

原创新药的价值

【作者】 平其能

中国药科大学 (南京 210009)

【中图分类号】 R914

【文献标识码】 B

1 原创新药、ME TOO 药和仿制药的概念

原创新药是指在世界上首次发现并用于临床的药物。作为最早上市的全新药物,一般都经过长时间的研发过程,在基础研究、工艺和质量研究或是临床研究等方面都比较完善和扎实,而且在上市后长期的应用过程中,得到了医患双方的肯定,树立起良好的信誉,成为同种药物中的品牌药。发展原创新药需要投入巨大的资金和时间,并且其研发具有很大的风险,成功的概率大约在万分之几,许多有潜力的活性化合物在进入临床后仍可能遭遇不能预见的问题而撤消。能开展原创新药研究的制药企业,如默克、辉瑞、拜尔等都拥有强大的经济实力和深厚的技术支持。

除了原创药物以外,另外还有两大类药物也在临床中广泛应用。一类称为 ME TOO 药,一类称为仿制药。ME TOO 药是指与原创新药有相似的作用机理、作用靶点或相似结构的药物。广义来说,ME TOO 药也是一种仿制药,但仿中有创,作用于相同靶点或相同作用机理,在原创新药化学结构的基础上进行功能团的化学改造或变更是 ME TOO 药常用的研发方案。例如,默克的研究人员在 20 世纪 70 年代发现的非那雄胺,是最早通过抑制 5 α 还原酶的机制治疗良性前列腺增生症的原创原物。它阻止了睾酮转化为双氢睾酮,降低血清及前列腺腺体内的双氢睾酮含量,从而抑制前列腺增生,缩小前列腺体积。在发现这样一个新的作用机制和非那雄胺的基础上,此后就出现了其他类似的 ME TOO 类药物,如依立雄胺和度他雄胺等。其他治疗药物中的 ME TOO 药研发也很普遍,如他汀、地平、沙

坦等都是成系列的药品。仿制药,即 Generic Drugs,是与原创新药或 ME TOO 药的化学结构完全相同的药物。在严格的法律保护下,一般在 15~20 年的专利保护期满后,才可以仿制有专利权的原创新药或 ME TOO 药。

2 原创新药的价值

原创药物的价值首先在于其创新性。我们国家现在非常强调创新,创新关系到一个国家的发展和命运。任何一种原始创新,包括创新药物的研发,需要集中很多领域内的科学家和技术人员的共同努力和聪明才智,需要多个行业的高技术支撑。原始创新药物的出现和数量在一个侧面代表了一个国家整体科技水平发展的高度。

原创药物也是人类与疾病斗争过程中的重要里程碑,每一种创新药物的出现都是人类对某种疾病治疗的又一次进步。从某种意义上说,人类的健康史就是新药发现与新的疾病出现相克相长的过程。对发病机制的深入认识、治疗以及新的疾病、耐药菌、新的病菌和病原体等交替出现,包括 2003 年的 SARS,近年的禽流感,艾滋病等都要求人类发现和创造新的药物进行防治。只有发现作用于这些病毒的创新药物才能够对疾病进行有效的治疗。一般而言,用 ME TOO 和仿制药不能取得对这些新的疾病和病原菌的根本的有效治疗,需要不断去发现新一代的药物。例如,从 20 世纪 30 年代开始出现磺胺,主要干扰细菌的叶酸代谢而抑制细菌的生长。当出现对磺胺的耐药菌后,又陆续研发了影响细菌 RNA 合成的利福霉素、直接抑制细菌细胞壁合成的青霉素和头孢类抗生素、影响细胞蛋白质合

成的氨基糖苷和四环素等各种不同作用机制的抗生素。如果没有一代又一代创新药物的出现,人类的发展和繁衍将受到严重的威胁。我们目前虽然对 HIV 有了一些治疗药物,但还没有找到完全治愈艾滋病的药物方案,还需要在药物的创新方面做不懈的努力。

良性前列腺增生症治疗药物的发展过程也同样如此。在 20 世纪 60、70 年代一般用花粉、保前列这样一些植物药来治疗前列腺增生,主要的作用机制是利尿,杀菌,抗炎,缓解增生症状,但是这些药物不能阻止前列腺增生,缓解症状的效果也不是十分明显。通过研究发现可以用 α 受体阻滞剂缓解前列腺增生引起的尿潴留,尿速缓慢,尿分叉等下尿路症状。例如最早使用的 α 受体阻滞剂是作为降压药使用的哌唑嗪,因为副作用较大,后来开发了类似作用机制的阿夫唑嗪,但它的代谢非常迅速,需要频繁用药,所以又发展了更长效的特拉唑嗪、多沙唑嗪等新药。这些药物本身对增大的前列腺没有作用,但能够改善症状。由于有很明显的耐受现象以及心血管方面的副作用,因此治疗良性前列腺增生需要有更理想的药物,所以才会有新的作用机制的原创新药 5 α 还原酶抑制剂非那雄胺(保列治)的上市。非那雄胺(保列治)这类药物除了具有缓解下尿路症状的作用以外,还能够直接通过缩小前列腺体积来提高尿流率,从根本上改善排尿症状。同时这类药物还有预防良性前列腺增生症并发症如急性尿潴留和相关手术的发生的作用,从而最终达到对良性前列腺增生症标本兼治的作用。当然我们相信,随着对该疾病的认识,还会有更好的治疗良性前列腺增生症药物出现。

原创新药的另一个重要的价值是带动了一类药物的发展。发现新的作用机制和新的作用靶点以及开发出相应的药物是一个非常不容易取得的科学成就,这也是为什么要强调知识产权的重要原因。必须从法律角度保护发明者耗费大量人力、物力和财力所取得的成果,使发明者能够从创新中得到实惠,鼓励和推动新的创造。但保护原始创新并不排

除利用原有创新成果进行新的发明创造,在抑制 5 α 还原酶这种作用机制或新的靶点以及非那雄胺的结构基础上,只要不侵犯发明专利人的权益,一个类似化学结构和类似活性的 ME TOO 类药物的开发显然比原创新药要容易些,开发和上市的速度显然要快一些。做前人未做过的事与模仿前人做过的事之间花费的代价有很大的差别。例如在我国首先上市的同类药物依立雄胺(爱普列特)就是这样一个 ME TOO 药。爱普列特的结构和非那雄胺非常类似,都属甾体结构,但又不完全相同,非那雄胺甾环结构上的 N 杂环改造成苯环,与甾环相接的酮基转变成羧基等。从另一角度来说,ME TOO 药的开发是对专利保护药物的一个挑战,也是对市场需求的一种平衡,符合市场竞争法则,对于减少研发成本及用药成本都有好处。与 ME TOO 药在减少开发成本及用药成本方面起类似作用的还有仿制药。非那雄胺的专利在 2005 年过期,美国已有某制药公司向 FDA 申请仿制生产非那雄胺并且已经得到了批准,以色列也在美国市场申请销售仿制的非那雄胺。国内在前几年就已经批准了非那雄胺仿制药上市。仿制药是发展中国家解决少药现象的重要途径,仿制药上市简单快捷,节约了大量的资金,又没有开发研究风险。不仅我们国家,实际上美国、西欧、日本等发达国家同样对仿制药十分重视,仿制药在节约大量医疗成本、减轻政府及个人经济负担方面具有重要作用。

原创新药第四个方面的价值是,原创新药作为上市最早、久经考验的品牌药,在上市批准要求方面与仿制药有很大差别,所以通常会被国家药品管理部门批准为仿制的参照标准,其内在和外在质量成为 ME TOO 药和仿制药仿效的金标准。

3 原创新药的研发过程

创新药物的发现和上市要经历非常长和复杂、细致的研究过程。除新机制的发现研究以外,会有大量的化合物可能出现相同的作用机制或相同靶点,在大量化合物中不断地筛选、改造,结合药理、药效、药代、毒理等多方面实验研究寻找到理想化

合物,同时还需要结合筛选其物理化学性质,例如溶解度、稳定性、分配系数和吸收等。通过体内和体外的筛选才能够把候选药物送交临床,在Ⅰ期临床中研究它的安全性,再进入Ⅱ期临床,依次进入Ⅲ期临床和最终进入注册批准程序,这就是开发原创新药的一个基本的过程。从目前技术而言,大约从一万个化合物中经过5~8年的时间大约有10个化合物可能被选出来试验,在进一步的临床试验中只有约5个化合物会进入Ⅰ期临床,最后筛选出一个候选化合物,平均用7.4年时间完成Ⅰ期到Ⅲ期临床,批准过程需要1.5年,这样加起来一般需要15年的时间,一个创新药物耗费的资金可能高达几亿美元到十几亿美元。例如保列治这样一个已形成品牌的原创新药,目前在世界100多个国家使用,从1992年上市,在临床上的应用已经有10多年的历史,但它的研发及验证、批准过程比它临床应用的时间更长。从20世纪60年代发现这一新作用机制到1992年新药上市经过了20多年的时间,在20世纪90年代进入临床应用后,还经历了长期的、世界范围的多中心临床验证过程。仅一项PLESS研究即长达4年,病例数达1500多例,并采用了相当数量的安慰剂病例,该项临床比较研究证明,保列治明显减小了前列腺的体积,尿流率增加,症状改善明显。而且在4年的药物治疗观察中,由良性前列腺增生症引发的尿潴留等并发症的比例下降了57%,对需要外科手术治疗的比例下降了55%。作为防治良性前列腺增生症这种进展性疾病的标本兼治的创新药物,保列治取得了非常好的效果,使很多良性前列腺增生症的病人免除了手术风险和术后并发症的痛苦。

ME TOO药因为是一种新化学结构的药物,所以在审批程序方面与创新药物的过程是相同的。当然,前期的新作用机制及新靶点的研究可以在原创新药的基础上而较容易进行。仿制药的批准要求则简单得多,也就是说,如果国外已经有非那雄胺上市,相关药理、毒理、药代等很多实验研究可以大大地简略或免于研究。所以无论在国内和国外,原

创新药或品牌药要比仿制药的价格高出几倍、十几倍甚至数十倍,高风险、高投入与高回报是成比例的。

4 原创新药与ME TOO药及仿制药的异同

原创新药、ME TOO药以及仿制药之间存在着很多相似或相同之处,但也可能存在或多或少的差异。原创新药与ME TOO药之间是相似而不相同,而原创新药与仿制药之间则可能是相同而不相似。ME TOO药和原创药在作用机制和作用靶点方面相似,但它们不是一个药物,差别可能表现在3个方面。第一是由于结构的改变产生药效的差异。例如爱普列特和非那雄胺都能治疗良性前列腺增生症,但药效是不是完全相同?第二,如果药效相同,副作用是不是相同,有没有产生新的副作用?或者它们的药效及副作用的强度是不是相同?第三,由于它们的理化性质发生了变化,吸收性质或生物利用度是不是发生变化并影响服用剂量和服用方案?例如同时作为5 α 还原酶抑制剂,ME TOO药爱普列特较早由葛兰素-史克公司推出并进入临床研究,但后来又从临床研究阶段撤消。为什么撤消,可能与ME TOO药的药效及副作用有关,也可能与制药企业自身的市场战略有关,因为葛兰素-史克公司不久后又开发了另一个5 α 还原酶抑制制度他雄胺,这个ME TOO药经过临床研究后已于2003年在美国上市。

非那雄胺和爱普列特之间的差异,除了结构方面的差异以外,在药效性质上还有一个比较大的差异。虽然两者都是5 α 还原酶抑制剂,但非那雄胺是一个选择性、竞争性的5 α 还原酶抑制剂,而爱普列特是一个选择性非竞争性的5 α 还原酶抑制剂。竞争性的5 α 还原酶抑制剂能够和体内睾酮竞争5 α 还原酶,使5 α 还原酶更少参与睾酮向双氢睾酮的转化。而非竞争性的5 α 还原酶抑制剂并非与睾酮竞争,而是直接对5 α 还原酶产生抑制作用。所以就可能造成不同的作用强度和副作用。另外,非那雄胺和爱普列特的酶反应动力学尽管都是非线性的,但它们的最大作用速度及变异程度有较

大的差异。

仿制药与原创新药有完全相同的作用机制和靶点以及结构,理论上两者之间不应存在药效学及安全性方面的差异。但为什么在临床治疗的过程中,经常会有病人和医生反映同样的药品,进口药和国产药的效果不一样。这里提出这样一个观点:即生物等效性和临床等效性是否一致的问题。按照美国FDA的法规或者按照我国的法规,对仿制药都只要求做生物等效性,有的甚至可以免于生物等效性试验。生物等效性试验是通过健康受试者单剂量口服某一个上市药和一个仿制药,测定它的血药浓度-时间曲线下面积以及峰浓度、峰时间是否相同。通过生物等效性试验来替代临床研究,虽然很多情况下可以判定两种药生物等效性,但其中也可能有很多问题不能够被发现。第一,选择的参照标准的规范性,是否使用了原创品牌药作为参照。这个问题在我国比较混乱,我国目前没有法定的金标准药品,很多生物利用度试验对参照药品的选择有较大随意性,从而造成结果不可靠。另一方面,生物利用度研究的样本数通常是在18~24例,从生物统计学来看,较少的样本数也将产生较大的误差。第三,副作用和药效很难通过健康人的试验来发现差异。健康受试者和患者的身体状况对药物的吸收状况不相同,例如一个抗胃溃疡的药物,如果用健康人或胃溃疡患者来做临床试验的话,胃溃疡病人的胃酸分泌量及pH值与健康人不同,胃肠的吸收状态和健康受试者就可能完全不同。第四,作为单剂量的研究难以反映病人长期用药治疗的情况,特

别是像保列治这种药,需连续服用6个月以上,疗效和副作用只有在长期用药过程中才能表现出来。除此之外,一些药物是不能够通过生物利用度试验来判定其临床效果的,因为一些药物的作用与血药浓度之间不存在相关性。

除从上述技术角度评价仿制药与原创新药的差异外,我们还应注意到一些非技术因素带来的差别。也就是仿制药是否原原本本地进行了仿制的问题,这可能是我国的仿制药与品牌药差别的一个重要原因。我国药品生产的GMP还未与先进国家接轨,在执行GMP过程中也存在这样或那样的问题。即使这些问题都不存在,也按照品牌药的质量标准进行了仿制,但品牌药的内在质量和工艺可能不是公开的质量标准都能体现的。例如,对药物纯度、相关物质、晶型及其比例的具体要求等可能与药典标准不完全一致,而是有更高的要求。公开的质量标准只是一个合格的门槛,但达到这些标准的各个厂家生产的同一品种的质量并不一定都相同。药典规定了很多片剂和胶囊的溶出度标准是在45min内溶出不得低于75%,这个标准就留下了仿制药之间、仿制药与品牌药之间差别的空间。是5min达到还是45min达到?是100%或只是75%?这些很可能就产生药效或副作用的差别。许多品牌药的厂控标准实际上比公开的质量标准高(当然成本也随之增加),只有认真地学习,做到真正意义上的“原原本本”的仿制,这样的产品才能保证做到高效和安全,以质量取得市场,以质量赢得信誉。

《当代药品商品名与别名辞典》(总第三版)征订启示

《当代药品商品名与别名辞典》(总第三版)于2006年8月由化学工业出版社出版。较全面系统地收载了10000余种活性成分药品的通用名、商品名及别名,并对每一种药品进行药理学分类,附主要适应证。本书主要特点在于每种药品通用名后附有中英文商品名、剂型及别

名,并在每一种商品名后标注有厂商名称,以便于了解药品的生产厂家;书后附有中英文索引,便于查找检索;是一部系统概览药品商品名与别名知识的专著。垂询电话:(010) 67022063