



编者按

2019年新药审批收官后,中国、美国和欧洲新药监管机构批复的创新药数量相继出炉。这些数据有哪些意义?对我国医药研发有哪些可以借鉴的地方?为此,本报编辑部邀请中国工程院院士刘昌孝进行点评。

# 临床疗效是金标准

## ——2019年世界生物医药稳健发展

■中国工程院院士 刘昌孝

2019年的统计数据,显示,欧美获批的创新药133种,其中诺华以10个创新药位居全球新药研发排行榜首位。我国恒瑞医药、豪森药业均有两款创新药获批,位列中美欧市场获批创新药企业前20强,这证明我国已进入药品创新研发世界第二梯队。

截至2019年12月28日,美国食品药品监督管理局(FDA)共批准了48款创新药(37个新分子实体和11个生物制品),其中28个在美国首次批准,相比2018年少11个。欧盟药品管理局共批准了37个创新药,相比2018年少27个。中国国家药品监督管理局(NMPA)共批准了48个创新药(世界首次批准的仅5个,比美国少23个,比日本少6个)。中国2019年批准的48个新药中,有31个来自跨国药企,外企仍然是最大赢家,仅有11款新药来自国内药企。

### 优先审评成为“主流”

为加速临床急需药物上市,FDA采用优先多种审评审批的监管方法以加快新药研发和审批。2019年已批准的48个新药中,共有30个新药(63%)至少获得四大快速资格中的一种。25个新药获得了孤儿药资格,有25个被认定为优先审评,均占52%。突破性治疗认定批准的药品有Zulresso、Balversa、Polivy、Turalio和Rozytrek,占10.4%。

全球范围内共有62个首次获批的抗癌新药,分布于16个肿瘤适应证的治疗领域,主要集中在美国(10个)、日本(3个)和中国(3个)。这些药物适应证分布较分散,其中血液领域有8个新药获批。因治疗的急需性和现有疗法的低有效性原因,各国药品监管机构纷纷利用政策红利加快药物进入市场的速度。16个肿瘤领域获批新药中,15个获

优先审评,7个孤儿药资格认定,8个突破性治疗认定。

FDA的优先审评有利于临床所需的新药及早上市,也是企业设法早日获得回报的渠道。几年前,美国国会就担忧新药上市后的安全和疗效问题。去年PharmaExec杂志发表文章怀疑这一制度,因为药物是否可获得6个月的优先审评资格原本应由FDA根据该药物是否是孤儿药、突破性药物或者是否满足医疗需求综合评价后确定,否则就破坏了FDA的评价体系,为其监管流程添加了负担。

以2019年为例,FDA批准的48个新药中,超过20个(43%)是在第四季度获批,12月份获批有7个,远高于平均月度水平。在NMPA批准的53个新药中,第四季度批准了27个(51%),12月份占了18个。根据《华尔街日报》2020年1月3日报道,美国哈佛商学院研究表明:在年底批准的药物或许会带来更多的住院治疗事件、危及生命事件,甚至死亡风险。对于FDA在年底批准的新药,科学家也担忧会有更高的安全性风险。

### 医药创新研发的回报率逐年下降

创新研发过程在很大程度上具有商业风险,投资有回报才能促使投资者企业家有从事研发的积极性。据统计,2000年以来投资回报率在快速下降,从2000年回报率40%,降到2010年10.9%、2016年3.7%、2018年的1.9%。也就是说从5年可以收回投资成本,经过近20年的变化,需要近50年才能回收投资成本,这其中的原因有研发成本虚高、临床价值难认可、新药价高难以承受等。

过去20年间,新药研发成本快速增长,从不足15亿美元上升到现在的26亿美元。《科学》杂志去年发布了一个调查报告,列举

了4个医药研发公司的研发资金投入和运营推广资金投入的数据,发现后者明显高于前者。这4家公司的平均总投入是237亿美元,而其中运营投入为135亿美元,真正研发投入仅102亿美元。

此外,资金和投入回报失调迫使药企调整创新战略。2019年12月,赛诺菲宣布停止糖尿病药物的研发工作,并通过紧缩开支和调整供应链,到2022年拟节省22亿美元的研发开支。安进也宣布退出中枢疾病药物的研发,继而与百济签订了27亿美元的合作合同,共同开发肿瘤药物。默沙东宣布因企业重组改造项目并裁员,法国的研发裁员超过1/3。除默沙东,2019年以来跨国药企裁员的消息不断。

政府为减轻医保负担,导向鼓励使用仿制药,抢占创新药的市场份额。各国政府均将一定比例GDP的资金用于国民医疗服务开支,并根据政府和个人的负担能力确定医保报销比例和范围。从美国这几年的处方量统计来看,91%为仿制药处方,仅9%为创新(专利)药。而这一政策不但挤占了新药市场,也影响了新药的回报率。美国鼓励使用仿制药政策,每年可节约2600亿美元的开支。德国和英国的仿制药处方量分别是82%和73%,专利药分别为18%和27%。

### 医药创新的“核心目标”是临床疗效

临床试验失败的原因在不同阶段有所不同。有文献对临床I期和临床II期失败案例进行分析,临床I期失败最多的原因是安全性,因有效性失败的比例不足9%(14/157);到临床II期,失败最多的原因是有效性,比例达35%(31/89);而到了临床III期,有效性作为最主要的失败原因,占比高达55%。

## 新知

### 饮茶能降低心脑血管病死亡风险

近日,中国科学院院士、中国医学科学院阜外医院顾东风团队研究发现,经常饮茶能降低心脑血管事件及全因死亡发生风险,并且这一健康获益在长期坚持饮茶习惯的人群、男性饮茶者、饮用绿茶者中更为显著。相关研究发表在《欧洲预防心脏病学》杂志上。

该研究利用China-PAR项目数据开展,在排除基线患心脏病、卒中或肿瘤,或无饮茶信息的人群后,共纳入100902名18岁以上研究对象。根据饮茶习惯,他们将研究对象分为经常饮茶者(每周至少3次)和无饮茶习惯者(从不饮茶或每周少于3次)。China-PAR人群中约有50%男性、20%女性经常饮茶,约半数饮茶者习惯饮用绿茶,约8%习惯饮用红茶,其余选择花茶等种类。

对研究对象健康结局追踪长达17年,结果发现与无饮茶习惯者相比,经常饮茶者心脑血管病发病、死亡、总死亡风险分别下降约20%、22%及15%。换句话说,对于50岁的人群,经常饮茶者发生心脑血管病的时间推迟1.41年,寿命延长1.26年。该研究进一步利用14081名研究对象时隔8.2年的两次饮茶习惯调查信息,分析发现与从不饮茶者相比,长期饮茶者心脑血管病发病、心脑血管病死亡和全因死亡风险下降更加显著,分别降低39%、56%和29%。

在心脑血管疾病亚型中,该研究发现饮茶习惯对卒中和冠心病的发病及卒中死亡均有较好保护作用。根据饮茶类型进行的分析表明,习惯饮用绿茶人群的心脑血管病发病死亡及全因死亡风险显著下降,但并未发现经常饮用红茶有明显的保护作用。此外,该研究还发现饮茶的保护作用在男性中更为显著,可能由于男性饮茶比例高,且心血管病发病率显著高于女性,使得在男性中更容易观察到饮茶的健康效应。

研究人员表示,饮茶有益于健康的机制可能与其中富含的茶多酚有关。茶多酚是茶叶中的主要生物活性物质,具有抗炎、抗氧化、改善血压、血脂等作用。各类茶叶中,绿茶的茶多酚含量最高。而在发酵过程中,茶多酚会被氧化、失去活性,导致红茶中茶多酚含量降低。另外,茶多酚在体内代谢较快,不能长期储存,因此需要长期保持饮茶习惯以从中获益。

据了解,顾东风领导的China-PAR项目在我国15个省市的城乡居民中开展,是我国最大规模的心脑血管健康研究队列,共纳入12.7万人,研究基线和随访调查采取了统一的研究方案和严格的质量控制。目前,该项目正在开展新一轮的随访。(李羽壮)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1177/2047487319894685>

### 中国阿尔茨海默病家系遗传机制被揭示

阿尔茨海默病(AD)是老年人群的常见疾病,但家族性阿尔茨海默病(FAD)却十分罕见。不过,因FAD患者集中了AD疾病的所有病理生理特点,故而成为业内专家研究AD发病机制的最佳人群。

自1906年第一例AD患者报道以来,重要的发病机制进展如Aβ学说、tau学说、炎症学说等都来源于FAD的研究。因此,多数学者普遍认为,研究AD需要从FAD入手。

近日,首都医科大学宣武医院教授贾建平团队对404个中国FAD家系进行了长达17年的随访研究,深入系统揭示了这一疾病的遗传规律,为中国AD的遗传学干预和基因治疗提供了理论基础。相关研究发表在《Alzheimer's & Dementia》。

据了解,该团队自从2002年开始建立全国最大的FAD登记网络(CFAN),在全国收集FAD病例。至2019年9月共收集404个家系,共3700余名家系成员。CFAN

也是目前世界最大的FAD登记网络。

研究人员发现有50种PSENs/APP突变,其中有11个突变为国际上首次报道,表明中国人与其他种族之间发病机制的异质性。“但404个家系中有83.17%的家系不携带已知基因PSENs/APP突变,尚有大量未知基因有待我们挖掘,这种挖掘将对发现中国人AD的特色基因产生重要影响。”贾建平说,该团队于2005年报道了中国第一例FAD,由此开启了从遗传学方面研究AD的先河。经过长期系统研究,他们逐步揭开了中国人FAD基因突变的奥秘,这对理解中国人AD的发病机制产生了重要影响,也为国人AD遗传干预和基因治疗提供了思路 and 平台。

“未来,或许有望从编辑方面入手,逆转基因缺陷,为最终治愈AD找到新的突破点。”贾建平说。(张思玮)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1002/alz.12005>

## 医讯

### 新药能满足艾滋病感染者更高需求

本报讯“艾滋病患者进行抗病毒治疗的目标是最大程度减少病毒载量,将其维持在不可检测水平的时间越长越好,进而使免疫功能得到恢复,降低病死率和艾滋病(HIV)相关疾病的发病率,延长患者生命并提高生活质量,减少艾滋病的传播。而其中,依从性是影响艾滋病患者进行抗病毒药物治疗成功与否的重要因素。”近日,在吉利德科学举办的必要维(比克恩丙诺片)中国上市发布会上,北京协和医院感染内科主任李太生说。

据悉,比克恩丙诺片(比克替拉韦50mg/恩曲他滨200mg/丙酚替诺韦25mg,BIC/FTC/TAF)是现有基于整合酶链转移抑制剂最小的三联复方单片制剂,于去年8月获得国家药品监督管理局批准,用于治疗人类免疫缺陷病毒1型(HIV-1)感染的成人,患者目前和既往无对整合酶抑制剂类药物、恩曲他滨或替诺韦韦产生病毒耐药。

“该药的上市可以满足临床上对于HIV感染者治疗的更高需求,以FTC/TAF为骨干的基于整合酶抑制剂的复方单片制剂能够更快降低病毒载量,安全性较好,与其他药物的相互作用较少,而单片剂让患者服药更为简便,将大大提高患者的生活质量,助力患者回归正常生活,对中国目前整体艾滋病的防控带来积极影响。”李太生说。

此前,吉利德科学的另一款以TAF/FTC为骨干的HIV治疗药物艾考恩丙替片已被纳入2019年国家医保目录,成为医保中唯一一款用于治疗HIV的单片剂(STR)方案。

“目前,我们还没有治愈艾滋病的能力。但随着医学的发展,艾滋病已经成为一种可防可控的慢性传染病。感染者可以通过积极规范的治疗,达到和健康人群一样的预期寿命。”吉利德科学全球副总裁、中国区总经理罗永庆期望,每位HIV感染者都能回归正常生活。

(李羽壮)

### 第六期“中日消化道早癌西南青年导师特训”结业

本报讯近日,第六期“中日消化道早癌西南青年导师特训”活动和结业仪式在华西医院举办。

在本次特训活动中,日本教授望月晓、辻阳介进行了规范化操作演示。参加特训的青年导师和基层医生分为两个梯队,从课件理论到实际内镜操作检查的每一个环节,都得到日本专家手把手的教学指导,从而提升早癌筛查的思路和诊断水平。胃肠镜检查是消化道早癌筛查的重要手段,它能让医生直观地观察黏膜的黏液变化。从2016年8月开始,奥林巴斯持续举办“中日消化道早癌西南青年导师特训”活动,至今已开展6期,覆盖2万余人次,培训医师400余人,通过以点带面的方式促进消化道早癌筛查及诊治技术发展。(计红梅)

# 破解 CAR-T 细胞治疗引发炎症风暴之谜

■本报记者 张思玮

3年前,当美国食品药品监督管理局(FDA)批准CAR-T细胞疗法治疗B淋巴细胞白血病时,以活细胞作为药物治疗疾病的时代帷幕徐徐拉开。

### 炎症风暴的困惑

所谓的CAR-T细胞治疗是指采用基因工程手段,人为改造T细胞,使其表面表达一种嵌合抗原受体(CAR),以达到高度有效识别肿瘤细胞的目的。目前,CAR-T细胞治疗主要应用于B淋巴细胞白血病以及多发性骨髓瘤。同时,它在实体瘤以及非肿瘤疾病如心肌纤维化、自身免疫性疾病等研究进入了临床试验阶段。

“T细胞是机体杀死异常细胞最重要的‘战士’,但是体内识别肿瘤细胞的T细胞数量并不多,导致肿瘤不能被机体控制。而CAR-T细胞疗法相当于给这些‘战士’镶上了‘慧眼’。”近日,中国科学院基础医学研究所副所长黄波教授在接受《中国科学报》采访时表示,CAR-T细胞治疗重新点燃了一些癌症患者的生命之光。

但不幸的是,CAR-T细胞治疗会引发非常严重的炎症风暴(学名为炎症因子释放综合征,CRS)。更麻烦的是,CAR-T细胞治疗效果越好,这种炎症风暴越强,而过强的炎症风暴能够直接导致患者死亡。因此,阐明CAR-T细胞治疗引发炎症风暴的免疫机理,通过机制找到有效干预手段,成为细胞治疗领域的重大科学问题。

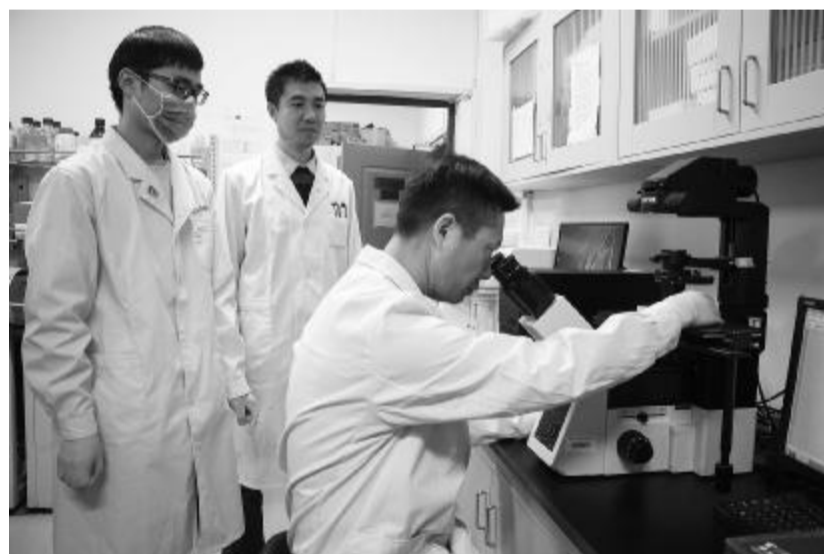
值得称道的是,这一科学问题被黄波团队所揭示。该团队研究发现,CAR-T细胞攻击白血病细胞,诱导肿瘤细胞肿胀而爆裂,肿瘤细胞裂解释放出的物质强烈激活巨噬细胞,后者释放大致炎症因子,进而引发病人体内炎症风暴。相关研究结果1月18日在线发表于《科学—免疫学》杂志。

### 焦亡与凋亡:两种不同的细胞死亡方式

黄波表示,CAR-T细胞是人工改造的T细胞,可杀伤肿瘤细胞引发肿瘤细胞肿胀裂解,医学上将这种细胞死亡方式称为焦亡;但是,我们机体内天然的T细胞杀伤肿瘤细胞并不引发细胞肿胀,反而使细胞越来越回缩,医学上将这种细胞死亡方式称为凋亡。

焦亡和凋亡的本质差别是,前者引发炎症,是病理过程;而凋亡是细胞正常死亡形式,是生理过程,并不引发炎症。

基于此,黄波团队深刻解析了造成两种死亡方式背后的机制。T细胞杀伤肿瘤细胞主要是通过释放两种蛋白质——穿孔素和颗粒酶来实现的,即穿孔素在肿瘤细胞表面打孔,颗粒酶顺着孔进入肿瘤细胞内启动死亡程序。



黄波(右一)正在指导学生做试验。

“阐明CAR-T细胞治疗引发炎症风暴的免疫机理,通过机制找到有效干预手段,成为细胞治疗领域的重大科学问题。”

炎症风暴。”黄波说,神经毒性也是CAR-T细胞治疗的副作用,但它通常与CRS相随相伴出现。“炎症因子是神经毒性的一个诱因,如果能从根源上抑制CRS,相信对神经毒性也会起到控制作用。”

### 多个环节避免 CRS 发生

谈到此项研究的未来应用,黄波认为至少可以从三方面入手:第一,如果能从源头上改变肿瘤细胞的死亡形式,使其从焦亡转变为凋亡,就可以从根源上控制CRS的发生;第二,消除ATP作用同样有可能成为抑制炎症风暴的治疗手段;第三,采用药物抑制巨噬细胞的活化,也能达到抑制炎症风暴的目的。

“这样既不影响CAR-T细胞治疗的效果,还能增强病人治疗的安全性。同时,可以对CRS发生以及严重程度予以预测,为患者选择CAR-T细胞治疗提供安全保障。”黄波说,这项工作不仅对当前的免疫细胞疗法具有重要指导意义,还对自身免疫性疾病的发病机理以及正在兴起的自身免疫性疾病的细胞疗法,具有借鉴意义。

未来,该团队将继续深化研究,尝试解答肿瘤细胞如何逃过CAR-T细胞的杀伤,以及T细胞白血病为什么对CAR-T细胞治疗不敏感的科学问题。

据悉,此项工作是黄波团队联合国内多家临床医院完成的,并获得国家自然科学基金和中国医学科学院医学与健康科技创新工程的资助。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aax7969>

### 为何红肿热痛

而细胞内包含很多种分子,一旦被释放出来,即可刺激免疫细胞释放炎症因子。巨噬细胞是机体专职的吞噬细胞,不仅吞噬入侵体内的病菌,而且吞噬自身衰老的细胞及其碎片。不仅如此,巨噬细胞极容易被激活,释放多种促炎因子。这些促炎因子作用于毛细血管,使其扩张,通透性增加,血液渗出,并且使周围细胞代谢加快,产热增加,而促炎因子作用神经末梢产生疼痛,最后出现炎症的红肿热痛表现。

“CAR-T细胞所致的肿瘤细胞焦亡,使得细胞内的能量分子ATP被大量释放,ATP强烈激活巨噬细胞,使其大量释放细胞因子,从而导致机体