

全球抗体药物研发态势分析*

李东巧^{1**} 陈芳^{1**} Cynthia Liu² Yingzhu Li² Yi Deng²韩涛¹ 余敏² 杨艳萍^{1***} 王学昭^{1***}

(1 中国科学院文献情报中心 北京 100190 2 美国化学文摘社 哥伦比亚市 43202)

1 引言

抗体(antibody, Ab)是指浆细胞(效应B细胞)在抗原刺激下产生并释放的可与其发生特异性结合的免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig),是机体免疫系统的一个重要组成部分。根据抗体结合抗原决定簇的数量,抗体一般可以分为单克隆抗体(monoclonal antibody)和多克隆抗体(polyclonal antibody)。其中,单克隆抗体及其与药物的偶联物因其高特异性、高有效性和高安全性等特点,形象地被称为“生物导弹”。现有的抗体药物大多属于此类抗体。

抗体药物已成为全球医药产业中发展速度最快、最具发展前景的领域之一。截至2017年底,全球主流市场批准上市的单克隆抗体药物累计达73个(包含获批之后因各种原因撤市的药物,不包含Fc融合蛋白),治疗疾病种类主要以癌症(包括血液系统癌症和非血液系统癌症)和免疫疾病(包括自身免疫疾病和外因导致的炎症)为主^[1]。从全球单克隆抗体药物市场发展来看,抗体药物年销售额从2011年的497亿美元提高到2017年的1060亿美元,年复合增长率为11.5%,实现了爆发式的增长^[2]。美国市场调研机构EvaluatePharma预测报告显示,2018年十大畅销药中有八种药是抗体类药物^[3]。此外,全球大型医药企业纷纷进军抗体药物领域,尤其是罗氏(Roche)、艾伯维(AbbVie)、强生(Johnson & Johnson, J&J)、百时美施贵宝(Bristol-Myers Squibb, BMS)、诺华(Novartis)和安进(Amgen)等大公司。

本文从科研产出的发展趋势、研究主题布局、主题演进方向、国家地区分布、机构分析、物质与疾病的关联等角度出发,深度揭示抗体药物研发的主题布局及研发动向,为抗体药物领域的未来发展奠定基础。

2 数据来源与方法

本文采用的分析数据来自美国化学文摘社(CAS)与抗体药物相关的20万余篇文献和16万余种抗体物质,主要对近30年(1988年~2017年)来抗体领域的数据进行研究。采用的主要数据分析工具包括DDA(Derwent Data Analyzer)、VOSviewer和Excel等。因数据年限跨度较大,为使可视化分析以最佳效果呈现,本文以五年为一个时间段对数据进行分组,对不同时间段抗体药物基础研究、专利等相关信息进行了对比研究。

3 主要研究结果

3.1 全球研发年度趋势分析

截止2017年底,全球发表抗体药物相关论文为133966篇,相关专利为73400项(即278769件家族专利)。从论文发展趋势上看,1988年~1997年,发文量呈现缓慢增长趋势,从1998年开始,发文量呈现快速增长趋势,至2013年~2017年期间达到最高值,该时间段发文量为45186篇。专利发展趋势与论文发展趋势大致相同,均呈现先缓慢上升后快速增长的趋势。1997年以前,专利申请量较少,从1998年开始,专利申请量出现爆发式的增长。这

收稿日期:2019-04-15

* 中国科学院文献情报中心特色情报产品研发专项(院1751)资助项目

** 共同第一作者

*** 通讯作者, 电子信箱: yangyp@mail.las.ac.cn; wangxz@mail.las.ac.cn

可能与 Trastuzumab 等人源化抗体的上市有关,专利申请量至 2013 年~2017 年期间达到顶峰,该时间段共申请专利 106 103 件(图 1)。

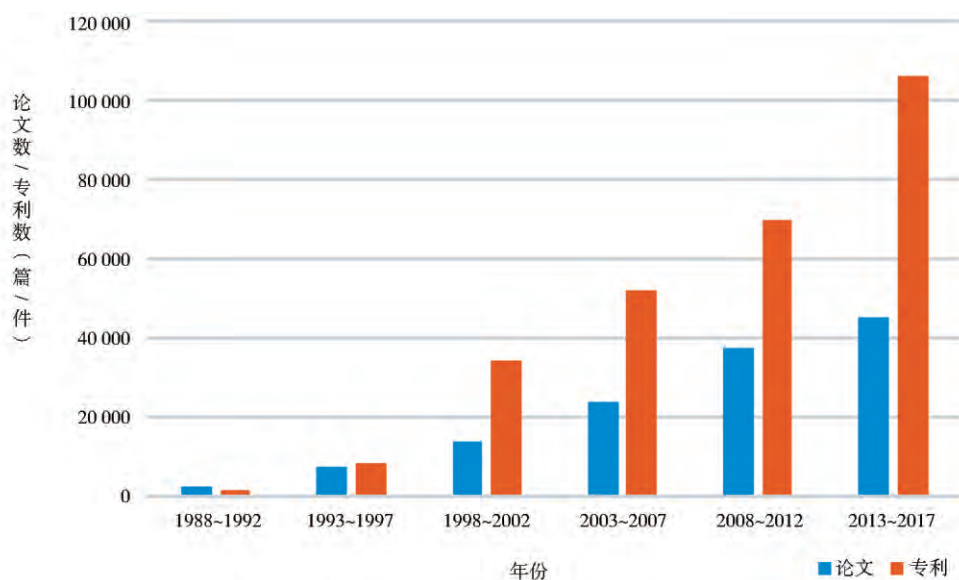


图 1 全球抗体药物相关论文和专利数量年度趋势

Fig.1 Numbers of global antibody-based drug papers and patents

中国发表抗体药物相关论文为 14 666 篇,相关专利为 6 416 项(即 8 074 件家族专利)。从论文发展趋势上看,1992 年以前,论文发表数量相对较少;1993 年~2002 年,发文量呈现缓慢增长趋势,从 2003 年开始,发文量呈现快速增长趋势,至 2013 年~2017 年期间达到最高值,该时间段发文量为 5 566 篇。中国于 1994 年开始申请抗体药物相关专利,1998 年~2007 年期间呈缓慢增长趋势,2008 年~2017 年期间呈爆发式增长,在 2013 年~2017 年期间专利申请量最多,共申请专利 3 632 项(图 2)。

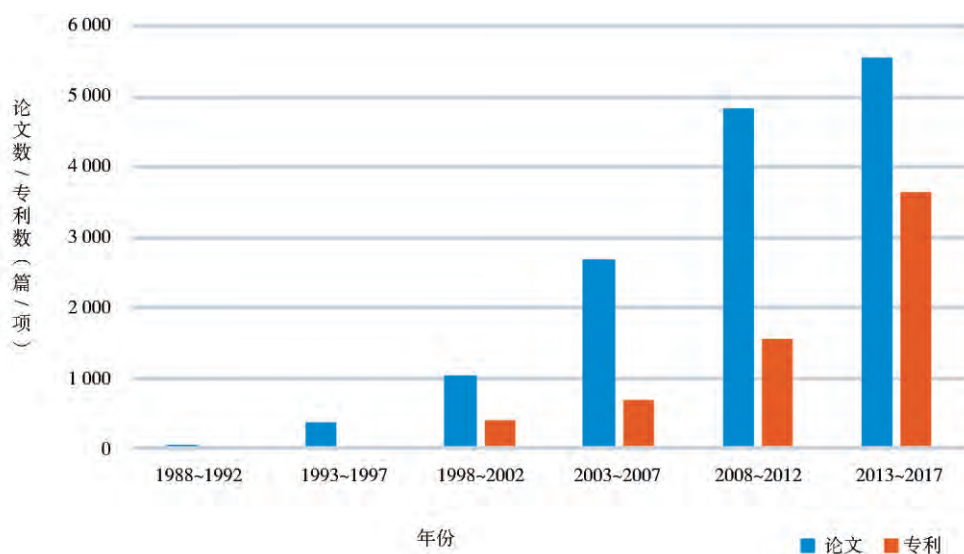


图 2 中国抗体药物相关论文和专利数量年度趋势

Fig.2 Numbers of antibody-based drug papers and patents from China

3.2 全球研究主题分布及演化

利用美国化学文摘社提供的深度标引词(Preferred Concepts),以5年为一个时间段,对近20年(1998年~2017年)抗体药物相关的论文和专利进行主题聚类,以揭示抗体药物研发的热点主题(图3)。从论文主题随时间发展的情况来看,1998年~2002年期间,研究主题以抗病毒免疫及中和抗体(红色点区域)、免疫抑制(紫色点区域)、肿瘤和抗肿瘤制剂(蓝色点区域)为主,围绕相关主题的研究内容包括HIV感染、破伤风类毒素、百日咳毒素、白血病、肿瘤标记物、乳腺肿瘤。2003年~2007年期间,肿瘤和抗肿瘤制剂的研究主题更加突出(蓝色点区域),产生了联合化疗、纳米药物等相关研究;免疫抑制的研究主题(绿色点区域)产生了新的治疗疾病类型,如风湿性关节炎、肾脏疾病和阿尔茨海默症等;抗病毒免疫主题(红色点区域)也新出现了疫苗和药物结合治疗的相关研究。此外,还产生了基因工程和蛋白质测序等新主题(黄色点区域)。2008年~2012年期间,抗肿瘤药物、疫苗和联合化疗仍然是热门话题。除此之外,单链抗体、肿瘤坏死因子、骨病(如骨癌)等新主题形成,围绕单链抗体的研究内容包括蛋白质相互作用、杂交瘤细胞、阿尔茨海默症等(绿色点区域),围绕骨病的研究内容包括骨质疏松、破骨细胞、骨吸收等(浅蓝色点区域)。2013年~2017年期间,单链抗体(绿色点区域)、乳腺肿瘤(紫色点区域)和癌症转移(紫色点区域)的研究更为突出,在单链抗体的相关研究中出现了不少免疫偶联物和蛋白基序的主题。此外,还出现了涉及药物毒性与化疗副作用相关的新的治疗疾病主题,如发热、银屑病、贫血、淋巴瘤、厌食症、腹泻等(红色点区域)。

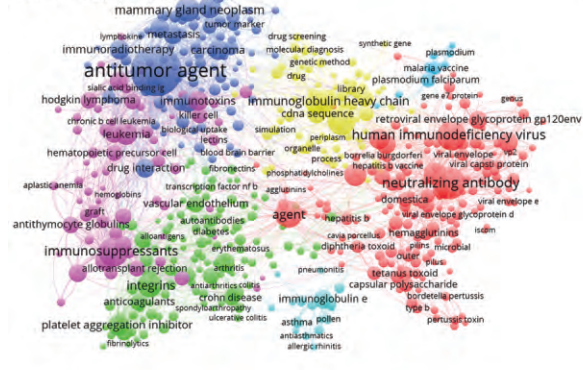
从专利主题随时间发展的情况来看,1998年~2002年期间,研究主题以自身免疫疾病与制剂(红色点区域)、抗体筛查和序列阐述(绿色点区域)、肿瘤疾病(蓝色点区域)为主,围绕相关主题的研究内容包括人类免疫缺陷病毒、免疫球蛋白M、乳腺肿瘤、前列腺肿瘤、聚合酶链反应、蛋白或核酸序列等。2003年~2007年期间,抗体筛查主题出现了新的研究内容,如分子诊断、反义寡核苷酸、药物靶点等(紫色点区域)。此外,产生了关于抗体结构和作用、相关制剂等新主题,围绕抗体结构主题的研究内容涉及免疫球蛋白轻链、免疫生化、细胞毒性细胞、表皮生长因子受体等(蓝色点区域),围绕药物作用研究的主题内容涉及抗菌剂、抗炎剂、抗风湿剂等(绿色点区域),围绕给药途径主题的研究内容涉及药物注射等(红色点区域)。肿瘤方面的研究也同样突出(黄色区域)。2008年~2012年期间,抗体标记和抗体给药途径等研究更加深入,围绕抗体标记的研究内容包括免疫吸附、CD4抗原、免疫球蛋白G4等(红色点区域)。除此之外,抗体在自身免疫性疾病与炎症的应用也做了大量研究(蓝色点区域)。2013~2017年期间,肿瘤研究出现了新的治疗疾病类型(蓝色点区域),如卵巢肿瘤、结肠肿瘤、胰腺肿瘤和肺部肿瘤等。此外,新出现了抗体靶标的相关主题,包括程序性细胞死亡蛋白、CD20抗原、嵌合抗原受体修饰T细胞(Chimeric antigen receptor T cells, CAR-T)、T细胞受体(T cell receptor, TCR)、慢病毒载体、腺病毒载体等(紫色点区域)。

3.3 全球研发主要国家/地区分布

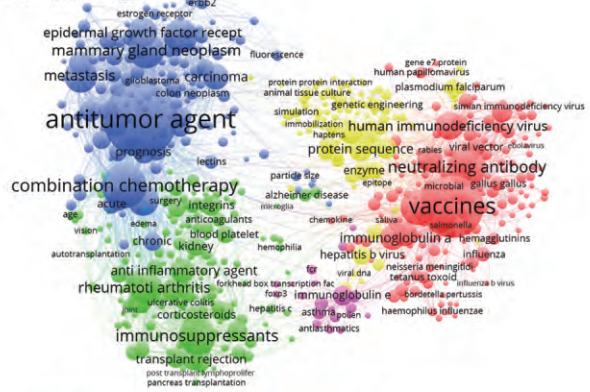
3.3.1 主要国家/地区的分布 论文产出和专利申请数量位居前五位的国家依次为美国、中国、日本、德国和英国,该五个国家的论文总量占全球论文总量的80.70%,专利总量占全球专利总量的84.98%,并且美国论文数量和专利数量位居全球首位,遥遥领先于其他国家。其中,美国的论文数量为43 745篇,是排名第二的中国发文量的3倍左右。全球有近90个国家或地区申请了抗体药物的相关专利,美国专利申请数量最高,为32 794项,远远超过中国,是其专利数量的5倍左右(图4)。

3.3.2 主要国家/地区的年度发展趋势 从论文发表时间趋势来看,美国、中国、日本、德国和英国等五位国家在20世纪90年代前均已展开抗体药物的相关研究。美国在该领域的年度发文量一直领先其他国家,在2013年~2017年期间发文量最多,共发文13 974篇。中国在1997年之前的发文量远低于其他四个国家,从2003年开始,发文量呈现出快速增长的趋势,并在之后的每个时间段均超过日本、德国和英国。日本、德国和英国的发文增长趋势相对较平缓(图5)。

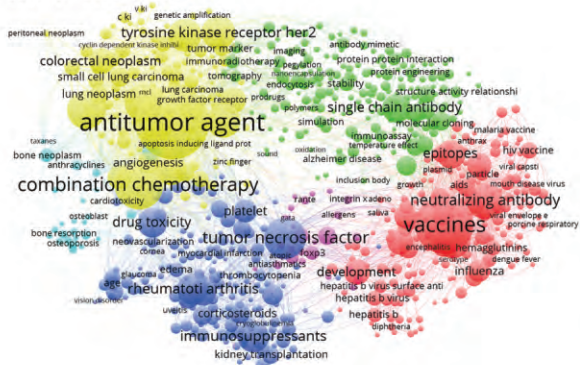
1998年~2002年论文



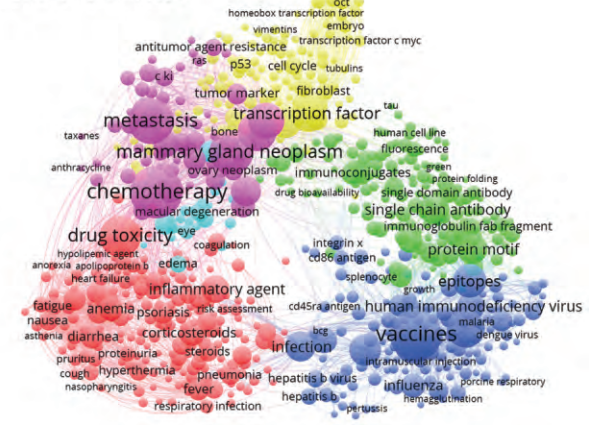
2003年~2007年论文



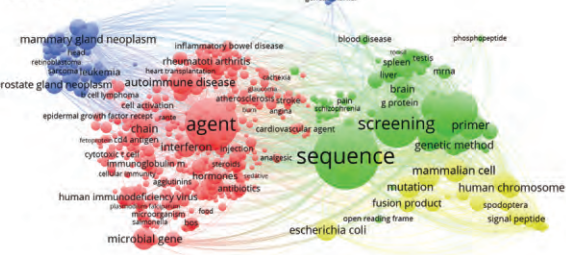
2008年~2012年论文



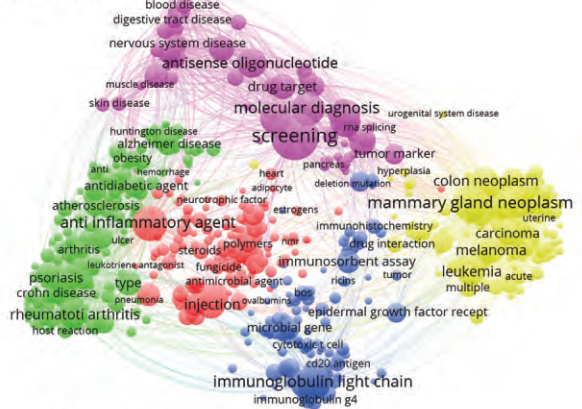
2013年~2017年论文



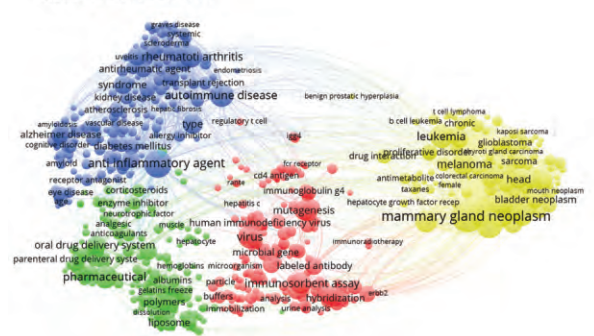
1998年~2002年专利



2003年~2007年专利



2008年~2012年专利



2013年~2017年专利

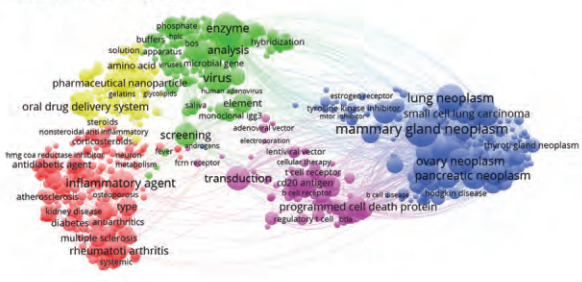


图3 全球抗体药物论文与专利研究主题时间演化

Fig. 3 Evolution of Research Subjects in Antibody-based Drug Papers and Patents



图4 抗体药物主要国家分布(中国,不含港澳台地区,下同)

Fig. 4 Antibody-based drug papers and patents by country

(China's totals exclude Hong Kong, Macao and Taiwan)

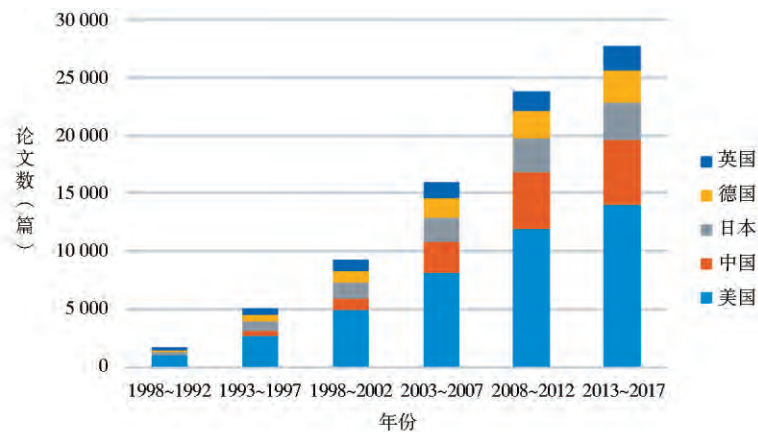


图5 抗体药物TOP 5国家论文年度变化趋势

Fig. 5 Numbers of antibody-based drug papers in TOP 5 countries

专利数量前五位的国家与发文量前五位的国家相同,均为美国、中国、日本、德国和英国(图6)。从专利申请时间趋势来看,这五位国家的年度专利申请量均呈稳步增长趋势。其中,美国在该领域的年度专利数量远超过其他国家,在2013年~2017年期间专利数量最多,共为9 240项。中国的年度专利数量在2007年前呈现缓慢增长趋势,2008年后呈现爆发式增长,开始超过日本、德国和英国,成为该阶段专利数量排名第二的国家。

3.3.3 主要国家/地区的专利申请流向 从TOP 5主要专利来源国在抗体药物的专利申请流向来看,美国、德国、日本和英国比较注重海外市场的开拓,是主要的专利技术来源国,中国主要是以本国申请为主,其海外专利布局仍有待加强(图7)。其中,美国最注重该领域在日本和中国的布局,分别向日本和中国申请8 131件和4 233件专利;相比而言,美国向德国和英国申请的专利数量较少。日本、德国和英国都比较重视其专利技术在美国市场的布局,分别向美国申请了2 365件、2 186件和1 822件专利。中国虽然专利申请总量较高,但是在其他国家的专利申请量较少,仅分别向美国和日本申请了363件和144件专利,向英国和德国申请的专利数量更少,分别为5件和1件。

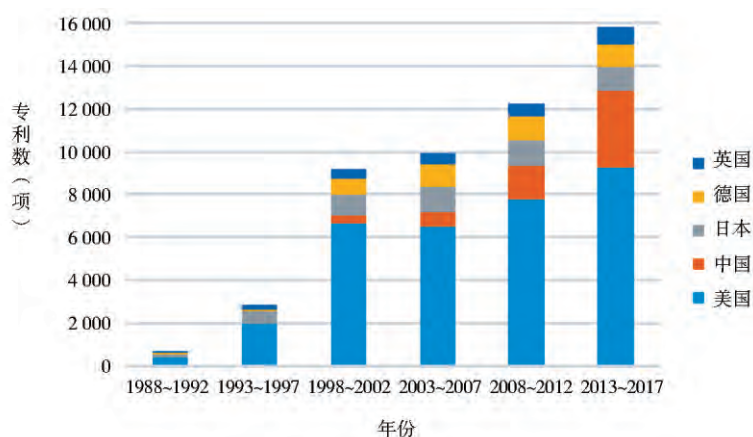


图6 抗体药物 TOP 5 国家专利年度变化趋势

Fig. 6 Numbers of antibody-based drug patents in TOP 5 countries

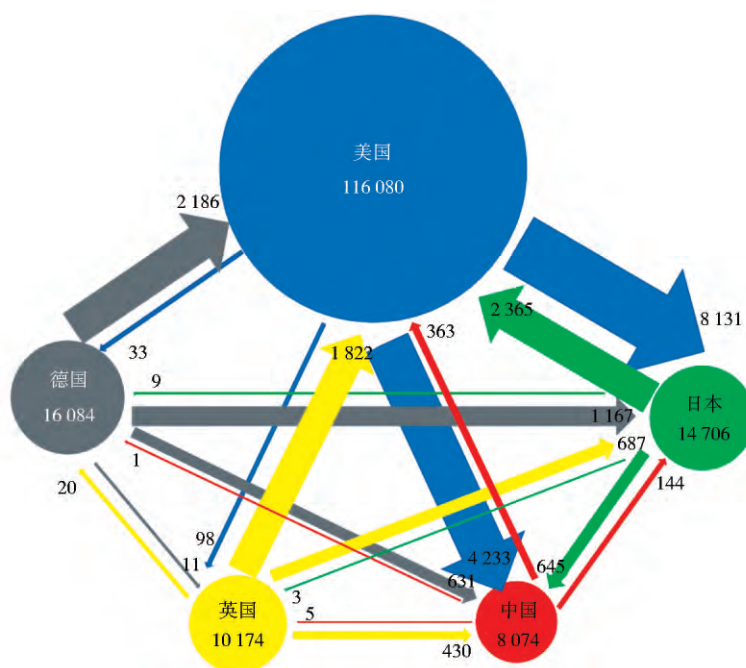


图7 抗体药物主要国家/地区技术流向

Fig. 7 International flow of patent technologies for antibody-based drugs

3.4 全球研发主要机构分布

3.4.1 研究论文主要机构分布 在全球发文数量排名 TOP 10 的机构中,美国在抗体药物的基础研究上占绝对优势,有9家机构来自美国,1家机构来自瑞士。从机构性质上看,发文机构以高校和科研机构为主,文献量排名前10位机构中共有6家高校、3家科研机构和1家企业。从发文量来看,文献量排名前5位的机构分别是加州大学、德克萨斯大学、美国国立卫生研究院、罗氏公司和梅奥医学中心,其中加州大学的发文量最多,共发文2103篇。从近4年的发文占比来看,罗氏公司的发文量占比最高,达26.48%。相比而言,中国的机构与上述机构还存在一定的差距。其中军事医学科学院、中国科学院、中国医学科学院、空军军医大学和北京大学的发文量分别位列第12、14、15、21和40名,其发文量依次为544篇、519篇、508篇、481篇和358篇。在中国发文量排名 TOP 5 的机构中,北京大学近4年的发文量占比最高,达21.79%(表1)。

表1 抗体药物论文全球 TOP 10 机构和我国 TOP 5 机构分布

Table 1 Global TOP 10 organizations and Chinese TOP 5 organizations in paper publications

排名	机构	国家	机构类型	发文量/篇	发文区间	近4年发文占比(2015年~2018年)
1	加州大学	美国	高校	2 103	1968 ~2018	16.69%
2	德克萨斯大学	美国	高校	1 978	1970 ~2018	18.30%
3	美国国立卫生研究院	美国	科研机构	1 674	1976 ~2018	15.23%
4	罗氏公司	瑞士	企业	1 012	1981 ~2018	26.48%
5	梅奥医学中心	美国	科研机构	838	1982 ~2018	20.76%
6	哈佛大学	美国	高校	818	1966 ~2018	18.70%
7	宾夕法尼亚大学	美国	高校	690	1985 ~2018	18.26%
8	斯隆-凯特林癌症研究所	美国	科研机构	682	1976 ~2018	25.07%
9	约翰·霍普金斯大学	美国	高校	639	1984 ~2018	20.66%
10	杜克大学	美国	高校	620	1968 ~2018	12.90%
.....						
12	军事医学科学院	中国	科研机构	544	1988 ~2017	6.07%
14	中国科学院	中国	科研机构	519	1985 ~2018	20.23%
15	中国医学科学院	中国	科研机构	508	1985 ~2018	14.17%
21	空军军医大学	中国	高校	481	1992 ~2018	7.48%
40	北京大学	中国	高校	358	1991 ~2018	21.79%

3.4.2 专利主要申请机构分布 全球专利申请数量排名 TOP 10 的机构主要来自美国,来自美国的机构有 5 家,来自瑞士的机构有 2 家,来自英国、德国和日本的机构分别有 1 家。从机构性质上看,企业是专利申请的主体,专利数量排名前 10 位的机构中共有 8 家企业,1 家科研机构和 1 家高校。专利数量位居前五位的机构分别为罗氏公司、葛兰素史克公司、诺华公司、拜耳公司和加州大学,其中罗氏公司的专利数量最多,共申请专利 2 214 项,且其近 4 年的专利占比最高。中国科学院的专利数量位列第 18 名,达 413 项,且在中国专利数量排名 TOP 5 的机构中,中国科学院近 4 年的专利占比最高,达 36.70%(表 2)。

3.5 抗体药物物质分析

3.5.1 主要来源分布 1973 年~2017 年期间,抗体药物物质总数达 164 836 种。本文根据抗体的生物来源和来源化程度的不同,将 CAS REGISTRY 注册的抗体物质分为完全人源、人-鼠、人源化、完全鼠源、完全骆驼、人驼嵌合和嵌合抗体等类型。虽然传统的含有双重链和双轻链的单克隆抗体在抗体工程技术进步的推动下已促进了抗体药物革命性的发展,但其仍存在分子大而不容易穿透生物组织和细胞等缺点。纳米抗体和基于单链抗体(ScFv)的重组抗体是抗体药物研发的前沿。这类抗体不仅能克服传统单克隆抗体的弊端,还能有利于多靶点抗体和融合蛋白的研发,以及其它更新的生物制药的产出。

其中,全人源化的抗体物质数量最多,为 67 859 种;人-鼠抗体、完全鼠源抗体等类型的物质紧随其后,位居第二位和第三位,分别为 20 492 种和 13 976 种。此外,纳米类抗体达 7 500 种,ScFv 的单链抗体为 8 723 个(图 8)。

3.5.2 主要抗体物质分布 抗体物质文献数量位居前五位的分别是 Rituximab(利妥昔单抗)、Bevacizumab(贝伐单抗)、Trastuzumab(曲妥单抗)、Infliximab(英夫利昔单抗)、Cetuximab(西妥昔单抗),这些物质都是商业化了的药物,并且多数是与肿瘤疾病治疗有关。其中,人鼠嵌合性单克隆抗体——利妥昔单抗在论文和专利中共计 12 439 篇,位居首位,主要用于治疗因 B 淋巴细胞过多所引发的疾病,包括淋巴瘤、白血病、移殖排斥和某些自体免疫疾病,该抗体主要由罗氏公司和 Biogen 公司生产,2017 年销售额达 92.38 亿美元,同比(2016 年,下同)增长 2.00%。贝伐单抗是一种重组的人源化单克隆抗体,相关的文献量以 10 551 篇位居第二位,主要涉及了肿瘤、消化系统疾病、呼吸系统疾病领域的研究,该抗体主要由罗氏公司生产,2017 年销售额达 72.1 亿美元,同比增长 10.75%。

表2 抗体药物专利全球 TOP 10 申请机构和在中国 TOP 5 申请机构分布

Table 2 Global TOP 10 organizations and Chinese TOP 5 organizations in patent applicants

排名	机构	国家	机构类型	专利数/项	专利活跃期	近4年专利占比(2015年~2018年)
1	罗氏公司	瑞士	企业	2 214	1986 ~ 2018	20.72%
2	葛兰素史克公司	英国	企业	2 208	1982 ~ 2018	2.95%
3	诺华公司	瑞士	企业	1 106	1985 ~ 2018	18.41%
4	拜耳公司	德国	企业	899	1984 ~ 2018	6.47%
5	加州大学	美国	高校	895	1982 ~ 2018	17.54%
6	武田制药有限公司	日本	企业	862	1985 ~ 2018	3.41%
7	默沙东公司	美国	企业	813	1978 ~ 2017	9.08%
8	安进公司	美国	企业	756	1984 ~ 2018	10.75%
9	百时美施贵宝公司	美国	企业	735	1989 ~ 2018	12.59%
10	美国卫生和公众服务部	美国	科研机构	717	1983 ~ 2018	15.86%
.....						
18	中国科学院	中国	科研机构	413	1996 ~ 2018	36.70%
39	军事医学科学院	中国	科研机构	212	1999 ~ 2018	29.72%
53	中国医学科学院	中国	科研机构	159	1998 ~ 2017	12.90%
55	复旦大学	中国	高校	158	2000 ~ 2018	20.25%
64	上海交通大学	中国	高校	137	1999 ~ 2017	27.01%

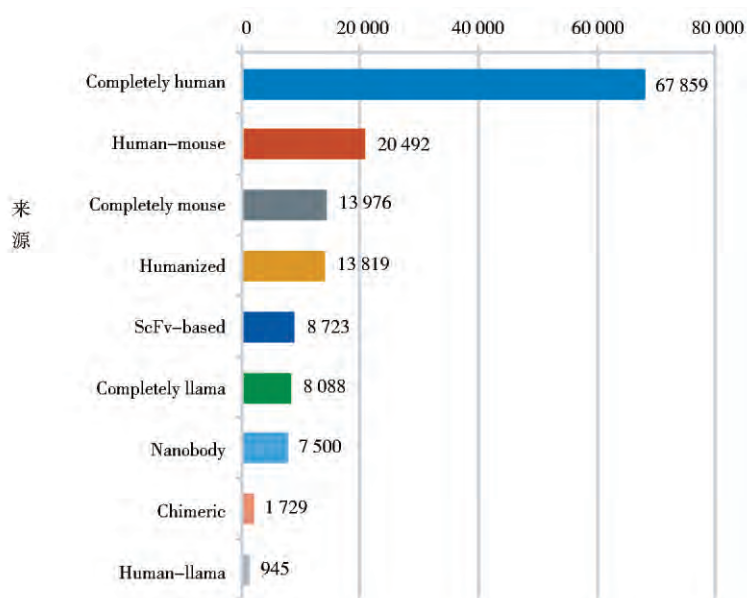


图8 抗体药物物质来源分类

Fig. 8 Biological sources of antibody-based drugs in the ACS-CAS's substance collection

表3 TOP 5 研究最多物质的疾病分析

Table 3 TOP 5 antibody drugs used for disease treatment

序号	抗体	商品名 ^[4]	文献量	疾病	主要大型公司	2016年 销售额/ 亿美元	2017年 销售额/ 亿美元	增长率
1	利妥昔单抗 Rituximab (CAS 174722-31-7)	Rituxan	12 439	Neoplasm/Lymphatic system disease/Hematopoietic disorders	罗氏(Roche) & Biogen(Biogen)	90.59	92.38	2.00%
2	贝伐单抗 Bevacizumab (CAS 216974-75-3)	Avastin	10 551	Neoplasm/Digestive system disease/Respiratory system disease	罗氏(Roche)	65.10	72.10	10.75%
3	曲妥单抗 Trastuzumab (CAS 180288-69-1)	Herceptin	9 412	Neoplasm/Digestive system disease/Respiratory system disease	罗氏(Roche)	65.10	75.5	15.98%
4	英夫利昔单抗 Infliximab (CAS 170277-31-3)	Remicade	7 029	Inflammation/Immune disease/Musculoskeletal disease	强生(Johnson & Johnson) & 默克 (Merck & Co.)	78.29	71.6	-8.55%
5	西妥昔单抗 Cetuximab (CAS 205923-56-4)	Erbix	6 609	Neoplasm/Digestive system disease/Respiratory system disease	礼来(Eli Lilly) & 默沙东 (Merck KGaA)	17.11	6.46 (礼来)	-

3.6 抗体主要靶点分析

抗体的靶向特异性可分为单靶向和多靶向(两个靶向以上)。CAS注册抗体物质主要以单靶向为主,其数量为117 567种,占比为71%。另外,还有6 711个多靶向抗体物质和40 558个无靶点标记的物质,占比分别为4%和25%。

3.6.1 抗体单靶点分析 本文共获得900多个单靶点,各靶点的文献量和物质数量并不具有相同的分布趋势,其中部分靶点的文献数量多于物质数量,而另一些靶点如B cell-activating factor(B细胞刺激因子)则表现为物质数量明显多于文献数量。

文献量最多的前五个靶点分别为CD20 antigen(CD20抗原,13 292篇)、Vascular endothelial growth factor(血管内皮生长因子,11 545篇)、Tyrosine kinase receptor HER2(酪氨酸蛋白激酶受体HER2,9 923篇)、Tumor necrosis factor(肿瘤坏死因子,9 008篇)和Epidermal growth factor receptor(表皮生长因子受体,7 498篇)(图9)。

从物质数量来看,B cell-activating factor(B细胞刺激因子)靶点的抗体物质数量最多,涉及物质6 599种;其次为Interleukin 6(白细胞介素6),涉及物质3 383种。此外,Tyrosine kinase receptor HER2(酪氨酸蛋白激酶受体HER2,3 370种)、Tumor necrosis factor(肿瘤坏死因子,3 290种)、Interleukin 13(白细胞介素13,2 350种)等靶点均进入TOP 5行列。

(由于在同一篇文献中可能会出现并收录了具有相同抗原但长度不同的抗体,因此抗体物质靶点的研究强度需要结合物质数量和文献数量一起考虑。)

3.6.2 抗体多靶点分析 双功能抗体是可以同时结合2个不同抗原的抗体分子。由于其特异性和双功能性,现已成为抗体工程领域的一大研究热点。本研究中多靶点的抗体共有6 711个,涉及了334种多靶点。对多靶点物质数量和文献数量的分析表明,物质数量最多的靶点是“CD3/Cadherin 19”,共注册了1 242个物质,但是其都来源于同一篇文献,其他的靶点也有类似情况,比如“ β -Klotho/FGFR1”、“TNFSF15/TNFSF2”、“CGRP-R/PACAP”等。文献量最多的靶点有两个,分别是“IGF-I/IGF-II”和“Integrin α 4 β 7/Integrin α E β 7”,均有37篇文献。此外,这些靶点中也包括2009年上市的第一个鼠源性双功能抗体,Catumaxomab(CAS 509077-98-9)的靶点EpCAM/CD3和2014年上市的ScFv抗体Blinatumomab(CAS 853426-35-4)的靶点CD19/CD3(图10)。与单靶点抗体相比,虽然双靶点(或多靶点)抗体的研发力度尚小,但是此数据展示了在多靶点的研究方兴未艾。

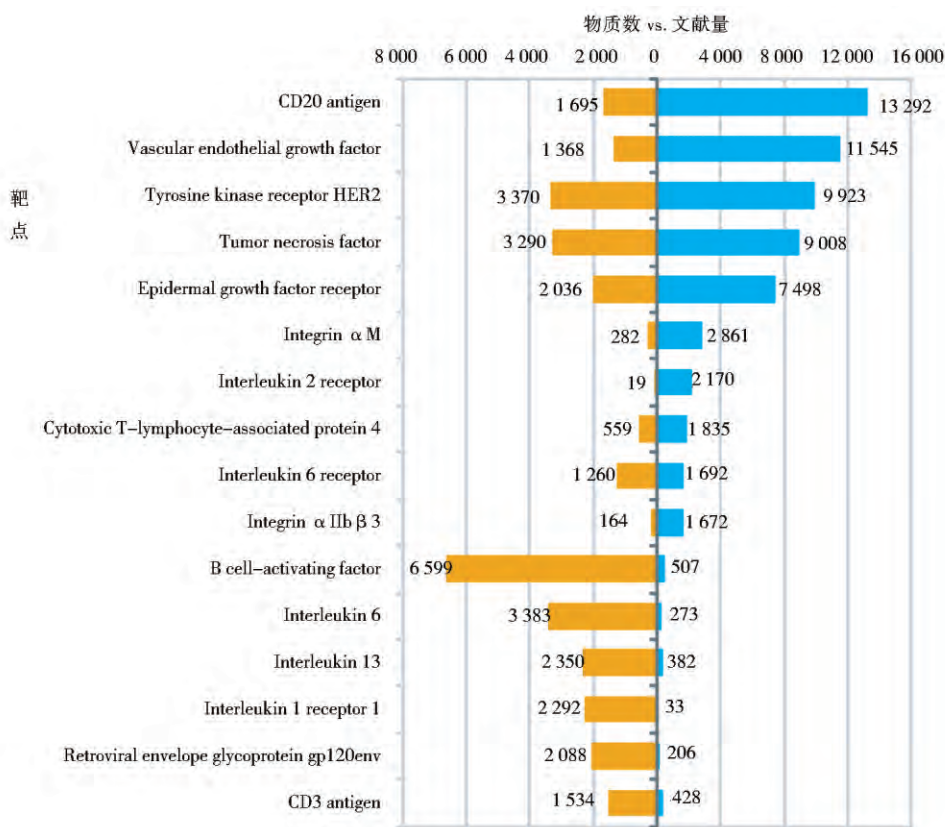


图9 单靶点抗体药物的靶点分布

(注:该图汇合了物质数量和文献数量分别最多的前10个靶点,去重后共计16个靶点,该图以文献量为依据排序)

Fig. 9 Target distribution of single-target antibody drugs (Note: This figure summarizes the TOP 10 targets with the largest number of antibodies and the largest number of publications, respectively.)

4 展 望

随着全球老龄化加剧、癌症发病率的持续上升,以抗肿瘤药物为核心的抗体药物具有巨大的发展潜力。抗体药物已大大推动了免疫治疗在肿瘤方面的应用。另外,抗体药物也已在除肿瘤外的其他疾病中应用,并展示出令人鼓舞的结果。其中,单克隆抗体药物以其高特异性、高有效性和高安全性等优点是目前抗体药物中最重要的一类。随着上市品种的不断增长,单克隆抗体药物市场将会继续攀升,对全球各制药公司和生物科技公司来说,将是一个绝佳的发展机遇。

单克隆抗体经历了从鼠源抗体、嵌合抗体、人源化抗体到全人源化抗体的改进,使得鼠源性成分逐渐减少,甚至完全没有,并延长了抗体药物在体内的半衰期,使长期治疗成为可能,因此,全人源化抗体依然是未来的发展方向。然而随着人源化程度的提升,抗体药物的亲和力会逐渐下降,如何提高抗体的生产效率,同时解决免疫原性和亲和力问题是该领域的热点和难点。

抗体工程技术尤其是噬菌体展示技术的突破为重组抗体的研发带来新契机,引领了新型抗体药物的发展,多种抗体联合、双特异性抗体、糖基化改造抗体、纳米抗体、基于 ScFv 的单链抗体等抗体的设计不仅能提高抗体药物的杀伤能力,还能增强临床治疗效果以及其它类生物制药(如融合蛋白)的研发,这也将是未来一段时间内抗体研发的焦点。

此外,随着一些抗体药专利的到期,类似药的研发将会成为具有吸引力的一个研发热点。抗体药物类似药目前是我国生物制药增长最迅速的部分,将有可能形成我国生物制药最大生产和销售规模。

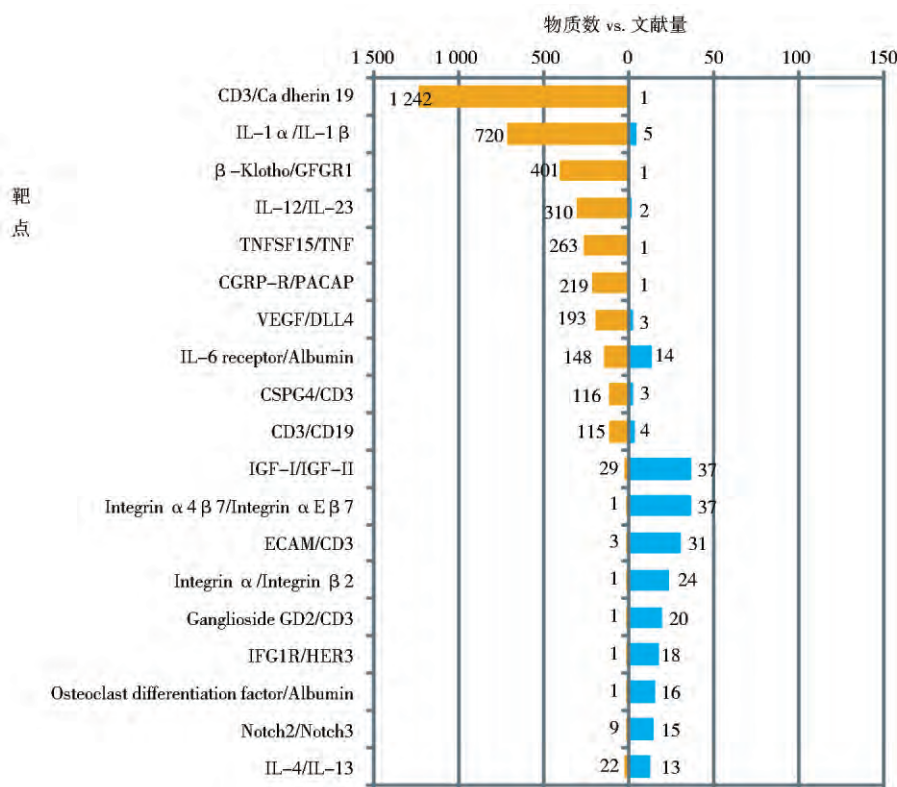


图 10 多靶点抗体药物的靶点分布

(注:该图汇合了物质数量和文献数量分别最多的前 10 个靶点,其中靶点“IL-6 receptor/Albumin”是两个维度都有的靶点)

Fig. 10 Target distribution of multi-target antibody drugs (Note: The figure summarizes the TOP 10 targets with the largest number of antibodies and the largest number of publications, respectively.)

随着生物学基础研究进展、人类疾病的细胞和分子水平的医疗手段的不断发展和人类后基因组学及代谢组学的到来,越来越多的新靶点将会被发现。相信未来可以借助更多的制备技术实现多种抗体重新组合和改进,使抗体产品的生产效率、质量以及应用提升到更高的水平,为生物制药的研发和临床应用开拓更新、更广的前景。

致谢 本研究还得到了美国化学文摘社 Matthew Toussant、Linda Carter、Roger Granet、马清扬以及中国科学院文献情报中心刘细文研究员、陈小莉等人员的帮助和指导,在此表示感谢。

参考文献

- [1] 2017 年单抗药物发展全景解读. 中国医药信息网. [2018-01-25]. <http://www.epi.gov.cn/publish/default/hyzz/content/2018012417320816474.htm>.
- [2] 2018 年全球抗体药物市场现状及前景分析 专利集中到期是最大利好. 前瞻研究院. [2018-06-11]. <https://www.qianzhan.com/analyst/detail/220/180611-df1721d1.html>.
- [3] EP Vantage 2018 Preview. 2018. [2018-09-05]. <http://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/EPV18Prev.pdf>.
- [4] Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.