

生物医药信息快报

(2020年第6期 总195期)



信息资料 内部交流

2020年5月15日



扫一扫

关注我们

主编：上海市浦东新区生物产业行业协会

地址：哈雷路899号B-201室

编辑：陈宝林

电话：58957633*165

网址：www.spbia.cn

目 录

协会要闻

市政府 61 项行政审批事项下放浦东.....	1
国家药监局部署开展 2020 年医疗器械“清网”行动.....	2
《化学药品注册分类及申报资料要求（征求意见稿）》等发布.....	3
化药中亚硝胺类杂质研究指导文件发布.....	4
工信部批复组建国家高性能医疗器械创新中心.....	4
《儿童口罩技术规范》国家标准正式发布.....	5

会员动态

协会会长单位——中科院上海药物研究所徐华强/张岩/张抒扬/许叶春合作团队解析新冠重要药靶 RNA 复制酶结合瑞德西韦的结构并揭示其抑制机制.....	6
协会会长单位——中科院上海药物研究所合成具有逆转 P-gp 介导的多药耐药活性的大环内酯类化合物.....	8
协会理事单位——君实生物特瑞普利单抗用于治疗尿路上皮癌患的新适应症上市申请获受理.....	9
协会会员单位——勃林格殷格翰新制剂取得进展 中国成为全球临床试验关键站点.....	10
协会会员单位——复宏汉霖抗 DR4 单抗获中国台湾临床试验许可，Fc 端创新设计增强肿瘤凋亡信号.....	11

产业扫描

臻格生物 CMC 研发中心入驻“医谷”.....	12
乙类 OTC、破壁饮片等 10 类药品拟不纳入《基本医疗保险药品目录》.....	13
2019 年全球前 200 药物销量,这三类药占一半.....	14
2020 年儿科用药市场规模将超 2000 亿元.....	15

协会要闻：

市政府 61 项行政审批事项下放浦东

进一步加大放权力度 赋予更大改革自主权

今年是浦东开发开放 30 周年，三十而立的浦东再出发路上再获支持。5 月 8 日，市政府印发《上海市人民政府关于下放浦东新区一批行政审批的决定》，正式下放浦东 18 个领域共 61 项行政审批事项，进一步对浦东加大放权力度，赋予浦东新区更大改革自主权。

根据《国务院办公厅关于支持国家级新区深化改革创新加快推动高质量发展的指导意见》《中共上海市委上海市人民政府关于支持浦东新区改革开放再出发实现新时代高质量发展的若干意见》等的精神，为进一步对浦东新区加大放权力度，赋予浦东新区更大改革自主权，支持浦东新区在更大范围内开展“一业一证”审批模式改革探索，前期，本市相关部门结合浦东新区工作实际和改革需要，对相关行业的审批事项进行了梳理和研究论证，按照“应放尽放”的原则，形成了一批下放浦东新区的行政审批目录。今年 4 月 8 日召开的市政府常务会议原则同意向浦东下放 18 个领域共 61 项行政审批事项，并强调要支持浦东新区探索“一业一证”改革，以“高效办成一件事”为目标，大力推动业务流程革命性再造，最大限度减环节、减时间、减材料、减跑动，持续放宽市场准入，不断优化营商环境。根据 5 月 8 日公布的下放浦东新区行政审批目录，下放行政审批事项共 61 项，主要涉及经济信息化、科技、公安、规划资源、住房城乡建设、交通、农业农村、水务、文化旅游、卫生健康、应急、市场监管、体育、民防、药品监管、新闻出版、电影、气象等领域，下放内容主要包括受理、审批、发证等，各下放行政审批事项还明确了下放后加强事中事后的监管措施。

在公布下放浦东新区行政审批目录的同时，市政府对做好事项交接、加强指导监督、深化改革创新等方面也明确了相应工作要求，还要求浦东进一步推进“一网通办”建设，深入探索“一业一证”改革，加大环节精简和流程优化再造，强化跨部门协同和前台综合、后台整合，更好推动“高效办成一件事”，切实提升企业和群众办事的便捷度、体验度和满意度。

去年，为了进一步深化“放管服”改革，浦东率先探索、先行先试，推出“一业一证”改革，平均实现审批事项压减 76%，审批时限压减 88%，申请材料压减

67%，填表要素压减 76%。在这次下放事项中，部分事项旨在推动浦东进一步开展“一业一证”审批模式改革探索，比如药品生产企业许可、药品委托生产审批两个事项，今后由浦东受理、发证，由市药品监管局发放药品生产企业许可证和药品委托生产批件，将准予许可的信息通过信息系统推送至浦东，浦东可利用相关信息推进“一业一证”改革。

浦东开发开放 30 年来，坚持吃改革饭、走开放路、打创新牌，已成为区域经济的增长极、城市发展的探路者，取得了诸多制度创新成果。此次 61 项行政审批事项的下放，无疑将为浦东改革开放再出发增添新动力。记者从区审改办了解到，下一步浦东将积极与市各有关部门做好承接工作，进一步细化明确下放的具体内容、实施范围、监管责任等。（浦东时报）

国家药监局部署开展 2020 年医疗器械“清网”行动

4 月 29 日，国家药监局印发 2020 年医疗器械“清网行动”工作方案，要求坚持“线上”与“线下”联动、信息与产品结合的原则，强化落实医疗器械网络交易服务第三方平台管理责任和医疗器械网络销售企业主体责任，落实药品监管部门属地监管责任，加大医疗器械网络交易监测力度，严厉打击违法违规行为。

方案要求，医疗器械网络交易服务第三方平台要全面落实入驻企业核实登记、质量安全监测、产品质量安全隐患信息发布、网络销售违法行为制止、严重违法平台服务停止，以及相关报告等管理责任；医疗器械网络销售企业要保证信息真实、准确、完整、可追溯，保证交易行为符合法规要求。

方案明确，地方各级药品监管部门要加大医疗器械网络销售监测和处置力度，对网络监测、舆情监测、投诉举报等途径发现的违法违规线索要及时开展调查处置，重点查处：第三方平台未履行法定义务，未对入驻企业进行核实、未对平台上医疗器械销售行为及信息进行监测，发现违法违规行为未停止网络交易服务及报告等违法违规行为；网络销售企业销售未经注册或者备案的医疗器械产品，发布虚假医疗器械产品信息等违法违规行为；第三方平台、网络销售企业不配合药品监管部门监督检查，拒绝、隐瞒、不如实提供相关材料和数据等违法违规行为。

方案强调，各级药品监管部门要认真贯彻落实“四个最严”的要求，加大对违法违规行为的查处力度，对“线上”虚假信息，要深挖细查，一查到底，绝不

姑息。（国家药监局网站）

《化学药品注册分类及申报资料要求（征求意见稿）》等发布

4月30日，国家药品监督管理局先后发布9条征求意见信息，针对《化学药品注册分类及申报资料要求（征求意见稿）》等25个文件公开征求意见，涉及化学药品、生物制品、中药注册分类及注册申报资料要求，疫苗生产流通管理，药品再注册申报程序和资料要求，已上市药品临床变更技术指导原则等多个方面。

在化学药品方面，发布《化学药品注册分类及申报资料要求（征求意见稿）》等5个化学药品注册及变更相关配套文件征求意见稿，明确将化学药品注册分类分为创新药、改良型新药、仿制药、境外已上市境内未上市化学药品。具体分为境内外均未上市的创新药、境内外均未上市的改良型新药、境内申请人仿制境外上市但境内未上市原研药品的药品、境内申请人仿制已在境内上市原研药品的药品及境外上市的药品申请在境内上市5类药品。所有药品均强调要“具有临床价值”或“具有明显临床优势”，充分体现了“以患者为中心、以临床价值为导向”的药品审评理念。

在生物制品方面，《生物制品注册分类及申报资料要求（征求意见稿）》等7个生物制品注册及变更相关配套文件公开征求意见。征求意见稿明确将生物制品按照预防用生物制品、治疗用生物制品和按生物制品管理的体外诊断试剂3类进行注册管理，每个类别再根据产品成熟度不同，细分为创新型、改良型和已上市型。其分类方法更为清晰科学合理。

在中药注册方面，《中药注册管理专门规定（征求意见稿）》等6个文件公开征求意见。中药注册分类包括中药创新药、中药改良型新药、古代经典名方中药复方制剂、同名同方药等。征求意见稿强调，要在充分借鉴药品管理经验的基础上，建立一套符合中药特点的注册管理制度和技术评价体系。

《疫苗生产流通管理规定（征求意见稿）》对疫苗上市许可持有人主体责任，以及疫苗生产、流通、变更各环节予以规范，并设置“疫苗监督管理”章节，明确各级药品监管部门的监管责任。

《药品分包装备案程序和要求（征求意见稿）》对备案程序作了明确规定，要求进口药品分包装，由上市许可持有人报进口药品分包装生产企业所在省级药

监部门备案。

《已上市药品临床变更技术指导原则（征求意见稿）》明确，药品上市后发生的可能影响其安全性、有效性、临床安全有效使用相关的临床变更的分类、申报程序及相应技术要求。

此外，还有《M4 模块一行政文件和药品信息（征求意见稿）》《药品注册申报资料基本要求（征求意见稿）》《境内生产药品再注册申报程序、申报资料基本要求和审查要点（征求意见稿）》《境外生产药品再注册申报程序、申报资料要求和审查要点（征求意见稿）》等公开征求意见。（中国医药报）

化药中亚硝胺类杂质研究指导文件发布

近日，国家药品监督管理局药品审评中心发布《化学药物中亚硝胺类杂质研究技术指导原则（试行）》（以下简称《指导原则》），旨在为注册申请上市及已上市化学药物中亚硝胺类杂质的研究和控制提供指导，保证药品安全和质量可控，实现有效的风险控制。《指导原则》指出，药品上市许可持有人或生产企业应切实履行药品质量管理的主体责任，对药品的安全和质量进行全生命周期管理，尽可能避免亚硝胺类杂质的引入；若确不能完全避免的，应充分评估药品中亚硝胺类杂质的风险，并将亚硝胺类杂质水平控制在安全限度以下。《指导原则》分析，亚硝胺类杂质产生的原因有很多种，包括工艺产生、降解途径和污染引入等。由于亚硝胺类杂质在人体中可接受限度较小，且微量杂质的检测和控制难度大，因此，对于亚硝胺类杂质的控制应采取“避免为主、控制为辅”的策略。《指导原则》还对药物中亚硝胺类杂质的控制策略提出了建议。企业可参考权威机构发布的方法或自行开发方法对亚硝胺类杂质进行分析测试，确保亚硝胺类杂质能够被准确有效地检出。《指导原则》强调，要对药品进行全生命周期的风险控制。对申报上市的产品，要求申请人在药品研发中应进行亚硝胺类杂质的风险评估；对于已上市药品，药品上市许可持有人或生产企业也应主动对亚硝胺类杂质存在的风险进行评估，以防止或最小化患者亚硝胺类杂质的暴露。（中国医药报）

工信部批复组建国家高性能医疗器械创新中心

近日，工业和信息化部批复组建国家高性能医疗器械创新中心和

电路特色工艺及封装测试创新中心。

高性能医疗器械技术门槛高、学科交叉多、附加价值高、发展前景广，在医学临床诊疗和健康保障中具有关键作用。当前，我国医疗器械创新发展在基础材料、核心器材与部件、高级工艺、智能系统等方面还面临发展瓶颈。国家高性能医疗器械创新中心依托深圳高性能医疗器械国家研究院有限公司组建，股东包括迈瑞生物、联影医疗、先健科技、中科院深圳先进技术研究院、哈尔滨工业大学等行业骨干单位。创新中心将围绕预防、诊断、治疗、康复等领域的高性能医疗器械需求，聚焦高端医学影像、体外诊断和生命体征监测、先进治疗、植介入器械、康复与健康信息等重点方向，着力打通原理和技术、关键材料、关键器件、系统和产品等研发和产业化链条，扎实推进医疗器械领域创新体系建设，提升我国高端医疗设备生产制造和整体产业水平。

下一步，工业和信息化部将加强对两家国家制造业创新中心的监督指导，和有关地方共同推进创新中心加快建设，不断提升技术创新能力和行业服务能力，为制造业关键领域高质量发展提供有力支撑。（摘自中国食品药品网）

《儿童口罩技术规范》国家标准正式发布

5月6日，市场监管总局（标准委）正式发布 GB/T38880-2020《儿童口罩技术规范》推荐性国家标准，该标准自发布之日起实施。

《儿童口罩技术规范》推荐性国家标准规定了适用于6岁至14岁儿童用口罩的基本要求、外观质量和测试方法，同时提出了19项主要性能指标。

防护性能方面，儿童防护口罩要求颗粒物过滤效率不低于95%，防护效果不低于90%；儿童卫生口罩要求颗粒物过滤效率不低于90%，细菌过滤效率不低于95%。

舒适性能方面，考虑儿童生理发育阶段的呼吸特征，儿童防护口罩要求呼气阻力和吸气阻力均不高于45Pa；儿童卫生口罩要求通气阻力不高于30Pa。在口罩佩戴的舒适性方面，标准推荐采用可调节式口罩带。

安全性能方面，口罩应能安全牢固地罩住口、鼻、下颌，不应存在可触及的锐利尖端和锐利边缘，不应明显影响视野；口罩原材料不得使用再生料和可导致不良反应的材料，不应经过有氯漂白；配有呼吸阀的口罩，其呼吸阀应牢固不变

形，内部件不应脱落；不应使用系带式口罩带；鼻夹应承受 20 次对折不断裂；口罩内层材料不应印花或染色。标准严格规定了有害物质残留，甲醛含量不高于 20mg/kg；口罩外层的印花图案不应掉色，禁用可分解致癌芳香氨染料；环氧乙烷灭菌残留量不得高于 2 μg/g；不得检出可迁移性荧光增白物质。标准还规定了微生物指标应达到一次性卫生用品要求。

《儿童口罩技术规范》推荐性国家标准对于儿童口罩的使用给出了明确的佩戴安全警示，比如：儿童应在成年人看护下佩戴口罩，看护人应注意观察并教育儿童正确佩戴口罩。儿童佩戴口罩期间不应打闹或进行中等和中等以上强度运动，不应拆卸呼吸阀及呼吸阀内部件；如佩戴期间出现呼吸不适、皮肤过敏等症状，应及时摘脱口罩，必要时应立即就医。口罩应及时更换，不建议口罩洗涤后重复使用，已使用的口罩不能交换等。出现呼吸困难儿童不建议佩戴口罩。使用时应将将与口罩佩戴无关的物件清理掉，等等。

《儿童口罩技术规范》推荐性国家标准由中国纺织工业联合会提出，全国纺织品标准化技术委员会归口，由中国产业用纺织品行业协会组织医疗器械、个人防护、医疗卫生、人类工效、纺织材料、检测等方面专家共同完成编制工作。标准为正确选择和佩戴儿童口罩、规范行业竞争秩序、加强市场监管提供了依据，为儿童口罩生产企业提供了技术支持和标准保障。（市场监管总局）

会员动态：

协会会长单位——中科院上海药物研究所徐华强/张岩/张抒扬/许叶春合作团队解析新冠重要药靶 RNA 复制酶结合瑞德西韦的结构并揭示其抑制机制

中国科学院上海药物研究所联合浙江大学和北京协和医院等多家单位，于北京时间 2020 年 5 月 1 日，以 Structural Basis for Inhibition of the RNA-Dependent RNA Polymerase from SARS-CoV-2 by Remdesivir 为题在国际权威学术刊物 Science 在线发表了关于新冠病毒的重要研究成果。团队首次解析新冠肺炎病毒重要药靶 RNA 复制酶和抑制剂瑞德西韦 (Remdesivir) 的高分辨冷冻电镜结构，阐述 RNA 复制酶结合 RNA 的模式，以及瑞德西韦抑制 RNA 延伸的机

制,为基于病毒基因的复制酶的抗新冠病毒药物以及广谱抗病毒药物研发提供了理论机制和结构基础。

新冠肺炎 (COVID-19) 的病原体是一种新型冠状病毒 (SARS-CoV-2), 与引起 2003 年严重急性呼吸道综合征的冠状病毒 (SARS-CoV) 和 2012 年中东呼吸综合征的冠状病毒 (MERS-CoV) 同属一类冠状病毒, 亲缘关系较近。新冠肺炎疫情发生以来, 已经在全球范围内蔓延。目前, 全球新冠肺炎确诊病例超过 315 万例, 死亡病例逾 22 万例。全球许多国家对抗这次新冠肺炎疫情仍然面临巨大挑战, 寻找一套有效的治疗方案非常迫切。

新冠肺炎病毒是一种正链 RNA 病毒, RNA 的 5' 端具有甲基化的帽状结构, 3' 端具有聚腺苷酸化的尾巴。基因组全长 27~32kb, 是目前已知 RNA 病毒中基因组最大的。新冠肺炎病毒主要通过黏膜系统感染人体细胞。进入细胞后, 病毒基因开始翻译病毒复制所需蛋白, 翻译后经酶切最终组成病毒 RNA 复制转录复合体。然而, 病毒的大量复制需要其遗传物质 RNA 的迅速合成。该过程是由病毒的多个非结构蛋白 (nsp) 组成的多亚基复制转录复合体介导的。其核心元件是 RNA 复制酶, 是冠状病毒复制的核心组成部分。目前正在临床测试的多个核苷类药物, 包括瑞德西韦, 就是靶向 RNA 复制酶。瑞德西韦是一种前药形式, 在体内被代谢成三磷酸形式的活性产物, 才能引起病毒 RNA 链延伸过程的错配或终止。

为了阐述瑞德西韦等核苷类药物抗病毒的精细机制, 上海药物研究所联合浙江大学、北京协和医院等多家单位, 经过 46 天的日夜奋战, 成功解析新冠肺炎病毒 RNA 复制酶 2.8 埃分辨率的单独结构以及结合 RNA 和抑制剂瑞德西韦分辨率为 2.5 埃复合物的冷冻电镜结构。复合物结构与单独结构整体构象非常相似, 仅在部分功能区域有一定的构象改变。综合研究和分析, 新冠病毒 RNA 复制酶在复制 RNA 延伸过程中, 构象变化小, 是一种非常高效的酶, 解释了新冠病毒的高度传染能力。RNA 复制酶识别 RNA 而不识别 DNA, 并且结合 RNA 没有序列特异性。研究阐述了瑞德西韦如何进入复制活性中心并共价插入病毒基因组, 从而抑制病毒复制, 从结构上解释了瑞德西韦的抗病毒机制; 对比分析其他多种 RNA 病毒, 包括脊髓灰质炎病毒、丙型肝炎病毒和流感病毒等, 其活性中心高度相似, 显示 RNA 复制酶在基因复制过程中的相似机制, 该复合物结构为广谱抗病毒药物的研发提供结构基础。瑞德西韦复合物结构为当前其它在研的潜在抗病毒药物研发提供结构依据, 有助于研究潜在的结合方式, 为设计更强大更高效更特异性的抗新

冠病毒药物提供理论支撑。

新冠肺炎目前尚无特效药物。因为与宿主蛋白同源性低，对病毒生命周期至关重要的酶是极好的抗病毒药物靶点。其中，RNA 复制酶是许多核苷类药物的主要靶点。本研究报道新冠肺炎病毒重要药靶 RNA 复制酶的单独结构，及同时结合 RNA 和抑制剂瑞德西韦的高分辨冷冻电镜结构。这些结构揭示模板引物 RNA 是如何被识别，以及瑞德西韦对链延伸的抑制机制。结构比较和序列比对表明，不同 RNA 病毒 RNA 复制酶的底物 RNA 识别和瑞德西韦抑制模式具有高度的相似性，为设计基于核苷酸类似物的广谱抗病毒药物奠定了基础。此外，此次解析的结构还为建模和改造核苷酸类药物提供了一个坚实的模板。这些结果为更有效设计下一代抗新冠病毒抑制剂提供了更坚定的结构基础。

中国科学院上海药物研究所徐华强课题组博士后尹万超为论文第一作者，浙江大学博士后毛春友、研究助理沈丹丹和博士后沈庆亚，清华大学医学院博士生栾晓东以及上海药物研究所博士生苏海霞为论文的共同第一作者，中国科学院上海药物研究所徐华强研究员、浙江大学张岩教授、北京协和医院张抒扬教授和上海药物研究所许叶春研究员为共同通讯作者。中国科学院上海药物研究所为第一完成单位。此项工作获得了浙江大学电镜中心和上海药物所电镜中心的大力支持。中科院上海药物所蒋华良和沈敬山课题组在瑞德西韦三磷酸活性成分合成方面给予及时、重要的关键贡献。（摘自药物所官网）

协会会长单位——中科院上海药物研究所合成具有逆转 P-gp 介导的多药耐药活性的大环内酯类化合物

P-糖蛋白（P-gp）介导的多药耐药性（MDR）是癌症治疗中常见的问题。因此，通过构建新颖生物活性骨架，开发具有高效低毒的 P-gp 抑制剂实现 MDR 逆转是有效治疗癌症的当务之急。研究表明，天然产物中广泛含有各种不同生物活性骨架分子，特别是大环骨架分子，它们是药物研发的重要来源。由于其独特的三维结构，大环化合物在靶点亲和力、代谢稳定性以及生物利用度等方面均优于其线性分子前体。尽管天然大环分子有着许多优势，但生物基因有限的表达会限制大环化合物的数量与结构多样性。

针对上述问题，中科院上海药物研究所杨伟波课题组利用仿生模块化碳氢活

化策略设计合成了一系列具有逆转 P-gp 介导的多药耐药活性的大环内酯类化合物，逆转倍数高达 170 倍。该研究有助于逆转 P-gp 介导的多药耐药性新型大环内酯抑制剂的开发。相关成果于 2020 年 5 月 1 日在线发表于 Nature communication 杂志。

上海药物所杨伟波研究员与楼丽广研究员为论文的共同通讯作者，博士研究生陈露与副研究员全海天为共同第一作者。该研究得到了辽宁科技大学与温州大学的支持，该项目得到了国家自然科学基金委、科技部、中国科学院、上海市科委项目的资助。（摘自上海药物所官网）

协会理事单位——君实生物特瑞普利单抗用于治疗尿路上皮癌患的 新适应症上市申请获受理

5 月 7 日，君实生物（HKEX: 1877）宣布，国家药品监督管理局（NMPA）已受理特瑞普利单抗（商品名：拓益）用于治疗既往接受过治疗的局部进展或转移性尿路上皮癌（UC）患者的新适应症上市申请。

君实生物首席执行官李宁博士表示：“继上周取得鼻咽癌适应症的上市受理后，特瑞普利单抗达成又一里程碑，标志着我们针对黑色素瘤、鼻咽癌、尿路上皮癌等‘细分领域’适应症的布局已进入新的阶段。对于二线治疗晚期泌尿系统肿瘤，免疫疗法已在全球范围内显示出了一定优势。POLARIS-03 研究是一项针对晚期尿路上皮癌总体人群的 II 期临床研究。今年国际大会上发表的研究结果显示，无论患者的 PD-L1 表达状态如何，二线接受特瑞普利单抗治疗均有获益，其表现不亚于任何 PD-1/PD-L1 二线治疗晚期尿路上皮癌研究。我们正与监管部门积极合作，希望尽早为晚期尿路上皮癌患者提供更多治疗选择。”

尿路上皮癌（UC）是全球范围内最常见的泌尿系统癌症。早期以手术治疗为主，对于不能手术的局部进展或转移性尿路上皮癌患者，以铂类为基础的化疗是其标准的一线治疗，随着化疗敏感性下降，会导致肿瘤复发和疾病进展。对于此类标准治疗后出现疾病进展的晚期尿路上皮癌患者，目前国内治疗手段非常有限。

此次新适应症的上市申请基于 POLARIS-03 研究（NCT03113266），为一项开放性、单臂、多中心、II 期关键注册临床研究，旨在评估特瑞普利单抗治疗标准

治疗失败后的局部进展或转移性膀胱尿路上皮癌患者的安全性和有效性，由北京大学肿瘤医院郭军教授与上海交通大学医学院附属仁济医院黄翼然教授共同牵头。

在今年 2 月举办的美国临床肿瘤学会泌尿生殖系统肿瘤研讨会（ASCO GU）上，POLARIS-03 研究公布了临床入组结束后的分析数据，研究共入组 151 例局部晚期或转移性尿路上皮癌患者。至数据截止日，独立评估结果显示，在符合评估条件的 148 例患者中，总体客观缓解率（ORR）为 25.7%，PD-L1 阳性患者（46 例，31.1%）ORR 达到 41.3%，OS 数据尚未成熟，安全性数据与特瑞普利单抗过往报道基本一致。本研究的更新数据将在近期国际学术大会 ASCO 年会上公布。（摘自君实官网）

协会会员单位——勃林格殷格翰新制剂取得进展

中国成为全球临床试验关键站点

昨日，勃林格殷格翰宣布，同类首个在研免疫新药 Spesolimab 在泛发性脓疱性银屑病适应症的研究取得新进展，其全球关键性 II 期临床试验已经启动。

得益于勃林格殷格翰去年年底启动的、将中国全面纳入全球早期临床开发的“中国关键”项目，中国参与了全球临床试验，并成为该试验的关键站点。目前，在复旦大学附属华山医院皮肤科成功入组了中国首位患者。

Spesolimab 是一款 IL-36R 单克隆抗体，可阻断白细胞介素-36 受体(IL-36R)的作用。

记者了解到，勃林格殷格翰正在开发该药物在包括泛发性脓疱性银屑病在内的多种免疫性疾病的适应症。这是勃林格殷格翰在免疫学领域开发的第二款生物制剂，也是由其独立开发的首个免疫病制剂。

该 II 期临床试验由复旦大学附属华山医院牵头，评估 Spesolimab 治疗中重度急性发作的泛发性脓疱性银屑病患者的有效性和安全性。同期开展的 IIb 期临床试验，由浙江大学附属第二医院牵头，将评估 Spesolimab 预防有泛发性脓疱性银屑病病史患者发作的有效性和安全性。此外，参加这两项临床试验的患者将有机会进入后续临床试验，继续长达 5 年的开放标签治疗。

据悉，继复旦大学附属华山医院和浙江大学附属第二医院启动之后，该临床试验还将在北京、广州、天津、杭州、大连、沈阳、成都等地的全国知名三甲医

院展开。（浦东时报）

协会会员单位——复宏汉霖抗 DR4 单抗获中国台湾临床试验许可，

Fc 端创新设计增强肿瘤凋亡信号

5月8日，复宏汉霖（香港联交所代码：2696）宣布，公司创新型单抗 HLX56——抗 DR4（Death Receptor 4，死亡受体 4）人源化单克隆抗体注射液在中国台湾地区获临床试验许可，适应症为实体瘤。

HLX56 作为创新型抗 DR4 单抗，可以特异性结合肿瘤细胞表面的 DR4 并诱导肿瘤细胞凋亡。DR4 属肿瘤坏死因子受体（TNFR, tumour necrosis factor receptor）超家族成员。研究表明，DR4 在结直肠癌、胰腺癌、卵巢癌、胃癌、子宫癌、肺癌和乳腺癌等多种实体瘤中均有较高表达[1]。肿瘤细胞表面的 DR4 与其配体 TRAIL（TNF 相关凋亡诱导配体）结合后发生三聚化，从而激活下游的细胞凋亡通路，诱导肿瘤细胞凋亡。虽然一些正常细胞也能表达 DR4，但正常细胞能够免受 DR4 相关细胞凋亡的影响，具体机制尚未清楚。因此可以通过激活 DR4 而诱导肿瘤细胞凋亡，同时使得正常细胞免受伤害。

HLX56 是 Fc 端优化的 DR4 激动剂抗体，其与 DR4 结合能够促使 DR4 发生多聚化而激活，诱导肿瘤细胞凋亡。值得关注的是，HLX56 Fc 端引入了双突变，使其能够与人体内单核细胞表面 Fc γ RIIB 结构域结合，从而得以借助 Fc γ RIIB 的交联作用进一步增强 DR4 多聚化和激活，最终显著地增强了对肿瘤细胞的凋亡作用。同时也由于这一独特设计，使得 HLX56 的安全性得到进一步提升。

临床前研究结果表明，HLX56 在体内、外实验中均表现出显著的肿瘤抑制活性及良好的安全性。在结肠癌细胞系中，低剂量的 HLX56 在加入人外周血单核细胞的条件下展现出了强效的肿瘤细胞抑制作用，提示其有望在临床研究中克服既往 DR4 激动剂抗肿瘤效果微弱的问题。

目前全球尚未有针对 DR4 这一靶点的药物上市，凭借良好的临床前表现，HLX56 的临床研究有望快速顺利推进，为靶向 DR4 的创新生物药研发带来突破。HLX56 也有潜力成为同类首款（first-in-class）针对 DR4 靶点的药物。HLX56 不仅有望用于 DR4 高表达的癌种中如结直肠癌、非小细胞肺癌和宫颈癌的治疗，从而进一步丰富复宏汉霖对这些高发肿瘤的覆盖。同时，因 DR4 激活诱导的细胞

凋亡作用与其他常见抗实体瘤治疗如化疗、抗血管生成、肿瘤免疫治疗等作用机制差别较大，可能存在较好的互补性，且对于正常细胞的毒副作用较弱，这些特点使其非常适于组成联合疗法。未来，HLX56 有望与复宏汉霖多个类型抗肿瘤药物开展联合用药的探索。在此基础上，HLX56 的研发将为复宏汉霖积累死亡受体诱导细胞凋亡相关通路的研究数据与经验，借助已经建立起的完善的双特异性抗体研发平台，为相关双特异性抗体的研发提供宝贵的基础。

复宏汉霖将持续推进生物创新药的研发，凭借已经建立起的完善的创新研发平台，持续高效地为全球患者提供可负担的、疗效更好的治疗方案。（摘自复宏汉霖官网）

产业扫描：

臻格生物 CMC 研发中心入驻“医谷”

日前，上海国际医学园区（“医谷”）传出消息，上海臻格生物技术有限公司 CMC 研发中心已正式入驻该园区。

臻格生物成立于 2017 年 11 月，专注于大分子生物药药物研发、合同定制研发生产服务、哺乳动物细胞培养基开发及生产等，目前在张江药谷和上海国际医学园区分别拥有面积为 1500 平方米和 4500 平方米的生物药研发中心及中试实验室，在上海奉贤区拥有 2000 平方米的生物药 GMP 中试生产线和细胞培养基 GMP 商业生产线。

日前，臻格生物启动了临港新片区 1 万平方米的 GMP 工厂建设项目，后续将继续建成 6 万平方米的生物医药商业化生产基地。此外，臻格生物还在美国马里兰州设有 4000 平方英尺的研发实验室。

据悉，臻格生物在大分子生物药研发方面具备系统化优势，具有细胞株开发、细胞培养工艺开发及培养基开发三位一体的平台体系，定制化培养基配方开发和生产能力，生物药全过程 CMC 一站式服务体系。

今年 3 月，臻格生物完成 5100 万美元 A 轮融资。该轮融资将主要用于人才引进、研发中心拓展、在临港新片区的 GMP 生产基地建设，以及美国研发实验室的建设。（浦东时报）

乙类 OTC、破壁饮片等 10 类药品拟不纳入《基本医疗保险药品目录》

4 月 29 日，国家医疗保障局发布《基本医疗保险用药管理暂行办法（征求意见稿）》（以下简称《征求意见稿》）。《征求意见稿》明确，基本医疗保险用药范围通过制定《基本医疗保险药品目录》（以下简称《药品目录》）、按通用名进行管理，符合《药品目录》的药品费用按照国家规定由基本医疗保险基金支付，并对《药品目录》的制定、调整和使用以及医保用药的支付、管理与监督等作出规定。《征求意见稿》提出，保健药品、乙类 OTC 药品，破壁饮片、精制饮片等对标准饮片进行再次加工的饮片等 10 类药品拟不纳入《药品目录》。

根据《征求意见稿》，《药品目录》含凡例、西药、中成药、协议期内谈判药品和中药饮片五部分，省级医保部门按程序增补的药品单列。纳入《药品目录》的药品应当是经国家药品监管部门批准，取得药品注册证书的化学药、生物制品、中成药（民族药），以及按标准炮制的中药饮片，并符合临床必需、安全有效、价格合理等基本条件；支持符合条件的基本药物和具有自主知识产权的创新药按规定程序纳入《药品目录》。

根据《征求意见稿》，主要起滋补作用的药品、保健药品、乙类 OTC 药品，破壁饮片、精制饮片等对标准饮片进行再次加工的饮片等 10 类药品不纳入《药品目录》；有“被有关部门禁止生产、销售和使用的药品”等六种情况之一的，经专家评审后，直接调出《药品目录》；符合“临床价值不确切，可以被更好替代的药品”等三种情况之一的，经专家评审及相应程序后，可以调出《药品目录》。记者发现，《征求意见稿》未提及备受业界关注的中药配方颗粒。

《征求意见稿》还提出，《药品目录》原则上每年调整 1 次；所有谈判药品原则上只续约 1 次，续约期 2 年；建立《药品目录》准入与医保药品支付标准（以下简称支付标准）衔接机制。根据《征求意见稿》，除中药饮片外，原则上新纳入《药品目录》的药品同步确定支付标准。其中，独家药品通过准入谈判的方式确定支付标准；非独家药品中，国家组织药品集中采购中选药品，按照集中采购有关规定确定支付标准；其他非独家药品根据准入竞价等方式确定支付标准。执行政府定价的麻醉药品和第一类精神药品，支付标准按照政府定价确定。（中国食品药品网）

2019 年全球前 200 药物销量，这三类药占一半

近日，美国亚利桑那大学(University of Arizona)Njardarson 研究团队发布了 2019 年全球销售额 TOP200 药物排行榜。值得注意的是，抗肿瘤、免疫类、糖尿病三类药物累计已经占据了全球药品销售 TOP200 销售总额的半壁江山，占比分别为 27.42%、15.17%、9.21%，累计占比已达到 51.79%。

另外，除了销售额外，从上榜数量来看，抗肿瘤药、免疫类药物和糖尿病药物也都是占比较大的三大类别。那这三大领域，销售动力为何如此强劲？未来又将会有怎样的发展呢？

抗肿瘤药物

据 IMS 数据统计，抗肿瘤药自从 2007 年超越降血脂药后，一直是全球医药市场的领头羊，2012 年的销售额超过了 700 亿美元。尽管有一些重磅药品面临专利悬崖的困境，然而由于各大药企热衷于肿瘤药物研发，后续产品及时补充，使得抗肿瘤药物在疾病治疗领域将继续占据绝对优势。

业内人认为，在全球发病率总体呈现上升趋势，造成肿瘤诊断药物和治疗药物的需求旺盛；以及肿瘤治疗具有特殊性，患者需要全程接受科学正规治疗以延缓肿瘤进展或防止肿瘤复发，对治疗药物的需求增加等因素影响下，未来十年全球抗肿瘤药物的市场空间依然很大。2020 年，全球抗肿瘤药市场规模或达到 1500 亿美元。

另外，据 QuintilesIMS 公司分析，在未来 5 年中，抗肿瘤药物畅销榜 TOP10 中，绝大多数仍然将是单克隆抗体药物，另外，有 3 种 PD-1/PD-L1 或检查点抑制剂类药物(Opdivo、Keytruda 及 Tecentriq)，这是全新的抗肿瘤药物，属于肿瘤免疫治疗药物，其能通过激活免疫系统，使系统能够识别癌细胞并消灭它们。

免疫类药物

免疫系统在正常情况下保护身体免受外界病毒、细菌等的侵袭，当免疫系统攻击自身正常组织时，就发生了自身免疫性疾病，自身免疫性疾病常伴随组织器官的损伤及相应的功能障碍。根据 AARDA 统计，截止 2019 年月，已发现 100 多种自身免疫性疾病，常见的有类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、银屑病、白癜风、硬皮症等。

目前，全球范围中，自身免疫是一个很大的市场。截止 2018，全球大约有 5-8%的人口受到自身免疫性疾病的威胁，逐年上升的致残率与死亡率亦提示自身

免疫性疾病的诊断与治疗正面临着巨大挑战。庞大的需求也催生了巨大的市场，仅计算个别自免药物，其原研药物市场规模就在已达到 50 亿美元体量。有数据显示，在 2016 年全球免疫治疗药物市场价值已达到 460 亿美元。而到 2017 年，医药市场销售额 Top 前 50 的药物中，自身免疫治疗药物也占据了 9 个席位。

业内人士认为，随着新的免疫治疗药物不断进入市场和现有免疫治疗适应症的不间断获批，保守估计，该市场仍将以 14.6% 的增速增长，预计到 2022 年将到达近千亿美元。

糖尿病药物

糖尿病，是目前病因和发病机理尚未完全认识的常见的内分泌代谢疾病。主要分为 1 型糖尿病、2 型糖尿病、妊娠期糖尿病和其他类型糖尿病。近年来，随着世界各国社会经济的发展 and 居民生活水平的提高，糖尿病的发病率及患病率逐年升高，已经成为威胁人民健康的重大社会问题，引起了各国政府、卫生部门以及广大医务工作者的关注和重视。

业内预测，随着糖尿病患者的不断增长，将持续拉动糖尿病药物市场，预计未来几年全球糖尿病药物市场规模仍将保持高速增长态势，到 2022 年全球糖尿病药物市场规模将增长至 1205.6 亿美元。

目前，我国是全球糖尿病患者较多的国家，同时也是糖尿病患病率增长较快的国家。有数据显示，2015 年我国有 130 万人死于糖尿病及其并发症，其中 40.8% 的人年龄低于 60 岁，逐渐呈现年轻化趋势。未来，随着我国糖尿病患病率的增加、人们生活水平和医疗水平的提高，我国糖尿病药物市场规模还将逐年扩容，预计到 2022 年，市场规模将接近 437 亿元。（制药网）

2020 年儿科用药市场规模将超 2000 亿元

儿童用药是指适合儿童特殊体质及需求设计的一类药品，尤其指专门在医院儿科使用的药品。儿童药品对于药品剂量、安全性、口味等都有特殊的需求，如通常使用剂量更小、利用矫味剂来改善药品入口的苦味等。

目前，儿科主要的几类治疗药物包括：抗感染药、呼吸系统疾病用药、消化系统疾病用药、维生素等营养药、解热镇痛药和神经系统用药等，一般将其按化学药、中成药、生物制药(主要是疫苗)来划分。

据了解，近年来儿科用药需求的增长，正不断推动我国儿科用药市场规模扩

大。有数据显示，在 2018 年我国儿科用药市场规模就已达到近 786.07 亿元，较上年同比增长 11.72%。另外，我国儿科用药化学药在儿科用药市场占比较大，随着政策出台鼓励以及儿童数量增加所导致的需求增加，2018 年我国儿科用化学药市场规模约为 530.6 亿元，较上年同比增长 11.39%。

实际上，我国儿童药品市场规模逐年扩大的同时，也正面临着儿童专属药物匮乏，长期处于生产厂家少、品种少、适宜剂型少的“三少”局面。根据全国工商联药业商会调查显示，截止 2019 年 9 月，在我国 6000 多家药厂中，专门生产儿童药品的仅 10 余家，有儿童药品生产部门的企业仅 30 多家。

为了从根源上增加儿童药品的研发生产，近年来政策和经济等层面一直在给予儿童药市场一定支持。如 2014 年发布了《关于保障儿童用药的若干意见》，这是我国几十年来头部关于儿童用药的综合性指导文件，之后为落实《意见》中相关措施，国家也一直在不断出台多项有关儿童药物的政策，直接推动了我国儿科药物行业健康快速发展。据悉，2016-2019 年，三部委发布三批共计 108 种儿科药品种，不仅充分彰显了三部委鼓励研发申报儿童药品的决心和力度，也使我国儿童药品市场迎来了发展新机遇。

比如近年来儿童药市场不断向好发展的趋势下，诸多相关药企都有了较好的发展。以康芝药业为例，作为中国儿童药市场的龙头，目前其已形成了覆盖解热镇痛、感冒、消化、呼吸系统、抗过敏等领域的产品体系。2018 年、2019 年营收分别实现了 32.12%和 14.24%的增长。

小儿感冒中成药霸主济川药业，尽管因年销 20 亿元大品种蒲地蓝消炎口服液修订说明书，明确慎用孕妇、儿童影响，销售额有所下滑，但 2019 年儿科类药品营业收入也还是实现了 22.42%的增长，达到 15.25 亿元。

另外，华润双鹤 2019 年年报也显示，在儿科用药领域收入增长 14%。尤其其呼吸科产品珂立苏在治疗新生儿呼吸窘迫的 PS 制剂产品中的市场份额已经升至头位；另外，该公司在小儿氨基酸市场、腹膜透析液市场也分别占据了前二的位置。

总的来说，在目前的市场大环境下，随着“二孩”政策持续落地，药品审评审批、医保政策等对儿童药研发的鼓励性倾斜，业内预计，2020 年此类药品市场规模或将超过 2000 亿元，并继续保持年均两位数以上的增长速度。（制药网）