

我国小核酸药物研发与注册的相关问题研究

董浩*,梁毅[#](中国药科大学国际医药商学院,南京 210009)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)07-0876-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.07.04

摘要 目的:为我国小核酸药物(SiRNA)研发与注册提供参考。方法:介绍国内外SiRNA的研发现状,归纳我国SiRNA在药品审评、审批中遇到的问题并提出建议。结果与结论:我国SiRNA研发与国外发达国家相比至少有5~10年的差距。SiRNA注册类别不明确,申请者缺乏指导性文件,缺乏符合条件的生产车间,药品注册部门审批、审批时效性较差。建议药品注册部门开展SiRNA注册改革试点工作,出台SiRNA注册指南,逐步放宽临床申请条件,鼓励申请者参与国际多中心临床试验,以提高SiRNA审评、审批效率。

关键词 小核酸药物;研发;新药;药品注册

Research on the Related Problems of Small Interfering Ribonucleic Acid R&D and Registration in China

DONG Hao, LIANG Yi (School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for small interfering ribonucleic acid (SiRNA) R&D and registration in China. METHODS: The situation of SiRNA R&D at home and abroad were introduced, and problems encountered in the evaluation and approval process were summed up to put forward suggestions. RESULTS & CONCLUSIONS: SiRNA has developed slowly in China, with a gap of 5-10 years at least compared with foreign developed countries. The registration category of SiRNA is not clear; applicants lack of guidance documents; production workshop which meet requirement is in shortage; the efficiency of drug registration allows of no optimism. It is recommended that pharmaceutical registration departments carry out the pilot reform for SiRNA registration, publish SiRNA registration guide, relax regulations for IND gradually, encourage applicants to participate in the international multicenter clinical trials in order to improve the efficiency of SiRNA evaluation and approval efficiency.

KEYWORDS Small interfering ribonucleic acid; R&D; New drug; Drug registration

小核酸药物(SiRNA)是人工合成的双链核糖核酸,一般由19~25对核苷酸构成,其主要基于“基因沉默”技术,干扰目标基因的信使核糖核酸(mRNA),致使mRNA在基因转录过程中关闭基因表达^[1]。近年来, SiRNA开始进入公众视野,从1998年Fire AZ首次发现并命名“基因沉默”技术,到2006年诺贝尔医学与生理学奖“花落”小核酸干扰,再到2015年6月加拿大Tekmira公司对外宣布治疗埃博拉出血热的SiRNA TKM-Ebola在Ⅱ期临床取得进展^[2], SiRNA受到了越来越多的关注和认可。本文拟以国内外SiRNA的研发现状入手,归纳我国SiRNA在药品审评、审批中遇到的问题,为我国SiRNA注册提供参考。

1 国内外SiRNA的研发现状

SiRNA与传统化学药、蛋白及抗体类药相比,在治疗传染性疾病、恶性肿瘤等方面具有高靶向性、高效性、药物前体识别和优化快等特点,被业内专家誉为21世纪新药研发领域的重大突破。目前,美国Alnylam、德国Merck等公司已相继加入SiRNA研发阵营,争相注册SiRNA的有关专利。

1.1 国外SiRNA的研发概况

2009年,人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)颁布了ICH M3(R2)指南^[3]。该指南针对目前尚无有效治疗药物的疾病,如恶性肿瘤、获得性免疫缺陷综合征(即艾滋病)等,如果正在进行研制的新药对该类疾病具有一定的治疗效果,将赋予其加快审批的权利。申请者在进行临床注册申请时,允许简化申报材料,允许延迟部分临床前研究试验,允许随着临床试验开展同步补充申报材料。该指南的适用范围包含了SiRNA,这为SiRNA进入“加速通道”提供了政策支持。

在发达国家,新药的临床研究一般不以行政审批为前提,多采用备案制。如美国的新药临床研究申请(IND)采用备案制管理,申请者在向美国FDA提交IND申请后,如果1个月内未得到答复,即表示默认允许,申请者可自行开展临床研究;日本《药事法》规定,首次用于人体的药物,如果其临床试验申请在提交30 d内未得到答复,申请者可自行开展临床研究;欧盟药品局(EMA)也规定,如果申请者向EMA提出申请后,在60 d内未收到不被许可的通知即视为同意,允许其开展相

基于(1+n)HDS复杂模型体系[M].北京:科学出版社,2011:11.

[8] CQC. *About us care quality commission*[EB/OL].[2015-

* 硕士研究生。研究方向:国内外药品注册与质量管理。E-mail: 18297894650@163.com

通信作者:教授,博士。研究方向:药品生产质量管理、药品经营质量管理及国内外药品食品注册管理。E-mail: ly606@sohu.com

12-10]. <http://www.cqc.org.uk/content/about-us>.

[9] 郑功成. 中国社会保障改革与发展战略:医药保障卷[M]. 北京:人民出版社,2011:345.

[10] 马英娟. 政府监管机构研究[M]. 北京:北京大学出版社,2007:113-114.

(收稿日期:2015-11-10 修回日期:2016-01-05)

(编辑:杨小军)

关临床试验^[4]。笔者通过检索美国FDA和EMA的相关数据库,查询到国际上已有数十种SiRNA进入临床阶段,其具体研究概况见表1(注:表中“√”表示已完成该期临床试验;“√■”表示正处于该期临床试验阶段)。

表1 国外小核酸新药研究进展

Tab 1 General situation of foreign SiRNA R&D

国家	公司名称	产品名称	治疗疾病	给药途径	所处研发阶段		
					I期临床	II期临床	III期临床
美国	Alnylam	ALN-TTR01	淀粉样心肌病	静脉注射	√■		
		ALN-VSP	肝癌	静脉注射	√■		
	Silenseed	SIG12D LODER	胰腺癌	静脉注射	√■		
	Transderm, Inc	TD101	先天性厚甲症	皮下注射	√■		
	Quark Silence	RTP801i-14	老年黄斑变性	玻璃体注射	√■		
	Calando Pharmaceuticals	CALAA-01	恶性肿瘤	静脉注射	√■		
日本	Quark	QPI-1007	急性非动脉炎性前部缺血性视神经病变	静脉注射	√	√■	
		ISNP	急性肾功能衰竭	静脉注射	√	√■	
加拿大	Tekmira	TKM-Ebola	埃博拉出血热	静脉注射	√	√■	
		TKM-080301	恶性肿瘤	静脉注射	√■		
		PRO-040201	高胆固醇血症	静脉注射	√■		
英国	Silence	ATU027	恶性肿瘤	静脉注射	√■		
德国	Merck	SIR027	老年黄斑变性	玻璃体注射	√	√■	

1.2 我国SiRNA的研发概况

我国SiRNA的研发始于20世纪80年代,目前已形成以北京、苏州、上海、广州为核心的4大研究集群^[5]。笔者通过检索国家食品药品监督管理局(CFDA)网站与《2015年中国小核酸技术与应用学术会议论文集》,查询到了现阶段我国SiRNA的研发概况。在功能性产品方面,由江苏吉康生物技术有限公司研发的“柏尔婷娜”已取得特殊用途化妆品批准文号(国妆特字G20120317),该产品是目前国内唯一获批的小核酸功能性化妆品;在药品注册方面,由昆山瑞博夸克医药科技有限公司研发的QPI-1007,已获批在国际多中心开展II期临床试验。除此以外,我国其他SiRNA均处于临床前研究状态,暂无进入实质性临床阶段的注册品种。如果按照临床试验时间估算,我国SiRNA与发达国家相比至少有5~10年的差距。我国SiRNA的研发概况见表2。

表2 我国SiRNA的研发概况

Tab 2 General situation of SiRNA R&D in China

公司名称	产品名称	技术领域	研发阶段
昆山瑞博夸克医药科技有限公司	QPI-1007	急性非动脉炎性前部缺血性视神经病变	国际多中心药物临床试验II期
苏州瑞博生物技术有限公司	保密	青光眼、脂肪肝、恶性肿瘤	临床前研究
博奥迈科技生物技术有限公司	保密	老年黄斑变性、乙型肝炎	临床前研究
苏州圣诺生物医药技术公司	保密	呼吸道感染、宫颈癌	临床前研究
上海吉凯基因化学技术有限公司	保密	SiRNA化学合成	临床前研究
广州锐博生物技术公司	保密	SiRNA化学合成	临床前研究
上海吉玛制药技术有限公司	保密	SiRNA化学合成	临床前研究
百奥迈生物技术有限公司	保密	肝炎、老年黄斑变性、色素性皮肤病、恶性肿瘤	临床前研究
苏州吉玛基因股份有限公司	保密	SiRNA化学合成	临床前研究

2 我国SiRNA在药品审评、审批中遇到的问题

2.1 SiRNA注册类别尚不明确

目前,我国SiRNA注册类别尚未明确。从药物合成途径角度分析,SiRNA属于全新合成或半合成化合物,符合《化学药品注册分类及申报资料要求》中第1.1类“未在国内上市销售的药品,通过合成或半合成方法制得的原料药及其制剂”^[6]

的条件,可申报第1.1类化学药品。从药物作用机制角度分析,SiRNA基于“基因沉默”技术,符合《生物制品注册分类及申报资料要求》第3类“基因治疗、体细胞治疗及其制品”^[6]的条件,可申报第3类生物制品。因此,依据我国现有的法规,尚不能区分SiRNA的注册类别。药物的注册类别具有很强的导向性,化学药品和生物制品分属两类注册途径,二者在注册流程、注册时间、注册难度、投入成本等方面都有着较大的区别。业内对于SiRNA的注册类别持有不同看法,笔者曾就SiRNA的注册分类问题咨询江苏省食品药品监督管理局,得到的回复是可暂时将SiRNA纳入化学药品进行注册管理。

2.2 SiRNA缺乏参照性

2.2.1 质量标准缺乏参照 SiRNA属于全新合成或半合成化合物,相关的质量标准均未收录入国家标准、部颁标准和地方标准。目前,国际上也没有上市的SiRNA,因此申请者在制订SiRNA质量标准时缺乏参照,需要独立开展SiRNA的质量标准研究。

2.2.2 成品检验暂无对照品和标准品 在对SiRNA进行鉴别、检查、含量测定、生物检定等常规检测时,需要对照品和标准品。鉴于我国尚无批准的SiRNA,因此申请者在临床前研究阶段需要自行制备高纯度的检验对照品和标准品,用于开展药学研究工作,并向中国食品药品检定研究院提供对照品和标准品的制备生产记录及检验方法。

2.2.3 检测方法需重新开发 在2015年版《中国药典》(四部)中,除水分、溶解度、杂质等常用检测方法外,其他检测方法不完全适用于SiRNA。因此,申请者需结合国内外研究进展情况,针对SiRNA进行特定分析方法开发与验证工作。以国内某SiRNA为例,若按照传统检测方法,仅微生物限度试验就需要10g供试样品,而国内小核酸中试车间年产量不足100g,每1g样品的成本就高达30万元人民币,检测成本显然过高。同时,国内的SiRNA研发机构规模较小,独立开展SiRNA检测方法的难度很大。国内某SiRNA检测项目和方法(部分)见表3[注:表中2015年版《中国药典》(四部)后面的数字为该方法的药典索引号]。

表3 某SiRNA检测项目和方法(部分)

Tab 3 Inspection items and methods of one SiRNA (partial)

检验项目	检验方法	方法来源	药典方法适用性
水分	费氏法	2015年版《中国药典》(四部)0832	适用
溶解度	溶解度检测法	2015年版《中国药典》(四部)凡例十五	适用
杂质谱	核磁共振波谱法	2015年版《中国药典》(四部)0441	适用
含量	紫外/分子排阻色谱法	2015年版《中国药典》(四部)0401/0514	不完全适用,需要分析方法开发
纯度	离子色谱法	2015年版《中国药典》(四部)0513	不完全适用,需要分析方法开发
解链温度	解链温度法	暂无收录	需要分析方法开发
细菌内毒素	细菌内毒素检查法	2015年版《中国药典》(四部)1143	不完全适用,需要分析方法开发
微生物限度	微生物限度检查法	2015年版《中国药典》(四部)1105	不完全适用,需要分析方法开发
残留溶剂	残留溶剂测定法	2015年版《中国药典》(四部)0861	不完全适用,需要分析方法开发

2.3 制备SiRNA样品缺乏符合条件的生产车间

我国《药品注册管理办法》第35条要求,“临床试验用药物应当在符合《药品生产质量管理规范》(GMP)的车间制备”^[6]。对于第35条中规定的“符合”,目前业内持两种观点:第一种观点认为,符合GMP的车间,仅限于取得GMP证书的车间;第二种观点认为,符合GMP的车间,是符合GMP条件的车间,而不一定是取得GMP证书的车间。当然,取得GMP证书的车间必须是符合GMP条件的车间,而未取得GMP证书的车间如果能够严格按照GMP标准进行管理,该车间也可视为符合GMP条件。

我国化学药品和生物制品 GMP 证书是以取得《药品注册批件》为前提的,即申请者如果申报该品种 GMP 证书,则需要获得该品种的《药品注册批件》;而申请者取得该品种的《药品注册批件》又要求临床试验用药物在符合该品种 GMP 的车间制备。目前,国内既无获得批准的 SiRNA《药品注册批件》,也没有通过 GMP 认证的 SiRNA 生产车间。如果按照第一种观点,要求临床试验用药物在取得 GMP 证书的车间制备,那么我国 SiRNA 申请者将无法进入申报程序。

2.4 新药审评、审批时效性较差

近年来,CFDA 药品审评中心的新药审评工作量激增。以受理号计,截至 2014 年 12 月,CFDA 药品审评中心积压的新药审评件数为 18 597 件^[7]。如果保持 2014 年这样的审评资源和审评进度不变,CFDA 药品审评中心在无新增注册申请的情况下需要审评、审批 3.5 年。由于积压了大量的审评任务,我国药品注册审评通道等待的时间不断延长。根据 2014 年 CFDA 药品审评中心的年度药品审评报告,我国仿制药申报等待的时间为 30 个月,新药临床注册等待的时间为 6 个月,新药申请等待的时间为 14 个月^[7]。新药审评速度慢、注册等待时间长的问题,一定程度上延缓了我国新药的研发进程。

3 对我国 SiRNA 注册改革的建议

3.1 尽快出台 SiRNA 注册指南

由于 SiRNA 在我国药品注册分类中兼有化学药和生物制品双重属性,这需要我国药品注册部门及时出台 SiRNA 注册指南,明确 SiRNA 注册类别,加强对 SiRNA 的监管,给予申请者正确的政策引导,减少重复试验和不必要的试验。同时,我国 CFDA 药品审评中心等相关部门宜结合国内外 SiRNA 的最新研究情况,加强与 SiRNA 申请者在注册全过程中的政策沟通和指导,进而加速 SiRNA 审评、审批进程。

3.2 建议放宽 SiRNA 临床试验注册要求

我国对新药的临床注册实行政审批制度,申请者在提交新药临床注册前需要完成包括综述、药学、药理、毒理等在内的整套研究资料。相比发达国家的新药临床备案制,我国的行政审批制度略显“谨慎”。笔者建议,CFDA 药品审评中心可对取得阶段性药效证明的 SiRNA,优先批准其进入 I 期临床,并允许申请者将注册申请资料随临床的开展情况及时予以补充。降低 SiRNA 的临床注册门槛,并不意味着放松对 SiRNA 的监管。CFDA 药品审评中心可将监管重心移至临床阶段,采取“宽进严出”的审评、审批策略,综合评估 SiRNA 的安全性和有效性,在限定范围内批准其临床使用,提高患者获得 SiRNA 的不可及性。

3.3 鼓励 SiRNA 申请者参与国际多中心临床试验

2015 年 1 月 30 日,CFDA 出台的《国际多中心药物临床试验指南(试行)》,鼓励我国新药申请者开展国际多中心药物临床试验,以加速我国药物研发的国际化进程,发挥我国研究者在国际多中心药物临床试验中的作用,提高我国药物研发和药物治疗的整体水平^[8]。同年 8 月 18 日,国务院出台的《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》,允许境外未上市新药经批准后在境内同步开展临床试验^[9]。受此启发,我国 SiRNA 申请者可在国外开展新药注册,并向 CFDA 申请同步在国内开展国际多中心临床试验,如此可加速 SiRNA 的研究进程。同时,笔者建议,我国 SiRNA 申请者在制订国际多中心临床试验方案时,应重点考虑国内患者在病例、样本量及适应证中的代表性,以提高试验数据对我国患者的适用性,降低 SiRNA 在国内的注册风险。

3.4 提高 SiRNA 审评、审批时效性

为提高新药的审评、审批速度,我国自 2005 年起相继出台了《国家食品药品监督管理局药品特别审批程序》《新药注册特殊审批管理规定》《药品审评中心创新性药品审评工作程序(试行)》等法规。法规指出,注册分类一、二类的中药,天然药物,未上市的化学药,生物制品等类别新药时,CFDA 分别在申报临床和申报生产阶段给予其特殊审批^[10]。特殊情况下,如发生严重急性呼吸道综合征、禽流感病毒等突发性公共卫生事件时,CFDA 将对这类新药在申报临床和申报生产两个阶段同时给予特别审批^[11]。

新药进入特殊审批、特别审批渠道,可缩短申请者的药品注册等待时间。笔者建议,一方面,CFDA 宜提高低水平仿制药注册门槛、减少重复申报,并通过采用外聘药学专家、集中审评等方式,缓解 CFDA 药品审评中心的审评、审批压力;另一方面, SiRNA 申请者宜主动与 CFDA 进行沟通,提供 SiRNA 阶段性药效证明资料,争取获得特殊审批或特别审批,缩短新药注册时间,加速 SiRNA 的上市进程。

4 结语

总体看来,我国 SiRNA 仍处于发展初期,与国外发达国家相比至少有 5~10 年的差距。随着我国 SiRNA 研发实力的不断增强,药品注册制度的逐步发展和完善,国家对新药研发扶持力度的持续加强,相信在不久的将来,我国 SiRNA 研究将取得重大突破,有望造福广大患者。

参考文献

- [1] 费嘉.小核酸药物开发技术[M].北京:军事医学科学出版社,2011:1-5.
- [2] 国文,刘积平,王启栋,等.埃博拉病毒病的研究进展[J].武警医学,2015,26(7):732.
- [3] ICH. *Nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals*[EB/OL]. (2010-01) [2015-12-20].<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm292340.pdf>.
- [4] 韦冠.国内外药品上市许可制度比较及借鉴[J].中国药房,2008,19(34):2 650.
- [5] 佚名.第五届中国小核酸技术与应用学术会议[EB/OL]. (2015-09-13) [2015-12-20].<http://www.rnaichina.com/2015/>.
- [6] 国家食品药品监督管理局.药品注册管理办法[S]. 2007-07-10.
- [7] 国家食品药品监督管理局药品审评中心. 2014 年度药品审评报告[EB/OL]. (2015-03-13) [2015-12-20].<http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=313425>.
- [8] 国家食品药品监督管理局.国际多中心药物临床试验指南:试行[S]. 2015-01-30.
- [9] 国务院.国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见[S]. 2015-08-09.
- [10] 国家食品药品监督管理局.新药注册特殊审批管理规定[S]. 2009-01-07.
- [11] 国家食品药品监督管理局.国家食品药品监督管理局药品特别审批程序[S]. 2005-11-18.

(收稿日期:2015-07-12 修回日期:2015-12-25)

(编辑:杨小军)