

全球抗肿瘤药物研发报告(2016)

毛艳艳, 高柳滨

中国科学院上海药物研究所, 上海 201203

摘要 癌症治疗是世界难题。抗肿瘤药物作为癌症治疗的重要方法之一, 近年来呈现快速发展趋势, 每年都有各类机构针对不同适应症、不同靶点进行大量的抗肿瘤药物开发。通过调研文献和数据库, 综述了近 10 年来全球抗肿瘤药物的数量、研发阶段、适应症、作用机制、研发机构和销售等情况。

关键词 肿瘤; 药物研发; 单克隆抗体; 蛋白激酶

无论是在发达国家还是发展中国家, 癌症几乎都是死亡率最高的疾病。根据 GLOBOCAN 给出的统计和预估数据^[1], 2012 年全球约有 1409 万癌症新增病例, 并有 820 万人死于癌症。其中, 发展中国家的癌症死亡率高于发达国家, 患病人数占到全球的 57%, 死亡人数高达全球的 65%。除了发病率和死亡率的差异, 发达国家与发展中国家的癌症亚型分布也不尽相同, 发达国家中男性患病率和死亡率最高的癌症亚型是前列腺癌、肺癌和结肠癌, 女性则为乳腺癌、大肠癌和肺癌; 在发展中国家, 男性最易患及死亡率最高的癌症是肺癌、肝癌和胃癌, 女性则为乳腺癌、肺癌和宫颈癌。

在中国, 癌症的发病率和死亡率连年增高, 成为首要致死病因和重要的公共卫生问题。据估计^[2], 2015 年约有 429.2 万癌症新增病例及 281.4 万死亡病例。癌症的亚型分布与发展中国家相似, 主要发病和死亡的癌症亚型分别是肺癌、胃癌、食管癌和肝癌, 这 4 种癌症患者占到全国癌症病例的 57%, 并占到全球癌症病例的 1/3~1/2。

居高不下的患病率和死亡率, 为癌症治疗性药物研发提供了非常广阔的市场。据艾美仕(IMS)数据库统计, 抗肿瘤药物市场逐年扩大, 2014 年全球抗肿瘤药物市场规模已达到近 600 亿美元。癌症是由多种因素综合作用引起的, 如遗传、环境以及各种不良的生活方式。针对癌症开发的药物类型多种多样, 按照药物分子本身的性质主要可以分为生物药和化学药(即小分子药物); 从给药途径可分为口服药物、静脉注射药物等; 从药物成分可分为单组份药物、多组分联合治疗药物; 从治疗手段可分为传统化疗药物、靶向药物、干细胞药物、基因药物等。丰富的药物类型和治疗手段为抗癌药物研发带来了多种可能。

鉴于肿瘤对人类健康的严重危害及抗肿瘤药物市场的

巨大需求, 本报告采用文献调研、数据库检索、数据统计与分析等定性定量情报研究方法, 对汤森路透(Thomson Reuters)公司的 Cortellis for Competitive Intelligence 数据库(检索日期为 2016 年 2 月 9 日, 数据覆盖时间为 1996 年 1 月 1 日—2016 年 2 月 9 日)和艾美仕公司的 IMS Health Analytics Link 数据库(检索日期为 2016 年 2 月 19 日)进行数据采集与分析, 从药物数量、研发阶段、研发公司、适应症、作用机制、技术类型、销售情况等角度, 对全球抗肿瘤药物的研发情况进行多角度、多层次的 analysis(文中未加来源说明的数据部分均来自于 Cortellis for Competitive Intelligence 数据库)。

1 研发趋势及上市药物情况

近 10 年来, 抗肿瘤药物领域可谓研发大热门, 在研药物数量从 2006 年的 481 个一路攀升至 2015 年的 3286 个, 10 年年均复合增长率为 23.8%, 仅在 2010 年略有下降(图 1)。但研发药物数目的倍增并未带来上市药物的增长。每年上市

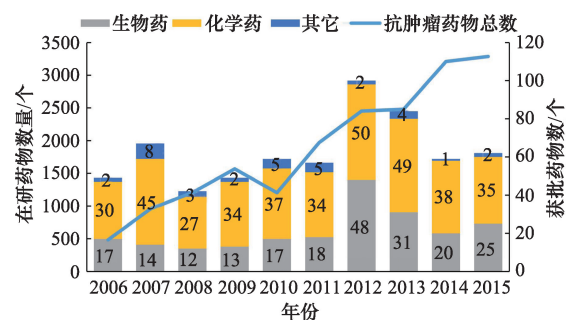


图 1 近 10 年抗肿瘤药物研发趋势及上市情况
Fig. 1 Development trends of developing and launched antitumor drugs in recent 10 years

收稿日期: 2016-05-17; 修回日期: 2015-05-29

作者简介: 毛艳艳, 馆员, 研究方向为药物情报分析, 电子信箱: myy@simm.ac.cn; 高柳滨(通信作者), 研究馆员, 研究方向为情报分析, 电子信箱: lbgaos@simm.ac.cn

引用格式: 毛艳艳, 高柳滨. 全球抗肿瘤药物研发报告(2016)[J]. 科技导报, 2016, 34(11): 21-24; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2016.11.002

药物数目除了2012年的100个及2013年的84个之外,其他年份一直维持在60个左右的水平。因此,当年上市药物与在研药物的比例从2006年的10.1%降低到2015年的1.8%。也就是说,10年前大约10个抗肿瘤药物中就有1个可进入市场,而如今平均55个药物中才有1个上市。值得注意的是,与10年前相比,上市药物中的化学药的数目并未明显增多,而生物技术药自2012年之后,从之前的每年增长10多个变为每年增长20多个的水平。

2 研发阶段

全球在研的抗肿瘤药物大多处于无进展(6918个)、终止(1962个)以及发现(5875个)3个阶段;已上市的药物有319个;注册及预注册的分别有162个和95个;处于I期临床的有1211个,处于II期临床的有1083个,处于III期临床的有369个,所处临床阶段的有184个(图2)。大量无进展报告、终止的药物,以及从发现阶段到上市药物数目的巨大差异,也从一定的角度反映了抗癌药物研发的艰难程度。

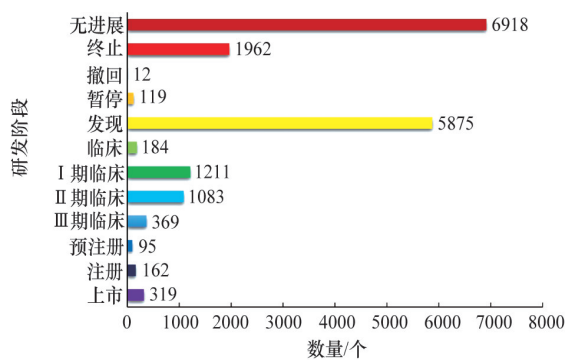


图2 近10年抗肿瘤药物研发管线(数据统计有交叉)
Fig. 2 Pipeline of antitumor drugs in recent 10 years (cross in data statistics)

3 适应症

最近10年,全球抗肿瘤药物的适应症主要集中在各类实体瘤中,而血液癌症的药物相对较少(图3),包括乳腺癌(466个)、前列腺癌(262个)、非小细胞肺癌(262个)、卵巢癌(246个)、黑色素瘤(219个)、胰腺癌(216个)、急性骨髓性白血病(214个)和多发性骨髓瘤(213个)等。

据Cortellis数据库统计,进入临床之后阶段的抗肿瘤药物平均每个拥有3.69个适应症,而非抗肿瘤药物则只有2.18个适应症。相对而言,抗肿瘤药物开发更易于从某一种适应症证扩展到其他适应症。在100多种肿瘤亚型中,那些在医药费用花费多的发达国家人群中,患病率、高死亡率的适应症通常是工业界优先试验的对象。因此,这些研究较多的适应症基本与发达国家患病率和死亡率高的适应症更加一致。而我国及其他发展中国家高发病率和死亡率高的癌症亚型,比如胃癌、食管癌和肝癌,在研药物数量却较少。如发

家高患病率和高死亡率的前列腺癌(262个)和大肠癌(169个),其开发药物数目明显多于我国高发病率和死亡率高的胃癌(97个)、食道癌(61个)和肝癌(146个)。

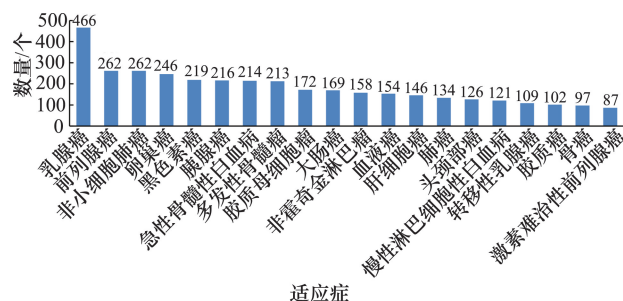


图3 近10年抗肿瘤药物前20种适应症
Fig. 3 Top 20 indications of antitumor drugs in recent 10 years

4 学术机构和工业界的抗肿瘤药物研发

抗肿瘤药物研发的机构主要是由发达国家政府部门、大学和研究所,以及欧美日的大型跨国制药企业组成。本报告列出了抗肿瘤药物研发总数排名前30的机构,并将这些药物分成3类:上市药物、活跃未上市(包括状态为发现、临床、I期临床、II期临床、III期临床、预注册和注册)药物和非活跃(包括状态为无进展、终止、撤回和暂停)药物(图4)。在这30个机构中,制药公司占据了22个,科研机构有仅有8个。

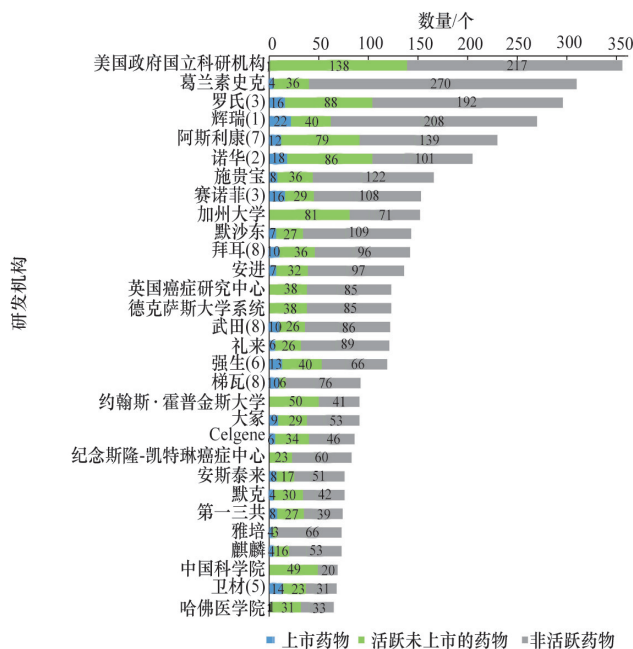


图4 近10年前30名抗肿瘤药物研发机构分布
注:上市药物数目最多的前10名药企(药企名字后所列数字为其排名)

图4 近10年前30名抗肿瘤药物研发机构分布
Fig. 4 Top 30 institutions developing antitumor drugs in recent 10 years

从统计数据看,药物研发最多的机构是美国政府国立科研机构,该机构近10年来共开发了355个抗肿瘤药物,但仅

有1个药物上市。其他的学术机构有加州大学(152个)、英国癌症研究中心(123个)、德克萨斯大学系统(123个)、约翰斯·霍普金斯大学(91个)、纪念斯隆·凯特琳癌症中心(83个)、中国科学院(69个)和哈佛医学院(64个),这些研究机构也大多无任何抗肿瘤药物上市。统计数据显示学术机构在药物研发早期占有不可或缺的地位。

制药企业的药物开发数目和上市数目也并非呈正比关系。葛兰素史克虽然以310个抗癌药物成为开发药物数目最多的企业,但该企业仅有4个药物针对癌症适应症上市,而活跃未上市的药物(36个)比例也较低。排名上市药物数目前10位的企业分别是辉瑞(22个)、诺华(18个)、赛诺菲(16个)、罗氏(16个)、卫材(14个)、强生(13个)、阿斯利康(12个)、梯瓦(6个)、武田(10个)和拜耳(10个),这10家药企上市的抗癌药物数目占全球抗癌上市药物的4成左右。

5 作用靶点分析

从全球抗肿瘤药物的靶点看,近10年来抗癌药物的靶点分布十分分散,其中开发药物最多的ErbB2酪氨酸激酶受体抑制剂,药物数量仅为全部药物1.48%(表1)。除了各类靶向药物的蛋白激酶靶点,传统化疗药物的靶点,如拓扑异构酶I、拓扑异构酶II的抑制剂(分别排名第3和第6)也排名前列。所有阶段、活跃和上市药物前20名分别在各阶段药物数目中所占的比例,呈现出依次增大的趋势,这说明越是研发进行到后期,成功的靶点分布越相对集中。如靶向ErbB2酪氨酸激酶受体的抑制剂,在这3个阶段所占的比例分别为1.48%、1.83%和2.51%。上市药物中靶点排名前列的是抗病毒的干扰素受体、蛋白激酶靶点以及免疫细胞因子等,而传统化疗的靶点近10年的上市数量并未如开发数量那样排名领先。

表1 近10年排名前20位的抗肿瘤药物作用靶点分布
Table 1 Top 20 targets of antitumor drugs in recent 10 years

排名	所有阶段		活跃阶段		上市阶段	
	药物	占比/%	药物	占比/%	药物	占比/%
1	ErbB2酪氨酸激酶受体抑制剂	1.48	ErbB2酪氨酸激酶受体抑制剂	1.83	干扰素 α 2配体	6.27
2	表皮生长因子拮抗剂	1.28	表皮生长因子拮抗剂	1.63	VEGF-2受体拮抗剂	3.45
3	拓扑异构酶I抑制剂	1.08	VEGF-2受体拮抗剂	1.03	Kit酪氨酸激酶抑制剂	3.13
4	VEGF-2受体拮抗剂	0.92	B淋巴细胞抗原CD20抑制剂	1.00	表皮生长因子拮抗剂	2.82
5	VEGF受体拮抗剂	0.92	拓扑异构酶I抑制剂	0.93	B淋巴细胞抗原CD20的抑制剂	2.82
6	拓扑异构酶II抑制剂	0.90	肝细胞生长因子拮抗剂	0.87	ErbB2的酪氨酸激酶受体抑制剂	2.51
7	组蛋白去乙酰化酶抑制剂	0.88	VEGF受体拮抗剂	0.84	白细胞介素-2配体	2.51
8	B淋巴细胞抗原CD20抑制剂	0.73	磷酸肌醇3-激酶抑制剂	0.76	干扰素 α 配体调节器	2.51
9	肝细胞生长因子拮抗剂	0.73	拓扑异构酶II抑制剂	0.72	VEGF受体拮抗剂	2.51
10	磷酸肌醇3-激酶抑制剂	0.71	组蛋白去乙酰化酶抑制剂	0.70	拓扑异构酶I抑制剂	2.19
11	微管蛋白拮抗剂	0.65	EGFR家族酪氨酸激酶受体抑制剂	0.70	VEGF-3受体拮抗剂	1.88
12	flt3酪氨酸激酶抑制剂	0.63	ERBB2酪氨酸激酶受体调节剂	0.68	VEGF-1受体拮抗剂	1.88
13	热休克蛋白90抑制剂	0.61	flt3酪氨酸激酶抑制剂	0.67	GCSF受体激动剂	1.88
14	mTOR抑制剂	0.57	热休克蛋白90抑制剂	0.66	PDGF受体拮抗剂	1.88
15	ERBB2酪氨酸激酶受体调节剂	0.56	Kit酪氨酸激酶抑制剂	0.59	H ⁺ K ⁺ ATP酶抑制剂	1.88
16	EGFR家族酪氨酸激酶受体抑制剂	0.54	雄激素受体拮抗剂	0.57	ABL酪氨酸激酶抑制剂	1.57
17	微管蛋白结合剂	0.53	微管蛋白拮抗剂	0.55	EGFR家族酪氨酸激酶受体抑制剂	1.57
18	AKT蛋白激酶抑制剂	0.52	干扰素 α 2配体	0.55	GCSF配体	1.57
19	Kit酪氨酸激酶抑制剂	0.51	VEGF配体抑制剂	0.53	GnRH激动剂	1.57
20	雄激素受体拮抗剂	0.47	AKT蛋白激酶抑制剂	0.53	干扰素受体调节剂	1.57

6 销售情况

根据世界卫生组织对药品的官方分类系统,即解剖学治疗学及化学分类系统(Anatomical Therapeutic Chemical, ATC),ATC代码为L01的药物是抗肿瘤药物,之下又可再分为单克隆抗体抗肿瘤类、蛋白激酶抑制剂抗肿瘤类、抗代谢药物、长春花生物碱和其他植物产品、烷化剂、铂抗肿瘤类、

抗肿瘤抗生素和所有其他抗肿瘤药等8小类。艾美仕公司提供的销售数据显示,2010—2014年,全球抗肿瘤药物销售额分别为459.97、502.51、518.42、551.13和599.78亿美元,呈现逐年上升趋势(图5)。其中,单克隆抗体抗肿瘤药物一直是销售额最高的抗肿瘤药物,超过所有药物销售额的1/3,并且上升势头明显。另外一个销售额呈明显上升势头的药物类

别是蛋白激酶抑制剂抗肿瘤类药物,而其他类别药物市场基本呈现基本持平或是逐年缩小趋势。

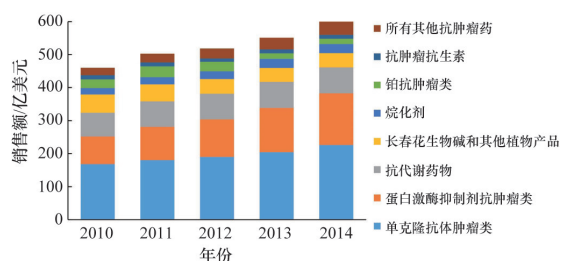


图5 2010—2014年全球抗肿瘤药物销售额情况

Fig. 5 Global sales of antitumor drugs from 2010 to 2014

7 结论

癌症的治疗和治愈一直是人类需要克服的难题,抗癌药物目前是和手术、放射性疗法并驾齐驱的3种主要癌症治疗手段之一。在人类医疗健康问题、政府政策、商业利益的多重刺激之下,近10年来全球在研抗肿瘤药物数目快速增长,复合年均增长率达到23.8%。然而,大量的药物处于终止、撤回、暂停的非活跃状态。除了近几年来生物技术药的上市数目略有增加,每年进入市场的抗肿瘤药物数目与10年前相比并无明显增长,而上市与在研药物的比例从2006年的10.1%滑落至2015年的1.8%,药物开发可谓形势严峻。

药物开发策略通常会考虑技术难度、上市成功率和销售市场大小。在这几方面都比较突出的是以ErbB2抑制剂、VEGF受体拮抗剂等为代表的靶向蛋白激酶的药物。近年来,人们对癌症中信号通路中蛋白激酶起到的作用的理解越来越透彻,这使得蛋白激酶药物的开发越来越理性^[3];从药物的作用机制上看,该类药物在抗肿瘤药物中上市数目最多;在药物销售方面,蛋白激酶抑制剂和单克隆抗体药物(主要也是靶向蛋白激酶)既贡献了1/2以上的销售额,又是仅有的销售呈现上升趋势的药物类别。蛋白激酶药物在研发管线

和商业上的成功,鼓舞了大量研发经费的投入,但这种“从众”行给也许会为抗肿瘤药物创新性研发带来弊端。

目前,分子靶向药物取代了传统的化疗药物成为抗肿瘤药物开发的主流,但分子靶向治疗还存在着药物抗性强、失败率高和受众面小等问题^[4]。随着科学技术的飞速发展,癌症治疗运用大数据、生物标记物、个性化药物的理念和手段,正在向个体化精准治疗的方向发展。近年来PD-L1抗体及CAR-T(嵌合抗原受体T细胞免疫疗法)等癌症免疫疗法在临床上的良好表现让人们看到了治愈肿瘤的希望^[5]。根据Cor-tellis数据库统计,自2014年以来(截止到2016年2月9日),全球共有79家公司对57个CAR-T项目进行交易,在公布交易数额的25个协议中有12个超过1亿美元。其中2014年辉瑞与Collectis签署了高达28.5亿美元协议,2015年Juno公司与Celgene公司签署了高达10亿美元的协议。2015年12月全球商业情报机构Global business intelligence发布的报告称,到2022年,免疫治疗的市场规模有望占据癌症治疗的一半份额。不管这一预言是否能够实现,癌症免疫疗法未来必将成为抗肿瘤治疗中的一个重要研究方向,但是否能解决癌症这一难题尚需更多时间去验证。

参考文献(References)

- [1] Torre L A, Bray F, Siegel R L, et al. Global cancer statistics[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] Wu P, Nielsen T E, and Clausen M H. FDA-approved small-molecule kinase inhibitors[J]. Trends in Pharmacological Sciences, 2015, 36(7): 422-39.
- [4] Huang M, Shen A, Ding J, et al. Molecularly targeted cancer therapy: some lessons from the past decade[J]. Trends in Pharmacological Sciences, 2014, 35(1): 41-50.
- [5] Chen D S, Mellman I. Oncology meets immunology: The cancer-immunity cycle[J]. Immunity, 2013, 39(1): 1-10.

Report on global development of antitumor drugs (2016)

MAO Yanyan, GAO Liubin

Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China

Abstract The treatment of cancer patients is a world-wide problem. Antitumor drugs, as one of the most important treatments for cancer patients, see a rapid growth in recent years with various institutions working in different indications and targets each year. Based on literature research and database retrieval, the global antitumor drug number, the development stages, the indications and the mechanisms, as well as research institutions and sales, are reviewed in this paper, focusing on the general trend and direction of the antitumor drug development.

Keywords tumor; drug research and development; monoclonal antibodies; protein kinase

(编辑 韩丹岫)