



THE ONES TO WATCH

《药业新观察》

全球药物研发重大进展季度报告
2010 年 1 月 - 3 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[®] 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。



美国新医改法案通过已尘埃落定，舆论似乎认为制药行业并未元气大伤。例如，法案允许 Medicare 同制药企业商议药价已被取缔，从而保障了未来的收益；估计未来十年内将新增 3200 万美国人参保，应该能促进药物销量大幅提高。政策分析师提出届时制药企业的营收将可增加 300 亿美元。

生物药企同样也松了一口气，生物制品的专利独占期长达 12 年，而不是仿制药公司原先游说的 5-7 年。生物药物仅占行业销售额的一小部分，但这是一块飞速成长的领域，新的立法将给其注入乐观元素——对于研发投入比其他种类的药物大得多的领域来说，这是生死攸关的。

但按照新法案，制药企业将要为新的税种、贴现及折扣而掏出 850 亿美元，制药公司就要勒紧裤腰带，翘首期盼有前景的收入增长，那么短期内药物研发道路将是坎坷不平。

该行业会寄希望于把握这一新生市场而乐观地投钱研发药物，还是为确保自己能在这种新环境中生存下来而被迫挪用资金呢？只有时间能回答。但本季度《看点》报道了各种各样的进入各级研发流程的产品。

其中很多可让患者用药更方便。Merck & Co 公司的 **Elonva**[®] 大幅减少了卵泡刺激辅助生殖女性的注射次数，而 Zelos Therapeutics 公司的 **ZT-034** 本季度进入了 I 期试验，或许可让经鼻治疗骨质疏松变成现实。

小众患者及罹患治疗选择很少的疾病的患者也可开始受益。BioMarin 公司希望已开始 I 期试验的 **BMN-195** 候选药，能成为专门治疗杜氏肌营养不良的第一个上市药物，而同一家公司的 **Zenas**[®] 也已发布，用于治疗罕见 Lambert-Eaton 肌无力综合征。

我们来看看 2010 年 1 月至 3 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
Resolor [®]	便秘	Movetis
Ampyr [™]	多发性硬化	Acorda
Elonva [®]	辅助生殖	Merck & Co
Zenas [®]	Lambert-Eaton 肌无力综合征	BioMarin
Menveo [®]	脑膜炎	Novartis Vaccines & Diagnostics

本期《看点》首先报道的是给慢性便秘女性带来福音的一种口服治疗药物。估计 35%–50% 的患者有肠道动力受损所致便秘，饮食和生活方式改变联合轻泻剂无效，其中以女性居多。

Resolor[™]（普卢卡必利）2009 年 10 月在欧洲获批后，2010 年 1 月在德国上市，2010 年 3 月在英国上市。Resolor 由 Movetis 公司按照 Janssen 公司（Johnson & Johnson 旗下子公司）的授权许可研制，为这些女性提供了一种新的治疗选择。Resolor 是第一种新型五羟色胺 5-HT₄ 受体选择性、高亲和力和拮抗剂，可触发蠕动，目前也在研制用于治疗男性和儿童的慢性便秘以及阿片类药物所致便秘。

下一个是 **Ampyra[™]**（dalfampridine，达方吡啉），史上第一种改善多发性硬化（MS）患者步行能力的口服治疗药物。Ampyra[™] 为钾通道阻滞剂氨吡啉的片剂，是 III 期临床试验中唯一能改善 MS 患者步行能力的药物——可加快步行速度，多数患者都随着疾病的进展运动能力下降。

Ampyra[™] 由 Acorda 公司按 Elan 公司的授权许可研制，于 2010 年 3 月在美国上市。具有重要意义的是，急性和慢性 MS 均能服用 Ampyra[™]，并且能与其他药物一起使用，如缓解疾病的药物。

其他 MS 治疗药物减轻破坏中枢神经系统的炎症反应，而氨吡啉的缓释制剂——Ampyra[™] 则不同，临床前研究中可发现增加 MS 特有髓鞘破坏神经的信号传递。Thomson Pharma 预测 2013 年的销售额可达 4.115 亿美元，Merriman Curhan Ford & Co 公司的分析师预计 2015 年或 2016 年销售额可增加到 10 亿美元。

来谈谈辅助生殖，Merck & Co 公司的新药是在 2009 年 11 月收购 Schering-Plough 公司后纳入麾下的，可减少生殖治疗女性的注射次数。Elonva[®]（绒促卵泡素 α ）是第一种在一周内可持续多次刺激卵泡的药物，控制卵泡刺激周期中的女性在前七天需要每天注射一次重组卵泡刺激激素 (FSH)，Elonva[®] 或许可免去这一要求。这种皮下注射的 FSH 激动剂，要与促性腺激素释放激素 (GnRH) 拮抗剂联合使用。

Elonva[®] 在完成一批 III 期试验后，其中包括超过 1500 名女性的 ENGAGE 试验，试验中 Elonva[®] 得到的妊娠次数与标准卵泡刺激治疗相近，于 2010 年 1 月在欧盟获批。

回头看看钾通道阻滞剂，BioMarin Pharmaceutical 公司 2010 年 1 月宣布口服治疗药 Zenas[®]（amifampridine phosphate，磷酸二氨吡啶）获批用于治疗 Lambert-Eaton 肌无力综合征 (LEMS)。本期《看点》付梓之际，该药已在英国和美国上市。Zenas[®] 由巴黎公立医院当局下属制药部 (AGEPS) 研制，是第一个被批准用于治疗 LEMS 的药物，因此享受罕用药保护权利，在欧洲拥有十年的销售独占期，并在美国也具有罕用药称号。

LEMS 是一种罕见的自身免疫疾病，自身抗体可降低神经末梢释放的乙酰胆碱含量，从而导致肌无力，特别是腿部和躯干。每百万人中大概有 4-10 人患 LEMS。多数治疗选择的焦点都是治疗小细胞性肺癌，半数 LEMS 患者也患有这种肺癌，但这种癌症的治疗选择不多。尽管用免疫抑制药物治疗 LEMS 本身已通过检验，但其毒性及给药方案难限制了其使用。

磷酸二氨吡啶是治疗 LEMS 的关键所在，但因为是种未获批准的药物，故只能特批后使用。Zenas[®] 的获批将给更多患者开放这一治疗选择。BioMarin 公司还在对 Zenas[®] 作为 MS 的潜在治疗进行研究。

我们用 Menveo[®] 来结束新批准或新上市的药物回顾，这是一种四价脑膜炎疫苗，2010 年 2 月获 FDA 批准，2010 年 3 月在欧洲获批。该疫苗在 Novartis 和 Chiron 公司合并之后由 Novartis Vaccines & Diagnostics 公司研制，是第一种在欧洲待批的抗脑膜炎奈瑟球菌四价疫苗。

Menveo® 针对的是脑膜炎奈瑟球菌 A、C、Y 和 W-135 血清群，一项将其与现有市售四价疫苗进行比较的非劣效性 III 期试验取得成功，已被批准用于治疗 11-55 岁患者。

该疫苗针对的是导致脑膜炎球菌疾病、细菌性脑膜炎和败血症五大组细菌中的四组。能针对四个亚组具有重要意义，因为某个地区脑膜炎奈瑟球菌的主要类型可随着时间而改变，流动到新地区的人口可碰到各种新的亚组——这就是说能抵御越多亚型越好。

脑膜炎球菌疾病进展迅速，患者可在首次出现症状 24-48 小时内死亡。高达五分之一的存活者会罹患长期并发症，如脑损害、学习能力、听力下降及肢体丧失。

正在对该疫苗用于细菌性脑膜炎高危群体——婴幼儿进行研究。

进入 III 期临床试验的五种前景最好的药物

药物	疾病	公司
库司替森	实体瘤	OncoGenex Pharmaceuticals/ Teva Pharmaceutical Industries
奥米沙班	血栓形成/心血管事件	sanofi-aventis
阿格列扎	2 型糖尿病	Roche
乙炔雌二醇及 Nestorone® 阴道环	避孕	Population Council
Seprehvir	多形性胶质母细胞瘤	Crusade Laboratories

一批进入 III 期临床试验有前景的药物中，我们先从 **custirsen (OGX-011)** 着手，一种反义寡核苷酸的静脉注射制剂，可抑制癌细胞内过度产生的一种称为簇蛋白的蛋白质。

被许可人 **Teva Pharmaceutical Industries** 公司正在与 **OncoGenex Pharmaceuticals** 一起研制库司替森，2010 年 1 月宣布该药进入治疗实体瘤的 III 期试验。该药用于去势治疗失败前列腺癌一线和二线治疗的 III 期试验预计于 2010 年下半年开始，用于不能切除的晚期非小细胞肺癌一线治疗的 III 期试验计划于 2011 年上半年开始。

II 期试验中库司替森与多西紫杉醇和泼尼松联合治疗患者与单用多西紫杉醇和泼尼松相比，生存率较高、疼痛较少、前列腺特异性抗原也降低得更多，结果振奋人心。

临床前检查中表明凝聚素可增强癌细胞存活率，与疾病进展更快及患者耐药有关。各种抗癌治疗也可产生该蛋白质，如激素消融疗法、化疗和放疗，各种癌症中也观察到凝聚素水平升高，如前列腺癌、非小细胞肺癌、乳腺、卵巢、膀胱、肾、胰腺及结肠癌、间变性大细胞淋巴瘤及黑色素瘤。这提示库司替森具有治疗多种不同癌症的潜力，包括那些对治疗耐药的癌症。

进入 III 期试验组的第二种是 sanofi-aventis 公司的奥米沙班，为血栓形成及预防心血管事件的一种潜在静脉治疗药物。奥米沙班是因子 Xa 的拮抗剂，可防止血块形成的关键——凝血酶形成。

健康患者及冠心病患者的 I/II 期试验表明奥米沙班起效迅速——可迅速分布到血浆内——半衰期也比其他合成因子 Xa 抑制剂短，只有 30 分钟。该药治疗急性冠脉综合征（心脏病发作相关症状体征的统称）于 2010 年 2 月进入 III 期试验这些患者中将近有十分之一或在首次心血管事件后第二次发生心梗，因此其临床需求远未满足。

心血管并发症也是 2 型糖尿病患者最大的死因。阿格列扎的 III 期试验已于 2010 年 3 月开始招募工作，Roche 公司希望该药能减少最近有急性冠脉综合征的 2 型糖尿病患者发生心血管事件（如心梗及卒中）的影响。

阿格列扎是一种口服 PPAR α 和 γ 二重激动剂，用于平衡 PPAR α/γ 激活。说得更具体些，PPAR γ 激活应能增加外周胰岛素的敏感性，因此可改善血糖控制，而 PPAR α 激活则与血脂控制有关。II 期 SYNCHRONY 试验表明结果正是如此，且 2 型糖尿病患者用药有良好的安全性和耐受性。尽管鼓励 2 型糖尿病患者降低其高血糖及血脂水平的风险，但很多人都做不到，因而容易受心血管事件的伤害。

Population Council 与其北美营销合作伙伴 Watson Pharmaceuticals 正在研制释放激素的阴道环，可为女性提供独特的长期避孕方法，并可由使用者控制。该器械于 2010 年 3 月进入 III 期试验。

寿命达一年的环形制剂可释放一种新型的合成孕激素——**Nestorone®**，雌激素**乙炔雌二醇**可抑制排卵并保持经血。其设计是两种激素同时释放 13 个周期（1 年），阴道内连续释放 3 周，一周无环。女性应该自己能插入拔出避孕环，而不需健康专业人士的帮助。譬如，另一个优势是激素的总暴露量低于每日自己服用一颗药丸的剂量。

Crusade Laboratories 公司正在探索能否用冷疮病毒——单纯疱疹 (HSV) 的溶瘤基因缺失变体以大脑为靶标，导致脑炎而杀死肿瘤细胞。多形性胶质母细胞瘤目前尚无治疗药物，**Seprehvir (HSV-1716)** 治疗这类患者的 III 期试验 2010 年 3 月已经启动。

已从 1 型 HSV 分离出一种称为 **ICP34.5** 的单基因（负责病毒的复制及毒力），使其只对复制中的肿瘤细胞具有致死性，该基因进入细胞内后不断复制，直至导致细胞溶解。这种疗法在早期试验中未显示出毒性，目前还在针对头部和颈部癌症及黑色素瘤进行研究。

进入 II 期临床试验的五种前景最好的药物

药物	疾病	公司
ACU-4429	老年性黄斑变性	Acucela/Otsuka
CK-2017357	肌萎缩侧索硬化	Cytokinetics
ErepoXen®	贫血	Lipoxen/Serum Institute of India
CMX-2043	再灌注损伤	Ischemix
VB-201	银屑病	VBL

本期《看点》中第一个报道的开始 II 期试验的药物是 **Acucela** 公司及其被许可人 **Otsuka Pharmaceutical** 公司研制的干性老年性黄斑变性（干性 AMD）治疗药物。

干性 AMD 占 AMD 病例的 90%——全球大概有 2600 万例——也是导致 50 岁以上人群视力下降的罪魁祸首。在眼睛正常视觉周期中，光在视网膜内被转换成电信号，经年累月便有毒性副产物的堆积，逐渐破坏视网膜中心（黄斑）的细胞，从而影响视觉敏锐度及色觉。随着人口老化，预计在未来 20 年内全球该病病例可翻番。

ENVISION II 期试验于 2010 年 1 月开始，为 ACU-4429 的口服制剂，为非视网膜视觉周期调节剂。ACU-4429 通过减缓眼睛处理光的过程，应能减少副产物的堆积，若在疾病早期给用，可终止其进展为失明。该药由于为口服制剂，故比早期湿性 AMD 主流治疗（如激光手术、光动力疗法及药物注射）易于使用，该药使用 Acucela 公司拥有专利的视觉周期调节 (VCM) 技术研制。该药于 2010 年 3 月获得 FDA 的“快速通道”资格。

下一个是肌萎缩侧索硬化 (ALS) 的潜在治疗药物，肌萎缩侧索硬化是与肌肉消瘦有关的一种进行性神经变性疾病。ALS 罹患者存活很少超过 3–5 年，死亡通常是与呼吸有关的骨骼肌无力所致。现有的治疗选择很少。Cytokinetics 公司正在研制 CK-2017357，小分子肌钙蛋白复合物激活剂系列中的佼佼者，可增强肌肉细胞对钙的敏感性，并能增加骨骼肌收缩性。

I 期试验表明 CK-2017357 的耐受性良好，以剂量依赖方式增强胫骨前肌力量。II 期试验于 2010 年 3 月开始。

肾脏无法生成足够的促红细胞生成素 (EPO) 时，肾衰患者常会出现贫血，促红细胞生成素负责保持血液红细胞的生成。患者每周注射一到三次促红细胞生成素治疗预防贫血。Lipoxen 公司希望自己研制的 EPO 的注射制剂 ErepoXen[®]（多聚唾液酸促红细胞生成素）能将用药频率减少到一个月一次，改善患者的体验。2010 年 3 月与合作伙伴印度血清研究所 (Serum Institute of India) 根据欧洲法规开始 ErepoXen[®] 的 II 期试验。

ErepoXen[®] 内的 EPO 为聚唾液酸化型。聚唾液酸 (PSA) 是一种可生物降解的唾液酸聚合物，可见于自然人体内，提示 ErepoXen[®] 的免疫原性和毒性均比标准 EPO 小。I 期试验中，该药使用后可使血红蛋白水平持续升高 28 天。

手术中组织缺血后血运再通可产生破坏性炎症而引起再灌注损伤，这是一种常见副作用，无法预防。Ischemix 公司希望 2010 年 3 月开始 II 期试验的候选药物 CMX-2043，能部分满足这一临床需求。CMX-2043 具有两个药效团，通过减少钙进入缺血组织及预防氧化性应激而发挥作用。该药通过 PI3 激酶通路激活 Akt 起效。

啮齿类动物的临床前研究表明 **CMX-2043** 治疗动物再灌注心律失常及再灌注损伤其他生物标记物减少。

再来谈谈自身炎性疾病。**VBL Therapeutics** 公司正在研制一种口服小分子氧化磷脂——**VB-201 (CI-201)**，用于治疗各种炎性疾病。针对轻中度银屑病及一小组动脉粥样硬化患者的 II 期试验于 2010 年 1 月开始。**VB-201** 是一类新药中的第一个，认为是通过抑制树突细胞和巨噬细胞产生促炎细胞因子 **IL-12/23p40**、抵销促炎免疫系统活性（但不会影响整个机体的免疫因子）而发挥作用。

银屑病是一种慢性免疫介导疾病，目前尚无治疗。当前治疗的重点是减少疾病的症状，包括突起的干燥皮肤病变。很多银屑病患者也患有慢性炎症所致的动脉粥样硬化。**VB-201** 在临床前研究中具有强大的抗动脉粥样硬化作用。

还在对 **VB-201** 治疗风湿性关节炎、**MS** 和炎性肠病进行研究。

进入 I 期临床试验的五种前景最好的药物

药物	疾病	公司
BMN-195	杜氏肌营养不良	BioMarin
ZT-034 （鼻喷剂）	骨质疏松	Zelos
IMO-3100	自身免疫疾病	Idera
DPX-0907	癌症	Immunovaccine
MyoCell SDF-1	心血管疾病	Bioheart

本季度从实验室跳到临床的第一个候选药物是 **BMN-195**——杜氏肌营养不良 (**DMD**，一种肌肉萎缩性疾病) 的一种潜在治疗药物。发达国家约有 4 万人罹患 **DMD**，其中多数人都在二十多岁死于肌肉损耗所致的呼吸及心脏功能衰竭。

BioMarin Pharmaceutical 公司从 **Summit** 公司获得授权许可，2010 年 1 月开始了健康志愿者使用 **BMN-195** 的 I 期安全性试验。已表明该候选药可以上调 **utrophin** 基因的表达（**DMD** 特有的肌营养不良蛋白基因缺失或破坏的同系物），实验室内的人体肌细胞、动物给用 **BMN-195** 的 **DMD** 小鼠模型中都变得更强大。**Utrophin** 只存在于胎儿肌细胞内，希望 **DMD** 患者肌肉内存在 **utrophin** 可改善该疾病。**BMN-195** 是第一种通过刺激 **utrophin** 发挥作用进入开发的候选药。

Elli Lilly 公司的特立帕肽 (Forteo™) 是一种治疗重度骨质疏松的合成人甲状旁腺素 (hPTH)。可注射制剂 Forteo 通过调节骨内的钙和磷酸盐水平而增加骨的形成, 与钙和维生素补充剂联合使用, 可增加重度骨质疏松患者的骨生长, 减少骨折的风险。但该药必须每日注射一次, Zelos Therapeutics 公司希望特立帕肽吸鼻剂 ZT-034 能给患者提供简单方便的用药方法。2010 年 1 月开始的一项 I 期试验对 ZT-034 和 Forteo 进行了比较。ZT-034 使用的是 Aegis Therapeutics 公司的 Intravail 技术, 该技术已被成功用于其他肽的鼻内给药。

2009 年 Forteo 的销售额达到 8.167 亿美元。Zelos 公司认为喷鼻剂每年可使销售增加 10 亿美元。Zelos 还在对特立帕肽皮下制剂进行研究。

Idera 公司希望使用一种崭新的作用方式治疗自身免疫及炎症疾病, 如狼疮、风湿性关节炎、多发性硬化、银屑病、结肠炎及高脂血症。2010 年 1 月, 利用健康志愿者开始了皮下使用 IMO-3100 (钟样受体 7 和 9 的 DNA 拮抗剂) 的 I 期安全性试验。先天免疫系统细胞内有 TLR-7 和 TLR-9, 在自身免疫疾病中发挥着关键作用。

IMO-3100 在临床前研究中能抑制 TLR-7 和 TLR-9 介导的免疫应答, 在小鼠和非人类灵长动物模型中对各种自体免疫及炎性疾病均有效。Idera 公司在完成两项 I 期试验后, 将选择一种自身免疫适应症继续该药进一步临床开发。

本期《看点》倒数第二个药物是通过一种新方法给药的治疗性抗癌疫苗。DPX-0907 是 Immunovaccine 公司第一种进入临床试验的产品, 由 Immunotope 公司授权的七种具有专利的肽类癌抗原组成, 认为存在于乳房、卵巢及前列腺癌细胞表面上存在这些抗原。这些抗原同佐剂一起用 Immunovaccine 公司的新型缓释技术 DepoVax 给用。

2010 年 3 月 Immunovaccine 公司宣布计划在 I 期或 II 期试验后将疫苗对外授权，治疗卵巢、乳腺及前列腺癌的 I 期研究随之开始。临床前数据表明 DPX-0907 可有效消灭肿瘤。

这七种抗体被包裹在载油体的脂质体内，然后冻干。配制注射剂时，这些活性成分仍保持在油相内，形成一种贮藏效应，或将疫苗保存在皮下组织内，使抗原和佐剂长期存在于免疫系统内，对癌症细胞、但不对健康细胞产生重要的免疫应答。

最后，Bioheart 按 Cleveland Clinic 公司的授权，正在研制 MyoCell 疗法的改良制剂，即 MyoCell SDF-1。MyoCell 包括将自体骨骼肌成肌细胞注射到心脏疤痕组织内，临床试验表明该药可诱导对肌肉收缩具有重要作用的标记物的表达，因此能改善心脏收缩功能。

MyoCell SDF-1 与成肌细胞的不同之处在于其经过基因修饰，注射前可表达生长蛋白 SDF-1。希望较高水平的 SDF-1 可刺激患者现有干细胞募集到细胞移植区，帮助修复组织及血管形成。临床前动物研究中 MyoCell SDF-1 可使心肌功能改善 54%，MyoCell 老制剂可改善 27%，而安慰剂改善 10%。

2010 年 2 月在约旦开始充血性心衰 (CHF) 患者的 I 期试验，是第一种获 FDA 批准用于 CHF 的基因/细胞联合疗法。

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

汤森路透集团是全球最大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、知识产权、医疗保健和媒体等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、美国明尼苏达州伊根等地。集团在 93 个国家和地区设有分支机构，共有 5 万多名员工。集团股票在美国纽约证券交易所 (NYSE:TRI)、加拿大多伦多股票交易所 (TSX:TRI) 上市交易。集团在《福布斯》2009 年世界最大公司排名中名列 290 位。欲了解更多信息，请访问：thomsonreuters.com

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