

研发全新平台，加速避孕药物发现

探索大挑战第十七轮

2016年2月

机遇

计划生育是降低母、婴和儿童死亡率的最经济实惠的方式之一，对提高女性和家庭的能力以及拓展经济发展机会做出贡献。近几十年来，发展中世界的女性和男性生殖健康取得了巨大的进步。然而，在发展中国家或地区，预计有超过 2.25 亿女性的有效避孕需求仍然得不到满足。虽然通过实施计划来提高对现有避孕法的使用是覆盖女性和解决其计划生育需求的关键中流砥柱，但生殖生物学、内分泌学和生育能力方面的科技发展表明，在研发能更好地满足女性和夫妇的生殖需求和愿望的产品创新方面，尚有改进空间。尤其是，创新方法应可以解决现有产品的不足，或者可以创造全新的产品，以满足当前方法未能解决的各种使用需求。

当前的女性避孕法中不乏格外安全有效的方法。但是，并非所有方法都适用于所有女性，而且对不良副作用的担心仍然是更广泛地采纳和继续使用现有方法的一个重大障碍。因此，希望避孕的女性常常会发现自己没有可行的选择，这种情况在不同人群中时常发生。特别是子宫出血方式的改变，不管是大量出血、突破性出血、不规则出血，还是闭经，都与激素避孕法、主流的单一黄体酮避孕法相关；加之各种不便或者社会/宗教规范和禁忌，导致这些方法的停用比例较高（某些方法在使用第一年内停用比例高达 40%）。此外，某些女性有一些不能使用激素避孕的医疗禁忌症，她们的选择非常有限。尽管许多研究工作和文献都提出过研发一种耐受特性更佳的非激素避孕药并相应地替代激素避孕法这一概念，但此类发现工作尚未付诸实践。计划生育的替代或补充手段包括男性参与；研究显示，若干不同地域的男性都表达了愿意使用避孕措施的想法（如果有）。但是，男性避孕法限于避孕套、体外射精或输精管切除；目前还没有针对男性使用的避孕药。

尽管针对其它适应证的新药发现方法变得日益复杂，这些进步尚未应用于避孕领域。有许多关键的技术壁垒阻碍这一领域的发展。这些壁垒包括但不限于：

- 缺乏适用的中、高通量表型筛选方法来识别能发挥有效避孕作用的化合物；
- 对避孕药在关键生殖通路上的靶点知之甚少，且没有经过验证并可以扩展的方法来验证和分析可能的靶点；
- 无法在实验室适当复制一些复杂的多细胞生殖过程以便进行化合物筛选（如：排卵、精子成熟度）；
- 缺乏适当的临床前分析（体外或体内）以评估新药剂可能产生的副作用。

挑战

虽然使用各种称心、适用的避孕方法可以给女性、男性及其家人的生活带来诸多好处，但目前这一目标尚未达到。我们相信创新方法，尤其是能解决现有方法不足的创新方法，有可能显著提高获取、方法采纳、使用和满意度，这些创新方法将成为解决避孕需求的全面举措的一部分。鉴于这一领域长期以来相对缺乏关注和资金，能使这一领域取得显著进步的工具和分析尚未研

发出来。本次征集寻找能够攻克这些技术壁垒并加快避孕药物发现的新方法。可选范围如下，但申请应侧重于研发和验证能促进药物发现的工具和平台，以及它们如何广泛应用，而不是发现和鉴定具体化合物，这不在本次大挑战征集范畴内。

我们期待的提案：

本次征集征求避孕药物发现平台概念，该平台可辅助开发适合生活在资源有限地区的女性或男性使用的新避孕方法。此类平台对基金会扶持新方法开发工作来说是必不可少的，这些新方法采用注射、植入或定期口服的避孕方式、能够安全有效地长时间定期使用。我们并不需要新的注射配方或使用现有药剂的植入物，也不需要在实际使用中仅会间断性地“按需”或紧急避孕方法（如：阴道凝胶）。提出的研究计划应符合这一目标。重要的是，提请资助的研究不应侧重于某个试验药剂，而是要研发和验证一系列工具和技术，以突破这一领域的技术局限，且可以继而应用于更广泛的药物发现和研发项目。如果提供合理理由，可以接受对某个具体药物靶点或某类靶点进行的研究，不过范围更广泛的申请更受欢迎。

予以考虑的提案范例包括：

- 研发体外表型筛选方法，这些方法概况女性或男性的关键生殖过程（如：排卵、卵泡成熟、精子成熟）。它们目前不一定要适用于高通量筛选，但应侧重于至少能筛选较小化合物库的分析；
- 扩大和/或自动进行现有的实验室分析，进行中、高通量筛选，并用一组具有明确特征的先导化合物集合或生物探针化合物进行验证；
- 使用天然或改造（转基因、敲除）模型生物体（如：斑马鱼、秀丽隐杆线虫）研发低通量体内筛选方法，以根据重要生殖过程拮抗化合物的活动；
- 研发并验证生化分析或其他基于靶点的分析，并明确说明所选女性或男性靶点为什么对避孕发现具有可行性和极高的价值；
- 研发药代/药效动力学方法，包括小动物模型和计算机模拟建模，以进行理性药物化学研究；
- 确定方法，找出能与现有激素配伍、从而缓解不良副作用的辅助化合物；
- 研发临床前体外或体内模型，以预测与避孕药剂相关的副作用（如：子宫内膜流血、睾丸毒性）；
- 研发易跟踪且相关的精子发生和附睾功能体外模型和小动物模型；

以下提案恕不考虑：

- 侧重于生殖生物学基础研究的申请；
- 支持研发某种药剂，而不是研发和验证一个更广泛的避孕药物发现平台的申请；但是，使用药剂对此类平台进行化学验证的研究是欢迎的；
- 仅适用于研发阴道避孕或隔离法的方法；
- 基于免疫避孕、避孕疫苗或抗体的方法；
- 侧重于受精后避孕的方法；
- 不适用于发展中世界的解决方案；
- 与科技完全无关的社会干预。