

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)14-0043-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.14.011



我国抗肿瘤药物临床试验研究热点

戴炜均^{1,2}, 张震坡², 宿凌², 王宇婷², 马麟^{3△}

(1. 南方医科大学第七附属医院, 广东 佛山 528244; 2. 暨南大学药学院, 广东 广州 511443;
3. 广州中医药大学第二附属医院, 广东 广州 510120)

摘要:目的 总述我国抗肿瘤药物临床试验研究热点。方法 提取药物临床试验登记与信息公示平台2013年至2020年登记的我国(该平台未收录香港、澳门、台湾相关信息)除生物等效性试验外的抗肿瘤药物临床试验信息,包括药物类型、临床试验分期、药物靶点、申办者、机构等。采用Gephi 0.9.2软件生成社会网络合作图。结果 共纳入2 143项抗肿瘤药物临床试验,其中2014年和2015年的数量较少(97项、104项),从2016年起逐年增加(从211项增至477项);其中,药物类型以化学药物的临床试验最多(1 238项),以试验分期I期药物临床试验数量最多(951项)。共涉及药物靶点99种(除未披露的外),药物临床试验数量排前3的药物靶点为程序性死亡受体-1/程序性死亡配体-1(PD-1/PD-L1, 281项, 13.11%),表皮生长因子受体(128项, 5.97%),人表皮生长因子受体2(79项, 3.69%);临床试验适应症主要集中在实体瘤(389项)、肺癌(382项)、乳腺癌(239项)、淋巴瘤(229项)、肝癌(148项)。共722个申办者与617个药物临床试验机构建立合作关系;开展抗肿瘤药物临床试验较多的申办者分别为江苏恒瑞医药股份有限公司、上海恒瑞医药有限公司、正大天晴药业集团股份有限公司,机构分别为北京大学肿瘤医院、河南省肿瘤医院、哈尔滨医科大学附属肿瘤医院。结论 PD-1/PD-L1是肿瘤靶向治疗领域最热门的药物靶点。开展抗肿瘤药物临床试验应密切关注我国有关新药研发和注册的政策法规和指导原则,并关注具有临床价值的肿瘤创新药或改良型新药的研发。

关键词:抗肿瘤药物;药物临床试验;药物靶点;社会网络分析;新药研发

Research Hotspots of Clinical Trials of Anti-Tumor Drugs in China

DAI Weijun^{1,2}, ZHANG Zhenpo², SU Ling², WANG Yuting², MA Lin³

(1. The Seventh Affiliated Hospital of Southern Medical University, Foshan, Guangdong, China 528244; 2. School of Pharmaceutical Sciences, Jinan University, Guangzhou, Guangdong, China 511443; 3. The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong, China 510120)

Abstract: Objective To summarize the research hotspots of clinical trials of anti-tumor drugs in China. **Methods** The information on the clinical trials of anti-tumor drugs excluding bioequivalence tests registered on the Drug Clinical Trial Registration and Information Disclosure Platform in China (not including relevant information of Hong Kong, Macau and Taiwan) from 2013 to 2020 was extracted, including drug type, clinical trial phases, drug targets, sponsors, institutions, etc. The Gephi 0.9.2 software was used to generate social network cooperative diagrams. **Results** A total of 2 143 clinical trials of anti-tumor drugs were included. There were fewer clinical trials in 2014 and 2015 (97 ones, 104 ones), while those increased year by year since 2016, from 211 to 477 ones. Among them, the majority were focused on chemical drugs (1 238 ones), and the phase I clinical trials were the most (951 ones). There were 99 drug targets involved (excluding undisclosed ones), and the top three involving more drug clinical trials were the programmed death-1/programmed death-ligand 1 (PD-1/PD-L1, 281 ones, 13.11%), epidermal growth factor receptor (128 ones, 5.97%) and human epidermal growth factor receptor 2 (79 ones, 3.69%). The indications for clinical trials were mainly solid tumors (389 ones), lung cancer (382 ones), breast cancer (239 ones), lymphoma (229 ones), and liver cancer (148 ones). A total of 722 sponsors established cooperative relationships with 617 drug clinical trial institutions. The sponsors conducted more clinical trials of anti-tumor drugs were the Jiangsu Hengrui Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai Hengrui Pharmaceutical Co., Ltd. and Chitai Tianqing Pharmaceutical Group Co., Ltd., and the institutions conducted more clinical trials were the Peking University Cancer Hospital, Henan Cancer Hospital, Cancer Hospital Affiliated to Harbin Medical University. **Conclusion** PD-1/PD-L1 is the most popular drug target in the field of targeted therapy for tumors. When conducting clinical trials of anti-tumor drugs, it is important to closely follow the policies, regulations, and guiding principles related to research and development (R & D) and registration of new drugs in China, and pay attention to the R & D of innovative or improved cancer drugs with clinical value.

Key words: anti-tumor drug; clinical trial of drug; target of drug; social network analysis; research and development of new drug

国家癌症中心指出,肿瘤已成为我国居民死亡的重要原因^[1-2]。抗肿瘤药物的研发一直受到国内外的普遍关注,临床试验是药物研发的关键环节,也是未来医药创新趋势和药品监管思路的重要指导^[3-6]。社会网络

第一作者:戴炜均,女,硕士,药师,研究方向为药物临床试验管理,(电子信箱)radiance_dai@163.com。

△通信作者:马麟,男,硕士,副主任中药师,研究方向为药物临床试验管理,(电子信箱)785405828@qq.com。

分析是对社会网络的关系结构和属性加以分析的一套规范和方法^[7-8]。社会网络合作图能揭示其中个体间的关系、“微观”的合作网络及网络的重要参与者。YANG等^[9]通过社会网络分析确定了药物临床试验合作网络中的重要参与者,揭示了高等院校、政府、企业等在药物临床试验中的合作关系,为政策制订者提供思路;DENG等^[10]使用社会网络分析揭示了在抗糖尿病中药领域研发领先的药物临床试验机构、高等院校和研究所的合作关系,可为研究人员找到潜在的合作者提供指导;YOU等^[11]的研究为抗肿瘤药物领域的研发人员提供了当前研究热点与潜在的合作者。本研究中从药物类型、药物临床试验分期、药物靶点、社会合作网络分析角度分析了我国抗肿瘤药物临床试验的基本情况,为申办者调整抗肿瘤药物研发策略和选择药物临床试验机构开展抗肿瘤药物临床试验提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

数据来源:提取药物临床试验登记与信息公示平台中2013年至2020年登记的抗肿瘤药物临床试验信息,包括药物类型、临床试验分期、药物靶点、申办者、机构等(该平台未收录香港、澳门、台湾的相关信息)。

数据纳入标准^[12]:药物临床试验的适应证属《International Classification of Diseases 11th Revision》肿瘤章节中的疾病;除生物等效性试验外的抗肿瘤药物临床试验。

数据清洗和处理:采用Microsoft Excel 2016软件对数据进行清洗和描述性统计,若药物临床试验机构名称表达不统一,则统一使用其最新名称。社会网络的合作关系按以下规则整理,若1项药物临床试验由2个企业(A,B)申办,在3个药物临床试验机构(C,D,E)中进行,企业与机构间的合作关系有6对,导入Gephi 0.9.2软件生成合作网络图。其中,节点代表网络中的个体(申办者或临床试验机构),其大小代表与所有个体合作的总次数;节点间的连线代表个体间的合作,起点为申办者,终点为机构,线条颜色的深浅代表与特定个体间的合作次数^[13],颜色越深,合作次数越多,边的权重越大;运行Gephi 0.9.2软件筛选权重 ≥ 10 的边,采用模块化算法,对具有相同性质或相同属性的节点进行聚类,不同的颜色表示不同的集群。节点连入度越高,表明临床试验机构参与抗肿瘤药物临床试验越多;连出度越高,表明申办者申办的临床试验数量越多。

2 结果

2.1 药物类型与试验分期

共纳入2 143项抗肿瘤药物临床试验,其中,化学药物数量最多,生物制品次之,中药最少。2014年和2015年试验数量较少,自2016年起逐年增加。详见表1。

表1 抗肿瘤药物临床试验药物类别分布(项)

Tab. 1 Distribution of drugs related to clinical trials of anti-tumor drugs (trial)

药物类别	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	2020年	合计
化学药物	198	71	80	147	124	149	212	257	1 238
生物制品	45	22	22	60	122	189	197	218	875
中药	11	4	2	4	6	1	0	2	30
合计	254	97	104	211	252	339	409	477	2 143

I期抗肿瘤药物临床试验数量最多,III期、II期次之。详见表2(其中,“其他”多数指I/II期药物临床试验、II/III期药物临床试验等两阶段无缝适应性试验,还包括少数的桥接试验、物质平衡试验、同情性赠药等。表3同)。

表2 抗肿瘤药物临床试验分期分布(项)

Tab. 2 Distribution of phases of clinical trials of anti-tumor drugs (trial)

分期	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	2020年	合计
I期	71	38	40	113	119	162	202	206	951
II期	60	19	27	25	41	64	78	96	410
III期	114	34	28	58	81	90	95	98	598
IV期	4	2	3	4	3	4	4	3	27
其他	5	4	6	11	8	19	30	74	157
合计	254	97	104	211	252	339	409	477	2 143

2.2 药物靶点

共涉及药物靶点99种(除未披露的外),靶点丰度(靶点种类/以靶向药物为主要探索的药物临床试验)为4.62%。靶点主要集中于程序性死亡受体-1(PD-1)/程序性死亡配体-1(PD-L1)、表皮生长因子受体(EGFR)、人表皮生长因子受体2(HER2),且其抗肿瘤药物临床试验数量也排前3位;其中,PD-1/PD-L1的III期药物临床试验数量较多,EGFR和HER2的I期药物临床试验数量较多。抗肿瘤药物临床试验数量排前10的靶点分别为PD-1/PD-L1、EGFR、HER2、血管内皮生长因子受体(VEGFR)、血管内皮生长因子(VEGF)、多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)、布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)、PD-L1、间变性淋巴瘤激酶(ALK)、细胞间质上皮转化因子(c-Met)。详见表3。

双靶点及多靶点抗肿瘤药物临床试验数量达605项,其余为单靶点(1 538项)。双靶点中,以主要针对肺癌的PD-1和PD-L1、针对非小细胞肺癌的细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(CTLA-4)和PD-L1、针对白血病的CD3和CD19、针对宫颈癌的PD-1和CTLA-4、针对实体瘤的转化生长因子- β (TGF- β)和PD-L1开展的临床试验较多。

从对应适应证来看,靶点主要集中于实体瘤、肺癌、乳腺癌、淋巴瘤、肝癌,其对应的药物临床试验数量

表3 抗肿瘤药物临床试验数量排前10的药物靶点[项(%), n = 2 143]

Tab. 3 Top 10 drug targets involving more clinical trials of anti-tumor drugs [trial (%), n = 2 143]

药物靶点	I期	II期	III期	IV期	其他	合计
PD-1 / PD-L1	54(2.52)	65(3.03)	138(6.44)	1(0.05)	23(1.07)	281(13.11)
EGFR	75(3.50)	10(0.47)	31(1.45)	0(0)	12(0.56)	128(5.97)
HER2	40(1.87)	6(0.28)	24(1.12)	0(0)	9(0.42)	79(3.69)
VEGFR	26(1.21)	7(0.33)	21(0.98)	2(0.09)	2(0.09)	58(2.71)
VEGF	33(1.54)	2(0.09)	16(0.75)	0(0)	3(0.14)	54(2.52)
PARP	26(1.21)	3(0.14)	18(0.84)	0(0)	2(0.09)	49(2.29)
BTK	17(0.79)	9(0.42)	14(0.65)	1(0.05)	0(0)	41(1.91)
PD-L1	23(1.07)	6(0.28)	4(0.19)	0(0)	2(0.09)	35(1.63)
ALK	16(0.75)	5(0.23)	8(0.37)	2(0.09)	1(0.05)	32(1.49)
c-Met	22(1.03)	6(0.28)	0(0)	0(0)	2(0.09)	30(1.40)

共1 387项(64.72%)。抗肿瘤临床试验数量排前10的适应证详见图1。

2.3 申办者与机构合作关系

社会网络分析结果见图2。结果显示,有722个申办者与617个临床试验机构建立合作关系,共形成7个集群。

开展抗肿瘤药物临床试验数量排前10的机构或申办者见表4。排名前3的机构分别为北京大学肿瘤医院、

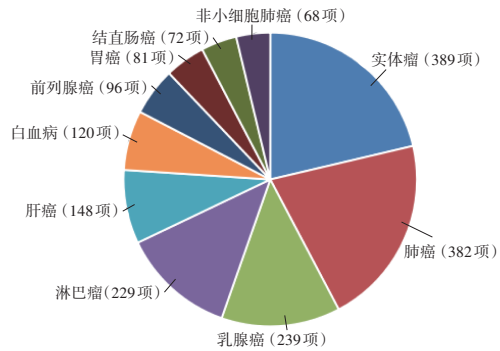


图1 抗肿瘤药物临床试验数量排前10的适应证分布(项)
Fig. 1 Top 10 indications involving more clinical trials of anti-tumor drugs (trial)

河南省肿瘤医院、哈尔滨医科大学附属肿瘤医院,申办者分别为江苏恒瑞医药股份有限公司、上海恒瑞医药有限公司、正大天晴药业集团股份有限公司。

3 讨论

3.1 抗肿瘤药物临床试验数量

我国的政策法规对药物临床试验的影响较大。国家鼓励支持新药研发,创新药和国际多中心临床试验项目日益增多^[14]。2013年,药物临床试验登记与信息公示平台上线,抗肿瘤药物临床试验登记数量较多。2015年

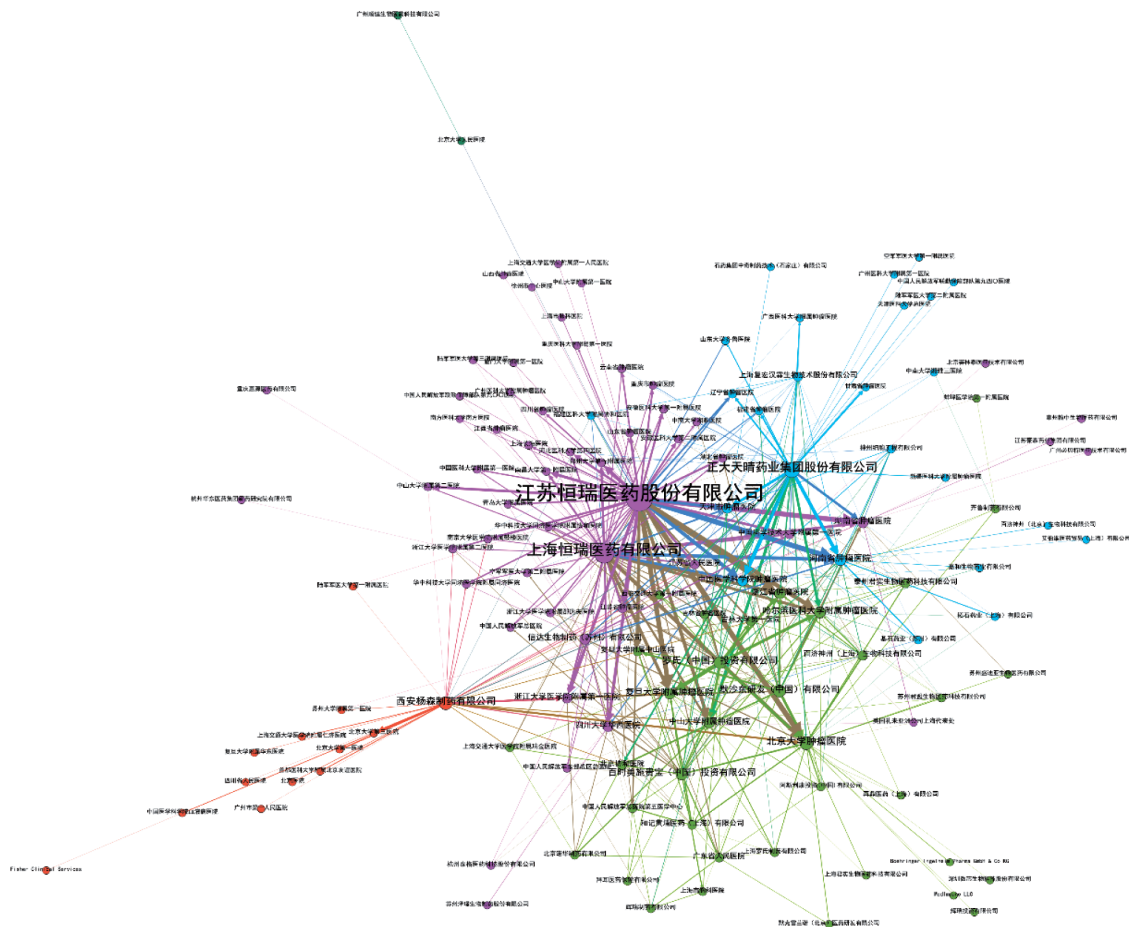


图2 抗肿瘤药物临床试验申办者与机构的合作网络图
Fig. 2 Cooperative network of sponsors and institutions in clinical trials of anti-tumor drugs

表4 开展抗肿瘤药物临床试验数量排前10的机构和申办者
Tab.4 Top 10 institutions and sponsors conducting more clinical trials of anti-tumor drugs

机构	连入度	申办者	连出度
北京大学肿瘤医院	501	江苏恒瑞医药股份有限公司	1642
河南省肿瘤医院	350	上海恒瑞医药有限公司	1070
哈尔滨医科大学附属肿瘤医院	342	正大天晴药业集团股份有限公司	708
复旦大学附属肿瘤医院	314	西安杨森制药有限公司	488
湖南省肿瘤医院	306	罗氏(中国)投资有限公司	433
浙江省肿瘤医院	292	默沙东研发(中国)有限公司	405
中山大学附属肿瘤医院	280	百时美施贵宝(中国)投资有限公司	387
中国医学科学院肿瘤医院	253	信达生物制药(苏州)有限公司	287
四川大学华西医院	244	百济神州(上海)生物科技有限公司	183
浙江大学医学院附属第一医院	218	上海复宏汉霖生物技术股份有限公司	156

7月,原国家食品药品监督管理总局发布《关于开展药物临床试验数据自查核查工作的公告》^[15],对申报生产或进口的待审药品注册申请的药物临床试验数据逐一进行核查,大量药物临床试验申请及药品注册申请撤回,这可能为2014年和2015年抗肿瘤药物临床试验数量较少的原因。2016年,原国家食品药品监督管理总局药品审评中心紧紧围绕国务院发布的《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》不断推进审评制度改革,加快审评审批效率^[5]。故自2016年起抗肿瘤药物临床试验数量不断增加。2020年,国家市场监督管理总局颁布了《药品注册管理办法》及一系列配套文件,优化了药物临床试验申请的流程,并鼓励以临床价值为导向研制创新药物^[16]。企业应适当调整药品研发战略布局,集中于具有临床价值的肿瘤创新药或改良型新药的研发。随着肿瘤新药研发的加速,预计未来肿瘤创新药I期药物临床试验的数量会不断增加。开展抗肿瘤药物临床试验时,应密切关注我国相关的政策法规和指导原则,及时调整抗肿瘤药物研发的布局 and 计划。需指出的是,2021年至2023年,新型冠状病毒感染疫情对抗肿瘤药物临床试验的影响较大,行业发展受阻;该阶段的数据不具有代表性,无法得出稳定、可靠的结果和结论,故本研究中未纳入。

3.2 抗肿瘤药物靶点

肿瘤的靶向治疗,包括使用具有靶向性的EGFR阻断剂、针对某些特定细胞标志物的单克隆抗体药物、针对某些癌基因和癌的遗传学标志物的药物、抗肿瘤血管生成的药物、抗肿瘤疫苗、基因治疗等^[17]。本研究结果显示,抗肿瘤药物临床试验的药物靶点共99种。其中,单靶点试验登记数量(1538项)远超双靶点多靶点(605项);且靶点主要集中于PD-1, PD-L1, HER2, EGFR,集中度高,同质化竞争激烈。

近年来,PD-1/PD-L1是肿瘤治疗领域的热门药物靶点。本研究结果显示,PD-1/PD-L1抑制剂的

抗肿瘤药物临床试验数量最多(281项),且III期药物临床试验数量也最多(138项)。PD-1/PD-L1抑制剂用于10余种癌症的治疗,包括黑色素瘤、肺癌、肝癌、胃癌、胰腺癌、尿路上皮癌、宫颈癌等。EGFR也是较热门的药物靶点,胶质细胞瘤、肾癌、肺癌、前列腺癌、胰腺癌、乳腺癌等均与EGFR的过表达有关^[18]。HER2是乳腺癌领域重要的标志物,乳腺癌是我国乃至全球女性发病率和死亡率较高的肿瘤,故开展针对HER2相关的药物临床试验较多。值得注意的是,以小分子靶向药物和大分子单克隆抗体为代表的新型抗肿瘤药物被广泛用于临床,为肿瘤的药物治疗带来了新方法^[19]。企业在研发新型抗肿瘤药物时,应根据企业实力和市场需求选择合适的适应证领域和靶点,避免同质化竞争及资源浪费等问题^[20]。企业可全方位关注抗肿瘤药物靶点,实现抗肿瘤药物新靶点的突破。

3.3 抗肿瘤药物临床试验合作分析

知名企业抗肿瘤药物研发实力强,研发投入大,开展抗肿瘤药物临床试验数量多,故开展抗肿瘤药物临床试验的申办者以知名企业为主,如江苏恒瑞医药股份有限公司等;知名肿瘤医院在肿瘤诊疗领域处于国内领先水平,病源丰富,故抗肿瘤药物临床试验集中于该类医院开展,如北京大学肿瘤医院等。申办者在选择机构开展抗肿瘤药物临床试验时,应优先选择诊疗水平在该肿瘤疾病领域领先的机构,与机构合作紧密,进而形成战略合作关系;在同类肿瘤疾病领域较出色的机构可通过抗肿瘤药物临床试验进行学术交流形成合作网络。

3.4 小结

抗肿瘤药物研发的布局 and 计划应结合我国药品注册和药物临床试验相关政策法规及各靶点药物临床试验开展情况,以临床价值为导向研制药物,避免同质化竞争。

参考文献

- [1] KHAZAEI Z, SOHRABIVAFA M, MOMENABADI V, et al. Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide prostate cancers and their relationship with the human development index [J]. *Advances in Human Biology*, 2019, 9(3): 245 - 250.
- [2] 孙可欣, 郑荣寿, 张思维, 等. 2015年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. *中国肿瘤*, 2019, 28(1): 1 - 11.
- [3] 张海龙. 中国生物医药产业创新发展对策研究[D]. 长春: 吉林大学, 2020.
- [4] 杨庆, 刘玲玲, 周斌. 我国创新药的发展现状及趋势[J]. *中国医药工业杂志*, 2019, 50(6): 676 - 680.
- [5] 国务院. 国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见[A/OL]. (2015-08-09) [2023-06-17]. https://www.gov.cn/govweb/gongbao/content/2015/content_2924002.htm.
- [6] 中共中央办公厅, 国务院办公厅. 中共中央办公厅 国务院