



肩负守护生命健康使命

国产新冠药研发驶向『星辰大海』

深瞳工作室出品

采写:本报记者 张佳星
策划:刘莉

1月18日,第二个国产新冠重症药物托珠单抗获批上市。

国家药品监督管理局(以下简称国家药监局)网站显示,这是继1月16日上市的国内首个托珠单抗注射液生物类似药之后的又一国产新冠重症患者治疗用药,被纳入《新型冠状病毒感染重症诊疗方案(试行第四版)》。

国家医疗保障局(以下简称国家医保局)医药服务管理司副司长黄心宇此前表示,近期可能有一些用于新冠治疗的新药在陆续申报上市,随着上市新药数量的增加,患者临床用药选择和新冠治疗用药保障能力、水平都将得到进一步提升。

每个人都期待新冠病毒被药物迅速“打败”。为了满足因新冠病毒感染引发的治疗需求,越来越多的国内研发团队和企业肩负“面向人民生命健康”的使命持续加快研制步伐,驶向新冠药的“星辰大海”。

更多新冠药正在突围路上

“有效的抗病毒药物能够及时阻止病情轻重,在临床上非常必要。”战略支援部队特色医学中心新冠专家组组长王瑞娟说。目前北京的感染高峰已经过去,但重症高峰还会持续一段时间,连续数日的奋战让王瑞娟十分清楚感染者的救治时机和要点。王瑞娟回忆,临床上遇到过不少65岁以上的患者,这些患者感染新冠不久,且患有糖尿病、脑梗等基础性疾病,如果能在对的时间用对药,他们“轻转重”的苗头就能被及时遏止,继而好转。一旦这些患者发展为重症,救治时要投入的人力、财力、物力将指数倍增加。

“希望能尽快有更多更好的新冠治疗药物上市,让我们能跑在病毒的前面。”王瑞娟说,不同靶点、不同作用机理的药物将给医生带来更多诊疗施展空间。

复旦大学华山医院感染科主任张文宏在日前的内部培训会上也强调了抗病毒药物的重要性,他也强调要先将抗病毒药用下去,选对救治方案,防止“轻转重”。

那么,有哪些新冠治疗的药物在研发的路上?科技日报记者进行了部分梳理。

据媒体报道,先声药业集团有限公司与中国科学院上海药物研究所、武汉病毒研究所合作的抗病毒药物先诺欣,预计最快于今年2月上市。先诺欣抗病毒的作用机理与辉瑞奈玛特韦片/利托那韦片组合包装(Paxlovid)相同,也是作用于蛋白酶3CL。

国内还有几款药物的作用机制相似,研发进展也较快。广东众生药业股份有限公司的新口服药RAY1216、广生堂(300426.SZ)控股子公司研发的GST-HG171,均已完成Ⅲ期临床的首例患者入组;歌礼制药有限公司的ASC11的临床申请获美国食品药品监督管理局(FDA)批准,在国内的申请也获得受理……

在老药新用方面,中国农业科学院哈尔滨兽医研究所所长步志高团队的研究结果显示,地尔硫卓可通过抑制ACE2表达以及病毒被细胞内吞等方式阻断病毒感染;利可霉素、阿奇霉素等众多抗生素显示出良好的抗新冠病毒的活性,中国工程院院士蒋建东介绍,研究发现利可霉素具有针对新冠病毒RNA的全新机制,已经进入临床Ⅲ期阶段;北京化工大学生命科学与技术学院院长童贻刚团队利用筛选平台找到低成本传统感冒药中的北豆根生物碱的抗新冠细胞学活性较高……

针对奥密克戎主要感染上呼吸道的特点,鼻喷式药物也成为当前的热门研发方向。

国药集团中国生物研发的新冠单抗药物F61(包括治疗型注射液和预防型喷剂),对多种变异株有效,已获得临床试验批准,正在开展临床研究;

中国科学院院士高福团队开发的一款抗新冠多肽鼻喷剂药物HY3000正在进行Ⅱ期临床试验;

北京大学谢晓亮/曹云龙课题组和科兴合作开发的广谱中和抗体SA58鼻喷雾剂近日公布的两项临床研究结果显示,该药物在暴露前预防和暴露后预防两种情况下的感染保护效果分别为77.7%和61.8%。

在阻断病毒感染的道路上,越来越多不同

越来越多国产新冠药进入临床试验阶段,等待“破壳而出”。国家药监局重申加强新冠药物应急审评审批,为新冠药物的研发企业打下一剂“强心针”。厚积薄发的国产新冠药或将在未来一扫新冠大流行带来的阴霾。



机制机理的药物正在不断证明自己,这些药物不仅从多个维度实现对新冠病毒的感染的阻断,从更远的角度讲,还将大大降低新冠病毒产生耐药变异的可能。

国产新冠药如何“破壳而出”

1月3日,国产新冠口服小分子药物阿兹夫定进入上海社区医院。在上海的115家二、三级医院和113家社区医院均可购买阿兹夫定。

1月18日,国家医保局在新闻发布会上介绍,阿兹夫定片、清肺排毒颗粒通过谈判降价被正式纳入2022年国家医保药品目录。

此外,还有几款自主研发的国产抗新冠病毒药物处于上市前的“冲刺阶段”。此前不久,《新英格兰医学杂志》发布的国产新冠药物VV116一项Ⅲ期临床研究结果显示,使用VV116治疗5天的效果不逊于Paxlovid。

“现代医学建立在循证医学的基础上。”王瑞娟对科技日报记者表示,一款新药在未经过大量的临床验证之前,最能树立使用者信心的就是科学的临床研究结果。

一个个鲜为人知的小插曲,道出了中国药企海外临床试验研究结果的来之不易。

“超过一万美元的汇款都要经过美国中央银行。”阿兹夫定发明人、郑州大学副校长常俊标教授告诉科技日报记者,出国进行临床试验研究让人感觉举步维艰。2021年,阿兹夫定在中国、巴西、俄罗斯开展Ⅲ期临床试验。“寄药、寄仪器、汇款都非常困难。”

每一款研发上市的国产新冠疫苗和药物,无不经过类似考验——

我国首个新冠病毒中和抗体联合治疗药物安巴韦单抗/罗米司韦单抗注射液的Ⅲ期临床试验结果来自4大洲、6个国家、111个临床试验机构,这得益于其顺利进入由美国国立卫生研究院发起的新冠药物临床研究平台;

国药集团无疑是国际合作中的“老兵”,尽管其有着相对较高的国际化程度,但国药新冠疫苗的国际Ⅲ期临床试验仍被内部称为“破冰之旅”;

最早布局国际临床Ⅲ期研究使科兴疫苗能够顺利获批。凭借其多年的海外积累,科兴在巴西等国顺利找到研究合作团队、独立第三方评估团队,完成临床研究。

对于中国企业来说,完成“一局定输赢”的Ⅲ期临床试验的海外部分是对各自实力的最大考验。

漂亮的试验数据和临床结果,不仅需要药品的药效作为基础,而且需要企业的综合性投入。相较于西方医药产业一个多世纪的发展,我国医药领域起步晚,创新药企业往往体量不大,且国际化程度不高。但随着研发产业链的日益完善,相关标准日益国际化,我国原创新药从实验室走向产业化的步伐愈发扎实。

面对网络上对于安全性的质疑,阿兹夫定给出了符合业内标准的动物研究和临床研究中的安全性数据。相关负责人表示,在艾滋病治疗中,阿兹夫定是复合用药之一,另外两种药确实对肝肾功能有影响,但阿兹夫定是安全的,研究数据也证明了这一点。

针对阿兹夫定在动物试验中出现遗传毒性和生殖毒性的问题,国家成都新药安全性评价中心主任岑小波解释,在动物试验中的药物用量分别是患者用量的10万倍和60多倍,只有超大剂量服用才会有安全问题。

“一个严谨的临床试验研究难度非常大。在研究之初就要进行周详的设计,包括纳入什么样的病例,研究终点如何等。”王瑞娟认为,

国产创新药在新冠药物研发中已不断走向成熟。

越来越多的国产新冠药进入临床试验阶段,等待“破壳而出”。去年底,国家药监局再次重申加强新冠药物应急审评审批,这无疑为新冠药物的研发企业打下一剂“强心针”。

辉瑞“网红药”真有那么神?

不少人认为,抗新冠病毒非Paxlovid不可,其在“黄牛”手中的价格一度被炒到每盒1.5万元,甚至还有不少抢药经验在网上疯传。

“转重症之后再使用Paxlovid是无效的。”王瑞娟十分肯定地说,她比喻道,如果把进入人体的新冠病毒比作进入房子的蟑螂,那么重症就好比蟑螂引发了火灾,这时候消灭蟑螂,对火势控制起不到任何帮助。

纵观药物研发历史,对某一药物的盲目追捧并不鲜见,但时间和用药经验会不断调整人们的看法。最典型的例子就是免疫治疗——

2015年,美国总统奥巴马宣布免疫治疗治好了自己的黑色素瘤。免疫治疗“一夜封神”,治愈肿瘤被认为触手可及。但在后续的医疗实践中,人们发现事实并非如此。治好卡特的药只对很小一部分人有效,免疫治疗后的超进展、假性进展、不良反应渐渐让“神药”走下神坛。时至今日,研究者们仍在大量的临床试验中寻找使用免疫治疗最有效的患者特征。

免疫治疗治好了卡特总统,Paxlovid却没能阻止拜登总统在转阴后复阳。尽管如此,与免疫治疗相同的是,Paxlovid的有效适用群体仍需要研究者在医疗实践中不断检验。事实上,绝大多数上市或在研的新冠药物,都需要药企在药物附条件上市后,积极补充真实世界的临床使用数据,以完善药物的疗效和安全性信息。

作为一款蛋白酶的抑制剂,Paxlovid并不杀灭新冠病毒,而是通过阻拦蛋白的“生产”困住病毒。

华大集团首席执行官尹烨评价:Paxlovid本质上是暂时抑制病毒转录复制,而不是直接消灭病毒,为免疫系统产生足够数量的抗体争取缓冲时间。

Paxlovid使用后复阳的情况也值得关注。病毒学者、艾滋病“鸡尾酒”疗法发明人何大一组织了一项有多名复阳经历患者参与的研究,研究认为,尽管不清楚复阳原因,但这并非自然过程。

Paxlovid有限的适用范围、使用时机的“窗口”约束,无法完全满足人们的期待。

重症治疗是对新冠药物的真正大考

新冠药物研发出现了百家争鸣的蓬勃态势,针对重症的药物研发也箭在弦上。

“重型患者出现呼吸衰竭,危重型患者缺氧会更加严重。”王瑞娟解释,能否高效给氧是重症救治的关键之一。具体而言,重症救治需要系统性的救治,除了通过各种呼吸支持手段保证给氧外,还包括俯卧位通气、对部分患者

进行抗凝治疗避免血栓形成,以及治疗继发的细菌、真菌感染等。

新冠重症给机体带来全方位的损伤,如果研制重症治疗药物,究竟该从哪方面入手?

2022年9月,世界卫生组织在更新的《COVID-19 药物治疗动态指南》中对重型、危重型患者强烈推荐使用糖皮质激素、IL-6受体阻断剂、巴瑞替尼,它们都与抑制强烈的炎症反应相关。

由于重型、危重型患者表现为淋巴细胞计数显著减少,炎症因子水平显著升高,有效抑制炎症因子所导致的炎症风暴是救治新冠重症感染的另一个关键所在。

1月16日、1月18日,国家药监局连续批准的两款托珠单抗药物(商品名:施瑞立和安维泰)正是抗人白介素6受体的单克隆抗体,可以一定程度上阻断炎症风暴。

除了一些有效的老药正在逐步实现国产化,专门针对新冠病毒致病机理开发的新药也给出了亮眼的临床试验研究结果——

2022年12月20日,新华网上的一则消息令人振奋。在上海公共卫生中心、成都市公共卫生临床中心、深圳第三人民医院等多中心完成的150例轻型、普通型新冠肺炎Ⅱ/Ⅲ期无缝衔接临床试验显示,“注射用美珀珠单抗”给药3天和4天后,治疗组相对安慰剂组的转阴率分别提高了50%、100%。

这款药物最大的特点是其作用于全新的靶点。空军军医大学陈志南院士团队自主完成了靶点CD147的发现、感染路径机制解析及相应抗体药物的研发。这一靶点也是病毒引起细胞因子风暴的关键一环,因此,“注射用美珀珠单抗”在重症救治方面也有很好的数据。经美国FDA、巴西、巴基斯坦、墨西哥卫生部批准完成的国际多中心临床试验结果显示,与安慰剂组相比,该药降低了83.6%的死亡率。

重症药物研制需要基于全新免疫抑制机制,是对药物研发实力的真正考验。据科技日报此前报道,远大医药 First-in-class 创新在研药物STC3141通过遏制粒细胞胞外“诱捕网”,直接中和胞外蛋白的毒性作用,缓解新冠重症患者胞外组蛋白水平明显增高的状况。

人们用“风暴”一词形容免疫系统被病毒“激怒”后的疯狂反击,药物的作用就是将免疫系统“风暴”平息下去。针对免疫系统的药物往往需要全新的靶点,这不仅考验研发者的产品研发能力,还考验其从靶点开始的,包括基础研究在内的药物研发全链条的水平。

新冠病毒已在全球范围内感染数亿人,随着它的变异,各国仍在反复出现感染高峰。

三年来,在与新冠病毒的反复交锋中,中国不同的科研团队从结构、病毒、药物、抗体等多个层面的基础问题入手,对新冠病毒关键蛋白的三维结构研究愈发精细,对于新冠病毒的致病机理和信号网络研究愈发全面,甚至可以解析新冠病毒突变株免疫逃逸机制、预测变异株的重要突变……众多原创性的基础研究将为新冠药物的研发打下日益坚实的基础,期待厚积薄发的国产新冠药在未来一扫新冠大流行带来的阴霾。



本版图片由视觉中国提供