

•新冠肺炎治疗药物研发进展专题•

编者按:目前新冠肺炎疫情仍在全球肆虐,药物作为应对疫情的重要手段,在世界范围内广受关注。近一段时间,新冠肺炎治疗药物开发取得明显进展,以 Paxlovid 为代表的国内外多个治疗药物在临床试验中效果优异,获得多国药品监管机构的紧急使用授权,并被纳入新冠肺炎诊疗指南,受到了学界和市场的密切关注。欧阳昭连团队对新冠肺炎治疗药物研发进展进行了系统研究,本专题特邀该团队分享研究成果,包括全球新冠肺炎治疗药物研发态势、临床试验注册现状,以及诊疗指南推荐情况,旨在为管理和科研人员进行提供参考,促进相关技术和产业创新发展,推动相关产品进入临床。

团队简介:中国医学科学院医学信息研究所医疗器械与药物战略情报研究室欧阳昭连团队,长期从事医学科技领域的综合性和前瞻性战略研究,持续开展药械政策、科技及产业情报研究,在药械科技创新力评估领域有着深厚的研究积累。团队近5年承担国家重点研发计划、国家科技支撑计划、国家自然科学基金,以及中国工程院、国家卫生健康委、国家药品监督管理局等资助的国家级或省部级项目10余项,承担医药企业委托课题10余项,包括“面向2035的我国再生医学创新与产业发展战略研究”“乳腺三维超声容积成像系统应用模式与标准研究”“国外医疗器械注册体系研究”“我国疫苗创新研发能力评估”“新冠疫苗全球科研进展监测体系构建研究”“突发公共卫生事件下传染病疫苗管理要素与策略研究”“我国药械科技与产业发展决策咨询研究”等,已在国际国内核心期刊发表论文40余篇,撰写并出版《中国医疗器械创新力发展报告》《组织工程与再生医学创新力发展报告》《全球医疗人工智能创新力发展报告》《全球肿瘤疫苗创新力发展报告》《天津市生物医药产业创新力发展报告》等系列专著。



专题主持人:欧阳昭连,女,博士,研究员,硕士研究生导师,现任中国医学科学院医学信息研究所医疗器械与药物战略情报研究室主任。2004年本科毕业于同济医科大学临床医学系,2007年硕士毕业于北京协和医学院情报学专业,2020年取得北京航空航天大学博士学位。2007年至今,从事药械科技评价及决策咨询工作,近5年主持多项国家重点研发计划、国家科技支撑计划、国家自然科学基金项目、国家药品监督管理局委托课题、国家卫生健康委改司委托课题等国家级或省部级项目课题,以第一作者或通信作者在国际及国内核心期刊发表论文40余篇,带领团队撰写并出版创新力评估系列专著5部。

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.10.001

全球新型冠状病毒肺炎治疗药物研发态势分析*

陈娟,杨潇逸,严舒,卢岩,欧阳昭连[△]

(中国医学科学院医学信息研究所,北京 100020)



专家简介:陈娟,女,副研究员,毕业于北京大学,获医学硕士学位。2014年9月至今就职于中国医学科学院医学信息研究所,主要从事药械科技情报研究,主持“我国疫苗创新研发能力评估”“我国创业板制药上市公司科技创新力评价研究”“中国药品紧急使用授权制度研究与政策建议”等课题,作为骨干成员参与科技创新力评估相关课题10余项。作为第一作者发表SCI论文4篇,EI论文1篇,中文核心期刊论文10余篇,参与发表论文20余篇,参编专著5部,撰写多份新冠肺炎治疗药物或疫苗相关研究报告。

摘要:目的 分析全球新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)治疗药物研发态势。方法 计算机检索 Cortellis 数据库中新冠肺炎治疗药物相关记录,从研发阶段、原研机构分布、技术路线、适应症、给药途径和治疗效果等角度分析全球和我国新冠肺炎治疗药物的研发态势。结果 全球共871个新冠肺炎治疗药物,其中13个在美国、欧盟、日本、英国、中国等主流市场上市。全球原研新冠肺炎治疗药物有3个及以上的机构共29家,美国15家,瑞士、韩国、中国、澳大利亚各2家,加拿大、英国、西班牙、日本、印度、德国各1家;22家机构为公司,7家为高校或研究所。技术路线主要包括中和抗体、小分子药物和免疫调节剂3类,中和抗体研发进展较快但无法口服给药,约50%上市药物属此类,用于轻中症患者可显著降低其住院风险;免疫调节剂主要用于住院患者,可减少死亡风险,但受益人群有限;以莫努匹韦和 Paxlovid 为代表的小分子药物因潜在受益人群较广且可口服给药而备受期待,此类药物用于轻中症患者同样可显著降低住院风险。我国在上述3条技术路线上均进行了布局,已进入Ⅱ期临床试验的药物有15个,首个中和抗体安巴韦单抗+罗米司韦单抗(BRII-196+BRII-198)于2021年12月在国内上市,老药连花清瘟已在2020年获批拓展新冠肺炎适应症,2个药物(依替维单抗、普克鲁胺)在国外上市但未在国内获得新冠肺炎适应症授权,另有11个药物正在推进Ⅱ期或Ⅲ期临床试验。结论 全球范围内,中和抗体、小分子药物和免疫调节剂3条技术路线陆续取得突破,多个新冠肺炎治疗药物在临床试验中显示出良好的效果,在美国、欧盟、日本、英国、中国等主流市场上市,其中中和抗体类最多,小分子口服药最受期待。我国自主研发的首个用于轻中症患者的中和抗体已获批上市,但重症患者尚无针对性药物,轻中症患者缺乏口服药。多个药物处于Ⅲ期临床试验阶段,建议相关企业和管理部门协作推进药物研发,加速药物上市进程。

关键词:新型冠状病毒肺炎;治疗药物;研发态势;技术路线;药物上市;适应症

中图分类号:R95

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)10-0001-08

*基金项目:国家自然科学基金[L1924064];中国医学科学院医学与健康科技创新工程[2021-12M-1-056];北京协和医学院教育基金会项目[2021DLX005,2021DLX006]。

第一作者:陈娟,女,硕士,副研究员,研究方向为医疗器械与药物战略情报,(电子信箱)trudy_chen@163.com。

[△]通信作者:欧阳昭连,女,博士,研究员,研究方向为医药科技情报,(电子信箱)zoeouyang@163.com。

Worldwide Status of Research and Development of Anti - COVID - 19 Drugs

CHEN Juan, YANG Xiaoyi, YAN Shu, LU Yan, OUYANG Zhaolian

(Institute of Medical Information, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, China 100020)

Abstract: Objective To analyze the worldwide status of research and development (R & D) of anti - coronavirus disease 2019 (COVID - 19) drugs. **Methods** The relevant records of anti - COVID-19 drugs were searched from the Cortellis database. The R & D status of anti - COVID - 19 drugs in the world and China was analyzed from the perspectives of R & D stage, distribution of original R & D institutions, technology category, indication, administration route and treatment effect of drugs. **Results** Globally, there were 871 kinds of anti - COVID - 19 drugs, 12 of which have been launched in the mainstream markets of the United States, the European Union, Japan, the United Kingdom, China, and so on. There were 29 original R & D institutions with at least three original patented anti - COVID - 19 drugs in the world, which were distributed in the United States (fifteen institutions), Switzerland (two institutions), South Korea (two institutions), China (two institutions), Australia (two institutions), Canada (one institution), the United Kingdom (one institution), Spain (one institution), Japan (one institution), India (one institution) and Germany (one institution). Twenty - two insitutions were companies and seven insitutions were universities or research institutes. These drugs can be categorized into neutralizing antibodies, small molecule drugs and immunomodulators. About 50% of anti - COVID - 19 drugs on the market were neutralizing antibodies, which were developed relatively fast and could be used in patients with mild or moderate symptoms to reduce the risk of hospitalization, but these kinds of drugs cannot be administrated orally. Immunomodulators were mainly used for inpatients to reduce the risk of death, but the beneficiary population was limited. Small molecule drugs including molnupiravir and paxlovid were highly anticipated because of their wide potential beneficiaries and the convenience of oral administration, and these drugs could also significantly reduce the risk of hospitalization in patients with mild - moderate symptoms. The above - mentioned three kinds of drugs were in developed in China as well, and 15 drugs have been in phase II clinical trial: the first neutralizing antibody ambacizumab + romisvirimab (BR11 - 196 + BR11 - 198) was launched in China in December 2021, the old drug Lianhua Qingwen was approved to expand its indication of COVID - 19 in 2020, two drugs (etivumab and prochloramide) have been launched abroad but have not been authorized for the indication of COVID - 19 in China, while another 11 drugs were developed in phase II or III clinical trials. **Conclusion** Globally, the development of neutralizing antibodies, small molecule drugs and immunomodulators for COVID - 19 has achieved significant progress, with several drugs showing obvious therapeutic benefits in clinical trials and launched in mainstream markets such as the United States, the European Union, Japan, the United Kingdom and China. Among them, neutralizing antibodies are developed relatively fast, while small molecule drugs are the most highly anticipated. The first self - developed neutralizing antibody in China for patients with mild - moderate symptoms has been approved for marketing. However, targeted drugs for patients with severe symptoms and oral drugs for patients with mild - moderate symptoms are still lacking. Several drugs are being investigated in phase III clinical trials. It is recommended that relevant companies and regulatory authorities collaborate to promote the R & D and accelerate the approval of anti - COVID - 19 drugs.

Key words: coronavirus disease 2019; therapeutic drugs; R & D status; technical category; drugs launched in the market; indications

新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎, COVID - 19)疫情仍在全球蔓延,截至2022年5月11日,全球累计确诊新冠肺炎病例超5.18亿,死亡人数超625万,累计确诊病例超百万例的国家超过40个。仅2021年12月首周,全球合计新增确诊病例就已超450万例^[1]。德尔塔和奥密克戎等新型冠状病毒(简称新冠病毒, SARS - CoV - 2)变异毒株的出现,进一步增加了全球疫情发展的不确定性。应对新冠肺炎全球大流行的干预措施主要包括非药物干预和药物干预^[2]。疫情发生初期,各国广泛采取检测、追踪、隔离、防护等非药物干预措施控制新冠病毒的传播,压平感染曲线,避免医疗资源耗竭^[2-4]。新冠病毒疫苗研发成功后,各国陆续启动免疫接种以构建人群免疫屏障^[5-6]。近期,随着多款治疗性药物临床试验的陆续成功,以新冠肺炎治疗药物作为干预措施变得更加重要^[7-8]。本研究中全面分析了全球及我国新冠肺炎治疗药物的研发进展,旨在为我国研究机构和企业参与新冠

肺炎治疗药物开发,以及我国科技管理部门和药品监管部门对新冠肺炎药物的管理提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源和检索策略

在Cortellis数据库中检索全球及我国新冠肺炎治疗药物的相关记录,检索限定适应证为“Coronavirus disease 19 infection”的记录,且包含“COVID - 19”“COVID19”等多种表述方式。检索日期为2021年12月10日。采用上述检索策略可检索出治疗性药物和疫苗,本研究中仅关注治疗性药物,重点关注已上市或进入临床后期的治疗药物。

1.2 数据分析

采集筛选出的新冠肺炎治疗药物的药品名、靶点属性、药品分类/作用对象、给药途径、原研机构、参研机构、既往适应证、新冠肺炎适应证开发阶段和开发地点等信息,形成数据集。基于全球数据分析全球新冠肺

炎治疗药物研发阶段分布,识别主要原研机构,分析在研药物的主要技术路线、适应证和给药途径,给出在主流市场上市的新冠肺炎治疗药物的详细信息。基于中国数据分析我国新冠肺炎治疗药物的研发阶段分布,给出上市药物及处于Ⅱ期和Ⅲ期临床试验在研药物的技术路线、适应证和开发机构等信息。对于部分重点关注药物,通过检索文献数据库获取其疗效数据。

2 结果

2.1 全球研发概况

药物研发阶段:共检索得到871个新冠肺炎治疗药物,其中24个已在至少1个国家/地区上市使用(包括通过正式批准、紧急使用授权、特例审批、应急审批、纳入临

床指南推荐等多种途径上市使用),另有114个处于Ⅲ期临床试验阶段。24个已上市使用的药物中,13个在美国、欧盟、日本、英国或中国上市使用(见表1),另外11个在其他地区上市使用(印度4个,Virafin、ZyCoV-D、2-脱氧-D-葡萄糖、伊利组单抗;巴拉圭1个,普克鲁胺;波兰1个,地塞米松磷酸钠;以色列、巴林和新西兰1个,一氧化氮鼻喷剂;阿根廷1个,INM-005;俄罗斯1个,乐维利单抗;瑞典1个,地塞米松口溶膜剂;格鲁吉亚1个,阿肽地尔)。114个处于Ⅲ期临床试验的药物中,试验地点在美国、欧洲和日本的分别有62个、17个和8个。同时在美国和欧洲开展Ⅲ期临床试验的药物有12个,详见表2。

原研机构分布:全球共29家机构的原研新冠肺炎

表1 已在美国、欧盟、日本、英国、中国上市的新冠肺炎治疗药物

Tab. 1 Anti-COVID-19 drugs launched in the United States, the European Union, Japan, the United Kingdom and China

序号	药品名	靶点属性	类别/作用对象	给药途径	原研机构(总部)	其他参研公司	上市地点(时间/适用患者)	既往获批适应证	治疗效果
1	Remdesivir / 瑞德西韦(Veklury)	SARS-CoV-2 非结构蛋白8调节剂, SARS-CoV-2复制酶多聚蛋白1ab抑制剂, RNA聚合酶调节剂	小分子药物/靶向病毒	静脉滴注	吉利德科学公司(美国)	Beximco Pharmaceuticals公司等	美国(2020年10月批准上市/住院患者);欧盟(2020年7月附条件批准/需吸氧的住院患者);日本(2020年5月特例批准/需吸氧的中度症状住院患者);其他:英国、中国台湾、印度、孟加拉国、新加坡、韩国、加拿大、澳大利亚	无	1项因COVID-19住院的成年患者临床试验结果表明,接受瑞德西韦治疗和安慰剂治疗的患者中位恢复时间分别为10 d和15 d,差异有统计学意义 ^[9]
2	Molnupiravir / 莫努匹韦(Lagevrio)	RNA聚合酶抑制剂	小分子药物/靶向病毒	口服	埃默里大学药物创新公司(美国)	默沙东公司等	英国(2021年11月批准/轻中症患者);欧盟(尚未批准,指南建议使用)	无	Ⅲ期临床试验中期分析显示,可将COVID-19患者住院或死亡风险降低50% ^[10]
3	Favipiravir / 法匹拉韦(Avigan)	RNA聚合酶抑制剂	小分子药物/靶向病毒	口服	日本富士化学工业株式会社(日本)	日本富士化学工业株式会社等	美欧日均未批准,英国、中国、印度尼西亚、俄罗斯联邦、埃及、印度、墨西哥、马来西亚、泰国已用于临床	流感、埃博拉	
4	Astodimer / 阿托屈姆		小分子药物/靶向病毒	鼻腔给药	Biomolecular Research Institute Ltd(澳大利亚)	Starpharma Holdings公司等	美欧日均未批准,欧盟、英国、印度已用于临床	细菌性阴道病	
5	Lianhua qingwen / 连花清瘟		小分子药物/靶向病毒	口服	以岭药业	以岭药业	中国(2020年4月拓展COVID-19适应证);其他:菲律宾、乌克兰	流感属热毒袭肺证	
6	Sotrovimab / 索托维单抗	SARS-CoV-2 刺突糖蛋白调节剂	中和抗体/靶向病毒	静脉滴注	Vir Biotechnology公司(美国)	葛兰素史克公司等	美国(2021年5月紧急使用授权/轻中症患者);欧盟(尚未批准,指南建议使用);日本(2021年9月特例批准/轻中症患者);其他:新加坡、沙特阿拉伯、卡塔尔、科威特、意大利、埃及、瑞士、加拿大、巴西、巴林、澳大利亚、阿联酋	无	1项583例轻型至中型COVID-19非住院患者临床试验结果表明,治疗组住院或死亡的相对风险下降85%,差异有统计学意义,药品不良反应发生率与安慰剂组相当 ^[11]
7	Casirivimab + Imdevimab / 卡西德单抗 + 伊德单抗联用(REGEN-COV)	SARS-CoV-2 刺突糖蛋白抑制剂	中和抗体/靶向病毒	静脉滴注	再生元制药公司(美国)	日本中外制药株式会社、罗氏公司	美国(2020年11月紧急使用授权/轻中症患者);欧盟(2021年11月附条件批准/轻中症患者);日本(2021年7月特例批准/轻中症患者);其他:英国、印度、法国、加拿大	无	1项4180例COVID-19非住院患者临床试验结果表明,发生住院或死亡的相对风险,卡西德单抗联合伊德单抗600 mg组下降70%,1200 mg组下降71%,与安慰剂组的差异有统计学意义 ^[12]
8	Tixagevimab + Cilgavimab / 替沙格韦单抗 + 西加韦单抗(Evusheld)	SARS-CoV-2 刺突糖蛋白抑制剂	中和抗体/靶向病毒	静脉滴注	范德堡大学(美国)	阿斯利康公司	美国(2021年12月紧急使用授权/新冠病毒感染预防)	无	

续表 1 已在美国、欧盟、日本、英国、中国上市的新冠肺炎治疗药物

Continued Tab. 1 Anti - COVID - 19 drugs launched in the United States, the European Union, Japan, the United Kingdom and China									
序号	药品名	靶点属性	类别 / 作用对象	给药途径	原研机构 (总部)	其他参研公司	上市地点 (时间 / 适用患者)	既往获批适应证	治疗效果
9	Bamlanivimab + Etesevimab / 巴马尼单抗 + 依替维单抗	SARS - CoV - 2 刺突糖蛋白抑制剂	中和抗体 / 靶向病毒	静脉滴注	巴马尼单抗: AbCellera Biologics 公司 (加拿大); 依替维单抗: 上海君实生物医药科技股份有限公司 (中国)	礼来公司	美国 (2021 年 2 月紧急使用授权 / 轻中症患者); 欧盟 (暂未获批, 指南推荐使用)	无	1 项 1 035 例轻型至中型 COVID - 19 非住院患者临床试验结果表明, 联合组发生住院或死亡的相对风险下降 70%, 差异有统计学意义 ^[13]
10	Regdanvimab / 瑞丹维单抗	SARS - CoV - 2 刺突糖蛋白抑制剂	中和抗体 / 靶向病毒	静脉滴注	Celltrion Healthcare 公司 (韩国)	Dexa Medica PT 公司等	欧盟 (2021 年 11 月附条件批准 / 轻中症患者); 其他: 韩国、印度尼西亚、巴西	无	1 项 1 315 例 COVID - 19 非住院患者临床试验结果表明, 瑞丹维单抗组发生住院、需要补充氧气或死亡的相对风险下降 72%, 差异有统计学意义 ^[14]
11	BR11 - 196 + BR11 - 198 / 安巴韦单抗 + 罗米司韦单抗	SARS - CoV - 2 刺突糖蛋白抑制剂	中和抗体 / 靶向病毒	静脉滴注	清华大学, 深圳市第三人民医院 (中国)	腾盛博药生物科技有限公司	中国 (2021 年 12 月应急批准 / 轻中症患者)	无	1 项 837 例 COVID - 19 非住院患者临床试验结果表明, 联合组住院或死亡的相对风险下降 78%, 差异有统计学意义, 3 级及以上不良事件发生率低于安慰剂组 (3.8% 比 13.4%) ^[15]
12	Baricitinib / 巴瑞替尼 (Olumiant)	Jak1 抑制剂, Jak2 抑制剂	免疫调节剂 / 靶向宿主	口服	Incyte 公司 (美国)	礼来公司等	美国 (2020 年 11 月紧急使用授权 / 住院患者); 欧盟 (尚未批准, 指南建议使用); 日本 (2021 年 4 月优先审批 / 需吸氧的中度症状住院患者); 其他: 瑞士、印度	特应性皮炎、类风湿关节炎	1 项 COVID - 19 住院成人患者临床试验结果表明, 治疗组的疾病进展发生率与安慰剂组无显著差异, 但 28 d 全因死亡率显著低于安慰剂组 (8% 比 13%, $P=0.0018$) ^[16]
13	Tocilizumab / 托珠单抗 (Actemra)	IL - 6 受体拮抗剂, IL - 6 受体调节剂	免疫调节剂 / 靶向宿主	静脉滴注	日本中外制药株式会社 (日本)	罗氏公司等	美国 (2021 年 6 月紧急使用授权 / 住院患者); 欧盟 (尚未批准, 指南建议使用); 日本 (尚未批准, 指南建议用于需吸氧的中度症状住院患者)	卡斯尔慢病、类风湿关节炎、成人斯蒂尔病、幼年类风湿性关节炎、中毒	1 项因缺氧和全身炎症入院的 COVID - 19 成年患者临床试验结果表明, 托珠单抗组和常规治疗组分别有 31% 和 35% 在 28 d 内死亡, 差异有统计学意义 ^[17]

注: 美国 NIH 指南根据病毒学试验、症状体征、影像学检查、血氧饱和度等检查结果将患者分为无症状感染、轻型、中型/普通型、重型和危重型 5 个分型^[19]。

Note: According to the results of virological test, symptoms and signs, imaging examination and blood oxygen saturation, NIH Guidelines classify patients into five types: asymptomatic infection, mild, moderate / common, severe and critical types.

表 2 同时在美国和欧洲开展 III 期临床试验的新冠肺炎治疗药物

Tab. 2 Anti - COVID - 19 drugs in phase III clinical trials in the United States and Europe at the same time

序号	药品通用名 / 研发代码 / 疗法	原研机构	原研机构总部所在地	序号	药品通用名 / 研发代码 / 疗法	原研机构	原研机构总部所在地
1	CoVlg - 19	CoVlg - 19 Plasma Alliance	美国	7	Ruxolitinib	Incyte 公司	美国
2	Anti - SARS - CoV - 2 hyperimmune globulin therapy (COVID - 19)	Grifols SA	西班牙	8	Vilobelimab	InflaRx GmbH 公司	德国
3	Nirmatrelvir + Ritonavir / 奈玛特韦 + 利托那韦	辉瑞制药有限公司	美国	9	Tosatoxumab	Kenta Biotech 公司	瑞士
4	Ravulizumab	Alexion Pharmaceuticals 公司	美国	10	MP - 0420	Molecular Partners AG 公司	瑞士
5	Opaganib	Apogee Biotechnology 公司	美国	11	Canakinumab	诺华制药有限公司	瑞士
6	20-hydroxyecdysone	Biophytis 公司	法国	12	SNG - 001	Synairgen plc 公司	英国

治疗药物数多于 3 个 (不限研发阶段), 其中美国 Sorrento Therapeutics 公司、辉瑞制药有限公司、NeuroActiva 公司及英国阿斯利康公司原研数多于 5 个。29 家原研机构大多分布在美国, 中国有 2 家; 22 家机构为公司, 另外 7 家为高校或研究所。详见图 1。

技术路线: 新冠肺炎治疗药物主要包括中和抗体、小分子药物和免疫调节剂 3 类, 前 2 类均靶向病毒, 第 3 类靶向宿主。中和抗体主要是通过作用于刺突蛋白抑制病毒入侵, 索托维单抗、卡西瑞单抗 + 伊德单抗 (鸡尾酒疗法)、Evusheld、巴马尼单抗 + 依替维单抗 (鸡尾酒

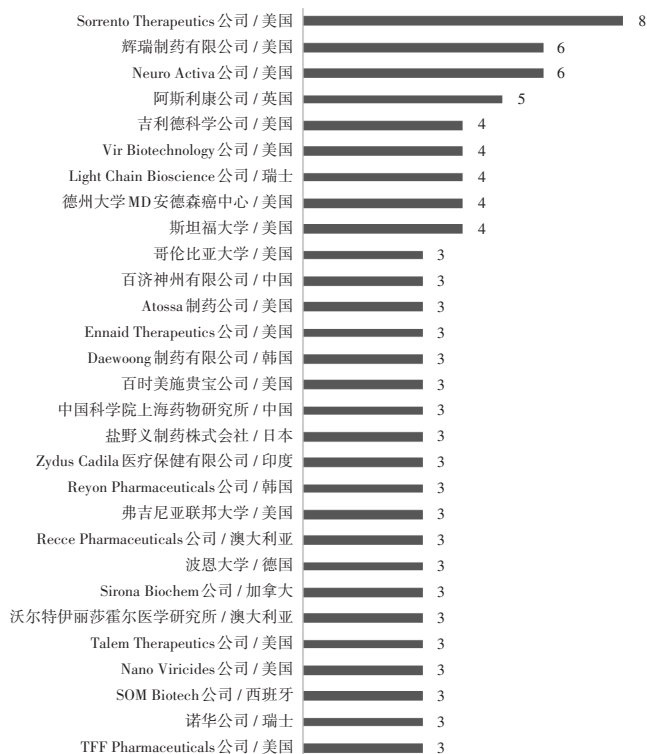


图1 原研新冠肺炎治疗药物数不少于3个的机构

Fig.1 Institutions with no less than three original patented anti - COVID - 19 drugs

疗法)、瑞丹维单抗、安巴韦单抗 + 罗米司韦单抗(BRII - 196 + BRII - 198, 联合疗法)均属此类。小分子药物主要靶向病毒复制酶和蛋白酶,瑞德西韦、莫努匹韦和法匹拉韦均属此类。免疫调节剂以酪氨酸激酶抑制剂(Jak1)和白细胞介素6(IL - 6)受体拮抗剂为代表,巴瑞替尼和托珠单抗均属此类。详见表1。

适应证、给药途径和治疗效果:新冠肺炎治疗策略主要包括预防感染、减少轻中症患者住院风险和住院患者死亡风险,部分药物的疗效数据已公开披露。靶向病毒的中和抗体均通过静脉滴注给药,Evusheld是目前唯一获批用于预防新冠病毒感染的药物,其余中和抗体主要用于轻中症患者,临床数据显示此类药物可显著降低住院风险。靶向病毒的小分子抗病毒药物中,通过静脉滴注给药的瑞德西韦用于住院患者可明显缩短恢复时间,通过口服给药的莫努匹韦是全球首个靶向病毒的口服治疗药物,可使轻中症患者住院或死亡风险降低约50%^[10],另一个口服治疗药物奈玛特韦 + 利托那韦(商品名 Paxlovid)可使轻中症患者的住院或死亡风险降低89%。靶向宿主的免疫调节剂主要用于住院患者,临床试验显示该类药物可显著降低患者的死亡率^[18]。详见表1。

2.2 我国研发概况

我国在小分子药物、中和抗体和免疫调节剂3条技术路线上均进行了布局。目前已有多个药物进入临床

试验阶段,其中进入Ⅱ期临床试验后的药物有15个,4个在至少1个国家上市,7个处于Ⅲ期临床试验阶段,另外4个处于Ⅱ期临床试验阶段。详见表3。

上市药物概况:国家药品监督管理局于2021年12月8日批准安巴韦单抗 + 罗米司韦单抗联合用药。其为中和抗体注射剂,由清华大学、深圳市第三人民医院和腾盛博药生物科技有限公司共同研发,可用于轻型和普通型新冠肺炎的治疗。临床试验结果显示,该组合疗法可使患者住院或死亡的相对风险降低78%^[15]。此外,以岭药业的老药连花清瘟已在我国获批拓展新冠肺炎适应证,用于轻型、普通型新冠肺炎引起的发热、咳嗽和乏力等症状。上海君实生物医药科技股份有限公司研发的中和抗体依替维单抗在美国获批用于轻中症患者的联合治疗,苏州开拓药业股份有限公司研发的雄激素受体拮抗剂普克鲁胺在巴拉圭获紧急使用授权用于住院患者治疗。详见表3。

在研药物概况:我国机构研发的处于Ⅲ期临床试验阶段的药物包括中和抗体、小分子药物和免疫调节剂各2个,处于Ⅱ期临床试验阶段的药物包括3个中和抗体和1个小分子药物。高校、科研院所和企业共同推进相关药物研发。进度较快的高校和科研院所包括空军军医大学、郑州大学、中国医学科学院医药生物技术所等,进度较快的企业包括神州细胞工程有限公司、真实生物科技有限公司、沈阳同联集团有限公司等。

3 讨论

新冠肺炎治疗药物的临床价值在于提高正向结局(如康复、住院天数缩短)发生率或加快正向结局出现时间,或减少负向结局(如重症或死亡减少、疾病进展时间延长等)^[19 - 20]发生率或推迟负向结局出现时间。对于新冠肺炎高风险人群和密切接触者,预防性给药可阻断病毒进入细胞或复制,避免感染。对于轻中症非住院患者,通过抗病毒治疗可降低病毒载量,缩短疾病进程,降低重症和住院风险。对于中重度住院患者,在标准支持治疗基础上加用抗病毒和免疫调节剂治疗可降低死亡风险^[20]。

中和抗体的作用机制在于阻止病毒进入细胞,多用于轻中症的治疗,防止进展为重症^[21 - 23]。轻中症患者人群体量大,市场需求突出,目前已有6种中和抗体药物在美国、欧盟、日本或中国上市。然而,由于中和抗体需经静脉滴注给药,故患者用药高度依赖医疗场所和医护人员,便利性较低。此外,新冠病毒刺突糖蛋白是中和抗体的主要靶点,其发生突变可能导致耐药问题出现^[24]。

小分子药物的作用机制在于阻断病毒在细胞内的复制,其成本较低、稳定性较高,并且因可口服给药而大大提高了给药便利性^[25]。小分子药物可用于轻中症患者

表 3 我国机构原研且进入 II 期临床试验阶段后的新冠肺炎治疗药物

Tab. 3 Anti - COVID - 19 drugs originally developed by Chinese institutions and have been in the phase II clinical trials

序号	药品名 / 研发代码	靶点属性	类别 / 作用对象	给药 途径	原研机构	在研机构	临床研究状态
1	Etesevimab 依替维单抗	SARS - CoV - 2 刺突糖蛋白抑 制剂	中和抗体 / 靶向病毒	静脉 滴注	上海君实生物医药科 技股份有限公司	礼来公司(海外权益授权) 上海君实生物医药科技股份有限公司	上市:美国、意大利[2021 年 2 月获美国食品 药物管理局(FDA)紧急使用授权,与巴马 尼单抗联合用于轻中症患者;欧盟未批 准,但欧盟指南推荐使用] III 期临床试验:波多黎各 II 期临床试验:中国
2	Ambavirumab + Romisviridan 安巴韦单抗 + 罗米司韦单抗	SARS - CoV - 2 刺突糖蛋白抑 制剂	中和抗体 / 靶向病毒	静脉 滴注	清华大学,深圳市第三 人民医院	腾盛博药生物科技有限公司	上市:中国(2021 年 12 月,应急批准,轻中症 患者) 预注册:美国 III 期临床试验:欧洲、阿根廷、巴西、加拿大、印 度、墨西哥、菲律宾、波多黎各、新加坡、南非
3	Proxalutamide 普克鲁胺	雄激素受体拮抗剂	小分子药物 / 靶向宿主	口服	苏州开拓药业股份有 限公司	苏州开拓药业股份有限公司	上市:巴拉圭(2021 年 7 月,紧急使用授权, 住院患者) III 期临床试验:巴西、中国、美国
4	Lianhua qingwen 连花清瘟		小分子药物 / 靶向病毒	口服	以岭药业	以岭药业	上市:中国、菲律宾、乌克兰
5	Meplazumab 美珀珠单抗	SARS - CoV - 2 刺突糖蛋白抑 制剂	中和抗体 / 靶向病毒	静脉 滴注	空军军医大学	空军军医大学 江苏太平洋美诺克生物药业有限 公司	III 期临床试验:巴西 II 期临床试验:中国
6	SCTA - 01	SARS - CoV - 2 刺突糖蛋白抑 制剂	中和抗体 / 靶向病毒	静脉 滴注	北京神州细胞生物技 术集团股份公司	北京神州细胞生物技术集团股份 公司	III 期临床试验:墨西哥、美国、南美 I 期临床试验:中国
7	VV - 116	RNA 聚合酶调节剂	小分子药物 / 靶向病毒	口服	上海药物研究所	上海药物研究所、上海君实生物科 技股份有限公司等	III 期临床试验:中国
8	Azvudine 阿兹夫定	核苷逆转录酶抑制剂	小分子药物 / 靶向病毒	口服	郑州大学	河南真实生物科技有限公司	III 期临床试验:中国、巴西、俄罗斯
9	Bitespiramycin 必特螺旋霉素		小分子药物 / 靶向病毒	口服	中国医学科学院医药 生物技术研究所	沈阳同联集团有限公司	III 期临床试验:美国、印度、墨西哥、菲律宾、 乌克兰、南美
10	BDB - 001	补体 C5a 因子抑制剂	免疫调节剂 / 靶向宿主	静脉 滴注	北京德丰瑞生物技术 有限公司(舒泰神全 资子公司)	北京德丰瑞生物技术有限公司(舒 泰神全资子公司)	III 期临床试验:孟加拉国、中国、西班牙、印 度、印度尼西亚
11	Plonmarlimab	GM - CSF 配体抑制剂	免疫调节剂 / 靶向宿主	静脉 滴注	天境生物科技(上海) 有限公司	天境生物科技(上海)有限公司	III 期临床试验:美国
12	9MW - 3311	SARS - CoV - 2 刺突糖蛋白抑 制剂	中和抗体 / 靶向病毒	静脉 滴注	迈威(上海)生物科技 股份有限公司	迈威(上海)生物科技股份有限 公司	II 期临床试验:中国
13	DXP - 604	SARS - CoV - 2 刺突糖蛋白抑 制剂	中和抗体 / 靶向病毒	静脉 滴注	北京丹序生物制药有 限公司	北京丹序生物制药有限公司 百济神州有限公司	II 期临床试验:中国 II 期临床试验:美国 I 期临床试验:澳大利亚
14	DXP - 593	SARS - CoV - 2 刺突糖蛋白抑 制剂	中和抗体 / 靶向病毒	静脉 滴注	百济神州有限公司	百济神州有限公司、北京丹序生物 制药有限公司	II 期临床试验:美国、中国、澳大利亚、巴西、 墨西哥、南非
15	DC - 402234	SARS - CoV - 2 复制酶多聚蛋 白 1a 抑制剂, SARS - CoV - 2 复制酶多聚蛋白 1ab 抑制 剂, 病毒蛋白酶抑制剂	小分子药物 / 靶向病毒	静脉 滴注	中国科学院上海药物 研究所	重庆前沿生物技术有限公司	II 期临床试验:美国

人群,目前研发进展较快的包括2021年11月在英国上市的莫努匹韦(默沙东公司)^[26]和目前已向FDA递交紧急使用授权申请的Paxlovid(辉瑞公司),后者虽未上市,但临床试验结果显示其可降低89%的重症风险,被寄予厚望^[18]。此外,小分子药物还可用于住院患者,最早获批的瑞德西韦即是通过静脉滴注给药用于住院患者治疗^[27]。

免疫调节剂的作用对象是宿主,其作用机制在于调节患者免疫系统,因此可以基于已有的免疫系统疾病治疗药物进行适应证拓展。目前已上市使用的巴瑞替尼和托珠单抗均属老药新用^[28]。此类药物的目标人群是重症患者,该人群在整个感染人群中占比较低,因此从整个社会角度推测,免疫调节剂的潜在获益较低。从巴瑞替尼的临床试验结果来看,该药用于重症住院患者可显著降低死亡风险,但仍有较大比例患者的死亡结局无法避免,且该药并不能明显加速症状改善,针对众多患者的临床价值较为有限^[29]。

我国新冠肺炎治疗药物研发进展相对全球多数国家较快。如我国多年前上市的老药连花清瘟,在2020年获批拓展新冠肺炎适应证,用于轻型、普通型新型冠状病毒性肺炎引起的发热、咳嗽和乏力等症状。我国自主研发的中和抗体——安巴韦单抗+罗米司韦单抗,由清华大学、深圳市第三人民医院和腾盛博药生物科技有限公司合作研发,于2021年12月获得应急批准,主要用于重症发生风险高的轻型和普通型患者,通过静脉滴注给药^[30]。此外,我国研发的其他新冠肺炎治疗药物尚未获批,缺乏疗效明确的口服药上市。我国苏州开拓药业股份有限公司研发的老药普克鲁胺已在巴拉圭获得授权,上海君实生物医药科技股份有限公司研发的依替维单抗已在美国获得授权,另有多个药物处于Ⅲ期临床试验。建议相关企业和管理部门协作推进相关药物研发和上市进程,早日为我国新冠肺炎患者提供更多选择。

参考文献

- [1] John Hopkins University. COVID - 19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU)[EB/OL]. (2021 - 12 - 14)[2021 - 12 - 15]. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
- [2] CHAN L, YUAN B, CONVERTINO M. COVID - 19 non - pharmaceutical intervention portfolio effectiveness and risk communication predominance [J]. Sci Rep, 2021, 11 (1) : 10605.
- [3] GARCIA - VIOLINI D, SANCHEZ - PENA R, MOSCOSO - VASQUEZ M, et al. Non - pharmaceutical intervention to reduce COVID - 19 impact in Argentina [J]. ISA Trans, 2021, S0019 - 0578(21)00340 - 2.
- [4] LI H, GAO GF. Highly Effective Stratified Hub - and - Spoke Non - Pharmaceutical Intervention Provides New Insight into the Prevention of COVID - 19 Transmission [J]. China CDC Wkly, 2020, 2(51):985 - 986.
- [5] JEYANATHAN M, AFKHAMIS, SMAILL F, et al. Immunological considerations for COVID - 19 vaccine strategies [J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20(10):615 - 632.
- [6] KAUR SP, GUPTA V. COVID - 19 Vaccine: A comprehensive status report [J]. Virus Res, 2020, 288:198114.
- [7] TARIGHI P, EFTEKHARI S, CHIZARI M, et al. A review of potential suggested drugs for coronavirus disease (COVID - 19) treatment [J]. Eur J Pharmacol, 2021, 895:173890.
- [8] RATCLIFFE NA, CASTRO HC, PAIXAO IC, et al. COVID - 19: Innovative Antiviral Drugs Required for Long - Term Prevention and Control of Coronavirus Diseases [J]. Curr Med Chem, 2021, 28(18):3554 - 3567.
- [9] BEIGEL JH, TOMASHEK KM, DODD LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid - 19 - Final Report [J]. N Engl J Med, 2020, 383(19):1813 - 1826.
- [10] MAHASE E. Covid - 19: Molnupiravir reduces risk of hospital admission or death by 50% in patients at risk, MSD reports [J]. BMJ, 2021, 375:n2422.
- [11] GUPTA A, GONZALEZ - ROJAS Y, JUAREZ E, et al. Early Treatment for Covid - 19 with SARS - CoV - 2 Neutralizing Antibody Sotrovimab [J]. N Engl J Med, 2021, 385(21):1941 - 1950.
- [12] WEINREICH DM, SIVAPALASINGAM S, NORTON T, et al. REGEN - COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid - 19 [J]. N Engl J Med, 2021, 385(23):e81.
- [13] DOUGAN M, NIRULA A, AZIZAD M, et al. Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid - 19 [J]. N Engl J Med, 2021, 385(15):1382 - 1392.
- [14] European Medicines Agency. Regkirona [EB/OL]. (2021 - 11 - 30)[2021 - 12 - 10]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/regkirona#product-information-section>.
- [15] Bii Biosciences. 腾盛博药向美国FDA提交其单克隆抗体联合疗法紧急使用授权申请,用于临床进展为重度疾病高风险的COVID - 19门诊患者的治疗 [EB/OL]. (2021 - 10 - 09)[2021 - 12 - 09]. <https://cn.briibio.com/news-detail.php?id=372#news>.
- [16] CANTINI F, NICCOLI L, NANNINI C, et al. Beneficial impact of Baricitinib in COVID - 19 moderate pneumonia; multicentre study [J]. J Infect, 2020, 81(4):647 - 679.
- [17] HORBY P, LANDRAY M. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID - 19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open - label, platform trial [J]. Lancet, 2021, 397(10285):1637 - 1645.
- [18] MAHASE E. Covid - 19: Pfizer's paxlovid is 89% effective in patients at risk of serious illness, company reports [J]. BMJ, 2021, 375:n2713.
- [19] National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID - 19) Treatment Guidelines [EB/OL]. (2022 - 04 - 08)[2022 - 04 - 21]. <https://www.covid19treatmentguide->