

• 专 论 •

转换医学在新药研究开发中的应用

刘昌孝

(天津药物研究院 新药评价研究中心, 天津 300193)

摘 要: 创新药物研究和开发的理论、方法和关键技术随着生物技术的发展而发展, 既使我国创新药物研究获得前所未有的机遇, 也接面临着重大挑战。在“关键路径研究”中, 实施转换医学研究或转换研究不但影响医药企业的新产品研发过程, 也会对研发机制产生深远的影响。转换医学为提高研究开发效率提供了机遇和挑战, 在新药发现、研究开发、临床前和临床评价研究的各个阶段, 应用转换研究模式, 科学地利用获得的有用信息, 把握转换研究与新药研发三要素, 定能降低研发成本和缩短研究时间, 提高研发效率和速度。笔者主要论述转换医学的发展、国际动态、我国创新药物研究所面临的机遇和挑战等方面的内容。

关键词: 创新药物; 转换研究; 关键路径计划; 成药性; 0 期临床试验

中图分类号: R95

文献标识码: A

文章编号: 1674-5515(2010)05-0000-05

Application of translational medicine to research and development of new drugs

LIU Chang-Xiao

(Tianjin Institute of Pharmaceutical research, Tianjin 300193, China)

Abstract: Current innovative drug research and development of the theory, methods, and key technology is the rapid emergence of China will be conducive to the research of innovative medicines to improve the strength and the overall level. For the establishment of China's independent innovation system, so we face major challenges in innovative drug research in China to reach close to the country's overall level. Translational medicines proves the opportunities and challenges in drug discovery, research and development (R&D), preclinical and clinical evaluation of the various stages of conversion of application mode, use the three elements of druggability to evaluate of new drugs. This review will convert the development of translational medicine, the international statues, and the opportunities and challenges in application to R&D of new drugs.

Key words: innovative drugs; translational research; critical path research; druggability; phase 0 clinical trial

近十年来, 分子生物学技术的不断创新和生物信息学在生命科学中的广泛应用, 为生命科学研究, 特别是生物医药的发展带来了前所未有的深度和广度, 但同时也使基础和临床研究的距离加大, 这就导致生命科学研究的许多新成果都没能得到广泛的应用。在这种生命科学快速发展的大背景下转换医学 (Translational Medicine) 应运而生, 成为国际医学健康领域的新概念。2003 年创刊了《转换医学杂

志》(《Translational Medicine》), 2009 年又创刊了《科学-转换医学》(《Science Translational Medicine》, www.ScienceTranslationalMedicine.org)。

就药物创新研究而言, 转换医学研究的目的是打破基础医学与药物研发和临床医学之间的屏障, 缩短新药从实验室进入临床的过程, 能够最终使患者更快地受益于生命科学的研究成果。转换医学研究打破了以往传统的单一学科或有限合作的研究模

作者简介 刘昌孝 (1942—), 男, 中国工程院院士, 研究员, 博士生导师, 研究方向为药代动力学。

Tel: 022-23006860, E-mail: liucx@163.com

式, 强调多学科合作, 发挥各自优势, 联合攻关。转换医学或转换研究 (Translational Research) 的主要目的是为了打破基础医学与药物研发、临床医学之间固有的屏障, 建立起彼此的直接关联, 缩短从实验室到临床应用的过程^[1-3]。它是将基础研究获得的成果快速转化为适用于临床的新方法, 会受益于医学科技的发展, 并引领新医药革命。

1 转换医学研究的国际发展

转换医学研究是将科学发现所引起的实验室、临床、或人群研究进入到临床应用^[4]。转换研究不仅为开发新药品及研究新的治疗方法开辟了一条新途径, 而且有助于探索新的治疗方法, 缩短新的治疗方法从实验到临床阶段的时间, 提升重大疑难疾病的诊治水平, 其所起的作用见图 1。如通过转换研究以减少癌症发病率和死亡率等。科学家提供基本医疗的新工具, 用于病人的治疗和评估其影响, 并就疾病的性质和进展提出供临床研究人员参考的新的意见, 往往能刺激基础医学研究, 因此转换研究已被证明是一个推动临床研究进程的、强有力的引擎^[5]。

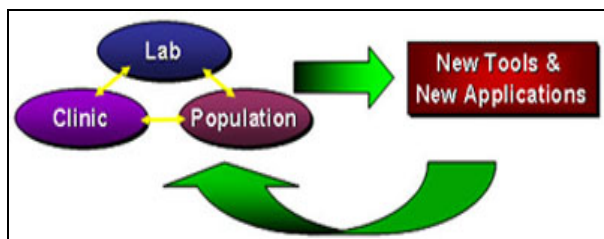


图 1 转换研究的作用

美国国立卫生研究院 (NIH) 已确定加大对转换研究的支持力度, 重点在增强临床和转换医学学科建设。美国 NIH 从 2005 年起专门设立了国家临床转换研究中心 (CTSA) 基金项目, 第一批资助了 12 家综合性医学和临床研究机构, 2007 年又批准了 12 家。转换研究是欧盟重点发展和关注的科研领域, 2007 年 1 月欧盟开始正式实施第七个框架研究计划, 统筹和确定了 2007~2013 年的发展目标。2005 年 5 月, 苏格兰卫生部宣布该国将与全球最大的制药公司之一——惠氏制药公司合作, 共同在苏格兰启动世界上第一个转换医学合作研究中心^[6]。目前, 多家跨国制药公司正在转换医学方面投入更多的人力和资金, 以期用转换研究的新概念占领新药研发的制高点。

2 转换医学研究在创新药物研发中的作用

创新药物研发正在面临重大挑战, 因此充分利用国际生命科学研究的最新发展, 特别是功能基因组研究的最新成果, 开展创新药物的基础和应用基础研究, 建立高水平的创新药物研究体系, 提高药物创新能力, 是我国面临的一项十分迫切的国家需求。在“关键路径研究”中, 实施转换研究不但影响医药新产品研发过程, 也会对研发机制产生深远的影响。特别是提出把握转换研究与新药研发三要素 (医学临床有效性、安全性和产业化的有用性) 的关系, 对提高研发效率十分重要。提高研发效率需要科学的支持系统用于评价路径^[7-12], 该支持系统包括技术标准、研究工具、注册政策和注册的科学标准, 以推进发明的实现。图 2 为药物评价途径的科学支持系统示意图。

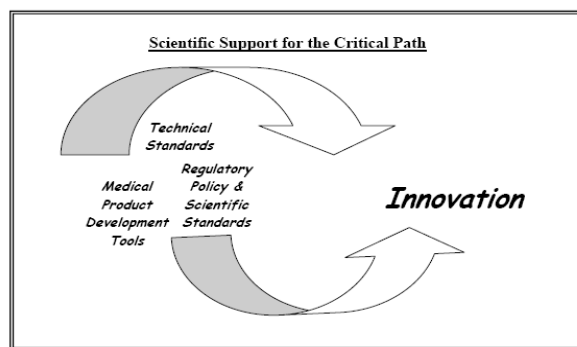


图 2 药物评价途径的科学支持系统示意图

分析淘汰药物的原因, 可以认为是转换医学研究链上的突出问题, 因为将现有的动物疾病模型和安全性评价研究方法所获得资料运用到人体、疾病治疗, 还有相当的距离。简言之实验动物代表不了人, 也代替不了人。这些问题突出表现在: 1) 动物疾病模型与人疾病的生物标示物的不一致性, 不能预见临床的有效性; 2) 动物安全性评价结果不能有效地预测药物的安全性; 3) 临床试验受试者的结果不具备显著的代表性; 4) 新医药产品 (基因、纳米、生物技术药物) 的出现, 还无可靠的临床前和临床评价的工具与标准。将动物资料过渡到人的技术工具的问题反映出提高成药性的难度。在广泛征询社会各界意见的基础上, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 在 2004 年 3 月以来发表了名为《创新或停滞: 新医疗产品的关键路径上的挑战与机遇》(Innovation/

Stagnation: Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products) 等 4 份白皮书^[7-10]。并分析了目前新药产品研发及审批过程中存在的问题,探讨了产生这些问题的原因并提出了相应的解决方案^[12]。

在白皮书中, FDA 列举了在新医疗产品研发过程中所面临的困难和对最终结果的不可预测性,通过努力改进研发过程中所使用的科学工具以达到满意的效果。“关键路径研究”(Critical Path Research)是 FDA 推出的为加快新医疗产品研发进度,实施转换研究不但影响医药企业的新产品研发过程,也会对研发机制产生深远的影响。也就是说转换研究将药物创新的基础研究(Basic Research)与评价途径研究的临床前和 I、II、III 和 IV 期临床研究直至新药上市的过程连接成一个系统工程,使药物评价研究符合规范的药品开发研究程序,建立和改善适用于新药评价本身需要的研究开发程序,特别是提出把握转换研究与新药研发三要素的关系,对提高研发效率十分重要。新药评价路径研究与转换研究的关系见图 3。

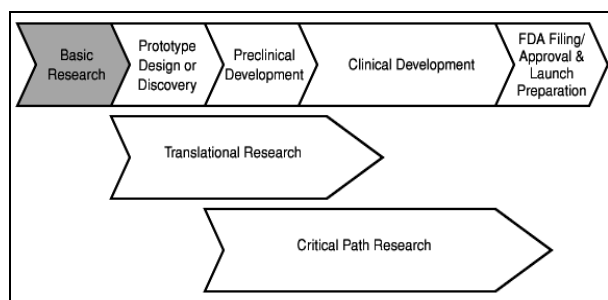


图 3 新药评价路径研究与转换研究的关系

3 药物创新发展和转换医学研究的机遇和挑战

药物产业的发展在中国经历了从无到有,从小到大的发展过程,经过近六十年的医药工业发展,化学原料药的生产在满足国内需要的基础上,也是世界医药市场的重要力量。但多为仿制品种,无力形成具有独立知识产权的创新药物的发展,因此制约了中国在世界医药市场上的地位。实现我国药物研发从仿制为主到创新为主的转变,已为当务之急。近年来国际上新药前期基础性研究进展很快,人类基因组等研究对新药研发产生了深刻的影响,一些新兴学科越来越多地渗入到新药的发现和前期基础

研究,带来了革命性变化。

我国政府加强医药科研与产业投入,鼓励企业参与国际竞争,为促进医药产业结构调整和持续发展打下了坚实的基础。通过当前正在迅速兴起的创新药物研究的理论方法、关键技术和平台建设,提高我国创新的实力和水平,为初步建立起我国药物研究的自主创新体系,为实现药物研究的历史性转变和跨越式发展奠定基础,在药物研究的若干领域进入国际前沿,接近或达到发达国家创新药物基础研究的整体水平,目标是创制具有我国自主知识产权的新药。当前创新药物研究和发展的理论、方法和关键技术的发展,使我国创新药物研究获得了前所未有的机遇,也面临着重大挑战。

3.1 在新药发现阶段的转换研究

我国开展了基于基因功能的创新药物研究,将与基因组等研究的成果上下承接,并将推进其进一步的发展与深化。在新药筛选中,应用高通量、高内涵的药物筛选的概念、原理、方法和步骤,将大大提高筛选速度和成药性;在优化设计中,应用与药物体内过程和药效的三相(药剂相、药代相和药效相)的概念、原理和方法能为获得候选药物具有适宜物理化学性质、最佳的药效和药代特性至关重要,其中需要应用药理学研究的早期介入。在以下方面我们面临的重大挑战也十分严峻,如:1) 重大疾病药物的研究关键技术,如血脂调解药和抗动脉粥样硬化药物的研究,神经系统及免疫调节系统相关疾病的药物研究,用于老年性疾病的药物的研究,针对分子靶点的抗肿瘤药物的研究,抗菌药物研究,抗病毒药物研究,抗代谢性疾病药物(如抗糖尿病、抗骨质疏松药物)的研发与改进等;2) 药物筛选中新方法、新技术的应用;3) 手性药物的拆分技术;4) 产业化生产相关技术研究,如多种给药系统(DDS)的研究和药用辅料的研究等均有许多重大科学和技术问题阻碍,需要我们应用现代科学技术和方法来克服困难^[13]。

药物的体内过程是通过多种转运变化的药物进入体内不同部位(组织、器官、靶点)发挥其作用的必须过程。因此适宜的体内过程特征——吸收、分布、代谢和消除(ADME)与产生药效作用(E)和毒性(T)密切相关。在早期的药物研究中,形成的高通量筛选多以与 E/T 相关的指标为特征的研究方法,在较大程度上忽视了药物 ADME 的作用。新药发现阶段的转换研究,应将以下 4 方面结合考

虑：1) 高通量筛选：在分子和细胞水平进行活性评价，发现特定靶点的激动剂或抑制剂；2) 高内涵筛选：在结构和功能上发现化合物对细胞形态、生长、分化、迁移、凋亡、代谢途经和信号传导各个环节确定化合物的活性和潜在的毒性；3) 更关注吸收、分布、代谢、排泄和毒性 (ADME/T) 筛选在药物发现的早期介入，建立双高的 ADME/T 筛选模型；4) 在应用计算机辅助设计中建立虚拟筛选系统固然重要，但笔者认为建立 ADME/E/T 的虚拟评价系统更为重要^[12]。

3.2 在创新药物研究开发阶段的转换研究

基础和应用基础研究的实力和水平是决定创新药物研究能力的关键因素。基础研究薄弱，缺乏创新性的发现，是我国当前药物研究依赖仿制、受制于人的根本原因。新药研发成本高、产出低、周期长是世界公认的态势。从新药研究开发的三大元素考虑，我们所面临的问题也十分复杂，主要有以下 3 点：1) 从实验研究过度到临床研究，主要是动物疾病模型与人类疾病的差异和动物药物安全性预测到人类的差异严重影响到药物的安全性和有效性；2) 新药产业化研究开发和可持续性产业利用也是影响成药性的重要方面；3) 新药产品研发及审批过程中科学性、公平性方面也存在不足。因此，充分利用国际生命科学的最新发展，开展创新药物的基础和应用基础研究，建立高水平的创新药物研究体系，是我国面临的迫切任务^[12]。

联系 ADME/E/T 的内在关系，对提高成药性具有一定意义。从动力学意义来看，可以认为动力学是贯穿药物发现→开发研究→产业化全过程的基础和应用研究的学科。针对药代 (PK)、药效 (PD)、形成从化合物到新药的有效转换研究链问题，笔者认为：在新药研究开发链的转换研究中，应建立以动力学为主线的研究体系，结合国内外新药研发现状和工作基础，攻克制约我国新药研究开发的成药性的技术瓶颈。

3.3 新药临床评价的转换研究

自从 20 世纪 60 年代确定新药临床试验的 I、II、III 期划分来研究新药的安全性和有效性以来，已经走过了近 40 年的固定模式的研究^[13]。转换医学研究打破了基础医学与药物研发、临床医学之间固有的屏障，建立起彼此的直接关联，缩短新药从实验室到临床应用的过程。Murgo 等^[14-15]认为 0 期临床试验又可以在临床研究的早期提供有价值的信息，从而大大加快临床研究的进程和提高临床评价的效率。在抗癌药物的 0 期临床研究中，Kummara 等^[16]提出的 0 期临床研究的路线图 (见图 4) 很值得试验设计时参考，以临床前研究为基础调整发展决策目标或评估是成功评价的依据。它要求开发和验证的 PK 和 PD 的分析与预期目标之间的关联性，证实临床前模型中的药物和抗肿瘤活性与血浆水平相关的 3 种可能性来确定是否进入 0 期临床试验。

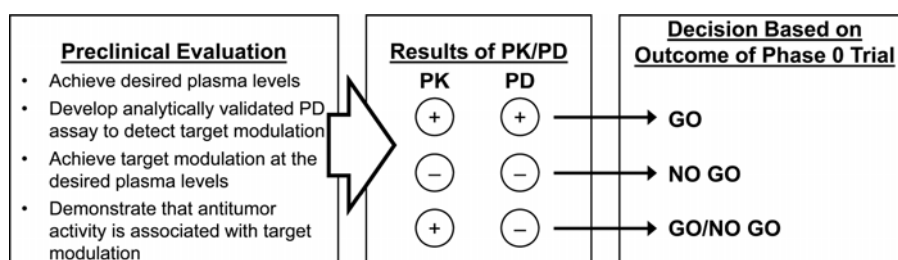


图 4 基于临床前药代 (PK) 和药效 (PD) 研究确定进入 0 期临床评价

转换医学在具有重要生物活性的复杂产物的生物合成、结构-活性关系及作用机制研究，重要生物大分子有选择性的小分子调节剂的设计、合成、模拟及活性研究中均有实用意义。如抗癌药物的化学、生物学和转换研究能够积极开展合作研究工作就是一个复杂的系统工程。在临床上，转换医学研究不仅为开发新药品及研究新的治疗方法开辟了一条新途径，而且有助于探索新的治疗方法，缩短新的治

疗方法从实验到临床阶段的时间，提升重大疑难疾病的诊治水平。

3.4 转换研究需要信息系统支撑

追溯转换研究模式的发展，可以上溯到 1978 年 Abernathy 和 Utterback 提出的转换研究概念，即将产品创新的主导设计到工艺创新的 3 个阶段来提高研发效率，3 个阶段为：1) 探索研究阶段，广泛的试验与产品设计发生；2) 转换研究阶段，从工艺

创新到产品创新; 3) 特定评价阶段, 在产品和工艺创新的重点是减少和降低成本上投入^[17]。

转换研究的成功取决于科学研究者能否形成基础与临床研究领域的基本科学发现和由此形成的团队, 转换医学在新药研究中一般需要考虑的有 3 个阶段转换研究: 第 1 阶段的转换研究是开发潜在的治疗方法, 在基础实验研究过程中探索其需要性, 并测试其安全性和有效性, 主要是随机临床试验; 第 2 阶段的转换研究探讨如何从临床科学的研究结果, 证明在第 1 阶段的转换研究是有效和安全的的治疗方法, 确定药物的临床效果, 并在实践中应用; 第 3 阶段的转换研究是在第 2 阶段研究基础上, 增加了必要的信息转换治疗和预防策略, 证明其是有效的和节约医学治疗的成本, 以确定其有效性转换产生持久的效果^[18-20]。

转换研究需要信息系统为载体, 其中原始数据的产生、改进、管理和分析数据, 可以指导各部分的评价。其研究目标是建立一个持续的反馈回路, 以加快转换的数据转化为生物信息。转换研究决定着一个新的水平的业务管理能力和跨越的研究以及处理生物数据库 (biorepositories) 和实验室的能力。需要信息和数据流、研究开发机构、医学临床研究医院及其参与者的有组织、有条理地运行, 需要研究基础设施和实验室, 需要共享数据域, 需要综合及整体的方法来处理 IT 系统的信息。可以用创新技术模式来描述医药创新技术的生命周期演变过程。

4 小结

创新药物研究的理论、方法和关键技术的发展, 使我国创新药物研究获得了前所未有的机遇, 也将面临着重大挑战。科学地实施转换医学研究或转换研究不但影响医药企业的新产品研发过程, 也会对研发机制产生深远的影响。特别是提出把握转换研究与新药研发三要素的关系, 对提高研发效率十分重要。需要科学的支持系统用于评价路径, 这些科学支持系统包括技术标准、研究工具、注册政策和注册的科学标准, 以推进发明的实现。在分析药物研究开发的现状, 可以认为现有的动物疾病模型和安全性评价研究方法所获得的资料运用到人、到疾病治疗, 还有相当距离。针对这一现状, 可以认为转换研究是值得重视的关键研究模式, 它为提高新药研究开发效率提供了机遇和挑战, 在新药发现、研究开发、临

床前和临床评价研究的各个阶段, 应用转换研究模式, 科学地利用获得的有用信息, 把握转换研究与新药研发三要素, 定能降低研发成本和缩短研究时间, 提高研发效率和速度。

参考文献

- [1] Lehmann C U, Ahuwajiri M M, Li Y C, *et al.* Translational research in medical informatics or from theory to practice [J]. *Methods in Med*, 2008, 47 (1): 1-3.
- [2] Honey K. Translating medical science around the world [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117 (10): 2737.
- [3] Foon K A. Translational research: advancing medical science by stimulating interdisciplinary research translational research editorial [J]. *Exp Bid Med*, 2007, 232 (6): 713-714.
- [4] NCI. Translation Research Working Group. TRWG definition of translation research [R/OL]. [2007-01-17]. <http://www.cancer.gov/trwg/TRWG-definition-and-TR-continuum>.
- [5] NIH. Roadmap for medical research, translation research [R/OL]. [2009-09-17]. <http://nihroadmap.nih.gov/clinicalresearch/overview-translational.asp>.
- [6] Guan J, Chen J. Translational medical science: the medical science beneficial to patients [J]. *Basic Clin Med*, 2008, 28 (8): 785-788.
- [7] FDA. Challenge and opportunity on the critical path to new medicinal products [OL]. [2004-03-16]. <http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/whitepaper.pdf>.
- [8] FDA. Critical path opportunities report [R/OL]. [2006-03-18]. http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/reports/opp_report.pdf.
- [9] FDA. Critical path opportunities list [OL]. [2006-03-18]. http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/reports/opp_list.pdf.
- [10] FDA. Critical path opportunities for generic drugs [OL]. [2007-05-01]. http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/reports/opp_generic_drugs.pdf.
- [11] Liu Y T, Liu C X. Introducing FDA's White Paper: Challenge and opportunity on the critical path to new medical products [J]. *Asian J Pharmacol Pharmacokinet*, 2007, 7 (4): 302-314.
- [12] 刘昌孝. 转换医学与新药发现、研究和开发[J]. *重庆医学*, 2010, 39 (1): 1-4.
- [13] Hafkenschiel J H. Government regulations and the use of drugs [J]. *Calif Med*, 1967, 107 (2): 159-63.
- [14] Murgo A J, Kummar S, Rubinstein L, *et al.* Designing phase 0 cancer clinical trials [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14 (12): 3675-3682.

- [15] Doroshow J H, Parchment R E. Oncologic phase 0 trials incorporating clinical pharmacodynamics: from concept to patient [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14 (12): 3658-3663.
- [16] Kummara S, Doroshow J H, Joseph E, *et al.* Phase 0 clinical trials: Recommendations from the task force on methodology for the development of innovative cancer therapies [J]. Eur J Cancer, 2009, 45 (5): 741-746.
- [17] Abernathy W J, Utterback J M. Patterns of industrial innovation [J]. Technol Rev, 1978, 80 (7): 40-47.
- [18] Lean M E J, Mann J I, Hoek J A, *et al.* Translational Research: from evidence-based medicine to sustainable solutions for public health problems [J]. Brit Med J, 2008, 337: a863.
- [19] Hiss R G. Fundamental issues in translational research. Translational research—two phases of a continuum // From clinical trials to community: the science of translating diabetes and obesity research. Natcher Conference Center, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA, 2004: 11-4. www.niddk.nih.gov/fund/other/Diabetes-Translation/conf-publication.pdf.
- [20] Petticrew M, Roberts H. Evidence, hierarchies, and typologies: horses for courses [J]. J Epidemiol Community Health, 2003, 57 (7): 527-529.

(收稿日期 2010-09-10)