

药物发现及其新策略^Δ

蒋先仲*(重庆市三峡库区自然疫源性疾病预防研究所,重庆 405499)

中图分类号 R1;R9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)23-3169-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.23.01

摘要 目的:为突破新药研发困局、发现优质药物提供新的策略和思路。方法:对药物发现的来源、新药研发困局等进行分析,并提出解决当前困局的新策略。同时,对临床药学工作在药物发现中的作用进行分析。结果:药物发现的临床验证策略和临床大数据策略与传统的药物发现策略相比,在降低新药研发风险、减少投入、缩短研发周期方面有较强的优势。临床药学工作将对药物发现新策略提供有力支撑。结论:药物发现应采用以临床为导向的新策略,且这种新策略需要与临床药学工作紧密结合。

关键词 药物发现;来源;困局;策略;临床药学;新药研发

Drug Discovery and Its New Strategy

JIANG Xianzhong (Clinical Prevention and Treatment Institute of Natural Focal Disease of Three Gorges Reservoir in Chongqing, Chongqing 405499, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide new strategies and ideas to breakthrough dilemma on new drug research and obtain good drug. METHODS: Source and dilemma on drug discovery and development were analyzed, and new strategies were provided to solve it, and the role of clinical pharmacy work in the drug discovery was analyzed. RESULTS: Compared with its traditional strategies, clinical verification and big strategies in drug discovery had advantages in reducing risk, cutting input and shortening the period of new drug research and development. Clinical pharmacy work will provide strong support for the new strategy of drug discovery. CONCLUSIONS: Drug discovery should transform to clinic-based patterns, and it requires the tightly bonding between the pattern and clinical pharmacy work.

KEYWORDS Drug discovery; Source; Dilemma; Strategy; Clinical pharmacy; New drug research and development

新药研发是医药产业发展的核心驱动力,也是社会发展的重要需求。当前,尽管药物研发模式和技术有了巨大革新,但最终成功上市的新药品种仍很少^[1]。许多研究药物在临床前研究甚至早期临床研究中都显示出良好的发展前景,但在新药研发后期却以失败而告终^[2]。这使成本高、费时、费力的新药研发工作陷入瓶颈,不仅造成新药开发企业损失惨重,医师和患者也因此失去了更多的药物选择和疾病治疗机会。

新药研发失败主要归因于其有效性和安全性达不到目标要求^[3]。影响药物有效性与安全性的因素多种多样,包含新药设计思路,药物本身结构及理化性质,患者的病理、生理状况乃至遗传背景等。随着现代医学、物理、化学、生物技术和理念的进步,新药设计思路在新药研发中逐渐起到了关键性的作用,而新药设计思路的源泉即药物发现的优劣则直接影响到新药研发的成功率。因此,重新审视、梳理、优化药物发现策略值得我们关注。

1 药物发现的来源

1.1 偶然发现

在人类历史的长河中通过偶然发现而产生的药物不少,其中不乏有很多经典的代表药物。偶然发现主要有几种来源——(1)生产生活中偶然发现,如:阿司匹林、可卡因、奎宁、吗啡、维生素B₁、氮芥、筒箭毒碱、毒扁豆碱、阿托品、头孢菌素

类等;(2)医疗实践中偶然发现,如:氨基蝶呤的抗肿瘤作用、苯海拉明的抗晕作用、金刚胺的抗帕金森作用、别嘌醇的抗癫痫作用、奎尼丁的抗心律失常作用、阿司匹林的抗血小板聚集与抗结肠癌作用等;(3)科学研究中偶然发现,如:磺胺药、青霉素、笑气、顺铂、肝素、乙醚、溶菌酶、链霉素、茶啶酸等。

1.2 主动寻找

随着疾病谱的变化、人们对疾病认识的改变、研发与生产技术的进步、人们健康需求的提升等,通过偶然发现的方式来找到新药的模式已经远远不能适应人类的发展需要。人类在与疾病作斗争的过程中陆续出现了多种方式来主动寻找药物,表现在以下几个方面:(1)以科学理论为指导进行药物发现;(2)从医学典籍、文献中寻找线索;(3)以已有药物为基础进行改造;(4)药物设计;(5)药物筛选。

2 新药研发困局

2.1 新药研发流程

新药研发主要包括药物发现、临床前研究、临床试验、新药申请、生产、上市等几个阶段,流程见图1。



图1 新药研发流程

Fig 1 The process of new drug research and development

2.2 新药研发困局

2.2.1 高投入、长周期、高风险 新药成功上市,必须同时具有优良的医疗价值和经济价值,从药物发现到上市需要走过一条漫长而艰辛的研发流程,其中的每个步骤都存在着前功尽弃的失败风险。新药研发所涉及的研究方法、技术条件和

Δ基金项目:重庆市自然科学基金资助项目(No.cstc2012jjA10163);重庆市卫生局医学科研计划项目(No.2012-1-110)

*副主任医师,博士。研究方向:药物治疗、医院管理。电话:023-52663228。E-mail:kjk2010@qq.com

项目管理都十分复杂,不仅需要庞大的研究队伍,而且还要依赖于项目中各部分积极有效的协作,其中任何一个环节出现失误或意外都有可能对研发项目造成重大的负面影响,这使新药研发具有极大的不确定性和风险性。正因为新药研发周期长,条件严格,所以就意味着高昂的成本投入^[4-7]。

近30年来,新药研发的平均时间显著延长,每个药物的研发支出也有大幅度的增加,但过去20年里美国食品与药物管理局(Food and drug administration, FDA)批准的新化学实体和生物实体却大大减少,投资回报也明显降低^[8]。即使国际领军制药企业投入巨资并聘请最优秀的人才,1999—2008年FDA也只批准了50个小分子一类新药,且其中仅有17个是通过基于药靶的药物筛选开发的^[9]。另外,新药上市后还可能面临由市场接受能力、市场接受时间、产品竞争能力、产品生命周期、市场需求变动、竞争者采取的行动、运营成本等一些不确定因素带来的风险。可见,即便集中最优质的资源和大量的资本,基于传统流程的新药研发仍是一项高投入、长周期、高风险的工作。

2.2.2 影响研发风险的关键因素 药物发现位于整个新药研发流程的始端,其优劣将直接影响到后续研发工作的开展且已成为决定研发风险的关键因素。当前的药物发现主要有以下几种形式:①通过受体、离子通道、酶、蛋白质等理论设计、筛选先导化合物。如:与G蛋白偶联受体相关的药物、血管紧张素抑制剂、抗组胺药等^[10]。此外,钙通道阻滞药、神经精神疾病药物、抗肿瘤药物等的发现也是从受体或靶点理论受益的。②对已有药物进行结构修饰或改造。如:Me-too、Me-better药物。③通过计算机辅助设计、高通量筛选等方式获得先导化合物。④从动物、植物、微生物中提取活性成分进行筛选获得先导化合物。

但是,大多数候选药物都因为各种原因无法最终成功上市。多数新药研发在后期的失败是由于疗效不确定或毒性太大造成的。究其原因,这与缺乏对药物靶点和疾病生物学之间关系的了解有关,由于基础和临床的脱节,传统的研发模式已经不能适应新药的研发需求^[8]。传统新药研发模式从研发手段的角度来看是基于“试错法”,在动物或细胞实验上筛选候选药物,通过所产生的效果来指导下一步的试验或结构改造。这种研究偏重于临床前模型实验,与人体生物学脱节,临床前的实验结果常常直接被“扔过隔在实验室和临床之间的篱笆(Throw over the fence)”而进行后续临床试验。在动物模型上取得的疗效会让人们对候选药物的未来充满希望,然而,由于人体生理、疾病形成和变化的复杂性,在模型上发现的作用不一定能准确预测在人体上的疗效。这部分解释了药物研发后期大量候选药物被淘汰的原因^[11-12]。

越在研究早期停止问题药物的研发,越能最大程度地降低损失。那么,如何在研究早期从候选化合物中确定最有价值的先导化合物来进行后续的研发?如何提高临床前实验结果的预测价值?这些在动物体内安全的药物在人体内一定安全吗?它们在人体的组织分布特点如何?是否能在人体内有效地与靶点结合?按照传统新药研发模式,回答上述问题至少需要完成I期临床试验,甚至需要II期和III期的确认,这不仅需要花费大量时间和金钱,而且需要大量受试者暴露于试验药物之中,一旦药物出现安全性问题,后果不堪设想。因此,探索能快速筛选、降低成本、减少风险的新药研发模式具有重要意义^[13]。

另外,不同国家和地区、年龄、人种、性别的人群所患疾病不同,对药品的需求也会存在较大差异。进行新药研发前,如

果不能明确拟研发新药的市场定位,不能准确估算拟研发新药的市场竞争力、拟占有的市场容量,不能准确掌握新产品的生命周期,致使新药上市后缺乏竞争优势,可能导致医药企业失去获利机会,甚至连投资成本也难以收回,这样的新药研发毫无意义。因此,药物发现已成为新药研发的瓶颈和核心,优质药物发现的欠缺是目前新药研发效率低下的症结所在。

3 药物发现新策略

既然基础与临床的脱节是造成优质药物发现欠缺的重要因素,那么可以通过基础与临床之间的关联和合作,更早获知药物风险/受益情况(如利用生物标记物或更好的动物模型),帮助研发人员在药物研发过程中更早发现具有潜力的候选药物,避免盲目性;同时,及时识别、分析可能出现的市场风险并加以回避、控制,这对新药研发具有重要意义^[14]。新药研发以基础为核心、临床被动介入的传统模式已经到了需要调整的关键时机,以临床为导向的新策略也许是这种调整的重要选项。

3.1 临床验证策略

以药物在临床实践中表现出来的信息为导向,利用相关技术方法对这些信息进行验证,通过验证重新筛选、组合或改造,从而发现药物的新用途、新靶点,进而获得优质的药物发现,这相比于从零开始的新药研发,能够节省大量前期研发投入(如药靶发现、化合物筛选、安全性测试等),还可能进一步扩大药物的适应证范围和销售市场,同时能够使药物研发的周期大大缩短^[15-17]。找到药物在临床层面的直接证据,远强于细胞水平和动物模型水平的药理学证据,这种临床验证模式已被葛兰素史克等公司采用,成为众多国际制药企业重视的一种战略^[18-19]。

临床中所观察到的药物副作用可以作为药物发现的另一个重要来源(Side effect-based repositioning)。一个经典的案例是西地那非(商品名:万艾可)原本在临床试验中用于治疗心绞痛,然而通过仔细审视临床中的副反应发现其具有治愈勃起障碍的潜在功效。再如醋酸艾塞那肽原本用于治疗2型糖尿病,在临床试验中却被发现具有减轻体质量的副作用^[20-21]。

中药新药的研发也应该植根于中医临床,因为在临床无效的中药新药,无论安全性多高、动物实验多有效,都无法避免被淘汰。文献研究、多学科的参与以及建立客观、公认的疗效评价体系对中药新药的研发均能起到重要帮助^[22-23]。

3.2 临床大数据策略

通过组学数据或电子病历数据挖掘,并进行有效的数据分析,提出新的“药物-疾病”对应关系,指明以疾病为目标的研究方向,也能够为药物发现提供重要线索^[24]。

从未来技术发展趋势来看,新一轮的技术变革将主要围绕蛋白质组学、系统生物学和个体化医疗开展,伴随大数据时代的来临,新药研发更加需要多方合作以及数据、知识和技术的整合^[25]。随着国内外生物技术和医药科学的长足发展,产、学、研各界已经积累了并且还在产生着大量与疾病和药物相关的高通量组学数据和以电子病历数据为代表的医药大数据,如果建立能够处理医药大数据的云计算平台,并开发一系列对高通量数据进行分析和解读的方法,就能通过低成本和系统性的方式(而非基于偶然的实验或临床发现)发掘出数据的最大价值,并最终降低药物研发的成本和风险。另外,我国还拥有独特的药物发现资源,即丰富而宝贵的中医药开发经验和数据积累,如果能够进一步完善中药组学数据的产生和挖掘技术,则有望利用其中蕴藏的巨大机会,使历史悠久的中医药焕发生机,带来更大的社会和经济效益^[19]。

4 临床药学对药物发现新策略的支撑

不管是临床验证策略还是临床大数据策略,都以临床为导向,将药物发现的核心赋予临床工作的载体——医院,并与基础研究紧密结合,打破基础医学、药学、临床医学之间的屏障,加强研究与应用之间的联系,科学获取有效信息,发展新思路,将基础研究获得的知识、成果快速转化,减少新药研发的费用,降低新药研发风险,缩短新药研发周期,最终提高新药研发的成功率^[26-27]。

药物临床验证和临床大数据的收集与分析都离不开临床药学工作的支撑,临床药学工作的切入点及工作质量的优劣将直接影响到药物发现临床策略的实施,其原因主要体现在以下几个方面:第一,如果没有临床药师的介入,临床实践过程中大量的有价值的药物发现信息将会被忽视;第二,临床大数据的收集与分析,仅靠临床医师或基础研究人员,而没有临床药师的参与是不可持续的;第三,医院中自有的大量临床实践资料(如病历、药历等)是药物发现的重要来源,对这些资料的收集与分析,亟需临床药师的加入。因此,临床药学的主要执行者——具备医学和药学等多方面知识与实践技能的临床药师,除了在药物开发临床研究阶段、上市药品再评价阶段发挥相应的作用外^[28],还应该 在药物发现方面承担重要责任。

5 结语

偶然发现药物需要历史的积累,带有很大的机会性,但其仍是新药发现的重要线索之一。通过留意和观察生产、生活、医学实践、科学研究中的偶然现象来寻找药物发现线索仍值得我们重视。但在新药研发遇到瓶颈的今天,如何拓宽渠道提高新药研发成功率,最终为社会提供安全、有效、廉价的药品,是一个具有重大意义的问题。特别对我国这样一个人口众多而人均科研和医疗资源都非常有限的发展中国家,如何提高新药研发效率并降低失败率尤显重要。

随着人类基因组绘制,对人体生化过程、分子信号通路及蛋白质结构的不断了解,计算机建模、分子成像等先进技术对医学模式改变带来的深刻影响,精准医学的时代即将到来,这将使药物治疗朝着个体化方向发展^[3]。个体化药物治疗将会对 新药研发模式带来革新,而这种革新很可能是以临床为导向的新药研发模式。

参考文献

[1] 陈凯先. 新药创制:趋势、挑战和策略思考[J]. 中国食品药品监管, 2015, 13(5): 24.

[2] 邵蓉, 赵焯. 关于几种探索性临床试验研究方案的对比与思考[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(23): 2 721.

[3] 袁丽, 杨悦. 国际创新药物研发现状及未来发展趋势[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(8): 2 120.

[4] Hengstler JG, Bolt HM. Failure in drug development: the role of inhibition and induction of cytochrome P₄₅₀ enzymes[J]. *Arch Toxicol*, 2008, 82(10): 665.

[5] Kola I. The state of innovation in drug development[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 83(2): 227.

[6] Morgan S, Grootendorst P, Lexchin J, et al. The cost of drug development: a systematic review[J]. *Health Policy*, 2011, 100(1): 174.

[7] Nyigo VA, Malebo HM. Drug discovery and developments in developing countries: bottlenecks and way forward[J].

Tanzan Health Res Bull, 2005, 7(3): 154.

[8] 江宁军. 转化医学助力新药研发[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(8): 865.

[9] Swinney DC, Anthony J. How were new medicines discovered? [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(7): 507.

[10] 张晨光, 丁卫. G 蛋白偶联受体: 药物发现的摇篮[J]. 首都医科大学学报, 2012, 33(5): 695.

[11] Arrowsmith J, Miller P. Trial watch: phase II and phase III attrition rates 2011-2012[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12(8): 569.

[12] Zerhouni E. Turning the titanic[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(221): 221.

[13] 王进, 陈刚, 张彤, 等. 创新药物的零期临床试验[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 19(4): 476.

[14] 佟笑, 陈玉文. 新药研发的市场风险应对策略探析[J]. 沈阳药科大学学报, 2015, 32(5): 390.

[15] Chong CR, Sullivan DJ. New uses for old drugs[J]. *Nature*, 2007, 448(7 154): 645.

[16] 谢达菲, 李鹏, 李非, 等. 药物重定位的计算分析方法[J]. 生物化学与生物物理进展, 2012, 39(11): 1 029.

[17] 张永祥, 程肖蕊, 周文霞. 药物重定位: 网络药理学的重要应用领域[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2012, 26(6): 779.

[18] Yang L, Agarwal P. Systematic drug repositioning based on clinical side-effects[J]. *PLoS One*, 2011, 6(12): e28 025.

[19] 王可鉴, 石乐明, 贺林, 等. 中国药物研发的新机遇: 基于医药大数据的系统性药物重定位[J]. 科学通报, 2014, 59(18): 1 790.

[20] Ghofrani HA, Osterloh IH, Grimminger F. Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5(8): 689.

[21] Buse JB, Henry RR, Hart J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in Sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(11): 2 628.

[22] 路广义, 黄齐霞. 中药创新药物的研发探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(19): 232.

[23] 冯蓓蕾, 陆逸莹, 张玲, 王翹楚. 应用落花生枝叶治疗失眠对中药新药开发和研究的启示[J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19(12): 1 464.

[24] Wang ZY, Zhang HY. Rational drug repositioning by medical genetics[J]. *Nat Biotechnol*, 2013, 31(12): 1 080.

[25] 张立国, 王松俊, 毛军文. 技术变革对新药研发组织模式演化的影响[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(19): 2 232.

[26] 王珣, 刘俊义. 转化医学平台下提升高等药院校新药研发水平的思考[J]. 中华医学科研管理杂志, 2014, 27(1): 2.

[27] 王茜, 陆叶营, 严庞科, 等. 中国新药研发模式转变的探讨[J]. 药学进展, 2013, 37(10): 488.

[28] 李新刚, 赵志刚. 我国临床药学的发展机遇与挑战[J]. 中国药房, 2014, 25(5): 385.

(收稿日期: 2016-03-21 修回日期: 2016-06-02)

(编辑: 胡晓霖)