

中国科学院国家科学图书馆

科学研究动态监测快报

2012年1月15日 第2期（总第171期）

生命科学专辑

中国科学院规划战略局

中国科学院上海生命科学信息中心

中国科学院上海生命科学信息中心
邮编：200031 电话：021-54922966

上海市岳阳路 319 号
电子邮件：csd@sibs.ac.cn

目录

政策导向

欧洲医药局管理委员会签署 2012 年工作计划	1
英国皇家学会报告“脑科学浪潮 4: 神经科学与法律”	2
英国国家健康研究所资助创新医疗技术	4
美国 NIH 优化研究材料转移程序	4
美国国家综合医学科学研究所成立 2 个新部门	4
澳大利亚建立新的痴呆合作研究中心	5
2011 年科学突破与 2012 年展望——生命科学领域	5

产业动态

<i>Nature Reviews Drug Discovery</i> : 过去 10 年的药物发现.....	7
--	---

欧洲医药局管理委员会签署 2012 年工作计划

在 2011 年 12 月 15 日召开的会议上，欧洲医药局（EMA）管理委员会签署了 EMA2012 年的工作计划及预算。

该工作计划预测 2012 年向 EMA 提出的人药和兽药的上市授权申请数量将增长到 112 个，其中包括 52 个新的人药、13 个新的孤儿药和 39 个通用名药。该委员会指出，有关人药的科学建议（EMA 为新药开发企业提供的一种支持服务）需求申请将增长 10%。

该工作计划中包含了 EMA2012 年 2.225 亿英镑的预算，比 2011 年增加 6.5%。2012 年，欧盟将向 EMA 管理的孤儿药特别基金提供 600 万英镑。2012 年的职员人数与 2011 年一样，为 737 个。

2012 年 EMA 将继续评估其活动和药物评审过程，以便提高效率，优化资源配置。按照“路线图”¹实施计划的要求，EMA 将：1) 提高人药评估过程及评估结果的质量，提高监管的一致性（consistency）；2) 提高透明度；3) 与各利益相关方加强交流与合作；4) 关注并满足公众健康需求。

1 实施新的药物警戒法

EMA 管理委员会签署了新的药物警戒法实施计划。新的药物警戒法将于 2012 年 7 月开始实施，该法将公共卫生行动排在最优先位置，其次是提高透明度和改进交流的行动，第三是简化程序的措施。在 2012 年 7 月的新药物警戒法启动会上，将成立药物警戒风险评估委员会（Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC），并于 2012 年 9 月成立协调组。EMA 将于 2012 年 9 月开始运行欧盟紧急程序（urgent Union procedure），计划引入公众听证程序。

2 实施修改后的利益冲突处理政策

要成功地实施修改后的科学委员会成员、专家和 EMA 职员之间的利益冲突处理政策，目的是构建一个健全的药品监管系统，管理委员会已经讨论并同意了修改后的关于处理管理委员会成员间的利益冲突的政策提案，该提案将在 2012 年 3 月的下次会议上正式通过。

3 临床试验中的伦理与良好临床规范（GCP）

管理委员会签署了“对在欧盟/欧洲经济区以外的其他地区开展临床试验

¹ EMA 于 2010 年 12 月 16 日公布了其“迈向 2015 年的路线图计划（Road map to 2015: The European Medicines Agency's contribution to science, medicines and health）”，并于 2011 年 10 月 7 日制定了路线图实施计划（Implementing the European Medicines Agency's Road map to 2015: The Agency's contribution to Science, Medicines, Health），具体见链接：
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000292.jsp&mid=W00b01ac05800293a4&jsenabled=true。

的、向欧盟药品监管机构提出上市授权申请的人用药的伦理与 GCP 方面的思考文件 (Reflection paper on ethical and GCP aspects of clinical trials of medicinal products for human use conducted outside of the EU/European Economic Area (EEA) and submitted in marketing authorisation applications to the EU regulatory authorities)”。该文件为 EMA 和欧盟各成员国药品管理局评估那些在欧盟/欧洲经济区以外开展临床试验的在研新药设置了切实可行的步骤, 并提出建议。该文件强调了国际合作的重要性, 旨在确保这类药物的临床试验达到欧盟的 GCP 和伦理标准, 或与欧盟的水平相当。

4 与医疗从业者加强合作

管理委员会接受并签署了 EMA 与卫生保健从业者的合作框架。该框架将使医疗从业者支持 EMA 的工作; 以便 EMA 能获得人用药在实际临床使用的客观的专家意见, 同时也为了更有效地、有针对性地与医疗从业者交流。该合作框架也将使医疗从业者机构 (如医院等) 对 EMA 和欧盟药品监管网络的理解。该框架将目前与医疗从业者联系的机构从人用药品委员会工作组扩大到 EMA 所有与人用药相关的科学委员会。

5 解决因未遵守 GMP 导致的药物短缺问题

鉴于最近欧盟的良好生产规范 (GMP) /制造业问题导致药品供应不足, 管理委员会认为确保药物生产供应链安全是维持药物供应的重要方面。管理委员会已开始讨论 “因遵守生产/GMP 规范导致的药品供应短缺的思考文件 (Reflection paper on medicinal product supply shortages caused by manufacturing/GMP compliance problems)”, 该文件总结了过去的经验。

王小理 整理自:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/12/news_detail_001413.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&jsenabled=true

检索日期: 2012 年 1 月 9 日

英国皇家学会报告 “脑科学浪潮 4: 神经科学与法律”

神经学家的主要任务是研究确定脑功能是如何影响行为的, 而法律是约束行为的, 神经科学与法律两者是否相关, 以及如何相关? 英国皇家学会于 2011 年 12 月发布的 “脑科学浪潮 4: 神经科学与法律 (Brain Waves Module 4: Neuroscience and the law)” 报告旨在探索两者的关系。

该报告指出: 神经科学 (遗传学或心理学) 的研究发现还不足以在短时间内彻底改变法律的理论 and 实践, 但是当代神经科学的一些重要发现会对法律产生影响, 而且在未来几年内会产生更大的影响。

该报告列举了神经科学的研究发现可能用于法律的一些例子, 包括: 1) 神经科学发现可能会引发关于承担刑事责任能力的年龄方面的问题; 2) 神经

科学信息可被作为风险评估的一部分；3) 未来成像研究将会为疼痛的性质研究提供证据，从而有助于确定民事案件中原告的遭遇和痛苦属实还是被夸张放大；4) 神经科学还将用于“摇晃婴儿综合征 (Shaken Baby Syndrome)”和“非意外脑损伤”(NAHI) 的诊断。

尽管神经科学能在许多方面为法律带来利益、应用潜力大，但是神经科学研究数据应用于法律还需要在使用过程中克服许多挑战。该报告分析了神经科学应用于法律面临的总体挑战是神经科学与法律如何交叉、如何定义责任、神经科学在法庭中如何使用，并进一步分析了神经科学应用于一些关键法律问题（如风险评估、欺骗、记忆、疼痛、NAHI）中的特殊挑战。目前，这些挑战还有待解决，因而神经科学的数据要谨慎地应用法律。

该报告从促进法律与神经科学交流与交叉融合、教育培训、应用能力建设 3 个方面提出如下 5 条建议：

建议 1：应该每 3 年举行一次国际会议，将法律系统的工作人员与神经科学及相关学科的专家汇集起来。该会议的目的是讨论神经科学与法律的交叉领域的最新进展，确定那些最需要解决的实际应用问题。

建议 2：英国法律专业人士使用的识别、获取和评估特定科学领域专业知识的系统应由英国司法机关和出庭律师公会 (Bar Council) 重新评估以确保该系统能获得最新的知识。这项工作 in 操作时应咨询英国神经科学协会及其他专家学会。

建议 3：大学的法律课程应当增加一些介绍科学研究的基本原理，介绍重要科学领域，如神经科学和行为遗传学，以加强律师评估新证据的能力。相应的，神经科学大学课程也应当介绍神经科学的社会应用方面的内容。

建议 4：应当为法官、律师和缓刑犯监视员 (probation officer) 提供相关培训。这包括在司法学院举办研讨会，为律师和法官提供参加继续专业发展培训 (Continual Professional Development, CPD) 的机会。

建议 5：需要对如下领域进行深入研究：

1) 英国国家健康研究所 (NIHR) 应鼓励神经病理学研究鉴定 NAHI，并区分是意外还是自然原因导致的；

2) 英国经济与社会研究理事会 (ESRC) 应鼓励研究各种风险评估模型的相对有效性，如果可能的话，将神经科学与现有方法相结合。

王小理 整理自：<http://royalsociety.org/policy/projects/brain-waves/responsibility-law/>

检索日期：2012 年 1 月 9 日

英国国家健康研究所资助创新医疗技术

英国国家健康研究所发明创新计划 (Invention for Innovation, i4i) 2012 年 1 月 5 日发布新一轮的资助项目, 即 i4i 挑战奖项目 (i4i Challenge Awards programme), 用以支持在英国国家卫生服务体系 (NHS) 中采用创新性医疗技术进行患者治疗。

尽管有临床证据支持新型医疗的使用, 但新型医疗设备的创新、开发与在临床中被广泛采用之间, 存在很大的差距。该奖项旨在缩小这一差距, 支持研究人员将其医疗器械产品原型的效益在临床环境中展示出来。

该奖项将通过公开竞争的方式每年评选一次, 首次比赛将在 2012 年 2 月 27 日召开, 主题是心血管疾病的诊断和检测产品。

该奖项的奖金没有规定上限, 被选中的项目其成本将全部获得资助, 资助时间为 3 年。项目团队需要由 NHS 中的临床人员领导, 并与大学或企业合作, 以便未来将创新成果商业化。

熊燕 整理自: <http://www.nihr.ac.uk/Pages/default.aspx>

检索日期: 2012 年 1 月 10 日

美国 NIH 优化研究材料转移程序

美国国立卫生研究院 (NIH) 推出了《转让协议面板》(Transfer Agreement Dashboard, TAD), 旨在优化 NIH 开发的研究材料向生物医学研究人员转移的过程。

该系统大大缩短了转移 NIH 研发材料的交易时间, 将促进技术转移并促进研究成果商业化。TAD 是与《材料转让协议》(MTA) 配套使用并发挥作用的。MTA 管理两个机构之间的实物研究材料转移, 规定了材料供应者和材料接受者的相关权利。

TAD 聚焦于 NIH 内部实验室与那些想获取 NIH 材料的非营利研究机构和大学, 该系统的特点包括操作简便、速度快, 可实时获得材料转移数据。TAD 有一个直观界面, 该界面上含有 NIH 技术转移的过程和政策信息。通过实现电子签名等方式, 研究人员将更快地获得研究材料。

王慧媛 整理自: <http://www.nih.gov/news/health/dec2011/od-15a.htm>

检索日期: 2011 年 12 月 23 日

美国国家综合医学科学研究所成立 2 个新部门

美国国立卫生研究院 (NIH) 下属的国家综合医学科学研究所 (National Institute of General Medical Sciences, NIGMS) 主要支持基础研究和研究培训。为配合 NIH 机构改革, 即成立国家转化科学推进中心 (NCATS) 并撤消原有

的国家研究资源中心 (NCRR)², 该研究所于 2012 年 1 月 4 日宣布成立两个新部门。每个部门管理现有的 NIGMS 项目及由前 NCRR 转移而来的项目。

新的培训、人力资源发展与多样化部门合并了 NIGMS 原先的少数民族研究机会部 (Division of Minority Opportunities in Research, MORE) 的研究培训项目, 并实施从 NCRR 转移来的机构发展奖励计划 (Institutional Development Award program)。

新的生物医学技术、生物信息学与计算生物学部管理生物与计算机科学、工程、数学和物理交叉领域的研究与研究培训, 包括 NIGMS 原先的生物信息与计算生物学中心 (CBCB)、转移自 NCRR 的生物医学技术项目。

刘晓 整理自: <http://www.nih.gov/news/health/jan2012/nigms-04.htm>

检索日期: 2012 年 1 月 9 日

澳大利亚建立新的痴呆合作研究中心

2011 年 12 月 24 日, 澳大利亚卫生部和精神健康与老龄化部宣布, 联合建立澳大利亚第一个痴呆合作中心, 该中心将聚焦于“应对老年人认知及相关功能衰退”主题。

未来 5 年, 该中心将每年获得高达 500 万澳元的资助, 资金由澳大利亚国家健康与医学研究理事会 (NHMRC) 以及澳大利亚阿尔茨海默氏症组织 (Alzheimer's Australia)、Brightwater 护理组织 (Brightwater Care Group) 等非营利组织提供。

该合作中心将会结合多个专业和学科, 包括卫生服务和公共卫生政策研究、社会学、经济学、心理学和临床实践经验。

该中心在成立的当天即宣布成立一个跨部门的研究团队, 制定该中心的工作计划。该团队的成员将由研究人员和在医疗系统中工作的人员组成, 其核心任务是调查家庭、社区以及专业护理机构的护理和治疗效果情况。

王玥 整理自:

<http://www.nhmrc.gov.au/media/releases/2011/new-research-collaboration-target-dementia>

检索日期: 2012 年 1 月 9 日

2011 年科学突破与 2012 年展望——生命科学领域

1 2011 年 10 大科学突破中的生命科学部分

2011 年 12 月 23 日出版的 *Science* 杂志评出了 2011 年的 10 大科学突破, 其中有 6 项属于生命科学领域:

1) 艾滋病病毒研究: 名为 HPTN 052 的艾滋病病毒临床研究, 对抗逆转录病毒药物的功效进行了评估, 了解它在伴侣双方一方感染有艾滋病病毒而

² 见本监测快报 2012 年第 1 期的“美国 NIH 建立国家转化科学推动中心”和 2011 年第 12 期的“美国 NIH 确定新的转化科学中心的预算”。

另一方没有感染的情况下，是否能够阻止病毒的性途径传播，结果显示，接受抗逆转录病毒药物早期治疗的患者，其传染率至少降低 96%。

2) 揭开人类起源之谜：通过对现代人和古人的基因分析研究，科学家们发现很多现代人的体内依旧携带古人的基因变体，包括亚洲神秘的丹尼索瓦人和目前仍无法确认的非洲祖先。今年完成的一项研究揭示了古代祖先是如如何塑造现代人体免疫系统的。

3) 首次成功获取光合成蛋白质：研究人员详细绘制出了光系统 II (PS II) 的结构。PS II 是植物用以将水分解成氢原子和氧原子的蛋白质。清晰的结构图像显示了蛋白质的催化中心，并揭示出其内部原子的特殊排列与分布。现在科学家们终于能够了解这种催化结构，这是地球上生命形式的关键所在，除此之外它也是获取清洁能源的基础。

4) 更好地了解人体肠道微生物群落：对人体肠道内的微生物群落进行的研究发现每个人的体内都有一种占据主导地位的菌类。之后进行的后续研究显示，这些细菌中有的嗜好高蛋白食物，有的则更偏向素食。这些发现帮助人们更加清晰了解营养和疾病，以及食物和微生物之间的相互作用。

5) 开发出新的疟疾疫苗：2011 年的一项研究对 7 个非洲国家的 1.5 万名儿童进行了一种名为 RTS,S 的新型疟疾疫苗接种测试，并开展了后续的跟踪调查，获得良好结果，表明开发出一种有效的疟疾疫苗仍是可能的。

6) 清除身体衰老细胞：老鼠实验显示，清除衰老细胞(即那些停止分裂的细胞)能推迟与衰老相关症状的出现，如白内障和肌肉无力。

2 2012 年重点领域展望

12 月 23 日出版的 *Science* 杂志以题为“Areas to Watch”的文章提出 2012 年值得关注的科研领域有 6 个，其中 3 个属于生命科学领域，分别是：

1) 干细胞代谢：通过开展干细胞代谢的大尺度实验，获得有关干细胞如何自我调节和人工调节的新视点。

2) 基因组流行病学：将基因组测序技术应用于病原体检测这样，我们可以很快获取新出现疾病的来源、是否具有耐药性等信息。

3) 智力缺陷治疗：人们过去一直认为，由唐氏综合症等引起的认知缺陷和行为问题是不可逆的。但近期研究结果显著证明，这些问题是可逆的。现在，针对大脑内生长因子和神经递质受体的治疗已处于人体临床试验阶段，2012 年应该会有结果。

Nature 杂志于 2012 年 1 月 3 日对 2012 年的重要科学发现及事件进行了展望，共有 10 个领域，属于生命科学领域的有 3 个，分别是：

1) DNA 百科全书：一度被称为“垃圾”的 DNA 实际上有一定的作用。但是该序列的功能是什么，以及它们能够做什么？迄今为止最佳的答案将来

自于 NIH 的 ENCODE (DNA 元素百科全书) 计划的一次扩大资助范围, 旨在确定人类基因组中的所有功能元素³。

2) 制药的希望: 如果 2012 年的临床 III 期试验中获得阳性结果, 两种治疗 AD 的单克隆抗体——Solanezumab 和 Bapineuzumab——将获得巨大成功。它们都能与构成 AD 患者大脑中的蛋白质斑块的淀粉样 β 缩氨酸相结合。2012 年, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 将再次审议批准减肥药的棘手问题, 同时还将决定是否批准一种由 Vertex 公司研制的 Ivacaftor。这种药物仅仅对携带了一种特殊遗传突变的人群发挥作用, 但却有望成为第一种基于病因——而非症状——治疗疾病的药物。

3) 一个有用的人造基因组: 合成生物学家能白手起家打造完整的基因组, 并按照自然模式工作, 同时他们还能生物的遗传回路布线。然而迄今为止, 还没有人将这两种方法整合起来, 或许 2012 年我们能够看到第一个真正有用的人造基因组。

表 1 *Science* 与 *Nature* 杂志预测的 2012 年生命科学重点领域

<i>Science</i>	<i>Nature</i>
干细胞代谢	DNA 百科全书
基因组流行病学	制药的希望
智力缺陷治疗	一个有用的人造基因组

徐萍 整理自: <http://www.biotech.org.cn/news/news/show.php?id=92603>
<http://www.biotech.org.cn/news/news/show.php?id=92649>
<http://www.biotech.org.cn/news/news/show.php?id=92984>

检索日期: 2012 年 1 月 10 日

产业动态

按: 2012 年 1 月, *Nature Reviews Drug Discovery* 为纪念创刊 10 周年, 于 2012 年 1 月刊登了 10 年回顾的专题, 回顾了过去 10 年中药物研发的发展历程。本文摘录其中的 10 年回顾和 2011 年新药研发状况两部分内容, 供参考。

Nature Reviews Drug Discovery: 过去 10 年的药物发现

制药行业过去 10 年、目前仍面临的主要挑战是收入增长缓慢、股票市值表现不佳、被批准上市的新化学实体 (new chemical entity, NCE) 数量维持在历史最低水平、整个行业普遍存在的研发管线 (Pipeline) 后期的实力弱 (只有少量的新药处于研发后期⁴)、新药难以弥补老的重磅炸弹药物⁵因专利过期导致的巨大收入损失。

过去 10 年中, 新药研发的失败率一直居高不下, 表明过去几年间实施的旨在解决新药开发失败率问题的战略没有产生足够的效益。而且这一挑战因

³ 详细内容见本快报 2011 年第 21 期“美国扩大 ENCODE 项目资助范围”。

⁴ 指临床 III 期试验及之后的开发阶段。

⁵ 指年销售额在 10 亿美元以上的药物。

药品安全问题及其导致的更严格的监管环境而变得更加严峻。

然而，回顾 2011 年的制药行业，出现了一些积极信号。2011 年 FDA 共批准了 30 个新药，在过去 10 年中排名第二，其中包括肿瘤和罕见病药物，这两个治疗领域近年来已成为制药行业的焦点领域，部分原因是基因组学靶标在这两个领域的应用能显著改进疗效，使在研产品的疗效明显优于已有产品。

过去 10 年的另一趋势是，制药企业开展越来越多的研发/创新合作，通过合作研究提高新药研发效率。

1 新药研发 10 年回顾

过去 10 年对于制药行业来说是个急剧动荡和变化的时期。尽管研发（R & D）表现不佳，为了保证收入，制药行业的兼并与收购时有发生。从重要企业、重要产品、新药开发成功率、研发方式、治疗领域 5 个方面分析了过去 10 年的变化。

1.1 重要企业

市值排名前 10 位的制药公司的排名发生变化，虽然 2001 年市值排名前 10 位的公司中有 8 家在 2011 仍然排名前 10 位（见表 2）。2011 年排名前 10 位企业的市值总额为 11100 亿美元，而 2001 年这一数字为 12400 亿美元，如果考虑到过去 10 年中的累积通胀率超过 25%，2011 年前 10 家公司的总市值比 2001 低得多。虽然兼并不创造价值，但是可以降低专利到期的影响，丰富薄弱的产品线，节省运营成本。

表 2 2011 年市值排名前 10 位的公司及其 2001 年的排名

企业	2011 年市值 (亿美元)	2011 年排名	2001 年排名	2001 年以来主要的 并购案
强生	1780	1	2	——
辉瑞	1540	2	1	法玛西亚，惠氏
诺华	1530	3	5	——
葛兰素史克	1130	4	3	——
罗氏	1100	5	10	基因泰克
默克	1100	6	4	先灵葆雅
赛诺菲	910	7	9	安万提，健赞
雅培	850	8	10 名以外	苏威 (Solvay)
阿斯利康	610	9	8	MedImmune
拜耳	550	10	10 名以外	——
百时美施贵宝	——	10 名以外	6	——
礼来	——	10 名以外	7	——

注：由于这些公司是大公司，并购案主要是这些大公司收购这些小公司。

1.2 重要产品

销售额排名前 10 位的产品（即药品），其年销售额在过去 10 年中几乎增加了一倍（见表 3）。排名前 10 位的药品中生物制剂的数量在上升，由 2001 年的 1 个增长到 2010 年的 3 个，这一上升趋势还将继续，预计未来 4 年内生物制剂将占主导地位。每年推出的重磅炸弹药物的数量保持相对稳定，约为 6.5 个，但是这些重磅炸弹药物的平均价值下降。

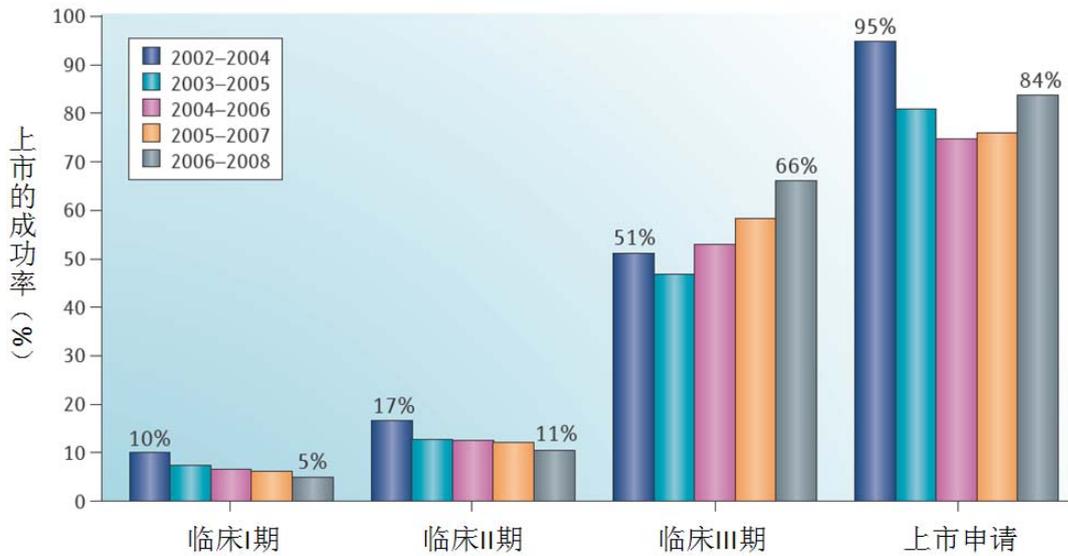
表 3 销售额排名前 10 位的药物：2001 VS 2010

排名	2001			2010		
	产品	销售额 (亿美元)	适应症	产品	销售额 (亿美元)	适应症
1	Zocor	66	血脂异常	Lipitor	127	血脂异常
2	Lipitor	65	血脂异常	Plavix	88	急性冠状动脉综合征
3	Prilosec	57	胃食管反流病，溃疡	Seretide	85	慢性阻塞性肺综合征，哮喘
4	Norvasc	36	心绞痛,高血压	Nexium	84	胃食管反流病，溃疡
5	Procrit*	34	贫血	Seroquel	68	精神分裂症，躁狂症
6	Claritin	32	过敏	Crestor	68	血脂异常
7	Celebrex	31	类风湿关节炎，骨关节炎，急性疼痛	Enbrel*	62	类风湿关节炎
8	Zyprexa	31	躁郁症	Remicade*	60	类风湿关节炎，克罗恩氏症
9	Prevacid	30	溃疡	Humira*	60	类风湿关节炎，克罗恩氏症
10	Paxil	27	抑郁	Zyprexa	57	躁郁症

注：标*的为生物制剂。

1.3 新药开发成功率

对 14 家制药公司（6 家大公司，8 家中小型公司）的调查显示，过去 10 年中，在研产品的上市成功率降低、失败率上升，临床 I 期在研新药的上市成功率由 2002 年的约 10% 下降到 2008 年的 5% 左右（图 1）。新药研发链中，最薄弱的环节仍然是临床 II 期，导致这一阶段的新药开发失败的因素中，50% 是缺乏有效性，30% 是战略失误，20% 是缺乏安全性。随着资金压力不断增加，从 2008 年起制药企业的研发策略由之前的重视储备多领域的候选药物，转变成聚焦于少量有前景的候选药物，在研项目数量急剧下降，也减少了治疗领域。



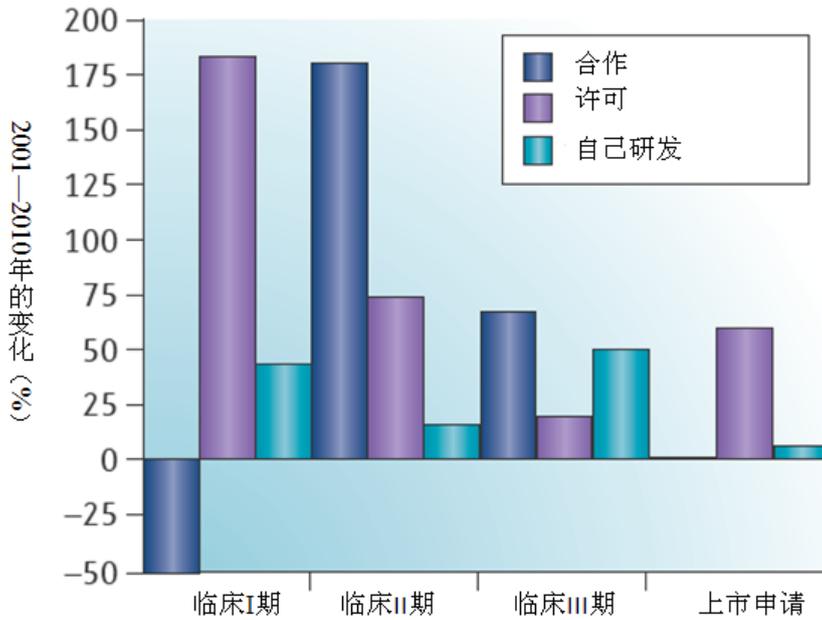
数据来源：Thomson Reuters 公司下属的 CMR 国际公司。

图 1 处于临床 I 期以后各阶段的产品上市的成功率

1.4 研发方式

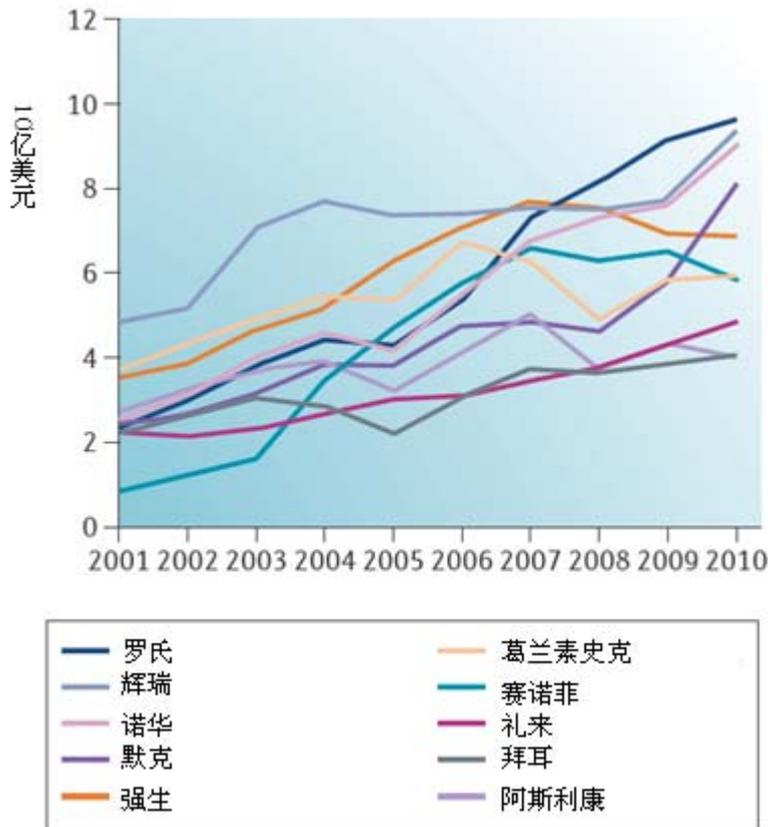
为了降低风险、控制研发成本，过去 10 年中，企业充分利用外部研发资源，通过许可、合作等方式分担研发风险（图 2）。与 2001 年相比，2010 年的临床 I 期产品中，只有合作方式下降了 50%，而许可、自己研发 2 种方式都呈正增长，尤其是许可方式增长率超过 175%；临床 II 期产品中，合作和许可方式增长迅速；临床 III 期产品中，合作与自己研发增长较快；上市申请阶段的产品中，许可方式增长较快。

总体来说，研发投入呈上涨趋势，虽然不同公司的数据有很大差异（图 3），但从 2010 年开始，研发投入有所下降。



注：纵坐标的值为 2010 年与 2001 年比的变化情况，即 $(2010 \text{ 年的值} - 2001 \text{ 年的值}) / 2001 \text{ 年的值}$ ，调查对象仍上面提到的 14 家公司。数据来源：Thomson Reuters 公司下属的 CMR 国际公司。

图 2 2001 年与 2010 年处于临床试验以后各阶段的在研产品的研发方式比较

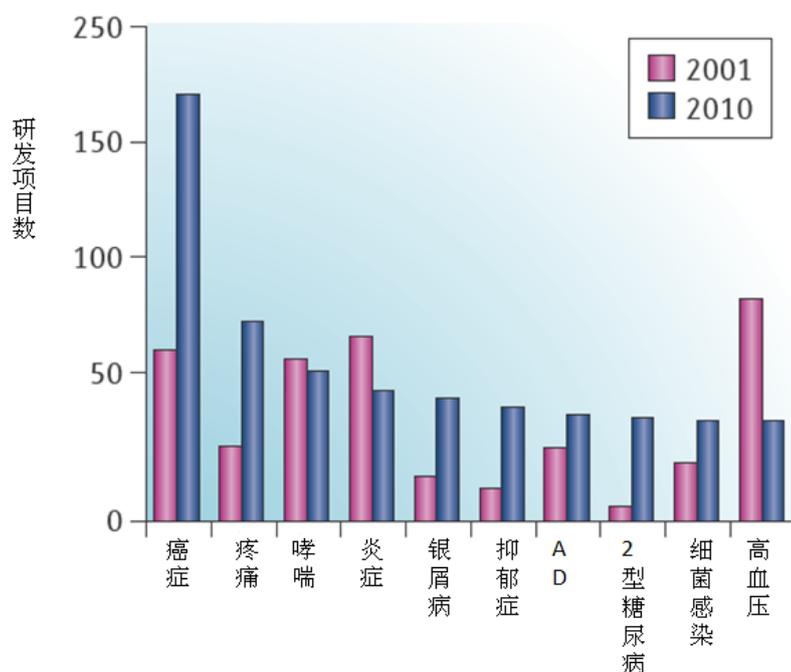


数据来源：Thomson Reuters 公司

图 3 2010 年研发投入排名前 10 位的制药企业各年度研发投入

1.5 治疗领域

过去 10 年中，治疗领域的重点发生了变化（图 4）。企业的重点研发领域已经从高血压转向癌症，癌症是目前最大的治疗领域。糖尿病、疼痛、阿尔茨海默氏症（AD）和抑郁症的在研项目也显著增加。由于罕见病的治疗越来越具有科学可行性和商业吸引力，因此全行业也开始关注罕见病。



注：AD, Alzheimer's disease, 阿尔茨海默氏症。数据来源：Thomson Reuters 公司

图 4 2001 与 2010 年研发项目数排名前 10 位的治疗领域比较

2 2011 年新药研发状况

2.1 总体概况

FDA 批准的上市新药数量为 30 个，在过去 10 年中排名第二，第一为 2004 年的 36 个。2011 年被批准上市的新药中，有几个重要成果，包括期待已久的基于人类基因组技术的治疗产品。

尽管如此，制药行业仍面临如下几方面的挑战：1) 重磅炸弹产品专利到期导致巨大收入损失，例如辉瑞公司的 Lipitor；2) 临床试验失败率居高不下，这是所有企业（包括大型和中小企业）都面临的问题；3) 监管严格，新药开发过程因监管问题而受阻；4) 研发费用预算有限。

2.2 与学术界合作研发

2010 年，医药研发费用出现了有史以来的第一次整体下降——很大程度上归因于最畅销药物专利保护到期导致的收入损失。由于研发投入的投资回报率很低，预计 2011 年全行业的研发费用将继续降低。产业科学家 2011 年面临被解雇和研发部门倒闭的风险，尤其是辉瑞公司缩编其位于 Sandwich 的

研究部门，由此产生的一个重要问题是：用来填补药物研发管线的创新来自何方？

解决这一问题的方式之一是与学术界合作研究。2011年，制药产业将赌注押在了学术界，随着美国国立卫生研究院（NIH）建立国家转化科学推进中心（NCATS）⁶，使这一方式更具可行性。

2011年，许多制药公司在前沿基础研究方面与学术机构紧密合作，如赛诺菲等大型制药公司相继宣布与研究机构的合作计划（表4），Gilead、Evotec、Regulus 和 Elan 等生物技术公司也宣布与学术界加强合作。

表 4 2011 年大型制药企业与研究机构合作列表

企业	合作的研究机构
赛诺菲	加州大学旧金山分校
葛兰素史克	计划与 10 家学术机构签订长期的药物发现项目
阿斯利康	法国国家健康与医学研究院
辉瑞	纽约 7 个研究中心和波士顿 8 个研究机构

制药公司还尝试其他创新合作方式，主要是与其他企业合作、与公共资助者合作。例如，礼来与勃林格殷格翰公司于 2011 年 1 月签定协议，共同开发和商业化几个实验性化合物：勃林格殷格翰公司的两种糖尿病口服制剂和两种胰岛素类似物，以及礼来公司的抗转化生长因子- β （TGF- β ）单克隆抗体。百时美施贵宝公司与罗氏公司合作研发一种以细胞毒素 T 淋巴细胞相关抗原 4（cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4）为靶标的单克隆抗体 ipilimumab 和丝氨酸/苏氨酸激酶 B-Raf(Serine/threonine-protein kinase B-Raf, BRAF)抑制剂 vemurafenib 组成的组合疗法治疗转移性黑素瘤。制药公司与公共资助者再次向国际结构基因组联盟投资 5000 万美元扩大⁷，新增的成员包括英国牛津大学和加拿大多伦多大学。2011 年最典型的公私合作模型是 Arch2POCM，该组织由学术界、制药产业和监管机构的科学家、临床人员、公共与私营资助者、患者团体组成，其主要目标是开发和测试来自肿瘤、免疫与神经科学领域的研究项目的新蛋白靶标，并将这些候选新药推进到临床 II 期⁸。

合作已经成为降低研发风险和成本的一种越来越重要的机制，未来这些合作伙伴关系的数量会增长，合作程度会进一步加深。

2.3 生物技术企业取得突破

生物技术被认为是未来产生新药的重要来源，这也是 2011 年金额最大的

⁶ 见本快报 2012 年第 1 期“美国 NIH 建立国家转化科学推动中心”。

⁷ 见本快报 2011 年第 20 期“国际结构基因组学联盟新增近 4900 万美元资助新药研究”。

⁸ 详细信息见该项目网站 <http://sagebase.org/partners/Arch2POCM.php>。

一项交易中涉及生物技术公司的一个因素，赛诺菲公司以 201 亿美元收购了以罕见疾病为研究重点的生物技术公司健赞公司（表 5）。

表 5 2011 年重要并购案

收购公司	被收购公司	初期收购金额（里程碑 ⁹ ）
赛诺菲	健赞	201（38）
武田制药	Nycomed	130
诺华	Alcon	129（9）
Gilead	Pharmasset	110
梯瓦	Cephalon	68

注：金额的单位为亿美元。

FDA2011 年批准的新药中，有几个是生物技术公司开发的生物制品，包括：人类基因组科学公司（HGS）实现了其第一个药物 belimumab 上市的目标，该药是基因组学技术产生的首个上市新药，被批准用于治疗狼疮；2)Vertex 公司的 telaprevir 被批准上市，用于治疗丙型肝炎病毒感染，该药有望成为重磅炸弹药，该公司另一个新药 ivacaftor 的临床 III 期试验获得成功，ivacaftor 是靶向胆管纤维症的遗传缺陷的新型药物；3)西雅图遗传学（Seattle Genetics）公司的 brentuximab vedotin 被批准上市，用于治疗两种血癌，该药是目前市场上唯一的抗体-药物耦合物（antibody-drug conjugate）。

2011 年生物制药行业存在的问题是：1) Dendreon 公司和人类基因组科学公司（HGS）等公司的生物制品销售业绩不佳，导致融资更加困难；2) 一些新疗法项目（如胚胎干细胞、RNA 干扰）由于资金紧张而被迫终止。

2.4 监管法规修改

美国《处方药使用者费用法》（PDUFA）规定，药品和生物制品开发商向 FDA 支付新药审查费，FDA 利用这些收入通过增加审查人员等方式，加速新药审批。PDUFA 每 5 年更新一次，FDA 公布将于 2012 年 9 月实施最新的 PDUFA，即 PDUFA 第 5 期（PDUFA V）。

PDUFA V 的主要变化是：1) 将新药申请和生物制剂许可证申请审查时间延长 2 个月，优先审查期将长达 8 个月，常规审查期为 1 年，通过延迟决定，使企业有更多时间解决审查中遇到的问题，争取更多的候选新药上市；2) 监管机构和药物开发者之间召开更多的会议，使药物审查过程更顺利；3) 增加 FDA 对监管科学的投入以提高其监管能力。

政治家也重视 PDUFA 再授权这个机会。美国民主党参议员 Kay Hagan 与 BIO 合作制定了一项名为“改变监管环境，加速新药审批（Transforming the Regulatory Environment to Accelerate Access to Treatments, TREAT）”的立法

⁹ 即 milestone，是指后续开发过程中需要支付的费用。

草案，提出将目前只对艾滋病和癌症治疗药物开放的加速审批通道（approval pathway）扩展为向所有疾病领域的新药开放。

此外，FDA 正致力于建立一个“加速”审查通道，正在制定相关草案。

2.5 聚焦加速审批

2011 年，加速审批通道的应用以及它如何对罗氏/基因泰克公司的 bevacizumab（商品名 Avastin）的审批引起一些争议。2010 年，bevacizumab 治疗转移性乳腺癌的疗效没有达到 2008 年加速审批时的预期效果而引起了高度关注，FDA 2008 年批准 bevacizumab 上市主要是基于一次试验中获得良好的无进展生存期（progression-free survival, PFS）延长结果，而后续两个验证试验未能重复该结果。FDA 根据专家咨询小组对撤消该问题药物的投票结果（12: 1），于 2010 年 12 月撤消了对 bevacizumab 治疗转移性乳腺癌的批准。罗氏/基因泰克公司根据若干证据提出抗议，并将该问题拖延到了 2011 年。在 2011 年 6 月举行的听证会上，专家小组成员对药物的收益/风险比率不足以支持该药的上市批准，再次支持撤消对该药的上市批准，FDA 于 2011 年 11 月撤消了该药用于治疗转移性乳腺癌的批准。虽然这次撤消会给罗氏/基因泰克公司带来经济损失，但使加速审批制度更稳健，防止一些制药商通过不恰当的方式滥用加速审批通道。

2.6 临床试验获得成功

2011 年，几个治疗领域的临床试验获得可喜的成果，主要表现在：

1) 多发性硬化症（MS）：几个处于临床开发后期的 MS 免疫调节剂的临床试验获得成功，包括 Biogen Idec 公司的口服 BG-12、健赞公司的靶向 CD52 的单克隆抗体药物 alemtuzumab，未来将有更多新药上市。

2) 丙型肝炎病毒（HCV）感染：两个一级（first-in-class）NS3 丝氨酸蛋白酶抑制剂——Vertex 公司的 telaprevir 和默克公司的 boceprevir——在 2011 年 5 月获得批准，目前正在开展无干扰素的疗法开发；Pharmasset 公司的 HCV 聚合酶抑制剂 PSI-7977 与病毒唑（ribavirin）的联合使用取得良好结果，使 Gilead 公司最终以 110 亿美元收购该公司（表 5）。其他在研的无干扰素组合疗法包括百时美施贵宝的 NS5A 蛋白酶抑制剂 daclatasvir+蛋白酶抑制剂 asunaprevir、罗氏公司的聚合酶抑制剂 RO5024048+蛋白酶抑制剂 danoprevir、勃林格殷格翰公司的聚合酶抑制剂 BI207127+蛋白酶抑制剂 BI201335。

3) 胆固醇脂转运蛋白（cholesterol ester transfer protein, CETP）抑制剂领域：CETP 用于降低心血管疾病患病风险，2006 年由于辉瑞公司的 torcetrapib 的 III 期临床试验引发了死亡风险（严重不良反应），之后该领域几乎停止发

展，但最近几年的临床试验数据证明，不良反应是化合物特异性造成的，而 CETP 的机制是正确的，2012 年该领域将重新被重视。2011 年重要的许可项目见表 6。

表 6 2011 年重要许可项目

许可对象	许可方	产品(适应症)	交易总额 (亿美元)
大冢制药	Lundbeck	Aripiprazole (精神分裂症), OPC-34712 (精神分裂症, ADHD, MDD)	18
Alios	Vertex	ALS-2158,ALS-2200(丙型肝炎)	15.25
AVEO	Astellas 制 药公司	Tivozanib(NSCLC、肾细胞癌、结直肠癌, 乳腺癌)	14.25
miRagen	Servier	MGN-1374(急性冠状动脉综合征), MGN-9103 (充血 性心脏衰竭)	10.45
Evotec	罗氏	RG1577(阿尔茨海默氏症)	8.3

阮梅花 整理自: <http://www.nature.com/nrd/collections/10/index.html>

检索日期: 2011 年 1 月 9 日