



石远凯, 肿瘤内科主任医师。现任国家癌症中心副主任、中国医学科学院肿瘤医院副院长、国家新药(抗肿瘤药)临床研究中心副主任。中国医师协会肿瘤医师分会会长、中国药学会抗肿瘤药物专业委员会主任委员、中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会主任委员、《中华医学杂志》副总编辑。长期从事肿瘤内科治疗和抗肿瘤新药临床研究。

# 加快国产抗癌新药临床研发 造福我国癌症患者

石远凯

国家癌症中心/中国医学科学院肿瘤医院/国家新药(抗肿瘤药)临床研究中心, 北京 100021

癌症是威胁我国人民健康最主要的慢性非传染性疾病, 国家癌症中心发布的《2015年中国恶性肿瘤流行情况分析》报告显示, 中国2015年新发恶性肿瘤病例约392.9万例、死亡病例约233.8万例。中国的癌症谱呈现发达国家与发展中国家癌症谱共存的局面, 癌症防控形势严峻, 加强癌症综合防控和抗癌新药研发可以有效改善癌症患者预后。

## 1 推进癌症综合防控

癌症防控是一个综合体系, 科学的生活方式可有效预防癌症的发生, 定期体检可及早发现癌症患者, 对已经确诊的癌症患者, 规范的多学科综合治

疗可以使患者取得最好的治疗效果。多学科综合治疗的主要手段是外科手术、放射治疗和内科治疗。由于癌症疾病的本质和特征, 以药物治疗为特征的内科治疗是癌症治疗的重要手段, 新作用机制的安全有效药物的不断研发和上市, 可以提高治疗效果、改善患者预后。

## 2 新药临床试验研究平台建设能力不断增强

新药研发是一个庞大的系统工程, 临床试验在整个新药研发过程中起着最关键、最重要的作用, 决定着新药的成败。

新药上市前的临床试验一般需要持续6~7年,费用占整个新药研发成本的65%以上,耗时最长、成本最高。按照临床试验管理规范(Good Clinical Practice, GCP),建立规范化、标准化的新药临床研究GCP平台,是进行高质量临床试验的基础,可保证临床试验能够对药物的疗效和安全性做出科学、客观、真实的评价。

中国自主研发的抗肿瘤新药的临床试验始于1960年中国医学科学院肿瘤医院的前身中国医学科学院日坛医院;1983年卫生部药政局在全国建立了第一批的45个临床药理基地,中国医学科学院肿瘤医院和中山医科大学肿瘤防治中心是2个抗肿瘤药物临床药理基地;1996年国家启动实施“1035”工程,提出到2000年建成5个新药临床研究GCP中心,中国医学科学院肿瘤医院和中山医科大学肿瘤防治中心是获得资助建设的2个抗肿瘤新药临床研究GCP中心;2008年国家启动“重大新药创制”科技重大专项,对抗肿瘤新药临床研究GCP平台的建设给予了持续重点支持。

在国家政策和经费的持续支持下,中国抗肿瘤新药临床试验研究的GCP建设得到了长足发展。截至2020年4月9日,全国得到国家药品监督管理局认可的药物临床试验机构共1974个,其中抗肿瘤药物临床试验机构888个。1985年国家颁布并实施了《药品管理法》和《新药审批办法》等有关法规,提出了对临床试验规范化管理的要求;1995年,起草了中国《药品临床试验管理规范(送审稿)》,并且在全国范围内组织GCP知识培训,中国医学科学院肿瘤医院国家新药(抗肿瘤药)临床研究中心从1995年开始举办《全国抗肿瘤新药临床研究GCP培训班》,截止2019年已经举办了13届,为国家培养了大批抗肿瘤药物临床试验的专业人才。

1998年3月2日卫生部就颁布了《临床试验管理规范(试行)》。2017年5月31日,国际人用药品注册技术要求国际协调会议(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH)2017年第一次会议在加拿大蒙特利尔召开,

会议通过了中国国家食品药品监督管理总局的申请,中国成为ICH正式成员;2017年10月1日,中共中央办公厅、国务院办公厅印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》(厅字[2017]42号),10月8日向社会全文公布;2018年6月7日,在日本神户举行的ICH 2018年第一次大会上,中国国家药品监督管理局当选为ICH管理委员会成员;国家药品监督管理局、国家卫生和 health委员会2020年4月23日发布经过修订的《药品临床试验管理规范》,并将于2020年7月1日起施行。

经过不懈努力,中国新药临床研究建设能力不断加强,正按照国际最高标准进行药品监管、研发和生产。同时,新药临床试验的人才队伍建设也得到快速发展、研发能力迅速提高。中国医学科学院肿瘤医院/国家新药(抗肿瘤药)临床研究中心的科研成果“抗肿瘤新药临床评价研究技术平台的建立和推广”获得2014年中华医学科技奖一等奖。

### 3 生物制药领域的快速发展

在国家政策、资金支持和社会各界的多方参与下,中国本土生物制药企业如雨后春笋般快速成长,极大的提升了我国新药研发的能力,越来越多的国产创新药物进入临床研究阶段,这其中抗肿瘤新药占了绝大多数。

国家药品监督管理局药物临床试验登记与信息公示平台的登记数据显示,2013年1月1日至2019年12月28日共计有1696项肿瘤临床试验开展,试验涉及98个瘤种。中国比较常见的肿瘤都有临床试验开展,排在前5位的瘤种依次是非小细胞肺癌、实体瘤、乳腺癌、淋巴瘤和肝细胞癌。国内企业1361项,占80.25%;国际多中心335项,占19.75%。I期临床试验705项,占40.82%,主要由国内企业发起开展的。“1035”工程开始了中国药物研发的创新之路,使中国药物研发逐渐从仿制向原始创新过渡。

2006年7月,中国自主研发的1.1类新药世界第一个重组人血管内皮抑制剂恩度上市,开辟了我国抗肿瘤新生血管治疗的新领域;2011年6月,历

时10年,中国自主研发1.1类新药,全球第三个、亚洲第一个表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂埃克替尼(商品名:凯美纳)上市,结束了中国分子靶向抗肿瘤药物完全依赖进口的历史;2012年3月,历时15年,中国自主研发的1.1类新药聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子(商品名:津优力)上市,结束了中国没有聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子的历史;2014年12月13日,中国自主研发的阿帕替尼(商品名:艾坦)上市,是全球第一个被证实晚期胃癌安全有效的1.1类小分子抗血管生成靶向药物,也是晚期胃癌标准化疗失败后明显延长生存期的单药;2014年12月15日,中国自主研发的西达本胺(商品名:爱普莎)上市,西达本胺是中国第一个组蛋白去乙酰化酶抑制剂领域的1.1类新药、全球首个获批上市的亚型选择性组蛋白去乙酰化酶口服抑制剂,是中国首个授权美国等发达国家专利使用的原创新药;2018年5月,中国自主研发的1.1类小分子抗血管生成抑制剂安罗替尼胶囊(商品名:福可维)上市,用于治疗晚期或转移性非小细胞肺癌三线及以上;2018年8月,国家药品监督管理局批准中国自主研发的1.1类新药、泛ErbB受体酪氨酸激酶抑制剂吡咯替尼(商品名:艾瑞妮)上市,用于人表皮生长因子受体2(HER2)阳性的晚期乳腺癌患者的治疗,2018年9月,中国自主研发的1.1类小分子抗血管生成抑制剂呋喹替尼胶囊(商品名:爱优特)上市,单药适用于既往接受过氟尿嘧啶类、奥沙利铂和伊立替康为基础的化疗及既往接受过或不适合接受抗血管内皮生长因子治疗、抗表皮生长因子受体治疗(RAS野生型)的转移性结肠癌患者的治疗。

免疫检查点抑制剂是继细胞毒类药物化疗、分子靶向治疗之后,肿瘤药物治疗的新方向,中国药物研发的科学家在该领域也紧跟国际上的最新进

展,两款国产抗程序性细胞死亡受体1(Programmed cell death, PD-1)抑制剂均于2018年12月被国家药品监督管理局批准上市。信迪利单抗注册临床试验从第1例患者入组到上市只用了20个月的时间,创制了新药临床试验从患者入组开始到获批上市新的中国速度,研究结果在《The Lancet Haematology》上发表,同期发表评述,高度评价信迪利单抗的临床试验,也是中国学者的研究论文第一次以封面文章的形式在该杂志发表。

生物类似药是抗肿瘤新药研发的一个重要方面,中国第一个生物类似药利妥昔单抗生物类似药汉利康于2019年2月上市,开辟了中国生物类似药的时代,III期注册临床试验结果发表在国际血液肿瘤学权威期刊《Journal of Hematology & Oncology》上;首个贝伐珠单抗注射液(商品名:安可达)于2019年12月上市。国家药品监督管理局批准国产1类新药甲磺酸阿美替尼片(商品名:阿美乐)于2020年3月上市,用于既往经表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂治疗时或治疗后出现疾病进展,并且经检测确认存在EGFR T790M突变阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌成人患者。

中国生物制药近几年快速发展,自主研发的抗肿瘤新药进入了收获期,在可以预见的将来,还会不断有新的临床研究结果问世。这些新药上市后为中国癌症患者提供了越来越多的治疗新选择,药品价格也会更低,使中国癌症患者在享受到全球最好的抗癌药物治疗的同时,显著改善用药的可及性和可负担性,造福癌症患者和社会,为健康中国建设贡献力量。

石 磊 凯

(2020年5月于北京)

(责任编辑 卫夏雯)