

## 基于模型的药物研发

李认书<sup>1</sup>, 朱永宏<sup>2</sup>, 孙 鹤<sup>1,2</sup>

1. 天津大学药物科学与技术学院, 天津 300072

2. 天津天士力集团有限公司, 天津 300402

**摘 要:** 药物研发的高投入和高风险促使药物研发者和审评者积极尝试各种先进的研究方法与工具来提高药物研发效率。基于模型的药物研发理念(MBDD)是采用定量研究的方法,通过建模与模拟技术,进行药物研发的一种新的研发模式。MBDD强调药物研发全过程中学习的重要性,将隐藏在药物研发数据中的知识通过定量的方法挖掘出来,用以指导下一阶段的研究方案的设计,可大大提高药物研发资源的利用率,增加研发效率。综述 MBDD 的概念、发展以及应用,旨在为从事药物研发的工作者提供借鉴,希望国内有更多的研究者关注这一新的研究模式,以促进我国新药研发模式的转变。

**关键词:** 基于模型的药物研发; 定量药理学; 疾病模型; 药物模型; 研发模式

中图分类号: R288 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2011)01-0176-04

## Model-based drug development

LI Ren-shu<sup>1</sup>, ZHU Yong-hong<sup>2</sup>, SUN He<sup>1,2</sup>

1. School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China

2. Tianjin Tasly Group Co., Ltd., Tianjin 300402, China

**Key words:** model-based drug development; pharmacometrics; disease model; drug model; research and development mode

当前新药研发呈现出高投入、长周期、低成功率等特点,这给传统理念下的药物研发模式带来巨大挑战,国内外医药领域学者从不同学科领域进行大量探索<sup>[1]</sup>,试图改变这一局面,缩短研发周期、降低研发成本,并提高研发效率。

临床药理学、医药统计学及定量药理学的专家们经过不懈的努力,开发出多种定量研究模型,将其应用于新药研发的各个阶段。美国食品药品监督管理局(FDA)提出将“基于模型的药物研发模式”(model-based drug development, MBDD)用于新药研发,以提高新药研发的效率。MBDD是一种新的药物研发模式和理念,用数学和统计方法对新药研发各阶段产生的数据进行建模与模拟,评价药物的有效性和安全性,研发者从中获得更多的药物信息,从而利于新药研发中的知识管理和关键决策。

### 1 MBDD 理念的提出

#### 1.1 MBDD 理念的起源

MBDD 理念源于著名临床药理学家 Sheiner 于 1997 年提出“学习-验证(learn-confirm)”动态循

环理念。Sheiner 强调,在药物临床研发过程中,学习与验证是同等重要且必要的两个过程,但由于研发者更多考虑的是新药如何得到药政批准,往往将更多的精力投入在“验证”阶段,而轻视了“学习”的过程。研发者在对新药的学习认识不足的情况下,急于开展验证研究,使验证研究带有一定的盲目性,从而导致临床研究的低效率及研发资源的浪费。Sheiner 将药物临床研究分为两个“学习-验证”动态循环过程。不同的研发阶段学习和验证的侧重点不同。最重要的是,在验证研究中加入学习思维,可分析出验证失败的原因有可能不是因为药物的疗效,而是因为患者的依从性差,这样一个由验证失败而被丢弃的药物,通过重新设计试验,而重新获得“生命”<sup>[2]</sup>。在以后的研究中,学者们将这一动态循环发展为“学习-验证-学习”,强调将学习贯穿于药物研发的全过程<sup>[3]</sup>。

药物临床研究中的学习是对已有知识的归纳总结,目的是为了更全面地认识药物的各种属性,I 期和 IIa 期的学习是为了使 IIb 和 III、IV 期验证试

验的设计更有效、更有信心。通过对已有信息的收集、整理和分析,找出数据的关联规律,分析药物特征。学习的过程即是对数据建模与模拟的过程,MBDD 是对传统的基于经验的新药研发(empirical based drug development, EBDD)理念的一种转变,后者注重验证,而未能全面充分体现出数学模型的应用价值。MBDD 并非对传统研发模式的全盘否定,只是强调在研发过程中应注重学习过程。

## 1.2 MBDD 理念的核心

MBDD 理念的核心是充分利用已有数据及研发周期中不断产生的数据,系统地将各研发阶段、各学科领域内的数据关联、整合、分析,转化为可利用的知识,并逐渐积累成药物的知识库,为关键决策提供客观科学的信息支持。

MBDD 理念的目的是通过制定合适的计划,运用合适的模型,做出正确的研究决策,以提高药物研发的效率和效益;并能够让正确的病人,以正确的剂量和用法,服用正确的药物,最终实现药物的最大效用。

MBDD 理念得到了 FDA 的认可和强力推荐,2004 年 FDA 发布了 *Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products* (新医疗产品关键路径的机遇与挑战),指出 MBDD 理念为促进药物研发的知识管理和研发决策提供了重要的方法,是新药研发关键路径的机遇。在 FDA 的引导下,药政、制药公司、研究机构对 MBDD 的理念和工具做出了相应的宣传、研究及应用,使越来越多的业界人士关注到这一理念的价值所在,也推动了相关学科如定量药理学(pharmacometrics, PM)的发展<sup>[4]</sup>。

## 1.3 MBDD 的相关概念

与 MBDD 密切相关的概念包括 PM 和定量临床药理学(quantitative pharmacology, QP),简言之,PM 是量化病人、药物与疾病之间相互关系的学科;QP 是关注数据整合和定量决策的多学科方法;而 MBDD 则是将模型作为药物研发工具与目标的模式与理念。因此,从关注的重点划分三者的定义范围:MBDD>PM>QP,MBDD 是理念,PM 是学科,QP 是方法<sup>[5]</sup>。

## 2 MBDD 的模型

模型思维或定量思维用于药物研发始于 20 世纪,如化合物定量构效关系的研究、药动学研究、药效学研究等。模型思维方法能更好地了解认识疾

病、药物及其相互关系,但由于传统药物研发模式,尤其是药物临床研究中,只习惯于验证思维,而忽视了模型思维,导致了对有价值信息挖掘不足,使药物研发资源未能得到充分利用,影响了研发效率。MBDD 理念强调在药物研发全过程中,充分利用模型思维与方法,促进药物研发。

### 2.1 疾病模型

疾病模型用于量化相关生物(或病理)系统主要包括 3 类模型:1)用于描述生物标记物(biomarkers)与临床结果关系的模型;2)疾病的时间进程的模型;3)安慰剂效应模型。按照模型与生物系统的相似度分为 3 种模型:系统生物模型、半机制模型及经验模型。系统生物模型试图从分子水平再现生物系统,根据多个体内外实验估计各种生物进程的模型参数。半机制模型简化生物系统以描述现有数据,这种模型较简单,参数较少,是系统模型的第一步。经验模型与系统生物模型的相似性较小,只是观察数据之间内在关系的数学模型,如肿瘤大小的变化与存活之间关系就是典型的经验模型<sup>[6]</sup>。3 种模型都有各自的用途,根据实际研究需要选择相应的疾病模型。

疾病的时间进程模型描述临床结果变化与时间之间的关系。安慰剂效应模型本身与疾病无关,但表示患者的心理生物效应,许多疾病状态是用症状来衡量的,具有明显的安慰剂效应,安慰剂模型可预测药物的净效应,也可估计试验的样本量<sup>[7]</sup>。

### 2.2 药物模型

药物模型用于描述药物暴露或药动学、反应或药效学与个体患者之间的关系,如暴露-反应(exposure-response, E-R)模型<sup>[8]</sup>。E-R 模型最初用于药物的有效性研究,随着模型使用的不断增加,也用其进行常规的安全性研究。未来需要早期的安全性标记研究,很少有人分析后期临床试验及上市后的安全性数据与临床前和早期临床的生物标记数据的关系,因此量化安全性标记物与结果之间的关系,有助于将后期预期外事件最小化<sup>[7]</sup>。

### 2.3 试验模型

试验模型用于描述患者纳入/排出标准、中断和依从试验方案,包括依从模型、脱落模型。纳入/排出标准、早期中断、缺乏依从性等因素都能影响实验结果。通常研究者会公开病人的基础特征的均值或域值,但基础变量之间的相互关系却不常报道,如在肥胖病试验中,性别、体质量、种族之间相互

关系。患者中断试验是由于随机因素,还是由于药物的有效性或安全性原因,这些信息不但有助于临床试验设计,对优化治疗值及药物经济学都有用处。如果不将这些因素考虑进去,就不能很好地设计试验方案及预测试验结果<sup>[7]</sup>。

随着新信息的不断产生,疾病-药物-试验模型也在不断地演变,但对于既定的研发计划,可能仅需要疾病或药物模型的某些部分。模型方法的实现可通过相应的软件工具,目前国外成熟的软件有 NONMEN、SAS、Splus、Berkeley Madonna、WinBUGS、ADAPT II、WinNonLin/WinNonMix、Trial Simulator 等;国内开发的软件有 DAS 系列软件。

### 3 MBDD 的应用

#### 3.1 在药物研发中的应用

药物发现阶段研究重点在于寻找达到特定目标的最具潜力的主导化合物,很多药物失败的原因是其没有足够好的药动学特征,如半衰期短、生物利用度差等。因此,在开始临床试验之前,需要解决的关键问题是在药物的药效学特征、药物代谢特征、安全性以及生产成本等各个方面之间找到最佳平衡点<sup>[9]</sup>。

基于生理和病理的 PM 模型 (physiological and pathophysiologically based PM model, PBPM) 是临床前研究值得关注的模型。这些模型可提供准确且近乎完全的药动学特征,并能量化药物的效能。Blesch 等<sup>[8]</sup>通过研究建立 PBPM 模型,评价卡培他滨 (Capecitabine) 如何由动物实验的有效剂量外推得到人用有效剂量,以指导 I 期临床试验的方案设计,提高 I 期临床试验的效率<sup>[10]</sup>。

临床前研究得到的剂量-暴露-反应关系,用于指导 I 期临床试验设计,并在 I 期加以验证。I 期临床结束时,在数据集关闭之前,即时收集试验数据,建立 PM 模型,桥接剂量与暴露量,分析出有效知识,指导下一步的 II 期试验的方案制定。II 期研究既注重学习,也注重验证,IIa 的目的是学习,IIb 的目的是验证。IIa 阶段研究疗效,验证或修定 I 期试验中得到的有关安全性、有效性及对生物标记物的疗效,并进一步精确剂量-生物标记物-替代物-结果关系。通过群体剂量-PK/PD-反应模型,挖掘隐藏在 I 期和 IIa 期的所有信息,再通过模拟方法对 IIb 的研究结果进行模拟。模拟结果用于指导 IIb 试验设计,通过 IIb 试验验证模型模拟结果,同时学习到更多的药物信息,再进一步精确 PK/PD 模型,

优化剂量方案,指导 III 期试验设计。

III 期临床的设计依据是对之前所有数据的分析模拟结果,包括剂量的确定、病人群体的选择、试验周期、病例数量、采样点、采样量等。好的 PM 模型得出的分析结果,可有力支持药物的安全性、有效性信息,增加临床试验的经济性和效率,甚至可省略部分临床试验,即可得到上市批准的许可。IV 期临床研究中通过对累积到的所有数据进行 PM 建模与模拟,进一步确定药物安全性,发现新用途,增加说明书请求,调整药物联合应用和特殊人群如儿童、老年人、肝肾功能不全者的剂量方案<sup>[9]</sup>。

#### 3.2 对药物审批决策的影响

FDA 应用 MBDD 定量分析直接影响对药物的审批决策。在发表的 2000—2006 年利用 MBDD 方法影响审批决策的 13 个案例中,85% 的批准决定和 89% 的说明书批准与 PM 分析结果相关<sup>[11]</sup>。

MBDD 主要影响的范围包括批准决定、药物说明书内容的确定及修订、为申请者提供药物研发建议。在批准决定方面,MBDD 的作用包括提供药物有效性信息、评价利益/风险、审评靶向安全性研究、制定审批标准、评价生物等效性失败的临床意义。在说明书的批准方面,MBDD 的作用主要是规定剂量以及提供“注意事项”中的相关信息,前者包括剂量和使用方法的选择、个性化剂量、评价特殊人群的剂量方案(如儿童、肝肾功能不全患者等)、评价药物相互作用、描述疗效的作用时间。

以 FDA 发表的案例 Nesiritide 为例,由于出现预期外效果,1999 年 FDA 给申请者发出不能批准的信函,建议申请者优化剂量,使预期外效果最小化,同时能快速达到预期疗效。通过 E-R 模型,最终模拟出可达到最佳利益/风险的剂量,申请者选择该剂量方法进行临床试验,试验结果证实与模拟结果相近,申请者将试验结果提交给 FDA 后,FDA 在 2001 年批准了该药用于治疗急性心衰<sup>[11]</sup>。

唑来膦酸 (zoledronic acid) 是已经批准上市的药物,但 NDA 申请、补充申请以及上市后研究数据均表明其有肾损伤的风险,FDA 通过建模分析表明,药物暴露量与肾毒性相关,与申请者讨论后,建议轻中度肾功能不全患者根据 AUC 调整剂量,并将该建议添加到说明书中<sup>[12]</sup>。

### 4 MBDD 面临的挑战与展望

#### 4.1 认知与认可

MBDD 是提高药物研发效率、降低研发成本强

有力的工具之一,将在新药研发领域发挥极其重要的作用。但就目前的发展现状而言,仍然存在一些问题:其被认知和认可的程度尚低,业界对传统研发模式存有较强的依赖,并对新模式持怀疑态度,需要药政部门与学术研究机构发挥各自的引导与宣传作用,加强对学术界、制药企业、新药审评专家的培训教育,使 MBDD 在药物研发与审评中的应用价值得到切实体现。

## 4.2 人才资源

MBDD 应用于药物研发与审评,需要多学科综合型人才,学科包括定量临床药理学、统计学、程序工程、数据管理等,并需要与临床专家密切合作。而目前,药物研发与审评领域内掌握定量技术的人才奇缺,严重阻碍了 MBDD 的广泛应用。人才的培养成为发展 MBDD 的当务之急。MBDD 人才的综合性要求使得培养培训的课程设置较为困难,可供学习的资源也相对匮乏。

## 4.3 模型的研究有待深入

目前已经有大量的模型可用于药物研发与审评,但相对于复杂的疾病谱及复杂的药物研发进程,模型的研究仍处于初期阶段,需要深入研究各类模型的开发应用,FDA 将开发 5 个疾病模型作为 2020 年的战略目标。

## 4.4 相关标准缺乏

为推广 MBDD 理念在药物研发与审评中的应用,需要一系列的标准模型。但如何评价模型的成功与否,是需要解决的一个难题。模型的标准化工作,尚需要投入大量的精力与人力,美国 FDA 在标准制定方面提出 2020 年的战略目标是实施 15 项标准模板,以供国际借鉴。

MBDD 理念相对于传统基于经验的药物研发模式具有潜在的应用价值,实践也证明,MBDD 在药物研发和审评中发挥出独特的优势,为药物研发提供了全新的思路,值得业界人士深入研究与探讨。虽然目前 MBDD 的发展受到认知度低、人才资源奇缺、技术相对薄弱等方面的制约,但随着对其宣传的不断扩大,其应用前景得到越来越多业界人士的认可。MBDD 的发展,需要药政部门、药物研发机构、培训教育部门共同努力。传统药物研发模式向 MBDD 模式的转变,势必带来药物研发的高效

率与高效益,国内与国际的差距督促国内相关领域的研究者投入大量的精力来缩小这一差距,使我国的药物研发水平与国际接轨,提高制药业创新发展。

## 参考文献

- [1] 刘昌孝. 转换医学在新药研发中的应用 [J]. 现代药物与临床, 2010, 25(5): 321-326.
- [2] Sheiner L B. Learning versus confirming in clinical drug development [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1997, 61(3): 275-291.
- [3] Lalonde R L, Kowalski K G, Hutmacher M M, et al. Model-based drug development [J]. *Clin Pharmacol Ther* [J]. 2007, 82(1): 21-33.
- [4] 李认书, 朱永宏, 孙鹤. 定量药理学在美国 FDA 药品审批决策中的应用 [J]. 中草药, 2010, 41(12): 2095-2098.
- [5] Zhang L P, Pfister M, Meibohm B. Concepts and challenges in quantitative pharmacology and model-based drug development [J]. *AAPS J*, 2008, 10(4): 552-559.
- [6] 孙基, 杨倩. 肾阳虚证动物模型研制进展与中药药效评价思考 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(1): 22-24.
- [7] Gobburu Jogarao V S, Lesko L J. Quantitative disease, drug, and trial models [J]. *Pharmacol Toxicol*, 2009, 49: 291-301.
- [8] 郑兴宇, 高晓霞, 刘晓节, 等. 基于代谢组学技术应激抑郁动物模型的评价 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(3): 175-179.
- [9] Ette E I, Williams P J. *Pharmacometrics: The Science of Quantitative Pharmacology* [M]. New York: Wiley Interscience, 2007.
- [10] Blesch K.S, Gieschke R, Tsukamoto Y, et al. Clinical pharmacokinetic/pharmacodynamic and physiologically based pharmacokinetic modeling in new drug development: the capcitabine experience [J]. *Invest New Drugs*, 2003, 21: 195-223.
- [11] Powell J R, Gobburu J V. Pharmacometrics at FDA: evolution and impact on decisions [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2007, 82(1): 97-102.
- [12] Bhattaram V A, Booth B P, Ramchandani R P, et al. Impact of pharmacometrics on drug approval and labeling decisions: a survey of 42 new drug applications [J]. *AAPS J*, 2005, 7(3): 503-512.