



客户端:青岛观 客户端:观海新闻

青岛日报 聚焦

主编 赵波 美编 李飞 审读 王岩 排版 王慧芬

经过10余年探索,由青岛自主研发的国际首个免疫抗肿瘤海洋多糖药物BG136获批临床试验 问药南极,青岛“蓝色药库”再添抗癌利器

□青岛日报/观海新闻记者 李勋祥

中国海洋大学医药学院教授、青岛海洋生物医药研究院(以下简称“海药院”)首席科学家于广利最近很忙。这段时间,他正与同事们商讨免疫抗肿瘤海洋一类新药“注射用BG136”(以下简称“BG136”)临床实施方案。同时,他也不得不面对一个“幸福的烦恼”:自公众得知BG136于2022年底正式通过国家药品监督管理局审查,获得《药物临床试验批准通知书》以来,向他咨询和申请临床使用BG136的患者家属越来越多。

作为BG136项目总负责人,于广利乐见BG136经10余年探索研究进入临床试验阶段,但据他介绍,一期临床主要针对健康人开展安全性评价,应用于患者还为时尚早。“2022年,我国新发肿瘤约482万例,死亡病例约321万例,新发肿瘤与死亡病例数量均占全球首位。虽然采取了各种防治措施,但新发肿瘤病例及死亡人数仍在增加,抗癌新药的研发任重道远。”于广利说。

有效抗癌药物少,临床需求量巨大,抗肿瘤治疗因此被视为世界难题。在此背景下,BG136进入临床研究阶段,让人们看到了防治恶性肿瘤的又一新方案。作为国际首个免疫抗肿瘤海洋多糖药物,BG136是如何被发现的?新药开发过程中经历了哪些困难?第一次申请临床试验为何没有通过?与同类药物相比,有何创新性和先进性?

回顾BG136的研发历程,其中的曲折艰辛揭示了青岛科技工作者们“向海问药”的探索历程和社会价值。

新药发现

2010年,中国海洋大学订购了一批海洋生物资源。在这批资源中,科研人员发现了一种南极褐藻,从中提取的活性物质结构独特,具有天然的抗肿瘤药性,这就是后来研发BG136的原料来源。

“2010年至2015年,我们承担了国家海洋局公益专项‘海洋功能寡糖及其药物工程技术开发’项目,在开展海洋生物资源调查和评价的过程中,发现并验证了南极褐藻的抗肿瘤潜力。”于广利是当时的项目负责人,他说,彼时国内外研究已经证明,倍他葡聚糖(Beta-glucan)具有抗肿瘤作用,Beta-1,3/1,6-葡聚糖抗肿瘤效果尤其显著。而他们在2010年发现的南极褐藻,正是这种分子结构,且倍他葡聚糖含量极高,为开发海洋药物奠定了坚实基础。基于该南极褐藻的分子结构特点,科研人员把研发的海洋药物称为BG136。“‘BG’是指倍他葡聚糖英文大写首字母,‘136’是指该化合物的分子结构。”于广利说。

BG136是国际上首次将海藻来源的多糖应用于肿瘤的免疫治疗。自20世纪80年代以来,日本、美国等国家纷纷关注到啤酒酵母、香菇、灰树花中的 β -1,3/1,6-葡聚糖,并以这些陆源原料开发抗肿瘤药物,目前国际研发的10余个免疫抗肿瘤多糖药物均处于I期到III期临床研究阶段。自20世纪90年代以来,我国多家企业也纷纷跟进。2002年至2006年,于广利带领团队与山东两家企业合作研发,但在原料方面却遭遇了“卡脖子”问题。“我们最开始就想以灰树花为原料研发抗肿瘤药物,这在当时是国际前沿,且在临床上已经得到了验证。”于广利坦言,当时与企业合作,一款抗肿瘤保健品已经上市,一款抗肿瘤药物已经进入临床研究阶段。但就在这时,日本专家不愿出售菌种,国内公司也不再对他们出售灰树花原料,这让后续的研究不得不停止。

面对发展困境,于广利将目光投向海洋。因为高盐、低温、缺氧等海洋环境,往往能够导致海洋生物产生一些结构奇特、生物活性多样的化合物,为新药研究和开发提供重要资源。但在海洋中寻找一种特殊的药用资源,犹如大海捞针,谈何容易?2007年,通过国际科技合作与交流专项,于广利带领团队建立了糖芯片技术。该技术可以一次性针对大量海洋样品开展活性评价,大大提高了筛选效率,最终助力科研人员发现具有抗肿瘤药性的南极褐藻。

在此基础上,于广利等科研人员开展了深入研究,申请了一种 β -1,3/1,6-葡聚糖制备方法及其在制备药物和功能制品中的应用“国家发明专利,为开发免疫抗肿瘤海洋一类新药奠定了基础。于广利表示,在海洋领域,目前只有南极褐藻可以媲美甚至超越灰树花等原料,这极具价值的“独一份”海洋资源,让科研人员在研发抗肿瘤药物时可以独立自主、充满底气。

中试放大

为加速海洋生物医药领域科技成果转化和技术转移转化,2013年,中国海洋大学在国家海洋药物工程技术研究中心和大海医药学院的基础上创办了海药院。2014年,海药院正式运行。BG136项目是海药院开展熟化孵化的第一个海洋药物项目。

胡婷博士是第一批加入BG136项目的工作人员。“最初团队成员很少,我们常常戏称是‘三个领导给两个员工开会’。”胡婷回忆说,在BG136项目开发前期,基本是中国工程院院士、海药院前院长管华诗,中国海洋大学于广利教授以及赵峡教授带领她和当时在读研究生李建杰筹备谋划。2015年,海药院设立“青岛海洋药物聚集(310)开发计划”,以于广利等人前期申请的国家发明专利为技术核心,成立了由大海医药学院和海药院组成的核心研发团队,对正式立项的BG136项目开展成果转化,团队核心成员逐渐达30人。

2015年至2018年,BG136项目团队重点开展中试工作。换言之,就是在实验室里利用南极褐藻制备倍他葡聚糖的方法放大到生产线上,开展较小规模的生产试验,为随后的量产做准备。“这并不容易。因为在实验室里开展研究是可以不计成本的,但真正要大量生产,就完全是另外一回事。”胡婷举例说,在实验室里制备样品时,配料比是1:100,即1公斤南极褐藻搭配100公斤的料液,这在生产上却难以实现。“所以在相当长的一段时间里,我们围绕实际生产开展设备研制,不断改进工艺、降低成本,将配料比降低到了1:10左右,最终在威海和青岛的两家企业完成中试,实现倍他葡聚糖10克级到10公斤级样品的制备。”

一项基础研究实现转化应用,完成中试极为关键。于广利认为,“90%左右的海洋药物都会困于中试。”因此,BG136中试的成功,极大鼓舞了科研人员的士气。中试期间,明确BG136适应症的工作同步进行,但这也经历了一段弯路。“BG136的作用机理是通过激活机体先天免疫系统功能,进而发挥控制与清除肿瘤的作用。实际上,它是一种广谱的抗肿瘤药物。”于广利介绍,但申请临床试验,必须确定一个适应症。他们当时定过肺癌、乳腺癌或黑色素瘤,都遇到了不同程度的难题。因为结果不甚理想,



■海药院全貌。



■正大制药(青岛)有限公司。



■注射用BG136。 ■科研人员在正大制药(青岛)有限公司开展BG136原料药生产。

BG136项目甚至一度停滞半年之久。

关键时刻,主攻肿瘤药理学的首都医科大学教授、海药院聘用专家曲俊俊提出建议并开展指导,将BG136的适应症调整到结直肠癌上。与此同时,来自美国克利夫兰医学中心的肿瘤免疫专家赵晨阳教授加入到项目组开展研究。后来经多批次动物试验,确定了BG136的给药途径、给药周期、用药剂量及作用机制。试验结果显示:BG136单独使用时治疗结直肠癌的抑制率达50%,联合PD-1抗体用药治疗结直肠癌的抑制率达90%,效果显著。

加速孵化

作为“蓝色药库”新成员,BG136项目进入加速发展期,并得到了国家新药创制重大专项经费支持。在管华诗院士的指导下,海药院设立了BG136项目总负责人,以及药学研发小组、药理药效研发小组、药剂学小组与药代小组等多个小组,举全院之力加快BG136孵化转化,项目总成员近80人。

当时,去除BG136中的微量杂质是一个巨大的难题。在中试时,BG136的纯度为95%。科研人员后来认识到,以此申报化药还远远不够。“当杂质去不掉的时候,我们面临特别大的压力,因为去不掉杂质,就无法制备原料药。没有原料药,后续的制剂制备、毒性研究等都无法开展。”赵峡说,在他们迟迟没有找到解决办法时,海药院出现了一些质疑的声音,认为“他们如果不跟外界合作,自己根本解决不了这个问题”。

赵峡听在耳中,急在心里。他一面带领小组成员加快攻关,一面寻求外界合作。当外部机构了解到BG136是结构复杂的海洋糖类物质,相关研究工作没有前例可循,需要从头做起

时,纷纷表示承接不了。这让赵峡开始意识到,真正源头性、创新性的新药研发,关键性问题只能靠自己,是无法完全依靠外部力量的。

去除BG136中的杂质,其实归根结底要落实到制备工艺、结构分析和质量控制等各个环节的密切配合和相互启发。彼时,负责制备工艺环节的季李才博士、负责结构分析(包括杂质分析)环节的吕友晶博士和负责质量控制环节的胡婷博士组成“无限加班三人行”小组。在赵峡的指导下,他们三人一遍遍调整制备工艺,并根据BG136结构、药效质量的细微变化再开展工艺优化,寻找相应的策略去除杂质,最终使BG136的纯度超过98%,有效解决了杂质的去除问题,具备了生产原料药的条件。

2019年上半年,BG136项目转到正大制药(青岛)有限公司联合孵化,正式开展BG136原料药生产。“当时,我们采用三班倒、24小时不间断的工作方式,调动了一切可支配人员,历经两个月的时间,把5批次原料药生产了出来,比国家要求的最低生产批次多了两批。”季李才说,后来发现,也正是因为多生产了两批次,当BG136第一次申请临床失败后,后续的补充研究有了充足的原料药来源。

补充研究

制备出BG136原料药后,海药院多个小组密切配合,全面完成了BG136系统药理学、药理学、药毒理学及作用机制研究。2020年9月,科研人员第一次向国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)提交了BG136临床试验申请。但几乎没有人能想到,本次申请没有获批通过,CDE提出了大量意见,科研人员不得不补充研究。

未获批准的原因是多方面的。在于广利

看来,国家新药评审专家对BG136交织着兴奋且慎重的感情。所谓兴奋,主要来自于BG136作为免疫抗肿瘤药物治疗方式的先进性。近年来,针对各种恶性肿瘤的防治,各国均在积极寻找新方法,肿瘤免疫治疗由于具备良好的临床疗效成为继手术和放疗之后的新治疗模式。特别自2018年免疫抗肿瘤理论获得诺贝尔生理学或医学奖后,免疫抗肿瘤新药开发就成为热点。走在国际前沿的BG136,自然备受期待。而所谓慎重,主要在于BG136是国际首个免疫抗肿瘤海洋多糖药物,且是注射药物,我国近15年来没有该品种的申报,它的创新性,为申报和审批带来了一定难度。

BG136是按照化药申报的。不过,与传统的化药(小分子药物)不同,BG136是大分子药物,虽然结构明确,但其产品质量会随制备工艺的变化而变化,进而影响药性。“第一次申报临床时,我们按照要求对BG136开展了一个批次样品的结构分析。但考虑到BG136的特殊性,CDE要求我们对BG136开展多批次样品的结构分析,对多批次样品的组分、质量属性开展对比研究,确保能够生产出质量稳定、药性相同的高水平产品。”BG136项目注册管理小组主要承担资料汇总、临床申报工作的负责人秦向阳说,本着“安全有效、质量可控”原则,CDE对BG136还提出了其他意见,目的是让BG136能够充分体现国家一类创新药物的水平。他们收到意见后,再反馈给药学研发等小组,进一步深化研究。

BG136是注射药物,特定杂质的结构特性需要明确,含量需要限定且需要提供安全性数据支持。当时BG136中存在一个含量约1%的杂质,一直未能确定其结构,评审专家担心这个杂质可能存在致人过敏等风险。吕友晶介绍,为了解决该问题,科研人员利用先进的高分辨质谱与核磁共振波谱技术等手段,最终明确该杂质是一种安全性较高且结构与BG136类似的成分,打消了评审专家的顾虑。与此同时,科研人员把前期制备的5批次BG136原料药以及两批次对照品,全部进行了结构分析,用大量数据验证了其质量的一致性与可控性。

两年时间里,科研人员通过对BG136项目深化研究,建立了国际领先的质量标准,保证了BG136原料药及其制剂的制备工艺稳定性、产品质量可控性、药物有效性与安全性。正大制药(青岛)有限公司总裁王明刚表示,BG136不仅在抑制肿瘤生长、抗肿瘤转移方面具有明显的效果,而且能有效减少放疗药物引起的白细胞和血小板数量下降这一副作用。对比国际同类药物,BG136的质量稳定性、安全性更优,免疫抗肿瘤活性更强。

进入临床

2022年8月,由海药院、中国海洋大学、正大制药(青岛)有限公司联合研发的BG136开启第二次临床试验申报。经专家咨询和答辩,最终在2022年12月通过审查,获批临床。回首来路,BG136的基础研究可以追溯到2004年于广利主持承担的国家自然科学基金“具有抗癌活性真菌糖肽链微结构研究”项目,到2022年进入临床,已经长达18年。

这是一个锤炼队伍的过程。海药院的诸多科研人员表示,通过参与BG136项目,对国家一类新药研发特别是大分子药物研发有了更深刻的认识,为后续相关项目的开展筑牢了根基。这是一个来之不易的成果。BG136项目的规划者、“蓝色药库”开发计划的倡导者管华诗认为,BG136是多学科交叉融合、“政产学研医服”协同推进的结果,不仅初步形成了中国特色海洋生物医药研发技术体系,也在破解海洋科技成果转化难题方面发挥了一定的示范作用,向着实现“蓝色药库共同梦想”的目标迈出了坚实有力的步伐。“BG136是继藻酸双酯钠片(PS)、甘露糖(PMS)和甘露特钠胶囊(GV-971)之后,我国‘蓝色药库’开发的又一个实质性进展,随着临床研究的深入开展,越来越明确的药效和作用机制将被阐明,有望为广大癌症患者带来福音。”管华诗说。

2022年6月,管华诗被聘为海药院名誉院长,在海洋药物研发领域“退而不休”。国际欧亚科学院院士杜冠华被聘为海药院第二任院长,开始“执掌”海药院发展。杜冠华说,从前期的研究结果来看,他对BG136的未来充满信心。根据药物研究规则,今年他们将推进一期临床试验,评估BG136在健康人体内的代谢过程和安全性。“我们有信心今年完成一期临床试验。在一切顺利的前提下,预计2024年完成二期临床试验,2025年完成三期临床试验。”杜冠华介绍,如果BG136效果特别突出,他们可以申请国家绿色通道,时间还能缩短,“所以,时间并不固定,我们将努力推进。”

新药研发,是一个漫长的过程。BG136进入临床试验阶段,迈出了万里长征第一步。BG136临床试验获批时,海药院执行院长张栋华写过这样一段话:新药研发风险变幻莫测,头顶是天堂,脚下可能就是坟墓。但是,有些路,即使荆棘满地,也要勇敢甚至孤独地走下去,这是做药人的社会责任与使命担当。

从海洋中寻找新药物,被认为是新世纪解决人类健康问题的新希望。向海问药,青岛已求索半个多世纪,如今还在坚定地走下去。

“BG136”大事记

2010年至2015年
在开展海洋生物资源调查和评价的过程中,发现并验证了南极褐藻的抗肿瘤潜力。

2014年
海药院正式运行。BG136项目是海药院开展熟化孵化的第一个海洋药物项目。

2015年
海药院设立“青岛海洋药物聚集(310)开发计划”,对正式立项的BG136项目开展成果转化。

2015年至2018年
BG136项目团队重点开展中试工作。

2019年上半年
BG136项目转到正大制药(青岛)有限公司联合孵化,正式开展BG136原料药生产。

2022年8月
由海药院、中国海洋大学、正大制药(青岛)有限公司联合研发的BG136开启第二次临床试验申报。经专家咨询和答辩,最终在2022年12月通过审查,获批临床。