

# 2019年以来上海诞生了全国约四分之一的1类新药,国际化尤其是进入欧美主流市场,成为越来越多本土公司的下一个目标

## 上海新药接连出海, 味隆替尼样本意义何在?

■本报记者 任荃

十多年前,当和黄医药现任首席执行官兼首席科学官苏慰国在“张江药谷”一家星巴克的餐巾纸上随手写下一个化学分子式,他也许并未料到,这个灵感乍现的产物竟能一路从实验室闯关至美国市场,成为全球瞩目的上海新药。但这一幕,曾无数次浮现在他脑海。自2005年从美国辉瑞回国加入和黄医药,做中国自己的原创新药,进军国际市场,一直都是他的初心与梦想。

11月9日,由和黄医药自主研发的味隆替尼获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准,用于治疗晚期结直肠癌,成为上海首个在美获批上市的小分子抗肿瘤原创新药。2天后,味隆替尼在美开出第一张处方。

10月27日,由君实生物自主研发的特瑞普利单抗获得美国FDA批准,用于治疗复发/转移性鼻咽癌,成为我国首个在美获批上市的自研自产创新生物药。

短短两周,上海新药接连出海,这背后不仅仅是巧合,更是“张江药谷”近30年深耕原创的一种水到渠成。2019年以来,上海诞生了全国约四分之一的1类新药,国际化,尤其是进入欧美主流市场,成为越来越多本土公司的下一个目标,上海新药的“诗和远方”逐渐成为可以触及的现实。

尽管国内创新药出海案例日渐增多,中国新药领域的对外许可交易数量和金额更是屡创纪录,但要实现具有真正商业化意义的出海仍是一条艰难的路。如何走通这条“难而正确的路”?味隆替尼的17年长跑也许提供了一个理性出海的样本。

### 12年与5年:从“中国新”到“全球新”

在和黄医药研发副总裁戴广袖的记忆里,味隆替尼“从0到1”的每一步都与一串代码相连。2007年,当它第一次在实验室被合成出来时,只是一个随机生成的代号“5006462”。2008年正式立项,它有了一个新名字“HMLP-013”,代表和黄第13个进入临床阶段的新药候选化合物。此后,经过I、II、III期临床的漫长试验和等待,它才有了如今的通用名“味隆替尼”。

2018年,作为我国首个从药物发现到临床开发均在本土自主完成的抗肿瘤药物,味隆替尼在国内获批上市,用于治疗转移性结直肠癌,此时距离它的第一个代号过去了12年。而今,它在我国晚期结直肠癌患者中的市场占有率达47%,已有约8万名患者从中受益,国内销售额累计超过10亿元。

从籍籍无名到掷地有声,味隆替尼一路闯关至国内上市的12年,正是新药研发“双十定律”(一个新药平均需要十年、十亿美元的投入)和“九死一生”的真实写照。不过,走通“从0到1”、实现“从1到10”,对味隆替尼而言还只是一个“小目标”。早在国内III期临床阶段,它已开始为更大的目标而努力。



►和黄医药实验室中,研究人员正在工作。  
▼位于张江的和黄医药创新药生产基地已完成竣工验收,即将正式投用。(均受访者供图) 制图:冯晓瑜

事实上,很难用一个明确的时间点去定义味隆替尼赴美上市的起点。和黄医药选择的研发与商业化布局策略,并非一些公司所走的前国内、再国际的串联开发路线,而是坚持全球同步开发。因此,在所有候选药物发现之初,公司就会按照国际最高标准推进,使其具备全球竞争力,为出海埋下伏笔。甚至在生产工艺设计时,和黄就将国际通行的质量管理标准融入其中,这些看似非核心的细节,都是新药国际化非常重要的环节。

正因如此,从“中国新”到“全球新”,味隆替尼仅用了5年。在此次FDA针对其生产和临床数据的现场核查中,更是实现了极为难得的“零发现”。

20天与48小时:“最难的路”刻下“上海速度”

在中国做自己的全球新药,究竟有多难?在和黄医药资深副总裁崔映岭看来,新药出海更像是参加奥运会,要实现“中国原创,全球同步”,对药企的研发实力、商业化能力、资金投入等都是极大考验。

美国创新药市场占全球55%,赴美上市是检验国内本土创新药企业综合实力的“第一选择”,也是在全球其他地区上市的“敲门砖”,被公认为新药出海“最难走的路”。难能可贵的是,味隆替尼在美获批上市的时间,较FDA原定的目标审评日期提前了20天。这粒小小的新药分子何以在“最难的路上”刻下“上海速度”?

临床研究功不可没。和黄医药临床开发副总裁范华介绍,此次味隆替尼能够获得FDA的认可,主要基于两项大型III期临床试验数据。其中一项是覆盖美国、欧盟、日本、澳大利亚等主要医疗市场的全球多中心临床研究,其结果于去年9月在欧洲肿瘤内科学会年会上以“最新突破性优选报告”形式公布,并最终发表于《柳叶刀》杂志。而另一项是5年前在中国完成的一项关键临床研究,相关成果发表在《美国医学杂志》。“全球医学四大顶刊,味隆替尼的临床研究被其中两个选中,这非常难得。”

如果说近乎“无瑕疵”的临床研究,是全球标准最为严苛的新药审批机构对和黄研发能力的高度认可,那么获批后48小时内美开出的第一张处方,则是公司商业化能力和效率的直观体现。

其实,味隆替尼的出海之路并非一帆风顺。一开始,和黄选择在美自建商业化团队,推进在美上市进程。但由于不同国家间市场环境和上市规则的巨大差异,公司果断终止了“冒险”,转而选择

一种更为高效和快速的出海策略。

今年1月,和黄医药与武田制药达成味隆替尼在中国以外地区开发及商业化的许可协议,高达11.3亿美元的交易额,刷新了中国小分子新药出海首付款纪录。此次在美上市后,味隆替尼将相继在欧洲、日本等其他全球主要市场寻求上市。从“造船出海”到“借船出海”,和黄不仅加快了全球化步伐,还收获了更多资源和资金,用以实现更多具有核心价值的临床研发,使创新成果更快进入正循环。

第一个与下一个:从出海到盈利

作为首批入驻“张江药谷”的创新药企业,和黄医药成立至今已投入数十亿美元用于新药研发,迄今已有13个自主研发的抗肿瘤候选药物在全球开展临床研究。

为什么如此坚定地要出海?苏慰国表示,出海是国产创新药得到全球认可的必经之路,历经20多年磨砺和积累,这条路已逐渐从“可选项”变为“必选项”。进军十倍于国内的新药主流市场,其现实意义就是实现商业上的成功,继而支持后续研发管线的可持续发展。

为什么第一个出海的是味隆替尼?因为它能满足“未满足的临床需求”。目前,结直肠癌是全球第三大癌种,国内外患者人群众多,尤其是针对一线、二线耐药患者的三线治疗手段较为匮乏。味隆替尼不仅可延长这类转移性结直肠癌患者的生存期,且安全性良好,即便在美国,它的价值和意义也非同寻常。

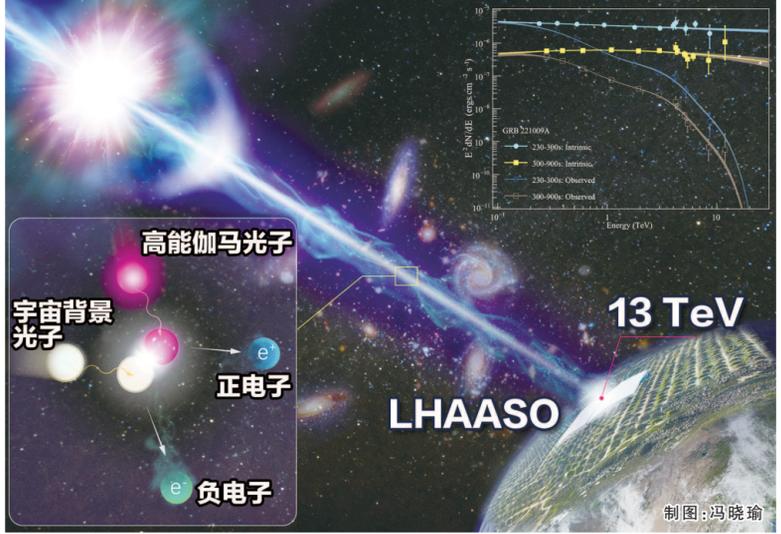
在和黄医药的出海版图上,不止味隆替尼。紧跟味隆替尼的步伐,全球首个覆盖所有部位来神经内分泌瘤的中国原创药物索凡替尼,用于治疗非小细胞肺癌的靶向创新药赛沃替尼在国内接连上市,多个创新药物开启出海步伐。

据透露,目前公司在研的13个产品,除了已上市的“三大替尼”外,预计到2025年还将有6个产品上市。在研发、销售、生产的一体化平台建设推动下,2025年前后,和黄医药有望实现盈利,实现由生物科技公司向生物制药公司的转型。

走向国际市场的味隆替尼,创新故事仍将继续。其中,由它联合化疗用于晚期胃癌二线治疗的上市申请,于今年4月获国家药监局受理。与此同时,多个新适应症的临床试验也在推进,其中味隆替尼联合PD-1单抗治疗晚期子宫内膜癌的临床试验已进入注册阶段,于今年7月被纳入突破性治疗品种。

作为上海市战略性新兴产业重大项目,位于张江的和黄医药创新药生产基地已完成竣工验收,即将正式投用,未来计划产能可达5.5亿片剂、2.5亿粒胶囊。崔映岭表示,该生产基地将按照国际认证标准,建成中国一流、面向全球的生产制造中心和临床样品制备中心,推动更多创新药在上海就地产业化,真正实现“张江研发、上海制造、中国原创、走向世界”。

# 穿越24亿光年,这群高能光子开启新物理大门



“拉索”接收到GRB221009A伽马暴高能粒子的精确能谱示意图。(“拉索”团队供图)

■本报记者 许琦敏

宇宙“迷雾”并不像之前想象的那么浓密?暗物质粒子轴子有了新发现?一批来自史上最亮伽马射线暴(简称“伽马暴”)的超高能光子,以其出乎意料的行踪,挑战了物理学家苦心搭建的传统伽马暴余辉标准辐射模型,并让前沿物理学家脑洞大开,一扇扇新物理探索之门正隆隆开启。

今天凌晨,我国重大科技基础设施高海拔宇宙线观测站“拉索”(LHAASO)科研团队在《科学》杂志刊《科学进展》上发布迄今最亮伽马暴GRB221009A的高能伽马辐射精确能谱,并通过数据分析发现了一些足以令全球天体物理学界震惊的新现象。

约24亿年前,一颗比太阳重20多倍的“超级太阳”在“死亡”瞬间坍塌,引发巨大的爆炸火球,释放出一种持续几百秒的“宇宙大烟花”——伽马暴。火球与星际物质碰撞产生的大量万亿电子伏特(TeV)高能伽马光子穿过茫茫宇宙,径直飞向地球。

北京时间2022年10月9日21时20分50秒,这群光子抵达位于我国四川稻城海子山上的“拉索”的视场范围。在短短670秒的时间里,“拉索”收集到了6万多个伽马光子,并于今年6月在《科学》上发表了首批研究结果。

每隔数月,研究团队在绘制这场千年一遇的最亮伽马暴的精确能谱时,又有了不少出乎意料的发现。“在宇宙中穿行于24亿年,这群抵达地球的高能光子,数量似乎有点多……”提到这点,中国科学院高能物理研究所研究员陈松战有点挠头。

要知道,大爆炸之后弥漫在整个宇宙中的背景辐射,就好像一团团迷雾,伽马暴辐射出的高能光子一旦撞入,就会被不断吸收。按照传统伽马暴余辉标准辐射模型,伽马暴所产生的10TeV以上高能光子,超过99.5%无法到达地球。因此,到达地球的这些光子数量应该已不足出发时的百分之一。

但现在,“拉索”团队绘制出的精确能谱图却显示,伽马暴辐射一直延伸到了13TeV。“拉索”首席科学家、中国科学院高能物理研究所研究员曹臻表示,“当原先认为不可能发生的事情出现,就意味着我们新的探索即将开启”。

超出爱因斯坦理论,还是窥见轴子“振荡”?

是什么让更多高能光子穿越24亿光年,到达

了地球?物理学家首先想到的是,宇宙背景辐射形成的“迷雾”或许没有想象中那么浓密。陈松战介绍,基于此次“拉索”测量的精确能谱,他们推算出,在红外波段宇宙背景辐射强度仅为现有宇宙学模型预期的40%左右。

洛伦兹对称性是爱因斯坦狭义相对论的基础。在极高能情况下,洛伦兹对称性可能出现破缺。如果这种情况存在,光速就不是一个不变的常数,当高能光子穿越宇宙背景辐射时,就不容易被吸收。“如果这一解释成立,那么我们的发现就超出了爱因斯坦的理论。”陈松战说。

如果这次发现预示着宇宙“迷雾”比之前想象的要稀薄得多,那么宇宙对于人类是否更加“透明”?人类能否发现更多奥秘?曹臻的这想法,遭到了一位意大利同行的质疑:“难道我们几十年数星星都数错了?”

的确,过去百年间,天文学家对于各天区的恒星和星系数量、亮度等诸多性质已有了深入研究,为何没有在对河外星系的观测中发现这一问题?或许还有另一种可能——暗物质粒子轴子在表演“穿墙术”。

根据“拉索”团队的设想,高能伽马粒子在被抛射向宇宙后,可能“变身”为不会被宇宙背景辐射吸收的轴子,在进入银河系受其磁场影响后,又变回了可见的高能光子——通过“光子-轴子-光子”的“振荡变身”,也可能使其在飞行中减少数量损耗,成为“拉索”接收到的超出10TeV能段的那部分光子。

“在这一假设中,宇宙‘迷雾’与之前的认识并无变化,但可能给了我们发现暗物质的提示。”曹臻说,论文发表后,同行还会提出更多假设,“所有基于这一新发现的脑洞大开,都可能开启未来新物理的大门”。

### 公告

上海市静安区住房保障和房屋管理局于2023年10月21日对静安区石门二路170弄及周边零星地块张贴了《关于静安区石门二路170弄及周边零星旧城区改建项目房屋征收不得实施相关行为的公告》及2023年10月30日张贴了《静安区石门二路及周边零星旧城区改建意愿征询结果公告》。愿意改建的居民比例达到97.81%。该地块将正式启动旧城区改建工作。①请石门二路154弄9号房屋权利人潘裕请、潘裕宗等自公告之日起45日内来我单位办理房屋征收补偿等相关事宜,若超过上述期限,房屋征收部门将依法保全您房屋的征收补偿款直至领取。②石门二路154弄15号承租人余明莉,请该房屋同住人丁绮敏自公告之日起45日内来我单位办理房屋征收补偿等相关事宜,您户之后产生的相关文书也将张贴于该征收地块公示栏内。

联系单位:上海市静安第一房屋征收服务事务有限公司  
联系地址:上海市静安区大田路370号  
联系人:沈先生  
联系电话:021-52850120

### 公告

上海市静安区住房保障和房屋管理局于2023年10月21日对静安区石门二路170弄及周边零星地块张贴了《关于静安区石门二路170弄及周边零星旧城区改建项目房屋征收不得实施相关行为的公告》及2023年10月30日张贴了《静安区石门二路及周边零星旧城区改建意愿征询结果公告》。愿意改建的居民比例达到97.81%。该地块将正式启动旧城区改建工作。①请慈溪路63弄22号房屋权利人罗惠芳;②请慈溪路63弄28号、房屋权利人沈仲恒、沈冰茹、沈奕齐、沈毅臣、沈亦男、沈君杨、沈君寿等自公告之日起45日内来我单位办理房屋征收补偿等相关事宜,若超过上述期限,房屋征收部门将依法保全您房屋的征收补偿款直至领取,您户之后产生的相关文书也将张贴于该征收地块公示栏内。

联系单位:上海市静安第一房屋征收服务事务有限公司  
联系地址:上海市静安区大田路370号  
联系人:刘先生  
联系电话:021-52850151

### 公告

上海市静安区住房保障和房屋管理局于2023年10月21日对静安区石门二路170弄及周边零星地块张贴了《关于静安区石门二路170弄及周边零星旧城区改建项目房屋征收不得实施相关行为的公告》及2023年10月30日张贴了《静安区石门二路及周边零星旧城区改建意愿征询结果公告》。愿意改建的居民比例达到97.81%。该地块将正式启动旧城区改建工作。石门二路186弄21号承租人孙英,请该房屋同住人孙秀萍、王丹岫自公告之日起45日内来我单位办理房屋征收补偿等相关事宜,您户之后产生的相关文书也将张贴于该征收地块公示栏内。

联系单位:上海市静安第一房屋征收服务事务有限公司  
联系地址:上海市静安区大田路370号  
联系人:彭先生  
联系电话:021-52856035

### 公告

上海市静安区住房保障和房屋管理局于2023年10月21日对静安区石门二路170弄及周边零星地块张贴了《关于静安区石门二路170弄及周边零星旧城区改建项目房屋征收不得实施相关行为的公告》及2023年10月30日张贴了《静安区石门二路及周边零星旧城区改建意愿征询结果公告》。愿意改建的居民比例达到97.81%。该地块将正式启动旧城区改建工作。石门二路170弄13号承租人谢惠明,请该房屋同住人朱紫瑜自公告之日起45日内来我单位办理房屋征收补偿等相关事宜,您户之后产生的相关文书也将张贴于该征收地块公示栏内。

联系单位:上海市静安第一房屋征收服务事务有限公司  
联系地址:上海市静安区大田路370号  
联系人:沈女士  
联系电话:021-52850170