

# 药源快讯

www.yypharm.com

YAO YUAN PHARMA & BIOTECH WEEKLY

Volume 4, Issue No. 1  
January 2016



## 本期主要目录

### 制药工业

- ◇ 新药研发系列谈之五：美中药源展望2016 2
- ◇ 奥巴马国情咨文：美国可以征服癌症 3
- ◇ 未满足医疗需求：当今美国十大致死疾病 3
- ◇ 限制药价，如何研发？ 4
- ◇ 新药研发系列谈之六：药物作用机理到底有多重要？ 5
- ◇ 谁发明了基因编辑工具CRISPR-Cas9？ 6
- ◇ 国立免疫疗法联盟：应该贪婪还是恐惧？ 7

### 临床快讯

- ◇ PD-1抗体食管癌、胃癌显示积极疗效 9
- ◇ Zafgen减肥药物beloranib三期临床达到一级终点 9
- ◇ ALKS5461错过两个关键三期临床试验一级终点 10
- ◇ 强生叫停FAAH抑制剂JNJ-42165279二期临床 10
- ◇ BIA 10-2474事件扑朔迷离 10
- ◇ 寻找K粉2.0 11
- ◇ 口服版ETC1002、超长效版ALN-PCS是PCSK9抑制剂Praluent和Repatha的挑战者吗？ 11
- ◇ Chimerix公司抗病毒药物Brincidofovir关键三期临床失败，股票暴跌81% 12
- ◇ 赛诺菲终止与Mannkind吸入胰岛素Affrezza合作 13

### 药源会议

- ◇ 第八届药源生物制药研讨会：新兴药物是未来制药工业增长的驱动力 17

Published by YAO YUAN  
www.yypharm.com

# 制药工业

## 新药研发系列谈之五：美中药源展望2016

2015年12月30日



2015年FDA批准的新分子药物（NME）创历史纪录，仅比因为实行PDUFA清理大量积压审批的特殊年份1996年低。技术在快速成熟，研发策略、市场需求、监管和支付政策三方的磨合比10年前显著改善，这令2016年充满了希望。虽然物理大师波尔曾经说过预测很难，尤其是未来，但是未来就是用来预测的。制药工业的2016年将发生哪些重大事件呢？

肿瘤免疫疗法（IO）无疑将是2016年最具看点的领域。一是多数投资者认同这个治疗策略所以仍然会有大量资本流入，二是这个领域十分复杂仍有大量意外发现在等待制药行业。IO领域最成熟的哨卡抑制剂的适用范围和局限会被更清晰地定义。除了已经成为黑色素瘤的一线药物，PD-1抗体很有可能进入肺癌一线治疗，Opdivo/Yervoy组合明年有望成为第一个无化疗肺癌一线疗法。另外在PD-1抗体以及它们与其它传统疗法组合的适应症可望扩展到多种血液和实体肿瘤。明年制药界很可能找到CAR-T在实体瘤应答的关键因素。肿瘤治疗极少有CAR-T这样的颠覆性线索，制药界掘地三尺也得找出实体瘤的应答密码。即使CAR-T最后证明无法治疗实体肿瘤，制药工业不花几百上十亿美元之前不会善罢甘休。小分子免疫疗法会开始成为主流。虽然最领先的IDO和STING并不一定成功，但和CAR-T一样小分子免疫疗法会得到制药工业的最强力支持。大家可以期待大量T细胞激活剂进入临床。

CRISPR-Cas9是今年最受关注的新技术，明年这个技术会被快速优化，变得更加精准、编辑效率更高。不仅这个技术会被广泛用于靶点确证，在CAR-T等细胞疗法和基因疗法中也会成为重要工具。但这样威力巨大的治疗手段其安全性是个巨大隐患。虽然现在CRISPR-Cas9还主要用于体外细胞，但已有报道有些病毒载体CRISPR-Cas9可以通过吸入编辑小鼠基因组而制造肺癌模型，这无疑是比雾霾和吸烟更危险的致癌因素。CRISPR-Cas9带来的伦理问题也已经引起各国关注。对CRISPR-Cas9技术使用和产品储存监管将是2016年的一个议程。因为是10年之内继ZFN和TALENs之后第三个被发现的基因剪辑修复技术，所以难以想象CRISPR-Cas9之后再无新发现。现在学术界会全力寻找新的基因技术，比CRISPR-Cas9威力更大的体系完全有可能在短期内出现。

除了免疫疗法明年影响最大的在研产品应该是礼来的阿尔茨海默病药物Solanezumab、Intercept的NASH药物OCA、和诺华的心衰药物Serelexin，遗憾的是这三个药物明年即将结束的关键

三期临床都有较大可能失败。粉状蛋白假说在bapineuzumab、solanezumab、和semagacestat多个临床试验失败后将面临终审判决。如果Solanezumab的EXP3试验失败，不仅礼来、百健、罗氏这些开发粉状蛋白抗体的厂家会受到重创，默沙东、阿斯列康等厂家的BACE抑制剂也会受到更深质疑。甚至整个AD领域都将需要重新布局，Tau或许会取代粉状蛋白成为新核心。NASH是今年非常活跃的一个领域，多个大药厂进入这个潜在巨大市场。但是我们对NASH的理解还很粗糙。OCA三期临床的两个一级终点一个在二期临床没有达到，一个只有微弱改善，OCA对LDL的负面影响也是一个潜在危险，所以在更复杂的三期临床中OCA失败几率很大。Serelexin情况类似，虽然获得FDA突破性药物地位，但第一个三期结果扑朔迷离，业界似乎已经忘了这个曾经明日之星2016年还有话要说。失败是开拓者必须付出的代价，但未来只属于开拓者。

抗衰老药物研发可能开始被制药工业接受，而中枢神经药物可能会重返新药主战场。衰老是多种慢性病的主要风险因素，延缓衰老包治百病。现在抗衰老基础研究和临床开发路径逐渐明晰，所以会有更多药厂接受这个策略。中枢神经被遗弃多年但是致残的主要病因，依然是个巨大的市场。现在已经有学者和消费者组织呼吁药监部门给予中枢药物优惠审批政策，而基础研究也在快速跟进。一两个催化事件可以快速把投资者吸引到这个领域。和巴西队每届世界杯都是夺冠热门一样，抗生素每年都可能突然成为研发热门，但前提是人们对超级耐药细菌的恐惧达到一定阈值。今年中国发现含MCR-1基因的革兰氏阴性菌对多粘菌素已经耐药，突破现有抗生素的最后防线。

基因疗法、RNA药物可能还得继续艰难地探索。蓝鸟的贫血疗法似乎在向中值回归，心衰的基因疗法也面临层层风雨。DNA修复效率依然是个技术障碍，即使能够有效修复变异DNA也不一定象原来想象的那样可以一劳永逸。DMD的两个药物上市基本无望，可怜的小患者要为我们的无能继续买单。Isis改名Ionis虽然不会再和滥杀无辜有肤浅的关联，但开发救死扶伤的ASO药物却依然是困难重重。

2016是美国大选年，在选民压力下某些限制药价政策有可能有根本性进展。现在参议院已有一些动议，但通过共和党控制的众议院难度不小。最有可能的形式是允许老年医保（Medicare）与药厂讲价或允许药房从国外进货。虽然讲价还价和全球自由贸易合情合理，但是由于Medicare的超级购买能力药厂在讨价还价中完全是弱势群体。多数新药在美国开发、基础研究也主要由美国纳税人支持但美国药价却高于其它国家至少2倍以上的确不合理，但是允许国外供货会降低美国药价同时也不可避免地提高其它国家药价，厂家的总回报是资本投入的前提。所谓的value-based medicine也可能开始普及，翻译成大白话就是甜甜不要钱，支付部门只支付在患者产生应答的新药。受到冲击最大的将是me-too药物和虽然机理新颖但价值有限的药物，但PCSK9抑制剂和心衰药物Entresto也可能因为使用人数巨大而受到支付部门的严格控制。这些限制药价的政策如果明年成为现实，全球新药上市速度将会放缓。

新药的开发周期虽然漫长，但是新药的热点转移却相对迅速，明年和今年的关注领域可能有较大差异。意外发现是新药的一个永恒特性，明年也不会成为意外。复杂技术和激烈竞争的最后结果是价值一目了然的新药。

期待一个精彩的2016。

# 制药工业

## 奥巴马国情咨文：美国可以征服癌症

2016年1月14日



**【新闻事件】**：昨天奥巴马总统发表在职内的最后一次国情咨文，其中提到已经公开一段时间的“新登月计划”，即征服癌症。他说当年肯尼迪总统建议登月计划时我们并没有讨论技术是否成熟，但12年后人类第一次踏上另一个星球。言外之意征服癌症可以如法炮制。最后他说拜登副总统将是总设计师，要让美国成为征服癌症的国家。

**【药源解析】**：在所有成就中美国人最引以为自豪的恐怕是46年前的登月。登月显然非常困难，尤其在当时的技术条件下，但和消灭天花、小儿麻痹症比较难说哪个技术更难、对人类贡献更大。可是小儿麻痹消失就没人提了，但是月亮却一直在那。另外当时美苏竞争主要是想证明哪个制度更优越。提出登月计划的肯尼迪总统朝气蓬勃、英俊潇洒，深受美国人民喜爱。肯尼迪在登月还没谱的时候英年早逝更为登月计划带上英雄色彩。所以以后每次大型政府计划都和登月比较。

当然奥巴马并非第一个提出征服癌症的总统。尼克松早在1971年就效仿登月计划提出向癌症开战，但40多年过去并无颠覆性突破，直到最近的免疫疗法。这也是奥巴马朝花夕拾的原因之一，因为已有不少突破性技术快速成熟。虽然具体计划尚未公布，但正如昨天讲的，技术方面主要会依托免疫疗法。在管理层面拜登说要打破企业和学校之间的交流壁垒，增加数据分享。

增加科研投入毫无疑问会对肿瘤治疗有推动作用，但问题是这种使用社会资源的方法是否最有效，这些税收如果留给企业是否会有更大的研发回报。另外大并一定就好，把所有机构都放在一个框架下有好处如信息流动更顺畅，但也有意想不到的副作用。制药工业最大的企业创新能力并非最强，这个道理放到其它场合也适用。

登月计划和征服肿瘤有根本不同。一是登月没有任何商业回报，除了政府组织不会有企业做这个事情。更重要的是癌症以及所有疾病药物的研发有很多未知因素，而登月的技术虽然很难但是我们知道要解决什么问题。药物的开发并非投入越多钱征服的肿瘤就越多，因为新药依赖相对偶然的突破，这是新药的七寸。拜登计划中的免疫疗法是最好的证明。这个基本理念100多年前就有，但是10年前还被列为新药空想之首。所以更好的办法是鼓励企业冒更大、更多样化风险，惩罚模仿者。

如何鼓励企业冒险？与其政府出面整合资源，不如给企业足够的回报。总统候选人不要把制药工业当作社会公敌，国会不要总问吉利德的定价根据。贩毒行业说明只要回报足够大，创新基本能达到技术允许的理论最大值。

## 未满足医疗需求：当今美国十大致死疾病

2016年1月20日

**【新闻事件】**：今天的JAMA发表一篇文章统计当今美国十大致死因素。对于男性前十名依次是缺血性心脏病（20.3%）、阿尔茨海默病（8.3%）、肺癌（7.4%）、COPD（5.8%）、脑中风（5.0%）、下呼吸道感染（3.0%）、糖尿病（2.8%）、前列腺癌（2.8%）、慢性肾衰竭（2.7%）、结直肠癌（2.6%）。女性前十名依次是缺血性心脏病（20.3%）、阿尔茨海默病（12.7%）、脑中风（7.3%）、肺癌（5.7%）、COPD（5.6%）、下呼吸道感染（3.4%）、乳腺癌（3.4%）、糖尿病（2.8%）、慢性肾衰竭（2.6%）、结直肠癌（2.5%）。

**【药源解析】**：我们常说制药工业应该致力于解决当今世界未满足医疗需求，实际上是指发达国家、主要是美国的未满足医疗需求，因为很多所谓被忽略疾病（neglected diseases，主要是热带雨林疾病）尽管是世界亟需解决的健康问题但因为没有商业回报所以制药界投入并不多。所以乔治默克的名言“我们的药物是为人民大众服务的”也是指有能力支付的人。

虽然减轻痛苦也很重要（如止痛、精神疾病），但延缓死亡应该是更重要的医疗需求。那么制药工业的投资方向是否反应了现在未满足医疗需求呢？心脏病虽然还是第一杀手，但和50前比已经比例大大降低，主要归功于手术、降压/降脂药物、和吸烟人数下降。现在制药界在心脏病方面的投入和需求比已经偏低，虽然也有Entresto、Repatha这样的药物上市。阿尔茨海默病（AD）随着人均寿命的延长成为第二杀手。制药工业虽然在AD投入不少但收获甚微，这可能是现在最大的未满足医疗需求。肺癌因为免疫疗法的出现应该说是投入和需求比偏高。中风和AD一样目前技术无能为力。COPD虽然男女通吃但除了缓解症状制药界也是一筹莫展。乳腺癌可能是投入和需求差距最大的疾病，主要归功于消费者组织的大力宣传。糖尿病虽然药物众多但目前为止只有SGLT2抑制剂显示能降低心血管疾病。

显然市场再大也得有技术的支持才能有获利的可能。现在制药界对上面提到的致死多数因素目前还没有足以move the needle的技术手段，这大概也是这些疾病依然是主要致死因素的原因之一。这些未满足医疗需求的存在会吸引基础研究和资本向这些领域倾斜，但是真实世界中存在一些其它因素。最重要的就是消费者组织的宣传。前年火遍全球的冰桶挑战是个有名的例子，虽然现在多数人早就忘了ALS是怎么回事。但的确会哭的孩子有奶吃，作为药厂和投资者要冷静对待和需求不符的潮流（CAR-T厂家是否有点多了？），时刻关注对主要未满足医疗需求可能产生影响的技术突破。

## 生物制药牛市还能牛多久？这次牛市真不一样吗？

2016年1月8日

**【新闻事件】**：今天著名生物制药投资人，Atlas Venture风投的Bruce Booth在《自然生物技术》杂志发表评论文章，讨论过去5年的生物制药牛市是否还能继续牛下去。在这篇题为“*This time may be different*”的文章中Booth指出这次和以前牛市的四点不同，即这次更接近产品而不仅仅是概念、很多公司比以前

# 制药工业

成熟、资本市场强劲、研发效率提高。但也有三点和以前类似，即估价过度乐观、价值与单个不可控事件（临床试验结果）直接相关、以及支付压力。

**【药源解析】**：在全球股市连续暴跌数日之际这篇文章发表多少有点讽刺意味，但和5年的牛市比这几天毕竟只能算是弹指一挥间。Bruce Booth以及整个LifeSciVC博客对生物投资的宣传非常积极。不仅经常在高水平杂志发表文章，而且也充分利用社交媒体，所以影响很大。总体来说他们的文章对整个行业有一定科普作用，我本人也从中学到很多东西。但因为他们本身投资生物制药，所以他们的观点难免有点self-serving，这一点读者应该了解。

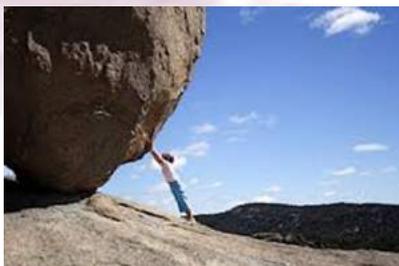
生物制药以长周期和不可预测的高风险著称。他说的这四点不同我想没人能够反驳。他举的例子如现在二期临床失败率下降20%、新药审批创历史纪录都是事实。和2000年比这次热潮的基础更牢靠。但问题是即使这次牛市和上一次牛市不同，这个不同是否能有效抵抗生物投资固有的周期性以及他所提到没变的那三个因素。换句话说，即使研发效率提高、这次的技术更靠谱，这些进步是否能显著缓解新药随机性对投资者的威胁。

生物医药投资的本质是预测药物为患者带来的价值、社会支付能力、以及找到这样新药的可能。前天说到的吸入胰岛素是我们现在预测产品价值能力的一个极端例子。昨天说到的重磅药物在开发、上市后遇到的各种不可预测威胁也反映了我们现在估计产品价值能力并未比以前有显著改善。社会支付能力其实不应该被列为和以前同样的因素，因为药价的压力和10年前比有明显增加。我认为影响未来10年生物制药投资回报的最主要因素不一定是科学技术的进步，而是今年美国大选共和党能否获胜。这样控制药价压力会大幅下降，留给生物制药投资者足够的喘气空间。至于找到新药的可能性虽然由于新技术的出现如CAR-T使我们的选择面有所拓宽，但从本质上讲我们依然无法抗拒新药的随机性。

这篇文章的题目来自Templeton爵士的一句名言：“这次不一样”是最危险的几个字。因为多数情况下并非我们能力真的增强了，而是我们盲目乐观的老毛病又犯了。接着Booth说这次可能真的不一样。这有点像逻辑悖论了。如果你相信Templeton爵士的经验那么Booth这个论断就更危险，当然你要是相信Booth则结论正好相反。我认为这次牛市的基础更牢固，但新药的随机性依然决定新药的命运，限制药价的威胁基本抵消了科学技术的进步。

## 重磅药物的少年时代

2016年1月7日



**【新闻事件】**：去年所有药厂股票表现最好的是美国生物制药公

司再生元，涨了32%。但过去两天他们股票下跌7%，主要原因是其未来重磅药物PCSK9抑制剂Praluent被报道和8起自杀事件有关，最后证明这只是一起自杀事件被重复汇报7次。加上另一个自杀者从来没有使用过Praluent，但被错误汇报。在這一期的JAMA中有一篇文章讨论诺华未来重磅药物Entresto的阿尔茨海默副作用问题。根据动物实验Entresto的分组之一sacubitril能蓄积粉状蛋白，所以可能诱发阿尔茨海默症。FDA已经要求诺华做一个大型RCT来排除这个风险，但实验结果要到2022年才能出来。

**【药源解析】**：这两个产品都是公认的未来重磅药物。Praluent和安进的同类药物Repatha被认为可能成为美国医疗系统最大的负担，而Entresto被认为是2015上市的45个产品中最有商业前景的单个产品。这两个药物走到现在已经经历九九八十一难，但是要成为真正的重磅药物还有很多工作要做。

和很多人想象的不同，极少有重磅药物天生就口含银勺未经磨难就到市场上收钱。即使成功上市也需不断努力，而且可能随时被意外事件重伤。Praluent的自杀副作用纯粹是个错误，所以对对这个产品没有太大影响。但Entresto的上市后临床可是非常昂贵的随机、双盲、对照试验，而不是观察。这一是非常昂贵，二是在这个结果出来之前市场吸收肯定会受到影响。

粉状蛋白在阿尔茨海默病的作用非常不确定。过去10年若干在动物模型清除粉状蛋白或抑制其合成的药物在病人并未产生任何疗效，所以在动物增加粉状蛋白到底有多大风险？这些心衰病人两年死亡率是20%，药物诱导阿尔茨海默需要多长时间？当然阿尔茨海默症绝非任何人应该得的疾病，但是这种理论上的风险需要多少投入排除才值得？如果发现这个机理在动物模型和其它复杂疾病相关，是否也需要用RCT排除？这些成本最后都要转嫁到医疗系统，支付系统是否能承受这样绝对安全的药物？

重磅药物少年时代突然夭折的事件屡见不鲜，有的合理、有的值得商榷。当年惠氏的减肥重磅药物Fen-Phen组合由于对心脏瓣膜的严重副作用被撤市，惠氏赔了200多亿美元。这个无可争议。而葛兰素索的糖尿病药物Avandia因为2006年被质疑有心血管副作用被FDA黑框警告，销售从25亿一年跌到9000万。但2013年FDA认为这个副作用不可靠所以去除了警告，但此时Avandia专利已经过期，青春一去不复返。无论是否合理，药物在收回全部利润之前厂家都难免一直提心吊胆。重磅药物的少年时代同样阻力重重。

## 限制药价，如何研发？

2016年1月2日

**【新闻事件】**：2016新年第一天福布斯著名专栏作家预测2016制药界大事，基本只有一件，那就是美国可能会有限制药价的政策出台。同一天，新英格兰医学杂志也发表一篇文章讨论肿瘤新药的价值定义问题，而定义价值的主要目的是为药物定价提供科学根据。虽然药物只占整个医疗花费的10%，但现在限制药价已经不是是否会发生而是何时会发生、限制到何种程度的问题。这个宏观趋势对新药研发策略的影响是相当巨大的。

**【药源解析】**：新药研发是个漫长的过程，一旦方向确定中间改变的难度很大，所以药监、支付政策相对稳定最好。但是这些政策不可避免地会随着社会财富、人们对健康的态度等因素变化，

# 制药工业

所以预见未来政策变化对新药项目选择具有深远影响。2000-2010这10年新药产出在整个新药历史中是个低谷，一个重要原因是很多90年代开始的项目是按80年代的审批支付标准选择的，而这类产品（主要是没有附加价值的大众常见病me-too药物）在21世纪的生存空间很小，导致一个长达10年的连续灾年。

传统的新药研发目的是找到安全有效的药物，这在技术上已经是非常困难。2009年Munos统计过去60年世界最高效的研发企业（默沙东）平均每年只能上市一个这类新药。现在你要求15年后上市的产品不仅要安全有效、不仅比现在的标准疗法好，还要比15年后的标准疗法好，这无疑令本来就十分艰难的新药研发更加雪上加霜。

如何规避这个新的风险现在业界似乎并无一致看法，但有些发生的故事可以为我们提供一些线索。一个情况是你所关心的疾病有多种药物选择，这时基本就是这些药物之间的PK。如果你的药物在疗效或安全性上不如竞争对手那不管你花多少人力物力，或者专利期还有多长，除了退出市场选择有限。比如丙肝药物Incivek、Olysio，以及黑色素瘤药物Yervoy（作为一线单方），上市一两年即开始下滑。另一个就是上面讲的衡量药品绝对价值这个动向。即使你的目标疾病没有任何药物，你的药物也不能漫天要价，而是要根据你药品为患者提供的绝对价值。

但是在项目初期这两者都基本无法预测，现在我们的生物知识和动物模型根本就做不到这一点。一个规避办法是寻找完全新颖项目，避免me-too项目。Me-too产品有可能超过首创产品，但是这个几率多数情况下不值得你花10亿美元冒险。另一个类似的思路是进入竞争稍小的罕见病。颠覆性技术如CRISPR-Cas9当然也是一个解决办法（如昨天CRISPR用于DMD的三篇Science文章），但这类技术很少来自药厂。最后一个是返璞归真的靶点未知药物。这类药物通常要求一个高质量先导物，但这个不常见，而且制药工业对开发这类药物缺乏信心和必要技术支持。

当然更重要的是断臂求生的勇气和理智。虽然临床前预测产品的市场表现几乎不可能，但进入临床后局面会迅速明朗。但是遗憾的是进入临床后厂家已经投入大量人力物力，终止项目变得更加困难。如果对上述提到的这些趋势没有正确认识，还念念不忘10年前的审批支付环境，最后很可能会遭到市场的无情惩罚。

## 新药研发系列谈之六：药物作用机理到底有多重要？

2016年1月16日



新药研发中药物的作用机制对研发者十分重要，著名的Sabry法则指出未知机理的药物临床开发风险高于现在制药工业的承受极限，Needleman的新药研发十诫中也指出药理必须知道药的机理。但是在没有条件揭示药物作用机理的时代制药工业也

发现了不少重要的药物，包括现在还在广泛使用的吗啡、阿司匹林、青霉素等等。那么机理对新药研发到底有多重要呢？

首先要澄清的是我们讨论的机理重要性是针对研发者，而不是患者。这个区分在讨论这个问题的时候经常被忽略。患者当然不关心药物的机理是什么，多数患者也不理解药物机理。所谓机理重要性是指如果一个先导物机理未知，研发者能否有足够的技术手段来保证这类项目和已知机理药物研发成功率相当。我们这里比较的是两个模式，所以不能以个例来说明问题。仅凭阿司匹林、扑热息痛的成功不能作为一个模式有效的证据。如果这个模式显著比靶点已知模式成功率低，那么这个模式需要避免。

发现新药好比穿过一个地雷阵。最安全的办法是找到当初地雷是怎么埋的，这个埋雷地图理论上相当于药物的机理。有了它你可以知道哪条路线可以让你安全通过地雷阵，或者如果地雷埋的太密你知道这个地雷阵根本过不去，用新药术语叫non-druggable。

所以从理论上看知道药物机理至关重要，但实际情况要复杂很多。首先很多机理并不可靠，即这个地图与实际地雷排布有很大偏差，即使按照埋雷地图走仍然有非常大的触雷几率。这个翻译成新药研发语言就是靶点确证数据不可靠，人和动物生理结构不一样，人类疾病和动物疾病模型病理结构不同。二是引爆新药地雷的方式非常多，活性、选择性不够，PK不好，毒性太大，和标准疗法没有区别都可以令你倒在前进的路上。三是，光线可能不好、或地面湿滑你无法完全按地图路线行走。这相当于化合物质量不行、生物测试太粗糙。现在一个全新药物的研发即使知道机理也有99%的失败率（从筛选开始算）。

有人说既然100张地图有99张不可靠，那么是否闭着眼睛闯过去成功率也差不多呢？虽然不是没有成功可能，但是作为一个模式肯定是失败率更高。地图不可靠除了地图画的不好之外，更主要的原因是地雷阵设计的太复杂，路面不好走，所以匹夫之勇只能导致更大的牺牲。99%的失败率虽然很高，但是99.99%失败率也不违反任何科学原理，没人能保证你的策略失败率不会更高。

当然没有地图也可以通过其它办法估计哪条路线比较安全，比如一条狗在找食过程中意外安全通过了这个地雷阵。虽然狗比人的体重轻很多，但是这条狗走过的路线还是比随机选择路线的成功几率要高得多。这个时候虽然你没有雷阵的设计图你也有较大可能成功通过这个地雷阵。这个情况相当于只有优质先导物但机理未知的新药研发模式。

现在的技术可以比较容易找出一个优质先导物的生物机理，好比你可以探测那条狗走过的路线底下是否有地雷。如果一探测这条线路下面确实没有发现地雷，这就大大增加了你对这条线路的信任程度。现在有很多办法可以找出一个化合物的生物靶点，但原理大同小异，即把先导物接在树脂上看能在细胞中拉出哪个蛋白。去年又有一个新技术把先导物和蛋白酶配体结合在一起，这样该蛋白酶可以在整体细胞中选择性降解和先导物结合的蛋白。

如果找不到靶点或找到的靶点太多，无法作为优化指标，那么继续优化只能依赖动物和细胞模型。这个时候先导物的疗效有

# 制药工业

多显著，动物、细胞模型有多可靠就十分重要，这也是分子生物学之前制药工业发现新药的主要办法。

所以尽管知道分子机理新药研发仍有高达99%的失败率，放弃生物机理只能令失败率继续上升。生物机理并非没有帮助，只是新药研发过于复杂，任何单一因素只能在有限范围内帮助提高成功几率。但机理未知药物并非完全不能开发，因为现在有很多技术可以很快找到生物靶点。即使找不到或靶点太多，根据先导物质量以及靶点之外技术支持的强度(主要是细胞和动物模型的可靠性)，这类先导物同样可以优化成药物。机理只是新药研发的一个因素，虽然是一个重要的因素。

## 治疗癌症还是预防癌症?

2015年12月29日



**【新闻事件】**：今天《纽约时报》发表一篇文章讨论为什么制药工业不愿开发预防癌症而是愿意开发治疗癌症的药物。在这篇名为“Why preventing cancer is not the priority in drug development”的文章中，作者Austin Frakt引用MIT和芝加哥大学最近的研究，说延长病人几个月的药物比预防癌症的药物更有利可图。主要原因是治疗药物的临床开发时间更短，所以剩余专利时间更长，赚钱时间也越长。文章说越严重的疾病看到疗效的几率越大。在1973-2011年间共有12000晚期癌症临床试验，这些病人五年内死亡几率大于90%。而同一时期只有6000针对五年死亡几率30%以下早期癌症试验，肿瘤预防试验只有500个。作者指出一些鼓励药厂开发预防型药物的政策，比如允许使用代替标记(surrogate marker)，延长市场独占期等。

**【药源解析】**：文章说的有一定道理，但也不完全是事实。晚期肿瘤的临床试验多一个原因是因为伦理因素，新的肿瘤药物只能从末线开始。缺少肿瘤预防药物开发主要是受技术限制。肿瘤是个基因变异疾病，基因结构十分繁杂，极少情况如CML是相对单一的疾病。现在除了某些基因变异(如BRCA)和不良生活习惯(如吸烟)，我们还不能预测哪些生物途径的异常与癌症发生有确定关系。另外开始高危人群干预性预防治疗的时机也没有坚实的研究基础。

预防性药物在经济上有其它独特的优势。虽然治疗性药物可以以每年10万美元以上药价销售，但预防性药物的使用人群要大

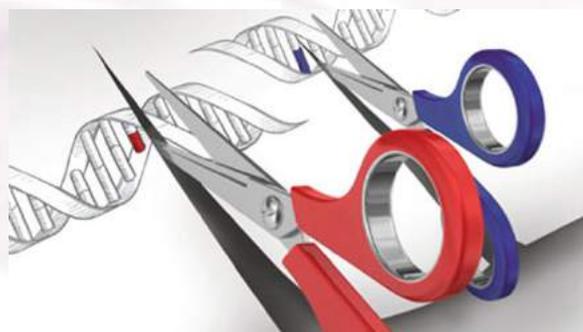
得多、用药时间要长的多，所以即使单价较低依然可以成为超级重磅药物。历史上最成功的药物是预防性的他汀类药物，他汀不是治疗心脏病而是预防心脏病。今年上市的Entresto和PCSK9抑制剂这些未来重磅药物也是预防性药物。另外肿瘤是令所有人胆战心惊的恶性疾病，如果有针对BRCA变异的预防药物，我相信患者愿意以高价服用来代替双乳切除手术。

专利当然是个大问题，但这个问题是和科技进步相关联的。现在大型心血管预防试验三期临床都在5年左右。如果有哪个生物途径的调控可以在5年以内看到对肿瘤发生的影响，这样的肿瘤预防药物就在技术和经济允许的范围内。事实上Tamoxifen已经被批准用于预防乳腺癌，也有很多用于手术后防止肿瘤复发的药物。

肿瘤过度诊断已经是个严重问题，因为假阳性带来的精神压力、工作时间损失、和后续侵入性诊断给病人和医疗系统带来巨大挑战。预防性药物同样会给患者和支付系统带来类似压力。虽然预防癌症是比治疗癌症更好的策略，但如何开发、使用、支付这类肿瘤预防性药物我们的确还有许多工作要做。健康的生活方式，尤其是戒烟、减肥，在相当长的时间内都会是比任何药物都要有效的肿瘤预防办法。

## 谁发明了基因编辑工具CRISPR-Cas9?

2016年1月7日



**【新闻事件】**：1月4日美国证券交易委员会(SEC)公布，CRISPR基因编辑公司Editas Medicine递交了在纳斯达克挂牌上市的申请文件，计划募集1亿美元。同一天人们也开始注意到，之前吵得沸沸扬扬关乎Editas命脉的CRISPR专利战又有了一些变化：美国专利与商标局(PTO)证实，责任审查员Michelle Joike建议由上诉委员会直接审核以加州大学伯克利分校Jennifer Doudna和她的同事作为申请人的CRISPR专利申请。这种叫做“Interference proceeding”(专利抵触程序)的罕见专利审核程序意味着加州贝克莱的专利审核不再是传统意义上的专利授权，而是同时挑战之前已经授权的相关专利。程序上也更象法庭设置，由专利申请人和被挑战的授权专利发明人在三位法官评判下“当面对质”，以便确认专利的最终授权，即挑战者可以接手已授权专利。这样又把谁是“自DNA双螺旋结构之后基因工程领域最大的科学发现”的发明人这一热门话题再次带入公众视野。

**【药源解析】**：CRISPR-Cas是在大多数细菌和古细菌中发现的一种天然免疫系统，可用来对抗入侵的病毒及外源DNA。当原核生

# 制药工业

物遇到外源的核酸比如病毒基因组或者质粒的时候，一些原核生物把一部分很短的外源序列整合到自己的一个或者多个CRISPR位点，接着CRISPR位点被转录生成CRISPR RNAs (crRNAs)。crRNA随后会引导DNA剪切酶Cas9根据序列互补的原则剪切未来入侵的外源核酸序列。所以俗称“魔术剪刀”的CRISPR-Cas9基因编辑技术是由一段介导RNA序列加上一个DNA水解酶Cas9组成，可以附着在基因组上几乎任何一个位置，并由Case9蛋白切开DNA序列的特定位置，然后在这个位点删除或添加特定的DNA片段（如图电影剪辑）。所以CRISPR-Cas理论上不仅可以用作从基础研究到新药研发的工具，也可以修复变异的DNA因此作为药物治疗某些遗传疾病。除此之外CRISPR/Cas9使用简便、成本低廉，一些试剂公司比如Sigma/Aldrich已经开始接受不同CRISPR-Cas9的定制服务。《科学》杂志把CRISPR/Cas9基因编辑技术评为2015年最重要的“突破性发现”，更多科学家认为CRISPR/Cas9是自20世纪70年代生物技术时代以来出现的最重要的基因工程技术。

那么谁是最早发现、发明CRISPR/Cas9基因编辑技术的科学家呢？笔者以为应该至少从“CRISPR/Cas9的基础研究”，“CRISPR/Cas9在人类细胞中的具体应用”、和“CRISPR/Cas9基因编辑技术的法律发明人”三个方面讨论。

毫无疑问，加州伯克利分校的结构生物学家Jennifer Doudna教授和德国亥姆霍兹医学研究中心的Emmanuelle Charpentier教授是最早报道把细菌天然免疫系统演变成CRISPR/Cas9基因编辑工具的科学家。2012年6月，Doudna/Charpentier联合课题组在《科学》杂志上发表CRISPR/Cas9作为基因编辑技术的第一篇研究论文，首次在体外证明CRISPR/Cas9技术可以切割任何的DNA链，指出CRISPR在活细胞中修改基因的能力，并且完整的讨论了CRISPR在基因组编辑上的可行性。正是Doudna和Charpentier的这些基础研究使CRISPR作为一种基因组编辑技术成为可能，也使生物学家认识到CRISPR/Cas9基因编辑技术的广阔应用前景。Jennifer Doudna和Emmanuelle Charpentier因此也在2014年11月获得了由互联网巨头设立的奖金高达300万美元的生命科学突破奖(Breakthrough Prizes)。CRISPR被誉为本世纪到目前为止生物技术领域的最大突破。

在CRISPR/Cas9技术于人类细胞中的具体应用领域，2013年1月，哈佛大学的George Church实验室和麻省理工学院/哈佛大学的Broad研究所的张峰课题组在同一期的《科学》杂志上发表文章，证实了CRISPR/Cas9基因编辑技术被成功地运用到人类细胞的基因组，实现了CRISPR在哺乳动物细胞的基因编辑。几周后Jennifer Doudna也发表了她们自己实验室的类似结果。

在知识产权方面，Jennifer Doudna和Emmanuelle Charpentier在2012年5月25号申报了CRISPR/Cas9基因编辑技术的第一个专利申请（优先权日期2012年5月25号），包含了该项技术在不同种类细胞中应用的155项权利要求。但到目前为止她们的所有CRISPR/Cas9专利申请都没有获得授权。麻省理工/哈佛Broad研究所的张峰也自2012年12月12号开始申报了CRISPR-Cas9技术在真核生物上进行了基因组编辑的超过20项专利（第一个CRISPR-Cas9专利申请到优先权日期是2012年12月12号）。广泛涵盖了该项技术在真核细胞或者任何细胞有细胞核的物种中，以及针对不同适应症的各种应用。因为Broad研究所支付额外的费用，张峰

的CRISPR/Cas9专利申请获得“快速通道”审核，PTO在2014年4月授予了张峰和Broad研究所首个CRISPR专利（专利号：US8697359）。到目前为止张峰的专利申请已经有14个获得授权，在欧洲也有4个已经被批准。

虽然Doudna/Charpentier联合课题组的专利申请早于张峰的CRISPR/Cas9专利申请，但因为直到2013年3月16日才实行新的“first to file规则”，而Doudna/Charpentier和张峰的专利申请都早于这个日期，美国专利授权仍按照较老版本的“first to invent规则”进行，即谁能够证明自己是第一个发明了CRISPR谁就获得专利，因此致使CRISPR/Cas9基因编辑技术的专利大战变得扑朔迷离。虽然Doudna和Charpentier于2012年5月就递交了专利申请，比张峰早7个月。但据说张峰提交了他的实验室笔记本后证实，他在2011年就开始有了把Cas蛋白簇和tracrRNA放到哺乳动物细胞中的想法，并开始了CRISPR技术在人类细胞中的基因编辑，而且获得了第一个专利授权。当然，CRISPR/Cas9专利大战的胜负将取决于“CRISPR/Cas9基因编辑技术发明”的定义（是否在试管里进行基因编辑也算？，和这两个课题组谁能证明更早地成功地开展这些实验。如果Doudna/Charpentier的律师能使上诉委员会确信其《科学》文章发表后，CRISPR/Cas9基因编辑技术在细胞中如何使用变得显而易见（obviousness），Doudna/Charpentier也能赢得CRISPR/Cas9的最终专利授权。

从以上分析可看出，Jennifer Doudna、Emmanuelle Charpentier、张峰、和George Church是相对独立地发明CRISPR/Cas9基因编辑技术的科学家，其中Jennifer Doudna和Emmanuelle Charpentier重在CRISPR/Cas9技术的基础研究，而张峰和George Church在各种人类细胞中的应用方面贡献较多。至于CRISPR/Cas9技术的专利授权最终花落谁家，双方提供的证据说话。

## 国立免疫疗法联盟：应该贪婪还是恐惧？

2016年1月13日



**【新闻事件】**：在日前正在三番召开的JP Morgan健康年会上，著名华裔商人医生黄馨祥推出了国立免疫疗法联盟计划(National Immunotherapy Coalition Initiative)。这个2020癌症登月计划准备在今后三年招募2万病人参与针对20种癌症的复方免疫疗法临床试验。虽然有安进、赛尔基因等抗癌大户参与，但真正的免疫疗法领导者默沙东、施贵宝、罗氏并不在其中。

# 制药工业

**【药源解析】**：去年11月美国副总统拜登宣布不参与2016年大选后，决定把征服癌症作为自己政治生涯结束前最后一个重要目标。他找到黄馨祥希望黄能提供一个短期可以见效的新计划。当时黄提出的肿瘤疫苗，现在这个计划包括内容还更多一些。但是很多人指出免疫疗法复方并非新概念，至少两年前就有复方免疫疗法临床试验开始。现在已有近200个使用PD-1/PD-L1抗体和其它疗法复方组合的临床试验，Yervoy/Opdivo组合已经上市。但今天这个计划显然会进一步增加这个方向的投入，也会有更多的病人参与这类临床试验中。但是这里面到底有多少油水？这些复方组合是否都有足够的科学根据？

巴菲特曾有句名言叫做在别人恐惧的时候贪婪，在别人贪婪的时候恐惧。5年前施贵宝、默沙东贪婪的时候，大多数人都在恐惧。现在很多企业把IO复方作为一个高质量金矿开发，似乎只要粘上IO只能成功，不会失败。这应该算是值得恐惧的时候了。免疫疗法无疑是一个千载难逢的技术平台，但是这不等于和IO疗法的组合都有高于其它疗法的成功率。新药研发的一个基本规则是任何疗法只要有可能有疗效，都有可能有更大副作用。除了少

数经过严格临床前研究并有充分科学依据的疗法，多数情况出现副作用的机会远远高于产生疗效的机会。如果连Tredaptive都能失败，任何复方组合都可能出现意外。

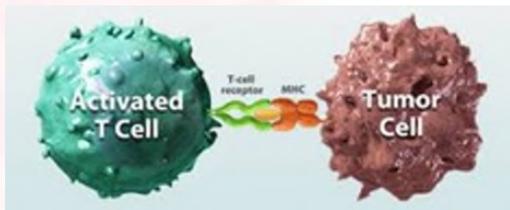
众多企业蜂拥到IO组合领域是因为谁也不想一错再错。既然别人恐惧的时候没来得及贪婪，别人贪婪的时候跟着贪婪一下总可以吧。毫无疑问会有少数IO组合成为大赢家，但我认为很多组合最终会失败，很多企业只是陪太子读书，尤其是IO经验不足、资源不够强大的企业。这些企业参与的动机和这周疯狂的美国乐透彩类似，虽然都知道中奖可能几乎不存在但无法释怀14亿美元的诱人回报。另一个原因是现在确实没有其它更明显的项目，但是施贵宝之所以成为IO老大正是因为5年前没人相信IO。

即便PD-1这样优质的技术平台，投入和产出的账也还是要算的。和peak oil情况类似，除了少数几个组合外其它组合的回报不一定和投入匹配。和当年没人能预测IO技术会有今天一样，我们现在的确也无法预测哪些IO组合会成功。但是这么多企业同时投入这个方向，大家应该想想巴菲特的那句话。

# 临床快讯

## PD-1抗体食管癌、胃癌显示积极疗效

2016年1月24日



**【新闻事件】**：今年的消化道肿瘤年会今天在美国三番市召开，施贵宝的PD-1抗体Opdivo和默沙东的同类药物Keytruda分别在各自的一/二期临床中对PD-L1阳性病人显示~30%应答率。在Opdivo的Checkmate-032试验中，有59位中晚期食管癌和胃癌病人被分到Opdivo单方组（还有104位病人分到与Yervoy联用的复方组，但结果尚未公布）。结果总应答率为14%，PD-L1阳性（>1%）病人应答率为27%，其中包括一例完全应答。中值生存期为5个月，1年存活率为36%。Keytruda的Keynote-028试验只招募PD-L1阳性晚期食管癌病人。观察7.1个月应答率为30%，但全部是部分应答，没有完全应答。另有9%稳定疾病。这个试验病人多数是亚裔男性病人，部分病人在70周尚未有疾病进展，中值生存期尚未达到。

**【药源解析】**：PD-1抑制剂在美国已经被批准用于恶黑、肺癌、和肾癌，但至少在三阴性乳腺癌、头颈癌、肝癌等实体瘤和几个血液肿瘤显示疗效。PD-1抗体在食管癌的30%应答率和其它实体瘤应答类似（除了恶黑例外），显示这个机理的广谱性。那些持久应答病人，如Keytruda试验那位70周无进展和Opdivo试验中那位完全应答病人，令所有病人充满希望。根据恶黑和肺癌经验，以PD-1抗体为核心的组合疗法可能会有更高应答，这也是希望。

食管癌在西方是个小病种，只有不到1%的肿瘤患者是食管癌患者。但在中国食管癌是个较大的疾病负担，全球有50%的食管癌患者在中国。由于食管癌在西方相对罕见，所以治疗办法进展相对缓慢，现在晚期转移食管癌主要依靠5FU、紫杉醇、和铂类化疗药物。十几个上市的靶向疗法药物中只有赫赛汀等少数几个被批准用于食管癌。

关于PD-1抗体我们已经报道过很多次，今天我想说几句关于中国病人对这个颠覆性技术的弱势地位和无奈等待。即使PD-1抗体这样非常广谱的抗癌药，在开发速度已经接近极限的今天，在食管癌也比恶黑至少要晚2-3年上市，因为解决我们的疾病负担不是跨国企业的首要任务。如果中国企业是第一个PD-1抗体的发现者这个情况肯定不会出现。

技不如人不会一夜间就改变，但我们可以审批方面较快创新。希望药监部门能对PD-1抗体特殊对待，承担一定政策风险，加快Opdivo和Keytruda在中国的上市速度。人种的不同当然是个现实，但PD-1抗体在中国病人和西方病人应答不同的可能性远远低于晚期肿瘤对病人手下留情可能性。对于国内的PD-1抗体也不应该要求比Opdivo和Keytruda有什么特殊优势，即使稍差一点只要价格合理同样可以挽救生命。PD-1抗体是人类抗肿瘤历史上极其少见的进展，这样的技术应该以最快的速度快速到每个需要的病人。很多病人真的是没有时间等待。

## Zafgen减肥药物beloranib三期临床达到一级终点

2016年1月23日



**【新闻事件】**：前天美国生物技术公司Zafgen宣布其主打产品metAP2抑制剂beloranib的临床实验达到一级终点。在6个月的临床试验中，Prader-Willi 病人使用1.8毫克beloranib体重下降4.05%，使用 2.4毫克体重下降5.3%，而安慰剂组体重增加4.15%。另一个一级终点食欲过盛行为也有统计学显著改善。病人的起始体重约100公斤，所以比安慰剂降低8-10公斤，比二期临床效果略差。当然更严重的问题是在两个用药组各有一例死亡事件，曾导致FDA叫停这个临床试验。但是这个疗效结果还是令投资者反应积极，Zafgen股票上扬一倍，而且有专家认为还有一倍上扬空间。

**【药源解析】**：Beloranib曾则被评为可能改变世界的6个药物之一，但去年连续出现两例死亡事件令这个药物的前景大打折扣。Zafgen处理这个临床事件的不透明也令投资者很是愤怒，股票一度暴跌70%。Prader-Willi综合症（PWS）是一种罕见的遗传肥胖症，患者食欲异常所以重度肥胖，带来各种生理、心理问题。PWS现在尚无批准药物，对普通肥胖病人非常有效的胃结扎手术对PWS患者也效果不佳，所以很多人认为beloranib有相当大上市可能。

但是 beloranib在临床试验中的两例死亡事件也是非常大的不确定因素，毕竟没有比死亡更严重的副作用。这两例死亡出现在两个不同剂量组，所以靠控制剂量未必是个有效控制风险手段。但由于beloranib机理复杂，目前也没有好的生物标记可以区分高风险病人。肥胖患者本来血栓风险就高于正常人，beloranib似乎能增加血栓风险，这无疑是个非常大的不利因素。

PWS是个遗传疾病，源自第15对染色体变异。所以beloranib只能改善这个疾病的肥胖症状，而对其它症状没有帮助，更不能根治这个疾病。Beloranib说是metAP2抑制剂，既能抑制食欲又能加快代谢，但实际机理可能相当复杂。PWS患者时刻处于饥饿之中，经研究发现这些人有一种叫做ghrelin荷尔蒙水平高于正常人很多。所以ghrelin受体拮抗剂曾经是个相当治本的热门靶点，但多年过去似乎也没有什么真正进展。针对ghrelin抗体也曾有报道，但没有进入临床。

Beloranib从分子结构看是个不可逆抑制剂，而上周法国发生的BIA 10-2474事件不知是否会加重药监部门对这类药物的怀疑。PWS是个非常严重的疾病，Beloranib六个月降低10%体重在减肥药中算是疗效非常显著，但其血栓、致死风险也是一个不容忽视的严重缺陷。即使上市也必将有黑框警告和特殊物流要求，加上PWS相对罕见beloranib应该是个niche产品。

# 临床快讯

## ALKS5461错过两个关键三期临床试验一级终点

2016年1月22日

**【新闻事件】**：今天美国生物制药公司Alkermes宣布其抗抑郁药物ALKS5461错过两个关键三期临床试验的一级终点。这两个分别叫做FORWARD-3和FORWARD-4的试验中，共有800多对标准疗法应答不佳的抑郁患者参与试验。结果两个剂量的ALKS5461都未能比安慰剂改善抑郁症状。第三个三期临床FORWARD-5仍在进行中。这个试验必须是显著的阳性结果ALKS5461才有上市可能。Alkermes股票今天被无情腰斩。

**【药源解析】**：ALKS5461是丁丙诺啡（Buprenorphine）和Samidorphan的复方组合。前者是阿片受体kappa亚型拮抗剂，但有mu亚型激动剂活性，所以有成瘾风险。Samidorphan则是mu亚型拮抗剂，可以抵消丁丙诺啡的激动剂功能，净结果是抑制kappa亚型。而基因敲除实验显示失去kappa亚型的动物对压力不敏感，所以这个复方作为一个新型抗抑郁药物开发是有很坚实理论基础。

抑郁是世界主要疾病之一，影响3-4亿世界人口。多数患者对标准疗法应答不理想，美国>60%的患者需要使用二线药物，>40%对二线药物也应答不理想。近些年由于抗抑郁药物研发的困难，多数药厂离开这个领域，所以ALKS5461是备受关注的新产品。开发抑郁药物药厂通常要做3个三期临床，以便至少有两个阳性结果用于上市申请。ALKS5461今天在两个三期失败，前景不容乐观。

抑郁是个波动很大的疾病，疾病症状受多种随机因素影响，疗效判断没有硬指标而依靠医生的主管判断，所以安慰剂效应是个非常大的问题。一是安慰剂效应大，二是安慰剂效应波动大，难以预测。这两个临床试验为降低安慰剂效应，采用了一个叫做SPCD的新颖实验设计，即把没有安慰剂应答的患者重新随机分配到用药组和安慰剂组。如果这些人能保持对安慰剂的无应答则增加药物显示疗效机会。虽然这个设计把安慰剂应答率从17%降到8%，但显然没能扭转乾坤。

虽然基因敲除和动物模型用药疗效都不错，但回顾这个药物的二期临床，量效曲线是令人胆怯的倒U型曲线，即低剂量疗效好于高剂量。这已经是个不祥之兆。这个例子再度说明中枢疾病的动物模型靶点确证十分不可靠，如果没有一定的临床确证风险极大。这也是又一个设计充分的复方组合但未能显示预期的临床效果。拜登总统的大规模组合免疫疗法计划应该认真平衡一下这个策略的利弊。

## 强生叫停FAAH抑制剂JNJ-42165279二期临床

2016年1月21日

**【新闻事件】**：今天强生旗下杨森制药宣布将暂时停止其FAAH抑制剂JNJ-42165279的两个二期临床。这个结果显然是因为上周Bial的同类药物BIA 10-2474的一期临床事故。虽然JNJ-42165279在一期临床显示非常安全，但杨森为了安全起见还是叫停了临床试验，并说如果以后有更多数据时会重新考虑是否继续进行JNJ-42165279的临床试验。

**【药源解析】**：病人的安全是医学研究最重要的考虑因素，所以

杨森的做法从理论上说无可厚非。但是我个人认为Bial事件不足以叫停其它FAAH临床试验。一是Bial的化合物几乎没有公开发表的数据。你说BIA 10-2474是FAAH抑制剂不一定它就是FAAH抑制剂，至少不一定是纯粹的FAAH抑制剂。而JNJ-42165279有公开数据显示这个化合物是高活性、高选择性FAAH抑制剂。二是JNJ-42165279以及辉瑞的同类药物PF-04457845、赛诺菲的同类药物SSR411298都已经在一期、二期临床进行不少研究，但均未发现严重副作用。三是从化学结构看这些上了临床的FAAH抑制剂除了BIA 10-2474都是可逆抑制剂。所以BIA 10-2474的毒性很可能不是来自FAAH活性，而是其化学反应活性。这是化合物毒性而不是机理毒性。出了这么大事件Bial拒绝提供任何信息，以至于殃及强生很不公平。

那么为什么强生要停止这个药物的开发呢？当然患者安全是个主要考虑因素。尽管机会很小，但如果真是FAAH活性导致毒性而JNJ-42165279在少数病人真有类似不良反应，那么强生将面临巨大官司。这些大药厂是律师最感兴趣的敲诈对象，所以强生的确可能是躺着中枪。药物开发的节奏很重要。一个项目一旦停下来再开始会很困难，JNJ-42165279可能就此告别江湖。

但是我内心阴暗的一面也怀疑这不排除强生是在借坡下驴。FAAH抑制剂已有多进入临床但在止痛、抗抑郁、抗焦虑等适应症已经失败多次，所以JNJ-42165279的前景并不可观。作为比较，前年JUNO的CAR-T临床试验死了两个人后只有他们的项目被FDA暂时叫停，竞争对手根本没有放慢脚步。强生对JNJ-42165279疗效的担心至少起了部分作用。

以前我们讲过皇帝的新药，说有的公司（当然肯定不是强生）会不断改进几乎没有根基的项目，和骗子夜以继日缝制一件不存在的衣服类似。当然每一个进步都会有人从中受益。但是像那个皇帝注定要面对那个讲真话的小孩一样，这些项目也注定要面临三期临床的审问。如果有一个类似Bial的事件让你顺理成章地避免这个尴尬，那岂不两全其美？当然我这纯粹是以小人之心度君子之腹，都赖这两天寒冷的天气把我脑子冻坏了。

## BIA 10-2474事件扑朔迷离

2016年1月19日



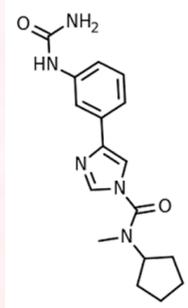
**【新闻事件】**：上周葡萄牙公司Bial-Portela & Ca在法国进行的一个一期临床试验发生严重事故。现在已有一人死亡，5人住院，其中三人有可能有不可逆损伤。但是到目前为止无论厂家还是医院都没有公布足够信息，这个临床试验也没有在clinicaltrials.gov注册。信息越少可能性就越多，所以现在网上各种说法不一，但基本都是猜测。

**【药源解析】**：BIA 10-2474是一个脂肪酸酰胺水解酶（FAAH）抑制剂，但Bial并未公布其化学结构，有人根据其产品线 and 专利估计是下面结构。

# 临床快讯

## 寻找K粉2.0

2016年1月15日



FAAH基因敲除小鼠除了不怕疼之外一切基本正常。虽然人和小鼠可能不同，但已有多个厂家的FAAH抑制剂开始临床试验但未有严重副作用的报道，所以这起严重临床事故来自FAAH功能被过度调控的可能性不大。BIA 10-2474据说在此之前已经在90人使用，但剂量和使用次数均未公布，所以无法和这个事故比较。因为这个用药组6人有5人有严重副作用（其中一人没有症状但也住院观察），所以不像罕见过敏反应。应该是BIA 10-2474在使用剂量下影响了某些重要功能。

如果上面的化学结构的确是BIA 10-2474，那么从化学角度看这个分子是有问题的。这个分子骨架比较简单，很多类似化合物应该在动物实验鉴定过，如果是这个骨架有问题应该以前有所报道。这个分子有个很独特的官能团，即咪唑脲。这是一个反应活性很强的基团，几乎可以肯定会和很多蛋白、尤其是水解酶反应。一是酰基咪唑脲是个化学偶联剂，可以和亲核基团如巯基、氨基反应。二是水解酶可以和很多化合物形成共价加合物。Scripps的Ben Cravatt在这个领域工作时曾找到几个类似的氨基甲酸（carbamate）分子探针。他们经过系统分析证明这些探针可以和水解酶生成不可逆结合物，而氨基甲酸比咪唑脲的反应活性差很多。如果氨基甲酸可以和水解酶反应，BIA 10-2474几乎100%也会反应。

Cravatt在研究水解酶时曾发明一个新技术，叫做活性为基础的蛋白鉴定（ABPP）。这个技术我们以前介绍过两次。虽然BIA 10-2474几乎没有任何毒性、安全性数据发表，但因为这是一个不可逆抑制剂找到这个化合物的靶点应该比较容易。ABPP技术可以找到在使用剂量下和这个化合物结合的所有蛋白。其它化学生物学技术如IAC也可以做到这个。一旦BIA 10-2474结构确定，我想业界可以很快找到其毒性靶点。

当然也有其它可能，比如化合物含有杂质、医院给药剂量有误等。另外这些参与临床试验的人通常连续参加多个临床试验，也不排除他们上次使用的药物还在体内，和BIA 10-2474发生严重的药物相互作用。现在Bial应该公布BIA 10-2474的化学结构和临床前毒性数据，以便业界能快速找到悲剧起因。如果FAAH是问题所在，其它FAAH抑制剂也会受到严密关注。

不可逆抑制剂虽然有不少成功例子，但这个策略的风险不可忽视。不同蛋白对生命机能的重要性和再生速度不同，BTK可以用不可逆抑制剂不等于其它蛋白也可以，尤其是选择性不佳时。去年Zafgen的减肥药、不可逆抑制剂Beloraniib也发生两例临床死亡事件。有些不可逆疗法如基因疗法逆转更困难，所以风险更大。这个事件可能会令药监部门对不可逆抑制剂的开发出台更严厉的监管措施。

【新闻事件】：昨天约翰霍普金斯大学的科学家宣布一个叫做Omigapil（又名TCH346或CGP3466）的老药可以和氯胺酮（俗称K粉）一样在大鼠抑郁模型快速起效。Omigapil是一个叫做GAPDH的脱氢酶抑制剂，GAPDH是NMDA受体的下游蛋白，而调控NMDA受体是现在氯胺酮抗抑郁机理的主要假说。氯胺酮虽然可以快速缓解抑郁症状，但有躁狂和成瘾副作用。Omigapil因为在NMDA下游可能没有这些副作用。Omigapil是汽巴嘉基时代合成的化合物，已经在帕金森和ALS临床试验先后失败。

【药源解析】：抑郁是当今世界主要致残因素，约有5%的人会有至少一次重度抑郁。现有药物起效很慢，需要4-6周。而重度抑郁发病前几周的自杀风险很高，所以快速起效的抗抑郁药非常有用。另外很多病人对现有抗抑郁药物无应答或耐受，所以新型抗抑郁药物是现在很大的一个未满足临床需求。

但是和多数中枢神经疾病一样，抑郁基本是人类特有的疾病，所以动物模型非常不可靠。另外大脑被认为是最为复杂的器官，现有知识对其运作机制只有皮毛的理解。和抗癌只是彻底摧毁一些变质的细胞不同，中枢神经疾病治疗需要精确微调一个非常复杂的体系，和靶点所在区域、靶点亚型、下游通路、拮抗/激动程度都有关系。也有假说认为中枢神经需要多靶点药物，这就更难了。所以近年来多数企业都撤离了这个领域。但这个市场依然存在，所以很多消费者组织呼吁药监部门给予中枢神经药物特殊审批政策以鼓励药厂重返这个领域。

氯胺酮是个60年的老药，主要用于麻醉。但2000年左右开始有报道低剂量（<1毫克/公斤）、短时间（<1小时）输注氯胺酮可以快速缓解抑郁症状，并且疗效持续时间远远超过药物半衰期。这是一个非常罕见的优质先导物，所以吸引了学术和工业界的注意。很多科研小组在寻找氯胺酮的作用机理，现在至少有4-5个不同的假说，但最主流的是NMDA受体假说。一个叫做Naurex的公司找到一个结构完全不同的NMDA受体调控剂，去年被艾尔健以5.6亿收购。J&J正在开发氯胺酮的一个对映体并获得FDA突破性药物地位，而去年臭名昭著的Turing正在开发一个氯胺酮新剂型。

今天这个科研结果是沿着类似思路，即寻找氯胺酮的作用机理然后寻找可以改进氯胺酮不良性质的新药，可算K粉2.0。但是氯胺酮的作用机理最可能十分复杂，按照现在研发体制靶点的定义（需要高度抑制才能产生最大疗效的单一蛋白）氯胺酮可能根本没有机理。就像功夫熊猫里阿宝他爸说的秘密组分就是嘛也没有。优化这样先导物制药工业可能需要全新的技术框架，但是现在很少有这方面的投入和思考。如果一部高度精密的仪器出现故障，在无数零件中取走其中一个零件能修复这个故障的机会有多大？这可能就是中枢药物和现有研发体制的核心冲突。

## 口服版ETC1002、超长效版ALN-PCS是PCSK9抑制剂Praluent和Repatha的挑战者吗？

2016年1月14日

【新闻事件】：美国生物制药公司Esperion今天宣布启动其口服降血脂实验药ETC1002的一个3期临床试验。这个随机、双盲、安

# 临床快讯

安慰剂对照的国际多中心3期临床准备招募900位高危心血管疾病患者。这些病人之前接受低或中等剂量的他汀类降脂药治疗但无法把胆固醇控制在适当水平。一级临床终点是治疗52周的耐受性和安全性，二级终点为低密度胆固醇和其它心血管疾病标记物的水平。实验预计2017年底完成。Medicines公司日前也宣布，其抑制PCSK9合成的RNA干扰实验药ALN-PCS的一个2期临床试验（ORION-1）开始招募患者。受试者要求是患有动脉粥样硬化心血管疾病（ASCVD）或具有等同风险（因糖尿病或家族性高胆固醇血症引起）的患者，这些患者之前都使用过其它降脂药治疗但无法把胆固醇降到期望的水平。ORION-1二期临床是一个双盲、安慰剂对照的多中心试验，计划招募480例受试者，旨在比较3个月或半年皮下注射一次ALN-PCS对治疗这类患者的疗效和安全性。

**【药源解析】**：降脂药物的开发一直是制药工业的兵家必争之地。目前常用的药物有他汀类（或固定剂量组合，比如可定、立普妥、力清之、来适可、舒降、维妥力、脂脉优）和胆固醇吸收抑制剂（Zetia、Welchol、和Tricor）等。最近几年前蛋白转化枯草杆菌9（PCSK9）抑制剂的横空出世再一次把降脂药开发推向又一个高潮，成为除了抗肿瘤免疫疗法（IO）之外最火爆的新药开发领域。PCSK9抑制剂和他汀类药物相比降低LDL的幅度更高，虽然到目前为止其OUTCOME试验结果尚未出炉，但从人体基因数据到相关临床验证（比如IMPROVE-IT）都指向其心血管风险的收益，被认为是自Lipitor和Zocor等他汀类药物之后降脂领域取得的最大进步。

安进的Evolocumab、赛诺菲的Alirocumab和辉瑞bococizumab是抗PCSK9单抗开发的领头羊。虽然安进之前在这个领域一路领跑，但赛诺菲借助以6750万美元从BioMarin收购来的优先评审券后来居上，Alirocumab在2015年7月率先在美国上市（商品名：Praluent）。安进的Evolocumab随后在2015年8月也获得FDA批准（商品名：Repatha）。辉瑞的bococizumab（RN316/PF04950615）虽然还未获批上市，但其OUTCOME试验结果将最早揭盲，依然有望成为获批他汀不耐受人群的第一个PCSK9抑制剂。

Praluent和Repatha的商业竞争几乎是2014年抗丙肝市场的翻版，但首个上市的赛诺菲Praluent并未再现吉利德Sovaldi/Harvoni在抗丙肝市场的霸主地位。相反，安进的Repatha后来居上：按照彭博和Symphony Health的数据，Repatha在2015年10月的处方数达到1885个，超过赛诺菲Praluent的同期处方数1267个。这二者的反差在11月更大，处方数分别为2701和1438，比上一个月相比分别上升13%和43%。Praluent和Repatha获批的适应症几乎完全一样，标价相仿（每年的治疗费用分别为14600美元和14100美元），二者和处方药福利管理公司（PBM）达成协议的数目也接近。而且赛诺菲是世界最大的注射剂制造商，心血管领域的销售实力超过安进。那么为什么Repatha能后来居上呢？

安进的Repatha使用更方便。安进有超过35年蛋白药制剂的生产经验，其Repatha能在常温储藏30天，而Praluent在24小时之内必须放回冰箱。除此之外，Repatha的推荐剂量有140毫克（HeFH）和420毫克（HoFH）两种，前者需要每两周注射一次，而高剂量只用每月注射一次。相反，Praluent虽然也提供75毫克和150毫克两个剂量，但按照处方建议这两个剂量都需要每两周

注射一次。也就是说Repatha主要因为微小的给药便捷优势造就了市场优势。那么是否可以据此说明Esperion一天一次口服版的ETC1002和Medicines公司半年打一针的超长效版的ALN-PCS能有更大的市场优势，成为Praluent和Repatha的挑战者呢？

答案是否定的。ETC-1002是首个ATP-柠檬酸裂解酶（ACL）抑制剂以及和其互补的AMPK的激动剂，能抑制肝脏的胆固醇合成并提高LDL受体的表达。虽然ETC-1002和Zetia联合使用比他汀降脂药表现更好的疗效，但降脂幅度依然低于PCSK9。更重要的是随着Praluent和Repatha两个抗PCSK9抗体的上市，针对家族性高血脂和慢性动脉硬化这两个适应症已经有了治疗选择，FDA已经不再同意ETC-1002未有CVOT结果就可以获批上市（见窥视新药竞争的严酷环境：ETC1002可能需要CVOT才能上市）。另外，PCSK9是极少数高度确认的优质靶点，单克隆抗体的高选择性造就了Praluent和Repatha良好的安全性。相反ETC-1002的作用机制在很大程度上还未获得确认，不仅小分子药物的3期临床因为机理模糊和脱靶效应有较大的失败率，CVOT试验造成的时间延误也导致ETC-1002无法和Praluent和Repatha同场竞技。

ALN-PCS的两个小型临床试验结果在美国心脏学会年会上公布（见难以置信？超长效RNA干扰降脂药ALN-PCS打一针管半年），其疗效不仅和PCSK9抑制剂媲美，而且更令人惊讶的是给药一个剂量的ALN-PCS，半年以后受试者的低密度胆固醇水平和基线相比还低47%。除此之外其它致动脉粥样脂的水平也明显下降。这个临床结果不仅有点too good to be true，当然也促使从Alnylam制药公司收购这个产品的Medicines公司信心百倍，承诺以最快速度推动ALN-PCS的临床开发。但是和ETC1002一样，FDA一定会要求ALN-PCS在获得CVOT结果之后才能上市。而且RNA干扰类药物的选择性都不是太高，虽然目前还没有发现耐受性缺陷，但其是否会因脱靶效应造成其它长期使用的副作用不得而知，至少在3-5年之内还无法给抗PCSK9单抗造成市场挑战。

## Chimerix公司抗病毒药物Brincidofovir关键三期临床失败，股票暴跌81%

2015年12月29日

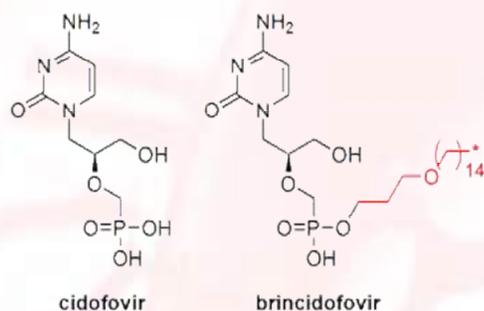


**【新闻事件】**：美国Chimerix公司今天公布，其口服抗病毒药物Brincidofovir在一个预防造血干细胞移植（HCT）时的巨细胞病毒（CMV）感染的三期临床试验（SUPPRESS研究）中没有达到一级临床终点。在造血干细胞移植后24周，治疗组患者的死亡和巨细胞病毒感染数均大于对照组。尽管Chimerix暂停招募Brincidofovir两个肾移植的三期临床试验（SUSTAIN和SURPASS实验），但公司声称将继续开发Brincidofovir预防严重腺病毒感染和天花病毒感染的晚期临床研究。因为Brincidofovir是

# 临床快讯

Chimerix的唯一资产，投资人反应强烈，今天公司股票暴跌81%。

**【药源解析】**：如下图所示，Brincidofovir（之前称CMX001，右图）是抗病毒药物西多福韦（cidofovir，左图）的前药。虽然西多福韦对巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、带状疱疹病毒、腺病毒、以及埃博拉病毒等表现良好的抑制活性，但其生物利用度差，而且只能静注，尤其还有较严重的不可逆肾毒性限制了其更广泛的使用。Brincidofovir作为西多福韦的前药，旨在通过引入脂质以便在细胞内降解释放有效活性成分西多福韦。这样既提高了西多福韦对双链DNA的活性又提高了口服生物利用度。与西多福韦相比，brincidofovir具有口服、对肾脏伤害较小等优势。在动物实验中，Brincidofovir对巨细胞病毒、腺病毒、BK病毒、天花和单纯疱疹病毒等表现良好的疗效。而且尽管埃博拉病毒不是双链DNA病毒，但体外实验证明Brincidofovir对埃博拉病毒表现较好的抑制活性。



虽然Chimerix是只有几十个员工的小公司，但因为brincidofovir是埃博拉疫情中最早的治疗选择之一，令Chimerix广为人知。尤其因为7岁肾癌儿童Josh Hardy的“同情用药”事件更把Chimerix推到“道德”的风口浪尖。甚至公司CEO Kenneth Moch因此在今年4月被迫离职。除此之外，brincidofovir的“快速通道”临床试验与众不同，FDA迫于舆论压力和药厂一起加速brincidofovir的晚期临床试验。

2014年初，美国一个自9个月大就罗患肾癌的7岁男孩Josh Hardy因多次治疗导致免疫系统脆弱，随后又受到腺病毒感染而生命垂危。为Josh治疗的圣裘德儿童研究医院（St. Jude Children's Research Hospital）医生告诉其父母，抗病毒新药brincidofovir有望清除孩子的腺病毒。因为brincidofovir还处于临床试验阶段，要么参加临床试验，要么向FDA申请“同情使用”，“同情使用”是在没有其它可行治疗方案情况下，使用未获准投入临床应用的药物对患者实施治疗。但因为Chimerix是一个小公司，经济和人力上都已经无法承担更多“同情使用”要求而被拒绝。Josh的父母随后在互联网上发起“救救Josh”的请愿行动，而且该请愿行动不仅获得包括一些明星在内的大批网友签名，更获得美国主流媒体的广泛报道。在强大舆论压力下，Chimerix与FDA沟通形成了一个“加速临床试验”的解决方案。FDA同意立即批准Chimerix为brincidofovir增加了一项临床试验，为包括Josh在内的20名腺病毒感染患儿使用brincidofovir治疗。4月9日，在Josh进入brincidofovir试验三周后，公司CEO Kenneth Moch离职。

当然brincidofovir的“同情使用”风波和“快速临床通道”与以上三期临床结果没有关系，该临床试验的失败又一次说明了新药开发的复杂性。尽管brincidofovir只是老药西多福韦的一个前药，而且在体外、体内实验中有效地降解成活性成分西多福韦，还在动物实验中表现良好的抗病毒疗效。事实上该SUPPRESS三期临床的结果并非和之前的二期结果矛盾。该临床试验结果的进一步分析发现，brincidofovir治疗组患者在造血干细胞移植14周之内患者的CMV感染数依然低于对照组，和之前的二期结果一致。但是14周至24周时治疗组的CMV感染数大于对照组。虽然治疗组患者的死亡率和对照组相比也有所上升但不具有统计学显著。造成这个结果的主要原因可能是因为治疗组出现较多的移植物抗宿主病（GVHD）并使用过多的糖皮质激素，这两者都是导致晚期CMV感染增加的因素。下一步的临床试验可能需要招募那些GVHD低风险患者，当然也明显降低了brincidofovir上市后的适用人群。

## 赛诺菲终止与Mannkind吸入胰岛素Affrezza合作

2016年1月6日



**【新闻事件】**：今天赛诺菲宣布终止与Mannkind的合作，在3-6个月内将吸入胰岛素Affrezza销售权转交给Mannkind，而后者面临独立销售这个争议产品的困境。赛诺菲说这个产品连最基本的期望值都未能达到，而销售成本却很高。已经疲惫不堪的Mannkind股票再度下滑32%。

**【药源解析】**：糖尿病是世界主要疾病之一，虽然有很多口服降糖药但除了都有一些副作用外降糖效果也都一般，疗效基本在降低1%HbA1c左右。所以糖尿病病人很多最后还是需要使用胰岛素（当然一型糖尿病人只能使用胰岛素）。但是胰岛素只能注射，这显然是个使用障碍，所以多年来制药工业一直在寻找非注射胰岛素。

2006年辉瑞上市第一个吸入胰岛素Exubera，当时被称作颠覆性产品，峰值预测高达32亿美元（这是10年前的美元）。但仅仅上市一年就因销售不佳被撤市，总共为辉瑞挣了1200万美元。有了这个前车之鉴后面开发口服胰岛素的厂家本应该痛定思痛，但Mannkind坚定地认为Exubera的失败是因为吸入器太笨拙，所以患者不愿在公共场合使用这个庞然大物。Mannkind的吸入器的确更为精巧，遗憾的是这并非吸入胰岛素的致命伤，即使更精美的吸入器也无法解决现在看来是个相当复杂的市场吸收问题。

胰岛素是个非常高效的降糖药，所以每个病人必须精确确定使用剂量。一旦这个剂量找到病人不愿为另一个产品重复这个过程。吸入式胰岛素的副作用在Exubera和Affrezza都存在，临床试验排除了吸烟人群这个相当大的糖尿病患者群。至少在美国

# 临床快讯

患者使用前必须测试肺功能，也成为障碍。另外Affrezza价格不菲，在现在的支付环境下也是不利因素。这样高度创新产品进入市场能垒很高，需要厂家进行大量市场开拓工作（当年默沙东为开辟他汀市场做了大量工作）。这也是Mannkind傍上赛诺菲的原因，但后者并未能有效地建立吸入胰岛素市场。

上述这些毛病单拿出来哪个也不足以致命，但Affrezza提供的价值也有限。现在胰岛素注射技术令注射基本不会成为患者的负担，至少和检测血糖取血的痛苦比要轻得多。一是注射针头非常细，另外还可以使用胰岛素泵。有人说Affrezza是非糖尿病人为糖尿病人想出的一个聪明解决办法。开发Affrezza据说花了近20亿美元，其中包括Al Mann本人的几个亿个人资产。人们经常说预测新药未来市场十分困难，尤其是全新药物。吸入胰岛素将成为新药市场预测的一个经典失败案例。

## 不差钱：制药界并购、合作频繁

2016年1月12日



**【新闻事件】**：今天制药界大量现金换手，交易频繁。最大的一宗是罕见病大佬沙尔320亿美元收购刚刚从Baxter分出的Baxalta。赛诺菲继去年18亿美元和再生元联手研发后，今天分别和Warp Drive Bio和Innate Pharm签署了7.5亿美元和4亿欧元的研发合作协议。诺华则斥资1.7亿美元联手Surface Oncology，罗氏5.35亿美元收购Tensha，默沙东收购Iomet但未公布交易细节。不仅大药厂积极收购，雀巢健康也以19亿美元的大手笔收购Seres，而年纪轻轻的Juno则以1.25亿美元收购AbVitro。制药工业真是不差钱。

**【药源解析】**：制药行业结构复杂，运作周期很长，但市场和研发形势变换莫测。错过或迟到一次大潮的代价十分沉重，所有没有第一代免疫疗法的企业都有切肤之痛。而现在像IO这样的大潮来的猛，去的快，给厂家判断的时间很短。仅仅三年，PD-1市场已经瓜分完毕，HCV市场的瓜分也基本是这个速度。所以为避免被下一次大潮所抛弃，收购和合作对任何药厂都是必须做的事情。

先进技术或技术平台是收购的主要动机。Warp Drive Bio是比较耀眼的生物制药公司，他们有两个主要技术平台。一个是所谓的SMART平台，简单地说是通过小分子激活无法用小分子调控蛋白的内源性配体，所谓借刀杀人。比如Rapamycin和FKBP12结合后会和mTOR高强度、高选择性地结合，抑制其活性。但mTOR本身因为口袋太平无法用小分子有效调控。据他们估计有10%的蛋白能用小分子调控，10%能用生物大分子调控的蛋白在细胞表面，高达80%的蛋白无法用现有药物调控。他们另一个平台是根

据天然产物基因分析寻找新型抗生素。很多天然产物基因存在，但在发酵过程中不表达，所以传统的天产分离只能找到含量较高的类似物。他们这个平台可以找到化学合成困难而发酵表达又很少的天然产物。

免疫疗法技术依然是主要收购对象。Innate的核心技术是双特异抗体，把NK细胞和肿瘤细胞链接起来。去年安进上市的第一个双特异抗体Blincyto是利用T细胞。Surface Oncology的技术可以提高肿瘤抗原的摄取和呈现、抑制免疫抑制细胞功能。Iomet关注的似乎是以IDO为核心的氨基酸代谢途径，而AbVitro则有在单细胞水平高通量测序抗体和T细胞受体的技术平台。

Tensha的主要项目是表观遗传蛋白BET抑制剂，这是表观遗传领域最为热门的一个项目，来自即将接替Fishman掌管诺华研发的Jay Bradner实验室。Seres的产品并非传统药物，而是一些肠道细菌混合物，用于治疗胃肠菌群失调。食品公司雀巢从这个角度进入药物市场顺理成章。

沙尔对Baxalta一厢情愿已经很久，据说Baxalta从Baxter分离不到一个月沙尔就抛出橄榄枝。但Baxalta对几个offer都不冷不热，并于上周花了17亿美元收购了Symphogene的免疫疗法产品线。但沙尔并未放弃。我很丑，可是我很温柔。而且沙尔总部在爱尔兰，税收优势对Baxalta也有一定吸引力。

赛诺菲的收购值得再说一句。按理说他们即不差钱，也不缺人才，但他们似乎对自己的研发体制失去了信心。先是把肿瘤研发外包给再生元，今天又再度大手笔外包肿瘤、抗生素研发。上一个赛诺菲大型药物是波立维，他们似乎在收购研发文化。技术、人才、产品、企业文化、税收都成了稀有物种，制药工业穷的只剩钱了？

# 制药企业

## Baxalta联手Symphogen开发免疫疗法，梯瓦MS免疫调节药物再遇障碍

2016年1月5日



**【新闻事件】**：今天美国生物制药公司Baxalta宣布将出资17亿美元与丹麦生物技术公司Symphogen联手开发免疫疗法。Symphogen将获得1.75亿美元首付和16亿美元的潜在里程碑金，主要是其产品线中6个未公开的免疫疗法项目。同一天，仿制药大佬在创新药领域继续挣扎。其MS药物laquinimod的高剂量组因为心血管副作用被叫停。Laquinimod在此之前已经失败两个三期临床，令投资者怀疑低剂量laquinimod能否显示足够疗效。

**【药源解析】**：这两条新闻似乎没有什么关联，但是仔细看看它们都和免疫有关。Laquinimod是个免疫调节剂，类似化合物也在前列腺癌临床试验中，机理可能有肿瘤免疫成分。而Baxalta主要看重的是Symphogen的免疫疗法产品线。Laquinimod是重磅药物Copaxone的换代产品。Copaxone是个多肽混合物，而Symphogen的技术平台是抗体混合物。当然更重要的共同点是Baxalta和梯瓦都缺乏在竞争激烈新药开发领域的经验，laquinimod的今天可能是Symphogen免疫疗法的明天。

Copaxone曾经给梯瓦带来巨大利润，所以这个产品专利过期后梯瓦希望能用另一个类似药物填补空白。梯瓦是仿制药大佬，但对创新药研发并无太深厚的经验。Copaxone本来疗效就一般，最后的结论是能降低MS复发频率，无法延缓疾病恶化，但很多人质疑这个产品到底有多少价值。Copaxone峰值销售达到40亿美元，顶数个仿制药带来的利润，诱惑巨大。梯瓦觉得别人能做创新药咱们一样可以做，但laquinimod的开发一路磕磕绊绊，今天这个消息令其成功可能大打折扣。即使成功现在的MS市场已经不是老炮儿Copaxone时的江湖，Tecfidera、Gilenya、Lemtrada、Tysabri和更年轻的ocrelizumab, daclizumab个个生猛。Laquinimod是80年代寻找抗炎药时意外发现的一类所谓免疫调节剂，能增强免疫应答，但具体机理未知。这个骨架衍生出若干临床药物，30多年来从抗癌到MS都有研究。另一个类似物tasquinimod曾在前列腺癌晚期临床研究过，但心脏副作用似乎是这类药物的一个骨架相关副作用。

Baxalta是Baxter剥离出来的生物制药公司，现在市值260亿美元。而Symphogen是个私营公司，成立9年来募集1.9亿美元。所以今天这个交易对二者都是比较投入。虽然没有公布项目细节，但根据Symphogen复方抗体技术平台和氨基酸代谢研究推断，他们的产品线应该以IDO这类氨基酸代谢酶和已知的PD-1、CTLA4抗体复方为主。Baxalta并无免疫疗法经验，进入这个领域和梯瓦进入创新药的动机类似，无疑是看重了IO的巨大市场潜力。

无论MS还是IO，虽然市场巨大，但研发十分复杂，竞争十分

激烈。如果没有最顶级的团队，弄不好会成为一个无关紧要打酱油的路人丙。要在现在的新药研发立足仅仅跟踪热门领域还不够，必须要有自己的绝活。这就是为什么很多抗癌药企业与基因泰克合作，MS药物企业与百健合作。同一个领域、同一个靶点、甚至同一个化合物这些顶级团队和一般团队开发结果大不相同。

## 全球10大拥有好“基因（gene）”的生物制药公司

王守业

对于一个刚出生的孩子而言，拥有好的遗传基因和有一个好名字都挺重要，对于一家公司而言，也是如此。目前全球仅生物制药公司的数量就成千上万，公司名字也多种多样，但是在公司的名字中有一个单词似乎最受欢迎，它就是“gene”（基因），本文就是盘点那些名称中全部或部分包含有“gene”的、最著名的生物制药公司（不过也包括笔者自己比较熟悉、感兴趣的几家小公司）。全球名称中全部或部分包含有“gene”的生物制药公司仅在美国就至少有几十家，但是本文无意一一罗列，下面10家公司入选了笔者自己列的榜单（表见第16页）

从表中可以看出，这10家公司有如下特点：

1、除了丹麦、德国和加拿大的3家规模较小的公司外，其余7家公司都位于美国，且都集中于美国东西两海岸。但是这7家公司现在并非都是真正意义上的美国公司，因为基因泰克（Genentech）和Genezyme（健赞，今年初已经更名为：Sanofi Genezyme）已经分别被瑞士罗氏和法国赛诺菲收购，算是欧洲的公司了。目前，美国的安进是全球最大的独立生物技术公司。另外值得一提的是，这10个公司中，有三家的总部都位于波士顿地区，即：Biogen, Genezyme, Immunogen，其余几家至少Amgen和Celgene两家公司在波士顿地区有分公司。

2、除了上述欧洲2家公司成立于上世纪90年代外，其余大多成立于70年代末，80年代初，其中基因泰克成立最早（1976），也是全球第一家生物技术公司，也是最为著名的生物公司之一。

3、10家生物制药公司的主业并非都是生物技术药，至少有一家公司例外：Celgene。

4、10家公司都有绝活，各有所长，“一招鲜，吃遍天”这句老话似乎也适用于年轻的生物制药领域，比如除了上述的百健在神经和精神类药物的专长外，Immunogen虽然公司规模不大，但是也有撒手锏：拥有自主知识产权的抗体偶联药物（ADC）技术平台，罗氏（基因泰克）2013年获FDA批准的ADC新药Kadcyla就是采用该公司的技术，ADC技术现在是全球生物药中的高大上、也是研发热点，完整掌握该技术并有专利权的公司寥寥无几（另外一家该领域著名公司是Seattle Genetics）。

5、再生元（Regeneron）药物公司可谓是生物制药领域的黑马，近年来，销售额和股票价格涨势惊人，该公司的成功因素不少，有人专门分析研究过，和赛诺菲的合作也是其快速发展的原因之一。

6、除了基因泰克和健赞已经不是独立生物技术公司外，表中的加拿大公司Cangene也在今年初被美国的Emergent Biosolutions公司兼并。和基因泰克和健赞这样的大型生物公司的命运不同的是，Cangene公司名以后将不复存在，成为历史。另外，我相信除了安进公司由于规模太大很难被兼并外，表中的几家独

# 制药企业

Top10全部或部分包含有“gene”的生物制药公司

公司名称	中文译名	创办年份	公司总部	公司网站
Am gen	安进	1980	美国加州	amgen.com
Bio gen	百健	1978	美国麻省	biogenidec.com
Can gene	?	1984	加拿大	cangene.com
Cel gene	新基	1986	美国新泽西州	celgene.com
Gene ntech	基因泰克	1976	美国加州	gene.com
Gen mab	?	1999	丹麦	genmab.com
Gen zyme	健赞	1981	美国麻省	genzyme.com
Immuno gen	?	1981	美国麻省	immunogen.com
Medi gene	?	1994	德国	medigene.com
Re gene ron	再生元	1988	美国纽约州	regeneron.com

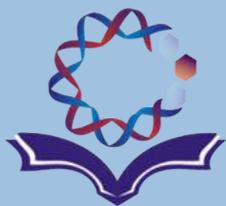
立生物公司（尤其是有绝活的Immunogen）在未来几年内很有可能被别的大公司兼并收购。所以现在小型创新型生物公司遇到了历史上前所未有的发展机遇。

7、在生物领域，最为大众所熟悉的生物名词当该当属DNA，RNA，gene，protein（蛋白），enzyme（酶），cell等为数极少的一些单词，对这些单词进行两两组合作为公司名字貌似一个不错的选择。事实上，表中的Celgene（cell+gene）和Genzyme（gene+enzyme）就是这么干的。而另外一家生物制药的新星—Epizyme也是英雄所见略同，该公司专注于表观遗传学相关的抗癌药物的研发，而Epizyme的名字就是epigenetics（表观遗传学）和enzyme的组合。（参见笔者的另一博文：**Epizyme凭什么成为 2011年度全球最佳工作企业？**）。

8、这10家公司的几家大公司有的已经进入中国：安进作为世界上最大的独立生物公司，在2012年高调进入中国，在上海设立分公司，决定要和中国的企业一同开发生物仿制药。2013年和中国科学院新成立的大学—上海科技大学（注意：不是原来已经合并到上海大学的那所）合作成立建立安进中国研发中心。百健虽然尚未在中国开设分公司，但近日已经和其合作伙伴—欧

洲著名药企UCB签署独家合同，两家公司一同在中国大陆开发销售新药，并同时UCB公司独家授权在亚洲地区的韩国、中国港台地区，泰国、新加坡和马来西亚销售百健艾迪的药品。而新基公司也在中国京、沪、港、台设有办公室。大的影响。而健赞可谓是全球最著名的精于治疗罕见病的孤儿药的公司。2012年10月，健赞的母公司赛诺菲与中国医药工业研究总院签署合作备忘录，共同进行我国首个罕见病领域疾病诊断及治疗的联合研究。赞目前有许多治疗多种罕见病的孤儿药，其中最为著名的就是治疗戈谢病的的孤儿药—Cerezyme®（和其它孤儿药一样，该药售价昂贵），健赞曾于1999年开始与中国政府合作向中国患者赠送该药，迄今向中国患者捐赠该药的市值已经超过一亿欧元。该药物最终在2008年底通过审批正式在中国上市。

9、最后，如果说中国的哪个公司能上这个榜单，笔者认为，非百济神州（Beigene）莫属，这家风头正劲的创新型生物制药公司不久将在美国IPO，让我们拭目以待。尽管这是一个“主要看气质”的时代，股市表现还是主要看公司实力。当然公司的基因（包括公司名字和创始人实力、背景）也挺重要，所以有人“气质看基因”，还是有一定道理的。



[www.yypharm.org](http://www.yypharm.org)

**UIC**  
UNIVERSITY  
OF ILLINOIS  
AT CHICAGO



**The 8th Yao Yuan Biotech-Pharma Symposium**

# **Emerging Therapeutics: A Fundamental Driver of Pharma's Future Growth**

**University of Illinois at Chicago, College of Pharmacy Auditorium**

**April 23, 2016**

Despite the high cost and low probability of success associated with drug discovery and development, we are at a time that new drugs with improved profiles and new mechanisms of action are still emerging. As a result of better understanding fundamental biology, rigorous academic and industrial research, and fruitful collaborations, scientists are discovering breakthrough therapies for hard-to-treat diseases and greatly benefitting patients. In this forum, case studies on early discovery research and clinical development of compounds that are on or at the brink of being brought to the market will be presented. Progress in the exciting field of oncology (*e.g.*, CAR-T cells, IDO and BCL-2 inhibitors), which is at the tipping point of producing revolutionary therapies, will also be discussed.

## *Featuring*

### ◆ **Confirmed Speakers**

- Dr. **Samuel Blackman**, Senior Medical Director, Juno Therapeutics
- Dr. **Andrew P. Combs**, Vice President, Incyte Corporation
- Dr. **Michael E. Jung**, Distinguished Professor, UCLA
- Dr. **Dennis C. Liotta**, Samuel Candler Dobbs Professor, and Executive Director Emory Institute for Drug Development, Emory University
- Dr. **Andrew Souers**, Senior Research Fellow & Project Director, AbbVie, Inc.

### ◆ **Student Poster Award and Presentations**

- ◆ **Panel Discussion: TBD**
- ◆ **Sponsor's Exhibitions**

## *Chaired by*

**Dr. Xueqing Wang**  
Sr. Group Leader  
Discovery Chemistry  
And Technology (DCAT)  
AbbVie, Inc.

**Dr. Hyunwoo Lee**  
Assistant Professor  
Department of Biopharma-  
ceutical Sciences  
University of Illinois at Chicago

**Dr. Alexander Mankin**  
Professor and Director  
Center for Pharmaceutical  
Biotechnology

**To Register**