

5-20-2024

Analysis of research and development trends of new drugs

Ping XU

Shanghai Information Center for Life Sciences, Shanghai Institute of Nutrition and Health, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China, xuping@sinh.ac.cn

See next page for additional authors

Recommended Citation

XU, Ping; XU, Li; YANG, Ruo-nan; LI, Wei; and CHEN, Kaixian (2024) "Analysis of research and development trends of new drugs," *Bulletin of Chinese Academy of Sciences (Chinese Version)*: Vol. 39 : Iss. 5 , Article 4.

DOI: <https://doi.org/10.16418/j.issn.1000-3045.20240312002>

Available at: <https://bulletinofcas.researchcommons.org/journal/vol39/iss5/4>

This High Ground of Science and Innovation is brought to you for free and open access by Bulletin of Chinese Academy of Sciences (Chinese Version). It has been accepted for inclusion in Bulletin of Chinese Academy of Sciences (Chinese Version) by an authorized editor of Bulletin of Chinese Academy of Sciences (Chinese Version). For more information, please contact lcyang@cashq.ac.cn, yjwen@cashq.ac.cn.



Analysis of research and development trends of new drugs

Abstract

As an important component in the pharmaceutical innovation, research and development (R&D) of new drugs stands at the forefront of a new round of life science and technology revolution and bioeconomic reform, which is of strategic significance to leading scientific and technological innovation, driving economic development, and improving people's health and well-being. At present, continuous innovation in cutting-edge technologies, cross-domain integration of disciplines, and digital depth enablement drive active innovation in the field of new drug R&D. Both domestically and internationally, innovative small molecule drugs, antibody drugs, immune cell therapy, gene therapy and nucleic acid drugs are receiving intensive market approvals, providing a wider range of solutions for unmet clinical needs. This study analyzes the development trend of new drug R&D, the global approval situation of new drug R&D, as well as the current situation and trend of new drug R&D in China. It puts forward development enlightenment and suggestions, in order to provide reference for the development of new drug research and development.

Keywords

new drugs, antibody therapeutics, cell therapy, enlightenment, suggestion

Authors

Ping XU, Li XU, Ruo-nan YANG, Wei LI, and Kaixian CHEN

引用格式: 徐萍, 许丽, 杨若南, 等. 新药研发发展态势分析. 中国科学院院刊, 2024, 39(5): 821-831, doi: 10.16418/j.issn.1000-3045.20240312002.
Xu P, Xu L, Yang R-N, et al. Analysis of research and development trends of new drugs. Bulletin of Chinese Academy of Sciences, 2024, 39(5): 821-831, doi: 10.16418/j.issn.1000-3045.20240312002. (in Chinese)

新药研发发展态势分析

徐萍^{1,2} 许丽¹ 杨若南¹ 李伟¹ 陈凯先^{3*}

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 中国科学院大学 北京 100049

3 中国科学院上海药物研究所 上海 201203

摘要 新药研发是医药创新发展的关键环节, 是新一轮生命科技革命和生物经济变革的核心领域, 对引领科技创新、带动经济发展、提升人民健康福祉具有战略意义。当前, 前沿技术不断革新、学科跨域融合、数字深度赋能驱动新药研发领域创新日趋活跃, 国内外创新性小分子药物、抗体药物、免疫细胞治疗、基因治疗与核酸药物等密集获批上市, 为未满足的临床需求提供更多选择。文章深入分析新药研发领域发展趋势、全球新药批准情况, 以及我国新药研发发展现状与态势, 提出发展启示与建议, 以期为新药研发领域发展提供参考。

关键词 新药, 抗体药物, 细胞治疗, 启示, 建议

DOI 10.16418/j.issn.1000-3045.20240312002

CSTR 32128.14.CASbulletin.20240312002

新药研发集中体现了生命科学和生物技术前沿领域的新成就, 是医药创新发展的关键环节, 是国际科技与经济竞争的战略制高点。当前, 前沿技术不断革新、学科跨域融合、数字深度赋能, 在基础研究、转化研究、应用研究等不同层面推动新药研发领域取得重大进步, 领域创新活跃, 创新药物密集上市。2023年, 多款小分子药物、抗体药物、免疫细胞治疗、基

因治疗与核酸药物等获批上市, 新药研发向提高创新质量、回归临床价值等方向发展, 我国新药研发也进入快速发展阶段。

1 技术革新、数据赋能驱动新药研发快速发展

大数据与人工智能的融合, 新技术新机制的快速

*通信作者

资助项目: 中国科学院科技智库研究员项目 (2023-ZY06-B-032)

修改稿收到日期: 2024年5月6日

突破，以及大型人群队列研究范式的不断推广，正推动新药研发领域的快速发展。

1.1 大数据、人工智能深度融合，改变药物创新研究范式

大数据、人工智能技术等融入，推动新药研发领域实现深刻变革。一方面，AlphaFold^[1]等模型革新了传统生物大分子结构预测和设计模式，助力候选新药分子筛选产生巨大突破；另一方面，人工智能大幅缩短了新药研发周期与成本，提升新药研发效率，推动新药研发多环节实现降本增效发展。至2023年底，全球已有100余个人工智能参与的药物研发管线进入临床试验阶段，覆盖癌症、神经系统疾病、免疫系统疾病、肠道疾病、罕见病、心脏疾病和代谢性疾病等多个适应证。

1.2 新技术、新载体、新机制突破为新药研发提供新动能

药物的发现、递送和稳定等技术的不断开发与迭代成熟，推动新药研发进入快速发展阶段。基因编辑技术推动新药研发领域变革式发展，基因编辑治疗已经成为一种新药类型，全球首例基于成簇规律间隔短回文重复序列（CRISPR）的基因编辑治疗已于2023年获批上市，为疾病带来新型治疗模式；以蛋白质水解靶向嵌合体（PROTAC）为代表的靶向蛋白质降解技术快速突破，有望解决“不可成药”靶点和靶点突变导致的肿瘤耐药性难题；核酸递送技术和稳定技术的提升，进一步推动小核酸药物创新突破。

1.3 大型人群队列为新型靶点发现和药物创新提供新思路

大型人群队列研究汇集了海量“全生命周期”健康大数据和生物样本资源，已经成为重要的开放性科研基础设施和卫生决策支撑平台。基于大型人群队列

的高精度、高价值的数据资源，与人工智能技术相结合，可驱动发现一批新型生物标志物、药物新靶点和新机制，极大地推动以数据密集、知识密集、脑力劳动密集为特征的新药研发领域的研究和转化。

2 新药研发向提高创新质量、回归临床价值发展

近年来，基因编辑技术、靶向蛋白质降解技术、抗体偶联技术，以及核酸递送技术和稳定技术的发展，推动新药研发向创新程度高、临床优势突出、临床价值显著等方向发展。2023年，美国食品药品监督管理局（FDA）药品评价与研究（CDER）共批准55款新药^①，包括38款新分子实体（包括34款新型小分子药物和4款寡核苷酸药物）和17款生物制品；相较于2022年的新药批准数量增长了近50%^[2]，涉及小分子药物、抗体药物、核酸药物等（图1）。美国FDA还通过生物制品评价与研究（CBER）批准了16款新产品，包括5款基因治疗、2款细胞治疗、5款疫苗、1款微生物组疗法，以及3款血液制品。

同时，中国国家药品监督管理局（NMPA）、欧洲药品管理局（EMA）、日本药品与医疗器械管理局（PMDA）、加拿大卫生部（HC）、俄罗斯联邦卫生部（Minzdrav）、印度药品管理总局（DCGI）等也批准了多款新药上市。值得一提的是，2023年，全球首例基因编辑治疗产品获批上市，全球第2款核酸适配体（Aptamer）药物也获批，抗体药物方面有4个新型双特异性抗体上市，推动疾病治疗手段更加多样化。

2.1 小分子药物仍占据新药市场主流

小分子药物能够穿透细胞膜以靶向细胞内蛋白，药代动力学与药效学特性更具预测性、高稳定性，不具免疫原性，药物开发流程与用药方式相对简单，因

① FDA. Advancing Health Through Innovation: New Drug Therapy Approvals 2023. (2024-01-02)[2024-02-06]. <https://www.fda.gov/media/175253/download>.

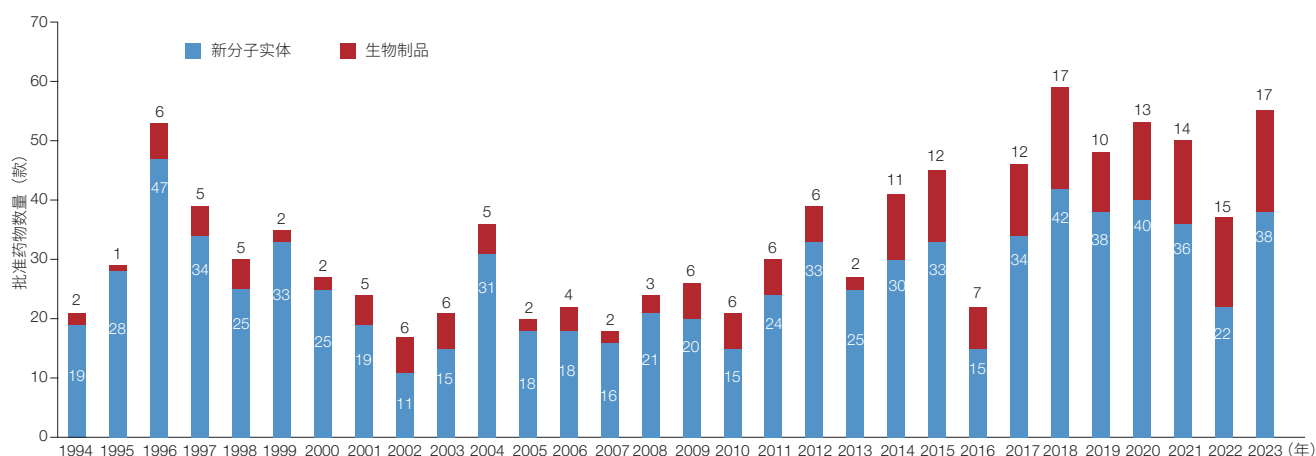


图1 1994—2023年美国食品药品监督管理局（FDA）药品评价与研究中心（CDER）批准的新药数量变化

Figure 1 Annual numbers of new molecular entities and biologics license applications approved by US FDA's CDER from 1994 to 2023

数据来源：文献[2]

Date source: Ref. [2]

而仍占据创新药物市场主流。尤其是近几年共价抑制剂、靶向蛋白质降解技术等进步，以及模式创新为小分子药物创新带来更多发展机遇。

根据 *Nature Reviews Drug Discovery* 发布的数据，自1994年以来在美国FDA批准的新药中，小分子药物占比约为60%，2023年美国FDA批准了34款新型小分子药物（包括小分子化学实体，以及长度小于40个氨基酸的多肽）^[2]（表1）。2023年，多个“首款”小分子靶向药物获批上市。例如，雌激素受体拮抗剂 Elacestrant 获批用以治疗雌激素受体阳性（ER+）、人表皮生长因子受体2阴性（HER2-）、携带雌激素受体1（ESR1）基因突变的晚期或转移性乳腺癌；而BTK抑制剂 Pirtobrutinib 获得美国FDA的加速批准，分别用于治疗套细胞淋巴瘤与慢性淋巴细胞白血病或小淋巴细胞淋巴瘤。

2.2 抗体药物研发与上市数量持续增加

抗体药物是生物药研发最快的领域之一，其研究和应用已发展至较成熟阶段，全球抗体药物市场持续增长。从全球抗体药物审批情况来看，获批产品数量整体呈增长趋势，迄今已有173款抗体药物获批（图

2）。从适应证来看，肿瘤抗体药物最多，占比近50%；其次为免疫相关疾病和神经系统疾病。从细分类型来看，单克隆抗体药物是抗体药物开发的主要形式，技术也最为成熟——多款产品获批应用于癌症、自身免疫疾病等多种疾病的临床治疗；抗体偶联药物（ADC）、双特异性抗体（BsAb）成为抗体药物开发的新焦点，全球已有15款ADC药物、13款BsAb药物获批。

2023年，全球共有17款抗体药物获批（表2）。单克隆抗体药物中，有3款属于免疫检查点抑制剂类药物，包括美国FDA批准 Retifanlimab 用于治疗皮肤神经内分泌癌；中国国家药品监督管理局批准了2款程序性死亡配体1（PD-L1）抑制剂，分别用于宫颈癌、小细胞肺癌的治疗。BsAb中，2023年有4款双特异性T细胞衔接器（BiTE）抗体药物获美国FDA批准用于血液肿瘤治疗，包括治疗复发/难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤的2款双抗药物——Epcoritamab 和 Glofitamab，以及治疗复发/难治性多发性骨髓瘤的2款双抗药物 Talquetamab 与 Elranatamab。2023年虽然没有ADC新药获批，但美国FDA批准了ADC药物

表1 2023年美国FDA批准上市的34款新型小分子新药
Table 1 US FDA approved 34 small molecules in 2023

药物名称	商品名	研发企业	适应证	作用机制
Motixafortide	Aphexda	以色列 BioLineRx	多发性骨髓瘤	CXCR4 抑制剂
Capivasertib	Truqap	英国阿斯利康	HR+、HER2-乳腺癌	AKT 抑制剂
Elacestrant	Orserdu	美国 Radius Health	ER+、HER2-、ESR1 突变乳腺癌	ER 拮抗剂
Pirtobrutinib	Jaypirca	美国礼来	套细胞淋巴瘤	BKT 抑制剂
Quizartinib	Vanflyta	日本第一三共	急性髓性白血病	FLT3 激动剂
Repotrectinib	Augtyro	美国百时美施贵宝	ROS1+非小细胞肺癌	ROS1/TRK/ALK 激酶抑制剂
Nirogacestat	Ogsiveo	美国 SpringWorks	硬纤维瘤	γ 分泌酶抑制剂
Fruquintinib	Fruzaqla	日本武田	结直肠癌	VEGFR1/2/3 激酶抑制剂
Bexagliflozin	Brenzavvy	美国 Theracosbio	2 型糖尿病	SGLT2 抑制剂
Daprodustat	Jesduvroq	英国葛兰素史克	慢性肾病贫血	HIF-PH 抑制剂
Sparsentan	Filspari	美国 Traverre	原发性肾病蛋白尿	AT1 和 ETA 受体拮抗剂
Omareloxolone	Skyclarys	美国 Reata/渤健	Friedreich 共济失调	NRF2 激活剂
Zavegepant	Zavzpret	美国辉瑞	偏头痛	CGRP 拮抗剂
Rezafungin	Rezzayo	美国 Cidara	侵袭性念珠菌病	1,3-β-D 葡聚糖合酶抑制剂
Leniolisib	Joenja	荷兰 Pharming	PI3Kδ 过度活化综合征	PI3Kδ 抑制剂
Fezolinetant	Veozah	日本安斯泰来	更年期血管舒缩症或潮热	NK3 受体拮抗剂
Perfluorohexyloctane	Miebo	美国博士伦	干眼症	半氟化烷烃
Sulbactam, durlobactam	Xacduro	美国 Entasis	细菌性肺炎	β-内酰胺酶抑制剂
Nirmatrelvir, ritonavir	Paxlovid	美国辉瑞	COVID-19	SARS-CoV-2 蛋白酶抑制剂
Flotufolastat F18	Posluma	英国 Blue Earth	前列腺癌 PET 成像	放射性诊断剂
Sotagliflozin	Inpefa	美国 Lexicon	心力衰竭	SGLT1/2 抑制剂
Ritlecitinib	Litfulo	美国辉瑞	斑秃	JAK3 抑制剂
Somatrogon	Ngenla	美国辉瑞	生长激素缺乏症	GHRH 受体激动剂
Lotilaner	Xdemvy	美国 Tarsus	蠕形螨睑缘炎	GABA 氯离子通道抑制剂
Zuranolone	Zurzuvae	美国 Sage	产后抑郁症	GABA-A 受体调节剂
Palovarotene	Sohonos	法国益普生	进展性肌肉骨化症	RARγ 激动剂
Momelotinib	Ojjaara	英国葛兰素史克	骨髓纤维化合并贫血	JAK1/2、ALK2 抑制剂
Gepirone	Exxua	美国 Fabre-Kramer	重度抑郁症	5-HT _{1A} 受体激动剂
Etrasimod	Velsipity	美国辉瑞	溃疡性结肠炎	S1P1 调节剂
Zilucoplan	Zilbrysq	比利时优时比	AChR 抗体阳性全身性重症肌无力	补体 C5 蛋白抑制剂
Vamorolone	Agamree	瑞士 Santhera	杜氏肌营养不良症	皮质类固醇
Taurolidine, heparin	Defencath	美国 CorMedix	导管相关血流感染	广谱抗菌剂加抗凝剂
Iptacopan	Fabhalta	瑞士诺华	阵发性夜间血红蛋白尿	补体因子 B 抑制剂
Birch triterpenes	Filsuvez	意大利凯西	大疱性表皮松解症	天然三萜类物质

数据来源：根据美国 FDA 数据统计（<https://www.fda.gov/media/175253/download>）
Data source: Based on the data of US FDA (<https://www.fda.gov/media/175253/download>)

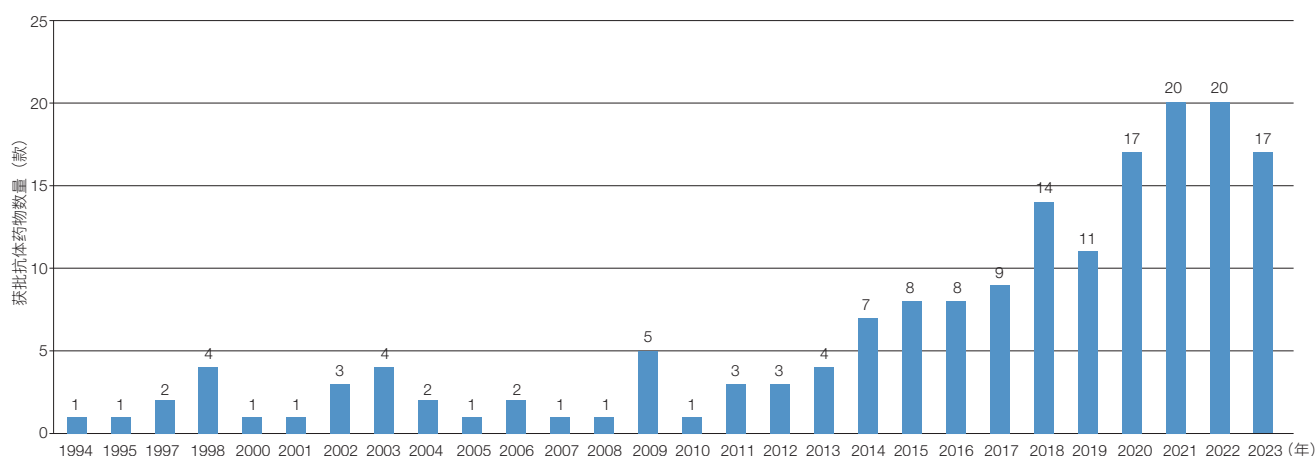


图2 1994—2023年全球批准抗体药物数量变化

Figure 2 Number of approved antibody drugs approved worldwide from 1994 to 2023

数据来源：根据国际抗体协会数据统计 (<https://www.antibodysociety.org/antibody-therapeutics-product-data>)；检索日期：2024年2月6日

Data source: Based on the data of the Antibody Society (<https://www.antibodysociety.org/antibody-therapeutics-product-data>); Search date: February 6, 2024

Enfortumab Vedotin与程序性死亡受体1 (PD-1) 抑制剂 Pembrolizumab 联合疗法，用于局部复发性或转移性尿路上皮癌的一线治疗，这也是该适应证首个获批的PD-1+ADC联合疗法。

2.3 免疫细胞治疗快速发展

随着免疫细胞治疗技术的不断成熟与临床规范性的不断提升，免疫细胞治疗产品的临床与转化应用进程持续加快。截至2023年底，共有861款免疫细胞治疗产品进入临床试验阶段^②。其中，嵌合抗原受体T (CAR-T) 细胞治疗是当前免疫细胞治疗的重要手段——全球开展的临床试验中，CAR-T细胞治疗约占59.3%；2023年全球获批上市的3款免疫细胞治疗药物均为CAR-T细胞治疗产品（表3），迄今全球已有11款CAR-T细胞治疗产品上市，均应用于血液肿瘤治疗。同时，同种异体的通用型CAR-T细胞治疗成为重要突破方向，全球首款通用型同种异体T细胞疗法 Tabelecleucel 已于2022年12月获欧洲EMA批准上市，用于治疗爱泼斯坦·巴尔病毒 (EBV) 相关的移植后

淋巴增殖性疾病。

除CAR-T细胞治疗外，更具安全性的嵌合抗原受体自然杀伤 (CAR-NK) 细胞治疗、具有实体瘤治疗潜力的T细胞受体嵌合T (TCR-T) 细胞治疗和肿瘤浸润淋巴 (TIL) 细胞治疗等均成为免疫细胞治疗领域的研发热点，多款产品进入上市申请阶段。例如，治疗晚期黑色素瘤的Lifileucel于2024年2月获得美国FDA的加速批准，成为全球首款获批上市的TIL细胞治疗产品；治疗晚期滑膜肉瘤的Afamitresgene autoleucel也已于2024年1月获得美国FDA的优先审评资格，有望成为全球首个获批用于治疗实体瘤的TCR-T细胞治疗产品药物。

2.4 多款基因治疗产品获批上市

基因治疗通过在基因水平上操纵或修饰细胞基因的表达来治疗疾病，具有一次性治愈单基因遗传病的潜力；目前，该方法主要用于遗传性疾病的治疗，也逐渐为癫痫^[3]、帕金森病^[4]、脊髓损伤^[5]等非遗传性疾病治疗提供了新的可能。随着RNA干扰、CRISPR技

② 数据来源：Cortellis 数据库；检索日期：2024年2月6日。

表2 2023年全球获批上市的17款抗体药物
Table 2 Global approvals for 17 antibody drugs in 2023

药品名称	商品名	研发企业	适应证	靶点	类型	批准机构
纳鲁索拜单抗注射液	津立生	中国石药集团	骨巨细胞瘤	RANKL	单抗	中国NMPA
泽贝妥单抗注射液	安瑞昔	中国博锐生物	CD20阳性弥漫大B细胞淋巴瘤	CD20	单抗	中国NMPA
索卡佐利单抗注射液	Shan Keyu	中国香港李氏大药厂	宫颈癌	PD-L1	单抗	中国NMPA
阿得贝利单抗注射液	艾瑞利	中国恒瑞医药	小细胞肺癌	PD-L1	单抗	中国NMPA
Retifanlimab	Zynyz	美国Incyte	皮肤神经内分泌癌	PD-1	单抗	美国FDA
Elranatamab	Elrexio	美国辉瑞	多发性骨髓瘤	BCMA×CD3	双抗	美国FDA
Talquetamab	Talvey	美国强生	多发性骨髓瘤	GPRC5D×CD3	双抗	美国FDA
Epcoritamab	Epkinly	美国艾伯维/丹麦Genmab	弥漫性大B细胞淋巴瘤、高级别B细胞淋巴瘤	CD3×CD20	双抗	美国FDA
Glofitamab	Columvi	瑞士罗氏	弥漫性大B细胞淋巴瘤	CD3×CD20	双抗	加拿大HC/美国FDA/ 中国NMPA
托莱西单抗注射液	信必乐	中国信达生物	高胆固醇血症和混合性血脂异常	PCSK9	单抗	中国NMPA
Mirikizumab	Omvoh	美国礼来	溃疡性结肠炎	IL-23p19	单抗	美国FDA
Rozanolixizumab	Rystiggo	比利时优时比	全身重症肌无力	FcRn	单抗	美国FDA
Lebrikizumab	Ebglyss	美国礼来	特应性皮炎	IL-13	单抗	欧洲EMA
Lecanemab	Leqembi	美国渤健/日本卫材	阿尔茨海默病	Aβ	单抗	美国FDA
Divozilimab	Ivizi	俄罗斯BIOCAD	多发性硬化症	CD20	单抗	俄罗斯Minzdrav
Pozelimab	Veopoz	美国再生元	CHAPLE病	C5	单抗	美国FDA
Concizumab	Alhemo	丹麦诺和诺德	血友病A或B	TFPI	单抗	加拿大HC

数据来源：根据国际抗体协会数据统计（<https://www.antibodysociety.org/antibody-therapeutics-product-data>）；检索日期：2024年2月6日
Data source: Based on the data of the Antibody Society (<https://www.antibodysociety.org/antibody-therapeutics-product-data>); Search date: February 6, 2024

表3 2023年全球获批上市的3款免疫细胞治疗产品
Table 3 Global approvals for 3 immune cell therapeutics in 2023

药品名称	商品名	研发企业	适应证	类型	批准机构
伊基奥仑赛注射液	福可苏	中国驯鹿生物	多发性骨髓瘤	CAR-T细胞治疗	中国NMPA
纳基奥仑赛注射液	源瑞达	中国合源生物	B细胞急性淋巴细胞白血病	CAR-T细胞治疗	中国NMPA
Actalycabtagene autoleucel	NexCAR19	印度ImmunoACT	大B细胞淋巴瘤和白血病	CAR-T细胞治疗	印度DCGI

数据来源：根据公开资料整理
Data source: Based on publicly available information

术及mRNA（信使核糖核酸）核苷酸碱基修饰、载体递送技术等新理论和新技术的出现，其技术体系不断拓展。从相关临床试验开展情况来看，近3年全球基

因治疗相关临床试验数量逐年增加，由2021年的43项增加到2023年71项，70%的临床试验仍处于临床I期或I/II期^③。从产品获批情况来看，基因治疗近年来

③ 数据来源：Cortellis数据库；检索日期：2024年2月6日。

产业化进程加速，迄今全球已有10余款基因治疗产品上市，仅2023年美国FDA就通过CBER批准了5款基因治疗产品（表4）。此外，以CRISPR为代表的基因编辑技术进一步为基因治疗注入了新的活力^[6-10]。2023年，基于CRISPR技术的体外基因编辑治疗迎来首个产品上市，用于镰刀型细胞贫血病和β地中海贫血的治疗。

2.5 RNA治疗和疫苗走向应用

RNA治疗和疫苗快速从临床研究走向应用，多款产品相继获批上市。RNA治疗种类多样，主要包括反义寡核苷酸（ASO）、小干扰RNA（siRNA）、mRNA、Aptamer；另外，环状RNA（circRNA）、转移RNA（tRNA）等也成为研发新方向。其中，以ASO和siRNA为代表的RNA药物产业化进程加速。2023年，有4款小核酸药物获批上市，分别是美国渤健（Biogen）与伊奥尼斯制药（Ionis）合作开发的ASO药物Tofersen、丹麦诺和诺德（Novo Nordisk）针对1型原发性高草酸尿症（PH1）的RNAi疗法Nedosiran、日本安斯泰来（Astellas）的核酸适配体药物Avacincaptad pegol，以及美国阿斯利康（AstraZeneca）/Ionis合作开发的ASO疗法eplontersen

（表5）；全球累计已有19款产品获批上市。针对传染性疾病的预防性mRNA疫苗迅速推进，目前已有3款新冠mRNA疫苗获批；针对流感病毒、呼吸道合胞病毒（RSV）、带状疱疹、巨细胞病毒、寨卡病毒、人类免疫缺陷病毒（HIV）、疟疾和猴痘病毒开发的多款mRNA疫苗也正在临床开发。

癌症治疗性疫苗是mRNA疫苗的下一个前沿领域。针对黑色素瘤、结直肠癌及头颈癌、非小细胞肺癌、胰腺导管腺癌等实体瘤的多款mRNA肿瘤疫苗已进入临床试验阶段。例如，美国莫德纳（Moderna）公司开发的mRNA个体化癌症疫苗mRNA-4157与美国默沙东（MSD）开发的PD-1抑制剂Pembrolizumab组合疗法已于2023年进入III期临床，成为全球进展最快的mRNA癌症疫苗；美国纪念斯隆凯·特琳癌症中心（Memorial Sloan Kettering Cancer Center）和德国拜恩泰科（BioNTech）等开发的个体化mRNA疫苗BNT 112，通过与化疗和免疫检查点疗法联用治疗胰腺导管腺癌，目前已开展II期临床试验。

核酸适配体药物进一步推进。全球第2款核酸适配体产品于2023年获美国FDA批准用于治疗年龄相关性黄斑变性（AMD）地图状萎缩（GA）。

核酸递送技术和稳定技术的提升进一步推动小核

表4 2023年全球获批上市的5款基因治疗产品
Table 4 Global approvals for 5 gene therapeutics in 2023

药品名称	商品名	研发企业	适应证	批准机构
Valoctocogene roxaparvovec	Roctavian	美国BioMarin Pharmaceutical	血友病A	美国FDA (2022年欧洲EMA)
Beremagene geperpavec	Vyjuvek	美国Krystal Biotech	营养不良性大疱性表皮松解症	美国FDA
Delandistrogene moxeparvovec	Elevidys	美国Sarepta Therapeutics与瑞士罗氏	杜氏肌营养不良	美国FDA
Exagamglogene autotemcel	Casgevy	瑞士CRISPR Therapeutics/ 美国Vertex Pharmaceuticals	镰刀型细胞贫血病/ β地中海贫血	英国MHRA/ 美国FDA
Lovotibeglogene autotemcel	Lyfgenia	美国蓝鸟生物	镰刀型细胞贫血	美国FDA

数据来源：根据公开资料整理
Data source: Based on publicly available information

表5 2023年全球获批上市的4款小核酸药物

Table 5 Global approvals for 4 nucleic acid therapeutics in 2023

药物名称	商品名	研发企业	适应证	作用机制	类型	批准机构
Tofersen	Qalsody	美国渤健/伊奥尼斯	SOD1 突变肌萎缩侧索硬化症	SOD1 抑制剂	ASO	美国FDA
Nedosiran	Rivfloza	丹麦诺和诺德	1 型原发性高草酸尿症	LDHA 抑制剂	RNAi	美国FDA
Avacincaptad pegol	Izervay	日本安斯泰来	AMD 地图状萎缩	补体 C5 蛋白抑制剂	核酸适配体	美国FDA
Eplontersen	Wainua	美国伊奥尼斯/阿斯利康	hATTR 多发性神经病变	TTR 抑制剂	ASO	美国FDA

数据来源：根据公开资料整理

Data source: Based on publicly available information

酸药物创新突破。一方面，传统脂质纳米颗粒（LNP）系统持续优化，新型核酸递送或修饰技术不断开发。例如，新型亲脂性 siRNA 偶联物可实现向中枢神经系统、眼及肺组织的安全有效递送^[11]，还可通过抗体偶联 RNA、外泌体等多种方式来实现向不同组织器官的靶向递送。另一方面，针对 mRNA 稳定性差这一关键障碍，人工智能持续赋能。例如，百度公司等开发的算法 LinearDesign 可通过设计优化 mRNA 序列显著提高其稳定性^[12]。此外，环状 RNA 较线性 mRNA 稳定性更好，有望成为下一代 RNA 药物和疫苗的重点突破方向。

3 我国新药研发进入快速发展阶段

近年来，我国新药研发和产业发展快速，国产新药获批数量和临床试验数量都呈现上升态势，创新水平、临床意义和价值也得到国际认可。当前，我国新药研发已经从“跟踪仿制”走向“模仿创新”阶段，正在向“原始创新”的新阶段迈进，获批新药和临床管线数量已位列全球第二梯队。

3.1 国内创新环境进一步优化，国产创新药进入收获期

随着带量采购、一致性评价等医药政策的推进，仿制药进入低利润时代，从而倒逼中国药企创新，进

行转型升级。同时，药物审评审批制度、医保支付等政策的改革持续深化，国内创新环境进一步优化，高临床价值的创新产品不断推出。

我国批准的药物数量稳步增长^[13]。2023 年度国家药品监督管理局批准了 40 款创新药，包括 19 款化学药品、16 款生物制品（含 14 款治疗性生物制品、2 款预防用生物制品）和 5 款中药^④。

从获批的创新药类型来看，包括多款小分子化学药，以及中药、单克隆抗体、免疫细胞治疗、抗体偶联药物、疫苗等。其中，免疫细胞治疗备受关注。2023 年有 2 款免疫细胞治疗产品获得附条件批准上市，包括：伊基奥仑赛注射液用于治疗成人复发/难治性多发性骨髓瘤，这是全球首个全人源 BCMA CAR-T 细胞治疗药物；纳基奥仑赛注射液用于治疗成人复发/难治性 B 细胞急性淋巴细胞白血病，成为首个具有中国自主知识产权的 CD19 CAR-T 细胞治疗产品。2024 年 3 月，科济药业靶向 BCMA 的 CAR-T 细胞治疗产品泽沃基奥仑赛注射液获国家药品监督管理局批准上市，用于治疗成人复发或难治性多发性骨髓瘤。以上获批上市的产品加上 2021 年获批的 2 款 CD19 靶向的 CAR-T 细胞产品阿基仑赛注射液和瑞基奥仑赛注射液，迄今我国共有 5 款 CAR-T 细胞治疗产品获批上市。

④ 国家药品监督管理局药品审评中心. 2023 年度药品审评报告. (2024-02-04)[2024-02-05]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/9506710a7471174ab169e98b0bbb9e23>.

3.2 国产创新药广受国际认可，迈入“出海”新阶段

2019年以来，优质国产创新药不断获得国际认可，在拓展海外市场方面已取得多项里程碑进展。百济神州研发的抗肿瘤靶向药泽布替尼胶囊于2019年经美国FDA批准进入美国市场以来，在美国市场销售额快速增长；2023年该药国内外总销售额已超过10亿美元，成为我国第一个“重磅炸弹”式的药物。2023年是中国创新药“出海”大年，多款新药成功获得批准进入欧美市场。2023年9月，百济神州的替雷利珠单抗注射液获得欧盟上市批准，成为我国首款成功“出海”的国产PD-1抑制剂药物；君实生物PD-1抑制剂特瑞普利单抗注射液，成为获美国FDA批准上市的首个中国自主研发和生产的创新生物药；和黄医药原创并独家许可给日本武田制药的小分子抗肿瘤新药呋喹替尼也获得美国FDA批准，以用于治疗经治转移性结直肠癌，这是中国首个从药物发现到临床开发均在本土自主完成的抗肿瘤药物；亿帆医药自主研发的第三代白细胞生长因子艾贝格司亭 α 注射液获美国FDA批准上市，标志着国际对我国新药研发、临床、生产和质量体系的认可。

继PD-1抑制剂类国产创新药“出海”之后，国产ADC药物也开始走向国际市场。ADC药物兼具小分子化疗药物的强杀伤效应和抗体药物的肿瘤靶向性的双重优势，国内企业纷纷布局；至2023年底，在中国开展的ADC药物临床试验超过1 000项。近年来，我国生物医药研发创新成果对外授权（license-out）总额快速上升，2023年合同总金额达到400多亿美元；其中，ADC药物占200多亿美元，百利天恒一家转让合同金额就达84亿美元，这预示着我国ADC技术和产品受到国际关注与认可。

3.3 靶点扎堆和同质化比较严重，药物创新生态仍需继续完善

近10多年来，我国新药研发为了降低开发风险，

出现了热门靶点扎堆研发和临床在研管线同质化竞争现象。从某种意义上说，我国正处于从“跟踪仿制”走向“模仿创新”的高速发展阶段，这种情况难以完全避免。据统计，全球新药研发布局前十大热门靶点的集中度为7.68%，我国则已达到19.38%。新药研发周期长、投入大，而同质化竞争不利于后续的市场回报。

新药研发同质化一定程度上反映了我国基础研究能力的薄弱，原始创新知识供给与转化不足，可供转化应用的成果和重大技术突破不多。一方面，对早期的基础研究支持力度不够导致原始性创新突破不足，自主发现的药物作用新靶点、新机制和在此基础上开发的新药仍然较少；另一方面，也反映出许多基础研究成果仍停留在论文上，向产业的转化应用明显不足。因而，加强原始创新、提升开辟新赛道的能力，成为我国新药研发新阶段的当务之急。

4 对我国新药研发的启示与建议

近几年，我国新药研发能力显著提升，新药获批数量逐步增长，但仍存在基础研究力度不够、转化能力弱、创新生态系统不够完善等问题，制约了我国药物的创新发展。因此，我国要不断完善药物创新体系定位和布局，推动新药研发领域的发展。

(1) 加大基础研究力度、关注前沿突破，开拓新药研发新方向。生命科学和生物技术前沿的基础研究，不仅孕育新药发现的突破口，也不断更新药物研发理念，创造医药产业的新形式、新业态。目前，基础研究薄弱、缺乏原始创新突破和核心技术是制约我国新药研发和医药产业发展的重要原因。因此，我国相关科研院所及企业应密切关注基础研究的新趋势和新成就，主动对接科技前沿新突破，掌握创新引领的主动权，逐步从模仿创新转变为在某些方向上的原始创新。

(2) 深化多学科、多技术的交汇融合，推动新药

研发的变革式发展。当前，药物化学、药理学、信息科学、技术科学等学科之间的界限日益模糊，多学科综合集成的趋势不断增强，学科交叉、技术集成已成为当代科技发展的强大推动力。因而，我国相关科研院所及企业应持续深化和应用生命科学、物质科学和工程科学的最新知识、方法和技术，充分通过多学科、多技术的交叉和融合促进药物研发的变革。

(3) 瞄准国际前沿、发挥我国特色，实现部分领域的引领发展。一方面，在政策布局上，建议我国政府部门既要瞄准国际科技前沿、紧抓国际生物医药发展趋势进行部署，逐步争取在部分领域实现引领发展；另一方面，要立足中国实际，充分发扬我国在中药和天然药物研究领域的优势和特色，不断在特色领域取得新突破。

(4) 持续完善新药监管审评机制，推动产业高质量发展。科学的药物监管体系是促进药物高质量发展的重要保障。因而，建议我国政府相关部门把严格监管、确保安全和促进创新、推动发展放在同等重要的地位。通过持续深化审评审批制度改革，创新临床试验审批程序、药物上市审评制度、医疗保障体系等药物监管体系建设，加快临床急需新药、罕见病用药、儿童用药等上市和临床应用，完善药品定价和支付机制，推动产业高质量发展。

参考文献

- 1 Tunyasuvunakool K, Adler J, Wu Z, et al. Highly accurate protein structure prediction for the human proteome. *Nature*, 2021, 596: 590-596.
- 2 Mullard A. 2023 FDA approvals. (2024-01-02)[2024-02-20]. <https://www.nature.com/articles/d41573-024-00001-x>.
- 3 Qiu Y C, O'Neill N, Maffei B, et al. On-demand cell-autonomous gene therapy for brain circuit disorders. *Science*, 2022, 378: 523-532.
- 4 Chen Y F, Hong Z X, Wang J Y, et al. Circuit-specific gene therapy reverses core symptoms in a primate Parkinson's disease model. *Cell*, 2023, 186(24): 5394-5410.
- 5 Squair J W, Milano M, de Coucy A, et al. Recovery of walking after paralysis by regenerating characterized neurons to their natural target region. *Science*, 2023, 381: 1338-1345.
- 6 Arbab M, Matuszek Z, Kray K M, et al. Base editing rescue of spinal muscular atrophy in cells and in mice. *Science*, 2023, 380: eadg6518.
- 7 McAuley G E, Yiu G, Chang P C, et al. Human T cell generation is restored in CD3 δ severe combined immunodeficiency through adenine base editing. *Cell*, 2023, 186: 1398-1416.
- 8 Lebek S, Chemello F, Caravia X M, et al. Ablation of CaMKII δ oxidation by CRISPR-Cas9 base editing as a therapy for cardiac disease. *Science*, 2023, 379: 179-185.
- 9 She K, Liu Y, Zhao Q, et al. Dual-AAV split prime editor corrects the mutation and phenotype in mice with inherited retinal degeneration. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2023, 8: 57.
- 10 Everette K A, Newby G A, Levine R M, et al. *Ex vivo* prime editing of patient haematopoietic stem cells rescues sickle-cell disease phenotypes after engraftment in mice. *Nature Biomedical Engineering*, 2023, 7(5): 616-628.
- 11 Brown K M, Nair J K, Janas M M, et al. Expanding RNAi therapeutics to extrahepatic tissues with lipophilic conjugates. *Nature Biotechnology*, 2022, 40(10): 1500-1508.
- 12 Zhang H, Zhang L, Lin A, et al. Algorithm for optimized mRNA design improves stability and immunogenicity. *Nature*, 2023, 621: 396-403.
- 13 Zhi X C, Li Q, Shao L M. Approvals by the China NMPA in 2023. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2024, 23(3): 164-165.

Analysis of research and development trends of new drugs

XU Ping^{1,2} XU Li¹ YANG Ruo-nan¹ LI Wei¹ CHEN Kaixian^{3*}

(1 Shanghai Information Center for Life Sciences, Shanghai Institute of Nutrition and Health,

Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China;

2 University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China;

3 Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China)

Abstract As an important component in the pharmaceutical innovation, research and development (R&D) of new drugs stands at the forefront of a new round of life science and technology revolution and bioeconomic reform, which is of strategic significance to leading scientific and technological innovation, driving economic development, and improving people's health and well-being. At present, continuous innovation in cutting-edge technologies, cross-domain integration of disciplines, and digital depth enablement drive active innovation in the field of new drug R&D. Both domestically and internationally, innovative small molecule drugs, antibody drugs, immune cell therapy, gene therapy and nucleic acid drugs are receiving intensive market approvals, providing a wider range of solutions for unmet clinical needs. This study analyzes the development trend of new drug R&D, the global approval situation of new drug R&D, as well as the current situation and trend of new drug R&D in China. It puts forward development enlightenment and suggestions, in order to provide reference for the development of new drug research and development.

Keywords new drugs, antibody therapeutics, cell therapy, enlightenment, suggestion

徐 萍 中国科学院上海营养与健康研究所研究员。主要研究领域:科技战略、科技政策、情报研究等。

E-mail: xuping@sinh.ac.cn

XU Ping Professor of Shanghai Institute of Nutrition and Health, Chinese Academy of Sciences. Her research focuses on science & technology strategy, science & technology policy, science & intelligence study, etc. E-mail: xuping@sinh.ac.cn

陈凯先 中国科学院院士。中国科学院上海药物所研究员,上海中医药大学教授、学术委员会主任,中国药学会和中国中西医结合学会名誉会长。主要研究领域:新药发现和药物设计。E-mail: kxchen@simmm.ac.cn

CHEN Kaixian Academician of Chinese Academy of Sciences (CAS), Professor of Shanghai Institute of Materia Medica of CAS, Professor and Director of Academic Committee of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Honorary President of Chinese Pharmaceutical Association (CPA) and Chinese Association of Integrated Medicine (CAIM). His research focuses on medicinal chemistry and drug design. E-mail: kxchen@simmm.ac.cn

■责任编辑:岳凌生

*Corresponding author