

# 杀微生物剂瞭望

—— 2006 ——



杀微生物剂开发联盟



“瞭望：跟随，观看，调查；仔细地  
或连续地看；了解或知晓某件事情。”

《杀微生物剂瞭望》的发行旨在成为第一部关于杀微生物剂研究进展的刊物。我们将《杀微生物剂瞭望》定位为杀微生物剂研究的监测报告，提供杀微生物剂研究进展、评估分析和建议，为制定政策的人员和宣传倡导者提供参考。它可作为即将发行的《杀微生物剂发展策略》的补充，后者描述杀微生物剂研究与开发过程中存在的主要科学沟壑、障碍，规划今后需要优先考虑的问题。

《杀微生物剂瞭望》除了发表主办者，杀微生物剂开发联盟，提供的信息和观点之外，还综合了来自世界各地的声音和看法，包括杀微生物剂研究的灵感、内容和建议。在此对以下机构的工作人员表示感谢：非洲杀微生物剂倡导组织、艾滋病疫苗倡导联合会，避孕研究与发展计划委员会（CONRAD）、全球杀微生物剂协会（Global Campaign for Microbicides）、杀微生物剂国际伙伴联盟（International Partnership for Microbicides）、杀微生物剂发展策略制订委员会和工作组，以及人口委员会（Population Council）等。杀微生物剂开发联盟还要向审阅本刊或对本刊作出贡献的许多人表示感谢，包括：Willian Ampofo, Sam Avrett, Emily Bass, Ward Cates, Manju Chatani, Chris Collins, Omololu Falobi, Anna Forbes, Barbara Frieland, Henry Gabelnick, Lori Heise,

Sharon Hiller, Jeff Hoover, Quarraisha Abdool Karim, Tessa Mattholie, Sheena McCormack, Ian McGowan, Elizabeth McGrory, Pam Norick, Chidi Victor Nweneka, Gita Ramjee, Helen Rees, Renee Ridzon, Zeda Rosenberg, Alan Stone, Morenike Ukpang, Mitchell Warren 和 Kevin Whaley。

《杀微生物剂瞭望》由杀微生物剂开发联盟主办。联盟的工作能够得以开展，要感谢以下机构的参与和支持，包括：比尔和美琳达·盖茨基金会，避孕研究与发展计划委员会（CONRAD），杀微生物剂国际伙伴组织（International Partnership for Microbicides），John M. Lloyd 基金会，Moriah 基金会，洛克菲勒基金会，William 和 Flora Hewlett 基金会及其他私人机构和个人的慷慨赞助。

# 目 录

- 04 概述
- 07 杀微生物剂：改善 HIV 的预防
  - 走入视线的新的预防技术
  - 一个全球性的行动
- 11 临床研究中的产品
- 17 促进杀微生物剂产品的多样性
  - 进一步开发的思路
  - 征求私人机构专家的意见
- 22 推动临床研究前进的要素
  - 建立临床试验设施和专门知识，获得公众的支持
  - 预测“无效”和“部分有效”
  - 研究评价安全性、依从性和行为的替代性指标
  - 杀微生物剂合用的评估
  - 向经验学习
  - 开展伦理研究
- 30 研究计划的资助和管理
  - 拨出足够的资源
  - 杀微生物剂的开发策略：一条新的路径
  - 美国的政策和计划
- 37 药品审批法规领域的改善
  - 确定（和重新评价）指导方针
  - 建立起国家和地区的药品管理能力
  - 制定第 4 期临床试验计划
- 41 参考文献
- 42 缩略语

## 概 述

HIV/AIDS 的流行仍然没有减弱的迹象，其中女性感染者呈逐渐增加的趋势，这使得全球卫生界的领导者们感到发展新的预防 HIV 感染的措施十分紧迫。人们已经意识到，应用杀微生物剂预防 HIV 感染可能是目前所有手段中最有效的方法。过去 15 年里，杀微生物剂的研究和发展已经取得显著的进步。越来越多的杀微生物剂产品进入了临床试验阶段。产品设计和给药途径的新策略正迈出临床前研究的门槛，向前推进。政府及民间团体的介入正在稳步增加。在研究团体中，公立单位和私人机构的团结合作，为产品队列（product pipeline）的建立和临床研究做出了巨大的贡献。

然而，尽管新的资源不断流入，杀微生物剂的研究也引起了人们广泛的关注，但这方面的研究还极其缺乏广泛的全球性行动计划。而这种全球性的计划对于尽可能快速、有效地推动一个杀微生物剂产品的开发和应用来说是十分必要的。未来两年内，我们或许会听到至少一种杀微生物剂产品有效性临床试验的结果。杀微生物剂领域需要做好迎接这种可能性的准备，拟定一旦某种产品被证明安全有效后所需要的产品专利许可、大规模生产及流通等的计划。另外，无论这些第一代杀微生物剂研究结果如何，研究人员需要发展一大批下一代候选产品，并力争进入临床研究。

本报告通过对杀微生物剂的研究现状和未来发展方向的探讨，明确需要作哪些改变和采取哪些策略来加强和促进该领域的研究。需要优先加强的主要有以下六个方面的工作：

### 一、杀微生物剂产品应该多样化

目前研发中的杀微生物剂产品是一个混合体，包括真正具有创新性的候选化合物和正处于临床试验阶段的产品的一些改进。应该更多地资助杀微生物剂的研究和发展，扩展候选产品的品种，改进现有产品，以及评价杀微生物剂联合应用的可能性。同等重要的是，我们还要将研究扩展到性传播的分子机制，免疫学，以及生理学等方面。

### 二、确保推动杀微生物剂的临床研究

第一代候选杀微生物剂中的一些产品的临床试验或许很快就可以为我们提供安全性和有效性方面的数据。杀微生物剂的临床研究花费巨大，但从杀微生物剂临床试验中获得的知识，已经在指导下一代杀微生物剂产品的研发和未来临床试验的设计

了。研究人员必须采取各种办法保证临床研究能继续进行下去，包括建立志愿者的健康关爱标准，制订实验进程和策略，确保参与的社区团体能顺利开展，创建一个强有力的行为学研究日程表，监测药物推广应用后的安全性和有效性。新的临床试验需要大量的财政支持。同时，也非常需要有一个客观、多方协作和认可的程序来决定哪些产品值得进一步深入研究，保证有限的资源得到最好的利用。

### 三、推动药品注册管理领域的完善

现有的药品注册管理法规繁多，然而对临床试验设计是否需要事先获得准许等方面却缺乏明确的规定，这种状况对杀微生物剂的测试、注册生产和流通会产生了许多不便，甚至会延误产品的研发进程。因此，需要大力改善经济欠发达国家和地区的药品注册管理能力。为满足资源受限国家人民的需要，在法规制定中处主导地位的美国及欧盟药品管理机构在制订杀微生物剂研究指南和评审规则时必须做更多的工作。此外，杀微生物剂领域的研究者应该为杀微生物剂作为新药申请（NDA）做前瞻性的准备工作，例如资助药物注册后的大批量生产及长期毒性的研究。

### 四、给予足够的资助去实现科学目标

通过艰苦的工作，过去几年里杀微生物剂研究领域获得了许多新的资助。但是，这些资助还能充分满足利用杀微生物剂防治艾滋病的大好机遇，也不能满足现有的和新的杀微生物剂产品完成临床前和大规模临床研究并进入商业化的需要。目前全球在杀微生物剂领域的投入不到预计所需资金的一半，甚至不到 HIV 疫苗研发总投入的四分之一，而这两种预防手段应该是并行的。

### 五、更好地管理资源

杀微生物剂领域已经走向更大规模的协调和合作，这些努力必须坚持下去。新的投入必须更策略地流向那些最有潜力的新化合物的临床前及临床研究中，以及流向产品的生产和新药审批中去。资助者们应该更紧密地合作，扩大投向杀微生物剂研究的资源，并更理智地分配这些资助。临床试验计划的制订者们应该建立紧密的联系，在制订临床研究计划时密切合作，使在不同临床试验单位获得的临床研究数据具有可比性和说服力。此外，参与 HIV 预防研究的各临床单位要更好地开展工作，协调试验点的选择，多开展一些活动以维持临床试验能力和不断扩容。

### 六、在美国增加一个明确的研究计划以及在欧洲建立新的投资契机

多年来，美国国立卫生研究院（NIH）在支持杀微生物剂的研究中一直担当先驱

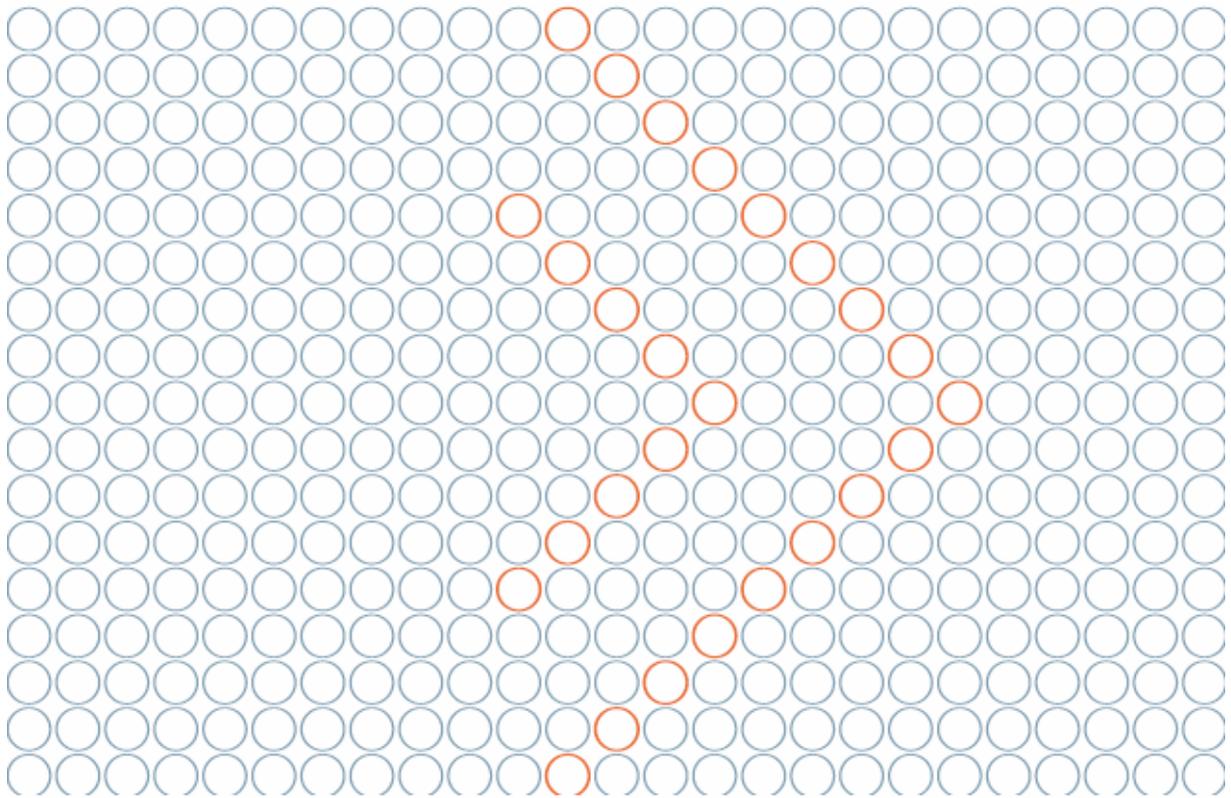
者的重任。借助于更多的财政支持，这个机构能起到更大作用，如建立新的临床研究网络，创立一个分部专门协调杀微生物剂研究的资助。美国国会目前正在考虑的《杀微生物剂发展法案》，有望促进这种变化。此外，加拿大和欧洲国家，可各自单独或联合起来，抓住现在这个契机，优先给予杀微生物剂研究以财政资助。

只有全球处于 HIV 感染高风险的人群，尤其是资源受限国家的妇女，能够得到杀微生物剂，那么这项预防措施才能对艾滋病的流行起到强有力和持久的冲击能力。杀微生物剂研究的宣传倡导者、政策制定者及资金捐助者们，已正式开始应对让杀微生物剂走向全球所需要面临的各种挑战了，他们的这些努力理应给予大力支持。

杀微生物剂研究的新进展主要是近 15 年来在多方面通力协作下取得的，他们包括来自各社会阶层的人士、研究团体、捐助者、健康宣教人员，以及成千上万参与临床试验的志愿者们。许多国际合作的宣教工作必须开展起来，才有可能克服摆在我们面前的多种挑战，如：大规模的临床试验，杀微生物剂产品获准上市，维持各团体和社区的支持，推动新的投资、加速新化合物的研究，以及保证在全球范围内能得到有效的杀微生物剂。在未来几年中，杀微生物剂的宣传倡导者、研究人员及 HIV 预防研究和临床实验的参与者们将有更多的东西拿来和大家一起分享。

# 01

## 杀微生物剂：改善艾滋病的预防



**杀微生物剂**是一些化合物，当局部使用时，具有**预防 HIV 感染**和一些其它性传播感染的潜力。

### 1、走入视线的 HIV 预防新技术

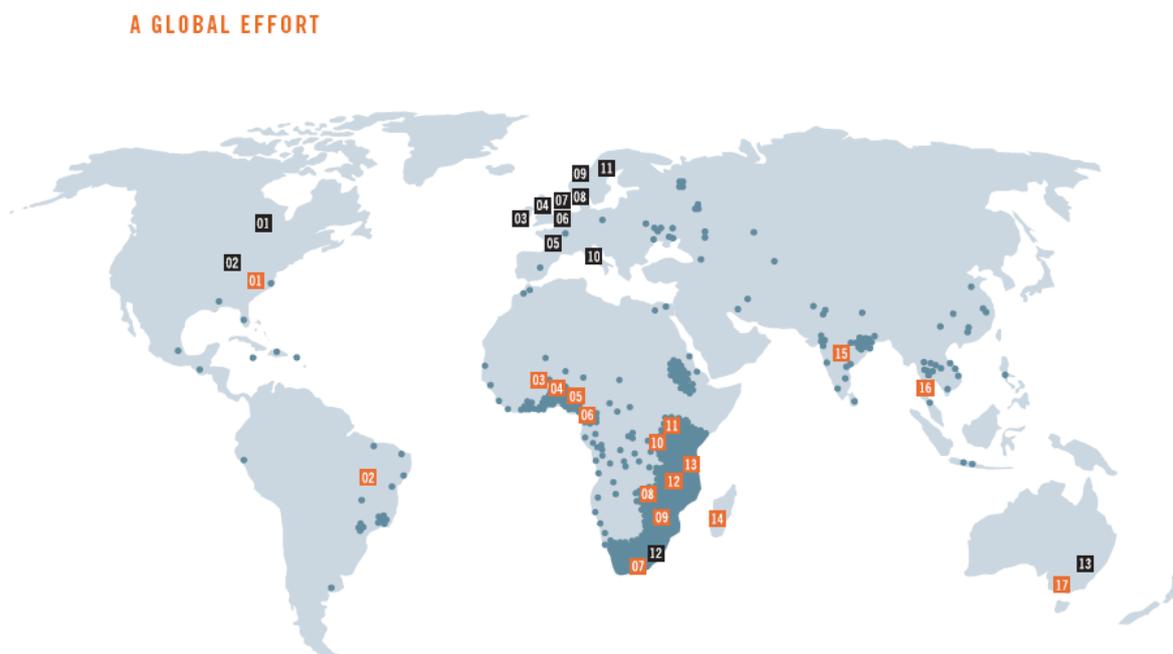
HIV 感染是可以预防的。在几个核心干预手段上增加投入可以显著减少 HIV 在全球的传播。这些干预手段包括：输血安全性、降低风险的教育和支持，提供男女安全套、HIV 检测与治疗，基本的健康关怀，以及反歧视运动等。

但是现有的这些预防措施对成千上万的人来说是远远不够的，而且这种状况仍然会持续下去。成千上万的妇女在性接触时不能坚持使用避孕套。贫穷、社会和法律地位的不平等，以及其它因素使得她们处于 HIV 感染高风险的状况。目前，将近 1750 万的妇女感染了 HIV。在南部非洲，这个艾滋病最猖狂的地区，10 个感染 HIV 的成年人中就有 6 个是妇女。每年大约新增 500 万 HIV 感染者，而且这种流行的女性化趋势越来越明显，表明这个世界迫切需要发展更好的 HIV 预防技术。近年来，杀微生物剂研究经历了从公立和私立机构获得的资助不多、受关注程度也不高的黯淡阶段，正越来越显示未来会成为预防 HIV 感染的有效工具。多种其它预防措施也在研究中，包括男性包皮切除术，隔膜，HSV-2 抑制剂 acyclovir，以及口服 tenofovir 等。如果被证明有效，上述措施中的每一种，不管是单独使用还是联合使用，都将会大大改善 HIV 感染的预防手段。理想的情况是，未来几年里，一些新的 HIV 预防方法，包括杀微生物剂，被开发出来并被批准在市场上使用。

#### 目前 HIV 防治方法和策略：

- 确保供血安全；
- 行为干预降低感染风险；
- 降低毒品使用的风险性；
- 接触 HIV 后的预防(易受 HIV 感染的职业性成人接触 HIV 后口服抗逆转录药物)；
- 围产期 HIV 的治疗/预防母婴传播；
- 自愿的咨询、检测、诊断和 HIV 感染的治疗。

## 2、一项全球性的行动



### 2005 年新感染 HIV 病例：

每一个点表示约 10000 人在 2005 年新感染 HIV<sup>1</sup>。

### 2005~2006 年度正在进行或计划进行临床试验的国家：

包括至少有一个临床研究点的国家，这些点具有已上报或等待批准的临床试验方案，正在征集自愿者，开始或已经完成入选自愿者登记，或者已经完成临床试验但分析报告仍在等待出版中<sup>2</sup>。

- |          |         |          |
|----------|---------|----------|
| 01 美国    | 07 南非   | 13 坦桑尼亚  |
| 02 巴西    | 08 赞比亚  | 14 马达加斯加 |
| 03 布基纳法索 | 09 津巴布韦 | 15 印度    |
| 04 贝宁    | 10 卢旺达  | 16 泰国    |
| 05 尼日利亚  | 11 乌干达  | 17 澳大利亚  |
| 06 喀麦隆   | 12 马拉维  |          |

**2005~2006 年度具有公立和/或私人机构资助杀微生物剂研发的国家：**

表示这些资助杀微生物剂研究或直接开发产品的机构的位置<sup>3</sup>。资助杀微生物剂研究的多边机构包括欧盟、联合国人口基金会（UNFPA）和世界卫生组织（WHO）。

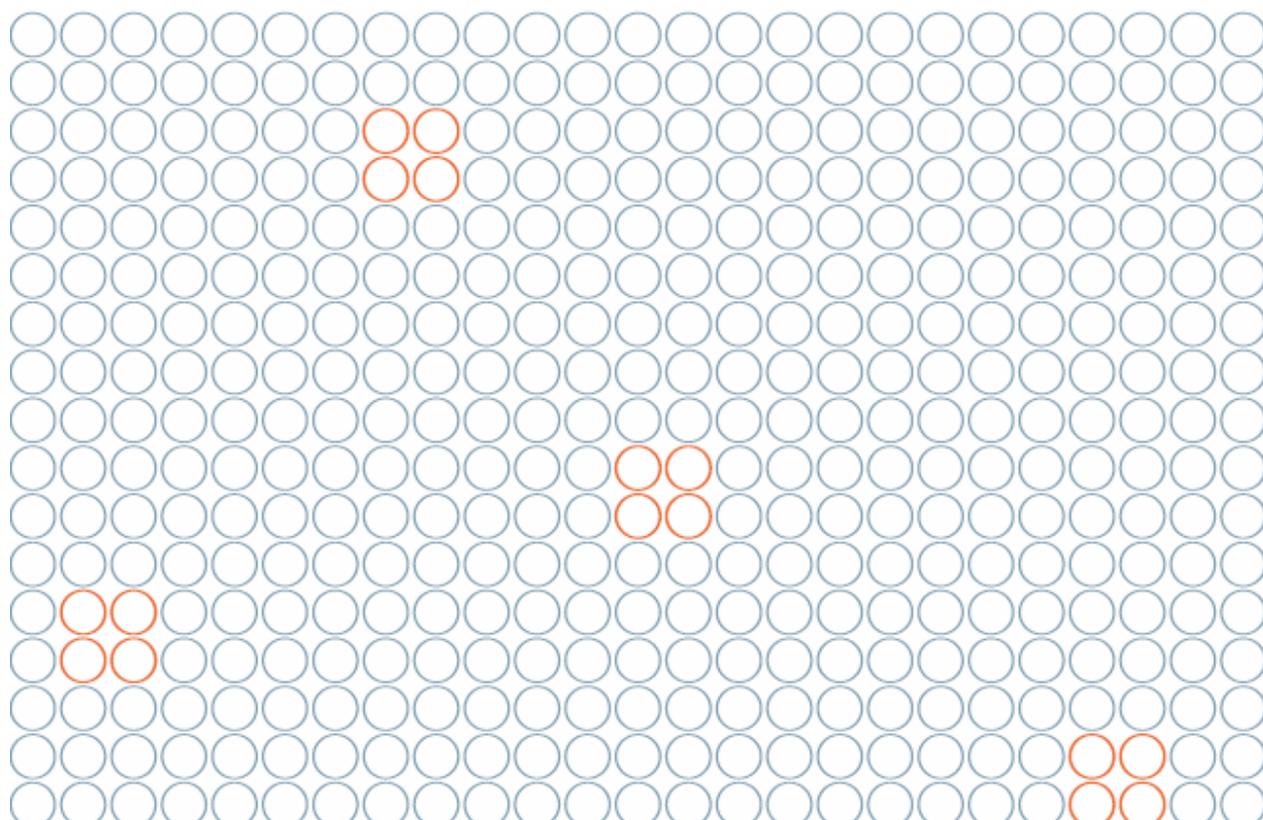
- |        |        |         |
|--------|--------|---------|
| 01 加拿大 | 06 比利时 | 11 瑞典   |
| 02 美国  | 07 荷兰  | 12 南非   |
| 03 爱尔兰 | 08 丹麦  | 13 澳大利亚 |
| 04 英国  | 09 挪威  |         |
| 05 法国  | 10 意大利 |         |

**正在研究的中潜在 HIV 预防策略：**

- 杀微生物剂的应用；
- 接触 HIV 后的预防（易受 HIV 感染的非职业性成人接触 HIV 后在口服抗逆转录药物）；
- 接触 HIV 前的预防（HIV 非感染者在可能接触 HIV 前口服抗逆转录药物）；
- 男性包皮环切手术；
- HIV 预防疫苗和治疗疫苗；
- 性传播疾病的治疗，降低社区 HSV-2（疱疹）和其它性传播疾病传染源；
- 治疗 HIV 感染者使其病毒滴度降低；
- 薄膜屏障技术。

# 02

## 临床研究中的杀微生物剂



## 16 种候选杀微生物剂正在进行临床评价；5 种正在进行大规模研究。

正在进行临床评价的候选杀微生物剂共有 16 种。其中五种已经进入后期临床试验，评价它们的有效性。这些候选杀微生物剂有效性的最早一批数据可望在 2008 年出来。现在进行的有效性临床试验，很有可能最终没有一个杀微生物剂产品能达到批准上市所需的有效率。然而无论如何，我们已经从这些杀微生物剂的临床试验中获得了大量信息，这些信息对下一代新的、明确的、以及合用的候选杀微生物剂产品队列进入有效性测试，具有十分重要的意义。

已进入临床研究中的“当代”候选杀微生物剂，根据作用机制主要可分为 3 类：阴道防御增强剂、细胞膜损伤剂（表面活性剂）、以及进入和融合抑制剂。第四种主要的作用机制是病毒复制抑制。下面是关于作用机制的讨论，并用目前处于临床研究中杀微生物剂产品作为例证。

### 1、阴道防御增强剂

增强妇女抵抗疾病的天然防御能力。女性阴道通常具有很强的酸性，以致精子不能存活。然而精液是碱性的，能够中和阴道的酸性，导致精子，以及HIV和其它病原体在阴道中更容易生存。具有酸缓冲作用的杀微生物剂能对抗精液的中和作用，保持阴道的酸性环境，从而灭活精子及其它性传播的病原体，包括HIV。这类杀微生物剂的概念性产品包括BufferGel™， Acidform™， Mucocept™， 以及一个能在阴道不断产生乳酸的乳酸菌产品。

**BufferGel™**：美国Johns Hopkins大学和ReProtect公司（都在美国）研制的一种透明乳胶，目的是即使在精液存在的情况下也能维持阴道酸性环境。它还形成一层具有润滑作用的物理屏障，减少病原微生物进入阴道及宫颈组织。BufferGel™可能对预防HIV及其它性传播病原体感染，如人乳头瘤病毒，单纯疱疹病毒，衣原体，淋病等。临床研究还表明这种凝胶还可能用于治疗细菌性阴道炎，一种常见的可能增加HIV感染的因素。BufferGel™已由NIH下属的儿童健康和人类发展研究所（NICHD）资助完成了避孕的 2/3 期临床试验。通过NIH资助的HIV预防试验网络（HPTN），BufferGel™已在印度、马拉维、美国及津巴布韦等国家完成了安全性试验，现正与PRO 2000（一种进入和融合抑制剂）一起，在 5 个非洲国家进行四个试验组的大规模临床 2b 试验评估。两种产品都与无活性的安慰剂凝胶及无凝胶做对照。预期在 2008 年取得HIV预防

的初步研究结果。

## 2、表面活性剂

通过破坏生物体的包膜或者外壳来使细菌和病毒失活。在这一方面的活性与目前市场上的杀精子剂 N-9 相似。由于安全性的原因，研究人员着重研究低浓度的表面活性剂类杀微生物剂。在低浓度下，这些产品对覆盖在阴道和直肠表面起保护作用的粘膜上皮细胞没有损伤作用。

**Savvy™** (C31G) 是一种含有有表面活性成分的透明凝胶，由Biosyn公司首先研发，之后转让给Cellegy公司（都是美国的小型生物制药公司）。该产品最近转让给CONRAD在资源受限的国家作为公立的潜在杀微生物剂进行下一步的研发。临床前研究结果表明该产品具有抗HIV、单纯疱疹病毒，衣原体，淋病和梅毒等作用。Savvy现正在尼日利亚征集妇女进行预防HIV有效性的3期临床试验，另一项关于避孕有效性的3期临床试验也在美国开始启动。

## 3、进入和融合抑制剂

这类产品形成一个很大的具有高度多样性的产品类别，现阶段进行3期有效性临床试验的就有3个，分别是Carrayurd<sup>®</sup>，PRO2000及硫酸纤维素（CS/Ushercell™）。这类产品中的一部分是非特异性阻断剂，意味着它们不是抑制特异性的病毒性病原体、基因表达产物、或传播途径，而是可以作用于多种生物体。有一些是通过与病原体发生粘附，阻止它们与宿主细胞结合。其它的能结合到宿主靶细胞上，形成一层保护性包被层，阻止病原体与之结合。

### **Carraguard<sup>®</sup>** (PC-515)

由人口委员会（Population Council），美国的一个非政府组织开发的一种透明凝胶，其主要成分是角叉菜胶，一种从由海藻中提取的硫酸多糖。Carraguard<sup>®</sup>能在病原体和阴道或直肠上皮的易感细胞间形成一道物理屏障，也可能结合到HIV、HPV及HSV等病毒上，从而阻止它们粘附到健康细胞上。2004年3月开始进行3期临床试验，评价其长期使用的安全性和预防HIV感染的有效性。该项临床试验已经在南非征集了超过6000名妇女，期望在2007年完成。

### **PRO 2000**（多聚蔡磺酸）

目前由美国Indevus药物公司生产。PRO 2000能与HIV及其它性传播疾病病原体（如衣原体和HSV-2等）结合，阻止其感染人体细胞。由HPTN资助的预防HIV感染

的II期临床试验，在7个国家征集了3100名妇女，已于2004年底开始进行。此项试验主要评估小剂量PRO 2000与BufferGel™合用的安全性和有效性，而且在非洲四个国家已进行到2b期临床实验。另外，在英国杀微生物发展计划（MDP）的资助下，PRO 2000两种不同剂量的临床试验也在南非、坦桑尼亚、乌干达，津巴布韦等四个国家中进行。

#### 硫酸纤维素（CS/UsherCell™）

由加拿大Polydex制药公司与CONRAD以及美国Rush大学TOPCAD项目合作开发，从1990年代早期起就开始进行临床评价。实验室研究和动物实验表明，该药对性传播疾病具有广谱的抑制作用。目前研究者们正进行两项3期临床试验来评价硫酸纤维素的有效性。一项正由家庭健康国际（FHI）资助的试验，在尼日利亚征集了超过2000名志愿者。而CONRAD则在贝宁、布基纳法索、印度、南非和乌干达的另外一个超过2000名志愿者的临床试验。已完成的2期临床结果表明该产品还有避孕作用。

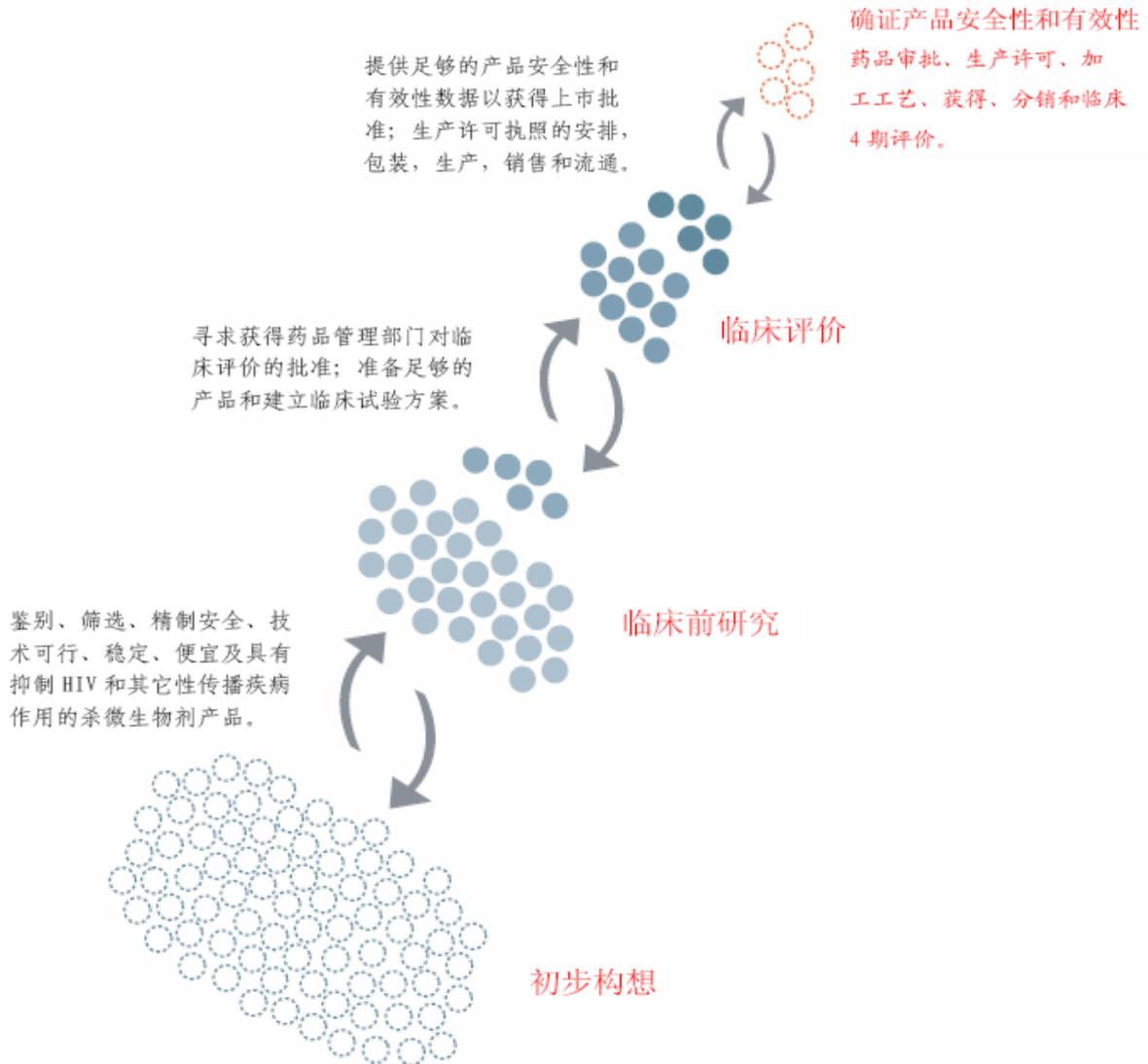
#### 4、病毒复制抑制剂

阻止病毒在它们进入的细胞中进行大量复制。目前研究的这类杀微生物剂仅限于靶向HIV逆转录酶的特异性HIV复制抑制剂。许多复制抑制剂最初都是作为潜在的HIV治疗药物进行探索，但后续研究表明这些物质不能被充分吸收，因而不宜作为治疗药物。而正由于它们不易被吸收，因而似乎更有理由将它们作为候选的杀微生物剂进行研究。

#### Tenofovir（PMPA凝胶）

由美国Gilead制药公司生产，与临床上一些抗HIV逆转录病毒的治疗药物具有同样的作用方式：当它进入细胞后可阻止病毒的复制。希望Tenofovir能被阴道上皮细胞吸收，一旦HIV病毒进入阴道壁的外层细胞，就能阻止病毒的复制。Tenofovir作为杀微生物剂将进行两项2期临床研究。

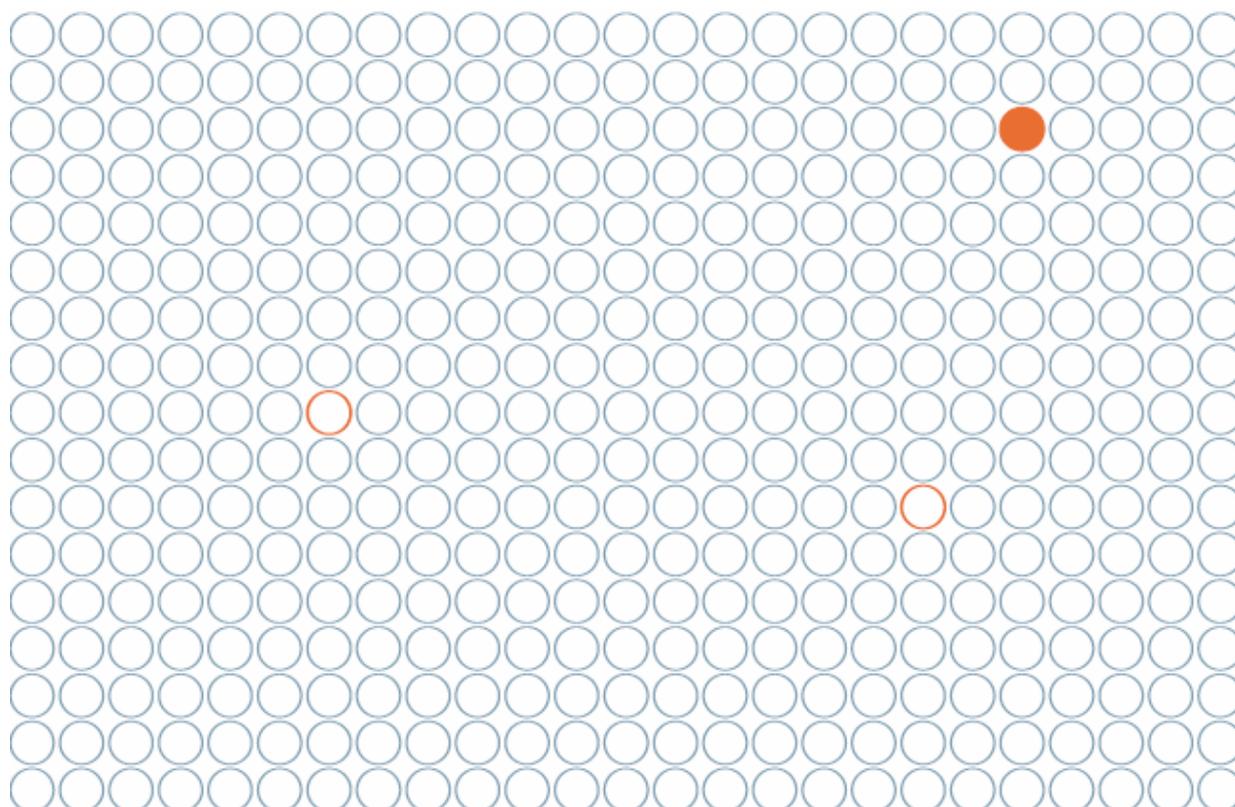
杀微生物剂研究和发展的几个阶段：



临床研究中的杀微生物剂			
作用机制	候选产品	开发单位	临床阶段
阴道防疫增强剂	ACIDFORM™/Amphora™凝胶	CONRAD, Instead 公司	1 期
	酸橙汁	CONRAD, 加州大学伯克立分校, 墨尔本大学	1 期
	乳酸菌与 BZK 合用	Biofem 公司	2 期
	BufferGel™	ReProtect 公司	2/2B 期
表面活性剂	Savvy™ (C31G)	Cellegy/Biosyn 公司, CONRAD	3 期
进入/融合抑制剂	邻苯二甲酸乙酰纤维素 (cellacefate/CAP)	纽约血液中心	1 期
	VivaGel™ (SPL7013 凝胶)	Starpharma 公司	1 期
	Invisible Condom™	Laval 大学	1/2 期
	Carraguard®	人口基金会	3 期
	硫酸纤维素凝胶 (CS)	CONRAD	3 期
	PRO 2000 (0.5% 和 2%)	Indevus 制药公司	2B/3 期
病毒复制抑制剂	UC-781	CONRAD	1 期
	TMC-120	IPM	2 期
	Tenofovir/PMPA 凝胶	Gilead 公司	2/2B 期
机理不明确	草药阴道片剂	Talwar 研究基金会	2 期
合用	PC 815 (Carraguard 和 MIV-150)	人口基金会	1 期

# 03

## 促进杀微生物剂产品的多样性



五个正在进行有效性研究的**杀微生物剂**产品中，有四个是公立和私人机构合作的结果。

### 一、进一步研究开发的思路

据估计，目前临床前研发阶段的候选杀微生物剂有三十六种。其中，大约有三十种处于发现阶段和早期临床前研究。余下的几种产品处于临床前研究的后期，若能满足科学和药品注册管理上的主要标准，将从实验室研究和动物实验阶段跨入临床评价。

当前，潜在的杀微生物剂产品数目仍不够多。失败是产品开发不可避免的一部分，对于象杀微生物剂这样的新生或创新的技术来讲，失败的可能性会更大些。早期开发的大部分的候选杀微生物剂，由于技术可行性和安全性的原因，可能经不起详细审查，其中一些可能还因过于昂贵，或在那些由于新 HIV 感染造成巨大负担的国家的条件下不稳定，而无法继续研究。仅仅由于周边技术所有权和开发权的不确定，就可以使候选杀微生物剂产品的开发延期。为了克服这些现实难题，促进合理数量的候选杀微生物剂进入临床安全性研究，有效的临床前开发是解决问题的关键，应在充足资金的扶持下，不断地鉴定、精制和提高杀微生物剂产品。

除了需要足够数量的候选杀微生物剂产品之外，在进入临床前后期开发之前，所有的候选产品都需要通过某种水平的评估来决定是继续研究还是停止。同样在进入早期临床试验前，候选杀微生物剂产品仍需进一步的评估，此后才进入大规模的临床试验。

目前，杀微生物剂领域面临着要建立起评估机制的挑战，即通过建立一个公认的程序，使候选的杀微生物剂产品能以基于证据的、公平的、透明的方式得到客观评估，决定是否进行下一步的研究，合理和有策略的利用资源。这种需要是即刻的，几种处于临床前研究的后期和早期临床阶段的候选杀微生物剂产品正为资源展开竞争。

### 二、征求私人机构专家的意见

大的制药企业和生物技术公司拥有杀微生物剂研究与开发核心的资源和技术，包括有开发潜力的化合物的所有权，试制用于临床研究的样品的能力，以及能根据市场研究结果告知相关部门完善产品设计和流通的经验。杀微生物剂开发中，公-私合作伙

伴关系（PPPs）是利用私立企业核心技术的一个重要策略。实际上，在目前所有的五种正处于有效性临床试验的杀微生物剂产品中，有四种是通过公-私合作方式开发出来的，而且有十二家以上的小型私营生物技术公司正在研究和开发杀微生物剂。最近，几家大的制药公司也开始评价其相应的产品，或者以免除专利权费用的方式，授权杀微生物剂研究组织在发展中国家开发、生产和销售最终杀微生物剂产品。美国的 CONRAD、FHI 和人口委员会，以及欧洲的欧洲杀微生物剂计划（EMPHO）等组织都吸纳了一些私营公司的参与（虽然比他们想吸纳的要少得多）。在过去的三年间，国际杀微生物剂合作组织（IPM）用公私合作方式进行了数种杀微生物剂的开发。此外，杀微生物剂宣传倡导方面的合作还成功推动了国际政策的觉醒，得到各方承诺高度支持杀微生物剂的开发。这种合作同时也催生了新的政府资助，启动了公司与政府研究机构之间革命性的信息共享计划。

然而，迄今为止，杀微生物剂研究和开发吸纳的商业投入极其有限。最近的分析报告显示，2004 年杀微生物剂的商业投资在三百万至六百万美元之间<sup>5</sup>。大多数生产杀微生物产品的小型生物技术公司依靠公共资金和技术服务来支持产品的开发和进行临床安全试验和大规模的有效性试验。公共资金是帮助这些小公司和大学研究小组克服技术难关和不可避免的拖延，维持开发工作的关键所在。

为了继续帮助杀微生物剂产品开发者的研究计划，公立机构应该做到：

1) 增加合约的支持，帮助规模化扩大药品和制剂的生产设备和生产工艺、包装以及配送。在申报审查中新药（IND）、1 期试验以及随后的 3 期试验之前，这种支持是必要的；

2) 提高用于 3 期临床试验的设施和仪器的资源，特别是在 3 期试验显示出某种程度的有效性，期望进行合用产品的评估以及进行比较性（或等效性）的 3 期临床试验时；

3) 扩大对药物评审所需的一些 3 期临床研究辅助数据进行采集的支持，比如对临床试验依从性，以及可能的消费者对处方药或非处方药依从性方面的信息；

4) 提供资金以保证新药上市申请（NDAs），包括资助美国食品及药品管理局（FDA）要求的生殖毒理和致癌性研究，批号登记和新药上市申请资料汇编；

5) 为在更广泛人群中进行安全性试验和按销售策略要求进行的 4 期临床试验之间的研究提出计划。

然而，目前杀微生物剂研究和开发吸纳的**商业投入**极其有限。

应该通过由公共机构和宣传倡导组织制定的政策来协助参与杀微生物剂开发和销售的私营企业去做如下工作：

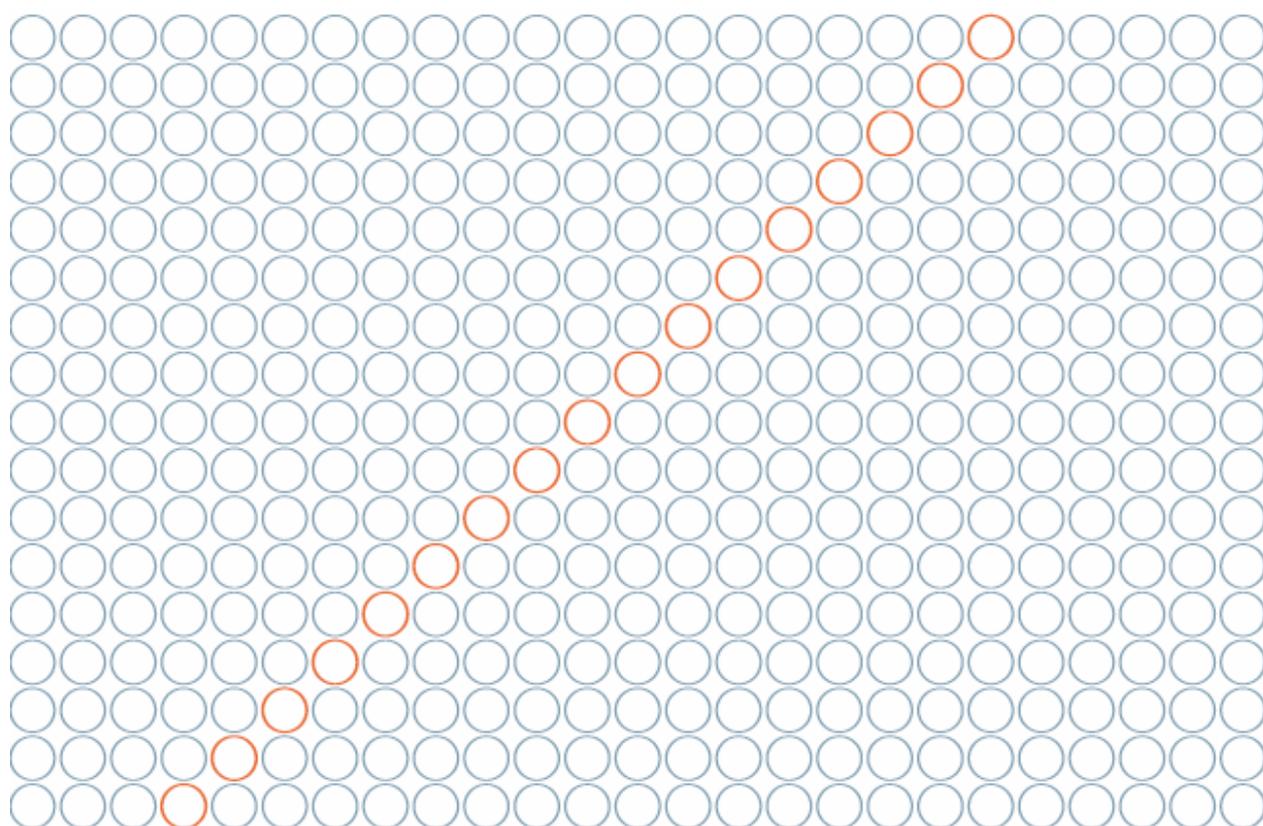
- 1) 评估各种杀微生物剂产品的需求；
- 2) 研究产品的可接受性，以确定最佳给药方案；
- 3) 提供用户培训、产品销售和包装的可行性文件；
- 4) 加强潜在消费者使用和可接受性的研究；
- 5) 考查新产品的销售方法；
- 6) 确定为产品销售到资源贫困社区进行公共融资的需要；
- 7) 确定减少潜在负债成本的策略。

临床前研究中的候选杀微生物剂 <sup>4</sup>	
作用机制	候选化合物/产品
阴道防疫增强剂 (5)	基因工程微生物
	分泌Cyanovirin-N的乳酸菌
	MucoCept HIV
	RANTES肽
	抗-ICAM单链抗体
表面活性剂 (2)	烷基硫酸
	多聚二胍
进入/融合抑制剂 (21)	烟草表达的抗体和融合蛋白 (HIV, HSV, HPV)
	$\beta$ -环糊精
	bKLA
	BMS-38806
	CMPD 167
	Cyanovirin-N
	Flavonoids
	K5-N, OS(H)
	Lactoferrin/DC SIGN
	苯乙醇酸缩聚物(SAMMA)
	Novaflex专利产品
	优化的dendrimers
	石榴汁
	Porphyrins
	PSC-RANTES
	重组乳酸细菌 (LAB)
	Retrocyclin
	siRNA
	可溶性 DC-SIGN
	TAK779
TatCD	
病毒复制抑制剂 (1)	MC1220 (作为二羟基烷基苯基含氧嘧啶系列的先导化合物)
合用 (两个或更多活性化合物, 或者两个或更多作用机理) (6)	BufferGel™和dendrimers (SPL7013和优化的dendrimers)
	CAP和NCp7核衣壳抑制剂
	M167, BMS, polyanion
	PC 710 (Carraguard和Zn)
	PC 815 (Carraguard和MIV-150)
	SJ3366
机理不明确 (1)	CO (环吡酮胺)

注释：该表仅包括了那些研发人员提供了资料的候选杀微生物剂，因此是不详尽的。

# 04

## 推动临床研究前进的要素



目前，对杀微生物剂领域来讲，建立一个强有力的、长期的临床评价计划是当务之急。

杀微生物剂的临床研究集中在专门医疗中心，大学教学医院，大的临床研究机构 and 社区中进行——通常远离 AIDS 政治中心和全球医疗政策重心。在这些防治研究的前线，需要在能力和设施上给予研究人员和协助评估候选杀微生物剂安全性、可接受性和有效性的试验参与者以支持。

时机至关重要。在接下来的五年间，将从非洲、亚洲、欧洲和美国的临床试验中至少获得一种杀微生物剂的有效性数据。十二种或更多的杀微生物剂候选产品不久将进入早期 HIV 临床测试，新的大规模药效试验可能要征募有 2 万至 6 万受试人员。为确定杀微生物剂预防性传播疾病的药效、评价避孕效果，需要更多的参与者，而第 4 期临床试验还有更多的需求。目前，对杀微生物剂领域来讲，一个强有力的和长期的临床评价计划是当务之急。与社区群众的合作对于实施和维持大规模试验也非常关键。2004 年和 2005 年，几个 Tenofovir 临床试验点的关闭就证明了公众的理解、主人感、以及支持是非常重要的。从临床试验计划制定和执行的开始就让社区公众参与进来是唯一可行之策。在未来的数年内，临床研究的六个主要方面能有效影响政策走向。下面对每个进行讨论。

### 一、建立临床试验设施和专门知识，获得公众的支持

全球六大洲的临床试验场所、研究者和公众，目前都参与进了杀微生物剂的努力中来了。美国和英国政府提供大部分资金，这些资金主要来自美国三大机构，即国立卫生研究院（NIH）、美国疾病预防控制中心（CDC）、美国国际开发署（USAID），以及英国的国际开发部（DFID）。其他资金来自私营公司，慈善机构（比尔和美琳达·盖茨基金会），政府投资的产品开发方，如国际杀微生物剂协作组织（IPM）和欧洲杀微生物剂计划（EMPRO），以及象南非一些国家对临床研究场所提供的直接或某种政府渠道的支持。扩大临床实验设施、提供专门技术和公众支持是杀微生物剂开发的当务之急和关键所在。数家机构已经开始为临床试验地点和地点群的发展，临床研究培训，进行 1 期、2 期和能足够并成功评价候选杀微生物剂有效性的 2B/3 期临床试验编制详细的设施和资金需求目录。尽管这些设施和资金估算仍处于汇编和分析之中，初

步分析显示，不久的将来，投入临床试验的资金要求每年不少于 1.65 亿美元。

## 二、预测“无效”和“部分有效”

目前，正在进行的 2 期和 3 期杀微生物剂国际性临床试验，提出了一些科学问题，这些问题对于确定产品的有效性和是否继续研究下去至关重要、集中起来，主要是三个问题：

- 1) 概念证明试验：是否有证据表明目前正在评估的杀微生物剂预防手段能部分或全部阻止 HIV 的感染，提示一个值得进一步研究和开发的方向。
- 2) 有效性：是否有证据表明杀微生物能防止 HIV 感染？
- 3) 与保护作用有关的情况：是否有证据表明存在一些与杀微生物剂预防 HIV 感染相关的因素，比如免疫应答或其他生物标记？

评价第一代候选杀微生物剂的大规模临床试验正在进行之中。很可能这些临床试验不能显示其中任何一个产品的有效性。杀微生物剂界应该准备好应对由这个消息带来的媒体的批评，同时也应该强调，这些没有表明有效性的临床实验对于开发新产品和制定未来临床试验计划，能够提供许多有价值的信息。政策制定者、媒体和公众也需要理解，不管今天有效性试验的结果如何，仍需要新一代经过改进的杀微生物剂。

## 三、研究评价安全性、依从性和行为的替代性指标

定义、评估和预测安全性的需要，渗透到杀微生物剂临床前和临床研究的每一个步骤中。因此，人们一致赞同该领域需要发展一些比现在优越的更有效。更少主观性的测量方法。帮助评估候选产品安全性和有效性的一些替代指标，对于合理评价杀微生物剂产品队列，确保资源能投入到那些最有可能成功的候选杀微生物剂产品中，是极其重要的。

此外，因为杀微生物剂的有效性依赖于正确、坚持使用产品，所以临床试验必需评估写在研究程序中的产品使用程度。由于杀微生物剂是性行为时个人自用的产品，其使用情况必须通过一定程度的行为研究来评定。这一点是治疗药物和预防用疫苗的临床试验所不需要的，因为给药的情况能实际观察到。评价杀微生物剂的依从性也只能依靠参与者的自我汇报，通常不可靠且难以核实。

生物学指标的严重缺乏制约着杀微生物剂的开发。对这一点的认识已经有一段时间了，然而一直未能通过跨领域的协作来克服这种缺陷。直到最近，这一状况才得到改善。由这一认识的推动，杀微生物剂的开发正转向一条新的“关键路径”。这个领

域已开始自己组织起来，鉴定新的安全性指标、验证旧的指标、从其他领域寻找新的方法、以及根据自己的经验总结评估行为科学的最优方法。各项研究正在积累宝贵的、在国际上可进行比较的数据，包括有关杀微生物剂概念的理解，这些年来杀微生物剂的可接受性，性伙伴的态度，以及在其它阴道产品和避孕套背景下使用的情况。这项关键工作必须加速。

#### 四、向经验学习

要从经验中学习，包括那些行为学研究的经验，以及对生物学指标和代替指标进行验证的经验。杀微生物剂领域需要通过合作，把这些经验系统地提炼出来进行分享。作为资助者咨询委员会最早的成果，成立于 2004 年 4 月临床试验工作小组（也称为委“快速工作组”，因为成立的速度相当快），已经成功地在这种系统化、合作化提炼经验的道路上了前进了相当一段路程。工作小组的目的在于促进思路想法的交流，加强目前的后期临床协作，优化数据的可比较性，建立一些系统来使分析方法合理化。为即将召开的临床试验工作小组第四次会议作准备，该小组已经列出了为进行数据比较所提出的各个方案中所有主要元素的共性和个性。他们也在考虑一些棘手的问题，包括依从性测量，有关临床试验期间怀孕，以及解决在临床试验地点评估 HIV 感染率的棘手问题。

#### 五、杀微生物剂合用的评估

AIDS 治疗研究显示，联合用药策略通常都比单种用药的效果好。同样，完全有可能在将来某一天证实，杀微生物剂合用会比单种用药具有更好的预防效果。越来越多的杀微生物剂研究人员赞同，评价两种候选杀微生物剂产品的研究是很有必要的。几个出资研究产品的单位已经开发出复合杀微生物产品，将两种或更多作用机理整合到一种候选杀微生物剂中。比如，人口委员会开发的 PC-815，就是将 Carraguard（一种进入或融合抑制剂）和 MIV-150（一种复制抑制剂）进行合用的复合物。IPM 开发的 TMC120 制剂，也和一种多聚阴离子化合物共同组成配方。

复合剂的开发非常重要，但按照标准的药品管理制度，他们的发展受到限制。根据现在的制度，复合剂中的每一个产品都要分别和安慰剂以及阳性药物进行对照。药品管理制度通常只有在确立单个产品的安全性和有效性之后才允许进行复合产品的临床试验。严格遵循这种“一次试验一种产品或用法”的传统，可能会使复合杀微生物剂产品的上市耽搁许多年。

杀微生物剂研究者，以及药品管理者，应该更密切关注有潜力的复合产品的临床试验和其他新的临床试验设计，以加速对最有前途的杀微生物复合物的评估。在未来五年间，研究的领导者以及资助者会被要求启动大规模有众多临床试验地点和参加者的多种杀微生物剂临床试验，以获取每种产品的有效性数据，同时保证有足够的规模进行与使用杀微生物剂和其他预防干预措施有关的多种适应症的次级临床试验。

### 期待中的其它有潜力的用法

AIDS 流行的女性化，以及对通过女性控制 HIV 感染的预防措施的迫切需要，促使通过阴道给药预防 HIV 感染成为杀微生物剂研究最优先考虑的方向。但是，如果杀微生物剂一旦被证明在阴道使用有效，使用者可能要求其能够避孕，能通过直肠给药防止 HIV 感染，以及被 HIV 阳性的女性使用防止将 HIV 传给她们的性伙伴。目前已经成立了几个工作小组来预测杀微生物这些用法的潜在安全性和有效性。比如，2005 年由来自澳大利亚、比利时、加拿大、墨西哥、尼日利亚、英国和美国的科学家和宣传倡导者组成的国际小组就联手组建了直肠杀微生物剂工作小组（RMWG）。RMWG 定期总结顶级研究者和医药公司代表的工作，开展工作建立合适的程序和政策，推进这项研究。

## 六、开展伦理研究

临床研究所涉及的伦理问题往往是复杂的、高姿态的，而且常常依据的是一些不完整的指导方针和不透明的国际协议。然而，国际上就伦理学研究相关的几个领域的观点越来越趋向一致。

### 1、确保知情同意：

征得个人同意参加研究是临床道德研究最基本价值观念。国际指导方针重视知情同意，但是没有提供如何去测量一个志愿者对参与试验所带来的风险和利益的理解这方面的具体指导。

为了确保是真正的知情同意，在征募之前，许多研究项目会测试参与者对主要研究概念的理解。在最近由人口委员会和家庭健康国际组织（FHI）召集的国际研讨会上，讨论了一些与知情同意有关的创新性方法。这些策略远远地超出了“在一张表格上签字”这样的模式，包括一对一咨询，小组讨论，小册子，活动挂图，情况说明书和视频。两家机构的临床试验工作人员正在探索如何最好评价参与者理解程度的方法，包括运用一定的定量手段。这些努力的结果将为如何取得知情同意提供宝贵的新

信息。应该鼓励这几个从事评估知情同意新方法探索的小组，更广泛地和进行 HIV 预防研究和临床研究人员分享他们的成果。

## 2、血清转化者的抗逆转录病毒治疗

不管有效性试验的结果如何，在临床试验地点提供疾病治疗和其他服务，都有效地扩大研究地区的公益服务，代表了 HIV 预防研究所做出的重要贡献。近年来，HIV 预防伦理学研究的一个首要问题，是 HIV 感染的抗逆转录病毒治疗。如何保障试验期间感染 HIV 的参与者的抗逆转录病毒治疗？特别是如何保障大多数血清已经发生转化，但可能在试验结束数年后才需要进行抗逆转录病毒治疗的试验参与者？

HIV 预防研究人员正朝着保证在试验地点建立对试验期感染 HIV 的参与者提供抗逆转录病毒治疗和其它 HIV 关爱措施的道路上稳步前进。目前最突出的问题，已经不是停留在争论“是否”需要承担繁重、长期的财政和后勤负担，而是“如何”合理地保障试验结束数年后 HIV 相关的治疗问题。

在 2005 年发表的一份报告中，杀微生物剂全球运动（GCM）“根据伦理和存在的社会和政治现实”，为向杀微生物剂试验参与者提供逆转录病毒治疗而辩争<sup>6</sup>。一些 HIV 预防研究组织，包括 FHI，HIV 疫苗试验网络，国际 AIDS 疫苗发起组织，IPM 和南非的 AIDS 疫苗行动等，正在制定他们的杀微生物剂产品临床试验中提供抗逆转录病毒治疗的计划。

对研究者、资助者和社区公众来讲，现在的问题集中在应该提供什么样的服务给那些在筛选时被剔除的 HIV 阳性的、不适合进行杀微生物剂试验的妇女。在许多试验地点，现在是将这些人交给社区的支持机构。在某些试验地点，研究者会给这些机构提供一定的资金支持。许多研究者和资助者担心给这些人提供逆转录病毒治疗会增加研究者实际的财政负担，也将可能成为那些参加试验的女性志愿者的一个不适当的动机。

### 期望和交流传播的发展

全球杀微生物剂运动（GCM）的先锋，杀微生物剂媒体行动组织（MMI），最近建立起来了。该组织旨在动员人们对杀微生物剂的热情和政策支持，以避免越来越高涨的对杀微生物剂的许多不现实的期望。MMI 期望成为一个进行中的全球论坛，为有关人员提供一个分享杀微生物剂领域的科学研究和临床试验信息的平台。参加人员包括参与杀微生物剂研发和其它 HIV 预防行动的非政府组织的交流传播专家，科研单位，生物技术公司，以及政府部门和机构。他们之间协同工作，辨认和提出交流传播上的挑战，准备资料，以及讨论可供分享的交流传播策略。

### 关怀的标准能改变：HIV 治疗的例子

在 1990 年代中期，那些参与 HIV 预防试验的志愿者，如果在试验过程中感染了 HIV，不被提供抗逆转录病毒治疗是可以被接受的。随着巴西政府成功执行了一项国家 HIV 治疗计划，南非病人开始游行和控告以获得 HIV 治疗，以及随着泰国和印度生产非专利药物的公司开始生产低价格的抗逆转录病毒药物，这项伦理的规则就改变了。越来越多的研究人员现在认为世界的某一部分临床试验参与者如果在试验过程中感染了 HIV 而得到的治疗与在其它地区的临床试验参与者能得到的大大不同，是很不合适的。

## 口服 Tenofovir 在暴露前预防 HIV 的临床试验

在 2004~2005 年间，研究人员、国际活动家和地方政府组成的社团对一些旨在评价抗逆转录病毒药物 Tenofovir 口服作为潜在的 HIV 预防药物的临床试验很有意见。他们引述了一些诉求，包括认为社区参与程度不够，试验参与人员缺乏足够的权利和保护措施。研究的资助者回复说他们调查了社区在试验开始之前进行的各种准备工作，表明在当地确实有 HIV 治疗计划和其它的服务。尽管如此，那些活动家和社区组织发出的批评声音还是提示了一个非常重要的信号，就是对 HIV 预防研究的要求将会越来越严格。

Tenofovir 上的矛盾结果是戏剧性的：一方面，因为政策支持减少和一些研究上的干扰，两项大规模的研究被迫中止了。另一方面，2004~2005 年发生在 Tenofovir 上的阵痛清楚地表明，维持政府、社区和活动家对临床试验的支持具有十分重要的意义。这种维持不仅要在当地、还要在国家国际层面上进行。媒体和公众的关注也指出在一系列的问题上要保持相对的一致性，这些问题的表述需要更加协调一致，包括足够的知情同意，正在进行中的社区参与，对身体损伤的补偿，以及对血清转化者给予 HIV 治疗<sup>7</sup>。

## 现在对所有杀微生物剂临床试验参与者的标准健康干预

HIV 咨询和检测（以及当需要时给予治疗，这一点日益增加）

HIV 风险降低咨询

男性避孕套和使用方法教育（以及在某些试验点提供女用避孕套）

病史询问和体检

骨盆检查（包括在某些国家进行巴氏涂片和 I 期临床进行阴道镜检查）

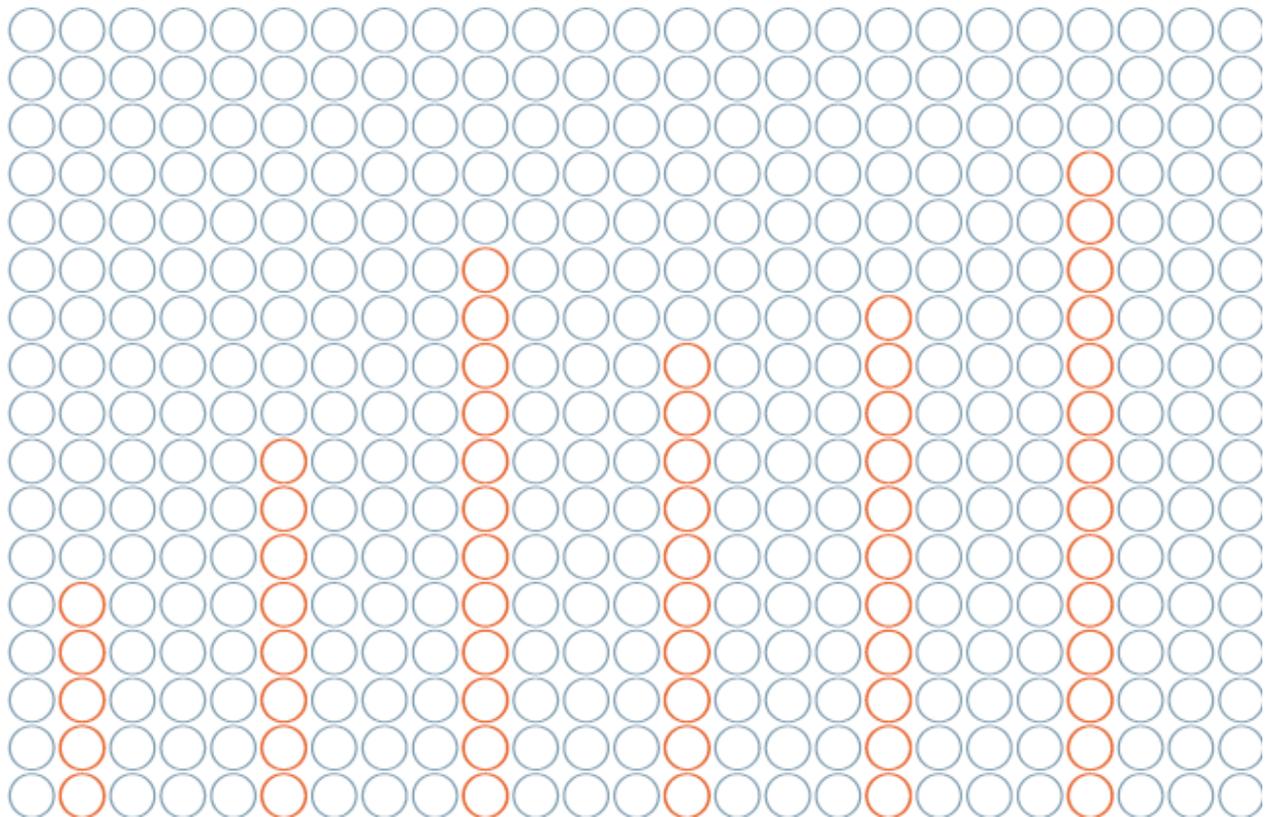
计划生育咨询和怀孕检测

如果需要推荐医院和诊所

定期筛查和治疗性传播疾病（包括衣原体、淋病、HPV、HSV、梅毒和滴虫）

# 05

## 研究计划的资助和管理



## 现在，每年需要 2 亿 8 千万美元的投资！

### 一、拨出足够的资源

自 20 世纪 90 年代以来，杀微生物剂的研究和开发主要通过公立和私人机构投资的研究计划来维持。但是，在 AIDS 流行的过去 20 年中的大部分时间里，对该领域的资助是最少的。

最近几年，全球每年对该领域的投资出现了显著的增长，从 2000 年大概 6500 万美元升至 2005 年的 1.63 亿美元<sup>8</sup>。这种全球性投资的增长是由以下几个方面的原因导致的：（1）人们越来越意识到杀微生物剂在 HIV 预防中所可以起到的作用；（2）提出了有关杀微生物剂的科学可行性的证据；（3）整个 AIDS 和感染性疾病的研究经费增加了；（4）杀微生物剂宣传倡导者们协调一致的努力。

从一开始，美国政府就是最重要的杀微生物研究的公立资助者。这几年，欧洲政府也加入到这个行动之中，大幅增加了杀微生物剂研究的投入。

现在，美国政府拨出大约 1.17 亿美元（2006 财政年度）用于杀微生物剂的研究和开发，这其中的一半多是由国立卫生研究院（NIH），主要是 NIH 过敏和感染性疾病研究所（NIAID）、NIH 儿童健康和人类发展研究所（NICHD）来分配的。NIAID 杀微生物剂项目的预算从 2002 财政年度的每年 250 万美元升至 2006 财政年度的 4000 万美元，而 2007 年的预算已被要求上升到 4800 万美元。实际上，就在许多美国政府资助的项目经费被裁减的形势下，NIAID 的杀微生物剂研究预算在最近一次为 2006 财政年度召开的美国国会预算会议上还是被增加了 1000 万美元。NIAID 在这个领域的研究中正发挥决定性的关键作用，该机构已成为支持临床研究的领导者（leading player）。NIAID 杀微生物剂的预算大约有三分之一用于支持临床实验。除了通过上述机构增加投入，还应该鼓动美国政策的制定者们通过美国总统 AIDS 拯救紧急计划（President's Emergency Program for AIDS Relief, PEPFAR）提供一些基金，用来支持杀微生物剂的临床试验和产品开发计划。

同样，在美国以外的资助也正在增长。加拿大和荷兰政府每年投入几百万美元用于杀微生物剂的研究开发。2005 年 12 月，四个欧洲国家，包括丹麦、爱尔兰、瑞典、英国，共同出资约 3000 万美元，建立一项新基金，用来资助杀微生物剂的研究。现在，爱尔兰和荷兰共同资助国内研究中的杀微生物剂产品，在基金投入方面走在世界

前列。英国政府现在每年的资助额度超过了 1450 万美元，荷兰则超过了 500 万美元，爱尔兰提供 400 万美元，丹麦、挪威、瑞典政府每年各自提供大约 150 万美元。

欧盟面对 HIV/AIDS 传播流行的主要政策框架，是《通过海外行动面对 HIV/AIDS、疟疾和结核病的欧洲行动计划》。这个计划将在 2007-2013 年间执行，并取代此前执行的计划（2001-2006）。在这项行动计划中，特别提到了杀微生物剂，以及增加研发投入加速杀微生物剂的发展，包括支持提高临床研究能力、加强药品注册管理能力、支持国际公私合作伙伴关系（Public-private partnerships, PPPs）

欧盟对杀微生物剂的支持是列入在对付因贫穷导致的疾病的特殊预算中<sup>9</sup>。对杀微生物剂开发的资助来自《第六框架计划》（简称 FP6, 2006 年结束）和 FP7（将在 2007~2013 年间执行）。在 FP6 中，欧盟特别呼吁建立一个研究疫苗和杀微生物剂的欧洲研究人员网络。欧盟和它的成员国还建立了“欧洲和发展中国家临床试验协作组织”（The European and Developing Country Clinical Trials Partnership, EDCTP），旨在支持不同的临床试验，包括杀微生物剂的临床试验。EDCTP 从 FP6 中获得了 2 亿欧元的资助（相当于 2.4 亿美元）。

一些国家尽管在杀微生物剂计划上资助较少，但她们在其它 HIV 相关研究上给予了大量支持。这些国家包括澳大利亚、比利时、法国、德国、意大利和日本，应该鼓励这些国家大幅度提高对杀微生物剂的资助。

在慈善组织基金方面，比尔和梅林达·盖茨基金会对杀微生物剂的研究贡献最大，占到 2000~2004 年全部慈善捐助资金的三分之一以上。该基金会已经表态在 2005~2007 年间继续投资约 5500 万美元。洛克菲勒基金会作为早期推动杀微生物剂研究的资助者和倡导者，也值得赞赏。

在 HIV 相对高发的国家，有关提高临床试验能力方面的开创性合作关系也正在国家层面得到愈来愈多的支持。例如，尼日利亚和南非的政府机构，正与捐资国家，如加拿大、爱尔兰、荷兰、挪威和瑞典等，合作建立更强大的基础设施来进行 HIV 的预防、健康改善和临床研究。

杀微生物剂已经进入一个需要大量资源和投入的时代。目前，全球每年投入 1.63 亿美元用于杀微生物剂的研究和开发，但仍然不足以支持正在研发过程中的一系列候选产品和产品组合。几大机构最新的分析表明，现在每年需要 2.8 亿美元的投入才能够把握住目前这个科学研究的机遇，满足迅速发展的杀微生物剂研究、开发和测试的

需求<sup>10</sup>。

### 各国对杀微生物剂研究和开发的投资

2005 年各国 杀微生物剂 研发投资	5-50 万美元	50-100 万美元	100-500 万美元	500-1000 万美元	1000-2500 万美元	> 2500 万美元
澳大利亚	√					
比利时	√					
加拿大			√			
中国	√					
丹麦			√			
法国		√				
德国	√					
印度	√					
爱尔兰			√			
意大利	√					
荷兰				√		
挪威			√			
南非	√					
瑞典			√			
英国					√	
美国						√

目前可得到的 2004~2005 年度各个国家对杀微生物剂研究和开发投资的最新数据。表中只列出了每年投资超过 5 万美元的国家。

### 杀微生物剂的开发策略：一条新的路径（road map）

2004年4月，比尔-美琳达·盖茨基金会和杀微生物剂开发联盟（AMD）共同赞助了一个会议，召集杀微生物剂后期（late-stage）临床研究的最初资助者。这个资助者们的会议在建立一个合作机制分享信息并协调杀微生物剂的研究和开发上取得了共识。这次会议促成了“快速”临床试验工作组的建立（Q/CTWG，后面详述）以及最近“杀微生物剂开发策略”（MDS）的启动。

MDS的宗旨是思考在过去5年杀微生物剂领域的变化，描绘出在杀微生物剂研究和开发道路上面临的各种科学性的和实践性的沟壑（gaps），发现这些沟壑，并提出最优化的措施去填补。

MDS建立在杀微生物剂研究和宣传倡导领域取得发展进步的基础上，它应该是一个在杀微生物剂的开发和市场销售过程中加强合作交流、破除障碍的有用工具。MDS有如下几个目标：1）将现有的和新的计划并入一个范围更广的战略框架中；2）在某些优先领域带动交流和合作；3）动员新的参加者和基金资助者；4）为赞助者和政策制定者提供信息。MDS以四个工作组所取得的研究成果为基础，其初步协商结果将在南非开普敦举行的杀微生物剂2006年会议、以及在加拿大多伦多举行的第16届国际艾滋病会议上发表。

## 非洲政府的投资

由于 AIDS 流行继续在非洲造成极高的死亡率，越来越多的非洲国家开始加入并领导杀微生物剂的研究。这一点非常重要。尼日利亚和南非政府已在逐步推动这项工作。南非已开始直接资助杀微生物剂的研究开发和临床试验；尼日利亚发布了《杀微生物剂战略框架计划》，表明这些国家承认了 HIV 预防研究的重要性，并开始着手建立国家 AIDS 计划。国家对预防研究的这种优先配给行为，将有助于把杀微生物剂研究整合到更大的 HIV 战略框架中，满足本地区和国家需要。

尼日利亚和南非都已经开始加强他们的国家伦理道德审查委员会，增加对国内的主要大学和研究机构的支持，使这些机构不断提高研究质量，并在临床研究方面打造国际合作关系。

然而，对上述两个政府而言，预防研究目前还都没有上升到国家优先配置的高度。随着杀微生物剂研究在非洲国家的科技计划当中变得更加突出，宣传倡导者们正在考虑新的优先发展方向，其中包括建立与杀微生物剂有关的国家药品注册管理法规，以及杀微生物剂一旦批准上市后保证能广泛推广应用的计划。

## 二、美国的政策和计划

在杀微生物剂研究方面，美国政府已经变成了一个发动革新、建立药品注册管理制度和支持商业介入的发动机。NIH 是杀微生物剂研究和开发领域最大的一个独立支持机构，2006 年度预算为大约 7400 万美元。两年前，也就是 2004 年，NIH 放出了一个致力于杀微生物剂研究的新信号。该机构发布了一个战略性计划，宣布杀微生物剂可能提供“一个最可期待的艾滋病预防干预手段，因为它不昂贵、使用方便，容易被广泛接受。”

正如前面所说，USAID 已计划在 2006 财政年度提供 4000 万美元用于杀微生物剂的开发。USAID 的研究计划对该领域具有显著的影响，包括支持 III 期临床试验、发展临床试验基地、支持产品处方、生产、包装等各个重要环节的研究。CDC（美国疾病控制中心）是在 3 个美国政府机构中年投资额度最少的，每年也有大概 300 万美元。

## NIH 正在创立一个杀微生物剂研究分支机构

在美国 NIH, 目前杀微生物剂研究的管理分散在多个研究所和几个不同的办公室中。他们在管理责任或者项目资助方面没有严格的区分, 也较少合作。不管是 NIH 领导委员会 (2003 年由现在 NIH 的主任 Elias Zerhouni 建立) 还是 NIH 的路线规划都没有把杀微生物剂作为一个特别的项目。不仅如此, 杀微生物剂研究还经常整个游离于 NIH 各学部和评审委员会的结构和权力范围之外。总之, 这些事实导致人们怀疑这个已经被很好描述的科学项目的紧迫性。

宣传倡导者们很长一段时间都在催促 NIH 建立一个更加紧密、更加合作的组织来开展杀微生物剂的研究, 而且国会和立法机构也已经一致提议建立某种“组织单位”。种种迹象表明, NIH 目前正认真考虑要建立一个杀微生物剂研究的分支机构和一个杀微生物剂临床试验网络。应该鼓励 NIH 去建立这样一个网络。不仅如此, NIH 还要设立并充分资助一些院内 (在 NIH 内部) 的研究计划, 包括: 1) 设立充足的资金进行基础研究、动物实验和其它目标明确的研究; 2) 产品处方以及生产工艺的研究; 3) I 期临床试验; 4) 保证该项工作具有足够的人力资源配置。

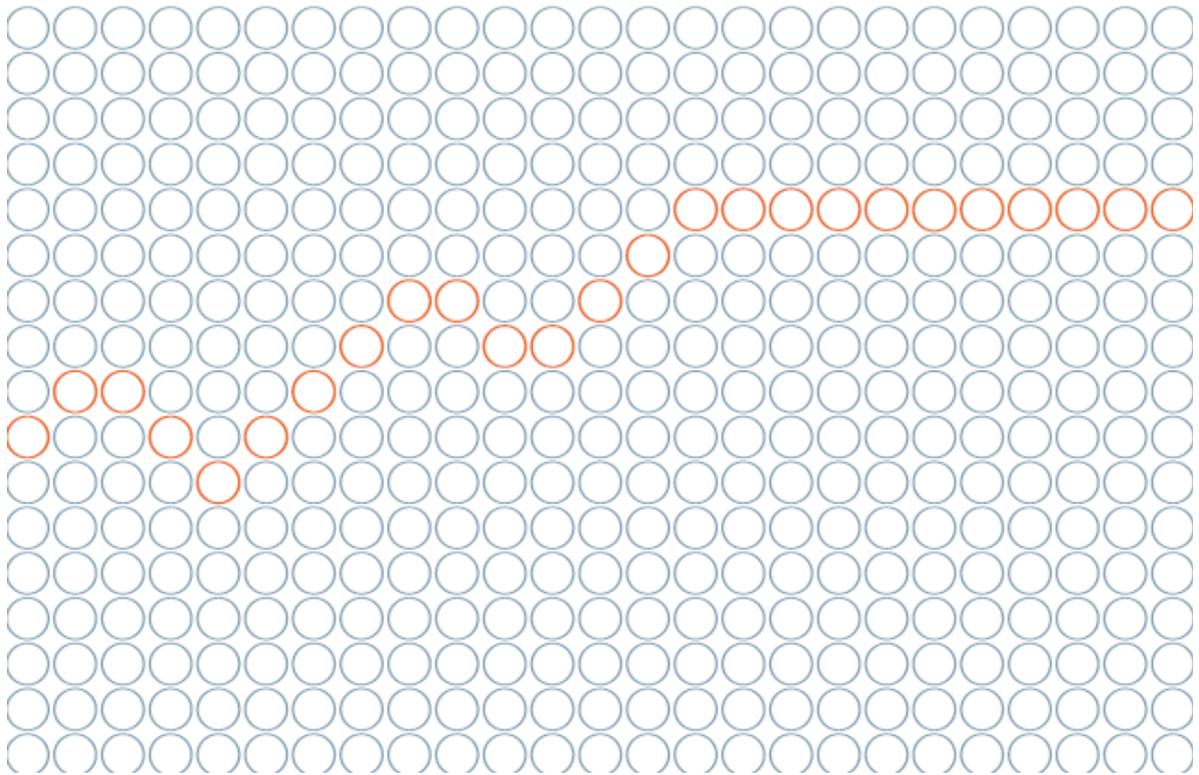
## 目前的美国立法

受到公众日益关注和支持杀微生物剂的鼓舞, 美国立法者加强了对美国政府的工作力度, 也更加重视各部门间的团结协作。《杀微生物剂开发法案》(The Microbicide Development Act) 最近由参议院议员 Jon Corzine (D-NJ), Barack Obama (D-IL), Olympia Snowe (R-ME) 和众议院议员 Jan Schaknowsky (D-IL) 和 Christopher Shays (R-CT) 提出。根据该法案, NIH 将建立一个部门致力于杀微生物剂的研究。《杀微生物剂开发法案》还将加强 USAID 和 CDC 在杀微生物剂研究领域的行动。

杀微生物剂领域另一项大有可为的政策工作, 是鼓动美国总统 AIDS 拯救紧急计划 (PEPFAR), 这个为国际 HIV/AIDS 提供基金而建立的政府协作机构, 来支持 HIV 预防研究。PEPFAR 支持的方向, 可以是提供抗逆转录病毒治疗药物 (ARVs) 和相关的医疗护理给那些参加杀微生物剂等临床试验研究的人们。这方面的阐述, 与 2006 财政年度的《对外行动拨款法案》(Foreign Operations Appropriations Bill) 一起被写入国会报告中。这一些成果为宣传倡导者和科研人员与 PEPFAR、USAID、NIH 和 CDC 的官员共同工作, 将上述想法付诸实施打开了机会的大门。

# 06

## 药品注册管理法规领域的改善



**FDA 和 EMEA 可以做更多工作来制定明确、合适的标准，帮助高负担地区和国家提高药品注册管理的能力！**

药品注册管理人员走在一条拉紧的绳索上，绳索的一头是快速批准产品（后来证明这是有害的），绳索的另一头是因考虑药品的安全性而过分小心（延迟了可能对公众健康大大有益的产品的通过）。当他们处在一个相对新的领域，就像面对杀微生物剂，可以理解药品注册管理人员很容易偏向绳索的安全性这一端。为加快研究的速度，导致杀微生物剂产品获得批准，几个药品注册管理法规方面的议题需要引起人们的注意。

#### **一、确定（和重新评价）指导原则：**

通过咨询产品研发主持单位，美国食品和药品监督管理局（FDA）和欧洲医药药品评价机构（EMA）可以做更多工作，制定出清楚、合适的标准，为临床试验提供依据。这包括制定如下的指南：

1) 杀微生物剂产品的安全性和使用程度，包括可被受试者接受的写在产品使用说明书上的证据；在产品使用过程中使检测指标具体化的临床试验设计的可接受的模型；

2) 替代终点和与 HIV 预防、性传播感染预防和避孕相关的临床试验设计。

加速杀微生物剂的开发和降低开发成本的关键因素，是在早期和进行过程中，药品注册管理部门和产品投资者之间的咨询讨论，并由药品注册管理部门使其更加明确化。

#### **超越只用避孕套作对照的提议**

FDA 最近提议，杀微生物剂的有效性实验要包含 3 组试验人员：第一组接受有效的杀微生物剂凝胶的治疗，第二组接受安慰剂对照凝胶；第三组为无凝胶对照组（各组的参与者都要接受风险减轻的咨询并建议使用避孕套，还应给所有的参与者提供避孕套和常规性传播病原体的检测、治疗和其它健康护理）。在 5 个目前进行的大规模临床研究中，其中之一（HPTN035）正依从这一提议进行临床试验方案设计。

FDA 要求设置两个“对照组”的目的是试图了解与杀微生物剂相关的行为改变。主要的问题是想弄明白提供和使用这种可能具有保护作用的凝胶，是否会对人们的性

行为和风险降低措施的采用产生影响，例如性伴侣的数量和避孕套的使用。

在杀微生物剂的临床实验中加上一个只用避孕套的对照组，这可能不会产生有意义的的数据，并可能成为 3 期临床实验的一个障碍，因为需要大量增加研究的样本数和研究经费、将临床研究结果的获得推迟几个月甚至几年。考虑到这个，FDA 最近已经指出，如果能够从一个目前包括只用避孕套的对照组的临床试验（HPTN035）中得出明确的结论，那么这个组从此可被剔除。不过，这个结论要等到 2008 年才会得出。

## 二、建立起国家和地区的管理能力

传统来说，许多低收入和中等收入的地区，都是看美国和欧洲的药品监督管理部门（分别是 FDA 和 EMEA）的药品注册管理人员来决定一个产品是否可以被批准应用于当地。这种对发达国家药品管理人员的依赖可以说明，在药品注册法规的制定中仅根据本国传染病流行的特性是不够的。例如，一个产品可接受性的风险/效益分析在 HIV 发病率分别为 0.5% 和 5% 的国家可能是不同的。

其中的一个解决方案是提高 HIV 高感染率国家和地区的药物注册管理能力。1996 年，世界卫生组织（WHO）在较不发达国家启动了一个依然在进行着的研究计划，来评价和支持药品注册管理能力的提高。WHO 现在也正在组建一个药品注册管理专家组成的国际组织向这些较不发达国家管理当局提供药品注册指南。四个由 WHO 牵头的国际和地区会议已经召开。这是一个新的支持国家内部药品注册管理法规制定的重要计划，应该得到外部投资者们更大的支持。

2005 年 6 月，南部非洲 14 个国家的药品注册管理部门与来自 WHO 和 IPM 官员会面，讨论审查杀微生物剂产品临床试验申请和立项方面的管理问题。与会者确认，必须提高国家机构和地区协调组织对于研究杀微生物剂所需要的产品立项登记和批准等方面的管理能力<sup>11</sup>。南部非洲发展委员会（SADC）建立地区药品注册管理指南的工作，对世界其它的地区来说，是一个很重要的模式。

总之，在杀微生物剂的批准和其它 HIV 预防技术方面，FDA 和 EMEA 可以发挥更大作用来帮助高 HIV 感染率的国家。这两个机构中的任何一个点头同意都可以帮助那些仍在发展他们的药品注册管理能力去决定是否批准杀微生物剂的国家，使他们不必面对由于美国和欧洲机构的药品注册管理者反对预防 HIV 感染的产品而导致的批评。

欧盟已经同意它的 EMEA 为一些预防用产品的批准注册提供指导，而这些措施

在欧洲可能不会被批准。根据欧盟第 58 项法案的声明，EMA “...可能会对那些将完全在欧共体以外的市场使用的某些医疗产品的评价...提供科学的意见。”重要的是，EMA 已经按照欧盟第 58 项法案的声明去做了，它为一个新的儿童疫苗的批准上市提供了指导。FDA 已经说过，他们愿意与其它国家的药品管理者（regulators）分享杀微生物剂和其它产品的有关学术观点（technical opinions），即使该机构将不会被批准这个产品在美国使用。

### 三、制定第 4 期临床试验计划

第 4 期临床研究已经变成了希望进入加速批准程序的那些制药企业的一个重要工具。这个概念是在 1993 年首次正式提出的，当时 FDA 设立条款，允许加速批准那些能够显著提高治疗具有死亡威胁的重大疾病的疗效的药物。这个批准以应用了新的替代终点后的临床数据作为基础，能够合理地给出临床有效性的评价；而新的替代终点不同于传统药物全面上市之前的临床试验的终节点。第 4 期临床研究可用来证实已经在使用的产品的有效性和安全性。第 4 期临床研究还可以用来在一些 3 期临床试验中无法很好覆盖到的人群中评价药物的安全性和有效性；可用来评价长期使用药物的风险和好处；以及将药物与同其它类似产品做出比较。

杀微生物剂的研发组织应该探索一些可能性方案和策略用于杀微生物剂的安全性和有效性的报告系统，而这个系统对杀微生物剂的最终使用者来说是合适的。

### 四、朝前看

过去十年，杀微生物剂和其他技术的发展已经为成功预防 HIV 和其他性传播疾病带来了可能和希望。虽然我们已经取得了许多进步，但是前面的道路仍是复杂和不明确的，我们只是进行了部分的研究。

通过许多合作计划，杀微生物剂领域的研究已经找到了新的明晰的方向和共同的目标。然而，未来的蓝图上还是会充满了挑战，这些挑战包括需要有充分的研究能力，需要依从许多科学的调查方法，也包括了我们需要跨越的大量沟壑和路障。

为了防止倒退和失去冲劲，我们最好的应对方法是经常回顾已取得的进步和参与到挑战之中。杀微生物剂的倡导者和政策制定者正逐渐发现了一个共同的声音和彼此相互认同的希望。尽管这项研究和开发计划可能会用掉很多年的时间，它的最终目标还是看得见的。

## 参考文献

1. Rough annual incidence projections derived from country incidence statistics in the UNAIDS 2004 Report on the Global AIDS Epidemic. Geneva, December 2004, with supplemental information from national country reports and from UNAIDS. *AIDS epidemic update*. Geneva, December 2005. At [www.unaids.org](http://www.unaids.org)
2. *Clinical trial site data* from Alliance for Microbicide Development website. *Microbicide Research and Development Database (MRDD)*. At [www.microbicide.org](http://www.microbicide.org)
3. *Microbicide Research and Development Database (MRDD)*. At [www.microbicide.org](http://www.microbicide.org)
4. Alliance for Microbicide Development. Data compiled and updated March 2006.
5. HIV Vaccines and Microbicides Resource Tracking Working Group: the AIDS Vaccine Advocacy Coalition (AVAC), Alliance for Microbicide Development (AMD), International AIDS Vaccine Initiative (IAVI), and Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). *Tracking funding for microbicide research & development: estimates of annual investments, 2000–2005*. August 2005.
6. Global Campaign for Microbicides. *Consensus statement on access to treatment and standards of care in HIV prevention trials*. Silver Spring, MD, May 2005.
7. International AIDS Society. *Building collaboration to advance HIV prevention: global consultation on tenofovir pre-exposure prophylaxis research*. Geneva, September 2005.
8. *Ibid.*
9. Regulation No.1568/2003 of the European Parliament and of the Council on aid to fight poverty-related diseases (HIV/AIDS, TB and malaria) in developing countries, 2003–2006.
10. *Ibid.*, plus calculations performed by IPM.
11. Malonza, I, Farley, T, and Coplan, P. Strengthening regulatory capacity for microbicides in Southern Africa, *The Microbicide Quarterly*, Alliance for Microbicide Development, April–June 2005.

## 缩略词

- AMAG:** African Microbicide Advocacy Group  
非洲杀微生物剂倡导组织
- AMD:** Alliance for Microbicide Development  
杀微生物剂开发联盟
- ARV:** antiretroviral  
抗逆转录病毒治疗药物
- AVAC:** AIDS Vaccine Advocacy Coalition  
艾滋病疫苗倡导联盟
- CDC:** Centers for Disease Control and Prevention(US government agency )  
美国疾病预防控制中心（美国政府机构）
- CONRAD:** Contraceptive Research and Development Program  
避孕药研究开发计划
- DFID:** Department for International Development (UK government agency )  
国际发展部（英国政府机构）
- DSMB:** Data Safety Monitoring Board  
数据安全监测委员会
- EC:** European Community  
欧共体
- EDCTP:** European and Developing Countries Clinical Trials Partnership  
欧洲和发展中国家临床试验协作组织
- EMA:** European Agency for the Evaluation Of Medicinal Products  
欧洲药品评价机构
- EMPRO:** European Microbicides Project  
欧洲杀微生物剂计划
- EU:** European Union  
欧盟
- FDA:** Food and Drug Administration (US government agency)

食品与药品监督管理局（美国政府机构）

- FHI:** Family Health International  
家庭健康国际
- G8:** Group of Eight  
八国集团（美国、日本、德国、法国、英国、意大利、加拿大和俄罗斯）
- GCM:** Global Campaign for Microbicides  
全球杀微生物剂运动组织
- GFATM:** Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria  
全球抗艾滋病、肺结核和疟疾基金会
- HIV:** human Immunodeficiency virus  
人类免疫缺陷病毒（艾滋病病毒）
- HPTN:** HIV Prevention Trials Network  
艾滋病预防试验网络
- HPV:** human papilloma virus  
人类乳头瘤病毒
- HSV:** herpes simplex virus  
单纯疱疹病毒
- IAVI:** International AIDS Vaccine Initiative  
国际艾滋病疫苗促进会
- IND:** investigational new drug  
研究中新药
- IPM:** International Partnership for Microbicides  
国际杀微生物剂合作伙伴组织
- MCB:** Microbicide Coordinating Board  
杀微生物剂合作委员会
- MDP:** Microbicide Development Programme  
杀微生物剂开发计划
- MHRA:** Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, United Kingdom  
英国医疗和健康产品管理局
- MRC/ZA:** Medical Research Council, South Africa

- 南非医学研究委员会
- MRC/UK:** Medical Research Council, United Kingdom  
英国医学研究委员会
- MSM:** men who have sex with men  
男男性接触者
- NDA:** new drug application  
新药申请
- NGO:** non-governmental organization  
非政府组织
- NHVMAG:** Nigerian HIV Vaccines and Microbicides Advocacy Group  
尼日利亚艾滋病疫苗和杀微生物剂宣传倡导组织
- NIAID:** National Institute of Allergy and Infectious Diseases (US government agency)  
NIH 过敏和感染性疾病研究所（美国政府机构）
- NICHD:** National Institute of Child Health and Human Development (US government agency)  
NIH 儿童健康和人类发展研究所（美国政府机构）
- NIH:** National Instituted of Health (US government agency)  
美国国立健康研究院（美国政府机构）
- PEPFAR:** US President's Emergency Plan for AIDS Relief  
美国总统 AIDS 拯救紧急计划
- PPP:** public-private partnership  
公私合作伙伴关系
- Q/CTWG:** "Quick" Clinical Trials Working Group  
“快速”临床试验工作组织
- R&D:** research and development  
研究和开发
- STI:** sexually transmitted infection  
性传播疾病
- TMQ:** The Microbicide Quarterly

杀微生物剂季刊

**TOPCAD:** Topical Prevention of Conception and Disease (Rush University, United States)

局部用药预防怀孕和疾病 (拉什大学, 美国)

**UNAIDS:** Joint United Nations Programme on HIV/AIDS

联合国艾滋病规划署

**USAID:** US Agency for International Development

美国国际开发署

**WHO:** World Health Organization

世界卫生组织

## 杀微生物剂开发联盟 (The Alliance For Microbicide Development)

杀微生物剂开发联盟是一个包含科学家、产品研发人员、宣传倡导者、公共健康专家在内的全球性、多学科的、多部门的联盟。联盟于 1998 年成立，致力于加速开发安全、有效、低廉的杀微生物剂，用于防治正在传播的 HIV 和其他性传播疾病。联盟通过发出倡导、促进交流、举行集会、监控发展、提出在实践和政策中存在的关键问题来发挥作用，并为关键议题提供一个中立的对话平台。

Poly E. Harrison, 博士	主席
Franka N.ded Vignes 博士	副主席
Betsy Finley	撰写人/高级研究员
Carolyn Plescia,	撰写人/高级研究员
Cecilia D. Fox	高级管理员

### 杀微生物剂开发联盟

地址: 8484 Georgia Avenue, Suite 940

Silver Spring, MD, USA 20910

电话: +1-301-587-9690

传真 +1-301-588-8390

网站: [www.microbicide.org](http://www.microbicide.org)

**翻译:** 刘叔文、李晓娟、金宏、王洪涛

联系人: 刘叔文 博士, 教授

地 址: 南方医科大学药学院抗病毒研究中心

广州大道北 1838 号, 广州 510515

电 话: +86-20-6164-8438

邮 箱: [liusw@fimmu.com](mailto:liusw@fimmu.com)