

白皮书

《2023 年医药研发 年度回顾》

Citeline Pharmaprojects 高级总监 Ian Lloyd 著作



重塑未来
积跬步，至千里



引言

欢迎查阅 Pharmaprojects 的 2023 年医药研发趋势报告。30 多年来，我每年都会对医药研发的进展进行回顾。在本文中，我将对 2023 年年初的情况进行分析。我们将按公司、治疗领域、疾病、靶点和药物类型来研究管线，进而评估行业趋势。使用的数据主要来自 Pharmaprojects，它是 Citeline 产品套件的一部分，自 1980 年以来一直在跟踪全球药物开发的形势。在这份报告之后，我们的年度增刊将回顾刚刚过去的一年中新型活性物质的上市情况。但在本文中，我们将讲述当今药物研发的历史进程，其中巨擘众多，覆盖全球，无疑也存在着许多出人意料的情节转折。希望本文能令读者手不释卷！

本报告（自 1993 年以来不间断发布，本版为第 31 版）的长期读者都知道，近年来，我在每版报告中都引入了不同的主题，以突出要点，进行类比，并通过可能略显枯燥的统计数据、图表以及表格，为原本十分冗长的记叙增色一二。迄今为止，选定的主题包括天文学、电影、自然界、音乐、餐饮、科幻小说，以及去年的旅游。今年，我决定通过文学和书籍方面的点缀来论述我的观点。讲故事的历史与人类本身的历史一样悠久，而小说更是一直被视为可以帮助我们理解现实世界的桥梁。伟大的文学作品能够启迪、刺激、逗乐并吸引读者。我当然并非莎翁，但我希望我的文字能如同伟大的小说给人类境况带来启迪一样，给制药业的现状带来一些启发。

那么，用什么作为今年代表作的开场白呢？能引起读者兴趣的妙语警句尤为重要。会有各种线上投票要求选

择不同书籍中最具吸引力的开场白，但有些开场白经常出现在前十名，因此对于经典的开场白结构，读者都有一定程度的共识。其中被反复引用的开场白包括：

“但凡财运俱佳的单身汉，必然想娶妻成家，这是举世公认的道理。”（简·奥斯丁，《傲慢与偏见》（1813 年））；

“四月间，天气寒冷晴朗，钟敲了十三下。”（乔治·奥威尔，《1984》（1949 年））；

“你要是真的想听我聊，首先想知道的，大概就是我在哪儿出生，我糟糕的童年是怎么过来的，我爸妈在我出生前是干嘛的，还有什么大卫·科波菲尔故事式的屁话，可是说实话，那些我都不想说。”（杰罗姆·大卫·塞林格，《麦田里的守望者》（1951 年）），以及“故事中的一切，或多或少都发生过。”（库尔特·冯内古特，《第五屠宰场》（1969 年））。但是，查尔斯·狄更斯 1859 年的开创性作品《双城记》中的开场白，作为史上最著名的小说开场白之一，恰如其分地叙述了过去几年制药业的发展状况：“这是最好的时代，这是最坏的时代；这是智慧的年代，这是愚蠢的年代；这是信仰的时期，这是怀疑的时期；这是光明的季节，这是黑暗的季节；这是希望之春，这是绝望之冬。”

当然，我在此想到的是新冠肺炎疫情。这是一个全球性灾难事件，它使整个世界陷入动荡，也使制药业成为这一事件中无法撼动的焦点。顷刻间，人们将期望寄托于药物研发，期望其能担负起英雄式的拯救使命，但与此同时，通往人们憧憬的幸福终点之路上总会碰到新的重重阻碍。由于实验人员被困在家中，临床试验只能暂停，药物开发的脚本不得不全部重写。

引言 (续)

但是，优秀的作者会告诉您，如果没有危机，就无法营造紧张氛围，也就无法推动情节的发展。在这一时期，我们中的许多人都感觉仿佛活在堪比玛格丽特·阿特伍德创作的反乌托邦剧情中，在这场几乎前所未有的危机中，人们随即对解决方案进行了近乎荷马史诗般的不懈探索。秉持着托马斯·哈代（《远离尘嚣》（1874年））中加布里埃尔·奥克的坚忍精神，药物研发产业仍在坚持不懈地潜心研究。令人难以置信的是，疫苗在极短的时间内便被研发出来，其发现过程更像是一部中篇小说，而非预想的如同《战争与和平》（列夫·托尔斯泰（1869年））一般的大部头巨著。疫苗使整个世界在一定程度上迅速恢复到了正常状态，制药业成为甘道夫一般的精灵巫师，带领人们走向了和平与繁荣。在2023年1月撰写本篇文章之时，至少在西方，人们感觉到生活中的这段黑暗时期已基本结束。新冠病毒最喜欢的就是庞大的“配角阵容”，因为病毒可以在其中滋生难以预料的潜在新型变体。就像连载小说经常出现的那样，有关疫情的故事仍然未完待续...

但制药行业似乎正从这一动荡时期中走出来，变得更加强大和有底气，并且能够保持独立的批判性眼光，在此不恰当地误用莎士比亚的《尤利乌斯·恺撒》（1599年）中的一句话：“朋友们、罗马人、同胞们：我们在此（主要）是为了赞颂制药行业，而非埋葬它。”对于旁观者而言，制药行业的发展趋势可能就像詹姆斯·乔伊斯那本枯燥难懂的著名小说《尤利西斯》（1922年）一样隐晦，因此我的目的是要厘清2023年年初制药行业药物开发进程中所有纠结错乱的情节线索。您可以将我视为一位会在故事的正文中加附入注与解释的文学评论家。希望我的文字能发挥脚注或解释性评论的作用，帮助您了解当今药物研发的故事情节、了解故事中的角色与细微差别。

从各个方面而言，每种药物都像文学人物一样经历了一段旅程。在故事开始之初，我们在临床前开发期间对每种新分子进行了了解，我们发现了分子的典型特质、分子的优势与劣势，及其在新兴故事中的潜在作用。经历临床发展阶段时，一些药物会在故事中继续向前发展，此类药物由于发挥了积极的效用而得到了浓墨重彩的刻画，而另一些药物则一路跌跌撞撞，深陷在《艰难时世》（查尔斯·狄更斯（1854年））中，其他“药物角色”则被彻底扼杀。当“分分合合”的故事线来到结局时，戏剧性的紧张氛围达到了高潮，而我们还在拭目以待，想知道“上帝之手”会写下我们憧憬的幸福结局，还是会将药物的命运禁锢在更富悲剧性的最后一幕上。如果能实现《皆大欢喜》（威廉·莎士比亚（1623年）），负责成功研发分子的制药公司很快就会着手安排续集。

那么，现在可以在您最喜爱的椅子上坐下，给自己倒上一杯酒或其他您喜欢的饮品，让我们一起翻开2023年的故事。我将作为您的叙述者，带您了解故事中的角色与必然发生的曲折情节。您坐好了的话我们就开始吧。

“开始总在今天”

（玛丽·雪莱，《短篇小说第二卷》（2014年））



目录

第一章 — 引言：管线总规模 制药行业的规模前所未有	05
第二章 — 布景：按阶段划分的 2023 年管线 故事字数越多，是否意味着文句就越发冗长难懂？	07
第三章 — 主角：领先公司 在我们的众多角色中，主角的作用越来越小	10
第四章 — 故事情节：领先疗法 治疗癌症仍然是业内的主要呼声	21
第五章 — 故事高潮：机理与靶点 免疫肿瘤学导致最受关注的蛋白质领域产生了微妙变化	37
第六章 — 惯用手法：管线药物类型 是否运用生物技术 — 这是个问题	43
后记：医药传奇的续篇走向如何？ 全球性事件是否会让医药行业偏离其宗旨？	47
关于作者	51



第一章 — 引言：管线总规模

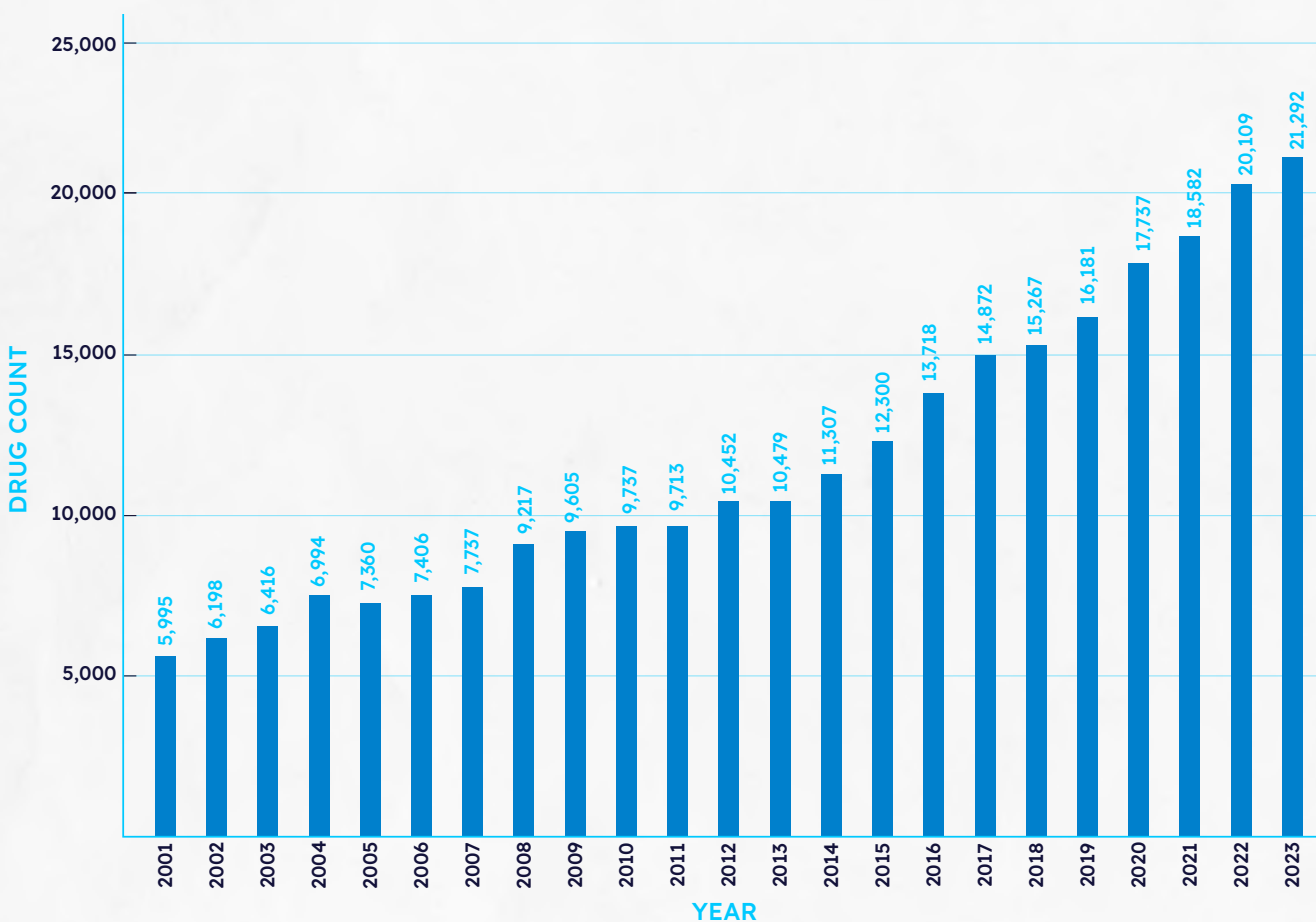
制药行业的规模前所未有

今年这份报告的前言，将通过查阅当前正处于研发“管线”中的药物总数来概括故事范围——类似于 J.R.R. 托尔金小说卷首经常呈现的中土世界地图。本报告中的所有分析都将集中在这组药物上，因此首先需要定义一下“管线”一词的确切含义。我们在此计入的是制药公司正在开发的所有药物，从临床前阶段的药物，到临床试验和监管批准的各个阶段，再到上市的药物。已上市的药物仍计入在内，但前提是此类针对于其他适应症或市场的药物仍处在开发中。已终止开发或已完成开发的药物不包括在内。所有数据采集时间为 2023 年 1 月 3 日至 4 日。

在过去几卷有关药物开发的传奇故事中，事件频发，剧情错综复杂。现在也许是时候对其加以评估总结，并对我们的世界所处的局势与前行的方向作出判断。图 1 明确显示，这一时期的故事字数再次增加，因为总体管线规模再次创下新高，有 21292 种药物正在开发中。这意味着相比 2022 年增长 5.89%，诚然，这比去年 8.22% 的增长率要低。但是相比 2021 年的 4.76% 有所上升，关键是这一增长率并未远低于 6.90% 的五年平均增长率。因此，也许这更加凸显出今年增长率的稳定性与可持续性，因为制药行业在经历了过去三年的动荡之后已经稳定下来。

图 1：2001-23 年按年份分列的管线总规模

来源：Pharmaprojects®，2023 年 1 月



第一章 — 引言：管线总规模

制药行业的规模前所未有

这意味着，正在开发的药物相比去年同期增加了 1183 种，去年增加的药物为 1527 种，前年增加的则为 845 种。2022 年间，Pharmaprojects 数据库中增加的新药总数为 5082 种，大大少于 2021 年增加的 6343 种。但是，该年的数字肯定受到一些“新冠疫情反弹”的影响，因为去年的增长数仍然超过了 2020 年的 4730 种。由于我们对公司管线持续审查的日益更新，因而感觉每年增加约 5000 种新药更真实地反映出在 12 个月内进入研发阶段的新型候选药物的数量。

但如前所述，我们的管线规模不仅受新增药物的制约，而且也受到已退出药物的制约。在增加了 5082 种药物之后，最终净剩 1183 种药物，这就意味着必定有 3899 种候选药物退出了管线。2022 年间，有 282 种药物被确认为停产（多于 2021 年的 221 种），另有 3804 种药物因被标记为“无开发报告”而从“活跃”类数据集中移出（少于上一年的 4658 种 — 请注意，由于药物可以在一年中进入并退出开发阶段，因而此处数字并不能完全相加求和）。总体而言，2022 年间的流失率有所降低，但流失的速度仍然十分显著。

那故事“新主角”的主要“拥戴对象”是谁呢？在新发现的候选药物中，有 40% 以上（准确而言是 40.7%）至少针对一种癌症。这一数字高于前一年的 38.8%，遥遥领先于第二名神经病学类药物的 13.5%。有趣的是，有 19.5% 的新型候选药物专门针对一种或多种罕见疾病，与 2021 年 17.5% 的数据相比，有了显著提升。至于哪家公司对数字增长的贡献最大，引人注意的是，中国公司江苏恒瑞医药首次在这一领域独占鳌头。常见的贡献者 Pfizer（辉瑞）与 Roche（罗氏）紧随其后。在 2022 年新型药物的研发地点方面，美国凭借 1840 种候选药物的数量遥遥领先，而中国则以 1457 种候选药物的数量迎头赶上。我们将在后文更详细地通过上述所有计量标准审视整个管线。

今年的研发书籍更像是一部绝无仅有且震撼人心的巨著。与以往一样，对这种引人兴奋且前所未有的管线规模，我们会通过警示进行提醒，绝大多数药物仍处于上市前阶段，因此，此类药物可以说是治疗患者过程中附带的风险成本，而非利润丰厚的收入来源。2021 年成功上市的新型活性物质 (NAS) 数量再次刷新纪录，达到 97 种，远超此前 2020 年 82 种的记录。2022 年是否能赶上这一惊人的产出量？这并非不可能：到目前为止，我们报告的 2022 年 NAS 大约有 60 种，与我们去年同期了解到的数量相差无几。我们会在春季发布的 NAS 增刊中进一步完善数据，看看 2022 年是否能达到 2021 年的数据，这肯定会十分有趣。毕竟，一部宏大的小说只有让读者满意，才称得上好书。

“我听到过一种说法：不论哪一对夫妻，只要经历苦难磨练，就会变得更高尚、更坚强，因此在今世或来世做人，理当忍受火刑的考验。”

(达夫妮·杜穆里埃《蝴蝶梦》(1938 年))



第二章 — 布景：按阶段划分的 2023 年管线 故事字数越多，是否意味着文句就越发冗长难懂？

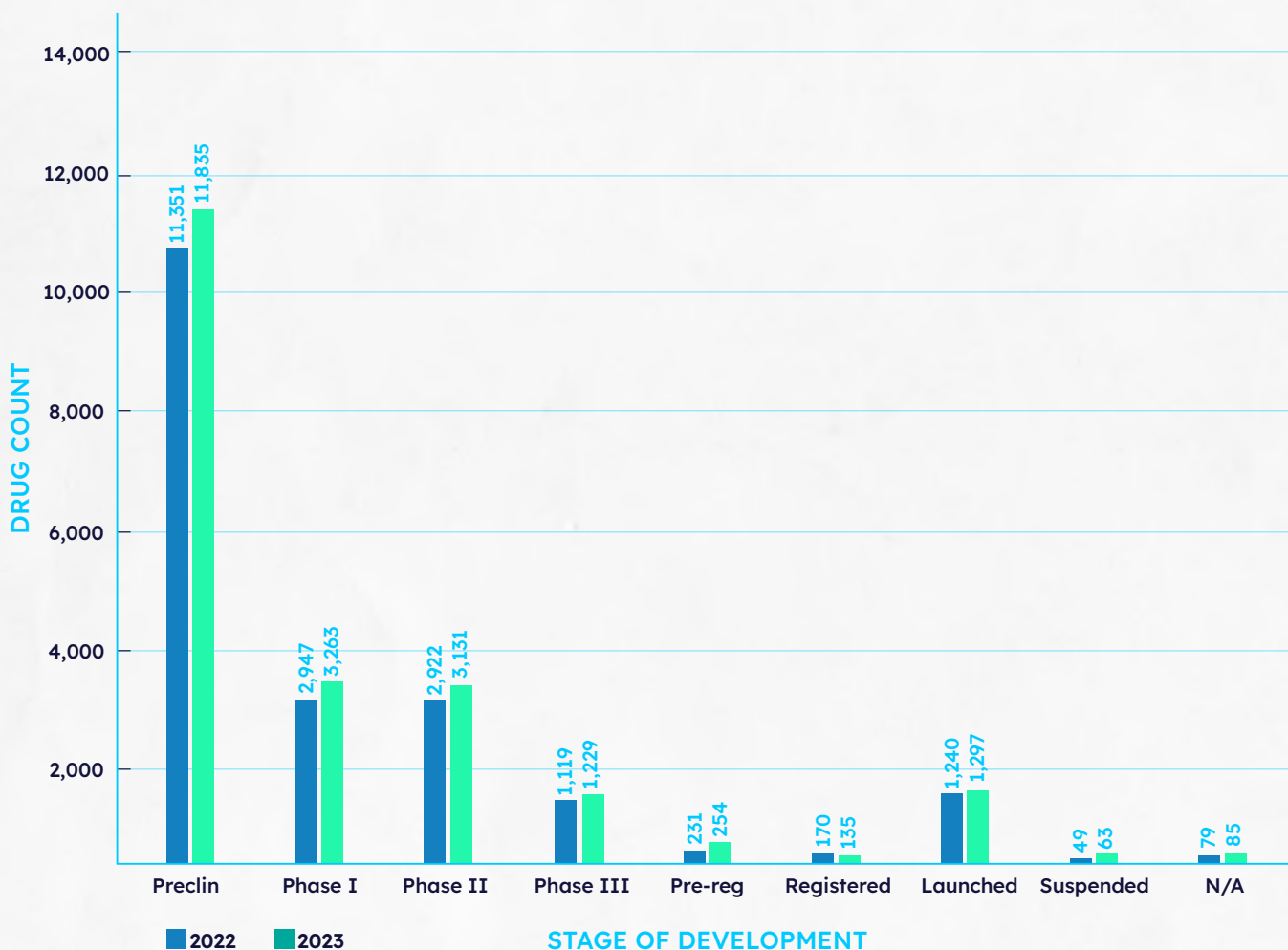
医药研发就如同伟大的文学作品，必有开端、中段、结尾。这种经典的三幕式结构经常被引用为小说作品的总体模板，并为电影业所采用，十分著名。当然，大部分书籍的行文结构远比这复杂。与此类似，药物开发也可主要分为“三幕”：临床前阶段、临床阶段与监管阶段，它们可以被分解成更小的部分，即我们在 Pharmaprojects 使用的开发阶段。

图 2 按照药物当前的全球地位细分了 2023 年的管线。全球地位是指每种药物在任何国家由任意一家公司开发的针对任意疾病所达到的最先进的开发阶段，因而在此

每种药物只计算一次。让人眼前一亮的是，我们今年的管线规模总体增长了 5.89%，而且在各个开发阶段的分布十分均匀。这种情况在以往较为少见：2022 年的情况更为典型，研发的早期阶段出现了较大增长，但后续随着故事的展开增长率有所下降。实际上，去年处于临床前阶段的药物数量增长了 11.0%；今年这一比率下降到了易于管理的 4.3% — 这一数据实际上低于总体增长速度。这可能反映出我们的审查过程变得更加与时俱进，因此会存在更大比例的临床前药物进入不活跃的“无开发报告”状态。

图 2：按开发阶段划分的管线，2023 年对比 2022 年

来源：Pharmaprojects®，2023 年 1 月-（N/A = 不适用，适用于上市前的伴随诊断）



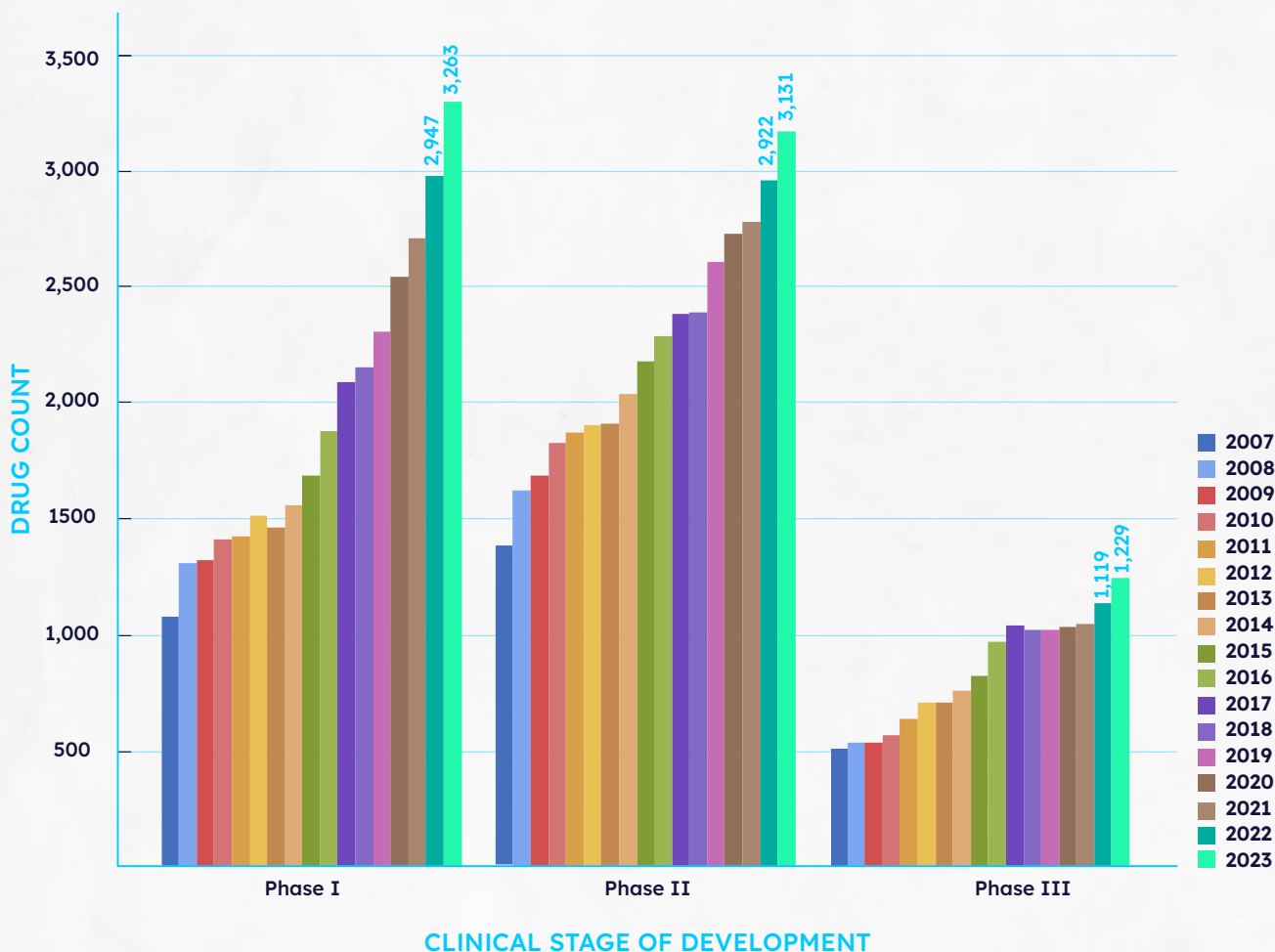
第二章 — 背景：按阶段划分的 2023 年管线故事字数越多，是否意味着文句就越发冗长难懂？

相比之下，处于临床试验 I 期的药物数量增长比例更大，2023 年的增长率为 10.7%，甚至高于去年的 10.1%。今年 II 期药物数量也出现了较大增长，与 2022 年的 6.4% 相比，增长率达 7.2%，III 期药物增长了 9.8%，超过前一年的 8.7%。从表面上而言，此类数字都十分合理。但请注意，此类数据只是时间上的简要概括：可以看到 II 期药物数量与 I 期药物数量大致相同，但这并不等同于几乎所有处于 I 期的药物都能顺利进入 II 期。

事实上，这两个阶段之间存在极高的损耗，但由于 II 期的开发通常耗时更长，药物会“堆积”于 II 期。这种情况就类似于在高速公路上，从三车道缩减为双车道时造成的交通堵塞。图 3 提供了跨度更广的时间背景，真正突出展示了 I 期和 II 期的数字在最近几年如何实现激增，并显示出 III 期在经历了几年的低迷之后如何恢复增长。尽管如同以往一样，故事中事件频发，但医药研发小说第二幕的内容似乎越来越多。

图 3：2007–2023 年临床阶段趋势

来源：Pharmaprojects®，2023 年 1 月



第二章 — 布景：按阶段划分的 2023 年管线 故事字数越多，是否意味着文句就越发冗长难懂？

但是，对是否数量越多越好进行合理质疑总归是件好事。毕竟，临床试验药物越多成本也就越高，这可能反映出候选药物数量不足，但也可能表明需耗费更多时间才能使现有的候选药物通过某个阶段，这显然是一种负面因素。德勤健康解决方案中心 (Deloitte Centre for Health Solutions) 的一份题为《把控数字化趋势：衡量 2022 年医药创新的回报》的新报告也指向了前句所述的后一种可能，报告中计算出的平均周期时间（新药从开始临床试验到获得批准所需的时间）从 2021 年的 6.9 年增加到了 2022 年的 7.09 年。该团队同时估算了开发一种药物的平均成本（含失败成本），从 2021 年的 19.86 亿美元增加到了 2022 年的 22.84 亿美元。综上所述，德勤报告指出医药研发的投资回报率有所下降。诚然，该报告仅仅是基于对 20 家领先生物制药公司进行的研究，因此未必能概括整个行业的情况。但它确实印证了

一个事实：凡事不要只看表面价值才算明智之举。就像一本好书，书中内容可能与其一开始呈现的面貌并不一致。万事万物往往不如表面呈现的那样简单，换个角度纵览全局向来不会有错。

“岁月静好，舒适安逸，历练不出非凡之人。
唯有历经考验，饱尝磨难，心智才能更强大，
视野才能更开阔，雄心才能更激昂，才能赢得成功。”

(海伦·凯勒《敞开的门》(1902 年))



第三章 — 主角：领先公司

在我们的众多角色中，主角的作用越来越小

许多人可能都梦想过成为一名小说家。整个行业都会提供建议和培训课程，告诉人们何为优秀的读物，其基本要素又有哪些。我们已经讨论过一个夺人眼球的开篇以及故事整体结构的重要性。您会发现，每位小说写作“专家”都会在他们的清单中列出一种特质——即需要刻画多元且成熟的各色人物。试问谁能不被夏洛克·福尔摩斯的推理天赋、汤姆·瑞普利的谋杀技巧或杰伊·盖茨比精心构筑的生活所吸引呢？一部伟大文学小说中的人物不仅仅是作者讲述人物故事的化身——他们就是故事本身。

而我们医药研发故事中的角色则必然是制药公司。但谁是对故事影响最大的主角呢？表 1 按管线规模列出了排名前 25 的公司，从中可知我们的故事拥有了一位新的主角：Roche（罗氏）这家瑞士医药巨头取代了它的本国对手 Novartis（诺华）的地位，结束了后者六年的霸主地位。看起来 Roche（罗氏）的崛起在很大程度上是其自然而然的发展结果，因为在过去一年间它只进行了一次小规模收购，即对 Good Therapeutics 的收购。不过，这两家总部位于巴塞尔的巨头之间的差距微乎其

表 1: 管线规模排名前 25 位的制药公司

来源: Pharmaprojects®, 2023 年 1 月

2023 (2022) 年排名	公司	2023 (2022) 年管线中的药物数量	2022 年原研药物数量	趋势
1 (2)	Roche (罗氏)	194 (200)	110	↔
2 (1)	Novartis (诺华)	191 (213)	112	↓
3 (3)	Takeda (武田)	178 (184)	61	↔
4 (4)	Bristol Myers Squibb (百时美施贵宝)	175 (168)	96	↔
5 (5)	Pfizer (辉瑞)	171 (168)	105	↔
6 (8)	Johnson & Johnson (强生)	156 (157)	84	↔
7 (6)	AstraZeneca (阿斯利康)	155 (161)	85	↔
8 (7)	Merck & Co (默克)	151 (158)	72	↔
9 (9)	Sanofi (赛诺菲)	145 (151)	82	↔
10 (10)	Eli Lilly (礼来)	135 (142)	64	↔
11 (11)	GSK (葛兰素史克)	123 (131)	60	↔
12 (12)	AbbVie (艾伯维)	122 (121)	45	↔
13 (16)	Jiangsu Hengrui Pharmaceuticals (江苏恒瑞医药)	106 (89)	96	↑
14 (13)	Boehringer Ingelheim (勃林格殷格翰)	99 (108)	75	↔
15 (14)	Bayer (拜耳)	93 (105)	63	↓
16 (21)	Gilead Sciences (吉利德科学)	86 (72)	59	↑
17 (15)	Otsuka Holdings (大冢控股)	85 (93)	42	↔
18 (17)	Amgen (安进)	79 (83)	58	↔
19 (36)	Novo Nordisk (诺和诺德)	77 (51)	52	↑↑
20 (18)	Eisai (卫材株式会社)	74 (80)	39	↔
21 (22)	Regeneron (再生元)	73 (68)	41	↔
22 (20)	Daiichi Sankyo (第一三共株式会社)	70 (75)	37	↔
23 (27)	CSPC Pharmaceutical (石药集团)	68 (62)	53	↔
24 (23)	Shanghai Fosun Pharmaceutical (上海复星医药)	64 (68)	43	↔
25 (24)	Biogen (百健)	63 (66)	18	↔

第三章 — 主角：领先公司

在我们的众多角色中，主角的作用越来越小

微，作为生产药物最多的公司，Novartis（诺华）仍然稳居第一。前五名中的其他公司保持不变，事实上，表中有许多公司现在的管线规模与 2022 年公布的管线规模相差无几，总体上几乎没有变化，这一点十分出人意料。

值得注意的是，在前 10 名中，只有 Bristol Myers Squibb（百时美施贵宝）与 Pfizer（辉瑞）今年的管线规模相比去年有所增长。出现这一现象以及总体上变动不大的部分原因可能在于 2022 年间的大型并购活动极少。除了上述 Roche（罗氏）的交易外，Novartis（诺华）收购了 Gyroscope Therapeutics；Bristol Myers Squibb（百时美施贵宝）收购了 Turning Point Therapeutics；Pfizer（辉瑞）收购了 Biohaven Pharmaceuticals、ReViral 与 Arena Pharmaceuticals；AstraZeneca（阿斯利康）收购了 TeneoTwo；Sanofi（赛诺菲）收购了 Amunix Pharmaceuticals；Eli Lilly（礼来）收购了 Akouos。总体而言，这些被收购的公司只是从故事中退场的次要角色，并未对其收购者的管线规模造成重大影响。同时，Takeda（武田）、Johnson & Johnson（强生）和 Merck & Co（默克）并未报告任何相关的收购交易。

截至 2022 年，交易形势仍然低迷，Pharmaprojects 在这一年仅报告 81 起并购，低于 2021 年的 116 起，并继续呈下降趋势。许多业内观察者似乎认为，2023 年可能是并购情节重现的一年。Scrip 援引 Astellas（阿斯泰来）基因治疗公司高级副总裁 Richard Wilson 的话称：“2022 年，公司的估值大幅下降，雄心壮志日渐萎缩，而且由于公司需要应对极具挑战性的宏观经济环境，很遗憾，一些重要的员工遭到裁员，由此滋生出一个共同的问题：我们是否已跌入谷底？但目前并购形势似乎有所回暖。”重新配方领域专业公司 Arecor Therapeutics 的首席执行官 Sarah Howell 也同样持乐观态度：“我相信，在经历了 2022 年的平静期之后，我们将在 2023 年看到并购热潮。”她表示，“制药业坐拥大量的资本储备，而且其获取外部创新的模式仍然丰富生机！”

在前 25 名中，管线规模增长最显著的仍然是来自中国的 Jiangsu Hengrui（江苏恒瑞）。在去年的上市首日惊艳亮相之后，该公司再接再厉，其研发投入增加了 19.1%。但中国的公司并没有如去年一样，在前排席位进行大规模的争夺战，CSPC Pharmaceutical（石药集团）是唯一一家首次在前排亮相的中国公司。其他公司中唯一新上榜的是 Novo Nordisk（诺和诺德）这个比较熟悉的公司。这家丹麦公司今年重回巅峰，在 2022 年间开展两次收购，包括 Dicerna Pharmaceuticals 与 Forma Therapeutics。今年有两家日本公司淡出榜单：Astellas（阿斯泰来）从第 19 名降至第 26 名，Sumitomo Pharma（住友制药）从第 25 名降至第 28 名。总体而言，我不记得有哪一年前 25 名的变化如此微小，以致于我在表格中一直频繁地使用 ↔ 符号。或许应该将之视为一种稳定而非停滞不前的标志。

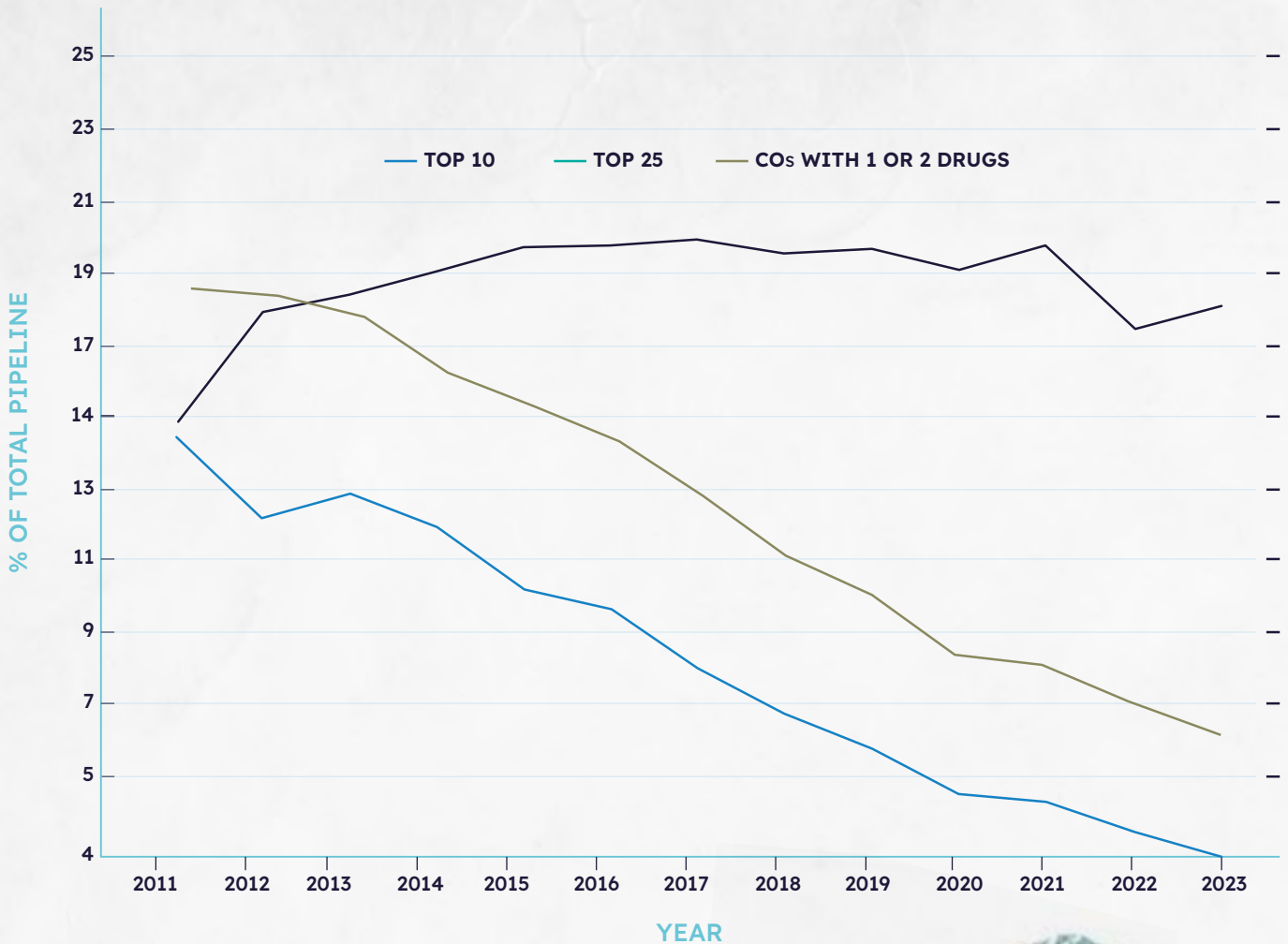


第三章 — 主角：领先公司

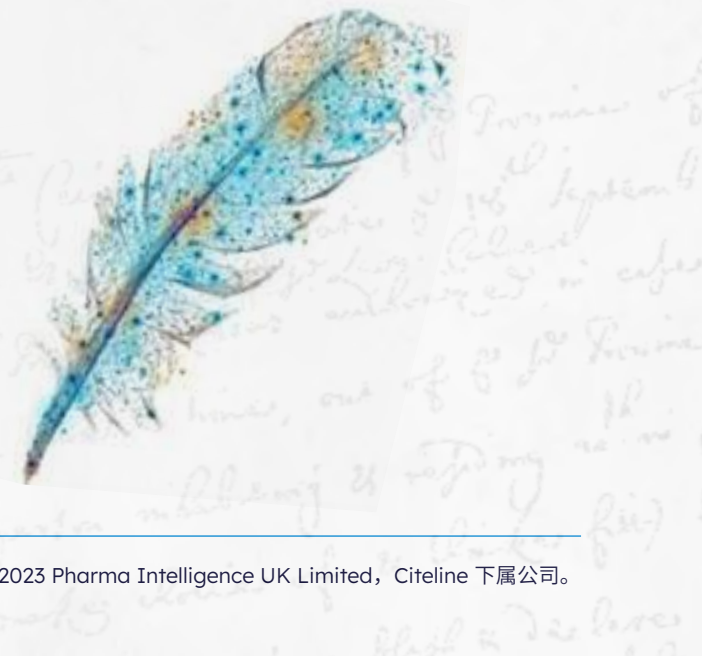
在我们的众多角色中，主角的作用越来越小

图 4：2011-23 年，排名前 10、前 25 以及仅有一种或两种药物的公司所贡献的管线份额

来源：Pharmaprojects®，2023 年 1 月



前几年我们已经观察到，主要“角色”在总“字数”中所占的比例正在下降，而 2023 年这一趋势仍将延续。如图 4 所示，排名前 10 的公司仅占管线份额的 4.09%，与去年报告的 4.63% 相比进一步大幅下降，而排名前 25 的公司的管线份额从 8.51% 下降到 7.6%。然而，小配角（即只有一种或两种药物的公司）所做的贡献，从 16.91% 上升到了 17.53%。



第三章 — 主角：领先公司

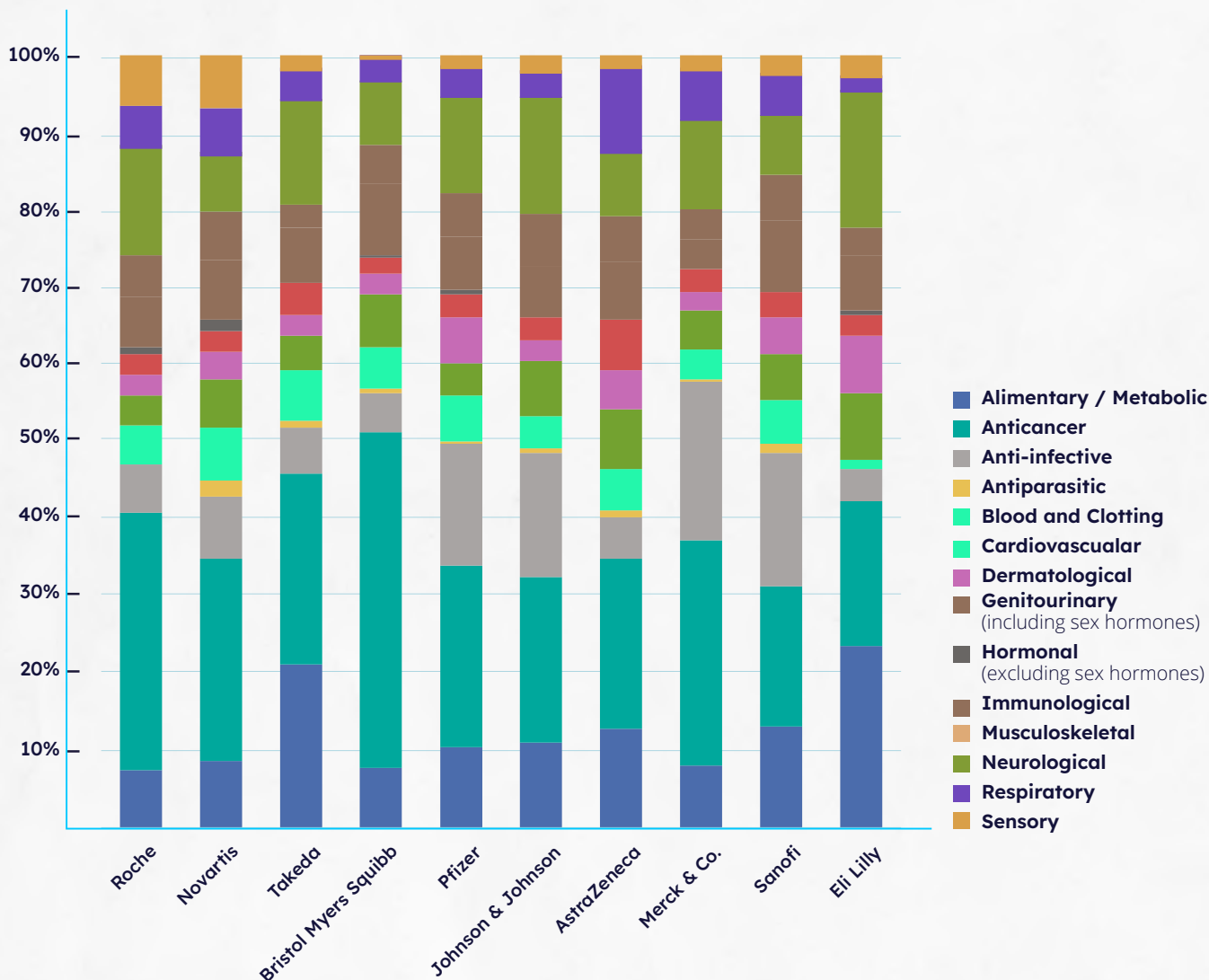
在我们的众多角色中，主角的作用越来越小

我们这本小说中的“主角”诚然具有丰富多样的性格特征，这可以通过他们所涉及的治疗领域范围来衡量，图 5 对此进行了细分。（请注意，该图存在重复计算的情况，因为药物开发可在多个疾病领域进行。）从中可以看出，所有主要参与公司仍然对多类学科领域存有研发兴趣。但与去年相比，排名前 10 的公司中有 8 家在全部 14 个治疗领域中都至少开发出一种药物，而今年在前 10 的公司中，这一数字降为 3 家。但对于另外七家

公司而言，他们都只缺少一种针对最小治疗领域的药物，即激素产品或抗寄生虫药物。另一个细微的变化是，抗癌不再是 10 家公司占比最大的治疗领域，Eli Lilly（礼来）反其道而行之，将消化/代谢领域作为其主要研发重点。尽管如此，所有公司仍然在癌症领域投入了大量资源，而在其他一些诸如抗感染的治疗领域，他们的投入规模存在极大的差异。Bristol Myers Squibb（百时美施贵宝）仍然是这 10 家公司中最关注肿瘤学科的一家公司。

图 5：前 10 家制药公司的疾病重点领域

来源：Pharmaprojects®，2023 年 1 月



第三章 — 主角：领先公司

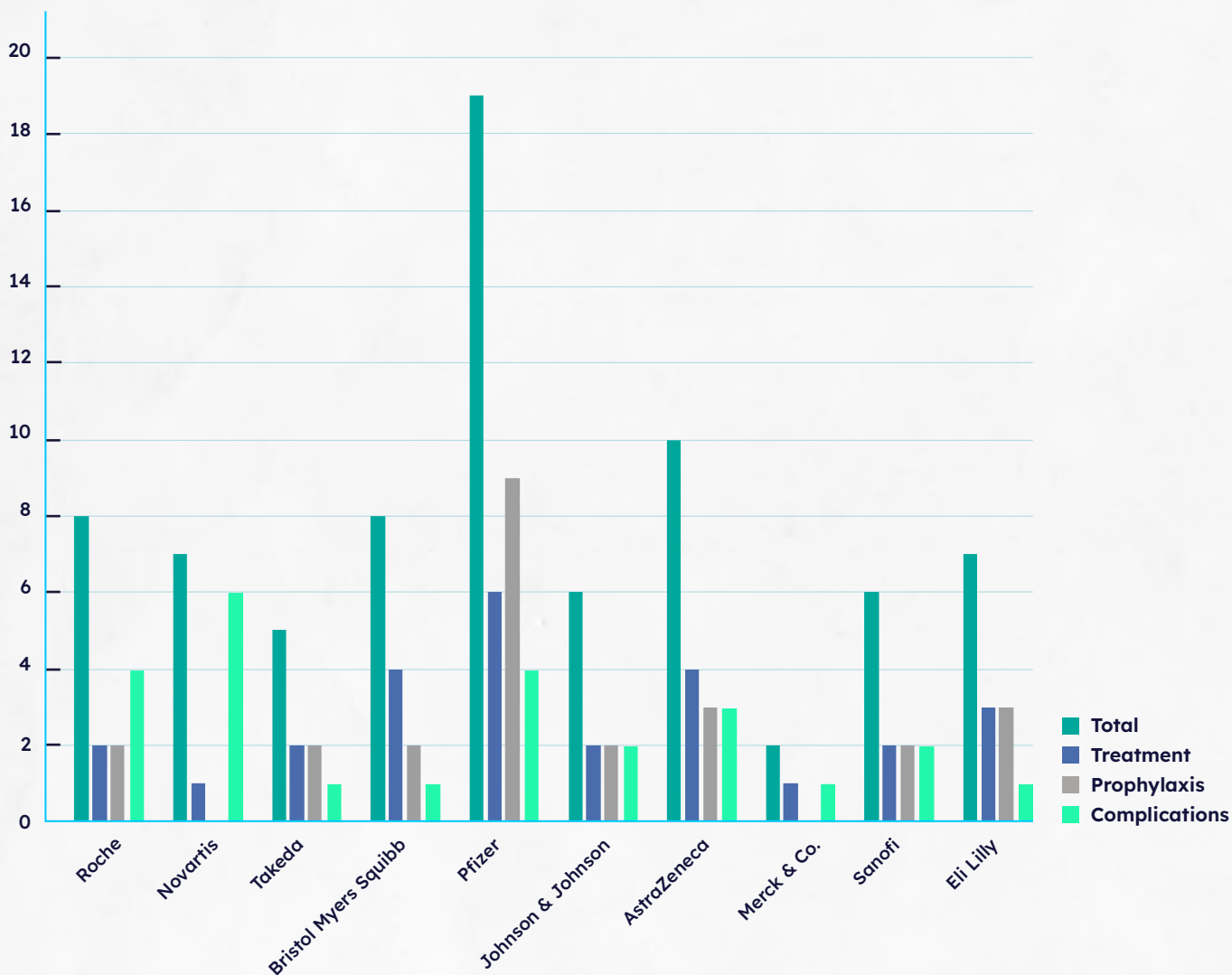
在我们的众多角色中，主角的作用越来越小

我希望今年是新冠肺炎值得在本报告中分析的最后一年。但这取决于后续中国的抗疫情况，就如同阿瑟·柯南·道尔在写作《最后一案》（1893 年）时的情境一样，他想要让主角福尔摩斯坠亡在莱辛巴赫瀑布，却发现由于福尔摩斯经久不衰的受欢迎程度，他后来只得将其复活。虽然前 10 家公司都对针对全球疫情病毒的药物或疫苗有一定兴趣，但现在越发清楚

其中哪些公司对其进行了长期投入，哪些公司的相关活动似乎正在缩减。Pfizer（辉瑞）现在是这方面的主导力量，共有 19 种治疗或预防感染或控制其并发症的药物，相比去年的 11 种有所增加，其次是 AstraZeneca（阿斯利康），有 10 种，相比去年的 8 种有所增加。相较而言，Merck & Co（默克）对这一领域的兴趣已经消减到仅剩两种药物（见图 6）。

图 6：前 10 家制药公司的新冠肺炎管线规模

来源：Pharmaprojects®，2023 年 1 月



第三章 — 主角：领先公司

在我们的众多角色中，主角的作用越来越小

相比之下，前 10 家中除一家公司 Sanofi（赛诺菲）外，其他所有公司专门针对于罕见病的管线比例都高于去年同期。表 2 列出了针对罕见病的资产数量排名前 20 的公司，排名前 10 的制药公司都出现在此表的前 12 名中。Novartis（诺华）不仅在此表中名列前茅，而且在大型制药公司巨头中，针对罕见病的管线占比最大。该公司近三分之二的药物都属于这一类别，而 Eli Lilly（礼来）的这一比例不到三分之一。在第二梯队的公司中，Merck KGaA（默克）以惊人的 84.6% 占比脱颖而出。榜单上的小众组织 Medicines for Malaria Venture（疟疾药品事业会）占比为 100%，虽然这是由于疟疾在美国和欧盟国家的发病率/流行率较低，因而被

归类为罕见病，但很显然，如果是在撒哈拉以南的非洲地区，很遗憾，情况远非如此。

虽然多数小说以及我们之前的分析都集中在少数的主角身上，但有些书籍却因拥有大量的群像角色而闻名于世，抑或臭名昭著。前者有诸如列夫·托尔斯泰的《安娜·卡列尼娜》（1878 年）以及《战争与和平》（1869 年）、乔治·艾略特的《米德尔马契》（1872 年）、维克多·雨果的《悲惨世界》（1862 年）等经典名著。更现代的例子包括加夫列尔·加西亚·马尔克斯的《百年孤独》（1967 年），以及乔治·RR·马丁在《权力的游戏》（1996 年—）宇宙中衍生的作品。制药行业也同样拥有成千上万个角色。

表 2: 关注罕见病的前 20 家制药公司

来源: PharmaProjects®, 2023 年 1 月

公司	用于治疗罕见病的药物数量	管线百分比
Novartis (诺华)	127	66.5
Bristol Myers Squibb (百时美施贵宝)	115	65.7
Pfizer (辉瑞)	109	63.7
Roche (罗氏)	97	50.0
Sanofi (赛诺菲)	91	62.3
Takeda (武田)	90	50.6
AstraZeneca (阿斯利康)	82	52.9
Johnson & Johnson (强生)	70	44.9
GSK (葛兰素史克)	69	56.1
AbbVie (艾伯维)	65	53.3
Merck & Co (默克)	56	37.1
Amgen (安进)	54	68.4
Bayer (拜耳)	44	47.3
Eli Lilly (礼来)	42	31.1
Medicines for Malaria Venture (疟疾药品事业会)	39	100.0
Otsuka Holdings (大冢控股)	37	43.5
Biogen (百健)	36	57.1
Eisai (卫材株式会社)	36	48.6
BeiGene (百济神州)	34	60.7
Merck KGaA (默克)	33	84.6

第三章 — 主角：领先公司

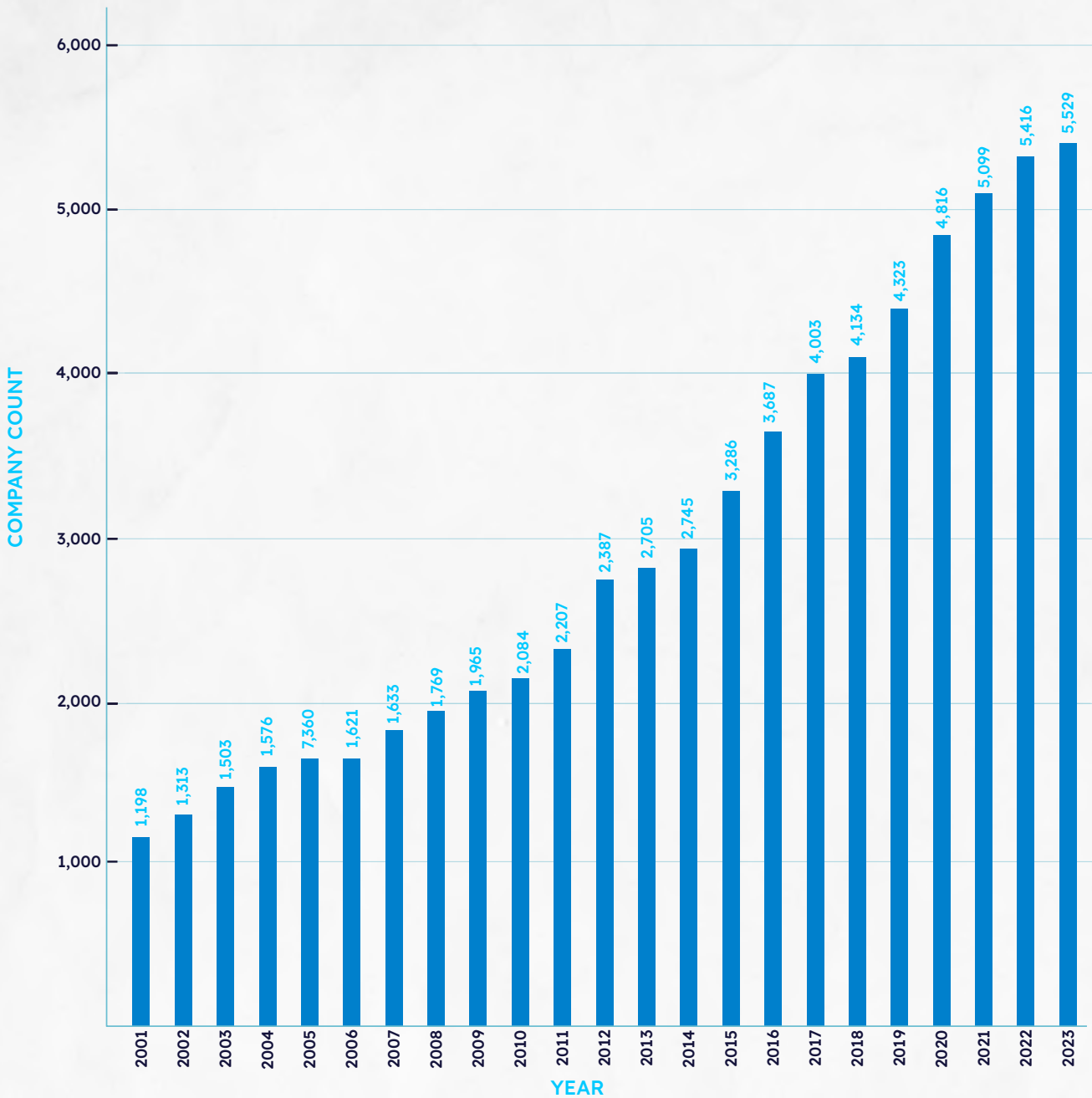
在我们的众多角色中，主角的作用越来越小

截至 2023 年 1 月，参与医药研发的制药公司总数为 5529 家，相比 2022 年的 5416 家增加了 2.1%。从图 7 中可以看到，这意味着相较于 2021-22 年 6.2% 的增长

率，增长速度已大幅减缓，但这仍然创下新高，因为在过去十年中，总体数字翻了一番。

图 7：2001-2023 年拥有活跃管线的公司总数

来源：Pharmaprojects®，2023 年 1 月



第三章 — 主角：领先公司

在我们的众多角色中，主角的作用越来越小

公司数量增长放缓的部分原因在于过去 12 个月中经认证的新公司较少，数据库中仅增加 809 家。这一数字低于去年同期的 1042 家。公司的总体数量仅增加 113 家，这就意味着共有 696 家公司已从研发舞台上退场，这与去年 725 家的数字几乎持平。虽然其中某些公司可能已经倒闭或被收购，并完全退场，但其他公司可能会在本报告的续篇中重新出场，因为他们的退场是由于一年多来缺乏有关其药物的新资讯，因此我们将此类药物暂时移至“非活跃”一类，这些公司因此不再显现为活跃性公司。就如同托马斯·哈代《远离尘嚣》（1874 年）中的特洛伊警长一样，读者曾经认为“消失”或“倒闭”的研发公司可能会在故事后期再次复活。

可以看到，2022 年制药业研发的背景角色提供的总体管线份额有所增加，对其数据的研究揭示了其中的原因。今年，报告有 825 家公司在其管线中只有两种药物，更令人震惊的是，有 2083 家公司只拥有一种候选药物。这两个数字都明显高于 2022 年的 759 家与 1833 家。总体而言，这些在故事中充当群像背景中次要角色的公司

占有所有制药公司的 52.6%，高于上一年的 48.8%。因而他们的贡献越发巨大也就不足为奇了。

虽然许多书籍都将整个故事设定在一个真实抑或虚构的特定地点，但也有某些书籍的设定范围囊括全球，比如奇幻小说、间谍小说以及涉及国际焦点的探险故事（如伊恩·弗莱明的《詹姆斯·邦德》系列小说）。制药行业自然是全球化程度最高的行业之一，但在我们的故事中，哪些地点是各类角色分布最多的呢？图 8 中的饼状图对 2022 与 2023 年的位置分布情况进行了细分。过去 12 个月的变化微乎其微，虽然所占份额减少 1%，但美国仍然是最受青睐的基地。与之相反，中国上升一个百分点，尽管其公司总数目前为 808 家，仅相比 2022 年的 792 家稍有增长，但有迹象表明，总部位于中国的公司数量的爆炸性增长趋势开始呈常态化趋势。

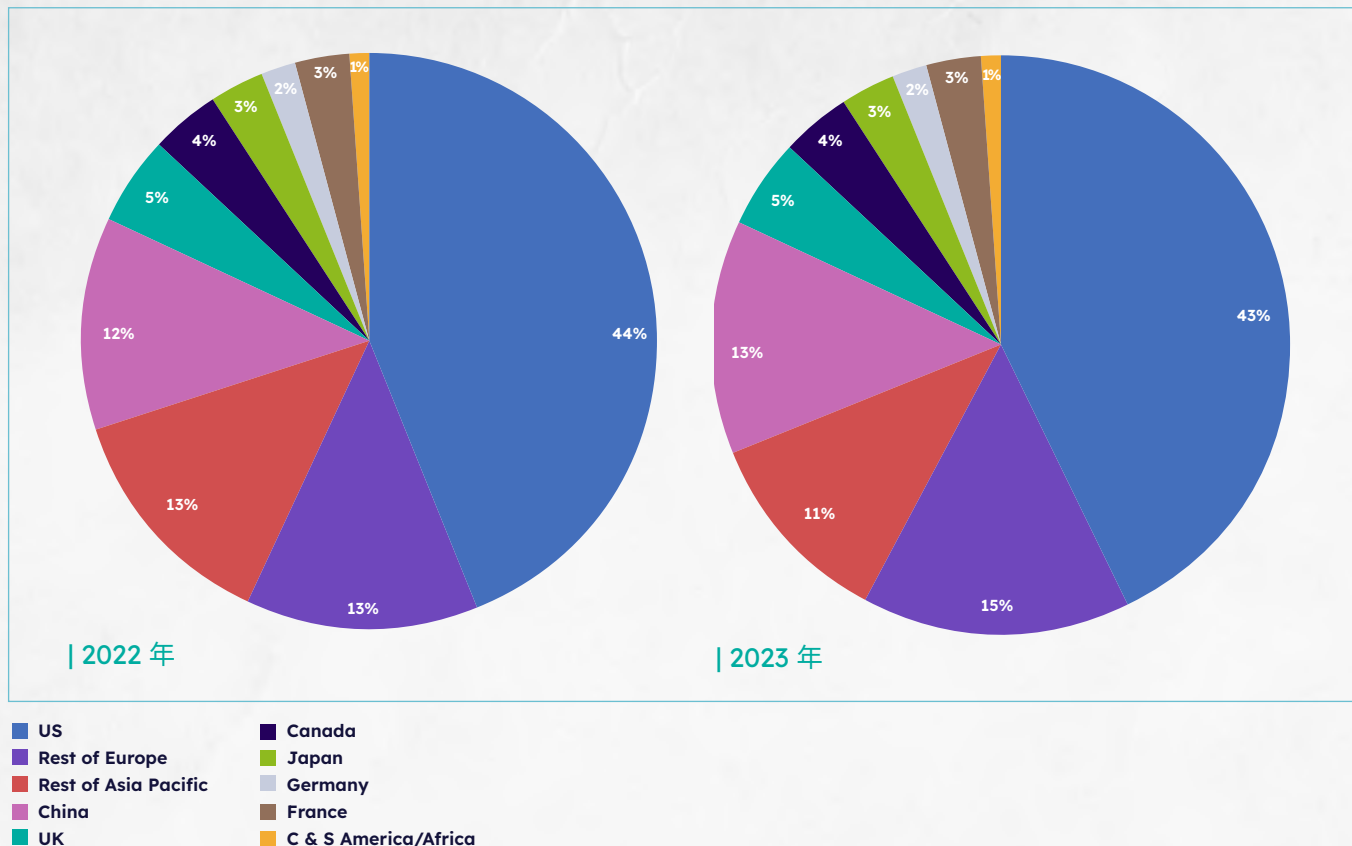


第三章 — 主角：领先公司

在我们的众多角色中，主角的作用越来越小

图 8：2022 与 2023 年按总部所在国家/地区划分的研发公司分布情况

来源：Pharmaprojects®，2023 年 1 月



虽然图 8 展示出角色的起源地，但角色行动的发生地究竟是在何处？表 3 列出了所有正在接受活跃研发的药物及其开发地。每种药物在每个开发该药物的国家都会被统计一次，但由于有多个国家都对此类药物进行了开发，因而此处的大多数药物都被统计了不止一次。按照这一标准，在美国设置的故事场景数量也有一定程度的下降。据报告，今年有 51.1% 的药物开发地位于美国，低于去年的 53.4%。尽管显而易见，美国仍然最为突出，但中国正迎头赶上，其份额从去年的 20.8% 上升到 23.6%。请注意，本表只列出了开发中药物超过 1000 种的国家/地区。

第三章 — 主角：领先公司

在我们的众多角色中，主角的作用越来越小

表 3：研发所在地究竟在何处？

来源：Pharmaprojects®，2023 年 1 月

药物研发地	药物数量	占总管线的百分比
美国	10876	51.1
中国	5033	23.6
英国	3048	14.3
韩国	2917	13.7
德国	2349	11.0
加拿大	2231	10.5
澳大利亚	2172	10.2
法国	2161	10.1
西班牙	2033	9.5
日本	1964	9.2
荷兰	1704	8.0
意大利	1670	7.8
比利时	1651	7.8
波兰	1575	7.4
瑞典	1437	6.7
丹麦	1415	6.6
瑞士	1403	6.6
匈牙利	1298	6.1
捷克共和国	1283	6.0
奥地利	1258	5.9
中国台湾	1240	5.8
保加利亚	1150	5.4
芬兰	1105	5.2
爱尔兰	1085	5.1
以色列	1062	5.0
希腊	1055	5.0

- 北美洲
- 亚洲
- 欧洲
- 大洋洲

第三章 — 主角：领先公司

在我们的众多角色中，主角的作用越来越小

就今年的总体情况而言，就如同一本长篇系列小说，其中的大多数戏剧角色在 2022 到 2023 年的版本中都维持着原样。今年的角色阵容变化不大，大部分的变化趋势都只是在延续数年来一直在发生的变化。似乎就如同阿加莎·克里斯蒂的侦探小说一般，制药研发也拥有绝佳的故事结构。

“文学相对于生活的优势就在于，其人物性格鲜明，行为一致。”

(杰罗姆·K·杰罗姆)



第四章：故事情节：领先疗法

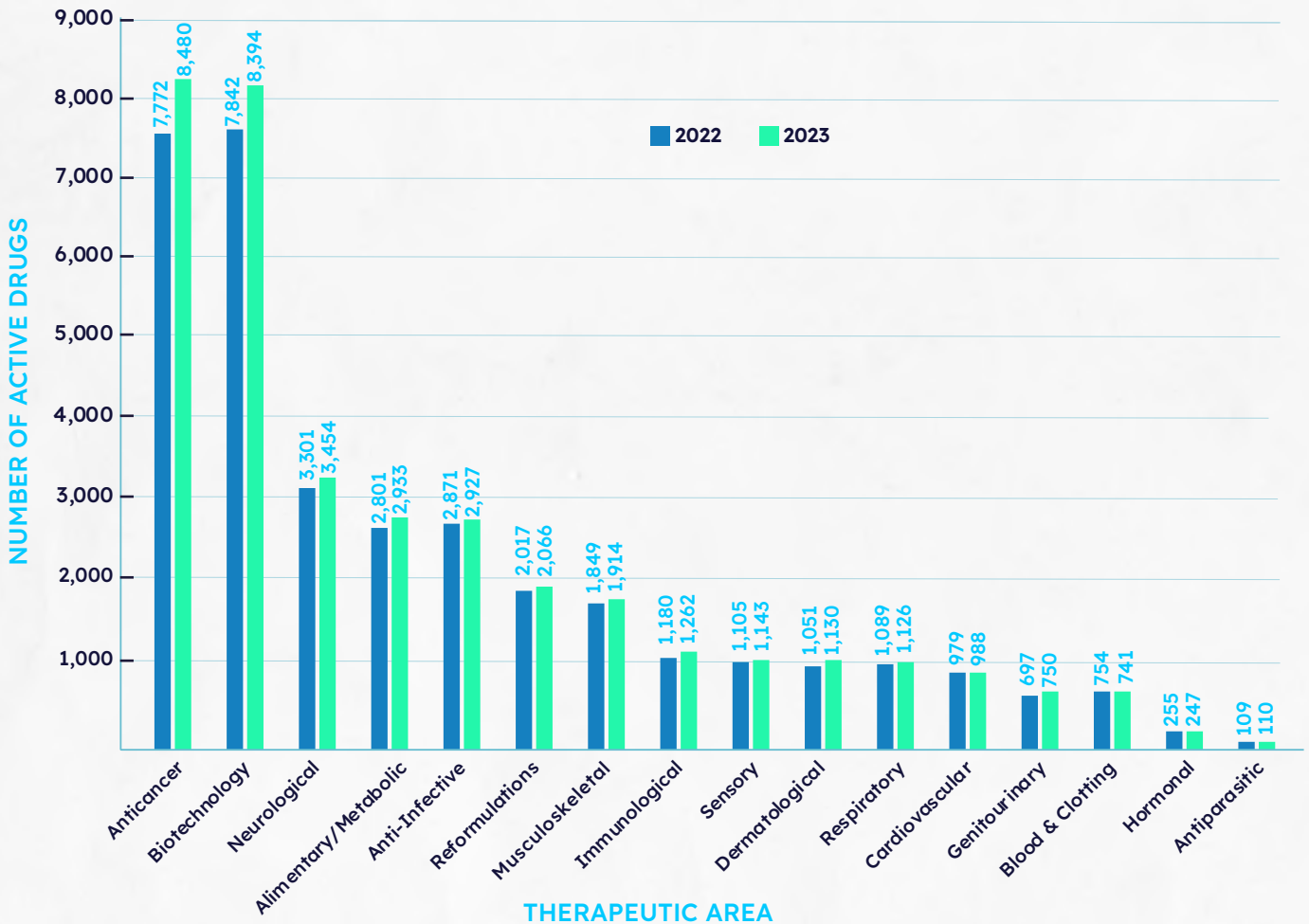
治疗癌症仍然是业内的主要呼声

在确定主角身份之后，为了使读者对故事产生共鸣，我们需要了解主角的动机以及他们希望实现的目标。这将推动情节发展并吸引读者，因为一个角色如果行事不带动机，那将略显无趣。例如，帕特里夏·海史密斯《天才雷普利》（1955 年）一书中的主角可能并不道德，但由于我们理解他行事的动机，因此我们还是会被其吸引。这与理解制药业的治疗重点有异曲同工之妙。它试图治疗何种疾病，治疗重点在何处，促使其开发药物的动机又是什么？

我们将按惯例先开始纵览全局，然后再仔细放大细节，以便更详细地解读角色的动机与情节。图 9 首先按照 Pharmaprojects 使用的广泛治疗领域对研发工作进行了细分。受总体管线扩张速度的影响，癌症似乎再次出现不成比例的激增。目前有 8480 种治疗肿瘤的药物正在开发中，其占比增长 9.1%。癌症治疗领域凭此重回行业的领先地位，超过了生物技术领域（生物技术并非真正意义上的治疗领域，但它目前被纳入这一分类）。癌症的增长率远超以下治疗领域：神经病学（增长 4.6%）、消化/代谢（增长 4.7%）与抗感染（仅增长 2.0%）。

图 9：2022 与 2023 年各治疗领域的管线

来源：Pharmaprojects®, 2023 年 1 月



第四章：故事情节：领先疗法

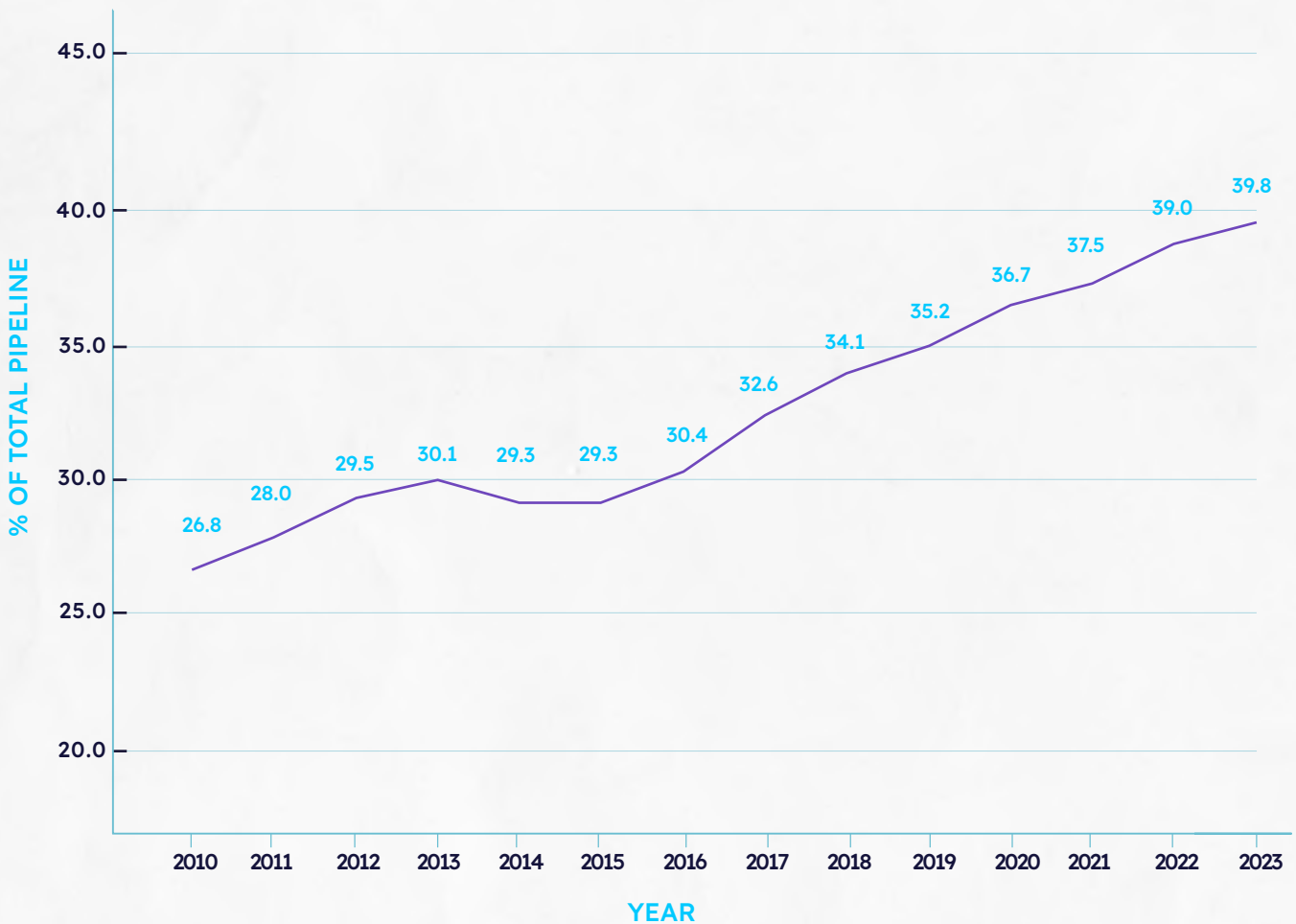
治疗癌症仍然是业内的主要呼声

对肿瘤关注度的提高意味着癌症将继续在故事中占据更长的篇幅。目前有 39.8% 的药物正在研发中，这一比例相较去年再次上升，并在全球范围内继续稳定地维持主导地位。这意味着，随着它占据的篇幅越来越多，其他治疗领域则必然会按比例缩减（见图 10）。



图 10：2010-23 年正在开发的癌症药物的比例

来源：Pharmaprojects®, 2023 年 1 月



第四章：故事情节：领先疗法

治疗癌症仍然是业内的主要呼声

现在让我们聚焦于表 4，其中列出了前 25 种用于对 Citeline 系列产品中的药物进行分类的单独治疗类别（共 243 种）。抗癌、免疫类治疗再次得到最多的关注，其管线规模增加 5.1%，但排名第二且更为常见的抗癌类治疗的管线增长规模超过了这一数字，大幅增加 14.8%。基因治疗再次位列第三，但其增长速度已显著放缓，增长率为 6.3%，而前 12 个月的增长率为

23.3%。在排名前 10 的其他类别中，虽然较低端的免疫抑制剂与 CAR-T 疗法的数量增长较为可观，但总体而言各类别的数量基本都变化不大。最引人注目的是，与上一年相比，今年的前 25 种类别相同的变化同样较为稳定。今年没有新入围的治疗类别。在我们的故事中，这一章并没有太多事件发生。

表 4：前 25 种治疗类别

来源：Pharmaprojects®，2023 年 1 月

2023 (2022) 年排名	治疗	2023 (2022) 年活性化合物的数量	趋势
1 (1)	抗癌、免疫学	4492 (4275)	↑
2 (2)	抗癌，其他	3622 (3154)	↑↑
3 (3)	基因治疗	2083 (1960)	↔
4 (4)	单克隆抗体，其他	1395 (1277)	↔
5 (7)	预防性疫苗、抗感染	1064 (983)	↔
6 (6)	神经病学	1045 (993)	↔
7 (8)	眼科，其他	984 (953)	↔
8 (5)	抗病毒药物，其他	983 (998)	↔
9 (12)	免疫抑制剂	797 (713)	↑
10 (10)	细胞疗法、嵌合抗原受体	792 (720)	↑
11 (11)	抗糖尿病药	747 (717)	↔
12 (9)	抗炎症	722 (726)	↔
13 (14)	胃肠道炎症/肠道疾病	705 (645)	↔
14 (13)	肌肉骨骼类	677 (656)	↔
15 (16)	认知增强药	641 (600)	↔
16 (17)	呼吸系统类	632 (596)	↔
17 (15)	单克隆抗体、人源化抗体	624 (602)	↔
18 (18)	心血管类	599 (595)	↔
19 (20)	神经保护类	595 (569)	↔
20 (19)	保肝药	594 (573)	↔
21 (21)	皮肤病学类	559 (504)	↑
22 (24)	泌尿类	519 (485)	↔
23 (25)	镇痛类，其他	517 (484)	↔
24 (22)	抗帕金森药	516 (489)	↔
25 (23)	单克隆抗体、人体	498 (488)	↔

第四章：故事情节：领先疗法

治疗癌症仍然是业内的主要呼声

如前所述，细胞与基因治疗仍然是制药行业的主要关注点。图 11 展示的是在过去 20 年中二者如何成为药物开发的主要驱动因素。同样值得注意的是，这两种治疗方法构成某种文氏图。有 2083 种基因疗法与 2049 种细胞疗法正在开发中，同时有 1197 种疗法被归类到二者之中。此类治疗方法会将细胞从体内取出，在体外进行基因操作，然后再重新置入患者体内，譬如上述的 CAR-T 疗法就是如此。也就是说我们报告的 886 种基因疗法的开发情况不含细胞治疗成分，因为这些主要是更传统的体内基因疗法，即试图通过将功能性基因插入体内来矫正遗传疾病。同样存在 852 种不涉及基因操作的细胞疗法。

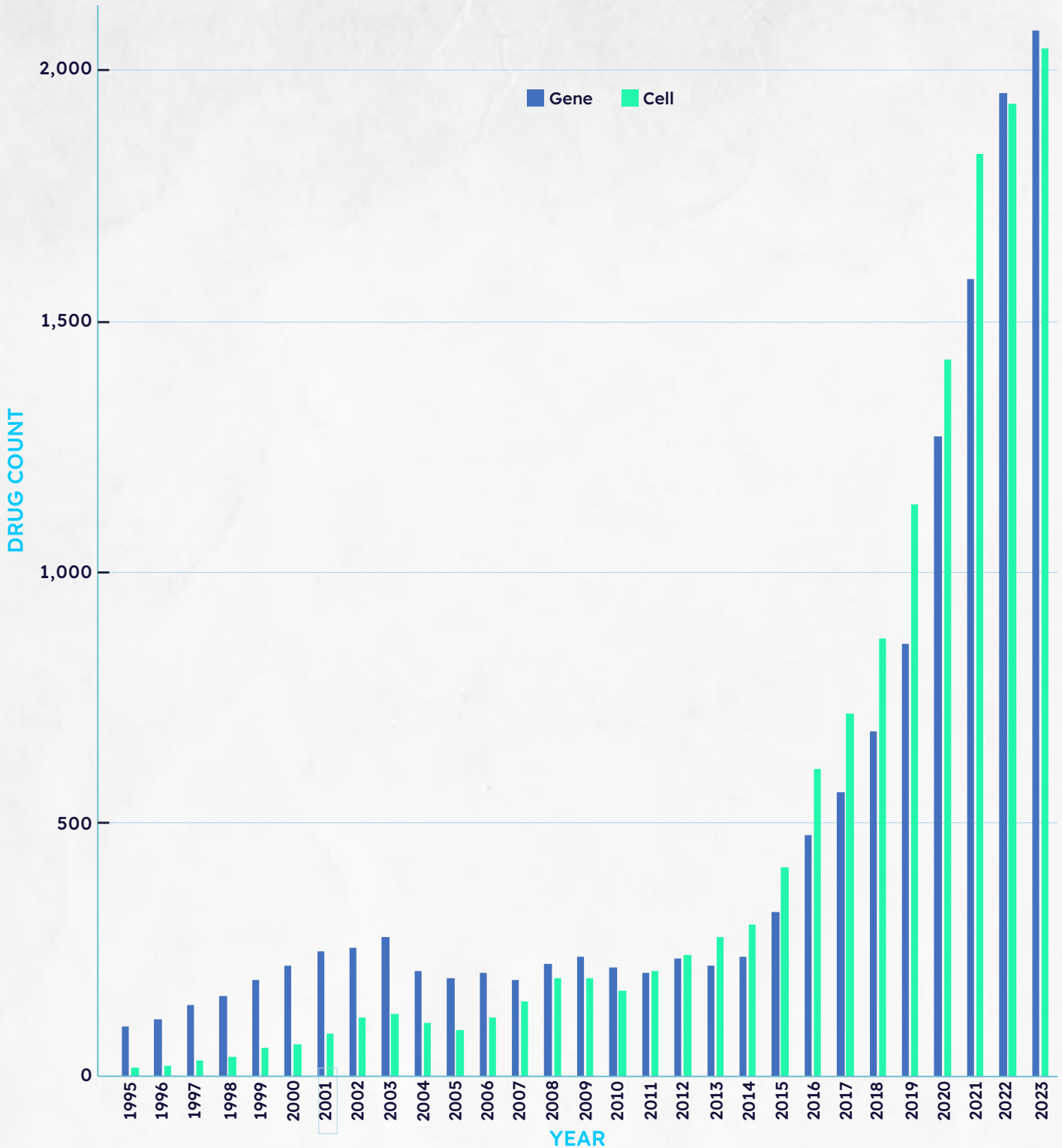


第四章：故事情节：领先疗法

治疗癌症仍然是业内的主要呼声

图 11：1995–2023 年基因与细胞疗法的持续增长情况

来源：Pharmaprojects®，2023 年 1 月

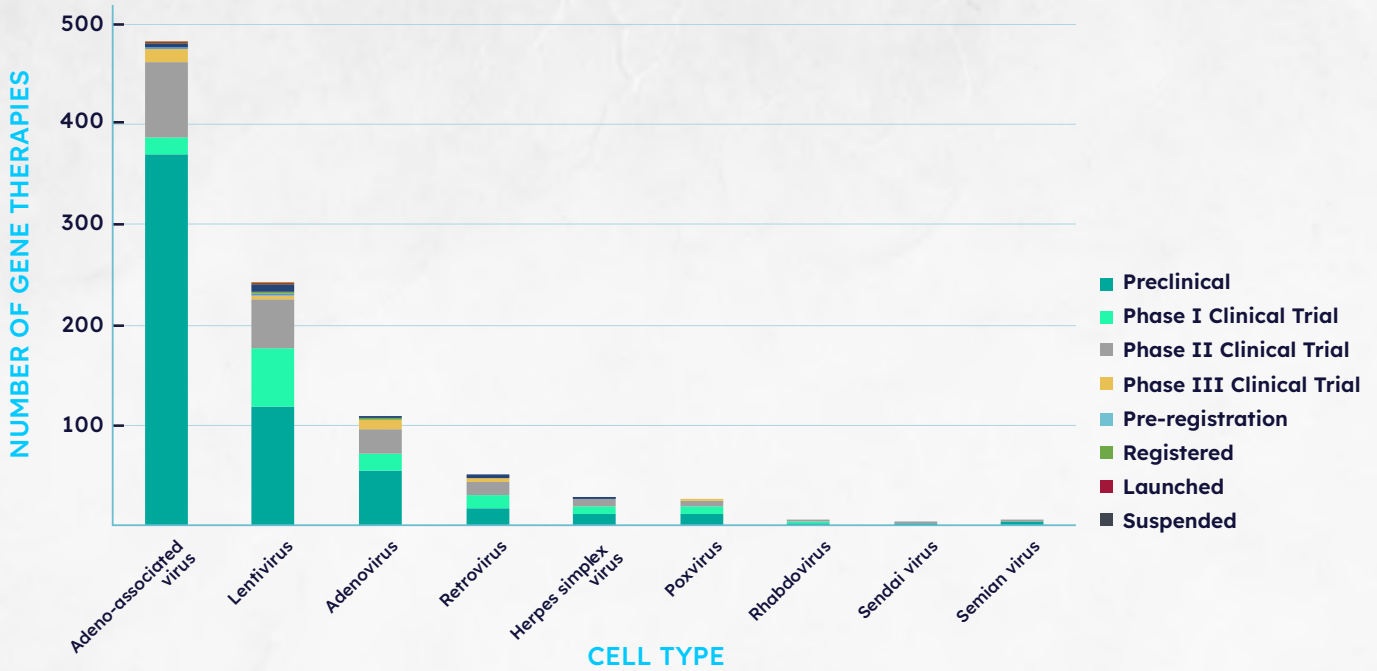


第四章：故事情节：领先疗法

治疗癌症仍然是业内的主要呼声

图 12：用于基因治疗的病毒载体

来源：Pharmaprojects®，2023 年 1 月



基因治疗中使用的病毒载体也反映出基因治疗技术的不同运用方式。图 12 显示，腺相关病毒载体的使用最为普遍，并且这种病毒载体最常用于体内基因治疗。今年正在开发的载体略有增长（483 比 466）。这张图还按开发阶段对每种载体进行了细分，可以看到，虽然绝大多数载体仍处于临床前开发阶段，但仍有相当数量的载体处在其他阶段，尤其是处在 II 期临床试验的载体。第二种最常见的载体类型为慢病毒，相比之下，其更常用于细胞的体外转染，此类药物既属于基因治疗又属于细胞治疗。在过去的一年中，慢病毒载体的总数从 279 下降到 241。其他类别的载体数量同比往期没有太大变化。



第四章：故事情节：领先疗法

治疗癌症仍然是业内的主要呼声

图 13：用于细胞疗法的细胞类型

来源：Pharmaprojects®, 2023 年 1 月

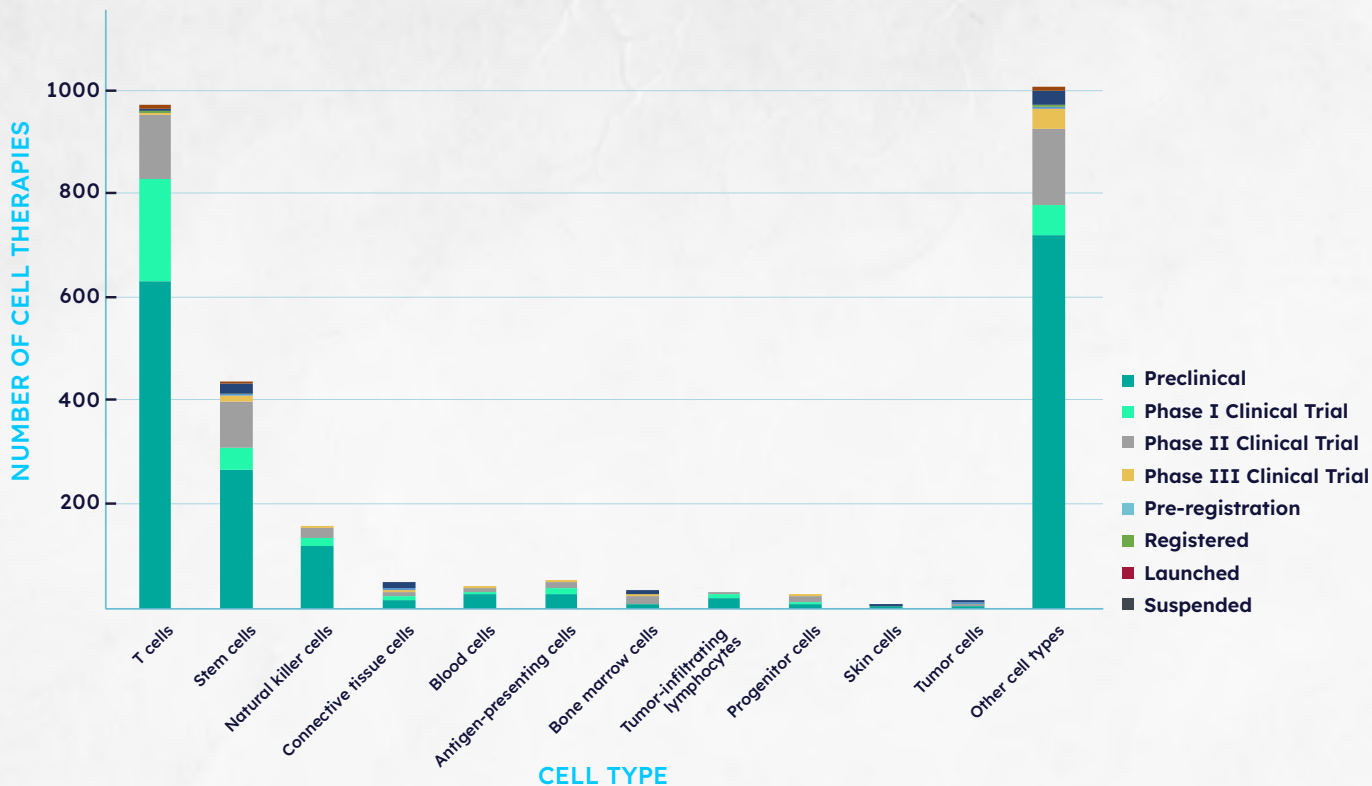
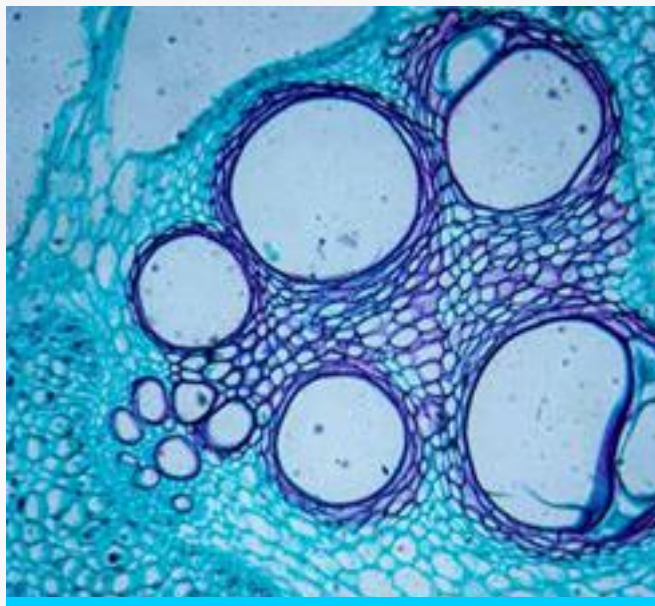


图 13 展示的是在细胞疗法中使用的不同类型细胞。T-细胞（如用于 CAR-T 疗法）使用最为普遍，今年其总数从 909 种增加到 976 种。紧随其后的是干细胞，报告指出其数量从 448 种略微下降到 437 种。在细胞疗法领域值得注意的是，大量不同类型的细胞被利用或用于研究潜在的治疗方法。图中展示了“其他细胞类型”的超高条柱，其中包括不少于 19 种其他细胞类型，展现出此处采用的细胞疗法的多样性。



第四章：故事情节：领先疗法

治疗癌症仍然是业内的主要呼声

表 5：排名前 25 的疾病/适应症

来源：Pharmaprojects®，2023 年 1 月

2023 (2022) 年排名	药物疾病	2023 (2022) 年药物数量	趋势
1 (1)	乳腺癌	965 (888)	↑
2 (2)	非小细胞肺癌	925 (832)	↑↑
3 (4)	结直肠癌	741 (663)	↑
4 (5)	胰腺癌	675 (591)	↑↑
5 (3)	冠状病毒、新型冠状病毒传染病	653 (677)	↔
6 (6)	卵巢癌	587 (530)	↑
7 (9)	脑癌	539 (485)	↑
8 (8)	阿尔茨海默氏病	529 (496)	↔
9 (7)	前列腺癌	523 (509)	↔
10 (10)	急性骨髓性白血病	484 (462)	↔
11 (12)	黑色素瘤	476 (437)	↑
12 (11)	2 型糖尿病	475 (445)	↔
13 (19)	胃肠道癌、胃癌	449 (373)	↑↑
14 (14)	骨髓癌	445 (431)	↔
15 (16)	肝癌	444 (407)	↔
16 (13)	冠状病毒、新型冠状病毒传染病的预防	444 (436)	↔
17 (15)	类风湿性关节炎	431 (427)	↔
18 (17)	头颈癌	408 (377)	↑
19 (18)	帕金森氏病	407 (377)	↑
20 (20)	非霍奇金淋巴瘤	399 (373)	↔
21 (21)	非酒精性脂肪性肝炎	369 (360)	↔
22 (23)	银屑病	337 (328)	↔
23 (22)	COVID-19 并发症	322 (332)	↔
24 (24)	肾癌	281 (254)	↑
25 (25)	哮喘	258 (252)	↔

第四章：故事情节：领先疗法

治疗癌症仍然是业内的主要呼声

我们现在正在深入研究制药行业在单个疾病层面的具体动机。表 5 列出了排名前 25 的疾病/适应症（注意：非特异性适应症如“癌症，未指明”已从分析中移除）。乳腺癌仍然是最受欢迎的新药研发目标，目前正在研究的乳腺癌候选药物数量大幅增加 8.7%，但排名第二的非小细胞肺癌以 11.2% 的惊人增幅缩小了与乳腺癌的差距。另外两种类型的肿瘤紧随其后，排名都有所上升，即结肠直肠癌（增长 11.8%）与胰腺癌（在四种肿瘤中增幅最大，增长 14.2%），这也证明人们对这二者的关注有所增加。在前五名中排名下降的是针对新冠肺炎的治疗类别，其排名下降了两位，排在第五，也是前 25 名中唯一一种今年开发的药物比去年少的疾病，稍后会对此进行详细介绍。

新型冠状病毒与阿尔茨海默氏病共列前十，阿尔茨海默氏病位列第八，是前十名中唯一的其他非癌症类适应症。事实上，前 25 种疾病中又有 15 种是癌症。阿尔茨海默氏病所获得的关注似乎并未激增，虽然人们期望 Aduhelm（阿杜那单抗）能对该行业产生巨大的推动作用，但该药上市后并未大获成功。其管线规模仅增长 6.7%，略高于平均水平。但目前更加引人瞩目的 Leqembi（仑卡奈单抗）也已获批，这可能是针对该疾病的一剂强心针。

再往下看，最显著的变化是 GIST（胃肠道癌胃癌）的大幅增长，增长 20.4%，比 2022 年的候选药物数量增加五分之一以上。这与表中大部分的其他疾病形成鲜明的对比，其他疾病的特点同样是拥有与去年完全相同的“角色阵容”，而且几乎没有显著变化。

这是我们小说英文版本的全球图景，但大多数热门文学作品都会被翻译成其他语言，与之类似，观察世界不同地区中排名靠前的疾病排行榜可能会有所启发。此处的表 6 颇具启示意义。表中显示，在世界大部分地区，非小细胞肺癌已占据首位，乳腺癌降至第二位。只有在非洲，乳腺癌才排在首位，非小细胞肺癌甚至排不进前八位。新冠肺炎仍是美国的第三大关注重点，在非洲排名第二，但在其他地区则未上榜。与之类似，类风湿性关节炎在非洲、欧洲（包括欧盟和非欧盟国家）和南美洲位列前四名，但在其他地区则未上榜。该表充分说明，虽然制药业具有全球性特征，但地区差异仍然较为明显。



第四章：故事情节：领先疗法

治疗癌症仍然是业内的主要呼声

表 6：按疾病划分的区域研发差异

来源：Pharmaprojects®, 2023 年 1 月

排名/地区	1	2	3	4	5	6	7	8
非洲	乳腺癌	冠状病毒、新型冠状病毒传染病	2 型糖尿病	类风湿性关节炎	传染病，艾滋病	冠状病毒、新型冠状病毒传染病的预防	结核病传染病	艾滋病传染病预防
亚洲	非小细胞肺癌	乳腺癌	2 型糖尿病	胃肠道癌、胃癌	肝癌	胰腺癌	非霍奇金淋巴瘤	骨髓癌
加拿大	非小细胞肺癌	乳腺癌	前列腺癌	卵巢癌	急性骨髓性白血病	骨髓癌	非霍奇金淋巴瘤	肌萎缩性脊髓侧索硬化症
中国	非小细胞肺癌	乳腺癌	胃肠道癌、胃癌	非霍奇金淋巴瘤	肝癌	骨髓癌	胰腺癌	急性骨髓性白血病
欧盟	非小细胞肺癌	乳腺癌	类风湿性关节炎	卵巢癌	骨髓癌	非霍奇金淋巴瘤	胃肠道癌、胃癌	肾癌
未加入欧盟的欧洲国家	非小细胞肺癌	乳腺癌	类风湿性关节炎	卵巢癌	2 型糖尿病	非霍奇金淋巴瘤	骨髓癌	胃肠道癌、胃癌
日本	非小细胞肺癌	乳腺癌	非霍奇金淋巴瘤	胃肠道癌、胃癌	胰腺癌	肝癌	急性骨髓性白血病	骨髓癌
大洋洲	非小细胞肺癌	乳腺癌	结直肠癌	卵巢癌	胰腺癌	骨髓癌	非霍奇金淋巴瘤	急性骨髓性白血病
南美洲	非小细胞肺癌	乳腺癌	类风湿性关节炎	2 型糖尿病	胃肠道癌、胃癌	哮喘	前列腺癌	肾癌
英国	非小细胞肺癌	乳腺癌	结直肠癌	卵巢癌	非霍奇金淋巴瘤	胃肠道癌、胃癌	肾癌	急性骨髓性白血病
美国	非小细胞肺癌	乳腺癌	冠状病毒、新型冠状病毒传染病	胰腺癌	急性骨髓性白血病	卵巢癌	骨髓癌	非霍奇金淋巴瘤

关键领域

癌症	肌肉骨骼类	传染病
消化/代谢类	呼吸系统类	CNS (中枢神经系统) 疾病

第四章：故事情节：领先疗法

治疗癌症仍然是业内的主要呼声

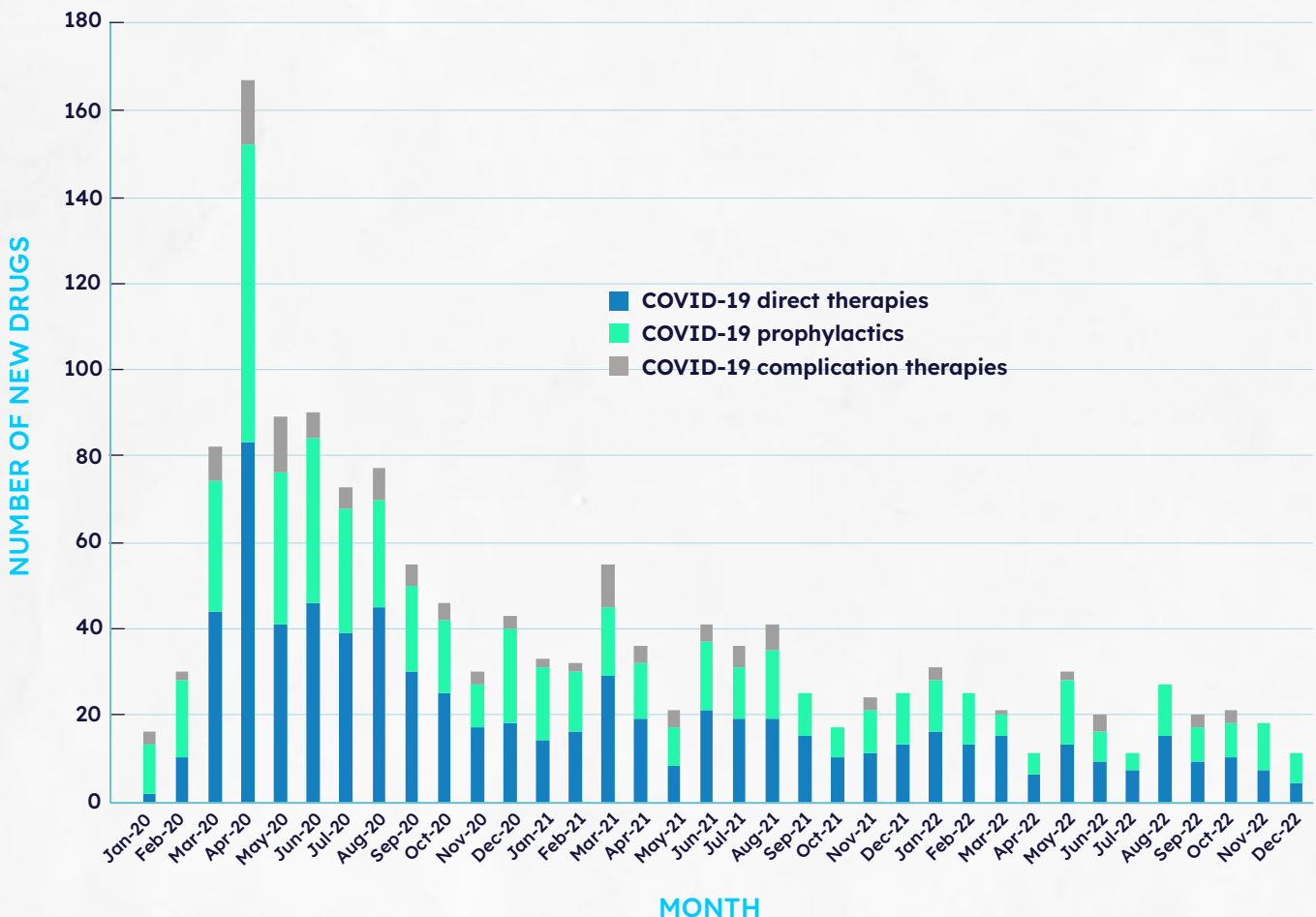
许多书籍中都会经常用到一种名为非正统派主角的比喻写法。非正统派主角的特点是具有公认的阴暗或邪恶品质，但有时某些特质模糊了道德界限，会促使读者对此类主角产生矛盾的迷恋心理。例如格丽特·米契尔所著《乱世佳人》（1936年）中的斯嘉丽·奥哈拉、格雷厄姆·格林所著《布莱顿硬糖》（1938年）中的平基·布朗、马里奥·普佐所著《教父》（1969年）中的迈克·柯里昂，或者较为极端的个案：布雷特·伊斯顿·埃利斯所著《美国精神病人》（1991年）中的帕特里克·贝特曼。虽然此类角色明显沾染有邪恶的特质，但其对故事的发展起到推动性作用。在制药行业，新冠肺炎就属于此类角色。疫情造成了严重的损失，但残局过后，也带来了某些益处，

因为疫情提升了疫苗研究的速度并永久性地改变了临床试验的实践。

正如我之前所言，我希望今年之后可以不再需要对这种病毒进行单独分析，让这种疾病彻底从数量庞大的背景角色中消失。但何时才能将新冠肺炎归类为“仅属于其他疾病”？毕竟12个月前，最新毒株奥密克戎正“肆虐”。图14表明，2022年针对致命病毒的研发工作已趋于稳定。与2021年相比，2022年整体上新发现的抗病毒药物、预防药物与治疗并发症的药物数量进一步减少。如果后续不再出现意想不到的剧情转折，那么新冠病毒就有希望很快降级为配角，其三年的主演生涯已足够长久。

图 14：疫情第一、二和三年对新冠肺炎的响应情况

来源：Pharmaprojects®，2023年1月

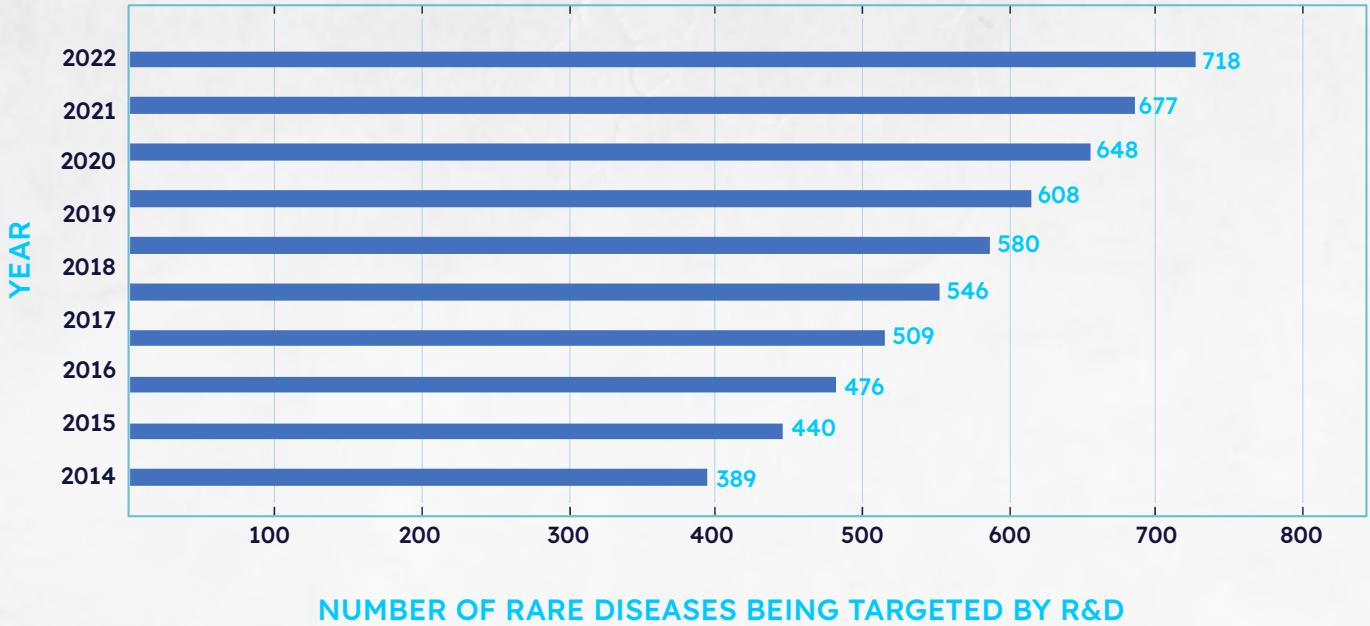


第四章：故事情节：领先疗法

治疗癌症仍然是业内的主要呼声

图 15：2014-22 年制药业针对的罕见病数量

来源：Pharmaprojects®，2023 年 1 月



虽然某些疾病不公平地出尽风头，使得其他疾病看起来只能充当故事的注脚，但从整体而言，这些疾病构成了故事的重要组成部分。罕见病就是如此。分开来看，罕见病可能占据不了多少页面，但如果将各类罕见病放在一起，会发现其正成为故事中越来越重要的一部分。Pharmaprojects 中对罕见病的定义是：在欧盟国家的发病率低于每 2000 人中出现 1 例的疾病，或在美国的患病人数低于 20 万人（相当于每 1600 人中约出现 1 例）的疾病。如图 15 所示，2022 年出现了更多值得关注的罕见适应症，目前存在 718 种单独的罕见适应症正成为至少一种药物开发项目的重点。

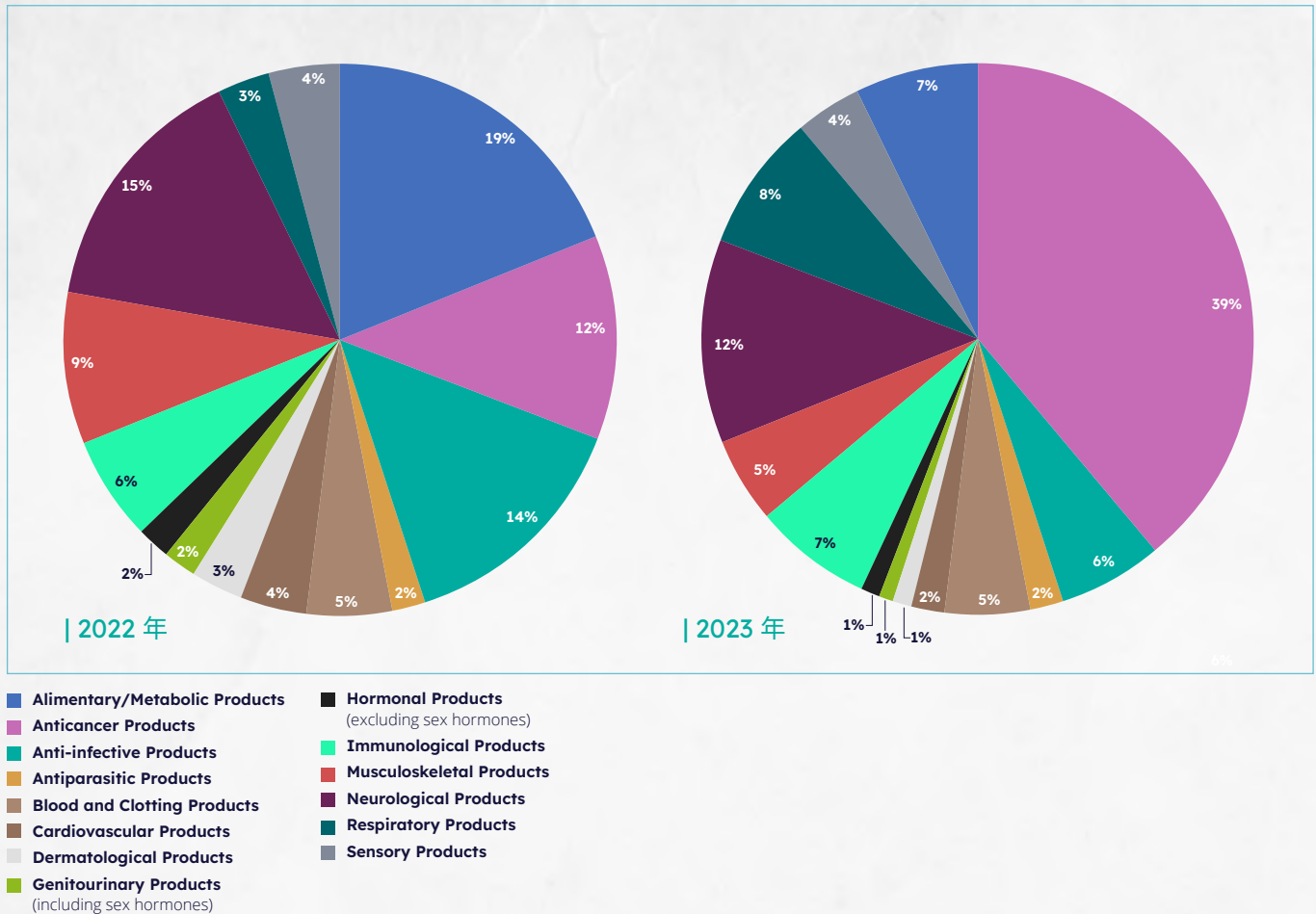


第四章：故事情节：领先疗法

治疗癌症仍然是业内的主要呼声

图 16：2022 及 2023 年按治疗领域、疾病数量和药物数量划分的罕见病

来源：Pharmaprojects®，2023 年 1 月



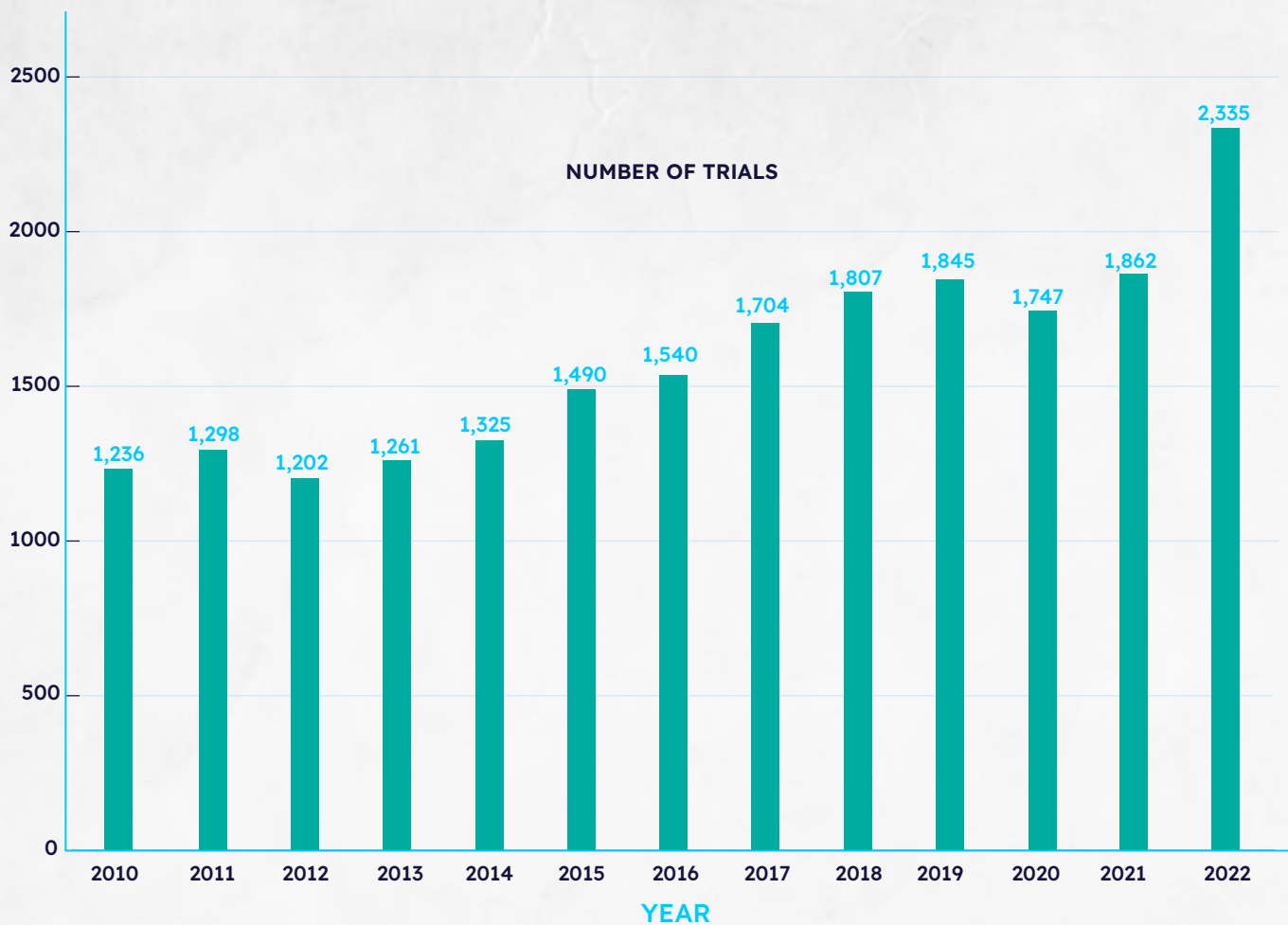
综上，目前共有 6682 种正在开发的药物至少针对一种罕见病，占有所有药物的 31.4%，高于 12 个月前的 6080 种 (30.2%)。虽然罕见病可以归入任意治疗领域，但与罕见病研发的实际重点相比，罕见病在治疗领域的分布存在相当大的差异。如图 16 所示，罕见病中占比最高的是归类为消化/代谢类疾病，占 19%。

但从开发的药物数量来看，只有 7% 的罕见病开发药属于消化/代谢类，这表明此类罕见病较多，但针对此类罕见病的开发药却很少。如您所料，很多影响新陈代谢的小众遗传性疾病都属于此类罕见病。相比之下，虽然癌症只占罕见病的 12%，按百分比来算排名第四，但就药物数量而言，它仍然是迄今为止占比最大的，占 39%。

第四章：故事情节：领先疗法 治疗癌症仍然是业内的主要呼声

图 17：2010-22 年按开始日期划分的行业申办罕见病试验

来源：Trialtrove®，2023 年 1 月



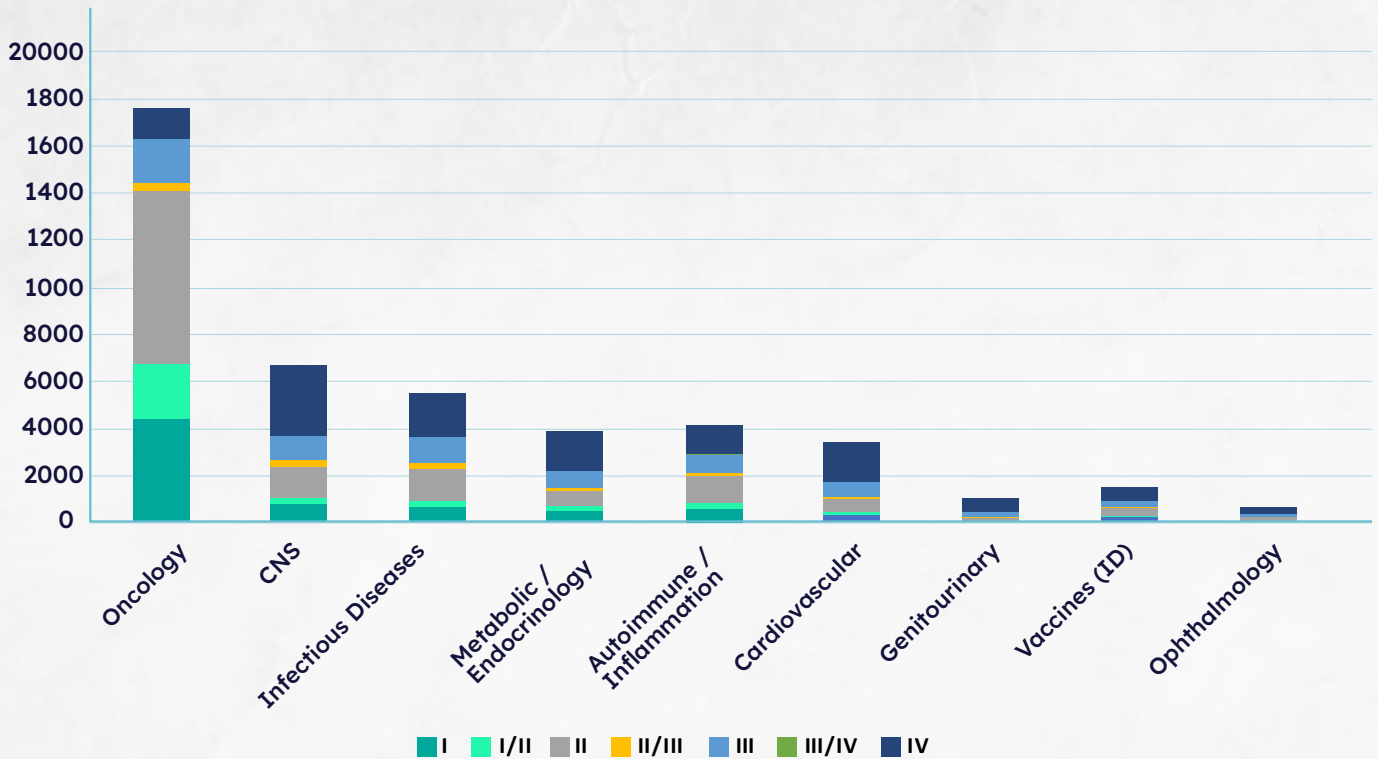
通过观察我们的同系列产品 Trialtrove 和研究去年开始的罕见病试验数量，可以了解到罕见病所受的关注日益加深。从图 17 可以看出，2022 年的罕见病试验的启动数量大幅增加，增长率为 25.4%。虽然 Trialtrove 在过去一年中确实扩大了其罕见病的覆盖范围，但仅凭这一点并不能解释此类增长产生的原因。Trialtrove 的高级主管 Andrew Benson 估计，覆盖范围的扩大只会带来个位数的百分比增长。当然，这一数据与我们的观察情况相吻合，即针对罕见病的研发数量在继续增长。

第四章：故事情节：领先疗法

治疗癌症仍然是业内的主要呼声

图 18：按治疗领域划分正在进行的临床试验

来源：Trialtrove®，2023 年 1 月



分析过罕见病之后，来到临床试验的部分，图 18 显示的是 Trialtrove 报告的 2023 年年初各治疗领域正在进行的所有临床试验（请注意 Trialtrove 使用的治疗领域与 Pharmaprojects 略有不同）。癌症几乎占据试验领域的大部分，正在进行的（I 至 IV 期的开放式、封闭式或暂时封闭式试验）癌症临床试验几乎是其他治疗领域的三倍。这一数字也从 16207 增长到了 17614，这表明今年正在进行的肿瘤试验比去年增加 8.7%。更引人注目的是，CNS（中枢神经系统疾病）以 10.0% 的增长率位列第二。虽然报告表明几乎所有治疗领域都有所增长，但还是存在一个明显的例外情况：抗感染领域。最有力的迹象就是今年正在进行的抗感染试验减少了 1.2%，这表明在前两年助长这一领域试验数量大幅增长的新冠疫情泡沫终于开始破灭。事实上，正在进行的针对新冠病毒的治疗、疫苗或支持性疗法的试验数量从 2500 多项下降

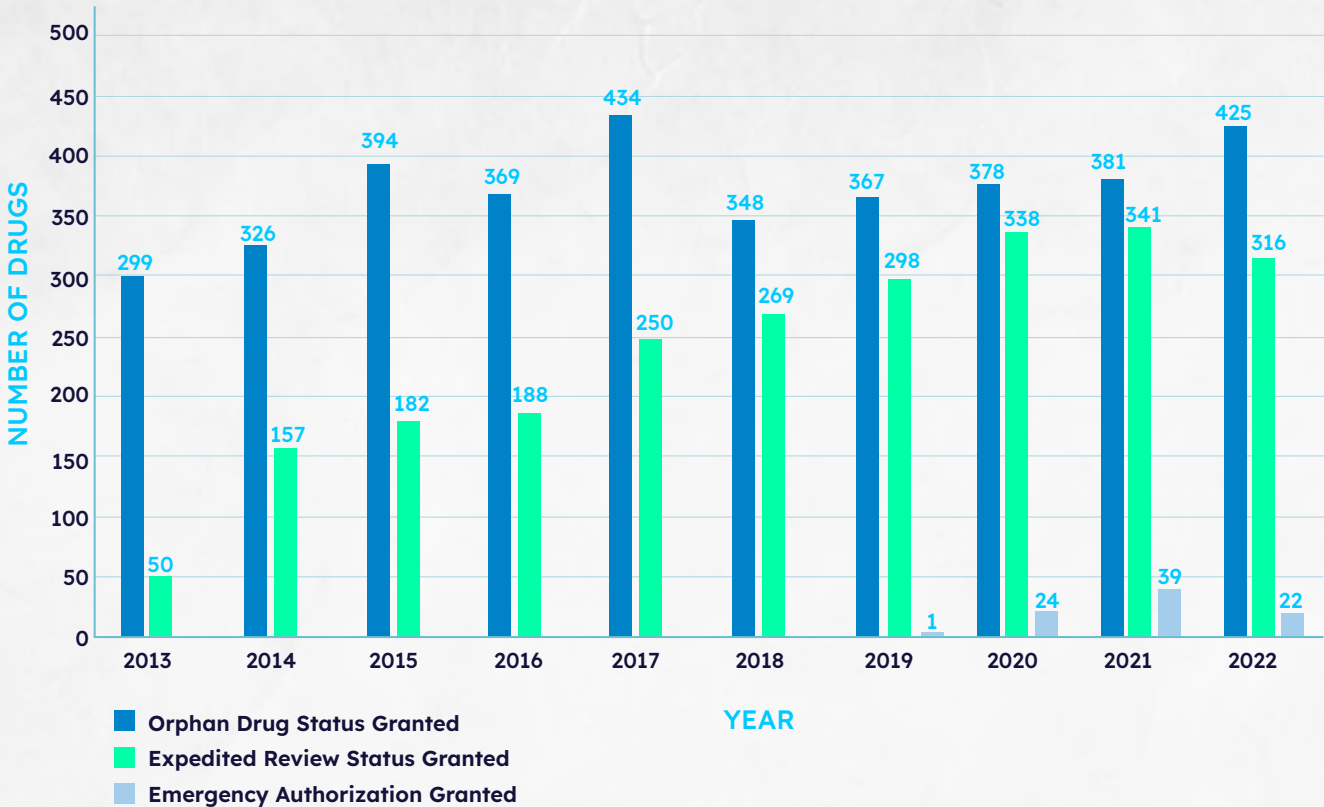
到了今年的 2384 项，而计划中的试验数量虽然对单一疾病来说仍然很多，但似乎也已增长到了极限，与我去年同期预测的情况相差无几，其数量从 2022 年的 1770 项下降到目前的 1679 项。

第四章：故事情节：领先疗法

治疗癌症仍然是业内的主要呼声

图 19：2013-22 年获得罕见药地位、快速审查授权*与紧急授权**的药物数量

来源：Pharmaprojects®，2023 年 1 月



- 2013 年的数据并不完整，因为我们在年中才开始系统地记录此类事件的日期
- 从 2019 年起只跟踪紧急授权的情况

虽然制药业的整体结构在 2023 年变化不大，但看到正在开发针对更多疾病与罕见病的药物，仍然振奋人心（现有 1452 种针对单独适应症而开发的药物，相较一年前的 1408 种有所增长），这足以让所有公司都能维持其关注度。随着新冠疫情的困扰开始日益消退，大大小小的组织可以重回他们的专业领域，带着更广阔的视野，并且会对自身及时开发新型治疗方法的能力重燃信心。



“你可以做得很好，但你无需完美。”

(约翰·斯坦贝克《伊甸之东》(1952 年))

第五章：故事高潮：机理与靶点

免疫肿瘤学导致最受关注的蛋白质领域产生了微妙变化

在文学作品中，有一种被称为“扭转乾坤之力”的写作技法，即一旦故事发展到主人公似乎处于无法扭转乾坤的境地之时，就会发生一些意想不到之事将难题解决，并设计出一个意料之外的大团圆结局。比较著名的例子包括 H·G·威尔斯所著《世界之战》（1898 年）与威廉·戈尔丁所著《蝇王》（1954 年）中解决冲突的桥段。虽然医学通常更依赖于缓慢而稳定的发展，但有时也会出现“意外惊喜”或突如其来的巨大飞跃，这可能会突然导致制药研发的方向发生改变。这可能还不能算作“扭转乾坤之力”，但免疫肿瘤学领域产生的飞跃可能是该行业在本世纪发生的最大转折。在 20 年前，通过训练人体自身的免疫系统来对抗癌症的想法相当具有突破性。这一构想在极短的时间内就已成为制药研发的主导力量之一。



第五章：故事高潮：机理与靶点

免疫肿瘤学导致最受关注的蛋白质领域产生了微妙变化

表 7：排名前 25 的作用机理（药理学）

来源：Pharmaprojects®，2023 年 1 月

2023 (2022) 年排名	药物疾病	2023 (2022) 年药物数量	PR、R 或 L 阶段的百分比	趋势
1 (1)	免疫肿瘤学疗法	3393 (3307)	2.2	↔
2 (2)	免疫刺激剂	1472 (1494)	9.2	↔
3 (4)	T-细胞刺激剂	1091 (1061)	1.1	↔
4 (5)	免疫检查点抑制剂	618 (575)	5.0	↔
5 (3)	基因表达抑制剂	283 (280)	1.8	↔
6 (6)	基因组编辑	274 (280)	0	↔
7 (9)	蛋白质降解剂	221 (197)	0.9	↑
8 (8)	CD3 激动剂	198 (196)	2.5	↔
9 (7)	放射性药物	192 (183)	9.4	↔
10 (10)	血管生成抑制剂	192 (198)	24	↔
11 (12)	自然杀伤细胞刺激剂	186 (160)	0	↑
12 (11)	PD-L1 拮抗剂	181 (165)	4.4	↔
13 (19)	免疫抑制剂	179 (173)	36.3	↔
14 (14)	PD-1 拮抗剂	152 (143)	11.8	↔
15 (16)	免疫检查点刺激剂	150 (145)	0	↔
16 (13)	血管内皮生长因子 (VEGF) 受体拮抗剂	142 (146)	21.1	↔
17 (15)	微生物组调节剂、活性微生物	128 (115)	0	↔
18 (17)	胰高血糖素样肽 1 受体激动剂	111 (111)	6.3	↔
19 (18)	细胞凋亡刺激剂	103 (105)	15.5	↔
20 (20)	ErbB-2 拮抗剂	97 (91)	15.5	↔
21 (21)	K-Ras 抑制剂	87 (73)	2.3	↑
22 (23)	微生物组调节剂	83 (65)	1.2	↑
23 (22)	表面糖蛋白 (SARS-CoV-2) 拮抗剂	83 (84)	10.8	↔
24 (24)	DNA 抑制剂	82 (79)	29.3	↔
25 (25)	环氧合酶 2 抑制剂	71 (71)	19.7	↔

缩写

R: 已登记

PR: 预登记

L: 已上市

表 7 中列出了前 25 种作用机理，今年免疫肿瘤学的作用变得越发突出。首先需要明确的是，我们的机制分类是具有层级的，因此偏向于使用更宽泛的术语。这是因为一半以上的管线仍处于临床前阶段，其完整的机理信息往往未知或未公开，因此只能倾向于将多种药物归入更宽泛的机理类别。而随着药物在开发阶段的进展，更精确的分类会取代这些宽泛的分类。还存在一些“伞式”

术语（总括性术语），创建此类术语的目的是为了在某些更宽泛的类别中能跨机理搜索我们纳入的药物。免疫肿瘤（IO）类就是其中之一，其适用于 IO 类别的药物（虽然还可以归纳更具体的机理信息），这样更便于在一次搜索中查找到所有的 IO 药物。这就是这一类别被应用于多种药物的原因之一。

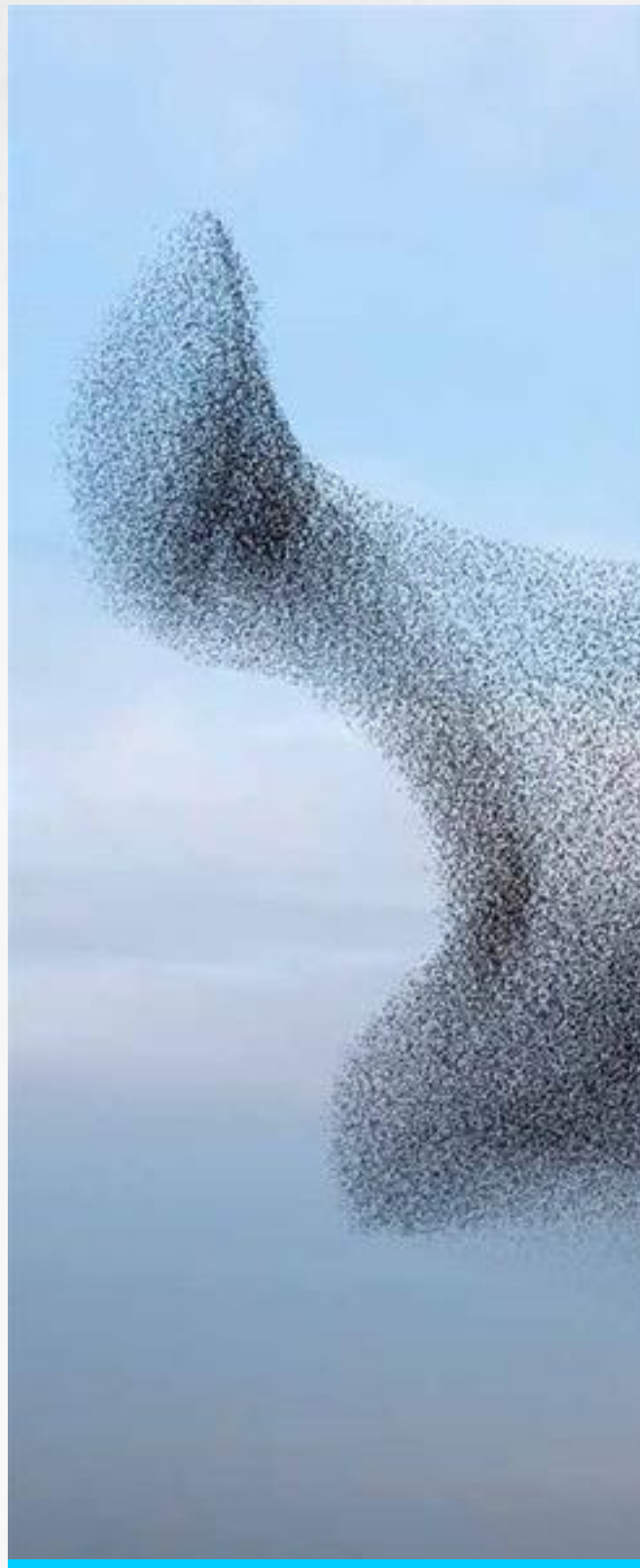
第五章：故事高潮：机理与靶点

免疫肿瘤学导致最受关注的蛋白质领域产生了微妙变化

但在当前进行的药物研发项目中，采用这种仍相对较新的方法的研发数量仍然十分惊人。截至 2023 年初，有 3393 种 IO 药物正在开发中，其中有整整 15.9%（近六分之一）的药物正在使用这一机理分类方法。这一机理的药物数量今年仅增长 2.6%，但更有趣的数据是表中药物数量栏右侧的百分比：即使用这种方法且已进入开发后期阶段（预注册、注册或上市）的药物百分比。只有 2.2% 的研发项目进入这一阶段，绝大多数的 IO 药物仍然处于早期阶段。但这代表迈向 IO 领域的巨大信心提升。虽然此类药物大部分都会研发失败，但制药行业显然对这种分类方法的潜力充满信心。

一些更为具体的 IO 分类方法也在前 25 名中表现突出。表中其他更宽泛的 IO 相关类别包括 T-细胞刺激剂、自然杀伤细胞刺激剂以及免疫检查点抑制剂与刺激剂，而一些特定的 IO 技术也已崭露头角，如 CD3 激动剂、PD-L1 拮抗剂与 PD-1 拮抗剂。虽然表中这些药物的管线规模都有所增长，但只有自然杀伤细胞刺激剂在今年出现显著增长。

总体而言，这又是一份与去年相比变化甚微的表格，最后一栏中大部分类别都展现出持平的趋势。但也有明显的例外情况，蛋白质降解剂、微生物组调节剂与 K-Ras 抑制剂的增幅都高于平均水平。微生物组调节剂有两类进入了前 25 名，还有重新上榜的 COX-2 抑制剂，排在第 25 位。但还需注意有一些排名靠前的机理药物处在开发后期的占比仍为 0%；制药业在这方面必然会着手安排一些盲选。



第五章：故事高潮：机理与靶点

免疫肿瘤学导致最受关注的蛋白质领域产生了微妙变化

表 8：排名前 25 的药物蛋白靶点

来源：Pharmaprojects®，2023 年 1 月

2023 (2022) 年排名	靶点	2023 (2022) 年药物数量	趋势
1 (2)	CD274 分子 (PD-L1)	210 (194)	↔
2 (1)	T 细胞受体复合物的 CD3e 亚基	207 (199)	↔
3 (4)	CD19 分子	194 (174)	↑
4 (3)	erb-b2 受体酪氨酸激酶 2 (Her2)	187 (177)	↔
5 (5)	表皮生长因子受体	178 (161)	↑
6 (6)	程序性死亡受体 1 (PD-1)	165 (159)	↔
7 (7)	血管内皮生长因子 A	160 (158)	↔
8 (8)	胰高血糖素样肽 1 受体	126 (116)	↔
9 (17)	KRAS 原癌基因, GTP 酶 (K-Ras)	118 (87)	↑↑
10 (10)	5-羟色胺受体 2A	117 (103)	↔
11 (9)	μ1 阿片受体	107 (104)	↔
12 (14)	胰岛素受体	87 (90)	↔
13 (13)	TNF 受体超家族成员 17 (BCMA)	87 (91)	↔
14 (16)	大麻素受体 1	86 (87)	↔
15 (15)	肿瘤坏死因子	86 (90)	↔
16 (22)	TNF 受体超家族成员 9 (CD137)	84 (70)	↑
17 (11)	核受体亚家族 3 C 组成员 1 (糖皮质激素受体)	83 (96)	↓
18 (18)	膜跨越 4 域 A1 (CD20)	82 (83)	↔
19 (19)	阿片受体 κ 1	80 (79)	↔
20 (12)	表面糖蛋白, SARS 冠状病毒 2	78 (91)	↓
21 (38)	连接蛋白 18	75 (49)	↑↑
22 (25)	雄激素受体	74 (64)	↑
23 (29)	转化生长因子 β 1	74 (62)	↑
24 (21)	CD47 分子	73 (70)	↔
25 (20)	前列腺素内过氧化物合酶 2	73 (75)	↔

注：除了为清晰起见使用斜体字添加的内容外，其余均使用的是 NCBI 名称。

表 8 中还有更多吸引读者的内容，其中列出了目前正在开发中的药物所针对的前 25 个蛋白质靶点。我们分类中的每个靶点都在 NCBI（美国国家生物技术信息中心）的基因数据库中存在条目，其中包括对每种蛋白质进行编码的基因。在此出现一个新的主要角色。CD274 分子，更广为人知的名称是 PD-L1，现已成为所有药物开发中最具靶向性的蛋白质，进一步说明了 IO 的迅速崛起及其主导地位。它推翻了双特异性抗体研发的基石 — CD3e 分子，使后者的巅峰地位只维持了一年。

它的前身 Her2 在前排的位置进一步滑落到第四位，使另一个与 IO 相关的靶点 CD19 进入前三。大部分 CAR-T 细胞疗法都会使用该靶点。

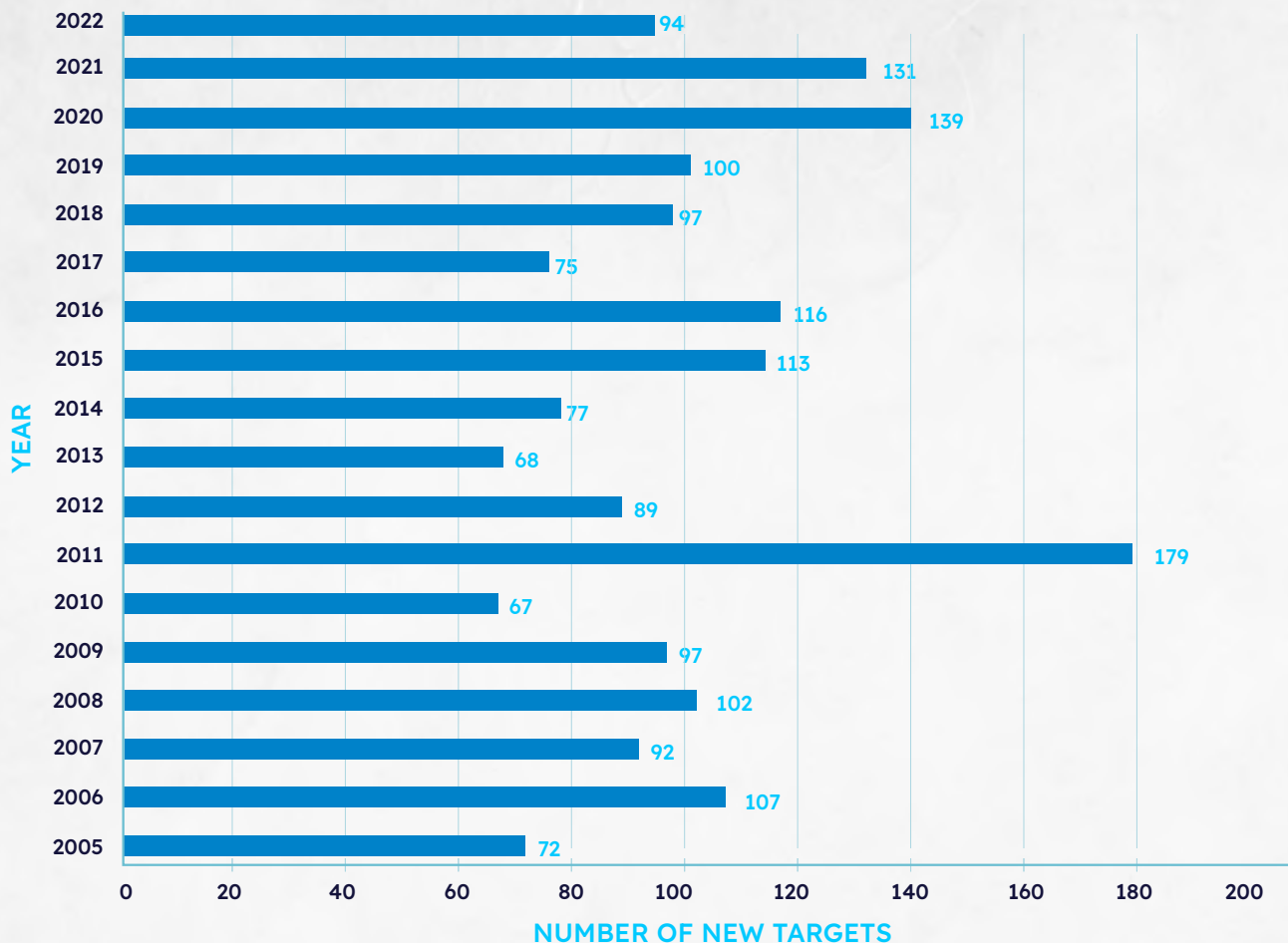
排名前 10 的靶点中有 8 种（包括前 7 种）都是治疗癌症的蛋白质靶点。其中引人瞩目的是，K-Ras 以 24.1% 的增幅位列前 10。但另一个新型癌症靶点 claudin 18 也取得重大的进展，针对该靶点的药物剧增 53.1%，使其排名冲进更高的梯队。claudin 18 的异构体 2 常见于

第五章：故事高潮：机理与靶点

免疫肿瘤学导致最受关注的蛋白质领域产生了微妙变化

图 20：2005–2022 年 Pharmaprojects 确定的新型药物蛋白靶点年度数量对比

来源：Pharmaprojects®，2023 年 1 月



胃癌，如 GIST，因此它是针对这些肿瘤类型的药物的新热门靶点。在其他方面，另一种 IO 靶点 CD137 的排名也有所攀升，而更常见的转变生长因子 $\beta 1$ 也重回前 25。在表中排名有所下滑的是一种十分常见的靶点，即糖皮质激素受体，以及一种较新的靶点新冠肺炎刺突蛋白，跌至第 20 位，这是目前最令人信服的证据，表明我们已经度过了冠状病毒的高峰期。总体而言，在药物靶点的世界中，还有很多有关于故事转折的内容可讲。

然而，就新发现的药物靶点数量而言，2022 年的情况并不理想。只有 94 个靶点首次出现正在开发的针对性药物，创下 5 年来的新低（图 20）。这也使得 2022 年

的药物创新水平略低于平均水平，过去 18 年的平均值为 101。但这一数字似乎并未遵循特定的趋势，可能只是过去两年数量形势大幅转好之后的回落。与去年同期相比，目前正处于活跃开发阶段的药物存在更多的靶点，从 12 个月前的 1952 个增加到 1974 个，所以我认为无需对此过分担忧。

第五章：故事高潮：机理与靶点

免疫肿瘤学导致最受关注的蛋白质领域产生了微妙变化

“重塑生命吧！”

能这样说的人从来都不曾理解生命为何物，无论其阅历多广，行事多少，他们从未感受过生命的呼吸与心跳。他们将生命视为一块需要进行加工的原材料，认为生命需要他们的润饰来进行美化。

但生命从来都不是一种材料，抑或一种需要加以塑造的物质。要知道，生命的本质在于自我更新，它不断地进行自我更新、自我重塑、自我改变与自我改造，它远远超越了你我对它施加的愚昧理论。”

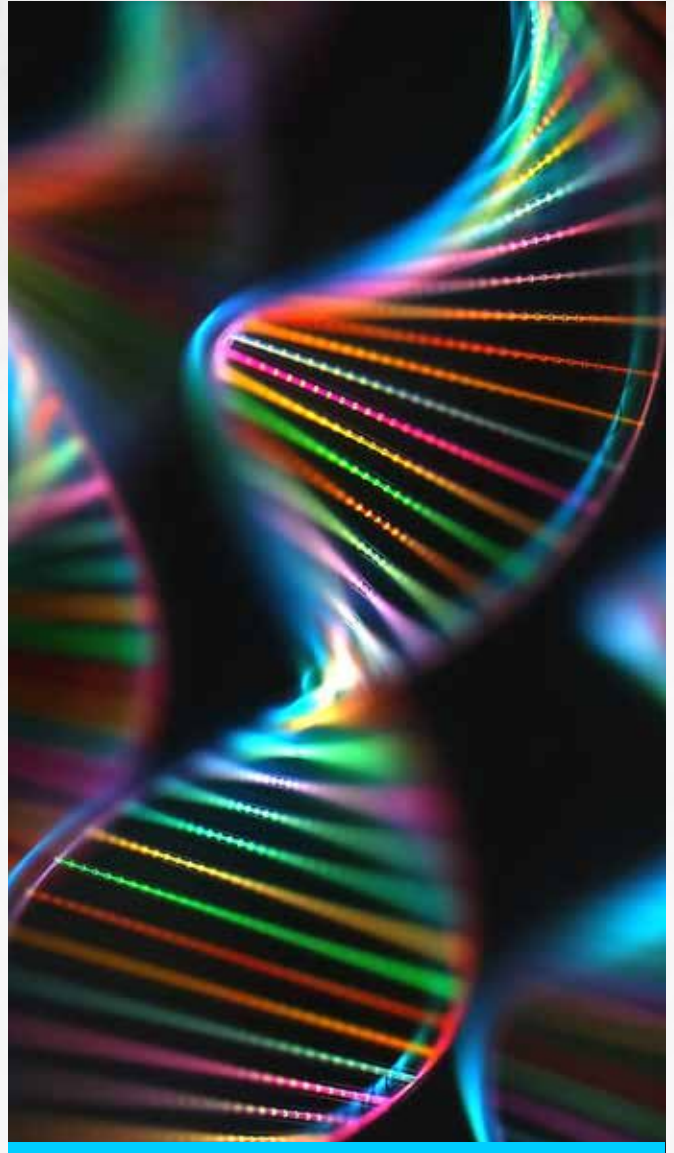
(鲍里斯·帕斯捷尔纳克《日瓦戈医生》(1957年))



第六章：惯用手法：管线药物类型 是否运用生物技术 — 这是个问题

最后一组数据着眼于当前正在开发的药物类型以及用于生产此类药物的技术。可以将其视为药物的“惯用手法”，这一术语在文学作品与其他领域通常用于形容惯用的方法或步骤。在小说中，“惯用手法”一词最常用于犯罪题材，通用缩写为 MO。身为主角的侦探必须通过探查凶手的 MO 来进行破案，著名的案例包括托马斯·哈里斯所著的《沉默的羔羊》（1988 年）以及阿瑟·柯南·道尔的几乎所有福尔摩斯系列小说。

这并非意味着要将制药行业的 MO 与虚构凶手之间的作案手法划上等号，但通过了解制药行业为生产开发中的药物而采用的技术，我们可能会受到启发。表 9 按我们所称的药物来源（即按制造方式划分的分子类型）对管线进行了细分。这是另一种层次的分类法，因而与按作用机理进行分类的方法一样，在信息稀缺、尚无更具体数据的早期开发阶段，更宽泛的分类范畴会较为盛行。此外，在这一分类法中，不含“未知”项，因此在信息缺失的情况下，会默认将药物归为“化学、合成”类，这在一定程度上促成了这一类别数量的增加。但“化学、合成”类基本上都属于典型的小分子药物，这一类别无疑仍然最受制药行业欢迎。它在榜单上遥遥领先，今年增长 7.8%。这显然表明传统的分子制造方法仍然极富生命力。



第六章：惯用手法：管线药物类型 是否运用生物技术 — 这是个问题

表 9: 排名前 25 的药物蛋白靶点

来源: Pharmaprojects®, 2023 年 1 月

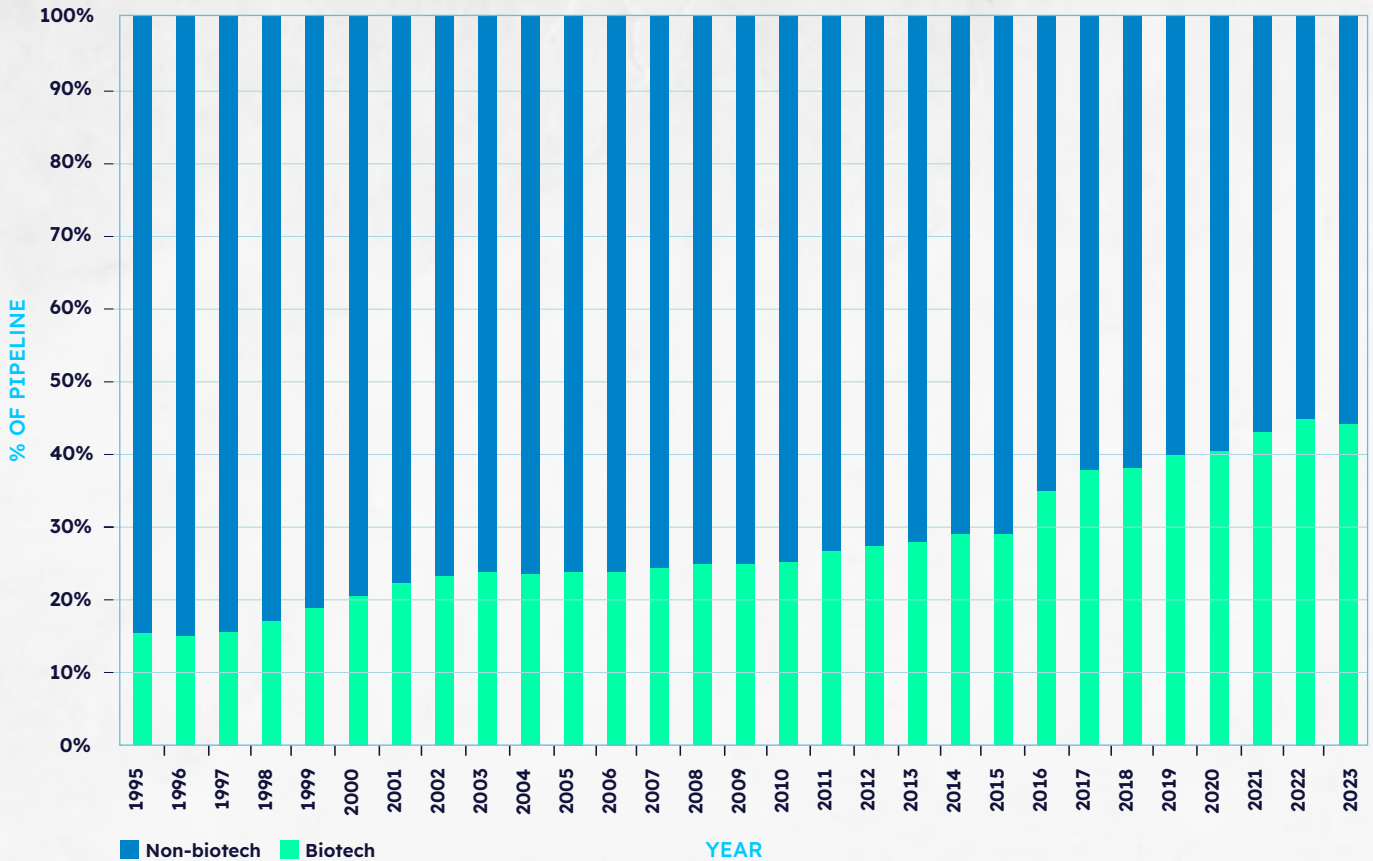
2023 (2022) 年排名	来源	2023 (2022) 年药 物数量	趋势
1 (1)	化学、合成	10307 (9565)	↑
2 (2)	生物类、蛋白质、抗体	2734 (2681)	↔
3 (4)	生物类、蛋白质、重组	932 (865)	↔
4 (5)	生物类、细胞、同源	758 (776)	↔
5 (3)	生物类、细胞、异源	687 (587)	↑
6 (6)	生物类、核酸、病毒载体	677 (680)	↔
7 (9)	生物类、细胞	583 (558)	↔
8 (8)	化学类、合成、核酸	536 (489)	↑
9 (7)	生物类、病毒微粒	534 (493)	↑
10 (10)	生物类、蛋白质	523 (541)	↔
11 (12)	生物类、核酸	477 (471)	↔
12 (11)	化学类、合成、肽	461 (453)	↔
13 (19)	生物类、其他	358 (237)	↑↑
14 (14)	生物类、细菌细胞	330 (283)	↑
15 (16)	生物类、肽	254 (272)	↔
16 (13)	天然产物、植物	215 (215)	↔
17 (15)	生物类、核酸、非病毒载体	185 (184)	↔
18 (17)	生物类、肽、重组体	171 (171)	↔
19 (18)	生物类	164 (187)	↓
20 (20)	化学类、半合成	57 (53)	↔
21 (21)	天然产物、真菌	51 (46)	↔
22 (23)	天然产物、细菌	50 (55)	↔
23 (22)	天然产物	38 (41)	↔
24 (24)	天然产物、动物	22 (23)	↔
25 (25)	化学类、合成、同质异构	21 (24)	↔

抗体仍然是第二大最受欢迎的药物类型，其次是重组蛋白，尽管今年这两类药物的增速有所放缓。今年前 10 名中增幅最大的类别为异源细胞疗法、合成核酸与病毒，后者涵盖甚广，包括治疗性裂解病毒与病毒疫苗。

第六章：惯用手法：管线药物类型 是否运用生物技术 — 这是个问题

图 21：1995-2023 年生物药与非生物药在管线中的百分比

来源：Pharmaprojects®，2023 年 1 月



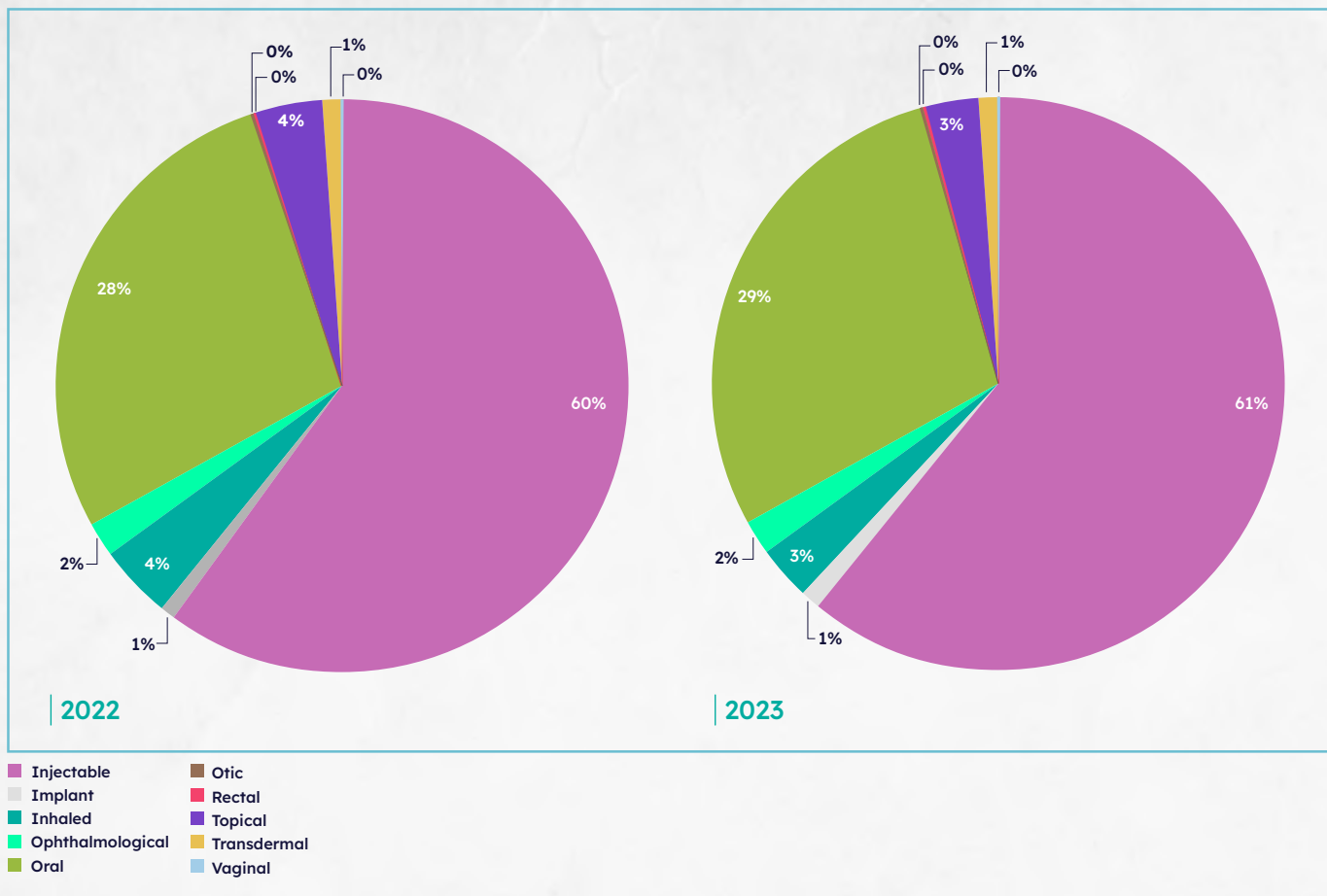
由于以生物技术为基础的药物获得了大量关注，因而从生物技术与非生物技术的宏观角度将所有药物视为一个整体来分析十分有趣。人们很容易认为制药行业正逐渐将小分子抛诸身后，如图 21 所示，过去 30 年间基本符合这一情况，但今年却并非如此。今年是自 2004 年以来管线中的

生物技术衍生药物比例首次略低于上一年。该比例目前为 44.0%，低于之前的 44.7%。但无论称其为生物技术和化学技术实现平衡发展的起点，抑或只是生物技术持续发展过程中的一个小插曲都为时过早。这应该是来年续集故事中一个十分有趣的阅读指标。

第六章：惯用手法：管线药物类型 是否运用生物技术 — 这是个问题

图 22：2022 与 2023 年按给药途径划分的管线

来源：Pharmaprojects®，2023 年 1 月



今年按给药途径统计的管线数据（图 22）反映出化学药物数量的小幅回升，其中通过口服途径给药的比例从 28% 增长到了 29%。但注射类药物同时增加 1%，而大多数生物技术药物的给药途径都是注射。吸入式给药途径占比有所下降，作为一种输送蛋白质的给药方法，这种给药途径近年来的表现颇为令人失望，由于未能维持足够一致的血浆浓度，致使该领域的许多项目受阻。

“命运是如何塑造我的，你们就要如何看待我。成功不是我的，失败也不是我的，这两样加起来塑造了我。”

（查尔斯·狄更斯《远大前程》（1861 年））

· 后记：医药传奇的续篇走向如何？ 全球性事件是否会让医药行业偏离其宗旨？

我们即将给 2023 年的医药研发故事画下句号。在这篇正在书写的传奇故事中，故事线松散庞杂，而在随后几年的续集故事中我们必然会将故事线梳理清楚。但就像许多优秀的文学小说一样，我们可以尝试在后记中将某些细节进行串联。我们也可在此预测各类角色在后续篇章中的命运。

在经历过去几年的动荡之后，2022-23 年间制药行业似乎恢复了如同往常一般的平稳运转。今年的故事情节属实不算惊心动魄；正如分析所示，这是一段较为平稳但又缺乏变化的时期。如果要用一句话总结这一年，或许可以说：“似乎一切都在越变越好。”虽然席卷一切的趋势变化与出人意料的情节转折寥寥无几，但在经历过疫情的恐怖洗礼之后，这未尝不是件好事。并非每本小说都需要如同玛丽·雪莱的小说那样制造哥特式恐怖情节，有时平淡无奇的作品恰恰能予以读者慰藉。

这在一定程度上是因为，尽管新冠肺炎的威胁还未完全消失，但这一威胁似乎终于得到化解。在西方国家，尽管该病毒仍然会导致新的感染浪潮，但由于疫苗的广泛接种以及既往感染者数量的增多（一次都未感染过的人数正在减少，甚至趋近于零），我们的免疫系统在很大程度上已经做好了应对准备。我们已基本实现了传说中的群体免疫。此外还可以加上这样一个事实：从过去三年获得的经验来看，针对严重疾病的管理已经取得了突飞猛进的进展。因此，至少在我的写作之地英国，新冠肺炎已很少再上新闻了，有关于它的故事已经成为历史。这种疾病将成为另一种季节性呼吸道病毒，此类病毒虽然惹人生厌，但几乎不会对我们的日常生活造成影响。可别忘了去年我在写这份报告的时候，奥密克戎的变种正在席卷全球，我们那时还在猜想疫情是否会结束。

中国应对疫情的方式对本国制药行业产生了更广泛的影响，其影响范围也进而延伸到了全球的制药研发界。国内信心依然低迷，短期内投资环境改善的前景较为渺茫。在年度回顾中，该国还经历了新一轮药品降价，进一步对制药行业的紧绷神经造成了刺激。与此同时，一些仅在中国进行临床试验后在美国提交新药上市申请 (NDA) 的中国公司发现，美国食品药品监督管理局 (FDA) 并未像他们期望的那样批准此类申请。这一切都要归因于中美关系全面恶化。

后记：医药传奇的续篇走向如何？ 全球性事件是否会让医药行业偏离其宗旨？

而去年，普京决定对乌克兰开展特别军事行动，无疑增加了这一问题的难度。这场旷日持久的冲突不仅加剧了东西方之间的紧张关系，还以多种方式对制药研发产生了影响。对于仍在因新冠肺炎造成的破坏而摇摆不定的供应链而言，这种紧张局势进一步加剧了供应链的不稳定性，并影响了在该国及其周边地区进行临床试验的全球协作研究组织。当然，这还进一步增加了本已波动的能源价格，推高了所有领域的成本，包括一直以来缺乏能源的制药业，并且进一步加重了早已陷入困境的全球经济的通胀压力。在 2022 年多重不稳定事件的局势背景下，制药管线全年都能维持其稳定的状态，这简直就是一个奇迹。

让我们将目光转向 2023 年，犹如沉浸在一部推理小说中，预测一下可能或不可能发生的事件。推理小说是一种文学体裁，包括在现实世界中无从辨认的场景或主题，其中包括科幻小说、奇幻小说或反乌托邦小说。虽然此类小说经常会涉及到一些疯狂的想法，但其作用之一是对当前的形势进行评论，其经常会作为一种寓言式的警告，告诉世人如果不加以约束，事件可能的发展走向。比较著名的例子包括奥尔德斯·赫胥黎的《美丽新世界》（1932 年），安东尼·伯吉斯的《发条橙》（1962 年），以及菲利普 K·迪克的《仿生人会梦见电子羊吗？》（1968 年）。虽然我们并不希望过于沉迷幻想而脱离现实，但只要能对短期形势稍作预知，总是能激起读者的兴趣。

最大的未知事件就是即将满一年的俄乌冲突。由于仍然没有任何类似签订和平协议的迹象，因而最终可能还是会通过军事手段来结束冲突，一些分析学家认为，最早在今年春天乌克兰可能会迎来胜利。有些人则更为悲观，他们预计冲突仍将持续，直至普京手中的权力削弱。最坏的情况则是局势进一步升级，但这种可能性似乎已经减弱。对于全球经济与制药行业而言，能在春季结束冲突自然最好不过，这样可以使二者最终完全摆脱新冠疫情的阴影。

如前所述，另一个巨大的不确定因素是疫情是否真的已经结束，以及我们是否可以只把新冠疫情视为另一种季节性疾病。由于中国是制药行业活性成分与药物生产的主要来源地，新冠肺炎的出现对供应链的干扰甚至超过了俄乌冲突，并推动了“离岸外包”规模的增加。一些业内人士担心，未来一年的政治局势可能进一步升温，从而带来更多挑战。在接受我们的姊妹刊物 *Scrip* 采访时，Reneo Pharmaceuticals 的首席运营官 Michael Cruse 推测：“在全球范围内，我们会看到与中国以及印度的贸易紧张局势加剧。我认为，每一个从这些国家和其他国家进行生产或采购的机构都需要清晰了解他们的供应链，以及如果发生供应链中断，他们如何恢复供应链。” Therakind 的首席执行官 Susan Conroy 同样表示：“政治局势的不稳定与冲突可能会限制药物、辅料、工艺的获取，但可以通过经营多个生产设施、配备稳固的分销基础设施，以及更加重视开发易于运输的稳定药用产品来克服此类限制。” UPS Healthcare 负责国际销售的副总裁 Cathy O'Brien 指出：“由于需要分销数十亿剂量的新冠肺炎疫苗，我们可以看到在极短时间内建立并测试已拓展的新型供应链，”但她也警告说，“要让离岸工厂重新上岸可能比各国政府设想的更为复杂。”



后记：医药传奇的续篇走向如何？ 全球性事件是否会让医药行业偏离其宗旨？

宏观经济因素也可能使 2023 年的故事更像是一本惊悚小说，而非一部诗歌。随着通货膨胀在多国肆虐，以及持续经济衰退，额外的利率增长可能会进一步提高制药成本。Scrip 中引用的许多业内评论员都使用了“逆风”一词，例如 Teknova 的首席执行官 Stephen Gunstream 表示：“当前的市场环境给 2023 年的生物技术与制药行业刮来了一股强劲的逆风。遗憾的是，我认为这将限制对新型早期疗法的投资，因为人们都希望在 2023 年上半年节省资金。” First Wave BioPharma 的首席执行官 James Sapirstein 对此表示赞同，他指出：“投资环境可能仍为严峻，尤其是在利率增长的情况下。” SWK 控股公司临时首席执行官 Jody Staggs 表示，成本增加的压力可能会影响药物开发的速度，他预测：“受到通货膨胀、人员配备困难和招募患者方面的挑战，某些生命科学公司正经历着临床试验成本增加的挑战。这可能会对药物和医疗设备制造商推进项目的方式产生重大影响。更高额的临床试验成本增加了公司或项目的现金消耗，同时会对用于为某些项目提供资金的收益产生误差。”但在情况在好转之前局势是否会进一步恶化，人们对此意见不一。2022 年 11 月初，我们的姊妹服务机构 Evaluate Vantage 对公共与私募投资者、银行家以及其他生物制药行业的员工进行了一项调查，60% 的人认为美国生物技术市场已经跌入谷底，但在那些认为它还会进一步下跌的人员中，有四分之一的人认为最低点可能要到 2024 年或 2024 年以后才会出现。

如果不断增加的成本与艰难的经济环境会降低投资，减缓研发进度或终止某些研发项目，那么 2023 年的交易前景如何？我们的另一个姊妹服务机构 Biomedtracker 报告称，2022 年有 2600 笔制药交易，其中包括 1340 笔融资交易。这两个数字都明显低于 2021 年的 3148 笔与 1610 笔。然而，评论人士对今年形势的态度似乎十分乐观，许多人都认为低迷的交易与恶劣融资环境可能已

在 2022 年触底。Astellas Gene Therapies 的高级副总裁 Richard Wilson 告诉 Scrip：“我预计 2023 年可能会看到交易增加的情况，因为大型组织认为是时候开始采取更多行动了。” Goodwin 生命科学集团的合伙人 Andrew Harrow 对此表示赞同：“从并购的角度来看，我们预计 2023 年的交易额将增加，由企业主导的并购将成为大势。无论是在私募市场还是公开市场，生物制药公司的估值都有所下降，制药公司仍然坐拥大量现金；此外，填补他们产品管线的需求仍然存在。所有这些，再加上资本市场对大多数公司而言可能仍非可行的替代选择，应该会导致整个市场并购活动的增加。”

因此，尽管世界各地还存在着强大的破坏性力量，但也并非全然被厄运与阴霾笼罩。就像许多原本危机四伏、险象环生、跌宕起伏的小说作品一样，在最后抵达史诗故事的结尾时，我们希望提供一个接近于幸福美满的大团圆结局。有关制药行业在 2022 年所获成功的松散情节线将在本报告的配套刊卷《NAS 增刊》中进行详述，该增刊着眼于那些在这一年中取得满意成果的药物，重点关注在这一年中首次上市的所有新型活性物质。但本报告的重点是 2023 年初的管线，在一个诸如战争、瘟疫等事件频发的故事中，2023 年初的管线在故事结尾时呈现出相当不错的状态。药物管线就如同一部优秀小说中的角色一样，在过去的几年中经历了一段旅程，变得更加老练、睿智，在旅程中学会了一些人生经验。新冠肺炎疫情无疑是叙事变化的主要驱动因素之一，并在制药行业开展业务的方式，尤其是临床试验的方式上产生了深远的影响。但就许多方面而言，这些变化并不具备突破性，而且此类变化早已发生，疫情只是加速了变化的进程。就在许多企业已经在探索混合工作模式时，制药公司已经在考虑进行分散式试验。新冠疫情并没有撕毁小说的初稿，要求重起新稿，而是加速了对某些必要内容的重写进程。

· 后记：医药传奇的续篇走向如何？ 全球性事件是否会让医药行业偏离其宗旨？

进入 2023 年，令人钦佩的是制药行业并未受到那些冲击事件的影响。虽然在风暴中制药行业几乎并未曾享受过平静的航行，但它也并没有如丹尼尔·笛福所著《鲁滨逊漂流记》的情节一样最后遭遇海难。我们可以从今年的巨著中得出结论：制药行业的研发活动将继续全面增加。就管线的构成及其特征而言，每年的结构性变化幅度相对较小，只是平稳增长，也因此有望实现可持续增长。如果制药公司想继续成为一篇《永不结束的故事》（迈克尔·恩德（1979 年）），那这种风暴正是其所需之物。《Pharmaprojects 制药研发年度回顾》将于明年再次发布，对故事的下一章进行评述。

“我也许去不了我想去的地方，但我认为，
我最后总会去我应该去的地方。”

（道格拉斯·亚当斯
《灵魂漫长而黑暗的茶点时间》
（1988））





Ian Lloyd

Citeline Pharmaprojects 高级总监

Ian Lloyd 是 Citeline Pharmaprojects 高级总监，负责监督我们药物开发解决方案的内容与分析服务。他为客户的药物管线数据需求和数据查询提供支持，提供对最佳搜索策略的见解，以解答客户与药物相关的业务问题，以及识别和分析制药研发的趋势。在过去的 31 年里，他撰写了《制药研发年度回顾》，并在增刊上发布了其新型活性物质 (NAS) 的文章。对于那些想要了解药物研发行业命运走向的人而言，这已经成为一份必读的行业报告。Ian 于 1987 年加入 Pharmaprojects，当时 Pharmaprojects 还隶属于 PJB Publications。在加入 Citeline 的 Pharmaprojects 之前，Ian 曾在布里斯托尔大学担任分子生物学研究助理。



关注我们微信公众号获取更多资讯

Citeline, 是 [Norstella](#) 旗下公司, 提供一整套商业智能产品, 相互配合以满足健康科学专业人士不断发展的需求, 用于加快治疗与患者之间的双向联系。这些以患者为中心的解决方案和服务可提供并分析数据, 用于推动临床、商业和监管相关决策, 并创造现实世界的增长机会。

我们的全球团队由分析师、记者和顾问组成, 密切关注制药、生物医学和医疗技术行业动向, 以专业见解涵盖关键疾病、临床试验、药物研发与审批、市场预测等各个领域。欢迎深入了解世界上最值得信赖的健康科学合作伙伴之一, 请访问 [Citeline.com](#)。

版权所有 © 2023 Pharma Intelligence UK Limited, Citeline 下属公司。

Pharma Intelligence UK Limited 是一家注册于英格兰和威尔士的公司, 公司编号为 13787459, 注册办事处地址为 Suite 1, 3rd Floor, 11 - 12 St. James's Square, London, England, SW1Y 4LB