

中文翻译版

生物标志物

——从研发到审评鉴定之路径

The Path from
Biomarker Discovery to
Regulatory Qualification

主 编 Federico Goodsaid William B. Mattes

主 译 时占祥 曲恒燕



科学出版社

中文翻译版

生物标志物

——从研发到审评鉴定之路径

**The Path from Biomarker Discovery to
Regulatory Qualification**

主 编 Federico Goodsaid William B. Mattes

主 译 时占祥 曲恒燕

科学出版社

北 京

图字:01-2016-0918

内 容 简 介

本书探讨了从发现生物标志物到前置性评估鉴定其应用的共识机制,回顾了生物标志物研发领域的共同合作的体会和建议,展示了监管机构、制药企业和研究机构共同探讨生物标志物的监管流程对新药研发路径的影响。本书共5篇20章,分别介绍了监管机构、制药企业和研究机构共同探讨生物标志物的监管流程对新药研发路径的影响,制药领域中生物标志物的研发与鉴定经验,毒理基因组学的生物标志物评估和鉴定,药物引起脏器毒性生物标志物的鉴定过程,以及实例分析了建立生物标志物协同合作机构的指导意义。

本书对医疗研究机构、医疗卫生监管机构和制药企业的工作人员具有较高的参考价值。

图书在版编目(CIP)数据

生物标志物:从研发到审评鉴定之路径 / (美)古德赛德(Goodsaid, F.), (美)马特斯(Mattes, W. B.)主编; 时占祥, 曲恒燕译. —北京: 科学出版社, 2016. 3
书名原文: *The Path from Biomarker Discovery to Regulatory Qualification*
ISBN 978-7-03-047498-8

I. 生… II. ①古… ②马… ③时… ④曲… III. 生物标志化合物-研究 IV. P593

中国版本图书馆CIP数据核字(2016)第044023号

责任编辑: 丁慧颖 杨小玲 / 责任校对: 胡小洁

责任印制: 徐晓晨 / 封面设计: 陈 敬

This edition of *The Path from Biomarker Discovery to Regulatory Qualification* by Federico Goodsaid, William Mattes is published by arrangement with ELSEVIER INC, a Delaware corporation having its principal place of business at 360 Park Avenue South, New York, NY 10010, USA.

本书英文版 *The Path from Biomarker Discovery to Regulatory Qualification*, 作者 Federico Goodsaid, William Mattes, 由 ELSEVIER INC. 出版, 地址 360 Park Avenue South, 纽约, NY 10010, 美国。

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码: 100717

http://www.sciencep.com

北京京华虎彩印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2016年3月第一版 开本: B5 (720×1000)

2016年3月第一次印刷 印张: 11 3/4

字数: 215 000

定价: 68.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

《生物标志物——从研发到审评 鉴定之路径》译者名单

主 译 时占祥 曲恒燕

副主译 崔一民 刘泽源

译 者 (按姓氏汉语拼音排序)

陈 刚 董瑞华 郝光涛 李劲彤

李媛媛 李云峰 彭双清 漆 璐

孙 畅 王兴河 苑晓燕 张黎明

张学辉 赵 侠

作者名单

Shashi Amur

Office of Translational Sciences, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Silver Spring, Maryland, USA

Jiri Aubrecht

Pfizer Inc., Groton, Connecticut, USA

Joseph V. Bonventre

Renal Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA

Bruce D. Car

Pharmaceutical Candidate Optimization, Bristol-Myers Squibb, Inc., Princeton, New Jersey, USA

Jean-Philippe Couderc

University of Rochester Medical School, Rochester, New York, USA

Daniel C. Danila

Department of Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, USA

Frank Dieterle

Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland

Stephen T. Furlong

Astra Zeneca, Wilmington, Delaware, USA

Federico Goodsaid

Strategic Regulatory Intelligence, Regulatory Affairs, Vertex Pharmaceuticals, Washington DC, USA

Ernie Harpur

Institute of Cellular Medicine, Newcastle University, Newcastle, UK

Akihiro Ishiguro

PMDA Omics Project (POP), Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), Tokyo, Japan

Jeffrey Jacob

Cancer Prevention Pharmaceuticals and Critical Path Institute, Tucson, Arizona, USA

Peter G. Lord

DiscoTox Ltd. , Hebden Bridge, West Yorkshire, UK

William B. Mattes

PharmPoint Consulting, Poolesville, Maryland, USA

Raegan O'Lone

HESI, Washington DC, USA

Yasuto Otsubo

PMDA Omics Project (POP) , Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PM-DA) , Tokyo, Japan

Syril Pettit

HESI, Washington DC, USA

Donald G. Robertson

Pharmaceutical Candidate Optimization, Bristol-Myers Squibb, Inc. , Princeton, New Jersey, USA

Denise Robinson-Gravatt

Pfizer Inc. , Groton, Connecticut, USA

Howard I. Scher

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA

John R. Senior

Associate Director for Science, Food and Drug Administration (FDA) , Silver Spring, Maryland, USA

Yoshiaki Uyama

PMDA Omics Project (POP) , Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PM-DA) , Tokyo, Japan

Vishal S. Vaidya

Renal Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA; Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts, USA

Spiros Vamvakas

Head of Scientific Advice, European Medicines Agency, London, UK

Stephen A. Williams

Somatologic Inc. , Boulder, Colorado, USA

译者序

近十年来,关于生物标志物(biomarkers)的基础与临床研究以及成果转化已经极大地丰富和拓展了新药研发与生物创新技术领域,特别是组学和分子影像学技术的应用,让我们更加了解了疾病(不同分类、不同阶段、不同群体之间的差异性)的诊疗靶点和个性化治疗。因此,生物标志物从发病机制和诊疗机制上为个性化药物研发和精准临床诊疗奠定了客观物质基础。

与此同时,借助那些已验证过的新发现的生物标志物,越来越多创新药物被开发出来,瞬间,靶向药物和靶向分子诊断技术成为了热捧的“宠儿”而获得各国监管机构审批上市,它们成为最成功的产品之一。然而,究竟具有什么特征的生物标志物有资格作为创新药物的靶点、诊断试剂盒的检测位点或评价临床疗效的替代终点,这些问题目前在学术界、制药企业和监管机构之间仍然各执己见,众说纷纭。难得此书——《生物标志物——从研发到审评鉴定之路径》为我们展示了监管机构、制药企业和研究机构共同交流从生物标志物研发到审评鉴定路径的体会,探讨验证具有重要意义的生物标志物的发展历程。这种跨越学术领域和职责范围的协同合作,不仅再次证明了生物标志物的研究与转化应用具有广泛和明确的实际意义,而且也开辟了药物审评规则的新思路,先行评估和验证具有潜质的生物标志物。

本书的核心思想是探讨建立从发现生物标志物到前置性评估鉴定其应用和精确范围的共识机制,包括定义某个疾病或某个阶段或警示药物毒性反应等的特质性生理学、病理学或基因和蛋白组学多层次的可检测的标志特征或代谢产物等。通常地,在新药研发过程中,企业发起并确定生物标志物及其靶向性特征,而科学依据则来源于大量基础、临床前研究和疾病的临床诊疗信息等。对于这些信息的科学性和开发新产品的指导意义,监管机构并没有提前介入评估,因此,经常造成申报新药或临床检测产品的研究依据与监管机构审评规范错位,特别是针对试验性药物引起脏器毒性反应的警示性标志物。

本书系统地回顾了生物标志物领域的共同合作过程中的体会和建议。在第一篇的三个章节中,作者阐述了监管机构、制药企业和研究机构共同探讨生

物标志物的监管流程对新药研发路径的影响,其中涉及各自现行的规范与程序是否是最佳模式;评估与验证的标准是什么;建立新机制的挑战和机遇是什么;制药企业是否接受新的机制等。最终,由美国FDA、欧盟EMA和日本PMDA等国际监管机构共享了彼此的监管审评经验而趋向建立共识的生物标志物鉴定规则。

本书第二篇阐述了制药领域中生物标志物的研发与鉴定经验,交流了第一个生物标志物的审评鉴定过程,即预测药物肿瘤诱导性的生物标志物。介绍了FDA的鉴定和应用方法,以及相关临床检测实验依据的评估和确认。

本书第三篇交流了各方共同感兴趣的领域——毒理基因组学的生物标志物评估和鉴定。首先,对于毒理基因组学的实验研究数据如何提交给监管机构,在药物研发过程中提供了翔实分析和讨论。结论是对于毒理性生物标志物的鉴定应当建立一个跨学科领域,成立研究机构、监管机构和企业之间的协同机构——健康与环境科学研究所。共同的期望是该机构能够领导并建立毒理基因组学的评估机制。

本书第四篇讨论了药物引起脏器毒性生物标志物的鉴定过程,例如,肝脏和肾脏毒性损伤的生物标志物的评估和鉴定。通过对比经典的生物标志物与新的、具有潜在敏感性优势的生物标志物鉴定方法和过程,为此,推进了生物标志物学科的发展,以及向临床应用的转化。

本书第五篇作为归纳总结,作者进一步用实例分析和交流了建立生物标志物协同合作机构的指导意义,包括肾毒性标志物委员会、美国FDA资助支持的关键路径研究院,以及与联邦政府科研机构——美国国立卫生研究院(NIH)的合作重要性。作者也再次重申了本书的核心思想,阐明了FDA等监管机构与科研机构、制药企业之间协同合作建立生物标志物前置性评估和鉴定的重要意义和迫切性。

总之,尽管合作的道路曲折,而且也不那么一帆风顺,但前途是光明的。现代组学和影像学技术的应用、临床疗效大数据和生物样本库基础建设等,让科学家和审评专家拥有了越来越多的科学方法和验证工具,可以发现、探索生物标志物的潜质特性,而为研发药物节省更多时间和避免不必要的失败风险。

回归现实中来,每每看到我国投入大量的资金建立创新药物研发平台,越来越多的生物标志物也被成功地研发出来,然而,在新药创新评估和鉴定机制建设中,我们还没有意识到建立生物标志物前置评估和鉴定的科学性及其重要意义。译者对于生物标志物领域的现状和前沿进展虽略知一二,但绝不是专家和智者,因此,希望能借翻译此书学习更多、更广泛的知识,结交国内同行专家。在此也诚恳地期望为我们的翻译工作提出建议。

最后，诚挚地感谢推荐此书的 FDA 专家，也是本书的作者之一 Dr. John Senior。他是 FDA 关于药物引起肝毒性生物标志物领域的著名专家，对于生物标志物临床应用有着极为独到的见解，他引领了药物引起肝损伤(DILI)领域数十年，如今 85 岁，仍坚持不懈地在 FDA 工作，是典型的活到老学到老的学者。

时占祥 全球医生组织(Global MD Organization)

曲恒燕 军事医学科学院附属医院

序

新药的成功研发与新药评审的规范性密切相关。目前还没有完全基于科学的药物研发和法规审批机制，其结果是药物研发成功率低，新药少，而药审过程也使得药物研发困难重重。在药物研发的各个层面上，生物标志物的应用是衔接科学的关键点。对新药疗法的发现、研发、验证发挥了重大作用。生物标志物也为药物的安全疗效、早晚期研发、患者选择和适应范围、各种分析平台提供了大量信息，还为制药企业和药物审评部门鉴定药物是否安全有效提供了科学依据。

在药物研发的各个阶段中，应用生物标记物，对于识别、研发、检测的变革起到了重大的链接功能。无论是在药物安全性或药物疗效的评估，在早期或晚期的发展、病人的筛选和鉴定，以及大范围的分析平台中，生物标志物提供了企业和监管机构可以决定一种药物是否安全的有效信息。常规的生物标志物定义寻求的是精细分类，它们的价值仍局限在关于药物和药物是否能为病人做什么上，进而使病人获益。生物标志物的检测并不一定完全规范，它会在生物标志物的发展中得到完善并让我们了解新药为什么安全有效，只有在我们完全理解生物标志物所提供的所有信息及其背后的科学依据，新药的研发才真正的成功。

本书涉及的内容均是来自学术研究机构、制药企业和监管机构科学家们的杰作。他们一直并将继续致力于药物研发的关键路径、生物标志物整合调控开发和应用生物标志物的最适方法。希望本书所呈现过去十年的工作能够激发关于新标志物的研究以及如何、何时充分地利用生物标志物这一有力工具。

Federico Goodsaid
William B. Mattes

目 录

第一篇 前 言

第一章 生物标志物在制药业中的应用	(3)
诊断方面的应用	(6)
在疾病预后中的应用	(10)
干预性治疗或监测	(12)
总结	(13)
第二章 生物标志物的质量鉴定过程对新药研发关键路径的影响	(21)
简介	(21)
FDA 药物评价与研究是否实现了 2005 年《药物基因组学指南》和 2006 年 《关键路径机遇清单和报告》中提出的最初目标	(21)
国际协调委员会的生物标志物鉴定程序的优缺点	(26)
如何协调和统一不同地区或版本的鉴定程序	(29)
通用的生物标志物质量监管规范所面临的机遇与挑战	(29)
如何开发度量标准以评价验证程序对药物研发的影响和获得制药企业的接受 ...	(30)
总结	(31)
第三章 欧洲药品管理局对生物标志物鉴定的监管经验	(34)
与 EMA 等其他机构的非正式交流	(35)
鉴定意见举例	(36)

第二篇 制药领域中生物标志物的研发与鉴定

第四章 FDA、EMA 和 PMDA 的监管经验	(43)
第五章 生物标志物应用背景的变化对其证明力鉴定的影响——一例 缺血性脑卒中的临床研究	(47)
第六章 制药领域中安全性生物标志物的研发与鉴定	(52)
第七章 首个生物标志物的审评鉴定——参与者的回顾和体会	(58)
第八章 大鼠骨骼肌损伤及膀胱移行细胞癌代谢衍生标志物	(65)
代谢生物标志物用于检测药物诱导的大鼠骨骼肌损伤	(65)

代谢生物标志物用于检测大鼠膀胱癌的发生	(66)
小结	(67)
第九章 去势术前列腺癌患者的分子生物标志物——对肿瘤应激可预测的 验证分析	(69)
用生物标志物解决尚未满足的需求	(69)
FDA 的鉴定方法与应用案例	(70)
分子生物标志物的出现	(71)
CTCs 中确定的基因生物标志物	(72)
CLIA 认证的实验室中的分子生物标志物	(75)
复发前列腺癌评估模式的改变:液体活检	(75)

第三篇 毒理基因组学的生物标志物

第十章 Gene Logic 公司与毒理基因组学	(81)
第十一章 毒理基因组学数据是何时、何地以及如何提交监管机构	(88)
背景简介	(88)
毒理基因组学在药物研发过程中的应用	(89)
案例	(90)
讨论中的凸显问题	(93)
结论	(96)
第十二章 生物标志物的鉴定——过去、现在和未来	(98)
HESI 对毒理基因组学领域形成的贡献	(98)
毒理基因组学应用于生物评估机制——案例研究	(100)
HESI 基因组学委员会当前关注热点和动态	(102)
结论与展望	(103)

第四篇 关于药物安全性的生物标志物

第十三章 肝损伤中的经典生物标志物	(109)
胆红素	(109)
从生物标志物发现到方法确认	(111)
碱性磷酸酶	(112)
选择和剔除生物标志物	(114)
氨基转移酶(转氨酶)	(115)
ALT 与 TBL 的联合检测	(117)
结论和建议	(120)

第十四章 尿液中肾毒性生物标志物的鉴定	(126)
规章制度:推进生物标志物学科的发展	(126)
肾脏损伤分子-1:特征	(127)
联盟机构内的合作	(128)
与FDA和EMA的合作	(129)
向临床应用的转化	(131)
结论	(132)

第五篇 联 盟

第十五章 国际生命科学学会健康和环境科学研究所对肾脏生物标志物标准的展望	(137)
安全性生物标志物的研究——起源于HESI的合作项目	(137)
生物标志物工作小组的创建	(139)
肾毒性生物标志物委员会	(139)
生物标志物的鉴定:并非一成不变的格局	(141)
第十六章 关键路径研究院简介	(144)
第十七章 遥测动态心电图有助于心电图新指标开发和验证	(147)
简介	(147)
在药物研发中,QT间期是一项安全性标志物	(148)
QT间期:从一个生物标志物到一个替代标志物	(149)
全面QT研究(TQT)	(151)
QT标志物的改进	(151)
QT、心率和自主调节功能	(153)
成立遥测动态心电图库:拓展学术界-监管机构-企业合作关系的新模式 ...	(154)
FDA与相关的制药企业	(155)
美国国立卫生研究院的参与	(155)
促进新的心电图标志物提交FDA审评鉴定	(156)
结论与展望	(157)
第十八章 从FDA的视角看监管部门鉴定程序的发展历程	(161)
FDA生物标志物审评鉴定程序	(162)
生物标志物审评鉴定申报现状	(163)
展望未来	(164)
第十九章 监管部门审评鉴定程序的发展历程	(166)
第二十章 生物标志物从研发到鉴定的曲折发展历程	(170)

第一篇

前 言

第一章 生物标志物在制药业中的应用

William B. Mattes

PHARMPPOINT CONSULTING, POOLESVILLE, MARYLAND, USA

生物标志物的相关研究呈现爆炸式增长，至少是部分语义上的创新。然而，正如 Ian Dews 等所讲“生物标志物并不是新生事物^[1]”。相反，生物标志物是“一个早该出现的名词”，至少在过去三千年里，卫生保健与医疗诊断或预后中就曾提到和监测过“标志物”。的确，大约在公元前 1500 年，在《艾德温·史密斯纸草文稿》一书中，就有关于埃及人为了评估创伤程度而监测脉搏的医疗实践的描述^[2]，希波克拉底也将尿检法视为一门“学科”^[3]。生物标志物被广为引用的定义是在 2001 年由生物标志物工作小组所提出的：

“具有可以客观标记和评估人体生理过程、病理过程及治疗后药理反应性质^[4]的指示物。”

有人可能质疑早期的尿检和脉搏评估是否“被客观地检测”，但显然该定义应用于描述终点要早于首次公开使用“生物标志物”这个名词。这个转折点源于 1977 年一篇关于检验血清核酸酶水平是骨髓瘤细胞的“生物标志物”假说的文献^[5]。然而，首次在 Pubmed 上发表的与生物标志物相关的索引条目可以追溯至 1947 年，是关于胎球蛋白 A 的论文^[6]。最新研究表明胎球蛋白 A 可作为冠心病^[7]和神经退行性疾病^[8]的生物标志物。因此，很多文章开始使用生物标志物这一词语，随后以生物标志物为索引词的研究性出版物也呈爆炸式增长（图 1.1）。在 2009 年，实际使用这个名称的数目已经超过原来的 10 倍。但是，生物标志物只是在最近几年才发现、定义、应用和鉴定。

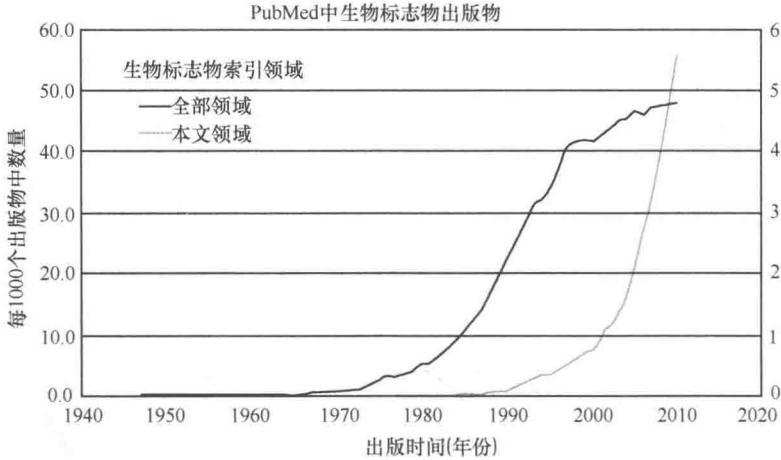


图 1.1 生物标志物在 PubMed 出版物中为索引词的数量,数据统计来源于 Alexandru Dan Corlan 医学索引;PubMed 自动年度化统计
(<http://dan.corlan.net/medline-trend.html>)

随着精确测定 DNA 序列和基因表达技术的出现,一种新型的生物标志物进入“万神殿”——基因组学生物标志物或药物基因组学生物标志物。遗传性疾病,如 21 三体综合征是以染色体数量改变为特征,采用基因多态性的测定,如基因序列的个体差异,即可将 DNA 序列变异性与疾病表型和药物治疗效果关联起来。由于该方法对给定基因位点是否有特定 DNA 序列提供了清晰简便的答案,因此,预测疾病的个体易感性或疗效问题也就成轻而易举了。在 20 世纪 90 年代,基因多态性对动物和人体体内药物代谢的影响也逐渐明朗,这推动了大量相关研究的开展。结合一些辅助技术来测定临床前动物和人个体化酶对药物生物转化的影响,药物基因组学方法为追踪药物开发项目提供了可能性,例如,避免或减少个体之间 ADME(吸收、分布、代谢、排泄)的差异。药物研发的共同兴趣促使了对制药企业实践的调研^[9],例如,国际协调会议(ICH)对于定义和样品处理^[10]的指南,以及欧盟医药监督管理局(EMA)^[11]和美国食品与药品监督管理局(FDA)^[12]共同发表的指导性文件。这个指导性文件给出了在早期临床研究(如探索性研究试验)中使用药物基因组学生物标志物的原则,确定可能需要进行剂量调整的人群或可能存在药物相互作用的高危群体。该指导性文件也指出,这些药物基因组学的生物标志物也可能不仅仅限于 ADME,例如在早期临床研究中,药物靶标的基因变异可以鉴定出最有可能对治疗效果有反应的基因变异,并在后续临床试验中使用该数据信息为患者提供更有利的策略^[13]。该指南指出,在很多情况下,在某一临床试验中