

艾滋病疫苗研发领域的投资趋势

张冬梅

(广东药科大学医药商学院, 广东广州 510006)

摘要: 通过监测和分析 HIV 预防研发资源跟踪工作组 2005 年 7 月~2016 年 10 月发布的 12 个年度研究报告、2017 年 4 月 3 日检索国际艾滋病疫苗促进组织建立的疫苗临床试验数据库、研究论文和 2016 年 10 月美国芝加哥举办的 HIV 预防研究会议资讯, 发现艾滋病预防疫苗研究最受重视。该领域最重要的投资者是美国政府和比尔与梅琳达·盖茨基金。调研发现: 艾滋病预防疫苗 2015 年研究经费有 28% 配置在基础科学研究, 43 个进入临床试验候选疫苗各种各样的设计概念和策略, RV144 改进版 HVTN 702 预计 2020 年底公布 III 期临床试验结果, 临床 IIb 期的 AMP 候选疫苗只是一种广谱中和抗体 VRC01, 新发现的 N6 比 VRC01 高效和广谱, 能够刺激人体产生 HIV 阻断抗体的新方法已经在模拟人免疫系统的小鼠中获得成功, 2016 年 HIV 预防研究会议交流的各种各样的疫苗概念和策略, 以及欧盟 2016 年艾滋病疫苗专项的目标是发展创新的预防和治疗疫苗概念, 故推断艾滋病疫苗研发目前仍处于发现阶段。

关键词: 人免疫缺陷病毒; 艾滋病疫苗; 投资趋势

中图分类号: R95 **文献标志码:** C **文章编号:** 1001-8255(2018)02-0262-09

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.02.023

1 问题提出、研究方法与研究意义

1981 年美国首次报道了一种特别的免疫缺陷病例, 1982 年被命名为艾滋病 (AIDS)。法国科学家 Montagnier 与 Barré-Sinoussi、美国科学家 Robert Gallo 分别在 1983、1984 年报道分离出一种新病毒, 1986 年将其命名为人免疫缺陷病毒 (HIV)。AIDS 即是 HIV 引起的病毒性传染病。成功研制出一个疫苗或找到一个治愈方法, 人类才能战胜或控制 AIDS。预防是人类应对 HIV/AIDS 流行的最好策略, 人类急需寻找安全、有效和可负担得起的 AIDS 疫苗。生物医学领域的创新技术 / 产品均以基础科学知识 / 发现为基础, 需要投入巨额研究经费、花费 10 多年时间才能创造出来。基于需要投入巨额资金这个特点, 本文通过监测、跟踪和分析联合国艾滋病计划署组织的 HIV 预防研发资源跟踪工作组 2005 年 7 月至 2016 年 10 月发布的 12 个年度研究报告^[1-3]、2017 年 4 月 3 日国际艾滋病疫苗促进组织 (International AIDS Vaccine Initiative, IAVI) 的

艾滋病候选疫苗临床试验数据库^[4]、研究论文和 2016 年 10 月美国芝加哥举办的艾滋病预防研究会议 (HIV Research for Prevention conference, <http://hivr4p.org>) 资讯, 分析投资热点和预测趋势, 为我国政府科技重大专项的项目管理和医药产业提供可靠的信息。

2 结果分析

2.1 艾滋病疫苗及类型

艾滋病疫苗是一种通过驱动人体免疫系统来预防或治疗病毒感染的生物制剂^[5-6]。至今, 世界上还没有安全有效的艾滋病疫苗供人们使用。艾滋病疫苗产品开发有两种: 预防性疫苗和治疗性疫苗。预防性艾滋病疫苗是在 HIV 阴性的人群中使用, 用来预防人体感染 HIV。而治疗性艾滋病疫苗是用来治疗 HIV 感染的疫苗, 它主要在 HIV 阳性的人群中测试有无治疗作用。

2.2 预防 HIV 感染的生物医学技术领域的研究经费投入比较

2000 至 2015 年, 预防 HIV 感染的生物医学技术领域共吸引 163.78 亿美元的投资, 其年度投资额呈上升趋势。其中, 投资艾滋病预防疫苗 119.32 亿美元, 局部用杀微生物剂 28.46 亿美元, HIV 暴露前预防 4.39 亿美元, 治疗作为预防 4.83 亿美

收稿日期: 2017-11-30

基金项目: 广东省省级科技计划项目 (2014A080802012)

作者简介: 张冬梅 (1970—), 女, 博士, 教授, 从事竞争情报、技术预见和技术路线图研究。

Tel: 18928120996

E-mail: dongmei.zh@126.com

元, 预防 HIV 母婴垂直传播 3.56 亿美元, 成年男性包皮环切术 2.09 亿美元, HSV-2 疫苗 0.94 亿美元, 女用避孕套 0.19 亿美元 (表 1)。从投入的经费总数和比重来看, 最受重视的是艾滋病预防疫苗, 占比 72.9%, 其次是局部用杀微生物剂, 占比 17.4%。

2.3 艾滋病预防疫苗经费投入结构

2000 至 2007 年, 全球在艾滋病预防疫苗领域的年度研究经费投入呈上升趋势, 2007 年达到 9.61

亿美元, 2008 年开始呈下降趋势。2015 年开始上升到 8.62 亿美元, 比 2014 年的 8.42 亿增加 2 000 万美元, 增幅 2% (表 1 和图 1)。2015 年政府部门资助经费为 6.64 亿美元 (76.6%), 基金会投入 1.35 亿美元 (15.7%), 制药公司和生物技术公司投入 6 200 万美元 (7.2%) (数据均来自 HIV 预防研发资源跟踪工作组 2005 ~ 2016 年年度报告) [3]。

与预防 HIV 感染的其他生物医学技术相比, AIDS 预防疫苗研究持续多年最受投资机构的关

表 1 2000 ~ 2015 年全球预防 HIV 感染的生物医学技术研究的年度投资 (百万美元)

Tab.1 Global Investments in HIV Prevention R&D, 2000—2015 (US\$ millions)

年份	预防疫苗	杀微生物剂	暴露前预防	治疗作为预防	预防母婴垂直传播	包皮环切术	HSV-2疫苗	女用避孕套
2000	327	65.1	—	—	—	—	—	—
2001	366	65.4	—	—	—	0.5	—	—
2002	548	105.8	2.2	—	—	3.1	—	—
2003	547	107.1	3.4	—	—	5.9	—	—
2004	682	146.8	7.9	—	—	5.9	—	—
2005	759	168.4	12.5	—	—	6.8	—	—
2006	933	221.9	17.0	—	—	11.2	—	—
2007	961	226.5	33.5	—	—	7.7	—	—
2008	868	243.8	44.4	—	21.2	10.5	51.0	0.6
2009	868	236	52.5	—	51.4	9.6	7	—
2010	859	247	58.3	19.6	59.7	21.7	0.9	3.1
2011	845	186	62.3	79.4	43.1	20.3	11.8	1.2
2012	847	245	31	98	43.8	41.6	2.3	2
2013	818	210	37	117	44	32	5.8	2.1
2014	818	193	48	92	49	26	9.9	3.6
2015	862	178	29	77	44	6.6	5.5	5.9
合计	11932	2845.8	439	483	356.2	209.4	94.2	18.5

(数据来源: 根据HIV预防研发资源跟踪工作组2005~2016年年度报告整理)

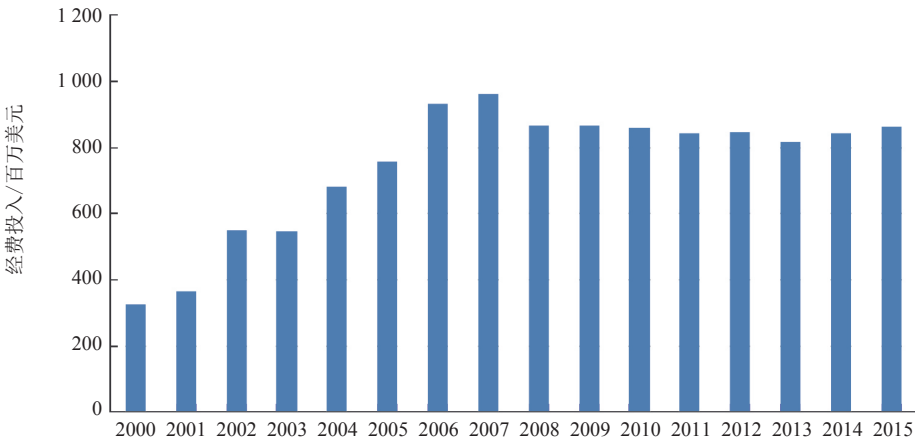


图 1 2000 ~ 2015 年 AIDS 预防疫苗的年度研发投入经费 (百万美元)

Fig.1 Global AIDS Prevention Vaccine R&D Investment, 2000—2015 (US\$ millions)

注, 政府、基金会、制药公司与生物技术公司都在 AIDS 疫苗研发上投入资金。美国政府一直是该领域的最大投资者, 2015 年投入经费为 5.95 亿美元 (占 69%)。美国政府将经费下拨给美国国家卫生研究院 (NIH)、美国国际发展署 (USAID)、美国国防部的军事艾滋病毒研究计划署 (MHRP) 等机构, 其中美国国家卫生研究院为 5.38 亿^[3]。其次是欧洲的政府机构, 2015 年投入 4 400 万美元 (5.1%), 比 2014 年 3 500 万美元增加 900 万美元 (欧盟有 2 个专项见后)。来自其他国家政府包括中国、澳大利亚、比利时、加拿大、丹麦、印度、爱尔兰、意大利、荷兰、挪威、西班牙、瑞士、泰国、巴西、古巴、以色列、日本、南非、瑞典和英国的投入较少, 2015 年为 2 600 万美元 (3%), 中国的投入经费约有 700 万美元。基金会主要是比尔与梅琳达·盖茨基金, 2015 年投入 1.11 亿美元 (9.3%)^[3]。值得注意的是制药公司和生物技术公司 2015 年增大了投入, 比 2014 年的 5 500 万美元高出 700 万美元 (共 6 200 万美元, 7.2%), 这部分经费主要来自大型跨国制药公司诺华和赛诺菲巴斯德 (500 万~1 000 万美元), Sumagen (加拿大, 生物技术公司)、葛兰素史克、默克和 Mymetics (美国, 生物技术公司) (100 万~500 万美元), 美国的 Cepheid 和 Emmes 公司 (10 万~100 万美元), 以及个别要求匿名的

公司。公司投入经费目前尚未达到 2004~2007 年的年度投入经费量, 2014 和 2015 年度公司投入的经费开始增加。详见图 2。

2.4 AIDS 预防疫苗投入经费用途分布

2004~2015 年, 政府与基金会投入在 AIDS 预防疫苗研发的经费流向分布见图 3。2004 年基础科学研究、临床前研究、临床研究和其他经费所占比重分别为 23%、44%、22% 和 11%, 2015 年所占比重分别为 28%、30%、39% 和 3%。可以看出基础科学研究经费比重在增加, 临床前研究和临床研究投入经费较多, 其他包括政策研究和行为研究投入经费最少且比重呈下降趋势。从图 3 可以看出, 2008 年基础科学研究增高到 32%, 这一变化产生的原因是科学家认识到 AIDS 预防疫苗研究还处于发现阶段, 来自美国政府的通过美国国家卫生研究院分发的研究经费从临床试验转向基础科学研究^[2,5-6]。从图 3 可以看出, 2013 年基础科学研究增高到 41%, 反映出基础研究更加受到重视。基础科学研究从 2004 年占比 23% 上升到 2015 年的 28%, 说明该领域较重视基础研究。以上数据均根据 HIV 预防研发资源跟踪工作组 2005~2016 年年度报告整理。

2.5 HIV 治疗 (cure) 和治疗性疫苗经费投入

治疗性疫苗是指能够抑制病毒复制和预防疾病

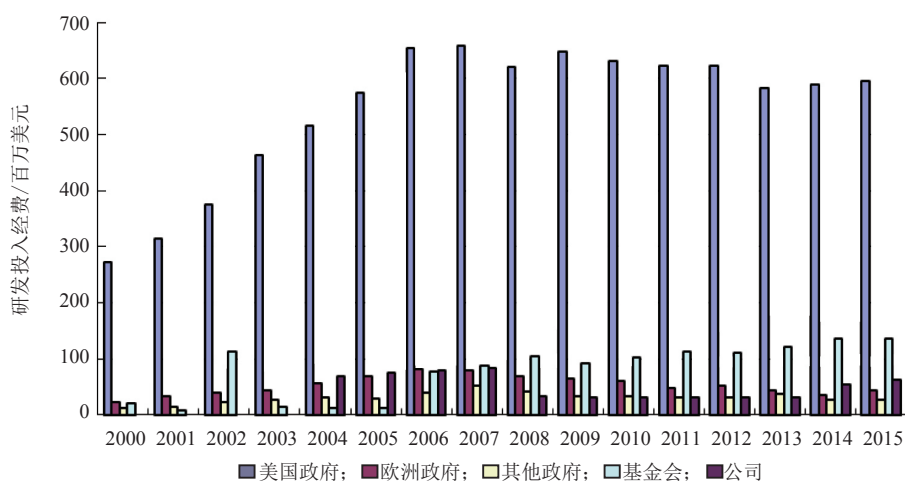


图 2 2000~2015 年 AIDS 预防疫苗的年度研发投入经费构成 (百万美元)

Fig.2 Global Funding Sources for AIDS Prevention Vaccine R&D, 2000—2015 (US\$ millions)

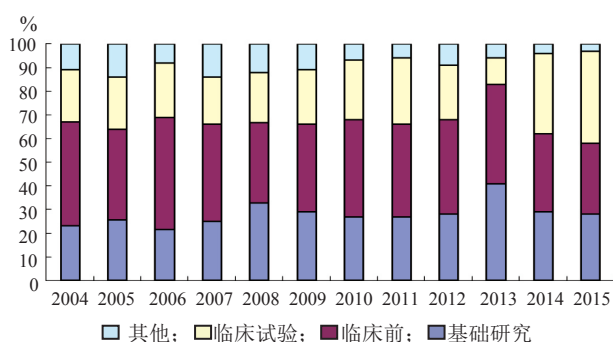


图3 2004~2015年HIV预防疫苗研发经费流向分布图

Fig.3 HIV Preventive Vaccine Funding Allocations by Percentage, 2004—2015

进展的疫苗。治疗性疫苗通过提高HIV阳性者的免疫反应从而帮助其更好地控制感染。AIDS治疗性疫苗研究始于20世纪90年代初，有几个试验在美国和欧洲进行，主要受美国和一些国家政府资金资助。AIDS疫苗研发经费主要支持预防性疫苗研究，治疗疫苗的经费投入较少，2008~2014年度投入研发经费分别为2320、3900、980、2120、1480、1150和1320万美元，主要为美国和欧洲政府经费，其中以美国政府为主。参与治疗疫苗研究的公司包括法国的Vaccine Research Objective AIDS (ORVACS)、美国的Argos Therapeutics、挪威的生物技术公司Bionor、辉瑞和默克等。

2.6 AIDS预防疫苗研究历程

1984年，美国科学家Robert Gallo分离出一种新病毒（1986年被命名为HIV），时任美国卫生和人类服务部部长的Margaret Heckler宣布，一个候选疫苗在2年内将准备做临床试验。1987年，首个候选AIDS疫苗在美国开始试验。1997年，时任美国总统的克林顿宣布，10年内研发出AIDS疫苗，美国国家卫生研究院为此成立了一个专门机构负责艾滋病疫苗的开发组织工作。1998年6月，VaxGen公司将世界上首个候选AIDS疫苗AIDSVAX投入III期临床试验（采用蛋白质初免方法），试验结果无效。2003年10月，美国军方和泰国政府合作的候选艾滋病疫苗RV144在泰国进入III期临床试验。RV144由赛诺菲巴斯德公司的

ALVAC-HIV和VaxGen的AIDSVAX两个候选疫苗组成，此前的试验表明这2种候选疫苗单独使用均无效果。此次试验的受试对象先接种ALVAC-HIV，然后接种AIDSVAX，这种方法称为初免和加强（prime-boost），即ALVAC-HIV负责刺激免疫系统使其做好攻击HIV的准备，AIDSVAX则担当“助攻手”负责增强免疫反应。2009年9月，美国军方和泰国联合宣布，临床试验表明RV144能使人体感染HIV的风险降低31%^[7-8]。这是世界上第一个具有一定免疫效果的AIDS疫苗，尽管RV144的免疫效果比较有限，但这仍使该领域的专家感到兴奋，有专家认为从31%提高到90%的保护作用可能不需要很长时间^[7-8]。

2.7 进入临床试验期的候选疫苗

2017年4月3日，国际艾滋病疫苗促进组织的研发数据库中有43个艾滋病候选疫苗进入临床试验^[4]，其中I期有31个，I/II期有3个，II期有8个，III期有1个（见表2~5）。

从表2~5可以看出，在艾滋病疫苗研究过程中，资助者和研发机构采用“摸着石头过河的方法”，通过不断试错和调整来发现可能成功的方法。采用的方法有蛋白质初免方法、DNA初免方法、初免和1个加强方法、初免和2个加强方法、被动免疫（广谱中和单克隆抗体）等方法。之前的临床试验结果产生的信息为后来的试错和调整思路提供了指导。从I期和II期42个候选疫苗的基本信息来看，目前资助者和研发机构仍然在做大量的不同思路试错。由于AIDS疫苗临床试验失败率较高，这些高度不确定的临床试验主要由美国政府资助，公共部门和私营部门合作研发。走在最前面的是进入III期临床试验编号为HVTN 702的预防HIV-1感染候选疫苗，从2016年11月开始，预计2020年底结束，目前正在招募受试者，由美国政府资助，公共部门和私营部门合作研发，美国国家卫生研究院、HIV疫苗试验网络（HVTN）、南非政府、葛兰素史克、赛诺菲和比尔与梅琳达·盖茨基金共同参与。HVTN 702是RV144改进版的候选疫苗（表2），试验地点是南非，受试志愿者5400人，采用初

表 2 临床Ⅲ期 1 个在研项目和 2 个已完成项目的具体信息^[4]

Tab.2 One Ongoing and Two Completed Phase III Clinical Trial Information

试验编号	Prime	Boost	方法	开始时间	志愿者人数	地点	完成时间
HVTN 702	ALVAC-HIV-C (vCP2438)	Bivalent Subtype C gp120/MF59	Viral Vector - Pox / Protein	2016-11	5 400	南非	2020
RV144	ALVAC-HIV vCP1521	AIDSVAX gp120 B/E	Viral Vector - Pox / Protein	2003-10	16 403	泰国	2009
VAX 003	AIDSVAX B/E		Protein	1999-03	2 500	泰国	2003
VAX 004	AIDSVAX B/B		Protein	1998-06	5 400	加拿大、荷兰、波多黎各、美国	2003

表 3 在研或已计划临床Ⅱ期 8 个项目的具体信息^[4]

Tab.3 Eight Ongoing or Planned Phase II Clinical Trial Information

试验编号	Prime	Boost 1	Boost 2	方法	地点
HVTN 117 VAC89220HPX2004	Ad26.Mos.HIV Trivalent	Ad26.Mos4.HIV	gp140 C	Viral Vector - Adeno, Viral Vector - Adeno, Viral Vector - Adeno	卢旺达
HVTN 704 AMP*	VRC-HIVMAB060-00-AB			Passive Immunization	美国、秘鲁、巴西
HVTN 703 AMP*	VRC-HIVMAB060-00-AB			Passive Immunization	南非、肯尼亚等
CombiHIVvac**	CombiHIVvac			Virus Like Particles	俄罗斯
HVTN 118 IPCAVD-012	Ad26.Mos4.HIV	gp140 C	Mosaic gp140	Viral Vector - Adeno, Protein, Protein	美国、肯尼亚、卢旺达
RV 305	ALVAC-HIV vCP1521	AIDSVAX B/E		Viral Vector - Pox, Protein	泰国
RV 306	ALVAC-HIV vCP1521	AIDSVAX B/E		Viral Vector - Pox, Protein	泰国
RV 328	AIDSVAX B/E			Protein	泰国

注：* 表示Ⅱ b 期，** 表示俄罗斯的 (KombiVICHvak) 已经计划进入Ⅱ期。

表 4 在研临床Ⅰ / Ⅱ期 3 个项目的具体信息^[4]

Tab.4 Three Ongoing Phase I / II Clinical Trial Information

试验编号	Prime	Boost 1	Boost 2	方法	地点
HVTN 100	ALVAC-HIV-C (vCP2438)	Bivalent Subtype C gp120/MF59		Viral Vector - Pox, Protein	南非
HVTN 108	DNA-HIV-PT123	Bivalent Subtype C gp120/AS01B	Bivalent Subtype C gp120/MF59	DNA, Protein, Protein	南非、美国
IPCAVD009	Ad26.Mos.HIV Trivalent	gp140 C	MVA mosaic	Viral Vector - Adeno, Protein, Viral Vector - Pox	美国、卢旺达、南非、泰国、乌干达

免和加强方法，受试对象首先接种 ALVAC-HIV-C (vCP2438)，然后接种 Bivalent Subtype C gp120/MF59。

2.8 研究关注点：广谱中和抗体

预防 HIV 感染，一个 AIDS 疫苗需要刺激机体产生能中和多种 HIV 毒株的抗体。2009 年 9 月以来，斯克里普斯 (Scripps) 研究所、美国国家卫生研究院的疫苗研究中心和洛克菲勒大学的研究人员先后分离出多种新的广谱中和抗体，研究人员发现将几种特定抗体联合应用，能中和世界上 99% 的 HIV

毒株。在分析这些抗体及与其结合的抗原表位的三维空间构型，和研究机体免疫系统如何产生广谱中和抗体方面已取得重大进展^[9-10]。广谱中和抗体已经开始在预防或治疗 HIV 感染方面受到关注。美国国家卫生研究院的疫苗研究中心已经将研究重点聚焦在设计能刺激机体产生广谱中和抗体的疫苗上，一些制药公司和生物技术公司也正在进入抗体研究领域。

目前已有多个候选疫苗进入临床Ⅰ期，走在前面的是美国国家卫生研究院研发的 1 个多国抗体介

表 5 在研临床 I 期 31 个项目的具体信息^[4]

Tab.5 Thirty-one Ongoing Phase I Clinical Trial Information

试验编号	Prime	Boost 1	Boost 2	方法	地点
CRO2049/ CUT*HIVAC001	GTU-MultiHIV			DNA	英国
HVTN 098	PENNVAX-GP			DNA	美国
IHV01	Full-Length Single Chain (FLSC)			Protein	美国
HVTN 111	DNA-HIV-PT123	Protein/MF59 vaccine		DNA, Protein	南非等
HVTN 101	DNA-HIV-PT123	NYVAC-HIV-PT1	AIDSVAX B/E	DNA, Protein	美国
CUTHIVAC002	DNA-C CN54ENV	CN54gp140		DNA, Protein	英国
HVTN 076	VRC-HIVDNA016-00-VP	VRC-HIVADV014-00-VP		DNA, Viral Vector - Adeno	美国
Ad26.ENVA.01 Mucosal/ IPCAVD003	Ad26.EnvA-01			Viral Vector - Adeno	美国
Ad5HVR48.ENVA.01	Ad5HVR48.ENVA.01			Viral Vector - Adeno	美国
HVTN 083	VRC-HIVADV038-00-VP	VRC-HIVADV052-00-VP	VRC-HIVADV027-00-VP	Viral Vector - Adeno, Viral Vector - Adeno, Viral Vector - Adeno	美国
HVTN 084	VRC-HIVADV054-00-VP	VRC-HIVADV014-00-VP		Viral Vector - Adeno, Viral Vector - Adeno	秘鲁等
HVTN 085	VRC-HIVADV014-00-VP	VRC-HIVADV038-00-VP	VRC-HIVADV052-00-VP	Viral Vector - Adeno, Viral Vector - Adeno	美国等
HVTN 086, SAAVI 103	SAAVI MVA-C	SAAVI DNA-C2	Oligomeric gp140/MF59	Viral Vector - Pox, DNA, Protein	南非
HVTN 092	DNA-HIV-PT123	NYVAC-HIV-PT1	NYVAC-HIV-PT4	DNA, Viral Vector - Pox, Viral Vector - Pox	美国、瑞士
HVTN 097	ALVAC-HIV vCP1521	AIDSVAX B/E		Viral Vector - Pox, Protein	南非
HVTN 106	DNA Nat-B env	DNA Mosaic Env	MVA-CMDR	DNA, DNA, Viral Vector - Pox	美国
HVTN 112	HIV-1 nef/tat/vif, env pDNA vaccine	rVSV envC		DNA, Viral Vector - Replicating	美国
HVTN 114; GOVX-B11	AIDSVAX B/E	MVA/HIV62		Protein, Viral Vector - Pox	美国
IPCAVD010	Ad26.Mos.HIV Trivalent	gp140 C		Viral Vector - Adeno, Protein	美国
PEACHI-04	ChAdV63.HIVconsv	MVA.HIVconsv		Viral Vector - Adeno, Viral Vector - Pox	英国
RisVac02 boost	MVA-B			Viral Vector - Pox	西班牙
PXVX-HIV-100-001	Ad4-mgag	Ad4-EnvC150		Viral Vector - Replicating, Viral Vector - Replicating	美国
HVTN 110	Ad4-mgag	Ad4-EnvC150	AIDSVAX B/E	Viral Vector - Replicating, Viral Vector - Replicating, Protein	美国
IAVI A003	AAV1-PG9			Vectored Immunoprophylaxis	英国
VRC 605	VRC-HIVMAB075-00-AB			Passive Immunization	美国
VRC 607	VRCHIVMAB080-00-AB			Passive Immunization	美国
VRC01LS	VRCHIVMAB080-00-AB			Passive Immunization	美国
10-1074	10-1074			Passive Immunization	德国、美国
HVTN 116	VRC-HIVMAB060-00-AB	VRCHIVMAB080-00-AB		Passive Immunization, Passive Immunization	南非、美国
IAVI T001	PGT121			Passive Immunization	美国
IMPAACT P1112	VRC-HIVMAB060-00-AB			Passive Immunization	美国等

导预防 (antibody mediated prevention, 缩写 AMP) (HVTN 703 AMP, HVTN 704 AMP) 候选疫苗, 已于 2016 年 3 月进入 II b 期临床试验 (表 3)。AMP 采用被动免疫策略, 不是依靠免疫系统产生抗体,

而是给易感个体直接注射抗体, 该试验受试对象为静脉注射广谱中和抗体 VRC01, 这是一种单克隆抗体, 靶向高度保守 (conserved) 的 CD4 结合位点 (HIV 感染 T 细胞的部位)。2010 年美国国家卫生

研究院的研究人员发现 VRC01 抗体能够阻止高达 90% 的 HIV 毒株感染人细胞^[9]。2016 年 11 月, 美国国家卫生研究院的研究人员在《Immunity》杂志报道了新发现的 N6 抗体, 它能强效中和 98% 的接受测试的 HIV 毒株^[11]。与 VRC01 相同, N6 通过结合 HIV 包膜上的 CD4 结合位点来阻断 HIV 感染。与 VRC01 不同, N6 可能是皮下注射给药, N6 比 VRC01 强效且更广谱, 故 N6 抗体有潜力成为预防或治疗 HIV 感染的新一代候选物, 未来有潜力成为多种广谱中和抗体组合概念疫苗的成分。

根据 Cell、Immunity 和 Science 杂志报道的 5 项研究, 能够刺激人体产生 HIV 阻断抗体的新方法已经在模拟人免疫系统的小鼠中获得成功。新的疫苗接种策略训练免疫系统制造 HIV 中和抗体, 初免和加强、初免和 2 个加强的概念已在探索中^[12-17]。这些动物试验早期研究成果, 有可能意味着艾滋病疫苗开发的规则将被重写。

2015 年, 印度、荷兰加强了预防和治疗广谱中和抗体的研发、试验和生产, 印度将在这一新兴的研发领域增加投入。

2.9 2016 年 HIV 预防研究研讨会和欧盟的艾滋病疫苗专项目标

2016 年 10 月, 在美国芝加哥举办了 HIV 预防研究研讨会 (HIV research for prevention conference), 会议交流内容显著突出了研究人员目前寻找安全、有效 HIV 疫苗多种多样 (与表 4 和表 5 类似) 的概念和策略^[9]。2015 年 11 月, 欧盟启动欧洲艾滋病疫苗发起计划, 大约预算 2 600 万美元, 在全球发起计划。该计划由伦敦帝国理工学院协调, 联合来自公共部门和公司的领先研发专家, 将在未来 5 年共同努力, 使治疗疫苗和预防疫苗进入临床试验。2016 年初, 欧盟资助 2 400 万美元成立欧洲 HIV 疫苗联盟, 制定了一个 5 年计划, 该计划利用来自欧洲、美国 and 非洲产业界和学术界的专业知识和技术, 制定创新性的艾滋病预防和治疗疫苗概念, 由法国健康和医学研究院的主任和瑞士洛桑大学医院的瑞士疫苗研究所的主任共同领导。欧盟这些针对艾滋病疫苗的研发专项说明欧盟重视且

加大了对艾滋病预防和治疗疫苗的投入, 其研究目标说明艾滋病疫苗研发尚处于发现阶段。

3 讨论与结论

2000 ~ 2015 年, AIDS 预防疫苗投入金额合计达到 119.32 亿美元, AIDS 治疗疫苗投入金额合计不超过 1.5 亿美元, 说明人们关注的重点是 AIDS 预防疫苗, 也说明寻找一个 AIDS 预防疫苗需要巨额经费投入。AIDS 疫苗领域的研究经费主要来自政府资助和基金会资助, 其中美国政府和比尔与梅琳达·盖茨基金会是最重要的出资者。需要关注的是, 2014 和 2015 年公司投入的经费开始增加, 但尚未达到 2004 ~ 2007 年公司年度投入经费量, 提示产业界对此项目开始持乐观态度。

目前比较领先的是 RV144 的改进版 HVTN 702, 期待 2020 年底试验结果的发布, 该疫苗预期能使人体感染 HIV 的风险降低 31% 以上。综合来看, 艾滋病预防疫苗研究经费在 2013、2014 和 2015 年分别以占 41%、29% 和 28% 的比重配置在基础科学研究; 有 43 个不同设计概念和策略的候选疫苗进入临床试验; 进入临床 II b 期的 AMP 候选疫苗具有只是一种广谱中和抗体 VRC01 的缺陷; 新发现的 N6 抗体能强效中和 98% 的接受测试的 HIV 毒株, 并且具有可能皮下注射的优势; 能够刺激人体产生 HIV 阻断抗体的新方法已经在模拟人免疫系统的小鼠中获得成功; 2016 年 10 月美国芝加哥举办了 HIV 预防研究研讨会, 交流多种疫苗的概念和策略; 欧盟 2016 年艾滋病疫苗专项目标是发展创新性的预防和治疗疫苗概念, 推断资助者和研发机构仍然采用“摸着石头过河的方法”, 通过不断试错和调整来发现可能成功的方法。

综上所述, AIDS 疫苗目前仍处于发现阶段, 在预防 HIV 传播或减轻 HIV 治疗负担方面进展缓慢。考虑到艾滋病疫苗的研究进展和研发周期, 或许在艾滋病出现的第 5 个 10 年将有一个安全、有效的疫苗。由于候选治疗疫苗比候选预防疫苗的临床试验容易实施和管理, 检验治疗疫苗的样本量小、时间短和成本低, 检验预防疫苗的样本量大、时间长和成本高, 故艾滋病治疗疫苗可能会比预防疫苗

先临床试验成功。

2008 年我国科技部和卫生部启动了与艾滋病防治有关的国家科技重大专项, 在 AIDS 疫苗领域进行了重点的投入。2015 年我国政府投入约 700 万美元用于 AIDS 疫苗研究, 我国的科技专家正在积极参与国际竞争。由于 AIDS 疫苗研究失败率非常高, 一个艾滋病预防候选疫苗仅临床试验 3 个阶段可能就需要花费 1 亿美元以上和耗时 10 多年, 加上美国和欧洲的科研人员尚在探索各种各样的概念和策略, 故建议我国推迟 AIDS 预防疫苗的研发。

参考文献:

- [1] 张冬梅, 刘叔文, 姜世勃, 等. 预防 HIV 感染的生物医学技术研究领域的投资趋势 [J]. 中国医药工业杂志, 2010, 41(1): 64—69.
- [2] 张冬梅, 刘叔文, 姜世勃. 艾滋病疫苗研发领域的投资趋势 [J]. 中国医药工业杂志, 2012, 43(12): 119—123.
- [3] HIV Vaccines and Microbicides Resource Tracking Working Group. HIV Prevention Research & Development Investments, 2000—2015: Investment priorities to fund innovation in a challenging global health landscape [EB/OL]. [2016-10-20]. <http://www.hivresourcetracking.org>
- [4] International AIDS Vaccine Initiative. Database of vaccine candidates in clinical trials [EB/OL]. [2017-03-31] <http://www.iavireport.org/Trials-Database/Pages/default.aspx>
- [5] Fauci AS. 25 years of HIV [J]. *Nature*, 2008, 453: 289—290.
- [6] Fauci AS, Johnston MI, Dieffenbach CW, *et al.* HIV vaccine research: the way forward [J]. *Science*, 2008, 321(5888): 530—532.
- [7] Supachai R, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, *et al.* Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(12): 2209—2220.
- [8] Callaway E. Clues emerge to explain first successful HIV vaccine trial [EB/OL]. <http://www.nature.com/news/2011/110916/full/news.2011.541.html>
- [9] Keller M. Many keys to protection, but many locks remain. IAVI report (antibodies: treatment, prevention, and cure?), 2016, 20(4): 9—11.
- [10] Rusert P, Kouyos RD, Kadelka C, *et al.* Determinants of HIV-1 broadly neutralizing antibody induction [J]. *Nat Med*, 2016, 22(11): 1260—1267.
- [11] Huang J, Kang BH, Ishida E, *et al.* Identification of a CD4-binding-site antibody to HIV that evolved near-pan neutralization breadth [J]. *Immunity*, 2016, 45(5): 1108—1121.
- [12] Sok D, Briney B, Jardine JG, *et al.* Priming HIV-1 broadly neutralizing antibody precursors in human Ig loci transgenic mice [J]. *Science*, 2016, 353(6307): 1557.
- [13] Briney B, Sok D, Jardine JG, *et al.* Tailored immunogens direct affinity maturation toward HIV neutralizing antibodies [J]. *Cell*, 2016, 166(6): 1459—1470.
- [14] Tian M, Cheng C, Chen X, *et al.* Induction of HIV neutralizing antibody lineages in mice with diverse precursor repertoires [J]. *Cell*, 2016, 166(6): 1471—1484.
- [15] Escolano A, Steichen JM, Dosenovic P, *et al.* Sequential immunization elicits broadly neutralizing anti-HIV-1 antibodies in Ig knockin mice [J]. *Cell*, 2016, 166(6): 1445—1458.
- [16] Steichen JM, Kulp DW, Tokatlian T, *et al.* HIV vaccine design to target germline precursors of glycan-dependent broadly neutralizing antibodies [J]. *Immunity*, 2016, 45(3): 483—496.
- [17] International AIDS Vaccine Initiative. New vaccination strategies coach immune system to make HIV-neutralizing antibodies [EB/OL]. [2016-09-08]. www.sciencedaily.com/releases/2016/09/160908151242.htm

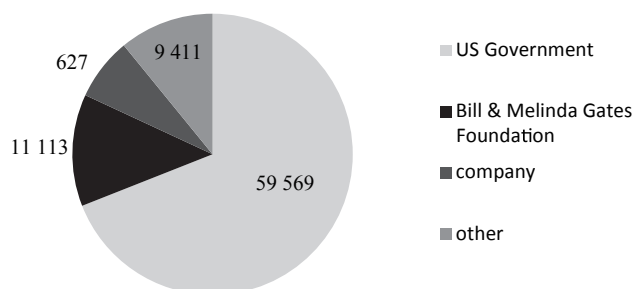
Trends in Investment for Research and Development of AIDS Vaccines

ZHANG Dongmei

(Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006)

ABSTRACT: Through monitoring and analysis of twelve annual research reports (2005—2016) of resource tracking for HIV prevention R&D working group, the International AIDS Vaccine Initiative (IAVI)'s AIDS vaccine clinical trials database on April 3, 2017, the literature of scientific publications and the HIV research for prevention conference held in October 2016, we found that the hottest topic is the research of preventive AIDS vaccine. The most important investors in this field are the U.S. government and the Bill & Melinda Gates foundation. Because 28% of funding for preventive AIDS vaccine R&D was allocated to basic research in 2015, 43 preventive AIDS vaccine candidates in clinical trials with various concepts and strategies were tested, HVTN 702 (a modified version of RV144) is ongoing Phase III clinical trial from November 2016 to the end of 2020, the phase II b AMP study is testing whether regular infusions of a potent broadly neutralizing antibody named VRC01 can provide protection against HIV, the recently discovered antibody N6 is the best in broadly neutralizing antibody class, new approaches that could spur the human body to produce HIV-blocking antibodies have been successful in mice mimicking the human immune system, various vaccine concepts and strategies shared on 2016 HIV research for prevention conference, the European Commission granted over US\$24 millions to form the European HIV Vaccine Alliance to develop innovative preventive and therapeutic AIDS vaccine concepts in 2016, we conclude that AIDS vaccine research is still in its discovery phase.

Key Words: HIV; AIDS vaccines; investment trend



Global Investments in AIDS Vaccines R&D, 2015 (US\$ millions)

The United States government, Bill and Melinda Gates Foundation were the principal global contributors.