

· 院士论坛 ·

转换医学研究与新药发现和研究开发

刘昌孝

(天津药物研究院新药评价研究中心 300193)



刘昌孝

摘要:当前创新药物研究和发展的理论、方法和关键技术正在迅速兴起,它将有利于提高我国创新药物研究的实力和整体水平。为建立起我国药物研究的自主创新体系,使我国创新药物研究接近或达到发达国家的整体水平是我们面临的重大挑战。因此,应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,提高药物创新能力。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。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。因而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等,以推进发明的实现。分析药物被淘汰的原因,可以认为转换研究链是关键,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、到疾病治疗,还有相当距离。其中以动力学研究为主线的 ADME/E/T 在转换研究链中起着极其重要的作用。

关键词:创新药物;转换研究;关键路径计划;成药性

中图分类号:R914.2

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)01-0001-03

Translational research in discovery, 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 in China, which 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 developed country's overall level. Therefore, the full use of the latest development of innovative medicines in the international life sciences, to carry out basic and applied basic research, the establishment of a high level of innovation in pharmaceutical research system, improve the drug innovation. In the critical path research, the implementation of the translational medicine or translational research will not only affect the pharmaceutical enterprises of the new product development process, but also impact on the mechanism of innovative drug research. In particular to improve the efficiency of research and development, grasping the three elements is very importance in relationship between the translational research and new drug research and development. For scientific support systems of the critical path research, the scientific support system, including technical standards, research tools, registration policies and registration of scientific criteria will be useful to promote the realization of the invention. Analysing the causes of drug elimination, it can be considered that conversion of research chain is the key, the existing animal disease models and methods of safety evaluation studies by the use of access to information to patents, to the treatment of disease, there is still a considerable distance. The translational research plays an extremely important role for pharmacokinetics as a main line in the ADME/E/T research chain.

Key words: innovative drugs; translational research; critical path research; druggability

近年来,基因组、蛋白质组等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。生命科学研究的许多成果都还没有被及时应用到临床。在这种生命科学的快速发展的大背景下转换医学(translational medicine)就此应运而生,成为国际医学健康领域的新概念。

刘昌孝:药代动力学专家。研究员、博士生导师。1942年5月15日出生于湖南省郴州市。1965年毕业于北京医学院药理学系。现任天津药物研究院名誉院长和学术委员会主任,并任中国药理学学会副理事长、常务理事,中国药理学学会药物代谢专业委员会主任,中国药学会常务理事,中国药学会应用药理专业委员会副主任委员,天津药理学学会理事长,天津市药学会理事长。担任《亚洲药物动力学与药效动力学杂志》(英文版)学术主编,《临床肿瘤学与癌症研究》(英文版)、《中草药》(英文版)和《中国药理学杂志》副主编,《中国药理学报》(英文版)和《药理学报》等10个国家级学术刊物编委或学术顾问。1992年获国务院津贴。2003年当选为中国工程院院士。

刘昌孝同志是我国该交叉学科的带头人和开拓者之一,于1968年建立第一个药代实验室,1975年率先将该学科用于新药评价,1980年出版第一部药代动力学专著。在已鉴定的药代程序中提出模型优化和数据批处理方案,该成果被在国内外发表的4500多篇论文引用或采用。致力于新药研究,承担近30项国家重大科技项目(国家973、863、国家科技攻关计划、国家自然科学基金项目等)和近百个创新药物的药代研究。获得国家省部级成果奖32项次,获国际奖5项。负责本院新药研究获15个新药证书,参与17个新药证书项目的研究。发表280余篇中英文论文,中英文专著16部。曾被评为湖南省先进工作者(1978年)、天津市劳动模范(2000年)和天津市先进科技工作者(2005年)、全国劳动模范(2005年)及获香港紫荆花医学成就奖(2000年)等。

《科学-转换医学》(science translational medicine)于 2009 年创刊(www.sciencetranslationalmedicine.org)。就药物创新研究而言,转换医学或转换研究(translational research)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,缩短实验室到临床的过程^[1-3],最终能够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式,强调多学科合作,发挥各自优势,联合攻关。转换医学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,其受益于医学科技的发展,并引领新医药革命。

创新药物研究开发面临重大挑战,因此充分利用国际生命科学的最新发展,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。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等,以推进发明的实现。分析药物被淘汰的原因,可以发现转换研究链是突出问题,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、到疾病治疗,还有相当距离。

1 转换医学研究在国际的发展

转换医学研究将科学发现所引起的实验室、临床或人群研究成果转换到临床应用^[4]。其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(图 1)。如通过转换医学研究以减少癌症发病率和死亡率。科学家提供基本医疗的新工具,用于患者和评估其影响,并提出新的临床研究人员的意见的性质和进展的疾病,往往刺激基础研究,转换医学研究已被证明是一个强有力的进程,是推动临床研究的引擎^[5]。

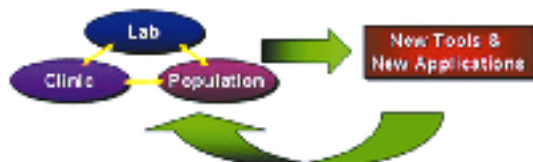


图 1 转换医学研究将科学发现所引起的实验室、临床、人群研究成果转换到临床应用

美国国立卫生研究院(NIH)已确定加大对该研究的支持力度,重点在增强临床和转换医学学科建设。美国 NIH 计划从 2005 年起专门设立国家临床转换研究中心(CTSA)基金项目,第 1 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,美国计划到 2012 年在全国范围内资助 60 家这样的转化型研究机构。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 7 个框架研究计划,该计划统筹和确定了在 2007~2013 年内完成。2005 年 5 月,苏格兰卫生部宣布苏格兰将与全球最大制药公司之一的惠氏制药公司合作,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化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究开发的制高点。

2 创新药物发展和转换研究面临的挑战

药物产业的发展在我国经历了从无到有、从小到大的发展过程,我国医药工业经过近 60 年的发展,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,因此制约了我国的世界地位。实现我国药物研发从仿制为主到创新为主的转变,已成为当务之急。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究产生了深刻的影响,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中,带来了革命性变化。我国政府加强投入,鼓励参与竞争,为促进我国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,提高我国药物创新的实力和水平,为初步建立起我国药物研究的自主创新体系,为实现我国药物研究的历史性转变和跨越式发展奠定基础。当前我国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,创制具有我国自主知识产权的新药。

我国开展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挑战也十分严峻,如:(1)治疗重大疾病药物的研究关键技术,如调节血脂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、抗代谢性疾病如抗糖尿病药物和抗骨质疏松药物的发展等。(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面临许多重大科学和技术问题的挑战,需要我们应用现代科学技术和方法来实现。(5)在创新药物研究开发的过程中,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。(6)新药产品研发及审批过程中存在的问题,主要体现在研发成本高、产出低的态势。因此,充分利用国际生命科学的最新发展,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,是我国面临的十分迫切的任务。

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,缩短从实验室到临床应用的过程。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。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,以期占领制高点。

转换研究需要以信息系统为载体,其中原始数据的产生、促进、管理和分析数据,可以从各部分评价。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生物处置(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、有条理的运行,需要研究基础设施和实验室,需要共享数据域,需要综合和整体的方法来进行 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。从产品创新的主导设计到工艺创新分 3 个阶段进行:(1)探索研究阶段,广泛的试验与产品设计;(2)转换研究阶段,从工艺创新到产品创新;(3)特定评价阶段,产品和工艺创新的重点是在减少和降低成本上进行设置^[7]。在转换研究阶段开展药物代谢和药物动力学研究均有重要意义,但在特定评价阶段,在体内药物代谢和药代动力学研究的过程可能会使产品和工艺创新过程放慢速度。

3 转换研究在创新药物研究开发中的作用

分析药物被淘汰的原因,可以发现转换研究链是突出问题,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、到疾病治疗,还有相当距离。简而言之动物代表不了人,也代替不了人。这些突出问题在于:(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和标准。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/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)4 份白皮书^[8-11],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]。

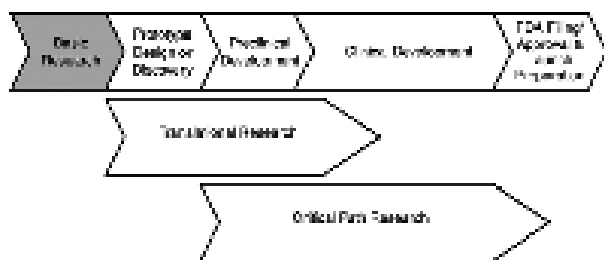


图 2 新药评价路径研究与转换研究的关系

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。“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开展的一项研究,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,建立和改善适用于本身的新药评价需要的研究开发程序(图 2),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。

4 ADME/E/T 在转换研究中的地位

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在与 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。将以下 4 个方面结合考虑:(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、代谢途径

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,但建立 ADME/E/T 的虚拟评价系统更为重要。

近年来发展的高内涵筛选系统的建立,联系 ADME/E/T 的内在关系,对提高发现创新药物的效率,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。针对出现药代(PK)、药效(PD)、毒代(TK)动力学问题而被淘汰的原因,动物药效模型与人疾病的差异,克服现有转换研究路径的缺陷,形成从化合物到新药的有效的转换研究链问题。我们认为:在新药研究开发链的转换研究中,应建立以动力学(包括分子动力学、药代动力学、药效动力学和毒代动力学)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。

参考文献:

- [1] Lehmann CU, Ahuwajri MM, Li YC, et al. Translational research in medical informatics or from theory to practice [J]. *Methods Med*, 2008, 47: 1.
- [2] Honey K. Translating medical science around the world [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(10): 2737.
- [3] Foon K. Translational research: advancing medical science by stimulating interdisciplinary research translational research editorial [J]. *Exp Biol Med*, 2007, 232(6): 713.
- [4] Translation Research Working Group, NCI. Trwa definition of translation research [EB/OL]. (2007-01-17). <http://www.cancer.gov/trwg/TRWG-definition-and-TR-continuum>
- [5] NIH Roadmap for Medical Research. Translation research [EB/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.
- [7] Abernathy WJ, Utterback JM. Patterns of industrial innovation [J]. *Technol Rev*, 1978, 80: 40.
- [8] FDA. Challenge and opportunity on the critical path to new medicinal products [EB/OL]. (2004-03-16). <http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/whitepaper.pdf>.
- [9] FDA. Critical path opportunities reports [EB/OL]. (2006-03-18). http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/reports/opp_report.pdf.
- [10] FDA. Critical path opportunities report list [EB/OL]. (2006-03-18). http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/reports/opp_list.pdf.
- [11] FDA. Critical path opportunities for generic drugs [EB/OL]. (2007-05-01). http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/reports/opp_generic_drugs.pdf.
- [12] Liu YT, Liu CX. Introducing FDA's white paper: challenge and opportunity on the critical path to new medical products [J]. *Asian J Pharmacodyn Pharmacokinet*, 2007, 7(4): 302.