

美军药品研发及科研管理体制的启示

蒯丽萍^{1,2}, 彭奕³ (1. 第二军医大学药学院, 上海 200433; 2. 军事医学科学院卫生勤务与医学情报研究所, 北京 100850; 3. 军事医学科学院科技部, 北京 100850)

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1006 - 0111 (2009) 03 - 0211 - 03

军队作战和执行特殊作训任务, 外部环境恶劣, 作战人员自身承受极限挑战, 做好军队防疫与自救互救工作是保持部队战斗力的重要举措。在美国独立战争期间, 抵抗英军的大陆军成员于 1777 年开始集中接种天花疫苗预防天花感染^[1], 20 世纪以来, 疫苗及相关的医疗产品已成为美军作战期间必不可少的后勤保障物资, 为维护及提高美军的作战能力发挥了重大的作用。美军的药品研发及科研管理主要由美国陆军医学研究与军需部 (U. S. Army Medical Research and Materiel Command, USAM-RMC) 负责, 该部每年常规研究经费约有 1.4 亿美元, 另有国会专项基金每年约 2 亿美元^[1]。美军是较早开展军队药品研发并建立科研管理制度的国家之一, 从 1909 年研发伤寒疫苗开始, 至今由美军科研机构自主、或通过委托、合作等方式研发的药品已有数十个, 其中部分已经通过了 FDA 的注册审批, 并在最近几次美军反恐处突行动中发挥了重要的作用, 因此, 其研发及科研管理体制值得借鉴。

1 美军药品研发及科研管理的范畴

根据美国法律规定, 所有人用的药品必须通过美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 注册批准上市后方可使用, 美军自主研发的军人在战场或特殊环境下使用的药品或其他医疗产品也不例外。近年来有部分经 FDA 注册批准作为美国军事人员战备用药的品种, 其药品说明书中印有 “for military use only” 的字样, 即 “仅供军用”, 其中大部分都是核化生武器损伤防治药品及疫苗。由于近年来美国遭受了数起恐怖袭击, 一些已由 FDA 注册 “仅供军用” 的药品在特殊情况下也可供民用, 如用于防治吸入性炭疽的环丙沙星。虽然美军并未对上述药品进行严格的定义及归类, 但长期以来美军科研机构所研发

的具有军事用途的药品, 在研发、注册、生产、使用等环节上与美国上市的普通药品有很大的差别。海湾战争以前, 美军曾经总统批准给参战人员使用过未经 FDA 批准的药品, 后来引发了退役军人对政府的指控, 因而 FDA 对军人使用药品的介入力度在不断加强。经过美国国防部与 FDA 的多次协商与合作, 已经建立起了一套较为完整的特殊管理体系与协调机制。目前美军研发的药品大多按照上述特殊体系研发、注册、生产的药品。

2 美军药品研发流程

美军药品研发大约分为四个阶段^[2]。第一阶段是概念与技术阶段, 为整个项目的研发节点 A (科研机构通过对项目节点的检查与监控来保障整个研究的质量, 节点 A 相当于立项审批), 一般历时 4~8 年时间, 从发现产品技术理念开始, 直到完成所有的临床前研究及 I 期临床试验并进行调研用新药 (Investigation New Drug, IND) 的申报。第二阶段是系统论证及研发阶段, 为项目研发节点 B, 一般历时 2~4 年, 主要工作是开展 IIa 期临床试验, 开发产品的生产工艺及流程, 同时还要向 FDA 送报补充的调研用新药申请的相关研究资料; 第三阶段是生产与开发阶段, 为研发项目节点 C, 一般历时 4~8 年, 主要工作是对实验室研发产品进行中试, 提高批生产的一致性, 为今后大规模生产提供技术支撑。之后开展 b 期临床研究, 继续补充 IND 申请资料, 如果上述资料通过 FDA 的评审, 则进入下一阶段; 第四阶段是运行与使用阶段, 即开展药品上市后的 III 期临床研究, 对药品进行监测与再评价。某些药品的研发由于某种特殊的原因无法完成常规的临床试验, 其最终审批则按照 FDA 颁布的 “动物有效性原则” (animal efficacy) 进行评价^[3], 那么在研发的第一阶段, 研发者就必须开发针对病原体的动物致病及防护模型, 寻找并确立药品有效性评价的相关指标, 包括动物模型的指标及人体的相关指标, 从第二阶

作者简介: 蒯丽萍 (1979-), 女, 博士研究生, 讲师。

通讯作者: 彭奕. Tel: (0795) 6600036, E-mail: pengyi_2002@163.com.

段开始就必须开展动物模型与人体环境的相关性研究,在第三阶段则必须开展关键动物的有效性研究。美军药品的研发都必须遵守 FDA 颁布的药物非临床质量管理规范 (GLP)、药物临床试验质量管理规范 (GCP) 以及药品生产质量管理规范 (GMP),通过充分的证据来证明药品或相关产品的安全性及有效性。

3 美军药品研发的科研管理

3.1 科研管理机构 美军药品研发中的质量控制与管理主要由 USAMRMC 下属的 4 个军事医学研究项目小组负责:军队传染病研究项目小组 (Military Infectious Diseases Research Program, MDRP);战伤救护研究项目小组 (Combat Casualty Care Research Program, CCCRP);军事行动医疗研究项目小组 (Military Operational Medicine Research Program,

MOMRP);化学与生物武器医疗防护研究项目小组 (Medical Chemical and Biological Defense Program, MCBDP)。上述各研究项目小组为相关医疗产品的开发提供研发指南与基金,并根据研究进展及各项科研指标考核结果决定是否给予进一步的资助。

3.2 科研管理指标

3.2.1 技、战术考核指标 各军事医学研究项目小组根据本组基础医学研究结果与战时医疗救治的需求制订本项目体系中相关医疗产品所需达到的技、战术指标,作为评价所研发药品的疗效与军事效益的主要依据。例如,在美军的化学与生物武器医学防护计划中,MCBDP 提出开发数十个生化武器损伤防治药品及相关产品体系,针对每一个品种或体系的研发,都提出了详细的技、战术指标的要求,部分品种的指标要求详见表 1^[4]。

表 1 美军生化防御系统中对各类药品、疫苗的技、战术指标要求

药品或疫苗	药效指标	战术要求	贮存时间	研发要求
第二代炭疽疫苗	免疫有效率达 80% (95% 置信区间),有效是指在吸入炭疽气雾剂后不会死亡、失能或出现临床炭疽感染的症状,失能指的是 24 小时内因炭疽感染患病而丧失战斗力	第一次接种后,提供 45 天内的保护性的免疫应答,可通过再次接种强化,达到 ORD 的相关要求,完成两次接种后,应能达到 1 年的免疫时间	2 年以上	项目节点 A: 2002 年第四季度; 项目节点 B: 2005 年第三季度; 项目节点 C: 2007 年第三季度。
天花疫苗 天花免疫球蛋白	免疫有效率达 80%,有效是指在吸入天花病毒气雾剂后不会死亡、失能或出现临床天花感染的症状,失能指的是 24 小时内因天花感染患病而丧失战斗力	第一次接种后,30 天内产生保护性的免疫应答。可通过再次接种强化,达到 ORD 的相关要求。B1k 接种后能维持 1 年的免疫时间,B1k 接种后可获得 3 年的免疫时间	2 年以上	项目节点 A: 1999 年 11 月 16 日; 项目节点 B: 2003 年第一季度; 项目节点 C: 2005 年第二季度。
肉毒素疫苗 肉毒素防治药品 肉毒素抗血清	80% 免疫后人员的血清能使接触战争剂量的肉毒素的动物免于死亡。	疫苗:完成多次注射免疫后可维持 1 年的免疫,初次接种后 30 天内产生免疫应答。治疗药物或抗血清必须对多种血清型的肉毒素都有效,无论是否有接种疫苗,能使 80% 的中毒人员改善临床症状。抗血清作为预防性使用,能在 8 小时内使受到毒素攻击后,减少 80% 的战斗减员 (24 小时内减少 90%)	疫苗、药品、抗血清 2 年以上	项目节点 A: 1998 年 11 月 16 日; 项目节点 B: 2004 年财政季度; 项目节点 C: 2009 年财政季度。

3.2.2 勤务考核指标 科研机构研发的药品在申请获得各项目小组的资助后,即成为“科技研发目标”(Science and Technology Objectives, STOs)。在 STOs 实施的每个阶段(项目节点),都必须根据“未来行动能力”(Future Operational Capabilities, FOCs)的原则进行筛选与淘汰,主要是按照使用、供应、经济性等勤务标准进行综合评价,并根据评价结果决定是否进一步资助研究。研究项目在通过各项目小组评审后移交给美国陆军医疗物资研发署 (U. S. Army Medical Material Development Agency, USAMMDA),由该署根据“作战行动需求文件”(Operational Requirements Document, ORD)中

的规定,对产品更具体的要求,诸如成本评估、卫勤参数、产品特性及能力的评估方法、使用人员的需求等开展进一步的评审。在通过评审后,方可收集和整理产品开发的相关动物及临床研究数据,向 FDA 提出新药申请。

4 几点启示

4.1 药品研发融入军事医学科研项目 美军药品的研发及科研管理都隶属于某个军事医学研究项目,以项目的总体目标为主导,引导项目中各个组成部分包括药品的研发工作。药物治疗是医学防护与治疗的手段之一,药品研发融入整个军事医学科研

项目不仅可以充分利用军事医学相关基础研究成果,使药品的研发更具有针对性,同时还可以使药物治疗与其他军事医学防治手段相得益彰,提高未来高技术战争卫勤保障中的整体医疗救护能力。

4.2 科研管理紧密结合勤务需求 军队所研发的药品大多使用频率较低,在对其进行技、战术指标选择及评价方面,很难找到权威的标准,研究结果应用到人体存在着不确定性,其军事价值也很难在研发早期甚至中期得到明朗化,整个军队药品的研发存在着较高的风险。同时,新军事变革对军事医学正在产生深刻的影响,其影响力不仅来自军事需求变化的牵引,更来自军事理论创新的引导。当前军事医学在战伤救治、战场特殊环境疾病治疗、战斗应激反应控制、军事作业医学等研究领域都有了新的突破^[5],随着军事医学研究的内涵不断延伸,对于所使用的治疗药物在技、战术指标方面提出了更高的勤务要求。美军在药品研发全程设立多个项目节点,在每个研究项目节点都需根据勤务要对所研发的药品在技、战术指标及未来药品的训练、组织供应及使用方面进行综合评估,根据评估结果对于一些高效、经济、符合战争环境使用的品种研发给予进一步的经费支持,同时停止部分无法获得预期结果的研究。通过紧密结合勤务需求标准的层层管理及筛选,规避或降低军队研发药品的风险,使获得经费资助的研究成果在投入使用后获得最佳的军事效益。

4.3 咨询与沟通贯穿研发全过程 由于 FDA 是美军研发药品的最终审评机构,因此,美军研发的

药品必须满足 FDA 所提出的相关技术要求。美军研发的药品大多是在战场或军事特殊环境下使用的品种,在人体试验阶段很难满足 FDA 对于一般的药品所提出的研发要求,来证明其研发药品的安全性和有效性,例如,在核、化、生武器损伤防治药品研发方面,可以用于药物人体试验的病例十分罕见。通过美国国防部与 FDA 的多次协商与合作,设立了“早期咨询会”^[6],即由 FDA 注册管理的官员和专家与军队药品研发机构的科研人员定期举行会议,就药品研发的非临床及临床试验设计方面协调一致,并提出明确的标准和要求,这不仅可以协助药品的研发工作,同时还可以提高药品注册审批的速度与质量,使疗效确切的药品尽快投入使用,填补部分军事医学的空白。

参考文献:

- [1] 储文功,蒯丽萍,刘照元. 美国军队特需药品的供应管理与研究简介 [J]. 解放军卫勤杂志, 2004, 6(1): 56.
- [2] COL David Danley. CHEMICAL BIOLOGICAL MEDICAL SYSTEMS, 2003.
- [3] <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/053102a.html>.
- [4] Rick Prouty. Chemical and Biological Defense Program, Medical Requirements Review for the Armed Forces Epidemiological Board, 2002.
- [5] 吴乐山. 现代军事医学战略研究 [M]. 军事医学科学出版社, 2004, 107.
- [6] 张晓东,蒯丽萍,陈盛新. 核化生武器损伤防治药品研发使用需求与政策研究 [J]. 解放军药学报, 2009, 25(1).

收稿日期: 2009-05-22

(上接第 210页)

7), 39.8 (C-8), 48.2 (C-9), 37.2 (C-10), 23.4 (C-11), 122.3 (C-12), 144.6 (C-13), 42.3 (C-14), 28.3 (C-15), 23.5 (C-16), 46.8 (C-17), 42.1 (C-18), 46.2 (C-19), 30.6 (C-20), 34.5 (C-21), 33.4 (C-22), 28.6 (C-23), 16.6 (C-24), 15.4 (C-25), 17.2 (C-26), 25.9 (C-27), 180.2 (28-COOH), 33.6 (C-29), 23.3 (C-30)。以上数据与文献报道^[11,12]一致,故化合物 7 被鉴定为齐墩果酸 (oleanolic acid)。

化合物 ~ 为首次从酸枣仁中分离得到。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国药典 [S]. 2000 版第一部分. 北京: 化学工业出版社, 2000. 300.
- [2] 曾路, 张如意, 王序. 酸枣仁化学成分研究 [J]. 药学报, 1987, 22(2): 114.
- [3] 刘沁虹, 王郁, 梁鸿, 等. 酸枣仁皂苷 D 的分离及结构鉴

定 [J]. 药学报, 2004, 39(8): 601.

- [4] 白焱晶, 程功, 陶晶, 等. 酸枣仁皂苷 E 的结构鉴定 [J]. 药学报, 2003, 38(12): 934.
- [5] Della GM, Monaco P, Previtera L, et al. Stignasterols from *Typhalatiolia* [J]. J Nat Prod, 1990, 53(6): 1430.
- [6] 于德泉. 分析化学手册第五分册 [M]. 北京: 化学工业出版社, 1989, 833.
- [7] Special Database for Organic Compounds (SDBS), http://fiodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi.
- [8] Moreira DD, Guimaraes EF, Kaplan MA. A C-glucosylflavone from leaves of *Piper lhotzkyanum* [J]. Phytochemistry, 2000, 55(7): 783.
- [9] 柴兴云, 奚静, 贺清辉, 等. 山银花中酚酸类成分研究 [J]. 中国天然药物, 2004, 2(6): 339.
- [10] 易进海, 钟焜昌, 肖俾殷, 等. 独一味素 C 的结构 [J]. 药学报, 1992, 27(3): 204.
- [11] 周伯庭, 李新中, 徐平声, 等. 广东紫珠地上部位化学成分研究 [J]. 中南药学, 2004, 2(4): 238.
- [12] 孙连娜, 陈万生, 陶朝阳, 等. 泽南化学成分的研究 [J]. 第二军医大学学报, 2004, 25(9): 1029.

收稿日期: 2009-03-16