

创新药物研发期待腾飞

自2008年我国正式实施“重大新药创制”国家科技重大专项以来,10年间,各级财政共投入经费数百亿元,支持立项千余个,一批中国研发的创新药物逐步进入收获期,我国在药物研发领域的科技实力和国际地位稳步提升。1月20日,《健康报》社与相关医学科技机构联手举办的2018年中国卫生与健康科技创新发展高峰论坛在京召开。在重大新药创新发展分论坛上,从重大专项技术副总师,到相关科研院所的资深专家,再到专项支持企业的掌舵人,相关各方齐聚一堂,就国际、国内药物研发的前沿进展和部分重大疾病领域的研发趋势进行深入剖析,为我国“重大新药创制”专项在“十三五”时期继续稳步向前发展建言献策。

从通用医学迈向定制医学

“重大新药创制”科技重大专项技术副总师、中国工程院院士 陈志南

《中国制造2025》是我国政府实施制造强国战略的第一个十年行动纲领,目的是通过信息化与工业化的深度融合,实现从制造业大国向制造业强国的历史性跨越。

“生物医药和高性能医疗器械”是《中国制造2025》推动的十大领域之一,其努力方向和“重大新药创制”专项完全一致。发展针对重大疾病的化学药物、中药、生物技术药物新产品,重点包括新机制和新靶点的化学药物、抗体药物、抗体偶联药物、全新蛋白及多肽药物、新型疫苗、临床优势突出的创新中药及个性化治疗药物。实现生物3D打印、诱导多能干细胞等新技术的突破和应用等。

到2020年,要推动一大批企业实现药品质量标准体系与国际接轨。100家药品制剂企业取得美、欧、日等国家以及世界卫生组织认证,并实现产品出口。研制并推动10~20个化学药及其高端制剂,3~5个新中药、3~5个生物技术药及其伴随诊断试剂,在欧美完成药品注册。国际专利到期重磅药物90%以上实现仿制。突破10~15项重大核心关键技术,初步建立国家药物创新体系。

到2025年,要通过世界卫生组织(WHO)、国际人用药品注册技术协调会(ICH)等国际组织,更多参与主导生物技术药物、化学药物、中药等国际标准制定。发展针对重大疾病及某些重要罕见病化学药物、中药和生物技术药物新产品,实现30~35个创新药物产业化。10~15个我国自主知识产权

新药通过美国食品药品监督管理局(FDA)或者欧盟认证以及WHO认证,进入国际市场。进一步加强国家药物创新体系的国际竞争力,推进我国医药国际化的发展。

医学科学已经从19世纪的见证医学,到20世纪的循证医学,迈向了今天的精准医学。精准医学也可称为个体化医学或定制医学,是指依据个人基因信息、综合蛋白组、代谢组等环境信息、及患者对疾病的易感性、预后和治疗反应等,确定个人特征,将患者分为不同亚群,量体裁衣式制定亚群个性化治疗方案。通俗地讲,就是找到合适的患者,在合适的时间进行合适的治疗。

比如在肿瘤治疗领域,美国耶鲁大学1942年用芥子气衍生物氮芥治疗淋巴瘤,开创了化疗治疗肿瘤的先河,可以视为第一次革命。2003年,美国FDA批准选择性EGFR受体酪氨酸激酶抑制剂用于治疗晚期非小细胞肺癌,成为开创靶向药物时代的第二次革命。去年,FDA批准两款嵌合抗原受体T细胞免疫疗法(CAR-T)上市,必将成为肿瘤治疗领域第三次革命的标志性事件。

时任美国FDA局长Scott曾说过,我们正在进入一个新的医疗创新前沿,能够改造病人自己的细胞来攻克致命的癌症,基因和细胞疗法等新技术能够在转化医学和治疗许多难治性疾病方面创造拐点。

我国已经进入中国特色社会主义新时代,也要努力开创医学领域的个体化定制新时代。



陈志刚



沈竞康



李青



陈粟



李又欣



左亚军

(文字:首席记者 刘志勇 图片:首席记者 高丽)

药物研发不逊于大飞机制造

中国科学院上海药物研究所研究员 沈竞康

生物制药已经成为全球炙手可热的新药研发领域,全球10个销量最大的药品中,7个为生物制药产品。那么,化学药物研发的出路在哪里?必须指出的是,药物研发不同于制造大飞机。我们的大飞机制造只要和别人一样好就可以了,但新药研发却不是这样的概念,创新药物研发必须超越已有药物,有更好的疗效和安全性,才能算是研发成功。

产业的发展必须依靠创新产品的研发。从国际上看,全球最大的15家制药公司,其年销售额占全球医药市场近40%。全球年销售额前12位的药品,就占了整个医药市场10%左右的份额。在美国,仿制药处方已经占所有处方量的88%,但其市场份额却不足1/5,而创新药以12%的处方量,占据了绝大部分的市场份额。国家要走向医药强国,必须依靠创新来支撑,没有创新,产业体量将严重受限。

丙型肝炎肝炎治疗药物是近年来化学药物研发最为成功的领域。据世界卫生组织统计,全球的丙肝感染率约为3%,每年新发丙型肝炎病例约3.5万例。我国慢性丙肝感染人群约1000万人,每年新发肝硬化近百万例,新发肝癌约30万例。

丙型肝炎原有的治疗方案,需要长效干扰素、利巴韦林联合注射,治愈

率仅为44%~70%,且副作用大、疗程长。而FDA于2013年12月批准上市的丙型肝炎病毒(HCV) NS5B聚合酶抑制剂索非布韦,每天只需口服一片,12周持续病毒学应答率(SVR12)治愈率大于90%。而2016年上市的索磷布韦、维帕他韦的复方制剂,对6种基因型丙肝全部有效,12周每天口服一次,治愈率高达95%~99%。

我国1994年的医药工业总产值为862亿元人民币,销售额为713亿元人民币,而美国默克公司的销售额为87.74亿美元,我国全国的医药销售额仅与一个国际大医药公司的销售额相当。2016年,我国医药销售额已达1167亿美元,成为全球第二大医药市场。我国的药物创新能力飞速提升,已发展至初步建成国家药物创新体系。

目前,我国已经培育出一批企业,每年有若干个创新药物能够具有申报临床试验的能力,这对新药研发领域的持续发展尤为关键。如果一家企业只有一种创新药品研发上市,那么,企业和行业的抗风险能力都会非常弱,因为在任何时候出现临床试验的失败,都可能导致企业无法生存。如果每年有数十个在研品种申请临床试验,这样的企业在研发创新方面一定会有建树。

科技计划管理也要科学专业

国家卫生计生委医药卫生科技发展研究中心主任 李青

科技计划管理存在的问题主要有两个体现:一是碎片化,缺乏顶层设计和统筹协调,资源配置分散与重复问题并存等。二是“两张皮”,聚焦国家目标和需求不足、适应科技创新新规律不足等。针对这些问题,国家整合现有科技计划,改革计划管理体制。2014年,《深化中央财政科技计划(专项、基金等)管理改革方案》《关于改进加强中央财政科研项目和管理资金的若干意见》两个改革文件的出台,奠定了我国科技计划管理改革的基础。

国家卫生计生委医药卫生科技发展研究中心落实国家科技计划管理改革,进行专业机构改建,度过了不平凡的三年。建立公开统一的国家科技管理平台,包括“一个制度”,即举办科技计划(专项、基金等)管理部际联席会议制度。“三根支柱”,即战略咨询与综合评审委员会、项目管理专业机构、评估监管和动态调整机制。“一套系统”,即国家科技管理信息系统和科技报告系统。

形成国家科技管理机制。通过联席会议,成为凝聚部门共识、支撑重大决策的平台,发挥特邀咨评委的重要战略咨询作用,全面承接科研项目管理工作,通过监督评估落实到科技计划管理改革全过程。同时,信息系统能够支持科技计划管理改革工作。整合现有科技计划,形成新的科技计划体系,包括国家自然科学基金、国家科技重大专项、国家重点研发计划、技术

创新引导专项、基地和人才专项五大板块。

改革带来了明显变化。目前,科技计划申报时注意“自我查重”,评审时不必四处探听“专家名单”和“评审结果”,立项时由专业机构签订任务委托合同书,课题任务管理与财务管理一体化,均由专业机构负责。此外,调整经费的“国库直拨制”,在过程管理中,对课题和子课题经费实施“动态管理”。

具体来讲,医药卫生科技发展研究中心作为专业机构改建的单位之一,主要进行了法人治理结构相关规则的制定,发布了74项制度,初步建立了比较完整、专业的管理制度。其中,对廉政风险防控高度重视,贯穿项目管理的全过程,创造了对评审专家和工作人员的双向监督机制。中心承担了比较重的任务管理,包括重大新药创制和传染病专项、精准医学和生殖健康重点专项等。

2018年是中国新药创新事业的新时代、新起点的元年,也是科技发展研究中心事业迎来新发展的元年。我们将在三年专业机构改建工作的基础上,以专业化、规范化的中央财政科技计划项目管理体系建设为“主体”,以战略研究、成果转化“两翼”,通过“一体两翼”发展,建设与行业需求密切协同并能优化资源配置的、覆盖科技计划项目管理体系全链条的、可持续发展的医药卫生领域科技管理专业机构。

视网膜疾病期待细胞疗法

成都康弘药业集团股份有限公司副总裁 陈粟

随着人口老龄化进程的不断加快,视网膜疾病越来越呈现出“两高一低”的特征,即高致盲率、高发病率,但诊断率和公众对疾病的知晓率却很低,这导致不少患者耽误了最佳的治疗时机。视网膜疾病分为新生血管相关视网膜疾病和非新生血管相关视网膜疾病,视网膜疾病的治疗也是重大专项支持的重要的治疗领域。

从新生血管相关视网膜疾病发病机理来看,血管内皮生长因子(VEGF)上有很多受体,这些受体一旦受到外界激活,异型的血管增生或微血管瘤慢慢扩大,最后新生变异血管会渗透到视网膜底层。视网膜是最重要的成像组织,如果视网膜受到了侵害或变形,视野就会受到干扰,轻则视野模糊,重则从模糊到缺失,最后到彻底失明。此类疾病的进展也会很快,从发病到最终致盲通常只有两年左右的时间。

非新生血管相关疾病目前发病机理还不是非常明确,归纳起来会与遗传、炎症、视网膜色素上皮细胞老化与代谢改变等相关。早期没有明显症状,中期会在整个视野中心出现模糊点,最后会引起失明。遗传性视网膜疾病由致病基因导致,导致的疾病主要包括各种类型的视网膜色素

变性等。

全球患视网膜相关疾病人数达3.55亿,预计到2022年,人数将超过4.04亿,增长率为2.7%。在整个视网膜疾病分布中,年龄相关性黄斑变性、糖尿病相关并发症等约占90%,遗传性等其他疾病占10%。

新生血管相关的视网膜疾病中,有两类细胞参与到整个血管生成,即血管内皮细胞和血管的周细胞。血管内皮细胞起到血管生成的激活作用,周细胞则在促进血管成熟、维持血管稳定方面具有重要作用,与血管内皮细胞的直接接触及复杂的分子信号联系,共同调节血管的形态和功能。

目前,治疗新生血管相关视网膜疾病的药物,主要围绕几个靶点在进行开发。其中,抗VEGF治疗是研究最成熟、取得效果最明显的领域。视网膜疾病治疗的研究方向归结为几大类:一是基因治疗。二是缓释抗VEGF治疗,以物理的方式把抑制血管生成的药物作为缓释剂植入眼内。最后就是细胞疗法,目前是多项临床研究正在开展,迄今为止,细胞株耐受性良好,无免疫应答或肿瘤形成,手术给药等改良也在进行中。细胞疗法的发展,为视网膜疾病的治疗带来新希望。

新型制剂也是研发创新重要方向

绿叶制药集团全球研发总裁 李又欣

全球药物制剂研发的新进展主要集中在长效缓释给药系统、靶向给药系统、智能给药系统三个领域。

微球制剂是长效缓释给药系统中的一种,将药物包埋于生物可降解高分子材料基质中,形成1微米~250微米的微小球状实体中,注射到体内后,随高分子材料的降解或溶蚀,药物可在预定的时间周期内持续缓慢释放,从而起到长效、稳定的治疗作用。此种剂型克服了药物胃肠道稳定性差、大分子药物难以透过胃肠道或角质层等难题。目前,全球已有多款微球制剂产品上市。

通过控制药物晶体的析出过程或

机械粉碎的方法,将药物形成微米或纳米级别的结晶粒子,依靠稳定制剂的电荷和/或立体作用分散在分散介质中,形成的稳定分散体系,称为长效缓释给药系统中的微晶制剂。微晶制剂无需借助载体材料,不受包封率的制约,可降低药物毒副作用,且药物剂量的调整范围宽,易于工业化生产。FDA于2013年批准上市的日本大家制药株式会社研制的阿立哌唑未经缓释注射剂,就是典型的代表产品。

靶向给药系统包括脂质体、外泌体、间充质干细胞等给药载体。其中,细胞通信时产生的外泌体作为药物的天然内源性载体具有独特优势,如其

免疫原性低,在血液中的稳定性高,向细胞运输药物的效率高,可增强渗透滞留效应等。

目前,智能给药系统的研发仍处于启蒙阶段,包括3D打印释药系统、3D打印脉冲释药系统、智能药片等。

美国麻省理工学院设计的3D打印脉冲释药系统,可通过新型微粒,把所有试剂组合成一次注射剂,有望让每一个儿童仅需接种一次,然后在特定时间启动助推器释放,针对不同疾病的免疫活性物质,实现对多种疾病的免疫。

智能药片是在普通药片中加入一个可以停留在肠胃中、表面积只有1平方毫米的传感器,随着药片的溶解,传感器会停留在肠胃中,记录心跳等各项数据,再将这些数据发送到移动通信设备,通过App实现记录、展示、分析身体状况等功能。智能药片无需内置电池,而是通过和胃液产生化学反应进行供电。

糖尿病药物研发不再只盯降血糖

上海仁会生物制药股份有限公司总经理 左亚军

糖尿病患者人群数量非常庞大,加之糖尿病是不可治愈的终生性疾病,需要终生用药,这就吸引了无数制药企业纷纷投入糖尿病药物开发和研究中。但另一方面,糖尿病治疗研究中,降糖需求基本得到了满足,极大提高了后续新药开发的门槛,这也意味着开发失败的风险增大,促使更多的药企选择已确认的靶点或新的复合制剂。

糖尿病治疗药物的研发有“三多一少”的特点,上市品种多、在研品种多、研发中止品种多、靶点少。近20年来上市的糖尿病药物的种类,与之前的数十年相比,增长了近3倍。2016年,FDA批准的全部40余个药物中,糖尿病药物就有5个。2015年美国的

统计数据显示,有21个糖尿病及其并发症治疗药物宣告中止研发,包括10种2型糖尿病治疗药物、3种胰岛素类药物、8种糖尿病相关并发症药物。我国有几十项糖尿病相关药物研发处于临床中,但均集中在GLP-1受体激动剂、DPP-4抑制剂、SGLT-2抑制剂、胰岛素类似物等四类。而且,全球的糖尿病制药巨头也大多关注的是已上市或在研产品的复方制剂。

权威医学学术刊物《柳叶刀》曾这样写道:人类可以打赢降血糖的战役,却可能输掉征服糖尿病的战争。中国糖尿病整体的治疗理念,目前正处于由“达标”向“控制风险”的转变过程中。而美国等部分发达国家已经进入“治

疗+预防”的阶段,即在还未得糖尿病时,就开始综合疾病管理。如经常体育锻炼、控制饮食等,防患于未然。治疗指标也不再以血糖控制为主,而是综合考虑影响糖尿病的其他相关因素。

低血糖会显著增加心血管事件的发生风险,临床研究显示,我国2型糖尿病患者低血糖发生率高达42%,高于亚洲其他国家。近50%的糖尿病患者存在体重超重或肥胖,而现有治疗药物多数会带来体重逐渐增加的困扰,超重、肥胖问题直接影响II型糖尿病的治疗,引起恶性循环。

如今,糖尿病药物的研发趋势已从最初关注是否降糖,到后来关注降糖同时是否不增加其他风险,再到后来关注降糖同时是否有其他获益,最后关注在更多获益的同时兼顾降糖。目前的降糖手段有很多,但是能不能给患者真正带来获益,在患者整个生命周期里提高生活质量,甚至减少患病对寿命的影响,是未来糖尿病药物研发的主要方向。