

· 国外药事 ·

## FDA 的关键路径动议对我国医药监管的启示

常永亨, 宓现强<sup>1</sup> (中国医药国际交流中心, 北京 100810; <sup>1</sup>上海理工大学医疗器械学院)

**摘要:** 目的 近几年来, 尽管世界各国用于医药研发的投资不断增加, 基础生物医学也取得了极大的进步, 但是新医疗产品抵达病人的速度却越来越慢。这说明仅有更好的生物医学创见是不够的, 我们还必须保证那些创见能成功地通过产品开发过程中的关键路径, 最终把可靠、安全、有效的医疗产品以病人偿付得起的价格提交给病人。本文的目的即是唤起人们对于这一问题的思考。方法 将美国食品药品监督管理局 (FDA) 2004 年发布的“把基础发现带到可以到达病人手中的市场过程中存在的不断增长的危机”的报告内容及意义展现给读者, 结合我国国情加以分析和评价。结果与结论 安全性、医疗用途及产业化可行性是新医药产品开发的关键路径中的 3 个彼此相关的要素; 运用现代化手段改进产品研发和评估过程, 实现现代化监管, 是解决问题的关键路径。希望该报告能够对我国的医药监管有所启示。

**关键词:** 医药产品; 关键路径; 启示

中图分类号: R951.712 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777 (2009) 09-0924-05

### An Inspiration to Drug Administration from FDA's Critical Path Initiative in China

Chang Yongheng and Fu Xianqiang<sup>1</sup> (International Exchange Center of Chinese Medicine, Beijing 100810; <sup>1</sup>College of Medical Devices, Shanghai Science and Technology University)

**ABSTRACT:** **Objective** The slowdown in new medical products reaching patients in recent years despite growing public and private investment in R&D and tremendous progress in the basic biomedical sciences illustrates that better biomedical ideas alone are not enough. We must also ensure the successful movement of those ideas along the critical path of development, ultimately delivering reliable, safe, and effective treatments to patients at affordable prices. The purpose of this article is to arouse thinking from readers, so as to find reasons for this issue and way of settlement. **Methods** By way of introduction and commentary, the article unfolds the ideas and significance of FDA's report published in 2004 which is focused on the growing concern existed in the process of bringing basic scientific discovery into patient-reachable market, and makes analysis and remarks combining the situation in China. **Results and Conclusions** The report of FDA evaluates the reasons that have led to the crisis and provides a path of progress. The report mainly illustrates the efforts that FDA has made in improving the critical path, and discusses opportunities in future efforts. Finally, the report calls on the industry and the academia to work together with FDA to find out key problems and constitutes methods of settlement. The final conclusion is: safety, medical use and industrialization are three interlinked factors in the critical path of new medical product development; the critical path to the settlement of the issue lies on the improvement of the process of product R&D and evaluation with modern means and the realization of modern administration. It is the expectation of the article that the report can be somewhat an inspiration to the drug administration in China.

**KEY WORDS:** medical product; critical path; inspiration

随着人类物质生活与文化生活水平的不断发展，人们对健康、生活质量与疾病控制的要求也越来越高。当前，人类面临的许多疾病还没有有效的治疗手段，人们渴望高速发展的科学技术能把新的药物与医疗器械带给人类。各国政府具有维护人民健康，保障病患者得到可靠的医疗救治的职责，包括促进医药卫生事业的发展，加快新医药产品与医疗技术的开发应用和保障医药产品安全的双重职责。

然而，近几年来现象是，尽管用于研究和开发的公共和私人投资不断增加，基础生物学也取得了极大的进步，新医疗产品抵达病人的速度却越来越慢—这说明仅有好的生物学创见是不够的，我们还必须保证那些创见能成功地通过产品开发过程中的关键路径，最终把安全、有效的医疗产品以病人偿付得起的价格提交给病人。

2004 年 3 月，美国食品药品监督管理局 (FDA) 在广泛征询社会各界意见的基础上，发表了题为《创新/停滞：获得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) 的报告<sup>[1]</sup>。该报告分析了目前新医疗产品(包括药品和医疗器械)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。

报告在起始的摘要中便指出：“当今生物医学科学领域的变革已经唤起了人们对预防、诊疗和治愈严重疾病的新的希望。但是，人们对下述情形的担心也与日俱增：许多近年来取得的基础科学发现也许不能迅速地产生出能为病患者所用的更加有效、更加支付得起的安全的医疗产品。这是因为当前的医疗产品开发路径已经变得越来越令人质疑、效率低下、代价昂贵”。作为 FDA 的职责，该报告指出：“因为 FDA 的独特位置决定了 FDA 要帮助人们找出制约发展的的问题，我们需要和广大的科学界共同努力来制定出解决办法。国会对 FDA 的定位是促进和保护公众健康，FDA 有责任确保安全有效的医学创新能为病患者所用”。

在报告中，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，并呼吁通过共同的努力来改进研发过程中所使用的科学工具(如体外实验、计算机模型、生物标记及新的试验设计等)，并利用最新的生物信息学成果来评价和预测产品的安全性、有效性及产业化生产的可行性。同时，FDA 也呼吁通过全国性的努力来推进在关键路径上的某些环节，从而更好地改进新

医疗技术的研发及评审的科学性，使大众能更好地受惠于 21 世纪生物学基础研究所取得的重大发现。在这份报告中，FDA 正式提出了“关键路径倡议”(The Critical Path Initiative, CPI) 的概念。“关键路径倡议”的内容主要是通过全社会的共同努力来发现并优先处理影响医疗产品研发的一些最紧迫的问题，从而使当代生物学基础研究所取得的重大成果能迅速转变为保护公众健康的新医疗产品。提出关键路径倡议的最主要目的，在于通过创造新的、能更准确地判断和预测新医疗产品的安全性及有效性的工具，确保最新的生物学基础研究成果能更快、更确定、更低成本地转化为新的更有效的治疗手段。

认真研究 FDA 的关键路径倡议，应该能够对我国的医药监管有所启示。

### 1 FDA 提出关键路径倡议的背景

公元 2000 年以前的人类基因组测序使人们对生物医学研究领域不断加大的投资带来的疾病预防和治疗的新时代曾经产生过广泛的期待(图 1)。

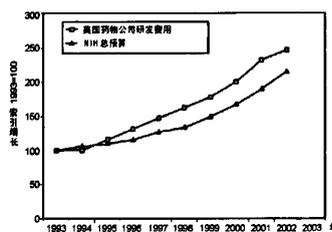


图 1 生物医学研究投资的 10 年趋势

图 1 表明 NIH 预算(美国政府预算，大约 1993~2003 财年)以及制药公司研发投入(PAREXCEL's Pharmaceutical R&D Statistical Sourcebook2002/2003)反映出的生物医学研究投资的 10 年趋势<sup>[2]</sup>。

不过，那个时代没有到来。相反，2000 年却成为向全球药监部门申请新药和生物制品的数量开始减少(图 2)的转折点。新型医疗器械的申请速度也开始减缓。这意味着获得批准和用于病患者的新产品越来越少。

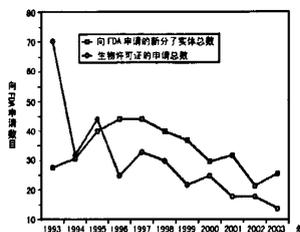


图 2 向 FDA 提交申请的主要药物和生物制品的 10 年趋势

在一段时期内, 生物医学知识呈指数增长, 而实验室的发现和实际产品应用之间的距离却不断地扩大。这就引发了人们一个巨大的担心: 充满希望的基础研究所产生的成果是否最终能造福于患者?

图 2 表明 10 年期间向 FDA 申请新分子实体具备新的化学结构的药物和生物许可证的生物制品的数目。全球各地的药品监管机构都观察到了类似的趋势<sup>[2]</sup>。

目前, 把新医药产品带到市场的成本估计高达 8~17 亿美元, 这成为投资于创新性、高风险性药物或治疗罕见病或贫困病药物研发的主要障碍。过去的 10 年, 在对公众健康目标至关重要的产品开发领域, 如抗生素, 投资已明显降低。替代性人工器官、生物工程组织和其他新医疗器械的发明者面对着严重的挑战和前景的不确定性。预防性医疗产品(如一些癌症的化学预防)的可行性途径还没有被阐明。

基础科学所取得的成就理应对人类健康产生巨大的回报, 但是目前这些潜在的收益却受到低产出率的威胁, 表现在当前产品开发过程中的高成本、高失败风险以及到达病患者的成功产品数量的不断下降。

产品研发中所用的评价工具落后也是产生上述情况的很重要的原因之一。目前在新医疗产品研发和评审过程中所使用的评价工具绝大部分都来自上个世纪。在生物医药技术突飞猛进的今天, 这些陈旧的评价工具并未随着科技的进步而进步。目前常用的安全性评价方法包括产品检测、离体及在体动物试验以及人体试验。尽管 FDA 及其它部门一直在努力发展新的安全性评价方法, 但不容置疑的是, 大多数的安全性评价方法都是在几十年前发展起来的。虽然传统的动物毒性试验在保障临床试验受试者的安全方面发挥了重要的作用, 但这些试验耗时、耗力且需要大量的试验产品, 而且不能预测最终导致研发失败的一些特异性的安全性问题。而人体临床试验, 尽管进行得很充分也很广泛, 但也经常不能准确地预测一些潜在的安全性问题, 其原因可能是这些安全性问题并不常出现, 而更有可能的则是临床试验的受试者的代表性并不显著。在有效性的预测上, 目前常用的动物试验的结果也不具充分的代表性。而新的生物医学进展, 包括生物工程组织、细胞及基因治疗、纳米科技、新生物材料、个性化药物治疗等, 要想尽快进入临床应用则需要新的产品研发评价工具和标准。

目前开发商和审批部门只能用上世纪的工具来评估本世纪的成就。最近的数据表明, 过去 5 年新药开发需要的投资额上升了 55%<sup>[2]</sup>。药品、生物制品和医疗器械新产品的数量下降, 而开发成本却在上升。

## 2 什么是关键路径

“关键路径”指的是新药、新生物制品及新医疗器械的研发过程中的关键性环节。当企业选定某个新化合物、新的生物制品或器械的原型设计进行新产品研发时, 就开始进入“关键路径”: 所研发的新医疗产品需要经过严格的临床前及临床前试验, 以及申报、审评、批准过程, 之后才能生产上市。在新药的研发过程中, 只有很少的一部分能顺利通过“关键路径”最终上市。

然而, 生物科学必须在清楚有效的、可预见的、强有力的开发路径的目标指引下, 集中到改善医疗产品开发过程本身, 且能产生安全有效的产品。必须使这条从基础科学发现(原形设计或发现)到产品送达病患者的关键开发路径现代化(图 3)。

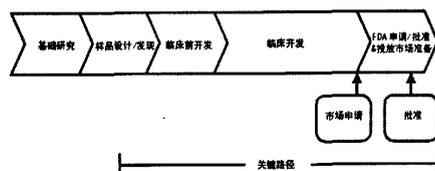


图 3 医疗产品开发的关键路径

图 3 表明了一个包括药物, 生物制品和医疗器械开发过程的理想的“关键路径”。在图表的最左段, 来自基础科学研究结果的创意(原形设计或发现)进入了一个评估过程<sup>[2]</sup>。

在药物开发过程中, “发现”过程试图选择和创造一个针对特定的生物活动的分子(化合物)。医疗器械的研发通常重复性更强, 因此原形经常建立在现有的技术上。

对候选产品进行开发时, 关键路径就开始了。在沿着图示路径从左向右的过程中, 这些产品会经过一系列的、连续的、严格程度不断递增的评估步骤。只有少量的进入临床前开发的候选产品能够存活到上市申请阶段。

对于基础生物医学知识发展和临床应用距离拉大的问题, 许多政府机构和学术团体启动了一系列计划。在对基础生物医学研究进行了几十年的投资后, 焦点扩大到包括“转化研究(translational research)”在内的多学科的努力, 目标是“加速治

疗方法的开发 (accelerating therapy development)” (更有效地把基础发现应用到临床)。

还迫切需要第 3 种类型的科学研究, 这是一种补充基础研究和转化研究, 但集中在为医学产品开发过程提供新工具和概念的研究, 是实现从实验室样品的选择到为患者提供有效的治疗产品所必须采取的步骤。因为这种研究是直接支持产品开发成功的关键途径, 因此把这个具有高度目标性和注重实效性的研究也列入关键路径研究 (图 4)。

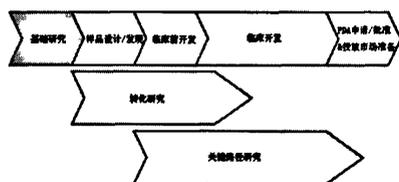


图 4 产品研发的技术支持

图 4 表明了不同类型的研究如何支持产品开发的过程<sup>[2]</sup>。

基础研究针对生物和疾病过程的根本理解。基础研究为产品开发、转化和关键路径研究提供了基础。转化研究是关于将基本发现从概念到临床评价过程的研究, 通常集中到特定疾病实体或治疗概念。关键路径研究针对通过建立新的评估工具, 改善产品开发过程本身。

关于对临床试验的评估, 临床试验过程的效率和有效性是需要研究的。产品开发的临床试验阶段也取决于临床研究基础设施的情况。NIH 的“路标计划” (Roadmap Initiative) 的目标之一就是强化临床研究基础设施。

### 3 FDA 为什么提出关键路径动议

#### 3.1 有助于产品监管现代化

FDA 的职责是确保上市的医疗产品安全有效。为了达到这个目的, FDA 制定了产品性能指标, 要求产品开发商在产品上市前对产品进行测试。FDA 利用现有的科学知识详细说明测试过程 (例如毒理学和致癌性测试, 临床安全性测试), 用来在测试结果的基础上建立标准。FDA 对产品审查的流程包括根据已经建立的标准来对产品的测试结果进行评估。

在产品审查过程中, 现有的测试流程所给出的不明确的结果是 FDA 科研人员遇到的最大障碍。目前大多数测试是凭经验的。解决不明确的结果的办法就是要求额外的、更多的经验性测试方法。但是, 额外的经验性测试方法经常不会提供足够的明

确答案。这些让人受挫的问题每天都会发生在 FDA 的审查过程里。有了新的评估性工具和技术, 就可以改善医疗产品的评估方法。这样的工具的典型例子有一新的生物标志, 改进的动物模型, 更好的临床审查设计等。

关键路径研究可以帮助开发出更好的预测性工具, 这些工具可以就产品会如何运行给出有信心的预测结果, 导致一个能提供更多信息的产品开发过程和一个更高效的评估过程。

FDA 报告里号召的研究工作可以根本地为 FDA 改善标准和新的指南性文件建立基础, 帮助 FDA 的产品监管过程实现现代化。新的 FDA 政策指南和标准会促使产品开发过程更灵活、更快、更信息化。FDA 是在一个独特的位置去促使医疗产品开发过程现代化。

#### 3.2 有助于改善医疗结果

由于这个努力而得到的许多新工具也会为病人治疗提供所需的关键信息。

例如, 选择患者的更好的工具以及评估他们在临床观察过程中反应的更好工具, 都可以直接转变为门诊诊断和监控患者的工具。用来为临床观察选择高风险人群的生物标志 (结合相关的诊断方法), 也会帮助内科医生为那些可能会最受益的患者定下治疗方案。这样的工具将有助于医生选用特定的药物以得出下一步的治疗方案。但目前, 这项可以证明某个生物标志和临床反应完全有相互关系的必要工作还没有开展。

#### 3.3 可以改善产品的安全性

医疗产品开发科学现代化也会创造出新的机遇来改进产品的安全性。加强对产品上市后发生的不良事件的监管是很重要的, 但是根本目的应该是在一开始就阻止不良事件的发生。我们需要在产品大量生产之前确保其安全性。科学的一些新领域, 特别是染色体组、蛋白质组和相关的特例等, 也包括生物信息学, 都可以为更好地科学理解和防范安全性问题做出巨大的贡献。

上市前安全性评估需要从被动的、凭经验的、依靠患者遭遇的基础不良事件的评估形式转变为一个有预测能力的评估方法, 这种新的评估方法是建立在一个关于产品的大量的最新的分子或物理机制的预有知识基础上的。就像可以预测到哪个患者有可能对某产品产生阳性反应的其他标志一样, 新的安全性生物标志的使用可以迅速地把实验室的框架运用到临床中去。有高不良反应概率的患者可以被鉴别

出来, 这样, 他们就会避免遭遇不良反应的情况。

此外, 安全性生物标志可以被用来在治疗过程中针对中毒的紧急情况对患者进行监控, 以便在情况恶化之前停止使用某疗法。如果做出具体的努力把现有的科学知识原理应用到安全性评估中, 上述目标是可以实现的 (图 5)<sup>[3]</sup>。

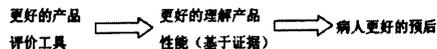


图 5 使关键路径科学现代化可以改善病人预后

#### 4 关键路径需要哪些科学领域的支持

FDA 2004 年发表的关键路径倡议, 分析了从新的发现到把医疗产品带到市场上的开发过程。该报告辨别了医疗产品开发的关键路径, 详细描述了开发商在使新产品上市之前必须要克服的科学与技术障碍。报告还描述了解决这些障碍所需进行的科学研究类型。

除了这些科学研究活动之外, 还要考虑必须被用来改进开发过程的科学基础设施。技术标准必须公开或非公开地建立起来。

此外, 现代化监管必须跟上科学的变化。

因此, 改进医疗产品开发的状况需要 3 个相关和透明的科学领域的现代化:

(1) 医疗产品开发工具; (2) 技术标准; (3) 监管政策和科学标准 (图 6)<sup>[3]</sup>。

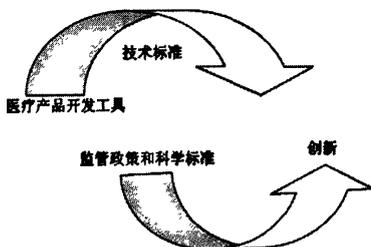


图 6 关键路径所需的科学支持

#### 5 关键路径倡议对我国的启示

医药产品监管的基本原则应该是: 既保证向社会提供安全、有效的医药产品, 又使社会能及时得到病患者所需的、代表高新技术的新型医药产品。

这两方面做得好, 就是主管部门职责履行得好, 就是对人民负责。两方面都做到, 才能体现科学监管。保证医药产品的安全性与保证公民能够使用到防病治病急需的高新技术产品, 是保证公民最大利益的两个方面。美国 FDA 已经就此采取了行动。

安全性、医疗用途及产业化可行性, 是 3 个彼此相关的要素, 缺乏任何一个, 都不能产生出新的医药产品。扮演监管角色的 FDA, 与科学团体共同制定研发过程中的临床及技术标准, 并由 FDA 的科学家对新医药产品的研发过程进行审评及监督。正是由于 FDA 所处的角色及其职能, 与产业界及学术界相比, FDA 对目前新产品研发过程中的问题有更清楚的认识。FDA 认为, 在“关键路径”的 3 个科技要素上, 当代科技成果并未得到充分、有效的应用, 从而加深了生物医学研究与临床应用之间的鸿沟。应当充分考虑这 3 个要素及它们之间的关系, 并从这 3 个要素入手, 利用最新的科学技术成果如基因组学、蛋白质组学、生物信息学、生物标记及新的成像技术等, 来改进新医药产品的研发过程。

我国的政府监督管理部门要以人为本, 实践科学发展观, 应该依据科学监管的理念, 根据医药产品的特点和我国的国情, 结合发达国家的经验, 设定我国的监管方式、环节和措施。要设定科学审查手段, 充分利用当代科技成果, 提高效率, 简化程序, 有效、合理地使用监管资源和监管手段。对公民负责, 从人民医疗需要的最大利益角度保证公民能够使用到安全有效的医药产品。

#### 参考文献:

- [1] FDA. 关键路径倡议 Critical Path Initiative [EB/OL]. [2004-03-30]. <http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/CriticalPathOpportunitiesReports/ucm077262.htm>.
- [2] FDA. Innovation Stagnation Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products [R]. 2004.
- [3] FDA. Innovation Stagnation Critical Path Opportunities List [R]. 2006.