
行业指导原则

临床药物基因组学：早期临床研究的上市前评估和标签的建议

美国健康与公众服务部
食品药品监督管理局
药品评价和研究中心（CDER）
生物制品评价和研究中心（CBER）
器械与放射医疗中心（CDRH）

2013年1月

临床药理学
临床/医学

行业指导原则

临床药物基因组学：早期临床研究的上市前评估和标 签的建议

如需更多副本，请联系：

Office of Communications

Division of Drug Information, WO51, Room 2201

10903 New Hampshire Ave.

Silver Spring, MD 20993-0002

Phone: 301-796-3400; Fax 301-847-8714

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

或

Office of Communication, Outreach, and Development (HFM-40)

Center for Biologics Evaluation and Research

Food and Drug Administration

1401 Rockville Pike, Rockville, MD 20852-1448

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

(Tel) 800-835-4709 or 301-827-1800

或

Office of Communication, Education, and Radiation Programs

Division of Small Manufacturers, International and Consumer Assistance

Center for Devices and Radiological Health

Food and Drug Administration

10903 New Hampshire Ave.

WO66, Room 4613

Silver Spring, MD 20993-0002

<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/default.htm>

Email: dsmica@cdrh.fda.gov

Fax: 301-827-8149

(Tel) Manufacturers Assistance: 800-638-2041 or 301-796-7100

(Tel) International Staff: 301-796-5708

美国健康与公众服务部

食品药品监督管理局

药品评价和研究中心 (CDER)

生物制品评价和研究中心 (CBER)

器械与放射医疗中心 (CDRH)

2013 年 1 月

临床药理学

临床/医学

目录

I. 前言	5
II. 背景	6
A. 基因差异	6
B. 药物基因组学研究	7
III. 前瞻性DNA样本采集	9
IV. 药物基因组学的临床评估	11
A. 一般考虑事项	11
B. 临床药物基因组学研究	12
1. 在健康志愿者中进行的PK和PD研究	12
2. 在患者中进行的PK和PD研究	14
3. 剂量-反应 (D/R) 研究	14
C. 在研究设计中的特定考虑事项	15
1. 概述	15
2. 研究人群	16
3. 多个协变量的考虑事项	16
4. 剂量选择	17
5. 值得关注的测量结果	17
6. 统计学考虑事项	17
V. 在标签中加入药物基因组学信息	20
参考文献	22
附录 – 药物基因组学信息价值的举例	24

行业指导原则¹

临床药物基因组学：早期临床研究的上市前评估和标签的建议

本指导原则代表美国食品药品监督管理局（FDA 或者机构）关于这一主题的最新见解。本指导原则不为任何人创造任何权利，也不对 FDA 或公众具有约束力。如果其他方法能够满足适用法律、法规的要求，您可以使用其他方法。如果您希望就一种替代方法进行讨论，请与标题页所列的负责执行本指导原则的 FDA 工作人员联系。

I. 前言

本指南旨在帮助制药行业及参与新药研发的其它研究者评估人类基因体的变异，尤其是DNA序列变异，如何影响药物的药代动力学（PK）、药效学（PD）、疗效或安全性。²本指南提供了何时应考虑以及如何考虑基因体信息以解决药物研发及法规审评过程中遇到的问题。

临床药物基因组学方法在药物研发中的应用是一个不断发展的过程，从发现药物开始，直至确认临床疗效和安全性结局。但是，本指南的重点是提供对早期试验的研究设计、数据采集、数据分析的一般规则的建议，不解决旨在得出治疗作用在基因组亚组中的确定性结论的后期、随机、对照临床试验的试验设计或统计分析考虑事项（如富集设计，适应性富集设计，总体与亚组内的同时性假设检验等），或药物与体外诊断的共同研发。

本文中的考虑事项与旨在产生基因组学假设、并且这一假设可能下一步会在前瞻性设计的 3 期试验中进行检验的探索性和观察性研究更相关。例如，关于基因组学依赖性剂量或疗效的早期数据，即使当时不是确定性的结论，但可以指导后期试验中的剂量或患者选择，或告知后期对照试验中的基因或相关生物标志物数据的进一步采集策略。

¹本指南由临床药理学办公室，转化科学办公室，以及来自美国食品药品监督管理局（FDA）药品评价和研究中心（CDER）、生物制品评价和研究中心（CBER）及器械与放射医疗中心（CDRH）的代表组成的跨学科工作组共同编写。

²在本指南中，术语“药物”指的是小分子及生物制品。

FDA 的指南文件，包括本指南，并不构成法律上强制性的责任。指南描述了 FDA 对一个课题的当前看法，只能视为建议，除非它引用了特定的法规或法令。在 FDA 指南中使用的单词“应（该）”指的是建议或推荐，而不是要求。

II. 背景

药物基因组学 (PGx) 广义上指的是与 DNA 和 RNA 特征变异有关的药物暴露和/或反应研究 (见国际协调会议 [ICH] E15《基因组生物标志物、药物基因组学、药物遗传学、基因组数据及样本编码分类的定义》)。³ 药物暴露指的是给药后的 PK 特征。药物反应指的是对药物的 PD 反应；也就是药物对任何生理及病理程序的所有作用，包括与有效性有关的以及与不良反应有关的作用。

PD 作用一般通过药物暴露-反应 (E/R) 关系，可能导致药物暴露-反应曲线陡峭性变化的基因差异，曲线的位置 (即 EC_{50} 的变化)，最大作用 (E_{max}) 以及药物暴露-反应关系的其它特征来表征。在本文中的药物基因组学定义关注的是 DNA 序列变化，并不包括其它相关特征如蛋白质组学和代谢组学。⁴

A. 基因差异

个体之间的基因差异事实上可能会影响疾病及其治疗的所有方面，包括疾病发生率；疾病进展或复发的风险；最可能有治疗利益的药物或药物类别；治疗剂量；对治疗的有益反应的性质及程度；药物毒性的可能性。在药物研发中可能最相关的基因差异与以下四个广义分类的基因有关：(1) 与药物的 PK (包括吸收、分布、代谢[包括活性代谢物的形成]及排泄[ADME]) 有关的基因；(2) 编码预期或预期外的药物靶标、或与药物的药理学作用有关的其它途径的基因；(3) 与药物可能导致易于发生毒性 (如免疫反应) 的药理学不直接相关的基因；(4) 影响疾病易感性或疾病进展的基因。所有这些基因因素都可能会影响药物的利益-风险特征。

一般来说，PK 方面的基因差异的作用更易于表征，因为它们影响的是已测量到的药物 (及其代谢物) 特征。在大部分治疗领域，PK 方面的基因差异的举例远远多于 PD 方面的基因差异的举例。在一些情况下，导致 PK 差异的机制与已确立基因多态性的代谢酶或转运蛋白有关，例如 *CYP2C9*、*CYP2C19*、*CYP2D6*、或 *SLCO1B1*，从而可以预期会发生该类差异。在这些情况下，需要采集 DNA 样本、

³FDA 指南，包括 ICH 指南，可在 FDA 的指南网页上获取。我们定期更新指南。为确保您获得的是最新版的指南，请查阅 FDA 药物指南网页 <http://www.fda.gov/ForIndustry/FDABasicsforIndustry/ucm234622.htm>

⁴在本指南中，术语“基因”和“基因组”可以互换使用。

血液和/或尿液的药物浓度数据、以及充分了解的表型信息以确定代谢和/或转运体基因的多态性对药物和/或活性代谢物的暴露和治疗反应的影响程度。

与影响 PK 的基因差异相比，影响 PD 的基因差异更难以发现，因为临床作用是更复杂的性状，通常在个体之间变异性更大，而且相同个体随着时间出现的变异性导致这一问题更复杂。临床作用可能也会受到多个因素的影响，包括测量不精确和药物暴露的差异。但是，基于剂量-反应或暴露-反应、安全性和疗效方面的差异，认为在 PD 方面的基因组学作用会显著影响最佳剂量的选择。例如，除了代谢酶（CYP2C9）的基因变异，华法林靶标（VKORC1）的基因变异也会显著影响治疗反应和剂量要求（详见华法林产品的标签）。

药品标签中越来越多地增加了从药物研发中获得的关于在特定基因/基因组状态的患者亚集、治疗利益-风险平衡已改变的基因亚组中的治疗作用或治疗反应可能性的信息，或关于是否需要按基因型来指导剂量的信息。药品标签在批准后的修订通常基于上市后使用经验，纳入可能告知利益-风险关系或允许个体调整药物剂量的药物基因组学信息（选择样稿请见附录）。希望对药物研发过程中获得的基因组学信息的确定可以更早地（即在上市前）发现临床重要的基因组学差异。

B. 药物基因组学研究

药物基因组学研究有助于更多地了解试验药物在疗效和安全性方面的个体间差异性。药物基因组学研究依赖于采集和使用生物学样本得出数据。

在药物研发系列中，基因组学数据可被用于多个目的，包括：（1）发现 PK 离群值以及临床反应的个体间变异性的基础原因；（2）排除多态性途径作为 PK、PD、疗效或安全性的变异性的临床显著因素；（3）估计药物-药物相互作用的可能性大小；（4）探察缺乏疗效或发生不良反应的分子学或机械性原因；（5）旨在检测对特定亚组的更大作用（即用于研究富集策略）的临床试验的设计（Zineh and Pacanowski, 2010）。

药物研发通常按分期来描述（21 CFR 312.21）。前两期提供的是关于安全性和疗效的初步信息，最好是探察出一个宽范围的剂量，从而在通常需要的、旨在支持上市批准的、后期的充分、对照试验（3期）可以作出有效的设计（例如更狭窄且合理的剂量范围，良好的患者选择标准，适当的终点等）。此外，关于 PK 和相关 PD 作用（通常是对表示活性和/或有效性的生物标志物的作用）的信息可以提供概念验证，这可以提高后期试验的成功率。关于 PD 的信息通常包括暴露-反应的证据（通常是剂量-反应，但有时浓度-反应模型可以提供辅助），以

及如果可能，通过定义剂量选择以及发现治疗反应可能更大的患者可能改善 3 期试验的设计的相关亚集信息（如人口学、疾病严重程度）。

早期临床研究的药物基因组学评估可能是：

1. 基于对药物暴露的基因影响、剂量-反应、早期有效性、和/或常见不良反应，发现应接受更低或更高剂量、或剂量调整的时间间隔更长的人群。通常这些差异与药物吸收、分布、排泄或代谢的差异有关。后者一般通过多态性酶的决定代谢状态的基因变异来发现。但是，影响剂量-反应或暴露-反应关系的基因因素也可能有助于决定后期试验的剂量范围。
2. 基于表型、受体或基因特征，发现反应者人群，这是治疗个体化的关键元素，在肿瘤治疗中已被广泛采用。预测的反应差异可能导致基于该类预测标志物富集策略。
3. 发现高风险组。导致严重不良作用的药物在大多数情况下是不会被接受的，除非这些不良作用可以预测。举例是可以有效预测发生严重不良反应的易感性的基因标志物（典型的是与免疫学有关的基因，如 HLA 家族基因）（见附录）。药物不良反应与基因因素（如代谢的、免疫学的）以及在后期试验中的药物不良反应的处理之间可能有关联，这支持药物的特定用途的批准，如解决未被满足的医疗需求。迄今为止，该类信息最可能的用途是为了发现母药或相关代谢物的血液水平可能受到明显影响的弱代谢者或超快代谢者（如 CYP2D6）--在试验中，这些药物可能会被排除或是修改剂量以解决基因差异的问题。早期研究中的基因信息对于了解最大耐受剂量可能也是有用的。

本指南中考虑的 1 期和 2 期研究通常按探索性研究来描述，也就是这些研究的目的是提供旨在支持药物批准的安全性和有效性的确定证据。然而，药物基因组学研究可以提供机械性支持，可应用于后期试验的设计或分析，如果基因因素可以帮助预测治疗反应的可能性及幅度，或许能改善试验的效率或试验成功的可能性。

基因组学分析在 3 期试验中也常见（尽管通常不预先规定），可以对照基因型来研究反应。在大部分情况下，这样的疗效事后分析将被视为是探索性的，但在某些情况下，显著改变利益-风险平衡的强有力的亚集发现已被纳入到标签中（例如，适用于结肠癌的西妥昔单抗和帕尼单抗的 KRAS 突变）。3 期试验中的药物基因组学研究也可提供关于在早期试验中发现的基因作用对疗效及安全性的影响的有用信息。

表明基因组学影响的 2 期研究可能会导致 3 期研究中将这一发现结合到预先规定的假设中。举例可能包括研究中纳入特定基因组学的个体，基于在早期试验中已证明的变异性确定剂量，或是定义一个在基因组学亚组中的主要终点的先验假设验证。在 3 期试验中寻求前瞻性策略的决定将依赖于多个因素，如临床背景、替代治疗的可获得性、药物的利益-风险特征。如果计划前瞻性地将基因信息应用于药物使用，强烈建议及早咨询适当的中心（即 CDER、CBER 和/或 CDRH）。

FDA 认为，如果治疗选择需要伴随诊断，那么在批准药物的同时需要进行 FDA 批准或准许的检查。⁵如果药物基因组学体外检查将提供说明书中所示的安全、有效地使用治疗产品所必需的信息，那么可将该检查视为伴随诊断方法。

III. 前瞻性 DNA 样本采集

本指南的这一章节特别说明了从适当的组织来源（如血液、口腔）采集 DNA 样本用于分析种系（即遗传性）基因变异，或是获得性体细胞突变（如肿瘤突变）。本章节的重点是 DNA 标本；然而，所讨论的许多规则可能适用于从人类组织中获取的其它基因物质，如 RNA 或蛋白，其在治疗前的表达特征可用于了解疾病并预测患者的治疗反应或预后。

成功使用药物研发中获得的基因信息的一个重要先决条件是适当采集和保存从足够多的临床试验参加者中获取的 DNA 样本，无论是探索性研究，或是旨在证明有效性和安全性的充分且良好对照的试验都可以。最好是从所有分期的药物研发临床试验的所有组、所有患者中采集基线 DNA 样本。许多探索性基因研究的性质是自愿、不完整的，常会引起潜在在偏倚和统计学把握度方面的问题，这可能会影响该类研究的统计学严格性。因为上市前临床试验是药物对照临床数据的最大规模、最丰富的来源，应认识到 DNA 库及完整数据对于药物开发及公众健康的价值，在适当的时候，应尽力采集基线基因信息。

如果已知的基因因素可能会影响试验药物、参比药物或背景治疗的疗效、安全性或剂量，应采集所有受试者的 DNA 以特定性地检测这些基因因素作为亚组分析。尤其是，根据试验药物或参比药物的已知特性（如代谢、物质平衡、药物暴露-反应关系），包括与药物代谢酶变异有关的基因组学研究目的，临床相关的转运体变异，药物靶标或明显影响活性或表达的信号蛋白变异，或关于疾病预后或背景治疗的反应的生物标志物，应该在方案中声明基因组学研究目的，并适当地在知情同意书中描述。

⁵FDA 已发布了行业及 FDA 工作人员的指南草稿《体外伴随诊断方法》。该指南一旦形成终稿，将反映 FDA 对这一课题的看法。

疗效和/或安全性方面的药物基因组学潜在差异可能来自于基因变异，这些变异不像代谢或转运体基因那样已被充分了解，无法提前预测。因此，应常规性地考虑采集一般 DNA 样本用于探索性分析，我们强烈鼓励这么做（或计划）。这才有可能阐明在研究开始之前无法预测的 PK、PD、疗效、耐受性或安全性差异，当然须注意的是，潜在的多样性及偏倚问题也会引起差异。

在某些情况下，DNA 采集样本可能最终利用度有限，因此可能不需要采集。这种情况可能会出现于例如评估预期全身暴露较低的局部药物的试验。但是，对于 PK 或 PD 的受试者间变异性较大的药物、PK 或 PD 测量参数呈双模态或三模态分布的药物、不同人种或种族分组之间观察到 PK 或 PD 差异的药物、治疗范围狭窄的药物、或可能存在安全性问题（如器质性安全性警告，QT 间期延长，肝酶异常）的药物，采集 DNA 样本以了解基因因素的作用尤其重要。因为部分这些信号并不明显，直至该药已暴露于大量的受试者，在药物开发项目的开始就应考虑采集 DNA 的计划。在适用的法律、法规和伦理委员会政策许可的情况下，应该获得从临床试验所有组的所有参加者身上采集 DNA 样本以进行探索性分析的同意书。FDA 认识到，临床试验通常在全球范围内进行，关于采集并保存基因物质的国际法规及伦理委员会政策各有不同（Warner et al., 2011; Ricci et al., 2011）。

如果无法获得完整的样本，应尽量获得高比例的样本，并额外采集 PK 或 PD 偏离的受试者、经历了一个值得关注的临床终点的受试者、或是经历了一次重度或治疗限制性不良事件的受试者的 DNA 样本。如果采集的样本不完整，应描述特定的原因（如在申请者的研究报告中）并尽可能估计任何潜在偏倚。

DNA 采集及保存计划应该在启动研究之前说明，以降低样本选择偏倚的可能性，即使这些样本只在研究期间或研究之后的更晚时间进行研究。应尝试在入组和/或基线时采集基因样本，以避免与采集延迟有关的潜在偏倚（如选择耐受或有反应的受试者）。这一点在许多患者没有完成研究、不遵循方案、在出现临床结局之前退出试验、或试验期间死亡的情况下尤其重要。对于用于急性治疗的药物，以自愿的形式（即采用单独的同意书）采集 DNA 样本或许不可行，基因组学生物标志物也无法容易地应用于实践中。在这种情况下，如果有指征，仍应考虑 DNA 样本采集作为支持分析，但是同意书的签署时间及样本采集可能发生于该试验的更晚时间，根据临床情况的适当性而定。

由于在历史上，在药物上市后几年发现了许多药物基因组学关系，如果在研究完后出现新的基因组学问题，在适用的法律、法规和伦理委员会政策许可的情况下，应保存 DNA 样本。样本的保存时限应允许如果必要时进行上市后分析（如

至少 15 年)。或者,如果数据来自于更高通量的技术(如全基因组阵列、ADME 芯片和高通量测序),在适用的法律、法规和伦理委员会政策许可的情况下,可以保存与研究目的适当的数据,而不是样本。一般来说,首选保存样本以备将来需要重新分析样本。

在 2 期或 3 期试验中常规性地采集 DNA 样本可以为申请者提供一个探索不同个体发生缺乏疗效或发生毒性的原因的机会,采用这样的方法作为探索性的全基因组关联试验以及候选基因或靶标途径的分析。因此,尽管在研究启动时,并不怀疑进行基因组检测的需要及其与剂量、疗效或安全性之间的可能关系,但是在之后可能会变得值得关注。在该类样本可以与其它类似研究的样本一同进行分析时,这一点尤其相关。因此,知情同意程序应尽可能预测到这一可能性。应关注适当的样本采集、处理、储藏和保存以便在研究完成后可能探索基因型-表型之间的关系。

用于 DNA 分析的样本包括一系列生物材料,如血细胞或口腔细胞。例如,在肿瘤活检样本中,除了种系突变之外,还应考虑体细胞突变或获得性突变。与种系突变一样,体细胞突变不仅可能与药物暴露有关,而且或许能预测疾病的严重程度和疾病预后(如转移的可能性),由于相对高的事件率(预后富集),可以用于发现最适于试验结局的患者亚组。例如,有多个乳腺癌标志物可以预测疾病复发的可能性,这是辅助治疗试验的一个可能关键的选择因素。支持样本采集和保存期间 DNA 样本的质量及完整性的信息可被用于一致、可重现的分析,在申请者的研究报告中应提供。

IV. 药物基因组学的临床评估

A. 一般考虑事项

DNA 样本采集的价值以及可以提供的这些样本的分析信息因药物及适应症的不同而不同。应考虑到在非临床评估中发现的、会影响 PK 或 PD 的药物基因组学因素,尤其是在活性与毒性之间的阈值较为狭窄时。探索性人体药物基因组学试验通常从体外研究开始,之后在人体中进行临床药理学研究以评估药物的 PK 和 PD 特征,这些特征可能与代谢酶、转运体或药物靶受体的基因变异可能有关联。例如,如果体外研究显示在人体细胞系统中的分子代谢依赖于一种已充分了解的多态性基因,如 CYP2C19,代谢是在人体中的主要消除途径,测定基因组学因素对于 PK 变异性的作用一直是个重要课题。这些数据告知了后续临床研究是否需要考虑药物基因组学差异(如剂量-反应研究)。如果药物暴露存在变异性并且药物暴露与反应有关联,这些发现可能之后会转化为剂量选择。

目前有不同的技术平台可以在临床药理学研究中同时快速了解已确立的或正在演变的几百种代谢基因与转运体基因的等位基因变异，以产生假设并更好地了解与基因组学因素有关的 PK 和/或 PD 变异性。如果药物与已知有功能性多态性的受体和其它靶标产生相互作用，或药物由已知有功能性多态性的蛋白进行代谢或转运时，候选基因法是合理的。如果药物的药理学（即作用机制或代谢/转运）并未充分了解，应考虑高通量的平台（如 ADME 基因，或全基因组阵列，或高通量测序）。由于更高通量的技术可能会产生假阳性，用试验得出的证据如体外酶或转运研究，确认新发现的标志物的作用十分重要。

为了设计出信息充分的研究并且研究结果的解读适当，在临床药理学研究中应认真关注人种或种族组中 ADME 相关基因变异的发生率差异（如果已知）。应该选择对于所研究的人群适当的基因标志物进行分析。在规模更小的研究中，评估中包括更罕见的功能性等位基因是谨慎的，这样受试者不会因为不检测特殊（罕见）的等位基因而被错误地归类。在临床药理学研究中，应认真考虑基于基因型的药物代谢表型的指定。

B. 临床药物基因组学研究

代谢、转运、或药物靶标的体外研究可以帮助发现是否需要进行人体药物基因组学研究，并有助于这些研究的设计和分析。以下类型的临床药理学研究提供了机会去前瞻性地整合用于评估个体间变异性的药物基因组学因素以及这些因素对后续临床研究的意义。此外，可以对个体或合并的研究（如研究设计类似，但受试者独立的）进行回顾性分析以了解基因对 PK 或 PD 的作用。在之后旨在支持基因组亚集的疗效和安全性结论的 3 期临床试验中，一般预期进行分层随机或计划的亚集评估。

1. 在健康志愿者中进行的 PK 和 PD 研究

单剂量和多剂量 PK 研究提供了药物 PK 的重要初步信息，它可以表明在之后的试验中可能会出现个体间 PK 变异性的水平。这些研究可以提供影响 ADME 的常见基因变异的信息，建议从所有参加者身上采集 DNA 样本以便可以对个体受试者进行分析，回顾性地评估引起 PK 离群值的原因，帮助探索 PK 参数的分布。

对于存在基因介导的代谢变化（如预期会发生剂量限制性毒性和多态性介导代谢的药物）的个体受试者，在接受较高剂量的试验药物时如果有药物暴露过量引起毒性的严重担忧，前瞻性地对基因型分型可以发现哪些受试者处于风险，从而这些受试者可以：（1）接受更低剂量，或（2）被排除于 PK 研究。基因型

变异的受试者可以在更多地了解了代谢途径的体内相关性以及药物暴露与安全性的关系之后入组。例如，对于旨在了解最大耐受剂量的 1 期肿瘤学研究，了解药物暴露过量是否仅限于某些基因型受试者很重要，从而这些受试者不会被不恰当地将一般次优剂量选择为最大耐受剂量，这对于确定选择哪一个剂量进行后续研究是一个关键的考虑事项。

如果体外和/或物质平衡研究表明，试验药物很大程度上通过多态性途径（如 CYP2D6）代谢，应该在健康志愿者的单剂量和/或多剂量 PK 研究中进行药物基因组学分析以评估已知表型作用的常见基因变异，确定不同基因型之间全身暴露的变异程度和最大差异。在大部分情况下，可以以回顾性的形式进行基因型分析，评估所观察到的 PK 和 PD（如果获得了相关 PD 测量结果）的变异性。由于一些临床药理学研究可能统计学把握度不足，无法确定基因变异对于 PK 或 PD 的作用，即使是那些常见的基因变异，因此可能有必要将方案类似的多个研究的独立受试者的数据合并进行分析。

在某些情况下，建议进行针对性的临床药理学研究，采用平衡、前瞻性、基于基因型的方式入组，或是只入组基因型变异的受试者，以便进行有意义的回顾性分析。如果药物暴露与治疗反应或安全性有强烈关联性，并且预期会影响代谢或转运的基因因素在一般人群中并不十分常见以至于无法在个体临床药理学研究中进行评估，这种策略可能是适当的。另外，在已经观察到有临床意义的药理遗传学效应后，以对照的方式进行基因型之间的 PK 或 PD 差异量化可能很重要。这类研究在人群 PK 和其它分析的背景下考虑时，可能有助于定义出基因型特定的剂量策略。

对于通过多态性代谢途径从非活性母药代谢为活性代谢物的药物应特别关注。建议在药物开发早期了解药物代谢并研究相关代谢物的生物活性。在这些情况下，个体之间的代谢物暴露差异可能对于剂量、疗效和安全性有影响。如果药物代谢物有重要的临床作用（如氟吡格雷和可待因），未能形成活性代谢物（如弱代谢者）可能对治疗反应有较大影响，而过量产生代谢物（如超快代谢者）可能会产生不期望的毒性（如可待因）。在这些情况下，在药物研发一开始即包括一个存在代谢途径或转运体途径的基因变异的受试者亚组至关重要。

针对性的候选基因法之外的策略对于探察药物研发早期阶段的变异性的原因可能也有帮助，即使是在了解基因因素对药物暴露的影响之前。这些策略包括采用基因芯片在早期临床试验中进行常规性、回顾性的受试者基因型分析，这些芯片中包括大量的可能候选代谢基因和转运体基因，其中部分基因是可能影响 PK 和/或 PD 的基因。该类研究可能会发现基于既往体外或临床数据未曾预期到

的、导致 PK 或 PD 变异性的基因变异。如果充分了解了药物暴露-反应关系、观察到的药物暴露在各受试者之间存在变异性、并且体外数据未见特定的代谢途径或转运体，则需要探索导致 PK 变异性的其它基因因素。由于这一方法可以检验多个假设，在考虑进行额外的前瞻性临床研究之前，通过体外研究或分期的分析设计（例如，先分析发现队列，之后是重复队列）可以确认这些假设之间的关联性。

如果一个药物是多态性酶或转运体的底物，在超快代谢者、广泛代谢者、中间代谢者和弱代谢者亚组中的 PK 对比评估通常能提供潜在的药物-药物相互作用的基本信息。这有助于优选后续的药物相互作用研究以及估计特定途径产生的相互作用的程度。例如，广泛代谢者与弱代谢者亚组之间的药物暴露差异通常代表了该途径的强抑制剂可能引起的最极限的变化。类似地，多态性代谢酶的基因型特定 PK 研究的一个替代研究是试验药物用于广泛代谢者，联用或不联用该途径的一种已知强抑制剂。例如，CYP2D6 广泛代谢者如接受一种强效 CYP2D6 抑制剂，实际上转变为 CYP2D6 弱代谢者。关于药物相互作用研究的设计以及不同代谢途径的强效抑制剂的选择，参见 FDA 行业指导原则《药物相互作用研究-研究设计、数据分析、以及对剂量和标签的含义》。

2. 在患者中进行的 PK 和 PD 研究

如果在健康志愿者中发现活性种类（即母药和/或其活性代谢物）的 PK 存在重大变异性，在设计后续患者研究（例如基因型定义的亚组的剂量-反应研究）时应考虑这一发现的重要性。如果特定的基因型显示可以可靠地预测血药水平和药物作用，可以将这一知识用于后续的其它临床试验的设计，例如将基因型用于：

- （1）选择参加试验的患者（例如，招募可能会出现反应的患者，削减可能会出现毒性的患者）；
- （2）在试验中进行治疗组分层；
- （3）调整试验中的使用剂量。

这些步骤可能会提高平均效应、降低毒性、提高研究获得总体成功的概率。试验还可以显示不具临床重要性的暴露差异，在这种情况下，额外的药物基因组学研究的优选性可能会降低。

3. 剂量-反应 (D/R) 研究

剂量-反应研究通常采用与临床疗效和安全性有关的生物标志物或临床终点在 2 期进行，目的是：（1）提供概念验证；（2）发现 3 期研究的剂量；（3）建立相对常见的不良作用的剂量-反应关系。PK 差异（即代谢和转运）和 PD 差异（例如浓度-反应曲线的变化）都可能导致个体受试者出现剂量-反应的差异。如果之前的 PK 和/或 PD 研究表明基因型或表型对于影响全身暴露-反应或疗效及安全性反应很重要，应考虑按基因型进行剂量组分层的剂量-反应研究或特定

基因型指导的剂量-反应研究(PK 调整后的剂量-反应,或甚至是浓度对照研究)。在后一种研究中,剂量根据个体受试者的预期血药水平进行定义,而不是根据所给剂量进行定义。

即使是研究未计划按血药水平进行患者分组,在剂量-反应研究中进行血药水平评估也有助于研究结果的解读,特别是在不同基因组学因素得出的血药水平存在较大差异以及剂量-反应关系存在表观差异性时。在剂量-反应或浓度-反应(C/R)模型中可以加入基因信息,这与其它任何临床协变量很相似(见章节 C.3,多个协变量的考虑事项)。与基因组学因素有关的阐述有时自身具有说服力,或产生需要在按基因型进行患者分层的进一步研究中检验的假设。

C. 在研究设计中的特定考虑事项

1. 概述

研究设计的选择依赖于既往知识和研究目的。如果研究目的是对比基因型定义的亚组的健康志愿者或患者的 PK,则该研究简单直接。通常,可以在相同研究中评估相关亚组的 PK。这一设计与在肝或肾损害患者进行的研究类似。这些研究提供了基因组定义的亚组的药物暴露信息,并且依赖于对血药水平的 PK 结果的了解(如浓度-反应关系),可能会影响后续的随机、对照试验的剂量。这些信息和结局一般会被纳入到产品标签中。

用于发现基因组学显著的 PD 反应的研究设计的开发程度不如以上 PK 研究。如果已合理充分地了解了特殊的基因组学影响,应该对患者进行分层,并按亚集来分析治疗反应。这对于例如认为肿瘤标志物(如雌激素受体状态, EGFR 突变状态, 和 KRAS 突变状态)可以预测治疗反应,并且历史上其它标志物已显示类似可能性(如高 vs.低肾素,收缩压或舒张压功能失常的心力衰竭)的肿瘤学治疗是有可能的。在更探索性的情况下,可以探索测量某个生物标志物的 PK-PD 研究或剂量-反应研究作为 PD 作用的基因组学预测因素。药物研发中的更早期探索研究一般探索的是对该类标志物的作用,而在之后的药物研发中评估临床终点。当然,在某些情况下,并不研究标志物,只研究临床结局。在后一种试验中,该类关系如果是非预期的,在大部分情况下将视为是探索性的(即需要前瞻性定义的确证)。

在启动临床药物基因组学研究之前,应建立基因型方法和表型方法的分析验证。应建立适当的质量控制材料、标准、和校准(如果使用)以及验证方案以提供分析性能随着时间及在不同检测中心的保证。如果基因组学生物标志物的目的是用于选择进入关键疗效研究的患者,则分析的有效性至关重要;如果基因组学

试验的结果是用于确定患者是否适合接受药物，则试验可能需要获得 CDRH 批准的试验用器械豁免。在药物被批准上市时，体外伴随诊断方法的试验必须获得批准或准许，除非是特殊情况（见脚注 5）。关于基因组学分析的 FDA 批准或准许在分析及临床有效性要求方面的特定建议，申办者应咨询 CDRH 的体外诊断及放疗器械办公室（OIR），尤其是计划共同开发药物及诊断方法时。

2. 研究人群

关注药代动力学的临床药物基因组学研究通常在 1 期试验中在健康志愿者中进行，并另外关注性别、年龄、人种/种族的影响。安全性考虑事项可能阻碍了某些药物类别（如细胞毒抗癌药物）用于健康志愿者。计划使用该类试验药物的患者的研究提供了探索在健康志愿者中无法测量的 PD 或临床终点的机会。

在临床试验中排除某些基因型患者应逐个考虑，但在合理充分地了解了浓度-反应关系，并且明确某些基因型受试者可能会出现毒性或对可能接受的低暴露量活性药物不会产生治疗反应的情况下，这一做法可能是适当的。类似地，明确无药物靶标（如抗癌活性所需的细胞表面受体的基因）可能会导致排除该类患者。但是，一个潜在问题可能是缺乏关于需要什么样的受体水平才能产生治疗反应的信息。许多定量的基因组学标志物不会导致“所有或完全没有”反应；因此，建议在早期试验中入选一个目标水平范围内的患者以便探索和定义 3 期试验中前瞻性检测的最佳诊断截尾点。

如果计划进行药物-药物相互作用研究以评估试验药物作为酶代谢的抑制剂的影响，如果是多态性酶，入组弱代谢者可能并不适当。在某些情况下，在不同基因型受试者中评估药物相互作用的程度可能有帮助（参见 FDA 的行业指导原则《药物相互作用研究-研究设计、数据分析、对剂量和标签的含义》）。

3. 多个协变量的考虑事项

关于药物在人体中的治疗反应的许多可观察到的表型是多个因素或协变量（包括基因、人口学和环境因素）相互作用的结果。了解了特定协变量（如年龄、性别和人种）和基因协变量对药物反应的变异性的相互作用可能有助于了解基因 vs. 其它非基因因素对 PK、PD、剂量、疗效和安全性的影响。例如，一些临床研究已经发现，CYP2C9 和 VKORC1 的基因变异导致接受标准剂量的华法林的患者出血风险上升。但是，基因变异并不是提高出血风险的唯一因素。在患者的体表面积（BSA）和年龄的背景下，华法林剂量可能也会影响出血的风险。因此，在大部分情况下，了解与风险相关的多个因素（无论是基因或非基因因素）十分重要。

采用基于人群的、同时结合了不同的患者内在因素和外在因素的生理学 PK 模型（即基于生理学的药代动力学模型）的算术模拟可以了解出现多个协变量的患者的 E/R 关系的潜在复杂变化。这些模型的一些应用，包括评估药物代谢酶多态性对 PK 和 PD 的作用的临床试验的设计，越来越多地出现于法规提交资料中（Zhao et al., 2011）。

4. 剂量选择

应该在相关的临床剂量进行临床药物基因组学研究。在可能导致较高且不安全的药物暴露、或过度的药理学反应的某些基因型受试者中，可以使用更低剂量或采用不同的剂量调整时间间隔。在解读临床药物基因组学研究的发现时，如特定基因型患者的药物暴露变化，更好地了解在一般人群和不同基因变异的亚人群中的期望和不期望的药物作用的剂量-反应或浓度-反应关系可能有帮助。FDA 的行业指导原则《药物暴露-反应关系-研究设计、数据分析及法规应用》讨论了在评估剂量-反应关系和浓度-反应关系时的考虑事项。

5. 值得关注的测量结果

- PK 参数

考虑基因型对药物暴露的影响时，有用的 PK 测量和参数包括 AUC、 C_{max} 、 T_{max} 以及其它 PK 参数，如清除率、分布容积和半衰期。其它测量参数如多剂量 PK 研究中的谷浓度（如果带有 PD 测量，则为疗效终点或不良作用）有助于确定不同人群亚集的适当给药策略以获得类似的药物暴露。

- 药物反应（PD）的生物标志物

如果获得了与预期的药理学作用、可疑的脱靶作用和/或安全性有关的药物反应的生物标志物，应纳入到临床药物基因组学研究中以测量影响药物暴露或靶反应的基因因素是否会影响临床结局。

6. 统计学考虑事项

在早期药物研发中评估药物基因组学因素的作用的临床研究旨在解释健康志愿者和患者中 PK 和短期 PD 终点的变异性问题。尽管在代谢方面已充分确认了一些变异（如 CYP2D6 和 CYP2C19 弱代谢者），但在这一阶段，大部分药物基因组学研究是探索性的，通常是为了发现之前尚无假设的关系。即使是在预期基因组学因素很重要的情况下（如受体特征的基因决定因素），临床结局仍存在很大的不确定性。

药物基因组学研究的统计学考虑事项很重要。来自早期临床研究的假设和结论（如不同 CYP 基因型的受试者需要给予不同的剂量）应该得到可靠数据的充分支持。如果不确定，这些数据应定义出一个假设，并在之后的药物研发中通过更严格的研究设计来检验。考虑到早期临床药理学研究的受试者人数有限，该类研究或许只能发现可能有临床相关性的基因组学差异（如 CYP2D6 弱代谢者）导致的较大 PK 差异；基因组学 PD 差异一般需要进行进一步的研究。

关于探索性和观察性研究（通常不涉及将受试者随机分配到治疗组），与临床药物基因组学最相关的统计学概念包括以下：

1. 避免因样本检测平衡到所有可控的混杂因素上导致的影响，这些因素包括技术变异性（如哪一天、操作者、设备、试验批号、采样操作/保存/制备/稀释）和患者变异性（如结局、疾病分期、治疗、并存疾病、其它医学史、人口学、临床协变量）。这通过采用试验设计规则如重复、区组、随机（如按样本检测序号）以及遮蔽/编盲（如分析操作者对结局保持盲态，反过来，结局评估者对分析结局保持盲态）可以达到。
2. 在执行多项研究目的时（如采用 Bonferroni 校正、错误发现率、或其它方法），控制多样性以及错误地发现与基因组学数据的关联性的风险。
3. 定量地了解初步标记分类词的性能（如灵敏性，专属性，预测值，再分类，或其他度量），并在适当时探索标志物的预后和预测作用。
4. 解释由于混合和其它混杂因素（即造成影响并且与基因差异有关联的因素）导致人群分层的可能性。
5. 评估基因发现的可重现性（关联强度，关联性的尺寸，在多个数据集内的可重复性，亚组反应）以便可以在后续临床试验中可靠地使用并在后续研发中进行评估。

现有高度多元化的基因型方法可用，例如，在 ADME 相关基因中查询几百或几千的序列变异。如果没有体外数据显示是单个因果途径，这些方法对于探索 PK 变异性的原因可能是有用的。早期研究通常把握度不够，如果只入组了少量基因型变异的受试者，则无法定义出药物基因组学关系。因此，将方案类似的临床药理学研究进行合并分析可以对多个基因因素进行全面且可靠的研究，同时保持对假阳性结果的控制能力。在该类研究中采用的关联性分析与用于评估年龄、人种、及其它临床协变量对药物暴露的作用的药物计量学方法相似。考虑到这些研究的性质是探索性的，可能会建议进行发现或试验性的重复研究（如随访体外

研究)以确认基因因素与药物暴露之间的临床关系。关联性检测中应采用可以过滤基因标志物的经典方法(如 Hardy-Weinberg 平衡偏差)。

在非随机的药物基因组学研究中,分项研究的人群可能在多个方面与总试验人群有差异。如果试验是随机的,并且分项研究的选择基于基线特征,随机样本中的分组如果占样本的合理较大比例,应该有充分的相似度,以便进行有意义的评估。但是,在所有情况下,组间差异可能是基因差异或是与基因差异有关的某些特征导致的。基因分项研究的统计分析应该包括对临床或人口学的特征差异的评估,并评估分项研究人群与总试验人群之间的治疗作用的异质性。如果采样不完整与参与试验的研究中心的地理位置差异或研究中心差异有关,还应该估计出参与试验的研究中心的治疗作用。应该进行把握度分析以确定什么样的效应量可以在试验的亚集内被鉴别,包括通过治疗相互作用发现基因型的把握度。

根据药物基因组学信息的使用情况,早期药物基因组学评估的统计学问题可以大致地分为以下 3 类:

1. 为了定义出会影响药物 PK 的代谢或清除率差异。

如果基因多态性途径对药物 PK 有重要作用,则应该根据基因型探察 PK 参数的变异性幅度。在某些情况下,变化的 PK 的作用对 PD 或临床终点有重要影响,这依赖于浓度-反应关系。研究一开始只是简单地对比正常基因组与代谢基因变异组的 PK,通常差异会较大并且有充分的描述。如果需要研究基因差异导致的临床结果,应该研究基因正常患者与基因变异患者(在单独的研究中进行,或者,最好是在单个研究中进行分层),应注意两组之间治疗反应的差异。

2. 为了定义出对一种治疗是否产生了有利的治疗反应以及治疗反应的幅度差异。

如果基因差异并未导致活性药物或其代谢物的血药水平产生差异,而是浓度-反应关系产生变化(如浓度-反应曲线的斜率,或是在极端的情况下,无任何 PD 作用),应该在试验中评估基因组学差异的验证及精确定义,在该试验中可以研究基因学分层,最好是在相同的试验中研究。因此,在对照试验中,存在特殊基因标志物的癌症患者与没有标志物的患者将进行分层,研究这两个组之间的治疗反应差异。

一个关键问题是该类标志物如何一开始就被识别为先验假设。如果一开始不被视为是药物的作用机制,他们应在之后被识别,即在研究了未选择的药物人群的暴露之后。之后可以探索治疗反应与宽范围的标志物之间的关系,可能需要采用来自相关研究的样本。考虑到上市前临床数据库的样本量较小,可以进行有能

力发现较大的基因作用的探索性研究，如基因组关联性研究。即使观察到强烈的关联性，由于认识到从初始数据集（此时通常样本量较小）内的多项检测和偏倚中得出错误发现的概率，通常必须进行一项重点研究以重现关系。如果作用实际上较大，通过期中评估计划（可能针对某种关键的生物标志物）可以及早地确认。

此外，如果为了给临床试验选择患者或给药方案而使用的试验结果导致标签中指定该治疗只限于基因学特定的患者亚集，通常这一试验需要得到 CDRH 批准。

3. 为了识别可预测不良作用的可能性上升的基因学预测物。

建立某一药物基因组学特征与药物不良反应（ADR）之间的关系首先要求分析发生药物不良反应的患者，以了解常见的药物基因组学特征。这通常需要采用病例对照法，对比发生了和没有发生不良反应的患者中的假定性药物基因组学预测物的频率。考虑到该类研究通常样本量较小而且存在明显的多样性，通常需要基因对不良事件的风险的影响很大，并且这一关联性存在明显的统计学显著性时才具有说服力。在许多情况下，对上市前治疗中相对罕见或重度的不良反应，不太可能了解药物基因组学关系。但是，高度的基线样本获得率以及全面的随访数据可能有助于更好地了解基因变异与不良反应的风险之间的关系。一般情况下，除了高度的样本获得率之外，对病例的有临床意义的定义以及清楚描述的对照很重要。在灵敏性分析中，对病例及对照的替代定义可能是有用的（例如，采用生化实验室检查值的不同阈值来定义药物引起的器官衰竭）。数据的最终有用性将依赖于结果的方面，包括但可能不限于：关联强度，不同亚组（如人种/国家分组）之间的发现的一致性，与美国人群的相关性，以及数据使用的意图（如解除临床暂停，修订标签）。

V. 在标签中加入药物基因组学信息

一般来说，标签中应包括药物基因组学信息，只要这有助于通知开处方者关于基因型对表型的影响（或无影响）；或表明是否有基因组学检测可用，如果有，需表明是否应考虑进行、推荐进行或者必须进行该检测。如果适用，在处方信息（PI）的“临床药理学”章节中应该增加“药物基因组学”亚章节（如作为“12.5 药物基因组学”），其中应包括影响影响药物治疗的基因变异的作用的临床相关数据或信息。

在标签中，药物基因组学信息可以包括但不限于以下内容：

- 关于等位基因、基因型、单体型、或其它相关基因组标志物的频率的信息。
- 对基因组变异的功能作用的描述（如以基因为基础的酶活性差异，如 CYP 基因多态性导致细胞色素 P450 酶活性下降）。
- 基因型对于重要 PK 参数或 PD 终点的作用。
- 对提供了以基因为基础的药物治疗利益或风险的差异的证据的药物基因组学研究的描述。
- 基于基因型的剂量和患者选择建议。

如果信息对于药物的安全、有效使用有重要意义，并且基因变异的结果导致关于限制使用、剂量调整、禁忌、或警告的建议，这一信息将适当地在标签的其它章节（如加黑框的警告，适应证和用途，用法用量，禁忌，警告和注意事项，药物相互作用）中进行概述。应该增加可以索引到支持临床建议的更详细数据的交叉索引（这在“临床药理学”或“临床研究”章节中较为典型）。如果需要传达给患者的药物基因组学信息较为重要，应该在“患者咨询信息”章节（17）中作概述。

关于临床相关基因信息的详细信息应整合到大部分适当的标签章节中。下表展示了在标签的不同章节中可能显示的药物基因组学信息的类型。⁶

标签的章节	信息类型
适应症及用途	与正确的患者选择有关的药物基因组学信息(如是否需要进行药物基因组学检测)
用法用量	基于基因组成的患者亚组的剂量建议
加黑框的警告，禁忌，警告和注意事项，和/或不良反应	影响药物安全性的药物基因组学信息
警告和注意事项，在特殊人群中的使用	已知与特定人群发生不良反应有关的基因型
药物相互作用	基因变异在药物-药物相互作用中所起的作用的相关信息，在药物代谢、转运和起效的背景下，蛋白中几种基因多态性联合的临床结果的相关信息
临床药理学	药物基因组学对于 PK 或 PD 的影响

⁶FDA 已发布了行业指南的草稿《人用处方药及生物制品的标签-新的内容及格式要求的执行》。该指南一旦形成终稿，将代表 FDA 对这一课题的看法。

临床研究（如果进行了研究，并且证据明显；或如果观察到中立性发现，即缺乏药物基因组学作用，也是相关的临床信息。	与药物基因组学有关的疗效差异
--	----------------

参考文献

FDA指南⁷

Drug Interaction Studies — Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling (Draft)

E15 Definitions for Genomic Biomarkers, Pharmacogenomics, Pharmacogenetics, Genomic Data and Sample Coding Categories (ICH guideline)

Exposure-Response Relationships — Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications.

In Vitro Companion Diagnostic Devices (Draft)

Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Implementing the New Content and Format Requirements (Draft)

发表文献

⁷FDA 指南，包括 ICH 指南，可在 FDA 的指南网页上获取。我们定期更新指南，并且指南草稿将形成终稿。为确保您获得的是最新版的指南，请查阅 FDA 药物指南网页 <http://www.fda.gov/ForIndustry/FDABasicsforIndustry/ucm234622.htm>

Mallal S, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med.* 2008;358(6):568-79.

Mega JL, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med.* 2009;360(4):354-62.

Mega JL, et al. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet.* 2010;376(9749):1312-9.

Ricci DS, et al. Global requirements for DNA sample collections: results of a survey of 204 ethics committees in 40 countries. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(4):554-61.

Warner AW, et al. Challenges in obtaining adequate genetic sample sets in clinical trials: the perspective of the industry pharmacogenomics working group. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(4):529-36.

Zhao P, et al. Application of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulation in regulatory review. *Clin Pharmacol Ther.* 2011 Feb;89(2):259-67.

Zineh I, Pacanowski MA. Pharmacogenomics in the assessment of therapeutic risks versus benefits: inside the United States Food and Drug Administration. *Pharmacotherapy.* 2011;31(8):729-35.

附录 – 药物基因组学信息价值的举例

在药物研发过程中，从药物基因组学研究中获得的药物基因组学信息可以告知关于药物开发的信息，并提高药物的有效性及安全性。多个上市后批准的举例已经阐明了药物基因组学发现对以下方面的价值：了解不同的剂量要求，例如华法林（*VKORC1/CYP2C9*）、四苯喹啉（*CYP2D6*）、匹莫齐特（*CYP2D6*）；了解为何无法达到预期的药理学作用，例如氯吡格雷（*CYP2C19*），西妥昔单抗和帕尼单抗（*KRAS*）；以及了解不良反应的倾向性，例如阿巴卡韦（*HLA-B*）、卡巴咪嗪（*HLA-B*）。⁸

这些举例阐明了一些规则，如果在药物发现及研发早期已经考虑到这些规则，它们可以：（1）提供药物基因组学相互作用的试验性证据（或者，更重要的是，实际上并无临床意义的基因变异的证据）；（2）定义出多态性途径对于药物代谢和药代动力学的相关性；（3）帮助确定剂量发现研究的参加标准是否应该调整以入选或排除某些亚集患者；（4）发现不同分期的药物开发临床试验的重要分层和富集因素；（5）对于正在进行法规批准的审评的治疗性产品，可以帮助开发有启发性的标签。

阿巴卡韦（Ziagen）：通过发现有发生严重不良反应的高风险的患者，改善治疗利益-风险关系。

阿巴卡韦是一种抗逆转录病毒药物，单用或是与其它药物联合使用，用于治疗 HIV-1 感染。在大约 5%-8% 的临床试验患者中观察到阿巴卡韦过敏反应（HSR），因此，过敏是在该药被批准时已充分认识到的问题。HSR 的临床表现包括发热和/或皮疹，程度更轻的是胃肠道症状（恶心，呕吐，腹泻和胃痛）和/或呼吸道症状（咳嗽，呼吸急促，喉咙痛），90% 以上的 HSR 患者在治疗的前 6 周内出现这些症状。随着治疗的进行，症状进一步恶化，可能会危及生命，但是在终止药物后通常会缓解。由于患者的并存疾病或药物治疗，临床诊断不准确，在盲态临床试验中，不使用阿巴卡韦的标准治疗组中 HSR 率达 2%-3%。过敏反应是阿巴卡韦的一个重要使用限制。

在阿巴卡韦上市批准后大概 3-4 年，新的药物基因组学研究发现一个等位基因（*HLA-B*5701*）似乎与过敏反应有关，但 HSR 的这一预测物的灵敏性与专属

⁸在此提供的举例阐明了用于更新药物标签的历史方法。目前，FDA 期望，如果安全、有效地使用一种治疗产品必需要一种诊断检测（即伴随诊断），应该有一种经准许/批准的检测，在药物标签变更的同时已有适当的预期用途可用。

性在不同研究及人种中存在差异。曾进行了一项 6 周、随机、对照试验（称为 PREDICT-1）（Mallal S et al., 2008）以评估在开始阿巴卡韦治疗之前筛查 *HLA-B*5701* 的临床利用度。未曾接受过阿巴卡韦的患者按 1:1 的比例随机分配到含有阿巴卡韦的治疗方案中，根据标准治疗（对照组）监测 HSR，或是分配到含有阿巴卡韦的治疗方案中，但在监测 HSR 之前，前瞻性地筛查 *HLA-B*5701*（药物基因组学组）。在药物基因组学组中，检测发现 *HLA-B*5701* 阳性的患者被排除，只入组 *HLA-B*5701* 阴性的患者。

该实验有两个共同主要终点，临床可疑 HSR 率和免疫学确认 HSR 率，贴肤试验反应阳性的定义为 HSR。在对照组和药物基因组学组中，临床可疑 HSR 的发生率分别为 7.8% 和 3.4%（ $P < 0.001$ ）。对于临床可疑 HSR，*HLA-B*5701* 检测的阳性预测值为 61.2%，阴性预测值为 95.5%。对于经免疫学确认的 HSR，对照组的发生率为 2.7%，药物基因组学的发生率为 0%（ $P < 0.001$ ）。对于经免疫学确认的 HSR，*HLA-B*5701* 检测的阳性预测值为 47.9%，阴性预测值为 100%，也就是说，*HLA-B*5701* 检测阳性的患者中有大约一半发生了经确认的 HSR，而 *HLA-B*5701* 检测阴性的患者中没有患者发生 HSR。这些发现表明，通过基因标志物预测事件的精确定义（即表型的定义）的重要性。

PREDICT-1 试验结果的影响巨大，因为该研究是一项前瞻性计划的、随机试验，基本上完全确认了每名随机受试者的基因组学状态。该研究提供了临床有用性的证明（即，几乎完全有能力避免阿巴卡韦引起 HSR，并且在筛查中的假阳性率可接受）。该研究的结果导致在专业指南以及经批准的标签中增加了强烈建议进行 *HLA-B*5701* 筛查（于 2008 年 7 月更新）。

氯吡格雷（Plavix）： 发现对药物反应下降的患者。

氯吡格雷是一种血小板腺苷二磷酸（ADP）受体拮抗剂，用于减少近期心肌梗塞、近期卒中、周围动脉疾病和急性冠脉综合征的患者发生动脉粥样硬化事件。氯吡格雷是一种前体药物，并无抗血小板活性，但大约 15% 的剂量分两个步骤被代谢为一种活性代谢物，这两个步骤涉及多个 CYP 酶，其中一种是多态性 CYP2C19。CYP2C19 有 4 个不同的代谢者表型：超快代谢型，广泛代谢型，中间代谢型和弱代谢型。

来自多项 PK/PD 研究的数据的分析表明，CYP2C19 存在至少一种失功能（LOF）等位基因的携带者显示活性代谢物暴露下降，对血小板聚集的抑制作用减弱（Mega et al., 2009）。这些观察结果已经在多个临床药理学研究中得到独立的重现。在多个基于人群或基于临床试验的队列研究中发现，CYP2C19 基因型与 PK/PD 之间的关系进一步延伸到临床结局（Mega et al., 2010）。例如，在入组

于 TRITON-TIMI 38 试验的自愿同意提供血液样本用于 DNA 分析的患者中测定了 CYP2C19 基因型。在 TRITON-TIMI 38 试验中发现, 在经皮冠脉介入治疗后, CYP2C19 失功能等位基因的携带者发生死亡、非致死性心肌梗塞或非致死性卒中的比例高于非携带者(不存在失功能等位基因)。此外, 在相同的时间段内, 携带者发生支架血栓的比例高出大约 3 倍。

基于多项临床药理学及结局研究的结果, 氯吡格雷的标签于 2009 年 5 月进行了更新, 并于 2010 年 3 月再次进行更新, 增加了在 CYP2C19 功能下降的患者中抗血小板反应降低, 发生心血管事件的风险上升等药物基因组学信息。自上一次标签更新后, 一些发表文献也提出 CYP2C19 变异与氯吡格雷治疗反应之间的关联性。在 3 期试验中采集 DNA 信息有助于证实多项临床药理学研究的发现。

华法林(香豆素): 基于以基因型为基础的 PK 和/或 PD 差异选择最佳剂量

华法林是一种以香豆素为基础的抗凝剂, 广泛用于血栓栓塞疾病(例如深静脉血栓)的短期和长期处理, 在房颤和进行整形外科手术的患者中预防卒中和全身栓塞事件。有相对大量的患者在华法林治疗后发生危及生命的出血并发症。这已经一致地被认为是该药引起严重不良反应的首要原因。大出血事件的报告相对频繁。但是, 进行充分的抗凝治疗以避免计划用华法林预防的血栓栓塞事件也是必需的。

华法林的治疗范围狭窄, 个体患者的剂量要求存在较大的变异性, 通过检测 INR(国际标准化比值)来调整剂量, 这是抗凝抑制的一种测量方法。由于有多个基因因素(如 CYP2C9 和 VKORC1)和非基因因素(如性别、体形大小、药物-药物相互作用、饮食)会影响华法林的 PK 和 PD, 在合理的时间内将未曾接受过华法林的患者的剂量调整到稳定的范围(如 2-3, 充分但不过量的抗凝作用)对于卫生保健专业人员是一个重大的挑战。基础的基因因素已显示可以解释华法林维持剂量的大约 35%-40%的变异性。肝酶中的 CYP2C9 负责代谢 S-华法林, 比 R-对映体的代谢强 3-5 倍。影响 CYP2C9 的基因多态性(如*2 和*3 等位基因)在一般人群中常见, 导致 S-华法林的清除率下降, 血药水平更高。

华法林通过抑制维生素 K 环氧化物还原酶(VKOR)起效, VKOR 由 VKORC1 基因编码。这一基因的多态性影响了个体患者对华法林的反应。研究显示, CYP2C9 和 VKORC1 基因型对于确定华法林剂量有重要作用。2007 年 8 月, FDA 更新了华法林的标签, 提供了关于基因检测的一般信息, 鼓励卫生保健专业人员在首次用药时使用这一信息以降低发生出血或治疗不足的风险。之后, 2010 年 10 月, 再次更新了华法林的标签, 增加了已知 CYP2C9 和 VKORC1 基因型信息的患者的剂量表。