

DOI: 10.13376/j.cblls/2024012

文章编号: 1004-0374(2024)01-0094-08



韩佳, 博士, 中国科学院上海营养与健康研究所产业与技术情报部, 馆员。上海市知识产权工作者, 中国抗癌协会、上海市翻译学会、陕西省基因组与健康学会、陕西省遗传学会会员。主要从事生命健康领域的情报研究与咨询工作, 重点关注肿瘤、细胞与基因治疗、抗体、药物递送、创新药研发、精神压力与健康等领域。10年科研经验, 2年行业研究经验。主持或参与多个省部级科技计划委托项目, 发表第一作者论文7篇, 参编著作4本。



陈大明, 中国科学院上海营养与健康研究所产业与技术情报部副主任, 研究员, 从事生命科学及其交叉学科的科技情报研究。近年来, 带领团队完成了20多项产业规划研究、知识产权分析、软科学研究项目, 研究成果获华东地区科学技术情报成果奖一等奖等多个奖项。

2023年新药研发发展现状与未来趋势

韩佳¹, 曾文晔¹, 史彤², 陈琪³, 谢运飞², 张华², 陈大明^{1,4*}

(1 中国科学院上海生命科学信息中心, 中国科学院上海营养与健康研究所, 上海 200031; 2 上海市生物医药科技发展中心, 上海 201203; 3 中国生物技术发展中心, 北京 100039; 4 中国科学院大学, 北京 100049)

摘要: 新药研发是制药行业的核心活动之一, 成功发现和开发对疾病具有疗效的新药物需要跨学科的合作、大量的投资和对创新的不断追求。近年来全球新药研发竞争格局不断加速演变, 我国众多创新药企寻求深层次变革与转型发展, 并加快拓展海外市场。2023年, 全球获批上市的创新药数量持续增长, 同比增长17%, 临床研究管线数量亦不断扩大; 生物技术和基因疗法的发展日新月异, 罕见病药物研发逐渐增多, 免疫疗法领域研发取得显著成果。本研究从创新药物的类别和研发新格局等角度出发, 对2023年新药研发发展态势进行梳理与总结, 并展望未来发展趋势。

关键词: 创新药; 细胞与基因治疗; 合同研究组织; 数字技术; 药物递送

中图分类号: G35; R91 **文献标志码:** A

收稿日期: 2024-01-04; **修回日期:** 2024-01-15

基金项目: 上海市2023年度“科技创新行动计划”软科学研究项目“基因治疗底层技术发展态势调研”(23692102702);

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)

*通信作者: E-mail: chendaming@sinh.ac.cn

R&D status and future trends of new drugs in 2023

HAN Jia¹, ZENG Wen-Ye¹, SHI Tong², CHEN Qi³, XIE Yun-Fei², ZHANG Hua², CHEN Da-Ming^{1,4*}

(1 Shanghai Information Center for Life Sciences, Shanghai Institute of Nutrition and Health, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China; 2 Shanghai Center of Biomedicine Development, Shanghai 201203, China; 3 China National Center for Biotechnology Development, Beijing 100039, China; 4 University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract: New drug research and development are the core activities of the pharmaceutical industry. The successful discovery and development of new drugs that are effective for diseases requires interdisciplinary cooperation, massive investments, and continuous pursuit of innovation. In recent years, the global evolution of new drug research and experimental development (R&D) and competition landscape has accelerated. In China, many innovative pharmaceutical companies were also seeking in-depth changes, and transformational developments, and accelerated their overseas expansion. In 2023, the number of innovative drugs approved for marketing in the world continued to grow, with a year-on-year increase of 17%. The number of clinical research pipelines also continued to expand. In this review, we summarized and provided insights into future development trends in light of the rise of biotechnology and gene therapy, the gradual increase in drug research and development for rare diseases, and the significant progress of research and development in the field of immunotherapy. From the perspective of the categories of innovative drugs and the new pattern of R&D status, we sorted out the development trends of new drugs in 2023 and prospect the future trends in this field.

Key words: innovative drugs; cell and gene therapy; CRO; digital technology; drug delivery

新药创制的研发过程复杂、漫长, 涉及靶标发现、药物分子的设计与优化、临床前研究、临床试验以及药品审评审批等诸多环节。2023年以来, 全球新药研发延续近年来的推陈出新态势, 创新生态不断优化。本文着重对2023年以来的创新药研发态势加以梳理和分析, 以期对相关研究提供参考。

1 新药上市加快, 研发创新进入提质阶段

2023年以来, 海外制药企业和科研机构持续投入巨资开展新药研发, 以期为患者带来更多疗效显著、安全性高的治疗选择。我国政府也非常重视医药创新, 近年来发布了一系列政策扶持新药研发, 鼓励企业加大研发投入, 推动产业升级。在此背景下, 小分子药物、抗体药物、细胞与基因治疗、治疗性疫苗的研发不断推陈出新, 为医药产业的发展带来了新机遇。

1.1 上市的新分子实体数量稳中有升

2023年, 美国食品和药品管理局(FDA)共批准55款化学药上市(表1), 其中38款为新分子实体, 17款为生物制品; 新分子实体数量多于2022年, 其中30款为新化学实体(其余为多肽、核酸类)。在这些新分子实体中, 抑制剂或拮抗剂相对居多, 激动剂或激活剂、调节剂类别相对较少。

在国内, 也有一批1类化学创新药上市(表2)。

1.2 多类抗体药物获批上市

抗体药一直以来都是新药研发领域的重点。2023年, 全球范围内共20款抗体药物获批上市。单抗药物中尤为值得关注的是渤健制药成功上市的靶向 β -淀粉样蛋白的单克隆抗体仑卡奈单抗(Lecanemab), 这款药物的上市标志着人类在抗击阿尔茨海默病领域取得重要突破。Lecanemab的临床试验在主要终点的选择上, 并未采用“淀粉样蛋白清除率”等生物标志物替代终点, 而是以症状改善等硬终点作为衡量标准。临床试验数据显示, 在接受治疗18个月后, Lecanemab组实现了0.45分的CDR-SB评分改善($P < 0.0001$)^[1]。相较于首款上市的阿尔茨海默病单抗药物Aduhelm所面临的质疑, 学界对Lecanemab的有效性几乎不存在疑问, 预计该款药物的市场销售将达到18.67亿美元, 将成为该领域重磅炸弹级新药^[2]。此外, 2023年血液肿瘤领域多款双特异性抗体药物获批上市, 例如治疗多发性骨髓瘤的Elranatamab^[3]和Talquetamab^[4], 前者靶向BCMA和CD3, 后者靶向GPC5D和CD3; 以及治疗大B细胞淋巴瘤的Epcoritamab^[5]和Retifanlimab^[6], 均靶向CD20和CD3。这些产品为患者带来了新的治疗选择, 有望提高疗效并改善患者的生活质量。

从开展临床试验的抗体类型来看(图1), 单特

表1 2023年美国食品和药品管理局(FDA)批准上市的新分子实体

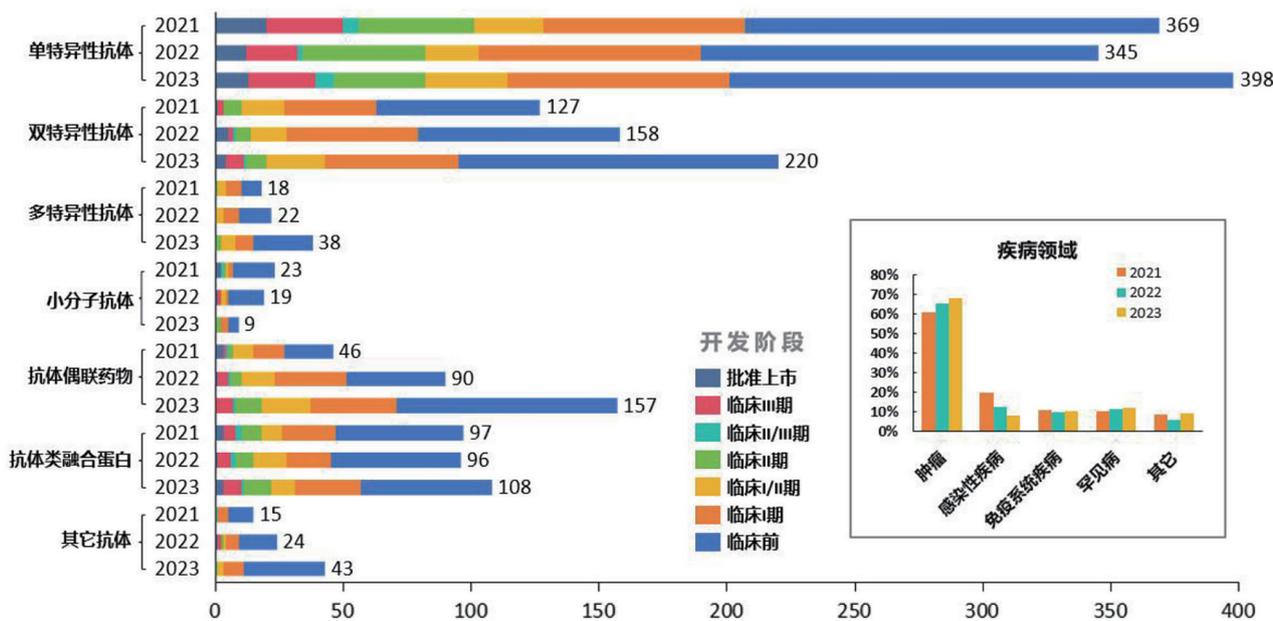
| 药物成分 | 药物名称 | 研发企业 | 靶点和作用机制 | 获批日期 |
|----------------------------|-----------|------------------------------|-----------------------------|------------|
| Bexagliflozin | Brenzavvy | TheracosBio | SGLT2抑制剂 | 2023-01-20 |
| Pirtobrutinib | Jaypirca | Eli Lilly/Innovent Biologics | BTK抑制剂 | 2023-01-27 |
| Elacestrant | Orserdu | Menarini | 选择性ER降解剂 | 2023-01-27 |
| Daprodustat | Jesduvroq | GlaxoSmithKline | HIF-PH抑制剂 | 2023-02-01 |
| Sparsentan | Filspari | Traverse Therapeutics | AT1 和 ETA 拮抗剂 | 2023-02-17 |
| Omaveloxolone | Skyclarys | Reata Pharmaceuticals | NRF2激活剂 | 2023-02-28 |
| Zavegepant | Zavzpret | Pfizer | CGRP拮抗剂 | 2023-03-09 |
| Rezafungin | Rezzayo | Cidara Therapeutics | 1,3-β-D-葡聚糖合酶抑制剂 | 2023-03-22 |
| Leniolisib | Joenja | Pharming | PI3Kδ抑制剂 | 2023-03-24 |
| Tofersen | Qalsody | Ionis/Biogen | SOD1抑制剂 | 2023-04-25 |
| Fezolinetant | Veozah | Astellas Pharma | NK3受体拮抗剂 | 2023-05-12 |
| Perfluorohexyloctane | Miebo | Bausch + Lomb/Geuder Group | 针对泪液蒸发的无水滴眼液 | 2023-05-18 |
| Sulbactam and durlobactam | Xacduro | Innoviva | β-内酰胺酶抑制剂 | 2023-05-23 |
| Nirmatrelvir and ritonavir | Paxlovid | Pfizer | SARS-CoV-2蛋白酶抑制剂 | 2023-05-25 |
| Sotagliflozin | Inpefa | Lexicon Pharmaceuticals | SGLT1/2抑制剂 | 2023-05-26 |
| Ritlecitinib | Litfulo | Pfizer | JAK3抑制剂 | 2023-06-23 |
| Rozanolixizumab | Rystiggo | UCB | FcRn拮抗剂 | 2023-06-26 |
| Somatrogon | Ngenla | Pfizer/OPKO Health | GHRH受体激动剂 | 2023-06-27 |
| Quizartinib | Vanflyta | Daiichi Sankyo | FLT3抑制剂 | 2023-07-20 |
| Lotilaner | Xdemvy | Tarsus Pharmaceuticals | GABAC1通道抑制剂 | 2023-07-25 |
| Zuranolone | Zurzuvac | Sage Therapeutics/Biogen | GABAAR调节剂 | 2023-08-04 |
| Avacincaptad pegol | Izervay | Iveric Bio/Astellas | C5 靶向适配体 | 2023-08-04 |
| Palovarotene | Sohonos | Ipsen | RARγ调节剂 | 2023-08-16 |
| Motixafortide | Aphexda | BioLineRx | CXCR4拮抗剂 | 2023-09-08 |
| Momelotinib | Ojjaara | GlaxoSmithKline | JAK1/JAK2/ACVR1 抑制剂 | 2023-09-15 |
| Gepirone | Exxua | Fabre-Kramer Pharmaceuticals | 5-HT1A 受体激动剂 | 2023-09-22 |
| Nedosiran | Rivfloza | Novo Nordisk | LDHA 靶向 siRNA | 2023-09-29 |
| Etrasimod arginine | Velsipity | Pfizer | S1P1调节剂 | 2023-10-12 |
| Zilucoplan sodium | Zilbrysq | Ucb | 补体C5抑制剂 | 2023-10-17 |
| Vamorolone | Agamree | Catalyst Pharms | 皮质类固醇(通过糖皮质激素受体发挥抗炎和免疫抑制作用) | 2023-10-26 |
| Fruquintinib | Fruzaqla | Takeda Pharms USA | VEGFR抑制剂 | 2023-11-08 |
| Heparin sodium/Taurolidine | Defencath | Cormedix | 抗凝剂溶液/广谱抗菌剂 | 2023-11-15 |
| Repotrectinib | Augtyro | Bristol | ROS1、pan-TRK和ALK抑制剂 | 2023-11-15 |
| Capivasertib | Truqap | Astrazeneca | AKT抑制剂、ATP竞争性抑制剂 | 2023-11-16 |
| Nirogacestat hydrobromide | Ogsiveo | Springworks | γ分泌酶抑制剂 | 2023-11-27 |
| Iptacopan hydrochloride | Fabhalta | Novartis | 补体B因子抑制剂 | 2023-12-05 |
| Birch triterpenes | Filsuvez | Amryt | 天然的三萜类物质 | 2023-12-18 |
| Eplontersen sodium | Wainua | Ionis Pharmaceuticals | 反义寡核苷酸-GalNAc缀合物 | 2023-12-21 |

异性抗体仍是抗体药物研发的重点领域，其临床研究热度在近三年内并无显著变化。然而，双特异性、多特异性抗体和抗体偶联药物领域的研究热度呈现上升趋势，但多特异性抗体仍占据较小比例，这主要是因为多特异性抗体在研发过程中面临的挑战更多，如设计、生产以及评估等方面的复杂性。然而，随着科学技术的不断发展，多特异性抗体在治疗疾

病方面的潜力逐渐显现，尤其是在肿瘤、自身免疫性疾病以及感染性疾病等领域。从临床试验阶段来看，各个类型的临床前研究仍然占据较大比例，其次是临床 I 期和 II 期试验阶段。临床前研究数量逐年增加，这预示着未来市场上将有更多此类抗体产品问世。值得注意的是，相较于双特异性抗体，处于临床 III 期试验阶段的单特异性抗体药物比例相对

表2 2023年国家药品监督管理局批准上市的1类化学创新药

| 药品名称 | 企业 | 批准日期 |
|-----------------|------|------------|
| 氢溴酸氘瑞米德韦片 | 君实生物 | 2023-01-28 |
| 先诺特韦片/利托那韦片组合包装 | 先声药业 | 2023-01-28 |
| 盐酸柯诺拉赞片 | 柯菲平 | 2023-02-14 |
| 谷美替尼片 | 海和药物 | 2023-03-07 |
| 瑞特韦片 | 众生药业 | 2023-03-23 |
| 奥磷布韦片(和乐布韦片) | 圣和药业 | 2023-05-12 |
| 甲磺酸贝福替尼胶囊 | 贝达药业 | 2023-05-29 |
| 伏罗尼布片 | 贝达药业 | 2023-06-07 |
| 安纳拉唑钠肠溶片 | 四环医药 | 2023-06-21 |
| 伊鲁阿克片 | 齐鲁制药 | 2023-06-27 |
| 磷酸瑞格列汀片 | 恒瑞医药 | 2023-06-29 |
| 培化西海马肽注射液 | 翰森制药 | 2023-06-30 |
| 舒沃替尼片 | 迪哲药业 | 2023-08-22 |
| 羧胺三唑软胶囊 | 银珠医药 | 2023-11-01 |
| 伯瑞替尼肠溶胶囊 | 鞍石生物 | 2023-11-14 |
| 硫酸艾玛昔替尼片 | 恒瑞医药 | 2023-11-14 |
| 德恩鲁胺软胶囊 | 海创药业 | 2023-11-14 |
| 安达西尼胶囊 | 京新药业 | 2023-11-28 |
| 妥拉美替尼胶囊 | 科州制药 | 2023-12-01 |



注: 数据来源为丁香园Insight数据库, 截至2023年12月10日。

图1 不同类型的抗体类新药开发进展及疾病领域

较高, 这也反映了抗体研发已步入成熟阶段, 仅有具备高技术含量和复杂抗体产品的初创企业才能在竞争激烈的领域中脱颖而出。从疾病领域来看, 肿瘤领域的抗体新药研发呈现增长态势, 而在感染性疾病领域的新药研发则有所减少。

1.3 细胞与基因治疗迭代发展

细胞与基因治疗药物是各主要大国的重点竞争领域, 其技术方法多样, 整体研发壁垒高, 迭代快速。经过基因修饰的细胞疗法被称为细胞基因治疗, 该领域以 CAR-T、TCR-T 等疗法为代表, 主要应用

于肿瘤领域，临床前研发的项目数近年来逐年增加（图2）。2023年，我国上市了全球首个全人源靶向B细胞成熟抗原（BCMA）的CAR-T细胞治疗药物 Equecabtagene autoleucel，商品名“福可苏”，由信达生物与驯鹿生物共同研发，用于治疗多发性骨髓瘤^[7]。印度在该领域也实现突破，首款印度自主研发的CAR-T细胞治疗产品 Actalycabtagene autoleucel，商品名“NexCAR19”，于2023年1月获印度监管机构批准上市，由印度制药公司 ImmunoACT 研发，用于治疗复发或难治性大B细胞淋巴瘤和白血病^[8]。目前有大量细胞基因治疗产品已进入临床I期，整体而言是基因治疗产品中进展最快的类别。

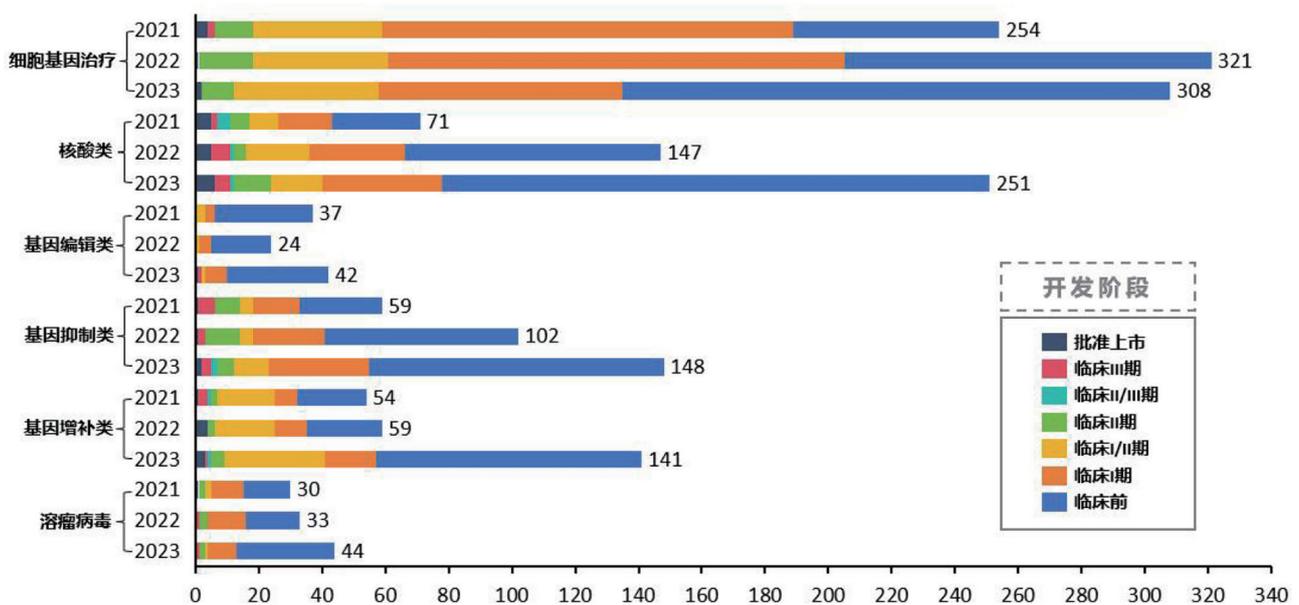
核酸类和基因抑制类产品的研发逐年增加，近3年临床前和临床I期产品研发稳步增长。这类产品包括反义寡核苷酸（ASO）、适配体、小分子抑制性RNA等，作为活性药物成分，在我国主要归类为化药，例如 siRNA 药物 Rivflozah 和核酸适配体药物 Izervay 等，主要的治疗领域为肿瘤、罕见病、遗传病和感染性疾病。产品结构相对简单，主要通过连接子将活性药物成分与靶分子相连，或将活性药物成分包裹至纳米颗粒中进行递送，或直接注射活性药物成分。整体技术难度和生产制造的复杂性及成本相对其他类别较低，因而能够迅速发展。值得注意的是，基因增补类产品的临床开发在2023年突飞猛进。这类产品的活性药物成分通常通过病毒载体或脂质纳米颗粒实现递送，属于生物药类别，

产品研发的整体技术难度和生产制造的复杂性及成本都较高。

基因编辑类产品主要应用于罕见病和遗传病领域，其临床开发近3年变化不大。究其原因，基因编辑类产品所需的技术突破更多，难度更大，其基因编辑工具的有效性和精准性仍需反复验证，尤其是其所用递送工具仍需要进一步验证安全性和靶向性。目前基因编辑工具稳步发展，在有效性和精准性方面均有提高。如能获得更优质的递送平台技术，将使未来基因编辑类产品研发实现爆发式发展。值得关注的是，2023年全球首款CRISPR基因编辑疗法 Exagamglogene autotemcel（商品名 Casgevy）获批上市^[9-10]，用于治疗输血依赖型β-地中海贫血和镰刀型细胞贫血病这两种遗传病。通过将经过CRISPR技术修饰的造血干细胞回输患者体内，93.5%的患者治疗成功^[10]。溶瘤病毒作为基因治疗的一个独特领域，主要应用于肿瘤治疗，近3年研发略有增长。溶瘤病毒选择性感染肿瘤细胞，并在肿瘤细胞中复制，直接导致肿瘤细胞死亡并间接激活抗肿瘤免疫系统。新的溶瘤病毒药物往往需要多年的病毒品种筛选及治疗机制的反复验证，其产品开发特点决定了该领域的产品很难像细胞和基因治疗的其他子领域一样进展迅速^[11]。

1.4 治疗性疫苗不断发展

近年来，治疗性疫苗新药项目数持续稳步上升（图3），目前主要应用于肿瘤领域，其作用机制主



注：数据来源为丁香园Insight数据库，截至2023年12月10日。

图2 不同类型的基因治疗新药开发进展

要是通过激活免疫系统产生有效的抗肿瘤应答。提高其临床疗效的方向主要集中于确定免疫原性新抗原、增强抗原免疫原性、载体和递送系统的优化以及克服免疫抑制性肿瘤微环境等几个方面。将抗原精准地递送至预期位点是有效研发肿瘤疫苗的重要瓶颈。目前已建立 DNA、RNA 和肽疫苗技术,而基于 DC 细胞等免疫细胞的疫苗以及细菌和病毒载体疫苗则属于较新的技术,并展现出未来抗癌治疗前景^[12]。2023年,基于 T 细胞的肿瘤疫苗 Tedopi (OSE2101) 成为该领域的关注焦点,III 期临床试验取得突破性结果。在患有晚期非小细胞肺癌和免疫治疗继发耐药性的 HLA-A2 阳性患者中, Tedopi 具有良好的安全性并显著提高了总体生存率^[13]。

2 新药研发开放与竞争新格局

创新药研发从 2022 年的资本寒冬中一路走来,经历变局与复苏。合同研究组织 (contract research organization, CRO) 与制药公司合作模式不断演变,数字技术驱动新药研发进入制药 4.0 时代,辅料创新引起各方重视,推动新药研发开放与竞争逐步加强,进入多元发展的新格局。

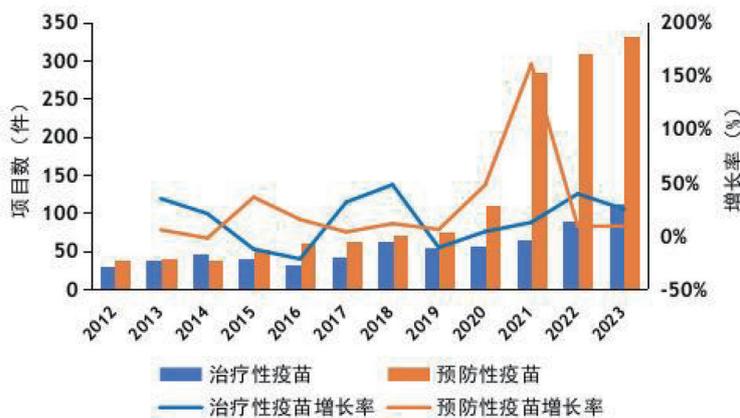
2.1 CRO与制药公司合作新模式

新药研发具有高投入、高风险、高回报的特点,制药企业要承担巨大风险。尤其近几年新药研发法律法规逐渐完善,对研究数据的要求不断提升,使得研发成本越来越高。研发活动更高的成本和风险推动了制药公司与 CRO 合作研发模式的演变。在行业发展初期,CRO 公司通常采用一次性收费模式,虽然风险较低但回报也有限。第二阶段发展模式以结果为导向,允许 CRO 因项目提前完成而获得额

外奖金,而延迟完成则导致收益减少。第三阶段引入“里程碑”付费模式,制药公司根据项目完成进度来支付 CRO 费用。第四阶段,制药公司与 CRO 公司转向长期战略合作,研发模式以风险共担、利益共享为特征。在合作中,制药公司将项目委托给 CRO,后者提供资金和技术支持,负责项目的设计和实施,共同承担研发风险,并在药品上市后分享销售收益。最新的合作研发模式使双方的目标更加一致,促进了更为紧密的协作。对于制药公司而言,分散与潜在研发失败相关风险的同时还降低了研发成本,缩短了研发周期。对 CRO 企业而言,不仅积极推动了新药项目完成进度和上市进程,同时在项目完成过程中积累了大量一线研发数据并且得以深入洞察国内外最新发展趋势。领先 CRO 公司,例如药明康德和泰格医药等,依托专业优势及数据积累,充分整合金融资源参与创新药相关的股权投资,以较高的项目投资成功率获取新药研发成果回报,并进一步完善产业链布局及拓展市场空间^[14]。在新模式下,CRO 公司对于新药研发过程的深度参与和与制药公司的密切合作深刻影响了创新药的研发模式。

2.2 新药研发的数字化进程加快

制药行业正迎来数字时代的过渡,随着数字技术的不断进步,新药研发领域正经历着全方位的变革。近年来,人工智能 (AI) 在药物和生物标志物发现领域的应用呈现爆发性增长。截至 2023 年,在药物发现和开发的全过程中,人工智能广泛应用,涵盖了从分子从头设计、治疗方案预测,到临床前验证,直至精准医学临床试验的操作。举例而言,新兴平台技术如单细胞技术的出现使得单个样本生



注:数据来源为丁香园Insight数据库,截至2023年12月10日。

图3 2012—2023年疫苗研发项目数及增长率

成的数据密度不断增加。由于初始数据的丰富性,在进入临床试验之前使用人工智能和更高效的分析工具将显著提升回报。海量数据的增加不仅仅是多组学数据的增多,还包括高参数内容与高分辨率成像等多维数据的整合。空间基因组学便是一个典型的例子,在该领域,研究人员能够准确地探测组织样本中超过十亿个转录本的精确位置,尤其是在仅有一平方厘米大小的样本中。然而,面临的挑战之一是从单个样本中产生数 TB 的数据量,这对于开发数字化或自动化分析所需的研究经验和专业知识提出了更高的要求。

人工智能、机器学习(ML)等技术的运用,加速了临床研究等环节的效率提升。在临床研究环节,新型数字技术的应用可增强新药研发活动中行业技术人员、学术界和患者团体之间的合作。整合人工智能技术的新药临床研究开发工作流程也将受益于数据驱动,例如通过临床试验数据采集系统自动登记患者临床结果,监督完成临床试验,参与活动及付款;可以消除新药临床研究的管理负担,提高效率,并使临床试验中心能够为其参与者提供更好的关怀和支持,确保以患者为中心的临床试验顺利进行。在上市后监测环节,细胞和基因治疗药物也提出了更高的要求,医疗设备集成及软件监控等数字技术的应用,围绕家庭和远程诊断需求,改善临床结果及会诊前和会诊后体验,并为新药上市后研究提供即时准确的信息支持。

整体而言,这一综合运用数字技术的趋势有望提高整个制药过程的效率和可追溯性,尤其是为新药的研发提供更为可靠的支持,可使其在更短的时间内进行临床测试,增加产品创新,并提高制造的合规性和效率。

2.3 新型辅料创新促进药物制剂发展

与过去拥有丰富经验的固体口服剂型截然不同,近年来众多创新药物采用独特的生物技术。以新冠疫苗为例,真正使得这类药物发挥作用的是新型脂质赋形剂(excipients),正是发挥关键作用的纳米脂质赋形剂经过了快速安全类型审查,才使得新冠疫苗技术创新成为可能并迅速发展,满足全球众多人口的需求。在过去20年里,小分子关键活性药物成分(active pharmaceutical ingredient, API)的制造与合成步骤数量增加了三分之二,手性中心的数量也增加了,平均分子量持续上升,并且四分之三的小分子药物溶解度很差^[15]。药用高分子聚合物辅料创新、纳米脂质体赋形剂则为解决小分子关键活

性药物成分到达病灶位置,以及活性药物成分的可调控装释铺平了道路^[16]。因此,新型药用辅料的开发与应用将推动药物制剂快速发展,并成为有效提高现有药物制剂质量、疗效的必然选择。

纵观创新药的整体发展趋势,可以发现新型辅料正受到越来越多的关注,其关注度与新药创新息息相关。伴随着新型辅料的发展,新药正变得越来越复杂,并且这一趋势还将持续进行。新型辅料,或可使基因治疗药物递送至肝脏以外的靶点,突破现有小核酸药物递送系统的局限性,或可使药物在到达靶组织或靶器官之前不释放或缓慢释放活性药物成分,或可根据体内体外环境智能释放。这些新颖的功能将显著提高活性药物的靶向性、释药可控性及生物相容性^[16]。如果有关辅料这一药物成分本身相关的监管问题得以解决,将激励生物技术创新及所有类型的新药开发。2019年,美国药典委员会(USP)辅料调查发现,57%的产品研究和开发进程延迟和52%的产品停产是由于无法使用公认的辅料充分稳定的API造成的^[17]。美国FDA的新型辅料试点计划已在第二阶段启动,候选公司向FDA提交新型辅料数据,以对其预期用途进行全面的安全审查^[18]。这一计划激励赋形剂公司创新,并提高这些公司开发产品的动力,不断推动新型辅料技术取得突破,并最大限度地降低制药用户的风险。目前参与的公司正在增多,生产新型赋形剂的技术正不断融合发展,3D打印等新颖的方式和多种纳米微米级别的新材料正被设计以解决各种问题,各种类型的新颖产品未来将被推出,并填补新药研发和相关先进制造的关键领域,推动药品的创新发展。此外,相比发达国家,我国高功能化复合辅料在药物制剂上的应用水平长期处于落后状态,尽管近年来稍有改善,但新型药用辅料创新仍是提高我国新药创新水平的关键环节,是我国优质药物制剂高质量高水平发展的重要基础^[19]。

3 展望

2023年以来,新药研发行业格局因科学突破、技术交叉融合得到稳步发展。数字技术,如人工智能、机器学习和大数据分析的整合正在加速药物发现和开发过程。这些技术被用于分析大型数据集,识别潜在的药物靶点,并优化化合物筛选。而生物技术领域继续在药物开发中发挥关键作用。基因组学、蛋白质组学和其他分子生物学技术的进步正在增强我们对疾病的理解,并促进靶向治疗的开发。

新型辅料创新则颠覆传统制药理念,其技术进步与发展有望在未来带来更有效、更安全和更便利的治疗方式,提高药物疗效并减少副作用,为医学进步和患者提供更多的选择。个性化治疗趋势日渐增强,例如新兴的细胞与基因疗法,根据患者的基因组和其他因素量身定制治疗,这些疗法旨在提高治疗效果同时最小化不良反应。制药公司越来越多地与学术机构、CRO等企业等合作,这些合作有助于集中资源,分享专业知识,并加速创新疗法的开发。

[参 考 文 献]

- [1] van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 2023, 388: 9-21
- [2] Urquhart L. FDA new drug approvals in Q1 2023. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22: 346
- [3] Dhillon S. Elranatamab: first approval. *Drugs*, 2023, 83: 1621-7
- [4] Sun X, Zhai J, Sun B, et al. Effector memory cytotoxic CD3⁺/CD8⁺/CD45RO⁺ T cells are predictive of good survival and a lower risk of recurrence in triple-negative breast cancer. *Mod Pathol*, 2022, 35: 601-8
- [5] Eberlein TJ, Rosenstein M, Rosenberg SA. Regression of a disseminated syngeneic solid tumor by systemic transfer of lymphoid cells expanded in interleukin 2. *J Exp Med*, 1982, 156: 385-97
- [6] Rosenberg SA, Spiess P, Lafreniere R. A new approach to the adoptive immunotherapy of cancer with tumor-infiltrating lymphocytes. *Science*, 1986, 233: 1318-21
- [7] Keam SJ. Equecabtagene autoleucel: first approval. *Mol Diagn Ther*, 2023, 27: 781-7
- [8] Bharadwaj S. India's 1st CAR-T cell therapy developed by ImmunoACT gets CDSCO nod [EB/OL]. [2023-12-20]. <https://timesofindia.indiatimes.com/home/science/indias-1st-car-t-cell-therapy-developed-by-immunoact-gets-cdsc-nod/articleshow/104403237.cms?from=mdr>
- [9] Kang BW, Seo AN, Yoon S, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in Epstein-Barr virus-associated gastric cancer. *Ann Oncol*, 2016, 27: 494-501
- [10] Lin Z, Liu L, Xia Y, et al. Tumor infiltrating CD19⁺ B lymphocytes predict prognostic and therapeutic benefits in metastatic renal cell carcinoma patients treated with tyrosine kinase inhibitors. *Oncoimmunology*, 2018, 7: e1477461
- [11] Han J, Fan Y, Mao K. Analysis of oncolytic virus market and R&D pattern. *China Biotech*, 43: 87-101
- [12] Fan T, Zhang M, Yang J, et al. Therapeutic cancer vaccines: advancements, challenges, and prospects. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8: 450
- [13] Yue J, Liu Y, Zhao M, et al. The R&D landscape for infectious disease vaccines. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22: 867-8
- [14] 正略咨询. 2023医药制造行业发展蓝皮书[EB/OL]. (2023-03-28) [2023-12-13]. <https://www.163.com/dy/article/I0GOBCCE0538CYKL.html>
- [15] Buntz B. Small molecule trends to follow in 2023 [EB/OL]. (2023-01-03) [2023-12-20]. <https://www.drugdiscoverytrends.com/small-molecule-trends-to-follow-in-2023/>
- [16] Han J, Zhang B, Mao K. Analysis of R&D structure of new drug delivery systems. *China Biotech*, 2023, 43: 1-14
- [17] Mitchell T, Rashed M, Sheehan C, et al. USP Novel Excipients Survey: Stakeholders' views on the current state of excipient innovation. *Pharm Technol*, 2020, 44: 38-43, 52
- [18] Fernandez-Poma SM, Salas-Benito D, Lozano T, et al. Expansion of tumor-infiltrating CD8⁺ T cells expressing PD-1 improves the efficacy of adoptive T-cell therapy. *Cancer Res*, 2017, 77: 3672-84
- [19] 冉飞, 张定堃, 慈志敏, 等. 高功能化复合辅料的研究现状. *中国药学杂志*, 2020, 55: 794-8