

# 生物产业动态

2017 年 第十期

( 总第一百一十期 )

东莞市生物技术产业发展有限公司

## 目 录

<b>国际动态</b> .....	<b>1</b>
<b>全球医疗器械公司 TOP10，美敦力拿下“第一”</b> .....	<b>1</b>
<b>丙肝新药接连获批上市 四大药企争夺中国蓝海市场</b> .....	<b>4</b>
<b>近年专利到期的十个超级“重磅炸弹”：修美乐领衔，辉瑞、AZ 各有两产品上榜</b> .....	<b>8</b>
<b>2017 年全球生物技术初创公司 FIERCE 15 发布</b> .....	<b>11</b>
<b>国内动态</b> .....	<b>16</b>
<b>国内干细胞产业解读</b> .....	<b>16</b>
<b>我国第二代基因测序技术处于全球第一方阵</b> .....	<b>19</b>
<b>转基因是否安全</b> .....	<b>21</b>
<b>细胞治疗类产品可按药品进行注册上市</b> .....	<b>24</b>
<b>风湿、类风湿 480 亿市场，靶向药物争锋</b> .....	<b>26</b>
<b>专题报告—审评审批制度改革</b> .....	<b>30</b>
<b>医药行业重大政策变革！中办、国办印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》</b> .....	<b>30</b>
<b>中国拟有条件接受境外临床试验数据，新药上市不再“慢半拍”</b> .....	<b>38</b>

## 国际动态

### 全球医疗器械公司 TOP10，美敦力拿下“第一”

门槛高、多学科交叉、资金知识密集是医疗器械行业引以为傲的标签。市场瞬息万变，曾经的行业巨头也不得不面对内外股东要求分拆三大业务的要求。美敦力合并柯惠后直接挑战强生霸主地位，并引发医药界并购浪潮。

本文汇总了 10 家医疗器械公司在 2016 年强劲增长，创新性产品的推出和新技术的突破是其中的共同因素。我们在总结 2016 医疗行业排名的同时，还将为您介绍一下这些行业巨头们在 2017 年将会有哪些发展趋势和行动布局。

#### No. 5 费森尤斯 (Fresenius)

总部位于：巴特洪堡，德国

2016 排名：5

员工人数：109,319

收入：179.1 亿美元

研发费用：1.62 亿美元

财务年度结算时间：2016 年 12 月 31 日

费森尤斯是一家提供透析、医院和患者家庭医疗护理相关产品和服务的医疗保健公司，也是世界上最大的透析产品和服务提供商。2016 年美国居家透析占总透析患者的 10.2%，费森尤斯的目标是到 2022 年将该比例提高到 15% 以上。

2017 年 8 月，费森尤斯计划以 30 美元/普通股并购美国医疗技术服务公司 NxStage 所有已发行股份，总交易价值约为 20 亿美元。2016 年 2 月，费森尤斯收购了日本最大的透析单元，其拥有约 6000 名患者。同年 9 月，以 64 亿美元收购了西班牙最大的私人医院连锁企业 Quironsalud。

费森尤斯目前还在处理 FDA 于 2012 年 3 月 I 级召回 GranuFlo 产品后的诉讼。GranuFlo 和 Naturalyte 产品被用于降低透析治疗期间患者血液的酸度，但诉讼称，化合物的高浓度丙酮会造成血液产生异常高水平的碳酸氢盐，导致致命的心脏问题和中风。

#### No. 4GE 医疗 (GE Healthcare)

总部位于：芝加哥，美国

2016 排名：4

员工人数：54,000 人

收入：182.9 亿美元

财务年度结算时间：2016 年 12 月 31 日

GE 健康部门在经历 2015 年 3.6% 的下滑后，2016 年实现逆转，健康部门收入占整个 GE 的 15%。

健康部门下属三个子部门：健康系统，主营诊断影像和临床系统；健康数字，主营软件和云技术；生命科技，主要从事新药研发和显影剂研制。

2015 年，GE 曾巨资押注新兴市场，注资可持续医疗保健解决方案 3 亿美元。2016 年第四季度 GE 在新兴市场取得了满意的成绩，尤其在中国销售增长 20%。

GE 医疗是通用电气公司四个业务集团之一，是美国市场上两家拥有 3D 乳房断层合成乳腺 X 线摄影系统的公司之一。西门子的 3D 乳房 X 线照相术因用于常规乳腺癌筛查，获得医保报销胜利。

2016 年 5 月 GE 从微软收购了 Caradigm 的全部股份。Caradigm 目前在全世界有超过 200 家 Amalga 数据平台用户，以强化其大数据能力。2016 年 7 月 GE 携手华为加速打造工业互联网生态圈，推动工业互联网在医疗行业的落地。

### No. 3 飞利浦 (Philips)

总部位于：阿姆斯特丹，荷兰

2016 排名：3

员工人数：70,968

收入：192.9 亿美元

研发支出：18.48 亿美元

财务年度结算时间：2016 年 12 月 31 日

飞利浦在 1800 年依靠灯具起家，2014 年公司宣布战略调整，将放弃原有的照明领域转而投身于健康产业和电子消费品市场，并在 2016 年基本完成了这一转变。

2016 年，剥离了照明部门，由于来自美国政府的压力而没能顺利将下属的 Lumileds 单元出售给中国企业 GO Scale，该部门最终出售给 Apollo。

飞利浦目前正在进军数字医疗领域，这一领域每时每刻都有大量新技术、新产品上市，并购与收购充斥着整个市场。飞利浦先后收购了多家个人健康、诊断治疗和创新公司，包括 Electrical Geodesics、TomTec、RespirTech、Wellcentive、PathXL 以及 iCad 旗下的 DynaCAD 和 VersaVue。

未来，飞利浦计划通过降低商品成本——非制造成本和“非质量成本”来提高生产率，同时将数字化转型纳入其运营的各个方面。飞利浦表示，还将通过更有效地执行客户合作关系，进一步将业务模式从“交易”转变为“长期合作伙伴关系”，共享业务目标和经常性收入流。

## No. 2 强生 (Johnson & Johnson)

总部位于：新不伦瑞克省，美国

2016 排名：2

收入：251.19 亿美元

财务年度结算时间：2017 年 1 月 1 日

强生于 2016 年初裁员 3,000 人，希望借此重振医疗器械部门，此次瘦身主要集中在整形、外科手术、心血管部门，裁员人数占整个强生 2.5%，医疗器械部门的 6%。

强生投资人曾要求拆分强生现有的三个部门，从而可以将利润率较高的制药部门独立出来。而公司的管理层却认为，保持公司现有规模将有利于以后的发展，因此强烈反对拆分公司。

医疗器械是强生公司增长最快的业务。该公司的医疗部门在 2017 年前六个月的销售额同比增长了 4%，达到 130 亿美元，而整个公司的增长率为 1.8%，这是因为从 2016 年开始，强生的医药销售就有所下滑。

强生一直积极收购和建立伙伴关系，例如与 Verb Surgical 机器人手术合作；收购电外科手术工具制造商 Megadyne Medical Products；购买 Interventional Spine 的微创脊柱融合手术工具。

## No. 1 美敦力 (Medtronic)

总部位于：都柏林，爱尔兰

2016 排名：1

员工人数：91,267

收入：297.1 亿美元

研发支出：21.93 亿美元

财务年度结算时间：2017 年 4 月 28 日

2015 年，美敦力与 Covidien 合并造就了世界上最大的医疗器械公司。截至 2017 年 4 月 28 日，美敦力利润同比增长 13.8%，至 40.3 亿美元；收入增长 3.0%，至 297.1 亿美元。

公司首席执行官 Omar Ishrak 概述了美敦力公司的三项增长战略：创新疗法、拥抱全球化和推动卫生系统的经济价值。

2017 年 6 月，美敦力在美国推出 MiniMed 670G “人工胰腺”，该新产品可自动跟踪和调节糖尿病患者的血糖水平。此外，推动利润增长的产品还包括：药物洗脱支架 Resolut Onyx 可增加手术可见度；Solitaire 支架回收器通过微型导管进入大脑中的动脉，去除引起急性缺血性卒中的血块；以及美国批准的首个药丸大小的无导线起搏器 Micra TPS。

谈到全球化，美敦力在新兴市场 2017 年第一季度的表现增长了 12%，从中国到巴西到沙特阿拉伯都增长强劲。美敦力医院解决方案业务也增长了两位数，现在为全球近 140 家健康供应商提供客户管理实验室和手术室。

## 丙肝新药接连获批上市 四大药企争夺中国蓝海市场

中国丙肝市场的“大蛋糕时代”要来了？

近日，国家食药监总局（CFDA）同时批准吉利德公司（Gilead）口服丙肝药索华迪®（索磷布韦 400mg），艾伯维公司（AbbVie）维建乐®（奥比帕利片）联合易奇瑞®（达塞布韦钠片）在华上市。

加上今年 6 月获批的 BMS 旗下阿舒瑞韦软胶囊和盐酸达拉他韦片，8 月获批的强生西美瑞韦（Simeprevir），至此，在中国上市口服丙肝新药的跨国药企达到了四家，紧随其后的还有正在审评中的默沙东旗下艾尔巴韦格拉瑞韦片。

受益于 CFDA 一年多以来的新药审批提速，吉利德和艾伯维方面在接受 21 世纪经济报道记者采访时均表示，政策利好大大加快了丙肝新药的上市进程。

吉利德是全球市场上的丙肝药巨头，旗下有多款丙肝药物产品组合，创下多重销售神话。此次在华获批的索磷布韦 Sovaldi 于 2013 年、2014 年分别在美国

和欧洲获批，迄今已在 79 个国家获批上市。

Sovaldi 在 2013 年底的上市带动了全球丙肝药物市场的快速扩容，2013 年全球丙肝药物市场规模约为 50 亿美元，2014 年大涨至 180 亿美元，2015 年升至 240 亿美元。

“索磷布韦预计在 12 月上市，价格一定会比美国更便宜。”吉利德中国总经理罗永庆 10 月 19 日对 21 世纪经济报道记者表示，“上市的过程很快，后面两个组合的药物应该也会比原先预计的要快。”

艾伯维方面在接受 21 世纪经济报道时也表示，奥比帕利片和达塞布韦钠片的获批上市，得益于药品优先审评审批政策建立的“绿色通道”，“共获得了 3 次优先审评，艾伯维于 2017 年 3 月在国内申报新药上市，从注册申请提交到获得批准，历时 6.5 个月。”

“近来多个丙肝直接抗病毒（DAA）药物获批上市，标志着中国丙肝治疗进入新时代。”中国工程院院士、北京大学医学部庄辉教授说，“从已有的全球数据来看，DAA 疗效数据和临床研究数据基本相符，持续病毒学应答率都很高，说明 DAA 治疗丙肝的效果很好。希望这类创新药物能够尽快纳入国家医保目录，使更多丙肝患者获益。”

### 疗效优异

丙型肝炎是中国第四大常见传染病，目前约有 1000 万感染者；据世界卫生组织统计，全球丙型肝炎病毒（HCV）感染率约为 2.8%，约 1.85 亿人，每年因 HCV 感染导致的死亡病例约 35 万例。

丙型肝炎病毒主要有 6 种基因型及多种亚型，各种类型 HCV 所采取的治疗手段不尽相同，目前尚无有效的预防性丙型肝炎疫苗可供使用。

根据中华医学会肝病学会、中华医学会感染病学分会 2015 年发布的《丙型肝炎防治指南》，HCV1b 和 2a 基因型在我国较为常见，其中 56.8% 是 1b 型，其次为 2 型（24.1%）和 3 型（9.1%），6 型相对较少（6.3%），主要在南方地区。

“不同地区有显著差异，我们在南疆地区也发现有 4 型感染者。”庄辉院士介绍，根据世卫组织在 2016 年提出的，要在 2030 年消除病毒性肝炎严重的公共卫生威胁，乙肝、丙肝诊断率要达到 90%，治疗覆盖率达到 80%，新发病率降低

90%，治疗后肝硬化、肝癌发生和死亡率降低 65%，还有很大差距。

“但目前丙肝治疗形势很好，我国今年批了好几个新药。”庄辉院士表示，“药物选择的特点，第一要高效，可以覆盖所有基因型；第二，安全性、耐受性要好，不良事件发生率低；第三使用方便，丙肝药物与其他药物的相互作用要少；第四是适用人群广泛，对特殊、难治的病人都有效。”

根据上述指南，我国 HCV 基因 1 型、2 型、3 型及 6 型病例，占有丙型肝炎病毒病例的 96%，而目前接受治疗的丙型肝炎病毒患者不到 1%。

北京大学第一医院感染疾病科暨肝病中心主任王贵强教授表示，目前我国治疗 HCV 感染主要仍是干扰素+利巴韦林方案，且存在部分患者应答率较差、耐受性不佳、疗程较长且安全性较低等情况。

干扰素（IFN）是一种广谱抗病毒剂，并不直接杀伤或抑制病毒，主要通过细胞表面受体作用使细胞产生抗病毒蛋白，从而抑制病毒复制。

而索磷布韦片等丙肝直接抗病毒药物(DAA)的上市被认为是治疗 HCV 的转折点，此类药物可口服，疗程较短，绝大部分患者能治愈。

如此次获批的索华迪®（索磷布韦 400mg）用于与其他药物联合，治疗成人及 12-18 岁青少年的全基因型（1-6 型）丙型肝炎病毒感染。索华迪®也成为吉利德首个在华正式获批的丙肝治疗药物。

艾伯维的维建乐®（奥比帕利片）联合易奇瑞®（达塞布韦钠片）治疗方案，用于治疗成人基因 1 型慢性丙型肝炎，包括无肝硬化或伴代偿期肝硬化的患者，该治疗方案全口服、无干扰素、可联合或不联合利巴韦林，疗程可短至 12 周。

### 中国蓝海市场

2014-2015 年间，新一代直接抗病毒药物的上市，快速拉动了全球丙肝药物市场的大幅提升，吉利德、艾伯维、BMS、强生和默沙东的销售在这期间都实现了稳步扩张。

原因之一是高昂的单价。索磷布韦 Sovaldi 在美国的上市价格高达 84000 美元/疗程（12 周），每片药折合 1000 美元，德国 66000 美元/疗程，英国 57000 美元/疗程；除了在印度政府强制的专利许可下，Sovaldi 在印度卖出了大约每片 10 美元的价格，且在印度强悍的仿制药环境下，Sovaldi 在印度的价格可能还会持续走低。这也直接带动了我国患者冒着巨大风险跨境就医的现象产生，

一位业界人士对 21 世纪经济报道记者透露，“但很多不合格药物会致使患者基因型改变或复发，让治疗和市场更加混乱。”

尽管如此，Gilead 还是将丙肝药物产品组合在全世界卖得风生水起。2016 年 6 月 28 日，FDA 批准了 Gilead 的 Epclusa 上市，是首个获批治疗全部 6 种基因型 HCV 感染的药物。而在当年发布截至 6 月 30 日的半年报中，Epclusa 营收 6400 万美元，也就是说其上市 2 天就卖出了 6400 万美元，Epclusa 在 2016 年全球销售额达到 17.52 亿美元，令市场叹为观止。

此外，Gilead 还拥有今年 7 月 18 日获批上市的 Vosevi，第二个全基因型的丙肝新药。当然竞争也越发激烈，AbbVie 旗下用于治疗基因 1~6 型 HCV 的药物 Maviret 也于今年 7 月在欧盟上市获批，且售价低至 26400 美元/疗程（8 周）。即便如此，由于丙肝新药的治愈率高达 95%，意味着被治愈的患者越多，药物市场规模会越来越小；在全球丙肝药物市场充分竞争环境下，各家的销售业绩也在 2016 年开始下滑。

Evaluate Pharma 今年 6 月发布的报告《World Preview 2017, Outlook to 2022》预测，尽管丙肝销售额会大幅减少 80%，但吉利德仍将在 2022 年继续主导抗病毒市场。

Gilead 今年财报显示，2017 年上半年总收入 136.46 亿美元，相比 2016 年同期(155.70 亿美元)减少了近 20 亿美元；HCV 业务收入相比 2017Q1 有所反弹，三大丙肝产品合计贡献了 28.68 亿美元营收，但 HCV 业务还是总体萎缩了。而相较于一片红海的国际市场，拥有近 20%患者人数且刚刚开启丙肝新药市场的中国，对于跨国药企们来说简直磨刀霍霍，如何打通渠道、切实增加药品可及性、抢占市场是摆在各家面前一样的问题。

2017 年 8 月，中国药学会与麦肯锡发布的《中国医院药品报告：深度洞察》显示，中国 2010 至 2012 年间上市的 24 个创新药物在 2013 至 2016 年间增速达 27%，2016 年总收入高达 44 亿元人民币。让药品进院是药物成功上市的关键，相对于各级城市的“一般表现”型药物，“领先表现”型药物在医院进药方面渗透更快。

但获取中国市场份额是一场硬仗，在医院渠道获取市场份额对于创新药物而言有一定难度，从第 1 年到第 5 年，24 种创新药物中，只有 3 种在各自所在治

疗领域里的份额提升了高于 2%。

另外，参与临床试验有助于加快新药的采纳。新药上市后，药物登记过程中参与临床试验的医院，在新药销售方面表现十分突出。对于另一个跨国药企喜欢的“以价换量”进医保方式，上述报告显示，“参与全国价格谈判可以使销量大幅提升，但总销售额会下降。”

## 近年专利到期的十个超级“重磅炸弹”：修美乐领衔，辉瑞、AZ 各有两产品上榜

在制药领域，10 年时间能发生显著的变化，在这期间，一些超级“重磅炸弹”可能会失去专利保护，这往往迫使大型药企要全力应对低价仿制药带来的竞争。过去 10 年，失去专利保护的药物中不乏全球畅销产品。

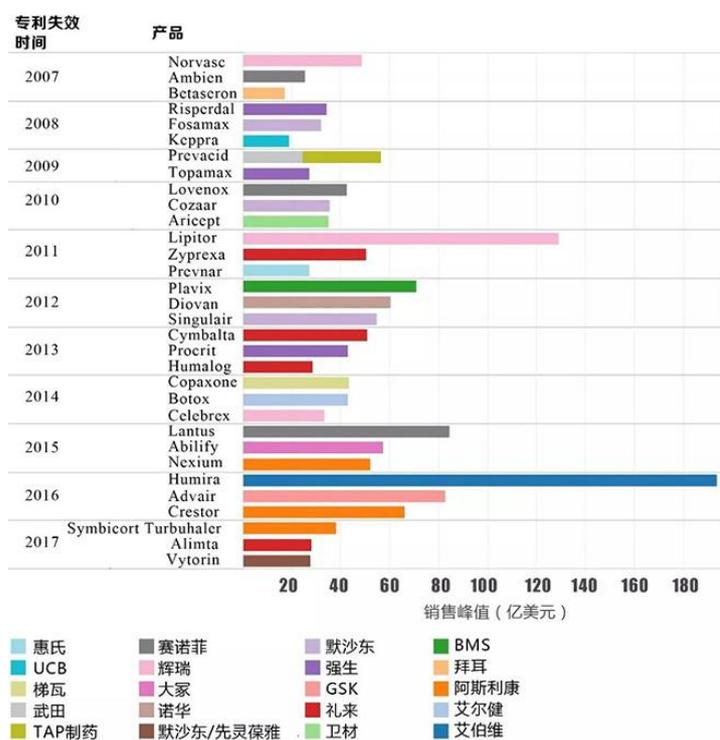


图 1 2007-2017 年专利失效的重磅药物

生命科学商业情报公司 Evaluate 列出了 2007 年以来失去专利保护的十大畅销药榜单(以产品上市起至 2022 年的预计累积销售额排序)，上榜药物累计创造的销售总额将高达 9150 亿美元。其中，累积销售额(上市起到 2022 年，下同)最高的专利过期药物是艾伯维 (AbbVie) 的修美乐 (Humira)，高达 1790 亿美元。

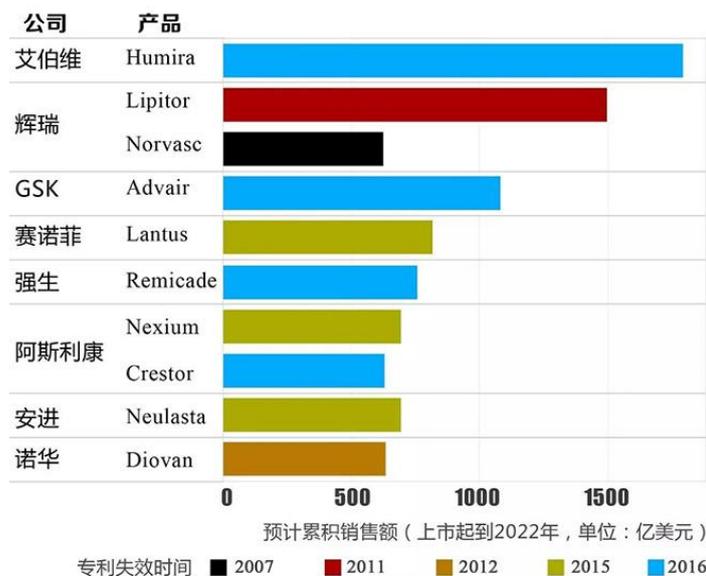


图2 近10年专利失效的十大畅销药品

### 个别产品不惧仿制威胁

不过，修美乐并不会很快面临市场竞争。得益于附加专利以及持续进行的诉讼案件，修美乐仍然受到了一些保护。艾伯维的高管表示，虽然公司针对与人肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 结合在一起的人源抗体所拥有的专利在 2016 年年底失效，但在 2022 年前都无须担心仿制药竞争的问题。

尽管修美乐的主要专利在去年失效，但 Evaluate 公司分析师预测，该药的销售峰值将出现在 2019 年，届时其将创造 193.6 亿美元的销售额。

根据 Evaluate 的数据，在 2007-2017 年制药行业失去专利保护的前 10 大药品中，没有哪一只药品能像修美乐那样在专利期内创造那么高的销售额，不过，前十榜单中的每个产品的累积销售额均超过了 600 亿美元。

辉瑞(Pfizer)的超级“重磅炸弹”降胆固醇药物立普妥(Lipitor)与修美乐的累积销售额差距最近。根据 Evaluate 的数据，该药累积销售额预计为 1490 亿美元。立普妥的销售峰值出现在 2006 年，当时该药为辉瑞带来了近 130 亿美元的销售额。在 2011 年失去专利保护之后，立普妥为辉瑞贡献的销售份额大幅下降，其销售额从那一年的 95.7 亿美元下降到了 2012 年的 39.4 亿美元。不过，这只品牌药物仍然保持了其“重磅炸弹”的地位，2016 年给辉瑞带来 17.5 亿美元的销售额。

与此同时，在 Evaluate 的榜单上，葛兰素史克(GlaxoSmithKline)的舒利迭

(Advair)位列第三，该药的预期累积销售额为 1010 亿美元。舒利迭的组合物专利部分在 2010 年失效，吸入器专利在去年失效。但目前舒利迭仍然没有确切的仿制药竞争对手，因为对药企来说，仿制药物/器械这类组合产品相当困难。梯瓦(Teva)已经推出了一款竞争性产品，但该药并没有拥有与舒利迭完全相同的药品标签，因此，其在药店里的销售并不属于替代产品，这种情况制约了这只竞争性产品的崛起。迈兰(Mylan)计划在明年推出舒利迭的仿制药产品，而约旦的 Hikma 公司近日表示，预计在 2018 年或 2019 年推出自己研发的舒利迭仿制产品。

就修美乐和舒利迭的情况来说，重要的专利失效显然并不意味着马上面临市场竞争。艾伯维仍然在阻止生物类似药推向市场，因为很多药企都在抢抓机会，意图攫取修美乐所占据的市场份额。但是，艾伯维认为，其拥有的附加专利将再为自己提供若干年的独家销售保护权。虽然安进已经开发出了一只获得批准的生物类似药，但由于存在法律上的障碍，安进一直无法向市场推出这只产品。

### 生物类似药汹涌来袭

在这份过去 10 年专利失效的顶级产品排行榜上，赛诺菲(Sanofi)最畅销的胰岛素来得时(Lantus)位居第四。2014 年，来得时达到销售峰值，为 82.4 亿美元。而近两年该药已经失去了相当大的市场份额以及定价权。其累积销售额预计将超过 800 亿美元。

根据一项专利和解协议，2016 年年底，礼来(EliLilly)和勃林格殷格翰(Boehringer Ingelheim)推出了来得时的生物类似药 Basaglar，试图夺取前者在美国市场上的份额。默沙东也在争取推出自己的来得时生物类似药，但专利诉讼有可能会让其上市时间延迟好几年。

强生(Johnson & Johnson)的类克(Remicade)在这份榜单上位居第五，该药的累积销售额将达 750 亿美元。类克于去年失去专利保护，这一年的销售额近 70 亿美元。强生正在全力应对几家制药公司在生物类似药方面发起的挑战。在欧洲市场，生物类似药已经对这只品牌药造成了一定的冲击，默沙东(Merck)在那里拥有生物类似药的营销权。三星和默沙东最近在美国市场上以 35%的折扣优惠推出了类克的生物类似药，而在这之前，辉瑞以 15%的折扣优惠推出了类克的生物类似药 Inflectra。

不过，强生正在通过一系列的举措维持这只品牌药的销售额，比如，签订独

家经销合同，将产品捆绑在一起面向大医院，以及向大型的独立输液中心提供幅度更大的价格打折优惠。生物类似药到底将会对类克构成多大的影响，目前还有待观察。

在该榜单上，其它药物还包括阿斯利康(AstraZeneca)的耐信(Nexium，累积销售额预计为 695 亿美元)、安进(Amgen)的 Neulasta(累积销售额预计为 693 亿美元)、诺华的代文(Diovan)、阿斯利康的可定(Crestor)，以及辉瑞的络活喜(Norvasc)，每只产品的累积销售额均将超过 620 亿美元。络活喜是这份榜单上最早失去专利保护的产品，其专利保护早在 2007 年就已失效。

## 2017 年全球生物技术初创公司 Fierce 15 发布

FierceBiotech 发布了今年的全球生物技术初创公司 Fierce 15，这一项评选已经持续多年，可参考性极高，入选这个榜单意味着资本不再是问题，几年后至少有一半被 Big Pharma 收购或 IPO，很多入选的公司都会发篇公告庆祝。本篇文章分享一些我的理解。

### 1、Aravive Biologics

Aravive Biologics 成立于 2016 年，CEO Stephen Eck 原来是 Astellas Pharma 的肿瘤研发负责人，中国的本草资本参与了 A 轮融资。Aravive Biologics 的主要产品是 Aravive-S6，将 AXL 受体与 IgG1 Fc 融合，诱捕 AXL 的配体 GAS6，Aravive-S6 对 GAS6 的亲合力比天然的 AXL 高很多，从而阻断 AXL/GAS6 信号通路，治疗急性粒细胞白血病及某些实体瘤。不少替尼类小分子药物对 AXL 有抑制活性，但是针对该靶点的生物制品却很少，Aravive-S6 算是走在了前列，丹麦抗体平台 Genmab 还有一个 anti-AXL 抗体偶联药物，已经进入 I 期临床。

### 2、Axial Biotherapeutics

Axial Biotherapeutics 是波士顿的一家生物技术公司，技术是目前炙手可热的微生物组学(microbiome)，更好玩的是他们试图通过调节肠道微生物组来治疗中枢神经系统疾病，比如帕金森病、自闭症。把帕金森患者的肠道微生物组移植到小鼠身上，小鼠出现类似运动障碍的症状，而移植健康人肠道细菌的对照组则没那么严重，这说明帕金森病跟肠道菌群存在某种联系，Axial 正在试图鉴定出神奇现象背后具体的细菌。

### 3、BlackThorn Therapeutics

BlackThorn Therapeutics 是精准医疗领域的玩家，而且是精准医疗最难涉足的领域，精准治疗精神性疾病，比如精神分裂、抑郁症、自闭症。主要产品是从 Eli Lilly 引进的孤啡肽受体拮抗剂 LY2940094，核心竞争力是将生物学与信息技术结合，通过先进的工具定量分析患者的情绪和行为，找到药物最合适患者。BlackThorn 的 A 轮融资达到 5400 万美元，可谓大牌云集，ARCH Venture Partners、强生旗下的 JJDC、谷歌风投、Altitude Life Science Ventures、Alexandria Real Estate Equities 等。

### 4、Gritstone Oncology

治疗性癌症疫苗这些年无疑是投资人的噩梦，III 期临床屡战屡败，成功通关的 Dendreon 最终也资不抵债，但大量的资本和科学家依然在这个领域苦苦探索，Gritstone Oncology 就是这样一家公司，他们想到了新的解决方案——人工智能。一个肺癌患者大概有 300 个基因突变，但其中只有 1% 的突变真正造成了癌症，通过机器学习可以预测这些致癌突变，然后针对性地配置癌症疫苗。Gritstone Oncology 也是全明星投资人，Versant Ventures、The Column Group、Clarus Ventures、Frazier Healthcare Partners、Casdin Capital、Alexandria Venture Investments、谷歌风投、礼来亚洲等。

### 5、Magenta Therapeutics

骨髓移植在临床上已经应用多年，但仍然是一个高风险的治疗手段，主要用在血癌的治疗。Magenta Therapeutics 试图开发出更安全、更有效的干细胞移植技术，使用抗体偶联药物可以靶向精确清除原有干细胞、使用某些趋化因子能够更快速、更有效地动员干细胞，而在培养基中加入一种叫 HSC835 的小分子可以将干细胞扩增 400 倍。Magenta Therapeutics 的 A 轮由 Third Rock Ventures 和 Atlas Venture 两大传奇风投领投 4850 万美元，半年后谷歌风投接力领投 5000 万美元的 B 轮。

### 6、PMV Pharma

1979 年，Arnold Levine 博士发现了抑癌基因 p53，顾名思义，就是人体天生的抑制癌症的基因，Levine 因此获得了多项学术大奖，也做了名校洛克菲勒大学的校长。抑癌基因 p53 一直是癌症研究的热点，中国甚至批准了全球第一个

p53 基因疗法，但是效果并不是特别出色。古稀之年的 Arnold Levine 携手企业家 David Mack，创立 PMV Pharma，致力于研发针对 p53 的小分子药物。David Mack 以前是 Angiosyn 的 CEO，2005 年被 Pfizer 以 5.27 亿美元收购。PMV Pharma 的投资人包括 InterWest Partners、OrbiMed、Osage University Partners、Topspin Biotech Fund，虽然不是红得发紫的那几家生物技术基金，但也是一线有头有脸的风投。

#### 7、PsiOxus Therapeutics

PsiOxus Therapeutics 是英国的一家生物技术公司，投资人也主要是英国的，比如 Invesco Perpetual、GSK 旗下的 SR One。PsiOxus 致力于开发下一代溶瘤病毒，他们开发的病毒 enadenotucirev 可以选择性感染癌细胞，不影响正常细胞，并且可以静脉注射，而已经上市的 Imlygic 只能瘤内注射。开发比 Imlygic 更好的病毒只是第一步，PsiOxus 还有一个更大的构想，就是以 enadenotucirev 作为载体，搭载抗体基因进入癌细胞，在癌细胞表达抗癌抗体，从而促使癌细胞互相伤害。Bristol-Myers Squibb 已经被 PsiOxus 打动，2016 年 12 月签了一个 9.36 亿美元的合作协议。

#### 8、Relay Therapeutics

Relay Therapeutics 是 Third Rock Ventures 打造的又一家明星公司，A 轮启动资金 5000 万美元，Third Rock 一贯高冷的投资风格，不拉其他投资机构一起玩。Relay 将联合常温 X 射线结晶学技术和更加强大的计算机技术，实现蛋白的动态可视化，帮助科学家更好地理解蛋白在体内的动力学结构变化，从基于静态结构设计药物走向基于动态结构设计药物。

#### 9、Repare Therapeutics

Repare Therapeutics 基于协同致死 (synthetic lethality) 理论开发抗癌药物，协同致死的概念并不新鲜，简单地说就是两个基因同时出问题才有致死的效果，比如 PARP 和 BRCA1 都介导 DNA 损伤修复，PARP 抑制剂在 BRCA1 突变的患者身上有更好的效果。Repare 应用 CRISPR 基因编辑技术，筛选具有协同致死效应的靶点，然后开发针对性的药物。他们公开的第一个新靶点是 PolQ，作用机制类似于 PARP，预期 2019 年将有小分子药物进入临床试验。Repare Therapeutics 的 A 轮 6800 万美元融资刚刚在 2017 年 06 月完成，聚集了 Versant

Ventures、MPM Capital、Celgene 等生物技术知名投资人。

#### 10、Rubius Therapeutics

Rubius Therapeutics 是 Flagship 打造的红细胞技术平台，2017 年 06 月完成 1.2 亿美元的融资。Rubius 将供体的造血干细胞改造成特殊的红细胞 (Red-Cell Therapeutics, RCT)，这些异源红细胞将作为现成的 (off-the-shelf) 的药物载体，在细胞表面或细胞质中表达各种蛋白，并且具有免疫豁免的优势。对于酶相关的疾病，可以将蛋白表达在红细胞内，一次给药可以维持几个月。对于肿瘤，可以将免疫检查点抑制剂表达在红细胞表面，降低癌细胞对免疫系统的防御力。Rubius 总裁兼 Flagship 合伙人 Torben Straight Nissen 认为 RCT 将比 CAR-T 更有潜力。

#### 11、Tango Therapeutics

Tango Therapeutics 的故事几乎是 Repare Therapeutics 的翻版，也是一家研究协同致死 (synthetic lethality) 的生物技术公司 (关于 Repare 和协同致死见上篇)。2017 年 03 月 30 日完成 A 轮融资，Third Rock Ventures 一家提供全部 5500 万的资金，Third Rock Ventures 的合伙人 Barbara Weber 出任临时 CEO。Tango 将应用 CRISPR 技术探索协同致死、致癌基因、免疫逃逸等，发现新的抗癌靶点，开发针对性的药物。

#### 12、Turnstone Biologics

Turnstone Biologics 是一家开发溶瘤病毒的生物技术公司，他们采用巴西沙蝇身上发现的 Maraba 病毒，选择性感染癌细胞，支持系统性给药，而已上市的 Imlygic 只能瘤内注射。Turnstone 的首要产品 MG1-MAGEA3 是用 Maraba 病毒搭载癌细胞抗原 MAGEA3，形成癌症疫苗，激活免疫系统，通过溶瘤病毒和癌症疫苗双重机制，摧毁癌细胞，目前正在进行 MG1-MAGEA3 联合 anti-PD1 单抗 pembrolizumab 治疗非小细胞肺癌的 I/II 期临床试验。Turnstone 的投资人包括 OrbiMed、F-Prime Capital、Versant Ventures，都是一线的投资机构。

#### 13、Vir Biotechnology

Vir Biotechnology 致力于开发治疗细菌感染和病毒感染的药物和疫苗，目前尚未公开具体的方向，只提出了 multi-platform、multi-program、in-license 等平淡无奇的概念。但是如果你知道 Vir 的 CEO George Scangos 曾经是 Biogen

的 CEO，你就不会怀疑这是一家极具野心和实力的初创公司，目前只是韬光养晦而已。这样一家公司自然不会缺钱，知名风投 ARCH Venture Partners 先出资 1.5 亿美元，然后还有世界首富的盖茨基金。

#### 14、Vivet Therapeutics

近几年的基因疗法虽然很热，但是发展并不顺利，经历好几项失败，今年还是有一家这个领域的初创公司入选。Vivet Therapeutics 是 Novartis Venture Fund 和 Roche Venture Fund 投资的基因疗法公司，与一般的基因疗法公司不同，他们开发 AAV-Anc80 病毒载体专门针对肝细胞，其他公司在这方面的研究比较少。Vivet 的首要项目 VTX801 搭载 ATP7B，治疗遗传性铜蓝蛋白缺乏症，计划 2018 年年底启动临床试验。Dimension Therapeutics 也有个类似的项目 DTX701，他们入选了 2014 年的 Fierce 15 榜单，但是 IPO 后发展很不顺利，一路下跌 90%，最后被 Regenxbio 抄底收购了。

#### 15、Vividion Therapeutics

Vividion Therapeutics 是 ARCH Venture Partners 和 Versant Ventures 两位大佬领投的药物发现平台，技术来自著名的 The Scripps Research Institute。他们应用化学蛋白质组学，拓宽可成药的蛋白靶点范围，开发新的革命性药物。传统的药物筛选是在一个人造系统中进行，基于有限的特定靶点找到候选物，然后评价候选物对其他靶点的选择性。Vividion 则直接采用天然的生物体系（比如细胞），建立化合物与整个蛋白质组的相互作用图谱，同时评价作用强度和全局选择性。

在 FierceBiotech 今年评选的 15 家生物技术初创公司中，Versant Ventures 投资了其中的 4 家，Third Rock Ventures、ARCH Venture Partners、谷歌风投各自投资了其中 3 家，这几家机构引领了全球生物技术风投的潮流。15 家公司有不少共同点，基因编辑、细胞疗法、大数据、高通量是大方向。Repare Therapeutics 和 Tango Therapeutics 都将 CRISPR 基因编辑技术用到了靶点筛选上，PsiOxus Therapeutics 和 Turnstone Biologics 各自开发新一代溶瘤病毒，BlackThorn Therapeutics 和 Gritstone Oncology 将大数据技术引入到精准医疗的临床开发中，Relay Therapeutics 和 Vividion Therapeutics 则分别在靶点深度和靶点广度上推进一大步。

# 国内动态

## 国内干细胞产业解读

干细胞是一类具有自我复制能力的多潜能细胞，在一定条件下可以分化成多种功能细胞，具有自我更新、多向分化潜能、低免疫原性和良好的组织相容性等特点。干细胞根据所处的发育阶段不同，可以分为胚胎干细胞、成体干细胞；根据分化潜能不同，又可以分为全能干细胞、多能干细胞、单能干细胞。

### 干细胞治疗的临床应用机理

一般来讲，干细胞治疗是通过干细胞移植来替代、修复患者损失的细胞，恢复细胞组织功能，从而治疗多种类型的疾病，主要的治疗方法分为干细胞移植、干细胞再生技术、自体干细胞免疫疗法等。干细胞在临床中得以应用主要是由于干细胞具有归巢能力、增殖分化能力和分泌生长因子等能力。

干细胞归巢是指干细胞在多种因素的影响下，从原位定向迁移至靶组织并定植存活的过程。干细胞具有很强的归巢能力，其归巢到靶组织分为3步：首先识别微内皮血管，然后透过内皮，最后进入靶组织再生。归巢描述了干细胞迁移的特点，这是一个多步协调的过程，许多细胞因子、化学因子、黏附因子和细胞外基质降解蛋白质酶参与其中。

### 干细胞行业发展环境分析

干细胞研究及应用呈现加速发展的态势

自1896年，E. B. Willson第一次使用“stem cell”一词，直至73年后美国华盛顿大学才完成第一例干细胞治疗——骨髓移植。随着研究的进展、技术的成熟，2012年，首个干细胞治疗药物在加拿大获批上市。如今干细胞技术已经被应用于多种疾病的临床治疗中，在医疗美容行业的应用尤为成熟。

医疗支出呈增长趋势，提升干细胞治疗行业机会

火石创造根据世界银行数据库的数据库的统计显示，除中低收入和低收入国家外，其余各类收入类型国家（包括中国）人均医疗卫生支出占人均GDP的比重均呈逐年上升趋势。一部分原因是医疗费用的上涨，另一方面则是人们对健康的重视程度提高。人们健康意识的提高，将有利于提高干细胞存储、干细胞在医疗美容等

领域的发展。

复杂疾病死亡率提高，传统治疗方式无效，促进干细胞治疗需求

火石创造根据卫生统计年鉴数据统计显示，2013 年我国城市居民主要疾病死亡率前三分别为恶性肿瘤、心脏病和冠心病。这组数据表明免疫系统疾病、心血管疾病、糖尿病等复杂疾病在我国具有较高的死亡率。而传统医学在治疗复杂疾病时效果并不佳，这使得对于干细胞治疗这类打破传统医学的需求迫切扩大。

政策趋暖，临床研究与应用逐渐规范化

我国“十二五”规划明确将“干细胞研究”列为六个重大科学研究之一，但由于产业标准及监管的缺失，干细胞产业的不规范发展使得卫计委与药监局于 2011 年共同叫停未经批准的干细胞临床研究和应用项目，并暂停受理任何申报项目。此后政策不断针对存在的问题进行改善，2013 年三大征求意见稿出台，于 2015 年正式落地，填补了国内干细胞产业监管政策的空白，国内干细胞临床研究与应用迎来政策春天。

理论研究及临床试验热度上升，为行业产业化奠定基础

火石创造根据 ClinicalTrial 的临床试验注册数据显示，目前全球注册干细胞治疗的临床试验研究已经达到 4505 项，其中中国大陆注册 324 项，约占全球总数的 7.19%。另外，根据 PubMed 文献数据库统计，截至目前有关干细细宝治疗的文献数量已经达到 12.7 万篇，其中 2014 年和 2015 年文献发表数量过万。随着对于干细胞治疗的理论研究和临床试验的深入，为干细胞产业化推进奠定了坚实的基础。

### 中国干细胞行业产业链图谱

干细胞产业链可以分为上、中、下游产业三种不同的商业模式。上游产业主要以干细胞采集和存储业务为主体，包括脐带血造血干细胞库、脂肪干细胞库、胎盘干细胞库、骨髓干细胞库等；中游产业主要以干细胞技术研发为主体，包括干细胞增殖、干细胞药物研发、实验室处理配套产品（如检测试剂）等；下游产业包括开展干细胞治疗临床研究及应用的医疗机构，以及一些医疗美容服务机构。

此外，在产业链前还有研发生产细胞培养、干细胞冻存等耗材的企业，以及开展基础研究的机构存在。

### 中国干细胞行业公司分析

监管趋严和行业壁垒导致新成立公司增长趋缓

目前我国已经形成了百余家不同规模的干细胞产业相关企业，并建立了多家产业化基地，覆盖了从上游干细胞存储到中下游干细胞技术及产品研发的各个方面。自 2007 年起，国内新成立的干细胞产业相关企业以较快的增长率发展，2009 年新增企业增长率高达 52.63%。

直至 2011 年，国家卫计委和药监局共同叫停干细胞临床研究及应用项目，干细胞产业相关企业新增数量骤然减缓。此后，中下游产业在政策的规范整顿下加速行业的强势洗牌，清除无资质、无技术的医疗机构和公司出局，产业链内新增企业逐年减缓。

北京、上海、江苏、广东、山东为产业集聚区

火石创造整理国内 143 家干细胞产业相关企业显示，北京、上海、江苏、广东、山东为产业主要聚集区，其中江苏省有泰州国家生物产业基地干细胞产业化项目基地、无锡国际干细胞联合研究中心等；山东省有青岛干细胞产业化基地。此外北京、天津、山东、上海、浙江、广东、四川等 7 个省（直辖市）设有拥有国家牌照的脐带血造血干细胞库。

### 干细胞行业需求分析

全球干细胞产业市场空间广阔，市场规模将超 1100 亿美元

火石创造整理公开数据显示，全球干细胞产业市场规模呈逐年增长趋势，2010 年全球干细胞产业市场规模为 215 亿美元，到 2015 年市场规模为 635 亿美元，预计 2018 年将达到 1195 亿美元左右。以美国为主的北美市场一直保持最大的干细胞市场份额。2015 年前，全球干细胞产业市场规模增长趋势尤为明显，2015 年增长率达到 2525%，之后年均增长率将略有下降。

中国干细胞行业市场增长趋渐稳定，预计 2020 年市场规模将近 1500 亿元

火石创造整理公开数据显示，中国干细胞产业市场规模呈逐年增长趋势，2010 年国内干细胞产业市场规模约为 30 亿元，到 2016 年市场规模已经达到 454 亿元，预计 2020 年国内干细胞产业市场规模将近 1500 亿元。从增长趋势来看，国内干细胞产业市场规模增长率最高曾达 7143%，自 2015 年后开始回落，预计 2017 年增长率将落至 4163%，此后几年将维持在 30% 上下。

### 干细胞行业投资数据分析

火石创造整理公开数据显示,中国干细胞产业先关企业共获得 19 笔投资,明确披露投资金额的仅 7 笔,披露投资金额仅 184 亿元人民币。其中单笔过亿的只有 1 笔,即原能细胞科技集团有限公司所获医院以上天使轮融资。与国内过继细胞免疫疗法相关企业明确披露金额的 18 笔投资,共计披露金额 683 亿元人民币相比,中国干细胞产业投资尚不活跃。

### 干细胞行业发展趋势

医疗美容率先突破,干细胞技术抗衰老开辟蓝海

随着“疾病医学”向“健康医学”变革,干细胞技术在医疗美容领域率先突破,尤其是在女性群体最关心的抗衰老问题,开启了医学美容新蓝海。自体脂肪干细胞移植技术在医学美容抗皱抗衰老领域的应用迅速扩展开,相应的市场需求空间广阔。根据研究数据,2016 年全球抗衰老市场规模约 1500 亿美元,预计 2018 年将达到 1770 亿美元。

## 我国第二代基因测序技术处于全球第一方阵

党的十八大以来,我国基因检测行业高速发展,具有里程碑式的意义。期间,我国基因检测技术持续取得新的突破,应用范围不断拓展。行业竞争力进一步增强,检测服务能力跃居世界前列。在政策法规逐步完善和资本市场的推动下,我国基因检测市场规模迅速扩张,受到全球瞩目,已成为“新常态”下我国经济发展新动能的重要力量。

### 一、我国是全球基因检测市场规模增长最快的国家之一

近五年来,基因检测以更高的测序通量、更高的检测精度、更加平民化的检测费用,开始加速走进人们的生产生活。据相关机构测算,2016 年中国市场规模约为 60 亿元人民币,是 2012 年的 5 倍多,年复合增长率超过 50%,位居全球前列。

### 二、第二代测序技术处于全球第一方阵

党的十八大以来,国内企业与研发机构把握基因测序技术发展趋势,积极进行技术开发和设备研制,以打破欧美企业在上游测序仪器及试剂制造的垄断。紫鑫药业与中国科学院合作开发第二代测序仪 BIGIS,这是国内第一款具有自主知识产权的实用型国产第二代测序仪,能够达到和部分超越国际主流设备技术指标,

制造成本低于进口设备的 1/2 以上，应用成本低于进口设备的 1/3 以上。华大基因生产的 BGISEQ-1000、BGISEQ-100、BIGISEQ-500 基因测序仪属第二代测序仪，其中 BGISEQ-1000、BGISEQ-100 已获得 CFDA 审批，进入市场。此外，华大基因还开发了基于 MDA 的单细胞测序技术，该技术属第三代测序技术，不仅具有更高的分辨率和基因组覆盖度，而且具有更好的敏感性和特异性。

### 三、龙头企业基因测序服务能力居全球第一

从测序仪器的数量来看，我国拥有二代测序仪的数量仅次于美国。成立于 1999 年的华大基因，是我国乃至全球基因测序行业的排头兵，是全球最大的基因组学研发机构，也是世界上拥有二代基因测序仪最多的机构。目前，华大基因已成为全球最大的基因测序公司，同时拥有最大的数据库，其基因技术已应用于英国、澳大利亚、西班牙等 100 多个国家和地区的 3000 多家医院或单位，占据了全球近 50% 的测序市场份额，是真正意义上的“测序航母”。

### 四、国内行业政策环境不断完善

近年来，我国行业主管部门不断完善基因检测行业发展环境，制定了一系列促进行业发展的政策法规。2014 年，国家卫生和计划生育委员会联合食品药品监督管理总局发布《关于加强临床使用基因测序相关产品和技术管理的通知》，把基因检测行业从无序发展、无法可依的监管真空地带推向有序监管的道路。之后，卫生计生委确定了一批高通量测序技术临床应用试点单位，开展遗传病诊断、产前筛查与诊断、植入前胚胎遗传学诊断、肿瘤诊断与治疗的试点工作，并印发了《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南（试行）》和《肿瘤个体化治疗检测技术指南（试行）》。2015 年 6 月，国家发展改革委实施新兴产业重大工程包，拟在 3 年时间内建设 30 个基因检测技术应用示范中心，快速推进基因检测临床应用以及基因检测仪器试剂的国产化。2016 年 11 月，国务院印发《“十三五”国家战略性新兴产业发展规划》，同年 12 月，国家发展改革委发布《“十三五”生物产业发展规划》，均提出推广基因检测等新兴技术应用，促进产业发展成果更多惠及民生。这一系列政策举措，使得临床级别的基因测序产品和服务逐步走向规范化。

### 五、受到资本市场高度关注

随着市场规模的迅速扩张和政策环境的不断优化，基因检测行业开始受到资

本市场关注和青睐。据有关机构统计，2012年至2016年，我国基因测序行业累计获得近70笔投融资，累计披露的投资金额超过5亿美元，其中2016年基因测序行业获得33笔投资，披露投资金额超过3.2亿美元，为有统计数据以来的最高值。更加值得一提的是，我国基因测序行业龙头企业的华大基因，也被资本市场疯狂追逐。2017年7月，华大基因上市，每股发行价仅13.64元，其后股价直线上升，每股股价过百元，公司市值已突破500亿元人民币。

## 转基因是否安全

转基因技术和产品的安全性一直备受关注，基因在作物“体内”到底是怎样“转”的？我国在公众关心的转基因安全问题上又做了哪些工作？《了望》新闻周刊记者就此采访了部分专家。

转基因是中性技术

“转基因技术是指利用基因重组技术，将人工分离或修饰的功能基因导入生物体，从而使其在抗病虫、抗逆、营养和品质等方面满足农业生产和人类消费需求的一种技术。”中国农业科学院生物技术研究所所长林敏告诉《了望》新闻周刊记者，转基因技术与传统技术本质上都是通过基因转移获得优良品种，但转基因技术可以打破物种界限，实现更为精准、快速、可控的基因重组和转移，提高育种效率。

“机理上讲，自然界中存在自然的转基因，比如基因会整合、染色体会交换，本身的变异等等，红薯的大根茎就是在自然条件下自然转基因的结果。我们做的转基因是通过人为的方式，定向定点的转基因。”中国农科院深圳基因组研究所研究员萧玉涛告诉《了望》新闻周刊。

“转基因虽然是一项新技术，但没有脱离生物学的规律。”中国科学院遗传与发育生物学研究所研究员朱祯认为，转基因是一种中性技术，产生结果的好坏在于转入的是何种基因。

林敏也表示，转基因安全不安全关键在于转什么基因、选择什么性状。如转基因抗虫玉米可以减少害虫对玉米的侵害，减少玉米感染真菌的机会，在存储过程中不会像非转基因玉米一样受真菌引起的毒枝菌素污染。

欧盟委员会根据500多个独立科学团体、历时25年开展的130多个研究项

目，得出“生物技术特别是转基因技术，并不比传统育种更有风险”的结论。1967年，美国科学家利用杂交技术要培养一种含水量较少的土豆品种，结果培育出了有毒生物碱含量高的品种。

“美国科研进展最快，原来大部分转基因通过基因枪或农杆菌介导导入基因，现在基因编辑技术，可以把某些功能突变掉，对某些病虫害产生抗性。最典型的是把蘑菇产生孢子的过程突变掉，这样蘑菇存放的时间就很长，不会变黑。”清华大学国家实验室生物信息学部研究员谢震告诉记者。

“马铃薯用基因组编辑技术破坏基因，可以减少糖分，从而减少马铃薯在高温烹炸时产生的丙烯酰胺，这是一种神经毒素，这项技术在美国已经试验成功。”朱祯说。

专家认为，转基因技术在抗病虫等性状改良方面具有重要作用，能够降低农业生产人工成本，降低农药使用量，在缓解资源约束、保护生态、推动绿色发展方面有潜力。

仅批准了两种可商业化种植

棉铃虫和红铃虫是我国棉花生产的主要害虫。以往棉农防治棉铃虫一年需要打药 10~20 次，大量用药已导致害虫对农药产生抗药性。“上世纪 90 年代，我国曾遇棉铃虫大爆发，全国棉花产业面临灭顶之灾。当时棉铃虫已经抗农药了，用农药浸泡都杀不死，但是一只鸡把这个虫吃掉以后却被毒死了。”林敏介绍当时的情况说。

1997 年转基因棉花的商业化种植，为我国棉花产业带来生机。我国成为继美国之后，第二个拥有自主研发抗虫棉技术的国家。目前，转基因抗虫棉和转基因抗病毒番木瓜是我国仅有的两种被批准可商业化种植的转基因农产品。

“自然界本身有细菌，细菌产生的毒素能杀死害虫，怎么让棉花植物本身产生这种毒素？就是把细菌本身的基因克隆出来，再通过转基因的方式转到棉花里面，棉花就能够表达这样的毒素，虫子吃了就能被杀死。”萧玉涛告诉记者。

“这种转入棉花的基因就是苏云金杆菌分离出的基因 Bt 蛋白。”朱祯说。

种植转基因抗虫棉之后，我国科学家对棉区农田生态和自然环境的影响进行了连续 10 多年的跟踪监测。

据中国农科院植物保护研究所研究员、国家农业转基因生物安全委员会委员

彭于发介绍，转基因抗虫棉品种本身就具有良好的抗虫效果，一般只需要打药 2 到 5 次，就能有效控制棉铃虫和红铃虫这两种主要害虫，不仅棉花上农药用量减少 70%以上，而且大豆、玉米、花生上棉铃虫的数量也显着减少。

“但长期使用 Bt 蛋白基因，会使棉铃虫耐受性增强。转基因抗虫棉已经对耐受种群不起作用，国内已经存在这种情况。”朱祯坦言。

萧玉涛也认为，昆虫正在慢慢进化，在美国、澳大利亚、印度等，已经有对转基因棉花产生抗性的害虫种群，能够在转基因棉花上完成生活史。

为应对新问题，朱祯通过利用 RNA 干扰技术杀灭棉铃虫，并在烟草植被上完成了实验。“维持昆虫存活的有蜕皮激素、保幼激素，使用 RNA 干扰技术，在棉花中转入昆虫的保幼激素基因的一段序列，就能干扰昆虫的保幼、蜕皮激素的分泌，使棉铃虫体内激素失衡。我们做的昆虫激素含量测定，分析出导致昆虫死亡的原因就是由于激素失衡。”

朱祯介绍说，由于棉花繁殖慢，需要收集大量抗虫数据，这种 RNA 干扰技术应用到棉花中还需要一段时间，但使用后将延长棉花对抗耐受害虫种群的时间。

#### 转基因农产品安全性需个案分析

食用的转基因产品安全性问题受到更多的关注。部分专家认为对转基因农产品不必过于担心，目前也没有科学证据表明转基因作物影响消费者健康，但同时也认为潜在的风险值得关注，如食用转基因食品能否改变人的遗传特性等。

“每个转基因技术产出的产品都不一样，要个案分析。例如导入的抗虫基因，分泌蛋白杀死虫子，只有这些昆虫有被杀死的机制，才能杀死昆虫。而人没有这种机制，这种转基因对人就基本无害。”谢震说。

“一把钥匙开一把锁，分离出的基因 Bt 蛋白，具有专一性，只对棉铃虫起作用，不抗蚜虫，对家蚕都没有伤害。”朱祯认为，抗虫转基因作物中的 Bt 蛋白是一种高度专一的杀虫蛋白，其他昆虫、哺乳动物和人类肠道细胞没有 Bt 蛋白的结合位点，因此不会影响到人类健康。

彭于发也认同这一观点。他告诉记者，转基因水稻中的杀虫蛋白，可与鳞翅目害虫肠道上皮细胞的特异性受体结合，引起害虫肠麻痹，造成害虫死亡。只有鳞翅目害虫的肠壁细胞上含有这种蛋白的结合位点，而其他昆虫和动物肠道上皮细胞没有该蛋白的结合位点，因此不会造成伤害。

不过，抗生素基因水平转移的风险还需注意。“转基因成功率非常低，加入抗生素基因可用来筛选转基因品系，能够提高转基因成功率，但抗生素基因转移的风险不好排除。”谢震提醒道。

中国农科院专家同样认为，基因水平转移使肠道内细菌有获得抗生素抗性的可能。尽管国际粮农组织和世界卫生组织专家组认为动物体摄入抗性基因后，其水平转移到肠道细菌并对动物产生不利影响的概率很小，但仍需对其潜在的危险性进行评估。

“转基因大豆磨成大豆油，生产过程中抗生素基因变成碎片，基本不可能发生基因转移。相比较而言，因为我们滥用抗生素而产生的抗性细菌对人类健康危害程度要大得多。”谢震说。

## 细胞治疗类产品可按药品进行注册上市

为贯彻落实中共中央办公厅、国务院办公厅《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》（厅字〔2017〕42号）和《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》（国发〔2015〕44号），国家食品药品监督管理总局组织对《药品注册管理办法》进行了修订，起草了《药品注册管理办法(修订稿)》，现向社会公开征求意见。请于2017年11月25日前将有关意见以电子邮件形式反馈至国家食品药品监督管理总局(药品化妆品注册管理司)。

附件：药品注册管理办法(修订稿)

生物制品注册分类和申报资料要求(试行)

生物制品是指以微生物、细胞、动物或人源组织和体液等为起始原材料，用生物学技术制成，用于预防、治疗和诊断人类疾病的制剂，如疫苗、血液制品、生物技术药物、微生态制剂、免疫调节剂、诊断制品等。

为便于生物制品注册申报和管理，将生物制品分为预防性生物制品和治疗性生物制品两类。预防用生物制品是指用于传染病或其他疾病预防的细菌性疫苗、病毒性疫苗、类毒素等人用生物制品。

细胞治疗类产品可以按药报：治疗用生物制品是指采用不同表达系统的工程细胞(如细菌、酵母、昆虫、植物和哺乳动物细胞)所制备的蛋白质、多肽及其衍生物，包括细胞因子、纤维蛋白溶解酶原激活因子、重组血浆因子、生长因子、

融合蛋白、酶、受体、激素和单克隆抗体等；也包括从人或者动物组织提取的单组分的内源性蛋白；以及基因治疗产品、变态反应原制品、由人或动物的组织或者体液提取或者通过发酵制备的具有生物活性的多组份制品、微生态制品等生物制品。申请人欲将细胞治疗类产品按药品进行注册上市的，可按治疗用生物制品相应类别要求进行申报。

按照药品管理的体外诊断试剂，包括用于血源筛查的体外诊断试剂和采用放射性核素标记的体外诊断试剂。

申请人欲将细胞治疗类产品按药品进行注册上市的，可按治疗用生物制品相应类别要求进行申报。

对于治疗用疫苗产品，申请人可根据产品主要用途自行选择按预防用或治疗用生物制品进行申报。审评部门将依据申请人的申请，按照相应类别的技术要求进行技术审评。

目前，细胞治疗及临床转化应用已成为我国“十三五”健康保障发展的重大课题，随着细胞治疗产品临床疗效和治疗价值日益凸显，相关研究受到业界广泛关注，急盼国家出台相关指导原则给予引导。

为此，药审中心积极落实总局的工作部署，经过深入调研、讨论、多方征集意见后，形成了《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(修订稿)》。

为进一步了解企业的研发实际和未来发展需求，引导与药品技术要求相适应的转化对接，指导规范拟作为药品的细胞治疗产品的研发申报，加快推进指导原则对外发布，药审中心已经在7月底召开了专家座谈会，邀请有关研发机构一线技术专家就《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(修订稿)》的药学专业和总论部分的焦点问题进行了研究和讨论。药审中心主任许嘉齐、合规检查首席科学家王刚博士出席会议。

许嘉齐主任表示：药审中心持续深入推进药品审评审批制度改革，致力于加强拟作为药品研发的细胞治疗领域的技术审评工作，为中国医药产业创新发展提供坚实保障。

研发科学家和审评科学家应积极面对新的科技革命和产业变革，围绕指导原则各抒己见、畅所欲言，提出宝贵意见，共同推进细胞领域药品的研发和技术审评。要紧跟国际前沿，跳出传统药物监管的思维，坚持以临床价值为导向，管理

与研发并肩前行，本着审慎研发、审评、管理的同时，也为研发科学家留出科学研究的空间，共同促进和保护公众的健康。

王刚博士就目前全球范围内的细胞治疗现状和中国的申报实际进行了介绍，鼓励研发机构将细胞治疗产品在中国申报。他表示，药审中心将不断完善管理体制机制，加强与业界的沟通交流，共同探讨和应对细胞治疗产品研发和申报中的难题，进一步推动我国细胞治疗药品产业的发展和壮大。

会上，来自不同研发机构的技术专家代表根据研发经验，从干细胞、基因载体和免疫细胞几个方面对细胞治疗产品的风险管控和特殊关注点作了主题报告。与会专家就本指导原则药学专业和总论部分的内容逐一发表了意见和建议，与药审中心起草组人员就细胞治疗产品的科学原则、技术要求、特殊性考虑和风险控制等进行了充分讨论，最后达成一致共识。

专家们一致表示，该指导原则制定及时，框架和内容科学合理，符合细胞治疗产品作为药品研发的规律，建议对文中个别文字和内容进行修改和完善后，尽快对外发布。

药审中心表示，将认真听取各方意见建议，对指导原则进一步修改完善并报总局同意后及时向社会发布，以促进我国细胞治疗药品的研究与发展，推动我国医药产业释放更大活力。

## 风湿、类风湿 480 亿市场，靶向药物争锋

10月12日是世界关节炎日。世界卫生组织数据显示，全球关节炎患者高达3.55亿人；随着老龄化社会的到来，在肥胖症、糖尿病流行性疾病及环境因素影响下，中国关节炎病人超过1亿人。

关节炎性疾病由风湿、类风湿性关节炎两类不同疾病构成，而两者不能混为一谈。风湿性关节炎是一种常见的急性或慢性结缔组织炎症；类风湿关节炎是影响全身的免疫性疾病。中国类风湿性关节炎约占0.4%，全国有400多万类风湿关节炎患者，占全球类风湿关节炎群体的16.88%；女性患病人数是男性的3倍，中年妇女比较容易发病，但是任何年龄者皆有发病可能性，而中国类风湿性关节炎缓解率仅为8.6%，残疾率高达50.3%，严重影响了个人和家庭的生活。

### 骨关节炎市场刚性需求

骨关节炎属于常见、多发病，也是一种退行性疾病，是人体衰老及风湿导致的骨关节局部病变。膝关节韧带损伤、半月板损伤、关节内的骨折或膝关节手术者发生骨关节炎概率较高，发病年龄也会提前；先天性膝内翻或膝外翻，也导致膝关节负重不均匀，也是骨关节炎病高危人群。主要采用关节置换术和药物治疗的方法。随着新药的问世，化学药物、生物工程抗体类及中成药、多肽类辅助疗法逐渐受到人类的关注。

### 市场品类结构生变

目前，风湿性关节炎和类风湿性关节炎治疗药物主要由非甾体抗炎药物、抗风湿改善症状药物、生物抗体、糖皮质激素、中成药等五个大类构成。

2016 年，全球畅销 500 强药物中风湿、类风湿性关节炎总体市场达到了 520 亿元，同比上一年增长 6.99%。销售额领先的 TOP10 品种是阿达木单抗、英夫利西单抗、依那西普、优特克单抗、戈利木单抗、阿巴西普、苏金单抗、托珠单抗、赛妥珠单抗和阿普斯特。抗体类药物占据了 10 席，占全球风湿、类风湿性关节炎原研药市场的 90%。

### 国内市场大相径庭



中国对于风湿性、类风湿性关节炎学科研究起步较晚，但是发展较快。中华医学会风湿病学分会《风湿病学诊断和治疗指南》、《类风湿关节炎诊断及治疗指南》发布后，细化、规范了这一类药物的应用。不但使医患因之受益，也推动了风湿性、类风湿性关节炎市场的增长。

据米内网数据显示，2016 年国内重点城市公立医院骨关节用药市场已达到了 30.63 亿元，同比上一年增长了 8.91%，其中包括了抗炎、抗风湿化学药物、关节肌肉局部用药和多肽类药物等 66 个品种。据《2017 年度中国医药市场发展蓝皮书》显示，国内风湿、类风湿性关节炎药物市场为 480 亿元，其中化学药物

占据 66.31%，中成药占据 24.60%，生物类制品占据 9%。纵观国内临床用药市场，基础用药逐渐与国外接轨，而高端市场仍有较大差距。

### 国内骨关节 TOP10 药物



据米内网数据显示，2016 年国内重点城市公立医院骨关节 TOP10 药物占据其总体市场的 78.26%。具体品种是氟比洛芬酯、氨基葡萄糖、鹿瓜多肽、重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白、帕瑞昔布、骨肽、羟氯喹、骨瓜提取物、玻璃酸钠和塞来昔布。

从上述品种可以看出，国外畅销的抗体类药物尚未进入国内市场视野。受其价格昂贵及未进入医保的影响，绝大多数患者对于高端药物市场无缘。用于类风湿性关节炎的惟一国产生物工程药物是注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白。总体而言，生物工程类药物使用的概率与国外仍有极大的差距。

### 靶向制剂氟比洛芬领军

氟比洛芬是非甾体消炎镇痛药的优秀品种之一，也是同类药物中作用强、治疗剂量较小的药物。用于类风湿关节炎、骨关节炎、强直性脊柱炎、外伤疼痛和其他疼痛的治疗。



据米内网数据显示，2016 年国内重点城市公立医院氟比洛芬用药金额 6.40

亿元，同比上一年增长了 28.88%。北京泰德制药的氟比洛芬酯注射液“凯纷”占据了 83.59%，氟比洛芬巴布膏“泽普思”占据了 16.41%，国内氟比洛芬总体市场已超过 40 亿的规模。

氟比洛芬酯靶向注射液“凯纷”是以脂微球为药物载体的非甾体类镇痛剂。药物进入体内靶向分布到关节病变部位从脂微球中释放出来，抑制前列腺素的合成而发挥镇痛作用。凯纷耐受性好，能准确地达到病灶部位发生作用，达到骨关节消炎镇痛的目的。泽普思是日本三笠公司制造，由北京泰德制药分装，是透皮强、起效快、镇痛效果显著的外用贴剂。

### 重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白亮点

生物制剂成功用于风湿病治疗后，标志着人类抵制风湿病的手段逐渐步入生物大分子药物空间。TNF- $\alpha$  拮抗剂是目前应用最广泛的生物制剂，我国开发的重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白已是 TNF- $\alpha$  拮抗剂中的亮点。

生物工程制剂对于类风湿性疾病显著优于非甾体抗炎药物，在类风湿关节炎、强直性脊柱炎和成人中度及重度斑块状银屑病治疗中发挥了作用。原研药依那西普于 2012 年引入中国市场，过高的价格影响了其市场的进一步扩大。

2005 年三生国健药业(上海)率先获得重组人 II 型肿瘤坏死因子受体(TNFR)-抗体融合蛋白注册批文，商品名为益赛普。随后 2011 年上海赛金生物医药的 TNFR 抗体融合蛋白获得批准，商品名为强克;2015 年浙江海正药业的同类药物获准上市，商品名为安佰诺;从而形成三足鼎立的格局。



据米内网数据显示，2016 年国内重点城市公立医院 TNFR 抗体融合蛋白市场为 2.19 亿元，同比上一年增长了 7.78%。统计数据显示，国内重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白临床用药已达到了 16.80 亿元的市场规模。三生国健药业(上海)的益赛普占据了 TNF- $\alpha$  拮抗剂市场的 60%。2017 版《国家医保药品

目录》刊载了重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白，对未来市场的放量具有重要意义。

### 国内骨关节新品接踵而来

托法替布(Tofacitinib)是辉瑞公司推出的首个新型类风湿关节炎口服靶向药物 JAK 激酶抑制剂。临床用于治疗类风湿关节炎能够阻止细胞内可导致类风湿关节炎的炎症细胞因子的信号转导。是唯一被纳入《美国风湿病学会 2015 年类风湿病关节炎治疗指南》的 JAK 激酶抑制剂，目前已在全球 80 多个国家获批上市。据辉瑞公司年报数据，2016 年全球托法替布市场 9.27 亿美元，增长率 77.25%。

2017 年 3 月 10 日中国 CFDA 批准辉瑞生产托法替布的注册，商品名尚杰(Xeljanz)。2017 年 8 月 13 日正式在中国上市;用于中度至重度活动性类风湿性关节炎(RA)成人患者的治疗。

据 CFDA 官网公开信息，华润赛科药业(CXHL1400029/30 京)，齐鲁制药(CXHL1400764/65 鲁)已开发申报了托法替布原料药及片剂。据称海正药业已获托法替布批件(2016L03854)。截至目前为止，国内已有 30 多家制药公司涉足了托法替布的开发。

## 专题报告—审评审批制度改革

### 医药行业重大政策变革！中办、国办印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》

近日，中共中央办公厅、国务院办公厅印发了《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》，并发出通知，要求各地区各部门结合实际认真贯彻落实。

《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》全文如下。当前，我国药品医疗器械产业快速发展，创新创业方兴未艾，审评审批制度改革持续推进。但总体上看，我国药品医疗器械科技创新支撑不够，上市产品质量与国际先进水平存在差距。为促进药品医疗器械产业结构调整和技术创新，提高产

业竞争力，满足公众临床需要，现就深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新提出以下意见。

## 一、改革临床试验管理

**（一）临床试验机构资格认定实行备案管理。**具备临床试验条件的机构在食品药品监管部门指定网站登记备案后，可接受药品医疗器械注册申请人委托开展临床试验。临床试验主要研究者应具有高级职称，参加过3个以上临床试验。注册申请人可聘请第三方对临床试验机构是否具备条件进行评估认证。鼓励社会力量投资设立临床试验机构。临床试验机构管理规定由食品药品监管总局会同国家卫生计生委制定。

**（二）支持临床试验机构和人员开展临床试验。**支持医疗机构、医学研究机构、医药高等学校开展临床试验，将临床试验条件和能力评价纳入医疗机构等级评审。对开展临床试验的医疗机构建立单独评价考核体系，仅用于临床试验的病床不计入医疗机构总病床，不规定病床效益、周转率、使用率等考评指标。鼓励医疗机构设立专职临床试验部门，配备职业化的临床试验研究者。完善单位绩效工资分配激励机制，保障临床试验研究者收入水平。鼓励临床医生参与药品医疗器械技术创新活动，对临床试验研究者在职务提升、职称晋升等方面与临床医生一视同仁。允许境外企业和科研机构在我国依法同步开展新药临床试验。

**（三）完善伦理委员会机制。**临床试验应符合伦理道德标准，保证受试者在自愿参与前被告知足够的试验信息，理解并签署知情同意书，保护受试者的安全、健康和权益。临床试验机构应成立伦理委员会，负责审查本机构临床试验方案，审核和监督临床试验研究者的资质，监督临床试验开展情况并接受监管部门检查。各地可根据需要设立区域伦理委员会，指导临床试验机构伦理审查工作，可接受不具备伦理审查条件的机构或注册申请人委托对临床试验方案进行伦理审查，并监督临床试验开展情况。卫生计生、中医药管理、食品药品监管等部门要加强对伦理委员会工作的管理指导和业务监督。

**（四）提高伦理审查效率。**注册申请人提出临床试验申请前，应先将临床试验方案提交临床试验机构伦理委员会审查批准。在我国境内开展多中心临床试验的，经临床试验组长单位伦理审查后，其他成员单位应认可组长单位的审查结论，不再重复审查。国家临床医学研究中心及承担国家科技重大专项和国家重点研发

计划支持项目的临床试验机构，应整合资源建立统一的伦理审查平台，逐步推进伦理审查互认。

**(五) 优化临床试验审批程序。**建立完善注册申请人与审评机构的沟通交流机制。受理药物临床试验和需审批的医疗器械临床试验申请前，审评机构应与注册申请人进行会议沟通，提出意见建议。受理临床试验申请后一定期限内，食品药品监管部门未给出否定或质疑意见即视为同意，注册申请人可按照提交的方案开展临床试验。临床试验期间，发生临床试验方案变更、重大药学变更或非临床研究安全性问题的，注册申请人应及时将变更情况报送审评机构；发现存在安全性及其他风险的，应及时修改临床试验方案、暂停或终止临床试验。药品注册申请人可自行或委托检验机构对临床试验样品出具检验报告，连同样品一并报送药品审评机构，并确保临床试验实际使用的样品与提交的样品一致。优化临床试验中涉及国际合作的人类遗传资源活动审批程序，加快临床试验进程。

**(六) 接受境外临床试验数据。**在境外多中心取得的临床试验数据，符合中国药品医疗器械注册相关要求的，可用于在中国申报注册申请。对在中国首次申请上市的药品医疗器械，注册申请人应提供是否存在人种差异的临床试验数据。

**(七) 支持拓展性临床试验。**对正在开展临床试验的用于治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段疾病的药品医疗器械，经初步观察可能获益，符合伦理要求的，经知情同意后可在开展临床试验的机构内用于其他患者，其安全性数据可用于注册申请。

**(八) 严肃查处数据造假行为。**临床试验委托协议签署人和临床试验研究者是临床试验数据的第一责任人，须对临床试验数据可靠性承担法律责任。建立基于风险和审评需要的检查模式，加强对非临床研究、临床试验的现场检查和有因检查，检查结果向社会公开。未通过检查的，相关数据不被接受；存在真实性问题的，应及时立案调查，依法追究相关非临床研究机构和临床试验机构责任人、虚假报告提供责任人、注册申请人及合同研究组织责任人的责任；拒绝、逃避、阻碍检查的，依法从重处罚。注册申请人主动发现问题并及时报告的，可酌情减免处罚。

## 二、加快上市审评审批

**(九) 加快临床急需药品医疗器械审评审批。**对治疗严重危及生命且尚无有

效治疗手段疾病以及公共卫生方面等急需的药品医疗器械，临床试验早期、中期指标显示疗效并可预测其临床价值的，可附带条件批准上市，企业应制定风险管控计划，按要求开展研究。鼓励新药和创新医疗器械研发，对国家科技重大专项和国家重点研发计划支持以及由国家临床医学研究中心开展临床试验并经中心管理部门认可的新药和创新医疗器械，给予优先审评审批。

**(十) 支持罕见病治疗药品医疗器械研发。**国家卫生计生委或由其委托有关行业协（学）会公布罕见病目录，建立罕见病患者登记制度。罕见病治疗药品医疗器械注册申请人可提出减免临床试验的申请。对境外已批准上市的罕见病治疗药品医疗器械，可附带条件批准上市，企业应制定风险管控计划，按要求开展研究。

**(十一) 严格药品注射剂审评审批。**严格控制口服制剂改注射制剂，口服制剂能够满足临床需求的，不批准注射制剂上市。严格控制肌肉注射制剂改静脉注射制剂，肌肉注射制剂能够满足临床需求的，不批准静脉注射制剂上市。大容量注射剂、小容量注射剂、注射用无菌粉针之间互改剂型的申请，无明显临床优势的不予批准。

**(十二) 实行药品与药用原辅料和包装材料关联审批。**原料药、药用辅料和包装材料在审批药品注册申请时一并审评审批，不再发放原料药批准文号，经关联审评审批的原料药、药用辅料和包装材料及其质量标准在指定平台公示，供相关企业选择。药品上市许可持有人对生产制剂所选用的原料药、药用辅料和包装材料的质量负责。

**(十三) 支持中药传承和创新。**建立完善符合中药特点的注册管理制度和技术评价体系，处理好保持中药传统优势与现代药品研发要求的关系。中药创新药，应突出疗效新的特点；中药改良型新药，应体现临床应用优势；经典名方类中药，按照简化标准审评审批；天然药物，按照现代医学标准审评审批。提高中药临床研究能力，中药注册申请需提交上市价值和资源评估材料，突出以临床价值为导向，促进资源可持续利用。鼓励运用现代科学技术研究开发传统中成药，鼓励发挥中药传统剂型优势研制中药新药，加强中药质量控制。

**(十四) 建立专利强制许可药品优先审评审批制度。**在公共健康受到重大威胁情况下，对取得实施强制许可的药品注册申请，予以优先审评审批。公共健康

受到重大威胁的情形和启动强制许可的程序，由国家卫生计生委会同有关部门规定。

### 三、促进药品创新和仿制药发展

**(十五) 建立上市药品目录集。**新批准上市或通过仿制药质量和疗效一致性评价的药品，载入中国上市药品目录集，注明创新药、改良型新药及与原研药品质量和疗效一致的仿制药等属性，以及有效成份、剂型、规格、上市许可持有人、取得的专利权、试验数据保护期等信息。

**(十六) 探索建立药品专利链接制度。**为保护专利权人合法权益，降低仿制药专利侵权风险，鼓励仿制药发展，探索建立药品审评审批与药品专利链接制度。药品注册申请人提交注册申请时，应说明涉及的相关专利及其权属状态，并在规定期限内告知相关药品专利权人。专利权存在纠纷的，当事人可以向法院起诉，期间不停止药品技术审评。对通过技术审评的药品，食品药品监管部门根据法院生效判决、裁定或调解书作出是否批准上市的决定；超过一定期限未取得生效判决、裁定或调解书的，食品药品监管部门可批准上市。

**(十七) 开展药品专利期限补偿制度试点。**选择部分新药开展试点，对因临床试验和审评审批延误上市的时间，给予适当专利期限补偿。

**(十八) 完善和落实药品试验数据保护制度。**药品注册申请人在提交注册申请时，可同时提交试验数据保护申请。对创新药、罕见病治疗药品、儿童专用药、创新治疗用生物制品以及挑战专利成功药品注册申请人提交的自行取得且未披露的试验数据和其他数据，给予一定的数据保护期。数据保护期自药品批准上市之日起计算。数据保护期内，不批准其他申请人同品种上市申请，申请人自行取得的数据或获得上市许可的申请人同意的除外。

**(十九) 促进药品仿制生产。**坚持鼓励创新与促进药品仿制生产、降低用药负担并重，定期发布专利权到期、终止、无效且尚无仿制申请的药品清单，引导仿制药研发生产，提高公众用药可及性。完善相关研究和评价技术指导原则，支持生物类似药、具有临床价值的药械组合产品的仿制。加快推进仿制药质量和疗效一致性评价。

**(二十) 发挥企业的创新主体作用。**鼓励药品医疗器械企业增加研发投入，加强新产品研发和已上市产品的继续研究，持续完善生产工艺。允许科研机构

科研人员在承担相关法律责任的前提下申报临床试验。使用国家财政拨款开展新药和创新医疗器械研发及相关技术研究并作为职务科技成果转化的，单位可以规定或与科研人员约定奖励和报酬的方式、数额和时限，调动科研人员参与的积极性，促进科技成果转移转化。

**(二十一) 支持新药临床应用。**完善医疗保险药品目录动态调整机制，探索建立医疗保险药品支付标准谈判机制，及时按规定将新药纳入基本医疗保险支付范围，支持新药研发。各地可根据疾病防治需要，及时将新药纳入公立医院药品集中采购范围。鼓励医疗机构优先采购和使用疗效明确、价格合理的新药。

#### **四、加强药品医疗器械全生命周期管理**

**(二十二) 推动上市许可持有人制度全面实施。**及时总结药品上市许可持有人制度试点经验，推动修订药品管理法，力争早日在全国推开。允许医疗器械研发机构和科研人员申请医疗器械上市许可。

**(二十三) 落实上市许可持有人法律责任。**药品上市许可持有人须对药品临床前研究、临床试验、生产制造、销售配送、不良反应报告等承担全部法律责任，确保提交的研究资料和临床试验数据真实、完整、可追溯，确保生产工艺与批准工艺一致且生产过程持续合规，确保销售的各批次药品与申报样品质量一致，确保对上市药品进行持续研究，及时报告发生的不良反应，评估风险情况，并提出改进措施。

医疗器械上市许可持有人须对医疗器械设计开发、临床试验、生产制造、销售配送、不良事件报告等承担全部法律责任，确保提交的研究资料和临床试验数据真实、完整、可追溯，确保对上市医疗器械进行持续研究，及时报告发生的不良事件，评估风险情况，并提出改进措施。

受药品医疗器械上市许可持有人委托进行研发、临床试验、生产制造、销售配送的企业、机构和个人，须承担法律法规规定的责任和协议约定的责任。

**(二十四) 建立上市许可持有人直接报告不良反应和不良事件制度。**上市许可持有人承担不良反应和不良事件报告的主体责任，隐瞒不报或逾期报告的，依法从严惩处。食品药品监管部门应对报告的不良反应和不良事件进行调查分析，视情责令上市许可持有人采取暂停销售、召回、完善质量控制等措施。

**(二十五) 开展药品注射剂再评价。**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。

**(二十六) 完善医疗器械再评价制度。**上市许可持有人须根据科学进步情况和不良事件评估结果，主动对已上市医疗器械开展再评价。再评价发现产品不能保证安全、有效的，上市许可持有人应及时申请注销上市许可；隐匿再评价结果、应提出注销申请而未提出的，撤销上市许可并依法查处。

**(二十七) 规范药品学术推广行为。**药品上市许可持有人须将医药代表名单在食品药品监管部门指定的网站备案，向社会公开。医药代表负责药品学术推广，向医务人员介绍药品知识，听取临床使用的意见建议。医药代表的学术推广活动应公开进行，在医疗机构指定部门备案。禁止医药代表承担药品销售任务，禁止向医药代表或相关企业人员提供医生个人开具的药品处方数量。医药代表误导医生使用药品或隐匿药品不良反应的，应严肃查处；以医药代表名义进行药品经营活动的，按非法经营药品查处。

## 五、提升技术支撑能力

**(二十八) 完善技术审评制度。**建立审评为主导、检查检验为支撑的技术审评体系，完善审评项目管理制度、审评机构与注册申请人会议沟通制度、专家咨询委员会制度，加强内部管理，规范审评流程。组建以临床医学专业人员为主，药学、药理毒理学、统计学等专业人员组成的药品审评团队，负责新药审评。组建由临床医学、临床诊断、机械、电子、材料、生物医学工程等专业人员组成的医疗器械审评团队，负责创新医疗器械审评。除生产工艺等技术秘密外，审评结论及依据全部公开，接受社会监督。统一第二类医疗器械审评标准，逐步实现国家统一审评。

**(二十九) 落实相关工作人员保密责任。**参与药品医疗器械受理审查、审评审批、检查检验等监管工作的人员，对注册申请人提交的技术秘密和试验数据负有保密义务。违反保密义务的，依法依规追究责任，处理结果向社会公开；涉嫌犯罪的，移交司法机关追究刑事责任。完善对注册申请材料的管理，确保查阅、复制情况可追溯。

**(三十) 加强审评检查能力建设。**将药品医疗器械审评纳入政府购买服务范围，提供规范高效审评服务。加快药品医疗器械审评审批信息化建设，制定注册申请电子提交技术要求，完善电子通用技术文档系统，逐步实现各类注册申请的电子提交和审评审批。建立上市药品医疗器械品种档案。

**(三十一) 落实全过程检查责任。**药品医疗器械研发过程和药物非临床研究质量管理规范、药物临床试验质量管理规范、医疗器械临床试验质量管理规范执行情况，由国家食品药品监管部门组织检查。药品医疗器械生产过程和生产质量管理规范执行情况，由省级以上食品药品监管部门负责检查。药品医疗器械经营过程和经营质量管理规范执行情况，由市县两级食品药品监管部门负责检查。检查发现问题的，应依法依规查处并及时采取风险控制措施；涉嫌犯罪的，移交司法机关追究刑事责任。推动违法行为处罚到人，检查和处罚结果向社会公开。

**(三十二) 建设职业化检查员队伍。**依托现有资源加快检查员队伍建设，形成以专职检查员为主体、兼职检查员为补充的职业化检查员队伍。实施检查员分级管理制度，强化检查员培训，加强检查装备配备，提升检查能力和水平。

**(三十三) 加强国际合作。**深化多双边药品医疗器械监管政策与技术交流，积极参与国际规则和标准的制定修订，推动逐步实现审评、检查、检验标准和结果国际共享。

## 六、加强组织实施

**(三十四) 加强组织领导。**各地区各有关部门要充分认识深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的重要意义，高度重视药品医疗器械审评审批改革和创新工作，将其作为建设创新型国家、促进高科技产业发展的重要内容予以支持，加强统筹协调，细化实施方案，健全工作机制，切实抓好任务落实。坚持运用法治思维和法治方式推进改革，不断完善相关法律法规和制度体系，改革措施涉及法律修改或需要取得相应授权的，按程序提请修改法律或由立法机关授权后实施。

**(三十五) 强化协作配合。**充分发挥药品医疗器械审评审批制度改革部际联席会议制度的作用，及时研究解决改革中遇到的矛盾和问题。国家食品药品监管部门要发挥好牵头作用，抓好改革具体实施，协调推进任务落实。各相关部门要依法履职，分工协作，形成改革合力。发展改革部门要支持医药高科技产品的发展，将临床试验机构建设纳入医疗机构建设发展的重要内容。科技部门要加强医

药科技发展规划和指导，抓好新药和创新医疗器械研发相关科技计划（专项、基金）的实施。工业和信息化部门要加强医药产业发展和指导，强化临床用药生产保障。财政部门要做好药品医疗器械审评审批、检查检验所需经费保障。人力资源社会保障部门要做好医疗保险政策支持新药发展相关工作。卫生计生部门要加强对临床试验机构建设的指导，加强伦理委员会管理和临床试验研究者培训。知识产权部门要做好与专利有关的药品医疗器械知识产权保护工作。中医药管理部门要做好中医药创新工作。

（三十六）**做好宣传解释**。正面宣传鼓励药品医疗器械创新的重要意义，加强审评审批制度改革重要政策、重大措施解读，及时解答社会各界关注的热点问题，主动回应社会关切，合理引导各方预期，营造改革实施的良好舆论氛围。

## 中国拟有条件接受境外临床试验数据，新药上市不再“慢半拍”

10月20日，国家食药监总局药审中心发布关于《接受境外临床试验数据的技术要求》征求意见稿（下称“征求意见稿”），称将有条件接受境外临床试验数据。

尤其值得注意的是，在征求意见稿的附则中，药审中心规定：对于用于危重疾病、罕见病、儿科用药且缺乏有效治疗手段的药品注册申请，经评估其境外临床试验数据属于“部分接受”情形的，可采用有条件接受临床试验数据方式，在药品上市后收集进一步的有效性和安全性数据用于评价。

此前，中办、国办联合发布《关于深化审评审批制度改革，鼓励药品医疗器械创新的意见》，明确进口创新药接受境外临床实验数据。10月9日，食药监总局药品化妆品注册管理司司长王立丰强调，在境外临床试验数据的接收上，并不是临床试验数据的无条件互认，而是“有条件的”。

如今相关“条件”明晰。

根据征求意见稿要求，接受境外临床试验数据，首先应符合我国注册相关要求，药品上市许可持有人应确保其真实性、完整性、准确性和可溯源性，并接受国家食品药品监督总局的监督检查，其次还应证明不存在人种差异。

征求意见稿还鼓励外国药企药品上市许可持有人从区域和人种等多角度进行种族敏感性分析，为有效性和安全性评价提供支持；药品的有效性数据和安全

性数据，包括境外关键临床试验及数据和在我国开展的临床试验及数据，既要整体上确证研究药物的有效性，分析总体安全性，还要分析中国亚组与全球人群疗效的一致性，以及分析中国患者与总体人群间的一致性。

“药品审评审批制度还有不尽合理之处。近十年来，我国上市的一些典型的新药，上市的时间平均要比欧美晚 5-7 年，国外都已经用了六七年了，中国才上市，这就是因为很多制度设计造成了新药在中国上市慢半拍。”

10 月 9 日，国家食品药品监督管理总局副局长吴浈回答媒体提问时就开门见山，指出长期困扰中国医疗行业、影响中国患者用药的药品审评审批问题。

吴浈指出，根据数据统计，2001 年到 2016 年，发达国家批准上市的创新新药 433 种，在中国上市的只有一百多，只占 30%，因为这个现状存在，所以现在网上购买药品，也包括个人从境外携带药品的现象越来越多，存在很多隐患。

“比如创新药在国外完成一期临床以后，才可以到国内申请来临床试验，就是晚一步，慢半拍，做不到同步，某种程度上迟滞了一些国外创新药在中国批准上市。”

而此次《接受境外临床试验数据的技术要求》征求意见稿的出台，将改善中国癌症患者此前长时期无望用上最新药物的困境。广大的罕见病患者也将从中受益。

## 【附】接受境外临床试验数据的技术要求（征求意见稿）

### 第一章 总则

第一条 为更好满足公众用药需求，加快药品在我国的上市进程，依据《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》的规定，根据我国药品注册监管实际，参考国际药品注册的技术要求，制订本要求。

第二条 鼓励开展全球同步研发，全球同步研发的临床试验数据，符合我国临床试验数据注册管理要求的，均可用于我国药品注册申请。

第三条 用于我国药品注册申请的境外临床试验数据，药品上市许可持有人应确保其真实性、完整性、准确性和可溯源性，并接受国家食品药品监督总局的监督检查。

### 第二章 接受境外临床试验完整性的要求

第四条 境外临床试验用于我国药品注册申请的，应提供境外所有临床试验

与数据，不得选择性提供临床试验与数据，保证临床试验与数据的完整性是接受注册申请的基本要求。

第五条 对于全球同步临床研发的，提交药品注册申请时，应将境内外各类临床试验汇总，形成完整的临床试验数据包，方可用于在我国的药品注册申请。

第六条 对于已有境外早期临床试验，后续在境内进行临床研发的，药品上市许可持有人应对早期临床试验与数据进行评价，具备完整临床试验与数据的，经与药品审评中心沟通交流后，可用于支持后续临床试验。

第七条 对于所有临床试验已在境外完成尚未在一国上市的，应提供完整的境外临床试验数据包；已在一国上市的，还应提供安全性、有效性更新数据，方可用于在中国的注册申报。

第八条 在境外开展仿制药研发，具备完整可评价临床试验与数据的，可用于在中国的药品注册申报。

### 第三章 接受境外临床试验数据的质量要求

第九条 境外临床试验数据的产生过程，应符合 ICH 临床试验管理规范（GCP）的相关要求，并与我国 GCP 规范要求相一致。

第十条 境外临床试验数据用于药品注册申请的，药品上市许可持有人应保证临床试验数据的真实性、完整性、准确性和可溯源性。

第十一条 药品上市许可持有人应保障境外临床试验设计科学合理、临床试验质量管理体系符合要求、数据统计分析准确完整。

第十二条 为保障临床试验数据质量，对于全球同步研发且在我国开展临床试验的，药品上市许可持有人在实施关键临床试验之前，可与药品审评机构进行沟通，确保关键临床试验的设计符合药品注册的基本要求。

### 第四章 提交境外临床试验数据的基本技术要求

第十三条 提交境外临床试验数据用于中国药品注册申请的资料，应包括生物药剂学、临床药理学、有效性和安全性资料数据，鼓励药品上市许可持有人采用通用技术文件格式（CTD）提交。

第十四条 生物药剂学，应提供生物利用度和生物等效性相关的重要体外或体内数据和结果，为剂型确定和临床研发过程中制剂工艺优化提供支持依据和数据衔接。

第十五条 临床药理学，主要包括药代动力学和药效学。鼓励药品上市许可持有人从区域和人种等多角度进行种族敏感性分析，为有效性和安全性评价提供支持。

第十六条 有效性数据，主要包括境外关键临床试验及数据，和在我国开展的临床试验及数据，既要整体上确证研究药物的有效性，还要分析中国亚组与全球人群疗效的一致性。

第十七条 安全性数据，包括境内外所有用于安全性评价的数据，既要分析总体安全性，还要分析中国患者与总体人群间的一致性。

第十八条 境外临床试验数据应支持有效性和安全性评价，药品上市许可持有人应考虑符合我国药品注册管理要求，在对完整临床试验数据包分析的基础上，对关键性临床试验数据进行评价，以确证研究药物的有效性；遵循人用药品注册技术国际协调会议（ICH）关于接受外国临床资料的种族因素（E5）指南要求，分析中国患者亚组人群与全球人群的一致性，以支持境外临床试验结果外推至中国患者人群。

## 第五章 境外临床试验数据的可接受性

第十九条 依据临床试验数据的质量，对临床试验数据接受分为完全接受、部分接受与不接受。

第二十条 完全接受。境外临床试验数据真实可靠，符合 GCP 和临床试验核查要求；境外临床研究数据支持目标适应症的有效性和安全性评价；不存在影响疗效和安全性的种族敏感性因素。在符合我国药品注册管理要求情况下，境外临床试验数据支持药品注册申请。

第二十一条 部分接受。境外临床试验数据真实可靠，符合 GCP 和临床试验核查要求；境外临床研究数据支持目标适应症的有效性和安全性评价；但存在影响疗效和安全性的种族敏感性因素。境外研究数据外推至我国患者的有效性和安全性评价存在不确定性。药品上市许可持有人应根据影响因素分析情况，与监管部门进行充分讨论后，有针对性地开展相应临床试验。

第二十二条 不接受。境外临床试验数据在真实性、完整性、准确性和可溯源性方面存在重大问题，境外临床试验数据不能充分支持目标适应症的有效性和安全性评价，或同时存在影响疗效和安全性的种族敏感性因素的，药品上市许可

持有人应按照创新药研发思路，在我国开展系统临床试验，确证研究药物的有效性和安全性。

## 第六章 附则

第二十三条 对于用于危重疾病、罕见病、儿科用药且缺乏有效治疗手段的药品注册申请，经评估其境外临床试验数据属于“部分接受”情形的，可采用有条件接受临床试验数据方式，在药品上市后收集进一步的有效性和安全性数据用于评价。

第二十四条 本要求自发布之日起施行。