

非阿片类镇痛药，当下投资正逢时？

报告日期：2019年5月20日

1. 阿片类药物之殇

眼下，美国除了经历风口上的贸易战，还有多达 1 亿多美国人正遭受慢性疼痛的困扰，面临着严重的阿片类药物的危机。

临床上常用的镇痛药有：

➤ 非甾体类抗炎镇痛药（如阿司匹林、布洛芬、罗非昔布、塞来昔布等），非甾体类镇痛药对头痛、牙痛、神经痛和肌肉、关节痛等钝痛疗效较好，而对外伤引起的剧痛及内脏、内脏平滑肌的绞痛几乎无效。久用不会成瘾，无呼吸抑制作用，但有可导致消化不良、出血等副作用。

➤ 阿片类中枢镇痛药（如吗啡、杜冷丁、曲马多、羟考酮等），阿片类药物主要用于中到重度疼痛治疗，如急性外伤性疼痛、癌痛和术后疼痛。反复使用阿片类药物将引起机体耐受成瘾。

➤ 另外，一些抗癫痫药、抗抑郁药、选择性 COX-2 受体抑制剂也用于神经性疼痛及炎症性疼痛的治疗。

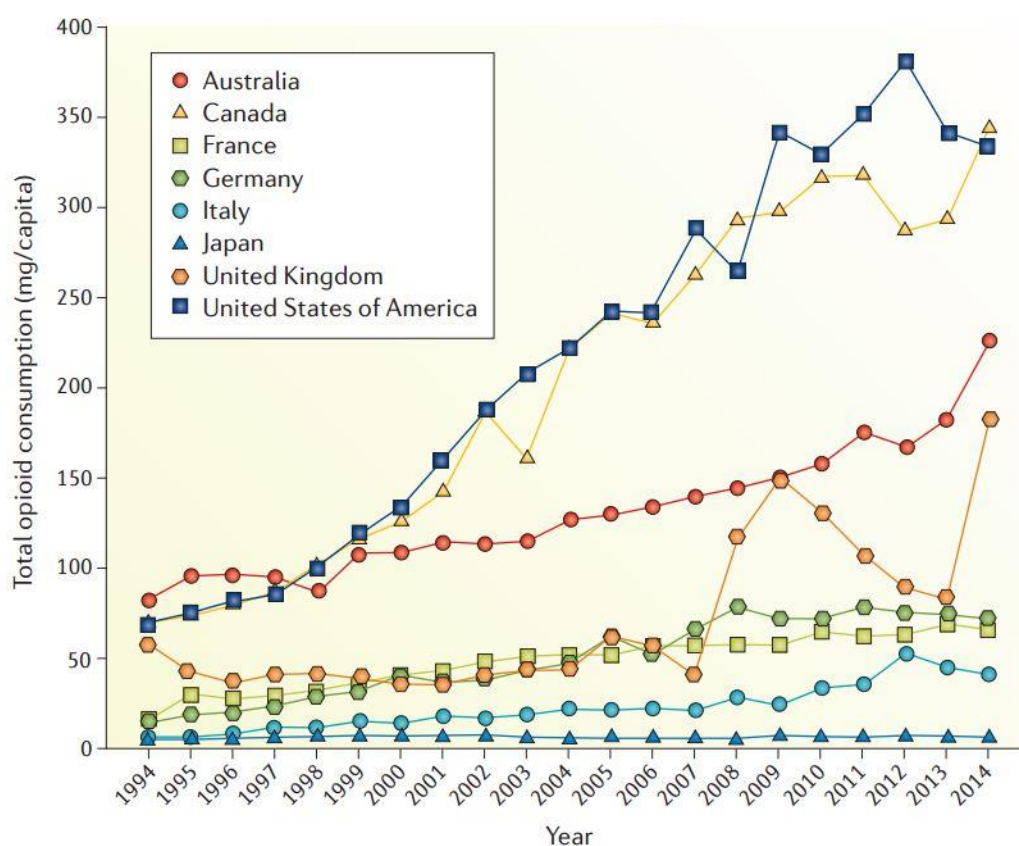
然而阿片类药物，过去仅用于急性疼痛和癌症疼痛管理，过去 10 年来的一个趋势是，逐渐被用来缓解背部疼痛等非癌症慢性疼痛，造成了阿片类药物的滥用。

全球每年有 6.9 万人死于阿片类药物过量，有 1550 万人患

有阿片类药物依赖。单 2014 年，美国就报告了超过 2.4 亿阿片类药物处方，有近 1.9 万例与阿片类药物处方相关的死亡。据美国卫生与人类服务部的报告，美国每年因疼痛将导致 6350 亿美元的负担，包括医疗和生产损失。

美国国家药物滥用研究所给出的数据表明：

- 大约 21%-29% 的患者治疗慢性疼痛滥用阿片类药物。
- 8%-12% 的患者会出现阿片类药物使用障碍。
- 估计有 4%-6% 患者会从滥用处方类阿片药发展为吸食海洛因。



图：1994 至 2014 年各国阿片类药物总消费量的趋势

与庞大患者对应的则是快速增长的庞大镇痛市场：

2016 年，全球疼痛治疗药物市场达 275 亿美元（包括麻醉性镇痛药、解热镇痛药和偏头痛治疗药），其中麻醉性镇痛药和解热镇痛药销售 2012 年以来增速明显，2016 年均达到 123 亿美元，抗偏头痛药物销售额也增加了 75%。

2012~2016 年，中国镇痛药处方药市场呈快速上涨趋势，由 2012 年的 2.6 亿美元上涨至 2016 年的 10.5 亿美元。麻醉性镇痛药涨势最为迅猛，由 2012 年的 1.3 亿美元涨至 2016 年的 6.2 亿美元，年复合增长率（CAGR）近 150%；解热镇痛药由 2012 年的 1.3 亿美元涨至 2016 年的 4.2 亿美元，CAGR 为 133%。

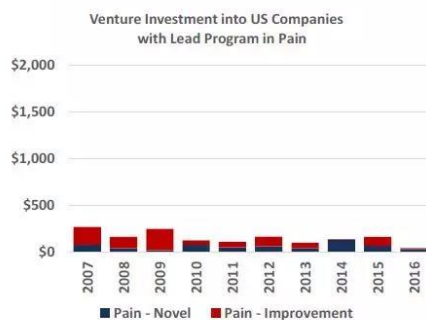
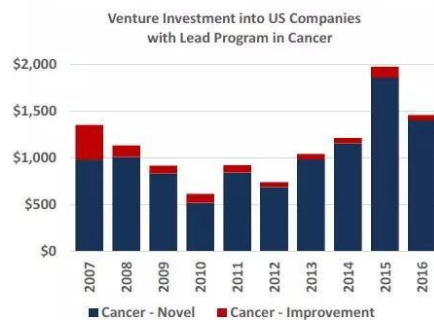
2. 非阿片类药物在研现状—星星之火可以燎原？

尽管美国承受阿片类药物如此的负担，但非阿片类疼痛药物领域获得私募投资的数量与该问题的严重程度并不相符，与癌症等其他疾病相比更是微不足道。生物技术创新组织（Biotechnology Innovation Organization）的报告显示，专注疼痛领域的公司所获得的风险投资只占公司总资金的 3.6%，比过去十年癌症公司风险投资额少 17 倍。

2007-2016 VENTURE INVESTMENT INTO US COMPANIES WITH LEAD PROGRAMS IN PAIN VS. ONCOLOGY



2007-2016 VENTURE INVESTMENT INTO US COMPANIES WITH LEAD PROGRAMS IN PAIN VS. ONCOLOGY



2007-2016 年美国肿瘤学和疼痛领域获得的风险投资对比（图片来源：药明康德）

投资的滞后带来了研发的滞后。2018 年 2 月，BIO 数据展示，目前处于新药申请（NDA）或生物制品许可申请（BLA）阶段有 4 种，3 期临床阶段有 21 种，2 期临床有 49 种，以及 1 期临床阶段有 35 种药物。在针对新型靶点的止痛药管线中：目前的研究大约囊括 26 种不同的机制，我们并梳理出关键通路和机制，如下表所示：

靶点种类		靶点	代表公司	研发阶段
离子型通道受体	电压门控离子通道	电压门控 Na ⁺ 通道	Vertex Pharmaceuticals	VX-150 (II)
		电压门控 Ca ²⁺ 通道	Elan Corporation, Perrigo	齐考诺肽 (上市)
	机械门控离子通道	双孔钾通道:TREK-1通路 酸敏感离子通道		
	配体门控离子通道	α9α10 型烟碱乙酰胆碱受体	Kineta Chronic Pain	临床前
		N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体通道	Auris Medical, 杨森, 辉瑞	氯胺酮 (上市)
		P2X 受体:P2X3	Afferent	AF-130(I)
		瞬时受体电位通道:辣椒素受体 (TRPV1)、TRPA1	Concentric Analgesics	CA-008(II)
γ-氨基丁酸 受体		GABA受体	诺华	巴氯芬 (上市)
G 蛋白偶联受体	亲代谢性谷氨酸受体	mGlu5		
	腺苷酸受体	A3腺苷受体		
	大麻素受体	CB2, CB1	Artelo Biosciences	NEO-1940 (I)
	阿片受体	μ-阿片受体	辉瑞	Embeda (硫酸吗啡+盐酸纳曲酮)
	降钙素基因相关肽受体	CGRP	Allergan	ubrogepant (NDA)
酶类	胰高血糖素样肽-1 受体	GLP-1		
	环氧合酶	COX-2	辉瑞, 阿斯泰来	塞来昔布 (上市)
	一氧化氮合酶	NOS		
原肌球蛋白受体激酶	TrkA	NGF	Pfizer和礼来	tanezumab (III)
神经胶质细胞源性神经营养因子家族受体(GDNF)α3		GFRα3	再生元	REGN-5069 (I)
sigma受体		sigma-1	Esteve, Purdue Pharma, 萌蒂制药	E-52862 (II)

资料来源：智银资本整理

我们挑选几个比较有潜力的靶点以及代表公司和项目,做简单的介绍:

➤ CGRP:众多机制中最耀眼的明星非 CGRP 莫属, 这也是疼痛领域近些年来,为数不多的被批准上市的靶点。2018 年, FDA 先后批准了 3 款 CGRP 用于预防偏头痛的抗体药物。分别是安进/诺华联合开发的 erenumab (Aimovig); Teva 的 fremanezumab(Ajovy)以及礼来公司的 galcanezumab(Emgality)。今年的 3 月份, FDA 接受了该公司用于治疗成人急性偏头痛的口服药 ubrogepant 的新药申请 (NDA)。分析师指出, 受 CGRP 靶向药物的刺激, 偏头痛药物市场预计将在未来 10 年内实现大幅增长, 规模可能会超过 110 亿美元。

➤ NGF 单抗：与 CGRP 一路高歌猛进的不同，NGF 这 10 年来算是大起大落。Tanezumab(Pfizer/Eli Lilly)是一种靶向 NGF 的人源化 IgG2 抗体，可以选择性阻断 NGF 和 TrkA 的结合，降低疼痛感觉向中枢的传导，从而达到止痛的效果。2017 年 6 月 13 日授予 Tanezumab 快速通道资格，用于中重度髌/膝关节骨性关节炎（OA）、重度慢性腰疼（CLBP）和癌症骨转移患者的疼痛管理。对于 OA 适应症，Pfizer/Eli Lilly 先后进行了 3 项 III 期临床试验，其中 A4091056 和 A4091057 的数据鼓舞人心，然而，近期 A4091058 数据公布后，其疗效和安全性数据都不甚理想。

➤ Nav1.8:是一种电压门控钠离子通道，它主要表达在背根神经节（DRG）中传递痛觉信号的神经元中。VX-150 是 Vertex Pharmaceuticals 公司一种口服 NaV1.8 抑制剂，能够通过抑制 NaV1.8 的活性，阻断痛觉的传播。此前，Vertex 公司已经在骨性关节炎患者和急性疼痛患者中进行了概念验证 2 期临床试验，表明抑制 NaV1.8 活性可以缓解这些患者的疼痛。2018 年，美国 FDA 已经授予 VX-150 突破性疗法认定，用于治疗中度至重度疼痛。

➤ 辣椒素受体（TRPV1）: Concentric Analgesics 开发的 CA-008 是一种迅速转化为一种强效 TRPV1 激动剂——辣椒素（capsaicin）。单次局部注射后，CA-008 能通过选择性地使疼痛传导神经纤维脱敏，来提供持久的疼痛缓解，并且不会产生麻木

或虚弱。值得一提的是，该药物于 2017 年 12 月获得 FDA 颁发的快速通道资格，18 年 9 月获得 FDA 突破性疗法认定用于治疗术后疼痛。1b 的临床研究表明在这项研究中，与安慰剂相比，使用曲线下面积为指标，最高剂量 CA-008 将疼痛强度降低 63%，达到具有统计学显著和临床意义的疼痛强度降低。与安慰剂相比，使用 CA-008 患者的阿片类药物消耗量减少了近 50%。

➤ 酸敏感离子通道 (ASIC): 2012 年 Nature 报道，科学家从黑曼巴蛇毒中分离出来的含 57 个氨基酸残基、4 对二硫键的黑曼巴毒肽 Mambalgins。这种肽主要是通过抑制表达于中枢和外周的酸敏感性离子通道 (ASICs) 而发挥镇痛作用。临床前的动物试验：研究人员对小鼠外周注射 Mambalgins，以观察小鼠对疼痛刺激的反应。结果显示，这些受试小鼠的耐烫时间与接受吗啡注射的小鼠相当，表明 Mambalgins 具有与吗啡相似的镇痛作用；同时，该毒肽具有与吗啡完全不同的镇痛机制，且不会产生呼吸抑制作用，可以长期使用。

除了以上我们列举的几个靶点之外，近期的 Kineta 与 Genentech 开发 Kineta 的 $\alpha 9/\alpha 10$ 烟碱乙酰胆碱受体 (nAChR) 拮抗剂，来自加勒比海原生的小圆锥蜗牛 *Conus regius* 的毒液，用于治疗慢性疼痛；以及浙江永展医药开发的 1.1 新药 NB-001 作用于腺苷酸环化酶 1 (AC1)，全球首个作用于神经元、非阿片类的镇痛新药，都同样值得期待。

3. 镇痛新药开发的三大“拦路虎”

除了募资和研发投入的不足之外，非阿片类疼痛的药物研发成功率也是低于正常水平，我们列出了以下几个可能的原因：

1. 疼痛是主观感受，缺乏生物标志物

到目前为止，用于测量疼痛的最常用工具是 0 到 10 的数值尺度。1948 年，英国心脏病专家 Kenneth Keele 最先使用，他要求患者在 0（无疼痛）和 3（“严重”疼痛）之间选择一个分数。多年来，为了适应更多的感觉变化，这个量表已经扩大到 10 级。在某些情况下，患者不是选择一个数字，而是在 10 厘米长的线上做标记。



疼痛评分的自述性质不可避免地影响其准确性。多个研究表明，疼痛治疗方面存在惊人的差异。黑人患者因为相同的疼痛程度接受处方药治疗的可能性明显低于白人患者，而且他们接受的剂量更小。来自宾夕法尼亚大学的一组研究人员发现，女性服用阿片类镇痛药物的可能性比男性低 25%。

而截止到如今，还没有发现疼痛的替代指标和，没有可以测量的生物标志物。给临床试验造成了很多困扰。

2. 缺乏可靠的临床前动物模型

不同类型的疼痛并不都具有相同的病理生理学,开发不同靶点的药物面临着种族的差异。根据动物模型这些来预测这些药物在人体内的行为,目前还不容易做到,因为证据显示,部分在临床前试验中起作用的药物,在人体中不起作用,反之亦然。

3. 强大的安慰剂效应

以 Allergan plc 的口服 CGRP 小分子 Ubrogepant 为例,3 期的 ACHIEVE I & ACHIEVE II 临床试验数据显示: 50 mg, 100 mg Ubrogepant vs 安慰剂, 初始剂量 2h 后, 患者复杂症状消失比例为 38.6%, 37.7% vs 27.8%。强大的安慰剂效应出现在所有的疼痛药物开发中, 且在过去 10 年中一直在增加, 而在药物效果臂保持不变, 这确实是个让药物开发者头痛的大问题。



除此之外,新型的非阿片类镇痛药物还面临着较大的支付压力: 阿片类药物生产工艺成熟, 价格廉价, 效果显著, 在医生、患者及医保支付者中认可度很高。与标准护理和低成本仿制药相比, 创新型止痛药价格则相对较高。究竟创新型的镇痛药能不能被患者或者医院接受, 还是一个值得考量的因素。

4. 非阿片类镇痛药——当下投资正逢时？

1. 阿片滥用导致的医疗负担：

每年开出超过 2.5 亿个止痛药的处方；每年阿片类药物滥用导致数万人丧生，年经济负担超过 1 万亿美元，这些巨大痛苦和成本会强力驱动新型非阿片类止痛药物的开发，也会造就最大的药品市场。

2. 疾病增长带来的猛增镇痛市场：

随着全球老龄化社会的到来，慢性疼痛疾病影响范围将逐渐扩大。全球有三分之一以上的人患有慢性疼痛，而我国关节炎患者数量达 1.2 亿。此外，我国至少有八九千万神经病理性慢性疼痛患者，慢性疼痛困扰数亿患者人群，而且呈增长态势。

除此之外，癌痛，随着癌症最终将成为一种慢性病，带癌生活将是未来的一种生活方式，癌痛治疗也将依然是改善癌症患者生活质量的重要因素。据报道，中国半数以上的癌症患者并未接受过癌痛治疗，而这正是一大片蓝海市场。

3. 阿片类药物遭受 FDA 的高压政策：

2017 年 6 月 9 日，FDA 要求 Endo 制药公司主动撤市强效阿片类止痛药 Opana ER（羟吗啡酮制剂），这是首个被 FDA 以非法滥用为由撤销上市的阿片类止痛药；以及中美贸易战引出的，对芬太尼类物质的管控，都表明对阿片类药物的监管将愈加严格。

总结：与 10 年前相比，现在市场更亟需非阿片类止痛药，遗憾的是现在剩下的希望已经比较有限。虽然开发非阿片类药物意味着较高的研发失败风险，但可以很容易想到的是，阿片类药物危机导致谁能成功替代现有止痛药，谁将能获得巨额的市场回报！

参考文献：

- 1.Higgins, C., B. H. Smith, and K. Matthews. "Incidence of iatrogenic opioid dependence or abuse in patients with pain who were exposed to opioid analgesic therapy: a systematic review and meta-analysis." *British Journal of Anaesthesia* 120.6 (2018): 1335-1344.
- 2.Diochot, Sylvie, et al. "Black mamba venom peptides target acid-sensing ion channels to abolish pain." *Nature* 490.7421 (2012): 552.
- 3.Hay, Michael, et al. "Clinical development success rates for investigational drugs." *Nature biotechnology* 32.1 (2014): 40.
- 4.苏漫, 朱清, and 李俊旭. "镇痛药物作用靶点的研究现状." (2018).
- 5.Lilly, Pfizer's phase 3 pain data show mixed efficacy, clear safety issues

免责声明

本报告仅供智银资本（以下简称“本公司”）的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。

本报告是基于本公司认为可靠的已公开信息，但本公司不保证该等信息的准确性或完整性。本报告所载的资料、工具、意见及推测只提供给客户作参考之用，并非作为或被视为出售或购买证券或其他投资标的的邀请或向人作出邀请。

客户应当认识到有关本报告的相关推荐等只是研究观点的简要沟通，需以本公司 <http://www.sz-zhiyin.com/> 网站刊载的完整报告为准。

本报告所载的资料、意见及推测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，本报告所指的证券或投资标的的价格、价值及投资收入可能会波动。在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。

客户应当考虑到本公司可能存在可能影响本报告客观性的利益冲突，不应视本报告为作出投资决策的惟一因素。本报告中所指的投资及服务可能不适合个别客户，不构成客户私人咨询建议。本公司未确保本报告充分考虑到个别客户特殊的投资目标、财务状况或需要。本公司建议客户应考虑本报告的任何意见或建议是否符合其特定状况，以及（若有必要）咨询独立投资顾问。

在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议。在任何情况下，本公司不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任。

若本报告的接收人非本公司的客户，应在基于本报告作出任何投资决定或就本报告要求任何解释前咨询独立投资顾问。

本报告的版权归本公司所有。本公司对本报告保留一切权利。除非另有书面显示，否则本报告中的所有材料的版权均属本公司。未经本公司事先书面授权，本报告的任何部分均不得以任何方式制作任何形式的拷贝、复印件或复制品，或再次分发给任何其他人，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。所有本报告中使用的商标、服务标记及标记均为本公司的商标、服务标记及标记。