

www.yypharm.cn

# 药源快讯

YAO YUAN PHARMA & BIOTECH WEEKLY

Volume 2, Issue No. 8  
August 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（四）“假如有一个亿我会做什么” 2

### 谈新药研发

- ◇ 罗宾威廉姆斯之死和抑郁症的药物研发 6
- ◇ 宁缺毋滥还是广种薄收 6
- ◇ 千军易得，一将难寻：今日要闻简析 7
- ◇ 扑热息痛的故事是否否定了现代研发模式？ 7
- ◇ 靶点和先导物功能哪个对药物研发更重要？ 8
- ◇ 为什么MET是一个不错的抗癌分子靶点？ 8
- ◇ 热休克蛋白（HSP）90抑制剂的研究方向 9
- ◇ 未来世界：合成机器人？ 9

### 临床快讯

- ◇ 安进蛋白酶体抑制剂Kyprolis三期临床错过一级终点，但依然有望上市 10
- ◇ FDA批准全新机理抗失眠药Belsomra，华尔街昏昏欲睡 10
- ◇ 美国FDA批准又一个新抗生素Orbactiv（奥利万星），治疗成人的急性细菌性皮肤和皮肤结构感染 10

### 临床快讯

- ◇ 酒好也怕巷子深：Mankind榜上赛诺菲共同销售吸入胰岛素Afrezza 16
- ◇ CNBC创新企业50名，个别制药企业上榜 16

Published by YAO YUAN  
www.yypharm.cn

谈新药研发的市场气候和企业微环境

## （四）“假如有一个亿我会做什么”

“假如有一个亿我会做什么”显然是一个伪命题。首先我没有一个亿，而且我们在前几期《药源快讯》中一直试图解释，一个企业的成功和市场气候以及企业的微环境息息相关。也就是说一个企业的成功不仅要在合适的时间从事正确的业务，也要充分利用团队的研究成果、经验和资源。这里只能以我个人的经历和资源为基础进行一些假设，而且我从没有学过管理，所以这些草根想法对专业投资人来说可能不值一晒！

下面是我投资的一些基本理念：

- 1、一个亿是我的全部身家（不是拿来玩玩的），要求在可能情况下获得最高且最保险的回报。
- 2、回报周期不超过5年。
- 3、在从事20年的新药研发以后终于觉悟到，必须尽可能从事下游也就是接近钱或直接能产生钱一产品的项目。当然，最下游目的是玩股票，不过这不是我的强项。我说的“做什么”不包括炒股。
- 4、钓鱼应多看看鱼多的池塘，但这些池塘边上垂钓的人相对也更多，竞争也更激烈。
- 5、风险分配大概比例是50%保底，50%允许投资风险系数较高的项目。
- 6、制药工业将继续分化，商业投资必须选择自己擅长的模式和疾病领域。记住，那些似懂非懂、莫测高深的领域常常是“雷区”。

### （一） 投资领域：医药工业依然是首选

我们在上一篇详细讨论过，自2006年以来中国医药市场持续保持高速增长，包括小分子化学药和生物制剂在内的七大类医疗用品的销售额总和在2011年之前的复合年增长率高达25%。即使自2012年以后增长放缓，年增长率和前一年同期相比也高达20.27%和17.91%。销售利润率在2011年之前的平均增幅高达36.7%。2011年及2012年也分别增长了20.55%和17.04%。8月7日国家卫生计生委也指出，近5年来我国医药工业产值的平均增幅为20.1%，居全国工业之首。这样的持续大幅度增长可能主要是由于经济发展后药品消费人群的扩大。虽然人口老龄化会维持甚至继续扩大药品市场，但随着人民生活水平的进一步提高，高端药品市场的产出才是以后药品市场增长的主要驱动力。随着恒瑞、华海等一批创新型制药企业的出现，代表中国医药工业转型、升级取得初步成功，为进一步的新药开发奠定基础。中科院上海药物所等8家药物安全评价技术平台获得国际经合组织等国际认证。国家化合物样本库总量达到173万个，这些基本设施也为新药开发提供了技术支持。尤其是国家对医药工业的持续投入进一步巩固医药工业发展的良性循环。除此之外，中国已经是世界第二大经济体，医疗健康产业总值达到900亿美元。但是我国的医疗健康支出只占国民生产总值的5%，低于发达国家的15%水平，所以中国医疗市场在未来依然有持续增长的空间。中国有望成为和欧美、日本一样成为首创和高附加值新药的一个主要市场。正因为此，在过去一年里PE/VC对医疗健康业的投资热情进

一步高涨，2013年共投资了210家医疗健康企业，投资总额达19.9亿美元，为近5年新高。医疗健康和移动互联网是当下投资界的两大热点。

那么下一个问题投资医药工业的哪一个板块呢？创新药开发无疑是未来医药工业发展的原动力。但是投资医药行业1亿元只能算是小本经营，不可能胸怀大志以发展医药工业为己任，在获得第一桶金之前还是以回报作为投资的主要目标。然而很多人对投资新药开发回报的看法不一，绝大多数业界同行同意投资新药研发的回报在过去十年有直线下滑的趋势。赛诺菲的研发总监粗略估计新药研发的平均回报是1块钱进去，7毛5出来，也就是说投资新药开发总体上是一个赔本的买卖。当然新药开发对赛诺菲、阿斯利康来说是亏本的，并不是表明象基因泰克、吉利德科学、赛尔基因等其它企业也是如此。相反，这些明星药企能持续地抛出象Kadcyla、Sovaldi、Abraxane这样的“重磅炸弹”，通过开发优质的新药产品获得高额商业回报。当然高回报通常和高风险并存。因为人类生物系统太复杂，而我们对疾病发生机制的理解又太肤浅，直接导致发现少数革命性药物的同时常常伴随大量的失败。所以必须根据现有知识，在最大可能的范围内回避任何有可能回避的风险，把“雷区”留给更具冒险精神的企业。

另一方面，包括美国在内的许多国家的医疗支出可能已经达到最高容量，政府、保险公司和社会保障机构等支付部门已经不堪重负，无法承受更多支出。也就是说医药工业的总值可能在今后较长的一段时间内保持恒定，甚至萎缩，但市场份额会进一步分化、再分配。那些象吉利德科学Sovaldi一样的优质产品将获得市场的定价权，占有绝对市场份额。比如三年前一度被评为最成功上市的同类产品Vertex的Incivek已经变成昨日黄花，从上市伊始迅速成为10亿美元的重磅炸弹跌到今年上半年的销售额只有区区1320万美元。Vertex在8月11日宣布停止生产和销售Incivek。也就是说将来社会有限的医疗预算会进一步被那些真正有价值的药品所瓜分。而一些价值平庸的“鸡肋药品”即使能上市，也会被逐渐淘汰。高品质/高价药的支付模式加上医疗花费总量相对恒定的现实，进一步要求新药开发的创新性。所以一个药企要想不被整个制药工业抛弃，必须在一定程度上持续参与新药，尤其是革命性药物的研发。

第三个问题就是如何降低参与革命性新药研发的风险。我们之前已经探讨过，颠覆性产品必须和现在所有的治疗手段都非常不同，不仅这个作用机理没有上市产品、这条生物调控通路也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。反过来就是说不具备这些革命性产品具体特征的新药开发同样不值得冒相应的风险，这样在一定程度上剔除了革命性产品开发的一部分风险。另外，因为开发颠覆性药物具有太多不确定因素，只有巨大的投资通常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。现在的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。作为小投资最初只能希望参与这类产品的开发，而不是希望独自完成概念性的验证，一口吃了个胖子。

第四，投资颠覆性药物的开发还要远离“雷区”并避免“饮

鸠止渴”。比如美国生物技术公司Targacept在尼古丁受体雷区挣扎多年，毫无斩获。尽管阿尔兹海默药物开发的失败率高达99.6%，而依然有个别企业受阿尔兹海默千亿市场的诱惑而继续“豪赌”。人们在巨大的潜在回报面前常常失去判断和冷静。大量假阳性临床前数据也会造成化合物很有前景的假象，或者一个鸡肋项目经常因为政治上等多重原因常常被一拖再拖、浪费资源，有损新药开发的整体回报率。所以，承认失败，尤其是便宜的失败也是另一个增加开发革命性药物成功率，提高研发资本使用效率的关键因素。

## （二）“技术诚可贵，慧眼价更高”

前面说过革命性新药的开发存在很多未知因素，所以风险很大，但这是在目前的支付环境下制药工业必须承担的风险。而且随着科学的发展和回避风险途径的增加，投资这类新药开发的回报会持续上升。除此之外，在今后的一定时期内一些已经被临床验证过的成熟技术还会持续创造价值，投资这类技术的风险显然要小得多，比如抗体药物偶联物技术，细胞免疫疗法等。但是投资的技术和现有临床标准相比必须具有明显区分。否则也会沦为临床上没有多少附加值的“鸡肋”产品。

另外，很多明星药物在显示超人价值的关键实验之前并无显耀之处，甚至还不如后来临床上的平庸之辈，一些甚至有过头被遗弃的历史。比如来自Pharmasset的Sovaldi最初只是一个毫不起眼的核苷酸前药，无论是体外抗病毒活性还是成药特征都无过人之处，但其验证性临床实验却一鸣惊人，后来以113亿美元的高价被吉利德科学收购，即使如此，事实证明这是历史上最成功的收购之一。来自Calistoga的idelalisib是选择性的PI3K P110-delta抑制剂，本身并不具备抗癌活性，其疗效来自其改变肿瘤的免疫环境。而且P110-delta在肿瘤细胞中表达正常，也无激活变异。在被吉利德以6亿美元高价收购之前也只会有一些早期的临床数据。7月23日，美国FDA批准了idelalisib的三个适应症，和利妥昔单抗（Rituxan）联合治疗复发的慢性淋巴细胞白血病（CLL）、作为单药治疗复发性滤泡B细胞非霍奇金淋巴瘤（FL）和复发性小淋巴细胞淋巴瘤（SLL）。不仅投资公司Frazier Healthcare独具慧眼，在三年内把2600万美元投资增值到6亿美元，买家吉利德科学更是最大的赢家。Puma生物科技的HER2/EGFR双抑制剂Neratinib最初由惠氏发现，后来被Puma以1.87亿美元收购。7月24日，Neratinib在一个乳腺癌的三期临床中显示积极疗效，其股票在几分钟内暴涨3倍。Puma的创始人Alan Auerbach之前曾创建Cougar生物技术公司，且成功开发了abiraterone并以10亿美元卖给了强生。Alan Auerbach因连续两次创业成功已经在中国变成了偶像型人物。

所以在今天的医药市场，无论是开创性的还是已经被临床验证过的技术固然重要，更重要的是能识别这些发明的“慧眼”。以上面的idelalisib为例，最初由Icos生物制药公司发现，但以几乎白给的价格卖给Calistoga（当然其中还有Mike Gallatin的内部关系），Frazier Healthcare投资了2600万美元，3年后以6亿美元卖给吉利德科学。在idelalisib的开发过程中Calistoga的创始人Mike Gallatin固然变成千万富翁，Frazier Healthcare也获得3年超过10倍的增值，最大的赢家当然非吉利德莫属，将来有望每年创造数十亿美元的销售，最惨的是新药的

发明者Icos—“完输”。也就是说在今天的医药市场，养马人既辛苦又挣不到钱，只有伯乐才能真正挣到大钱。所以最聪明的投资模式是做伯乐，而不是替别人养马。

## （三） 投资分配

开发革命性的新药或技术固然风险卓著，但也可能使你一夜暴富。成熟的技术虽然保险，但和现行金标相比常常缺乏显著的临床区分，市场将成为成功的最大挑战。按照这些理念，我会把一个亿的投资分为两半，一半投资相对保守的业务，而另一半拿来撞大运。也就是在保障投资回报的同时，也给自己创造一夜暴富的机会。保守板块的业务集中在当下最热门的移动医疗领域，但不是开发一种新的移动装置，而是做伯乐，尤其是发现那些其真正价值还没有完全被认可的优秀项目。并且把这些优秀技术重新整合，获得价值的最大化。而另一半再分成5份投资5个创新医药技术或开发划时代的颠覆性药物。以便不错过诸如PD-1抑制剂之类的革命性创新药，广种播收，早期介入这类的新药开发。获取最大的投资附加值。

### 3. 1、智能移动医疗管理：5000万元

毋庸置疑，诊断、治疗、以及服务的信息化是现代医疗的发展趋势。事实上，国内外很多医院已经开始信息技术建设，提高医院的服务水平与竞争力。全球移动通信系统协会7月14日发布报告，移动医疗市场的总销售额预计至2017年上涨至230亿美元。中国移动医疗市场的规模也将突破百亿元。但是另一方面，这些移动医疗装置的开发又是孤立的，比如单单和糖尿病相关的便携式移动装置就多达1100个，从不同的侧面体现各自独特的医疗健康服务。试想这么多品种，这么多功能一定会使患者眼花缭乱、无所适从。所以我们试图开发的不仅仅是象糖尿病领域的第1101个移动装置，而是根据我们的经验筛选、挑选一批概念和技术新颖，互相之间有可能配套，而且其真正临床价值还没有被认可的移动装置，组装成一种极为方便的整体，做到一机在手万事不愁。我们开发的产品不一定是一个新的移动装置，为方便用户和节约成本，也可以利用用户现有移动装置，比如在常见手机中添加一个芯片并附加一整套管理程序，这些程序能通过“云”模式和蓝牙直接和这些移动健康装置配搭，形成一个管理整体。我们的智能医疗管理系统含有多重“接口”，和多种移动系统配套。

或许有人会问既然这些装置这么有用，而且已经投资了较大资金，为什么还会和我们配套呢？这就象刚才讨论的“千里马常有、伯乐难寻”。首先医疗用品是一种特殊商品，其价值不容易被普通消费者认可，只有高度专业的、有经验的专家才能发现其潜在价值。其次，我们的主要客户不是医生，就是患者。对于医生，医院不仅面临移动信息产品的启动费用、昂贵的后期维护成本，以及信号和条码识别等技术问题，而且这些大量孤立的，多种多样的移动装置也让医院无法选择。医院不可能给所有医生人手配备数十个、上百个移动装置。对于患者，除了成本之外，各种广告满天飞，更无法确定到底选择那些产品才真正达到性价比最高。第三，从开发商角度考虑，根据药源搜集的数据，绝大部分移动健康装置的制造商尽管已经投入较大投资，开发出来新型且具有特定功能的健康医疗产品，但是回报并不理想。当然，其中固然有象Epocrates、ZocDoc、WellDoc公司等已经开发较大市

场的成功范例，但更多的是研发耗干了投资，而销售又遥遥无期的起步企业。药源刚刚讨论过“酒香也怕巷子深”，虽然Mankind开发Afrezza据说花了高达20亿美元，但仅以1.5亿美元的首付和35%的销售分成忍痛割爱和赛诺菲共享。很多移动装置制造商的命运也是这样，要么继续坚守，要么和我们合作做大、做强。当然我们不是赛诺菲，已经拥有现成的胰岛素销售系统，所以我准备把这5000万投资再分成2份，一份用于开发可兼容多种移动装置的系统，另一份用于开拓市场，解决用户的实际问题。

智能健康管理系统主要集中在对象糖尿病、高血脂等常见慢性病的监控。象穿戴式糖尿病的“动态数据监测和采集”设备、WellDoc“糖尿病管理应用”、“疾病预防”、“远程问诊”、“云”处方等手机终端应用、“大数据”为医生提供临床参考信息的“移动临床信息管理”、以及根据地理位置、保险状态及医生专业为患者推荐医生的“导医服务”等技术都是我们重点筛选、评估的项目。商业模式采用“借力打力”，把现有技术形成一个整体实现新的突破本身就是另样的技术革新。

### 3.2、5个新型的新药研发，每个项目1000万元

根据以上的投资理念我准备投资两类新药研发：一类是已经在临床上验证过的成熟技术但依然有许多可以改善的空间，进一步的技术改进可以导致明显的临床区分。这类项目可能给人以me-too思路的错觉。虽然下面提到的新技术如ADC和CART已经有了轮廓上的概念验证，但依然有很多问题需要解决。这种平台式新技术的价值和准确临床使用方法需要几代药物的摸索，跟踪这类药物和第三个上市DPP4抑制剂有本质的区分。另一类是革命性的创新产品。当然后者风险更大，有更多的不确定因素。而且投资额有限，如果投资已有初步临床结果的颠覆性新药研发，所占的股份显然会很小。比如现在一些PD-1/PD-L1的临床开发项目，动辄数亿美元。所以投资的项目必须是早期研发，但和现有金标或同类产品相比已经表现部分指标的改善。而且投资占股不少于20%。下面是值得考虑的一些投资实例：

#### 抗体药物偶联物 (ADC)：

抗体药物偶联物 (ADC) 是一种通过共价键把单克隆抗体或抗体片段与高效抗癌药采用特定的分子结构连接而成的一种生物制剂。ADC结构上包括人源化或全人缘的单克隆抗体或抗体片段 (mAb)、高活性细胞毒弹头 (Warhead)、以及连接子 (Linker) 三个部分组成。ADC继承了几乎所有生物抗体药的优点，能针对特定的单一抗原表位具有高度的靶向特异性，而且能根据需要在靶组织内释放“效应分子”产生附加的疗效。ADC既可以看作是一种理想的前药设计理念，也可以是精确靶向肿瘤的药物输送系统。尽管目前已经有Mylotarg、Adcetris、Kadcyla三个ADC药物获得美国FDA批准上市，Mylotarg虽然因疗效不佳撤市，但Kadcyla已经展现非凡的商业潜力，预计不久的将来会取代Herceptin成为治疗HER2乳腺癌患者的金标。然而ADC新药的开发也有多重挑战：一、目前发现的常见高活性细胞毒素属亲脂性，单克隆抗体在连接多个小分子药物之后开始聚合并沉淀；尤其是连接4个以上细胞毒素的ADC绝大多数以聚合的形式存在，失去了活性。二、单克隆抗体通常半衰期较长，允许每月的给药间歇，这样相对方便了患者。但是绝大多数抗体在连接

了多个小分子细胞毒素以后在循环系统代谢加剧，使半衰期迅速减小；三、因为连接子在循环系统有不同程度的脱落，而且弹头在抵达癌细胞之后因为细胞膜的离子泵引起小分子对细胞膜的渗透，这样依然造成循环系统暴露不同程度的细胞毒素，导致不良反应。所以，如果有一个早期项目能在较大程度上解决这些问题，且展现后续的商业化能力，笔者认为则是一个不错的投资选择。新型ADC的研发在商业上和通常的me-too类新药不同，既解决一些关键性技术问题也开发不同的患者群，而不象me-too产品必须和原研药竞争。

#### 嵌合抗原受体T细胞 (CART)：

肿瘤特异性嵌合抗原受体T细胞 (chimeric antigen receptors-modified T cells, CART) 是将识别肿瘤相关抗原的单链抗体 (scFv) 和T细胞的活化序列在体外进行基因重组，形成重组质粒，在体外通过转染技术，转染经纯化与大规模扩增后的T细胞。CART细胞疗法是继淋巴因子激活的杀伤细胞 (LAK)、细胞因子诱导的杀伤性细胞 (CIK)、肿瘤浸润性淋巴细胞 (TIL)、抗原特异性的细胞毒性T淋巴细胞 (CTL) 之后的第五代过继细胞免疫治疗。2011年8月，以DL Porter为首的研究组在《新英格兰医学杂志》上报道，表达CD19嵌合抗原受体、CD137和CD3- $\zeta$ 链的CRAT细胞成功治愈了一例复发难治性慢性淋巴瘤患者。自此多例成功的CART疗法被报道，比如今年4月诺华在美国血液病新奥尔良年会上报道，22例骨髓移植和所有标准疗法失败的ALL患者接受了CTL019免疫细胞疗法以后，其中的19位儿童表现完全缓解，占86%。首个接受治疗的儿童患者到目前为止，也就是在接受治疗后20个月以后依然健康，没有检测到血癌细胞的存在。此外，五个接受治疗的成人ALL患者也表现完全缓解。在一个小型成人慢性淋巴细胞性白血病 (CLL) 患者的实验中，CTL019免疫疗法表现了47% (15名) 的应答，其中有近一半 (7名) 是完全应答。目前，CART疗法被认为是抗癌领域颠覆性的研究进展，是短时期内治愈癌症的希望，也是未来免疫疗法治疗肿瘤的发展方向。

和传统疗法相比CART有许多优势，其中包括 (一) CART使用患者自体细胞，降低排异反应风险、(二) 鉴于很多肿瘤细胞表达相同的肿瘤抗原，针对某一种肿瘤抗原的CAR基因构建一旦完成，便可以广泛利用、(三) CAR既可以利用肿瘤蛋白质抗原，又可利用糖脂类非蛋白质抗原，扩大了肿瘤抗原靶点范围、(四) CART细胞作用过程不受MHC的限制、(五) CART细胞具有免疫记忆功能，可以长期在体内存活。但是现行的CART疗法也存在许多局限性。首先，CART疗法操作上非常复杂，医务人员必须通过采血从患者获得部分T细胞，然后在实验室把识别特定抗原的抗体片段偶联到这些T细胞表面，由此形成含有嵌合抗原受体 (chimeric antigen receptor, CAR) 的免疫细胞。而后再把这些经过激活的细胞输入患者体内。整个疗程常常需要在一个月内多次重复上述步骤。其次，因为CART是定制疗法，不仅治疗成本高，而且任何失误都容易造成包括死亡等重大事故。第三，到目前为止，CART疗法只适用于血癌。第四，CART存在免疫过激引起的发烧等副反应，比如在著名的6岁儿童艾米丽的CART治疗过程中，医生不得不使用了一种类风湿性关节炎药物，阻止免疫系统的强烈反应。所以，如果有替代疗法，很难说服临床医生采用这

个有较大安全隐患的治疗方式。

当然正因为这些缺陷才使细胞免疫疗法（CART）依然有许多优化的空间。无论投资者和大药厂都对这个技术充满信心，直接导致从事CART疗法的小公司要么IPO，要么被高价收购。这个领域的佼佼者Juno Therapeutic凭借包括JCAR014、JCRA015和JCAR017等在研管线，在8月5日披露又筹集了1.34亿美元，这样今年12个月共筹集了超过3亿美元投资。所以，如果证实一些技术能改进一项或多项CART的现有缺陷，比如疗效更好、副作用更低、治疗的复杂程度和成本进一步降低等无疑值得投资。

## 小分子免疫抑制剂

目前制药领域最有希望也最有潜力的靶点当属免疫哨卡PD-1或PD-L1。自2012年施贵宝在美国临床医学大会（ASCO）上报道了其PD-1抑制剂nivolumab的惊人疗效以来，免疫哨卡抑制剂的研究如火如荼，在2013年被科学杂志评为本年度最大的科学突破。据clinicaltrials.gov网站信息，目前共有超过78个临床实验以及超过19000名患者参与了这些临床研究。相应地，仅仅施贵宝和默克临床开发免疫哨卡抑制剂投资的总和就超过10亿美元。所以，尽管免疫哨卡抑制剂的市场潜力高达350亿美元，但这个时候投资1000万元有点杯水车薪，根本无法收购到任何有价值的同类产品。

然而，PD-1或PD-L1结构上缺乏类似蛋白激酶催化中心那样的洞穴适合小分子抑制剂，目前的免疫哨卡抑制剂都是大分子生物抗体。如果能发现小分子也能成药的类似靶点有望和目前免疫哨卡抑制剂一决雌雄的潜力。比如大多数肿瘤组成性地表达吡啶胺-2,3-双加氧酶（indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO），而这种酶据说能通过降解L-色氨酸、D-色氨酸、5-羟色胺、色胺等吡啶胺而造成局部L-色氨酸等缺乏，从而抑制T细胞的增殖。是肿瘤细胞逃脱T细胞攻击的机制之一。事实上，Incyte和NewLink Genetics已经分别发现了INCB024360和NLG919等纳摩尔级的小分子IDO抑制剂，不仅在体外，也在早期临床显示了一定的积极疗效。如果能有项目改善这类小分子IDO抑制剂的活性、成药性等特征，也不失又一种投资选择。

## MTH1抑制剂：崭新的抗癌机理？

我们在今年4月报道，以Thomas Helleday为首的瑞典联合研究小组证明细胞内负责清理氧化性损伤碱基的一种酶—MTH1（又称NUDT1）可能是一个新型有效抗癌分子靶点。MTH1通常被认为起着“消毒剂”的作用，能有效地阻止受氧化损伤的脱氧核糖核苷酸掺入到DNA。所有测试的癌细胞都因ROS水平过高而依赖MTH1酶来维持生存。而正常细胞不同，无需MTH1酶的存在。而且MTH1酶的活性和特定癌症中的遗传变异没有相关性。这样，MTH1在癌细胞中扮演了关键的氧化还原适应作用，而MTH1抑制剂能靶向这个癌细胞特异的氧化还原适应机制，为癌症治疗提出一种新策略。MTH1抑制剂通过下调MTH1酶的活性，促使受损核苷酸掺入DNA的合成，由此造成DNA损伤并杀死癌细胞的过程。而正常细胞不需要MTH1，可以通过调控新陈代谢来阻止核苷酸构件的损害。这样发现了癌细胞和正常细胞在氧化还原适应机制中的区别，为治疗癌症开辟了一条全新的途径。事实上Thomas Helleday已经证明抑制MTH1能导致癌细胞发生致死性的DNA双链断裂和细

胞凋亡，而且这个现象被多个动物实验所证实，指出MTH1有望成为新一代的有效抗癌分子靶点。

毫无疑问，MTH1作为一个有效抗癌靶点还要做大量的工作，甚至按照大型制药企业的标准距离临床上认证也还差很远。

总之制药工业面临多重挑战，但是也出现了免疫疗法和CART这种需要多个药物、甚至几代药物才能准确定义其价值的颠覆性技术。这些技术在未来20-30年内可能创造一个人们从未见过的新药市场，驱动现在尚无法预测的研发活动。制药工业现在的阵痛主要来自对过去市场回报平庸药物支付模式的恋母情结，但是只要人类对健康的需求这一根本驱动力存在，制药工业必将以这样或那样的形式存在。现在只奖励高附加值药物的支付模式不会毁灭新药研发，只会催生一个更加高效、创新力更强的全新制药工业。有人曾问George Mallory为什么登珠峰，他说因为山在那儿。社会对新药的需求在那儿，日新月异的新技术在那儿，我们没有理由离开新药研发这个世界上最具挑战性的智力活动。

## 待续：谈新药研发的市场气候和企业微环境（五）：技术分解和案例分析

# 谈新药研发

## 罗宾威廉姆斯之死和抑郁症的药物研发

2014年8月13日

**【新闻事件】**：昨天美国著名喜剧明星，奥斯卡奖获得者，罗宾威廉姆斯因不堪抑郁症折磨，在家中悬梁自杀。美国各大电视网中断常规节目报道此事件，连奥巴马总统都发言致哀。

**【药源解析】**：如果一个秦朝人穿越到今天看到现代人的生活可能奇怪在连乞丐都比皇帝生活好的社会抑郁怎么会成为致残的一个主要疾病。同样道理有些人奇怪为什么好莱坞富豪，还是喜剧明星，怎么会得抑郁症？这些疑问反应了我们对抑郁症复杂病因了解的不足。和癌症一样抑郁症可以袭击任何人，无论年龄、性别、职业、还是财富。从科学角度看我们同样无知。人脑可能是最复杂的仪器，我们对这个仪器如何运作只有皮毛的理解。

关于抑郁起源的主流看法是大脑神经递质，尤其是五羟色胺，失衡造成。但这个理论最多是有一定道理但不太可能是抑郁的主要诱因。一是大脑不可能这么简单，二是多年按这个理论进行的抗抑郁药研发已经走进死胡同。现在的药物多是中枢神经递质的简单衍生物（芳香乙胺），虽然确实抑制五羟色胺的重吸收或抑制单胺氧化酶但在使用剂量下几乎都和某些其它受体有不同成度作用，而很多增加中枢五羟色胺的药物并无临床疗效。所以这些药物到底是为什么有效现在还是存在很多疑问。

现在寻找抑郁药物的几个关键步骤都缺乏科学支撑，造成现在产品线贫乏。首先，选择治疗靶点要根据抑郁病人和正常人的基因对比找到所谓致病基因，但抑郁是个复杂的多分子机理疾病，很难找到主要的致病基因。而且基因可能根本就不是主要因素，抑郁可能是表观基因（epigenetic）的变化导致基因的表达水平差异造成。至少短暂的抑郁似乎是可逆的，不需基因变异。找不到致病基因只好看哪些化合物能在动物产生抑郁行为或抗抑郁疗效。这里面问题就多了。首先动物是否能得抑郁就难说。达尔文说过最低等的人和最高等的动物的差别也是巨大的。有无数在动物模型有效的药物到了临床丁点用没有。其次，这些化合物必须选择性非常高才能支持项目假说。但中枢的许多受体都经过进化都能和简单的芳香乙胺衍生物强力结合，这令多数中枢药物选择性欠佳，尤其在高剂量下几乎都和多个受体作用。第三，每个受体都有多个亚型，比如五羟色胺有13个亚型，这令选择性成为一个巨大挑战。第四，大脑有很多区域，药物在不同区域的作用可能对行为有不同影响。最后，每个受体有不同的二级信使通路，两个五羟色胺激动剂可能激活不同信号通路，诱发不同行为变化。这还不包括药物诱导的正负反馈机制如受体内移或受拮抗后表达增加等因素。这些因素令药物发现困难重重。

有人说了你就别瞎掰了，这么难咋还发现Prozac了呢？其实Prozac的疗效并不十分显著。我记得Marcia Angels曾引用Prozac和安慰剂临床疗效打分比是67对65。安慰剂效应这么大本本身就很有趣，即吃药过程比吃什么药对病情影响要大得多。安慰剂效应太大被认为是抗抑郁药开发的一个重要障碍。另外Prozac有效不能证明我们发现药物过程是对的。更多通过同样方法发现的药物，尤其化学结构和Prozac不同的药物在临床以失败告终，这也是现在抗抑郁药产品线十分匮乏的主要原因。

抑郁药物研发只是中枢神经药物研发困境的一个缩影。虽然

中枢疾病给社会造成巨大负担，但因为这类疾病过于复杂多数企业已经撤出这个行业，这令患者更加无助。现在有些非赢利机构开始承担起这类药物的研发，比如Onemind准备在10年征服所有中枢神经系统疾病。虽然这个目标几乎没有可能实现，但给病人一定希望。另外临床偶然发现这个找到多数中枢系统药物的方法依然会在这类药物的发现中起到关键作用。比如最近发现氯胺酮可以在几个小时内缓解严重抑郁（Prozac需要几个礼拜才起效）并持续很长时间（而氯胺酮的半衰期只有15分钟），强生已经组成一个团队跟踪这个发现。对于这种极度依赖临床观察的疾病希望药监部门能给予一定政策，比如如果制药公司在所有临床实验中能记录临床药物的中枢作用在审批上应给予一定优先。现在的药物发现模式显然无法有效发现中枢系统疾病药物。

## 宁缺毋滥还是广种薄收

2014年8月5日

今天《Nature Review Drug Discovery》发表一篇文章讨论新药研发的一个重要问题，即如何处理假阳性和假阴性的平衡问题。

新药研发如同买彩票，但必须经过一系列相对便宜的实验来去风险。比如彩票一块钱一张，中奖率是一千万分之一，奖金是500万，显然如果完全靠运气长期是赔钱的。但如果你能花两毛钱能把中奖率提高到300万分之一，则可以比较持续地盈利。当然新药研发这些数字得改一改，虽然道理是一样的。彩票一般是几百万到几个亿一张，中奖奖金几至几十亿，中奖率在5%-50%之间。由于我们知识的不足和受时间、资金限制，每个实验都存在一定的假阳性（即本来无效药物显示有效）和假阴性（即本来有效但显示无效）可能。现在业界普遍接受的是5%假阳性率和20%假阴性率。即如果一个药物显示疗效则有低于5%的可能是巧合，如果显示无效则有80%可能真无效。那么这个标准是否最大化成功率了呢？

这篇文章讨论的就是这个问题，作者建立一个模型计算二期临床的成本。有3个变量，即成功率、实验成本、和实验时间来自礼来原研发总监Steven Paul在2010发布的一篇文章（Nat. Rev. Drug Discov. 2010, 203-214）。事先假设这个药物有50%可能有效，然后作者用不同的假阳性、假阴性组合来预测每种情况下上市一个药物的成本，结果发现假阳性在15-35%之间，假阴性在5-15%之间效率最高，这比5%/20%的行业标准组合成本下降6-7%。考虑到现在新药研发的回报一般在7%左右，允许更多的假阳性等于回报翻翻。把药物有效可能改为30%或70%没有显著影响最佳假阳性、假阴性组合。

这个计算表明新药研发应该采用广种薄收的模式。作者认为假阳性的消耗较小，而错过一个重要产品的损失要更大，所以宁可错杀一千，也别放过一个。虽然作者声称他们在较大范围改变输入参数基本得到相同的结论，说明这个组合有一定的通用性，但是作者也意识到如果后面三期临床成本非常高的话显然必须控制假阳性。比如一旦失败就倾家荡产的产品你就不能允许35%的假阳性了。他们用的成功率、成本数据都是平均值，不一定对每个项目都适用，但这篇文章的确提醒我们要根据项目的成功率、成本、回报来调整对假阳性、假阴性的容忍成度。当然也有专家认为我们现在已经过度容忍假阳性了，正是大量的假阳性数据导

# 谈新药研发

致了昂贵的后期临床失败，消耗了太多研发资源，增加成本压力。有人甚至说如果药物疗效好即使人数不多的临床实验也不应该有太高假阳性率。如果你需要上万人的临床才能看到疗效这种药物根本就不值得开发因为疗效太轻微，即使上市也不会好卖。本人倾向于后一种观点，把假阳性放宽到35%有可能发现更多药物（投资强度不变的情况下，即实验人数和时间不变），但是发现更多疗效平庸的药物，在现在的支付环境下这样的药物并没有太多商业价值。

## 千军易得，一将难寻：今日要闻简析

2014年7月24日

**【新闻事件】**：今天吉利德科学的PI3K P110-delta抑制剂 idelalisib（商品名Zydelig）被FDA批准用于治疗3种B-细胞血癌（CLL, FL, SLL），专家估计这个产品的峰值销售可达15亿美元。同时，吉利德科学公布了丙肝药物Sovaldi的第二季度销售，高达34亿美元，吉利德科学股票一度涨停。这个产品在上市的头两个季度共销售近60亿美元。今天生物技术公司Puma生物科技的HER2/EGFR双抑制剂Neratinib在一个乳腺癌的三期临床显示比安慰剂更好的疗效，令其股票在几分钟内暴涨3倍。

**【药源解析】**：这三个创造巨大价值的产品都是收购的。Sovaldi来自Pharmasset， idelalisib来自Calistoga，Neratinib则来自辉瑞。虽然这三个产品收购价并不便宜，分别为113亿，6亿，和1.87亿美元，但和它们现在的价值比这点钱简直就是零头。那为什么当时这三个产品被收购了呢？显然当时卖主并没有认识到它们的真实价值。在今天的医药市场，养马人虽然辛苦但挣不到钱，只有伯乐才能真正挣到大钱。

吉利德科学可以说是当今的基因泰克。该公司成立于1987年，现在市值1380亿美元。2011年以113亿美元收购Pharmasset被很多资深人士认为是疯狂之举，但Sovaldi的成功证明这是历史上最成功的收购之一。收购Idelalisib也显示了吉利德科学的过人眼力。Idelalisib本身并不能杀死癌细胞，其疗效来自其改变肿瘤的免疫环境。P110-delta 在肿瘤细胞中表达正常，也无激活变异，并且对正常B细胞的生存至关重要。虽然收购之时已经有一些积极的临床数据，但疗效如此优异但安全性尚可接受超出多数人想象。

Neratinib是惠氏所发现，惠氏被辉瑞收购后很多项目被搁浅，Neratinib被Puma收购。Puma的创始人Alan Auerbach独具慧眼，在此之前曾创建Cougar生物科技（这兄弟估计是想开个动物园），并成功开发了前列腺癌药物abiraterone，以10亿美元卖给了J&J。Neratinib是HER2/EGFR（HER1）双抑制剂，而辉瑞自己保留的另一个泛HER抑制剂dacomitinib去年在非小细胞肺癌的两个三期临床中失败。在新药领域一次成功或失败可以归结为运气，但两次则可以说明是能力的问题。

当然这些产品也不是没有问题。Sovaldi马上会遇到艾伯维、默克等多个公司同类药物的挑战，那113亿能否连本带利收回来还得靠事实说话。Idelalisib所在的适应症一样十分拥挤，有Ibrutinib、Gazyva等新产品的竞争，并携有FDA的黑框警告。其它一些竞争在研产品也显示非常好的疗效。Neratinib的同类药物，葛兰素的Tykerb（但是可逆抑制剂）今年在有8381人参与

的超大型ALTT0乳腺癌临床实验中和赫赛汀的复方组合未能比赫赛汀单方显示更高的无进展生存率，高调失败。Neratinib没有和赫赛汀而是和安慰剂比较，令人困惑。但抛开所有这些细节，今天的这些事件说明新药研发力气固然重要，但更是一个脑力劳动。正所谓千军易得一将难寻，Auerbach这样的掌门人才是最为关键的。

## 扑热息痛的故事是否否定了现代研发模式？

2014年7月22日

今天C&EN News发表一篇文章讨论扑热息痛的机理问题，正好我们上周五刚讨论完机理和先导物功能在新药研发中的作用，扑热息痛的问题值得深入解析一下。

扑热息痛是最常见的药物之一，仅2009年就卖出270亿片（地球上平均每人4片）。虽然扑热息痛历史悠久，但其作用机理却一直没有定论。一个早期的说法是和阿司匹林一样扑热息痛抑制COX，所以抑制前列腺素的生物合成导致抗炎、退烧。后来COX研究的先驱，诺贝尔奖得主John Vane认为扑热息痛通过抑制中枢COX起效。但后来发现狗可能是这个情况，但并不适用于人。现在COX学派认为扑热息痛只有在一定生理条件下能有效抑制COX。

最近有研究表明扑热息痛或其代谢产物能和中枢的其它疼痛相关受体和离子通道作用而起到止痛作用。比如制药工业曾经追逐的热门靶点大麻受体，5HT3受体，和TRPV/TRPA通道都可以用扑热息痛调控。也有人提出扑热息痛和阿片受体有关。C&EN咨询了5位这个领域的专家，有人认为这个问题基本清楚了，有人则认为现在我们理解的很不全面。

上面提到的这些靶点蛋白都已经被克隆，可以在体外细胞表达。制药工业也筛选优化了无数结构比扑热息痛复杂得多的化合物，这些化合物无论针对这些靶点的活性，对其它蛋白的选择性，还是药代、毒理性质都要比扑热息痛好出很多，但却没有一个能上市成为药物。这是否意味着现在的药物发现体系是错误的呢（当然这些靶点也可能与止痛无关）？

毫无疑问，现在的研发体系很难发现阿司匹林、扑热息痛这样的药物，但这并不意味着发现扑热息痛的方法是更好的开发体系。上周五的文章讲到先导物质量的重要，阿司匹林、扑热息痛基本没有经过优化，即先导物的质量非常高，几乎已是药物。这可以说是上帝的礼物。这种例子其实在其它领域也有很多。比如，现在如果需要根据分子力学原理设计一种固态密度低于液态密度的物质，如果我们不知道水的存在则可能需要花大量人力物力去发明这种性质奇特的物质。可能正是因为我们知识和能力的欠缺所以上帝把最重要的东西放在了最显眼的地方。

但是礼物并不是每天都能收到，更多的时候我们得努力工作才能找到有用的东西。扑热息痛的故事只能说明现在的优化体系还很依赖先导物质量，但维持一个庞大的制药工业还是需要复杂、完善的研发体系的，因为多数情况下优质先导物必需通过科学家的大量工作才能得到。

# 谈新药研发

## 靶点和先导物功能哪个对药物研发更重要？

2014年7月19日

今天Nature Review Drug Discovery发表了两篇综述文章讨论靶点和先导物功能哪个对药物研发更重要的问题。这个问题最近已经被讨论多次，这两篇文章又有一些新的数据和贡献。我们今天主要分析一下诺华的那一篇题为“The discovery of first-in-class drugs: origin and evolution”的文章。

首先介绍一些背景知识。在80年代分子生物学进入药物研究以前药物的发现基本依赖功能（phenotype，有人译成“表观”，但我觉得“功能”通俗易懂）的优化。先导物一般是来自有一定已知功能的天然产物或人体内源性物质，而优化的评价手段主要是动物模型或细胞形态变化。分子生物学的出现开始了“靶点-高通量筛选-先导物优化”的现代药物发现模式。2011年罗氏的科学家分析了1999-2008这10年间首创药物的来源，发现45个小分子首创药物中有28个来自功能筛选，17个来自靶点筛选。在研发经费严重向靶点为中心研发活动倾斜的情况下还有>50%首创药物来自功能筛选似乎说明靶点为中心的研发模式效率不高。

今天这篇文章首先澄清了功能筛选和靶点未知的区别。功能筛选被定义为用某个整体筛选系统测试大量随机化合物，而像阿司匹林这种对某个活性先导物（水杨酸）的改造（乙酰化）而改进其功能（抗炎）并不能算作是功能筛选，虽然当时其靶点未知。其次，这篇文章分析了1999-2013年之间上市的首创药物，多出这最近5年显著增加了靶点为中心发现的新药。另外这篇文章包括了小分子和生物大分子。在这几个因素影响下，这篇文章的发现与罗氏3年前的发现有很大不同。

作者发现113个首创药物中78个有明确的分子靶点，33个靶点未知。但在这33个靶点未知的药物中只有8个是通过随机功能筛选、优化发现的，其余25个是通过优化活性先导物而得到。本期另一篇讨论功能筛选的文章提到另两种杂化模式，即先导物可能是通过随机功能筛选发现，但很快靶点就被发现，所以先导物优化是以靶点为中心的。或先导物是通过靶点发现，但优化是通过系统功能优化。诺华这篇文章没有细分这种情况，但可以比较肯定地说完全随机功能筛选至少在目前对首创药物的发现贡献不大。另一个不利因素是功能筛选的药物开发比靶点已知药物平均长5年，说明这种药物开发更加复杂。考虑到药物的市场独占期只有8-10年，这5年的开发负担是非常显著的。

那么这是否说明靶点为中心就是最合理的策略呢？对于生物大分子来说，绝大多数是通过已知靶点调控的优化而发现的，但也不是不能通过系统功能优化，比如Alemtuzumab。值得注意的是在45个小分子首创药物中，只有21个是通过随机筛选寻找先导物，然后继续优化得到的。另外24个是通过改造活性先导物对已知靶点的调控能力得到的。加上那25个机理未知的活性先导物导致的首创药物，说明和先导物的质量比，靶点为中心和功能筛选都是浮云。只要有了优质先导物，无论机理已知还是未知优化成药物都相对容易。如果从随机化合物库开始找，有没有机理都很困难。

为什么先导物质量如此重要呢？作者没有讨论，我也没有太

好的解释。把高通量筛选得到的hits优化成有一定系统功能（即有phenotype活性）是个比较容易的事情。理论上讲这个化合物可以被称作活性先导物。不明白为什么通过高通量筛选得到的活性先导物就低人一等。或许天然产物和内生性物质除了活性之外还有一些不为人知的超人性性质，降低了优化难度。这点在抗生素尤其明显，随机化合物优化得来的先导物虽然活性不错但通过细菌细胞膜的能力却远不如天然产物。

但是天然和内生性活性先导物是有数的，其发现也基本是靠天吃饭，所以大规模筛选还是未来的方向。另外最近的趋势显示从高通量筛选得到的药物呈现上升趋势。因为新药有15年左右的滞后，而大规模采用这个模式是在90年代后所以这个模式可能刚刚开始了收获季节。或许通过更加精细的功能筛选发现新颖先导物，然后用蛋白技术找到靶点，以此靶点为指导优化、临床开发是一个两全其美的策略。

## 为什么MET 是一个不错的抗癌分子靶点？

2014年7月25日

过去十几年以络氨酸蛋白激酶（Tyrosine Kinase）为分子靶点的抗癌新药研发取得了良好的回报，发现了Imatinib（靶向BCR-ABL、KIT）、Lapatinib（靶向HER2）、Gefitinib和Erlotinib（靶向EGFR）、Cetuximab（抗EGFR单抗）、Crizotinib（EML4-ALK）、Vemurafenib, Dabrafenib（靶向BRAF）等抗癌药。这些分子靶点的一个共同之处都是因基因突变被激活，而后通过不同的下游信号传导通路，促进了肿瘤的发生和增殖。换句话说，这些都是肿瘤的致病基因，抑制这些靶点均能不同程度的抑制肿瘤增生。而且以往的经验证明，这些络氨酸激酶抑制剂并不是特异性越高越好，适当的一药多靶显示明显的临床优势。除此之外，Tyrosine Kinase是一个大家族，发现特异性极强的选择性Tyrosine Kinase抑制剂对药物化学家来说也是一个挑战。

MET也称c-Met或肝细胞生长因子（Hepatocyte Growth Factor, HGF）受体，是一种络氨酸激酶（Tyrosine kinase）。MET一般在上皮细胞组织表达。MET的激活机制有多种，比如过度表达、基因扩增、基因变异、自源性或旁源性的HGF激活等。有肿瘤遗传学证据表明MET的变异可以致癌，且多见于多发性髓样瘤和脑胶质瘤。抑制MET可以抗癌有间接的临床证据。比如辉瑞的Crizotinib是ALK抑制剂，2011年获得FDA批准用于治疗ALK激活变异的非小细胞肺癌，Crizotinib同时也是MET抑制剂，相信其抗癌效果与同时抑制MET有关。BMS/Exelixis的Cabozantinib也同时抑制MET和VEGFR2，在2012年获得FDA批准用于治疗甲状腺癌。另外，许多TKI耐药的病人呈现MET激活，也间接地支持MET作为一个有效的抗癌分子靶点。

MET抑制剂作为抗癌药的开发也会有很多挑战。如果MET激活是由基因扩增造成，抑制MET蛋白可能进一步激活其基因的表达，产生更多的MET。真是野火扑不尽，随风吹又生。第二个难点是尚无有效的生物标记物去确定MET过度表达的适应人群。目前的MET抑制剂主要用于治疗非小细胞肺癌、乳腺癌、食道癌、前列腺癌、甲状腺癌等。因为HFG是到目前为止唯一已知的MET配体，抗HFG的单克隆抗体也可以抑制MET的信号传导。虽然和抗EGFR单抗或小分子EGFR抑制剂相比MET抑制剂的开发至少慢了



# 谈新药研发

十年，但以往EGFR抑制剂的临床经验将有助于MET抑制剂和抗HGF单抗的成功开发。处于临床开发阶段的小分子MET抑制剂有GSK-1363089 (GSK、Exelixis)、ARQ197 (ArQule)、JNJ-38877605 (强生)、BMS-777607 (施贵宝)、MK-2461 (默克)、E7050 (Eisai)、PF-02341066/PF-04217903 (辉瑞)、AMG-458 (安进)等，抗HGF单抗包括Onartuzumab (基因泰克)、TAK701 (Takeda)、Ficlatuzumab (AVEO)和Rilotumumab (安进)等。无论如何，目前证据表明MET应该是一个不错的抗癌分子靶点。

## 热休克蛋白 (HSP) 90抑制剂的研发方向

2014年7月23日

热休克蛋白90 (heat shock protein 90, HSP90) 作为一个抗癌分子靶点已经有十几年的历史。HSP90在理论上是一个不错的分子靶点，可是药物研发的脚步却十分缓慢。HSP90是细胞内最活跃的伴随蛋白之一，不仅广泛参与多种蛋白的折叠、活化和重组，也调控EGFR、HER2、CDK4、C-Raf、B-Raf、AKT、MET、BCR-ABL等多种蛋白的转运，维持细胞的信号转导。抑制HSP90的表达将阻止这些下游肿瘤基因的代谢和传导，所以理论上HSP90是一个大哥大的分子靶点。2008年，施贵宝以高达1.9亿美元的价格收购了Boson生物科学，后者旗下的HSP90抑制剂是促使施贵宝这次收购的重要原因之一。第一代的HSP90抑制剂主要有 Geldanamycin (GM) 和Radicicol (RD) 两个代表性化合物。这两个来自天然产物的HSP90抑制剂都是作用于ATP与N端调控盒的结合。但是一代抑制剂有两个致命的缺点：体内稳定性差和严重的肝毒性反应。因此，药物化学家长期以来致力于第二代抑制剂的研发，尤其着重改善一代抑制剂的体内稳定性和肝副作用。从第一代抑制剂的临床经验获知，HSP90抑制剂通常对多发性髓样瘤、乳腺癌、和急性髓样白血病表现应答。第二代HSP90抑制剂已经改良了体内稳定性，减少了肝的副作用。从目前的临床实验结果看，HSP90抑制剂作为单药使用对非小细胞肺癌以及HER、ER阳性的乳腺癌有应答反应；与Docetaxel合用对进展性非小细胞肺癌、急性髓样白血病、肾细胞癌也表现应答；与Bortezomib合用对多发性髓样瘤有应答反应。目前进入三期临床开发的HSP90抑制剂有Synta pharmaceutical的Ganetespib和Infinity的 Retaspimycin等，紧随其后的有诺华等十余家追星族。但大多数临床疗效不尽人意，说明HSP90抑制剂可能不会是个广谱抗癌药。

**【药源分析】：**从机理上看HSP90是个不错的分子靶点，但为什么临床反应不佳？为什么适应症很窄？关键是对HSP90的生物学研究严重滞后。实际上，我们对HSP90导致肿瘤发展的生物学机制还不十分清楚，目前的临床实验基本上是乱枪打鸟，每一种肿瘤都试试，缺乏明确的生物实验结果作指导。其二，HSP90也许在肿瘤的生发中不是一个重要的基因（不如BCR-ABL、HER2、EGFR），所以抑制这个分子靶点对其他肿瘤基因的表达和信号传导的作用有限。那么HSP90抑制剂的前景到底如何？由于HSP90控制着诸多肿瘤基因的调节，而且这些肿瘤基因已经都有药物在用，化疗的一个共性是耐药性，一两次给药之后就不反应了。所以HSP90抑制剂可以作为抗其它肿瘤药耐药病人的二线药物来开发；或者在肿瘤生物学取得进展的情况下，通过有效的生

物标志，找到专一的适应人群。除此之外，开发针对不同HSP90亚组的选择性抑制剂也是重要途径之一。总之，乱枪打鸟的时代已经过去了，肿瘤生物学在寻找肿瘤适应症中扮演着举足轻重的作用。

## 未来世界：合成机器人？

2014年8月7日

今天这一期《自然》杂志介绍了现在有机合成的一个前沿活动，有些化学家正在设计合成机器人。目标是未来的合成机器人可以“根据需要设计、合成10亿化合物中的任何一个”。麻省理工的著名化学家Tim Jamison说虽然这个计划有很多挑战，但并非没有可能。那么合成机器人到底离我们有多远呢？

简单的合成机器人已经有了，多肽合成早已自动化。但这篇文章的机器人可不止是一双手，而是能设计合成路线、到文献中找相似反应、然后在实验室合成出来。这要求就高了，但这方面研究也早开始了。逆向合成的发明者E. J. Corey在上世纪70年代曾编写一个合成设计软件叫LHASA，但并未得到广泛使用。现在的合成头把交椅Phil Baran前一阵也做了一个合成设计软件，不知效果如何。虽然机器可以记住所有你告诉它的规则，但机器设计合成路线有几个问题。

首先文献中存在大量不可靠的信息，一般前苏联，印度的杂志我都不太相信。机器人如何鉴别哪些可以相信虽然不是没有可能，但得有大量的前期投入。其次，数据库如SciFinder在提取信息的时候也会出错，有些反应有经验的化学家一眼就能看出是错误。这个技能机器人经过培训或许能掌握。另外以后可能所有原始文献都可以电子搜寻，所以机器人可以把所有原始文献都复查一遍。这是机器的长项，速度快、不怕累。第三，文献中很多细节被忽略，这也需要机器有更多的培训才能根据其它类似反应设计实验条件。最后，最关键的是如何让机器掌握合成化学家的直觉和对细微差别的判断。这个机器就不那么擅长了，尤其是文献中没有相似系统作为对照的情况下。对于复杂的分子这个技能就更显得重要。比如一个复杂天然产物，就算机器能想出所有可能的途径，但这类分子的合成经常没有一条途径能用完全可靠的反应，所以必须在诸多风险各异的线路中根据化学家的判断来决定哪条路线的困难经过反复实验最有可能解决。这一点机器人一时半会还学不会。所以如果合成机器人能合成10亿分子中的任何一个，这10亿分子得是比较简单的。

当然在酰胺和紫杉醇之间还有许多难度适中的化合物是可以逐渐自动化的。组合化学和平行合成化学已经建立不少可以自动合成硬件和软件。现在的流动化学技术可以实现多步复杂反应的合成与纯化。文中举例降压药aliskerin（一个非常复杂的分子）已经实现全部流动化，一按开关47小时后合成的起始原料经过14步变成药片从另一端出来。这比猪从这边进去，香肠从另一边出来还复杂。当然这种合成的设计机器还干不了，另外前期的优化也需要大量时间和人力。合成机器人能独立设计、合成复杂化合物（比如能发表在J. Org. Chem. 水平杂志上的工作）在我有生之年估计不太可能成为现实。

# 临床快讯

## 安进蛋白酶体抑制剂Kyprolis三期临床错过一级终点，但依然有望上市

2014年8月15日

**【新闻事件】**：据报道安进蛋白酶体抑制剂Kyprolis（通用名carfilzomib）在一个名为FOCUS，共有315人参加的多发性骨髓瘤三期临床实验错过总生存率这个实验一级终点。这个实验比较Kyprolis和低剂量地塞米松在晚期多发性骨髓瘤病人的疗效，病人可以选用环磷酰胺（多数病人使用了环磷酰胺）。这组病人平均使用过5种治疗方法但依旧复发，所以是非常难治的一个人群。由于多数分析家在公布结果之前就对这个实验未报太大希望，所以安进股票不仅没有跳水，反而上扬了3%，创历史新高，令安进市值一度达到1300亿美元。

**【药源解析】**：Kyprolis已经在美国上市两年。根据一个二期临床实验结果，Kyprolis在至少两种治疗失败的多发性骨髓瘤病人显示23%的应答率，FDA因此有条件加速批准了Kyprolis。本月初，安进公布了Kyprolis在早期多发性骨髓瘤和塞尔基因的莱纳度胺和可的松联用比不加Kyprolis无进展生存期延长8.7个月。这个叫做ASPIRE的实验结果估计可以令FDA正式批准Kyprolis，并把治疗人群扩大，使Kyprolis成为多发性骨髓瘤的二线药物。安进做FOCUS的主要目的是为了在欧洲上市，因为欧盟更注重生存期疗效。Kyprolis仍然有可能根据ASPIRE的结果被欧盟批准，但是欧洲的支持部门可能会从中作梗，以无生存期疗效证据为由拒绝支付。

Kyprolis是天然产物Epoxomicin的衍生物。Epoxomicin最早是施贵宝发现的，但因机理不清楚放弃了这个产品，并公开发表了相关工作。当时耶鲁大学的年青教授Craig Crews正在寻找科研项目，正好发现这个化合物很有趣。他们用蛋白组学方法把Epoxomicin连在固定相上然后把和这个化合物结合的蛋白找到，发现处理细胞内垃圾清运的蛋白酶体是该药物的靶点。武田多发性骨髓瘤同类药物硼替佐米在2003年上市使投资者对这个靶点产生一定兴趣。Crews对Epoxomicin进行了优化，最后找到了Kyprolis。经过一番波折Crews找到一些投资者成立了一个小公司开发这个产品，后来几经转手成了现在安进的掌上明珠。

这个产品源自施贵宝对机理不明药物开发的排斥。如果不是这个原因施贵宝根本都不会发表Epoxomicin的相关工作，Crews也就无缘见到这个化合物。施贵宝遵循了Sabry规则（即只有机理清楚的抗肿瘤药物才值得临床开发）放弃了Epoxomicin本无可厚非，但他们当时似乎应该多花一些精力寻找Epoxomicin的靶点。2003硼替佐米的成功上市也成全了Kyprolis，否则不一定有人投资这个危险项目。新药的成功都有很多偶然必然的因素，Kyprolis也不例外。

## FDA批准全新机理抗失眠药BelSomra，华尔街昏昏欲睡

2014年8月14日

**【新闻事件】**：今天FDA批准了默克的新型抗失眠药BelSomra（通用名Suvorexant），共有4个剂量（5，10，15，20毫克）被批准使用。BelSomra的主要副作用是第二天的嗜睡，所以用药7小时内应避免开车和其它复杂活动。BelSomra因为有被滥用风险而被列为四类管制药物。默克准备今年年底至明年年初上市

这个药物。投资者估计BelSomra峰值销售在5亿美元左右。

**【药源解析】**：BelSomra是选择性促食欲受体拮抗剂，在临床实验中有效地帮助患者更快入睡并延长睡眠时间，达到16个一级终点的15个。30和40毫克剂量的疗效最好，但由于次日嗜睡副作用被FDA拒绝。这次只批准4个20毫克以下剂量，并建议医生从最低剂量开始使用。由于潜在滥用风险，发放BelSomra需伴随FDA批准的患者用药指南。

6000万美国人受到失眠的困扰，现在市场约20亿美元。但是现在已有几个专利过期抗睡眠药物，另外两三个也即将出现仿制药。虽然BelSomra的临床实验是和安慰剂而不是和活性药物头对头比较，但从绝对疗效上看BelSomra批准的这几个剂量和这些便宜的仿制药比并无显著区分。加上其副作用和四类管制药品身份，投资者并未对此产品抱有太大希望。

昨天我们刚刚讲了抑郁症药物研发的困境。失眠和抑郁是经常共同出现的并发症。由于抗抑郁药产品线十分匮乏，抗失眠药可在一定程度缓解抑郁症状。但遗憾的是BelSomra和现有抗抑郁药联用会增加抑郁风险，所以共同使用时可能需要降低剂量，因此疗效减弱。BelSomra也不适合和其它抗失眠药联用。但无论如何BelSomra作为一个全新机理药物为失眠和抑郁病人提供了一个宝贵的选择，即使市场没有原来预测的那样大也是对人类文明的贡献。正所谓你如果拯救了一个人，你拯救了全世界。如果这个药物早半年上市，Robin Williams或许还会给世人带来更多欢乐。

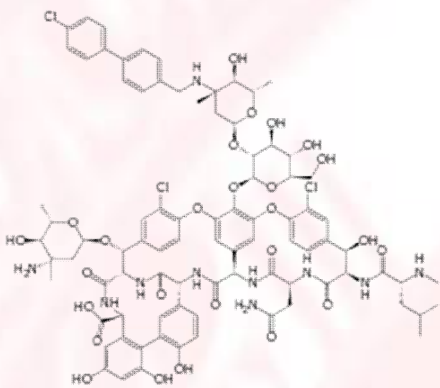
## 美国FDA批准又一个新抗生素Orbactiv（奥利万星），治疗成人的急性细菌性皮肤和皮肤结构感染（ABSSSIs）

2014年8月8日

**【新闻事件】**8月6日，美国FDA批准了又一个新抗生素Orbactiv（通用名：oritavancin，奥利万星）注射液，用于治疗成人患者的革兰氏阳性细菌（包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌，MRSA）引起的急性细菌性皮肤和皮肤结构感染（ABSSSIs）。FDA批准奥利万星注射液主要基于2项随机、双盲、多中心的积极临床实验结果（SOLO I和SOLO II实验），评价了单剂量奥利万星（1200毫克，静脉注射）治疗1987例ABSSSI患者的疗效和安全性，其中包括405例MRSA感染的一个患者亚组。结果表明，静脉注射一次1200毫克的奥利万星与连续7-10天每天注射2次万古霉素（vancomycin，1克或15毫克/公斤体重）在主要终点和次要终点均显示非劣性（non-inferiority）。

**【药源解析】**奥利万星是最近继FDA批准Sivextro和Dalvance之后，用于治疗成人急性细菌性皮肤和皮肤结构感染（ABSSSIs）的又一个新抗生素。奥利万星是一种新型第二代的半合成糖肽抗生素（glycopeptide antibiotic），其化学结构如下，和Dalvance以及目前金标万古霉素（vancomycin）都属于同一种类型。奥利万星是FDA批准用于ABSSSIs治疗的首个和唯一一种单剂量治疗方案的抗生素。也就是说，患者只需患者仅接受一次奥利万星输液，整个治疗方案便已结束。之前对细菌性皮肤和皮肤结构感染的治疗，包括Dalvance在内，患者往往需要多次静脉输注抗生素，而奥利万星的单剂量治疗方案显然具有给药便携性优势。

# 临床快讯



奥利万星也获得FDA的合格传染病产品 (Qualified Infectious Disease Product, QIDP) 认证。奥利万星的获批为完成美国传染病协会 (IDSA) 的10x20目标, 即至2020年能开发10个新抗生素药物的目标有迈进了一步。单一剂量的奥利万星和常规给药的万古霉素疗效相似, 可以减少患者伤口的20%, 而且在头48-72小时内就能明显缓解患者的病情。适应于奥利万星治疗的急性细菌性皮肤和皮肤结构感染包括金黄色葡萄球菌 (包括甲氧西林敏感和甲氧西林耐药菌株)、化脓性链球菌、无乳链球菌、停乳链球菌、咽峡炎链球菌群 (包括S. anginosus、S. intermedius和S. constellatus) 和粪肠球菌等革兰氏阳性细菌引起的感染。

奥利万星和Dalvance等其它抗生素的命运一样也曾几度易手。奥利万星最初由礼来公司研发 (LY333328), 在2001年被InterMune收购后又在2005年转让给Targanta Therapeutics。2008年, 美国FDA拒绝直接批准奥利万星上市, 要求Targanta补充申报材料。2009年, The Medicines Company收购了奥利万星并在今年2月再次向FDA申报上市。奥利万星虽然不是崭新机理, 但和之前的抗生素相比有抗耐药和给药便携性区分, 而且GAIN现行抗生素激励条款也明显增加了抗生素开放的盈利性。Medicines公司预计奥利万星每年最高可以带来4.5亿美元的 sales。其它保守的估计其销售峰值在2亿美元左右。

## FDA批准礼来/BI的Me-3糖尿病药物, SGLT-2抑制剂

### Jardiance

2014年8月2日

**【新闻事件】**: 今天FDA宣布批准礼来/BI的糖尿病药物, SGLT-2抑制剂Jardiance (通用名empagliflozin) 上市。这是继J&J的Invokana和阿斯列康的Farxiga之后第三个在美国上市的SGLT-2抑制剂。今年3月FDA因为生产问题延迟了Jardiance的申请。据说为此礼来和BI花了4.5亿美元更新生产设备 (当然不完全是为这一个产品)。礼来和BI将必须再做四个临床实验包括心血管安全性实验。

**【药源解析】**: SGLT-2抑制剂是拥挤的糖尿病市场最新的一类药物, 现在已有两个上市药物。根据DPP4的经验第三个以后上市的同类糖尿病药物基本拿不到什么市场份额 (礼来和BI也有一个DPP4抑制剂, 即第四个上市的Tradjenta, 通用名Linagliptin)。J&J和阿斯列康都号称他们的SGLT-2抑制剂上市很成功, 但拒绝透露具体销售数据。J&J自称本类产品的领导者, 阿斯列康说他们占新客户的40%。因为就他们哥俩在

市场上, 所以市场分配就是60:40。Jardiance的市场占有率估计得略低。

在美国二甲双胍是二型糖尿病的一线药物。现在磺酰脲还是二线药物, 但DPP4正在奋起直追。默克的Januvia今年的目标是超过磺酰脲成为二线用药。最近的两个大型临床实验显示磺酰脲比二甲双胍的死亡风险高58%, 磺酰脲和二甲双胍联用比DPP4抑制剂和二甲双胍联用也死亡风险高近一倍。所以磺酰脲作为二线药物的地位岌岌可危, DPP4估计很快会取而代之, 尤其是专利过期后。这对SGLT2抑制剂是个好消息。但是最近胰岛素产品的多样化和使用方便化让这些口服药物增加不少压力。很多病人在一两种口服药物无法控制血糖后就失去耐心了, 直接使用胰岛素。最近批准上市的吸入胰岛素Afrezza的市场吸收情况将对糖尿病的市场格局产生不小影响。

SGLT-2抑制剂的疗效和其它口服产品差不多, 但有泌尿系统感染隐患, 而且诱导glucagon的分泌。德国因此迫使阿斯列康撤市Farxiga (但今年阿斯列康CEO说Farxiga在德国表现不错, 不知何故)。Jardiance作为me-3能成为大型产品的机会很小。唯一的优势是礼来拥有最完善的糖尿病产品线, 是唯一在所有糖尿病药物家族都有产品的公司, 这或许会对Jardiance的销售有所帮助。否则在DPP4抑制剂专利过期后真不知多少人会用昂贵的SGLT-2抑制剂。

## PCSK9追逐赛进入收官阶段

2014年8月1日

在PD-1抑制剂霸占制药领域之前, PCSK9是新药研发最火爆的项目。这个项目被认为是理性药物设计的典范。LDL是整个制药界最可靠的血液指标, 控制LDL也是病人和医生最为接受的预防心血管事件的手段。因此他汀成为整个行业最大的产品家族之一, 但很多人对他汀不耐受或无法仅通过他汀有效控制LDL。PCSK9过度表达人群LDL水平高、心血管发病率高, 而PCSK9缺失的人群LDL水平极低、心血管发病率也低, 并且没有其它病症。这些基因学研究表明PCSK9是LDL和心脏病的风险因素, 而抑制PCSK9可以安全、有效地降低LDL和心脏病发病率。从靶点的质量看, 没有几个项目可以象PCSK9如此坚实。这种高质量靶点是所有公司梦寐以求的项目, 所以竞争也相当激烈。

到目前几乎所有公布的3期床数据都是积极的, 而且三个领先公司 (第三个是辉瑞) 的产品疗效也挺接近。所以上市次序可能是个决定因素。受PD-1抑制剂竞争的启发, 三家公司都竭尽全力争取率先上市。现在最领先的安进和赛诺菲/再生元都宣布他们的PCSK9抗体将在本年度申请上市。因为安进略微领先, 赛诺菲/再生元甚至为了加快审批向FDA交纳了6750万美元的加快手续费。虽然辉瑞暂时落后, 但辉瑞也有自己的优势。虽然FDA宣布可以仅根据降低LDL临床数据批准PCSK9抑制剂上市, 所以辉瑞铁定第三个上市, 但是辉瑞的心血管事件的临床实验却可能第一个结束。虽然FDA会允许安进和赛诺菲根据LDL结果上市, 但对临床医生的调查显示多数医生希望看到心血管事件疗效才会使用这类产品。一个重要原因是胆固醇转运蛋白抑制剂Zetia虽然降低LDL并未转化成心血管保护作用 (最后的结果尚未公布, 但没几个人抱有太大希望)。另一个血脂药物烟酸也只改变血液指标并未帮助病人降低心血管事件。加上去年新出台的血脂治疗指南, 所以

# 临床快讯

辉瑞虽然较后上市却可能销售反而领先。如果这个局面真出现，将会深刻影响以后药物的开发策略。另外辉瑞在销售力普陀的过程中积累了大量经验和医院资源，这个因素也不可小觑。

专家预测这类药物的价格可能在1-2万美元/年。这虽然看起来比Sovaldi的1000美元一片便宜，但降血脂是终身用药，而且高血脂人群本来就很大（他汀不耐受占20%左右），而且在不断增长。而丙肝人群由于血液制品的控制现在已经没有什么增长。所以这类药物对医疗系统的压力远大于丙肝药物。加上PCSK9蛋白表达很高，所以这些抗体的剂量较大，增加成本。今年3月FDA曾经要求这些厂家注意PCSK9抑制剂的神经退行副作用也令投资者打了个冷颤。病人是否会接受用注射剂来控制血脂也是未知数，虽然糖尿病人造就的胰岛素巨大成功说明即使是慢性病如果病人担心到足够程度也会接受注射剂。PCSK9抑制剂只要两周或每月注射一次比每顿饭打胰岛素负担轻很多。所有这些因素都会在2015年前调理清楚，鹿死谁手我们拭目以待。

## PCSK9抑制剂alirocumab的9个三期实验完成，赛诺菲购买6750万美元“优先评审奖券”赶超安进

2014年8月1日

**【新闻事件】**7月30日，赛诺菲/Regeneron（再生元）制药公司宣布，在一共有超过5000例高胆固醇血症患者参与的9个晚期临床实验中，其PCSK9抑制剂alirocumab和安慰剂或对照组（默克的Zetia或辉瑞的立普妥）相比，治疗24周后能明显降低这些患者的低密度脂蛋白（LDL）水平，而且在其中的一个实验中，心脏病发作、中风以及死亡的风险也相应降低。所有实验和基线相比LDL改善的平均值为24%，达到一级实验终点。当天赛诺菲还报道为了赶超其在PCSK9领域最大的竞争对手安进成为第一个推出PCSK9抑制剂的原研药厂，用6750万美元从BioMarin手中收购了一张FDA发行的“优先评审奖券”，FDA依此能把alirocumab的评审时间从一般情况的10个月缩短到加速评审的6个月，这样有望和安进的同类抑制剂evolocumab同时上市。当天Regeneron的股

票大涨6%而赛诺菲股票只有小幅度上扬。当然，前者眼药Eylea的第三个适应症获得FDA批准也是造成股票上扬的另一个原因。

**【药源解析】**致动脉粥样硬化性脂蛋白主要包括低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、非高密度脂蛋白胆固醇（非HDL-C）和载脂蛋白B（apoB）。目前这些脂蛋白被认为是心血管疾病的危险因素，也是临床上评价心血管病风险的主要血液指标。他汀类药物是唯一一类在临床上被证明既能降低致动脉粥样硬化脂蛋白水平又能降低心血管事件发生率的抗高血脂药物。但是一些心血管病的高危患者在接受最大剂量的他汀后治疗其脂蛋白水平依然未能达标，且存在较高的心血管疾病风险。还有一部分患者因为肌痛、横纹肌溶解等副作用无法耐受大剂量他汀药物治疗。

前蛋白转化枯草杆菌9（Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9, PCSK9）的突变基因最初在2003年被报道，是除了发现LDLR和APOB之外的第三个与常染色体显性家族性高胆固醇血症相关的基因。PCSK9以磷蛋白质的形式在血浆中循环，目前尚未发现其它作用底物。PCSK9基因的功能获得性突变导致常染色体显性的家族性高胆固醇血症，引起LDL受体水平下降，从而导致LDL-C水平的升高。而且使用他汀类药物也能增加14-47%的PCSK9浓度，存在剂量依赖关系。因此，在PCSK9被发现以后即被认为是现代医药工业最有潜力的优质靶点之一，PCSK9抑制剂也可能变成自立普妥和Zocor等他汀类药物之后对抗心脏病中所取得的最大进步。

从发现PCSK9的罕见基因突变至今只有短短10年，但PCSK9抑制剂的开发一直高歌猛进。而且就象药源刚刚评述的那样，“到目前为止几乎所有公布的3期床数据都是积极的”，这些大型临床研究显示PCSK9抑制剂无论单药使用还是和他汀类药物联合，都能明显降低低密度脂蛋白胆固醇的水平。尤其重要的是，那些不能耐受他汀或服用最大剂量的他汀后，其LDL-C仍处于较高水平的未达标患者也能通过PCSK9抑制剂治疗且显示类似疗效。所以，PCSK9抑制剂是整个制约界仅次于PD-1/PD-L1的最热门靶点。

Alirocumab和Evolocumab的部分晚期临床研究结果

PCSK9抑制剂	实验代号	给药周期	给药剂量和间歇	LDL-C的平均下降水平	参与患者类型和数目
Alirocumab	ODYSSEY MONO	24周	75毫克，每2周一次，可上调至150毫克	47%	103例高危高胆固醇血症患者
	Odyssey Long Term	24周	75或150毫克，每2周一次	具体结果不详，但披露患者的LDL-C明显降低，达到一级实验终点	2,341例高危型高胆固醇血症患者。这些患者不适于他汀类药物或至少使用两种包括Zetia或立普妥等他汀类药物但表现耐药
Evolocumab	MENDEL-2	12周	140mg，每2周一次或420mg，每4周一次	56-57%	614例之前没有采取过治疗的高胆固醇患者
	GAUSS-2	12周			307位不适于他汀类药物治疗的病人，和安慰剂以及默克的Zetia对照
	DESCARTES-2	12周	420mg，每4周一次	57%	901名接受最大剂量他汀治疗后LDL-C依然高于75 mg/dl的非冠心病或冠心病患者
	LAPLACE-2	12周	120mg，每2周一次或420mg，每4周一次		中-高强度和高强度他汀治疗之外evolocumab的有效性和耐受性
	RUTHERFORD-2	12周		56-63%	他汀类药物或其它降胆固醇药物联合使用时，治疗杂合子家族性高胆固醇血症患者

# 临床快讯

抑制PCSK9有多种途径，比如通过抗PCSK9单克隆抗体直接抑制其活性或通过RNA干扰在上游下调PCSK9的表达。在一个只有32名患者参与的小型随机、单盲、安慰剂对照的临床实验中，RNA干扰ALN-PCS能将服药者的平均胆固醇水平降低40%，与他汀类药物的疗效相当，并且服用新药的志愿者均未出现抗药性或明显副作用。临床上研究最多的PCSK9抑制剂都是单克隆抗体（mAbs）。其中安进的Evolocumab（AMG145）、赛诺菲的Alirocumab、和辉瑞公司的bococizumab（RN316/PF04950615）走在PCSK9研究领域的最前面。到目前为止，安进一共披露了5个evolocumab的三期临床实验结果，对于多种高胆固醇患者都能显著地降低低密度脂蛋白胆固醇水平。安进声称会在2014年的第三季度申报Evolocumab上市。

Regeneron研发PCSK9抑制剂起步最早，但赛诺菲/Regeneron自己也承认在PCSK9研究领域已经落后于后来居上的生物巨头安进。7月30日，赛诺菲/Regeneron宣布其9个共有超过5000例患者参与的晚期临床实验完成并显示积极疗效。虽然赛诺菲还没有透露具体的临床数据，据说所有实验和基线相比LDL降低的平均值为24%。在一个有2,341例高危型高胆固醇血症患者参与的长期临床实验（Odyssey Long Term实验）中，这些患者不适于他汀类药物或至少使用两种包括Zetia或立普妥等他汀类药物但表现耐药。中期数据分析指出，Alirocumab治疗组和安慰剂组相比，患者的LDL水平明显降低，达到一级实验终点。除此之外，死亡、心脏病发作、中风以及因心绞痛而住院的发生率也明显降低。治疗组和两个对照组在副作用方面也没有发现差异。赛诺菲和Regeneron公司准备在今年年底之前向美国FDA和欧洲EMA同时申报上市。大多数分析师认为，Alirocumab如果上市，至2019年的销售额预计超过10亿美元。

7月30日赛诺菲还报道，用6750万美元从BioMarin手中收购了一张FDA发行的“奖券”。今年年初，BioMarin通过开发罕见儿科药物Vimizim得到美国FDA的“优先评审”奖励，药厂凭此可以要求FDA优先评审一个新药申报（NDA）。该“优先评审奖券”既可以转让，而且不现于罕见病药的新药申报。这样可以把评审时间从通常的10个月缩短至6个月。据说这是首次“奖券”的转让记录。

PCSK9抑制剂的研发虽然高歌猛进并不意味着什么问题都没有。目前大多数的晚期临床结果表明PCSK9抑制剂能降低LDL-C的幅度可高达50%以上，相当于大中剂量的强效他汀药物，而且也显示良好的安全性与耐受性，具备了作为优秀降胆固醇药物的基本条件。然而，在血脂异常干预以及心血管疾病的防治中，LDL-C的降低只能作为一个替代终点。降胆固醇治疗的最终目的还是减少不良心血管事件的发生。因此，仅具有理想的降胆固醇效果和安全性耐受性仍不足以成为优秀的降脂药物，更不能撼动他汀的霸主地位。安进目前正在进行多个Outcome实验，其中FOURIER研究采用双盲、多中心、随机化、安慰剂对照设计，旨在探讨确诊心血管病的患者在他汀治疗基础上加用Evolocumab治疗的有效性与安全性。其主要终点为首次发生心血管死亡、心肌梗死、因不稳定性心绞痛住院、卒中或冠状动脉血运重建的时间。样本规模将超过20000例，随访时间5年。本研究已于2013年1月份启动，预期将于2018年2月份结束。赛诺菲和辉瑞也都在进行类似的Outcome实验，PCSK9抑制剂的最终成功还要依赖于这些长期

研究，确定药物对降低心脏病的发作和中风风险的有效性。辉瑞试图在2017年8月能得到这些Outcome实验结果，而安进、赛诺菲和Regeneron公司则要等到2018年才能完成实验。

另外，今年3月FDA要求所有降低LDL药物，包括PCSK9抑制剂，厂家关注这些药物的认知功能障碍副作用。赛诺菲和安进都宣称没有在上万人的临床实验中观察到这个副作用。单克隆抗体所达到的降LDL-C幅度还引起对极低水平LDL-C安全性的关注，比如在一些临床实验中患者的LDL-C水平降至18mg/dl，远低于他汀试验中所观察到的降幅。据说除了神经认知功能受损以外，出血性卒中、溶血性贫血、激素或维生素缺乏也和极低水平的LDL-C相关。这些都给PCSK9抑制剂的开发蒙上一些阴影。

## 童子何知，躬逢“胜钱”：Targacept误入尼古丁受体雷区

2014年7月31日

**【新闻事件】**：近日美国生物技术公司Targacept宣布其尼古丁受体拮抗剂TC-5214在膀胱过动症的一个二期临床失败。在此之前，TC-5214已经在若干抗抑郁临床实验失败。现在Targacept终于决定放弃这个劳什子。

**【药源解析】**：Targacept的核心技术是针对神经尼古丁受体，但他们在这个领域挣扎多年，毫无斩获。该公司已经有几年市值低于现金储备，现在据说还有1.2亿美元现金，但市值只有8000万美元，股民对公司的最大期待似乎是不要做任何事情。他们相继在阿尔茨海默、儿童多动症、抑郁、精神分裂症等8个临床实验失败，对于一个没有盈利的小公司来说能有这么多失败的机会很是罕见，虽然两年前CEO被扫地出门。

Targacept所关心的疾病都是现在制药工业的老大难领域。阿尔茨海默市场虽然很大但目前我们对这个疾病的发生、发展和治疗知道太少，这个领域的临床失败率高达99.6%。抑郁是另一高失败率疾病，除了机理负责、动物模型不准确以外，一个主要难题是安慰剂效应极大。抑郁的病人服用安慰剂有70%以上会有情绪好转，所以很难看到药物和安慰剂的区分。精神分裂症是另一个重灾区，最近上市的新药多是老药的新剂型，只有一个新机理药物Bitopertin现在看来前景黯淡因为今年刚有两个三期临床失败。

可越是这样复杂的疾病越容易找到潜在新靶点。一个主要原因是由于病因复杂，很难通过病人的基因差异找到致病基因。所以现在通用的办法是用动物模型来验证靶点。这里有几个问题。一是动物模型很不可靠。上面提到这些疾病几乎都是人类特有的疾病，所以“动物模型”几乎是个自相矛盾的概念，好比口吃的动物模型。二是在现在追求进入临床药物数量的企业文化下，动物模型经过多年的“改进”非常灵敏，很容易通过各种化合物看到行为变化。三是这些神经递质受体很容易找到活性很高的化合物，但真正选择性好的化合物很少，尤其在高剂量下。所以虽然你用了个尼古丁受体拮抗剂，但在使用剂量下可能同时还和其它很多受体起作用。这些因素决定了大量假阳性临床前数据，造成化合物很有前景的假象。而临床开发没有可靠的生物标记，即无法挑选敏感人群，也无法确认机理相关活性。加上很高的安慰剂效应，现在制药公司对这类药物大多敬而远之。

当然Targacept也不一定是个天真的童子，不知自己在雷区

# 临床快讯

里，毕竟很多大投行和大药厂都投资这个公司或与其合作。只是巨大的潜在回报影响了判断，忘了自己是在滕王阁还是在参加鸿门宴。

## Neratinib是不是Lapatinib的me-better?

2014年7月28日

上周Puma生物科技爆了大冷门，其乳腺癌药物Neratinib在一个2800多人的三期临床实验中显示疗效，结果股票一日内暴涨3倍。和公司三年前上市时的3.5美元比，周五收盘的200美元已涨了50多倍。Neratinib和葛兰素的老药Lapatinib的作用机理相同，都是同时抑制HER2和EGFR，但前者是不可逆抑制剂，后者则是可逆型。Lapatinib于2007年上市，市场表现并不很好，2012年全球销售3个多亿美元，而后开始下滑。今年ASCO公布其ALTT0失败结果，专家基本认为这个产品气数已尽。但Neratinib横空出世，有人甚至估计其年销售可达60亿美元。难道江湖中传说的me-better卷土重来了？

首先咱们先看看这个叫ExteNet三期临床和ALTT0的区别。这两个都是很大的三期临床（一个2800，一个8800人），所以数据应该很可靠。二者都是针对较早期HER2阳性乳腺癌患者手术后的治疗。ExteNet在手术后第一年使用赫赛汀后，病人分成两组，一组安慰剂，一组Neratinib，结果Neratinib的无进展生存率增加33%，但Puma没有公布绝对数值。根据历史数据，这个人群使用一年赫赛汀后第二年无进展生存率很高，85%以上，如果在这个基础上再增加33%就出鬼了（超过100%），所以可以推测ExteNet的安慰剂组表现低于历史数据。另外以前的一个叫做HERA的临床实验显示手术后使用两年赫赛汀比使用一年的无进展生存率略高，所以ExteNet第二年拿Neratinib和安慰剂而不是赫赛汀有点匪夷所思。HERA的另一个重要发现是虽然多使用一年赫赛汀在第二年增加无进展生存率但长期观察这个区别逐渐消失，第五年后一年和两年赫赛汀组的无进展生存曲线完全重合。

再来看看ALTT0。这个实验和ExteNet的人群类似，都是早期HER2阳性手术后乳腺癌。但ALTT0病人手术后先接受化疗，然后分有四组，Lapatinib，赫赛汀，Lapatinib+赫赛汀，先用赫赛汀然后Lapatinib，用药时间是一年。结果Lapatinib在2011年因无效提前终止。今年ASCO公布Lapatinib+赫赛汀和赫赛汀比并没有增加无进展生存率。和ExteNet比较，ALTT0病人在抗HER2前使用化疗，用药时间只有一年，用的是阳性对照赫赛汀而不是安慰剂。所以ExteNet和ALTT0的不同结果不能说明Neratinib是Lapatinib的me-better，只能说明Puma找到一个可以看到疗效信号的准确人群和使用条件。

但ExteNet的结果是否能把Neratinib变成60亿美元的重磅药物呢？几乎不可能。一是这个实验的全部数据还未全部公开，如果Neratinib组PFS在85%左右得搞清安慰剂组为何低于预期值。二是现在赫赛汀已逐渐被新的标准疗法如抗体药物偶联物Kadcyla和HER2二聚抑制剂Perjeta+赫赛汀所代替，所以Neratinib和Lapatinib都可能成为乳腺癌的Incivek，谁比谁强都无关紧要。Neratinib还有其它适应症在临床，所以现在的销售预测不仅来自乳腺癌。现在还有一个Neratinib和Lapatinib头对头比较治疗晚期乳腺癌的临床实验正在进行（NALA实验），这个结果可以说明Neratinib到底是不是Lapatinib的me-better。

最后，媒体报道Neratinib比Lapatinib活性差10倍，似乎Neratinib需要更高剂量才能和Lapatinib疗效相当。但Neratinib是不可逆抑制剂，其IC50和可逆抑制剂的IC50意义不同，实际是Neratinib和HER2发生化学反应的速率。这和Lapatinib的IC50意义完全不同。不可逆抑制剂的体内活性和靶标蛋白的再生速度还有关。另外，如果当初Puma知道ALTT0会失败，Puma是否还会从辉瑞收购Neratinib？这个问题值得大家深思。

## FDA接受Neupogen生物仿制药Zarzio的上市申请

2014年7月26日

**【新闻事件】**：诺华旗下山多士公司7月24日宣布，FDA已接受其Neupogen生物仿制药Zarzio的生物制品许可申请（BLA）。Zarzio已在美国以外40多个国家上市，在欧洲同类药物的市场份额中占到30%。

**【药源解析】**：山多士是世界最大的生物仿制药厂家，号称占全球生物仿制药的50%以上份额。Neupogen是安进的重磅药物，2013年Neupogen和长效聚乙二醇化Neupogen的销售达到58亿美元。Neupogen是粒细胞集落刺激因子，用于预防肿瘤患者化疗后由于免疫力下降造成的恶性感染。Zarzio已于2008年在欧洲上市，Neupogen现在已有至少6个仿制产品在欧洲上市。这个品种的生物仿制药在欧洲市场吸收很好，市场占有率在个别国家达到近90%，明显高于促红素仿制药的市场吸收率。

FDA已于2012年批准了梯瓦的Neupogen同类药物Granix，但Granix不能叫生物仿制药因为这个产品自己做了较大的临床实验，是根据监管全新生物药品的美国公共健康法案的351(a)条款申请上市的。而这次Zarzio是根据这个法案的351(K)条款申请上市，可以算是美国受理的第一个真正意义的生物仿制药。和世界其它主要市场不同，美国一直没有确定生物仿制药的审批途径，尤其是可替换性，即病人使用原创药物一段时间用仿制产品替换应无疗效和安全性变化，在实际操作中很难界定。

去年销售前10名的药物有7个是生物大分子，所以理论上讲生物仿制药是个大买卖。但实际情况要更复杂。生物仿制药在欧洲市场的吸收并不太好（Zarzio算好的），而且生物仿制药价格优势不明显，通常要达到原研药价格的75%。虽然2006年起就陆续有生物仿制药上市，去年全球生物仿制药的销售总额只有13亿美元。据估计2020年这个市场可达350亿美元，但这里面有很多不确定因素。一是开发成本很高，二是专利十分复杂，间接增加成本，三是美国这个最大市场的上市途径依然是个变数，最后市场的吸收绝对不可能像小分子仿制药一样顺畅。这几点令生物仿制药的回报难以预测。但是大批重磅生物药品的集体专利过期和各国政府医药开支的巨大压力最终会和开发成本之间找到一个平衡点，但谁能挣到这个钱现在还不好说。你要有足够的规模同时开发多个产品，但又得准备政策拖延时间过长造成的机会损失。既要有技术能力，有必须精通各国专利。一些早期参与生物仿制药的企业已经退出这个领域。生物仿制药可能会成为一个非同寻常的全新行业。

## FDA批准Idelalisib (Zydelig) 上市治疗CLL、FL和SLL等三种B细胞血癌

2014年7月24日

**【新闻事件】**7月23日，美国FDA批准了吉利德科学Idelalisib（商品名：Zydelig）的三个适应症：和利妥昔单抗（Rituxan）联合治疗复发的慢性淋巴细胞白血病（CLL）、作为单药治疗复发性滤泡B细胞非霍奇金淋巴瘤（FL）和复发性小淋巴细胞淋巴瘤（SLL）。FDA对后两个适应症是加速批准，且患者之前都至少接受过两次全身治疗。

FDA批准Idelalisib和利妥昔单抗复方治疗CLL是基于一个积极的国际、多中心、随机和安慰剂对照的三期临床实验（Study 116）结果。该临床实验招募了220位复发性的，但适用利妥昔单抗治疗的慢性淋巴细胞白血病（CLL）患者。其中一半患者每天口服两次，每次150毫克的idelalisib加利妥昔单抗（N=110），另一半采用利妥昔单抗和安慰剂（n=110）治疗。利妥昔单抗一共给药8次，第一次静脉注射375毫克/平米，随后每两周500毫克/平米输液3次和每4周500毫克/平米共输液4次。一级实验终点是无进展生存期（PFS），由一个独立的评审委员会（IRC）裁定。在平均给药5个月后，安慰剂/利妥昔单抗对照组无进展生存期的中位数为5.5个月，而idelalisib/利妥昔单抗治疗组因疗效明显而没有达到无进展生存期的中位数。因此，该临床实验被提前终止，对照组的患者被转换到治疗组。Idelalisib和利妥昔单抗联合用药组和对照组相比的总生存率（OS）和无进展生存期（PFS）分别延长了72%和82%。

Idelalisib单药的加速批准是基于一个单臂、多中心、开放标签的积极二期临床结果。该临床实验招募了123位复发性的“惰性”非霍奇金淋巴瘤（iNHL）和小淋巴细胞淋巴瘤（SLL）患者。病人每天接受两次，每次150毫克idelalisib治疗，一级实验终点是总应答率（ORR），二级实验终点是应答时间和无进展生存期。其中FL和SLL患者的总应答率分别为54%和58%。后者应答时间的中位数为11.9个月。这个结果和标准疗法的通常疗效相比相当或更好。

Idelalisib伴有一个黑框警告：提醒患者和保健人员idelalisib常常伴有肝脏毒性、严重腹泻或肠炎、以及肺炎和肠穿孔等副作用。其中发生率大于20%的不良反应有腹泻、发热、乏力、恶心、咳嗽、肺炎、腹痛、寒战和皮疹等。发生率大于30%的不良反应还有中性粒细胞减少、高甘油三酯血症、高血糖、ALT和AST值升高。

**【药源解析】**本站刚刚感慨“千军易得、一将难求”，Idelalisib是吉利德科学独具慧眼，继收购Sovaldi之后又一个成功的新药开发典范。尤其idelalisib的疗效是通过调节免疫系统，本身并不直接抑制肿瘤的生长，而且早期临床结果也并不令人过目难忘。正因为此，Idelalisib的早期开发充满了艰辛，Mike Gallatin经过了20次失败，才在第21次终于说服了Frazier Healthcare投资了这个被ICOS放在架子上数年的实验药。后来，Frazier Healthcare的2600万美元投资在短短3年之内增值到6亿美元（咸鱼翻身：浅谈Idelalisib以及其它CLL药物的成功开发）。

Idelalisib是首个上市的口服、选择性的磷酸肌醇3-激酶

delta（PI3K-delta，P110-delta）抑制剂。P110-delta参与改变B淋巴细胞的免疫环境，对这类肿瘤细胞的活化、增殖、生存和迁移（trafficking）起着关键作用。Idelalisib的获批上市，为慢性淋巴细胞白血病（CLL）的治疗在ibrutinib之后又带来一个新的选择。在美国，慢性淋巴细胞白血病（CLL）在成人白血病患者中人数排第二，预计2014年会增添超过15000名新患者。包括Idelalisib和ibrutinib在内的CLL新药研发，有望把CLL从死刑判决演变成一种可控制的慢性疾病。当然，相应地CLL市场也逐渐扩大，彭博社分析师认为CLL市场不久将攀升到90亿美元。

## 安进AMG416 (Velcalcetide) 在二型甲状旁腺功能亢进三期临床达到所有实验终点

2014年7月18日

**【新闻事件】**：今天生物制药巨头安进宣布其拟钙剂AMG416（Velcalcetide）在一个治疗接受透析的慢性肾衰竭病人的二型甲状旁腺功能亢进的三期临床达到所有实验终点。本实验的一级终点是20-27周的甲状旁腺水平下降30%的人数。二级终点是血磷血钙浓度的下降。

**【药源解析】**：75.3%的用药病人甲状旁腺下降>30%，而安慰剂组只有9.6%的病人达到这个水平。血磷和血钙的浓度用药组分别下降9.6%和6.7%，而血磷安慰剂组只下降1.6%，血钙安慰剂组上升0.6%。安进在2012年以3.15亿美金收购了KAI Pharmaceuticals，获得AMG416的权益。

慢性肾衰竭是个非常大的疾病，全球共有几亿患者，仅中国就又有1亿多人。但这个疾病并未被广泛诊断，其危害也远不如糖尿病、高血脂被大众耳熟能详。但这是一个很危险的疾病，其最终结果是晚期肾衰竭。肾功能出现障碍后，体内会分泌甲状旁腺以维持血钙和血磷的浓度，但一旦透析开始甲状旁腺过高可能有危险的后果。甲状旁腺增加血钙但降低血磷，肾衰竭患者由于血钙降低、血磷上升，所以甲状旁腺分泌代偿性增加。

很长时间安进的Cinacalnet是唯一的上市拟钙剂，对于慢性肾衰竭这样几亿人的大病种一个药物显然是难以满足所有病人的需要。本人一直奇怪整个制药工业在ALK阳性非小细胞肺癌这个小适应症投入近10个me-too药物，而对慢性肾衰竭患者的高甲状旁腺仅有一个药物却视而不见，没有什么企业去寻找跟踪药物。AMG416严格说不能算是Cinacalnet的me-too药物因为Cinacalnet是个简单的小分子药物而AMG416是个多肽。但是对于慢性肾衰竭这样一个大众病，甲状旁腺水平过高是个很大的市场，早就应该有多个同类药物上市。如果me-too在现在的支付环境下有任何机会，拟钙剂应该是最大的目标。

# 制药企业

## 酒好也怕巷子深：Mannkind傍上赛诺菲共同销售吸入胰岛素Afrezza

2014年8月12日

**【新闻事件】**：今天Mannkind宣布将与胰岛素巨头赛诺菲共同销售其吸入胰岛素Afrezza。Afrezza刚刚在6月被FDA批准上市。赛诺菲将给Mannkind首付1.5亿美元，但根据在其它市场的上市情况最多可能再支付7.75亿美元。赛诺菲将承担所有的研发、报批、和市场推广费用，而Mannkind将负责生产。两个公司将共同分享利润，但赛诺菲将占65%，Mannkind占35%。

**【药源解析】**：Mannkind开发Afrezza花了据说20亿美元左右，其中包括10亿美元其创始人Albert Mann自己的银子。不考虑Mannkind所冒的巨大风险，就这20亿真金白银得来的Afrezza似乎也不应该只值2.3亿美元(1.5亿/0.65=2.3亿)。但是Mannkind和赛诺菲都不是傻瓜，尽管有人说Mannkind被宰了也有人说赛诺菲在Lantus专利过期压力下慌不择路当了冤大头，但是这个交易真实地反映了Afrezza的价值。像Afrezza这种产品需要强大的市场资源和销售经验，只靠Mannkind自己是不可能把这个产品做大的。一个现成的例子是Vivus的减肥药Qysmia。虽然美国2/3人口超重，肥胖是几乎所有慢性病的重要风险因素，又有肥胖在从择偶到就业带来的诸多不便，似乎减肥药应该是天然的重磅产品。Qysmia的疗效远好于史上任何其它减肥药。正因为这个疗效Vivus严重低估了市场销售的重要性，认为皇帝女儿不愁嫁，坚持自己独立销售。上市两年今年第二季度仅卖了1100万，和当年的预测相去甚远。Mannkind显然不想重蹈覆辙，虽然明知自己必须让出大部分权益，但意识到这是把Afrezza做大的唯一出路，所以早就积极寻找合作伙伴。赛诺菲因为有非常强大的胰岛素产品线，所以一直是热门人选。赛诺菲的销售队伍、销售胰岛素经验、以及掌握的临床医生资源就值这个价。

1.5亿美元的首付显示赛诺菲对这个产品的信心不足。Afrezza标签较狭小，有黑框警告，不适合吸烟者和肺病患者。关键的低血糖事件和注射胰岛素比Afrezza没有任何优势。FDA要求这个产品必须做上市后的跟踪临床实验，也是一笔开销和一个不确定因素。即使在发达国家糖尿病患者使用胰岛素产品也不多(15%左右)，而且多是用相对便宜的常规胰岛素。Afrezza的价格尚未公布但估计和注射胰岛素价格相仿。虽然有人估计

Afrezza峰值销售可达20亿美元，但也有专家这个产品最多能卖几亿。但摩根史丹利说Afrezza至少要达到30亿的年销售才能保持Mannkind现在的市值。

吸入胰岛素是个新兴市场，第一个上市的同类产品Exubra早已灰飞烟灭而Exubra上市前的峰值销售预测也是20-30亿美元，但上市第一年仅卖了1200万美元。虽然Mannkind认为辉瑞设计的吸入器不够酷是失败的主要原因，但这只是个假说，实际情况可能要复杂的多。这个产品需要依赖整个糖尿病市场对胰岛素产品的接受趋势、Afrezza提供的方便性是否足够、其它新型口服糖尿病药物如SGLT2抑制剂的长期疗效、DPP4抑制剂专利过期后整个糖尿病市场的重新布局等诸多因素。但是不管怎么说有了赛诺菲这个老大撑腰，Mannkind比原来应该更加有底。现在要看上面那些市场因素到底如何显现了。

## CNBC创新企业50名，个别制药企业上榜

2014年8月7日

我们已经多次评述，绝大部分以创新药为中心的国际制药企业的研发投入远远高于中国药企，研发预算通常高于销售额的15%，个别企业甚至高于40%。尽管近些年这些研发预算带来的回报有直线下滑的趋势，有的人甚至说在过去10年研发回报的平均值是1块钱进去，7毛5出来。但是国际药企的营业利润率一直保持在一个较高的水平。在一部分投资人对制药工业缺乏信心的今天，制药工业的研发回报和整个工业相比是一个什么样的水平呢？

CNBC和华盛顿大学商学院的Ann Marie Knott教授合作，考察过去8年(2006-2013年)美国所有的5998家上市公司，依据这些公司在2013年包括销售额、研发预算、销售预算、固定资产等经济数据，比较2013年研发投入超过1亿美元的公司，每增加百分之一研发预算带来销售额增加的百分比。用于衡量这些企业的创新能力和长期投资的潜力。

前50名榜单上的所有企业每增加百分之一的研发投入都带来至少1.3%的额外销售回报。其中14%(7个黑体字的企业)是制药企业，比例仅低于电子工业的20%(10个)但和电脑软件工业持平。当然，因为评选没有说明研发投入的具体定义，也没有涉及利润率，很难比较制药企业相比其它工业的真正创新能力。但是榜单包括从石油、武器、一直到玩具、软件等所有工业，可以给投资人关于研发投入回报一个大概概念。

名次	企业	2013年研发投入 (百万美元)	研发占销售额百分比	每增加百分之一研发投入 预测增加的销售 (百万美元)	每增加百分之一研发投入预测 增加销售额的百分数 (%)
1	McKesson	456.0	0.33%	3,801.4	2.75
2	<b>Medicines</b>	146.9	21.36%	18.2	2.64
3	USEC	186.1	14.23%	33.6	2.57
4	Amazon.com	6,565.0	8.82%	1,718.0	2.31
5	Silicon Laboratories	157.8	27.20%	11.7	2.02
6	<b>Salix Pharmaceuticals</b>	150.0	16.06%	18.7	2.00
7	Advanced Micro Devices	1,201.0	22.66%	104.9	1.98



8	SanDisk	742.3	12.03%	121.1	1.96
9	Informatica	165.9	17.49%	17.6	1.86
10	Arris Group	425.8	11.72%	66.8	1.84
11	PMC-Sierra	211.0	41.54%	9.2	1.81
12	<b>Cubist Pharmaceuticals</b>	513.0	48.66%	19.2	1.81
13	Synaptics	144.7	21.81%	12.0	1.81
14	NewMarket	136.6	5.99%	40.1	1.76
15	<b>Merck &amp; Co</b>	7,503.0	17.04%	762.1	1.73
16	Lam Research	683.7	19.00%	59.4	1.65
17	Activision Blizzard	584.0	12.74%	75.3	1.64
18	First Solar	134.3	4.06%	54.3	1.64
19	Rovi	112.8	20.96%	8.7	1.61
20	TiVo	106.9	26.32%	6.4	1.58
21	Harmonic	99.9	21.63%	7.3	1.58
22	OshKosh	112.9	1.47%	119.6	1.56
23	Xerox	479.0	2.23%	329.8	1.54
24	Northrop Grumman	507.0	2.06%	378.7	1.54
25	Riverbed Technology	189.7	18.22%	15.8	1.52
26	Aruba Networks	139.7	23.29%	8.9	1.48
27	Intuitive Surgical	167.7	7.40%	33.7	1.48
28	F5 Networks	209.6	14.15%	22	1.48
29	Dolby Laboratories	168.7	18.55%	13.5	1.48
30	Hasbro	207.6	5.09%	58.4	1.43
31	Spansion	126.8	13.05%	13.8	1.42
32	ConocoPhillips	258.0	0.47%	771.6	1.41
33	<b>Forest Laboratories</b>	788.3	21.61%	51.7	1.41
34	Ciena	383.4	18.41%	29.1	1.40
35	Xilinx	492.4	20.67%	33.2	1.39
36	Exxon Mobil	1,044.0	0.27%	5,395.8	1.39
37	Hewlett-Packard	3,135.0	2.79%	1,542.9	1.37
38	B/E Aerospace	220.9	6.34%	47.4	1.36
39	VeriFone Systems	173.3	10.15%	23.2	1.35
40	ResMed	120.1	7.93%	20.5	1.35
41	Google	7,952.0	13.29%	800.3	1.34
42	Salesforce.com	623.8	15.32%	54.2	1.33
43	<b>Exelixis</b>	178.8	570.44%	0.4	1.28
44	Altera	385.2	22.23%	22.7	1.31
45	Netflix	378.8	8.66%	57.1	1.30
46	Microsemi	170.6	17.48%	12.7	1.30
47	<b>Bristol-Myers Squibb</b>	3,731.0	22.77%	212.6	1.30
48	QLogic	147.0	31.90%	6.0	1.30
49	Dow Chemical	1,747.0	3.06%	740.1	1.30
50	Polaris Industries	139.2	3.69%	48.7	1.30