

药源快讯

www.yypharm.com

YAO YUAN PHARMA & BIOTECH WEEKLY

Volume 4, Issue No. 4
April 2016



本期主要目录

药源会议

- ◇ 回顾与启示：第8届药源生物制药研讨会 2

制药工业

- ◇ 走马观花AACR（一）：当今热点、（二）：各阶层分析、（三）：亲历肿瘤登月计划 4
- ◇ 攻克癌症，近在咫尺？ 5
- ◇ 何时是挑战专利或维权的最佳时机？ 6
- ◇ 成长的烦恼：辉瑞放弃收购艾尔建 7

临床快讯

- ◇ 体系健康与民众健康：FDA专家组7：6否决Eteplirsen 9
- ◇ 英国NICE支持PTC杜氏营养肌不良症药物Translarna 9
- ◇ 默沙东终止长效DPP4抑制剂omarigliptin研发 10
- ◇ FDA批准首个蛋白相互作用抑制剂Venetoclax 11
- ◇ FDA抗癌药专家委员会12：1拒绝提前批准rociletinib 11
- ◇ FDA批准首个抗体生物类似药 12
- ◇ 血脂、血压、血的教训 12
- ◇ FDA专家组高票支持Acadia帕金森躁狂药物NUPLAZID™ 13
- ◇ Alder偏头痛药物ALD403二期临床疗效积极，股票上扬50% 13

生物类似药

- ◇ 聚焦生物类似药（4）：技术门槛有多高？ 15
- ◇ 聚焦生物类似药（5）：浅议中国生物类似药的出海策略 16

Published by YAO YUAN
www.yypharm.com

回顾与启示：第8届药源生物制药研讨会



2016年4月23日，第八届药源年会在伊利诺伊大学芝加哥分校召开。两个成功发现上市新药的大学教授，埃默里大学的Dennis Liotta和UCLA的Michael Jung分别介绍了他们发现艾滋病药物Emtricitabine和前列腺癌药物Enzalutamide的有趣历程和现在的科研项目。艾伯维的Andrew Souers则回顾了刚刚被批准上市的首个蛋白-蛋白相互作用和第一个诱导细胞凋亡药物Venetoclax的漫长开发历史。Incyte的Andrew Combs详细讲述了小分子免疫疗法最领先项目IDO抑制剂竞争中最领先分子epacadostat的发现过程。最后Juno的Sam Blackman介绍了现在火热的CAR-T治疗概况和他们自己疗法的一些新数据。

两位教授没有大药厂的庞大支持体系，所以采用了改造已知内源性先导物的策略。现在多数工业界项目开始于高通量筛选（HTS）。虽然现在NIH有几十万小分子库但和大公司上百万、更多样化的化合物库比较，NIH的化合物相对简单、理化性质略逊一筹、生物活性根据也略差。而且HTS耗资巨大，所以两位教授的策略非常实用。其中Jung只合成了162个化合物就找到了Enzalutamide，效率非常惊人。一个有趣的故事是Jung本人是纯有机化学家，所以对药化和生物都没有太多经验。但是这个经验缺乏的另一面是不受传统观念的限制，经验和偏见有时只有一线之隔。比如业界著名的5规则，连Andrew Combs昨天也说R05对新药研发产生了致命的副作用。

三个工业界例子各有特色。BCL2历史漫长，无论从生物还是药物化学角度看都挑战巨大，没有多少企业相信这个靶点，所以造成艾伯维me-only这个现在新药竞争非常罕见的格局。IDO虽然有段历史，但是在最近免疫疗法大红大紫之后才突然成为赤手可热的明星项目。前几年的助跑令IDO正好踏上现在突然爆发的IO大潮，所以有些运气成分。CAR-T则是现在血液肿瘤最颠覆性的治疗策略，但其生产、审批、使用也为制药工业提出前所未有的挑战。

这些新药使用了截然不同的发现方法，但是最后殊途同归都找到挽救病人生命的宝贵药物。Jung在发现Enzalutamide后又开始了针对骨质疏松、深度开发二甲双胍、长寿美容等新项目。难以想象这些项目会像Enzalutamide一样成功，但是这种大撒网的寻找新药方式却有其深刻的根据。寻找新药如同两年前寻找MH370的残骸，最关键的步骤之一是找到任何一点蛛丝马迹，所以最有效的办法是大范围内搜寻。一旦找到即使一小片碎片，找到整个飞机是相对容易的事情。

但新药研发的现状更像3年前那次英国著名的乌龙马拉松赛。那次比赛5000参赛者只有一人完成比赛，其余选手在第二名带领下跑错了路线。新药研发也是绝大多数人看不到路线，只能看见自己前面选手怎么跑。比马拉松更复杂的是新药研发最领先的选手90%情况下也不知正确路线怎么走。新药不是像登月那样的工程学问题，只要投入足够资金就可以解决。最近美国政府提出的肿瘤登月计划虽然没有明确资金去向，但拜登副总统在AACR闭幕式的讲演多次提到免疫疗法，并且没有提到任何其它技术方向。这是非常强烈的导向。不可否认IO很有前景，但不可能是肿瘤治疗的全部。

这次会议的5个报告都很精彩，也教给我们很多经验教训。但我认为最值得大家思考的是新药研发到底更像寻找MH370还是更像登月。前者要求企业必须勇敢地忍受孤独，后者要求在认准方向上更强有力的投入。哪个策略更有效？请关注今年秋季的第九届药源年会。



第8届药源生物制药研讨会组委会和演讲嘉宾合影

第8届药源生物制药研讨会图片集锦



会议共同主席Mankin教授为Liotta教授颁奖



会议共同主席Mankin教授为Incyte副总裁Combs博士颁奖



会议共同主席Lee教授为UCLA杰出教授Jung博士颁奖



会议共同主席Lee教授为Juno高级总监Blackman博士颁奖



Embedded总裁von Geldern博士主持嘉宾论坛



会场一角：中间为会议主席王学庆博士

制药工业

走马观花AACR (一)：当今热点



一年一度的AACR正在新奥尔良热火朝天地进行，我简单地把我看到的向读者介绍一下。

今年的主题是“通过肿瘤研究发现治愈方法” (delivering cures through cancer science)。自1971年宣布向肿瘤开战以来，真正能治愈的晚期癌症还是屈指可数。所以把治愈作为一个口号不仅仅是为了扩大AACR影响，也确实反映了现在整个领域的乐观态度。AACR CEO Foti博士说肿瘤是超过200种疾病的组合，AACR的目标是治愈所有这些肿瘤。

前AACR主席在开幕式提到当前肿瘤研究的几个重要事件，包括CRISPR技术、免疫疗法、精准医疗（欧洲大型乳腺癌基因表达试验）、和肿瘤登月计划。他多次使用cure、conquer、eliminate、end这样字眼，感觉不完全是为了鼓舞大家士气。副总统拜登的一段录像中也提到把消灭肿瘤作为一个国家承诺 (a national commitment)。这个词是当年肯尼迪总统宣布登月计划使用的字眼，暗示国家的支持力度和志在必得的决心。

“Hallmark of cancer”的作者之一、RAS通路的发现者Weinberg博士在获奖发言中表示了对现在过分依赖大数据研究方法的忧虑，他认为有目标的hypothesis driven科研效率更高。但接下来的主题讲演一个是基因组筛选寻找肿瘤新抗原和对检查点抑制剂应答人群，另一个是张锋的大范围CRISPR（整个基因组）海选目标基因。二者都是unbiased筛选，也就是说没有实验假设。另三个主题讲演是表观遗传、干细胞、和免疫疗法。这些主题讲演代表当今最热门的肿瘤研究方向。

但热门中的热门是免疫疗法。大部分墙报没太多人看，但I0部分比农贸市场还拥挤。后来的报告几百人的报告厅我居然没挤进去。I0 is so hot because I0 is so cool! James Allison的报告提到如果三年左右病人仍有应答，几乎就不会复发。这样的人群在应答较好的恶黑和肺癌占到20%以上。这些结果令所有抑制免疫应答的靶点都成了众矢之的。因为针对PD-1和CTLA4两个性质相差很大检查点的抗体都以不同方式产生深度持久应答，所以其它检查点抑制剂肯定会有成功的。但是虽然肿瘤劫持了免疫应答的抑制机理，但是这些机制在肿瘤出现前已经存在，所以必然有非常重要的原因。

当然I0的火热程度不一定和科学依据成正比。这一方面是我们可能过度解读了我们PD-1成功的理解程度，另一方面也是

追随者远远多于领导者这个永恒事实的体现。有趣的是其它领域的研究几乎现在都要看看对I0的作用，但是I0这个地位也确实是临床数据挣来的。

走马观花AACR (二)：各阶层分析



这届AACR有2万多人参加，共6000多篇文章。报告分成主题讲演、大牛秀、大会、小会、墙报等部分，要想所有都看到没有可能。从我走马观花的看肿瘤研究分以下几个阵营。

一是那些引领方向的大牛。这些人在能力、远见、经费、和其它资源占有一定优势，所以无论他们的方向对错整个领域都跟着。由于创新需要基础设施建设，这些领袖可以组织社会资源建立现在尚不存在科研领域要成长必须的支持系统。无名小辈即使有正确的远见如果没有强大的辅助系统也只能怀才不遇。但也极少有人能一眼看穿一个领域的长期方向，这是一个不断纠错的过程，所以这些即有一定学术远见、又擅长组织资源、又会兜售自己理念的少数精英对整个领域的发展非常重要。如昨天所讲基因组、CRISPR、表观遗传、干细胞、和免疫疗法是当今最热门的肿瘤研究方向。激酶抑制剂已经彻底退居二线。

二是那些紧跟大牛们的小牛们。这些人也有相当实力和资源，可以借助任何浪潮快速做出相当重要的贡献。CRISPR、免疫疗法和表观遗传学的研究吸引了很多高水平的团队，很多复杂的问题被系统肢解，不少新的靶点被不断发现。这些人的研究对大牛们选择的方向起了非常重要的推波助澜作用。

三是那些资源不多，无法承担太多风险的劳苦大众。本着颗粒归仓的原则，很多相对成熟的项目被继续深挖。CDK4/6抑制剂被更广泛地用于乳腺癌以外的诸多肿瘤，虽然Ibrance在1999年就已经被合成。EGFR也依然有很多研究。我非科学的统计显示二甲双胍是当前最热门的在研抗癌药物，因为这个药物十分便宜、没有专利限制、非常安全所以没有安全性风险。DCA是另一个依然比较热门的古老药物。这类药物能有抗癌疗效的可能很小，但因为很多风险已被排除适合资源匮乏的研究机构。这像那个伊索寓言故事所讲的灯下找钥匙故事。有人问钥匙是在这丢的吗，他说不是，但这的光线更好。

最后还有那些曾经辉煌的老炮。这些人或者对自己辉煌时代的技术过分留恋、或者对新技术了解不够，总之并不完全认同现在的技术体系。但这些人也很难再影响未来的方向。

制药工业

有一些我认为很重要但不光鲜的研究领域被忽略，比如I0动物模型的优化。这对以后我们筛选、优化现在大量的I0项目起着至关重要的作用。如果没有初步的优化筛选、所有化合物都到临床去鉴定，失败率将不可持续。即使有少数新药上市价格也会令更多患者无法承受。

走马观花AACR（三）：亲历肿瘤登月计划



今天的主要节目是科学以外的政策讲演，美国副总统拜登花了半个小时阐述所谓的肿瘤登月计划。该计划的长期目标是治愈肿瘤（cure cancer as we know it），并要把10年的工作5年完成。拜登副总统提出几条具体建议，除了以前广为人知的大数据、鼓励数据分享、降低合作壁垒外，今天还提出政府科研基金偏向更前沿研究、提高基金审批效率、免费分享科研成果、根据治疗效果分配研发经费等。虽然拜登说了不少官话，如在座科学家是最重要资源，但他还是让所有人多等了十几分钟（还不算安检的半小时）。但是也真诚地说他不懂科学，科学家要告诉他这些问题可能通过政策即将解决。

他虽然提出不少新解决办法，但没有说怎么解决。他能控制的是政府的20亿美元投入，现在看来会通过国会预算。但治愈肿瘤远远不是20亿美元能解决的事。现在科研、转化效率不够理想毋庸置疑，但是这些解决办法即不完全新颖、也不一定能够在真实世界实现。

比如大数据，他反复强调现在计算能力，但计算能力不一定是生命科学研究瓶颈。另外现在大数据已经是很主流的研究模式，有人如Weinberg已经抱怨大数据被滥用了。今天还有人发表文章指出大数据有些用途，但并没有深刻影响现在生命科学的进展。数据分享当然有积极的一面，但是数据涉及竞争。学校有谁先发表的问题，企业更困难，涉及生死存亡。另外也有人担心数据扩散太严重会制造数据寄生虫。前几天著名学者Ioannidis统计同一作者重复分析同一数据会有35%情况和首次分析结论不同，可以想象如果不同人分析会更加混乱。

问题的关键是科研的质量控制部门、即杂志审稿人员未能完全尽职。这和拜登的另一个动议即免费开放所有发表文章有一定关系。虽然出版业算是暴利行业，但杂志收费有其原因。除了印刷发行成本，发表系统作为科研结果可靠性的质控机制也是有成本的。虽然现在电子杂志已是主流，但免费杂志要达到CNS这种传统高端杂志的质量控制标准还是需要时间。而这些杂志的信誉本身也是有价值的。

科研合作也不是新鲜事，虽然仍然可以改善但合作到何种程度最有效没人知道。他说以前做免疫的不知做肿瘤的在干什么肯

定是误解，免疫疗法的概念已有100多年。加快基金审批效率肯定没错，但我不知道这么明显的问题一定要拖到要登月时才解决。根据病人治疗效果分配科研经费可能也得新药研发周期显著缩短的时候才真正适用。

所以如我们以前讲过，这些登月计划的措施早就有人在执行。我看这个计划的真正作用是对大众的导向作用，唤起大众对肿瘤研究的更多关注。AACR反复宣传74%的美国公众支持继续增加肿瘤研究投入，肿瘤登月计划可能会继续增加这个比例，虽然这样的资源分配是否公正反映疾病负担并非一目了然。我认为政府对治疗肿瘤最大的支持是允许公平利润，只要利润在人的创造力是无穷的。

攻克癌症，近在咫尺？

2016年3月31日

【新闻事件】：今天原纽约市长Michael Bloomberg和副总统Joe Biden联名发表文章，指出我们第一次已经到了征服癌症的射程之内。昨天Bloomberg和Kimble（不是Jimmy Kimble）基金会向约翰霍普金斯大学捐赠1.25亿美元用于肿瘤免疫疗法研究。今天回家路上正好广播采访癌症登月计划的总指挥Greg Simon。他说肿瘤药物研发虽然还有一些无法提速的地方，但现在新药发现速度慢主要是运作效率。他举的例子是你不能用3分钟煮熟鸡蛋，但你不需要1个小时点火烧水。他们共同的观点是现在我们离攻克癌症近在咫尺。实际情况是这样吗？

【药源解析】：今天在推特上看到一句话“if you think you understand the world, you never will”，真是有点讽刺意味的巧合。拜登副总统的这个计划叫做肿瘤登月计划，这里面包含几个意思。一是这个计划会成功，二是投入和信心是最主要的瓶颈。登月计划从提出到成功只用了不到10年时间。虽然肿瘤登月计划没有时间表，但Simon说要把10年的事5年完成。具体的策略包括鼓励药厂和科研机构分析数据，鼓励病人参加临床试验，希望药厂能分享化合物库等。这些都是运营上的效率改善策略，虽然不可否认如果能做到肯定会加快新药的上市，但这些未必是抗癌药物发现的真正瓶颈。

这个策略要想成功的重要前提是我们对肿瘤几乎完全了解，就像当年登月一样。事实上Simon在今天的采访中说我们对肿瘤不理解的地方非常少，但这并非事实。拿这个计划的直接诱因、检查点抑制剂来说，PD-1、CTLA4在临床前模型疗效非常一般，这也是2012年以前几乎没人相信这个策略的原因。如果我们真的理解肿瘤治疗的大部分内容，这些药物研发早就应该有很多人参与。同样，虽然现在检查点抑制剂成功了并不等于我们真正了解免疫疗法了。我们即不知道如何找到可靠的靶点，也不知如何优化、遴选最好化合物，连为什么有人应答而多数人无应答也不很清楚。下一个Opdivo的出现虽然和投入强度有直接关系，但和Opdivo本身一样将更依靠运气。

当然我并不否认加大投入会加快新药发现步伐，但把征服癌症叫做登月计划把复杂问题简单化了。似乎投入是核心瓶颈，公众因此会有不切实际的期待。当然从44年前尼克松总统宣布向癌症宣战以来，从科学家、政客到媒体都不断宣布征服癌症近在咫尺，可能老百姓都耐受了。原FDA局长Eschenbach在2003年宣布

当时他掌管的NCI的目标是在2015年解除癌症带来的折磨和死亡。去年有人调查一半以上被媒体称为奇迹(miracle)的药物尚未上市。至于肿瘤的练门(Achille's heel)每年都得发现十几二十个,但现在只有极少数晚期肿瘤可以治愈。

征服肿瘤无疑离不开投入,但是这些投入需要持久化、多元化,并非一次性总攻就能拿下。政府的投入应该鼓励科学家对多种未知领域的冒险探索,而不是在一个自认为完全了解的方向上过度投入。很多最后倾家荡产甚至自杀的投资者都有过极度的辉煌,正是这些人对没人真正了解的股市的过分自信把自己送上不归路。科学探索也是同样的道理。

代谢检查点,药厂咋反应?

2016年4月1日

【新闻事件】: 这一周的《自然》杂志正式发表了许琛琦和李伯良教授的代谢检查点工作。他们发现敲除或抑制乙酰辅酶A乙酰转移酶(ACAT1)可以增加CD8+ T细胞膜的胆固醇浓度,从而令这类杀伤T细胞更容易聚合,更好形成免疫突触,从而对抗原更加敏感。有趣的是失去ACAT1活性CD4+ T细胞膜未受影响,自身免疫活性也没有增加。他们出具了体内、体外数据,并显示和PD-1抗体联用对抑制肿瘤生长和动物生存有协同效应。鉴于PD-1抗体对部分肿瘤的前所未有疗效、仍有大量病人对PD-1抗体不应答、ACAT1抑制剂已经在临床显示安全性,这个研究对制药工业应该是个重要线索。那么制药工业会如何反应呢?

【药源解析】: 首先得说这个研究至少在我看来相当严谨,但也有一些值得指出的问题。虽然KO和Avasimibe在体内、体外都显示活化杀伤T细胞的疗效,但细胞因子尤其是对杀伤肿瘤细胞比较重要的IFN γ 增加非常有限,至少和PD-1抗体比效果差很多(Fig 4J)。虽然Avasimibe和PD-1抗体联用显示更好的抑制肿瘤生长和延长动物生存,但PD-1抗体本来就在动物模型不太有效。如果比较抑制动物肿瘤生长,靶向疗法比PD-1抗体好很多,但这个优势到临床反过来了。另外Avasimibe虽然对小鼠T细胞活性不错,但对人体T细胞的活性似乎要弱一个数量级。抛开这些细节,这个研究还是应该算是一个重要发现。

但是制药工业未必马上就会开始ACAT1和IO的组合法,主要原因有两个,即可重复性和可转化性。现在每年发表的科技文章比牛毛还多,据统计1996-2011年共有2500万科技文章发表。但是很多文章结果不一定能重复,几年前安进发现60%的文献结果无法重复。我不是说这篇文章无法重复,但很多观察无法重复、至少疗效没有一开始观测那么多是事实。

另一个因素是动物疗效未必能转化成人体疗效,这是一个更大的问题。斯坦福大学的John Ioannidis教授在这方面有很多非常好的文章,有兴趣的读者可以搜一搜。他2008年统计在1979-1983年之间发表的101个被认为是颠覆性的科技发现中,到20年后的2003年只有5个有了上市产品,只有一个被广泛使用。从科学发现到商业产品的平均转化时间是24年。即使是被高度关注的临床研究也有大量无法重复。他统计被引用1000次以上的临床研究后来有32%或者被否定、或者发现真正疗效低于首次报道。当然里面原因很多,但一个基本事实是大量当时被认为是颠覆性的科学发现最后无法转化为对疾病治疗有用的产品。

所以说许、李两位教授的发现是非常重要的,但要把这个发现转化成产品的可能性是很小的,即使成功也需要很长时间。虽然Avasimibe的临床经验会大大缩短转化时间,但是多数企业要做很多准备工作才敢开发ACAT1+PD-1抗体组合。最后说一下Avasimibe这个产品,它的故事可以从侧面反映ACAT1+PD-1抗体组合的变数。Avasimibe曾经是辉瑞准备取代立普妥的第一选择,后来因为未能降低动脉血管硬化辉瑞才转向torcetrapib,当然回头看这是个灾难。而默沙东的Ezetimibe(由先灵发现)基本成功地保护了自己他汀专利之后的降血脂领地。虽然Avasimibe和Ezetimibe词根一样,但后者的ACAT1活性却很差。Ezetimibe虽然按ACAT1开发但实际是通过抑制胆固醇吸收起效。新药开发充满不确定性,基础研究的突破只是一个起点。

何时是挑战专利或维权的最佳时机?

2016年3月29日

【新闻事件】: 专利诉讼的案例在制药工业每天都会发生,而最近的几个专利诉讼牵扯面之广、之大都令人耳目一新。上周四药业大鳄默沙东起诉“暴发户”吉利德获得陪审员的一边倒支持,由四男四女组成的陪审团支持默沙东在2项专利中的所有10项“维权行动”。默沙东要求吉利德拿出其抗丙肝明星Sovaldi销售额的百分之十作为对默沙东的“损失赔偿”。吉利德的Sovaldi至2015年底的销售额高达190亿美元,即要求赔偿金额高达20亿美元。除此之外,默沙东还寻求今后每年从吉利德的销售中提成10%的红利。不过周五陪审团并没有认同默沙东提出的赔偿数字,只有默沙东期望值的十分之一2亿美元。另一方面,生物制药巨头安进也起诉赛诺菲和再生元,试图把其颠覆性降脂药物PCSK9抑制剂Repatha的唯一竞争对手Praluent赶出市场。上周安进也取得初步胜利,为赛诺菲/再生元几十亿美元的重磅产品是否能继续销售蒙上了阴影。那么为什么这两个公司现在才发力诉讼,什么又是挑战专利或维权的最佳时机呢?

【药源解析】: 新药研发是一项高投资、高风险、高回报的行业,药企投入回报的主要保障就是各国政府为鼓励企业创新对知识产权的保护。美中药源之前已经详细讨论过申报专利的恰当时间(见“浅谈小分子新药化合物专利申请”),现在笔者就何时挑战专利(或维权)发表一些浅薄看法。

许多人甚至包括一些同行在内认为一个专利申请一旦授权就代表拥有该项知识产权,就高枕无忧了,事实上远不是这样。一个专利即使获得授权随时都会面临挑战。对一个专利的挑战主要有“有效性”和“侵权”诉讼两个方面,无论是哪种一旦失败,都会面临高倍赔款。

在中国只有一种途径挑战专利的有效性,即根据专利法第45条规定,自专利授权之日起可以请求国家知识产权局专利复审委员会宣告该专利权无效。在美国,根据2011年新修订的《美国发明法案》,从2012年9月16日起可以通过四种程序挑战一个专利全部或部份的权利要求无效,他们分别是沿袭旧法规定的单方复审程序(ex parte reexamination)、新法规定的双方复审程序(inter partes review)、授权后复审程序(post grant review)、和适用于商业方法的过渡程序(详细介绍请参阅《美国发明法案》施行后的四种专利无效程序)。而且美国对于专利有

制药工业

效性的诉讼实行司法诉讼审查和行政复审程序双轨并行制度。

那么何时挑战一个专利的有效性呢？需要具体情况具体分析。比如在2015年底Jennifer Doudna挑战张峰的CRISPR专利案中，因为张峰申报的大多数和CRISPR相关的专利已经获得授权，而Jennifer Doudna申报的专利还未获得批准，这些专利的授权直接影响了Doudna创建的Intellia Therapeutics公司的融资和运营。而相反，张峰创建的Editas Medicine公司已经获得包括比尔盖兹在内的多个投资大鳄的投资，挑战张峰专利一旦成功无疑为Intellia Therapeutics的成功奠定基础。所以Jennifer Doudna直接申请称为“Interference proceeding”（专利抵触程序）的罕见专利审核程序。这种更象法庭设置的专利申请同时挑战之前已经授权的相关专利（见谁发明了基因编辑工具CRISPR-Cas9?）。

和以上CRISPR专利案不同，大多数挑战或维权的药厂会选择一个药物即将上市时挑战上市药物的主要专利。因为对上市药物申诉高倍赔偿才能有望获得最高赔偿额。比如安进在2014年10月向联邦法院提起诉讼，请求法院对赛诺菲/再生元的同类产品实行永久性禁止。默沙东对吉利德的“维权行动”也是在吉利德刚刚申报Sovaldi上市之后。当然就目前来说安进如愿以偿的机会依然微乎其微，默沙东距离言胜也还为时过早。但制药工业是“僧多肉少”的年代，面对对一批批饿狼的冲击还是让人防不胜防。

所以药厂在开发一个药物之前必须舍得下本钱做一个完整的专利布局，不仅要充分运用申报艺术（比如何时申报，披露那些内容，覆盖那些范围等技巧），更要准备一旦药物获批上市，许多“饿狼”也会来虎口夺食。当然根据美国专利法第282条款，专利无效的举证由诉讼中的被告负担，而且被告要推翻282条款有效性的推定，其举证必须达到“清除明白且令人信服”（clear and convincing）。

成长的烦恼：辉瑞放弃收购艾尔建

2016年4月9日

【新闻事件】：本周最重要的新闻事件应该算是辉瑞收购艾尔建计划被美国财政部新政策终止。去年11月辉瑞宣布将被艾尔建收购（实际是前者收购后者），成为世界第一大药厂。这个收购如果最后成功将成为制药工业史上最大的收购，总值高达1600亿美元。但当时美国财政部长Jack Lew就致信国会宣称将颁布最新反逃税指南。果不其然，上周财政部的新政策规定3年之内收购的财产在新收购时不算。因为艾尔建是因为频繁收购才达到今天的规模，如果不算三年内的收购艾尔建将没有资格收购辉瑞。这个本可能成为史上最大药厂收购案竟以这样滑稽的结局收场。

【药源解析】：这次收购的主要目的是为了把新公司总部设在爱尔兰所以能省高达350亿美元的税收。现在美国公众对大企业通过海外分支逃避美国税收非常反感，所以财政部这样明显仗势欺人的行为不仅没人指责，而且多数总统候选人都公开支持，间接显示美国民众的意愿。以为财政部不会比赛中间改变规则、低估了民众的愤怒情绪是辉瑞最大的误算。但人算不如天算，这半年生物技术泡沫的破裂令1600亿美元购买力大增，可以买一个打折的辉瑞自己（市值2000亿）。没准辉瑞正偷着乐呢。

美国现在是世界企业税率最高的国家之一，所以很多跨国企业都把海外利润留在低税率国家。把总部搬出美国并不影响美国本土销售的税收，但是把海外现金带到美国的税率要低20-25%。这对美国本是好事因为可以增加美国就业，但美国依仗人才和市场优势觉得税率高你也得来，所以很多企业想出转移总部这个办法。实际上这些公司大部分员工还在美国，所以爱尔兰虽然多了不少跨国企业，但并未增加多少就业，税收上并未收益。

当然规避高税率只是一个原因。辉瑞自身增长能力不足是另一个非常重要的原因。辉瑞的历史好比一个普通青年误服了一剂兴奋剂，不仅很快成为宇宙先生，而且自身生长素分泌受到干扰。那支兴奋剂就是2000年收购Warner Lambert。这次收购带来了传奇药物利普陀，曾在2005年创下128亿美元的销售记录。别忘了那时的药价可能只有现在的一半，所以这个销售是非常惊人的。那时的利普陀如同梅西一样鹤立鸡群，比其它药物高出一大截。WL还给辉瑞带来其它重要产品包括现在辉瑞主打产品乳腺癌药物Ibrance。另外Lyrica其实在很大程度上是加巴喷丁研发、市场的延伸。

这些药物给辉瑞带来大量收入，可以用来寻找新的利普陀。虽然辉瑞一年80亿美元研发投入，但产出一直不理想。为了维持strongest man alive的地位必须隔一段时间就得输一次鸡血。自WL收购后，曾在2002年收购普强、2009年收购惠氏这两个跨国大药厂。2014年高调收购阿斯利康失败后去年就出价1600亿收购艾尔建说明辉瑞生长素分泌严重失调，亟需注射一针外源性生长素。

有人问为什么要增长，和去年一样有什么不好？毕竟辉瑞已经是美国第一大药厂。制药工业多年来都是高速增长行业，2000-2010年几乎所有药厂销售和利润都是每年两位数增长。增长股票的价格相对于厂家利润高于成熟股票，当然风险也更大。但有投资者偏爱这样的行业，厂家为了满足投资者则需要不断增长。辉瑞的问题是除了Ibrance这样的增长产品，还有一大块所谓成熟产品，如专利已经过期的利普陀。去年辉瑞专利药业务增长12%，而成熟药则下滑14%。

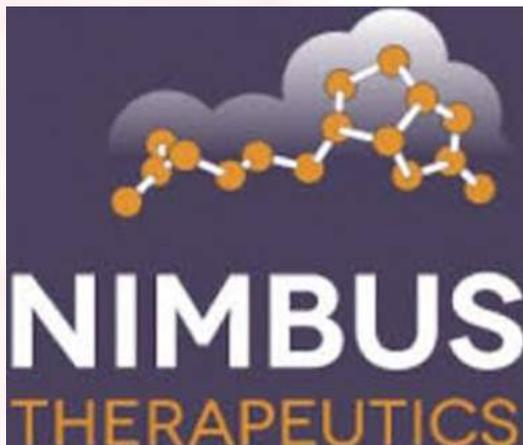
所以辉瑞早就准备把专利药和成熟药物分开成为两个公司。收购艾尔建的一个原因可能是为了剥离后创新药业务有更好的起点。有人问专利药倒是好了，成熟药部门岂不成了孤儿寡母？虽然成熟药和麦当劳一样没有太大增长空间，但风险也小。成熟产品经营方式不同，吸引不同的投资者。另外辉瑞的生物类似药业务也有增长空间，上周FDA刚刚批准了首个抗体生物类似药Inflectra。

极低的分手费（1.5亿美元，正常应该几十亿）、艾尔建分手后马上就33亿收购Heptare说明双方对财政部的干预早有准备。辉瑞即使没有税收优势还会收购，因为增长压力和生长素分泌不足的矛盾依然存在，成长的烦恼依然存在。辉瑞的间歇性收购只是制药工业整体研发能力不足的一个症状，即使没有辉瑞也会有其它的大型并购。降低研发成本、提高研发成功率才是根本。

制药企业

吉利德收购Nimbus Apollo, NASH继续升温

2016年4月5日



【新闻事件】：今天吉利德科学宣布将以4亿美元首付、8亿美元潜在里程碑金收购Nimbus Therapeutic旗下的Nimbus Apollo，主要是针对其NASH药物、ACC2抑制剂NDI-010976，加上一些临床前资产。NDI-010976今年年初获得FDA快速审批资格，一期临床结果将在本月中旬公布，但吉利德应该是近水楼台先看到了。这是吉利德继去年一月以4.7亿美元收购德国生物制药公司Phenex以来第二次收购NASH资产，Phenex最重要的资产是现在二期临床的法尼酯X受体激动剂PX-104。而年轻的Nimbus在ACC2项目仅投入2000万美元，总共募资不过7000万美元。这对Nimbus投资者来说无疑是个高额回报。

【药源解析】：NASH是比较公认的下一个主要新药市场，现在包括诺华、吉利德在内近15家大小公司在这个领域竞争。最领先的是Intercept的法尼酯X受体激动剂obeticholic acid (OCA)，三期临床去年5月开始。明天FDA即将公开内部专家组的意见，我非专家的看法是意见不会太好。不知今天宣布这个收购和ICPT明天的会议是否仅是个巧合。

吉利德科学因为丙肝药物的巨大成功最近两年现金极度过剩，制药工业最流行的猜谜游戏就是吉利德会收购谁，NASH领头羊Intercept一直是个热门人选。但吉利德对自己的临床开发功底显然有很大信心，收购了两个早期产品，其中包括和OCA同机理的PX-104。收购Pharmasset (Solvaldi的亲生母亲)的成功令吉利德信心大增，CEO John Martin去年说我们收购这么成功是因为我们高层都是科学家。但是他们最近收购的磷酸肌醇3-激酶delta抑制剂Idelalisib (Zydelig) 却明显不如类似的BTK抑制剂Ibrutinib。

ACC2是个很老的靶点，但原来都是针对代谢综合症。早期报道的ACC2敲除结果显示动物不仅胃口好而且不长肉，这太符合现在人民群众的饮食习惯了。而且胰岛素耐受明显改善，所以包括默沙东、辉瑞、武田、雅培等巨头的诸多企业进入这个领域的研究，但多年过去没有任何临床进展。2010年更新的ACC2敲除研究显示上面这些代谢优势都未能重复，为这个领域增加了一些阴影。另外ACC2是个巨大蛋白(2300氨基酸)，估计功能不仅限于催化丙二酰辅酶A的合成。所以小分子抑制剂(抑制催化功能)不太容易重复基因敲除(整个蛋白)结果。

Nimbus Apollo只是Nimbus旗下诸多子公司之一，因为有和Schrodinger合作的底子所以其强项是计算化学。NDI-010976据说是变构抑制剂，所以和以前的竞争性抑制剂有所不同。但是上面提到那些公司是传统老牌小分子药物研发高手，很难想象NDI-010976会比默沙东、辉瑞的ACC抑制剂更好。这些大公司虽然不愿冒险，但在寻找高质量化合物方面还是有很大优势的。今天这个收购主要是因为ACC这个老靶点在NASH这个较新适应症的前景，另外也可能是现在生物技术估价严重下滑，所以相对便宜。NDI-010976会更像Sovaldi还是Idelalisib我们拭目以待。

临床快讯

体系健康与民众健康：FDA专家组7：6否决Eteplirsen

2016年4月26日



【新闻事件】：今天FDA专家组以7：6的投票否决了Sarepta Therapeutics的杜氏营养肌不良症（DMD）药物Eteplirsen的临床疗效。和绝大多数新药不同的是DMD是一个致死率非常高的儿童疾病，目前美国尚无任何上市药物。PTC的Translarna在欧洲有条件上市并得到英国NICE的支持，但在美国FDA根本就没有受理这个药物的上市申请。FDA已经拒绝了BioMarin的同类药物drisapersen，所以对很多患者和家属来说Eteplirsen是他们最后的希望。今天的听证会有52位大众发言者，其中很多是患者和家属，远多于Eteplirsen三期临床的12例病人。很多人的发言近似乞求，即使铁石心肠FDA专家组也不可能不受影响。有位记者说会场内所有人都希望Eteplirsen真有效，这已经是一个危险的信号。科学需要客观冷静的判断，如果没有这些患者陈述不知投票结果会是怎样。FDA将在下个月做出最终决定。

【药源解析】：Eteplirsen的三期临床只有12例病人，其中用药组只有8人。Eteplirsen只增加很少量的肌营养蛋白（据网友提供的数据只有正常人的1%），但确实增加了肌肉纤维比例。虽然两个低剂量组患者的肌肉纤维也有所增加，但这两个孩子很快就失去走路功能，令有些人质疑肌肉纤维比例是否有临床意义。除去这两个低剂量患者，剩下的6个用药儿童和安慰剂组比较显著延长6分钟走距离。但是这个区分完全发生在第24和32周之间，令人怀疑是否用药组只是刚刚错过恶化期。另外也有专家指出两组年龄并未完全匹配，使用激素和其它治疗方法也有一些区别。这样小的样本这些差别有可能造成观测到的差异。

但普通患者和家属不一定完全理解这些数据，他们认为两组确实有区别，而且区别一定来自Eteplirsen。一位13岁的患者说如果你们能100%证明Eteplirsen无效，不要批准，否则就应该批准上市。患者的心情完全可以理解，但是FDA同样不能证明冰激凌100%无效，但不能批准冰激凌作为DMD药物。厂家有义务证明新药的疗效和安全性，而不是由FDA来证伪药物的疗效。

有人问万一Eteplirsen真有效呢，为何不给这些孩子一个机会？这里有几个原因。一是Eteplirsen价格将非常贵，如果把有限的医疗开支放在无效的疗法上，必然有其它疾病患者失去真正的治疗机会。二是Eteplirsen可能有副作用。虽然在这个很小的三期临床Eteplirsen的安全性很好，但很难保证在更多更广泛的患者中会没有严重副作用。同类药物drisapersen已经显示可以造成非常严重的副作用。三是如果Eteplirsen上市将会干扰以后DMD药物的临床试验，影响真正有效药物的开发。四是如果FDA对

DMD却别对待，其它严重疾病怎么办？

今天FDA专家组的投票证明理智战胜了情感，但是难以想象这些专家会有胜利的感觉，剥夺一个少年唯一的生存希望对任何人来说都是非常残忍的事情。但是保护FDA的健康同样重要。FDA如果失去科学性和权威性，审批将成为走过场，药物将回到江湖术士的时代，最后将有更多病人受到伤害。

英国NICE支持PTC杜氏营养肌不良症药物Translarna

2016年4月16日

【新闻事件】：今天英国国立卫生保健研究院（NICE）宣布支持PTC的核糖体调控剂Translarna（ataluren）用于无义突变型杜氏营养肌不良症，令其股票上扬50%。但今天这个决定是初步决定，最后的指南会在下个月出台。Translarna已经在欧洲有条件上市，据投资者咨询NICE说只有Translarna在现在的三期临床显示疗效并被EMA正式批准才支持使用这个药物。该药一年零售价30万美元，但NICE和厂家在价钱上已经谈判过，具体给多少折扣PTC没有公布。今年二月Translarna在美国的上市申请根本就没被FDA受理，当天股票狂跌62%。多数投资者认为Translarna即使下个月真被NICE支持也不会长久，因为这个产品有50%以上可能不会被EMA正式批准。

【药源解析】：DMD是现在关注很高的遗传疾病，这也是NICE让步的一个主要原因。DMD由于肌营养蛋白基因变异所致，大概每3600个男孩会有一例这种疾病。这个病目前没有任何有效药物，患者多在30岁之前死亡。由于这是个儿童疾病，诊断后对患者和家人的影响可想而知。所以DMD药物来自家长的压力在目前所有在研药物中大概是最大的。去年FDA的一个听证会上一位患者母亲声泪俱下地说：“approve this drug, so he can throw his arms around me”。在这样的压力下估计专家组都掘地三尺帮着厂家找批准DMD药物的理由，而不是像其它药物一样很挑鼻子竖挑眼。

在去年的一个三期临床试验中Translarna未能显著改善DMD儿童6分钟走，但PTC认为亚组分析显示该药对部分病人可能有效。这种分析很不可靠，另外高剂量组并未观测到这个疗效。DMD机理相对清晰，即肌营养蛋白（dystrophin）表达不足。但在关键临床试验中Translarna仅增加不到3%的肌营养蛋白，所以缺乏改善症状的生理基础。就连PTC前总经理都说她不能肯定Translarna确实有效，但是亚组分析结果和全新机理应该给病人一个使用Translarna的机会。

另外一类DMD药物是针对跳过外显子51表达DMD患者的反译核酸药物，这是DMD药物研发最活跃的领域。但FDA已经拒绝了BioMarin的drisapersen，Sarepta Therapeutics的Eteplirsen今年5月将会得到FDA的评审结果。FDA公布的信息显示Eteplirsen将面临非常苛刻的评审。

NICE通过新药对健康寿命的延长来决定英国是否支付一个新药，通常因为对药物过分苛刻而受到制药工业的质疑。包括世界首个ADC药物（不算辉瑞撒市的那个）、罗氏的乳腺癌药物Kadcyla都被NICE认为价格和价值不符。所以今天对一个几乎没有临床证据的药物网开一面有点令人意外。另外NICE不是审批机构，还要考虑6分钟走的改善是否和生活质量以及死亡率有关。

临床快讯

在这个关联尚未确立之前支持Translarna更令很多人一头雾水。

但这件事也反映现在未满足医疗需求药物研发的政策优势。而像糖尿病这样已有十几类药物的疾病，没有显著优势基本上市无望，上市也无法盈利。昨天默沙东刚刚停止了长效DPP4抑制剂的晚期研发说明新药研发确实物以稀为贵。

默沙东终止长效DPP4抑制剂omargliptin研发

2016年4月15日



【新闻事件】：今天默沙东宣布将终止长效DPP4抑制剂omargliptin的研发。Omarigliptin是默沙东重磅药物Januvia (Sitagliptin)类似物，但只需一周服用一次。已经有7000病人在临床试验中使用过Omarigliptin，这是一笔相当大的投入。著名投资人Tim Anderson曾预测如果omargliptin能在今年上市2020年销售能达到4.29亿美元。默沙东将集中精力在机理新颖的早期糖尿病项目上，包括GLP/glucagon双激动剂、新型胰岛素等。SGLT2抑制剂ertugliflozin也会是一个重点。

【药源解析】：Omarigliptin已经在日本上市，但默沙东说不会在美国和欧洲申请上市。默沙东在已经投入9个三期临床共有7000病人使用后而在最后关头宣布放弃肯定是有难言之隐。据报道omargliptin比Januvia的安全性略差，包括前列腺癌、心血管、肝、胰等器官副作用发生率略高。除了安全性这个因素，使用方便性到底值多少钱也值得质疑。虽然一周一次使用更加方便，但是除非omargliptin价格低很多将很难与Januvia仿制药竞争。药价一块钱一片的时候使用更方便的药物有竞争优势，但如果一片10块钱一周一次和一日一次比就没有竞争力了。

还有一个因素是Januvia虽然在一万多人的TECOS试验显示能安全降糖，但从来没有显示SGLT抑制剂和GLP激动剂那样的心血管收益。在医疗支出日趋紧张的今天，任何药物要得到支付部门认同都得出示为病人提供哪些实实在在的价值。只降低血糖这个血液标记在未来的市场中已经难以生存。现在已有礼来的empagliflozin和诺和诺德的liraglutide在临床试验中显示心血管收益，其它药物除了必须出示相同证据没有什么其它选择。

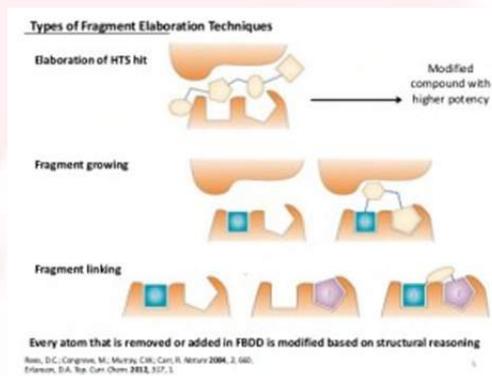
这个现实令一些已经投入很多的产品在最后关头被终止。两周前强生突然宣布终止了NGF抗体fulranumab的研发就是一个例子，这是吗啡类之外最强力止痛药。像Nexium、Crestor这样药物在同类药物专利过期后仍然能卖成重磅药物以后会越来越难，今天辉瑞前研发总监还指责Crestor不应该有这么大销量。传统的产品换更新代策略在高药价的现在需要重新定义。严厉点说就是现在新药基本都是一次性，换代产品很难与仿制药和新机理药物竞争。

别说换代产品，很多产品还没长大成人就牺牲在市场竞争中。Sovaldi之前的几个丙肝药物在这个巨无霸上市后先后无疾

而终，连第一个免疫疗法Yervoy都因为在恶黑一线被keytruda击败而仅上市5年销售开始下滑。更快、更新、更残酷将是新药运动的口号。

基于片段药物设计 (FBDD) 简史

2016年4月14日



前天FDA批准了首个蛋白-蛋白相互抑制剂Venetoclax，这也是继2011年批准首个通过基于片段药物设计 (FBDD) 技术设计的药物—BRAF抑制剂Vemurafenib之后第二个成功利用FBDD设计的上市药物。今天我就简单讲讲FBDD技术。鉴于很多读者并非化学专业，所以我尽量通俗一点。

首先介绍几个基本概念。配体和蛋白的结合能力通常用抑制常数来衡量，而这个抑制常数和结合自由能成指数正相关。自由能和能量的区别好比你的钱和所有钱的关系，自由能像你自己的财产一样可以用来做事。所有化学过程都受热力学第二定律控制，这个定律指出在封闭体系任何自发过程自由能必然降低，翻译成大白话就是如果你不是富二代（没有能量输入，即封闭体系）任何你享受的事情必然导致你财产减少。化合物活性的提高本质上是化合物与靶点结合后体系自由能降低幅度的提高。

结合自由能和很多因素有关，但简单地讲分子越大、结合位点越多，结合能力越强。大概相当于消费方式越多消费者越高兴。90年代多个研究显示如果选择恰当，在一定范围内每增加一个重原子结合自由能最多可以增加1.5Kcal/mol，大概相当于提高11倍结活性。注意这不意味着随便在分子上加任何重原子都能提高11倍活性，而是根据经验最多可以增加这么多活性。这个逻辑框架也是现在FBDD优化必须跟踪的一个指标、配体效率 (LE) 的基础。

早期的新药开发没有靶点，也自然谈不上结合能。现在公认的首个理性设计药物是H2受体拮抗剂甲氧咪胍，当时的先导物是内源性配体组胺。后来ACE抑制剂的成功使这种优化化合物和单个靶点结合强度的新模式流行起来。ACE的先导物来自巴西蛇毒里分出的一个多肽。无论组胺（本身是个激动剂）还是多肽优化成最后药物都非常不容易，而且对很多靶点来说即使这样难于优化的先导物也没有。

所以90年代中期有人想到FBDD这个思路。想法是虽然活性很好的先导物不好找，但结合能力弱的先导物还是容易找。如果能把两个弱结合片段链接在一起，结合能则可以加到一起。因为活性和结合能是指数正相关，所以活性可以指数提高。比如一个1

临床快讯

uM的配体如果和一个很弱的1 mM配体链接起来可能产生1 nM的高强度配体。最早的所谓片段链接技术就是通过同位素标记的蛋白筛选能和这个蛋白不同位点结合的片段，然后用化学手段不两个片段结合在一起成为高活性配体。

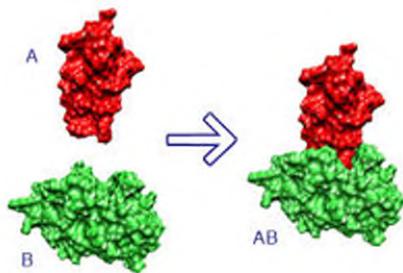
2001年GSK的Michael Hann用一个非常简单的模型指出理论上越小的片段筛选成功率越高，所以FBDD更高效。但这个模型假设配体和蛋白的作用非正即负，事实上并非所有系统都这样。有些靶点适合FBDD，而有些靶点不适合。FBDD永远不可能发现吗啡这样的复杂配体。2006年Shoichet把一个高活性配体一段段肢解到片段，结果每剪短一部分后的分子都和原来分子与同一蛋白的结合方式不同。所以如果从最小片段开始用FBDD技术将很难发现开始的高活性配体。

如果传统的配体/靶点结合算是锁头和钥匙的关系，那么FBDD好比用腻子密封窗子。虽然很长，但是每段都很简单，基本和搭积木类似。如上面所讲，FBDD很难把片段做成复杂的钥匙。虽然上腻子相对简单，但还是需要一些有关窗子形状的信息。即使是PPI这种表面没有什么结构特征的结合腔，一般FBDD也必须要有晶体结构或核磁结构的支持，以减少需要合成的化合物。否则优化可能性太多，需要合成的化合物太多。有些人宣称没有蛋白结构也成功使用FBDD发现高活性配体，这种情况多是从文献借鉴了大部分类似分子的结构特征。把甲基接到吗啡上得到的活性配体不能算是从甲烷开始的FBDD设计。

在FBDD开始的时候Lipinski也提出了著名的五规则。FBDD最大的问题是起点化合物活性很低，如果不严格控制将需要很大的分子才能达到需要的活性。而分子太大则吸收溶解都不好，对于细胞内靶点还有过膜问题。所以FBDD必须监控配体效率以保证LE不会随着活性提高而下降。但因为适于FBDD的靶点通常需要超出传统药物分子大小的配体，所以FBDD发现的上市药物并不多，这个模式也不可能取代HTS用于所有的靶点。

FDA批准首个蛋白相互作用抑制剂Venetoclax

2016年4月12日



【新闻事件】：FDA批准了艾伯维和罗氏旗下基因泰克的Bcl-2抑制剂Venetoclax（商品名Venclexta），用于一种叫做p17缺失型CLL的二线疗法。这类病人通常预后较差，没有什么治疗选择。在一个107人参与的二期临床中，80%复发p17缺失型CLL病人对Venetoclax应答，其中85%病人应答维持至少一年。Venetoclax是第一个真正意义上的蛋白-蛋白相互作用（PPI）抑制剂，也是第一个诱导细胞死亡（apoptosis）药物，所以在科学上是个重要进展。Venetoclax目前正在多种血液癌症的临床试验中。

【药源解析】：一位资深药学科普作家正在写一篇关于Bcl-2的故事，所以我不在这班门弄斧了。我主要从药物化学的角度解读一下Venetoclax上市的意义。

生物过程的调控涉及很多蛋白之间的相互作用，但药物化学上的PPI有特定的含义。阻断蛋白荷尔蒙和受体相互作用的药物早就存在，这类药物虽然比神经递质受体拮抗剂/激动剂略难，但完全在传统药物化学的能力范围内。PPI指两个没有传统结合口袋的蛋白或一个这样蛋白与一个多肽之间的相互作用。PPI结合腔和传统的受体或酶比面积更大但更浅，所以要求配体比传统药物分子更大。但当药物分子达到一定规模时，这些分子的吸收、过膜、脱靶副作用都会出现问题，所以成药性显著下降，尤其是作为口服药物。Lipinski著名的五规则就是讲的这个现象。在Venetoclax之前可能最接近PPI的药物应该是抗生素万古霉素。这个药物和细胞壁的一段末端二肽D-ala-D-ala结合，从而终止细胞壁合成。但万古霉素是个针对侵入细菌的注射药物。

有趣的是Venetoclax的研发历程大概开始于五规则提出的时候。PPI因为结合腔与传统靶点区别很大，所以传统的HTS几乎找不到苗头化合物（hits）。一是因为化合物库分子不够大，不能很有效地结合这类蛋白。二是针对传统靶点的化合物也没有PPI要求的结构特征。PPI虽然没有较深的结合口袋，但多有一些所谓热点（hot spot）。甘氨酸扫描实验表明多数热点是由芳香氨基酸如色氨酸、酪氨酸和碱性氨基酸如精氨酸组成，所以PPI配体几乎都含有咪唑，多数含有一个羧基。

由于HTS基本找不到hits，用更灵敏的生物物理筛选方法如TSA、BiaCore、ITC等筛选能和热点结合的片段化合物库是PPI先导物的主流发现方法。但把这些片段分子优化成药物分子几乎必须有晶体结构的辅助，否则消耗太多合成资源，也太耗时。PPI结合腔虽然又大又浅，不利于传统先导物优化，但特别适用于基于片段的优化模式（FBDD）。这主要是因为PPI配体结构不需太复杂，如同多肽，只要一段一段组装起来即可，这基本是FBDD的运行模式。事实上多肽配体本身也是PPI的一个主要方向，尤其是较稳定的订合多肽（stapled peptides）有较大潜力。正巧今天《自然药物发现》有一篇新文章讨论PPI的研发，有兴趣的读者可以去看一下。

FDA抗癌药专家委员会12: 1拒绝提前批准rociletinib

2016年4月13日

【新闻事件】：今天美国FDA抗癌药专家委员会（ODAC）以12: 1的绝对优势反对生物技术公司Clovis的肺癌药物—EGFR T790变异抑制剂rociletinib（CO-1686）的提前上市申请。主要理由有三个，即rociletinib的疗效、剂量、和副作用。Clovis最早公布的客观应答率（ORR）包括了未经证实的应答，而后来经过证实的应答低于预期，只有30%左右，远低于开始的60%。另外Clovis把剂量从500毫克剂量提高到625毫克也缺乏PK研究支持。最后高血糖和心电图QT波延长这两个严重副作用是否能抵消rociletinib的疗效FDA也存疑。尤其是阿斯列康的同类药物Tagrisso显示更好风险收益比，病人已经有了治疗选择。Clovis必须完成现在的TIGER-3三期临床，即使上市也得2019年。

【药源解析】：约50%患者使用EGFR抑制剂会产生获得性T790

临床快讯

变异。以rociletinib和Tagrisso为代表的三代EGFR抑制剂不仅对T790 变异和激活变异EGFR活性很高，而且对野生EGFR有相当的选择性，所以耐受性更好。这类药物不仅可用于T790变异人群，而且可能会升级到EGFR变异非小细胞肺癌患者的一线用药（即没有发生T790变异前就使用），所以有专家预测Tagrisso峰值销售可达30亿美元。

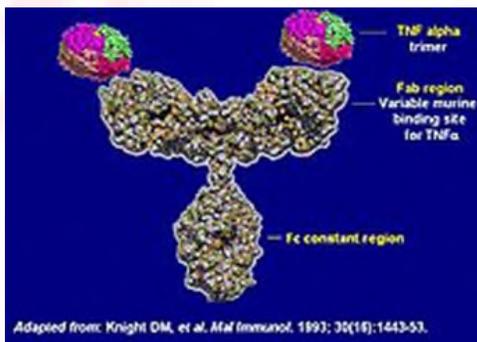
Rociletinib和Tagrisso开始临床研究的时间差不多，二者的竞争一直处于全速奔跑状态。Tagrisso的临床研究只用了32个月即被提前批准上市，创造最快临床开发纪录。但这种高速推进策略允许犯错误的空间也很小，Rociletinib为了能跟上步伐显然犯了不少错误。这时候有些公司选择使用盘外招。以未证实应答率作为申请上市根据是不可能的，但Clovis反复在公司网站、ASCO这样的职业年会、甚至顶级杂志《新英格兰医学杂志》发表文章中使用这类数据。

Rociletinib主要副作用为高血糖和QT波延长，FierceBiotech今天报道有17%患者因为这两个副作用死亡，这应该是个误读。实际上高血糖可以用降低剂量和降糖药控制，QT波延长也可以用降低剂量控制。这两个副作用均没有导致患者终止实验。估计是因为这个人群死亡率较高而这两个副作用发生也较频繁，所以有17%死亡患者或者高血糖或者QT波延长，但不一定是因为这两个副作用致死，而是死于肺癌。QT波延长可能导致多型性心室性心律不整（Torsade de Pointes, TdP），严重可以导致死亡。但药物QT波延长致死极为罕见，1983-1999这16年最经常导致QT波延长的20个药物总共有25例因TdP死亡案例。约有1/4的QT波延长是因为抑制一个叫做hERG的离子通道，所以很多化合物优化都有hERG数据。

Clovis一直号称Rociletinib可以击败Tagrisso，股票一度超过100美元。但去年11月FDA因为应答率问题要求Clovis提供更多证据，当天Clovis股票暴跌70%。现在Clovis股票为每股14美元，比去年峰值下降近90%。其市值2.5亿美元已经落入Feuerstein-Ratain规则所指市值低于3亿美元公司无法成功上市抗癌新药的行列。有专家说Rociletinib不上市可能对投资者是好事，因为如果大力推广仍然无法销售是更大的损失。

FDA批准首个抗体生物类似药

2016年4月6日



【新闻事件】：今天FDA批准了辉瑞和韩国生物技术公司Celltrion的生物类似药infliximab-dyyb（辉瑞商品名Inflectra，Celltrion的商品名Remsima）。Infliximab-dyyb是强生重磅药物Remicade（英利昔单抗），FDA今天批准了

infliximab-dyyb在所有Remicade适应症的使用。这是FDA继去年批准诺华旗下山多士的Zarxio（安进Neupogen的生物类似药）而批准的第二个生物类似药，但Zarxio是粒细胞集落刺激因子，技术难度低于单克隆抗体Remicade。今天这个批准标志着生物类似药全面进军美国市场。

【药源解析】：最近王守业博士写了一系列有关生物类似药的文章，有兴趣的读者可以看看这个非常全面的四部曲。过去20年制药工业的重磅药物从小分子向生物大分子转移，去年世界10大药物有7个是生物大分子，Remicade名列第三。所以专利过期后这些产品自然成为仿制药厂家追逐的目标。

但是生物类似药因为技术难度大、开发成本高、开发风险大等特点，一般价格上没有小分子仿制药优势大。欧洲多年的经验表明生物类似药一般比原研药物便宜20-30%，所以原研药还有很大的竞争力。另外原研厂家可以推出一些换代产品如Gazyva代替Rituxan，令仿制厂家处于被动局面。但是去年Celltrion的这个Remsima在挪威以70%折扣销售，这对原研药就是致命打击了。

美国现在也处于医疗开支重压之下。新产品如PD-1抗体疗效很好，支付部门没有理由拒绝高价。最容易开刀的就是和专利过期药无显著改进的所谓me-too药物和专利过期的生物药。当然美国的联邦法只能管辖生物类似药如何批准，具体使用各州有很大权利。现在一般看法是生物类似药争夺已经使用原研药的患者几率较小，但新患者可能会逐渐使用这些便宜的生物类似药。

Remicade是上一代重磅药物的重要代表，是个免疫抑制，用于多种自身免疫疾病。而下一代重磅药物最有可能是激活免疫系统的肿瘤免疫疗法，真是吃完被告吃原告。当然这些药物或延长了病人生命或给生活质量带来很大改进，投资者理应获得相应回报。美国生物类似药政策迟迟没有定论，上周发布的最新指南对仿制厂家十分有利。喜欢与否，美国市场已经全面向生物类似药开放。

血脂、血压、血的教训

2016年4月4日

【新闻事件】：这个周末连续公布了几个重要的大型临床试验结果。HOPE-3研究降压药和降脂药对中等风险患者一级心血管事件的预防疗效。结果这些中等风险病人（有风险因素但没有心血管疾病史）他汀降脂药瑞舒伐他汀把LDL从128降至94毫克/dL，并显著降低心血管风险（跟踪5.6年降低风险24%）。但使用血管紧张素受体拮抗剂坎地沙坦和利尿药氢氯噻嗪把血压从138/82毫米汞柱降至132/79毫米汞柱并未降低心血管风险。今天礼来CETP抑制剂Evacetrapib的ACCELERATE试验也正式发布，虽然升高130% HDL、降低35% LDL但对心血管事件没有任何影响。

【药源解析】：心血管疾病是世界第一健康杀手，所以理所当然地成为制药工业非第一目标。降压的心血管收益早就有临床试验支持，去年NIH的SPRINT试验表明把高风险病人的血压控制地越接近正常值心血管风险越小，该试验因疗效明显而提前终止。但HOPE-3显示对于风险较低病人，血压从138降至132并无任何收益。当然除了人群不同，两个试验使用的降压药也有所不同。所以心血管收益可能不光和血压有关，也可能和降压机理有关。

降脂则更显示机理的重要性。瑞舒伐他汀的收益和历史数据

临床快讯

相符，但通过抑制CETP降脂（虽然降低35% LDL）则没有增加任何心血管收益。有人说可能抑制CETP影响了其它功能，所以不能否定LDL假说。但这正是问题所在，没有任何药物能只降低LDL而对其它任何功能都没有影响。所以如何降低LDL至关重要。虽然IMPROVE-IT显示胆固醇吸收抑制剂Zetia也能降低心血管风险，但也有其它几个降脂药没有显示心血管收益。如果PCSK9抑制剂和ETC-1002其中一个或两个未能显示心血管收益，LDL假说会更加受到质疑。

他汀的研究开始于70年代。远藤章的想法很简单，抑制胆固醇的合成控速酶HMGCoA还原酶会抑制胆固醇合成，所以会降血脂。因为细菌要竞争有限的资源合成胆固醇所以可能从细菌中找到抑制胆固醇合成的天然产物。这个思路虽然成功地找到了他汀，但他汀的工作机理复杂程度却超出远藤章的想象。当时也没有可能预测50年后他汀会降低无心血管疾病患者的得病风险。同样虽然HDL假说比LDL假说要弱很多，但15年前很难想象升高130% HDL、降低35% HDL的药物会比他汀疗效差这么多。

这几个例子说明新药极端复杂，能显著改善outcome的新药几乎没有可能从生物机理上预测。因为这个不确定性，制药工业要承担豪赌CETP抑制剂这样豪赌失败的损失。也是因为这个不确定性，即使我们幸运撞上他汀这样的优质药物，它们的临床价值也很难在专利期内及时被挖掘出来（因为Evacetrapib这样的风险）。现在他汀的研究仅是学术活动，已经没有了商业价值。所以新药研发血的教训是虽然LDL假说容易理解，但只有特定降低LDL的机理会有治疗价值。同样，虽然免疫疗法可以作为一个概念框架，但PD-1抗体增加免疫应答不等于所有增强免疫应答的机理都可以抗癌。

FDA专家组高票支持Acadia帕金森躁狂药物NUPLAZID™

2016年3月30日

【新闻事件】：今天FDA专家组高票支持Acadia帕金森躁狂（PDP）药物NUPLAZID™（通用名pimavanserin）。三个主要问题均获一边倒的投票，其中12：2支持NUPLAZID的疗效，11：3支持Acadia已经彻底定义NUPLAZID的安全性，12：2支持NUPLAZID™对于帕金森躁狂治疗利大于弊。但专家组要求NUPLAZID有黑框警告，但这一点是业界人士早就预料到的。FDA将在今年5月1日之前做出最后决定。今天由于FDA专家组讨论Acadia股票交易叫停，但昨天涨了近20%。明天开盘估计还得涨个20%左右，如果最后批准还有20%上扬空间。

【药源解析】：NUPLAZID™是高选择性5羟色胺受体2A亚型反向激动剂，但没有多巴胺受体活性，因此没有其它精神分裂药物的不自主运动副作用。因为帕金森患者的主要症状是不自主肢体运动，所以去掉这个副作用但保留精神分裂疗效十分重要。但NUPLAZID的三个关键临床只有最后一个达到一级终点，而且91个人使用NUPLAZID的病人中只有7人完全应答，而5人发生严重不良反应，其中一人死亡。NUPLAZID最大的副作用是摔倒事件增加，这对年轻人来说这可能不算严重的副作用，但对老年人来说头晕可以导致摔倒频率上升进而导致骨折甚至内脏损伤，所以可能是一个非常严重的问题。

但是据Acadia的统计60%的帕金森病患者有精神分裂并发症，仅美国就约有15-20万这样的患者。而传统的精神分裂不仅同样副作用很大，而且多有不自主运动副作用，令帕金森症状雪上加霜。现在治疗PDP除了低剂量氯氮平之外没有批准药物，但氯氮平也有严重的安全隐患，可导致危险的白细胞数量下降。另外氯氮平有嗜睡副作用。所以NUPLAZID去年获得FDA突破性药物地位，今天12票支持、2票反对认为这个疗效已经非常可靠，而且治疗PDP利大于弊。

NUPLAZID如果上市预计峰值销售可达14亿美元，将成为今年的一个主要上市产品。这对Acadia这样的小公司来说无疑是非常重要的事情。Acadia过去几年如同过山车，股票最高达到过50美元，也曾跌破过1美元。不仅自己的表现大起大落，也赶上整个生物技术泡沫的膨胀和破裂。前两个关键临床试验失败，第三个终于成功并得到FDA的认同可以作为申报证据，但去年因为生产问题又推迟了上市申请。同一天CEO突然离职却没有官方解释，结果导致股票大跌25%。

NUPLAZID是Acadia在90年代用一个叫做R-SAT的筛选模型通过对130,000化合物库的筛选找到，化学结构非常简单。zhao15羟色胺受体2A亚型反向激动剂是一个非常容易的事情，很多芳香乙胺衍生物都有这个活性。但是R-SAT这个筛选平台却和传统的第二信使筛选有所不同。现在NUPLAZID还在阿尔茨海默躁狂病人的临床试验中，如果5月被批准用于PDP很可能被标签外用于这些同样无药可用的适应症。

Alder偏头痛药物ALD403二期临床疗效积极，股票上扬50%

2016年3月29日

【新闻事件】：今天美国生物技术公司Alder Biopharmaceuticals的偏头痛药物、CGRP抗体ALD403在一个二期临床试验中显示疗效积极。100和300毫克组分别比安慰剂组多帮助17%和18%病人每月减少一半偏头痛发病次数，两组没有任何偏头痛发病的比例分别为5%和8%，而安慰剂组为4%。注射一针ALD403可以至少维持12周，一般7-8天内起效。Alder说ALD403已显露best in class气质，起效快、疗效持久而显著。Alder今天股票一度上扬62%，最后以上扬50%收盘。而礼来、安进、梯瓦、爱儿健等竞争对手股票均小幅下滑。

【药源解析】：偏头痛是一个非常普遍的疾病，10%的人口有这个疾病，有2-4%人口每月有超过半月的偏头痛。目前的疗法非常有限，应答率低、依从性差。CGRP是个较好确证的靶点，竞争也比较激烈。这类止痛药通常是口服小分子药物的天下，但默沙东小分子CGRP受体拮抗剂Telcagepant (MK0974)在临床中发现升高转氨酶，于2009年终止开发，现在CGRP受体拮抗剂已经没什么活动。但针对CGRP和其受体的抗体最近却竞争十分激烈，其中礼来的LY2951742现在最为领先，最早开始了三期临床试验。安进、梯瓦紧随其后。安进的AMG334在二期临床比安慰剂每月偏头痛天数减少1.1天，梯瓦的TEV48125比安慰剂减少2.8天，非常显著。由于病人数量巨大，CGRP拮抗剂市场最高可达50亿美元。

虽然ALD403号称天下第一，但这些针对CGRP这个共同信号分

临床快讯

子的抗体疗效差别有限，没有头对头比较很难区分开，因为病人不同、疗效测量手段不同，剂量、使用频率也有区别。现在公布的都是二期临床结果，到了真正考验新药的三期临床谁能最后胜出还有很多变数。比如梯瓦的TEV48125三个月无偏头痛症状患者比例达到15%，而高剂量ALD403只有8%患者彻底缓解偏头痛。但是TEV48125需要注射更多次数，每月甚至每周要注射一次，而ALD403今天的数据是根据每季度注射一次。对于注射药物来说使用方便性有可能对竞争有较大影响。对于和慢性偏头痛有所不同的阵发性偏头痛礼来的LY2951742则可以使35%病人免遭偏头痛袭

击之苦。

偏头痛市场虽然不小，但属于一个比较孤立的市场。而且CGRP领域相当拥挤，所以几个曾经领先的参与者逐渐退出了竞争。默沙东去年以2.5亿美元将其CGRP拮抗剂MK1602、MK8031的全球权益卖给Allergan，而安进则以已经进入三期的CGRP拮抗剂AMG334和AMG301和诺华尚在一期的BACE抑制剂（CPN520为代表）进行交换，双方共同承担开发费用与风险。但是对于Alder这样的小企业来说，CGRP市场已经足以令其发家致富。

生物类似药

聚焦生物类似药 (4)：技术门槛有多高？

王守业

和化学仿制药相比，生物类似药虽然也属于仿制药范畴，但是生物类似药不仅投资门槛更高，其技术门槛也更高。今年初曾经有一篇关于生物类似药的中文报道，其标题为“生物制药——仿制成功也是高科技的NB行业”，标题虽然似乎有点简单粗暴了些，但确实也道出了实情：生物药仿制也不是一件容易的事。笔者认为生物类似药的技术门槛高至少表现在三大方面：

第一个方面是有关生产、制造过程和工艺流程。在产品生产过程中有多种因素可能会影响到生物类似药的质量，如分子设计、表达系统、细胞株类型、翻译后修饰 (PTM)、不纯物和污染物、配方和辅料、包装容器、生产过程中的蛋白降解等。

第二个方面就是对生物类似药在质量、安全性和有效性 (QSE) 等方面进行分析检测、表征，需要在临床试验前在蛋白的多种性质上和原研药参考品一致，这种一致性，根据欧盟EMA的要求需要“相似” (similar)，而根据美国FDA的要求则需要“高度相似” (highly similar)，如果是可以自动替换 (interchangeable) 的生物类似药，其要求更高。上面两大高门槛对于中国药企而言更是意味着投资的高门槛，因为无论是上下游的工艺开发、生产还是分析方法开发、质量检测，所需仪器设备甚至耗材几乎都需要进口。

第三个方面是生物原研药的专利壁垒，生物药的专利要远比化学药复杂，这个高门槛很容易被投资人忽视。本系列文章的上一篇文章提到的艾伯维 (Abbvie) 和安进 (Amgen) 因为 Humira (修美乐) 和安进的生物类似药的专利之战仅仅只是一个例子。现在风头正劲的免疫肿瘤抗体药 (尤其是已经上市的两个 PD-1 抗体药) 以后很可能成为被仿制的热点目标，但是免疫肿瘤领域的近期多起专利诉讼也说明：即使是做原研生物药，专利问题也不容易防范。

出于工作关系和个人兴趣，笔者本文仅谈谈生物类似药的分析技术。如文中表格所示，生物类似药的表征分析，涉及许多生物化学和生物物理技术，笔者对这些技术基本都谈不上精通，但是对于大多数技术还算略知一二，本文无意具体谈这些分析技术的细节和难度，而只是想通过简单评论这些技术手段试图说明进入生物类似药的门槛很高。

与评价化学药类似，对于生物药的评价，质量、安全性和有效性可以说是最重要的三个方面，而质量又是安全性和有效性的前提和基础。对于生物药的质量方面，美国FDA认为治疗性蛋白的三大方面性质虽然不能被完全充分测定，但是对于评价蛋白药是非常重要的：即PTM、蛋白高级结构和蛋白聚集，下面将分别简单介绍。

蛋白的翻译后修饰 (PTM) 有很多种，常见的包括糖基化 (又可细分为：半乳糖苷基化、岩藻糖基化、唾液酸糖苷化等)、氧化、磷酸化、硫酸化、脂化、二硫键形成和脱酰胺。这些化学变化大多是在细胞内发生的，但是有些也可能发生在生产的各个阶段如纯化和储存过程。现在的科学研究已经表明，蛋白的PTM会影响蛋白的活性和免疫原性。蛋白的PTM还可能会改变蛋白的结

评估生物类似药质量、安全性和有效性 (QSE) 的分析方法

生物类似药特性	分析方法
氨基酸一级结构	离子交换、高效 (HPLC) 液相色谱、凝胶电泳
免疫原性	免疫分析
效力、活性	基因表达谱、细胞生物测定、抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用 (ADCC)、补体依赖的细胞毒性 (CDC)
构象、结构	圆二色性谱、傅里叶变换红外光谱、X射线晶体结构、差示扫描量热法、激光干涉光谱、核磁共振 (NMR)
蛋白聚集	排阻/双向-高效 (HPLC) 液相色谱、凝胶电泳、分析超速离心、利用质谱进行多肽谱分析
糖基化	生物质谱、单糖组成分析、寡糖组成分析、毛细管电泳
磷酸化	利用质谱进行多肽谱分析
聚乙二醇修饰	高效 (HPLC) 液相色谱、毛细管电泳
聚集	排阻-高效 (HPLC) 液相色谱、凝胶电泳、分析超速离心、光散射法
氧化	利用质谱进行多肽谱分析
脱酰胺	毛细管电泳-质谱、利用质谱进行多肽谱分析、阳离子交换-高效 (HPLC) 液相色谱、C-14核磁共振分析
宿主细胞蛋白	酶联免疫吸附 (ELISA)、DNA、内毒素分析
纯度	凝胶实验、光谱、ELISA、表面等离子体共振
生物活性	凝胶实验、动物模型

构进而引起聚集，从而进一步影响蛋白的免疫原性。因此，需要在蛋白类药物生产的各个阶段对蛋白质的PTM进行检测。对于含有许多种蛋白质的复杂混合物蛋白药物 (如有些预防性疫苗)，即使是采用蛋白质组学技术，如果检测所有蛋白的PTM也是一个非常大的挑战。对于单一成分的纯化蛋白药，其PTM的检测和监测则相对容易一些，研究蛋白PTM的最有力的利器当是生物质谱了 [主要是基于电喷雾 (ESI) 和基质辅助激光解离 (MALDI) 两种技术]。近年来质谱在生物类似药领域的应用明显增多，近几年美国质谱协会会议上，每年都有不少口头报告或墙报是直接利用质谱研究生物类似药PTM的，其中糖基化研究占比最大。但是由于生物质谱价格昂贵，动辄就是几十万美元，高端点的，售价甚至在50万美元以上，这也限制了生物质谱在包括生物类似药在内的生物制药领域的应用。

蛋白的高级结构是指蛋白的二级、三级和四级结构，这些结构特性决定了蛋白的三维空间结构，也进而最终决定了蛋白的功能和活性。因此，比较生物类似药 (指蛋白药) 和原研药的蛋白的高级结构是证明两只药相似的重要手段。X-射线衍射和核磁共振 (NMR) 是公认的测定蛋白质三维空间结构的两种最主要的技术。但是，对于生物类似药和原研药的结构相似性研究，这两种技术都有很大的挑战。对于X-射线衍射而言，需要耗时较长的蛋白结晶过程和数据解析过程，对于样品量较大的工业界而言，这显然不能满足高通量的要求。而NMR不但价格昂贵、灵敏度相对较低、数据分析耗时长，对于分析分子量达150 kDa的大分子抗体药也面临很大的挑战，所以NMR在生物类似药领域注定应用非常有限。另外，还有一些其它经典生物物理技术被用于表征蛋白的结构，如圆二色性谱、傅里叶变换红外光谱、荧光光谱、差示扫描量热法、分析超速离心、排阻色谱以及各种染料结合鉴别技术等。这些技术一个最主要的限制就是只能检测来自蛋白不同部位某一种总的信号。从这些测定得到的信息只能得到生物药整个结构的总的平均值。比如对于圆二色性谱测定就只能表明某一种主要的二级结构 (α 螺旋、 β 折叠和无规卷曲) 的平均百分比。如果一个含有多个 α 螺旋结构的蛋白，其中只有一个 α 螺旋结构和另一蛋白相比发生了变化，但是即使这一变化相对较大，被另外不变的 α 螺旋平均以后，圆二色性谱所能测到的变化也可能很小，

生物类似药

甚至没有可以测量出的变化。所以这些经典生物物理技术不能用于检测生物药很小的结构变化。而更灵敏的技术则是氘氙交换质谱(HDX-MS)，这也进一步显示质谱技术在比较生物类似药和原研药结构方面的重要性。现代生物质谱技术在生物药领域的应用已经远不止仅仅只能做蛋白质鉴定、分子量测定、氨基酸序列测定，蛋白结构仅仅是其新的多种应用的一个方面。

蛋白聚集是蛋白药生产过程中很头疼的问题，尤其是对于高浓度的蛋白溶液，很容易引起蛋白聚集。单体蛋白的聚集过程可以是可逆的、也可能是不可逆的，其聚集后的大小可以从二聚体到包含有上万亿个蛋白单体的、肉眼就可看见的颗粒。总的来说，蛋白聚集对于任何蛋白药都会是问题。蛋白聚集不但会降低蛋白药的有效剂量，更大的问题是可能会引起毒副作用和免疫反应（一般而言，蛋白分子量越大，其免疫原性越强），在有些特别情况下，这些难以预料的副作用甚至可能是致命的。正由于此，蛋白聚集必须被检测、定量和表征用以比较生物类似药和原研药。如表中所示，表征蛋白聚集的主要分析技术包括排阻-高效（压）液相色谱（SEC-HPLC），凝胶电泳，分析超速离心，光散射法等。由于简单、易用、廉价、快速、样品用量少等特点，SEC-HPLC是目前检测蛋白聚集的最常用方法。当然SEC-HPLC也有自己的缺点，如较大的蛋白聚体可能在进样上柱时就被除去，造成假阴性。这也进一步说明没有任何一种十全十美的分析技术，正是缘于此，美国FDA和ICH（国际人用药注册技术协调会议）都建议生物类似药研发企业不但检测蛋白不同种性质，也建议采用多种技术检测同一种性质，以尽量得到更全面的生物类似药和原研药可以比较的多种信息（如理化性质、生物活性、免疫化学性质、纯度、不纯物和污染物等）。

值得一提的是，在生物类似药有两个常用且易于混淆的概念：可比性（comparability）和相似性（similarity）。ICH明确定义和限制可比性是指同一家生产商所生产的原研药（包括批准上市后阶段），在生产工艺变化（如放大）后，两种工艺所生产的同一产品（当然不可能100%相同）的可比性（参见ICH Q5E指导性文件：Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in their Manufacturing Process，生产过程变化后生物工程/生物产品的可比性）。而相似性则是生物类似药生产商仿制的生物药与原研药生产商制造的参考品相比较而言的。但是，事实上可比性和相似性这两个概念在生物类似药领域经常被不加区分的使用。如果根据ICH的定义，可比性概念是不可以用于生物类似药的。事实上，对于开发生物类似药的厂商而言，最大的困难显然不是上述两个易混淆的概念，可能一个最大的困难是生物类似药与原研药的相似度要多高才足够高，目前欧盟EMA和美国FDA已经出台的有关生物类似药的指导性政策文件都没有明确的界定，而由于生物药的复杂性和其本身的千差万别，也决定无法有明确的界定。所以欧盟EMA和美国FDA的有关文件中时常会出现“case by case”（具体问题具体分析）的字眼。

后记：本文系美中药源和《医药经济报》联合推出的“研发热点透视”专栏的第五篇，也是生物类似药系列的第四篇（未完待续）。题首图片来源：intertek网站。

聚焦生物类似药（5）：浅议中国生物类似药的出海策略

2016年4月23日

中国的生物类似药的出海或者说是出口海外应该说是大势所趋，这至少有两大原因：1）根据汤森路透的权威数据，中国在研的生物类似药数量已经全球第一，仿制药强国印度和制药领域第一强国都不是对手（当然这只是从数量上看），其中冠军是遥遥领先的苏州的康宁杰瑞（28个），亚军是齐鲁制药（10个），而嘉和生物、中信国健、哈药和厦门的特宝生物四家公司以8个在研生物类似药并列第三、毫无疑问，如此多的（全国超过了250个）生物类似药（尽管目前大多都还处于临床前阶段），最终即使只有三分之一上市，仅靠中国本土市场也无法消化，中国生物类似药的出海是必然选择；2）中国最近几个月出台的一系列令人眼花缭乱的药品监管政策都鼓励中国药企国际化、中国药品走出去。在欧美等发达国家上市的中国药品（包括生物类似药）会享受一系列的政策优惠。所以上述两个原因都会促使在未来的5-10年内会有越来越多的中国生物类似药走出国门，在国外做临床试验直至获批上市，这是一个大趋势。有人说：“不要跟趋势作对”，但是仅仅是跟着趋势走，也很难抢得先机。而引领趋势、提前布局更有胜算的可能。笔者就斗胆谈谈自己对生物类似药的出海策略的一些粗浅看法。

在笔者写作本文之前，曾经看到有人谈中国药品出海的策略，这个策略简单说就是“农村包围城市”，该作者认为中国药企在自己实力不足的情况下，需要先拿下非洲、东南亚等发展中国家，等自己实力足够强大了再进攻监管严格的欧美国家。对于这个策略，我表示部分同意，尤其是对于有价格优势的化学仿制药而言。对于生物类似药，和原研药相比，总的来说，价格优势很有限，和化学仿制药相比价格要贵的多，不少非洲国家连全程冷链保存都无法保证，昂贵的生物仿制药在购买力非常有限的非洲国家前景显然堪忧啊。所以，对于中国的生物类似药而言，需要采取不同于化学仿制药的策略，笔者个人认为“**以点带面、点面结合**”的策略也许更适合中国的生物类似药。

那么，这个“点”该如何选呢？有道是“擒贼先擒王”，这个“王”当然是全球最大的药品市场美国（生物药全球市场美国占比是46%），也是全球药品监管最严格的国家。拿下美国FDA其它国家几乎是必然臣服，美国FDA批准的新药，最终几乎都被欧盟、日本等发达国家批准（这三大市场占全球生物药市场的几乎80%）。那么美国具体应该选择哪个城市呢？笔者认为，波士顿地区应该是首选之地，众多**生物制药公司扎堆波士顿/剑桥地区**是有许多原因的。现在波士顿在生物制药领域综合实力已经超过加州湾区，是美国也是全球实力最强的生物医药研发中心。我们的邻国日本有多家制药公司（包括武田/Takeda、Eisai/卫材和住友/Sumitomo Dainippon Pharma），都通过兼并收购等多种方式在波士顿有相当规模的分公司。有人可能会说，搞个生物类似药根本没必要到房租昂贵的波士顿去，成本太高。这就引出了我要谈的第二个策略：即“**仿创结合，未来以创为主**”。笔者在本系列的第三篇已经提到：生物类似药并没有几年前大家预测的那样有钱（前）景，面临着许多挑战，所以无论是美国还是中国都有许多公司并非在生物类似药这颗歪脖树上吊死，而是以生物类似药起家，同时开发me-too、biobetter、biosuperior等创新药

生物类似药

(并非只有first-in-class才算创新药)，所以中国药企在美国尤其是波士顿布局，当然需要着眼未来。而开发创新药，波士顿有得天独厚的优势，所以别看现在波士顿房价(房租)高，以后肯定还会更高，全球前10大制药公司有9家已经在在波士顿有分公司或设有研发中心，剩下的那一家也正走在到波士顿的路上，全球生物制药公司扎堆波士顿可以说是势不可挡，中国药企顺应这个大趋势，可以使自己在竞争日益激烈的全球制药行业中赢得更多发展空间。

笔者要谈的是第三个也是最后一个(限于篇幅，事不过三)：“抱团作战、依靠欧美本地华人同行资源”。在说中国生物类似药企业为何有必要抱团作战之前，我们先看看中国生物药的家底：近日汤森路透旗下Biorworld杂志采访了信达生物的老大俞德超博士，俞博士直言不讳地指出，截至2014年，中国CFDA批准上市的96个生物药(现在应该过百了)，99%仅仅只是拷贝(或复制)，连生物类似药都算不上，所以这些已经在中国上市的生物药基本都无望在欧美上市了。中国生物类似药要想打入欧美市场还要靠正在研发阶段的，而中国从事生物类似药的任何一家公司实力和欧美竞争对手相比，实力都太弱了，单打独斗根本没有竞争力，联合和抱团几乎是必然选择，不管中国药企愿意不愿意。其实，联合与抱团不仅仅是实力不足的中国药企需要，即使是实力强大的发达国家的做生物类似药的公司已经这么干了，最著名也是影响力最大的要数一年前成立的“生物类似药论坛(Biomilars Forum, <http://www.biosimilarsforum.org>)，这个论坛组织有如下11家创始会员公司：

- ◇ Allergan (艾尔建，最近差点被辉瑞收购)
- ◇ Amgen (生物技术公司老大，居然也做生物类似药)
- ◇ Boehringer Ingelheim (德企，生物类似药+创新药+CMO三架马车同时拉)
- ◇ Coherus BioSciences (2010年成立，总部湾区，专做 biosimilar, 纳板上市)
- ◇ EMD Serono (德国默克兼并的大牛生物技术公司)
- ◇ EPIRUS Biopharmaceuticals (总部波士顿，专做 biosimilar, 纳板上市)
- ◇ Merck and Co., Inc. (默沙东，这样的牛公司也做 biosimilar!)
- ◇ Pfizer (辉瑞，其收购的Hospira是做仿制药的高手)
- ◇ Samsung Bioepis (三星和百健/Biogen联合成立的合资公司)
- ◇ Sandoz (山德士，诺华旗下，做仿制药的无人不知啊)
- ◇ Teva (总部以色列，仿制药老大)

这些公司绝大多数都是赫赫有名的大公司，但是也有专门从事生物类似药的两家年轻公司：即Coherus BioSciences 和 EPIRUS Biopharmaceuticals。其余9家大公司等带着两个年轻小弟玩不是走后门，而是由于两家公司均有绝活，也有自己的专利技术平台，这也提醒国内的生物类似药公司切勿过于关注成本优势而忽略技术和专利劣势。如何建立最基本可以参与国际竞争的技术和专利团队是国内生物仿制药企业的首要任务，离开这个基本，文中所谈的几个所谓的策略都没有任何意义。

另外，值得一提的是：上述11家公司中整个亚洲也只有韩国

三星旗下的Samsung Bioepis入围，希望中国药企以后能至少有一家进入这个国际生物类似药的VIP俱乐部。人家都不带自己玩，自己如果再不团结、不抱团，结局是可以想象的。我个人觉得中国实力最强的做生物类似药的10家公司完全可以成立类似的联盟，抱团取暖，联手进军欧美市场，这个不能单靠政府拉郎配，而更多需要企业自己推动、运作，靠市场的力量。

值得一提的是，美国生物制药领域出现的一种新型合作方式很值得中国生物类似药借鉴：大家几乎都知道默沙东的“神药”Keytruda (PD-1抗体)，但是相信绝大多数人不知的是：该药并非默沙东自己生产的，而是由阿斯利康(AZ)旗下的Medimmune公司生产的，默沙东为何从自己建厂，或者交给CMO公司干，而是交给自己的竞争对手做呢？这种新型合作模式有多种原因也有很多好处，最核心的原因是：任何一家生物制药公司的产能都不可能恰好正好满足自己当初做规划时的计划和设想，生物药的复杂性、临床试验的不确定性，以及上市后市场需求的变化等诸多因素等都最后导致：最后的产能要么是太多了，要么太少了，几乎不可能刚刚好。所以，两家或多家公司联合，产能不足的借用产能富余公司的生产设备和人员显然是双赢或多赢的皆大欢喜的局面。至于潜在的知识产权等问题也完全有办法规避。这种合作模式个人认为非常值得势单力薄的中国药企进入欧美借鉴。

而对于“依靠欧美本地华人同行资源”，本无需我赘言，因为现在中国药企正在这么做，但是有一点我需要啰嗦几句：中国药企进入欧美尤其是美国并没有一个单一的、整合的、一站式的平台可以依靠，这主要是由于美国虽然有众多的生物制药领域的专业人士，但是其组织和协会也为数众多，甚至同一个城市都会有不止一个类似的协会，比如在波士顿地区就有SAPA-NE和CABA两个生物医药协会。这不但使每个协会的影响力不够强，也使中国药企即使发个招聘广告都要贴N多个微信群和网站，所以笔者斗胆建议：在美国的各大生物医药领域的协会联合成立一个总联盟：主要建议要点如下：1) 聘请至少一位高手全职做总协调工作；2) 成立总联盟基金会用于全职人员的工资和总联盟的日常运作；3) 总联盟是非营利的，但是服务是要适当收费的(以赞助费形式)，具体提供服务的协会和上述基金会按一定比例分成；4) 总联盟联合举办年会，各大协会轮坐庄，邀请业内真正的大牛演讲，从上述基金中赞助各协会的负责人和骨干旅费参会。笔者还有更多的一些其它想法，限于篇幅不再赘言，欢迎感兴趣的读者对文中涉及的任何话题和笔者联系：Email: wskyokemos@gmail.com。现在中国制药领域不都在讲“情怀”吗？生物制药领域的旅美华人是否也该讲情怀了？！

后记：本文系美中药源和《医药经济报》联合推出的“研发热点透视”专栏的第六篇，也是生物类似药系列的第五篇(生物类似药系列全文完)。笔者不日会推出抗体药系列文章，会同步在美中药源网站和《医药经济报》发表，敬请关注。文首图片来自<http://vertassets.blob.core.windows.net> 网站。

人物访谈

山不在高有仙则名：美中药源采访优瑞科总裁刘诚博士

裘峻



优瑞科总裁刘诚博士

【编者按】：在嵌合抗原受体T（CAR-T）细胞治疗领域人们大多知道Juno、Kite、Bluebird Bio三剑客，或斯隆凯特纪念癌症中心、宾夕法尼亚大学、安德森癌症中心等世界级治疗中心，即使在中国也有301医院、北京肿瘤医院等著名医院。相比之下优瑞科（北京）生物技术有限公司对大多数人来说还比较陌生，但优瑞科和斯隆凯特共同研发了世界上首例针对癌症细胞内抗原的CAR-T治疗，斯隆凯特、Juno最近还和优瑞科签署合作协议，共同开发CAR-T MUC16治疗实体瘤，隐隐然优瑞科已经走入CAR-T实体瘤开发的世界前沿，和世界CAR-T领域大咖角逐CAR-T治疗实体瘤的制高点。美中药源特约记者裘峻博士最近采访了优瑞科总裁刘诚博士，共同探讨CAR-T 治疗实体瘤的现状、挑战、以及未来的发展前景。

美中药源：刘总，近日优瑞科好消息不断，斯隆凯特纪念癌症中心和Juno Therapeutics与贵公司就CAR-T MUC16项目达成合作开发的决定，这个消息在肿瘤细胞治疗界引起不同反响，肯定了贵公司在CAR-T 治疗实体瘤界的重要地位。请刘总谈谈贵公司如何开发涵盖肝癌、肺癌、头颈癌、前列腺癌等一系列CAR-T实体瘤的产品线。

刘诚博士：CAR-T技术是近两年在世界上引起轰动的肿瘤免疫治疗技术。很幸运的是，我们早在2011 年就开始进入CAR-T的新药研发领域。当时，我们和美国斯隆凯特纪念癌症中心共同合作研究，成功发现了第一个针对癌症细胞内抗原（WT1 癌基因）的全人源治疗性抗体。这种抗体一方面作为抗体生物药，在肿瘤动物模型中被证实具有令人满意的免疫治疗效果（Scien Trans Med 2013, Nature Biotech 2015），而同时可以作为专一性识别肿瘤细胞的单链抗体，应用到CAR-T治疗上。我们和CAR-T 领域带头人之一，斯隆凯特纪念癌症中心的Renier Brentjens 实验室合作，成功研发了世界上首例针对癌症细胞内抗原（WT1）的

CAR-T治疗（ASH 2014）。

与此同时，我们公司成功开发了针对癌症细胞内抗原的全人源抗体筛选技术平台，成为世界上第一家拥有此项技术的公司，并在这一平台上研发了针对多种肿瘤专一性抗原的全人源抗体，其中包括肝癌、肺癌、头颈癌、前列腺癌这些尤其是中国人群频发的癌症类型。将这些针对癌症高度专一的抗体和CAR-T结合，就给予我们一个全面的创新型CAR-T的产品线。

美中药源：贵公司与诺华、Bohringer Ingelheim 等多个大型国际药企合作，证明了贵公司在世界的地位，您可以谈谈贵公司最领先的肝癌项目，这个项目的特点在什么地方？

刘诚博士：选择肝癌这一临床适应症是基于这样的考虑。首先是巨大的临床需求。肝癌是世界上第五高发的癌症，每年有78万新增病例。而中国大陆就占这个总数的一半以上。更重要的是在治疗上和其它肿瘤相比较，目前缺乏有效的治疗方法，5年生存率很低，原位癌只有28%，有局部转移的则降到7%。

优瑞科的肝癌项目选择了在肝癌细胞中广泛表达的甲胎蛋白（AFP）抗原多肽 peptide和MHC复合体为靶点。筛选到高选择性、高亲和力的AFP多肽/ MHC 单克隆抗体，用于同源T-细胞的CAR-T免疫治疗。由于甲胎蛋白是分泌蛋白，并不在肝癌细胞表面附着，传统的抗甲胎蛋白抗体无法对肝癌细胞进行有效攻击，并且会受到游离甲胎蛋白的干扰。优瑞科的CAR-T 细胞在体外可以高选择地杀死同时表达AFP多肽和对应MHC的肿瘤靶细胞，并在多个体内肿瘤模型中显示了良好持久的疗效，包括针对特别巨大的肿瘤（600 mm³小鼠肿瘤模型）也有显著的抑制效果。目前这个项目已经进入临床准备阶段，预计今年将开展I期临床研究。

美中药源：正如外界看好的地方，贵公司独特的抗体技术使得CAR-T的靶点多起来，因为业界尚无很好的办法来设计针对细胞内靶点，可以谈谈这个平台技术的发展经过吗？

刘诚博士：研发针对癌症细胞内专一性抗原靶点的抗体是免疫治疗领域多年的追求目标，也是难以突破的技术屏障。癌症细胞内特有的抗原，尤其是癌基因（包括突变的癌基因），对于癌细胞具有极高的专一性表达。然而，由于其抗原簇非常小，筛选抗体可谓“大海捞针”，即使找到具有选择性结合的抗体，也无法满足临床治疗药用抗体的专一性要求。

前面提到，我们公司研发成功的第一个针对癌症细胞内抗原WT1 的全人源抗体，是和美国斯隆凯特纪念癌症中心的 Dr. David Scheinberg 实验室合作研发的。当时，合作分工由优瑞科负责抗体筛选，Scheinberg实验室负责研究抗体针对癌细胞的专一性以及鉴定药效的工作。在当时，这一项目的开展是冒着极大失败风险的，甚至被人笑话。这一项目的最终成功，要归功于两个团队的精诚合作以及冒险创新的勇气。有了WT1项目的成功突破，我们意识到筛选针对肿瘤细胞内靶点的治疗性抗体是可能的，而且将成为癌症免疫治疗的一个重大的发展方向，于是公司投入大量的人力物力，进一步发展和完善了针对癌症细胞内抗原 的全人源抗体筛选平台，并研发了针对多种癌症抗原的抗体产品线，应用于包括CAR-T在内的多种免疫治疗。回首这个发展历程，我们感到有许多的机缘巧合，也包含了许多的风险。

人物访谈

美中药源: 从贵公司的计划上看, 肝癌项目今年要进入临床。众所周知, 通过FDA审评不是一件容易的事情, CAR-T的毒理学与小分子或者抗体药的毒理学不一样, 而且FDA对CAR-T的制备过程也有严格的规范, 能谈谈贵公司是如何解决申报过程的挑战

刘诚博士: CAR-T项目的新药临床试验申请(IND)挑战很大。首先FDA对此类项目没有特别清晰的规定。CAR-T因为其特殊的细胞构成, 不能按照传统的小分子和大分子药物进行药物代谢和毒理实验。比如FDA不要求CAR-T项目进行GLP水平的常规毒理实验, 事实上也无法开展。比如对于在临床上最常见的细胞因子风暴, 现在缺乏合适的动物模型来检测。但是从目前的生物标记物结果来看, 优瑞科的肝癌CAR-T并不促成过高的细胞因子产生。另外, 由于这个CAR-T攻击的是人类抗原多肽与人类MHC复合体, 没有现成的相关动物模型来检验对正常组织和器官的损伤。我们咨询了细胞治疗的毒理专家, 设计了体外和体内毒理模型和实验方案, 对其安全性进行评估。目的还是力争在我们的CAR-T应用于病人之前, 尽可能多地了解它的安全性。FDA对此也予以理解。

关于CAR-T的制备过程, 由于CAR-T这几年发展迅速, 加上在此之前的干细胞临床研究, 它的制备过程已经有了比较成熟的规范, 我们在严格遵守这些规范。

美中药源: 从外行来看, 有些CAR-T技术还不太容易懂, 比如peptide /MHC 复合体作抗原, 这个复合体怎么制成的? Peptide 序列是怎么确定的? 抗体针对的是一个复合体, 那么怎么优化特异性呢?

刘诚博士: 通过识别peptide /MHC 复合体抗原, 实现高特异性区分癌症细胞, 是人体内免疫系统数亿年进化的结果。人体内的肿瘤免疫监控, 就是通过 T细胞装载的 TCR 受体来发现并消灭癌症细胞的, 而TCR受体识别的肿瘤细胞靶点, 就是癌细胞特异抗原产生的peptide 与MHC 形成的复合体。这个peptide /MHC 复合体中的peptide是肿瘤细胞内特异表达的癌基因蛋白的降解产物, 在细胞内的ER中和MHC 形成复合体, 通过 Golgi体呈现到细胞膜表面。

Peptide 的确定是通过以下几个方面来确定的: 1) 蛋白序列分析和预测: 多年的细胞生物学, 免疫学研究和肿瘤疫苗的开发对肿瘤细胞内蛋白的降解通路和释放有了深入的了解。通过对蛋白序列的分析, 就可以预测其蛋白降解后可能产生的peptide 序列。2) 免疫学验证: T cell ELISpot Assay是一个非常灵敏的免疫学检测方法, 可以用来验证预测peptide是否能够激活T细胞, 从而确认这个多肽预测的准确性。3) 质谱分析: 通过直接洗脱癌症细胞表面非共价结合的分子, 包括peptide /MHC中的peptide, 然后进行质谱分析, 能够直接证明peptide序列的准确性。

优化抗体针对peptide /MHC复合体的特异性是非常复杂的过程。首先需要确认抗体对于MHC本身没有任何的亲合力。我们在抗体筛选过程中设计了复杂的流程和检测特异性的多项指标, 从而保证抗体针对癌症细胞peptide /MHC的特异性。这些流程和指标构成了我们全人源抗体筛选平台的核心技术之一。

美中药源: 你在一篇综述中谈到抗体的亲和力很重要, 那么优瑞科的TCR抗体与治疗性抗体比较, 应该是是个什么样的概念?

刘诚博士: 优瑞科研发的针对胞内抗原 peptide/MHC复合体靶点的治疗性抗体, 在业界也被称为 TCR-mimick抗体。针对同样的peptide/MHC, 与T细胞表达的天然TCR 相比, 亲和度要高1,000-10,000 倍。用BIAcore 测定这些TCR-mimick抗体(IgG1) 亲和度, 其KD值在0.1-1.0 nM 范围。与FDA 批准的肿瘤治疗性抗体相比较, 如针对 Her2 的Herceptin, 针对 CD20 的Rituxan, 亲和度是类似的。

美中药源: 中国学者在CAR-T领域也有不少先驱性人物, 比如国内301医院的韩教授, 宾大的赵教授, 佛大的张隆基教授等, 他们的工作对你们有什么的影响?

刘诚博士: 确如你所说, 华人学者中在CAR-T这个领域里有很多佼佼者。韩为东教授在解放军总医院, 钱程教授在第三军医大学所进行的血液肿瘤的CAR-T临床研究克服了很多困难, 是我们国内较早将CAR-T应用于临床的先驱, 我们和他们都有学术上的交流。在刚刚结束的对宾州大学的访问中, 优瑞科和赵阳兵教授的团队有过会面, 互相切磋了很多CAR-T前沿研究的进展。张隆基教授正在和国内多家单位合作进行第四代CAR-T的临床研究, 我们非常关注其研究的进展并祝福实验取得良好成果。

美中药源: 好像贵公司最早不是做CAR-T的, 如何转型, 又如何能在极短的时间走入CAR-T治疗实体肿瘤的前沿, 有什么可以分享的?

刘诚博士: 优瑞科是从全人源抗体新药研发发展起来, 在几年前全面转型至 CAR-T 治疗领域的。前面说过, 源于WT1项目和斯隆凯特纪念癌症中心的合作, 使我们在Juno 公司成立前(Juno 公司成立于2013 年底)就开始涉足CAR-T领域, 在时间上“抢跑”了好几年。但是在CART治疗实体肿瘤上, 我们瞄准了肿瘤细胞内特异性靶点这个突破口, 所以能够占据现在的领先地位。由于优瑞科是世界上首个成功研发针对胞内靶点的全人源抗体的公司, 也是第一家将这类抗体和CAR-T结合, 用于治疗实体肿瘤的, 我们希望能够领先获得CART实体瘤治疗的成功。

美中药源: 作为华人在美国的生物公司, 有什么可以与未来创业者分享的?

刘诚博士: 任何一家初创的生物技术公司(Startup Biotech company), 无论是否是华人开创的, 要想在世界创新研发领域占据一席之地都是很难的。而在众多巨头竞争的癌症新药领域, 包括当前火热的CAR-T治疗领域崭露头角更是难上加难。主要的原因在于新药研发的本身特点, 包括耗资巨大、失败几率高、周期长等, 造成了很高的入门门槛和对大量资本投入的高要求。而象我们这样第一代移民的华人, 在美国融资和整合资源方面是有天然缺陷的, 而且承受风险的能力又有限。所以, 绝大多数华人在美国创办的生物公司, 是以研发技术服务或者科研试剂生产为主, 而从事创新型新药研发的公司寥寥无几。

优瑞科公司从创办初, 就是以创新型癌症新药研发作为发展目标, 这是源于我们非常幸运的得到了华裔风险投资人的大力支持, 特别是美国硅谷橡子园风险投资基金的朱伟人先生的帮助。朱伟人先生坚信, 我们大批华人科学家在科研第一线为人类的新药研发作出了巨大贡献, 但是需要支持华人创办的创新生物医药公司发展成为国际医药行业的领头羊。

与未来的创业者分享的, 就是希望他们能够有远大的志向, 树立成为世界一流公司的雄心, 作为华人, 能为全人类的健康医疗作出贡献。