

科技前沿信息

第21期 (总第142期)

上海科技成果转化促进会
上海科学技术情报研究所 主办

2019年11月 上旬刊

【专题报道】

阿尔茨海默病药物研发及前景

[导读] 全球每3秒钟就将有1例痴呆患者产生，2018年全球约有5千万人患有痴呆，到2050年，这一数字将增至1.52亿，药物研发需求非常迫切。

阿尔茨海默病药物研发及前景

11月2日，国家药品监督管理局批准了上海绿谷制药有限公司治疗阿尔茨海默病新药——九期一（甘露特钠，代号：GV-971）的上市申请，用于轻度至中度阿尔茨海默病（AD），改善患者认知功能。该消息无疑给阴影重重的阿尔茨海默病治疗药物研发带来一线曙光，也引发了业内和社会各界的热议。就此，本刊在这期专题报道中介绍阿尔茨海默病疾病概况，药物市场与研发现状，以及对未来的展望，供参考：

一、阿尔茨海默病疾病概况

阿尔茨海默病是一种起病隐匿的进行性发展的神经系统退行性疾病。临床上以记忆障碍、失语、失用、失认、视空间技能损害、执行功能障碍以及人格和行为改变等全面性痴呆表现为特征，病因迄今未

明。65 岁以前发病者，称早老性痴呆；65 岁以后发病者称老年性痴呆。据 2018 年阿尔茨海默症报告，全球每 3 秒钟就将有 1 例痴呆患者产生。2018 年全球约有 5 千万人患有痴呆，到 2050 年，这一数字将增至 1.52 亿，将是现在的三倍之多。据估计，2018 年全球社会痴呆相关成本为 1 万亿美元，到 2030 年，这一数字将增至 2 万亿美元。有数据显示，我国 2016 年阿尔茨海默病患者达 644 万，农村患病人口高于城市患病人口，随着我国老龄化社会的到来，2029 年或超过 1000 万。2013 年阿尔茨海默病在我国造成的年龄标准化死亡率为 20.91/10 万，是神经精神疾病中造成死亡率最高的疾病。

二、阿尔茨海默病药物市场及研发现状

据保守估计，全球阿尔茨海默病市场空间可达 1500 亿元人民币。但由于多年没有新药获批，目前的市场处于极不饱和状态。目前，针对阿尔茨海默症治疗常用的药物有乙酰胆碱酯酶抑制剂（他克林、利斯的明、加兰他敏、石杉碱甲和多奈哌齐）和 NMDA 受体拮抗剂（美金刚）。

2018 年全球阿尔茨海默症治疗药物市场仅为 35 亿美元，呈逐年下降的趋势，市场集中在美国、日本和欧洲。美金刚一直以来占据市场首位，其次是多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏及多奈哌齐和美金刚的复合制剂。随着这些药物的专利逐渐到期，若仍无新分子实体获批，阿尔茨海默病药物市场将继续大幅下滑。

与全球趋势不同，中国阿尔茨海默病治疗药物市场呈逐年增加趋势，但体量尚小。2014 年多奈哌齐、美金刚、利斯的明、加兰他敏和石杉碱甲的总销售额近 6400 万美元，2018 年达 1.16 亿美元。多奈哌齐于 1999 年在中国上市，2018 年销售额达 7200 万美元，其次是 2006

年被批准进口的美金刚（3400 万美元）。利斯的明和石杉碱甲销售额均为 500 万美元。益智类辅助用药和中成药在我国该类市场占有较大的比重。随着老龄化加剧和经济高速增长，我国阿尔茨海默病药物市场具有非常大的发展潜力。

阿尔茨海默病药物按照用途可分为三类：一类是改善病情药物；一类是改善认知症状的药物；一类是改善精神行为症状药物，针对精神、行为改变的治疗。根据今年发表的一篇论文，目前有 132 种阿尔茨海默病临床在研药物，其中 28 种药物在 42 个 III 期试验中，74 种药物在 83 个 II 期试验中，30 种药物在 31 个 I 期试验中。试验中有 19 种药物以认知增强为目标，14 种药物旨在治疗精神和行为症状。在 96 种改善疾病的药物中，38 种以淀粉样蛋白为主要靶点或作为几种效应之一，17 种以 Tau 蛋白作为主要或联合靶点。新的生物标记物、新的结果、早期人群的登记和创新的试验设计是近期临床试验的新特点。但令人遗憾的是，阿尔茨海默病领域药物研发失败率居于神经精神疾病首位，近十年研发失败率高达 99%。去年至今，该领域更是充满了悲观情绪，多个潜力产品止步于 III 期临床。2018 年 1 月，武田制药宣布吡格列酮对延缓阿尔茨海默病引起的轻度认知功能障碍（MCI）的治疗效果不足，III 期临床试验失败；2 月，默沙东的 BACE 抑制剂 III 期临床试验提前宣告失败；同月，德国勃林格殷格翰（BI）宣布 PDE9 抑制剂用于阿尔茨海默病治疗的 II 期临床研究未能达到疗效终点；4 月，vTvTherapeutics 公司宣布其小分子晚期糖基化终产物受体（RAGE）抑制剂用于轻度阿尔茨海默病治疗的临床 III 期试验未能达到共同主要治疗终点；5 月，强生另一种 BACE 抑制剂因严重的副作用中止试验；6 月，礼来与阿斯利康合作的同类药物暂停 III 期临床；11 月，礼来终止了 BACE 抑制剂与单克隆抗体药物的联合用药临床试验；进入 2019

年，1月，罗氏宣布终止了两项治疗早期阿尔茨海默病患者的III期临床研究。3月，百健（Biogen）宣布提前终止了两项阿尔茨海默病药物的全球III期研究。

三、阿尔茨海默病药物研发未来展望

尽管阿尔茨海默病领域是药物研发的深坑，无数企业在此折腰，但庞大的全球医疗需求促使制药公司仍然在砥砺前行。阿尔茨海默病临床前期由于脑组织可能存在轻微损伤，通过可靠的早期诊断，并进行早期预防或治疗，有望是药物开发成功的可能。因此众多公司在临床前期、前驱期开展临床研究。充分地了解疾病发生发展机制，以及关键靶点与疾病的关系，将是开发有效治疗方法的关键。

联合用药可能会带来更好的疗效，多靶点药物也许也是今后的方向。尽管礼来的BACE抑制剂和抗A β 抗体的联合探索治疗早期AD已宣告失败，但多靶点、联合用药是未来可以预见的趋势。GV-971两个III期临床研究结果均证实了GV-971可以改善认知，虽然对功能的改善还需要更多的研究证实，但很多专家对其持乐观态度。

此外，目前有多个细胞治疗在临床研究中，如Stemmedica Cell Technologies公司的骨髓来源的异基因人缺血耐受性间充质干细胞（itMSCs）疗法、Medipost公司的脐带血间充质干细胞疗法Neurostem-AD、Longeveron公司的异基因人骨髓间充质干细胞疗法，这或许是另外一个可以值得期待的方向。

阿尔茨海默病征途漫漫，也许2025年寻找到有效的药物这一目标可能还有很大的未知数，但曙光在前，希望在握。