

生物技术药物发展迅猛, 突破性疗法认证推动药物创新

——2017年新药研发热点回眸

李子艳, 黄瑶庆, 周映红, 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 新药研发集中体现生命科学和生物技术领域的新突破和新进展。当前, 药物研发相关学科交叉日趋紧密, 新方法、新技术层出不穷, 在提升药物研发效率的同时快速革新疾病的治疗手段。从2017年美国食品药品监督管理局(FDA)批准的新药来看, 生物技术药物发展异常迅猛, 突破性疗法认证推动药物创新, 临床上未满足的需求成为行业的追求目标。本文回顾2017年新药研发领域的突破性进展和研发热点, 展示新药研发新趋势和新动向。

关键词 新药研发; 肿瘤免疫; 基因疗法; 人工智能; 新药审批

2017年是新药研发领域取得重要突破与进展的一年: 肿瘤免疫疗法热度不减, 免疫检查点抑制剂再添新成员, 全球首款细胞免疫CAR-T疗法正式获批上市, 全球首个按生物标记物而非肿瘤来源区分的抗肿瘤疗法获批, 基因编辑技术快速发展助力新药研发, 基因治疗迎来新进展前景可期; 人工智能领域的突破性进展或为新药研发领域注入新活力, 革新新药研发现状。此外, 2017年又是新药研发领域成果丰硕的一年: 美国食品药品监督管理局(FDA)新药获批数量创历史新高, 突破性疗法认证推动药物创新, 多个全球首款药物加速获批; 在中国, 国家食品药品监督管理总局(CFDA)改革新政频出, 鼓励创新接轨国际, 新药研发迎来重大发展机遇, 也面临更多挑战。

1 肿瘤治疗领域迎来新突破

2017年初, 美国癌症学会发表了《2017年癌症统计年度报告》, 报告指出, 在过去20余年中, 美国的癌症总死亡率下降了25%, 这主要得益于肿瘤治疗领域科学的发展^[1]。近年来, 在肿瘤治疗领域, 人们越来越多地致力于利用自身免疫系统来抵御肿瘤, 这种通过调动机体免疫系统, 抑制和杀伤肿瘤细胞的方法称为肿瘤免疫治疗。肿瘤免疫治疗是当前肿瘤治疗领域中最具前景的研究方向, 包括细胞免疫疗法、肿瘤疫苗及免疫检查点抑制剂等研究热点, 当前已取得了很多具有应用前景的研究成果(图1)^[2]。2017年, 肿瘤免疫疗法迎来新突破, 免疫检查点PD-1/PD-L1抑制剂又添新丁,

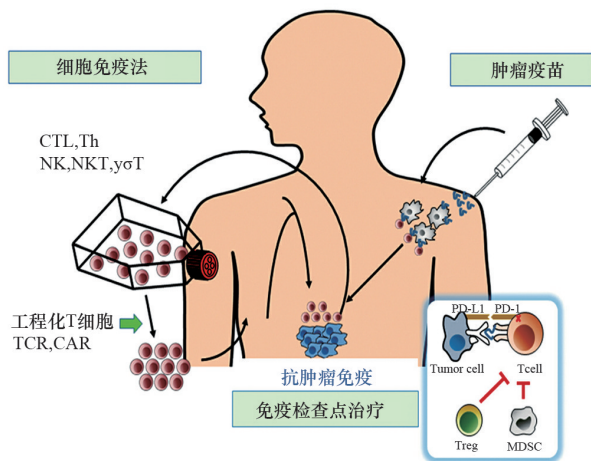
收稿日期: 2017-12-20; 修回日期: 2018-01-02

基金项目: 中国科学院 A 类战略性先导科技专项(XDA12050201)

作者简介: 李子艳, 馆员, 研究方向为药物情报分析, 电子信箱: zylisimm.ac.cn; 高柳滨(通信作者), 研究馆员, 研究方向为情报分析, 电子信箱: lb-gao@simm.ac.cn

引用格式: 李子艳, 黄瑶庆, 周映红, 等. 生物技术药物发展迅猛, 突破性疗法认证推动药物创新——2017年新药研发热点回眸[J]. 科技导报, 2018, 36(1): 116-125; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2018.01.014

细胞免疫 CAR-T 疗法首次获批上市。此外,首款按生物标记物而非肿瘤来源区分的肿瘤个性化药物获批,成为里程碑式的新进展,为肿瘤治疗领域带来新希望。



细胞免疫疗法、肿瘤疫苗及免疫检查点抑制剂这三种方法均依赖于细胞免疫反应来控制肿瘤细胞

图1 肿瘤免疫疗法示意

Fig. 1 Cancer immunotherapy

1.1 PD-1/PD-L1 抑制剂再添新成员

免疫检查点 (immune checkpoint) 是指免疫系统中存在的一些抑制性信号通路,如细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 (Cytotoxic T-lymphocyte Associated Antigen-4, CTLA-4)、细胞程序性死亡受体 1 (Programmed Death 1, PD-1) 和细胞程序性死亡配体 1 (Programmed Death Ligand-1, PD-L1)。机体在正常情况下,免疫检查点可以通过调节自身免疫反应的强度来维持免疫耐受,但机体在受到肿瘤侵袭时,免疫检查点的激活可抑制自身免疫,有利于肿瘤细胞的生长和逃逸。其中,PD-1 是一种诱导表达于活化的 T 细胞、B 细胞和 NK 细胞等表面的共刺激分子,2 个天然配体分别为 PD-L1 和 PD-

L2, 表达于肿瘤细胞和抗原递呈细胞。激活 PD-1/PD-L 通路对已活化的 T 细胞有反向调控作用,降低 T 细胞活性,甚至诱导其凋亡。反之,阻断 PD-1/PD-L 通路可以增强 T 细胞活性以达到肿瘤免疫治疗的效果。PD-1/PD-L1 抑制剂是近年来肿瘤免疫治疗的重点研发领域,目前获批的肿瘤适应症包括黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾细胞癌、膀胱癌等。2017 年 FDA 又批准了两个 PD-L1 抑制剂,分别是默克/辉瑞的 Bavencio (avelumab) 和阿斯利康的 Imfinzi (durvalumab)。截至目前,共有 6 个免疫检查点抑制剂获批上市(表 1)。

尽管当前 PD-1/PD-L1 抑制剂的研究如火如荼,但最新的研究进展却给这一方向敲响了警钟:抑制 PD-1 蛋白可激活 T 细胞启动针对肿瘤细胞的免疫应答,但是小鼠研究表明,这种免疫疗法加剧了 T 细胞参与的癌症进程^[3];PD-1 抑制剂对 T 细胞非霍奇金淋巴瘤 (T cell non-Hodgkin lymphomas, T-NHL) 非但没有改善,反而有恶化效果,小鼠体内试验结果显示,基因敲除 PD-1 或使用 PD-L1 抑制剂都显著缩短 T-NHL 小鼠的寿命^[4];在 2017 年癌症免疫治疗学会年会上,耶鲁大学免疫学专家 Kevan Herold 指出,免疫检查点抑制剂在挽救癌症病人生命的同时会引起诸如甲状腺疾病、结肠炎和 1 型糖尿病等疾病的快速发病,或是源于对患者自身组织的免疫攻击^[5]。因此,免疫检查点抑制剂的应用应考量药物剂量与准确度、用药周期等因素,针对不同的肿瘤类型、不同患者的特殊生物标记物开展联合用药。当前,多个 PD-1/PD-L1 抑制剂的联合用药项目已进入临床研究阶段,尤其是 IDO 抑制剂和 PD-1 药物的联用,正在进行的临床研究发现,二者联用可以降低药物毒性。此外,健康的肠道菌群和免疫功能对免疫检查点抑制剂的疗效至关重要^[6],PD-L1/PD-1 治疗期间,广谱抗生素的使用大幅降低药物疗效^[7]。

表 1 美国 FDA 批准上市的免疫检查点抑制剂

Table 1 FDA approved immune checkpoint inhibitor

商品名	分子名	公司	适应症	上市年份	靶点
Imfinzi	Durvalumab	阿斯利康	非小细胞肺癌、膀胱癌、头颈癌等	2017	PD-L1
Bavencio	Avelumab	默克/辉瑞	默克尔细胞癌、非小细胞肺癌、胃癌、卵巢癌等	2017	PD-L1
Tecentriq	Atezolizumab	罗氏	膀胱癌,非小细胞肺癌	2016	PD-L1
Opdivo	Nivolumab	百时美施贵宝	黑色素瘤,非小细胞肺癌等	2014	PD-1
Keytruda	Pembrolizumab	默沙东	黑色素瘤,非小细胞肺癌,头颈癌等	2014	PD-1
Yervoy	Ipilimumab	百时美施贵宝	恶性黑色素瘤	2011	CTLA-4

1.2 全球首款CAR-T免疫疗法获批上市

2017年药物研发领域的重大热门事件中,嵌合抗原受体T细胞免疫疗法(Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy, CAR-T)取得的巨大突破名列其中。CAR-T免疫疗法是过继性T细胞治疗方法中的一种,通过对患者(自体)或供体(异源)的T细胞在体外进行改造,再注入患者体内诱导细胞增殖,靶向抗原特异性的肿瘤细胞,以改善其对肿瘤的免疫应答。其他重要的过继性T细胞治疗还包括T细胞受体(TCR)和新兴的嵌合抗原受体NK细胞(CAR-NK)等技术。

2017年8月30日,全球首款CAR-T产品——诺华公司的Kymriah(tisagenlecleucel, CTL-019)获FDA批准上市,用于治疗复发性或难治性儿童、青少年(25岁以下)B-细胞急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukaemia, ALL)^[8]。FDA于2017年3月29日受理Kymriah的上市申请,并授予优先审批资格,2017年7月12日,基于一项开放性、多中心、单臂II期临床研究(ELI-

ANA 研究, NCT02435849)结果, FDA 肿瘤药物专家咨询委员会以 10:0 全票同意批准^[9]。

2017年10月18日, CAR-T疗法再次迎来重磅消息, FDA正式批准了全球第2个CAR-T产品——Kite Pharma公司的Yescarta(aticabtagene ciloleucel, KTE-C19)。Yescarta靶向CD19,用于在接受至少2种其他治疗方案后无响应或复发的特定类型的大B细胞淋巴瘤成人患者的治疗。值得一提的是, Yescarta是首款获批用于治疗特定类型非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)的疗法^[10]。2017年无疑已成为CAR-T疗法发展中至关重要的一年,当前还有多个潜力产品正在研发(表2)。尽管两款疗法的上市给行业带来极大的信心,但CAR-T疗法依然存在诸多挑战,如业界对其在非血液肿瘤领域如实体瘤中的疗效、产品的安全性、产品的制造工艺等持谨慎的态度, CAR-T疗法尚需更多研究与论证,从而确保能有效治疗更广泛的人群,并减少副作用^[11]。

表2 部分处于临床研究阶段的CAR-T疗法

Table 2 Selected CAR T cell therapies in development

药物(公司)	靶标	适应症	研发阶段	关键特征
CART-meso(诺华)	Mesothelin	各种实体瘤	I期临床	靶向实体瘤中上调的抗原
MB 101(Fortress Biotech)	IL13R α 2	胶质母细胞瘤	I期临床	靶向实体瘤中上调的抗原
JCAR020(Juno Therapeutics)	MUC16	输卵管和原发性腹膜癌	I期临床	IL 12共表达
BPX 601(Bellicum Pharmaceuticals)	PSCA	各种实体瘤	I期临床	rimiducid激活的“开-关”共表达
UCART19 (LaboratoiresServier/Pfizer/Collectis)	CD19	急、慢性淋巴细胞白血病	I期临床	潜在通用的CAR-T产品
EGFRvIII CAR T(NCI)	EGFRvIII	胶质母细胞瘤或胶质肉瘤	I/II期临床	靶向肿瘤特异性抗原

1.3 全球首款按生物标记物而非肿瘤来源区分的抗肿瘤疗法获批

2017年5月23日,美国FDA批准默沙东的Keytruda(pembrolizumab)针对特定生物标志物(带有微卫星不稳定性高(microsatellite instability-high, MSI-H)或错配修复缺陷(mismatch repair deficient, dMMR)的DNA)实体肿瘤患者的治疗^[12]。Keytruda最早于2014年9月被FDA批准用于转移性黑色素瘤的治疗,后又获批用于转移性非小细胞肺癌、复发性或转移性头颈癌、难治性经典霍奇金淋巴瘤或是尿路上皮癌的特定患者的治疗。值得一提的是,这是美国FDA批准的首款不依照肿瘤来源,而是依照生物标志物进行区分的抗肿瘤疗法,具有里程碑式的意义^[13]。

微卫星(microsatellite, MS)是存在于整个基因组中

的短重复序列。微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)是由于在细胞分裂过程中由于细胞在修复错误的DNA序列方面存在缺陷,导致微卫星重复序列的特征性变化。MSI是肿瘤常见的遗传改变之一,这种超突变表型通常是由于DNA错配修复系统(mismatch repair, MMR)缺陷所导致的复制错误。MSI-H/dMMR缺陷肿瘤对免疫检查点阻断异常敏感,许多随机突变产生的蛋白被机体T细胞识别为外源蛋白开启免疫反应,肿瘤细胞为了躲避免疫系统,启动了PD-1/PD-L1信号通路, Keytruda作为免疫检查点抑制剂——PD-1抗体,阻断PD-1/PD-L1信号通路,让免疫系统恢复功能(图2)^[14],如图2所示, DNA的“错配修复缺陷(dMMR)”在癌细胞的表面产生了突变蛋白。当没有进行免疫治疗时(图2(a)), PD-1/PD-L1通路畅通,免疫

细胞不会攻击癌细胞;当PD-1抗体(比如Keytruda)存在时(图2(b)),PD-1/PD-L1通路被抑制,免疫细胞被激活,杀死癌细胞。带有MSI-H/dMMR缺陷的肿瘤分布非常广泛,研究显示,至少有25种肿瘤存在MSI-H。因此,通过遗传变异特征而非病发部位来区分这些癌症,对于治疗有着更好的指导意义。此次Keytruda针对特定生物标志物MSI-H/dMMR获批用于实体瘤患者的治疗,是基于一项有149位肿瘤患者(涉及15种实体瘤,均带有MSI-H/dMMR标记)参与的临床试验。结果显示,试验中患者的总体客观缓解率(objective response rate)达到了39.6%,结肠直肠癌患者为36%,其他14种癌症患者的总体客观缓解率为46%;其中部分缓解者有48人,完全缓解者有11人,而症状缓解患者中超过78%疗效持续6个月以上,该疗法成为肿瘤精准治疗的突破性进展^[15]。

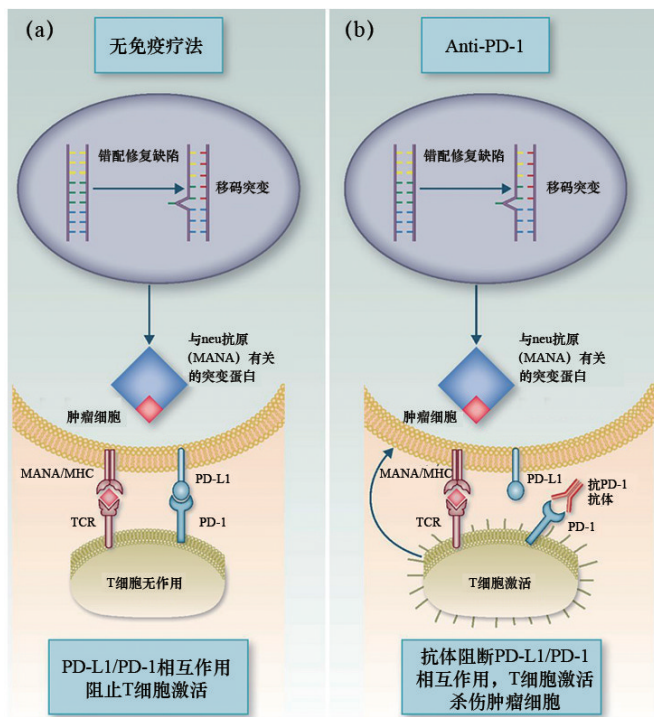


图2 Keytruda作用机制示意

Fig. 2 Proposed relationship between MSI status and immunologic response

2 基因编辑技术快速发展带来新机遇

基因编辑是近年来发展起来的可以对基因组完成精确修饰的一种技术,可完成基因定点突变、敲入、多位点同时突变和小片段的删失等,可在基因组水平上进行精确的基因编辑。常用技术有锌指核酸酶(zinc-

finger nuclease, ZFN)、转录激活子样效应因子核酸酶(transcription activator-like effector nuclease, TALEN),新兴技术有成簇的规律间隔的短回文重复序列(clustered regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR-associated proteins, CRISPR/Cas)——CRISPR/Cas系统。CRISPR-Cas系统划分为两大类,第一大类CRISPR-Cas系统由多亚基组成的效应复合物发挥功能;第二大类是由单个效应蛋白(如Cas9、Cpf1、C2c1、C2c2等)来发挥功能。其中,Cas9、Cpf1、C2c1均具有RNA介导的DNA核酸内切酶活性,而C2c2是一种以RNA为导向靶向和降解RNA的核酸内切酶,有望被开发作为RNA研究的工具,扩展CRISPR系统在基因编辑方面的运用^[16]。

2.1 CRISPR/Cas技术推动高价值药物靶点与高可信度生物标记物的发现

2017年,基因编辑CRISPR领域再次迎来研发热潮,全球科学家利用该技术在国际重磅科技期刊《Cell》《Nature》《Science》上发表数篇重要成果,其中包括:利用CRISPR-Cas9技术构建更有效的CAR-T细胞,并在小鼠中增强了肿瘤抑制作用^[17];确定癌症免疫疗法中的关键基因^[18];通过CRISPR技术发现ENL蛋白质在白血病进程中的重要作用,并指出利用BET抑制剂或可有效治疗急性髓性白血病^[19];借助CRISPR/Cas9开发的新型方法筛选小鼠中数以千计肿瘤基因的功能,找到了一个有望增强PD-1检查点抑制剂有效性的新药物靶点——Ptpn22^[20];此外,2017年初,美国国家科学院发布《人类基因组编辑:科学、伦理和管理》报告,首度对基因编辑人类松口^[21]。科学家和管理者建议,在“严格的监管和风险评估下”,基因编辑技术可以用来改造人类的生殖细胞和胚胎。2017年8月,多国科学家合作第一次成功地利用CRISPR/Cas9系统在人类早期胚胎中对导致肥厚型心肌病的基因突变进行了安全修复^[22]。被誉为“世纪发现”的基因编辑工具革新了生物医学研究,将会为基因疾病及其它疾病如乙肝^[23]、帕金森综合征^[24]等的治疗带来新的突破。

2.2 CRISPR技术助力合成致死基因筛选加速肿瘤靶向药物开发

对于细胞中的两个基因,其中任何一个单独突变都不会导致细胞死亡,而两者同时突变就会导致细胞死亡,这种现象就称为合成致死。近年来,合成致死逐渐成为开发新一代肿瘤靶向药物的潜在策略。当肿瘤

细胞中某一条特定通路发生突变,抑制其合成致死相关分子的活性会导致肿瘤细胞死亡^[25]。阿斯利康聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)抑制剂Olaparib(奥拉帕尼)的成功上市,为合成致死走向临床应用带来突破性进展(图3)^[26]。2017年3月27日,由Tesarco公司研发的Zejula(niraparib)获美国FDA批准,用于接收铂类药物治疗后完全应答或部分应答的复发性成人卵巢上皮癌、输卵管癌和原发性腹膜癌患者的维持治疗。Niraparib是第3个走向市场的PARP抑制剂,它是FDA批准的首个无需BRCA突变或其他生物标志物检测,就可用于治疗的PARP抑制剂^[27]。

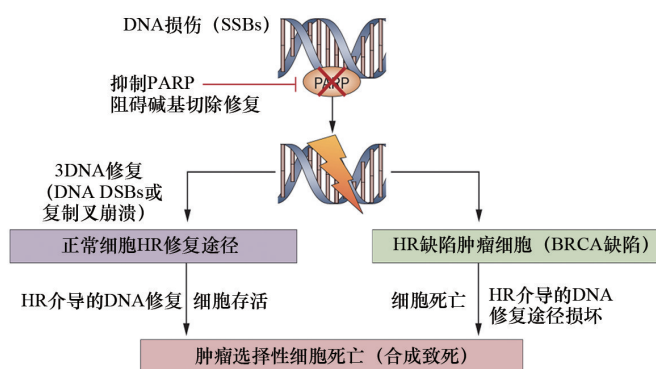


图3 PARP抑制剂对BRCA1/2缺陷性细胞的选择性合成致死作用

Fig. 3 Mechanism of synthetic lethality between BRCA deficiency and PARP inhibition

CRISPR基因编辑技术启动的合成致死基因筛选可加速癌症靶向药物开发^[28]。有科研人员利用CRISPR技术在急性骨髓性白血病(acute myeloid leukemia, AML)细胞系中发现了致癌基因Ras的合成致死伙伴基因,成功鉴定出了癌细胞增殖和生存的必需基因图谱^[29];近期,有研究人员利用CRISPR/Cas9基因编辑技术在小鼠模型中筛选出46个与AML细胞生存密切相关的潜在基因,其中METTL3基因最为关键,而它对于正常细胞却非必需,成为合成致死的靶向基因,可成为AML治疗新药的重要靶标^[30]。

3 基因疗法取得新进展前景可期

2017年2月21日,MIT Technology Review中国地区独家合作伙伴DeepTech深科技公布了“《麻省理工科技评论》2017年全球十大突破性技术”榜单,基因疗法

2.0(Gene Therapy 2.0)入选其中^[31]。基因疗法的基本概念是通过引入正确功能基因或阻断错误基因的表达来操控有缺陷的DNA的表达。10多年前,人们就开始了基因疗法的尝试,但效果并不理想。近年来,基因编辑技术的飞速发展推动基因治疗领域的进展。

2017年7月,美国FDA接受Spark Therapeutic公司的Luxturna(voretigene neparvovec)的生物制剂申请许可,并授予其优先评审资格^[32]。该药是首款针对眼科遗传疾病的基因疗法,用于双等位基因RPE65突变导致的遗传性视网膜病变(IRD)视力丧失的患者的治疗。2017年10月中旬FDA独立专家小组基于其临床试验结果以16:0投票通过对Luxturna的评审,将在2018年1月12日之前就这款新药能否上市作出批复^[33-34]。这是首款体内矫正人类基因缺陷的疗法,利用经过改造的腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV),将健康的RPE65基因引入患者体内,让患者生成具有正常功能的蛋白,改善视力^[35]。

2017年11月15日,Sangamo Therapeutics公司启动SB-913首例人体临床试验,尝试通过体内基因编辑技术彻底治愈遗传性疾病亨特氏综合征(mucopolysaccharidosis type II, MPS II)。亨特氏综合征患者体内缺乏艾杜糖醛酸硫酸酯酶(iduronate-2-sulfatase, IDS)基因,该基因负责编码分解有毒碳水化合物的酶——艾杜糖醛酸硫酸酯酶。由于IDS基因缺失,导致细胞有毒代谢物累积聚集,继而损伤患者各脏器。SB-913由AAV、锌指核酸酶(zinc finger nucleases, ZFN)和遗传性疾病缺失的IDS基因3部分组成。在治疗过程中,AAV作为载体,携带两个锌指核酸酶和一个正常IDS基因直达人体肝细胞。到达肝部细胞内部后,锌指核酸酶特异地在肝细胞内启动,识别、结合、切断内源性白蛋白基因位点(Endogenous albumin gene locus)。利用细胞天生的DNA修复机制,肝细胞可以把编码正常IDS的基因插入到该位点,完成单个细胞修复(图4)^[36]。SB-913被设计为单次治疗策略,目的是为患者一生提供稳定、持续的IDS酶。目前,SB-913已经获得FDA授予的孤儿药和罕见儿科病认定,也被FDA授予快速通道及一项名为CHAMPIONS(NCT03041324)的I/II期临床试验申请。按计划,该临床试验将对9名男性患者进行治疗,用于观察SB-913的安全性、耐受性及初步有效性^[37]。

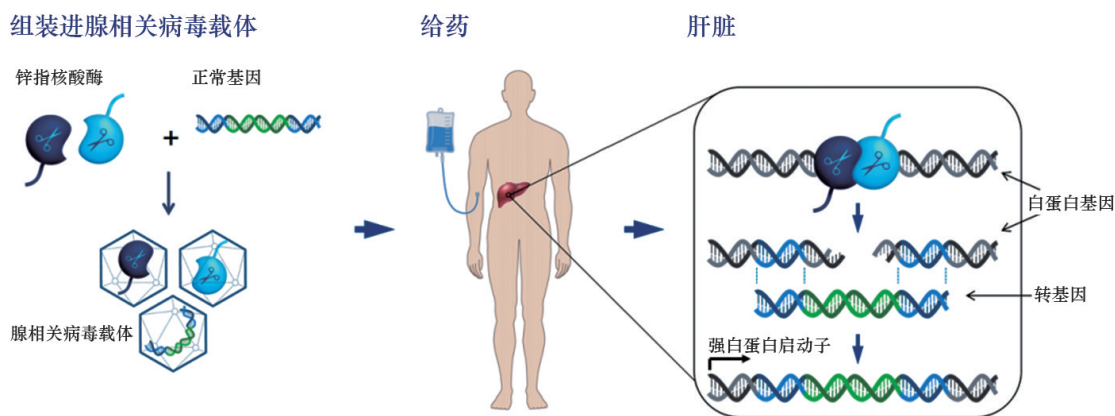


图4 SB-913工作流程示意(图片来源:Sangamo Therapeutics 公司)

Fig. 4 *In vivo* genome editing of albumin: harnessing the liver's mosthighly expressed locus

Luxturna的获批将给基因疗法领域带来新的转机,该药有望成为美国首个用于遗传病的基因疗法;SB-913的临床研究结果令人期待,但也有业内人士对其安全性表示担忧。此外,AveXis公司的AVXS-101采用AAV9载体用于1型脊髓性肌萎缩症(Spinal Muscular Atrophy type 1, SMA)治疗也在临床试验中取得突破性进展^[38]。需要指出的是,尽管当前的进展令人惊喜,多

个基因疗法获得FDA突破性疗法认定(表3),但在技术层面,基因疗法还面临诸多挑战,如载体的选择、衣壳蛋白的选择、表达盒制造、启动子和转基因等。对于特定疗法而言,上述因素都可以导致整体效力或生物分布的改善,技术改进也可以扩大基因治疗的疾病范围或遗传靶标。此外,昂贵的定价和过于罕见的患者人群让基因疗法的商业化之路充满风险^[35]。

表3 FDA公开的获突破性疗法认定的基因疗法

Table 3 Gene therapies with disclosed FDA breakthrough designation

基因疗法	公司	研发阶段	适应症	载体
Voretigenene parvovec	Spark Therapeutics	注册	RPE65介导的遗传性视网膜疾病	腺相关病毒
Lenti Globin	蓝鸟生物	III期临床	β -地中海贫血	慢病毒
Vocimagene mirtrorepvec	Tocagen	II/III期临床	复发性恶性胶质瘤	逆转录病毒
Mydicar	Theragene pharmaceuticals	II期临床	充血性心力衰竭	腺相关病毒
AMT 060	uniQure	II期临床	B型血友病	腺相关病毒
SPK 9001	辉瑞/Spark	II期临床	B型血友病	腺相关病毒
AVXS 101	AveXis	II期临床	脊髓性肌萎缩	腺相关病毒

4 人工智能突破性进展或变革药物研发

2017年,人工智能(artificial intelligence, AI)领域出现重大突破,英国自然科学领域权威杂志《Nature》发表重磅论文,报道了“阿法元(AlphaGo Zero)”计算机程序只通过3天的学习,就以100:0击败上一代AI产品“阿法狗(AlphaGo)”,而后者曾经以4:1击败人类世界围棋冠军。该论文的发表在科学界掀起轩然大波^[39]。药学科研人员关心的是,“阿法元”使用的深度学习(deep mind)方法及后续可能出现的更高级的算法,能否在药物研发等非结构化的领域大显身手,甚至完全取代

人类。

神经网络作为一种计算的模型理论,其基本特点是试图模仿人脑的神经元之间传递和处理信息的模式。早在1970年,Hiller等就将神经网络应用于药物发现,他们使用Rosenblatt发明的perception算法来区分取代的1,3-二恶烷是否有生理活性。到了20世纪90年代,神经网络在药物分子与受体之间的定量构象关系(quantitative structure-activity relationship, QSAR)研究中大显身手,如今应用神经网络不仅可以预测不同类型化合物的生物活性,而且在化合物理化性质、药代动力学预测方面也有较为成熟的应用^[40]。2006年, Hinton

提出“深度学习”神经网络的概念,深度学习是目前解决机器学习和人工智能问题的最为流行的算法,鉴于神经网络在量子化学计算、蛋白质结构预测、蛋白质-蛋白质相互作用模拟、热力学或动力学参数模拟等领域的重要作用,AI(特别是深度学习)在药物研发领域存在广阔的应用空间^[41]。

此外,识别潜在药物也是AI在药物研发领域的重要应用方向。与传统的计算机辅助药物设计方法相比,深度学习的优势在于善于利用大数据和研究经验,不断自我调适、了解和预测,通过学习化合物与药物靶标的结合方式,发现人眼不可见或无法简单理解的结合模式。总部位于美国加州旧金山的Atomwise公司,致力于开发可应用于药物发现的人工智能平台,如目

前开发的AtomNet技术平台,通过深度学习、海量数据分析来筛选潜力化合物。2017年4月,Atomwise公司推出人工智能分子筛选(artificial intelligence molecular screening, AIMS)奖励计划,筛选多个疾病领域的潜在药物,进一步测试AtomNet技术平台。目前,Atomwise公司合作的科研机构 and 制药公司超过20家,包括斯坦福大学、IBM、默沙东制药等。除了识别潜在药物之外, AI算法还可以帮助药物开发者早日决定哪些化合物可以被排除,可能有助于改善制药行业最大的问题——临床失败率。生物医药大数据的蓬勃发展也激发了制药界对AI的兴趣,2017年有多个AI公司与制药公司开展项目合作(表4)^[42],AI的突破性进展或将为药物研发领域带来革命性改变。

表4 2017年药物发现领域中的重要AI合作项目

Table 4 AI-powered drug discovery captures pharma interest in 2017

AI公司/位置	技术	合作伙伴	适应症	交易日期
TwoXAR	对文献和检测数据进行深度学习筛选	参天制药(日本)	青光眼	2017年2月23日
Exscientia	通过药物发现数据的配体活性的贝叶斯模型开发双特异性化合物	赛诺菲	代谢性疾病	2017年5月9日
Numerate	对表型数据进行深度学习	武田	肿瘤、胃肠病和中枢神经系统疾病	2017年6月12日
GNS Healthcare	贝叶斯概率推论调查疗效	基因泰克	肿瘤领域	2017年6月19日

5 FDA批准的新药数量创历史新高

截至2017年11月底,FDA共批准了40个新分子实体(New Molecular Entity)^[43],创历史新高。2016年全年仅有22款新药获批,2017年上半年批准的新药数量就已超过2016年全年批准的药物总和。除文中已提及的肿瘤领域热门药物PD-1/PD-L1抑制剂、CAR-T疗法、PARP抑制剂外,还有多个首款药物值得回顾。

首个成人原发进行性多发性硬化症药物Ocrevus。2017年3月28日,FDA批准罗氏与基因泰克合作开发的Ocrevus(ocrelizumab)用于成人原发进行性多发性硬化症(primary progressive multiple sclerosis, PPMS)的治疗。Ocrevus是一种全人源化CD20抗体,是FDA批准的首款用于治疗PPMS的药物,其剂型为静脉滴注剂。

首个氘代药物Austedo。2017年4月3日,FDA批准Teva制药公司的亨廷顿舞蹈症(Huntington disease, HD)治疗药物Austedo(deuterabenazine)。Austedo是一

种靶向VMAT-2的小分子口服抑制剂,是已上市HD药物Xenazine(tetrabenazine)的氘代物,通过氘代改善药物的药代动力学特征,延长半衰期,从而减少药物剂量,降低不良反应。Austedo是FDA首次批准的氘代产品,也是第2款针对HD的药物。

25年来首个急性髓性白血病靶向药物Rydapt。2017年4月28日,FDA批准诺华公司抗白血病新药Rydapt(Midostaurin)上市,与化疗联合使用治疗FLT3阳性的急性髓性白血病(acute myelogenous leukaemia, AML)初治患者。在该适应症上,Midostaurin是25年来的首款新药,也是第一款与化疗药物联用治疗AML的靶向疗法。

20多年来首个肌萎缩侧索硬化症药物Radicava。2017年5月5日,FDA批准了三菱田边(Mitsubishi Tanabe)制药公司的Radicava(edaravone,依达拉奉),该药静脉滴注剂用于治疗肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)。肌萎缩侧索硬化症又称“渐冻

人症”，是一种罕见疾病，大多数患者在初始症状出现后的3~5年内死于呼吸衰竭。Radicava是FDA多年来批准的第一个治疗肌萎缩侧索硬化症新药，具有孤儿药资格。

首个针对IDH2基因突变的AML口服抑制剂Idhifa。2017年8月1日，FDA批准了新基(Celgene)公司和Agiost Pharmaceuticals公司联合开发的口服制剂Idhifa (enasidenib)，用于治疗罕见基因——异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase 2, IDH2)基因突变的急性骨髓性白血病(AML)患者。IDH2阳性患者仅占全部AML患者的8%~19%，因此Idhifa曾获得优先评审资格和孤儿药认定，该药是首个上市的致癌代谢物合成抑制剂。

25年来首个新的乙肝疫苗Hepelisav-B: 2017年11月9日，美国Dynavax公司的乙肝疫苗Hepelisav-B获FDA上市批准，用于预防所有已知的HBV亚型引起的18岁以上成年人感染。Hepelisav-B是美国25年来第一个新的乙肝疫苗，同时也是唯一一个用于成人的双剂量乙肝疫苗，预计将于2018年第一季度在美国上市。

此外，从目前FDA已批准的40款新药来看，共计30个药物为全球首次批准，19个药物获得优先评审资格，13个药物获得突破性疗法认定，17个药物获得孤儿药资格，除生物制品外，只有10个产品是标准审批。由此可见，针对常见病和多发病的“重磅炸弹”式药物已

经不是当前药物研发的重点，而临床上未满足的需求才是亟需解决的问题，FDA正在推动更多的创新药物加速上市。以孤儿药为例，科技进展让罕见病遗传特征的鉴定更为明确，出现了更多针对具有不同分子亚型疾病靶向治疗的新方法。随着基因组学和精准医学的不断进步，FDA需要考虑这些新的科技进展，在孤儿药认定和批准时明确“疾病或适应症”的具体构成。幸运的是，目前的规则和监管框架为FDA提供了进行科学决策所需的灵活性^[44]。

6 CFDA政策频出革新中国新药研发

2017年可谓是中国药品管理改革的政策年，鼓励改革创新全面提速。2017年3月17日，CFDA发布44号文《CFDA关于调整进口药品注册管理有关事项的决定(征求意见稿)》，降低国外新药进入中国的政策门槛，实现中国新药研发和上市与全球同步。此次CFDA改革以注册为切入点，带动研发、生产、流通和使用等多个环节，在效率和质量两方面同时发力。其中，44号文强调进口药品注册管理改革、52号文强调加快新药上市审评审批、53号文改革临床试验管理、54号文涉及药品全生命周期管理、55号文设立保护创新者权益的相关政策等(表5)。中国这一轮医药改革的核心诉求

表5 近年来CFDA药品政策法规密集出台

Table 5 Drug registration regulations in china in 2015—2017

时间	政策/法规/事件
2015-07-22	CFDA关于开展药物临床试验数据自查核查工作的公告
2015-08-18	国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见
2015-11-11	CFDA关于药品注册审评审批若干政策的公告
2015-12-17	CFDA关于进一步加强药物临床试验数据自查核查的通知
2016-02-26	CFDA关于解决药品注册申请积压实行优先审评审批的意见
2016-03-04	CFDA关于发布化学药品注册分类改革工作方案的公告
2016-03-05	国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见
2016-03-11	国务院办公厅关于促进医药产业健康发展的指导意见
2016-06-06	国务院办公厅关于印发药品上市许可持有人制度试点方案的通知
2016-07-06	CFDA关于做好药品上市许可持有人制度试点有关工作的通知
2016-12-16	CFDA药品审评中心关于《细胞制品研究与评价技术指导原则》(征求意见稿)
2017-03-17	CFDA关于调整进口药品注册管理有关事项的决定(征求意见稿)
2017-10-08	国务院办公厅《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》
2017-10-23	CFDA办公厅公开征求《〈中华人民共和国药品管理法〉修正案(草案征求意见稿)》意见
2017-10-23	CFDA办公厅公开征求《药品注册管理办法(修订稿)》意见
2017-10-27	CFDA办公厅公开征求《药物临床试验机构管理规定(征求意见稿)》意见

是与国际接轨,这是近几年中国药物研发行业高速发展的必然结果。2017年6月,中国加入“人用药品注册技术规定国际协调会议”(简称ICH),此次与国际标准和技术指南同步后,中国的药品审评、审批标准将越来越接近发达国家和地区,新药审评审批速度有望进一步加快,国内患者有望同步用上更多更好的药品。

7 结论

2017年,全球新药研发保持快速增长势头,多个前沿领域迎来突破性进展,新的疾病治疗手段与药物研发技术不断涌现,生物技术药物发展异常迅猛,多个全球首款新药获批上市。全球新药研发在创新中不断前行,更好地解决未满足的临床需求成为行业追求的一致目标。当前,中国加入ICH将开启新药研发全球化新格局,中国也将成为跨国药企的核心战略市场,面对日新月异的高新技术与新理念,灵活多样的研发模式和研发策略,把握当下,着眼未来,中国的药物研发将迎来挑战与机遇并存的新时代。

参考文献(References)

- [1] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics[J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2017, 67(1): 7-30.
- [2] Kakimi K, Karasaki T, Matsushita H, et al. Advances in personalized cancer immunotherapy[J]. *Breast Cancer*, 2017, 24(1):16-24.
- [3] Ludin A, Zon L I. Cancer immunotherapy: The dark side of PD-1 receptor inhibition[J]. *Nature*, 2017, 552(7683): 41-42.
- [4] Wartewig T, Kurgvis Z, Keppler S, et al. PD-1 is a haploinsufficient suppressor of T cell lymphomagenesis[J]. *Nature*, 2017, 552(7683): 121-125.
- [5] Jennifer C F. Powerful new cancer drugs are saving lives, but can also ignite diabetes or other autoimmune conditions[EB/OL]. (2017-11-15)[2017-12-05]. <http://www.sciencemag.org/news/2017/11/powerful-new-cancer-drugs-are-saving-lives-can-also-ignite-diabetes-or-other-autoimmune>.
- [6] Vétizou M, Pitt J M, Daillère R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota[J]. *Science*, 2015, 350(6264): 1079-1084.
- [7] Botticelli A, Zizzari I, Mazza F, et al. Cross-talk between microbiota and immune fitness to steer and control response to anti PD-1/PDL-1 treatment[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(5): 8890-8899.
- [8] KYMRIAH (tisagenlecleucel) [EB/OL]. (2017-08-30) [2017-12-05]. <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM574106.pdf>
- [9] Mullard A. FDA approves first CAR T therapy[J]. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 2017, 16(10): 669.
- [10] YESCARTA (axicabtagene ciloleucel)[EB/OL]. (2017-10-18) [2017-12-05]. <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM581259.pdf>.
- [11] Kingwell K. CAR T therapies drive into new terrain[J]. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 2017, 16(5): 301-304.
- [12] Pembrolizumab (Keytruda) 5-10-2017 [EB/OL]. (2017-05-10) [2017-12-05]. <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm558048.htm>.
- [13] Garber K. Oncologists await historic first: A pan-tumor predictive marker, for immunotherapy[J]. *Nature Biotechnology*, 2017, 35(4): 297-298.
- [14] Dudley J C, Lin M T, Le D T, et al. Microsatellite instability as a biomarker for PD-1 blockade[J]. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 2016, 22(4): 813-820.
- [15] Melissa H. Immunotherapy drug opens a new era of precision medicine for cancer[EB/OL]. (2017-05-26)[2017-12-05]. <http://www.latimes.com/science/sciencenow/la-sci-sn-cancer-immunotherapy-drug-20170526-story.html?from=singlemessage&isappinstalled=0>.
- [16] Liu L, Li X, Wang J, et al. Two distant catalytic sites are responsible for C2c2 RNase activities[J]. *Cell*, 2017, 168(1/2): 121-134.
- [17] Eyquem J, Mansilla-Soto J, Giavridis T, et al. Targeting a CAR to the TRAC locus with CRISPR/Cas9 enhances tumour rejection[J]. *Nature*, 2017, 543(7643): 113-117.
- [18] Patel S J, Sanjana N E, Kishton R J, et al. Identification of essential genes for cancer immunotherapy[J]. *Nature*, 2017, 548(7669): 537-542.
- [19] Wan L, Wen H, Li Y, et al. ENL links histone acetylation to oncogenic gene expression in acute myeloid leukaemia[J]. *Nature*, 2017, 543(7644): 265-269.
- [20] Manguso R T, Pope H W, Zimmer M D, et al. *In vivo* CRISPR screening identifies Ptpn2 as a cancer immunotherapy target[J]. *Nature*, 2017, 547(7664): 413-418.
- [21] Committee on human gene editing: Scientific, medical, and ethical considerations. *Human Genome Editing: Science, Ethics, and Governance* (2017) [R]. Washington D C: National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, 2017.
- [22] Ma H, Martí-Gutierrez N, Park SW, et al. Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos[J]. *Nature*, 2017, 548(7668): 413-419.
- [23] Jiang C, Mei M, Li B, et al. A non-viral CRISPR/Cas9 delivery system for therapeutically targeting HBV DNA and psk9 in vivo[J]. *Cell Research*, 2017, 27(3): 440-443.
- [24] Basu S, Adams L, Guhathakurta S, et al. A novel tool for monitoring endogenous alpha-synuclein transcription by NanoLuciferase tag insertion at the 3' end using CRISPR-Cas9 ge-

- nome editing technique[J]. *Scientific Reports*, 2017, 8:45883.
- [25] O'Neil N J, Bailey M L, Hieter P. Synthetic lethality and cancer[J]. *Nature Reviews. Genetics*, 2017, 18(10): 613–623.
- [26] Banerjee S, Kaye SB, Ashworth A. Making the best of PARP inhibitors in ovarian cancer[J]. *Nature Reviews. Clinical Oncology*, 2010, 7(9): 508–519.
- [27] FDA approves PARP inhibitor for ovarian cancer[J]. *Nature Biotechnology*, 2017, 35(5): 398.
- [28] Mullard A. Synthetic lethality screens point the way to new cancer drug targets[J]. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 2017, 16(10): 736.
- [29] Wang T, Yu H, Hughes N W, et al. Gene essentiality profiling reveals gene networks and synthetic lethal interactions with oncogenic Ras[J]. *Cell*, 2017, 168(5): 890–903.
- [30] Barbieri I, Tzelepis K, Pandolfini L, et al. Promoter-bound METTL3 maintains myeloid leukaemia by m6A-dependent translation control[J]. *Nature*, 2017, 552(7683): 126–131.
- [31] MIT Technology Review. 10 Breakthrough Technologies 2017 [EB/OL]. (2017-02-24)[2017-12-05]. <https://www.technology-review.com/lists/technologies/2017/>.
- [32] Spark Therapeutics. FDA advisory committee unanimously recommends approval of investigational LUXTRNA™ (voretigeneparvovec) for patients with Biallelic RPE65-mediated Inherited retinal disease[EB/OL]. (2017-10-12)[2017-12-05]. <http://ir.sparktx.com/news-releases/news-release-details/fda-advisory-committee-unanimously-recommends-approval>.
- [33] Bennett J, Wellman J, Marshall K A, et al. Safety and durability of effect of contralateral-eye administration of AAV2 gene therapy in patients with childhood-onset blindness caused by RPE65 mutations: A follow-on phase 1 trial[J]. *Lancet*, 2016, 388(10045): 661–672.
- [34] Russell S, Bennett J, Wellman J A, et al. Efficacy and safety of voretigeneparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2017, 390(10097): 849–860.
- [35] Morrison C. Landmark gene therapy poised for US approval[J]. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 2017, 16(11): 739–741.
- [36] Sangamo Therapeutics. Corporate Presentation[EB/OL]. (2017-08-21)[2017-12-05]. <https://investor.sangamo.com/presentations>.
- [37] Jocelyn K. A human has been injected with gene-editing tools to cure his disabling disease. Here's what you need to know[EB/OL]. (2017-11-15)[2017-12-05]. <http://www.sciencemag.org/news/2017/11/human-has-been-injected-gene-editing-tools-cure-his-disabling-disease-here-s-what-you>.
- [38] Mendell J R, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy[J]. *The New England journal of medicine*, 2017, 377(18): 1713–1722.
- [39] Silver D, Schrittwieser J, Simonyan K, et al. Mastering the game of Go without human knowledge[J]. *Nature*, 2017, 550(7676): 354–359.
- [40] Baskin I I, Winkler D, Tetko I V. A renaissance of neural networks in drug discovery[J]. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 2016, 11(8): 785–795.
- [41] Mullard A. The drug-maker's guide to the galaxy[J]. *Nature*, 2017, 549(7673): 445–447.
- [42] Smalley E. AI-powered drug discovery captures pharma interest[J]. *Nature Biotechnology*, 2017, 35(7): 604–605.
- [43] Novel drug approvals for 2017[EB/OL]. (2017-11-30)[2017-12-05]. <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/ucm537040.htm>.
- [44] Hunter N L, Rao G R, Sherman R E. Flexibility in the FDA approach to orphan drug development[J]. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 2017, 16(11): 737–738.

Hot topics in drug research and development in 2017: Biological drug rapid growth, breakthrough therapy certification

LI Ziyang, HUANG Yaoqing, ZHOU Yinghong, MAO Yanyan, GAO Liubin

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

Abstract Drug R&D focus on breakthroughs and new progress in the field of life science and biotechnology. At present, drug R&D related disciplines become increasingly intersecting, new methods and technologies emerge rapidly, constantly improving the efficiency of drug R&D and innovating the way of disease treatment. From the perspective of new drugs approved by FDA in 2017, with the biotech drugs developing fast and the breakthrough therapy certification promoting drug innovation, unmet needs in the clinic are turning into the pursuit of the industry. This paper reviews the breakthrough progress and research hot topics in the field of drug R&D in 2017, exhibiting the direction and new trends to people in this field.

Keywords R&D; immune-oncology; gene therapy; artificial intelligence; new drug approval ●



(责任编辑 田恬)