

DOI: 10.13376/j.cbls/2023012

文章编号: 1004-0374(2023)01-0080-08



陈大明, 中国科学院上海营养与健康研究所研究员, 中国科学院上海产业与技术情报研究中心副主任, 中国医药生物技术协会合成生物技术分会委员, 长期从事科技情报方法研究和产业情报分析, 主持多项国家科技重大专项、上海市软科学研究项目等, 为国家和区域生物技术科技发展和政策管理提供决策参考。

2022年新药研发发展态势

李 荣¹, 孟 晶², 赵若春¹, 韩 佳¹, 马征远¹, 陈大明^{1*}

(1 中国科学院上海营养与健康研究所, 中国科学院上海生命科学信息中心, 上海 200031; 2 同济大学附属第一妇婴保健院, 上海 201306)

摘要: 新药研发作为医药产业中的重要环节, 是医药产业发展升级的关键环节。近几年, 源头技术的突破、多学科交叉整合的创新, 促成了新药研发的快速发展。2022年以来, 全球新药研发模式加速演进, 获批上市的新药类别不断丰富, 抗体药、细胞与基因治疗药物快速发展, 一批重磅新药的上市给复杂疾病的诊治带来了新希望。本文从获批上市药物类别、新技术驱动新药开发等视角出发, 对2022年新药研发的进展进行了综述, 以为后续研究提供参考。

关键词: 新药; 抗体药; 细胞与基因治疗; 人工智能; 基因编辑

中图分类号: R91; G35 **文献标志码:** A

Analysis of research and development status of new drugs in 2022

LI Rong¹, MENG Jing², ZHAO Ruo-Chun¹, HAN Jia¹, MA Zheng-Yuan¹, CHEN Da-Ming^{1*}

(1 Shanghai Information Center for Life Sciences, Shanghai Institute of Nutrition and Health, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China; 2 Shanghai First Maternity and Infant Hospital, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200092, China)

Abstract: As an important role in the pharmaceutical industry, new drugs research and development (R&D) is a key node in the upgrading of the pharmaceutical industry. In recent years, with the breakthrough of source technology and the innovation of multidisciplinary integration, new drugs R&D develops rapidly. In 2022, global new drugs R&D mode accelerated, and there were a wide variety of new drugs approved for marketing, such as antibody drugs, cell and gene therapy drugs and so on. The launch of a variety of significant new drugs has brought hope for the diagnosis and treatment of complex diseases. This article reviews the research progress of new drugs R&D in

收稿日期: 2023-01-12

基金项目: 上海市2022年度“科技创新行动计划”软科学研究项目“国内外健康人群前瞻性队列建设情况调查研究”(22692117000); 上海市2022年度“科技创新行动计划”软科学研究项目“智能细胞科技创新发展研究”(22692190100)

*通信作者: E-mail: chendaming@sinh.ac.cn

2022 from the perspectives of approved drugs categories and new technology-driven new drugs R&D, in order to provide a reference for follow-up R&D.

Key words: new drugs; antibody drugs; cell and gene therapy; artificial intelligence; gene editing

新药研发是医药创新发展的关键环节, 对于保障人民生命健康、驱动生物医药产业升级具有重要意义。近年来, 肿瘤免疫学、合成生物学、类脑科学、再生医学等领域基础研究不断深入, 基因编辑、单细胞、生命组学等创新技术快速发展, 基因治疗、嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 疗法、程序性死亡受体 1/ 程序性死亡配体 1 (PD-1/PD-L1) 抗体药物、信使核糖核酸 (mRNA) 疫苗等重大创新产品相继获批上市, 推动生物医药产业快速发展, 新药研发也相继取得了一系列重大进展。2022 年全球获批上市的新药类别丰富, 涉及靶向小分子药物、抗体药物、罕见病药物、细胞与基因治疗药物等, 产品开发向“高含金量”方向发展。本文对近年新药开发情况和进展进行梳理, 并着重就 2022 年研发态势加以梳理和分析, 以期对相关研究提供参考。

1 创新能级的提升驱动新药研发向“高含金量”方向发展

近年来, 细胞与基因治疗技术、靶向蛋白降解技术、抗体免疫治疗技术等新技术的发展, 驱动了新药研发的进一步升级, 促使新药研发向“高含

含金量”方向发展。2022 年, 美国食品和药品管理局 (FDA) 药物评价和研究中心 (CDER) 批准了 37 款新药 (图 1)。尽管 2022 年获批新药的数量较往年有所下降, 但获批新药类别丰富, 涉及抗体药物、酶替代疗法罕见病药物、细胞治疗药物, 产品开发技术具有极强的创新性^[1]。2022 年, 我国至少有 17 个 1 类新药 (13 个国产新药、4 个进口新药) 获批。

1.1 小分子药物推陈出新

长期以来, 小分子药物一直是药物研发中最大的类别。根据 *Nature Reviews Drug Discovery* 发布的数据, 自 1993 年以来在 FDA 批准的新药中, 小分子药占比始终在 60% 以上^[2]。2022 年, 美国 FDA 批准了 37 款新药, 其中有 22 款小分子药物, 占比也是近 60%。

在我国, 小分子药物也是获批新药中最大的类别。2022 年国家药品监督管理局 (NMPA) 批准的新药数量超过 50 款, 其中小分子药占比约为四分之三。其中多个靶点还在我国迎来了首款靶向疗法, 如基石药业的艾伏尼布片获批特定急性髓系白血病适应症, 是我国首个获批的异柠檬酸脱氢酶 (IDH1) 抑制剂; 信达生物的佩米替尼片获批特定胆管癌适应

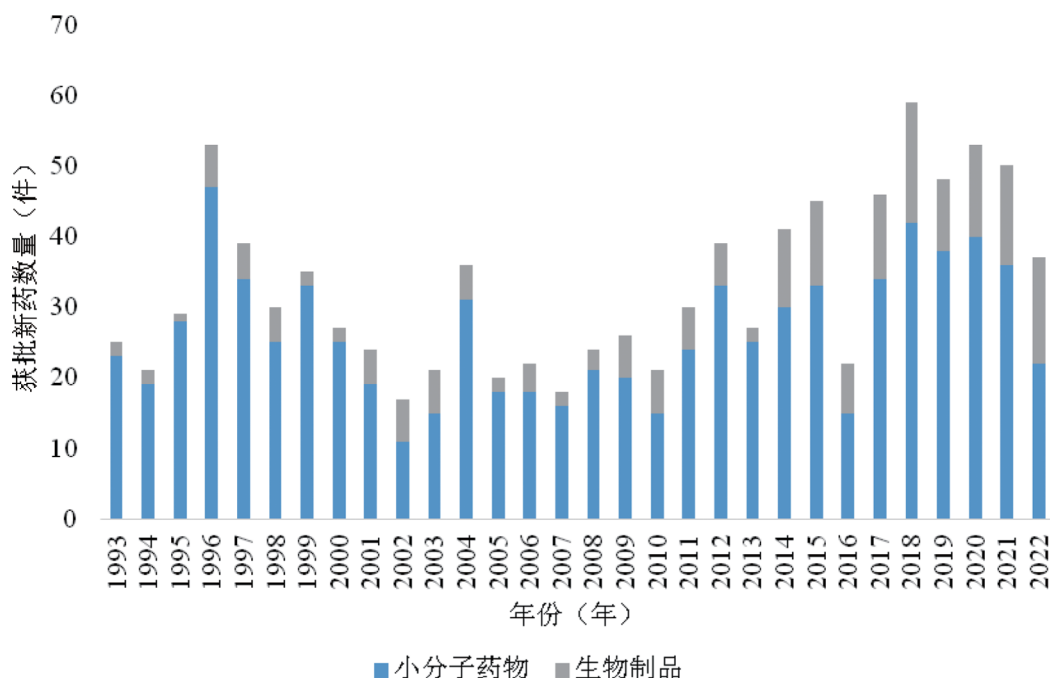


图1 1993–2022年FDA批准新药数量(数据来源: FDA)

症,是我国首个获批的选择性成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 激酶抑制剂。

在日本,小分子药物也是获批新药中最大的类别。在 2022 年日本独立行政法人药品医疗器械综合机构 (PMDA) 批准的 12 款全球首批新药中,有 8 个是小分子新药,占比超过 65%。

总体上看,随着生命组学、结构生物学等研究的深入发展,以及高通量筛选、虚拟筛选、人工智能药物设计等技术的综合运用,以靶向药物为代表性类别的小分子药物仍在不断地推陈出新,新兴技术仍在不断发展。

1.2 抗体药密集获批上市

自 1986 年分化簇 3 (CD3) 单克隆抗体 (OKT3) 获批上市以来,截至 2022 年美国 FDA 累计批准 115 款抗体药物上市 (图 2)。自 2014 年开始,美国获批的抗体药物数量大幅增多,另有多款药物处于研发或临床试验阶段。2022 年,在美国上市的抗体药物中,单克隆抗体 (简称“单抗”) 药物 6 种,双特异性抗体 (简称“双抗”) 药物 4 种,抗体偶联药物 (antibody drug conjugates, ADC) 1 款。例如,Provention Bio 公司的 CD3 单抗药物替利组单抗 (Teplizumab) 作为全球首款 1 型糖尿病的抗体治疗药物,备受关注,或将由此开启抗体药在糖尿病治疗中的新空间。

2022 年,欧盟人用药品委员会 (CHMP) 批准了 3 个双抗药物上市,其中罗氏公司的 CD20/CD3 靶向双抗莫妥珠单抗 (Mosunetuzumab-axgb) 和强生公司的首个全人源化 B 细胞成熟抗原 (BCMA)/CD3

靶向双抗特立妥单抗 (Teclistamab) 是全球的“首创新药” (first-in-class) 产品。继瑞普利单抗、替雷利珠单抗和卡瑞利珠单抗等单抗陆续获批上市,2022 年我国也在双抗领域迎来重要进展,康方生物的程序性死亡受体 1 (PD-1)/ 细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (CTLA-4) 双抗卡度尼利获批治疗宫颈癌,成为全球首款基于 PD-1 的双抗药物。2022 年日本 PMDA 在全球首次批准了两款单抗药物,分别是来自玛路弘株式会社 (Maruho) 的奈莫利珠单抗 (Nemolizumab) 和大正制药公司的奥利组单抗 (Ozoralizumab)。

2022 年全球抗体药研发的靶点至少达数十个。在单克隆抗体药物开发中,肿瘤坏死因子 α (TNF α) 和 PD-1/PD-L1 仍是备受关注的单抗靶点,两大靶点的开发数量最多。在双抗药物的开发中,Cortellis 数据库的数据表明,截至 2022 年全球有超过 300 种双抗处于开发过程中,其中 CD3 是最为热门的靶点。已有学者对于双抗靶点网络关系总结发现,CD3 在双抗开发过程中起到重要作用,接近一半的双抗是通过 CD3 激活 T 细胞杀伤肿瘤细胞^[3]。在抗体偶联药物 (ADC) 方面,从已公开的靶点信息来看,原癌基因人类表皮生长因子受体 2 (HER2)、表皮生长因子受体 (EGFR)、人滋养细胞表面抗原 (TROP2)、紧密连接蛋白 18.2 (CLDN-18.2) 等成熟靶点仍是 ADC 开发的主流靶点^[4-6]。

1.3 细胞与基因疗法不断发展

得益于干细胞与再生医学、免疫学、遗传工程、合成生物学、基因编辑、药物递送载体等领域的不

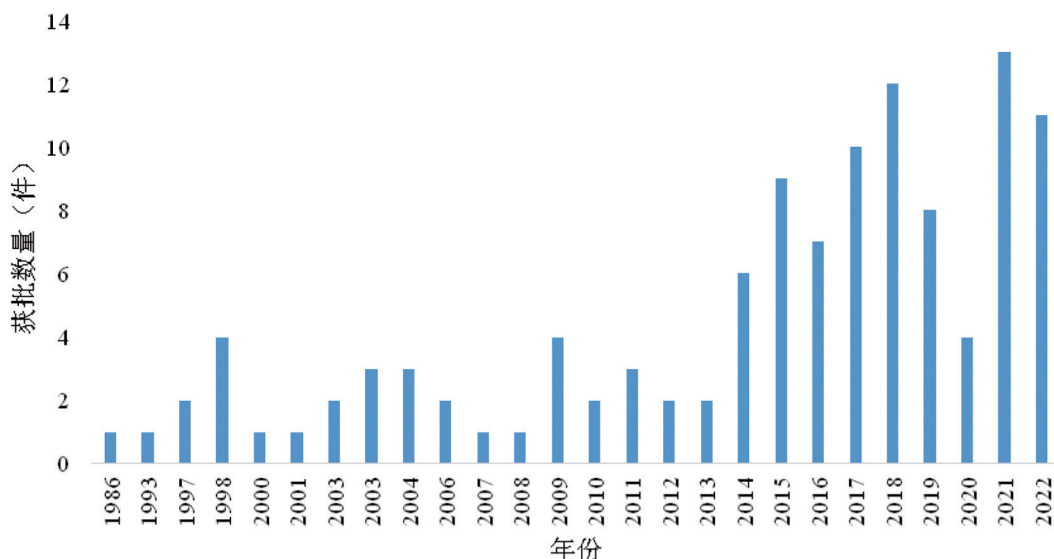


图2 FDA历年批准上市抗体药物数量(数据来源: FDA)

断进步和交叉融合, 细胞与基因疗法 (CGT) 快速发展, 极大地改变了传统的诊疗模式。嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 免疫疗法为血液肿瘤的治疗带来了新途径, 嵌合抗原受体 (CAR) 自然杀伤 (NK) 细胞疗法在实体瘤的治疗中被寄予厚望, 细胞与基因治疗在新药研发中获得了越来越多的关注。

近年来, 细胞和基因疗法产品开发进入繁荣期。据 *Nature* 相关统计, 截至 2022 年 4 月, 全球有 2 756 种细胞治疗药物处于开发进程中, 其中 CAR-T 疗法占比超过 50%, 其次是 T 细胞抗原受体 (TCR-T)、嵌合抗原受体 (CAR) 自然杀伤 (NK) 细胞 / 自然杀伤 T 细胞 (NKT) 以及肿瘤浸润淋巴细胞 (TIL) 疗法 (图 3)^[7]。

在产品上市方面, 2022 年全球细胞和基因疗法获批数量创下新高。美国 FDA 批准了 4 款基因疗法新药 (表 1), 以罕见病适应症为主。由于罕见

病人群狭窄、成本高等因素, 基因疗法往往定价不菲, 例如蓝鸟生物 (Bluebird bio) 公司的用于罕见 β-地中海贫血的基因治疗药物 Zynteglo 在美国定价 280 万美元; 杰特贝林 (CSL Behring) 公司的用于乙型血友病的一次性基因疗法 Hemgenix 定价高达 350 万美元, 成为全球最贵的药物。除了基因疗法, 美国 FDA 还批准了传奇生物的 CAR-T 疗法产品 Cilta-cel, 适应症为复发 / 难治性多发性骨髓瘤, 是首个成功在国外获批的国产细胞治疗产品。欧盟将细胞和基因疗法纳入先进技术治疗医学产品 (ATMP) 管理, 并于 2021 年更新了基因和细胞治疗药物开发指南, 积极引导和扶持产业发展。2022 年, 欧洲药品管理局 (EMA) 批准了 3 款细胞治疗药物和 3 款基因治疗药物, 其中 PTC Therapeutics 公司的 Upstaza、BioMarin Pharmaceutical 公司的 Roctavian、Atara Biotherapeutics 公司与 Pierre Fabre 公司合作开

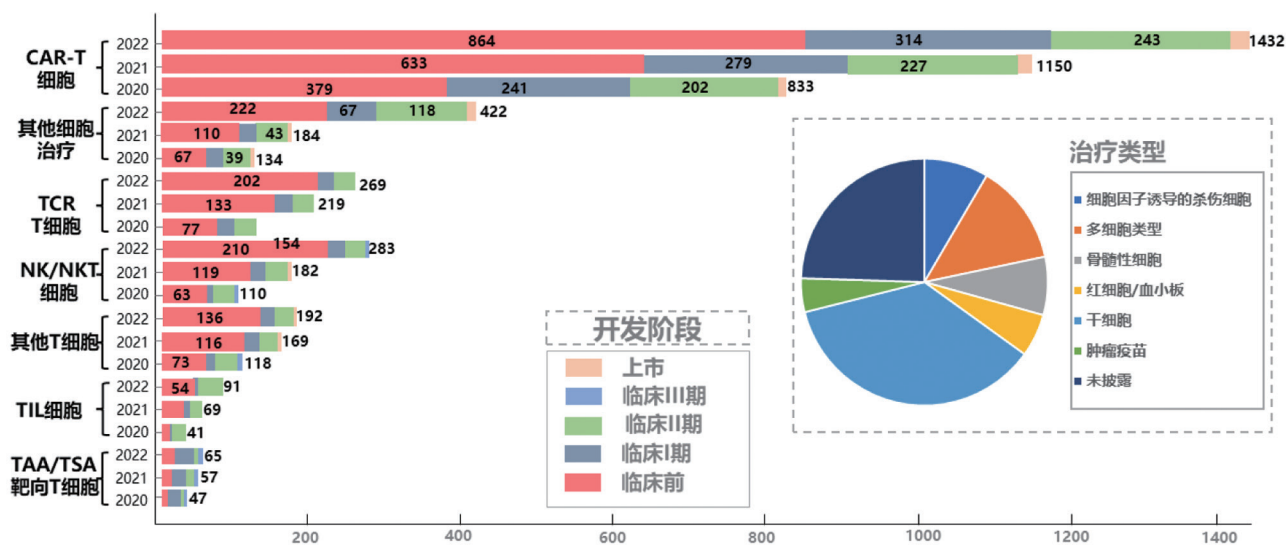


图3 不同类型细胞治疗药物开发进展^[7]

表1 2022年全球批准的细胞与基因疗法新药

商品名	通用名	公司	药物类型	适应症	批准机构
Carvykti	Clitacabtagene autoleucl	强生/传奇公司	CAR-T疗法	多发性骨髓瘤	FDA
Zynteglo	Betibeglogene autoleucl	Bluebird Bio	基因疗法	β地中海贫血	FDA
Skysona	Elivaldogene autoleucl	Bluebird Bio	基因疗法	脑肾上腺白质营养不良	FDA
Hemgenix	Etranacogene dezaparovec	uniQure/CSL Behring	基因疗法	B型血友病	FDA
Adstiladrin	Nadofaragene firadenovec	FerGene	基因疗法	非肌层浸润性膀胱癌	FDA
Upstaza	Eladocagene exupavovec	PTC Therapeutics	基因疗法	芳香族L氨基酸、脱羧酶 缺乏症	EMA
Roctavian	Valoctocogene roxaparovec	BioMarin Pharmaceutical	基因疗法	重型A型血友病	EMA
Ebvallo	Tabeleucel	Atara Biotherapeutics/ Pierre Fabre	免疫疗法	EB病毒阳性移植后淋巴 增生性疾病	EMA

数据来源: FDA、EMA

发的通用型同种异体 T 细胞免疫疗法 Ebvallo 是全球首批新药。Ebvallo 使用来自供体的 Eb 病毒 T 细胞,可三天内快速交付给患者,是细胞治疗产业里程碑进展。目前我国已经有 3 款 CAR-T 免疫细胞疗法获批上市,近期有产品陆续提交上市申请,表明我国细胞治疗在临床和市场上有着广阔的前景。

2 创新技术的应用驱动新药研发向“高效率”方向提升

基于传统的药物发现和开发模式,每开发一个成功上市的新药平均成本达数十亿美元^[8]。生物医药与新一代信息技术、新材料技术、先进制造技术等深度交叉融合,提升了研发与临床转化的效率,推动生物医药研发与制造往数字化、智能化和绿色化方向发展,驱动了新药研发能级的提升。

2.1 人工智能等新兴技术赋能新药研发创新

研发成本高、周期长、回报率低是掣肘药物研发的壁垒。随着生命组学、高通量筛选和虚拟筛选等技术广泛应用,以及人工智能、大数据技术和机器学习等新一代信息技术与生物医药技术的深度交叉融合,药物发现的重点已转向识别特定分子靶点和结构研究,新兴技术对新靶点发现与验证、化合物筛选、临床前与临床试验、产品设计、生产工艺优化等新药研发全周期进行支撑,实现了药物研发精准化,缩短了新药研发时间,节省了研发费用。

随着人工智能赋能技术的不断成熟,利用深度学习机器学习的方法,通过训练人工智能学习数据库中大量的已知药物分子及其所对应的药理活性,并预测新的潜在药物分子。基于不同药物的作用机制与结构特点,人工智能在靶标发现、候选药物分子筛选、药物晶形预测、药代动力学预测、全新药物分子重头设计与评价、临床安全性药效预测等方面提供了驱动力,基于人工智能的高通量药物发现及研发技术为小分子药物的新发展带来了新引擎。目前,人工智能赋能技术已广泛应用于靶点发现、蛋白质结构预测、遗传信息预测及分析、理化性质预测、生物芯片开发、个性化药物设计、临床试验模拟等等多个领域^[9],具有广泛的应用价值。谷歌开发的“AlphaFold2”已应用于蛋白质组学研究,确定了在人类和 20 个模式生物中表达的所有蛋白质结构,以及鉴定了 Swiss-Prot 数据库中近 44 万种蛋白质的结构,并发现了 299 种药物与 501 种独特蛋白的结合^[10]。全球已有多家公司将人工智能技术应用于新药开发(图 4)。2022 年,英矽智能的端到端人工

智能药物研发平台 Pharma.AI 赋能开发了 ISM001-055 小分子抑制,已在新西兰开展临床 I 期研究。

2.2 基因编辑技术促使新药研发进入新模式

基因编辑技术已经从第一代锌指核酸酶、第二代转录激活样效应因子核酸酶发展到目前的第三代成簇的规律性间隔的短回文重复序列 (CRISPR) 相关 (Cas) 系统。基于基因编辑技术的突飞猛进发展,国内外新药研发行业发生了革命性和颠覆性的变化,并从中为恶性肿瘤等复杂疾病创造性地开发出了新的治疗模式。早在 2016 年,CRISPR-Cas9 技术实现了首次治疗癌症的临床应用^[11]。目前,根据编辑原理的不同,CRISPR-Cas 技术系统又发展出碱基编辑系统 (base editor, BE) 和导向编辑系统 (prime editor, PE) 等更为高效、更为精准的编辑系统。这些新型基因编辑工具的开发使得在不同细胞中的编辑效率不断提升,促使了基因组编辑技术的进步,与 CRISPR-Cas9 治疗人类疾病相关的基因编辑研究迅速发展。然而,将 CRISPR-Cas9 技术应用于危及生命的严重疾病患者仍面临严峻挑战,多数临床试验仅处于 I/II 期。2022 年 9 月,Vertex 向美国 FDA 递交 Exa-cel 的滚动上市申请,有望成为首款获 FDA 批准的基因编辑药物,预计将在 2023 年第一季度末完成提交。

基因编辑与细胞治疗两大技术交汇,也是未来新药开发的新技术方向,有望开辟肿瘤治疗的新边疆。2022 年 11 月,《Nature》报道一项基因编辑 TCR-T 疗法治疗实体瘤的新方法,该研究在 16 名实体瘤患者中开展,通过 CRISPR 基因编辑技术改造患者 T 细胞,使其能够特异性识别并靶向患者的肿瘤,进而特异性杀伤肿瘤。该研究首次尝试将癌症研究中的两个热门领域结合起来,实现了对实体瘤的特异性治疗^[12]。

2.3 新载体、新技术为新药开发提供潜力巨大的新思路

以蛋白质降解靶向联合体 (PROTAC)、分子胶水为代表的泛素-蛋白酶体,以自噬靶向嵌合体 (AUTAC) 为代表的自噬-溶酶体以及以溶酶体靶向嵌合体 (LYTACs) 为代表的内吞-溶酶体等,为传统意义上难成药的致病蛋白开发带来了新希望。PROTAC 药物在全球暂无相关产品获批,2019 年由耶鲁大学教授 Craig Crews 创立的 Arvinas 公司率先将管线 ARV-110 和 ARV-471 推进临床 I 期,目前正开展临床 II 期的研究^[13]。分子胶降解剂的研发还处于前期初始阶段,目前尚未有上市产品,分

公司	靶点	适应症	靶点发现及验证	药物发现	临床前	临床I期	临床II期
Recursion	NF2	第二型神经纤维瘤					
	CCM	脑海绵状血管畸形					
	APC	家族性腺瘤性息肉病					
	GSK3 β	神经节苷脂沉积症					
	未披露	头颈癌					
	未披露	实体瘤					
	未披露	艰难梭菌感染					
	未披露	肺动脉高血压					
	未披露	免疫检查点抑制剂耐药					
Benevolent TM	pan-TRK	特应性皮炎					
	PDE10	溃疡性结肠炎					
	未披露	肌萎缩侧索硬化症					
	未披露	多形性胶质母细胞瘤					
	未披露	肌萎缩侧索硬化症					
其余13项未披露	肿瘤/帕金森等						
RELAY ^{LABORATORIES}	FGFR2	乳腺癌					
	SHP2	组织不确定癌症					
	PI3K- α	乳腺癌					
	CDK2	乳腺癌					
	ER α Degradar	乳腺癌					
未披露	基因疾病						
Schrodinger	MALT1	复发/耐药非霍奇金淋巴瘤					
	CDC7	血液肿瘤					
	Wee1	妇科肿瘤					
	SOS1/KARS	肿瘤					
	其余10项未披露	肿瘤/免疫/神经疾病等					
Insilico Medicine insilico.com	Target X	特发性肺纤维化					
	PHD2	肾性贫血/炎症性肠病					
	QPCTL	免疫肿瘤/糖尿病肾病					
	USP1	肿瘤					
	3CLPro	新型冠状病毒					
其余未披露	肿瘤/神经疾病等						
Exscientia	A2AR	泛肿瘤					
	CDK7	肿瘤					
	未披露	自身免疫疾病					
其余21项未披露	肿瘤/自免/传染病等						

图4 部分AI赋能小分子药物开发管线(数据来源: 公司官网、公司年报; 数据采集时间: 2023年1月11日)

子胶领域的代表性公司 Monte Rosa Therapeutics 公开 5 条产品管线, 其中 GSPT1 产品于 2022 年 9 月进入临床阶段, NEK7、CDK2、VAV1、BCL11A 还处于发现阶段。

3 重大和复杂疾病的诊治催生新药开发“新赛道”

3.1 新发突发传染病催生对新药开发的迫切需求

新冠、猴痘等新发突发传染病的延宕, 加速了相关领域的科技创新和产品开发, 倒逼生物医药企业提升研发效率、缩减研发周期、加速成果转化, 促进了新型疫苗、抗体药物、诊断产品的快速研发和广泛应用。

新冠感染催生了人们对抗新冠药物的迫切需求, 各国均在努力推进新冠药物的上市和供应。从新冠抗体药物开发来看, 根据全球新冠抗体药物跟踪 (COVID-19 Antibody Therapeutics Tracker) 数据库统计显示, 截至 2022 年, 全球至少已累计开展 217 项新冠抗体药物的研发, 涉及相关靶点 62 个, 其

中靶向 S 蛋白的研究达 133 项, 另外还有白细胞介素 -6、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、补体蛋白 C5 等其他靶点。从小分子药物的开发来看, 目前全球新冠小分子开发靶点主要集中在新型冠状病毒主要蛋白酶 (3CLp) 和 RNA 复制酶 (RdRp) 这两个新冠病毒复制必需的关键蛋白酶。全球 3CLp 靶点已有 2 款药物获批上市, RdRp 靶点已有 5 款药物获批上市, 此外还有包括 FDA 批准的 JAK 抑制剂巴瑞替尼、印度药监局批准的 2- 去氧 -d- 葡萄糖和获巴拉圭紧急使用授权的普克鲁胺^[14]。虽然国内已有 Paxlovid、Molnupiravir、法匹拉韦和阿兹夫定获批, 但新冠小分子抗病毒药物供应仍不足, 需加快开发进程。

3.2 慢病治疗用新药开发对我国临床诊治意义重大

根据统计, 目前我国心脑血管疾病、癌症、慢性呼吸系统疾病、糖尿病四类慢性疾病死亡人数占总死亡人数的 88%, 导致的疾病负担占总疾病负担的 70% 以上, 是影响我国居民健康的主要疾病, 成为制约健康预期寿命提高的重要因素, 因此慢病药

物开发对我国临床诊治意义重大。

近年来,我国慢病诊疗水平已取得长足进步,随着新型药物不断开发和涌现,以糖尿病、慢阻肺等为代表的复杂疾病也陆续有药物获批上市。以糖尿病为例,Provention Bio公司的CD3单抗药物Teplizumab获批适应症为1型糖尿病,成为全球首款1型糖尿病的抗体治疗药物。受带量采购常态化及仿制药一致性评价政策影响,国内糖尿病仿制药市场竞争正逐渐进入白热化,2022年国内共有5款糖尿病药物提交上市申请,其中中华领医药的多格列汀片于2022年10月获批上市,是全球首款获批上市的葡萄糖激酶激活剂,也是过去近十年来糖尿病领域首个全新机制的原创新药。此外,在国内糖尿病药物市场中二肽基肽酶(DPP-4)是主要被关注的靶点,其中石药集团的DBPR108、信立泰的复格列汀、盛世泰科的盛格列汀、海思科的HSK7653和苑东生物的优格列汀等药物进展较快,均已到III期临床阶段。

4 展望

当前,全球创新药不断迭代、发展、突破,目前仍在持续创新并开发新一代产品,如细胞与基因疗法、蛋白质降解靶向联合体(PROTAC)药物等,高效加速研发进程和有序开展临床试验对推动新药研发进程极为关键。在源头创新能力提升、新兴技术应用以及医药外包服务等因素助推下,未来全球新药开发的数量有望以更快速度增加,新药开发的重心向创新靶点和新型疗法方向转移。以人工智能为代表的新兴技术的全产链条应用,将会加速全方位突破,新靶点的发现及药物上市进程将会更快。

在我国,随着原始创新水平的提升、创新技术的应用以及政府激励和监管政策的不断完善,我国新药开发正从解决“量”的问题转为提升“质”的问题,产品开发向创新程度高、临床优势突出、临床价值显著等方向发展,尤其是生物制品创新药的开发备受关注。不过当前,我国新药开发仍存在一定问题:一是创新体系仍存在短板。我国新药研发正从“仿制为主”向“仿创结合”过渡,新药尚处于临床前和临床阶段,创新体系仍存在很多薄弱环节,如多数自主研发的创新药是“me-too”类产品,同质化严重;目前服务于药物创新的药理、药效、成药性评价、安全性评价等公共服务平台以及完备的服务外包产业应用平台、临床研究应用中心不足,创新服务链尚不完整。二是关键技术短板影响产业

升级。当前在新药研发环节,国内新药以“跟随创新”为主,缺乏新靶点、新机制的“首创药物”研发能力,很多试剂耗材、制药设备依赖国外;生物药研发的部分工艺,如超大规模细胞培养技术、多联多价疫苗技术仍存在差距。三是特殊人群药物的临床试验重视不足。根据《中国新药注册临床试验进展年度报告(2021年)》^[15],2021年我国仅在老年人群中开展的临床试验研究仅有3项,中药、化学药和生物制品各有1项,仅占0.1%;仅在儿童人群中开展的临床试验研究仅占总体的2.9%,且以生物制品的预防性疫苗为主,而这种态势在近几年变化不大,可见以老年人和儿童为开发对象的新药较少,未来仍需加大重视力度。

随着审评审批制度的改革、医保谈判进程的加快,我国新药开发呈现“审评加快、上市提速、数量井喷”的趋势,带量采购重塑产业格局推动企业向创新转型,上市许可人制度加速新药成果转化。同时,新技术、新需求、新动能驱动产业快速发展,新发突发传染病暴露的产业短板推动企业加快创新,资本市场驱动助力创新药出海提速,本土企业创新实力的提升促使头部企业与跨国企业合作愈加频繁,可以预见未来我国新药开发将呈现持续活跃的态势。

[参 考 文 献]

- [1] Mullard A. 2022 FDA approvals. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, [Online ahead of print]
- [2] Mullard A. 2021 FDA approvals. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21: 83-8
- [3] Nie S, Wang Z, Moscoso-Castro M, et al. Biology drives the discovery of bispecific antibodies as innovative therapeutics. *Antib Ther*, 2020, 3: 18-62
- [4] Jin Y, Schladetsch MA, Huang X, et al. Stepping forward in antibody-drug conjugate development. *Pharmacol Ther*, 2022, 229: 107917
- [5] Dean AQ, Luo S, Twomey JD, et al. Targeting cancer with antibody-drug conjugates: promises and challenges. *MAbs*, 2021, 13: 1951427
- [6] Peng Z, Liu T, Wei J, et al. Efficacy and safety of a novel anti-HER2 therapeutic antibody RC48 in patients with HER2-overexpressing, locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: a single-arm phase II study. *Cancer Commun*, 2021, 41: 1173-82
- [7] Saez-Ibañez AR, Upadhya S, Partridge T, et al. Landscape of cancer cell therapies: trends and real-world data. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21: 631-2
- [8] Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, et al. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9: 203-14
- [9] David L, Thakkar A, Mercado R, et al. Molecular

- representations in AI-driven drug discovery: a review and practical guide. *J Cheminform*, 2020, 12: 56
- [10] Borkakoti N, Thornton JM. AlphaFold2 protein structure prediction: implications for drug discovery. *Curr Opin Struct Biol*, 2023, 78: 102526
- [11] Cyranoski D. CRISPR gene-editing tested in a person for the first time. *Nature*, 2016, 539: 479
- [12] Foy SP, Jacoby K, Bota DA, et al. Non-viral precision T cell receptor replacement for personalized cell therapy. *Nature*, 2022, [Online ahead of print]
- [13] Békés M, Langley DR, Crews CM. PROTAC targeted protein degraders: the past is prologue. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21: 181-200
- [14] Lei S, Chen X, Wu J, et al. Small molecules in the treatment of COVID-19. *Signal Transduc Target Ther*, 2022, 7: 387
- [15] 《中国新药注册临床试验进展年度报告(2021年)》发布. *中国医药导刊*, 2022, 24: 629