



THE ONES TO WATCH

药业新观察

全球药物研发重大进展季度报告
2009 年 10 月-12 月

汤森路透凭借其世界级制药竞争性情报解决方案——*Thomson Pharma*[®] 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。



本期《药业新观察》含有被授予罕用药称号如何帮助原创药公司能造福罕见疾病患者的例子。事实上，Tufts 药物开发研究中心 2010 年 1 月的一份报告发现收到罕用药称号的药物数量自 2000 年已经翻了一番。

如本季度的选榜所示，小患者群体使用的药物已经上市，如 Dyax 公司治疗遗传性血管性水肿的 Kalbitor，Allos 和 Celgene 公司治疗 T 细胞瘤的药物。同时，正在加速研制尿素循环障碍和多发性骨髓瘤的治疗药物，给曾经不可能有重磅治疗药物的疾病患者带来希望。据 BCC Research 称，大型制药厂已不再一味追求重磅药物，罕用药市场的增长可能给其带来回报，预计该市场可从 2006 年的 587 亿美元增长到 2011 年的 818 亿元美元。

抗癌药物继续广受青睐并不足以为其，本季度有前景的药物中 25% 用于癌症。各家公司都在调查可导致癌症的生活方式因素，成瘾的潜在治疗药物也在兴风作浪。Alkermes 公司用 ALKS-33 治疗酒精成瘾正开始 II 期试验。Nabi Biopharmaceutical 公司的 NicVAX 针对的是尼古丁成瘾，11 月开始了两项 III 期试验中的第一项。

我们来看看 2009 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、Thomson Pharma Partnering 及 Thomson Reuters Integrity 的更多信息，请访问 go.thomsonreuters.com/competitive_intelligence 或发电子邮件至 scientific.lifesciences@thomsonreuters.com

最有希望上市或获批的药物

药物	疾病	公司
Kalbitor [®]	遗传性血管性水肿	Dyax
Onbrez [®] Breezhaler [®]	慢性阻塞性肺病	Novartis
Folotyn [™]	外周 T 细胞淋巴瘤	Allos
Istodax [®]	皮肤 T 细胞淋巴瘤	Celgene
Vibativ [™]	革兰氏阳性菌感染	Theravance and Astellas Pharma

本期《看点》开篇介绍遗传性血管性水肿 (HAE) 的治疗药物, 这种疾病的特点是面部、四肢、腹部及气道突发急性炎症。该病罹患率介于 1/10000 至 1/50000 之间, 因 C1 酯酶抑制因子水平低所致, C1 酯酶抑制因子可抑制炎症的关键调节因子肽酶激肽释放酶。

Kalbitor[®] (ecallantide) 是 Dyax 公司研制的激肽释放酶重组肽抑制剂, 可方便患者在 HAE 发作时自行皮下给药。III 期 EDEMA3 和 EDEMA4 研究数据表明, 对 HAE 发作严重程度改善较安慰剂明显。

该药自 2003 年来在美国和欧洲享有罕用药称号。优先评审后, FDA 在 2009 年 12 月批准了该药用于 16 岁以上成人的 HAE 急性发作, Dyax 公司 2010 年 2 月在美国上市了该药。Dyax 公司还在与 Cubist Pharmaceuticals 公司合作, 研制该药用于预防冠脉搭桥术中出血。Thomson Pharma 预测其 2013 年的销售额可达 1.5 亿美元。

下一个就是 **Onbrez[®] Breezhaler[®]**, 即茚达特罗 (indacaterol) 每日用药一次制剂, 用于慢性阻塞性肺病 (COPD) 气道阻塞的维持治疗。该药 2009 年 12 月在欧盟获批, 次月在德国上市, 是七年来欧盟 COPD 患者的第一个新型吸入化合物。

Onbrez Breezhaler 由 Novartis 公司研制, 含有茚达特罗——一种长效 β_2 激动剂及支气管扩张剂——用 SkyePharma 公司的 SkyeHaler 多次给药干粉吸入器给药, 剂量为 150 mg 和 300mg。III 期 INVOLVE、INHANCE 及 INLIGHT 试验已表明该药与标准治疗 (Boehringer Ingelheim 和 Pfizer 公司的 Spiriva[®], 噻托溴铵) 相比, 可在 5 分钟内见效, 改善肺功能及呼吸。使用 Onbrez Breezhaler 的患者不需要用缓解药的天数比用 Spiriva 的患者多 20% 以上。

FDA 还在对该药进行讨论，因此该药在美国上市尚待时日，与此同时，Novartis 公司正在研制用该药治疗哮喘。Thomson Pharma 预测其 2013 年的销售额可达 3.97 亿美元。

Folotyn™ 是治疗复发或难治性外周 T 细胞淋巴瘤 (PTCL) 的 pralatrexate 静脉制剂。该病的预后较差，患者几乎总会复发或对初次治疗产生耐药性。Pralatrexate 是一种快速杀死分裂细胞的抗叶酸素。

Folotyn 由 Allos 公司根据纪念斯隆—凯特琳癌症中心及斯坦福国际研究所的授权研制，2009 年被 FDA 授予加速审批。这是 FDA 首次批准的、也是唯一批准用于治疗复发或难治性 PTCL 的药物，于 2009 年 10 月上市。尽管未证明无进展生存期或总生存期改善，但 FDA 的审批发现该药可能对患者有临床作用。Allos 公司认为这项批准所依据的试验 PROPEL，是针对复发或难治性 PTCL 患者开展的最大国际多中心试验。以七周为一循环，其中六周每周注射一次 Folotyn，27% 患者对此疗程有效。

同时，还正在研究用 Folotyn 治疗膀胱癌、淋巴组织增殖性恶性病、非霍奇金淋巴瘤、皮肤 T 细胞淋巴瘤 (CTCL) 及实体瘤。作为加速审批程序的一部分，Allos 将对 PTCL 患者开展补充 Folotyn 试验。

还是 T 细胞淋巴瘤，另一种新批准的药物是组蛋白脱乙酰基酶抑制剂 Istodax® (romidepsin)，用于治疗已经用过一种全身治疗的 CTCL 患者。该药是 Celgene 公司并购 Gloucester Pharmaceuticals 公司之后开发的，给药方式为静脉滴注，按“快速通道”计划开发了 5 年后，于 2009 年获得了美国的批准。

初次治疗失败的 CTCL 患者，有 Istodax 的方案很少，Istodax 在美国和欧洲都拥有罕用药称号，填补了一大未满足的需求。两项试验给患者每个月使用三次 Istodax，三分之一以上患者治疗有效，支持了 FDA 的批准。该药是继 Merck 公司的 Zolinza 之后第二个待批的抗癌组蛋白脱乙酰基酶抑制剂，同样用于难治性 CTCL，也是这类化合物中一个重要的潜在药物。

我们最后一个新近获批或上市的药物是 **Vibativ™** (特拉万星), 于 2009 年 11 月在美国上市, III 期试验中用于治疗革兰氏阳性菌导致的复杂皮肤及皮肤组织感染, 表明该药不劣于标准治疗万古霉素。加拿大卫生部于 2009 年 10 月批准了 **Vibativ** 用于同一适应症, 还在对该药治疗医院获得性肺炎研制。

该脂糖肽类抗生素由 **Theravance** 和 **Astellas** 公司研制, 每日注射一次, 通过抑制革兰氏阳性菌细胞厚壁形成中的肽多糖合成而发挥作用。**Thomson Pharma** 预测其 2013 年的销售额可达 1.282 亿美元。

正进入 III 期临床试验的五种前景最好的药物

DRUG	DISEASE	COMPANY
GRASPA®	Acute lymphoblastic leukemia	ERYtech
HPN-100	Urea cycle disorders	Hyperion Therapeutics
necitumumab	Non-small cell lung cancer	ImClone
NicVAX™	Nicotine addiction	Nabi Biopharmaceuticals
tivozanib	Soild tumors	AVEO Pharmaceuticals/ Kyowa Hakko Kirin

L-门冬酰胺酶是急性淋巴细胞性白血病 (ALL) 治疗的重要成分之一, 其副作用包括严重的过敏反应和导致出血的凝血问题。该药通过耗竭血浆内的氨基酸门冬酰胺而发挥作用, 从而使白细胞无法制造门冬酰胺而被饿死。

ERYtech 公司希望利用名为 **GRASPA®** 的制剂, 包裹患者红细胞内的 L-门冬酰胺酶, 该药可在减少副作用的同时却更加有效, 2008 年完成的 II 期试验结果令人鼓舞, 可资证明。**GRASPA** 的 III 试验于 2009 年 11 月在法国开始, 患者为复发 ALL 患者。**ERYtech** 宣称包囊制剂可将 L-门冬酰胺酶的半衰期从 1 天延长到 30 天, 该新型制剂可使剂量降低 100 倍。该药用于该适应症在美国和欧盟拥有罕用药称号。

ERYtech 公司还在对该药治疗其他实体瘤的潜力进行调查, 2009 年 12 月在法国开始了治疗胰腺癌的 I 期试验。

尿素循环障碍 (UCD) 是一种遗传病，酶缺乏可让氨在血液内蓄积，导致大脑损害、昏迷及死亡，每出生 1 万人可发生 1 例。除了饮食控制外，主要药物是“氨净化剂” Bupheny™。

Hyperion Therapeutics 公司获 Ucyclid Pharma 公司授权，正在研制氨清除替代剂 HPN- 100 (苯丁酸甘油)，苯丁酸钠活性成分前药的口服液态制剂。2009 年在 10 月在美国开始了 HPN-100 的 III 期试验。3.5 茶匙左右 HPN-100 得到的活性成分含量相当于 40 片苯丁酸钠的最大剂量。

这项 III 期试验将评估 UCD 患者治疗四周后的血氨浓度，调查 HPN-100 不劣于苯丁酸钠。该药治疗 UCD 及治疗肝硬化患者的肝性脑病都拥有罕用药状态，正在美国和东欧开展这样用的 II 期试验。回到抗癌药，Eli Lilly 公司的子公司 ImClone 正在研制 necitumumab，一种针对 EGF 受体的全人单克隆抗体，肺癌中伴有该受体的上调。2009 年 11 月在欧洲开始了针对 necitumumab 治疗非小细胞肺癌 (NSCLC) 的 III 期试验。NSCLC 对标准化疗相对不敏感，该试验将 necitumumab 与标准治疗药物培美曲塞和顺铂与单用培美曲塞和顺铂相比的安全性和有效性。

还在欧洲对该药治疗没有治疗过的转移性或局部晚期结直肠癌进行研究。

与此同时，Nabi Biopharmaceuticals 公司在研制 NicVax™ (以前称 Nabi-NicVAX)，作为预防和治疗尼古丁成瘾的候选药物。II 期试验发现了该注射疫苗含有与载体蛋白结合的尼古丁半抗原，可以刺激尼古丁抗体的产生，阻止其进入大脑。两项计划 III 期试验中的第一项于 2009 年 11 月开始，预计 2011 年 9 月得到结果。

这项双盲、安慰剂对照试验将有 1000 名患者六个月每月使用一次疫苗。主要终点是第 12 个月的戒烟率，其他终点包括 NicVAX 对戒断症状、吸烟量及烟草依赖的作用。Nabi Pharmaceuticals 公司正在寻找合作伙伴开发 NicVAX 及其商业化。

最后一个进入 III 期临床试验的药物是 AVEO Pharmaceuticals 公司的 tivozanib，一种酪氨酸激酶抑制剂，用于实体瘤的潜在口服治疗。Tivozanib 是血管内皮生长因子的喹诺酮尿尿素源性抑制剂，这种因子对肿瘤生成新的血管至关重要。

受 II 期试验阳性结果的鼓舞, AVEO 公司在 2009 年 12 月开始了一项比较 tivozanib 和 索拉非尼 (Nexavar™) 的 III 期试验, 索拉非尼目前被批准用于不宜用历史标准治疗——免疫疗法的患者的一线治疗。500 名晚期 RCC 患者将在 24 个月内评估无进展生存期。

该药也在进行治疗乳腺癌、结直肠癌、胃肠癌及 NSCLC 的 I/II 期试验。日本被许可人 Kyowa Hakko Kirin 公司也于 2009 年 12 月在日本开展了治疗肝细胞癌的 I 期试验。

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
ALKS-33	酒精成瘾	Alkermes
重组 PEG-干扰素 λ-1	丙肝病毒感染	ZymoGenetics/Bristol-Myers Squibb
PHA-848125	胸腺癌	Nerviano Medical Sciences
PCI-27483	胰腺癌	Pharmacyclics
SBI-087	风湿性关节炎	Pfizer

进入 II 期临床试验的药物我们从 ALKS-33 开始介绍, 一种治疗酒精成瘾的口服阿片受体调节剂。2009 年 11 月开始了治疗酒精依赖的 II 期试验。

ALKS-33 是 Alkermes 公司在伦斯勒理工学院的授权下研制的, 因为不被肝脏代谢, 故相对于现有的口服治疗药物具有优势。440 名患者的 II 期研究 ALK33-005, 将评估三种剂量的药物, 应于 2011 年 10 月完成。这是继 I 期试验 ALK33-003 及 ALK33-004 成功后的一项研究, 这两项研究中 ALKS-33 在用药 15 分钟内起效, 证明血浆水平适用于每日用药一次, 可以阻断阿片激动剂瑞芬太尼的作用 24 小时。

美国肝脏移植的主要原因是丙肝病毒 (HCV) 感染, 每年大概导致 2 万例死亡。HCV 感染的当前标准治疗是 48 周每周注射一次聚乙二醇干扰素 α (PEG IFN-α) 及口服利巴韦林。但该治疗的副作用可导致停药, 并且只有半数患者对治疗有反应。

Zymogenetics 和 Bristol Myers Squibb 公司的重组 PEG-干扰素 λ-1 皮下制剂, 或许可在一定程度上满足这一治疗需求。2009 年 10 月开始的 II 期研究对未治疗过的患者使用 PEG IFN-λ 加利巴韦林与标准干扰素治疗进行了比较。当时该研究拟于 2012 年 3 月完成。

该公司希望新方案的副作用更少，因为 PEG IFN-λ 激活的抗病毒信号通路与 PEG IFN-α 激活的相同，但通过的是更少细胞上不同的受体，造血细胞上受 PEG IFN-α 影响的水平更低。复发和未治疗过的 HCV 患者的 I 期试验都支持这一点。

胸腺癌尚无被批准的标准治疗。Nerviano Medical Sciences 正在研制 PHA-848125，一种多周期素依赖性激酶及 TRKA 抑制剂，用于晚期和/或转移癌症的潜在口服治疗。在一项 22 名患者的 I 期剂量增加研究中，6 人疾病稳定，其中两人保持稳定超过 3 个月。一项计划 60 名胸腺癌患者的 II 期试验于 2009 年 12 月开始，根据的是 150 mg/日的 I 期推荐剂量。

关于癌症，Pharmacyclics 公司的 PCI-27483 治疗胰腺癌的 II 期试验已于 2009 年 11 月在美国开始。很多癌症，包括肺癌、乳腺癌、结直肠癌、胃癌及 90% 的胰腺癌，其细胞上都可以表达高水平的表面蛋白组织因子 (TF)。血液蛋白因子 VIIa 与 TF 结合，导致形成 VIIa:TF 复合体，使实体瘤的进展更加复杂，血栓栓塞性并发症是癌症患者的主要死因之一。Pharmacyclics 公司希望该药可在两种水平发挥作用：抑制肿瘤的生长及减低血栓栓塞性事件的发生率。

还在调查 PCI-27483 用于血块导致的其他适应症，如深静脉血栓形成。Celera 公司于 2006 年退出了药物开发之后，Pharmacyclics 公司从 Celera 获得了该计划的授权，而现在反过来准备对外授权该药。

进入我们 II 期临床试验选榜药物中的最后一个是 Pfizer 公司的 SBI-087 (PF-5230895)，一种治疗风湿性关节炎 (RA) 针对 CD20 的可注射免疫抑制剂。Pfizer 公司收获该药是 2009 年 10 月收购 Wyeth 公司的一部分，次月宣布启动在美国的 II 期试验。甲氨蝶呤稳定剂量治疗有活动性 RA 的 200 名患者使用 SBI-087 四种给药方案将与安慰剂的 ACR 20 反应进行比较。

还在对该药治疗多发性硬化进行研究，治疗系统性红斑狼疮的 I 期试验正在进行。

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
Ad4-H5-Vtn	禽流感	PaxVax
继承性 T 细胞疗法	HIV 感染	Adaptimmune
BI-505	多发性骨髓瘤	BioInvent International
CHF-5074	阿尔茨海默病	Chiesi
sFLT-01	湿性老年性黄斑变性	Applied Genetic Technologies /Genzyme

本季度进入临床试验的第一个候选药物是 **Ad4-H5-Vtn**，PaxVax 的一种口服禽流感疫苗。2009 年 10 月在美国对健康志愿者开始了 I 期安全性和免疫原性试验，预计将于 2010 年 10 月完成。该疫苗以肠溶胶囊制剂给入 H5 血凝素的基因，以防在肠道内破裂。口服疫苗可掀起流感疫苗的革命——最近的 H1N1 猪流感的威胁凸显了这一领域的重要性。

转至 HIV 感染，Adaptimmune——MediGene AG 的一家分拆公司——正在研制**继承性 T 细胞疗法**，用于 HIV 感染的潜在治疗。免疫系统一般通过 T 细胞上的特殊抗体而针对病毒，但 HIV 之所以难以对付的原因之一是能经常突变，逃避这些受体的检测。Adaptimmune 公司已制造出 T 细胞受体，可识别各种 HIV 变体，转移到患者自身 T 细胞内后，会触发强烈的免疫应答。

2009 年 10 月在美国开始的试验中，病情控制良好的 HIV 感染患者将使用一次自身 T 细胞改良的、含有特定 HIV 变体野生型 T 细胞受体或亲和力更高的受体，识别并清除 HIV。该试验将评估改良细胞是否安全以及可给用何种剂量。

借助 2009 年 12 月开始的晚期多发性骨髓瘤 (MM) 患者的 I 期试验，BioInvent International 公司将建立其 ICAM-1 抗体及细胞凋亡诱导剂 **BI-505** 的阳性临床前数据，该药可与当前的标准治疗药物硼替佐米相媲美。

30-40 名患者的这项试验将确定晚期 II 项试验的最佳剂量及四周内每隔一周、每周静脉输注一次的安全性、药动学及药效学。2007 年 12 月，BioInvent 公司宣布在进军实体瘤之前首次研究 BI-505 治疗血癌的计划，该药治疗 MM 在美国和欧洲都拥有罕用药称号。

2009 年 10 月开始了一项 I 期试验，给美国健康男性志愿者使用 CHF-5074——Chiesi 公司治疗阿尔茨海默病的候选药物。该药为氟比洛芬类似物及 γ -分泌酶抑制剂胶囊制剂，可抑制 β -淀粉样蛋白 1-42 的释放，阿尔茨海默病患者脑内的致病斑块正是这种物质组成。小鼠高表达类淀粉前体蛋白的研究表明 CHF-5074 可改善情景记忆及空间记忆。对阿尔茨海默病有效治疗药物的需求是巨大的。没有办法预防或终止该疾病，大概只有半数患者对现有药物有效，其次只有早期疾病患者有效。

最后，Applied Genetic Technologies 公司与 Genzyme 公司合作开发湿性老年性黄斑退化的候选基因治疗。该病为失明的主要原因之一，可见视网膜之后有脆弱的新血管开始在黄斑下生长，渗漏液体并使其形成瘢痕，从而导致视力下降。

该治疗包括一种携带基因编码 sFLT-01 的腺病毒相关病毒载体，这是一种可溶的血管内皮生长因子受体，可抑制 VEGF 并防止血管形成。

临床前数据证明 sFLT-01 最长使用 5 个月能抑制试验诱导非人类灵长类动物的新生血管形成。这项 I 期试验于 2009 年 12 月开始，计划用 34 名 AMD 患者检查单次玻璃体内注射的安全性和耐受性。

要注册《仿制药事务》系列丛书，请访问：
scientific.thomsonreuters.com/forms/matters/

《看点》
关注医药领域最新的变化潮流。

《仿制药发展动态》
剖析美国仿制药市场最重要的博弈者。

《谁的影响力最大》
回顾医学研究领域最有影响力的信息来源。

关于 NEWPORT PREMIUM

Newport Premium 是由全球仿制药市场行业权威汤森路透开发的、以关键产品为目标的全球业务发展系统。

该系统专为仿制药公司和具有战略眼光的原料药制造商量身定做，可帮助您在全球范围内确定并评估产品机会，确保您成为第一个发现仿制药品及其恰当机遇、第一个成交及第一个上市的公司。

关于汤森路透

汤森路透是面向企业和专家的世界一流的情报信息提供商。我们将行业专门知识与创新技术结合在一起，在全世界最可靠的新闻机构支持下，向金融、法律、税务与会计、科技、医疗保健和媒体市场的主要决策者提供关键信息。

对于药物公司开发新药并加快上市时间，研究人员查找相关论文并了解相关学科的最新出版物，以及企业优化知识产权并查找竞争情报，我们的科技信息集团所提供的知识和信息都是必不可少的。

媒体注意事项：

如果您需要更多信息，请您登陆我们的中文网站，在“生命科学资源”板块中下载往期报告：science.thomsonreuters.com.cn/

汤森路透

北京市海淀区科学院南路2号融科资讯中心C座南楼1211

邮编：100190

电话：+86-10 57601200

传真：+86-10 82862088

邮箱：ts.support.china@thomsonreuters.com

网站：science.thomsonreuters.com.cn/



THOMSON REUTERS
汤森路透