

DIA 全球论坛 | 中文版

Global Forum

2022年2月刊

P3 药物警戒专题

COVID-19疫苗的安全性: 中国监管机构的经验

中国的监管机构在应对新冠疫情爆发的过程中积累了丰富的经验。在疫情期间,中国共有6种新冠疫苗获得紧急使用授权或附条件批准,其中2种获得WHO紧急使用授权,国内接种超过22亿剂COVID-19疫苗,并向100多个国家和国际组织提供了15亿剂疫苗,那么中国监管机构如何在短时间内促进新冠疫苗研发的同时做好药物警戒工作呢?

P5 药物警戒专题

疫情下药物警戒的定位: 来自日本的视角

日本通过对COVID-19疫苗启动了“非常早期”药物警戒计划、提高会议召开频率、多途径评估异常不良事件的发生率等方式,尽可能获取疫苗的安全性数据。本文进一步探讨了RWD在疫情中的应用价值、远程工作方式的优势和如何进行有效的风险沟通方面展开了讨论,为药物警戒工作的开展提供了新思路。

P9 药品监管科学

日本PMDA的10年药品监管科学记录和展望

自2008年以来,日本PMDA实施药品监管科学战略计划,提出了基于科学评估和社会伦理判断的决策方法,积极发展“产学研”合作伙伴关系,克服了新药和器械“上市滞后”的现象,成功的提高了PMDA在全球监管中的地位,值得我们学习和借鉴。本文讨论了PMDA应用监管科学的10年来的演变过程和成果。

导读



作为多年从事药品监管科学的研究者，我非常荣幸能作为此次专题DIA Global Forum 中文版的编辑。新世纪以来，药品监管科学已成为全球药品监管部门实现药品监管现代化的重大战略选择。

本期专刊涉及药品监管科学多个方面内容，包括新冠疫情下药物警戒专题、日本药品监管科学的发展历程和肿瘤精准诊疗中新工具的开发。在药物警戒专题中，《中国不断发展药物警戒工作框架以确保COVID-19疫苗的安全性》介绍了疫情下中国监管机构对新冠疫苗建立了全面的安全性监测和风险管理（药物警戒）体系，要求成立数据与安全监察委员会或数据监察委员会，大力支持电子招募、远程知情同意、集中监测、远程访问、电子平台、问卷和档案等措施，有效的控制了疫苗在使用过程中的风险，这为中国打赢抗疫战奠定了良好的基础。《日本疫情期间药物警戒的定位》介绍了日本通过对COVID-19疫苗启动了“非常早期”药物警戒计划、提高会议召开频率、多途径评估异常不良事件的发生率等方式，确保本国疫苗的安全性。《DIA GAM 2021的关键主题——面向未来，为2022年全球药物警戒和风险管理战略提供依据》介绍了DIA积极搭建国际交流平台，邀请全球知名专家分享药物警戒和风险管理战略的经验，并提出高质量的沟通、传播准确的知识、数据处理新技术、运用真实世界证据等宝贵建议。随后，介绍日本药品监管科学的历程和成果——《在药品监管中实施监管科学的思想体系及途径——PMDA的10年记录和展望》。自2008年以来，日本PMDA实施药品监管科学战略计划，将科学与伦理置于运营及决策的核心，积极发展“产学研”合作伙伴关系，克服了新药和医疗器械“上市滞后”的现象，成功的提高了PMDA在全球监管中的地位。最后，《液体活检与精准医疗在肿瘤学领域中的应用》介绍了在肿瘤精准诊疗中新工具的开发——液体活检检测技术。作为新兴的肿瘤诊断技术，因其无创性、敏感性、操作便捷等优势受到广泛关注。循环肿瘤DNA (ctDNA) 是液体活检的重要组成部分，在用于预测、治疗响应评估、耐药性检测以及疾病的早期检测等方面有着重要的作用。液体活检作为组织活检和影像学的重要替代或补充，有助于加快抗肿瘤药的研发。

2019年4月，为加快推进我国从制药大国向制药强国迈进，国家药品监督管理局正式启动“监管科学行动计划”，围绕药品全生命周期，开发新工具、新标准和新方法，解决影响和制约药品创新、质量、效率的突出性问题，加快实现药品治理体系和治理能力现代化。目前已经建设了全国12个药品监管科学研究基地，覆盖药品、医疗器械和化妆品领域，取得了明显成效。DIA作为一个知名的全球性知识交流论坛，是推动药物创新和发展的学术平台，希望未来有更多的药品监管科学成果能通过DIA平台展示，共同促进中国药品监管科学的发展。

杨悦 博士
清华大学药学院药品监管科学研究院院长
DIA Global Forum 中文版编委

顾问

郭云沛 苏 岭 徐晓阳

编委

徐增军 杨 悦 姚 晨
王 莉 赵 燕 李 浩
谭 勇

总编辑

王彤焱

执行总编辑

彭熹平

编辑部主任

王心蕾

翻译&编辑

陈欣月

美术设计

杨 帆 龚 晏

目 录

P1 卷首语: 导读

药物警戒专题

P3 中国不断发展药物警戒工作框架以确保COVID-19疫苗的安全性

药物警戒专题

P5 日本疫情期间药物警戒的定位

药物警戒专题

P7 DIA GAM 2021的关键主题——面向未来, 为2022年全球药物警戒和风险管理战略提供依据

药品监管科学

P9 在药品监管中实施监管科学的思想体系及途径——PMDA的10年记录和展望

医疗新技术

P13 液体活检与精准医疗在肿瘤学领域中的应用

版权声明

本刊刊载的所有内容未经书面许可, 任何人、单位不得转载、摘编或以其他方式使用。违反上述声明者, 本刊将依法追究其法律责任。



2021年8月, DIA与E药经理人联合推出DIA Global Forum中文版, 面向中国医药创新生态机构和相关从业人员。欲获取每月电子刊, 请保存此二维码并扫码填写申请表。



扫码订阅

联系人: 陈欣月
电话: 18516937629

中国不断发展药物警戒工作框架 以确保COVID-19疫苗的安全性

作者: Sophia Duan
作者单位: PPC China
授权: 本文翻译已获作者授权

自COVID-19爆发以来,许多中国制药公司都在努力开发预防性疫苗。对此,中国的监管机构(RA)、国家药品监督管理局(NMPA)与世界卫生组织(WHO)以及COVID-19疫苗评价专家展开密切合作,建立标准的审评体系,发布相关的临床开发和审评指导原则,并为COVID-19疫苗的开发提供全天候支持。为了指导、监测和加速中国COVID-19疫苗的开发,NMPA发布了包括《新型冠状病毒预防用疫苗研发技术指导原则(试行)》在内的七个相关指导原则。

监管部门给出的科学指导有助于加快开发速度。截至2021年12月,NMPA对所有安全性和有效性数据进行科学评估后,中国的制药公司及生物技术公司开发的COVID-19疫苗中,已有六种获得了紧急使用授权或附条件批准;这六种疫苗中,有两种已获得世界卫生组织紧急使用授权。截至2021年10月,国内已接种超过22亿剂COVID-19疫苗,而且中国政府还向100多个国家和国际组织提供了15亿剂疫苗。

中国的COVID-19疫苗开发已进入快车道。为了在快速开发的同时保证满足安全性标准,NMPA一直致力于加强安全性监测,以确保候选疫苗具有可靠的质量和安全性,并且不管在临床试验期间还是上市(授权或获批)后,都保证疫苗接种的获益远大于风险。这种快速发展可能归功于中国监管机构与中国制药公司及生物技术公司的合作,全力并创新性地开展COVID-19疫苗临床试验中的安全性监测和风险管理工作。

为维护这些试验的安全性和质量,NMPA药

物审评中心(CDE)为COVID-19疫苗临床试验申办方提出了一些要求:建立全面的安全性监测和风险管理(药物警戒)体系;建立数据与安全监察委员会(DSMB)或数据监察委员会(DMC);制定风险控制和长期安全性随访计划;加强与监管机构、医疗保健专业人员和试验参与者的安全性信息交流。此外,还强烈建议,申办方应及时(加急)向CDE报告试验进展,特别是每日入组情况和早期试验结果。

CDE为COVID-19疫苗试验申办方设计了一个特定的表格,用于报告抗体依赖性增强(ADE)和疫苗增强疾病(VEI)的监测和评估、严重不良事件/疑似意外严重不良反应(SAE/SUSAR),以及相关的安全性信息。CDE还大力支持电子招募、远程知情同意、集中监测、远程访问、电子平台、问卷和档案等数字技术的整合,以在COVID-19疫苗开发过程中实现对试验参与者的实时安全监控。

众所周知,美国FDA和欧洲药品管理局



(EMA)的安全性标准向来严格,并且对于疫苗开发的药物警戒需求一直都很积极。在疫情期间,FDA发布了《COVID-19突发公共卫生事件期间进行医疗产品临床试验》的指导原则,该指导原则提出了一些一般性注意事项,以协助申办方在COVID-19疫苗及其他医疗产品的临床试验中进行安全性监测。鼓励使用多种安全性评估的替代方法,例如,电话联系、线上访问、评估地点可选(包括当地实验室或影像中心等),以确保试验参与者的安全。EMA为其COVID-19工作组(ETF)提供了非正式咨询、快速科学建议的渠道,并就最佳方法和研究设计提供及时指导,从而

生成可靠的安全性数据。鉴于疫苗试验的安全性监测范式尚未成熟,目前可供借鉴的经验有限,中国的监管机构也在实施类似的积极安全性监测措施,并且以更加详细和科学的方式提供了一些科学指导。

从临床试验申办方、监管机构和患者的角度来看,中国正在证明,建立有效的药物警戒生态系统,使用敏捷和创新的安全性监测方式,并在传统安全性监测范式之外收集和交换安全性信息,可以在有效管理风险的同时加快COVID-19疫苗的开发,以便这些疫苗最终保护并拯救越来越多的人。

原文出处:
<https://globalforum.diaglobal.org/issue/january-2022/>

日本疫情期间药物警戒的定位

作者: Stewart Geary¹, Junko Sato²

作者单位: 1. Eisai Co., Ltd., 2. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

授权: 本文翻译已获作者授权

2021年,第18届DIA日本年会中,高级监管机构、行业科学家和医生分享了COVID-19疫情期间药物警戒和上市后监测的挑战及其应对调整:美国FDA的Gerald Dal Pan、日本厚生劳动省(MHLW)的Kiyohito Nakai,以及DIA董事会成员Peter Honig(最近从辉瑞退休)一起参加了由Junko Sato (PMDA)和Stewart Geary (Eisai)主持的小组讨论。

AEFI(免疫接种后不良事件)系统用于描述疫苗接种后的安全性监测,Nakai阐述了日本是如何对这种系统进行强化进而实现电子报告的。一项特殊的“非常早期”警戒计划对10,000名在日本疫苗推出之初就接种了COVID-19疫苗的医疗保健专业人员进行了调查,以了解在接种疫苗后大约一个月内是否有任何不良健康后果。额外的主动监测包括疫苗接种后健康调查,主要针对疫苗接种后出现相对频繁的症状和疾病。使用问卷可以计算不良事件的发生率。

为了对疫苗接种监测中出现的持续安全性信息进行监测,MHLW的专家咨询委员会在PMDA和NIID(日本传染病研究所)的额外支持下,提高了会议的召开频率。近期接种疫苗的死亡病例报告均已得到评估,以排查正常人群死亡之外的异常情况。我们使用多种资源来评估是否报告了异常的不良事件发生率。例如,对疫苗接种后出现的心包炎进行了不良事件观察与预期(O/E)分析,将国家医疗计费数据库中的预期发病率与观察到的事件进行了比较。通过对患者年龄和性别以及接种疫苗的数据进行分析,可以对日本批准的两种mRNA疫苗进行比较分析。

Dal Pan解释说,在疫情期间,FDA调用了

整个安全性监测工具的装备系统。由于公众对根据紧急使用授权(EUA)批准COVID-19新疗法很感兴趣,FDA在FAERS网站主页中添加了一个COVID-19 EUA的标签,以显示FDA收到的不良事件反应报告。与通过传统流程进行审批的产品不同,EUA产品需要向FDA报告用药错误,而且这些报告中有一些会使EUA情况说明书(fact sheets)或包装发生改变。此外,他还指出了疫情期间产品的使用和处方模式发生了演变。例如,毒物控制中心曾报告人们从洗手液(含酒精)中摄入的酒精量有所增加(易发生酒精中毒)。Sentinel系统用于COVID-19门诊患者及住院患者血栓事件的监测和评估,并开发了一个主方案设计,用于识别Sentinel数据库中COVID-19相关的真实世界数据(RWD)。

鉴于疫苗的迅速普及和公众对其安全性的浓厚兴趣,Honig指出,对于销售COVID-19疫苗的公司,采用可扩展的商业模式并拥有强大的数据系统至关重要。他还表示,在快速选择疫苗相关试验研究中心(确保研究中心位于疫情热点地区)方面,RWD发挥了重要作用,例如辉瑞与以色列的疫苗、数据交换,这种做法便是获取安全性和有效性相关RWD时一种非常有价值的做法。



小组成员还讨论了一些持续存在的挑战。例如，疫情期间对疫苗或药物的多个批准流程都依赖于特殊审批程序（例如FDA的紧急使用授权）。这些特殊情况因国家/地区而异，并不等同于完全批准。然而这种差异可能没有在大众媒体中得到良好的传播。大量科学论文和研究报告了使用已获批的药物治疗COVID-19的小规模临床试验，但大多数情况下，这些研究中的混杂因素使其不足以支撑监管决策。疫情加速了RWD应用，但我们仍需努力建立住院数据和门诊数据之间的联系，提高通过医疗保健系统跟踪患者的能力，最大限度地提高这些数据的可用性和完整性。

小组成员针对“远程工作方式的转变如何影响工作实践”展开了讨论。许多组织已经具备远程工作的能力；例如，FDA多年来一直在使用电子签名系统。但是，疫情使得监管机构和私营企业的工作安排更具灵活性。与大多数参与者可线下参会而少数则线上参会相比，全体远程参会的方式更能提高参与平等性；从某种意义上说，当大家都远程参与时，便没有差异可言了。

原文出处：
<https://globalforum.diaglobal.org/issue/january-2022/>

我们虽然在确保透明度和信息获取方面做出了巨大努力，但疫情期间的风险沟通也一直充满挑战。小组成员指出，当风险发生的自己身上时，往往更难去理解风险及其发生的概率。

对于有效的风险沟通，他们提出了几点建议：

- 关注直截了当且清晰的信息
- 承认现有知识的不确定性和局限性
- 提出清晰、可操作的步骤
- 解释推荐的理由和证据基础

疫情为监管机构、私营企业和学术界的资源均带来了挑战，但它也强调了对新型医疗产品进行上市后安全性和有效性监测以及加速推动RWD在监管决策中应用的重要性。同时，疫情的流行也改变了公众对药品和疫苗的看法。公民对这些疗法产生巨大兴趣，这为增进人们对所有医疗产品利益风险的了解提供了一个很好的契机。会议还强调，有必要在风险沟通和建立公众对科学和医学的信任方面开展进一步工作。

DIA GAM 2021的关键主题—— 面向未来,为2022年全球药物警戒和 风险管理战略提供依据

作者: Alan Hochberg¹, Jeremy Jokinen², Meredith Smith³
作者单位: 1. Roche, 2. Bristol Myers Squibb Company, 3. Alexion Pharmaceuticals
授权: 本文翻译已获作者授权

去年6月,当DIA社区聚集在一起参加DIA GAM2021时,疫情已经让“临床安全性”和“获益与风险平衡”变成了家喻户晓的术语。世界各地的行业和政府都在努力管理大量不断变化的数据,并在高度不确定的条件下对这些数据进行解释。归根结底,当代药物警戒面临的一个关键挑战便是高质量的沟通:在多个利益相关者之间以清晰、透明、及时和可操作的方式传递疫苗安全性和有效性方面的准确信息。那么,这些近期发生的变化会对我们的未来产生什么样的影响呢?

COVID-19为监管机构和行业提供了合作及高效进行药物开发、审查及批准的机会。但是,这些经验是否会持续到疫情后时期?并且对于其他疾病的有效治疗方式中高度未得到满足的需求,是否也能够帮助我们作出适当反应?

全球药物警戒及风险管理策略会议的项目委员会成员、来自IQVIA的Annette Williams女士建议道:“坦率地说,在COVID之前,公众很少有人知道药物警戒是什么。药物警戒更多的是医疗保健或制药领域的内部功能。COVID及其广泛的媒体关注度已使药物警戒和药物安全性成为头版新闻。这些信息(包括虚假信息)通通暴露在公众的视野范围内,而且未必能够简明清晰地向公众做出解释。幸运的是,美国国家过敏和传染病研究所(National Institute of Allergy and Infectious Diseases)建立的COVID-19预防网络等组织正在努力提供社区教

育,并为当地公众对COVID-19预防和临床研究的认识、扫盲和支持奠定基础。公众对他们收到的药物和疫苗的安全性信息的准确性保持信心,这一点至关重要,这样他们才能为自己和家人(无论是否与COVID相关)做出明智的利益风险决定。”

另一位项目委员会成员、来自Halozyme Therapeutics的Steve Knowles表示:“高质量的沟通一直是一个挑战;我们很安全,而且我们是科学家,我们可以讲科学语言,但这些语言未必能为大多数人所理解。因此进行高质量且易于理解的交流至关重要。不管是药物警戒和临床开发的专业人员,还是监管机构和政府,我们都希望最大限度地减少虚假信息,并为人们提供准确的信息,让他们可以做出明智的决定。虚假信息一直都是我们面临的巨大挑战。”

此外,Knowles还补充道,“我们2022年的主

旨演讲者将针对发布虚假信息的群体，研究如何修正其在社交媒体的某些行为。该演讲者还发表了科学研究结果，以探讨如何改进人们的线上行为，从而减少虚假信息的传播”。

机器人流程自动化、机器学习和人工智能在改进或替代日常任务以及图像分析等专业领域取得了一些进展。

然而，药物警戒会带来一系列复杂的活动，例如确定受适应症混淆的不良事件是否代表药物反应、或是否为致畸药物编写风险管理计划等。这些是关键的安全性工作，需要临床判断，无法轻松开发机器算法，而且短时间内机器可能也无法胜任这些工作。

风险最小化措施的有效性评估是另一个持续性挑战。在创建持续学习反馈闭环从而改进风险管理的实施方面，我们的系统仍然存在不足。在这个闭环中，风险最小化评估的结果会为下一轮项目的修改直接提供信息。系统理论和混合方法研究在这里可能会大有可为，但这些方法尚未在药物警戒界广泛使用。

在某些情况下，例如评估已上市药物的新适应症，监管机构和行业正在推进真实世界数据在药物有效性和安全性评估中的应用。这对安全性工作提出了新的要求，以实现对新批准的产品和适应症的获益与风险平衡进行持续监控，从而确保它们继续产出积极结果。

对于药物安全性相关组织而言，另一个日益重要的问题（有些人也认为这是当务之急）是培养一种以患者为中心的文化，并将以患者为中心意识和技能内化到团队成员中。对于药物安全性组织而言，以患者为中心意味着（在诸多事项中）倾听和解决影响患者对不良事件的担忧，这些不良事件虽不符合“医学意义上的严重”的监管定义，但通常会影响患者的生活质量，并与患者坚持用药有关。”

有几个主题将上述几点联系在一起。一是数字技术和数据。二是真实世界证据：既包含真实世界证据的前景（例如，与传统随机临床试验相比，速度更快、成本更低地生成数据），也包括其挑战（例如，数据来源、偏倚，使其适合越来越多地应用于监管安全性和有效性评估）。三是以患者为中心，患者在药物开发各个方面（从批准前到批准后）的作用越来越大，这种作用正在成为药物安全性和风险管理的重要能力。

“疫情时代下，如何对这些短时间内在全球范围内收集的大量数据进行分析，一直都是一个重大挑战。全世界都在急切地期待制定风险相关的决策。如何处理所有数据以及如何检测安全性问题，是疫苗安全管理的一部分，因为在相关事态发展如此迅速的情况下，这将成为一个挑战，” Knowles表示，“公司和监管机构正试图寻找大量真实世界数据的处理方式。在美国，有超过2.4亿人至少接种了一剂COVID-19疫苗。那么你将如何看待这2.4亿余人的仅一剂疫苗接种（仅美国）所产生的大量数据？”

“新冠病毒从根本上改变了我们的运营方式。药物警戒历来是一门保守的学科，我们遵循严格的SOP和工作指导，并且不会偏离。但是通过疫情及其所需的过渡，我们的行动必须更加敏捷，进而才能处理以大量且不断快速增加的新型数据。” Williams补充道。“它为自动化在该领域的应用创造了合适的环境。我们看到技术投资起到了显著的促进作用，并且也看到了这个领域对新技术的真实渴望。因此，出现了一些自动化和人工智能的试点，以帮助药物警戒专业人员获取、解析、评估并整合数据。自动化和人工智能在PV领域的各种应用将会持续促进组织朝着未来迈进。”

若要了解更多信息，可参加DIA 2022年全球药物警戒和风险管理战略会议。

在药品监管中实施监管科学的思想体系及途径——PMDA 的 10 年记录和展望

作者: Tatsuya Kondo

作者单位: Chief Executive Emeritus, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Japan

授权: 本文翻译已获作者授权

近几十年来,随着医学和医疗保健事业迅速发展,人们对医疗的期望也越来越高。然而,这个过程中,意外发生的与新药相关的不良事件却会降低人们的期望。例如,二十世纪八十年代初期, HIV/AIDS和HCV/肝炎病例的出现便与使用来自不加热血浆的凝血因子有关。此类事件的发生使我们对新药的审批更加谨慎。相反,这也导致了日本的药品和医疗器械审批长期滞后于西方国家,并且为了描述同一种新产品在西方国家与日本之间存在的审批时间差,引入了“药物延迟”(drug lag)及“器械延迟”(device lag)这两个术语。此外,公众对药品上市后安全性评估不足的批评也引发了对行政改革的呼声。

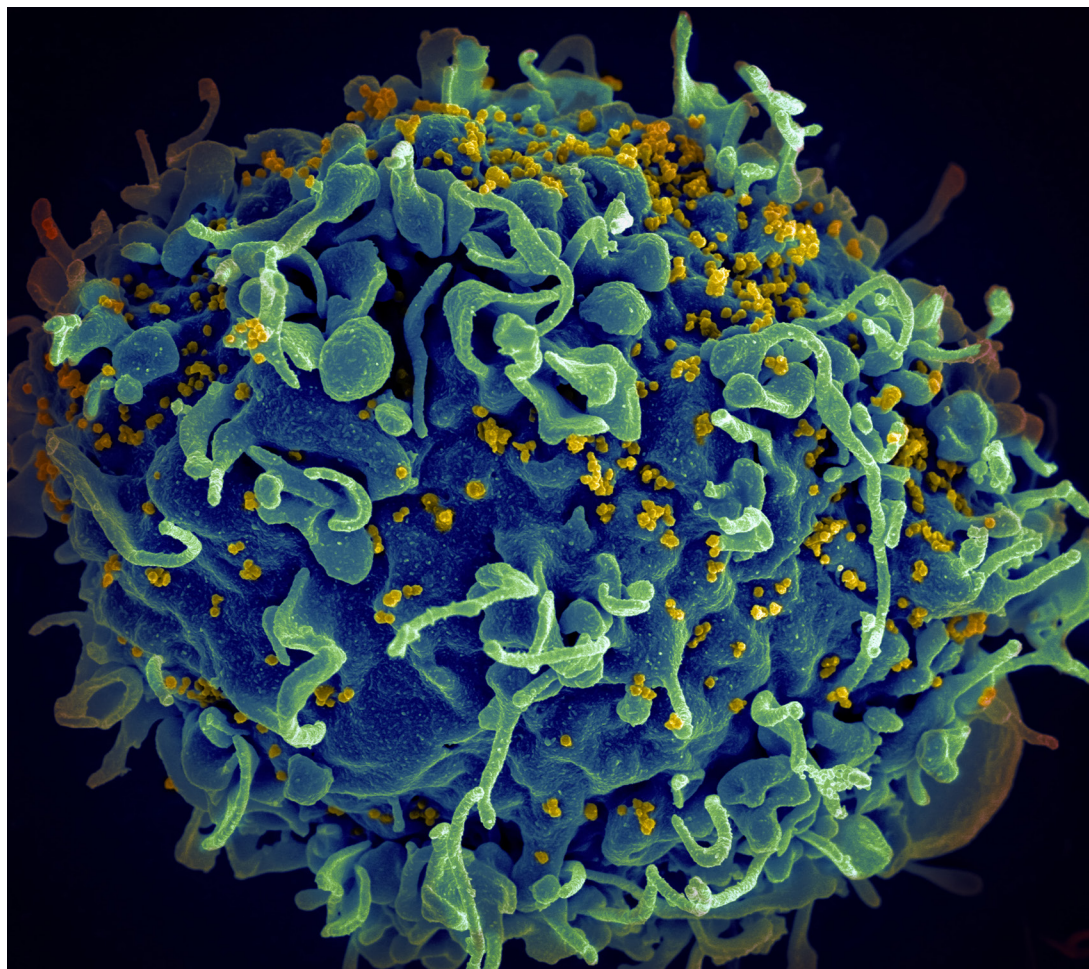


图1. 在药品监管中实施管理科学的思想体系及途径一

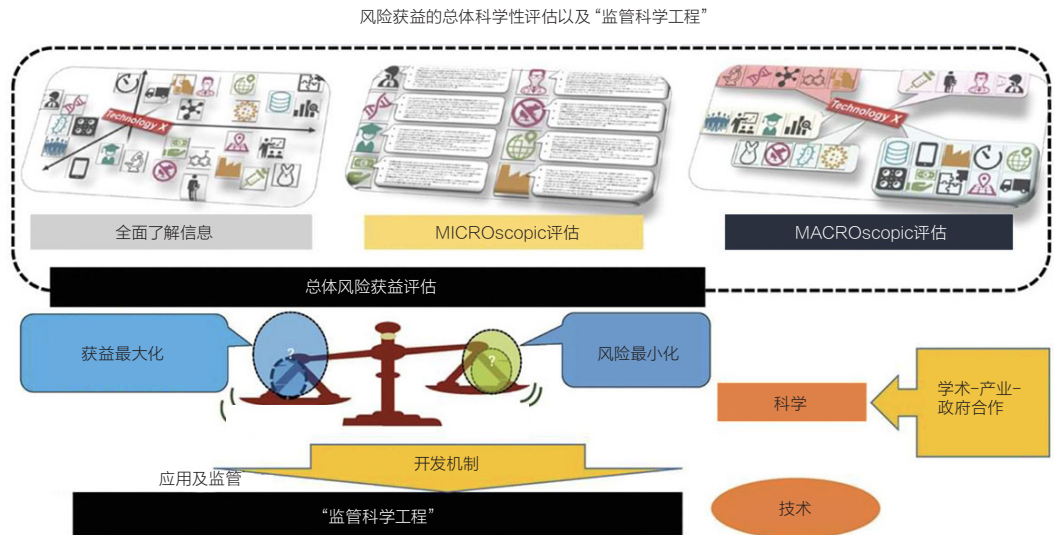


图2. 监管创新

监管创新		
基于监管科学进行监管结构的合理性及有效性改革		
阶段	PMDA的日程	活动
开发	<ul style="list-style-type: none"> 在产品开发的全过程辅助新型疗法转型 为即将应用到实践中的创新方法提供支持系统 	<ul style="list-style-type: none"> →“R&D策略方面的药物事务咨询”（2011年7月起） →“R&D一般性咨询及策略咨询”修订（2017年4月起）
审查	<ul style="list-style-type: none"> 寻求获取前沿技术的方法（包括iPS细胞，基于与学术界的合作） 支持医疗再生产品的早期应用实践 在日本优先鼓励创新药、医疗器械及再生性医疗产品的开发 通过在审查流程中运用电子数据并基于累积的数据开展咨询活动，提高开发效率 促进高需求的医疗器械的早期审批工作 促进药物在严重疾病中的早期实践应用 	<ul style="list-style-type: none"> →科学委员会（2011年7月起） →附条件限时批准（2017年11月起） →SAKIGAKE指定系统（2015财年开始） →高级审查制度（2016年10月起） →创新医疗器械附条件早期批准制度（2017年7月起） →药品附条件早期批准制度（2017年10月起）
上市后	<ul style="list-style-type: none"> 运用医疗信息数据库开发更为成熟的安全性评估措施 在上市后的变化方面，保持前瞻性和透明性 	<ul style="list-style-type: none"> →MIHARI项目（2009年起） →MID-NET项目（2018年4月起） →PACMP试点项目（2018年4月起）

监管科学中心的建立

为了对上述情况进行回应，日本医药品与医疗器械局（PMDA）采纳了内山充博士（Mitsuru Uchiyama，前日本国立医药品食品卫生研究所所长）的理念。早在1987年，内山充博士便提出了基于科学评估和社会伦理判断的决策方法。自2008年作者接任首席执行官以来，PMDA接受了药品监管运营改革的挑战，以使其符合自身战略——将科学与伦理置于运营及决策的核心。因此，监管科学为

日本医药管理和医疗保健的合理改革提供了基础。本文对PMDA应用监管科学的演变过程进行了描述，并讨论了进一步的发展前景。

发展学术-产业-政府（产学研）三者之间的合作伙伴关系

十二年前，PMDA通过了其使命宣言：PMDA的目标是——在及时履行职责的同时追求医学科

学的发展,并基于保护公众健康和公民生命的绝对使命提高透明度。具体而言,我们旨在加快审查和安全性保障措施,以便从社会福利的角度及时推出新药和医疗器械,同时实现对安全性的持续、快速监控。为此,我们需要打破学术、产业、政府(产学研)三者应该相互独立的传统观点,转而促进产学研(AIG)之间的合作。为了避免给公众带来行动不当的印象,公平、透明和伦理是必不可少的原则。

因此,监管者应摒弃传统威权主义思想,积极将监管科学指标引入了监管运营活动。图1说明了从简单的评估科学到更综合的监管科学工程(RS)的转变。简而言之,RS工程旨在削减对某一种科技输出存在依赖的弊端(“孤岛”心态),并促进我们做出更加平衡、协作的判断。

作为此过程的一部分,我们在AIG合作关系下培训了更多的审评人员,重点培训对象是医生以及制药科学家和工程师。在行业的有偿服务原则下,审评人员数量的增长及其培训的加强得到了极大的支持。

PMDA与各大学的研究生院合作,开设了专门研究监管科学的课程,涉及医学、药学和医学工程。2016年2月,这种合作也加深为一项全面合作协议——涉及RIKEN等机构,其中包括了日本范围内的世界级研究中心网络,以及各种高度专业化的医疗中心。从新产品种子开发的角度来看,监管科学受到了医学界越来越多的关注,这促进了学术界和PMDA之间的专家交流。2008年4月,PMDA员工人数不足450人,但现在总数已接近1000人;医生人数从25人增加到近70人;PMDA现在可以定期与来自顶级医疗和研究机构的专家进行交流。

PMDA还成立了科学委员会,将直接参与先进研究的研究人员聚集在一起,以开发创新药物。该委员会与PMDA的审评人员合作,总结了关于医学科学和技术进步的评估报告,为潜在医学进步的“水平扫描系统”(horizon scanning)*奠定了基础。

*编者注:新兴医疗技术水平扫描系统(Horizon Scanning System,HSS),又称早期监测预警系统(Early Awareness and Alert Systems,EAASs),是一个能识别在医疗技术领域可能有重大

影响的创新技术,并及时传播信息系统。

监管科学的成果

PMDA通过增强科学能力,加速新药审评和安全性措施,提高了其在全球监管机构中的地位。在2014至2016年里,PMDA连续三年以全球最快速度进行了含新活性成分的新药审评,这也充分证实了其地位的提高。在帮助日本克服药物和器械延迟问题后,PMDA引入了日本临床试验环境的重组和其他本地措施,并促进全球临床开发的进展,例如纳入了日本受试者的多区域临床试验(MRCT)。PMDA还在国际人用药品注册技术要求协调会(ICH)和国际药品监管机构联盟(ICMRA)中发挥了积极作用。另外,还参与了其他国际活动,例如为了对亚洲国家监管机构的工作人员进行培训,于2016年4月建立亚洲制药和医疗器械培训中心(Asia Pharmaceutical and Medical Device Training Center)。

由于科学委员会的引入,审评人员的知识和技能都得到了提高,PMDA制定了一项药物战略咨询计划,为学术界/小型生物技术企业实体提供特殊的监管咨询,以促进AIG在药物和医疗器械临床开发方面的合作。这些特殊的监管咨询有助于缩短日本患者获得创新药物的时间。基于监管机构在AIG合作伙伴关系方面的经验,PMDA提出并引入了世界上首个再生医疗产品(细胞、组织和基因疗法)的监管类别以及药物早期附条件批准的新系统。PMDA是第一个展示监管科学不同于传统学术科学的价值和重要性的监管机构(图2)。

PMDA在药品监管中实施监管科学的展望

作者认为医学领域的政策举措必须以患者为中心,同时充分利用科学知识和方法。关于科学在政策制定或特定公共政策规划中的早期应用,美国此前就有报道。而且与此前关注学术科学不同的是,我们还提出了一种面向全社会的、以应用为导向的跨学科知识产出范式。

换句话说,这种新型科学模式旨在通过考虑社会及其他因素以及科学发现来改善人类福祉。1987年,内山充博士之所以在日本倡导监管科学,



是为了研究如何通过权衡利弊来评估并预测科学技术的进步，从而以最有效的方式、从公众利益出发进行监管活动。RS工程是一种为了按照这些思路来实施监管科学决策而开发的机制，我们预计这种方法将在未来最大限度地提高医疗保健的有效性。

作者相信，监管科学可视为一门以多维和伦理的方式追求相对价值的科学，这一点也将被人类社会广泛接受。换句话说，我们希望摆脱那种将科学看做一种纯粹“智力”活动并寻求绝对事实或知识的想法，而是去思考科学更广泛及更深层次的“智能”层面的意义，并基于人类的社会需求，考虑包括自然科学、社会科学以及人文科学在内的相对价值。因此，我们认为监管科学应该通过结合自然科学、社会科学以及人文科学三者的“智力”及“智能”来取得进步。

换句话说，我们认为需要一种多维方法，将伦理、法律和社会影响(ELSI)的研究结合起来，而且这些研究近年来受到越来越多的关注，尤其是在监管科学的背景下。我们预计，对于这些社会价值的考虑将会提高监管科学的效率和生产力，并提高其对人类智慧的贡献。此外，这种方法还可能有助于阻碍伪科学的传播，这公共卫生领域的一个重大问题(例如，COVID-19的治疗方法)。通过这种方式，我们相信更智能的监管科学将在未来更有效地促进人类福祉。

结论

PMDA在监管科学方面的开发工作旨在将科学和工程融合到一种新形式的评估科学(RS工程)中，并充分考虑建立通用且适当的新药及设备评估方法的需求，以确保公众利益需要时，快速引入上市的新药及医疗设备，并通过持续监控，最大限度地提高安全性。作为这项工作的一部分，国际科学规范和评估方法的协调至关重要。监管机构必须与学术界和临床从业者密切合作，并建立通用且适当的评估方法。特别是，我们希望促进监管科学多维方法的推广，这种方法是一种结合了伦理、法律和社会方面研究的智能方法。我们相信，这种方法将促进科技新成果在社会层面的应用，进而造福人类。最近COVID-19疫苗的开发、测试和审批工作清楚地说明了此类措施的必要性。

液体活检与精准医疗 在肿瘤学领域中的应用

作者: Caroline C¹. Sigman, David R. Parkinson², Gary J. Kelloff³
作者单位: 1. CCS Associates, Inc., 2. ESSA Pharma, 3. National Cancer Institute
授权: 本文翻译已获作者授权

基于液体活检的生物标志物越来越多地用于精准医疗策略,以替代或补充组织活检和影像学诊断。这些生物标志物可用于预测、治疗响应评估、耐药性检测以及疾病的早期检测等领域。基于液体活检的生物标志物的开发具有挑战性。这个过程可能会很复杂,一方面需要基于先进的组学及单细胞分析;另一方面还需反映癌症生物学。此外,这些生物标志物还应在低水平下可检测到,且足够精确,以使患者的病情能够得到有效的监测。对于基于液体活检的生物标志物的开发和应用,目前急需一套标准化规范,而FDA和一些国际性合作倡导组织(倡议)现在正针对该问题寻求解决方案。循环肿瘤DNA(ctDNA)是研究最频繁的液体活检分析物,本文对ctDNA研究进行了描述,并为液体活检当前和未来发展提供了一些示例。

在癌症的检测及监测领域,液体活检为生物标志物的开发提供了很多机会,并且在精准肿瘤学的实践中也是必要的一环。液体活检可能会作为组织活检、解剖及功能影像学的替代或补充(表1),并且基于液体活检的生物标志物越来越多地融入到药物开发和患者护理中。液体活检是一种微创的技术,而且其敏感性可能会优于基于组织的生物标志物,因此可能有助于在发现临床证据之前检测到早期疾病或疾病发生及进展,还可能有助于对患者治疗进行连续监测。他们通过基因组学、蛋白质组学、免疫状态和其他关于患者肿瘤和肿瘤微环境(TME)的信息为精准医疗策略提供支持。例如,目前已经发表了很多液体活检相关的研究,这些研究使用下一代测序(NGS)和其他先进技术,分析血液、骨髓、循环肿瘤细胞(CTC)、血液及其他体液的外泌体中游离的ctDNA(或循环游离DNA[cfDNA])、RNA、microRNA或免疫系统相

关的成分及蛋白质(表2)。

在精准肿瘤学中开发和使用液体活检检测的关键考量因素——以ctDNA为例

将ctDNA作为液体活检检测的分析物通常有两个考量因素:

1. 分析物应达到可检测的水平并且足够精确,以便有效监测患者

以下内容以ctDNA在多种临床环境中的应用为例进行阐述。在癌症患者中ctDNA的比例是变化的,但其水平足以被检测到,并可以与非肿瘤DNA进行区分。检测异质性克隆变体或仅存在于单个转移灶中的变体以及表征ctDNA生物学水平等方面的困难,使得ctDNA检测的可靠性分析变得更加复杂化。然而,在患者体内的ctDNA水平会随着肿瘤负荷和治疗响应而变化,这有助于对患者的疾病进行追踪。在分析方面,获得ctDNA的检测限(LOD)

表1. 液体活检、组织及影像学标志物

组织生物标志物	影像学生物标志物
·可以探查多种特征	·可探查1-2种特征
·单一部位, 取样数量有限	·组织体积、完整的肿瘤负荷样本
·成本不一	·成本通常较高
·侵入性	·非侵入性
·实现连续分析具有一定的挑战性	·可实现连续分析
·应用广泛	·应用范围较窄——局部分析
·液体活检生物标志物可探查多种特征, 监测完整的肿瘤负荷, 是一种非侵入性检测方式, 可实现连续分析应用广泛, 且可能会解决一些检测方法在敏感性和异质性方面的局限性	

表2. 肿瘤学中的液体活检分析物

循环肿瘤细胞 (计数、物理特征、DNA、RNA)
外泌体 (DNA、RNA、microRNA、蛋白质)
全血/血浆 (cfDNA、ctDNA、免疫系统DNA、cfRNA、microRNA)

缩写: cfDNA=循环游离DNA; ctDNA=循环肿瘤DNA; cfRNA=循环游离RNA)

至关重要, 因为大多数ctDNA检测失败都是由于ctDNA水平过低 (例如, 浓度<0.1%)。鉴于这一特征, 研究仅能为ctDNA浓度高于特定阈值的患者进行ctDNA分析。

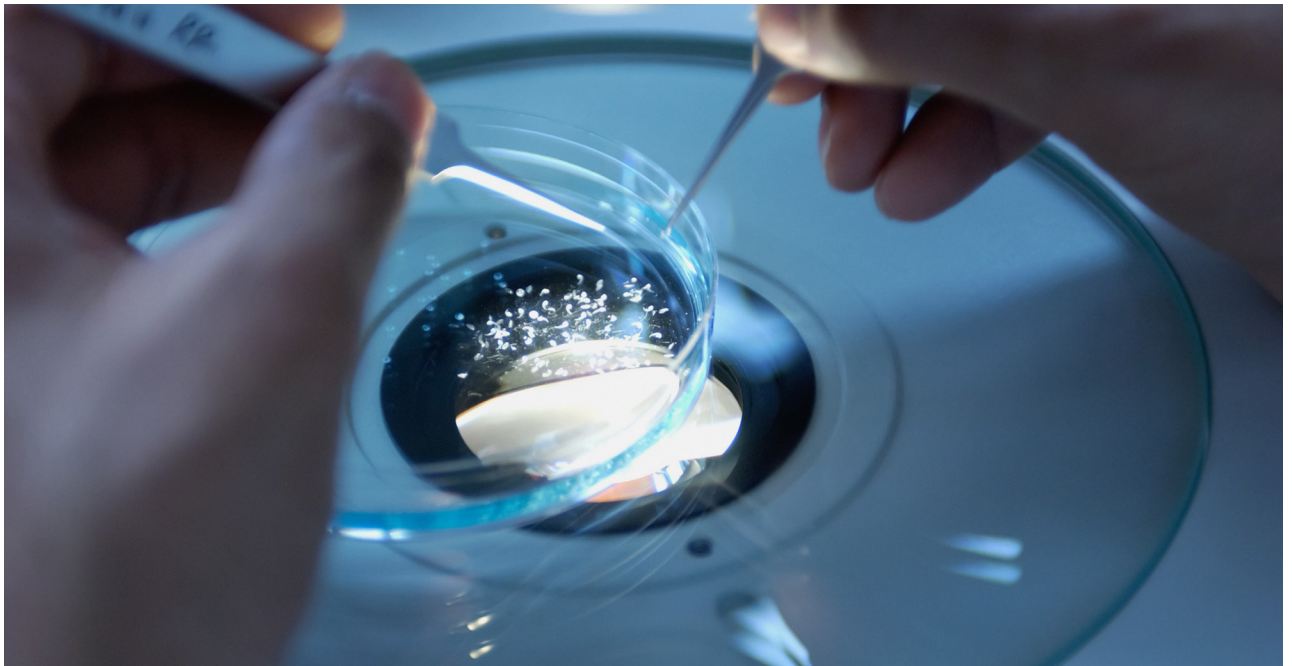
2. 分析物反映癌症生物学

多项研究表明, ctDNA突变与原发肿瘤突变能对应保持一致。除了体细胞点突变外, NGS方法还可在全基因组范围内检测重排和染色体拷贝数变化。几乎所有肿瘤的DNA序列都会发生重新排列, 而正常人的血浆或组织中并不存在这种排列的序列。其中一个挑战在于从生殖系DNA大量的结构变异中提取出在ctDNA中相对较少的体细胞结构变异。尽管如此, 至少有一项通过NGS ctDNA分析癌症患者的组织和血液的研究结果显示生殖系和体细胞DNA中存在大量临床可运用的结构变异, 这表明这种方法与患者治疗计划的评估间存在一定的相关性。一些研究表明, ctDNA检测虽然高度敏感 (研究显示, 原发性肿瘤中存在大约80%-90%的突变), 但并不能检测到原发性肿瘤组织中发现的所有突变。相反, ctDNA检测可能会发现一些未在肿瘤组织中发现的突变。

ctDNA液体活检如何应用于肿瘤学领域的精准医疗

液体活检在精准医疗策略中有四种主要潜在应用 (另见表3):

1. **预测性生物标志物** 会显示患者是否会从特定治疗中受益。伴随诊断或辅助诊断技术用到了预测性生物标志物。目前研究人员已开发出基于NGS-ctDNA的液体活检检测技术, 并得到了美国食品药品监督管理局 (FDA) 的批准, 以作为广泛的药物靶标和肿瘤类型的伴随诊断或补充诊断。这些检测方法还用于评估血液肿瘤的突变负荷 (bTMB)、微卫星不稳定性 (MSI) 和肿瘤分数值, 这些都可能有助于在精准医疗环境中为患者选择合适的治疗方法。具体而言, 研究人员正在将bTMB (通过ctDNA来检测) 作为对免疫治疗响应的预测性生物标志物进行研究。经证实, MSI评估的特异性、精确性及敏感性均较高, 且ctDNA的检测限 (LOD) 为0.1%。对于主要癌症类型, 基于循环DNA进行的MSI检测与基于组织进行的MSI检测存在一定的联系。此外, 基于在多种肿瘤类型中进行研究, 还有另外一种选择, 即用ctDNA检测新诊断出的患者或复发患者的药物靶点, 以指导治疗方案。



2. 反应生物标志物 一般用作药物有效性的评价指标，并监测患者的治疗。使用液体活检作为反应生物标志物的一个明显优势就在于可以实现连续监测。在治疗效果和预后的评估中，使用复杂的NGS衍生或多重免疫组织化学生物标志物技术检测微小/可测量残留病灶或分子残留病灶(MRD)方法是一种非常有前景的应用。通过先进的ctDNA技术能检测到一些低LOD(0.1%)的成分，这使得好比“大海捞针”的检测成为可能，而这也正是定义MRD所需要的。回顾性研究表明在多种不同类型的肿瘤中，ctDNA可在观察到疾病进展之前检测到MRD。

3. 用于检测新出现耐药性的生物标志物 ctDNA可以在发现显著的临床或影像学证据之前检测到“分子”复发或耐药性。这可以通过ctDNA数量的增加或ctDNA中突变的变化或增加值来衡量。由于连续监测可实现治疗期间的克隆动力学评估，因此基于ctDNA的液体活检可检测出多种可能出现的耐药途径。此外，它还可以检测停止治疗后耐药突变在逐渐减弱，以及使用先前有效的药物重新开始治疗的时机，例如在结直肠癌患者中再次使

用表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂。

4. 早期检测的生物标志物 基于ctDNA的非侵入性生物标志物的评估对于癌症和癌症易感性的早期检测具有重要意义。基于ctDNA的NGS分析与计算分析相结合，在此类生物标志物的开发研究方面取得了长足的进步。这些生物标志物中，有许多具有甲基化模式特征，其中一些已显示出利用未确诊受试者的原发组织检测肿瘤潜力。

必要的标准和激励措施

要想实现精准医学研究的目标，需要来自多个临床研究中心的多项研究及检测的一致性数据。因此，为了保持技术的先进性以及实验室和研究数据的可用性，对标准的把控至关重要(例如，样本收集、分析和临床验证以及分析过程中的标准化)。除了这些方案标准之外，还应处理好检测相关的竞争和知识产权问题，从而使其在研究和医疗社区中得到广泛的应用。

随着组学、分子靶向和单细胞分析技术的快速发展，液体活检检测的数量和复杂性也迅速提高。由于检测的靶点非常稀少，因此要想得出可靠的评

表3. ctDNA衍生生物标志物在精准肿瘤学研究中的应用

生物标志物类型	应用
预测性生物标志物	根据ctDNA中存在的特定突变、MSI或bTMB（膀胱、乳腺、结肠、NSCLC、前列腺），选择进行靶向治疗或免疫治疗的患者
反应/MRD	根据是否存在ctDNA衍生的MRD（结肠），在患者接受治疗后，为患者安排后续治疗或不进行后续治疗
检测耐药性的生物标志物	在治疗期间进行ctDNA监测，从而确定疾病进展和及时调整治疗方案（膀胱、乳腺、结肠）
早期检测	使用AI分析进行ctDNA甲基化分析（可能会在早期发现多种类型的癌症，这在乳腺、结肠及NSCLC中均进行了研究）

估结果，便需要大量的样本，而且样本有时无法从一项研究中获得。此外，许多检测尚未经过分析或临床验证，或者可能根据不同的方案实行，亦或在不同的实验室使用不同的技术进行，因此产生的结果可能并不具有可比性。

美国临床肿瘤学会（ASCO）和美国病理学家协会（CAP）的专家小组针对液体活检的临床应用及缺乏标准的相关问题提出了解决方案，他们重点关注了ctDNA检测的相关内容。他们在2018年发表的综述包含了未来研究的指导原则，并阐述了对肿瘤组织分析的需求，进而确认ctDNA检测结果。这项综述得出一个结论：除了在临床试验环境下，没有证据表明ctDNA检测的临床意义，并且很少有证据支持血液ctDNA检测的临床有效性。该小组建议，应针对ctDNA检测在临床实践中的应用开发相应的工具和指南。检测方案必须包括处理和分液体样本的标准流程，而且为了验证检测结果和方法，可靠的对照材料也是必要的。一些合作倡议现在正在解决液体活检的标准问题（表4）。下文对目前的努力做了简要介绍：

· **BloodPAC (癌症血液分析图谱) 联盟** 于2016年与癌症登月计划一起成立，旨在汇编并传播数据，为液体活检在精准医学中的应用提供标准流程和分析方法。该联盟的成员来自多个领域，包括学术界、私人基金会、行业，以及FDA和国家癌症研究所（NCI）。

· **美国国立卫生研究院（FNIH）ctDNA质控品（QCM）项目基金会** 是一项涉及私营企业、

NCI、FDA、美国国家标准与技术研究院（NIST）以及学术和非营利合作伙伴的合作项目，其目标是开发QCM并使其性能与临床环境中的ctDNA相匹配。之后，QCM可以为实验室、诊所和研究内外的检测建立性能特征。

· **癌症研究之友的ctMoniTR项目** 聚集了公共-私人合作伙伴关系，例如为了改善癌症的药物开发和治疗，成立ctMoniTR项目以进行研究和决策。该项目收集了一些回顾性和前瞻性临床试验数据，以确定ctDNA是否与癌症治疗效果相关，并定义了临床试验中样本收集、数据处理及分析的标准实践方式。

· **国际液体活检标准化联盟（ILSA）** 由10个组织组成，除了上文提到的一些组织，还包含了癌症-ID（CANCER-ID）、欧洲液体活检学会（European Liquid Biopsy Society）、国际液体活检学会（International Society of Liquid Biopsy）、日本生物测量与分析联盟（Japanese bio Measurement & Analysis Consortium）、医疗器械创新联盟（Medical Device Innovation Consortium）、美国国家生物标准与控制研究所（National Institute for Biological Standards and Control, NIBSC），旨在肿瘤临床实践和药物开发中实施液体活检。FDA将该联盟视为一个协作性社区组织，FDA可以参与其中并提供一些监管领域的观点。

监管指南

监管指南一方面可以为液体活检检测的应用提供其所需的证据水平和类型建议，另一方面还有助于说明费用报销事项，并缓解知识产权保护方面

表4. 液体活检的标准、指南和科学进展方面的合作

· 循环肿瘤细胞的进展 (年度国际研讨会)	· 癌症研究之友的ctDNA试点项目 (ctMONiTR)
· CANCER-ID	· 国际液体活检学会 (ILSB)
· BloodPAC	· 日本生物测量与分析联盟
· ASCO/CAP对ctDNA检测的联合审查	· NCI, DoD, VA APOLLO
· 美国国家生物标准与控制研究所 (NIBSC)	· 国家癌症研究所, 癌症预防部门液体活检联盟
· 欧洲液体活检学会 (ELBS)	· 医疗器械创新联盟 (MDIC)
· FNII ctDNA质控品项目	· 国际液体活检标准化联盟 (ILSA)
· FDA/EMA	
· FDA/AACR肿瘤药物和器械开发领域的液体活检研讨会	

的担忧, 并提供解决途径。2018年, FDA批准了六种基于实体组织的NGS检测或检测系统的上市许可, 并针对这些检测可能会选择的监管途径发布了相关指南, 为基于NGS的检测的设计、开发及验证提供了建议, 并宣布他们承诺与NGS检测的开发人员合作, 使用最简便的方法对这些检测进行审查。第二个指南描述了一种流程, 使检测方法开发人员可以依据FDA认可的公共数据库 (例如, NIH的ClinGen) 和同行评审文献的临床证据, 来支持他们的检测方式, 并帮助确保对基因组检测结果进行准确的临床评估。在获得FDA上市许可的同时, 医疗保险和医疗补助服务中心 (CMS) 发布了相关指南, 针对伴随诊断性NGS检测的报销以及其他NGS检测方式证据开发的报销提出了一些建议, 以确认支付方能够为这些检测提供支持。此外, 如上所述, 在2020年两种基于液体活检ctDNA的NGS检测获得FDA批准, 作为不确定肿瘤类型和药物的伴随诊断方法。

挑战和研究方法

为更加全面和深入讨论液体活检在精准肿瘤学中在当前和未来可能发挥的作用, 我们专门为读者推荐了最近发表的高质量综述 (可在DIA Global Forum官方网站中获取)。近期大量出版物表明, 作为组织活检和影像学诊断的非侵入性辅助手段或替

代方案, 液体活检在制定肿瘤学精准医学策略方面具有非凡的前景, 但仍有一些挑战需要克服。

首先是癌症生物学, 其中包括肿瘤异质性、克隆进化和选择以及正常的遗传变异。理解TME的作用也很关键, 尤其是免疫状态。研究人员正在通过开发和应用上述NGS方法以及其他涉及RNA测序、免疫分析、蛋白质组学、系统生物学、多重免疫组织化学分子成像和广泛计算分析的先进技术来积极解决这些问题。最新的高效临床研究设计, 例如多臂平台试验、扩展队列、跨协作网络使用标准协议以及药物组合的靶向评估, 也应该有利于液体活检的发展。

第二个挑战是在开发分析和临床验证标准方面保持技术的先进性。这个问题也正在通过组织与公共及私人的密切合作得到解决, 合作内容包括制定标准、收集数据, 以及提供多种来源的数据分析方法。在竞争前促进多部门成为伙伴关系是我们做出的一个重大努力, 并下定决心实现这些目标。

最后一个挑战便是将液体活检纳入到研究和临床护理社区中。这需要建立液体活检测试策略的临床效用 (即对患者有益), 并在定义其效用 (例如目前证据覆盖的范围) 的同时促进这些策略应用的保险范围。NGS液体活检检测的批准以及FDA关于NGS检测开发的指南显示, FDA和CMS均参与了这项工作。

本文出处:
<https://globalforum.diaglobal.org/issue/january-2022/>



立刻加入DIA全球会员!

两年期会员
优惠已开启



DIA全球会员遍布80多个国家

会员们携手共同合作直面生命科学领域的挑战

专属全球月刊和 学术期刊

- DIA Global Forum 国际版月刊, 可在线阅读
- DIA Global Forum 中文版月刊, 可下载 **NEW**
- DIA科学期刊 《治疗创新与监管科学》 双月刊, 可下载

免费视频课程和 注册优惠

- DIA中国资源库两个主题模块(100+视频课程) 免费学习 **NEW**
- 会员专享DIA全球年会热点视频(美国、中国和欧洲年会精选话题) **NEW**
- 会员专享会议视频(如肿瘤创新论坛全程视频) **NEW**
- 会员专享社区直播回放观看权限 **NEW**
- 会员专享完整版蓝皮书阅读权限 **NEW**
- 线上能力建设课程注册优惠
- 全球年会和培训注册优惠

社区活动专区

- 优先获得线下学术社区沙龙现场机会
- 参与DIA社区每月直播活动
- 有机会免费参加DIA与国际知名培训机构的联名课程 **NEW**
- 有机会参与DIA定向邀请的会员活动 **NEW**

助力工作与 职业发展

- 成为DIA志愿者
- 成为DIA讲者
- 获得DIA青年领袖机会
- 参与组织委员会
- 成为主旨演讲及年会嘉宾

Learn More at DIAGlobal.org.cn

读点儿不一样de

医药界

Pharmaceutical Industry

一个行业的新闻与资源中心

医药经理人

HEALTHCARE EXECUTIVE



2022

《医药界》·医药经理人杂志
订阅正在进行中

全年订阅 优惠价格

50份以下: 370元/年/份 (快递)

50份以上: 333元/年/份 (九折)

50份起·赠送两套《中国医药意见领袖文丛》; 100份起·赠送1期内页广告(价值3万元); 300份起·赠送2期内页广告(价值6万元)

《医药界》·医药经理人杂志往年合订本: 380元/本

扫码 订 阅

联系人: 李朋辉
电 话: 135-2085-4802
邮 箱: dengrenmu@y-lp.cn

