

# 上海市生物医药科技产业简讯

SHANGHAI BIOMEDICINE INDUSTRY JOURNAL

2020年12月

【主管单位】上海市科学技术委员会 【编印单位】上海市生物医药科技产业促进中心(上海新药研究开发中心)

内部资料, 免费交流

## 安源医药: FGF21 长效蛋白领跑国内 NASH 药物研究

### 【本期主要内容】

生药中心红河分中心在云南蒙自揭牌成立探索科技扶贫新模式

进博之声: 创新驱动医药行业共融发展

国家药品审评和国家医疗器械审评长三角中心将在上海落户

艾力斯拟首次公开发行 9000 万股并于科创板上市

康朴生物在美启动 KPG-818 治疗系统性红斑狼疮 Ib/IIa 期临床试验

《上海市高新技术成果转化专项扶持资金管理办法》发布

《2019 上海科技创新中心建设报告》正式发布



## 安源医药：FGF21 长效蛋白领跑国内 NASH 药物研究

据最近的一项 meta 分析估计，非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）做为一项常见的慢性肝病，全球的患病率约为 25%，也就是说每年约有 360 万新增病例将会出现，其中 15% ~ 25% NAFLD 患者会发展为非酒精性脂肪性肝炎（NASH），因此，仅中国的 NASH 患者已超过了 3000 万人。

尽管全球范围内 NAFLD/NASH 患者数量增长居高不下，但迄今为止 NASH 领域没有获准上市的治疗药物，因此，诸多跨国药企早已纷纷布局 NASH 的药物研究领域，将之看作为“钱途光明”的黄金赛道，却后浪扑前浪，前浪倒在沙滩上。

今年 8 月，拥挤的黄金赛道中闯出一只黑天鹅。来自上海浦东张江的安源医药科技（上海）有限公司（以下简称：安源医药）宣布，其历时 3 年多研发的创新生物药 AP025 获得美国 FDA 临床试验许可，它是全球第一款进入临床的全天然重组人成纤维细胞生长因子 21 长效蛋白，也是中国生物医药企业自主研发的第一款进入临床的长效 FGF21 产品，成为 NASH 赛道上的领跑者。

### NASH 的弄潮儿岂非一帆风顺？

2020 年对于全球的 NASH 新药开发者而言，可谓心急吃不了热豆腐，几家欢喜几家愁。

黑色的 3 月，全球新冠病毒肺炎疫情刚刚拉开序幕，印度的药品管理局

批准了 Zydus Cadila 制药公司旗下的 Saroglitazar 用于治疗非硬化性非酒精性脂肪性肝炎（NASH）的上市申请，但由于其化合物专利即将在 2022 年到期，欧美市场的反应似乎平白无奇。两个月后的明星产品跳水事件倒是引起了业内的广泛关注，Genfit 公司就在无奈中宣告其在研 NASH 新药 PPAR 激动剂 Elafibranor 的 III 期临床试验失败。

喧嚣褪去，一切似乎只是刚刚开始。

多款处于临床中后期阶段的新药研发相继受挫，原有的热门候选药物纷纷功败垂成，国内虽有 20 家本土企业布局 NASH 领域，但一时之间默契地封口不提。

“失败总是难免的，但究其原因主要有2个方面。”安源医药的药理总监董熠博士在接受采访时帮记者厘清了思路：“至今国内外仍缺乏治疗NASH的有效药物，大多数治疗药物的II b期和III期临床试验结果并未达到或仅勉强达到要求的肝脏组织学终点，主要原因是之前的研究者对于NASH的异质性缺乏足够的认识，在研的治疗靶点大多聚焦纤维化等下游症状。”

一方面，NASH研发道路如此难走，主要的原因还是其发病机制非常复杂，这也是慢性疾病共同的特点。非酒精性脂肪性肝炎是非酒精性脂肪肝病的重症形式，伴随有炎症及肝纤维化，可直接导致肝硬化、肝癌，影响其它慢性肝病的进展。它与肥胖、血脂



异常、2型糖尿病和代谢综合征密切相关，也就是说肝脏、肠道、脂肪组织中的各种生物信号通路相互交织，互为因果，哪一个环节出问题都有可能导致激素失调、慢性炎症和纤维化等症状。

另一方面，细品现有的NASH在研药物主要分为三类：抑制纤维化、调节免疫炎症和调节代谢。Elafibranor就是抑制纤维化类型的代表，失败原因主要在于抑制乙酰辅酶

A 羧化酶导致非饱和脂肪酸的反馈，通过激活PPAR $\alpha$ 改善NASH和纤维化的疗效，但期III临床表现中期分析结果并未显示出足够疗效，血脂中的甘油三酯升高，依靠优化药物分子难以克服，治疗获益未超潜在风险，因此Genfit公司出于控制成本的考虑终止了此项临床研究。

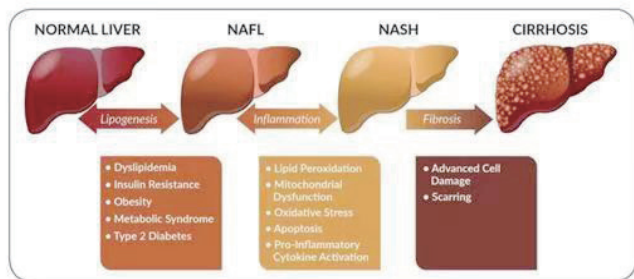
### 代谢源头从FGF21研发

这同时，提示在阻止NASH的道路上，选择比努力更重要，研究者对药物机制类型需要有更多的思考。

面对着明星产品的相继败北，安源医药从一开始就选择在更优秀的赛道上努力。“对于安源来说，上半年的消息‘喜忧参半’，忧的是诸多产品临床失败会对该领域的关注度下降。喜的是，与安源产品靶点相同的Efruxifermin (AKR-001)的II期临床结果表现良好，让研究人员重燃信心。”董熠博士表示安源的长效IgG1-Fc-FGF21融合蛋白已在临床前动物模型中表现出潜在的药理学效应。

作为FGF家族的一员，FGF21是调节糖脂代谢的重要内分泌因子。动物水平的基础研究证明，FGF21在能量消耗、维持葡萄糖、脂质稳态等代谢途径中发挥重要生理学作用，通过促进脂肪酸氧化及抑制脂质新生，能够缓解肝脏脂肪变性，逆转或延缓肝脏炎症病变及纤维化发生发展。然而随着研究的深入，FGF21暴露出一些成药方面的缺陷，由于天然FGF21分子量小，易聚集及C端不稳定等特性，导致其半衰期短暂，体内生物利用度低，大规模工业生产困难，严重制约其成药性，只有通过改造FGF21以保留生物学活性并规避结构缺陷。

与已进入临床的其它FGF21长效类似物不同，安源医药AP025是全球第一款进入临



床的全人源、全长的 FGF21 长效蛋白。在保留了人源 FGF21 活性的基础上，满足了工业化生产的需求，并在临床前研究中证明了其有效性和安全性。鉴于已有 FGF21 类似物在 II 期临床验证了靶点可行性，AP025 显示出满足 NASH/NAFLD 药物治疗需求的积极潜力。

与其他药企从底层的主旨纤维化合成所不同的是，安源医药一直坚持的思路是从疾病的源头着手，从致病机理的代谢问题入手。“纤维化是一个漫长的过程，从脂肪肝到炎症需要 5-6 年的时间，但纤维化是不可逆的。”董博士说，“因此，若要肝脏炎症损伤和纤维化的阳性得到理想的治疗终点，就需要有效控制代谢紊乱，同时调整生活方式。我们若从代谢的角度从源头上干预和调节，有望让有炎症的患者避免其进入纤维化阶段，让潜在患者避免其进入炎症阶段。”

### 低调科研，好产品源于平台

成立于 2016 年的安源医药一直以来只是埋头苦干、默默科研。

在安源医药创始人李强博士的带领下，安源医药从一个实验室到两个实验室、三个实验室到五个实验室，从一个老板加一个员工再到如今几十人的团队，从 100 平米的实验室到如今坐落于周浦国际医学园区“安源医药”大楼，仅仅 5 年的时间，安源医药让

我们看到了什么叫做“闷声干大事”，也让我们明白了什么叫做“心有所信，方能行远”。

AP025 只是冰山一角，谈到代谢类产品布局时，董博士表示，“针对代谢、脂肪肝类疾病，安源医药将于明年推出一款新的双功能融合蛋白，这归功于安源医药成熟的技术平台。未来，每年都将推出一款代谢类的重磅产品。”

安源医药拥有自主研发的超长效蛋白设计平台、CHO 生产细胞株高效开发平台、高亲和力抗体创制平台、特异性双抗技术平台等技术平台，积累了丰富的创新药研发管线，已完成了 30 多个抗体和长效蛋白药物的概念验证研发，4 项进入临床阶段产品管线，2020 年预计完成 5 个临床申报。而今年的 AP025 获批美国临床，标志着安源医药正式走向国际化。

### 厚积薄发，商业策略转型发力

初期以转让或联合开发形式的起步策略，让安源医药储备了丰富的平台技术，积累了新药发现、生产工艺开发和临床前研究等全能经验，也磨炼了年轻而激情的本土团队。与早期的研发策略不同，AP025 获批临床也意味着安源医药产品从早期研发进入后期阶段，其研发管线愈发成熟，不在满足于 mebetter，而是向着 First-in-class 全面进军。

据董博士透露，这款获批 FDA 临床实验许可的 AP025 药物，不仅在老鼠等小动物身上进行了安全性验证，其在灵长类动物身上进行的药物实验中也表现出良好药效。安源医药希望用实际行动告诉业界，不仅 NASH 的新药有望，且后继的肿瘤管线将与代谢管线并驾齐驱，为患者带来更多、疗效更好的新药选择。