

STORIES OF DRUG DISCOVERY

新药研发的故事


■
梁贵柏 著

■
上海三联书店

STORIES OF DRUG DISCOVERY

新药研发的故事

梁贵柏 著

 上海三联书店

图书在版编目(CIP)数据

新药研发的故事/梁贵柏著. —上海:上海三联书店,2014.1
ISBN 978-7-5426-4438-1

I. ①新… II. ①梁… III. ①药品—开发—世界—普及读物
IV. ①R97-49

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 262692 号

新药研发的故事

著 者 / 梁贵柏

责任编辑 / 王笑红

整体设计 / 豫 苏

监 制 / 李 敏

责任校对 / 张大伟

出版发行 / 上海三联书店

(201199)中国上海市都市路 4855 号 2 座 10 楼

网 址 / www.sjpc1932.com

邮购电话 / 021-24175971

印 刷 / 上海丽佳制版印刷有限公司

版 次 / 2014 年 1 月第 1 版

印 次 / 2014 年 1 月第 1 次印刷

开 本 / 710×1000 1/16

字 数 / 120 千字

印 张 / 8.25

书 号 / ISBN 978-7-5426-4438-1/R·89

定 价 / 30.00 元

敬启读者,如发现本书有质量问题,请与印刷厂联系:021-64855582



We try to remember that medicine is for the patient; we try never to forget that medicine is for the people; it's not for the profits. The profits follow and if we have remembered that, they have never failed to appear and the better we have remembered that, the larger they have been.

We cannot step aside and say that we have achieved our goal by inventing a new drug. We can never rest until a way has been found to bring our finest achievements to everyone.

George W. Merck (1894–1957)

我们应该记住，医药是用于病人的。我们永远不应该忘记制药是为了人而不是为了利润，利润是随之而来的。如果我们记住了这一点，它（利润）从来不会失约；我们记得越清楚，它就来得越多。

我们不能站到一旁去说我们发明了一种新药就已经是大功告成了。在我们找到一条有效途径，把我们的最佳成果带给每一个人之前，我们决不能停下来。

—— 乔治·默克 (1894–1957)

目 录

序 言 / 1

“我们永远不应该忘记制药是为了人” / 5

—— 从抗艾滋病新药研发谈以人为本

与致病细菌的持久战 / 17

—— 从青霉素工业化生产到新型复合抗生素

为了一个没有河盲症的世界 / 31

—— 从伊维菌素再谈以人为本的新药研发

机遇垂青于有准备之人 / 43

—— 保列治和保发止的发现

首次突破10亿美元 / 51

—— 后来居上的降血压药依那普利

他汀的故事 / 61

—— 从胆固醇假说到4S经典

c o n t e n t s

来自蒙特利尔的抗哮喘新药 / 73

——从原创新药顺尔宁到它的仿制药

攻克癌症从预防做起 / 85

——从诺贝尔奖的基础研究到创新疫苗佳达修

挑战新世纪的健康威胁 / 95

——2型糖尿病、血糖调控和捷诺维

默沙东的中国缘 / 107

——基因重组技术与乙肝疫苗转让

后 记 / 119

序言

陳凱先

《新药研发的故事》经过作者辛勤的努力，即将付梓出版了。我有机会在出版前看到书稿，阅读之后有一种先睹为快的感觉，深感这是一本难得的好书。

本书的作者梁贵柏博士曾在美国默沙东公司从事新药研究十多年，是一位新药研究的资深科技专家。他起初并没有想到要写一本书，只是结合自己的经历和认识，写了一些散篇的新药研究的“故事”。后来越写越多，越写越深，集结成册，就形成了这样一本多侧面立体展现近代人类社会与疾病抗争历史画卷的书籍。

这本书叙述了人类面对各种疾病挑战开展新药研究的探索过程，这是一个各国政府、人民、科技界和全社会都关心的主题。在当代，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，是新世纪科技和经济国际竞争的焦点之一。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。这些领域日新月异的发展，使新药研究的面貌发生了巨大的变化，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，也使新药研究领域成为当代最受关注的科技创新领域之一。

本书讲述的新药研发故事，清晰地勾画了一些对人类健康产生深刻影响的新药诞生的脉络，不仅涉及新药研究的科技问题，也涉及新药研究的方向遴选与决策、组织与管理问题，内涵深厚，深入浅出。书中始终贯穿着科学的方法、科学的思路、科学的态度和科学的精神，体现了丰富的学术内容、严谨的科学逻辑。这些对于新药研究领域的科技创新必将带来诸多深刻的启发和教益。

这是一本讲述科学研究的书籍，但是它又限于科技本身，而是真诚而富有感染力地表述了一种人文关怀的精神。这既包括科技工作者探索未知的好奇心、“攻克顽疾，舍我其谁”的使命感；也包括讲道义、讲责任的真正企业精神，书中讲述的伊维菌素捐赠和乙肝疫苗技术转让的故事可以讲是这方面的一个例子。我们在这里看到，人文精神和科学精神并行不悖、相辅相成，两者的结合既是一个科技工作者个人走向成功的必备要素，也是一个企业成为“伟大的企业”的必由之路。

本书讲述了许多科学的史实和知识，但是并不艰深难读，也不令人感到枯燥乏味。我打开这本书，扫描了开头的几行文字，就禁不住被深深吸引，很想一口气读下去。我想，这一方面是因为作者在药物研究领域具有自身的创新实践和体验，而不是仅仅停留在书本知识上；另一方面也是得益于他的文字素养。他能够用生动、洗练的笔触，在清晰交代科技内容的同时，融入了自己的所思、所想，甚至包括人生的感悟，使内容有血有肉，也使文字具备了一种隽永的风格。这就使读者的阅读过程成了一种愉快的体验。

我在药物研究领域学习和工作了多年，看过不少有关药物研究的书籍。我要说，这本书是非常独特的一本。我们读这本书，不仅可以了解知

识，而且被人类的科学精神和不懈追求所感染。我相信这本书不仅适合药物研究领域的科技工作者和青年学生阅读，事实上我觉得它适合许多人阅读，无论是政府官员、单位领导、企业家，还是普通的社会公众，都能从这本书中有所获益。



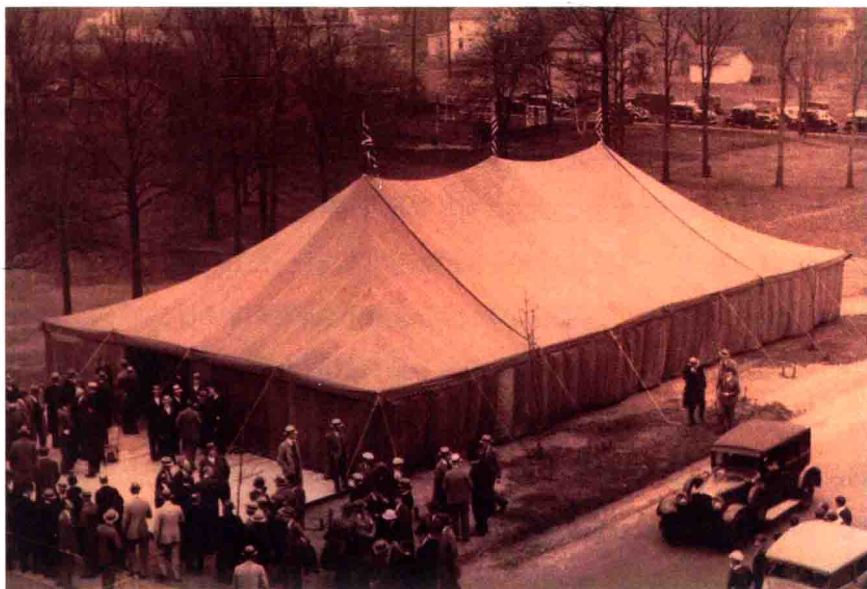
中国—东盟艾滋病合作项目被中国民政部授予“中华慈善奖”

“我们永远不应该忘记制药是为了人”

从抗艾滋病新药研发谈以人为本

六十多年前，美国著名的默沙东制药公司（在北美称默克制药公司^[1]）总裁乔治·默克（George W. Merck, 1894-1957）先生说过：“我们永远不应该忘记制药是为了人而不是为了利润。”^[2]

这是一个简单明了的道理，它讲的是新药研发机构和新药研发人员以



1933年4月25日，美国新泽西州罗韦市，默克公司的新研究室动工、奠基。

人为本的责任与义务。默克先生是这么说的，也是这么做的。在第二次世界大战结束后，默克先生同意将独家开发链霉素的专利权转让给罗格斯大学（Rutgers University）基金会，与其他药厂一起共同开发和生产链霉素，有效地阻止了肺结核病在全球范围的蔓延。^[9]默克先生认为，制药公司对社会的责任以及与学术界的良好关系和密切合作比任何一个新药的利润都更重要。在以市场经济为主的全球化进程中，追求利润是无可厚非的，因为这同时意味着不断地开拓新的市场，不断地满足社会的需求。但是，如何把握眼前的利润与长远的发展及人类的健康之间的平衡，却是一个始终困扰着制药界的难题。

—— 艾滋病阴云笼罩 ——

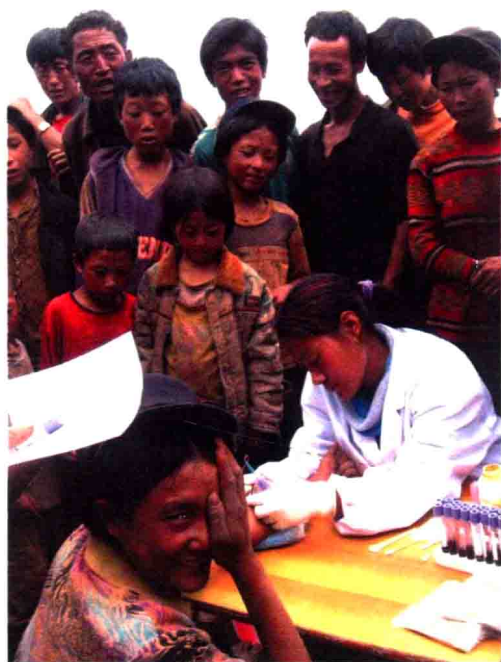
1981年，美国纽约和旧金山的医生几乎同时发现了一种新的奇怪病症，该病的患者会被诱发出一些常见于有免疫缺陷人群的感染和癌症，所以被称为获得性免疫缺陷综合症（Acquired Immune Deficiency Syndrome），简称艾滋病（AIDS）。这是一种高度传染性的疾病，而且当时缺乏治疗手段，病人经确诊后得不到有效的治疗，死亡率几乎百分之百，在全球范围造成了相当的恐慌，甚至有报道说美国的游客在中国被星级酒店拒绝入住。整个医学界对此高度重视，立即展开了全面深入的研究。1984年，美国和法国科学家找到了致病的人体免疫缺损病毒（Human Immunodeficiency Virus，简称HIV，亦称艾滋病毒，AIDS Virus）^[10]，而如何有效地阻止该病毒对人体免疫细胞的入侵和最终将其根除的重任，也就

义不容辞地落到了制药界同仁的肩上。

1986年默沙东实验室（Merck Research Labs，是默沙东制药下属研发部门的总称）首席科学家斯考尼克（Scolnick）博士宣布，默沙东制药决定在其宾夕法尼亚州西点镇（West Point）的研究所成立专项的艾滋病研究实验室，其他各大跨国制药公司也先后确立了艾滋病研究项目。然而，人们对艾滋病进一步的认识给制药集团出了一个不小的难题。艾滋病的传染途径主要是通过血液传播、性接触传播和母婴传播，因此常见于吸毒人群（交换针头）、同性恋者、性工作者，以及靠卖血为生的第三世界国家弱势群体。这样一来，不但抗艾滋病新药的市场有很大的局限，而且新药的价格也会受到相当的挤压。默沙东制药的内部资料显示，当时市场和财务部门对抗艾滋病新药的销售预测是负值。也就是说，即使默沙东的抗艾滋病新药研发成功，由于受市场和价格的限制，在其专利有效期间还不足以收回成本！如果失败，当然颗粒无收，全部投入都打了水漂。因此从商业的角度，好像无论怎么算都是一宗赔本的买卖。

默沙东的“赔本买卖”

但是，“这不是一笔普通的买卖，”在2004年出版的回忆录《医药、科学和默克公司》一书中，当时的公司总裁罗伊·瓦杰洛斯（Roy Vagelos）博士写道，“太多的（艾滋病）患者正在死去，疾病正在蔓延，受感染的人群正在发生变化……默沙东实验室从上到下对艾滋病毒研究的专注，公司对这个项目的投入之多，都是难以置信的，尽管我们始终面



中默项目在四川省当地开展艾滋病筛查和辅导工作。

面临着彻底失败的威胁。”^[5] 这里当然有科学家对于探索未知的好奇和医药工作者征服疾病的欲望，但同时也充分显示了制药公司及其员工以人为本、救死扶伤的高度责任感和应尽的义务。艾滋病是对整个人类健康的威胁，如果不能及时有效地控制艾滋病的蔓延，后果会不堪设想。

1989年默沙东制药的科学家首先在《自然》杂志上发表了艾滋病毒蛋白酶（HIV Protease）的三维晶体结构，随后由美国国立健康研究院（NIH）精细化，为蛋白酶抑制剂（Protease Inhibitor）的研发奠定了基础。1993年默沙东制药成功地合成了高效、高选择性的蛋白酶抑制剂——佳息患（Crixivan，药名英地纳韦 [Indinavir]），向美国食品药品监督管理局

(FDA)递交了新药申请(New Drug Application, 简称NDA), 开始了佳息患的临床试验。同年, 为了攻克艾滋病, 默沙东制药和14家制药公司联手, 宣布成立跨公司的合作, 交换信息, 共享资源, 并尝试临床新药的组合治疗。1995年, 临床三期的结果显示, 服用佳息患能有效地(99%)降低血液中的艾滋病毒, 与其他抗病毒药联合服用时, 效果更加明显, 可以把艾滋病毒降到检测限以下。1996年3月13日, 继罗氏制药的沙奎纳韦(Saquinavir, 1995年12月6日)和雅培制药的利托纳韦(Ritonovir, 1996年3月1日)之后, 默沙东制药的佳息患作为第三个HIV蛋白酶抑制剂的新药上市, 迅速扭转了艾滋病无药可救的局面, 死亡率大大降低, 在很大程度上消除了公众对艾滋病的恐慌。

佳息患虽然是第三个上市的HIV蛋白酶抑制剂, 但它绝不只是一个后继专利药(Me Too Drug)^[9], 而是一个更优专利药(Me Better Drug), 受到医生和病人的一致好评。在不到三年的时间里后来居上, 在全球的年销售额达到7亿多美元, 超过了前两个HIV蛋白酶抑制剂药物, 占当时市场份额的40%。佳息患的成功不但打破了当时市场和财务部门对抗艾滋病新药的预测, 扭亏为盈, 为公司创造了相当的利润, 也应验了乔治·默克先生六十年前的预言: 如果我们能为病人提供有效的新药, 帮助他们恢复健康, 利润必将随之而来。

———— 抗艾滋, 兵不解甲 ————

佳息患等HIV蛋白酶抑制剂的成功, 极大地提高了制药行业的信心。

默沙东的科研人员兵不解甲，积极寻找治疗艾滋病的新途径。在学术界和制药业的共同努力下，我们对艾滋病毒及其感染和传播途径有了进一步的了解。除了HIV蛋白酶之外，又找到了HIV逆转录酶（HIV Reverse Transcriptase，简称RT）和HIV整合酶（HIV Integrase）等新的靶标。艾滋病毒属于逆转录RNA病毒，而HIV逆转录酶是一类存在于部分RNA病毒中能以单链RNA为模板合成DNA的酶，HIV整合酶则是帮助逆转录病毒把携带病毒遗传信息的RNA整合到宿主的DNA的酶，它们在艾滋病毒感染过程中起着关键性的作用。这些酶通常由病毒自身携带，并且不存在于宿主细胞，所以可以作为抗病毒药物的合适靶标。

仅在两年半之后（1998年9月），默沙东制药的非核苷HIV逆转录酶抑制剂依非韦仑（Efavirenz）就成功地被美国食品药品监督管理局鉴定通过，为治疗艾滋病提供了新的手段，也为高效的“鸡尾酒”抗病毒复方药物治疗奠定了基础。默沙东制药的抗艾努力并没有就此偃旗息鼓，又经过多年研制与临床实验，2007年10月默沙东新药艾生特（Isentress）又获得了美国食品药品监督管理局的通过鉴定，成为全球第一个上市的HIV整合酶抑制剂。更重要的是，2011年12月艾生特被进一步批准用于2到18岁的儿科治疗^[6]，给青少年艾滋病患者带来了新的希望。

—— 做新药，以人为本 ——

目前，对艾滋病毒的控制很大程度上仍旧局限于医疗条件好的发达国家，因为在那里病人有条件享受国家医保或有钱购买私人医保，所以可以

严格地根据医嘱用药。但是，在许多亚非拉第三世界国家，艾滋病还在继续蔓延。据统计，仅2005一年，艾滋病就夺去了330万人的生命，其中约60万是儿童。据联合国2006年的统计，全球范围内被艾滋病毒感染的人群已高达0.6%，主要集中在撒哈拉沙漠以南的非洲国家里。在中国，被艾滋病毒感染的人群总数虽然不大，但呈现出令人担忧的上升趋势，到2008年艾滋病已成为中国死亡人数最高的感染性疾病。中国的医务人员必须努力提高民众对艾滋病的认识，积极地控制艾滋病毒的进一步扩散。

第三世界国家的艾滋病患者和政府大都无钱购买西方大药厂（Big Pharma）的抗病毒新药。尽管一颗胶囊或是一粒药片的成本只有几毛钱，但药厂在研发过程中的投入却是天文数字（根据最新的说法，开发一个新药的耗资超过10亿美元，平均耗时超过10年！），所以制定药价时，大药厂必须考虑其专利保护的年限及市场的需求，希望在专利到期之前收回成本，并有盈余。最后的药价与药片的生产成本基本上是无关系的。只有这样，制药公司才有实力将大量的人力物力投入到新药研发中去，我们才有希望攻克那些还在威胁人类健康的癌症以及其他疾病。然而，社会舆论却不这么看，一味地指责大药厂为了追求利润“见死不救”，眼看着第三世界的艾滋病人挣扎在痛苦和绝望之中。面对这个两难的现实，默沙东制药再一次以人为本，通过与社会各界的合作，努力把佳息患送到了非洲国家的病人手中。早在2000年，默沙东制药就开始与博茨瓦纳政府联系，大幅度降低药价，然后通过美国政府、当地政府、世界银行、国际货币基金组织（IMF）和各大私人基金会，比如盖茨基金会，将佳息患等抗艾滋病药物分发到非洲国家。

2001年，默沙东制药还率先在包括中国在内的亚洲国家大幅度降低