

www.yypharm.com

药源快讯

YAO YUAN PHARMA & BIOTECH WEEKLY

Volume 3, Issue No. 8
August 2015



本期主要目录

制药工业

◇ 终止新药研发项目为何如此困难?	2
◇ Random thoughts in a slow news day: 新兴势力如何参与创新药国际竞争	2
◇ 传统重磅药物还是突破性药物?	3
◇ 时过境迁, 靶向输送后劲不足; 瘦死骆驼, 纳米药物还是万金油	3
◇ 专利体制遭遇袭击	4
◇ 创新者: 艾尔建开辟大制药集团运行新模式?	5
◇ 青蒿素的发现给我们什么启示?	5
◇ 减肥药市场为何一直胖不起来?	6
◇ 美国控制药价一触即发: 下一次制药工业危机就要来临?	6
◇ 黑天鹅: 基础研究篇	7

制药企业

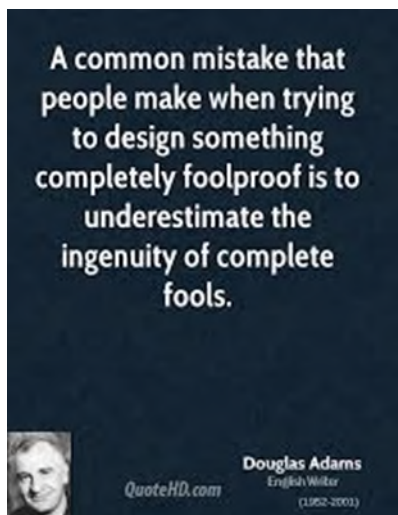
◇ 默沙东转让CGRP拮抗剂, 主攻金牌项目	7
◇ 千呼万唤始出来: Jardiance降低二型糖尿病患者心血管事件风险	8
◇ FDA批准Addyi (flibanserin) 用于女性性欲障碍	8
◇ TC1002是口服PCSK9抑制剂吗?	9
◇ 美国FDA批准首款3D打印的抗癫痫药物SPRITAM® (左乙拉西坦) 速溶片	9
◇ 分子探针还是分子铁锤?	10
◇ 免疫疗法投资经历细胞因子风暴	10
◇ “红色星期五”: FDA一日批准Praluent、Technivie、Daklinza、和Odomzo四个新治疗方案	11

.....

Published by YAO YUAN
www.yypharm.com

终止新药研发项目为何如此困难？

2015年8月22日



【新闻事件】：今天《Nat. Rev. Drug Discov.》发表一篇罗氏科学家写的一篇评论文章，讨论终止新药研发项目为何如此困难。他们认为人的本性和企业文化是无法及时终止劣质项目的主要障碍。比如科学家过度乐观、不愿放弃已经投入很多的项目，而企业对成功项目的奖励超过失败项目，虽然有些成功项目代价过高，尤其是考虑到机会成本。另外无法判断项目成功可能（测试特异性）以及缺少优质项目也是原因。最后文章给出了针对这些问题的7点解决方案。

【药源解析】：项目取舍对新药企业至关重要，因为新药项目投资巨大，选错方向一是浪费了人力物力，更重要的是失去了做更优质项目的机会。前一阵诺华颁发“勇气奖”鼓励及时终止僵尸项目也是出于这个考虑。虽然回头看很多项目应该早就终止，今天这篇文章提到的企业和个人的诸多毛病也都是事实，但解决这个问题却并不容易。

自由竞争是个法力无边的纠错机制。人的弱点很多，但自由竞争这个看不见的老师会教你如何改造。每个人都希望睡到自然醒，但多数人都会有一个闹钟。为什么？因为如果你爸不是李刚太阳升起的时候你最好开始忙碌，否则就会被淘汰。企业的运作缺陷一个道理。所以现在终止新药项目困难的核心问题是大家不知道什么时候、怎么终止项目才有竞争优势。

事实上并不是所有人都支持kill the losers这个策略。传奇CEO Vagelos说新药的诀窍是在很少的项目上投很多的钱。如果整个制药工业按今天文章最后提出的那7点建议运行，历史上最成功的药物很多都不会诞生。他汀的第一个动物模型无效，Prozac第一个二期临床失败，第一个进入临床的质子泵抑制剂毒性太大，统统拉出去枪毙？

如果现在请制药界的顶尖专家挑出10个最应该终止的项目，10年以后回头看可能会令人非常尴尬。大家经常说kill the losers，好像losers都脑门上印着字儿一样。事实上优质项目和劣质项目的区别非常微妙，好比根据高中运动会成绩判断谁以后在奥运会的成绩会更好。象我百米15秒这样的losers当然很容易

去除，但制药工业面临的任务是比较博尔特和刘易斯。如果把新药算成猜谜，你如果只猜中5%你基本要被淘汰，你要是能猜对10%你就会成为行业巨头。这里面的差距非常小。

90%的项目没上临床就被终止，进入临床的又有90%最终被终止，所以并非每个项目都长生不老。是否有僵尸项目？毫无疑问。但我认为企业和个人的行为并非主要原因，文章提出的7点建议也和现在运行模式一样会被滥用。我相信自由竞争会纠正一切错误模式，只要你知道什么是正确模式。

Random thoughts in a slow news day: 新兴势力如何参与创新药国际竞争

2015年8月20日

中国作为一个正在崛起的超级大国必须参与高端经济的竞争，而创新药物无疑是技术含量最高的工业之一，市场总额也是最大之一。中国人口众多，老龄化严重，对新药的刚性需求非常大。最近中国的一些药监政策变化也有把国内制药企业导向创新药的成分。越来越多的企业进入创新药领域是个宏观趋势。

但是创新药的技术困难也是众所周知的，你迫于生计去做创新药除了能让你更努力之外对你成功的机会并无太大帮助。对于那些并不十分不了解新药开发困难的人来说，平均每个新药的26亿美元研发成本可以作为入门知识。这只是现在平均发现一个新分子药物的成本，并不代表任何人花26亿都能上市一个新药，也不能保证这26亿美元成本在哪个产品都能收回来，谁来做都能挣钱。

作为基础研究薄弱、缺乏新药开发实战经验和资本使用技巧的新兴势力，中国怎么参与这个早晚得参与的竞争呢？这个问题显然超出本人的能力，但在没有什么制药新闻的暑期我也不能天天闲着，所以我就抛砖引玉了。

首先所谓研发风险较小的me-too模式多数情况下是个错误策略，研发风险降低的代价是赚钱风险的上升。这个以前讲过多次，不再赘述。

关键问题是得选对要解决的问题，就是说现在还有unmet need并很有可能产生颠覆性药物的疾病。这个暂时倒是不缺，但你不能单打独斗。制药工业经历了近百年的发展，容易的基本做的差不多了，剩下的问题都不是单个企业可以解决的。你甚至无法和巨无霸们争食，大家都想解决的问题你怎么和施贵宝、默沙东这样的巨头抗衡呢？就是你们同一天开始PD-1抑制剂你也得比人家落后好几年啊。无论从临床资源、开发经验、到和FDA的沟通这些巨头占有绝对优势。

所以作为弱势群体竞争不应该是主要目的，合作才应该是共生的出路，至少爬坡阶段应该这样。大家都在围攻免疫疗法，PD-1你晚了可以从其它角度进攻。免疫疗法靶点竞争太激烈你可以做和免疫疗法组合更有效的改良化疗药物。做不了新分子药物可以找更适合组合疗法的老药新剂型。用美国话来说叫做if you cannot beat them, join them. 用中国话说叫我很丑，可是我很温柔。

但是你想合作得有本钱，所以最好有自己独特的技术平台。最近CAR-T以及小分子I-O公司的疯狂IPO使大家认识到技术平台的重要性。当然这类技术源自顶尖基础研究，但是并不是所有应

用科学问题都需要最先进的基础研究。比如你可以建立如何有效开发靶点未知项目的技术平台，这基本上是个应用科学问题。你也可以开发独特的递送系统，这样所有有递送难题的厂家都是你的合作伙伴。

现在大家一拥而上的领域5年以后可能门可罗雀，而现在无人问津的领域可能在一两个催化事件下迅速升温。如果solanezumab明年成功，围攻粉状蛋白会和现在I-0一样火热。所以预测未来几年新药研发重点是一个非常重要的工作，这样你可以笨鸟先飞。制药工业的历史表明，一两个大型产品即可催生一个跨国集团。参与的企业多了，中国早晚会出现自己的默沙东。

传统重磅药物还是突破性药物？

2015年8月15日

【新闻事件】：今天《Nat. Rev. Drug Discov.》有一篇文章分析FDA重磅药物在过去3年的趋势。获得重磅药物资格的药物要有比较可靠证据能显著改善标准疗法，受益是FDA会通力合作，所以审批不会成为瓶颈。癌症、血液病等专科药物明显是突破性药物的主流，而传统的重磅药物如心血管、呼吸系统药物则寥若晨星。而今天礼来CEO John Lechleiter 做客CNBC时则强调礼来更愿意把宝压在心血管药物evacetrapib和阿尔茨海默药物solanezumab这样的产品上。他认为现在的专科药物价值被明显高估。

【药源解析】：曾几何时，重磅药物是大型制药集团的唯一选择。但在多种因素下现在这个模式已经逐渐式微。极少有慢性病药物获得FDA突破性药物反映按照FDA的标准可以显著改善标准疗法的传统重磅药物太少，这和投资力度不足当然有直接关系。而随着专科药物价格的快速上升，使用人群小的劣势很快被高药价弥补，所以连大企业也纷纷进入专科病甚至罕见病领域。但是研发投入是否反映疾病负担一直是个问题。

传统重磅药物和现在的专科药物真的有本质区别吗？单从疗效改进上看，这些获得突破性药物地位的专科药物的确可能较显著改善标准疗法。但是如果考虑到价格因素，单位花费带来的健康收益却未必超过传统重磅药物。比如现在最具突破性的突破性药物，施贵宝的肺癌药物Opdivo可以延长2.8个月生存期，其价格每年15万美元。而evacetrapib如果上市基本可以肯定会和默沙东的Vytorin疗效相当，因为降低LDL将是心血管事件的主要驱动。Vytorin多数人认为是个鸡肋药物，每预防一例心梗需要88万美元。即使当年有突破性药物政策这个产品也不大可能获得这个殊荣。但同样花费这两个药物哪个更给患者带来更多收益？这还真不好说，因为预防一次心梗可能让你多活10年。

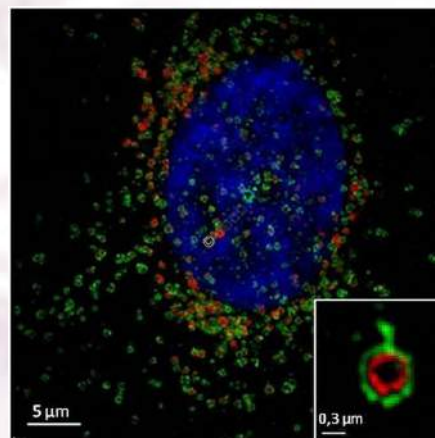
所以重磅药物的主要问题不是疗效问题，而是由于人群的复杂性真正应答人群很小，但限于现在的诊断技术并无法预测应答人群，很多无应答病人陪绑为少数应答者买单。这即不公平也让无应答病人承担不必要风险。这是现在科技水平限制下的无奈之举。其实这些无应答病人的存在也为这类药物的开发难度大大增加，因为需要大量病人的长时间实验来证明疗效和安全性。精准医学有望改变这个状况，预测应答人群对厂家和患者是双赢。厂家开发风险下降，而病人不必服用无效药物。当然如果能预测少

数应答人群，重磅药物也就自动变成了专科药物。以后有井水饮处即有利普陀那样的情况会越来越少。

所以专科药物和传统重磅药物单位投入的健康收益不一定有太大差别，在突破性药物地位上的差异有失公允，FDA的这个导向可能会继续把资本驱逐出常见病药物研发。常见病的社会负担也非常严重，虽然死亡率不高但绝对人数和致残率却十分惊人。两类药物对社会的贡献相当，对投资者的回报也类似，只是方式不同。Evacetrapib和solanezumab的开发总费用估计已经超过10亿美元，希望这些药物能在明年实验结束时能显示疗效，既回报投资者也造福病人。

时过境迁，靶向输送后劲不足；瘦死骆驼，纳米药物还是万金油！

2015年8月14日



【新闻事件】：最近和靶向药物输送、新型纳米药物相关的文章依然连续不断。上周，以杜克大学医学工程系主任Ashutosh Chilkoti教授为首的研究团队在自然子刊Nature Communications上报道紫杉醇的又一个新型靶向制剂。这种以重组嵌合型多肽（CP）为载体的自组装CP紫杉醇纳米粒（CP-PTX）在多种肿瘤内的富集效应明显优于紫杉醇（PTX）或白蛋白紫杉醇纳米粒（Abraxane），比如CP-PTX在肿瘤的血药浓度是紫杉醇的5倍，是Abraxane的2倍。8月11日，Healthcanal撰文介绍纳米药物也是挪威制药工业的重点研究领域，国家研究基金为一个纳米药物团队曾提供3000多万挪威克朗（2870万元）的资助，这对于一个北欧小国已经是一笔不小的数目。美国化学会的《Chemical Review》昨天还刊登东北大学Vladimir Torchilin教授的综述文章，详细介绍脂质体药物输送技术的最新进展。

【药源解析】：许多临床药物，尤其是抗肿瘤药物的水溶性较差，这不仅给制剂研发带来很多困难，还明显加速药物的体内代谢，降低半衰期和生物利用度。科学家根据实体瘤组织的高通透性和滞留效应（简称EPR效应），开发了以白蛋白紫杉醇为代表的纳米药物。这些纳米药物有脂质体、纳米微粒、聚合物结合体和聚合物胶束等。这些纳米药物或“靶向输送系统”不仅明显增加了高脂溶性药物的水溶解度，改善在循环系统的半衰期和生物利用度，而且因为实体瘤组织中血管丰富、血管壁间隙较宽、结构完整性差，淋巴回流缺失，造成这些尤其是直径在10-100纳米

之间的纳米药物因为EPR效应能在肿瘤组织中富集。相反，因为健康组织中的微血管内皮间隙致密、结构完整，大分子和脂质颗粒不易透过血管壁，导致这些纳米药物在正常组织中的分布下降，形成了纳米药物对肿瘤组织的被动靶向性。比如Abraxane在一些肿瘤中的浓度相比紫杉醇高5倍，而在许多健康组织中又低一半（心：56%、脾：51%、肺：49%、肌肉：46%）。这样以纳米制剂为基础的“靶向药物输送系统”提高了这些抗肿瘤药物的治疗效果并降低了它们的毒副作用，取得了一些可喜的成果。阿霉素脂质体（Doxil）、多柔比星脂质体（Daunoxome）、紫杉醇白蛋白纳米粒（Abraxane）等多个纳米制剂已经获得FDA批准上市。

除了利用肿瘤组织的特殊生理结构，实现了肿瘤组织的被动靶向以外，人类还通过在纳米药物的颗粒表面引入能与肿瘤细胞表面高表达的受体或抗原相结合的配体如抗体和多肽，使其特异性地与肿瘤细胞相结合，进一步增加肿瘤细胞对药物的摄取，也就是实现对肿瘤细胞的主动靶向。常见的靶向肿瘤细胞的配体有叶酸或转铁蛋白等。除此之外，科学家还基于聚合物系统的一些物化性质在受到环境刺激时能迅速改变的特征，设计了一类能通过“开关”（环境改变）达到靶向地输送并释放药物的“智能系统”。这些环境刺激因素包括物理因素（比如温度、应力、超声、电荷、光等）、化学因素（比如pH值、离子强度等）、和生物信号等。因为靶向药物输送理论上成熟、技术多样，而且白蛋白紫杉醇Abraxane又获得了巨大成功，曾为“华人首富黄馨祥（Patrick Soon-Shiong）”带来第一桶金，靶向药物输送/纳米药物曾一度“集万千钟爱于一身”。

遗憾的是，虽然肿瘤的被动靶向取得许多成功，上市了Doxil、Daunoxome、Abraxane等一批纳米抗肿瘤制剂，但到目前为止还未有一个肿瘤主动靶向药物上市。更重要的是这些纳米制剂，不管是被动靶向还是“奇招倍出”的主动靶向，都只能在一定程度上提高药物在肿瘤组织中“量”的积累（富集），尚未达到“质”的飞跃（特异性）。而且很多新型纳米制剂在增加药物在肿瘤内富集的同时还提高了在其它组织器官的摄取量，并未真正起到靶向作用。比如以上Nature Communication的紫杉醇纳米聚合物胶束CP-PTX虽然在肿瘤的血药浓度相比紫杉醇和白蛋白紫杉醇分别提高了5和2倍，但在循环系统的浓度也分别增加了7和2倍。也就是说直接效果是增加了剂量，并没有实现对肿瘤组织的真正靶向。

在疗效方面，CP-PTX在小鼠乳腺癌和前列腺癌2个接种模型（xenograft）中和紫杉醇以及Abraxane相比显示能更好地抑制肿瘤的生长，并延长动物的生存期，但治疗窗口是否因此有所提高还不明确。作为比较，Abraxane相比紫杉醇在肿瘤中富集的程度（5倍）要比CP-PTX相比Abraxane（2倍）更高一些，而且Abraxane在大部分健康组织的暴露大约低一半。Abraxane相比紫杉醇的区分不仅转化到动物模型，比如给药MX-1荷瘤鼠30毫克/公斤的Abraxane在第50天肿瘤完全缓解，而这个时候紫杉醇对照组肿瘤的抑制率只有大约30%，而且这些临床前结果还转化到临床：比如在一个转移型乳腺癌3期实验（CA012实验）中，Abraxane治疗组对所有接受治疗的患者取得33%的总应答率，明显高于紫杉醇对照组的19%（ $p < 0.001$ ）。总生存期的中位数也从

紫杉醇对照组的46.7周延长至56.4周。安全性除了感觉神经病变以外治疗组都优于对照组。毫无疑问Abraxane相比紫杉醇的临床区分是明显的，但以上CP-PTX相比Abraxane对肿瘤富集的差异（2倍）小于Abraxane相比紫杉醇（5倍），即使这个区别能转化到临床（而不是实验噪音），其临床区分也应该小于以上Abraxane相比紫杉醇的疗效。

纳米药物因为EPR效应在肿瘤中的富集是无容置疑的。笔者也不怀疑大多数纳米制剂的确能如Abraxane一样把在肿瘤中的富集转化到临床区分。但是制药工业尤其在抗肿瘤领域进展神速，随着免疫疫苗卡抑制剂、CAR-T细胞疗法一样的颠覆性产品问世，药监部门对疗效和安全性的期望值越来越高，参照物的门槛也越来越高。昔日象Abraxane相比紫杉醇一样的临床区分在十年后很有可能已经微不足道，再加上临床开发需要的时间和社会对“价值医疗”的呼声，仅带来微小临床改善的“鸡肋产品”即使能得到药监部门的认可，也不足让支付方采信以支付日益飙升的药价。所以除非靶向药物输送有“质”的突破，比如能显著地提高对肿瘤组织的靶向性，或者能真正解决象核酸药物输送那样的难题，否则制药工业很难继续维持对靶向药物输送的青睐。

另一方面，纳米制剂虽然作为靶向药物输送的一种手段还不尽人意，但的确能明显提高药物的水溶性和生物利用度，已经被广泛应用到尤其是高脂溶性药物的制剂开发。因为绝大部分纳米药物辅料的安全性高，制备工艺简单，纳米制剂几乎成为现代药物的基本要求。在新一轮颠覆性药物输送技术出现之前，相信纳米制剂依然是制药工业制剂开发的万金油。

专利体制遭遇袭击

2015年8月14日

【新闻事件】：今天美国《经济学家》杂志发表长文质疑现在的专利体制。其主要观点是专利并不能促进创新，专利制造暴利，以及现在专利期过长。该文声称除了少数行业如制药取缔专利系统对多数行业更有利。但作者并没有把制药工业完全排除在外，指出意大利在没有专利以及德国在没有物质专利时代同样发现很多药物。并指出取消药品专利可以节省大量开支，可以用其中一部分以某种方式奖励新药来鼓励创新。

【药源解析】：关于专利的争论从来就是无止无休，其它行业咱就不说了，只说制药行业。专利是否促进新药创新？毫无疑问。如果所有公司保密自己的新靶点、新技术、新先导化合物，那么大家肯定要做大量反复发明轮子的事情，竞争肯定会下降，创新速度也随之下降。至于德国和意大利的早期经验现在已经不适用了。现在新药的最大障碍不是发现，而是临床验证。如果没有上市后的专利保护，谁会冒险花130亿买一个还在二期临床的sovaldi？谁会投资开发这个药物？如果没人投资这个产品再好也是养在深闺人未识，谈何创新？至于奖励体系则是原来罗马尼亚的运行模式，不可能在西方经济体系中实现。

专利是否制造暴利？无可否认少数成功者如Pharmasset，Pharmacyclics挣到了几十倍投资的回报，但制药工业作为一个行业并非暴利行业。我以前多次提到最近十几年制药工业的萎缩趋势，几十万员工失业，好几个大制药集团消失。如果真的象作者说的那么暴利应该是有更多的就业和更多大集团出现才对。

让一部分人先富起来也是市场经济有效的根本原因。年纪稍大的读者还能记得改革开放前中国经济情况。没有对成功者的鼓励就没人会冒险，也没有人会创新。那句话怎么说的来着？If you want something you will find a way if not you will find an excuse.

他们引用2005年数据说明专利垄断的暴利。当年美国处方药销售2100亿美元，NIH基础研究投入300亿，制药工业研发投入250亿。如果取消专利只要550亿就可持平。但这个算法实在有问题。研发不是药厂唯一的开支啊，朋友。市场、销售、管理也都是药厂正常运行的必要部门。药厂的利润率确实不低，但不是上面这个算法。如果没有专利，受伤的不会仅仅是市场销售部门。事实上最可能被砍的是研发部门，因为制药行业是研发投入占销售最高的行业之一正是因为专利保护。没有专利保护的行业如餐饮几乎没有研发。

现在药品专利是否太长？我认为现在药品专利并非太长，而是太短，导致头十年使用新药的人为所有患者买单，这也是现在药价高居不下的原因。有人说即使延长专利期新药也不会降价，但现在各国支付能力已经接近饱和，所以单位时间的药品支出已接近极限，涨价空间有限。另外现在的技术发展速度很快，很多产品在专利还远没有到期的时候就已经被更好的产品赶出了市场，比如Incevik, Olysio等。所以专利对有些药物并没有形成真正垄断。

专利体系并非没有问题，比如去年施贵宝乙肝药物的案例。但正如丘吉尔所言，其它体系效率更低。

创新者：艾尔建开辟大制药集团运行新模式？

2015年8月7日

【新闻事件】：今天艾尔建第二季度投资者电话会议上CEO桑德斯宣布艾尔建不反对新药研究，但不会自己去做研究，收购也不会去收购早期项目。在梯瓦那405亿美元到账之前不会有脱胎换骨的收购。业界讨论多年的研、发分家是否就要成为现实了？

【药源解析】：现在生物制药有无数的现金涌入，但最受关注的是艾尔建出售仿制药业务得到的那405亿美元。一方面他们最近收购十分成功，所以大家好奇他们下一个目标是谁。更重要的是桑德斯作为业界最年轻有为的领袖有可能建立一个制药集团崭新的运行模式。今年年初桑德斯就提出应该把research & development变成search & development，看来预谋已久。

这个想法本身并不新鲜，多少年来就有人提出大药厂应该只做开发和市场，研究应该由小公司来做。但到目前为止尚未出现一个没有自己研究部门的大药厂能保持长盛不衰，倒是基因泰克、吉利德等小公司先后变成了巨无霸。但是这也可能是大药厂没有找到准确的运行模式，即在什么时候收购什么样的项目。而桑德斯可能是现在业界最有可能找到这个新模式的人。

大药厂有足够的资金雇佣最好的人才，有完善的研发技术支持和深厚的研发经验，但是也有严重的弊端。一个是药厂普遍历史悠久，有自己一直延续的做事风格。但现在审批支付环境改变很快，大药厂适应环境上略显笨拙。即使糖尿病审批标准再提高一些，诺和诺德也不大会改做其它项目。当然小生物技术公司

也并非天生就机灵，而是这些新企业没有历史包袱，本来就没什么可改的。二是大药厂必须随时保持一定水平的在研项目，所以有时为了填补空白项目选择会比较勉强。而生物技术公司通常是因为有了某个特殊技术才成立，所以平均起点要高。三是羊群效应。大药厂通常被认为是惧怕风险才做大家都做的项目，但另一个因素是大药厂依仗人力物力资源都认为即使有众多参与者自己胜出的机会也很大。Keytruda是个很好的例子。

由于早期项目成功的随机性，大药厂的雄厚资源和完备技术优势不明显，但上面说的劣势却十分突出。这好比打巷战，大集团军的力量没什么优势，游击队的灵活性则占很大便宜。大药厂的资源配置在路径相对清楚的临床开发和市场推广则优势明显。一旦进入平原作战，游击队的灵活性就作用有限了。所以研、发分家理论上确实有一定吸引人的地方，但要把它变成一个可持续的新模式却绝非易事。有胆量开发赫赛汀、有眼光收购Pharmasset的企业不大会要卖给艾尔建。如果劣质项目优先进入收购市场，优质项目则被原研者保留（或价格太高）大药厂将进退两难。收购市场出现熊市时维持平稳的产品线会更加困难。如果没有内部研究部门战略方向选择也会受到可收购项目的限制。但是困难是要被征服的，真正的创新者会找到有效的应对办法。

青蒿素的发现给我们什么启示？

2015年8月6日

青蒿素是我国创新药物研发的一个典范。从中草药知识开始找到一个挽救无数生命，被国际社会承认的主流药物是一个非常了不起的成就。主要发明者屠呦呦教授因此获得Lasker奖。诺贝尔遗嘱指出诺奖是发给为人类做出杰出贡献（而不是最有创造性、技术艰巨性等）的科学家。按照这个标准青蒿素获诺奖一点也不为过。事实上如果青蒿素挽救的是几百万癌症患者的生命那屠教授可能已经得过好几次炸药奖了，但all life is not created equal。

青蒿素是70年代发现的。如果说现在中国的新药研发和世界有差距，那么70年代中国新药研发和世界水平基本不搭杠。2000年前民间就用青蒿治疗高烧和发冷。虽然这两个症状是疟疾的两个主要特征但古人并不知道疟原虫，所以从青蒿中寻找杀疟原虫药物有一定猜测成分。当然后来证明青蒿素的杀疟原虫活性非常高。青蒿素半衰期很短，只有1-3小时。青蒿素是很强的CYP表达诱导剂，一次服药即可诱导2B6和3A4这两个代谢青蒿素自己的CYP，令后面服药血药浓度下降。青蒿素在多个动物模型显示神经毒性，但在人却是安全性非常好。青蒿素分子有一过氧键，所以以前认为其杀虫机理是通过自由基。后来发现虽然自由基确实生成了，但并非其作用机理。

如果今天开发青蒿素会是什么情况呢？除了测量体外杀虫效果，还要有测量自由基活性的所谓机理标记。即使通过这一关，1-3小时的半衰期也和一日一次口服不一致。CYP诱导在现在的研发体制中是个重罪，很难在kill the losers模式中存活。在诸多动物模型的神经毒更是无可争议的no-go。青蒿素的分子结构怪异，如果出现在今天的HTS中多数药物化学家不会跟踪这个结构。所以在现在的研发体制中即使青蒿素出现也无法成为药物。它必须在现在的选拔标准下继续优化，延长半衰期，改善

制药工业

水溶性，去掉CYP诱导和神经毒性，没准过氧键需要被替代以改善稳定性。最后得到的化合物虽然理论上更好但能否在临床上和青蒿素一样有效只有天知道。

那么青蒿素的发现是否说明我们得放弃现在的研发模式呢？答案是不能。现在的主流研发模式无疑有很多缺陷，但是这个模式不能被一两个成功个例所颠覆。西方有句话叫做个例的复数不是数据（the plural of anecdote is not data），青蒿素的成功不能说明青蒿素模式是更有效的研发模式。现在的新药开发平均成功率在5%左右（从一期临床开算），如果你能达到10%你会成为吉利德这样的巨头，但如果你只能达到5%这个平均数你可能不久就被淘汰。所以不同模式之间的差别很小，每个模式都有成功案例，但绝大多数都是失败。要找到比主流模式更高效的新模式只有青蒿素是不够的。事实上要证明一个即使已经有人在用的模式比主流模式好几乎是不可能的，至少需要非常大的经济和人力投入。这也是主流模式尽管效率低下仍然广泛存在的原因。

减肥药市场为何一直胖不起来？

2015年8月4日



【新闻事件】：今天美国处方药管理公司Express Scripts和CVS先后把Vivus的减肥药Qysmia从支付目录中剔除，这令本来就不景气的Qysmia更加雪上加霜。上周Vivus宣布将削减50%的Qysmia销售人员以控制开销，但这个举措显然不能增加Qysmia的销售。与Qysmia同时代的Belviq和Contrave也是步履艰难。最近上市的Saxenda需要注射，疗效也一般。在研的beloranib也是注射剂，而且目前只针对一个很小的特殊人群。减肥药市场为何就一直胖不起来呢？

【药源解析】：随着高热量饮食的流行和重体力劳动的减少肥胖成为一个全球健康问题，美国有30%以上的肥胖人口，所以潜在市场十分庞大。自有记录以来，全球人均寿命在持续稳定上升。肥胖有可能逆转这个趋势。如果肥胖不能得到有效控制，人均寿命可能会第一次出现下降趋势。肥胖是诸多慢性病尤其是糖尿病的主要风险因素，减肥可以一举多得，同时控制多种常见慢性病。那为什么减肥药物却销售并不太好呢？这里的原因错综复杂，并非单一因素造成。

首先很多人并不认为肥胖是疾病，认为肥胖只是美观问题。所以无论患者和支付部门都认为减肥药必须绝对安全才值得使用，令减肥药的开发难度大大增加。当然改变这个看法最好的办法是用临床试验证明减少5%体重也能带来相当健康受益，但这种实验成本很高，如果没有大药厂的参与很难做到。这个下面还会讲到。

其次是疗效。人类进化的两个最重要目标是保护摄入能量和抵御和其它物种为争夺能量受伤带来的感染（免疫系统）。所以要干扰能量储存系统非常困难。除了Qysmia所有减肥药都只能降低~5%体重。这个疗效到底有多大健康受益现在没有定论，但对于一个体重200斤的患者肯定不会不惜一切代价（如副作用和金钱）来降低10斤体重。

第三就是副作用。20年前曾有一个风靡一时的减肥药叫做Phen-fen，是phentermine（芬特明）和fenfluramine（氟苯丙胺）的复方组合，但后来发现有心脏损伤副作用，结果打官司令厂家（惠氏）赔了200多亿美元。加上后来的糖尿病药物罗格列酮事件，现在FDA所有减肥药要做心血管安全性实验。多数减肥药是通过中枢抑制食欲或兴奋中枢，而这些GPCR受体普遍选择性欠佳，所以都有一些副作用。这是医生不愿使用减肥药的一个主要原因。

还有一个因素是芬特明，就是Phen-fen组合中的那个phen。芬特明只被批准用于短期减肥（<3个月）但并不是因为不能长期使用，而是因为这个药很老。当时上市要求低，所以做三个月实验就够了。但实际使用中医生非常相信这个产品，多年来一直是减肥首选药物，现在占减肥市场的80%。

最后就是推广问题。肥胖是经典的重磅药物市场，需要大量销售人员和针对终端患者的推广。这可能是Vivus犯的最大错误。Qysmia能降低10%体重，论疗效绝对天下第一。所以Vivus以为酒好不怕巷子深，拒绝与大药厂合作。Orexigen和武田的合作因为他们擅自公开未结束临床实验而闹的不可开交。Arena的合作伙伴卫材也难以胜任推动这样一个复杂市场的能力和规模。减肥市场需要当年默沙东开辟他汀市场的能量和执行力，当然也需要洛伐他汀那样的颠覆性药物。

美国控制药价一触即发：下一次制药工业危机就要来临？

2015年7月24日

【新闻事件】：今天包括免疫疗法大佬James Allison在内的155位美国著名医生联名倡议限制抗癌药价格。他们提出7点建议：1、成立定价机构；2、允许政府和药厂讨价还价；3、允许政府机构收费评价药物价值；4、允许从其它国家购买便宜药物；5、限制专利药和仿制药厂家的合作；6、限制专利；7、鼓励专业机构抗议高药价。这些医生说自由市场不能有效调节药价，而高药价令很多人倾家荡产。

【药源解析】：高药价是不争的事实，很多人因此倾家荡产也是事实，但问题的根源我认为有两个：一是科学技术落后，研发失败率过高。这一方面导致高成本，另一方面迫使厂家做风险相对较小的项目，导致为患者提供的价值有限。二是现在的专利体制令前10年使用新药的人为所有病人买单。上面的那些解决办法不能解决这两个根本问题，有的如缩短专利期会恶化药价

制药工业

（把Opdivo专利砍一半的第一个后果就是药价翻倍）。这些话在美国已经讨论多年，无论结论如何都只能把高药价这个难题从一种形式变换成另一种形式，而不能从根本上解决这个问题。

但是现在药价的确超出社会支付能力。不管上面这些解决方法是否有效，药价在全球受到限制会不久成为现实，所以厂家一定在战略上有所准备。我认为这将是制药行业下一次危机的直接诱因，厂家或者适应这个新的生存环境或者被它淘汰。制药工业的残酷性在于环境变化可以很快，但产品开发周期却很长，造成战略调整十分困难。厂家或者见机行事，或者高瞻远瞩，否则难免灭顶之灾。

新药的第一次危机发生在80年代。传统的依赖临床或动物实验偶然发现的模式已经把可做的项目做的差不多了，从天然产物中找先导物也是入不敷出。当时有人已经怀疑新药是否已到了尽头。但分子生物学却也正在崛起，抓住这个机遇的默沙东、葛兰素等企业迅速成为全球巨头。第二次危机发生在2005年左右。这一次危机的主要原因是支付部门对me-too药物的抵制。80、90年代那种只要是大适应症无论几个上市都能卖好价钱的经验令制药企业对所谓的重磅模式着了魔。当年利普陀销售遥遥领先于其它药物，但却是第五个上市的他汀。去寻找下一个金5号是所有企业的梦想。支付和审批环境的变化令很多按老思路开始的项目无疾而终，每年的NCE数目连创历史新低。没有及时适应这些变化的企业被无情淘汰，其中不乏大型国际集团。现在大家基本认识到不能给患者带来真正价值的项目在现在的环境下没有商业前途，专科药甚至孤儿药成为新的主流。

但这不会是最后一次危机。种种迹象表明价格控制势在必行，因为社会有能力花在医疗上的资源是有限的，不可能每个产品都卖高价。不计成本的开发模式必然在下一个冰川时代受到严厉惩罚，今天成功的模式明天不一定还适用。2013年全球总GDP大约75万亿美元，全世界不吃不喝这些钱可以够5亿人用一年的Opdivo。所以准备在下一次危机中生存下来的企业要提前调整在研管线，以15年的研发周期适应2-3年的政策周期无疑于以卵击石。

黑天鹅：基础研究篇

2015年7月22日

【新闻事件】：今天阿斯列康前副总Frank David在福布斯撰文质疑大药厂在近期兴起的公开创新大潮中只和投资顶尖大学的合作方式。事情缘起于赛诺菲最近和7个顶级科研单位合作，资助20-25个新项目。David认为这种只和顶尖大学合作模式显示大药厂创造力不够，不敢冒险。他认为药厂应该和各阶层科研单位合作，这个观点得到其它业界专家认同。

【药源解析】：顶尖大学被称作顶尖是有其原因的。据David的统计，今年第一季度发表在《细胞》杂志的原创科研文章有三分之一强来自哈佛、洛克菲勒、斯坦福、UCSF、和耶鲁这五所名校，这些学校资源、能力、know-how显然胜人一筹。但是David认为跟风随大帮在制药界不能给你带来竞争优势，大家应该分散到不同水面去钓鱼。David是所谓crowd sourcing和公开创新的倡导者，认为集思广益比大家都和少数几所大学合作资本效率更高。

基础科学虽然偶然性低于新药开发，但是基础科学成果只有转化成临床疗效才能变成生产力。哪个成果能够规定时间、规定地点转化成生产力却是具有极大的偶然性，可以说是黑天鹅事件。这些顶尖机构固然实例超群，但也有一大批处于男子乙组的科研单位具有发现颠覆性成果的能力和资源。由于顶尖机构容纳能力有限，很多优秀人才分散到所谓二流机构。这些大学在数量上占有，如果忽略这些资源显然是个浪费。

现在制药工业最大的难题之一是缺少优质项目。由于me-too逐渐被边缘化，20几个公司同时开发DPP4抑制剂的时代已经过去。这令本来就不多的优质项目显得更加匮乏因为项目不仅要优质还得是接近独家，可想而知分到每个公司的这种项目都少的可怜。药厂的应对办法之一是和大学合作寻找新项目，但正像David所言，大家都盯着顶级大学。波士顿现在成了所有大药厂都必须有分部的兵家必争之地。如果优质项目确实是黑天鹅事件，即在一定范围内技术、资源、能力和颠覆性发现无关（显然是有一定限制，把DNA双螺旋当成麻花的人再走运也不能发现优质靶点），那么合作多样化即避免恶性竞争也增加中奖几率，对整个制药工业来说应该是明智之举。

这个道理其实大家都明白，之所以都追逐顶尖大学ego是一个原因。诺华要和哈佛合作，辉瑞要是不找耶鲁有点没面子。另一个原因是不愿冒险。如果和哈佛合作失败可以骂哈佛这几年怎么这么面，但如果和无名大学合作失败则要有人负一定责任。



千呼万唤始出来: Jardiance降低二型糖尿病患者心血管事件风险

2015年8月21日

【新闻事件】: 今天礼来和其合作伙伴BI宣布二型糖尿病药物, SGLT2抑制剂Jardiance在一个名为EMPA-REG OUTCOME的前瞻性临床试验中达到一级终点。在这个有7000多人参与的四期临床试验中, 平均跟踪3.1年显示Jardiance能延缓心梗、心脏病死亡、和中风发病。这是历史上第一次药物在二型糖尿病人显示心脑血管收益。以前最好的结果是没有心脑血管危害, 即所谓安全降糖药如DPP4抑制剂。

【药源解析】: 糖尿病分为一型和二型糖尿病, 但这个分类不仅肤浅, 而且对治疗有一定的干扰。一型糖尿病可以比较准确的定义为胰岛素缺乏症, 注射胰岛素恢复正常血糖代谢, 降低微循环、大循环风险。而二型糖尿病除了血糖不正常之外和一型糖尿病没有类似之处。但多年来二型糖尿病药物仅根据降糖效果批准上市, 令很多人质疑这些药物的真正价值。虽然现在有十几类糖尿病药物, 迄今为止Jardiance是唯一显示心脑血管收益的药物, 可谓千呼万唤始出来。犹抱琵琶半遮面的是具体数据得今年9月才能公布。具体收益有多大, 有哪些收益得到时才能公开。

根据一型糖尿病的经验似乎降低血糖的好处不言而喻, 但自70年代起没有临床试验显示心脑血管收益。1970年, 英国首次研究可变量胰岛素ACCORD、ADVANCE 和VADT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。过去10年的几个较为严格的大型临床实验如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, 甚至有些药物还能增加风险。其中最有名的是PPAR激动剂。罗格列酮在ACCORD之后销售从2006年的25亿下跌到2012年的950万美元。武田今年则以23亿美元的打折价庭外和解了Actos的致癌风险投诉。去年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大致差不多, 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, 更加令人怀疑降糖药的价值。最好的结果是DPP4抑制剂, 在大型临床试验中(如TECOS)显示无心脑血管危害。

所以今天这个试验是个里程碑事件, 不仅对Jardiance是个利好消息, 对整个SGLT2抑制剂甚至所有二型糖尿病药物都是个好消息。现在医疗资源的竞争十分激烈。Sovaldi可以治愈丙肝, Opdivo可以治愈部分肿瘤, 降糖药如果想和这些产品竞争有限的医疗花费仅靠安全降糖是不可持续的。现在至少有一个降糖药显示真正收益, 可以堵住很多批评家的嘴巴。因为这个应该为礼来的勇敢投入点赞。有了这个先例, FDA是会要求所有新药都做CVOT收益实验, 还是认为Jardiance已经证明降糖好处, 所以其它药物不必再重复现在不得而知。

当然SGLT抑制剂也有自己的问题。前一阵FDA曾警告这类药物的酮症酸中毒副作用, 但这种事件发生率很低, 五月份公布时整个SGLT抑制剂家族只有20几例报道(估计得有上百万人使用过SGLT抑制剂)。今天这个实验可以显著增加SGLT抑制剂的竞争力, 但理论上只有Jardiance可以合法地用心血管收益疗效做市

场推广。按理说DPP4应该退居二线了因为没有DPP4抑制剂显示心血管收益。但实际市场应答应会慢得多、复杂得多。多数专家认为Jardiance对DPP4抑制剂市场的蚕食会需要时间, 今天礼来股票上扬近4%。

礼来最近很少在新药的角逐中胜出, DPP4抑制剂Tradjenta几乎完败, 虽然可以用于肾功能障碍患者但并未获得多少市场份额, 并从德国撤市。Jardiance作为第三个SGLT2抑制剂如果不出险招难免重蹈Tradjenta覆辙。今天这个实验算是令礼来扬眉吐气了一把。

FDA批准Addyi (flibanserin) 用于女性性欲障碍

2015年8月19日

【新闻事件】: 今天FDA批准了Sprout的Addyi (flibanserin) 用于女性性欲障碍。这是历史上第一例恢复性欲的药物。由于Addyi和酒精有严重相互作用, 所以只有特殊药店才能发售这个产品。主流媒体通常把Addyi报道成女性伟哥, 但这不准确, 因为伟哥使用者并非缺乏性欲。而Addyi并非性功能障碍药物, 不能帮助完成性过程。所以Addyi不是伟哥的女性人群对应药物, 而是完全一类新药, 拓宽了传统疾病的定义范围。

【药源解析】: Addyi是5HT1A激动剂和5HT2A拮抗剂, 曾经由BI作为抗抑郁药开发, 但因为失败几个临床实验并被FDA拒绝两次而被出售给Sprout。这个药物的发现和伟哥有些相似, 都是在临床实验阶段被参与者发现有意外功能。虽然主流媒体把Addyi叫做粉色伟哥或女性伟哥, 但这两个产品有本质区别。伟哥的适应症是性功能障碍, 而Addyi的适应症是性冷淡, 过度使用的风险更大。

虽然FDA专家组18对6票支持Addyi上市, 但多数人对这个产品的副作用还是颇为顾忌, 尤其是和酒精的相互作用。Sprout的市场推广也令很多人担心。Cindy Whitehead曾经是Slate的CEO, 那个公司就有过过度推广的历史。为了为Addyi造势, Sprout推出“追平比分”(even the score)市场推广策略。号称市场上有26个男士专用药物而没有任何女士专用药物, 这似乎在号召女士报复性使用这款产品。主流媒体的误导也可能导致不当人群的大规模使用。而这个产品的副作用不容忽视, 包括低血压和严重嗜睡, 所以最后是否利大于弊难以掌控。

Addyi临床试验疗效一般, 但Whitehead说一般就对了, 因为这个产品的适应症是恢复正常的性需求, 而不是作为正常人的欲望增强剂。希望他们真正推广这个药物时也会时刻提醒用户这一点。Addyi在美国10月17日上市, Whiteside说将会夜以继日地推广这个药物。

很多人质疑这个适应症是否真正是个疾病, 当然很多人认为如果有人受益是否是传统意义上的疾病似乎也并不重要。当然问题出在潜在副作用上。一个极端的类比是毒品。使用毒品短期令人愉悦, 但长期副作用远远超过短期收益, 所以不仅不能推广、销售, 连使用都是犯罪。有专家认为批准Addyi是FDA宽松政策的最突出表现, 并对FDA批准这个药物而没有批准DMD药物感到愤怒。当然也有人认为这个产品可以大大改善女士生活质量。无论支持与否, 不可否认Addyi上市是新药史上的一个里程碑事件。

TC1002是口服版PCSK9抑制剂吗？

2015年8月18日

【新闻事件】：今天美国生物技术公司Esperion公布其主打产品，降血脂药物ETC1002的二期临床进展。重要的新闻是在和FDA沟通之后，FDA认为在家族性高血脂和慢性动脉硬化这两个适应症ETC1002不需要心血管实验结果即可上市。如果这两类病人使用最高剂量的他汀还没有很好控制LDL，而且使用ETC1002收益/风险比合理，则可能不需要心血管事件数据而批准这个药物。这和PCSK9的政策几乎相同，那么ETC1002是否就是口服版的PCSK9抑制剂呢？

【药源解析】：高LDL和心血管疾病的关联是最可靠的血液指标和临床疾病的关联。去年默沙东的IMPROVE-IT实验首次证明通过非他汀类药物降低LDL同样有心血管事件收益，这是今年PCSK9抑制剂在没有心血管事件数据而被FDA和EMA批准的关键原因。但是PCSK9抑制剂也只在家族性高血脂症，更大的适应症需要显示心血管事件收益才能批准。

PCSK9是极少数高度确认的靶点之一，即人体基因数据十分清楚。PCSK9缺失人群LDL低，心血管事件低，而且无显著不良反应。PCSK9过度表达则相反，LDL水平高，心血管事件也高于正常人。所以这是少数根据基因学就可以比较可靠推断抑制这个靶点安全可靠、可以降低LDL并非常有可能降低心血管事件。另外PCSK9抗体选择性高于小分子药物，脱靶效应应该非常低。

而ETC1002则几乎正相反。ETC1002说是ACL抑制剂和AMPK激动剂，但从结构上看ETC1002不大可能是这两个酶的直接配体，很可能通过其它机理间接调节了这两个酶的功能。和PCSK9相反，没人知道ETC的准确靶点，当然也不知道过度抑制这个靶点的后果。ETC1002分子简单，选择性有多高令人怀疑，并曾经因为干扰PPAR被FDA叫停临床实验。所以脱靶副作用也需要更多工作定义。

另外现在他汀无法控制的病人已经有了PCSK9抑制剂这个选择。PCSK9可以把LDL降到非常低的水平，是否还需要其它新药辅助值得探讨。当然ETC1002是小分子药物，价格上占有一定优势，这也是今天投资者对FDA这个决定反应积极的原因。但是PCSK9抑制剂无论从安全性还是LDL疗效，直至潜在心血管收益都比ETC1002明确很多，ETC1002如何竞争令人关注。

Aquinox股票如过山车，9个交易日暴涨20倍

2015年8月12日

【药源解析】：昨天加拿大生物技术公司Aquinox Pharmaceuticals股票一天暴涨350%，一度到了每股55.75美元，而上周四这只股票还不到2美元。主要原因是其CEO宣布其主打产品AQX-1125在一个治疗膀胱疼痛综合症的二期临床中在几个二级终点显示积极结果，一级终点也令人鼓舞。

【新闻事件】：小生物制药公司通常只有一个产品，所以避免破产的唯一途径是竭尽全力开发这个产品，如同象棋的过河卒子没有回头路可走。所以这些CEO都是语言大师，说的话都是精雕细琢，既要最大可能传播积极信息又不能说谎。先说二级终点显然是因为一级终点并未达到统计显著，所谓令人振奋只是主观臆测，没有任何科学意义。达到统计显著的二级终点包括达到临床

显著疼痛降低病人的比例（49%对安慰剂的34%， $p=0.03$ ）和6周O'Leary Sant症状指数（4.4点， $p=0.008$ ）。

AQX-1125是一个叫做SHIP-1的磷酸酶激动剂。这个机理相当独特。首先磷酸酶是新药开发有名的钉子户。虽然在生物学功能上和蛋白激酶同样重要，但有了十几个上市产品的激酶抑制剂相反现在还没有任何一个上市药物是磷酸酶抑制剂。多数针对酶的药物都是抑制剂因为这些酶经过上亿年的进化已经非常高效，继续增加其活性很难做到。AQX-1125据说是通过别构调节（allosteric，即配体不是和酶的底物结合口袋结合）。别构调节并非没有可能，但由于酶的底物口袋才是真正为结合底物而进化来的，所以通常更容易找到高活性配体。别构调节配体开发成功率要显著下降。

我看了他们发表的一篇文章，他们认为AQX-1125通过SHIP-1起效的主要根据是在SHIP-1基因剔除动物AQX-1125疗效消失。但这并不能完全确定SHIP-1是其靶点，因为AQX-1125可能通过抑制SHIP-1的负调节蛋白起作用。抑制这个蛋白在功能上和活化SHIP-1相同，而在SHIP-1剔除动物也看不到疗效。

止痛药是新药开发的重灾区，因为假阳性很多，安慰剂效应大。膀胱疼痛综合症据说现在没有什么竞争产品，这是投资者反应剧烈的一个原因。但根据这个市场规模，AQX-1125即使有75%的成功率其股票也值40美元。鉴于这个产品已经在第一个适应症（COPD）中完败，加上上面提到的诸多问题，其成功可能不大大会达到50%。

生物制药股票以大起大伏著称，但这么大的波动实属罕见。很多投资者惊呼自己多年投资生涯未见9个交易日股票上扬20倍。今天这只股票已降到21美元。

美国FDA批准首款3D打印的抗癫痫药物SPRITAM®（左乙拉西坦）速溶片

2015年8月4日

【新闻事件】：Aprecia制药公司今天宣布，美国FDA批准了其首款采用3D打印技术制备的SPRITAM®（左乙拉西坦，levetiracetam）速溶片上市，用于和其它抗癫痫药物联合治疗成人或儿童患者的部分性发作、肌阵挛发作、以及原发性全身癫痫发作。SPRITAM®（左乙拉西坦）采用Aprecia公司自主知识产权的ZipDose® 3D打印技术生产，这种以3D打印技术制备的新型制剂内部成多孔状，因为内表面积高能在短时间内被少量的水融化。SPRITAM®是美国FDA批准的首款采用3D打印技术制备的药物。

【药源解析】：顾名思义3D打印药物是通过3D打印机打印出来的药物，但不是传统意义上想在家里从电脑上用油墨就可以打印出治病救人的药物。3D打印药物实际上是一种制剂加工技术—将液体制剂的灵活性与片状制剂的准确性融合到一起，形成的3D打印药片能够更容易地吞咽和溶解。

总部位于宾夕法尼亚的Aprecia制药公司是全球唯一一家开发3D打印药物的制药公司。粉液三维印刷（3DP）技术是在上个世纪80年代末由麻省理工学院开发的一种快速成型技术，这种技术采用水溶性液体把多层的粉状物粘合在一起形成三维结构。3D打印技术已经被广泛用于从汽车部件到生物材料生产等多个

领域。Aprecia收购了麻省理工学院3D打印技术在药物中的应用，进而开发了ZipDose®技术平台，不再使用传统的冻干、压片技术而是采用一层一层的打印来制备药物制剂。目前Aprecia拥有超过50项与3D打印药物相关的专利。其3D打印工艺使用含水流体将多层粉状药剂结合在一起，从而制造出多孔的水溶性药剂，“就算是一小口水也能使药片快速分散”。Aprecia目前的制造业务主要位于新泽西州的East Windsor。今年3月，Aprecia公司又投资2500万美元在俄亥俄州的Blue Ash开设一家新的工厂。



ZipDose技术尤其对那些高剂量的药物有很大优势。比如如果一个药物的有效成分（API）大于1克，按照传统制剂技术很难做成一个药片或胶囊，而如果水溶性低则更难（阿斯利康的Olaparib最初剂型每日要服16个胶囊），而很多中枢神经的药物剂量都很大，这些药片过大或过多的情况都会给患者或家属造成不便。新型的ZipDose速溶片则可以解决上面的问题。上图左首的是Aprecia生产的ZipDose速溶片，右首是同样药物的传统片剂，可以看出在4秒的时候ZipDose速溶片在水中的扩散程度要明显大于传统的片剂。SPRITAM（左乙拉西坦）“只需要一小口水即可溶化”，而且不再需要每次量体积，非常方便。SPRITAM（左乙拉西坦）大概要到2016年第1季度才能开始销售。

虽然SPRITAM不是颠覆性产品，但我们的确时时遇到比如药片过大不方便吞咽，或者剂量要求严格不容易控制等情况。这些看似不起眼的事情尤其对老人或儿童会导致病人无法准确地完成一个疗程治疗。所以类似Aprecia的速溶型3D打印药物也能解决一些制药工业的实实在在问题。也就是说制药工业不仅需要象PD-1抑制剂这样的“阳春白雪”，同样需要象SPRITAM这样剂型的微小改进。

分子探针还是分子铁锤？

2015年8月1日

这一期的《Nat. Chem. Biol.》有一篇题为“The promise and peril of chemical probes”的评论文章，二十几个作者都是化学生物学领头人，其中包括Stuart Schreiber和Brian Shiochet这样的大腕。文章回顾了早期分子探针的缺陷并对未来如何保证探针质量提出一些建议。分子探针指能精确回答生物问题的化合物。自人类基因组破解后，可能的靶点大量出现，筛选技术也随之高速发展。尤其是美国国立卫生研究院（NIH）2004年的医学研究蓝图计划开始后，美国大学从事化学生物学研究和其下游的新药开发迅速升温。这个计划资助美国一些大学合成了近50万类药化合物，使生物学家有了大量可筛选的小分子库。这个项目发现了大量分子探针，但由于经费问题好像已经停止。

分子探针和药物分子有本质区别，因为二者的使用目的不同。药物分子必须安全有效，活性、选择性高低以及机理是否清

楚是次要因素。而分子探针必须能准确回答一个生物问题，所以必须满足高活性、高选择性、机理清楚等条件。但早期的探针经常达不到这些要求，尤其是选择性。最有名的是激酶抑制剂staurosporin，几乎抑制所有的蛋白激酶。所以尽管它抑制PKC的活性很高，但它的生物活性无法归结到抑制PKC。文章列举了多个被广泛使用但选择性差的分子探针。这些化合物根本不能叫做探针，实际应该叫分子铁锤因为在使用浓度很多靶点功能被干扰。用这样的探针做研究只能产出错误科学信息。

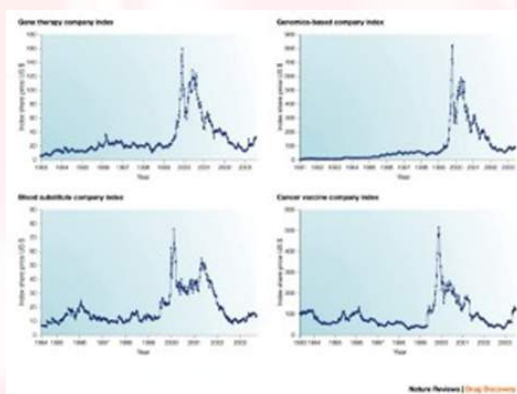
文章提出一个合格分子探针至少要达到体外酶活性 <100 nM，对同族蛋白选择性至少高于30倍，应该在制药工业的标准靶蛋白组（如CEREP panel）进行活性鉴定，在细胞实验有 <1 μ M的靶点相关活性。每个靶点最好有两个结构不相干的相同质量探针，并有配套的阴性对照（即结构相似但无活性）。

为了净化分子探针领域，这些大佬准备建立一个分子探针的门户网站。这个网站将推荐针对每个蛋白现在已知的最佳分子探针，及时更新这些探针的活性和选择性数据，推荐正确的使用方法（如最高使用浓度）。当然这些人毕竟精力有限，最后应该整个领域共同维护这个网站，类似于wikipedia的运营模式。

分子探针对于化学生物学十分重要，和基因手段比化合物可以快速看到靶点在蛋白水平、不同剂量、短暂抑制下的功能变化。好的分子探针可以作为药物开发的先导物，甚至药物。著名的Ibrutinib当年是作为一个探针合成的，最后成为价值420亿美元的药品。NIH的化合物库由于投入有限，无论结构新颖性和理化性质都不尽人意。而从事化学生物研究的小组一般也没有太多合成和药化资源，所以优化能力非常有限。通过这个机制发现的探针即使勉强通过最低标准也有很多缺陷。真正的优质探针还是在制药工业界，但由于竞争原因很多这些优质化合物不能被广泛使用。希望现在正在兴起的公开创新能改变这个局面。

免疫疗法投资经历细胞因子风暴

2015年7月29日



【新闻事件】：今天免疫疗法投资如同免疫反应失控的细胞因子风暴看的令人惊心动魄。陈颂雄的免疫疗法公司NantKwest创纪录IPO，募集2.07亿美元，市值一度超过30亿美元。默沙东以6.05亿收购以色列生物技术公司cCAM，获得另一个免疫哨卡抑制剂，CEACAM抗体CM-24。赛诺菲则出资18亿美元把整个抗癌药研发外包给再生元，主要开发PD-1抑制剂。

【药源解析】：NantKwest的前身是默默无闻的ConKwest，被陈颂

雄收购后改为现在的名字，为了和其核心技术Natural Killer细胞技术合辙押韵（都是NK）。陈是一医生，早年发明一种胰岛移植技术但好像因此惹了官司。后来成立注射剂公司APP挣了不少钱，但成为巨富是因为Abraxane，以29亿美元卖给赛尔基因。陈认为现在免疫疗法没有泡沫，而且他的NK细胞比CAR-T更好。一是NK细胞能选择性识别肿瘤细胞而不会袭击正常细胞，二是NK细胞不需要从每个病人提取，而是可以批量生产。当然陈有一系列过度推广自己技术的历史，Abraxane是个例外还是他真有火眼金睛几年以后可见分晓。

默沙东显然是把免疫疗法作为头号战略重点，前一阵已经卖了CGRP抑制剂。但除了和Opdivo打的不可开交的Keytruda，他们的抗癌产品线相对空虚。Keytruda虽然第一个在美国上市，并在黑恶略微领先，但在更大的肺癌却是落后于Opdivo，在其它肿瘤的竞争中落后6-12个月。所以补充点后备力量意料之中。施贵宝、诺华也先后收购了IDO、STING抑制剂补充产品线。

赛诺菲和再生元在PCSK9的合作显然很是愉快，通过一张优先评审卷第一个在美国上市。但赛诺菲自己的研发乏善可点，自波立维过世后靠胰岛素支撑，但和Mankind的合作项目吸入胰岛素Afrezza表现平平。再生元则是研发高手，其CSO最近成为史上第一个研发十亿富翁。他们最成熟的抗癌在研药物是PD-1抑制剂。作为单方这已经太晚了，但和其它自主产权抗癌药的组合却依然有很大市场前景，这也是赛诺菲打开钱包的原因。

最近免疫疗法投资如同免疫反应一样高强度、高速度。PD-1抑制剂和CAR-T的成功令整个制药工业对广泛意义上的免疫疗法信心百倍，和免疫疗法相关的项目无论收购和IPO都频繁创纪录，令部分投资者担心这个领域是否存在泡沫。罗氏、礼来、葛兰素的CEO最近都在公开场合指出这个市场存在泡沫，当然有人说这些公司是因为没赶上大潮说葡萄酸而已。我认为在制药工业亟需颠覆性大领域的时候出现免疫疗法几乎不可避免地会出现泡沫。一是免疫疗法范围很广，二是已有哨卡抑制剂和CAR-T两个成功先例，大家不把所有相关的免疫疗法试个遍才是意外。但20年后回头看这些疗法没有大量失败案例也是不可能的。根据历史上新技术起伏的规律（见上图），现在的投资者可能是在即将出现的低谷中被惩罚的那一拨。

“红色星期五”：FDA一日批准Praluent、Technivie、Daklinza、和Odomzo四个新治疗方案

2015年7月25日

【新闻事件】：今天美国FDA批准了四个新疗法，它们分别是赛诺菲的PCSK9（前蛋白转化酶枯草溶菌素9）抑制剂Praluent（通用名：alirocumab），艾伯维的抗丙肝三联复方Technivie（ombitasvir, paritaprevir和ritonavir）、施贵宝的NS5A抑制剂Daklinza联合抗丙肝明星Sovaldi、和诺华的Hedgehog通路抑制剂Odomzo。Praluent获批用于治疗耐他汀的杂合子家族性高胆固醇血症（HeFH）和高CV风险的成人患者；Technivie用于单药或联合利巴韦林治疗基因4型（GT4）无疤痕和肝硬化的丙肝患者；Daklinza（通用名：daclatasvir）联合Sovaldi治疗基因3型丙肝患者；Odomzo（通用名：sonidegib）治疗局部晚期的基底细胞癌（basal cell carcinoma）。美国FDA一天之内批准了四个重要产品实属少见，今天是制药工业的“红色星期五”。

【药源解析】：根据FDA专家组的一边倒推荐意见，PCSK9抑制剂Praluent和Repatha获批上市没有悬念，但批准的适应症可能相对较窄，最可能是极高风险人群如家族性高脂血症和高CV风险人群。今天FDA完全接受了其专家小组的建议，没有批准Praluent用于他汀不耐受人群。专家组担心批准PCSK9抑制剂用于这一人群可能导致此类药物的过度使用，而且它们的长期价值尚有待进一步证实。

Praluent由赛诺菲和再生元开发。在5个共有2476名HeFH或高CV风险患者参与的安慰剂对照实验中，Praluent治疗组相比安慰剂对照组平均降低36-59%的LDL-C。所有患者都配以最大耐受剂量的他汀或附加其它降脂药。虽然Praluent的Outcome实验结果到2017年才能揭晓，但多项临床结果证明降低LDL和降低心血管事件相关。Praluent最常见的副作用包括瘙痒、肿胀、注射位置的疼痛或瘀伤、鼻咽炎、和流感等。

Technivie由艾伯维公司开发，是第一个获得FDA批准治疗基因4型丙肝的口服方案。在一项有135名慢性HCV感染无肝硬化病例参与的2期实验中，91名基因4型受试者每日一次配给Technivie和利巴韦林持续12周；44名受试者仅配给Technivie，不加利巴韦林治疗12周。结果发现这些受试者的12周持续病毒学应答（SVR12）率分别为100%和91%。Technivie的常见不良事件包括疲乏、虚弱、恶心、失眠、皮肤瘙痒和其他皮肤反应。Technivie伴有安全警示：提醒患者和医务人员大约有1%的受试者服用Technivie后肝酶可能上升至正常值的五倍以上，其中同时服用炔雌醇避孕药的女性患者的发生率更高，这些患者使用Technivie之前必须停止服用这类避孕药。

Daklinza联合Sovaldi是FDA批准的第一个无需干扰素和利巴韦林治疗基因3型丙肝患者的全口服方案。根据美国疾病预防控制中心数据，美国270万患者中大约10%是基因3型。在一个有152位基因3型丙肝患者参与的临床实验中，受试者每日一次口服60毫克的Daklinza和400毫克的Sovaldi持续12周，98%的之前未接受过治疗且未有肝硬化的患者获得12周持续病毒学应答（SVR12），而伴有肝硬化患者的持续病毒学应答率为58%。之前接受过治疗患者的SVR12分别为92%（无肝硬化）和69%（肝硬化）。最常见副作用是疲劳和头痛。

Odomzo是每日一次的口服胶囊，用于治疗手术或放疗后复发，以及不适用手术或放疗的局部晚期基底细胞癌患者。基底细胞癌在非黑素瘤皮肤癌中大约占80%。基底细胞癌始发于皮肤外层又称表皮，通常在经常暴露于阳光和其它形式的紫外线辐射部位发生。局部晚期的基底细胞皮肤癌是指还没有扩散到身体其他部位，但不能作局部治疗，特别是手术和放射治疗的基底癌。Odomzo是FDA继Erivedge（通用名：vismodegib）之后批准的第二个基底细胞癌药物。在一个随机、双盲的多中心临床实验中，口服200毫克的Odomzo治疗组取得58%的应答率，且大约半数持续6个月以上。最常见副作用包括肌肉痉挛、脱发、味觉障碍、乏力、恶心、肌肉骨骼痛、腹泻、体重和食欲下降、腹痛、头痛、呕吐、和皮肤瘙痒等。高剂量组（800毫克）的应答率和低剂量组相仿，但不良事件的发生率升高。Odomzo带有黑框警告，提醒医务人员孕妇服用Odomzo可能导致胎儿生殖缺陷甚至死亡。要求女性服用前做妊娠检查。

虽然Technivie的有效成分ombitasvir、paritaprevir、和

ritonavir也是艾伯维四联抗丙肝药物Viekira Pak的有效组分，NS5A抑制剂Daclatasvir 之前也获得FDA批准上市（2014年8月），但Technivie、以及Daclatasvir 联合Sovaldi分别是治疗基因4型和3型的第一个全口服抗丙肝方案。Odomzo是FDA批准的第二个Hedgehog信号通路抑制剂，除了基底细胞皮肤癌之外还在开发治疗胰腺癌、乳腺癌、非小细胞肺癌以及一些其它固体和血液肿瘤。Praluent是制药工业给予极高期望的一类颠覆性产品。虽然安进的同类PCSK9抑制剂Repatha（通用名：evolocumab）在本周二获得欧盟EMA批准上市，但Praluent是更严格的美国FDA批准上市的首创药物。尤其戏剧性地是Repatha原本处于领先地位，但赛诺菲史无前例地花了6750万美元买进一张优先审评券，且如愿地超越了安进。Praluent的PDUFA目标日期比安进Repatha的8月27日提前了一个月。PCSK9抑制剂提供了一种全新的降低LDL-C模式，被视为他汀类药物之后降脂领域取得的最大进步。所以Praluent、Technivie、Daklinza、和Odomzo都是制药工业的重要产品，7月24日也是2015年制药工业的重要日子。

EMA推荐批准世界首个疟疾疫苗

2015年7月25日

【新闻事件】：今天EMA推荐葛兰素的疟疾疫苗RTS, S（又名Mosquirix）用于6周到17个月的婴儿。如果上市这将是史上第一个针对寄生虫病的疫苗。由于疟疾主要在较为贫穷的非洲传播，这个疫苗的商业前景有限，所以对葛兰素股票没有实质影响。

【药源解析】：疟疾是个很大的传染病，每年有高达60万人死于这个疾病。由于疟疾主要发生在经济和科技比较落后的非洲，所以药品的开发主要靠发达国家的慈善组织如盖茨基金。而审批也要依靠FDA和EMA帮助。今天EMA的推荐是根据一个旨在帮助贫穷国家叫做58号条款的审批路径。最后世界卫生组织还得参与决定是否推荐使用以及如何使用。这些国家一般会接受WHO和EMA的建议。

Mosquirix的预防效果一般。在有16000儿童参与的临床试验中，可以减少27（6-12周婴儿）-39%（5-17个月幼童）的发病率，这比实验前预测的50%要低，更远低于95%的理想疫苗标准。但是60万的30%还是很多生命，而且其它的疟疾疫苗都至少落后5-10年，所以只要有人买单非洲各国都应该会批准这个产品。

这些非洲贫穷国家的流行疾病一般叫做neglected diseases，大家不要把它和另一个常见名词罕见病（rare diseases或orphan diseases）混淆。多数neglected diseases得病人群巨大，根本不罕见，但因为患者没有消费能力所以药厂很少研制这些药物。而孤儿药可以非常盈利，所以连大药厂也趋之若鹜。葛兰素能花费资源开发不挣钱的药物值得点赞。

这种药物慈善在80年代并不罕见。默沙东曾经免费赠送非洲河盲药物，也低价转让给中国乙肝疫苗技术。这些善举使默沙东连续多年被评为最受尊重企业，其前总裁George Merck有一段非常有名的话叫做“medicines are not for the profits, they are for the people. Profits follow”。虽然对于贫穷病人新药不一定马上能赚到钱，比如Mosquirix绝对是为了病人，但几乎可以肯定profits不会follow。但是长线战略家要为未来布局。30年前谁会想到中国会成为增长最快的市场呢？同样非洲也

可能成为30年后的世界经济引擎，提前建立良好的形象是一竞争优势。

当然改变非洲的卫生状况和提供基本的预防措施比如蚊帐可能是比开发新药和疫苗更便宜有效的办法，但这是更大的社会问题，不在我们讨论范围之内。

礼来、百建公布阿尔茨海默药物新数据：验证粉状蛋白假说还是吸引投资者目光？

2015年7月23日



【新闻事件】：今天礼来和百健分别公布了他们阿尔茨海默（AD）药物、粉状蛋白抗体solanezumab和aducanumab的新数据。虽然三期临床实验EXPEDITION（EXP） and EXPEDITION2（EXP2）没有达到一级终点，但回顾分析显示这两个实验中的轻度患者有一定应答。今天公布的实验结果是上两个实验中轻度患者的后续实验，用药组和对照组都使用了28周的400毫克solanezumab，结果两组差别没有缩小。实验说明如果这个疗效确实是solanezumab引起，其机理不仅是改善症状，而可能是改变疾病本身。百健的aducanumab则较为纠结。这是三月公布的那个一期临床的中间剂量（6毫克），结果脑肿胀副作用如预期介于3毫克和10毫克，但疗效指标MMSE差于3毫克组，而CDR-SB则接近10毫克组。由于二者都没有达到统计学显著所以都可能是噪音。百建股票下滑4.3%，礼来上扬1%。

【药源解析】：一般来说投资者对一期临床一个30人的剂量组不大会有太大兴趣，同样也不大会对亚组的延伸实验结果太感冒，但阿尔茨海默是最大的潜在市场之一。仅美国一个市场到2050年就可能达到5000-10000亿美元，和现在整个药物市场差不多大。现在的阿尔茨海默药物只能缓解症状，但无法减慢疾病恶化速度。粉状蛋白蓄积可能是这个疾病的病因，所以这些抗体有可能减缓疾病进展甚至可以逆转，所以潜在威力十分巨大。

粉状蛋白理论开始于80年代，不仅AD病人脑内都有粉状蛋白蓄积，而其蓄积程度和疾病严重程度平行。唐氏综合症患者由于有一个多余拷贝的21号染色体（粉状蛋白前体蛋白基因在这个染色体上）而提前出现AD症状。更有大量动物实验证据显示粉状蛋白的各种组分可能是致病原因。所以针对粉状蛋白合成和清除的药物大量进入临床，其中包括象今天报道的清除抗体和secretase抑制剂如BACE抑制剂MK8931。但到目前为止这100多个化合物尚未有可靠的阳性临床结果，据统计AD药物开发失败率高达99%。

两三年前投资者对粉状蛋白药物的热情和现在的免疫疗法有一比，但随着bapineuzumab、solanezumab、semagacestat的高调失败，投资者似乎认识到这个市场虽然大但现在可能还不到挣

这个钱的时候。今年三月aducanumab的那个一期临床给这个领域打了一针鸡血，不仅aducanumab已经开始招募三期临床病人，罗氏也重新启动了已经失败的ganetenerumab。现在的看法是如果治疗较早并能准确诊断AD（虽然AD是主要的认知功能障碍疾病，但在早期认知障碍患者中只占50%左右），清除粉状蛋白有较大可能减缓AD恶化速度。投资者估计aducanumab有25-50%可能成功，这远远高于过去10年1%的成功率。

今天的实验结果几乎无法改动粉状蛋白假说的可靠程度。过去十几年通过严格临床实验积累的大量证据显示粉状蛋白可能并非致病原因，尤其在非家族性AD患者。Aducanumab的结果只是一个一期临床的一个剂量组，而且这个实验据说安慰剂组表现有点异常。没有疗效的量效关系令人怀疑高剂量的疗效是否是噪音。即使10毫克组最后在三期临床重复，治疗窗口是否足够大也不好说。Solanezumab的结果只是两个失败实验的亚组延续，如果认为今天的疗效可靠等于承认两年前的那个亚组分析也可靠，这个有悖常规。正在进行的EXPEDITION3会给出准确答案，但这个数据还得1-1.5年才会公布。今天的这两个实验结果对粉状蛋白假说没有实质性贡献，但的确把投资者的目光再度吸引到AD这个潜力巨大的市场上来。

依维莫斯遭遇连环打击，肾癌患者获数月生命

2015年7月21日

【新闻事件】：今天诺华制药的mTOR抑制剂依维莫斯在肾癌市场遭遇来自施贵宝和Exelixis的组合重拳打击。首先是Exelixis宣布其cMet抑制剂Cometriq（通用名cabozantinib）在一个叫做METEOR的晚期肾癌三期临床实验中达到一级终点，作为二线药物比依维莫斯显著延长无进展生存期。总生存期估计明年年初会有结果，但据中期分析显示有延长趋势。不到一小时，施贵宝宣布其PD-1抑制剂Opdivo在一个名为Checkmate-025的晚期肾癌三期临床实验中因显著延长总生存期而被提前终止。Opdivo和Cometriq分别准备今年年底和明年年初申请肾癌这个适应症。加上EMA批准Opdivo用于非鳞状非小细胞肺癌的好消息，施贵宝股票上扬1%。而Exelixis股票则飙升50%。有趣的是施贵宝原来拥有Cometriq的权益，但于2011年卖给Exelixis。

【药源解析】：Cometriq和Opdivo撞衫有点出人意料。前者开发一直磕磕绊绊，虽然在2012被批准用于一种罕见的甲状腺癌，但在去年一个关键的前列腺癌三期临床未能延长总生存期，失去进军这个大市场的机会，导致公司当天裁员70%。而Opdivo自从进入临床后一直是制药工业最耀眼的明星之一，多个三期临床因显著延长生存期而提前终止，并创下FDA四个工作日批准新药纪录。所谓英雄不问出处。

这个案例显示在竞争激烈的领域（抗癌可能是现在制药工业竞争最激烈的领域）新药的专利期越来越和产品寿命脱钩，最近已经发生多起药死了专利没用完的情况。虽然这种激烈竞争对患者无疑是有利的，但对厂家却是巨大的负担。依维莫斯基本可以和肾癌市场说再见了，而今天的胜者也面临类似的威胁。鉴于Cometriq尚无OS数据，所以业内普遍认为Cometriq和Opdivo撞衫还是后者看着更靓丽。如果明年的OS数据不如Opdivo，Cometriq已然输在起跑线上。而Opdivo也不是高枕无忧。默沙东的同类药物Keytruda也在全速开发中，虽然在肾癌大概落后Opdivo一年

左右，但几乎可以肯定会显示类似疗效。所以Opdivo独霸这个领域的时间是是有限的。

当然今天公布的都是粗线条数据，具体这两个产品好到什么程度还得看具体数据。今年Opdivo的Checkmate-057也因显著延长肺癌OS而被提前终止，最后公布细节时发现仅延长2.8个月，当天令施贵宝损失70亿美元市值。而Cometriq虽然没能延长前列腺癌患者OS但其二期临床却也因为延长4倍PFS被提前终止，所以今天在肾癌的PSF疗效能否转化成OS收益有待观察。另外毒副作用和价格也是不可忽略的因素。

Cometriq和Opdivo作为靶向疗法和免疫疗法的代表先后击败标准疗法，显示现在新技术在癌症治疗令人激动的革新速度。15年前这两类药物在市场上尚不存在。第一个靶向药物格列卫于14年前上市而第一个免疫疗法Yervoy上市距今仅4年。新药研发是个高失败率的行业，但我们在饱受失败折磨的同时也在快速改变很多疾病的治疗标准。虽然任何时代癌症都是令人生畏的恶性疾病，但对于癌症患者来说现在无疑是最好的时代。

制药企业

Pink is the new blue? Valeant以10亿美元收购爱第

2015年8月21日



【新闻事件】：前天美国FDA批准了首个恢复性欲药物Addyi（爱第），今天制药巨头Valeant宣布将以10亿美元收购仅有几十个员工的Sprout。各大媒体纷纷报道这个事件，甚至淹没了今天真正的医学进展，即Jardiance心血管收益的消息。那么这个粉色药片会代替蓝色伟哥成为药物在大众媒体的新代言人吗？

【药源解析】：前天我们讲过从机理和适应症上爱第和伟哥完全不搭杠，所以媒体把爱第叫做女版伟哥完全是误导。爱第是历史上第一个恢复性欲药物，无论男版还是女版。一般来说最为首创是药品推广的一个重要优势，但面对媒体对爱第的错误诠释Sprout为何没有抗议或澄清呢？

因为爱第不是一般药物。借助伟哥的高知名度，被称为女版伟哥对患者的理解和接受比任何依靠临床数据的推广要有效的多。这个药物疗效一般，用药组只比安慰剂组多9%的人受益，而副作用却不容忽视，严重嗜睡和危险的低血压。和酒精的相互作用也是重要的潜在威胁。如果是其它适应症，这个产品的推广困难很大。但这是一个非常独特的适应症，是美国媒体最乐此不疲的话题之一。虽然Valeant是少数愿意按卖啤酒套路卖药的大药厂，最后他们对这个产品推广的贡献可能还不如媒体贡献大。

这个产品的批准令有些人质疑FDA是否过于宽松。今天福布斯专栏作家Matthew Herper统计现在FDA批准90%以上的上市申请，似乎支持这一质疑。但是不要忘记FDA外部专家组以18:6支持爱第上市，所以是有科学根据的。对于没有任何药物的适应症，首创药物的批准可能相对宽松，但我不怀疑爱第在临床试验中显示收益大于风险。但关键FDA应该考虑这个产品的特殊性。在现在的互联网信息时代，对这个产品的错误诠释（如女版伟哥）会瞬间传遍这个地球。而普通人很少去看临床数据或听医生解释，而是根据自己对网络报道的理解要求医生开药。而医生迫于患者压力难免会扩大这个药物的合理使用。这样风险收益的平衡可能会被严重打乱，最后伤害的人可能远远多于受到帮助的人。

爱第和伟哥另一个重要区别是伟哥是需要时使用，而爱第需要每天使用，所以副作用问题更加显著。现在虽然有REMS风险控制系统，但患者对医生的压力不容忽视。如果这个产品不幸成为年轻人聚会的药物那风险更是无法估量，因为酒精和这个药物配伍禁忌。即使Valeant不把适应症扩大到男性病人，肯定也会

有人以身试法，这种标签外使用完全生死无论。这还没考虑黑市假药的参与。所以如果真是滥用严重而发生严重安全事件，FDA更严格限制爱第使用，甚至令其撤市也不是没有可能。当然这些也可能是杞人忧天，爱第的平庸疗效可能自己就解决了滥用的风险。

看CAR-T技术新星Kite公司CEO如何回应临床实验死人事件

2015年8月18日



【新闻事件】：上周四开始谣传Kite Pharma的CAR-T免疫疗法KTE-C19在一个I/II期非霍奇金淋巴瘤（NHL）临床实验中致使1位受试者死亡，上周五Kite股票因此大幅跳水，最低时跌至每股54美元（-16%）。今天Kite制药召开电话发布会，其首席执行官Arie Belldegrun证实了1位患者死亡，但死亡原因和KTE-C19疗法无关，而且FDA没有要求Kite因实验发生死亡事件而停止实验。Belldegrun还指出这个实验的一些受试者显示完全缓解，即患者的肿瘤完全消失，并预计KTE-C19将在2017年上半年能凭借这个积极的2期临床结果申报上市。受到这些“好消息”的鼓舞，Kite股票今天回升至每股60美元（+11%）。

【药源解析】：患者在治疗过程中死亡是临床实验的一件大事，无论对患者还是对药厂都是一个不幸。临床实验发生死亡事件时通常会被监管部门叫停，只有在确认死亡事件和药物或治疗无关时临床实验才能继续进行。因为以上KTE-C19实验的受试者都是难治性的晚期患者，这些患者之前都经过多次化疗因此非常虚弱，再加上CAR-T疗法最常见的“细胞因子风暴”又非常强烈，CAR-T细胞疗法发生死亡并不意外，甚至死亡事件也未必表明太多的信息。实际上之前Juno Therapeutics和斯隆凯瑟琳癌症中心的CAR-T疗法都曾因细胞因子综合征发生过死亡事件。那么Kite Pharma以上对死亡事件的回应有什么问题呢？

首先传言的来源受到质疑。众所周知，一个临床新药的疗效和安全性必须在临床实验中得到验证才能通过监管部门的审批上市，这些临床实验通常是有足够受试者参与的随机、双盲、和对照实验。在实验完全结束之前，这些临床实验结果都是高度保密的，这不仅为了避免误导投资人（或股民），比如Kite公司是一个以CAR-T疗法为主要资产的生物制药公司，任何和临床实验相关的谣传都会严重影响其股市表现，更重要的是提前披露不成熟的实验结果也会影响临床实验的严谨性。之前就发生过因过早披露不完整临床实验结果而引起FDA质疑实验可靠性的事件。所以，虽然该KTE-C19实验是一个单臂、开放标签的多中心实验，但上周关于实验出现死亡事件的谣传渠道实在令人担心。

制药企业

其次，Kite首席执行官Arie Belldegrun在新闻发布会上的回应内容受到质疑。虽然Belldegrun是否应该证实死亡事件的本身还有待商榷，但至少不应该过早地披露不完整的实验结果。除了证实以上临床实验的死亡事件以外，Belldegrun还陈述死亡事件和治疗无关，且FDA并没有要求Kite因发生死亡事件而停止实验。除此之外Belldegrun还指出这个实验的一部分受试者显示完全缓解，与治疗相关的副反应和之前美国癌症研究院的抗CD-19 CAR-T疗法类似。Belldegrun又进一步说明Kite将在今年12月5-8号的2015美国血液病协会年会上报告该临床实验的详细情况，还为投资人勾画了一个KTE-C19疗法的美好商业蓝图。

不得不提Belldegrun在新闻发布上披露的内容远远超出他应该透露的范畴。Kite是紧随诺华、Juno Therapeutics之后在CAR-T细胞疗法研究领域的领头羊之一，曾创造以仅19名员工的初创公司在纳斯达克上市头一天狂揽1.3亿美金的神话。所以笔者理解公司在发生负面新闻以后，想尽快发布一些正面消息以恢复公司形象的心情。但是临床实验是一门严谨的科学，何时公布临床结果有其科学依据。正因为此，药厂通常选择在重要学术会议上公布重要的完整临床实验结果。一个企业领导人不能为了一时的利益，因着一时冲动公布不该透露的关键临床信息。所以Belldegrun过早披露不全面的临床实验结果不仅有误导投资人之嫌，还让人怀疑Kite公司对临床开发的严谨和团队的管理水平。

英雄配宝马：比尔盖茨投资Editas

2015年8月11日



【新闻事件】：今天基因编辑公司Editas获得包括世界首富之一的比尔盖茨等投资者的1.2亿美元投资。Editas是由CRISPR-Cas9的发明者之一，MIT华裔年轻教授张锋参与发起成立的。参与投资的包括风投界的顶级高手如谷歌风投在内的十余个基金。这是年轻的CRISPR-Cas9技术迄今为止获得的最大一笔投资。被称为魔法剪刀的CRISPR-Cas9技术遇到这些磨剪子高手无疑会更快成熟起来。

【药源解析】：CRISPR是一些对称的DNA片段，最早在细菌中发现，据估计一半的细菌有CRISPR。细菌为对付病毒这个老冤家而练就了一门独门武功，可以识别切断病毒DNA的某些片段而令其内力全失。CRISPR-Cas9技术因此而来，是一段识别RNA加上一个DNA水解酶，所以可以识别并切断目标DNA，并有可能修复变异DNA，所以理论上可以用于从基础研究到新药研发工具甚至作为药物治疗某些遗传疾病。

当然这并不是第一个基因编辑技术。十几年前有个叫做zinc finger nucleates (ZFN) 的技术可以做同样的事情，而且第一个产品已经上了二期临床。但是CRISPR-Cas9技术更加简单，据说一个大学生花个几千美元就可以做出自己的CRISPR-Cas9。而且CRISPR-Cas9用途更为广阔，从治疗罕见遗传病到粮食增产到世界能源几乎无所不能，当然滥用带来的伦理灾难也不可忽视。以前瞻性闻名的Wired网站称之为genesis engine（创世纪发动机），有可能用来建造一个无疾病、无饥饿、无污染的新世界。

那么这个技术真的能做到这些不可思议的事情吗？从短期看还没有可能，但长期没人知道。ZFN现在主要是个研究技术，用于靶点确证。比如把某个蛋白从细胞剔除看其功能变化，或在这种没有靶蛋白的细胞中加入靶蛋白抑制剂如果还能看到和靶蛋白相关的功能变化则可认为是脱靶效应。我估计CRISPR-Cas9短期内大概只能用于这个目的（当然这也可能是个很大的买卖）。据说CRISPR-Cas9可以用于制造新的动物模型，比如自发癌症模型（现在多是把人肿瘤植入动物）。但我还没听说用ZFN制造动物模型的，不知CRISPR-Cas9何时能做到。

当然CRISPR-Cas9技术最大的潜力是治病，但和其它RNA、DNA药物一样递送是个很大障碍，这个和你是否是CRISPR-Cas9没有关系。类似的RNA药物已经开发了近30年，尚无商业上成功的药物（上市两个很小的RNA药物）。另外选择性是个非常关键问题。DNA治疗逆转很困难，所以必须万无一失。DNA识别和水解剥皮去骨还是一个化学反应，理论上不可能没有副反应，只是多少而言。但人体能承受多少副反应？那是一个很大的问题。siRNA原来也认为选择性很高但后来发现脱靶常有发生。另外DNA编辑无时无刻不在发生，内源调控系统对CRISPR-Cas9如何控制也是问题。

1.2亿投资对于一个只有3年的年轻技术不是小数字，但和genesis engine这个称号还是不相称的。作为比较去年RNA公司Moderna获得4.5亿美元，CAR-T公司Juno获得3.1亿美元投资。所以尽管媒体把这个技术夸得跟魔术似的，投资者还是相对理智的。

葛兰素产品线兑水和vTv高调IPO：生物制药投资两极分化

2015年8月11日

【新闻事件】：在周三的投资者季度会议上葛兰素CEO Witty爵士号称产品线里有40多个在研产品，但这里面参杂了很多二期临床药物，而大药厂在宣传产品线时一般只包括三期临床药物。不仅如此，Witty爵士还把更早期的抗癌产品线吹嘘一番，号称这些抗癌产品有98亿美元的潜力。这令投资者颇为不满，认为这种兑水行为是自欺欺人。今天，又一个阿尔茨海默生物技术公司vTv高调IPO，募集1.15亿美元。而这个公司和上个月创纪录的Axovant一样依赖一个大药厂放弃的项目。vTv的核心产品是一个叫做azeligaron（又名PF-04494700，显然来自辉瑞）的RAGE抑制剂。5毫克azeligaron虽然在二期临床中显著改善ADASCog评分，但20毫克却引起急性认知功能退化。但是这样一个产品也有投资者热捧，vTv今天获得为纳斯达克开市敲钟的殊荣。

【药源解析】：很多人认为现在的生物制药投资过于乐观，有一定的泡沫。不知vTv投资者是不知道阿尔茨海默新药的历史成

制药企业

功率 (<1%), 还是觉得凡是辉瑞反对的他们就要拥护。这种所谓的U型量效曲线是新药开发的巨大障碍。因为任何疾病人群都有个体差异, 所以并不是所有人都会对5毫克azeligaron有应答。另一方面无论用药与否这些病人都在不断恶化, 只是如果药物有一定疗效会减缓恶化。所以如果病人没有好转你无论加大剂量还是减小剂量都有继续恶化风险。这还得是说5毫克疗效真实可靠。考虑到人群的复杂性, 4x是个很小的安全窗口 (因为没有中间剂量所以窗口可能小于4x)。在三期临床重复这样狭窄的有效剂量也是一个很大的挑战。

另一个令vTv被热议的原因是其董事长是辉瑞的前CEO Jeff Kindler。此人曾是波士顿烤鸡和麦当劳的CEO, 所以经常被人讽刺为翻汉堡的出身, 这是非常不公平的人身攻击。诺华现在的CEO以前是番茄酱的但并不妨碍指导Entresto和Cosentyx这样颠覆性药物的发现。Kindler最主要的错误是为了弥补利普隆专利过期的损失而豪赌torcetrapib失败。所谓胜者王侯败者贼, 前几年一篇详细纪录他下台狗血细节的文章把他描述成一喜怒无常的草包, 实在有失偏颇。其它药厂CEO也不是象讲故事的老爷爷和蔼可亲。

虽然有投资者对这种没谱的产品抱有极大热情, 也有投资者对把二期临床药物当作股票基础嗤之以鼻。葛兰素当然清楚二期临床药物的真实含义。这些产品往往需要巨额投资进行三期临床开发, 而且没有任何人会保证这些巨额投资不是肉包子打狗, 即使成功上市也不一定卖的好。过去两年葛兰素已经遭受darapladib、MAGE-3、和lapatinib三个重要产品的五个超大型三期临床实验失败的打击, 上市的明日之星Breo和Anoro也一直活在今天。所以让投资者相信你八字没一撇的抗癌在研药物值98亿美元有点缺乏诚意。去年葛兰素把抗癌业务卖给了诺华, 但依然保留了抗癌的研究部门。

当然葛兰素和vTv在制药风险/回报的两个极端, 所以吸引不同类型投资者不足为怪。现在早期项目的投资显然有过分乐观的嫌疑, vTv借此东风IPO无可厚非。但是并非所有人都对早期项目一往情深, 今天部分投资者对葛兰素的质疑就是明证。

艾尔建405亿美元出售仿制药业务, 5.6亿收购Naurex转向创新药

2015年7月28日

【新闻事件】: 昨天制药巨头艾尔建宣布以405亿美元将仿制药业务卖给梯瓦, 而以5.6亿美元收购抑郁药研发公司Naurex。多余的400亿美元现金据艾尔建CEO讲不会用于还债, 而是会用于收购价值链上游的创新药物资产。梯瓦则放弃了401亿收购Mylan的计划。

【药源解析】: 艾尔建CEO Brent Saunders是个极具才华和创新能力的制药领袖。虽然只有45岁但已经买卖了总值达1500亿美元的制药资产。现在的艾尔建几年前还是一个名为Watson的卖仿制药小企业, 经过几次并购已经成为行业巨头。出售仿制药后新的艾尔建将进入创新药领域。今天福布斯的Herper报道艾尔建可能用这笔现金收购百建或艾伯维, 也可能和辉瑞合并。但根据Saunders的理念他收购必须在合适的时间收购合适的资产, 所以随机性较强, 难以预测最后结果。现在生物技术股持续走高, 最近礼来、罗氏、葛兰素CEO均在不同场合认为生物技术存在

泡沫。所以我认为艾尔建不大会收购以现在热门药物为核心的企业, 我看葛兰素倒是一个不错的选择。

艾尔建这个理念似乎和收购Naurex一致。Naurex在开发NMDA受体调控剂。这个项目起源于几年前一个临床偶然发现。2004年耶鲁的科学家发现氯胺酮可以治疗重度抑郁, 而且起效迅速。通常几小时就见效, 这和传统的抗抑郁药的几个礼拜有很大区别。氯胺酮是NMDA受体拮抗剂, 但半衰期很短, 只能输液, 而且有致幻副作用。原来百特的CSO Riedel和西北大学的一个教授受这个发现启发成立了Naurex, 试图找到可以口服、副作用小的类似物。他们的两个主要产品 (一个注射、一个口服) 已经在小型临床试验显示统计显著疗效。Naurex共募资1.6亿美元, 今天以5.6亿头款加未公布的里程金, 算是很成功的投资。

当然这里面变数还有很多。氯胺酮虽然是NMDA受体拮抗剂, 但针对这类所谓biogenic amine受体的药物极少有选择性很好的, 而且即使针对同一受体下游通路应答随配体不同完全不一样。发现氯胺酮的抗抑郁疗效但不知其准确机理好比你知道一个人身价5亿, 但不知道这人是干什么的。你怎么能让他身价提高到10亿呢? 如果这人是球星你让他去哈佛商学院学两年, 或者这人是华尔街大佬但你让他练耐力那无法优化他的身价。所以如果NMDA受体确实是氯胺酮的疗效原因, 这些产品可能彻底改变抑郁的治疗, NMDA受体也会成为热门靶点。但如果疗效不是来自NMDA受体, 那么这些产品成功的可能和把大药厂赶出这个领域的那些失败产品无本质区别。

事实上阿斯列康曾有一个类似产品, 结果在三期临床未能显示疗效而被终止。抑郁药开发的安慰剂效应是有名的难题, 小型试验中观测到的疗效未必能在三期重复。正是由于这个原因强生虽然也跟踪氯胺酮这个重要发现, 但选择了一个保守的策略, 即开发其中一个对映体, 而且得到FDA突破性药物地位。如果Naurex产品失败, 肯定会有新的假说来解释氯胺酮的疗效, 但是否有人敢跟踪就是另一回事了。今天艾尔建以收购Naurex进入创新药我认为显示了他们超群的前瞻性。

人物介绍

反应停英雄Frances Oldham Kelsey博士辞世

2015年8月8日



【新闻事件】：昨天FDA评审员Frances Oldham Kelsey去世，享年101岁。Kelsey博士一生最大的成就是顶住了药厂和FDA上司的多方压力，拒绝了反应停（沙利度胺，Thalidomide）在美国的上市申请，避免了海豹婴儿在美国的大量出现（因为“临床试验”出现几十例）。Kelsey博士因此获得肯尼迪总统颁发的总统奖。

【药源解析】：二战之后镇静剂的需求非常巨大，当时美国1/7人口使用镇静剂，欧洲更高。反应停是当时唯一的非巴比妥镇静剂，由于溶解性差所以即使很高剂量也看不到毒性。所以厂家号称这个产品非常安全，直接以OTC药物在欧洲上市。后来澳大利亚医生William McBride发现反应停可以用于控制妊娠反应并开始标签外使用。其它医生很快效仿，虽然反应停并没有严格动物致畸实验数据，也没有在孕期妇女做过临床试验。医生们贸然标签外使用代价惨重，几年间共造成了一万多海豹肢婴儿的出生。撤市后发现反应停在动物的致畸副作用是可以观测到的。McBride后来是最早怀疑反应停致畸作用的医生，算是将功补过。

当时这个产品在欧洲热销，所以进入美国受阻厂家给FDA施加压力，说他们太官僚，行动缓慢。但Kelsey博士坚持认为反应停安全和疗效数据都不可靠，要求他们出示更可靠数据。幸运的是反应停的灾难性副作用很快就被发现，美国人因此躲过一劫。这个事件直接导致了1962年Kefauver-Harris法案的通过，建立了现代新药审批的标准。

新药的安全性和疗效需要严格复杂的科学实验来确立，而很多病人并无法准确理解这些科学数据。患者组织经常向FDA施加压力以加快某些缺乏数据支持药物的上市，尤其是无药可用的严重疾病如DMD。2009年阿瓦斯汀因三阴性乳腺癌的疗效未能在上市后重复而被撤市，导致大量病人到FDA抗议。美国已经有十余个州通过了尝试权法案（Right to Try Act），即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。现在有议员准备在联邦水平推行这个政策，刚刚通过参议院的21世纪治愈法案也试图降低评审标准。这些行为拯救众生的目的无可非议，但反应停事件告诉我们严格的临床实验是避免病人被有害药物伤害和使用无效药物延误病情的唯一保证。

反应停是医药史上最大的悲剧之一。是垃圾科研、落后

监管、和特殊市场需求的一次perfect storm。现在致畸性是所有新药必须有的数据。水溶性低的药物必须用有效剂型做出毒性浓度。即使象利普陀这样有大量临床数据和多年大范围使用经验的成熟药物也未能变成OTC产品。而Kelsey博士避免美国反应停灾难的贡献则是普通人认真做好本职工作而改变世界的典范。

美国华裔首富是如何炼成的？！

2015年7月31日



美国华人超过了400万人，即使是旅居美国多年的华人也未必知道美国最富的华人是哪一位，因为这位首富太低调了，他就是：黄馨祥，英文名字为Patrick Soon-Shiong，笔者开始关注他始于两年前在FierceBiotechnology网站上一个标题为“Fierce’s 10 top biotech billionaires”的报道，是有关生物产业界的Top10亿万富翁的，排名第一的就是人人皆知的比尔·盖茨。有人可能会觉得扯，微软的前老总怎么成了生物产业界的了？其实盖茨退下来后，依靠自己的几百亿美元的基金会，不仅大量捐资包括艾滋病、肺结核等涉及全球公共卫生的生物医学领域，也对不少生物制药公司直接进行投资，已被视为在全球生物制药领域最有影响力的人物之一。

在上述10人的牛人榜上，排名第五的就是本文的主人公：Patrick Soon-Shiong（黄馨祥），他的名字，笔者刚开始看时，以为是一个韩国人，或者是已经嫁人的女人，网上搜了一把后，真是令笔者大跌眼镜，不但是纯爷们，还是在美国的华人中，个人身价和比尔·盖茨最接近的。根据美国《福布斯》数据，黄馨祥的个人净资产为125亿美元，而两年前这一数字还只是73亿美元，短短两年时间，身价暴增超过了70%。黄馨祥目前在全球亿万富翁排行榜上已经进入Top100，位列第96位，美国排名是第37位。那么，这位富翁是靠什么这么富有？答案先按下不表，先介绍一下此人的基本情况。

黄馨祥可谓是正宗的华裔，其父母原籍广东台山，二战期间，移民到南非。据百度百科介绍，“他们一家从中国移民至南非，填写姓名时，依照华人习惯，将姓写在前面。但南非填写英文姓名是名在前、姓在后，因此黄馨祥的「馨祥」（Soon-Shiong）变成了他的姓，阴错阳差下，成为他们整个家族的英文姓氏。

黄馨祥1952年出生于南非大城市Port Elizabeth，16岁就高中毕业入读南非知名大学—University of Witwatersrand，23岁时即获得该校医学博士学位（189位毕业生中排名第四）。

人物介绍

提到Witwatersrand 大学，有必要顺便提一下该校的另外一位杰出校友：Deborah Dunsire（也是医学博士），这是一位女强人，她曾经担任千禧药业(Millennium)CEO多年，该公司后被日本最大的制药公司武田收购，Deborah Dunsire也因此被任命为武田的董事会成员，是这家日本公司成立几百年以来历史上首位女董事。Deborah Dunsire曾就职的千禧药业（目前已经改名为武田肿瘤Takeda Oncology）也有多位华人工作于此，Deborah Dunsire还曾应邀出席美中医药开发协会纽英伦分会(SAPA-NE)的年会并发表演讲。据报道，南非的Witwatersrand大学是南非的Top3，中文译为金山大学，尽管大概这所大学创办者也许当初希望自己的毕业生都能毕业后拥有金山银山，但是相信99.99%的该校毕业生做不到，但是至少有一位毕业生做到了，即上述的华人黄馨祥。

黄馨祥毕业后，在南非著名白人医院一约翰内斯堡总医院（Johannesburg's General Hospital）外科实习（即住院医师训练）。据媒体报道，黄馨祥是第一位在该医院工作的华裔。实习结束后，由于其妻子Michele B. Chan（也是华裔，参见文首照片）当时想成为一名演员，然而这个梦想在南非很难实现，两人就决定转战北美（顺便说一下，黄太太后来成为了好莱坞演员，真的实现了其梦想）。这是黄馨祥事业成功之路的一个重要转折点。黄馨祥先后在加拿大和美国做外科医生和从事科研（包括著名的美国加州大学洛杉矶分校UCLA）。尽管在美国，外科医生是收入很高的职业，但是单靠这个职业成为亿万富翁几乎是不可能的，真正为黄馨祥带来巨额财富的，还是其在商业的天才和成功。黄馨祥现在是以他和妻子的名字命名的家庭基金会的主席（Chan Soon-Shiong Family Foundation），大概就是由于这个基金会，让许多中文媒体误以为黄馨祥名字为Chan Soon-Shiong，即陈颂雄，其实“陈”是其妻子的姓(Chan)。

黄馨祥还是多家公司和研究所的老总，其中包括：Chan Soon-Shiong Institute for Advanced Health（也是其与妻子名字命名的），National LambdaRail, Healthcare Transformation Institute and NantWorks, LLC。当然最重要的就是NantWorks公司了，稍后会更详细介绍。

黄馨祥至少是三个不同层次的首富：对于其居住地洛杉矶（LA）而言，他是首富；对于他所在国家美国而言，在其所在族裔一华裔群体，他也是首富；对于全球而言，在他的事业开始的职业一医生群体里，他还是首富（全球医生首富）。所以，毫无疑问，黄是名副其实的美国华裔首富。

黄馨祥不仅仅在商业上很成功，他也是一位很杰出的外科医生和科学家。1993年，他在世界上首次采用胰腺细胞移植手术用于治疗糖尿病。另外，他发明了蛋白纳米颗粒转运技术用于治疗转移性乳腺癌，这也是美国食品与药品监督局（FDA）批准的第一个这类的药，目前该药（商品名：Abraxane）已在全球40多个国家批准临床应用，2014年全球销售额近8亿美元。该药目前看，不仅仅可以治疗乳腺癌，对肺癌、黑色素瘤、肝癌和胰腺癌的临床试验也正在进行。这个历时10年才开发成功的药，最初由黄馨祥自己创办的Abraxis BioScience公司生产、销售。2010年，该公司以超过30亿美元的价格被美国著名生物公司Celgene（新基公司）收购。在此之前，黄还在1997年创办了American Pharmaceutical Partners（APP）公司。2008年7

月，他以56亿美元的价格将APP卖给了德国的Fresenius SE。这两桩大买卖无疑奠定了黄今天的超级富豪的地位。

如今已经年过花甲的黄馨祥出售上述两家公司后，并没有退休颐养天年。而是凭借此前的丰富商业经验和雄厚资本实力，在2011年成立了一家新公司，即上述的Nantworks，这是一个集团性质的公司，涵盖了医药行业的多个细分领域。这些公司均以Nant打头，目前至少有：

NantCell
NantBioscience
NantCloud
NantKwest
NantHealth
NantMobile
NantOmic
NantShield
NantStudio
NantTronics

短短四年时间，这十家公司貌似已经成长为黄馨祥的十大金刚。黄馨祥现在在资本运作方面俨然已是高手，凭借其职业优势和对医疗领域未被满足的需求的独到认识，近几年有策略性的兼并收购了一系列公司，分别整合到上述10家子公司。其中之一，NantKwest已于几天前（7月28日）率先IPO，大获成功，当日市值高达26亿美元，一举打破了此前朱诺（Juno）IPO的神话记录，是生物技术公司IPO新的里程碑，创造了历史。关于此次IPO的详情，可点击药源的另外一篇力作：免疫疗法投资经历细胞因子风暴。NantKwest的成功自然不会让黄馨祥停下奋斗的脚步，据媒体报道，下一个IPO的目标就是NantHealth，也许在不远的将来上述10家甚至更多的Nant公司都会陆续上市，因此，可以预见，黄馨祥个人资产在未来还会继续大幅增长。

小知识

俗解肿瘤免疫组合疗法

2015年8月1日



【新闻事件】：今天《Nat. Rev. Drug Discov.》有一篇讨论肿瘤免疫组合疗法的综述，讲述了以哨卡抑制剂为核心的各种复方可能。经过我外行的鉴定现在的复方可能虽然很多，但多数处于理论和探索阶段。早期的成功例子也相当粗糙（比如CTLA4+PD-1组合毒性很大）。另外现在的组合主要关注的是应答率，并没有优化免疫疗法最大的优势，即应答持久性。由于我对免疫学了解甚少，所以看的头昏脑胀。我估计很多非免疫学的读者会有同样经历，所以我今天就把这篇文章俗解一下。

【药源解析】：肿瘤细胞在发展过程中不断积累变异，所以不可避免的表达一些抗原，所以理论上应该被免疫系统清除。但肿瘤细胞在艰苦的生存环境下学会如何避免被免疫系统清除，除了激活免疫哨卡（check point）还有降低抗原表达、改变肿瘤免疫微环境、躲避细胞凋亡识别等几个主要途径。免疫系统对肿瘤的识别通俗地讲就如同男女婚嫁。一男一女只是个基本条件（多数情况下），两个人是否能走到一起还得看很多其它因素。比如是否有房有车，这些相当于PD-1、CTLA4这样的哨卡。性格是否匹配、志趣是否一致相当于4-1BB、OX40这些免疫活化受体。改变这些因素的任何一个都能改变匹配程度，但很多时候需要同时改变两个以上的因素才能显著改变匹配程度。这也是这篇文章的核心，即如何开发I-O复方组合。有兴趣的读者可以看看文章的表1，列举了20多个影响免疫系统识别肿瘤和活化的受体。

有人问了为什么把所有哨卡都抑制、所有激活受体都激活？问题是免疫系统威力巨大，过分激活后果不堪设想。2006年曾有一个CD28超级激动剂在一期临床把6个健康志愿者送进ICU，公司因此倒闭。连Yervoy和Opdivo的组合也毒性很大，很多人因无法耐受退出临床实验虽然应答也有显著提高。借用上面择偶的比喻，你如果把对方变得长相如周润发、财富如巴菲特、身材如史泰龙，这虽然满足您的条件了但这种高富帅吸引的人太多，容易产生严重副作用。

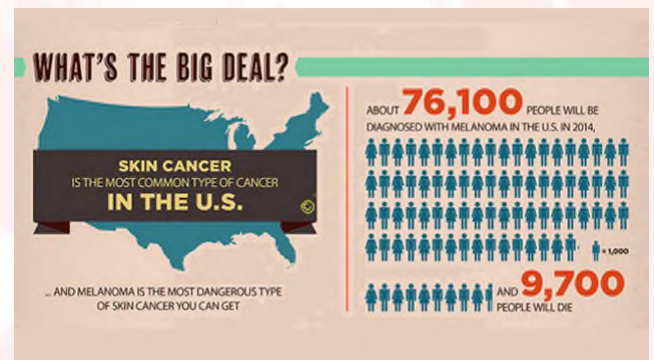
现在已经开始临床研究的组合包括和化疗、靶向疗法、以及不同I-O疗法的相互组合，机理包括降低肿瘤负担、增加肿瘤特异抗原、清除Treg和免疫抑制细胞（本身抑制杀伤T细胞）等。有些肿瘤通过表达PD-L1对靶向疗法耐受，所以加入PD-1抑制剂可以产生协同效应。有些生长因子如VEGF本身有免疫抑制功能，所以VEGF抗体和PD-1抗体组合可能效果更好。文章还提到其它一些具体例子。

另一个大方向是改变免疫微环境，比如前一段火热的IDO、TGFbeta属于这一类。延续上面的比喻，如果你没房没车但如果你能把社会环境改回到70年代也可以，因为那时候的择偶标准不包括这些。还有一个方向是干扰细胞凋亡（apoptosis）。正常细胞凋亡是严格控制的，所以没有免疫原性，但如果干扰这个过程则可能令免疫系统认为有异常活动，产生免疫原性。有趣的是两个功能相反的细胞表面标记抗体（一个要求被清除，一个要求被保留）都能诱发免疫反应。

文章最后指出淋巴细胞在肿瘤组织的渗透（即渗透率越过越可能对I-O应答）和淋巴结构是免疫疗法成功与否的重要因素，应该成为以后诊断和治疗选择的标准。总之，免疫疗法非常复杂，还有许多需要搞清的东西，但似乎前景非常诱人。用James Allison的话来说我们终于找到了一个和肿瘤复杂程度匹配的疗法，那就是免疫疗法。但如何优化应答持久性这个关键问题文章没有讨论，希望以后会发现一些早期标记物以便开发应答持久的I-O药物。

警惕：随着年龄增长最易光顾的5类癌症

2015年8月5日



什么是幸福？每个人在不同时间不同地点会给出不同的答案。但无论是富有还是贫穷生病的时候给出的答案会大致相同，那就是不生病最幸福，尤其是癌症。当然，随着科学的发展癌症已经不再是死亡的代名词。即使如此，当患者被告知诊断为癌症的那一刻，人生的意义也会发生改变。

虽然人类还不清楚大部分癌症的真正发病原因。有一点是清楚的，很多癌症和环境（比如抽烟）、饮食、家族性基因变异，尤其是和年龄相关。随着年龄的增长，人类细胞中积累的DNA损伤也越来越多，正是这些损伤的DNA导致了癌症的发生。美国癌症协会报道过一个可怕的数据，癌症患者当中的78%是55岁或以上；对于男士2个当中的1个，对于女性3个当中有1个平均一生中会有一次患癌症的风险；而且活得越长生癌症的风险越高。但人总是会老的，好消息是2004-2010年间在美国所有癌症的5年平均存活率为68%，和50年前相比上升了接近一倍。尤其是随着预防、早期诊断、以及治疗的长足进步，癌症已经不再那么可怕，有一些甚至已经演变成“慢性病护理”。在美国皮肤癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、和大肠癌是5种对老年人（55岁或以上）最常见的癌症。

1、皮肤癌

虽然皮肤癌在中国发病率很低，但在白色人种中却是常见的

小知识

恶性肿瘤之一。皮肤癌包括基底细胞癌、鳞状细胞癌、恶性黑色素瘤、恶性淋巴瘤、特发性出血性肉瘤、汗腺癌、隆突性皮肤纤维肉瘤、血管肉瘤等，其中基底细胞癌最多见，但恶性黑色素瘤的危险性却最高。大多数皮肤癌的病因尚不明确，可能与日常暴晒或紫外线照射、接触化学致癌物质、电离辐射、慢性刺激与炎症等因素相关。常见的皮肤癌比如基底细胞癌和鳞状细胞癌往往是良性的。皮肤癌发病时常无明显症状，而且转移者极少。

一般来说皮肤癌如发现较早且治疗得当，疗效和预后都较好。但如已有区域性淋巴结转移则预后较差。所以更重要的是预防或早期诊断，比如请皮肤专科医生做定期全身检查，其中包括全身皮肤、头皮、指甲、生殖器、以及脚趾等部位的全面检查。

2、乳腺癌

乳腺癌是除了皮肤癌之外在女性中发病率第二，在年老女性中发病率最高的癌症。但年轻患者比年老患者的风险更大（恶性更高）。全球平均每年大约有140万人罹患乳腺癌，其中美国23万，而我国每年也有20万新发患者。乳腺癌已经成为威胁女性健康的“头号杀手”。乳腺癌的发病原因目前也不完全清楚。但是大量的临床流行病学调查结果表明，乳腺癌的发病风险和病例的雌激素水平相关。

虽然没有足够的临床证据表明能有效地预防乳腺癌，但早期诊断比如75岁之前要定期做乳腺彩超（或钼靶照相、核磁共振）检查能有效地筛选、发现早期的癌前病变，这些病变如果任其发展则可能发展成为浸润性肿瘤。防癌意识差，乳腺癌普查不规范、不普及，使得我国女性乳腺癌的早期诊断率低于美国等发达国家。自检与定期去乳腺专科门诊体检相结合是最经典也是最有效的乳腺癌筛查方法。

3、前列腺癌

前列腺癌是指发生在前列腺的上皮性恶性肿瘤，对于男性是仅次于皮肤癌的第二最常见的癌症。前列腺癌的病理类型包括腺癌、导管腺癌、尿路上皮癌、鳞状细胞癌、腺鳞癌。其中前列腺腺癌占95%以上，因此通常我们所说的前列腺癌是指前列腺腺癌。据美国癌症协会统计，大约97%的前列腺癌患者是50岁以上；在男性中7个当中的1个一生中会发现患有前列腺癌。但好消息是大部分的前列腺癌生长缓慢，并不需要治疗。

临床上前列腺癌的诊断主要依靠直肠指诊、血清PSA、经直肠前列腺超声和盆腔MRI检查等。在美国40岁以上的男性定期做前列腺检查（每年一次）。前列腺癌的症状包括排尿困难（表现为尿线细、射程短、尿流缓慢、尿流中断、尿后滴沥、排尿不尽、排尿费力等）、经常起夜、尿血等。一旦发现这些症状即刻去医院做全面检查。尤其建议年过50岁的男性每年至少做一次前列腺癌检查，包括血液（PSA）或直肠检查，做到及时发现，增加治疗的成功率。

4、肺癌

在美国，肺癌是不计性别除了皮肤癌之外的第二常见，但是最致命的癌症。肺癌患者当中的三分之二大于65岁。肺癌的病因至今尚不完全明确，大量资料表明长期大量吸烟（包括二手烟）与肺癌的发生有密切的关系。长期大量吸烟者患肺癌的概率是不吸烟者的10~20倍，而且开始吸烟的年龄越小，患肺癌的几率越高。

因为肺癌和环境密切相关，所以肺癌是可以有效预防的。比如西方国家自控烟、保护环境以来肺癌的发病率和死亡率已明显下降。此外，尤其对那些有吸烟史或暴露很多二手烟的人群的筛查和早期诊断是减少患肺癌死亡率的最有效方法。如果您感觉到持续性咳嗽、胸痛、和气短等症状也立即到医院检查。

5、大肠癌

大肠癌包括结肠癌和直肠癌，是最常发生的癌症之一。大肠癌的发病率在中国从高到低依次为直肠、乙状结肠、盲肠、升结肠、降结肠及横结肠。在美国结直肠癌是包括男女在内癌症死亡的第三大原因。结直肠癌如果早期发现，存活率超过90%，但是早期结直肠癌几乎没有什么症状，所以早期筛查更为重要。

因为大约90%的结直肠癌患者是50岁或以上，所以建议50岁以后进行定期的肠镜（colonoscopy）检查。肠镜检查能发现息肉，并且在这些息肉癌变之前给予清除。即使因条件限制不能定期做肠镜，在观察到持续的消化不良、大便习惯改变、腹痛、便血、腹部包块、肠梗阻等状况时也要及时去医院做结直肠检查。

即使万一不幸“挂彩”，被诊断有癌症也不能因此绝望，觉得自己被判了死刑。虽然到目前为止对晚期患者还没有“灵丹妙药”，对于那些早发现、早诊断的癌症患者，人类已经发现了很多有效的护理方法。比如以乳腺癌为例，有超过90%的早期患者是可以治愈的。除了有效地预防和早期筛选之外，也要根据每个患者的基因、病理情况进行个体化地治疗才能事半功倍，尽可能地延长生命，提高生命质量。