

# 创新药高峰论坛：中国追赶早期试验 | 第一现场

原创 2017-04-29 叁柒贰期 研发客



## 第一现场

Truth is out there

Live



撰文|毛冬蕾

[Mao.donglei@PharmaDJ.com](mailto:Mao.donglei@PharmaDJ.com)

北京大学第三医院（下称北医三院）心内科主任医师、药物临床试验机构主任李海燕教授完成几个国内创新药早期人体试验之后，她感到，对创新药早期研究，国内研究者的积累还不够。

十多年来，由于北医三院 I 期试验中心床位受限制，选择项目上比较慎重。所有 I 期试验是她亲自抓，她的原则是做有助于机构自身成长的项目。

“我们就是一步一个脚印不断学习积累经验。”李海燕说。

最近国家发布境外药企在中国开展 I 期临床试验政策调整征求意见稿，李海燕评价说：“国家尝试科学研究与药品审评无国界”，她为这种突破感到高兴的同时，也有所担心，这些年她做了一些国内创新药，“对真正全新靶点药物首次人体试验和安全风险控制的考虑，我们还像一个新来者。”

### 迈开步子，又要刹得住

4月20~21日，我在第三届创新药高峰论坛上见到李海燕教授。在这次北京大会上，她演讲的报告是药物心脏毒性研究: QTc 间期延长临床评价。



笔者与与会讲者谭凌实（左一）、李海燕（右二）和再鼎副总裁徐宁（右一）

选择这一专业性非常强的话题，她有这样的考虑，即便有能力承接全新靶点临床试验的研究机构，所开展的早期临床也要有特色。例如，对于早期心脏安全研究，ICH 在 2005 年发布相应指南，当时国内创新药不多，审评也没有明确要求，因此 QTc 间期延长药物心脏毒性研究开展的并不普遍。结合多年经验，李海燕决定向与会者分享 ICH E14 药物心脏毒性临床研究指南的变更以及在中国开展药物心脏毒性临床研究的一些考虑。在她看来，本土企业尤其需要知晓。

会上，与她一道讨论创新药早期临床试验的研究者还有北京协和医院临床药理中心的胡蓓教授，她表达了与李海燕相同的想法。

在小组讨论中，胡蓓说，国内研究者真正做原创新药早期研究的现在刚开始，各种因素使得风险不时产生。“在创新药临床试验田，我们有很多地雷，要一一排除。”胡蓓认为，I 期试验由于没有足够的知识和经验，如果匆匆上马，会出现难以弥补的问题。

李海燕认为，我国目前 I 期临床研究中心主要集中在药代动力学，耐受性试验及生物等效性试验。由于长期做仿制药及进口药验证，许多研究者风险意识相对不足，认为药物临床试验理所当然会从 I 期进入到 II 期是一个很自然承接。但事实上并不是这样，文献报道大约 30% 的新药还没有进入 II 期就已经失败了，要闯过这一关键的临床关卡，需要多学科合作，特别是临床药理和临床医学背景的人才。

“I 期试验既要迈开步子，又要刹得住。遇到风险信号，要判断何时停止试验。”李海燕说。

### 中外首次人体试验模式实践

大会主席华领医药创始人陈力博士面对国家调整进口药 I 期临床政策，他在大会议上传递了一个思路——本土创新药早期临床试验不能因噎废食，企业越早开展与研究者和审评机构的交流越好。

“要有这种自信，同时要把住临床试验质量关。”陈力说。

2011 年华领 GKA 激动剂 HMS5552 首次人体试验在全国开展，这一全新化合物全新机制的首次人体试验是全球首次。华领没有把 I 期放在其它国家，而决定在中国受试者身上探索首次人体试验，就是想将此药完全针对中国患者的临床需求，并奠定了后续临床研究的主线。

华领临床研究和开发部副总裁张怡介绍说，传统临床试验的 I 期临床试验分为初步临床药理及人体安全性评价，而华领引入了药效学、生物标志物（控糖激素）、机制评价；HMS5552 临床试验的 I 期完成了安全性评价、药代动力学、药效学特征、胰腺 B 细胞功能、机制研究，是全球第一个 GKA 新机制的首次人体试验。

陈力说，中国完成了 3 个 I 期试验，美国完成一个 I 期及中国 II 期，为本土药企树立了开展早期临床研究的信心，同时和审评机构探索出对新机制药物在中国进行首次人体试验的审评逻辑。

除了本土企业开创打破传统临床试验 I 期的做法，近年来国际大厂和审评机构也不断尝试新做法。和铂医药副总裁刘晓曦介绍了肿瘤药 I 期试验，他举了 2011 年默沙东发起首个 Keytruda“首次人体试验”的例子。在早期试验中，尤其是在转移性黑色素瘤和非小细胞肺癌人类试验中观察到的不错的效应，患者样本量便迅速增加，最终共计有超过 1200 名患者参与试验。

默沙东此次首次人体试验中，来自 173 名患者的数据成为了支持 Keytruda 用于治疗黑色素瘤并加快审批的依据，随后的其他数据被用作治疗非小细胞肺癌并加速审批的证据。

鉴于这种药物开发程序的效率及最终取得的一些成功，许多公司开始放弃传统的药物研发三阶段，选择这种大型的首次人体试验药物开发策略，目前已经确定有 40 多种新药试验采用这种大型的首次人体试验模式。

刘晓曦说，随着生物标志物的伴随诊断的发展，为了更有效的开发药物，同时伴随药物的加快开发和审批过程，药物开发的 3 个阶段已经变得越来越模糊。

早期临床试验在国际和国内的讨论方兴未艾，2017 年 3 月 29 日 CFDA 药品审评中心再次出台了关于再次征求《新药 I 期临床试验申请技术指南》意见的通知。这一版明确了指南的适用对象为在中国申请 I 期临床试验的创新药，而并没有按进口、本土加以区分，可见未来对于新药的管理将趋于统一。（请阅读[《三月法规观察：政策搭建开放的新药竞争平台》](#)）

从天津来参会的和美医药公司临床部的甄月英在开会前一天到药品审评中心就最新进口药 I 期试验的问题咨询了审评部门的工作人员。她负责公司几个项目正在澳洲开展 I 期试验，未来希望能以澳大利亚、美国和中国开展一个多中心临床研究。

天津和美公司由留美药物研发专家张和胜成立，公司全部在研产品都是 1.1 类药物，共拿了 4 个临床批件，专注做肿瘤药和免疫系统药物。尽管国内 I 期试验还没有开展，但甄月英通过几位演讲者的讨论明显感到本土企业还有很多功课要做，她非常赞同多位讲者对临床试验从设计到全程风险把控，希望本土企业尽快加大投入及国家人才培养的观点。

*识别风险-管理风险-识别新风险，不断循环往复。*

### 基于风险的管理

“跨国制药公司在中国像播种机，把临床试验的概念从无到有带到中国。未来中国临床试验能力的提升，驱动力则来源于本土创新企业一次次的实战。”

缔脉生物医药总经理谭凌实多年前在辉瑞目睹一个个大型国际多中心临床试验进入中国，他在报告中指出，创新药的原始临床试验设计是一项至关重要而且对知识和经验要求极高的复杂工程，需要多个领域的专家密切配合。

这样的人才在药企和其他参与方中都严重缺乏，由此产生的风险不可估量，特别是早期临床试验。随着中国创新药大量进入临床试验，谭凌实说，我们在临床试验上可能遇到的风险会更大。

他最近接触到一些跨国公司总部负责临床的同仁，有的计划很快让公司 30% 的全球临床试验项目采纳基于风险的临床试验监督（RBM），有的甚至百分之百的项目都按照 RBM 来要求。

他继而告知国内参会企业代表，基于风险的临床试验监督是一种动态的对试验质量把控的思考方式，它始终将监督资源集中到最核心最关键的方面。

RBM 在试验方案设计的时候就已开始，但却没有终止的时候。识别风险-管理风险-识别新风险，不断循环往复，在所有参与临床试验各方脑子里都应该绷紧这根弦，主动干预，主动参与风险管理。

### 未被满足临床需求仍多

国家法规的调整带来了挑战，李海燕认为要积极应对。毕竟，从受试者人数来讲，I期纳入的人数不多，跨国企业不太会从节约研发成本的角度考虑把一个全新靶点的药物放在中国。

“只有是真正针对中国病人的疾病药物，跨国公司有可能会放在中国。这是我们学习的时机。”

虽然外企不会大举将首次试验放在中国，但李海燕说，中国能不能争取成为试验的首个亚洲国家？能不能在国外I期结束后，快速跟进中国人的剂量，而不用等别人做完II期后中国再跟进，为自己的学习争取更早阶段的知识？我们对于创新药的功课还有很多很多。

“中国参与了多年的国际多中心临床研究，跟十多年前相比，远远未充分得到治疗的病人仍有很多，中国患者的临床需求还有很多尚未满足的空间，我们要抓住这次政策调整的机遇。”中山大学附属第三医院副院长翁建平教授说。

谭凌实告诉我，国家制定全球同步开发的国策之后，**跨国公司极有可能越过当地公司，直接在中国投资建立早期临床研究中心。**

“辉瑞在全球建立了3个首次人体试验中心”，他竖起三根手指头，比利时一个，新加坡一个，纽黑文一个。