

DOI: 10.13376/j.cbls/2025010

文章编号: 1004-0374(2025)01-0086-11



李荣, 馆员, 从事生物领域产业与技术情报研究和服务, 主持3项上海市软课题项目, 并参与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。参编《中国生命科学与生物技术发展报告》《中国临床医学研究发展报告》等多本著作, 近两年主要参与完成的成果获得多项华东地区科技情报成果奖与上海科学技术情报成果奖。



陈大明, 中国科学院上海营养与健康研究所研究员, 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。

新药研发进展与发展态势分析

李荣¹, 范月蕾¹, 赵晓勤², 李丹丹¹, 陈大明^{1*}

(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 上海图书馆(上海科学技术情报研究所), 上海 200031)

摘要: 新药研发作为医药创新发展的核心关键环节, 构成了新一轮生物技术革命与生物经济变革的核心领域。2024年以来, 基因编辑、人工智能(artificial intelligence, AI)、量子计算等新技术的持续突破提升了新药产业化效率, 小分子化药、抗体药、细胞治疗药、核酸药物等新药赛道齐相发力驱动新药开发向“高能级”方向发展, 一批重磅新药的上市给复杂疾病的诊治带来了新希望。本文系统梳理了2024年获批上市的新药情况, 同时, 从“靶点-技术-适应证”三要素出发, 基于全球进入临床II期后的药物靶点形成逻辑图谱, 揭示临床研究中的热门靶点情况, 并分析了靶点、新技术等要素对新药开发的影响, 以期为后续研究提供参考。

关键词: 新药; 靶点; 人工智能; 逻辑图谱

中图分类号: R-1 **文献标志码:** A

收稿日期: 2025-01-01; 修回日期: 2025-01-13

基金项目: 上海市2024年度“科技创新行动计划”软科学研究项目(24692120200, 24692120902)

*通信作者: E-mail: chendaming@sinh.ac.cn

Analysis of research and development status of new drugs

LI Rong¹, FAN Yue-Lei¹, ZHAO Xiao-Qin², LI Dan-Dan¹, 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 Library (Shanghai Institute of Scientific and Technical Information), Shanghai 200031, China)

Abstract: As the key role in the pharmaceutical industry, new drugs research and development (R&D) constitutes the core field of the new round of life science and biological economic revolution. Since 2024, gene editing, AI, quantum computing and other new technologies improved the efficiency of drug industry, small molecule drugs, antibody drugs, cell therapy, nuclei acid drugs and other new drugs have driven the development of new drugs towards the "high-level" direction in multiple tracks, and the launch of a number of block buster new drugs has brought new hope for the diagnosis and treatment of complex diseases. This article systematically summarizes the approval of new drugs in 2024, at the same time, based on the global drug targets after clinical phase II, this article forms a knowledge map to reveal popular targets in clinical research. Besides, this article analyzes the impact of targets and new technologies on the new drugs R&D, in order to provide a reference for follow-up R&D.

Key words: new drugs; target; artificial intelligence; knowledge map

新药研发作为医药创新发展的核心关键环节,构成了新一轮生物技术革命与生物经济变革的核心领域,对于引领科技创新、驱动经济蓬勃发展、增进人民健康福祉具备极为重大且深远的战略意义。2024年,随着新靶点新机制的深入开发、AI与大数据的深度融合、基因编辑技术的不断成熟,嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)药物、信使核糖核酸(messenger RNA, mRNA)疫苗等重大创新产品上市进程不断提速,新药开发向着高含金量、高效率方向持续发展。本文对近年新药开发情况和进展进行梳理,并着重就2024年的研发态势加以梳理和分析,以期对相关研究提供参考。

1 “多赛道”齐相发力驱动新药开发向“高能级”方向发展

近年来,以小分子药物、抗体药物、细胞治疗药物、核酸药物为代表的新药上市进程不断提速,与2023年相比,2024年获批上市的新药不仅在数量上实现增长,在质量和疗效上更是取得了显著突破,多款针对肿瘤、罕见病、神经系统疾病等领域的新药获批上市,为全球患者带来了全新的治疗选择,新药开发向“高能级”方向持续发展。

1.1 小分子药物依然占据主力

2024年,以靶向药物为代表的小分子药物仍在不断地推陈出新,依然是全球获批数量最多的药物类别。2024年,美国食品药品监督管理局(FDA)批准了37款新分子实体(表1),占全年获批药物总

数74%,相比2023年新增了3款新分子实体,其中有多款“首款”小分子靶向药物获批上市。例如,Zelsuvmi是全球首个传染性软疣新型治疗药物;Arimoclomol与酶抑制剂Miglustat联合使用,用于治疗C型尼曼匹克病(Niemannpick disease type C, NPC),是FDA批准的首个NPC药物。

在我国,根据国家药监局药品审评中心(CDE)官网,2024年首次进行新药临床研究申请的1类新药共有300多款。从药物类型来看,小分子药物依然占据主力,有约160款,占比达40%,这些小分子药物中,既有传统小分子靶向药,也包括了蛋白降解靶向嵌合体、分子胶以及共价剂、别构调节剂等。

1.2 抗体药物仍处于上市密集期

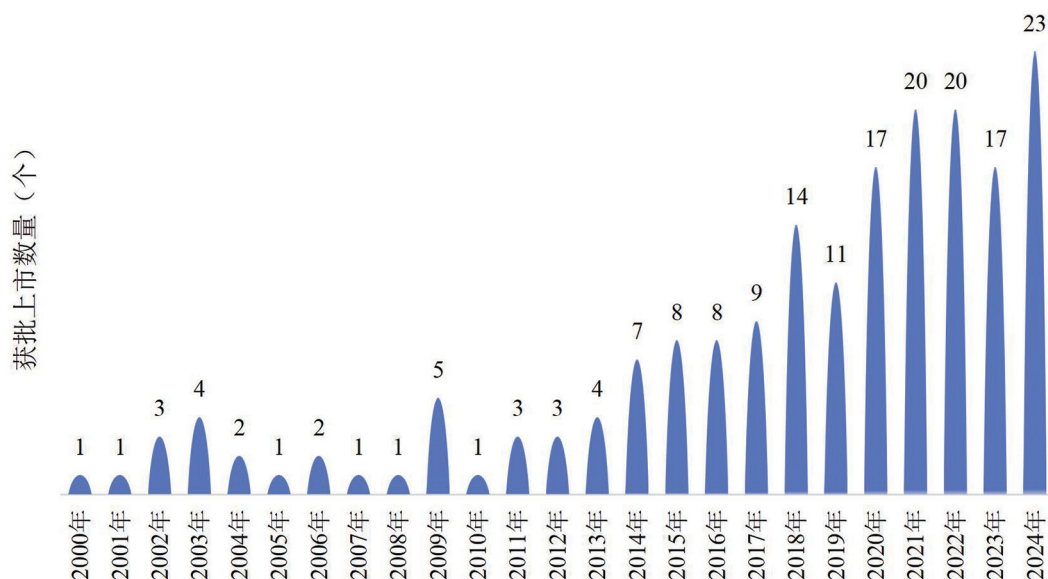
从全球抗体药物审批上市的情况来看,获批产品数量整体呈增长趋势。根据国际抗体协会发布的数据,截至2024年已有224款抗体药物获批,其中2024年当年已有23款抗体药物获批上市,是2000年以来批准抗体上市最多的一年,相比2023年新增6款(图1)。从首次全球批准的国家来看,2024年,中国是抗体药获批上市数量最多的国家,有12款,占52%,其次是美国,有7款抗体药获批上市。

从药物类型来看,单克隆抗体药物仍是抗体药物开发的主要形式。2024年,有15款单克隆抗体药物获批上市,占65%。同时,由于兼具小分子药物与抗体药物优点,抗体偶联药物(antibody-drug

表1 2024年FDA批准的新分子实体

序号	药物名称	活性成分	靶点	企业	适应症
1	Zelsuvmi	berdazimer	/	Ligand Pharmaceuticals	传染性软疣
2	Itovebi	inavolisib	PI3K α	Roche	HR阳性乳腺癌
3	Vyloy	zobetuximab-clzb	/	Astellas	晚期胃和食管交界处腺癌
4	Orlynvah	sulopenem etzadoxil, probenecid	/	Iterum Therapeutics	非复杂性尿路感染
5	Revufobj	revumenib	/	Syndax Pharmaceuticals	急性白血病
6	Rapiblyk	landiolol	/	AOP Health	心房颤动和心房扑动
7	Attruby	acoramidis	/	BridgeBio Pharma Inc	转甲状腺素蛋白介导的淀粉样变性性心脏病
8	Exblifep	cefepime, enmetazobactam	LACTB、PBP	Allicera Therapeutics	复杂性尿路感染
9	Letybo	letibotulinumtoxinA-wlbg	BoNT/A	Hugel America, Inc.	中度至重度眉间纹
10	Rezdiffra	resmetirom	THR- β	Madrigal Pharmaceuticals	中到高级肝纤维化的非肝硬化
11	Tryvio	aprocitentan	ET-A、ET-B	Idorsia	高血压
12	Duvvyzat	givinostat	HDAC	Italfarmaco	杜氏肌营养不良症
13	Winrevair	sotatercept-csrk	INHBA	Merek	肺动脉高压
14	Vafseo	vadadustat	HIF	Akebia Therapeutics	慢性肾病
15	Voydeya	danicopan	CFD	AstraZeneca	阵发性睡眠性血红蛋白尿的血管外溶血
16	Lumisight	pegulicianine	/	Lumicell	光学成像剂
17	Anktiva	nogapendekin alfa inbakicept-pmln	IL-15R	ImmunityBio	卡介苗不响应的非肌层浸润性膀胱癌伴原位癌
18	Ojemda	tovorafenib	RAF	Day One Biopharmaceuticals	复发或难治性儿童低级别胶质瘤
19	Xolremdi	mavrixaxafor	CXCR4	X4 Pharmaceuticals	WHIM综合征
20	Zevtera	ceftibiprole medocartil sodium	PBP	Basilea Pharmaceutica	金黄色葡萄球菌血流感染(菌血症)、急性细菌性肺炎和皮肤结构感染、社区获得性细菌性肺炎
21	Iqirvo	elaifbranor	PPAR α/γ	Ipsen	原发性胆汁性胆管炎
22	Sofdra	sofpiromium	AChR	Botanix	原发性腋窝多汗症
23	Ohtuvayre	ensifenitine	PDE3/4	Verona Pharma	慢性阻塞性肺疾病
24	Rytelo	imetelstat	Telomerase	Geron	骨髓增生异常综合征
25	Leqselvi	deuruxolitinib	JAK	Sun Pharmaceutical	斑秃
26	Livdelzi	seladelpar	PPAR- δ	GileadSciences	原发性胆汁性肝硬化
27	Lazcluze	lazertinib	EGFRm	Johnson& Johnson	肺癌
28	Voranigo	vorasidenib	IDH1、IDH2	Servier	胶质瘤
29	Yorvipath	palopegteriparatide	/	Ascendis Pharma	甲状旁腺功能减退症
30	Miplyfia	arimoclomol	HSP	Zevra Therapeutics	C型尼曼匹克病
31	Aqneursa	levacetylleucine	/	IntraBio	C型尼曼匹克病
32	Cobenfy	xanomeline and trospium chloride	胆碱能受体	BMS	精神分裂症
33	Flyrcado	flurpiridaz F 18	/	GE	正电子发射断层扫描心肌灌注成像试剂
34	Alhemo	concizumab-mtci	/	Novo Nordisk	预防血友病A和B出血
35	Alyftrek	vanzacافتor, tezacافتor, and deutivacaافتor	/	Vertex	囊性纤维化
36	Ensacone	ensartimib	/	Xcovery Holdings	非小细胞肺癌
37	Crenessity	crinecerfont	/	Neurocrine Biosciences	先天性肾上腺皮质增生症

数据来源: FDA官网, 其中“/”表示未公开, 截至日期: 2024年12月31日



数据来源: 国际抗体协会
截至日期: 2024年12月31日

图1 2000—2024年全球获批上市的抗体药物

conjugate, ADC) 正成为医药行业广为关注的新领域。截至 2024 年,全球已获批的 ADC 药物共 15 款,有 554 项 ADC 药物正在进行临床试验,其中 I 期、II 期和 III 期分别有 113 款、69 款和 14 款。在双抗领域,2024 年罗氏仍然是双抗赛道的领军企业,是两款重磅药物的研发生产企业,其中,舒友立乐仍是目前唯一一款在血友病领域应用的双抗药物,2023 年销售额达 46.35 亿美元,在全球双抗市场占比超过 50%。

1.3 细胞治疗药物取得重大进展

2024 年,全球共有 7 款细胞治疗药物获批上市(表 2),其中美国批准数量最多,为 4 款,中国、日本和俄罗斯各 1 款。另外,免疫细胞药物共有 4 款获批上市,相比 2023 年新增 1 款。从药物类别来看,CAR-T 是获批最多的药物类别,但目前获批上市的 CAR-T 疗法均是自体细胞来源、适应证为血液瘤、靶向单个靶点,其广泛应用仍面临诸多限制,如自体 CAR-T 药物属于“个性化”产品,较难实现规模化和标准化生产,且患者等待周期漫长^[1];抗原逃逸是逃避细胞治疗的主要潜在机制,单靶点治疗后面临复发快、复发率高等问题^[2]。因此,适应证为实体瘤的 CAR-T、通用型 CAR-T 和多靶点 CAR-T 成为新的开发热点,多家机构和企业争相布局,并取得了一定进展。拓展适应证到实体瘤方面,贝勒医学院和德克萨斯儿童癌症中心开发了靶向白细胞

介素 -15 (interleukin-15, IL-15) 蛋白、适应证为肝细胞癌的 CAR-T 疗法,研究发现添加 IL-15 可以提高基于 CAR-T 细胞的免疫疗法的性能,IL-15 可以帮助 T 细胞存活和繁殖^[3]。通用型 CAR-T 开发方面,Celyad 公司开发的全球首个非基因编辑的通用型 CAR-T 细胞产品 CYAD-101 在 I 期临床中取得良好结果,入组的 15 例转移性结直肠癌患者总体疾病控制率达 73%,2 名患者达到了部分缓解,9 名患者达到了疾病稳定^[4];海军军医大学第二附属医院徐沪济团队对健康供体来源的靶向分化簇 19 (cluster of differentiation 19, CD 19) 的 CAR-T 细胞进行基因工程改造,开发出了新一代异体通用型 CAR-T 疗法,并在三名严重自身免疫疾病的患者中进行了首次人体试验,这项突破性进展是大规模生产 CAR-T 细胞治疗自身免疫病迈出的关键一步,相关研究成果发表在 *Cell*, 徐沪济教授也因此获评“2024 Nature 年度十大人物”^[5]。多靶点 CAR-T 方面,Miltenyi Biotec 公司开发了三靶点 CAR-T 疗法,在细胞实验和急性淋巴细胞白血病小鼠模型中,该疗法的细胞能有效控制 CD 19 抗原逃逸的肿瘤^[6]。

除 CAR-T 疗法外,更具安全性的嵌合抗原受体自然杀伤 (chimeric antigen receptor-natural killer, CAR-NK) 细胞治疗、具有实体瘤治疗潜力的 T 细胞受体嵌合 T (T cell receptor chimeric T, TCR-T) 细胞治疗和肿瘤浸润淋巴 (tumor infiltrating lymph, TIL)

表2 2024年全球获批上市的细胞治疗药物

药品名称	研发公司	批准上市时间	获批适应症	上市地区	成分类别
RegeneCyte	StemCyte	2024年11月20日	造血干细胞移植	美国	造血干细胞
Aucatzyl	Autolus Therapeutics	2024年11月8日	复发或难治性B细胞前体 急性淋巴细胞白血病	美国	CAR-T
Afami-cel	Adaptimmune Therapeutics	2024年8月1日	晚期滑膜肉瘤	美国	TCR-T
Vandefitemcel	SanBio	2024年7月31日	创伤性脑损伤	日本	间充质干细胞
泽沃基奥仑赛	科济药业	2024年2月23日	多发性骨髓瘤	中国	CAR-T
Lifileucel	Iovance Biotherapeutics	2024年2月16日	晚期黑色素瘤	美国	TIL
Easytense	Generium Pharmaceutical	2024年1月19日	膝关节软骨损伤	俄罗斯	软骨细胞

数据来源: Insight数据库

截至日期: 2024年12月31日

细胞治疗等均成为免疫细胞治疗领域的研发热点, 2024年已有两款产品获批上市。2024年2月16日, FDA批准Iovance Biotherapeutics公司的TIL疗法Lifileucel, 用于治疗晚期黑色素瘤; Lifileucel是首款获批的TIL疗法, 也是首款获批治疗实体瘤的T细胞疗法, 是细胞疗法的重要里程碑。2024年8月1日, Adaptimmune Therapeutics公司的Aucatzyl获得FDA加速批准, 是全球首款获批上市的TCR-T疗法。

干细胞疗法方面, 2024年间间充质干细胞和造血干细胞分别有一款药物获批上市, 其中日本批准了SanBio公司的AKUUGO, 用于治疗创伤性脑损伤, 是全球首个脑再生治疗剂。2025年1月2日, 铂生卓越生物开发的艾米迈托赛注射液在国内获批上市, 用于治疗14岁以上消化道受累为主的激素治疗失败的急性移植抗宿主病(GvHD), 这是国内首款获批的干细胞疗法, 也是我国干细胞疗法的重大突破。

1.4 核酸类药物产业化进程提速

核酸类药物具有效果持久、不易产生耐药性等优点, 在基因治疗领域具有广阔的应用前景。RNA技术的突破则丰富了对基因表达调控机制的认识, 为核酸类药物的开发提供了新动力。RNA干扰技术、CRISPR/Cas9 (clustered regularly interspaced short palindromic repeat/CRISPR associated protein 9, 常间回文重复序列丛集关联蛋白) 基因编辑以及mRNA疫苗的成功应用, 都是RNA技术在新药开发中的重要里程碑。RNA干扰技术通过特异性降解目标mRNA, 在分子水平上调控基因表达, 为治疗遗传性疾病和某些癌症提供新治疗手段^[7], CRISPR-Cas9技术则通过精确的基因编辑, 为遗传性疾病的根治提供了可能, 而mRNA疫苗的快速研发和大

规模应用展示了mRNA技术在应对突发公共卫生事件中的潜力。

核酸类药物种类多样, 主要分为小核酸药物和mRNA两大类, 包括小干扰RNA (small interfering RNA, siRNA)、反义寡核苷酸 (antisense oligonucleotides, ASO)、核酸适配体、转运RNA、治疗性mRNA疫苗等, 其中研究最热门的小核酸药物主要是ASO、siRNA和核酸适配体。根据Insight数据库, 截至2024年, 全球已有22款小核酸药物获批上市, 其中ASO药物有12款、siRNA药物有6款、核酸适配体2款。目前已上市的ASO和siRNA药物主要用于遗传性疾病或与基因缺陷有关的疾病治疗。此外, mRNA新冠疫苗的成功上市使得大量的研究和资金投入到了mRNA癌症疫苗和mRNA药物的开发, 全球已有多家企业布局相关业务, 其中Intellia Therapeutics公司开发的mRNA药物NTLA-2001和NTLA-2002, 分别用于治疗转甲状腺素蛋白淀粉样变性和遗传性血管性水肿, 预计于2025年上市。

2 “多要素” 交织重叠驱动新药研发向“高效率” 方向提升

药物发现是新药研发过程中的关键步骤之一, 也是难点所在。当前, 基于靶点的药物发现模式已成为现代创新药物研发的核心策略, 全球众多靶点药物处于开发及上市进程; 同时, AI、量子算法等新技术和新方法的发展为新药研发带来了新的技术手段, 赋能药物靶点、化合物筛选等过程, 推动新药开发向“高效率”方向提升, 并引领疾病治疗方法的创新。

2.1 基于靶点的开发是当前新药研发的核心策略

靶点是药物与人体内特定分子相互作用的目标位置, 也可以是参与疾病发生和发展的关键蛋白质、

酶或细胞结构, 主要包括蛋白质和核酸两大类。其中蛋白质包括酶、受体、离子通道、转运体等, 核酸包括 DNA 和 RNA。靶点发现与验证在新药研发中具有至关重要的作用。首先, 通过靶点发现可以更好地理解疾病的发生机制, 为药物设计提供准确的方向; 其次, 确定靶点后, 利用计算方法筛选合适的化合物进行药物设计, 从而提高研发的效率和成功率; 此外, 靶点发现也有助于开发个性化医疗, 根据患者的基因型和表型选择最佳的治疗方式。因此, 基于靶点的开发是当前新药研发的核心策略。根据 Insight 数据库, 本文统计了全球进入临床 II 期后的药物靶点逻辑图谱, 其中 3 期临床中药物对应靶标有 80 个。可以看到, 在细胞内, 药物靶点主要集中在细胞核和线粒体这两个重要的细胞器上; 相当一部分靶点位于细胞膜表面, 细胞表面的靶点包括受体、离子通道和转运蛋白等, 这些靶点通过调节细胞内外物质的流动和信号传递来发挥作用 (图 2)。B 细胞、树突状细胞、T 细胞、自然杀伤细胞等是免疫系统中的关键细胞, 在免疫反应中扮演着重要角色, 其中 T 细胞和 B 细胞主要通过 CD、白细胞介素 (interleukin, IL) 等受体与其他细胞进行信号转导。药物靶点开发还涉及多个生理系统的相互作用和精细调控, 如神经及内分泌系统、循环与呼吸系统、代谢器官等。神经及内分泌系统靶点以神经递质 (如 N- 花生四烯酸乙醇胺、 α - 突触核蛋白)、神经退行性疾病相关蛋白 (如载脂蛋白、微管相关蛋白)、离子通道及受体 (如甘氨酸转运体 1、谷氨酸代谢型受体 22) 为主; 循环与呼吸系统靶点则以血管调节和血管生成类 (如血管紧张素转化酶)、细胞信号转导和细胞骨架类 (如冠状病毒 3C 样蛋白酶、肌动蛋白结合蛋白) 为主。以受体为例, 根据受体蛋白结构、信息转导过程、效应性质、受体位置等特点, 受体大致可分为 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptor, GPCR)、离子通道受体、单次跨膜受体、核受体等^[8]。据统计, 大约 34% 的小分子药物能和 GPCR 结合, 因此 GPCR 被认为是最理想的药物靶点, 进入临床 II 期的 GPCR 主要包括神经降压素受体 1、胃泌素释放肽受体、血管紧张素 II 受体等^[9]。

当前, 靶点开发与验证技术以系统生物学方法和基于靶点结构的方法两大类为主, 提高了靶点预测和发现的效率^[10]。系统生物学通过研究生物系统内部所有组分间相互关系, 建立整个系统的可理解模型。Berg Health 公司开发了 Interrogative Biology

系统生物学平台, 可生成数据驱动的网络, 用于识别靶点和疾病的生物标志物^[11]; 此外, 英矽智能在其靶点发现平台内推出基于 Transformer 的知识图谱功能, 从期刊论文中提取信息, 将基因、疾病、化合物和生物通路联系起来, 并将其与基于大型语言模型的问答功能相结合, 以识别药物靶点^[12]。基于靶点结构的方法常见的有反向对接、药效团、结合位点相似性等, 其中利用药效团模型进行反向找靶是进行靶点预测的重要方式。华东师范大学李洪林团队开发了药效团匹配与潜在识别靶标平台 PharmMapper, 该平台通过将所查询化合物的药效团与内部药效团模型数据库进行匹配以预测靶点, 近年来该团队将其药效团数据库进行了 6 倍规模的扩增, 并成功地对抗菌剂卡那霉素的作用靶点进行了预测^[13]。

2.2 新技术新方法的突破提高新药产业化效率

高通量筛选、虚拟筛选、基于结构的药物设计以及基于片段的药物设计逐渐成为药物研发的常见技术, 这些技术至今仍然在不断丰富和发展中, 药物研发领域也出现诸多新技术和新方法, 比如基因编辑技术、靶向蛋白质降解技术等, 新技术和新方法的发展为新药研发带来了新的技术手段, 赋能药物靶点发现、化合物筛选等过程, 技术平台的突破很大程度上改善了新药的成药性和产业化效率 (表 3)。具体来说, 根据双抗药物是否含有可结晶片段 (fragment crystallizable, Fc 片段) 开发了不同技术平台; ADC 药物则依据抗体、连接子和毒素分子等重要的组成部分形成相应技术平台; 蛋白降解靶向嵌合体 (proteolysis targeting chimera, PROTAC) 药物主要围绕靶蛋白配体和 E3 连接酶配体的开发建立不同的技术平台; 细胞基因治疗药物则在基因编辑、诱导多能干细胞、异体通用细胞治疗、RNA 干扰等技术领域持续发展。

以双抗为例, 双抗药物根据结构分为免疫球蛋白 G (IgG) 类和非 IgG 类。对于存在 1 个 Fc 段 IgG 类双抗来说, 开发过程主要需要解决抗体链错配问题。为解决这一问题, 全球多个跨国企业都推出双抗技术平台, 比如罗氏集团的 Crossmab 平台和 KiH 平台, 强生公司的 DuoBody 平台等, 根据 DuoBody 平台开发的 IgG 骨架, 强生近年连续上市两个重磅的双抗药物 Rybrevant 和 Tecvayli; 对于非 IgG 类双抗来说, 开发过程主要需要解决半衰期问题, 不含 Fc 区的非 IgG 类双抗分子量较小, 易被靶细胞溶酶体降解, 因此半衰期较短。Gilead

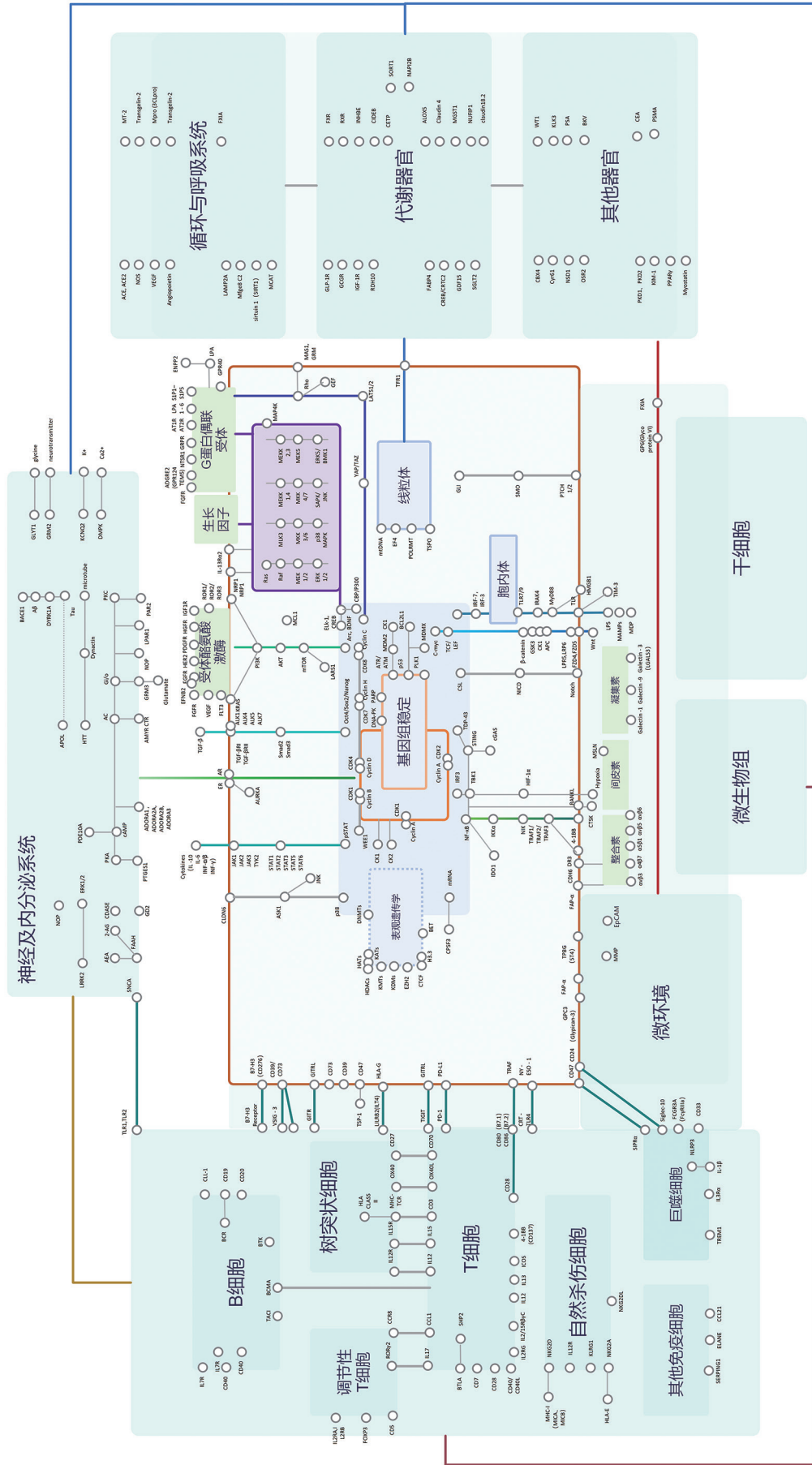


图2 临床及以后新药靶点分布情况

截至日期：2024年12月31日

表3 新药开发代表性技术平台

药物类型	技术类别	细分技术	例举
抗体药	双抗技术平台	有Fc片段的IgG样双抗	Roche公司的KiH技术平台: 在双抗的一个重链中用一个小的氨基酸替换大的氨基酸, 在双抗的另一个重链中用一个大的氨基酸替换小的氨基酸, 进而形成异源二聚体, 该技术使双抗重链的正确装配率达90%~95%
		缺少Fc片段的非IgG样双抗	Gilead Sciences公司的DART技术平台: 通过两个抗原结合片段的重链可变区VH和轻链可变区的VL相互连接, 并通过二硫键提高稳定性, 该平台可以在基础DART分子上加Fc片段, 将半衰期从数小时提高到数天或数周; Affimed公司的TandAbs平台: TandAbs由两条肽链组成, 其中每条肽链的N端到C端按VL1-VH2-VL2-VH1的顺序排列, 两条肽链反向配对形成同源二聚体分子
	ADC的技术平台	连接器	Sutro公司的XpressCF+技术平台: 工程化突变非天然氨基酸偶联技术, 允许定制生产、设计和开发含有一个非天然氨基酸的治疗性蛋白质。使用XpressCF+加入非天然氨基酸, 可使蛋白质与一种或多种化学物质以特定位点偶联, 实现均一性; Byondis公司的ByonNative技术平台: 差异化抗体连接平台, 通过部分还原的天然二硫键生成ADC, 具有去除不需要的非偶联和过度偶联的专有工艺
		毒素分子	Cytomx公司的Probody技术平台: 在轻链N末端融合表达一个掩蔽肽、一个柔性连接子和一个蛋白酶底物, 利用掩蔽肽将抗体的目标结合区域掩盖, 无法识别抗原, 从而避免其在健康组织中发挥毒性, 当抗体在肿瘤组织附近遇到特有的活性蛋白酶时, 蛋白酶特异性切割底物, 去除掩蔽肽暴露结合位点, 从而使抗体特异性结合并杀伤肿瘤细胞
		偶联技术	Genentech公司的THIOMABTM技术平台: 在抗体特定位置插入半胱氨酸残基, 半胱氨酸残基与毒素分子偶联, 这种定点偶联方式, 得到的ADC的药物/抗体比率为2
PROTAC药物		靶蛋白配体	Nurix公司的DELigase靶向蛋白调节技术平台: 依赖于两个基本功能——E3连接酶和DNA编码小分子文库, 其中E3连接酶催化泛素转移到靶蛋白, 而DNA编码文库包含超过50亿个分子, 每个分子都标有唯一的DNA条形码, 它们识别与结合蛋白质靶标, DNA标签允许使用DNA测序技术识别痕量的分子
		E3连接酶配体	Kymera公司的Pegasus技术平台: 平台核心技术包括E3连接酶全身图谱、E3连接酶配体工具箱, 其中E3连接酶全身图谱刻画了健康和疾病组织中所有E3连接酶的细胞内位置参数和绝对丰度, 并建立E3连接酶配体工具箱
细胞基因治疗药物	干细胞治疗的技术平台	间充质干细胞技术	Mesoblast公司的间充质谱系技术平台: 通过释放抗炎因子来应对严重炎症, 这些因子可以对抗和调节免疫系统的多个效应臂, 从而显著减少有害的炎症过程
		诱导多能干细胞技术	Myogenica公司的MyoPAXon技术平台: 基于表达PAX7的用于肌肉再生的诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSC)平台, 体外分化后, 使用专有的CD54细胞标记流程纯化细胞; Fate Therapeutics公司的iPSC技术平台: 对iPSC进行基因工程改造, 筛选并保存单个iPSCs作为克隆主iPSCs系
	细胞治疗的技术平台	异体通用细胞治疗技术	邦耀生物的TyUCell平台: 利用基因编辑技术改造异体免疫细胞以消除免疫排斥, 在保障细胞产品安全性和有效性的基础上, 实现了免疫细胞治疗产品的通用化
		自体细胞治疗技术	Immatics公司的XCEPTOR平台: 快速高效地发现和鉴定大量高亲和力和高特异性的TCR, 以最小化安全风险, 用于双特异性T细胞结合受体(T cell engaging receptors, TCER)分子和TCR-T过继细胞治疗
	基因治疗的技术平台	基因编辑技术	Posidea Therapeutics的Cas-CLOVER技术平台: 一种高保真的基因编辑技术, 具有低或无脱靶活性, Cas-CLOVER利用失活的Cas9, 当与向导RNA结合时, 该Cas9充当结合蛋白, 实现在同一细胞中进行多个基因编辑
		RNA干扰技术	诺和诺德的GalXC技术平台: 利用N-乙酰半乳糖胺较高的肝脏选择性, 将N-乙酰半乳糖胺直接连接到专有Dicer底物短干扰RNA分子的延长区域, 从而形成多种共靶体系结构, 能够灵活、高效地结合目标配体, 同时稳定RNAi双链, 实现精准靶向
		基因合成技术	金斯瑞的GenBrick平台: 主要用于长片段基因合成

数据来源: 公开报道、公司官网

Sciences 公司基于 DART 技术平台开发了 CD123/CD3 双抗 MGD024 药物, 在设计上延长了半衰期, 减少了细胞因子的释放, 目前处于治疗血液瘤的临床阶段。

当前, AI 和大数据技术、量子算法的融合, 以及新型计算工具和基础设施解决方案, 如数据库、云服务等, 都在重新定义新药开发的模式。越来越多的量子计算企业将医药作为重要应用场景, 其中 IBM、谷歌、英特尔、亚马逊、微软等企业都在开发量子计算云平台的同时, 不约而同地布局医药应用; 同时, 一批量子计算的初创企业也积极与量子计算机开发企业合作或利用量子云平台, 将量子计算与医药开发知识相结合, 开发用于药物发现等方面的工具, 以加速应用开发。例如, 北极星量子生物致力于将量子启发技术、机器学习、分子力学模拟等技术相结合, 其宣称的目标是把临床前候选药物的交付时间从 5 年压缩到 4 个月, 每年产生约 100 个候选药物。人工智能驱动药物开发的重要性也越来越突出, 人工智能驱动的新药设计与开发主要分为三大类: 从头药物设计、现有数据库虚拟筛选和药物再利用^[14]。从头药物设计主要由深度生成 AI 模型实现, 包括英矽智能的 Chemistry42 软件、Iktos 公司的 Makya 和 Ro5 公司的 DeNovo。现有数据库虚拟筛选方面, 应用 AI 赋能的超大规模虚拟筛选, 可从数十亿分子中筛选出成功的苗头化合物。2022 年 8 月, 赛诺菲与 Atomwise 公司合作进行了一项价值可能高达 12 亿美元的药物设计交易, 这笔交易将重点利用 Atomwise 公司的 AtomNet 平台研究赛诺菲选定的多达五个药物靶标的小分子, AtomNet 能够快速地搜索 Atomwise 的超过 3 万亿种可合成化合物的专有库。还有许多公司使用药物再利用策略进行人工智能药物发现, 这一类的公司包括 Healx、Benevolent AI、BioXcel Therapeutics, 主要使用自然语言处理模型和机器学习, 通过分析大量的非结构化文本数据, 研究文章和专利、电子健康记录以及其他数据类型来建立和搜索“知识图谱”。与传统计算机辅助药物研发相比, AI 具有数据量大、精度高、新颖性强等优势。越来越多的企业布局 AI 赋能药物开发业务, 根据 Deep Pharma Intelligence 发布的数据, 截至 2024 年, 全球约有 800 家 AI 公司辅助药物研发, 主要布局了六大环节: 早期药物开发、临床前开发、临床开发、数据处理、端到端药物开发、药物再利用, 企业数量分别是 315 家、50 家、123 家、174 家、110 家、28 家。

2.3 适用于多种疾病的新药开发取得显著突破

全球批准新药上市的速度一直呈现稳中有升的态势, 恶性肿瘤、神经系统等疾病的新药开发持续加速^[15]。2024 年 *Science* 杂志评选的十大科学突破, 有两个与新药开发相关, 分别是长效艾滋病预防药物和 CAR-T 疗法治疗自身免疫性疾病, 可见新药开发不断出现重大突破。2024 年, 以恶性肿瘤、糖尿病、自身免疫系统疾病、罕见病为适应证的新药开发和上市进程更是不断提速, 相继取得重大进展, 极大丰富了新药的品种(表 4)。

以糖尿病治疗为例, 近年糖尿病的药物治疗手段越来越丰富。2022 年 11 月, 抗 CD3 单克隆抗体 Tzielid 获得 FDA 的批准, 用于 1 型糖尿病, 自此 1 型糖尿病患者迎来新疗法; 随后 2023 年 6 月 28 日, FDA 批准首个用于 1 型糖尿病治疗的细胞疗法 Lantidra, Lantidra 是由 CellTrans 公司开发的同种异体胰岛细胞疗法; VX-880 是一种在研的异体干细胞衍生完全分化胰岛细胞替代疗法, 2024 年 9 月, Vertex 在欧洲糖尿病研究协会年会上报道的研究结果显示: 所有接受全剂量治疗的参与者都显示出益处, 包括通过 C 肽测量的胰岛素产生、血糖控制显著改善等, 12 名参与者中有 11 名减少了对外部胰岛素的需求, 所有 4 名接受全剂量细胞并在一年多后随访的参与者均达到降低严重低血糖事件的主要终点, 表明了干细胞疗法在糖尿病中的应用前景; 2024 年 9 月 25 日, 中国科学家首次利用干细胞再生疗法证明化学重编程多能干细胞制备的胰岛细胞疗法安全有效, 实现了 1 型糖尿病的临床功能性治愈, 这一成果标志着干细胞治疗在 1 型糖尿病领域取得了突破性进展^[16], 为全球糖尿病治疗贡献了“中国力量”。

3 总结与展望

从获批上市的新药来看, 2024 年是新药的丰收之年。与 2023 年相比, 2024 年全球小分子药物、抗体药物、细胞治疗药物等新药不仅在数量上实现了增长, 更在质量和疗效上取得了显著突破, 并实现了多个首次。例如, Lifileucel 是全球首个获批上市的 TIL 疗法, Aucatzyl 是全球首个获批上市的 TCR-T 疗法, 多款针对肿瘤、罕见病、神经系统疾病等领域的新药获批上市, 为全球患者带来了全新的治疗选择。我国新药开发也实现了多款突破, 海军军医大学开发的通用型 CAR-T 疗法, 铂生卓越开发的国内首款干细胞疗法艾米迈托赛注射液等,

表4 2024年新药用于疾病治疗的重要进展例举

疾病领域	适应症	重要进展
恶性肿瘤	非小细胞肺癌	拜耳公司开发的BAY2927088, 是一款酪氨酸激酶抑制剂, 作为一种潜在的新型靶向药物用于治疗携带HER2激活突变的非小细胞肺癌, 于2024年2月获FDA突破性疗法认定, 6月获中国国家药监局(NMPA)突破性治疗品种认定
	小细胞肺癌	FDA加速批准Tarlatabamab用于治疗在铂类化疗期间或之后疾病进展的小细胞肺癌患者, Tarlatabamab是一种双特异性T细胞接合剂免疫治疗方法, 可与癌细胞上的δ样配体(delta-like ligand 3, DLL3)、CD3结合, 将患者的T细胞引导至表达DLL3的癌细胞, 从而帮助T细胞识别并摧毁癌细胞
	黑色素瘤	FDA批准Iovance Biotherapeutics公司的TIL疗法Lifileucel, 用于治疗晚期黑色素瘤, Lifileucel是全球首款获批的TIL疗法, 也是全球首款获批治疗实体瘤的T细胞疗法
	多发性骨髓瘤	(1) 科济药业的CAR-T疗法泽沃基仑仑注射液、传奇生物的CAR-T疗法西达基仑仑注射液获NMPA批准上市 (2) 中国研发团队设计了靶向白细胞成熟抗原(BCMA)/CD19的双特异性CAR-T细胞, 并在50例复发和难治性多发性骨髓瘤患者中开展了一项开放标签、单臂、I/II期CAR-T细胞研究, 总体缓解率为92% ^[1]
慢病	糖尿病	中国科学家首次证实化学重编程多能干细胞制备的胰岛细胞疗法安全有效, 实现1型糖尿病的临床功能性治愈
	高血脂	NMPA批准前蛋白转化酶枯草菌素9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)的上市申请, 用于治疗原发性高胆固醇血症和混合型高脂血症, 以及杂合子型家族性高胆固醇血症
	高血压	FDA批准 Idorsia 公司的TRYVIO联合其他抗高血压药物用于治疗成人高血压, 该药是近40年来首次获批的一种新型降压药物
自身免疫疾病	系统性红斑狼疮、硬皮病、损伤性肌炎	德国科学家使用CAR-T疗法成功治疗红斑狼疮、硬皮病或损伤性肌炎等自身免疫疾病患者, 100%患者实现持久缓解, 被Science杂志列为2024年度十大科学突破之一
罕见病	骨髓纤维化	欧盟委员会授予了GSK的Mometlimb营销授权, Mometlimb具有独特的作用机制, 对Janus激酶1 (Janus Kinase 1, JAK1)、JAK2和激活素A受体I型(activin A receptor type 1, ACVR1)三个关键信号通路具有抑制能力, 是首个获得欧盟授权治疗骨髓纤维化的药物
	B型血友病	FDA批准辉瑞公司的Beqvez用于治疗成人出血性疾病B型血友病, 是辉瑞首个获得FDA批准的基因疗法
	重症肌无力	强生公司Nipocalimab药物3期Vivacity-MG3研究取得积极结果, 与安慰剂比, Nipocalimab疾病指标MG-ADL评分在22~24周时显著降低, Nipocalimab是一款潜在“同类最佳”靶向新生儿Fc受体(neonatal Fc receptor, FcRn)的抗体疗法, 此前已获得FDA授予的突破性疗法认定
其他	先天性肾上腺皮质增生症	FDA批准Neurocrine Biosciences公司开发的Crenessity用于治疗先天性肾上腺皮质增生症, 填补了先天性肾上腺皮质增生症治疗领域的空白
	艾滋病	长效艾滋病预防药物来那帕韦显著降低全球感染率, 被Science杂志列为2024年度十大科学突破之首

数据来源: 公开报道、公司官网

均为全球新药开发贡献“中国力量”。从推动新药开发的要素来看,新靶点的挖掘已然成为新药创新的核心驱动力之一,各大企业纷纷建立先进的靶点筛选平台,整合多组学数据,运用大数据分析、机器学习等手段挖掘关键靶点,而新技术的强化赋能更是让新药开发进入高速发展的时代。以细胞治疗为例,从简单的细胞移植概念发展到CAR-T疗法,通过对患者或健康人群免疫细胞进行基因改造,使其能够精准识别并杀伤肿瘤细胞,为癌症治疗带来了革命性的突破。此外,生物技术、信息技术、材料技术等新技术层出不穷,且呈现出深度融合的态势,跨学科研究成为常态,因此新靶点的不断挖掘、新技术的强化赋能、多学科综合集成的趋势不断增强,新药开发向着更高效、更精准和更个性化的方向发展。不过,全球新药开发仍面临诸多挑战,如何确保新药可及性和可负担性、如何在药物创新性与安全性之间寻求平衡点、如何加强国际合作与交流等问题,是各国未来共同努力和探索的方向。

[参 考 文 献]

- [1] Köhl U, Arsenieva S, Holzinger A, et al. CAR T cells in trials: recent achievements and challenges that remain in the production of modified T cells for clinical applications. *Hum Gene Ther*, 2018, 29: 559-68
- [2] Titov A, Zmievskaia E, Ganeeva I, et al. Adoptive immunotherapy beyond CAR T-cells. *Cancers*, 2021, 13: 743
- [3] Steffin D, Ghatwai N, Montalbano A, et al. Interleukin-15-armed GPC3-CAR T cells for patients with solid cancers. *Res Sq*, 2024 :rs.3.rs-4103623
- [4] Prenen H, Dekervel J, Hendlisz A, et al. Updated data from the alloSHRINK phase 1 first-in-human study evaluating CYAD-101, an innovative non-gene-edited allogeneic CAR-T, in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2021, 39: 74
- [5] Wang X, Wu X, Tan B, et al. Allogeneic CD19-targeted CAR-T therapy in patients with severe myositis and systemic sclerosis. *Cell*, 2024, 187: 4890-904. e9
- [6] Fousek K, Watanabe J, Joseph SK, et al. CAR T-cells that target acute B-lineage leukemia irrespective of CD19 expression. *Leukemia*, 2021, 35: 75-89
- [7] Gao S, Chen Z, Bao H. Application of RNA technology in renal diseases. *Chin J Nephrol Dialysis Transplant*, 2024, 33: 148-54
- [8] Venkatakrishnan AJ, Deupi X, Lebon G, et al. Molecular signatures of G-protein-coupled receptors. *Nature*, 2013, 494: 185-94
- [9] Duan J, Liu H, Zhao F, et al. GPCR activation and GRK2 assembly by a biased intracellular agonist. *Nature*, 2023, 620: 676-81
- [10] Pinzi L, Rastelli G. Molecular docking: shifting paradigms in drug discovery. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 4331
- [11] Narain N, Kiebish M, Vishnudas V, et al. CSAO-1. Interrogative biology: unraveling insights into causal disease drivers by use of a dynamic systems biology and Bayesian AI to identify the intersect of disease and healthy signatures. *Neuro-Oncology Adv*, 2021, 3: ii1-ii1
- [12] 王超, 肖辅, 李妙竹, 等. 人工智能在药物靶点的筛选及验证方面的应用进展. *中国药科大学学报*, 2023, 54: 269-81
- [13] Wang X, Shen Y, Wang S, et al. PharmMapper 2017 update: a web server for potential drug target identification with a comprehensive target pharmacophore database. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45: W356-60
- [14] Yang X, Wang Y, Byrne R, et al. Concepts of artificial intelligence for computer-assisted drug discovery. *Chem Rev*, 2019, 119: 10520-94
- [15] Scott EC, Baines AC, Gong Y, et al. Trends in the approval of cancer therapies by the FDA in the twenty-first century. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22: 625-40
- [16] Wang S, Du Y, Zhang B, et al. Transplantation of chemically induced pluripotent stem-cell-derived islets under abdominal anterior rectus sheath in a type 1 diabetes patient. *Cell*, 2024, 187: 6152-64. e18
- [17] Shi M, Wang J, Huang H, et al. Bispecific CAR T cell therapy targeting BCMA and CD19 in relapsed/refractory multiple myeloma: a phase I/II trial. *Nat Commun*, 2024, 15: 3371