

试析新药研发过程中的转化研究链[△]

陈小平*, 罗再刚(安徽理工大学化学工程学院制药工程系, 安徽 淮南 232001)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)04-0433-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.04.01

摘要 目的: 为构建具有我国特色的新药转化研究链保证体系提供参考。方法: 分析当前转化研究链对新药研发过程凸显的制约作用, 评述新药转化研究中的关键课题, 探讨新药转化研究体系的构建与发展。结果: 转化研究贯穿新药研发过程始终, 生物标志物、动物实验模型、遗传药理学、网络药理学等的研究与应用是新药转化链中的关键课题。建议通过各层面综合配套的改革创举, 对新药转化研究协作、转化型人才培养、资本风险投入、国际合作交流机制等加以规范化推进, 建立健全以患者为中心的新药转化研究公共平台与切合我国实际情况的政策法规体系, 以有效破解新药研发风险及其效率低下的困境, 加快我国新药发展步伐。结论: 践行转化医学理念, 科学的顶层设计和统筹规划不可或缺; 必须充分利用我国独特优势, 着力优化新药转化研究工作环境, 从而保障新药转化研究链的实效运行。

关键词 新药; 生物标志物; 转化医学; 药物基因组学; 网络药理学

Analysis of Transformation Chain in New Drug Development Process

CHEN Xiao-ping, LUO Zai-gang (Dept. of Pharmaceutical Engineering, College of Chemical Engineering, Anhui University of Science & Technology, Anhui Huainan 232001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide references for the construction of new drugs transformation chain assurance system with Chinese characteristics. METHODS: Current translational research chain's restriction on the process of new drug research and development were analyzed. The key topics in the new drug transformation were reviewed and the construction and development of transformation system for new drugs were discussed. RESULTS: Transformation will run through the process of new drug research and development. There were some key topics in the transformation chain, including biomarkers, animal models, genetic pharmacology, network pharmacology and other research and application. The measures innovation were conducted by the adoption of comprehensive reform at all levels to promote the new drug transformation collaboration, conversion personnel training, risk capital investment, international cooperation and exchange mechanism, establish and improve common platform of transformation in new drugs of patient-centered and policies and regulations with the actual situation of China, crack drug development risks and inefficiencies they face effectively and accelerate the pace of new drugs development. CONCLUSIONS: The scientific top-level design and overall planning is indispensable for practicing theory of translational medicine. We must make full use of the unique advantages and focus on the optimization of transformation work environment for new drugs to ensure the effective operation of the new drug transformation chain.

KEYWORDS New drugs; Biomarker; Translational medicine; Pharmacogenomics; Network pharmacology

新药不仅要具有结构和活性新颖、适于临床应用的基本属性, 而且还要具有“更安全、更有效、更经济、更快速”的临床应用效果, 目前这已成为其能得以上市的必要条件。新药研发包括先导化合物的发现研究, 以及充分验证候选药物安全、有效且质量稳定可控的开发研究两大阶段^[1]。先导化合物或候选药物的体外活性并不等同于人体效应。从先导化合物发现到动物实验或体外试验, 再到 I、II、III 期临床试验直至新药上市后 IV 期监测应用的整个过程, 转化研究贯穿始终并构成研究质量逐步提升的转化研究链, 决定着新药发明的成败和研发效率的高低。本文拟通过分析当前转化研究链对新药研发过程凸显的制约作用, 评述新药转化研究中的关键课题, 探讨新药转化研究体系的构建与发展。

[△] 基金项目: 国家自然科学基金青年基金资助项目(No.21102003)
* 高级工程师。研究方向: 天然药物及其制剂。电话: 0554-6668485。E-mail: 18955490757@189.cn

1 新药研发面临的严峻挑战

自 20 世纪末以来, 新药研发较多地依靠基因组学、蛋白组学和代谢组学等研究基础上的结构设计, 逐渐形成了由基因研究到新药创制的模式。然而, 生命科学的快速发展、高新技术手段的广泛应用, 加之巨额资金的投入, 却未能取得预期成果, 新药研发依然难以逾越“高成本、高风险、低效率”的瓶颈。

1.1 发现研究的难度增加

现代人类重大疾病谱已转向以肿瘤、心脑血管、遗传和代谢性疾病为代表的多因素复杂性或难治性疾病, “一基因一疾病”的时代已经一去不复返^[2]。以往单靶点高选择性的新药设计思路暴露出明显的局限性, 采用单个药靶的传统研究方法常难以奏效。

1.2 开发研究的淘汰率增高

体外试验与体内试验、动物实验与人体试验存在着显著性差异, 采用近亲繁殖和基因敲除方式的动物疾病模型易引

起相关基因改变,显示现有的细胞、动物实验模型远不够理想^[9]。这导致预测人体试验结果产生了较大偏差,降低了成药性,亦即大多数候选药物对实验动物有良好的效果,却在人体中的药效学(Pharmacodynamics, PD)和药动学(Pharmacokinetics, PK)性质差、毒副作用大而无应用价值的原因。资料表明,在新药漫长的开发过程中,任何一个环节均可能出现令人无法预测的风险;候选药物留存率仅约为1/5 000,其中在临床试验阶段淘汰率最高^[1]。

1.3 临床试验相对耗时且费用昂贵

临床试验为目前新药研发最耗时的环节,平均每个新药进入临床I期约需1.5年、II期约需2年、III期约需3年,提交上市申请约需1.5年,总计约需8年左右的时间。据美国FDA的统计数据显示,在美国1个新药的研发经费平均需达8亿~10亿美元;而在我国,1个化学新药的研发经费则需接近10亿元人民币^[1],其中的主要经费投入也集中在临床试验环节。

2 新药研发贯穿转化医学(Translational medicine)理念

现代新药研究汲取了无数“药物灾难”的沉痛教训,动物实验、体外试验成为进入临床试验不可逾越的前期工作,并要求各期临床试验必须循序渐进地开展,其程序及内容必须符合法律法规的要求和伦理道德规范。与此同时,造成新药基础研究、临床研究与临床隔离脱节的状态,违背了药物创制来源于临床、沟通于临床、完善于临床的基本思想,最终影响到了新药研发的质量和效率。而回顾历史上不少新药的诞生过程,无不是临床经验积累乃至“以身试药”的结果,体现出了转化医学的根本价值所在。

生命活动是一个极其复杂的过程,目前缺乏临床背景的高选择性设计和研究方法往往成效甚微,因此必须进行重新审视与调整。在一系列临床应用严重滞后于科学发现和技术进步问题的背景下,转化医学的内涵提升和重新回归便成为必然。转化医学是指“从实验室到病床(Bench to bedside)”和“从病床到实验室(Bedside to bench)”的双向有效沟通的转化研究,其现实意义就在于促进基础科学成果快速转化为可在临床实际应用的药物和方法^[6]。按照转化医学的理念,新药研发流程应该被调整为以患者为中心的研究模式,从而实现从临床到各研究环节持续的双向沟通,形成纵横交替且有机整合、有效推进的研究过程。以患者为中心的新药转化研究链见图1。

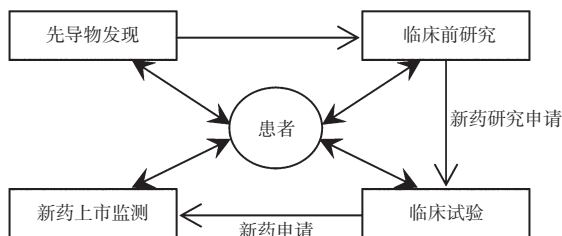


图1 以患者为中心的新药转化研究链

Fig 1 Patient-centered transformation chain in new drug

显而易见,转化研究是各研究环节至关重要的效率和风险因素。据此,美国FDA出台了0期临床试验指导原则,采取较I期更少的资源,开展早期探索性临床试验,以利于尽早发现有希望的候选新药^[6]。转化医学将新药创制基础研究、临床

前研究与临床研究连接成一个系统工程,为转化研究开辟出了具有革命性意义的新途径。例如,吉非替尼作为非小细胞肺癌表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)靶向治疗药物上市应用后,临床医师发现EML4-ALK基因阳性患者产生了耐药现象。研究人员按此反馈信息,有针对性地开发出了EML4-ALK基因抑制药物,而很快使克唑替尼被应用于该类患者^[7]。

3 新药转化研究中的关键课题

新药转化研究将基础药理学与临床医学紧密结合,其核心内容是阐释和预测先导化合物或候选药物的人体PD、PK以及毒代学(Toxicokinetics, TK)性质和机制等,以实现安全、有效的临床应用目标。PD、TK关注有效性和安全性;PK反映吸收、分布、代谢、排泄/毒性(ADME/T)等体内过程,为有效性和安全性的必要支撑。由于动物与人类在PK方面的差异更为突出,因此在新药发现初期便建立有效的ADME/T或PK/PD筛选模型^[8]、及早介入成药性预测,便可提高新药的研发成功率;或将前期结论不支持的后续研究及早终止,可尽可能地降低技术和经济风险。

3.1 生物标志物(Biomarker)的研究与应用

生物标志物系指反映生物体与自然环境中化学、物理或生物因素之间相互作用所引起的生理、生化、免疫和遗传等多方面改变的信号指标物质,分为接触性生物标志物(Biomarker of exposure)、效应性生物标志物(Biomarker of effect)和易感性生物标志物(Biomarker of susceptibility)3类。通过从生物介质中监测、评估这些生物标志物的水平及其变化情况,有助于探索治疗靶标、判断用药效应、预测成药性。

寻找有价值的人类生物标志物,是目前转化医学领域的研究热点。例如,BRCA1/2是人体重要的抑癌基因,现已作为乳腺癌和卵巢癌早期检测和药物治疗中应用成熟的遗传标志物^[9]。基于各种组学方法以及分子生物学数据库的临床筛选鉴定,开发各种人类疾病生物标志物,对促进新药转化研究的重要意义不言而喻^[10]。

3.2 动物实验模型的研究与应用

利用动物模型进行的临床前研究,决定着候选药物能否由实验室研究过渡到临床试验研究。常用的实验动物模型分为3种类型:自发性动物模型,通过物理、化学、生物、手术等方法制备的动物模型和转基因动物模型。据相关统计资料显示,动物毒性实验与人体相关性约为70%,有效性的相关性可能低于70%,总体相关性应在50%以下,故应充分关注临床前研究与临床试验结果之间的相关性^[11-13]。

为保证临床前转化研究结果的可靠性,使用与临床作用有较高一致性的理想动物模型^[11]尤为必要。研究人体组织细胞与动物组织细胞对药物效应的相关性,应用分子生物技术方法开发新型实验动物和疾病动物模型,探索动物实验设计的最新理念和技术,仍然是亟待解决的艰巨课题。

3.3 药物基因组学(Pharmacogenomics)的研究与应用

绝大多数药物会在约1/3的患者中疗效不佳,会在约1/6的患者中发生不同程度的毒副作用,总安全有效率不会超过50%^[12]。产生个体差异的主要原因是遗传因素和基因多态性,由此影响药物的PD及ADME/T性质。新药进行循证医学(Evidence-based medicine)研究时必须融入个体化医学因素,以达到具有针对性的最佳治疗效果,避免上市后发生严重的

不良反应。

遗传药理学(Pharmacogenetics)研究已进入药物基因组学时代,可对患者的遗传、分子生物学特征和疾病基本特征进行分子分型,区分药物反应潜在的“有效人群”“无效人群”和“毒性人群”。在药物基因组学研发平台上研究药物的作用机制,可为发现新药靶和设计新药提供依据,同时阐明导致药物效应个体差异的基因特性和基因变异,较大幅度保障药物的安全性和有效性,在新药研发各个环节极具应用价值^[13]。近些年多例靶向抗肿瘤药在药物基因组学指导下开发成功^[7],而撤市的新药则被认为大多与缺乏药物基因组学的研究有关^[14]。药物基因组学的研究正在从药物的单基因变异效应向多基因变异的综合效应发展,还要对所用基因分型方法的准确性、专属性和灵敏度等加以提高。

3.4 网络药理学(Network pharmacology)的研究与应用

Yildirim MA等^[15]通过对临床现有药物及其靶点情况进行分析,证实大部分药物都有若干个靶点,如丙酰马嗪和异丙嗪有14个靶点,奥氮平和齐拉西酮有11个靶点。而很多结构不同的药物可作用于相同的药物靶点,如有51种药物作用于HRH1靶点,有40种药物作用于DRD2靶点。这表明多个靶点、多个途径相互协同且相互制约的网络机制更接近于疾病及其药物治疗的实际情况。

近年来,系统生物学(System biology)的研究揭示了药物发挥作用的网络结构,作为新药发现策略之一的网络药理学方兴未艾。网络药理学研究“疾病-基因-靶点-药物”相互作用的网络基础,分析药物对病理网络的广泛干预机制,从而可为高效、低毒的新药分子设计提供理论基础^[16-17]。随着疾病与药物相关基因组图谱及蛋白组图谱的系统性积累,以及网络计算方法和计算软件的逐步完善,网络药理学对新药创制的贡献不可估量。

4 新药转化研究体系的构建与发展

在我国新药研发领域,制药企业、科研院所、临床研究机构的研究范围泾渭分明,相互融合屏障的存在严重影响了转化研究的发展进程,尤其是前期研发阶段几乎置于临床沟通之外;其弊端除了会制约转化医学理念的贯彻实施,还会造成综合型转化研究人才匮乏。此外,制药企业过多承担投入大、耗时长、成功率低的转化研究风险,将会阻碍新药研发的良性循环。这种状况在依靠科学技术手段进步的同时,更需要一系列与国际接轨的先进体制加以解决^[4, 18-19]。

4.1 建立健全政策及市场激励机制

应建立健全基础创新与应用开发研究力量紧密协作的政策及市场激励机制,优化新药研发环境。对新药注册、产-学-研结合、知识产权、中介服务体系等相关法规加以改革创新,可真正起到规范引导、推进基础成果转化的作用。应通过政策和市场导向切实改变科技人员普遍重学术研究而忽视实际转化应用研究的价值观念,以适应新药研发的基本规律和特点。

4.2 引进与培养转化型研究人才

应充分凝聚多学科专家的智慧,重视引进转化型研究人才,整合优化人才结构,形成既有科研能力又具有临床实践经验的高水平、复合型研究团队。现有转化研究人员素质提高势在必行,而着眼于未来培养大批转化研究人才、保持稳定的人才战略储备刻不容缓。

4.3 加快建设转化研究技术平台

应加大专项资金投入力度,从政府层面上保障新药创制公共平台建设,如加快建立融合生物样本库信息管理、临床研究设计、生物统计及临床数据分析功能于一体的临床数据中心^[20]等,以奠定转化研究的坚实基础。

4.4 强化药企主体地位的转化研究协作

政府主管部门应深入调研,紧密围绕临床需求、主动服务于药企这一创新主体,协调科研院所、临床研究机构等共同支持制药企业创新发展。通过理顺各方关系,多举措开拓如风险投资等市场融资渠道,着力突破转化研究难的困局。

4.5 积极参与国际合作与技术交流

可借鉴发达国家的经验模式,学习国外的先进技术,追踪前沿科技动态,积极参与国际市场竞争和多元化合作交流,从而促进我国新药转化研究水平的纵深发展。

5 结语

新药研发是一项以患者为中心、在转化医学理论指导下的多学科交叉渗透、多领域相互协作的技术密集型系统工程。研发新策略及转化研究体系的深刻变革,必将迎来新药发明的广阔前景。我国新药研发水平正值迅速提升的关键时期,但诸如显著增强的经济实力、举国体制、传统医药学及丰富的临床资源等独特优势尚未得到充分利用。因此,应通过科学的顶层设计,统筹谋划、合理布局并不断完善,从各层面构建具有中国特色的新药转化研究保证体系,开创新药转化研究的新局面。

参考文献

- [1] 陈小平,王效山.新药发现与开发[M].北京:化学工业出版社,2012:15-39.
- [2] Check HE. Human genome at ten: life is complicated[J]. *Nature*, 2010, 464(7 289):664.
- [3] 杜冠华.药物临床前研究与转化医学:实验动物的应用与动物实验[J]. *中国比较医学杂志*, 2011, 21(10):24.
- [4] 桑国卫.创新药物发展战略与现状[J]. *中国医药技术经济与管理*, 2010, 4(7):14.
- [5] 董尔丹,胡海,洪微.浅析转化医学与医学实践[J]. *科学通报*, 2013, 58(1):53.
- [6] 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.
- [7] Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase I study[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(10):1 011.
- [8] Baek IH, Yun MH, Yun HY, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of the cardiovascular effects of beta blockers in humans[J]. *Arch Pharm Res*, 2008, 31(6): 814.
- [9] Butler D. Translational research: crossing the valley of death[J]. *Nature*, 2008, 453(7 197):840.
- [10] Zalevsky J, Chamberlain AK, Horton HM, et al. Enhanced antibody half-life improves in vivo activity[J]. *Nat Biotechnol*, 2010, 28(2):157.
- [11] Platt B, Welch A, Riedel G. FDG-PET imaging, EEG and

我国东、中、西部地区医药制造企业研发投入的影响因素研究

郭丹丹*,冯国忠#(中国药科大学国际医药商学院,南京 211198)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)04-0436-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.04.02

摘要 目的:为有效增加我国各地区医药制造企业的研发投入提供参考。方法:采用因子分析、线性回归方法,选取平均企业规模、新产品销售收入占比、行业利润、研发人员占比、政府资金资助强度5个指标,构建东、中、西部地区医药制造企业研发投入的影响因素评价体系,分别评价影响其研发投入的关键因素。结果与结论:影响东、中、西部地区医药制造企业研发投入的关键因素各不相同。在3个模型中,政府资金资助强度因素指标系数均较大,表明该指标对各地区医药制造企业研发投入的影响均较显著。研发人员占比、平均企业规模和研发人员占比、平均企业规模指标分别是东、中、西部地区研发投入的关键影响因素。建议各地区医药制造企业抓住各自的关键影响因素,因地制宜,有效提高研发投入。

关键词 医药制造企业;地区;研发投入;影响因素;因子分析;线性回归

Study on Influential Factors of R & D Investment for Pharmaceutical Manufacturing Enterprises in Eastern, Central and Western Regions of China

GUO Dan-dan, FENG Guo-zhong (School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for the promotion of R&D investment for pharmaceutical manufacturing enterprises in different regions of China. METHODS: The factor analysis and linear regression method were adopted. Using average enterprise scale, the ratio of new product sale income, industrial profits, the proportion of R&D staff, government fund support as index, the evaluation system of influential factors of R&D investment for pharmaceutical manufacturing enterprises was established in eastern, central and western regions; the effects of the system and key factor of R&D investment both were evaluated. RESULTS & CONCLUSIONS: The key influential factors of R&D investment are different in pharmaceutical manufacturing enterprises from eastern, central and western regions. In three evaluation models, the government fund support factors have large index coefficients, which indicate the index show great influence on R&D investment for pharmaceutical manufacturing enterprises in different regions. The proportion of R&D staff, average enterprise scale & the proportion of R&D staff, the average enterprise scale index are the key influential factors for R&D investment in eastern, central and western regions, respectively. It is suggested that pharmaceutical manufacturing enterprises grasp key influential factor, adapt to local conditions and improve R&D investment effectively.

KEYWORDS Pharmaceutical manufacturing enterprises; Region; R&D investment; Influential factor; Factor analysis; Linear regression

sleep phenotypes as translational biomarkers for research in Alzheimer's disease[J]. *Biochem Soc Trans*, 2011, 39(4):874.

[12] 周宏灏,张伟.新编遗传药理学[M].北京:人民军医出版社,2011:20-26.

[13] 张伟,周宏灏.药物基因组学和个体化医学的转化研究进展[J].*药学报*,2011,46(1):1.

[14] Zhang W, Roederer MW, Chen WQ, *et al.* Pharmacogenetics of drugs withdrawn from the market[J]. *Pharmacogenomics*, 2012, 13(2):223.

[15] Yildirim MA, Goh KI, Cusick ME, *et al.* Drug-target network[J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25(10):1119.

[16] Hopkins AL. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery[J]. *Nat Chem Biol*, 2008, 4(11):682.

[17] 肖智勇,周文霞,张永祥.基于网络药理学的抗肿瘤药物发现策略[J].*国际药学研究杂志*, 2014, 41(1):1.

[18] 刘昌孝.我国医药产业创新药物研发面临的问题及对策探讨[J].*中国药房*, 2012, 23(22):2017.

[19] 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.

[20] 罗晶,李劲松,黄丽丽,等.临床数据中心建设助力转化医学研究[J].*转化医学杂志*, 2013, 2(2):106.

* 硕士研究生。研究方向:医药企业管理。E-mail: dan0130dan@126.com

通信作者:教授,硕士生导师。研究方向:医药产业经济及营销管理、企业管理与诊断咨询。电话:025-86632097。E-mail: fenzhongcpu@126.com

(收稿日期:2014-05-27 修回日期:2014-07-07)

(编辑:杨小军)