

关于精准医学时代转变药物监管技术体系的思考

陈枢青(浙江大学药学院精准医学与生物技术药物研究室, 杭州 310058)

摘要: 随着基因组学与蛋白质组学研究的进展, 人类对生命和疾病有了更加深刻的认识, 推动医学进入到精准医学时代。为少数患者研制的“孤儿药”和为单一患者制备的“定制药”开始显现, 在这种情况下新药审批和监管部门遇到了前所未有的挑战, 是坚持工业化时代形成的新药研发审批和监管体系, 还是根据新形势的要求制定新的指导原则? 这对“孤儿药”和“定制药”的发展, 乃至精准医学的发展具有重要的意义。

关键词: 精准医学; 个体化; 新药审批和监管体系

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-7693(2022)01-0001-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.01.001

引用本文: 陈枢青. 关于精准医学时代转变药物监管技术体系的思考[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(1): 1-4.

Considerations on the Transformation of Drug Regulatory Technology System in the Era of Precision Medicine

CHEN Shuqing(Department of Precision Medicine and Biopharmaceutics, College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

ABSTRACT: With the development of genomics and proteomics research, people have a deeper understanding of life and diseases, which promotes medicine into the era of precision medicine. For a tiny part of patients developed “orphan drug” and preparation for single patient “customized pharmaceutical” began to emerge, in this case the new drug approval and regulatory encountered unprecedented challenges: we should stick to the system of approval and supervision for research and development of new drugs established in the industrial era, or formulate new guideline according to the requirements of the new situation? which is of great significance for the “orphan drug” and the development of the “customized drug”, and even the precision medicine.

KEYWORDS: precision medicine; customized; supervision for research and development of new drugs

1 精准医学是医学发展的方向

唯物辩证法发展观认为: 事物的发展规律是呈螺旋式上升的, 人类医学的发展亦是如此。

人类为了生存和繁衍, 在长期与自然斗争过程中, 逐渐形成了医学的雏形, 主要是生活中一些经验的积累和感悟, 为了便于传承, 逐渐建立了一些机理解释的逻辑, 如阴阳学说、经络学说、五行学说等等, 我们称其为传统医学。世界各民族都有自己发展起来的传统医学, 都有各自不同的学说, 如古埃及医学、古波斯医学、古阿拉伯医学、古希腊医学、古巴比伦医学、古罗马医学、拜占庭医学、古印度医学以及我国的中医等等。这种医学虽然非常原始, 认识肤浅, 但是, 在人类发展过程中起到了重大的作用, 保障了人类的生存与繁衍。传统医学的特点虽然是个体化的, 但机制是模糊的, 不精准的。

随着现代科学的发展, 人类开始深刻认识自

我, 慢慢建立了解剖学、生理学、病理学、药理学等学科, 药物从植物、动物等材料的天然药物, 进步到化学药物, 对有效成分、作用机制、质量标准、生产过程等进行了严格的监管和把控, 让人类的健康水平上升到一个新的高度, 这就是现代医学。因为其源于西方国家, 我们常称其为西医。西医的发展伴随了西方工业化发展, 工业化的特点是标准化批量生产, 用规模效应来提高生产效率分摊开发成本。所以现代医学的特点是标准化, 诊断要标准化, 治疗方案要标准化, 药品器械生产管理都要标准化。一切标准化的好处, 是避免了很多不规范带来的风险, 其缺点是忽视了客观存在的临床疾病的个体差异。同样的疾病, 同样的药物, 有些人有效, 有些人无效, 还有一些人甚至出现不良反应, 这样的现象在临床上极其普遍。

进入 21 世纪, 科学技术飞速发展, 知识积累的速度呈指数级增加, DNA 测序技术的发展带来

基金项目: 国家自然科学基金联合基金重点项目(U20A20409)

作者简介: 陈枢青, 男, 博士, 教授 E-mail: chenshuqing@zju.edu.cn

了精准医学时代。20 世纪中期, DNA 双螺旋结构的发现, 确立了遗传物质的基础是 DNA 分子中 AGCT 单核苷酸的顺序。20 世纪末, 人类基因组计划让人类可以在全基因组水平上对疾病的机制、个体差异的原因进行推测和演绎。从而认识到许多罕见病都是 DNA 分子中单核苷酸的排列出现了一些错误, 许多难治性常见病如肿瘤、糖尿病、高血压、神经退行性疾病等也都是一人一病, 在一样的表面症状之下隐藏着完全不同的疾病机制。基因诊断、基因治疗、基因编辑、个体化精准医疗应运而生。

精准医学时代让医学进入了一个更高的阶段, 这个阶段的特点是精准化带来的个体化, 符合唯物辩证法的理论, 即事物呈螺旋式上升。

2 精准医学时代药物的特征

个体化精准医疗带来的变化是对人群进行了细分, 使用同一个药物的个体数量随着精准化程度的提高而逐渐缩小, 有时甚至只有一个人。这样, 有些药物开发出来只供很少患者使用, 俗称“孤儿药”, 有些只给一个人使用的药物, 我们称其为“定制药”。所谓“孤儿药”又称为罕见药, 用于预防、诊断、治疗罕见病的药物, 由于罕见病患者人数少、市场需求小, 很少有制药企业关注其治疗药物的研发, 因此这些药被形象地称为“孤儿药”。所谓“定制药”就是根据一个患者疾病的具体情况, 专门为一个人设计制造的药物, 只给一个人使用。人类在传统医学时代, 药物基本上都是“定制药”, 如中国的中医, 经过望闻问切之后, 医师根据常规汤头进行加减开出处方, 配药后自行煎制服用。可是, 进入现代医学时代, 这种“定制药”模式被现代工业化制药业所取代, 让几十万、几百万的人服用一样的药物, 这不仅有利于平摊研发成本, 也有利于整体设计提高质量标准。并且应运而生了现代药品管理的政府部门以及相应的监管技术体系, 提出了很多高标准的要求, 如 GMP 规范、质量控制体系等, 保障了人们使用药物的安全有效。这虽然保证了每一批产品都是一样的质量, 防止了群体性意外安全事故的发生, 但是, 一个新药的研发通常需要耗费 10 余年时间, 研发费用 > 10 亿美金。

2019 年 10 月 9 日, 《新英格兰医学杂志》发表了一篇题为“Patient Customized Oligonucleotide Therapy for a Rare Genetic Disease”的研究论文^[1],

同期还配发了美国 FDA 药物评估和研究中心主任 Janet Woodcock 撰写的评论“Drug Regulation in the Era of Individualized Therapies”^[2]。

一个 6 岁的美国女孩 Mila, 患有失明、共济失调、癫痫和发育迟缓, 2017 年 1 月, 美国波士顿儿童医院神经学家和神经遗传学家 Timothy Yu 为其进行了基因测序分析, 发现其为 *CLN7* 基因型贝敦氏症。*CLN7* 基因突变导致表达产物错误剪接产生一种无活性的溶酶体蛋白, 造成溶酶体清除废物能力下降。患者大脑细胞废物越积越多, 会杀死正常脑细胞, 从而导致失明、抽搐和癫痫等症状。Timothy Yu 和研究团队为其设计并制造了一个药物, 称为“milasen”。“milasen”是一段根据其突变设计的 22 个单核苷酸组成的反义核苷酸, 它能与 Mila 的 *CLN7* 突变基因相匹配, 修正错误的剪接方式, 产生正常的溶酶体蛋白。2017 年 10 月在细胞水平验证了“milasen”的生物学功能, 2017 年 12 月进行了大鼠急性安全性试验, 之后就向美国 FDA 递交了申请。2018 年 1 月, FDA 批准 milasen 的单患者试验, 批准过程见图 1。药物通过脊髓液注射给药, 给药从低剂量开始, 此后酌情升高剂量。用药几个月后, Mila 逐渐好转, 最明显的变化, 是其癫痫发作锐减, 从每天 20~30 次, 每次持续 2 min, 降至每天发作 5~12 次, 持续时间缩短为几秒。2018 年 10 月, Mila 出院回家。

Janet Woodcock 在其“Drug Regulation in the Era of Individualized Therapies”一文中指出, 随着人类基因组学研究的发展, 使得“个性化定制药物”不再是梦。但是, 在“定制药+唯一适用者”的情况下, 药物研发保障安全有效质量可控的原则, 遇到了天价成本和及时性的重大难题。比如, 临床前研究必须获得哪些证据, 才能将药用于人体? 对安全性的最低保证是什么? 如何选择剂量、制定治疗方案? 用药后, 患者情况危急时, 该如何抉择? 治疗有效性如何评估? Janet Woodcock 提出 FDA 需要在以后的几个月里和学术界、患者群体、制药企业等共同商讨应对措施。

无独有偶, 2017 年 7 月 Nature 同期发表了 2 篇研究论文^[3-4], 描述了一种全新的肿瘤治疗方案, 见图 2。他们对患者的肿瘤组织和正常对照组织进行了基因全外显子组测序, 分析获得肿瘤组织的体细胞突变, 再根据个体化的突变位点设计了个体化的基于多肽和 mRNA 的治疗性疫苗, 在黑色素瘤

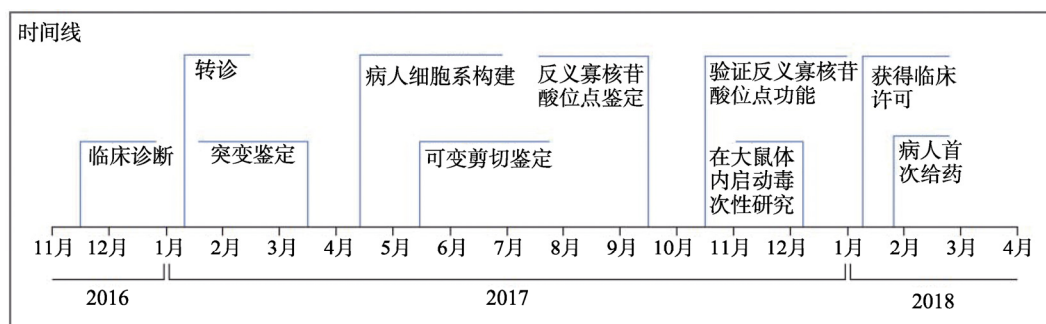


图1 Mila 就诊和团队研发及美国 FDA 批准过程的时间轴^[1]

Fig. 1 Timeline of Mila's treatment, research development and FDA approval process^[1]

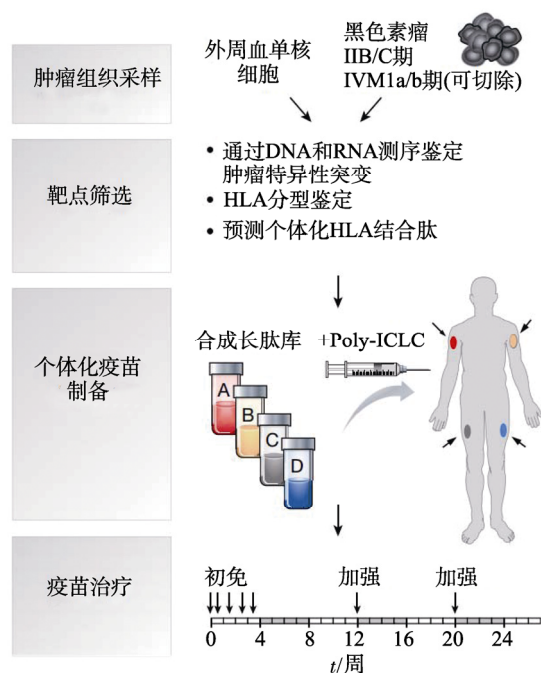


图2 个体化肿瘤疫苗制备使用示意图^[3]

Fig. 2 Schematic of the preparation of individualized tumor vaccine^[3]

的治疗中取得了成功。2019 年 1 月 Nature 同期又发表了 2 篇研究论文^[5-6],还是用同样的思路进行了针对脑胶质瘤的临床试验,又取得了很好的疗效。基于新生抗原的个体化肿瘤疫苗技术的特点是精准化和个体化,精准是因为设计药物的依据是这个患者自身肿瘤细胞中基因组的体细胞突变,个体化是因为每一个患者拥有完全不同的体细胞突变,因此设计的药物也仅此一份,只适合这一个人使用,药物的制备方式完全是定制性质的。

3 精准医学时代新药监管所面临的挑战

随着上述类似文章的发表,国内外很多企业开始了精准医学时代的新药研究,试图挑战罕见病和难治性疾病如肿瘤等^[7],但是共同遇到了上述美国 FDA 官员提出的同样问题。临床前研究怎么做?虽然精准医学的药物大多是多肽和核酸,无论多肽还

是核酸,都需要用化学法来合成,合成工艺是否都需要进行目前化学药物类似的详细研究?得率、纯度、杂质控制条件等等,质量控制技术是否需要全方位的研究?纯度测定时 HPLC 条件是否需要全方位摸索?安全性评价是否要按照目前新药临床前的要求进行急性毒性试验、长期毒性试验以及生殖毒性试验等,小动物、大动物,每组个数是否都需要符合标准?临床试验怎么做?到哪里去找受试者?也就是说,只给一个人使用的药物,是否需要花目前为全人类开发新药时一样的标准进行全套临床前研究和临床试验呢?把为全人类开发药物的时间成本和金钱成本加到一个人的头上?如果不可能,那么如何保障基本的安全性和有效性呢?

值得强调的是常规开发的新药多数是化学新分子,这些分子从未在自然界发现过,它们进入人体以后的安全性和有效性难以预估,这种分子确实需要系统性的评估。而精准医学的定制药基本都是多肽和核酸,其水解产物是氨基酸和单核苷酸,这些物质在人体内普遍存在,唯一的不同的是这些氨基酸和单核苷酸的排列顺序有所不同,这些不同的排列顺序是根据疾病的发生机制进行了理性设计,安全性问题可以在设计过程中利用生物信息学进行分析排除,这些多肽和核酸进入人体后很快会被自身蛋白酶和核酸酶所水解,半衰期极短,许多临床前研究基本可以省略,如药动学和系统的安全性评价等。哪些是必要的临床前研究呢?第一,合成工艺中是否有有害性的杂质,杂质的含量是否在限值之内。第二,无菌、无热原。第三,有效成分的定性定量,以保证物质和量的正确。第四,理性设计的新机制需要做机制验证。第五,有条件时可做急性毒性验证。

对于个体化肿瘤疫苗,目前有 3 种药物形式,多肽、mRNA 和 DNA,它们的共同流程是先进行患者肿瘤样本和正常对照样本的基因测序,进入生

物信息学分析流程,分析体细胞突变,再分析可递呈的新生抗原,最后设计疫苗的序列,制备个体化疫苗。虽然设计的疫苗因人而异,但是分析和制备流程是一样的,监管技术可以把重点放在工艺流程上来,如采集样本是否标准,样本的质量控制如何进行?基因测序是否准确、重复性如何?生物信息学分析结果是否准确?设计的疫苗是否存在缺陷?疫苗制备技术是否规范?有害性杂质是否得到控制?注册的不是新药,而是一套技术流程。只要这套技术流程得到严格执行,那么对设计的疫苗,没有必要进行一个一个的新药临床前研究。对于多肽的制备来说,目前大多使用工艺最成熟的固相合成技术,利用这种技术合成的很多多肽药物已经被批准上市,如 GLP-1、利拉鲁肽、胸腺肽、胸腺五肽等。所以,国内外有很多企业能够掌握制备临床级别的多肽生产技术,只要把技术原则复制过来即可保障多肽的序列是正确的,有害成分是在限值以下的。至于 mRNA 和 DNA,需要首先用 DNA 合成仪合成设计的 DNA 序列,再在实验室内人工操作进行基因重组,再利用细菌或细胞生物合成 mRNA 或扩增 DNA,经过分离纯化、质量控制,保证序列的完全正确和有害性杂质不超过限值。

如果按照传统的监管思路,所有的新分子实体就是一个新药,就必须按照新药的研究标准进行研究之后,才能申报,个体化的治疗技术就需要承担以往新药研发的时间成本和金钱成本,一般来说是十年、十几亿美金,如果只涉及临床前的话,至少也要几年,几百万美金,这个成本放到一个患者的头上显然是不现实的,不仅费用承担不起,时间更不允许,因为这类疾病的患者常急需治疗。精准医疗时代是必然趋势,很多难治性疾病都会面临肿瘤个体化疫苗一样的局面,新药监管的思路必然需要改变。事实是全球药品审批要求最严格的美国 FDA,其不仅在不到一个月的时间内批准了“milasen”的临床应用,还在 2016 年以后快速批准了多个企业进行个体化肿瘤疫苗的临床试验,其并没有让企业严格按照常规临床前研究的要求进行研究,从而使美国企业在这个领域领跑全球。我国目前在国家创新政策的推动下,学术界和企业界跃跃欲试,不甘落后,在精准医学领域已经积累很多技术能力,很快会有一些企业到国家药品监督管理局注册申请类似产品。

人类医学发展的必然趋势是传统医学到现代医学,再到精准医学。一方面,人类知识体系的

积累让其有了可能性,现代生产方式和能力的发展,让人类对健康事业有了更高的要求,人们希望能够健康地生活更长的时间,让长寿的亘古愿望得以逐步实现。另一方面人类生产方式也在发生悄然变化,工业化时代的标准化大批量生产的大众消费特征,正在被新时期个体化定制以满足个体化需求的特征所改变。

4 结语

精准医学为新世纪的人类生活带来了新的希望,也为药品的监管带来了意想不到的挑战。经过近一个世纪的发展,人类终于建立起了一整套新药评审和管理的体系,这套体系规范了新药研发的过程,也规范了药品生产、流通、使用的过程,保证了药品的质量,避免了群体性安全事故的发生,为现代医学的发展做出了重大贡献。我国在 20 世纪 90 年代开始学习美国 FDA 的管理规范,才刚刚建立了一套适应工业化时代的新药审评监管体系,就马上面临新时代精准医学发展带来的挑战。国家一方面要求必须保障我国人民的用药安全有效,另一方面也不能阻碍科技的发展,支持我国企业赶超国际一流,占领国际创新领域的高地,让人民大众早日享受到科技进步带来的好处。这就要求我国药监系统抓紧和学术界、制药企业以及患者及其家属讨论,快速建立精准医学时代的创新评审技术体系,不仅要推动我国科技的发展,还要保障我国人民的用药安全有效,推动我国精准医学事业的快速发展,这是新时代对监管部门提出的新要求。

REFERENCES

- [1] KIM J, HU C, MOUFAWAD EL ACHKAR C, et al. Patient-customized oligonucleotide therapy for a rare genetic disease[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(17): 1644-1652.
- [2] WOODCOCK J, MARKS P. Drug regulation in the era of individualized therapies[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(17): 1678-1680.
- [3] OTT P A, HU Z, KESKIN D B, et al. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma[J]. *Nature*, 2017, 547(7662): 217-221.
- [4] SAHIN U, DERHOVANESEAN E, MILLER M, et al. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer[J]. *Nature*, 2017, 547(7662): 222-226.
- [5] KESKIN D B, ANANDAPPA A J, SUN J, et al. Neoantigen vaccine generates intratumoral T cell responses in phase Ib glioblastoma trial[J]. *Nature*, 2019, 565(7738): 234-239.
- [6] HILF N, KUTTRUFF-COQUI S, FRENZEL K, et al. Actively personalized vaccination trial for newly diagnosed glioblastoma[J]. *Nature*, 2019, 565(7738): 240-245.
- [7] LIANG X, CHEN S Q. Research progress of neoantigen in precision tumor immunotherapy[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2021, 38(8): 897-903.

收稿日期: 2021-05-24

(本文责编: 李艳芳)