

# 不花大价钱 一样出新药

## 非营利组织探索药物研发新模式

在一辆破旧吉普车中摇摇晃晃行进 8 小时,然后乘坐一条细长的独木舟穿越河流,当 Nathalie Strub Wourgaft 最终到达目的地刚果的一个临床中心时,她已经筋疲力尽。但自己真正的工作还未开始。

2010 年 7 月,该临床中心即将启动一项针对昏睡症的治疗。但项目面临一系列问题。冰箱、电脑、发电机和燃料均需海运过来。当地卫生官员还需接受培训,使用不熟悉的设备收集数据。而且,还需要制定应急计划,保护实验参与者不受武装冲突的侵害。

对于曾担任制药公司高管的 Wourgaft 而言,这很遥远,她之前委托进行临床试验的都是古老、实力雄厚的医院。但作为现任被忽略疾病药物研发组织(DNDi)医疗顾问,她坚信刚果的项目能够完成。结果证明她是对的。

数据显示,DNDi 将在明年批准昏睡症药物非昔硝唑。它将极大改善昏睡病现有疗法:药物的静脉注射或 65 年之久的砷基药物将被取消。

### 烧钱的活

业界普遍认为开发新药是个烧钱的活儿。2014 年塔夫茨药物研发中心对 30 年来的新药研发统计后发现,开发一个上市新药的支出约为 14 亿美元,间接时间成本为 11.63 亿美元,还有被批准后的后续研发费用 3.12 亿美元。开发一个新药总价高达 28.70 亿美元。虽然也有人持怀疑态度,葛兰素史克的首席执行官 Andrew Witty 认为报价虚高,这个平均成本还涵盖了那些倒在药物发现各个阶段的无数失败药物,但新药开发的高投入是不争的事实。

而在昂贵且充满挑战的药物研发过程中,DNDi 似乎不是一个成功案例。在过去 10 年间,该组织仅批准了针对昏睡病、疟疾和恰加斯氏病等 6 种疾病的治疗。另外,该组织还有 26 个药物在研,不过,这总共花费了 2.9 亿美元,相当于大药企开发 1 个新药成本的 1/4 左右。

那 DNDi 成功的秘密是什么呢?答案是产品开发合作伙伴(PDP),它们通过与大学、政府和企业的紧密合作降低成本。非盈利组织的这种合作模式从 2000 年开始逐渐流行起来。因为开发的药物针对的疾病主要流行于地球上最贫困的人群中,所以不被逐利的药企重视而竞争少。监管部门也尽可能降低要求,以早些拯救病人。

目前,政策制定者开始考虑推广该模式。“长久以来,人们认为新药研发过于复杂,只有大型药企才能完成这一任务。”美国哈佛 T.H. Chan 公共健康学院全球健康专家、DNDi 董事会成员 Suecie Moon 说,“我认为如今我们能从 DNDi 的例子中学到很多经验,并把它们应用到其他更受关注的疾病中去。”

同样,DNDi 也在寻找昂贵丙肝药物的替代品,并研发针对耐药性感染的抗体,这些都是药企不愿涉及的领域。一旦成功,这些工作将挑战关于药物研发的传统假设,并降低不断上扬的药品价格。“我们无法一一对比金融数字,但我们相信,DNDi 能创造适用于产品研发的不同模式。”执行主管 Bernard Pécoul 说。

“我认为如今我们能从 DNDi 的例子中学到很多经验,并把它们应用到其他更受关注的疾病中去。”

DNDi 医疗顾问 Nathalie Strub Wourgaft 在为一名苏丹儿童做检查。

图片来源:Neil Brandvold



### 流水作业

无国界医生(MSF)组织用其获得 1999 年诺贝尔和平奖的奖金启动了 DNDi(DNDi 脱胎于 MSF)。其成员批评贫困国家人口缺乏救命药物,因此支持 DNDi 的运行,在 MSF 工作了 20 多年的 Pécoul 接管了这个 2003 年成立于瑞士日内瓦的组织。

但成立伊始,药企高管就对 DNDi 表示怀疑。由于新药开发是个昂贵和漫长的历程,并需要很多专业人才,“DNDi 开始并不被看好”,法国赛诺菲公司医学总监 Francois Bompard 回忆道。

所以 Pécoul 和同事决定先从较容易和安全的项目着手。2001 年,世界卫生组织(WHO)呼吁研发新药以减缓青蒿素单一使用造成疟疾抗药性问题。由于疟疾暴发的地区大都都很贫困,无力承担过高的药物价格,大药企因无利可图反应并不积极。

于是,Pécoul 联系了赛诺菲——该公司正好有两种抗疟药:一种基于青蒿素,另一种基于阿莫地啶。Pécoul 提议与赛诺菲合作开发复方药物:DNDi 负责结合两种药的新药的临床试验费用和相关工作,作为回报,赛诺菲将不会为该药申请专利,并将药物价格控制在一个疗程 1 美元,儿童减半。“这听上去并不合理,这两种药物的价格分别是 2-3 倍。”Bompard 说。

虽然赛诺菲从中获利不多,但能提高公司的公众形象,Pécoul 最终成功说服赛诺菲接受了这个提议。等到 2007 年这种药物获批,药物生产成本也终于控制到了商定的水平。数亿枚药片被运到非洲并分发,无数生命得以挽救,而这个项目仅仅花费了 1400 万美元,在制药业来说,简直是九牛一毛。

尽管他们改善了现有药物,但其中一些化合物仍然存在不足。例如,DNDi 的昏睡症疗法

NECT,将标准疗法中的 56 个静脉注射降低到 14 个。这对一些国家而言仍然是问题:清洁针头很难寻找,长期住院也不可能。人们需要药片。药物研发白手起家费时且烧钱。需要在实验室进行上万次试验寻找候选方案。由于没有实验室,DNDi 通过合作完成这一步工作。DNDi 从众多化合物中筛选新药,与生物技术或药物公司合作,用它们的化合物库进行筛选。

因为彼此关注领域不同,DNDi 不会动这些企业的蛋糕,因此公司也乐于分享这些珍贵信息。然后,DNDi 再通过高通量筛选中心,例如韩国巴斯德研究所、英国邓迪大学去做活性测试。“我们所有这些做法和大型药企并无二致,只不过 DNDi 做化合物规模更小些。”DNDi 发现和临床试验负责人 Rob Don 说。

通过这种合作,DNDi 于 2007 年开发了有望对抗单细胞寄生虫感染的非昔硝唑,并在 2009 年进入临床试验阶段。DNDi 又找到赛诺菲,希望它能向监管机构提交新药审批申请,DNDi 还负责完成治疗昏睡病的临床试验。而赛诺菲表示,人体试验可能很难,因为昏睡病并不常见,而且患者大多生活在偏远的贫困地区。

尽管在贫困地区开展临床试验面临物资短缺、运输不畅、受试人群招募困难,还有战争引起的人身安全风险等问题,但 DNDi 仍设法于今年在刚果和中非完成了临床试验。

打破数十亿美元神话

非昔硝唑的临床试验将于今年结束,总花费 4500 万美元,Wourgaft 希望数据能被管理部门批准。该药物将帮助 2100 万名非洲风险人群。未来数月,Wourgaft 还将启动另一个针对全新口服药物 SCYX-7158 的试验。该药物有望

在数天内治愈昏睡病。DNDi 预计从开发到获批可能需要 5000 万美元。

这打破了药企研发新药需要十几亿美元的“迷信”说法。DNDi 表示,平均而言,其研发一种新药的成本在 1.1 亿~1.7 亿美元。与塔夫茨药物研发中心预算一样,这些价格也包括失败项目的理论成本。

当然,DNDi 承认享有药企没有的额外补助。由于该组织是虚拟的,其运营成本很低。而合作的研究组织收取的费用也低于向药企收取的费用。另外,DNDi 获得了很多无偿帮助,科学顾问只要很低的薪水,他们愿意享受仅仅为拯救生命而进行研究。“DNDi 能获得很多免费的东西。”欧盟制药工业协会总干事 Richard Bergström 说,“我们的企业和一些高校为它们提供公益服务。”

DNDi 现在已在业界获得尊敬。“尽管 DNDi 来自于 MSF,但没有让意识形态阻碍进步。”葛兰素史克副主席 Jon Pender 说。人们赞扬了 Pécoul 的沟通技巧以及 DNDi 应对挑战的策略。

政策制定者也同样开始重视 DNDi。去年 WHO 希望 DNDi 考虑开发抗生素以解决细菌耐药性问题。DNDi 获得了全球抗生素研发组织 GARD 的 2200 万美元种子基金,从老药新用和新复方药物这两个方向出发研究几种新药。“我们担心药物成本不断提高,而且这个项目也是 DNDi 模式应用在西方国家的一次尝试。”荷兰卫生部科学顾问 Marja Esveld 说。

最后,当提及在药企和 DNDi 工作的不同时,Wourgaft 考虑的不是研发成本,而是生命的价值。她回忆了自己在刚果昏睡症试验点的经历。她坐在一位女性患者旁边,与患者绝望的家属交谈。后来,她知道这位患者得救了,“当你看到这些,就知道自己做的事情的价值所在。”(张章)

### 影像

(冯维维)

## 我和我的无人机

出于科学目的,遥控飞机正在日益驶向偏远的地方,猛烈的暴风雨以及危险的环境中。这项技术如此流行,美国联邦航空管理局(FAA)已经就此制定出新规,以管理应用于科研及其他目的的遥控飞机。这些规章于 8 月 29 日生效,其中的限制包括仅在白天进行操作、重量规格以及视线限制等。

不过,这对于科学家来说并非坏消息。“FAA 让事情对我们来说变得更加简单方便。”马萨诸塞州伍兹霍尔海洋研究所 Peter Traykovski 说,“你不需要是一名有资格证的飞行员,而只需要进行驾驶员知识考试。”

这些规章不应该让研究人员利用无人机的创新方式变得琐碎复杂。在这种想象力的启发下,《自然》杂志收录了科学家让机器人执行不同寻常任务的方式。



### ▲潜入水下

加州莫斯兰丁蒙特利湾水族研究所的 Dave Clague 利用一个鱼雷形的无人水下机器人绘制海底地图以及研究水下火山。这个机器装备了声呐和导航仪,根据程序设定可以旅行至距离海底 50 米的地方。 Phil Sammet 摄影



### ▲森林点火

为了保证健康发展,一些森林、灌木带和草地需要周期性“控制燃烧”。官方会利用滴液点火器释放受控的火,清除可能引发野火火灾的干叶子。内布拉斯加大学生态学家 Diraac Twidwell 利用一架遥控飞机,从空中抛下火球引发可控燃烧。这架飞机让他的团队可以到达崎岖不平的大面积地区。 Craig Chandler 摄影



### ▲了解鸣禽

宾夕法尼亚盖茨堡学院鸟类学家 Andy Wilson 将一个麦克风悬挂在遥控飞机上“偷听”鸣禽的声音。这个麦克风被悬挂在四轮飞行器下方 8 米处,它能够让 Wilson 获悉不同的鸟类声音。它还会让 Wilson 通过更加廉价的方式进入沼泽地、森林和陡峭的地方。 Andy Wilson 摄影



### ▲极地海滨

这艘喷气艇可以到达其他科考船不能到达的地方。马萨诸塞州伍兹霍尔海洋研究所的 Traykovski Singh 和 Hanumant Singh 研究了一个遥控设备,可以监测多数船只难以到达的浅水区,包括海滨调查以及评估海岸线如何对暴风雨作出回应。研究人员还将这艘船只送入了载人船只不能到达的危险地带,包括格陵兰岛西边的冰川崩解边缘。 Fiamma Straneo 摄影

# 核电站步入“老龄化”时代

## 材料研究成全球反应堆寿命延长的关键



美国很多核反应堆设施都很陈旧。位于阿拉巴马州的布罗克斯费里核电站于 1974 年开始运行。 图片来源:Kevin Lamarque/Reuters

复杂的检查正帮助日渐老化的核电站在引起麻烦前发现其中存在的缺陷。今年 3 月,超声波检测辨别出了位于美国纽约北部的印第安角核电站反应堆芯中一些不锈钢螺栓上的磨损迹象。目前,来自加州帕洛阿尔托市电力研究所(EPR)的研究人员正在分析十几个 5 厘米长的螺栓,以确定它们为何没能通过检查。

此项分析恰逢美国核管理委员会(NRC)考虑是否将印第安角核电站两座有着 40 年历史的反应堆的寿命再延长 20 多年。包括来自纽约州的这座核电站的反对者以出现缺陷的螺栓、去年发生的变压器火灾以及环境和安全顾虑作为该设施应当被关闭的证据。

该核电站损坏的螺栓只是全球日渐老化的核反应堆面临维护问题的一个例证。国际原子能机构和 NRC 正在为这些设施制定管理指南,但对于美国来说,这个问题可能最为严重。该国的 99 座反应堆是年代最久远和规模最大的。

NRC 已将仍在运行中的 81 座反应堆的许可证再续期 20 年。去年 12 月,它还考虑将许可证再续期 20 年的设施提供了安全指引。不过,关于时间对这些将运行 80 年的设施造成影响的风险仍然存在。

NRC 前任主席 Allison Macfarlane 表示,面对廉价的天然气,该行业一直在艰难地维持着经济上的竞争力,同时很多核电企业在维护和升级方面进行着最小的投资。Macfarlane 宁愿看到向更新、更安全的反应堆过渡,而不是试图将老旧的反应堆推向极限。

EPR 材料负责人 Kurt Edsinger 及其团队将对一些印第安角螺栓开展一系列综合性测试,以便检查断裂处并评估材料强度。他们还将分析已进行了约 40 年的中子轰击对螺栓中钢

的晶体结构造成的影响。

此项研究是 EPR 和美国能源部开展的一项更大规模努力的一部分,目的是在核电站提出许可证续期时将日趋老化的材料及部件相关的风险告知全球核能发电行业和监管者。

“迄今为止并未认定阻挡许可证续期的通用障碍。”美国能源部轻水反应堆可持续性计划技术负责人 Kathryn McCarthy 表示。

随着全世界极少有新反应堆上线,现有设施的寿命会对全球气候产生巨大影响。目前,核电厂为美国提供约 20% 的电力以及超过一半的低碳电力。在全球层面,只有水电提供了更多的低碳电力,约占产生的全部电量的 16%,而核电占到近 11%。

“如果你能维护核电站并且替换零部件,便没有任何理由说它们无法运行很长时间。从气候角度来说,核电站能长时间运行是非常好的消息。”加州伯克利“环保进展”倡导组织主席

Michael Shellenberger 表示。

其他人则没有这么乐观。Macfarlane 表示,诸如地下电缆等检查员无法看见的零部件的耐久性以及材料如何老化都是要考虑的重要问题。尤其引发关注的是反应堆核心处的混凝土外壳结构和钢制压力容器,以及蜿蜒穿过核电站的数公里长电线。目前,研究人员正从原子水平上分析密集的加热和中子轰炸对核电厂关键材料造成的长期影响。

在某些情况下,科学家会开展加速老化的试验。在这个过程中,材料被持续辐射,以便模拟反应堆内部 80 年的活动。随后,这一信息被输入预测老化的模型中。

NRC 的许可证续期流程关注的是可能并非常规维护项目的关键基础设施。该部门资深技术顾问 Allen Hiser 介绍说,他们的目标是创建一个在缺陷变成问题前便能将其探测到的检查系统。

NRC 官员表示,这正是印第安角发生的事情。同时,类似螺栓缺陷在 1988 年被发现于法国的一座核反应堆。随后,该机构设立了检查要求,以便在将来探测此类问题。

不过,总部位于马萨诸塞州剑桥市的倡导组织——忧思科学家联盟核安全项目负责人 Dave Lochbaum 表示,这并非故事的全部。辨别出印第安角损坏螺栓的超声波检查(此项技术目前强制性)只是在纽约州于 10 年前向目测检查发起挑战后才出现的。

Macfarlane 仍持怀疑态度。如果针对美国现有核电站的许可证被再次续期,那么这些设施将被用上 80 年之久,并且保持着近 100 年前的设计。“如果有一些更新反应堆,我们的处境会好很多。”(宗华)