

新药研发的过程,也是人类对抗疾病的斗争史。从某种意义上来说,这是场人人都无法置身事外的伟大斗争,斗争的成本已从过去的“10年10亿美元”上升到了“20年50亿美元”。

三年两新药,听着甚至有些天方夜谭,却在基础科研、临床研究、药企、政府部门齐心“往前赶”的全力以赴中,在千余个日日夜夜后摆在了人们眼前。

临床“大兵团”作战

“我们恐慌、束手无策,也有点沮丧,人们需要药物的时候,做药人却没有药能拿出来。”那还是疫情暴发初期,和奔赴最前线的医生们一样,做药人心里也泛起一丝无力感。

但这种情绪没存在多久,就被忙碌所取代。2020年1月19日,甚至早于上海公布首例输入性确诊病例,上海药物所在蒋华良院士、李佳所长牵头下,就成立了抗疫攻关小组,联手中科院武汉病毒研究所、上海科技大学等同行,20多个课题组放弃假期,发挥各自科研优势齐上阵。

仅仅一周时间,新冠病毒3CL水解酶高分辨率晶体结构就被科研人员破解,中国科学家毫无保留地将结果向世界公开,人们由此知道了病毒长什么样。

“在获取病毒基因序列后,针对RdRp和3CL蛋白酶的攻关即刻展开。”中科院上海药物所所长李佳解释,RdRp是新冠病毒转录复制的核心组件,3CL蛋白酶在新冠病毒复制过程中同样不可或缺。

这真的是一场与时间赛跑的战争,科学家们此时要做的,是熟悉陌生而凶残的对手,心中的信念也是那么一致:虽千万人,吾往矣。

上海药物所的动作很快,在已知针对新冠全球最大规模的高通量筛选中,584万样次测试实验“大浪淘沙”,最终发现了2000多个活性化合物。老药新用的研究同步展开,一系列发现公诸于世,带给无措的人们希望,也带给自己信心。

上海药物所一支团队发现,具有抗丙肝病毒活性的核苷类化合物抑制新冠RNA复制酶同样有效,缩小了狩猎新冠病毒药物的“包围圈”。该所沈敬山/蒋华良团队等在百余个候选小分子化合物中夜以继日地筛选、试验,靶向RdRp的口服核苷类候选化合物VV116很快得到了确认。

“RdRp序列在病毒变异过程中高度保守,针对这一靶标研发的抗新冠病毒药物不易受病毒变异的影响。”沈敬山介绍,“VV116以核苷三磷酸形式非共价结合到新冠病毒RdRp的活性中心,直接抑制病毒RdRp的活性和干扰RNA的合成,从而阻断病毒的复制。”

在李佳的记忆里,这是史无前例的“大兵团作战”,这一模式在前期科研工作中优势尽显:安全性和有效性等关键数据很快得到,成药性评价也历时4个月就完成……在2021年新年钟声敲响前,研发团队完成了全部临床前规范研究。

“在新冠病毒感染小鼠模型上,VV116可有效清除病毒,同时显著改善肺组织病理变化。VV116无致突变风险,没有与其他药物相互作用导致严重不良反应的风险,在安全性方面具有优势。”如今沈敬山团队回忆研发历程的日日夜夜,难掩激动和泪水,这其中饱含着太多的艰辛曲折、无数奉献牺牲。

2021年1月1日,研发团队向中国药品监管部门递交了临床试验申请资料。



所有资源投入“015”

从疫情暴发初期带队驰援武汉,到在有“上海堡垒”之称的公卫中心救治患者、开展临床试验,这三年里,范小红的对手一直在肆虐。

代号为“015”的临床试验,无疑是公卫中心开展的四个临床试验中,最具代表性,也是VV116获批附条件上市最关键的一个。

在这项针对全人群轻型和普通型新冠感染者随机双盲安慰剂对照的多中心临床试验中,公卫中心仅用了两个月时间就招募到了388例入组患者,占入组病例总数的1/3。

“‘015’的启动时间是2022年11月4日。”范小红回忆。彼时,公卫中心是上海唯一收治新冠肺炎确诊病例的定点医院,承担着大量医疗救治工作。

“时间紧,短期内要入组大量的患者;任务重,很多病人是境外输入病例,需要后续跟踪随访,确保临床试验数据的及时、完整、规范。”范小红心里始终坚信,办法总比困难多!公卫中心初筛了600多名病人,对适宜参与研究的患者,都会详细介绍,打消他们的顾虑。

彼时,公卫中心收治的病人里,部分合并严重基础疾病,已上市的一些药物并不适用。可这些人恰恰是重症发生的高危人群,亟需尽早抗病毒治疗。VV116的出世,让和病魔战斗的医生和病人手里,有了救命的“弹药”。

VV116也足够“争气”,“015”结果显示:在有效性方面,与安慰剂组相比,接受VV116治疗的患者,至持续临床症状消失的时间和临床症状缓解的时间均显著缩短;与此同时,VV116整体安全性较好,不良事件发生率与安慰剂组相当。

在范小红看来,“015”展现出VV116值得期待的前景,固然有“天时地利”,但最重要的,还是“人和”——每天早上7时30分的联合查房,晚上雷打不动的院长例会,VV116的点点滴滴,刻在了每个公卫人的心里,也牵动着第二天的后续工作。

“事实上,多个抗病毒药物都曾委托给公卫中心开展临床研究。不

本报记者 邵阳

2020年1月19日、2021年1月1日、2022年4月2日……一个个再普通不过的日子,却一次次在中国科学院上海药物研究所科研团队心中泛起涟漪。

004、010、015,一串看似毫无关系的数字,串起了上海市公共卫生临床中心党委书记范小红对于VV116的记忆。

今年1月29日,中科院上海药物所领衔研发的用于新冠病毒感染治疗的口服药物——民得维(VV116)通过国家药品监督管理局特别审批程序,附条件获批上市。同日获批的还有该所领衔研发的另一款新冠药物先诺欣。

这意味着,轻、中度新冠病毒感染者,有了对付病毒感染的“上海造”武器。



沈敬山研究员在实验室 蔡辉 摄

过11月4日后,其他的临床研究全部停止,集中所有资源投入‘015’。”范小红解释,这是为了保证临床研究的质量。医生护士也是人,高压下更容易出错,若是在同一病人身上使用了其他药物,就会产生干扰,数据也就不能使用了……

少为人知的是,VV116也是全球首个获批可用于重度新冠病毒感染患者治疗的口服抗病毒药物——2021年12月28日在乌兹别克斯坦获批上市。

“当时我国确诊病例数量不多。”两年前,按照国家药监局批准的研究方案,研发团队走出国门,通过中国科学院新疆理化技术研究所

和中国科学院中亚药物研发中心(科技部“一带一路”联合实验室)与乌兹别克斯坦有关部门合作,在塔什干率先启动了一项随机、双盲、多中心试验。

手语者和守护人

对于VV116来说,还有个日子值得铭记:2022年12月29日。

那天,《新英格兰医学杂志》发表了VV116与帕罗韦德(Paxlovid)的“头对头”Ⅲ期临床研究结果。结果表明,在至持续临床恢复时间、至持续症状消失的时间、病毒核酸转阴时间及病毒核酸Ct值的变化等方面,VV116均非劣于Paxlovid(奈玛特韦/利托那韦),且不良事件的发生率低于Paxlovid。

这是全球影响力最高的医学类学术期刊发表的首个中国自主研发的新冠创新药临床试验。所谓“头对头”,就是将临床上已经使用的治疗药物或治疗方法作为对照开展的临床试验,可以视作两种药物在有效性和安全性上的“硬碰硬”。

临床研究由瑞金医院院长宁光院士与赵任教授牵头,联合上海浦东医院、公共卫生中心、仁济医院、曙光医院、同仁医院、华山医院等7家新冠治疗定点医院共同完成。更难能可贵的是,这项“头对头”试验完成的时间,是“大上海保卫战”那段最艰难的日子。回忆起去年疫情期间紧锣密鼓的Ⅲ期临床研究历程,瑞金医院临床研究团队也是感慨万千。

为确保入组患者的转运安全,医务处长高卫益要衔接好各个环节。对初步筛选符合入组条件的患者,马上安排专班转运,从发热门诊出发,上车抵达定点医院或方舱医院全程跟踪,直至确认对方接收患者,高卫益才能真正放下心来。

每次等待转运,患者都很着急,但救护车时间不定,高卫益就在夜幕下一边电话120,一边和定点医院联系,同时遥望着救护车来,和发热门诊的护士们通过手势互通情况。凌晨1时,夜幕下医护几人相隔200米打着手语焦急等待的样子,是确保患者安全最温馨的画面。为了筛选到更多符合入组条件

的患者,瑞金医院临床研究团队除了在总院发热门诊加紧寻找合适患者,还主动和社区对接,通过充分电话沟通遴选符合入组条件的患者。那会儿,社区待转运的确诊患者很多,每次找到患者时,他们都像找到救星般感激涕零,握着医生的手说,“我愿意,我愿意,我们都愿意参加”。

“每次想到他们期待的目光,我都感到责任重大。”高卫益说,“这或许就是我们做临床研究最大的原动力吧。”

让病人有药用、尽早用

VV116上市的喜悦,在谈到这个名字时,淡了下来。

“为了加快药物上市前的临床研究,我们和蒋华良院士一起讨论商量了好几次。他的那份期待、热情与激情深深打动了我。”范小红动情地说。去年12月23日上午,蒋华良院士开了两个小时的线上协调会,筹备VV116上市许可申报事宜;怎料当天下午,这位年仅57岁的药学家猝然离世。

“到现在,与他讨论的一幕幕都在我的脑海里。”范小红说。在蒋院士生前好友,回国后加入VV116研发的结核生物学家徐华强研究员看来,这一国产自主研发的抗新冠病毒药物,是蒋院士留给人间最后一份礼物。

现在,所有人齐心协力,想让这份“礼物”变得更完美。“VV116在轻、中度新冠病毒感染者中的随机、双盲、安慰剂对照Ⅲ期临床试验的初步数据出来了,但试验还没有完成。”范小红透露,“试验终止入组是在1月中旬。根据试验设计,受试者服药后要观察随访28天。2月会进行相关数据的整理和最终分析,并汇总提交。此后我们也会公开发表研究成果。”

20年前入侵的SARS病毒,还不等人类找到对付他们的“武器”,便消失得无影无踪。做药人也曾担心,药企是否愿意在前景不明的时候触碰突发传染病这个“禁区”。但这次,君实生物和旺山旺水站了出来,在紧要关头展现出对科学家的信心,与研发团队同舟共济,朝着“为中国人做用得起来的好药新药”的目标前进。

第一波感染高峰过后,很多人都已“阳”过。此时降临的VV116是不是来迟了?李佳并不这样看。“感染新冠病毒后,体内抗体会逐步消失,并不是一‘阳’永逸。当变异株再度袭来,抗病毒药物还是必需的。”更重要的是,新冠病毒是第7个侵扰人世界的冠状病毒,未来也一定会第8个、第9个……

“那个时候,我们能快速从已研发的药物中尝试对新病毒是否有效;每个药物也都获得过成百上千个类似物,充实了我们应对新病毒的‘武器’。”李佳说。目前,上海药物所在抗新冠病毒候选药物方面有较完整的研发管线和储备,除VV116(民得维)外,3CL蛋白酶抑制剂先诺特韦片与利托那韦片的组合包装药物先诺欣也于1月29日附条件批准上市;3CL蛋白酶抑制剂FB2001处于临床Ⅱ/Ⅲ期研究……

作为新药研发“国家队”的领导者,李佳显然想得远。他希望建立和完善应对突发新发传染病新药研发的应急机制;他希望在更多深入研究的基础上开发出广谱抗冠状病毒药物。

但有一条,让病人有药用、尽早用,是以VV116为代表的新药故事里,所有药物研究人员不变的初心。