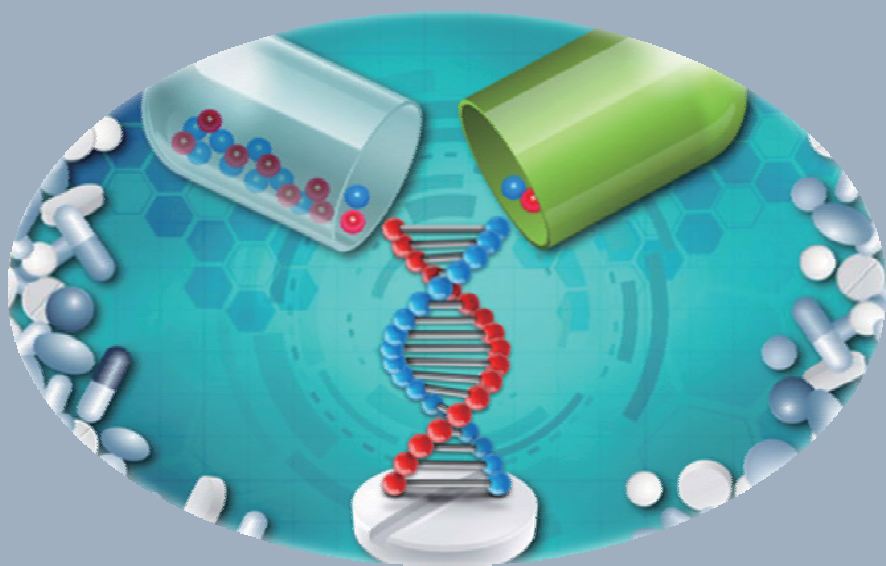


中国科学院 A 类战略性先导科技专项

个性化药物简报

PERSONALIZED MEDICINE BRIEF

(创刊号)



专项进展

- 个性化药物先导专项启动实施
- 个性化药物先导专项人才简介
- 个性化药物先导专项管理实施细则
- 个性化药物先导专项经费管理实施细则
- 个性化药物先导专项总体组暂行管理办法

战略决策

- 全球与中国精准医学计划推进总览

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 创刊号

2016年7月 第1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 刘丽丽 高月红
 编辑 陆彩女 黄瑶庆
 周映红 李剑锋
 傅赞彬

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启动实施 01

个性化药物先导专项人才简介 06

个性化药物先导专项管理实施细则 11

个性化药物先导专项经费管理实施细则 16

个性化药物先导专项总体组暂行管理办法 20

战略决策 | STRATEGY AND DECISION 21

全球与中国精准医学计划推进总览 21

研发动态 | RESEARCH AND DEVELOPMENT TRENDS 31

2015年FDA批准个性化药物剖析——肿瘤篇 32



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。

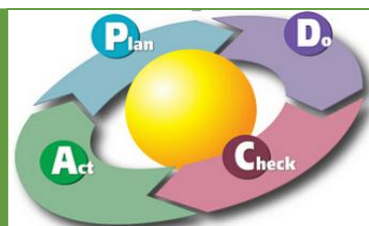
为满足专项推进实施和组织管理的需求，专项总体专家组委托专项依托单位中国科学院上海药物研究所下属的信息中心，推出《个性化药物简报》(季刊)。简报将及时报道本专项最新工作进展与重要研究成果，同时介绍国内外个性化药物研究及发展战略和政策的最新动态，剖析国内外批准上市的个性化药物，梳理具有生物标志物标签的临床药物使用情况，从而一方面使相关部门和社会充分了解专项实施成效，另一方面帮助科研人员把握个性化药物研发最新进展、抉择科研方向，为专项实施和管理提供全面、精准的决策参考，进一步推动专项科学、合理地实施，全方位促进我国个性化药物原创性研发工作的发展。

本期是《个性化药物简报》的首刊，栏目编排设计及内容组织上欠考虑之处，还期待您的宝贵意见！

PMB

·专项进展·

SPECIAL PROJECT PROGRESS



" 个性化药物——基于疾病分子分型的普惠新药研发 "

先导专项启动实施

“个性化药物——基于疾病分子分型的普惠新药研发” A 类战略性先导科技专项（以下简称“个性化药物先导专项”）是以中科院上海药物研究所为主，联合中科院上海生命科学研究院、中科院生物物理研究所等作为主要承担单位，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，主要开展现有药物个性化、个性化新药等研究。

1 个性化药物研究是具有前瞻性、战略性的重大科技布局

目前我国疾病谱已从传染病为主转向复杂性疾病为主。疾病发病机制复杂，病人个性差异大、药物不具备敏感人群的个性化特征，导致药物平均有效率低，支出浪费巨大。如能厘清现有药物的敏感人群，或针对敏感人群研发适合规模人群的个性化新药，则可提高疗效、降低毒性，减少用药浪费，降低用药成本。伴随精准医学理念的深入，这已在国际上引起高度关注并已付诸研究。

个性化药物先导专项建立的个性化药物研发模式是未来 10~20 年国际上必将广泛采用的新药研发模式，是继基于疾病表型和基于疾病基因型研发模式之后的第三种研发模式，也是未来国际新药研发趋势。个性化药物研发将解决中国人群复杂性重大疾病的个性化用药问题，进行个性化药物研究方面的前瞻部署，与国际

同步进行个性化药物研究，符合“精准医学”这一国际科技发展趋势，符合国家战略需求，更是人民普惠医疗的迫切需求，个性化药物先导专项是我院面向世界科技前沿、面向国民经济主战场、面向国家重大战略需求而进行的具有前瞻性、战略性的重大科技布局。

2 个性化药物先导专项历经集思广益、严格论证，于 2016 年正式启动

2012 年初，以丁健院士为代表的一批科研人员依靠对科学的高度敏感以及对医学、生命科学、药学学科发展趋势的精确把握，在我院主管部门支持下，经过充分研讨、凝练和广泛征求意见，提出了“个性化药物——基于疾病分子分型的普惠新药研发”战略性先导科技专项建议，以个性化药物研发为主要目标，有机衔接基础生命科学、药物研发和临床医学研究，构建具有我国特色的个性化药物研发体系，在国际上率先以精准治疗方式（个性化药物）阐述和实践了精准医学理念（疾病分子分型），使我国在迎接国际新药研发新浪潮中处于发达国家同等水平。

个性化药物先导专项经历了严格的评审和论证程序。2012 年 10 月、12 月和 2013 年 1 月先后通过了由我院组织的战略性先导科技专项函评、专家评议和国家咨评委评议。2013 年 4 月间，面向我院内外组织公开招标和团队遴选，完成了专项/项目实施方案、专项概算、专项/项目年度工作计划和年度预算编制与修订工



作；2013年6月通过了我院组织的专项实施方案论证和第三方组织的概预算评审。2013年7月12日，我院党组会议审议通过个性化药物先导专项实施方案，同意予以立项。随后，我院对拟新立项的同批A类先导专项征求了科技主管部门意见，并于2013年底收到《科技部关于对“个性化药物”等两个战略性先导科技专项意见的复函》，无原则性不同意见。根据科技主管部门意见，个性化药物先导专项完成了《关于对科技部有关个性化药物先导专项意见的说明》、《关于“个性化药物”先导专项进一步聚焦核心目标和凝练核心任务的报告》并于2014年1月报送我院主管部门。

2015年初，美国提出了“精准医学计划”，个性化药物先导专项的研究目标和研究模式与“精准医学计划”完全一致，并在疾病谱选择方面有中国特色。抓住精准医学理念提出这一有利时机，在我院主管部门支持下，通过多方努力和积极争取，并通过进一步论证和凝练目标，个性化药物先导专项于2016年正式启动实施。

个性化药物先导专项依托单位为上海药物所，专项负责人为丁健院士。专项设置五个项目，项目负责人分别为吴家睿、耿美玉、徐涛、蒋华良、丁健。伴随个性化药物先导专项启动实施，按照我院关于“一办两线三组”的管理框架要求，专项组织管理架构体系的建立、规章制度的制定和完善等工作也全面展开。

参照我院的相关先导专项管理制度，制订了《中国科学院个性化药物战略性先导科技专项管理实施细则》、《中国科学院个性化药物战略性先导科技专项经费管理实施细则》、《中国科学院个性化药物战略性先导科技专项总体组暂行管理办法》等管理制度；成立了个性化药物专项总体组，由专项、项目及中国科学院药物创新研究院（筹）主要负责人组成，全面负责专项组织实施、考核和调整方案等事项，丁健院士担任总体组组长和首席科学家；组建了以张亚平副院长为主任、陈凯先院士为副主任的专项学术委员会，负责对专项的研究内容、学术方向提供咨询和评议；组建了以李伯良研究员为组长的专项监理组；成立了专项总体组办公室，由专项和项目依托单位科研和财务管理人员组成，挂靠专项依托单位上海药物研究所，主要负责协调和推进专项整体实

施、日常管理、项目进展、人员投入、经费管理等，办公室主任由上海药物所副所长李佳研究员担任。

3 个性化药物先导专项聚焦复杂性疾病的“个性化”药物研发，部署实施2016年度任务

个性化药物先导专项总体目标明确，将以肿瘤和代谢性疾病为核心，针对中国人群高发肿瘤、自身免疫性疾病、2型糖尿病等代谢性疾病和神经精神性疾病，发展个性化药物研究的新理论、新方法和新技术，建立我国个性化药物研发新模式，进行疾病的分子分型，研发一批个性化药物。

专项的核心是明确现有药物及自主研发的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。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、2型糖尿病等代谢性疾病、自身免疫性疾病和神经精神性疾病为切入点，发现并确定现有药物及自主研发的候选药物有效、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技术平台、资源平台和信息平台，建设我院个性化药物研发体系。

按照个性化药物先导专项论证确定的总体实施方案框架，专项任务按照“专项-项目-课题-子课题”四级结构组织实施。专项共设置抗肿瘤药物的个性化分层研究、肿瘤个性化药物研究、代谢性疾病药物分层与生物标志物、代谢性疾病个性化药物研究、个性化药物核心资源系统与可持续应用研究5个项目，并于2016年3月25日在全院范围内发布了招标指南。个性化药物先导专项总体组严格按照指南和我院A类先导专项“目标清、可考核、用得上、有影响”的总体要求，经书面评审、答辩评审两轮专家评审，确定了专项2016年度任务部署，共计5个项目、14个课题、117个子课题。目前，专项2016年度任务已全面部署实施，并同步开展了子课题、课题、项目、专项任务书以及年度计划和年度预算填报工作。



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,以确保完成预定任务目标。

个性化药物先导专项自 2012 年初酝酿筹划,期间历经多轮研讨、论证,经一系列的严格评审,历时四年,于 2016 年全面正式启动实施。“专项来之不易,需要倍加珍惜”。专项任务承担科研人员将积极开展研究工作,

组织跨领域、跨学科的协同攻关,确保完成预定任务目标;专项及项目依托单位将继续加强组织领导、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。力争通过五年时间,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,基本建成我院的“个性化药物”研发体系,研发一批有影响力的成果,切实满足人民普惠健康的迫切需求,为构建中科院乃至我国个性化药物研发创新链,抢占药物研发技术竞争和未来发展制高点提供有力支撑。





个性化药物先导专项总体组

- 首席:** 丁 健 中科院上海药物研究所
- 成 员:** 吴家睿 中科院上海生命科学研究院
耿美玉 中科院上海药物研究所
徐 涛 中科院生物物理研究所
蒋华良 中科院上海药物研究所
李 佳 中科院上海药物研究所
叶 阳 中科院上海药物研究所
阿吉艾克拜尔·艾萨 中科院新疆理化技术研究所
陈纪军 中科院昆明植物研究所
- 职 责:** 由专项、项目及药物创新研究院主要负责人组成，负责专项组织实施，考核和调整方案等事项，并报告领导小组和学术委员会。

个性化药物先导专项学术委员会

- 主 任:** 张亚平 院士 中国科学院
- 副主任:** 陈凯先 院士 上海中医药大学
- 成 员:** 王广基 院士 中国药科大学
杨胜利 院士 上海交通大学
张学敏 院士 军事医学科学院
陈国强 院士 上海交通大学
陈润生 院士 生物物理研究所
钱旭红 院士 华东理工大学
丁奎岭 院士 上海有机化学研究所
侯惠民 院士 药物制剂国家工程研究中心
宁 光 院士 上海交通大学医学院附属瑞金医院
王红阳 院士 第二军医大学
秦叔逵 主任 中国人民解放军第八一医院
- 职 责:** 由国内相关领域专家组成，主要负责对专项的研究内容、学术方向提供咨询和评议。

个性化药物先导专项监理组

组长: 李伯良 研究员 上海生命科学研究院

成员: 沈竞康 研究员 上海药物研究所

王贵海 研究员 原中科院生物局

赫荣乔 研究员 生物物理研究所

郝小江 研究员 昆明植物研究所

职责: 由具有相关专业背景的科技专家和管理专家组成, 负责对项目运行进行监理, 向专项领导小组和中科院重大科技任务局负责。

个性化药物先导专项项目和课题设置情况

| 项目名称 | 项目依托单位 | 项目负责人 | 课题名称 | 课题负责人 |
|--------------------------|--------------------|-------|---|-----------|
| 项目一: 抗肿瘤药物的个性化分层研究 | 中国科学院 上海生命科学研究院 | 吴家睿 | 课题 1: 分子病理表型分析 | 葛高翔 |
| | | | 课题 2: 药物分层的系统生物学分析 | 吴家睿 |
| | | | 课题 3: 抗肿瘤药物新靶标的发现与确证 | 丁 侃 |
| 项目二: 肿瘤个性化药物研究 | 中国科学院 上海药物研究所 | 耿美玉 | 课题 1: 临床抗肿瘤、自身免疫性疾病药物的个性化研究 | 丁 健 |
| | | | 课题 2: 临床前抗肿瘤、自身免疫性疾病药物的个性化研究 | 耿美玉 |
| | | | 课题 3: 基于新靶点的个性化先导化合物的发现研究 | 张 翱 |
| 项目三: 代谢性疾病药物分层与生物标志物 | 中国科学院 生物物理研究所 | 徐 涛 | 课题 1: 现有治疗药物及处于临床研究阶段的候选药物敏感人群与毒副作用人群个性化遗传标记的发现 | 徐 涛 |
| | | | 课题 2: 抗糖尿病药物新靶标的发现与确证 | 刘平生 |
| 项目四: 代谢性疾病个性化药物研究 | 中国科学院 上海药物研究所 | 蒋华良 | 课题 1: 临床候选新药敏感人群与毒副作用人群个性化遗传标记的发现 | 蒋华良 |
| | | | 课题 2: 候选药物的临床前个性化特征研究 | 柳 红 |
| | | | 课题 3: 针对新靶标的个性化先导化合物发现 | 李 佳 |
| 项目五: 个性化药物核心资源系统与可持续应用研究 | 中国科学院 上海药物研究所 | 丁 健 | 课题 1: 个性化药物核心实体资源系统研究 | 陈 奕 |
| | | | 课题 2: 个性化药物研究数据共享系统的集成研究 | 郑明月 |
| | | | 课题 3: 个性化药物核心资源可持续应用的系统研究 | 阿吉艾克拜尔 艾萨 |



个性化药物先导专项人才简介

专项负责人



丁健

中国工程院院士,发展中国家科学院院士。作为主要发明者领导研发了一批抗肿瘤新药,具有自主知识产权的 5 个候选新药目前正处于临床 I -III 期临床研究,3 个申报临床前研究,还有一批候选药物正在进行系统性临床前研究。相关成果申请国内外专利 180 余项,获国内外专利授权 60 多项。发表 SCI 学术杂志 250 多篇论文,他引 5000 多次。获国家自然科学奖二等奖(2 项)、国家科技进步二等奖、上海市自然科学一等奖(2 项)、上海市科技进步一等奖、何梁何利科技进步奖、吴阶平医学研究奖-保罗·杨森药学研究奖一等奖、上海市十大科技精英等各类奖项 10 余项。

项目负责人



吴家睿

上海生科院生化与细胞所研究员,现任中科院系统生物学重点实验室主任,卫生部中国老年保健医学研究会副会长; *Journal Molecular Cell Biology* 主编; *BMC Systems Biology* 副主编; *Frontiers in Systems Physiology* 副主编。1998 年获得中国科学院"百人计划"择优资助,1998 年获得国家杰出青年基金。主要研究方向为细胞活动的蛋白质调控网络和复杂疾病的系统生物学研究。主持过科技部 973 研究计划、国家基金委重点项目等。已经发表了近 100 篇 SCI 收录的研究论文。



耿美玉

上海药物研究所党委书记,副所长,国家自然科学基金委杰出青年基金获得者。作为发明者研发的具有自主知识产权的 1 个候选新药正在进行 II 期临床研究,2 个候选药物正在进行临床前研究。近年,拓展至抗肿瘤药物生物标志物的研究上,发现了 1 个肝癌预后诊断及 2 个受体酪氨酸激酶抑制剂疗效预测与监控生物标志物;在 *J Natl Cancer Inst*、*Cancer Res*、*Int J Cancer*、*J Med Chem*、*Mol Pharmacol*、*Biochem Pharmacol* 等 SCI 学术杂志发表论文 100 余篇;获得国家技术发明一等奖。



徐涛

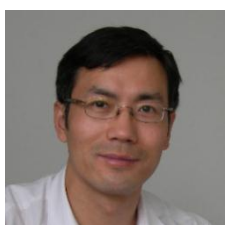
生物物理研究所所长，研究员，博士生导师。国家杰出青年基金获得者，国家自然科学基金二等奖获得者，梁何利科学与技术进步奖获得者，973 计划首席科学家。主要研究方向：研究糖尿病相关囊泡转运和融合过程的分子调控机制，阐明血糖调控的分子细胞机理；同时在超分辨成像和生物标志物的发现方向开展方法学创新研究。在 Cell、Cell Metabolism、Nature Cell Biology、Nature Neuroscience、Neuron、Nature Methods、PNAS 等杂志上发表多篇文章。



蒋华良

上海药物研究所研究员，所长，国家杰出青年基金获得者，新药研究国家重点实验室主任。长期致力药学基础研究和新药研发，他通过生物学、化学和计算科学等多学科的交叉，开展创新药物研究新策略与新方法、先导化合物发现和优化、药物靶标调控机制等研究，取得了系统性的创新成果，是我国药学领域有影响的学科带头人之一。他发展了一系列靶标发现和药物设计新方法，被国际同行广泛关注和应用，推动我国该领域研究水平进入国际前沿。发展了能预测化合物药效的理论计算方法，可靠性获实验验证，解决了药物设计领域的重大难题。他发展的靶标发现方法已有 3000 多用户，其靶标发现成功率和实用性受到国内外同行较高评价，10 余个实验室用该方法发现的候选靶标已获实验证实。与他人合作针对多种重要靶标发现了数十个新结构类型的先导化合物，对新药研发发挥了重要作用。其中，抗 2 型糖尿病候选药物已进入临床前研究，抗肺动脉高压和勃起功能障碍候选药物已申报临床试验，现已分别转让给两家制药企业，进入进一步开发阶段。迄今在国际刊物上发表通讯作者论文 180 余篇、综述 10 篇；合编专著 16 本，译著 2 本；被他引 4070 次。申请专利 115 项，已授权 35 项，实现技术转让 3 项。获国家自然科学基金二等奖、何梁何利科技进步奖等多项奖励，应邀担任 J. Med. Chem. 副主编和其他 5 个国际杂志编委。

课题负责人



丁侃

上海药物研究所研究员，2007 年获得中国科学院“百人计划”择优资助，2011 年获得国家杰出青年基金。现主要从事中草药中靶向性多糖和寡糖的生物活性，构效关系和作用机制研究，并在此基础上从事基于糖类药物新靶标和新药发现研究。主持 863 国家高科技研究发展计划、国家“十一五”“十二五”“重大新药创制”基金、国家自然科学基金杰出青年基金项目、国家自然科学基金重点基金、中国科学院“百人计划”择优资助等 20 项课题，国际专业杂志上发表论文 63 篇。成果已申请或获得国家专利共 40 项（已获授权 30 项，一项美国、欧洲和日本专利）。



葛高翔

上海生科院生化与细胞所研究员，2008年入选中科院百人计划。获2010年度中国科学院上海分院第二届“杰出青年科技创新人才”提名奖。长期从事肿瘤微环境，特别是“细胞微环境对肿瘤发生、发展、转移的作用机制”研究。获得科技部蛋白质重大研究计划、国家基金委重大项目、重点项目和面上项目等支持。在国际专业期刊发表数十篇研究论文。



张翱

上海药物研究所研究员，药物化学研究组长，国家自然科学基金委杰出青年获得者，中科院百人计划。主要从事新药发现中的药物化学基础研究。其中，靶向DNA修复的聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂作为抗肿瘤新药已进入系统临床前研究，靶向肝细胞生长因子受体和间变性淋巴瘤激酶抑制剂正在进行早期临床前评价。研究工作获科技部“十一五”、“十二五”新药创制重大专项和国家自然科学基金的支持。已发表SCI论文100余篇，以第一申请人申请国内国际专利40余项，参编专著6章节。作为主要负责人研发的1.1类抗肿瘤新药希明哌瑞正在开展临床研究。



刘平生

生物物理所研究所研究员。具有脂质代谢和代谢疾病、及脂质和蛋白组学研究的优势。是国际公认的脂滴纯化及脂滴脂质组学和蛋白质组学开拓者之一，已经具备10多年的脂质研究经验。成功地纯化及组学分析了多种物种和多种组织的脂滴，发现了多种参与脂质储存代谢的关键蛋白。近年来的研究工作包括脂肪酸受体介导的葡萄糖吸收（JLR2011）、饱和脂肪酸和不饱和脂肪酸对内质网应激和胰岛素抵抗的调控机制（JLR2011）、炎症因子前列腺素合成酶COX-2与胰岛素抵抗的关系（BBA2016）、心肌细胞脂质储存与心衰的关系（BBA2016）、脂质氧化还原酶家族蛋白17βHSD13引起脂肪肝和糖耐受紊乱（PNAS2014）、基因、转录、和蛋白组学揭示脂质合成代谢相关通路（NAR2014）。刘平生研究员共发表60余篇研究论文，被引用6000多次。得到国际同行高度认可。他同时还担任Journal of Lipid Research等多个国际学术期刊编委。



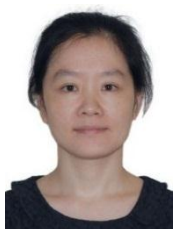
柳红

上海药物研究所研究员，国家杰出青年基金获得者。以先导化合物发现和优化为主线，针对感染、炎症、肿瘤、代谢、心血管及老年性痴呆等多种疾病进行药物分子研究，发现了一批具有深入研究价值的先导结构；围绕药物分子的优势骨架与新结构类型的化合物，开展了系统的有机合成方法学的研究，发展了一系列创新性的、高效的合成方法体系，构建了结构多样化的“优势骨架”杂环库。在Chem Rev、Angew Chem Int Ed、J Med Chem、Nature Struc Mol Biol、Chem & Biol、J Biol Chem、Neuron、Chem Comm、Adv Syn & Catal 和 Org Lett 等国际学术刊物上发表论文270余篇。申请专利54项，获得发明专利证书18项。



李佳

上海药物研究所副所长、研究员；“国家杰出青年科学基金”、中科院“百人计划”和“中青年科技创新领军人才”入选者。主要研究领域为糖尿病与血液肿瘤等代谢性疾病的创新药物发现及临床前研究；药物作用机制和新靶点研究；细胞识别和细胞命运调控化学生物学研究。在国内建立了符合国际规范的糖尿病药物研发与代谢综合症的多靶标集成、多功能筛选、多层次药效评价的标准化技术体系，应用于候选药物的发现与评价。有 15 个候选新药进入系统临床前研究，其中三个候选新药分别以 6088 万元、5000 万元和 3170 万元协议金额转让国内药企，一个候选新药已拿到临床研究批件。已授权国际国内发明专利 50 项，申请 60 项。在 Chem Soc Rev、Advanced Materials、Diabetes、Diabetologia、JBC、Chem Sci、Chem Commun、ACS Appl Mater Interfaces、JMC、Sci Rep 等国际期刊发表 SCI 论文 275 篇，其中通讯作者文章 145 篇，影响因子总和超过 900，总引用超过 4000 次，h 因子为 33。



陈奕

上海药物研究所研究员。申请人长期以来从事抗肿瘤新药研发与肿瘤药理学研究，重点围绕基于动物模型的抗肿瘤药物体内药效特性研究和抗肿瘤转移药物筛选及分子机制探讨等方面开展工作，发表 SCI 收录论文 50 余篇，获授权国际国内专利 9 项，申请专利 30 余项。2009 年底回国后，重点发展并建立了一系列基于不同类型药物作用模式的抗肿瘤药物体内药效学评价模型，尤其是 PDX 模型的建立和应用。作为主要研发骨干参与完成的：4 个抗肿瘤 1 类新药目前正进行临床试验；2 个抗肿瘤 1 类新药递交申报临床试验。迄今主持的科研项目包括科技部重大专项，国家自然科学基金、973 等 10 余项。



郑明月

上海药物研究所研究员，主要研究方向为药物设计与药物信息。在前期工作中，申请人围绕靶标-配体相互作用预测和化合物成药性早期预测平台构建两方面开展工作，通过综合运用化学信息学和数据挖掘等技术手段，结合药物化学合成及药效、药代和安全性评价体系，取得了系统的创新研究成果。近年来，申请人共发表 SCI 论文 82 篇，参与 4 部专著的编写。在 Trends PharmacolSci、J Med Chem、Scientific Reports、J Chem Theory Comput、Bioinformatics (4 篇)、J Chem Inf Model (5 篇) 和 Mol Pharmaceutics 等杂志发表第一作者、通讯及共同通讯作者论文共 30 篇，其中 IF > 4 论文 17 篇；发表论文被他引合计 645 次，使用 Web of Science 统计 H-index 为 16。参与申请发明专利和软件著作权 14 项，其中已获得发明专利授权 4 项，软件著作权 2 项。主持并完成国家自然科学基金 1 项，中科院院人才专项 1 项，作为子课题负责人参加表观遗传学重大专项、药物分子设计技术和高性能计算“863”等项目共 4 项。



阿吉艾克
拜尔·艾萨

新疆理化技术研究所副所长、研究员，国家杰出青年基金获得者。主要从事民族药学研究，在维吾尔医常用药材药效物质基础及作用机理、维吾尔药经典验方和成方制剂的挖掘、整理和质量标准提升、维吾尔药新药研究等成绩突出。近 5 年主持和承担多项国家自然科学基金委联合重点项目、国际合作与交流项目、中国科学院重点部署项目和自治区人民政府专项等重大科研项目，于 2014 年入选国家百千万人才工程。在国内外学术期刊上共发表文章 372 篇，其中 SCI、EI 收录 234 篇，撰写民族药治疗白癜风的相关英文著作 1 部，授权国家专利 77 项，获得中药五类新药临床批件 2 项并转让进入一期临床研究，国家标准品证书 7 件。组建了新疆特有药用资源利用省部共建国家重点实验室培育基地，中科院中亚药物研发中心。以第一完成人荣获 2015 年度、2013 年度和 2011 年度自治区科技进步一等奖、二等奖和三等奖各 1 项。目前担任新疆维吾尔自治区科学技术协会兼职副主席、第十届、十一届全国药典委员会委员、国家标准样品技术委员会委员、哈萨克斯坦国立大学客座教授等。



个性化药物先导专项管理实施细则

第一章 总则

第一条 根据中国科学院“创新 2020”的部署，经过充分论证和凝练，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”（以下简称专项）启动实施。为保证专项顺利实施，规范和加强专项管理，按照《中国科学院战略性先导科技专项管理办法》及《中国科学院战略性先导科技专项管理实施细则（试行）》的规定，制定本细则。

第二条 本专项充分发挥中国科学院建制化优势，由专项牵头单位上海药物研究所联合上海生命科学研究院、生物物理研究所等核心承担单位跨学科、跨领域共同实施，同时结合中国科学院“率先行动”计划，利用中国科学院药物创新研究院（筹）集成优势，实现生命科学、药物研发和临床医学无缝衔接与有机转化，抢占国际医药领域战略制高点。

第三条 本专项组织实施管理的原则：

（一）目标导向，梯次布局。由总体组围绕专项目标分解任务，有机集成；依据任务的性质和成熟度区别予以优先支持、重点支持、择优支持、培育支持等；严格落实“目标清、可考核、用得上、有影响”的总体要求，不断凝炼和聚焦，推动产生重大成果。

（二）科学遴选，择优支持。“公开招标、自由申请、专家评审、择优支持”与“定向招标、专家评审、择优支持”并举。

（三）责权对等，定期评估。明确专项负责人确保专项总体目标实现的责任，并赋予组织实施的全权；第三方评估机制，逐级考核和负责，动态调整。

（四）衔接集成，资源共享。建设个性化药物核心资源系统库；考核平台和资源库的共享与服务；建立促进成果保护和共享的知识产权管理制度。

第二章 组织管理体制

第四条 本专项实行专项领导小组议事基础上的

专项负责人负责制与专项总体组具体组织下的各任务承担单位责任制相结合的领导管理体制。专项和项目牵头单位是保证专项顺利实施并完成预期目标的责任主体。

第五条 专项领导小组主抓重大事项决策和顶层统筹协调，专项总体组全权负责专项的总体协调与组织实施。

第六条 组建院层面的专项领导小组，由分管院领导任负责人，院有关局负责人、专项负责人为成员，作为本专项的最高领导机构，负责专项组织实施过程中的领导协调。主要职责是：

- （一）提出专项总体组建议方案；
- （二）审定专项实施管理细则；
- （三）审定专项年度计划及年度经费预算建议方案；
- （四）审定专项计划任务及经费调整建议方案；
- （五）监督检查专项总体工作进行及目标完成情况；
- （六）协调解决专项实施过程中的重大问题。

第七条 依托专项牵头单位及中国科学院药物创新研究院（筹）成立专项总体组，由专项负责人任组长，项目负责人和中国科学院药物创新研究院（筹）主要负责人为成员，全权负责专项的总体协调与组织实施。主要职责是：

- （一）负责专项任务分解，确定项目、课题、子课题承担单位、任务和经费安排；
- （二）组织相关单位研究制定阶段实施计划，确定节点目标；
- （三）组织编制年度计划与年度经费预算方案；
- （四）检查协调项目、课题、子课题的执行；
- （五）组织年度总结，检查确认年度计划及节点目标完成情况；
- （六）根据进展及任务目标完成情况，提出项目、课题、子课题计划任务及预算调整方案；
- （七）对专项实施过程中的重大问题提出处理建议，提交领导小组审定；



(八) 协商、决策总体组认为有必要的其他重要事宜。

第八条 组建专项学术委员会,充分发挥专家群体的建议、咨询、评估和指导作用,向专项负责人和专项总体组提供重大科学问题的决策建议以及项目评估与调整建议等。

第九条 专项设立总体组办公室,办公室设置在专项牵头单位上海药物研究所,由专项和项目依托单位科研、财务相关人员组成,协助总体组开展日常工作。各级任务负责人可根据需要设立副职或助理,协助本级任务的组织管理。

第十条 承担任务的法人单位要做好统筹协调和提供配套支撑条件,严格执行国家、中科院有关管理规定,认真履行合同条款,接受指导、检查,并配合评估和验收工作。

第十一条 专项负责人和各级任务负责人应集中主要精力从事专项的研究工作。对于主体承担专项任务的子课题及以上负责人,国家层面可以再承担/参与一项药物研发类重大科研任务,但不能与先导的工作内容和成果重复。

第三章 组织实施与过程管理

第十二条 本专项任务按照“专项-项目-课题-子课题”四级结构部署实施,共设置“抗肿瘤药物的个性化分层研究”、“肿瘤个性化药物研究”、“代谢性疾病药物分层与生物标志物”、“代谢性疾病个性化药物研究”、“个性化药物核心资源系统与可持续应用研究”五个项目,项目负责人由专项负责人提名。

每个项目下设若干课题,每个课题下根据总体规划和申请遴选设置子课题,并作为任务立项、经费拨付、汇报考核等过程管理的基本单元。

第十三条 专项总体组根据专项总体目标,加强顶层设计,评审、遴选和确定子课题任务承担单位和团队以及经费配置,组织编制专项实施方案和经费概预算方案。

第十四条 根据遴选情况,重大科技任务局组织各级责任人签订任务书,以明确各方责任和义务。专项和

项目任务书按照5年期限,由重大科技任务局会同条件保障与财务局组织相关单位和人员签订;课题和子课题任务书根据任务需要设定执行期限,由重大科技任务局负责组织相关单位和人员签订。各级任务书自签字、盖章之日起生效。

专项任务书由专项负责人、专项牵头单位法人代表、重大科技任务局、条件保障与财务局和专项领导小组组长共同签署。

项目任务书由项目负责人、项目承担单位法人代表、专项负责人、重大科技任务局及条件保障与财务局共同签署。

课题(子课题)任务书由课题(子课题)负责人、课题(子课题)承担单位法人代表、项目(课题)负责人及重大科技任务局共同签署。

第十五条 专项管理实行年度计划管理制度,每年9月15日前完成下一年的年度工作计划和预算编制,年底对当年度计划内容及目标的完成情况进行经费决算、工作总结并考核。年度考核结果是拨付后续经费的重要依据。

第十六条 专项总体组负责组织编制年度计划及预算,确定年度工作任务,专项各级负责人按照专项、项目、课题、子课题分别向上级提交年度进展情况(含经费决算)报告和下年度工作计划(含经费预算),由专项总体组汇总后提交专项领导小组审议。

第十七条 专项总体组依据年度计划任务检查各项任务进展情况,并组织进行年度总结,形成专项年度工作报告(含经费决算),经专项领导小组审议后于次年1月底前提交重大科技任务局,并经重大科技任务局将经费决算报条件保障与财务局。

根据上级部门要求,参加重大科技任务局组织召开的各项年度工作总结会以及向党组的汇报会等,汇报本专项年度工作进展情况。

第十八条 专项实施过程中,专项总体组对任务执行情况定期评估,并按照专项、项目、课题、子课题,自上而下逐级考核,根据任务执行情况进行动态调整,对进展不力的任务随时中止,并通报任务承担单位;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。

第十九条 专项各级任务应根据任务书规定的研究内容执行年度计划,如确需调整或变更研究目标、考核指标、实施方案、技术路线、各级负责人等事项,实行分级变更调整制度。

专项总体目标及考核指标、专项负责人、专项主要承担单位变更等重大调整,由专项总体组提出调整方案,通过专项依托单位报专项领导小组审定后,报重大科技任务局提请院长办公会审批。

专项(项目)年度考核指标、项目及课题(子课题)负责人变更、课题(子课题)承担单位等调整和变更,由专项总体组通过专项依托单位报专项领导小组审批后,报重大科技任务局备案。

课题及子课题执行过程中的调整,由课题(子课题)负责人和承担单位提出并逐级报课题和项目负责人批准后,由专项总体组审批并通过专项依托单位报专项领导小组备案。

确需中止的课题/子课题,由总体组提出书面意见,通过专项依托单位报领导小组审批,并提交重大科技任务局备案。

第二十条 对于承担“个性化候选新药临床前研究”课题的子课题负责人,应在签订任务书的同时签订“临床前个性化研究子课题承诺书”,承诺按照约定时限完成子课题所涉及的候选新药的临床前研究。

第二十一条 子课题负责人若由于不可抗拒原因无法按计划完成该候选新药的临床前研究,应及时提交子课题变更或终止申请;对于未达到第二十条所述承诺书要求且未及时提交子课题变更或终止申请的子课题负责人,将不得再承担本专项任务。

第四章 专项验收与评估

第二十二条 专项实行逐级验收的机制。总体组负责组织课题(子课题)验收,并将验收结果报领导小组审定。

被验收课题(子课题)存在下列情况之一者,不通过验收并进行问责:

(一)未能完成任务书规定的研究内容和考核目标;

(二)提供的验收文件、资料、数据(含财务数据)不真实;

(三)未经批准,逾期半年以上。

第二十三条 总体组和根据专项(项目)任务完成情况、各课题(子课题)的验收情况,在专项/项目执行期终止后及时向重大科技任务局提交专项/项目验收申请和全套验收资料,重大科技任务局负责组织专项(项目)任务验收。如有特殊原因不能按时验收的专项/项目,应提前向重大科技任务局提出延迟验收的申请。

第二十四条 在专项各级任务的阶段评估和验收评估中,应努力采取第三方评估或国际评估的形式。

第五章 经费管理

第二十五条 专项实行年度预算管理制度,坚持“集中财力,突出重点,科学安排,合理配置,单独核算,专款专用”的原则,加强预算执行管理,严格按专项执行进度安排经费,当年结存经费冲抵下一年度预算安排。

第二十六条 专项经费是指在专项实施过程中发生的与科研活动直接相关的费用。主要包括:设备费、材料费、测试化验加工费、燃料动力费、差旅费、会议费、国际合作与交流费、出版/文献/信息传播/知识产权事务费、劳务费、专家咨询费、专项外协费、其他费用等。

专项外协费仅指专项实施过程中确有必要委托外单位整体设计加工的费用。承担单位应提出真实的专项外协依据,并通过合同或任务书的形式对专项外协内容进行明确,专项外协费不得层层转拨。

第二十七条 专项实行年度管理的预算制,按年度预算执行计划拨款,并结合计划执行情况建立动态调整机制。按规定程序逐级审核批准后,按照部门预算管理的要求,将年度预算细化到子课题承担单位。

第二十八条 承担单位应当严格按照批复的预算执行。确需调整的,在保持专项总预算不变的前提下,由子课题承担单位自行做出调整,并于年底前将预算调整情况报总体组备案;其中设备费、专项外协费、差旅费、劳务费、会议费、专家咨询费、国际合作交流费一



般不得调整增加。在专项执行期间出现目标和技术路线调整、承担单位变更等重大事项，致使专项经费预算总额发生调整的，按规定程序报财政部核批。

第二十九条 各任务承担单位应严格服从院主管部门或者上一级任务承担单位对经费使用与管理情况组织的监督检查以及财务验收，按照要求报送相关材料。监督检查的结果、承担单位预算执行情况等，将作为承担单位编制预算、调整预算安排以及按进度核拨经费的重要依据。

第三十条 专项通过验收后，各承担单位应当在3个月内及时办理财务结账手续，并由承担单位编制决算，逐级报至总体组，依托单位审核汇总后经重大科技任务局报条件保障与财务局。经费如有结余，应当按照财政部关于结转和结余资金管理的有关规定执行。

第六章 成果、知识产权和资产管理

第三十一条 建立知识产权保护工作的长效机制，指定专门机构和人员负责知识产权工作，必要时可委托知识产权专业机构负责相关工作。

第三十二条 建立知识产权全过程管理制度。

在立项阶段，完成《知识产权分析报告》，对项目涉及领域国内外知识产权保护情况以及可能形成的知识产权转移转化前景进行分析。《知识产权分析报告》应作为实施方案编制及论证的必要内容。

在实施阶段，应跟踪同期国内外相关研发进展与知识产权保护情况，进行知识产权分析，向项目负责人提出技术路线调整等建议。

在验收阶段，提交《知识产权总结报告》，对项目实施期间知识产权创造情况进行总结，提出知识产权转移转化策略。《知识产权总结报告》应作为项目验收的必要内容。

在项目验收后三年内，继续跟踪相关知识产权转移转化情况。

第三十三条 专项的研究成果，包括专著和论文等，均应用中英文标注“中国科学院个性化药物先导科技专项资助”和任务编号（Supported by the "Personalized Medicines—Molecular Signature-based Drug Discovery

and Development", Strategic Priority Research Program of the Chinese Academy of Sciences, Grant No. XDA12000000)。

专项实施过程中形成的论文、学术报告等发表、发布前，课题（子课题）责任单位要进行审查和登记，涉及到应当申请专利的技术内容，在提出专利申请前不得发表、公布或向他人泄漏。

专项实施过程中形成的技术秘密、研发的关键器件等，在对外公布及转让前，应经总体组审定并报领导小组审批。未经批准不得公布转让。

专项实施过程中形成的科技成果，在申报国家科技奖等各类奖励时应服从总体组的统筹安排，申报前须经得总体组同意。

第三十四条 专项实施过程中形成的化学、生物学相关数据和实物资源，应纳入“个性化药物核心资源系统”平台，并按照要求提供相关信息和实物，以实现专项内部资源、信息的共享与集成。

第三十五条 建立专项简报制度，积极开展专项重大成果宣传。

第三十六条 专项实施过程中形成的固定资产属国有资产，一般由承担单位使用和管理，院有权进行调配。

第三十七条 成果转化及无形资产使用产生的经济效益按《中华人民共和国促进科技成果转化法》和国家有关规定执行。

第三十八条 组织实施专项应优先使用已有大型科学仪器设备，提高已有大型科学仪器的使用效率。专项经费购置或形成的大型科学仪器设备、科学数据、自然资源资源等，在保障有关参与单位合法权益的基础上，按照国家有关规定开放共享，以减少重复浪费，提高资源使用效率。

第七章 档案、保密管理

第三十九条 专项完成后，应按国家有关档案管理规定，各任务承担单位必须完备相关技术文件、财务预算和决算报告等，专项验收时应同时组织档案验收。

第四十条 各任务承担单位必须严格遵守国家和

我院相关保密管理规定，建立层次清晰、职责明确的保密工作责任体系，按照保密管理体系要求开展本任务内涉密信息管理工作，确保保密工作责任落实到人。

第八章 罚则

第四十一条 实行责任追究制度。对在专项实施过程中失职、渎职，弄虚作假、科研不端行为等，按照有关规定严肃追究相关责任人和单位的责任；构成犯罪的，依法追究刑事责任。

第四十二条 对于违反本办法使用和管理经费的，除依照《财政违法行为处罚处分条例》（国务院令 427

号）的规定追究有关单位和人员的责任以外，视情况予以缓拨、停拨经费，情节严重的则按程序终止研究任务；涉嫌犯罪的，应当依法移送司法机关处理。

第九章 附则

第四十三条 本办法由专项总体组负责解释和修订。

第四十四条 本办法自发布之日起施行。

附件：个性化药物先导专项（子）课题变更调整申请表。

个性化药物先导专项（子）课题变更调整申请表

| | | | |
|---|--|------|--|
| 课题编号 | | | |
| 课题责任人 | | 联系方式 | |
| 课题名称 | | | |
| 课题责任单位 | | | |
| 课题起至年限 | | | |
| 变更内容： <input type="checkbox"/> 课题责任人变更； <input type="checkbox"/> 课题责任单位变更（名称 <input type="checkbox"/> /实体 <input type="checkbox"/> ）； <input type="checkbox"/> 课题合作单位变更（名称 <input type="checkbox"/> /实体 <input type="checkbox"/> ）； <input type="checkbox"/> 课题目标、研究内容、任务、技术路线调整； <input type="checkbox"/> 执行期变更（延期__月）； <input type="checkbox"/> 课题中止； <input type="checkbox"/> 其他 | | | |
| 变更事由：（请根据填报要求详细说明课题/子课题变更申请内容及变更理由，应充分说明变更的必要性、合理性和可行性） | | | |
| （根据实际情况填写，此页可延长） | | | |

| | |
|------------------------|-------------|
| 提交的变更材料清单（详见变更材料提交要求）： | |
| 1. | |
| 2. | |
| ... | |
| 子课题责任人： | 签章 年 月 日 |
| 子课题责任单位意见： | 签章 年 月 日 |
| 课题负责人意见： | 签章 年 月 日 |
| 项目负责人意见： | 签章 年 月 日 |
| 专项负责人意见： | 签章 年 月 日 |



个性化药物先导专项经费管理实施细则

根据中国科学院“创新 2020”的部署，经过充分论证和凝练，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”（以下简称专项）启动实施。为保证专项顺利实施，规范专项经费管理，提高经费使用效益，按照《中国科学院战略性先导科技专项经费管理实施细则（试行）》的规定，制定本细则。

第一章 概预算编制

第一条 概预算是反映任务经费需求和确定财政经费投入的重要依据，是专项各项目间合理配置资源的基础。专项实行五年概算与年度预算相结合的管理方式。执行期限不足 5 年的，按照执行期限编制概算。

第二条 概算主要用于初步框定五年期内的经费投入总额。年度预算主要用于确定当年的经费投入总额，应于上年 9 月 15 日编制完成。预算评估评审应于每年 9 月 30 日前完成。

第三条 概预算应根据实施方案由子课题、课题、项目、专项逐级编制汇总。概算纳入任务书签署范围，经批准的年度预算签署预算书。

第四条 概预算由专项总体组组织各承担单位和任务负责人共同编制，总体组根据任务分解情况以及年度考核情况，确定项目、课题、子课题的经费配置，充分体现总体组的调控能力。

概预算由条件保障与财务局聘请中介机构评估评审。根据评估评审意见，专项总体组对概预算进行调整，并经专项领导小组审定后报送条件保障与财务局。

第五条 条件保障与财务局将专项领导小组审定的年度预算报财政部。每年 11 月底前，将财政部下达的下一年度预算通知各承担单位。下达的年度预算与申请预算不一致时，由专项总体组组织各承担单位修订年度工作计划和年度预算书。

第六条 根据确定的年度预算，条件保障与财务局、

重大科技任务局会同专项总体组，组织专项各级任务承担单位和负责人按照任务书签署层级签署各级任务年度经费预算书。签署的年度预算书是专项任务承担单位预算执行的依据。

第七条 专项经费预算直接下达到子课题承担单位。总体组可以根据实施方案任务分解情况以及年度考核情况，对项目、课题、子课题的年度预算安排、拨付和使用等提出意见，对于未完成年度计划目标的项目、课题、子课题可以调减各年度预算安排，充分赋予总体组调控能力。

第二章 预算执行

第八条 加强预算执行管理，各项目、课题、子课题应根据确定的年度预算和工作任务编制预算执行计划，确保当年预算当年执行，当年未能执行的预算一律冲抵下年度预算。

第九条 总体组组织专项任务承担单位编制分月预算执行计划，于 11 月底前报送条件保障与财务局。预算执行计划实行“分级编制、统一管理”，专项任务承担单位应照“谁用款、谁编制”的原则，由子课题、课题、项目逐级上报汇总。

第十条 预算执行计划纳入预算书签署的范围，并作为考核专项预算执行情况的重要依据。

第十一条 编制预算执行计划时，应将预计到年底的结转资金和下年度经费预算统筹安排。

第十二条 预算执行计划在报上一级任务承担单位的同时，应报本单位财务部门和科研计划部门，并纳入单位的总体预算执行计划。

第十三条 各任务承担单位应严格按照制定的预算执行计划执行，对由于客观因素导致无法执行的，应于 5 月下旬前提出预算和执行计划调整方案，由专项总体组审核同意后统一报送条件保障与财务局，以便条件保障与财务局向财政部提出申请，安排预算调整。

第三章 经费支出管理

第十四条 专项经费管理实行任务承担单位法人负责制。单位法人应通过完善内部控制制度、相关部门权责，确保专项经费支出按照预算合理合规使用。

第十五条 专项经费直接下达到子课题承担单位，应纳入单位财务统一管理，实行单独核算，不得与其他项目经费混收混支，确保专项经费专款专用。

第十六条 承担单位应根据签订的任务书，按照院《关于战略性先导科技专项经费管理及 ARP 系统科研项目维护的通知》（计字〔2011〕133号）统一要求，设立带有明确标识的科研课题核算账号，并确保与院指定的专项编号在 ARP 核算系统中始终保持关联关系。

第十七条 专项经费是指在专项实施过程中发生的与科研活动直接相关的费用。主要包括：

（一）设备费：是指在专项实施过程中购置或试制专用仪器设备，对现有仪器设备进行升级改造，以及租赁使用外单位仪器设备而发生的费用。专项设备应优先纳入任务承担单位修购专项安排，对于修购专项确实无法安排的专用设备或使用率极高的常用小型设备，应在充分说明必要性的前提下在预算申报书中提出申请。对于单台/套/件价格在 200 万元以上的仪器设备，应当按照《中央级新购大型科学仪器设备联合评议工作管理办法（试行）》的有关规定执行。

（二）材料费：是指在专项实施过程中由于消耗各种必需的原材料、辅助材料等低值易耗品而发生的采购、运输、装卸和整理等费用。

（三）测试化验加工费：是指在专项实施过程中由于承担单位自身的技术、工艺和设备等条件的限制，必须支付给外单位（包括项目和课题承担单位内部独立经济核算单位）的检验、测试、设计、化验及加工等费用。

（四）燃料动力费：是指在专项实施过程中相关大型仪器设备、专用科学装置等运行发生的可以单独计量的水、电、气、燃料消耗费用等。

（五）差旅费：是指在专项实施过程中开展科学实验（试验）、科学考察、业务调研、学术交流等所发生的外埠差旅费、市内交通费用等。差旅费的开支标准应当按照国家有关规定执行。

（六）会议费：是指在专项实施过程中为组织开展相关的学术研讨、咨询以及协调任务等活动而发生的会议费用。应当参照国家有关规定，严格控制会议数量、规模、开支标准和会期。

（七）国际合作与交流费：是指在专项实施过程中相关人员出国及外国专家来华工作而发生的费用。国际合作与交流费应当执行国家外事经费管理的有关规定。

（八）出版/文献/信息传播/知识产权事务费：是指在专项实施过程中，需要支付的出版费、资料费、专用软件购买费、文献检索费、专业通信费、专利申请及其他知识产权事务等费用。

（九）劳务费：是指在专项实施过程中支付给专项组成人员中没有工资性收入的相关研发人员（如在校研究生等）和临时聘用人员等的劳务性费用。专项任务承担单位聘用的参与专项研究任务的优秀高校毕业生在聘用期内所需的劳务性费用和有关社会保险费补助，可以在劳务费中列支。

（十）专家咨询费：是指在专项实施过程中支付给临时聘请的咨询专家的费用。专家咨询费不得支付给参与专项研究及其管理相关的工作人员。

（十一）专项外协费：仅指专项实施过程中确有必要委托外单位整体设计加工的费用。承担单位应提出真实的专项外协依据，并通过合同或任务书的形式对专项外协内容进行明确。

一般在一个完整课题（子课题）由院外单位承担且与之签署任务书时使用该科目，经费根据总体组意见，主体部分由院直接下达到承担单位。其他由我院任务承担单位与外单位发生的业务委托关系，且与院外单位签署合同的，纳入其他相关预算科目。

（十二）其他费用：是指在专项实施过程中除上述支出项目之外的其他直接相关的支出。其他费用应当在申请预算时专项说明特殊性，单独列示，单独核定。

（十三）间接费用：专项间接费用预算由院直接下达到研究所，用于补偿我院专项任务承担单位为专项任务提供的现有仪器设备及房屋，水、电、气、暖消耗，有关管理费用的补助支出以及绩效支出等。编制间接费用概（预）算时，间接费用一般不超过直接费用（前述



12项费用之和)扣除设备购置费后的13%。

间接费用经费纳入单位财务统一管理,统筹安排使用。各任务承担单位在院下达的间接费用预算以外,不得再以任何名义在课题经费中重复提取、列支相关费用。

各任务承担单位应与相关课题组或研究单元,按照研究所内部核算制度和院下达的专项间接费用预算明确相应的经济关系。

第十八条 专项执行期间出现目标和技术路线调整、承担单位变更等重大事项,致使专项经费预算总额发生调整的,按规定程序报财政部核批。在保持专项总预算不变的前提下,由子课题承担单位自行做出调整,并于年底前将预算调整情况报总体组备案;其中设备费、专项外协费、差旅费、劳务费、会议费、专家咨询费、国际合作交流费和其他费用一般不得调整增加,间接费用不得调整。调整预算表将作为专项年度总结的依据。

第十九条 专项任务承担单位应按国家有关规定加强专项外协经费的管理,加强对外协的必要性、外协单位的能力及外协任务与专项相关性方面的审核。

第二十条 专项任务承担单位应加强设备采购和大宗材料采购管理,采购内容应与预算相一致。实行设备选型、合同签订、审批等不相容职务分离制度,完善设备和大宗材料采购实地、实物验收工作。涉及政府采购的,按照政府采购有关规定执行。

第二十一条 会议费、专家咨询费、差旅费等国家和院明确规定支出标准的,应严格按照有关规定和标准执行,劳务费、测试化验加工费等无明确标准的,单位应结合市场价格,制定内部标准。

第二十二条 专项任务承担单位应明确专门的财务人员和科研管理人员,参与专项预算编制,跟踪专项预算执行情况,负责专项相关核算和经费管理工作。

第四章 决算与财务验收管理

第二十三条 专项实行年度决算报告制度。各级承担单位应当按照规定编制年度财务决算报告,并进行预决算对比分析。决算由承担单位财务部门牵头编制。决算报告按项目层级逐级审核、汇总后,由总体组汇总报条件保障与财务局和重大科技任务局。年度决算与年度

工作计划一并纳入年度总结内容。

第二十四条 课题(子课题)因故中止,承担单位财务部门应当及时清理账目与资产,编制财务报告及资产清单,报送总体组。总体组提出清查处理意见并报条件保障与财务局和重大科技任务局备案。

第二十五条 已完成的项目、课题(子课题)应及时编制总决算报告,并及时提出财务验收申请。

第二十六条 专项结束时,总体组负责组织对课题(子课题)进行财务和任务验收。条件保障与财务局和重大科技任务局在总体组验收的基础上,负责对专项和项目进行财务与任务验收。财务验收可以包括中介机构审计和专家组验收两个环节。

第二十七条 专项通过验收后,各任务承担单位应当在验收通过之日起3个月内及时办理财务结账手续,并由承担单位编制决算,逐级上报至专项依托单位,专项牵头单位审核汇总后报条件保障与财务局和重大科技任务局。专项经费有结余,应按照财政部关于结转结余资金管理的有关规定执行。

第二十八条 存在下列行为之一的,不得通过验收:

- (一) 编报虚假预算,套取国家财政资金;
- (二) 未对专项经费进行单独核算;
- (三) 截留、挤占、挪用项目经费;
- (四) 违反规定转拨、转移项目经费;
- (五) 提供虚假财务会计资料;
- (六) 未按规定执行和调整预算;
- (七) 其他违反国家财经纪律的行为。

第五章 监督管理

第二十九条 各任务承担单位应严格服从院组织的专项监理和巡视,接受院主管部门或者上一级任务承担单位组织的财务检查,按照要求报送相关材料。

第三十条 对于未通过财务验收,存在弄虚作假,截留、挪用、挤占项目经费等违反财经纪律的行为,院有关部门可以取消有关单位或个人今后三年内申请院级科研项目的资格。同时建议有关部门给予纪律处分。构成犯罪的,依法移送司法机关追究刑事责任。

第六章 附则

第三十一条 本细则由专项总体组负责解释和修订。

第三十二条 本细则自发布之日起施行。

附件：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”专项科研经费预算调整申请。

个性化药物先导专项科研经费预算调整申请

| 申请日期: | | | |
|---|----------|--------|-----------|
| (子) 课题名称 | (子) 课题编号 | | |
| 承担单位 | 起止时间 | 调整金额 | |
| 经费预算调整情况说明及理由: | | | |
| 申请人/经办人: 子课题负责人: | | | |
| 附件清单 (补充或证明性材料) | | | |
| 1. 经费预算调整表 (附表1) | | | |
| 审 批 意 见 | 科研部门 | 财务部门 | 子课题承担单位领导 |
| | 项目主管: | 分管人员: | |
| | 部门负责人: | 部门负责人: | |
| 注: 1. (子) 课题负责人根据实际需求, 填写预算调整理由, 需明确原预算内容、变更后预算内容及任务相关性、必要性。 2. 将本电子版发送至课题联系人, 签字后一式三份。年底前, 课题联系人将经费调整汇总后逐级发送至项目联系人和专项联系人备案。 | | | |

附表1

经费预算调整表

| | | | | 金额单位: 万元 |
|----|----------------------|-------|---------|-----------------|
| 序号 | 科目名称 | 原预算经费 | 拟调整预算经费 | 调整后预算经费 |
| | (1) | (2) | (3) | (4) = (2) + (3) |
| 1 | 经费总额 | | | |
| 2 | 一、直接费用 | | | |
| 3 | 1、设备费 | | | |
| 4 | (1) 设备购置费 | | | |
| 5 | (2) 研制设备费 | | | |
| 6 | (3) 设备改造与租赁费 | | | |
| 7 | 2、材料费 | | | |
| 8 | 3、测试化验加工及计算分析费 | | | |
| 9 | 4、燃料动力费 | | | |
| 10 | 5、差旅费 | | | |
| 11 | 6、会议费 | | | |
| 12 | 7、国际合作与交流费 | | | |
| 13 | 8、出版/文献/信息传播/知识产权事务费 | | | |
| 14 | 9、劳务费 | | | |
| 15 | 10、专家咨询费 | | | |
| 16 | 11、专项外协费 | | | |
| 17 | 12、其他费用 | | | |
| 18 | 二、间接费用 | | | |



个性化药物先导专项总体组暂行管理办法

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”（以下简称专项）的总体协调与组织实施由专项总体组全权负责，为规范和加强总体组权责，保证专项顺利实施，按照《中国科学院战略性先导科技专项管理办法》及《中国科学院 A 类战略性先导科技专项管理实施细则（试行）》、《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”管理实施细则》的规定，制定本办法。

第一条 依托专项牵头单位及中国科学院药物创新研究院（筹）成立专项总体组，由专项负责人任组长，项目负责人和中国科学院药物创新研究院（筹）主要负责人为成员，全权负责本专项的总体协调与组织实施。主要职责是：

- （一）负责先导专项任务分解，确定项目、课题、子课题承担单位、任务和经费安排；
- （二）组织相关单位研究制定阶段实施计划，确定节点目标；
- （三）组织编制年度计划与年度经费预算方案；
- （四）检查协调项目、课题、子课题的执行；
- （五）组织年度总结，检查确认年度计划及节点目标完成情况；
- （六）根据进展及任务目标完成情况，提出项目、课题、子课题计划任务及预算调整方案；
- （七）对专项实施过程中的重大问题提出处理建议，提交领导小组审定；
- （八）协商、决策总体组认为有必要的其他重要事宜。

第二条 专项设立总体组办公室，办公室设置在专项牵头单位上海药物研究所，由专项、项目依托单位科研、财务相关人员组成，协助总体组开展日常工作，主要负责协调和推进专项整体实施、日常管理、项目进展、人员投入、经费管理等。

第三条 专项总体组会是总体组进行讨论、协商、决策的主要形式。设立专项总体组例会制度，每季度召开一次；根据专项组织实施需要，可不定期临时召开总体组会议。

第四条 专项总体组会由组长负责召集，总体组成员认为有必要时，可建议组长召开总体组会议。

第五条 总体组决策主要采取协商形式；必要时，总体组组长可提议采用无记名投票。

第六条 总体组组长和成员具有同等的投票权，按照“少数服从多数”的原则，确定投票结果；总体组组长拥有对总体组决议及专项有关事宜的否决权。

第七条 建立总体组会请假制度。总体组成员原则上应全部出席总体组例会，确实无法出席者，应以书面形式（或传真）向组长请假，说明无法出席原因，经组长批准后可请假缺席。一年之内，经批准最多可请假缺席例会一次，超过一次者将取消总体组成员资格。

第八条 对于时间紧迫、来不及召开总体组会的重要事宜，或其他不便安排总体组会的情况，经总体组组长同意，可采取书面形式（传真、电子邮件）征集总体组成员意见。

第九条 总体组日常工作由专项管理办公室负责协助开展。

第十条 本办法由专项总体组负责解释和修订。

·战略决策·

STRATEGY AND DECISION



全球与中国精准医学计划推进总览

□文/陆彩女

【摘要】：2015年1月30日，美国白宫正式发布文件启动“精准医学计划”。奥巴马提议在2016财年内向该计划投入2.15亿美元，以便更好地了解疾病形成机制，进而为实现“精准施药”铺平道路，并希望以此“引领一个医学新时代”。目前，欧美等国政府大力支持和推行精准医学，并已取得了初步进展。个性化药物数量和针对的疾病种类在不断增加、公众对精准医学的认知程度逐步加深等。本文重点介绍近年来国内外精准医学领域的相关政策、计划及项目进展等情况，并对其管理特点做了浅析。

1 全球精准医学发展概述

精准医学 (Precision Medicine) 是以个体化医疗为基础，随着基因组测序技术快速进步以及生物信息与大数据科学的交叉应用而发展起来的新型医学概念，本质上是通过基因组学、蛋白质组学等技术和医学前沿技术，对于大样本人群与特定疾病类型进行生物标志物的分析与鉴定、验证及应用，从而精确找到疾病产生的原因和治疗靶点，并对一种疾病的不同状态和过程进行精确亚分类，最终实现对于疾病和特定患者进行个性化精确治疗的目的，提高疾病预防与诊治的效益。美国国立卫生研究院 (NIH) 院长弗朗西斯·柯林斯 (Francis Collins) 在《新英格兰医学杂志》(2015年3月4日) 上就“精准医学计划”发表评述并指出：精准医学并不是一个全新的概念，其实质就是“个性化医疗”。精准医学 (又译精准医疗)，通常又称个性化医学 (Personalized Medicine，又译个性化医疗) 或分层医疗 (Stratified Medicine)，本文的精准医学内涵包括以上三个概念。

精准医学可提升患者疗效，并可给患者带来如下益

处：增加疾病预防几率、更快选择最佳治疗方案、有效避免药物负面影响、改善管理方法、提升生活质量以及提供更多治疗选择等。其中，精准医学的基础是个性化诊断，而核心在于个性化药物。美国国立卫生研究院 (NIH) 主管 Francis Collins 说：“个性化药物的强大之处在于自己的基因和其它可预测信息使患者可采取针对自身的治疗措施，而不是以往那种‘放之四海而皆准’的疗法。”

目前，欧美等国家政府大力支持和推进精准医学，并在一些国家取得了初步进展，主要体现在以下几个方面。

① 个性化药物数量不断增加。截止2015年5月，FDA批准的带有基因标签的药物共有137个 (图1)。

② 个性化药物针对的疾病范围不断扩大。在上述137个带有基因标签的药物中，肿瘤领域的药物数量最多 (41个，30%)，其次是精神疾病 (24个，18%) 和感染性疾病 (15个，11%) (图2)。

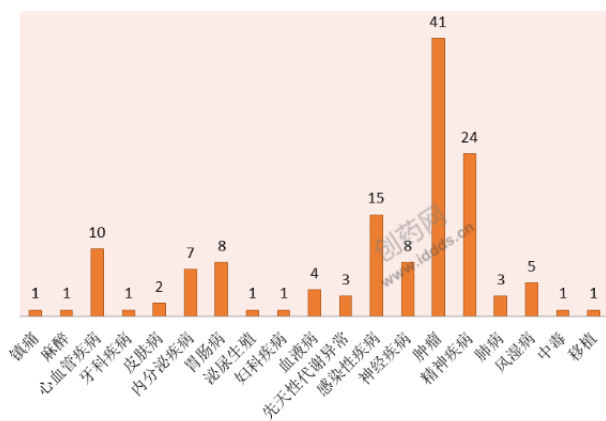


图 1: FDA 批准的带有基因标签的药物在各治疗领域的数量

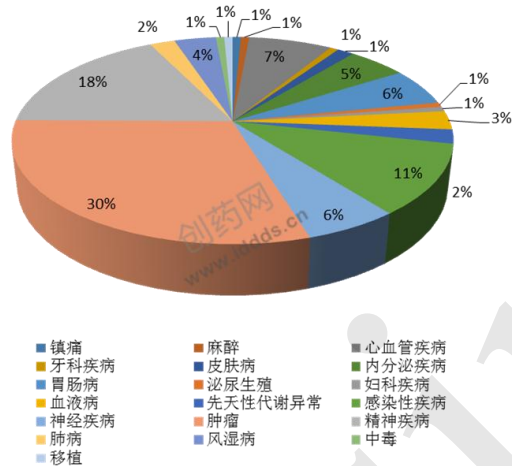


图 2: FDA 批准的带有基因标签的药物在各治疗领域的占比

③公众开始逐步认可精准医学所带来的益处。根据美国的一项全球调查显示，91%的人认为精准医学可“帮助我和我的医生选择更可能有效的疗法”；90%的人认为可“更好地控制预防或治疗疾病”；91%的人认为可“帮助降低或避免治疗副作用”；88%的人认为可“带来更少的有创手术”；87%的人认为可“帮助避免试验和错误用药”。

④个性化药物可大幅度提高存活率。在血癌领域，有近 250 种药物处于研发中，5 年存活率增长至 70%；在慢性白血病领域，5 年存活率自首个被归类为靶向治疗药物的伊马替尼 (Imatinib) 上市以来从 31%增长至 89%，慢性粒细胞白血病患者由于批准的靶向治疗药物越来越多，其寿命已接近平均寿命；在转移性黑色素瘤

领域，从 2002 年 BRAF (VRAF murine sarcoma viral oncogene homologue B1) 基因突变被发现以来，FDA 批准了 3 个新靶向药物，治疗存活率高于普通化疗存活率；在转移性结直肠癌领域，针对结直肠癌细胞分子受体 (表皮生长因子受体 EGFR) 的药物提高了患者的 5 年存活率，从 1975~1977 年间的 50%增长至 2004~2010 年间的 65%。

⑤精准医学可提高医疗保健体系效率。例如，在乳腺癌领域，如果女性在治疗前接受肿瘤基因检测，会降低 34%的化疗使用；在转移性结直肠癌领域，如果患者在治疗前接受 KRAS (v-Ki-ras2 Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog) 基因检测，年度医疗费会节省 6.04 亿美元；在中风领域，如果在使用血液稀释剂时能进行基因检测，那么每年可有效帮助 1.7 万人预防中风。

⑥企业、协会、研究机构等之间的合作推动个性化药物的研发。以肺癌领域为例，肺癌管理协议 (Lung-MAP) 与生物制药企业、NIH、FDA、患者及疾病组织合作用综合基因监测，发现了肺癌患者的基因突变，对其实施具体的调查性治疗，在单个临床试验协议下开展手术。Lung-MAP 使用基因信息将患者与具体调研后个性化化疗法匹配，所有工作都在同一项研究中。信息和资源共享还加速了药物研发，提高试验效率，使新药能更快地用到患者身上。首先，进行患者的基因信息存档，发现可能会造成扁平细胞肺癌的基因突变，再基于其基因信息接受靶向治疗，最后患者接受高度个性化的靶向治疗并由研究人员收集数据，进而推进新药研发。可以说，精准医学可推动产生新型的临床研究模式。

⑦制药公司积极推动个性化药物的研发。据统计，目前全球制药公司的所有在研产品管线中，42%的新药有可能成为个性化药物，预计未来 5 年个性化药物的研发会增加 33%的投入。其中，肿瘤领域在研药物中，73%的肿瘤药物有可能成为个性化药物，未来 5 年预估会增加 69%的个性化药物。

⑧越来越多的肿瘤突变基因被发现。尽管仍存在挑战，科研人员已发现很多造成肿瘤的基因突变，包括：7 个结直肠癌的突变基因、11 个肺腺癌的突变基因和 5

个乳癌的突变基因。基于这些突变基因，可更好地开展基因检测和测试，对显示不同突变基因的患者开展个性化治疗。

⑨各国政策制定者对个性化药物的兴趣日增。美国能源和商业委员会、美国众议院、美国肿瘤临床协会、精准医学联盟（PMC）等出台的美国抗癌计划、21世纪治愈计划、奥巴马精准医学计划、英国政府出台的十万人基因组计划等计划中，都针对个性化药物的不同发展阶段推出不同的政策方案，促进精准医学领域持续创新，让更多患者能享有个性化药物。

为了让科研管理者和科研人员对全球精准医学有关政策、规划的情况有较全面了解，本文对近年来国内外在精准医学领域的相关政策、计划及项目情况进行归纳。

2 各国管理政策与计划

2.1 美国

美国国家研究理事会（NRC）在2011年起草《向着精准医学迈进》的报告时，就提出了精准医学的相关

概念。2011年，美国退伍军人事务部（VA）启动了百万老兵项目（Million Veteran Program），旨在建立全球最大的囊括遗传基因、军事曝光、生活方式和健康信息的数据库之一。2015年1月20日，美国总统奥巴马在2015年国情咨文演讲中宣布了精准医学计划（Precision Medicine Initiative）。9月，NIH发布《精准医学集群项目：建立21世纪医学研究基金会》的白皮书，详细描述了精准医学志愿者招募、数据管理等内容。10月，白宫发布了《美国国家创新战略》，大力支持包含精准医学在内的九大领域的研发。同时，美国计划2016年投入2.15亿美元用于精准医学计划项目（表1）。此后，美国各方积极参与至精准医学相关项目中，如立法机构开始着手推出支持PMC计划的法案；美国知名高校（哈佛、斯坦福、麻省理工学院、加州大学洛杉矶分校、宾夕法尼亚大学、杜克大学等）都推出了精准医学相关的课程，主动介绍精准医学领域的相关知识。可以说，精准医学在美国已经上升至国家战略层面，美国政府积极支持并推动精准医学的发展，各方也主动响应国家计划，参与进精准医学相关的研究和工作中。

表1：美国2016财年精准医学计划预算分配

| 受资助机构名称 | 预算金额(美元) | 主要用途 |
|----------------------|----------|---|
| 美国国立卫生研究院（NIH） | 1.3 亿 | 用于招募 100 万或更多的志愿者参与开放负责的数据共享，以推动对健康和疾病的理解并建立新的研究方法的基础 |
| 美国国家癌症研究所（NCI） | 7000 万 | 用于癌症基因组形成机理及其治疗药物的相关研究 |
| 美国食品药品监督管理局（FDA） | 1000 万 | 用于建立项目数据库及其准确、安全、可靠的监管机制 |
| 美国国家卫生信息技术协调办公室（ONC） | 500 万 | 用于设立标准以确保数据共享不会侵犯隐私，并实现系统之间数据的安全交换 |

2.1.1 NIH 研究计划

美国 NIH 精准医学计划包括短期目标和长期目标：短期目标是关注癌症预防与治疗；长期目标是通过超过 100 万美国志愿者进行基因测序、收集生物样本和饮食/生活方式等信息，建立一个综合性的科学知识环境，扩大精准医学实践规模，提升对疾病风险评估、疾病机制把握及疾病最佳治疗方案的预测，为健康和卫生保健

等诸多领域带来最大利益。

短期目标包括：(1) 与制药公司合作开展临床试验，基于肿瘤分子标志物测试八项组合疗法；(2) 制定耐药性解决方案；(3) 使用“液体活检”血浆开发新方法来评估药物反应以及抵抗可能产生的耐药性；(4) 发展新的肿瘤细胞模型预测药物组合反映并定义耐药机制。

长期目标包括：(1) 鼓励和支持新一代科学家开发创造性新方法，来检测、测量和分析广泛的生物医学信



息——包括分子、基因、细胞、临床、行为、生理和环境参数，实现关键科学和医疗问题的应答网络；(2) 推出 100 万人以上的美国全国队列研究，以推动对健康和疾病的认识。该项研究参与的志愿者将分享他们的基因信息和生物标本、如化验结果和核磁共振 (MRI) 扫描等电子医疗数据、如热量的消耗和环境的风险等生活数据，通过移动医疗设备进行追踪，这将有助于研究人员了解基因组变化和其它健康因素如何影响疾病的发展。参与者将有权控制信息的共享程度，获得自己的健康数据的同时形成大数据信息。

2.1.2 NCI 研究计划

NCI 在精准医学方面的研究目标是设计更快更有效的癌症检测手段，以个性化癌症治疗为基础，扩大临床癌症试验，进行癌症探索，并在全国范围内建立“癌症知识网络”，及时分享创新技术，推动科学的发展。NCI 的精准医学研究项目包括：NCI 平移和治疗研究、NCI 基因组学和癌症生物学研究、NCI 免疫学和免疫治疗研究、NCI 癌症成像研究。研究任务包括：

a) 开展大规模临床试验：招募所有类型的癌症患者，然后，根据患者的肿瘤特定遗传异常选择靶向药物。另一方法体现在 NCI 肺癌-MAP 研究，招募同一种类型的癌症患者，然后，对患者基因组进行细分，定义成基因组子集，每个子集使用不同的靶向药。这些试验试图将基因组研究结果链接到临床数据，为癌症预防、早期诊断和早期干预确定新的策略。

b) 克服耐药性：1) 在诊断时获得癌症发展模型，在复发时揭示耐治疗机制；2) 在肿瘤 DNA 和细胞中分析循环血液样品，开发预测复发的方法，临床或放射学研究来定义之前发现的问题；3) 测试靶向剂组合物临床试验，寻找克服抗药性的方法。

c) 建立知识系统：建立信息平台支持应对肿瘤治疗的基因数据信息，该知识体系将包括遗传、生化、环境和临床数据，从患者角度来定义分子亚型，并确定癌症治疗和预后的方法。精准医学计划知识系统还有一部分是基于预期的“大数据”对精准药物试验构建预测模型，增加对治疗反应的精确度。

2.1.3 FDA 研究计划

FDA 在精准医学计划项目中的作用包括：获取新的专利和推进高质量数据库的开发，以保证监管机构在精准医学和公共医疗保健方面的研究需求；鼓励将下一代测序技术 (Next Generation Sequencing, NGS) 迅速转化为临床应用，同时建立更加严格的审查管理机制，以确保该技术在医疗保健和公共卫生等领域能够持续创新发挥作用；对 NGS 制定新评价体系，使 NGS 可通过一次检测就能获悉一个患者是否携带有遗传突变，从而能使医生从海量的基因信息中迅速获取患者的遗传信息。

2.1.4 ONC 研究计划

2015 年 3 月，美国国家卫生信息技术协调办公室 (ONC) 隐私和安全工作组发出更新健康大数据的审议，在支持已有的白宫健康大数据项目基础上，重点支持精准医学计划。ONC 致力于保障精准医学的先行者 (患者) 的健康隐私和数据信息安全，建立数据共享和数据使用方面的标准，以确保数据共享不会侵犯隐私，并实现系统之间数据的安全交换。

2.2 英国

英国在 2009 年就开始提出精准医学的概念。2010 年，英国成立了全国性的精准医学创新平台，加快英国精准医学造福患者、医护供应者和企业的发展和更新速度。2012 年，英国政府出台了“十万人基因组计划”，旨在对英国国民医疗保健体系 (NHS) 记录的 10 万名患者进行全基因组测序。2014 年，该计划开始实施，并从政府和私人渠道获得了 3 亿英镑资金。2015 年 3 月，英国 10 家生物制药公司联手打造企业的基因组学专业网络 (GENE) 联盟，目标是加速新型诊断和治疗手段的研发。6 月，Genomics England 宣布四家公司 (Congenica、Omicia、Nanthealth 和药明康德 Wuxi Nextcode) 入选参与英国“十万人基因组计划”，对首批 8000 名患者的基因组数据进行分析 and 解读。其中，Congenica 和 Omicia 公司致力于罕见病的分析，Nanthealth 公司则针对癌症分析，药明康德 Wuxi

Nextcode 针对罕见病和癌症。11 月，英国政府宣布将再追加 3.75 亿美元用于支持“十万人基因组计划”。2016 年 1 月，首批通过“十万人基因组计划”获得基因诊断的孩子在 Great Ormond 街区医院收到了他们的结果。

此外，英国还积极推出精准医学孵化器，建设全国范围的精准医学弹射中心网络。2015 年 7 月，英国创新中心为了加速精准检测和个体化用药的发展，推出了精准医学孵化器，并由该孵化器搭建国家精准医学网络。英国政府的创新机构 Innovate UK 已为精准医学孵化器前 5 年的运营拨款 5000 万英镑（约合 7760 万美元）。同月，英国财政大臣奥斯本宣布英国精准医学弹射中心总部落户剑桥生物医学园，其区域卓越中心则分别位于北英格兰、北爱尔兰、苏格兰、威尔士和南英格兰。剑桥总部和五大区域中心将共同组成国家精准医学弹射中心网络。同时，英国政府还整合了基因治疗中心（Genomic Medicine Centers, GMCs）网络，针对罕见病和癌症，与 Genomics England 和 Health Education England 开展密切合作，寻找、募集适合十万基因组项目的患者。目前全英国已经设立了 13 个 GMC，在全英国积极推广基因检测服务和精准医学。

英国在精准医学领域专门成立了项目协调小组，汇聚了来自政府、资助机构、慈善机构和学/协会代表。小组成员包括：创新英国（主持）、英国关节炎研究、英国癌症研究、卫生部、北爱尔兰卫生社会服务及公共安全部、北爱尔兰投资、知识转移网络、医学研究理事会、国家健康及卓越护理研究所、国家卫生研究所、英国 NHS、苏格兰政府卫生委员会、英国贸易与投资、威尔士政府、医学科学院（观察员）、药品及医护产品监管委员会（观察员）。英国在精准医学领域的发展路径及其所采取的具体措施详见表 2。目前，英国精准医学路线图初版的侧重点是英国公共部门和慈善机构资助的众多基础设施。未来版本的精准医学发展路线图将对参与竞争医疗的英国企业进行调查，并将结果与英国贸易与投资已在线公开的数据进行关联。

英国在精准医学的相应基础设施建设和药物研发工作方面投入不可小觑。英国政府及各资助机构对精准医学的资助包括：（1）英国政府每年投入 5 亿英镑给英国健康研究所的基础设施建设，支持实验性药物研发和英国 NHS 临床试验；（2）研究合作投资基金会有 3 亿英镑，可用于支持行业合作伙伴与英国高等教育研究机构，其中，截止 2013 年，生命科学项目已从中获得 1.465 亿英镑；（3）生物催化剂项目有 1.8 亿英镑资金，可支持中小型企业（通过向技术战略委员会申请）和高校（通过向医学研究理事会申请）主持的转化型生命科学项目；（4）技术战略委员出资 6000 万英镑，支持企业主导的精准医学项目，该项目也属精准医学创新平台 2 亿英镑的一部分；（5）医学研究理事会 4 年投入 6000 万英镑用于资助非肿瘤精准医学申请项目；（6）癌症研究技术（CRT）和欧洲投资基金会、CRT 先锋基金联合推出 5000 万英镑项目，连通癌症药物发现和早期发展，并且目前该项目第一期已结束；（7）医学研究理事会资助了面向精准医学，以疾病为中心的学术和行业合作联盟，同时惠康基金会资助了基础生物医学研究和转化医学项目。

此外，英国技术战略委员会启动的精准医学创新平台，也同时资助企业主导的项目活动，且其合作方健康科技和药物知识转化网也帮助联络各机构，通过会议和工作组推动了精准医学领域的创新。英国癌症研究和癌症研究技术还向肿瘤研究提供了主要资助，并提供了转化研究资助和专家支持，且支持患者加入研究。

英国政府联合地方政府、地方资助机构，支持高校、科研机构和企业开展精准医学方面的研究工作以及推广相应医疗服务是英国精准医疗推动一大特点。例如，苏格兰政府、苏格兰资政理事会、格拉斯哥市理事会、格拉斯哥大学和斯特拉斯克莱德大学与英国政府签订了协议，旨在推动当地在精准医学领域的研发和服务推广，助力当地经济发展。



表 2：英国创建基因服务的路线和采取的措施

| 路线 | 措施 |
|---|---|
| 发展新型诊断、分析、信息和健康记录 | <p>为基因异常或疾病风险进行实验室检测，包括样品处理和存储、基因组分型、阵列使用、全基因组测序、基因银行等。</p> <p>NHS 基因服务部、学术研究机构和实验室均已成立，都加入各地 GMCs 网络。GMCs 又可通过联合英国生物样品中心（提供样品存储）和 Genomics England 获取专业设施和服务。包括提供全国范围内的全基因组测序和分析，协调关联研究和新发现的管理。供应链上的机构认证和质量保证可以确保适时的严格处理和实验室作业，产生未来治疗所需的可靠的、翔实的基因序列。</p> |
| 发展癌症基因分子诊断。 | <p>每个 GMC 内，指定的癌症中心正在建立基于基因组开展癌症组织检测和肿瘤子特征表达的分子诊断实验室。为肿瘤学家和癌症外科医生发现新的治疗方法。</p> |
| 对基因和临床信息进行分析、生物信息学和解释。 | <p>快速检测患者全基因并产生 TB 级别的基因测序数据，用于对比患者群体和未患病群体。Genomics England（大学和专业商业合作伙伴团体）正推动建立相关数据系统，并培训生物信息学专家和分析师。</p> |
| 开发支撑系统和处理过程的信息技术，如患者电子病历、生物信息学、分析、数据处理和安全性。 | <p>NHS 正大力投入关联基因数据和日常临床护理所需的信息技术。重点关注数据处理和数据安全性——患者数据的保密性是英国路径的基石。</p> |
| 开发新型临床路径 | <p>为患者个人及其家庭提供从前期测试到悉心治疗的全过程的患者临床护理和管理战略。</p> <p>对于罕见病，NHS 正建立全国网络。对所有相关患者提供 2~3 个咨询专家，或是协调当地受训员工提供临床护理工作。</p> |
| 开发新型临床路径 | <p>确保患者可以通过建议、咨询和心理辅导知晓信息。</p> <p>针对常见的具有遗传基础的疾病（如囊性纤维化），链接到每个 GMCs 网络中各机构的疾病领域专家将会发挥主导作用，同时运行一些专门的诊所。</p> |
| 面对面或远程向高危患者终生提供适当、必要的咨询和护理流程。 | <p>英国健康和卓越护理研究所 NICE、皇家学院和专业机构会支持对患有类似疾病患者的治疗路径。</p> |
| 为肿瘤患者提供基于基因数据的肿瘤学临床护理和个性化药物。 | <p>癌症中心及其癌症网络与 GMCs 关联，允许肿瘤学家、外科医生、放射科医生和病理学家审查精确的肿瘤基因构成。</p> |
| 建立可基于基因类型信息的处方系统。 | <p>临床医生能为每个患者设计合适的个性化疗法。这可以快速将新发现转化为全国每家癌症服务中心患者的利益。</p> |
| 提供生育服务，包括产前基因检测和基于透明结果数据并严格监管的临床胚胎选择。 | <p>每家 GMC 都可提供孕前检测和体外受精及胚胎选择等生育服务。使携带严重遗传疾病的夫妇可选择是否阻止将此基因突变遗传至其后代。最重要的是这些服务都获得了全国监管机构人类生育和胚胎管理局的审核和认证，以确保所有生育服务都提供最好的结果。</p> |
| 建设研究和发能力 | <p>让所有患者都有参与临床试验并从中获益的机遇。</p> <p>每家 GMC 都有可开展临床试验的医院，包括一些专业设施和经过专业培训的人员。NHS 认识到患者能够从参与试验中受益，因此 NHS 决定最大化可参加试验的人数。这项政策是保证快速转化为临床受益的关键因素。</p> |
| 建立药物基因组学方面的研究和发关系，开发个性化药物。 | <p>每家 GMC 都会和许多高校建有联系。这些高校都会开展基础性的基因组学研究和提升生物信息学和分析学的工作，建立新型检测、监控和药物研发方法。多数高校部门已与行业和制药公司合作。</p> |
| 成立综合教育和培项目 | <p>建立有正规高质量课程的教育和培训医生及其他医护人员的项目，包括在职培训、更广泛的教育和公众参与。</p> <p>培训是英国推进利用基因组信息成为主流临床医学长期计划的一个组成部分。英格兰健康基因教育项目给医生和医护工作者设立了一系列资格认证、课程和资源。GMCs 关联的高校和委托并提供了研究生课程。还有一个更大的向公众传播基因组学及其影响的项目，包括使用社交媒体。</p> |

| | | |
|-------------|--|--|
| 与商业机构建立密切联系 | 与制药公司建立联系，以尽早获取新型精准药物。 | NHS 与制药行业建立了深厚的联系。合作重点在快速发展新精准药物，尽早预防或治疗疾病。这与 NHS 的利用资源以保障人民健康而不是在疾病晚期时进行治疗的宗旨相吻合。 |
| | 成立一个具有商业价值、不断发展的医疗技术单元用于生产设备、分析、试剂及早期药物。 | 英国增加分离和生产财富医疗技术公司数量的目标正鼓励全球合作伙伴都能受益的创新。当地合作方，包括 GMCs、高校、科学园区、医院和主要护理医疗设施都在通力合作促进创新。精准医学发射机帮助企业从样品雏型转为大规模商业化生产。 |
| | 与众多其它商业机构保持联系，支撑所需的基础设施。 | 英国商业服务供应商的专业人员越来越多，这是法治基因组项目基础设施的核心所在。英国拥有全球领先的合法实践者，他们有治疗患者和知识产权方面的专业知识，有管理咨询和企业的经验以及相关设施设计的技能。全球领先的金融中心伦敦提供大量的投资者和资本来源。坚信英国能够发展好基因组学，相关部门欢迎国外直接投资。 |

2.3 中国

我国在 2006 年提出“精准外科”的概念。目前，“精准外科”涵盖了病情评估、临床决策、手术规划、手术作业和围术期管理等以手术为中心的外科实践全过程。尽管目前“精准外科”概念的外延与本文阐述的“精准医学”有相通之处，但从本质上来说两者还是有所不同的。“精准医学”强调的是医疗全过程，并且是以基因组学和蛋白质组学为基础，具有疾病预防与提前控制的功能。虽然我国没有明确提出精准医学的概念，但是实际上，在 2014 年 3 月，国家卫计委医管局就发布了开展高通量基因测序试点的通知，明确试点的项目包括产前筛查和产前诊断、遗传病诊断、肿瘤诊断与治疗、植入前胚胎遗传学诊断等。直到 2015 年 1 月美国政推出“精准医学计划”后，中国政府及各相关机构开始加快了发展精准医学的步伐，出台了更多利于精准医学发展的相关政策和计划。2015 年 1 月，国家卫计委妇幼健康服务司发布《关于产前诊断机构开展高通量基因测序产前筛查与诊断临床应用试点工作的通知》，批准了 109 家医院开展高通量基因测序技术临床试点，主要以医疗机构为主。同年 3 月还发布了第一批肿瘤诊断与治疗项目高通量基因测序技术试点单位名单。

2015 年 2 月，习近平总书记批示科技部和国家卫生计生委，要求国家成立中国精准医学战略专家组，共 19 位专家组成了国家精准医学战略专家委员会。2015 年 3 月，科技部召开首届国家精准医学战略专家会议，

成立由 19 人组成的专家委员会。计划 2030 年前投入 600 亿元，其中，中央财政支付 200 亿元，企业和地方财政配套 400 亿元。4 月 15 日，卫计委和科技部组织生物医药等领域专家，同中国科学院等部门共同研讨精准医学计划。5 月 10 日，国务院发布《关于取消非行政许可审批事项的决定》，取消了第三类医疗技术临床应用准入审批，包括造血干细胞移植、基因芯片诊断、免疫细胞治疗等第三类医疗技术临床应用。7 月 29 日，中央电视台大幅报道了“精准医学”并透露中国正在筹建自己的人群全基因组数据库和样本库，为精准医学奠定基础。7 月 31 日，卫计委医政医管司发布了《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南（试行）》和《肿瘤个体化治疗检测技术指南（试行）》，进一步提高临床实验室开展药物代谢酶和药物靶点基因检测技术和肿瘤个体化用药基因检测技术的规范化水平。12 月 11 日，“中国个体化用药-精准医学科学产业联盟”在上海正式成立，标志着我国首个精准医学领域的产学研一体化联盟正式组建。

2016 年 1 月 11 日，中科院“中国人群精准医学研究计划”正式启动。该计划由北京基因组所牵头，中科院多个院所交叉学科团队参加，旨在 4 年内完成 4000 名志愿者 DNA 样本和多种表现型数据采集，并对其中 2000 人进行深入精准医学研究，包括全基因组序列分析，建立基因组健康档案和针对一些重要慢性病的遗传信号开展疾病风险和药物反应的预警和干预研究。这一计划还包括进行糖尿病人群的表现基因组研究和肿瘤



早诊与治疗的精准医学方案等研究项目。

2016年3月8日,科技部公布《关于发布国家重点研发计划精准医学研究等重点专项2016年度项目申报指南的通知》,指南明确将“精准医学研究”列为2016年优先启动的重点专项之一,并正式进入实施阶段。

2016年3月25日,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”正式启动,在全院范围内发布了招标指南。专项任务按照“专项-项目-课题-子课题”四级结构组织实施,共设置抗肿瘤药物的个性化分层研究、肿瘤个性化药物研究、代谢性疾病药物分层与生物标志物、代谢性疾病个性化药物研究、个性化药物核心资源系统与可持续应用研究5个项目、14个课题、117个子课题。目前,专项2016年度任务已全面部署实施,并同步开展了子课题、课题、项目、专项任务书以及年度计划和年度预算填报工作。

2.4 其它国家和地区

除了美国和英国,国外还有其它国家/地区积极推进精准医学方面的研发工作。欧盟在参与英国精准医学研究资助项目的同时,还资助了SMAR7-B10MEMSND A诊断设备的研发项目以及葡萄牙再生性及精准医学研发中心的建立。荷兰政府调拨1.5亿欧元,资助企业和学术界的精准医学项目。卢森堡政府调拨1.4亿欧元,用于发展生物银行、肺癌测试和系统生物学研究。印度生物技术部(DBT)也于2015年12月发布了“2015~2020年国家生物技术发展战略”,其中,在慢性病生物学领域,计划重点针对心脑血管疾病、肥胖与糖尿病、癌症、精神疾病与神经系统疾病,发展精准医学,并推动以治疗为主向以预防为主的医学模式转变。

3 小结

美国、英国、欧盟、印度等主要国家和国际性组织都已积极参与到精准医学中,支持精准医学的研发工作和其它相关工作,但目前主要是美国和英国这两个大国在精准医学领域投入较多,相关计划也更具体,实施工作更深入,更具有广泛代表性和可借鉴意义。

从时间上来看,英国是最早提出精准医学的概念并且也是最早开展精准医学方面相关研究工作和实施资助计划的国家,但把精准医学推向全球,使其产生全球性影响力的却是美国,尤其是美国的“精准医学计划”,一经推出,“一石激起千层浪”。此后,全球主要国家纷纷积极投入至精准医学方面的支持和研发工作中。

从各国资助额及资助模式来看,目前英国在精准医学领域投入的最多,且投入不仅来自大英政府,还包括欧盟委员会、地方政府、其它私立基金会/慈善机构、协会和高校等多方资助者。从中央到地方、从公立到私立,英国各个层级都在支持精准医学的研发及相关工作。受助对象不只国家研究机构和监管机构,还包括大量的英国中小企业、高校和医院等,旨在通过联合中小企业和高校,更好地实现精准医学的研究和商业化目标。美国在精准医学的投入额方面目前不如英国多,且目前主要资助几个大型国立机构,尚未在全国形成各层各级的资助模式。

从管理模式上来看,美国的精准医学计划主要以大型国立研究机构和资助机构为主,依托美国国立卫生研究(NIH)和FDA以及其它政府办公室等,尤其是美国NIH和FDA,分别开展研究工作和机制体系的构建工作。英国主要依托已有的英国国民医疗保健体系(NHS)和Genomics England开展精准医学的相关研究工作,同时还着手构建了精准医学弹射中心网络、基因治疗中心网络以及精准医学专项小组等积极在全英国推广精准医学。虽说英美两国目前在对精准医学的管理模式方面稍有差别,但总体来说都是采取政府主导的、由上而下的管理方式。

从计划实施路径与实施内容来看,英国提出了明确的基因服务路线图,并以包括诊断、临床、研发、教育、商业化五大领域为目标,“十万人基因组计划”为落脚点开展相关工作;美国则以肿瘤治疗与预防为着手点,先实现肿瘤领域的精准医学和个性化用药,再追求通过“百万基因组计划”扩大精准医学的实践规模。不过,英美两国均强调并且一致认为数据是精准医学走向成功的关键基石,都重视基因数据的共享和安全生产工作,通过建立基因数据库以及这些数据库系统之间的共享,

形成精准医学推广所需的基因大数据库,同时也都强调要保证这些数据的安全,保障在实现大数据共享的同时能保护个人隐私。此外,英国在精准医学的教育培训方面也较好,英格兰健康基因教育项目已经面向医生和医护人员设立了一系列资格认证,并提供了相关课程和资源。

对于我国精准医学的发展,拟在采各国之所长的同时尚需兼顾我国国情。以下思考结合各方专家观点总结而成,以飨读者。

(1) 政府主导、地方配合的精准医学管理模式。

由于精准医学基本上是推翻了现有的医疗范式,并且需要大量的人力、物力、财力以及技术的投入和支持,所以政府积极主导精准医学的开展和推广工作,将会极大地推动精准医学在我国的发展工作。但同时由于我国人多、地广且医疗资源地区分布不均,因此,精准医学的发展和推广工作也离不开各地地方政府以及相关各业的支持,只有这样才有可能从根本上改变现有的医疗模式和医疗服务体系。正如北京清华长庚医院执行院长董家鸿于2013年提出的“应该将精准医学作为提升国家医疗品质和效益的重要战略,纳入国家医疗行业发展规划,在医政部门支持和指导下,以全国医疗行业协会为主导,组织专家制定精准医学理念指导下的疾病诊疗规范、临床实践指南、临床路径、医疗质量和效益评价体系,全面推动精准医学在县级以上医疗机构的普及和应用。”

(2) 完善精准医学监督机制和管理体系。目前我国在医疗教育培训以及医疗服务体系相关法律和善后机制方面相对滞后,各层次的医学教育质量参差不齐,各类医学会更没有发挥应有的监督机制和应急处理机制,导致医患纠纷高发。要想真正解决这些问题,并在全国推广精准医学,就必须建立更为完备的监督机制和管理体系,包括教育培训监管机制、医生上岗资格认证

机制、药企/医院准入机制、资料资源共享共用机制、基因大数据开放共享机制、数据安全保障机制等。

(3) 以我国高发病种为着陆点。精准医学的推广目的是造福人民大众,国家在发展和推广精准医学的同时,也要以我国的患者和群众为主要对象,快速实现可治疗我国高发病种种的精准医学。据统计,我国是结核病、抗生素滥用和肝病高发国,并拥有1.2亿乙肝患者和病毒携带者;每年新增310万癌症患者、220万癌症死亡患者,除肺癌以外,主要癌种为消化道癌、肝癌、胃癌、食管癌、结肠癌等;每年300万心血管疾病死亡患者、高血压患者达2.6亿、糖尿病患者超过1亿人、糖尿病潜在人群1.5亿。那么,政府在制定相关政策规定,部委、基金在出台有关项目和计划,研究机构在开展相关研究工作时,就可以上述高发病种为入手点,开展精准医学领域的研究和相关试点工作。

(4) 加强相关的商业机构联系。中国工程院院士、中国医学科学院院长曹雪涛曾指出:“精准医学是个系统工程,不是仅凭测一下基因就可以的事。”所以说,精准医学的发展和推广是医疗全行业的事,不只是高校、研究机构的研究工作,还要紧密联合医院、制药公司、学协会等,努力建立精准医学方面的全国性开放、共享科研平台和协同创新中心,并构建众多健康科技孵化器,把企业和科技研发结合起来,实现产学研一体化,并且努力做到覆盖整个医疗全过程的医疗范式转变,实现疾病提前预判和控制以及基因诊断与个性化用药的精准治疗。

总的来说,精准医学已在全球掀起了一股浪潮,中国目前也已经参与到了这股浪潮中来。与此同时,个性化药物的研发也已然成为精准医学发展过程中不可或缺的重要组成部分。精准医学在全球范围内的兴起,必将引导新药研发向着更加合理的方向发展。



【参考资料】

1. http://www.phrma.org/chart_pack_personalized_medicine_2015;
2. <http://health.sohu.com/20151228/n432842582.shtml;>
3. http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/2015_Progress_Report_PM_at_FDA1.pdf;
4. [http://www.research.va.gov/mvp/;](http://www.research.va.gov/mvp/)
5. <https://www.congress.gov/bill/114th-congress/house-bill/6/text;>
6. <https://www.govtrack.us/congress/bills/110/s976;>
7. <https://www.nih.gov/sites/default/files/research-training/initiatives/pmi/pmi-working-group-report-20150917-2.pdf;>
8. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/503689/Healthcare_UK_Genomics__Personalised_Medicine__DIGITAL.pdf;
9. http://baike.baidu.com/link?url=vBH-0NkwT_v4UnVlkyeyRGtZ5ZfD8814Duc6nmBCb3UesPtSFE7Ai03OW1RoA7nE9qpH5TElkGo1c0Yb5eFHafzZTSrRc3Tq0d6EEuX85MsQ11f2ir5xQQznxv1CI2bq;
10. Value of Personalized Medicine[EB/OL][2016-05-19]http://www.phrma.org/chart_pack_personalized_medicine_2015;
11. <https://www.nih.gov/sites/default/files/research-training/initiatives/pmi/pmi-working-group-report-20150917-2.pdf;>
12. <https://www.whitehouse.gov/the-press-office/2015/10/21/fact-sheet-white-house-releases-new-strategy-american-innovation;>
13. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/301775/UK_Stratified_Medicine.pdf;
14. http://www.jhrd.gov.cn/art/2016/1/11/art_9793_678144.html;
15. http://www.most.gov.cn/mostinfo/xinxifenlei/fgzc/gfxwj/gfxwj2016/201603/t20160308_124540.htm;
16. http://cordis.europa.eu/project/rcn/197119_en.html;
17. http://www.dbtindia.nic.in/wp-content/uploads/DBT_Book-_29-december_2015.pdf;
18. 董家鸿等. 精准外科 [J]. 中华外科杂志,2015,53(5): 321-323;
19. <http://www.biodiscover.com/news/celebrity/117614.html;>
20. <http://www.dxy.cn/bbs/topic/32861887;>
21. http://news.xinhuanet.com/health/2015-04/23/c_127722954.htm;
22. [http://www.huaxia.com/hxjk/jkbb/2015/06/4460631.html.](http://www.huaxia.com/hxjk/jkbb/2015/06/4460631.html)



·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

态栏目将围绕 2015 年 FDA 批准的 13 种个性化药物（见刊末附表），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。

本期内容重点剖析 2015 年 FDA 批准的肿瘤疾病领域 5 个个性化药物情况。下期将继续刊载 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——肿瘤篇

□文/黄瑶庆、周映红

【摘要】：基因突变是引发肿瘤的重要原因。在非小细胞肺癌、乳腺癌和白血病等肿瘤的治疗过程中，基于遗传学的个性化药物开发成为热点，且目前与这些肿瘤相关的生物标志物的研究也较为成熟。本文围绕 2015 年 FDA 批准的 5 种肿瘤个性化新药，针对其治疗领域——非小细胞肺癌、结直肠癌、黑色素瘤及乳腺癌的个性化药物研发进展进行简介，并对该 5 个药物（Alecensa、Tagrisso、Lonsurf、Cotellic 和 Ibrance）的个性化特征、研发历程、核心专利、市场展望等信息进行深度剖析。

1 全球肿瘤个性化药物概况

新一代测序技术以及药物基因组学（Pharmacogenomics）的发展为个性化药物的研发带来了新的契机。2015 年 FDA 批准的 45 个新药中有 13 个是个性化药物，其中，抗肿瘤领域的个性化药物数量最多（5 个），占比达 38.46%。肿瘤个性化药物研发如火如荼有多方面原因：首先，高度异质性是肿瘤最主要的本质特征，这种高度异质性是在肿瘤的发生发展和演进过程中特定细胞亚群发生基因突变所造成的；其次，随着近几年抗肿瘤药物基因组学的迅猛发展，人们对肿瘤的认识已经突破了以往的组织学、病理学分型，进入了基于基因异常的分子分型新时代。抗肿瘤药物研发从传统的基于“疾病表型”的研发模式逐渐转向基于“疾病分子分型”的研发模式。随着 BRAF（V-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1）、EGFR（Epidermal growth factor receptor）、ALK（Anaplastic lymphoma kinase）以及 BCR-Abl（Breakpoint cluster region-c-abl oncogene）等抑制剂的上市，给肿瘤靶向治疗带来了新的希望，也为肿瘤个性化药物的进一步发展奠定了基础。阿斯利康的非小细胞肺癌（NSCLC）药物吉非替尼（Gefitinib）

就是肿瘤领域个性化药物的成功范例，目前已经成为是针对有 EGFR 突变 NSCLC 的标准一线用药，据 IMS 数据，2014 年吉非替尼是全球肺癌市场排名第 4 的产品，销售额为 6.23 亿美元，占据 6.2% 的市场份额。

药物基因组学在药物治疗反应的识别、不良反应的避免及药物剂量的优化中发挥重要的作用，对个性化药物的开发具有一定的指导作用。据 FDA 官方统计，截止 2015 年 5 月，FDA 批准的带有药理基因组学标志物标签的肿瘤治疗药物共有 41 个，在所有疾病领域中药物数量最多（图 1，详见创药网独家报道——“肿瘤个性化药物汇总”）。

目前，肿瘤领域与药效学相关的基因研究主要包括：表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂与 EGFR 基因突变、间变性淋巴瘤激酶抑制剂与 ALK 融合基因、雌激素受体调节剂与细胞色素 P450；与药物毒性相关研究包括：硫嘌呤类抗代谢药物与硫嘌呤甲基转移酶、喜树碱类药物与尿苷二磷酸葡萄糖醛基转移酶、氟尿嘧啶类药物与二氢嘧啶脱氢酶和胸苷酸合成酶、抗叶酸类药物与亚甲基四氢叶酸合成酶。部分具有代表性的抗肿瘤个性化药物及其主要的相关基因见表 1。

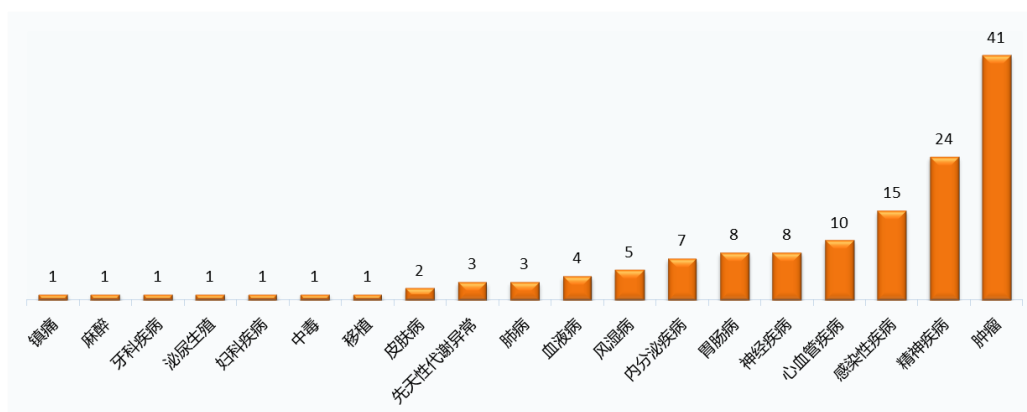


图 1: FDA 批准的带有基因标签的药物在各个治疗领域的数量

表 1: 部分具有代表性的抗肿瘤个性化药物及其主要的相关基因

| 药物 | 基因 | 基因型/表型 | 临床意义 |
|------------------|--------------|--|----------------------------------|
| 吉非替尼 | EGFR | 19/21 号外显子突变 | 药物反应较好 |
| | | 20 号外显子 T790M 突变 | 原发/继发性耐药 |
| | T790M, Met | 突变阳性 | 原发性耐药 |
| 克唑替尼 | CYP3A/CYP2D6 | 慢代谢型(酶失活或活性较低) | 药物清除率降低,暴露量增多 |
| | | 突变阳性 | 药物反应较好 |
| 他莫昔芬 | ALK, MET | 突变阳性 | 药物反应较好 |
| 6-巯基嘌呤/咪唑嘧啶/硫鸟嘌呤 | CYP2D6 | CYP2D6 * 4, * 10 | 血浆活性代谢产物浓度低,预后较差 |
| | | TMPT | 正常代谢型,建议使用正常剂量 |
| | | * 1/ * 1 | 毒性反应增加,建议以正常剂量的 30% ~ 70% 作为起始剂量 |
| 伊立替康 | UGT1A1 | * 1/ * 2, * 1/ * 3A, * 1/ * 3B, * 1/ * 3C, * 1/ * 4 | 毒性反应增加,建议以正常剂量的 30% ~ 70% 作为起始剂量 |
| | | * 2/ * 2, * 3A/ * 3A, * 3B/ * 3B, * 3C/ * 3C, * 4/ * 4 | 毒性反应严重,建议以正常剂量的 10% 作为起始剂量 |
| | | UGT1A1 * 28, * 6 | 活性代谢产物暴露量增高,毒性反应增多 |
| 5-氟尿嘧啶/替加氟/卡倍他滨 | DPYD | * 1/ * 1; * 1/ * 5; * 1/ * 6; * 1/ * 9A | 严重毒性反应风险低 |
| | | * 1/ * 2A; * 1/ * 13; * 1/rs67376798 | 严重毒性反应风险中等,剂量减半 |
| | | * 2A/ * 2A; * 13/ * 13; rs67376798 | 严重毒性反应风险较高,避免用药 |
| 甲氨蝶呤 | MTHFR | 677C > T, 1298A > C | 毒性反应风险增加 |

来源: 中国新药杂志, 2014, 23, 1999-2004.

2 肺癌个性化药物研发进展

2.1 相关基因突变及药物研发

尽管组织学特征和标志物表达依然是临床肿瘤诊断的基础,但是新一代基因测序技术和高通量基因组分析平台取得的最新进展使研究人员获得了更多的癌症基因突变类型。本节着重介绍肺癌相关的基因突变情况,这些基因突变都有可能成为肺癌个性化药物研发的靶标。图 2 显示了不同组织分型肺癌(肺腺癌、肺鳞癌、小细胞肺癌)的基因突变情况。KRAS 和 BRAF 突变发现之后,EGFR 突变也随后在肺腺癌病人中被发现,并且 EGFR 抑制剂对这些病人显示出了较好的疗效。随

后在肺腺癌中又发现了更多的癌基因突变,包括 HER2 (人类表皮生长因子受体 2) (ERBB2)、MET (编码肝细胞生长因子受体)、纤维母细胞生长因子受体 1 (FGFR1)、FGFR2; 以及肺腺癌中的癌基因融合,包括间变性淋巴瘤激酶 (ALK)、ROS1 受体酪氨酸激酶、神经调节蛋白 1 (NRG1)、神经营养酪氨酸激酶受体 1 (NTRK1) 和 RET (Ret proto-oncogene)。在肺腺癌中,这些基因的改变也预示着靶点对临床抑制剂可能会有一定的敏感性,但是有些在肺腺癌中常见的潜在的基因突变在肺鳞癌中却不常见到。在肺鳞癌中,常见的突变有 DDR2 (Discoidin domain-containing receptor 2)、FGFR1、FGFR2、FGFR3 以及 PI3K (磷脂酰肌醇 3 激酶) 信号通路中的基因突变。这些突变(除了 PI3K 途



径中的基因突变) 大多数都经过临床前研究证明是驱动 突变。

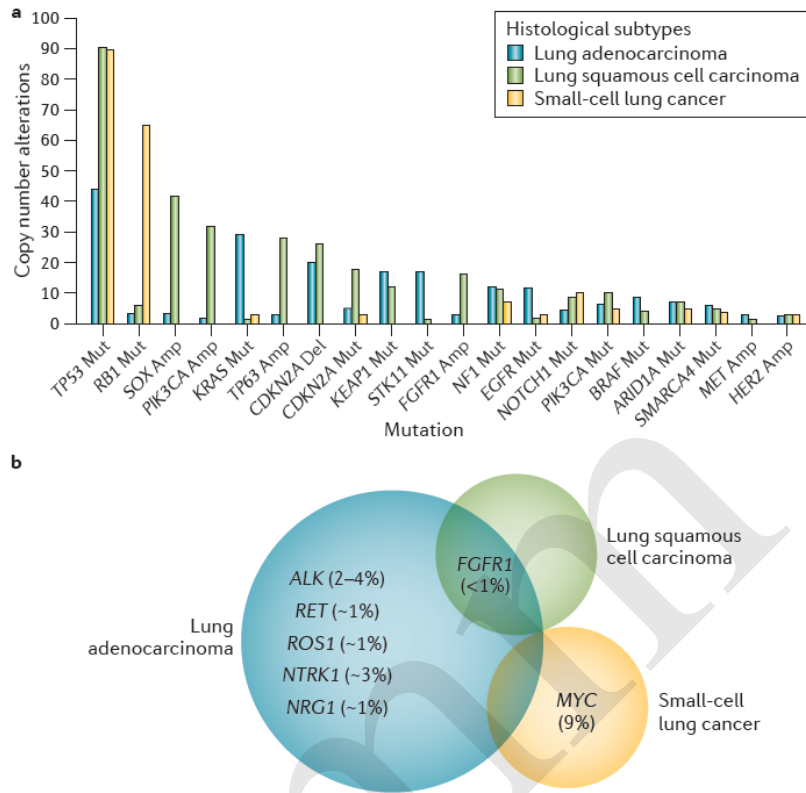


图 2: 不同分型肺癌的基因突变情况

来源: Nature Reviews Disease Primers, 2015, 1, 1-16。其中, a 图是拷贝数改变, b 图是异位。ALK, 间变性淋巴瘤激酶基因; Amp, 扩增; ARID1A, AT-rich interactive domain 1A; CDKN2A, 周期素依赖蛋白激酶抑制剂 2A 基因; Del, 缺失; EGFR, 表皮生长因子受体基因; FGFR1, 成纤维细胞生长因子受体 1 基因; KEAP1, kelch 样 ECH 相关蛋白 1; Mut, 突变; NF1, 神经纤维瘤病 I 型蛋白基因; NRG1, 神经调节蛋白 1 基因; NTRK1, 神经营养酪氨酸激酶受体 1 基因; PIK3CA, 磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 3-激酶, α 催化亚基基因; SMARCA4, SWI/SNF 相关的基质结合的肌动蛋白相关调节因子 A 亚族第 4 成员; STK11, 丝氨酸/苏氨酸激酶 11。

吸烟者肺癌基因体细胞性改变数量最多, 大约每百万碱基就有 10 个突变。非吸烟者的肿瘤突变数大约是吸烟者的 1/10。从这个角度分析, 每一个患者的肿瘤都是独特的, 更加全面地了解基因水平上的异常特征会带来更好的治疗方法。EGFR 和 ALK 变异主要发生于腺癌, 吸烟患者的变异性更高。这种突变也具有地域特征, 欧洲地区的白种人突变较少 (~10%), 而亚洲人的突变率很高 (~60%), 产生这种情况的原因至今还不清楚。一些针对 EGFR 突变和 ALK 重排 NSCLC 的靶向药物逐渐兴起, 并取得了一定的进展, 但不是对所有的

突变都是有效的。最常见的 EGFR 突变是外显子 19 缺失 (E746-A750) 以及外显子 21 (L858R) 和外显子 18 (G719C、G719S、G719A) 替换, 目前的治疗药物对这些突变的 NSCLC 都有一定的效果。然而, 对于外显子 20 插入的 EGFR 突变, 目前还没有有效的治疗药物。对于这些靶向药物治疗, 最终都会产生耐药性, 而产生耐药性的机制目前尚未被完全阐明。最常见的 EGFR 突变型肺癌的耐药突变是 T790M 突变 (同样发生于外显子 20), 目前第三代抑制剂已经可以获得较好的疗效。耐药性问题是 NSCLC 靶向药物研发最大的挑战, 值得

庆幸的是，使用第一代 EGFR 抑制剂产生耐药性的 EGFR T790M 突变很少见于生殖细胞系，所以这种变异与肺癌的遗传易感性不太相关。与 EGFR 突变类似，ALK 重排也是驱动突变，酪氨酸激酶抑制剂对 ALK 重排阳性的肺癌患者有一定的疗效。克唑替尼是第一个批准用于 ALK 阳性的 NSCLC 的治疗药物，是靶向 ALK 和 HGF（肝细胞生长因子）受体的 ATP 竞争性激酶抑制剂。与靶向 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂一样，很多病人最终也会对靶向 ALK 的激酶抑制剂产生耐药，产生耐药性的机制也是多种多样，最常见的突变包括 L1196M、L1152R、C1156Y、S1206Y 和 G1269A。色瑞替尼就是第二代 ALK 抑制剂，针对克唑替尼治疗失败的病人。克唑替尼对 ROS1 重排的病人也有较好的疗效。

另外，不太常见的基因变异也可作为治疗靶点，包括 RET、受体酪氨酸激酶基因易位；BRAF、MET、HER2

(ERBB2) 突变；MET、HER2 和纤维母细胞生长因子受体 1 扩增。尽管肿瘤抑制基因 TP53（肿瘤蛋白 53）和 RB1（Retinoblastoma protein 1）突变经常出现在所有的肺癌分型中，但是目前还没有成为治疗靶标。有数据显示，某些新型化合物可以靶向 KRAS，KRAS 癌基因突变经常出现在肺腺癌中，不常出现在肺鳞癌中，而几乎不会出现于小细胞肺癌。肿瘤抑制基因丝氨酸/苏氨酸激酶 11（STK11，也可称为 LKB1）也较为常见，但是还没有靶向这个基因的治疗药物。随着基因检测方法越来越先进，更多的其它突变不断被发现，包括 Akt（Protein kinase B）信号通路、MAPK（蛋白激酶磷酸酶，也称为 MEK）信号通路、细胞周期蛋白等，如何利用这些突变是目前研究的关键，表 2 总结了肺腺癌和肺鳞癌患者中重要的基因突变类型及现有的或潜在的治疗药物。

表 2：肺腺癌和肺鳞癌重要的基因突变类型和药物研发情况

| 基因 | 突变类型 (M/C/F)* | 频率 (%) | | 目前的治疗药物 | 潜在的治疗药物 |
|---------|------------------|---------|-----|--|--|
| | | 肺腺癌 | 肺鳞癌 | | |
| 受体酪氨酸激酶 | | | | | |
| EGFR | M 或 C | 10(M) | 2-3 | Erlotinib、gefitinib、afatinib、osimertinib | CO-1686、HM61713 |
| FGFR1 | C | N/A | 20 | N/A | Dovitinib、ponatinib、AZD4547、BGJ398 |
| FGFR2 | M 或 C | 3(M) | 3 | N/A | Dovitinib、ponatinib、AZD4547、BGJ398 |
| ALK | F | 3-5 | <1 | Crizotinib、ceritinib | AP26113、alectinib、ganetespib、PF-06463922 |
| MET | C | 2-4 | N/A | Crizotinib | Tivantinib、cabozantinib、INC280 和 onartuzumab |
| ROS1 | F | 1-2 | N/A | Crizotinib | PF-06463922 |
| NTRK1 | F | 1-2 | N/A | N/A | Crizotinib、lestaurtinib |
| RET | F | 1 | N/A | N/A | Carbozantinib、vandetanib |
| HER2 | M 或 C | 2-4 (M) | N/A | N/A | Neratinib、afatinib、lapatinib、trastuzumab |
| DDR2 | M | N/A | 2-3 | N/A | Dasatinib |
| PDGFRA | M | 6-7 | 4 | N/A | Sunitinib |
| 信号通路 | | | | | |
| KRAS | M | 15-25 | 1-2 | N/A | Selumetinib plus docetaxel combination |
| NF1 | M | 12 | 10 | N/A | N/A |
| BRAF | M | 1-6 | 4-5 | N/A | Vemurafenib、dabrafenib、trametinib |
| PIK3CA | M | 5 | 15 | N/A | BEZ235、BKM120、GDC0941 |



| | | | | | |
|---------------|---|----|-----|-----|--------------------------|
| <i>MEK1</i> | M | 1 | N/A | N/A | Selumetinib 和 trametinib |
| <i>NOTCH1</i> | M | 8 | 1 | N/A | N/A |
| 表观遗传因子 | | | | | |
| <i>MLL2</i> | M | 9 | 20 | N/A | N/A |
| <i>EZH2</i> | M | 2 | 2 | N/A | N/A |
| <i>TET2</i> | M | 3 | 2 | N/A | N/A |
| <i>DNMT3A</i> | M | 4 | 1 | N/A | N/A |
| 转录因子 | | | | | |
| <i>SOX2</i> | C | 6 | 65 | N/A | N/A |
| <i>MYC</i> | C | 25 | N/A | N/A | N/A |
| 蛋白水解 | | | | | |
| <i>KEAP1</i> | M | 17 | 12 | N/A | N/A |
| 细胞周期 | | | | | |
| <i>CDKN2A</i> | M | 7 | 15 | N/A | N/A |
| 配体 | | | | | |
| <i>NRG1</i> | F | <1 | N/A | N/A | N/A |
| 肿瘤抑制基因 | | | | | |
| <i>TP53</i> | M | 52 | 79 | N/A | N/A |
| <i>LKB1</i> | M | 9 | 2 | N/A | N/A |
| <i>PTEN</i> | M | 2 | 8 | N/A | BEZ235、BKM120、GDC0941 |

表注：*M：突变；C：拷贝数增加；F：融合

2.2 Alecensa (alectinib)

2.2.1 药物简介

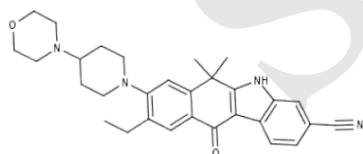


图 3：Alecensa 的化学结构

Alecensa (alectinib, 图 3) 是由罗氏及其子公司中外 (Chugai) 制药开发上市的针对 ALK 重排的口服肿瘤个性化药物。2014 年 9 月 Alecensa 首先在日本上市, 用于治疗 ALK 阳性 NSCLC, 随后该药于 2016 年 1 月在美国上市, 用于治疗 ALK 阳性且克唑替尼难治的转移性 NSCLC。由于 Alecensa 对 ALK 阳性 NSCLC 患者治疗效果优异, 该药在审批道路上也是一路绿灯。2013

年 6 月, FDA 授予 Alecensa 用于治疗 ALK 融合基因阳性且在克唑替尼治疗后仍有进展的 NSCLC 患者的突破性疗法认定; 2015 年 1 月, FDA 又授予 Alecensa 治疗 ALK 阳性 NSCLC 的孤儿药地位; 7 月, 罗氏向 FDA 提交 Alecensa 用于治疗 ALK 阳性的局部晚期或者转移性 NSCLC 患者的新药上市申请, 为那些对克唑替尼治疗不再响应的患者提供一种新的治疗选择; 9 月 FDA 优先审评了该药的新药申请, 年 12 月 Alecensa 又被授予了针对上述适应症的加速审批资格。

2.2.2 个性化特征

ALK 基因重排大约存在于 5% 的 NSCLC 患者中, 这种突变常见于非吸烟的 NSCLC 腺癌亚型患者中。Alecensa 通过阻断 ALK 蛋白活性, 阻止 NSCLC 细胞的生长和转移, 从而达到治疗 NSCLC 的目的。医生在使用 Alecensa 之前应先对患者进行 ALK 基因检测, 判断该药是否对患者有益。另外, 在转移性癌症中, 癌细

胞会转移到身体的各个部位,而对于 ALK 阳性 NSCLC 患者来说,脑部是癌细胞转移最常见位置。Alecensa 除了对肺中肿瘤有效以外,对已经转移至脑部的肿瘤也显示了积极的作用。

EML4-ALK 融合基因是 2007 年日本学者 Soda 等首次在 1 例吸烟的男性肺腺癌患者标本中发现的;2011 年 8 月, FDA 批准第一个 ALK 抑制剂克唑替尼治疗 ALK 阳性 NSCLC,并同时获批 FISH 分离探针试剂盒 (Vysis LSI ALK Dual Color、Break Apart Rearrangement Probe; Abbott Molecular) 作为检测 ALK 融合基因的标准方法;2012 年 Mano 首次提出“ALKOMA”的概念,是指一类由 ALK 基因异常驱动的肿瘤,它们依赖 ALK 基因异常维持其生长,并且拥有共同的作用靶点,能从 ALK 靶向治疗中获益,由此诞生了“篮子试验”。2013 年 1 月,我国国家食品药品监督管理总局 (CFDA) 批准克唑替尼在中国上市,同年发布了“中国间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 阳性 NSCLC 诊断专家共识 (2013 版)”,指出 FISH、IHC 和 RT-PCR 3 种检测方法均可用于检测 ALK 基因融合;2014 年 4 月, FDA 批准二代 ALK 抑制剂色瑞替尼用于治疗克唑替尼失败后的 ALK 阳性 NSCLC,研究表明晚期 ALK 阳性 NSCLC 患者序贯应用克唑替尼和色瑞替尼,患者的中位 OS 可达 49.4 个月 (95%CI: 35.3~63.1);2015 年 12 月 FDA 批准二代 ALK 抑制剂 Alectinib 用于治疗克唑替尼耐药或不能耐受克唑替尼治疗的 ALK 阳性 NSCLC。

在 2011 年 4 月的 102 届美国癌症研究学会 (AACR) 会议上公布了 Alecensa 的临床前研究数据, Alecensa (20 mg/kg) 在 NCI-H2228、KARPAS-299、NB-1 和 A549 SCID 异种移植瘤模型小鼠中显示了抗肿瘤效果。该药还可以抑制 EML4-ALK L1196M 驱动的肿瘤的生长。随后,在 2011 年 8 月又公布 Alecensa 抑制 ALK 的 IC_{50} 值为 1.9 nM,抑制淋巴瘤 KARPAS-299、成神经细胞瘤 NB-1 和 NSCLC 的 NCI-H2228 细胞株生长的 IC_{50} 值分别为 3、4.5 和 53 nM。

在一项针对接受过克唑替尼治疗的 ALK 阳性 NSCLC 患者的 II 期临床试验 (NP28761) 中,整体反应率 (ORR) 达到 50%,中位无进展生存期 (PFS) 为 8.9

个月,中位应答持续时间为 11.2 个月。同样在这个试验中, Alecensa 显著减少了肿瘤脑转移,在 57.1% 的患者中观察到中枢神经系统应答。在一项针对已经进入中枢神经系统转移患者的 I 临床试验中,80% 患者的无进展期超过 6 个月。在日本进行的一项作为一线治疗的 III 期临床试验 (J-ALEX) 于 2016 年 2 月提前结束。主要原因是由于相对于克唑替尼, Alecensa 的 PFS 显著提高,并且针对 ALK L1196M 突变的效果明显优于克唑替尼。

2.2.3 研发历程

Alecensa 的研发历程如图 4 所示。

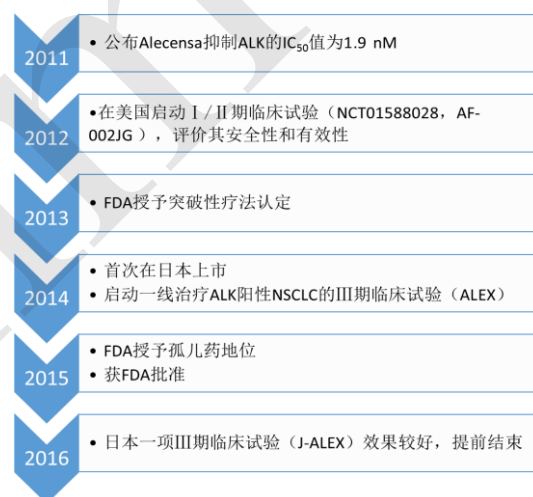


图 4: Alecensa 的研发历程图

2.2.4 核心专利

化合物专利: 化合物专利有 1 项, 为 CN102459172A, 保护四环化合物的通式结构。

组合物专利: 组合物专利有 1 项, 为 CN103052386A, 要求保护含有通式化合物、药学上可接受的载体、以及溶解助剂的组合物, 用于改善四环化合物的溶解性、口服吸收性和/或在血液中的吸收性。

2.2.5 Alecensa 其它在研适应症

Alecensa 是间变性淋巴瘤激酶受体抑制剂, 其在研适应症主要是 NSCLC 和晚期 NSCLC, 而其针对肝功能衰竭的研发于 2015 年 11 月在斯洛伐克进入临床 I



期试验，目前还在进行中。

2.2.6 针对 AKL 重排的其它药物

ALK 抑制剂的药物研发时间不到 10 年，但已经有 3 个同类型药物被 FDA 批准上市。这些药物的上市将

晚期 NSCLC 患者的总体生存期 (OS) 延长到 4 年多。除了已经获批的 3 个 ALK 抑制剂，目前还有两个 ALK 抑制剂正在进行 III 期和 II 期临床研究 (分别为二代 ALK 抑制剂 Brigatinib 和三代 ALK 抑制剂 Lorlatinib) (表 3)。

表 3: 针对 AKL 重排的在研药物

| 产品 | 公司 | 阶段 |
|------------|------|----------|
| crizotinib | 辉瑞 | 上市 |
| ceritinib | 诺华 | 上市 |
| alectinib | 罗氏 | 上市 |
| brigatinib | 阿瑞雅德 | 临床 III 期 |
| lorlatinib | 辉瑞 | 临床 II 期 |

2.2.7 市场展望

由于 AKL 重排的患者在 NSCLC 病人中所占比例不高，据 Thomson Reuters 数据统计 (检索日期: 2016 年 5 月 26 日)，2015 年克唑替尼的销售额为 4.88 亿美元，预测到 2020 年其销售额有望达到 7.43 亿美元。而色瑞替尼目前仅仅批准用于克唑替尼无效或耐药的患者，其上市首年销售额仅为 3100 万美元，预计之后几年销售额会有所上涨，到 2021 年可达到 5.06 亿美元。2014 年 Alecensa 首次在日本上市，销售额为 1330 万美元，随着 Alecensa 在美国上市，其销售额也会大幅增长，预测到 2021 年，销售额将达到 6.11 亿美元 (图 5)。

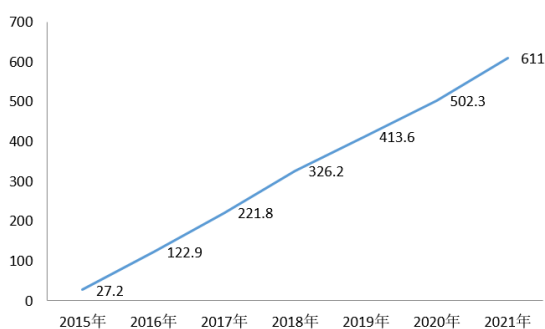


图 5: Alectinib 全球销售额预测 (百万美元)

2.3 Tagrisso (Osimertinib)

2.3.1 药物简介

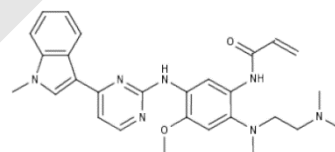


图 6: Tagrisso 的化学结构

Tagrisso (Osimertinib, AZD-9291, 图 6) 是由阿斯利康开发上市的 EGFR 抑制剂，2015 年 11 月，该药被 FDA 批准上市，用于治疗 EGFR^{T790M} 突变的晚期 NSCLC 患者的二线治疗。在一线治疗方面，2015 年 4 月，阿斯利康向 FDA 提交一线治疗 EGFR 突变 NSCLC 申请，11 月，FDA 授予其优先审评资格。在二线治疗方面，2014 年 4 月，该药被 FDA 授予突破性疗法资格，针对接受过 FDA 批准的 EGFR 靶向抑制剂治疗后，仍有 EGFR^{T790M} 突变阳性的 NSCLC 患者。2015 年 6 月，阿斯利康向 FDA 提交 Tagrisso 作为 EGFR^{T790M} 突变阳性的 NSCLC 患者二线治疗的申请，11 月进入快速审评通道，并在当月就获得上市批准。从临床实验到获得批准仅仅用时两年半，这大概是美国新药临床研发周期最短的纪录，也是阿斯利康史上最快的研发项目之一。这主要归因于 FDA 授予的“突破性药物”、“罕见病药物”

认定、“优先评审”等奖励措施。Tagrisso 是目前唯一批准用于 EGFR^{T790M} 突变转移性 NSCLC 的药物。该药的上市也是针对 EGFR 靶向治疗药物产生耐药性问题药物研发史上的里程碑事件。

2.3.2 个性化特征

通常肺癌细胞中 EGFR 蛋白会过度表达，从而使肿瘤生长更快。全球只有 10~15% NSCLC 患者存在 EGFR 激活突变，但是亚洲 NSCLC 有 40-60% 的患者存在 EGFR 激活突变。EGFR 抑制剂主要通过阻断 EGFR 蛋白信号通路来发挥抗肿瘤的作用，但是 EGFR 抑制剂在一段时间治疗之后几乎都会产生耐药问题，主要是由于 EGFR 会产生新的突变，T790M 突变就是其中之一。Tagrisso 是新一代 EGFR 抑制剂，主要针对 EGFR T790M 突变的 NSCLC。FDA 在批准 Tagrisso 的同时，也批准了其检测试剂盒伴侣，用于 T790M 突变的检测。

临床前研究数据显示，Tagrisso 抑制 EGFR 野生型、单突变和双突变的 IC₅₀ 值分别为 0.48、0.017 和 0.015 μM，针对野生型 EGFR 有较高的选择性，并且对 hERG 的抑制活性不高 (16 μM)。Tagrisso 对表达 EGFR 野生型、EGFR 单突变和 EGFR 双突变的肿瘤的抑制率分别为 79、134 和 242%。在 EGFR 突变的 H1975 和 PC9 的小鼠异种移植瘤模型中，每日 Tagrisso 口服治疗可显著缩小肿瘤体积。另外，与 Afatinib 相比，Tagrisso 显著减小 EGFR (L858R 和 L858R/T790M) 突变肺肿瘤的体积，并且一直 EGFR 信号通路。在 H1975 (L858R/T790M) 和 PC9 (Exon-19 缺失) 的异种移植瘤模型中，相对于 Gefitinib (6.25 mg/kg/day)，Tagrisso (5 mg/kg/day) 可显著减小肿瘤体积。在体外，Tagrisso 抑制 EGFR 突变细胞株增值的 IC₅₀ 值小于 50 nM，而且其在 1 μM 浓度下还可以抑制大约 10 种其它蛋白激酶的活性。

Tagrisso 对 EGFR 抑制剂敏感和 T790M 耐药突变的 NSCLC 细胞都有较好的疗效；对于出现肿瘤脑转移的患者也有作用；对于 2 个单组、多中心、共有 411 名受试者参与的 II 期临床试验，受试者是经其它 EGFR 抑制剂药物治疗后病情恶化的 EGFR^{T790M} 突变阳性的晚

期 NSCLC 患者，在这两个试验中 Tagrisso 的客观应答率 (ORR) 分别为 57% 和 61%；在一项中期实验中，Tagrisso 展现出的中位无进展生存期为 8.6 个月；并且对于第一代 EGFR 抑制剂的两项主要的限制性毒性事件皮疹和腹泻，在 Tagrisso 的使用过程中少见且程度轻微。

2.3.3 研发历程

Tagrisso 的研发历程如图 7 所示。

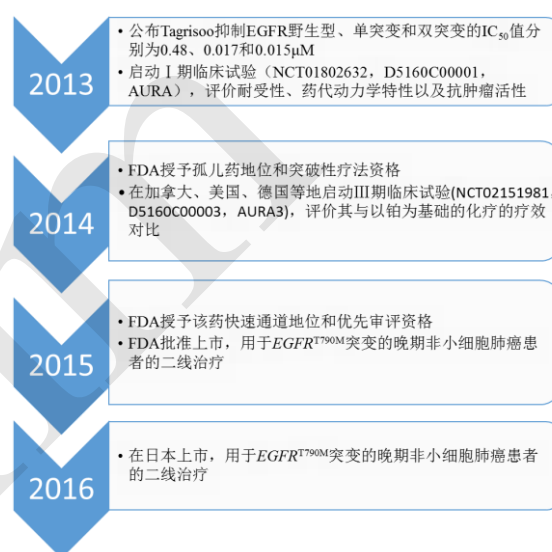


图 7: Tagrisso 研发历程图

2.3.4 核心专利

化合物专利：化合物专利有多项，为母案和分案关系，母案为 CN103702990 B，保护通式化合物，涉及某些 2-(2,4,5-取代苯氨基)嘧啶化合物及其药学上可接受的盐。

2.3.5 针对 EGFR 突变的其它药物

在 NSCLC 治疗领域，针对 EGFR 突变的在研药物很多，主要上市产品包括阿斯利康的吉非替尼、罗氏的埃罗替尼、勃林格殷格翰的阿法替尼等。吉非替尼最早是于 2002 年 7 月在日本上市，用于治疗不能手术的或复发的 NSCLC。2005 年 2 月吉非替尼在中国上市，用于 EGFR 突变 NSCLC 患者的一线治疗。吉非替尼



的优势人群主要包括女性、不吸烟、腺癌和东亚裔。埃罗替尼 2004 年 11 月在美国上市，2005 年 10 月在欧洲上市作为晚期 NSCLC 的二线治疗药物。2013 年 5 月 FDA 批准埃罗替尼作为治疗 EGFR 突变的局部晚期或转移性 NSCLC，同时批准了相应的 cobas EGFR 突变诊断试剂盒，该试剂盒是由罗氏分子诊断公司（Roche Molecular Diagnostics）开发的。2007 年 6 月埃罗替尼正式在中国上市治疗 NSCLC，2009 年 9 月又被 CFDA 批准用于晚期 NSCLC 的二线治疗。埃罗替尼对于亚洲的 EGFR 激活突变的 NSCLC 患者的治疗效果较好，无进展生存期（13.1 个月）是吉西他滨/卡铂（4.6 个月）

的 3 倍。2013 年 7 月和 9 月阿法替尼分别获得 FDA 和 EC（European Commission）的批准，以 Gilotrif（在美国）和 Giotrif（在欧洲）的商品名上市治疗 EGFR 突变阳性的 NSCLC 患者。在 NSCLC 治疗市场中阿法替尼的占有率相对较少，2014 年阿法替尼的销售额为 1.12 亿美元。据 Thomson Reuters Cortellis 数据（检索日期：2016-06-13），目前全球针对 EGFR 突变的 NSCLC 在研药物有 45 个，上市的药物有 12 个，处在临床 III 期的药物有 4 个，临床 II 期的药物有 7 个，临床 I 期的药物有 4 个，表 4 列出了目前处在临床研发阶段的 EGFR 抑制剂。

表 4：目前处在临床研发阶段的 EGFR 抑制剂

| 药品名 | 公司 | 适应症 | 最高研发阶段 | 技术类型 |
|--|--------------------|---------------------------------------|----------|---------|
| naquotinib mesylate | Astellas 制药 | NSCLC | 临床 III 期 | 小分子 |
| depatuxizumab mafodotin | 艾伯维 | 胶质母细胞瘤、NSCLC、实体瘤 | 临床 III 期 | 单克隆抗体偶联 |
| brigatinib | 阿瑞雅德制药 | NSCLC | 临床 III 期 | 小分子 |
| neratinib | Puma 生物技术公司 | 晚期乳腺癌、NSCLC、实体瘤 | 临床 III 期 | 小分子 |
| PF-06747775 | 辉瑞 | NSCLC | 临床 II 期 | 小分子 |
| AP-32788 | 阿瑞雅德制药 | NSCLC | 临床 II 期 | 小分子 |
| nazartinib | 诺华 | NSCLC | 临床 II 期 | 小分子 |
| entinostat + erlotinib (NSCLC)、Syndax Pharmaceuticals/University of Colorado | Syndax 制药；科罗拉多大学系统 | NSCLC | 临床 II 期 | 小分子药物联合 |
| tarloxotinib bromide | Threshold 制药；奥克兰大学 | 头颈癌、NSCLC、皮肤癌、实体瘤 | 临床 II 期 | 小分子 |
| poziotinib | Hanmi 制药 | 乳腺癌、头颈癌、胃癌、NSCLC | 临床 II 期 | 小分子 |
| futuximab | Symphogen | 食管癌、胶质母细胞瘤、头颈癌、晚期结直肠癌、NSCLC、实体瘤、鳞状细胞癌 | 临床 II 期 | 单克隆抗体 |
| durvalumab + osimertinib (NSCLC)、MedImmune | MedImmune | NSCLC、晚期 NSCLC | 临床 I 期 | 单克隆抗体 |

| | | | | |
|---|-----------|----------------|--------|-------|
| tremelimumab + gefitinib (NSCLC)、 AstraZeneca/MedImmune | MedImmune | NSCLC | 临床 I 期 | 单克隆抗体 |
| durvalumab + gefitinib (NSCLC)、 MedImmune/AstraZeneca | MedImmune | NSCLC | 临床 I 期 | 单克隆抗体 |
| SKLB-1028 | 石药集团中奇制药 | 急性骨髓性白血病、NSCLC | 临床 I 期 | 小分子 |

2.3.6 市场展望

该药的专利有效期将持续到 2031 年。据 Thomson Reuters Cortellis 预测（检索日期：2016 年 5 月 26 日），2016 年 Tagrisso 销售额可达到 2.96 亿美元，随后将逐年上升，到 2021 年有望达到 15.44 亿美元（图 8）。

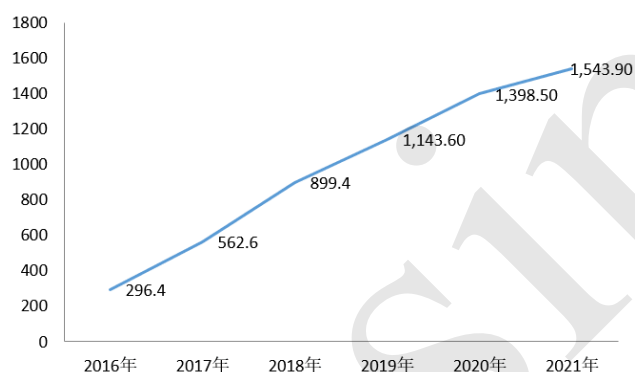


图 8: Tagrisso 全球销售额预测 (百万美元)

2.4 小结

NSCLC 对人类健康的危害带来治疗药物强烈的市场需求,也为抗 NSCLC 药物的研发注入了巨大的动力。随着新一代基因测序等新技术的快速发展,人们对 NSCLC 的认识已经从组织病理学水平上升至精确分子和基因遗传水平。随着肺腺癌、鳞癌的基因突变不断被发现,以 EGFR、ALK 为靶点的治疗药物逐渐兴起,并已取得了较好的疗效,与此同时,针对获得性耐药的药物研发也取得了突破性的进展。另外,PD-1 抑制剂 Opdivo 等肿瘤免疫药物的上市,也给 NSCLC 的药物治

疗带来新的希望。如今,根据不同基因型为 NSCLC 疾病分型的趋势越来越明显,研发出针对更罕见基因型的个性化治疗药物是大势所趋。因此,将分子特征与临床信息的技术结合,将会为 NSCLC 的药物治疗带来更大的突破。

3 结直肠癌个性化药物研发进展

3.1 相关基因突变及药物研发

近年,结直肠癌患病率逐年上升,原因主要是人口老龄化以及不良的生活饮食习惯引起,抽烟、缺乏运动及肥胖等使得罹患结直肠癌的风险显著增加。在大肠中,正常上皮细胞向恶性癌细胞转变大多由于组织学、表观遗传学或基因组学的改变所引起。

结直肠癌中,常见的突变基因包括 APC (adenomatous polyposis coli)、CTNNB1 (catenin- β 1)、KRAS (V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog)、BRAF (v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B)、SMAD4 (SMAD family member 4)、TGFB2 (transforming growth factor- β receptor 2)、TP53 (Tumor protein p53)、PIK3CA (phosphatidylinositol-4,5 bisphosphate 3 kinase catalytic subunit- α)、ARID1A (AT-rich interactaive domain 1A)、SOX9 (sex-determining region Y box 9)、FAM123B (family with sequencsimilarity 123B) 以及 ERBB2 (human epidermal growth factor receptor 2), 这些基因的突变不仅可以干扰关键信号通路的功能,如 WNT- β -catenin、EGF (Epidermal Growth Factor)-MAPK (Mitogen-activated



protein kinases)、PI3K (phosphatidylinositide 3-kinases)、TGF β (Transforming growth factor beta) 等, 也会引起细胞功能的失调, 如 DNA 修复和细胞的增殖。通常, 结直肠癌最先引发基因突变的是 WNT 信号通路异常, 接着引起 RAS-RAF-MAPK、TGF β 以及 PI3K-AKT 等其他信号通路的失调从而导致癌症的进展。

结直肠癌的早期治疗多采用外科学手段, 晚期则多使用联合化疗和靶向药物等药物治疗方法。近年来, 奥沙利铂、伊立替康等化疗药物以及个性化靶向药物的广泛应用使得晚期结直肠癌患者的存活率明显上升

甲酰四氢叶酸、5-氟尿嘧啶和奥沙利铂或伊立替康的联合使用是结直肠癌患者的一线化疗药物, 组合中的 5-氟尿嘧啶可用卡培他滨替代。与氟嘧啶单独用药相比, 联合化疗可以更好地控制肿瘤的生长。但是年老或者身体虚弱的患者更适合采用氟嘧啶单药治疗或使用氟嘧啶联合靶向 VEGF 药物治疗。

靶向治疗结直肠癌的药物主要包括针对 EGFR 的单克隆抗体药 (如 Cetuximab、Panitumumab)、针对 VEGF-A 的单克隆抗体药 (如 Bevacizumab)、靶向多种促血管生成因子的融合蛋白 (如 Aflibercept) 以及小分子激酶抑制剂 (如 Regorafenib) 等。

此外, 约 80% 的结直肠癌患者表达或过表达 EGFR 基因使得患者的生存率降低且发生转移的风险升高。临床数据表明, EGFR 抗体抑制剂对结直肠癌有较好的治疗效果, 其中属嵌合型 IgG1 单克隆抗体 Cetuximab、全人源化单克隆抗体 Panitumumab 等单抗药物对未接受过化疗病人或对化疗无效的难治型病人有效, 可以提高肿瘤患者的整体应答率。然而, 这些药物对于存在 *KRAS* (*Kirsten rat sarcoma viral oncogene*) 和 *NRAS* (*Neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene*) 激活突变

的患者无效。约 50% 的结直肠癌患者存在 *RAS* 突变, 密码子 12 和 13 突变最常见, *KRAS* 的密码子 61 和 146 以及 *NRAS* 的密码子 12、13 和 61 突变程度较轻, *HRAS* (*Harvey rat sarcoma viral oncogene*) 在结直肠癌中的突变尚未被阐明。这些突变会导致 RAS GTP 酶的持续激活, 而活化的 RAS 蛋白可诱导激活细胞内多种致癌的信号转导通路。因此, 在使用 EGFR 特异性抗体进行治疗之前必须检测肿瘤的 RAS 的基因状态。

此外, 一种分泌型糖蛋白 VEGF-A, 可与 VEGFR1 和 VEGFR2 结合, 在肿瘤血管生成过程中起关键作用。目前, VEGF 特异性疗法在结直肠癌治疗中是有效的, 但作用机制尚未完全阐释清楚。Bevacizumab 与化疗药物联用在转移性结直肠癌中的治疗效果优异。在一项 III 期临床试验中, Bevacizumab 与 5-氟尿嘧啶和伊立替康的联合使用相比单独化疗药, 可显著提高中位无进展生存期和总体存活期。Aflibercept 也是作用于肿瘤血管生成药物, 属重组人融合蛋白的一种, 能够与循环 VEGF 紧密结合, 从而抑制其与细胞表面受体相互作用达到治疗目的, 除此之外, 该药同时可以抑制 VEGF 的 A 型和 B 型及胎盘生长因子, 因此具有比 Bevacizumab 更广泛的抗血管生成的作用机制。2012 年 8 月, FDA 批准 Aflibercept 联合传统的 FOLFIRI 方案 (伊立替康、亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶) 作为已使用含奥沙利铂方案疾病出现进展的结直肠癌患者的二线治疗方法。

在结直肠癌的药物治疗中, 越来越多的基因突变信息被确证, 为潜在新型药物作用靶点及生物标志物的发现提供了依据, 如存在于 WNT、转化生长因子- β 1 (TGF β) 和表皮生长因子受体 (EGFR) 等信号转导通路中的各类靶点 (图 9)。

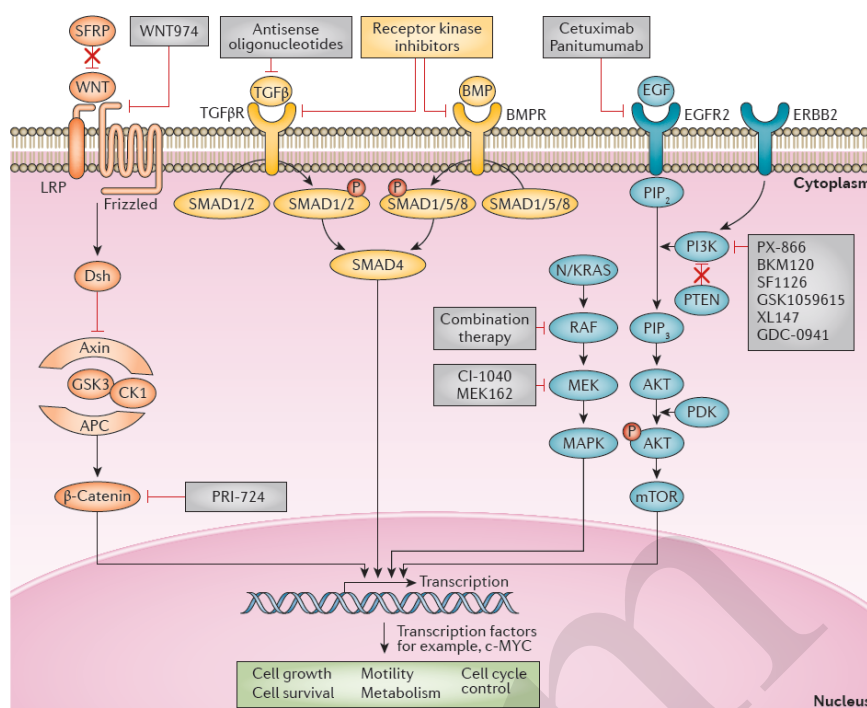


图 9：结直肠癌中新兴的药物靶标和候选药物（灰框中所列是目前针对相应靶点的处于试验阶段药物）

3.2 Lonsurf (Trifluridine、Tipiracil)

3.2.1 药物简介

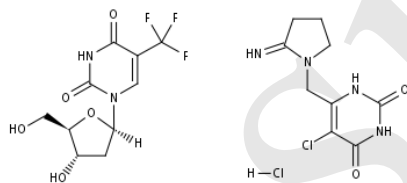


图 10：Lonsurf 的化学结构

Lonsurf (TAS-102, 图 10) 是由日本大冢制药的子公司 Taiho Oncology 开发的口服抗肿瘤药，它是一种新型抗代谢复方药物，由抗肿瘤核苷类似物 FTD (三氟胸苷, Trifluridine) 和胸苷磷酸化酶抑制剂 TPI (Tipiracil) 组成。其中，FTD 可在 DNA 复制过程中取代胸腺嘧啶直接掺入 DNA 双链，导致 DNA 功能障碍，干扰癌细胞 DNA 的合成；TPI 则能够抑制与 FTD 分解相关的胸腺磷酸化酶，减少 FTD 的降解，维持 FTD 的血药浓度。

3.2.2 个性化特征

2014 年 5 月，该药首先在日本上市，用于治疗晚期不可切除的或复发的结直肠癌患者。2016 年 4 月，在美国针对转移性结直肠癌患者上市。这些患者要么先前接受过氟嘧啶、奥沙利铂、伊立替康等化学治疗，要么接受过抗 VEGF 的生物治疗，或者当患者 RAS 基因是野生型时，接受过抗 EGFR 治疗。由此，Lonsurf 也被贴上了个性化药物的标签。

临床前研究数据显示，在小鼠大肠癌异种移植模型中，Lonsurf (150mg/kg) 显著抑制肿瘤生长，Lonsurf (200mg/kg) 治疗后，小鼠生存期显著延长；Lonsurf 对于 cetuximab 敏感或者耐药的 KRAS 突变的结直肠癌细胞有明显抑制作用。

Lonsurf 的获批是基于一项国际性、随机、双盲 III 期研究 RECURSE 的积极数据。该研究涉及 800 例既往已接受治疗的转移性结直肠癌 (mCRC) 患者。研究中，患者随机接受 Lonsurf+最佳支持疗法 (BSC) 或安慰剂+BSC，直至病情恶化或副作用变得无法忍受。数据显示，与安慰剂组相比，Lonsurf 治疗组总生存期显著延长 (OS: 7.1 个月 vs 5.3 个月)，同时无进展生存期也得到显著延长 (PFS: 2 个月 vs 1.7 个月)，达到了研



研究的主要终点和次要终点。Lonsurf 对于欧洲、美国和日本患者都有较好疗效。同时, Lonsurf 的安全性较高, 药物标签中不含有类似其竞品 Zaltrap 的黑框警告。该药的专利有效期至少会持续到 2026 年。

3.2.3 研发历程

Lonsurf 的研发历程如图 11 所示。

3.2.4 核心专利

组合物专利: 组合物专利有 2 项, 为 CN104105490A 和 CN104105491A, 要求保护一种即使在高湿度条件下也稳定的能够口服给药的含有 FTD 和 TPI 的口服用医药组合物。



图 11: Lonsurf 研发的历程图

3.2.5 Lonsurf 其它在研适应症

除了结直肠癌适应症之外, Lonsurf 针对其它适应症的研发也在进行中, 包括胃癌、小细胞肺癌和食道癌。2012 年 3 月和 2013 年 7 月在日本分别启动了针对晚期胃癌和小细胞肺癌患者的 II 期临床试验, 2015 年 10 月又启动了针对不可切除的晚期或者复发的食道癌患者的 II 期临床试验。2013 年 7 月和 9 月在美国分别启动了针对晚期实体瘤和晚期胃癌患者的 I 期临床试验。

3.2.6 市场展望

据 Thomson Reuters Cortellis 预测, Lonsurf 2016 年的销售额可达到 1.65 亿美元, 随后逐年上升, 到 2020 年可达到 3.63 亿美元 (图 12)。

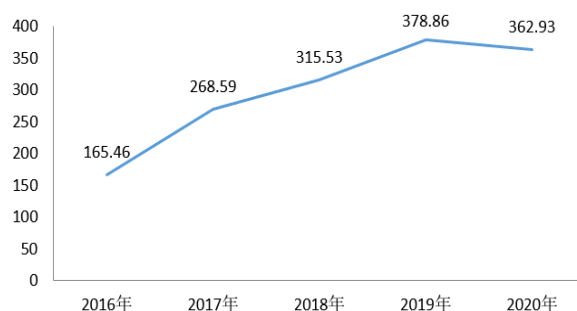


图 12: Lonsurf 全球销售额预测 (百万美元)

3.3 小结

结直肠癌是常见的胃肠道恶性肿瘤, 发病率仅次于胃癌和食管癌。除了手术、放疗等治疗手段, 近年来基于基因突变的个性化靶向药物研发也取得了较大进展, 尤其是 EGFR 信号通路抑制剂和血管生成抑制剂的药物开发在临床已取得显著的效果, 随着分子生物学和肿瘤靶向治疗研究的进一步发展, 更加高效安全的个性化药物的问世, 必然会对结直肠癌患者发挥更加理想的治疗效果。

(本节撰写者: 黄瑶庆)

4 黑色素瘤个性药物研发进展

4.1 相关基因突变及药物研发

黑色素瘤是一类高侵袭高转移、预后极差的皮肤恶性肿瘤, 发病率在全球各地区均成持续增长趋势。2012 年据美国估计约 76250 人诊断为黑色素瘤, 2013 年死亡 9394 例。尽管我国黑色素瘤发病率低于欧美等西方国家, 但其危害却不容忽视, 发病率逐年增长, 估计每年新发病例约 2 万例, 死亡率极高, 尤其是转移性黑色素瘤, 患者中位生存期仅约 6 月, 5 年生存率 < 5% 而各种化疗药物如达卡巴嗪紫杉醇和替莫唑胺等, 虽然在单药及联合用药中均显示出一定的抗肿瘤活性, 但药物有

效率较低，疗效不显著。

研究人员通过对黑色素瘤患者肿瘤细胞的基因突变进行大量研究发现，恶性黑色素瘤 Top 20 常见突变基因包括 BRAF、GRIN2A、FAT4、CDKN2A、TERT、

NRAS、NF1 等（图 13），其中，BRAF 突变率最高为 45%，NRAS 突变率排名第 6 为 17%，可见 RAS/RAF/MEK/ERK 通路异常活跃现象在恶性黑色素瘤中较为常见。



图 13: Top 20 黑色素瘤突变基因及相关发生率

BRAF 突变与肿瘤细胞生长有何关系呢？基础研究认为，BRAF 突变促进了细胞增殖和肿瘤侵袭转移。BRAF 是 RAF 激酶家族的 3 个主要成员 (ARAF、BRAF、CRAF) 之一，该蛋白是由 3 个保守结构域组成。临床研究发现 BRAF 在 RAF 家族的 3 个亚型中突变频率最高。在黑色素瘤中，BRAF 基因突变导致编码氨基酸的改变，可以通过模拟 T598 和 S601 两个位点的磷酸化而造成 BRAF 激酶的持续性活化，激活下游的信号传导通路（如 MEK、ERK 等，图 14），从而促进细胞的增殖和肿瘤的侵袭转移，导致肿瘤细胞生长失控。在 BRAF 突变类型中，V600E 突变约占 90%，其它如 V600K、V600D、V600R 突变较为少见。

BRAF^{V600} 突变黑色素瘤药物的快速发展始于 2011 年之后，标志性事件为 BRAF 抑制剂 Vemurafenib 美国获批。目前针对 BRAF^{V600} 突变黑色素瘤的临床应用药物主要分为 3 类：(1) BRAF 抑制剂：罗氏及第一三共开发的 Vemurafenib 及诺华开发的 Dabrafenib；(2) MEK 抑制剂：诺华开发的 Trametinib 及罗氏开发的 Cobimetinib；(3) PD-1 单抗：施贵宝及小野制药开发的 Nivolumab。

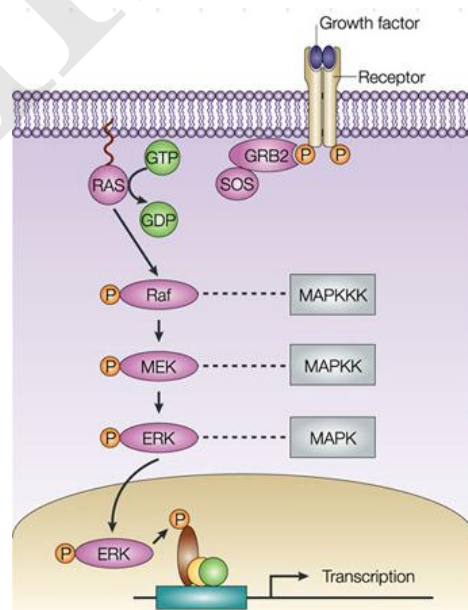


图 14: RAS/RAF/MEK/ERK 信号通路

BRAF 抑制剂 Vemurafenib 上市较早，因此在临床应用中已经发现了最为棘手的问题——耐药。尽管 Vemurafenib 在临床研究及临床应用中可显著延长 BRAF^{V600E} 突变黑色素瘤患者的无进展生存期和总生存期，且起效快速，但其疗效维持时间通常仅为 8~9 个月，患者很快就出现耐药，耐药后的黑色素瘤又可以



重新快速生长。至于耐药机制，有多种猜测，如 BRAF 自身缺失突变介导耐药的产生或者 NRAS 活化突变介导耐药产生等。

BRAF 抑制剂耐药的出现，提示我们单独应用 BRAF 抑制剂已不足以有效的抑制黑色素瘤的生长，同时考虑到，上游蛋白 RAS、RAF 等的活化突变必将引起下游蛋白 MEK1/MEK2 的持续激活，若能有效遏制异常活化的下游蛋白，也有助于控制细胞增长。另外，考虑到一条信号通路中同时抑制多个信号传导分子，可能会提高抗增殖、促凋亡疗效，可尝试将两种或多种靶向药物联用。实际上，随着 Cobimetinib 联用 Vemurafenib 的获批，该理论的可行性已得以证实。

4.2 Cobimetinib

4.2.1 药物简介

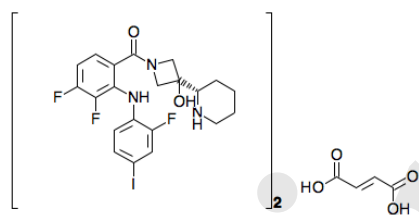


图 15: Cotellic 的化学结构

Cobimetinib (Cotellic, 图 15) 是罗氏制药及其子公司 Genetech 开发的 MEK1/MEK2 小分子抑制剂，2015 年 11 月相继在美国和欧洲获批，与 Vemurafenib 联用治疗伴有 BRAF^{V600E} 或 BRAF^{V600K} 突变的手术不

能/转移性黑色素瘤。在美国，本品享有快速通道、优先审评等特殊待遇，一定程度上加快了药品审批和上市的进程。

4.2.2 个性化特征

体外实验显示，Cobimetinib 对 MEK-1 具有高度选择性抑制活性，IC₅₀ 达到 0.95 nM，对 MEK-2 选择性稍差 (IC₅₀=199 nM)，而对其它 103 个丝氨酸/苏氨酸激酶及酪氨酸激酶的半数有效抑制浓度高达 10μM。此外，细胞株试验中 80% BRAF 突变细胞株及 54% NRAS 突变株对 Cobimetinib 敏感。

体内 BRAF 突变黑色素移植瘤模型实验表明，Cobimetinib 可有效抑制 RAS/RAF/MEK/ERK 通路，促进肿瘤细胞凋亡。

在关键临床研究中，罗氏比对了 Cobimetinib 联用 RAF 抑制剂 Vemurafenib 与单用 Vemurafenib 对 BRAFV600 突变阳性初诊患者的疗效。500 名受试者参与临床试验，结果显示联用组总反应率和中位无进展生存期分别为 70% 和 12.3 月，单药组相应数据分别为 50% 和 7.2 月，并且，联用组总生存期相对于单药组显著提高。此临床试验结果验证了联合抑制信号通路中多个重要信号传导分子提高疗效的设想。

4.2.3 研发历程

Cobimetinib 是罗氏制药从 Exelixis 买进的项目，该产品的研发历程大致如下 (图 16)。

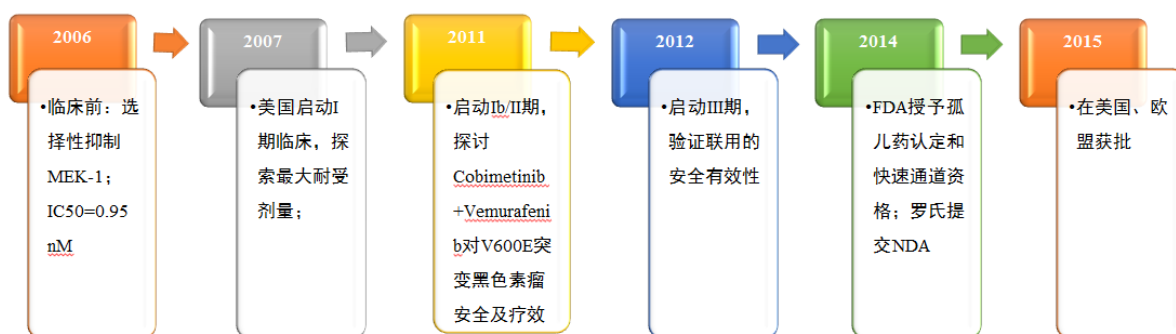


图 16: Cotellic 研发历程

4.2.4 核心专利

化合物专利：化合物专利有 3 项，为母案、分案关系，分别为 CN101365676 (B)、CN103524392 (A)、CN104892582 (A)，保护通式化合物、具体化合物及用途，母案已授权，法定到期日为 2026.10.05，分案实审中。

组合物专利：CN104640545 (A)，要求保护包含 Cobimetinib 和 Vemurafenib 的组合物，并且用于治疗 BRAF^{V600} 突变的黑色素瘤。本申请 2013 年 8 月 15 日提交，2015 年 6 月 17 日实质审查生效。

4.2.5 该药物其它在研适应症

Cobimetinib 进行中的临床研究主要围绕黑色素瘤开展，此外，罗氏也在欧洲、美国、韩国、台湾探索本品对乳腺癌的疗效，期待扩展适应症，拓展药物潜在市场。

理论上，BRAF 突变还发生在除黑色素瘤之外的多种肿瘤中，如甲状腺乳头状癌、严重卵巢癌及结直肠癌，突变率分别高达 40%、30% 及 10%，Cobimetinib 尚未针对这些瘤种开展临床研究，有可能是研发策略，也可能是分子本身在前期研究中对这些瘤株无显著疗效。

4.2.6 BRAF V600 突变阳性黑色素瘤其它药物

临床 II 期至注册前抗 BRAF^{V600} 突变型黑色素瘤在研药物总计 9 个，其中 2 个处于 III 期，7 个处于 II 期。从作用机制维度分析，大致有 RAF 抑制剂、MEK 抑制

剂、CDK4/6 抑制剂、PI-3K 抑制剂、Kit 抑制剂、EGFR 抑制剂等（表 5）。

Array 生物制药正在开展 Encorafenib 联用 Binimetinib 关键临床试验，预计 2017 年第二季度将在美国获批，用于 BRAF 突变阳性一线治疗。将成为 Cobimetinib 的强劲竞争对手。

4.2.7 市场展望

未来 20 年，美、日、欧洲五国黑色素瘤患者将增长 38.4%。恶性黑色素瘤仅占皮肤癌 5%，但致死率高，死亡人数在皮肤癌致死人数中占到 75%。2015 年，美国、日本及欧洲五国（法国、德国、意大利、西班牙、英国）新增黑色素瘤患者 138,460 例，预计未来 20 年（2015~2035 年）患者人群将增长 38.4%，到 2035 年新发病例达到 191580 例。美国是最大的用药市场，预计未来 20 年黑色素瘤绝对增长率达到 47.7%。2015 年黑色素瘤患病率人数为 384,116 例，预计 2035 年将增至 535102 例（表 6）。其中，BRAF 突变黑色素瘤新发病例 60394 例，预计 2025 年将达到 83564 例（表 7）。

未来十年黑色素瘤市场稳步增长，年复合增长率为 2.60%。2015~2022 年，在关键品牌药专利到期之前黑色素瘤品牌药市场将出现稳步增长，2015 年美国、日本及欧洲五国总销售额为 27.14 亿美元，预计 2022 年将达到 36.90 亿美元，之后随着部分产品专利到期，销售额会有轻微回落，2024 年预计销售额为 35.09 亿美元，十年复合增长率为 2.60%。从药物作用类型来看，PD-1 抗体市场贡献值最大，BRAF 抑制剂及 MEK 抑制剂贡献值分别排名第三和第四（表 8）。

表 5：黑色素瘤临床 III 期及注册前在研产品

| 产品 | 药企 | 机制 | 阶段 |
|--------------|---------------------|----------------------|-------|
| Encorafenib | Array Biopharma | BRAF 抑制剂 | III 期 |
| Binimetinib | Array BioPharma Inc | MEK-1/MEK-2 抑制剂 | III 期 |
| Ribociclib | Novartis | CDK4/6 抑制剂 | II 期 |
| Pexidartinib | Plexxikon | Fms/Kit、Flt3-ITD 抑制剂 | II 期 |
| Buparlisib | Novartis | PI3K 抑制剂 | II 期 |



| | | | |
|------------|--------------|-------------------|------|
| TAK-580 | Takeda | 泛 RAF 抑制剂 | II 期 |
| RXDX-105 | Ignyta | BRAF、EGFR、RET 抑制剂 | II 期 |
| Sonolisib | Oncothyreon | EGFR 抑制剂 | II 期 |
| Pimasertib | Merck Serono | MEK-1/MEK-2 抑制剂 | II 期 |

来源: Thomson Reuters Cortellis, 2016 年 5 月 26 日

表 6: 2015~2035 年美国、日本和欧洲五国黑色素瘤患病人数预测

| 国家 | 黑色素瘤年患病人数 (例) | | | | |
|------|---------------|--------|--------|--------|--------|
| | 2015 年 | 2020 年 | 2025 年 | 2030 年 | 2035 年 |
| 美国 | 218660 | 244671 | 272284 | 299934 | 325376 |
| 日本 | 3294 | 3502 | 3645 | 3787 | 3843 |
| 欧洲五国 | 162162 | 174680 | 186292 | 197064 | 205883 |
| 总计 | 384116 | 422854 | 462221 | 500785 | 535102 |

来源: Informa

表 7: 美国、日本和欧洲五国伴有 BRAF、KIT、NRAS 突变黑色素瘤新发病例数

| 国家 | 突变类型 | 每年新发病例数 (例) | | | | |
|------|------|-------------|--------|--------|--------|--------|
| | | 2015 年 | 2020 年 | 2025 年 | 2030 年 | 2035 年 |
| 美国 | BRAF | 34742 | 38845 | 43176 | 47450 | 51318 |
| | KIT | 6648 | 7433 | 8262 | 9080 | 9820 |
| | NRAS | 13822 | 15454 | 17177 | 18877 | 20416 |
| 日本 | BRAF | 512 | 541 | 564 | 583 | 590 |
| | KIT | 98 | 104 | 108 | 112 | 113 |
| | NRAS | 204 | 215 | 224 | 232 | 235 |
| 欧洲五国 | BRAF | 25139 | 27023 | 28776 | 30384 | 31656 |
| | KIT | 4811 | 5171 | 5507 | 5814 | 6058 |
| | NRAS | 10001 | 10751 | 11448 | 12088 | 12594 |
| 合计 | BRAF | 60394 | 66410 | 72516 | 78417 | 83564 |
| | KIT | 11557 | 12708 | 13877 | 15006 | 15991 |
| | NRAS | 24026 | 26420 | 28849 | 31197 | 33244 |

来源: Informa

表 8: 美国、日本和欧洲五国黑色素瘤年销售额预测

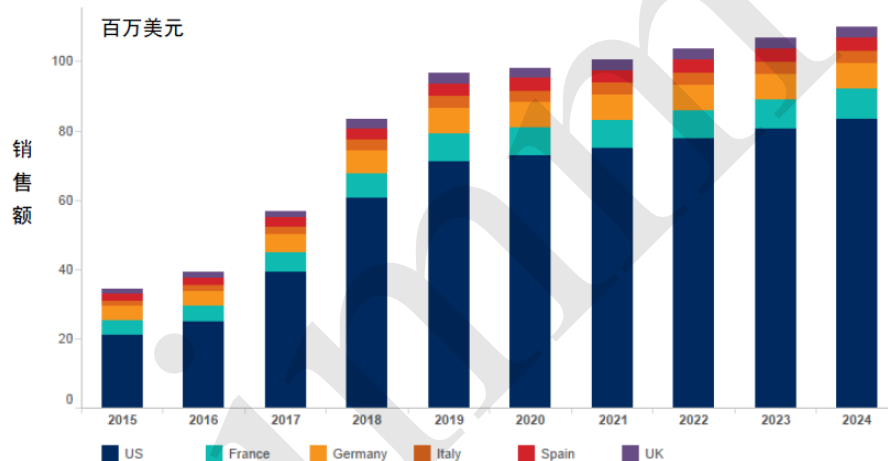
| 药品 作用机制 | 黑色素瘤药物年销售额 (亿美元) | | | | | | | | | |
|------------|------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | 2015 年 | 2016 年 | 2017 年 | 2018 年 | 2019 年 | 2020 年 | 2021 年 | 2022 年 | 2023 年 | 2024 年 |
| BRAF 抑制剂 | 3.40 | 3.52 | 3.67 | 3.79 | 3.89 | 3.99 | 4.09 | 4.19 | 4.31 | 4.43 |

| | | | | | | | | | | |
|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| CTLA-4 单抗 | 8.26 | 8.58 | 9.06 | 9.62 | 10.04 | 10.24 | 9.83 | 9.54 | 7.53 | 7.45 |
| MEK 抑制剂 | 2.00 | 2.06 | 2.11 | 2.22 | 2.45 | 2.67 | 2.82 | 2.93 | 2.87 | 2.90 |
| 溶瘤病毒 | 0.46 | 0.58 | 1.04 | 1.65 | 1.97 | 2.08 | 2.12 | 1.86 | 1.73 | 1.68 |
| PD-1 单抗 | 13.02 | 13.50 | 14.42 | 15.57 | 16.34 | 16.91 | 17.69 | 18.39 | 18.71 | 18.63 |
| 合计 | 27.14 | 28.24 | 30.30 | 32.85 | 34.69 | 35.89 | 36.56 | 36.90 | 35.15 | 35.09 |

来源: Informa

obimetinib 十年内主攻欧美市场, 十年复合增长率超 10%。Informa 认为 2015~2024 年 Cobimetinib 不会在日本获批并上市, 市场预测只针对美国及欧洲五国开展。因 Cobimetinib 核心专利最早于 2026 年 2 月到期,

故未来十年本品销售额将持续增长。2015 年, Cobimetinib 销售额为 3400 万美元, 2024 年有望将增至 1.1 亿美元 (图 17), 十年复合增长率为 13.8%。



来源: Informa

图 17: 2015~2024 年 Cobimetinib 在美国及欧洲五国的销售额预测

4.3 小结

黑色素瘤在中国属于罕见性疾病, 可对于西方国家而言, 黑色素瘤的健康危害还是很大。Cobimetinib 虽然不是首个 MEK 抑制剂, 但本品的上市仍为临床应用增加新的选择, 便于医生根据患者用药历史和对治疗方案的反应及耐受情况选择合适的药品。

5 乳腺癌个性化药物研发进展

5.1 相关基因突变及药物研发

乳腺癌作为一种异质性肿瘤, 传统病理分期相同的患者对临床治疗的反应及预后可能会有很大差别。临床已观察到, 乳腺癌的分子分型与乳腺癌的临床病理特征、

疾病转归、患者预后和治疗反应密切相关。近来, 免疫疗法及靶向抑制剂快速发展, 临床治疗中也提倡个性化治疗, 而分子分型可以为个性化用药和精准医学提供保障。

与临床病理学特征相比, 基因分子分型能更精确地识别出可从各种治疗方案中获益的个体。目前常将基因芯片技术的分子亚型和免疫组织化学结合起来, 临床上通常应用雌激素受体和孕激素受体 (总称激素受体, Hormone Receptor, HR)、表皮因子生长受体-2 (Epidermal Growth Factor receptor-2, HER-2/ErbB2) 及 Ki-67 指数 (Ki-67 是细胞增殖标志物, 细胞核 Ki-67 指数是指呈阳性的细胞占全部细胞的比例) 可将乳腺癌划



分为四类分子亚型 (表 9)。Luminal A 型及 luminal B 型占乳腺癌患者 50-70%，预后好 (A 型较 B 型好)。HER2 过表达型占乳腺癌患者 15~20%，预后较差。Basal-like (基底样) 型在一般人群占 10~15%，绝经前

美国黑人妇女中占 35%，预后差。

HR+/HER2-乳腺癌可能属于 Luminal A 型和/或 B 型。

表 9: 乳腺癌分子亚型简易分类 (2013 及 2015 年 St.Gallen 乳腺癌专家共识)

| 分子亚型 | 定义 | 备注 |
|--------------------|---|--|
| Luminal A 型 | 雌激素受体(Estrogen Receptor, ER)和/或孕激素受体 (Progesterone Receptor, PR)阳性, HER-2 阴性, Ki-67 低表达 (有些定义为<14%), 多基因表达分析提示复发风险“低” (如果该技术可用) | 不同实验室之间 Ki67 “高表达”与“低表达”的切割点并不一致。<14%这个切割点是基于一个实验室运用基因表达定义的 luminal A 型相关性分析得出的结果。 PR 在区分 Luminal A 型与 Luminal B 型也很重要, Prat 等发现 PR ≥ 20%为切割点来定义 Luminal A 型符合度最好。2015 版《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》中亦是采用 20%作为 PR 表达高低的判定界值。 |
| Luminal B 型 | Luminal B (HER-2 阴性): ER 阳性, HER2 阴性, 且至少具备以下条件之一: Ki-67 高表达, PR 阴性或低表达, 多基因表达分析提示复发风险“高” (如果该技术可用) Luminal B (HER-2 阳性): ER 阳性, HER2 过表达或扩增 Ki-67 任何水平, PR 任何水平 | “Luminal B-like” 乳腺癌包括那些不具备上述 Luminal A-like 乳腺癌特征的 luminal 型乳腺癌。因此, 无论是高的 Ki-67 值或低 PR 值都可以用来区分 Luminal A 型乳腺癌与 Luminal B (HER2 阴性)乳腺癌。 |
| HER2 过表达型 | HER2 阳性 (非 luminal 型): HER2 过表达或扩增, ER 与 PR 阴性 | |
| Basal-like (基底样) 型 | 三阴性 (导管型), ER 与 PR 阴性, HER2 阴性 | 原生 “basal-like” 型中有 80%是三阴性乳腺癌。某些低 ER 阳性染色乳腺癌如果运用多基因表达分析则会发现可能聚集着非 luminal 亚型乳腺癌。“三阴性”还包括一些特殊的组织学类型, 如腺样囊性癌。 |

辅助治疗是手术及化疗 HR+/HER2-患者最常用的治疗方案, 辅助内分泌治疗是 HR+乳腺癌个性化疗法, 且仍是辅助治疗的标准疗法。HR+/HER2-乳腺癌预后优于其它亚型, HR+乳腺癌病灶生长较慢, 对多种治疗方法 (如内分泌治疗) 有效, 一项针对 934 名乳腺癌受试者的临床试验显示, HR-/HER2+或 HR+/HER2+乳腺癌患者的死亡风险是 HR+/HER-乳腺癌患者的 2 倍。在美国及欧洲五国, 绝大多数 HR+/HER2-乳腺癌患者处于晚期或发生转移, 但日本有所不同, 患者确诊阶段大部分处于 I 期, 这可能与确诊年龄年轻化有关。

辅助治疗是 I ~ III 期 HR+/HER2-乳腺癌诊治指南推荐疗法, 应用比较广泛, 而新辅助疗法应用较少。辅

助治疗中, 辅助内分泌治疗是 2016 年美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南推荐疗法, 且应用时只需考虑 HR 是否阳性, 无需考虑绝经状态及 HER2 表达情况。可以认为, 内分泌治疗是 HR+乳腺癌最为对症及个性化的治疗方式, 而激素受体拮抗剂来曲唑、阿那曲唑当是最早的个性化药物, 他们为激素受体阳性乳腺癌患者提供了良好的用药选择。美国、日本及欧洲五国最常用的内分泌疗法为阿那曲唑, 其次为他莫昔芬和来曲唑。

辅助化疗常用于辅助内分泌治疗之前。多柔比星联用环磷腺苷, 并序贯以紫杉醇是最常用的辅助化疗方案。

Palbociclib 获批为晚期患者系统性治疗增加一个

选择方案。之前的一线治疗方案中系统性治疗包括内分泌治疗和化疗。在 Pfizer 制药 Palbociclib 获批之后，患者的治疗方案中又多了一个选择。自 2015 年获批以来，Palbociclib 联合来曲唑已成为美国未接受手术治疗的晚期 HR+/HER2-乳腺癌患者一线疗法中第二个常用方案（应用人群约占晚期患者 17%）。值得注意的是，Palbociclib 目前只能用于绝经患者。

IV 期患者以系统性治疗为主。晚期患者往往伴有原发灶之外的转移病灶，预后差，常采用药物干预，手术实施较少见，即使手术，其目的也是为了减轻原发灶肿瘤负荷，而非试图治愈疾病。晚期 HR+/HER2-乳腺癌最常接受的方案为单用系统性疗法（约占晚期患者 56%），其次为手术联合系统性治疗（约占晚期患者 12%）。系统性疗法也是晚期患者的一线治疗方案。部分晚期患者在前期使用来曲唑或阿那曲唑耐药后，在晚期再次使用或替换应用有可能继续获益。

5.2 Palbociclib

5.2.1 药物简介

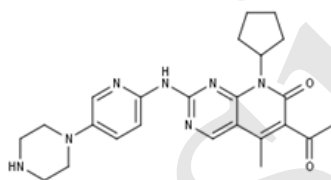


图 18: Ibrance 的化学结构

Palbociclib (Ibrance, 图 18) 是辉瑞制药开发的小分子 CDK4/CDK6 抑制剂，2013 年被 FDA 授予突破性疗法，2015 年 2 月经优先审评通道被 FDA 许可上市，与来曲唑联用作为初始内分泌治疗手段，针对绝经后患者 HR+/HER2-晚期乳腺癌的转移病灶，之后于 2016 年 2 月同意扩展适应症，与氟维司群联用治疗内分泌治疗失败进展的 ER+/HER2-乳腺癌。至 2016 年 05 月 12 日，Palbociclib 相继在澳门、阿尔巴尼亚、智利及加拿大等 4 个国家(地区)上市，上市时间集中在 2015 年 12 月。

5.2.2 个性化特征

自 1990s 发现 CDK 功能以来，基础研究人员及 Pfizer、Onyx 制药研发人员相继投入很多精力及金钱，用于探索 CDK 抑制剂对肿瘤的疗效。在临床前药理学研究中，科研人员发现 Palbociclib 联合来曲唑可有效抑制 HR+/HER2-乳腺癌细胞增殖，该临床前结果提示 Palbociclib 有望使 HR+/HER2-亚型患者获益，同时也可作为有效数据用于申请临床试验和招募受试者。随后在 I/II 期临床研究 (PALOMA-1) 中招募 HR+/HER2-患者，结果显示联用组无进展生存期比单用来曲唑对照组延长 10 个月 (20.1 个月 vs. 10.2 个月)，且安全性耐受性较好。

5.2.3 研发历程

Palbociclib 的研发历程如图 19 所示。

5.2.4 核心专利

化合物专利(表 10): 化合物专利有 3 项, 为母案、分案关系, 保护通式化合物、具体化合物及用途, 均已授权, 将于 2023 年 1 月 10 日到期。说明书对化合物制备方法及其生物活性数据的公开较为充分, 初步判断专利权较稳定。

晶型专利(表 10): 要求保护具有一定比表面积的 Palbociclib 游离碱晶型, 推测可能与上市产品相关。本申请 2015 年 8 月进入国家阶段并进入中国, 2015 年 10 月 28 日公开, 2015 年 11 月 25 日实质审查生效, 若授权将于 2034 年 2 月 8 日到期。本申请的发明点实质在于提供了一种大粒径的晶型 A, 其技术效果为: 与盐专利 CN1835951 中涉及的小粒径晶型 A 相比具有改善的物理性质, 如具有较小的比表面积和较低的表面能, 因此用于制备制剂时不会发生粘冲和聚集成硬块现象。说明书对大粒径晶型 A 的结构表征、制备方法以及技术效果的公开较为充分, 有一定的授权前景。此外, 制备方法专利(表 10): CN101511829 因视撤而失效。

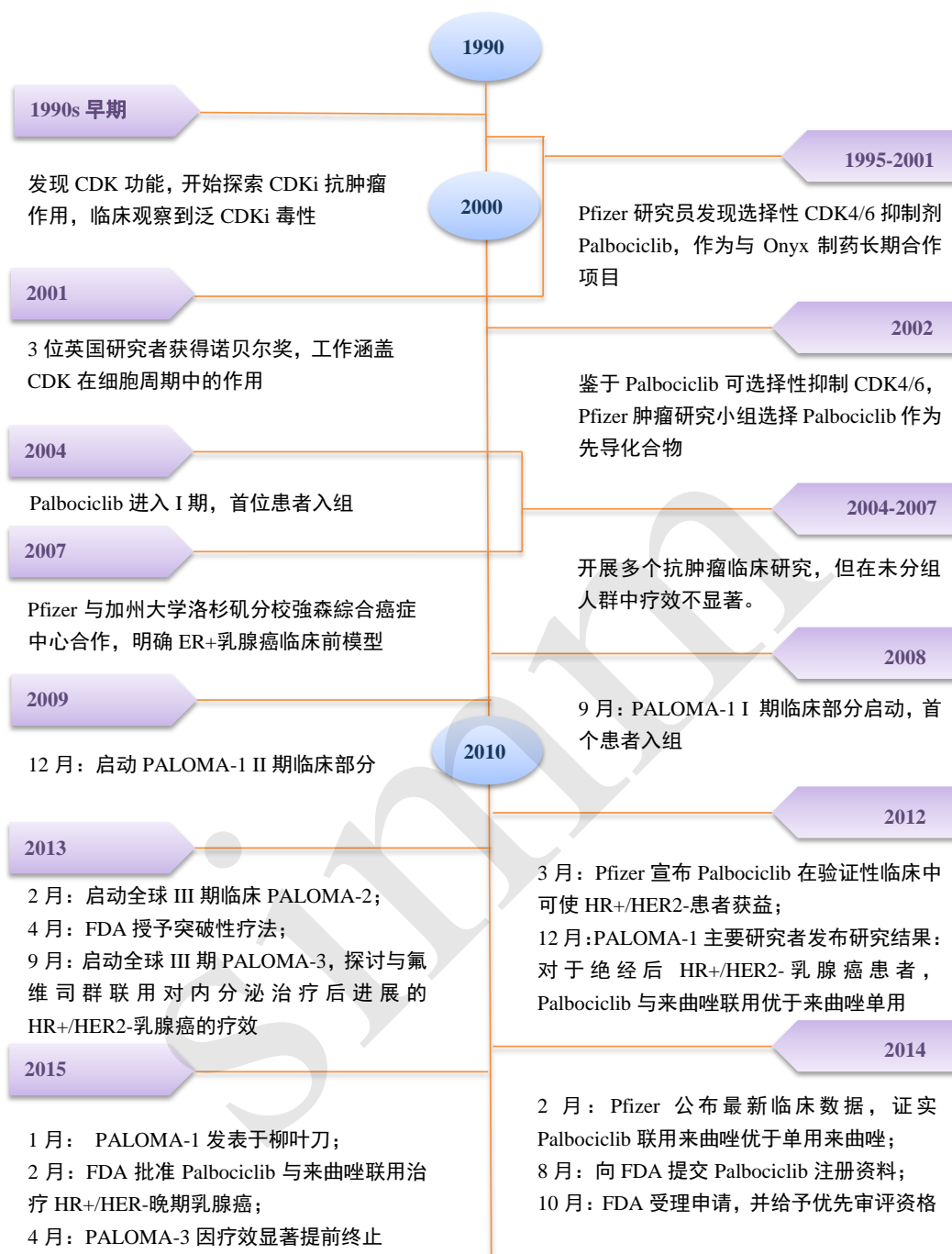


图 19: Palbociclib 的研发历程

5.2.5 Palbociclib 其它在研适应症

辉瑞制药在争取世界各地药监部门批准

Palbociclib 用于 HR+/HER2-乳腺癌的同时, 仍在探索本品用于其它瘤种的可能, 如头颈癌、鳞状细胞癌等 (表 11)。

表 10: Palbociclib 在中国的核心专利

| 类别 | 专利 (申请) | 申请日 | 申请人 | 法律状态 |
|------|-----------------|-----------------|--------------|------|
| 化合物 | CN101001857 (B) | 2003 年 1 月 10 日 | 沃尼尔 朗伯有限责任公司 | 授权 |
| | CN101906104 (B) | | | |
| | CN102295643 (B) | | | |
| 晶型 | CN105008357 (A) | 2014 年 2 月 8 日 | 辉瑞制药 | 实审 |
| 制备方法 | CN101511829 (A) | 2007 年 8 月 27 日 | 辉瑞制药 | 视撤 |

表 11: Palbociclib 的其它在研适应症

| 在研适应症 | 全球最高研发状态 | 国家 (地区) |
|-----------|----------|----------------|
| 头颈癌 | II 期 | 欧洲、日本、美国、韩国、台湾 |
| 鳞状细胞癌 | II 期 | 日本、美国、韩国、台湾 |
| 急性髓性白血病 | II 期 | 德国 |
| 急性淋巴细胞白血病 | II 期 | 德国 |
| IV 期黑色素瘤 | II 期 | 美国 |
| 胰腺导管癌 | I 期 | 美国、西班牙 |

来源: Thomson Reuters Cortellis, 2016 年 5 月 12 日

5.2.6 HR+/HER2-乳腺癌其它药物

处于临床应用的 HR+/HER2-抗乳腺癌药物如表 12 所述。其中, 依维莫司联用依西美坦是晚期最常用二线方案(约 13% 患者选此方案)。美国使用率最高为 21%, 其次为意大利 (19%)。三、四线方案的选择依赖于患者之前接受过何种治疗以及绝经状态如何。对于绝经后患者, 若在一年内未接受内分泌治疗, 可选择非甾体芳香酶抑制剂如来曲唑或阿那曲唑, 或者雌激素受体调节剂如他莫昔芬、氟维司群。Palbociclib 联合来曲唑也可用于此类病人。绝经前患者可接收卵巢摘除或抑制后模拟绝经后患者接收内分泌治疗。贝伐单抗联用紫杉醇可用于远端转移患者。

临床在研药物数量较多, 仅 III 期就有 8 个产品。针对 HR+/HER2-乳腺癌, 临床 III 期至注册前的在研产品主要包括 3 种作用机制, 分别为 CDK4/6 抑制剂、PI-

3K 抑制剂、PARP 抑制剂 (表 13)。不久的将来, 这些产品将是 Palbociclib 潜在的竞争对手。Lilly 开发的 Abemaciclib 已获得突破性疗法认定, 很可能成为全球第二个获批的 CDK4/6 抑制剂。2014 年 8 月, Lilly 启动 HR+/HER2-晚期乳腺癌一线用药关键临床研究, 预计 2017 年结束。Novartis 制药 CDK4/6 抑制剂 Ribociclib 计划于 2018 年第二季度在美国获批, 2018 年第三季度在欧洲获批, 2021 年第二季度在日本获批。根据进展中的 III 期临床 (NCT02422615) 试验设计方案, Ribociclib 获批后将与氟维司群联用, 用作绝经后 HR+/HER2-乳腺癌患者的一线或二线治疗方案。Novartis 及 Roche 开发的 3 个 PI-3K 抑制剂也不容小觑, 于近两年相继启动关键验证性临床研究。PARP 抑制剂的竞争力相对较弱, 主要应用于 BRCA 突变阳性患者, 这部分人群约占乳腺癌患者的 2~10%。



表 12: 临床应用中的 HR+/HER2-抗乳腺癌药物

| 产品 | 药企 | 美国获批 | 欧盟获批 | 日本获批 |
|-------------|------------------|---------|---------|---------|
| 依维莫司 | Novartis | 2012.07 | 2012.07 | 2014.04 |
| 贝伐单抗 | Roche | NA | 2007.03 | 2011.09 |
| 氟维司群 | AstraZeneca | 2002.04 | 2004.03 | 2011.09 |
| 艾日布林 | Eisai | 2010.11 | 2011.03 | 2011.04 |
| Palbociclib | Pfizer | 2015.02 | NA | NA |
| 伊沙匹隆 | BMS | 2007.10 | NA | NA |
| 阿那曲唑 | AstraZeneca | 1996.04 | 1995.09 | 2001.01 |
| 来曲唑 | Novartis; chugai | 1997.09 | 1996.11 | 2006.05 |

来源: Informa 公司

表 13: 针对 HR+/HER2-乳腺癌临床III期及注册前在研产品

| 产品 | 药企 | 机制 | 阶段 |
|-------------|-----------------|------------|------|
| Abemaciclib | Eli Lilly | CDK4/6 抑制剂 | III期 |
| Ribociclib | Novartis | CDK4/6 抑制剂 | III期 |
| Taselisib | Roche | PI-3K 抑制剂 | III期 |
| Alpelisib | Novartis | PI-3K 抑制剂 | III期 |
| Buparlisib | Novartis | PI-3K 抑制剂 | III期 |
| Olaparib | AstraZeneca plc | PARP 抑制剂 | III期 |
| Niraparib | Janssen Biotech | PARP 抑制剂 | III期 |
| Veliparib | AbbVie | PARP 抑制剂 | III期 |

来源: Thomson Reuters Cortellis, 2016年5月11日

5.2.7 市场展望

未来 10 年欧美日 HR+/HER2-乳腺癌市场容量增长近 2 倍。美国、日本及欧洲五国（法国、德国、意大利、西班牙、英国）HR+/HER2-乳腺癌主要市场容量将从 2015 年 34 亿美元上升至 2024 年 96 亿美元（表 14），对市场做出贡献的药物包括一至四线抗乳腺癌药，药物类型包括微管抑制剂、VEGFR 抑制剂、ER 拮抗剂、

mTORC1 抑制剂、CDK4/6 抑制剂、PARP 抑制剂、PI-3K 抑制剂、HDAC 抑制剂。

CDK4/6 抑制剂是市场主要增长点。HR+/HER2-乳腺癌市场主要增长点在于 CDK 抑制剂 Palbociclib 及其它在研抗乳腺癌药物陆续上市，但最主要增长点还是集中在 CDK4/6 抑制剂。2015 年欧美日市场容量为 7.82 亿美元，到 2024 年有望增至 66.13 亿美元（表 15），约为 2015 年的 8.5 倍。

表 14: 欧美日 HR+/HER2-乳腺癌市场容量预估值（单位：亿美元）

| 国家 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 |
|----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 美国 | 25.18 | 43.94 | 47.81 | 51.95 | 57.35 | 61.43 | 67.62 | 70.71 | 60.96 | 56.09 |
| 日本 | 0.61 | 0.63 | 0.64 | 0.78 | 1.26 | 1.99 | 2.82 | 3.48 | 3.93 | 4.32 |

| | | | | | | | | | | |
|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|-------|-------|
| 法国 | 1.48 | 1.59 | 1.93 | 2.53 | 3.57 | 4.79 | 5.40 | 5.88 | 6.17 | 6.38 |
| 德国 | 3.85 | 3.92 | 4.41 | 5.27 | 6.73 | 8.32 | 9.57 | 10.40 | 10.87 | 11.20 |
| 意大利 | 1.54 | 1.58 | 2.01 | 2.72 | 3.90 | 5.27 | 6.19 | 6.89 | 7.29 | 7.58 |
| 西班牙 | 0.73 | 0.76 | 0.96 | 1.33 | 1.90 | 2.45 | 2.88 | 3.22 | 3.44 | 3.61 |
| 英国 | 0.66 | 0.71 | 1.30 | 2.37 | 3.81 | 5.06 | 5.89 | 6.40 | 6.79 | 7.14 |
| 总计 | 34.06 | 53.14 | 59.06 | 66.95 | 78.53 | 89.31 | 100.37 | 106.98 | 99.45 | 96.32 |

表 15: 欧美日 CDK4/6 抑制剂在 HR+/HER2-乳腺癌的市场容量预估值 (单位: 亿美元)

| 国家 | 年份 | | | | | | | | | | |
|-----|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--|
| | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 | |
| 美国 | 7.27 | 24.92 | 27.79 | 30.90 | 34.82 | 40.49 | 46.92 | 51.93 | 42.68 | 37.73 | |
| 日本 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.12 | 0.56 | 1.23 | 1.99 | 2.57 | 2.92 | 3.19 | |
| 法国 | 0.12 | 0.14 | 0.44 | 1.02 | 1.85 | 2.72 | 3.46 | 3.94 | 4.22 | 4.45 | |
| 德国 | 0.24 | 0.28 | 0.75 | 1.67 | 3.02 | 4.45 | 5.67 | 6.43 | 6.84 | 7.14 | |
| 意大利 | 0.04 | 0.05 | 0.34 | 0.92 | 1.80 | 2.75 | 3.59 | 4.14 | 4.44 | 4.67 | |
| 西班牙 | 0.07 | 0.08 | 0.27 | 0.65 | 1.18 | 1.73 | 2.17 | 2.46 | 2.64 | 2.80 | |
| 英国 | 0.08 | 0.11 | 0.68 | 1.75 | 3.12 | 4.27 | 5.02 | 5.46 | 5.81 | 6.14 | |
| 总计 | 7.82 | 25.59 | 30.27 | 37.02 | 46.36 | 57.63 | 68.82 | 76.93 | 69.54 | 66.13 | |

Palbociclib 市场容量可观。据业内人士预计, Palbociclib 有望成为绝经后 HR+/HER2-乳腺癌患者一线疗法及标准疗法。在复发患者中, Palbociclib 将会夺取依维莫司、艾日布林、伊沙匹隆、贝伐单抗及内分泌

疗法(如来曲唑、阿那曲唑)的部分市场份额。2023 年 Palbociclib 核心专利相继到期, 市场份额随之下降, 因此, Palbociclib 销售峰值将出现在 2022 年, 高达 48 亿美元(图 20)。

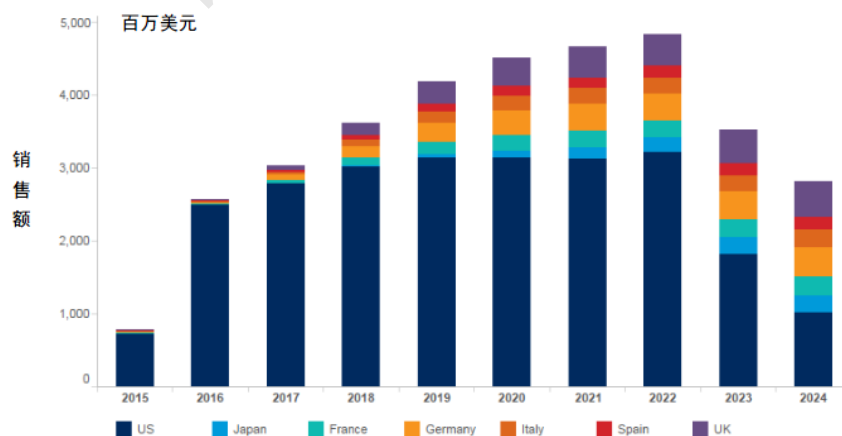


图 20: Palbociclib 销售额预测



5.3 小结

乳腺癌是女性最高发恶性肿瘤,严重威胁女性健康和生命,伴随着基础研究的进步,首个 CDK 抑制剂 Palbociclib 获批上市,率先撬开全新机制抗乳腺癌药物的市场。诺华 ribociclib 和礼来 abemaciclib 则仅随其后,相信该类药物将为乳腺癌的临床治疗带来重大进步。

(本节撰写者:周映红)

6 结语

基因突变是引发肿瘤的重要原因,肿瘤基因检测是个性化治疗的关键。个体遗传差异使患者对治疗产生不同的应答,对肿瘤相关基因生物标志物的研究使得基于遗传学的个性化药物开发成为热点,针对基因突变的个

性化肿瘤药物研发成果初见端倪,也是未来肿瘤精准治疗药物开发的大势所趋。2015 年 FDA 批准的 5 个肿瘤个性化药物分别是针对 ALK、EGFR、VEGFR、RAS、BRAF、ER、HER2 等生物标志物的精准用药,未来将会有更多的个性化药物应用于临床治疗中。

过去的 20 年,无疑是抗肿瘤药物研究取得巨大成就的 20 年,也是基因组学发展取得重大突破的 20 年。然而,大多数肿瘤类型仍缺乏有效的治疗药物,肿瘤领域分子靶向药物虽然层出不穷,但依然面临着有效率低、易产生耐药等重大挑战。如今,小分子靶向药物与抗肿瘤生物大分子联用的策略也为肿瘤药物研发指明了方向。深化肿瘤个性化治疗的理念、系统开展肿瘤分子分型研究、全面诠释分子靶向药物的个性化特征、建立个性化药物发新模式,将是肿瘤药理学研究不断追求的目标。

【参考资料】

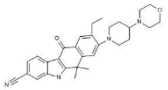
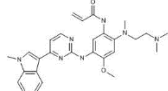
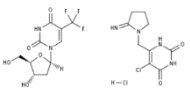
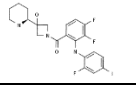
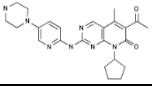
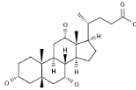
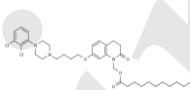
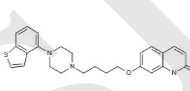
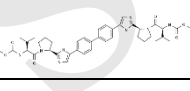
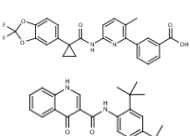
1. <https://www.astrazeneca.com/>;
2. <http://www.roche.com/index.htm>;
3. 丁健.精准医学时代的肿瘤药理学研究.药学进展,2015,39(10):721-722;
4. 张妍.肿瘤药物基因组学研究进展.中国新药杂志,2014,23(17):1999-2004;
5. Non-small-cell lung cancer, Nature Reviews Disease Primers, 2015, 1, 1-16;
6. Refining the treatment of NSCLC according to histological and molecular subtypes, Nat. Rev. Clin. Oncol., 2015, 12, 511-526.
7. Kuipers, E. J., Colorectal cancer, Nature reviews disease primer, Published online 5 November 2015
8. 分子靶向药物在结直肠癌治疗方面的研究进展, 医学综述, 2012, 18(9), 1322-1324
9. Flaherty KT.Targeting metastatic melanoma. Annu Rev Med,2012,63: 171-183;
10. Garbea C,et al. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects.Oncologist,2011,16(1): 5-24;
11. Siegel R,et al.Cancer statistics. CA Cancer J Clin,2012,62(1): 10-29;
12. CSCO 黑色素瘤专家委员会.中国黑色素瘤诊疗指南(2011 版).临床肿瘤学杂志,2012,17(2): 159-171;
13. Gray-Schopfer V,et al.Melanoma biology and new targeted therapy.Nature,2007,445(7130): 851- 857;Davies H,et al.Mutations of the BRAFgeneinhumancancer.Nature,2002,417(6892): 949-954;
14. 闫桂蕊等.基于靶标 BRAF 的抗肿瘤研究进展.药学学报,2012,47(12): 1567-1574;
15. Yan GR, et al.Progressof anti-tumor study based on BRAF. Acta Pharm Sin,2012,47(12):1567-1574;
16. Straussman R,et al.Tumour micro-environment elicits innate resistance to RAF inhibitors through HGF secretion.Nature, 2012, 487(7408): 500-504;
17. Poulidakos PI,et al.RAF inhibitor resistance is mediated by dimerization of aberrantly spliced BRAF (V600E).Nature,2011,480: 387-39;
18. Santarpia L, et al.Targeting the mitogen-activated protein kinase RAS-RAF signaling pathway in cancer therapy.Expert Opin Ther Targets,2012,16: 103-119;
19. Ascierto PA,et al.The role of BRAF V600 mutation in melanoma.J Transl Med,2012,10: 85;
20. Goldhirsch A1,et al.Personalizing the Treatment of Women with Early Breast Cancer: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Annals of oncology,2013,24(9): 2206-2223;



21. Coates AS, *et al.* Tailoring therapies- improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of oncology*,2015,26:1533-1546;
22. 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会.中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015版).*中国癌症杂志*,2015,25(9): 692-754
23. <https://www.astrazeneca.com/>;
24. <http://www.roche.com/index.htm>;
25. 丁健.精准医学时代的肿瘤药理学研究. *药学进展*, 2015,39(10):721-722;
26. 张妍.肿瘤药物基因组学研究进展. *中国新药杂志*,2014,23(17):1999-2004;
27. Non-small-cell lung cancer, *Nature Reviews Disease Primers*, 2015, 1, 1-16;
28. Refining the treatment of NSCLC according to histological and molecular subtypes, *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 2015, 12, 511-526.
29. Kuipers, E. J., Colorectal cancer, *Nature reviews disease primer*, Published online 5 November 2015
30. 分子靶向药物在结直肠癌治疗方面的研究进展, *医学综述*, 2012, 18(9), 1322-1324
31. Flaherty KT.Targeting metastatic melanoma. *Annu Rev Med*,2012,63: 171-183;
32. Garbea C,*et al.* Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects.*Oncologist*,2011,16(1): 5-24;
33. Siegel R,*et al.*Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*,2012,62(1): 10-29;
34. CSCO 黑色素瘤专家委员会.中国黑色素瘤诊疗指南(2011版).*临床肿瘤学杂志*,2012,17(2): 159-171;
35. Gray-Schopfer V,*et al.*Melanoma biology and new targeted therapy.*Nature*,2007,445(7130): 851- 857;Davies H,*et al.*Mutations of the BRAFgeneinhumancancer.*Nature*,2002,417(6892): 949-954;
36. 闫桂蕊等.基于靶标 BRAF 的抗肿瘤研究进展. *药学学报*,2012,47(12) : 1567-1574;
37. Yan GR, *et al.*Progressof anti-tumor study based on BRAF. *Acta Pharm Sin*,2012,47(12) :1567-1574;
38. Straussman R,*et al.*Tumour micro-environment elicits innate resistance to RAF inhibitors through HGF secretion.*Nature*, 2012, 487(7408): 500-504;
39. Poulidakos PI,*et al.*RAF inhibitor resistance is mediated by dimerization of aberrantly spliced BRAF (V600E).*Nature*,2011,480: 387-39;
40. Santarpia L, *et al.*Targeting the mitogen-activated protein kinase RAS-RAF signaling pathway in cancer therapy.*Expert Opin Ther Targets*,2012,16: 103-119;
41. Ascierto PA,*et al.*The role of BRAF V600 mutation in melanoma.*J Transl Med*,2012,10: 85;
42. Goldhirsch A1,*et al.*Personalizing the Treatment of Women with Early Breast Cancer: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of oncology*,2013,24(9): 2206-2223;
43. Coates AS, *et al.* Tailoring therapies- improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of oncology*,2015,26:1533-1546;
44. 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会.中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015版).*中国癌症杂志*,2015,25(9): 692-754.



附表：2015 年 FDA 批准的个性化药物简表

| 疾病领域 | 药物名称 | | 结构 | 原研企业 | 个性化标签 | 作用机制 | 批准日期 | 给药方式 | 批准适应症 |
|-------|----------|----------------------------|---|------------|-----------------------|--|------|------|--|
| | 商品名 | 通用名 | | | | | | | |
| 肿瘤 | Alecensa | Alectinib |  | 罗氏 | ALK | ALK 抑制剂 | 12 月 | 口服 | ALK 基因突变的晚期（转移性）非小细胞肺癌 |
| | Tagrisso | Osimertinib |  | 阿斯利康 | EGFR | EGFR 抑制剂 | 11 月 | 口服 | EGFR T790M 突变的晚期非小细胞肺癌 |
| | Lonsurf | Trifluridine/ Tipiracil |  | 大冢 | VEGF; RAS; EGFR | 胸苷酸合成酶抑制剂/胸苷磷酸化酶抑制剂 | 9 月 | 口服 | 对其它疗法（化疗及生物疗法）不再响应的难治性转移性结直肠癌 |
| | Cotellic | Cobimetinib |  | 罗氏 | BRAF | MEK1/MEK2 抑制剂 | 11 月 | 口服 | 发生 BRAF V600E 或 V600K 突变的无法手术/转移性黑色素瘤 |
| | Ibrance | Palbociclib |  | 辉瑞 | ER; HER2 | CDK4/6 抑制剂 | 2 月 | 口服 | 针对绝经后患者治疗激素受体阳性、人表皮生长因子受体阴性晚期乳腺癌的转移病灶 |
| 代谢 | Cholbam | Cholic acid |  | Asklepiion | 单酶缺陷 | 胆酸调节剂 | 3 月 | 口服 | 遗传性胆酸代谢缺陷；过氧化酶体病 |
| 精神 | Aristada | Aripiprazole lauroxil |  | Alkermes | CYP2D6 | 5-HT1A、5-HT2C、5-HT1、D2、D3 受体激动剂/5-HT2A 及 α 肾上腺素受体拮抗剂 | 10 月 | 注射 | 精神分裂症 |
| | Rexulti | Brexipiprazole |  | 大冢/灵北 | CYP2D6 | D2 受体部分激动剂/5-HT1A 受体部分激动剂/5-HT2A 受体拮抗剂 | 7 月 | 口服 | 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 |
| 丙肝 | Daklinza | Daclatasvir |  | 百时美施贵宝 | 基因 3 型 HCV | NS5A 复制复合体抑制剂 | 7 月 | 口服 | 基因型 3 慢性丙型肝炎 |
| 心血管 | Repatha | Evolocumab | 单抗 | 安进 | PCSK9 | PCSK9 抑制剂 | 8 月 | 注射 | 杂合子或纯合子家族性高胆固醇血症患者及临床动脉粥样硬化性心血管病患者的降脂治疗 |
| | Praluent | Alirocumab | 单抗 | 赛诺菲/再生元 | PCSK9 | PCSK9 抑制剂 | 7 月 | 注射 | 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 |
| 哮喘 | Nucala | Mepolizumab | 单抗 | 葛兰素史克 | 嗜酸性粒细胞性哮喘 | 抗 IL-5 | 11 月 | 注射 | 嗜酸性粒细胞性严重哮喘 |
| 囊性纤维化 | Orkambi | Lumacaftor/ Ivacaftor |  | Vertex | F508del/CFTR | CFTR 通道活化剂/P-糖蛋白（MDR1、ABCB1）抑制剂/CFTR 通道（DeltaF508-CFTR 突变体）校正剂 | 7 月 | 口服 | 12 岁及以上个体的 CFTR 基因存在双拷贝 F508del 突变的囊性纤维化 |

版权所有，如有转载，请注明出处

个性化药物简报

PERSONALIZED MEDICINE BRIEF

PMB



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