

• 专 论 •

个体化用药时代的新药研发

张伟国¹, 樊慧蓉², 李红珠³, 刘昌孝^{2*}

1. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300150

2. 天津药物研究院 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193

3. 天津药物研究院 医药信息中心, 天津 300193

摘 要: 近年来药物不良反应引起全球的关注。伴随着药物基因组学的发展, 为了提高用药的精准性和有效性, 2013年10月美国食品与药品监督管理局(FDA)发布了“为个体化用药铺平道路—FDA在医疗产品发展新时代中的作用”的报告。在解读该报告基础上, 从个体化用药的定义以及实现条件两方面阐释了个体化用药的新内涵, 并简要分析了个体化用药新时代背景下的新药研究和应用概况, 以及所面临的机遇和挑战。同时对我国个体化用药的发展现状和亟待解决的问题进行分析, 旨在为我国的新药研发以及个体化给药的顺利推进提供借鉴和参考。

关键词: 个体化用药; 新药研发; 药物不良反应; 药物基因组学

中图分类号: R9-13 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2015)01-0001-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2015.01.001

Research and development of new drug in era of personalized medicine

ZHANG Wei-guo¹, FAN Hui-rong², LI Hong-zhu³, LIU Chang-xiao²

1. Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

3. Center of Drug Informatics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: In recent years, drug adverse reaction (ADR) has been paid more attention all over the world. With the aim of improving drug effectiveness and accuracy, the US Food and Drug Administration (FDA) issued a report titled “Paving the Way for Personalized Medicine: FDA’s Role in a New Era of Medical Product Development” in October 2013. On the basis of thoroughly interpretation of the report, new connotation of personalized medicine was elucidated from both its definition and conditions realized, and current status of drug development as well as opportunities and challenges we face under the new era of personalized medicine were briefly analyzed. In the meantime, current status and problems to be solved in China were also analyzed to provide the reference for new drug development and personalized medicine in the future.

Key words: personalized medicine; new drug research and development; drug adverse reaction; pharmacogenomics

近年来, 由于药物不良反应的增多, 用药安全问题引起全球的关注。在全世界死亡的病人中, 仅药品不良反应致死已占社会人口死因的第4位, 我国每年约250万住院病人出现药品不良反应, 死亡病例每年近20万人^[1]。而且药物不良反应还有逐年上升的趋势。2013年全国药品不良反应监测网络收到《药品不良反应/事件报告表》131.7万份, 较2012

年增长了9.0%; 其中新的和严重药品不良反应或事件报告29.1万份, 占同期报告总数的22.1%^[2]。

个体化用药是正确的药物以正确的剂量和适合的时间用在适合的患者, 根据患者的个体情况实行个体化用药, 可以减少药品不良反应的发生, 进一步保障用药安全。2013年10月, 美国国家食品与药品监督管理局(FDA)发表了一篇有关个体化用

收稿日期: 2014-12-15

作者简介: 张伟国, 男, 药理学硕士, 研究方向为临床药学。Tel: 13820526049 E-mail: zhangwg1234@163.com

*通信作者 刘昌孝, 中国工程院院士。E-mail: liuchangxiao@163.com

药的报告, 题目为“为个体化用药铺平道路——FDA 在医疗产品发展新时代中的作用”。该报告阐述了个体化用药过程中潜在的优势和面临的挑战, 以及 FDA 为准备和促进这一变化而采取的措施^[3]。本文参阅国内外有关文献, 在解读这篇报告的同时, 对个体化用药时代新药研发的发展现状以及面临的挑战进行分析, 为推进我国的个体化用药时代的新药研发以及个体化给药提供借鉴和参考。

1 个体化用药的新内涵

1.1 个体化用药的定义

通常认为, 个体化用药是正确的药物以正确的剂量和适合的时间用在适合的患者。因为同一病症可能有不同的疾病和病因, 因此同一治疗干预措施可能仅对某些病人有效^[4-5]。个体化用药概念的提出最初源于肿瘤治疗中对基因突变相关疾病的准确描述, 随后进化为以靶向治疗和信号拦截为基础的治疗。在我国, 古代神医华佗的辨证施治, 即可认为是中国传统的临床个体化用药的雏形。近年来, 药物基因组学 (pharmacogenomics) 的蓬勃发展、药物代谢酶的系统研究和遗传多态性的相关分析赋予了个体化用药新的内涵, 带来了新的契机, 使得今天的临床个体化用药意义更加深远^[6-8]。

FDA 赋予个体化用药多层次的定义。从广义上来说, 个体化用药是在患者治疗的各个阶段, 包括预防、诊断、治疗和随访的过程中, 有针对地根据患者的个体特征、需求和偏好进行治疗。具体地说, FDA 强调个体化用药不仅局限于药物的治疗, 计算能力和医学成像的研究进展同样会为考虑患者遗传、解剖和生理特点的个体化治疗铺平道路。因此, 加入新内涵的个体化用药涵盖了不同学科领域, 从遗传学、医学成像技术到再生医学, 以及日益增强的计算能力、移动终端和无线互联等其他技术, 这些技术的组合应用使得患者得到更精确有效的治疗和监测, 因此能以更好的方式满足个体需求。此外, 一些术语包括精确用药、分组用药、靶向给药和药物基因组学在应用时可与个体化用药互换, 尤其是以研究 DNA、RNA 特征变化为核心的药物基因组学现在已成为个体化用药方面尤为重要的研究领域, 并取得了长足的进步^[3,9-10]。

1.2 实现个体化用药的基本条件

包括 FDA 在内的业界人士现在已达成两点共识: 一是通过患者对同一药物反应差异的原因和机制的深入研究, 可为个体化用药提供坚实的理论基

础和实践依据, 因此基于疾病发生机制的研究是个体化用药得以成功的基石; 二是成功的个体化用药需要的不仅是单纯地针对疾病的药物治疗, 还需要包括疾病诊断和药物选择等辅助措施的同时跟进, 如诊断性产品 and 治疗药物的同时使用^[11]。

诊断性产品用于鉴别生物标志物的存在与否、含量以及患者生理或解剖特征, 既包括体外的基因检测, 也包括体内的检测, 如脑电图、心电图以及诊断性扫描装置。如果诊断不准确, 直接后果将是错误地判断基于该诊断的治疗药物, 2010 年, FDA 拒绝批准 Chem Genex 制药公司研制的治疗慢性粒细胞白血病的新药 Omapro, 其原因就是检测有关基因突变的伴随诊断产品没有获得通过。因此, 从某种意义上说, 个体化用药的成功依赖于精确可靠的诊断试剂和鉴别预测性生物标志物的发展, 安全和有效的诊断性测试是个体化用药成功的基本条件。又如, FDA 在批准抗肿瘤药赫赛汀 (Hercetin) 的同时, 也批准了 Dako 公司对体外乳腺癌细胞中原癌基因人类表皮生长因子受体 2 基因 (HER2) 蛋白过度表达进行试验, 标志着个体化用药是诊断试剂和药物的结合^[3,12]。这一完美结合赋予个体化用药新的特征和内涵, 同时也为个体化用药时代新药研发及其评价提供了新的思路 and 方向。

2 个体化用药时代的新药研发

2.1 新药研发的发展现状

在传统药物治疗中, 患者不分年龄与性别, 一般都使用同一剂量的药物。但是, 大量临床应用发现, 如果所有病人不管基因型的差异都给予相同剂量的药品, 其结果是同一剂量对不同个体病人往往出现不同的疗效和不良反应。如, 无论患者的基因型和表型的代谢酶的变异性有什么不同, 均给予 100 mg 的药品, 对于超迅速代谢表型的患者来说药量不够, 而对慢代谢表型的患者来说已经超量了。已有的研究表明根据患者的基因型而选择的药物的剂量, 根据表型代谢酶的变异性而制定个体化给药方法, 其治疗效应往往优于传统药物治疗^[13]。

已有的研究已经注意到在某些特定疾病的患者中, 如果疗效不佳可能反映了因素之间复杂的相互作用, 也可以从药物的给药方案不足或不当, 以及缺乏足够的患者依从性方面找原因。经过统计发现抗抑郁药物治疗的无效率为 38%, 哮喘和心律失常的无效率为 40%, 糖尿病、偏头痛、关节炎、骨质疏松症、阿尔茨海默氏症和癌症用药的无效率更高,

分别为 43%、48%、50%、52%、70%和 75%^[12], 如此高的用药无效率, 不仅增加患者的经济负担, 长期服药还有可能损害肝脏与肾脏, 增加不良反应。这些问题需要引起新药研发以及药品生产人员的注意。

传统医学中“试验-错误-再试验”的用药模式目前虽然仍是主流模式, 但其弊端显而易见, 包括可能的药物-药物相互作用、不良反应、患者的不满意以及依从性差早已饱受诟病。现代医学发展的模式, 即“4 P”医学模式, 包括预防性(preventive)、预测性(predictive)、个体化(personalized)和参与性(participatory)的核心就是个体化医学, 而个体化用药的目标就是试图通过鉴别对于某种治疗方案哪些患者可能受益, 哪些患者可能会出现不良反应, 从而使治疗前的临床给药方案决策更加标准化和个性化^[15]。

个体化用药具有 5 方面优点^[16]: (1) 减少疾病的持续时间; (2) 减轻疾病的严重程度; (3) 提高治疗成功率, 避免患者的无效治疗和预防不良反应发生; (4) 降低医疗成本; (5) 通过更小范围和目标更明确的临床实验, 缩短药物开发周期。目前, 个体化用药的优势已逐渐为人们广泛认可, 必将成为未来理想的药物治疗新模式。

1998 年 FDA 正式批准抗肿瘤药赫赛汀, 用于治疗 HER-2 过度表达的转移性乳腺癌。该药是第一个基因靶向抗癌药, 具有里程碑意义, 标志着个体化治疗新时代的到来。此后, 随着人类基因组(HGP)计划的开展, 人类基因组序列在 2001 年绘制完成。2004 年, 国际人类基因组联合会宣布了人类基因组的精确序列, 碱基对错误率不超过十万分之一^[17], 为实现真正意义上的个体化用药奠定了基础。2005 年 3 月, FDA 颁布了“药物基因组学资料呈递指南”, 规定药厂在提交新药申请时, 必须同时提供该药的药物基因组学资料, 以推进个体化用药进程^[18]。毋庸置疑, 这一新举措既是迫切要求新药研发企业顺应个体化用药时代的到来转变研发思路, 也给各监管部门在新药评价方面提出了新的要求。

截至 2011 年 9 月, 个体化用药领域在研的或已被 FDA 审批的治疗药物和诊断试剂高达几十种之多, 涉及到肿瘤、炎症性肠病、疟疾、艾滋病(HIV)、心脏移植、癫痫、关节炎和心血管疾病^[16]。2012 年, FDA 以绿色通道快速审批了抗囊胞性纤维症的新药 Kalydeco, 这是一个以基因导向为靶标的靶向治

疗药物; 此外, 抗肿瘤替尼类药(包括 crizotinib、vemurafenib、dabrafenib 和 tremetinib)及其相应诊断试剂在过去两年也陆续得到批准, 这些都是个体化用药时代到来的标志性药物, 表明个体化用药不仅局限于药物治疗, 更重要的是对深层次疾病产生机制的生理、解剖和病理学研究、对人类疾病和健康的基因、环境、社会和文化等多方面的冷静思考, 以及上述这些因素在实现真正意义上个体化用药的综合反映及相互作用。

2.2 契合个体化用药时代的新药研发

个体化用药领域发展的速度和节奏基本是通过基础学科的理解以及这一学科在产品的整合和转化中实现的。因此, 相关的基础研究对深层次疾病产生机制的理解至关重要, 而与基础研究相关联的新药研发领域对个体化用药的全面实现起着不可或缺的作用。现阶段, 与个体化用药相关的基础研究及相关新药研发领域主要涉及到如下 8 个方面^[3]:

2.2.1 生物标志物的鉴别以及相关技术和工具的发展 通过对重要的生物标志物和反应途径的鉴别, 为临床前实验和临床患者的管理方面提供预测、诊断和预后价值, 其目标是根据患者对某一疾病或某一特定治疗措施的敏感度而将其归为某一类人群, 这一分类包括基因、性别、年龄、生活方式和环境因素(吸烟和肥胖)等。

2.2.2 癌症的生物学基础 通过该项研究可提高对癌症内在的生物学特征的理解。如许多携带鼠类肉瘤病毒癌基因(KRAS, 在抑制肿瘤细胞生长以及血管生成等过程的信号传递通路中起着重要调控作用, 是目前确认的肿瘤靶向治疗药物的重要基因标志物之一)的肿瘤会对某些抗癌药产生抗药性, 因此有关本项癌症生物学基础的研究将通过试验方法的建立来鉴别有效治疗方法, 用来阻断具有遗传特征肿瘤的抗药性发展。

2.2.3 蛋白治疗的药物基因组学和免疫原性 在治疗像血友病之类的人类疾病方面, 人们对重组人蛋白的使用态度在稳步转变。然而, 这些治疗措施的安全性和有效性受蛋白以抑制性抗体形式引起免疫原性这一因素的影响。遗传变异可导致个体、种族或其他亚人群较高频率地出现抑制性抗体, 而治疗性蛋白的抑制性抗体的发展是威胁生命的副作用, 要求昂贵的临床干预, 因此通过对免疫原性的药物基因组学的决定因素的建立, 可以在蛋白治疗前就能提前预测患者的免疫原反应的风险。

2.2.4 认识 DNA 修饰对蛋白产品质量的作用 单核苷酸多态性是基因变异,包括药物引起个体差异的重要原因。评估仿人类蛋白的蛋白治疗药物非常复杂,部分原因是存在于正常人群的几组蛋白序列,任何一组都可能发展成药物。另外,现在蛋白和 DNA 工程改造能提高蛋白治疗药物的产量,其二代产品涉及到改造蛋白获得理想的治疗效果。上述这些处理措施均能潜在地影响蛋白治疗药物的有效性和安全性,但如何产生不同的影响却是一个研究挑战,因此有必要通过研究更好地理解蛋白修饰对蛋白质量的作用。

2.2.5 鉴别疫苗反应的遗传风险因子 FDA 的一项研究试图从自发性血小板减少性紫癜和发热性抽搐对儿童麻疹-腮腺炎-风疹(MMR)疫苗引起的相关副作用的基因风险因子进行鉴别;另外一项研究在努力鉴别由疫苗各成分以及相关自身免疫疾病引发的不良反应基因,这一研究结果的数据将有助于未来预测疫苗和其他医疗产品的自身免疫反应。

2.2.6 个性化的基于细胞(间叶细胞和多能干细胞)的评估 基于干细胞的治疗方法为提供细胞、组织和器官修复或再生具有临床症状的心血管器官或断肢带来了希望。然而,这些产品及其复杂性会相应地在临床应用时产生一系列问题,比如临床治疗的属性是什么,在患者体内能否形成肿瘤,以及这些产品在体内能否用错导致损害。

2.2.7 药物诱发的过敏反应遗传学 理解基因对药物反应的敏感性,如不良反应和功效在个体化用药的实施中起着关键作用。比如,基因变异与治疗癫痫的卡马西平严重不良反应有关,全基因组测序和遗传分析可以鉴别卡马西平诱导的 Stevens-Johnson 综合征和表皮坏死溶解症,从而提前预测这一药物是否对患者产生不良反应。

2.2.8 遗传学和心血管风险评估 有关遗传因素与普通生活方式相互作用对心脏病贡献的研究正在进行,如研究高脂饮食后血液中三酰甘油的变化,高盐饮食后血压的变化,服用阿司匹林后血小板聚集反应等。这些项目的研究有助于医生和患者运用个体化用药提高健康水平。

通过对以上 8 点的总结可以看出,在个体化用药时代,新药研发领域首先应清醒地认识到新药研发不是寻找新的药物靶点,而是通过发病机制及隐藏在机制下深层次的基因或分子变化的研究,证实其与疾病的相关性,从而有针对性地研制能消除引

起发病原因的新药,最终成功地把该类患者所需的新药推向市场;其次,在新药研发阶段,需要同时研究开发新药和生物标志物的检测,最大程度发挥“药物伴随诊断”在个体化用药中的积极作用,极大提高新药研发的成功率。

2.3 现阶段个体化用药的应用概况

个体化用药是通过表征个体差异产生的分子发病机制、进程和对治疗的反应实现的,因此在透彻研究和理解分子差异的基础上,通过鉴别疾病的类型进行分类治疗必将提高治疗效果^[19]。FDA 过去几年的数据表明,越来越多的药物被设计用于少量人群,这一趋势与药物发展过程中应用不同的目标方法进行分层研究的逐渐增加趋势相一致^[3]。自 2010 年, FDA 批准了自体癌症疫苗 Provenge、自体纤维母细胞 Laviv 以及 5 个用于造血重建的血液制品,并特别强调在应用过程中需要仔细匹配捐赠者和受捐者的分型。如今,乳腺癌、结肠癌、肺癌、黑色素瘤和白血病已经可以常规使用“分子诊断技术”,用来帮助医师根据基因亚型选择相应的治疗措施,以提高治愈率和存活率;HLA 基因分型的研究进展不仅提高了移植成功率,而且显著提高了预测患者对药物潜在反应的能力,包括用于治疗 HIV、血友病、癫痫和双相情感障碍等药物;药物代谢酶的基因分型亦显著提高了制定合理给药方案的能力,有助于避免不良反应、药物相互作用和无效治疗。

在个体化用药不断发展和应用过程中,药物基因组学随着 DNA 测序和人类基因组的表征所揭示的几千个药物新靶标而蓬勃发展,为基因水平研究药物反应的个体差异提供了理论和技术支持。其中生物标志物的发现和合理应用在个体化用药中占有举足轻重的地位,通常情况下整合在药物发现和临床发展中的个体化用药是通过生物标志物的鉴别、发现和验证新靶标以及确定患者属何种人群来选择最佳治疗方案实现的,如何把生物标志物的发现转化为有效的个体化用药方案,一直以来都是研究者和临床医生共同努力实现的终极目标^[7, 20]。现阶段,越来越多的成功经验已将这一过程变为现实,个体化用药已逐渐成为未来医学发展的必然趋势。据统计,至少 FDA 批准的药物中有 10% 以上包括药物基因的信息,如今这一数量仍在翻倍增加^[21]。

2012 年的统计数据表明,个体化用药的临床应用已涵盖包括肿瘤、心肾、神经、抗病毒、肺、精神疾病和其他疾病等领域,其中肿瘤的治疗占 33%,

心肾疾病的治疗占 21%，神经系统疾病的治疗占 11%，抗病毒和肺部疾病各占 7%，精神类疾病占 5%，其他类占 16%^[3]。然而在个体化用药前景一片乐观的呼声下，还应清醒地认识到现阶段蓬勃发展的个体化用药不是“神奇的子弹”，实现真正意义的个体化用药还需要科学、医疗、教育、企业、监管部门和政策部门的共同努力和全面整合，还面临着诸多的挑战^[19]。

3 个体化用药面临的挑战

近年来，医药学界已认识到个体化用药的发展是科学力量用于医疗实践发展的一个有力证明，然而透彻理解人类健康和疾病仍然是一个值得深思的问题。人类所患的疾病不仅仅取决于基因水平，还是环境、遗传、社会和文化因素的综合作用，因此成功的个体化用药应是对每一因素以及它们之间相互作用的全面理解和应用。虽然越来越多的新药被 FDA 贴上了“基因检测”的标签，“伴随诊断”装置也同时获得批准。然而，个体化用药在实施的过程中还面临着技术、认识和政策上的诸多问题和挑战，包括医学、法律、伦理、经济和社会等方面^[22, 23]。2013 年，FDA 的这篇报告中对这些重大挑战做了总结，包括以下 6 个方面^[3]：

3.1 对疾病内在生物因素的理解所知有限

过去 20 年给我们留下了大量的甚至近乎泛滥的数据，然而对其真正含义的理解仍然相对有限，可以认为正确的科学理解和评估仍然可能是这一领域向前发展的最重要的限速因素。

3.2 涉及多基因/生物标志物的共同情况

到现在为止，多基因以及环境和社会因素对共同情况的影响方式还没有很好地掌握，而其个体化用药管理的实现是一个极其复杂的过程，依赖于对临床研究的实质性投资，远远超过最初的基因-疾病关系论证的研究内容。

3.3 过时的疾病分类系统

现在应用的疾病分类系统主要是根据体征和症状进行分类的。这些系统很难兼容入逐渐形成的疾病发生机制的信息，尤其当这些信息与传统体征描述不相符的时候。结果是许多具有明显的不同分子发病机制的疾病亚型被归为一类疾病，而具有同一分子发病机制的不同疾病被不恰当地联系起来。过时的疾病分类系统意图合并最佳的生物学见解的失败成为个体化用药前进路上的基本障碍。创造有关疾病的“新术语”的目的是用来提高对疾病病理和健

康的理解，并在描述疾病时以内在的生物学加上传统的体征和症状为基础。

3.4 基础设施的匮乏

近年来，基因测序价格的暴跌导致信息的爆炸式增长，但收集、分析、整合、分享和挖掘这些信息的基础设施仍然匮乏。

3.5 新型诊断试剂的临床实施

许多临床医师在应用新型诊断试剂时是犹豫不决的。产生这种迟疑的原因部分归于对诊断试剂临床使用的持续争议，以及生物标志物的临床使用并非必需的。

3.6 投资的不确定性

发展个体化用药的一个显著特征就是低回报率，由于目标药物的适用人群较少，因此会导致较低的销售收入。有利的一面是，这些药物允许较小人群的实验设计、较高的定价，同时还有较高的患者依从性，因而增加了药物的安全性和有效性，可能会抵消这种低回报率的担忧。但是药物与药物之间存在不同的投资和回报率，这种不确定性可能会持续一段时间。

简言之，面对个体化用药的诸多挑战，如何加快新药研发进程，提高药物的疗效，提高临床通过率，减少风险及成本是每一位研究者、临床医师和监管部门需要共同应对的问题。此外，个体化用药的规范化和标准化势在必行，而这一目标的实现依赖于社会各界和政府部门的关注和重视，这一过程可能漫长而复杂。

4 个体化用药时代我国的新药研发

迄今，新药研发顺应医疗模式的转变以及个体化用药新理念的深入人心而发生着转变，与个体化用药相关的新药研发领域及其基础研究仍在不断拓展，这无疑是新药研发变化的正确方向，也是新药研发企业及相关研究机构转变思路、顺应时代变化的大好时机。

4.1 我国个体化用药的发展现状

我国的个体化用药这一新理念虽然自国外引入也有一段时间，但直到 2004 年，才由中国工程院院士周宏灏教授在中南大学湘雅三医院成立了个体化药物治疗咨询中心，标志着我国导向个体化药物治疗的正式启动。2012 年 2 月，我国食品药品监督管理局批准了美国加州圣塔克拉商业资讯公司的 Gene Chip System 3000D2 (GCS 3000D2) 用于体外诊断，这一举措进一步加快了我国临床医生为患者

实施个体化用药的步伐。

目前,就我国个体化用药的发展状况分析,个体化用药已经成为研究热点,越来越多的学者投入研究,越来越多的医院和临床医生在努力顺应这一革命性变化,这对于个体化用药的发展是件好事。然而,基础研发与临床实践契合度不高问题成为我国个体化用药的主要障碍,张馨月等^[24]总结为以下4个方面的表现:(1)目前我国个体化用药,大多停留在针对患者基因类型给药上,对其他可能造成药物代谢个体化差异的环境等因素,并未给予足够的考虑,致使最终治疗效果难尽人意;(2)大多数医院尚未开展相关或是暂时还不具备提供基因检测的能力;我国的基因检测市场还多被一些民营和个体小型医疗机构所占据,这种架构与全面推广个体化用药的发展趋势不相适应,必须采取积极措施加以改善;(3)指导医生进行个体化用药的个人基因图谱尚未建立健全、可操作基因检测的人员数量相对较少等,是制约个体化医疗全面实施的重要因素;(4)因缺乏相关知识以及较高的检测成本,使患者对于必要的相关检测普遍不接受,这是推广个体化用药的关键一环。

4.2 我国新药研发面临的挑战和机遇

目前,随着各大医院和医药研究机构研究工作的推进,我国的医药企业也逐步重视和关注与个体化用药相关的新药研发,基因检测药物和靶向治疗的新药市场开始在我国逐步崭露头角,伴随诊断产品的研发已不仅仅专注于诊断疾病,而是基于生物因素管理和预测个体化用药的疗效,刚刚起步的中国个体化用药市场迎来了前所未有的挑战和机遇。

在个体化用药的大环境下,如何借力、整合国际上的创新资源,衔接国内外之间的关联纽带,实现与国际先进经验和创新资源的深度对接,是现阶段我国新药研发领域需要借鉴和重点发展的方面。此外,新药的研发还需与诊断产品公司密切合作,建立安全、有效的新药研发机制,这是实现个体化用药的基础环节,需要研发企业更新观念,借鉴国际先进经验,实现个体化用药的新药及伴随的诊断产品在国内和国际市场的竞争力,为我国个体化用药的顺利推进添砖加瓦。

迄今,国际上个体化用药的研发思路都是以欧美人种为主要研究对象,由于基因谱、生活习惯、致病原因、环境等因素以及种族的差异,将欧美人群的个体化用药指南直接照搬到中国人群是不合适

的。我国的个体化用药的新药研发需要在基于中国人群的基因型基础上开展科研工作,特别针对中国的疾病谱进行新药及相关产品的开发,制定适宜中国人群的个体化用药方案。

5 结语

随着个体化用药时代的到来,个体化用药已被视为理想的药物治疗新模式,并逐步得到广大临床医师和患者的认可和推广,未来其广泛而全面地临床应用将是毋庸置疑的。然而,在其发展进程中还存在一些问题和不足,还需要医药科研工作者、临床医师、监管部门以及患者的高度认同和共同努力,迎接个体化用药时代的到来。我国的个体化用药尚处于起步阶段,对于新药研发领域而言,在个体化用药时代到来的新机遇面前,面对挑战,更应充分认识到个体化用药实现过程中新药研发的重要作用,积极寻找应对措施,努力配合相关部门的工作,为实现真正意义的个体化用药发挥其基石作用,为实现个体化用药迈出实质性的步伐。

参考文献

- [1] 徐 徕, 杜文民, 游开铭, 等. 我国药害事件保险救济制度研究 [J]. 上海金融, 2010(11): 32-36.
- [2] 国家食品药品监督管理总局. 国家药品不良反应监测年度报告(2013 年) [EB/OL]. (2014-05-14) [2014-10-15]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0078/99794.html>.
- [3] Food & Drug Admin. Paving the way for personalized medicine: FDA's role in a new era of medical product development [EB/OL]. (2013-10-01) [2014-10-15]. <http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/PersonalizedMedicine/UCM372421.pdf>.
- [4] Becla L, Lunshof J E, Gurwitz D, et al. Health technology assessment in the era of personalized medicine [J]. *Int J Technol Assess Health Care*, 2011, 27(2): 118-126.
- [5] Meyer U A. Personalised medicine: a personal view [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 91(3): 373-375.
- [6] Chena L S, Bieruta L J. Genomics and personalized medicine: CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4 and smoking cessation treatment [J]. *J Food Drug Anal*, 2013, 21(4): S87-S90.
- [7] Crews K R, Hicks J K, Pui C H, et al. Pharmacogenomics and individualized medicine: translating science into practice [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 92(4): 467-475.
- [8] Frank M, Mittendorf T. Influence of pharmacogenomic profiling prior to pharmaceutical treatment in metastatic colorectal cancer on cost effectiveness: a systematic review [J]. *Pharmacoeconomics*, 2013, 31(3): 215-228.

- [9] Hall P, McCabe C. What evidence is there for the reimbursement of personalised medicine [J]. *Pharmacoeconomics*, 2013, 31(3): 181-183.
- [10] Abul-Husn N S, Obeng A O, Sanderson S C, *et al.* Implementation and utilization of genetic testing in personalized medicine [J]. *Pharmgenomics Pers Med*, 2014, 13(7): 227-240.
- [11] Tan D. Frontier in Pathology: LC24-1 molecular diagnosis and personalized medicine of colorectal cancer [J]. *Pathology*, 2014, 46(Suppl 2): S15.
- [12] Nicolaides N C, O'Shannessy D J, Albane E, *et al.* Co-development of diagnostic vectors to support targeted therapies and theranostics: essential tools in personalized cancer therapy [J]. *Front Oncol*, 2014, 4(141): 1-14.
- [13] Xie H, Frueh F W. Pharmacogenomics steps toward personalized medicine [J]. *Personal Med*, 2005, 2(4): 333.
- [14] Spear B B, Heath-Chiozzi M, Huff J. Clinical application of pharmacogenetics [J]. *Trends Mol Med*, 2001, 7(5): 201-204.
- [15] Yan Q. From pharmacogenomics and systems biology to personalized care: a framework of systems and dynamical medicine [J]. *Trends Mol Med*, 2014, 1175: 3-17.
- [16] Abrahams E, Silver M. The case for personalized medicine [J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2009, 3(4): 680-684.
- [17] International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome [J]. *Nature*, 2004, 431(7011), 931-945.
- [18] 周宏灏, 王连生. 个体化药物治疗及其基因诊断 [J]. *中华检验医学杂志*, 2005, 28(12): 1227-1229.
- [19] Meyer J M, Ginsburg G S. The path to personalized medicine [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2002, 6(4): 434-438.
- [20] Hamburg M A, Collins F S. The path to personalized medicine [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(4): 301-304.
- [21] Frueh F W, Amur S, Mummaneni P, *et al.* Pharmacogenomic biomarker information in drug labels approved by the United States Food and Drug Administration: prevalence of related drug use [J]. *Pharmacotherapy*, 2008, 28(8): 992-998.
- [22] Godman B, Finlayson A E, Cheema P K, *et al.* Personalizing health care: feasibility and future implications [J]. *BMC Med*, 2013, 11: 179-202.
- [23] Veenstra D L, Roth J A, Garrison L P, *et al.* A formal risk-benefit framework for genomic tests: facilitating the appropriate translation of genomics into clinical practice [J]. *Genet Med*, 2012, 12(11): 686-693.
- [24] 张馨月. 个体化用药的发展现状、存在问题及解决路径探析 [J]. *齐鲁药事*, 2012, 31(12): 719-721.