

第 65 期

2018 年 6 月 28 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.....	3
三、投融资讯.....	3
四、政策法规.....	4
1、国家药监局：48 个 289 目录品种可豁免或简化 BE 试验.....	4
2、国家版罕见病名录终于落定 首批纳入 121 种罕见病.....	5
3、国家卫健委发文了！鼓励发展这 3 类独立医疗机构.....	5
4、广东宣布大规模调整医疗布局.....	6
5、国家卫健委：公立医院部分服务可委托给第三方医疗机构.....	7
五、科研进展.....	7
1、JCB：靶向表观遗传学蛋白可以预防乳腺癌.....	7
2、JAMA：科学家发现 6 个与胰腺癌风险增加相关的基因突变.....	9
3、Cancer Cell：美科学家发现克制白血病又不伤害正常造血的关键分子.....	10
4、Nat Commun：突破！靶向这 11 个促转移基因可完全抑制癌细胞转移.....	11
5、EMBO J：研究人员发现控制恶性胶质瘤转移的遗传学机制.....	12

一、新药上市

商品名	通用名	企业	适应症	批准单位	时间	备注
Olumiant	Baricitinib	礼来	成人中度至重度活动性类风湿性关节炎	FDA	2018年6月	
Biktarvy	BIC/FTC/TAF	吉利德	HIV-1 成人感染者的治疗	EC	2018年6月	在美国监管方面，Biktarvy 于今年 2 月初获得美国 FDA 批准，治疗 HIV-1 成人感染者。
Epidiolex	cannabidiol	GW Pharma	辅助治疗与 Lennox-Gastaut 综合征（LGS）和 Dravet 综合征（DS）相关的癫痫	FDA	2018年6月	
Cinryze	C1 酯酶抑制剂	Shire	6 岁及以上遗传性血管性水肿（HAE）儿童患者预防血管性水肿发作	FDA	2018年6月	成为美国首个也是唯一一个用于年龄低至 6 岁儿科 HAE 患者预防血管性水肿发作的药物
欣普尼	戈利木单抗注射液	西安杨森	抗风湿生物制剂	CFDA	2018年6月	中国首个每月皮下注射一次的新型抗风湿生物制剂
Keytruda	pembrolizumab	默沙东	治疗纵膈大 B 细胞淋巴瘤	FDA	2018年6月	Keytruda 成为获批治疗 PMBCL 的首个 PD-1 免疫疗法
Avastin	Bevacizumab+化疗	Roche	晚期（III 期或 IV 期）卵巢癌女性患者初次手术切除后的治疗	FDA	2018年6月	Avastin 在横跨 6 种不同类型癌症方面收获的 FDA 第 10 张批文
Keytruda	pembrolizumab	默沙东	复发性或转移性宫颈癌患者	FDA	2018年6月	成为获批治疗晚期宫颈癌的首个 PD-1 免疫疗法
戈诺卫		歌礼	抗丙肝 1 类创新药	CFDA	2018年6月	戈诺卫是首个由中国本土企业开发的直接抗病毒药物

二、临床试验进展

药品名	企业	适应症	临床试验结果
CAR-T 疗法 (Ib/II 期)	杨森+传奇生物	复发性或难治性多发性骨髓瘤	在美国 FDA 开启
Jakafi (II 期)	Incyte	联合皮质类固醇治疗类固醇难治性急性移植物抗宿主病	达到了主要终点, 治疗第 28 天时的总缓解率 (ORR) 达到了 55% (n=39/71)
Linzagolix (IIb 期)	ObsEva SA	治疗子宫内膜异位症相关的疼痛	患者在接受较高剂量 linzagolix 后雌二醇得到完全抑制, 在 75mg 剂量时获得了部分抑制
Empliciti 联合 Pomalyst (II 期)	BMS	治疗复发性/难治性多发性骨髓瘤	与泊马度胺+地塞米松 (Pd) 方案相比, EPd 方案使无进展生存期 (PFS) 实现了统计学意义和临床意义的显著延长
Ocrevus (III 期)	Roche	治疗原发进展型多发性硬化症	与安慰剂组相比, Ocrevus 治疗组残疾进展至需要轮椅的风险显著降低了 46% (6.2% vs 9.8%, p=0.022)
Juluca (III 期)	ViiV Healthcare	减少治疗中使用的药物数量来解决 HIV 感染者的长期毒性问题	2DR (两药方案) 治疗和 3DR 治疗组中, 经历病毒学失败的患者没有发生治疗产生的耐药性
Atogepant (IIb/III 期)	艾尔建	治疗慢性偏头痛	Atogepant 在所有剂量方案中达到了主要终点

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	徐诺药业	抗肿瘤新药研发	北极光创投、中山贝森医疗产业投资和中国汉鼎宇佑	非公开	B 轮
2	奕安济世	抗肿瘤和抗感染	高瓴资本	美元 3500 万	B 轮
3	美尔贝	高端医疗美容在线服务	深创投	人民币 1 亿	B 轮
4	禾连健康	医疗机构物联网解决方案	SenseTime	美元 7500 万	B 轮
5	花沐医疗	治疗颈椎疾病	华岭资本	未透露	A 轮
6	五色科技	第三方连锁化疗服务	招商局资本	亿元及以上	A 轮
7	思多科	无创诊断超声医疗	紫牛基金	数千万	天使轮

		设备			
8	英派药业	癌症药物研发	礼来亚洲基金	未透露	战略投资
9	丽珠单抗	单抗药物研发	LivzonInternationalLimited	1.8 亿美元	A 轮
10	卡威生物	化学制药	凯泰资本	1 亿元	战略投资
11	嘉和生物药业	单克隆抗体	盈科资本、观由基金	3.7 亿人民币	战略投资
12	新元素医药	新药研发	优选资本、中钰资本	数千万人民币	A+轮
13	晨泰医药	新药研发	启明创投、泰福资本	6500 万美元	A 轮
14	慕恩生物	微生物资源商业化	弘晖资本、广州越秀产业基金	6000 万人民币	Pre-A
15	药研社	临床研究领域服务平台	经纬中国、元璟资本	过亿人民币	A 轮
16	赛纳生物	基因测序仪平台研发	乔景资本、清控银杏	数千万人民币	C 轮
17	斯微生物科技	mRNA 癌症个体化疫苗	龙磐投资、朴弘资本	未公开	A 轮
18	微语医疗	母婴健康远程监护服务平台	中国科技开发院	数千万人民币	Pre-A

四、政策法规

1、国家药监局：48 个 289 目录品种可豁免或简化 BE 试验

5 月 31 日，为落实《关于仿制药质量和疗效一致性评价工作有关事项的公告》（国家食品药品监督管理总局公告 2017 年第 100 号）要求，国家药品监督管理局正式发布《可豁免或简化人体生物等效性（BE）试验品种的通告（2018 年第 32 号）》，确定了 2018 年底前需完成仿制药一致性评价品种目录中可豁免或简化人体生物等效性（BE）试验的 48 个品种大名单，其中，可豁免人体 BE 品种 15 个，可申请豁免人体 BE 品种 17 个，可简化人体 BE 品种（包括可豁免空腹 BE 和可豁免餐后 BE）13 个，进行人体 PK 比较研究评价安全性品种 3 个。

原文出处：http://www.sohu.com/a/233626623_377310

2、国家版罕见病名录终于落定 首批纳入 121 种罕见病

国家版罕见病名录终于落定啦，首批纳入 121 种罕见病。名录由国家卫生健康委员会、科学技术部、工业和信息化部、国家药品监督管理局、国家中医药管理局等 5 部门联合发布，给罕见病患者家庭及罕见病与孤儿药行业带来希望。

随着目录的出台，接下来还从四个方面推进罕见病的防治和医疗保障。

第一，呼吁孤儿药进口能免关税和增值税；第二，国家食品药品监督管理总局能尽快发布治疗罕见病的特异性孤儿药目录；第三，相关部门梳理本次罕见病目录对应的治疗药物在国内上市情况，加速引进临床缺乏的产品；第四，各部委联动解决罕见病的医疗保障问题，建立罕见病特殊保障政策。

原文出处：

<http://www.nhfpc.gov.cn/yzygj/s7659/201806/393a9a37f39c4b458d6e830f40a4bb99.shtml>

3、国家卫健委发文了！鼓励发展这 3 类独立医疗机构

6 月 11 日，国家卫健委发布《关于印发医疗消毒供应中心等三类医疗机构基本标准和管理规范（试行）的通知》（下称《通知》），对医疗消毒供应中心、健康体检中心、眼科医院的基本标准和管理规范做出明确规定。

《通知》指出，医疗消毒供应中心、健康体检中心、眼科医院属于独立设置的医疗机构。为加快推进医疗领域“放管服”改革，鼓励社会力量提供多层次多样化的医疗服务，《通知》鼓励上述 3 类独立医疗机构的连锁化、集团化经营，建立规范、标准的服务与管理模式。

一、医疗消毒供应中心、健康体检中心、眼科医院属于独立设置的医疗机构，依法独立承担民事责任。医疗消毒供应中心由省级卫生健康行政部门审批，眼科医院由省级或地市级卫生健康行政部门审批，健康体检中心的审批权限由省级卫生健康行政部门按照《医疗机构管理条例》及其实施细则的规定确定。

二、各级卫生健康行政部门应当加强对独立设置医疗机构的规划引导，鼓励医疗消毒供应中心、健康体检中心、眼科医院连锁化、集团化经营，建立规范、标准的服务与管理模式。

三、各级卫生健康行政部门应当将医疗消毒供应中心、健康体检中心、眼科医院纳入当地医疗质量安全管理与控制体系，加强医院感染防控和质量安全管理，严格落实相关管理规范与制度，保障医疗质量安全。

四、在本通知印发之日前成立的面向医疗机构提供服务的消毒供应机构，应当按照本通知要求于 2019 年 6 月 1 日前完成相应调整，并取得《医疗机构执业许可证》。

五、医疗消毒供应中心、健康体检中心、眼科医院应当与区域内的其他综合性医院建立协作关系，畅通转诊渠道，加强技术协作，不断提升医疗服务水平。

原文出处：http://www.sohu.com/a/236601808_570210

4、广东宣布大规模调整医疗布局

6 月 14 日，广东省人民政府官网公布《广东省促进“互联网+医疗健康”发展行动计划（2018-2020 年）》，明确提出了发展“互联网+”医疗服务、“互联网+”药品供应保障服务、医疗健康人工智能技术等 10 项主要任务。

到 2020 年，广东三甲医院全面开展“互联网+”医疗服务，医疗健康人工智能技术基本覆盖县级医院、乡镇卫生院和社区卫生服务中心。

这意味着，继今年 4 月国务院下发《关于促进“互联网+医疗健康”发展的意见》后，广东率先在省级层面作出了具体部署，省卫计委、药监、医保等部门还将出台相关执行文件。

药品供应步入“互联网+”时代

《计划》提出发展“互联网+”药品供应保障服务，明确加快广州地区药品采购平台建设进度，尽快形成省第三方药品电子交易平台和广州、深圳药品采购平台良性竞争机制。

也就是说，广东在药品采购方面，多个平台共存已是事实，而且这些平台还要发挥协作作用。不仅如此，《计划》还在国之政策的基础上有所突破或延伸，比如：

推广处方流转平台，发展配送中心，支持医院、药品生产流通企业、药店、符合条件的第三方机构共同参与处方流转、药品物流配送。

鼓励社会力量建设和运营药事服务平台，为基层医疗卫生机构、居民提供审方、合理用药咨询和精简处方等社会化药事服务。

推广智慧药房，鼓励医院处方外配、信息共享，改造传统药品保障流程，为患者提供“一站式”药事服务。加强基于互联网的短缺药品多源信息采集和供应业务协同。

原文出处：<http://news.bioon.com/article/6723723.html>

5、国家卫健委：公立医院部分服务可委托给第三方医疗机构

6月19日，国家卫健委发布《关于进一步改革完善医疗机构、医师审批工作的通知》（下称《通知》），为医疗机构与医护人员审批注册流程“松绑”。

全面实施医护电子化注册管理、医学检验等服务委托给独立设置医疗机构、医疗机构名字被规范、简化医疗机构审批申请材料、二级及以下医疗机构设置审批与执业登记“两证合一”、妇产科医生“二证合一”，从医疗机构到医生护士，将不再为审批注册所苦。

为深入贯彻落实党的十九大精神和国务院廉政工作会议关于深化“放管服”改革的重要部署，在医疗领域持续优化审批流程、提高审批效率，更好地发挥卫生健康行业主管部门作用，根据《中共中央办公厅 国务院办公厅印发〈关于深入推进审批服务便民化的指导意见〉的通知》，现就进一步改革完善医疗机构、医师审批工作通知如下：

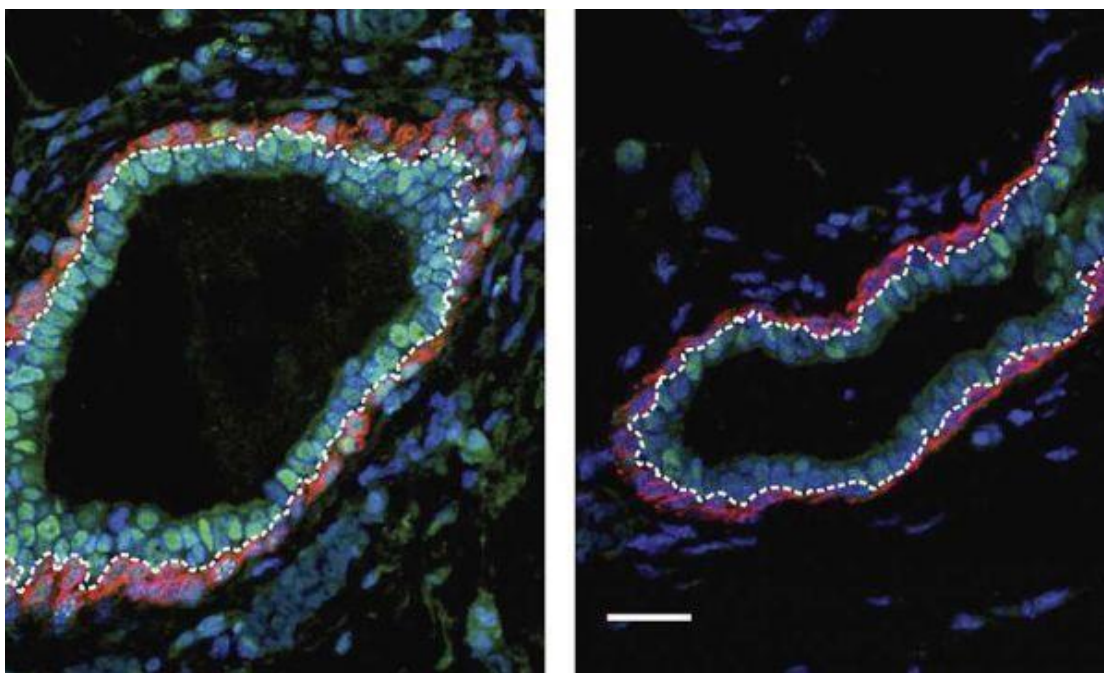
- 一、全面推进电子化注册管理改革
- 二、优化医疗机构诊疗科目登记
- 三、规范营利性医疗机构命名
- 四、简化医疗机构审批申请材料
- 五、二级及以下医疗机构设置审批与执业登记“两证合一”
- 六、合并妇产科医师执业证书和母婴保健技术考核合格证书

原文出处：<http://news.bioon.com/article/6723672.html>

五、科研进展

1、JCB：靶向表观遗传学蛋白可以预防乳腺癌

来自多伦多玛格丽特公主癌症中心（Princess Margaret Cancer Centre, PMCC）的研究人员已经发现了促进乳腺干细胞响应性激素黄体酮增殖的表观遗传学蛋白。这项最新发表在《Journal of Cell Biology》的研究表明使用药物抑制这些蛋白质可以防止乳腺癌高风险的女性的疾病进展。



图片来源：Casey et al., 2018

乳腺包含两种细胞：腔细胞和基底细胞，这些细胞都来自特殊的干细胞或者前体细胞。怀孕或者月经周期中，黄体酮可以诱导腔细胞和基底细胞前体细胞数量增多并形成乳腺。但是乳腺前体也可能变成肿瘤。接触黄体酮和干细胞增殖与乳腺癌的产生有关系，而携带 **BRCA1** 或其他可以增加女性乳腺癌风险的基因突变的女性乳腺中前体细胞的数量通常会变多。

“目前乳腺癌高风险的女性还没有标准的预防手段。”该研究通讯作者 **Rama Khokha** 博士说道，他是多伦多大学（UT）医学物理学教授及 **PMCC** 资深科学家。“尽管我们越来越清楚干细胞和前体细胞导致了乳腺癌，但是我们缺乏有效靶向这些细胞防止乳腺癌的方法。”为了更深入了解这些前体细胞并找出可能用于防止乳腺癌的靶点，**Khokha** 及其同事从小鼠乳腺中分离出了细胞并检测它们如何对黄体酮产生响应。

研究人员过去已经检测过乳腺细胞产生的所有 **RNA** 分子，现在他们对所有细胞的蛋白质进行了定量并评估了细胞的表观遗传组学——细胞染色体上可以决定基因开关的不同的化学修饰。这个关于乳腺细胞的总观发现，为了对黄体酮做出响应，前体细胞（尤其是基底前体细胞）会上调许多表观遗传调节蛋白以修饰细胞的染色体。

“我们认为抑制这些表观遗传调节蛋白可以抑制干细胞和前体细胞响应黄体酮导致的细胞增殖。”**Khokha** 说道。研究人员检测了多种表观遗传抑制剂，其中许多已经被 **FDA** 批准用于人体。他们发现其中几种药物可以抑制小鼠体内乳腺前体细胞的生长并降低其数量。其中一个叫做地西他滨的药物可以抑制 **DNA** 甲基转移酶，已经被批准用于治疗骨髓增生异常

综合征，该药物可以延缓乳腺癌高风险小鼠体内癌症的形成。

Khokha 及其同事随后研究了这些表观遗传学抑制剂对从乳腺癌高风险女性体内分离的乳腺前体细胞的影响。从携带 BRCA1 突变的病人身上提取的乳腺前体细胞对表观遗传学抑制剂特别敏感。同时地西他滨还可以抑制携带 BRCA2 突变的女性来源的前体细胞的活性。

“这表明这些前体细胞对特定表观遗传学蛋白的依赖性在小鼠和人身上是保守的。这也就表明通过表观遗传学靶向人乳腺中的这些重要细胞可以作为一种化疗预防手段。” Khokha 说道。

原文出处: Casey et al., Mammary molecular portraits reveal lineage-specific features and progenitor cell vulnerability. *Journal of Cell Biology* (2018). DOI: 10.1083/jcb.201804042

2、JAMA：科学家发现 6 个与胰腺癌风险增加相关的基因突变

根据梅奥诊所一项最新发表在《JAMA》上的新研究，6 个携带突变、可能被遗传的基因会持续增加一个人患胰腺癌的风险。但是由于研究人员是在没有胰腺癌家族史的人身上发现的这些基因突变，因此他们推荐所有胰腺癌病人将基因测试作为新的标准护理。

目前，医院仅仅给有胰腺癌家族史的病人提供基因测试，但是这仅仅占胰腺癌病人的 1/10。研究发现这些基因测试指南使 90% 没有家族史的胰腺癌病人错过了基因测试。这项发现很重要，部分原因是它表明家族成员应该进行 DNA 测试以了解他们患癌症的风险。

“现在这项研究提供了迄今为止最综合的数据，表明所有胰腺癌病人都应该进行基因测试。”该研究资深作者 Fergus Couch 博士说道。“这是第一项估计癌症风险和每个基因之间关系密切程度的研究。它表明癌症家族史并不能准确预测哪些人携带这些基因突变。”

“许多基因都可以增加胰腺癌的风险。但是如果只有胰腺癌家族史的病人才进行基因测试，那么只会有一小部分病人获益。”梅奥诊所研究员、该研究另一资深作者 Gloria Petersen 博士说道。

2000-2016 年间梅奥诊所共计 3030 例胰腺癌病人进行了基因测试。研究人员将 21 个癌基因的检测结果与来自 123000 例无胰腺癌的病人的基因测试结果进行了比较。结果显示有 6 个基因与胰腺癌风险增加存在明显的关系：BRCA1, BRCA2, CDKN2A, TP53, MLH1 和 ATM。5.5% 的病人体内的这些基因存在突变，其中包括 5.2% 的无胰腺癌家族史的病人。携带这些基因突变的病人患胰腺癌的风险显著上升，但这并不意味着这些基因突变会促使疾病发展。

“这项研究的结论使我们现在更清楚地知道了引起胰腺癌的遗传因素背后的分子机

制。”该研究作者、来自 QIAGEN Sciences Inc 的 Raed Samara 博士说道。“得到这些综合数据需要特殊的基因测序以及对一系列致癌基因的深度分析。由于这项研究，我们现在可以比以前更准确的预测由于这些基因突变导致的患癌风险。” Qiagen Sciences Inc 设计了本研究中的基因测试方案。

通常胰腺癌只有到了晚期才能准确诊断，但是此时它已经转移到全身各处。根据美国癌症协会的数据，预计今年会有 55000 名美国人被诊断患上胰腺癌，44000 名美国人将死于胰腺癌。

原文出处：**Team discovers gene mutations linked to pancreatic cancer**

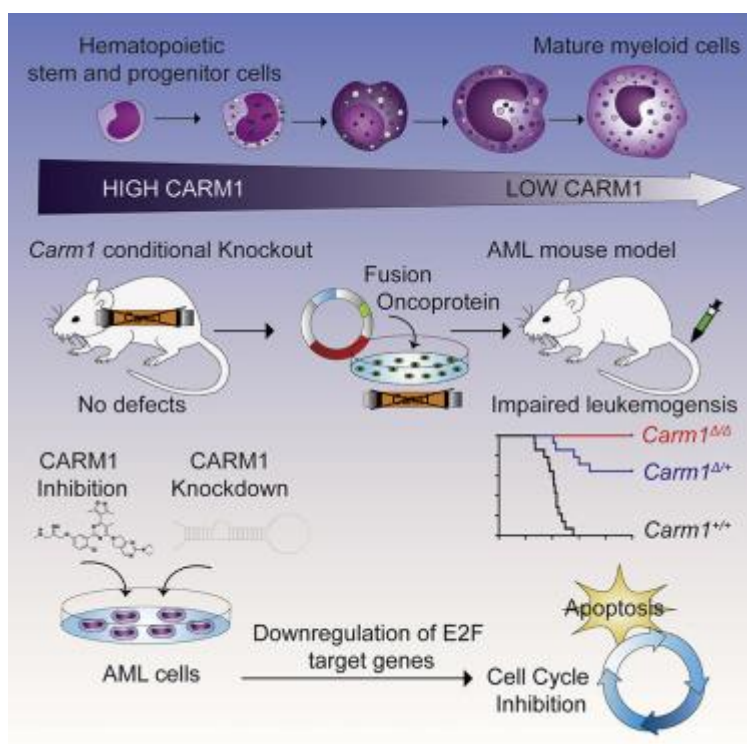
3、Cancer Cell：美科学家发现克制白血病又不伤害正常造血的关键分子

Carm1 条件性敲除对正常的造血过程没有影响

缺失 Carm1 会削弱小鼠模型体内 AML 的形成和维持

敲低 Carm1 会损伤细胞周期进展诱导 AML 细胞发生细胞凋亡

一种 CARM1 的特异性抑制剂可以严重损伤 AML 细胞的增殖



染色质修饰酶特别是蛋白精氨酸甲基转移酶 (PRMT) 逐渐成为癌症治疗中的重要靶点。

越来越多的证据表明癌细胞对这些修饰酶的抑制剂特别敏感。CARM1 (co-activator-associated

arginine methyltransferase1) 是一种精氨酸甲基转移酶, 在胚胎发育和细胞分化过程中发挥多重作用。CARM1 也叫做 PRMT4, 属于 I 型精氨酸甲基转移酶, 能够将二甲基基团添加到组蛋白的精氨酸残基上。

许多研究发现 CARM1 的表达和活性在前列腺、乳腺、结直肠、肺和肝癌中存在增加和增强。在实体肿瘤中 CARM1 作为癌症相关转录因子的辅助因子发挥作用, 比如 NF- κ B、p53, 其表达水平与癌细胞增殖、转移和不良生存结果存在相关性。越来越多的证据表明 PRMT 在恶性造血过程中发挥重要作用, 但 CARM1 在急性髓系白血病中的作用没有得到深入研究。

最近来自美国的研究人员对 CARM1 在正常造血过程和恶性造血过程中的作用进行了研究。他们在条件敲除小鼠模型中发现 CARM1 缺失对正常造血过程几乎没有影响。但是敲除 CARM1 会削弱致癌转录因子促进的急性髓系白血病的发生和维持。

研究结果进一步表明敲低 CARM1 的表达能够损伤细胞周期进展促进骨髓细胞分化, 最终诱导细胞凋亡。最后, 研究人员利用一个选择性的小分子抑制剂在体外和体内证明了抑制 CARM1 对白血病细胞的杀伤作用。总的来说, 这项工作表明靶向 CARM1 可能是治疗急性髓系白血病的一个新的有效治疗方法。

原文出处: <http://news.bioon.com/article/6724006.html>

4、Nat Commun: 突破! 靶向这 11 个促转移基因可完全抑制癌细胞转移

转移是癌症最致命的原因, 而目前的治疗策略却无法靶向它的限速步骤。过去我们知道肿瘤细胞进入血液(也叫作内渗)的能力高度依赖于肿瘤细胞体内的移动能力, 这使得这个过程成为了极具吸引力的抗肿瘤靶标。

为了系统性研究影响肿瘤细胞在体内肿瘤微环境中运动能力的基因, 来自阿尔伯塔大学肿瘤学系等单位的研究人员基于鸡胚中人肿瘤转移的活体成像, 建立了一种新的体内定量筛查转移相关基因的平台, 相关研究成果于近日发表在《Nature Communications》上, 题为“Quantitative in vivo whole genome motility screen reveals novel therapeutic targets to block cancer metastasis”。

通过使用这个平台对肿瘤全基因组 shRNA 文库进行筛查, 研究人员发现了一系列维持肿瘤细胞体内移动能力必需的基因, 这些基因的表达与人肿瘤的转移风险紧密相关。

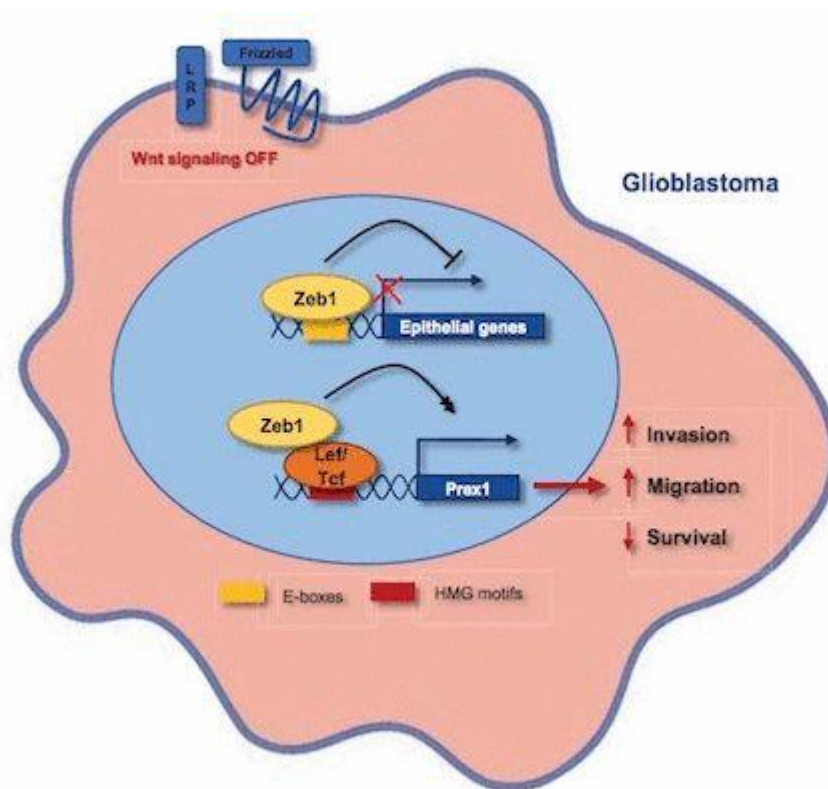
通过使用 RNAi 技术抑制这些基因的表达, 研究人员几乎完全(>99.5%)抑制了肿瘤的体内瞬时转移。

总的而言，这项研究发现了肿瘤转移关键步骤中必需的基因靶标，将为防止、诊断和治疗肿瘤转移带来新思路。

原文出处: Konstantin Stoletov et al, Quantitative in vivo whole genome motility screen reveals novel therapeutic targets to block cancer metastasis, Nature Communications (2018). DOI: 10.1038/s41467-018-04743-2

5、EMBO J: 研究人员发现控制恶性胶质瘤转移的遗传学机制

胶质瘤是最常见也最恶性的脑癌，其中具有一小群干细胞样细胞（被称作癌干细胞），目前研究表明这群细胞介导了胶质瘤的复发以及治疗耐药性。



上皮细胞间充质细胞转化（EMT）诱导因子 Zeb1 与脑胶质瘤起始、侵袭及耐药性有关，但是研究人员对 Zeb1 如何在分子水平发挥功能以及它调节哪些基因并不清楚。

而近日来自葡萄牙 IGC 研究所的科学家们发现，和传统认为 EMT 因子是转录抑制因子的观点相反的是，Zeb1 与胶质瘤干细胞基因表达的激活和抑制都有关系。转录抑制需要 Zeb1 直接结合 DNA，而通过 WNT 信号通路效应因子 Lef1 间接招募至调节区域则会导致基因激活，而这并不依赖于 Wnt 信号。

而有一些被 Zeb1 激活的脑胶质瘤基因被认为是与癌细胞迁移和侵袭相关的介导因子，

包括鸟苷酸交换因子 Prex1。Prex1 表达上调意味着脑胶质瘤病人生存期更短。

Prex1 在体内促进脑胶质瘤细胞侵袭的结果强调了 Zeb1/Lef1 基因调节机制在肿瘤发生发展过程中的重要性。

原文出处: **Pedro Rosmaninho et al, Zeb1 potentiates genome - wide gene transcription with Lef1 to promote glioblastoma cell invasion, The EMBO Journal (2018). DOI: 10.15252/embj.201797115**