# 第 1 章　绪　　论

## 1.1　新药研发概述

新药研发是人类进步的重要标志之一，也是制药产业永恒不变的主题，更是医药企业生存和发展的基石。随着科学技术的发展和生活水平的提高，人们对药物的要求也越来越高。作为发展中大国，中国要想跻身世界发达国家行列，必须重视创新药物的发现和开发。然而，目前中国创新药物的研发能力和水平与欧美发达国家相比还有较大的差距，亟须迎头赶上。一直以来，新药研发都具有研究周期长、投入大等显著特点，导致国内制药行业承受着巨大的压力和风险。但近年来，国家对医药行业的发展提供了大力的支持，中国的医药研究正由仿创结合走向自主创新。

新药研发是一项复杂的系统工程，需要研究者具备多学科、宽领域的复合知识体系。为了提高新药研发效率，降低研发风险，研发人员必须全面了解新药研发的流程（见图 1.1），以及从靶标确证、先导化合物的发现、先导物的优化、药代动力学研究、药效学研究、早期毒理学研究、临床前研究、临床试验设计、生物标志物及转化医学，到临床试验、商业开发，再到专利保护、药企运作等一系列现代药物研发全流程的基本原理与策略，从而更好、更快地开展新药研发。新药研发不仅需要遵从普遍的科学规律，还需要遵守国家有关政策法规。

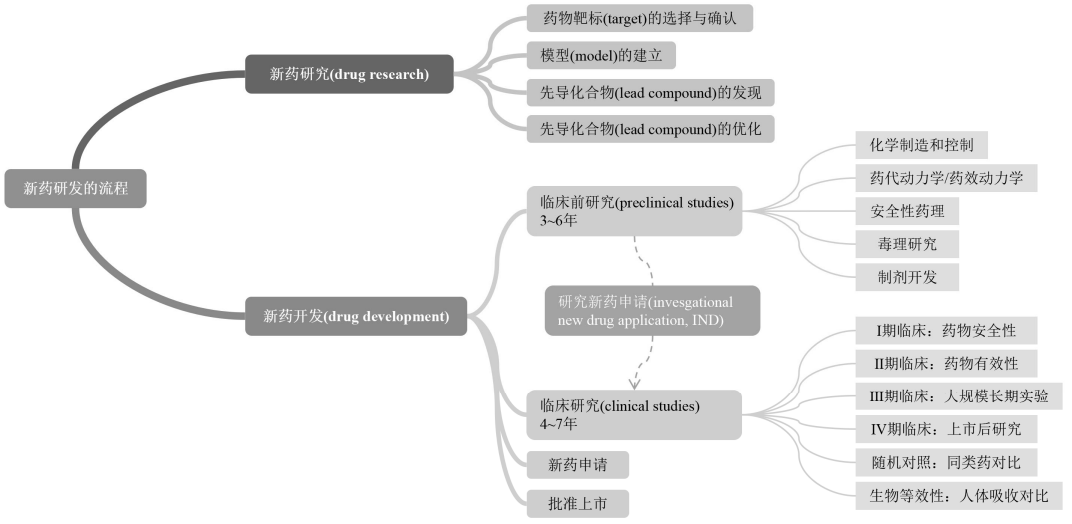


图 1.1　新药研发的流程

新药研究和开发过程的复杂性不容小觑，成功开发一个全新的上市新药需要涉猎广泛的专业知识。要想在这个日新月异的环境中有所建树，新药研发从业人员不仅要成为自己研究领域的专家，还必须了解大量相关专业和交叉学科的专业知识。单独来看，没有任何一个单一的环节可以研发出临床新药，而作为一个有机整体，整个研发过程的成效超过了各个环节的简单加合。如何将这些工作最高效地整合在一起是制药行业过去几十年面临的主要问题之一。一个组织架构若能使其各个环节之间相互协作和沟通，将对新药推向市场的整体成本和时间节点产生极其重大的影响。

新药研发分为两个阶段：研究和开发。这两个阶段是相继发生又互相联系的。区分两个阶段的标志是候选药物的确定，即在确定候选药物之前为研究阶段，确定候选药物之后为开发阶段。所谓候选药物，是指拟进行系统的临床前试验并进入临床研究的活性化合物。

## 1.2　新药研究阶段

新药研究阶段包括 4 个重要环节，即靶标的选择与确认、模型的建立、先导化合物的发现和先导化合物的优化。

### 1.2.1　靶标的选择与确证

药物靶标包括酶、受体和离子通道等。在基础研究中，科学家努力寻找特定疾病中发生作用的基因、蛋白和细胞，以及针对特定生物过程和功能的化学或生物物质，希望能够发现其具有类似作用的药物。保守估计，目前所有的药物治疗大概只覆盖了约 700 个药物靶标，至少有近 10 倍的药物靶标未被发现。

目前，较为新兴的确认靶标的技术主要有两个。一是利用基因重组技术建立转基因动物模型或进行基因敲除，以验证与特定代谢途径相关或表型的靶标。这种技术的缺陷在于，不能完全消除由敲除所带来的其他效应（例如因代偿机制的启动而导致的表型的改变等）。二是利用反义寡核苷酸技术，通过抑制特定的信使 RNA 对蛋白质的翻译来确认新的靶标。例如嵌入小核核糖核酸控制基因的表达，对确认靶标有重要作用。通俗来说，药物靶标的发现是基础科学的范畴，有必然性，但也许偶然性会更大。新药研发靶标的确证，需要做的是在已知的靶标中挑选合适的靶标，这个阶段也称为靶标发现和靶标选择。靶标可以是单个基因、蛋白质或与许多不同疾病相关的蛋白质相互作用的通路。科学家通过各种方法来分离和识别特定的靶标，从而更好地理解靶标的功能以及其与疾病的关系，然后设计或发现出与靶标相互作用的化合物。

### 1.2.2　模型的建立

靶标确定以后，要建立生物学模型，以筛选和评价化合物的活性。通常要制定出筛选

标准，如果化合物符合这些标准，则研究项目继续进行；若未达到标准，则应尽早结束研究。一般试验模型标准包括化合物体外试验的活性强度、动物模型是否能反映人体相应的疾病状态、药物的剂量（浓度）-效应关系等。具有可定量重复的体外模型是评价化合物活性的前提。近几年来，为了规避药物开发的后期风险，一般同时进行药物的药代动力模型评价（ADME 评价）、药物稳定性试验等。

### 1.2.3　先导化合物的发现

新药研究的 3 阶段是先导化合物（lead compound）的发现。所谓先导化合物，也称新化学实体（new chemical entity，NCE），是指通过各种途径和方法得到的具有某种生物活性或药理活性的化合物。因为目前的理论和技术还不足以支持以足够的受体机制指导药物设计，以使药物的设计不必使用预先已知的模型，所以先导化合物的发现，一方面有赖于以上两个阶段所确定的受体和模型，另一方面也成为整个药物研发的关键步骤。一般来说，先导化合物来自对天然活性物质的挖掘、对现有药物不良作用的改进以及对药物合成中间体的筛选等。目前，主要有两个获得新先导化合物的途径：一是广泛筛选，这种毫无依据的方法在实际操作中其实是比较有效的；二是先导化合物的合理设计，它在近年来成为获得先导化合物的热点。所谓合理设计，是指根据已知的受体（或受体未知但有一系列配体的构效关系数据）进行有针对性地先导化合物设计，这种方法有别于广泛筛选的显著特点，在于其目的性强，有利于各种构效理论的进一步发展，因此前途十分广阔。

先导化合物的广泛筛选离不开高通量筛选。高通量筛选是指以分子水平和细胞水平的实验方法为基础，以微板形式作为实验工具载体，以自动化操作系统执行实验过程，以灵敏快速的检测仪器采集实验结果数据，以计算机分析处理实验数据，在同一时间检测数以千万计的样品，并以得到的相应数据库支持运转的技术体系，具有微量、快速、灵敏和准确等特点。简言之，就是可以通过一次实验获得大量的信息，并从中找到有价值的信息。

新分子合成出来后，需要对其做各种生物活性、药代动力学和毒理研究，以寻找需要的候选药物分子。毒性研究对象包括两类：急性毒性和长期毒性。急性毒性是指机体（动物）一次性或短时间（24 小时）内多次接触外源性化合物后短期内所产生的毒性效应。长期毒性是指机体长期连续或反复接触外源性化合物后所产生的毒性效应。长期毒性试验时间一般包括一周或两周，更长时间包括 4 周、8 周，甚至数年。早期安全性评价只做一周或两周的动物试验。长期毒性试验通过剂量爬坡获得动物对该药物的最大耐受剂量（maximum tolerated dose，MTD）。毒性试验主要观察给药后动物的体重、摄食摄水量、症状、血液生化、肝活性、尿液等指标以及在动物出现死亡时进行组织病理切片。药物化学家根据早期安全性评价的结果，确定是否进一步优化先导化合物。

### 1.2.4　先导化合物的优化

先导化合物的优化阶段，生物学家、药物化学家和药理学家一起努力使先导化合物更安全、更有效，这是基于各步骤知识积累和反复试验探索的过程。通常对一个或多个先导

化合物（即所谓的类似物）进行合成、筛选和安全评价。先导化合物及其类似物的测试结果是与化合物结构变化相关的生物活性和药理数据，这些数据用于建立结构-活性关系（structure activity relationship，SAR）。新类似物将反馈到系统的下一个优化步骤中，最终得到优化的先导化合物进入临床前研究。进入临床前研究的化合物称为临床前候选化合物。

## 1.3　新药开发阶段

新药开发阶段如图 1.2 所示，包括临床前研究、临床研究、新药申请和批准上市 4 个环节。

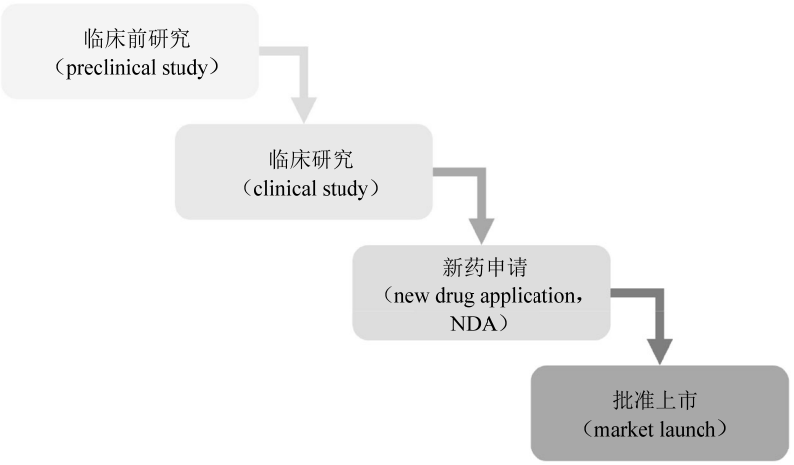


图 1.2　新药开发阶段示意图

### 1.3.1　临床前研究

临床前研究涉及化学、制造和控制（chemical, manufacture and control），药剂学（pharmaceutics），药理学（pharmacology），药效动力学（pharmacodynamics），药代动力学（pharmacokinetics），毒理学（toxicology），急性毒性试验（acute toxicity testing），重复给药毒性试验（repeat dose toxicity testing），长期毒性试验（long term toxicity testing），致癌性试验（carcinogenicity toxicity testing），生殖毒性和致畸作用（reproductive toxicity and teratogenesis），基因毒性/致突变性试验（genotoxicity/mutagenicity testing），毒物代谢动力学（toxicokinetics）等，每一项内容都需要投入大量的时间和金钱。

临床前研究是由制药公司进行的实验室和动物研究，以观察化合物针对目标疾病的生物活性，同时对化合物进行安全性评估。这些研究大概需要 3.5 年。在临床前研究完成后，制药公司要向食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）提请一份新药研究申请（investigational new drug application，IND），获得批准之后才能进行药物的人体临床试验。如果 30 天内 FDA 没有发出不予批准的申明，此 IND 即为有效。提出的 IND 需

包括以下内容：先期的试验结果，后续研究的方式、地点以及研究对象，化合物的化学结构，在体内的作用机制，动物研究中发现的任何毒副作用以及化合物的生产工艺。另外，IND 必须得到制度审核部门（institutional review board，IRB）的审核和批准。同时，后续的临床研究需至少每年向 FDA 提交一份进展报告并得到准许。然后就是临床试验以及上市后的安全性监督研究。

### 1.3.2　临床研究

临床研究一般包括 6 个阶段，即首次试用于人类（健康受试者）的 I 期临床试验、试用于少数患者的 II 期临床试验、有上千名患者参加的 III 期扩大临床试验、上市后进行实用验证的 IV 期临床试验、随机对照临床试验以及生物等效性试验，其中 I～III 期临床试验为新药上市前必经阶段，IV 期临床试验为药品上市后的监督性研究。

新药临床试验的分期及基本目的如表 1.1 所示。

**表 1.1　临床试验的分期及其目的**

| 临床试验的分期 | 试 验 目 的 |
|---|---|
| I期临床试验 | 观测对受试者的安全性、毒性和药代动力学，确定最大耐受剂量，为制定给药方案提供依据 |
| II期临床试验 | 对新药的有效性和安全性做出初步评价，并为设计III期临床试验和确定给药剂量方案提供依据 |
| III期临床试验 | 治疗作用的确证阶段，确定不同患者人群的剂量方案，观测较不常见或迟发的不良反应 |
| IV期临床试验 | 上市后的研究，考察药品的疗效和罕见的不良反应；评价受益-风险比；改进给药剂量；发现新的适应证 |
| 随机对照临床试验 | 通过与国内已上市的同类药物进行疗效和安全性比较，以进一步验证所研发药物在中国人群中的有效性和安全性 |
| 生物等效性试验 | 比较同一种药物的相同或不同的制剂在相同试验条件下，在人体内吸收程度和速度的差异 |

- I 期临床试验：一般试验组为 20～30 例，有时会到 100 例。
- II 期临床试验：多中心临床试验，一般试验组不少于 100 例。
- III 期临床试验：更大规模的多中心临床试验，要求试验组不少于 300 例。
- IV 期临床试验：药物上市后的检测试验，试验组不少于 2000 例。
- 随机对照临床试验：多中心临床试验，一般不少于 100 例。如为多个适应证，则每个主要适应证的病例数不得少于 60 例。
- 生物等效性试验（BE 试验）：一般为 18～24 例。根据药物的特性，可适当调整样本量的大小（变异越大的药物所需的病例数越多，目前国外最多有做到 100 多例的 BE 试验）。

### 1.3.3　新药申请

通过临床试验，公司将分析所有的试验数据。如果数据能够成功证明药物的安全性和有效性，公司将向 FDA 提出新药申请（new drug application，NDA）。新药申请必须包括公司所掌握的一切相关科学信息。典型的新药申请文件有 10 万页甚至更多。根据法律，FDA 审核一份 NDA 的时限应该为 6 个月，但是几乎所有案例中的新药申请从首次提交到最终获得 FDA 批准都超过了这个时限。

### 1.3.4　批准上市

一旦 FDA 批准新药申请，该药物即可正式上市销售，供医生和病人选择。但是公司还必须定期向 FDA 呈交有关资料，包括该药物的副作用和质量管理记录。对于一些药物，FDA 还会要求做第IV期临床试验，以观测其长期副作用。

## 1.4　药物研发中的药物信息学

药物信息学[①]是应用人类基因组计划产生的大量数据和全球分子生物学研究的结果，探讨发现药物的新靶点和新方法，促进药物研究过程的交叉学科，涉及生物信息学、化学信息学、计算机化学、数据挖掘、机器学习等多领域学科，并包括药物代谢动力学性质和毒性预测、高内涵筛选及代谢模型等综合信息在新药发现和发展中的整合、分析和应用。药物信息学对于加快新药发现、缩短新药的研发周期起着非常重要的作用。

药物研究花费昂贵而且过程漫长，一个新药从发现到临床应用大约需要 10 年，花费 5 亿～10 亿美元。特别是在药物发现的过程中，需要消耗的时间更长，费用更高，直接制约着新药研究的速度。将药物信息学引入新药研究中，可以极大地加快新药研究进程，缩短研究周期，降低研究费用。从药物研究的全过程来看，几乎每一个环节都与药物信息学有着密切的关系。例如，新药发现、药物的临床前研究和临床研究都可以通过药物信息学的技术方法，深入全面地认识药物的作用机制，解释药物的作用，评价药物的效果，确定药物的应用前景。

药物靶标发现技术的主要方式是进行药物合计和筛选，其主要围绕药物作用靶标进行，药物研究的主要瓶颈就在于药物靶标的发现，目前全世界治疗药物的作用生物靶标分子大约有 700 个。发现新的药物靶标已成为新药发现或药物筛选的主要任务之一。药物作用靶标是具有重要生理或者病理功能，能够与药物相结合并产生药理作用的生物大分子及其特定的结构位点。

海量化合物虚拟筛选技术在进行药物靶点研究的同时，将生物信息学技术和计算机辅

① 钟武，肖军海，赵饮虹，等. 药物信息学在新药发现中的应用和研究进展[J]. 中国医药生物技术，2010, 5(4): 1-241.

助筛选相结合，开辟了新的药物发现途径。在生物信息学研究基础上，利用获得的蛋白质结构和功能信息，采用以多样性分析为基础的虚拟库技术和以模式识别为基础的计算机虚拟筛选技术直接进行药物筛选，可显著提高药物筛选速度。

利用药物信息学整合高效合成技术，化合物数目不足是制约先导化合物发现与优化的主要瓶颈之一。目前主要通过结合以多样性分析为基础的虚拟库技术和以模式识别为基础的虚拟筛选技术针对不同的靶标筛选命中化合物，然后经过合成得到实体分子，再进行生物评价以确定筛选的准确性。在整个过程中，化合物的合成效率制约着新药发现的速度，需要利用已有药物合成库提供综合的合成分析，建立高效的合成技术。

经过先导化合物的筛选与优化得到的药物候选分子，其最终能成功上市的概率仍不足十分之一。失败的主要原因是其药代动力学性质不好，如生物利用度低、口服吸收不好、不易代谢、毒性过大等。如果在先导化合物发现与优化阶段便考虑上述因素，将会大大降低药物候选分子上市失败的风险，进而提高新药研发的成功率。

新药研发创新技术平台对新药研发的整个过程具有推动作用。创新技术平台是在已建立的基础信息技术的传统线性新药研发模式的基础上，为增强各项研究分阶段之间的有效联系，降低耗时，提高研究效率，建立同步进程产生的研究策略。通过创新技术平台来综合评价药物分子各方面性质，整合各方面信息，指导新药设计和开发，从而建立一个可行的、提高药物研发效率的新药创制模式。

药物信息技术的发展给新药发现带来了革命性的变革，其成果不仅对相关基础科学有巨大的推动作用，而且对健康医疗、生物医药等产业领域产生了巨大影响，也为全球的经济发展提供了强大的动力。健康医疗产业在发达国家已发展成为支柱产业，生物医药产业是高技术产业发展的制高点，已被世界各国列为高科技的朝阳产业，是推动国家经济增长、优化产业结构的重要领域。提高研发效率、缩短研发周期、减少研发费用、降低研发风险一直是新药研发人员追求的目标。而实现这一目标必须突破三大瓶颈，即与疾病相关的靶标生物分子数目相对不足、先导化合物的发现与优化效率低下、候选药物分子药代动力学性质及毒性不可预测，这些制约了新药创制的发展。通过人们不断的努力，目前已经在各个方面取得了长足的进步，随着信息技术的飞速发展和人类基因组计划的完成，以人类基因组数据为源头的整合新靶标的识别、虚拟库与虚拟高通量筛选，以及药代动力学和毒性早期预测等药物分子设计关键技术的新药研究开发模式将突破这三大瓶颈，直接从靶标三维空间结构特征筛选或设计与靶标结构互补、具有治疗作用和良好药代动力学性质的先导化合物，并与现代新药研发技术、组合化学、高通量筛选等相结合，从而较快地研发出高效、低毒副作用的特异性药物。