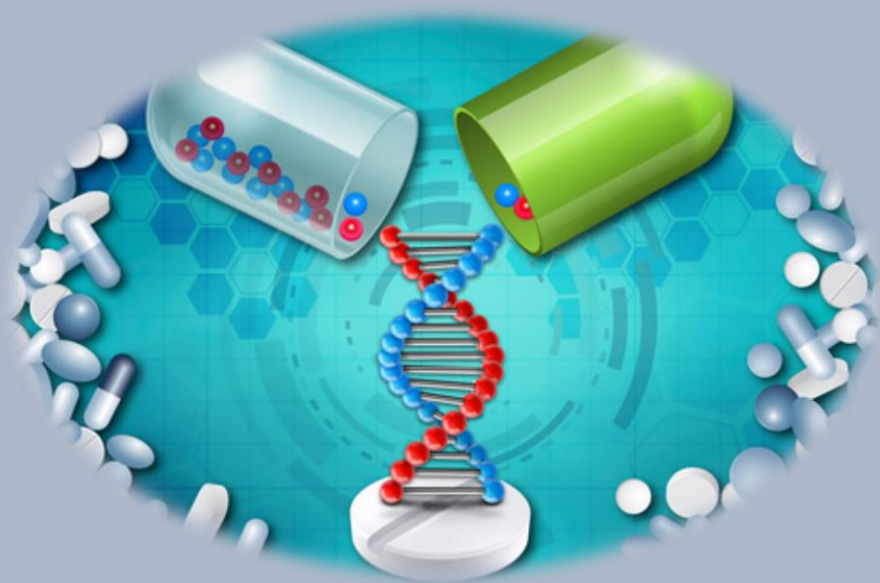


中国科学院 A 类战略性先导科技专项

个性化药物简报

PERSONALIZED MEDICINE BRIEF

(第 2 期)



专项进展

- 2017 年度研究任务招标指南发布
- 项目启动暨各级任务实施方案论证会顺利召开
- 专项总体组工作会议顺利召开
- 专项资源、数据汇交和共享管理办法及技术标准研讨会顺利召开管理办法
- 专项亮点成果介绍

战略决策

- 欧盟各国个性化医学计划及项目进展

研发动态

- 2015 年 FDA 批准个性化药物剖析

主办：中科院个性化药物先导专项总体组
中科院上海药物研究所信息中心



个性化药物简报

PERSONALIZED MEDICINE BRIEF

季刊

2016年9月 第2期

目录

CONTENTS

首席顾问 丁健

顾问 吴家睿

耿美玉

徐涛

蒋华良

叶阳

阿吉艾克拜尔·艾萨

陈纪军

主编 李佳

副主编 高柳滨 赵健

执行主编 刘丽丽 毛艳艳

本期责任编辑 李子艳

编辑 陆彩女 王春丽

高月红 杨益平

徐君

主办 中科院个性化药物先导专项总体组

中科院上海药物研究所信息中心

网址 <http://www.iddds.cn/>

邮箱 qbyj@simm.ac.cn

联系人 刘丽丽 毛艳艳

电话 021-50806600-2102/1319

专项进展 | SPECIAL PROJECT PROGRESS 01

个性化药物先导专项发布2017年度研究任务招标指南
..... 01

个性化药物先导专项项目启动暨各级任务实施方案论证会顺利召开
..... 02

个性化药物先导专项总体组工作会议顺利召开
..... 03

个性化药物先导专项资源、数据汇交和共享管理办法及技术标准研讨会顺利召开
..... 04

个性化药物先导专项亮点成果介绍
..... 05

..... 05

战略决策 | STRATEGY AND DECISION 08

欧盟各国个性化医学计划及项目进展
..... 08

研发动态 | RESEARCH AND DEVELOPMENT TRENDS 19

2015年FDA批准个性化药物剖析——精神疾病篇
..... 20

2015年FDA批准个性化药物剖析——代谢性疾病篇
..... 28

2015年FDA批准个性化药物剖析——心血管疾病篇
..... 38

2015年FDA批准个性化药物剖析——哮喘药物篇
..... 47

2015年FDA批准个性化药物剖析——丙肝药物篇
..... 54



刊首语

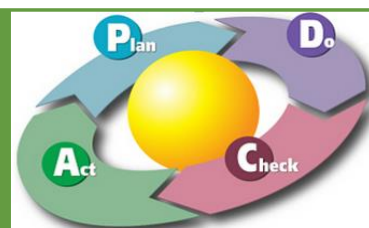
中国科学院 A 类战略性先导科技专项“个性化药物——基于疾病分子分型的普惠新药研发”已正式启动实施。该专项的核心是明确现有药物及自主研发候选药物的敏感人群，提高疗效、降低毒性；针对敏感人群研发适合规模人群的个性化新药。专项针对“复杂性疾病分子机制、患者个性化差异与药物敏感机制、药物分层特征与个性化用药模式”等科学问题，以肿瘤和代谢性疾病等中国人群高发的复杂性疾病为切入点，兼顾自身免疫性疾病和神经精神性疾病，发现并确定现有药物及自主研发候选药物的有效、无效、毒性、耐药的生物标志物，实现药物的个性化分层；依据发现的生物标志物与靶点，研发个性化新药；整合、完善、新建个性化药物研究关键资源平台、技术平台和信息平台，建设我院个性化药物研发体系。

为满足专项推进实施和组织管理的需求，专项总体专家组委托专项依托单位中国科学院上海药物研究所下属的信息中心，推出《个性化药物简报》（季刊）。简报将及时报道本专项最新工作进展与重要研究成果，同时介绍国内外个性化药物研究及发展战略和政策的最新动态，剖析国内外批准上市的个性化药物，梳理具有生物标志物标签的临床药物使用情况，从而一方面使相关部门和社会充分了解专项实施成效，另一方面帮助科研人员把握个性化药物研发最新进展、抉择科研方向，为专项实施和管理提供全面、精准的决策参考，进一步推动专项科学、合理地实施，全方位促进我国个性化药物原创性研发工作的发展。

PMB

·专项进展·

SPECIAL PROJECT PROGRESS



个性化药物先导专项发布 2017 年度研究任务招标指南

为进一步遴选优秀团队，依据中国科学院战略性先导科技专项管理规定，围绕“个性化药物——基于疾病分子分型的普惠新药研发”先导专项（以下简称个性化药物先导专项）目标，结合顶层设计，继 2016 年发布招标指南和组织任务遴选后，专项发布了 2017 年度研究任务招标指南，拟对专项计划开展的研究任务和承担团队进行补充招标。

指南于 9 月 8 日在专项依托单位上海药物所、专项主管部门中科院重大任务局等网站公布，面向中国科学院全院，按照公开招标、自由申请、专家评审、择优支持的方式，遴选研究任务和承担团队。

按照中国科学院先导专项管理规定，专项任务按照

“专项-项目-课题-子课题”四级结构组织实施。本次指南申报方向涉及五个项目、九个课题，此次申请在所属课题下按子课题申报。候选子课题负责人原则上应为我院在岗副高以上职称人员，主要从事与专项相关的研究并具有较好研究基础，要求保证投入先导专项工作时间（不少于每年 6 个月），院外单位可以与院内单位联合申请；研究内容应紧密围绕专项总体目标，应重点针对预测药物疗效敏感的生物标志物及敏感患者群，在个性化药物研究中应充分挖掘药物的个性化特征，符合专项“目标清、可考核、用得上、有影响”的总体要求。

申报截止日期为 9 月 26 日，随后将组织书面评审和答辩评审。

PMB



个性化药物先导专项项目启动暨各级任务实施方案论证会顺利召开

为更好地推进实施中国科学院战略性先导科技专项“个性化药物——基于疾病分子分型的普惠新药研发”，7月13日~7月15日，个性化药物先导专项项目启动暨各级任务实施方案论证会在上海顺利召开。会议由专项负责人丁健院士主持，院重大科技任务局苏荣辉副局长、院项目监理部汪大星主任、院重大科技任务局资环生物处任小波处长、重大科技任务局综合处金启宏研究员，以及专项监理组专家李伯良研究员、沈竞康研究员、王贵海研究员、赫荣乔研究员、郝小江研究员，专项总体专家组成员、专项总体组办公室成员及各级任务负责人共150余人参加了会议。

专项负责人丁健院士对专项和各项目背景及基本情况进行了详细的介绍，要求各级任务负责人严格按照

实施方案积极开展研究工作，组织跨领域、跨学科的协同攻关，务必确保完成预定目标。专项总体组办公室主任李佳研究员向与会人员报告了专项组织管理要求，介绍了专项管理体系、管理要求和相关工作程序，再次强调了目标导向、动态调整和随时中止进展不力研究任务的管理原则。各项目层、课题层、子课题层负责人分别汇报了任务的研究目标和内容，重点汇报了如何组织实施及关键节点目标。专项监理组专家就各项目、课题、子课题提出的研究内容、实施方案、节点目标等内容进行了点评、讨论及实时评议工作，提出了宝贵的意见和建议。为提高监理成效，监理组在此次会议上明确了项目监理组分工，由专人跟踪负责不同项目的监理工作。



个性化药物先导专项论证会现场

苏荣辉副局长对整个个性化药物先导专项的启动实施、后续推进工作给予了明确要求和重要指导，希望个性化药物先导专项整个任务团队能积极推进、注重项目动态考核调整、探索项目管理机制、切实加强过程管理；希望专项及项目依托单位继续加强组织领导、创新体制机制，全力以赴做好个性化药物先导专项实施的保障工作。

本次会议的召开，标志着个性化药物先导专项各级

研究任务的正式启动实施。按照我院A类先导专项“目标清、可考核、用得上、有影响”的总体要求，个性化药物先导专项将严格过程管理，加强阶段评估和动态调整，做好专项后续任务部署和过程管理工作。通过阶段评估，对进展不力的任务随时中止；对进展良好、可开展后续研究工作的课题进一步加大支持力度，以确保完成专项预定任务目标。申报截止日期为9月26日，随后将组织书面评审和答辩评审。

个性化药物先导专项总体组工作会议顺利召开

9月4日，个性化药物先导专项2016年第三季度总体组会议在专项依托单位上海药物所顺利召开。中国科学院重大任务局苏荣辉副局长、任小波处长与会指导，专项总体组办公室部分成员列席会议。会议由专项负责人丁健院士主持。

院重大任务局苏荣辉副局长首先介绍了中科院“十三五”规划相关内容，要求加强专项过程管理和预算规

划，并建议近期召开专项启动会。专项负责人丁健院士介绍了专项前期经费拨付情况，同时对开展专项年度评估工作、召开专项层面启动会表示肯定。专项总体组办公室主任李佳研究员介绍了近期专项组织管理工作进展，并就专项过程管理、资源和数据管理等事项提请总体组审议。



个性化药物先导专项总体组会议现场

随后与会人员讨论了2017年度任务遴选、2015年度任务结题、2016年度任务进展评估、资源和数据汇交与共享管理等事宜。会议确定9月份在全院范围内公开发布2017年度研究任务招标指南，并确定了2017年度子课题遴选的原则，对自由申报课题进行公开招标。在2015年度、2016年度专项子课题已正式执行的背景下，总体组确定将于11月份前召开“2015年终止子课

题结题、2016年度在研子课题工作汇报及评估工作会”。同时，为保证专项产出和资源、数据集成，会议进一步明确要加强专项资源、数据汇交和共享管理，讨论了数据专家管理委员会的组成，并由该委员会制定专项资源、数据汇交和共享管理的制度，承诺汇交的协议以及资源、数据汇交标准等内容。



个性化药物先导专项资源、数据汇交和共享管理办法及技术标准研讨会顺利召开

为规范、加强中国科学院战略性先导科技专项“个性化药物——基于疾病分子分型的普惠新药研发”资源、数据集成和管理，推进专项组织实施，个性化药物先导专项资源、数据汇交和共享管理办法及技术标准研讨会于9月3日在专项依托单位上海药物所顺利召开。会议由专项总体组办公室主任李佳副所长主持，专项总体组成员及资源、数据管理专家出席会议，专项总体组办公室部分成员列席会议，中国科学院重大任务局苏荣辉副局长、任小波处长与会指导。

院重大任务局苏荣辉副局长首先介绍了其他先导

专项数据管理方面的经验和教训，同时也对个性化药物专项数据管理方面提出相关要求。丁健院士介绍了目前资源、数据汇交和共享管理方面面临的挑战、尚待解决的问题，并明确了吴家睿、徐涛、李佳三位专家作为数据专家管理委员会负责人。李佳副所长介绍了初步起草的《资源、数据汇交和共享管理制度》，并对管理制度的各条款以及汇交协议进行了解读。吴家睿研究员、李岩研究员、郑明月研究员分别对组学和测序、临床样本、化合物汇交标准进行了介绍。



个性化药物先导专项资源、数据汇交和共享管理办法及技术标准研讨会现场

资源和数据库建设是专项既定的重要研究任务和预期目标之一，对于个性化药物研究的可持续发展至关重要。本次会议明确了专项内资源、数据应当无条件汇交及共享，并以此作为子课题年度评估和结题标准之一；明确了原始数据和资源必须上传到专项指定的物理空间，由专项层面统一保藏，收集和使用并重；强调要确保资源和数据质量，汇交标准、使用权限和共享机制应

明确；确定成立数据专家管理委员会，明确数据专家管理委员会负责人为吴家睿、徐涛、李佳，负责委员会的组建和资源、数据汇交和管理工作。与会人员进一步讨论了专项资源、数据汇交和共享管理的制度、标准、权限设置等方面内容，会后将根据讨论情况指定专人进一步细化和修改，为专项资源、数据汇交和共享奠定制度基础。



“项目二：肿瘤个性化药物研究”亮点成果介绍：揭示 c-Myc 蛋白的下调是 FGFR 抑制剂的疗效监控标志物

成纤维生长因子受体 (Fibroblast Growth Factor Receptors, FGFRs) 是受体酪氨酸激酶家族的重要成员, 主要包括 FGFR1、FGFR2、FGFR3 和 FGFR4 四种亚型。FGFR 在多种肿瘤中存在基因突变并异常激活, 驱动肿瘤生长, 尤其是一些难治性肿瘤或中国特色瘤种, 如非小细胞肺癌鳞癌 (FGFR1 扩增, 15%)、三阴性乳腺癌 (FGFR2 扩增, 4%)、胃癌 (FGFR2 扩增, 9%)、食管癌 (FGFR1 扩增, 9%)、膀胱癌 (FGFR3 突变, 50-80%) 等。因此, 靶向 FGFR 抑制剂的研发已成为抗肿瘤药物研究的前沿热点。目前, 已有 30 余个 FGFR 抑制剂处于临床试验 I -III 期阶段。在抑制剂研发蓬勃发展的同时, 与其它具癌基因驱动功能的酪氨酸激酶靶点一样, 如何及时评判靶向药物的疗效以甄别获益人群, 并实时监控耐药发生已经成为制约个性化靶向药物临床应用的瓶颈问题之一。目前, 分子靶向抗肿瘤药物的药效评价大多依赖于肿瘤大小等影像学特征的改变。但事实上, 肿瘤大小这一病理组织的“宏观”变化往往滞后于靶向治疗分子机制的“微观”应答, 具有明显的局限性。通过“疗效监控生物标志物”的甄别将有助于疗效的实时监控、耐药的及时发现, 将是精准医疗治疗肿瘤的精髓所在。

基于上述认识, 本项目研究团队在 FGFR 癌基因形式驱动的肿瘤体系中, 开展了 FGFR 抑制剂的疗效监控生物标志物研究。研究以临床研究的经典小分子 FGFR 抑制剂为探针, 选择抑制剂敏感以及非敏感的肿瘤细胞, 首次发现细胞 G1/S 期阻滞是 FGFR 抑制剂敏感的共性生物学现象; 进一步对 G1/S 期调控蛋白扫描研究揭示了 c-Myc 蛋白的下调是 G1/S 阻滞的核心关键调控蛋白, 而且 c-Myc 蛋白对 FGFR 抑制剂敏感细胞的存活均至关重要; c-Myc 蛋白水平的变化与 FGFR 抑制剂疗效响应及指示耐药的产生密切相关, 并在能高度模拟临床实验的 FGFR 基因扩增的 PDX 动物模型中得到了进一步的验证, 提示 c-Myc 蛋白水平的下调可作为 FGFR 抑制剂疗效监控的潜在生物标志物。进一步的深入分子机制表明, 靶向抑制 FGFR 后通过负调 MEK/ERK 通路促进 c-Myc 蛋白的降解下调。上述研究首次提出通过对 c-Myc 蛋白的监控可早期、有效的预估 FGFR 抑制剂靶向疗效、区分原发性耐药以及监控获得性耐药的产生, 相关成果已发表在 *Clinical Cancer Research* 杂志上 (2016 年)。

(供稿人: 黄敏)





“项目三：代谢性疾病药物分层与生物标志物”亮点成果介绍：口服降糖药疗效的遗传相关性探索

糖尿病是一组以高血糖为主要特征的临床代谢紊乱综合症,由于遗传因素的影响患者个体间的临床表型及治疗效果存在着明显差异。虽然近年来,降糖药物种类和数量的急剧增加给糖尿病临床治疗提供了更多的选择,但是总体的治疗有效率并未得到相应的提升。因此,如何根据糖尿病患者的遗传背景进行精准的分群并进行针对性的药物治疗是提高临床治疗效果的关键。

PSMD6 基因是最新发现的东亚人群 2 型糖尿病易感基因,全基因组关联研究表明该基因 rs831571 位点风险等位基因可增加东亚人群患 2 型糖尿病的风险达 9%。贾伟平教授课题组通过对该位点与口服降糖药疗效的相关性进行探索发现,rs831571 位点与罗格列酮治疗 24 周后空腹血糖、2 小时血糖水平及糖化血红蛋白的下降显著相关。该位点的 C 等位基因与罗格列酮治疗 24 周及 32 周时更优的空腹血糖达标率显著相关。瑞格列奈治疗组中,rs831571 位点与治疗 24 周后糖化血红蛋白的下降显著相关,并与治疗 48 周时评价胰岛素敏感性的指标 HOMA-IR 水平显著相关。因此,PSMD6 基因 rs831571 位点不仅与东亚人群的糖尿病发生相关,而且能够影响罗格列酮及瑞格列奈的疗效^[1]。

由于 2 型糖尿病的遗传复杂性,单个遗传位点对于药物疗效的影响有限。为了提高口服降糖药物疗效预测的准确性,贾伟平教授课题组对 46 个 2 型糖尿病易感位点进行联合分析,分别筛选出 22 及 23 个影响瑞格列奈及罗格列酮疗效的位点,用于计算基因评分。通过分析多位点对这两种药疗效的联合效应,课题组构建了疗效预测模型进行验证。多元线性回归结果发现,在这两个治疗组中,基因评分分组与罗格列酮及瑞格列奈治疗 48 周后 FPG、2hPG 及 HbA1c 的下降显著相关,而且基因评分高的患者以上临床指标下降更显著。这项研究不仅发现多个影响中国 2 型糖尿病患者口服罗格列酮及瑞格列奈疗效的位点,而且通过构建疗效预测模型,有效提高了口服降糖药物疗效预测的准确性^[2]。

虽然遗传背景与个体 T2D 易感性密切相关,但是 T2D 人群的遗传特征包括易感基因的数目、频率以及其对个体 T2D 的风险对于遗传学家仍然是未解之谜。近来,贾伟平教授课题组参与了 GoT2D 和 T2D-GENES 研究项目联合开展的一项迄今为止规模最大的 T2D 人群遗传特征谱研究。该项研究对不同种族约 12 万例的基因数据进行分析,其中包括 2657 例欧洲 T2D 和非 T2D 的全基因组测序,12940 例来自 5 个不同祖先族群的 T2D 和非 T2D 的外显子测序,以及通过基因分型和填补方法获取的样本 111548 例。研究人员发现了十几个与 T2D 易感性相关的变异区域,这些 T2D 遗传变异主要是常见变异,与种族和性别无关。研究表明虽然罕见变异也与 T2D 风险性相关,但是罕见变异在 T2D 遗传易感性上可能并没有原来预想的重要。值得一提的是,该项研究发现了一个在东亚人群中特异存在的基因变异。该变异存在于 PAX4 基因中,这也印证了贾伟平教授课题组在 2013 年所发现的染色体 7q32 附近 PAX4 基因突变与中国人群的 T2D 遗传易感性相关的结论^[3],这对于东亚人群 T2D 的精准医疗具有一定的指导作用。该项研究绘制了目前最为详尽的 T2D 遗传特征谱,将为人类深入认识 T2D 的遗传背景及实施 T2D 精准医疗提供基础,相关研究结果已经发表在 7 月份的《Nature》杂志上^[4]。

(供稿人:王友)

【参考资料】

1. A variant of PSMD6 is associated with the therapeutic efficacy of oral antidiabetic drugs in Chinese type 2 diabetes patients. *Sci Rep.* 5:10701 (2015) .
2. Joint effects of diabetic-related genomic loci on the therapeutic efficacy of oral anti-diabetic drugs in Chinese type 2 diabetes patients. *Sci Rep.* 6:23266 (2016) .
3. Genome-wide association study in a Chinese population identifies a susceptibility locus for type 2 diabetes at 7q32 near PAX4. *Diabetologia* 56, 1291-1305(2013)
4. The genetic architecture of type 2 diabetes. *Nature.* 536(7614):41-7(2016) .



“项目四：代谢性疾病个性化药物研究”亮点成果介绍：1 类抗阿尔茨海默病新药 971 敏感人群与疗效生物标志物的发现”研究进展

全球现有 AD 患者 4800 万，预计 2050 年全球患者将突破 1.35 亿，严重威胁人类健康和社会经济发展。目前临床使用的 AD 药物仅有 5 个，且均为症状改善药物，没有能够治疗、延缓或阻止该病进展的药物上市。971 是针对阿尔茨海默病（以下简称 AD）关键病理分子 A β 设计开发的老年性痴呆防治药物，先后获得国家“十二五”、“十三五”“重大新药创制”科技重大专项的重点支持，并被列为国务院发布的《中国制造 2025》绿皮书重点产品。已完成 I、II 期临床研究，目前正在进行 III 期临床研究。I、II 期临床研究结果表明，971 口服吸收，安全耐受性好，临床疗效明显，是目前最具国际竞争力的 AD 治疗药物。

准确诊断 AD 患者、客观进行疗效判断，是目前国际 AD 药物临床研究的主流方向。为了确保 971 国际注

册研究的竞争性与国际同步性，以中国科学院战略性先导科技专项课题为契机，以 971 临床研究为基础，本课题战略性地布局了包括影像学（A β -PET、FDG-PET、MRI 等）和非影像学（A β 40、A β 42、Tau、P-Tau 等）在内的生物标志物及全基因组学、分泌因子组学、脑源性外泌体组学检测，以期构建 971 药物作用的调控信息生物网络，探索基于 AD 发病机制和病人遗传背景的 971 个性化治疗方案，提高疗效，降低毒副作用，给患者及其家属带来福音。

目前，基于临床研究的生物标志物及全基因组学、分泌因子组学、脑源性外泌体组学检测方法学正在建立中，临床样本库已基本完成建立，项目进展顺利。

（供稿人：王江）

PMB



·战略决策·

STRATEGY AND DECISION



欧盟各国个性化医学计划及项目进展

□文/陆彩女

【摘要】 尽管欧盟及其成员国并没有明确提出类似美国的“精准医学”的概念，但实际上，早在 10 年前欧盟及其各成员国就已经开始关注了与精准医学内涵相同的个性化医学，并纷纷发布了相关行动计划和资助措施。2013 年，德国发布《个性化医学——行动计划》；2016 年，法国发布《基因组医学 2025 计划》。为了更好地了解欧洲的个性化医学发展概况，本文详细介绍了欧盟及其主要成员国在个性化医学领域的重要发展计划及项目进展。

欧盟及其成员国早在十多年前就开始着手研究个性化医学基础领域，如基因检测等。欧盟个性化医学的定义与美国的“精准医学”内涵基本一致，在定义上的区别在于：

欧盟认为“个性化医学”是一个没有明确定义的多面术语，是指一种应用基因开展的与健康 and 疾病有关的分子基础研究，通过对人类基因测序的新型医疗手段来预测、预防、诊断和治疗疾病。个性化医学的目的是“在正确的时间为正确的患者提供正确的治疗”。瑞士医学科学院 (SAMS) 对个性化医学定义又称“个性化”、“定制化”、“分层”或“精准”医学，获取并分析个体的分子数据，用信息技术工具实现面向单个患者的个体化预后评价、咨询和/或治疗。欧洲委员会研究和创新部创新型及个性化医学小组组长 Irene Norstedt 在 2014 年 PerMed 小组会议中指出：“个性化医学是一种使用分子生物学记录和分析数据，在正确的时间给个别患者提供准确的、定制的治疗策略，来确定疾病易感性和/或传达及时靶向的疾病预防方法。”美国精准医学计划 (Precision Medicine Initiative, 简称 PMI) 中认为精准医学是一种考虑个体在基因、环境和生活方式上的差异而形成的创新途径，是为每个个体实现定制化的医疗。由此可见，欧盟及其成员国提倡的个性化医学和美国的精准医学的内涵基本一致，都是运用基因测序技术和大

数据分析技术实现对个体的精确预防、诊断及治疗。下面本文将重点介绍欧盟的个性化医学发展计划及具体项目投入，也包括欧盟主要国家尤其是德国、法国的个性化医学发展计划。

1 欧盟个性化医学项目及计划介绍

2010 年，欧盟就开始着手建立与个性化医学领域相关的准备性工作小组，包括各种组学领域、生物标志物、临床试验、监管、采纳等 (表 1)。2011 年，欧洲个性化医学前景会议召开。2013 年，欧洲委员会发布了系列“组学报告”。2007~2011 年，合作项目已经得到了欧盟及全球 9 亿多欧元的资助。

2007~2013 年，欧盟在发展个性化医学方面的研究计划主要包括：(1) 大规模数据收集和“各种组学”；(2) 个性化医学相关技术发展；(3) 疾病诊断与生物标志物；(4) 临床前及临床研究；(5) 罕见病研究：基于规模较小患者群体；(6) 公共健康研究；(7) 创新医疗计划 (Innovative Medicines Initiative, IMI) 制药行业项目。大规模数据采集方面的成果有：在欧盟及全球方面结构化研究领域、设定高质量数据采集标准、开放获取数据知识库。欧盟在大规模数据收集方面的项目案例：BLUEPRINT，BLUEPRINT 前期结果可以发现罕见血液疾病的遗传表现学致病因素。欧盟在罕见病临床

试验方面有 3 个项目 asterix、Integrated Design and AnaLysis of small population group trials 和 InSPiRe, 这三个项目集中了创新临床试验设计方法领域国际专家及关键利益相关者, 设计了罕见病小规模人口临床试验的新型统计设计方法。罕见病“组学”已开展的 2 个项目 (NeurOmics、EUrenOmics) 关注用组学技术研究罕见病大群组分子特征, 本体、参考组学记录及数据、疾病模型、技术发展, 新诊断方法和允许发展这些疾病新治疗方法; 还有 RD Connect 平台, 整合了临床数据、连接注册、生物银行和临床生物信息学的各种组学数据, 支持数据采集及存储和 EUrenOmics 和 NEUROMICS

中的样本, 提供组学数据记录和样本的访问。政策发展支持方面, 建立了 PerMed、EUROBIOFORUM、CASYSM EUROPE 和 EuroGentest 平台。欧盟 2014~2020 年研究和创新项目将投入 800 亿欧元用于个性化医学研究, 个性化医学研究也将是欧洲 2020 和创新联盟及欧洲研究领域核心组成, 包括 3 个重点: 卓越科学、行业领导、社会挑战。欧盟 2012 年投入了 1 亿 6000 万欧元用于发展患者群组分层技术、提高组学数据统计方法、检验生物标志物, 为医疗技术评价 (Health Technology Assessment, 简称 HTA) 发展新方法。欧盟 PerMed 于 2015 年发布了欧洲推进个性化医学的行动路线。

表 1: 欧盟个性化医学发展措施及目标

行动建议	预期结果
评估 PM 及与当前医疗模式的比较, 如用“人证”证明医疗体系中该医疗模式的效率和可持续性。	给决策制定者、供应者和公众提供信息, 支持有前景的 PM 途径的实施。
研究创新型 PM 途径初期的经济影响。	对 PM 途径在初期发展阶段是否具有经济效益进行评价。PM 经济评估的新工具。
资助机构与医疗供应者合作发现疾病或疾病组作为 PM 范式, 资助与 PM 相关的医疗经济效益研究, 如精神障碍和智力低下疾病领域的经济效益研究。	PM 改进诊断的增值项目, 通过使用相对于常规方法的高通量技术降低成本。
医疗数据合作 (HDCs) 的可行性研究, 同时评价不同欧洲医疗体系的道德、法律和社会影响。	为医疗政策制定者和供应者提供坚实、理性的基础。
PM 的道德、法律和社会方面的多学科研究。	形成讨论和决定 PM 的道德、法律和社会方面的实证数据。为在研究和 PM 实施的早期系统性对话中加入类似研究结果提供基础。
研究当前监管途径和新规章及法律框架的发展是否足够发展 PM 医疗。	重新编写规章和标准以支持创新及快速安全获取 PM 途径。
研究调查不同试验设计及试验结果, 是否能够解决问题、是否能够上市、是否具有应用价值。	类似调研为药物开发和监管过程提供指导。
研究个性化医疗和康复的工具。	为供应者实施标准化、高质量、低成本的医疗和康复开辟道路。
建立 PM 开放数据集成平台。	将现有软件配置和工具集成到安全框架中, 汇集多种配置和多种数据标准, 使数据流变得更意义、更安全。
在分子层重新进行疾病分类, 优化治疗策略。	开发新的、更高效的诊断和治疗工具。
通过跨学科研究项目为医疗和疾病建模, 例如系统医学和计算机模型/仿真方法。	基于对临床、生物学、影像、认知和行为数据的同时考量揭示患者的健康与疾病情况, 如疾病起因特点和患者的个人体质特点。
人口年龄和性别的基因差异的遗传药理学方法临床检验。	研究结果应能加快将基础研究生物标志物开发转化为其高效实施、优化治疗、进而降低不合理药物使用和药物负面反应。改善开发对所有患者度公平的 PM 途径, 包括妇女、老人、儿童和被忽视的人群。
研究基于现有数据和已有人群队列的表型-基因型关联。	对已有人群队列自然资源的优化使用; 对临床试验结果的更好预测。
纵向人群队列中子群体或个人疾病表型演化的关联研究, 例如多元疾病、社会经济不平等和医疗享受等。	环境对疾病演变影响的证据。支持决策制定者和供应者为疾病预防和医疗体系改善设立公共医疗措施。



开发快速检测的经济型体系，为诊断和治疗建立短暂的发展周期，如“活体试管”。	更好地理解与基因差异有关的疾病机制，设计所需生物效应的化合物、生物制剂和医疗设备。进一步改善患者分层以开展临床试验。
研究欧洲和非欧洲人口的基因差异。	同基因患者群体分层，从而提高临床试验有效性。早期诊断标志物可以支持面向给定患者群体最有效治疗方法的预后、监控和识别评估。
开发和验证精准工具，测试精准 PM 导向诊断。	测试及优化和低价诊断与治疗的工具。
研究长期治疗的监控。	优化长期治疗，如毒性。
优化个人用药策略和多药使用，尤其是多发病率时。	更具体、更高效的用药策略，尤其是为多发病率和老年患者。通过更少、更具体的治疗策略减少药方上的药物数量及药物副作用和成本。
通过子群体或个人开展预防或治疗疫苗的多参数评估。	阐释并检验疫苗中实施 PM 的预测工具。
研究药物相互作用（药对药和药对基因）。	副作用最小化的优化后的治疗策略。
PM 候选生物标志物的临床检验。	不断增加经过检验的、完整的且被证明有分层潜力的可进入常规临床的生物标志物的数量。

总体上,欧盟参与个性化医学领域主要表现在:(1)开展创新医疗计划(Innovative Medicines Initiative,简称IMI);(2)支持大型研究项目;(3)加入国际联盟。

1.1 IMI 介绍

IMI 是欧盟 5 个联合技术计划(Joint Technology Initiatives,简称 JTI)及公私合作(public-private partnerships,简称 PPP)计划之一,在欧盟第七框架项目研究和技术创新计划下设立。该计划作为欧盟(由欧洲委员会代表)和欧洲制药行业(由欧洲制药企业及协会联盟 EFPIA 代表)之间的 PPP,创立于 2008 年。IMI 的目标是支持重要医疗参与者——大学、制药行业、中小型企业、患者机构和医药监管机构之间的项目合作。IMI 一期在 2008~2013 年的总费用为 20 亿欧元。

IMI 二期——IMI2 始于 2014 年,将持续 10 年。目标是建立下一代疫苗、药物和治疗,尤其是发展免疫学、呼吸系统、神经系统和神经退行性疾病领域新的、被批准的诊断标志物。IMI2 的总预算是 32760 亿欧元。欧盟将从地平线 2020 计划(Horizon 2020,是欧洲研究和创新框架项目,开始于 2014 年)中拨出 16380 亿欧元用于 IMI2。另外,EFPIA 会提供 14250 亿欧元资助;IMI2 其他成员或单个项目相关参与者,如生命科学行业企业或组织将支撑剩余的 21300 万欧元。随着个性化

医学领域 IMI 项目的持续推进以及更多具体生物标志物的发现,越来越多的个性化医学研究项目也不断出现,包括 IMIDIA、Onco Track、PRECISESADS 和 U-BIOPRED 等。

1.2 支持大型研究项目

早在 FP7 项目时,欧盟已经为个性化医学相关的研究提供了 10 亿多欧元,涉及的研究话题包括大规模蛋白质数据收集和开发患者分层群组技术等。研究资金也资助了具体疾病领域,如心血管疾病、中枢神经系统疾病、罕见病及癌症。目前仍有一些处于在研状态中的计划,如下:

NEUROMICS: 集成欧洲-组学研究项目,用于罕见神经肌肉(NM)和神经退行性(ND)疾病的诊断和治疗来探索 10 种重点 ND 和 NM 疾病的治疗,投入 1200 万欧元;

NGS-PTL: 靶向个性化治疗白血病的下一代测序平台,用于识别急性和慢性白血病领域新的预后生物标志物,投入 587 万欧元;

RISKYCAD: 高风险冠状动脉疾病患者个性化诊断和治疗,为患有主要冠状动脉疾病高风险无症状患者发现新生物标志物,并为这些选定的患者群组开发新诊断工具和个性化治疗战略,投入 599 万欧元。



欧盟地平线 2020 工作框架 (2016 年~2017 年): 个性化医学资助项目共分为 4 大块: (1) 对卫生、健康和疾病的理解; (2) 预防疾病; (3) 治疗和控制疾病; (4) 老龄化和健康的积极自我管理; (5) 方法和数据。其中, 2016 年预算共 343 百万欧元; 2017 年预算共 315.26 百万欧元。近几年在地平线 2020 框架下设立的其他项目包括:

FORECEE: 用颈椎-组学开展女性癌症预测实现个性化监测和预防, 对女性患有女性特定癌症的风险的理解, 指导个性化监测和预防战略, 投入 799 万欧元;

PoC-ID: 传染性疾病超敏感点护理诊断平台, 为微型体外诊断设备开发新的微型和纳米电子传感与整合理念, 投入 596 万欧元。

1.3 加入国际联盟

欧盟还积极以国际联盟的形式加入各种大规模组学研究计划, 例如国际癌症基因联盟 (ICGC) 和国际罕见病研究联盟 (IRDiRC)。此外, 欧盟成员国内部也积极成立个性化医学相关联盟, 如欧洲个性化医学联盟 (European Alliance for Personalized Medicine)。2016 年 8 月, 欧洲个性化医学联盟提出了一个连接欧盟内部测序工作的项目——百万欧洲基因联盟 (Million European Genomes Alliance, 简称 MEGA), 旨在建立一个收集百万基因组信息的数据库。

2 德国个性化医学政策及项目进展

德国联邦政府在 2010 年底宣布个性化医学成为德国卫生研究框架项目中的六大行动领域之一。德国联邦教育和研究部 (BMBF) 在 2013 年发布的《个性化医学——行动计划》中指出, 个性化医学就是在具有相同或相似基因分布患者群体内诊断和治疗疾病时应用分子-生物学方法, 实现对有相同或相似特性的患者群体进行个性化医疗的过程, 也就是通常所说的分层医疗。可以看出, 德国对于个性化医学的定义或看法与英国的分层医疗内涵是一致的。

自 20 世纪 90 年代中期以来, BMBF 资助了众多为德国个性化医学研究提供重要基石的项目。如, 国家基因研究网络、系统生物学创新竞赛、再生医学转化中心、

创新疗法和分子诊断应用导向研究、BioRN (莱茵-内卡都市圈基于细胞和分子医疗)、慕尼黑个性化医学和靶向治疗生物技术中心、莱茵-美茵地区个性化医学免疫预防中心。在德国形成了高效的合作网络和研究架构, 为个性化医学提供了知识基础和技术基础。

在 2013~2016 年间, BMBF 共向个性化医学研发项目资助了 3 亿 6 千万欧元。许多德国国家级研究机构都在从事个性化医学方面的进展研究, 将该领域特定的概念和战略融入其研究活动中。如, 德国健康研究中心 (DZG) 就将个性化医学作为其研究战略的一部分; 马普学会同样也为个性化医学做出了巨大贡献, 其开展的基础研究就是推动可用于个性化医学项目的技术突破; 赫姆霍兹联合会已在其项目导向资助框架中加入该领域作为特殊战略性的多学科任务。应用导向基础研究和转化研究也通过多学科联盟的合作方式开展捆绑研究。如在弗劳恩霍夫协会中, 来自不同领域的研究所都积极参与对多种疾病生物标志物识别的跨学科合作; 莱布尼茨学会许多研究所也都开展了疾病起因研究, 致力于医学个性化的研究, 尤其是在营养研究和环境因素分析等专业领域。

识别生物标志物也是很多大学研究的重点。例如, 大学中的个性化医学的基础研究作为合作研究中心的一部分还专门得到了德国研究基金会的支持。BMBF 资助的个性化医学领域优秀研究中心就有被选择的大学作为合作伙伴。此外, 许多大学也是德国健康研究中心的合作伙伴。

除了研究机构和大学, 德国其他资助实体如各部委和基金会也都参与了个性化医学领域的国际活动。例如, 德国协调的个性化医学“合作和支持行动”(CSA) 正在被讨论加入欧盟第 7 框架研究计划中。

2.1 资助目标

BMBF 资助个性化医学的主要目的是加深疾病发展过程中对个体因素的理解, 对可能影响疾病发展过程有益的方式开展研究。研究结果的潜在应用都将进行临床检验, 还要开发新治疗程序和新产品。

短期目标 (1~5 年)



基于审批生物标志物的更快捷、更精确的诊断；
鉴于诊断与治疗间的紧密联系和融入研究与医疗
实践数据而改善的治疗；

医疗行业在个性化医学上不断增加的投入；
公众对个性化医学的更好理解；

长期目标 (6-10 年)

通过靶向药物降低副作用；
避免低效治疗；
加快个性化医学产品和服务的市场准入；
确定更为患者定制化的医疗；

2.2 资助措施

下述资助措施覆盖了从基础生物医学研究和转化研究到商业实施的整个创新链。资助措施考虑了建立社会接受度的需求以及推动个性化医学应用的法律框架。

2.2.1 识别：更好地理解疾病

未来研究和资助活动的重点将是研究不同环境因素与致病过程这一复杂的交互。系统不同水平如何影响每个人，何种机制以何种方式、在何处和何种条件下、如何规范化或如何被监管。主要研究电子医疗 (e:Med) 和资助概念，目的是通过结合生命科学和信息技术领域的途径和方法为系统导向的疾病研究开辟道路。同时，新的“个性化医学证明者”资助措施还资助那些证明高通量研究数据如何能直接推动个性化预防、诊断和治疗的试点项目，支持那些发展创新方法和 (生物信息学) 工具的研究。

2.2.2 检验和实施：检验研究结果并转化为临床实践且用于医疗行业

目的是将个性化医学的预防、诊断和治疗途径转化为有益于患者的临床实践。这里的一个关键点就是生物标志物的检验。经过验证的生物标志物可以用于特定预防或治疗策略有用的单个患者或患者群识别。

在将研究结果转化为临床实践时要有来自研究机构和医疗行业等多方参与的战略合作。支持那些开发有益于患者的创新产品和程序的合作型项目和联盟。这些合作项目在实现产品和程序创新时将必须 (1) 检验创

新分子生物标志物的个性化医学应用潜力；(2) 开展临床前研究和临床 I 期和 II 期的研究，开发具体适应症的治疗和预防个性化医学方法；或 (3) 评价临床效益和医疗改善。

“个性化医学创新”资助措施分为三个阶段。第一个阶段，来自研究、临床和行业的参与者将受邀组成合作工作组，讨论个性化诊断和治疗发展的战略性概念。这里的“创新市场”目标是推动新想法的形成，促进新团队的成立。从而形成多方参与者间的合作，当其想法得到实施时，就需要形成这种合作网。尤其是对于中小型企业而言，在与来自研究和行业领域其他参与者合作时还会产生有效利用自身创新技能的机遇。

资助的第二个阶段，这些形成最有前景概念的团队会得到短期发展拨款，以更细节的方式阐释其团体的概念并测试这些概念的可行性。支持发展科学和技术实施发展计划的研究和商业化实现项目设想战略研究。第三阶段，支持最佳项目的实施。

2.2.3 对话：社会影响分析

为了确定个性化医学对患者和医疗体系的影响，还需要考虑这一新研究途径的道德、法律和社会层面。框架条件和规范问题是个性化医学社会争论的核心。一旦有增加患病风险时，社会能够对个体提出何种医疗相关的要求，意识到患病风险是不是就会导致个人有责任采取可以改变其健康状况的行为，个体面临患病风险时，谁能够获取这些数据，以上这些及其他相关问题必须以跨学科对话的方式进行分析，并寻求一种平衡的解决方案。

自 1997 年以来，BMBF 已经向现代生命科学发展所产生的各种问题研究提供了多项资助。因此可以在此类资助研究已有建设成果的基础上处理个性化医学发展过程中出现的各种问题。支持跨学科研究联盟似乎特别适合处理与引入个性化医学相关的多面问题。但是，也可以配置其他建设投入，例如相关学科领域的年轻科研人员可以在暑期学校中提高自己的跨学科工作能力和交流技巧。公众、政客、研究人员、医疗机构和其他利益相关者之间对话的目的是创建一个可接受的、解决

个性化医学问题、并利用个性化医学可能为整个社会造福的框架。

由上述行动计划的目标和措施可知,德国更注重医疗服务实践,包括利用生物标志物提高诊断的精确性,以及降低治疗用药的副作用和提供更为高效的靶向治疗等,计划目标都是从改善医疗实践出发并且同样也以更高效的医疗实践作为落脚点。此外,德国个性化医学行动计划更加注重创新,包括医疗概念的创新、医疗方法和手段的创新,还包括医疗市场的创新等,通过创新来推动个性化医学的发展及落实。同样,德国的行动计划也包括了保障个性化医学发展的各种规章制度及体系的建设,也考虑了发展和实施个性化医学时可能会遇到的道德、法律和社会层面的问题。

3 法国基因医疗 2025 计划

法国首相在 2015 年 4 月份提出要研究如何将大规模测序集成至医疗手段中。2016 年 6 月,法国生命科学与健康科学联盟 aviesan 提交了《法国 2025 基因医疗计划》报告,提出法国要在未来 5 年内向基因医疗领域投入 6 亿 7 千万欧元。尽管法国在提出全国性的个性化医学发展计划的时间要晚于其他国家(如英国、美国等),但是实际上法国也一直在发展个性化医学相关的基础研究和医疗实践,例如法国癌症研究所就是通过为每个法国癌症患者在确定适当治疗途径之前提供分子检测以实施大规模个性化医疗的先锋机构。法国癌症研究所为 16724 位肺癌患者 EGFR 生物标志物的检测资助了 170 万欧元。

3.1 计划目标

法国基因医疗 2025 计划的主要目标如下:

在未来 10 年内实现法国在基因医疗领域成为领先的大国之一,目标是向该领域输入专家队伍,并基于基因医学建立强大的医疗和行业框架;

在 2025 年前面向法国所有患有癌症、罕见病或常见病的民众(患者,有时是患者家庭)建立一个优越的、公共可获得的基因医疗通用护理渠道;

在 2020 年前能够实现每年测序 235000 个基因组,对应 20000 名患者罕见病的患者及其家属(大约 6 万个

基因组)和 50000 名患有癌转移或被证实为难治癌症的患者(大约 175000 人)。2020 年以后,医疗体系的能力要逐渐能覆盖常见病患者;

3.1.1 法国医疗体系模式转变

该计划目标是在 10 年内使法国成为基因医学领域的“领跑者”。即将推出的新模式基于全国共享收集数据,为尽可能多地公众谋福利,大幅改善诊断和治疗水平。最终,法国所有癌症、罕见病或常见病患者都能享受基因医学,这是其医疗途径中不可或缺的部分。

患者层面:

集成基因数据和所有传统临床数据的诊断和/或治疗,通过专家干预支持;

依照信息调整系统中的医疗,符合所有相关的道德准则,包括同意问题、医学兴趣的二次发现、结果报告、数据安全和共享;

推动与患者支撑群体之间就基因医学和所有水平医疗相关的相称意识觉醒的对话。

医师层面:

有助于提高诊断能力的信息和工具,建立益于患者的预后和治疗监控,表现在:

审核的适应症基础,依据此出具基因分析有关的处方;

生成基因数据和患者所有临床细节信息在内的电子医疗记录;

确保可以获取以下特别服务:

(1) 识别在有问题疾病中极具生物学重要性的基因差异的计算机基因分析结果;

(2) 决策辅助诊断和预后建立;

(3) 当形成治疗策略时提供帮助的特殊设备。

医疗体系层面:

到 2020 年,在全国完成基因设备的配置,建立具体质量标准和安全标准,到 2025 年覆盖大部分患者。这些后勤组织工作将允许:

(1) 以患者护理的形式在试点处理中心本地配置诊断设备,符合规章和安全规则;(2) 通过中央数据集成系统(CAD)连接这些中心,CAD 可满足安全、存



储能力和计算能力所有相关的技术要求。

研究层面：

大幅扩展数据量和提高数据分析能力，一方面，建立与诊断有关的基因签名和生物标志物及预后建立；另一方面，发现病理过程、耐疗和不良反应涉及的基因和其他分子实体；

基于传递知识和临床审核内容的永久对话建立患者护理和科学团体之间的新联系。对英国、爱沙尼亚、荷兰和美国推出的方法分析后发现，基因医学发展取决于混合研究/护理体系。

经济层面：

建立致力于基因医学所需的设备生产和信息技术的一体化行业网络，推动其他医疗行业的发展；

对制药业和生物技术公司而言，凭借高效药物检测带来的分析能力，提供伴随测试定义和更靶向的治疗实验设计。

3.1.2 2020 到 2025 年的行动目标

目标是到 2020 年建立一个拥有十多个中心扩展后的适应症和测序能力操作链，同时也要有相称的目标患者处理量：

罕见病：每年至少 2 万名患者加上其家族，也就是 6 万个基因测序；

癌症：重点关注那些转移或已经被证实难治的癌症患者，也就是每年大约 5 万个患者或 17.5 万个基因。

3.2 具体措施

法国基因医疗计划与美国和英国推出的计划不同之处在于，它利用了法国医疗体系的特殊性，法国医疗体系通过大力支持精准医疗这一医疗方式的大范围行动（政府计划、建立合作伙伴和企业之间的对话空间、定义全国医疗和研究战略）的开展，尤其是近几年，逐渐覆盖了患者护理、培训和研究。法国基因医疗计划在以癌症、罕见病和常见病为目标的同时，还要建立适用于任何疾病的基因医学通用护理过程。主要围绕下述 3 个目标及其一系列措施：(1) 建立基因医疗途径一系列设备；(2) 保证在安全和道德许可技术框架内实现可操作配置和体系扩大；(3) 建立监控和指导工具，在计划

实施过程中做出适当调整确保公众参与。

3.2.1 设立基因医学的基因组医学仪器

到 2020 年建立覆盖全法的 12 家测序服务中心网络，以满足前文强调的定量目标；

成立国家密集计算中心（数据采集分析仪 CAD），处理和护理过程框架中产生的大数据并向专业医疗提供者提供初级服务（计算机测试，辅助诊断决策，建立预后并设计治疗策略）；

产生标准化的、可兼容的患者医疗电子记录，这是整合和利用基因和临床数据时必不可少的步骤；

2016 年开展癌症、罕见病、常见病的试点项目以克服精准医学医疗过程中可能出现的技术、临床和规章方面的障碍；

根据最佳实践以及司法和道德标准为现有规章框架的改变做准备，尤其是可以委任国家咨询伦理委员会审查护理过程中每个步骤所对应的临床与基因数据采集、存储和处理的道德方面，同时还要保证安全、高质量的护理。

3.2.2 医疗体系及其技术与规章变化

建立一套评估和检验获取基因诊断服务的新指标体系，确保将现有基础的发展逐步融合至护理过程中；

创建国家技术、创新和转移参考中心（CRefIX），面向测序访问、CAD 和企业；

定义一个可以保障该新体系逐步融合至与医疗保险相关联的医疗体系中的经济模式，其中的医疗保险应定义成本和回账条件，然后通过向企业提供未来医疗体系的经济逻辑和运营逻辑并保证该体系的长期发展，从而推动“基因医疗”渠道的产生；

通过公共/私营部门专家组支撑指导解决行业问题所涉及的所有活动；

在高校和学校中设立特殊培训项目，主要建设多学科、跨学科的健康体系，加快推进新技能和新人力，能够应对如何分析和解释数据的挑战。

3.2.3 公众、用户和患者支持团体的知晓与参与

制定与计划要求相匹配的管理系统,设立专门监控和指导机制;

设立登记表,监控国际层面基因医学的医疗、技术和规章方面的发展;

创建经济登记表,资助对计划经济影响的研究;

组织所有相关团体中人群的知晓、咨询和参与。

法国的基因组医学计划同样也将癌症和罕见病作为前期试点研究重点,后续慢慢覆盖至一些常见病乃至所有疾病。同时,与美国的“百万人基因组计划”、英国的“十万人基因组计划”类似,法国基因组医学计划也设立了基因组测序的数量目标,同时更加强调实现数量目标过程中的设备设施建设以及整个全国医疗体系的模式转变,并用配套的规章制度变化等来保障个性化医疗模式的最终实施。最后,德国和法国的个性化医学发展计划都注重公众参与,毕竟医疗服务的最终消费者是来自全国甚至全球的患者。

4 其他欧盟成员国在个性化医学领域的计划和项目进展

4.1 瑞士

2015年4月,瑞士国家自然科学基金(SNSF)发布了2017~2020年项目资助计划,在基础设施资助栏目中指出SNSF将继续资助瑞士生物银行平台(瑞士生物银行平台建立于2014年,目的是协调、统一、标准化生物银行活动)的建设,以实现个性化医学计划的支持。

2016年9月,瑞士政府发布了一项新计划——瑞士个性化医学网络(SPHN),即在全国建立新基础设施,实现大学医院、研究所和其他瑞士个性化医学研究涉及机构之间共享临床数据,包括基因数据。该计划将于2017年1月开始,持续到2020年。瑞士政府已为该计划做了4千万瑞士法郎(约4100万美元)的预算,用于资助IT和临床数据互操作,另有4千万瑞士法郎用于资助生物银行和其他研究项目。

瑞士国家教育、研究与创新部发布了该计划,并委任瑞士医学科学院(SAMS)明确计划的发展、架构和

实施。SAMS在2015年11月就发布了一份《实施“瑞士个性化医学网络SPHN”计划》的报告,报告中提出了实施SPHN的5个重要议题:(1)管理、结构和组织;(2)数据收集、组织、标准化和统一;(3)涉及的利益相关者(成员);(4)道德、法律和社会影响;(5)金融和其他方面。监管瑞士生物信息研究团体、服务设施、服务供应商的瑞士生物信息研究所(SIB)将运营该计划的数据协调中心。

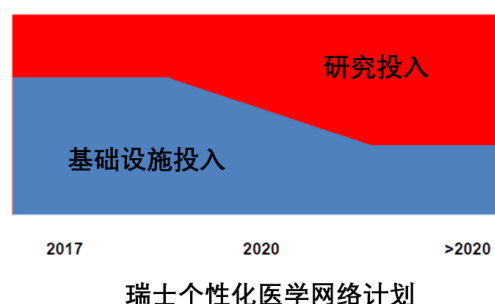


图 1: 瑞士个性化医学网络计划投资趋势图

项目一期,SPHN会处理大学医院产生的数据作为患者护理的一部分。这部分的数据不仅包括临床数据和电子医疗记录,还包括基因信息和其他组学数据,例如肿瘤分子特点、细菌档案和病毒感染或罕见病诊断。SPHN基因数据的第二个来源就是表型和分子特征临床研究项目,包括疾病管理过程中产生的所有数据,如基因测序、分子肿瘤数据、基因表达数据、蛋白质数据、代谢数据和微生物组数据。SPHN会将这些数据存储在参与研究医院和大学的临床生物信息竞争区域中心。SPHN数据协调中心会支持并协调这些竞争中心构建一个全国性的研究基础设施。最终这些数据都可被研究者发起的研究项目所获取。

SPHN计划在2017~2018年间实现数据互操作,并在2019~2020年间重点资助研究项目,如图1所示。瑞士在个性化医学网络计划上首先比较关注的是个性化医学领域相关的基础设施建设,如发展各种相关技术。基础设施的建设对于更好地开展研究工作非常关键。

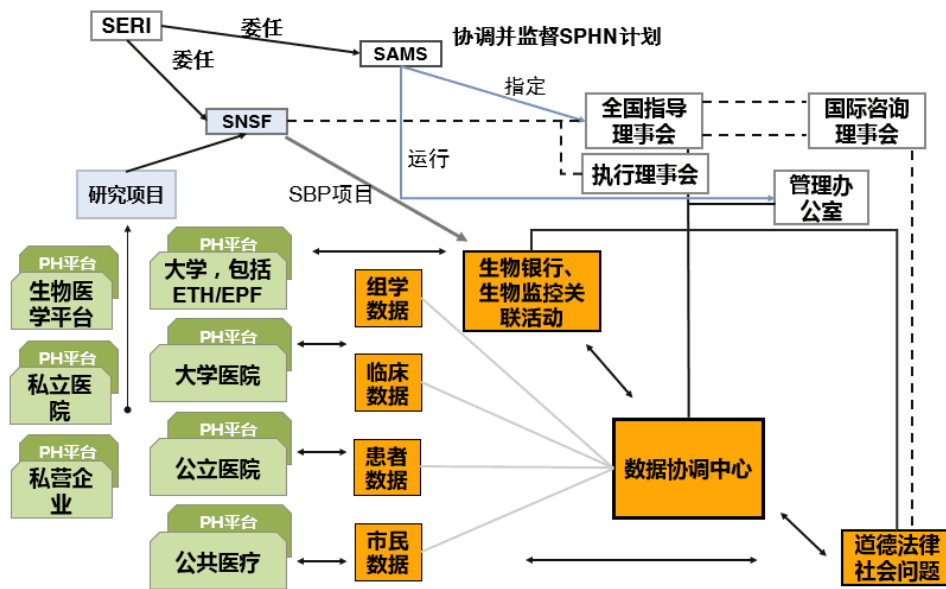


图 1：SPHN 计划组织架构建议图，分三层：国家层（蓝色）、技术层（橘色）、机构层（绿色）

图 2 所示为瑞士 SPHN 计划组织架构建议图，该计划由国家层面的 SERI（瑞士国家教育、研究和创新秘书处）指导，SAMS（瑞士医学科学院）协调并总管 SPHN 计划，SNSF（瑞士自然科学基金会）资助并管理研究项目。除了建立数据协调中心，积极建设生物银行及各种组学数据库、临床数据库、患者数据库、市民数据库等，同时还关注道德、法律和社会问题等。研究项目方面，除了资助来自大学医院的项目，还包括公立医院和私立医院，同时也包括一些生物医学平台和私营企业。

4.2 威尔士

4.2.1 目标

2016 年 3 月，威尔士发布了基因组学和精准医学意向声明，旨在创建一个可持续、国际化基因组学和精准医学竞争环境，向威尔士公众提供谨慎的医疗（表 2）。

基于威尔士所有国家医疗服务体系（National Health Service，简称 NHS）遗传和基因组学实验室和临床服务，研究国际认可的标准，作为转化基因医学中整体临床和学术基础设施的一部分；

具有灵活性，能够应对快速变化和新技术做出调整，在威尔士内外紧密合作关系的基础上，发挥 NHS、威尔士公共医疗、学术、行业 and 公民间的合作潜能；

包含开发 NHS 人才储备，支持精准医学；

创建可形成新战略合作伙伴的框架，最大化并加快医疗和经济利益，包括对内投资；

重点突出成为英国基因组能力贡献者的决心，通过基因技术发展的跨境合作实现利益最大化；

通过支持威尔士参与全球领先的临床研究和试验，发挥基因数据在研发中的潜能。

4.2.2 措施

表 2: 威尔士基因组学和精准医学发展措施

威尔士基因组学和精准医学	
临床和实验室基因服务	卓越临床基因服务 快速响应的、集成的、全威尔士实验室基因服务 全威尔士感染病基因服务 最佳调试/托管
研究/创新	全威尔士主导和协调 NHS 和 HEIs (高等教育创新机构) 间工作整合及协调 威尔士安全存储的遗传和基因数据资源 诊断创新
战略合作	与高等教育机构及慈善资助机构间的合作协议 与英国及全球研究项目, 包括 Genomics England 之间的合作 大力支持与行业, 包括精准医学弹射器间的合作框架
人力	大量威尔士生物信息学人才 面向 NHS 医疗专家的集成基因组学教育 NHS 威尔士在遗传和基因组学方面的临床和科学技能基础

其他欧洲国家, 如爱沙尼亚、荷兰、斯洛文尼亚、葡萄牙等也都在积极探索并发展个性化医疗。甚至有些国家, 如爱沙尼亚早在 20 世纪初在基因测序等个性化医学相关领域就已经走在了世界前列。

5 小结

欧盟及其多数成员国都十分关注个性化医学, 通过在个性化医学领域建立多个国际化专业联盟, 深化个性化医学研究背景。例如欧盟, 建立的组织包括: 国际癌症基因组联盟 (ICGC), 宗旨是获取 50 个不同肿瘤类型和/或子类型的基因组学、转录组和表现基因组的全部变异数据; 国际人类表现基因组联盟 (IHGC), 以产生协调健康和疾病相关的关键细胞的至少 1000 个人类表现基因组参考地图; 国际基因敲除小鼠联盟 (IKMC), 目标是通过小鼠中所有蛋白质编码基因发生变异, 分解疾病背后的基因功能; 国际人类微生物组联盟 (IHMC), 研究人类微生物组在保持健康时的作用及疾病产生的原因, 提高预防和治疗疾病的能力; 以及国际罕见病研究联盟等。

在发展个性化医学的过程中, 欧盟积极囊括多方参与者, 包括高校、研究所等科研机构, 国家及地方的科研资助机构, 医院, 协会与患者支持团体, 企业等。在资助方面, 不仅投入了大型科研项目, 同时还积极建设

全国性的个性化医学基础设施, 如测序设备、数据存储与分析设备及中心等。除了规划和投入, 欧盟及其成员国在发展个性化医学时, 同样也积极关注个性化医学发展所必须的制度架构, 如患者隐私与数据安全框架、数据共享框架、患者及医师教育等。欧盟还于 2015 年 6 月发布了健康素养报告, 积极从政策背景和工具技术两个方面改善全欧盟的公共健康素养。

从欧盟及其成员国的计划目标及措施来看, 采取的措施与美国和英国有很多相同或相似的地方, 如都从罕见病和癌症领域出发探索个性化医学的发展。与美国的“精准医学计划”稍有不同的是欧洲更注重国际合作和基础设施的建设, 欧盟的个性化医学发展计划同时还非常注重成员国之间的工作协调和相关标准化工作的制定, 例如采用统一的语言, 规定数据采集的标准等。另有一点与美国不太相同的地方在于, 欧盟更为关注将研究成果转化为实践应用。在个性化医疗实践方面, 欧盟多个国家都出现了积极开展个性化医疗试点或转变为个性化医疗的医院, 如来自法国、丹麦、匈牙利、斯洛文尼亚、西班牙等国家的医院。另外, 法国还积极探讨个性化医学对医疗体系所带来的经济和社会影响, 从整个医疗体系出发寻求个性化医学的发展空间。可以说, 在个性化医学的实际应用方面, 欧盟已经领先于全球其



其他国家/地区。最后，欧盟及其成员国在发展个性化医学时都提出了效果评价，包括检验和评价各种已有的或新发现的生物标志物以达到更准确的诊断，也包括对个

性化医学的市场前景及经济价值进行评估，积极探索个性化医学的可持续发展之道。

表 3：不同国家/地区精准医学计划投入

国家/地区	投入	计划类型
欧盟	3.43 亿欧元（2016 年 Horizon 2020），800 亿欧元（2014~2020 年）	国际性
美国	2.15 亿美元（2016 年）	全国性
英国	“十万人基因组计划”：3 亿英镑+3.75 亿美元（2014 年~）	全国性
德国	3.6 亿欧元（2013~2016 年）	全国性
法国	6.7 亿欧元（2016~2020 年）	全国性
瑞士	瑞士个性化医学网络计划：8000 万瑞士法郎（2017~2020 年）	全国性
中国	600 亿元（2015~2030 年）	全国性

目前欧盟及其他国家均加大了在个性化医学领域的投入（表 3），并且个性化医学/精准医学均已经成为该国家/地区的全国性重大计划之一。每个国家/地区都

争相成为个性化医学领域的领导者或重要参与者，在希望通过个性化医学改善国民治疗待遇的同时，也都期待能够从个性化医疗市场中分一杯羹。

【参考资料】

1. [http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/BRIE/2015/569009/EPRS_BRI\(2015\)569009_EN.pdf](http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/BRIE/2015/569009/EPRS_BRI(2015)569009_EN.pdf)
2. http://www.samw.ch/dam/jcr:3a5aee07-ca3e-499e-a769-37ab23d634fc/position_paper_sams_potential_personalized_medicine.pdf
3. http://www.permed2020.eu/_media/2014-03-27_PerMed_EC_presentation.pdf
4. <https://www.whitehouse.gov/precision-medicine>
5. http://www.permed2020.eu/_media/PerMed_SRIA.pdf
6. http://ec.europa.eu/research/participants/data/ref/h2020/wp/2016_2017/main/h2020-wp1617-health_en.pdf
7. http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/Action_Plan_IndiMed_englisch.pdf
8. <http://www.aviesan.fr/content/download/8827/73797/version/1/file/Genomic+Medicine+France+2025+web.pdf>
9. http://www.snf.ch/SiteCollectionDocuments/mehrjahresprogramm_2017-20_zusammenfassung_e.pdf
10. http://www.samw.ch/dam/jcr:ffa26d9b-886a-4f19-b1af-64002b623e82/implementationbericht_samw_sphn_2015.pdf
11. [https://www.genomeweb.com/informatics/new-swiss-initiative-mine-genomics-data-personalized-health-network?utm_source=SilverpopMailing&utm_medium=email&utm_campaign=Daily%20News:%20NIH%20Launches%20\\$20M%20Competition%20for%20New%20Antimicrobial%20Resistance%20Diagnostics%20-%202009/08/2016%2004:00:00%20PM](https://www.genomeweb.com/informatics/new-swiss-initiative-mine-genomics-data-personalized-health-network?utm_source=SilverpopMailing&utm_medium=email&utm_campaign=Daily%20News:%20NIH%20Launches%20$20M%20Competition%20for%20New%20Antimicrobial%20Resistance%20Diagnostics%20-%202009/08/2016%2004:00:00%20PM)
12. <http://gov.wales/about/cabinet/cabinetstatements/previous-administration/2016/genomics/?lang=en>
13. http://ec.europa.eu/health/health_policies/docs/2015_health_literacy_en.pdf
14. http://www.pwc.com/hu/en/kiadvanyok/assets/pdf/informe_personalised_medicine.pdf



·研发动态·

RESEARCH AND DEVELOPMENT TRENDS



2015 年 FDA 批准个性化药物剖析

编者按：个性化医学联盟（Personalized Medicine Coalition, PMC）对个性化药物的定义为：具有特定生物标志物标签的治疗产品，同时伴随特定诊断工具，帮助个体患者在产品使用过程中进行用药决策和/或使用程序的指导。2016 年 1 月，PMC 发表了名为《2015 Progress Report: Personalized Medicine at FDA》的报告，报告指出：近年 FDA 批准的个性化药物数量呈上升趋势，2015 年批准的新药中，个性化药物占总批准 45 种新药的 28.9%，比例超过 1/4。本简报第 1、2 期研发

动态栏目围绕 2015 年 FDA 批准的 13 种个性化药物（见第 1 期刊末附表），按照其不同疾病领域陆续逐一剖析，以期助益于科研管理者和科研人员。其内容主要包括，13 种个性化药物所涉及的疾病领域研究进展、药物个性化特征、研发历程、核心专利、市场展望等相关内容。

上期内容重点剖析 2015 年 FDA 批准的肿瘤疾病领域 5 个个性化药物情况。本期继续刊载 2015 年批准的其它疾病领域的个性化新药。

PMB



2015 年 FDA 批准个性化药物剖析——精神疾病篇

□文/王春丽

【摘要】 精神疾病是全球主要疾病负担之一，缺乏有效的治疗方式。个性化药物的兴起为该疾病领域的治疗带来新的方向。至 2015 年底，FDA 批准的带基因标签的精神疾病领域药物有 26 个，其中 Aristada 和 Rexulti 于 2015 年获批准。本文对精神疾病领域个性化药物研发概况进行简介，同时追溯了这两个药物的研发历程，并对其销售额进行预测，以期对个性化药物的研发带来一些新思路。

1 全球精神疾病领域个性化药物研发概况

精神疾病是全球主要疾病负担之一，也是造成人口致残、致死是主要因素。世界卫生组织（WHO）提供的数据显示，2013 年全球有 3.5 亿人患有抑郁症，精神分裂症患者或达 2360 万，死于自杀的人中有 16000 人与此病有关。我国精神疾病的发病率也居高不下，2013 年其发病率为 3%。据 IMS 统计，2015 年，全球抑郁症处方药市场达 93 亿美元，精神分裂症处方药市场达

57 亿美元。但此疾病领域的临床需求远未被满足。

随着精准医学的兴起，个性化治疗药物也应运而生。截止至 2015 年底，FDA 批准的精神疾病领域药物中带基因标签的有 26 个（表 1），其中 2015 年批准的个性化药物有 2 个，即 Aristada 和 Rexulti。然而，这些基因标签都是与药物代谢相关，目前还没有针对某一特定基因突变进行治疗的药物。精神疾病领域的个性化药物研发还处于初级阶段，其研发流程如图 1 所示。

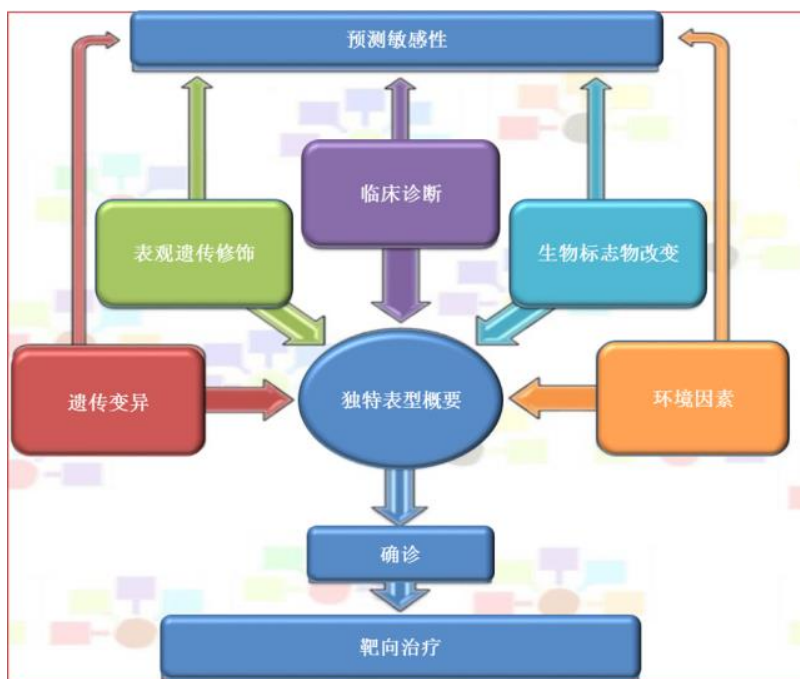


图 1：个性化药物的研发流程

表 1: FDA 批准上市的带有基因标签的精神疾病领域药物

生物标志物	基因突变症状	药物名
CYP2D6	CYP2D6 慢代谢	阿米替林 (Amitriptyline); 阿立哌唑 (Aripiprazole); 托莫西汀 (Atomoxetine); 氯米帕明 (Clomipramine); 氯氮平 (Clozapine); 地昔帕明 (Desipramine); 地西洋 (Diazepam); 氟西汀 (Fluoxetine); 氟伏沙明 (Fluvoxamine); 伊潘立酮 (Iloperidone); 丙咪嗪 (Imipramine); 莫达非尼 (Modafinil); 奈法唑酮 (Nefazodone); 去甲替林 (Nortriptyline); 帕罗西汀 (Paroxetine); 奋乃静 (Perphenazine); 匹莫齐特 (Pimozide); 普罗替林 (Protriptyline); 利培酮 (Risperidone); 硫利达嗪 (Thioridazine); 曲米帕明 (Trimipramine); 文拉法辛 (Venlafaxine); 月桂酰阿立哌唑 (Aristada); 依匹哌唑 (Rexulti)
CYP2C19; CYP2D6	CYP2D6 慢代谢; CYP2C19 慢代谢	西酞普兰 (Citalopram); 多虑平 (Doxepin)

2 精神疾病领域个性化药物研发进展

2.1 相关基因突变及药物研发

疾病机制、生物标志物及神经影像学的研究进展为个性化药物的研发带来助力。精神疾病并非单一基因异常引起的，而是大脑复杂细胞网络的异常，因而分析神经网络的功能变得至关重要。生物标志物作为最直接快速有效的诊断手段，其筛选与获得可在疾病诊断、发展、治疗、以及疗效监测等多个方面发挥重要的作用。目前已有多种技术平台被应用于生物标志物研究，如包括基因组学、蛋白质组学、肽组学、代谢组学等在内的组学平台，以及包括纳米技术、生物信息学、抗体芯片、高内涵筛选技术、无标记相互作用分析技术等多种前沿技术在内的手段与方法，都为快速获得及筛选生物标志物带来了极大的可能。

据 Thomson Reuters Integrity 数据库统计，目前发现的与精神疾病相关的致病基因有 193 个，其中因这些基因异常所导致的精神疾病排名前十的为精神分裂症 (61 个)、智力低下 (49 个)、孤独症 (41 个)、双相躁郁症 (23 个)、精神障碍 (11 个)、抑郁症/重度抑郁症 (11 个)、强迫症 (9 个)、多动症 (8 个)、自闭症 (8 个)、癫痫 (6 个)。涉及的基因包括 COMT、Dysbindin、

NRG1、RGS4、G72/DAAO、PRODH、DISC1、GRM3、AKT1 及 CHRNA7 等均显示与精神分裂症相关；此外，在样本量大于 2000 人的实验中，FKBP5、HTR2A、GRIK4 基因显示与抑郁症相关。抗精神病药及抗抑郁药的响应可通过羟胺受体及转运体基因的基因分型及多态性来预测。

药物代谢酶的活性高低是决定药物代谢强度和持久性的主要因素，细胞色素 P450 (cytochrome p 450, CYP450) 同工酶是参与药物代谢的主要酶之一。尽管目前已知大约有 30 多种 CYP450 同工酶参与药物代谢，但占主导地位的酶类主要有 CYP2D6、CYP3A4、CYP2C19 和 CYP2C9。三环类抗抑郁药、抗精神病药的代谢与 CYP2D6 和 CYP2C19 有密切联系，而这两个基因的基因多态性有较大的个体差异。通过对肝脏 CYP2D6 和 CYP2C19 基因型和表型的检测，可预知候选药物在体内的药代动力学特性及其代谢物的活性和毒性。近期一系列研究显示抗抑郁药的疗效试验增加了不同 CYP 基因分型的监测。FDA 近年来批准的 DNA 芯片用于识别多种临床相关的 CYP 基因多态性也促进了个性化药物的进展。



2.2 Aristada

2.2.1 药物简介

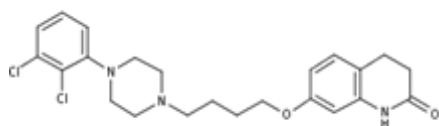


图 2: Aristada 的化学结构

Aristada (Aripiprazole lauroxil) 是 2015 年 10 月 FDA 批准的 Alkermes 公司的一种长效注射剂型, 用于治疗成人精神分裂症 (分子结构如图 2 所示)。该药为 5-HT_{1A}、5-HT_{2C}、5-HT₁、D₂、D₃ 受体激动剂; 5-HT_{2A} 及 α 肾上腺素受体拮抗剂, 在人体内会转变成

Aripiprazole, 每 4-6 周注射一次, 注射部位为上臂或臀部。Aristada 由美国麻省制药商 Alkermes 制造和经销, 有 441mg、662mg 和 882mg 三种规格, 其中 662mg 的售价为 1900 美元/盒。与其它治疗精神分裂症的非典型抗精神病药一样, 该药物也带有黑框警告, 警告医护专业人员超适应证使用这些药物治疗老年痴呆相关的精神病患者的行为问题或增加死亡风险。最常见的副作用是静坐不能。

2.2.2 个性化特征

FDA 规定, 第一次 Aristada 注射的同时, 实施口服阿立哌唑连续 21 天。对于 CYP2D6 慢代谢或者已使用 CYP3A4、CYP2D6 抑制剂和 CYP3A4 诱导剂超过两周的患者, 注射 Aristada 要调整剂量, 具体详情见表 2。

表 2: Aristada 与 CYP450 调节剂联用时的剂量调整

药物联用	Aristada 剂量调整
CYP3A4 强抑制剂	减少 Aristada 剂量至下一档弱剂量; 若是患者使用 441 毫克量, 则无需调整。对于 CYP2D6 的弱代谢患者, 调整 662 毫克或 882 毫克的剂量至 441 毫克; 若是使用 441 毫克剂量耐受, 则无需调整
CYP2D6 强抑制剂	减少 Aristada 剂量至下一档弱剂量; 若是患者使用 441 毫克量耐受, 则无需调整。对于 CYP2D6 的弱代谢患者, 无需调整剂量。
CYP3A4 强抑制剂和 CYP2D6 强抑制剂	避免使用 662 毫克和 882 毫克量。如果对 441 毫克量耐受, 则无需调整。
CYP3A4 诱导剂	对 662 毫克和 882 毫克量无需调整, 将 441 毫克量调至 662 毫克。

2.2.3 研发历程

FDA 之所以批准该药上市, 是基于一项随机双盲安慰剂对照 III 期研究的结果。研究数据表明, 与安慰剂组相比, 每月一次 Aristada 441mg 剂量组和 882mg 剂量组在第 12 周时的阳性阴性症状量表 (PANSS) 均取得了统计学意义的显著改善, 达到了该项研究的主要终

点。此外, 与安慰剂组相比, Aristada 2 个剂量组在第 12 周时的临床总体印象-改善量表 (CGI-I) 也取得了统计学意义的显著改善, 达到了该项研究的关键次要终点。研究中, Aristada 耐受性良好, 安全性与所报道的口服阿立哌唑相似 (表 3)。该药的研发历程如图 3 所示。

表 3: 批准 Aristada 上市的关键临床试验

试验	样本量	目标人群	试验设计	剂量测试	结果
ALK9072-003 (NCT01469039)	623	急性精神分裂症成人患者	随机, 双盲, 平行, 安慰剂对照, 多中心	1 组: 肌肉注射 441mg/每月; 2 组: 肌肉注射 882mg/每月; 3 组: 每月肌肉注射一次安慰剂	相比第 3 组, 第 1 和第 2 组的 PANSS 总分有很大的改善 ($p<0.004$)。 安慰剂调整 PANSS 总分差异: 组 1=-10.9 ($p<0.001$); 组 2=-11.9 ($p<0.001$); 组 1 和组 2 的 CGI-I 分数相对安慰剂组也有显著提高 ($p<0.004$)。



图 3: Aristada 的研发历程

2.2.4 核心专利

Aristada 的化合物专利为 WO 2010151689, 目前已在美国、日本、新西兰、欧盟、加拿大及澳大利亚申请, 在美国、日本及澳大利亚获得授权, 该专利全球最早到期时间为 2030 年; 药物组合物专利 WO 2012129156 已进入美国、俄罗斯、新西兰、墨西哥、日本、欧盟及加拿大, 目前仅在美国授权, 于 2032 年到期; 专利 WO 2014080285 中对 Aristada 的长效注射剂进行了保护, 该专利已进入美国、日本、香港、加拿大、欧盟和澳大利亚, 仅在美国获得授权, 此专利将 Aristada 的专利延长至 2033 年。目前还没有专利在中国授权。

2.2.5 市场展望

精神分裂症的症状大致可分为 3 种: 阳性症状, 阴

性症状和认知症状。目前已经上市的治疗药物可以减轻精神分裂症的阳性症状, 但至今没有药物能解决阴性和认知症状。缺乏有效的治疗方案为药物开发带来机遇, 同时也是未来精神分裂症治疗药物市场的增长点。Aristada 的出现并不能解答任何现存的难题, 药物的处方率可能会反映出这一点。Aristada 最长注射时间为 6 周, 虽然这已经超过阿立哌唑每月注射一次的时长, 但相对强生推出的 Invega Trinza (棕榈酸帕潘立酮缓释注射剂, 每 3 个月肌肉注射一次) 并无太多优势。据 Informa 公司数据显示, 该药的市场状况将高度依赖于 Alkermes 公司的营销力度, 主要竞争者将是大家、丹麦伦贝克与强生。此外, 该公司预测了 Aristada 2016~2024 年在美国的销售额。

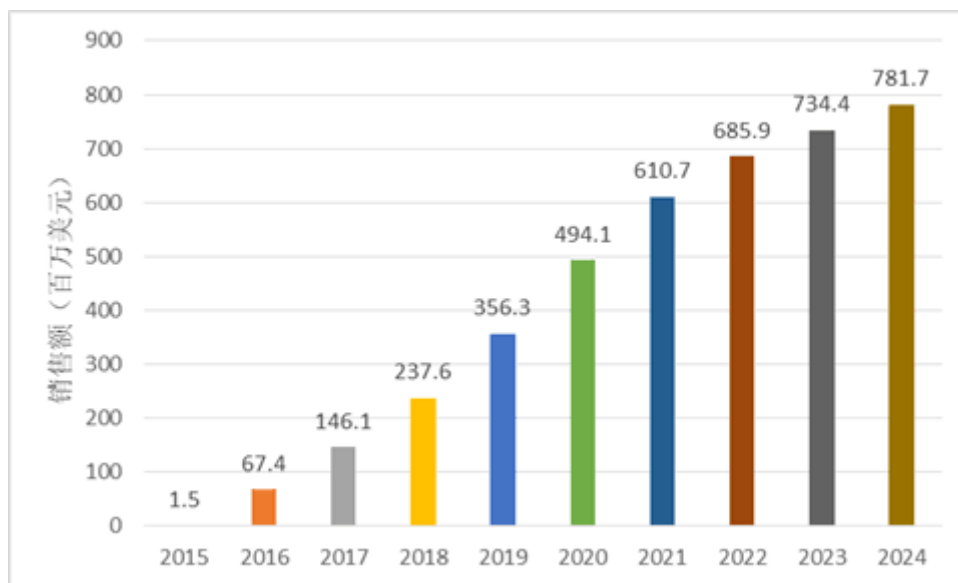


图 4: 2016~2024 年 Aristada 在美国的销售额 (百万美元)

2.3 Rexulti

2.3.1 药物简介

Rexulti (Brexipiprazole) 是 2015 年 7 月 FDA 批准的由大冢制药和灵北制药共同研发的阿立哌唑类似物(分子结构如图 5 所示),用于治疗成人精神分裂症,以及在抗抑郁药基础上联合治疗成人重度抑郁症(MDD)。Rexulti 和刚刚专利过期的重磅药物阿立哌唑结构十分相似,属于传统产品线的延伸产品,是 D2、5-HT1A 受体部分激动剂,5-HT2A 受体拮抗剂。该药为口服片剂(1~4mg),其中 2mg 剂量的售价为 28.85 美元/片,4mg 剂量的售价为 34.62 美元/片。最常见的不良反应包括体重增加及内在的坐立不安感。针对 Rexulti 的黑框警告提示,儿童、青少年及年轻人使用抗抑郁药可能导致自杀观念及行为风险的升高;该警告同时指出,超适应症使用该药治疗痴呆相关精神病的老年患者的行为问题与死亡风险升高相关。

2.3.2 个性化特征

Rexulti 在治疗精神分裂症时,对 CYP2D6 弱代谢者或联合使用 CYP3A4、CYP2D6 抑制剂、强 CYP3A4

诱导剂者要调节用量。停止服药则要恢复原始剂量。在 MDD 的辅助治疗中,对强 CYP2D6 抑制剂(如帕罗西汀,氟西汀)不调整剂量(表 4)。

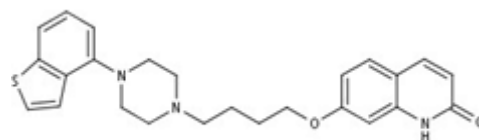


图 5: Rexulti 的化学结构

2.3.3 研发历程

FDA 决定批准 Rexulti 是基于 7 项临床 II 期和 III 期试验,其中 3 项试验检查了这款药物对精神分裂症的效果,4 项试验对其作为一种 MDD 辅助治疗药物进行了测试。精神分裂适应症的 2 个 III 期临床研究共有超过 1000 名患者参与。患者在接受治疗 6 周之后的 PANSS 分数有大幅度的提升。在重度抑郁症的辅助治疗方面,Rexulti 在 2 项临床 III 期试验中表现也要优于安慰剂(表 5 和表 6)。该药的研发历程如图 6 所示。

表 4: Rexulti 与 CYP450 调节剂联用时的剂量调整

药物联用	Aristada 剂量调整
CYP2D6 弱代谢	给予寻常剂量一半
CYP2D6 弱代谢者服用强/中度 CYP3A4 抑制剂	给予寻常剂量的 1/4
服用 CYP2D6 抑制剂和/或 CYP3A4 抑制剂强 CYP2D6 抑制剂	给予寻常剂量一半
强 CYP3A4 诱导剂	1 至 2 周加倍剂量

表 5: 批准 Rexulti 上市的治疗 MDD 关键临床试验

试验	样本量	目标人群	试验设计	剂量测试	结果
PYXIS/Study 1 (NCT01360645)	353	已服用 8 周抗抑郁药物仍未有充分应答的重度抑郁症患者	双盲, 安慰剂对照, 固定剂量	Rexulti 2mg 或安慰剂每天给药一次, 辅助常规抗抑郁药, 持续 6 周	Rexulti 2mg: MADRS 从-8.4 基线开始变化; 响应率 23.4%; 缓解率 14.9%。 安慰剂: MADRS 从基线-5.2 开始变化; 响应率 15.7%; 缓解率 9.0%。
POLARIS/Study 2 (NCT01360632)	627	已服用 8 周抗抑郁药物仍未有充分应答的重度抑郁症患者	双盲, 安慰剂对照, 固定剂量	Rexulti 1mg、3mg 或安慰剂每天给药一次, 辅助常规抗抑郁药, 持续 6 周	Rexulti 1mg: MADRS 从基线-7.6 开始变化; 响应率 23.2%; 缓解率 14.7%。 Rexulti 3 mg: MADRS 从基线-8.3 开始变化; 响应率 23.0%; 缓解率 14.1%。 安慰剂 MADRS 从基线-6.3 开始变化; 响应率 14.3%; 缓解率 10.8%。

表 6: 批准 Rexulti 上市的治疗精神分裂症关键临床试验

试验	样本量	目标人群	试验设计	结果
Study 3/VECTOR (NCT01396421)	536	成人急性精神分裂症	组 1: Rexulti 2mg/天; 组 2: Rexulti 4mg/天; 组 3: 每天给予安慰剂。持续 6 周	PANSS 变化的最小二乘方均数: 组 1: -20.7 组 2: -19.7 组 3: -12.0 安慰剂调整的 PANSS 差异: 组 1: -8.7; 组 2: -7.6; CGI-I: 相比安慰剂组, 组 1 和组 2 有显著性提高。治疗差异: 组 1: -0.38; 组 2: -0.33
Study 4/BEACON (NCT01393613)	540	成人急性精神分裂症	组 1: Rexulti 2mg/天; 组 2: Rexulti 4mg/天; 组 3: 每天给予安慰剂。持续 6 周	PANSS 变化的最小二乘方均数: 组 1: -16.6 组 2: -20.0 组 3: -13.5 安慰剂调整的 PANSS 差异: 组 1: -3.1 组 2: -6.5 CGI-I: 相比安慰剂组, 组 2 有显著提高。 (治疗差异: -0.38, p=0.0015)

注: MADRS: 蒙哥马利抑郁量表; CGI-I: 临床疗效总评量表; PANSS: 阳性与阴性症状量表



图 6: Rexulti 的研发历程

2.3.4 Rexulti 的其它在研适应症

除了 MDD 和精神分裂症, Rexulti 还针对其它精神疾病做了临床试验 (表 7)。2013 年, 大冢公司对烦躁并发阿尔兹海默引发的痴呆患者和创伤性应激障碍患

者发起临床 III 期试验, 至 2015 年, 这些临床试验仍在进行。此前 Rexulti 还对多动症 (ADHD) 患者做了 2 期临床试验, 2015 年 5 月, 公司基于战略考虑, 停止了此项试验。

表 7: Rexulti 的其它在研适应症

在研适应症	临床阶段 (数目)
精神分裂症	I 期 (1 项)
重度抑郁症	III 期 (3 项)
痴呆	III 期 (3 项)
激动症	III 期 (2 项)
焦虑症	III 期 (1 项)
阿尔兹海默症	III 期 (1 项)
创伤后应激障碍	III 期 (1 项)

2.3.5 核心专利

Rexulti 的化合物专利 WO 2006112464 “用于治疗精神疾病的哌嗪取代的苯并噻吩”已进入包含美国、欧盟、日本、中国（包含香港）等的 20 个国家和地区，其中被 11 个国家（地区）授权。该专利 2027 年在美国到期，2026 年在日本和欧盟到期。中国的专利公告号为 CN 101155804，专利保护期至 2026 年。制剂专利 WO 2013054872 “含有 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐的片剂”于 2012 年进入中国，但至今还未授权。

2.3.6 市场展望

虽然 Rexulti 相比阿立哌唑具有较好的耐受性，效果相当且副反应发生率较少，但与阿立哌唑的仿制药相比，不具有价格竞争力，并将在未来面临除阿立哌唑仿制药之外的多种仿制药的竞争。Informa 公司数据预测了其 2016 年至 2024 年在美国、法国、德国、意大利、

西班牙、英国的销售额，美国占据主要市场，2016 年销售额或达 1.5 亿美元，2024 年或达 7.3 亿美元，该产品或许不会步入重磅炸弹药物行列（图 7）。

3 小结

精神疾病的发病机制较为复杂，并非由单一基因异常引起的，而是由大脑复杂细胞网络的异常所导致，因而该领域的个性化药物研发还处于初级阶段。已有近 200 个致病基因被发现，但目前还没有针对这些基因变异治疗的药物。随着基因组学、蛋白质组学、肽组学、代谢组学等在内的组学平台，以及包括纳米技术、生物信息学、抗体芯片、高内涵筛选技术、无标记相互作用分析技术等多种前沿技术在内的手段与方法的兴起及应用，快速获得及筛选生物标志物成为可能。此外，神经影像学的发展也会给精神疾病领域个性化药物的发展带来新的希望。

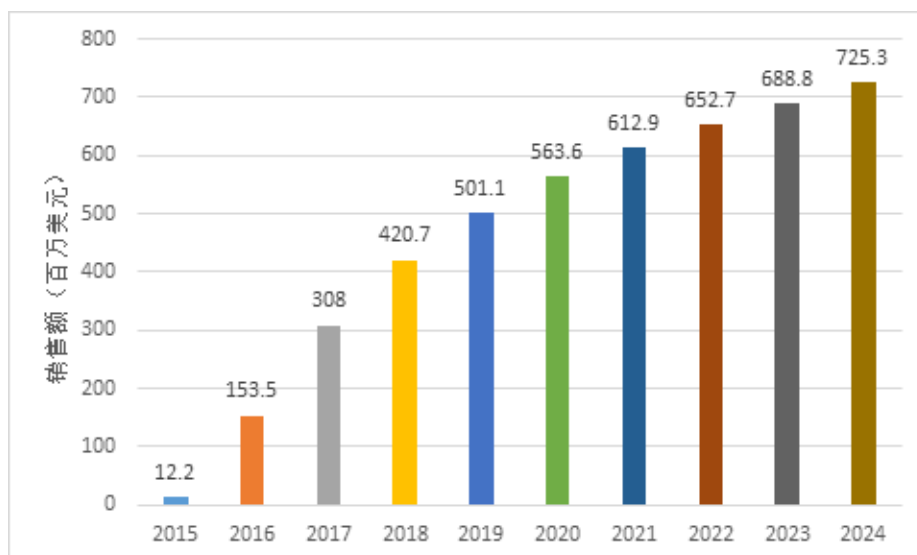


图 7: 2016~2024 年 Rexulti 六国销售额 (百万美元)

【参考资料】

1. 周健等. 药物代谢酶 CYP2D6 和 CYP2C19 的基因多态性与个体化治疗. 中国医药生物技术, 2009, 4(4): 299-302;
2. Thomson Reuters Cortellis, 2016-05-20;
3. Thomson Reuters Integrity, 2016-05-20;
4. IMS Health Analytics Link, 2016-05-20;
5. <http://www.sipo.gov.cn/>;
6. <https://www.stn.org/stn/>.



2015 年 FDA 批准个性化药物剖析——代谢性疾病篇

□文/李子艳

【摘要】 代谢性疾病是一种涉及多种代谢通路的复杂性疾病，代谢性疾病中诸如 2 型糖尿病、肥胖均属全球性健康难题，对疾病的正确全面认识有助于疾病的准确治疗。个性化药物是建立在对复杂疾病高度异质化的发病本质的深度认知基础上，对复杂疾病进行精准治疗的必然选择。本文简述了代谢性疾病领域个性化药物研究概况、FDA 批准的带有基因标签药物、2 型糖尿病及肥胖相关的个性化药物研究相关基因及生物标志物、代谢性疾病领域 2015 年批准的个性化药物 Cholbam（胆酸胶囊），供研发人员参考。

1 全球代谢性疾病领域个性化药物研究概况

生物体的生命活动都离不开代谢，如脂代谢、氨基酸代谢、糖代谢及能量代谢等，代谢活动的稳定对维持人体健康至关重要，一旦发生代谢功能紊乱即可引发诸多人类疾病，包括肥胖、糖尿病、高血压、高脂血症等各种慢性代谢性疾病，还会导致多种并发症的出现，严重时会导致代谢综合征，进一步引发动脉粥样硬化等各种心脑血管疾病。近年来，各种代谢性疾病的患病率与死亡率也逐年升高，严重影响人们的身体健康与生命安全。根据国际疾病标准的定义，代谢性疾病主要指内分泌、营养和代谢疾病，包括糖尿病、甲状腺疾病、其它他葡萄糖糖调节和胰腺内分泌疾病、营养不良及其它他营养缺乏、肥胖及其它他营养过剩、代谢紊乱。由于代谢性疾病的复杂性，目前相关治疗仅停留在治标阶段，例如糖尿病治疗主要以降低血糖为指标，肥胖则以体重减轻为目的。而实际上，代谢性疾病各代谢通路相互关联，使得多种疾病相互影响，互为因果导致恶性循环，迫切需要利弊平衡的精准治疗。

随着大规模数据库的发展(例如,人类基因组序列)、

有效的表征患者的方法的出现(例如,基因组学,代谢组学和蛋白质组学)、科学数据和生物信息学的发展、大规模数据的计算机分析手段的出现、电子健康记录(电子病历)的普遍应用和移动健康平台的发展等,为开展个性化医学、个性化药物研究提供了好时机。随着研究的深入,越来越多的证据表明不能简单地将某一种代谢异常疾病孤立起来研究,代谢性疾病的复杂性表现为同一疾病具有不同的分子分型或不同疾病具有相同的分子分型。因此,个性化药物是建立在对复杂疾病高度异质化的发病本质的深度认知基础上,对复杂疾病进行精准治疗的必然选择。

从研发流程上看,代谢性疾病的个性化药物研究可分为三个层次:代谢性疾病相关的表型研究(相关模块包括:脂肪细胞生物学、细胞增殖、炎症等)、与多种类型在体细胞表型相关的可反映细胞活动的生化细胞分析测定、靶点和通路的相关测定(可通过分子靶点或转录情况测定特定的细胞通路,包括靶点/通路的功能分析、蛋白质组分析、转录组分析、代谢组分析),然后测试相关易感基因,从而达到个性化药物治疗代谢性疾病的目的(图 1)。



图 1: 代谢性疾病个性化药物研究流程示意图

FDA 数据显示, 截止 2015 年 5 月, FDA 批准的带有基因标签的药物共有 137 个, 这些标签出现在适应症和用途、警告与注意事项、用法与用量、不良反应等。其中, 内分泌疾病领域 (Endocrinology) 带有基因标签

的药物共有 7 个 (表 1), 主要是 G6PD (葡萄糖-6-磷酸脱氢酶) 和 LDLR (低密度脂蛋白受体) 两个生物标志物, 用于 G6PD 缺乏和低密度脂蛋白受体基因突变的高胆固醇血症的治疗。

表 1: FDA 批准的内分泌领域带有基因标签的药物 (截止 2015 年 5 月)

药物	生物标志物	具体突变	标签栏
Glyburide	G6PD	G6PD 缺乏	注意事项
Glipizide	G6PD	G6PD 缺乏	注意事项
Chlorpropamide	G6PD	G6PD 缺乏	注意事项
Glimepiride	G6PD	G6PD 缺乏	警告和注意事项, 不良反应
Mipomersen	LDLR	低密度脂蛋白受体基因突变和杂合子 (杂合子和纯合子家族性高胆固醇)	黑框警告, 适应症和用法, 警告和注意事项, 不良反应, 在特殊人群中使用, 临床研究
Lomitapide	LDLR	低密度脂蛋白受体基因突变纯合型 (纯合子家族性高胆固醇)	适应症和用法, 警告和注意事项, 不良反应, 临床研究
Pravastatin	LDLR	低密度脂蛋白受体基因突变和杂合子 (杂合子和纯合子家族性高胆固醇)	适应症和用法, 特殊人群使用, 临床研究



基因标签的生物标志物对于个性化药物研发而言非常重要。生物标志物是指可作为正常生物学过程 (healthy)、病例过程 (Duration of pathogenesis) 或治疗干预 (Diseased) 的药理反应的指标进行客观检测和

评估的任何特征。在药物开发的过程中, 生物标记物可用于病理生理学研究、靶点确认与验证、生物活性、药物作用机制、药物的安全性、有效性和毒性、临床概念验证、诊断预后风险评估、患者分层等研究 (图 3)。

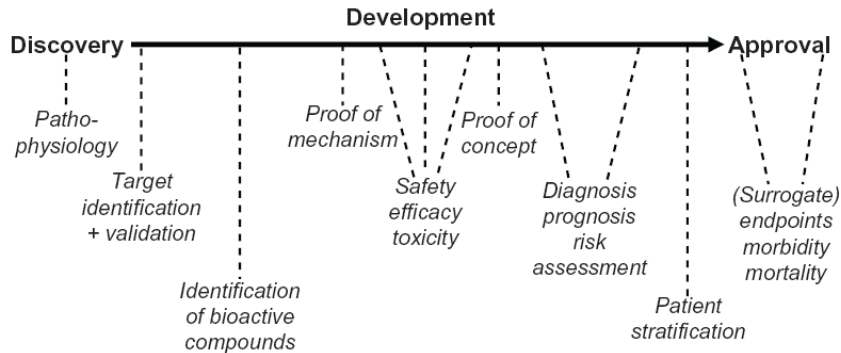


图 3: 药物发现各阶段生物标志物的作用

在代谢性疾病领域, 传统的生物标志物如血浆代谢物、细胞因子、身体参数等对疾病各阶段的监测效果有限。此外, 涉及患者群体病理学差异如与细胞/组织来源、表观遗传和环境的影响, 传统概念的生物标志物作用不足。目前用于代谢性疾病领域研究的生物标志物主

要有基于血液来源 miRNAs (表 4)、mRNAs、DNA 和蛋白 (proteins)。此外, 单氨基酸多态性 (single amino acid polymorphisms, SAPs)、外来体和微泡 (Exosomes and microvesicles, EMVs) 等作为生物标志物也在代谢性疾病的发展中起重要作用。

表 4: 与代谢过程有关的 miRNAs 标志物

代谢过程	调节代谢过程的 miRNA	抑制作用部位及靶向区域单个 miRNA
脂质代谢与胆固醇流出	miR-122	靶向小鼠肝脏细胞 ALDOA 和 CS i
	miR-33a, miR-33b	靶向肝脏和巨噬细胞 ABCA1
	miR-758	靶向人和小鼠巨噬细胞 ABCA1
	miR-106b	靶向人肝脏细胞 ABCA1
葡萄糖动态平衡与胰岛素信号	miR-132	靶向脂肪细胞 SIRT1
	miR-29a, miR-29b	表达于肥胖小鼠的胰岛细胞, 靶向 MCT1
	miR-126	抑制 IRS1 改善胰岛素抵抗, 靶向肝细胞和巨噬细胞 IRS2
	miR-33a, miR-33b	靶向 SIRT6 和 AMPK α 1
	miR-223	表达于骨骼肌细胞, 靶向 GLUT4
	miR-103, miR-107	表达于肝脏和脂肪细胞, 靶向 CAV1 和 DICER
脂肪细胞分化	Let-7	靶向肌肉和脂肪组织的 IRS2、IGFR1R、INSR
	miR-143	增加脂肪细胞分化靶向 ERK5
	miR-204	在脂肪生成过程中与 C/EBP α 、PPAR α 、FABP4 协同增加 hADSCs, 靶向 DVL3



miR-200	脂肪细胞分化过程增加小鼠 ST 骨髓间充质干细胞, 靶向 Wnt 信号通路
miR-17/92 群	在 3T3 L1 细胞分化时靶向 Rb2 和 p130
miR-130	表达于人体脂肪组织。下调肥胖女性脂肪组织, 靶向 PPAR α

2 代谢性疾病个性化药物研发进展

2.1 相关基因突变及药物研发

以代谢性疾病中的糖尿病和肥胖为例, 简述相关基因突变及药物研发进展。

从 1 型糖尿病 (T1DM) 的个性化研究来看, 目前绝大多数的 T1DM 的遗传因素已经确定, HLA 第二亚类等位基因突变会有 50% 的遗传致病风险致病。以 1 型糖尿病与 HLA-DR 和 HLA-DQ 基因的关联性为基础, 一项由美国国立糖尿病、消化系统和肾脏疾病研究所 (NIDDK) 支持的队列研究以前所未有的规模进行, 关注于环境因素影响自身免疫系统发育和新生儿 1 型糖尿病易感性基因。从 2004 年开始, 一项关于环境和基因因素在生命早期对糖尿病发病影响的研究计划 (The Environmental Determinants of Diabetes in the Young, TEDDY) 已筛选研究了 421, 000 名新生儿, 并发现 8, 667 名具有高遗传风险。到目前为止, 纵向随访研究发现 663 位儿童患有胰岛自身免疫缺陷, 226 例患 1 型糖尿病。这项研究目前随访超过 6, 000 名儿童直到 15 周岁, 并已收集了达 270 万份标本 (如血液、粪便, 尿液和鼻涕)。“巢式病例对照研究 (nested case-control studies)” 对这些样品的微生物组学、基因表达谱、蛋白质组学、代谢组学和饮食生物标志物进行分析。针对病例及对照组的全基因组测序将很快普及, 免疫芯片进行的基因分型已应用于精准医疗队列研究。值得注意的是, TEDDY 计划队列研究的参与者来自四个国家, 采集数据包括多个离散的 HLA 基因型和不同表型 (例如, 胰岛自身免疫抗体表型)。根据组学分析得到的数据, 对基因型、表型和国籍进行患者分层, 这可能使我们能够识别环境因素相关的特定亚群。TEDDY 计划队列研究或许将发现环境暴露因素与基因型之间的关系, 或者其与特定表型的疾病或地域因素的相关性。

从 2 型糖尿病 (T2DM) 的个性化研究来看, T2DM 患病人数占整个糖尿病人群的 90% 以上, 是最主要和增长最快的糖尿病类型。虽然有充足的证据显示 T2DM 是一种遗传学疾病, 但除了罕见的 T2DM 亚型外, 绝大多数 T2DM 的遗传模式不符合经典的孟德尔遗传模式。因此, T2DM 被认为是遗传和环境之间相互作用所导致的复杂遗传病。

全基因组关联分析 (genome-wide association studies, GWAS) 研究分析了所有常见的遗传变异 (最小等位基因频率 MAF>5%), 目前已确认与 T2DM 相关的致病基因位点 (risk loci) 超过 120 个 (图 2); 高通量测序研究 (理论上可以检测基因组的所有突变, 至少是所有编码蛋白的片段) 可以发现 T2DM 中 GWAS 确证的基因位点或新发现的基因位点中的罕见突变 (最小等位基因频率 MAF<5%)。常见突变的轻微作用与罕见突变的较大作用综合影响 T2DM 的进程, 约占致病因素的 15%。另外, 有研究表明 T2DM 的致病风险不仅是遗传学问题, 而且涉及到表观遗传学。第一个用于确定与 T2DM 相关的外周血 DNA 甲基化变化的表观基因组关联研究报道于 2011 年。来自 1169 个 T2DM 样本与对照组的 DNA 被分成 4 个 DNA 库, 用于基于微阵列的甲基化分析研究。研究发现, GWAS 位点有丰富多样的甲基化位点; 另外, 位于 FTO 基因的 CpG 部位的低甲基化被认为与 T2DM 的风险显著相关; 2014 年的一项研究明确表示 T2DM 的致病风险明确涉及到表观遗传学: 研究人员对健康人群和 T2DM 患者的胰岛素生产细胞, 进行了全基因组 DNA 甲基化图谱分析。分析结果表明, 在 T2DM 患者中, 大约 800 个基因中具有表观遗传学变化, 超过 100 个基因的表达也发生了改变, 这些基因中一大部分可导致胰岛素的分泌减少, 这是 T2DM 发病的一个内在原因; 近期, 3 个独立研究同时报道在 TXNIP cg19693031 的 CpG 部位差异甲基化



与 T2DM 密切相关。TXNIP 与人体骨骼肌对葡萄糖的摄取和糖毒性诱导的β细胞凋亡有关。此外，Chambers 等利用 HumanMethylation450 BeadChip 芯片，采集了 2664 个印度人和 1141 个欧洲人外周血 DNA 研究发现，除了 TXNIP, ABCA1, PHOSPHO1 外, SOCS3

和 SREBP1 的 CpG 位点与 T2DM 的发展显著相关。这些研究结果除了能帮助我们理解 T2DM 的发病机制之外，也为将来治疗药物的开发提供了新的思路，为糖尿病分子分型和靶向基因的个性化药物研发打下基础。

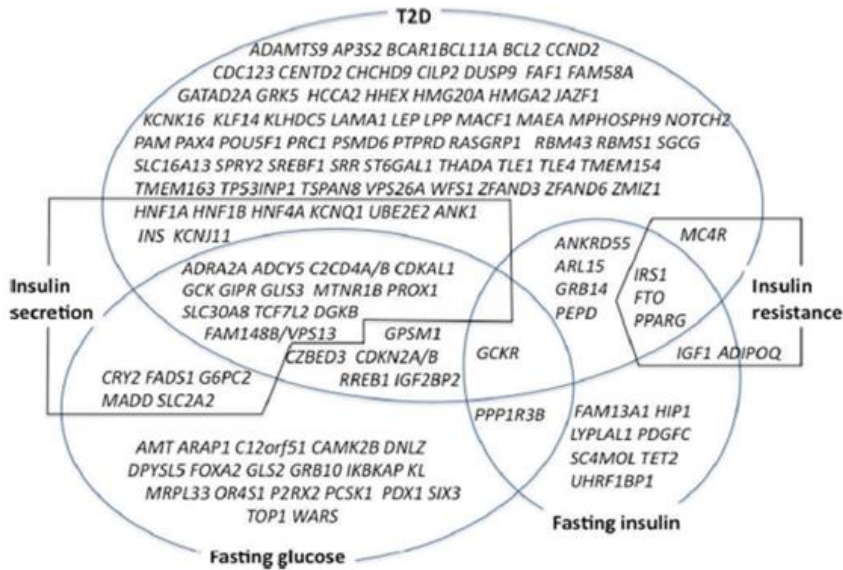


图 2：与 2 型糖尿病及相关性状有关的基因或遗传变异

尽管目前与 T2DM 相关的许多基因已经确定，但没有一个单一的基因能够像 HLA 与 T1DM 那样，与 T2DM 呈家族性遗传相关。而且越来越多的证据表明，许多风险或保护性位点突变不能解释 2 型糖尿病的遗传现象，众多已知重要的糖尿病相关位点与疾病的相关性有待论证。为解决这一问题，一项由 NIH、制药公司和非营利性组织联合开展的项目合作正在加速进行，目前已开发了一个门户网站 (www.type2diabetesgenetics.org) 用以整合 28 个大规模的针对 T2DM 与人类基因相关性的研究，以期望发现新的疾病靶点来以拓展治疗策略。

从单个药物来看，尽管目前暂无用于糖尿病治疗的个性化药物获批，但有多个与药物靶点有关的 2 型糖尿病基因研究进入临床或临床前研究阶段 (表 2)。其中，二甲双胍的个性化研究相对深入，一项关于二甲双胍

治疗有效性的药物基因组学 (pharmacogenomic) GWAS 研究公布：2016 年 8 月《Nature Genetics》报道了一项 13,123 名参与者的全基因组关联分析，结果表明 SLC2A2 基因的突变与更强的二甲双胍响应有关，这一基因编码了一种叫做 GLUT2 的葡萄糖转运蛋白；此外，2016 年 3 月《scientific reports》报道二甲双胍通过 PPARα 刺激 IGF1BP2 基因的表达作用于糖尿病。

肥胖 (obesity) 也是代谢性疾病领域的研究重点。体重和体重构成取决于能量摄入和消耗之间的平衡，与饮食状况、体力活动、神经内分泌因子和遗传组成有关。大量进食或高脂进食和久坐的生活方式会影响能量平衡，引起不健康脂肪堆积和肥胖。此外，微环境和感染、表观遗传标记、围产期营养、产妇年龄推迟、超重女性的生产、睡眠障碍与生物钟紊乱、内分泌及炎症紊乱、药物副作用等均为全球肥胖率上升的重要因素。肥

胖还会导致其它并发症，如胰岛素抵抗、2 型糖尿病、高胆固醇血症、心血管病、脂肪肝、炎症、免疫失调等。目前，除了传统的减肥药（Orlistat、Lorcaserin）与新型减肥药（胃和胰腺的脂肪酶或淀粉酶、微粒体甘油三酯转运蛋白（MTP）、二酰甘油 O-酰基转移酶（DGAT）/单甘油-O-酰基转移酶（MGAT）和低亲和

力 SGLT-2 的抑制剂或阻滞剂）、天然产物来源的活性成分（皂苷类、萜类、多酚类化合物等）及饮食疗法外，研究人员还总结了 18 种基于基因型（Gene/SNP）的生理或营养相关的减肥疗法（表 3），包括 HTR2 C/rs3813929、CNR1/rs1049353、FTO/rs9939609 等基因，有助于肥胖的个性化药物开发及精准治疗。

表 2: 处于临床或临床前研究的与药物靶点有关的 2 型糖尿病基因

基因	变异指数	与突变有关的指标	药物类型	作用方式	临床前研究	临床试验
KCNJ11/ABCC8	rs5215	T2DM	磺酰脲类	抑制剂	完成	完成
PPARG	rs4135250	T2DM	噻唑烷二酮	激动剂	完成	完成
GLP1R	rs10305492	T2DM, 空腹血糖	GLP-1 类似物	激动剂	完成	完成
GCK	rs4607517	空腹血糖, T2DM, HOMA-B	葡萄糖激酶活化剂	激活剂	降低血糖水平	II 期临床
GCKR	rs780094	T2DM, 空腹血糖, 甘油三酯, 空腹胰岛素	GCKR 调节	调节剂	降低血糖水平	II 期临床
ADRA2A	rs10885122	空腹血糖, T2DM, HOMA-B	α 2 肾上腺素能受体拮抗剂	激动剂	改善胰岛素分泌受损	I 期临床
SLC30A8	rs13266634	空腹血糖, HOMA B, T2DM	锌	底物	减轻胰岛素抵抗和高血糖	I 期临床
MTNR1B	rs10830963	T2DM, 胰岛 β 细胞功能	褪黑素, 褪黑素受体激动剂	激动剂	降低胰岛素分泌	III 期临床
ADIPOQ	rs1501299	T2DM, HOMA-IR, 脂联素水平	AdipoRon	激动剂	多种作用	不明
ADCY5	rs11708067	T2DM, 餐后 2 小时血糖, HOMA-B	毛喉素	不明	降低空腹血糖	III 期临床
FADS1	rs174550	空腹血糖, T2DM, HOMA-B	α -亚麻酸, icosapent	配体	改善糖耐量	I 期临床
MC4R	rs12970134	T2DM, BMI, 腰围, 胰岛素抵抗	MC4-激动剂	激动剂	减少食物摄取和降低体重	II 期临床
PAM	rs35658696	T2DM	N-alpha-acetyl-3,5-diiodotyrosylglycine	不明	不明	不明

表 3: 与肥胖治疗相关的基因型

治疗方式	基因/SNP	效果	
药物治疗	安非他酮	DRD2/rs1800497/rs6277/rs1799732、COMT/rs4818	在安非他酮治疗后，这些突变与体重增加无确切关系
	lorcaserin	HTR2 C/rs3813929	SNP C759 T 与精神病药物治疗后体重增加有关
	奥利司他	PNLIP/96A/C、486C/T、1359C/T	三个 SNPs 与胰脂肪酶缺陷有关，从而可能影响奥利司他的疗效和潜在的副作用
	奥利司他+ 西布曲明	GNB3/rs5443	Fat mass loss was lower in subjects with T allele (825 T) than in those without T allele
	利拉鲁肽	CNR1/rs1049353	A 等位基因与胰岛素抵抗继发体重减轻的改善相关
	topiramate	GRIK1/rs2832407	rs2832407 与 topiramate 的副作用有关，对体重指数的影响没有明确的证据
	纳曲酮	OPRM1/rs179971	OPRM1rs179971 突变可预测 naltrexone 对体重的影响



营养干预	营养干预	FTO/rs9939609	纯合的 T 等位基因与其它基因型相比, 在低脂饮食条件下减重更多
	不同营养成分的饮食	IRS1/rs2943641	IRS1/rs2943641 CC 基因型的个体在高碳水化合物/低脂肪饮食中获得更多减肥益处
	不同营养成分的饮食	FTO/rs9939609	FTO/rs9939609 A 等位基因与食欲降低有关
	不同营养素分布	GIPR/rs2287019	T 等位基因的 rs2287019 与低脂饮食体重减轻有关
	不同营养素分布	FTO/rs1558902	FTO 等位基因突变改善高脂饮食体重增加
	不同营养素分布	TCF7L2/rs12255372	TCF7L2 风险基因型可降低脂肪含量
	不同营养素分布	PPM1 K/rs1440581	有 C 等位基因的人群高脂饮食增重少
饮食与能量消耗	TFAP2B/rs987237	在能量消耗状态下 rs987237 突变或可改善饮食对体重的影响	
改变生活方式 (饮食和运动)	MC4R/rs1943218 及其它	8 个 SNPs 参与其中生活方式改变所引起的减重	
行为学方案 (饮食、运动和教育)	PPARG/rs1801282	PPARG Pro12Ala 与脂肪摄入存在基因饮食相互作用	
生活方式干预	TCF7L2/rs7903146	携带非风险的 CC 等位基因高纤维饮食体重减轻明显	

2.2 Cholbam

2.2.1 药物简介

2015 年 3 月 17 日, 美国 FDA 批准 Asklepiion 制药公司 (原研公司, 位于马里兰州巴尔的摩市) 的胆酸调节剂 Cholbam (商品名: Orphacol; 其它名称: Falkochol, Kolbam, Xebam), 该药为小分子胶囊口服制剂, 是 FDA 批准用于因单一酶缺乏而导致胆汁酸合成障碍的儿科及成年患者 (遗传性胆酸代谢缺陷) 及过氧化物酶体病 (包括齐薇格 Zellweger 谱系障碍) 患者的首款治疗药物。胆酸是肝脏中正常产生的来源于胆固醇的一种主要胆汁酸。对于这些患者, 胆酸的缺乏导致胆汁流量减少, 从而致使有毒的胆汁酸中间体潜在积聚于肝脏内 (胆汁阻塞) 及对饮食中的脂肪和脂溶性维生素吸收不良。如果不进行治疗, 患者将不能生长, 并会发生危及生命的肝损伤。

2.2.2 个性化特征

Cholbam 用于因单一酶缺乏而导致胆汁酸合成障碍患者的有效性在一项非对照试验中得到评价, 受试者为 50 名有着 18 年以上治疗史的患者。其中 21 名患者及招募的其它 12 名患者进行了随后的扩展试验 (表 5); Cholbam 用于过氧化物酶体病 (包括齐薇格谱系障碍) 治疗的有效性在一项非对照治疗试验中得到评价, 受试者为 29 名有 18 年以上治疗史的患者。其中 10 名患者及招募的其它 2 名患者进行了随后的扩展试验, 招募的 2 名患者有其它 21 个月的暂时数据。大多数患者在胆酸治疗初始时不超过 2 岁。通过与基线肝功能检测及体重相比是否有改善来评价对治疗是否有响应。具有可评价数据的患者中有 46% 的人对治疗出现响应。42% 的患者能多存活 3 年 (表 6)。



表 5：按单酶缺陷类型对 Cholbam 的治疗反应

单酶缺陷	反应者/被治疗数 (%)
3β-HSD	22/37 (59%)
AKRID1	3/4 (75%)
CTX	2/2 (100%)
AMACR	1/1 (100%)
CYP7A1	N/A*
Smith-Lemli-Opitz	N/A*

*N/A 指示在被展示该缺陷亚组无可评价的患者。

表 6：按过氧化物酶体病类型包括齐薇格谱系障碍对 Cholbam 的治疗反应

过氧化物酶体病	反应/被治疗数 (%)
新生儿肾上腺脑白质退化症	3/6 (50%)
广义的过氧化物酶体病	1/1 (100%)
Refsum 疾病	3/4 (75%)
Zellweger 综合征	3/8 (38%)
过氧化物酶体病，类型未知	1/5 (20%)

2.2.3 研发历程

从研发历史来看，2008 年 6 月，Asklepion 制药公司针对遗传性代谢缺陷在美国开展 Cholbam 的 III 期临床试验，2011 年 10 月，欧盟针对遗传性代谢缺陷开展 III 期临床试验。2015 年 1 月~3 月，Asklepion 制药公司分别在欧盟和美国进行新药注册成功（图 4）。随后，Retrophin 公司（一家总部位于美国圣迭戈的生物制药公司）以 7500 万美元收购了 Asklepion 制药。Retrophin 公司是一家致力于研发严重的、灾难性的罕见病药物研发的制药公司，该公司已有 2 个产品获批，分别是 Chenodal 和 Thiola，其研发链上还有多个针对如局灶性节段性肾小球硬化 (FSGS)、泛酸激酶相关神经退行性疾病 (PKAN)、婴儿痉挛症，肾病综合征等严重罕见

病的化合物。当时，Asklepion 值得关注的资产只有 2 个：一个获得 FDA 批准的 Cholbam 和一张因该药获批而获得的罕见儿童药优先审评券 (Rare Pediatric Disease Priority Review Voucher，这种类型的优先券，是 FDA 为了奖励罕见儿童病药物的开发商所颁发，使用者的 FDA 审评期将缩短至 6 个月，而通常需要 10 个月)。2015 年 5 月，Retrophin 将优先审评券卖给了赛诺菲 (Sanofi)，入账 2.45 亿美元（根据协议，赛诺菲将支付给 Retrophin 1.5 亿美元的前期款，以及 2016 年和 2017 年每年各 4750 万美元)。收购达成之后，Retrophin 将行使其从 Asklepion 制药公司所购买的全球范围内的所有权利。根据 2015 年 1 月 12 日宣布的协议条款，除了约 661,278 股 Retrophin 普通股（协议期间的初始价值为 900 万美元）外，Retrophin 将支付



Asklepion 一次性款项 2700 万美元。此外, Asklepion 公司还有权获得基于 Cholbam 未来的净销售额的累计最多 3700 万美元的里程碑款项以及销售分成。

Retrophin 公司于 2015 年 3 月 17 日在美国针对遗传性代谢缺陷、过氧化物酶体病进行注册, 一个月后在美国上市; 2015 年 11 月 20 日, 针对遗传性代谢缺陷在欧盟注册成功, 批准 Cholbam 用于由于 CTX、AMACR、CYP7A1 缺乏所导致的初级胆酸合成障碍的儿童和成人患者及过氧化物酶体病。在 Cholbam 批准后, FDA 表示需要进行一项观察性研究, 用来评价这款药物的长期安全性。除了因单一酶缺乏而导致的胆汁障碍或过氧化物酶病如神经症状之外, Cholbam 并不影响其它临床

表现。在 Cholbam 治疗患者中, 最常见的副作用是腹泻。Cholbam 的使用应由有经验的肝脏病学家或儿科胃肠道学家进行认真监控, 肝功能出现恶化的患者应中止该药物治疗。2015 年第四季度, Retrophin 公司开始新病人的鉴定及启动 Cholbam 的治疗, 扩大与临床医师合作, 包括经常参与齐薇格谱系障碍诊断的临床遗传学家。此外, 该公司与学术领先的遗传学实验室合作, 自由及时开展胆汁淤积患者的遗传筛查, 该症状是胆汁酸合成和齐薇格谱系障碍的常见症状。该实验室提供了一个包含 57 个基因突变的库, 有助于 Retrophin 公司提高诊断的准确性和干预的及时性。



图 4: Cholbam 研发流程图

3 小结

本文简述了代谢性疾病领域个性化药物研发相关的进展, 包括 FDA 批准的基因标签、2 型糖尿病及肥胖相关的个性化药物研究相关基因、代谢性疾病相关生物标志物, 以及 2015 年代谢性疾病领域 FDA 批准的个性化药物 Cholbam (胆酸胶囊) 的个性化特征与研发历程。

以代谢性疾病领域的糖尿病为例, 目前糖尿病的个性化药物开发取得了一些进步, 但也面临诸多挑战,

包括但不限于: 与糖尿病密切相关的组织不易获得; 给定的单个生物轴捕获的信息不完整, 且多为静态数据, 往往并不精确; 数据量巨大导致数据挖掘本身的模糊与不确定; 存在影响微弱而不易捕捉相关信息; 生物学信息的多维度属性容易被忽略; 此外, 大数据的结果往往不可重复、难以解释、临床有效性有限。要充分利用个性化药物研究中的大数据需要多学科方法的融合, 在理论和实践上都需要加强认识。



【参考资料】

1. <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>;
2. http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/2015_Progress_Report_PM_at_FDA.pdf;
3. <http://yao.dxy.cn/article/103826>;
4. 周宁等.代谢性疾病的代谢组学研究进展.国际药学研究杂志,2015,42(5):561~573;
5. SooHeonKwak, KyongSoo Park. Recent progress in genetic and epigenetic research on type 2 diabetes. Experimental & Molecular Medicine.2016, 48: e220.
6. Kazuo Hara, Takashi Kadowaki, Masato Odawara. Genes associated with diabetes: potential for novel therapeutic targets? Expert Opinion on Therapeutic Targets. Published online 12 Oct 2015.
7. Maite Solas, et al. Precision Obesity Treatments Including Pharmacogenetic and Nutrigenetic Approaches. Trends in Pharmacological Sciences, Available online 25 May 2016.
8. Blood-Based Biomarkers for Metabolic Syndrome. Trends in Endocrinology & Metabolism, 2016, 27(6):363~374;
9. Günter Müller. Microvesicles/exosomes as potential novel biomarkers of metabolic diseases. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. 2012,5: 247~282.

PMB



2015 年 FDA 批准个性化药物剖析——心血管疾病篇

□文/高月红

【摘要】 心血管疾病是全球人类死亡头号病因。随着个性化肿瘤疗法进入临床诊断，人们也希望心血管疾病成为下一个基因组研究的受益对象。目前，已有大量研究开始关注各种心血管疾病的遗传变型和相关病人对常规药物的反应。FDA 已编制了一张在药物反应中确定产生作用的生物标志物表，其中列出了已验证的基因组生物标志物以及相关药物基因组学信息，为个体化给药提供了信息。本文对心血管疾病领域个性化药物研发进展进行论述，并重点剖析 2015 年 FDA 批准的 2 个 PCSK9 抑制剂个性化药物。

1 全球心血管疾病领域个性化药物概况

心血管疾病是全球死亡头号病因，严重威胁人类健康。根据世界卫生组织（WHO）估计，2012 年全球有 1750 万人死于心血管疾病，占全球死亡总数的 31%，并预计到 2030 年全球将有 2300 多万人死于心血管疾病。

随着个性化肿瘤疗法进入临床诊断，人们也希望心血管疾病可成为下一个基因组研究的受益对象，以改变“均一化医疗”模式，减少用药错误等。此外，基于大量数据和技术的个性化治疗中的药物基因组学有益之处在于能掌握酶的功能、推动药物快速发展并促进临床治疗方案的设计来实现更为合理的商品化药物等。

图 1 所示为当前临床到个性化心血管医疗的路线，其中，左边两幅图说明采用临床参数和风险因素作为治疗策略基础的当前操作，可通过使用心脏或血管成像方式来加强。为了更好地理解分子疾病机制和标记，需要设计新型且更好的靶向治疗药物，以扭转疾病过程，其中，该分子疾病机制和标记能识别特定患者中的机制，特别是在常见的慢性多因素心血管疾病（如心衰、房颤或冠状动脉疾病）中。通过应用新的生物标志物和新的疾病分类，可将这些进展整合至目前的临床操作和基于影像的心血管医疗中，以形成个性化治疗途径。

目前，已有大量研究关注各种心血管疾病的遗传变型和相关病人对常规药物的反应。例如，研究人员使用抗凝剂法华林（Warfarin）和氯吡格雷（Clopidogrel）

进行遗传引导给药，然后测定遗传突变患者的反应，包括房颤、心律不齐等。另据 Thomson Reuters Integrity（检索日期：2016 年 6 月 13 日）数据库检索显示，疾病相关基因研究的前十位适应症依次为高血压、冠状动脉疾病、心肌梗死、动脉粥样硬化、心血管疾病、心衰、扩张型心肌病、肥厚型心肌病、心肌病、房颤。其中，与高血压相关的基因包括 α -内收蛋白（ α -Adducin）基因、11 β -羟类固醇脱氢酶（HSD11B2）基因、血管紧张素原（AGT）基因、血管紧张素转化酶（ACE）基因、细胞色素 P450（CYP450）基因、 β 肾上腺素能受体（ADRB）基因、血管紧张素 II 受体 1 型（ATR1）基因等。

另外，据蒙特利尔心脏病研究所（Montreal Heart Institute）的研究人员在 2015 年公布的研究结果显示，Dalcetrapib 可将患有心血管疾病和拥有合适遗传背景的患者的心脏病、中风、不稳定心绞痛、冠状动脉血管重建术和心血管死亡等心血管不良事件发生率降低 39%，同时还可减轻患者的血管动脉硬化（血管壁增厚）症状。这一发现有望开创新血管领域个性化药物治疗的医学时代。Dalcetrapib 的疗效与 16 号染色体上的 ADCY9 特定基因（腺苷酸环化酶 9 抗体）尤其是特定的基因变异（rs1967309）有着密切的关系。

此外，基因组学研究还发现低密度脂蛋白受体的突变会导致高胆固醇血症和心肌梗死。这一突破性发现获得了 1985 年度诺贝尔奖，为他汀类药物的研发铺平了

道路。他汀类药物是一类 3-羟基-3-甲基戊二酰-辅酶 A 还原酶抑制剂,是目前高脂血症最主要的治疗药。随着全球第一个他汀类药物洛伐他汀获美国 FDA 批准(1987 年)上市以来,辛伐他汀、阿托伐他汀(Lipitor)、瑞舒伐他汀(Crestor)、依折麦布(Zetia)等他汀类药物不断问世。其中, Lipitor 自 1997 年上市开始全球销售以来,创造了很多奇迹,成为历史上卖得最好的处方药,并是历史上第一个年销售额过百亿美元的处方药。但他汀类药物的药物依赖性一直是困扰患者的问题。

随着大规模的全基因组关联研究(GWAS),常见慢性疾病的大量相关等位基因已得到确定。其中, PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin 9) 和 PITX2 (paired-like homeodomain transcription factor 2) 是常见心血管病中的潜在“多基因”遗传倾向的最早例子,而且通过 PCSK9 靶点的发现,促进了一系列 PCSK9

抑制剂的新药研发。此外, GWAS 还极大促进了心血管药物的遗传学研究。例如,他汀类药物的研究聚焦于剂量相关性肌病的遗传原因。肌病对降胆固醇治疗的耐受性与依从性有很大限制。至少一种位于基因 SLCO1B1 的常见变异型(等位基因 rs4149056C)在 C 等位基因的纯合子携带者中增加了 15%的肌病风险,而对于杂合子携带者该数字仅为 1.4%。这些发现在辛伐他汀受试者中得到了证实,同时发现阿托伐他汀和普伐他汀的肌病风险更低。

另一方面,在药物治疗决策中使用临床已证明的生物标记是进行个体化给药的重要步骤。目前, FDA 已编制了一张在药物反应中已确定作用的生物标志物表,列出了已验证的基因组生物标记以及相关药物基因组学信息。其中,与心血管疾病相关药物的生物标记如表 1 所示。

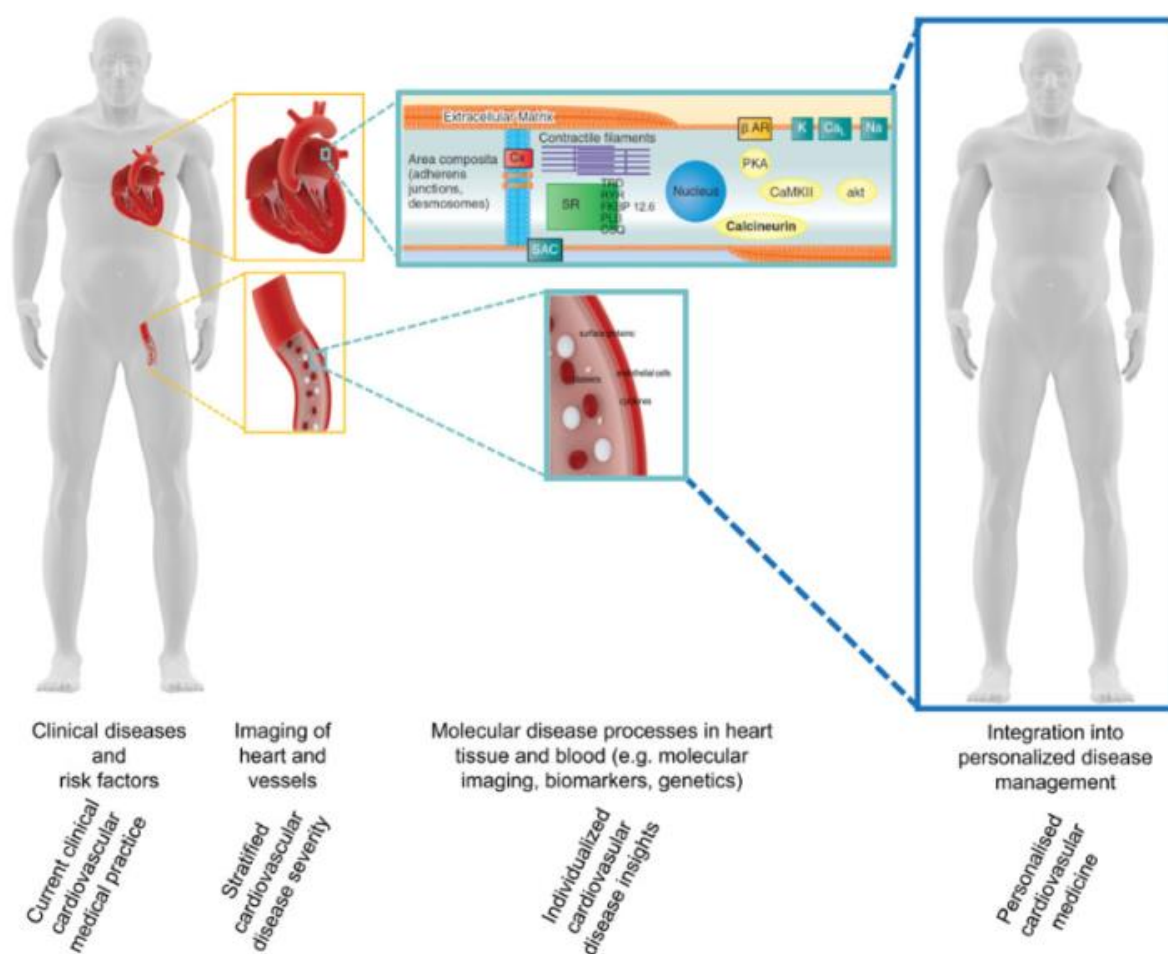


图 1: 从当前临床到个性化心血管医疗的技术路线图



表 1: 心血管疾病相关药物标签中的药物基因组学标志物

类型	药物名称	生物标记	参考亚群
β 受体阻滞剂	卡维地洛 (Carvedilol)	CYP2D6	CYP2D6 弱代谢者
	美托洛尔 (Metoprolol)	CYP2D6	CYP2D6 弱代谢者
抗凝药	氯吡格雷 (Clopidogrel)	CYP2C19	CYP2C19 中度或弱代谢者
	普拉格雷 (Prasugrel (1))	CYP2C19	CYP2C19 弱代谢者
	普拉格雷 (Prasugrel (2))	CYP2C9	CYP2C9 变异携带者
	普拉格雷 (Prasugrel (3))	CYP3A5	CYP3A5 变异携带者
	普拉格雷 (Prasugrel (4))	CYP2B6	CYP2B6 变异携带者
	替格瑞洛 (Ticagrelor)	CYP2C19	CYP2C19 弱代谢者
	华法林 (Warfarin (1))	CYP2C9	CYP2C9 中度或弱代谢者
	华法林 (Warfarin (2))	VKORC1	VKORC1 A 等位基因携带者
	华法林 (Warfarin (3))	PROS	蛋白 S 缺失
	华法林 (Warfarin (4))	PROC	蛋白 C 缺失
	艾曲波帕 (Eltrombopag (1))	F5	因子 V Leiden 携带者
	艾曲波帕 (Eltrombopag (2))	SERPINC1	抗凝血酶 III 缺失
抗心律失常药	丙胺苯丙酮 (Propafenone)	CYP2D6	CYP2D6 弱代谢者
	普萘洛尔 (Propranolol)	CYP2D6	CYP2D6 弱代谢者
	奎尼丁 (Quinidine)	CYP2D6	CYP2D6 弱代谢者
心衰药	BIDIL (Isosorbide and Hydralazine)	NAT1-2	慢乙酰化者
调脂药	洛美他派 (Lomitapide)	LDLR	LDLR 突变纯合子 (纯合子家族性高胆固醇血症)
	Mipomersen	LDLR	LDLR 突变杂合子和纯合子 (杂合子和纯合子家族性高胆固醇血症)
	普伐他汀 (Pravastatin)	LDLR	LDLR 突变杂合子和纯合子 (杂合子和纯合子家族性高胆固醇血症)

来源: FDA, 更新至 2015 年 5 月 20 日

2 心血管疾病个性化药物研发进展

2.1 PCSK9 抑制剂研发进展

心血管疾病与低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平密切相关。根据《中国心血管病报告 (2014)》, 2002 年中国居民营养与健康状况调查 (CNHS) 结果显示 18 岁以上人群血脂异常的患病率为 18.6%, 按中国 2007 年人口估算血脂异常人数达到 2.0 亿。据全球畅销药统计数据显示, 2013 年全球调血脂药市场规模为 313.46 亿美元。而据 Informa 公司有关数据预测, 2021 年美国、日本、法国、德国、意大利、西班牙、英国七个国家降血脂药销售额将高达 295.4 亿美元。

家族性高胆固醇血症 (familial hypercholesterolaemia) 是因低密度脂蛋白受体 (LDLR) 基因缺陷引起

的一类高脂血症, 这种基因缺陷会损害肝脏清除血清 LDL-C 的能力。2003 年, 研究人员首次发现家族性高胆固醇血症与定位于染色体 1p32.3 的 PCSK9 基因突变有关。

PCSK9 蛋白主要在肝脏中合成和分泌, 在小肠、肾脏和脑中也有少量表达。PCSK9 蛋白的表达受许多转录因子的调控, 如 SREBP-2 (sterol response element binding protein 2)。SREBP-2 作为膜结合的转录因子, 在胆固醇代谢中起中心作用。PCSK9 蛋白通过与肝脏表面的低密度脂蛋白受体 (LDL-R) 结合, 降低肝脏降解 LDL-C 的能力而升高 LDL 浓度。研究证实, PCSK9 基因是家族性高胆固醇血症的第 3 个易感基因。

PCSK9 的“功能获得突变” (“Gain of function

mutations”，GOF) 增强其与 LDLR 的相互作用，导致 LDLR 水平降低和明显较高的 LDL-C 水平。因此，GOF 与高胆固醇血症以及动脉粥样硬化倾向有关。反之，“功能丧失突变” (“Loss of function mutations”，LOF) 导致 LDLR 水平升高和 LDL-C 急剧减少，冠心病风险随之减小。据报道，PCSK9 缺失人群 LDL 水平较正常人低 40%，心脏病发病率低 88%，且患者体内的 LDL-C 浓度每降低 40mg/dL，其心血管疾病风险即降低 20%~25%。

此外，一些早期临床试验结果显示，与单用他汀

类药物相比，使用 PCSK9 抑制剂可更显著降低血清 LDL-C 水平（最高达 80%），且副作用更少，因此，PCSK9 抑制剂引起了医药界的重视，且是整个制药行业的热门靶点。据有关数据分析预测 PCSK9 抑制剂的市场规模可达 100 亿美元。

迄今，PCSK9 抑制剂已经有 10 多年的研究历史，其作用机制主要包括：抑制 PCSK9 的合成以及抑制 PCSK9 与 LDLR 结合等。具体的 PCSK9 抑制剂类型如表 2 所示。

表 2: PCSK9 抑制剂类型

类型	作用机理
单克隆抗体	阻止 PCSK9 与 LDLR 结合
肽疫苗	诱导特异性结合 PCSK9 的抗体，抑制 PCSK9 介导的 LDLR 降解
基于 adnectins（模拟抗体蛋白药）的抗 PCSK9 的蛋白	阻断 PCSK9 与 LDLR 的 EGF-A 结构域的结合
小分子干扰 RNA	调控基因而抑制 PCSK9 的合成
反义寡核苷酸	与 PCSK9 mRNA 结合来抑制 PCSK9 的转录
小分子化合物	小分子肽拟似物； 与 PCSK9 蛋白催化部位结合变构进而影响到其与 LDLR 的结合； 增加细胞的 LDLR-mRNA 表达水平，降低 PCSK9-mRNA 表达水平

2.2 Evolocumab

2.2.1 药物简介

Evolocumab（商品名 Repatha）是由美国安进公司研发的全球首个 PCSK9 抑制剂。它是基于中国仓鼠卵巢细胞（CHO）通过重组 DNA 技术制备，属于人源单克隆抗体，分子式为 C6242H9648N1668O1996S56，相对分子质量 144000，是一种人源免疫球蛋白 G2。该药物的作用机理为通过选择性与 PCSK9 的低密度脂蛋白区域紧密结合（kDa<100pM）来抑制 PCSK9 的活性。

2013 年，FDA 授予 Evolocumab 用于纯合子家族性高胆固醇血症孤儿药资格。

2014 年 8 月，安进公司向 FDA 提交了 Evolocumab 的生物制品许可申请（Biologics License Application，

BLA），成为首个向监管机构提交 PCSK9 抑制剂药物的公司。9 月，又向欧盟提交了该药的上市许可申请（Marketing Authorization Application，MAA）。

2015 年 7 月 21 日，安进宣布 Evolocumab 获欧盟批准，用于治疗：1) 原发性高胆固醇血症（杂合子家族性和非家族性）和混合型高脂血症，Evolocumab 的推荐剂量为：140mg（每 2 周一次）或 420mg（每月一次）；2) 纯合子家族性高胆固醇血症：联合其它降脂药物，用于 12 岁及以上青少年和成人患者，Evolocumab 的初始推荐剂量为 420mg（每月一次），若经过 12 周治疗后仍未实现缓解，则将剂量调整为 420mg（每 2 周一次）。

2015 年 8 月，FDA 批准 Evolocumab 用于杂合子（HeFH）或纯合子家族性高胆固醇血症（HoFH）患



者及临床动脉粥样硬化心血管病患者的降脂治疗。HeFH患者或动脉粥样硬化心血管病患者应用该药时需结合饮食干预及最大耐受剂量他汀治疗, HoFH患者用药时则需联合饮食干预及其它降脂疗法。

2016年4月, Evolocumab在日本上市, 用于家族性高胆固醇血症和高胆固醇血症。

2.2.2 个性化特征

用Evolocumab治疗高胆固醇血症的决定是基于家族性高胆固醇血症的生物标记。

在一项双盲、包含1700名非家族性高胆固醇血症及HeFH受试者的II期研究显示: 分别以140mg/两周和420mg/月的剂量给予Evolocumab 12周, 导致其LDL-C水平与安慰剂组相比降低了50%~70%, 而与依泽替米贝组相比降低了35%~40%。

另外, 在包含4000名非家族性高胆固醇血症及HeFH受试者的III期研究显示: 以140mg/两周和420mg/月的剂量给予Evolocumab 12周后, 受试者的LDL-C水平与安慰剂组相比降低了55%~75%, 而与依泽替米贝组相比降低了35%~45%。

另据一项III期研究显示, 以420mg/月的剂量给药12周后, Evolocumab组HoFH患者的LDL-C比安慰剂组降低了31%, 并且使多项脂类参数大幅下降, 而将给药剂量加倍后(420mg/两周), HoFH患者的LDL-C

水平平均下降了37%。

此外, 2016年2月, 《Am J Cardiovasc Drugs》杂志发表的一篇文章介绍了Evolocumab在高脂血症中的应用要点, 其中, 在他汀基础上加用Evolocumab可使原发性高胆固醇血症患者的LDL-C降低77%, 杂合子家族性高胆固醇血症患者的LDL-C降低68%, 纯合子家族性高胆固醇血症患者的LDL-C降低31%。

2.2.3 研发历程

Evolocumab的研发过程如图2所示。2003年, PCSK9蛋白在LDL积累中的作用被阐明, 同年安进公司开始了在PCSK9方面的研究。

2007年, 安进公司的科学家首先解析出PCSK9的蛋白质三维晶体结构。

2009年6月, 临床前研究数据公布显示, 在体外Evolocumab能抑制PCSK9结合至LDL受体。在体内, Evolocumab能增加肝LDL受体的蛋白水平并降低总血清胆固醇。

2009年9月开始临床I期试验。据FDA官网, 整个Evolocumab研发涉及的临床研究共26项(图3), 即2项生物药剂学研究、8项临床药理学研究、16项II期和III期临床研究。

2016年2月, 安进宣布Evolocumab的一项III期GAUSS-3临床研究GAUSS-3的积极数据。

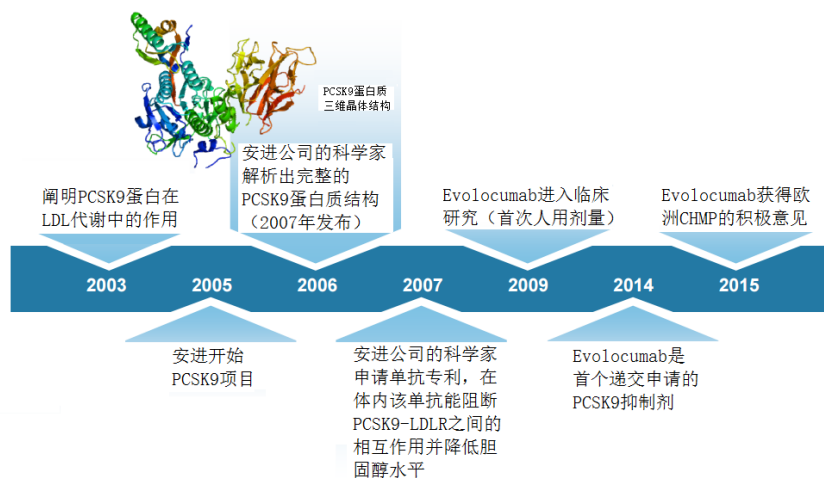


图2: Evolocumab的研发历程

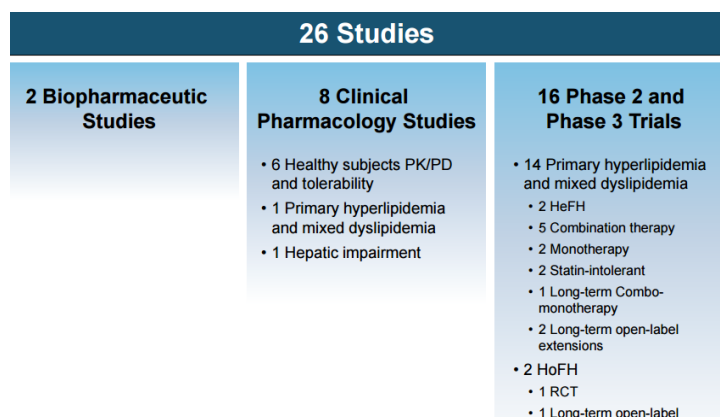


图 3: Evolocumab 的临床研究

2.2.4 核心专利

关于 Evolocumab，安进公司申请的专利：涉及抗体本身的 WO 2009026558、WO 2014144080 和 WO 2014150983，涉及使用方法专利 WO 2014209384 以及涉及剂型专利 WO 2013166448。其中，在美国的专利 US 08829165 和 US 08859741 要求保护针对 PCSK9 的单抗本身，且美国专利到期年份为 2029 年。此外，WO 2009026558 在 2010 年进入中国，并在 2014 年获授权 (CN101932607B)，专利权到期年份为 2028 年。

2.2.5 市场展望

Evolocumab 按每两周给一次药，定价约为每日 38.6 美元，每年合约 1.41 万美元。据 IMS health 数据库（检索日期：2016 年 5 月 9 日）显示，2015 年 Evolocumab 的年销售额为 700 万美元。另据 Informa 公司数据估计，Evolocumab 的销售预测如图 4 所示。

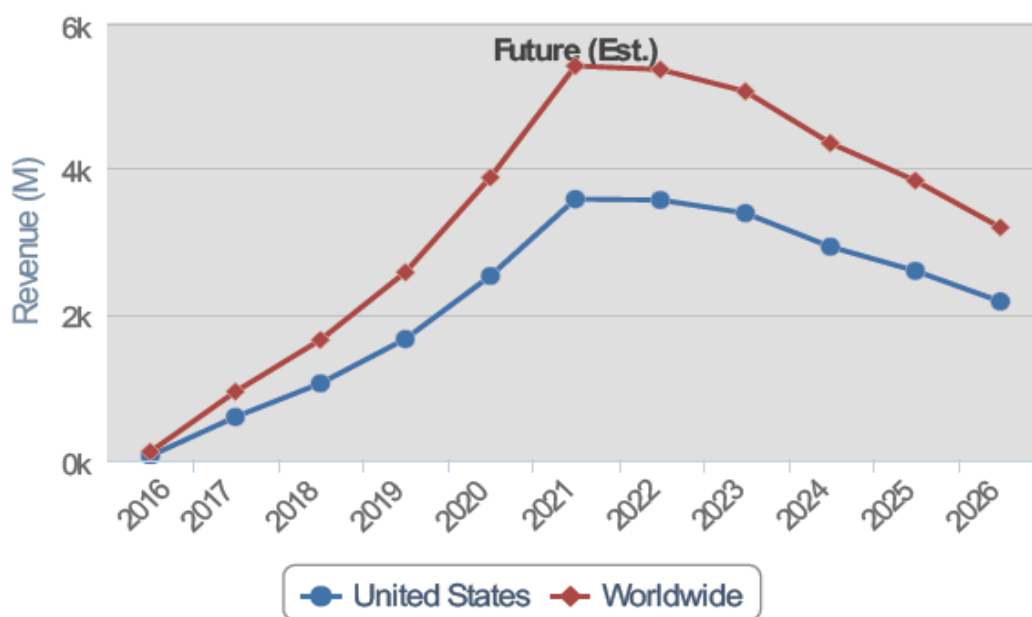


图 4: Evolocumab 的销售预测



2.3 Praluent

2.3.1 药物简介

Alirocumab (商品名 Praluent), 由赛诺菲/再生元公司研发, 也是一种直接靶向 PCSK9 的人源化单克隆抗体, 其通过抑制 PCSK9 来增加 LDL-C 受体数量, 从而降低血液中 LDL-C 水平。

为了与安进公司抗衡, 2014年7月, 赛诺菲/再生元向FDA提供了6750万美元的保证金, 希望有助于加快 Alirocumab 的批准和商业化进程。2015年1月26日, 赛诺菲/再生元宣称 FDA 已接受其提交的 Alirocumab 上市申请。2015年7月24日, FDA 批准 Alirocumab 用于治疗杂合子型家族性高胆固醇血症成年患者, 或患有心脏病发作或卒中等动脉粥样硬化性心血管疾病, 且需要进一步降低低密度脂蛋白水平的患者。这是首个被 FDA 批准的 PCSK9 抑制剂, 并且作为饮食及他汀最大耐受剂量基础上的治疗。

2015年9月, 欧盟批准 Alirocumab 用于某些高胆固醇血症成年患者的低密度脂蛋白胆固醇治疗。其以两种起始剂量为 1mL 的注射剂上市 (75mg/mL, 150mg/mL), 每两周注射一次, 可提供两种水平的疗效。2015年10月, Alirocumab 在英国上市。

2.3.2 个性化特征

Alirocumab 被认定为个性化药物的理由如同 Evolocumab。一项纳入了 25 个临床研究 12200 例患者的 meta 分析表明: Alirocumab 降低 LDL-C 可达 50%, 升高高密度脂蛋白胆固醇 8%, 同时还降低了三酰甘油、非高密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白 B、脂蛋白 (a)。此外, III 期的 ODYSSEY 家族性高胆固醇血症患者系列研究和 ODYSSEY OLE 主要观察在杂合子型家族性高胆固醇血症患者中, Alirocumab 的安全性与其有效性。家族性高胆固醇血症患者系列研究结果显示, 经过 24 周的治疗后, LDL-C 较基线降低可达 48%, 且 Alirocumab 组与对照组间治疗相关不良反应无明显差异。

2.3.3 研发历程

Alirocumab 的研发历程如图 5 所示。其中, 2007年11月, 赛诺菲与再生元进入全球战略合作协议, 通过采用再生元的专有 Velocisuite 技术来开发和商业化治疗性全人抗体。2009年11月, 这两家公司宣布扩大合作, 以研发治疗性全人单抗。

2009年11月, 开始临床 I 期试验, 以评价 Alirocumab 的安全性和耐受性。Alirocumab 涉及的临床试验包括: 1) 3 个主要的临床 I 期, 在健康人群、家族性高胆固醇血症患者、服用他汀类药物人群中开展; 2) 3 个临床 II 期试验, 主要评估了 Alirocumab 短期安全性与有效性; 3) 14 项 III 期临床试验 ODYSSEY 系列研究, 以评估阿利库单抗的长期安全性与有效性。其中, 临床 I 期、II 期试验结果均显示了其良好的耐受性和安全性。

2013年10月, Alirocumab 的 III 期临床试验项目的首份数据公布, 其涉及 12 个临床试验, 共计 2.3 万多名患有家族性高胆固醇血症或不耐受他汀类药物的高脂血症患者参加, 试验结果显示, 24 周的 Alirocumab 与依折麦布联合用药组患者血清平均 LDL-C 水平较基线期下降了 47.2%, 而依折麦布单用组仅为 15.6%。此外, 在 2015 年 1 月公布的 III 期临床数据显示, Alirocumab 呈阳性结果, 能有效降低高胆固醇血症患者的胆固醇水平, 用药剂量也从一月两次降至一月一次。

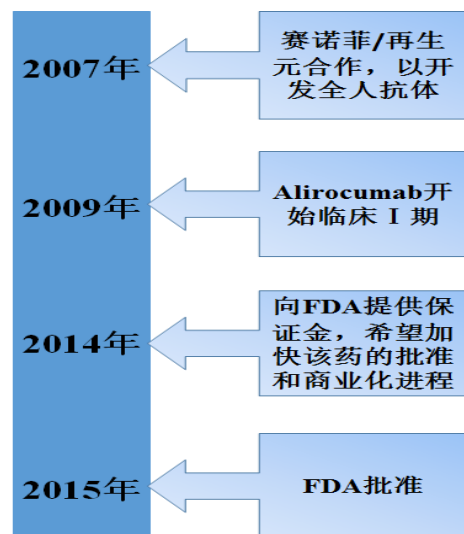


图 5: Alirocumab 的研发过程



2.3.4 核心专利

关于 Alirocumab, 赛诺菲/再生元共同申请的专利包括: WO 2016011256、WO 2016011260、WO 2015142668、WO 2015123423、WO 2015073494 和 WO 2015054619。此外, 化合物专利在美国、EU 和日本的到期年份为 2029 年。

然而, Evolocumab 和 Alirocumab 作为差不多同期批准的药物, 安进和赛诺菲/再生元展开了专利战: 2016 年 3 月, 安进和赛诺菲/再生元就 Alirocumab 专利权一战在美国拉开帷幕, 首战安进告捷, 美国法院判定再生元/赛诺菲的抗胆固醇药物 Alirocumab 侵犯了安进同类药物 Evolocumab 两项专利权; 此前, 2014 年 10 月, 安进在美国特拉华地方法院起诉赛诺菲/再生元专利侵权, 称其 PCSK9 单抗药物 Alirocumab 侵犯了安进有关 PCSK9 单抗的 3 个美国专利, 这些专利描述并声明了对“PCSK9 单克隆抗体”的权利要求, 通过此次诉讼, 安进将寻求禁止令, 阻止赛诺菲/再生元非法生产、使用、销售 PCSK9 抑制剂 Alirocumab, 业界认为, 安进此举意在阻止竞争对手进入 PCSK9 药物领域。

2.3.5 Alirocumab 的其它在研适应症

据 Thomson Reuters Integrity (检索日期: 2016 年 6 月 13 日) 数据库检索显示, Alirocumab 的其它在研适应症包括: 处于临床 III 期的急性冠脉综合征和家族性高胆固醇血症。

2.3.6 PCSK9 抑制剂其它药物

据 Thomson Reuters Integrity (检索日期: 2016 年 5 月 9 日) 数据库检索显示, 针对 PCSK9 抑制剂, 处于生物测试阶段的药物最多 (39 个), 临床前 7 个, 临床 I 期 7 个, 临床 I/II 期 1 个, 临床 II 期 3 个, 临床 III 期 1 个。这些药物中, 以单克隆抗体、寡核苷酸、小分子干扰 RNA (SiRNA)、反义治疗剂、多肽等种

类居多。其中, 临床 I 至 III 期阶段的 PCSK9 抑制剂药物详细信息如表 3 所示。

2.3.7 市场展望

Alirocumab 临床使用量每日约 40 美元, 每年合约 1.46 万美元。据 Informa 公司数据显示, 2015 年 Alirocumab 药物收入为 440 万美元。另据 IMS health 数据库(检索日期: 2016 年 5 月 11 日)显示, Alirocumab 的销售预测如图 6 所示。

3 小结

多数心血管疾病并非由单个基因突变引发, 而是由多个基因和环境因素共同导致疾病, 这增加了确定遗传变异基因的难度, 但心血管疾病基因组学已对病患的生活产生重要影响, 最显著的贡献是发现新的药物靶点。PCSK9 抑制剂为对抗 LDL-C 提供了一种全新的治疗模式, 其被视为他汀类 (如 Lipitor 和 Zocor) 之后降脂领域取得的最大进步。

另外, 对于 PCSK9 抑制剂的研究也在不断深入。2016 年 3 月, 《Circulation》杂志上的一项研究提示, 血清 PCSK9 水平可帮助确定老年人的心血管事件风险, 同时, 在《Annals of Internal Medicine》杂志发表的一篇综述指出急性冠脉综合征 (ACS) 发生后 PCSK9 水平升高, 故 ACS 患者使用 PCSK9 抑制剂可能获益, 即 PCSK9 抑制剂有望用于急性冠脉综合征患者。此外, 2016 年 5 月, 英国医疗成本控制部门 NICE (英国国家卫生与临床优化研究所) 发布最新指南, 推荐将 Evolocumab 和 Alirocumab 作为胆固醇代谢障碍患者的用药选择。英国 NICE 建议原发性高血胆固醇或混合型血脂异常的成人患者在他汀类及其它药物不能够成功控制胆固醇水平的前提下, 服用 Evolocumab 和 Alirocumab, 有助于降低患心血管疾病的风险。



表 3: 临床 I 至 III 期阶段的 PCSK9 抑制剂信息

编码	研发机构	产品分类	研发阶段
PF-04950615 (通用名 Bococizumab)	辉瑞	人源化单克隆抗体	临床 III 期
ALN-PCSSc	Alnylam 制药	脂质体纳米颗粒 siRNA	临床 II 期
LY-3015014	礼来	人源化单克隆抗体	临床 II 期
MPSK-3169A	罗氏	人源化单克隆抗体	临床 II 期
MEDI-4166	MedImmune	单克隆抗体	临床 I / II 期
BMS-844421	百时美施贵宝/Isis 制药	反义治疗	临床 I 期
SPC-5001	罗氏	锁核酸反义寡核苷酸	临床 I 期
K-312	Kowa		临床 I 期
AT-04A	AFFiRiS	动脉粥样硬化疫苗肽疫苗	临床 I 期
AT-06A	AFFiRiS	动脉粥样硬化疫苗肽疫苗	临床 I 期
DS-9001	第一三共		临床 I 期
BMS-962476	百时美施贵宝	多肽	临床 I 期

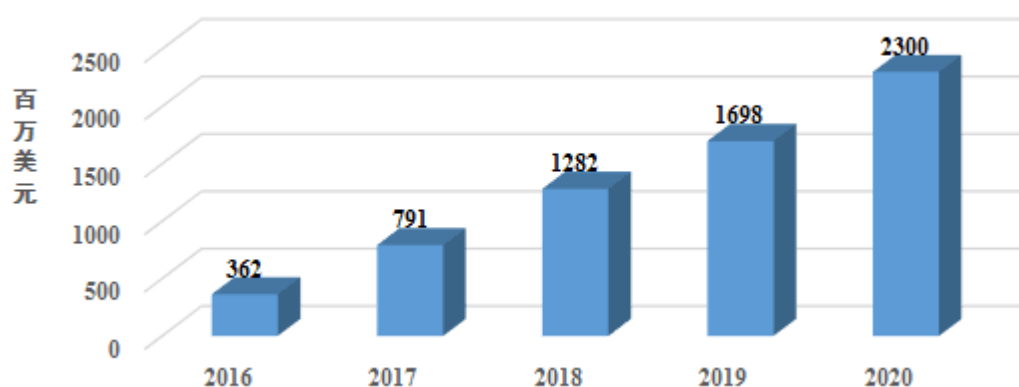


图 6: Alirocumab 的销售预测

【参考资料】

1. E. William EBOMOYI, et al. 个性化药物: 基因组学对于健康教育的意义及相关技术. 生命科学仪器, 2010,8(4):7-9;
2. Paulus Kirchhof, et al. The continuum of personalized cardiovascular medicine: a position paper of the European Society of Cardiology. European Heart Journal, 2014,35:3250-3257;
3. <http://www.fda.gov/Drugs/scienceresearch/researchAreas/pharmacogenetics/ucm083378.htm>;
4. 王宏亮等. 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 抑制剂--Evolocumab. 临床药物治疗杂志, 2015,13(5):15-19;
5. 苏婷等. 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂: 阿利库单抗的研究进展. 心血管病学进展, 2016,37(1):78-81;
6. IMS health Analytics Link, 2016-05-09, 2016-05-11;
7. Thomson Reuters Integrity, 2016-05-11;
8. <http://www.biotech.org.cn/information/129838>;
9. <http://news.bioon.com/article/6671466.html>;
10. http://news.medlive.cn/heart/info-progress/show-83107_129.html;
11. <http://news.bioon.com/article/6682326.html>.

2015 年 FDA 批准个性化药物剖析——哮喘药物篇

□文/刘丽丽

【摘要】哮喘是一种慢性顽固性呼吸系统疾病，影响全球 3 亿多人的健康。目前临床治疗远未满足患者需求，依据遗传药理学及分亚型用药等精准治疗手段将会是未来哮喘治疗的重要方向。2015 年底 FDA 批准美泊利单抗专门针对嗜酸性粒细胞性哮喘的治疗，成为市场上首个基于预先设定的嗜酸性粒细胞水平来治疗哮喘的个性化药物。本文依据文献及数据库等资源对目前哮喘个性化治疗研究及美泊利单抗进行简介。

1 全球哮喘个性化药物概况

哮喘是一种常见的炎症性呼吸道疾病，全球患病人数超过 3 亿，在我国，至少有 2000 万以上哮喘患者。哮喘属慢性顽固性疾病，患病人群中约 5%~10% 属重度哮喘、≤5% 患者属于重度难治型哮喘、约 3% 为嗜酸性粒细胞性哮喘，三者的治疗费用约占哮喘医疗保健直接成本的 50%（图 1）。临床治疗手段远未满足患者需求，可改进治疗空间巨大。

目前哮喘有多种可治疗措施，治疗药物可靶向如白三烯调节剂、糖皮质激素类、吸入型皮质激素类（ICS）、β₂ 肾上腺素受体激动剂及抗胆碱能类、茶碱、

免疫球蛋白 E 单克隆抗体类等不同生物学信号通路。尽管各种联合治疗手段已广泛应用到临床中，但一些难治性哮喘仍然得不到有效控制，更可怕的是，治疗过程中可能会引发严重的不良反应，甚至危及生命。因此，哮喘的个性化治疗及精准用药是未来治疗的重要方向。治疗涉及的各种生物信号通路中所包含的多种候选基因变异可能带来不同的治疗应答反应，为个性化用药的遗传性生物标志物及遗传图谱的描述提供生物学基础。此外，有针对性地对某一特定类型哮喘如嗜酸性粒细胞性哮喘的直接用药，也可认为是个性化用药的一个重要体现。

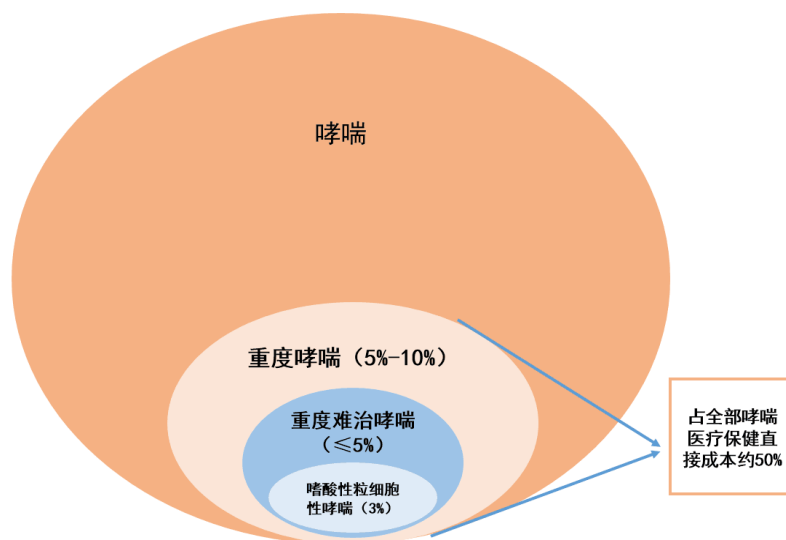


图 1：哮喘各亚型及占比



2 哮喘个性化药物研发进展

2.1 相关基因突变及药物研发

近年，针对哮喘的易感性、严重程度及对不同药物疗法应答性的遗传学研究已经产生了一定的成果，在不断的探索过程中逐渐描绘出个性化遗传图谱。理想的遗传图谱应包括个体疾病易感性及疾病加重的进展性风险的基因变异、预测药物治疗的最大治疗效果、预测药物不良反应并尽量避免，即对药物治疗产生的有益或不良反应的基因变异的遗传学研究，从而实现个性化用药。

遗传药理学 (Pharmacogenetics) 是研究临床药物治疗中个体反应差异遗传学因素的学科，该理论认为遗传多态性可引起不同个体在服用药物时的药理学及毒理学的不同效果，从而引起药物治疗效果的差异。哮喘也是遗传药理学研究的一个重点，研究药物暴露于环境中引起治疗反应（也包括不良反应）的表型改变来评估基因与环境相互作用关系（图 2）。目前针对糖皮质激素、白三烯及 β_2 肾上腺素受体等信号通路的遗传药理学研究已经识别出一些与哮喘治疗反应相关的候选基因（表 1）。

表 1：哮喘糖皮质激素、白三烯及 β_2 肾上腺素受体信号通路遗传药理学候选基因的识别

药物类型	基因	相关位点	研究设计	反应表型
吸入糖皮质激素 (fluticasone、budesonide、flunisolide、triamcinolone)	CRHR1	rs242941、rs1876828	候选基因研究	FEV1 反应
	STIP1	rs2236647、rs6591838、rs1011219	候选基因研究	FEV1 反应
	TBX21	rs2240017 (His33Gln)	候选基因研究	Bronchoprotection
	GLCCI1	rs37972=rs37973	GWAS	FEV1 反应
	T gene	rs3127412、rs6456042、rs3099266、rs2305089	GWAS	FEV1 反应
	ADCY9	rs2230739 (Met772Ile)	候选基因研究	FEV1 反应
白三烯受体修饰：5-脂氧合酶抑制剂 (ABT-761、zileuton)	CYP3A4	CYP3A4*22 对偶基因	候选基因研究	症状控制
	ALOX5	启动子重复、rs892690、rs2029253、rs2115819	候选基因研究	FEV1 反应
	LTC4S	rs272431	候选基因研究	FEV1 反应
	MRP1	rs215066、119774	候选基因研究	FEV1 反应
半胱氨酰白三烯拮抗剂 (montelukast)	ALOX5	启动子重复、rs2115819	候选基因研究	FEV1 反应
	LTC4S	rs730012	候选基因研究	恶化风险
	LTA4H	rs266845	候选基因研究	恶化风险
短效 β 受体激动剂 (albuterol)	MRP1	rs119774	候选基因研究	FEV1 反应
	SLCO2B1	rs12422149 (Arg312Gln)	候选基因研究	症状及药物含量控制
	CRHR2	rs7793837	候选基因研究	急性 FEV1 bronchodilation
短效 β 受体激动剂 (albuterol)	ADCY9	rs2230739 (Ile772Met)	候选基因研究	急性 FEV1 bronchodilation
	ADRB2	rs1042713 (Gly16Arg)	候选基因研究及基因型分层候选基因研究	急性 FEV1 bronchodilation、长期 PEFr 反应、

	ARG1	rs2781659、rs2781667	候选基因研究	急性 FEV1 bronchodilation
	ARG2	rs7140310、rs10483801	候选基因研究	急性 FEV1 bronchodilation
	NOS3	rs1799983 (Asp298Glu)	候选基因研究	急性 FEV1 bronchodilation
	THRB	rs892940	候选基因研究	急性 FEV1 bronchodilation
	SLC24A4	rs77441273 (Arg585Gln)	GWAS	急性 FEV1 bronchodilation
	SLC22A15	rs1281748、rs1281743	混合匹配	急性 FEV1 bronchodilation
	SPATS2L	rs295137	GWAS	急性 FEV1 bronchodilation
长效 β 受体激动剂 (salmeterol 和 formoterol)	ADCY9	rs2230739 (Met772Ile)	候选基因研究	长期 FEV1 反应
	ADRB2	rs1042713 (Gly16Arg)	候选基因研究及基因型 分层候选基因研究	长期 PEFr 反应等
	ADRB2	rs1800888 (Thr164Ile), -376 插入-删除	候选基因研究	恶化需要住院治疗

注：FEV1, 1 秒内强制呼气体积；GWAS, 全基因组关联研究；PEFR, 呼气流速峰值

当前生物制剂是医药行业迅速发展的一类治疗药物，同样地，靶向各种生物学通路也是哮喘个性化药物有潜力的一类新型手段。白细胞介素类（如 IL-4 和 IL-13 等）通路介导的辅助性 T 细胞（Th）2 免疫反应是引发嗜酸性粒细胞性哮喘的主要原因，对这类生物学通路的靶向给药通常是个性化用药的一个重要方向。

IL-4 受体 α 亚基是目前研究较多的一类靶标，在近期的临床研究中，IL-4 变体 Pitrakinra 及单抗药物 Dupilumab 已经显示出了有效控制嗜酸性粒细胞增高型亚群哮喘患者的症状。此外，所有的阻断 IL-4 α （IL4RA 基因编码）受体亚基的生物药物均对 IL-4 及 IL-13 炎症通路具有双重抑制作用。

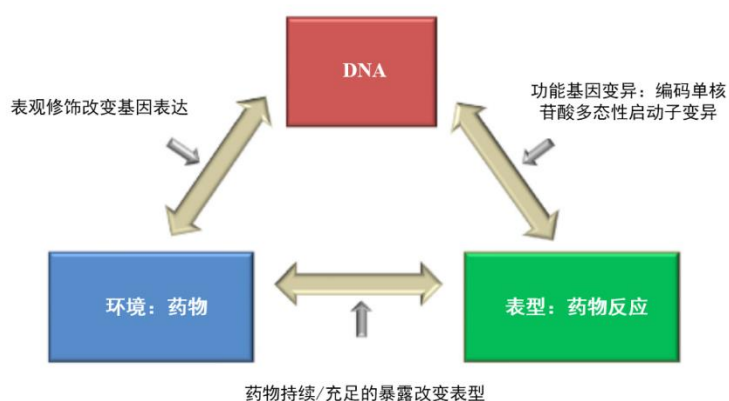


图 2：遗传药理学对于疾病个性化研究的假设

基于特定生物标志物受试患者亚群的个性化用药，可指导临床试验研究。以 Pitrakinra 为例，该药临床试

验对特异的 IL4RA 变异基因型（rs8832 的 GG 位）具有显著的剂量反应，而对其它的基因型（rs8832 的 AG



或 AA 位) 无明显反应。该药的整个临床试验是阴性的, 是因为在研究过程中并未进行基于嗜酸性粒细胞炎症或 IL4RA 基因型标志物的分型。因此, 本临床研究可以作为一个如何使用遗传药理学生物标志物来识别嵌入在整个队列中亚群的典型案例。与其它疾病治疗一样, 哮喘的靶向生物治疗必然是昂贵的, 基于可能的遗传药理学参数定义特定生物标志物为适用人群提供个性化用药证据, 显得尤为合理。

鉴别炎症类型对指导哮喘的个性化用药也具有重要意义。嗜酸性粒细胞是哮喘发生环节中重要的效应细胞, 其活化的过程包括释放嗜酸性粒细胞碱性蛋白在内的活性氧化物、产生细胞因子及趋化因子等。活

化的嗜酸性粒细胞在气道浸润、产生这些产物从而参与到哮喘发生的各个环节, 引起气道上皮损伤、支气管收缩、微血管渗漏、炎症细胞聚集等。机制上, IL-5 对嗜酸性粒细胞的分化、成熟、迁移、黏附、渗出等起着重要的作用, 并能够为嗜酸性粒细胞从骨髓迁至肺部提供重要的信号。同时, IL-5 能促进骨髓中嗜酸性粒细胞祖细胞的增多, 又进一步增加了嗜酸性粒细胞和 IL-5 增多。嗜酸性粒细胞所产生的细胞因子和炎症介质及其本身共同促进哮喘的发展 (图 3)。

药物靶向结合 IL-5 后, 能够阻断 IL-5 与嗜酸性粒细胞表面 IL-5 受体 α 链的相互作用, 通过减少嗜酸性粒细胞的数目, 达到治疗哮喘的目的。

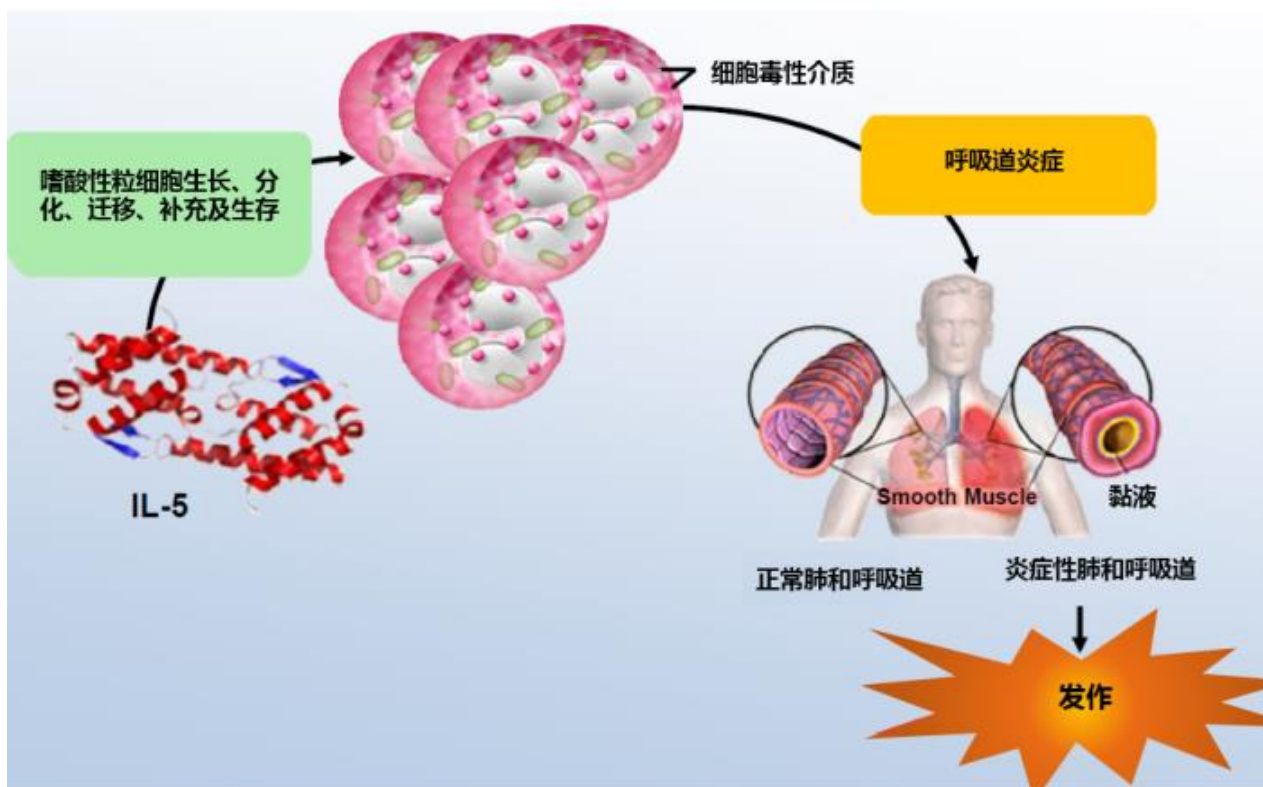


图 3: IL-5 介导嗜酸性粒细胞性哮喘发作机制

2015 年 FDA 批准的哮喘治疗药物美泊利单抗是专门针对嗜酸性粒细胞性哮喘的个性化药物。在此之前, 市场上尚无产品基于预先设定的嗜酸性粒细胞水平来治疗患者, 该药物具有一定的里程碑意义。同时, 美泊利单抗也是 FDA 批准的全球首个抗 IL-5 单抗。

2.2 美泊利单抗

2.2.1 药物简介

美泊利单抗 (Mepolizumab, 商品名 Nucala) 是英国制药巨头葛兰素史克 (GSK) 开发的特异性靶向 IL-5

的一种全人源化单克隆抗体，其本质是从中国仓鼠卵巢细胞里提取出来的 IL-5 人源化 IgGKY 抗体，能靶向与人体内的 IL-5 结合，通过阻断 IL-5 与嗜酸性粒细胞表面上的 IL-5 受体 α 链的相互作用来减少嗜酸性粒细胞数量（图 4）。

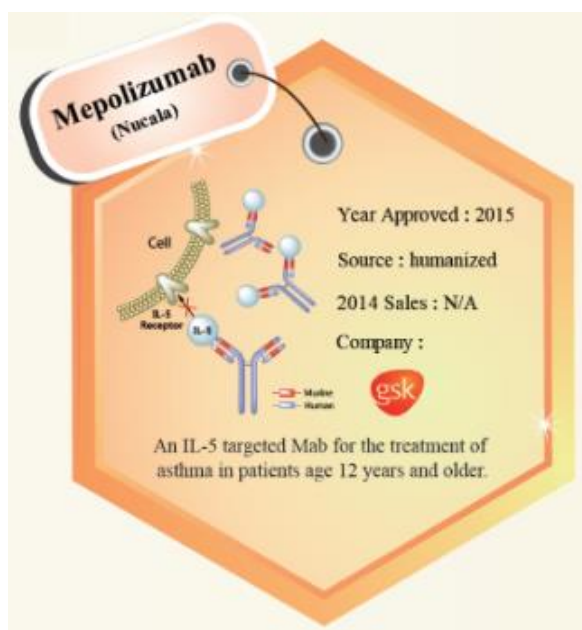


图 4：美泊利单抗结构及作用示意图（来源：药渡网）

2.2.2 个性化特征

嗜酸性粒细胞性哮喘是哮喘的一类亚型，约占该哮喘患病人群的 3%（图 1）。美泊利单抗针对嗜酸性粒细胞分化、成熟、迁移、黏附、渗出等发生过程中的重要介质 IL-5 靶向用药，基于预先设定的患者嗜酸性粒细胞水平进行治疗，属治疗哮喘个性化用药。

嗜酸性粒细胞性哮喘通过外周血筛查确定，在临床 III 期 MENSA 和 SIRIUS 研究中，患者在起始治疗时嗜酸性粒细胞计数 ≥ 150 细胞/ μL 或者在前一年外周血嗜酸性粒细胞计数 ≥ 300 细胞/ μL 。

2.2.3 研发历程

自 1996 年葛兰素史克（GSK）公司开发出治疗嗜酸性粒细胞增多症的 IL-5 抑制剂，研发人员针对嗜酸性粒细胞引起的疾病开始进行尝试。1998 年~2009 年间，美泊利单抗针对嗜酸性粒细胞性哮喘在全球范围内开始临床 II 期试验；2012 年，II b 期为期一年的 DREAM 研究，取得阶段性进展：服用美泊利单抗患者出现临床恶化的患者数量仅为安慰剂组的一半，同年，美泊利单抗全球进入临床 III 期试验阶段；2014 年，美泊利单抗 2 个关键 III 期试验研究（MEA115588 和 MEA115575）取得成功，均达到了主要药理学终点。至此，美泊利单抗顺利进入药监评审阶段，陆续在各国注册上市（图 5）。

2.2.4 核心专利

1996 年，GSK 公司对该重组 IL-5 拮抗剂用于治疗 IL-5 介导的疾病的生物制品申请了专利保护（WO 09621000），该专利在美国覆盖至 2016 年、欧洲覆盖至 2020 年，市场独占期美国至 2027 年、欧洲至 2025 年。GSK 公司申请的其它相关专利包括：（涉及 IL-5 介导的嗜酸性粒细胞过度生成状况的诊断和治疗方法（WO 2009120927）及抗 IL-5 抗体组合物专利：（WO 2008134721）。

2.2.5 美泊利单抗其它在研适应症

美泊利单抗目前也有多个适应症处于临床试验进行中，包括用于慢性阻塞性肺病（COPD）、嗜酸性粒细胞性肉芽肿性多血管炎（EGPA）等的治疗。其中，对 COPD 的治疗已经处于临床 III 期阶段，成为 GSK 公司较为期待的呼吸系统管线新产品，也是普遍被业界看好的新药。该适应症预计将在 2018 年上市，Informa 公司数据预测（2016 年 5 月 30 日）2018~2024 年市场情况如图 6 所示。

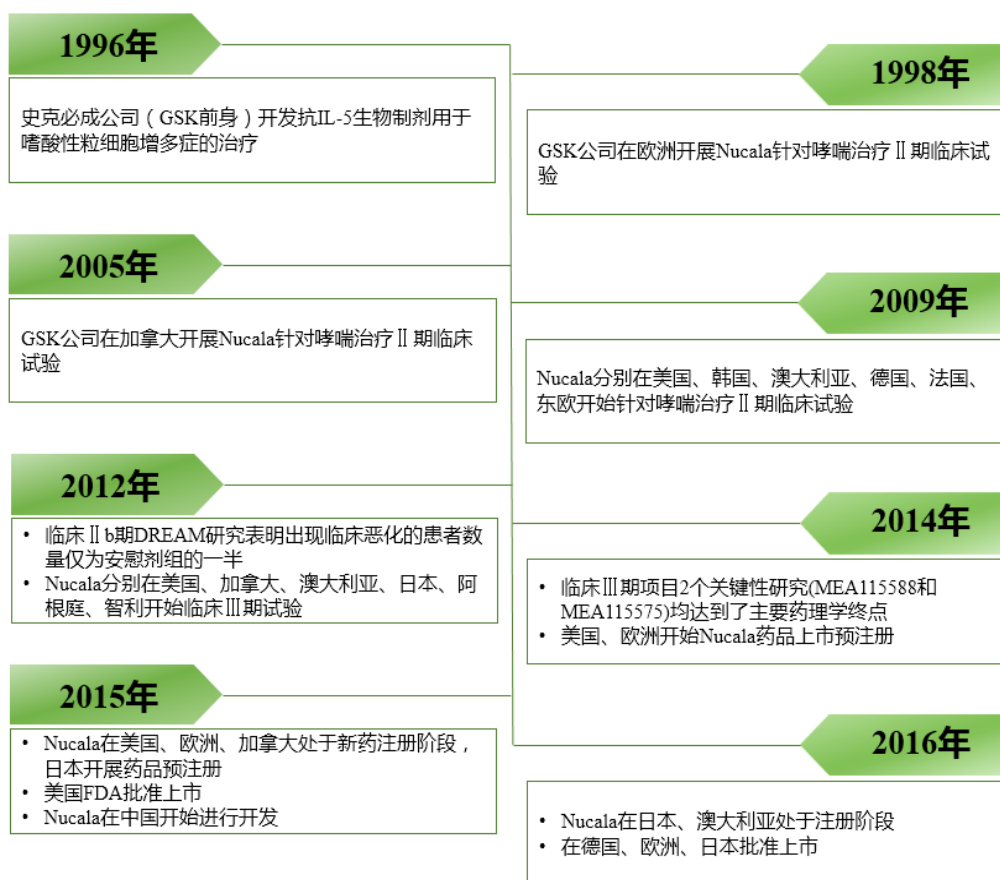


图 5: 美泊利单抗的研发历程

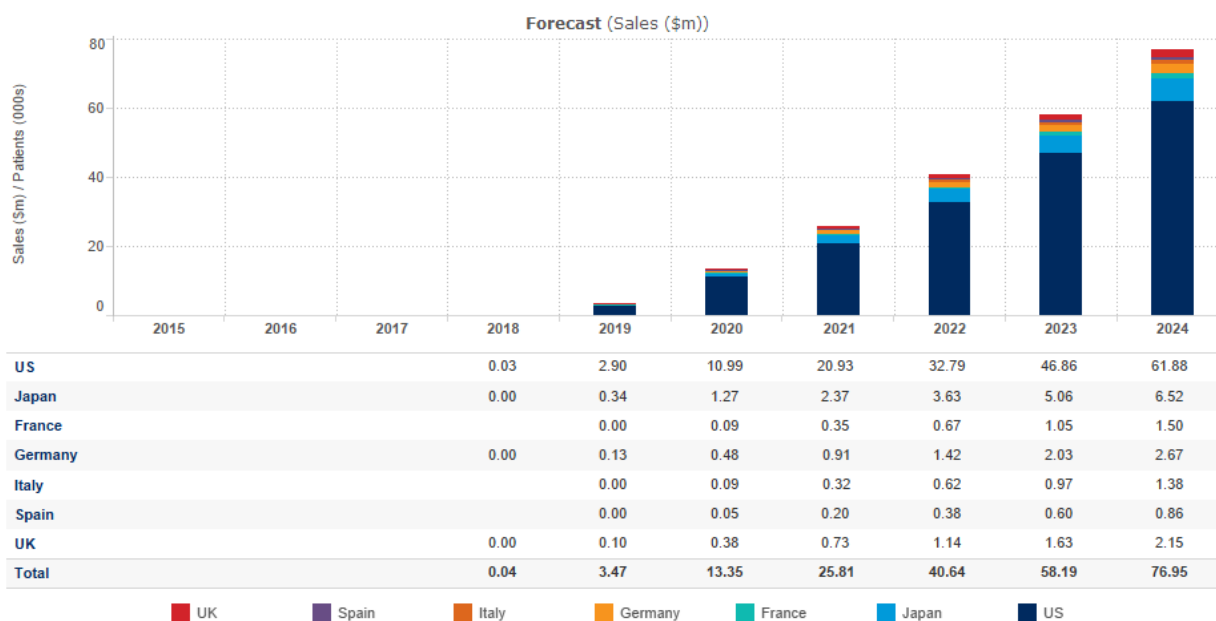


图 6: 美泊利单抗用于治疗 COPD 的市场销售预测

2.2.6 市场展望

目前，市场上针对嗜酸性粒细胞性哮喘开发的药物几乎未见，随着该药物针对嗜酸性粒细胞性哮喘在不同国家的相继上市，美泊利单抗的市场前景较为乐观。

据 Informa 公司数据预测（2016 年 5 月 30 日），美泊利单抗上市后一年的全球销售额将会达到 2900 万美元，到 2024 年将超过 13 亿美元（图 7）。

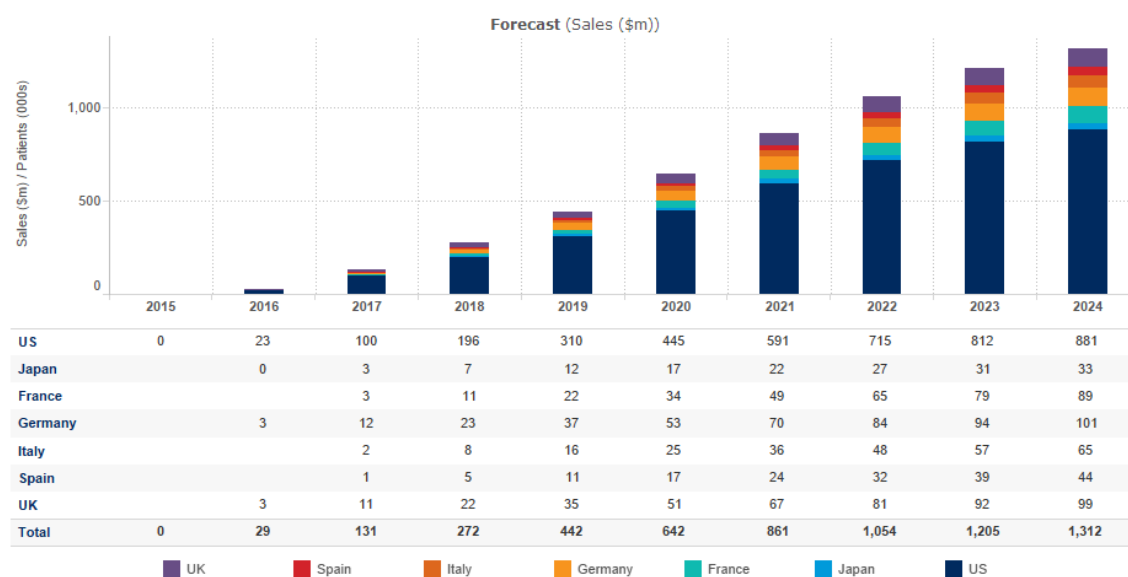


图 7：美泊利单抗用于治疗哮喘的市场销售预测

3 小结

2015 年 6 月，FDA 推荐美泊利单抗用于严重嗜酸性粒细胞性哮喘的治疗，因为目前市场上已有几个产品被批准用于哮喘的长期维持治疗，但是还没有专门针对重度哮喘和预定义嗜酸性粒细胞水平的批准疗法。然而，这样一个重磅单抗最近却遭到非营利性组织——美国临床与经济评估研究所（Institute for Clinical and Economic Review, ICER）的批评，该组织认为美泊利

单抗的价格过高，与实际疗效不成正比。

新药价格高昂早就不是新闻，患者对新药的需求以及高价在一定程度上能够刺激企业创新，然而过高的价格又令患者不堪重负。药物研发的高风险性及患者对药物治疗效果高要求性都迫切需求精准用药的发展以及罕见病与少数患病人群的针对性用药。期待未来个性化药物治疗成为普遍治疗方案时，能够解决这一矛盾。

【参考资料】

1. 宋亚亚等. 美泊利单抗在重症哮喘中的研究进展. 实用医学杂志, 2015,31(9):1552-1554;
2. Victor E. O, et al. Asthma pharmacogenetics and the development of genetic profiles for personalized medicine. Pharmacogenomics and Personalized Medicine, 2015, 8:9-22;
3. <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/pulmonary-allergydrugsadvisorycommittee/ucm452856.pdf>.



2015 年 FDA 批准个性化药物剖析——丙肝药物篇

□文/杨益平

【摘要】：在过去的短短五年时间里，没有一种疾病能够像丙肝这样拥有突破性疗法的地位，目前的新型药物对丙肝患者十分有效，丙肝药物市场急剧膨胀，丙肝疾病领域已进入十大疾病治疗领域。近年来，丙肝直接抗病毒药物（DAA）的研究开发已进入快速发展阶段，不断有新药获准上市。2015 年 7 月，FDA 批准了百时美施贵宝（BMS）的丙肝治疗新药 Daklinza，成为 2015 年度 FDA 批准的 13 个有个性化标签新药中的一员，本文将着重介绍丙肝治疗个性化新药 Daklinza 及丙型肝炎病毒（HCV）编码的非结构蛋白 NS5A 抑制剂相关研究发现现状。

1 概述

2016 年 4 月，第 51 届欧洲肝病研究学会（EASL）年会在西班牙的巴塞罗那圆满落幕，同去年一样，丙型肝炎又成为今年欧洲肝脏研究协会国际肝病会议的热门主题，但是重点已经转向难治性患者群体、其它基因型以及大量的现实生活数据，丙型肝炎试验将聚焦于难治性患者的治疗方案，如基因型 3 感染患者，肝移植患者以及既往直接抗病毒治疗失败的患者。会上丙肝小组负责人 Pawlotsky 教授指出，新型的 DAAs（Direct-Acting Antiviral Agents，直接抗病毒药物）联合疗法可使慢性 HCV 感染患者获得 95% 以上的 SVR（Sustained Virologic Response，持续病毒学应答率），非常有效，欧洲已不再将包含聚乙二醇干扰素方案作为一线治疗，丙肝治疗已进入无干扰素时代，我们可以向干扰素说再见，治愈丙肝不用再忍受痛苦。

2011 年由先灵葆雅（Schering-Plough，2009 年 11 月 4 日，美国制药巨头默沙东以 411 亿美元的价格并购了先灵葆雅）推出了第一个直接抗病毒药物（DAAs）丙肝病毒 NS3/4A 抑制剂：博赛普韦（Boceprevir），开启了直接抗丙肝病毒药物治疗时代。但是 2011 年默沙东和福泰（Vertex）推出的 NS3/4A 抑制剂 Boceprevir 和特拉匹韦（Telaprevir）并没有表现出疗效上的显著优势，而且很容易出现敏感的耐药突变使药物失效。

所以虽然在上市后有不错的表现（如 Telaprevir/Incivek 上市 15 周北美处方突破 2000 张，该药在 2012 年全球销售额迅速攀升至 16 亿美元，然而，在吉列德 Sovaldi 的冲击下，其销量直线下降。对比 Sovaldi 呈火箭攀升的销售曲线，Telaprevir 的表现仅仅是昙花一现。），但是在 2013 年更优秀抗丙肝药物出现后，很快就淡出了市场。2013 年吉利德开发了革命性的抗丙肝药物 Sovaldi（索非布韦），丙肝治疗进入了完全治愈时代。吉利德 12 周持续病毒响应率（SVR12）提高到逼近 100% 的复方药物 Harvoni 一年后面市。百时美施贵宝、艾伯维、强生和默沙东相继推出自己的抗丙肝新药和新组合，均表现了很好的疗效。目前，无干扰素的口服 DAAs 方案综合治愈率均已超过 90%。

DAA 又称 HCV 特异性靶向抗病毒治疗药物，这些药物特异性作用于 HCV 复制周期。根据药物作用部位，可分为 NS3/4A 蛋白酶抑制剂、NS5A 蛋白酶抑制剂、核苷类与非核苷类 NS5B 蛋白酶抑制剂与内部核糖体进入位点（Internal ribosome entry site，IRES）抑制剂等。据 Informa 公司数据显示，目前进入丙肝疾病领域研发管线的各阶段药物数量超过了 200 个，其中，排名前十公司拥有的丙肝药物数量的具体情况见图 1。

2 研发进展

鉴于丙肝直接抗病毒药物治疗的快速发展与演变，世界卫生组织 (WHO) 于 2016 EASL 年会上发布了《慢性丙型肝炎病毒感染患者的筛查、护理和治疗》更新指南。2014 年，WHO 发布了第一版丙肝指南，当时的指南对慢性丙肝病毒感染者治疗的推荐仍以干扰素为主，而且还推荐了蛋白酶抑制剂博赛普韦和特拉普韦。自此之后，多个直接抗病毒药物进入研发阶段或酝酿之中。

2016 年 4 月，世界卫生组织更新的丙肝指南旨在针对使用 DAA 单药或联合治疗丙型肝炎提供最新的循证学建议，更新版指南对慢性丙肝病毒感染者的治疗推荐有了较大的改变，强力推荐丙肝病毒感染者使用不良反应少、安全性好、疗程更短、疗效更佳直接抗病毒药物。该部指南可指导中低收入国家有关部门开展丙型肝炎的防治工作。此外，为临床医生就如何进行丙型肝炎的治疗提供指导性意见。

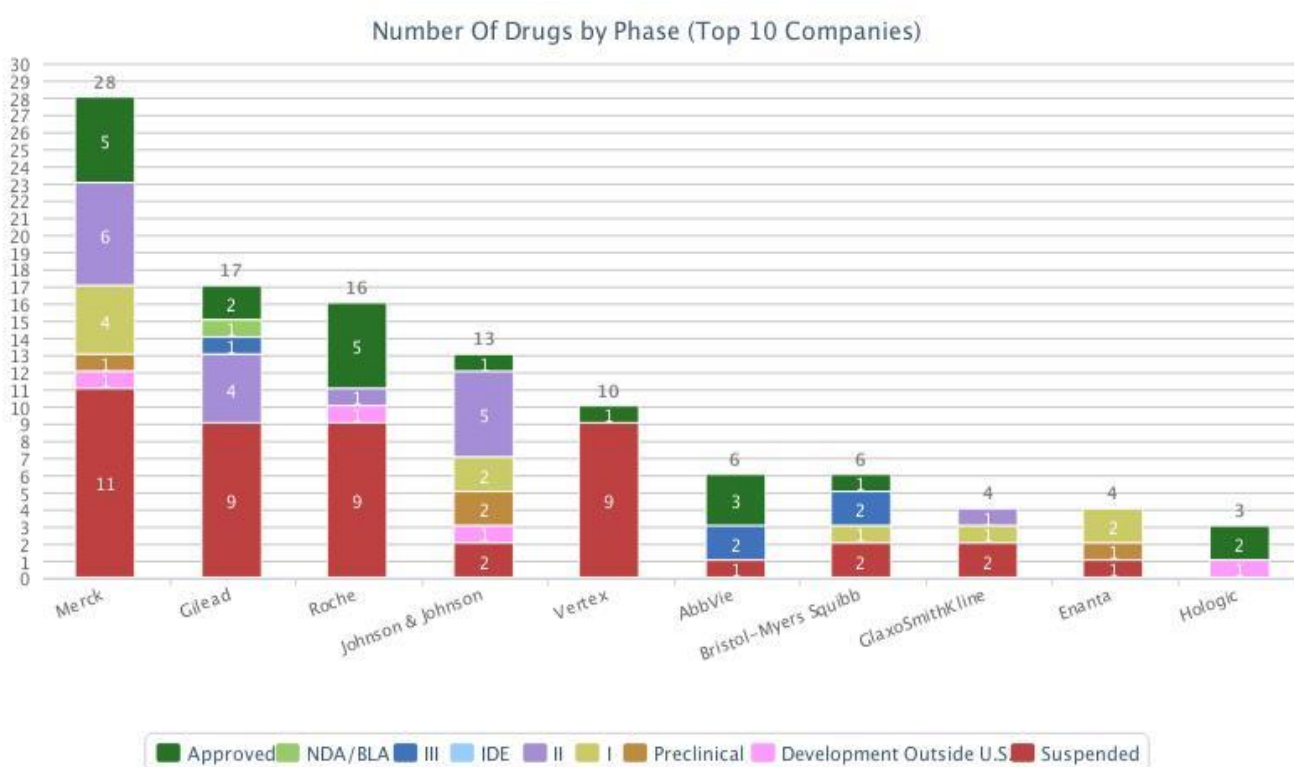


图 1: 各阶段丙肝药物数目 (仅列出排名前十公司)

截至 2015 年 10 月，已获批准用于治疗丙型肝炎的 8 种独立直接抗病毒药物 (DAAs) 为：Asunaprevir (百时美施贵宝)、Daklinza (Daclatasvir, 百时美施贵宝)、Dasabuvir (艾伯维)、Ledipasvir (吉利德)、Olysio (Simeprevir, 强生-杨森)、Ombitasvir (艾伯维)、Paritaprevir (艾伯维) 和 Sovaldi (Sofosbuvir, 吉利德)。

FDA 于 2016 年 5 月 2 日发布了修订版的直接抗病毒丙肝药物研发指南草案，要求注册申请人在丙肝新药研发的 III 期临床研究阶段须开展“头对头”研究。

FDA 解释称：“这项修订后的要求仅适用于那些直接抑制 HCV 病毒复制的药物。”FDA 上次修订该指南还是在 2013 年 10 月。这期间丙肝治疗已发生了巨大变化，一系列治愈性疗法在市场上大获成功，实现了数百亿美元的销售收入，这些药物包括：吉利德的 Sovaldi 和 Harvoni，艾伯维的 Viekra Pak 和 Technivie，施贵宝的 Daklinza 以及默沙东的 Zepatier。在 DAA 药物出现之前，丙肝的标准治疗是聚乙二醇干扰素 α +利巴韦林，治疗周期通常要 24~48 周，具体时间取决于 HCV 的



基因分型。而当前的直接抗病毒药物治愈率超过 90%，不需要注射干扰素，而且治疗周期通常可缩短至 12 周。

鉴于这些巨大的变化，FDA 认为有必要修订一下 HCV 的指南，临床治疗所关注的重心应转移至无干扰素疗法上来，应当为丙肝药物的 II 期和 III 期研究提供更详细的推荐建议，明确在伴有 HIV-1 感染和晚期慢性肾病的丙肝患者开展临床研究应当遵从的临床研究设计要求。最重要的一点变化是，FDA 要求今后开发直接抗病毒新药的厂家必须开展至少一项与当前已获批上市 DAA 药物的头对头研究。FDA 指出，III 期对照研究中最理想的阳性对照药应该是权威机构基于临床证据批准且能反映当前临床实际实践的一种抗病毒药物。不过对于只能接受干扰素治疗的部分特定患者群体，采用单臂历史对照研究的设计也是可以接受的。此外，鉴于不需要干扰素的 DAA 药物在治疗丙肝患者上取得的巨大成功，FDA 不再要求对未接受过 DAA 治疗的患者开展“DAA+干扰素”治疗的研究。

由于目前大多数 DAA 药物是作为复方开发，出于研发考虑，FDA 要求申请人必须在临床前研究中明确这些药物之间的抗病毒效应关系。如果是研究 DAA 复方药物对合并 HIV 感染的丙肝患者的治疗作用，FDA 建议申请人开展一项相似性评价，确定候选药物与相似作用机制 HIV 药物的活性关系。此外，为了提高复方药物对抗现有或潜在 HCV 耐药病毒株的能力，FDA 建议申请人应选择具有不同耐药机制的药物组成复方。

随着美国吉利德、艾伯维、百时美施贵宝、默沙东和强生等制药巨头丙肝治疗新药的纷纷问世，以及

2014 年吉利德的“天价药”索非布韦所取得的巨大成功，使丙肝治疗市场受到前所未有的重视和关注，最近上市的丙肝药物已经完全颠覆原来的丙肝治疗药物市场。中国企业这时也看到利益的苗头，或自主研发或仿制；目前我国抗丙肝药物领域的新技术多集中在主要从事基础研究的大学和研究院，这也从另一侧面说明我国抗丙肝新药研发大部分还是处于临床前阶段。我国各临床阶段的抗丙肝新药见表 1。而企业擅长的是应用研究，如新药的临床研究及产业化，如果企业与大学/研究院合作开发，取长补短，那么我国抗丙肝新药研发或能取得突破性的进展。

今年在日本东京举行的亚太肝病学会年会（APASL）上最新发布的一项关于全口服药物治疗中国丙型肝炎患者的 III 期临床研究结果显示，对于干扰素治疗不适合或不耐受的基因 1b 型丙肝患者，在接受 2 个口服抗病毒治疗药物（盐酸达拉他韦片和阿舒瑞韦软胶囊）联合治疗 24 周后，91%~99% 的患者在停药后 24 周可获得持续的病毒学应答（SVR24），被视为临床治愈，且无论是否存在肝硬化，疗效基本不受影响。该研究中患者展现了对药物的良好的耐受性，而且与未获得应答的患者相比，这些患者获得病毒学应答的患者感受到显著的生活质量提升。在我国，多个 DAA 已经启动临床试验，其中百时美施贵宝的达拉他韦（Daclastavir, DCV）和阿舒瑞韦（Asunaprevir, ASV）全口服无干扰素无利巴韦林的方案已经完成 24 周随访。该研究结果在 2015 年举办的美国肝病年会上发布。中国丙肝患者未被满足治疗需求有望实现。

表 1：中国丙肝新药速览

药品通用名	公司	HCV 靶点	研发阶段	化合物专利	
				专利号	预估专利到期日
Ravidasvir hydrochloride	Presidio/歌礼	NS5A	临床 III 期	CN102300461B	2019/12/02

Furaprevir(伏拉瑞韦)	太景生物科技(台湾)	NS3/4A	临床 II 期	WO2011034518A1	未进中国
Danoprevir	Roche/歌礼	NS3/4A	临床 II 期	CN1889970B	2024/10/13
KW-136	北京凯因科技	NS5A	临床申请	CN102791687B	2030/12/16
Yimitavir Phosphate(磷酸依米他韦)	东阳光制药	NS5A	临床 I 期	CN103570693B	2033/08/05
Sailaruvir Potassium(赛拉瑞韦钾)	银杏树药业	NS3/4A	临床 I 期	CN102617705B	2032/02/16
Fubitawei(福比他韦)	常州寅盛药业	NS5A	临床 I 期	CN104860931A	公开阶段

注：表 1 来自药渡网；表中数据来自各企业年报，绿色字体的药物已获得 CFDA 优先评审资格

2016 年 4 月 18 日，国家食品药品监督管理总局药品审评中心 (CDE) 公示了“拟纳入优先审评程序 HCV 药物注册申请”。国家药审中心对申请优先审评的用于治疗丙肝的药品注册申请进行了讨论，入选药物与我国现有治疗丙肝药品比较具有明显的临床优势，拟纳入优先审评程序。7 家企业的 10 个丙肝产品进入优先审评程序，其中，3 个化药 1.1 类，7 个进口品种。百时美施贵宝、艾伯维和香港吉立亚各有 2 个品种入围。

对此，CDE 指出，根据国家食品药品监督管理总局 (CFDA)《关于解决药品注册申请积压应实行优先审评审批的意见》公告，CDE 于 2016 年 4 月 12 日组织专家，按照《药品审评中心优先审评工作程序（试行）》对申请优先审评的用于治疗丙型肝炎病毒感染适应症的药品注册申请进行了讨论，其中，7 家企业的

10 个产品与我国现有治疗丙型肝炎病毒药品比较具有明显临床优势，拟纳入优先审评程序。详情见表 2。

2.1 Daklinza

2.1.1 药物简介

达拉他韦 (Daclatasvir) 是全球首个获批上市的 NS5A 复制复合体抑制剂，由百时美施贵宝公司研发，于 2014 年 7 月 4 日首先获日本 PMDA 批准上市，之后于 2014 年 8 月 22 日获得欧洲 EMA 批准上市，后又于 2015 年 7 月 24 日获得 FDA 批准上市，商品名 Daklinza®。盐酸达拉他韦片可通过抑制丙肝病毒非结构性蛋白 NS5A 来发挥抗病毒作用。最近研究显示，它作用于丙肝病毒复制的两个过程，可以迅速降低丙肝病毒 RNA 水平。

表 2：CDE 拟纳入优先审评程序的丙肝药物名单

品名	受理号	注册分类	申报单位
ASC16 片	CXHL1500710	化药 1.1 类	歌礼生物科技(杭州)有限公司
伏拉瑞韦及胶囊	CXHL1501084		太景医药研发(北京)有限公司
	CXHL1501085		



KW-136 及胶囊	CXHL1401836	北京凯因科技股份有限公司
	CXHL1401837	
	CXHL1401838	
西美瑞韦胶囊	JXHL1500151	西安杨森制药有限公司
阿舒瑞韦软胶囊	JXHL1600016	百时美施贵宝（中国）投资有限公司
	JXHL1400384	
盐酸达拉他韦片	JXHL1400385	艾伯维医药贸易（上海）有限公司
	JXHL1600015	
达塞布韦片	JXHL1500298	香港吉立亚科学有限公司北京代表处
奥比帕利片	JXHL1500313	
索磷布韦片	JXHL1500145	
来迪派韦索磷布韦片	JXHL1500329	

注：数据来自 CFDA 官网

百时美施贵宝于 2016 年 2 月 5 日宣布 FDA 已批准 Daklinza (Daclatasvir, 60 毫克) 联合 sofosbuvir 在有或无 ribavirin (利巴韦林) 治疗基因 1 和 3 型 HCV 新的适应症, 扩张治疗还包括治疗晚期肝硬化、HCV 和 HIV-1 (人类免疫缺陷病毒) 的合并感染与肝脏移植手术 HCV 的复发。Daklinza+Sofosbuvir 已可用于治疗基因 3 型 HCV, 目前只用 12 周, 一日一次口服治疗, 在没有利巴韦林的情况下, 持续病毒学应答率 (SVR) 降低。Daklinza 被推荐的剂量是 60mg, 联合 Sofosbuvir 有或没有 (+/-) 利巴韦林治疗。而早在 2016 年 1 月 28 日欧盟就已宣布这一批准。Daklinza 不可以和强烈诱导 CYP3A 酶和 P-糖蛋白的转运蛋白剂联用, 因为

这可能会导致 Daklinza 暴露的降低和失效。Daklinza 不建议作为单一疗法治疗。此外, 联合用药 Sofosbuvir 和胺碘酮时还有可能严重的症状性心动过缓风险。Daklinza 的有效性和安全性的评估来自于临床 III 期 ALLY-1 和 ALLY-2 试验。

Daklinza+Sofosbuvir 是唯一获批用于无肝硬化基因 3 型 HCV 患者治疗的 12 周全口服治疗方案。Daklinza 上市不到两年, 其市场表现令人瞩目, 2014 年的全球销售额为 2.01 亿美元, 2015 年飙升到 13.15 亿美元, 净增长率达 554.2%, 在 2015 年全球增速最快的处方药中排名第四。盐酸达拉他韦片目前尚未在中国上市。Daklinza 的基本情况见图 2。

2.1.2 个性化特征

Daklinza 被认定为个性化药物的依据: 其是针对基因 3 型 HCV 的药物。Daklinza 作为一种强效的泛基因型 NS5A 复制复合体抑制剂, 可高度选择性抑制 HCV 编码的非结构蛋白 NS5A, 它能够结合到 NS5A 的 N-端, 抑制病毒 RNA 复制和病毒组装从而发挥作用, IC50 为 9-50pM。研究表明 Daklinza 与 NS5A 蛋白结构域 1 的 N-端相互作用, 这可能导致结构扭曲而干扰 NS5A 功能, 抑制病毒 RNA 复制和病毒组装。

2.1.3 研发历程

Daklinza 的研发历程如图 3 所示。其中, Daklinza 于 2007 年 11 月开始启动临床 I 期试验, 2008 年 9 月进入 II 期临床, 2011 年 9 月开始 III 期临床, 2014 年 4 月首次在日本提交新药上市申请, 到目前为止, Daklinza 共进行了 39 项临床试验, 其中 5 个关键的临床试验情况见表 3。在整个临床研究阶段, Daklinza 都有很好的临床表现, 其被 FDA 批准上市可能性都在平均值之上, 详细情况分析见图 4。

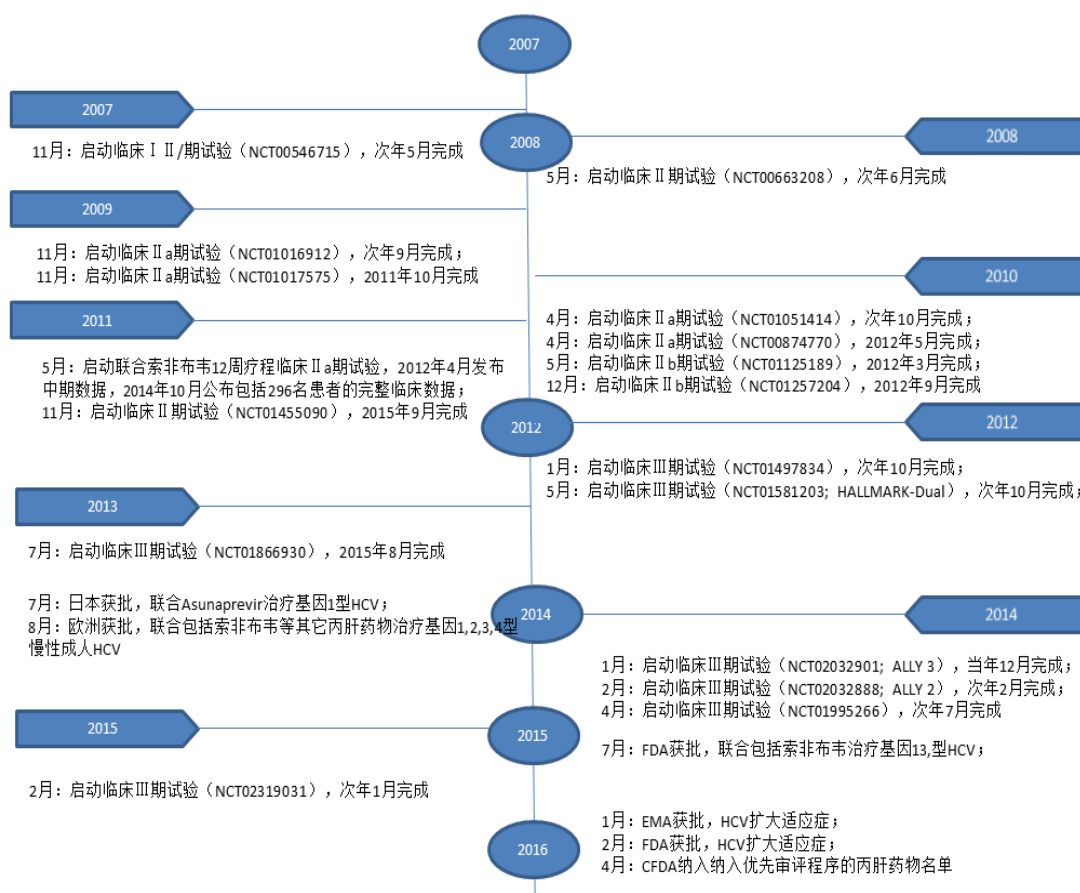
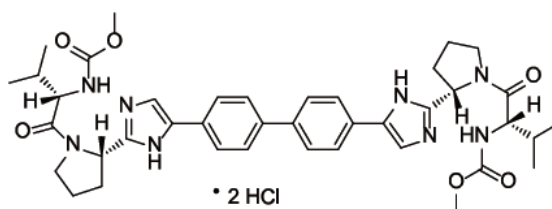


图 3: Daklinza 的研发历程

Daclatasvir Dihydrochloride

Daklinza®



Approval	Patent Expiration	Sales	Company
2014 (JP)	2028/4/13 (US) 2027/8/9 (EU) 2027/8/9 (CN)	\$1,315 Million (Y2015)	Bristol-Myers Squibb

Profile:

A HCV NS5A replication complex inhibitor used to treat HCV infection.

图 2: 丙肝新药的 Daklinza 基本信息



表 3: Daklinza 关键的临床试验情况

临床试验名称	研发状态	目前状态	治疗基因型	启动日期	中期数据	最终数据	患者数量
Phase III - COMMAND-4 (w/Pegasys/RBV, GT 1 or 4)	III期	中期数据发布	1st	01/13/2012	10/10/14		124
Phase III - HALLMARK-Dual - w/Asunaprevir (GT 1b)	III期	中期数据发布	1st,2nd,3rd,4th	07/23/2012	04/10/14		725
Phase III - UNITY 1 w/BMS-791325/Asunaprevir FDC	III期	中期数据发布	1st, 2nd, 3rd	12/17/2013	03/04/14 11/08/14		400
Phase III - w/Pegasys/RBV (GT 1)	III期	完成	1st	09/16/2011			246
Phase IIIb - ALLY 3 (w/Sofosbuvir, GT-3)	III期	最终数据	1st, 2nd	01/01/2014	11/08/14	03/10/15 11/17/15	152



图 4: Daklinza 各临床阶段 FDA 批准上市可能性情况分析

2015 年美国肝病研究协会年会 (AASLD 2015) 于 2015 年 11 月 13~17 日在美国旧金山召开, 包括吉利德 (Gilead)、默沙东 (Merck & Co)、百时美施贵宝 (BMS) 在内的制药巨头均在会上公布了各自丙肝药物的最新研发进展。其中, 百时美施贵宝公布了该公司今年夏季获得 FDA 批准的丙肝新药 Daklinza (Daclatasvir, DCV) 的一项 III 期 ALL-3+ 研究的最新数据。该研究是一项开放标签 IIIb 期研究, 在伴有晚期肝纤维化或代偿性肝硬化的基因型 3 丙肝初治及经治患者中开展, 调查了 Daklinza (60mg, 每天一次) 联合吉利德丙肝明星药 Sovaldi (400mg, 每天一次) 及利巴韦林 (RBV, 基于体重) 的 12 周及 16 周治疗方

案的疗效和安全性。

数据显示, 在伴有晚期肝纤维化 (F3) 的 3 型丙肝患者组中, 12 周和 16 周治疗方案均实现了 100% 的治愈率 (SVR12, 12 周持续病毒学应答)。此外, 在伴有肝硬化的 3 型丙肝患者组中, 12 周和 16 周治疗方案也分别实现了 83% 和 89% 的治愈率 (SVR12)。

基因型 3 丙肝是目前公认最难治疗的基因型之一, 其最显著的特征是所导致的肝脏损害与加速肝脏纤维化进程密切相关。近期的研究还表明, 基因型 3 丙肝患者罹患肝硬化的风险比基因型 1 丙肝患者高出 30%。在全球范围内, 基因型 3 丙肝患者多达 5430 万例, 是继基因型 1 丙肝之后的第二大最常见丙肝基因型, 约



占所有丙肝病例的 30%。

Daklinza 是百时美施贵宝开发的一种泛基因型强效 NS5A 复制复合体抑制剂,具有抑制 RNA 复制及病毒组装的双效抗病毒效果。在体外研究中,Daklinza 横跨基因型 1~6 丙肝病毒均表现出强效抗病毒效果。

Daklinza 于 2015 年 7 月获 FDA 批准,联合吉利德的 Sovaldi (Sofosbuvir, 索非布韦) 用于基因型 3 慢性丙型肝炎 (GT-3 HCV) 成人患者的治疗,并被贴上了个性化药物的标签。此次批准,也标志着美国基因型 3 丙肝群体首次有了一个 12 周、每日一次的全口服鸡尾酒疗法;推荐治疗方案为 Daklinza (60 mg) 联合 Sovaldi (400mg) 治疗 12 周。在欧盟,Daklinza 于 2014 年 8 月获批,联合其它抗病毒药物,用于基因型 1、2、3、4 慢性丙型肝炎 (HCV) 成人患者的治疗。目前,基于 Daklinza 的丙肝治疗方案已获得横跨欧洲、中美洲、南美洲及亚太地区等 50 多个国家批准。

百时美施贵宝在日本东京举行的 2016 年亚太肝脏研究学会年会 (APASL 2016) 上公布了在中国丙肝患者中成功完成的有关全口服丙肝鸡尾酒 (Daclatasvir+Asunaprevir) 的首个 III 期临床研究的数据。该研究调查了全口服丙肝鸡尾酒 Daclatasvir+Asunaprevir 24 周治疗方案在亚洲 (非日本) 基因型 1b 丙肝患者中的疗效和安全性。数据显示,该全口服丙肝鸡尾酒 24 周方案取得了非常高的治愈率。在中国,基因型 1b 丙肝尤为普遍,目前该地区的治疗方案仍然为干扰素/利巴韦林联合疗法。该鸡尾酒中, Daclatasvir 是一种强效、全基因型 NS5A 复制复合体抑制剂, Asunaprevir 则是一种 NS3/4A 蛋白酶抑制剂。

该研究的主要终点是治疗后 24 周的持续病毒学应答 (SVR24)。数据显示,在中国基因型 1b 丙肝患者中, Daclatasvir+Asunaprevir 24 周治疗方案的治愈率 (SVR24) 达到了 91%;而在无基线 NS5A 耐药性相关变异 (RAVs) 的患者中,治愈率上升到 98%。在所有基因型 1b 丙肝亚组中,SVR24 的数据均保持较高,包括伴有肝硬化 (90%)、韩国患者 (94%)、中国台湾患者 (87%)。

此外,SVR24 在无基线 NS5A 耐药性相关变异 (RAVs, n=137/139[99%]) 的所有患者中均较高,包括存在肝硬化 (98%) 和不存在肝硬化 (99%);而 SVR24 在存在基线 NS5A 耐药性相关变异 (RAVs, n=8/19[42%]) 的患者中较低。基线 NS5A RAVs 存在于 12% 的患者中。HCV NS5A RAVs 是自然存在的 (尽管与野生型相比普遍性较低),在病毒学应答失败后也可能出现。筛查特定 NS5A 突变的存在,将帮助医生确定哪些患者最有可能通过一种含 NS5A 的治疗方案治愈。

根据在会上公布的数据,横跨所有治疗组,治疗中发生的所有的严重不良事件 (SAEs) (n=5/159[3%])、4 级实验室异常 (n=3/159[1.9%])、死亡 (n=1/159[1%]) 与研究药物不相关。2 例患者因不良事件 (AE) 停药。最常见的 AE (>5% 的患者) 包括血小板减少 (9%)、上呼吸道感染 (8%)、ALT 升高 (7%)、ANC 降低 (7%)、单核细胞减少 (6%)、白细胞减少 (6%)、血小板减少症 (6%)、皮肤瘙痒 (6%)。

Daklinza 的市场定位将主要瞄准基因型 3 慢性丙型肝炎 (GT-3 HCV) 成人患者的治疗,Daklinza (60 mg) 联合 Sovaldi (400mg) 的 12 周推荐治疗方案将取代现有的 24 周方案而成为新的治疗标准。就在 2016 年 5 月底,欧洲药品管理局 (EMA) 支持批准两个新组合药物用于慢性丙型肝炎病毒感染:吉利德的 Epclusa (Sofosbuvir/Velpatasvir) 用于全部 6 种基因型丙肝患者和默沙东的 Zepatier (Grazoprevir/Elbasvir) 用于基因型 1/4 丙肝患者。其中,Zepatier 早于 2015 年 1 月底获 FDA 批准用于基因型 1/4 HCV 感染患者的治疗。

欧洲药品管理局新闻发布会上指出,Epclusa 和 Zepatier 通过阻断病毒复制所需的蛋白来治疗丙肝。Zepatier 靶向 NS3/4A 和 NS5A 蛋白,而 Epclusa 靶向 NS5A 和 NS5B 蛋白。

Epclusa (Sofosbuvir/Velpatasvir, 400mg/100mg) 是一种口服一次的泛基因型丙肝鸡尾酒疗法,用于全部 6 种基因型丙肝患者的治疗。该药由 Sovaldi (Sofosbuvir) 和另一种抗病毒药物 Velpatasvir 组成。其中,Sofosbuvir 是一种核苷类似物聚合酶抑制剂,



Velpatasvir 则是一种泛基因型 NS5A 抑制剂。

Epclusa 的有效性和安全性监管文件的提交基于纳入了 2000 例患者的临床研究，这些研究评估了 Sofosbuvir/Velpatasvir 联合或不联合利巴韦林治疗丙肝患者的疗效和安全性。数据显示，治疗 12 周后，患者血液中检测不到病毒，提示该药物针对所有 6 种基因型丙肝全部有效，包括伴有代偿性和失代偿性肝硬化患者群体。研究中，1035 例泛基因型丙肝患者用药 12 周后，治愈率达到了 98%。然而，基因型 3 丙肝患者的 SVR 率仍较低，在 90% 左右。此外，药物安全性相对良好，与 Sofosbuvir 相似；临床试验中报告的最常见不良事件为头痛、疲劳和恶心。

Epclusa 会是吉利德下一个丙肝治疗领域的重磅炸弹，也将很快会在美国本土上市，Epclusa 对非肝硬化丙肝患者的治愈率和 Daklinza+Sovaldi 相当，而在肝硬化丙肝患者人群的表现要更优于后者，届时必然对 Daklinza 的市场表现构成严重威胁。

北京大学肝病研究所所长、北京大学人民医院肝病科主任魏来博士表示，这些结果提示，对于中国众多的基因型 1b 丙肝患者而言，全口服丙肝鸡尾酒 Daclatasvir+Asunaprevir 将提供一种高治愈率、全口服、无干扰素、无利巴韦林的治疗方案。这是一个重要的发现，因为中国的 HCV 医疗负担非常沉重，而更新的直接作用抗病毒药物，尚未引进用于任何患者。

2.1.4 NS5A 抑制剂其它药物

根据汤森路透 Cortellis 数据库检索（检索日期：2016 年 6 月 14 日），处于各阶段的用于丙肝治疗的 NS5A 抑制剂（包括组合物）共有 58 个，其中已上市药物 4 个，申请预注册药物 4 个，临床 III 期药物 3 个，临床 II 期药物 8 个，临床 I 期药物 6 个，发现阶段药物 15 个，停研药物 10 个，无进展药物 8 个。

4 小结

目前，Daclatasvir+Asunaprevir 方案已获亚太地区的一些国家和地区批准，包括日本、韩国、中国台湾以及一些拉丁美洲和东欧国家。在 APASL 会议上，百时美也公布了 Daclatasvir+Asunaprevir 方案在亚洲群体中的其它数据，包括整合的安全性数据、汇总的耐药性数据、汇总的病毒暴露数据等。

一直以来，百时美施贵宝都致力于在全球范围内帮助根治丙肝，尤其是难治性丙肝群体，其中包括在中国的治疗需求严重未满足的数百万丙肝群体。值得欣喜的是，2015 年美国肝病研究协会年会（AASLD 2015）上，百时美施贵宝公布了中国完成的首个全口服 DAA 方案的 III 期丙肝研究的数据。百时美施贵宝也加速进入中国市场，其新药达拉他韦即将进入中国市场。2016 年 1 月，BMS 基金会宣布今年将在中国开展丙肝慈善项目，旨在改善中国丙肝教育、筛查率、准确度和治疗方法。该活动可能会开拓中国的丙肝市场。

【参考资料】

1. WHO 丙型肝炎感染者筛查、监护和治疗指南（2016 更新版），<http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-c-guidelines/en/>
2. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm225333.pdf>
3. Thomson Reuters Cortellis, 2016-06-14
4. 百时美施贵宝（BMS）官网：<http://www.bms.com>.

个性化药物简报

PERSONALIZED MEDICINE BRIEF

PMIB



网址：<http://www.iddds.cn>

地址：上海市浦东新区张江高科技园区祖冲之路 555 号