

作者: 曹年词 来源: 澎湃新闻 发布时间: 2023/4/29 13:25:25

选择字号: 大 中 小

打开微生物疗法之门：全球首款口服粪便微生物药物在美上市

“在实践中，肠道微生物究竟和人类的健康有没有关系，科学界其实存在很多的争议。如果不打开这扇门，给这种疗法一个落地的路径，很多研究就被挡在了外面。Vowst的获批给其他相关的疗法（例如菌群代谢产物、益生菌等）提供了借鉴，大家可以知道如何在这个领域去严格地完成相关的研究，并最终做成一个药物。相信肠道微生物和人类的健康相关的声音更加强烈，也能促进这个领域的发展。”

当地时间4月26日，美国生物技术公司Seres Therapeutics (Nasdaq: MCRD) 发布公告称，美国食品药品监督管理局（FDA）已批准其口服粪便微生物药物Vowst（SER-109）上市，用于预防18岁以上成人在使用抗生素治疗后出现的复发性艰难梭菌感染（rCDI），不适用于艰难梭菌感染（CDI）的治疗。Seres总裁兼首席执行官埃里克·沙夫（Eric Shaff）说，这是FDA批准的第一款口服粪便微生物组疗法，对患者和Seres来说都是一个巨大的里程碑。

FDA公告显示，Vowst是全球首款口服粪便微生物疗法，给药方案是每天口服四粒胶囊，连续三天口服。在当地时间4月27日举行的投资者电话会议上，Seres披露Vowst的价格为每疗程1.75万美元。

艰难梭菌（Clostridium difficile，CD）是一种革兰氏阳性厌氧芽孢杆菌，广泛存在于肠道和环境中，通过粪-口途径传播。据统计，全球每年约有50万例CDI患者，其中包括15.6万例rCDI。据FDA新闻稿，在美国，每年有1.5万-3万人死于艰难梭菌感染。2019年，美国疾病预防控制中心（CDC）发布《2019年美国抗生素耐药性威胁》报告，将艰难梭菌列为需要紧急和积极行动的公共健康威胁之一。

CDI可导致腹泻、腹痛和发烧，甚至器官衰竭和死亡，其出现的原因是某些情况改变了肠道微生物的平衡。年龄超过65岁、住院、疗养院居住、免疫系统减弱和既往艰难梭菌病史，均可能增加CDI风险。使用抗生素可以抑制CDI，但抗生素同时也会杀死有益细菌，使艰难梭菌大量繁殖并释放毒素，导致人体可能再次感染艰难梭菌，即rCDI。每次感染都会增加新的复发风险，但rCDI的治疗选择有限。

据介绍，Vowst由筛选后符合相关标准的健康人士捐赠的粪便制成，粪便经乙醇处理过后，剩下厚壁菌门菌种的纯化细菌孢子，可以打破CDI复发的恶性循环。但FDA公告指出，尽管对捐赠者和捐献的粪便进行了可传播病原体的检测，但Vowst可能存在传播传染因子的风险，它也可能含有食物过敏原，其因食物过敏原而引起不良反应的可能性尚不清楚。

4月27日，由清华大学、比尔及梅琳达·盖茨基金会和北京市政府共同发起成立的独立运营、非营利性全球公共卫生与药物创新机构——全球健康药物研发中心（GHDRI）主任丁胜教授在接受澎湃科技专访时表示，Vowst填补了临床上未被满足的治疗需求，最终使患者获益。更重要的是，用微生物治疗疾病是一个新的范式，Vowst是把粪便微生物作为口服药物来研发的首款药物，并通过严谨的临床研究，在人体中验证了肠道微生物的有效性，并按照监管的标准，完成了标准化的药物生产流程，打开了微生物疗法的一扇门，可以为其它相关的疗法提供借鉴。

跌宕起伏的研发路

Vowst此次获批是基于其关键性3期临床试验ECOSPOR IIII的数据。ECOSPOR IIII是一项多中心、随机、安慰剂对照研究，招募了182名多重rCDI患者。在经过标准护理抗生素治疗后，患者以1：1的比例随机接受Vowst或安慰剂治疗。其主要疗效终点是给予Vowst或安慰剂后24周的rCDI患者比例。试验结果显示，Vowst达到试验的主要终点，接受治疗8周后，Vowst组患者（89人）的复发率为12.4%，显著低于安慰剂组患者（93人）的39.8%。

安全性方面，两项研究显示，共有346名18岁以上成人在服药后48-96小时症状得到控制。与安慰剂组（92人）相比，Vowst组（90人）患者在治疗后8周内最常见的不良反应是腹胀，疲劳，便秘，寒战和腹泻。相关临床试验的结果在国际顶级医学期刊《新英格兰医学杂志》（NEJM）和《美国医学会杂志》（JAMA）上发表。2022年10月，Vowst的生物制品许可申请获得FDA授予的优先审评资格。

Vowst的研发之路可谓跌宕起伏。其研发公司Seres成立于2010年，一直致力于通过调节人类微生物组的功能来彻底改变各种疾病的治疗。Vowst是该公司的研发重点之一，也是其最为成熟的项目。在1b期临床试验中，高达86.7%的患者达到试验主要终点。2015年，美国FDA授予这一疗法突破性疗法认证和孤儿药认证。

然而2016年，Seres宣布Vowst在2期临床试验的中期分析中未达到主要终点，在接受治疗8周之后，与对照组相比，患者CDI复发风险并未显著降低。消息传出后，Seres股价瞬间跌落，公司市值蒸发三分之二。但Seres没有放弃这款药物，对其进行了进一步分析，认为PCR检测的准确性和使用剂量不足可能是导致2期临床失败的原因。于是，Seres启动了新一轮漫长的临床试验。期间，在2019年，Seres不得不裁员90%，将资源集中于推动少数几个后期临床开发项目上。2020年，Seres的坚持终于获得了回报。

生命科学领域著名风险投资机构、联合创建Seres的美国Flagship pioneering公司创始人兼首席执行官努巴尔·阿费扬（Noubar Afeyan）博士曾在2023年初发表的公开信中表示，先驱性的科学研究需要不断失败和长期经验的积累，才能完成突破。他认为，Seres的发展历程正体现了这一规律。

丁胜向澎湃科技表示，“Seres是一家很早就开始认真严肃地做微生物疗法的公司，当然，这种创新面临着很大的挑战，经历了很多失败。最终它把这条路走通了，微生物组疗法有了依据，能够给更多人带来信心，各种各样相关的微生物疗法都可以沿着这样的思路去探索。”

打开微生物疗法的一扇门

2022年12月初，FDA批准了第一款粪便微生物治疗产品Rebyota，这是一种治疗难治性CDI的一次性灌肠微生物菌群疗法，Rebyota是单剂量直肠给药。不到半年后，口服给药的Vowst获批上市。

这两种产品的灵感均来自于一种古老的技术——粪便菌群移植（Fecal Microbiota Transplants，FMT），即严格采集健康的人的粪便，将其中的功能性菌群通过结肠镜检查、灌肠或药物的方式移植到病人体内。1958年，美国医生Eiseman及其同事用健康人的粪便灌肠成功治疗了4例严重的伪膜性肺炎患者，开启了西方现代医学利用粪便治病的新篇章。1978年，难辨梭状芽孢杆菌感染被发现是伪膜性肺炎的主要病因，粪便菌群移植治疗难治性难辨梭状芽孢杆菌感染的价值才逐渐得到重视。

丁胜告诉澎湃科技，过去，FMT在中医和西医的临床中都有使用，但不是以给药的形式，其中的原理很多也没有厘清，大多是个性化、非标准化的。能不能成药，讲究的是药品质量控制和临床验证。Vowst第一次通过严谨的临床研究，在人体中验证了肠道微生物的有效性，并按照监管的标准，完成了标准的生产流程，成功将肠道微生物制成了一种口服药物，打开了微生物疗法的一扇门，所以意义非凡。

过去大约十年，很多研究揭示了肠道微生物与人类健康和疾病之间的联系，包括炎症性肠病（IBD），癌症，自闭症，以及包括糖尿病，心血管疾病和肥胖症在内的代谢类疾病。“但在实践中，肠道微生物究竟和人类的健康有没有关系，科学界其实存在很多的争议。”丁胜说，“从药物的角度来说，很难说清楚肠道微生物的改变究竟是疾病的原因还是结果；也有一种声音认为，先前的很多研究不够严谨，因为它们只是在动物模型上验证了有效性，对于人体是否有效则未经验证。”

Vowst此次获批上市，亦不乏质疑的声音。据行业媒体Endpoints报道，美国明尼苏达大学（the University of Minnesota）微生物群治疗项目负责人亚历山大·科鲁茨（Alexander Khoruts）对Vowst是否准确覆盖了最需要这种药物的患者存疑，因为最长期的病人和病情最重的人往往被排除在外。“它真的会对公共卫生产生影响吗？”

科鲁茨还指出，Vowst尚未与传统的粪便菌群移植进行头对头比较，这使得比较其安全性和有效性变得难以确认。“我们是否在这个过程中牺牲了肠道微生物群落的一些重要组成部分也还有待观察。”他说。

而沙夫认为，Vowst的获批将是微生物组疗法未来的转折点。Seres正在积极筹资以推进其他候选药物。

“做第一个吃螃蟹的人是很难的。相关的研究有很多，但如果不开这扇门，给这种疗法一个落地的路径，很多研究就被挡在了外面。Vowst的获批也给其他相关的疗法（例如菌群代谢产物、益生菌等）提供了借鉴，大家可以知道如何在这个领域去严格地完成相关的研究，并最终做成一个药物。相信肠道微生物和人类的健康相关的声音更加强烈，也能促进这个领域的发展。”丁胜说。

近年来，肠道微生物群的研究也逐渐受到多国的重视。2007年和2008年，美国国立卫生研究院（NIH）和欧盟相继推出人类微生物组计划（HMP）和人类肠道宏基因组学（MetaHIT）。2016年，美国白宫科学和技术政策办公室（OSTP）宣布启动新的国家微生物组计划（NMI）。2023年4月27日，据《文汇报》报道，中国首家FMT（肠菌移植）医学中心揭牌，将由上海虹桥国际医学中心、根本集团仕承生物工程（上海）有限公司、上海市第十人民医院，以及上海上药信谊药厂有限公司四方共建。

参考资料：

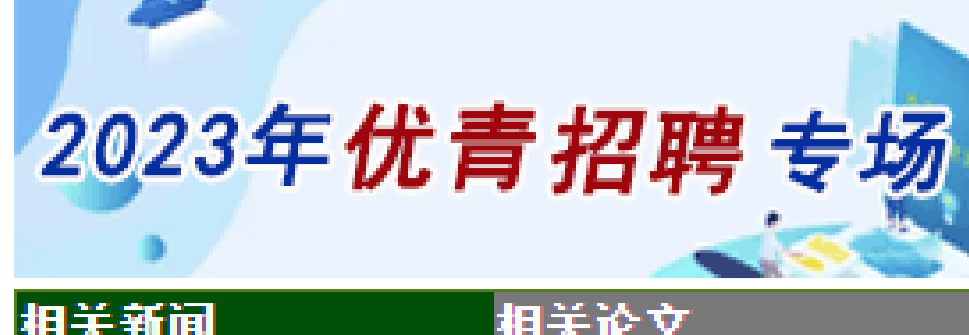
- 《一波三折！首款口服粪便微生物疗法获得FDA批准》，药明康德，2023.4.27
- 《首款生物药即将商业化，起死回生的Seres therapeutics能否在微生物制药领域持续高歌？》，动脉网，2021.6.26
- <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-orally-administered-fecal-microbiota-product-prevention-recurrence-clostridioides>
- <https://ir.serestherapeutics.com/news-releases/news-release-details/seres-therapeutics-and-nestle-health-science-announce-fda>
- <https://endpts.com/seres-wins-approval-of-first-oral-microbiome-drug-for-c-diff/>

《原标题：打开微生物疗法之门：全球首款口服粪便微生物药物在美上市》

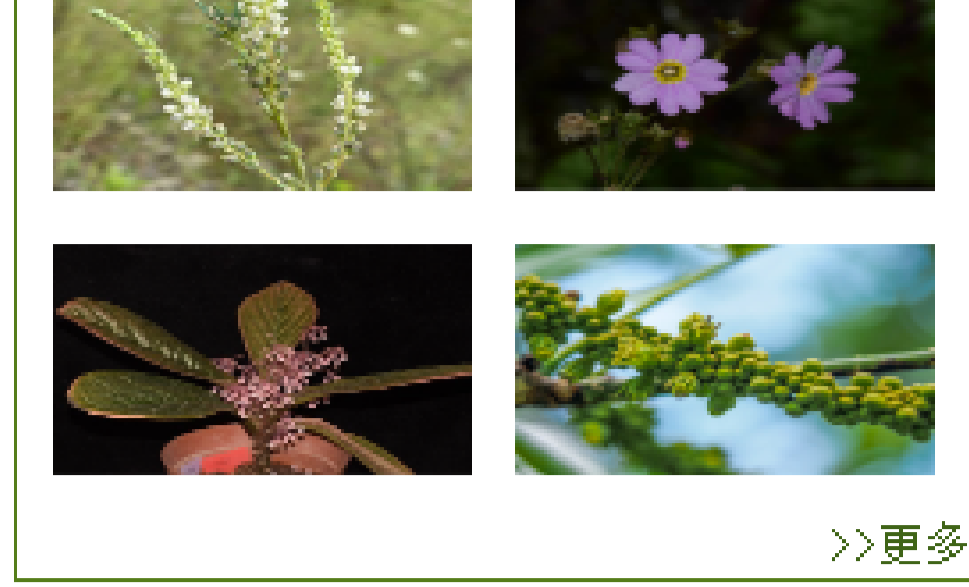
特别声明：本文转载仅仅是出于传播信息的需要，并不意味着代表本网站观点或证实其内容的真实性；如其他媒体、网站或个人从本网站转载使用，须保留本网站注明的“来源”，并自负版权等法律责任；作者如果不希望被转载或者联系转载稿费等事宜，请与我们接洽。



打印 发E-mail给:



相关新闻 相关论文



一周新闻排行

- 海南省海洋立体观测与信息重点实验室揭牌成立
- 孙立成、谢晓亮为中国科学院院士
- 自然科学基金委医学领域一项目评审组名单公布
- 2023年中国科学院院士增选工作启动
- 院士专家论证猪基因编辑与体细胞克隆平台项目
- 优秀学术带头人评审结果出炉，拨款8000万元
- 报春花再添新种，命名款款吴征镒、武素功
- 论文署名赠送行为上热搜说明了啥
- 英国牛津光伏大面积钙钛矿太阳能电池效率突破
- 全球第二款：FDA批准辉瑞RSV疫苗上市

编辑部推荐博文

- 科学网4月十佳博文榜单公布！
- NMI主委 | 施剑林院士
- 听蔡司夫斯基的《船歌》想起
- C919飞机技术路线、科技创新与未来展望
- 毕业论文要盲审，你准备好了吗？
- 人工智能研究是不是走错了方向

更多>>