



药学前沿精品讲坛

蒋华良 主编



科学出版社

国家科学技术学术著作出版基金资助出版

药学前沿精品讲坛

蒋华良 主编

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书是关于药学前沿最新发展的思考和回顾,里面有肿瘤药物研究 70 年的回顾,有天然产物的化学发展的思考,更有高屋建瓴从未来发展高视角展望新药创制、建设新药大国的思考;也是关于药学前沿基础研究各学科最新发展的精品集,包括了天然产物化学、安全评价、抗肿瘤新药研发等多个获得国家奖励的代表性科学问题的研究始末,还包括上海药物研究所多个在药物设计、药理学和药物化学等多学科的代表性成果的研究故事,如结构优化在新药研究中的实例故事、降脂药物研究、海洋天然产物研究,以及阿片类药物负性情绪记忆形成分子机理研究进展等。

在新药研究飞速发展的今天,希望本书可以带给基础科研人员新鲜而前沿的知识,通过阅读本书,可以让他们在较短的时间内对于新药研究基础学科的发展概况有一个生动、丰富、基础的了解。同时,通过此书对于新药研究国家重点实验室的发展有多视角、多视野、深层次的了解,推动更多的交流合作。

图书在版编目(CIP)数据

药学前沿精品讲坛 / 蒋华良主编. —北京:科学出版社, 2015.12

ISBN 978-7-03-046924-3

I. ①药… II. ①蒋… III. ①药学—研究—文集 IV. ①R9-53

中国版本图书馆CIP数据核字(2015)第309597号

责任编辑:王 静 李 悦 田明霞 / 责任校对:何艳萍
责任印制:肖 兴 / 封面设计:北京图阅盛世文化传媒有限公司

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

北京盛通印刷股份有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2015年12月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2015年12月第一次印刷 印张:20 3/4

字数:490 000

定价:180.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

前 言

2012年春,面对药学发展的新形势,分析药学前沿发展动态和中国科学院上海药物研究所科研发展现状,我提议新药研究国家重点实验室牵头,启动药学前沿精品讲坛,由实验室课题组长主讲,以课题组阶段性工作进展为主要内容,并融合所在领域学科发展历史,分析当前最新研究热点,分享科研工作经验,推进全室、全所各课题组之间的学术交融,藉此推进实验室多学科融合。这是实验室推动学术交流的新的尝试。实验室内课题组对本讲坛给予了大力支持,被邀请的课题组长精心准备讲座内容,少则一月,多则数月。讲座融入个人的科研体验和生命感悟,讲座精彩纷呈,学术性、科学性和人文性高度融合。高品质的讲座从第一场开始,就得到了药物所科研人员的热烈响应,经常会有人因座位有限而站着听完全场,有的科研人员因为出差错过精彩报告而惋惜不已,非常希望有纸质版的学术材料可以学习和研究。讲坛举办三载有余,讲坛资料积累、课题组长科研案例总结已有一定的规模,科研人员也有迫切的学科交流期待,讲坛内容出版也就顺理成章。

因此,我根据讲坛最初设想组织同仁撰写了本书,结集了13位主讲人的讲稿。迄今,已有近40位实验室以及药物所同事进行了精彩的讲座,并且本讲坛已经扩展至上海地区乃至全国药学界成为一个重要讲坛,将有更多的国内外同行参与该讲座。我们会陆续出版讲坛内容。为了更好地撰写这套系列丛书,我组织召开了讨论会,请全室课题组长进行了仔细的讨论,最后实验室同仁们达成了一致意见,书名定为《药学前沿精品讲坛》,即以药学前沿精品讲坛为基础和蓝本,但不是讲坛内容的翻版和简单记录,它是讲坛内容中适合出版内容的精华的融合、再整理和再提高,是关于药学前沿最新发展的回顾和思考,内容涉及肿瘤药物研究70年的回顾,天然产物的化学发展的思考,也有从未来发展的视角展望新药创制、建设新药大国的思考。本书也是关于药学前沿基础研究各学科最新发展的精品集,包括了天然产物化学、安全评价、抗肿瘤新药研发等多个获得国家奖励的代表性药物科学问题的研究始末,还包括多个中国科学院上海药物研究所在药物设计、药理学和药物化学等多学科的代表性成果的研究故事,如结构优化在新药研究中的实例故事、降脂药物研究、海洋天然产物研究,以及阿片类药物负性情绪记忆形成分子机理研究进展等。

在新药研究飞速发展的今天,我希望本书的出版可以带给药学研究及相关科研人员新鲜而前沿的知识,在较短的时间内对于新药研究基础学科和新药研发有一个生动而丰富的了解。同时,我也希望新药研究的同行,通过此书对于新药研究国家重点实验室的发展有多广角、多视野、深层次的了解,推动更多的交流合作。

感谢新药研究国家重点实验室科研人员在本书撰写过程中的大力支持,在繁忙的科研间隙完成了文稿的凝练和提升,最大程度地展示了新药研究国家重点实验室的科研发展水平,尤其要感谢陈凯先院士、丁健院士在百忙中亲自撰稿支持本书的出版。感谢实验室副主任南发俊、李佳、李川,以及实验室秘书楼小荣等在文稿撰写筹备中的各项协调和支持。

在编写过程中,尽量力图少出或不出错误,但限于知识水平,加之时间仓促,欠妥之处在所难免,敬请广大科研人员批评指正。

蒋华良

2015年12月



CONTENTS 目录

前言

01

新药创制

——从大国走向强国

1. 国际药物研发和产业现状与趋势 003
2. 我国新药研发和医药产业现状与发展趋势 011
3. 药物创新的策略和方法思考 016
4. “十三五”发展战略研究概况 025
5. 结语 026

02

抗肿瘤药物治疗 70 年

1. 概述 029
2. 传统抗肿瘤药物——细胞毒类药物 032
3. 分子靶向抗肿瘤药物 035
4. 肿瘤免疫抑制剂 043
5. 精准医疗与生物标志物 045
6. 展望 048

03

药物-靶标结合动力学研究与未来药物发现模式

1. 背景简介 053
2. 药物-靶标结合动力学计算方法的发展 056
3. 石杉碱甲-乙酰胆碱酯酶计算实例介绍 060
4. 未来药物发现模式展望 069

04

天然产物化学发展思考与研究实例

——新颖结构天然化合物的发现与应用研究

1. 概论 075
2. 研究实例 078
3. 结语 104

05

蓝色海洋，新药宝藏

1. 引言 113
2. 海洋植物化学成分和生物活性研究 114
3. 海洋低等无脊椎动物化学成分和生物活性研究 120
4. 小结与展望 136

06

结构优化与创新药物研究

——探索分子奥秘，造福人类健康

1. 国内外新药研究概况 145
2. 结构优化是新药发现的最主要途径 147
3. 化学推动新药研究实例 151

07

c-Met 抑制剂的研发

1. 肿瘤及其发病机制 165
2. 酪氨酸激酶 c-Met 及其抑制剂 165
3. 基于计算机虚拟筛选的 c-Met 抑制剂研究 171
4. 基于生物电子等排策略的 c-Met 抑制剂研发 177
5. 咪唑并 [1, 2-a] 吡啶类 c-Met 抑制剂临床前药理学研究 197
6. 咪唑并 [1, 2-a] 吡啶类 c-Met 抑制剂初步药代动力学研究 198
7. 咪唑并 [1, 2-a] 吡啶类 c-Met 抑制剂代谢种属差异研究 199
8. 咪唑并 [1, 2-a] 吡啶类 c-Met 抑制剂安全性评价 201
9. 咪唑并 [1, 2-a] 吡啶类 c-Met 抑制剂研发过程中的启示 202

08

PI3K 抑制剂的研发及思考

1. 引言 207
2. PI3K 简介 207
3. PI3K 抑制剂 209
4. 总结、展望与思考 222

09

未知之旅：血脂假说与药物研发

1. 心血管疾病与血脂假说 231
2. 最初的降脂药——氯贝丁酯 232
3. 从降脂药到降糖药 233
4. 血脂假说的成功实践——他汀类药物 240
5. 他汀之外的调脂药物 244
6. 总结 251

10

药物安全性评价研究中的重要科学问题

——安评平台的国际接轨、新药安评关键技术和分子毒理学研究

1. 研究背景 259
2. 率先实现药物安评平台与国际接轨 260
3. 新药安全性评价关键技术的建立和应用 261
4. 深入开展药物分子毒理学机制研究取得新成果 266
5. 研究小结 269

11

阿片类药物负性情绪记忆形成分子机制研究进展

1. 研究概述 277
2. 药物成瘾与情绪记忆 277
3. 突触可塑性在学习记忆和药物成瘾中有重要作用 280
4. 即刻早期基因 *Arc* 与负性记忆 283
5. AMPA 受体参与成瘾相关的学习记忆 286
6. 结语 289

12

抗肿瘤新药发现药理学——从 DNA 损伤到 DNA 修复

1. 新药发现药理学 297
2. 靶向 DNA 抗肿瘤药物的历史及发展方向 297
3. 拓扑异构酶 II 抑制剂沙尔威辛的抗耐药作用及其他相关化合物 298
4. 拓扑异构酶 I 的新功能及新抑制剂盐酸希明替康 303
5. PARP 新抑制剂 304

13

蛋白质组学的机遇和挑战

1. 蛋白质组学概念的提出 309
2. 蛋白质组学的特点 310
3. 生物质谱技术 311
4. 蛋白质组学的研究进展 313
5. 蛋白质组学的应用 314
6. 翻译后修饰蛋白质组学的研究 315
7. 蛋白质组学在药物研究领域的应用 317
8. 展望 319

新药创制

——从大国走向强国

陈凯先 沈竞康

中国科学院上海药物研究所

- ▶ 1. 国际药物研发和产业现状与趋势
- ▶ 2. 我国新药研发和医药产业现状与发展趋势
- ▶ 3. 药物创新的策略和方法思考
- ▶ 4. “十三五”发展战略研究概况
- ▶ 5. 结语

01

创新药物的研究与开发,集中体现了生命科学和生物技术领域前沿的新成就与新突破,体现了多学科交叉的高新技术创新与集成,是新时期科技竞争的制高点,也是新世纪经济发展的一个增长点,成为各国高度关注的领域。

近一二十年来,尽管全球经济发展跌宕起伏,但生物医药产业始终稳步增长,市场规模已经超过1万亿美元。随着世界疾病谱的演变,抗肿瘤、神经及精神、感染、内分泌及代谢、免疫五大类疾病已成为当今药物研发的重点。新兴市场不断崛起,在全球药物市场中的比重快速攀升。随着“重磅炸弹”药物专利到期的高峰到来,仿制药市场快速增长。化学药虽然仍占据医药市场最大份额,但生物药快速成长。基础研究作为药物创新源动力的作用日益凸显。然而,全球医药产业的发展也面临着一系列严峻问题。药物开发风险增加,投入产出比持续降低;大量专利药到期,品牌产业模式下滑。为应对这些问题,全球医药行业呈现一些新的趋势:FDA加快了新药审批程序;医药企业加快并购步伐,并大力加强与研究机构的合作;生命科学研究成果引领产业发展方向,各种新技术不断融合,“老药新用”和固定剂量复方制剂的研发受到高度重视。

科学技术的发展为新药研发和医药产业提供了难得的机遇。20世纪下半叶以来,生命科学和生物技术的研究成果成为最激动人心的科学成就之一。创新药物研发日新月异的发展,推动药物研究与医药产业进入了一个革命性变化的新时代。Gleevec确立了分子靶向治疗新时代,Iressa使个性化治疗成为趋势,Herceptin打开了肿瘤抗体治疗的大门,宫颈癌疫苗开辟了肿瘤预防新时代,而生物标志物使个性化治疗成为现实,这些都是在最近10多年的时间里相继涌现的新的发展趋势。当前,新药研发向治疗新机制转变,一批新靶点、新作用机制已经成为药物研究的新方向,针对肿瘤免疫治疗的新药研究引起高度关注,抗体药物快速发展,ADC药物、基因治疗、干细胞进展迅速,抗丙肝药物研发取得重大突破,个性化医学技术市场增长显著,生物标志物的研究和应用已经成为个性化药物和转化医学研究模式的重要方面。

随着我国经济不断增长、城市化老龄化进程加快和医疗体制改革深入推进,人民群众的健康需求日益提升,为新药研究和产业发展提供了战略机遇。我国医药产业持续稳定增长,增速显著高于全球医药产业,总体态势良好。2009年总产值首次突破1万亿人民币,10年间复合增长率超过20%,2014年达到2.45万亿。技术创新取得明显进展;企业实力显著增强;国际化水平大幅提升。中国现已成为全球第二大OTC药物市场,药品实物产量已跃居世界第一,并有望在近年内成为全球第二大医药市场,2020年可能与美国并列全球第1位,医药市场未来发展空间巨大。

我国医药研发和产业发展面临的问题主要是:科技创新和成果转化能力薄弱,药物研发仍以跟踪仿制为主,原始创新不足;产品结构亟待升级;产业集中度低,缺乏具有国际影响力的企业;药品质量安全保障水平亟待提高;有利于创新的机制和环境需进一步营造;政策法规不够健全,管理能力需加强。总的说来,就是尽管近年来发展很快,但“大而不强”的状况仍未根本改变。

国家高度关注生物医药产业发展,实施“重大新药创制”国家重大科技专项等一系列有力举措,推动我国从医药生产大国向医药创新和产业发展强国转变,已经和正在产生深远影响。我国新药研究和医药产业发展呈现出新的发展势头,表现在:药物创新体系建设成效显著,建设了一批综合性大平台和有特色的专项平台,企业创新研发基地蓬勃发展,开始成为技术创新的主体;我国药物研发创新能力不断增强,一批高水平的创新药物相继研发成功,一大批新药处于临床研究的不同阶段,标志着我国新药研究与国际先进水平的差距正在迅速缩小。

创新药物研发当前面临的挑战主要是:新靶点和新先导结构发现难度大、疾病作用网络复杂、成药性低等。为了更好地实现“十三五”的发展目标,必须研究国际新药研发的趋势和动向,紧密结合我国实际,对药物创新的策略和方法进行深入思考。特别要高度关注和努力探索以下研究策略和思路:提倡新药研发多种模式,制定全面推进的创新策略;转化医学和新药研究模式转变;基于系统生物医学和临床需求的新药研究;基于分子分型的个体化新药研究;加强生物标志物与新药研究;模型化和模拟化方法和策略;关注和瞄准可能产生新突破的重要前沿,加强战略性的前瞻布局,增强原始创新;突出需求导向,紧密结合临床医疗和产业发展的需求和问题,及时部署,加强攻关,解决重要问题。

当前,我国新药研究和医药产业发展正面临重大历史机遇,处于从大国走向强国的关键时期。“十三五”期间,药物创新要以重大需求为导向,产品结合技术为主线,协同创新为动力,完善机制体制为支撑,产出标志性成果为目标,实现重要突破。我们要抓住机遇,迎接挑战,实现新的发展目标!

关键词

新药创制,化学药,中药,生物药,转化医学,个性化给药,生物标志物

1 国际药物研发和产业现状与趋势

1.1 全球行业发展状况

2008 年以来,在金融风暴、经济危机的影响下,全球经济社会发展跌宕起伏,而医药行业作为高科技的产业,却始终保持持续稳定增长。其发展态势呈现以下一些显著特点:

药物研发重心随世界疾病谱的演变而不断变化。当前肿瘤、慢性病、老年病已成为研发关注热点,抗肿瘤、神经及精神、感染、内分泌及代谢、免疫五大类疾病在研药物占了 85%,其中抗肿瘤药就占了三成(图 1-1)。

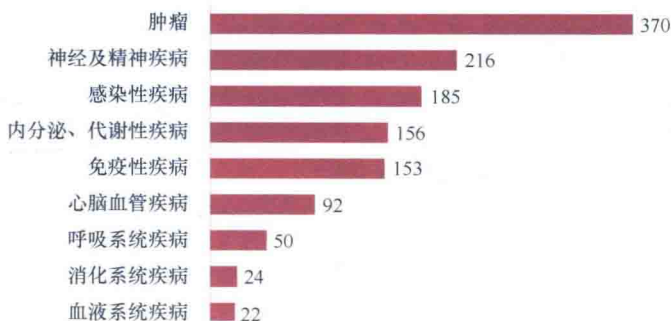


图 1-1 临床在研新药分类分析

产业增速虽有所减缓,但仍是社会刚性需求。2013 年全球药品市场达 9910 亿美元,较 2004 年增加了 4260 亿美元(图 1-2)。增长速度缓慢下滑,2005 年是 8.1%,2012 年是 0.94%,为历史最低,2013 年微调到 2.7%。预计 2017 年全球药品支出将超过 1.17 万亿美元。

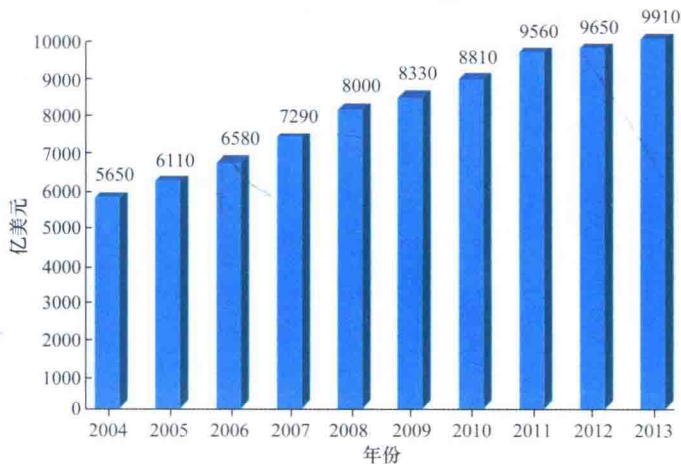


图 1-2 2004-2013 年全球药品支出变化

数据来源:IMS Health

新兴国家医药市场不断崛起。在全球医药市场比重快速攀升，从2006年的14%预计增加到2016年的30%；但在体量上未来5年还是以欧美国家为主。从市场增速上看，未来几年新兴市场增长快速(>10%)，而发达国家市场增速较为缓慢(<5%)。

仿制药市场快速增长。随着“重磅炸弹”药物专利到期的高峰到来，仿制药市场将得到极大发展，市场份额比重将从2011年25%增加到2017年36%(预估)。其中新兴国家增加更加明显，将从58%增加到63%；发达国家医药市场依然由品牌药主导，但仿制药支出占比也将由16%增加到21%(图1-3)。



图 1-3 2012 年、2017 年全球各地域医药支出及仿制药、专利药占比

数据来源：The Global Use of Medicines : Outlook through 2017

基础研究成为药物创新的原动力。2011 年 FDA 批准的新药中，有 17 个被认为是突破性的成果，其中 15 个源自基础研究的决定性贡献。

化学药仍为市场主导，但生物药快速增长。2010 年美国处方药市场 10 大畅销药中，9 个是化学药品，降脂药阿托伐他汀以 126 亿美元销售收入连续 7 年高居首位；1998 ~ 2011 年期间 FDA 批准新药总数 452 个，其中小分子药物占 69.9%，生物药占 30.1%，表明以化学药物为主的传统药物依然是市场的主流（图 1-4）。但近年来生物技术药物市场份额不断扩大，生物药的增长速度显著超过整个医药市场的增长速度，预计到 2017 年生物药将占据整个医药市场的 19% ~ 20%，单克隆抗体和胰岛素是生物药



图 1-4 1998 ~ 2011 年 FDA 批准新药数

数据来源：The Global Use of Medicines : Outlook through 2017

快速增长的驱动力。生物类似物与非原创性生物药市场规模仍较小，但增速较快。从FDA年度批准的新药数量上来看，生物药的占比近几年均在30%以上；Top100销售额中，生物药的市场份额增加非常显著，远大于其在整体市场中的表现。

1.2 面临的问题

全球医药行业在发展中也面临一些突出问题。

药物开发风险增加。据美国药物研究中心（CMR）分析，新开发项目的Ⅱ期临床试验成功率从28%（2006～2007年）降至18%（2008～2009年），新药Ⅲ期临床试验和新药申报的平均成功率近年来也已降至50%左右。美国克里夫兰临床中心 Jeffrey Cummings 2014年6月公布的阿尔茨海默药物临床研究分析，从2002～2012年发现高达99.6%的临床实验以失败告终。表1-1列出了近年新药临床研究重大挫败案例。

表 1-1 近年新药临床研究重大挫败案例

药物名	公司	适应证	药物类型	损失 (亿美元)
BMS-986094	百时美施贵宝	丙肝	NS5B 抑制剂	18
Bapineuzumab	强生和辉瑞	阿尔茨海默症	AB 抗体	7
Iniparib	赛诺菲	肺癌；卵巢癌	—	5.3
Darapladib	GSK	慢性冠心病	口服 Lp-PLA2 抑制剂	2.5
Dalcetrapib, 1	罗氏	冠心病	CETP 抑制剂	2.4
Preladenant	默克	帕金森综合征	腺苷 A2A 受体拮抗剂	1.81
Fostamatinib	阿斯利康和 Rigel	风湿性关节炎	口服脾酪氨酸激酶抑制剂	1.36
Solanezumab	礼来	阿尔茨海默症	AB 抗体	未披露

数据来源：Thomson Reuters

新药研发投入高涨，投入产出比持续降低。2004年整个行业的R&D投入879亿美元，2018年预计将上升到1494亿美元，单个新药的平均投资大幅上升（图1-5）。

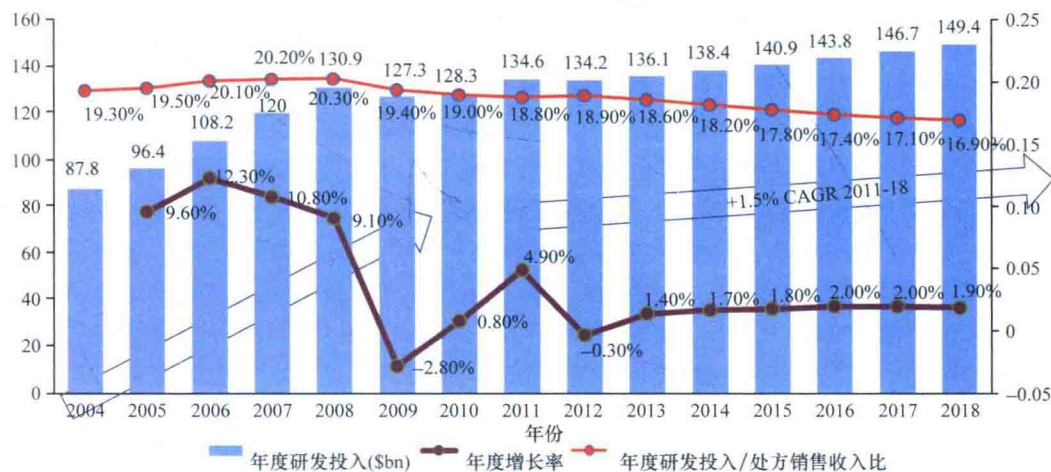


图 1-5 预计至 2018 年整个制药业的 R&D 投入

数据来源：Evaluate Pharma

大量专利药到期。2011～2016年将有2550亿美元销售额的药品失去专利保护，预测销售损失将达到1390亿美元，导致大型跨国药企的品牌产业模式下降，经营战略受到挑战（图1-6）。

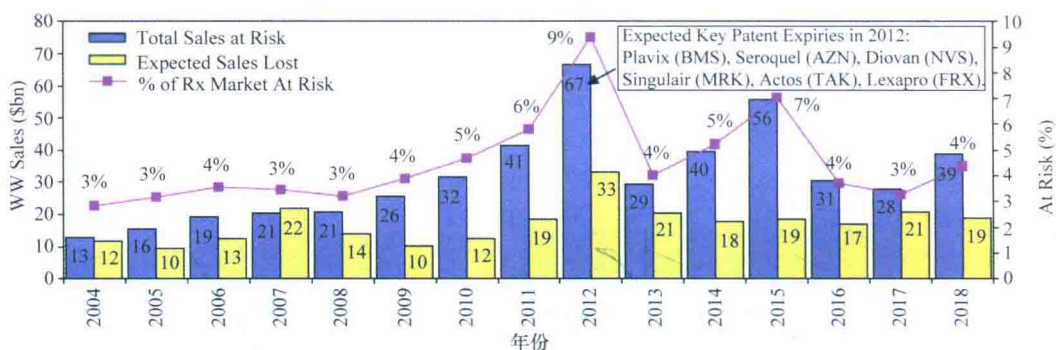


图 1-6 2004～2018 年因专利到期而引起的全球销售风险

数据来源：Evaluate Pharma

1.3 全球行业发展趋势

为了应对全球医药行业发展面临的问题，各国政府和企业从政策和科技创新策略等方面采取了一系列举措，呈现出一些值得关注的趋势：

FDA 加快新药审批程序，促进新药研发和满足临床紧迫需求。如抗黑色素瘤药物维罗非尼（Vemurafenib）研发过程中，美国 FDA 一直保持与申请方的交流，鼓励申请方提前申报，建议同时研发相应的诊断检测试剂。维罗非尼于 2011 年 4 月 28 日提交申请，被优先指派进入快速审查过程，8 月 17 日即获得批准，从递交申请到批准只用了 3.6 个月。器械和辐射健康中心（CDRH）同时批准了相应的诊断检测。安进公司的双特异性抗体药物 Blinatumomab（商品名 Blincyto）审评过程更快，2014 年 10 月 FDA 接受该新药申请，2014 年 12 月 3 日即快速批准，耗时仅 2 个月。

企业兼并越演越烈，以应对竞争、谋求发展。1995 年列为 Top20 的制药企业，经过兼并重组目前只剩下 11 家（数据来源：McKinsey）。全球药企并购交易额 2009 年为 1890 亿美元，2010 年 750 亿美元，2011 年为 890 亿美元，其并购的主旋律是进军生物制药和仿制药领域。许多企业通过资产剥离、业务重组，提升核心竞争力。表 1-2 列出了 2008～2014 年重大医药企业并购案。

企业与研究机构加强联合和合作。制药企业积极与美国国立转化科学推进中心（NCATS）展开合作，辉瑞、阿斯利康、赛诺菲等多家企业捐出因失败而中止研发的 58 个化合物给学术研究机构，进行再次开发；NCATS 提供 2000 万美元的经费，并提供一个合作的模板协议，尝试新的合作模式。赛诺菲、诺华、葛兰素史克、默克等一批大药企分别与加州大学旧金山分校、宾州大学、耶鲁大学、Scripps 研究所等大学和研究机构建立了合作关系（表 1-3）。2012 年 9 月辉瑞、强生、葛兰素史克、礼来、阿斯利康等世界上 10 大制药巨头联合起立组建非营利合作组织，旨在共同解决阻碍药物进入市场的问题，共同努力提高药物临床实验质量，加快药物研发速度。

表 1-2 2008 ~ 2014 年重大医药企业并购案

年份	收购方	被收购公司	涉及金额 (亿美元)
2008	诺华	爱尔康 (部分)	104
2009	辉瑞	惠氏	680
2009	罗氏	基因泰克	460
2009	默沙东	先灵葆雅	411
2010	诺华	爱尔康 (部分)	281
2011	赛诺菲	健赞	201
2011	武田	奈科明	131
2012	吉利德	Pharmasset	110
2013	安进	Onyx	104
2014	艾伯维	Shire	550

数据来源: 新闻信息整理

表 1-3 2012 年 20 大产学联盟

	合作企业	合作大学 / 科研院所	研究内容
1	赛诺菲	加州大学旧金山分校	糖尿病、肿瘤、脑外伤
2	强生	昆士兰大学	长期疼痛
3	礼来、默克、辉瑞	香港大学、新加坡国立大学	肿瘤
4	ELAN	剑桥大学	阿尔茨海默症
5	诺和诺德	牛津大学	药物靶标、生物标记物
6	UCB	牛津大学	免疫学
7	诺和诺德	青少年糖尿病研究基金会	糖尿病
8	百时美施贵宝	范德堡大学	帕金森氏病
9	诺华	宾州大学	个性化 T 细胞治疗
10	赛诺菲	哈佛医学院	糖尿病
11	默克	Scripps 研究所、Salk 研究所、加州大学	转化医学
12	葛兰素史克	耶鲁大学	癌症、炎症、传染病
13	阿斯利康	Broad 研究所	传染病
14	阿斯利康等	邓迪大学	多个重大疾病
15	雅培等	威尔康乃尔医学院, 比尔和梅林达·盖茨基金会	肺结核
16	阿斯利康、基因泰克、默克	威斯康星大学	药物转运
17	辉瑞等	英国多个研究所	自闭症
18	Accuray	汉堡大学	肿瘤
19	阿斯利康	英美多所大学	阿尔茨海默症
20	拜耳	多家研究机构	培育生物技术创新

数据来源: fierce biotech

多种技术互相融合, 刺激医药产业发展。系统生物学(从序列到系统的工具、技术)、基因组学 / 蛋白组学 / 生物指标、纳米技术、IT/ 数字化信息、影像 / 可视化等新技术、新方法, 日益广泛深入地渗入新药研发和医药产业。

生命科学研究成果引领产业发展。如单抗、蛋白多肽、生长激素和生长因子等，占到生物技术药市场的 50%，其中单抗 2011 年即达 430 亿美元，占整个生物技术药市场的 25%。

研发向治疗新机制转变，新机理、新靶点药物成为各大企业必争之地。2015 年世界药理学联盟（IUPHAR）召开的第十七届世界药理学大会提出，要把基因组编码的药物作用部位（drug site encoded by the human genome）、受体多态性（receptor polymorphisms）、表观遗传学药物靶标（epigenetic drug target）、药物靶标的转化药理学（translational pharmacology of drug targets）作为药物靶标研究要关注的方向。表 1-4 列出了国际新药研究的一些新的趋势。

表 1-4 国际新药研究新趋势

临床需求	新靶点、新方向	研发动态
糖尿病	SGLT2 抑制剂	首个该类新药坎格列净 2013 年 3 月获 FDA 批准上市，目前共有 6 个 SGLT2 抑制剂新分子实体上市。主要优势包括：作用机制独立于胰岛素，伴随有热量损失，可能带来病人体重降低，低血糖发生率低，与其他作用机制药物互补，糖尿病全部进程都能用药
癌症	免疫疗法—— 抗 PD-1 单抗	2014 年美国两场权威肿瘤学术会议 AACR（美国癌症研究会）和 ASCO（美国临床肿瘤学会年会）上，细胞免疫治疗再次成为焦点。 <i>Science</i> 将肿瘤免疫疗法评为 2013 年十大科学突破第一位。首个上市的癌症免疫疗法药物为百时美施贵宝的 anti-CTLA-4 单抗 ipilimumab，但目前最为热门的是 anti-PD-1 单抗。目前抗 PD-1 单抗进入研究后期阶段的有 4 个，其中 Nivolumab（百时美施贵宝）和 MK-3475（默沙东）被认为市场价值最高
降血脂	PCSK9 抑制剂—— 下一波重磅药物	PCSK9 由肝细胞分泌进入血浆并在细胞外与低密度脂蛋白（LDL）受体结合，内吞进入细胞并促进 LDL 受体降解，从而提高血浆中 LDL 水平。与他汀类药物相比，PCSK9 抑制剂能更好地控制 LDL 水平。目前，evolocumab（安进）、alirocumab（赛诺菲/Regeneron）、bococizumab（辉瑞）已进入 III 期临床，前两个 2014 年、2015 年相继获批
肿瘤等	ADC：抗体偶联药物—— 靶向治疗新“武器”	抗体偶联药物（ADCs）这一概念最早于 1967 年提出。2013 年罗氏抗体偶联药物 Kadcyla（T-DM1）在美国上市，用于治疗 Her2 阳性的转移性乳腺癌，提振了这一领域的研究。这一领域现已有 2 个药物上市，30 多个药物处于临床研究阶段。目前这一领域的研究主要集中在血液系统肿瘤和实体瘤，未来将扩大到其他疾病领域
多种疾病	基因治疗	基因治疗（gene therapy）是利用分子生物学方法将目的基因导入患者体内，使之表达目的基因产物，从而使疾病得到治疗的新方法。基因治疗的概念早在 1972 年被提出，1990 年 FDA 批准了基因治疗第一个临床试验，从那开始已经有 1700 项临床试验开展。早期的基因治疗临床试验一度被认为是过度炒作，但 2006 年以来基因治疗在白血病、帕金森氏病、多发性骨髓瘤以及一些罕见疾病等领域取得的一系列进展重燃人们对基因治疗的热情。2012 年首个基因治疗药物 Glybera 在欧盟获批
多种疾病	干细胞治疗—— 由实验室走向临床	2005 年 FDA 以孤儿药批准了第一个干细胞产品进入临床，目前全球共有 7 个治疗性干细胞产品获得监管机构批准，处于临床和注册阶段的达到 326 个。随着监管政策的逐步确定，各类干细胞相关的生物技术公司在美、欧等发达国家和地区不断涌现和发展。干细胞产品作为药物已经在日常医疗中使用，不但提高了医疗水平和患者生存质量，同时降低医疗成本

以下就一些重要方面再略加说明。

新型抗体药物发展迅速。其中包括：

新靶点单抗药物：PD-1（施贵宝、默沙东）、PD-L1（辉瑞和默克、阿斯利康、罗氏）、PCSK9（赛诺菲和 Regeneron、辉瑞、安进）；**抗+抗：**多种抗体联用：帕妥珠单抗 +

赫塞汀、抗埃博拉病毒抗体 Zmapp；双功能抗体：两种抗体以一定方式偶联起来，同时阻断两个途径；抗体药物偶联（ADC）；抗体糖基化改造，增强 ADCC 功能；适应证的扩展，治疗传染性疾病、神经性疾病和心血管疾病。

修美乐（Humira，阿达木单抗，艾伯维公司），全球首个抗 TNF- α 的全人源重组人 IgG1 单抗，可减少自身免疫疾病的炎症反应。首个适应证为类风湿关节炎，后扩展到银屑病、关节炎、强直性脊柱炎、克罗恩病、青少年特发性关节炎和溃疡性结肠炎。2003 年 1 月首次上市，2014 年销额就达 125.43 亿美元，比上年增长 18%，名列全球第一。

核酸药物显示良好前景。口服反义核酸新药 Mogensen（GED-0301），靶向 Smad7 mRNA，关闭基因表达，降低 Smad7 的蛋白水平。适应证为中度至重度克罗恩病，在 II 期临床中表现出的惊人疗效，将为克罗恩病的临床治疗带来一场革命（166 例结果显示，40mg/天、60mg/天剂量组及安慰剂组的临床缓解病例分别为 55.0%、65.1% 和 9.5%，统计学差异十分显著）。2014 年 4 月新基公司与爱尔兰 Nogra 签署了高达 26 亿美元的收购协议。

“老药”富马酸二甲酯的新用途引起关注。富马酸二甲酯（DMF）于 1918 年由 L. McMaster 和 F.B. Langreck 在美国 JACS 上第一次描述，1959 年德国化学家 W. Schweckendiek 口服治疗自己的银屑病；后作为杀菌剂，防止家具或鞋在潮湿情况下储存或运输中霉菌生长。美国 Biogen Idec 公司对其进行重定位研究，2013 年 FDA 批准上市，用于治疗复发-缓解型多发性硬化症，以 Tecfidera 为药名出售（BG-12），治疗费用为 5.5 万美元/年/人，公司股票大幅跃升为 240 美元/股。

抗丙肝药物的突破。吉利德公司（Gilead）的 NS5B 聚合酶抑制剂索非布韦（Sofosbuvir）是首个获批丙型肝炎全口服治疗方案的药物，在用于特定基因型（2 型，3 型）慢性丙型肝炎治疗时，无需联用干扰素。针对不同类型患者的多项 III 期临床试验中，索非布韦治愈率显著高于现有治疗方案，堪称是丙肝治疗史上革命性药物。2014 年 10 月 10 日 FDA 批准了吉利德公司的第 2 代治疗丙肝复方新药——Harvoni（Sofosbuvir 400mg+Ledipasvir 90mg）。

个性化医学技术市场增长迅速。NIH 领导人 Collins 于 2010 年 7 月在《新英格兰医学杂志》发表《个性化治疗之路》，重点强调了个性化治疗路径的核心体系是基于敏感标志物的药物个性化。量体裁衣式基于分子分型的个性化药物成为治疗复杂性疾病的有效途径，目前 FDA 批准药物的标签中涉及药物基因组学生物标志物信息的条目共计 159 条，涉及药物 138 个，申报注册的药物当中已有 25% 带有靶向敏感人群的特征。Tufts 药物开发研究中心分析当前的药物研发管线，发现处于研发后期（II 期临床试验之后）的个性化药物数量达到 66 个，未来几年平均每年上市 5~6 个个性化药物。2009 年，全球个性化医学技术市场为 144 亿美元，2014 年可达 292 亿美元。其中，药物基因组学是一个重要的创收市场，2009 年为 41 亿美元，2014 年达 95 亿美元。针对治疗的市场 2009 年为 27 亿美元，占第二大份额，2014 年可达到 51 亿美元（数据来源：BCC Research）。