

# 抗前列腺癌雄激素受体拮抗剂研究进展及市场分析

王红莲, 王宁宁, 褚定军\*

(奥锐特药业股份有限公司, 浙江台州 317200)

**[摘要]** 前列腺癌是男性常见肿瘤。雄激素受体 (androgen receptor, AR) 是雄激素与前列腺癌细胞结合、发挥激素生物活性、促进前列腺癌组织生长的必要物质。目前 AR 拮抗剂是前列腺癌主要治疗药物, 恩扎卢胺等第 2 代 AR 拮抗剂已获批上市, 市场关注度高。综述抗前列腺癌 AR 拮抗剂研究进展, 并对市场销售情况进行分析。

**[关键词]** 前列腺癌; 雄激素受体; 市场销售; 生产企业

**[中图分类号]** R979.1

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1001-5094 (2023) 08-0617-09

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2023.08.006

## Research Progress and Market Analysis of Androgen Receptor Antagonists for the Treatment of Prostate Cancer

WANG Honglian, WANG Ningning, CHU Dingjun

(Aurisco Pharmaceutical Co., Ltd., Taizhou 317200, China)

**[Abstract]** Prostate cancer is a common tumor in men. Androgen receptor (AR) is an essential substance for androgen to bind to prostate cancer cells, exert hormone biological activity, and promote the growth of prostate cancer tissue. At present, AR antagonists are the main therapeutic drugs for prostate cancer. The second-generation AR antagonists such as enzalutamide have been approved with much attention from the market. This paper reviews the research progress of AR antagonists for the treatment of prostate cancer, and analyzes their market sales.

**[Key words]** prostate cancer; androgen receptor; market sale; production enterprise

世界卫生组织数据显示 2020 年全球男性新发癌症 10 065 305 例, 其中前列腺癌 1 414 259 例, 发病率仅次于肺癌, 位居第 2<sup>[1]</sup>; 2020 年全球男性癌症死亡 5 528 810 例, 其中前列腺癌死亡 375 304 例, 占男性全身恶性肿瘤死亡病例数的 6.8%, 死亡率位居第 5, 见图 1<sup>[2]</sup>。

最新数据显示, 预计 2023 年美国有 1 958 310 例新发癌症病例和 609 820 例癌症死亡病例, 其中新发前列腺癌 288 300 例, 占有新发癌症病例的 14.7%, 因前列腺癌死亡 34 700 例, 占有癌症死亡人数的 5.7%<sup>[3]</sup>。2020 年中国前列腺癌新增病例 115 426 人, 死亡病例 51 094 人<sup>[2]</sup>。另有数据显示, 中国的前列腺癌发病率较欧美国家低<sup>[4]</sup>, 这与检出率低有关。随着我国人口老龄化、生活方式的改变、前列腺癌特异性抗原等前列腺癌筛查方式的

普及和应用, 我国前列腺癌的发病率和死亡率均将呈现逐年上升趋势<sup>[5]</sup>。

前列腺癌的治疗方法包括手术切除、免疫治疗、化疗和雄激素剥夺治疗 (androgen deprivation therapy, ADT) 等<sup>[6]</sup>。雄激素能够刺激癌细胞生长, 因此前列腺癌有雄激素依赖的生长特性<sup>[7]</sup>, 将体内循环睾酮降低到“去势水平”的 ADT, 是晚期前列腺癌最主要的治疗方式之一。ADT 包括手术去势 (双侧睾丸切除术) 和药物去势。药物去势的原理是通过影响下丘脑-垂体-性腺轴, 抑制睾丸分泌雄激素, 使雄激素下降到去势水平导致癌细胞增殖减少, 随后诱导凋亡, 从而达到延缓疾病进展的目的<sup>[8]</sup>。常用去势药物包括促黄体素释放激素 (luteinizing hormone releasing hormone, LHRH) 激动剂和 LHRH 拮抗剂<sup>[8]</sup>。亮丙瑞林、戈舍瑞林、曲普瑞林等是临床上常用的 LHRH 激动剂, 可阻断下丘脑对脑垂体的调控, 抑制脑垂体分泌促黄体激素, 进而阻断睾丸分泌雄激素, 从而达到降低睾酮水平的目的。地加瑞克是临床上常用的 LHRH 拮抗剂, 可竞争性地结合垂体促性腺激

**接受日期:** 2023-05-12

**\* 通信作者:** 褚定军, 高级工程师;

**研究方向:** 药物合成工艺及产业化研究;

**Tel:** 0576-83177330; **E-mail:** w681457@163.com

素释放激素,从而快速减少促性腺激素、促黄体激素、促卵泡激素的释放,并抑制睾丸分泌睾酮。ADT 疗法在治疗初期能够使前列腺体退化并缩小前列腺肿瘤体积,但在接受治疗约 2 年后,ADT 会导致肿瘤细胞变异,绝大多数患者会复发,出现药物抵抗,疾病进展为去势抵抗性前列腺癌 (castration resistant prostate cancer, CRPC)。研究发现,CRPC 的发生

发展主要与雄激素受体 (androgen receptor, AR) 信号通路相关,发生频率最高的基因异常类型是 AR 基因异常,包括 AR 过表达、雄激素局部合成、产生 AR 剪接体以及生长因子和细胞因子激活 AR 等<sup>[9]</sup>,这些变异使得肿瘤细胞可在极低浓度雄激素条件下继续生长<sup>[10]</sup>。AR 拮抗剂可通过抑制 AR 激活、核转位,阻断 AR 信号通路,达到缓解 CRPC 进展的目的。

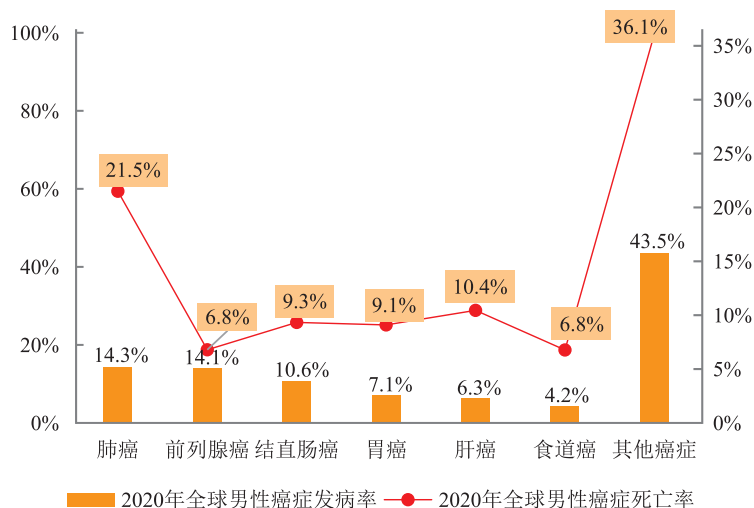
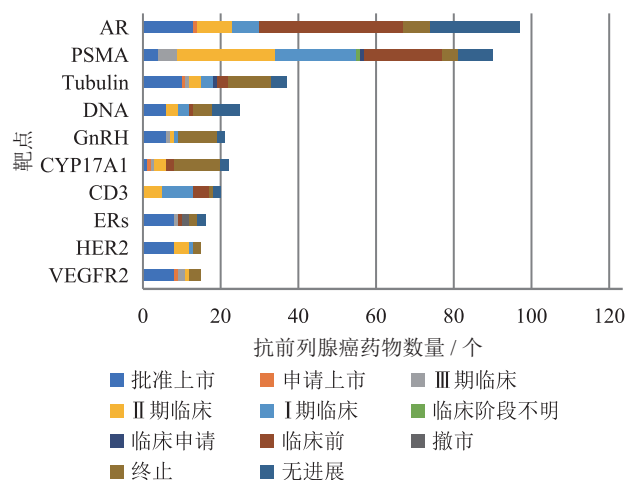


图 1 2020 年全球男性癌症发病率和死亡率<sup>[2]</sup>

Figure 1 Global rates of incidence and mortality of male cancers in 2020<sup>[2]</sup>

近年来,对抗前列腺癌药物的研究从雄激素生物合成过程中的酶到 AR,都有一定程度的进展和

突破。目前 AR 是全球抗前列腺癌药物研究领域最热门的研究靶点 (见图 2)。



AR: androgen receptor (雄激素受体); PSMA: prostate-specific membrane antigen (前列腺特异性膜抗原); tubulin: 微管蛋白; GnRH: gonadotropin-releasing hormone (促性腺激素释放激素); CYP17A1: cytochrome P450 17A1 (细胞色素 P450 17A1); CD3: cluster of differentiation 3 (分化抗原 3); ERs: estrogen receptors (雌激素受体); HER2: human epidermal growth factor receptor 2 (人表皮生长因子受体 2); VEGFR2: vascular endothelial growth factor receptor 2 (血管内皮生长因子受体 2)  
数据来源: 药渡数据

图 2 全球抗前列腺癌药物关注靶点 TOP10

Figure 2 TOP10 targets for anti-prostate cancer drugs in the world

根据化学结构的不同, 可以将 AR 拮抗剂分为甾体类和非甾体类抗雄激素药物<sup>[11]</sup>。综述主要针对对抗前列腺癌 AR 拮抗剂的研究进展及市场销售情况进行简述。

## 1 抗前列腺癌雄激素受体拮抗剂研究进展

### 1.1 第 1 代雄激素受体拮抗剂

甾体类抗雄激素代表药物主要是醋酸环丙孕酮 (cyproterone acetate)、氯地孕酮 (chlormadinone)、烯丙雌醇 (allylestrenol), 这些药物具有拮抗活性较弱、口服生物利用度低、组织选择性较差等缺点, 且易产生肝脏毒性并与其他类固醇受体产生交叉反应, 在临床应用上受到限制, 目前已较少应用, 逐渐被非甾体类 AR 拮抗剂取代<sup>[12]</sup>。

氟他胺 (flutamide) 是最早发现的非甾体类 AR 拮抗剂, 1967 年由先灵葆雅公司 (2009 年被默沙东收购) 合成, 起初用于抑菌, 后偶然发现该药具有 AR 拮抗剂作用。氟他胺于 1989 年在美国获批上市, 该药为前体药物, 代谢为羟基氟他胺后将产生抗雄性激素活性<sup>[13-14]</sup>。据报道, 长期服用氟他胺会产生耐药性, T877A 突变以及双重突变 W741C/T877A 和 F876L/T877A 均会使氟他胺和羟基氟他胺产生激动活性, 转而促进肿瘤生长, 引发 CRPC<sup>[15]</sup>。此外, 氟他胺用于治疗前列腺癌时一般需要高剂量给药, 这将导致严重的肝脏毒性<sup>[12]</sup>。

尼鲁米特 (nilutamide) 最早于 1987 年在法国上市, 常与手术或药物去势联合使用。在已接受去势治疗的前列腺癌患者中, 尼鲁米特与促性腺激素释放激素 (gonadotropin-releasing hormone, GnRH) 激动剂联合使用, 比单独使用 GnRH 激动剂客观响应率更好,

骨痛改善效果更明显且肿瘤标志物更加正常化<sup>[14]</sup>。研究发现, 尼鲁米特对 T877A 突变体表现出激动活性, 转而促进肿瘤生长, 引发 CRPC<sup>[16]</sup>。此外, 该药也存在肝脏毒性, 但毒性小于氟他胺<sup>[12]</sup>。

外周选择性 AR 拮抗剂比卡鲁胺 (bicalutamide) 最早于 1995 年在英国和美国上市。研究发现, 比卡鲁胺对 W741C 突变体表现出激动活性, 转而促进肿瘤生长, 引发 CRPC<sup>[16]</sup>。比卡鲁胺的肝脏毒性低于氟他胺和尼鲁米特<sup>[12]</sup>。比卡鲁胺对 AR 的亲合力是氟他胺的 4 倍, 是尼鲁米特的 5 倍, 因此拮抗活性更强, 更能抑制受体功能以及前列腺癌细胞的生长<sup>[17]</sup>。

氟他胺、尼鲁米特和比卡鲁胺通常在给药 6 个月内出现耐药<sup>[16]</sup>。AR 的过表达, 突变如 T877A 突变、W741C 突变等会导致氟他胺等 AR 拮抗剂转换为 AR 激动剂, 促进肿瘤的生长, 从而产生耐药。

### 1.2 第 2 代雄激素受体拮抗剂

第 2 代非甾体 AR 拮抗剂主要包括恩扎卢胺 (enzalutamide)、阿帕他胺 (apalutamide)、达罗他胺 (darolutamide) 等。

**1.2.1 恩扎卢胺** 恩扎卢胺由 Medivation (后被辉瑞收购) 和安斯泰来 (Astellas) 联合开发, 是首个获批上市的第 2 代 AR 拮抗剂, 先后在美国、欧盟、日本和中国获批用于治疗前列腺癌, 包括转移性去势敏感性前列腺癌 (metastatic castration-sensitive prostate cancer, mCSPC)、转移性内分泌治疗敏感性前列腺癌 (metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC)、转移性前列腺癌 (metastatic prostate cancer, mPCa) 和 CRPC<sup>[18-21]</sup>。用法为每日次, 每次口服 160 mg [4 粒 × 40 mg (胶囊) 或 4 片 × 40 mg (片剂) 或 2 片 × 80 mg (片剂)]<sup>[18]</sup> (见表 1)。

表 1 恩扎卢胺各国获批情况

Table 1 Approval status of enzalutamide by country

国家/地区	商品名	剂型规格	持有人	获批时间
美国	Xtandi®	口服胶囊剂: 40 mg	Astellas	2012-08-31
		口服片剂: 40, 80 mg	Astellas	2020-08-04
欧盟	Xtandi®	口服胶囊剂: 40 mg; 口服片剂: 40, 80 mg	Astellas Pharma Europe B.V.	2013-06-21
日本	イクスタンジカプセル®	口服胶囊剂: 40 mg	アステラス製薬株式会社 (安斯泰来)	2014-03-24
	イクスタンジ錠®	口服片剂: 40, 80 mg	アステラス製薬株式会社	2020-05-29
中国	安可坦®	口服软胶囊: 40 mg	Astellas Pharma Europe B.V.	2019-11-18

数据来源: 药渡数据

恩扎卢胺不仅可以竞争性地抑制雄激素与 AR 的结合, 还可以削弱 AR 的核定位能力以及干扰 AR 复合物与 DNA 的结合。其主要代谢物 *N*-去甲基恩扎卢胺的体外活性与恩扎卢胺相似。体外研究 9785-PH-0004 数据显示, 在二氢睾酮诱导的人前列腺癌细胞 LNCaP (lymph node-derived carcinoma of the prostate)、W741C 突变的 LNCaP 增殖中, 恩扎卢胺的 IC<sub>50</sub> 分别为 93 和 100 nmol·L<sup>-1</sup>, 而比卡鲁胺可以抑制二氢睾酮诱导的 LNCaP 增殖 (IC<sub>50</sub> = 780 nmol·L<sup>-1</sup>), 但无法抑制 W741C 突变的 LNCaP 增殖, 说明恩扎卢胺在抑制前列腺癌细胞增殖并诱导凋亡方面的表现显著优于比卡鲁胺。CRPC 小鼠异种移植模型实验数据显示, 在给药第 28 天时, Vehicle (赋形剂、载体, 在药学领域中常用于表示构成药物或抗原的除主药以外的无活性液体或流体状物质, 也可称为辅料) 组和恩扎卢胺 1, 10, 50 mg·kg<sup>-1</sup> 剂量组的肿瘤体积平均值分别为 348, 202, 133 和

62 mm<sup>3</sup>, 结果表明恩扎卢胺能够缩小肿瘤体积, 并表现出剂量依赖性<sup>[22]</sup>。恩扎卢胺对 AR 的亲合力高, 是第 1 代 AR 拮抗剂比卡鲁胺的 5~8 倍, 且没有激动剂活性<sup>[23]</sup>。

恩扎卢胺的临床试验 AFFIRM 报告 0.9% 的患者发生癫痫, 这可能与剂量依赖性、药物易通过血脑屏障抑制  $\gamma$ -氨基丁酸 a 型受体 ( $\gamma$ -aminobutyric acid a, GABAa) 有关。因此, 高危癫痫患者不建议使用恩扎卢胺<sup>[18, 24-25]</sup>。

**1.2.2 阿帕他胺** 阿帕他胺由强生公司研发, 是通过恩扎卢胺结构优化筛选得到的第 2 代非甾体 AR 拮抗剂。阿帕他胺先后在美国、欧盟、日本和中国获批上市, 可用于治疗 mCSPC, mHSPC 和 mPCa, 且该药是美国和中国首个获批治疗非转移性去势抵抗性前列腺癌 (non-metastatic castration-resistant prostate cancer, nmCRPC) 的药物<sup>[26-29]</sup>。用法为每日 1 次, 每次 240 mg (4 片 × 60 mg)<sup>[26]</sup> (见表 2)。

表 2 阿帕他胺各国获批情况

Table 2 Approval status of apalutamide by country

国家/地区	商品名	剂型规格	持有人	获批时间
美国	Erleada <sup>®</sup>	口服片剂: 60 mg	Janssen Biotech	2018-02-24
		口服片剂: 240 mg	Janssen Biotech	2023-02-27
欧盟	Erleada <sup>®</sup>	口服片剂: 60 mg	Janssen-Cilag International NV	2019-01-14
日本	アーリーダ <sup>®</sup>	口服片剂: 60 mg	Janssen Pharmaceutical K.K.	2019-03-26
中国	安森珂 <sup>®</sup>	口服片剂: 60 mg	Janssen-Cilag International NV	2019-09-05

数据来源: 药渡数据

阿帕他胺可直接与 AR 的配体结合域结合, 抑制 AR 核转位且干扰 AR 与 DNA 结合, 并阻碍 AR 介导的转录。体外转录报告显示, 阿帕他胺的主要代谢产物 *N*-去甲基阿帕他胺是一种效力较弱的 AR 拮抗剂, 其活性是阿帕他胺的 1/3。阿帕他胺作用于人前列腺癌细胞 VCaP (vertebra-derived carcinoma of the prostate) 7 天后显示, 阿帕他胺不能刺激 VCaP 增殖, 并能拮抗合成雄激素 R1881 对 VCaP 的增殖作用, 表明该药可抑制 VCaP 增殖, 同时没有明显的激活作用。阿帕他胺对 AR 过表达的 LNCaP 的 IC<sub>50</sub> 为 16 nmol·L<sup>-1</sup>, 可促进肿瘤细胞的凋亡。体内试验中, 给携带 LNCaP/AR-Luc 异种移植肿瘤的去势雄性免疫缺陷小鼠连续服用 Vehicle 或阿帕他胺片 (10 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)。用药第 28 天时,

与初始肿瘤体积相比, Vehicle 组 ( $n=9$ ) 中 7 只小鼠的肿瘤体积增大, 阿帕他胺组 ( $n=10$ ) 中 8 只小鼠的肿瘤体积减小 50% 以上<sup>[30]</sup>。

小鼠大脑皮质胞膜匀浆试验显示, 阿帕他胺在中枢神经系统中的浓度为恩扎卢胺的 1/4, 表明阿帕他胺的癫痫发作等中枢神经系统毒性事件发生率更低, 安全性更好, 相较于恩扎卢胺, 癫痫的副作用大大降低<sup>[25, 31]</sup>。目前强生公司正在开展阿帕他胺与恩扎卢胺针对激素敏感性前列腺癌的临床试验对比 (临床试验编号: NCT04409288), 后续阿帕他胺有可能作为恩扎卢胺的替代品成为治疗这一适应症的一线用药。

**1.2.3 达罗他胺** 达罗他胺由芬兰奥立安集团与拜耳联合开发, 先后在美国、日本、欧盟和中国获批上

市用于治疗 nmCRPC, mHSPC 和 mPCa<sup>[32-34]</sup>。用法为每日 2 次, 每次 600 mg (2 片 × 300 mg)<sup>[32]</sup> (见表 3)。

达罗他胺与 AR 亲和力高, 与神经递质 GABA 的受体亲和力低, 血脑屏障透过率低, 对体内代谢酶影响小, 药物相互作用可能性小。

达罗他胺可以竞争性地抑制雄激素与 AR 结合、AR 核转位和 AR 介导的转录。达罗他胺是 F876L, W741L 和 T877A 等多个 AR 突变体的完全拮抗剂。F876L 能够导致恩扎卢胺、阿帕他胺对 AR 由抑制作用逆转为激动作用, 达罗他胺则克服了 F876L 突变 ( $IC_{50}=66 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 与该药对野生型 AR 的抑制作用相近 ( $IC_{50}=65 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )<sup>[35]</sup>。

达罗他胺的主要代谢产物是酮基达罗他胺, 后者的体外活性与达罗他胺相似<sup>[32]</sup>。体外研究 (编号:

10000135) 数据显示, 达罗他胺、酮基达罗他胺均可抑制雄激素诱导的前列腺癌细胞 VCaP 增殖,  $IC_{50}$  分别为 230 和 170  $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。在 VCaP 异种移植小鼠模型中开展的体内研究 (编号: 09000124) 数据显示, 经口给予达罗他胺 [连续 37 天每日给药 1 次 (46%) 或 2 次 (67%), 每次  $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ], 可显著抑制肿瘤生长; 此外, 达罗他胺能够延缓免疫缺陷裸鼠睾丸切除术后 VCaP 肿瘤细胞的再生长。在雄性裸鼠前列腺癌原位肿瘤模型中开展的体内研究 (编号: 0909TM04-R-9760) 表明, 经口给予达罗他胺 (每日 2 次, 每次  $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 连续 3 周) 可使前列腺癌肿瘤体积显著缩小 [ $124 \text{ mm}^3$  vs  $314 \text{ mm}^3$  (Vehicle 组)]<sup>[35]</sup>。

相对于其他第 2 代 AR 拮抗剂, 达罗他胺对 AR 拮抗剂耐药的 nmCRPC 患者安全性高, 耐受性好<sup>[36]</sup>。

表 3 达罗他胺各国获批情况

Table 3 Approval status of darotamidine by country

国家/地区	商品名	剂型规格	持有人	获批时间
美国	Nubeqa <sup>®</sup>	口服片剂: 300 mg	Bayer HealthCare	2019-07-30
日本	ニューベクオ <sup>®</sup>	口服片剂: 300 mg	バイエル薬品株式会社 (拜耳)	2020-01-23
欧盟	Nubeqa <sup>®</sup>	口服片剂: 300 mg	Bayer AG	2020-03-27
中国	诺倍戈 <sup>®</sup>	口服片剂: 300 mg	Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.	2021-02-02

数据来源: 药渡数据

**1.2.4 瑞维鲁胺** 恒瑞医药研发的 1 类新药瑞维鲁胺 (rezvilutamide), 是 2022 年 6 月国内首个获批上市的自主研发第 2 代 AR 拮抗剂, 商品名为艾瑞恩<sup>®</sup> (口服片剂: 80 mg), 用于联合 ADT 治疗高瘤负荷的 mHSPC。用法为每日 1 次, 每次 240 mg (3 片 × 80 mg)<sup>[37]</sup>。

瑞维鲁胺因结构中引入了双羟基, 亲水性得到提高, 相比于恩扎卢胺, 具有更高的血浆暴露量和更低的血脑屏障透过率, 故神经毒性降低, 诱发癫痫发作的风险显著降低<sup>[38]</sup>。

**1.2.5 在研药物** 目前, 除了已上市的氟他胺、尼鲁米特、恩扎卢胺、阿帕他胺等, 还有较多其他在研的 AR 拮抗剂。

德恩鲁胺 (deuterated enzalutamide) 是由海创药业研发的 1 类新药, 是恩扎卢胺的氘代化合物, 作为 AR 拮抗剂, 能够竞争性抑制雄激素与 AR 结合。

2023 年 3 月 23 日, 海创药业公告显示德恩鲁胺的新药上市申请已获中国国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 受理, 用于经醋酸阿比特龙或多西他赛治疗失败, 不可耐受或不适合多西他赛治疗的 mCRPC 患者<sup>[39]</sup>。

德恩鲁胺对前列腺癌的生长抑制作用明显优于恩扎卢胺; 作为恩扎卢胺的氘代药物, 氘代后药物代谢减缓, 活性药物的暴露量增加, 临床拟用剂量为恩扎卢胺的一半, 用药依从性更好; 动物体内药代动力学表明, 相比恩扎卢胺, 德恩鲁胺吸收更好, 血液浓度更高。德恩鲁胺目前已开展的临床研究中尚未观察到癫痫事件, 与恩扎卢胺相比有较好的安全性<sup>[39]</sup>。

除申请上市的德恩鲁胺外, 处于临床研究阶段的 AR 拮抗剂还有普克鲁胺、PDMX-1001 等 (见表 4)。

表 4 临床在研抗前列腺癌雄激素受体拮抗剂

Table 4 Androgen receptor antagonists for the treatment of prostate cancer under clinical research

药物名称	原研公司/机构	适应证	全球药物最高研发阶段	中国药物最高研发阶段
proxalutamide (普克鲁胺)	苏州开拓药业	mCRPC	Ⅲ期临床	Ⅲ期临床
PDMX-1001	Pandomedx	PCa	Ⅱ期临床	
TRC-253	Janssen Research & Development LLC	mCRPC	Ⅱ期临床	
seviteronel	Mycovia Pharmaceuticals Inc.	PCa, CRPC	Ⅱ期临床	
2-hydroxyflutamide	LIDDS AB	PCa	Ⅱ期临床	
bavdegalutamide/ARV-110	Yale University	mCRPC	Ⅱ期临床	
EPI-7386	Essa Pharma Inc.	mCRPC	I/Ⅱ期临床	
ARV-766	Arvinas Inc.	mCRPC	I/Ⅱ期临床	I/Ⅱ期临床
TRC-253	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.	mCRPC	I/Ⅱ期临床	
ONC1-0013B	Avionco Ltd.	mCRPC	I期临床	
HP-518 (PROTAC)	Hinova Pharmaceuticals Inc.	mCRPC	I期临床	
AC-0176	Accutar Biotechnology Inc.	mCRPC	I期临床	
CC-94676	Celgene Corporation	mCRPC	I期临床	

mCRPC: metastatic castration-resistant prostate cancer (转移性去势抵抗性前列腺癌); PCa: prostate cancer (前列腺癌); CRPC: castration-resistant prostate cancer (去势抵抗性前列腺癌)

数据来源: 药渡数据

## 2 抗前列腺癌雄激素受体拮抗剂市场分析

### 2.1 全球市场分析

2020年, 美国、法国、德国、意大利、西班牙、英国和日本等7个主要市场的抗前列腺癌药物市场规模约112亿美元, 其中, AR靶向药物(以AR拮抗剂为主)约占销售总额的56.3%。此外, 即使2020—2029年可能面临产品专利到期、仿制药竞争等问题, 仍预计抗前列腺癌药物市场将以每年11.6%的速度增

长, 到2029年达到301亿美元的市场规模(见表5)。

到2029年, AR靶向药物仍然是抗前列腺癌药物领域的主要产品, 其销售额预计达到174亿美元, 约占总额58%。预计恩扎卢胺、阿帕他胺等AR拮抗剂将在2029年成为抗前列腺癌药物领域市场份额最大的产品, 主要市场总销售额约142亿美元, 分别占整个抗前列腺癌药物市场销售额和AR靶向药物销售额的47%和82%<sup>[40]</sup>。

表 5 抗前列腺癌药物市场规模情况 (按照 2029 年市场占比排序)<sup>[40]</sup>Table 5 Anti-prostate cancer drug market size (by market share 2029)<sup>[40]</sup>

药物类别	2020年市场规模/亿美元	2029年预测市场规模/亿美元	2020年市场占比	2029年市场占比	2020—2029年增长率
AR 靶向药物	63	174	56.3%	57.8%	176.2%
雄激素剥夺治疗	38	38	33.9%	12.6%	0.0%
细胞毒性药物	5	7	4.5%	2.3%	40.0%
骨转移靶向药物	3	6	2.7%	2.0%	100.0%
PARP 抑制剂	1	48	0.9%	15.9%	4 700.0%
激酶抑制剂		15		5.0%	
PSMA 靶向放射性配体		11		3.7%	
治疗性疫苗	2	2	1.8%	0.7%	0.0%
总计	112	301			168.8%

AR: androgen receptor (雄激素受体); PARP: poly ADP-ribose polymerase (聚腺苷二磷酸核糖聚合酶); PSMA: prostate-specific membrane antigen (前列腺特异性膜抗原)

第1代AR拮抗剂由于安全性等问题, 原有市场正被第2代AR拮抗剂逐渐取代。恩扎卢胺作为第2代AR拮抗剂的首个上市品种, 2022年全球销

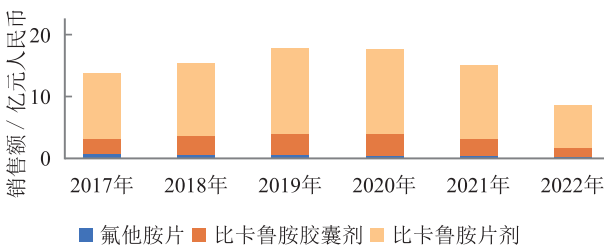
售额已高达59.6亿美元。恩扎卢胺、阿帕他胺和达罗他胺3个品种2022年全球总销售额已达到84亿美元, 随着药物市场推广及用药人群增多, 第2代

AR 拮抗剂市场会有更大的增长空间。

## 2.2 国内市场分析

**2.2.1 第 1 代雄激素受体拮抗剂市场分析** 氟他胺片/胶囊有保加利亚 ACTAVIS EAD、江苏天士力帝益药业有限公司、上海复旦复华药业有限公司 3 家公司获 NMPA 批准上市, 无其他公司开展临床试验或申报生产。尼鲁米特片未在中国上市, 现阶段也没有公司开展临床试验或申报生产。比卡鲁胺片/胶囊有阿斯利康、上海朝晖药业有限公司、浙江海正药业股份有限公司、上海复旦复华药业有限公司、山西振东制药股份有限公司 5 家公司获 NMPA 批准上市, 南京顺欣制药有限公司以及扬子江药业集团有限公司正在申报生产。

从销售方面来看, 目前国内第 1 代 AR 拮抗剂仅氟他胺片、比卡鲁胺片、比卡鲁胺胶囊在售, 整体的销售额近几年呈下降趋势, 全年销售额已从 2017 年巅峰时期的 17.9 亿元人民币降至 2022 年的 8.6 亿元人民币 (见图 3)。



数据来源: 药渡数据

图 3 第 1 代雄激素受体拮抗剂国内销售额情况(医院数据, 单位: 亿元人民币)

Figure 3 Domestic sales of first-generation androgen receptor antagonists (hospital data, unit: 100 million RMB)

整体来看, 国内公司对于第 1 代 AR 拮抗剂的关注较少, 预计将被第 2 代 AR 拮抗剂逐步替代。

**2.2.2 第 2 代雄激素受体拮抗剂市场分析** 恩扎卢胺软胶囊有 4 家公司已获 NMPA 批准上市, 分别为安斯泰来、齐鲁制药有限公司、四川科伦药业股份有限公司和江苏豪森药业集团有限公司。江西青峰药业有限公司、宜昌人福药业有限责任公司和沈阳红旗制药有限公司 3 家公司正在申报生产; 瑞迪博士(北京)药业有限公司已完成生物等效性试验, 山西振东制药股份有限公司正在开展生物等效性试验。

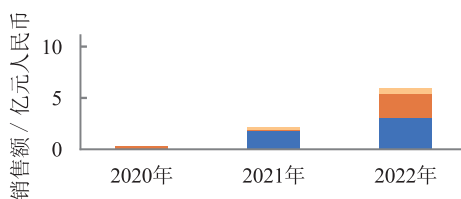
恩扎卢胺软胶囊已被纳入 2022 版国家医保乙类<sup>[41]</sup>。

阿帕他胺片现阶段只有原研 Janssen-Cilag International NV/ 杨森获 NMPA 批准上市, 四川科伦药业股份有限公司已完成生物等效性试验, 齐鲁制药(海南)有限公司正在开展生物等效性试验。阿帕他胺片已被纳入国家医保乙类, 用于 mHSPC 成年患者和有高危转移风险的 nmCRPC 成年患者<sup>[41]</sup>。

达罗他胺片现阶段仅 Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc./ 拜耳获 NMPA 批准上市, 暂无其他公司开展临床研究及注册申报。达罗他胺片已被纳入国家医保乙类, 用于高危转移风险的 nmCRPC 成年患者<sup>[41]</sup>。

瑞维鲁胺片现阶段仅江苏恒瑞医药股份有限公司获 NMPA 批准上市, 暂无其他公司开展临床研究及注册申报。瑞维鲁胺片纳入国家医保乙类, 用于治疗 mHSPC 患者<sup>[41]</sup>。

第 2 代 AR 拮抗剂正在逐渐取代第 1 代 AR 拮抗剂, 国内销售额呈快速上升趋势。2020 年销售额仅 700 万元人民币, 2022 年销售额已达到 6.0 亿元人民币, 增长率为 8 471% (见图 4)。随着新产品的获批及市场推广, 中国市场销售额会有急剧增长。



数据来源: 药渡数据

图 4 第 2 代雄激素受体拮抗剂国内销售额情况(医院数据, 单位: 亿元人民币)

Figure 4 Domestic sales of second-generation androgen receptor antagonists (hospital data, unit: 100 million RMB)

整体来看, 恩扎卢胺等第 2 代 AR 拮抗剂的国内市场正在快速增长, 现阶段已有较多公司开展临床试验及注册申报, 第 2 代 AR 拮抗剂国内未来市场预计会有很大幅度增长且竞争激烈。

## 3 结语

前列腺癌已成为严重威胁男性健康的重要疾

病, ADT 是晚期前列腺癌最主要的治疗方式之一, 几乎所有接受 ADT 治疗的患者, 其病情最终都会进展为 CRPC, 而 AR 拮抗剂可通过抑制 AR 激活、核转位, 阻断 AR 信号通路, 达到缓解 CRPC 进展的

目的。AR 是现阶段前列腺癌治疗领域关注度最高且最为活跃的研究靶点, 恩扎卢胺等第 2 代 AR 拮抗剂已展现出了较好的临床效应并占据了市场主要销售份额, 预计将具有较好发展潜力及市场空间。

## 【参考文献】

- [1] Barsouk A, Padala S A, Vakiti A, *et al.* Epidemiology, staging and management of prostate cancer[J]. *Med Sci*, 2020, 8(3): 28–41.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249.
- [3] Siegel R L, Miller K D, Wagle N S, *et al.* Cancer statistics, 2023[J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(1): 17–48.
- [4] Zheng R, Zhang S, Zeng H, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. *JNCC*, 2022, 2(1): 1–9.
- [5] Wang K, Ruan H, Xu T, *et al.* Recent advances on the progressive mechanism and therapy in castration-resistant prostate cancer[J/OL]. *Oncotargets Ther*, 2018, 11: 3167–3178[2023-05-12]. <https://doi.org/10.2147/OTT.S159777>.
- [6] 罗帆, 柳建军, 张国辉, 等. 雄激素受体剪切变异体阳性去势抵抗性前列腺癌新型药物[J]. *广东医科大学学报*, 2023, 41(1): 101–105.
- [7] 张高辉, 叶兴龙. 雄激素受体参与去势抵抗性前列腺癌发生机制的研究进展[J]. *吉林医药学院学报*, 2023, 44(2): 113–116.
- [8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委办公厅关于印发肿瘤和血液病相关病种诊疗指南(2022年版)的通知[EB/OL]. (2022-04-11)[2023-05-12]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202204/a0e67177df1f439898683e1333957c74.shtml>.
- [9] 衡立, 张立国, 董婧婷, 等. 氧化应激介导雄激素受体信号重激活在前列腺癌进展中的分子机制研究进展[J]. *中国全科医学*, 2022, 25(5): 636–642.
- [10] 朱晖, 邓康俐. 雄激素剥夺疗法和免疫疗法在前列腺癌治疗中的研究进展[J]. *肿瘤防治研究*, 2019, 46(10): 867–872.
- [11] 王峰, 方浩. 非甾体类雄激素受体拮抗剂的研究进展[J]. *现代药物与临床*, 2012, 27(2): 88–93.
- [12] 韩文雅. 抗前列腺癌中药方的统计筛选及 AR 拮抗剂的构效关系研究[D/OL]. 兰州: 兰州大学, 2020[2023-05-12]. [https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=3uoqIhG8C475K0m\\_zrgu4IQRvvp2SAkyRJRH-nhE QB uKg4okgcHYisVlwswfuX6ivG11SuHJUELQDdKgGm0-6-ePecGIqtb&uniplatform=NZKPT](https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=3uoqIhG8C475K0m_zrgu4IQRvvp2SAkyRJRH-nhE QB uKg4okgcHYisVlwswfuX6ivG11SuHJUELQDdKgGm0-6-ePecGIqtb&uniplatform=NZKPT).
- [13] 郭宗儒. 三个抗前列腺癌药物的研制[J]. *药学报*, 2022, 57(6): 1918–1924.
- [14] 张子予, 袁斌, 李志裕. 作用于雄激素受体不同结合位点的前列腺癌治疗药物的研究进展[J]. *现代药物与临床*, 2015, 30(8): 1036–1040.
- [15] 陆旭芳, 敦康, 孙迎迎, 等. 针对不同靶点的前列腺癌药物的研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2014, 23(11): 1273–1278.
- [16] 何芳, 郝俊旭, 陈立江. 三种新型雄激素受体拮抗剂的研究进展[J]. *中国新药与临床杂志*, 2021, 40(6): 441–416.
- [17] 张道广. 具有抗前列腺癌活性及成药性的新型小分子化合物的发现[D/OL]. 济南: 山东大学, 2018[2023-05-12]. [https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=3uoqIhG8C447WN1SO36whLpCgh0R0Z-iszBRSG4W40q HYXhao9i2hvc\\_inE3GSUVf9VZPc8XZN-RU DlkaA1HSceIn383HGjO&uniplatform=NZKPT](https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=3uoqIhG8C447WN1SO36whLpCgh0R0Z-iszBRSG4W40q HYXhao9i2hvc_inE3GSUVf9VZPc8XZN-RU DlkaA1HSceIn383HGjO&uniplatform=NZKPT).
- [18] [18]U.S. Food and Drug Administration. XTANDI(enzalutamide) capsule/tablets, for oral use[EB/OL]. (2022-09-09)[2023-05-12]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/203415s019,213674s 0061bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/203415s019,213674s 0061bl.pdf).
- [19] European Medicines Agency.Xtandi(enzalutamide), capsule/tablets, for oral use[EB/OL]. (2022-06-01)[ 2023-05-12]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xtandi>.
- [20] 独立行政法人医药品医疗器械综合机构. イクスタンジ錠 40mg / イクスタンジ錠 80mg(enzaluta mide)tablets,for oral use[EB/OL]. (2020-05-29)[2023-05-12]. [https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291031F1 025\\_1\\_06/?view=frame&style=XML&lang=ja](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291031F1 025_1_06/?view=frame&style=XML&lang=ja).
- [21] 阿斯泰来中国. 安可坦(恩扎卢胺软胶囊), 口服[EB/OL]. (2022-06-08)[2023-05-12]. [https://www.astellas.co m.cn/system/files/1\\_enzalutamide\\_soft\\_capsules\\_20220620.pdf](https://www.astellas.co m.cn/system/files/1_enzalutamide_soft_capsules_20220620.pdf).
- [22] U.S. Food and Drug Administration. Xtandi(enzalutamide)[EB/OL]. (2012-08-22)[2023-05-12]. [https://www.access data.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2012/203415Orig1s000PharmR.pdf](https://www.access data.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203415Orig1s000PharmR.pdf).
- [23] 李绪, 蒲九州, 刘帅, 等. 恩扎卢胺治疗前列腺癌的研究进展



- [J]. 中国男科学杂志, 2022, 36(1): 105-107.
- [24] 马东升, 高溪媛, 丁洁宇, 等. 恩杂鲁胺在治疗转移性去势抵抗性前列腺癌方面的相关研究进展 [J]. 海峡药学, 2021, 33(9): 95-98.
- [25] 刘家舟, 潘家骅, 薛蔚. 雄激素受体拮抗剂治疗前列腺癌新进展 [J]. 现代泌尿外科杂志, 2022, 27(3): 268-272, 274.
- [26] U.S. Food and Drug Administration. ERLEADA (apalutamide) tablets, for oral use[EB/OL]. (2023-02-17)[2023-05-12]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/210951Orig1s011lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/210951Orig1s011lbl.pdf).
- [27] European Medicines Agency. Erleada(apalutamide), tablets, for oral use[EB/OL]. (2023-03-20)[2023-05-12]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erleada>.
- [28] 独立行政法人医药品医疗器械综合机构. アーリーダ錠 60mg (apalutamide)tablets, for oral use [EB/OL]. (2020-09-07)[2023-05-12]. [https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291059F1029\\_1\\_06/?view=frame&style=XML&lang=ja](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291059F1029_1_06/?view=frame&style=XML&lang=ja).
- [29] 西安杨森制药有限公司. 安森珂(阿帕他胺片), 口服 [EB/OL]. (2022-06-08)[2023-05-12]. [https://www.xian-janssen.com.cn/sites/default/files/PDF/a\\_pa\\_ta\\_e\\_pian\\_shuo\\_ming\\_shu\\_.pdf](https://www.xian-janssen.com.cn/sites/default/files/PDF/a_pa_ta_e_pian_shuo_ming_shu_.pdf).
- [30] U.S. Food and Drug Administration. ERLEADA(apalutamide)[EB/OL]. (2018-02-14)[2023-05-12]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/210951Orig1s000MultidisciplineR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210951Orig1s000MultidisciplineR.pdf).
- [31] 罗浩鸣, 谷江, 张永春, 等. 阿帕鲁胺治疗去势抵抗性前列腺癌的研究进展 [J]. 医学综述, 2021, 27(17): 3424-3428.
- [32] U.S. Food and Drug Administration. NUBEQA(darolutamide) tablets, for oral use[EB/OL]. (2022-08-05)[2023-05-12]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/212099s002lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/212099s002lbl.pdf).
- [33] 独立行政法人医药品医疗器械综合机构. ニュベクオ錠 300mg(darolutamide)tablets, for oral use [EB/OL]. (2023-02-24)[2023-05-12]. [https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291063F1025\\_1\\_04/?view=frame&style=XML&lang=ja](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291063F1025_1_04/?view=frame&style=XML&lang=ja).
- [34] European Medicines Agency. Erleada(darolutamide)tablets, for oral use[EB/OL]. (2023-03-20)[2023-05-12]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nubeqa>.
- [35] U.S. Food and Drug Administration. NUBEQA(darolutamide)[EB/OL]. (2018-02-02)[2023-05-12]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2019/212099Orig1s000MultidisciplineR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212099Orig1s000MultidisciplineR.pdf).
- [36] 刘贤, 龙慧民. 去势抵抗性前列腺癌治疗进展 [J]. 现代实用医学, 2021, 33(7): 974-977.
- [37] 恒瑞医药. 艾瑞恩(瑞维鲁胺片), 口服 [EB/OL]. (2022-06-29)[2023-05-12]. <https://www.hengrui.com/product/innovativeMedicine.html#pie11>.
- [38] Qin X, Ji D, Gu W, *et al.* Activity and safety of SHR3680, a novel antiandrogen, in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a phase I/II trial[J]. *Bmc Med*, 2022, 20(1): 84-94.
- [39] 海创药业. 海创药业德恩鲁胺新药上市申请获国家药品监督管理局受理, 前列腺癌治疗将迎来新选择 [EB/OL]. (2023-03-23)[2023-05-12]. <https://www.hinovapharma.com/news/202303/319.html>.
- [40] Pazo C D, Webster R M. The prostate cancer drug market[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(9): 663-664.
- [41] 国家医疗保障局. 国家医保局人力资源社会保障部关于印发《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2022年)》的通知 [EB/OL]. (2023-01-18)[2023-05-12]. [http://www.nhsa.gov.cn/art/2023/1/18/art\\_104\\_10078.html](http://www.nhsa.gov.cn/art/2023/1/18/art_104_10078.html).



**【专家介绍】**褚定军：奥锐特药业股份有限公司董事、总经理兼企业研究院院长。毕业于浙江工业大学化工工艺专业，高级工程师。2017年、2018年连续2年获“天台县经济发展功臣”称号，2020年荣获天台县拔尖人才；2021年任浙江省药学会药物化学与抗生素专业委员会委员；2022年获得中国有色金属工业科学技术奖二等奖。至今已发表2篇论文，拥有23项发明专利，参与制定过1项行业性标准。助推企业建立省级院士专家工作站、博士后工作站，并担任过2位博士后的企业导师。