

生物产业动态

2022年 第五期

(总第一百六十四期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

目 录

国际动态	1
心脏病救星，无需电池“自我”续航的心脏起搏器来了！	1
10 年来首个新一类降糖药！美国 FDA 批准礼来 GIP/GLP-1 受体激动剂	
MOUNJARO：显著降低血糖和体重！	4
晚期帕金森病(PD)新药！艾伯维 ABBV-951 在美国申请上市：疗效显著优于口服左旋多巴/卡比多巴!	5
哮喘新药 阿斯利康 PT027(沙丁胺醇+布地奈德)3 期临床 作为按需抢救药物，将严重恶化风险显著降低 27%!	7
国内动态	8
数据演绎：中国创新药开发 10 年图景	8
“复必泰”临床试验再度被延！“争相竞技”的国产 mRNA 疫苗谁能突出重围？	19
「沉默杀手」乙肝，会迎来完全治愈的那天吗？	26
“十四五”生物经济发展规划发布	29

国际动态

心脏病人的救星，无需电池“自我”续航的心脏起搏器来了！

植入心脏起搏器是治疗慢性心率失常的主要方式，心脏起搏器植入患者体内之后可能至少需要运行数十年，因此需要稳定的电力供应。目前，为心脏起搏器供能的主要是电池，电池不仅笨重坚硬，且寿命较短，需要更换。除了特殊型号的心脏起搏器之外，一般单控起搏器电池寿命 ≥ 8 年，双控起搏器电池寿命 ≥ 6 年，三强起搏器电池寿命 ≥ 4 年。由于更换电池需要进行手术，为了实现心脏起搏器植入患者体内之后便可一劳永逸，无需更换电池，科学家一直在探索。

利用人体葡萄糖供能心脏起搏器或无需更换电池

在理想状态下，若能为植入式心脏起搏器设计出一款可以利用人体细胞内物质为其供能的电池，便有望实现一次植入可一劳永逸。近日，来自麻省理工学院和慕尼黑工业大学的研究人员开发出了一款葡萄糖燃料电池，可以将血糖的化学能量转化为电能，为植入式设备永久供能。该项研究成果以“A Ceramic-Electrolyte Glucose Fuel Cell for Implantable Electronics”为题，发表在 *Advanced Materials* 上。

研究表明，研究人员设计出的这款新型葡萄糖燃料电池厚度仅 400nm，是迄今为止最小的植入式电源，尽管体积小，但其每平方厘米可产生约 43 微瓦的电力，实现了至今为止葡萄糖燃料电池的最高功率密度。因此，研究人员认为，这款迄今为止最小的潜在植入式电池，是下一代高度微型化植入式医疗设备的可行选择。

这款基于陶瓷的葡萄糖燃料电池由质子传导电解质、二氧化铈和多孔铂电极膜组成，分别用于葡萄糖和氧气的转化。植入式心脏起搏器的电池需要在其所需的高温灭菌过程中保持稳定，而该款葡萄糖燃料电池的核心正是由陶瓷组成，因此即使在高温环境中也可保持其电化学特性。研究人员在硅芯片上制造了 150 个单独的葡萄糖燃料电池，每个厚度约 400nm，宽度约 300 μm ，测量葡萄糖溶液流过电池顶部时，这些电池的电输出量。经测量，燃料电池产生的峰值电压约为 80mV，即相当于每平方厘米输出电量达 43 微瓦。这是迄今为止葡萄糖燃料电池

中功率密度最高，并足以为心脏起搏器这样的植入式医疗产品供电的设备。

为了使用陶瓷葡萄糖燃料电池为植入式心脏起搏器供电，传感器或神经刺激器等设备的供电需要具备长期稳定性。值得强调的是，葡萄糖燃料电池可暴露在葡萄糖溶液中长达 140 小时，表明其具有长期稳定性。

对此，研究人员表示：“这是第一次将电陶瓷材料中的质子传导用于葡萄糖能量的转换，定义了一种新型电化学。它将材料从氢燃料电池扩展到新的、令人兴奋的葡萄糖转换模式。”这款新型葡萄糖燃料电池使用的陶瓷无毒、便宜，而且对人体内条件和植入前灭菌条件都呈惰性，因此为植入式传感器和其他功用的微型电池开辟了一条新途径。

无需电池、可降解更智能的新一代心脏起搏器

1. 心跳就是能量，无需电池的自驱动心脏起搏器

2019 年，一项题为“Symbiotic cardiac pacemaker”的研究指出，研究人员开发了一种崭新的装置，可以收集心跳产生的能量，并以此给心脏起搏器供能。这项来自美国佐治亚理工学院教授、中国科学院外籍院士王中林和中国科学院北京纳米能源与系统研究所李舟研究院团队的研究成果，被发表在 *Nature Communications* 上。受生物共生现象启发，该研究团队发明了基于植入式摩擦纳米发电机（implantable triboelectric nanogenerator, iTENG）的植入式共生起搏器（symbiotic pacemaker, SPM），并成功实现了大型动物模型的心脏起搏和窦性心率失常矫正。

SPM 由三部分组成，分别是能量收集单元、电源管理单元和起搏器单元，其工作原理是将一个纳米材料组成的柔性薄片器件贴附在心脏表面，当心脏跳动时，薄片发生形变并产生电能，进而调节患者心脏生理活动，其能量源以及作用目标均是心脏。为了检测共生起搏器心脏起搏的性能，研究人员将此系统植入猪体内，结果证实其能成功实现大型动物的心脏起搏，且具有纠正心率失常的能力，从而阻止病情恶化。此外，研究人员还证实，SPM 在每个心脏运动周期可获得 0.495 μJ ，高于心脏起搏器发出一次起搏电脉冲的阈值能量（通常为 0.377 μJ ）。也就是说，SPM 每个周期收集的能量完全足够支撑人类心脏起搏。

SPM 可实现“一次心跳，一次起搏”，这对自驱动心脏起搏器迈向临床和产业化具有重要意义。与目前的植入式心脏起搏器相比，SPM 最大的价值在于不用

定期更换电池，可实现一次植入，终生使用。

2. 全球首个体内可降解心脏起搏器

2021 年，*Nature Biotechnology* 上发表了一篇题为“Fully implantable and bioresorbable cardiac pacemakers without leads or batteries”的研究论文。该项研究提出，科学家开发出了一种几个月内可以无害降解的临时心脏起搏器，安全无线且无需拆除。

在这项研究中，研究人员通过一系列动物研究，发现这种临时心脏起搏器技术具备生物可吸收性、生物相容性和电功能性。该心脏起搏器可以有效捕捉和维持不同物种的心率，包括人类、小鼠、兔子和狗。用犬模型进行的体内试验表示，这种起搏器系统完全适用于成人患者。该设备在植入大鼠体内 3 个月后，可完全被吸收。研究人员表示，该方法克服了传统临时起搏装置的劣势，同时，这一结果为生物可吸收电子技术奠定了基础，有望解决心脏病患者重要护理领域尚未得到满足的需求。

社会老龄化加剧国产心脏起搏器研发正当时

1. 创领心率医疗：拥有首个国产可兼容 MRI 的心脏起搏器产品

今年 4 月，微创医疗旗下子公司创领心率管理医疗器械（上海）有限公司生产的 Rega®心系列磁共振条件安全植入式心脏起搏器或 NMPA 批准，成为第一个可安全进行磁共振成像（MRI）检查的国产心脏起搏器系列。该系列起搏器拥有先进的 AutoMRI™技术，将引领国产心脏起搏器发展快速进入新时代。

AutoMRI™技术使起搏器在探测到 MRI 设备的磁场后，自动开启 MRI 检查模式，并在离开 MRI 设备后，自动关闭 MRI 检查模式，且返回原先的设置，这确保了起搏器在 MRI 环境前后，尽可能多的保持合适的参数设置状态，减少患者的不适和心律失常风险，同时，也减少了不必要的医疗干预以及医生的工作负担。

2. 先健科技：与美敦力深化战略合作，开启国产 MRI 兼容起搏新时代

2014 年 7 月，先健科技与美敦力达成战略联盟，借助美敦力的技术和渠道优势快速发展，并于 2018 年 8 月完成首例心脏起搏器植入。2021 年 12 月 16 日，先健科技宣布与美敦力就“进一步扩大‘芯彤’国产心脏起搏器项目的战略合作”完成系列补充协议签署，双方将针对中国市场日益发展的治疗需求，启动国产核磁兼容（MRI 兼容）起搏系统的项目合作，并致力于推进新合作产品在中国市场

的快速商业化落地。

美敦力的技术转移使先健科技成为国内第二家拥有完整植入式心脏起搏器产品线的中国本土企业。其自主研发的 8301 型临时起搏器于 2019 年和 2020 年上半年获 FDA 和 CE 批准上市，国内于 2019 年进入“绿色通道”，2021 年 4 月获批上市。该产品是一款起搏/分析二合一的多功能产品，适用于为心动过缓患者提供单腔体外临时起搏，也适用于在起搏器和除颤器植入手术中进行起搏系统分析。此外，该设备还可以连续测量起搏导联系统的阻抗和感知幅度，以及实时连续显示腔内心电图，适合主动电极导线植入后的损伤电流的临床观察。

随着人口老龄化的发展以及磁共振检查技术的革新，兼容 MRI 的心脏植入式电子器械需求量越来越大。同时，由于社会经济的发展以及患者相关意识的提升，MRI 兼容心脏植入式电子器械的植入量近年来也较为迅速。在以往很多年里，国内市场一直处于被进口品牌垄断的局面，近年来，部分国产企业开始布局这一赛道，期待国产品牌可以快速抢占市场。

10 年来首个新一类降糖药！美国 FDA 批准礼来 GIP/GLP-1 受体激动剂 Mounjaro：显著降低血糖和体重！

礼来 (Eli Lilly) 近日宣布，美国食品和药物管理局 (FDA) 已批准 Mounjaro (tirzepatide) 注射液，该药是一种新的、每周一次的 GIP 和 GLP-1 受体激动剂，辅助饮食和运动，用于改善 2 型糖尿病 (T2D) 成人患者的血糖控制。Mounjaro 尚未在有胰腺炎病史的患者中进行研究，且不适用于 1 型糖尿病 (T1D) 患者。需要注意的是，Mounjaro 的药物标签中含有一则关于甲状腺 C 细胞肿瘤的黑框警告。Mounjaro 禁用于有甲状腺髓样癌个人或家族史、或患有多发性内分泌腺瘤综合征 (MEN) 2 型的患者。

值得一提的是，Mounjaro 是美国 FDA 批准的第一个也是唯一一个 GIP/GLP-1 受体激动剂，该药同时代表着近十年来获批上市的首个新一类降糖药物。根据去年 10 月发布的三季度财报所披露的，礼来向 FDA 递交了一张优先审查凭证 (PRV) 来加速 tirzepatide 审查，该 PRV 可将审查周期缩短 4 个月。目前，tirzepatide 也正在接受欧盟、日本和其他几个市场的监管审查。

Mounjaro (tirzepatide) 是由礼来开发的一种新型每周一次的葡萄糖依赖

性促胰岛素多肽（GIP，又名：胃抑制多肽）受体和胰高血糖素样肽-1（GLP-1）受体双重激动剂。tirzepatide 是一种单一分子，可激活人体的 GIP 和 GLP-1 受体。GIP 和 GLP-1 均为天然的肠促胰岛素激素，能够促进胰岛素分泌。tirzepatide 将 2 种促胰岛素的作用整合至一个单分子中，代表了治疗 2 型糖尿病的一类新型药物。

在 3 期 SURPASS 临床试验中，与所有对照相比，tirzepatide 提供了卓越且一致的血糖（A1C）降低。此外，在关键次要终点方面，与所有对照相比，tirzepatide 治疗组表现出显著更大程度的体重减轻。

Mounjaro 预计将在未来几周内在美国上市，该产品将有 6 种剂量强度（2.5mg, 5mg, 7.5mg, 10mg, 12.5mg, 15mg），并将采用礼来成熟的自动注射笔进行注射治疗。

此次批准，基于 SURPASS 3 期全球临床开发项目的数据。该项目于 2018 年底启动，包括 5 项全球注册 3 期试验，纳入的阳性对照药物包括 semaglutide 1mg 注射液、甘精胰岛素、德谷胰岛素。对 Mounjaro 5mg、10mg、15mg 单药治疗或联合常用降糖药（包括二甲双胍、SGLT2 抑制剂、磺脲类、甘精胰岛素）进行了疗效评估。

数据显示，接受 Mounjaro 5mg 治疗的患者实现平均血糖（A1C）水平降低 1.8%至 2.1%；Mounjaro 10mg 和 15mg 治疗的患者实现平均血糖（A1C）水平降低 1.7%至 2.4%。此外，所有 SURPASS 研究的关键次要终点——体重减轻方面，接受 Mounjaro 治疗的患者平均体重减轻 12 磅（剂量 5mg）至 25 磅（剂量 15mg）。

安全性方面，SURPASS 项目中，Mounjaro 治疗的患者中发生率 \geq 5%的不良事件包括恶心、腹泻、食欲下降、呕吐、便秘、消化不良和胃（腹）痛。

晚期帕金森病(PD)新药！艾伯维 ABBV-951 在美国申请上市： 疗效显著优于口服左旋多巴/卡比多巴！

艾伯维（AbbVie）近日宣布，已向美国食品和药物管理局（FDA）ABBV-951（foscarbidopa/foslevodopa）的新药申请（NDA），该药是一种左旋多巴前药（foslevodopa）和卡比多巴前药（foscarbidopa）的溶液，通过持续皮下给药，用于治疗晚期帕金森病（PD）患者的运动症状波动（motor fluctuations, MF）。

如果获得批准，ABBV-951 将为晚期 PD 患者提供第一种卡比多巴/左旋多巴前药的持续皮下递送疗法。来自 3 期临床试验的数据显示，与口服速释卡比多巴/左旋多巴（levodopa/carbidopa, CD/LD）相比，接受 ABBV-951 治疗的患者，无令人烦恼的运动障碍（不自主运动）的“ON”时间在统计学上显著增加。

帕金森病（PD）是一种进行性的慢性神经系统疾病，由产生多巴胺的脑细胞丧失所致，主要表现为震颤、肌肉僵硬、运动缓慢和平衡困难。在 PD 患者中，患者与其医疗保健提供者有着相同的目标：延长“ON”时间，即症状得到良好控制且无运动障碍或不自主运动的时间。

ABBV-951 旨在提供同类首个 24 小时持续皮下递送 CD/LD 的治疗方法。与口服 CD/LD 相比，可改善晚期 PD 患者的运动症状波动。

ABBV-951 NDA 主要基于头对头优势比较 3 期 M15-736 研究（NCT04380142）的数据。这是一项随机、双盲、双模拟、阳性药物对照研究，在约 130 例晚期 PD 患者中开展，这些患者的运动症状已无法通过目前的药物得到充分控制。研究中，患者被随机分为 2 组，一组接受连续 24 小时/天皮下输注 ABBV-951，另一组接受口服左旋多巴/卡比多巴（LD/CD），治疗 12 周。研究的主要终点是：根据帕金森病日记（PD Diary）评估的运动状态，治疗 12 周后，无令人烦恼的运动障碍（不自主运动）的“ON”时间（小时）相对基线的增加。

该研究达到了主要终点：在减少晚期 PD 患者运动波动方面，ABBV-951 在统计学上优于口服 LD/CD。具体数据为：治疗 12 周，ABBV-951 治疗组“ON”时间增加 2.72 小时，而口服 LD/CD 治疗组增加 0.97 小时（ $p=0.0083$ ）。ABBV-951 治疗组早在第一周就观察到“ON”时间的改善，并持续至第 12 周。

此外，还观察到平均每日标准化“OFF”时间从基线有相似模式的改善。与口服 LD/CD 治疗组相比，ABBV-951 治疗组早在第一周就观察到“OFF”时间的改善，并持续至第 12 周。具体数据为：治疗 12 周后，ABBV-951 治疗组“OFF”时间减少了 2.75 小时，而口服 LD/CD 治疗组减少 0.96 小时（ $p=0.0054$ ）。

该研究中，ABBV-951 组报告的大多数不良事件（AE）为非严重和轻中度。严重不良事件的发生率，在 ABBV-951 组和口服 LD/CD 组分别为 8%和 6%。口服 LD/CD 组有一名患者因治疗期不良事件（TEAE）导致死亡，而 ABBV-951 组没有发生死亡。ABBV-951 组报告的最常见不良事件（ $\geq 10\%$ ）为输液部位不良反应（红

斑、疼痛、蜂窝织炎、水肿）、运动障碍。

哮喘新药！阿斯利康 PT027(沙丁胺醇+布地奈德)3 期临床：作为按需抢救药物，将严重恶化风险显著降低 27%!

阿斯利康 (AstraZeneca) 近日宣布，来自阳性 MANDALA 3 期临床试验的完整结果显示：在中度至重度哮喘患者中，PT027 (albuterol/budesonide, 沙丁胺醇/布地奈德, 180/160mcg 或 180/80mcg) 在 2 种不同剂量强度的布地奈德下，作为一种缓解症状的按需 (as-needed) 抢救药物 (Rescue medicine) 使用时，与沙丁胺醇抢救相比，在统计学上显著降低了哮喘严重恶化的风险。值得一提的是，这是首次证实一种沙丁胺醇/布地奈德固定剂量组合抢救药物可减少哮喘严重恶化。

PT027 由阿斯利康和 Avillion 合作开发，该药是一种潜在首创 (first-in-class)、吸入式、固定剂量组合产品，由沙丁胺醇 (一种短效 β 2 激动剂 [SABA]) 和布地奈德 (一种吸入性皮质类固醇 [ICS]) 组成。在全球，每年有超过 1.76 亿次哮喘发作。

MANDALA 试验中，接受 ICS (有或无其他药物) 维持治疗的中重哮喘患者，被随机分配接受 PT027 或沙丁胺醇急救。数据显示，在成人和青少年患者中，与沙丁胺醇抢救相比，PT027 在较高的布地奈德剂量强度下 (沙丁胺醇/布地奈德, 180/160mcg)，将严重恶化的风险显著降低 27% ($p < 0.001$)。

次要终点方面，PT027 (沙丁胺醇/布地奈德, 180/160mcg) 显示将平均年化系统性皮质类固醇 (SCS) 暴露总量减少 33% ($p = 0.002$)、将年化严重恶化减少 24% ($p = 0.008$)。此外，与沙丁胺醇急救相比，PT027 (沙丁胺醇/布地奈德, 180/160mcg) 治疗 24 周后，患者症状控制和生活质量改善的几率在数值上也更高。

MANDALA 试验数据还显示：在成人、青少年和 4-11 岁儿童患者中，作为按需抢救药物使用时，PT027 在较低布地奈德剂量强度 (沙丁胺醇/布地奈德, 180/80mcg) 下，与沙丁胺醇抢救相比，将严重恶化的风险在统计学上显著降低了 17% ($p = 0.041$)。在试验中，各治疗组的不良事件 (AE) 相似，且与各成分的已知安全性特征一致，最常见的不良事件为鼻咽炎和头痛。

上述 MANDALA 试验结果已发表于《新英格兰医学杂志》(NEJM)，并在上周

举行的美国胸科学会（ATS）2022 年国际会议上公布。

DENALI 3 期试验的阳性结果也在 ATS 国际会议上公布。该试验入组了 1001 名之前按需单药使用 SABA 或联合低剂量维持性 ICS 治疗的轻度至中度哮喘患者。数据显示：在 12 岁或以上轻中度哮喘患者中，采用 1 秒用力呼气量（FEV1）测定，与单独组分沙丁胺醇和布地奈德相比，以及与安慰剂相比，PT027 治疗使患者肺功能在统计学上显著改善。PT027 和沙丁胺醇的起效时间和作用持续时间相似。DENALI 试验中，PT027 的安全性和耐受性与各成分的已知特征一致。

哮喘是一种慢性、炎症性、波动性呼吸系统疾病，影响全球多达 3.39 亿成年人和儿童，其中包括美国的 2500 多万人。炎症是哮喘的一个显著特征，在哮喘症状、恶化和死亡中起着关键作用。

美国过敏、哮喘和免疫学会前任会长、美国萨克拉门托过敏和呼吸道疾病中心医学主任 Bradley E. Chipps 表示：“MANDALA 3 期试验结果显示，PT027 作为按需使用时，可提供额外的抗炎治疗以应对患者的症状，与沙丁胺醇相比，显著降低严重恶化风险。这些数据进一步加强了越来越多的证据，显示了哮喘患者按需抗炎治疗的价值，并支持 PT027 改变当前救援治疗方法的潜力。”

阿斯利康生物制药研发部执行副总裁 Mene Pangalos 表示：“哮喘是一种炎症性、易变性疾病，无论疾病严重程度和治疗依从性如何，患者都有经历严重恶化的风险。这些 3 期试验的结果支持 PT027 的临床益处。PT027 是一种沙丁胺醇/布地奈德抢救吸入器，有潜力成为一种首创治疗方法，可以在患者现有的维持疗法之上预防哮喘发作。”

哮喘患者反复出现呼吸困难和喘息，其严重程度和频率随时间而变化。无论疾病严重程度、治疗依从性或控制水平如何，这些患者都有严重恶化的风险。

据估计，全球每年发生 1.76 亿哮喘恶化，其中在美国超过 1000 万；对许多患者来说，这些都是身体上的威胁和情绪上的重大影响，并且可能是致命的。

国内动态

数据演绎：中国创新药开发 10 年图景

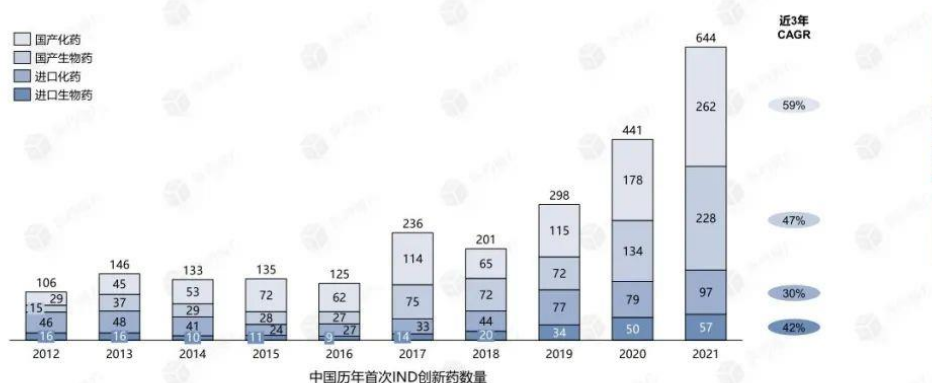
2015 年启动的新一轮药品监管制度改革堪称是中国制药产业发展的分水岭。无论是从客观数据统计分析上，还是主观感受上，业内都能到中国制药产业的翻天巨变。尤其是在创新药研发这一药品供给端的变化有目共睹，不仅项目数量、临床试验数量大幅增多，在靶点的创新性、药物形态和技术的多样性方面也是与改革前不可同日而语。

如果把时间拉到 10 年这一更长的维度，更能感受到中国创新药产业的升级进阶之路。本文基于国家食品药品监督管理局年度报告、公开数据文章和医药魔方研究分析报告，对中国近 10 年创新药的宏观变化和趋势进行汇总分析（注：来源于不同机构在统计时间上的差异，可能会存在数据的波动），以供参考。

IND 申请数量急剧增加，NDA 申报稳步提高

2010 年，首次提交 IND 的中国创新药仅 30 款左右，这一数字到 2021 年已经增长至 640 多个。从下图不难看出，在 2015 年药政改革启动之后，创新药 IND 申报数量随着激励政策的逐渐明朗开始增加，在 2017 年出现了大幅增长的拐点，并且国产创新药的申报数量增长明显。

■ 2012年至今，共2465款新药首次在中国申报临床，2017年之后，中国首次IND新药数量逐年攀升，近3年总体CAGR为47%，其中，国产创新药迎来发展机遇，数量增长显著高于进口药品，2021年国产药品占比达76%，化药和生物药均保持高速增长

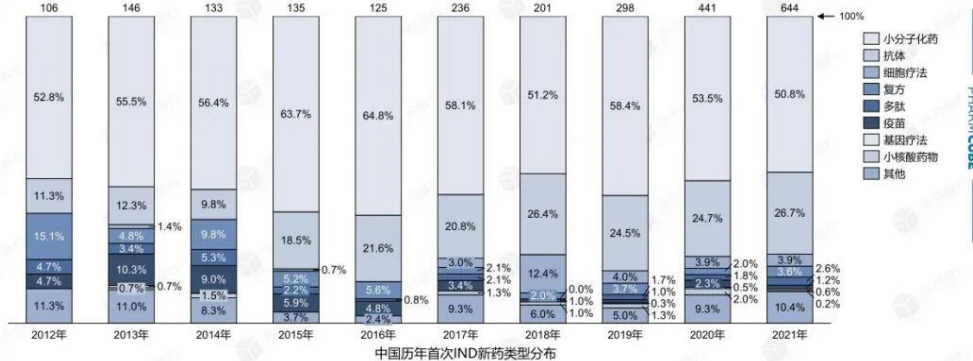


从首次提交 IND 的药物的类型上看，化学小分子药物的占比仍是最高的，近 10 年都超过了 50%，但是整体趋势上略有降低，主要是国内企业在细胞疗法、基因疗法、小核酸药物等前沿疗法上紧跟国际前沿，维持着较高的热度，间接压低了化学小分子药物的占比。值得注意的是，细胞疗法在 2017 年有国内企业开始申报，次年便出现爆发式增长，但 2019 年细胞疗法的申报数量却缩减近一半。

中国在研新药以小分子化药和抗体为主，新兴疗法的开发刚起步



■ 中国首次IND新药以小分子化药和抗体为主，近10年累计占比分别为55%和22%，细胞疗法的开发自2017年开始兴起，近10年有89款申报临床，新兴疗法如小核酸药物和基因疗法数量很少，分别仅有22款和8款



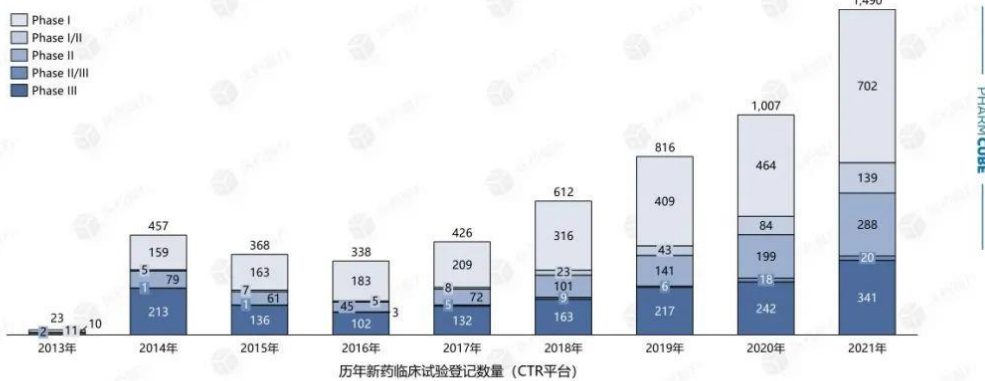
数据来源：医药魔方-PharmaGO™数据库

随着创新药 IND 申报的不断增加，进入临床阶段的新药数量也有明显提升。数据显示，2016 年之后登记开展的临床试验数量迅速增长，尤其是 2021 年全年登记的临床试验数量已经达到 1490 个，同比增长接近 50%。从试验阶段来看，无论是总数还是每年新申报数量，I 期临床研究都占据一半的比例。

中国新药临床试验数量逐年递增，早期临床数量增长迅速



■ 自CTR平台开放临床登记以来，共有5537项新药相关临床试验，其中Phase I占比约47%，Phase I/II及Phase II占比为24%，Phase II/III和Phase III占比为29%，2016年之后，临床登记数量迅速增长，尤其是2021年，全年临床登记数量达1490个，同比增长接近50%，Phase I期临床数量大幅增长

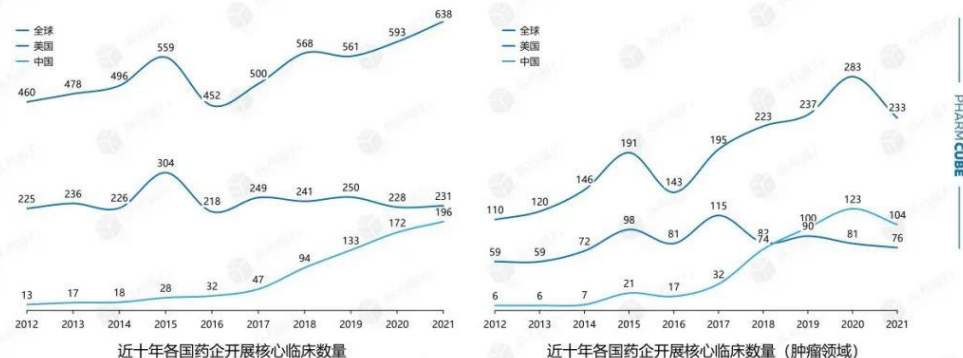


数据来源：医药魔方-PharmaGO™数据库；数据说明：仅统计创新药相关临床试验，排除阶段为Phase IV和Other的试验

随着时间的推移，越来越多的中国创新药项目被推进到 III 期以及更靠后的申报上市阶段，逐步步入收获期。从数据中可以看出，进入 III 期临床阶段的药物数量近几年不断增加，占比达到 30%左右。同时，中国创新药开展的核心临床研究（以申报上市为目的的药物临床试验）的数量从 2016 年开就进入快速增长阶段，尤其是肿瘤领域，新开展的核心临床数量已超过美国药企。

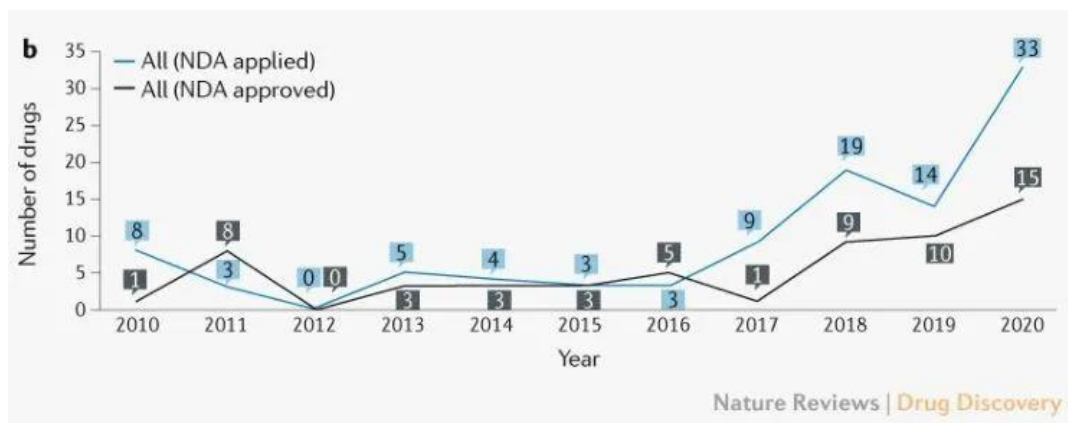
2016年后，中国药企开展的核心临床快速增长，尤其是肿瘤领域，新开核心临床数量已超过美国药企

■ 中国企业核心临床开展自2016年以后快速增长，高度集中于肿瘤领域，2019年肿瘤领域临床数量超过美国企业，2020年数量到达顶峰，由PD1/PDL1带来的一波热潮已出现拐点



数据来源：医药魔方-NextClinTrials数据库；数据说明：核心临床指药企开展的注册性临床以及研究者发起的高质量研究，国内外药企共同开展的临床试验量统计

在创新药上市审批方面，NMPA 在 2010-2020 年间一共受理了 101 个创新药项目的 NDA 申请，其中 58 个创新药获得批准。近年来，提交和获批的 NDA 数量正在稳步增长。尤其药政改革之后，中国创新药批准数量增加显著。



创新药物的 NDA 申请年度数量 (来源: Nature Reviews Drug Discovery)

特别是 2021 年，在中国申报上市的创新药数量再创新高，达到 83 个，其中中国产新药 51 个，进口新药 32 个；从药物类型上看，包括 38 个化药、33 个生物药（涵盖抗体、重组蛋白、ADC、疫苗、细胞疗法、变态反应原制品）及 12 个中药品种。

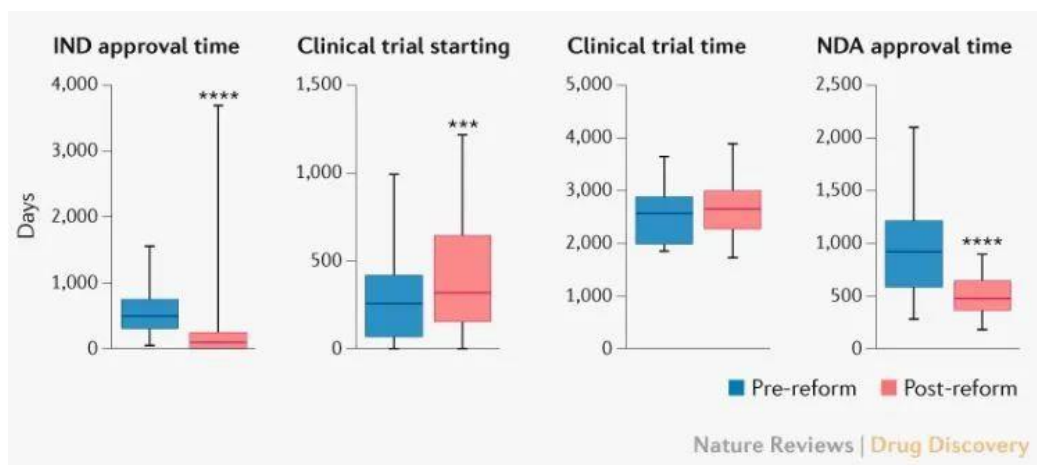
不难看出，在药品监管制度改革之后，各阶段药品数量都在呈现增长态势。不仅药物的创新形式更加多样、产品涵盖多种技术路线，疾病领域也在不断扩展。罕见病、临床急需药物等在相关政策的调整下企业积极性持续提高，国内外上市时间逐步缩短。此外，也在创新药品支付和医保方面积极探索，极大提高了国内

创新药的可及性。

审批效率加快，时间窗口消失

中国新一轮药品监管制度改革的目标也包括提高审评效率、加快审评速度，缩短新药上市时间的滞后等。数据显示，改革后（2015年7月 - 2020年12月）的IND审批时间相比改革前（2010年1月 - 2015年6月）缩短414天（87 vs 501天），上市申请（NDA）的审批时间缩短了441天（483 vs 924天）。

随着药物临床试验的审批程序调整为默示许可制度，审评速度提速明显。不过，就整个临床试验阶段的时间长度而言，并没有带来积极结果。CDE数据显示，药政改革后，从IND批准到第一个受试者参加临床试验的时间相比改革前反而多了59天（328天 vs 269天）。提高临床试验效率是中国鼓励创新的重要改革方向，但该过程会受到伦理审查效率、研究者经验和临床试验资源等多重因素的影响。



2010-2020年创新药批准的时间长度(来源: Nature Reviews Drug Discovery)

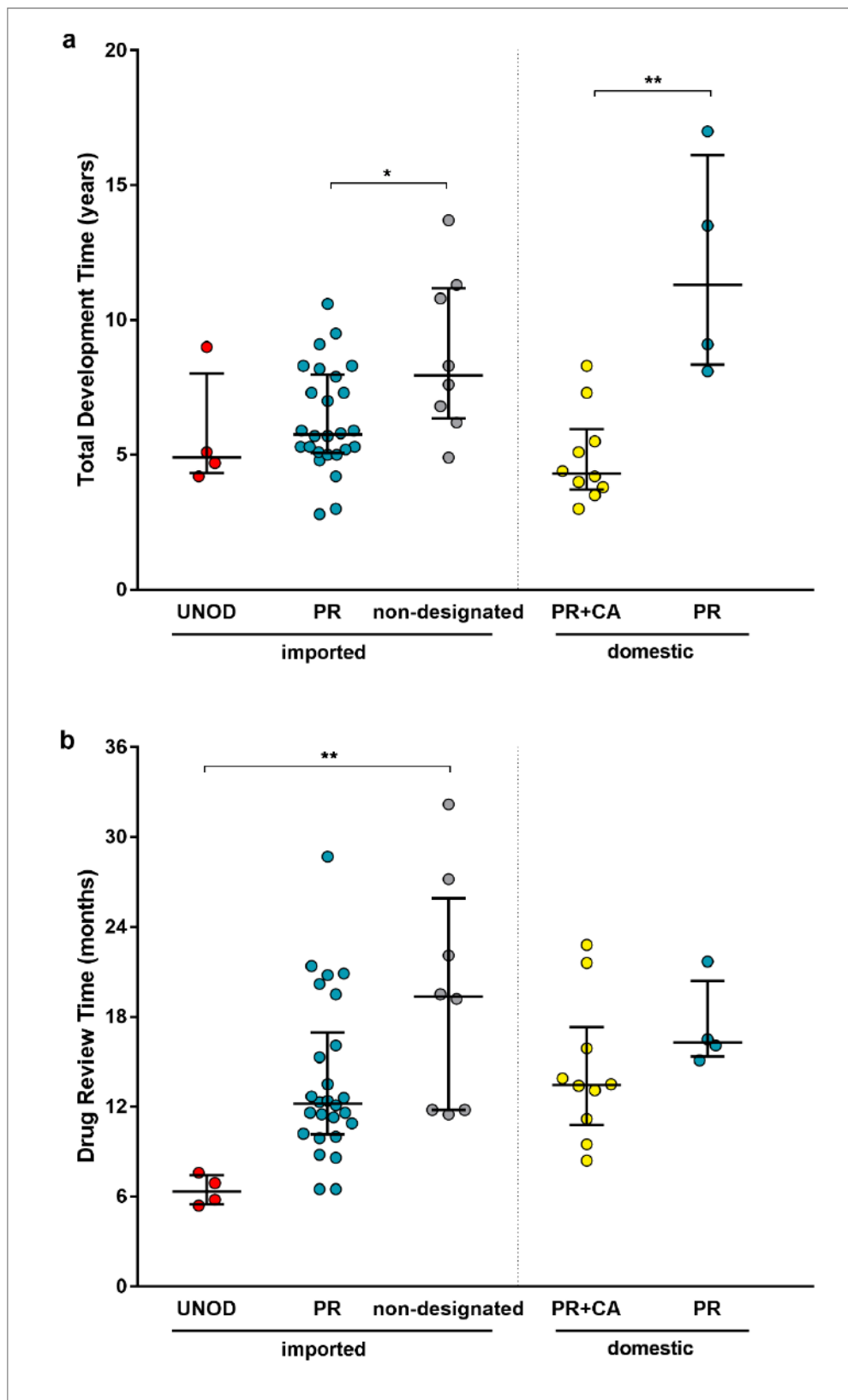
药物临床试验的审批程序调整为默示许可制度也不代表所有药物IND申请都能通过。CDE数据显示，2010-2020年间1466项已完成审批的首次IND申请中，96%获得批准，4%被拒绝。拒绝的原因主要包括，申请后缺乏研究信息导致沟通不畅、药物临床获益风险比不合理、违反临床诊断基本原则等。不过，不批准的比例占比相对较小，也显示了我国创新药开发水平得到了极大提升。

这一趋势不仅体现在IND的申请数量和获批比例，在临床试验的成功率上也有所表现。2012/1/1-2020/12/31期间进入首次人体临床研究的药物(n=413)的总体I期成功率为83%，这一数字高于报告的I期成功率历史数据(68.9%)，

也高于 2011-2020 年的全球成功率（48.8%）。不过，中国的临床 I 期高成功率可能是对失败的临床 I 期项目报告不充分或延迟，这在中国制药公司中尤为常见。

在 NDA 阶段，得益于优先审评、附条件批准和允许基于其他国家/地区试验数据加速批准的一系列加速措施的实施，中国创新药正在加速缩短与全球的时间窗口。与常规批准药物相比，优先审评通道和临床急需药物通道显著缩短了中国进口药品的审评时间（时间差定义为从获得美国 FDA 新药批准到获得中国 NMPA 批准之间的间隔，中位数分别为：19.4 vs 12.2 vs 6.4 个月）。此外，近十年来，中国进口药品的开发和注册策略已经从“先在海外获批然后进行国内衔接研究”转变为“在全球批准之前加入多中心临床试验”，以及在无潜在的种族差异的条件下，豁免中国临床试验（通常适用于已境外上市的临床急需产品）。

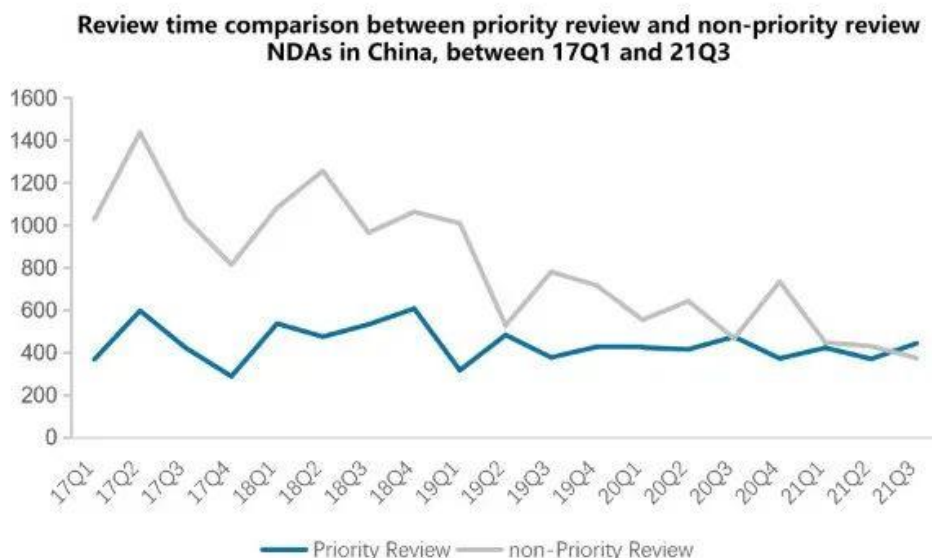
受这些政策变化的激励，2010-2020 年间中国批准的 43 种进口肿瘤新药相比美国上市时间的差距明显缩短，如 2006-2010 年在美国批准的进口肿瘤药的中美上市滞后时间中位数为 8.7 年，而 2016-2020 年在美国批准批准的肿瘤药物的滞后时间仅为 2.7 年。



2016-2020 年中国批准肿瘤新药与美国上市时间差距(来源: Nature Reviews Drug Discovery)

其实, 随着监管制度的逐渐完善和审批效率的提升, 近年常规审批的速度与

优先审评时限差距也逐步缩短。特别是 2021 年，常规审批的速度已经出现超越优先审评的趋势。



审批效率的提升，也促使监管机构率先在全球范围批准多个 first in class (FIC) 药物。珐博进(FibroGen)开发的 HIF-PH 抑制剂 roxadustat (罗沙司他)，中国是首个全球批准其上市的国家；中国海洋大学、中国科学院上海药物研究所与上海绿谷制药有限公司研发的甘露特钠胶囊，也率先在国内获批。不过，在 2010-2020 年完成的 66 项首次 NDA 审查中，12% 的药物依旧因药物或临床研究设计的重大缺陷、不同开发阶段使用的研究样本不一致以及检查期间发现的临床试验数据不真实等原因被拒绝批准。

毫无疑问，监管制度改革极大促进了审批效率的提升，缩短了中国创新药与全球获批的时间差，也促进监管水平的逐步提升。不过，监管机构与产业界、科学界公开互动不多。除征求意见之外，更多的是集中在专家顾问、申请者会议等“闭门互动”。尚没有形成类似 FDA ODAC 的会议制度，也不存在回应重大新药（如甘露特钠）上市关切的问询互动。

头部企业优势明显，但挑战依旧存在

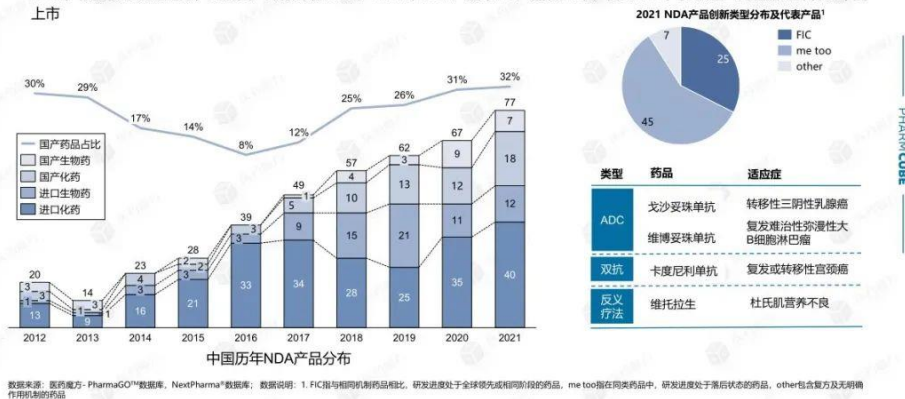
中国创新药的蓬勃发展离不开本土企业的积极参与。近十年，在中国提交 NDA 的创新药产品累计 436 款，虽然进口药仍然占据多数，但国产药自 2018 年开始明显增加。2021 年，共有 25 款国产创新药获得 NMPA 批准。同时，中国公司 License in 的产品逐渐进入收获期，成为近年来中国提交 NDA 产品的重要构

成，2021年在中国提交 NDA 的产品中，license in 产品有 24 款，占比达到 31%。

NDA产品数量稳步增长，国产药品占比持续提升



- 近十年，中国NDA产品累计436款，以进口产品为主，占比达76%。国产药品数量自2018年开始明显增加，2021年有25款国产药品NDA，根据核心临床趋势，大批国产药品即将NDA。2021年NDA产品中FIC产品有25个，占比32%，多款进口首创新药即将在中国上市



中国的创新药开发模式也在发生改变，正在从 me-too（定义为与已经批准上市的药物具有相同的靶点和相似的作用机制的药物）向 first-in-class（定义为针对该相同靶点尚无任何类型药物获批或者具有全新作用机制的药物）转变。以肿瘤领域为例，截至 2020 年 1 月我国共有 821 款处于不同临床开发阶段的抗癌候选药物，其中包括 404 款 me-too/me-better 和 359 款 FIC 药物，FIC 药物占比达到 43.7%。

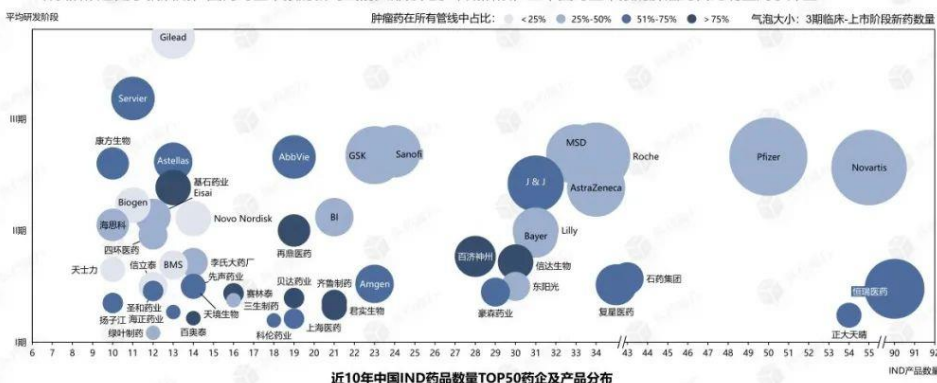
当然，这种趋势转变也不能一概而论，中国创新药真正意义上的全球首创性药物仍然不足。FIC 在小分子领域可能会因为激酶的选择性差异导致多靶点药物的出现，从而提高了 FIC 药物数据；抗体领域，随着技术进步，双靶点、多靶点的组合抗体也在一定程度上提高了 FIC 药物数量。不过，先进技术型的创新药物占比不断提高也是事实。

总体而言，中国主要仍旧处于快速跟进和渐进式创新阶段，头部企业效应逐步显现。近 10 年，中国 IND 前 50 药企（集团）共申报 1160 款新药，总体占比 47%。恒瑞医药申报 90 款新药，数量具有领先优势。

国内创新药企快速发展，头部企业初步显现

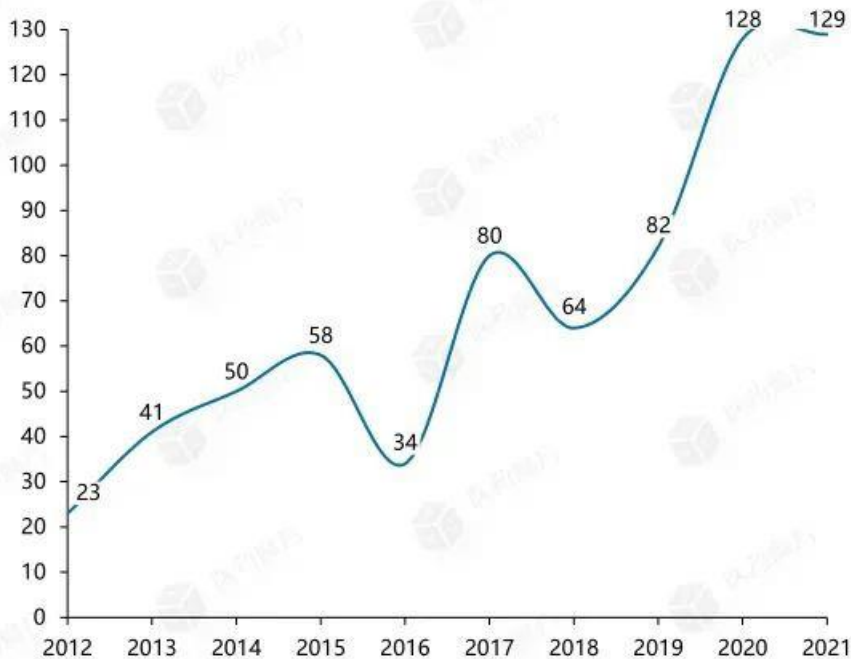


■ 近10年，中国IND前50药企（集团）共申报1160款新药，总体占比47%，恒瑞医药申报90款新药，数量遥遥领先，外企申报的新药研发阶段已处于偏后期，国内药企申报的新药当前大部分处于早期阶段，且中国药企申报的肿瘤药占比明显高于外企



数据来源：医药魔方·NextPharma®数据库；数据说明：合并子公司产品，平均研发阶段为药品当前中国最高研发阶段的加权平均值

伴随着资本市场的活跃，中国初创药企快速成长，大量企业的药物已进入临床阶段。近10年，共689家中国企业完成首款新药的临床申报。



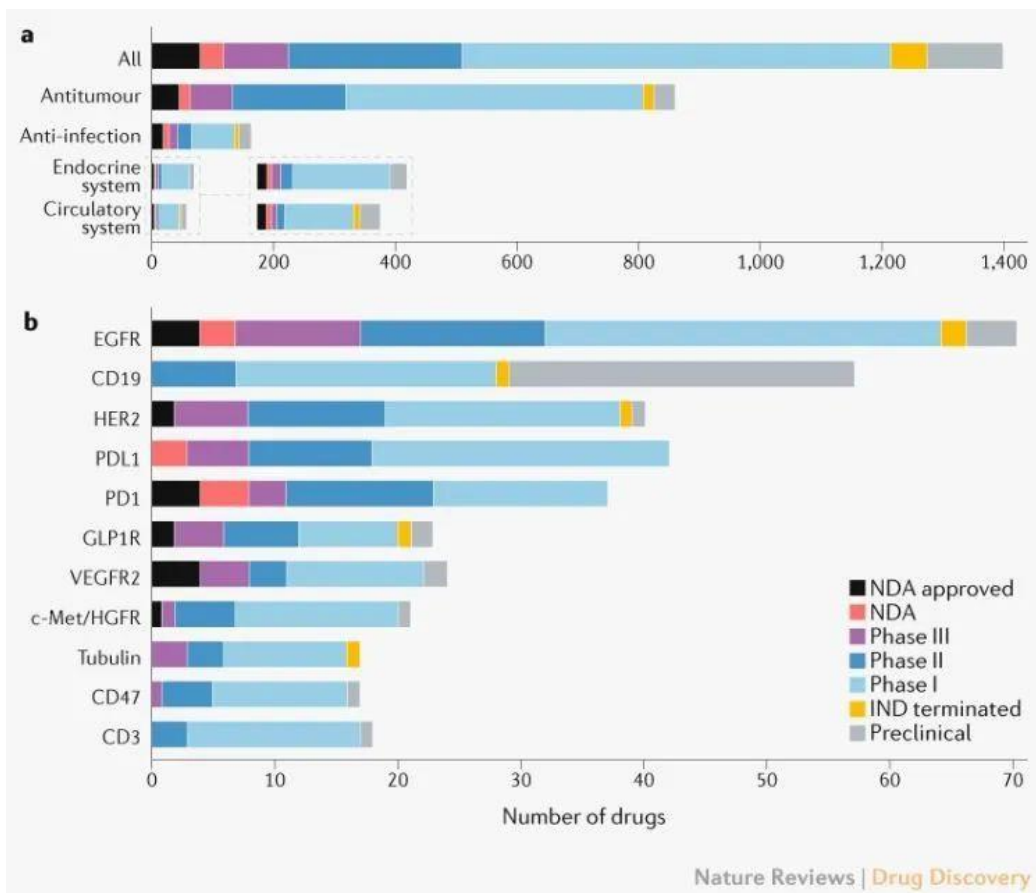
历年完成首款新药IND的创新药企数量

数据来源：医药魔方·NextPharma®数据库；数据说明：不包含国外企业

但是，基于商业生存和发展的考虑，中国的许多创新药公司都选择了风险较小、研发速度更快的 me-too 或 fast-follow 式药物，其中包括紧跟国际前沿的细胞疗法。这种策略，在一定程度上直接造成了新的问题。

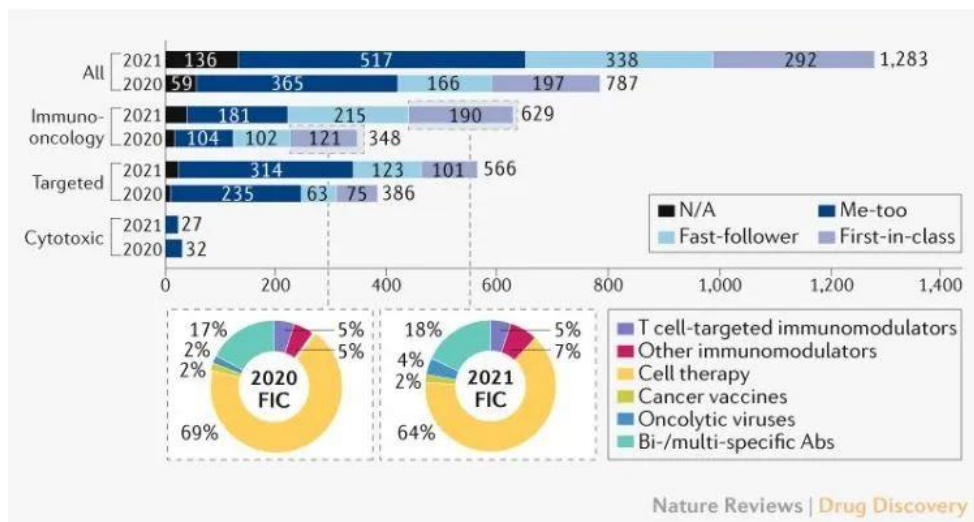
最直接的问题就是中国的创新药显示严重的靶点重复和适应症重叠。在

me-too 药物中，数量最多的类型包括靶向 CD19 的 CAR-T 细胞疗法、针对 EGFR 或 HER2 的靶向疗法以及 PD-1/PD-L1 单克隆抗体。



创新药的开发概况。a) 主要治疗领域；b) 药物靶点。药物可以针对单个靶点，也可以针对多个靶点。（来源：Nature Reviews Drug Discovery）

肿瘤占用了更多的中国创新药开发资源。截止 2021 年 7 月，仅在研的抗癌药物数量就已经达到 1283 款，增长主要由免疫肿瘤 (IO) 药物 (281) 和靶向 (180) 药物驱动。在不同类别的 IO 药物中，细胞疗法的增幅最大，有 144 款新的活跃药物加入到管道中，其次是 T 细胞靶向免疫调节剂。



中国在研抗癌药物管线扩张（来源：Nature Reviews Drug Discovery）

即便如此，中国的创新药企仍可以挖掘利用加速政策实现快速上市。免疫肿瘤（IO）药物领域，PD-1/L1 国内已经批准 14 款药物，其中 5 款药物为 2021 年后批准，多个药物采用适应症上的差异以实现快速上市。总的来说，中国公司不约而同的几乎都首选了“罕见”且“严重威胁生命”的适应症以实现快速获批上市，包括 EGFR T790M 靶向（Targeted）药物领域，国内已经获批 3 款药物，还有 5 款药物继续以附条件批准申报上市。

中国充满活力的创新候选药物格局正日益催生上市产品。然而，低质量、重复性的药物开发会影响整个行业的积极性。大量的同质化临床研究，也会抢夺真正创新药物的临床资源。如何积极有效的引导行业正向发展，促进持久性的创新疗法开发并保护患者和满足临床需求，仍需要所有从业者的继续努力。

“复必泰” 临床试验再度被延！“争相竞技” 的国产 mRNA 疫苗谁能突出重围？

5 月 3 日，根据全球权威的临床试验登记网站 ClinicalTrials.gov 网站显示，“复必泰” 中国 II 期临床试验的预计结束日期延期至 10 月 30 日。这项由 BioNTech 公司登记的 II 期临床试验于 2020 年 12 月启动，试验共入组 950 人，主要研究疫苗在中国大陆健康人群中的安全性，原计划于 2021 年 12 月结束，后延期至今年 4 月 30 日，如今却再度被延期半年！

市场翘首以盼，复必泰商业价值不可限量

从 2020 年 3 月，复星医药控股子公司复星医药产业与德国 BioNTech 签订协议，通过支付 8500 万美元许可费与 35%的毛利销售提成等合作条款，获授权“复必泰”在中国大陆及港澳台的独家开发与商业销售，这款疫苗的国产化进程就一直备受关注。

去年 7 月，复星医药董事长吴以芳曾表示，疫苗的“审定工作基本完成，正在加紧进行行政审批”，这一度被业内视为复必泰即将上市的信号。今年 3 月，吴以芳再度回应复必泰的上市进展时，态度则略显保守，回应称“还在审批，没有更多的消息。”然而，此次再度传出的临床延期消息，让“复必泰”在大陆地区上市蒙上阴影（图 1）。

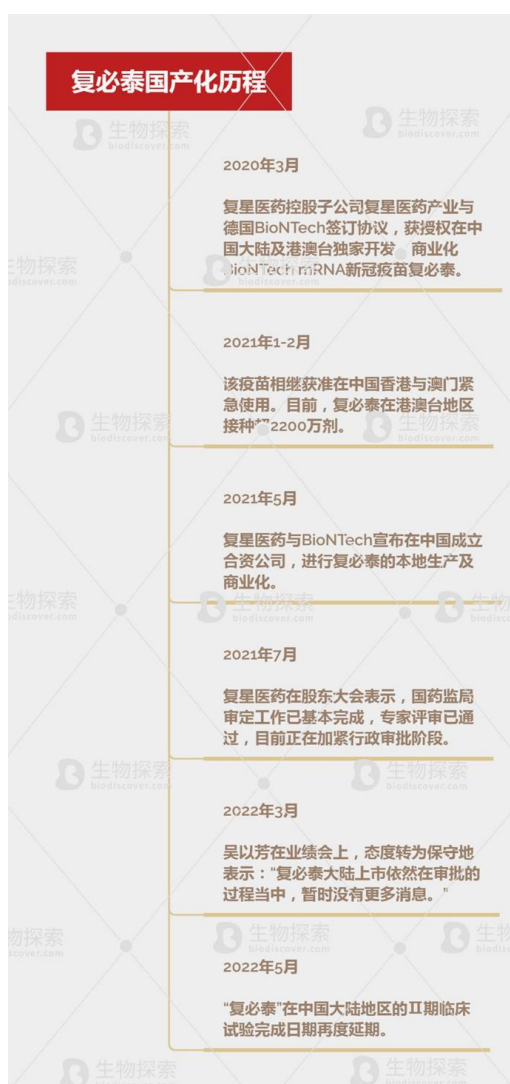


图 1 复必泰的国产化之路

一直以来，这款 mRNA 疫苗的商业价值是有目共睹的。正是凭借此款疫苗产品，辉瑞公司在 2021 年度实现了高达 367.8 亿美元的总营收，重新夺回全球制

药 Top1 的宝座；此外，根据最近的 Q1 财报，辉瑞在 2022 年第一季度也实现了 132.3 亿美元的高营收，远远高于上年度同期水平。在辉瑞赚得盆满钵满之际，然而复必泰仅在我国港、澳、台三地投入使用。在 2021 年报中，虽然复星医药并未披露复必泰在港澳台地区的具体营收，但在制药板块销售规模超 10 亿的 3 种产品当中，复必泰占据首位，使其一举成为复星医药三大超 10 亿营收的龙头产品。

此前任何一点风吹草动都能引发市场对于复必泰获批的期盼，而复星医药也多次表示早已为复必泰上市做好随时待命的准备。尽管市场翘首以盼，复星医药也已随时待命，复必泰上市的消息至今仍未能等到。如今 II 期临床试验再度延期，似乎上市更是前路漫漫。

风靡世界的 mRNA 疫苗，有何神奇之处？

mRNA 疫苗作为一种通过体外转录构建的核酸疫苗，可将病毒无害的小片段呈现给免疫细胞“学习”并“演练”如何识别和攻击病毒，在下次“真枪实战”时可快速产生特异性免疫反应，从而防止病毒在人体复制和传播（图 2）。mRNA 疫苗具备无病毒感染风险、研发周期短和拥有双重免疫机制等突出优势。

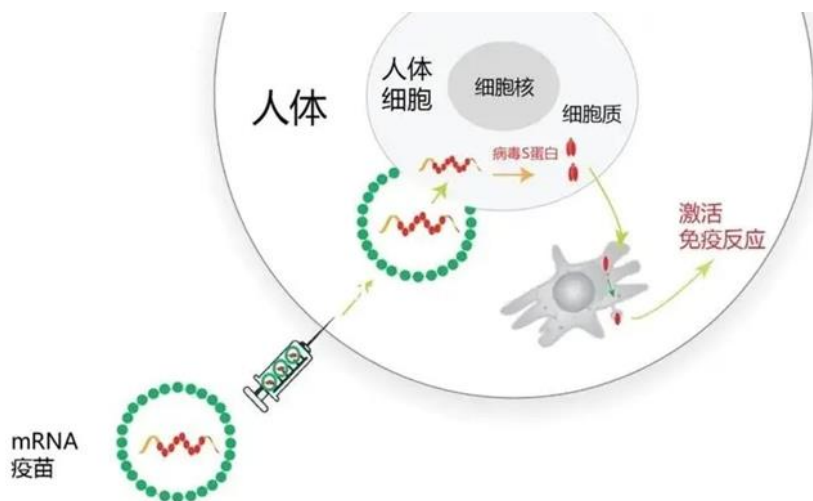


图 2 mRNA 疫苗的作用机制

近年来，国内企业对布局 mRNA 技术路线保持如此高的热情，不单单是因为辉瑞、莫德纳两家巨头的 mRNA 产品获得全球市场的优异反馈，更是考虑到 mRNA 新冠疫苗基础免疫的保护效力临床数据表现优异，三针加强针后对变异株的保护力也有明显提升，超越其他技术路线的新冠疫苗。对此，张文宏教授和钟南山院士都曾公开表达过此观点。

3月24日，华山医院感染科主任张文宏教授发微博称，“根据香港疫苗有效性数据，灭活疫苗和 mRNA 疫苗都可以预防严重疾病和死亡。在年龄 ≥ 60 岁的成人中，灭活冠状病毒两针接种对重症新冠与死亡的保护率为 74.1%，但仍不如 BNT162b2（有效率 88.2%）。”

4月，在钟南山院士为南开学子公开授课《科学指导抗疫，勇攀医学高峰》时，分享了在巴西开展的异源性疫苗接种的真实世界数据。数据显示，两针科兴疫苗，再用 mRNA 疫苗加强免疫 14-30 天后，预防感染率可高达 92.7%，预防重症达 97.3%。

国产 mRNA 疫苗研发接连迎突破

据统计，国内聚焦 mRNA 药物研发的创新企业有十余家，主要有艾博生物、丽凡达生物、蓝鹊生物、斯微生物等（表 1）。值得一提的是，在这其中斯微生物是国内最早致力于 mRNA 技术的制药公司，其他聚焦 mRNA 领域的公司多成立于 2018 年以后。

表 1 国内聚焦 mRNA 药物研发的创新企业

公司名称	成立时间
云顶新耀	2020年
艾博生物	2019年
丽凡达生物	2019年
蓝鹊生物	2019年
深信生物	2019年
嘉晨西海	2019年
瑞吉生物	2019年
厚存纳米	2018年
斯微生物	2016年
美诺恒康	2013年（2018年转战mRNA肿瘤疫苗）
康希诺	2009年（2020年转向mRNA疫苗）

注：美诺恒康虽成立于 2013 年，但该公司最初创立时主营外包服务，于 2018 年开始转战研发 mRNA 肿瘤疫苗。成立于 2009 年的康希诺，自 2020 年开始转向 mRNA 疫苗研发。

目前，国内暂无 mRNA 疫苗获批上市。据不完全统计，截至目前，国内已有 7 家企业的 mRNA 疫苗候选药物进入临床阶段，其中 5 款已处于 I 和 II 期临床试

验阶段，2款获得国家药监局的IND审批，即将进入临床阶段，具体进展可见表2。

表2 国内新冠 mRNA 疫苗研发临床进展

公司名称	疫苗编号	疫苗研发具体进展
复星医药/BioNTech	BNT162b2	国内II期临床进行中
艾博生物/沃森生物	ARCoV	国内III期临床进行中
云顶新耀/Providence	PTX-COVID19-B	海外II期临床进行中
艾美疫苗/丽凡达	LVRNA009	国内II期临床进行中
斯微生物	SW0123	国内I期临床进行中
石药集团	SYS6006	国内IND获批
康希诺	CTR20221057	国内IND获批

1. 艾博生物&沃森生物（ARCoV）

2019年，艾博生物在苏州成立，致力于基于核酸（siRNA，mRNA，DNA）的新药研发。2020年6月，艾博生物联合军事科学院军事医学研究院、云南沃森生物共同研制的新型冠状病毒 mRNA 疫苗（ARCoV），正式获得IND批准，进入临床I期研究阶段。

2022年1月24日，《柳叶刀-微生物》刊登了浙江大学医学院附属第一医院李兰娟院士团队对 mRNA 疫苗 ARCoV 的安全性、耐受性和免疫原性研究，正式公布这款新冠 mRNA 疫苗 ARCoVax(ARCoV)的I期临床试验数据。该项题为“Safety and immunogenicity of the SARS-CoV-2 ARCoV mRNA vaccine in Chinese adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial”的研究数据显示，ARCoV 在所有五组剂量下安全性耐受性良好，并可诱导强烈的免疫反应。

2. 云顶新耀&Providence（PTX-COVID19-B）

2021年9月，云顶新耀宣布与 Providence Therapeutics 公司达成合作，获得 Providence 公司的 mRNA 新冠候选疫苗在大中华区、东南亚、巴基斯坦等亚洲新型市场的授权许可，同时也引进 Providence 的 mRNA 技术平台，在全球进一步合作开发 mRNA 产品。公司获得 mRNA 疫苗整个制造过程的全部技术转让。

2021年5月，Providence 宣布了I期临床的中期数据。I期临床数据显示，

接受过 PTX-COVID9-B 治疗的受试者的血清在第 28 天显示出中和活性，而接受安慰剂治疗的受试者均未产生中和抗体。在第二次注射两周后，中和抗体滴度随着剂量的增加和时间的推移而增加。第 42 天的中和效价比新冠康复患者的中和水平高出 10 倍以上。

2021 年 12 月，云顶新耀与 Providence Therapeutics 共同宣布，PTX-COVID19-B 已加入世界卫生组织的新冠疫苗团结试验（Solidarity Trial Vaccines）。目前，PTX-COVID19-B 正处于全球 II 期临床试验阶段。此外，云顶新耀和 Providence 还合作开发针对 Omicron 的下一代 mRNA 疫苗。

3. 艾美疫苗&丽凡达（LVRNA009）

成立于 2019 年，艾美疫苗控股子公司丽凡达生物公司自主开发的 mRNA 基因制药平台多线推进传染病疫苗、癌症疫苗、蛋白补充治疗等一系列创新型生物药的研发、生产和上市，拥有自主 mRNA 生产和药物递送技术平台，在药物设计、生产和制剂递送方面已拥有多项发明专利。

2021 年 3 月，艾美疫苗控股子公司丽凡达开发的新冠 mRNA 疫苗（LVRNA009）获得 IND 批准。2022 年 1 月 8 日，LVRNA009 的 I 期临床试验数据显示，总的不良事件发生级别都为 1-2 级，没有发生 3 级以上的不良事件，因此 LVRNA009 具备良好的安全性和耐受性。3 月，丽凡达启动新冠 mRNA 疫苗的 II 期临床试验，旨在评估该疫苗在中国 18-59 岁人群中接种的免疫原性和安全性。

4. 斯微生物（SW0123）

2016 年，斯微生物由海归科学家创立，其致力于打造中国领先的 mRNA 药物平台和产品管线。2017 年 7 月，休斯顿卫理会医院授予斯微生物在 LPP（lipopolyplex）递送平台的全球独家商业化权益。

目前，斯微生物针对野生株的第一代 mRNA 疫苗 I 期临床试验已经结束，数据显示安全性良好。针对变异株的二代新冠 mRNA 疫苗在老挝正开展 I/II 期临床试验；此外，斯微生物已经获得巴西的临床 I 期、II 期、III 期的批件。根据初步动物实验，这款疫苗对于 Delta、Beta 等变异株都具有非常好的保护效果。

注：LPP 纳米递送平台是一种以聚合物包载 mRNA 为内核、磷脂包裹为外壳的双层结构。LPP 的双层纳米粒和传统的 LNP 相比具有更好的包载、保护 mRNA 的效果，并能够随聚合物的降解逐步释放 mRNA 分子。

5. 石药集团 (SYS6006)

SYS6006 为石药集团自主研发的、针对新冠病毒变异毒株的 mRNA 疫苗。通过针对性的抗原突变设计,临床前研究表明其对包含 Omicron 和 Delta 在内的主流突变毒株都具有良好的免疫保护效力,通过体液免疫和细胞免疫对机体提供免疫保护,并可产生记忆 B 细胞,提供长效保护力。此外,安全性方面也得到临床前安全性评价数据证明。2022 年 4 月 4 日,石药集团生产的 mRNA 疫苗 SYS6006 获得国家药监局 IND 批准。

此外,SYS6006 使用先进的生产技术,产业化能力强,稳定性好,可在 2-8°C 长期储藏。此外,在供应链上,公司对 mRNA 技术的关键生产原料和辅料实现了内化生产和国产化替代,可满足大规模产能供应需求。基于综合优势,SYS6006 被 NMPA 列入特别审批程序,被快速批准进入临床。后续公司将全力推进该产品的国内及国际多中心临床研究工作,力争尽快上市。

6. 康希诺 (CTR20221057)

2009 年,康希诺成立于天津,致力于为中国及全球公共卫生研发、生产和商业化创新疫苗。公司现有四个创新疫苗平台技术,包括腺病毒载体疫苗技术、结合技术、蛋白设计与重组技术、制剂技术。公司在 mRNA 合成和递送技术上布局多年,已申请多项关于 mRNA 疫苗设计和新型递送系统设计的专利。

根据临床前结果显示,该款疫苗可以诱导出针对多种 WHO 认定的重要变异株(包括当前流行株)的高滴度的中和抗体,与以原型株为基础开发的现有新冠疫苗相比广谱性更强,可以更为有效保护机体免受现有变异株的感染。

2021 年年底,康希诺生物与上海医药合作建设的 mRNA 疫苗生产厂房完成交付,并获得上海首张新冠疫苗生产许可证,预计今年年底前将具备大规模商业化生产条件。2022 年 4 月 4 日,公司生产的 mRNA 疫苗获得国家药监局 IND 批准。5 月 5 日,康希诺登记启动了新冠 mRNA 疫苗的 I 期临床试验,针对 18 岁及以上成年人,试验登记号为:CTR20221057。

综上,由于 mRNA 疫苗所具有的独特技术优势,以及它在免疫保护方面的优越性,我国民众一直对 mRNA 翘首以盼。目前,我国多家企业也正纷纷布局 mRNA 技术平台,投入到 mRNA 疫苗的研发中。小编相信在此种争相竞技的氛围下,我们将接连见证新的突破,早日见证国产 mRNA 疫苗实现“零”的那一天!

「沉默杀手」乙肝，会迎来完全治愈的那天吗？

乙肝是一种由乙型肝炎病毒（Hepatitis B Virus, HBV）感染引起的肝脏疾病。在已知感染人类的五种肝炎病毒中，HBV 是造成全球肝炎疾病负担的主要因素。HBV 在感染宿主细胞之后可以将其病毒基因组整合到宿主基因组中，使得慢性乙肝很难被根治，可能导致严重的健康问题甚至危及生命，比如肝硬化或肝癌。预防乙肝的最佳方法就是接种疫苗，但是如果不幸被感染，需要进行药物治疗，方能有效抗击这一「沉默杀手」。

我国曾被称为“乙肝大国”，笼罩在乙肝的阴影下多年，这一情况随着乙肝疫苗接种率的提升以及乙肝抗病毒药物的研发而有所好转。尽管在肝炎防治方面取得了举世瞩目的成就，但我国乙肝表面抗原携带者人数仍为全球第一，慢性乙肝治疗仍为肝炎防控难点。根据相关数据显示，国内乙肝携带者在 8400 万左右。由于我国病毒性肝炎携带者存量巨大，加之诊断率和治疗率较低，很多人不知道自己携带病毒甚至已经发展为乙肝患者，这些“沉默的大多数”会进一步扩大传播范围，甚至很大部分人会进一步发展为肝硬化、肝癌等疾病，威胁全民健康。

《中国 2013-2020 年乙型肝炎发病情况估算和病例特征分析》一文，提出我国慢性乙肝发病率有上升趋势，应进一步加强对慢性乙肝的规范化诊断和治疗，降低因慢性乙肝导致的疾病转归和死亡的发生。

37 年随访结果：婴儿期接种乙肝疫苗对肝癌有长期防护作用

乙肝表面抗原血清呈阳性是罹患肝癌的重要指标，根据世界卫生组织(WHO)估计，2019 年约有 2.96 亿人患有乙型肝炎，约 82 万人死于原发性肝癌，而乙肝疫苗则可以有效预防这类情况。据 WHO 估计，五岁以下儿童感染慢性乙肝病毒的比例，从 20 世纪 80 年代至 21 世纪初疫苗问世前的 5%，下降到目前的低于 1%，这一数据可有力证明乙肝疫苗可有效降低 HBV 感染。据此，WHO 建议所有婴儿在出生后应尽快接种乙肝疫苗。

我国学者在 Cancer Letters 上发表了一项题为“Long term outcome of prevention of liver cancer by hepatitis B vaccine: Results from an RCT with 37 years”的研究论文，其目的在于评估乙肝疫苗在中国的长期疗效。研究发现，该疫苗对肝癌的保护效力达到 72%，预防与肝脏疾病相关的死亡可达到 64%。

1983-1990年在江苏启东进行的一项整群随机临床试验，为评估乙肝疫苗的疗效提供了有价值信息。疫苗接种组的所有参与者在出生时、1个月和6个月大时接种乙肝疫苗，对照组未进行任何干预。在37年随访期间，研究人员对受试者在儿童和成人期进行了几次HBV标志物的血清学调查。

研究发现：

1、三剂乙肝疫苗可以产生抗体反应，对预防原发性肝癌、降低严重终末期肝病死亡率和婴儿重型肝炎的有效性分别为84%、70%和69%；

2、乙肝疫苗预防肝癌发展的有效性为72%，预防因肝癌死亡的有效性为70%，表明接种疫苗是减轻肝癌负担的有力措施；

3、乙肝疫苗可以在接种后至少37年内提供持续保护。

总之，这项37年随访研究表明，接种乙肝疫苗不仅可以降低感染乙肝病毒的风险，减少乙肝病毒传播，其对肝癌也有极大保护作用，效力可持续37年，可有效降低肝癌患病率以及肝癌导致的死亡率。

乙肝临床治疗：如何选择抗病毒药物？

1、杰华生物慢乙肝治疗药物乐复能

2018年上市的乐复能是一种全新的慢性乙肝治疗药物，其主要功能是抗病毒治疗，相比于干扰素和核苷类药物，乐复能的功效更强大。在以e抗原转阴率作为乙肝治疗疗效判定指标的前提下，已在使用的治疗乙肝药物有干扰素类和口服核苷抗病毒药物，这些治疗药物不管是单用还是联合使用，都至少要治疗一年才能达到30%e抗原。而相比之下，乐复能仅需3个月就足以达到相同效果，治疗一年e抗原转阴率可达到50%左右，远远超过其他乙肝治疗药物。

乐复能的作用机制主要是抑制病毒复制，增强抗病毒免疫。在治疗慢性乙肝的III期、双盲临床试验中，乐复能治疗HBeAg阳性慢性乙肝患者12周，患者血清HBeAg转阴率达27.11%，显著优于干扰素治疗。在盲态下进一步开发治疗12周时，试验组的血清HBeAg转阴率升至41.3%，停药随访12周和52周以上，试验组血清HBeAg转阴率分别为49.06%和77.78%。乐复能价格每支在250-200元左右，治疗完成一般花费可能在3万元左右，具体花费还需要结合患者的病情以及治疗周期来看。

2、东阳光药业乙肝新药GLS4进入III期临床

甲磺酸莫非赛定胶囊（Morphothiadin, GLS4）是由东阳光药子公司东阳光药业研发的一款 HBV 核衣壳蛋白装配抑制剂，该药物已在单药治疗和联合疗法中均显示出有效的抗病毒活性。GLS4 是东阳光药 First in class 的一款重磅新药，数据显示，它是所有疗法中已证实可明确抑制 s 抗原、e 抗原的小分子化合物，可抑制 cccDNA 这一实现乙肝治愈不可或缺的靶点[5]。GLS4 按作用机制属于靶向 HBV 核衣壳蛋白装配抑制剂，核衣壳蛋白装配抑制剂通过抑制 HBV DNA 复制，干扰病毒衣壳的正确组装，组成错误的立体结构，使病毒衣壳和核心蛋白二聚体的量减少，从而强烈地抑制 HBV 的复制以及成熟病毒颗粒的产生[6]。

此前 GLS4 在与利托那韦、恩替卡韦联合治疗 HBeAg 阳性慢性乙肝患者中，显示出了良好效果。与恩替卡韦单药治疗相比，联合疗法可以显著增强抗 HBV 活性，且安全性、耐受性良好。目前，该药物的慢性乙肝适应症 III 期临床试验正在进行。

3、新药 HRS9950/5091 正在 I 期研究中

目前，由恒瑞医药自主研发的抗感染乙肝在研创新药物 HRS9950 片剂正处于 I 期临床试验中。HRS9950 片剂的靶点为 TLR-8 受体激动剂，在今后的临床开发中将以单药治疗慢性乙肝患者。该药物靶点 TLR-8 是 Toll 样受体（Toll like receptor, TLR）成员之一，体外活性数据显示，HRS9950 对人 TLR8 具有显著的激活作用，还可以间接激活适应性免疫，进一步杀灭感染干细胞的病毒。HRS9950 的 I 期研究为在健康受试者和乙肝患者中评价该药物的安全性、耐受性、药代动力学（Pharmacokinetics, PK）、药效动力学（Pharmacodynamics, PD）及食物影响研究。

其另一款在研乙肝新药 HRS5091，也正处于 I 期研究中。HRS9950 为 SBAs 类化合物，靶点为核衣壳组装调节剂，通过促进 HBV 核心蛋白二聚体的组装，抑制核心蛋白包裹病毒前基因组 RNA（pgRNA），导致形成不含病毒基因组的“空”核心颗粒，进而发挥抗病毒作用，同时不影响细胞中 HBV 核心蛋白的水平和总核心颗粒的水平。I 期研究为 HRS5091 在健康受试者和慢性乙肝受试者中的安全耐受性以及食物对 PK 影响研究，研究全称为“健康受试者单次、多次和慢性乙肝受试者多次口服 HRS5091 的安全性、耐受性与 PK、PD 及食物对 HRS5091 PK 影响的 I 期研究”。

乙肝病毒难以根除，但可预防，可监测，可控制。健康人可以通过接种疫苗达到预防效果，患有乙肝的人群则可以通过借助药物来控制病毒量或者依据病情进一步治疗。尽早规范化抗乙肝病毒治疗，能显著延缓肝纤维化的进展，还能明显减轻肝纤维化程度，甚至是逆转肝硬化，同时还可以降低原发性肝癌的发生率。药物治疗会降低很多乙肝患者发展为肝硬化或肝癌的概率，从而有助于减轻国家医疗负担。

“十四五”生物经济发展规划发布

5月10日，国家发改委发布《“十四五”生物经济发展规划》，《规划》明确提出，推动生物技术和信息技术融合创新，加快发展生物医药、生物育种、生物材料、生物能源等产业，做大做强生物经济，将满足人民群众“医”“食”“美”“安”新需求。

《规划》明确了生物经济发展5方面重点任务：**一是大力夯实生物经济创新基础。**加快提升生物技术创新能力，培育壮大竞争力强的创新主体，优化生物经济创新发展的区域布局，深化生物经济创新合作。**二是培育壮大生物经济支柱产业。**加快推动医疗健康、生物农业、生物能源与生物环保、生物信息产业发展。**三是积极推进生物资源保护利用。**加大生物资源保护力度，健全生物资源开发利用体系，规范生物资源安全共享。**四是加快建设生物安全保障体系。**健全完善基础保障体系，加强重大疫情防控体系建设，切实筑牢国家生物安全屏障。**五是努力优化生物领域政策环境。**完善市场准入政策，扩大市场应用空间，加强知识产权保护，加大财政投入力度，强化金融支撑服务，加强人才梯队建设，加强国际交流合作，推动政策先行先试。

《规划》从4个方面部署了培育生物经济支柱产业。**一是加快生物技术赋能健康产业。**体现在3个推动：推动基因检测、生物遗传等先进技术与疾病预防深度融合，加快疫苗研发生产技术迭代升级，助力疾病早期预防；推动生物技术与精密机械、新型材料、增材制造等前沿技术融合创新，提升疾病诊断能力；推动基因组编辑、微流控芯片、细胞制备自动化等先进技术与生物药研发融合，提高临床医疗水平。**二是加快生物育种技术赋能生物农业产业。**有序发展全基因组选择、系统生物学、人工智能等生物育种技术，提高粮食等重要农产品生产能力和

质量；发展绿色农业，促进前沿生物技术在农业领域融合，提高我国农业生产效率。三是**加快生物制造技术赋能生物能源和生物环保产业**。发展高性能生物环保材料和生物制剂、功能型微生物、酶制剂，助力环境保护和污染治理；开展新型生物质能技术研发与培育，推动化石能源向绿色低碳可再生能源转型。四是**加快信息技术赋能生物信息产业**。依托人工智能技术、生物医学和健康大数据资源，发展智能辅助决策知识模型和算法，辅助个性化新药研发；利用 5G、区块链、物联网等前沿技术实现药品、疫苗从生产到使用全生命周期管理；深化卫生健康大数据在医学科研、教育培训、临床诊疗、产品研发、行业治理、医保支付等方面的应用。