

· 创新靶点鉴定与药物研发 ·

DOI:10.16262/j.cnki.1000-8217.20250227.005

我国抗肿瘤药物研发现状与展望^{*}

黄敏 耿美玉^{**}

中国科学院上海药物研究所, 原创新药研究全国重点实验室, 上海 201203

[摘要] 基于国家自然科学基金委员会第 373 期双清论坛“临床问题驱动的肿瘤研究新范式”会议内容, 本文总结了我国抗肿瘤药物的研发现状, 包括近十年来我国抗肿瘤新药研发取得的显著成果以及当前领域面临的挑战, 并在此基础上展望了未来有望催生我国抗肿瘤新药研发进一步取得原创突破的着力点和发展方向, 以期对我国抗肿瘤药物研究起到指导作用。

[关键词] 抗肿瘤药物; 新药研发; 分子靶向药物; 免疫治疗; 精准治疗; 抗肿瘤靶点

1 我国抗肿瘤药物研发现状

过去 30 年, 全球范围抗肿瘤新药研究得到前所未有的飞速发展, 全面革新了肿瘤药物治疗的格局, 催生了当前传统化疗药物、分子靶向药物、免疫治疗药物争相竞艳的新局面。与此同时, 我国抗肿瘤新药研发在中华人民共和国成立后的百废待兴中起步, 经历了从无到有、从完全仿制到跟随创新的爆发式增长阶段。当前, 我国抗肿瘤新药研发迎来了向原始创新转型的关键阶段。

1.1 我国抗肿瘤药物研发的发展历程

现代抗肿瘤药物研发始于第二次世界大战期间作为化学武器的“氮芥”, 1946 年氮芥治疗淋巴瘤的结果开创了抗肿瘤药物研发的先河^[1]。我国的抗肿瘤药物研究始于 20 世纪 50 年代后期, 20 世纪 50 年代到 70 年代, 跟随国际研究的局势, 相继零星开展了抗肿瘤抗生素、烷化剂和天然产物领域的抗肿瘤新药研发, 但均未形成体系的规范化研发^[2]。其中也产生了个别成果, 但均未获得自主知识产权, 因此也未能带来应有的经济效益。最具代表性的成果是 20 世纪 70 年代受民间用药经验启发, 发现

了三氧化二砷对急性早幼粒细胞白血病的治疗效果, 并在临床上推广使用^[3]。2000 至 2002 年, 三氧化二砷(亚砷酸) 分别在美国和欧洲获批正式上市, 现已成为治疗急性早幼粒细胞白血病的标准方案。

1990 年以来, 随着我国整体科技实力显著增强、国家对新药研发支持力度持续加大, 以及相关领域高端专业人才储备趋于完备, 我国新药研究的能力得到稳步提升。1996 年在“九五”期间, 国家设立了“1035 工程”, 全面布局了我国药物创新体系建设; 2004 年“十五”期间, 国家设立“国家高技术研究发展计划”, 继续支持抗肿瘤新药研究。特别是受益于 2008 年启动的“重大新药创制”科技重大专项及 2015 年启动的医改改革, 创新药产业发展所需的政策、人才、资本、市场等诸多要素逐步完善, 我国医药创新生态系统初步形成, 彻底摆脱了长期以来跟踪仿制的被动局面, 迎来自主研发爆发式快速发展阶段。截至 2024 年 8 月, 我国已批准上市新药 910 个品种。中国批准上市的新药约占全球 14%, 在研新药项目占全球 33%。生物医药创新已经成为中国进入创新型国家的重要标志, 是中国经济高质量发展

收稿日期: 2024-12-11; 修回日期: 2025-02-21

^{*} 本文根据国家自然科学基金委员会第 373 期“双清论坛”讨论的内容整理。

^{**} 通信作者, Email: mygeng@simm.ac.cn

引用格式: 黄敏, 耿美玉. 我国抗肿瘤药物研发现状与展望. 中国科学基金, 2025, 39(1): 91—98.

Huang M, Geng MY. Current status and future perspectives on oncology drug discovery and development in China. Bulletin of National Natural Science Foundation of China, 2025, 39(1): 91-98. (in Chinese)

展的重要领域。其中,抗肿瘤药物研发是最活跃、最具代表性的领域。中国肿瘤领域在研药物的比例一直处于50%以上,2021年占比达到58%。2011年,小分子靶向抗肿瘤新药盐酸埃克替尼获批上市,用于治疗表皮生长因子受体(Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)基因突变的非小细胞肺癌,是我国首个具有完全自主知识产权的分子靶向抗肿瘤药物,在我国新药研发历史上具有里程碑意义,该药已惠及超过60万肺癌患者^[4]。当前,在研发管线和上市新药的数量指标上,中国创新抗肿瘤药物研发已经跃居全球第二。特别是近年来,国产新药获批数量和开展临床试验数量都呈现加速上升态势,已初步形成在国内与进口新药同台竞争、努力寻求国际市场突破的新格局^[4-9]。

1.2 我国抗肿瘤药物研发成果卓著

2015年以来,我国抗肿瘤新药研发体系的完善和实力的提升催生了大批新药研发成果。2015—2024年,全球批准393款抗肿瘤药物。同期,中国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)共批准了158款抗肿瘤新药,其中72款新药为我国原研产品。回看十年进

展,原研新药获批数量大体呈逐年上升的态势。从2021年开始,我国原研药物在国内获批药物与国外进口的药物数量基本持平,并在近2年呈现出反超的趋势。从药物种类来看,生物药物占比超过60%,显著超过了化学药物(图1A、1B)。与此同时,大量原研国产药物的临床研究正在如火如荼地进行中,处于临床III期的化学药58个、生物药65个,临床II期的化学药228个、生物药256个,为未来上市药物提供了深厚的储备。

新药研究的进展为广大肿瘤患者带来了显著获益,我国恶性肿瘤患者总体五年生存率逐年上升,从本世纪初的30.9%上升到43.7%^[10]。特别值得一提的是,中国创新药“出海”迎来历史新高,继2019年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准泽布替尼之后,欧洲药品监督管理局批准了替雷利珠单抗,美国FDA批准了阿伐替尼、特瑞普利单抗和呋喹替尼,谷美替尼成为首个在日本上市的原研药物,开启了中国原研新药惠及全球患者的新篇章。当前本土生物医药创新生态的优势开始涌现,正加快形成新质生产力,这也是过去十余年中国创新药长期积累的结果^[8]。

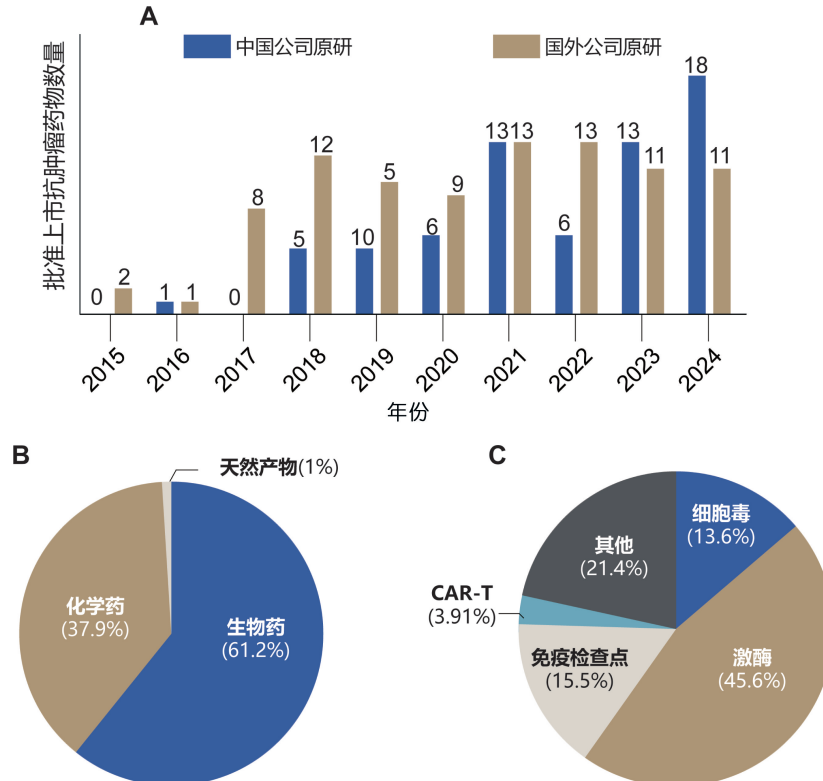


图1 2015—2024年中国NMPA批准上市的抗肿瘤药物数量和分布情况,

A: 获批药物数量, B、C: 我国原研药物的种类分布情况(2024年数据截至2024年11月)

Fig. 1 The Landscape of Oncology Drugs Approved by China NMPA from 2015 to 2024, A: the Number of Approved Drugs, B and C: the Distribution of Types of China-originated New Drugs (Data as of November 2024)

分析上市药物的种类和特点,我国新药研发的进程与全球抗肿瘤药物的发展趋势高度一致,体现出跟随国际步伐的特征。过去十年获批的我国原研抗肿瘤药物主要以蛋白激酶抑制剂类分子靶向药物为主,占据半壁江山,这与自 1990 年以来国际上蛋白激酶抑制剂在临床取得的巨大成功是密不可分的^[9]。已获批药物涉及的靶点和适应症也相对集中,主要集中于人表皮生长因子受体家族的 EGFR 和 HER2、血管内皮生长因子受体 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor, VEGFR)、间变性淋巴瘤激酶 (Anaplastic Lymphoma Kinase, ALK)、间质表皮转化因子 (c-Mesenchymal-epithelial Transition Factor, c-MET) 等,获批的适应症主要集中于非小细胞肺癌、乳腺癌、结肠癌等。

肿瘤免疫检查点抑制剂作为近十年来全球抗肿瘤新药研发的最热点,占上市药物 15.5%(图 1C)。自 2018 年百时美施贵宝公司原研的纳武利尤单抗 (Nivolumab) 获批上市以来,我国已经先后批准了 22 款免疫检查点抑制剂,其中 16 款是本土原研产品,集中于细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 (Cytotoxic T lymphocyte-Associated Antigen-4, CTLA-4)、程序性死亡受体-1 (Programmed Cell Death 1, PD-1) 及其配体 (Programmed Cell Death Ligand 1, PD-L1) 三个靶点(图 2)。获批的适应症涉及肺癌、鼻咽癌、食管癌、胃癌、肝癌、尿路上皮癌、淋巴瘤、高度微卫星不稳定型实体瘤等十余项适应症,充分体现了免疫治疗与分子靶向药物相比适应症更加广泛的特点。此外,细胞治疗的热点领域嵌合抗原受体 T 细胞疗法 (Chimeric Antigen Receptor-T Cell, CAR-

T) 药物的研发也得到了显著发展,先后批准了 6 款 CAR-T 细胞疗法,其中 4 款为国内原研产品。其中最关注的是南京传奇生物科技有限公司原研、与美国强生公司合作开发的靶向 B 细胞成熟抗原 (B Cell Maturation Antigen, BCMA) 的 CAR-T 药物西达基奥仑赛,2022 年 2 月首次在美国获批上市,用于治疗成人患者复发或难治性多发性骨髓瘤,成为中国首款走向国门的原创 CAR-T 细胞治疗药物^[7-9]。继美国之后,已经在欧盟、日本等国家和地区上市。2024 年上半年的全球销售额已经达到 3.43 亿美元。

1.3 我国抗肿瘤药物研发面临的挑战

当前,我国抗肿瘤新药研发仍面临着诸多挑战,这与我国科技发展的阶段性和现实特点密不可分^[11-13]。

第一,缺乏国际首创药物 (First-in-Class),这也是我国药物创新的长期痛点。国际首创药物是指基于全新作用机制研发的全球首款药物。首创药物的成功,往往是源于全球领先的原创理论和原创技术的突破,能真正反映药物创新的综合实力。首创药物一旦研发成功,除了惠及广大患者,往往还能推动整个领域的发展。例如,酪氨酸激酶 EGFR 抑制剂的成功上市,推动肿瘤精准治疗理念在临床得到成功实践,也加深了对肿瘤驱动基因功能的认识;与之类似,靶向 PD-1 和 PD-L1 的药物一经上市,在全球范围内掀起了肿瘤免疫治疗研究的热潮,推动肿瘤药物治疗进入全新时代。然而,我国抗肿瘤药物发展到今天,至今尚无国际首创药物上市。究其原因,我国新药研发因为起步较晚,主要采取了快速跟进

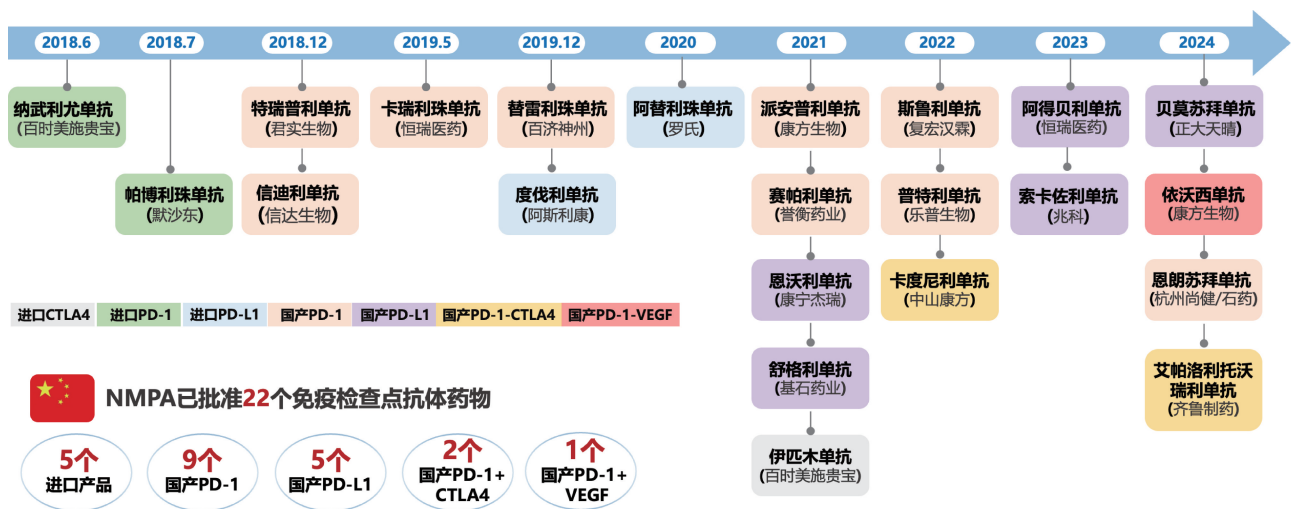


图 2 中国 NMPA 批准上市的免疫检查点抑制剂 (2024 年数据截至 2024 年 11 月)

Fig. 2 Immune Checkpoint Inhibitors Approved for Market by China NMPA (Data as of November 2024)

(Fast-Follow) 的策略,即借鉴国际首创药物的经验,研发具有知识产权、疗效与国际首创药物相当(Me-Too)或更优(Me-Better)的药物。不可否认,以跟进为主的渐进式创新策略是我国从全面仿制向自主独立创新转型中的必经阶段,并且解决了我国广大患者的用药问题,具有重要的现实意义。然而,我国想要跻身医药强国行列,实现国际首创药物的突破仍然是必经之路。

第二,新药研发同质化严重,是当前制约我国药物创新效率的重大瓶颈。过去十余年跟随创新为主的研究模式决定了我国新药研发的热点往往是国际上已经取得巨大成功的领域。一旦有产品在国际取得成功,短时间大量的研发机构会快速跟进,诸多同质化的创新产品开始了对市场、资源的激烈争夺。以PD-1/PD-L1抑制剂为例,国外临床研究展示出巨大潜力后,一时间吸引了国内几十家研发机构竞相开发,启动了数百项同质化的临床试验。据国家药品审评中心数据,仅2021年就受理了276件PD-1、148件PD-L1的注册申请。同质化的现状,带来了诸多不利影响。一是导致宝贵的科技资源重复布局、利用率低,特别是临床资源挤兑严重,间接阻碍了我国的药物创新;二是导致药物创新集中在少数靶标或者治疗领域,更多临床需求未能获得足够的关注和资源分配;三是同质化药物的市场前景堪忧。有数据对美国市场的药品销售情况做过统计分析,同类药物市场占有率方面,首个上市药物占有率约为64%,第二个约为25%,再之后上市的同类产品能占到的市场份额微乎其微,市场回报率不佳,为药物创新的可持续发展带来了挑战。

第三,基础研究与新药研发脱节,是制约我国抗肿瘤新药研发实现原创突破的关键堵点。近年来,我国基础研究水平在各个领域均得到了极大的提升,在国际顶级学术期刊上发表研究论文的占比也不断攀升。我国肿瘤领域基础研究在全球范围内已经占有一席之地,发现了诸多潜在的抗肿瘤药物靶标。但是,基础研究的原始发现向药物创新转化还存在脱节的问题。肿瘤生物学基础研究发现的候选靶点,能否实现新药转化,关键的堵点是靶点确证和药物早期发现环节。国际上相关工作主要依赖于新药研发主体,特别是新兴的生物技术公司,而我国的医药企业长期以来仍不具备这一能力,且企业与研究机构的合作不够紧密,导致最新的基础研究成果未能得到及时的跟进,丧失了国际首创药物发现的

机会。例如,早在2008年,我国科学家与美国同行同时发现了天然免疫靶标MITA/STING^[14],而该靶标的首个激动剂由美国的生物技术公司发现,并进一步带动了整个领域的跟进。随着我国药物研发能力和创新生态的整体提升,这一现状有望在短期内被改变。例如,我国科学家2024年发表在*Cell*期刊上的新肿瘤免疫检查点CD3L1,在靶点发表的同时,已经以生物技术公司为主体启动了CD3L1抑制剂的临床I期研究,并进行了全球性的专利布局^[15]。此外,大多数药学基础研究未能真正服务于临床药物治疗的问题,研究价值和意义相对薄弱。例如,早在2018年,我国肿瘤药理学研究论文的年发文数量就超过了4500篇/年。然而,这些研究发现真正指导和服务于新药研发的却凤毛麟角。开展真正服务于新药研发的基础研究,在靶点确证、药物生物标志物研究、成药性研究等相关研究方面大力布局,是提升我国的药物原创能力的关键路径。

2 我国抗肿瘤药物研发发展方向

当前,我国抗肿瘤新药研发迎来了全面向原始创新迈进的关键历史阶段。如何突破当前的瓶颈,推动新一轮的破局创新,对于未来该领域的发展乃至我国生物医药产业的发展都至关重要。

2.1 肿瘤治疗理念创新为源头

历史上新药研发的重大突破,都是根植于疾病治疗理念的革新,这一点在抗肿瘤药物研究领域显得尤为突出。化疗药针对的是肿瘤细胞快速增殖的特点,分子靶向药物之所以能引起领域研发热潮,关键是对肿瘤细胞基因和信号通路异常的认识日益深入,而免疫治疗的成功则是源于对肿瘤微环境与肿瘤细胞相互作用的机制发现。当前,对肿瘤的认识正在进一步突破现有认识局限,从聚焦肿瘤细胞和微环境,向重视机体整体调节的治疗理念转变。肿瘤的发生发展不仅由肿瘤细胞自身基因、表观遗传等异常驱动,与肿瘤微环境之间紧密互动,还与机体的心理情绪、生活方式、所处的环境生态等诸多因素密切相关。新近,肿瘤跨组织受到远端神经内分泌、免疫和代谢调控的证据不断涌现,使得肿瘤“整体观”的治疗理念也日益得到重视^[16-18]。该领域的发展刚刚起步,正在成为当前肿瘤研究最前沿的领域,有望催生肿瘤治疗理论的重大突破,成为推动新药研发的原始创新的源头。机体代谢稳态失衡、生物节律紊乱、压力应激及心理障碍对肿瘤的影响;中枢

和外周神经系统与肿瘤的相互作用模式；肿瘤发生发展过程中免疫应答调控的多层次、多尺度的规律特征；体内微生物来源活性分子介导的多器官间交互作用在肿瘤中的功能等，均有望带来新治疗思路。上述方向的研究，有望将肿瘤治疗从当前主导的靶向肿瘤细胞自身和肿瘤微环境，进一步拓展到全身系统治疗的高度，实现治疗理念的突破。

近年来，已经在临床取得巨大成功的肿瘤精准治疗(Precision Medicine)是肿瘤治疗理念创新推动新药研发的范例，未来仍将是推动肿瘤药物治疗理念创新的巨大推力。生物标志物指导下的适应症选择在提升药物临床响应率、加快药物临床转化方面已经体现出巨大潜力。如何在临床前研究阶段，特别是药物发现的早期尽早践行精准治疗的理念，以临床适应症选择、敏感人群遴选、药物疗效监控的应用场景为导向，进一步寻求源头创新的突破口，对于提升新药研发的转化效率意义重大^[19, 20]。一方面，要进一步提升临床前疾病模型与临床治疗的相关性，除了开发能全面反映临床疾病特征的肿瘤模型(例如利用人原代细胞、类器官、病人来源肿瘤异种移植瘤等)，还应注重模型应用服务于药物精准治疗的临床需求，例如探索生物标志物指导下敏感群体遴选和疗效监控的新模式。另一方面，要充分利用当前大数据积累和数据解读能力提升的资源和技术优势，加强医学影像、病理、分子特征一体化识别在精准治疗领域的应用，探索疾病多维度表型组数据、单细胞组学信息及时空动态信息用于支持药物疗效和成药性精准评价的路径，切实提高对药物临床表现预测的准确率。

2.2 临床转化价值靶点为前提

药物创新的源头是靶点创新。针对我国抗肿瘤药物研究靶点扎堆、同质化严重的情况，国家药监局评审中心于 2021 年 7 月发布了《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》，鼓励以临床价值为导向的药物创新，提出既应关注基础的新颖性和原创性，更应重视临床价值的评判。以往我国的药物开发主要集中在成药率高的成熟靶点，而全球在研的靶点中有 70% 的新靶点在中国尚未进入临床试验的管线。在向原始创新转型的关键阶段，如何理性选择靶点是未来新药研发成败的决定性因素。除了关注靶点机制的创新性和有效性、关注从“0”到“1”的突破，更应坚持以临床价值为导向。我国作为世界上肿瘤患者人口最多的国家，疾病特点与欧美

国家并不相同：一方面，高发肿瘤类型与欧美差异大。例如，美国前 5 位致死肿瘤为肺癌、结直肠癌、胰腺癌、乳腺癌及前列腺癌，而中国前 5 位致死肿瘤为肺癌、肝癌、胃癌、结直肠癌及食管癌^[21, 22]。中国第 2~5 位的致死肿瘤均为消化系统肿瘤，在欧美国家发病率并不高，因此一直未能引起相关基础研究和新药研发的重视，导致目前大多数消化系统肿瘤还缺乏有效的治疗药物。另一方面，即使肿瘤类型相同，其遗传特征也不尽相同。以黑色素瘤为例，中国黑色素瘤以肢端型和黏膜型为主，而欧美人群中常见的皮肤型黑色素瘤在中国较为罕见。欧美人群黑色素瘤超过 50% 都是由于癌基因 BRAF 的 V600E 位点激活突变导致的，而中国黑色素瘤的基因组突变负荷较低，BRAF 和 NRAS 等经典驱动基因的突变率远低于欧美人群，但染色质重排、基因扩增等结构性变异的发生率更高。因此，在欧美国家率先成功的靶点，未必能满足我国肿瘤患者的治疗需求。只有面向临床治疗需求，重视新靶点的临床转化价值，才是新药研发产品最终能走向临床应用、被市场认可的前提。

近年来，基于中国肿瘤患者临床样本的大规模多组学研究进展迅猛，从不同维度绘制了多种类型肿瘤的分子全景，揭示了大批具有潜在研究价值的候选靶点，但鲜有推动转化研究。临床样本揭示了众多可能的靶点，如何实现高效的靶点确证是主要的挑战。第一，借鉴以往抗肿瘤药物研发的成功经验，深度挖掘具有肿瘤驱动基因潜能的分子，例如基因组测序发现的肿瘤特异的热点突变、基因融合、基因扩增等；第二，将临床样本的组学信息与基于 CRISPR-Cas9 的功能基因组学研究、合成致死(Synthetic Lethality)功能筛选等高通量功能研究相结合，利用功能研究效率赋能靶点验证；第三，利用人工智能技术充分挖掘肿瘤分子网络之间的依赖性关联，开展组合药靶的预测研究。通过上述策略的整合使用，有望发现精准针对我国人群肿瘤的靶点，推动原始创新。

2.3 药物研发技术创新为引擎

在新兴生物技术层出不穷的今天，技术突破推动的创新是生命科学发展的重要特点。新药研发周期长、风险大、成功率极低，积极拥抱以人工智能为代表的新兴技术，有望实现新的变革，驱动抗肿瘤药物研究的跨越式发展。(1) 新技术提升靶点的疾病相关性。缺乏临床疗效是绝大多数抗肿瘤药物临床

失败的原因,进一步提升靶点的疾病相关性是可能的解决方案。当前基因组、转录组、蛋白质组、代谢组等生命组学技术的整合,使得对肿瘤的认识更趋于系统化,更加接近肿瘤这一复杂疾病的本质,得以实现对疾病相关信号网络与药物相互作用的全面了解,为发现贴近疾病特征的抗肿瘤靶点、认识药物作用机制提供了重要信息,特别是近年来人工智能技术的引入,使得对大数据的解读和预判能力更加强大。(2) 新技术提升药物分子的发现效率。当前新类型药物分子不断涌现、百花齐放,包括蛋白降解靶向嵌合体(Proteolysis Targeting Chimeras, PROTAC)药物、分子胶、双功能偶联分子、小核酸、多肽、双特异抗体、抗体药物偶联物(Antibody-drug Conjugate, ADC)、溶瘤病毒、细胞治疗等。根据不同类型药物存在的瓶颈问题,加强智能化设计与优化,有望进一步提高药物发现的成功率。此外,基于DNA编码库构建思路的小分子、肽类、天然产物化合物库以及基于化学机器人的大规模分子合成等结合人工智能赋能的药物定向设计与虚拟评估体系,有望大规模快速生产药物源头分子库,提升药物发现的效率。(3) 新技术提升药物评价体系的准确性。人工智能技术在如何提升药物评价准确性方面也大有作为。在药物早期发现阶段,应用人工智能技术建立药物与生物分子之间的预测模型、化学分子的成药性预测模型有望提升药物分子的成药性评价和优化效率。在临床研究阶段,人工智能在应用自然语言处理、改进患者分层、简化临床试验的操作流程等方面训练和开发机器学习模型,以提高临床试验效率。此外,基于人工智能建立肿瘤患者的数字孪生和药物模型,利用准确的疾病计算机模型创建“虚拟患者”,开展虚拟临床试验也是当前人工智能驱动的药物研究的重要发力方向之一^[23, 24]。

2.4 国家政策和评审机制为保障

过去十余年中国抗肿瘤药物创新的巨大成就离不开国家政策的支撑保障。当前全球医疗产业格局面临调整,国际竞争日趋激烈。与此同时,我国人口老龄化问题日益加剧,居民健康消费升级,也对药物创新提出新的要求。(1) 进一步加大政府对新药研发的财政投入,设立专项研发基金,资助具有创新性和临床价值的新药项目。(2) 鼓励社会资本参与新药研发,通过税收优惠等政策,引导风险投资机构、产业基金等投入新药研发领域,特别是支持我国原

研产品走向国际,鼓励开展国际多中心临床研究,提升国际影响力。(3) 积极参与国际药品监管协调组织和国际标准的制定,在国际舞台上发挥更大的作用,提升我国在新药研发监管领域的话语权。

在评审机制方面,近年来我国持续深化国家药审改革,通过一系列举措显著提高了药品审评效率,包括简化审评、审批程序,梳理和精简新药注册申报流程,针对临床亟需的新药设立专门的快速审批通道,明确优先审评的标准和范围,缩短审评时间等。随着我国药物创新日益活跃,加强监管部门对临床研究的指导和监管,对于充分利用我国临床资源优势、大幅度提升新药研发效率尤为重要,特别是要大量的研究者发起的临床研究(Investigator-Initiated Trials, IIT)。高质量的IIT可作为直接证据或重要参考材料用于监管部门新药注册审评。例如,2018年欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)曾基于IIT的结果,批准利妥昔单抗扩展适应症用于治疗天疱疮;2021年美国FDA基于IIT的数据,批准他克莫司与其他免疫抑制性药物联用预防接受肺移植的器官排斥反应。值得注意的是,当下我国的IIT研究积极性高、数量众多,但推动新药研究的案例却屈指可数。主要原因是研究质量参差不齐,在方案设计、质量管理以及伦理审查能力等方面与制药企业发起的注册临床试验还存在较大差距^[25]。2024年9月26日,国家卫生健康委员会、国家中医药管理局、国家疾病预防控制局三部门联合发布《医疗卫生机构开展研究者发起的临床研究管理办法》,明确了临床研究科学性审查、伦理审查、机构立结项、研究信息上传公开4项基本制度,禁止无意义的重复研究、提高临床研究整体效能,以便充分发挥我国临床研究的资源优势。

3 结语

生物医药产业是关系国计民生和国家安全的战略性新兴产业。《国家中长期科学和技术发展规划纲要》中明确指出在生物医药领域要重点部署创新药物研发,加大重大疾病和慢性病的防治。2024年第十四届全国人民代表大会第二次会议的政府工作报告中提及“加快前沿创新药等产业发展”,“创新药”一词首次进入政府工作报告,创新行业作为新兴产业的地位进一步凸显。历经20多年的高速发展,我国抗肿瘤药物研发取得的成果造福了广大中国患者,并引起了世界关注。当前,适逢我国抗肿瘤药物

研究的关键转型期,实现跟随创新向原始创新的全面转型仍充满挑战。基础研究是药物创新的原动力,要迎来抗肿瘤药物研发进一步的突破性发展,加强提升基础研究能力是领域共识。2018年,国务院印发《关于全面加强基础科学研究的若干意见》,强调了基础研究在服务国家战略需求中的关键作用,指出要瞄准世界科技前沿,强化基础研究,实现前瞻性基础研究、引领性原创成果重大突破。坚持面向临床需求,夯实科学基础,加强对疾病的整体认识,加强多学科合作创新研究方法和技术,进一步推进生命科学和新兴生物技术与药物创新的深度融合。近年来,随着包括国家自然科学基金在内的多类型国家级科技项目持续支持,基础生命科学研究已经得到长足发展,加之我国在药物应用研究方面体系健全,使得药物研究实力稳步加强。未来继续加大对抗肿瘤新药研究相关基础研究的支持,对于该领域的发展意义重大。

参 考 文 献

- [1] Goodman LS, Wintrobe MM. Nitrogen mustard therapy; use of methyl-bis (β -chloroethyl) amine hydrochloride and tris (β -chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders. *Journal of the American Medical Association*, 1946, 132: 126—132.
- [2] 石远凯, 孙燕. 中国抗肿瘤新药临床试验研究的历史、现状和未来. *中华医学杂志*, 2015, 95(2): 81—85.
Shi YK, Sun Y. The history, current status, and future of clinical trials of new anti-tumor drugs in China. *National Medical Journal of China*, 2015, 95(2): 81—85. (in Chinese)
- [3] 张亭栋, 张鹏飞, 王守仁, 等. “癌灵注射液”治疗 6 例白血病初步临床观察. *黑龙江医药*, 1973 (3): 66—67.
Zhagn TD, Zhang PF, Wang SR, et al. Preliminary clinical observation on the treatment of 6 cases of leukemia with “Cancer Spirit Injection”. *Heilongjiang Medicine Journal*, 1973 (3): 66—67. (in Chinese)
- [4] Su X, Wang HX, Zhao N, et al. Trends in innovative drug development in China. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2022, 21(10): 709—710.
- [5] Li GQ, Liu Y, Hu HX, et al. Evolution of innovative drug R&D in China. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2022, 21(8): 553—554.
- [6] Kong LH, Li Q, Kaitin KI, et al. Innovation in the Chinese pharmaceutical industry. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2023, 22(1): 12—13.
- [7] Chen ZM, Zhong H, Hu HX, et al. Chinese innovative drug R&D trends in 2024. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2024, 23: 810—811.
- [8] Han W, Zhou QT, Wang MW, et al. Current challenges and future perspectives of drug discovery in China. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 2025: 1—10.
- [9] 周思源, 杨志敏, 宋媛媛, 等. 我国创新药审评审批的改革与发展——以抗肿瘤药物为例. *中国食品药品监管*, 2024 (6): 4—15.
Zhou SY, Yang ZM, Song YY, et al. Reform and development of innovative drug review and approval in China: taking anti-Tumor drugs as an example. *China Food & Drug Administration Magazine*, 2024 (6): 4—15. (in Chinese)
- [10] Zeng HM, Zheng RS, Sun KX, et al. Cancer survival statistics in China 2019-2021: a multicenter, population-based study. *Journal of the National Cancer Center*, 2024, 4(3): 203—213.
- [11] 石远凯, 孙燕. 中国抗肿瘤新药临床试验 60 年发展历程和主要成果 (1960—2020). *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(6): 696—706.
Shi YK, Sun Y. The development and main achievements of clinical trials for anti-cancer investigational new drug in the past 60 years in China (1960—2020). *Chinese Journal of Oncology*, 2021, 43(6): 696—706. (in Chinese)
- [12] Zhang CQ, Wu P, Li DY, et al. A call for innovative translational and clinical research to address China's unique cancer landscape. *Cancer Discovery*, 2024, 14(11): 2028—2032.
- [13] Wang F, Ruan DY, Xu RH. Challenges and opportunities in oncology drug development and clinical research in China. *Cell*, 2024, 187(7): 1578—1583.
- [14] Zhong B, Yang Y, Li S, et al. The adaptor protein MITA links virus-sensing receptors to IRF3 transcription factor activation. *Immunity*, 2008, 29(4): 538—550.
- [15] Deng S, Zhang Y, Wang H, et al. ITPRIPL1 binds CD3 ϵ to impede T cell activation and enable tumor immune evasion. *Cell*, 2024, 187(9): 2305—2323.
- [16] Galassi C, Chan TA, Vitale I, et al. The hallmarks of cancer immune evasion. *Cancer Cell*, 2024, 42(11): 1825—1863.
- [17] Winkler F, Venkatesh HS, Amit M, et al. Cancer neuroscience: State of the field, emerging directions. *Cell*, 2023, 186(8): 1689—1707.
- [18] Yaniv D, Mattson B, Talbot S, et al. Targeting the peripheral neural-tumour microenvironment for cancer therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2024, 23(10): 780—796.
- [19] 丁健. 精准医疗时代的肿瘤药理学研究. *药学进展*, 2015, 39(10): 721—722.

- Ding J. Tumor pharmacology research in the era of precision medicine. *Progress in Pharmaceutical Sciences*, 2015, 39(10): 721–722. (in Chinese)
- [20] Huang M, Shen AJ, Ding J, et al. Molecularly targeted cancer therapy: some lessons from the past decade. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2014, 35(1): 41–50.
- [21] Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2024, 74(1): 12–49.
- [22] Han BF, Zheng RS, Zeng HM, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022. *Journal of the National Cancer Center*, 2024, 4(1): 47–53.
- [23] Paul D, Sanap G, Shenoy S, et al. Artificial intelligence in drug discovery and development. *Drug Discovery Today*, 2021, 26(1): 80–93.
- [24] Moingeon P, Kuenemann M, Guedj M. Artificial intelligence-enhanced drug design and development: Toward a computational precision medicine. *Drug Discovery Today*, 2022, 27(1): 215–222.
- [25] 白桦, 张抒扬. 研究者发起的临床研究用于支持新药研发面临的挑战. *中国肺癌杂志*, 2022, 25(7): 511–516.
Bai H, Zhang SY. Challenges of investigator-initiated clinical trials to support the new drug development. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2022, 25(7): 511–516. (in Chinese)

Current Status and Future Perspectives on Oncology Drug Discovery and Development in China

Min Huang Meiyu Geng*

State Key Laboratory of Drug Research, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China

Abstract The discovery and development of oncology drugs in China has experienced unprecedented progress over the past three decades. This article summarizes the significant achievements being made in the discovery and development of anticancer therapies in China in the recent decade. We also identify the challenges the field is facing and propose the future directions that are expected to promote further breakthroughs in the development of innovative anticancer therapies in China. With this article, we hope to provide guidance for the field.

Keywords anticancer therapy; drug development; molecularly targeted drugs; immunotherapy; precision medicine; anticancer targets

耿美玉 中国科学院上海药物研究所研究员。长期致力于创新药物研发及药物机制研究。作为主要发明者研发的 c-Met 抑制剂谷美替尼在中日两国获批准用于治疗 *MET*ex14 跳变非小细胞肺癌, 2 个新药已提交上市申请/预申请, 10 余个正在进行临床研究。

黄敏 中国科学院上海药物研究所研究员。长期致力于靶向肿瘤代谢的抗肿瘤新药研发和精准治疗研究。作为项目负责人研发的 2 个新药在中美两国获批开展临床研究, 获授权专利 14 项。

(责任编辑 陈鹤 张强)

* Corresponding Author, Email: mygeng@simm.ac.cn