

2012年4月

# BD 生物制药资讯



帮助人类健康生活  
Helping all people live healthy lives



## 1. 行业信息

- 药监局启动仿制药一致性评价工作 ..... 2
- 仿制药市场前景广阔 2017年或增至2310亿美元 ..... 2
- FDA批准印度3大药企在美国销售思瑞康(Seroquel)仿制药 ..... 3
- 美国华生制药拟以70亿美元收购瑞士阿特维斯 ..... 3
- 2011我国中西部制药工业增速加快 传统大省放缓 ..... 4
- 第二届生物仿制药高峰论坛(Biosimilar China 2012)将于10月举行 ..... 5
- 第五届全国肝病免疫和生物治疗研讨会部分嘉宾演讲摘要 ..... 6
- 梯瓦制药将从纳斯达克转往纽约上市 ..... 10

## 2. 行业评论

- 医药并购大戏：大型生物公司摆脱低调姿态 ..... 11
- 生物医药产业领风骚 聚焦优势企业和大品种 ..... 12
- 中国仿制药剂的出国之路 ..... 13
- 抗生素及专科药物将有望实现中国制剂出口的梦想 ..... 15
- 丙肝预防性疫苗与治疗待突破 ..... 16
- Burrill公司CEO：大型制药公司的未来 ..... 17

## 3. 新药研发

- 甲型H1N1流感疫苗临床保护作用观察 ..... 19

## 药监局启动仿制药一致性评价工作

网址：<http://www.bioon.com/industry/mdnews/520859.shtml>

作者：杨人忠来源：中国医药报2012-4-9 11:51:48

近日，国家食品药品监督管理局宣布，按照国务院发布的《国家药品安全“十二五”规划》的部署，今年启动仿制药一致性评价工作。

消息甫出，当普通百姓对“仿制药一致性评价”这个专业而严谨的表述颇费思量的时候，业内有识之士已高调评价这项工作是“历史的补课”，“百姓安康的福音”。但也有药品生产企业如遇“达摩克利斯之剑”而惴惴不安，还产生连锁反应，让人纠结。

何为一致性评价？为什么要对仿制药进行一致性评价？

中国有句谚语作了生动而精辟的回答：“话传三遍假成真，药方抄三遍吃死人。”

“药方抄三遍吃死人”，是劳动人民的亲身感受和总结，说明了一个浅显而深刻的道理：“抄方”难免出现失误、错误、谬误，必须审慎而严格地与“原方”比对、审核、校订，做到“抄方”与“原方”一模一样。

在百姓眼里，“抄方”与“原方”一致，是保证疗效一致的前提。做到一致，既是认知原点，也是职业操守，道德底线。

我国历代医学大师和药学大家曾对“药方抄三遍吃死人”作了注解。他们认为：“药为治病之器，可以除疾，亦可杀人。若知之不详，用之不当，小错则贻误治疗，大谬则关系性命。”他们还认为：“世无难治之疾，有不善治之医；药无难代之品，有不善代之人。”因此，他们警示后人：“看方犹看律，意在精详；用药如用兵，机毋轻发。”

仿制药恰似“抄方”，被仿制药正是“原方”。对仿制药进行一致性评价，通俗地讲，就是拿仿制药与被仿制药进行比对与评价。这与“抄方”比对“原方”的道理是相通的，但其科学含量更高，方法更复杂，工作更艰巨。

国家启动仿制药一致性评价工作，不是为了评价而评价，而是要求仿制药达到与被仿制药的“一致性”：不仅化学等效，而且生物等效，治疗等效。换言之，就是让仿制药担当起“替代”原创药的责任和义务，而不允许貌合神离的“替身”招摇过市。一致性评价的目的，就是要“替代”，不要“替身”；保留“有效的合格药”，剔除“合格的无效药”。

由此可见，开展仿制药一致性评价工作，既是对公众用药安全负责，也是对药品生产企业提供质量安全有效产品负责，是利国、利民、利企的好事、实事。而且，中央在部署这项工作时，充分考虑到我国国情，工作安排是循

序渐进。《国家药品安全“十二五”规划》明确要求：对2007年修订的《药品注册管理办法》实施前批准的仿制药，分期分批与被仿制药进行质量一致性评价，其中纳入国家基本药物目录、临床常用的仿制药在2015年前完成。

然而，“未通过质量一致性评价的仿制药不予注册，注销其药品批准证明文件”。这是令“不善代之人”倍感纠结的硬杠杠，也是“合格的无效药”必须面对的生死线。

其实，开展仿制药一致性评价是国际通行的做法。据专家介绍，美国在1971年启动生物等效性评价，历时10年，淘汰6000种药品；1975年，英国对1968年药品法出台之前上市且没有经受任何独立的药品安全性和有效性资料审查的36000种药品(包括4000种专有处方药)进行评价审查；1997年日本启动“药品品质再评价工程”，至今完成了约730个品种。

用世界眼光来看待我国开展的仿制药一致性评价工作，说是一次“历史的补课”甚为贴切。从这个意义上讲，做好这项工作，正是在为国药走向世界，参与国际合作与竞争而创造条件，提供契机。

提升仿制药质量是一件利国惠民的好事，开展仿制药一致性评价是一件千辛万苦的难事。其难之一，涉及的数量多。我国仿制药生产企业和品种众多，在基本药物中，仅570个化药品种就涉及3.3万个批准文号，2400余家药品生产企业，可以想象，工作量十分巨大。其难之二，拥有的经验少。对我们而言，这项工作是一项全新的工作，没有现成的经验可以借鉴。其难之三，承受的压力大。经过评价，将有一批药品因达不到要求而必须退市，触及企业的实际利益必将承受巨大的压力。

尽管千难万险，但对于监管部门来说，民生所指，政之所行；民生所系，责无旁贷。剔除“合格的无效药”理直还要气壮。而对于企业来讲，只有担当起药品质量“第一责任人”的历史责任和神圣使命，明白“早做早受益，拖拉害无穷”的道理，才会不再纠结，保持理性，在仿制药一致性评价工作中积极参与，主动作为。

为全面提升仿制药质量，拥有仿制药的企业，进则亦可喜，退则犹可嘉。因为，让“百姓安康的福音”奏出医药企业转型升级、药品标准升级换代的时代乐章，是大家共同的心愿！

## 仿制药市场前景广阔2017年或增至2310亿美元

网址：<http://www.bioon.com/industry/market/520468.shtml>

作者：伊遥来源：医药经济报2012-3-29 23:08:07

制药行业正遭受着前所未有的专利悬崖和品牌药品因仿制药侵蚀导致的利润下滑。相反，对于仿制产品，业务似乎十分红火。Frost & Sullivan公司最近公布了仿制药(指化药仿制药)和生物仿制药两份市场报告，并预测到2017年两个市场巨大的增长前景。

### 仿制难度决定价值

据Frost & Sullivan公司发布的《仿制药市场全球分析报告》称，2010~2017年，价值1500亿美元的药物将失去专利保护，这将推动仿制药市场从2010年1238.5亿美元增长到2017年的2310亿美元。

然而，随着竞争的加剧，仿制药制造商将需要仔细考虑他们的细分产品市场和上市的适当时间。仿制药公司也必须通过更严格的削减成本措施，以满足政府和医疗服务需要。虽然仿制药产品因为其成本较低而价格也会远远低于品牌药品，但仿制药生产商的利润率仍有可能被进一步挤压。据报道，许多仿制药生产商，包括梯瓦公司、山德士和Mylan，都在选择生产更高价值的产品，包括生产难度大的仿制药、特色产品和生物仿制药。

Frost & Sullivan研究分析师Aiswariya Chidambaram在一新闻发布会上表示：“大型跨国仿制药公司应当通过选择具有技术挑战难度的配方产品，以及那些受到监管机构支持和原料药生产难度大的产品，采取灵活的方法进行仿制。”

仿制药公司还可以采取另一种策略，与品牌药制造商结成联盟共同销售，或者获得某些重磅炸弹级产品，如立普妥和可定的独家营销权。

### 生物仿制药障碍重重

全球生物仿制药市场在2010年已经达到1.72亿美元左右，但估计这一行业的复合年均增长率约为56.7%，2017年将会达到39.87亿美元。据Frost&Sullivan发布的《欧洲生物仿制药市场分析报告》分析，多只生物制品即将专利到期，将会为生物仿制药市场的发展提供动力。

不过生物仿制药强劲的增长并不一定意味着新加入者就一定会获得相应的市场份额。虽然生物仿制药具有“丰厚的经济增长前景”，但高投资也是必不可少的。因为生物仿制药涉及到复杂的生产流程、昂贵的生物和化学材料、严格的临床试验以及质量和安全测试，这些都是开发生物仿制药所必需的。制造成本高，也是进入市场的障碍，但通过公司之间的使用许可协议，可以克服这一障碍。

Frost & Sullivan分析师Srinivas Sashidhar在一份新闻稿中说：“庞大的财政支出将会阻碍企业，特别是小型生物技术公司进入生物仿制药市场；另一方面，具有生物技术专业知识和财政能力的专业制药公司已经为进入生物仿制药市场的风险作好了准备。”

与小分子仿制药一样，在医疗系统考虑到降低成本的因素，生物仿制药可能会替代品牌生物制药产品使用。然而，开发生物仿制药的风险要远远高于传统药物。生物仿制药是非常复杂的，而且监管机构对接受生物仿制药可替代性也没有保证。在美国，生物仿制药的监管途径才刚刚建立。生物仿制药能否成功上市还存在着不确定性。据Frost & Sullivan称，如果生物仿制药取得成功，各方需要配合有效的沟通，如包括医生和药剂师的密切互动，以促进生物仿制药使用。

## FDA批准印度3大药企在美国销售思瑞康(Seroquel)仿制药

网址：<http://www.bioon.com/industry/enterpriseneews/520434.shtml>

作者：potato来源：生物谷2012-3-29 13:06:45

2012年3月29日，印度三大药企--鲁宾(Lupin)制药、雷迪博士(Dr Reddy's)、太阳制药(Sun Pharma)获美国FDA批准，在美国销售仿制药富马酸喹硫平片(quetiapine fumarate tablets)，用于精神疾病的治疗。

在各自的声明中，鲁宾(Lupin)制药、雷迪博士(Dr Reddy's)、太阳制药(Sun Pharma)称，FDA批准了富马酸喹硫平片多种剂量规格：25mg，50mg，100mg，200mg，300mg及400mg。

“由于竞争，我们预计将以品牌药约10%的价格进行销售，基于我们在美国市场中的跟踪记录和良好的贸易关系，我们有信心获得该药的市场份额，”鲁宾(Lupin)公司发言人称。

雷迪博士(Dr Reddy's)称，已经在美国市场推出了仿制药。太阳(Sun)制药称，其美国子公司已获得批准。

富马酸喹硫平片(quetiapine fumarate tablets)是阿斯利康(AstraZeneca)公司抗精神病药物思瑞康(Seroquel)的仿制药。

## 美国华生制药拟以70亿美元收购瑞士阿特维斯

网址：<http://www.bioon.com/industry/mdnews/520120.shtml>

作者：路透中文网来源：路透中文网2012-3-22 19:22:02

路透伦敦/法兰克福3月21日电，三位知情人士表示，世界五大非专利药生产商之一的美国华生制药公司

(Watson Pharmaceuticals) (WPI.N: 行情)以约70亿美元收购瑞士阿特维斯 (Actavis) 的交易接近达成, 将成为非专利药企业联手以实现规模效益的最新交易。

消息人士称, 此项交易中, 华生制药将斥资50-55亿欧元(66-73亿美元)收购阿特维斯, 两家公司的规模相差并不大。

2000年代初期迅速扩张后, 阿特维斯在2007年被冰岛亿万富翁Bjorgolfur Thor Bjorgolfsson杠杆收购, 最终导致德意志银行(DBKGn.DE: 行情)持有该公司数以十亿欧元计的债务。

自此之后, 外界认为阿特维斯可能最终进行首次公开发行(IPO), 或成为其他企业的收购目标。该公司在中欧和东欧的强劲业务表现, 契合了华生制药在这些特定新兴市场扩大版图的欲望。

华生制药、阿特维斯和德意志银行的新闻发言人周三不予置评。

摩根大通分析师Chris Schott认为, 此项交易不会面临什么反垄断障碍, 因为双方的欧洲业务几乎没有重叠, 而美国业务的重叠部分似乎可控。

## 2011我国中西部制药工业增速加快 传统大省放缓

网址: <http://www.bioon.com/industry/mdnews/519705.shtml>

作者: 谭敏来源: 医药投资周刊2012-3-16 10:09:45

### 传统制药大省依然强大

工信部数据显示, 2011年中国制药企业共计6154家。这些企业分布在全国31个省、市、自治区。制药业的区域分布较为集中, 企业数量最多的前十个省份共占全国制药企业总数的64.40%。其中江苏省企业数量最多, 共735家, 占全国制药企业的11.94%, 山东省、浙江省、广东省、河南省紧随其后。

拥有全国最多制药企业的五个省份, 在工业销售产值、主营业务收入以及利润总额方面同样占据全国前五名。但在这五个省份中, 也存在两个梯队, 其中山东省与江苏省在这三方面的数据上相差不大, 而浙江省、广东省和河南省大约仅为他们的一半。

### 中西部产业呈现高增速

2011年, 全国制药工业销售产值同比增长29.33%, 15个省、市、自治区增速高于全国平均水平。其中内蒙古自治区工业销售产值同比增长56.77%, 紧接其后的是吉林省、安徽省、四川省和辽宁省, 这四省的同比增长都超

过了40%。

虽然从工业销售产值来看, 西部12省、市、自治区中除四川省居第7位外, 其他11省、市、自治区排名最高18名。但若以同比增长来看, 前20省、市、自治区中西部12省占了一半, 其中内蒙古自治区、四川省、甘肃省、新疆维吾尔自治区、贵州省、广西壮族自治区、青海省7省高于全国平均水平。而5个传统制药大省除位于中部地区的河南省同比增长全国排名第6外, 其他4个沿海省份分别为江苏省排名15, 山东省排名18, 广东省排名21, 浙江省排名23。

去年, 全国制药工业的主营业务收入增长28.75%, 13个省、市、自治区增速高于全国平均水平, 其中有中部的河南省, 以及西部的6个省、市、自治区。同比增长最高的是吉林省, 为61.56%, 其次是内蒙古自治区同比增长了55.29%, 河南省和四川省增速也超过了40%。

利润总额的增长速度则明显低于工业销售产值和主营业务收入增长, 全国平均水平仅为23.24%。但内蒙古自治区同比增长达161.34%, 当然, 这与其2010年的基数较小有关系, 到2011年, 其利润总额在全国制药工业占比1.56%。另外, 广西壮族自治区、青海省、吉林省和陕西省的利润总额同比增长较快, 分别为84.96%、77.50%、68.93%和60.53%; 同比增长速度快于全国平均水平的省、市、自治区达17个, 其中西部12省占据其中7席, 且均为前10名。但由于有6个省、市、自治区的利润总额同比增长出现了负值, 拉低了全国平均水平。

从工业销售产值、主营业务收入和利润总额的同比增长可见, 高增长的地区已经向中西部转移。其中有东部沿海地区各种成本不断上升, 而导致的产业转移, 也有如逃避越来越严格的环保政策等其他原因。

### 山东: 总量第一, 增速表现平淡

山东省是中国当之无愧的制药大省、强省, 拥有611家制药企业, 为全国第2, 但其工业销售产值、主营业务收入、利润总额均位于全国之首。

然而, 2011年山东省的工业销售产值和主营业务收入同比增长均低于全国平均水平。其中工业销售产值达2092.95亿元, 同比增长26.97%; 主营业务收入2076.39亿元, 同比增长27.67%; 利润总额224.25亿元, 28.70%, 高于全国平均水平。

山东省的产业结构稳定, 各行业间的产值占比并没有发生明显变化。中药饮片、卫生材料、医疗仪器3个子行业同比增长明显慢于全国平均水平, 制药机械同比增长领先全国平均水平较多, 其他子行业工业销售产值的同比增长大多与全国平均水平相当。

### 河南：传统大省中增长最快

“中原崛起”计划提出将近10年，河南省作为传统的制药大省，2011年除了在各指标的总量上列于前位，其工业销售产值和主营业务收入的同比增长也是相当的快。其中工业销售产值达1037.34亿元，同比增长38.83%，全国第6；主营业务收入886.02亿元，同比增长42.83%，全国第3；但利润总额113.66亿元，20.56%，低于全国平均水平。

2011年，河南省的化学原料药增长迅速，达43.47%，化学原料药在整个制药工业中的总产值占比也略有上升。同时，化学制剂、中成药、生物制剂等子行业却出现了占比下降的情况。这也基本能解释河南省在工业销售产值和主营业务收入快速增长的同时，利润总额同比增长却低于全国的原因。

### 内蒙古：基数小，增速快

2011年内蒙古自治区的制药工业增长速度相当亮眼，这与近年来沿海工业的向内迁移有关。从2011年的工业总产值来看，内蒙古自治区的化学原料药占整个制药工业的43.49%，其次是化学制剂，占比30.97%。而在2010年时，这两个数字分别为54.15%和20.07%，内蒙古自治区的化学制剂工业总产值2011年同比增长达136.21%，而化学原料药只有22.93%，尚低于全国平均水平。由此看来，内蒙古自治区虽为制药工业的后进地区，但其从化学原料药到化学制剂的产业结构升级发展迅速。

另外，内蒙古自治区的医疗仪器工业总产值因其基数较小，目前也处于快速发展期，2011年同比增长达262.52%，在全区域占比也翻了一倍多。

与传统的制药工业大省山东省相比，内蒙古自治区除了化学原料药的同比增速稍慢外，其他子行业增速均远高于山东省(内蒙古自治区无卫生材料与制药机械行业数据)。

### 四川：除原料药外，增长快速

四川省2011年制药工业销售总产值为801.26亿元，全国排名第7，同比增长43.01%，全国排名第4。

除化学原料药行业同比增长慢于24.97%的全国平均水平，为20.10%外，其他7个子行业的同比增长均快于全国平均水平，其中化学制剂、中成药、生物制剂、医疗仪器和制药机械远高于全国平均水平。

在产业结构方面，四川省也表现出化学原料药占比下降，化学制剂上升的产业结构升级趋势，但变化幅度不大，只在3个百分点以内。

### 广西：中成药占大头，原料药增长快

广西自治区2011年制药工业销售总产值仅206.44亿元，全国排名仅20，同比增长34.69%，全国排名11。

从产业结构来看，广西自治区的中成药可谓一枝独秀，占比超过60%。不过增长速度最快的却是化学原料药行业，虽然数额并不大，但2011年同比增长却达84.04%，在产业结构中占比也提升了近2个百分点。

## 第二届生物仿制药高峰论坛(Biosimilar China 2012)将于10月举行

网址：<http://www.bioon.com/industry/mdnews/519732.shtml>

作者：生物谷来源：生物谷2012-3-16 9:35:09

主办单位：生物谷、中国生物工程杂志

往届回顾：<http://www.bioon.com/z/Biosimilar/>

### 会议简介：

近年来，随着许多重磅级生物制药专利的逐渐到期，以及新药研发的更加困难，使生物仿制药受到了前所未有的关注。世界各国在日益增长的医疗需求的刺激下，相继出台了关于生物仿制药的审批政策，这必然推动生物仿制药市场的快速发展。

世界生物仿制药市场的发展趋势以及我国十二五生物仿制的发展政策如何？生物仿制药发展的技术瓶颈在哪里？如何甄选生物仿制药的投资方向？为帮助生物医药领域的研发、管理、投资等专业人士把握市场最新动态与焦点，促进行业产学研的交流，生物谷与中国生物工程杂志社继2011年成功举办首届生物仿制药高峰论坛之后，将于2012年10月25-26日举办“第二届生物仿制药高峰论坛(Biosimilar China 2012)”。

### 谁将参会：

行业：药剂法规及政府监管机构、行业协会/学会、生物制药企业、CRO/CMO企业、金融机构、医疗及临床检验和检测机构、科研院所、高等院校、仪器设备供应商、法律咨询机构、其它第三方服务机构

职属：首席执行官，副总裁，总经理，总监，法规部、注册部、业务发展部、产品开发部、医药开发部、市场营销部、研发部、制剂、质量控制部、质量管理部等部门主管

Biosimilar China 2012——生物仿制药高峰论坛

地址：上海市徐汇区中山西路2020号华宜大厦1号楼801室(200235)

往届回顾网址：<http://www.bioon.com/z/Biosimilar/>

联系人：张依寒

Email：[yihan.zhang@bioon.com](mailto:yihan.zhang@bioon.com)

Tel：86 (21) 54481353 Mt：13361952955

## 第五届全国肝病免疫和生物治疗研讨会 部分嘉宾演讲摘要

网址：<http://www.bioon.com/industry/mdnews/519451.shtml>

作者：生物谷来源：生物谷2012-3-13 9:42:18

前言：2012年4月13日，第五届全国肝病免疫和生物治疗研讨会将于在北京召开。此次研讨会由中国免疫学会感染免疫分会、全军传染病专业委员会主办，生物谷承办。

本次研讨会拟将基础研究与临床治疗密切结合，邀请国内顶尖肝病免疫及生物治疗的基础研究和临床专家，着重介绍本领域前沿进展、研究成果和最新技术，主要内容包括：肝病的临床免疫学研究进展，免疫细胞治疗技术，干细胞治疗技术等。旨在通过会议促进专家交流，为基础研究与临床研究有机结合搭建桥梁。

以下为本次研讨会部分演讲嘉宾摘要，更多内容关注第五届全国肝病免疫和生物治疗研讨会官方网站：<http://www.bioon.com/z/livermed/>

### 部分演讲嘉宾摘要：

解放军第三〇二医院肝病生物治疗研究中心 肝病转化医学研究所 王福生

#### 演讲题目：严重肝脏疾病的细胞治疗技术

**演讲摘要：**肝脏是人的重要器官之一，具有代谢、合成、解毒、排泄和免疫等生理功能。在临床上常见的肝脏损伤因素包括病毒感染、药物性损害、过量饮酒和自身免疫紊乱等。当患者表现为严重的肝病(重度急性或慢性肝炎、肝硬化、肝衰竭或肝癌等)时，在常规的保肝对症治疗基础上，应用新型细胞治疗技术可以减轻肝脏的损害，改善病人的症状，甚至可以提高临床的疗效，促进病人早日康复。目前，国内外报道肝病细胞治疗方法有：免疫细胞治疗(NK细胞、DC细胞、CIK细胞和激活的T细胞等)、干细胞治疗(自体骨髓干细胞、自体间充质干细胞、人脐带间充质干细胞治疗)等。然而，开展肝病细胞治疗需要具备一些基本而且必要条件。例如：有符合条件的细胞制备平台和质量控制SOP、具备基础和临床兼备的专业人员队伍、符合伦理知情同意要求、获得有关部门的审批等一系列的条件。这里我们结合临床常见的肝病诊治实践，分别介绍免疫细胞治疗和干细胞治疗肝病相关的国内外进展；同时着重强调科学设计临床细胞治疗方案和客观评价安全性、临床疗效的重要性；分析肝病领域细胞治疗存在的、亟待解决的主要问题，并和大家一起展望今后肝病领域细胞治疗的发展前景。

第四军医大学西京医院 韩英

演讲题目：干细胞与肝脏修复和再生

**演讲摘要：**肝移植被认为是终末期肝病的唯一有效治疗手段。但是由于供肝严重缺乏、费用昂贵及移植后的免疫排斥反应等限制了肝移植的广泛应用。寻找肝移植以外的终末期肝病的有效治疗手段是近些年来各国学者不断的追求目标。1999年，美国学者Petersen等通过性别交叉骨髓移植实验证实了骨髓可作为肝脏干细胞来源之一。此后相继有研究报道，骨髓细胞可修复动物肝损伤，将同种骨髓干细胞移植到四氯化碳诱导的肝损伤模型小鼠，骨髓干细胞能特异性地迁移到受损肝组织，且移植后模型小鼠的肝脏、脾脏肿大及肝坏死均得到改善，肝脏酶学指标降低等。2005年德国科学家率先将骨髓细胞治疗肝损伤的研究应用于临床，发现移植的骨髓干细胞可促进肝脏再生，开辟了骨髓干细胞治疗肝脏疾病的新篇章。此后，相继有国内外多个研究小组均进行了相关的研究报道。这些研究总体认为干细胞移植治疗是有效的。但多缺乏对照、随访时间也短。我们课题组先后从基础到临床等方面展开了一系列工作，走在国内领先地位。一、分离的人外周血干细胞经过体外诱导分化，可分化为具有肝细胞形态和功能的肝细胞样细胞；将分离后的外周血干细胞移植入裸鼠体内后，其不仅可以在裸鼠肝脏内定植，且具有一定合成白蛋白的肝细胞的功能；动员分离SD大鼠的外周血干细胞并移植入四氯化碳损伤鼠后，可降低门静脉压力、改善肝脏功能，缓解肝硬化。二、于2005年8月-2009年9月期间进行移植患者120例、对照组120例。随访时间为12-61个月，平均为26个月，认为，自体外周血干细胞移植治疗终末期肝病，较长时间稳定改善患者的肝功能，如：白蛋白、凝血酶原活动度、胆固醇、和胆碱酯酶等；改善症状、减少并发症的发生；干细胞移植可降低患者的MELD评分、延长生存期、提高长期生存率、可延长终末期肝病等待肝源的时间；此外，我们的研究为临床治疗对象的确立提供了一定的参考价值。MELD评分小于10、年龄小于40岁的患者治疗效果最好。自体干细胞移植技术应用于肝病的治疗，已取得了不错的临床效果。但其具体的作用机制仍不清楚，目前研究认为，干细胞主要通过三方面发挥作用：通过转分化为肝细胞发挥替代作用，细胞融合机制及旁分泌机制。干细胞是一个混合细胞。我们课题组通过对比各纯化细胞亚群移植后对损伤鼠肝脏的修复作用，提出CD34+干细胞是发挥治疗作用的效应细胞，可通过促进肝细胞增生、降解细胞外基质发挥作用。干细胞用于肝病治疗的研究仍有许多问题有待解决，如干细胞的来源与种类、干细胞治疗肝病的机理、及最适合的人群等。目前，临床研究急需开展多中心的RCT研究，以进一步明确干细胞治疗肝病的适应症、明确影响疗效的各种因素、验证有关治疗机理的基础研究成果，最终制定出临床指南。

第二军医大学东方肝胆外科医院 卫立辛

**演讲题目：干细胞与病毒性肝炎相关肝癌的研究与思考**

**演讲摘要：**肿瘤目前医学面临的重大挑战之一。虽然各国在肿瘤基础研究和临床治疗领域投入巨大，但所取得的成果仍不令人满意。究其原因，很大程度上是由于对肿瘤发生发展的本质认识不足。因此我们认为，正确认识的肿瘤发病机制是有效预防和治疗肿瘤的关键。随着肿瘤研究的深入，人们认识到干细胞与肿瘤存在密切的关系。间充质干细胞(Mesenchymal stem cells, MSCs)作为一种重要的成体干细胞近年来越来越受到大家的关注，有研究表明MSCs具有向肿瘤组织特异性趋化的特性，然而MSCs对肿瘤生长的影响各方研究结果却并不一致。业已证明炎症贯穿肿瘤发生发展的始终，是肿瘤微环境的重要组成部分，乙肝病毒相关的肝脏炎症与肝癌的关系作为炎症微环境诱导肿瘤发生发展的典型代表已被诸多研究所证实。那么，MSCs在肿瘤炎症微环境中通过何种机制对肿瘤生长产生怎样的影响？是非常值得深入探讨的科学问题。目前针对肝癌进行的免疫及干细胞治疗中，炎症通过影响干细胞后对肿瘤细胞产生的间接作用在很大程度上会影响免疫治疗的效果，这也是肝癌免疫治疗中需要考虑的重要问题。

北京大学人民医院 魏来

**演讲题目：丙型肝炎预防和治疗性疫苗**

**演讲摘要：**丙型肝炎病毒感染是终末期肝病的主要原因之一。献血员的筛查显著降低了血液传播，但是，已经感染的人群是主要的传染源，不安全注射，费清洁牙科操作、纹身、透析等成为新的主要的传染源。

这些都需要预防性疫苗。聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗可使高加索和亚裔人分别获得50%和75%的程序病毒学应答，直接抗病毒药物(DAA)进一步提高程序病毒学应答，但DAA也带来了更多的不良事件和耐药。即便如此，仍然有无应答和复发者。因此，治疗性疫苗仍然有潜在的临床应用价值。

预防性疫苗研究的主要障碍是HCV病毒易突变，逃逸已经出现的中和抗体。缺乏良好的细胞和动物模型也是障碍之一。治疗性疫苗的策略主要有四点，载体疫苗、DNA疫苗多肽疫苗和重组疫苗。载体疫苗可诱导特异性的CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>的T细胞应答。体内外研究都显示，MVA载体可表达HCV NS3, NS4和NS5B,转基因鼠研究显示可诱导特异性的CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>的T细胞应答。I期临床试验在15例患者中进行试验，6例出现HCV载量下降。DNA疫苗主要包含NS3和NS4A，可在体外有效诱导对NS3和NS4A的应答，12例患者的临床试验安全。接受最高剂量(150微克)的3例患者中，2例患者出现病毒载量下降。肽疫苗主要采用核心区，NS3和NS4，但是，在诱导出现CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>

的T细胞应答的同时至出现微弱的病毒载量的下降。酵母表达的重组疫苗包含了NS3和核心区融合蛋白，在体外诱导出现很强的Th1应答，在体内也可出现应答。

中国医学科学院、北京协和医学院输血研究所 陈黎民

**演讲题目：干扰素治疗丙肝疗效预测及病毒耐药机理**

**演讲摘要：**丙型肝炎病毒(HCV)感染后，80%以上导致慢性持续感染。干扰素联合利巴韦林治疗，对50%的病人有效。但存在普遍的毒副作用及费用昂贵。虽然FDA已经批准作用于HCV复制所必需的蛋白酶抑制剂(DAA)用于难治性I型丙肝病人"三联"治疗，但广泛的快速的病毒耐药及昂贵的治疗费用限制了其广泛应用。因此研究治疗前的疗效预测方法及丙肝病毒耐药的分子机理，对开展丙肝个体化治疗及新型抗病毒药物研究非常必要。采用高通量基因芯片检测，我们从慢性丙肝病毒感染者治疗前肝组织内筛选出18个表达差异基因(Chen, et al. Gastroenterology 2005)，预测病人对干扰素治疗是否有效的准确率在95%以上(Chen, et al. Gastroenterology 2010)。这18个表达差异基因中，大部分是干扰素刺激(敏感)基因(ISG)，而且3个基因(ISG15, USP18, CEB)同时位于一个仅有5个基因组成的信号传导通路中(类泛素化ISG15/USP18通路)。这些ISG都在治疗无效病人肝组织内高表达。为此，我们提出内源性干扰素信号传导通路及ISG15/USP18类泛素化通路的激活与丙肝病毒耐药及持续感染有关。采用丙肝病毒体外培养系统，我们对ISG15/USP18信号传导通路在HCV复制及干扰素抗病毒活性中的作用进行了研究。发现ISG15及USP18不仅刺激HCV复制而且抑制干扰素抗病毒活性(Randall & Chen, et al. Gastroenterology 2006; Chen, et al. Journal of General Virology 2010)。这可以一定程度解释为什么HCV感染后，肝组织内ISG高表达预示病人对干扰素治疗无效。免疫组化研究表明，这些ISG不仅表达水平有差异，而且表达具有细胞特异性，即在不同细胞内表达与干扰素治疗效果密切相关。如果ISG主要在肝细胞内表达，病人对干扰素治疗无效，如果主要在巨噬细胞内表达，则90%以上的病人对干扰素治疗敏感(Chen, et al. Gastroenterology 2010)。最近通过全基因组关联分析，发现IL28B SNP与HCV感染后病毒的自然清除及干扰素治疗效果有关。但我们的研究表明，基于ISG在肝组织内不同细胞表达预测干扰素治疗丙肝疗效较IL28B SNP预测疗效更加准确(McGilvray, et al. Gastroenterology 2012 in press)。

中山大学附属第三医院 彭亮

**演讲题目：自体骨髓间充质干细胞移植治疗乙型肝炎衰竭**

**演讲摘要：**本课题组自2005年开始进行自体MSCs移植治疗乙型肝炎衰竭的研究，我们发现：移植手术成功率100%，未出现严重不良反应及并发症。自觉症状如食欲

等有改善, 术后一到四周, 治疗组肝功能恢复较对照组好, ALB、TBIL从术后第二周开始, 手术组的改善明显超过对照组; 从PT和MELD评分来看, 从术后第三周开始, 手术组的改善明显超过对照组。另外, 移植组患者MELD评分的显著改善最长可持续至术后第36周。而在最短3个月, 最长48个月的长期随访观察中, 我们发现: 治疗组与对照组的肝癌发生、死亡情况之间均无显著性差异--并未显著改善乙肝肝衰竭患者的长期预后; 但是在移植组中, 肝硬化患者与非肝硬化患者的肝癌发生、死亡情况之间亦无明显差异(肝硬化是肝癌的高危因素之一, 也是导致乙肝患者死亡的高危因素之一)--该结果说明: 自体MSCs移植安全有效, 并可能对于肝硬化患者存在更积极的良性作用。

解放军第三〇二医院 张政

**演讲题目: HBV感染中免疫细胞介导的肝脏损伤机制研究进展**

**演讲摘要:** 病毒和人体免疫系统相互作用通常决定了病毒感染的临床结局。然而, 在乙型肝炎病毒感染的过程中, 人体免疫系统如何发挥作用? 病毒如何引起宿主免疫应答而导致疾病慢性化等问题目前还不清楚? 回答这些问题, 对于乙型肝炎的防治十分重要。为此, 我们对急慢性乙肝队列进行了系统的研究, 结果发现: 在急性HBV感染过程中, PD-1分子动态调节病毒特异性CD8 T细胞功能和记忆性CTL形成, 密切相关于乙肝病程进展; 而在慢性感染过程中, DC功能降低、PD-1分子和调节性T细胞上调共同导致特异性CD8 T细胞功能低下, 后者是导致病毒特异性CD8 T细胞功能损伤是HBV持续复制的主要原因。同时肝内非特异性炎性细胞 Th17细胞等大量浸润是肝脏损伤加重的重要因素。特别是慢乙肝患者体内NK细胞, 受到IL-12、IL-15、IL-18等细胞因子作用, 其杀伤能力显著增加, 而分泌抗病毒IFN-g能力却无显著变化, 因此导致肝损伤却不同有效清除病毒。上述这些研究结果对阐明乙型肝炎的发病机制、建立乙型肝炎的免疫治疗策略提供了重要的依据和方法。

中国科学院上海生命科学研究院/上海交通大学医学院健康科学研究所 时玉娟

**演讲题目: Interplays between Mesenchymal Stem Cells and Immune Responses**

**演讲摘要:** Mesenchymal stem cells (MSCs) exist in almost all tissues and are crucial in maintaining the cellular homeostasis of multicellular organisms. They provide the ultimate cell source for tissue repair and regeneration. Under pathological conditions, these cells are awakened, activated, and mobilized to damaged tissue sites. Since

tissue damages are often accompanied by inflammatory factors, from both innate immune response and adaptive immune response, it is sensible that MSCs delicately interact with inflammatory factors at the sites of tissue damages. Depending on the type and persistence of the inflammatory factors, the activated MSCs could lead either to complete or partial tissue repair, or to chronic inflammation and further tissue damage, such as cancer and fibrosis. Indeed, recent studies have shown that there is a bidirectional interaction between MSCs and inflammatory cells and cytokines. However, much information of this information remains to be elucidated. Further investigations in this newly emerging exciting research area will undoubtedly lead to better understanding of pathogenesis of various diseases and novel treatment strategies.

第二军医大学东方肝胆外科医院 钱其军

**演讲题目: 肝癌的过继免疫细胞治疗**

**演讲摘要:** 肿瘤旧过继免疫细胞治疗(ACT)自1985年Rosenberg首次应用ACT方法治疗黑色素瘤以来, 肿瘤ACT虽有进展但一直成效不佳。使肿瘤ACT陷入“骗局还是希望”的彷徨中, 没有成为癌症治疗的主流方式。近年来, 肿瘤ACT取得长足进步, 近一段时间国外顶级杂志相继发表有关特异性细胞治疗的文章, 证实了癌症免疫治疗的时代来临, Rosenberg利用T细胞过继免疫治疗黑色素瘤获得令人振奋的成功; 国内越来越多的单位也开展起细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)的肿瘤临床治疗, 并获得可喜的治疗效果。

在我国有1.3亿乙肝病毒携带者, 慢性乙肝患者达2300万, 其中, 20%-30%的患者会发展为肝硬化和肝癌, 肝癌发病率亦呈逐年上升的趋势。原发性肝癌原发性肝癌有以下几个特点: 发病隐蔽性, 病人早期一般没有什么不适, 一旦出现症状就诊, 往往已属中晚期; 病情进展快速性, 一般从发病后到死亡的生存时间仅仅只有6个月; 恶性高、难治性, 即使手术能将癌瘤全部切除, 术后也很容易复发; 很多到医院就诊时已发展到晚期, 不能进行手术治疗, 即使进行化疗治疗, 存活率也不容乐观。每年因原发性肝癌到东方肝胆医院就诊的肝癌病人数约12000, 而能进行手术的仅6400。如何尽可能杀灭肝癌细胞、提高全身抗肝癌的免疫功能, 从而提高晚期肝癌病人的生存时间、改善生活质量是目前必须关注的问题。

东方肝胆医院生物治疗科与2012.1.9成立(2011年12月21日获总后卫生部进行临床应用的批文), 主要开展针对以肝脏肿瘤为主的恶性肿瘤的DC-CIK临床治疗。在此之前我们做了大量的相关临床试验, 自2011.3开始有 63例

受试者,共231次CIK治疗,其中原发性肝癌41例,取得了明确效果,CR率和疾病无进展率明显提高,很多受试者在治疗期间肿瘤停止生长并缩小,生活质量(EORTC QLQ-C30),显著改善25.89%。细胞回输过程的主要不良反应是少部分(30%)有一过性发热,体温在38℃以内,极少数在40℃左右,持续2-4小时后逐渐下降,一般不需使用药物处理。

自春节后至今我们科共有40例肝癌的病人进行CIK治疗,这部分病人大都是有远处转移、多次进行介入治疗复发及术后复发的病人,我们在进行CIK治疗的同时根据病人的情况进行相应的介入和放疗,有5例病人退出治疗。下一步我们准备在手术肝癌切除后即给予CIK治疗,观察术后复发及生存时间;结合一些药物(化疗药物及靶向治疗药物)来观察生存时间及生活质量,以明确CIK治疗在肝癌治疗中的地位。

重庆第三军医大学大坪医院 陈东风

#### 演讲题目: 肝脏再生过程中干细胞分化调控机制的研究进展

**演讲摘要:** 肝脏干细胞在肝损伤修复中非常重要。肝脏卵圆细胞(HOC)是目前公认的肝脏干细胞,OV6是目前公认的HOC标记物。此外,最新的研究显示HOC不表达传统观点所认可的造血干细胞抗原如c-kit、Thy-1、CD34或者神经上皮细胞的抗原神经细胞粘附分子1(neural cell adhesion molecule 1, NCAM),而只表达间质细胞的标记如波形蛋白、骨形态生成蛋白、肿瘤坏死因子样凋亡弱诱导子超家族12A(Tweak receptor)。

#### 干细胞参与肝脏修复的“肝流域”假说

在生理情况下,肝内干细胞自我复制并产生子代细胞(从OVC、小肝细胞到成熟肝细胞)形成该流域主干流;外源性干细胞在主干流不同的部位分裂增殖为肝细胞,作为支流汇入干流;当肝部分切除时,干流和支流中的细胞增殖分化速度增强;肝细胞更新与损伤后再生是肝流域中肝内源和肝外源肝干细胞及成熟肝细胞共同作用的结果。

#### 肝再生过程中肝干细胞的调控机制

肿瘤坏死因子(TNF)在卵圆细胞增殖过程中,由库普弗细胞产生的肿瘤坏死因子(TNF)明显升高,且最新研究发现,TNF家族另一成员肿瘤坏死因子样凋亡弱诱导子(TWEAK)选择性作用于卵圆细胞,通过与Fn14受体作用促进其增殖更新,但对成熟肝细胞并无影响。

IL-6家族通过激活STAT3磷酸化,促进卵圆细胞有丝分裂作用。通过实验证实,IL-6家族三个成员抑瘤素M(OSM)、白血病抑制因子(LIF)、结缔组织生长因子(CTGF),前者抑制卵圆细胞生长,并促进其向肝细胞分

化;后两者均与卵圆细胞的增殖正相关。

干扰素(IFN) IFN- $\gamma$ 主要调控向肝细胞方向分化的卵圆细胞。最近研究表明,IFN另一亚型INF- $\alpha$ -b在体外主要发挥抑制卵圆细胞增殖作用。

生长因子 HGF、EGF、TGF $\alpha$ 和aFGF均可通过激活SCF/c-kit、PI3 K/ Akt、p70s6k和MEK/ ERK信号转导途径参与卵圆细胞的活化与增殖。

转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)TGF- $\beta$ 1是肝细胞生长的负性调节因子,能促进卵圆细胞凋亡,但目前对TGF- $\beta$ 1促肝干细胞凋亡的作用仍存在争议。

趋化因子 实验证实,间质衍生因子(SDF-1)参与卵圆细胞的激活和早期扩增。趋化因子家族另一成员生长激素释放抑制因子(SST)肝卵圆细胞迁移中具有重要作用。

氧化应激 在脂肪肝发展过程中起关键作用。脂肪变性的肝细胞DNA氧化损伤,再生能力明显减弱,此时卵圆细胞代偿性增生修复损伤,限制了损伤的扩大。

神经系统 交感神经与卵圆细胞上肾上腺素受体结合抑制其生长。迷走神经通过乙酰胆碱与卵圆细胞毒蕈碱M3受体结合激活肝卵圆细胞增生。

成熟肝脏细胞 最新研究发现肝脏后期阶段的细胞系(late lineage stage cells)如成熟肝脏细胞分泌产生信号分子通过反馈回流通路进入胆管,回到门静脉区域来调节肝脏干细胞及其它早期阶段细胞系(early lineage stage cells)的发育和成熟。

肝再生过程中肝细胞分化调节十分复杂,尚需大量深入研究方可阐明。

李欣梅

#### 演讲题目: 肝病生物治疗中C2B2C--高质量临床设计与成果转化

**演讲摘要:** 在细胞治疗领域,中国的临床是处于国际前列的,但问题同样也很多,包括缺少统一的标准,国际认可度不是太高等等,其中关键原因在于临床研究不充分,未能将优秀的临床成果转变成国际认可的规范。

无论是CIK治疗还是干细胞的临床应用,中国都是国际的先行者和重要推广者,但是却往往并不是最终决策者。我们通过分析发现,虽然国内CIK和干细胞治疗应用十分广泛,但是高质量的临床成果在国际上发表相对较少。在肝病的生物治疗领域,尤其如此。因此,迫切需要提升规范的临床研究理念,将临床研究迅速转化为高质量临床成果,提升中国的细胞治疗在国际的地位,参与推动细胞治疗的更规范、更有效地应用。

**本演讲聚焦:** 1、国内临床科研工作者在临床研究过程中的常见问题, 2、从临床设计和创新性挖掘角度设计

高质量临床研究，3、如何有效将临床资料转化为高质量的临床成果；同时，李欣梅博士还将用大量典型的案例和MedSci独创的3-D design模型，挖掘临床创新点，更方便地设计临床课题。

在临床科研中，临床成果转化，一般是从临床中发现问题，然后进行规范的科学研究，最终解决临床问题，这一套方案一般被称为From Bed to Bench to Bed的过程，也被称为转化医学。MedSci期望借助内部专家高质量的教育与培训，从临床研究课题的设计与规划开始，全程协助科研工作者，直至高质量临床成果的转化。

## 梯瓦制药将从纳斯达克转往纽约上市

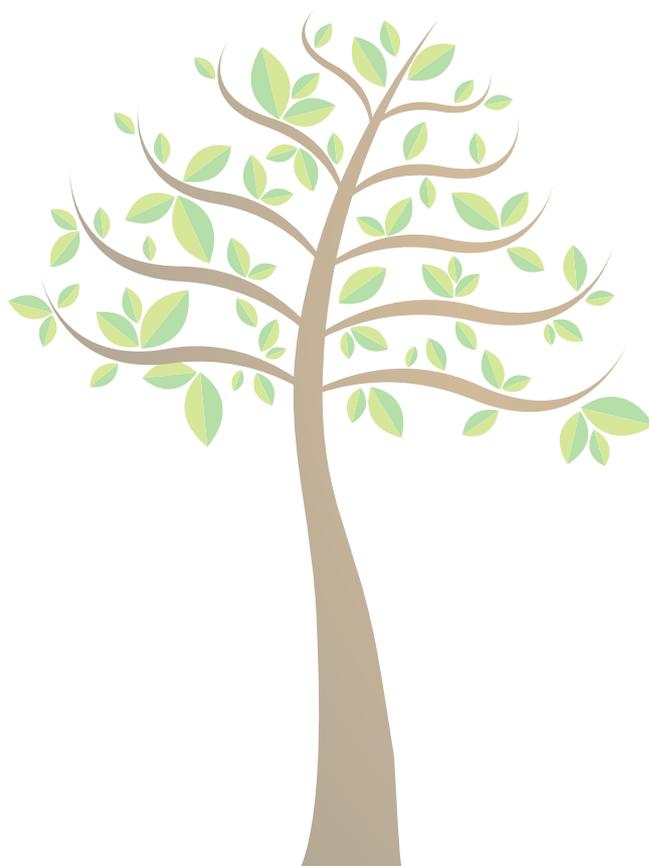
网址：<http://www.bioon.com/industry/international/520061.shtml>

作者：孔军来源：腾讯财经2012-3-22 9:28:38

北京时间3月21日凌晨，全球最大的仿制药制造商以色列梯瓦制药工业公司周三宣布，正在计划将公司的美国存托凭证从纳斯达克证券交易所转往纽约证券交易所交易。

梯瓦制药工业公司在周三的声明中指出，公司的美国存托凭证将从5月30日开始在纽约证券交易所挂牌交易，交易代码依然为TEVA不变。梯瓦制药公司的股票同时也在以色列特拉维夫证券交易所上市。

梯瓦制药工业公司主席菲利普福斯特(Phillip Frost)指出，纽约证券交易所将为公司“提供最顶级的交易平台，以及更好的市场覆盖。”



## 医药并购大戏：大型生物公司摆脱低调姿态

网址：<http://www.bioon.com/industry/mdnews/520666.shtml>

作者：王进来源：生意社2012-4-5 14:51:32

与大型制药公司同台共舞于中小生物技术公司竞购，以提高新药产出效率，或巩固优势领域的领先地位。

大型生物技术公司正在摆脱以往的低调姿态，登上长期被跨国药厂所占据的并购交易舞台，频频出击对中小生物技术公司进行收购。

这个趋势日益明显，大型生物技术公司并购意愿不断增强，大型生物技术公司和大型制药公司之间操作风格上的差异也越来越模糊了。

### 先行者初尝甜头

“生物技术”这一名称，经常被用来指较小而具有创新的公司。这些公司虽然没有太多资产和人员，但很有创新活力。相反，大型制药公司或大型生物技术公司日趋成熟，虽然现金充足，但成长缓慢、研发效率低下，面临新产品和新技术的威胁。不仅如此，它们还面临仿制药的竞争，并且新药研发成本、周期和风险都在明显增加。

由此，从生物技术公司中寻找新产品和新的成长点成为必然的选择。在潜在的并购对象中，许多生物技术公司正在开发很有潜力的小分子药物，而不仅仅是大分子或抗体产品。

以生物技术公司中的老大安进(Amgen)和另一家颇有实力的Celgene公司为例，今年初皆宣布在血液病治疗领域收购有前途的候选药物资产和公司：安进以每股11美元现金，或总价11.6亿美元收购生物技术公司Micromet；Celgene公司则支付现金3.5亿美元收购私营生物技术公司阿维拉，如果该公司的研发项目进展顺利，后续里程碑付款有望带来9.25亿美元的收入。

交易也给阿维拉的投资者良好的回报。“阿维拉在过去5年共募集了5100万美元的资金，收购之后光首付款就给投资者5倍以上的回报，后续靠业绩获取的额外收益，有望使投资者获得15倍的回报。”阿特拉斯风险投资公司是阿维拉的投资者之一，该风险基金的合作人BruceBooth在其博客上作了上述投资回报的预测性披露。

对于安进的收购，有分析认为，收购Micromet的案例是风险投资者参与早期研发项目和初创型公司投资获得快速退出并取得理想回报的很好典范。拿下Micromet，将使安进在血液病领域获得更好的竞争优势。

除此之外，2月14日，Biogen宣布将以首付7500万美

元、里程碑支付4.87亿美元的代价收购Stromedix公司，一家研发产品仍处在临床II期的新药研发公司，主打产品用于治疗纤维化和器官衰弱。有趣的是，该产品最初是Biogen因资金有限而转让给公司前研发总裁与风险投资者共同创办的公司，5年后，当该产品临床研究有眉目又高价买回。这是比较少见的成功案例，但至少证明这条路是走得通的。Biogen从这一并购案例中也尝到外向型开放式合作的甜头，将以投资参股方式与更多中小企业合作。

### 迎合更快新药诉求

大型生物技术公司寻找更多并购的另一个原因是，开发新药的时间被压缩，投资者期望获得更快的结果，而这远远超出了许多公司所能达到的开发能力。所以，与其自主研发，不如购买有潜力的新药候选物，经过临床验证取得满意结果后再卖给大药厂。

这样的研发模式更为划算，也更受投资者认可。

目前，生物医药投资界普遍看好这种投资方式和商业运营模式，把所投资的公司卖给大公司成为资本退出的首选。带着这样的目标，在设立公司时就考虑到如何推进研发进程，在药物资产得到概念证明(POC)之后即出售，而不必等药品上市后才收回投资。

比如安进对Micromet的收购发生在两家公司签署一项高达10亿美元的伙伴合作协议之后不到一年，当时的合作协议涉及双方共同发现和开发的肿瘤抗体药物。安进把合作改为收购，不仅获得了整个研发项目中的所有产品，还获得了Micromet公司处于中期临床试验阶段的白血病治疗药物Blinatumomab。Blinatumomab是第二代单克隆抗体，用来治疗患有复发或难治性(r/r)B前体急性淋巴细胞性白血病(ALL)的成年患者。

此外，安进还得到Micromet公司的一个肿瘤研发技术平台及对授权客户未来的商业权益，涉及拜耳、勃林格格翰、MedImmune公司、默克雪兰诺、奈科明、赛诺菲公司潜在的里程碑和特许权使用费。

“对Micromet收购是一个极好的机会，让我们获得全球性的权利和已获验证的技术平台，这些创新肿瘤新药资产具有广泛潜在的临床应用。”安进董事长兼首席执行官凯文·夏尔如是说。

Celgene公司收购阿维拉也颇有收获，马上增强了公司在血液病及癌症领域的新药管道，阿维拉既有处于早期阶段的BTK抑制剂，也有针对性的蛋白沉默治疗疾病的共价药物。“阿维拉蛋白沉默技术平台在血液学、肿瘤学和免疫性疾病都有新药开发和临床应用的机会。”Celgene公司负责研究和早期开发的总裁汤姆·丹尼尔说。

### 预演下一波并购潮

业内认为，安进对Micromet和Celgene的这波收购，只是未来更多此类交易的预兆。在这方面，安进显然是财大气粗的买家，除了吞并Micromet之外，去年安进还做过另一单大额收购，以4.25亿美元现金首付外加高达5.75亿美元的里程碑支付收购了BioVex，一家位于麻州的开发免疫治疗肿瘤药物的生物技术公司。安进之所以这么热衷于此类药物的开发，是因为非常认可该公司的核心技术，Dendron公司一种免疫治疗前列腺癌的新药已经获得FDA的上市批准，这方面至少有好几十亿美元的市场潜力。

除了像安进等市值数百亿美元的大型生物技术公司积极参与并购外，中型生物技术公司也不甘寂寞。市值在百亿美元以下的特色药生物技术公司Cephalon去年也做了一系列的并购，不惜重金收购了GeminX和ChemGenex。由于公司创始人病故，失去强有力的掌舵人，最后公司被梯瓦吞并。

再有就是过去十年异军突起的抗感染抗病毒药物开发的领军企业Gilead。其市值为350多亿美元，在出资6亿美元购买Calistoga药品之后，再度重拳出击，以110亿美元天价收购Pharmasset，得到一批很有前途的新药管道，包括中期阶段的丙型肝炎用药。

在个性化医疗和基因检测领域，并购交易也十分活跃。如罗氏公司一直想收编Illumina公司，没有得到对方的回应，只能用敌意收购方式叫板逼宫，其先开出的收购价57亿美元不被接受，目前又提升至65亿美元。

凭借罗氏以往的做法，一定会好事多磨，最终如愿以偿。而这个并购还可能刺激更多的大型生物技术公司买盘生物技术公司。

并购交易买家越多，标的的价格就越高。大型制药企业要进行并购，将面临更多来自大型生物技术公司的竞争，而二者之间的运营模式和并购兴趣越来越趋同，界线也变得模糊不清。难怪大型制药公司越来越愿意称自己为生物技术公司而不是传统意义上的制药公司。

## 生物医药产业领风骚 聚焦优势企业和大品种

网址：<http://www.bioon.com/industry/mdnews/520429.shtml>

作者：夏晓来源：大洋网-信息时报2012-3-29 10:40:42

被视为“救命药”的人血白蛋白，是用生物技术从普通人的血浆中提炼而成的。然而每10克剂量的注射剂价格却超过千元一支，堪比黄金。

近年来，以基因工程、细胞工程、酶工程、发酵工程为代表的现代生物技术发展迅猛，不仅影响和改变着人们的生产生活方式，也改变了以生物医药为代表的产业发展。我省生物制药产业被列入战略性新兴产业规划后，各企业在激烈的竞争中，通过研发创新、市场营销、品牌建设，综合实力不断增强，主营业务收入去年首次突破600亿元。

### 中成药产业“领风骚”

医保体系的完善，进一步刺激了医疗需求，加快了医药产业的发展。2011年，我省生物和新医药工业收入、利税、利润三个主要经济指标增速均高于全国平均水平，主营业务收入达631.74亿元，同比增长35.38%，创历史最高水平，在全国的排位升至第八。

中成药工业依然是我省医药产业中比重最大的子行业。按工业总产值计算，我省中成药占全国总量的7.7%，占全省医药工业的40.52%，去年实现主营业务收入260.83亿元，排全国第三。

去年，水电煤等上游原辅材料及劳动力成本大幅攀升，中药材价格也成倍上涨，大大压缩了企业的利润空间。但我省医药企业通过创新、调整、转型以及加大省外销售力度、增强新品种的开发，保持了我省中成药产业在行业内的领跑优势。

目前，全国中医药企业50强中，我省有5家，其中4家居前20名。省工信委医药工业处处长李文心说：“未来中成药产业仍有很大的发展空间，中药将走出国门，有的中药企业将向消费品领域拓展。我省作为中药大省，更有优势。”

未来，我省将立足丰富的药材资源，加快推行中药材规范化种植，扩大中药饮片生产和有效成分提取的规模，优化制剂品种，支持优良中药品种产品的二次开发。

### 优势企业和大品种“挑大梁”

生物制药是典型的资本密集型和技术密集型行业，其发展壮大的条件之一便是形成规模效应。

去年底，南昌高新技术产业开发区生物医药产业集群被列入“国家创新型产业集群试点(培育)”对象，这是我省被列入试点的首个产业集群。

南昌高新区生物医药产业集群主要包括生物医药、生物农业两大产业，涉及现代中药、化学药、生物制剂、医疗器械、食料、兽药、中药农业等领域。集群内现有生物医药企业110家，有双胞胎集团、正邦集团、济民可信、江中集团等一批骨干企业，拥有国家级工程研究中心、省部级重点实验室、省部级工程技术研究中心、博士后工作站等一批研发平台，形成了较完整的生物医药科研、开发和产业化技术支撑体系。加上小蓝生物医药产业基地、宜

春袁州医药产业基地、樟树福城医药园、桑海生物医药产业园、进贤医疗器械产业园，去年我省6个医药工业集聚地共完成主营业务收入264.43亿元，几乎占全行业的“半壁江山”。

生物医药产业的迅猛发展，离不开大品种的贡献。目前，我省有6家年产值过10亿元的集团企业，单品种年销售额超亿元的品种增加到19个，其中销售额超10亿元的品种有3个。

李文心表示，优势企业的领军作用及大品种的“爆发”，为我省生物医药产业形成“创新研究——成果转化——产业化”的良性循环奠定了坚实的基础。

### 向资本市场“借东风”

3月8日，江西博雅生物制药股份有限公司在深圳证券交易所创业板成功上市。这是我省首家登陆资本市场的生物制药企业。该公司一直从事血液制品的研发、生产和销售，是全国白蛋白、静注人免疫球蛋白规格最全的生产企业之一，受到了投资者的青睐。

与普药“战场”硝烟弥漫的乱局相比，生物医药俨然置身于一片宁静深远的“蓝海”，但其高增长的诱人“钱景”，却令人难以抗拒。难怪连比尔·盖茨都预言：下一个首富可能是生物技术的投资者。

但是，由于生物医药具有高技术、高投入、高风险、研发周期长的特点，目前我省生物医药产业仍存在创新能力弱、成果转化率低、技术水平落后等难题。如何缩小差距？李文心表示，我省生物制药产业一方面应跳出在医药应用上发展的单一路径，可拓展到生物化工、生物能源、生物农业、生物林业等多个方面；另一方面，企业要学会向资本市场“借力”，利用资本市场、债券市场，甚至金融衍生品，实现企业融资的最大化。

## 中国仿制药剂的出国之路

网址：<http://www.bioon.com/industry/mdnews/519829.shtml>

作者：马飞来源：医药经济报2012-3-17 23:08:04

仿制药“走出去”已成为当下国内企业所面临的重要问题。制剂如何出海？采取什么战术？哪种模式更具普惠性？这些都值得认真思考，我们试图从人福医药、东阳光、美罗药业等具有典型意义的案例中窥得仿制药制剂出口的轮廓。

“多年前，寻找发现一个全新化学结构药物的代价，一般是10年，10亿美元；如今，即便时间和经费翻倍，也难发现独具研发价值的重磅炸弹。以专利药为盈利模式的欧美市场开始向以仿制药为主要增长驱动力的方向发展。

中国药品市场庞大且增长迅速，相较于全球8000多亿美元的药品规模而言，不少药企在固本阶跃的同时把目光投向海外。”一位忙于筹备在美注册FDA认证事宜的某知名仿制药企业高管如是描述当前的行业发展处境。

仿制药“走出去”已成为当下国内企业重要的意识形态，基于这样的发展逻辑，国内制剂出口基地纷纷拔地而起，如人福普克药品出口生产基地等，希冀深耕海外市场。在探索者面前：仿制药制剂出海路径为何？应该采取何种战术？哪种模式更具普惠性？带着这些思考，我们试图从人福医药、东阳光、美罗药业等具有典型意义的案例中窥得仿制药制剂出口的轮廓。

### 跃过原料“狙”制剂

跃过原料药出口这个层级，直接进军制剂出口不失为一种差异化模式。这种模式反哺了企业在国内的制剂业务，反向巩固了国内核心市场。

中国医药企业管理协会会长于明德对仿制药的出路曾作出这样的研判：国内仿制药企业一直处于矛盾之中。一方面，对原始创新怀着无比的憧憬；另一方面，受制于自身实际条件又不得不依靠仿制药支撑销售。“在这种情况下，把仿制药的触角延伸至海外市场，是大势所趋。”于明德说。更何况，到2015年，发达国家有1200亿美元的品牌药专利到期，将产生980亿美元仿制药市场空间，谁又会甘心舍弃饕餮国际主流市场的机会？

嗅觉灵敏的仿制药企已在行动。“要进入国内医药集团的第一梯队，如果在国际化运作上没有突破，就很难达到这个目标。”人福医药董事长王学海一语中的。他认为，在出海路径的选择上，人福与传统的华海、海正的国际化道路有所区别，“人福跨过了原料药阶段直接做制剂，先做市场后积累资源。”

对比分析人福医药、美罗药业等制剂出口型企业的模式，人福采取“高起点、差异化”的发展路线：目前美国虽然药厂有400多家，但只有4家软胶囊生产企业。与片剂和口服液相比，由于其制作过程相对复杂，成本较高，于是人福找来美国英士柏公司合作，利用国内原料、人工、营运方面的优势，结合美方团队来利用和整合美国软胶囊行业的资源完成从产品开发、建立cGMP生产体系，到ANDA(仿制药申请)的获取，以及产品在美国市场销售渠道拓展等全过程运作。“我们采取在国外进行首仿研究、国内生产的方式。目前有30个首仿药，在美国已获得20个FDA的ANDA，通过协同成本优势，产品将全部销往欧美国际主流市场。”王学海说。

事实上，在专利过期首仿药市场独占期180天之后，仿制药价格将出现急剧下降，成本竞争成为这一阶段的主要竞争要素，而国内制剂出口大多处于这一阶段。

大连美罗药业的出口也是把增长的诉求放在制剂上。2005年，美罗药业通过澳大利亚药监机构TGA的GMP认证，二甲双胍片剂形成规模出口。“制剂出口需要克服认证关、成本关和销售关，美罗药业正在汇聚攻克出口各项难关的能力，管理团队丰富的新药研发和海外销售经验是其制剂出口落地的根本。”于明德认为。

的确，美罗药业总经理王杰曾任美国ICC化工公司副总经理，在仿制药的商业开发、市场拓展、供应链确立等方面经验丰富；而首席科学家约瑟夫·周在药物研究和开发方面拥有超过20年的经验，高水平的团队构筑了美罗制剂出口的底气。从上述案例可以看出，跃过原料药出口这个层级，直接进军制剂出口不失为一种差异化模式。在此过程中，高附加值的仿制药制剂是竞争的核心，更为重要的动力是，这种模式反哺了企业在国内的制剂业务，反向巩固了国内核心市场。尤其是在部分省市招标中规定，有制剂规模出口到欧美规范市场的公司可以享受单独定价等优惠。

### 先代工后自立

两个市场、两种竞争相互交融，加上跨国药企纷纷瞄准仿制药市场，“先代工后自立”的出口模式风险控制最有保障。

随着新医改的蜕变，企业慢慢走出规模经济的传统思维，曾一度被忽视的产品力提升日渐得到重视，尤其是国内仿制药同质化严重而创新不足的情况下，企业的“活法”是一个别无选择的考题。除一些探索者之外，还有一批埋头做代工生产的制剂企业同样怀揣着自主品牌的制剂能走向世界的梦想。

从东阳光药业近期目标是为欧美制药企业代加工制剂产品，长远目标是向美国FDA和欧盟EMA递交制剂产品注册申请，我们不难看出其欲把中国制剂推向欧美市场的发展逻辑；而从华东医药以出口替考拉宁、杆菌肽等发酵类原料药为跳板，剑指自主品牌制剂出口的夙愿，反映了不少仿制药出口企业的心之所向。

据了解，东阳光已投巨资建立了目前国内先进的制剂小试和中试实验室，早在2006年就向美国FDA递交第一份ANDA。东阳光的必杀招式是“核心团队+项目”的捆绑模式，及“先国外后国内”，占领高档市场的策略。

正如东阳光集团研究院院长唐新发所言，在集团不得不提及一个关键人物——德国科学家西格弗里德·高曼。为保证有高水平的仿制药进入国际市场，东阳光聘请了20多名有着国际知名制药公司工作背景的技术专家，其焦点就在制剂领域的突破。

目前东阳光立项的欧美仿制药62个，多以代工的形式介入，其中3个原料药在美国获FDA认证，4个原料药在欧

盟获GMP认证，为3支委托加工的制剂产品获得欧美注册奠定了基础。在这样的基础上，自主研发、注册的阿奇霉素制剂产品才通过了欧盟的GMP认证。

同样的故事还不少。华东医药的原料药产品多属《国家重点支持的高新技术领域》规定的范围，旗下九阳生物更是具有夫西地酸及其钠盐、替考拉宁、杆菌肽等抗生素原料药的专利，如环孢霉素通过欧洲COS认证，阿卡波糖通过了FDA认证。“华东医药的特点是采取委托加工的模式，可以为困境中的中国制剂出口提供缓冲之道，借此熟悉国际市场，为自主制剂出口做好铺垫。由于产品的切入比较独到，面临的国际市场竞争并不激烈。”东阳光一位高管认为。

从这些案例我们不难看出，制剂出口的核心竞争力要从产品、销售与市场3个层面去塑造和提炼，仿制药产品更是如此。以竞争和市场为导向提炼产品价值时，中国仿制药企还得发力。因为药品竞争实际上本土市场已国际化，而国际市场则白热化。两个市场、两种竞争相互交融，加上跨国药企纷纷瞄准仿制药市场，“先代工后自立”的出口模式风险控制最有保障。

### 出口航道隐现

要走进欧美市场，有原料药优势的企业需进一步提高技术创新能力，解决认证问题，再出口；而已有创新型产品，但出口业务弱的企业，则需要学习国外市场规则，取得相关认证，再出口。

从这些企业“走出去”的轨迹不难看出海外市场的诱惑。然而，2011年我国西成药出口额仅为21.74亿美元，只占医药出口比重的4.88%，2010年中国制剂出口总额仅为15亿美元，这与8000多亿美元的国际市场相比，相差甚远。目前中国在国际上的品牌知名度低，如上述企业，尽管在海外多拥有销售子公司，但其产品仍多以代工为主，销售重点在亚太和非洲地区，欧美市场少有建树，且出口产品往往是单品种，自己做销售的成本太高。国家“十二五”医药工业规划提出，制剂出口比重达到10%以上，怎样达标考验着这些希望分食国际市场的制剂企业。

于明德指出，我国医药产业需要在发挥原料药优势的基础上进行制剂创新。此外，应引进国际技术前沿的领军人物，带领国内制剂技术的发展。实现高端制剂产品国际化，无论上述哪种路径，都有一个共性：就是必须有自己的核心技术，研发具有一定技术壁垒和专利保护的制剂，拥有自主知识产权。“目前，国内懂得国际制药管理体系、具有国际药政法规运作经验的人才十分缺乏，从国外学成归国的海归人员大多进了科研院所、高校。直接进入制药领域、药品营销领域的极少。”王学海和唐新发在谈及此时发出了同样的感慨。

那么, 下一步该怎么走? 从这些代表性企业近年的情况看, 我国还处于全球仿制药市场竞争格局的边缘位置, 企业依然停留在做产品的阶段, 还没有上升到做市场的层次。为此, 中国制药企业可从印度仿制药的发展模式中得到启发和借鉴。欧美国家受医疗成本高涨的压力, 对高端仿制药需求大, 要走进这样的市场, 有原料药优势的企业, 因熟知国外市场规则, 需进一步提高技术创新能力, 解决认证问题, 再出口; 而已有创新型产品, 但出口业务弱的仿创企业, 则需要学习国外市场规则, 开拓销售渠道, 取得相关认证, 再出口。

制剂出口没有固定的模式, 只有适合企业自身的战术。

## 抗生素及专科药物将有望实现中国制剂出口的梦想

网址: <http://www.bioon.com/industry/mdnews/519788.shtml>

作者: 医药经济报来源: 医药经济报2012-3-16 17:27:32

### 制剂出口的美好梦想会在哪里实现?

作为原料药出口第一大国和全球仿制药生产大国, 制剂出口是整个产业的梦想, 也是国家未来5年的鼓励重点。在未来很长时间内, 中国制剂出口都要以仿制药物为主导。而中国制剂出口的最优路径, 则要建立在中国医药产业现有全球优势的基础之上。

中国在抗生素、维生素等产品领域拥有完善的产业链, 拥有全球话语权; 中国抗肿瘤、高血压等专科药物的原料药供应全球; 中国生物技术水平与发达国家最为接近。这三大优势对应的制剂品类, 有望成为实现中国制剂出口梦想的落脚点。

#### 抗生素: 最具全球供应基础品类

目前, 我国西药制剂出口主导品种为青霉素类药品、头孢菌素类药品、维生素类药品、抗感染类药品。海关数据显示, 2011年, 我国青霉素类、头孢类和其他抗感染类药品累计出口额达5.58亿美元, 占我国西成药出口额的25.65%。

可以发现, 制剂出口的最大品类就是我国原料药在国际上最具话语权的品种。而该品类制剂出口的最大优势, 就在于中国拥有全球最大的产能和最完善的配套产业链条。比如头孢合成原料7ACA, 国内理论总产能将超过15, 000吨。

目前在西药制剂出口领先的石药中诺、华北制药贸易公司和江山药业等企业, 其出口排名的优势就是建立在其

原料药完善的产业链之上, 比如华药的青霉素; 石药中诺药业阿莫西林等。

经过多轮产业升级, 中国药品质量有了质的提升, 发展中国家对中国药品较为认可, 亚洲成为最大市场。2011年, 出口到亚洲的制剂占总制剂出口金额的35%, 但占比下降了8.7%, 主要原因是发达国家制剂出口的份额在扩大。2011年, 西药出口中, 大洋洲、欧洲和拉美市场的出口额比重分别达到17.7%、17.6%和9.0%, 同比增幅则高达783.6%、66.3%和40.3%。同时, 我西药制剂四大出口市场分别为澳大利亚、美国、中国香港、韩国, 均为发达国家和地区。

这也说明, 在医疗费用支出和研发成本增加的压力下, 发达国家对我国仿制药品的需求呈日益增长之势。

目前, 头孢制剂、抗感染药和维生素药品等优势品种出口的可能性已经被华药、石药、浙江医药等具有产业链优势的企业所重视, 在国内产能相对过剩、招标价格打压以及各类配套政策的限制下, 还有一大批抗生素竞争者紧随其后。

但仍要重视的是, 过去的海外销售主要是政府采购订单或海外经销商的采购, 本土企业在海外的销售渠道和经营能力十分薄弱, 企业的积极性和重视程度不够, 这直接约束了制剂出口的快速增长。另外, 还要注意差异化竞争, 警惕这些品种重蹈原料药行业产能过剩导致的恶性竞争。

扩大销售渠道将成为抗感染药业企业出口的主要工作。可以与国外公司合作, 成为其OEM供应商, 借别人的品牌, 销自己的产品, 逐渐树立自己的品牌; 也可以通过FDA或欧盟EDQM认证, 并藉此向东南亚、南美等国家和地区的销售; 并积极应对WHO和欧盟等认证, 扩大政府采购的订单等。

#### 专科药物: 最具快速成长潜力品类

西药制剂出口中, 第二梯队是抗肿瘤、抗高血压和降血脂等产品。近几年来, 国内这几个品类的原料药发展迅速。比如沙坦类药物, 是全球最大一类抗高血压药物, 总销售额在230亿美元以上, 在华海药业等药企的带领下已经发展成为供应全球的大品种, 华海药业开发的洛沙坦钾片已经获批在美上市; 海正药业的抗肿瘤和他汀类药物的原料药和制剂同样获得了十多家跨国公司的订单。

这类特色制剂产品将成为中国化学药物制剂出口最有潜力的品类, 也是中国最可能较大规模打进欧美发达国家医药市场的品种。未来特色制剂的发展潜力主要基于几点:

一是我国特色原料药已经拥有很好的基础。目前, 海正、华海、海翔、京新等特色原料药企业已经在国际上具

有一定的知名度，多年的海外经营形成了丰富的经验和良好的信誉，相关产品的产业链条和技术水平在全球领先。如药品申报、审批文件准备、临床试验设计、产品销售渠道建设，以及确保低成本等，这些基础为未来的制剂转型提供了重要保证。

目前，这些企业都在向相关产业链的下游制剂延伸，扩大制剂产能。其中，海正药业和華海药业已经在美国和欧盟等药品高端市场获得产品上市的许可，相关产品在欧盟等国的销售已经取得很好的业绩贡献。

二是全球制药全面进入非专利时代，2011~2015年间将有价值770亿美元的药品面临失去产权保护的专利悬崖，这将为专科特色仿制药带来无限遐想。中国特色原料药企业近年来在根据产品专利到期情况不断调整产品结构，本土研发较领先的如恒瑞、先声、華药等仿制药企业对专利到期产品同样志在必得，在即将到期的重磅炸弹专利产品对应的原料药和制剂开发队伍中，中国特色药企实力强劲。

三是跨国公司仿制药产能转移承接。在专利药上市速度减慢和全球压缩医疗成本的大环境下，跨国公司在我国的仿制药生产策略已经非常明显，其关注的品种必然是抗肿瘤、高血压、糖尿病等高端难治愈性疾病药物。一部分作为国内市场推广，另一部分作为OEM订单，转口贸易到其他国家。随着产品质量控制技术能力的提升，中国在丰富的原料药和巨大的生产能力的基础上，有机会成为最大的仿制药制造供应基地。

目前，除了原本就集中在特色原料药出口供应的数十家企业外，大批制剂生产企业，如上海医药、现代制药、華北制药等大型药企同样在发展特色原料药业务，目标是通过原料药的介入，打开全球的供应链条，再发展到高端制剂领域。

### 生物仿制药：最接近国际水平品类

生物药物是当前销售增长速度最快的品类，也是中国制药水平与国际高端水平最为接近的领域。

当前我国生物制药已经取得了一定的发展。资料显示，至今国家已经批准上市的13类25只382个不同规格的基因工程药物和基因工程疫苗产品的上市，有超过200家生物制药企业生产生物药品，国内在研生物药物共有100多只；抗体药物的研究开发火热，处于销售阶段企业5家，临床阶段8家，临床前/拟投资的15家。

虽然这些已经上市或者正在研制中的产品绝大多数为生物仿制药，却并不妨碍其发展成为有竞争力的产品，生物仿制药领域也是中国生物制药未来发展最重要的领域。

在仿制药开发成为全球制药公司发展战略的大环境下，生物仿制药的开发是所有制药企业瞄准的目标。尤其

在未来5年，全球可能有价值590亿美元的生物药品将失去专利保护，而从2012年到2020年，生物制剂市场预计将以年收入增长10亿美元的速度增长。

这组数据足以令所有企业疯狂，跨国公司的生物仿制药步伐已经加速。在相关专项鼓励支持基因工程药物、单克隆抗体药物、疫苗、诊断试剂等产品开发的环境下，中国凭借现有的生物技术水平加入这一队伍并不算晚。

欧美发达国家对生物仿制药的需求在快速提升，海外的生物仿制药审批程序也在简化。日前FDA发布了生物仿制药开发3项指导原则文件草案就是最好的证明，该草案涉及包括疫苗、血液及血液成分、基因治疗、组织和蛋白质等产品。

当前已经有一大批本土企业在专注生物制剂的研制，華北制药的重组人血白蛋白、狂犬病疫苗，丽珠、海正、独一味等企业研制单抗等。

但是，生物仿制药的主要需求集中在欧美等发达国家市场，有关专家鼓励本土企业直接将产品在海外进行开发上市，这样从产品审批和市场扩张等方面都更加有效。目前，有一大批企业在加强与跨国公司合作开发产品，其目标市场包括海外市场，本土企业也希望通过跨国公司在全球的影响力，迅速将产品推向国际。

具体品种上，单抗药物、TNF $\alpha$ 受体抑制剂、长效蛋白药物等生物仿制药为业界看好。

## 丙肝预防性疫苗与治疗待突破

网址：<http://www.bioon.com/industry/mdnews/519758.shtml>

作者：萧驰来源：生物谷2012-3-16 13:01:30

相对于乙型肝炎，丙型肝炎更为隐蔽，人们直到上世纪90年代末期才鉴定出丙肝病毒(HCV)。目前，丙型肝炎全球性流行，丙型肝炎病毒感染是终末期肝病的主要原因之一。

据WHO统计全球HCV的感染率约为3%，估计约1.7亿人感染了HCV，每年新发丙型肝炎病例约3.5万例。我国是该病高发区，平均感染率为3.2%，目前约有4千万例患者。

丙肝是治愈率较高，但是至今为止没有有效的针对丙型肝炎的免疫，唯一的预防措施是防止血液接触。丙肝感染的人群是主要的传染源，不安全注射，费清洁牙科操作、纹身、透析等成为新的主要传染源。

这些都需要预防性疫苗。北京大学人民医院副院长，北京大学肝病研究所所长魏来教授表示，聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗可使高加索和亚裔人分别获得50%和

75%的程序病毒学应答，直接抗病毒药物(DAA)进一步提高程序病毒学应答，但DAA也带来了更多的不良事件和耐药。即便如此，仍然有无应答和复发者。因此，治疗性疫苗仍然有潜在的临床应用价值。

即将参加第五届全国肝病免疫和生物治疗研讨会的魏来教授表示，预防性疫苗研究的主要障碍是HCV病毒易突变，逃逸已经出现的中和抗体。缺乏良好的细胞和动物模型也是障碍之一。治疗性疫苗的策略主要有四点，载体疫苗、DNA疫苗多肽疫苗和重组疫苗。载体疫苗可诱导特异性的CD4+ 和CD8+ 的T细胞应答。

体内外研究都显示，MVA 载体可表达HCV NS 3, NS4 和NS5B,转基因鼠研究显示可诱导特异性的CD4+ 和CD8+ 的T细胞应答。

魏来研究组，在I期临床试验在15例患者中进行试验，6例出现HCV载量下降。DNA疫苗主要包含NS3和NS4A，可在体外有效诱导对NS3和NS4的应答，12例患者的临床试验安全。接受最高剂量(150微克)的3例患者中，2例患者出现病毒载量下降。肽疫苗主要采用核心区，NS3和NS4，但是，在诱导出现CD4+ 和CD8+ 的T细胞应答的同时至出现微弱的病毒载量的下降。酵母表达的重组疫苗包含了NS3和核心区融合蛋白，在体外诱导出现很强的Th1应答，在体内也可出现应答。

医学上一直缺少有效的丙肝疫苗。在此次研讨会上，除了魏来教授就丙型肝炎预防和治疗性疫苗做精彩报告外，来自中国医学科学院、北京协和医学院输血研究所陈利民教授就干扰素治疗丙肝疗效预测及病毒耐药机理作精彩分享。陈利民教授，提出内源性干扰素信号传导通路及ISG15/USP18类泛素化通路的激活与丙肝病毒耐药及持续感染有关。基于ISG在肝组织内不同细胞表达预测干扰素治疗丙肝疗效较IL28B SNP预测疗效更加准确。

## Burrill公司CEO：大型制药公司的未来

网址：<http://www.bioon.com/industry/mdnews/519551.shtml>

作者：医药经济报来源：医药经济报2012-3-14 11:06:10

“金砖四国”和韩国的研发实力大规模升级。传统的研发强国如美国、英国和欧洲发达国家等的技术向这些地方转移，亚洲地区的研发效率大增。

### 个体化用药时代

问：据年度全球资金预测报告显示，生命科学产业全球研发支出预计在2012年下降2.2%，为1473亿美元。随

着制药公司紧缩研发预算，美国在生命科学产业的研发支出今年将下降5.7%。美国制药公司这一决定背后深层次的原因是什么？

答：首先，我们知道，“重磅炸弹”级药物研发模式时代即将结束。辉瑞公司年销量近140亿美元的立普妥最后一只巨型“重磅炸弹”级药物已失去专利保护。市场上虽然还有一些“重磅炸弹”级产品，但不论影响力还是市场规模都难以和立普妥相提并论。小分子药物治疗疾病“放之四海而皆准”的时代已一去不复返，大型制药公司开始关注个体化用药和生物制剂，他们纷纷调整研发策略，以致不被淘汰。

其次，医药市场发生巨大变化。未来10年内，中国将成为全球最大的医药市场也有人预测说是在5年内。因此，美国、欧洲和日本正在被“金砖四国”取代，巴西、俄罗斯、印度和中国成为新的增长点。这为发达国家的制药公司提供了巨大的机会。大型制药公司在这些市场上既不占主导地位，也没有针对这些国家各种疾病谱开发新药。因此，他们纷纷建立各种功能的研发中心，把针对这些地区疾病的治疗新药推向市场。

第三，为解决低下的研发效率，大型制药公司会向外部寻求生物技术公司帮助。对于生物技术产业来说是非常好的机遇。

问：正如您所言，“重磅炸弹”级药物会越来越。与过去的成功相比，什么原因导致了研发投入产出率的困境？

答：药物开发的模式正在从“重磅炸弹”向靶向治疗药物转变，这也是医药研发变化的正确方向。

过去，药物发现和开发面临的挑战与现在相比无疑要低得多。全球还有千余种疾病无药可治或难以控制，与以前开发的药物相比，目前亟待开发的药物所针对的疾病更难治疗，或还不清楚发病机制。

我们开始从急性保健医疗模式转向长期护理医疗模式。导致人类死亡已不再是急性疾病，而是慢性疾病，这将大大增加付款人(包括政府、保险公司等)的压力，所以仿制药代替原研药的运动已经开始。

在美国，55%的处方药并没有对患者发挥治疗效应，因此，医疗保险开始关注个体化用药。“重磅炸弹”级药物并不一定会消失，但个体化用药时代终究会来临。

### 研发资本流向改变

问：研发活动是创新的源泉。然而研发的投入越来越少，制药和生物技术公司如何获得新产品？

答：这对生物技术产业来说是一个机遇。以大型制药公司为导向的研发模式，开始向以生物技术公司为导向的

模式转变，大大提高了研发生产力。二者有点像划艇和远洋客轮的关系。远洋客轮要想远航，就不应携带过多的划艇。因此，在发现、开发和创新等方面，全球各地的生物技术公司已先行一步，把发现转化为真正的产品创新。生物技术行业逐渐取代大型制药公司，成为医药研发引擎。

此外，“金砖四国”和韩国的研发实力在大规模升级。因此，传统的研发强国如英国、美国和欧洲发达国家等的技术向这些地方转移，亚洲地区可进一步提高研发效率。

最后，值得一提的是，美国和欧洲仍然是大量高品质科学家的输出地。许多留学生返回本国成为当地新药研发的推动者。

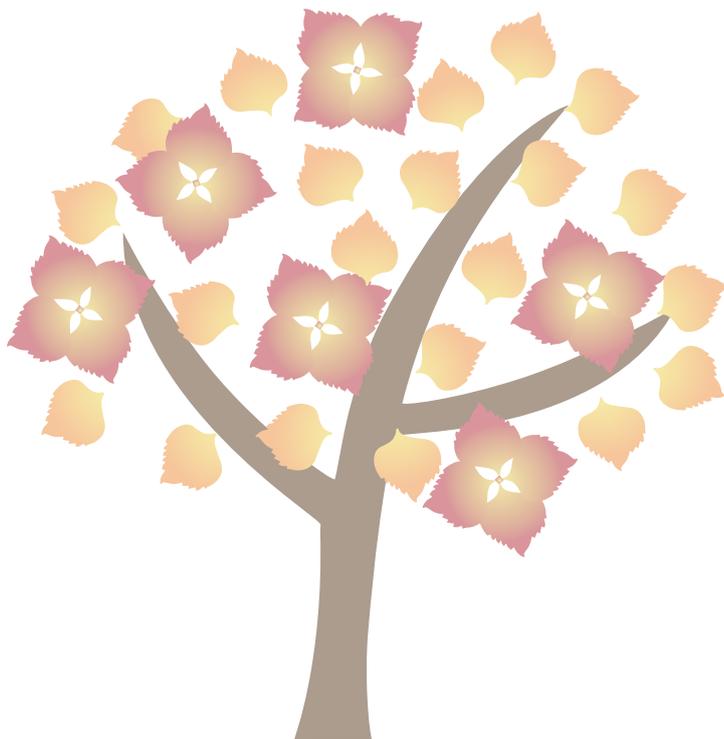
问：生物制药行业在过去10年发生了显著改变。对于全球生命科学产业的重大投资者，您有什么建议？

答：生物技术产业的特点是不断投入资金，开发技术和获得上市的产品，围绕这些产品建立成功的企业。

有一点需要指出，跨国公司没有必要在全球每个角落建立公司。从资金角度来看，需要为概念验证试验或一些特别热的风险项目融资，然后创建公司，而不是从一开始就建立公司。我们将建立虚拟团队和公司，然后进行概念验证，出售、许可技术或组建公司。

通过资本流动也可以获得一些经验。从历史上看，制药行业巨大的资本流动都是创新理念和产品进入美国和欧洲市场。如今，越来越多资本流向发生改变。美国既不是来源地，也不是目的地。例如，巴西或亚洲投资者利用中东的风险资金在俄罗斯寻找开发机遇。

各种进入美国的风险资本开始大大减少。许多公司的技术更容易进入欧洲、拉丁美洲、亚洲和其他地方，而非美国。制药公司会先在其他国家进行临床试验，然后再回到美国。FDA将会从“世界黄金标准”退居到“二线”位置。这一过程使FDA对新药的评审面临严峻挑战。



## 甲型H1N1流感疫苗临床保护作用观察

网址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?QueryID=7&CurRec=3&DbCode=CJFQ&dbname=CJFDTEMP&filename=GYYX201202047&uid=WEEvREcwSIJHSldRa1FhcjNJRkFaVdDLTHhGZ2oveEYxM2tmTnJNUFd2STBvNKIHNS9ERWppam1Na1NDWEhZPQ>

作者: 梁飞立 高连 邓梅花 周克优 来源: 中国知网

**【摘要】** [目的]探讨甲型 H1N1 流感疫苗对甲型 H1N1 流感患者的临床保护作用。[方法]接种 H1N1 流感疫苗后患甲型 H1N1 的患者 31 例(疫苗组),未接种疫苗的甲型 H1N1 流感患者 42 例(非疫苗组),对比分析其临床资料、临床表现及实验室指标。[结果]疫苗组淋巴细胞总数、淋巴细胞比例显著高于非疫苗组( $P < 0.05$ )。疫苗组心肌激酶、C 反应蛋白水平显著低于非疫苗组( $P < 0.05$ );疫苗组全身症状、消化道症状发生率显著低于非疫苗组( $P$  均  $< 0.05$ )。[结论]接种甲型 H1N1 流感疫苗可起到增强机体免疫功能、减轻甲型 H1N1 流感患者的炎症反应、改善临床症状和减少肺部损伤的作用。

**【关键词】** 甲型 H1N1 流感疫苗; 免疫功能; 炎症反应

**【中图分类号】** R 373.1 **【文献标识码】** A

**【文章编号】** 0253-4304(2012)02-0228-02

自从甲型 H1N1 流感疫苗(简称疫苗)大规模地在人群中接种后,甲型 H1N1 流感(简称 H1N1)的发病率已大大降低,疫苗表现出良好的流行病学保护作用<sup>[1]</sup>。随着时间的推移,接种疫苗后人体对 H1N1 免疫水平有下降的趋势<sup>[2]</sup>,易感人群又有被感染的可能。因此有必要开展接种疫苗后感染 H1N1 的临床研究,本文对 31 例接种疫苗后感染 H1N1 病人的临床资料进行分析,探讨 H1N1 疫苗对机体的保护作用。

### 1 资料与方法

#### 1.1 临床资料

我院 2011 年 2~3 月收治 H1N1 病人 202 例,均符合卫生部关于甲型 H1N1 流感的诊断标准,其中确诊 10 例,临床诊断 192 例。其中资料完整的患者 73 例,此次发病前 11 个月曾接种国产新型甲型 H1N1 流感病毒裂解疫苗

31 例(疫苗组),男 19 例,女 12 例,年龄 14~17 岁,平均 15.6 岁;未接种疫苗 42 例(非疫苗组),男 25 例,女 17 例,年龄 14~17 岁,平均 15.3 岁。两组均无基础病、且最近 1 年无 H1N1 病史。两组性别、年龄、病程差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ ),具有可比性。

#### 1.2 方法

对两组患者的临床表现、实验室检查进行分析。(1)症状:有头疼、乏力、全身酸痛中任何一项阳性即为有全身症状,有恶心、呕吐、腹痛、腹泻任何一项阳性即为有消化道症状,有咳嗽、咽痛、流涕中任何一项阳性即为有呼吸道症状,体温为入院后最高体温。(2)血常规、心肌激酶、C 反应蛋白均为入院时第 1 次抽血化验结果。(3)肺部 CT 扫描显示肺毛玻璃样变、斑点、斑片状模糊影,有上述任何一项阳性即为 CT 异常表现。

#### 1.3 统计学分析

应用 SPSS 16.0 统计软件进行统计学分析,计数资料采用  $\chi^2$  检验;计量资料符合正态分布的用  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 t 检验;非正态分布的计量资料用 M 表示,采用秩和检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

#### 2.1 两组临床表现、CT 异常表现

两组患者均有流涕、咳嗽等呼吸道症状,疫苗组出现全身症状、消化道症状比率低于非疫苗组( $P < 0.05$ ),两组 CT 异常表现比率无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

#### 2.2 两组体温及外周血细胞计数比较

两组体温、白细胞总数比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),疫苗组中性粒细胞总数低于非疫苗组( $P < 0.05$ ),淋巴细胞总数及比例高于非疫苗组( $P < 0.05$ ),见表 2。

#### 2.3 两组 C 反应蛋白及心肌激酶比较

疫苗组 C 反应蛋白及心肌激酶水平低于非疫苗组( $P < 0.05$ ),见表 3。

## 3 讨论

甲型 H1N1 流感疫苗对人体的保护作用及安全性已得到世界卫生组织的肯定,我国卫生部也规定接种疫苗后 1~3 个月采集的血浆可作为治疗用血浆。车嘉琳等<sup>[4]</sup>报告应

表 1. 两组临床表现、CT 异常表现比率比较 (n, %)

组别	n	全身症状	消化道症状	呼吸道症状	CT 表现
异常疫苗组	31	5 (16.1)	2 (6.5)	31 (100.0)	0 (0.0)
非疫苗组	42	21 (50.0)	12 (28.6)	42 (100.0)	5 (11.9)

表 2. 两组体温及外周血细胞比较(  $\bar{x} \pm s$  )

组别	n	体温 (°C)	白细胞总数 ( $\times 10^9/L$ )	中性粒细胞总数 ( $\times 10^9/L$ )	淋巴细胞总数 ( $\times 10^9/L$ )	淋巴细胞比例 (%)
疫苗组	31	38.4 ± 0.85	5.59 ± 1.75	2.92 ± 1.42	2.02 ± 0.38	38.60 ± 9.86
非疫苗组	42	38.4 ± 0.84	6.42 ± 2.24	4.08 ± 2.13	1.61 ± 0.46	27.44 ± 11.7
t值		0.148	-1.690	-2.630	3.959	4.277
P值		0.882	0.095	0.010	0.000	0.000

表3. 两组 C 反应蛋白及心肌激酶比较

组别	n	C反应蛋白(mg/L)	心肌激酶(U/L)
疫苗组	31	0.00 (0.00-19.71)	107.00 (48.00-631.00)
非疫苗组	42	1.05 (0.00-51.17)	378.00 (29.00-2571.00)
t值		-2.62	-5.223
P值		0.009	0.000

用接种甲型 H1N1 流感疫苗者的高效价抗体血浆成功救治 5 例 H1N1 重症患者。12~17 岁的青少年接种疫苗后 21 d, 97.1% 可出现抗原特异性免疫应答(亦称适应性免疫)。淋巴细胞主要由 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞组成, 在适应性免疫中起着关键性作用, 后两者表面抗原受体具有高度多样性, 经抗原激发可分化为抗原特异性效应细胞, 分别介导体液免疫和细胞免疫, 在机体受到病毒感染时起到保护机体的作用。H1N1 患者的外周血白细胞总数正常或偏低, 但中性粒细胞比例较高, 外周血淋巴细胞计数和百分比均减少, 治疗痊愈后又恢复至正常范围, 这是 H1N1 的特征之一。本文研究结果表明疫苗组淋巴细胞总数及比例显著高于非疫苗组( $P < 0.05$ ), 说明注射疫苗增强了 H1N1 患者的免疫功能。

H1N1 患者心肌激酶急剧升高, 提示有可能发展为重症。疫苗组心肌激酶明显低于非疫苗组 ( $P < 0.05$ ), 表明接种疫苗可以起到阻断普通 H1N1 向重症发展的可能。机体感染 H1N1 病毒体后, 会出现一系列炎症反应, 炎症细胞释放的酶和细胞因子可引起细支气管及肺泡炎症、肺部损伤等并出现乏力、厌食、恶心、呕吐等症状。炎症细胞是由炎性因子诱导产生的细胞, 包括巨噬细胞、白细胞、中性粒细胞等。本文结果发现, 两组白细胞计数比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 但是疫苗组中性粒细胞总数较低( $P < 0.05$ ), 提示疫苗组炎症反应比非疫苗组轻微。C 反应蛋白是一种由肝脏合成的因一系列感染或炎性因素刺激而产生的急性时相反应蛋白, 是炎症细胞或组织损伤时的非特异性标志物。疫苗组 C 反应蛋白水平低于非疫苗组 ( $P < 0.05$ ); 乏力、头疼等全身症状, 厌食、恶心、呕吐等

消化道症状发生率均明显低于非疫苗组 ( $P$  均  $< 0.05$ ), 表明接种疫苗后可起到减轻 H1N1 炎症反应、改善全身症状和消化道症状的作用。没有基础病的 H1N1 患者并发肺部病变发生率很低, 但是一旦出现有可能发展为重症。本文非疫苗组肺部 CT 表现异常率为 11.9%, 而疫苗组为 0, 虽然两组比较差异无统计学意义, 但是表明疫苗组发生肺部损伤有减少趋势。总之, 接种疫苗不但有流行病学保护作用, 还可增强机体的免疫功能, 减轻甲型 H1N1 流感患者的炎症反应, 改善症状和减少肺部损伤。



# 细胞培养基优化

## 您的明智之选

培养基与工艺过程优化对长周期的生物制药生产至关重要。

1g/L 与 3g/L 产量上的差距将明显的影响产品本身的成本与它的市场前景。

时间就是金钱。

BD AutoNutrient™ 培养基设计服务能为您优化化学限定培养基，并且在 3-12 个月内完成培养基添加成份的筛选。

我们的培养基设计小组将与您一起设定目标、制定计划、分享进展。

**不管您内部的培养基设计团队规模大小与否，BD 将竭尽全力完成您的培养基优化工作，为您的项目进展赢得时间。**



帮助人类健康生活  
Helping all people live healthy lives

## 优化战略

BD 致力于培养基发展业务已有 25 年历史。近年来，我们着重于建立一种能够提高蛋白表达，缩短药物开发时间的培养基优化程序。通过多年努力，我们创造了一套能满足客户不同需求、灵活多样的设计服务，一套经济实用的解决方案。这套程序的设计理念是您的工艺研发团队能与我们的培养基设计团队协同工作，让我们的优化方法服务于您的项目开发。

BD AutoNutrient™ 培养基设计服务，让我们的客户充分利用多种培养基优化技术，您的创意不仅体现在项目研发早期，也可以贯穿整个研发过程的始终。

# 提高培养基性能的优化方案

## 完全优化

BD 采用多项技术手段优化以化学限定培养基为基础的细胞培养基。

数据库筛选—细胞系首先经过复杂的基础培养基数据库筛选，程序的初筛。数据库中包含 45 种明确的适合不同细胞系的培养基。经过广泛的筛选为培养基组分优化建立了较好的平台。(见图 1)

组分优化—通过采用自动化技术与生物信息统计学的辅助自动营养系统能够优化组群或单一的组分。对 50 多种元素中逐个进行多因素的评估，我们可以建立一个既节省时间又能提高产量的方法。(见图 2-3)

当完全优化工作完成之后，我们还可以把 Difco™ 水解物或作为培养基组分之一或作为过程中补料添加到培养过程中来进一步评估培养基的性能表现。

## 部分优化

BD 可以通过自动营养设计系统的功能对给定的基础培养基帮助客户选择水解物添加成分(见图 4-5)，近期的报道表明水解物添加成分已成为能够使蛋白表达水平明显超过 1g/L 的关键因素。

使用高质量的 Difco 生物营养产品，自动营养设计系统会帮您评估多个水解物和水解物组合，来决定最终添加浓度，也可以根据客户的特定工艺，制定优化的补料战略。(见图 6)

CHO细胞系：培养基数据库筛选(ELISA Hu IgG1 生产数据)

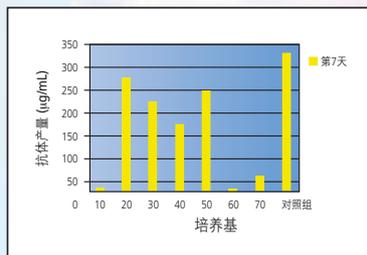


图1

通过多矢量作用曲面优化基础培养基

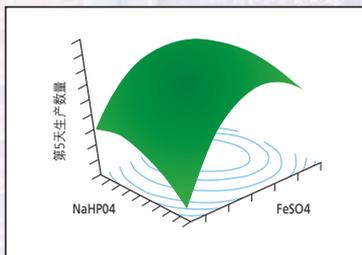


图2

单矢量优化基础培养基CaCl2浓度

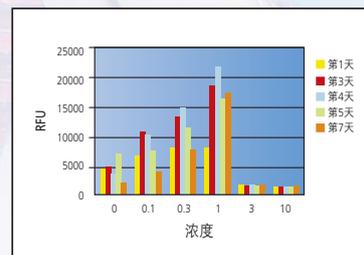


图3

CHO细胞系：在基础培养基中微浓度筛选蛋白胨组合(ELISA Hu IgG1生产数据)

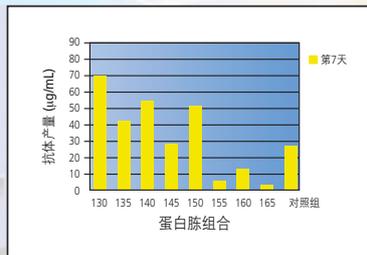


图4

CHO细胞系：在基础培养基中进行蛋白胨组合摇瓶研究(RID Hu IgG1生产数据)

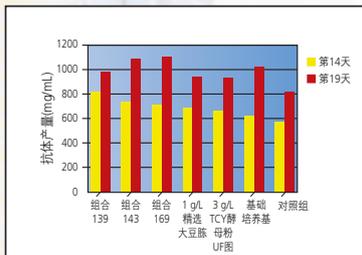


图5

补料培养基研发用后基础培养基成分分析

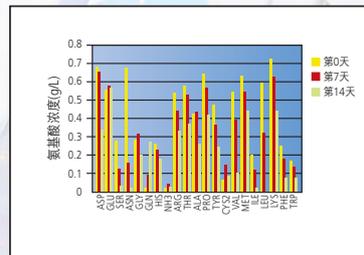


图6

## 水解物产品专家

并不是每个细胞培养产品生产都必须采用化学限定培养基或无蛋白培养基。当既有高效产出的要求又有紧迫的时间限制时，选择水解物产品来迅速提高产量便成为十分明智的选择。

当水解物产品成为您的选择，BD 悠久历史的专业级蛋白胨 生产技术及在细胞培养中蛋白胨的应用经验，让我们成为您的最理想的合作伙伴！在合适的时间、以合适的浓度、用合适的水解物为细胞提供营养，我们将助您取得最高产能。

## 工艺放大

- 从方瓶到反应器，BD 将陪伴您的每一次进步。

## 生产能力

- 全规模 cGMP 生产能力
- 液体与固定培养基配方生产技术
- ISO 9000:2000 注册生产设备



**碧迪医疗器械(上海)有限公司上海办事处**

上海市南京西路1168号

中信泰富广场30楼, 200041

电话: (021) 32104610

传真: (021) 52925191

**碧迪医疗器械(上海)有限公司北京办事处**

北京市朝阳区建国路77号

华贸中心3号写字楼28层 02B,03,05室, 100025

电话: (010) 58139000

传真: (010) 58139191

欢迎访问: [www.bdbiosciences.com/advbio](http://www.bdbiosciences.com/advbio)

本手册仅限内部使用

BD和BD标识是Becton, Dickinson and Company的商标。©2012 BD

