

新产业发展篇

从全社会发展的视野来展望癌症研究未来30年，我们发现早、中期癌症外科手术中区域性缓释化疗，是人类未来控制癌症过程中最有价值的新研发方向。

近十几年来，小分子靶向、免疫治疗类新药在治疗药物容易接触到大部分癌细胞的晚期恶性淋巴瘤、肺癌、黑色素瘤、白血病、乳腺癌、前列腺癌及其它实体肿瘤的转移癌方向取得了一些进展。特别是针对基因变异少，存在基本特定靶点的晚期癌种无进展生存期研发方向上取得了很大的进展，形成了抗癌新药研发热点和投资热潮。

值得当今投资者警惕的是：市场经济的根本特征是“物以稀为贵”。分子靶向、免疫类药物除对基因突变少的极少数晚期癌症患者有较大获益外，对中国发病率>60%，死亡率>70%食管、胃、肝、胰腺、结直肠癌及男性肺癌晚期患者仅有2个月左右的生存期延长获益。

植入剂术中区域性缓释化疗可在术后易复发转移部位，及时抑制因手术刺激而进入化疗敏感期的残留癌细胞，有望使占中国发病率60%以上的早、中期实体肿瘤癌症患者手术治愈率提高5~20%；患者平均每延长一个月中位生存期的药费支出约为分子靶向、免疫治疗类新药治疗晚期患者的2~10%；使患者和社保体系有重大获益。

植入剂区域性缓释化疗如何能抓住术中化疗敏感机会窗？抗肿瘤植入剂未来30年主要适应症是哪些癌症？如何针对中国多发癌症，自主创新快速形成患者有重大获益的系列新治疗方法？如何在全世界领先发展植入剂新产业，形成新的高新技术产业增长点？

作者结合合肥工业大学控释药物研究室、安徽省民生肿瘤研究院、合肥中人科技有限公司研发团队，以25年来在植入剂系列抗癌新药产品自主研发、产业化、市场推广、组织临床新治疗方法探索等方面的经验和教训，提出在全世界率先发展植入剂新产业方向的设想。供政府有关部门、战略投资方参考。

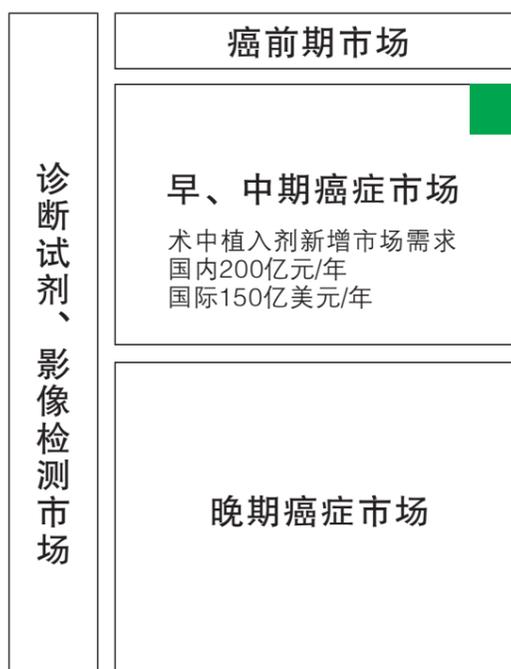
未来30年癌症市场浅析

——存在植入剂术中区域性缓释化疗新增市场需求
中国有先发及成本优势

诊断试剂、影像检测市场特点

市场竞争激烈、创新企业众多、
准入门槛稍低

数千个科研团队在研发
几千家企业在生产



术中区域性缓释化疗新增市场需求

植入剂术中区域性缓释化疗，可使肺癌、食管癌、胃癌、肝癌等早中期癌症患者5年生存率增加10%左右，中位生存期比现治疗水平增加6个月以上。与分子靶向、免疫类新药简比如下：

	使用阶段	用药次数	总金额	平均延长生存期(月)	每延长1个月生存期成本	每延长1个月生存期费用比(倍)
抗肿瘤植入剂	早中期手术中	1	1.2万	6	0.2万	1
分子靶向类新药	晚期患者	4~6	4~10万	2	2~5万	10~25

癌前期(临床前期)市场特点

市场小、分散度高、准入无门槛

T微：0.5毫米大小

几千至50万个癌细胞组成的团块，可以被人体免疫系统有效抑制，基本不增长。

T小：1.5毫米大小

100万~500万个癌细胞组成的团块，可以被原发肿瘤、人体免疫系统有效的抑制，倍增时间按年计。

T3：3毫米大小

1000万~3000万个癌细胞组成的团块。受原发肿瘤及人体免疫系统的抑制，倍增时间按月计。

临床前期本质上属“健康”的人，人体免疫系统能对肿瘤进行有效控制

癌前期市场通常被保健品、高中危人群体检、少数癌种疫苗等分割

早、中期癌症市场特点

市场相对稳定、手术和放疗占大头

诊断试剂、影像检查、辅助治疗药物参与共享

抗肿瘤药物仅用于术后预防复发的辅助化疗

术中区域性缓释化疗新市场特点

国内外竞争少、市场潜在需求大、中国有先发及成本优势

中人科技植入剂系列抗肿瘤新药在术中区域性缓释化疗细分市场上，预计十年内基本上无重要竞争对手

晚期癌症市场特点

研发投入巨大、市场竞争激烈、准入门槛高

抗肿瘤药物占重要市场，其利润大部分由新药分享

数千个科研团队在研发，数百家企业在生产，晚期癌症几乎每一种适应症都有很多品种在市场上激烈竞争。中位生存期延长1~2个月就能报FDA和CDE批准上市

分子靶向新药市场动态(2019底)

靶点	已上市品种	上市审批阶段	研发中	总计
几十个	114	22	590	726

免疫治疗类新药市场动态(2019底)

靶点	已上市品种	上市审批阶段	研发中	总计
PD-(L)1	6	1	77	84
CAR-T		2	220	222
合计	8	1	397	306

中人植入剂特点介绍

中人科技植入剂抗癌新药特别说明：

是国内外独特的局部缓释化疗抗癌新制剂，国家2.2类新药

不是口服、血液给药的缓释剂；也不是国内外研究热点的分子靶向新药

临床应用是人类从全身用药，走向人体内局部长效合理使用现有常规治疗药物的创新探索

临床应用不是动脉血管介入，不是针对肿瘤病灶的“精准”射线治疗，也不是针对癌细胞的“精准”分子靶向药物治疗

鉴于中人科技研发的抗肿瘤植入剂为美日欧未见上市独特品种，现有的中英文词组均不能准确表达产品及临床应用特点，不得不新设中文词组并定义如下：

★ 植入剂定义

药物植入于人体组织间质或皮下，直接在细胞外组织液中缓慢释放、长期发挥作用的制剂。

★ 区域性缓释化疗定义

- 1、药物不经过血液，直接释放于人体特定部位的细胞外组织液中；
- 2、维持较高药物浓度和较长作用时间；
- 3、基本没有全身性不良反应。

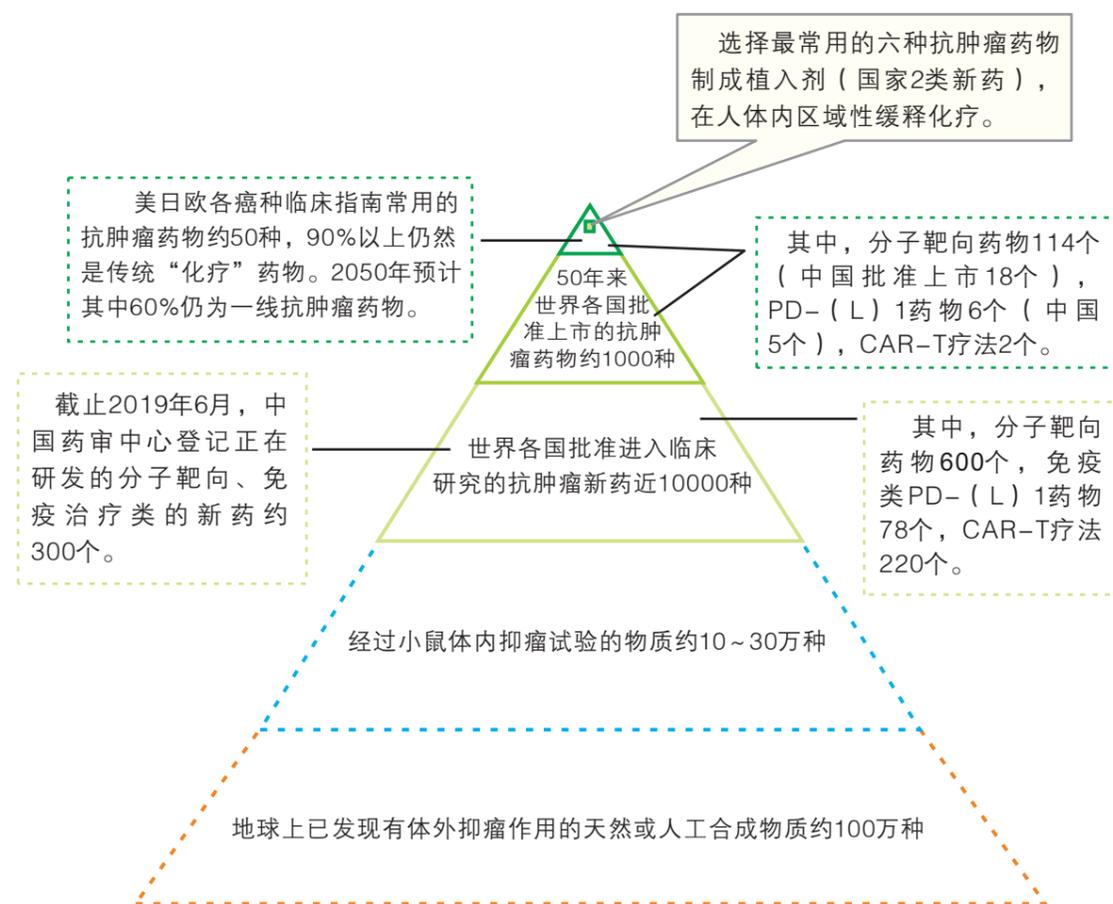


植入剂抗癌新药与分子靶向、免疫及普通抗癌新药的差异

	中人科技植入剂抗癌新药	分子靶向、免疫及普通抗癌新药
适应症	早、中期癌症患者的手术中区域性缓释化疗，主要价值是提高治愈率/降低复发率	不适合手术的晚期癌症或白血病等患者全身用药治疗，主要价值是延长患者生存期
给药途径及特点	手术中易复发转移部位给药区域性缓释化疗 基本上无全身性毒副作用	静脉或口服给药 通过血液将药物传递到全身，有较多的全身性毒副作用
市场特点	新增外科手术中市场需求国内约200亿/年，国际约150亿美元/年。 全世界独家，预计十年内无重要竞争对手	现有肿瘤内科市场需求的常规性增长 研发团队几千个，生产企业数百家，基本上每一个癌种都存在着多家产品的激烈竞争
研发思路	植入剂治疗癌症的研究走的是“在人体内科学合理的使用现有好药 + 临床新治疗方法”的创新之路。 化疗的疗效取决于肿瘤细胞外药物有效浓度与作用时间的乘积 (AUC=C×T)。 植入剂在人体某一区域范围内，其有效药物浓度和作用时间的乘积 (AUC) 约相当于静脉化疗一个疗程治疗强度的几十~几百倍。	全世界抗癌新药研发人员每年百亿美元的支出，99%都是沿着血液传递药物的老路进行的。 总是选择药物能接触到大部分癌细胞的特殊癌种作为临床试验适应症，以缩小癌肿块体积 (ORR/客观缓解率) 和减少转移来达到提高患者生存质量，延长总生存期的研究目标，获取新药证书。 然后通过扩大临床适应症，努力宣传产品优点的方式来扩大市场，获取利润。 分子靶向、免疫类新药与化疗药物同样存在复发率高、不良反应大、耐药性等缺陷。



中人植入剂选择常用抗癌药理由简介



顺铂仍然是美国2020年NCCN临床指南肺癌、食管癌、胃癌、胰腺癌最有效的一线治疗药物；5-Fu仍然是美国2020年NCCN临床指南胃癌、食管癌、肝癌、结直肠癌、胰腺癌最有效的一线治疗药物。

[1] 美国国立综合癌症网络（NCCN）《非小细胞肺癌临床实践指南》，2020，V6版。Non-Small Cell Lung Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 6.2020-June 15, 2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#occut

[2] 美国国立综合癌症网络（NCCN）《小细胞肺癌临床实践指南》，2020，V4版。Small Cell Lung Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 4.2020-July 7, 2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#occut

[3] 美国国立综合癌症网络（NCCN）《胃癌临床实践指南》，2020，V3版。Gastric Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 3.2020-August 14, 2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#occut

[4] 美国国立综合癌症网络（NCCN）《食管和食管胃交接处临床实践指南》，2020，V4版。Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 4.2020-August 14, 2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#occut

[5] 美国国立综合癌症网络（NCCN）《肝胆管癌临床实践指南》，2020，V5版。Hepatobiliary Cancers. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 5.2020-August 4, 2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#occut

[6] 美国国立综合癌症网络（NCCN）《结肠癌临床实践指南》，2020，V4版。Colon Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 4.2020-June 15, 2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#occut

[7] 美国国立综合癌症网络（NCCN）《直肠癌临床实践指南》，2020，V3版。Rectal Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 3.2020-May 6, 2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#occut

[8] 美国国立综合癌症网络（NCCN）《胰腺癌临床实践指南》，2020，V1版。Pancreatic Adenocarcinoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2020-November 26, 2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#occut

很多经典化疗药物如氟尿嘧啶、顺铂、阿霉素……也是小分子，作用于癌细胞某些特定靶点的药物（一定意义上的分子靶向药物）；

传统化疗药与分子靶向药物分子量简表

传统化疗药物	5-氟尿嘧啶 (130.08)	顺铂 (300.05)	阿霉素 (543.52)
	甲氨蝶呤 (454.44)	丝裂霉素 (334.33)	依托泊苷 (588.56)
	埃罗替尼 (393.44)	达克替尼 (469.94)	厄洛替尼 (429)
小分子靶向药物	伊马替尼 (493.6)	卡马替尼 (412.43)	索拉非尼 (464.83)
	吉非替尼 (446.9)	达拉非尼 (519.56)	奥西替尼 (499.62)
	克唑替尼 (45.034)	曲美替尼 (615.39)	恩曲替尼 (560.65)
	拉罗替尼 (428.44)	乐伐替尼 (426.85)	阿法替尼 (485.94)

大量研究论文提示，低剂量时氟尿嘧啶、阿霉素、甲氨蝶呤、依托泊苷、丝裂霉素可以提高肿瘤部位的免疫力，本身也是免疫增强药物。

综述篇

[1] Landreneau JP, Shurin MR, Agassandian MV, Keskinov AA, Ma Y, Shurin GV. THE ANTI-ANGIOGENIC BASIS OF METRONOMIC CHEMOTHERAPY. *Cancer Microenvironment*. 2015;8(2):57-64.

[2] Kerbel, Robert S, and Barton A Kamen. Immunological Mechanisms of Low and Ultra-Low Dose Cancer Chemotherapy *Cancer vol. 4*, 6 (2004): 423-36.

临床研究

[1] Yang S, Li S, Yu H, et al. Metronomic chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin for inoperable malignant bowel obstruction because of peritoneal dissemination from gastric cancer [J]. *Curr Oncol*. 2016; 23(3):e248-e252.

[2] Munzone E, Colleon M. Clinical overview of metronomic chemotherapy in breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12(11):631-644.

[3] Sperone P, Ferrero A, Daffara F, et al. Gemcitabine plus metronomic 5-fluorouracil or capecitabine as a second-/third-line chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma: a multicenter phase ii study. *Endocr Relat Cancer* 2010;17:445-53.

[4] Pasquier E, Kavallaris M, André N. Metronomic chemotherapy: new rationale for new directions. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:455-65.

[5] Lien K, Georgsdottir S, Sivanathan L, Chan K, Emmenegger U. Low-dose metronomic chemotherapy: a systematic literature analysis. *Eur J Cancer* 2013;49:3387-95.

[6] Loven D, Hasnis E, Bertolini F, Shaked Y. Low-dose metronomic chemotherapy: from past experience to new paradigms in the treatment of cancer. *Drug Discov Today* 2013;18:193-201.

基础研究

[1] Junjie Wu1 and David J. Waxman. Immunogenic chemotherapy: Dose and schedule dependence and combination with immunotherapy [J]. *Cancer Lett*. 2018 April 10; 419: 210-221.

[2] Obeid M, Tesniere A, Ghiringhelli F, Fimia GM, Apetoh L, Perfettini JL, et al (2007) . Calreticulin exposure dictates the immunogenicity of cancer cell death. *Nat Med* 13:54-61

[3] Apetoh L, Ghiringhelli F, Tesniere A, Obeid M, Ortiz C et al (2007). Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy. *Nat Med* 13:1050-1059

[4] Tanaka H, Matsushima H, Mizumoto N, Takashima A (2009). Classification of chemotherapeutic agents based on their differential in vitro effects on dendritic cells. *Cancer Res* 69:6978-6986

[5] Shurin GV, Tourkova IL, Kaneno R, Shurin MR (2009). Chemotherapeutic agents in noncytotoxic concentrations increase antigen presentation by dendritic cells via an IL-12-dependent mechanism. *J Immunol* 183:137-144

[6] Shurin GV, Tourkova IL, Shurin MR (2008). Low-dose chemotherapeutic agents regulate small Rho GTPase activity in dendritic cells. *J Immunother* 31:491-499

[7] Shurin MR, Naiditch H, Gutkin DW, Umansky V, Shurin GV (2012) Chemo Immuno Modulation: immune regulation by the antineoplastic chemotherapeutic agents. *Curr Med Chem* 19:1792-1803

[8] Kaneno R, Shurin GV, Tourkova IL, Shurin MR (2009) Chemomodulation of human dendritic cell function by antineoplastic agents in low noncytotoxic concentrations. *J Transl Med* 7:58

[9] Kaneno R, Shurin GV, Kaneno FM, Naiditch H, Luo J, Shurin MR (2011) Chemotherapeutic agents in low noncytotoxic concentrations increase immunogenicity of human colon cancer cells. *Cell Oncol (Dordr)* 34:97-106

[10] Geary SM, Lemke CD, Lubaroff DM, Salem AK (2013). The combination of a low-dose chemotherapeutic agent, 5-Fluorouracil, and an adenoviral tumor vaccine has a synergistic benefit on survival in a tumor model system. *PLoS ONE* 8:e67904

[11] Todaro M, Orlando V, Cicero G, Caccamo N, Meraviglia S, Stassi G, Dieli F (2013) Chemotherapy sensitizes colon cancer initiating cells to Vgamma9delta2 T cell-mediated cytotoxicity. *PLoS ONE* 8:e65145

[12] Bello, L. et al. Low-dose chemotherapy combined with an antiangiogenic drug reduces human glioma growth in vivo. *Cancer Res*. 61, 7501-7506 (2001).

[13] Ye J, Zou MM, Li P, Lin XJ, Jiang QW, Yang Y, et al. Oxymatrine and Cisplatin Synergistically Enhance Anti-tumor Immunity of Cd8(+) T Cells in Non-small Cell Lung Cancer. *Front Oncol*. 2018;8:631.

植入剂区域性缓释化疗的核心价值

——解决早、中期癌症手术切除不干净问题，提高治愈率

从术后病理检查来看，手术环节难以处理全部微小病灶

肿瘤术后亚临床病灶的客观存在

从微观角度看，标准根治性手术不可能达到清除所有肿瘤细胞的效果，RT-PCR微小癌灶检出率更高^[1]

常规病理学	12.7%	19/150
RT-PCR	30%	45/150

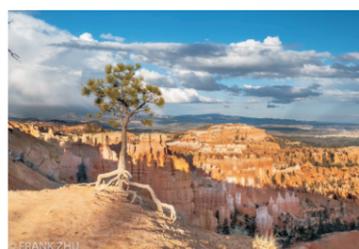
手术后肿块切缘，淋巴结病理检查为阴性时，约有30%存在微小转移灶，导致复发，需要进行RT-PCR检测^[2]。



胃癌术后复发率现状：

*日本14000例进展期胃癌根治性手术后复发率50-70%，主要原因是术后人体内微小转移灶（亚临床病灶）的存在。其中^[3]

腹膜复发：	50.4%
局部复发：	25.9%
血行转移（肝脏转移）：	14.7%



从早中期癌症患者手术后五年生存率来看，仍有很多癌种手术时有残留微小癌病灶，治愈率存在着较大的提高空间。

美国早中期癌症手术治愈率/五年生存率^[4]

死亡率排序		癌种	原发病灶 5年生存率(%)	局部扩散 5年生存率(%)
中国	美国			
1	1	肺癌	56.3	29.7
2	13	胃癌	68.1	30.6
3	10	食管癌	45.2	23.6
4	7	肝癌	31.3	10.6
5	2	结直肠癌	89.8	71.1
6	3	乳腺癌	98.7	85.3
10	4	胰腺癌	27.1	10.7
18	5	前列腺癌	100.0	100.0
12	8	恶性淋巴瘤	83.3	75.2
20	11	卵巢癌	92.3	74.5
26	14	黑色素瘤	98.4	63.6

在早中期肺癌、胃癌、食管癌、肝癌、胰腺癌以及局部扩散的结直肠癌、卵巢癌、黑色素瘤外科手术时，及时区域性缓缓化疗处理残留癌细胞（抓住手术带来的化疗敏感机会窗），是人类未来几十年控制癌症事业中极有价值的新研究方向。

参考资料

- [1] Raj GV, Moreno J G, Gomella LG. Utilization of polymerase chain reaction technology in the detection of solid tumors [J]. Cancer, 1998; 82(8):1419-42.
- [2] Dorudi S, Kinrade E, Marshall NC, et al. Genetic detection of lymph node micrometastasis in patients with colorectal cancer [J]. Brit J Surg, 1998, 85, 98-100.
- [3] 朱正纲.胃癌术后复发的外科综合治疗.中华胃肠外科杂志,2003,6(6):357-359
- [4] Previous Version: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015. 5-year survival rates. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/sections.html

术中化疗敏感机会窗

——早、中期癌症手术时残留微小癌病灶生物学行为分析 植入剂区域性缓释化疗可以抓住术中化疗敏感机会窗

早期/原发部位：T1~T2 N0 无淋巴转移

原发病灶实际上癌细胞每时每刻都在增殖脱落通过淋巴血液向全身转移。通常10000个癌细胞99.99%都能被血液的机械作用和人体免疫系统有效杀灭，残存的癌细胞穿过毛细血管间隙，转移到人体其他部位后在免疫系统的作用下往往几年都长不大。

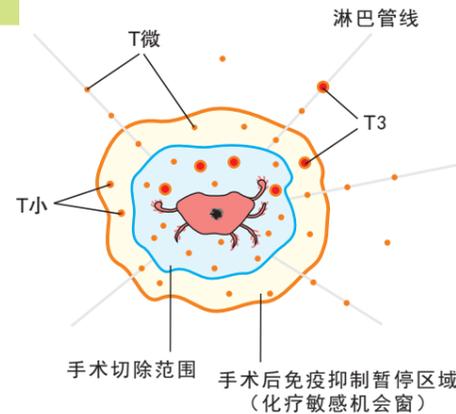
手术能有效切除早期原发病灶，但T微和手术中脱落、种植转移的癌细胞是复发根源。特别是在免疫被暂时抑制的手术野区域，因短期细胞生长因子骤增，一周内得到了 $2^4 \sim 2^7$ 迅速增殖，是癌症复发的主因。

对于T小和T微外科界基本上是以扩大切除清扫范围为主。对术后免疫抑制暂停区域的T小和T微在术后一周内能有 $2^4 \sim 2^7$ 迅速增殖，带来的化疗敏感机会窗普遍认识不足。

外科在肺、胃、食管、肝癌原发病灶手术时清扫困难，T微及T小残留多，术后5年生存率仅有31~68%，远低于结直肠癌的90%。

术中化疗敏感机会窗利用现状

目前全世界治疗规范是在手术后2~4周，再进行预防复发的全身辅助化疗，不考虑手术带来的化疗敏感机会窗。术后4~6个周期的辅助化疗，既带来了全身性的毒副作用，也增加了患者住院次数和医疗资源的巨大支出。



隐匿的癌细胞团块

T微：0.5毫米大小

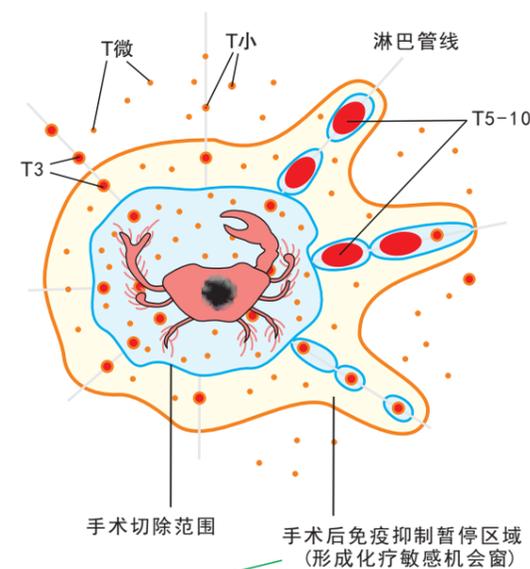
几千至50万个癌细胞组成的团块，可以被人体免疫系统有效抑制，基本不增长。

T小：1.5毫米大小

100万~500万个癌细胞组成的团块，可以被原发肿瘤、人体免疫系统有效的抑制，倍增时间按年计。

T3：3毫米大小

1000万~3000万个癌细胞组成的团块。受原发肿瘤及人体免疫系统的抑制，倍增时间按月计。



中期/局部扩散

有局部转移的实体肿瘤主要通过组织浸润、淋巴和血液向全身转移。淋巴结肿大是癌细胞转移的主要途径和标志。手术时清扫是否彻底直接影响治愈率和术后无疾病生存期（DFS）长短。但清扫本身存在手术安全和术后并发症等问题，导致不同癌种能安全清扫的范围有明显差异。其5年生存率也存在巨大差异。

有局部淋巴结转移的患者通常手术切除范围外存在着更多的T微和T小癌病灶，其切除范围通常比原发病灶手术范围大，带来的手术野免疫抑制暂停区域更大，残留的T微和T小在术后一周免疫抑制暂停区域增殖更多。美国肺、食管、胃、肝局部转移癌，手术后5年生存率仅为11~31%，远低于结直肠癌的71%。

术中化疗敏感机会窗

术后人体手术野会形成一个免疫抑制暂停区域。

周边组织会产生大量的组织液渗出，内含大量细胞生长因子和营养成分，促进组织细胞的快速成长和创口愈合；同时也促使残留癌细胞和处于冬眠期的癌细胞进入对化疗敏感的快速增殖期，在一周内增加 $2^4 \sim 2^7$ 倍。这是早中期癌症术后复发的主要原因，也形成了特殊的化疗敏感机会窗。

中国术中区域性缓释化疗现状

中国部分医院少数外科医生术中氟尿嘧啶植入剂应用已有十几年历史。

可在易复发转移部位形成相当于术后辅助化疗几十倍药物治疗强度的区域性缓释化疗，基本上抓住了手术带来的化疗敏感机会窗，使胃、肝、肠癌手术患者术后2~3年生存率有了10~20%的提高，处于世界领先探索地位。

关联阅读

区域性缓释化疗	49页
术中化疗理论	53页
氟尿嘧啶植入剂疗效	57页

胃肠癌症术中干预各种方法对比简表

特点	抗癌药物注射剂稀释后清洗手术创面	温热化疗DDP+MMC43℃ 90分钟,腹腔置管5-Fu 1000mg d2~d6	43℃热水灌注手术创面,置管再热水灌注d2~d4	植入剂区域性缓释化疗
药物浓度	极高	极高	无	较高
药物作用时间	短	7天	间歇4天	约10天
作用范围	全腹腔	全腹腔	全腹腔	前2天全腹腔 后期易复发转移部位
残癌/易复发转移部位能否重点给药	否	否	否	可以
不良反应	无/或 I ~ II	严重 III ~ IV 级	无/或 I 级	无/或 I 级
有效抑制对象	T微	T微+T小+T3	T微	T微+T小+T3
降低复发率效果	☆ ~ ☆☆	☆☆☆☆☆	☆ ~ ☆☆	☆☆☆☆☆
人类应用历史	>30年	约20年	约10年	约15年



植入剂与分子靶向抗癌新药综合指标对比简表

	植入剂系列抗癌新药	分子靶向、免疫类抗癌新药
适应症	早、中期实体肿瘤癌症	白血病、恶性淋巴瘤及晚期实体肿瘤癌症
用药目的	提高手术治愈率	延长患者生存期
给药方式和途径	手术中放置易复发转移部位	口服或静脉滴注, 通过血液传递到全身
预期目标	提高治愈率5~20% 或延长中位生存期6个月	平均延长中位生存期1~2个月 对1%的癌症患者延长中位生存期 >12个月
患者支付能力	最强	稍差
新药审批通过率	>80% (植入剂因原料药为现各国临床指南 一线用药, 疗效证据等级高)	批准进入临床, 最终获新药证书的平均比例 中国 约15% 美国 约7%
2018年市场销量	<1亿美元	1500亿美元
2030年市场预计	200亿美元	4000亿美元
未来研发团队数量及年投入	2025年前研发团队1~5个 2030年10~50个 2020年投入约0.1亿美元	数千个研发团队年投入 >100亿美元 几百个生产厂家
市场竞争性	5年内基本无竞争对手 未来中人科技有先发优势	竞争十分激烈 每一癌种和适应症有很多厂家产品竞争 美国为主的跨国公司竞争优势
研发投入与市场需求	1:50	1:10

癌症研究及抗肿瘤药物未来30年的展望

癌细胞基础研究

国际癌症基因组联合会对癌基因变异的研究会越来越深入，癌症病种按基因变异点定义会成为几万种~百万种疾病；

人类对细胞内增殖与抑制增殖的相关基因、蛋白酶在肿瘤生长、凋亡过程中的认知将从目前的5%左右上升到20~30%。

每个晚期实体恶性肿瘤患者身上不同时间、不同部位的癌细胞根据基因变异点不同，将细分成很多种癌（20~1000种）。

基因诊断和基因变异分类会越分越细，大数据诊治应用对少数患者会取得治愈率上升或长期生存的疗效；对晚期食管、胃、肝、胰腺、结直肠癌等实体肿瘤患者则获益有限。晚期患者“全基因”变异分析诊断有可能沦为临床治疗价值甚少的数字游戏。

抗癌新药研究

小分子靶向、免疫类抗肿瘤新药的研究热潮在波动发展中会逐步降温。在治疗基因变异少的癌症患者群体中会不断取得重大进展；治疗基因变异较多的癌症中可取得不同程度的疗效上升；治疗基因变异很多的晚期实体肿瘤时患者生存期延长则很低，远低于临床医生和晚期患者的期望。

肿瘤外科学的进展

外科手术环节处理全部癌细胞是人类未来三十年控制癌症过程中，患者获益空间最大的研究方向。

植入剂术中区域性缓释化疗将逐步形成一系列癌症治疗新方法，大幅度提高肺癌、胃癌、食管癌、肝癌、卵巢癌、结直肠癌等实体肿瘤早、中期癌症患者的手术治愈率（5年生存率）。形成数百亿美元/年的新增市场需求。

外科手术中区域性缓释化疗，在易复发转移部位及时抑制因手术刺激进入化疗敏感期的残留癌细胞，有望使大部分实体肿瘤原发、局部扩散两类癌症患者治愈率提高5~20%；患者平均每延长一个月中位生存期的药费支出有望降至分子靶向、免疫治疗类新药的2~10%。

癌症的社会管控

中国特色的癌症治疗管理体系将逐步建立。癌症管理经济学会取得显著进展。针对中低收入人群的癌症治疗社保支出使用效率将较大幅度上升，大部分专科医生及患者会从中获益。

公益性临床研究大数据

老药新用法、新治疗方案及患者大数据分析研究在国家层面的临床科研方面将异军突起。大部分常见肿瘤治疗过程中癌症药物治疗费用会有不同程度的下降。中低收入人群癌症患者医疗经费中个人承担比例，有望大幅度降低到基本上不影响家庭生活的程度，人民的幸福感能明显上升。

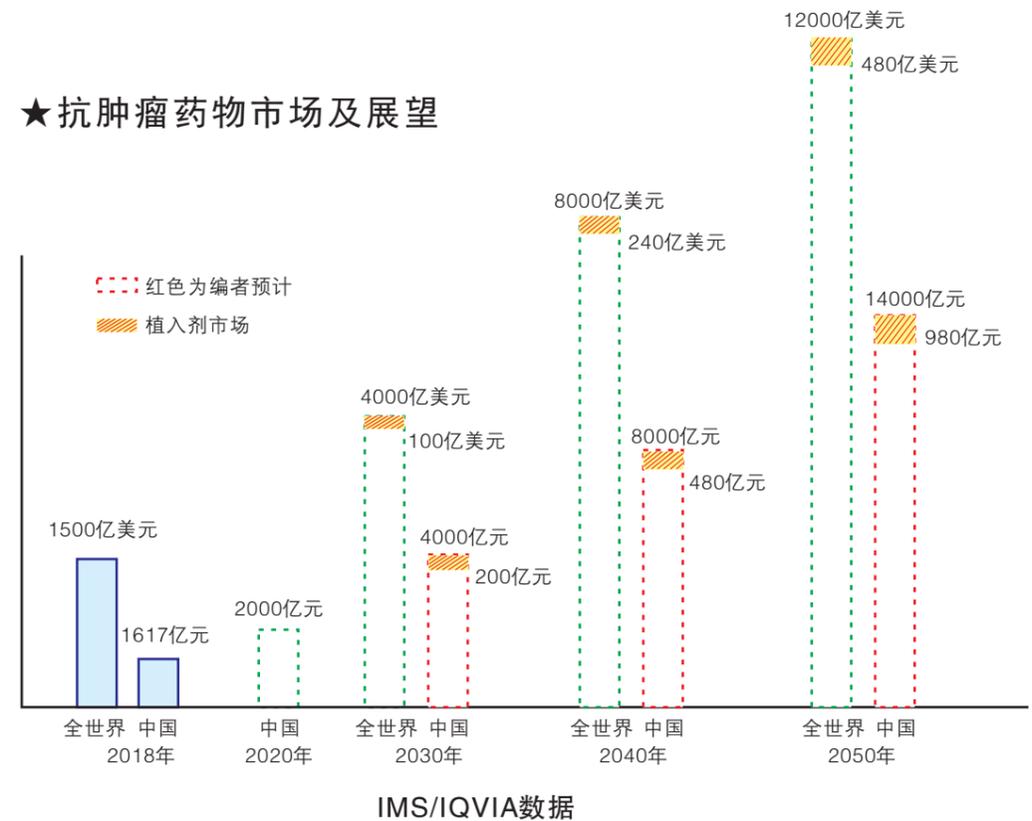
编者注：

癌症研发的科学、社会、市场规律将逐步被投资基金经理们认知。

未来国内一哄而上式的短线创新投资热会较大幅度的减少。一批理性投资基金和专业经理诞生。



★抗肿瘤药物市场及展望



2030年国外抗肿瘤植入剂药物市场大约为100亿美元，其中激素类植入剂约占80%，细胞毒类植入剂约占20%。

2030年中国抗肿瘤植入剂市场大约为200亿人民币，其中激素类植入剂约占40%，细胞毒类植入剂约占60%。

中人科技未来拟占领植入剂国内市场的50%，与国外合作伙伴一起拟占领植入剂国际市场的15~30%。

抗肿瘤植入剂未来30年主要市场

术中区域性缓释化疗各病种潜在疗效提升空间及市场简介^[1,2]

病种	2015年中国发病人数(万)	美国原发病灶5年生存率(%)	2050年美中提升至(%)	美国局部扩散5年生存率(%)	2050年美中提升至(%)	2025年预计手术(%)	预计手术患者人数(万)	潜在市场(亿/年*)	手术病人数量趋势
肺癌	73.3	56.3	70	29.7	40	50	36.7	44.04	↑
胃癌	67.9	68.1	75	30.6	40	65	44.1	52.92	↓
食管癌	47.8	45.2	60	23.6	40	60	28.7	34.44	↓
肝癌	46.6	31.3	45	10.6	18	30	14.0	16.8	↓
结直肠癌	37.6	89.8	95	71.1	80	70	26.3	31.56	↑↑
胰腺癌	9.0	27.1	40	10.7	20	20	1.8	2.16	↑
卵巢癌	5.2	92.3	98	74.5	85	70	3.6	4.32	↑
其它实体肿瘤	50					50	25	30	↑
合计	337.4						180.2	216.24	

注：植入剂潜在市场需求216亿/年，系按照国内术中区域性缓释化疗患者12,000元/例估算（美国脑胶质瘤术中区域性缓释化疗产品，卡氮芥缓释膜片目前18,000美元/例，国内售价约18万元/例）；如果按5,000元/例和20,000元/例估算，国内术中潜在市场需求则分别为108亿和360亿。

中人科技近期重点研发方向

中人科技未来3~6年重点研究方向是肝癌、胃癌、食管癌的术中区域性缓释化疗。这三种癌俗称“中国癌”，现占中国癌症发病率的37.8%，癌症死亡率的46%（美国肝胆、胃、食管癌合计仅占癌症发病率的5.6%）。

企业预计在2023年可达销售收入约7亿，利润2.4亿；2025年可达销售收入17亿，利润6亿；2030年可达国内外销售收入150亿，利润35亿以上。

抗肿瘤植入剂未来30年术中研发投入简析

病种	2015年发病人数(万)	原发病灶研发方案数量	局部扩散病灶研发方案数量	IVa手术研究方案数量	总临床试验方案数	美国临床研发总成本(亿美元)	中国研发总成本(亿元)
肺癌	73.3	单叶切除，左右肺，腔镜手术 1x1000对	左、右肺多叶切除，纵隔淋巴清扫 2x500对		3个 2000对	16	2~6
胃癌	67.9	1x1000对	D2术，远近全 3x600对	D2+ 1x200对	5个 3000对	24	3~9
食管癌	47.8	1x800对	中上部鳞癌，胃交界处腺癌 2x600对		3个 2000对	16	2~6
肝癌	46.6	小于3厘米 1x1000对	长径大于3厘米，小于5厘米 1x500对	大肝癌伴肝内门脉转移 1x400对	3个 1900对	15.2	2~5
结直肠癌	37.6	T1-4N0 1x3000对/均衡分层	N1-N2 1x1500对/均衡分层	IV/M1a或M1b,c 2x400对	4个 5300对	42.4	5.3~15.9
胰腺癌	9	胰头导管腺癌 1x300对	胰头导管腺癌 1x260对		2个 560对	5.6	0.7~1.7
卵巢癌	5.2	高级别浆液癌 1x600对	高级别浆液性癌 1x400对		2个 1000对	8	1~2.4
合计						127.2 亿美元	16~46 亿元

注：美国临床试验总成本根据癌种不同，平均每例按40万美元估算；中国临床试验总成本根据癌种不同，平均每例成本按5~15万人民币估算。



参考资料

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD et.al.Cancer Statistics in China, 2015.《2015年中国癌症统计》. Ca A Cancer Journal for Clinicians , 2016 , 66 (2) :115
- [2] Previous Version: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015. 5-year survival rates. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/sections.html

中国具有创新优势的新领域 ——植入剂研发

美日欧抗肿瘤植入剂研发简介

美欧已研发成功脑胶质瘤、乳腺癌、前列腺癌植入剂，其中治疗乳腺癌等的醋酸戈舍瑞林植入剂在中国市场2017年销售额12~16亿元。

美国发病率第一位的乳腺癌5年生存率已达90%以上，男性发病率第一位的前列腺癌5年生存率已达98%，已成为可治愈或长期带病生存的慢性病。

抗癌新药与术中给药的植入剂临床研发成本对比简表

(以胃癌为例)	抗癌新药	植入剂新药
临床实验终点	ORR(客观缓解率), OS(总生存期)	OS(总生存期) DFS(无疾病生存期)
患者观察时间	0.5~3年	2~3年复发率、5年生存率
临床研究时间	2~5年	5~8年
统计入组患者数量	200~300对	400~800对
给药途径和方法	1种	3~4种*
临床研究方案数量	1种	3~4种*
美国临床研究总成本	约3~5亿美元 (21~35亿元)	约10~30亿美元 (70~210亿元)
中国临床研究总成本	约1.5~3亿元	约3~5亿元
美中临床研发成本对比	11~14倍	23~42倍

*：进展期胃癌因肿瘤生长部位不同而分为近端大部切除、胃切除、远端大部切除+D2三种手术方式。若加上早期原发病灶则需要进行四种不同给药方式的临床试验研究方案。

在全世界率先发展植入剂新产业是极少数中国具有创新优势的新领域!

抗肿瘤植入剂新药临床应用时属区域性缓释化疗，肿瘤生长部位不同会导致术中给药部位不同、给药方法不同。故一个癌种需要进行多个临床试验方案。以结直肠癌为例：因肿瘤原发部位在升结肠、横结肠、降结肠、直肠的位置不同，易复发转移部位不同，I~III期临床试验则需要进行至少4个方案，加上观察期长导致统计入组病例需加倍后，试验入组病人数量则相当于8倍普通抗癌新药（血液或口服）。

以结直肠癌、胃癌为例：根据肿瘤生长部位的不同，约需要进行7种以上，以5年生存率作为主要试验终点的随机、对照多中心的临床研究，美国人按每个临床试验方案I~III期临床试验成本约3~6亿美元估算，研发总费用约需21~42亿美元，中国人可降至1.5~3亿美元。若中美合作进行FDA批准的研发则可将费用控制在6亿美元以内。产品也能在中国制造，进入美国市场。

胃癌、肝癌、食管癌是中国高发率癌种，在美国发病率极低（约为中国的1/7），这也是中人植入剂新药及消化道癌症临床新治疗方法只能中国人研发，美欧国家不研发中人植入剂类似品种/癌种的一个重要原因。

从植入剂新药研发及产业化成本的竞争性比较角度来看，由于中国的科技人力资源和临床前研究成本大约是欧美的15~40%，临床阶段成本大约是欧美的5~20%，产业化成本约为欧美的50%。中国在全球占有几乎绝对的创新竞争优势。



抗肿瘤植入剂与科创板关联因素简介

上海科创板基本要求

科技创新性标准

科创板企业应面向世界科技前沿、面向经济主战场、面向国家重大需求。优先支持符合国家战略、拥有关键核心技术、市场认可度高的科技创新企业，重点支持……，生物医药等高新技术产业和战略性新兴产业，……引领中高端消费，推动质量、效率和动力变革。

标准五 市值+技术优势

预计市值不低于人民币40亿元。主要业务或产品需经国家有关部门批准，市场空间大，目前已取得阶段性成果。医药行业企业至少有一项核心产品获准开展二期临床试验，其他符合科创板定位的企业需具备明显的技术优势并满足相应条件。

中人科技技术优势

中人科技顺铂、阿霉素等植入剂系列抗癌新药均为自主原始创新的国内外独家产品。

顺铂植入剂新药已进入食管癌Ⅲ期临床、阿霉素植入剂已进入肝癌Ⅱ期临床，依托泊苷植入剂已进入肺癌Ⅰ期临床。

中人科技曾研发成功氟尿嘧啶植入剂新药，2004年全世界首营上市，至今仍为国内外独家产品。

外科手术中使用植入剂区域性缓释化疗，及时处理原发、局部扩散的肿瘤病灶切除后因手术刺激周边进入化疗敏感期的残留癌细胞。将明显提高原发、局部扩散两类早中期癌症患者的手术治愈率，是人类未来30年控制癌症过程中患者获益空间最大的新研发方向。癌症患者每延长一个月中位平均生存期的成本约为分子靶向、免疫治疗类新药的2~10%。将带来每年国内几百亿人民币、国际上几百亿美元的新增市场需求。

抗肿瘤植入剂符合科技创新性标准

面向世界科技前沿

人类治疗癌症从血液全身用药走向病灶部位区域性缓释化疗是世界科技前沿的临床探索。

植入剂系列抗癌新药与全世界研发热门的分子靶向、免疫治疗类抗癌新药在临床适应症、疗效两方面都有着巨大的新使用价值，可形成新增市场需求。

面向经济主战场

随着老年化社会到来，癌症发病率逐步增高，癌症治疗市场需求占经济主战场的比重居逐年增长趋势。

面向国家重大需求

癌症是严重影响国民健康的第一大疾病。植入剂治疗癌症的研究将业能给社会带来一批具有特殊使用价值的抗癌新药和一系列癌症治疗新方法，给早、中期手术的癌症患者带来治愈率明显上升的重大获益，直接面向国家重大需求。

拥有关键核心技术

中人科技采取技术绝窍保密，在抗癌植入剂专用仪器、设备，辅料及制剂工艺等关键领域拥有核心技术。

知识产权保护战略为不发表论文，少申报专利，无同行交流。埋头实干已25年，拥有较高的技术壁垒。



优先支持符合国家战略

植入剂系列抗癌新药符合国家科技工作指导方针“自主创新，重点跨越，支撑发展，引领未来”。

自主创新

国内外独特的植入剂系列抗癌新药产品具有自主知识产权，产品将形成相应的国家标准。

重点跨越

在全世界率先发展肝癌、胃癌、食管癌、大肠癌、肺癌等术中区域性缓释化疗新治疗方法，疗效上取得5~15%的1~5年生存率提高循证医学证据，达到世界领先水平。

探索将早中期恶性肿瘤病人手术及术后辅助化疗共住院5~7次的现有治疗规范，部分改为术中区域性缓释化疗仅住院一次，形成新治疗规范。

支撑发展

逐步形成一些疗效上升、不良反应减少、总治疗费用大幅度下降的常见肿瘤新治疗规范。造福肿瘤患者，促进中国社会的和谐发展。

引领未来

植入剂治疗癌症的研究将来能给全世界带来一批具有特殊使用价值的抗癌新药和一系列癌症治疗新方法，使中国率先形成新的高新技术产业增长点，培育出一批具有自主知识产权、自主品牌和国际竞争能力的科技型企业。

在全世界率先发展 植入剂新产业的设想

植入剂外科应用是人类未来30年患者获益空间最大的研究方向

外科手术环节使用植入剂区域性缓释化疗，可及时处理肿瘤病灶切除后因手术刺激周边进入化疗敏感期的残留癌细胞，将大幅度提高原发、局部扩散两类癌症患者的5年生存率，是人类未来30年患者获益空间最大的研究方向。

植入剂系列抗癌新药可新增国内几百亿/年、国际几百亿美元/年的市场需求。

新产业发展设想：

在全国寻求各级政府支持设立10亿元左右的植入剂新产业发展专项基金。利用中人科技植入剂研发平台优势，全面扶持全国其他企业及投资者再投入30~50亿元，共同研发抗肿瘤类、激素类、抗生素类等植入剂2.2类新药，使中国快速形成植入剂新产业发展集群雏形。

在2030年达到全国植入剂行业新增总销售收入约500亿，政府新增总税收约100亿，各企业植入剂总利润约150亿左右的战略目标。培育出一大批具有自主知识产权的植入剂新产品；临床逐步形成一系列慢性局部疾病（肿瘤、股骨头坏死、老年肺结核等），局部长效给药的新治疗方法。使中国在植入剂新产业方向上整体居世界领先或一流水平。

中人科技发展要点：

2020年Q3~Q4，合肥中人科技通过增资扩股B轮/B+引入投资1.5~2亿元，用于顺铂、阿霉素植入剂临床试验完成、获取新药证书和GMP生产车间建成。

2021年Q1~Q3，合肥中人科技通过上市前C轮融资扩股再引入投资4~6亿元，用于肝癌、胃癌、食管癌的术中区域性缓释化疗大样本随机对照多中心前瞻性临床研究全面启动，同时打造国内外领先的植入剂系列新药创新研发平台。

2022年Q2~2023年Q2，积极争取政府支持，扶持企业在科创板按标准5上市，再增发融资8~10亿元。用完成胃癌、食管癌及开展肺癌、结直肠癌、胰腺癌术中区域性缓释化疗大样本随机对照多中心的前瞻性临床研究，逐步取得各癌种术中区域性缓释化疗患者明显获益的高等级循证医学证据。在全世界率先形成高新技术新产业增长点。

2022年企业在科创板按标准5上市后，在2023年企业收入可上升到8.5亿，利润约3亿；2025年企业收入20亿，利润约8亿；2030年实现国内外销售收入180亿，利润约50亿。



中人科技和合肥工业大学控释药物研究室从事抗肿瘤植入剂系列新药研发已25年，目前顺铂植入剂新药治疗晚期食管癌Ⅲ期临床，可在2020年Q4~2021年Q1进行新药申报并实现产业化；企业现有5种抗癌新药被国家批准进入临床，阿霉素植入剂正在进行Ⅱ期临床试验。

中人科技是人类治疗癌症从全身用药走向局部区域性缓释用药的探索组织者。第一代产品氟尿嘧啶植入剂（中人氟安）在全世界率先研发成功，并于2003年在芜湖实现高新技术产业化（2008年转让给江苏先声药业，至今仍然是国内外独家产品）。17年来已被全国600余家医院，80万以上肿瘤患者使用。在胃、肠、肝癌患者术中应用后，患者的2~3年生存率约提高了10%。

中人科技研发的抗肿瘤植入剂截止到2017年底，已在国内外累计发表药理、临床应用论文279篇，占上世纪八十年代以来，国内外细胞毒类植入剂同期相关论文总数670篇的41%。

在消化道肿瘤的植入剂新药研发及产业化领域，安徽暂时处于国内外独特领先局面。