

国内创新药物研发现状以及展望

郝璐

百时美施贵宝

DOI:10.12238/bmtr.v6i3.7485

[摘要] 随着我国医药开发能力的提高,在资本和政府的支持下,近年来迎来了一波新药研发的热潮。从我国医药研发投入来看,我国医药研发支出较大,依据《2020年中国新药研发行业分析报告》,2016年至2020年我国医药研发支出呈现增长态势,预计未来五年将持续增长。巨大的政策优势和资金投入,对于提高国内新药创新能力,降低新药成本,改善综合医疗水平和提高人民健康质量具有重要的意义,尤其是抗体药物在肿瘤免疫治疗领域中有多款药物获批上市。在新药研发过程中运用了先进的理念与技术,结合国内在基因疗法和细胞质量上的科研成果优势,肿瘤药物、罕见病药物逐渐增多,免疫疗法领域研发取得重要突破,为疾病治疗提供了更多的可能性。

[关键词] 药物研发; 抗肿瘤药物; 细胞治疗

中图分类号: R181.3+5 **文献标识码:** A

Current situation and prospects of domestic innovative drug research and development

Lu Hao

Baishimei Shiguibao

[Abstract] With the improvement of China's pharmaceutical development capacity, with the support of capital and government, a wave of new drug research and development boom has been ushered in in recent years. From the perspective of China's pharmaceutical research and development investment, China's pharmaceutical research and development expenditure is large, attaches importance to pharmaceutical research and development work. According to the 2020 China New Drug Research and Development Industry Analysis Report, China's pharmaceutical R & D expenditure showed a growth trend from 2016 to 2020, and is expected to continue to grow in the next five years. The huge policy advantages and capital investment are of great significance for improving the domestic innovation ability of new drugs, reducing the cost of new drugs, improving the comprehensive medical level and the quality of people's health, Especially the antibody drugs that have been approved in the field of tumor immunotherapy. In the process of new drug research and development, advanced concepts and technologies have been applied, combined with the advantages of domestic scientific research achievements in gene therapy and cell quality, the number of cancer drugs and rare disease drugs has gradually increased, and important breakthroughs have been made in the research and development of immunotherapy, providing more possibilities for disease treatment.

[Key words] drug development; antitumor drugs; cell therapy

本文总结了当前我国国内创新药物研发现状,梳理新药研发发展态势,在癌症、炎症、感染等多种疾病治疗中被广泛运用的技术方法,以CAR-T、TCR-T等为代表的细胞基因治疗在肿瘤领域中的广泛应用,凸显了令人欣喜的临床应用价值。

新药研发过程是一个复杂、漫长且充满挑战的过程,每一个环节均需要跨学科专业深入地科学研究。新药研发总体分为临床前研究和临床开发两个阶段。靶标发现是新药研发的第一步,这个过程需要识别与特定疾病相关的基因及其所编码的蛋白质

分子。治疗靶标的选择无疑是项目成功的关键,而只有深入了解疾病的发病机制,对应的细胞传导路径和生物标志物,才能够精准地确定潜在的治疗靶标。一旦确立了目标,下一个挑战在于设计能够与靶点相互作用的药物分子,新药研发关键工作需有效利用化学、生物学、计算生物学等多学科的技术才能产生出具有高度活性、特异性以及符合各项“成药型”特点的候选药物分子。

1 国内创新药物研发现状以及展望

1.1 新分子实体数量稳中有升

从全球药物研发管线数量来看, 据统计, 截至2022年8月8日, 全球正处在活跃研发过程中的药物有19139个^[1]。从我国目前的研发规模来看, 相关数据显示, 截至2022年8月8日, 研发企业总部位于中国大陆的、正处在活跃的研发过程的药物(包括 license-in)有3716个。其中包括临床前研究药物1929个, 占51.9%; I期临床药物896个, 占24.1%; II期临床药物529个; III期临床药物283个^[2]。将中国药物研发管线和美国药物研发管线进行对比, 从管线规模上来看, 中国与美国存在一定的差距, 其中临床前研究的差距最大; 从管线结构上看, 与美国相比, 中国药物研发管线临床前研究的占比相对较低, 而I期临床、III期临床药物占比较高, 说明中国药物研发在较早期的原始创新上投入较弱, 更关注相对成熟的药物。

从药物研发管线作用机制来看, 据统计, 截至2022年8月8日, 全球药物研发管线共包括2179种作用机制, 其中, 最热门的30种作用机制占比为35.9%。全球药物研发管线最热门的作用机制是肿瘤免疫治疗, 涵盖3344种药物。其中, 免疫检查点抑制剂、T细胞刺激剂、NK细胞刺激剂、PD-1拮抗剂、PD-L1拮抗剂、CTLA-4拮抗剂等都可以归为肿瘤免疫治疗这一范畴。反观中国企业研发药物在作用机制上的集中度高于全球水平。最热门的30种作用机制所涵盖的药物数量占有作用机制涵盖的药物数量的45.36%, 而全球这一数值是35.93%, 说明中国药物研发管线中在机制上存在向热门赛道集中的现状。

近两年我国上市的1类创新药共有16种^[3], 包括恩莎替尼、卡瑞利珠单抗、奥美替尼、替雷利珠单抗、氟马替尼等, 在抗癌、抗病毒、心血管疾病等领域发挥着重要作用, 为患者提供了新的治疗选择。恩莎替尼作为一种创新的抗癌药物, 具有独特的作用机制, 在肺癌等恶性肿瘤的治疗中展现出良好的疗效^[4]。卡瑞利珠单抗与替雷利珠单抗则是免疫治疗领域的佼佼者, 通过激活患者自身的免疫系统攻击肿瘤细胞, 为众多癌症患者带来了生的希望。而奥美替尼在治疗某些难以攻克的肿瘤方面也有显著成效, 它的出现为患者提供了新的希望。氟马替尼等药物在心血管疾病等领域也发挥着重要作用。这些创新药物的研发, 不仅提高了疾病的治愈率, 也改善了患者的生活质量^[5]。

近年我国研制的新分子药物包括氟唑帕利胶囊与环泊酚注射液, 氟唑帕利胶囊是一种自主研发并拥有自主知识产权的创新药, 是我国首个PARP抑制剂, 氟唑帕利胶囊通过抑制BRCA1/2功能异常细胞中的DNA修复过程, 诱导细胞周期阻滞, 进而抑制肿瘤细胞增殖。主要用于治疗经过二线及以上化疗的伴有胚系BRCA突变(gBRCAm)的铂敏感复发性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者^[6]。环泊酚注射液则是一种短效GABAA受体调节剂, 用于静脉麻醉剂领域, 在临床上显示出快速的起效与恢复特点, 适用于需要快速恢复的患者。

1.2 多类抗体药物获批上市

抗体药是新药研发领域的重点之一, 我国抗体药物领域在近年来取得了显著的进展, 复宏汉霖、百济神州、丽珠集团、信

达生物、君实生物和恒瑞医药等多家公司, 均在抗体药物研发方面取得了重要成果。国内公司专注于抗体药物的研发, 产品线储备丰富, 在国内抗体药物领域处于领先地位。复宏汉霖企业研发的H药-汉斯状®(斯鲁利单抗)是一种抗PD-1单抗, 被用作先导产品, 打造了一条覆盖多个创新靶点的差异化、多元化生物创新药管线, 疗效显著。丽珠集团企业在PD-1领域不断创新药的研发, 研发出艾普拉唑系列等消化道类产品, 综合疗效良好。康方生物企业自主研发了PD-1/CTLA-4双特异性抗体卡度尼利单抗注射液, 这是中国自主研发的首款双特异性抗体药物, 为宫颈癌患者提供了新的治疗选择。

1.3 细胞与基因治疗迭代发展

多发性骨髓瘤是一种浆细胞恶性增殖性疾病, 常见于中老年人, 发病原因与家族遗传、病毒感染、辐射接触等因素有关。硼替佐米作为一种新药, 在治疗未移植的初治多发性骨髓瘤方面显示出了一定的疗效。硼替佐米对多种类型的癌细胞具有细胞毒性作用, 尤其对未接受治疗且不太适合进行大剂量化疗与异基因骨髓移植的多发性骨髓瘤患者, 以及至少接受过一种治疗但现在又复发的多发性骨髓瘤患者而言, 具有较好的疗效。硼替佐米在治疗多发性骨髓瘤时可以抑制肿瘤细胞的复制, 从而控制病情的发展, 缓解由多发性骨髓瘤引起的骨组织疼痛等症状。

当前大量细胞基因治疗产品进入临床I期试验, 在肿瘤、遗传性疾病等治疗中显示出重要价值。当前我国核酸类与基因抑制类产品呈现逐年增加的趋势, 出现了适配体、反义寡核苷酸(ASO)、小分子抑制性RNA等产品, 为罕见病、遗传病、肿瘤、感染性疾病等领域提供了新的治疗策略。药品结构相对简单, 通过连接子将活性药物成分与靶分子相连, 或直接注射活性药物成分。因此药品生产制造成本相对较低, 能够更快速地进入临床试验阶段。与核酸类与基因抑制类产品相比, 基因编辑类产品需更高的精准性。在研发过程中, 需将基因编辑工具准确地传递到目标细胞, 实现高效的基因编辑。随着基因编辑技术的不断发展和优化, 基因编辑类产品的精准性已有所提高。未来, 若能够获得更优质的递送平台技术, 基因编辑类产品的研发有望实现爆发式发展, 将为罕见病与遗传病等领域的治疗提供更多的可能性, 为患者带来更多的希望。

1.4 针对靶点的AD药物研发

随着全球老龄化趋势加剧, 阿尔茨海默症AD的发病率逐年上升, 给社会与家庭带来了巨大的负担。因此, 研发有效治疗AD的新药成为了医药领域的迫切需求。AD101是由上海绿谷制药有限公司研发的一款创新药物, 在治疗阿尔茨海默症(AD)方面效果良好。AD101是一种口服的小分子化合物, 通过抑制 β -分泌酶(BACE1)的活性减少 β -淀粉样蛋白(A β)的产生, A β 在大脑中的异常积累被认为是阿尔茨海默症病理过程中的关键因素之一。因此, 减少A β 的产生有望减缓疾病的进展。BACE1是一种酶的名字, 参与A β 的产生过程, 能够抑制BACE1的活性, 降低A β 的水平, 进而减轻对大脑神经元的损害。AD101药物能够早期干预

阿尔茨海默症的病理过程,为患者提供更有效的治疗方法。

GV-971通过调节肠道微生物,进而减轻脑部神经炎症,改善认知障碍等AD症状。该药是由上海药物研究所、中国海洋大学和上海绿谷制药有限公司共同研发的创新药物,具有完全自主知识产权。药物创新研究中,利用了脑肠轴在神经退行性疾病中的重要作用。GV-971的抗A β 纤维作用是核心药效之一,研究发现,GV-971能够直接与A β 纤维结合,破坏A β 纤维结构,并促进A β 的清除,有望减缓AD进程中A β 在脑内的积累与导致的神经损伤。GV-971药物能够重塑肠道菌群平衡、降低外周相关代谢产物苯丙氨酸/异亮氨酸的积累,减轻了脑内的神经炎症,进而改善了患者的认知障碍。该药物不仅可直接作用于脑部,改善AD患者的症状,同时能够通过调节肠道微生物达到治疗效果,为AD的治疗提供了新的思路。

1.5 罕见药物长效凝血因子研发

血友病是一种遗传性凝血障碍性疾病,患者体内缺乏或功能异常凝血因子,导致出血难以控制。目前,血友病的标准治疗药物主要是FVIII(凝血因子八)与FIX(凝血因子九)的重组因子,但药物半衰期较短,需频繁注射以维持足够的凝血因子水平,对患者的生活质量和治疗依从性构成了挑战。为了解决该问题,药物研发中采用多种策略延长FVIII/FIX重组因子的半衰期。将这些因子与聚乙二醇(PEG)、IgG1-Fc片段或白蛋白等结合,形成融合蛋白,增加凝血因子在体内的稳定性,延长在血液循环中的时间,减少注射频率,以此促进长效凝血因子(EHL)的研发。EHL药物不仅可以降低注射频率,同时能够提高患者的生活质量与治疗依从性,为个体化治疗血友病提供更多的选择,有利于改善患者治疗体验。在国内,蓉生药业研发的注射用重组人凝血因子(VIII)是一种治疗血友病A的药物,适用于青少年及成人血友病A患者出血的控制与预防。该产品已经获得国家药品监督管理局的批准,并被认为是国家鼓励开发的罕见病用药之一。该产品全生产流程均无人源及动物源性物质添加,采用了三种不同原理的病毒灭活/去除工艺,确保了产品的安全性。细胞培养采用连续灌流培养模式,确保了产品生物学活性的稳定。蓉生药业的注射用重组人凝血因子(VIII)在2020年中国公立医疗机构终端的销售额超过14亿元,同比增长24%,在市场上具有一定的竞争力。

1.6 治疗性疫苗不断发展

在肿瘤的免疫治疗中,将抗原精准地递送至预期位点是研究的关键点之一,要求在疫苗递送技术上不断创新。目前,已经建立起的DNA、RNA和肽疫苗技术,以及基于DC细胞等免疫细胞的

疫苗,利用细菌与病毒作为载体的疫苗,均在肿瘤免疫治疗中展现出巨大的潜力。北京立康生命科技有限公司研发了LK101注射液,用于治疗晚期实体瘤,LK101注射液是一种负载患者个性化肿瘤新生抗原mRNA的自体树突状细胞疫苗,通过激活肿瘤特异性的T细胞,能放大患者体内已存在的抗肿瘤免疫反应,能激发机体针对更广泛肿瘤抗原的免疫应答,发挥全面抗肿瘤作用,减少肿瘤发生免疫逃逸的机会,且安全性好。该疫苗与免疫检查点抑制剂等抗肿瘤药物与治疗方法具有潜在协同作用,有望进一步增强肿瘤免疫治疗效果,显示了巨大的潜力。

2 结束语

随着人工智能、机器学习和大数据分析等数字技术的不断发展,信息技术在药物研发中的应用越来越广泛,可以快速处理大量的生物医学数据,为研究人员提供更深入的疾病认识,促进识别潜在的药物靶点,优化化合物筛选,加速药物的研发进程。基因组学、蛋白质组学等分子生物学技术的发展,能够更深入地理解疾病的发病机制,设计出更为精准的药物。新型辅料的创新则为药物的制备提供了更多的可能性,有望带来更安全、更便利的治疗方式,提高药物疗效并减少副作用。

[参考文献]

- [1]Horn L,Wang Z,Wu G,et al.Ensartinib vs crizotinib for patients with anaplastic lymphomakinase-positivenon-smallcelllungcancer:arandomizedclinicaltrial.JAMAOncol,2021,7(11):1617-1625.
- [2]JMC,SMB,CLM,etal.[J].Immunotherapy,2019,11(2).
- [3]张丹丹,杨翠翠,刘彩虹.奥希替尼联合贝伐珠单抗一线治疗EGFR T790M突变晚期NSCLC患者的有效性和安全性[J].实用癌症杂志,2024,39(03):443-446.
- [4]祁清华,施秀华,胡俊.MLR对卡瑞利珠单抗治疗食管癌及胃癌疗效预测的研究[J].皖南医学院学报,2024,43(01):28-32.
- [5]李宇,冯晓俊,王运红.基于加权逼近理想解排序法的卡瑞利珠单抗用药合理性评价[J].中国药业,2024,33(05):10-14.
- [6]韦煜,张挺维,何屹.氟唑帕利治疗转移性去势抵抗性前列腺癌的初步有效性及安全性研究[J].中国癌症杂志,2021,31(07):561-566.

作者简介:

郝璐(1981-),女,汉族,四川省双流县人,博士,总监,研究方向:生物制药。