



图片版权：汤森路透

THE ONES TO WATCH

药业新观察

全球药物研发重大进展季度报告
2009 年第三季度报告

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。



此奖授予汤森路透



THOMSON REUTERS™

对于北半球的各个市场，秋季预示着要推出今年的流感疫苗。毋庸置疑，今年甲型 H1N1 流感的持续扩散，让全球卫生系统对预期流感流行的应对受到前所未有的关注，截至本文撰稿时，甲型 H1N1 流感已经在全球夺去了 6 千多条生命，仍高居头条新闻的位置。

因此，报道两种新疫苗获得批准——Sinovac 公司的 Panflu.1 及 Novartis 公司的 Celtura[®]，让《看点》感到欣慰。这两种疫苗给已经用于对抗该病毒的疫苗库（包括 Tamiflu[®]）增添了新的武器，当前的大流行对其似乎很少耐药。

Novartis 公司宣称第一批 Celtura 的生产已提前数周完成，因为它利用的是基于细胞的制造技术，只要鉴别出大流行病毒株便可启动疫苗的生产，而无需待病毒株适应在鸡蛋中生长。这种生产方法还能让该公司在需要之时迅速扩大产量。

对于治疗，最有希望的似乎是 Biocrystal Pharmaceuticals 公司的帕拉米韦 (peramivir)，虽然目前还仅处在 II 期临床试验，但已获得 FDA 的“紧急使用授权”批准，用于治疗其他方法无效的 H1N1 严重病例。

将注意力及卫生部门的精力集中于流感大流行并没有错，但我们也不应忘记婴儿死亡的罪魁祸首是肺炎。Wyeth 公司现有的疫苗 Prevenar（在美国称 Prevnar[®]）是针对该病的全球仅有的两种疫苗之一，由于它的成功，本期着重介绍了 Prevenar 13，Prevenar 13 旨在抵御导致血清型的 13 种最流行的肺炎球菌病，其中包括在全世界很多地区流行且常对抗生素耐药的血清型 19A。

我们来看看 2009 年 10 月至 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 Prous Science 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

五个已经上市或正在审批的最具前景药物品种

| 药物 | 疾病 | 公司 |
|---|--------------|----------------|
| Panflu.1 | 甲型 H1N1 流感病毒 | Sinovac |
| Celtura [®] | 甲型 H1N1 流感病毒 | Novartis |
| Sumave [™] DosePro [™] | 偏头痛 | Zogenix |
| Feraheme [™] | 缺铁性贫血 | AMAG |
| Prevenar 13 | 肺炎球菌病 | Wyeth Vaccines |

2009 年 12 月，中国食品药品监督管理局批准了 **Panflu.1** 并发放了生产许可证，**Panflu.1** 是一种含美国疾病控制预防中心（CDC）病毒种子而无佐剂的可注射裂解病毒体疫苗。在韩国，**Panflu.1** 也在候批之中（本土制造商及被许可人 **Boryung Pharmaceutical** 公司申报），研制者 **Sinovac** 公司正计划在香港递交申报。

Sinovac 公司于 2009 年 6 月 15 日启动了 H1N1 疫苗的生产。8 月 17 日，该公司的头条新闻宣布临床试验中该疫苗获得了阳性结果，证明其具有优良的安全性及免疫原性。接种后未报告严重不良事件。迄今为止，中国已经采购了 600 多万剂，北京已有 10 万多人接种。

同月，**Novartis** 公司的 **Celtura** 可注射单价疫苗获得 FDA 批准，该疫苗是用该公司基于细胞的制造技术并加入 **MF59** 佐剂生产出来的。本报告付梓之时该疫苗应该正在分发。该疫苗在欧洲名为 **Focetria[®]**，该月还被建议 **EMEA** 批准，已经在分发给欧洲政府。在日本的临床试验也已于 9 月开始。

尽管发达国家很多人现在每年常规注射一剂流感疫苗，但仍有更多人（据研究称，高达 50% 的患者）都患有打针恐惧症，即害怕打针。有些病例中这种恐惧甚至可能会引起头晕或晕厥。加之针存在处理和弃置种种问题，故无痛无针的给药方法的市场潜力不可估量。

当然，对于某些疾病，可选用口服给药。但对于偏头痛等毛病，说来就来，发作期间痛苦不堪，这样片剂也会有问题：它们起效不够快。**Zogenix** 公司希望自己的 **DosePro[™]** 技术可解决这一缺点，这一技术无需打针便可皮下给药。

这种设备为预灌注的单次使用的一次性机械装置，可给用小分子（如舒马普坦）和蛋白质药物（包括促红细胞生成素、粒细胞集落刺激因子及人生长激素），而生物等效性与传统的注射针相当。它还能像给用盐水一样给用高粘稠药物。GlaxoSmithKline 公司开展了一项研究，对 DosePro 和传统自动注射疗法治疗偏头痛进行了比较，发现 61% 的患者喜欢用无针的方法。

2009 年 7 月，FDA 批准了舒马普坦 DosePro（商品名为 Sumavel™ DosePro™）治疗偏头痛。其活性成分是从 Aradigm 公司获得许可的一种 5-HT_{1d} 激动剂，而 Aradigm 公司又是从 GlaxoSmithKline 公司获得该药的许可。预计 2010 年 1 月在美国面世。

同月，AMAG 公司（前称为 Advanced Magnetics）在美国推出了 ferumoxytol（商品名为 Feraheme™）。该药由静脉给用的超小超顺磁氧化铁纳米粒组成，用于治疗患慢性肾病成人的缺铁性贫血。

试验表明 Feraheme 较口服铁剂可使血红蛋白水平明显升高。该药适用于所有这类患者，无论其是否在接受透析。该公司还在开发该产品用于其他适应症，包括拟用作核磁共振造影剂检查心血管疾病及癌症。

如引言部分所述，肺炎球菌病是导致全世界 5 岁以下儿童发生疫苗可预防死亡的主要原因，估计每年导致的死亡高达 100 万例。Wyeth 公司的疫苗于 2009 年 7 月在智利首次获批，即 13-价肺炎球菌结合疫苗 Prevenar 13。Wyeth 公司报告当时已在 50 多个国家/地区递交了申报。EMEA 人用药品委员会（CHMP）9 月建议批准该疫苗，该疫苗在美国享有“优先评审”资格。

该疫苗适用于 6 周到 5 岁龄儿童的主动免疫，用于预防侵袭性肺炎球菌病、肺炎及中耳炎。

五个进入 III 期临床试验的最具前景药物品种

| 药物 | 疾病 | 公司 |
|-------------|---------|---|
| PF-02341066 | 非小细胞肺癌 | Pfizer |
| BSI-201 | 乳腺癌 | BiPar Sciences |
| MDV-3100 | 前列腺癌 | Medivation |
| INCB-18424 | 骨髓增殖性疾病 | Incyte |
| Amigal™ | 法布里病 | Amicus Therapeutics, Shire Human Genetic Therapies |

Pfizer 公司的 **PF-02341066** 是癌症治疗中的一大突破。它是临床研发中第一个选择性针对癌细胞独特遗传特点——棘皮动物微管结合蛋白样 4 (EML4) ALK 易位的药物。通过抑制 ALK 酪氨酸激酶及间叶上皮转换生长因子(c-Met), 认为它可以终止几种癌症的进展, 其中包括非小细胞肺癌(NSCLC)。

Pfizer 公司称这一遴选药物是“合理药物开发的一个绝好机遇”, 因为它标志着试验组从大向小的转变, 前者兴师动众只查出小小的作用, 而后者可则用具有生物标记物特点的小组患者检查出具有更大作用的特定药物。

这样, 就鉴别出了肿瘤携带有独特突变的 NSCLC 亚组患者, 其 EML4 基因与 ALK 融合。已报道所有 NSCLC 患者中有 3% – 7% 发生 EML4-ALK 易位, 有腺癌组织学及从不到少量吸烟的患者, 这一发生率升高到 10% – 20%。

Pfizer 公司 2009 年 9 月在美国开始了针对 NSCLC 的 III 期临床试验。

同样, 来自 BiPar Sciences 公司(Sanofiaventis 下属子公司)的 **BSI-201**, 有望给新诊断中常规检查的三种蛋白质(雌激素、孕酮受体及 HER2)没有过表达的乳腺癌患者人群带来福音。这些所谓的“三联阴性乳腺癌”(TNBC)患者使用针对这些受体的常用治疗(如针对 HER2 的 Herceptin®)无益。

多达 20% 的乳腺癌患者都属于这一类, 其前景暗淡。还没有哪种专门针对 TNBC 的治疗获得批准, 且该病可为侵袭性, 转移率比其他乳腺癌亚型高, 生存率也比其他乳腺癌亚型差。

BSI-201 是一种多 ADP 核糖聚合酶 1 (PARP-1) 抑制剂, 减少癌细胞内 DNA 破坏的检出, 从而抑制修复, 使细胞对 DNA 破坏药物敏感。该产业其他在研 PARP 抑制剂中, BSI-201 治疗转移性 TNBC 进步最大。2009 年 7 月开始 III 期临床试验, 多形性胶质母细胞瘤和子宫癌的 II 期试验也在进行之中。

本季度进入 III 期临床试验的第三个癌症治疗药物来自 Medivation 公司, 获得的是加州大学的许可。MDV-3100 是小分子雄激素拮抗剂系列药物中的佼佼者, 2009 年 9 月进入了 III 期试验, 拟用于晚期、转移的去势抵抗前列腺癌的口服治疗药物。

临床前研究证明, 第一种具有三联作用的口服抗雄激素药物 MDV-3100, 较最常用的抗雄激素药物比卡鲁胺 (Casodex[®]) 能更完全抑制雄激素受体通路。MDV-3100 能通过三种互补作用减缓比卡鲁胺耐药癌症的生长, 诱导其内细胞死亡: 阻断睾酮与雄激素受体的结合, 阻止雄激素受体运动到前列腺癌细胞的细胞核内 (核转位) 并抑制与 DNA 的结合。

再来看看骨髓增殖性疾病。骨髓纤维化是一种严重的肿瘤疾病, 美国尚无批准治疗。其特点是不同程度的骨髓衰竭、脾肿大及全身虚弱症状。约 10%–20% 的真性红细胞增多症及原发性血小板增多症患者进展为骨髓纤维化, 但没有既往病史也可发生。

2009 年 7 月, Incyte 公司为其遴选药物 INCB-18424 开始了 III 期临床试验, INCB-18424 是拟用于治疗这些疾病的口服、小分子合成 Jak1 和 Jak2 抑制剂系列中的头号化合物。该公司预计 2010 年底或 2011 年初递交 DNA。

在本节的最后, Amicus Therapeutics 和 Shire human genetic Therapies 两家公司正在研发米加司他 (migalastat, 商品名 Amigal[™]), 一种口服 α -半乳糖苷酶 A 调节剂, 拟用于治疗法布里病。法布里病是一种罕见的遗传病, 细胞的溶酶体部分有缺陷, 破坏肾脏、心脏及其他器官的功能。

据研制公司称, Amigal 的作用是“药物分子伴侣”, 可恢复有缺陷的酶的自然功能。在美国的 III 期临床试验于 2009 年 9 月启动, 预计药物可能在 2012 年到 2015 年期间面世。

五个进入 II 期临床试验的最具前景药物品种

| 药物 | 药物 | 公司 |
|------------|--------|------------------------|
| MGAWN-1 | 西尼罗病毒 | MacroGenics |
| XP-21279 | 帕金森病 | XenoPort |
| MoxDuo™ IV | 术后疼痛 | QRxPharma |
| ALV-003 | 乳糜泻 | Alvine Pharmaceuticals |
| ITMN-191 | 丙肝病毒感染 | InterMune, Roche |

严重的西尼罗病毒（WNV）感染患者尚无批准治疗。获得华盛顿大学许可的 MacroGenics 公司，希望其遴选药物 **MGAWN-1** 能带来改观。该药是一种静脉人化单克隆抗体，针对的是 WNV 的包膜蛋白，抑制病毒融合。

一种叫“日本脑炎”的病主要通过蚊子传播，但也可通过输血、器官移植及其他途径传播，WNV 感染在全球广泛传播。美国当前的一次爆发是在 1999 年，迄今已夺去一千多条性命，然而多数病例都为轻度且被漏诊。

GAWN-1 的 II 期临床试验于 2009 年 7 月开始，用 60 名北美患者研究与 WNV 感染有关的中枢神经系统感染。除了寄希望改善该病外，这项随机、双盲、多中心试验还将评价药物的安全性和药动学。我们希望 2010 年 7 月能将其结果发表在《Thomson Pharma》上。

再来看看帕金森病，有希望的最新遴选药物是 **XP-21279**，是 XenoPort 公司研制的左旋多巴转运前药。该药为口服制剂，拟从下消化道良好吸收，从而适于长期释放。XenoPort 相信这样将会减少左旋多巴浓度的波动，从而避免“药效减退”期，即传统口服左旋多巴治疗时一天之中症状反复的时间。

该公司目前正在寻找最佳剂量，当每日用药两次时，能得到相对恒定的左旋多巴暴露量。II 期试验于 2009 年 8 月开始，也将探讨该遴选药物相对于卡比多巴和左旋多巴复方制剂（Merck 公司以 Sinemet® 销售，此外还有其他名称）的安全性和耐受性。

MoxDuo™ IV 是吗啡和羟考酮的二联静脉制剂，由 QrxPharma 公司研制，拟用于治疗术后疼痛。MoxDuo™ 的遴选范围是在商业开发的唯一复方阿片类制剂，已证明缓解疼痛比单用吗啡或羟考酮效果好，且不良反应明显较少。其中包括无镇静及恶心呕吐减少。QRxPharma 公司相信 MoxDuo IV 将被证明与现有的口服制剂 MoxDuo™ IR 所报道的作用相似。

2009 年 7 月，该公司在德国开始了 II 期临床试验，治疗行髌关节置换术患者的中到重度疼痛。在这项随机、双盲研究中，40 名患者将在两个为期 48 小时的治疗阶段内，使用 MoxDuo IV 或静脉吗啡。该试验将评价两组的阿片相关不良事件，确定 MoxDuo IV 是否优于单用吗啡。

我们预计该研究在 2009 年底完成，并在三年内递交 NDA 申报。

乳糜泻是最常见的自身免疫遗传疾病，美国和欧洲的患病率高达 2%。患者对小麦、大麦和裸麦中的谷蛋白高度敏感。暴露后可导致腹部绞痛、溃疡、呕吐、腹泻及其他症状，如儿童生长缺陷。目前尚无批准药物治疗，这就是说患者必须保护自己就必须遵守严格的无谷蛋白饮食。

2009 年 8 月，Alvine Pharmaceuticals 公司在芬兰开始了 II 期临床试验，用健康受试者及良好对照的乳糜泻受试者对其遴选药物 ALV-003 进行了评价。该药是谷氨酰胺特异性半胱氨酸蛋白酶及脯氨酸特异性脯氨酰内肽酶的复方制剂。患者将使用六周的 ALV-003 或安慰剂，主要终点是肠道粘膜的形态及耐受性。次要终点包括乳糜泻血清生物标记物的变化。我们预计该研究将于 2010 年 10 月完成。

在本节最末，ITMN-191 是选择性小分子丙肝病毒（HCV）NS3/4 蛋白酶抑制剂系列中的佼佼者，拟用作口服片剂治疗丙肝感染。ITMN-191 加 Pegasys[®] 和利巴韦林的 II 期临床试验于 2009 年 8 月开始——我们预计 2010 年第一季度可得到初期结果，研制者 InterMune 和 Roche 两家公司将于 2012 年之后递交申报。

该研究将评价未接受过治疗的慢性 HCV 基因 1 型感染患者使用 ITMN-191 的安全性和有效性。在该试验的第一阶段，约 210 名患者将随机使用 48 周的 Pegasys 或利巴韦林（300mg ITMN-191，每 8 小时一次；600mg ITMN-191，每 12 小时一次；900 mg ITMN-191，每 12 小时一次），与 Pegasys 和利巴韦林联用 12 周，随后再用 Pegasys 和利巴韦林治疗 12 周。

在第二阶段，约 90 名患者将使用 48 周的 Pegasys 和利巴韦林，或 ITMN-191 与 Pegasys 和利巴韦林联用 24 周。

五个进入 I 期临床试验的最具前景药物品种

| 药物 | 疾病 | 公司 |
|-------------|---------|---|
| MDX-1203 | 癌症 | Medarex |
| EP-100 | 癌症 | Esperance |
| 口服非产毒难辨梭菌孢子 | 难辨梭菌感染 | ViroPharma |
| BC-3781 | 细菌感染 | Nabriva Therapeutics |
| 非昔硝唑 | 人类非洲锥虫病 | sanofi-aventis, Drugs for Neglected Diseases initiative (被忽略疾病药物研发计划) |

本季度进入临床试验的上榜药物中，名列第一的是 **MDX-1203**，由 Bristol-Myers-Squibb 公司全资子公司 Medarex 在研制，拟用于癌症的静脉治疗。2009 年 7 月在美国启动了一项治疗 46 名晚期/复发透明肾细胞癌（ccRCC）或复发/难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤受试者的 I 期临床研究。

MDX-1203 是针对与细胞毒性 DNA 小沟结合性药物前药结合的 CD70 抗原的单克隆抗体，是 Medarex 公司 ADC 技术平台的第一个遴选药物，也是对该平台的一次检验。该公司相信该技术会克服偶联药物中的很多关键性研发困难，如偶联剂不稳定、效价及多药耐受性、使毒性最小而治疗窗广等问题。

CD70 是一个较新的靶标，在几种癌症中有表达。它也是 Medarex 公司的 MDX-1411 的焦点所在，ccRCC 异种移植模型的临床前体内研究证明其具有抗肿瘤活性。我们预计 MDX-1203 的 I 期研究将于 2014 年 8 月完成。

Esperance 公司还希望治疗癌症。该公司的遴选药物 EP-100 与 MDX-1203 相似，使用了配体结合在癌症细胞内表达的分子上，将细胞毒性药物直接送达癌症。这样，该遴选药物就是与细胞膜破坏肽 CLIP 71 偶联的促黄体激素释放激素（LHRH）受体靶位配体。

该公司相信使用其“阳离子溶解肽”技术研制的这种药物，能迅速“找到并破坏”癌细胞，包括那些对化疗耐药的癌症，同时避免了化疗引起的副作用，从而可给用更高剂量的药物。

2009 年 7 月，Esperance 开始了治疗晚期实体瘤患者的非随机、开放、单组的 I 期临床研究。预计 36 名患者将静脉使用 3 周 EP-100（每周一次），主要终点是该化合物的最大耐受剂量及剂量限制毒性。该研究将纳入几种癌症患者，预计 2010 年 12 月完成。

如前期《看点》所述，院内获得性感染是美国等国家卫生系统面对的最严重问题之一。难辨梭菌感染常见而具有破坏性，自 1999 年来美国的发生率约 5 年翻一倍，过去十年内报告死亡率升高了三倍，达到 23.7/百万入院。使用抗生素的老年患者、长期照护患者及有严重潜在疾病者的风险更大。

典型症状包括腹泻、发热、恶心、腹痛及脱水，有的病例也可导致威胁生命的并发症，如巨结肠、腹膜炎及结肠穿孔。

ViroPharma 从 Hines VA 医院获许可，根据使用 Vancocin[®] 治疗急性感染的患者口服非产毒难辨梭菌孢子，研制预防难辨梭菌相关疾病复发的治疗。这是一种新型的方法，使用了不产毒的难辨梭菌菌株。2009 年 8 月在瑞士开始 I 期临床研究，健康受试者将单次及多次使用渐增剂量的药物。若该药能被良好耐受，则在使用口服抗生素后给年长成人使用多次剂量。

2009 年 7 月，Nabriva Therapeutics 开始了 BC-3781 的安全性和耐受性 I 期研究，BC-3781 是截短侧耳素产生菌蛋白质合成抑制剂，拟用于治疗细菌感染。该公司希望其遴选药物能对皮肤及结构复杂感染、社区获得性肺炎、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌及其他耐药菌株有效。BC-3781 的特别之处在于，它是第一代截短侧耳素，提供了每日一次的口服和静脉方案，开启了截短侧耳素从静脉到口服“降级治疗”的可能性。

Nabriva 公司的其他截短侧耳素抗生物遴选药物 BC-3205 和 BC-7013，已进入 I 期临床试验。

本季度的最后，Sanofi-aventis 公司及“被忽略疾病药物研发计划（DNDi）”正在研制非昔硝唑，一种拟用于治疗人类非洲锥虫病（HAT，也称为昏睡病）的抗寄生虫药。该药是唯一一种治疗此病的在研遴选新药。

其取得突破当然是皆大欢喜。HAT 的携带者是舌蝇，对撒哈拉以南 36 个非洲国家的 6 千万人造成了威胁。最初的血淋巴阶段由于症状无特异性，往往会被漏诊。晚期脑膜-脑炎阶段（称为第 2 阶段 HAT）的特点是严重的神经系统及行为症状，如进展为昏迷的严重睡眠紊乱。若不治疗，第 2 阶段 HAT 十有八九会导致死亡。目前有四种治疗方案，每种都有严重的副作用，需要严密监测。

DNDi 相信非昔硝唑大有希望。2009 年 12 月开始了一项随机、双盲、安慰剂对照的 I 期试验，对象是撒哈拉以南非洲裔男性受试者，预计于 2010 年 7 月完成。DNDi 将负责所有临床研发，而 Sanof-aventis 公司处理注册及生产。若获批准，非昔硝唑将以非赢利形式提供。

关于 THOMSON PHARMA®

Thomson Pharma 是一个整合了汤森路透提供的所有科学、医疗卫生和金融信息数据库的工作流工具。Thomson Pharma 允许您自由地浏览重要的市场情报,这些经过深加工的信息整合在由我们的行业专家团队所撰写的独一无二的摘要、总结、评论及分析报告中。

关于 PROUS SCIENCE INTEGRITY®

Prous Science Integrity 是为药物研发专业人员提供的数据库,采用了最新的互联网技术支持,将信息通过科技新闻、动画、演示文稿、网络广播以及公司和研究机构概况等多种形式展现出来。Prous Science Integrity 整合了这些有关药物研发的重要知识领域,包括药物和生物学、靶标和路径、基因组学、有机合成、实验药理学、药代动力学/代谢、临床研究、疾病简讯、公司和研究机构、文献和专利。

关于 THOMSON PHARMA® PARTNERING

Thomson Pharma Partnering 是为制药、生物技术及化工企业打造的竞争者情报及研发监测服务,每日更新。通过 Thomson Pharma Partnering, 您可利用强大的搜索功能收集关于在研药物所有研发阶段(从第一个专利到上市或退市)的技术和商业精华信息。

关于汤森路透

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

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 82862099
传真: +86-10 82862088
邮箱: ts.info.china@thomson.com
网站: <http://www.thomsonscientific.com.cn/>

