

简析我国创新药研究中需关注的几个问题

许真玉^{1,2}, 毕开顺^{1*}

1. 沈阳药科大学, 辽宁 沈阳 110016

2. 国家食品药品监督管理总局 药品审评中心, 北京 100038

摘要: 结合国家食品药品监督管理局在2013年2月26日发布的《国家食品药品监督管理局关于深化药品审评审批改革, 进一步鼓励药物创新的意见》和国家食品药品监督管理局药品审评中心第三届中国药物创新论坛问卷的部分数据, 针对我国创新药在研究目标的设定、研究计划的制定、研究过程的控制方面存在的问题进行分析, 以期得到药品研究者的关注。

关键词: 创新药物; 药物研究; 临床评价; 审评策略; 审批流程

中图分类号: R288 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2013)17-2489-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.17.027

Discussion on problems in development of innovative drugs

XU Zhen-yu^{1,2}, BI Kai-shun¹

1. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

2. Center for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100038, China

Key words: innovative drugs; drug investigation; clinical evaluation; review policy; approval process

国家食品药品监督管理总局在2013年2月26日发布了《国家食品药品监督管理局关于深化药品审评审批改革, 进一步鼓励药物创新的意见》, 对进一步加快创新药物审评、实行部分仿制药优先审评、加强药物临床试验质量管理、鼓励研制儿童用药等问题进行了详细的阐释。其中对于加快创新药物的审评, 从鼓励以临床价值为导向的药物创新、调整创新药物临床试验申请的审评策略、优化创新药物审评流程等方面进行了阐释, 既显示了国家监管部门鼓励创新的决心和信心, 也为创新药物的研发和审评、审批提出了具体要求。本文拟从创新药研究目标的建立、创新药整体研究计划的制定和实施、创新药研究过程中风险的有效控制等方面探讨目前创新药研究过程中需要关注的几个问题。

1 建立以临床价值为导向的创新药立项决策机制

药品是指用于预防、治疗、诊断人体疾病, 有目的地调节人体生理功能并规定有适应症或者功能主治、用法和用量的物质^[1], 是保障人类生存并健康发展的重要物质。医药行业经过上百年的发展, 常见疾病都已具备了多种治疗手段和多种不同类型

的治疗药物。但是, 由于疾病的复杂性、个体的特殊性, 任何一种治疗手段或者药物都不可能解决特定疾病的所有问题。同时, 随着社会的发展和医药行业的进步, 人们渴望获得安全性更好、有效性更强的治疗药物, 以提高生活质量和健康保障。此外, 由于目前生活环境的不断恶化, 空气、水和食物的不断污染, 以及一些不合理的生活方式的泛滥, 导致临床上不断出现新的危害人类健康的疾病, 需要更多、更有效的治疗手段和药物。

基于药品的基本属性, 任何药品的研究开发, 都需要以临床治疗需求为根本出发点。作为创新药, 更应将未被满足的临床需求作为出发点, 通过创新性工作, 逐步填补未被满足的临床需求的领域, 为人类健康贡献创新药的力量。创新药研发团队在立项之初, 就要对所涉及的适应症领域和疾病进行全面的调研分析, 包括疾病的特点、疾病发病的机制和研究进展情况、临床现有治疗手段和治疗药物、临床治疗需求是否得到满足、存在哪些亟待解决的临床问题、能否通过药物创新解决现存问题等。

收稿日期: 2013-03-21

作者简介: 许真玉(1975—), 女, 从事药品技术审评工作。Tel: (010)68585566 E-mail: xuzhy@cde.org.cn

*通信作者 毕开顺

创新药的研究开发需要消耗漫长的时间和高额的资金投入,同时承担着巨大的风险,所以创新药的研究者必须在研究立项之初,就明晰并实践创新药的这一根本出发点,并以此为指导思想设计整个创新药物的研究开发策略,最大程度地避免单纯为了创新而创新以及不具有临床意义的创新。但在实际工作中,由于各种各样的原因,临床需求尚未被摆在第1位。在国家食品药品监督管理局药品审评中心2012年9—10月份进行的“第三届中国药物创新论坛问卷”中设计了一项关于立项决策机制的调研题目,共有7个答案供被调研者选择,包括:①市场分析,寻找市场效益好的品种;②基于生命科学探索和临床实践,寻找未被满足的临床需要;③战略分析确定未来发展方向,如人口老龄化;④行业分析,做“重磅炸弹药”的追随者;⑤依托现有产能,销售渠道,完善品种;⑥自身研发途径,专注本机构擅长的领域;⑦领导决策。调查结果显示:对于跨国公司,第1位为②,约占25%;第2位为⑥,约占20%;第3位为①、③,均约占7%左右。对于合资企业,第1位的是①,约占近30%,第2位的是⑤、⑥,均约占20%;②仅占10%以下。对于民营企业,第1位的是①,约占近30%;第2位的是⑤、⑥,均约占20%;②仅占10%以下。对于国有企业,第1位的是①,约占30%;第2位的是⑤,约占近20%;第3位的是⑥,约占近15%;②仅占5%左右。

以上结果显示,在药物研发立项过程中,基于生命科学探索和临床实践,寻找未被满足的临床需要是跨国公司在立项决策时非常重要的因素,甚至可以说是首先考虑的因素,但对于我国合资企业、民营企业、国有企业,寻找未被满足的临床需求低于10%,甚至在5%左右。这与我国创新药研究历史较短、创新理念较为局限、创新能力有限以及整体的药物研究开发环境有关系,还需要创新药物研发团队在实际工作中给予高度的重视,不断培育科学的创新药物立项决策机制。

2 建立创新药物的整体研究计划,协调推进各方面研究工作

创新药物的研究内容涉及药物作用机制、主要药效学、一般药理学、急性毒性、长期毒性、依赖性、遗传毒性、生殖毒性、致癌性、药动学、组织分布、I期临床试验、II期临床试验、III期临床试验、生产工艺、质量控制、稳定性等各个方面,是

一项涉及各个专业领域的浩大的研究工程。

创新药物的研究过程是一个循序渐进的过程,是一个不断提问并不断找到答案的过程。在创新药物研究计划的制定和实施过程中,必须结合药物的治疗领域和适应症特点、临床试验方案,明确每一研究阶段哪些是关键性试验,哪些是非关键性试验,明确每一阶段需要解决的问题和需要寻找的答案,制定统筹的全面的计划。对于关键性试验,必须按计划进行,并明确推进和终止的标准;对于非关键性试验,可放在关键性试验之后进行。正是通过这种科学统筹的安排,合理推动整个研究进程。

以药学专业的研究为例,在申请I期临床研究阶段,考虑到I期临床研究的特点是在前期非临床安全有效性研究的基础上,进行初步的临床药理学以及人体安全性评价试验,观察人体对于新药的耐受程度和药动学,为制定给药方案提供依据。创新药在进入I期临床试验时,仍具有较大的不确定性,所以药学方面只需要重点关注与I期临床试验用样品的安全性相关的问题,如原料药的结构是否明确,与制剂生产相关的一些原料的物理化学性质以及制剂本身的重要物理性质是否明确,样品杂质控制水平是否有前期非临床安全有效性研究的支持,样品稳定性是否满足临床研究周期的要求等。

每一个创新药物,由于研究基础的不同、作用机制的不同、拟定适应症的不同、药物特点的不同、研究者的经验和能力的不同,其研究工作的整体计划都会有所不同。而创新药物的研发团队,正是要充分考虑各方面因素,拟定创新药物研发的整体计划,同时,需要根据实际工作情况和阶段性的工作总结,及时调整工作计划,推进创新药的研究进展。

3 建立创新药的风险控制机制

创新药的研究开发是一个漫长的过程,是一个充满了各种各样风险的过程,也是一个逐步淘汰的过程,在这个过程中,上百万个化合物可能仅有1~2个能够最终上市。创新药物研究过程中的风险既有来自于研究本身、能否将科学研究转化为产品的风险,也有临床试验过程中承担的伦理方面和受试者安全性方面的风险,还有来自于药品监管部门的严格的审评、审批制度的风险。在这个过程中,作为创新药物研发者,如何通过建立机制,有效地规避或者减小研发过程中的风险以及风险所带来的损失,是所有创新药研发者共同面临的挑战^[2]。

创新药物的研究过程和研究思路与仿制药的研

究过程和研究思路截然不同。对于仿制药而言,研发目标非常明确,就是要获得与被仿制药同样品质的产品,只要自己的产品与被仿制药质量一致,就能够获得与被仿制药同样的临床治疗效果,而这种临床治疗效果已经通过被仿制药进行了足够的验证,无需通过自己的产品重新验证临床治疗效果;仿制药的研究重点也比较明确,重点是通过产品的生产过程的控制和终产品质量的控制实现研发目标;研发手段也相对比较简单,主要是通过处方工艺研究、质量稳定性研究等药学方面的研究,以及生物等效性研究或者验证性临床研究来验证是否实现了研发目标。可以说,由于有被仿制药的临床应用实践,仿制药的研究基本不存在有效性或者不可接受的安全性方面的风险,仿制药的风险集中在质量可控性研究方面,而这种风险是可以通过科学技术或者生产技术的发展得到解决。

创新药物的研发过程则完全不同,研发所面临的重大风险是有效性和安全性方面的风险,而这种风险很大程度上是由化合物本身所决定的,一旦研究结果显示化合物没有预期的疗效或者出现了不可接受的安全性问题,那么创新药物的研究就面临着失败的风险。如何有效地控制创新药物研发过程中的风险,可从3个方面加以关注。

3.1 确立适合的创新药物研发定位

同为创新药物,其创新程度会有所不同。有的创新药物具有全新作用机制,通过对新的作用机制的研究,或者新的作用靶点的研究及新的疾病的研究等,研发出不同于现有治疗手段的创新药;有的创新药物是在现有治疗手段的基础上,通过化合物局部结构的改造和优化,获得更好的治疗效果或者更高的安全性;有的创新药是在现有治疗领域的基础上,向相关的其他治疗领域或者新的治疗领域扩展等。创新药物的创新程度不同,所面临的风险自然不同,全新的创新药面临的风险最高,Me-too类创新药面临的风险相对较小。作为创新药物研究者,可以根据自身的研究能力,对风险的把控能力,选择确定适合自身的创新药研发定位。

3.2 采用适合的创新药物研发方式

药物研发方式很丰富,可以采用独立研发方式,也可以采用合作研发方式,也可以采用产业链方式。独立研发方式是最早建立的一种研发方式,由一家制药企业独立自主开发新产品,完全实现独立决策,但风险也由企业独立承担。随着创新药物研发周期

的不断延长、投入资金的不断增加、面临风险的不断提升,越来越多的研究者采用了合作研发方式,多家制药企业在技术、资金、市场等各个方面进行合作,共同进行新产品的开发,这种研发方式可以达到协同合作、分散风险的目的。随着创新药物研发过程中各方面分工的不断细化,研发方式的不断规范和发展,创新药产业链模式^[3]应运而生,并逐渐成为主流研发方式,近10年上市的重磅炸弹药物中很多出自这一模式。在这种研发方式下,学术界、研发公司、制药公司、风险投资、资本市场等各个角色均参与到创新药物研发活动中,共同构成创新药物研发的生态体系,每个参与者发挥自身特长,整个生态体系实现优势互补、相互协作、良性互动、利益与风险均摊的运转形式。在这种研发模式下,学术界通常作为创新性研究的主要力量,而研发公司和制药公司通常承担将科学技术转化为商业生产和产品的任务,风险投资和资本市场的运作能够帮助商业生产获得最大的利益,同时也能够为创新性研究和转化提供雄厚的资金支持。所以,作为创新药物的研发者,应分析明确自身的优势和劣势,采用适合自身的创新药研发方式,在创新药产业链条中找准自己的位置并充分发挥自己的作用,以实现既能够最大程度地保障自身利益,又稳步推进创新药物研发的共赢效果。

3.3 建立风险控制机制

在创新药物研究开发的整个工作计划中,风险控制是非常重要的部分,创新药研发团队需要制定科学合理的风险控制策略,依据整体研究计划,结合每一阶段研究工作的总结开展风险分析,为如何开展下一阶段的工作进行科学决策,这样既能保证创新药的研究在科学的决策下正常推进,也有利于及时终止一些存在重大安全性问题的药物的继续研究。

在目前国内创新药研究开发过程中,风险控制的观念还在逐步形成阶段,仍有很多研究者仍然仅仅聚焦于每一项具体研究,而忽略对研究过程的整体把控和风险分析。在国家食品药品监督管理局药品审评中心2012年9—10月份进行的“第三届中国药物创新论坛问卷”中设计了一项关于决策时的里程碑的调查,可供选择的答案包括:A 先导物发现,B 先导物优化完成,C 临床前以及药效学和药动学,D 临床I期,E 临床II期,F 临床III期,G 其他(请列出),H 没有里程碑。调查结果显示,跨国企业没有里程碑的低于5%,而合资企业、民

营企业、国有企业均在10%以上。同时,在另一项关于有无退出机制以及决定退出的主要因素的调查中,提供了6项答案:A 管理层决议,B 里程碑机制,C 企业投资回报率,D 市场信息(潜在病人、竞争对手等),E 公司运营方向、策略,F 无退出机制。调查结果显示,管理层决议是各类企业退出机制的重要方式,在跨国公司、合资企业、民营企业中占到30%以上,在国有企业中占到40%以上;里程碑机制,在跨国企业中占到30%左右,在合资企业、民营企业、国有企业中占到10%以上;无退出机制的情况,在跨国企业低于10%,在国有企业为10%左右,在合资企业和民营企业均占到20%。以上调研结果显示,在我国创新药物的研究过程中,里程碑和退出机制的概念还比较缺失。作为创新药

的研究者,需要在创新药风险控制和科学决策方面付出更多的努力。

4 结语

本文结合国家食品药品监督管理局药品审评中心第三届中国药物创新论坛问卷的部分数据,针对我国创新药在研究目标、研究计划、风险控制等方面需要关注的问题进行了分析,以期对药品研究者有所帮助。

参考文献

- [1] 中华人民共和国药品管理法 [S]. 2001.
- [2] 李认书,朱永宏,孙鹤. 新药研发风险及创新管理机制的应对 [J]. 中草药, 2009, 40(4): 660-663.
- [3] 任正华,冯国忠. 创新药物研发产业链与专业化分工 [J]. 中国医药技术经济与管理, 2008, 2(8): 39-43.