

药源快讯

www.yypharm.com

YAO YUAN PHARMA & BIOTECH WEEKLY

Volume 3, Issue No. 12
December 2015



本期主要目录

制药工业

- ◇ 药竞人择，适者生存：药源回顾2015 2
- ◇ 新药研发系列谈之四：新药项目是否越早失败越好？ 2
- ◇ 延迟衰老药物离现实还有多远？ 3
- ◇ 自制药物还是me-too药物？ 4
- ◇ Munos批评礼来微量创新 4
- ◇ 先导物发现进入后现代阶段了吗？ 6

临床快讯

- ◇ 辉瑞抗抑郁药Pristiq在青少年人群失败 7
- ◇ 七年磨一剑，FDA终于批准默沙东肌肉松弛剂解药Bridion 7
- ◇ Neratinib二期临床腹泻严重，Zytiga被NICE拒绝：两条猎豹同时受伤 8
- ◇ 震撼：诺华CAR-T细胞疗法CTL019在2期r/r ALL临床试验中获得93%的完全应答率 8
- ◇ 蓝鸟还能飞多远？ 9
- ◇ Zafgen减肥药beloranic临床试验发生第二例死亡，如何给环氧乙烷基团量刑？ 9
- ◇ 偏爱性阿片受体配体失去部分吗啡副作用 10
- ◇ 多发性骨髓瘤的首个免疫刺激疗法Empliciti（埃罗妥珠单抗）获得FDA批准 10
- ◇ 所有抗癌药都是免疫疗法？ 11
- ◇ 哨卡抑制剂只是部分免疫疗法？ 11
- ◇ Celldex肿瘤疫苗在多型性神经胶质母细胞瘤显示积极疗效 12
- ◇ Opdivo获批晚期肾细胞癌，PD-1抑制剂继续保持持续应答优势 12

Published by YAO YUAN
www.yypharm.com

药竞人择，适者生存：药源回顾2015

2015年12月6日



2015年即将结束，我们来回顾一下今年的主要事件和趋势。到今天为止美国FDA已经批准了40个新分子药物（NME，编者注：现在已经增加到45个），有望超过去年的41个。不仅如此，有些产品如Opdivo和Keytruda的适应症扩大可能比NME更引人注目。过去5年，NME呈持续上升趋势，制药工业似乎找到了和FDA审批标准吻合的研发方向和策略。然而研发成本的上升和支付部门对新药价格的限制成为现在制药工业的主要矛盾。如果说辉瑞以1600亿美元收购艾尔健作为避税手段引起美国财政部的反应还有情可原，微不足道的Turing引起整个社会对制药行业的口诛笔伐则预示严重的危机正在酝酿之中，某种形式的限价政策呼之欲出。

新药竞争的变化一日千里，去年枪管都打红了的丙肝领域现在已经风平浪静。今年新药的主战场转移到了肿瘤免疫疗法。哨卡抑制剂适应症扩大到肺癌、肾癌、和一线黑色素瘤，并可能把一些专利远未到期的新药赶出这些适应症。CAR-T虽然在血液肿瘤有所斩获，但耐药还是存在而且在实体瘤仍然久攻不下。但是这些免疫疗法在某些病人产生的持久应答令我们在对癌症宣战43年后第一次看到了取胜的一线希望。第一个溶菌肿瘤疫苗T-Vec、第一个生物仿制药Zarxio在美国上市也可能是大潮的潮头，而第一个女性性功能障碍药物Addyi则被认为是FDA过为小资。两个领先的PCSK9抑制剂如期上市，虽然第一个适应症还十分狭窄，而小分子降脂药ETC1002因为疗效欠佳以及厂家和FDA的沟通失误似乎难以成为主要威胁。礼来终止了evacetrapib的临床，而默沙东将完成anacetrapib的REVEAL试验，但多数人认为HDL药物大势已去。江山代有才药出，各领风骚一两年。

虽然多个DPP4抑制剂今年证明可以安全降糖，但SGLT抑制剂Jardiance成为第一个显示心血管收益的降糖药，但机理似乎不是降糖而是改善心衰，整个SGLT抑制剂家族也因罕见酮酸症被黑框警告。本来就可能成为超级重磅的心衰药物Entresto可能会从其降压疗效获得更多利润。在SPRINT高血压临床试验后Entresto身价进一步提高，因为这个大型试验发现血压控制在120毫米更有益。HER2靶向抗体和化疗药物组成的抗体药物偶联（ADC）原来部分疗效来自免疫系统，而免疫哨卡抑制剂的疗效得依赖胃肠道细菌组成。关公战秦琼穿越去找黄飞鸿，黑猫白猫抓住耗子才是好猫。肿瘤应答率、无进展生存期、生存期至少在肺癌似乎关联不大。病人依靠科学，科学家依靠运气。

礼来和百健的粉状蛋白抗体solanezumab和aducanumab分别有一些积极进展，惹得罗氏也重返阿尔茨海默。另一个阿尔茨海默药物，葛兰素就将RVT101以500万转让后被包装上市一度市值超过30亿美元，引发业界对生物制药泡沫的质疑。NASH领域OCA获得FDA突破性药物并率先进入三期临床，吉利德等大企业也纷纷NASH，但Genfit的GFT505二期临床失败。RNA、DNA药物还在艰难地爬坡。DMD的两个药物基本上市无望，整个罕见病的研发势头比两年前明显放缓。虽然Bluebird Bio的镰刀状细胞贫血药物LengiGlobin在第一例病人显示疗效，但Mydicar在心衰临床试验失败，另一个基因疗法在LCA三年后失效，令人对基因疗法是否一劳永逸产生怀疑。诺华IL17A抗体Cosentyx上市，但安进的IL17受体抗体brodalumab却因意外自杀倾向摔倒在终点线前。同样令人惋惜的是Zafgen减肥药物beloranib三期临床因两例死亡事件已经无力回天，而已经上市的几个减肥药今年都是饿的瘦骨嶙峋。新药研发不仅道路漫长，而且随时都可能遭受灭顶之灾。

FDA不仅批准了40个新药，而且多次比PDUFA提前数月批准重要产品。Opdivo用于肺癌只用了4个工作日，以至于某些人质疑FDA的96%批准成功率是否过于宽松。但今年FDA也第一次取消了默沙东丙肝药物的突破性药物地位，在DMD患者家长声泪俱下的恳请中并未放弃科学原则。现在美国有些州的新药尝试权法以及国会刚刚通过的21世纪治愈法案会进一步考验FDA的立场。

今年出了两位华人科学家英雄。第一个是中国本土首位诺贝尔科学奖获得者屠呦呦教授。青蒿素挽救数以百万计的生命受之无愧，但到底是中药还是西药现在还没搞清楚。CRISPR-Cas9成为今年全球最重要的新技术，不仅令靶点确证这个新药研发关键步骤更加简单易行，CRISPR改造的异体CAR-T暂时控制了一个英国婴儿白血病。连比尔盖茨都开始投资这个新技术，而张锋则成了和雷锋一样如雷贯耳的科学英雄。中国企业同样显示了要与世界强国平起平坐的气势。恒瑞将PD-1抗体SHR-1210海外权益卖给Incyte，信达和礼来建立了广泛的技术合作，而和黄和百济分别准备在美国上市。中国制造到中国创造，世界第二医药市场应该具备决定自己命运的研发能力。

药价压力是制药工业2015年最为重要的特征，这会令以后的新药竞争更激烈、节奏更快。机会稍纵即逝，即使辉瑞、礼来也只能对着PD-1望洋生叹。隔靴搔痒式的鸡肋药物将彻底失去生存空间，制药史刚学到立普妥的同学可以跳过这一章了。万物生长靠太阳，制药行业的太阳就是支付部门。阳光不足正是考验产品价值的时候，以后不能显著改善标准疗法的新药必然会受到支付部门的挤压。药竞人择，适者生存。

新药研发系列谈之四：新药项目是否越早失败越好？

2015年12月10日

新药研发投入前轻后重，最后的三期临床试验投入有时比整个前期的投入总和还多。所以有些人提出新药项目应该尽量在没有投入很多时及时停止，以避免后面越走越重。这个看法现在几乎代表主流意见，有些企业已经采用具体措施鼓励及时停止前景不佳的项目，比如诺华的勇气奖。

但是新药项目多数以失败告终，即使三期临床也有>50%的失败率，所以多数情况下终止一个项目比继续这个项目更有可能是

正确的决定。实际工作中因为这些失败损失惨重，所以多数企业都会反思如何从中总结一些经验教训。一个最重要的问题是在三期之前是否已有足够的信号显示项目应该停止。这类总结做的准确可以得到有益的经验，但和错误解读疗效、安全性信号一样这类反思也不可避免地受到人们思维误区的影响。

毫无疑问，正如我们上一期讲到的有些项目没有经过足够的去风险，也有很多项目在原地转圈很多年没有实质性进展，这样的项目需要及时终止。但是如何准确地把这些冒进或僵尸项目和暂时遇到挫折的颠覆性项目区分开正是新药研发的核心工作之一。如果仔细找没有哪个项目在漫长的开发过程中没有出现过几次项目终止信号。如果每次出现这样信号就轻易结束一个项目，那么世上将从此没有新药产生。即使肿瘤免疫疗法这样颠覆性的技术平台（不仅是一个药物、一个适应症，而是多种不同药物针对几乎所有肿瘤）就在10年前还被自然杂志发表的一篇文章评为制药领域第一大忽悠。任何首创药物的开发过程都有类似卧薪尝胆的经历。

事实上对于真正的创新项目停止信号远远多于前进信号，否则这些项目早就有人做了。新药项目和新技术的起伏周期类似，开始的时候总是彩霞满天，但很快负面数据会出现，这个时候终止任何一个项目都易如反掌。这大概是趋均数回归在起作用。一个项目开始时数据很少，但同样是缺少数据那些向积极方向远离均数项目比那些仅有数据都是负面的项目更吸引人，虽然二者成功率是一样的。但随着数据的积累这些项目一般会向均数回归，不同的是开始数据吸引人的那些项目竞争会激烈很多。

随着数据的积累，不管开始时前程似锦还是平庸无奇的项目都得开始面对现实。新药研发的现实是在满天乌云中寻找那仅有的一丝阳光。有些时候去留很容易决定，比如Kras是个很诱人的靶点但没有任何小分子药物能和其底物GTP有效竞争，所以根本无法继续进行。但是更多项目的进退平衡更加复杂。比如原来的药王利普妥按进度只能第五个上市，前面是Roy Vagelos领导下的默沙东这样等巨无霸。百忧解由于机理新颖在当时的动物模型没有显著疗效，第一个二期临床因为资金限制没有足够病人而失败。所以尽早结束成功可能低的项目，即所谓kill the losers策略执行起来并不容易。

鉴于新药项目、尤其首创项目的高失败率，一个项目应该有一段类似“刑事豁免权”时期，即应该在一定投入限制下无论正负结果都拼命向前。团队的任务不是考虑继续还是停止，而是全力寻找能让项目成功的路径。“Kill the losers”虽然表面上看起来有道理，但是并没有完全反映新药研发的复杂现实。寻找新药如同登山，即使走最有可能登顶的路线早晚也得遇到悬崖、缺氧、恶劣天气等不利因素。返回大本营的借口会远远多于继续前进的理由，所以鼓励终止项目政策很容易过犹不及。这也是另一个看似相反的策略，即“pick the winners”也有相当市场的原因。

实际上“pick the winners”和“kill the losers”是同一个硬币的两面。任何一个成功的项目都需要忍受一段被高度质疑的阶段，但是看准的项目都应该给予足够的机会证明自己。所谓疑人不用，用人不疑。反过来，需要挥泪斩马谡的时候也不能

心慈手软。当然和任何策略一样，理论是一方面，真正起决定性作用的是执行力和对新药研发的理解程度。新药研发项目不是失败越早越好，锲而不舍也不是总能带来颠覆性药物。最重要的是决策者的判断力，但是最罕见的也是决策者的判断力。

延迟衰老药物离现实还有多远？

2015年12月5日



世界最长寿人瑞Jeanne Louise Calment, 122岁164天

这一期的《科学》杂志发表一系列有关衰老的文章，抗衰老药物研发似乎在技术上已经允许。衰老是多数慢性病的主要风险因素，不管你生活方式多不健康，高血压、糖尿病、癌症、自身免疫疾病还是很少发生在年轻人身上。所以从理论上讲如果能用药物减缓衰老，则可以同时延迟很多慢性病的发病时间和恶化速度，这比一个病一个病的治疗效率更高。那么我们离找到延年益寿的药物还有多远呢？

首先定义衰老现在还没有准确的科学办法。生活中大家会根据外表判断一个人或者显得年轻或者长的比较着急，但从科学上定义生理年龄并非易事，尤其是可以预测寿命的标记物现在还没有。其中一篇文章提到现在相对成熟的几个标记物。一个是染色体末端的telomere（端粒）。这个东西得保证一定长度细胞才能维持分裂，而每分裂一次telomere就缩短一点，有点像倒计时的时钟。另一个是DNA甲基化的变化，这些表观遗传标记决定哪些基因在某个特定组织表达，而这些指令随着年龄变化。有人甚至发现乳腺癌组织按DNA甲基化年龄算比同体其它组织要衰老几岁。还有一些蛋白几乎不更新，和生物体同龄。这些蛋白的折旧或功能丢失可作为一个标记。最后就是血液中代谢物。其中一个叫做糖化蛋白酸的代谢物据说和年龄、死亡相关较高。但这些标记单独或联合使用目前还无法预测寿命。N年前就有人说能通过类似办法预测寿命（比如端粒算命）。Jay Leno开玩笑说滚石乐队的Keith Richards一测他5年前就该死了。

即使这些标记的确可以定义生理年龄，改变这些指标未必就能延缓衰老。它们可能只是标记，并非衰老的诱因。但是现在已有至少5个基因和5种药物可以延长实验动物的寿命，所以延缓人的衰老并非完全没有可能。当然这些动物活的更长也不一定是衰老延迟了。几年前一个限制热量的研究说并非是用药组寿命延长，而是对照组动物整天胡吃海塞过度肥胖而寿命太短。一个基因控制衰老节奏很难想象，如果是多个基因控制那么开发同时调控多个蛋白的药物无疑是个巨大的挑战。

人们最常质疑的是即使有延缓衰老的药物你临床试验怎么

做。药物只有20年专利，如果在健康人用药、以死亡作为终点那么临床试验将非常漫长，厂家没有时间收回投入。一个解决办法是以慢性病的发生作为试验终点。现在正在进行的二甲双胍抗衰老试验采用的是这个办法。另一个是依靠上面提到的生理年龄生物标记。如果药物能延缓这些可靠生物标记的演变，可能作为上市的标准。

延年益寿是很多人的梦想，也可以为社会节省医疗资源。现在谷歌投资的Calico已经开始这方面的药物研发。他们找到制药界最精英的团队，不大可能只作为一个业余爱好玩玩。所以延迟衰老药物可能比很多人想象的更靠谱。最后说一句，现在已有一些延迟衰老的办法，只是多数人不愿使用。减肥、戒烟、体育锻炼可以延迟衰老，但是现在“every pill for every ill”的控制健康理念根深蒂固。如果最后证明衰老基因和懒惰基因在同一染色体上，那将是个天大的讽刺。

自制药物还是me-too药物？

2015年12月25日



【新闻事件】：今天《广州日报》报道一位上海血友病患者不幸患上丙肝的故事。这位小马先生因为支付不起Sovaldi的60万元一疗程的高药价，自己花8000元找一农业厂家生产了10克原料药然后自己用挖耳勺称量出自己的剂量。最后惊险地清除了自己的丙肝病毒。

【药源解析】：药品是高度专业化的商品，其质量控制需要非常专业的技能，至少称量需要天平而不是挖耳勺。药品也需要合理的剂型，但这位患者只好省了。他显然不是化学家。他从某论坛找到了Sovaldi分子结构，如果那个结构当时画错了怎么办？如果那个农药厂家合成错了怎么办？杂质不合格？晶型不对？现在看这些潜在危险都没有发生，但这位患者显然冒了极大的风险。当然患者认为不这样做的风险更大。

那么我们制药界能怎样帮助这样的病人呢？现在西方制药界对me-too药物十分不友好，但这是因为在西方的支付能力和支付体系下没有显著改善标准疗法的新药难以得到认同。中国还是支付能力较差的国家，还不能按这个理念消费新药，应该鼓励“几乎一样，但便宜90%”的me-too类新药。假如中国某药厂有“Tovaldi”，只要活性差不多，虽然需要一天服用6次，副作用略高，但只要价格远低于Sovaldi对支付不起Sovaldi的病人还是很大帮助。至少比小马先生的办法要更安全有效。

这样的药品研发要容易很多，完全在中国药厂的能力范围内。中国的专利和药监部门也可以给予帮助。各国专利政策各有不同，虽然我们应该尊重原创厂家的知识产权，但对没有合成化

合物的保护以及对显然性的定义属于灰色地带。药监部门也可以冒适当风险，根据最基本数据有条件加速批准这类颠覆性药物的me-too副本，然后要求厂家逐渐补齐数据。虽然病人使用会冒一定风险，但比等死强。

今天是西方的圣诞节，即耶稣的诞辰日，不知耶稣听到这个消息是何种心情。物竞天择的竞争极大地促进了技术的进步，本人一贯支持自由经济。但是自由竞争不应该置没有竞争力人群的生死于不顾。作为同一个物种每个人应该有最基本的生存保障，就像我们再饿也不会吃掉自己同类一样。Merry Christmas!

Munos批评礼来微量创新

2015年12月23日

【新闻事件】：今天原礼来高管Bernard Munos在福布斯撰文批评老东家在技术突飞猛进的今天却买老药、开发鸡肋新药、投资生物仿制药，销售连续四年萎缩。在这篇题为“Eli Lilly's New ‘Breakthrough’: Infinitesimal Innovation”（礼来的新突破：微量创新）的文章中，Munos列举一系列数据说明礼来领导层不作为。比如曾经是糖尿病老大，现在沦为第四。曾经上市首个生物药（胰岛素）并领导这个市场多年，现在沦为第十。新产品价值有限，无法支持礼来增长。过去几年收购大多未能收回成本，错过了肿瘤免疫疗法大潮等等。

【药源解析】：这位Munos曾是礼来的市场部高管，一向口无遮拦，尤其是对老东家礼来近几年就没说过几句好话。文章以EGFR抗体Portrazza (necitumumab) 延长肺癌患者1.6个月 生命却收费每月11430美元开头，暗指这是礼来高层与现实脱节的一个缩影。他说礼来认为需要以这个价格收回研发成本的思维更令人费解，产品价格只应与价值有关，和你自己成本没有任何关系。有人指出这样价值有限的药物实际价值应该每月1870美元，但礼来CEO曾还击说那是因为那些人没得肺癌。我们以前讲过任何新药的价格必须在整个支付体系中定义，因为在价值有限的新药花费过多必然会影响价值更高新药的使用。医疗资源不是无限的，所以这一点Munos讲的很有理。

接下来Munos说礼来的平庸表现是自己的选择，这一点就有点不公平。礼来在最近几年确实上市了几个鸡肋药物，但是礼来的产品线可是不缺高风险、高回报的创新药物。CETP抑制剂 evacitrapib 和粉状蛋白抗体 solanezumab 都是豪赌。成功失败另说，但指责礼来选择平庸我认为有失公允。任何企业产品线都有不同风险/回报比的产品组合。风险小回报小的产品最后富集很正常，因为根据定义这些产品的研发成功率较高。Munos认为 Portrazza 这样的产品三期之前早就该停了，但是药价的压力只是最近两三年才真正出现。回头看Munos没准是对的，但三年前是不同的现实。

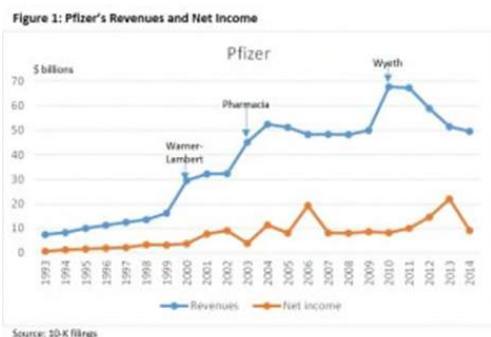
礼来的收购一向力度不大，65亿收购 Imclone 算是比较大的。虽然这个收购没有太大回报，但也不能算是太大失误。文中提到的另外两个收购（3亿首付收购 Avid，现在只收回860万；1.8亿收购 Alnara，但唯一产品被拒）虽然基本是完败，但这点投入对礼来这样的药厂无足轻重，不能说明太多问题。错过肿瘤免疫疗法无疑是个巨大的失误，但礼来并非是唯一错过这个大潮的大药厂。事实上多数大药厂都没能赶上第一波，包括罗氏/基因泰克这样的传统抗癌高手。

制药工业

礼来可能犯过战略性错误，比如饼摊的过大。现在每个主要疾病领域可能每五年只出现一两个真正优质项目，只有高强度投入组成真正的世界顶级团队才有机会成为这些项目的领导者。诺和诺德在糖尿病、基因泰克在抗癌领域是很好的例子。本人无意为礼来辩解，只想说胜败乃兵家常事。说Portrazza是微量创新并不为过，但礼来在阿尔茨海默症的投入绝非小富即安，首次证明降糖药可以有心血管收益也提高了只要安全降糖即可的糖尿病旧标准。这些成绩不应只字不提。

辉瑞模式遭受质疑

2015年12月1日



【新闻事件】：今天著名制药分析家Bernard Munos在福布斯的专栏文章中质疑辉瑞依靠收购维持增长的经营模式。反复收购虽然大大增加销售额，但净利润增加有限。2000年辉瑞市值1200亿，现在2000亿，和麦当劳汉堡的价格增长速度差不多。虽然股东得到950亿美元的分红，但辉瑞股票现在比1999年还低（当然那时生物制药有泡沫）。他认为使用创新药物病人的下降是整个行业增长的最主要压力，当然这对所有药厂都一样。生存的关键是提高单位病人的利润，但通过涨价已经空间有限。他说辉瑞有人才、有魄力、有资源，不需要转移总部避税这样的手段（海外现金可以用来收购海外技术）。

【药源解析】：这位Bernard Munos是原来礼来的市场部负责人，但一向对研发情有独钟，曾经写过那篇著名的文章《Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation》。他今天的文章题目是《Pfizer Does Not Need A Merger, It Needs A Rebellion》，意思是收购是个不可持续的发展模式，“rebellion”是指辉瑞需要抛弃自己原来的研发模式。这篇文章显然是因为辉瑞收购艾尔健这件事引发。他说辉瑞或者瘦身能让内部研发维持增长，或者彻底改变研发模式，但收购艾尔健对这两点均无帮助。同时指出虽然Ian Read和Brent Saunders是难得人才，但均无研发经验，所以辉瑞需要另一个掌门人。

辉瑞过去15年花了至少2600亿美元收购了20来家大大小小的制药公司，每次收购都说是为了加强产品线、强化创新，包括这次收购艾尔健。虽然收购增加了研发人数和投入，过去10年辉瑞虽然投入800亿美元研发经费，但仅上市10个药物，所以研发效率并无改进。当然我并不认同按新药个数来衡量研发效率，立普妥一个药大概相当于10个非常不错的新产品。发现几个药并不重要，重要的是辉瑞这些年仍然盈利，股票虽然表现不佳但也基本和其它药厂在同一阵营。所以辉瑞过去的策略基本上是有用的，真正需要质疑的是这个模式是否在现在和将来的环境下还会维持

辉瑞的增长。

辉瑞的研发水平并不比任何其它药厂低，五规则、三支柱等提法虽然不是金科玉律但对定义研发项目的危险区域起了积极作用。辉瑞也是最早参与虚拟临床试验的大药厂。当然辉瑞决策也出现若干重大失误，但我认为这不能说明他们决策水平，只是运气欠佳。Torcetrapib的失败被认为是愚蠢的错误，但默沙东现在还在坚持CETP抑制剂的临床试验，礼来、罗氏也都以重金投票支持。吸入式胰岛素Exubera是另一个大的失败，但那是一次大胆的创新，从决策水平来说很难说就比PD-1差，当然结果是天壤之别。

收购不能作为一个持续发展的模式。一是大规模收购本身对整个企业的干扰很大，另外虽然收购可以立即增加销售但代价也很高，通常需要支付25-30%的premium。换一个有研发背景的CEO是否能改变辉瑞的增长模式？这个真是不好说。礼来的CEO是个科学家，但这些年的研发效率也比辉瑞好不到哪去。当销售下降时把收购作为最后选择而不是第一选择或许能令研发决策破釜沉舟，但有很多没有采用收购的大药厂如惠氏、先灵在辉瑞之前消失。或许收购只是整个行业产能过剩、或优质项目贫乏的一个必然结果。和所有大药厂都是Vagelos旗下的默沙东这个理想状态比，当然辉瑞隔几年一次的大型收购并不理想，但和大药厂轮流收购比没准由辉瑞这个经验丰富的收购大师专门干这件事还是不错的选择。

Shkreli被捕为何成为头号新闻

2015年12月18日



【新闻事件】：今天美国联邦调查局逮捕了Turing年轻的CEO Martin Shkreli，罪名是证券欺诈。Shkreli在成立Turing之前曾是另一公司Retrophin的CEO，结果被董事会扫地出门。今天被捕正是因为他挪用Retrophin上市募集的资金为自己以前的对冲基金平账。他那个叫做MSMB的基金通过欺骗获得投资者支持，但在做空减肥药厂家Orexigen时惨败，令美林损失700万。司法部指控Shkreli欺骗投资者，在账户只有700美元时号称有3500万，并隐瞒自己成立MSMB之前的另一个对冲基金亏空的历史。非法挪用Retrophin资产填补MSMB损失类似庞氏骗局。

【药源解析】：Shkreli虽然年纪不大但在生物制药圈已经小有名气，但进入主流媒体是因为今年Turing突然把弓形虫药物乙胺嘧啶的药价从13.5美元提高到750美元，引发朝野一片质疑声。从司法部的指控看这位Shkreli的确劣迹斑斑，无视任何规则。但是这个案子涉案金额不过数百万，这几个公司和基金也都

制药工业

为一条主要新闻报道呢？

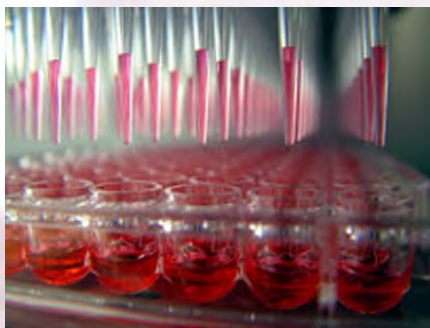
美国制药工业和政府以及大众的关系一向十分微妙。一方面颠覆性新药如Sovaldi、Opdivo显著改善了病人的生活质量，另一方面制药工业被认为是暴利产业，资本雄厚，对国家政策影响过大。最近5-10年药价的增长引起很多患者和政客的不满。美国的支付政策禁止制药工业的最大客户，即美国政府与药厂讲价，也以安全为由禁止药房从其它国家购买药物。这造成美国药价比其它发达国家高2-6倍。所以很多消费者组织和政客需要制药工业出现一个可以攻击的靶子，这位天不怕地不怕的Shkreli从天而降，填补了这个空白。自乙胺嘧啶涨价事件之后，他的一举一动都受到媒体关注，他似乎成了制药工业的代言人。

当然这与实际情况大相径庭。绝大多数药厂不是依靠收购老产品而突然涨价为生，而是投入大量人力物力，承担巨大风险开发改善病人生存和生活质量的药物。药价无疑在增长，但驱动力是生命和生活质量的高价值。如果社会无法或不愿支付每年10万美元的药价，厂家自然会等待科学技术更为成熟、风险更可控时再开发新产品，但代价是有些病人在这样新产品出现之前就离世或忍受疾病痛苦。George Merck曾说medicines are for the people, profits follow。但社会给药厂的利润空间却直接决定了社会获得新药的速度和质量。如果Sovaldi都按埃及的900美元一疗程卖，吉利德不可能花110亿收购Pharmasset，所有丙肝病人都要继续忍受干扰素的副作用和低治愈率。

但是这种平衡是脆弱的，Shkreli的行为可能会加快美国政府对药价的控制，结果是药厂和病人都会受到不同程度的损失。药厂消失后，资本和劳动力还会出现在其它产业，但病人无法自己找到新药。Shkreli只是制药工业无足轻重的一个个例，希望他的行为不要影响社会对新药创新的回报。

先导物发现进入后现代阶段了吗？

2015年12月17日



【新闻事件】：今天《Nat. Rev. Drug Discovery》发表一篇由阿斯列康筛选部门副总Steve Rees牵头发表的文章，题为“Towards a hit for every target”。作者认为高通量筛选成为发现先导物主流25年后的今天，筛选技术已经开始从随机向理性过渡。药物化学、细胞生物、生物物理、和仪器的进步使为每一个靶点都找到苗头化合物这个终极目标成为可能。我们离这个目标真的很接近了吗？

【药源解析】：在Sovaldi这样的颠覆性药物治愈百万丙肝病人、为厂家赚回千亿美元之前，科学家要花多年时间进行艰苦繁

琐的开发工作。早期的新药发现开始于临床、民间偶然发现，80年代中期有了高通量筛选（HTS），明显提高了先导物的发现效率。但是和其它方法一样，HTS在很多靶点也找不到苗头化合物（hits）。尽管大药厂都有100-300万规模的化合物库，但这些化合物多半是优化过去项目时的副产物，并非为新靶点所设计。如果新靶点和这些旧项目差别较大，从这些化合物中找到hits就比较难。这好比20世纪美国培训了大量制造业工人，新制造业要想在这个人群找到合适的工人比较容易，但如果Facebook要从这些人里筛选则难以找到合适的劳动力。

作者认为干细胞、三维细胞筛选技术会找到与疾病更相关的hits。基因组、蛋白组、代谢组等大数据技术会成为主流，一个筛选可以得到多维信息。这些测试方法可能比纯化蛋白更接近疾病治疗，但不管你筛选技术多精确你库里得有需要的化合物才行。他们认为随着计算化学和蛋白晶体解析的进步，根据靶标结构从头设计会迅速有目的地扩展化学空间。我认为这些技术可能会缓慢增加筛选成功率，但不是颠覆性的。

新的微量样品转移、储存技术会大大降低成本，而大药厂之间、药厂与学校之间的化合物共享也会增加筛选化合物的多样性。这两个因素也只是在量上对HTS成功率有一定改进，不是质的进步。美国NIH的分子探针化合物库以及欧洲的类似化合物库也作为一个因素，但我认为这些化合物（总共60万）即没有特殊的结构特征也对化合物总数量没做出太大贡献。

除了新颖生物测试有可能找到以前被忽视的hits（假阴性）可能大幅度改善筛选成功率外，文章提到的其它进展只是凌波微步，不是颠覆性的进步，所以我们离每个靶点都有可靠的hits还有距离。新出现的蛋白-蛋白相互作用靶点、表观遗传靶点、和一些老大难靶点如磷酸酶、RAS等需要的配体可能和蛋白激酶、GPCR这些传统靶点配体结构特征完全不同，再多的厨子也难以找出想当将军的士兵。

另外现在hits的主要标准是活性，但活性只是药物的一个特征。现在好的多肽化合物库可以达到百亿化合物，几乎可以保证每个靶点都至少有一个hit，但如何把这些hits优化成药物超出现在的技术能力。DNA标记化合物库、针对天然产物的自动合成技术有可能会显著增加现有化合物数量和多样性，但也难以保证覆盖所有新靶点的配体化学空间。每个蛋白都有一个hit离我们还有一段距离。

辉瑞抗抑郁药Pristiq在青少年人群失败

2015年12月22日

【新闻事件】：今天辉瑞报道其抗抑郁药物Pristiq（缓释琥珀酸去甲文拉法辛）在青少年（7-17岁）重度抑郁人群的临床试验失败，和安慰剂比较没有显著改善。这个试验共有363名病人参与，其中30%为7-11岁儿童。试验共有3臂，即安慰剂、低剂量（按体重折合相当于成人每天25毫克）、高剂量（按体重折合相当于成人每天35毫克），结果三组疗效均无统计差异。

【药源解析】：Pristiq是原惠氏产品，2009年惠氏被辉瑞收购以后成为辉瑞产品线的一员。这个产品已于2008年上市但当时有一些附加条件。其中一个条件就是惠氏必须按照青少年研究平等法案要求做青少年疗效临床试验。今年6月在另一个青少年病人的临床试验中Pristiq也未能比安慰剂更好改善症状。

文拉法辛是第一个五羟色胺-去甲肾上腺素重吸收抑制剂，但和百忧解无论分子结构还是机理都十分类似。文拉法辛是惠氏的主打产品之一，所以为在2010年专利过期能有换代产品惠氏开发了Pristiq。Pristiq是文拉法辛的活性代谢产物（少一个甲基），所以理论上和文拉法辛疗效相似。一个卖点是Pristiq比文拉法辛使用方便，因为后者得有一个剂量爬坡过程。但是Pristiq即使在成人的临床试验中也疗效一般，只比安慰剂多改善2-3点汉密尔顿指数，而且高剂量（100毫克）疗效消失。这种量效关系虽然并非没有可能，但多少令人怀疑疗效的可靠性。

鉴于以上信息Pristiq在青少年患者无效并非太大意外。青少年大脑与成人有较大不同，肝肾代谢也更活跃，另外还有一些现在未知的因素令很多在成人疗效非常可靠的药物在青少年无效。一个理论是这些药物都是用成年动物模型优化，所以在成人成功率高于儿童。但是这些动物模型即使是对成人疾病也十分不可靠，我高度怀疑用未成年动物模型能显著改善青少年人群抑郁药的成功率。一个令人惊讶的数据是这个试验中有30%患者是7-11岁的儿童。年龄这么小就患上重度抑郁实在不幸。

中枢神经领域用活性代谢产物延长产品寿命相当常见，因为没有可靠的优化办法。Pristiq虽然没有文拉法辛的辉煌销售但也是个不大不小的产品。今天这个试验结果基本堵死了Pristiq进入青少年市场这条路。

Keytruda成为BRAF野生、变异型晚期黑色素瘤一线用药

2015年12月19日

【新闻事件】：今天FDA批准默沙东的PD-1抗体Keytruda用于晚期黑色素瘤的一线治疗，对BRAF变异和野生型患者均适用。这是根据Keynote-006的实验结果，Keytruda和Yervoy比既延长OS也延长PSF。同时FDA也批准了Keytruda作为二线用药治疗使用CTLA-4抗体Yervoy后复发黑色素瘤病人。这是根据Keynote-002的结果，Yervoy复发病人使用Keytruda比其它化疗延长PSF，但中期分析尚未达到OS终点。Keytruda的20%左右应答率也高于化疗的4%。

【药源解析】：黑色素瘤的治疗进展是名副其实的日新月异，真是以月计算。FDA上个月刚批准Opdivo/Yervoy复方以及Opdivo单方作为BRAF野生型一线疗法，但作为一线用药二者都没有批准用于BRAF变异人群。几乎同时批准了罗氏的Cotellic和Zelboraf

（Vemurafenib）作为BRAF变异患者的一线药物。Keytruda今天成为第一个广泛用于黑色素瘤一线治疗（即无论BRAF变异与否）的PD-1抑制剂。在5年前这类病人几乎没有什么选择，而现在BRAF变异患者除了PD-1、CTLA4抗体还有BRAF、MET抑制剂。这是难以置信的高速进展。

当然这么多药物这么快速进入一个有限的市场撞车是不可避免的，这会导致部分药物还没来得及长大就被挤出市场。BRAF V600E抑制剂Vemurafenib和PD-1抗体一样都有50%的应答，但是靶向疗法一年左右都会产生耐受而免疫疗法则可能产生持久的应答。在今天批准Keytruda用于所有晚期恶黑之前BRAF、MET抑制剂至少在BRAF变异人群是一线用药，但今天这个新进展令BRAF、MET抑制剂的生存更加困难。如果没有PD-1抗体这些靶向疗法注定会成为重磅药物，而现在都成了陪衬。

上个月前美国总统卡特黑色素瘤转移到大脑使用Keytruda后产生完全应答，令Keytruda在广大患者中名声大振，现在被冠以总统药物。虽然医生会根据患者情况合理使用药物，但如果患者说我想用总统先生用过的那个药医生也会在合理范围内妥协。加上今天这个比Opdivo更大的标签（50%晚期恶黑患者有BRAF变异），Keytruda在这个适应症目前占有一定优势。但Opdivo在肺癌没有PD-L1水平的限制，略领先Keytruda一点。但罗氏和诺华会认为为这点差别斤斤计较是无病呻吟，他们靶向药物受到的挤压可是要严重得多。

七年磨一剑，FDA终于批准默沙东肌肉松弛剂解药Bridion

2015年12月16日



【新闻事件】：今天FDA终于批准默沙东肌肉松弛剂解药Bridion（通用名Sugammadex）。在此之前FDA曾三次拒绝Bridion的上市申请，整个申请过程历时七年。Bridion可以逆转肌肉松弛剂罗库溴胺或维库溴铵的作用，所以加快病人手术后恢复自主呼吸。这是一个比较小的市场，专家预测全球峰值销售7亿美元。

【药源解析】：Bridion是由Organon所发现，2007年被先灵葆雅收购，而后者2009年被默沙东收购。当时Bridion是先灵产品线里的明星之一，与关节炎药物golimumab、精神分裂药物saphris、抗凝药 vorapaxar、和丙肝药物boceprevir一起列为先灵五虎将。但这些当年的希望之星最后都成了仲永式的产品，倒是当时没人注意的PD-1抑制剂pembrolizumab（即Keytruda，当时还叫SCH900475）后来成了挽救默沙东的骑士，这是后话。

Bridion是个机理很罕见的药物，它是一个环糊精衍生物。环糊精易溶于水，但有一个相当大的疏水腔可以结合疏水性小分子化

合物。所以和多数小分子药物与蛋白分子口袋结合的作用机制不同，Bridion本身相当于受体，即通过与肌肉松弛剂形成稳定络合物而达到在不需要药物作用时清除药物的目的，相当于一个解药。这一方面有点像抗体清除内源性配体，另一方面有点像万古霉素与细胞壁D-Ala-D-Ala的结合抑制细菌繁殖。Bridion的分子大小也在分子较大的万古霉素和一般抗体之间。

Bridion虽然价格较高但因为市场有限所以难以成为重磅药物。这个产品已经在欧洲上市，去年销售为3.4亿美元。FDA以前拒绝有一次是因为剂量不对，还有一次因为是过度灵敏试验出现问题，但主要原因是副作用。Bridion可以诱发罕见但严重的过敏反应，并可能导致心脏骤停。Bridion是当年默沙东研发乏力的一个代表性产品，多次失误之后导致以Roger Perlmutter 取代Peter Kim掌管研发。把Bridion做上市是Perlmutter的主要任务之一，并非完全因为这个产品，更是要证明一个新的做事方式。这也是为什么尽管Bridion产品不大，而且专利期所剩无几，但默沙东依然锲而不舍的原因之一。

Neratinib二期临床腹泻严重，Zytiga被NICE拒绝：两条猎豹同时受伤

2015年12月12日



【新闻事件】：今天Puma生物科技公布了其乳腺癌药物neratinib的ExteNet实验第三年结果。虽然转移性复发率（neratinib组无复发为90.5%，对照组为88.6%）基本和两年的结果一致（93.9%对91.6%），但三年疗效依然和两年比有所降低，令人担心会ExteNet重蹈HERA试验覆辙（2年时看到的疗效到5年时基本消失）。另外40%的患者出现3级以上腹泻，也是一个巨大的使用障碍。Puma股票下降6%，今天的67美元和巅峰的270美元比已经损失四分之三。今天英国的NICE拒绝在晚期前列腺癌患者使用化疗前支付强生的药物Zytiga，认为其价值与价格不相符，但同意支付Astellas的Xtandi。Zytiga是Puma现在CEO Alan Auerbach在Puma之前创立的Cougar生物科技所开发，但三期未完成被强生以10亿美元收购。今天Auerbach养的两条猎豹同时受伤，饱尝新药之艰辛。

【药源解析】：Puma去年公布ExteNet两年结果时曾经一天股票上扬3倍，引来很多人嘲笑辉瑞有眼不识泰山把这么好的neratinib廉价卖了。ExteNet是比较在早期HER2阳性乳腺癌患者手术后使用一年赫赛汀之后使用neratinib和安慰剂的无进展生存率，去年公布时只说复发风险降低33%，但没说绝对风险。今年ASCO之前才公布绝对风险是从8.4%降到6.1%，令投资者大失所望。另外这个实验是比较neratinib和安慰剂，而不是和赫赛汀比，也令人生疑。再就是NERA的前车之鉴，大家担心两年时观察到的这个收益能否持续。但最令投资者失望的是40%的三级

腹泻。去年在一个叫做ExteNet的晚期乳腺癌二期临床中neratinib错过一级终点和一个二级终点，曾引发股票下滑。

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。去年ASCO公布的一个叫做ALTTO的超大型（8000多人）乳腺癌结果中，Lapatinib+赫赛汀和赫赛汀比并没有增加无进展生存率，是去年ASCO的一个大事。现在Lapatinib被葛兰素卖到诺华，已经基本绝迹于江湖。HER2二聚抑制剂Perjeta和ADC Kadcyla的上市令HER2阳性乳腺癌变的非常拥挤。

所以即使Neratinib上市，其市场表现也令人担忧，今天NICE对Zytiga的态度再度提醒投资者现在支付环境的严酷。2010年Zytiga在一个叫做COU-AA-301的晚期前列腺癌三期临床中在化疗失败后使用比安慰剂延长OS 4.6个月，但2011年在一个叫做COU-AA-302针对未使用化疗的晚期前列腺癌患者的三期临床中在OS未达到统计显著时实验被提前终止。理由是另一个一级终点rPSF已经达到统计显著，加上COU-AA-301的OS疗效，继续进行COU-AA-302有伦理问题。虽然当时（1088病人中333死亡）已经接近统计显著，加上其它辅助证据几乎可以肯定Zytiga在化疗之前使用也会延长OS，但是毕竟强生没有这个数据。这也正是今天NICE限制的适用人群。这个教训以后所有企业都要记住。Medicines are for the people, but sometimes profits don't follow.

震撼：诺华CAR-T细胞疗法CTL019在2期r/r ALL临床试验中获得93%的完全应答率

2015年12月9日



【新闻事件】：制药巨头诺华日前在第57届美国血液学年会（ASH）上报道，其CAR-T细胞疗法CTL019在一个有59例复发或难治性急性淋巴细胞白血病（r/r ALL）儿童或年轻成年患者参与的2期临床试验中取得了难以置信的93%完全应答率（55/59）。1年生存率为79%（95% CI，69-91%），其中55%的患者保持完全缓解12个月以上（95% CI，42-73%）。这些患者之前都接受过标准疗法治疗没有应答或多次复发。该临床试验在费城儿童医院（CHOP）进行，这是至今为止治疗复发或难治性ALL儿童或年轻成年患者的最大CAR-T临床试验。如果不出意外，诺华将在2016年向FDA递交CTL019的上市申请，并有望在2017年甚至更早获得FDA批准。

【药源解析】：急性淋巴细胞白血病（ALL）起源于淋巴细胞，是一种B或T细胞在骨髓内异常增生引起的恶性肿瘤。这些异常增

生的细胞不仅在骨髓聚集并抑制正常造血功能，同时也可侵及骨髓外的组织，如脑膜、淋巴结、性腺、肝等。0~9岁的儿童是ALL的高发人群，占儿童白血病的70%以上。随着造血干细胞移植和联合化疗的逐步完善，早期ALL患者的治疗获得较好疗效，大约80%的儿童和30%的成人能够获得长期无病生存，并且有治愈的可能。但遗憾的是也有一些难治性患者对现有疗法不应答或治疗之后迅速复发，而这些复发或难治性患者的预后非常差，平均生存期通常不到一年。

嵌合抗原受体T细胞免疫疗法（Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy, CAR-T）是制药工业近期最重要的颠覆性发现之一。CAR-T疗法通过采集患者的外周血并提取T细胞，把病人的免疫T细胞在体外通过生物技术改造，令其识别肿瘤细胞表面的抗原，然后把这些细胞输回给病人，达到识别、杀死癌细胞的治疗效果。比如CTL019是把患者的T细胞加上识别B细胞表面抗原CD19以及CD3和CD137（4-1BB）这两个激活T细胞的信号接收蛋白域偶联而成。因为CD19主要在B细胞表达所以CTL019副作用相对较小。CAR-T细胞疗法和传统疗法的另一个主要区别是它进入人体后还会继续繁殖。比如宾夕法尼亚大学的Carl June在2010年为一个6岁的白血病小女孩，艾米丽怀特黑德进行了CAR-T细胞疗法，现在经过了5年她体内依然还有这种改造过的白细胞存在。也就是说即使癌症复发，这些依然存在的有效T细胞也能把重新出现的癌细胞杀死，在一定程度上解决了癌症复发的难题。

CTL019日前报道的2期临床结果和之前只有一半病例参与的1期临床结果（完全缓解率92%，36/39）几乎完全相同。不良事件的发生率也非常相似，88%的患者（52/59）出现1-4级的细胞因子释放综合征（CRS），表现为高烧、恶心、肌肉疼痛等炎症反应，有时还会出现低血压和呼吸困难。其中大约四分之一需要治疗，但所有症状经过IL-6受体拮抗剂tocilizumab治疗后都得到逆转。CTL019在2014年7月获得美国FDA的突破性药物认定，治疗复发或难治性的ALL。

除了细胞因子风暴以外，CAR-T细胞疗法的广泛推广还受到其它挑战。比如CAR-T疗法不是传统的药物，其治疗程序非常复杂，不仅需要培训高级的专业人员，对临床设施的要求也非常高。在美国一次CAR-T的治疗成本据说高达50万美元以上。如何把目前专业人员处理的、复杂的、高门槛的整个过程自动化、流程化，减少成本是CAR-T疗法获得广泛应用的一个主要挑战。CAR-T另一个亟需解决的问题是到目前为止CAR-T的巨大成功还仅限于血液肿瘤，而在更多的90%固体肿瘤中疗效欠佳。比如在一个靶向HER2的CAR-T细胞疗法CART-meso的一个1期临床试验中，最先使用CART-meso的6个病人没有应答，但有4例在用药4周后病情稳定。所以实体瘤疗效是CAR-T疗法的又一个关键门槛。如论如何，CAR-T细胞疗法都是制药工业当之无愧的颠覆性发明，本站之前甚至把其比作医药界的阿波罗11。

蓝鸟还能飞多远？

2015年12月8日

【新闻事件】：昨天美国生物技术公司Bluebird Bio公布了两例镰刀状细胞贫血病人使用其基因疗法药物LengiGlobin的进展。在这个叫做HGB-206的研究中一位病人使用LengiGlobin只有3%的

红细胞含有基因修改过的糖化血红蛋白，另一个病人含有12%。总共抗镰刀状细胞分别为13%和15%，而一般认为需要达到30%才能算是治愈。这两位病人和第一位使用LengiGlobin法国病人的49%抗镰刀状细胞相去甚远。Bluebird Bio股票今天下滑近40%到约55美元，和巅峰时的近200美元不可同日而语。

【药源解析】：基因疗法和细胞疗法是最近一两年生物制药的宠儿，尤其是CAR-T吸引了大量风险投资和大药厂的支持。Bluebird Bio一开始有赛尔基因的支持，但后来因为蓝鸟过于关注贫血而对赛尔基因关心的CAR-T投入不足，赛尔基因转向CAR-T为主业的JUNO。事实上JUNO的创始人Sadelain是比蓝鸟创始人Leboulch更早使用血红蛋白转移基因（globin transgene）这个技术的科学家，并第一个在动物模型验证概念。但是蓝鸟是第一个把这个技术推向临床的公司。

镰刀状细胞贫血和蓝鸟关注的另一类贫血地中海贫血是罕见遗传疾病，现在主要靠骨髓移植。但只有不到25%的患者能找到匹配骨髓，通常是兄弟姐妹，否则得不断输血。最近蓝鸟用于地中海贫血的基因药物BB305也点令投资者失望。虽然基本治愈了有部分糖化血红蛋白功能的三位患者，但糖化血红蛋白功能完全丧失的三位患者使用BB305六个月后还无法完全摆脱输血。这两个不利消息令投资者对这个技术的坚固性产生怀疑，当然也有部分专家认为今天市场反应有点过激。

传统药物在蛋白水平调节细胞功能。即使经过100年左右的低强度研发，我们对很多药物的精确机理仍然是一头雾水，连乙酰氨基苯酚这样被广泛使用多年的药物我们也不知到底是怎么起的作用。药物研发的逻辑框架很清楚，但绝大多数项目失败，剩下寥寥无几的成功药物到底是证实还是证伪了现在的研发思路还真不好说。基因疗法、RNA技术在蛋白合成或基因水平调控细胞功能。这些技术虽然早在80年代末就开始，但直到最近才有真正突破，尤其是CAR-T的进展令人振奋。但是如果蛋白抑制剂、受体拮抗剂、激动剂的百年历史可以作为对照，DNA、RNA、细胞疗法还应该有很多的经验教训在等待制药工业。

但是这些新技术为蛋白抑制剂无法解决的疾病提供了新的可能，所以希望投资者不要因为暂时的挫折放弃这些几乎可以肯定有一天会成为半壁江山的药物。CAR-T在白血病的临床试验结果几乎和魔术无法区分，应该足以说明这些技术前途无量。CRISPR-Cas9也会令基因和细胞疗法快速成熟起来。Keep flying Bluebird!

Zafgen减肥药beloranib临床试验发生第二例死亡，如何给环氧乙烷基团量刑？

2015年12月3日

【新闻事件】：美国生物技术公司Zafgen今天宣布其主打产品metAP2抑制剂beloranib的临床试验发生第二例病人死亡事件，而且死亡原因与第一例相同，都是肺栓塞。据说这位病人以前有凝血障碍，但通过了实验入组前测试。Zafgen股票下跌60%。和今年4月巅峰时的47美元比，半年多一点80%的市值已经化为乌有。

【药源解析】：Zafgen是知名度比较高的生物技术公司之一，beloranib则被评为可能改变世界的6个药物之一。这一方面说明社会对减肥药的巨大需求，一方面说明没人能真正预测一个全新

机理药物的命运。即使Prader-Willi症这种严重疾病也很难允许这样的严重副作用。除了这两个死亡病人，还有若干起较轻血栓事件，所以病人死亡不是偶然事件。

Beloranib分子中含有两个环氧乙烷和一个丙烯酸酯（分子结构见“Zafgen怎么了”）。环氧乙烷是个活性反应中心，可以和很多含巯基蛋白反应，干扰这些蛋白功能。药物化学家通常不愿意药物分子的结合能集中来自某个基团，而是希望结合能来自多个较弱分子间相互作用。这样选择性更高，结合更可逆。象环氧乙烷这种能形成共价键的药物分子虽然结合能高，但是和所有能和这个基团反应的蛋白结合能都高，而且只能依靠新蛋白的合成恢复被干扰蛋白功能。但历史上有很多著名的共价键药物，从阿司匹林、青霉素、到波立维和近期的Ibrutinib，所以共价药物并非不可能。剂量是个关键因素，所谓毒药和良药的区别在于剂量。

今天这个消息虽然基本给beloranib判了极刑，但我希望业界在给环氧乙烷量刑之前最好收集足够证据。毫无疑问beloranib分子中这两个环氧乙烷有重大作案嫌疑，但是仅根据beloranib事件就给这个基团在药物设计中判处死刑为时过早。施贵宝的Ixabepilone就含有一个环氧乙烷。Zafgen的临床前毒性实验做得是否到位外人很难了解，但是对于这种极端分子应该要求极端安全数据。如果Zafgen当年毒性试验没有考虑beloranib的特殊性，那也不能全怪环氧乙烷。另外这样高反应活性分子的治疗剂量和一期临床的耐受剂量比也应该为潜在的副作用留出一定空间。

同样不能轻易下结论的是小生物技术公司是否就一定比大药厂更冒进。虽然很多小公司只有一个真正有希望产品，过河卒子没有回头路，必须全力向前。但是投资者决定是否支持继续投资时应该平衡风险与收益，这一点和大药厂没有区别。虽然多数药物化学家对开发beloranib这样的减肥药会持保留态度，但beloranib只是一个个例，Zafgen只是一个个例。经验教训值得总结，但改变practice需要更多数据。

偏爱性阿片受体配体失去部分吗啡副作用

2015年12月2日

【新闻事件】：据今天《Nature Review Drug Discovery》报道生物技术公司Trevena的止痛药TRV130（oliceridine）在一个二期临床试验中显示和吗啡一样的止痛疗效，疼痛指数都比安慰剂降低2.1点，但严重副作用却比吗啡低很多。53%的吗啡组病人发生换气不足、恶心、呕吐等不良反应，TRV130组只有15-31%病人出现这些反应。TRV130是阿片受体mu亚型的所谓偏爱性配体（biased ligand），即选择性激活G-蛋白通路，而不是象吗啡一样同时激活G-蛋白和arrestin通路。

【药源解析】：吗啡是最早的真正有效药物之一，直到现在也很少有其它类止痛药在疗效上能战胜吗啡类药物。但其副作用也是限制其使用的一个主要原因，所以近百年来制药工业一直在寻找能保留吗啡疗效但没有那些严重副作用的新型吗啡类似物，但是收获甚微。过去100年我们的生物学知识有了指数增长，多种阿片受体亚型被克隆，无数亚型选择性配体被设计合成，但只有疗效没有副作用的吗啡类似物还是八字没一撇。10年前在英国药理协会75周年时有人写了一篇叫做《75 years of opioid re

search: the exciting but vain quest for the Holy Grail》的文章，从题目就能看出对这个大工程的态度。

所以如果今天说的这个结果能在三期临床重复应该算是阿片受体药物研发的一个重要成果。GPCR激动剂可以选择性激活不同下游通路早就知道，但是搞清哪条通路干什么并不容易。基因剔除技术改变了这个状况。Arrestin被剔除的小鼠不仅依然对吗啡止痛作用有应答，而且应答延长，便秘等副作用下降，所以如果避开arrestin通路可能减轻副作用。另一个难题是如何优化化合物只激活一个通路。现在虽然GPCR的晶体结构已知，但现在还无法从理论上预测激动剂结合后的构象改变。所以优化只能根据构效关系。区分arrestin和G-蛋白这两个通路显然大大限制了可选择化合物。TRV130虽然结果简单，但是还得注射使用，而且每几分钟得注射一次，显然是因为目标化合物被限制在非常狭小的化学空间。

GPCR不是以前认为那样是个开关，无论哪个激动剂都只是打开这个开关。GPCR更像一个电脑，根据不同的激动剂做出不同的应答。如果针对同一受体不同通路的靶点确证技术和化合物优化平台进一步完善，GPCR药物研发可能重返制药工业的主战场。GPCR一度是上市药物最主要的靶点，一半药物是GPCR配体。但这些药物多是按整体动物优化模式发现，通过分子水平设计的药物不多。但第一个所谓理性药物设计是一个GPCR配体，即H2配体拮抗剂甲氧咪唑。

止痛是个巨大的市场，疼痛是病人去医院最常见的原因之一。但止痛药的研发成功率是有名的低，有人估计一期药物上市几率在2%左右。主要原因是动物实验假阳性太多。TRV130一个重要特征是临床试验基本重复了动物实验观察。现在多数大药厂退出了止痛领域，但是这个巨大的市场还在。只要这座山在就会吸引未来的登山者，一两个关键技术就可以催化制药工业战略方向的转移。希望偏爱性配体的命运会比亚型选择性配体好一点。

多发性骨髓瘤的首个免疫刺激疗法Empliciti（埃罗妥珠单抗）获得FDA批准

2015年12月1日



【新闻事件】：美国FDA今天批准了艾伯维和施贵宝的elotuzumab（埃罗妥珠单抗，商品名：Empliciti）上市，用于和来那度胺、地塞米松联合治疗复发或难治性的多发性骨髓瘤（multiple myeloma, MM）。Empliciti是治疗多发性骨髓瘤的首个免疫刺激疗法，也是FDA批准的治疗多发性骨髓瘤的第二个单克隆抗体。FDA在2周前批准的Darzalex是第一个治疗多发性或

难治性多发性骨髓瘤的单克隆抗体。

【药源解析】：多发性骨髓瘤是一种发生于骨髓的血癌，通常是由骨髓中的抗感染浆细胞癌变后增殖失控引起。多发性骨髓瘤可能导致免疫力下降并引起包括骨和肾脏等其它诸多问题。全球多发性骨髓瘤每年大约有114,200新增病例，并且每年有超过79,000人因此死亡。多发性骨髓瘤的治疗经历了传统的化疗时期、造血干细胞移植时期、一直到目前的沙利度胺、来那度胺和硼替佐米等为代表的新药时期。即使如此多发性骨髓瘤在很大程度上依然是一种难以治愈的疾病，只有大约45%的患者在确诊后能活过5年。许多患者暂停治疗之后病情还会反复复发。复发之后患者的5年内存活率不足20%。

埃罗妥珠单抗是一种人源化 IgG1单克隆抗体，靶向一种叫做信号淋巴细胞激活分子（SLAM）家族成员7（SLAMF7）的糖蛋白。SLAMF7在骨髓瘤细胞和NK细胞表面高表达而在正常组织和造血干细胞表面没有表达，所以埃罗妥珠单抗能通过直接激活NK细胞和诱导CD16介导的细胞毒作用杀死表达SLAMF7的骨髓瘤细胞，而对正常组织影响很小。

在一个随机、开放标签，有646位受试者参加的3期临床试验中，这些多发性骨髓瘤患者既往至少接受过一次治疗，要么对之前的治疗无应答要么应答后又复发。这些患者随机被分配至Empliciti/来那度胺/地塞米松联合用药组（EBd 方案）或来那度胺/地塞米松对照组（Bd 方案）。每 28 天给予 EBd 方案或 Bd 方案直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应。一级终点为无进展生存期和总应答率，二级终点为总生存期（OS）和耐受性。结果发现埃罗妥珠单抗联合治疗组（EBd方案）相比Bd 方案对照组疾病恶化的时间从14.9个月延长至19.4个月（PFS）。EBd方案的应答率（完全应答+部分应答）也从Bd方案对照组的65.5%提高到78.5%。且埃罗妥珠单抗联合治疗组和来那度胺+地塞米松对照组相比耐受性没有明显区分。EBd治疗组常见副作用包括疲劳、腹泻、发热、便秘、咳嗽、导致手脚麻木等神经损伤，以及导致鼻、喉、肺、上呼吸道、和尿路的感染。

埃罗妥珠单抗最初由PDL Biopharma研发，后在2008年底被转移到Facet Biotech名下并和施贵宝合作开发。2010年4月雅培/艾伯维收购Facet Biotech随之获得埃罗妥珠单抗。施贵宝独自承担埃罗妥珠单抗的临床开发和商业运作。埃罗妥珠单抗获得过FDA的“突破性药物认定”、优先评审、和孤儿药资格。

所有抗癌药都是免疫疗法？

2015年11月27日

【新闻事件】：昨天《Science Translational Medicine》发表一篇评论文章点评同期发表的一篇关于T-DM1 在乳腺癌动物模型的原创文章。T-DM1（商品名Kadcyla）是赫赛汀与细胞毒药物emtansine组成的抗体-药物偶联药物（ADC），已经上市用于HER2阳性晚期乳腺癌。原来认为的机理是赫赛汀选择性地和HER2结合，然后内化，释放细胞毒emtansine杀死癌细胞，这样比系统给药emtansine的安全性更好。原来以为这是故事的结尾，但这篇文章认为这可能只是故事的开头，因为在小鼠实验中肿瘤细胞被杀死后肿瘤组织的免疫细胞不仅显著增加，而且都被激活。难道所有抗癌药物都有这个免疫成分？

【药源解析】：首先得说说这两篇文章的关系。那篇原创文章是瑞士和德国的科学家所写，但使用罗氏的药物Kadcyla。而那篇评论文章作者是罗氏员工，这当然不是不允许，但大家应该知道这种关系不一定能保持完全中立。

现在免疫疗法比较成功的肿瘤是那些免疫细胞比较容易侵入的肿瘤，如黑色素瘤和肺癌。乳腺癌除了三阴性乳腺癌外免疫细胞侵入较难，所以哨卡抑制剂效果不佳。乳腺癌是最大、最致命的肿瘤之一，如果能通过化疗打开肿瘤组织对免疫系统的防范那将是一个重要的突破。在这篇原创文章中，T-DM1治疗不仅增加肿瘤组织的CD4+/CD8+ T细胞数量，而且IFN分泌增加，说明这些免疫细胞被激活。当然CTLA4/PD1表达也增加，这也是免疫系统被激活的一个标志因为这些控制系统在免疫激活时也要启动以保证免疫应答失控。但是如果联合使用CTLA4/PD1抗体则可以进一步激活免疫系统。事实证明T-DM1和CTLA4/PD1抗体联用显著延长移植乳腺癌细胞的小鼠寿命，而且产生免疫记忆。另一个意外发现是进入肿瘤的CD4+多是Treg，但这这个环境中Treg并没有抑制CD8+细胞活性。

临床上也发现使用Kadcyla的确可以增加肿瘤组织CD4+/CD8+细胞数量，只是没有动物实验显著，但这显然为免疫疗法的理性复方组合提供一个方向。罗氏虽然是抗癌药大佬，但在免疫疗法的竞争中稍稍落后。Kadcyla虽然已经上市，但被英国的NICE认为价格与价值不符。所以Kadcyla与免疫疗法如哨卡抑制剂的组合是这个产品未来的一个重要成长方向。Kadcyla是第一个真正成功的ADC，上市不过两年时间，而CTLA4/PD-1抗体也同样年轻、没准更具颠覆性。这两类药物都与传统药物有较大区别，如果二者联用成为抗癌主流那将是真正的高科技。

那么是不是所有抗癌药都是免疫疗法呢？这个问题一时半会儿还说不清楚。当然很早就有人指出化疗的疗效有免疫系统的功劳，具体贡献多大就不好定量了。但这的确为抗癌药的研发提出一个重要问题。临床前很多模型用的是失去免疫功能的裸鼠，但如果免疫系统是疗效的一部分这个临床前体系需要改进。如果用和临床实际情况正相反的模型都能找到那么多抗癌药，那么以后是否抗癌药的研发成功率会有大幅度提高？希望多年以后我们回顾这段历史会感慨“do you remember 30 years ago people were freaked out about cancer? That was hilarious。”

哨卡抑制剂只是部分免疫疗法？

2015年11月28日

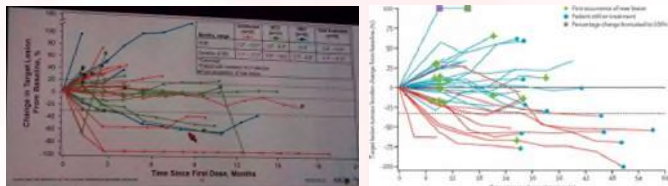


【新闻事件】：昨天我们讨论了《Science Translational Medicine》那篇认为所有抗癌药都有免疫成分的文章，今天《Science》又发表两篇文章指出哨卡抑制剂只是部分免疫疗法，肠道细菌制造的免疫背景是这些药物起效的一个关键因素。如果没有胃肠道拟杆菌或双歧杆菌，CTLA-4和PD-1抑制剂在黑色

素瘤动物模型中活性大大折扣。引入这些细菌或含有这些细菌的粪便则可以恢复应答。

【药源解析】：CTLA-4和PD-1抑制剂虽然在某些癌症产生持久深度应答，但仍有大量病人无应答、多数肿瘤类型应答不如黑色素瘤。鉴于这些药物的高价格，如何预测应答人群是个重要问题以决定病人是否应该先使用较便宜的其它疗法。当然更重要的问题是如何把非应答人群转化为应答人群。今天这两篇文章虽然只是动物模型，但还是为扩大哨卡抑制剂的应答人群提出一个重要的研究方向。

现在还不知道肠道细菌在临床中到底起多大作用。病人不是实验动物，生活环境高度差异化。即使同一病人胃肠细菌也会因为饮食、身体状况、使用抗生素情况有较大变化。所以如果这些细菌的存在是决定因素，那么对免疫疗法的应答和耐受将非常不规律。这种非线性应答似乎在临床试验中也有被观测到。比如Opdivo在晚期肝癌的一个实验中发现有病人11个月无应答后突然肿瘤消失（下面左图中绿线）。另一个黑色素瘤实验有位病人前12周肿瘤一直在增大但后来开始出现部分应答（右图）。当然这些只是个例，但是这为没有应答的病人提供一线希望。



一个解决办法是确保每个病人胃肠道都有必要的细菌存在，当然首先要知道哪些细菌对那些药物治疗何种肿瘤是有益的，然后可以引入这些菌种。另一个办法是用有应答病人的粪便作为辅助治疗手段。这个所谓粪便疗法听起来有点另类，但其实是一个从50年代就有人用的治疗手段。前两年在治疗反复感染艰难梭菌的神奇疗效使这个古老的疗法再度回到大家视线中。如果这个疗法证明可以扩大免疫疗法适用人群，如何找到更方便的给药剂型将是一个有趣的科研课题。

对肿瘤免疫疗法研究的这些进展显示我们对生物体本身及其共生体系的理解还在原始阶段。如果不是免疫疗法的突出疗效，这些细节未必有人感兴趣。类似情况完全可能在其它药物使用中也同样存在，只是没人关注。这为我们的药物研发提出一个严肃问题。虽然大家常说新药研发nobody knows anything，但是多数人还是基本认同现在的研发体系的。如果象肿瘤细胞死亡诱发免疫反应、共生细菌免疫背景这些在寻找目标药物时根本没有考虑到的因素最后成为疗效的重要来源，我们应该如何对待基因剔除等确证靶点数据？如何使用与病人生活环境完全不同的实验动物（但基因背景、无菌环境、充足饮食等）数据？如果动物模型和病人差距如此之大（还没考虑物种差异、疾病与伪疾病的区别），新药进入临床前最应该在动物模型显示疗效还是显示可靠调控某一生物途径？默沙东研发总监Perlmutter说用我们现有的研发框架找到任何新药都是“bloody miracle”，我们应该如何改变这种靠天吃饭的被动局面？

Celldex肿瘤疫苗在多型性神经胶质母细胞瘤显示积极疗效

2015年11月26日

【新闻事件】：昨天美国生物技术公司Celldex的肿瘤疫苗Rintega在一个多型性神经胶质母细胞瘤（GBMs）的二期临床显示积极疗效。在这个有73例复发GBM病人参与的临床试验中Rintega和罗氏贝伐单抗联用两年生存率为25%，而单独使用贝伐单抗存活率为0。以前报道的数据显示一年存活率复方为45%，而贝伐单抗单方为31%。中值PFS为11.6对9.3个月。昨天Celldex股票上扬12%。

【药源解析】：GBMs是最常见的原发脑瘤，预后较差，平均生存期15个月。Rintega是针对EGFR一种叫做EGFRvIII突变型的疫苗，由13个氨基酸接在一个叫做KLH的载体蛋白组成，已经获得FDA突破性药物地位。EGFRvIII突变在24-67%的GBMs有表达，但在正常脑组织无表达。EGFRvIII疫苗可以使60%病人表达这个受体的肿瘤细胞彻底消失，但是肿瘤依然会通过其它逃逸途径复发。

贝伐单抗是VEGF抗体，所以中枢浓度很低，但因为中和VEGF所以不需要太高中枢浓度。贝伐单抗治疗GBMs效果平平，和化疗或放疗联用作为一线药物延长PSF但没有延长OS。GBMs是高度混杂的一种肿瘤，很难用一种疗法显著改善生存。

肿瘤疫苗是现在癌症免疫疗法大潮的一个方向，是通过肿瘤表面抗原诱发免疫应答，从而达到杀死肿瘤的目的。第一个上市的疫苗是Dendreon的Provenge，但因疗效一般，生产复杂，商业表现一般。现在Dendreon已经破产，Provenge今年被现在官司缠身的Valeant以4亿美元收购。

和另一个免疫疗法CAR-T不同，肿瘤疫苗目前安全性较好，但比CAR-T在白血病的疗效要差很多。GBMs远非单一疾病，虽然~30%有EGFRvIII变异，但肿瘤似乎很容易找到逃逸路线。GBMs的肿瘤微环境有很多免疫抑制机制，令疫苗作用有限。很多药物、尤其抗体药物无法进入中枢，令组合疗法受到限制。昨天Rintega公布的数据虽然离治愈GBMs还差很远，但在目前的技术条件下看应该说是比较令人振奋的。Rintega作为GBMs一线药物的三期临床试验正在进行，有望成为第一个上市用于GBMs的肿瘤疫苗。

Opdivo获批晚期肾细胞癌，PD-1抑制剂继续保持持续应答优势

2015年11月24日



【新闻事件】：美国FDA今天批准了施贵宝PD-1抑制剂Opdivo（通用名：nivolumab）的一个新适应症，治疗之前接受过治疗

的晚期肾细胞癌。在一个有821位晚期肾细胞癌患者参与的随机、对照临床试验中，这些病人之前都接受过抗血管生成药物治疗并恶化。Opdivo治疗组和Afinitor（通用名：everolimus）对照组相比平均生存期从19.6个月延长至25个月。更重要的是Opdivo组有21.5%的患者应答持续了23个月，而Afinitor对照组只有3.9%的患者应答持续13.7个月。所以Opdivo继续显示应答时间优势，而且和PD-L1受体的表达无关。

【药源解析】：肾细胞癌（renal cell carcinoma, RCC）在美国是成人最常见的一种肾癌，是泌尿系统中恶性度较高也是最常见的肿瘤之一。在中国肾癌的发病率在泌尿生殖系统肿瘤中占第二位，仅次于膀胱癌。肾癌的发病原因至今还不明确，手术治疗依然是早期患者的主要治疗手段，也是目前惟一可能治愈这类患者的治疗方案。对于转移性（晚期）病人，在Opdivo获批之前最常见的治疗方法是靶向疗法，但2007年获批上市的mTOR抑制剂Torisel（temsirolimus）是唯一一个在随机、对照试验中显示总生存期优势的上市药物。

和其它适应症一样，Opdivo治疗RCC也获得了FDA的突破性药物认定、快速通道、以及优先评审。Opdivo和另一个mTOR抑制剂Afinitor（2009年获批RCC）的头对头临床试验结果表明，Opdivo不仅能显著延长晚期RCC患者的平均生存期，总应答率和应答持续的时间都获得明显提高。这也正是免疫疗法的beauty所在。药源之前把Opdivo的疗效比作“乐透彩的大奖”，Opdivo不仅提高了中奖比率，更重要的是同时也大大增加了“中大奖”的人数。除了RCC之外，Opdivo已经获批治疗晚期黑色素瘤和非小细胞肺癌（非鳞癌），在多类其它肿瘤也显示出强大治疗潜力。Opdivo对晚期RCC患者的耐受性良好，常见副作用包括乏力、咳嗽、恶心、皮疹、呼吸困难、腹泻、便秘、食欲减退、腰痛及关节痛。

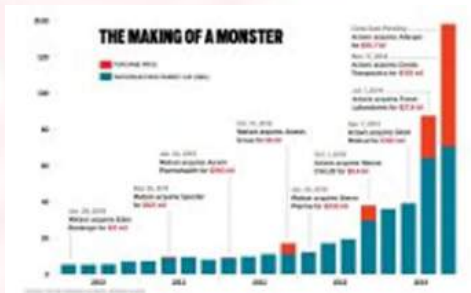
毫无疑问在今后5年肿瘤免疫疗法将继续成为制药工业的最大研究热点之一。更多的免疫哨卡抑制剂将相继上市，这不仅包括更多的抗PD-1/PD-L1抗体（比如durvalumab），其它的免疫疗法（比如IDO抑制剂、STING激动剂）以及细胞疗法（比如各种CAR-T、TCR）也将以最快速度进入临床，占领预计将高达350亿美元的免疫抗肿瘤市场。其中制药工业的一个重要工作是开发不同配对的复方组合，比如Opdivo和Yervoy复方组合已经获得FDA批准上市，用于治疗转移性黑色素瘤。虽然这些复方组合的疗效优势已经获得证实，但同时增加的副作用还有较大的不确定性。比如阿斯列康最近因为T790变异EGFR抑制剂AZD9291和PD-L1抗体durvalumab组合在临床试验中发现肺间质损伤而暂时中止试验。所以抗肿瘤免疫疗法和其它疗法如何搭配、组合将会是未来5年临床开发的重大课题。

虽然各个公司推进抗肿瘤免疫疗法的速度和强度前所未有，但不得不说其中很多PD-1/PD-L1抑制剂作为单方开发的商业价值已经非常有限。这不仅因为施贵宝的Opdivo和默沙东的Keytruda已经远远领先其它同类药物，而且就目前来看不仅Opdivo和Keytruda、以及其它抗PD-1抗体的疗效和安全性相似，就是抗PD-1和PD-L1抗体的临床数据也没有明显差距。所以其他竞争者要想在落后情况下获得较大的市场份额必须寻找竞争优势，比如Incyte以7.7亿美元的总额收购江苏恒瑞的抗PD-1抗体就是为了开发和其IDO抑制剂epacadostat的复方组合。虽然之前Incyte已经与默沙东、施贵宝、罗氏、和阿斯列康的PD-1/PD-L1抗体有复方组合合作，但在愈来愈严重的价格压力之下开发自己的产品组合显然有更多的定价话语权。除此之外，开发针对这些药物有明显临床区分的靶向药物输送系统也是一个开发途径。

制药企业

辉瑞反向收购艾尔健成为世界最大药厂

2015年11月24日



【新闻事件】：今天辉瑞以1600亿美元收购艾尔健，新公司将成为世界最大药厂。这次名义上是艾尔健收购辉瑞，但辉瑞是艾尔健两倍，新公司还保留辉瑞的名字，如果不成交辉瑞得交40多亿美元分手费。所以这叫反向收购，前几年默沙东收购先灵也是这个模式。艾尔健和辉瑞股东分别占有新公司的44%和56%。新辉瑞市值达到3300亿美元，年销售为640亿美元。辉瑞CEO Ian Read将是新CEO，艾尔健CEO Brent Saunders将成为COO。

【药源解析】：如果这两个公司到eHarmony做个性格测试估计得分肯定不低。二者都是通过高密度的收购才成为现在的规模，对内部研发或者不太在行或者不太在意。辉瑞开发立普妥（虽然是Park Davis发现的）还算经典，但近些年每年投入不少，产出乏善可点，被讥讽为从降脂公司堕落到降税公司。艾尔健5年前还不到现在的十分之一，增长完全靠收购。顺便说一句，公司变大不等于为股东创造价值，只是股东数量增加了而已（有时是银行，有时是其它公司股东）。

辉瑞宣称合并以后会成为全球best in class和成熟产品的领导者，但无论Read还是Saunders都无从内部研发获益的经历，所以新公司不大可能太关注研发。辉瑞加上小辉瑞只能是更大的辉瑞，不大可能脱胎换骨成为一个靠创新驱动的公司。Saunders曾公开高调反对内部研发，前几天在福布斯发文辩解他是主张公开创新，但不知多少人相信。至于成熟产品，专家普遍认为新辉瑞会很快剥离成熟产品业务。事实上这正是辉瑞收购艾尔健的主要动力之一。

这次合并的另一主要动力是税收。估计2018年开始可以每年为辉瑞节省18亿美元以上企业税，辉瑞可以用海外现金为股东分红或回购股票。美国有世界第三高企业税，仅次于阿联酋和乍得。美国企业在此压力下纷纷外移，当然这引起政客的不满。希拉里今天说要制止这种避税行为，奥巴马说这种做法不爱国。但是我认为你的税收政策逼迫企业外移才是不爱国行为，如果一直这样高税收美国的大公司可能最后会和乍得一样多。事实上美国政府依然可能出台一些紧急措施终止这个交易，届时辉瑞将支付40多亿美元的分手费。

最后一个合并动力是节约成本，也就是裁人。现在公布裁员1/3来自研发，2/3来自管理，预计节省20亿美元。但CFO说如果发现其它节源途径也不会放过，也就是说可能裁更多的人。09年收购惠氏预计裁员2万，最后裁了3万。Saunders说目的不是保护员工，而是留住最有价值的员工，so there you go。

过去10年药价一直以高于通胀的速度增长，令所有经营策略包括并购都显得很成功，但这个风调雨顺的市场能维持多久没人

知道。依靠别人研发对于辉瑞这样大的公司很被动。一是你得依赖外人的战略方向，但这不一定和辉瑞的方向一致，市场上有的你才能买。二是如果供小于求热门资产会更加昂贵，比现在12亿美元一个临床前IDO抑制剂还昂贵。如果新公司不能不断地发现大产品，所有人都知道辉瑞到时会怎么做。

中国南通精华制药公司获得美国Kadmon制药公司两个全人源抗体在大中华地区的开发和销售权利

2015年12月5日



【新闻事件】：亚洲药讯12月2日电，坐落在江苏南通的精华制药公司和美国的Kadmon制药公司达成协议，精华制药公司获得Kadmon制药公司两个全人源抗体（抗VEGFR2抗体和抗PDL1抗体）在大中华地区（含大陆、香港、台湾）的开发、制造、和营销权利。每个抗体首付是200万美元，里程碑付款总共可以达到4千万美元，而且在销售合同中精华制药公司须付给Kadmon制药公司百分之十的销售分红。除此之外，精华制药公司还投资1千万美元收购Kadmon约1.2%股份。这个消息显示中国制药企业在开发创新药的趋势下把眼光投向世界先进国家的实际行动。

【药源解析】：南通精华制药公司是一个市值约八十亿人民币的中等大小的制药企业。精华公司的主要业务是生产化合物中间体和中成药。面临行业竞争后继药开发无力的瓶颈，精华公司开始向创新药发展。

众所周知，新药开发是一个非常艰难的事业，象辉瑞这种巨无霸制药公司一年花七八十亿美元，自主研发连买公司产品线一起，也保不准每年一定出一个创新药。中国的制药公司要真的具备自主研发能力还有很长的道路要走。虽然有不少中国药企把创新药的目光转向国外投资，但这投资投谁太有讲究。其实各大制药公司都在瞄准有苗头的公司，成功与否眼光运气各半。Kadmon是一家什么样的公司似乎还不太为人知，Kadmon尚未上市，大众关注度有限。然而提起英克隆（ImClone）公司业界知道的人就不少。该公司研发的抗EGFR抗体Erbix广泛应于结肠直肠癌。2008年礼来以65亿美元在和施贵宝的同场竞标中胜出买下英克隆，其中一个重要的原因是看上其抗体产品线（pipelines）。其中全人源抗VEGFR2抗体Cyramza（ramucirumab）和全人源抗EGFR抗体Portrazza（necitumumab）分别在去年和今年获得美国FDA批准用于多种肿瘤的治疗，礼来的投资获得了相应的回报。

这个英克隆的抗体产品线不能不提到朱祯平博士。朱祯平博士从基因泰克做完博士后，1996年加入英克隆领导抗体药物研发。12年时间里，他领导的团队研发出了一个非常厚实的抗体产品线。其中由他发明的Cyramza和Portrazza抗体只是这条产品线

制药企业

的一部分。目前这个Kadmon公司，其中一部分其实就是当年英克隆公司的翻版。Kadmon公司的创始人就是当年英克隆的创始人和CEO Samuel Waksal，而现Kadmon执行副总裁就是当年英克隆的抗体开发副总裁朱祯平博士。南通精华制药公司的投资策略其实就是跟随着成功者的脚步走。

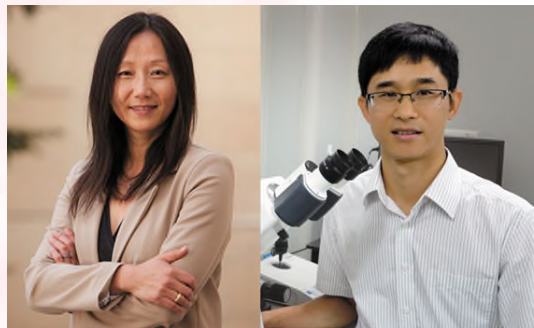
不过南通精华制药公司购两个抗体（抗VEGFR2抗体和抗PDL1抗体）都是业界公认的确切靶点，而且已经有针对同一药靶抗体药被批准或接近批准，那么是否目前开发就落后了呢？朱祯平博士不这样认为。因为抗体对同一个药靶可以有不同的结合位点，

在抗体亲和性达到药理和药效要求的情况下（比如达到 10^{-9} 到 10^{-11} ，取决于需要作用的靶点及其作用机理），由于抗体的结合位点不一样，其导致的生物反应也可能不一样。另外，针对同一靶点的抗体还可以单独使用或和其它不同的治疗药物合用，用于开发不同的适应症。早年Erbix是针对于EGFR，适应症是结直肠癌和头颈部癌，而后来研发的Portrazza虽然作用的是同一个受体，但抗体的结合位点不同，最后开发的适应症也不同（肺鳞癌）。类似的例子还有目前临床上使用的几种不同的抗CD20抗体。可见同一个药靶，还有不少花样可玩。

人物介绍

两名华裔科学家入选2015年《自然》十大人物

2015年12月25日



斯坦福大学鲍哲南教授（左）、中山大学黄军就教授（右）

【新闻事件】：《自然》杂志（Nature）每年在年底评选全球在本年度对全球科学界产生重大影响的十大人物，今年有两位华裔科学家入选：一位是美国斯坦福大学化学工程女科学家鲍哲南教授因开发人造皮肤入选，另一位是来自中山大学生命科学学院的科学家黄军就副教授因首次采用CRISPR - Cas9技术修改人类胚胎基因并在世界范围内引起伦理争议而入选。其他的几位入选者分别是联合国气候公约的克里斯蒂安娜菲格雷斯（Christiana Figueres，主要贡献是促使达成全球气候协议）、美国Boulder西南研究所和美国航天局“新视野”项目研究员艾伦斯特恩（Alan Stern，发现冥王星）、伊朗外长兼原子能组织负责人阿里萨利希（Ali Akbar Salehi，帮助伊朗原子能的和平开发）、美国天文学家琼施梅尔茨（Joan Schmelz，首次揭露性骚扰）、哈佛大学医学院的大卫赖克（David Reich，考古基因组学的工业化）、德国马普学会化学研究所的米哈伊尔叶列梅茨（Mikhail Eremets，赢得“世界纪录的”超导研究）、美国斯坦福大学的克里斯蒂娜斯莫尔克（Christina Smolke，突破性生物合成阿片类药物）、以及美国心理学家布莱恩诺塞克（Brian Nosek，对再现科学的贡献）。

【药源解析】：和往年一样，全球最负盛名的学术杂志之一《自然》今年又一次展开了年终大盘点，评选了本年度对科学进展和重大事件的十大中心人物。今年有2位中国面孔入选，其中一位是斯坦福大学的女科学家鲍哲南教授，另一位是来自中山大学的80后科学家黄军就教授。

今年只有45岁的南京大学校友鲍哲南教授是美国最著名的化学家和材料学家之一。鲍教授曾入选全球100位顶尖材料科学家名人堂榜单，更是极少数华裔女教授之一。鲍教授实验室多年来一直试图通过模仿人类触觉，即神经因压力增加信号密度因而形成大脑的触觉代码。鲍教授课题组今年作出重大突破，10月份在《科学》杂志（Science 350, 313 - 316; 2015）上报道了一种采用碳纳米管做成的微电路能产生类似于触觉的震荡频率，而之前只能使用外部穿戴式装置才能做到类似传感效果。



所谓“象纸一样薄”、“超强灵敏度”的人造皮肤分为两层，外层是由这些微电路组成的可以感知压力的传感器，而内层的柔性电子电路可以把压力信号改变成电信号并传递给大脑（如上图）。据说这种材料“能清晰地感知一只苍蝇或蝴蝶停留在其表面所造成的触觉”。人工电子皮肤有望在假肢、机器人、手机和电脑的触摸式显示屏、汽车安全和医疗器械等诸多方面获得广泛应用。

CRISPR - Cas9是又一位华裔科学家麻省理工学院的张峰教授参与发明的基因编辑技术。CRISPR是一些对称的DNA片段，中间的序列可以识别并切断病毒。CRISPR - Cas9作为一种简单且又实用的基因编辑工具自2012年发现以来已经被广泛用于从治疗罕见遗传病到粮食增产到世界能源等各个领域。但有一个因伦理世界科学家而不敢踏足的地方就是采用CRISPR - Cas9技术修改人类胚胎基因。

今年4月，黄军就研究团队在《蛋白质与细胞》杂志上报道，首次利用CRISPR - Cas9技术修改人类胚胎中一个可能因突变导致 β -地中海贫血症的HBB基因。黄军就课题组共给86个异常胚胎注射了CRISPR - Cas9和新DNA分子。他们对71个存活胚胎的54个进行检测发现，其中28个基因被修改，而只有大约四分之一的突变基因被成功修改。也就是说实验中出现了相当数量的“脱靶”效应，即HBB以外的基因遭修改或出现突变，只有少数胚胎成功以健康的基因修复了有缺陷的HBB基因。黄军就研究团队因此指出就目前技术人类基因改造可能引发严重问题。尽管有声音质疑黄军就研究团队的研究成果在理论上的新意，而且实验结果也不成功。争议的中心是科学家首次突破改造人类基因的禁忌。而且是在动物胚胎研究还没有取得高效（80%以上），安全（没有制造意外突变）的前提下就直接用人的胚胎。

基因改造技术已经在实验动物和粟米农作物上使用多年，但科学家有一个长期共识，就是不希望基因改造技术用于人类。CRISPR-Cas9技术发明人之一，加州大学贝克莱分校的Jennifer Doudna教授12月22日在《自然》杂志上撰文，呼吁全球科学界就目前情况下避免使用任何基因编辑工具用于临床上修改人类胚胎。同样因为相关技术仍未完善，可能产生种种安全和道德问题，有200家公司会员的再生医学联盟也大声疾呼，叫停此类研究工作。12月3日，在华盛顿召开的人类基因编辑国际峰会也专门讨论了人类基因编辑技术的伦理禁区。会上通过了一个声明，认为“强化基因编辑技术的基础和临床前期研究‘显然是必要的’，应在适当的法律和道德监管监督下继续开展。

无论如何，华裔科学家获得越来越多的世界级研究成果值得国人欣慰。