



Research 医药人 Daniel

公众号:药物简讯:yaowujianxun, 欢迎各位医药同仁交流!

一文初识日本大药厂

一.前言

写这篇小文,起因是之前看到一个新闻:连云港开发区在日本东京举办医药合作论坛。港城四大药企:恒瑞,正大天晴,豪森,康缘均有参与。目前中国制药工业仍然是处于初级阶段,少数仿制药走出了国门,而真正的创新药并没有。日本培育了很多国际知名企业。从他们的官网中,看出了中日药企之间不小差别。近期 Pharmaceutical Executive 也公布了基于处方药销售额全球 50 强榜单。2015 年度有 8 家日本药企进入前 TOP50。而在上一年榜单中协和发酵麒麟 2014 年处方药销售额 21.57 亿美元。

公司	2015 年排名	2015 年 Rx 销售额 (亿美元)	2015 年研发投入 (亿美元)
Takeda	18	125.65	27.76
Astellas	20	109.37	19.60
Daiichi Sankyo	25	72.15	16.20
Otsuka	27	67.28	15.96
Eisai	33	39.09	10.43
Chugai	38	32.97	6.77
Dainippon Sumitomo	41	29.02	6.84
Mitsubishi Tanabe	47	25.42	6.09

二.初识

1. Takeda-武田:



武田制药位于日本大阪,股票代码 TSE: 4502。

2015 财年营收 18074 亿日元。净利润 802 亿日元。

目前最大品种 Velcade (硼替佐米), 2015 年销售额 11.92 亿美元。万珂海外市场由 J&J 负责。

后续多发性骨髓瘤产品 ixazomib 也获批-首个口服蛋白酶体抑制剂, 被批准与来那度胺和地塞米松联合使用。该三药联合疗法是首个多发性骨髓瘤的全口服治疗方案。

其他知名品种: 必洛斯(坎地沙坦酯), 达克普隆(兰索拉唑), 潘妥洛克(泮托拉唑), 抑那通(亮丙瑞林), 艾可拓(吡格列酮), 尼欣那(阿格列汀)等。

http://www.takeda.com/research/files/pipeline_20160510_en.pdf。

最新 Pipeline 更新点击上述链接。

近期事件:

(1) 2015 年 12 月, 呼吸产品(包括环索奈德, 罗氟司特) 5.75 亿元出售给阿斯利康;

(2) 2015 年 11 月, 宣布与 TEVA 成立合资企业, 武田拥有 49% 股份;

(3) 2015 年 4 月, 27 亿美元用于和解艾可拓(吡格列酮)诉讼及相关事宜;

(4) 2015 年 3 月, EXAMINE 研究表明, 在近期发生急性冠脉综合征的 2 型糖尿病患者中, 与安慰剂相比, DPP-4 抑制剂阿格列汀并未增加心衰事件的发生风险。在探索性事后分析中, 与安慰剂相比, 阿格列汀也并未增加心血管死亡和心衰住院复合终点的风险(HR=1.00, [95% CI 0.82-1.21])。

.....

2. Astellas-阿斯泰来



阿斯泰来位于日本东京,股票代码 TSE: 4503。2005 年 4 月由原山之内制药与藤泽制药合并而成。公司专注于移植免疫和泌尿系统等。

2015 年最大品种为 Xtandi (恩杂鲁胺), 销售额为 20.89 亿美元。Xtandi 为公司和 Medivation 共同开发的抗前列腺癌药物。2012 年 8 月获 FDA 批准上市。



其他知名品种有：普乐可复（他克莫司），卫喜康（琥珀酸索利那新）-治疗膀胱多动症（OAB），米开民（米卡芬净钠）等。

近期大事件：

（1）2016年4月，宣布以6.75亿欧元价格将皮肤科领域业务转让给丹麦LEO制药。

（2）2015年3月，FDA批准安斯泰来抗真菌药Cresemba（艾沙康唑）用于侵袭性真菌感染（侵袭性曲霉病和毛霉菌病）此前有分析师预期该药物销售峰值5亿美元。

.....

3. Daiichi Sankyo-第一三共



Passion for Innovation. |

第一三共总部位于日本东京。2005年由两家百年药企-第一制药和三共制药合并而成。

2015年最大品种为抗高血压领域的傲坦-Benicar（奥美沙坦酯），销售额19亿美元。本品由三共和森林制药联合开发，2002年在美国上市，曾经一度是全球单药处方第一的ARB。目前国内市场独家推广和经销权授予了誉衡药业。

其他知名品种有：复傲坦（国内独家推广和销售权授予了先声药业），可乐必妥（左氧氟沙星），阿斯美（复方甲氧那明）-治疗支气管哮喘及支气管炎等。

http://www.daiichisankyo.com/rd/pipeline/development_pipeline/index.html。

（详情点击查看第一三共 Pipeline）

近期事件：

（1）2016年6月，宣布终止HER3抑制剂Patritumab在非小细胞肺癌中的研发，基于Patritumab联合Tarceva在非小细胞肺癌患者中的临床试验的结果-联合用药并未达到预期的临床试验终点。

（2）2015年11月，公司宣布Pexidartinib获得了FDA的突破性药物疗法认证。该药是一种用于治疗腱鞘巨细胞瘤的新药。腱鞘巨细胞瘤是一种罕见的腱鞘癌。目前临床上一般是通过手术切除的方法来治疗这种疾病。

(3) 2015 年 1 月，FDA 批准了 Edoxaban，用于降低非心脏瓣膜病引起的房颤患者卒中和危险血栓（系统性栓塞）风险。

(4) 2014 年出售 Ranbaxy 给印度 Sun Pharmaceutical，后者现在是印度第一大制药。2008 年第一三共买入，后来因为兰伯西各种质量，出口禁令问题，导致最后无奈售出。

.....

4. Otsuka-大冢



大冢总部位于日本东京。2015 年的合并销售收入达到 130 亿美元，其中医药品关联事业约占 67%，功能性饮料、食品、化妆品被统称为 Nutraceuticals 关联事业。（Nutraceuticals= nutrition(营养)+pharmaceuticals(药品)的自创词）

2015 年最大品种为安律凡- Abilify（阿立哌唑），销售额为 28.96 亿美元。阿立哌唑销售峰值接近 80 亿美元，由大冢和 BMS 联合推广，2015 年 4 月专利到期。

<http://www.otsuka.com/en/rd/pharmaceuticals/pipeline/pdf.php?financial=423>

详情点击查看大冢 Pipeline。

其他品种：托伐普坦-治疗成年人常染色体显性多囊肾病 (ADPKD)，丙卡特罗，基础及治疗性，营养性输液产品等。

近期事件：

(1) 2015 年 9 月，结直肠癌复方新药 Lonsurf 获 FDA 批准，Lonsurf 是一种新型抗代谢复方药物，由抗肿瘤核苷类似物 FTD（三氟胸苷，trifluridine）和胸苷磷酸化酶抑制剂 TPI（tipiracil）组成。RECURSE 临床试验数据显示，与安慰剂组相比，Lonsurf 治疗组总生存期显著延长（OS：7.1m vs 5.3m），同时无进展生存期也得到延长（PFS：2m vs 1.7m）。本品由大冢和大鹏制药联合开发。

(2) 2015 年 7 月，和灵北共同开发的抗抑郁和抗精神分裂药 brexpiprazole 获得 FDA 批准。此前彭博社预计该药在 2020 年的销售额将达到 11.2 亿美元。

.....

5. Eisai-卫材



卫材药业总部位于日本东京。2015 年最大品种为安理申- Aricept（多奈哌齐），业绩为 4.7 亿美元，此款治疗阿尔兹海默症的药物销售峰值达 35 亿美元。

其他品种有：质子泵抑制剂雷贝拉唑，弥可保-甲钴胺，吡仑帕奈（抗癫痫药物）等，另外负责日韩台地区修美乐销售。

<http://www.eisai.com/pdf/eir/erepo/epipeline.pdf>

最新 Pipeline 更新详情点击上方链接。

近期事件：

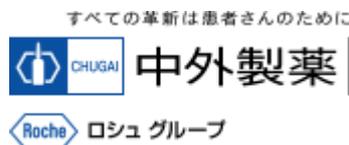
(1) 2016 年 5 月，FDA 批准 Lenvatinib（乐伐替尼）联合 Everolimus（依维

莫司) 治疗既往接受 anti-VEGF 治疗的晚期肾细胞癌 (RCC)。2015 年 2 月 FDA 批准用于治疗分化型甲状腺癌。肝癌临床试验三期正在进行中。

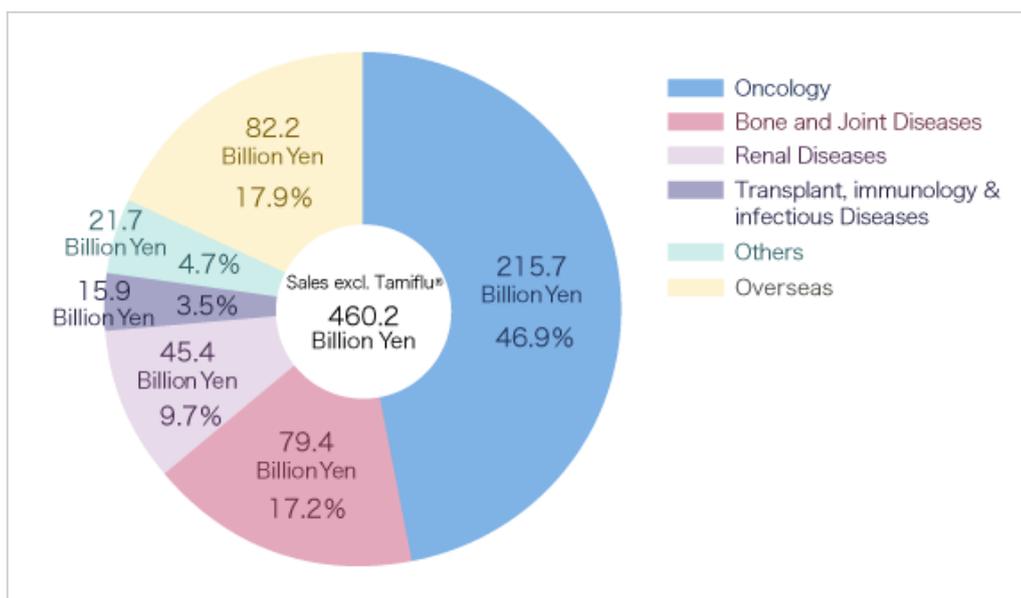


(2) 2016 年 1 月, FDA 批准 Eribulin (艾瑞布林) 用于之前已接受过含蒽环类药物方案治疗的晚期或转移性脂肪肉瘤 (患者。此前已获批用于转移性乳腺癌。

6. Chugai-中外



中外制药始于 1925 年, 总部位于东京。2015 年, 自身最大品种为 Actemra (Tocilizumab) -主要用于中度至重度活动性类风湿性关节炎 (RA) 成人患者的治疗, 销售额为 2.21 亿美元。目前中外制药是罗氏子公司, 罗氏在日本的销售由其负责。



<http://www.chugai-pharm.co.jp/english/ir/pdf/160422ePipeline.pdf>

最新 Pipeline 点击上面链接。

知名品种有: Epogin (促红细胞生成素 β) -治疗肾功能不全所致贫血等。

近期事件:

(1) 2015 年 12 月, 中外制药研发的 Alecensa (Alectinib) 获 FDA 加速批准, 用于既往接受 Xalkori (Crizotinib) 治疗后病情进展或对 Xalkori 不耐受的间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 阳性、转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的治疗。

(2) 2016 年 5 月, 在名为 J-ALEX 的 ALK+, NSCLC 临床研究中, 击败了克唑替尼, mPFS: 20.3m vs 10.2m, $p < 0.0001$, 且不良事件 (AE) 更少。

.....

7. Dainippon Sumitomo-住友



2005 年, 由 Sumitomo 和 Dainippon 合并成大日本住友制药。2015 年度最大品种为 Latuda (鲁拉西酮), 用于治疗抗精神分裂, 销售额为 9.2 亿美元。

其他品种有美罗培南, 莫沙必利等。

近期事件:

(1) 旗下的 Boston Biomedical 近日宣布, 在研新药 Napabucasin, 获得 FDA 孤儿药资格认定, 用于胃癌治疗。一项名为 BRIGHTER 为三期临床试验正在进行, 与紫杉醇联合使用治疗晚期胃癌和贲门癌。

(2) Napabucasin 在前期的 ASCO 中公布了在转移性胰腺癌, 三阴乳腺癌, NSCLC 等六项试验结果, 详见:

<http://www.ds-pharma.com/news/2016/20160519.html>。

◆ Seven posters to be presented at the ASCO in June 2016

● The abstracts will be published on May 18 (US time)

➤ Napabucasin (BBI608)

- ✓ Phase 1b extension study of cancer stemness inhibitor Napabucasin administered in combination with FOLFIRI +/- Bevacizumab (Bev) in patients (pts) with advanced colorectal cancer (CRC) (BBI608-246)
- ✓ A Phase Ib/II Study of Cancer Stemness Inhibitor Napabucasin Combined with Weekly Paclitaxel in Advanced Triple Negative Breast Cancer (BBI608-201)
- ✓ A Phase Ib/II Study of Cancer Stemness Inhibitor Napabucasin Combined with Weekly Paclitaxel in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (BBI608-201)
- ✓ A Phase Ib/II Study of Cancer Stemness Inhibitor Napabucasin Combined with Weekly Paclitaxel in Platinum Resistant Ovarian Cancer (BBI608-201)
- ✓ A Phase Ib extension study of cancer stemness inhibitor Napabucasin in combination with Gemcitabine and nab-Paclitaxel (nab-PTX) in patients (pts) with metastatic pancreatic cancer (BBI608-118)
- ✓ The BRIGHTER trial: A phase III randomized double-blind study of Napabucasin + weekly paclitaxel versus placebo (PBO) + weekly paclitaxel in patients (pts) with pretreated advanced gastric and gastro-esophageal junction (GEJ) adenocarcinoma

.....

8. Mitsubishi Tanabe-三菱田边



2007 年三菱制药和田边制药合并, 成为三菱田边。2015 年销售最大品种 为

类克-Remicade ，6.39 亿美元。英夫利昔单抗为强生，默克，三菱田边共同开发。

其他品种有：沙格雷酯，替格列汀，盐酸地尔硫卓，阿加曲班，以及脂肪乳氨基酸注射液等。

http://www.mt-pharma.co.jp/e/develop/pipeline/e_pipeline1603.pdf

最新 Pipeline 更新点击上方链接。

近期事件：

(1) 2016 年 6 月 20 号，向 FDA 递交 Edaravone（依达拉奉）的 NDA，用于肌萎缩侧索硬化症（ALS）的治疗。



Mitsubishi Tanabe Pharma

Press Release

**Mitsubishi Tanabe Pharma Submits New Drug Application for
Edaravone to Treat ALS in the United States**

Osaka, Japan, June 20, 2016 – Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation (MTPC) (Head Office: Osaka; President & Representative Director, CEO: Masayuki Mitsuka), today

(2)2016 年 5 月，三菱田边与上海医药合作开发的抗高血压新药的 SPH3127 原料药及片剂获得临床试验批件。

.....

9.协和发酵麒麟

KYOWA KIRIN

Kirin 成立于 1885 年，起初是一家啤酒厂（麒麟啤酒口感不错）。

1948 年，Kyowa 开始从事化工业务。

1951 年从默克引入抗肺结核药物-链霉素，帮助当时很多日本肺结核患者，从此踏入制药行业。

1984 年，成立 Kirin-Amgen 合资公司。

1989 年成功推出 EPO(促红细胞生成素)。

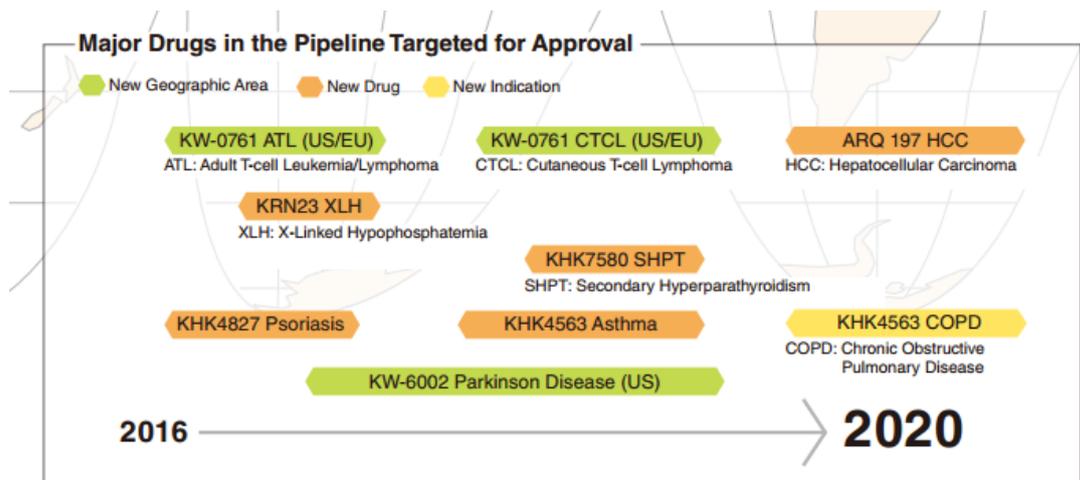
1991 年推出 G-CSF（粒细胞集落刺激因子）。

2008 年 Kirin 和 Kyowa 合并。总部位于日本东京。

2012 年在日本上市 Mogamulizumab 用于 ALT(成人 T 细胞淋巴瘤)。

2012 年 3 月与富士（Fujifilm）成立合资企业富士-协和麒麟生物制剂公司，开发、生产及销售生物仿制药。

2014 年处方药业务 21.57 亿美元。



http://www.kyowa-kirin.com/research_and_development/pipeline/index.html

最新 Pipeline 点击上面链接。

近期事件:

(1) 2016 年 6 月 28 日, 协和麒麟重组全人源化单克隆 IgG1 抗体 KRN23, 用于治疗罕见的骨代谢紊乱疾病—X-Linked 低磷血症 (XLH), 获得 FDA 突破性治疗认定资格。

KYOWA KIRIN

News Release

US Food and Drug Administration Granted Breakthrough Therapy Designation for KRN23 for Pediatric X-Linked Hypophosphatemia

Tokyo, June 28th, 2016 -- Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. (Tokyo; 4151 President and CEO: Nobuo Hanai; "Kyowa Hakko Kirin") today announced KRN23, an investigational recombinant fully human monoclonal IgG1 antibody against the phosphaturic hormone fibroblast growth factor 23 (FGF23), has received Breakthrough Therapy Designation from

(2) 2015 年协和发酵麒麟和 BMS 签约, 共同研究 Mogamulizumab 和 Nivolumab 结合使用。在此协议之前, 协和发酵麒麟, BMS 和 Ono 达成协议, 就 Mogamulizumab 和 Nivolumab 共同在日本进行临床试验。通过免疫联合治疗抗击癌症。

10. Ono-小野



小野制药, 位于大阪。有人可能不知道为什么我要提这家。

小野薬品工業のがん治療薬 「ニボルマブ」の開発状況(国内)

発売済み

メラノーマ(悪性黒色腫)	平成26年9月
非小細胞肺がん	27年12月

申請中

ホジキンリンパ腫、腎細胞がん

臨床試験中

頭頸部がん、胃がん、
食道がんなど
10種類以上。



※写真は小野薬品工業が発売するがん治療薬オプジーボ
(ニボルマブ)

提到免疫治疗，我们不得不提这个日本公司。

如上图所示 Nivolumab 在平成 26 年 9 月，也就是 2014 年 7 月，在日本批准上市，是全球首个上市的抗 PD-1 单抗，适应症为恶性黑色素瘤。要知道这是近 10 年小野制药的首个新药，此款新药由 Ono 和 BMS 联合开发。在日本，小野拥有 Nivolumab 的独家销售权，同时还可以获得 BMS 在美国销售额的 4% 和其他地区销售额的 15%。此前小野公司发公告称，预计明年 Nivolumab 销售额为 1260 亿日元。

(OPDIVO & other I-O compounds)				
Combination therapy	Cancer type	Japan	US/EU	KR/TW
Nivolumab + Ipilimumab	Renal cell carcinoma	III	III	III
	Melanoma	II	Launched (US) Filing (EU)	-
	NSCLC	III	III	III
	Small cell lung cancer	III	III	III
	Head and neck cancer	-	III	-
Nivolumab + Lirilumab (Anti-KIR antibody)	Solid tumor	-	I	-
Nivolumab + BMS-986016 (Anti-LAG-3 antibody)	Solid tumor	-	I	-
Nivolumab + Urelumab (CD137 receptor agonist)	Solid tumor, Non-Hodgkin lymphoma	I	I / II	-
Nivolumab + Mogamulizumab (Anti-CCR4 antibody)	Solid tumor	I	I	-

Development status of ONO-4538 (nivolumab) ①			
Target disease	JAPAN	US/EU	KR/TW
Melanoma (2 nd ~)	Launched	Launched	Launched (KR) Approved (TW)
Melanoma (1 st)	Approved	Approved	Approved
Non-small cell lung cancer (2 nd ~)	Approved	Approved	Approved ^(*)
Non-small cell lung cancer (1 st)	III	III	III
Renal cell carcinoma (2 nd ~)	Filing	Approved	Filing (TW)
Renal cell carcinoma (1 st) (combination with Ipilimumab)	III	III	III
Hodgkin lymphoma	Filing	Filing	-
Head and neck carcinoma	III	III	III
Gastric cancer	III	I / II	III
Small cell lung cancer	III	III	III
Hepatocellular carcinoma	III	III	III

<http://www.ono.co.jp/eng/investor/pdf/dp/20160513.pdf>

最新 Pipeline 更新点击以上链接。

注：PD-1 由日本著名生物学家——京都大学本庶佑教授于 1992 年发现。2014 年 8 月，本庶佑教授，陈列平教授，哈佛大学 Arlene Sharpe 和 Gordon Freeman 教授分享了 2014 年 William B. Coley award。理由是在发现细胞程序性死亡-1(PD-1)受体途径中作出了杰出贡献。