

第 64 期

2018 年 5 月 31 日

生物产业信息 E-讯刊



深圳市生命科学与生物技术协会

深圳市艾卫德创客发展促进中心

广东生物医药产业技术创新联盟

深圳市体外诊断产业技术创新战略联盟

目录

一、新药上市.....	2
二、临床试验进展.....	2
三、投融资讯.....	3
四、政策法规.....	3
1. 抗癌药增值税将减按 3%征收	3
2. 《创新医疗器械特别审批程序（修订征求意见稿）》发布.....	4
3. 国家药监局发文 严控注射剂审批.....	4
4. 卫健委开始行动 多省招采出新政支持一致性评价产品使用.....	5
五、科研进展.....	6
1. Science: 巨噬细胞竟是维持乳腺干细胞的“摇篮”	6
2. Science: 揭示外科手术促进胰腺癌扩散之谜.....	7
3. Cell: 震惊！肠道细菌在生酮饮食的抗癫痫作用中起着关键作用	8
4. Cell: 重磅！很多器官和组织正常发育根本不需细胞凋亡	9
5. Cell Host & Microbe: 震惊！钙离子通道蛋白竟然是甲流病毒感染细胞的关键受体.....	10

一、新药上市

商品名	通用名	企业	适应症	批准单位	时间	备注
艾博卫泰		前沿生物药业	全新的抗逆转录病毒疗法（10年来首款创新HIV疗法）	CFDA	2018年5月	全球首个长效抗艾药上市在即
Doptelet	avatrombopag	AkaRx	治疗计划接受医疗或牙科手术的慢性肝病（CLD）成人患者的低血小板计数（血小板减少症）	美国FDA	2018年5月	
Aimovig	erenumab-aooe	安进	适用于成人偏头痛的预防性治疗	美国FDA	2018年5月	FDA批准的首个预防性偏头痛治疗药物
Gilenya	fingolimod	诺华	治疗10岁及以上的复发性多发性硬化症儿童及青少年患者	美国FDA	2018年5月	FDA批准的首款儿童多发性硬化症新药
盐酸安罗替尼胶囊	福可维	正大天晴	治疗非小细胞肺癌，而且对软组织肉瘤、卵巢癌等多个癌种均有很好的治疗效果	CFDA	2018年5月	晚期非小细胞肺癌抗血管生成靶向药物中仅有的单药有效的口服制剂

二、临床试验进展

药品名	企业	适应症	临床试验结果
Imbruvica (ibrutinib) (3期临床)	艾伯维	治疗慢性淋巴细胞白血病或小淋巴细胞淋巴瘤（CLL/SLL）初治患者（最常见的成人白血病）	抵达了无进展生存期（PFS）改善的主要终点。
dorzagliatin (2期临床)	华领医药	用于II型糖尿病	在中国的II型糖尿病患者内有着良好的血糖控制益处，安全性与耐受性也有所保障
Prolia	安进	用于治疗男性和	相比于接受活性对照药（利塞膦酸盐）

(3 期临床)		女性因糖皮质激素引起的存在高骨折风险的骨质疏松症 (GIOP)	患者, 接受 Prolia 治疗的使用糖皮质激素的患者的骨密度 (BMD) 有更大的提高
upacacitinib (2 b/3 期临床)	艾伯维	用于中重度类风湿关节炎患者	结果显示, 每日口服一次 7.5 毫克、15ml 和 30ml 剂量 upadacitinib 的患者分别有 76%、84%、和 80% 达到 ACR20* (根据美国风湿病学院标准病情改善 20%), 而安慰剂组这一数据仅为 43% (p<0.001)

三、投融资资讯

序号	企业	领域	领头机构	融资金额	投资阶段
1	苏州浚惠生物科技有限公司	生物工程	不公开的投资者/ 安龙基金	RMB 数千万	Pre-A 轮
2	北京世纪康瑞医院管理有限公司	生物技术/ 医疗健康	不公开的投资者/ 中信资本	RMB1500 万	B 轮
3	北京万灵盘古科技有限公司	医疗服务	金浦健康基金	非公开	Pre-A 轮
4	新格元 (南京) 生物科技有限公司	生物技术/ 医疗健康	峰瑞资本/元禾原点	RMB 数千万	天使轮
5	苏州华明道康生物医药有限公司	生物技术/ 医疗健康	元禾原点	RMB1 千万	Pre-A 轮
6	瑞派宠物医院管理股份有限公司	医疗服务	高盛/华泰瑞联/天 创资本	RMB3.5 亿	B 轮
7	成都先导药物开发有限公司	生物工程	不公开的投资者/ 鼎晖投资	RMB2.5 亿	B 轮
8	深圳美丽策科技有限公司	生物技术/ 医疗健康	不公开的投资者 /B. glen	非公开	A 轮

四、政策法规

1. 抗癌药增值税将减按 3% 征收

近日, 财政部、海关总署、国家税务总局、国家药品监督管理局 4 部门联合发布《关于抗癌药品增值税政策的通知》指出, 自 2018 年 5 月 1 日起, 增值税一般纳税人生产

产销售和批发、零售抗癌药品，可选择按照简易办法依照 3%征收率计算缴纳增值税；同时对进口抗癌药品，减按 3%征收进口环节增值税。

《通知》所称抗癌药品是指经国家药品监管部门批准注册的抗癌制剂及原料药，抗癌药品范围实行动态调整，由上述 4 部门根据情况变化适时明确。作为《通知》附件发布的第一批抗癌药品清单，共包括 103 种抗癌药品制剂、51 种抗癌药品原料药。此前，我国一直将药品作为普通商品征收增值税，而增值税的征收分为小规模纳税人和一般纳税人分别处理；小规模纳税人采用简易征收，增值税征收率为 3%；一般纳税人增值税税率为 17%。

原文出处：http://www.cnr.cn/sxpd/ws/20180430/t20180430_524217245.shtml

2. 《创新医疗器械特别审批程序（修订稿征求意见稿）》发布

5 月 7 日，国家药监局发布《创新医疗器械特别审批程序（修订稿征求意见稿）》，拟对三类创新医疗器械，开辟优先审评审批绿色通道。这三类具体包括：产品主要工作原理/作用机理为国内首创，产品性能或者安全性与同类产品比较有根本性改进，技术上处于国际领先水平，并且具有显著的临床应用价值；申请人已完成产品的前期研究并具有基本定型产品，研究过程真实和受控，研究数据完整和可溯源等。

为进一步做好创新医疗器械特别审批工作，国家药品监督管理局组织对原国家食品药品监督管理总局发布的《医疗器械特别审批程序（试行）》（食药监械管〔2014〕13 号）进行修订，形成了《创新医疗器械特别审批程序（修订稿征求意见稿）》（见附件）。现向社会公开征求意见。

原文出处：<http://news.bioon.com/article/6721783.html>

3. 国家药监局发文 严控注射剂审批

5 月 14 日，国家药监局发布《关于加强化学仿制药注射剂注册申请现场检查工作的公告（2018 年第 20 号）》。根据公告，自公告发布之日起，对已由省级药监部门受理并正在药监局审评审批的化学仿制药注射剂注册申请，国家药监局将加大有因检查的力度，国家食品药品监督管理总局药品审评中心（以下简称药审中心）在严格审评的基础上，根据审评需要提出现场检查需求，由国家食品药品监督管理总局食品药品审核查验中心（以下简称核查中心）实施现场检查。

(1) 这些情况，要现场检查

- 1、注射剂的处方、工艺、内包材、生产设备发生变更，属于《已上市化学药品变更研究的技术指导原则（一）》《已上市化学药品生产工艺变更研究技术指导原则》规定的III类变更或重大变更的情形。
- 2、国产制剂的生产地点（生产线）发生变更的。
- 3、首次申报化学药注射剂型，相应生产线尚未生产过其他品种的。
- 4、审评过程发现真实性存疑等需要核实的。
- 5、收到真实性和可靠性问题投诉举报线索需要核实的。

(2) 检查的重点内容

- 1、注册申请人整体实施药品生产质量管理规范水平与申报品种无菌保证能力；
- 2、品种申报时动态生产批次情况，包括生产批量等与申报资料的一致性、真实性等相关内容；
- 3、必要时，核查中心可要求注册申请人在检查期间安排动态生产和抽样检验。

根据公告，注册申请人发现相关化学仿制药注射剂注册申请内容存在不真实、不完整等问题的，可以在核查中心通知现场检查前申请撤回。通知现场检查后不再接受撤回申请。对现场检查发现存在真实性问题甚至弄虚作假的，将依法严肃查处。

(3) 严控注射剂审批，已上市的再评价

根据药品科学进步情况，对已上市药品注射剂进行再评价，力争用 5 至 10 年左右时间基本完成。上市许可持有人须将批准上市时的研究情况、上市后持续研究情况等进行分析，开展产品成份、作用机理和临床疗效研究，评估其安全性、有效性和质量可控性。通过再评价的，享受仿制药质量和疗效一致性评价的相关鼓励政策。

在国家药监局发布公告，明确加强化学仿制药注射剂注册申请现场检查工作下，对于严控注射剂审评审批，将继续加码，意味大批注射剂想要顺利通过审批，拿到那一纸“出生证”，并不是这么容易的事情。

原文出处：http://www.china.com.cn/lianghui/news/node_8002944.shtml

4. 卫健委开始行动 多省招采出新政支持一致性评价产品使用

允许医疗机构“临时突破”一品两规使用通过一致性评价的仿制药，甚至允许在因价格谈判失败后再进行一次价格谈判。5月8日，青海省药品采购中心发布《关于做好仿制药质量和疗效一致性评价药品供应保障工作的通知》，从药品采购、医院使用、产品定价等多方面，对于通过一致性评价的品种表达出了一个极为鲜明的支持态度。

与此同时，青海省药品采购中心也公布了一批包括头孢呋辛酯片、吉非替尼片、厄贝沙坦氢氯噻嗪片等在内的共 15 个已通过一致性评价或视同通过一致性评价的药品名单，明确其在青海省药品集中采购中与原研药同等对待，挂网采购。

当然，青海的表态并非是个例。从目前各地的落实来看，上海、江苏、宁夏、陕西、吉林等地都已陆续的针对通过一致性评价药品的供应保障专门发布了文件。

不管是从国家发布的政策来看，还是各地响应实施的各类举措，都能够看到仿制药一致性评价的真正利好时代似乎已经到来。

正如《焦点访谈》在仿制药专题中所说：这次的新政从促进国产仿制药、扩大进口药两段同时发力，可以说下的是一盘倒逼药企改革创新、增强竞争力的大棋。

原文出处：<http://news.bioon.com/article/6721920.html>

五、科研进展

1. Science: 巨噬细胞竟是维持乳腺干细胞的“摇篮”

干细胞能够分化成几种不同类型的细胞。乳腺干细胞在青春期促进乳房发育并且在妊娠和哺乳期间是非常活跃的。为了更好地理解乳腺干细胞如何调节乳腺发育以及它们如何发生癌变，来自美国和荷兰的研究人员研究了巨噬细胞如何通过分子信号传导机制与乳腺干细胞相互作用。他们发现巨噬细胞在维持乳腺干细胞微环境（niche）中发挥重要的作用。相关研究结果于 2018 年 5 月 17 日在线发表在 Science 期刊上，论文标题为“Notch ligand Dll1 mediates cross-talk between mammary stem cells and the macrophageal niche”。论文通信作者为美国普林斯顿大学的 Yibin Kang 教授和 Rumela Chakrabarti 博士。

这些信号传导机制涉及一种被称作 Notch 的蛋白，它是一种被称作 Dll1 的信号分子的受体。Kang 实验室之前的研究已发现乳腺干细胞能够产生大量的 Dll1。在当前的这项新的研究中，这些研究人员敲除了小鼠中的 Dll1 基因，发现青春期的乳房发育显著延迟，以及怀孕和哺乳期间的乳房扩张发生延迟。此外，在乳腺发育和妊娠期间，乳腺干细胞的数量减少了。与此同时，与 Dll1 敲除小鼠相比，Dll1 基因完整的小鼠含有的乳腺具有更大的再生能力和分化成成熟的乳房细胞的能力。

这些缺乏 Dll1 的小鼠在它们的乳腺中也有较少的巨噬细胞。这些研究人员发现，Dll1 与 Notch2 和 Notch3 受体的结合对保持在乳腺干细胞微环境中较高的巨噬细胞数量是至关重要的，并且对保持这些乳腺细胞处于干细胞状态也是非常重要的。

这些研究人员还发现 Dll1 的存在与另一种涉及 Wnt 蛋白的信号通路中的基因表达有关。Dll1 的表达导致巨噬细胞表达 Wnt3、Wnt10 和 Wnt16 基因，这进一步增强了乳腺干细胞的干细胞行为。当这些研究人员通过遗传手段或化学方法让小鼠乳腺中的巨噬细胞失活时，乳腺干细胞的活性下降了。

原文出处：

Rumela Chakrabarti^{1,2,*}, Toni Celi^{àTerrassa}^{1,†,‡}, Sushil Kuma et al. Notch ligand Dll1 mediates cross-talk between mammary stem cells and the macrophageal niche. *Science*, Published online:17 May 2018, doi:10.1126/science.aan4153

2. Science: 揭示外科手术促进胰腺癌扩散之谜

在一项新的研究中，来自美国冷泉港实验室（CSHL）的研究人员解开了胰腺癌在通过外科手术已成功切除肿瘤的患者中如何传播的谜团。在接受外科手术后，患者通常在两周内因术后应激激素（皮质醇）水平激增而经历免疫系统耗尽。随着杀伤性 T 细胞水平下降，孤立的已通过血液循环扩散到肝脏和可能的其他器官中的休眠癌细胞开始生长或转移。

对胰腺癌患者而言，外科手术通常并不是一种治疗选择，这是因为大多数患者是在原发性肿瘤已发生转移后被确诊出来的。这有助于解释为什么仅 8% 的被确诊患上胰腺癌的患者在 5 年后仍然存活着。但医生们对应该表现得更好的患者出现不良结果感到困惑：少数在确诊时肿瘤似乎局限于胰腺中的患者应当适合接受外科手术治疗。在许多这样的患者中，他们的肝脏在外科手术过程中接受检查后看起来是没有癌症的。然而在两年内，这些患者中的大多数会发生致命性的转移性癌症（通常在肝脏中发生）。

Fearon 团队解释道，在胰腺癌患者接受外科手术移除原发性肿瘤之前，休眠的癌细胞就已存在于这些患者的肝脏中。它们很可能通过血流到达肝脏中的。

免疫系统通过检测存在于癌细胞外膜上的称为 MHC1 和 CK19 的蛋白来寻找并破坏这些癌细胞。Fearon 团队发现在胰腺癌患者的肝脏中潜伏的癌细胞不表达这些蛋白，因此杀伤性 T 细胞无法找到它们。在诸如手术后外科应激（其中肝脏中的 T 细胞被耗尽）的情况下，这些休眠的癌细胞开始再次表达 MHC1 和 CK19 标志物并开始分裂，成为转移性病灶的种子。

原文出处：

Arnaud Pommier, Naishitha Anaparthi, Nicoletta Memos et al. Unresolved endoplasmic reticulum

stress engenders immune-resistant, latent pancreatic cancer metastases. *Science*, Published online:17 May 2018, doi:10.1126/science.aao4908

3. Cell: 震惊! 肠道细菌在生酮饮食的抗癫痫作用中起着关键作用

在一项新的研究中,来自美国加州大学洛杉矶分校的研究人员鉴定出在高脂肪低碳水化合物生酮饮食 (high-fat, low-carbohydrate ketogenic diet) 的抗癫痫作用中起着重要作用的特定肠道细菌。这项研究是首次建立癫痫易感性和肠道菌群——人体肠道中存在着的 100 万亿个左右的细菌和其他微生物——之间的因果关系。相关研究结果于 2018 年 5 月 24 日在线发表在 *Cell* 期刊上, 论文标题为 “The Gut Microbiota Mediates the Anti-Seizure Effects of the Ketogenic Diet”。论文通信作者为加州大学洛杉矶分校综合生物学与生理学助理教授 Elaine Hsiao 博士。

Hsiao 说, 这种生酮饮食具有许多健康益处, 包括对抗癫痫药物不作出反应的癫痫患儿遭受更少的癫痫发作。然而, 人们对这种饮食如何帮助癫痫患儿一直没有给出明确的解释。在这项将小鼠作为更全面理解癫痫的动物模型的研究中, 这些研究人员发现这种饮食在不到四天的时间内就会大幅改变肠道菌群, 而且吃这种饮食的小鼠的癫痫发作显著减少。

为了测试肠道菌群对阻止癫痫发作是否是重要的, 这些研究人员分析了生酮饮食对两种小鼠的影响: 那些在无菌实验室环境中作为无菌饲养的小鼠, 以及那些用抗生素治疗来杀灭肠道微生物的小鼠。论文第一作者、Hsiao 实验室研究生 Christine Olson 说, “在这两种小鼠下, 我们发现生酮饮食不再有效地阻止癫痫发作。这表明肠道菌群对这种饮食有效地减少癫痫发作是必需的。”

接着他们鉴定出两种类型的细菌——*Akkermansia muciniphila* 和 *Parabacteroides*, 这种生酮饮食会增加它们的水平, 而且它们在提供这种保护中发挥着关键作用。

有了这些新知识, 这些研究人员研究了给予这两种细菌的无菌小鼠。Olson 说, “我们发现如果我们能够一起给予这两种特定的细菌, 那么我们就能够恢复生酮饮食对这种这些小鼠的保护作用。如果我们给这两种细菌中的一种, 那么它们就不会阻止癫痫发作。这表明这两种不同的细菌当它们都存在时发挥一种独特的功能。”

这些研究人员测量了肠道、血液和海马体——一个在扩散癫痫中起着重要作用的大脑区域——中的数百种生化物质的水平。他们发现, 这些在肠道菌群中的水平可通过生酮饮食加以提高的细菌会以影响海马体中的神经递质的方式改变肠道和血液中的生化物质水平。

这些细菌是如何做到这一点的? 论文共同作者、Hsiao 实验室博士后学者 Helen Vuong

说,“这些细菌增加大脑中的 γ -氨基丁酸(GABA)——一种沉默神经元的神经递质——相对于大脑中的谷氨酸——一种激活神经元使之放电的神经递质——的水平。”

原文出处:

Christine A. Olson, Helen E. Vuong, Jessica M. Yano et al. The Gut Microbiota Mediates the Anti-Seizure Effects of the Ketogenic Diet. *Cell*, Published online: May 24, 2018, doi:10.1016/j.cell.2018.04.027

4. Cell: 重磅! 很多器官和组织正常发育根本不需细胞凋亡

在一项新的研究中,澳大利亚研究人员证实尽管细胞凋亡整体而言对健康发育是至关重要的,但是很多器官和组织并不需要细胞凋亡来正常发育。很明显,细胞凋亡在发育期间并不像之前认为的那样重要。这一发现可能重写我们对凋亡在胚胎发育和先天性出生缺陷中发挥作用的理解。这项还提示着细胞死亡过程发生异常可能导致一些常见的人类出生缺陷,如脊柱裂、心脏血管缺损和腭裂。相关研究结果发表在2018年5月17日的*Cell*期刊上,论文标题为“Embryogenesis and Adult Life in the Absence of Intrinsic Apoptosis Effectors BAX, BAK, and BOK”。论文通信作者为来自澳大利亚沃尔特与伊丽莎-霍尔医学研究所(Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research)的Francine F. S. Ke、Anne K. Voss和Andreas Strasser。

这些研究人员发现细胞凋亡在发育期间的特定时间和地点是必不可少的,但是在发育期间的其他时间和地点并不是必要的。他们鉴定出特别需要细胞凋亡才能正常发育的组织 and 器官,而且令人吃惊的是,他们还鉴定出很多组织和器官在发育期间根本并不需要细胞凋亡。为了确定细胞凋亡在发育中的作用,这些研究人员剔除了促凋亡蛋白BAK、BAX和一种类似的蛋白BOK,其中蛋白BOK的功能至今仍是未知的。他们证实蛋白BOK也是一种促凋亡蛋白。

原文出处:

Francine F.S. Ke, Hannah K. Vanyai^{3,6}, Angus D. Cowan et al. Embryogenesis and Adult Life in the Absence of Intrinsic Apoptosis Effectors BAX, BAK, and BOK. *Cell*, 17 May 2018, 173(5):1217–1230, doi:10.1016/j.cell.2018.04.036

5. Cell Host & Microbe: 震惊! 钙离子通道蛋白竟然是甲流病毒感染细胞的关键受体

经过 10 余年的研究, 一个研究团队终于发现了增强甲型流感病毒感染的关键受体分子, 为开发抗甲型流感病毒新药提供了新的靶点。

当病毒颗粒粘附在宿主细胞表面分子上时, 这个细胞就开始被感染。病毒颗粒随后会劫持细胞成分进入细胞内部并复制, 从而造成感染。尽管研究了十余年, 但是甲型流感病毒(IAV)结合的受体分子仍然没有被发现。

一个由北海道大学的 Yusuke Ohba 教授领导的研究团队发现宿主细胞中 Ca^{2+} 浓度的改变在 IAV 感染过程中扮演关键角色。

在这项最新发表在《Cell Host & Microbe》上的研究中, 该研究团队发现钙离子通道蛋白(一种允许钙离子穿过细胞膜进入细胞的跨膜蛋白)是 IAV 感染的关键受体。研究人员进一步使用钙离子通道抑制剂(CCBs, 一种常用的抗高血压药物)处理人体细胞可以显著降低 IAV 感染。

在培养的人体细胞上进行的试验中, 研究人员发现 IAV 结合钙离子通道蛋白后会产生一股钙离子流进细胞, 随后病毒就会进入细胞并造成感染。敲除钙离子通道蛋白可以抑制 IAV 诱导的钙离子流以及病毒感染。他们还发现钙离子通道蛋白上的唾液酸是病毒结合的关键点。最后, 研究人员在小鼠身上测试了 CCB 预防 IAV 感染的效果。当他们给小鼠鼻内使用 CCB 时, 可以观察到病毒复制的数量呈现一种显著的剂量依赖的下降。当小鼠接触大量 IAV 时, 注射 CCB 可以显著延长小鼠生存时间并促使幸存者体重恢复, 而对照组小鼠则在五天之内全部死亡。

“我们甚至发现 CCB 抑制 IAV 的效果与现有的一些抗流感药物相当。我们希望 IAV 和钙离子通道蛋白之间的相互作用可以提供重要的药物开发新靶点。” Yusuke Ohba 教授说道。

原文出处:

Yoichiro Fujioka et al. A Sialylated Voltage-Dependent Ca^{2+} Channel Binds Hemagglutinin and Mediates Influenza A Virus Entry into Mammalian Cells, *Cell Host & Microbe* (2018). DOI: 10.1016/j.chom.2018.04.015