

# 药源快讯

www.yypharm.cn

YAO YUAN PHARMA & BIOTECH WEEKLY

Volume 2, Issue No. 7  
July 2014



## 本期主要目录

### 药源专栏

谈新药研发的市场大气候和企业微环境（三）“外面世界”看中国的医药市场 2

### 谈新药研发

- ◇ 从德国夺冠看新药研发的纪律性 9
- ◇ 世界杯和新药研发 9
- ◇ 盲人骑瞎马：阿尔兹海默尔临床失败率高达99.6% 9
- ◇ 2型糖尿病到底治什么？ 10
- ◇ 新药为什么这么贵？ 10
- ◇ 美国科罗拉多州通过尝试权（Right To Try）法案 11
- ◇ 肥胖药物的骨感现状 11
- ◇ 如何避免错过下一个PD-1抑制剂 12

### 临床快讯

- ◇ 免疫疗法继续高歌猛进：Nivolumab率先上市，CLT019获突破性药物地位 13
- ◇ 美国FDA批准Spectrum的HDAC抑制剂belinostat（Beleodaq）上市，治疗外周T细胞淋巴瘤 13
- ◇ 既生瑜，何生亮？黑色素瘤的治疗进展 13
- ◇ 拥挤的抗黑色素瘤新药研发市场 14
- ◇ FDA批准Mannkind的速效吸入胰岛素Afrezza 16
- ◇ Gelesis公司膨胀剂Gelesis100的早期临床结果出炉，这也算减肥药？ 16

.....

Published by YAO YUAN  
www.yypharm.cn

# 药源专栏

谈新药研发的市场气候和企业微环境

## (三) “外面世界”看中国的医药市场

因为受到全球金融危机的重创，世界经济自2008年以来持续低迷。医药工业的研发投入虽然一直保持在较高的水平，但产出逐年下降，增长乏力。和国际市场相反，中国医药市场发展迅速、“一枝独秀”，升幅远超过了国民生产总值的增长。医药产业总值有望在未来几年内超过日本，成为世界第二大医药市场。中国医药占全球市场的份额从2000年的2%一跃增加到现在的15%。中国市场相应地在国际上的地位也日益提高，已经成为全球医药市场的“兵家必争之地”。但是，中国市场并非全球医药的“缩影”，和国际市场相比有明显的中国特色，以下仅代表部分“局外人”对中国市场的看法。

### (一) 中国医药工业依然是朝阳产业，其市场潜力无可置疑

作者在前两篇已经详细讨论过，一方面由于受到经济危机和专利悬崖的创伤，另一方面因为低下的研发效率，以美国为首的世界制药业在过去几年几乎停滞不前。依据《制药经理人》的数据，全球制药企业前50名的总销售额自2010年以来几乎没有增长，一直停留在6000亿美元的水平。中国医药市场则相反，自2006年以来持续保持高速增长，其中化学原料药、化学药品制剂、生物制剂、医疗器械、卫生材料、中成药和中药七大类销售额的总和在2011年之前的复合年增长率高达25%。自2012年以后增长开始放缓，即使如此，这两年的增长率和前一年同期相比分别为20.27%和17.91%（见表1）。2013年中国的医药工业销售总额突破了2万亿元大关。销售利润率自2006年以来也稳步上升，平均增幅高达36.7%。2011年以后受上游生产成本的上涨和下游终端价格下降双重挤压，医药工业的盈利增速有所回落。2011年及2012年分别增长20.55%和17.04%。增长率自2007年以来首次低于20%。今年1—4月医药工业销售的总收入和去年同期相比也增长了13.2%。

显然，中国市场的这种增长幅度是全球医药市场无法想象的。一方面因为国民经济的发展已经处于一个较高水平，另一方面中国医疗市场前几年也得益于新医改的8500亿元投入。医疗卫生到了最近两年投入稍缓，再加上医院控费使得终端消费下降。这些因素都导致2011年以前中国医药的高速增长无法重复。即使如此，医药行业依然是中国的朝阳产业，增长率预计依然远远高于国民生产总值的增长，但增长幅度会逐渐趋向一个合理的范围。

### (二) 中国医药市场受市场销售与政策调整双重驱动

中国医药工业正在经历市场和政策的双重调整。一方面中国资本相对保守，还没有经历过真正意义上新药研发失败的考验。在巨大销售投入带来高额回报的同时，中国资本还没有投资创新药开发的动力，依然醉心于近期中国市场的高需求并局限于本土的发展。但是表1的数据指明，中国医药工业按照现在的发展模式是不可持续的。研发投入低、销售投资高、面向国内市场、规模小以及创新力小这些特点直接导致全球竞争力差、总体投资回报少、和抗风险能力弱等恶性循环。虽然近期内依然可以继续压榨终端市场有限的购买力，但无法支撑制药工业的持续增长。

另一方面，中国制药也在经历医疗制度的改革和审批政策的进化。不仅药品招投标、定价、医改等政策对新药开发的投入力度产生重要影响，现行《药品注册管理办法》则直接指挥中国医药工业的发展模式。2014年5月15日，国家食品和药品监管总局（CFDA）根据2013年11月、以及今年2月和4月份对2007年颁布的局令28号《药品注册管理办法》的反馈意见，形成了最新的《药品注册管理办法》（修改草案）。“草案”除了继续对创新程度高、或用于治疗恶性疾病的四类申请提供“特殊审批”，对创新药物的审批建立专用通道、审评人员早期介入、允许修改补充资料、以及给予优先审评等“特殊关照”以外，还进一步限制那些简单改剂型以及增加新适应症的注册申请。强调上市价值和临床

表1、2006-2013年中国医药工业分类销售额和利润表

年份	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年
医药工业销售额（亿元）	5011	6320	7863	9568	11999	15126	18193	21543
比上年增长（%）	18.82	26.32	24.42	21.68	25.40	26.06	20.27	17.9
医药工业利润（亿元）	401	621	841	1056	1400	1688	1976	2181
医药工业利润率（%）	8.00	9.83	10.69	11.03	11.67	11.16	10.20	10.12
比上年增长（%）	13.66	54.88	35.37	25.56	32.66	20.55	17.04	17.56
药品终端市场总额（亿元）		3633	4585	5535	6750	8097	9555	10985
药品终端市场增长率（%）			26.2	20.7	21.9	20.0	18.0	15.0
中国出口医药保健品总额（亿美元）	197	246	320	329	397	445	476	512
比上一年增长率（%）	42.54	25.01	30.02	2.94	20.73	12.04	6.94	6.84
化学原料药总额（亿元）	1289	1546	1782	1969	2432	2952	3398	3954
比上一年增长率（%）	10.84	19.95	15.27	10.52	23.50	21.37	15.10	16.35

【注】数据来源：CFDA南方经济研究所“中国医药经济运行分析系统”、“广州标点医药信息终端数据库”、“中国医保协会”。医药工业销售额为化学原料药、化学药品制剂、生物制剂、医疗器械、卫生材料、中成药和中药饮片七大子行业总和。终端市场包括各级公立医院、社区卫生服务中心和药店等。



区分等附加值。注册申报的受理、检查、检验、审评、审批和监督管理等环节的适用范围和界定更加明确，也更加透明。还效法美国FDA的管理，逐渐把立项标准、专利权属等风险还给企业自身承担，集中力量评估药品的安全性、有效性和质量可控性。药物的临床以及临床前研究的条件逐渐和国际接轨，新药在临床试验期间需要变更申请人的，化学药品和生物制品在III期临床试验前需要调整生产工艺、处方、规格以及变更生产场地的，也可以以补充申请的形式申报，并提供相关的证明性文件和研究资料。新药进入监测期之日起，不再受理其他申请人的同品种、改剂型、进口药品的注册申请。

新修订的《药品注册管理办法》将更具导向性，CFDA行使的行政审批事项将进一步减少。除将部分药品注册申请事项委托省局承担、逐步实现国家总局与省局分类负责、互为支撑的审评、审批格局外，还将探讨提高新药审评收费政策，采用政府购买服务的方式，解决药品审评人员短缺的突出问题。推进临床急需仿制药优先审评制度建设。比如已梳理出2013年~2014年药品专利即将到期的89个品种，对其中已申报至药品审评中心的，国内尚无国产药上市且临床急需，安全性和有效性比较好的62个品种确定了优先审评策略。与此同时，中国仿制药申报数量继续积压，2013年药品审评中心共受理新注册申请7529，但完成审评的只有4491件。仅今年1-4月，国内外企业向CDE申报的仿制药数量就有2000多个，远远超过CFDA审评资源的承受能力。审评积压的直接后果是仿制药排队时间大幅延长，2012年初ANDA的排队时间为14个月，2012年底ANDA的排队时间为24个月，2013年底ANDA的排队时间为34个月。如果评审积压持续恶化，“仿制药审批排队将无限期延长”将不是空穴来风。即使按照目前评审的完成率，至2016年仿制药审批的耗时也会在6年以上。相反，新药临床开发的排队时间近两年一直维持在6个月之内。显然，这些监管政策的演变直接影响医药工业的产品结构。

### （三）绝大部分药企打创新药旗号，行仿制药之实

和其它很多国家相比中国更有创新情结。这不仅体现在其它行业，对新药开发尤其如此。遗憾的是，中国作为世界第二大经济体到目前为止只发现了青蒿素和三氧化二砷两个原创新药，而且还是依靠跨国集团的资本和开发团队的经验得以在国际市场上。所以在过去十年上到整个制药工业，下到每个企业都以在欧美市场上市原创产品为最高目标。受到以上讨论的国家审批政策的驱动，再加上“国家重大新药创制计划”政策的扶持和中国药企的创新药情结，自2003年左右开始，以江苏恒瑞为代表的一些中国药企启动了真正意义上的创新药物研发。在当时的历史条件下，选择研发风险较小的me-too项目是唯一的选择。尽管当时还不完全具备研制原创国际水平新药的能力，这些企业依托一些有西方药厂研发经验并有志于国产创新药开发的业界精英，也得益于一大批因为欧美药企大规模裁员而决定回国发展的华人研发人员。中国现代新药研发最成功的例子是浙江贝达的靶向抗肿瘤药凯美纳（通用名：埃克替尼），该药2005年10月申报临床试验，2006年6月拿到临床实验批文，2010年7月就申报新药上市，2011年6月获得在中国上市批准。

经过十年的发展和磨砺，中国医药工业渐渐形成了由国家科研院所、民营研发机构、“海龟”团队、外包公司（CRO）、药

企研究所、以及外企在华研发中心等组成的新药研发力量。主要因为国家的巨大投入，现在中国的许多高校和科研院所都拥有世界最先进的设备和新药技术平台，很多研发人员也是世界第一流的人才。然而这些“研发单元”或课题组相对独立，对市场的理解也有限，还没有整合成现代医药研发的“大兵团作战”规模，在资本使用和风险管理方面还在初级阶段。国家的巨大投入尚未被转化成期望的新药产品，而更多的是培养了新药研发人才和积攒宝贵的实战经验。

民营研发机构对缩短中国新药研发和世界的差距功不可没。包括百济神州、和记黄埔在内的新药研发机构已经接近世界新药研发的先进水平。民营研发机构能和市场紧密结合，对于创新药物开发同样表现了极大的追求，但受到资金、人才、技术、和设施的限制，大部分企业主要以改剂型、仿制等短平快开发项目为主。这些机构在政策、技术与市场的夹缝中生存，但在很大程度上繁荣了中国医药市场。其中一小部分以“海龟”专家或学者为首的民营药企已经脱颖而出，涌现了包括深圳微芯、浙江贝达、烟台麦得津、上海泽生等一批技术实力相对雄厚、致力于国际化市场竞争的制药企业。

虽然自主创新一直是中国药企的目标，但由于整体研发能力比较薄弱，目前的中国药企不仅没有具备研制国际水平原创新药的能力，即使江苏恒瑞，浙江贝达那样的创新药明星企业也不能“仅靠新药开发为生”。以浙江贝达为例，尽管其me-too表皮细胞生长因子受体（EGFR）抑制剂埃克替尼的开发获得空前的成功，从申报到上市仅仅花了短短6年时间，而且虽然受到阿斯利康的吉非替尼（2003年在美国上市）和罗氏的厄洛替尼（2004年在美国上市）两个同类产品的挤压，依靠价格优势和政府支持，依然占有一定的市场份额。2012、2013年埃克替尼的销售分别为3.1亿和4.8亿元。最初的研发投入已经获得优厚的回报。但是一方面埃克替尼的成功很难复制，自埃克替尼之后贝达虽然开发了6个1.1类新药，但这些产品最乐观的估计也要到2019年开始陆续上市。而在这之前，阿斯利康和罗氏的两个竞争产品在2016年专利到期，目前国内已经有5家和4家企业分别申请这两个药的仿制版，届时埃克替尼的销售显然将受到毁灭性的打击。所以，贝达在申报1.1类新药的同时，申报了仍集中在抗肿瘤、糖尿病、心血管等重大疾病领域的16个仿制药。

从贝达的例子可以看到中国新药研发企业的困境。研发能力不足，想要从仿制药方面入手对收入进行弥补。和浙江贝达这样的明星药企相比，中国绝大多数制药公司的研发力量更是少的可怜，甚至少于5%的企业不能具备十几二十号人马的研究所。这些有限的研发能力无疑不能充当公司新药研发的有生力量。另外，不同于西方很多生物制药企业可以早上市筹集新药研发的资金，这意味着公司在之前漫长的没有销售额的年份里，全靠自身的财力支撑企业的运营。遗憾的是，到目前为止中国制药还没有一家企业有独自支撑世界水平的创新药研发的规模。这个现象从最近预披露上市公司的名单即可略见一斑（见表2）。自4月19日IPO重启以来至6月30日，共有25家制药企业预披露上市，但没有一家企业以新药研发为公司的主要业务。

（接第4页：表2、近期预计IPO的25家制药企业表）

# 药源专栏

表2、近期预计IPO的25家制药企业表

编号	药厂	主打业务	2013年 销售额 (亿元)	2013年 利润 (亿元)	2013年 利润率 (%)	备注
1	北京泰德制药	仿制药、制剂、注射剂	20.6	5.94	29	前列地尔注射液、氟比洛芬酯注射液、贝前列素钠片、氟比洛芬芬巴布膏
2	福建广生堂药业	核苷类抗乙型肝炎药物	1.78	0.57	32	阿甘定-阿德福韦酯、贺甘定-拉米夫定、恩甘定-恩替卡韦
3	浙江莎普爱思	眼科特色药物与大输液基本药物	6.28	1.04	16.6	苄达赖氨酸滴眼液、葡萄糖注射液、氯化钠注射液、乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液、甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液、头孢克肟分散片、肌苷口服溶液
4	浙江司太立制药	原料药、中间体	6.86	0.63	9.2	碘海醇原料药
5	浙江九洲药业	原料药、中间体	13.1	1.66	12.7	卡马西平、奥卡西平、酮洛芬、格列齐特等原料药及中间体
6	广州复大医疗股份	复大肿瘤医院、复大医院	4.04	0.15	3.7	中晚期特别是以肝癌、肺癌、胰腺癌等疑难肿瘤微创治疗（冷冻治疗）。子公司复大医药主要从事血液制品销售
7	黑龙江珍宝岛药业	高端中药制剂	14.1	4.25	30	多剂型、多品种的中药研发、生产和销售企业。有注射用血塞通，舒血宁注射液、血栓通胶囊等。
8	广东台城制药	中药剂型、抗感染类药物	3.43	0.81	23.6	止咳化痰类、补肾类中药和抗感染类药物
9	湖南方盛制药	中药剂型、心脑血管中成药、骨伤科药、儿科药、抗感染药	4.0	0.75	18.7	血塞通分散片、血塞通片、藤黄健骨片、赖氨酸维B12颗粒、头孢克肟片、金英胶囊等
10	葵花药业	中成药、化学药品	21.8	2.82	12.9	胃康灵胶囊、护肝片、小儿肺热咳喘口服液、小儿化痰止咳颗粒、康妇消炎栓、小儿氨酚黄那敏颗粒
11	昆明龙津药业	天然植物药和化学药品冻干粉针剂	1.78	0.75	42	“龙津”牌注射用灯盏花素
12	甘肃陇神戎发药业	中药滴丸剂、片剂、硬胶囊剂、膜剂	2.74	0.40	14.6	元胡止痛滴丸、酸枣仁油滴丸、鞣酸小檗碱膜和七味温阳胶囊
13	龙宝参茸	传统名贵中药材和中药饮片	3.78	0.77	20	红参、白参、高丽参、野山参、西洋参、冬虫夏草、鹿茸、哈蟆油、灵芝和石斛等名贵参茸产品
14	北京九强生物	体外诊断试剂	4.44	1.81	41	研发、生产和销售并少量代理销售生化分析仪器
15	广州维力医疗器械	医用导管	4.37	0.64	14.6	麻醉、泌尿、呼吸、血液透析等领域的各类医用导管
16	四川迈克生物科技	体外诊断产品以及代理销售国外知名品牌	7.79	1.93	24.7	提供1500余种诊断试剂以及30余种诊断仪器，覆盖医院检验机构90%的常规检测项目
17	珠海健帆生物	血液净化产品	3.03	1.27	42	一次性的血液灌流器、血浆胆红素吸附器、DNA免疫吸附柱及血液净化设备等
18	凯莱英医药集团（天津）	cGMP标准医药外包	5.43	0.85	15.6	临床阶段的cGMP原料药和中间体的生产
19	安徽山河药用辅料	药用辅料研发、生产和销售	2.13	0.35	16.4	填充剂、黏合剂、崩解剂、润滑剂、包衣材料等常用口服固体制剂类药用辅料
20	上海海顺新型药用包装材料	药用高阻隔包装材料研发、生产和销售	2.77	0.445	16	冷冲压成型铝、SP复合膜、PTP铝箔和聚三氟氯乙烯/聚氯乙烯复合硬片等新型药用包装材料
21	安徽黄山胶囊	药用空心胶囊	2.69	0.48	17.8	明胶空心胶囊与肠溶明胶空心胶囊
22	广西柳州医药	医药配送服务	45.5	1.49	3.3	以医院销售模式为主，同时兼具商业调拨、快批和药店零售商业模式。主营业务区域性特征明显。
23	鹭燕（福建）药业	医药流通	55.2	1.09	2.0	以药品、中药饮片、医疗器械、疫苗等分销及医药零售连锁为主营业务。主要以福建省为目标市场
24	老百姓大药房连锁	自有营销网络	33.2	1.93	5.8	从事药品及其他健康相关商品的销售，日常经营品规已超过5.4万余种
25	武汉中博生物	动物疫苗及相关兽用生物制品	2.72	0.61	22.4	高致病性猪蓝耳病疫苗、猪瘟疫活疫苗及猪细小病毒病灭活疫苗



## （四）、中国新药研发仍以me-too为主，但部分项目日趋前沿

按照Tufts新药开发中心的一个早期研究，一个主要机理通常能容纳五个以上的上市新药，其中第5个me-too药物之后的销售额才会急剧下降。实际上，在此之前多数大品种都有4-5个同类产品。比如立普他是第5个上市的他汀类降脂药，其2007年的年销售达130亿美元。所以，西方药厂上世纪八、九十年代的新药开发也是以me-too为主。但是，FDA的政策自2000年以后开始重大调整，即和已有药物相比必须能显著改善疾病本身的药物才能获得批准上市。而且，各国政府财政短缺，支付部门对新产品附加值的要求也越来越高，缺乏区分的me-too产品即使上市也无法获得商业上的成功。除此之外，自2000年以后临床指标的改善越来越成为新药上市的必要条件，血液指标逐渐成为临床开发的辅助因素，这样大大增加了开发成本。因此，me-too类新药开发已经不是全球制药巨头的最爱。真正好于已有药物的首创药物、无药可治的罕见病药物逐渐成为西方世界临床开发的主流。

中国的新药开发有其明显的区域特征。一方面象以上讨论的那样，中国药企整体上还没有形成规模，对新药研发风险的承受能力还比较弱，而且通过前十年的新药开发实践发现风险依然高于预计。另一方面，西方药厂在中国市场的开发活动通常要滞后一两年，给中国药企的me-too药开发留下更多的赶超时间。再加上中国虽然存在巨大游资，但资本市场远不成熟，不足以承受创新药研发的风险。所以中国新药开发的主流是me-too类产品且局限于中国市场。比如今年上半年申报上市的两个1.1类新药，即银谷制药的胆碱受体拮抗剂苯环喹溴铵和天津红日辅助肿瘤组织识别的对甲苯磺酰胺注射液都有多个同类上市产品。申报临床的37个1.1类新药的绝大多数也都是me-too类产品，主要针对包括酪氨酸激酶、NS3/4A蛋白酶抑制剂等常见靶点。象山东特法曼药业的TPN171H片已经有同类PDE5抑制剂专利过期（见表3）。

在大多数企业进攻me-too医药市场，“家家户户搞替尼”的同时，也有一些企业或科研机构开始开发全球制药的热门靶点，比如百济神州、四川大学、复旦大学、中美华世通、中山康方、上海君实等都有了自己的PD-1、CTLA4、PD-L1抑制剂。热门降脂靶点PCSK9在中国也有不少“粉丝”，比如上海君实、西威埃、成都爱群、上海药物研究所等。当然还有更多的企业和科研机构建立了抗体药物偶联物（ADC）、双靶点抗体等新的技术平台，比如做ADC开发的有江苏恒瑞、上海抗体、嘉和生物、上海药物所，做双靶点抗体的有中山康方（CTLA-4/PD-1）、浙江海正（CD3/Folate）、复旦大学（PD-1/c-MET）、武汉友芝友（EpCAM/CD3）、信达生物等。这些新药开发虽然和西方制药巨头相比还有一步之遥，但已经开始向主流医药市场快速跟进。除此之外，中国药企收购国外产品的范例也越来越多，比如北京强新从Dainippon Sumitomo收购BBI608，正大天晴的BL-8030来自BioLineRx，广州领晟的MESUPRON从WILEX收购，北京肿瘤医院的rilatumumab来自Amgen等。

与国外同行相比，极少数优秀企业通过经验和资本的积累，已经有一些新药开发风险的承受能力和研发实力，在一定范围内开始与国外企业一拼高下。从长远来看，要振兴中国的医药产业，必须加大研发投入，从仿制逐步走向新药创制，具有与国际竞争的实力。

## （五）中国制药企业多、规模小、研发投入低，多数公司依然停留在低附加值的产业

中国有6600多家药厂。但是规模在200亿元以上的只有4家，规模在100-200亿元的企业有11家。这些公司包括广药、华药、上药、哈药、石药、天药、步长、康美、天士力、济民可信等。中国制药企业的整体规模不仅无法和全球制药巨头相比，其中百强药企年主营收入的总和才相当于一个辉瑞公司的销售额。中国医药产业大而不强已经成为不争的事实。

中国医药工业尽管涌现出一批创新性企业，其中包括恒瑞、先声、海正、贝达、海思科、绿叶、双鹭、齐鲁、豪森、罗欣等，但中国制药企业的研发投入总体上偏低，平均小于销售额的2%，远远低于世界知名药企15~20%的平均水平。2012年全国医药研发投入的总和只有53亿美元，只抵得上跨国药企阿斯利康一家的研发投入。

当医药行业持续保持增长的同时，中国大部分企业依然停留在象原料药、中间体等低附加值产品的生产。利润率一直停留在10%左右徘徊，不仅低于同等类型的国际药企，增长也逐渐迟缓。比如原料药的销售额在2005年占医药市场的25%，但平均增长率低于医药市场的增长，到2013年只占医药工业的18%。

中国原料药出口占整个医药工业出口额的50%以上。而且随着中国产业发展以及政策的调整，加之国际市场上来自印度、拉美企业的竞争日益激烈，仅靠原料药出口难以为继。自2012年以来每年增幅只有6%左右。而且更多的还是上游中间体产品，直接加速粗放型的发展方式和环境承载能力之间的矛盾。2013年中国共有66种西药制剂向173个国家和地区出口，但总额只有27亿美元，远远低于原料药的236亿美元出口额。

## （六）中国医药开始走向国际市场，但国际化进程荆棘遍布

中国制药工业作为一个整体和欧美发达国家相比还有较大距离。不仅还没有象辉瑞、诺华等以原研药为主的跨国集团，甚至在仿制药领域距离Teva、Sandoz等也相差很远。一方面因为中国制药工业在过去十年蒸蒸日上、蓬勃发展，平均回报远远高于世界同行的平均水平，虽然销售投入数倍高于发达国家，但投资周期短、回报快，符合本土资本的投资特点。另一方面，进入国际市场技术门槛高，投资周期长，且有不可预计的多重风险。促使本土药企缺乏进入国际市场的热情和动力。然而全球原研药市场步履蹒跚、仿制药市场蓬勃发展也是一个不争的事实。

虽然大多数中国制药企业的规模还偏小，不具备开发世界水平创新药的能力。但一些中型企业已经有经济实力和技术基础进军国际终端医药市场，尤其是通过第四类ANDA（Abbreviated New Drug Application）开展仿制药生产。另外，国家通过《通用名化学药产业发展专项》推进企业的国际化，仅2013年就有15家企业共收到5.1亿元的国家资助。有数据表明，中国制药企业的制剂国际化进程在加快。比如至2013年底，已获得欧美日和世卫组织GMP标准的国内企业已经达到50家，美国ANDA申请成功的企业有十余家，产品30余个（见表4）。

华海是进军美国仿制药市场的第一家中国制药公司。自从2004年通过成立华海（美国）公司从事仿制药的研发、申报和销售以来，华海一共向美国FDA申报了十几个ANDA，在2008年开始

# 药源专栏

表3、2014上半年新申报的化药1.1类新药临床申请

受理月份	药品名	作用靶点	适应症	厂家	受理号
2014年1月	生发肽喷雾剂、滴眼液	不详	脱发	合肥兆科药业	CXHL1301075
	HS-10220胶囊	不详	溃疡	江苏豪森药业	CXHL1301031
	阿莫奎尼片、胶囊	盐皮质激素受体拮抗剂	慢性肾病	山东亨利医药	CXHL1301215
	艾本那肽注射液	长效GLP-1类似物	II型糖尿病	河北常山生化	CXHL1301342
	赛拉瑞韦钾片	HCV NS3/4A蛋白酶抑制剂	HCV感染	银杏树药业	CXHL1300970
	甲磺酸莱洛替尼胶囊	酪氨酸激酶抑制剂	肿瘤	广东东阳光	CXHL1301423
	磷酸依米他韦胶囊	不详	HCV感染	广东东阳光	CXHL1301429
2月	优格列汀片	DPP-4抑制剂	II型糖尿病	成都苑东药业	CXHL1400062
	F573注射液	caspase抑制剂	肝衰竭	上海睿星基因	CXHL1300188
	丙酮酸钠吸入剂	不详	慢性阻塞性肺病	江苏长泰药业	CXHL1301270
	BPI-9016片	c-Met抑制剂	肺癌、胃癌	浙江贝达药业	CXHL1301324
	SHR3680片	雄激素受体抑制剂	前列腺癌	江苏恒瑞医药	CXHL1301446
	DP-VPA片	丙戊酸前药	癫痫	江苏恩华药业	CXHL1400018
	普克鲁胺片	雄激素受体抑制剂	前列腺癌	苏州开拓药业	CXHL1400014
3月	淋巴示踪用盐酸米托蒽醌注射液	NA	淋巴瘤示踪	沈阳药科大学	CXHL1301201
	PEG-SN38注射液	Top I抑制剂	乳腺癌、儿科肿瘤	浙江海正药业	CXHL1301201
	SHR4640片	不详	痛风	江苏恒瑞医药	CXHL1400022
	迈华替尼片	酪氨酸激酶抑制剂	肿瘤	杭州华东医药	CXHL1400087
	盐酸羟哌吡酮片	5-HT1A受体激动剂/5-HT重摄取抑制剂	抑郁	浙江华海药业	CXHL1400157
	SKLB1028胶囊	EGFR/F1t3/Ab1抑制剂	非小细胞肺癌	石药集团	CXHL1400262
4月	伯瑞替尼肠溶胶囊	c-Met抑制剂	肿瘤	北京浦润奥	CXHL1400094
	注射用头孢妥仑磷酸钠	头孢类抗生素	细菌感染	四川科伦	CXHL1400115
	注射用磷酸左奥硝唑酯二钠	硝基咪唑类抗生素	细菌感染	陕西合成药业	CXHL1400274
	苯环喹溴铵	胆碱受体拮抗剂	慢性阻塞性肺病	固安世桥制药	CXHS1400003
	苯环喹溴铵鼻用喷雾剂	胆碱受体拮抗剂	慢性阻塞性肺病	银谷制药	CXHS1400004
	氟非尼酮胶囊	吡非尼酮类似物	肝、肾纤维化	海口制药厂	CXHL1301407
	ASC08片	HCV NS3/4A蛋白酶抑制剂	HCV感染	歌礼生物	CXHL1400363
	可博美胶囊(FG-4592胶囊)	HIF-PH抑制剂	慢性肾病	北京珐博进	CXHL1300629
	双替尼他注射液	PI3K/HDAC双靶点抑制剂	血癌	广州必贝特医药	CXHL1400349
5月	注射用苯磺酸瑞马唑仑	GABA受体激动剂	手术麻醉	宜昌人福药业	CXHL1301412
	TPN171H片	PDE5抑制剂	男性勃起功能障碍、肺动脉高压	山东特珐曼药业	CXHL1400127TP N171
	维卡格雷片	P2Y12受体抑制剂	血栓	江苏威凯尔医药	CXHL1400354



# 药源专栏

5月	对甲苯磺酰胺	NA	肺癌	天津红日药业	CXHS1400079
	对甲苯磺酰胺注射液	NA	肺癌	天津红日药业	CXHS1400080
	BGB-283胶囊	B-Raf抑制剂	肿瘤	百济神州	CXHL1301259
	盐酸布洛胺喷雾剂	环氧酶抑制剂	哮喘	天津昕晨泰菲尔	CXHL1400181
	RX108注射液	不详	肿瘤	苏州润新生物	CXHL1400449
6月	CVI-LM001片	小分子PCSK9抑制剂	高血脂	西威埃医药技术	CXHL1400197
	异噻氟定干混悬剂	leucamide A衍生物	HBV感染	上海药物所	CXHL1400334
	SHR6390片	不详	不详	江苏恒瑞医药	CXHL1400440
	HYC11395注射液	Gp IIb/IIIa受体拮抗剂	心肌梗塞、心绞痛	合肥合源药业	CXHL1400497

销售首个仿制药苯那普利，到2013年拉莫三嗪缓释片投放美国市场，2013年公司制剂的出口总额为4.28亿元，其中拉莫三嗪占1.45亿元。人福医药通过并购美国公司，并在国内按照FDA标准设计人福普克药品出口基地，成为中国首家cGMP软胶囊生产厂家。海正辉瑞在成立之初就规划了推进国内自主品牌制剂走向国际市场的战略。海正辉瑞富阳生产基地口服固体制剂生产线已有多个产品向美国FDA递交了ANDA。恒瑞也有四个产品登陆美国市场，是国内第一家注射液通过美国FDA认证的制药企业。

但是cGMP认证、获得监管部门的批准只是进入国际仿制药市场的第一步，据真正的商业成功还任重道远。开拓国际营销渠道，和支付部门议价、协商等环节也会步步荆棘。尤其是美国或者欧洲医生已经使用印度、以色列的仿制药很多年，再加上中国产品一直信誉不佳，估计一时难以接受来自中国本土的仿制药。所以进军国际市场的中国药企一方面要对国际化面临的风险和投入有充分的准备，另一方面也要建立完整的抢仿、营销策略。美国自Hatch-Waxman法案出台后，大品种仿制药上市速度非常快，通常在专利到期伊始甚至之前就进入市场。即使不能抢占首仿获得6个月的排他性销售期，至少要抢在第一波上市，在最大的程度上避免和Teva、Actavis、Mylan等仿制药巨头短兵相接。比如华海的拉莫三嗪虽然不是大品种，但却是第二个上市的优势剂型，而且挂名美国Par Pharma公司销售。

中国原料药工业的稳步发展为制剂出口也提供了优越条件。汤姆逊每年对全球2000家API制造商和生产经验进行评估，根据供应商的经验把这些企业分成成熟型（Established）、欠成熟型（Less Established）、潜力型（Potential Future）、和本地型（Local）企业。其中成熟型指那些拥有向高度规范药政市场数年供货经验的公司。中国目前的成熟型和欠成熟型企业还较少但稳步增长。比如中国在2005年只有2个企业被评为成熟型原料药供应商，2011年这类企业增长到13个。向高度规范药政市场供货经验不多的欠成熟型公司也由2005年的5个增长到2011年的37个。中国处于领先地位或已超过印度的领域有各类基于发酵的原料药、类固醇、中间体或基础化工品。而且印度很多的中间体和原料药来自中国。2003年，22.6%的中国出口到美国的药物因质量问题被拒，而2012年，中国出口药品的被拒率已经降到1.1%。体现中国原料药的质量越来越得到保障。

## 结语

无可否认，在科学发展经历新一轮突破之前，创新药的研发效率会继续在历史最低水平徘徊。全球十大制药巨头新药开发的投入占总销售额的平均比例在过去20年从10%提到17%，但经济回报率却从以前的15%降到了目前的5%。中国制药企业很多但规模普遍偏小，中国制药工业在今后较长的一段时间内依然会以仿制药研发为主，随着新版《药品价格管理办法（征求意见稿）》的出台，不仅创新药的研发热情还会经历象十年前一样的新一轮高涨，而且仿制药开发也会进一步和国际接轨。一些企业有望在欧美市场能抢占首仿位置并获得6个月的排他性销售期。虽然目前的中国制药工业还不能独自支撑国际水平的首创药开发，作为科技含量极高的制药行业，药企的发展终究要依赖创新产品的推动。中国制药工业的未来将不再是“不创新也能活得很好”的市场，最终会合国际药企融合到一起形成一种以创新为主、仿制为辅的健康发展之路。创新药物对中国企业来说是相对陌生的事物。新药投资资本强度大、失败风险大、风险管理错综复杂。新药的市场生命与专利息息相关，现金流不稳定，回报大起大落，有丰年灾年的周期性。新药研发需要大规模立体人才储备，参与这个领域的世界竞争非一朝一夕的事情。希望中国医药工业会持续涌现象百济神州这样和国际接轨的研发型企业，也会出现更多象先声药业“百家汇”这种类似国际药企的研发策略。更希望有更多的企业能加入到创新药物的竞争中，毕竟现在仍然有很多严重影响人类健康的疾病尚无有效药物。没有任何其它服务比解除病人痛苦、延长人类寿命对社会更有积极意义。

（表4接低8页：中国医药企业ANDA申请不完全统计）

待续：谈新药研发的市场气候和企业微环境（四）假如有一亿我会做什么

# 药源专栏

表4、中国医药企业ANDA申请不完全统计

序号	申请企业	申请厂家	申请产品	批准时间
1	恒瑞	江苏恒瑞医药	盐酸伊立替康注射液	2011年12月16日
2		江苏恒瑞医药	来曲唑片剂	2013年5月16日
3		江苏恒瑞医药	奥沙利铂注射液	
4		Hengrui USA	加巴喷丁（Garapentin）	
5	豪森	豪森	盐酸吉西他滨注射剂	2013年5月7日
6		豪森	长春瑞滨注射剂	2012年9月26日
7	华海	Prinston	盐酸贝那普利片剂	2010年3月从KV制药公司购买
8		华海美国	盐酸多奈哌齐片剂	2011年5月31日
9		Prinston	氢氯噻嗪/赖诺普利片剂	2010年8月从Acatavis Elizabeth公司购买
10		Prinston	厄贝沙坦片剂	2012年9月27日
11		Prinston	左乙拉西坦片剂	2009年2月10日
12		Prinston	赖诺普利片剂	2002年7月1日
13		Prinston	洛沙坦钾片剂	2011年6月6日
14		Prinston	美索巴莫片剂	
15		Prinston	奈韦拉平片剂	2012年5月24日
16		Prinston	利培酮片剂	2011年11月29日
17		Prinston	盐酸罗匹尼罗片剂	2008年5月从Par制药公司购买
18	南通联亚	南通联亚药业	乙炔雌二醇/炔诺酮片剂	2011年12月22日
19		南通联亚药业	去氧孕烯/乙炔雌二醇复方片剂	2013年8月1日
20		南通联亚药业	乙炔雌二醇/左炔诺孕酮片剂	2010年12月和2012年3月共两个批号
21		南通联亚药业	乙炔雌二醇/诺孕酯片剂	2011年12月和2012年3月共4个批号
22		南通联亚药业	乙炔雌二醇/甲基炔诺酮片剂	2012年3月28日
23	华润赛科	北京双鹤	盐酸氟西汀	从收购Ranbaxy获得
24		北京双鹤	美洛昔康	从收购Ranbaxy获得
25		Secan	苯磺酸氨氯地平片剂	2011年4月15日
26	人福医药	人福医药	苯磺酸氨氯地平片剂	2007年9月4日
27		人福医药	美洛昔康片剂	2006年7月19日
28	海正药业	海正药业	盐酸表柔比星注射剂	购买获得
29		海正药业	盐酸伊立替康注射液	购买获得
30	东阳光	东阳光药业	齐多夫定片剂	2011年10月7日
31	石药欧意	石药欧意	盐酸曲马多片剂	2013年3月29日
32	大连美罗	美罗药业	布洛芬OTC	从收购PAR获得
33	亚宝药业	北京亚宝	氢溴酸加兰他敏	从收购PAR获得，目前已停止
34		北京亚宝	美洛昔康	从收购PAR获得，目前已停止



# 谈新药研发

## 从德国夺冠看新药研发的纪律性

2014年7月14日

今天德国1:0小胜阿根廷，夺得本届世界杯的冠军。虽然第113分钟进的一球有一定偶然性，但没人会说德国是靠运气拿的冠军。德国连续16届世界杯进入八分之一决赛，四次夺冠靠的不是大牌球星而是严谨的攻防。德国是我见过最有纪律性的球队。前锋球员极少有乱起脚射门的，都是按一定套路找到最佳射门时机才起脚攻门。这个纪律性在新药研发中同样有非常重要的作用。对于整个行业来说这个纪律性甚至可以说关系到行业的生死存亡。

踢球的人都知道球攻到前场一次非常不容易，只有最有效利用这些机会才能以最大机会取胜。其实在射门距离内的各种情况下都有成功进球的记录，所以理论上讲在很多场合射门都有进球可能，但长盛不衰的球队如德国队绝不会在找到最好射门机会前轻易浪费射门机会。

新药研发也有类似的情形。很多候选药物在各种匪夷所思的情况下成为成功药物。比如丙戊酸是一个候选药物的溶剂，后来发现那个药物没用丙戊酸这个溶剂倒是有效最后成为销售超过10亿美元的重磅药物。最近百建艾迪的MS药物富马酸二甲酯多数药物化学家不会认为可以成为药物，但治疗MS却比复杂的生物大分子还有效。大家熟知的伟哥本来作为心脏病药物开发，结果发现可以治疗性功能障碍。这些例子似乎表明新药研发杂乱无章，很多看起来毫无前景的化合物都成了药物，所以只要象点样的化合物都应该拿到临床碰碰运气。这个想法和那些战术素质不高的球队是一样的，虽然偶尔也有赢球的时候，但不可能连续64年打入世界杯8强。

现在资本的成本大概在8%左右，所以新药的回报至少应在15%左右制药工业才能作为一个行业生存。这要求项目的平均成功率在一定水平之上（具体多少会跟每个项目开发成本和市场回报有关，但肯定不是0%，也不是1%，现在假设从先导物优化开始算是5%）。所以一个项目有可能成功不能作为开发的根据，而是要通过一个阈值才值得资本支持。但是很多团队在大量时间和资源的投入后会失去这个纪律性。现在常见的情况是化合物优化遇到障碍，有些指标无法继续优化。比如治疗窗口颤颤悠悠，量效曲线不正常，Cyp抑制或活化无法根除等等。是继续优化还是找一些有这些毛病但也已经成功上市药物来安慰自己？既然这些性质不完全优化也能上市，咱也冒把险试试运气。不是说在任何情况下都不能冒这个险，但训练有素的团队，就跟德国队一样，如果成功可能低于一定水平他们或者会继续优化，或者实在无法优化放弃该项目。据说基因泰克从来不开发没有机理生物标记的项目（又称Sabry规则），尽管很多机理不明的药物最后成为重磅药物。基因泰克在新药领域过去30年的成就也和德国足球队在世界杯的表现有一比。巧合吗？还是二者的运营机制造就了他们今天的成就？

## 世界杯和新药研发

2014年6月22日

四年一届的世界杯正在巴西热火朝天地进行。本届杯赛冷门迭爆，英格兰、西班牙两场小组赛即出局，伊朗险些逼平阿

根廷，德国一度落后于加纳，而哥斯达黎加在死亡之组率先出线。几乎没有人能在6月13日预测这个格局，这一点和新药研发何等的相似！今天咱们侃侃世界杯和新药研发的类型性。

世界杯和新药研发都属于高度不可预测的行业。即使是夺冠热门球队也有70%以上几率拿不了冠军。新药的成功率则更低，即使最被看好的项目也就有<5%的机会能成功上市（从立项开始）。但考虑到新药研发需要10年，而一届世界杯只有一个月，如果校正时间差异二者的预测难度就更接近了。很多在赛前看着很有前景的球队早早打道回府，而不起眼的球队却轻易进入复赛，这一点和新药研发十分相似。多数现在临床上的热门项目当初并不引人注目，而当年被寄予厚望的项目进入临床反而政绩平平。

世界杯和新药研发都几乎不允许失误。小组赛有一定失误空间，进入复赛失利一场便于大力神杯无缘。要成为候选药物，活性、选择性、PK、疗效、安全性、hERG、CYP哪一关过不了也甭想进临床。进了临床压力更大，一期临床失败进不了二期，二期失败进不了三期，越往后失败损失越大。当然新药允许在不同适应症多次尝试，这一点比世界杯还宽容一些。

世界杯和新药研发运气都是关键因素，但低级错误不能算是运气不好。梅西对波黑的那个进球角度极刁，紧贴门柱。对伊朗有个类似射门，也是紧贴门柱但是在门柱外。这两脚射门质量是一样的，但第一个进球会成为本届杯赛甚至世界杯史上的经典进球之一，但后者很快就会被忘记，这就是运气。新药研发失败的项目和最后成功的项目可能同样严谨、同样有创造力但只有上市药物才能造福人类，其发明者才能被称为新药大师。低水平和低级错误不能和运气不好混淆。你根本攻不到禁区被迫远射，虽然离门柱不远但没有威胁，多射几次还是没戏。该传不传、该射不射，贻误战机属于错误决定，不能赖运气。同样如果你候选化合物选的拖泥带水、优化程序残缺不全、关键的机理信息缺失、量效曲线诡异、治疗窗口捉襟见肘，进了临床失败是意料之中，不能说是运气差。

世界杯和新药研发都涉及很多利益和荣誉，所以有很多类似之处不足为怪。新药和世界杯不同的是对手未知。我们对生物体系的理解好比你和火星队分在一组，别说制定战术，你连火星队长什么样都不知道。另外世界杯注定会有胜者而新药可能全军覆没，所有参赛者都血本无归。获得大力神杯当然是极大的荣誉，但新药可以治病救人，很多药物病人用药前和用药后的对比可以说是奇迹（尤其是抗生素、胰岛素）。所以新药虽然没有世界杯那样引人注目，但对社会应该说是更重要的。

## 盲人骑瞎马：阿尔茨海默临床失败率高达99.6%

2014年7月4日

**【新闻事件】**：今天克利夫兰临床中心的Jeffrey Cummings公布了一项对2002-2012年间阿尔茨海默药物临床研究的分析。结果发现高达99.6%的临床实验以失败告终。不仅失败率高的惊人，在研药物也少的可怜。现在仅有80个药物在进行100个临床实验。这和抗癌药研发力度不可同日而语。阿尔茨海默并非罕见病，也不象糖尿病那样通过生活方式的改变就可以控制。现在全球约有4400万阿尔茨海默病入，据估计仅美国一个市场到2050年就可达5000-10000亿美元。

# 谈新药研发

**【药源解析】**：阿尔茨海默虽然是个非常大的疾病，但研究投入却不高。美国国立卫生研究院的预算是6亿美元，仅是抗癌药研究的10%。这和游说和消费者组织的工作不得力有一定关系，但更主要的是这个疾病十分复杂。我们对阿尔茨海默的发病机理几乎一无所知。如果象有些假说讲的那样阿尔茨海默在出现症状之前很久就已经发生，那么药物控制得在很早开始。这使临床实验十分昂贵因为你得跟踪大批无症状、但高风险病人很长时间。

现在阿尔茨海默病理的核心假说是淀粉状蛋白假说，但针对降低淀粉状蛋白（尤其是Ab42）的药物却没有显示应有疗效。去年礼来的gamma-secretase抑制剂Semagacestat不仅没减慢疾病恶化速度反而加快某些病人的恶化。施贵宝的同类药物Avagacestat也在去年因疗效欠佳而停止了临床开发。其它清除Ab42的药物包括辉瑞和强生的淀粉状蛋白抗体Bapineuzumab和礼来的Solanezumab，但在大型三期临床实验中均未显示可靠疗效。礼来在综合分析两个失败的三期临床后认定Solanezumab在早期病人有一定疗效，所以开始了第三个针对早期病人的三期临床实验。很多专家认为正是这种豪赌行为导致阿尔茨海默药物的高失败率。另一个在三期临床的关键产品是默克的BACE抑制剂MK-8931。这个药物虽然降低90%的CSF淀粉状蛋白浓度，但无论MK-8931或其它BACE抑制剂并没有在小型二期临床实验中显示能改善阿尔茨海默疾病症状。

99.6%的失败率显然不可持续，这和买彩票差不多了。但这也说明阿尔茨海默安慰剂效应较小，实验背景干净，否则假阳性也应该有几例。阿尔茨海默药物研究说明如果一个复杂的科学问题无法简化为若干可以分步解决的小问题则会严重阻碍解决方法的发现。如果我们对阿尔茨海默的生病理了解更充分，或有可靠的生物标记，药物的疗效不必到三期临床去发现，或知道那类药物更适合那类病人，或知道应该从什么时候开始给药，这类新药的发现则会更有逻辑、经济上也令制药工业更能承受。所以制药工业不能只看阿尔茨海默的巨额回报，也要考虑现在技术的局限。这令我想起在有机化学的童年时代，Perkin仅根据分子量的计算设计用3分子的丙烯胺基甲苯缩合去合成奎宁。在有机化学高度发展一百多年后的现在看，这个合成计划无异于痴人说梦，但在当时这却是最合理、最有可能成功的解决办法。估计100年后人们回顾MK8931和Solanezumab就和看当年Perkin合成奎宁的设计差不多。

## 2型糖尿病药物到底治什么？

2014年6月16日

美国糖尿病协会第74届年会正在三藩举行，借此机会药源解读一下现在市场上诸多2型糖尿病药物到底给病人带来什么价值？

有人说了你这不找茬吗？糖尿病药物当然治疗糖尿病了。但是实际情况要复杂很多。2型糖尿病和1型糖尿病完全不同。前者因为患者缺乏胰岛素，患者病症危急，使用胰岛素后立竿见影。据说早年Banks和两个助手们亲自给小患者们排队注射胰岛素，在50人的大病房最后一人注射时最早用药的患者已从糖尿病昏迷中苏醒。胰岛素的价值在1型糖尿病无可争议。胰岛素的故事让人们意识到高血糖很危险，降血糖能救命。

但2型糖尿病要复杂得多，这类病人虽然高血糖，也有高于健康人2倍的心血管疾病风险，但尚无确凿证据降低血糖能降低心血管事件。1970年，英国首次研究可变剂量胰岛素、标准剂量胰岛素、甲苯磺丁脲、苯乙双胍和安慰剂比较对心血管事件的影响，结果四种干预组均增加心血管风险而终止。这些早期药物有不少缺陷，实验设计也不完善，咱就既往不咎了。过去10年的几个较为严格的大型临床实验如ACCORD、ADVANCE 和VADT使用新型降糖药也都表明强化治疗与标准降糖治疗相比，主要心血管复合终点事件发生率无显著下降趋势。其它十几个大小实验用不同药物也未能显示心血管预防作用，只有90年代进行的UKPDS研究表明胰岛素或磺酰脲类降糖药强化治疗使糖尿病心血管病变相对风险减少25%，心梗相对风险减少16%（ $p=0.052$ ）。

所以1型糖尿病和2型糖尿病虽然都有血糖升高的特征，但降低血糖的后果却有很大区别。胰岛素对1型糖尿病是上帝的礼物，而诸多降糖药对2型糖尿病除了能让化验单正常外似乎没有其它帮助。今年JAMA发表了一个临床实验发现有葡萄糖激酶（GCK）基因变异的人群虽然终生轻度高血糖，但这些人得代谢综合症的几率和普通人差不多，微循环风险、肾损伤、尿蛋白、心血管病变也和健康对照无显著区分。所以（轻度）高血糖本身并不是严重的疾病，只是降低血糖也未必能降低患者心血管疾病风险。现在全球约有4亿2型糖尿病患者，糖尿病治疗花费居所有疾病之首。在医药经费捉襟见肘的今天，我们是否要问一下这些降糖药到底为病人做了什么？

现在有若干新型糖尿病药物如GLP激动剂、DPP4抑制剂、SGLT抑制剂等正在进行心血管风险研究。希望至少部分药物能显示除了降糖之外的价值。降糖药也反映了随机、对照、双盲（RCT）实验的局限，即在终点事件较少的情况下实验太长、太昂贵。在准确价值和高风险的博弈之中我们选择以降糖作为折衷疗效终点，但诸多大型临床实验的结果却似乎表明降糖并未能降低心血管事件风险。如果现在进行的outcome实验依然未能显示心血管事件疗效，糖尿病药物将会面临支付部门的强烈质疑。

## 新药为什么这么贵？

2014年6月14日

丙肝药物sovaldi一片1000美元的价格引发了整个社会对药品高价格的关注，抛开这个产品给病人带来的巨大价值不说，为什么一个400毫克的简单核苷类似物卖1000美元一片制药工业还需要不断裁员节约成本呢？

新药的价格由两个最主要的因素决定，一是开发成本，另一个是审批和支付标准，但这两个因素是纠缠在一起的。

在FDA成立之前，厂家可以宣称药品的任何功能而不需要临床实验的验证，这样开发几乎不需要成本，所以药品价格自然很便宜，当然代价是消费者使用很多无效、甚至有害药物，轻则贻误治疗机会，重则造成直接伤害。另一个极端是FDA可以要求所有新药必须排除所有副作用风险，比如常见的心血管副作用。罗格列酮事件后糖尿病药物已经被要求排除心血管事件风险。由于这类病人人群很大，所以相对风险要控制在很低范围，即药品的副作用必须非常轻微。要排除这样小的风险通常需要非常大的临床实验，10000病人、1-2亿美元是司空见惯。比如减肥药



# 谈新药研发

Contrave就刚完成一个这样的实验，但上周依然被FDA宣布延迟评审3个月。这个1亿美元的开发成本和损失的3个月市场独占销售自然会被加到药价中，导致药品价格的飙升。所以当全社会抱怨药价太高时我们应该知道药价是和我们对新药品质的要求直接相关的。我当然不是说糖尿病人应该用危险药品，但大家应该知道所有东西都有成本。品质要求越高，价格也越高，但社会资源是有限的，风险收益比一定要合理制药工业和医患才能双赢共存。最近FDA专家组建议鸦片受体拮抗剂便秘药物不需要通过临床实验排除心血管事件无疑为药品支付体系节省了一些开支，当然前提是我们已经知道这类药物心血管信号微弱。

另一个导致高药价的关键因素是生物体系太复杂，我们的理解太肤浅，少量成功只能依靠大量失败，正所谓失败乃成功之母。虽然药物开发很多小的技术障碍近几十年被排除很多。比如靶点发现和临床前确证、合成筛选、蛋白结晶和计算能力和过去不可同日而语。但是最关键的障碍，即通过临床前研究结果预测药物在病人的应答，依然没有质的改变。运气依然是最关键的决定因素，当然我这里运气是指把所有已知风险都排除后的运气，不包括药物在大鼠、小鼠、猴子都无治疗窗口但想撞大运在人体能找到治疗窗口这种赌徒式的愚蠢错误。大多数首创药物不到二期临床谁心里也没底，而在二期临床筛选成功药物是个非常昂贵的模式，目前的成功率必须用高额药价才能维持制药工业的生存。更恐怖的情况是遇到二期甚至三期临床结果模棱两可，但潜在回报又很大，厂家可能成为过度机会主义者，比如礼来在solanezumab 两个三期临床失败后依然坚信如果选对正确人群可以看到疗效。这种投资方式必然导致药品价格的攀升。

所以药品价格过高是在目前科技水平和支付环境下的必然产物。我们无法一夜之间提高科技水平，接受合理的风险是降低药价的手段之一。另外很多大型疾病和生活方式相关，比如二型糖尿病以前并不严重，现在则是世界最大疾病。而这类疾病很多是可以健康生活方式避免的。所以做好自己能做的，多运动，健康饮食，世界杯少熬夜。药价不管多高，你要没病也和你关系不大。

## 美国科罗拉多州通过尝试权 (Right To Try) 法案

2014年6月11日

**【新闻事件】**：最近美国科罗拉多州州长John Hickenlooper签署了所谓尝试权法案，允许生命垂危患者在所有已有药物无效时可以使用已完成I期实验但尚未上市的新药。这与FDA的同情使用有类似之处，但允许研发企业按成本价收费。美国其它几个州也准备实施类似法规。

**【药源解析】**：这是一起典型的外行法规。立法者的初衷可能是给绝症患者抓住一根救命稻草的机会，但在实际运行中更多情况是这些患者将更快、更痛苦地死去。原因很简单，平均>70%通过一期临床的药物最后不能用于治疗任何疾病。如果真可以作为最后希望，这些药物应该是新机理药物所以失败率更高（因为如果是me-too应该与已经上市药物无本质区别，没必要当救命稻草了）。这30%还是指最后能治疗任何疾病药物的成功率。很多时候新机理药物要做多个二期临床找到合适的适应症，而即使能上市的药物也会有很多适应症失败，所以在二期临床时就假设药物

利大于弊给适应症未知病人使用是非常不负责的。立法者可能以为现在多数通过一期临床的药物最后都能上市，二期、三期只是个过场而已，这显然与新药研发的残酷现实根本不搭杠。多数消费者对新药研发的复杂和低成功率也没有概念，甚至有人会认为新药或多或少都有点作用，即使没用也死马当活马医了。殊不知一期临床药物有害的几率远远大于有效的几率，最后轻者增加痛苦，严重的可以加快死亡。

这个法律容易被不法商人（OK，在科罗拉多合法）利用获取不道德利润因为法律允许厂家收一定费用，有人可能在健康自愿者做个一期临床而无限推广到各种垂危病人，而这些晚期病人的耐受能力会远远低于健康志愿者所以受到伤害的可能性更大。通过这个法案使用药物的病人必然会产生很多误传而不是科学数据，引起更多病人根据个例、甚至是讹传讹利用这个法律乱用药物。当然某些厂家也可能利用这个机会谋取不义之财，那我们真又回到FDA之前的假药时代了。

本人作为坚定的自由市场主义者在绝大多数情况下支持消费者的自由选择权利，但药品实在是个特例。普通消费者对药品的理解无法保证他们能做出正确的判断，尤其在生命受到威胁的时候。虽然科技有了长足的进步，但临床前的复杂数据无论如何诱人现在基本还无法预测在病人、尤其是危重病人的作用。幸好美国联邦法大于州法。FDA属于联邦机构，所以如果FDA说病人不能用那你州法说啥也没用。前一阵马塞诸塞州长曾下令该州禁止使用FDA批准的止痛药Zohydro，结果被一联邦法官判为违宪。所以这个尝试权法案很难最后实施，也就是给州长拉几张选票。

## 肥胖药物的骨感现状

2014年6月10日

和如火如荼的ASCO相比，在拉斯维加斯举行的美国临床内分泌医师协会（American Association of Clinical Endocrinologists, AACE）年会受到的关注要少的多，推特上的消息也比较迟缓，和ASCO几乎即时报道形成鲜明对比，反映现在制药工业在减肥市场的冷落。肥胖和其并发症如高血脂、高血压、糖尿病是威胁人类健康的重要疾病，根据不同专家的估计减肥药的潜在市场可达1000-3000亿美元，但实际上现在的已有减肥药物销售寥寥无几。怎么回事呢？

在人类漫长的历史中，99.9%的时间内食物十分短缺，只有最近几十年饥饿不再是一个主要问题。以最大效率保存能量是生存的重要条件之一，所以人体的能量代谢体系高效、复杂、坚固。最近几十年食物突然丰富起来，但人类的能量代谢系统并没有改变。加上现在体力劳动的减少，现代交通工具的普及，能量消耗也大幅度下降，所以肥胖突然成了社会问题。肥胖有可能使人类寿命首次出现下降的趋势。

肥胖虽然有很多严重并发症但肥胖本身作为一个疾病并未被广泛接受，很多人认为这是个美观问题。本届AACE年会提出肥胖本身作为一种慢性病的诊断标准（包括BMI、腰围、并发症及其严重程度等）。由于肥胖在很多人看来不是严重的疾病，所以市场对减肥药物的要求十分苛刻，对副作用几乎是零容忍。由于人类能量代谢系统的高效和坚固，已有药物的疗效轻微，除了Qysmia能平均降低10%体重，其它在市和曾经在市药物一般只能

# 谈新药研发

降低5%体重。已有药物（在市和撤市的）都是中枢小分子药物，选择性较差，所以副作用和平庸疗效不成比例，导致市场吸收不尽人意。Lorcaserin的厂家Arena和Qysmia的厂家Vivus股票都从峰值下跌50%以上。更有几个减肥药无奈撤市。

10年前，一日一次口服几乎是减肥药生存的必要条件因为当时认为没人会为减肥而使用注射剂。但GLP-1受体激动剂利拉鲁肽的出现改变了这个观点。利拉鲁肽是作为糖尿病药物上市的，但也能降低~5%体重，诺和诺德准备在年底申请增加减肥这个适应症。虽然疗效一般，但和Qysmia和Lorcaserin不同，医生非常熟悉利拉鲁肽，所以这个产品很可能成为减肥市场的领导者。

“减肥针”之所以成为可能主要是因为现在的技术尚无法找到合适的口服药物。减肥药如果想达到大规模普及，必须能降低15-20%体重，并几乎没有副作用。现在看来只有高度选择的大分子药物能做到这一点，所以注射减肥药可能是未来的一个趋势。

减肥药疗效普遍微弱令人怀疑人体的能量储备体系可能有多条防御措施，只阻断一条无法有效控制体重。但也有一些人体数据表明这不一定准确。美国有个励志演说家叫Lizzie Velásquez。此人患有一种十分罕见的疾病，她并不厌食（她每15分钟就得吃一顿饭）但没有一点脂肪，体重只有60磅。虽然她不能说是正常但她的病并不致命，说明正常进食但大幅度降低脂肪在人体是可能的，关键是找到这个导致脂肪储存下降的异常蛋白并找到合适的药物分子适度抑制这个蛋白。遗憾的是，多数制药公司已经退出减肥市场，在相当时间内“管住嘴、迈开腿”将还是减肥的最好药物。

## 如何避免错过下一个PD-1抑制剂

2014年6月7日

在过去两年PD-1抑制剂在沉默多年后突然火山爆发般地不仅成为肿瘤领域甚至整个药物研发最重要的兵家必争之地。所有有幸赶上这班车的公司无不高调、高速开发这类项目，而错过这股大潮的企业则顿足捶胸，悔不该当年有眼不识泰山，现在只能找一些和PD-1抑制剂合作的机会来分一杯残羹冷炙。那么下一个PD-1在哪呢？企业如何避免再次错过这样千载难逢的机会呢？

毫无疑问预测下一个革命性突破非常困难。回顾所有划时代药物的成长历程，它们几乎无一例外有过险些被遗弃的历史，在

显示超人价值的关键实验之前这些药物在成百上千的候选药物中并无显耀之处，在早期很多后来的平庸之辈甚至比这些明星产品看着更有前途。这真就像伯乐相马。千里马不仅看着比普通马好不到哪去，还吃的倍儿多，在现在饲料紧缺的时候更惹人烦。虽然运气在颠覆性产品的诞生过程中起了最关键作用，但是这也不是完全随机的，还是有一些规律可循。

你不一定知道革命性产品长什么样，但你应该知道它不应该长什么样。颠覆性产品必须和现在所有的治疗手段都非常不同，即其机理必须具有新颖性。不仅这个机理没有上市产品、这条生物调控路线没有任何一个调控蛋白有上市药物，甚至整个治疗理念都应该是新颖的。比如GLP激动剂已经上市治疗糖尿病，那DPP4抑制剂就不大可能成为颠覆性药物，当然不是说DPP4抑制剂不能成为大产品。革命性药物包括青霉素、第一代选择性调控单一蛋白的H2受体拮抗剂、抗体药物、靶向治疗药物、以及现在的免疫疗法（疫苗、免疫哨卡抑制剂、细胞免疫疗法等）。正在涌现的包括RNA药物、基因疗法等。

这些新技术的共同特点是存在很多未知因素，所以风险很大，但是在目前的支付环境下这是制药工业必须承担的风险。另一个因素是现在关键项目的激烈竞争。正如PD-1抑制剂的情况，在nivolumab的肺癌数据之前虽然有一些大药厂就有类似项目，但并不是非常引人注目。一个关键的实验公布之后，现在大药厂的推进速度令人难以置信。别说小公司，就是象礼来这样的老牌劲旅也只能望洋兴叹。所以不要期待等别人已经有了概念验证数据再开始跟踪，延长个半衰期啥的，这些90年代的策略在现在已经没有市场了。这个观念的改变是不被下一个技术浪潮抛弃的先决条件。

颠覆性药物的产生存在大量不确定因素，必须有几个大药厂同时感兴趣，才能快速扫清所有技术路障，找到审批途径，大规模向医生和病人推广相关知识，形成新兴市场。即使技术本身可能是小公司或学术机构发明，没有大药厂的参与很难成为大型产品的。作为小型企业目标不应是上市这样的药物而是以最小成本完成概念验证实验，现在资本市场和大药厂都在全力寻找优质项目，所以无论上市和收购都可以带来高额回报。最近几个CART（免疫细胞疗法）的小公司或被高额收购，或在资本市场融得大量投资。和大药厂的早期合作或许是一个关键因素。



## 免疫疗法继续高歌猛进：Nivolumab率先上市，CLT019获突破性药物地位

2014年7月9日

**【新闻事件】**：癌症免疫疗法继续强劲势头。施贵宝的PD-1抑制剂Nivolumab率先在日本上市，用于治疗晚期黑色素瘤。紧接着诺华的CART药物CLT019得到FDA的突破性药物地位，用于治疗急性白血病。免疫疗法和传统的细胞毒和靶向药物完全不同，从疗效看这个策略可以算作颠覆性进展。

**【药源解析】**：免疫疗法可以说是重症用猛药。很多CART治疗患者会因强烈的免疫反应而出现高烧甚至危及生命，但躲过这场免疫风暴后癌细胞也被消灭的干干净净。对于敏感人群应答的持久性远远优于其它疗法。这个技术可以说是最为革命性的抗癌疗法。当然彻底弄清如何使用这个技术、在哪些人群、哪个适应症使用这个技术还需要很多投入和实验，今年Juno的免疫细胞疗法临床实验就因病人死亡而一度中止。但无论投资者和大药厂都对这个技术充满信心。免疫疗法小公司或高价IPO，或被大药厂高价收购，享尽荣华富贵。

施贵宝和默克正在PD-1领域进行一场异常激烈的争夺。Nivolumab率先在日本上市算是先拔头筹，但在欧洲和美国市场默克的pembrolizumab却以微弱优势领先。Nivolumab最近因生存优势明显而终止了一个黑色素瘤的三期临床，而pembrolizumab已经开始了美国的滚动上市申请。不出意外，这两个产品今年都应在美国上市。

CLT019是诺华得到的第五个FDA突破性药物。在以160亿美元收购葛兰素抗癌药产品线后，诺华在抗癌领域势在必得，准备与罗氏一决雌雄。当然默克和施贵宝也把抗癌作为主攻领域，阿斯列康、辉瑞、礼来在抗癌领域也有相当的分量。抗癌药无愧于当今制药工业的主战场，而免疫疗法则是这个战场上的头号猛将。

### 美国FDA批准Spectrum的HDAC抑制剂belinostat (Beleodaq) 上市，治疗外周T细胞淋巴瘤 (PTCL)

2014年7月4日

**【新闻事件】**7月3日，美国FDA通过加速批准通道批准了Spectrum的HDAC抑制剂belinostat（商品名：Beleodaq）上市，治疗一种复发或难治性的罕见淋巴瘤—外周T细胞淋巴瘤（PTCL）。根据一项有120名复发或难治性PTCL患者参与的多中心，单臂的三期临床研究（BELIEF实验），每天静脉注射一次Beleodaq（1000毫克/平米）连续5天，有25.8%的患者表现应答，其中有10.8%的完全应答和15%的部分应答，达到一级临床终点。患者的平均应答时间为8.4个月。患者常见的副作用包括发热、贫血、恶心、呕吐和疲劳等。并有一例和用药相关的因肝功能衰竭导致的死亡事件。

#### 【相关事实】

◇ 外周T细胞淋巴瘤（peripheral T-cell lymphoma, PTCL）是来源于胸腺不同阶段的T细胞、生物学行为及临床表现有显著异质的一类恶性淋巴瘤。外周T细胞淋巴瘤属于罕见病，每年大约有19000名患者因PTCL死亡。

◇ 目前PTCL有效治疗方法不多，CHOP方案（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和强的松）常常用于PTCL的一线治疗，但缓解期较短。

◇ Folutyn（通用名：pralatrexate注射剂）是一种新型抗叶酸药物，在2009年9月获得美国FDA的加速批准。是治疗复发性或难治性外周T细胞淋巴瘤的第一个新药。2013年Folutyn的全年销售额为4440万美元。

◇ 赛尔基因的HDAC抑制剂Istodax（通用名：Romidepsin）分别于2009年和2011年被FDA批准上市用于治疗CTCL和外周T细胞淋巴瘤（PTCL）。Istodax在2013年和VIDAZA®一起的销售额少于8000万美元。

◇ Belinostat最初由丹麦Curagen制药公司研发，在2005年转让给TopoTarget制药公司，而后TopoTarget又在2008年以2600万美元收购Belinostat的全部开发权。在2010年TopoTarget和Spectrum制药公司达成协议，共同开发Belinostat。

**【药源解析】**外周T细胞淋巴瘤是一种罕见并进展迅速的非霍奇金淋巴瘤。Beleodaq是继Folutyn和Istodax之后，美国FDA批准上市的第三个治疗复发、难治性PTCL的药物。

Belinostat是一种羟肟酸类组蛋白去乙酰化酶（HDAC）抑制剂。组蛋白去乙酰化酶（histone deacetylase, HDAC）通过对组蛋白和非组蛋白乙酰化过程的影响，在表观遗传调控方面起着极为重要的作用。自从20世纪末，HDAC抑制剂作为一类新型抗肿瘤分子靶向药物备受关注。至今为止已经有Zolinza和Istodax两个HDAC抑制剂被美国FDA批准上市，标志表观遗传调控剂成为新型的抗肿瘤手段。

虽然Beleodaq和已经上市的Zolinza以及Istodax都属于羟肟酸类广谱的HDAC抑制剂，但Belinostat的成药性似乎更好，既可以静脉注射给药也可以口服。根据现有的临床结果，Beleodaq静脉注射的疗效和Istodax以及Folutyn相仿。因为PTCL市场很小，Folutyn在2013年的销售额也只有4440万美元，虽然赛尔基因没有披露Istodax单独的销售额，但包括VIDAZA®一起2013年的销售额才不到8千万美元。所以作为晚5年上市的me-too类HDAC抑制剂，Beleodaq除非在其它领域有较大突破，否则其商业前景将不太光明，当然更不用说其它超过20个仍在开发阶段的HDAC抑制剂了。除了要表现明显的临床优势以外，me-too类的新药开发还要避免和竞争对手“正面冲突”，开发不同的适应症或联合用药。

### 既生瑜，何生亮？黑色素瘤的治疗进展

2014年7月2日

新药研发是个漫长的过程，对于首创药物历时15年都不算长。项目的选择在新药研发过程中起到至关重要的作用，一个项目一旦开始停下就不容易了，随着时间和资源投入的增加越到后来项目越难以终止。所以选择正确的项目是新药研发最重要的工作之一。

我们以前多次讲过在多数疾病领域me-too药物已经渐渐失去竞争力，即在首创药物已经上市，甚至首创药物在二期临床实验验证项目假说后才开始一个项目在今天的市场已经难以有立足之地。但是在有些领域即使是首创药物也可能被后来的更有效药物

# 临床快讯

所超越，难以收回研发投入。

现在抗癌药是最为拥挤的疾病领域，已经占了制药工业整个研发投入的35%。所以有些癌症同时有多个靶点几乎同时开始，而一个靶点可能比其它靶点对疾病治疗有明显优势。黑色素瘤就是这样例子。

就在几年前晚期黑色素瘤只能用化疗治疗，应答率只有10%左右，病人预后很差。2011年BRAF V600E抑制剂Vemurafenib的上市成为一个重要突破。约有一半的晚期黑色素瘤有BRAF V600E变异，在这个人群中Vemurafenib的应答率达到50%，比化疗延长3个月生存期。这个产品当时被认为是黑色素瘤治疗的重要进展，也是个体化治疗的一个成功典范。除了几个大药厂在晚期临床的BRAF抑制剂略微落后外，也有很多实力稍逊的公司开始了me-too跟踪药物，包括BeiGene-283。

这样一个重要新产品本应该有很快的市场增长，然而天有不测风云，PD-1抑制剂的横空出世彻底颠覆了这个产品的市场前景。默克和施贵宝在PD-1抑制剂的投入可以说是史无前例，短短几年启动、完成多个肿瘤的关键临床实验。和Vemurafenib一样PD-1抑制剂也有50%左右的应答率。但不同的是PD-1抑制剂不受变异基因的限制。更为重要的是，Vemurafenib在半年左右开始出现耐药而PD-1抑制剂应答则要持久的多。已有数据表明两年的生存率达到80%左右。如果不出意外，Nivolumb和Pembrolizumab都可能今年在主要市场上市。届时Vemurafenib的销售将停止增长，甚至会萎缩。虽然Vemurafenib已经达到2亿美元左右的销售，但遗憾的是这可能是这个产品的峰值销售。

Vemurafenib无论从哪个角度讲都是一个突破性药物，但PD-1抑制剂实在优越很多。除了生不逢时Vemurafenib没有什么

缺陷，令人感叹既生瑜，何生亮？Vemurafenib的故事也警示我们在拥挤的领域如抗癌药不仅me-too药物生存困难，即使比老药有明显改进的首创药物也可能出现上市死的情况。制药工业的竞争会更加残酷。

## 拥挤的抗黑色素瘤新药研发市场

2014年7月3日

美中药源刚刚感叹既生瑜，何生亮？黑色素瘤新药研发的竞争何其残酷。7月1日《自然综述—新药研发》在线刊登了Rachel Webster和Samuel Mentzer文章“The malignant melanoma landscape”，简单介绍了恶性黑色素瘤医药市场的现状和晚期在研管线。笔者据此稍作整理作为上一篇“既生瑜，何生亮？黑色素瘤的治疗进展”文章的补充以膳读者。

黑色素瘤虽然在中国发病率很低，但在美国和欧洲主要五个市场2014年预计有11万新诊患者。遗憾的是在2011年之前，采用细胞毒素达卡巴嗪化疗是治疗恶性黑色素瘤的主要疗法。达卡巴嗪是一种DNA烷基化制剂，不仅副作用大，而且应答率只有10%左右，1年生存率大约只有36%。2011年Yervoy和Zelboraf两个突破性新药的上市改变了黑色素瘤的治疗现状。前者由施贵宝开发，是抗细胞毒性T淋巴细胞抗原4（CTLA4）的单克隆抗体，虽然Yervoy和达卡巴嗪相比的应答率改善不大，但明显改善患者的总生存期。后者是小分子BRAF抑制剂，不仅应答率明显提高到57%，且和达卡巴嗪对照组相比也能改善患者的生存期，但采用Zelboraf半年之后通常产生耐药性。两年之后，me-too类BRAF抑制剂Tafinlar、首创MEK抑制剂Mekinist、以及这两个药的复发组合相继获得美国FDA批准上市，抗黑色素瘤研发领域因此也日趋拥挤（见表1）。所以，Zelboraf“无论从哪个角度讲都是一

表1、目前主要抗黑色素瘤疗法

药物	药厂	类别	FDA批准上市时间	应答率	总生存期/生存率	适应患者	备注	2013年销售额（亿美元）
达卡巴嗪	拜耳/ Southern Research Institute	细胞毒素（DNA烷基化制剂）	1975年5月	10%	1年总生存率36%	2006年达卡巴嗪用于治疗转移性黑色素瘤	2011年前不能手术切除恶性黑色素瘤的主要用药	不详
Ipilimumab（Yervoy）	施贵宝/ Medarex	CTLA4抑制剂	2011年3月	11%	1年总生存期46%相比gp100对照组的25%	30% BRAF阳性患者	不能手术切除的晚期、恶性黑色素瘤。每位患者每年12万美元	5.77
Vemurafenib（Zelboraf）	罗氏/ Plexxikon	BRAF抑制剂	2011年8月	57%	和达卡巴嗪相比总生存期的中位数长3.9月	BRAF突破患者占40-50%	BRAF V600E突变的，不能手术的黑色素瘤，半年以后产生耐药	1.27
dabrafenib（Tafinlar）	葛兰素史克	BRAF抑制剂	2013年9月	52%	PFS 8.8月	BRAF V600E	BRAF V600E突变的晚期黑色素瘤	0.27（当年）
trametinib（Mekinist）	葛兰素史克	MEK抑制剂	2013年5月	22%	PFS 6-7个月	BRAF V600E/K	BRAF V600E突变的晚期黑色素瘤	0.17（当年）
Dabrafenib/trametinib复方	葛兰素史克	BRAF/MEK	2014年1月	67%	PFS 9.3月	BRAF V600E/K	BRAF V600E/K突变的晚期黑色素瘤。皮肤过度增生性事件和单药相比下降	未有销售



# 临床快讯

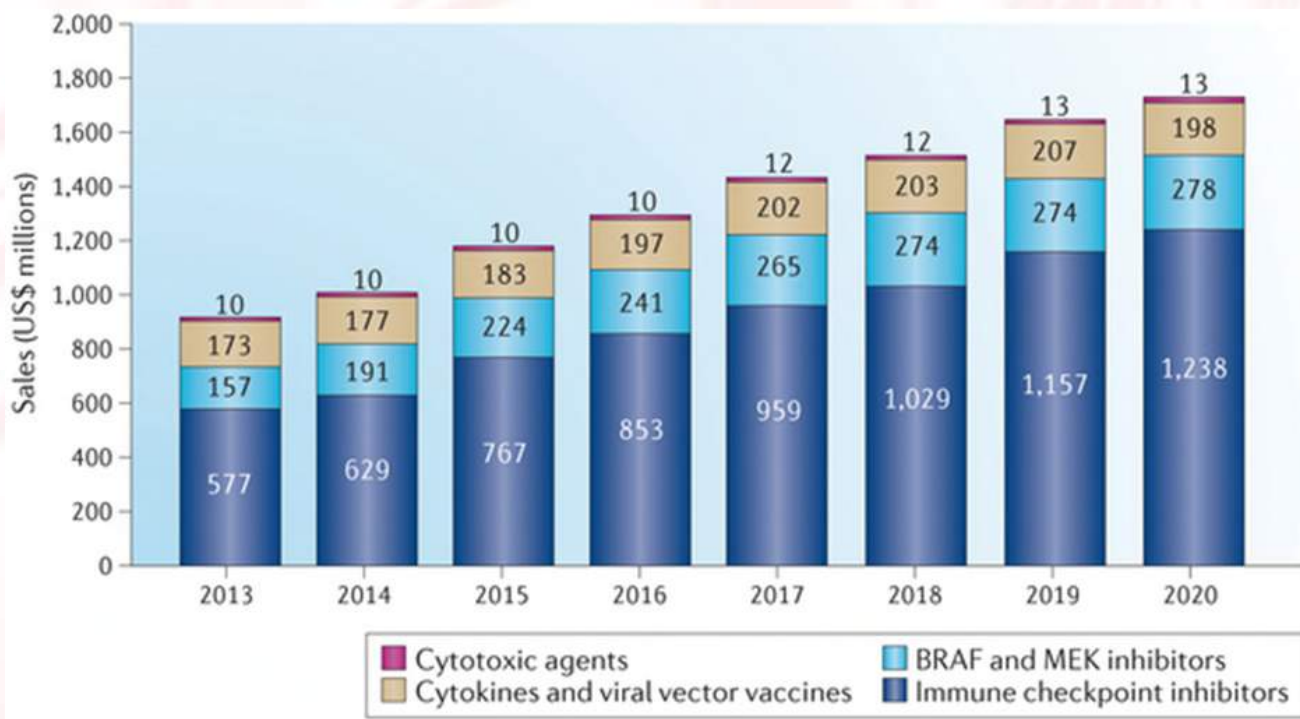
表2、部分处于晚期开发的恶性黑色素瘤新药

产品类别	在研药	厂家	作用机制	应答率/PFS	备注
BRAF-MEK-ERK通路抑制剂	Cobimetinib	罗氏/基因泰克	MEK	87% (早期临床、未经BRAF抑制剂治疗患者)	和vemurafenib联合用药治疗BRAFV600E或BRAFV600K突变的恶性黑色素瘤
	Encorafenib (LGX818)	诺华	BRAF抑制剂		单药或与binimetinib联用治疗BRAFV600E或BRAFV600K突变的恶性黑色素瘤
	Binimetinib (MEK162)	诺华/Array	MEK	20% (NRAS和BRAF突变患者)	单药治疗NRAS突变的, 或与encorafenib联合治疗BRAFV600E或BRAFV600K突变的恶性黑色素瘤
免疫哨卡抑制剂	Nivolumab	施贵宝	PD-1	41%/总生存期中位数20月	单药或与lipilimumab联合治疗作为恶性黑色素瘤的一线或二线用药
	Pembrolizumab (MK-3475)	默克	PD-1		单药治疗耐或未经lipilimumab治疗的恶性黑色素瘤患者
其它免疫疗法或疫苗	Nivolumab/ Ipilimumab	施贵宝	PD-1/ CTLA4	53%/总生存期中位数40月	不良反应增加
	Talimogene laherparepvec (T-VEC)	安进	载体病毒疫苗	16%/总生存期中位数23.3月相比对照组GM-CSF的18.9月, 但不具统计学区分	无法手术切除的晚期黑色素瘤
	Talimogene Laherparepvec/ Ipilimumab	安进	复方	41% (其中21%完全应答)	无法手术切除的晚期黑色素瘤

个突破性药物, 但生不逢时”, 不仅受到免疫疗法ipilimumab的挤压, 2013年的销售额只有1.27亿美元, 远远小于后者的5.77亿美元, 而且还会随着新一代免疫疗法免疫哨卡抑制剂的上市进一步萎缩。因为Tafinlar、Mekinist、以及二者复方制剂都没有解决耐药性问题, 上市伊始的销售虽然还可以, 分别为2700万和1700万美元, 估计商业前景也非常暗淡。

目前处于晚期临床开发的还有包括Cobimetinib、Binimetinib、Encorafenib等BRAF-MEK-ERK通路抑制剂, 这些me-too类在研产品虽然有不错的临床表现, 甚至对NRAS突变的患者也展现一定应答率, 但是免疫疗法一包括PD-1在内的免疫哨卡抑制剂既不受变异基因的限制, 而且应答要持久的多, 估计不久

图1、抗黑色素瘤药物预期美国销售额



# 临床快讯

将成为黑色素瘤市场的主要产品（见表2）。BRAF和MEK抑制剂治疗黑色素瘤的市场份额将会继续萎缩，仅限于针对那些晚期的患者。迄今为止免疫哨卡抑制剂的开发主要集中在黑色素瘤和非小细胞肺癌的治疗。但很多临床结果表明，免疫疗法将来也会被用于治疗膀胱癌、乳腺癌、胃癌、脑癌、结肠直肠癌和胰腺癌等。甚至一些人相信免疫疗法将治愈癌症，整个市场有望高达350亿美元（见图1）。

恶性黑色素瘤的新药研发市场一定程度上象几年前的抗丙肝市场。因为以干扰素为基础的主流疗法平庸的疗效和流感样的副作用，市场一直维持在较小的规模。富泰制药Invicek的上市给抗丙肝市场打了一剂强心针，2011年上市的当年即成为超过10亿美元的重磅药物，但是其市场表现有点象BRAF抑制剂Vemurafenib，开始很强势但随后受到吉利德科学包括sofosbuvir在内的全口服方案的打压，市场份额急剧萎缩，甚至不得不“老大嫁作商人妇”而廉价转让给销售伙伴杨森，成为史上最昙花一现的重磅药物。因为免疫哨卡抑制剂明显的优势，黑色素瘤市场的BRAF和MEK抑制剂也会遭到Invicek类似的待遇。相反，免疫哨卡抑制剂将会象sofosbuvir一样，迅速推动黑色素瘤医疗市场的扩大，至2018年其美国市场的销售总额将超过10亿美元（见图1）。

## FDA批准Mannkind的速效吸入胰岛素Afrezza

2014年6月28日

**【新闻事件】**：在被FDA拒绝两次之后，今天Mannkind的速效吸入胰岛素Afrezza终于被FDA批准用于成人糖尿病治疗。作为饭前胰岛素，Afrezza可用于一型和二型糖尿病，但对于一型糖尿病Afrezza需和长效胰岛素联用。慢性呼吸性疾病患者禁用此药，吸烟者慎用此药。由于糖尿病是当今第一大疾病，也是美国药物开支的第一大户，有专家预计Afrezza峰值销售可达20亿美元。

**【药源解析】**：据估计为了开发Afrezza，Mannkind花了20几亿美元，大部分是公司创始人Alfred Mann自己的钱，据说此人在这个项目上投入超过10亿美元。由于FDA专家组今年四月几乎以全票支持这个产品上市，所以投资者对今天的正式批准无太多意外，Mannkind的股票波动轻微。

胰岛素是一个90多年的老药，但依然是糖尿病治疗的最后防线。2013年各种剂型的胰岛素销售依然占据整个糖尿病药物销售的半壁江山，可见这个药物的生命力。2006年辉瑞上市了首个吸入式胰岛素，Exubera。原来估计Exubera的峰值销售可达30亿美元，但上市第一年仅卖了1200万美元，2007年辉瑞宣布停止Exubera的销售。Exubera失败的一个主要原因是它需要一个非常笨拙的吸入器，病人使用不方便。另外注射胰岛素只是病人对付针头的一个负担，即使使用Exubera病人依然需要用针头取血检测血糖，一型糖尿病患者还不必须使用长效胰岛素，所以吸入式胰岛素对病人有多大价值还不好估计。在现在的支付环境下，保险公司是否会把Afrezza纳入医保目录将是其市场表现的一个重要决定因素。

对于大众常见病，销售十分关键。减肥药Qysmia因为疗效很好所以生产者Vivus认为酒好不怕巷子深，以为自己可以把Qysmia做成重磅药物，结果损失惨重。尽管Qysmia的疗效远好于其它减肥药但其销售十分缓慢，Vivus股票也从峰值跳水80%。

有次前车之鉴，加上Exubera的教训，Mannkind必将寻找一个大药厂作为销售伙伴。赛诺菲、礼来、诺和诺德这几个胰岛素大佬估计会有一家最后被选中。即便有巨无霸级的销售伙伴协助，Afrezza也还存在不少变数。据估计只有15%的糖尿病患者使用胰岛素，而且大部分使用已有仿制药的常规胰岛素，排除吸烟者和呼吸病患者，真正市场并不大。注射速效胰岛素大概每年2400美元，Afrezza据估计价钱应该接近这个数。这些昂贵的新产品在今天的支付环境下备受挤压，加上Afrezza的一些潜在副作用，20亿美元年销售是比较乐观的估计。

## Gelesis公司膨胀剂Gelesis100的早期临床结果出炉，这也算减肥药？

2014年6月25日

**【新闻事件】**6月22日，位于美国波士顿的Gelesis公司在芝加哥举行的一个内分泌会议上公布，在一个有128位超重或肥胖人群参与的临床实验中，连续12周在午餐及晚餐前服用一种叫做Gelesis100的膨胀剂以及半升饮料，治疗组体重平均下降6.1%，高于安慰剂组的4.1%。然而高剂量的治疗组和安慰剂组的减肥效果没有明显区分。Gelesis计划明年进行一个更大的临床实验，以便在更大人群中证实Gelesis100的疗效和安全性以及寻求监管部门的上市批准。

**【药源解析】**肥胖不仅影响外观，更会引起高血脂、高血压、糖尿病等多种严重疾病，所以减肥药的潜在市场一度被认为高达1000-3000亿美元。另一方面，减肥药研究领域又一直受到制药工业的冷落，不仅上市药物寥寥无几，而且销售也非常惨淡。药源认为主要原因包括如下几个方面：

一、人类在很长的一个时期认为肥胖只是一个物理现象。根据热力学第一定律，如果人体摄取超过所能消耗掉的热量，多余的热量将被转化成脂肪。人类社会食物的突然丰富，同时人体能量的代谢系统又没有相应地进化，再加上现代体力劳动的减少和交通工具的普及，能量消耗也大幅度下降。这样肥胖自然就增多。所以大部分人相信肥胖不是病，“管住嘴、迈开腿”是减肥的最好途径。

二、正因为肥胖作为一个疾病还没有被广泛接受，所以市场对减肥药物的要求非常苛刻，对副作用几乎是零容忍。而且因为少进食、多锻炼的物理疗法在短期内会有较大效果，人们对于减肥药的疗效要求也就更高。

三、现有减肥药的疗效轻微，除了Qysmia能平均降低10%体重，其它在市和曾经在市的药物一般只能降低5%体重，和物理疗法相比没有什么优势。

四、已有药物都是中枢神经药物，选择性较差，副作用和平庸疗效不成比例。从而引起保险公司的拒付和销售惨淡。所以人类在对引起肥胖的病因有更多、更全面的认识之前，很难发现革命性的减肥药物。

Gelesis公司的减肥概念其实非常简单，就是在饭前服用Gelesis100胶囊，这种胶囊能在胃里和饮料/饭食混合并迅速膨胀100倍，让你感觉很饱而停止进食。这些膨胀后的药物颗粒能被消化并排出体外。Gelesis100胶囊的减肥原理其实和ReShape Medical的气球疗法相似，后者通过口腔向胃里置放一个



# 临床快讯

“气球”并充气。但早期的“气球”减肥器械一直未能获得美国FDA的批准。

药源认为，Gelesis100和安慰剂相比“微弱”的2%减肥疗效还不够显著，而且尽管公司声称“膨胀剂”采用现有的食品添加剂作为原料，但临床上还有一些患者出现不良反应。这种“物理疗法”和“少进食、多锻炼”并没有明显优势，试想如果不能在丰盛大餐面前有效地控制自己的意志力，也同样不愿意服用这种既不“美味”而又可能导致副作用的“画饼充饥”。

虽然到目前为止肥胖的发病机制还不清楚，其中遗传、神经、代谢紊乱、内分泌失调、以及饮食习惯等对肥胖都有不同程度的影响。而且这些因素又相互影响甚至导致恶性循环。但肥胖的确是一种能量摄入超过机体消耗，导致体内脂肪过多积聚造成的一种疾病。单独地解决某一个方面，比如不是仅靠发挥意志力，少吃一点，多动一点就能完全解决的健康问题。另一方面，多锻炼、培养良好的饮食习惯对普通的超重或肥胖一定会有较大的作用。

## PD-1抑制剂的重大里程碑：nivolumab黑色素瘤三期临床因疗效明显提前终止

2014年6月25日

**【新闻事件】**：今天施贵宝宣布其PD-1抑制剂nivolumab在一个黑色素瘤的三期临床因明显改进总生存期而被提前终止。Nivolumab已获得FDA突破性药物地位，所以其审批、上市过程会相对通畅。施贵宝称将会和药监部门沟通这个结果，其股票因此上扬2%。

**【药源解析】**：三期临床实验提前终止要么是非常好的消息，要么是非常坏的消息，因为除非疗效或安全性显著与预测值不同，实验得完成才能看到到底有效无效，因为实验时间就是根据预期疗效设定的。多数情况下临床实验提前终止是不利的消息，但今天是个例外。这无论对施贵宝还是黑色素瘤患者都是非常鼓舞人心的。施贵宝正在和默克进行一场史无前例的竞争，两个公司可以说都倾其所有争取第一个上市PD-1抑制剂。默克已经提交了滚动申请，FDA定于10月给予评审。Nivolumab的这个实验结果如果象公司宣布这样，这个产品也极有可能今年上市。

黑色素瘤是个相对小的适应症，虽然nivolumab是在晚期对其它药物无效的病人做的这个临床，但如果上市极有可能被医生标签外使用作为一线药物。在非小细胞肺癌这个更大的适应症，nivolumab比默克的pembrolizumab领先一步。如果nivolumab有效这个产品会成为NSCLC的核心疗法。即和化疗组合作为一线药物，也可和靶向药物组合用于变异肿瘤。如果其它疗法全部失败nivolumab可单独使用或和另一免疫哨卡抑制剂Yervoy合用作为最后一道防线。

药厂之间如此激烈的竞争以前似乎没有发生过。现在的支付环境只对颠覆性药物高度认同，其它新药即使是新分子药物、甚至新机理药物如果疗效没有显著改善销售也很困难。甚至有人提出一个新药如果拿不到FDA突破性药物地位就不值得开发。但颠覆性项目太少，所以一旦出现各大药厂都不遗余力地争夺地盘。患者是这个激烈角逐的最大受益者。虽然什么时候得黑色素瘤都不是好事，但现在的预后显然比以前得这个病要好的多。很多人

从死神手里逃脱，走向正常的生活。PD-1抑制剂应该算作医药史上一个重要的里程碑。

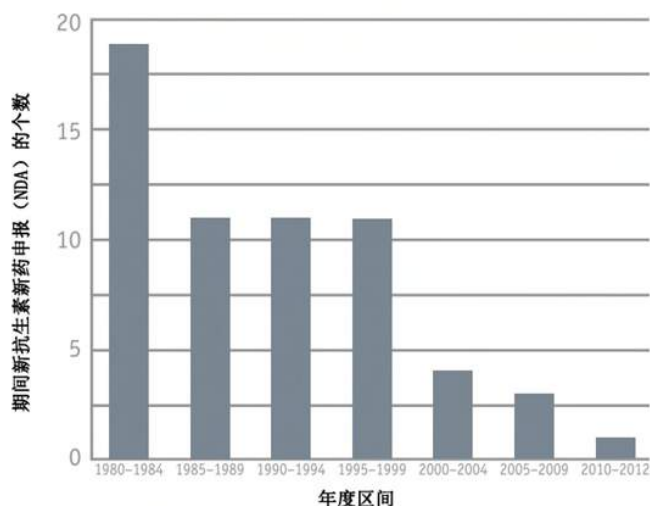
## 美国FDA一个月内批准的第二个抗菌素新药Sivextro预示抗生素新药研发的春天？

2014年6月22日

**【新闻事件】**6月20日下午，一种新的恶唑烷酮类抗菌素Sivextro (tedizolid phosphate, 磷酸泰地唑胺) 获得美国FDA批准，用于治疗金黄色葡萄球菌（包括耐甲氧西林菌株、甲氧西林敏感菌株）和各种链球菌属和粪肠球菌等革兰氏阳性细菌引起的急性细菌性皮肤和皮肤结构感染（ABSSSI）。这是FDA继5月23日批准Dalvance (dalbavancin, 达巴万星) 之后批准用于治疗ABSSSI感染的第二个抗菌素新药。

**【药源解析】**抗菌素是临床上使用最频繁的基本药物之一。由于历史原因造成的抗生素不规范使用，造成细菌对现有抗生素严重的抗药性。多药耐药（MDR）的细菌感染已经成为全球公共健康的主要威胁之一。正因为多药耐药，抗菌素的联合用药也日趋增多，药物-药物相互作用也增加了不良反应的发生风险。根据最近国家食药监总局发布的2013年国家药品不良反应监测年度报告，由抗菌素引起的不良反应高居不良反应/事件报告的首位。对目前绝大多数可用的抗生素都有抗药性的“超级细菌”也以惊人的速度在世界范围蔓延。另一方面，新型有效的抗生素研发并没有伴随MDR细菌的增加而增加。根据美国FDA新药评价中心（CDER）的数据，自1980年以来新批准的抗生素数量反而在不断减少（见下图）。现有的抗菌素已经无法治愈日益增加的感染和耐药。

不同年度区间申报的新抗生素药物的数目



为了开发新型、有效的抗生素，控制多药耐药细菌的扩散以及保护公共安全，现行抗生素激励（GAIN）条款作为美国FDA安全与创新法案的一部分也被写入法律，那些获得合格传染病产品（Qualified Infectious Disease Product, QIDP）认证的，用于治疗严重或危及生命感染的药物在获得食品、药品和化妆品法规定的（市场）排他期之外还享有额外5年的市场独占权。自此，抗生素药物的开发有明显增加的趋势。美国传染病协会（IDSA）已经和数十家机构合作，致力于10x20方案，目标在

# 临床快讯

2020年能开发10个新的抗生素药物。

Sivextro（通用名：tedizolid磷酸盐，曾用名：TR-701）由Cubist制药公司开发，是一种恶唑烷酮类抗生素。Sivextro是一种前药，在体内可被磷酸酶迅速转化为具有生物活性的tedizolid。后者能够和细菌的核糖体50S亚基结合，从而抑制蛋白质的合成。尽管自2000年辉瑞的同类抗菌素利奈唑胺获得美国FDA批准以后，至少有10个同类化合物进入临床，但Sivextro是第一个获得FDA批准的二代恶唑烷酮类抗生素。和一代产品利奈唑胺相比，Sivextro对一些细菌的体外抑制活性要高2-8倍，安全性在一定程度上也有所提高。

在一个最近发表在《柳叶刀》上的双盲三期临床实验中（ESTABLISH-2实验），667例怀疑或确诊患有革兰氏阳性细菌感染成人患者被随机分为Sivextro治疗组和现行金标利奈唑胺阳性对照组。Sivextro治疗组连续6天，每天一次口服200毫克的Sivextro和对照组连续10天，每天两次口服600毫克的利奈唑胺相比疗效无明显区分。在口服治疗之前，所有患者都接受短期的Sivextro或利奈唑胺的静脉输液治疗。在另一个有566位患者参与的三期实验中（NCT02066402），采用Sivextro和利奈唑胺治疗48-72小时后，治疗组和对照组的病灶面积都下降20%以上，达到一级实验终点。

2013年12月13日，Sivextro获得FDA的优先审查资格，处方药用户收费法（PDUFA）目标日期为2014年6月20日。2014年4月14日，FDA抗感染药物顾问委员会（AIDAC）以14:0的一致投票建议批准Sivextro。

## 默克终止与Endocyte的小分子耦联药物Vintafolide合作： 误算了？

2014年6月19日

**【新闻事件】**：昨天默克宣布将终止与Endocyte的小分子耦联药物Vintafolide的合作开发。Endocyte重新拥有Vintafolide的全球权益，当然默克也不会再投入任何开发资本。

**【药源解析】**：抗体药物耦联物（antibody-drug conjugate, ADC）利用抗体和癌细胞表面的受体特异性地结合，然后通过受体介导的胞吞作用把细胞毒药物选择性地送到癌细胞里。但是ADC有它的局限。一是抗体研发和生产都比小分子药物复杂，成本高。更重要的是抗体在癌症组织的渗透较差，不容易到达癌细胞表面。Endocyte的小分子靶向药物耦联物利用同一机理，但用小分子叶酸取代抗体。很多癌细胞过度表达叶酸受体，估计世界有100万癌症病人有过度表达的癌细胞。细胞毒物和叶酸耦联后可以通过叶酸选择性找到过度表达叶酸受体的癌细胞然后通过细胞吞噬机理进入细胞，释放毒物。由于这类药物分子量远小于ADC，所以渗透癌症组织的能力较强，也可能做成口服制剂。

Vintafolide今年三月曾被欧盟有条件批准用于治疗患有叶酸受体阳性耐铂类药物卵巢癌的成人患者，并且在一个非小细胞肺癌的中期临床试验中和化疗药物多西他赛联用比单独使用多西他赛治疗降低25%病情恶化及死亡的风险。但后来卵巢癌的大型三期临床试验中期分析显示该产品未能延长无进展生存期，所以该实验被提前终止。默克从来没有公开宣布会资助Vintafolide的肺癌三期临床，现在显然所有合作都已终止。默克已经在此项

目投入1.2亿美元，原先的合同总值可达10亿美元（如果顺利上市的话）。

那么默克现在为什么退出合作呢？是默克误算了吗？因为这是个10亿美元的决定，所以注定十分复杂。这和赌博一样，你得精确计算投入、回报、和成功率三者的关系。新药的回报在这个阶段很难准确预测，误差得在几倍之内。比回报更难预测的是成功率，业界平均三期临床的成功率在50%左右，新机理可能在30%左右，但这和Vintafolide成功率关系甚小。根据公开数据我们几乎没有可能判断Vintafolide的成功率，即使默克和Endocyte自己也未必能准确估计成功率。这个失败的三期人群是否叶酸受体表达足够高？是否有足够证据药物被转运到癌症组织？药物停留时间是否足够长？人群是否合理？每个公司的go/no go标准不一样，默克可能认为这个失败的三期临床使Vintafolide的成功率低于可接受水平，所以虽然已经投入1.2亿还是果断放弃。但由于上述原因这是否是个误算即使默克自己都几乎没有可能量化。正是这个不可逾越的不可测本质令新药研发充满挑战，而老练的决策人也因此成为每个企业的镇山之宝。

## 值得关注的两个临床结果：Bluebird Bio的LentiGlobin BB305基因疗法和Agios生物制药AG-221的AML一期临床

2014年6月15日

**【新闻事件】**6月14日，福布斯专栏作家Matthew Herper报道了两个临床结果值得关注：一个是采用Bluebird Bio的LentiGlobin BB305基因疗法治疗一种罕见的血液病 $\beta$ -地中海贫血，在治疗12天后2例患者当中的1个即不需要输血治疗。和发表在2010年《自然》杂志上的上一代基因疗法相比，LentiGlobin BB305疗效更高。上一代的基因疗法花费12月的时间才达到同样的治疗效果。另一个值得关注的临床实验是Agios生物制药公司治疗急性髓性白血病（AML）的一个一期临床，25例有效患者中的14位获得客观应答，其中6例是完全应答，另外还有5例患者疾病没有进展。

**【药源解析】**基因疗法是利用健康的基因来替代基因疾病中某些缺失或病变基因的一种治疗模式。通常采用对人体无害的逆转录病毒当载体，把正常的基因嫁接到病毒上，再用这些病毒去感染从患者体内取出的人体细胞，从而把正常基因替代到细胞的染色体中，这样人体细胞就“获得”正常的基因。

基因疗法不是一个新的概念，但直到近些年才逐渐进入人体实验。据不完全统计，目前至少有超过一百个基因疗法的人体临床实验。基因疗法已经不再限于治疗或预防传统概念中的遗传疾病，也开始应用到治疗或预防肿瘤、传染病等其它领域。2012年11月，基因疗法首次获得欧洲医药管理局（EMA）批准，用于临床治疗脂蛋白酯酶缺乏症（lipoprotein lipase deficiency）。今年美国FDA也接连批准了3种基因疗法，分别用于治疗利伯氏先天性黑内障（leber's congenital amaurosis）、腺苷脱氨酶缺乏症（adenosine deaminase deficiency）和肾上腺脑白质营养不良症（adrenoleukodystrophy）。

位于麻萨诸塞州剑桥的蓝鸟生物技术公司（Bluebird Bio）今天在意大利米兰举行的第十九届欧洲血液病协会年会上报道，他们用一种改进的HIV病毒（lentivirus）作为载体把健康的基因取代了骨髓干细胞中有缺陷的 $\beta$ 珠蛋白基因。和发表在2010年



# 临床快讯

《自然》杂志的上一代技术相比，新的疗法进一步改良了健康基因对缺陷基因的置换效果和萃取干细胞的过程。新的治疗方式明显提高了二代基因疗法的疗效，把治疗时间从12个月缩短至12天。地中海贫血是一种非常严重的疾病，尽管这类患者在美国和欧洲一共只有15000人，但全球大约有28万患者。患者终身必须定时输血，而且因为输血过于频繁导致铁过度超标而严重影响患者的生活质量。新一代基因疗法在短时间内表现明显疗效，为根治这类患者又向前迈了一大步。新一代的基因疗法耐受性良好，常见副作用包括可控性白血细胞和血小板水平降低和口腔粘液膜感染。这个临床实验还要招募5个患者，在另一个临床研究中也要招募15位患者。

在今天的第十九次欧洲血液病协会年会上，Agiros生物制药公司的AG-221同样引起关注。在一个有35位IDH2突变的，包括复发或难治性的AML和骨髓增生异常综合征（MDS）、1例慢性粒细胞白血病（CMML）等恶性血液病患者参与的一个一期临床实验中，采用AG-221治疗2周至4个月后，25例有效患者中的14位获得客观应答，其中6例是完全应答，另外还有5例患者疾病没有进展。而且AG-221持续显示良好的药物动力学特征和血药浓度，而且明显下调了生物标记2-羟基戊二酸代谢物的水平。按照Matthew Herper的话说，“这个结果虽然目前还不能让这个实验药上市，但至少说明其疗效”。

我们已经多次讨论过，而且业内也普遍认为当下的新药研发投入有点“得不偿失”，按照赛诺菲CEO的说法是“1块钱进去7毛5出来”，但是也时时出现Bluebird Bio和Agiros这样的新闻。当然，现在说这两个公司的开发成功还有点为时过早，但一旦成功，产出则明显远远超过这种小公司的研发投入。尤其可贵的是，Bluebird Bio是在基因疗法最困难的时候进入这个领域。药源相信，通过进一步改良载体病毒、减少免疫反应、提高基因替代的效率、以及优化细胞萃取、病毒感染等每一个细节，基因疗法的疗效将会更好，不久的将来会得到普遍推广。

急性髓性白血病（AML）是一种严重的恶性血液疾病，预后极差。AG-221是一种选择性的，强效的，口服异柠檬酸脱氢酶（isocitrate dehydrogenase, IDH2）抑制剂。IDH的变异在多种癌细胞内导致因2-羟基戊二酸（2-HG）累积造成的代谢变化，阻止癌细胞的分化并促使癌细胞的增生。AG-221是首个靶向IDH2突变的靶向药物，能阻断IDH2的线粒体异构体的催化活性而抑制癌细胞的生长。而且检测生物标记指出，临床上AG-221的疗效和临床前的作用机制相符。AG-221是Agiros和生物制药巨头塞尔基因的合作项目，6月13日，塞尔基因决定收购AG-221的全球开发权。也就是说无论AG-221的最终结局如何，Agiros的投入回报已经得到保障。

以上这两个临床结果再一次证明了药源前几天的论述：发现颠覆性药物固然存在大量不确定因素和投资风险，但是如果企业能用最小的成本完成临床的概念性验证，充分利用现在资本市场和大药厂都在全力寻找优质项目这个优势，创新药研发依然可以因上市或收购带来高额回报。

## FDA为抗丙肝实验药Sovaprevir解禁，Achillion公司股票大幅上扬

2014年6月13日

**【新闻事件】**6月10日，美国Achillion制药公司宣布，FDA允许继续其抗丙肝实验药Sovaprevir的临床开发。当天公司股票上扬62%，达到每股6.89美元，是公司自去年9月以来的最高值，超过上周五每股2.88美元收盘价的两倍。

**【药源解析】**周二Achillion的股票看涨固然是因为FDA为其抗丙肝实验药sovaprevir的解禁，更重要的原因还是因为上周制药巨头默克宣布以总价38.5亿美元和238%的溢价收购Idenix。Achillion公司的在研管线和Idenix有很多相似之处，导致投资人联想是否Achillion会成为Idenix第二。

Achillion目前有四个处于临床阶段的抗丙肝实验药，其中HCV NS3/4蛋白酶抑制剂Sovaprevir和ACH-3102处于二期临床，ACH-2684和ACH-3422已经开始一期临床。而且ACH-3422是核苷酸类NS5B聚合酶抑制剂，通常这类化合物被认为是全口服抗丙肝组合的必要成分。Sovaprevir属广谱性药物，对基因1a和1b亚型的抑制活性都高达1纳摩尔（IC50= 1 nM）。且具有较好的药物动力学特征，允许一天一次的口服给药方案。

去年Achillion公司在发现使用Sovaprevir的一些自愿者出现肝酶升高以后自愿停止临床注册并进行调查。初步结果发现，两种药物的联合使用导致药物间的相互作用并明显提高二者的血药浓度。这样如果适当调整双方给药的初始剂量，应该可以把副作用控制在耐受范围之内。但是去年9月，FDA并没有同意Achillion公司解禁Sovaprevir临床开发的申请。导致公司股票大幅下滑。这个星期二FDA终于决定允许公司继续在这些健康自愿者上评价Sovaprevir的安全性。

因为Sovaprevir得到解禁，Achillion公司的HCV在研管线因此不仅可以和Idenix相比较，而且如果再加上足够的资本，其本身的NS3/4A、NS5A以及核苷酸类NS5B抑制剂甚至都有潜力和吉利德、艾伯维、和默克竞争。几个临床评价的病毒学应答率也比较高，其中2-007实验的SVR12对之前未接受治疗的GT1B患者达到100%，这些实验的总病例数也超过五百人。Achillion的总裁Milind Deshpande表示，这些组合有望将丙肝治疗周期缩短至8周以内。所以，在Idenix被默克收购以后，如果再有制药巨头想在HCV领域分一杯羹且自身“无米下锅”的话，Achillion将会是下一个被收购的对象。JMP证券也认为Achillion股票仍有较大的上升空间，预计可以达到每股13美元。不过大家都知道的通常不会发生，第二个默克可能永远不会出现。

## HDAC抑制剂Pracinostat和Vidaza联合使用一线治疗AML显示初步疗效

2014年6月12日

**【新闻事件】**6月10日，MEI制药公司公布其组蛋白去乙酰化酶（HDAC）抑制剂Pracinostat治疗急性髓样白血病（AML）的一个早期临床结果。在这个开发标签，且只有9例新诊断的，不适合大剂量化疗的老年急性髓样白血病患者参与的二期临床实验中，采用Pracinostat和塞尔基因的Vidaza联合治疗，经过一个或两

# 临床快讯

个疗程以后有三位患者获得完全应答（CR），但其中的一位白血球数还没有完全恢复。之外还有三位患者获得部分应答（PR），总应答率为67%，达到进入第二阶段实验的临床终点。今年三月，Pracinostat 获得FDA罕见病药（孤儿药）认证，治疗急性髓样白血病（AML）。在一个有14人参与的一期临床试验中，采用Pracinostat单药治疗，有两位患者的肿瘤完全消失（Complete Remission, CR），且结果分别保持了362天和206天以上。

## 【相关背景】

- ◇ 组蛋白是染色体在非激活状态下的结构蛋白。当细胞进行复制时，染色体要松开，这样DNA复制和RNA转录才能进行。这个把组蛋白去乙酰化的酶（HDAC）可以让组蛋白从染色体中松开。这样抑制HDAC可以抑制肿瘤细胞的DNA复制和RNA转录，所以HDAC被公认是一个不错的分子靶点。
- ◇ 依据分子机理，HDACi 应该对大多数肿瘤有抑制作用，许多大药厂也曾投入很多人力、物力进行HDAC抑制剂的开发，大大小小的临床试验做了近四百个，但目前只有Vorinostat（商品名：Zolinza）在2006年获得美国FDA的批准，治疗皮下T细胞淋巴瘤（CTCL），和Romidepsin 于2009年获得批准治疗周边性T细胞淋巴瘤（商品名：Istodax）。这两个病种病人较少，药厂的投入与回报不是太理想。
- ◇ 自上个世纪九十年代以来，人类已经发现多个HDAC抑制剂，其中包括以Vorinostat为代表的异羟肟酸类、以Romidepsin为代表的环肽类，和以entinostat为代表的苯酰胺类HDAC抑制剂。其中Entinostat获得了FDA的突破性疗法资格，治疗包括ER阳性，转移性乳腺癌在内的多种癌症。
- ◇ Pracinostat属于异羟肟酸类，也是研究得最多的一类HDAC抑制剂。Pracinostat已经进入多个早期临床实验，注册患者数总共超过250人。

**【药源解析】**组蛋白去乙酰酶（HDAC）是一个较老但已经被验证了的分子靶点。虽然HDAC一直未能取得商业上的成功，但组蛋白乙酰化和去乙酰化修饰是基因转录调控的关键机制之一，调控乙酰化和去乙酰化的平衡不仅可以治疗和预防肿瘤，也有望治疗以慢性纤维化为主要特征的其它疾病。所以，尽管这些年在这个领域一直没有有什么大的突破，但许多厂家依然还在坚持，用许许多多较小的临床实验进行一些关键性概念验证，探讨HDAC抑制剂适合的适应症。

HDAC抑制剂的开发和PD-1抑制剂形成了鲜明的两个对比，后者全是大手笔，其中默克的一个一期临床就招募了1300位患者，实验结果甚至被用作临床注册的依据。而Pracinostat就完全不同了，以上的二期临床不仅非常小，而且分为两个阶段。第一阶段达到临床终点才进入第二个阶段。按照临床设计，首批的27个患者有三个以上取得完全应答才再扩招13名患者并进入第二阶段。整个二期临床一共才计划招募40人。不仅如此，许多大药厂已经离开了HDAC的开发领域，比如Pracinostat也曾被多次转手，最近一次MEI以区区50万美元的头款（而且是股票）从SBIO制药公司收购。当然，主要的原因还是厂家对HDAC抑制剂信心不足，希望通过最小的代价取得最多的临床数据。

HDAC抑制剂的骨感开发现实也进一步验证了药源最近关于“谁是药物的发明者”的观点。虽然理论上已经证明了HDAC是一个不错的分子靶点，而且已经有两个新分子实体成功进入药房，甚至包括Gleevec、Afnitor等许多药物也见证了从小的适应症扩展到很多大的适应症的新药开发途径。但是，Pracinostat等HDAC抑制剂的真正成功还需要药厂的继续探索。

## 美国FDA批准百健艾迪的甲型血友病药物Eloctate上市

2014年6月8日

**【新闻背景】**6月6日，美国FDA批准了Biogen Idec（百健艾迪）的Eloctate上市，用于治疗甲型血友病（hemophilia A）的成人和儿童患者。Eloctate是一种融合蛋白，由凝血因子VIII（抗血友病因子）和人类IgG1抗体的Fc片段连接而成。Eloctate是一种长效抗血友病A药物，可减少注射次数，防止和减少出血频率。Eloctate获得FDA罕见药认定。在一项有164名患者参与的临床实验中，Eloctate治疗出血发作、预防或减少出血，以及控制外科手术过程中和手术后出血是有效的，且没有发现主要安全性担忧。

## 【相关背景】

- ◇ 血友病是一组遗传性凝血功能障碍疾病，其共同的特征是活性凝血酶生成障碍，凝血时间延长。血友病包括A（血友病甲）、B（血友病乙）、和（血友病丙）三种类型，分别因凝血因子VIII、IX、和IXa促凝因子缺乏引起。血友病是一种罕见病，大约每10万男孩中发生15至20例，发病率以血友病A最多占85%，血友病B占15%，血友病C最少见。
- ◇ 治疗血友病的有效方法包括替代治疗，比如静脉注射凝血因子VIII浓缩剂或重组因子VIII。通常患者的凝血因子VIII水平提高到正常人的3%~5%时一般不会发生自发性出血。重组因子VIII的优点是不受病毒污染，但这些凝血因子在循环系统的半衰期都比较短，每周必须注射2-3次以上。
- ◇ 今年3月8日，FDA批准了首款长效重组凝血因子IX-Fc融合蛋白Alprolix用于乙型血友病患者（血友病B）。在有123名年龄12至71岁的严重B型血友病受试者参与的临床实验中，Alprolix能有效地预防和管理B型血友病患者的出血事件

**【药源解析】**血友病是一类罕见病，全美甲型血友病患者只有16000人，而乙型患者更少，只有4000人病人。即使如此，现有血友病药物的销售总值高达70亿美元，其中甲型60亿美元、乙型10亿美元。现有血友病药物通常每周需要注射2-3次才能有效地阻止出血事件。Eloctate和Alprolix把给药频率降到3至5天。即使这么微小的改善，如果这两个药品的定价和现有药物相仿，也将占有较大的市场份额，多数分析师预计Eloctate至2019年的销售峰值将达15亿美元。而Alprolix的销售峰值也将达到2.8亿美元。

短期内血友病药物的开发还是进一步改善给药的便携性。通过基因工程、糖基化或聚乙二醇修饰等方法进一步延长凝血因子VIII或IX的半衰期和稳定性，以及开发口服、鼻腔喷剂、皮下注射等非针剂药物。革命性的血友病药物将会来自基因疗法，虽然基因疗法在动物实验中表现疗效，但依然需要突破多重技术难关才能进入临床。



# 制药企业

## 亚宝、礼来联手开发糖尿病新药

2014年7月8日

**【新闻事件】**：今天中国的亚宝药业和国际巨头礼来宣布将共同开发礼来的葡萄糖激酶激动剂LY2608204。亚宝将获得中国市场份额而礼来会得到中国以外的市场。虽然合同的具体内容没有公开，但亚宝将负责近期的开发投入而礼来以后有收购中国市场的选择。

**【药源解析】**：说实话本人孤陋寡闻从来没有听说过这个亚宝药业，一查是一做中成药的企业，市值70亿人民币。中药企业进军西药，而且是开发非常复杂，市场非常拥挤的糖尿病药物显然是冒了不小的风险。当然因为具体合同没有公开也无法判断是充当了冤大头还是被馅饼砸大了头。根据葡萄糖激酶激动剂的国际形势和简报的内容看来礼来不会出什么研发资金，只会提供一些临床开发咨询。虽然礼来在糖尿病领域经验丰富，但葡萄糖激酶激动剂的开发可绝不会是闲庭信步。

葡萄糖激酶是葡萄糖代谢的发动机。99%的葡萄糖激酶在肝脏，主要是把葡萄糖磷酸化后继续代谢。但葡萄糖激酶在胰腺的作用却更为关键，药物调控在胰腺的副作用也更严重。葡萄糖激酶在胰腺作为葡萄糖的感应器调控胰岛素的分泌。这是一个非常敏感的感应器，微小的活性变化即可导致血糖代谢异常。这个酶没有负反馈机制，即磷酸化葡萄糖不会抑制这个酶的活性，所以理论上分泌胰岛素的信号可以不受控制地放大。这可以导致致命的低血糖，也会加快beta细胞衰竭，致使治疗失败。虽然在临床前动物实验中并未发现这些问题，这类药物在一期临床也显示能暂时降糖。但第一个进入二期临床的葡萄糖激酶激动剂MK0941却在高剂量发生低血糖，病人3-4个月即出现抗药。同时由于肝脏血糖代谢加速所以脂合成增加，而高血脂是心血管疾病的重要危险因素。默克因此中止了这个项目，这个领域的领先者罗氏在一期临床显示疗效后也停止了该项目。

虽然有人类基因学的强有力数据（葡萄糖激酶失活血糖高，增活血糖低），而且动物实验疗效非常好，但安全隐患是个大问题。另外葡萄糖激酶是糖代谢的核心机构，而且十分灵敏，葡萄糖激酶激动剂可以大幅度增加葡萄糖磷酸化，这在临床上找到安全的使用方法制造了巨大障碍。我们现在对葡萄糖激酶在肝、胰以外的作用知之甚少，所以潜在的副作用可能还未被发现。就是礼来全力以赴也未必能把这个产品成功开发上市，但现在看来礼来的兴趣和期待值都有限。

即使真能上市，届时便宜的仿制DPP4抑制剂和GLP激动剂将上市。DPP4虽然降糖效果一般，但安全性很好。GLP激动剂效果更好，而且降低体重。而葡萄糖激酶激动剂却增加能量吸入和代谢，可能增加毒性代谢产物。DPP4抑制剂和GLP激动剂都是血糖依赖型，所以低血糖事件少。而葡萄糖激酶激动剂在接近正常血糖时却更加高效危险。最后，最近的研究显示葡萄糖激酶变异人群虽然终身高血糖，心血管和微循环疾病却没有增加。所以即使找到能安全激活葡萄糖激酶的药物和正确的使用办法，除了降糖这类药物是否能降低并发症的发病风险还是未知数。

综上所述，亚宝有眼光和礼来合作值得赞颂，但这个产品是最复杂、最拥挤的疾病领域里最复杂的产品之一，如果真想开发

上市亚宝要准备招募高水平团队和大把钞票。希望亚宝吸取了海正的教训，签字前已经做了充分的调研。更希望不要象复星一样只是为了炒作，毕竟与国际企业合作是走向世界的捷径。

## 大渡桥横铁索寒：Zafgen的故事

2014年6月26日

今天生物制药公司Zafgen的投资者之一，LifeSci VC和合伙人Bruce Booth回顾了公司的成长和上市过程，值得大家思考。Zafgen只有一个产品，metAP2抑制剂beloranib。这个产品是个共价不可逆配体，还是个注射剂。适应症？您猜对了，减肥。如果看看分子结构，没几个人会把这个化合物和减肥药联系起来。但是实践证明beloranib不仅没有太多副作用，而且在二期临床实验中12周平均降低体重22磅。Zafgen借此成功上市，融得9600万美元，令公司总价值达到3.3亿美元。Zafgen在过去8年中共消耗6900万美元。

Booth总结了公司成功的经验，关键的因素是招募经验丰富的制药界精英作为管理和董事会成员。另外控制成本，不轻易扩张，充分利用全球外包也很重要。一个非常重要的细节是，beloranib是作为血管生成抑制剂开发的。当初的想法是通过抑制脂肪组织的血管生成达到减肥的目的。后来发现这个化合物在动物模型减肥疗效非常好，而且重复性很好，但和血管生成没有任何关系。后来发现这个化合物是metAP2抑制剂，通过抑制脂肪生物合成起到减肥作用。这和已有通过中枢神经系统抑制食欲的药物完全不同。

Zafgen成立于2006年，那时候减肥药没有明确机理根本没人敢碰因为很多毒性化合物可以令动物体重下降。过去体重下降是毒性指标之一，所以除非有明确机理证明化合物和能量代谢相关，否则很少有人敢跟踪优化。那时候共价配体也是禁忌之一，别说安全性要求极高的减肥药，就是抗癌药也不是轻易敢用共价配体的。现在有了共价磷酸激酶抑制剂如ibrutinib的成功，共价药物成了翻身农奴。事实上beloranib由于其共价机理，PK/PD十分复杂，作为减肥药开发是相当困难的。2006年注射减肥药也是超前的理念，当时认为一日一次口服是基本要求。

Zafgen的成功当然和公司管理层的丰富经验直接相关，但减肥药市场的极度贫瘠也是原因之一。现有的药物疗效很平庸，而且多有中枢副作用，市场吸收非常缓慢。不仅如此，放眼望去10年之内几乎不会有任何新机理药物进入市场。所有这些因素令beloranib这个本不可能成为减肥药的化合物成了肥胖这个巨大市场中的独苗，这可能也是Zafgen能上市的重要原因。Beloranib已获得治疗Prader-Willi症的孤儿药资格。这是一种罕见的遗传肥胖症。Beloranib是一个很老的天然产物fumagilin的衍生物。没有高通量筛选能力的企业应该认真学习beloranib的开发过程。资源匮乏永远不能作为碌碌无为的理由。

这个案例令我想起当年18勇士强渡大渡河的故事。在敌人的炮火下18勇士通过大渡河上仅有的几根铁链强行渡河，获得此战的胜利。如果大渡河上有条高铁估计我军战士应该不会选择在枪林弹雨下爬铁链子过河。但是有时候在通往胜利的道路上只有几条铁链子，战争是这样新药研发也是这样。当然现在Zafgen只爬了一半，还可能随时落到河里。但是投资者已经获得了近5倍的回报，按谁的标准这都得算是成功的投资。

# 制药企业

## 默克为什么花38.5亿美元收购Idenix公司的抗丙肝在研管线

2014年6月10日

**【新闻事件】**6月9日，Merck宣布与Idenix制药公司签署协议，双方同意以38.5亿美元现钞的价格收购Idenix。该收购预计于今年第三季度完成。如果该收购协议最终兑现，每股24.5的收购价是Idenix星期四收盘价格的238%。

**【药源解析】**如果说癌症的免疫疗法是近些年最大的科学突破，那么抗丙肝药物则是新药开发的耀眼明星，第一季度Sovaldi以23亿美元的销售额成为历史上最成功的上市新药。药源刚刚讨论过“如何避免错过下一个PD-1抑制剂”，下面探讨默克是如何在错过抗丙肝药物第一班车的时候不“顿足捶胸”，而是想方设法立马赶上。

华尔街已经做出定论，无论从临床实验的规模、一天一次口服给药的便捷性、各类丙肝患者亚型的持久病毒学应答率，还是推向市场的日期，吉利德在抗丙肝市场都展现了绝对优势。今年2月10日Ledipasvir/Sofosbuvir复方片剂向美国FDA申报，并在4月7日被授予优先审评资格。如果不出意外，吉利德这个抗丙肝二联组合将在2014年10月10日之前得到美国FDA批准上市。其它有实力争夺抗丙肝250亿美元市场的还有艾伯维，其ABT-450/r/ABT-267/ABT-333三联组合虽然比吉利德的Ledipasvir/Sofosbuvir复方组合稍晚且每天要服三片（每天一次和两次），但“实现了HCV 病毒学治疗的最高几率”。加上支付部门的参与，艾伯维最终也会占有丙肝市场小部分份额。

默克的MK-5172/MK-8742二联组合全口服方案虽然也表现了不俗的病毒学应答率，一是临床病例太少，二是上市时间至少要

拖到2015年底。所以默克要想分得抗丙肝市场这块大饼的部分份额，其抗丙肝方案必须和吉利德、艾伯维、以及百时美施贵宝的方案有明显区分。事实上，吉利德和艾伯维的超过90%的持久病毒学应答率和无干扰素、无利巴韦林的全口服方案几乎没给默克留下任何进一步改善的空间。而唯一能做的就是继续缩短治疗时间和改善耐受性。在目前条件下要做到这一点将是继续优化联合用药的组合。

MK-5172和MK-8742分别是HCV NS3/4A蛋白酶和HCV NS5A复制复合体抑制剂。而吉利德完美的Ledipasvir/Sofosbuvir组合和艾伯维的强劲竞争对手ABT-450/r/ABT-267/ABT-333三联组合的关键成分都是核苷/核苷酸类NS5B抑制剂。相信默克也认识到，仅靠其NS3/4A、HCV NS5A抑制剂无论怎么组合也是无法取得全口服、两个月内几乎是完全治愈的愿望。而且考虑到研发核苷/核苷酸类NS5B抑制剂的实际困难，比如体外和体内结果缺乏相关性，收购一个较成熟的产品显然是和吉利德一决雌雄的必要条件。

Idenix一直从事人类病毒性疾病的药物研发，尤其对开发新一代口服核苷/核苷酸类抗丙肝药物很有经验。虽然Idenix受BMS/Inhibitex牵连，停止过两个核苷/核苷酸类NS5B抑制剂的开发，但其两个新一代核苷前药IDX21437和IDX21459临床表现不俗，还有一个NS5A抑制剂samatasvir。当然默克是否能象其CSO说的那样，开发短到一个月疗程的全口服抗丙肝方案还是个未知数，但至少已经有米下锅。而且默克已经有了终场发力，战胜施贵宝开发第一个PD-1抑制剂的成功经验。

默克收购Idenix也是一种新的新药开发策略，如果你不幸错过了开发一种全新机制的创新药，通过这种收购途径，还有“终场发力”、“临门一脚”的“豪赌”机会。