancet*, 2015, 386(9995): 743-800.
- [7] Helmick C G, Felson D T, Lawrence R C, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: Part I[J]. *Arthritis & Rheumatism*, 2008, 58(1): 15-25.

- [8] Wilddifield J, Paterson J M, Bernatsky S, et al. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Ontario, Canada[J]. Arthritis & Rheumatism, 2014, 66(4): 786-793.
- [9] Yamanaka H, Sugiyama N, Inoue E, et al. Estimates of the prevalence of and current treatment practices for rheumatoid arthritis in Japan using reimbursement data from health insurance societies and the IORRA cohort (I)[J]. Modern Rheumatology, 2014, 24(1): 33-40.
- [10] Mok C C, Tam L S, Chan T H, et al. Management of rheumatoid arthritis: consensus recommendations from the Hong Kong Society of Rheumatology[J]. Clinical rheumatology, 2011, 30(3): 303-312.
- [11] Carmona L, Cross M, Williams B, et al. Rheumatoid arthritis[J]. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 24(6): 733-745.

An analysis on global drug development status of rheumatoid arthritis

LIU Lili, MAO Yanyan, GAO Liubin

Intelligence Research Department, Information Center, Shanghai Institute of Materia Medica Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China

Abstract Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease, which is a worldwide disease, with a global prevalence rate of about 0.24%. RA pathogenesis is complex and has a high disability rate, depressing the life quality of patients seriously and aggravating the economic burden of the society. Effective treatment of RA has become a focus of the global pharmaceutical industry. According to the IMS Health statistics, the global drug expenditure for the treatment of RA amounted to \$21.4 billion in 2015. This paper uses literature investigation, database search, such as Thomson Reuters, IMS Health etc., as well as data statistics and analysis, to make an analysis on the global RA drug development status, market, targets, patent and other information. Medicine treatment for RA includes anti-inflammatory drugs, anti-rheumatic drugs, hormone drugs, biological agents, combination of drugs, immune reconstitution, etc. Therapeutic target involves tumor necrosis factor alpha, cyclooxygenase, B-lymphocyte antigen, interleukin, nuclear transcription factor kB, small molecule kinase and so on. In recent years, the development of biotechnology drugs in the treatment of RA and other autoimmune diseases has made an unprecedented success, small molecule drugs and biosimilar products will also play an important role in the future market.

Keywords rheumatoid arthritis; autoimmune disease; biological agents; small molecule drugs; tumor necrosis factor

(责任编辑 田恬)