



# 药业新观察

全球药物研发重大进展季度报告

2008 年第四季度（10 月 - 12 月）

Thomson Reuters（汤森路透）凭借其世界顶级制药竞争性情报解决方案——Thomson Pharma<sup>®</sup> 提供的战略性数据，为本季度变更临床研究阶段、获得批准及上市的最有前景的药物，给出了专家评议。



通过本期《药业新观察》显示，无论经济发展如何，创新型制药公司仍坚守自己的研发线。本季度我们的名单中包括治疗癌症、HIV 感染、哮喘及骨质疏松等疾病的潜在大众用药，但我们也还发现一些用于小群患者的有前景的“专科”小众用药。

重磅药物模式似乎已成昔日辉煌，这些专科药物将是该行业的救命稻草。但它也存在问题，专科药物分摊到患者人头上的费用高，随着经济压力的加大，付款人可能会有理由决定限制这些治疗的补助标准，或者在制定计划时甚至拒之门外。

与此同时，我们已经发现，随着经济的衰退，如果某品牌药有更便宜的仿制药，则付款人就不愿意提供品牌药。患者原来就担心仿制药的安全性和疗效，这样做着实让其心存余虑。若要他们报销自己信任品牌药费用的大头，则选择的余地将很小，要么在结束治疗前放弃原方案（或试用低于原来的处方剂量），或者整个疗程都用仿制药。

确实，随着品牌忠诚度的瓦解，即使“信任的品牌”也不再像家喻户晓的商标名称那样同日而语了。经济复苏时，这些损失的销售量也不会突然回转到这些品牌上。

这样的思考让人清醒，它让我们认识到制药行业前景到底有多乐观。研制新药绝不仅仅是度过经济危机的方法，它是对未来的投资——无论未来的不确定性有多大。我们来看看 2008 年 10 月到 12 月最有希望上市或获得批准、以及进入下一阶段临床研究的五个药物品种。

关于 Thomson Pharma 的更多信息，请访问 [thomsonpharma.com](http://thomsonpharma.com)，或发电子邮件至：[scientific.pharma@thomsonreuters.com](mailto:scientific.pharma@thomsonreuters.com)

## 最有希望上市或获批的药物

药物	疾病	公司
Lusedra™	麻醉护理镇静	MGI Pharma
Mozobil™	癌症	Genzyme
Zypadhera™	精神分裂症	Eli Lilly
Promacta®	特发性血小板减少性紫癜	GlaxoSmithKline
Trilipix™	混合性血脂异常	Abbott/Solvay

为手术诱导全身麻醉，在重症监护室内保持镇静，很多医院及门诊机构都转用静脉用药丙泊酚。1999 年其全球销售额估计超过 7.5 亿美元。但是，已报道该药有些副作用，如心率减慢、血压降低、呼吸抑制、血脂水平升高、注射部位疼痛及可能有细菌感染。

其中很多副作用可能是由于该产品的配方中含有不溶性脂质乳剂。为解决这些问题，Eisa i 公司的全资子公司 MGI Pharma 公司研制了 Lusedra™，即不含脂质乳剂的水溶性丙泊酚原药。Lusedra 静脉注射后，在体内被碱性磷酸酶迅速转化为丙泊酚。

III 期试验均无麻醉师时实施，已于 2007 年 3 月完成。这项试验中有 252 名患者做了支气管镜，被随机分配使用 2 mg/kg 对照剂量的磷丙泊酚 (fospropofol) 或 6.5 mg/kg 磷丙泊酚。首次推注 6.5 mg/kg 磷丙泊酚患者的镇静成功率为 88.7%，而对照患者为 27.5%。两组的安全性相似，最常见的不良事件为一过性低氧血症。使用较高剂量磷丙泊酚的患者约有 91.3% 未使用其他镇静药物或通气便完成了手术，而对照者为 41.2%。患者对该治疗表示了较高的满意度。

2008 年 12 月，FDA 批准用 Lusedra 监测做诊断性或治疗性手术成人患者的麻醉护理镇静。Thomson Pharma 预测其 2011 年的销售额可达 9 千万美元。

再来看看癌症，本期《药业新观察》中几种新治疗药物位列第一的是 Genzyme 公司的 Mozobil™，这是一种 CXCR4 抑制剂，干细胞移植中作为细胞动员剂注射使用。该药在 2008 年 12 月获得了美国的批准，与粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 联用于非霍奇金淋巴瘤及多发性骨髓瘤患者的干细胞移植。

除了估计对有这些疾病的患者有效果外，Genzyme 公司认为该药还可为移植中心带来经济效益，宣称该药可缩短成分输血的周转天数，让移植中心有计划地高效利用成分输血中心。有些患者因为单用当前的 G-CSF 治疗不能动员足够数量的细胞而需要第二次动员手术，Mozobil 或许可减少这些患者人数。

2008 年 6 月，Genzyme 公司宣布该产品在移植机构中的最高销售额每年可达 4 亿美元。欧盟的批准预计在 2009 年下半年通过，澳大利亚和巴西的批准将随其后。通过美国的一项同情性使用计划及欧洲一项类似的计划，已有一千多名患者使用过 Mozobil。同时，还在对该药治疗急性髓性白血病开展 II 期研究。

在本报告的下文中，我们再回头来看看非霍奇金淋巴瘤及多发性骨髓瘤。

另一种通过全球批准的名药是 Zypadhera™，这是口服非典型抗精神病药 Zyprexa™（奥氮平）的长效注射制剂，由 Eli Lilly 公司研制，急性期用该药标准制剂治疗足以稳定控制的精神分裂症患者可用其维持治疗。精神分裂症需要长期治疗，治疗依从性差或不佳是个大问题，使用长效注射制剂治疗具有几点好处。健康专业人士可知道患者何时用过药，迅速知道患者无法回来按计划注射。与口服及短效注射制剂不同的是，长效注射制剂也可以维持稳定浓度的活性成分，使其在较长的时间内保持在治疗范围内。

Zyprexa 让 Eli Lilly 公司大获成功，2007 年的处方药销售额位居前六（共 47.6 亿美元，同比增长 9%），Zypadhera 则欲再接再厉。这些销售额主要是在美国之外实现的。尽管抗精神病药是北美销售额排第三的药物，但它在美国最畅销名录中的表现则明显低得多。

Zypadhera 的批准重复了这一模式。Eli Lilly 公司于 2008 年 9 月在新西兰获得了批准（名为 Zyprexa Adhera™），12 月获得了欧盟的批准（名为 Zypadhera™）。在美国，获得批准更是坎坷。该公司在 2007 年 7 月首次申报，但 2008 年 2 月却收到了 FDA 的不可批准函。Eli Lilly 公司在 7 月提交了完整答复。

Thomson Pharma 粗略估计其 2011 年的销售额将超过 2.4 亿美元。

2008 年 11 月, GlaxoSmithKline 公司庆祝 Promacta® 获得了 FDA 的加速审批, Promacta 是一种非肽类造血受体拮抗剂的口服片剂, 它模拟血小板生成素等造血生长因子, 用于特发性血小板减少性紫癜 (IDP) 的潜在治疗、化疗所致血小板减少及丙型肝炎感染相关血小板减少。

Promacta 是这类药物中第一个获得 FDA 批准的, 2008 年 5 月 20 日 FDA 肿瘤药物顾问委员会以 16-0 的表决结果, 证明 Promacta 用于慢性 ITP 患者短期治疗的利大于弊, 一致决定通过此批准。Thomson Pharma 预测 2011 年的销售额将超过 3 亿美元。

最新获得批准及已上市的药物综述中最后一个是 TriLipix™, 它由 Abbott 与 Solvay 两家公司联合研制。该公司称其为“下一代非诺贝特” PPAR-α 拮抗剂, 剂型为缓释胶囊, 用于混合性血脂异常的潜在治疗。

它于 2008 年 12 月获得了 FDA 的批准, 与一种他汀类药物联合使用。TriLipix 因为是第一及唯一一种被批准这样使用的贝特类药物。随后可能申报其他治疗领域。同时, TriLipix 加 Crestor™ 复方制剂 (瑞舒伐他汀) 治疗脂质疾病 (包括高脂血症) 还在进行 III 期临床试验, Solvay 已启动了治疗糖尿病性黄斑水肿的 II 期试验。

### 正进入 III 期临床试验的五种前景最好的药物

药物	疾病	公司
GS-101	角膜移植排斥	Gene Signal
Edoxaban	房颤	Daiichi Sankyo
Belinostat	外周 T 细胞淋巴瘤	TopoTarget
VP-003	肢端肥大症	Indevus
Justiva®	疤痕	Renovo

全球做得最多的移植手术是角膜移植术——每年做 4 万多例以治疗或预防失明。因此该手术可能是常规手术, 但供体供应短缺, 待做名单很长 (长达两年), 但该手术的失败率较高, 5 年内可高达 35%。

一般来说, 移植失败的原因是机体的自身免疫系统。角膜本身在正常时是没有血管的, 但在某些情况下会产生新的血管, 如发生角膜移植排斥 (CGR) 时。目前还没有预防此综合征的治疗。Gene Signal 公司希望其候选药物 GS-101, 即胰岛素受体底物-1 (IRS-1) 抑制反义寡核苷酸的滴眼液或眼膏, 将能阻断角膜血管生成的路径, 有效对抗 CGR。

2007年，Gene Signal 公司从 EMEA 获得了“罕用药”及“快速通道”资格，以加速该药治疗 CGR、新生血管性青光眼（NCG）及早产儿视网膜病变（ROP）的研制。治疗 CGR 的 III 期试验于 2008 年 11 月开始。该公司还在对该药治疗糖尿病性视网膜病变进行试验，并正在研制 GS-101 治疗酒渣鼻及银屑病的皮肤用制剂。

心房颤动（AF）是不规则的心跳，当心房的跳动快而不一致时便会发生。AF 患者发生卒中的风险升高五倍。事实上，单在美国每年大概就有 9 万例卒中是由 AF 导致的。此外，这些患者首次发生卒中比无 AF 的患者重，导致死亡率较高，住院时间较长。

当前的标准治疗是用抗凝剂血小板，可能会与药物或食物发生严重的相互作用，故需密切监测。2007 年 5 月，Daiichi Sankyo 公司宣布其抗凝剂 edoxaban（撰写本报告之时为临时名字）就是最优先考虑的项目之一。这是一种直接的口服有效 Xa 因子抑制剂，该公司希望它不仅能有效治疗非瓣膜性 AF，而且能治疗其他心血管适应症，如血栓栓塞。针对非瓣膜性 AD 的 III 期试验于 2008 年 12 月开始。

在同一个月，我们看到 TopoTarget 公司研制的可注射氧酞酸盐组蛋白脱乙酰基酶 belinostat，治疗外周 T 细胞淋巴瘤（PTCL）正进入 III 期试验，这是继其 6 月份被 FDA 授予“快速通道”资格后开展的。

PTCL 大约占到所有非霍奇金西方患者的十分之一。几乎所有患者在使用细胞毒素药物初次治疗后都可复发，5 年生存率极差（不到 30%）。有些化疗方案可用作补救治疗，但目前还没有批准专门针对此疾病的治疗。主要治疗仍是蒽环类方案，多半是联用环磷酰胺、多柔比星、长春新碱及泼尼松，PTCL 对这些反应一般较差。我们将静观 TopoTarget 公司的更多消息。

与此同时，Indevus 公司正在研制 VP-003，它是生长抑素类似物肽——奥曲肽作用时间长六个月的皮下植入剂型，用于肢端肥大症的潜在治疗。肢端肥大症是一种慢性内分泌疾病，一般发生于中年人垂体肿瘤产生过多生产激素时，导致某些骨、软骨、肌肉、器官及其他组织增大。Indevus 公司宣称单在美国的目标市场是 18000 名患者，每年还有 1000 例新诊断病例。

该植入剂使用该公司的 Hydron 给药平台研制，植入上臂内面，具有持续释放奥曲肽的特殊设计，可抑制生产激素的释放。Indevus 公司还在对其治疗类癌瘤进行研究。

治疗肢端肥大症的 III 期试验开始于 2008 年 9 月，美国的上市安排在 2011 年初。

《看点》的长期读者或许记得我们提到过 Justiva<sup>®</sup>，可减少疤痕形成的重组 TGF  $\beta$ -3 真皮内皮下注射制剂。回溯 2007 年 1 月，我们报告了该候选药物刚在香港完成了 II 期有效性试验，Renovo 公司的抗疤痕治疗 Zesteem 之前正在开发之中。Renovo 公司仍打算成为销售减少疤痕形成药物的第一家公司，2007 年 6 月 Shire 获得许可在欧洲之外研制和销售 Justiva。

同年 12 月，Renovo 公司宣布了其 II 期试验的首批结果。Justiva 达到了其主要判效指标，某些给药方案的疗效显著。同一受试者用 Justiva 治疗 7 个月伤口疤痕的外观较安慰剂治疗伤口改善。2008 年 4 月该公司报告了 12 个月的数据，再次显示出显著疗效，特别是术前和术后间隔 24 小时用两次的方案。

有了这些阳性结果的支持，Renovo 公司 2008 年 12 月在欧盟开始了疤痕整形术的 III 期试验。同年 12 月，Shire 宣布计划与 FDA 讨论在美国开展 III 期试验项目。

### 正进入 II 期临床试验的五种前景最好的药物

药物	疾病	公司
TNF $\alpha$ -kinoid	克罗恩病	Neovacs
DNA 疫苗初免-改良 Vaccinia Ankara 加强免疫疫苗	HIV 感染	GeoVax
ACE-011	骨质疏松	Acceleron Pharma/Celgene
Senicapoc	哮喘	Icagen
Senicapoc	感染	Novoxel

我们对进入 II 期临床试验、前景最好的药物的调查中，名列榜首的是 TNF  $\alpha$ -kinoid，为 TNF  $\alpha$  依赖型自身免疫系统疾病（如类风湿性关节炎及克罗恩病）的潜在疫苗。研制公司 Neovacs 相信其候选药物只要使用几次——每年 3 到 4 次，便足以控制这些疾病。

抗-TNF  $\alpha$  生物制剂，首先出现在 2000 年后几年，是对 TNF  $\alpha$  依赖型自身免疫系统疾病治疗的革新。这些药物目前已经进入市场，2007 年的合计营业额在 100 亿美元左右。Pharmacor 公司 2008 年的一项研究预测，2017 年所有免疫调节剂的销售额将接近 170 亿美元，其中 60 亿美元来自新产品。

Neovacs 公司针对克罗恩病疫苗的 I 期 / II 期试验开始于 2008 年 10 月。该药治疗类风湿性关节炎的临床前研究也在进行之中。

还来谈谈疫苗，GeoVax 公司正在研究基于多种蛋白质预防 HIV 感染的 DNA 疫苗初免-改良 Vaccinia Ankara 加强免疫疫苗。该公司在获得美国国立过敏症与传染病研究所 (NIAID) 1500 万赠款后，于 2008 年 12 月启动了 IIa 期试验。

该疫苗包括两次 DNA 初免疫苗后加一次改良痘病毒加强免疫。临床前研究显示它不能预防 HIV 感染，但预激活免疫系统的“记忆”，促发强烈的免疫应答，使之表达 Gag、Pol 及 Env 这三种主要多聚蛋白，这也是 HIV 所表达的。这样就不止对一两种蛋白，而是对三种蛋白都诱导了免疫应答，从而增强了机体识别 HIV 并作出反应的能力，通过阻止病毒大量复制而控制感染。

病毒载量越高，传染性就越大，故长期维持低水平感染可防止进展为 AIDS，降低了病毒传播的风险。该药还有望有效治疗已感染者。

ACE-011 是本学期两种骨质疏松潜在治疗中的第一种，是基于活化素 IIa 受体的融合蛋白，由 Acceleron Pharma 公司与 Celgene 公司联合研制，希望该候选药能有效治疗骨质疏松、癌症相关骨质丢失及贫血。

人们对它期望很高。临床前研究显示 ACE-011 不仅能减缓骨质丢失速度，而且能在骨质大量丢失后重建骨。该药能显著升高骨矿密度，改善骨结构，提高骨形成速度，增强骨的机械强度。针对健康志愿者的 I 期临床研究显示其安全性令人鼓舞。

2008 年 1 月，多发性骨髓瘤研究基金会奖励 Acceleron Pharma 公司 100 万美元用于研究 ACE-011 治疗多发性骨髓瘤相关骨质丢失。治疗此疾病的 II 期研究已于 2008 年 10 月开始。

我们很高兴能关注到另一种有前景的哮喘治疗药物，这次是来自 Icagen 公司的 **senicapoc**。这种每天口服一次的创新方案，是 Gardos 通道及钙激活钾通道的强效选择性小分子抑制剂。

I 期哮喘试验已于 2008 年 7 月完成，四组（每组 6 到 12 人）受试者使用了 7 到 28 天的药物，并在末次用药后随访 2 个月。结果显示 **senicapoc** 的耐受性好，无严重不良事件，药动学可预测，与剂量呈正比，符合每天用药一次的方案。治疗过敏性哮喘的 II 期试验开始于 2008 年 10 月，预计 2009 年可得到数据。

人类对市售抗生素的耐药性越来越高，因此确实需要新药有效对抗多重耐药菌。为解决这一问题，2004 年 12 月从 Sanofi-aventis 公司分拆出来的 Novoxel 公司正在研制 **NXL-104**，一种注射用非  $\beta$ -内酰胺类、 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂，指望它解决医院内  $\beta$ -内酰胺酶介导的  $\beta$ -内酰胺类抗生素（青霉素、头孢菌素类、碳青霉烯类）细菌耐药性这一问题。我们在上一季度的《看点》中报道过，全球医院用抗生素市场是巨大的，2007 年估计其价值为 150 亿美元。

Novoxel 公司相信 **NXL-104** 是一大进步，因为与现有市售  $\beta$ -内酰胺类抑制剂相比，它抑制  $\beta$ -内酰胺的范围更广。其抗菌谱包括 A 类（包括 ESBL 和 KPC）及 C 类酶。与头孢他啶合用，能对抗革兰氏阴性菌所致的感染，包括肠杆菌及假单胞菌。该公司还计划对该药与亚胺培南联用展开研究。**NXL-104** 联用头孢他啶治疗尿道感染的 II 期试验已于 2008 年 11 月开始。

### 正进入 I 期临床试验的五种前景最好的药物

药物	疾病	公司
CP-4126	癌症	Clavis Pharma
VTX-2337	癌症	VentriRx
Debio-0827	神经痛	Debiopharm
皮下二碳磷酸盐及重组人透明质酸酶	骨质疏松	Halozyme
AZD-1446	老年性记忆损害	AstraZeneca/Targacept

本季度进入临床试验值得关注的候选药名单中打头的是 **CP-4126**，由 **Clavis Pharma** 公司研制，拟用于治疗实体瘤。该公司认为使用其专有的“脂质载体技术 (LVT)”口服片剂及胶囊剂，将是对抗癌症的又一新药。

在 LVT 中，特殊的非饱和脂质与现有的已批准药物形成化学结合。**Clavis** 公司的数据提示它的好处有提高疗效、减少副作用、组织穿透性更强等。在 **CP-4126** 中，被研究是现有的吉西他滨(**Eli Lilly** 产的 **Gemzar<sup>®</sup>**)，该药是几种癌症的既定治疗，2007 年的销售额达 16 亿美元。吉西他滨目前还只有静脉注射剂，**CP-4126** 拓展了其应用，可通过肠道吸收。其潜在好处是，让患者可以在家化疗，省去了住院费用。

2007 年，美国国立癌症研究所同意在其 **NCI-60** 全套检查中筛查几种 **Clavis** 公司的化合物，其中包括 **CP-4126**。该候选药于 2008 年 10 月进入了 I 期试验。

癌症也是 **VTX-2337** 针对的疾病之一，**VTX-2337** 是一种 Toll 样受体-8 (TLR8) 激动剂，由 **Array BioPharma** 公司授权 **VentriRx** 公司研制。临床前评价提示它可能在增强免疫系统的自然免疫中发挥着关键作用，与标准治疗联合使用时可提供价值。

I 期试验于 2008 年 12 月开始，旨在评估晚期癌症患者多次用 **VTX-2337** 的安全性及药理学。这是 **VentriRx** 公司重要的一步，2007 年 3 月获得了其第一项临床试验 **TLR8** 项目的全球独家权力，它也是第一个进入临床试验的选择性 **TLR8** 激动剂。

神经痛是一种重要的慢性疼痛，可累及全球高达 6% 的人口。其范围从带状疱疹、疱疹及糖尿病，到抗病毒或抗肿瘤化疗手术及腰部疾病。其全球市场巨大，估计到 2010 年可达 50 亿美元，但大部分还未解决，这种疼痛对常用止痛药的效果不好。

**Debiopharm** 公司希望氨肽酶 N 及中性肽链内切酶的双重口服抑制剂 **Debio-0827** 能与众不同。这些酶负责脑啡肽（机体的内源性阿片）的快速降解。**Debio-0827** 通过抑制这些酶，使体内的脑啡肽保持在较高的浓度，对疼痛产生镇痛样的反应。该药于 2008 年 10 月进入 I 期试验。

回到骨质疏松，双磷酸盐是一类结合到骨矿基质并能抑制骨吸收的分子。目前治疗骨质疏松的有口服及静脉用双磷酸盐。口服双磷酸盐需要麻烦的给药方案，并可导致胃肠道副作用，这是导致患者不依从治疗的主要原因。静脉用双磷酸盐意味着患者必须到输液中心或看专科医生接受输液。

**Halozyme** 公司希望用第一种皮下用双磷酸盐开辟出第三条治疗途径。目前，皮下给用双磷酸盐由于皮肤注射部位的毒性和/或注射体积不切实际，故认为不可行。**Halozyme** 公司认为皮下用双磷酸盐与重组人透明质酸酶（rHuPH20）联用可解决这一问题，使其方便性、依从性及耐受性更好。透明质酸酶通过在皮肤下临时降解透明质酸，增加了局部注射药物的分散及全身吸收。

I 期试验开始于 2008 年 12 月，旨在探讨联合使用的安全性、耐受性及药动学。**Halozyme** 还没有给这一双磷酸盐命名，但临床前研究用的是 **Novartis** 公司的 **Reclast<sup>®</sup>** 及 **Roche** 公司的 **Boniva<sup>®</sup>**。该公司还在对联合治疗用于骨转移进行研究。

在本季度报告文末，**AstraZeneca** 公司和 **Targacept** 公司正在对 **AZD-1446** 治疗老年性记忆损害（AAMI）进行研究，正常衰老的这种常见病的特点是记忆逐渐丧失或其他认识功能的逐渐损害。目前还没有通过批准的治疗。

**AZD-1446** 是  $\alpha$ -4  $\beta$ -2 神经元烟碱受体（NNR）调节剂，2008 年 12 月进入 I 期试验研究健康志愿者单次使用的安全性、耐受性及药动学。

## 汤森路透科技集团

汤森路透集团旗下的科技集团（简称汤森路透科技集团）长期以来一直致力于为全球学术界与企业界的研发和创新提供强大的科技与知识产权信息解决方案，加速科学发现,推动技术创新。我们将权威、准确与及时的信息和强大的分析工具相结合：帮助科研人员迅速发现相关的学术文献，跟踪最新的科学成果；加速医药企业发现新的药物并更快地推向市场；助力企业迅速获取研发所需的关键信息，跟踪行业与竞争对手的动态，发展和优化企业的知识资产。我们建立智能的研究平台和服务，帮助我们的用户以知识创造价值，实现快速成长与发展。更多信息请访问：<http://scientific.thomsonreuters.com>

## 汤森路透

汤森路透集团是全球领先的专业信息服务提供商。我们将专业知识与创新科技相结合，为金融、法律、税务与财会、科学技术、医疗保健和媒体领域的专业人员和决策者提供重要的信息。集团总部位于纽约，主要分支机构设于英国伦敦、美国明尼苏达州的伊根等地。集团在 93 个国家/地区的机构共有 5 万多名员工。

### 汤森路透科技集团

北京海淀区科学院南路 2 号融科资讯中心 C 座  
南楼 1211

邮编：100190

电话：+86-1082862099

传真：+86-1082862088

邮箱：[ts.info.china@thomson.com](mailto:ts.info.china@thomson.com)

网站：<http://www.thomsonscientific.com.cn/>



THOMSON REUTERS