

## 为什么要研发原创药?

汪尔佳

一个普通人可能偶尔会问，现代医药学的发展和我的生活及寿命有何关系?

大多数情况下，答案是这样的：在你出生的时候，你和你的母亲不会因为难产而将喜剧变为悲剧；儿童期间注射预防疫苗可能让你远离了致命性的传染疾病；抗菌素和抗病毒药物让你忘记了结核病或爱滋病的凶险；你不会因为牙痛牙周脓肿而败血休克；不会因为外伤出血过多而脏器衰竭；不会因为多糖多脂高血压而过早西行；肠镜、生物标记和超声波等检查避免了癌症或其他疾病的滞后发现。再加上健康饮食，适度锻炼与平和心态的公知宣传，让 60 多岁的你仍然健步如飞。所以现代医药带来的好处是不言而喻的。

进入 21 世纪后，人类诸多的科技进步之一是生命科学的跃进。生命科学中与人类健康长寿最具关联的学科是现代医学和药学。药学的进展包括小分子化学药物，大分子生物药物和基因工程等特殊技术产生的原创药。原创药的出现，带来了医学治疗的突破，因而潜在地延长了人类的寿命。

看病找名医，用药选原创，这可能是东西方社会寻医治病的一个共同点。所谓原创药，是相比较仿制药而言的，前者指受专利保护的\*\*新型品牌药\*\*，后者指原创药专利过期后，由其他药物公司生产的具有类似疗效的替代药

物。

原创药是原创性工作的产品，原创性工作始于原创性思维，原创性思维可能是科研工作中解决问题的一种想法，或一系列构思。原创性思维广泛分布在科学研究的各个实验室中。很明显，医药原创性工作的产品可以是一篇科学论文，也可以是一种原创药。

一般来说，为治疗某种疾病而研发产生的第一个问世的原创药，英文称为 **First in Class**。比如用于治疗黑色素瘤的 **PD-1** 抗体 **Opdivo** 首先在日本获批。但是在药物研发过程中，由于受多种未知因素的影响（主要包括疗效与毒性的显著差别、财力物力人力资源的匮乏），首先进入临床试验的原创候选药，也可能做了老二或是流产儿。比如降低胆固醇药物 **PCSK9** 抗体竞争过程中，起初领先的辉瑞公司的抗体候选药 **Bococizumab**，落后于安进公司的原创药 **Repatha** 进入市场。

《自然》、《科学》和《柳叶刀》等高端杂志发表的文章中，每一种突破性进展或新的发病机制的阐明，背后很可能触发诸多药物公司或实验室之间的竞争。我们经常看到，在某一类新药开发过程中，某一品牌的新药因其疗效甚佳、副作用特少，成为药物市场中销售最好的一种，又称为 **Best in Class**。比如治疗丙肝病毒的 **Sovaldi** 或是治疗糖尿病的 **Januvia**。



研发出第一个批准问世，且安全又疗效奇佳的原创药是当今药物研发公司的终极目标，也是药物科研人员的原动力。

原创药的研发过程大致分为以下 4 个阶段：

1. 原创性思维的产生或获知。获知是指从高端杂志发表的论文中获得启发。
2. 药理试验，通常在靶点锁定后，筛选与靶点亲和力强的候选药物，同时初步检测候选药物在体内或体外的药代特性与毒理特性，优选出最佳领头羊。
3. 临床前期的动物试验，包括鼠类和哺乳类动物的毒理安全试验和药代动力学试验，预测出人体试验的安全系数和试验剂量。
4. 临床试验，包括 1-3 期的人体安全与疗效试验。

从候选药物的发现到品牌原创药的批准，是一漫长耗时耗力的过程，时间上通常需要 10 年以上，财力上平均 10 亿至 20 亿美元之间，它是多团队多临床中心协作的结果。真正成功的原创药是能够给病人带来巨大利益的安全而有效的药物，而药物销售所带来的经济利益是伴随着病人广泛的使用而后续跟进的。