

· 抗疫新药集萃 ·

COLLECTION OF NEW ANTI-COVID-19 DRUGS



编者按：自2022年12月国内各地经历了第一轮新冠感染高峰至今，XBB作为奥密克戎亚型变异毒株成为当前的主流毒株。尽管现阶段主要的流行毒株致病性显著减弱，但其超强传播性带来的疾病负担对老年人、基础病患者等高风险人群仍然是重大威胁。充足的药物储备和供应，对有效降低高风险人群重症率尤为关键。继辉瑞公司的奈玛特韦/利托那韦和默沙东的molnupiravir在国内获批上市后，国内药企亦针对抗新冠病毒小分子药物管线积极加快布局。其中，先声药业研发的先诺特韦片/利托那韦片组合包装（商品名：先诺欣）与君实生物研发的氢溴酸氩瑞米德韦片（商品名：民得维）已于2023年1月28日获国家药品监督管理局附条件批准上市，并于3月1日被国家卫生健康委员会纳入《新型冠状病毒感染诊疗方案（试行第十版）》；开拓药业、前沿生物等企业的在研产品也步入了临床后期阶段：这些卓有成效的进展，充分彰显了国内药企的社会责任与使命担当。尽管新冠疫情不再构成“国际关注的突发公共卫生事件”，但新冠病毒研究及相关药物的研发工作仍需进一步探索，从而为应对未来的传染病大流行积累经验并储备。有鉴于此，《药学进展》策划了“抗疫新药集萃”专栏，特邀先声药业、君实生物、前沿生物与开拓药业专家撰文分享新冠治疗药物研发历程与策略，国家传染病医学中心主任张文宏教授、江苏省市场监督管理局一级巡视员王越博士评述，希望对新药研发工作者有所裨益与启示，为保障人民健康提供有力支撑。专栏在组织策划过程中，还得到了缪晓辉教授、李战博士和徐炜政博士的大力支持，在此表示诚挚感谢！

· 评述 ·

提升新药自主研发能力，应对未来传染病大流行

张文宏¹，王越²

(1. 国家传染病医学中心（复旦大学附属华山医院感染科），上海 200040；2. 江苏省市场监督管理局，江苏 南京 210036）

【中图分类号】R978.7

【文献标志码】A

【文章编号】1001-5094（2023）07-0481-03

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2023.07.001

在世界各国处于疫情高峰的时段，医疗资源都会受到极大的挑战。2022年12月，我国也经历了奥密克戎毒株感染的高峰，各级医疗机构在应对疫情过程中发挥了重要作用。最终，我们走出了疫情



【专家介绍】张文宏：教授，博士生导师，复旦大学附属华山医院感染科主任，国家传染病医学中心主任。长期从事感染性疾病的发病机制与诊疗研究，专注于各类感染与传染性疾病的诊疗新方法的研究。牵头了国家“十五”攻关到“十三五”攻关以来的多项传染病重大专项课题，其研究成果获国家授权专利9项，获全国创新争先奖、上海市科技进步一等奖、上海市科学普及特等奖、上海市市长质量奖、中华医学会医学奖等多项奖项，入选教育部长江学者特聘教授、国家卫健委突出贡献中青年专家、上海市领军人才等。近5年在国内外杂志以第一作者或通信作者发表论文300余篇。新冠疫情期间担任上海市新冠肺炎医疗救治专家组组长和公共卫生专家组共同组长，牵头制定了上海新冠肺炎诊疗专家共识，获全国抗击新冠肺炎疫情先进个人和全国优秀共产党员称号。



【本期栏目主编】王越：理学博士，江苏省市场监督管理局一级巡视员，曾任江苏省药品监督管理局局长，历任江苏省药品安全总监、江苏省药品认证中心主任、江苏省药品不良反应监测中心主任、江苏省药物滥用监测中心主任、江苏省医药技术发展中心主任等专业职务。兼任中国药品监督管理研究会常务理事、中国药科大学兼职教授、国家药物政策与医药产业经济研究中心（NDPE）研究员、《药学进展》副主编。长期以来，王越博士从事医药行业发展和药品监督管理工作，积累了丰富的实践经验，结合理论研究及前沿跟踪，在国家药品审评审批制度改革、药品监管体制机制改革，以及泰州中国医药城建设等重大历史性举措的江苏实践中发挥了重要作用。“十三五”期间，江苏省药品监督管理局监管成效显著，区域药品安全状况全国领先，专业团队持续助力全省医药行业发展，实现了江苏制药行业新药申报和注册多年位居全国前列。疫情期间，曾率队深入一线实施抗疫药械审评现场核查，参与抗疫物资保障协调，组织相关产品申报、审评审批、生产销售。

大流行的阴霾, 恢复了正常生活。回顾三年抗疫实践, 我们对于如何应对疫情大流行的策略已经越来越清晰, 而最终走出疫情大流行的科学支撑, 就是如何在自主研发新药方面能够更早、更快、更有效, 其为结束疫情提供了重要的保障, 从某种意义上讲绝不亚于疫苗的作用。通过对三年来全球疫情的监测以及对各项疫情控制措施进行评估, 以下就该病的流行病学特征、疫情控制策略与成效, 以及抗疫新药研发的成果与启示作一论述。

1 非药物干预措施: 疫情初期的防控策略

我国在疫情三年中, 因时因势不断对防控措施进行调整, 分别经历了封控、动态清零、开放这三个阶段。自 2023 年 1 月 8 日起, 我国对新型冠状病毒感染实施“乙类乙管”。

在疫情的最初阶段, 人群普遍没有免疫力, 且未接种过疫苗, 传染病的致死率往往较高。美国疾病预防控制中心曾预估从 2020 年 2 月至 2021 年 9 月美国新型冠状病毒感染的疾病转归 (outcome) 比率, 包括感染率、有症状比率、住院率和死亡率。结果显示在该时间段内每 10 万人中有 44 650 人发生了新冠病毒感染, 也就是说接近一半的人感染了新冠病毒; 而每 10 万人中有 280.7 人死亡, 也就是说与新冠病毒感染相关的死亡近百万人^[1]。

2020 年初, 在没有疫苗和特效药物的情况下, 非药物干预措施 (NPI) 发挥了关键作用。我国在武汉疫情中采取了严格的非药物干预措施, 避免了大量的人员死亡。在早期的严格控制策略后, 为平衡正常生活和疫情流行, 流行病学家为应对新冠大流行制定了两种防疫策略: 缓疫 (通常也被称为“拉平曲线”) 和消除^[2]。

2 疫苗与新药研发助力疫情防控

疫苗与药物对于走出疫情至关重要。在疫苗问世后, 国家迅速推广了疫苗接种; 采取一定程度的缓疫策略, 旨在减少流行病的增长并防止医疗保健系统负担过重, 但仍然接受一定程度的持续病毒传播。由于疫情仍会以一定水平进行传播, 高危人群如老年人和有潜在基础疾病的患者, 难以完全避免

新型冠状病毒感染的风险, 在流行程度加重时, 重症和死亡的风险仍然较高。而在病毒变异频率较高、疫苗的保护作用发生较大的衰减时, 以小分子药物为主导的特效抗病毒治疗承担了更重要的角色, 有效降低了疾病的重症化比例。

我国的高校科研院所及药企自 2020 年 1 月起就加快了在抗新冠病毒治疗领域的研发步伐, 和全球各大研发机构共同进入了研发快车道。在抗病毒小分子药物研发方面具备基础与较强实力的研发机构, 能够迅速启动小分子药物的筛选, 从早期的瑞德西韦到后期全球领先上市的小分子药物奈玛特韦/利托那韦和 molnupiravir 都体现出成熟平台对于应对未来传染病大流行的重要性^[3-4]。可喜的是我国的小分子药物研发迅速跟进, 无论是在 3C 样蛋白酶 (3CL^{pro}) 抑制剂还是在 RNA 依赖性 RNA 聚合酶 (RdRp) 抑制剂方面都获得了令人满意的成绩, 疗效不亚于进口药物, 在某些性能方面甚至更优^[5]。

3 抗疫新药研发历程带给我们的启示

新冠病毒疫情暴发引发的危机虽然已逐渐淡去, 但人类为抗击病毒开展的预防和治疗药物研究至今仍有深远的影响和意义。在面对大量感染患者病情转为危重症的紧迫情况下, 抗病毒药物研发既要符合科学原则, 又要遵守药物临床试验的管理要求。因此, 世界卫生组织 (WHO) 发布了其与药物管制当局国际联盟 (ICMRA) 关于需要改进 COVID-19 药物和疫苗全球监管协调的联合声明^[6]。中国国家药品监督管理局 (NMPA)、美国食品药品监督管理局 (FDA)、欧洲药品管理局 (EMA) 等监管机构, 先后发布了促进有关药物研发的技术指南, 在研究目的、总体设计、试验人群、给药方案及研究周期、有效性终点、评估及随访时间和安全性指标及风险控制等方面给出了非常具体的指导。我国药审机构通过鼓励沟通、研审同步、实行有条件批准等加快方式审批, 充分体现了我国监管侧对于控制疫情的决心和科学监管的坚守。至 2021 年 4 月, WHO 的国际临床试验注册平台 (ICTRP) 已经记录了 536 项关于 COVID-19 预防和治疗药物的临床研究^[7]。从本期专栏几家企业的研发经验也可以

看到, 只有较早布局, 且有较好技术储备的企业才有可能真正实现快速的突破。在近三年的抗疫药物研发的历程中, 审评的早期介入甚至研审同步、快速审批路径等制度性因素, 也显示出了重要作用。在未来, 疫情紧急情况下获批的药品, 还需要通过有效监管下的市场体系建设来进一步保障公众的安全和药品公平可及。

4 疫情常态化流行阶段, 未雨绸缪预则立

如今, 新冠病毒感染进入了常态化流行阶段。常态化流行是大流行过后低水平的、呈现波动性的流行。WHO 已宣布新冠疫情不再构成“国际关注的突发公共卫生事件”, 主要原因是全球新冠病毒感染相关的绝对死亡人数逐波下降, 现在已处于较低的水平, 该疾病已经有条件纳入常态化管理。然而, 未来充满了各种不确定性, 唯有未雨绸缪能够让我们在应对这些不确定性时能够多一份从容。要建立“平战结合”的药物研发与储备平台以应对未来可能出现的传染病大流行; 在启动疫情防控措施的能力建设方面, 应包含重症病人的救治能力扩容, 及时监控疫情并适时鼓励启动一定程度的非药物干预措施; 在常态化疫情防控阶段, 要重视对高危因素患者覆盖抗病毒药物, 从而有效降低该类人群的重症率, 还要尽快提升 60 岁以上老年人疫苗全程接种和加强接种; 需要加强基于基层社区医疗体系的三级分级诊疗体系, 提高医疗体系效能。

5 结语与展望

经此一役, 全球对于新发传染病的发现、传播、暴发以及大流行有了更深入的实战经验。从一开始的严格管控到逐步开放, 往往需要数年时间, 而我们对于新冠病毒的毒力与传播特性也有了较为清晰的认识。疫苗的作用也基本厘清, 虽然其不能完全阻断病毒传播, 但是在全球范围, 疫苗注射的充分覆盖降低了疾病的病死率, 为建立免疫屏障、实施开放做好了准备。此外, 研发靶向性小分子药物也是人们应对疫情的重要技术保障, 结合各种管控措施, 人类终能控制新冠病毒感染对医疗资源的挤兑, 战胜疫病。在应对传染病大流行方面, 各国实施管控的方式存在差异, 主要是在疾病危害和管控力度之间做权衡。对新发传染病而言, 早期整个人类群体不具备免疫屏障, 如果疾病的致死率较高, 则往往需要严格的非药物干预措施减缓疾病的流行传播, 随着病毒变异进化、自然感染率上升以及疫苗注射等多因素影响, 疾病的致死率会随着人群免疫屏障的逐步建立而降低, 此时药物研发和治疗方案也会进一步成熟, 从而进一步降低疾病的致死率, 管控措施则可以逐渐放松直至完全开放。总之, 三年抗疫经验为未来防控类似的新发传染病提供了宝贵的经验。未来如何应对大流行、如何提前做好技术储备(特别是药械研发平台的建设), 仍然是值得思考的问题, 需要我们从法律法规、制度保障、技术突破等多个层面继续努力。

【参考文献】

- [1] Centers for Disease Control and Prevention. Estimated COVID-19 Burden[EB/OL]. [2023-07-02]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/burden.html>.
- [2] Li Z, Chen Q, Feng L, et al. Active case finding with case management: the key to tackling the COVID-19 pandemic[J]. *Lancet*, 2020, 396(10243): 63-70.
- [3] Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with COVID-19[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(15): 1397-1408.
- [4] Butler C C, Hobbs F D R, Gbinigie O A, et al. Molnupiravir plus usual care versus usual care alone as early treatment for adults with COVID-19 at increased risk of adverse outcomes (PANORAMIC): an open-label, platform-adaptive randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2023, 401(10373): 281-293.
- [5] Cao Z, Gao W, Bao H, et al. VV116 versus nirmatrelvir-ritonavir for oral treatment of COVID-19[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(5): 406-417.
- [6] WHO. WHO-ICMRA joint statement on the need for improved global regulatory alignment on COVID-19 medicines and vaccines[EB/OL]. (2020-11-06)[2023-07-12]. <https://www.who.int/news/item/06-11-2020-who-icmra-joint-statement-on-the-need-for-improved-global-regulatory-alignment-on-covid-19-medicines-and-vaccines>.
- [7] COVID-19 Clinical Research Coalition. Global coalition to accelerate COVID-19 clinical research in resource-limited settings[J]. *Lancet*, 2020, 395(10233): 1322-1325.