

第 72 期

2019 年 1 月 22 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. 药监局部署 2019 年工作重点：推进完善疫苗监管体系.....	3
2. 四部门印发指导意见，加强中医医疗器械科技创新.....	4
3. 国务院办公厅印发《国家组织药品集中采购和使用试点方案》.....	5
4. 卫健委发布 10 项 2019 卫生健康重点工作任务.....	6
五、科研进展.....	7
1. Science：重大进展！揭示功能多样化的 V 型 CRISPR-Cas 系统.....	7
2. Nature：重磅！揭示 HIV 招募 FTSJ3 逃避宿主先天免疫识别机制.....	8
3. Cell：利用 CRISPR-Cas9 鉴定出新的辅助性 T 细胞调节基因.....	8
4. Nature：重磅！揭示嗅觉系统识别一万亿种气味之谜.....	9
5. Nature：重大进展！构建出一种激活抵抗癌症的 T 细胞的蛋白---Neo-2/15.....	9

一、新药上市

商品名	通用名	企业	适应症	批准单位	批准时间	备注
Seysara	sarecycline	Almiral 1	用于 9 岁及以上中度至重度非结节性炎症性寻常痤疮患者的治疗	美国 FDA	2018 年 10 月	40 年来皮肤病第一种口服抗生素
Inbrija	左旋多巴吸入粉	Acorda Therapeutics	用于接受卡比多巴/左旋多巴治疗的帕金森病患者关闭期 (OFF) 的间歇性治疗	美国 FDA	2018 年 12 月	
盐酸莫西沙星片		四川国为制药企业	适用于为治疗患有上呼吸道和下呼吸道感染的成人 (≥ 18 岁), 如: 急性鼻窦炎、慢性支气管炎急性发作、社区获得性肺炎, 以及皮肤和软组织感染。	CFDA	2018 年 12 月	
Minnebro	esaxerone	日本药企第一三共	治疗高血压	PMDA	2019 年 1 月	
Vimpat	拉科酰胺	UCB Japan Co 与第一三共制药	用于 4 岁及以上儿科癫痫患者部分发作性癫痫 (伴或不伴继发性全身性发作) 的治疗	PMDA	2019 年 1 月	

二、临床试验进展

药品名	企业	适应症	临床试验结果
ZGN-1061 (2 期临床)	Zafgen	用于治疗 2 型糖尿病的 MetAP2 抑制剂	经 ZGN-1061 治疗的患者糖化血红蛋白 (A1C) 水平相比对照组有持续下降。其中, 1.8 毫克剂量组的血糖降低 1.1%, 显著优于 0.9 毫克剂量组和安慰剂组。同时, 1.8 毫克剂量组患者的体重出现持续下降, 相比对照组减轻 2.3 公斤。

Cablivi (3期临床)	赛诺菲	治疗获得性血栓性血小板减少性紫癜 (aTTP) 成人患者	Cablivi 联合标准护理方案显著缩短了血小板计数正常化的时间($p=0.01$); 在研究期间的任何特定时间点, Cablivi 治疗组达到正常血小板计数的可能性是安慰剂组的 1.55 倍.
Opdivo (3期临床)	小野制药	治疗食管癌	与化疗相比, Opdivo 使总生存期 (OS) 表现出显著延长, 达到了主要终点。
Keytruda (3期临床)	默沙东	二线治疗食管癌	在 PD-L1 表达阳性的食管癌患者中, 与化疗相比, Keytruda 可降低死亡风险 31%。
AXS-05 (2期临床)	Axsome Therapeutics	治疗重度抑郁症 (MDD) 和其它中枢神经系统 (CNS) 疾病	综合 6 周疗程中患者的 MADRS 评分, AXS-05 组 MADRS 评分与活性对照组相比, 获得统计显著降低 ($p<0.001$)。

三、投融资资讯

序号	企业	领域	领头机构	融资金额	阶段
1	深圳睿心智能医疗科技有限公司	医疗设备	上海旌卓	RMB 数千万	A 轮
2	Pear Therapeutics	医疗服务	不公开的投资者/淡马锡投资/挚信资本 /Jazz Venture Partners/Blue Water Life Science Fund	USD6400 万	C 轮
3	烟台迈百瑞国际生物医药有限公司	生物制药	国投创业、深圳创投	RMB4 亿元	A 轮

四、政策法规

1. 药监局部署 2019 年工作重点：推进完善疫苗监管体系

1月10-11日, 全国药品监督管理工作会议召开。国家药品监督管理局局长焦红在会议上表示, 2019年将推进完善疫苗监管体系, 坚决守住安全底线。严格落实疫苗监管事权, 加强监督检查, 加大疫苗批签发检验检查力度, 实行案件挂牌督办。

会上, 焦红部署了 2019 年六项重点工作: 一是完善法规标准体系, 落实“四个最严”要求。积极推动法律法规制修订和实施, 加快标准体系建设。

二是深化审评审批制度改革，推动医药产业高质量发展。加快新药上市，全力推进仿制药质量和疗效一致性评价，深入推进医疗器械审评审批制度改革，完善化妆品注册备案管理。

三是推进完善疫苗监管体系，坚决守住安全底线。严格落实疫苗监管事权，加强监督检查，加大疫苗批签发检验检查力度，实行案件挂牌督办。

四是坚持风险管理理念，严防严控风险。强化高风险重点产品监管和抽检监测工作，严厉打击违法违规行为。

五是推进监管科学研究，提升监管现代化水平。

六是大力推进智慧监管，持续创新监管方式方法。

焦红在会上还提出三点要求：一是充实监管力量，落实监管责任，压实企业主体责任，强化属地管理责任。

二是加强能力建设，夯实监管基础，完善监管部门质量管理体系，建立健全药品应急管理机制，促进监管业务能力提升。

三是增强服务意识，提升监管效能，以行动践行服务意识，以廉洁监管树立药监新形象。

原文出处：<http://www.bjnews.com.cn/news/2019/01/11/538595.html>

2. 四部门印发指导意见，加强中医医疗器械科技创新

日前，国家中医药管理局、科技部、工业和信息化部、国家卫生健康委员会联合印发《关于加强中医医疗器械科技创新的指导意见》，以加强中医医疗器械科技创新，提升中医医疗器械产业创新能力。

中医医疗器械是指在中医药理论指导下研发和应用的医疗器械，包括开展针灸、刮痧、拔罐等诊疗活动应用的传统中医医疗器械和四诊仪、经络检测仪、电针治疗仪等中医药理论与现代科学技术相结合的现代中医医疗器械。

指导意见要求，针对当前中医医疗器械的临床服务需要与产业发展需求，以突破核心技术与研发重大产品为重点，加强医教研企多学科、跨行业协同创新，在中医理论的指导下，充分应用现代科学技术，推动高端中医医疗器械的研究、开发、生产和应用，提升中医医疗器械产业自主创新能力，填补中医医疗器械产品空白。

指导意见从加强中医医疗器械产品创新发展、健全中医医疗器械标准体系、推进中医医疗器械创新平台建设与国际化发展等方面进行规划，并提出多项保障措施，包括衔接有关科技计划（专项、基金等）项目支持，支持建设一批中医医疗器械重点研究室、科技园区、研究开发中心、临床评价与推广应用示范基地，等等。

原文出处：http://www.sohu.com/a/289680250_456034

3. 国务院办公厅印发《国家组织药品集中采购和使用试点方案》

国务院办公厅日前印发《国家组织药品集中采购和使用试点方案》（以下简称《方案》），对国家组织药品集中采购和使用试点工作作出部署，选择北京、天津、上海、重庆和沈阳、大连、厦门、广州、深圳、成都、西安 11 个城市开展试点工作。

《方案》指出，根据党中央、国务院部署，为深化医药卫生体制改革，完善药品价格形成机制，开展国家组织药品集中采购和使用试点。目标任务是实现药价明显降低，减轻患者药费负担；降低企业交易成本，净化流通环境，改善行业生态；引导医疗机构规范用药，支持公立医院改革；探索完善药品集中采购机制和以市场为主导的药品价格形成机制。

《方案》提出，要按照国家组织、联盟采购、平台操作的总体思路，即国家拟定基本政策、范围和要求，组织试点地区形成联盟，以联盟地区公立医疗机构为集中采购主体，探索跨区域联盟集中带量采购。

《方案》明确，从通过质量和疗效一致性评价的仿制药对应的通用名药品中遴选试点品种。经国家药品监督管理部门批准、在中国大陆地区上市的集中采购范围内药品的生产企业，均可参加试点。具体措施如下：

一是带量采购，以量换价。按照试点地区所有公立医疗机构年度药品总用量的 60%—70%估算采购总量，进行带量采购，量价挂钩、以量换价，形成药品集中采购价格，试点城市公立医疗机构或其代表根据上述采购价格与生产企业签订带量购销合同。二是招采合一，保证使用。试点地区公立医疗机构应优先使用中选药品，确保 1 年内完成合同用量。三是确保质量，保障供应。要严格执行质量入围标准和供应入围标准，建立对入围企业产品质量和供应能力的调查、评估、考核、监测体系。四是保证回款，降低交易成本。医疗机构作为药款结算第一责任人，应按合同规定与企业及时结算，降低企业交易成本。严查医疗机构不按时结算药款问题。医保基金在总额预算的基础上，按不低于采购金额的 30%提前预付给医疗机构。有条件的城市可试点医保直接结算。

为保障试点政策落地，《方案》要求做好政策衔接，实现三医联动。一是探索试点城市医保支付标准与采购价协同。二是通过机制转化，促进医疗机构改革。三是压实医疗机构责任，确保用量。四是明确部门职责，做好政策衔接。

下一步，试点地区要在省级采购平台上按照集中采购价格完成挂网，于2019年初开始执行集中采购结果。

原文出处：

<https://baijiahao.baidu.com/s?id=1622890294713516406&wfr=spider&for=pc>

4. 卫健委发布 10 项 2019 卫生健康重点工作任务

1月10日下午，国家卫生健康委员会召开2019年首场新闻例行发布会，介绍2018年度卫生健康工作进展及2019年度卫生健康重点工作任务。国家卫生健康委员会3位新闻发言人、宣传司副司长宋树立、米锋及胡强强集体与大家第一次见面。

2018年，权威杂志《柳叶刀》再次发表了全球的医疗可及性和医疗质量的排名，我国从2015年全球第60位提升到了2016年的第48位，是中等的SDI国家中进步最大的国家之一。

另外，据米锋介绍，2018年的医疗服务工作主要涉及两个方面。从医疗服务体系建设方面来说，落实中央投资242亿元来支持664个医疗卫生机构建设，县级医院门诊与住院人次明显增长。22个省份已经建立了省级的远程医疗平台，远程医疗协作网覆盖了所有的地级市和1800多个县。全年新招收了住院医师10.8万人，其中紧缺专业约占1/4，培养全科医生4.3万人。

民营医院超过2万个。启动了新一轮的改善医疗服务行动，开展优质服务基层行活动。在230多家医院试行消化系统肿瘤的多学科诊疗试点。加强抗菌药物的临床应用管理，公布了第一批罕见病目录。加强和完善麻醉医疗服务，启动分娩阵痛试点。全国无偿献血的人次数和采血量2018年再创新高，所有的省份均具备了核酸检测能力，血液安全水平居全球前列。《医疗纠纷预防和处理条例》2018年正式施行，医疗纠纷化解机制更加多元，建立了严重危害正常医疗秩序的失信行为责任人联合惩戒机制。根据国家医疗服务与质量安全报告，我国医疗技术能力和医疗质量水平获得了持续的“双提升”，这一点也得到了国际上的认可。

胡强强就 2019 年卫生健康重点工作向大家简要介绍，共有十方面内容。分别是，推进健康中国建设、整合医疗卫生资源、“三医”联动改革、构建更加成熟定型的分级诊疗制度、实施健康扶贫工程、做好重大疾病防控和公共卫生工作、促进人口均衡发展与健康老龄化、推动中医药振兴发展、加强卫生健康人才队伍建设、推动卫生健康治理体系和治理能力现代化等。

其中，实施健康中国战略是一项复杂的系统工程，必须调动各方力量，将聚焦重要健康影响因素、重点人群和重点疾病，实施一批健康行动。以建设健康城市、健康乡村以及健康社区、健康企业、健康学校等“健康细胞”为基础，以卫生城镇创建、城乡环境卫生整洁行动、农村“厕所革命”等为载体，为实施健康中国战略提供有力保障。

原文出处：<http://news.bioon.com/article/6732404.html>

五、科研进展

1. Science: 重大进展！揭示功能多样化的 V 型 CRISPR-Cas 系统

在一项新的研究中，来自美国 Arbor 生物技术公司（Arbor Biotechnologies）的研究人员鉴定出 Cas12 蛋白的其他成员：Cas12c、Cas12g、Cas12h 和 Cas12i 展现出 RNA 引导的双链 DNA（dsDNA）干扰活性。Cas12i 对 crRNA 间隔序列的互补链和非互补链表现出显著不同的切割效率，从而主要导致 dsDNA 切口。作为一种核糖核酸酶（RNase），Cas12g 表现出 RNA 指导的靶向切割 RNA 活性，此外还附带具有非特异性地反式切割单链 DNA（ssDNA）的活性。

这项研究揭示出 V 型 CRISPR-Cas 的不同进化途径中出现多能多样性，这会扩展 CRISPR 工具箱。

原文出处：

Winston X. Yan et al. Functionally diverse type V CRISPR-Cas systems, 2018, doi:10.1126/science.aav7271.

2. Nature: 重磅! 揭示 HIV 招募 FTSJ3 逃避宿主先天免疫识别机制

在哺乳动物中, RNA 的 2'-O-甲基化是细胞的先天免疫系统区分内源性信使 RNA(mRNA) 和外源性 mRNA 的一种分子特征。然而, RNA 的 2'-O-甲基化的分子功能尚未得到充分的理解。

在-项新的研究中, 法国研究人员纯化出 TAR RNA 结合蛋白 (TAR RNA-binding protein, TRBP)、它的相互作用搭档, 并鉴定出一种不依赖于 DICER 的含有 FTSJ3 的 TRBP 复合物, 其中据推测, FTSJ3 是一种 2'-O-甲基化转移酶 (2'-O-methyltransferase, 2'-O-MTase)。体外和体内实验表明 FTSJ3 就是一种通过 TRBP 被招募到 HIV RNA 上的 2'-O-甲基化转移酶。通过使用 RiboMethSeq 分析, 这些研究人员在 HIV 基因组的特定位点上鉴定出主要依赖于 FTSJ3 的 2'-O-甲基化。

在 FTSJ3 敲低细胞 (指的是 FTSJ3 基因表达受到抑制的细胞) 中产生的 HIV-1 病毒表现出减少的 2'-O-甲基化, 并通过 RNA 传感蛋白 MDA 触发人树突细胞中的 1 型干扰素表达。由此诱导的 IFN- α 和 IFN- β 表达导致 HIV 表达下降。

综上所述, 这些研究人员鉴定出 HIV-1 用来逃避先天免疫识别的一个意料之外的机制: 将 TRBP-FTSJ3 复合物招募到 HIV-1 病毒 RNA 上以及发生的 2'-O-甲基化。

原文出处:

Mathieu Ringiard et al. FTSJ3 is an RNA 2'-O-methyltransferase recruited by HIV to avoid innate immune sensing. *Nature*, 2019, doi:10.1038/s41586-018-0841-4.

3、Cell: 利用 CRISPR-Cas9 鉴定出新的辅助性 T 细胞调节基因

T 细胞是免疫系统中的关键细胞。在-项新的研究中, 来自英国威康基金会桑格研究所和芬兰图尔库大学的研究人员构建出首个逆转录病毒 CRISPR-Cas9 基因编辑文库来探究对小鼠 T 细胞的调节。他们绘制出控制辅助性 T 细胞 (T helper cell, Th) 的最为重要的基因的图谱, 并鉴定出几个新的调节基因。基于此, 他们揭示了很多不同的基因参与 Th 细胞激活和发育的复杂控制机制。理解是什么调节 T 细胞发育可能有助于发现新的药物来抵抗免疫系统过度活跃导致的过敏和类风湿性关节炎等自身免疫疾病。此外, 这些发现也可能有助于科学家们开发新的疗法来激活免疫系统, 从而抵抗感染或攻击肿瘤细胞。

免疫系统保护身体免受感染和肿瘤的伤害。2 型辅助性 T 细胞 (T helper type 2, Th2) 是免疫系统中的关键组成部分, 它们释放特定的化学物质来告诉身体杀死入侵者。当检测

到入侵者时，Th2 细胞被激活。它们随后需要沿着正确的途径进行发育以便最好地协助清除特定的感染，这一过程称为分化。然而，仍然不清楚的是究竟是什么信号激活这些细胞或告诉它们如何发育以及释放哪些化学信号。

为了研究这一点，这些研究人员构建出一个新的由 8.8 万个向导 RNA (gRNA) 组成的全基因组 CRISPR 文库。这些 gRNA 让他们能够关闭来自小鼠 Th2 细胞的 2 万个基因中的每一个。在模拟体外培养的 Th2 细胞受到感染后，他们研究了关闭基因组中的每个基因如何影响它们的激活或分化。他们发现了许多参与调节 Th2 细胞发育的不同基因，并确定了一个基因调控网络。

原文出处:

Johan Henriksson et al. Genome-wide CRISPR Screens in T Helper Cells Reveal Pervasive Crosstalk between Activation and Differentiation. *Cell*, 2019, doi:10.1016/j.cell.2018.11.044.

4. Nature: 重磅! 揭示嗅觉系统识别一万亿种气味之谜

人鼻子能够区分一万亿种不同的气味——这一非凡的壮举需要鼻子中的 1000 万个专门的神经元和 400 多个专用基因。但是，长期以来，科学家们并不清楚这些基因和神经元如何精确地齐心协力来发现特定的气味。这在很大程度上是因为每个神经元内部的基因活性——在这 1000 万个神经元中，每个神经元仅选择激活这数百个专用基因中的一个——似乎太简单了而无法解释鼻子必须解析的气味数量。

如今，在一项新的研究中，来自美国哥伦比亚大学的研究人员以小鼠作为研究对象，发现在每个专门的神经元中，通过在三维空间中自我重新排列，基因组对这些专用基因进行调节，从而产生检测我们所经历的气味所需的生物多样性。

原文出处:

Kevin Monahan et al. LHX2- and LDB1-mediated trans interactions regulate olfactory receptor choice, *Nature* (2019). DOI: 10.1038/s41586-018-0845-0.

5. Nature: 重大进展! 构建出一种激活抵抗癌症的 T 细胞的蛋白——Neo-2/15

在一项新的研究中，来自美国华盛顿大学和斯坦福大学的研究人员构建出一种新的蛋白，它能够模拟一种至关重要的称为 IL-2 的免疫调节蛋白的作用。IL-2 是一种强效的抗

癌药物，可有效地治疗自身免疫疾病，但是它的毒副作用限制了它的临床应用价值。

他们利用计算机程序设计出的这种蛋白在动物模型中具有与天然存在的 IL-2 相同的激活抗癌 T 细胞的能力，但不会引发有害的副作用。这一成就为设计治疗癌症、自身免疫疾病和其他疾病的基于蛋白的药物开了新途径。这种新的蛋白被称为 Neo-2/15，这是因为除了能够模拟 IL-2 的作用之外，它也能够模拟 IL-15 的作用。

这些研究人员设计了紧凑型蛋白作为支架，用于将 IL-2 受体 β 和 γ 的两个结合位点保持在适当的位置。他们随后优化了最佳支架的氨基酸序列。这种努力导致最终构建出的紧凑型蛋白与天然存在的 IL-2 完全不同。在实验室和动物模型中，它紧密结合 IL-2 受体 β 和 γ ，激活抵抗癌症的免疫细胞，并减缓肿瘤生长。由于这种设计的蛋白没有 IL-2 受体 α 的结合位点，因此有效剂量的 Neo-2/15 不会引起毒副作用。

原文出处：

Daniel-Adriano Silva et al. De novo design of potent and selective mimics of IL-2 and IL-15, Nature (2019). DOI: 10.1038/s41586-018-0830-7.