

抗癌新药研究指南

New Drugs in Development for Cancers

陈清奇 编著



科学出版社

www.sciencep.com

抗癌新药研究指南

New Drugs in Development for Cancers

陈清奇 编著

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书介绍了目前全球正在临床研究中的小分子抗癌新药,它们中的一些将会在今后20年内逐步成为人类战胜癌症的新武器。本书从一个侧面反映出人类目前抗癌新药研发的总体水平和现状。本书以药物名称为序,并包含了下列条目:药物名称、中文参考译名、其他名、研究开发机构、化学结构、当前临床研究进展、药物简介、类似活性化合物及参考文献等。此外,本书还在相关条目下,通俗易懂地介绍了当今国际小分子抗癌药物研究领域中的各种新成果、新理论、新技术和新的发展趋势。本书共包含了小分子抗癌候选药物384个,类似结构的活性化合物4000多个。

本书适合于药学专业和有机化学专业、生物制药专业的教学、科研、管理和情报人员,癌症相关的基础与临床研究人员,从事客户委托药物研发业务的科研人员阅读。

图书在版编目(CIP)数据

抗癌新药研究指南/陈清奇编著. —北京:科学出版社,2009
ISBN 978-7-03-023440-7

I. 抗… II. 陈… III. 抗癌药—研究 IV. R979.1

中国版本图书馆CIP数据核字(2008)第183432号

策划编辑:沈红芬 / 责任编辑:王 霞 / 责任校对:刘小梅
责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

双 青 印 刷 厂 印 刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2009年2月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2009年2月第一次印刷 印张:57 3/4

印数:1—2 000 字数:1 786 000

定价:158.00元

如有印装质量问题,我社负责调换

前 言

癌症，这个让人恐惧不安但又无所不在的名词及其所带来的后果，我相信对每位读者来讲都不陌生。随着年龄的增长和阅历的增加，我们可能会经常听说某人因癌症突然英年早逝，某人已被确诊为癌症晚期而且其生命正在快速接近终点等。如果这些人是我们非常熟悉的人，包括同学、同事、好友、亲人，甚至是至亲，我们肯定会感到非常绝望而又无可奈何。悲痛过后，我们不禁要问：难道癌症真的是绝症吗？人类难道真的对癌症无能为力吗？

作为一名长期工作在抗癌新药研发第一线的科学家，我与读者一样，每天都在寻找上述答案，并密切关注着全球该领域中的最新研究成果和最新发展动态。我可以很高兴地告诉读者，目前新的抗癌药物和对付癌症的新方法、新技术和新理论正以令人鼓舞和激动人心的速度向前推进。尽管人类到目前尚不能完全治愈癌症，但我们正在朝这一目标快速靠近。这本书将要向读者展现的是人类朝这一目标迈进过程中的一些重要里程碑。如果把攻克癌症的过程比喻成枪手打靶，那么医生就是枪手，抗癌药物就是医生对付癌症所使用的子弹。本书将要介绍的是人类正在进行临床研究的“智能型新子弹”。未来的医生将依据患者的病情，选用这些“智能子弹”来攻击“癌症”。理想的“智能子弹”将具有高度智慧，并能按医生的指令去命中和摧毁癌目标。这里所谈的“智能子弹”就是本书所要介绍的全球目前正在临床试验之中的小分子抗癌药物，它们中的一些将会在通过一系列极为严密而又苛刻的科学试验之后脱颖而出，并获准上市，成为今后 20 年内人类克制甚至战胜癌症的新型武器。本书将从小分子候选药物这一侧面反映出人类抗癌新药研发领域中的总体水平和现状，包括最新成果和最新突破。

人类科技发展至今全球各国已发明并获准使用的抗癌药物总数约为 130~150 种，用这些原料药物配制的各种抗癌制剂总数约为 1200~1400 种。我们可以很高兴地看到，新的医学科技、新的抗癌药物和新的治疗手段正在帮助人类预防癌症的发生、降低癌症的发病率、减少癌症的死亡率、延长癌患者的存活期、改善癌症病人的生活质量。但是我们也要看到，人类至今尚不能从根本上治愈癌症，癌症仍是最难对付的疾病之一，而且正成为仅次于心血管疾病的第二号健康“杀手”。美国癌症协会的统计资料显示，2002 年全球有 760 万人被癌症无情地夺去了生命，约占当年总死亡人数的 12%，预计这一数字将在 2020 年上升到 1750 万。2007 年全球新增肿瘤病人总数估计超过 1200 万。癌症已成为常见且严重威胁人类生命和影响人类生活质量的重大问题之一。由癌症而引发的问题也越来越成为社会经济负担的负担。例如，2007 年美国用于癌症相关的总花费为 2192 亿美元，其中直接的医疗费用为 890 亿美元。同国外相似，我国癌症每年新发病例和死亡人数都呈上升趋势。据中国抗癌协会统计，2005 年我国的癌症新发病例 220 万，因癌症死亡的人数为 160

万~170万,现存癌症患者人数为310万。人类目前对抗癌症的总体科技水平是人类对癌症的认识已有很大进步,对某些癌症的预防和早期诊断的方法、技术和理论也日趋成熟,但目前尚不能完全治愈癌症,只能非常有限地延长癌症病人的存活时间。癌症的长期存在、癌症病人的存活期延长、癌症新发病例的大幅增加及癌症难于治愈的特点决定人类社会对抗癌药物的需求将不断增长。这种发展趋势也给抗癌药物的开发和生产带来巨大的商业机会。很明显,在社会的迫切需求、政府的政策引导和市场供求关系的杠杆联合作用下,预计我国会逐年加大对抗癌药物研发和生产的投入。在这种大形势下,抗癌药物的研究和开发将会成为制药工业界研究与开发领域的热门之一。本书就是为顺应全球和我国抗癌药物的发展潮流与发展需要而编写的。

研发新药的难度和风险是众所周知的,国外统计资料显示,研发一个新药平均需要12年时间,所需资金投入平均为10亿美元。此外,还需要数千乃至上万名跨学科、跨行业的科学家、医生、管理人员、临床试验志愿者的密切配合和参与。从药物分子的角度看,科学家平均需要从750个化合物中才能筛选出一个符合临床I期要求的候选药物,而每10个进入临床研究的候选药物平均只有1~2个获准上市。在极少数情况下,即使已获准上市的药物,也会因为在大量人群中使用后观察到严重不良反应而被迫从市场上撤回。新药研发的难度和风险由此可见一斑。从以上新药研发的过程可以看出,临床前候选药物的选择是成功研发药物的第一步,也是新药研发所有步骤中最关键的一步。如果对候选药物的选择失误,其后果是不堪设想的:研发该药的企业将遭受重创,甚至面临倒闭的命运,数千万乃至数亿美元的资金投入将化为乌有。笔者在过去十多年的工作中就亲身经历和目睹了美国制药工业界许多这样的不幸事件。

那么,怎样才能挑选出正确的候选药物呢?我想这可能是全世界每一位从事新药研究的科学家和制药企业所需要的与正在寻找的答案。这也是笔者编写本书的目的所在。大家都知道,“只有站在巨人的肩膀上才能比巨人看得更远”,如把这句话延伸到新药研发领域,就是说,只有在了解和掌握了药物研究领域众多科学大师智慧的基础上,才有可能设计并研发出更好的新药。本书正是出于这一动机而编写的。也就是说,本书打算为读者提供的是目前国际上成千上万名科学大师在抗癌新药研发领域中的新思路、新动向和新成果,希望能够帮助读者在较短的时间内顺利地站到“巨人的肩膀上”,让读者从一个侧面了解到目前全球抗癌新药研究领域中最前沿的研究工作,并从中获得灵感和启迪。

大家都知道,每一个进入临床研究阶段的新药都会有数百名乃至上千名来自多种学科领域的专家历经数十年的参与和配合。随着时间的推进、研究的深入,有关该药物的研究报告、论文、综述、会议摘要会越来越多,最多的甚至可能有上万篇。要全面而系统地介绍所有这些细节,一方面笔者的能力、精力和时间都不可能做到,另一方面也没有这个必要。所以,笔者采用了简明扼要和突出重点的编写手法,主要介绍了每个药物的药物名称、化学结构、作用机制、与该药物相关的新技术与新理论和新的发展趋势、与该药物化学结构类似的活性化合物及与该药物研究相关的参考文献。读者可通过本书获得一些入门性的信息,并可以此为基础再进行深入研究。所以,本书是一本有关抗癌新药的入门性简易读物,而不是一部包罗万象的抗癌新药研究的百科全书。

我要借此机会感谢我的父母和家人的大力支持与帮助，没有家人的支持和理解，我不可能在过去的几年里夜以继日地花上数千小时来编写本书。此外，我还要感谢周文能、周小知、陈清林、赵云清和其他所有帮助过我的朋友与同事，特别是我目前任职的 Erimos 制药公司的许多同事们，感谢他们的关心、帮助和鼓励。另外，我还希望将此书献给马金石教授、Heinz Falk 博士、David Lightner 博士、David Dolphin 博士，并祝他们退休后生活愉快、身体安康！

每个药物都有其特有的“故事”，本书就是由 380 多个小“故事”组成。虽然笔者竭尽全力希望把这些“故事”编写得尽善至美，但限于知识水平有限，加之时间仓促，书中遗漏、不足，甚至错误在所难免，恳请同行和读者批评指正。

陈清奇 博士

2008 年 10 月于美国北卡罗来纳州教堂山市

使用说明

1. 本书的读者对象

如果下列任何一条适合于您，本书将对您有参考价值：

- (1) 从事抗癌药物基础研究和临床研究的科研、生产、管理和教学人员。
- (2) 药物化学专业的科研和教学人员，包括该专业的高年级学生、硕士生、博士生、博士后等。
- (3) 生物制药、生物有机、有机合成专业的科研和教学人员，包括该专业的高年级学生、硕士生、博士生、博士后等。
- (4) 关心国际上抗癌新药研究开发领域中的最新发展动态和发展趋势并想了解全球同行竞争对手情况的科技人员、政府管理人员、制药企业的决策人员。
- (5) 从事与药物相关的客户委托研发（contract research organization, CRO）业务，希望了解新的潜在客户，并希望开拓新的业务领域的科研和管理人员。

2. 本书的目的和意义

本书的目的在于向读者介绍关于目前全球正在临床研究之中的小分子抗癌新药的一些入门性的信息。其特点是内容新颖、简明扼要和覆盖面宽。本书不但综合介绍了抗癌药物研究的最新成果、最新发展动态和趋势，还介绍了抗癌药物研究中的新理论、新技术、新方法、新的配方技术和给药技术。本书的学术价值和使用价值主要表现在以下几个方面：①可帮助读者在短时间内了解到当今国际上抗癌药物研究的最前沿技术、方法和理论；②可帮助读者比较系统而全面地了解抗癌新药的化学结构与活性的关系、作用机制、抗癌药物的设计方法，进而有助于读者设计出更为有效的抗癌新药；③可以帮助科研人员和企业与政府的决策人员了解国外同行竞争对手的产品研发状况，从战略上及时调整新药研发的方向和计划，避免商业风险，并在激烈的竞争中获得成功；④本书将为承接合同外包研发项目药物合成公司提供第一手材料，为他们开拓新的业务领域提供有用信息。

3. 本书的覆盖范围

本书所选的药物名单是目前全球正在临床研究中的小分子抗癌药物。药物名单主要来自于下列几个渠道：①美国药品研究和生产协会（Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, PhRMA）。根据该组织的网页介绍^①，PhRMA的会员主要由大型制药公司集团、药品研发和生产的企业组成，是美国制药工业中的一个知名组织。PhRMA的宗旨在于推动新药研发并让病人存活时间延长、生活得更健康、生活质量更好。PhRMA的网页中有

① 参见 PhRMA 的网页 http://www.phrma.org/about_phrma/。

一个免费数据库,可查阅临床研发新药的研究进展^①。此外,该组织还会经常出版一些临床研究中的新药信息^②。②美国癌症顾问和肿瘤信息中心(Cancer Consultants Oncology Resource Center)的抗癌候选药物数据库^③。③《R&D Directions》杂志的候选药物名单^④。④InfoknowmicsTM新药研发索引(Drug Development Index)^⑤。该公司收集了目前全球正在临床研究中的新药、新配方、新制剂近9000种。这些药物的名单可从该公司的网站免费下载^⑥。

4. 药物名称

本书以药物通用名为序进行编排。有些药物目前尚处于早期研究阶段,尚没有通用名,为了使用方便,研发该药物的公司或组织一般会使用代号名。在这种情况下,本书则使用药物代码名。药物通用名又称为药物的学名或国际非专有名称(international nonproprietary name, INN),是由各国政府规定的、国家药典或药品标准采用的法定药物名。药物的通用名主要是由新药研发机构提出申请,经政府相关管理部门或由政府授权的专业组织批准而产生的。对某一特定的药物分子,通用名是唯一的。通用名的命名有很多要求,如药物名的发音和书写形式不能与已有的药物名太相近以免造成混乱,不能暗示该药物的疗效,但一定程度上可隐含或暗示药物分子的化学结构,但这一点并不是药物通用名命名所必须的。药物的其他名可以有多个,这主要是由于研发药物的特点所决定的。新药研发是一种典型的高风险、高利润、周期长的商业行为。一个新药从I期临床研究开始,平均需要12年才能被获准上市,平均所需资金为10亿美元。此外,还需大量跨学科、跨行业的科学专家、医务人员、健康志愿者和病人的密切配合。如此庞大的资金和人力的投入,不是每个公司都有这个实力。通常的情况是,第一家公司将药物的研发推进到某一阶段后,再将该药物的开发权或专利权转让或授权给第二家公司。第二家公司可能会将该药物的名称改成他们自己的药物名或药物代码名。而第二家公司可能会与第一家公司一样,将该药物再转让给第三家公司。其药物名称也会做相应的变动。这就是为什么一个药物可能会有多个名称,最多甚至可达上百个。为了方便读者,本书详细地列出了药物的所有其他可查阅到的名称,包括曾用名、俗名、代码名称、商品名、化学名、国际纯粹和应用化学(IUPAC)系统名等。此外,本书还提供了药物通用名的中文参考译名,译名选择的依据主要参考是国家药典委员会的《中国药品通用名称命名原则》^⑦。

① PhRMA 的候选药物数据库的入门网页为 <http://newmeds.phrma.org/>。

② PhRMA 出版的 2008 年临床研究中的抗癌药物名单,可免费下载,其网址为 http://www.phrma.org/files/meds_in_dev/cancer2008.pdf。

③ 美国癌症顾问候选药物数据库的入门网页为 <http://professional.cancerconsultants.com/drugpipeline.aspx>。

④ R&D Directions 杂志每年都会定期出版临床研究中的候选药物名单及临床研究状态。

⑤ 参见 <http://www.infoknowmics.com/DrugIndex.html>。

⑥ 按药品名称排序的文件下载地址为 http://www.infoknowmics.com/f/Drug_Development_Index_by_Product_Name.pdf;或按药品类型分类的文献下载地址为 http://www.infoknowmics.com/f/Drug_Development_Index_by_Product_type.pdf。

⑦ 详见国家药典委员会的相关网页 <http://www.chp.org.cn/news/huayao/070808mc/fj4.htm>。

5. 化学结构

这部分主要介绍了该药物的化学结构特点,包括母体化学结构和特殊取代基的化学结构分析。本书中抗癌候选药物的化学结构主要来源于:①美国国家医学图书馆 PUBCHEM 数据库^①;②美国国家医学图书馆 CHEMIDPLUS 数据库^②;③美国化学会 Sci-Finder 数据库^③;④有关该药物的研究论文或综述性文章;⑤研发该药物的公司的官方网页及该公司公开发表的研究报告、专利说明书、在各种专业学术会议中张贴的海报和会议摘要等。

在少数情况下,某些药物的研发尚处于早期阶段,制药公司出于商业保密的目的,尚未公开其化学结构,这时本书将注明化学结构尚未公开。当然在极为罕见的情况下,也不能排除是本书作者的个人疏忽,未能在公开发表的资料中找到其化学结构。如读者发现这些问题欢迎指正,可与本书的责任编辑联系,也可与本书作者联系(作者的电子邮箱为 qqchen@gmail.com),我们将在再版的时候做适当调整。

6. 研发机构

研发机构指目前正在研究开发该药物的机构如制药公司、大学、科研院所、政府相关机构等。为了便于读者进一步查阅,本书还给出了该研发机构的联系地址、电话、传真、一般业务联系的电子信箱和网页地址。

7. 新分子实体药

新分子实体药(new molecular entity, NME)有时也叫做新化学实体药(new chemical entity, NCE),指含有该药物活性成分的药品从未以任何形式在美国上市^④。按美国食品与药品管理局的规定,凡过往已上市药物以新的酯类、新的盐类、新的剂型和新的配方形式上市则不能算是新分子实体药。

8. 临床研究进展

本书所指的临床研究进展是指本书定稿时的临床研发状态,也就是2008年7月时的情况。新药的临床研究往往是一个快速变化的领域,新药的临床研究状态也是多变的,这是因为新药的研发过程在很大程度上受到国家政策的导向、社会经济发展总体水平、科学家对药物本身研究和认识的深度、金融界的商业投资意向、制药企业的战略决策等多种因素制约。因此,要想了解某个药物最新和最精确的临床研究进展,读者应当直接查阅相关网页,包括研发机构的网页和美国政府的临床试验网页^⑤。

① 美国国家医学图书馆 PUBCHEM 数据库为免费数据库,其入门网页为 <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>。

② 美国国家医学图书馆 CHEMIDPLUS 数据库为免费数据库,其入门网页为 <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemid-plus/>。

③ 美国 SCI-Finder 数据库为收费数据库,详见其网页介绍: <http://www.cas.org/products/scifindr/index.html>。

④ 参见 FDA 关于 NME 的定义,其网页为 <http://www.fda.gov/cder/drugsatfda/glossary.htm#NewMolecularEntity>。

⑤ 美国政府的广泛临床研究的入门网页为 <http://www.clinicaltrials.gov>,读者可使用药物名词、研发厂商等进行检索。

9. 药物简介

这部分主要简单介绍该药物的药物类别和作用机制 (mechanism of action)。在药理学上, 作用机制主要指该药物在体内可产生药理效应的生物化学作用过程。作用机制通常包含药物可作用于某些特定的靶向目标或作用靶点。这里所讲的靶向目标或作用靶点通常是酶、受体、某些致病基因、细胞周期进化中的某些关键环节等。药物通过这些机制可影响某些与疾病相关的生物化学过程, 从而达到治疗疾病的目的。例如, 阿司匹林是一种常见的解热镇痛药, 其作用机制是在体内与环氧化酶的活性位点结合, 并通过不可逆方式抑制该酶的活性, 使前列腺素 (prostaglandins) 和凝血原激酶 (thromboxanes) 的生物合成受阻, 进而减轻炎症和疼痛, 以及发挥其他方面的疗效^①。

新药研究的发展同其他科学一样, 会不断出现新理论、新方法和新技术。其结果是新的专业术语和词汇不断涌现, 而这些新术语目前尚没有标准的中文翻译。为了让读者有一个比较准确的了解, 并满足其进一步查阅的需要, 本书对一些新出现的词汇和术语全都给出了英文原文, 并提供了参考译名。

关于药物的作用机制, 读者应该意识到, 要完全搞清楚药物, 特别是新型药物的作用机制并不是一件很容易的事。这类科学研究往往要受到很多因素的制约, 如医学的总体发展水平、研究方法与手段、时间和资金等。很显然, 弄清楚药物的作用机制是药物研究中的重要环节, 但不是药物成功的先决条件。一个药物, 只要能把病人医好且不会有明显的毒副作用, 就是一个好药。这类药物可以在其作用机制没有被完全弄清楚的情况下获准上市。研究过往被获准上市的药物可以发现, 并不是所有药物的作用机制都被搞清楚了。所以, 本书所介绍的作用机制是依据目前已有的各种信息综合而成的, 可能有很大的时效性, 随着时间的推移和研究的深入, 本书中介绍的部分结论可能会被推翻。所以, 我在书中多处使用词条“作用机制可能为”, 主要是为了强调目前人类对该药物的作用机制的了解是阶段性的、局限性的, 还有待将来的研究结果去进一步完善。当然, 正确的作用机制常常可以帮助科学家设计出更为有效、毒副作用更低、药代动力学性质更为优越的第二代、第三代药物。

10. 相关化合物的研究进展

当科学家发现一个新型有效药物后, 通常都会系统地研究与该药物化学结构相似的其他化合物, 其目的在于找出更为有效、更为安全并能克服该药物的已知缺陷的第二代、第三代类似药物。最为常见的做法是对其母体分子或所谓的先导化合物 (leading compound) 进行化学结构改造和优化得到新的类似化合物。这些新的化合物可能在某一方面具有更好的药理学性质。为了便于读者更好地了解药物的化学结构与活性的内在关系 (也就是所谓的构效关系), 本书还在很多药物的条目下, 以表格形式列出了其他重要类似化合物的名称和化学结构, 包括已批准上市的药物和正在临床研究中的候选药物。全书列出的重要类似化合物的总数为 4000 多个。

^① 参见维基百科网 http://en.wikipedia.org/wiki/Mechanism_of_action。

关于先导化合物化学结构改造和优化中常用的化学基团，可参见本书 Gefitinib（吉非替尼）条目。

相关化合物名称中有很多方括号的英文缩写，表示该化合物属于有关政府或组织已批准的药物名，为了便于读者理解，现将其全称列表如下^①：

INN: international non-proprietary name (国际非专有名)

USAN: United States Adopted Name (美国采用名)

BAN: British Approved Name (英国批准名)

DCF: Dénomination Commune Française (法国药物通用名)

DCIT: Denominazione Comune Italiana (意大利药物通用名)

ISO: International Organization for Standardization (国际标准组织，通常是指杀虫剂，Pesticides)

JAN: Japanese Accepted Name (日本接受名)

ANSI: American National Standards Institute (美国国家标准研究所)

BSI: British Standards Institution (英国标准研究所)

11. 抗癌新药研究中的新技术、新理论和新的发展趋势

关于这些内容，本书没有以独立的条目进行编写，而是将其附于相关药物的条目下，读者可以很容易通过本书的附录 6 查阅。

12. 参考文献

一个药物从临床前研究开始到最后成功进入市场所需平均时间为 12 年，有些药物的研发时间可能长达数十年，参与研发的科学家可能多达上百甚至上千。有关该药物的研究论文可能多达上千乃至上万。本书并未把所有文献都列出，而是精选对读者最有使用价值的文献，主要集中于下列几个方面：该药物的化学合成和配方制作、临床研究阶段性结果、药理毒理（包括作用机制）等。参考文献主要来源于美国国家医学图书馆的 PUBMED 免费数据库，其检索入门网页为 <http://www.pubmed.org> 或 <http://www.pubmed.com>。读者可使用药物英文名称到该数据库中检索出最新的研究结果。参考文献所采用的格式以美国国家医学图书馆的 PUBMED 数据库中所使用的格式为准，同时兼顾科学出版社的文献格式要求。

13. 现代新药研发过程中的统计数据^②

以下是新药研发中的一些基本常识和数据，列出来供读者参考：

(1) 药物研发的主要阶段（按时间先后顺序）：药物发明（drug discovery）、临床前研究（preclinical trials）、临床 I 期（Phase I）、临床 II 期（Phase II）、临床 III 期

^① 资料来源于：The Thomson Corporation, DERWENT WORLD DRUG INDEX, ISIS user guide 2001. http://scientific.thomsonreuters.com/media/scpdf/wdi_isis_ug.pdf。

^② 数据来源于：PhRMA: Pharmaceutical industry Profile 2007，该文件可免费下载，其网页为 www.phrma.org/files/Profile%202007.pdf。

(Phase III)、新药上市申请、上市后临床研究 (Phase IV)。

(2) 研发成功 1 个被获准上市的新药, 在其早期的药物研发阶段, 平均需要筛选 7500 个化合物。

(3) 平均每 250 个进入临床前研究的化合物中, 只有 1 个有机会被获准上市。

(4) 平均每 5 个进入临床 I 期研究的化合物中, 只有 1 个有机会被获准上市。

(5) 临床研究中各阶段所需的志愿者平均人数: 临床 I 期为 60; 临床 II 期为 300; 临床 III 期为 3000。

(6) 研发 1 个新药平均费时 12 年, 总花费为 10 亿美元。

(7) 每 10 个已获准上市的药物中, 只有 3 个可回收成本并且赢利, 另外 7 个的销售收入不足以抵消研发过程中的花费。

(8) 新药研究中各阶段的费用 (单位为美元)^①: 临床前为 2.57 亿 (25.7%); 临床 I 期为 0.58 亿 (5.8%); 临床 II 期为 1.17 亿 (11.7%); 临床 III 期为 2.25 亿 (25.5%); 新药上市申请为 0.69 亿 (6.9%); 临床 IV 期为 13.3 亿 (13.3%); 其他不可分类的费用 (例如专利纠纷等) 为 1.1 亿 (11.0%)。

(9) 已批准的小分子药物中, 15% 含有相同或相似的母体化学结构, 30% 含有相同或相似的化学结构片段, 42% 的药物分子化学结构来源于天然产物, 60% 的抗癌和抗病毒的药物分子源自天然产物^②。

(10) 全球销售业绩最好的抗癌药物为紫杉烷类药物, 2005 年各种紫杉烷类抗癌制剂销售额超过 50 亿美元^③。

14. 重要免费药物研究数据库

(1) 美国 FDA 药品数据库: 其网页为 <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>。

(2) 美国 FDA 橙色药物数据库: 其网页为 <http://www.fda.gov/cder/ob/default.htm>。

(3) 中国国家食品药品监督管理局: 其网页为 <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0001/>。

(4) 美国国家医学图书馆化学身份证 (CHEMIDPLUS) 数据库 (可检索药物化学结构): 其网页为 <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/>。

(5) 美国国家医学图书馆 PUBCHEM 数据库 (可检索药物化学结构): 其网页为 <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>。

(6) 美国国家癌症研究所抗癌药药物词典: 其网页为 <http://www.cancer.gov/dictionary/>。

(7) 美国国家医学图书馆 PUBMED 数据库: 其网页为 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

① 假设研究 1 个新药的总费用为 10 亿美元。

② 参见 (a) Drug Discovery Today, 2007, 12: 71~79; (b) Natural Product, 1997, 60: 52~60。

③ 参见蔡德山的文章“‘粉红丝带’下的紫杉类布局”, 华源医药网转载, 其网页为 <http://www.hyey.com/data/Classification/yyyy/200610/79259.html>。

sites/entrez/。

(8) 中国药网在线网：其网页为 <http://www.drugfuture.com/>。药网在线网含有下列数据库的检索平台：FDA 药品失效专利数据库、FDA 批准药物非活性成分数据库（辅料数据库）、化学物质索引数据库、药物合成数据库检索系统、中国专利打包下载、欧洲专利打包下载、美国专利打包下载。

(9) 药品资讯网：其网页为 <http://www.chemdrug.com/>。该网站含有下列数据库：常用药物手册、化药质量标准、中药质量标准、其他药品标准、经典有机反应、中草药数据库、常用药物手册、中药方剂数据库、化学合成数据库、FDA 批准药品资料、化学品物性数据库、化学品毒性数据库。

目 录

2DG	1	AT-101	83
A-007	3	AT7519	86
Abiraterone acetate	7	Atamestane	91
ABT-518	11	Atiprimod	93
ABT-751	16	ATN-161	96
ABT-869	17	ATN-224	97
ABT-888	22	Atrasentan	98
Acadesine	24	AVE 8062	100
Acetylcysteine	30	AVN-944	102
AEE788	31	Axitinib	105
AEZS-108	33	AZD0503	108
AEZS-112	35	AZD1152	112
Afimoxifene	36	AZD 2281	116
Alanosine	39	AZD 5896	119
ANA773	41	Banoxantrone	121
Apaziquone	41	Batabulin sodium	124
Aplidine	43	Becatecarin	125
ALS-357	46	Belinostat	129
Alvespimycin	48	Bendamustine	133
Alvocidib	50	Beraprost	136
Amifostine	52	Berubicin	138
Amonafide dihydrochloride	53	BIBW 2992	139
Amonafide maleate	55	Bleomycin	142
Amrubicin	56	BMS-275183	143
Anamorelin hydrochloride	60	BMS-599626	145
Annamycin	62	BN 2629	146
ANX-510	64	BN 83495	148
AP5346	66	Bosutinib	149
AP24534	68	Brivanib alaninate	151
APO866	68	Brostallicin	152
Aroplatin	71	BSI-201	155
ARQ 197	74	BZL101	156
ARRY-334543	76	Calcitriol	157
ARRY-142886	79	Canertinib	160
Arzoxifene	81	Canfosfamide	162

Carbendazim	163	Doxorubicin inhaled	244
Carfilzomib	167	Doxorubicin liposomal	245
Carmustine	169	Dutasteride	246
Casopitant mesylate	170	E 7080	248
CBP 501	173	E 7820	251
CC-8490	176	E 7974	254
CDB-4124	178	EC 0225	256
Cediranib	180	EC17	258
Celecoxib	182	EC20	260
Cemadotin	186	EC145	261
CEP-7055	188	Edatrexate	264
Cevipabulin fumarate	190	Edotecarin	265
CF 101	192	Edotreotide	268
CGC-11047	194	Efaproxiral	270
CHIR-258	197	Elacridar	272
CHIR-265	198	Elagolix	274
Chlorpromazine and pentamidine	201	Elinafide	275
Cilengitide	202	Elsamitrucin	277
Clodronic acid	205	Elesclomol	279
CNF-2024	207	Eltrombopag	280
Combretastatin A-4 phosphate	208	Eniluracil	281
CP-547632	210	ENMD-1198	284
CP-724714	212	Enzastaurin	285
CP-868596	214	EPC 2407	288
CRA-024781	215	Epothilone D	289
CS-7017	216	Eribulin mesylate	292
CT-2106	216	ES-285	294
Darinaparsin	218	Etalocib	296
Deforolimus	220	Ethonafide	298
Degarelix	223	Ethynylcytidine	300
Demethylpenclomedine	224	Exatecan	302
Denibulin	226	Exherin	304
Diethylnorspermine	228	Ezatiostat hydrochloride	306
Dexmethylphenidate hydrochloride	229	Fentanyl	307
DHA-paclitaxel	230	Fentanyl inhalation	311
Diflomotecan	232	Fentanyl intranasal	312
Dimesna	234	Fentanyl transmucosal	313
DJ-927	236	Fludarabine	314
DMXAA	238	Forodesine	317
Docosahexaenoic acid	240	Gallium maltolate	319
Doxorubicin	242	Gefitinib	321

Gimatecan	330	Lasofexifene	410
Glufosfamide	332	LE-SN38	416
Glutamine	334	Lestaurtinib	418
Goserelin	335	Levoleucovorin	420
Gossypol	336	Lomeguatrib	424
GPX-100	339	Lonafarnib	427
GPX-150	340	LR-103	431
Hexyl 5-aminolevulinate	341	Lucanthone	434
Histamine	343	LY-573636	436
HKI-272	344	M 40403	441
HMN-176	348	MB 07133	442
HMN-214	352	MDAM	444
Omacetaxine mepesuccinate	354	Incyclinide	446
IDM-2101	356	2-methoxyestradiol	448
Imexon	357	MGCD-0103	450
Imidazoacridone	359	MGCD265	454
INCB 7839	361	Midostaurin	454
Indibulin	362	Mifamurtide	456
Indisulam	365	Mifepristone	460
INNO-206	367	Milataxel	463
INNO-305	369	Miltefosine	467
INNO-406	370	MIP-1104	469
INO-1001	372	MK-0457	470
INSM-18	373	MK-0731	475
Iobenguane	374	MK-0752	476
Irofulven	375	MKC-1	477
Isatoribine	377	MLN2238	478
Ispinesib	378	MLN8054	482
Ixabepilone	382	MLN8237	484
JNK 401	383	Morphine intranasal	484
Kahalalide F	386	Morphine intranasal (Rylomine™)	486
Karenitecin	391	Motexafin gadolinium	487
Ketamine	392	MP-470	490
KOS-1584	393	MPC-2130	491
KRN-5500	395	MPC-6827	492
KRX-0402	397	NAC	493
KRX-0601	399	NBI 42902	494
L-377202	400	Nilotinib	495
Lanreotide	403	NM-3	498
Laromustine	406	Nolatrexed	499
Larotaxel	409	Noscapine	502

NOV-002	506	Pomalidomide	578
NPI 2358	507	PPI 2458	581
Obatoclax	510	PX-12	584
Octreotide (Atrigel®)	511	PX-478	588
Octreotide (Sandostatin®)	513	PX-866	589
Oleandrin	514	Pyroxamide	591
ON 01910	517	Quarfloxin	592
Ortataxel	518	Quinagolide	595
OSI-906	519	R547	597
OSI 930	521	R1645	600
Oxycodone and naltrexone	522	R1668	601
Ozarelix	524	RC-3095	605
P2045	527	Relacatib	606
Paclitaxel (LEP-ETU)	530	Retaspimycin	609
Paclitaxel (OncoGel)	532	RH1	610
Paclitaxel (AI 850)	533	Romidepsin	612
Paclitaxel poliglumex	534	Ropidoxuridine	614
Paclitaxel (Tocosol)	536	Roquinimex	616
Palifosfamide	537	Rosabulin	619
Palonosetron	539	RP101	622
Pamidronic acid	542	RTA 402	623
Patupilone	543	Rubitecan	625
PCK 3145	544	S-1	626
PCI-24781	545	Salinosporamide A	627
PCI-27483	546	Sapacitabine	632
PCI-32765	546	Satraplatin	634
Phenoxodiol	547	SB-743921	636
Pralatrexate	550	Seliciclib	637
Pelitinib	551	Semapimod	640
Pelitrexol	552	Seocalcitol	642
PEP-005	554	Silibinin	644
Perifosine	556	Simotaxel	647
PHY 906	559	SN-2310	649
Picoplatin	560	SNS-032	650
Pipendoxifene	561	SNS-314	654
Pixantrone	566	SNS-595	654
Plerixafor	569	Sodium phenylbutyrate	656
Plevitrexed	570	Sodium stibogluconate	658
Plitidepsin	572	SPI-1620	659
PM00104	574	Squalamine lactate	660
PM02734	576	SR 31747	662