

生物产业动态

2016 年 第三期

(总第九十一期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

目 录

国际动态.....	1
苹果 COO : APPLE WATCH 下一步猛攻医疗健康.....	1
2020 年两“生面孔”冲进畅销药 TOP 10 : 销售榜十强市场现状与发展趋势	2
EMQN 室间质评 : 关注肿瘤精准医疗基因检测	9
吉利德 HIV 鸡尾酒疗法获 FDA 批准 , 年销售超 10 亿美元指日可待	12
美启动大脑阿波罗计划	12
最受患者信任的全球制药公司排行榜	13
国内动态.....	15
中国科学院白皮书指出我国工业生物技术发明专利世界第一	15
详解医疗器械 GXP 体系 (GLP、GCP、GMP、GSP、GUP).....	15
“十三五”时期 100 个重大专项 , 哪些跟医疗健康领域有关 ?	17
复旦药物专利卖出“天价”值得高兴吗	18
国办印发促进医药产业健康发展的指导意见	22
专题报告——结核病	33
3.24 世界防治结核病日 : 结核病进展大盘点.....	33

国际动态

苹果 COO : Apple Watch 下一步猛攻医疗健康

苹果公司把健康和医疗作为越来越重要的战略规划之一。本周苹果公司 COO (首席运营官) 杰夫·威廉姆斯 (Jeff Williams) 在接受南都记者专访时表示：“健身健康是 AppleWatch 最重要的功能之一，未来我们也会更加关注这一方面。”

无论是苹果等知名品牌，或刚结束的 MWC 大会 (巴塞罗那通讯展)，还是国内的整个智能穿戴领域，将健康、医疗等垂直行业作为可穿戴智能设备的突破口都成了业内共识。不过对于医疗行业，以 Apple Watch 为代表的可穿戴设备要改变游戏规则还为时过早的声音一直不绝于耳。对此，杰夫·威廉姆斯表示：“通过 ResearchKit，我们咨询了全世界包括中国在内的一些领先的医疗机构，构想如何更好地进行研究。”

从数据到服务仍有空间

事实上，早在去年 9 月 10 日凌晨苹果的发布会上卡梅伦·鲍威尔博士便公开将 AppleWatch 称为“医疗行业变革者”。他当时表示：“AirStrip 将和 AppleWatch 一起重新定义医疗行业的交流方式。”半年过后，市场上对于 AppleWatch 的支持声和质疑声参半。

来自加拿大埃德蒙顿的 DennisAnselmo 是一名典型的支持者。去年 8 月 18 日，62 岁的他在工作时感到身体无力，忽冷忽热。当时他下意识地查看 AppleWatch，心跳达到 210 次/分钟。这跟他平时的心率相差太大，于是他立刻去了医院。在医生的建议下，及时进行了血管造影及心脏动脉支架手术。他向南都记者表示：“最初购买 Apple Watch 并不是为了监测心跳，但没想到这个功能能在心脏病发开始时被发现，避免更严重的心脏伤害。”

不过，对于医疗行业来说，AppleWatch 还像一个“婴儿”，业内一直认为改变游戏规则还为时过早。比如从“果粉”到真正需要这些技术的慢性病患者，需要大量的市场教育工作。

另外，目前不少产品仅仅是多了数据收集和数据反馈的功能而已，但这些数据其实很难打动目标客户之外的更广泛的客户，比如一些数据的监测，其实还是难以给出更智能化的建议甚至服务。

垂直行业成智能发力方向

除了苹果之外，还有很多公司都在远程监测和移动医疗上发力。像 AppleWatch 一样，方向越来越清晰。

南都记者日前在回访圈内投资人时，得出的普遍结论是：包括可穿戴设备在内的智能硬件领域，这两年并没有真正引爆市场的产品。但在金融、医疗、安防等垂直行业的智能系统，有更大的发展机会。包括一些医学影像的智能识别系统、通过人工智能系统来对比疾病的治疗历史等，进而给出个性化的诊断建议。

理论层面也有相应支持。《颠覆医疗》一书曾指出当前医疗界的流弊：“一些有名望的专家提出他们的医疗建议和‘健康指引’，但这些专家的意见却缺乏足够的技术支持。”这样的需求事实上与杰夫·威廉姆斯此前在解释推出 ResearchKit 时的观点不谋而合：“医学研究的一大局限性在于参与者难招募，而医学研究往往需要大量志愿者参与”。

苹果寻觅更多医疗机构

事实上，国内投资人也更看好把智能作为底层基因，从而针对某个具体的行业去开发产品。比如睡眠检测或者慢性病管理等。戈壁投资合作人徐晨此前接受南都记者采访时打了一个形象的比喻：“就好像当年做芯片，结合不同行业的发展，会产生不同的机会。”同时徐晨也预测，消费电子类智能硬件很快面临洗牌。

进军医疗界，除了品牌和市场因素外，医院等机构是绕不过去的门槛。在合作伙伴上，苹果此前宣布与世界领先的医疗系统如梅奥和约翰霍普金斯、全美最大的电子病历供应商 Epic 等展开合作，并设计了新的软件平台如 HealthKit 和 ResearchKit。

2020 年两“生面孔”冲进畅销药 Top 10：销售榜十强市场现状与发展趋势

药品销售额往往是通过研究市场每一个大的变动，以及重要临床项目中震撼产业界的结果来进行预测。近年，药品销售预测所关注的变化因素非常多。例如，

2015 年生物类似药进入美国市场，未来几年将有不少重磅产品上市，这将对原研生物药市场造成一定程度的冲击；支付方将继续加大折扣索求力度，尤其针对一些市场竞争热度高的领域，如丙肝、呼吸道和糖尿病用药。究竟这些药费折扣增长幅度有多大？美国快捷药方 (Express Scripts) 等药房福利管理公司 (PBM) 新的肿瘤治疗药品报销方案将如何影响这些药品的销售额？

一些临床结果受到业界热烈关注的研发项目则有望提高药品的销售预期。例如，百健公司 (Biogen) Tecfidera 所产生的药品安全问题是否影响其销售额？新的多发性硬化症重磅药品是否也将引发同类安全问题？

EvaluatePharma 一直在探索研究以上问题的答案，其近期推出了 2020 年全球最畅销的 20 只药物销售预测，本文主要关注前 10 只药物的市场现状与接下来 5 年发展趋势。在 2020 年畅销药品 Top 10 榜单中，“熟面孔”居多，也有两只近两年获批的“新鲜血液”。

2020 年畅销药品 Top10(单位:亿美元)					
排名	药品	企业	适应症	2015 年销售额	2020 年预期销售额
1	修美乐	艾伯维、卫材	风湿性关节炎及其他炎症疾病	140	159.2
2	瑞复美	新基医药	多发性骨髓瘤	58	102
3	Opdivo	百时美施贵宝	PD-1 肿瘤免疫疗法	9.42	84
4	Harvoni	吉利德科学	丙型肝炎	139	77
5	Plevnar 13	辉瑞	肺炎球菌疫苗	60.2	69
6	阿瓦斯汀	罗氏	肿瘤	69.5	63.6
7	赫赛汀	罗氏	HER2 阳性乳腺癌	67.9	56.6
8	Soliris	亚力兄	非典型溶血尿毒综合症等罕见病	25.9	56
9	Tecfidera	百健	多发性硬化症	36.4	55.6
10	Orkambi	福泰制药	囊泡性纤维症	3.51	54.5

NO. 1 修美乐

2017 年达销售峰值

当前全球最畅销药品修美乐 (Humira) 的销售表现将一直持续到 2020 年。有分析师认为，其将在未来几年达到销售峰值，在那之后销售开始走低。至于何时将达到峰值，不同分析师的意见有差异。可以肯定的是，艾伯维 (AbbVie) 将很快遭遇生物类似药制造企业的竞争。印度药企 Zydus Cadila 就将是其对手之一，还有很多其他仿制药企业都正对这块收益可观的“大蛋糕”垂涎欲滴。

太阳信托银行(Suntrust)分析师认为, 由于拥有美国市场专利, 在 2020 年前艾伯维都将保持竞争优势。该公司将从特许经营中, 通过销售额扩大、定价、适应症和剂型增加等手段“最大化”其药品价值。花旗银行(Citi)分析师则预测修美乐将从 2018 年开始走下坡路, 到 2022 年, 其销售额将从 2017 年的 160 亿美元最高点跌至 60 亿美元。

修美乐用于止痛的一个新的注射剂型近期刚在欧洲获批。2015 年 9 月, FDA 还批准其用于罕见皮肤发炎适应症治疗, 该适应症销售峰值预测将达到 10 亿美元。

NO. 2 瑞复美

2017 年达销售峰值

抗肿瘤药 Thalomid(沙利度胺)为新基医药(Celgene)的经营打下了良好的基础, 但如今促使该企业迅速蓬勃发展的是治疗骨髓增生异常综合症的瑞复美。尽管新基医药已将研发业务从多发性骨髓瘤专科药品拓展至乳腺、肺部、胰腺肿瘤治疗药品 Abraxane(注射用紫杉醇)、抗白血病药 Vidaza 和抗炎症功能失常治疗药品 Otezla, 但其研发生产线运作均依赖于瑞复美(Revlimid)的销售。

2015 年, 瑞复美销售额达到 58 亿美元, 较上一年同期增长了 16%。新基医药预测该药 2016 年销售增长可达到 15%, 销售额约为 66 亿~67 亿美元。该公司产品年总销售额预测为 105~110 亿美元, 瑞复美所占份额超过 60%。由于专利悬崖和生物类似药的逼近, 2015 年末, 新基医药和印度药企 Natco 达成一项专利诉讼和解。将在 2022 年上市瑞复美生物类似药的 Natco 答应, 在 2025 年以前控制生物类似药的销售体量。如此一来, 至少到 2020 年, 瑞复美都将保持强劲的销售增势, 同时, 新基医药另一只多发性骨髓瘤新药 Pomalyst 也已日渐站稳脚跟, 在 2015 年获得 9.82 亿美元的销售额。该公司 2017 年总销售额目标为 120 亿美元和 15%的增幅。

NO. 3 Opdivo

远远甩掉竞争对手

2020 年, 百时美施贵宝(Bristol-Myers Squibb)的 Opdivo 很可能成为全球最畅销药品第三位的品牌新药, 并以极快的销售增速实现 84 亿美元的销售额。

这只抗肿瘤药在 2014 年圣诞节之前获批，比预计时间有所提前。作为一种抗 PD-1 免疫检查点抑制剂，Opdivo 可干扰肿瘤细胞逃避免疫系统识别的一种机制，用于多类肿瘤疾病的治疗，最初获得批准的是黑色素瘤治疗方案，随后 FDA 又批准其用于非小细胞肺癌治疗。其在末期肾脏肿瘤治疗临床试验中也表现良好，相对诺华的 Afinitor(依维莫司)治疗效益更明显。

不过，百时美施贵宝还有更大的销售期待。2015 年 3 月，该公司宣布将对来自全球的 7000 名患者进行超过 50 个临床项目、对 Opdivo 测试多种肿瘤类型的治疗，使用单一疗法或配合其他药物进行综合治疗。

Opdivo 的销售曲线上升幅度很可能将超过默沙东的 PD-1 抑制剂 Keytruda。后者较前者早 3 个月获批。据 EvaluatePharma 预测，Keytruda 2020 年销售额不到 50 亿美元，名列第 19 位。

NO. 4 Harvoni

高定价成瓶颈

2015 年，吉利德科学(Gilead Science)与其丙肝新药 Harvoni 一并获得极大的市场关注。Harvoni 是全球第一只药片型的丙肝鸡尾酒疗法药物，高治愈率及可控副作用使其迅速收到市场追捧。

然而，该药为期 12 周的疗程定价高达 95000 美元，其也因此广受批判和质疑。此前，吉利德丙肝药 Sovaldi 也曾因定价高昂遭受非议。2015 年，因艾伯维给予一个可观的药费折扣，快捷药方将 Viekira Pak 纳入丙肝治疗专属用药报销范围，将昂贵的 Harvoni 和 Sovaldi 剔除出丙肝药品目录。这场价格战的成果是，每年可为消费者节省 40 亿美元的医疗成本，平均每个患者药费比原先降低 40%。

目前，美国部分州的医疗保险体系开始拒绝报销 Harvoni 的药费，有患者采取从境外购入药品的行为。这可能导致 Harvoni 未来几年销售增长趋缓。不过，由于吉利德聚集了一定规模的丙型肝炎“患者库”，其销售潜力目前只显露“冰山一角”，两只疗效显著的丙肝药的强劲销售增长足以支撑其在未来几年创造出更多的重磅炸弹药。

NO. 5 Prevnar 13

疫苗市场占 17%

辉瑞 (Pfizer) 的重磅肺炎球菌疫苗 Prevnar 13 显然是 2015 年全球最畅销的疫苗，2020 年以前，其在疫苗领域将持续保持这一统治地位。Prevnar 13 分别在 2009 年 12 月和 2010 年 2 月进入欧洲和美国市场，随后几年，其通过更多的治疗用途审批以及 WHO 的资格预审大幅拓展了销售额。2014 年 8 月，美国疾病控制中心的免疫时间咨询委员会推荐美国 65 岁以上老人使用该疫苗，此举约为辉瑞每年增加约 20 亿美元的销售额。

2015 年，Prevnar 13 的特许经营权带来的销售额为 62 亿美元，而 2014 年仅为 44.6 亿美元。2015 年，Prevnar 13 在美国市场销售增长率为 102%，这一增长主要得益于大量的新增成人使用者，2016 年这一趋势将继续保持。同时，辉瑞也在逐步拓展 G7 国家疫苗市场布局，据分析师预测，2020 年其市场份额将占据全球整个疫苗市场高达 17%。

NO. 6 阿瓦斯汀

面临控费威胁

从十年前阿瓦斯汀 (Avastin) 获批治疗结肠癌至今，罗氏 (Roche) 将其经济价值发挥得淋漓尽致。2014 年 8 月，该药获得 FDA 的批准用于治疗宫颈癌。几个月后，FDA 批准阿瓦斯汀配合化学疗法用于铂类耐药的卵巢肿瘤治疗。目前为止，该药已批准适应症包括乳腺、肺部和肾脏肿瘤。

2014 年，得益于监管方的支持，阿瓦斯汀销售额很快增长 6%，填补了罗氏的一线营收。2015 年，该药销售额增长 9%，金额约为 69.5 亿美元。

然而，并非所有事情都很顺利，尤其是目前正缩减支出的欧洲国家。基于成本效益的考虑，英国国家卫生与临床卓越研究所 (NICE) 对阿瓦斯汀的使用有所限制。此前，患者尚可通过英国肿瘤药品基金会 (CDF) 获得该药，而 CDF 近期也宣布，为缩减成本支出，将取消部分药品的报销权限，有消息称阿瓦斯汀可能存在于 CDF 此次的“剔除名单”中。

NO. 7 赫赛汀

生物类似药紧逼

赫赛汀 (Herceptin) 上市 15 年来一直保持着罗氏最畅销药品第三名的地位，位于阿瓦斯汀和美罗华 (Rituxan) 之后。赫赛汀是罗氏最早的抗肿瘤药，主要针

对具有特定遗传特征的肿瘤患者，而罗氏也为这一特定治疗市场的发展打下了基础。赫赛汀针对的是具有 HER2 基因过表达特性的肿瘤患者。

然而，尽管作为先导者，赫赛汀如今的销售形势也在日渐走低。迈兰制药 (Mylan) 及其印度合作方拜康公司 (Biocon) 已开发并在印度上市该药的仿制药版本；韩国生物制药公司赛尔群 (Celltrion) 研发的生物类似药版本已在该国通过审批；生物类似药研发线潜力强大的美国制药企业 Hospira 在英国市场打下了基础，在其与罗氏正进行的专利诉讼中，其正说服法院撤销罗氏赫赛汀的专利。除非罗氏赢得诉讼，否则一旦 Hospira 胜诉，这一裁决将立即打开赫赛汀的生物类似药市场。赫赛汀的主要专利将在 2016 年 7 月 28 日到期。

NO.8 Soliris

新适应症挖潜

Soliris (依库珠单抗) 是一种用于治疗多种超罕见疾病的定价超高的药品。多年以来，其一直被列为全球最贵的药品之一，即便如此，其价格仍旧不断上涨。目前其在美国的市场价格为每年 66.9 万美元。由于 Soliris 所治疗的疾病非常罕见，支付方往往愿意报销更多的药费。然而，亚力兄公司 (Alexion) 也遭遇了一些阻碍：加拿大市场试图打压 Soliris 的价格，亚力兄于是对此发起控诉；同时，正致力于成本效益提升的英国监管方则向亚力兄索求该药研发生产的相关数据信息，以证明其成本的价值。

最终，英国 NICE 仍旧决定覆盖 Soliris 的药费报销。该药的销售额持续上升，2014 年的 22 亿美元涨至 2015 年的 26 亿美元。包括重症肌无力在内的 3 个潜在新适应症将更大程度激励其销售，有分析师预测，该药 2020 年销售额将达到 50 亿美元，到 2025 年更是增长至 75 亿美元。其来自阿尔尼拉姆公司 (Alnylam) 的潜在对手 ALN-CC5 II 期临床的数据将在 2016 年 6 月公布，此药采用 RNAi 治疗技术，所针对的适应症与 Soliris 相同。

NO.9 Tecfidera

不受负面消息影响

百健公司 (Biogen) 在 2013 年 4 月上市的 Tecfidera，是继诺华 (Novartis) Gilenya 和赛诺菲 (Sanofi) Aubagio 后的全球第三只多发性硬化症药

品。Tecfidera 并没有优先上市的权利，但因其倍受期待，上市后很快夺取口服多发性硬化症药物销售首位，前 8 个月销售额高达 8.73 亿美元。

2014 年，百健抬高了 Tecfidera 的销售预期，该药的发展路径逐渐明晰。但在 2014 年 10 月，百健公开了一个使用 Tecfidera 的患者因进行性多灶性白质脑病 (PML) 死亡的消息，PML 是一种罕见脑部感染疾病。FDA 随后将此事件信息记录入该药的官方标签中。但这似乎并未给 Tecfidera 造成很大影响，2014 年该药仍囊括 29 亿美元的销售额。2015 年 7 月，百健再次承认了使用 Tecfidera 罹患 PML 的另一个患者病例。

事实上，此前 PML 病症已存在于 MS 患者中，包括使用百健的 Tysabri 的患者。2015 年 Tecfidera 销售额为 36 亿美元，同比增长 19%。分析师们大多认为百健公司能够经受得起这些药品安全问题的考验，2020 年该公司的预期总销售额为 68 亿美元。

NO. 10 Orkambi

未来或遇竞争者

于 2015 年通过 FDA 审批的 Orkambi 是一只复方药物，包含福泰制药 (Vertex Pharmaceuticals) 更早上市的囊性纤维化药物 Kalydeco。福泰认为 Orkambi 治疗患者数量可增长至 Kalydeco 的 10 倍。Kalydeco 仅治疗全球 4% 的囊泡性纤维症 (CF) 突变患者，Orkambi 则有潜力至少让 8500 个 12 岁以上的美国患者从中获益，这个数字约为前者当前治疗人数的 4 倍。标签价为每年 25.9 万美元的 Orkambi，尽管其拥有更大的患者群体，却和孤儿药定价相近。

面对业界批判，福泰为该药的高成本列出了 4 点证据：该药患者群体相对其他疾病而言较小；该药具有能够根本治愈 CF 的临床治疗效益；该公司所用于研发该药的时间和成本消耗都非常巨大；该公司未来研发需要更多的资金投入，以开发适用于更多患者的版本。

据 Prime Therapeutics 预测，如果复方新药 Orkambi 定价与 Kalydeco 相同，PBM 则每年须为每位患者支付 36.7 万美元。从患者 12 岁开始算起，终生治疗成本应为 1030 万美元。但未来也将有新的竞争对手出现。近期，Concert Pharmaceuticals 宣布其将推出的新药以氘 (氢的同位素) 置换 Kalydeco 的单个氢原子，该药已在一项小型的早期临床项目中获得成功。

EMQN 室间质评：关注肿瘤精准医疗基因检测

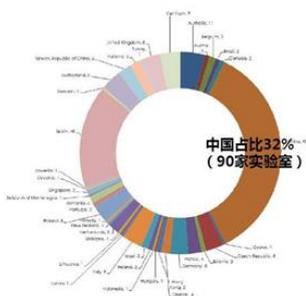
“精准医疗 (Precision Medicine)”是基因检测试剂和药物研发的热点，指根据患者的遗传信息和特异的疾病分子进行准确用药。美国总统奥巴马在 2015 及 2016 年国情咨文中分别发布了“精准医疗计划”和抗癌“登月计划”，该计划的实施必将进一步推动肿瘤精准医疗行业迈向高速发展时代。而肿瘤精准医疗计划的加速推进，离不开基因检测。

肿瘤精准医疗基因检测快速发展和不断热化的同时，基因检测规范化管理和检测质量等问题也受到越来越多的关注。2015 年，欧洲分子基因诊断质量联盟 (European Molecular Genetics Quality Network, EMQN, 成立于 1998 年，位于英国曼彻斯特市圣玛丽医院，是一家为全球实验室提供外部质量评估(EQA)服务的非营利性机构，致力于提高临床分子遗传学检测质量，发起了一项国际室间质量评价活动，旨在推动各医院和检测机构的肿瘤相关标志物检测规范化，并于同年 12 月 11 日公开发表其评价结果。

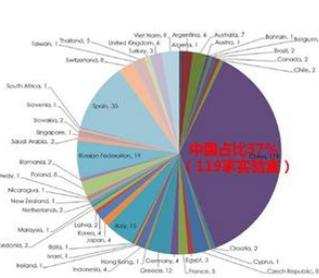
基因检测规范化逐渐受到重视

2015 年 EMQN 室间质评活动共有 47 个国家的 321 家医院或实验室参评，比去年新增 15%；中国地区参与 EMQN 室间质评活动的医院或实验室占比也从去年的 32%提升至 37%，呈现稳步上升的趋势。随着基因检测的进一步发展，如何更好的进行规范检测也已得到国内各医疗单位机构的高度重视。通过参与国际室间质评以及国内室间质评，可以提高检测工作质量和水平，进一步规范和提高各项目试验检测能力。

2014年EMQN参与单位数量



2015年EMQN参与单位数量



全球39个国家、277家医院或实验室参评 全球47个国家、321家医院或实验室参评

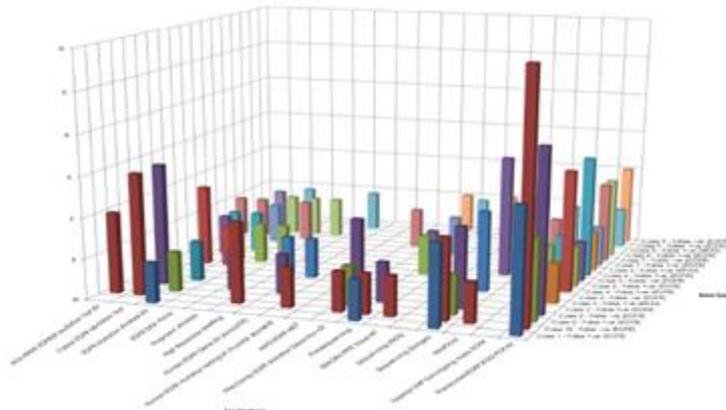
我国基因检测产品质量与国际大牌产品无差异

在所有参与 EGFR/KRAS/BRAF 基因检测实验室评比的 315 家医院中，74.29%(231/315)采用商业试剂盒，其中，使用率最高的前三位分别为艾德生物 (AmoyDx, 中国: 90/315, 28.57%)、凯杰 (Qiagen, 德国: 48/315, 15.24%) 和罗氏 (Roche, 瑞士: 35/315, 11.11%)。值得一提的是，在使用 AmoyDx®试剂盒的 90 家实验室中，尽管各个实验室的操作环境不同，操作人员经验各异，但对 10 例检测样本检测出来的结果吻合率极高：总共有 895 例检测结果与 EMQN 结果完全一致，检测准确率达 99.4%。此外，全球 321 家参评医院中有 311 家实验室使用了核酸提取产品，艾德生物以 17.04% (53/311) 的使用率位居第二，仅次于跨国公司 Qiagen。由此可见，国产产品 (如艾德生物) 无论在使用率还是在检测准确率等方面都表现出与跨国公司 Qiagen、Roche 相媲美的实力。

Table 3: Test methodology

Test method	Count	% of total
Commercial kit	234	74.29
AmoyDx	90	28.57
Enterogen	6	1.90
Illumina	1	0.32
Other	43	13.65
Panagene	8	2.54
Qiagen	48	15.24
Roche	35	11.11
SurPlex	3	0.95
Fragment Analysis	2	0.63
High Resolution Melting	4	1.27
Mass Spectrometry	4	1.27
Pyrosequencing	9	2.86
Sequencing (NGS)	17	5.40
Sequencing (Sanger)	27	8.57
Other	18	5.71

Figure 8: Breakdown of errors made using different methodologies



多重基因检测逐渐成为趋势

从此次 EMQN 机构提供的数据来看，多重基因的检测比例逐步上升：近一半实验室 (141 家, 45.3%) 除检测 EGFR 单基因突变外，还同时检测 BRAF、EGFR、KRAS、ALK、Ckit、HRAS、NRAS、PIK3CA、TP53 等基因。可见多重基因检测正逐渐获得认可并有望成为临床基因检测的主流趋势。

吉利德 HIV 鸡尾酒疗法获 FDA 批准，年销售超 10 亿美元指日可待

吉利德公司 HIV 联合治疗方法得到 FDA 批准，这为吉利德公司在该治疗领域取得领袖地位奠定了一块基石。

此次获批的新药，名为 Odefsey，是恩曲他滨（商品名 Emtriva）、利匹韦林（强生公司，商品名为 Edurant）、Tenofovir alafenamide（简称为 TAF，是替诺福韦【商品名 Viread】的加强版）的复方药物。这种药物获批治疗 12 岁及年龄更大患者的 I 型 HIV 病毒感染。I 型 HIV 也是最常感染的 HIV 病毒类型。

根据汤森路透的预测，吉利德的这种新药 Odefsey 有望在 2020 年达到销售高峰，为 16 亿美元。这也是第 2 个通过 FDA 批准的包括 TAF 在内的鸡尾酒疗法。第 1 个是去年 11 月获批的 Genvoya，是 TAF、Tybost、Emtriva 和 Vitekta 的复方药物。

吉利德能够如此快速上市，得益于 FDA 的快速通道，使 10 个月审批期减少到 6 个月。吉利德为此付给 Knight Therapeutics 1.25 亿美元。

除了 Odefsey，吉利德同时在开发包括 TAF 和 Emtriva 的复方药物。汤森路透估计此药的销售高峰为每年 20 亿美元。

吉利德面临的挑战越来越大。其竞争者包括合作者强生公司、合资企业 ViiV Healthcare（葛兰素史克、辉瑞和 Shionogi 的合资公司）。每个竞争对手都在探寻安全性更高的 HIV 治疗药物组合，尽力抢占艾滋病治疗领域更大的市场份额。Odefsey 顺利获批，为吉利德的霸主地位奠定了基础，在这场竞争中无疑已经取得先手。

美启动大脑阿波罗计划

30 年前，美国政府启动人类基因组计划——一个长达 13 年的测序及绘制所有人类基因的研究项目。尽管项目一开始遭到了怀疑乃至反对，但是该计划却让遗传学研究领域从此焕然一新，并被认为是历史上最成功的科学计划之一。

现在，美国情报系统下设的情报先进研究计划署（IARPA）已为一项类似的雄心勃勃的计划投资了 1 亿美元。皮层网络机器智能计划（MICrONS）旨在逆向

建造 1 立方毫米的大脑，研究大脑进行运算活动的方式，并将研究成果更好地应用于机器学习和人工智能计算领域。

目前，IARPA 已经招募了 3 个研究团队，分别由哈佛大学生物和计算机学家 David Cox、卡耐基梅隆大学计算机学家 Tai Sing Lee 和贝勒医学院 Andreas Tolias 带领。每个团队均提出了解决这一问题的 5 年计划。

MICrONS 作为奥巴马“脑计划”的一部分，旨在把由大脑激发的智能计算再向前推进一步。今天的大量技术都在依赖一种叫作人工神经网络的计算方式，正如其名字暗含的那样，这些算法受到了大脑构造系统的启发。“这是一项巨大的投资，因为我们认为它要解决的是一个非常重要的挑战，它将会对信息学界乃至全世界产生变革性的影响。” IARPA 的 MICrONS 项目管理者 Jacob Vogelstein 说。

各个团队将尝试绘制一只啮齿类动物 1 立方毫米大脑皮层的所有神经元。这类动物大脑皮层的神经元数量不足人类大脑皮层的百万分之一，数字可能看起来很小，但到目前为止科学家一次仅能测量几个神经元或是通过功能性磁共振成像获得合成照片中上百万神经元的活动情况。

现在，MICrONS 成员计划当啮齿类动物在进行视觉感知或是学习任务时，记录及测量 10 万个神经元的活动和连接情况，其中涉及到纳米级分辨率的成像，“这就像是通过一寸一寸地测量，来绘制美国地图一样。” Vogelstein 说。

但他对目标非常乐观，因为近期已经出现了大规模的神经科学研究成果。“随着‘脑计划’的到来，网上已经有大量的新工具可以在纳米级的层面了解大脑。”他说，“所以这一点在历史上是独一无二的，我们有良好的工具和技术，尤其是首次拥有在每个神经元以及每个突触层面揭示大脑接线图的技术。

最受患者信任的全球制药公司排行榜

2015 年，接受 PatientView 调查的患者基于以患者为中心、患者信息、患者安全、产品、透明度、诚信等 6 个指标对制药公司信誉给予评价，其中，44.7% 的患者同意给予制药公司“优秀”或“良好”的信誉，而 2014 年这一数字为 39%，2012 年仅为 34%。还有 28% 的患者认为，2015 年制药公司的信誉有所改善。

高品质的产品是制药公司信誉上升的主要原因。据 PatientView, 72%的受调查患者群体同意给予制药公司的产品优秀或良好的评价。PatientView 的报告指出,“对于想获得或保持住良好信誉的制药公司来说,一个重要的先决条件是,能否为患者提供货真价实、可测量,并能对现有治疗方法带来积极影响的治疗手段。此外,患者群体也在密切关注这些公司研发管线中的任何进展。”

但是,患者们对于制药公司在定价方面仍有许多看法。受调查的患者中,仅有 15%认为制药公司在定价方面是公正的,而 45%认为是“差”的。在药品定价方面,代表肝炎、艾滋病和罕见病患者的群体满意指数最低,差评率分别高达 59%、55%和 55%。患者认为,在药品定价和承受能力方面制药企业需要增加透明度。

在 2015 年全球制药公司信誉排行榜中,辉瑞和葛兰素史克的合资公司 ViiV Healthcare 2015 年再次卫冕成功,这是一家专注于研发艾滋病药物的公司。紧随其后,抢占 2015 年制药公司信誉排行榜前 6 名的是艾伯维、灵北、强生旗下的杨森、诺和诺德、吉利德科学。其中吉利德科学进步最大,与 2014 年相比,排名上升了 8 位。

2015 年全球制药公司信誉排行榜

信誉等级	2015年排名	公司	平均得分 (%)
顶级信誉 (20%-40%)	1	ViiV Healthcare	39.9
	2	艾伯维	31.8
	3	灵北	28.8
	4	杨森	29
	5	诺和诺德	25.9
	6	吉利德科学	26
	7	强生	23.8
	8	罗氏	22.4
	9	诺华	22.1
	10	辉瑞	21.2
中等信誉 (10%-19.9%)	11	大冢	19.4
	12	葛兰素史克 (新加坡)	17.5
	13	拜耳	16.9
	14	Baxter	17.4
	15	Leo	16.8
	16	礼来	17
	17	葛兰素史克	16.2
	18	百利天德	15.7
	19	卫材	15.4
	20	赛诺菲	15.7
	21	赛尔	14.1
	22	益普生	13.1
	23	Menarini	12.7
	24	美国辉沙东	12.4
	25	Grifols	11.7
	26	安进	11.7
	27	阿托利康	11.8
	28	梯瓦	10.7
29	诺华	10	
信誉较差 (0-9.9%)	30	武田	9.9
	31	Grünenthal	9.6
	32	百时美施贵宝	8.7
	33	勃林格殷格翰	8.7
	34	安斯泰来	8
	35	信立	7.4
	36	凯西	7.1
	37	阿特金斯	6.6
	38	勃林格	6.5
	39	艾尔建	6.4
	40	马林西罗特	5.7
	41	Almirall	4
	42	Octapharma	4.6
	43	山德士	4.7
	44	德意志	4.5
	45	Gedeon Richter	4
	46	史达德本纳	2.9
	47	瓦兰特	1.8
	48	勃丹诺	1.4

国内动态

中国科学院白皮书指出我国工业生物技术发明专利世界第一

中国科学院近日在天津发布的《中国工业生物技术白皮书 2015》指出，中国发明专利数位居世界第一，全球总计公开工业生物技术发明专利半数在中国进行保护。

白皮书指出，2012—2014 年，全球总计公开工业生物技术发明专利 28154 件，其中有一半（14862 件）在中国进行保护。按照专利家族成员国分布情况统计，在所有专利家族中，中国发明专利所占份额最高，达到 31%，是排在第二位的美国专利的 2 倍。

尽管工业生物技术中国发明专利数量全球领先，但中国专利权人在国外申请专利的数量却非常少。

白皮书披露说，2012—2014 年，中国专利权人在国外申请工业生物技术发明专利累计 112 件，仅占此期间中国专利权人申请的工业生物技术中国发明专利申请总量的 0.8%。

我国在工业生物技术领域相关研究也居于国际领先地位。

白皮书指出，2012—2014 年，全球学者在工业生物技术领域的专门性代表期刊发文量为 19797 篇，中国共发文 5114 篇，发文量排名全球第一。排名第二的美国共发文 4019 篇。中美两国发文量合计占全球发文的 46.1%，数量优势较为明显。

白皮书表示，经过近几年的发展，中国已形成具有一定国际竞争力的工业生物技术核心研究力量。

详解医疗器械 GXP 体系 (GLP、GCP、GMP、GSP、GUP)

医疗器械整个生命周期的体系文件，除了我们熟知的 GMP，还有其它 GXP，那么医疗器械具体涉及的 GXP 体系有哪些呢？瑞旭技术结合中国医疗器械相关监管法规对 GXP 体系进行了梳理。

GXP 体系介绍

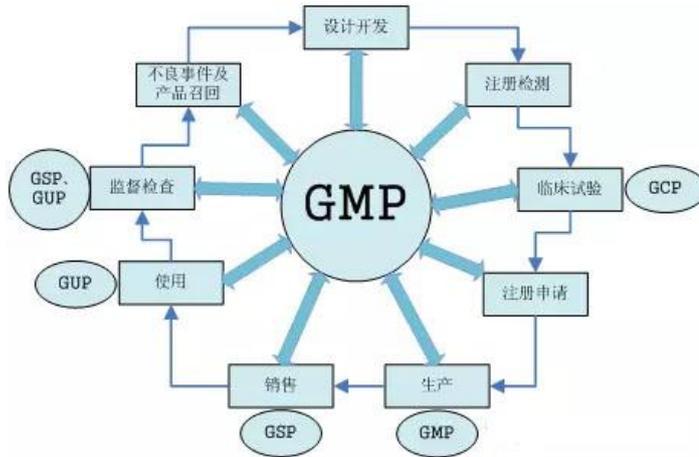
GCP: Good Clinical Practice | 医疗器械临床试验质量管理规范

GMP: Good Manufacturing Practice | 医疗器械生产质量管理规范

GSP: Good Supply Practice | 医疗器械经营质量管理规范

GUP: Good Use Practice | 医疗器械使用质量管理规范

医疗器械全生命周期 GXP 体系



GXP 体系实施时间表

体系	名称	执行时间	备注
GCP	医疗器械临床试验质量管理规范	征求意见中	/
	医疗器械临床评价技术指导原则	2014.09.11	/
	体外诊断试剂临床试验技术指导原则	2015.05.19	/
GMP	医疗器械生产质量管理规范	2015.03.01	1. 2016.1.1: 所有第三类医疗器械必须符合; 2. 2018.1.1: 所有医疗器械及体外诊断试剂生产企业必须符合
	医疗器械生产质量管理规范附录 无菌医疗器械	2015.10.01	
	医疗器械生产质量管理规范附录 植入性医疗器械	2015.10.01	
	医疗器械生产质量管理规范附录 体外诊断试剂	2015.10.01	
	医疗器械生产质量管理规范现场检查指导原则	2015.09.25	
	医疗器械生产质量管理规范无菌医疗器械现场检查指导原则	2015.09.25	
	医疗器械生产质量管理规范植入性医疗器械现场检查指导原则	2015.09.25	
	医疗器械生产质量管理规范体外诊断试剂现场检查指导原则	2015.09.25	
GSP	医疗器械经营质量管理规范	2014.12.12	/
	医疗器械经营质量管理规范现场检查指导原则	2015.10.15	/
GSP	医疗器械使用质量监督办法	2016.02.01	/

GXP 体系监管方式

GXP	监管方式	监管主体	监管对象
GCP	现场核查、监督检查、自查	药监局	临床试验机构
GMP	现场核查、监督检查、自查	药监局	生产企业
GSP	现场核查、监督检查、自查	药监局	生产企业、经营企业
GUP	现场核查、监督检查、自查	药监局	医疗机构, 如医院、美容院、体检中心、卫生保健

如何执行 GXP 体系

GXP	如何执行
GCP	取得《医疗机构执业许可证》和二级甲等以上资质的医疗机构可以根据《医疗器械临床试验机构资质认定管理办法(征求意见稿)》的要求申请GCP资质
GMP	根据《医疗器械生产质量管理规范现场检查指导原则》中的具体条款： 1.若不符合项目为“*”①项，则“未通过检查”； 2.若不符合项目虽为非“*”②项，但该项可能直接影响产品质量，则“未通过检查”； 3.若不符合项目仅有非“*”项，但该项不直接影响产品质量，则“整改后复查” 根据《医疗器械经营质量管理规范现场检查指导原则》中的具体条款：
GSP	1.若不符合项目为“*”①项，则“未通过检查”； 2.若不符合项目虽为非“*”②项，不符合要求的项目数比例③>10%，则“未通过检查” 3.若不符合项目仅为非“*”项，不符合要求的项目数比例≤10%，则“限期整改”
GUP	医疗器械使用质量监督管理办法中规定了采购、验收、贮存、使用、维护与转让中的具体要求。
注	①：“*”项或“*”项：关键项目； ②非“*”项或非“*”项：一般项目。 非“*”项中不符合项目数 ③ $\frac{\text{非“*”项项目总数} - \text{非“*”项合理缺陷项目数}}{\text{非“*”项项目总数}} \times 100\%$

“十三五”时期 100 个重大专项，哪些跟医疗健康领域有关？

在 3 月 5 日李克强总理所做的《政府工作报告》中，首次就“十三五”时期我国的主要目标任务和重大举措进行了阐述。一定程度上反映了我国未来五年的国家战略意图。针对此，新华社记者从 5 日提交全国人大审查的纲要草案全文中摘取了未来五年中国计划实施的 100 个重大工程及项目，涉及科技、装备制造、农业、环保、交通、能源、人才、文化和教育等多个领域，将对我国经济、社会和民生等各方面产生深远影响，也会给国际社会带来重大机遇。

其中，医疗卫生及大健康领域包括如下：

1) 重大慢性病过早死亡率降低 10%。每县重点办好 1—2 所县级公立医院。打造 30 分钟基层医疗服务圈。

2) 脑科学与类脑研究。

3) 大力发展工业机器人、服务机器人、手术机器人和军用机器人。推动人工智能技术在各领域商用。

4) 研制核医学影像设备、超导磁共振成像系统、无创呼吸机等高性能医疗器械。

5) 开发应用具有中医特色优势的医疗器械。

6) 培育集成电路产业体系，培育人工智能、智能硬件、新型显示、移动智能终端、第五代移动通信（5G）、先进传感器和可穿戴设备等成为新增长点。

7) 加速推动基因组学等生物技术大规模应用。

此外，其他可能相关的项目

1) 在优势科研领域设立一批科学家工作室。

2) 在重点学科领域培养扶持一批青年拔尖人才。

3) 引进 1 万名左右海外高层次人才回国（来华）创新创业，遴选支持 1 万名左右急需紧缺的国内高层次人才。

4) 每年培训百万名高层次、急需紧缺和骨干专业技术人才。

5) 在全国建成一批技能大师工作室、1200 个高技能人才培训基地，培养 1000 名高技能人才。

6) 大力发展形状记忆合金、自修复材料等智能材料，石墨烯、超材料等纳米功能材料等高端材料。

7) 建设物联网应用基础设施和服务平台。

8) 加快构建车联网、船联网。

9) 推动驾驶自动化、设施数字化和运行智慧化。

复旦药物专利卖出"天价" 值得高兴吗

日前，复旦大学与美国 HUYA（沪亚）公司达成协议，将拥有自主知识产权的用于肿瘤免疫治疗的 IDO 抑制剂许可给美国 HUYA（沪亚）公司。沪亚公司将通过里程碑付款方式向复旦大学支付 6500 万美金，以获得该药物在除中国大陆、香港、澳门和台湾地区以外的全球独家临床开发和市场销售的权利。这是否表明中国在药品自主研发方面已经迈入国际先进行列？是否意味着我国对进口药品的依赖度正在降低？

中国药品自主研发到了什么水平

复旦大学 IDO 抑制剂的研发成功，是否意味着中国现代医药的自主研发已迈入国际领先行列？答案是否定的。综合各方面信息来看，中国药品研发目前具有以下三个特点。

第一，参与企业少。国家统计局数据显示，截至 2014 年底，中国大约有 7108 家规模以上医药制造企业，但其中大部分为中小企业。由于药品研发具有投入高、周期长、风险大、失败率高的特点，中国许多制药企业（尤以中小型药企为典型）以生产仿制药为主，走的是“投资少、见效快、效益高、风险低”的道路，真正从事研发的制药企业非常少。在此前召开的首届“中国制造”药物创新传播论坛上，国家工信部消费工业司副司长吴海东就曾表示，我国 95% 的化学药品都是仿制药，而且水平参差不齐。药物研发是高投入、创新驱动、高价值的典型代表，虽然我国医药企业和专门的研究机构在药品研发上有所突破，但由于中国药品市场不健全、药品管理制度过于复杂，药品研发的成本很难在短时间收回，使得药品自主研究没有足够的后劲。

第二，资金投入少。就中国仅有的一些有能力进行药品自主研发的企业而言，其投入研发的资金规模也远远小于国际领先药企。全球每年上市的创新药物为 42 个，平均研发周期为 13.5 年，平均投入为 8 亿多美元。2015 年全球销售额最高的 10 种药物，全部由跨国药品生产企业研发，没有一家属于中国。这些制药公司的研发投入最高可达销售收入的 20% 以上，最低的也有 12%，但在中国药品生产企业，平均研发投入占销售收入的比例只有 2%。

第三，科研人员少。科研人员的投入力度是决定药品自主研发能力的关键因素，是衡量药品自主研发水平的重要指标。统计数据显示，2010 年，我国大中型医药制造企业从事研发的人员为 55234 人，平均每个企业 42 人，占全部从业人员的 9%，而发达国家医药企业研发人员占从业人员的比例高于 30%。

因此，虽然与过去相比，中国的药品自主研发能力有所提高，但从整体来看，我国医药行业的创新能力仍比较低，距离国际领先水平还有一定的差距，目前依然是全球跨国药品生产企业引领着药品的创新。

自主研发药品在国内的境遇

虽然从整体看来，中国目前的药品自主研发能力尚不足以领先国际，但若能将已有的自主研发药品应用于临床治疗，也会相应地提高医疗水平。然而，自主研发的药品从面世到真正上市有很长一断路要走，在这期间还要面临相当多的制约因素。

首先是**新药入医保困难重重**，与进口药品相比不断受到歧视。如果新药可以顺利进入医保体系，便可以迅速占领较大的市场份额，快速回收成本获取利润。在美国、法国和日本，创新药物只需半年一年即可进入医保目录，而在德国、英国只需一个月。但在我国，国家医保目录每四到五年才更新一次，严重影响了自主研发的药品进入市场的进度。我国药品纳入医保目录需要经过招投标，而我国目前在药品招投标方面没有统一的模式和标准，各地招投标的时间不一致且不固定，且地方医保目录在国家医保目录的基础上有 15% 的调整权限，因而新药想要进医保并非易事，有些公司不得不花费大量的人力、财力时刻关注各地的招标进度。相比之下，进口药进入市场早，早已具备完善的公关团队和更充裕的人力、财力，因而在招投标环节更具优势和效率。而从医保的报销方式看，我国当前医保是按比例报销，导致原本价格差距大的同类药品在患者自付部分并无太大差异，因而患者选择和临床使用时都倾向使用进口药，这就使得原本市场份额就不高的自主研发药品进一步丧失了其原本的性价比优势，也同时加剧了医保资金的压力。如果不能纳入医保体系，药品研发投入的巨大成本难以回收，也就抑制了药企进一步创新的积极性。

其次，**专利制度不健全**，不足以保护自主研发药企的利益。正是由于可以从专利保护下获利，企业和科研机构才有持续的动力投入大量的人力、物力、财力进入这个成本高、周期长、风险大的行业。但我国目前药品生产的进入门槛非常低，许多中小企业可以轻而易举地仿制尚在专利保护期的药品，有时只是改变一下成分，或者仅仅更换包装，便可投入市场。由于仿制的成本很低，价格也被压低，价格战屡见不鲜，自主研发药企的利润无法保证，久而久之便会造成“劣币驱逐良币”景象。同时，自主研发药品的“有效专利期”普遍较短。药品从最初研发到最终上市往往需要十年以上的时间，因而许多自主研发的药品在申请专利并获得授权后，在前面将近十年的专利期内基本上无法获取利益。这就意味着，自主研发药品的“有效专利期”很短，客观上造成企业利润的减少，甚至影响到

巨额研发成本的回收,而我国在第三次修改专利法时也没有增加特殊情况下药品专利保护期的补偿规定。

第三, **税收负担过重**,抑制了药企自主研发的动力。虽然我国税收政策规定,新办高新技术企业自投产年度起免征所得税两年、三年减半征收,但是由于在医药企业的总成本中,研发投入和人力成本的比例很高,生产制造成本偏低,因而药企可抵扣的进项税额极少,企业进销项税率差异巨大,增值税税负极高。医药制造业平均税率为 8.5%,创新型药企的税负率甚至高达 16%,但一般行业的平均税率却只有 3%~6%。如此悬殊的税负差距,严重影响了药企自主研发的积极性和行业发展。如果不能在税收方面予以支持的话,医疗企业很可能放弃自主研发,转而选择仿制。

综上所述,如果缺乏制度上的调整,尽管国内药品研发能力有所提升,中国对进口药品的依赖度也不会必然降低,自主研发的药品对国内药品价格尚不能产生比较大的影响,并且久而久之,着力于自主研发的医药企业很有可能会因为进入市场困难、成本回收不易而失去研发的积极性和创造力。

如何让自主研发药品领先国际?

2015 年,国家食品药品监督总局表示,已经在改革新药审批流程,加速推进新药临床申报审批的进度,财政部也表示已经在对创新药企的税收问题上进行积极研究,但其他环节仍存在大量的制约因素,并且到目前为止仍然没有出现得到行业公认的有利变化。通过对目前自主研发药品所面临障碍的分析,大致可以从以下三个方面加大对我国药品自主研发的支持力度,使得整个行业能逐渐由“仿制为主”过渡到“仿制、研发并存”,继而发展到以“研发为主”。

第一,改革医保目录的制定和更新机制。目前我国已有全国医保目录,地方医保目录仍然也可保持 15%的调整权限,此时应该进一步做好三件事。一是加快医保目录的更新频率,可以每 1 到 2 两年进行一次常规性的医保目录更新,同时还要有针对自主研发药品入医保的优惠政策,对于满足一定条件的自主研发药品,尤其是国民急需的对治疗重大疾病,如肿瘤、糖尿病等有突出疗效的药品,可以准许其在医保目录固定的更新时间以外快速进入医保目录。二是制订全国统一的药品招投标模式和标准,尤其要避免各地在招投标的时间上出现混乱,以期减少医药企业的成本,使其能够投入更多的精力在药品的研发上。三是在同类药品中

优先选择性价比高的自主研发药品而非进口药品进入医保目录。更新医保目录时应当首先对自主研发的新药进行药物经济学的评估，在此基础上，确定一个合理的医保支付价区间，地方可以根据自身经济和财政情况在价格区间内选择定价，由此可以保护自主研发企业的合理利润。江苏省已率先出台了“自主创新药优先进医保”的相关政策，可供其他地区借鉴。

第二，加强对企业专利权的保护，适当延长自主研发药品的专利期。加强对我国仿制药品的监管，加大对侵权行为的打击力度，保护自主研发药企的专利权，同时将国产重大疾病治疗创新药物作为专利期延长试点，适当延长本土创新药的有效专利期，从而达到鼓励国内药企创新的目的。

第三，加大税收政策对自主研发药企的支持力度。2011年，财政部、国家税务总局联合出台了《关于软件产品增值税政策的通知》，对软件开发企业增值税实际税负超过3%的部分实行即征即退的政策，极大地推动了软件产业的快速发展。医药专家指出，医药创新企业与软件企业的特征相似，可以考虑对医药产业也实施“超过3%即征即退”的税收优惠政策，既减轻企业创新的经济负担，又体现行业间税负公平与合理，从而更好地鼓励国内药品的自主研发。

此外，还应加大政府、医药企业和科研机构之间的合作力度，形成“政府鼓励引导，医药企业与科研机构互相支持、联动开发”的模式，以促进药品的自主研发，保证研发成果能够快速高效地进入市场，让更多普通民众受益，同时吸引更多企业加入自主研发的队伍中来，也能够提高我国自主研发药品的国际竞争力。

国办印发促进医药产业健康发展的指导意见

国务院办公厅关于促进医药产业健康发展的指导意见

国办发〔2016〕11号

各省、自治区、直辖市人民政府，国务院各部委、各直属机构：

医药产业是支撑发展医疗卫生事业和健康服务业的重要基础，是具有较强成长性、关联性和带动性的朝阳产业，在惠民生、稳增长方面发挥了积极作用。大力发展医药产业，对于深化医药卫生体制改革、推进健康中国建设、培育经济发展新动力具有重要意义。改革开放以来，我国医药产业取得长足发展，产业规模快速增长，供给能力显著增强，但仍面临自主创新能力不强、产业结构不合理、

市场秩序不规范等问题。当前，全球医药科技发展突飞猛进，医药产业深刻调整变革，人民群众健康需求持续增长，都对医药产业转型升级提出了迫切要求。为推动提升我国医药产业核心竞争力，促进医药产业持续健康发展，经国务院同意，现提出如下意见。

一、总体要求

(一)指导思想。全面贯彻党的十八大和十八届三中、四中、五中全会精神，按照党中央、国务院决策部署，牢固树立并切实贯彻创新、协调、绿色、开放、共享的发展理念，主动迎接新一轮产业变革，通过优化应用环境、强化要素支撑、调整产业结构、严格产业监管、深化开放合作，激发医药产业创新活力，降低医药产品从研发到上市全环节的成本，加快医药产品审批、生产、流通、使用领域体制机制改革，推动医药产业智能化、服务化、生态化，实现产业中高速发展和向中高端转型，不断满足人民群众多层次、多样化的健康需求。

(二)基本原则。

坚持市场主导、政府引导。强化企业市场主体地位，使市场在资源配置中起决定性作用和更好发挥政府作用。配合相关医改政策落实，完善产业政策和监管体系，规范市场秩序，注重产业升级与推广应用相互促进，营造公平竞争环境。

坚持创新驱动、开放合作。完善创新环境，推动政产学研用深度融合，加强医药技术创新能力建设，促进技术、产品和商业模式创新。加快医药产品管理、质量、标准、注册体系与国际接轨，充分利用国际资源要素，加强产业全球布局和国际合作。

坚持产业集聚、绿色发展。推动化学原料药向环境承载能力强、生产配套条件好的园区集聚。引导中药、民族药企业种植(养殖)、加工一体化。推行企业循环式生产、产业循环式组合、园区循环式改造，促进医药产业绿色改造升级和绿色安全发展。

坚持提升质量、保障供给。强化企业质量主体责任，完善质量标准和检测体系，确保产品安全有效。加强基本药物生产、供给能力建设，健全医药流通信息网络，建立市场短缺药品和创新药品审评审批及市场准入快速通道，提高供应保障能力。

(三)主要目标。

到 2020 年，医药产业创新能力明显提高，供应保障能力显著增强，90%以上重大专利到期药物实现仿制上市，临床短缺用药供应紧张状况有效缓解；产业绿色发展、安全高效，质量管理水平明显提升；产业组织结构进一步优化，体制机制逐步完善，市场环境显著改善；医药产业规模进一步壮大，主营业务收入年均增速高于 10%，工业增加值增速持续位居各工业行业前列。

二、主要任务

(四)加强技术创新，提高核心竞争能力。

促进创新能力提升。加大科技体制改革力度，完善政产学研用的医药协同创新体系。加强原研药、首仿药、中药、新型制剂、高端医疗器械等创新能力建设，优化科技资源配置，打造布局合理、科学高效的科技创新基地。运用数据库、计算机筛选、互联网等信息技术，建设医药产品技术研发、产业化、安全评价、临床评价等公共服务平台。积极发展众创空间，大力推进大众创新创业，培育一批拥有特色技术、高端人才的创新型中小企业，推动研发外包企业向全过程创新转变，提高医药新产品研制能力。

推动重大药物产业化。继续推进新药创制，加快开发手性合成、酶催化、结晶控制等化学药制备技术，推动大规模细胞培养及纯化、抗体偶联、无血清无蛋白培养基培养等生物技术研发及工程化，提升长效、缓控释、靶向等新型制剂技术水平。以临床用药需求为导向，在肿瘤、心脑血管疾病、糖尿病、神经退行性疾病、精神性疾病、高发性免疫疾病、重大传染性疾病、罕见病等领域，重点开发具有靶向性、高选择性、新作用机理的治疗药物，重点仿制市场潜力大、临床急需的国外专利到期药品。加快新型抗体、蛋白及多肽等生物药研发和产业化。完善疫苗供应体系，积极创制手足口病疫苗、新型脊髓灰质炎疫苗、宫颈癌疫苗等急需品种及新型佐剂。针对儿童用药需求，开发符合儿童生理特征的新品种、剂型和规格。开展临床必需、用量小、市场供应短缺的基本药物定点生产，加强其生产能力建设和常态化储备，满足群众基本用药需求。

加快医疗器械转型升级。重点开发数字化探测器、超导磁体、高热容量 X 射线管等关键部件，手术精准定位与导航、数据采集处理和分析、生物三维(3D)打印等技术。研制核医学影像设备 PET—CT 及 PET—MRI、超导磁共振成像系统(MRI)、多排螺旋 CT、彩色超声诊断、图像引导放射治疗、质子/重离子肿瘤治

疗、医用机器人(47.930, -1.52, -3.07%)、健康监测、远程医疗等高性能诊疗设备。推动全自动生化分析仪、化学发光免疫分析仪、高通量基因测序仪、五分类血细胞分析仪等体外诊断设备和配套试剂产业化。发展心脏瓣膜、心脏起搏器、全降解血管支架、人工关节和脊柱、人工耳蜗等高端植介入产品,以及康复辅助器具中高端产品。积极探索基于中医学理论的医疗器械研发。

推进中医药现代化。开展中药、民族药及其临床应用技术标准研究,加强中药材种植(养殖)培育技术标准制定,建立中药道地药材标准体系,加强对中医药领域的地理标志产品保护。开展中药材良种繁育和现代种植(养殖)、生产技术推广,在适宜地区建设规范化种植(养殖)、规模化加工一体化基地。加快建立中药材资源动态监测体系,开展野生中药材资源利用的生态环境影响评估。加强中药材、中药生产、流通及使用追溯体系建设,提高中药产品质量和安全水平。开发现代中药提取纯化技术,研发符合中药特点的粘膜给药等制剂技术,推广质量控制、自动化和在线监测等技术在中药生产中的应用。在中医药优势治疗领域,推动经典名方二次开发及应用,研制一批疗效确切、安全性高、有效成分明确、作用机理清晰的中药产品。加强民族医药理论研究,推动藏药、维药、蒙药、傣药等民族药系统开发,提高民族医药医疗机构制剂水平,创制具有资源特色和疗效优势的新品种。

(五) 加快质量升级, 促进绿色安全发展。

严格生产质量管理。全面实施并严格执行新版药品生产质量管理规范(GMP),完善全生命周期和全产业链质量管理体系,实行全员、全过程、全方位质量管理,健全药品安全追溯体系。严格温控、洁净度等生产环境标准,加强管理标准、工作标准等文件管理,建立质量风险防控、供应商审计、持续稳定性考察、质量授权人等质量管理制度。强化医药企业质量安全第一责任人意识,落实质量主体责任。加强质量安全培训,严格环境、职业健康和安全(EHS)管理,提高员工素质。规范生产经营行为,着力解决重认证轻执行、重硬件轻软件等问题,加强基本药物质量监管,督促医药生产企业全面提升质量管理水平。

提升质量控制技术。建立科学有效的质量标准和控制方法,推广应用先进质量控制技术,改进产品设计,优化工艺路线,完善从原料到成品的全过程质量控制体系,有效提升药品质量。加快化学药杂质、溶解性能、溶剂残留和药物晶型

等控制技术开发应用，提高产品纯度和稳定性。加强生物活性、等效性、利用度等生物药性能研究，增强发酵和细胞培养等生物学过程易变性控制能力，着力提高疫苗等生物产品的安全性、有效性。加大中药、民族药等传统医药产品物质基础研究力度，提高助溶剂质量稳定性，降低不良反应发生率。

完善质量标准体系。健全以《中华人民共和国药典》为核心的国家药品标准体系，实施药品、医疗器械标准提高行动计划，推动基本药物、高风险药品、药用辅料、包装材料及基础性、通用性和高风险医疗器械的质量标准升级，完善中药、民族药的药材及药品生产技术规范和质量控制标准，提高标准的科学性、合理性及可操作性，强化标准的权威性和严肃性。进一步完善药品质量评价体系，建立药品杂质数据库、质量评价方法和检测平台。健全仿制药一致性评价方法、技术规范，开展第三方检测、评价，提高仿制药质量。重点开展基本药物质量和疗效一致性评价，全面提高基本药物质量。开展中药有害残留物风险评估，加强中药注射剂安全性评价，维护中药产品质量安全。加快完善计量、标准、检验检测、认证认可等公共技术服务平台，鼓励建设第三方质量可靠性评价平台，促进企业加大投入，提升产品可靠性。

实施绿色改造升级。利用现代生物技术改进传统生产工艺，大力推广基因工程、生物催化等生物替代技术，积极采用生物发酵方法生产药用活性物质。开发生物转化、高效提取纯化、高产低耗菌种应用等清洁生产技术，加强发酵类大宗原料药污染防治。加快推广应用无毒无害原材料，加强对研发外包企业新化学物质的管理，推动环境污染源头治理。建设绿色工厂和循环经济园区，推动原料互供、资源共享，加强副产物循环利用、废弃物无害化处理和污染物综合治理。严格资源利用管理，实施能量系统优化工程，推广节能节水节地技术装备，淘汰落后工艺设备，加强高值医用耗材回收利用管理，提高能源资源利用效率和清洁生产水平。加强环境风险管控，排查治理环境安全隐患，防止发生突发环境事件。

(六) 优化产业结构，提升集约发展水平。

调整产业组织结构。加大企业组织结构调整力度，推进企业跨行业、跨领域兼并重组，支持医药和化工、医疗器械和装备、中药材和中成药、原料药和制剂、生产和流通企业强强联合，形成上下游一体化的企业集团，真正解决小、散、乱问题。推动基本药物生产向优势企业集中，提升生产集约化水平，保障产品质量

和稳定供应。以行业龙头企业为主，联合产品和技术相近的创新型企业、科研院所等单位，采取资金注入、技术入股等合作形式，组建产业联盟或联合体。发挥骨干企业资金、技术等优势，加强生产要素有效整合和业务流程再造，强化新产品研发、市场营销和品牌建设；发挥中小企业贴近市场、机制灵活等特点，发展技术精、质量高的医药中间体、辅料、包材等配套产品，形成大中小企业分工协作、互利共赢的产业组织结构。

推动区域协调发展。充分发挥区域要素资源优势(1747.462, 5.64, 0.32%)，构建东中西部协调发展新格局。利用东部沿海地区资金、技术、人才等优势，建设国际先进的研发中心和总部基地，发展附加值高、资源消耗低的生物药物、药物制剂和医疗器械，引导缺乏比较优势的产品有序转出。发挥中部地区承东启西的区位优势，根据资源环境承载能力，积极承接东部地区产业转移，依托中心城市开展高端医药产品研发和产业化，因地制宜发展医用耗材等劳动密集型医疗器械产品。利用西部、东北地区药材资源和沿边区位优势，建设中药、民族药生产基地和面向周边国家的特色医药产品出口基地。

引导产业集聚发展。推动医药产业规模化、集约化、园区化，创建一批管理规范、环境友好、特色突出、产业关联度高的产业集聚区。引导优势企业在适宜药材生长的区域，按照中药材生产质量管理规范(GAP)开展规模化、规范化种植(养殖)，在中药材资源地建设大型中药生产、加工基地，在少数民族聚居区建设特色民族药生产基地。结合化学原料药布局调整和产业转移，依托环境承载能力强、配套设施齐全、原料供应便捷的化工医药园区，建设高水平的化学原料药生产基地，在沿海、沿边地区建设符合国际标准的制剂出口加工基地。在具有人才、技术优势的中心城市，利用电子、信息和装备等产业的辐射效应，建设高端医疗器械研发和产业化基地。引导有条件的地区，统筹利用当地医疗、中医药、生态旅游等优势资源，发挥旅游市场作用，开发建设一批集养老、医疗、康复与旅游为一体的医药健康旅游示范基地，进一步健全社会养老、医疗、康复、旅游服务综合体系。

(七)发展现代物流，构建医药诚信体系。

建立现代营销模式。完善企业物流信息系统，充分利用省级药品集中采购平台信息资源，构建全国药品信息平台，向社会公开药品价格、用量、质量、流通

等信息,接受群众监督,建立信息共享和反馈追溯机制。建立现代医药流通体系,推动大型企业建设遍及城乡的药品流通配送网络,充分发挥邮政企业、快递企业的寄递网络优势,提高基层和边远地区药品供应保障能力。推动中小流通企业专业化、特色化发展,做精做专,满足多层次市场需求。按照新版药品经营质量管理规范(GSP)要求,推动优势零售企业开展连锁经营,统一采购配送、质量管理、服务规范、信息管理和品牌标识,提高连锁药店规范化、规模化经营水平。推动建立医疗设备的通信协议、故障反馈、检测维护等环节的源代码开放制度,鼓励发展第三方专业维护保养、售后服务队伍。

加强诚信体系建设。健全医药诚信管理机制和制度,改善市场诚信环境。整合现有信用信息资源,建立医药研发、生产和流通企业信用记录档案,纳入国家统一的信用信息共享交换平台,并按照有关规定及时在“信用中国”网站、企业信用信息公示系统予以公开。制定信息收集、评价、披露等制度,建立失信企业“黑名单”。运用媒体宣传、市场准入等手段,加大对失信企业联合惩戒力度,提高失信成本。加快企业信用与商品质量保险体系建设,探索实施产品质量安全强制商业保险,强化企业自我约束。引导企业建立诚信管理体系,制定考核评价制度,主动开展守信承诺,自觉接受社会监督。

(八)紧密衔接医改,营造良好市场环境。

健全医疗服务体系。加快公立医院补偿机制改革,建立科学合理的考核奖惩制度,结合医药分开、取消药品加成等政策的实施,加强诊疗行为管理,防止过度治疗等不规范行为,控制医疗费用。医疗机构应当按照药品通用名开具处方,并主动向患者提供处方,保障患者的购药选择权;推进各类所有制医疗机构设备共享,推动医疗机构间检查结果互认,减少重复检查,减轻患者医疗负担。完善社会力量举办医疗机构的发展环境,在市场准入、社会保险定点、重点专科建设、职称评定、学术地位、等级评审等方面对所有医疗机构同等对待,加快形成多元化医疗服务格局,扩大患者选择权。推动医生多点执业,提升基层医疗机构服务能力,加快落实分级诊疗。

完善价格、医保政策。实施医疗、医保、医药联动改革,充分发挥市场机制作用,药品实际交易价格主要由市场竞争形成。加强价格、医保、招标采购等政策衔接,科学制定医保支付标准,强化医药费用和价格行为综合监管,健全药品

价格监测体系，推动价格信息公开。积极稳妥推进医疗服务价格改革，建立以成本和收入结构变化为基础的价格动态调整机制，逐步理顺医疗服务比价关系，切实体现医务人员的技术劳务价值。根据“总量控制、结构调整、有升有降、逐步到位”的原则，合理调整医疗服务价格，调整后产生的费用按规定纳入医保支付范围，实现群众负担不增加。积极推动医保支付方式改革，强化医保基金收支预算，推行按病种、按人头等多种支付方式相结合的复合支付方式。根据医保基金承受能力，及时将符合条件、价格合理、具有自主知识产权的药品、医疗器械和诊疗项目按规定程序纳入医保支付范围。健全大病保障政策，全面开展重特大疾病医疗救助工作，大力发展商业健康保险，满足社会多样化健康保障和医药产品需求。

(九)深化对外合作，拓展国际发展空间。

优化产品出口结构。加快开发国际新兴医药市场，调整产品出口结构。发挥化学原料药国际竞争优势，推动维生素、青霉素、红霉素、头孢菌素等优势品种深加工产品出口，大力实施制剂国际化战略，加快首仿药、重组蛋白药物、抗体药物、疫苗等制剂产品出口，提高原料药、制剂组合出口能力，培育中国医药(12.010, 0.10, 0.84%)知名品牌。建立并完善境外销售和服务体系，推动PET—CT、X射线机、心电图机、B超等医疗器械出口，逐步提高出口附加值。加强中医药对外文化交流，提高国际社会认知度，增强中药国际标准制定话语权，推动天然药物、中成药等产品出口。

推动国际注册认证。引进和培养熟悉境外法律法规和市场环境的国际医药注册人才，提高国际注册能力。系统开展国际市场产品注册，推动已获得专利保护的国产原研药国际临床研究和注册，加快品牌仿制药物国际注册认证。积极开展与医疗器械相关的计量国际比对。按照国际标准，完善工艺路线、质量检测和分析方法，健全环境、职业健康和安全(EHS)管理体系，建立并实施原料和辅料备案管理制度。加快药品生产质量管理规范(GMP)等生产质量体系国际认证，推动企业建设符合国际质量规范的生产线，提高国际化生产经营管理水平，加快检测认证国际化进程。鼓励企业申请国外专利，形成有效的海外专利布局。

加快国际合作步伐。贯彻落实“一带一路”战略，着眼全球配置资源，加快“走出去”步伐。采用多种合作形式，推动医药优势企业开展境外并购和股权投

资、创业投资，建立海外研发中心、生产基地、销售网络和服务体系，获取新产品、关键技术、生产许可和销售渠道，加快融入国际市场，创建一批具有国际影响力的知名品牌。鼓励企业积极参与国际公共卫生领域合作，不断拓展和巩固国际市场。完善投资环境，加强配套体系建设，加大“引进来”力度，鼓励海关特殊监管区域内的企业承接生物医药外包业务。推动跨国公司在华建设高水平的医药研发中心、生产中心、采购中心，加快产业合作由加工制造环节向研发设计、市场营销、品牌培育等高附加值环节延伸，提高国际合作水平。

(十) 培育新兴业态，推动产业智能发展。

建设智能示范工厂。推进医药生产过程智能化，开展智能工厂和数字化车间建设示范。加快人机智能交互、工业机器人等技术装备在医药生产过程中的应用，推动制造工艺仿真优化、状态信息实时反馈和自适应控制。应用大数据、云计算、互联网、增材制造等技术，构建医药产品消费需求动态感知、众包设计、个性化定制等新型生产模式。加快医疗器械产品数字化、智能化，重点开发可穿戴、便携式等移动医疗和辅助器具产品，推动生物三维(3D)打印技术、数据芯片等新技术在植入产品中的应用。推进医药生产装备智能化升级，加快工控系统、智能感知元器件等核心技术装备研发和产业化，支撑医药产业智能工厂建设。

开展智能医疗服务。发挥优质医疗资源的引领作用，鼓励社会力量参与，整合线上线下资源，规范医疗物联网和健康医疗应用程序(APP)管理。积极开展互联网在线健康咨询、预约诊疗、候诊提醒、划价缴费、诊疗报告查询等便捷服务。加强区域医疗卫生服务资源整合，鼓励医疗服务机构建立医疗保健信息服务平台，积极开展互联网医疗保健信息服务。引导医疗机构运用信息化、智能化技术装备，面向基层、偏远和欠发达地区，开展远程病理诊断、影像诊断、专家会诊、监护指导、手术指导等远程医疗服务。

三、加强政策保障和组织实施

(十一) 强化财政金融支持。

创新财政资金支持方式，利用奖励引导、资本金注入、应用示范补助等方式，支持应用示范和公共服务平台建设等具有较强公共服务性质的项目；运用和引导产业投资、风险投资等基金，支持创新产品研发、产业化建设等方面具有营利性、竞争性的项目，扶持具有创新发展能力的骨干企业和产业联盟，整合产业链上下

游资源。探索医疗器械生产企业与金融租赁公司、融资租赁公司合作，为各类所有制医疗机构提供分期付款采购大型医疗设备的服务。研究制定国内短缺、有待突破的原料药重点产品目录，对目录中化学结构清晰、符合税则归类规则、满足监管要求的原料药，研究实施较低的暂定税率，健全研制、使用单位在医药产品创新、增值服务和示范应用等环节的激励机制。支持符合条件的创新型医药生产企业上市融资、发行债券、并购、重组。

(十二)支持创新产品推广。

研究制定创新和优秀药品、医疗器械产品目录。加大对创新产品的宣传力度，增强临床医生与人民群众对具有自主知识产权医药产品的认同度。通过首台(套)重大技术装备保险补偿试点工作，支持符合条件的高端医疗装备应用推广，继续推动实施创新医疗器械产品应用示范工程(包括“十百千万工程”等)，在部分省市开展大型医疗设备配置试点。进一步加大创新医疗器械产品推广力度，在不同层次的医疗机构开展试点示范应用。鼓励医药企业与大型医院合作建设创新药品、医疗器械示范应用基地、培训中心，形成示范应用—临床评价—技术创新—辐射推广的良性循环。

(十三)健全政府采购机制。

按照公开透明、公平竞争的原则，完善招标采购机制，逐步将医药产品招标采购纳入公共资源交易平台。实行分类采购，科学设置评审因素，推动药品、高值医用耗材采购编码标准化，确保价格合理、保障供应、质量安全。规范竞争秩序，打破医药产品市场分割、地方保护。进一步完善双信封评价方法，对竞标价格明显偏低、可能存在质量和供应风险的药品，必须进行综合评估，避免恶性竞争。全面推进信息公开，建立对价格虚高药品的核查和动态调整机制，确保药品采购各环节在阳光下运行。根据区域卫生规划，制定完善各级医疗机构的医疗器械配备标准，严格控制财政性资金采购不合理的超标准、高档设备。严格落实《中华人民共和国政府采购法》规定，国产药品和医疗器械能够满足要求的，政府采购项目原则上须采购国产产品，逐步提高公立医疗机构国产设备配置水平。

(十四)深化审评审批改革。

建立更加科学、高效的药品医疗器械审评审批体系。加强审评队伍建设，招聘有国际审评审批经验的专家学者。加大政府购买审评服务力度，加强技术审评

协作能力建设,提高审评审批能力和效率。公开受理、审批相关信息,增加审评审批透明度。严格控制市场供大于求、低水平重复、生产工艺落后产品的审批,加快临床急需的创新药物、医疗器械产品审评,引导申请人有序研发、科学申报。加快制定新型诊疗技术的临床应用技术规范。对经确定为创新医疗器械的基因检测产品等,按照创新医疗器械审批程序优先审查,加快创新医疗服务项目进入医疗体系,促进新技术进入临床使用。加快药品上市许可持有人制度试点,推动药品研发与生产的专业化分工,加快科研成果转化。鼓励开展药品委托研发、生产,逐步放宽药品文号转移限制,引导优势企业兼并重组,减少同质化竞争和审评资源浪费。

(十五)加快人才队伍建设。

深入实施人才优先发展战略,着眼于药物创新、医疗器械核心软硬件开发、中医药传承、医药产品国际注册等方面的需求,健全人才引进、培养、激励机制,营造人尽其才、才尽其用的良好环境。继续实施“千人计划”等引智工程,吸引海外产品创新、国际注册等方面高层次人才和团队来华创新创业。鼓励医药企业设立博士后科研工作站。以提高药品质量管理水平和企业竞争力为核心,积极开展多种形式的医药企业经营管理人员培训,培养一批领军型医药企业家。强化职业教育和技能培训,建设医药应用技术教育和实训基地,打造技艺精湛的技能人才队伍。完善医疗机构相关职称评定和岗位设置办法。支持企业与高等院校、医疗机构合作培养医疗器械工程师等实用型技术人才。鼓励设立创业创新中心等人才培养平台,加强协同创新。加强药学队伍建设,提升执业药师服务能力,促进安全合理用药。建立健全技术、技能等要素参与的收益分配机制,鼓励通过技术入股等形式,充分调动人才的积极性和创造性。

(十六)加强产业协同监管。

完善监管部门、行业协会、医药企业沟通机制,健全横向到边、纵向到底的监管网络,形成全社会共治的监管格局。支持行业协会等社会团体开展产业运行监测分析、产业发展战略研究和行业信息发布。加强对药品和医疗器械使用过程中的管理,加强药物不良反应监测,落实企业产品上市后不良反应监测主体责任。健全药品上市后安全性评价工作机制,建立药品退市制度。建立健全以基本药物为重点的临床用药综合评价体系,完善药品短缺预警机制,动态掌握重点企业生

产情况，提高供应保障能力和水平。加强药品和医疗器械监管法律法规体系建设，加大飞行检查力度，及时依法查处违法违规企业。严格安全、环保监管，坚决依法关停不符合要求的医药企业。对化学制药企业要开展反应风险分析，进行正规设计，装备可靠的自动化控制系统，提升本质安全水平。对使用危险化学品的其他制药企业，要建立健全危险化学品管理制度，加强员工培训，提高风险管控能力。加强医药知识产权保护，加快知识产权社会信用体系建设，加大对侵权行为的打击力度，建立惩罚性赔偿制度，降低企业维权成本。整顿规范医药市场，严厉打击生产经营假冒伪劣医药产品、实施商业贿赂、暗中操纵价格等违法违规行为。

各地区、各有关部门要充分认识促进医药产业健康发展的重要意义，加强组织领导，健全工作机制，形成工作合力。各地区要结合实际制定具体实施方案，精心组织实施，确保各项任务落到实处。各有关部门要按照职责分工抓紧制定配套政策，营造良好环境。国家发展改革委要加强统筹协调，明确各项政策措施落实的具体时间表，会同有关部门加强政策指导和督促检查，推动医药产业持续健康发展。

国务院办公厅

2016年3月4日

专题报告——结核病

3.24 世界防治结核病日：结核病进展大盘点

结核病是一种慢性呼吸道传染病，肺结核病人具有传染性，但每个病人的传染性大小是不同的，当结核病人咳嗽或打喷嚏时，将带有结核病菌的微沫散播在空气中，健康人吸入带有结核菌的飞沫后可以受到感染。在受到结核菌感染的人群中发生结核病的概率为10%左右。幼儿、青春期、老年人及营养不良者、长期使用免疫抑制剂的人发病率较高。结核病的主要症状有全身不适、低烧、盗汗及无原因的慢性咳嗽、咳痰或者痰中带血，超过两周以上应该怀疑结核病，及时到医院就医。

我国是世界上 22 个结核病高负担国家之一，结核病人数量居世界第二位，遏制结核病流行刻不容缓。第 21 个“3.24”世界结核病防治日的主题是“社会共同努力，消除结核危害”。

(1) PNAS: 科学家阐明低于肺结核的新型抗生素靶点

文章中研究者发现，结核分枝杆菌细胞中阅读 DNA 的信息的方式不同于其它细菌，该阅读过程被称之为转录，由 RNA 聚合酶来进行，其利用一种名为 σ 的蛋白同 DNA 的一部分进行结合来进行转录的开始；但研究者首次观察到在结核杆菌细胞中存在第二种蛋白，即 RbpA，该蛋白可以通过结合到 DNA 的不同部位来实现转录。

研究者 Mark Paget 说道，截止到目前为止，我们总是认为，不管是在哪种细菌中 RNA 聚合酶都是相同的，而如今我们却发现，结核分枝杆菌会利用一种附加的蛋白来帮助 DNA 进行转录；RNA 聚合酶是有机体中帮助开发抗生素的新型靶点，因此本文研究或可帮助科学家们在实验室条件下检测抑制 RNA 聚合酶的新型药物，这或将加速科学家们制定治疗肺结核的新型疗法。

(2) cell host&host : 结核分支杆菌如何“哄骗”机体免疫系统?

研究者通过研究发现了结核分枝杆菌如何对机体免疫防御进行精确地攻击，其中起到关键作用的就是名为 cGAS 的分子，该分子是在肺部巨噬细胞中发现的，其是 DNA 效应分子的一部分，简言之 cGAS 分子可以巡视巨噬细胞内部，而且当其检测到未被识别的 DNA 片段时，比如释放的结核分枝杆菌，其就会刺激巨噬细胞诱发免疫反应。

本文研究首次发现 cGAS 是结核分枝杆菌 DNA 的感受器，而该研究同时也适用于鉴定感染机体细胞的其它细菌；实际上结核分枝杆菌引发的复杂性疾病远比我们想象中严重，而且后期研究人员还需要进行更多的研究来鉴别出结核分枝杆菌诱骗巨噬细胞的特殊 DNA 片段，对于开发新型疗法来治疗结核病将非常重要。

(3) PNAS: 肺结核免疫调控新发现

来自科罗拉多州立大学微生物系的 Edward D. Chan 课题组在《PNAS》杂志在线发表了他们对 IL-32 在 MTB 感染小鼠肺部过程中的作用机制的研究。

首先，作者培育了一类转基因小鼠，该小鼠在肺泡上皮细胞中特异性表达 IL-32 γ 。之后他们比较了野生型小鼠与转基因小鼠在 MTB 感染数天后的细菌

定植情况。结果显示，相比于野生型小鼠，转基因小鼠肺部 MTB 的细菌数量明显下降，脾脏中也出现了类似的结果。之后，作者发现在长期的感染之后，转基因小鼠的存活率明显高于野生型。

由于 IL-32 能够通过分泌到胞外从而影响其它的细胞，作者比较了野生型与转基因小鼠肺泡巨噬细胞受 MTB 的影响。体外感染结果显示，相对于野生型肺泡巨噬细胞，转基因的肺泡巨噬细胞中 MTB 的感染水平明显下降。由于被吞噬进入胞内小体中的 MTB 依赖于与溶酶体融合来进行消化。作者比较了 MTB 进入不同类型的巨噬细胞内部后与溶酶体的共定位情况。结果显示，转基因的巨噬细胞内部出现了更高的共定位比例。这说明转基因小鼠的肺泡巨噬细胞杀伤 MTB 的能力大大提高了。

(4) nature immunology: 肺结核治疗新研究

PtpA 是结合杆菌分泌的一类去磷酸化酶 (phosphatase: for protein dephosphorylation)。由于其可以分泌到细菌外部，即巨噬细胞胞浆中，所以是最容易设计的药物靶点。然而，目前针对其活性区域的抑制剂特异性不高，导致此类药物副作用太大。最近，中国科学院微生物所刘翠华博士课题组在《nature immunology》杂志在线发表了她们对于结核杆菌分泌的 ptpA 的致病机制的研究，并希望通过此研究成果针对 ptpA 或者其底物分子设计相关的药物。

首先，作者利用 HEK293T 以及 HELA 报告基因模型检测了 ptpA 对于外界刺激引起的下游转录因子激活的调节作用。研究发现，ptpA 可以有效抑制由 TNF- α ，IL-1 β 引起的 NF- κ B 激活，而且可以抑制由小 G 蛋白 ras 引起的 AP-1 的激活。作者进一步通过野生型 Mtb 以及 ptpA 缺失突变体进行体外巨噬细胞感染。生化检测发现:ptpA 可以有效抑制感染过程中 NF- κ B 的激活以及 JNK, p38 的磷酸化，但是对于 ERK 蛋白的磷酸化没有明显影响。说明 ptpA 可以通过某种方式抑制 MEK 信号通路与 NF- κ B 信号通路的传递。

之后，作者检测了结核杆菌感染巨噬细胞后，细胞内 TNF- α ，IL-1 β 的表达水平以及上清中的释放情况，结果显示：缺失 ptpA 后，结核杆菌能够引起更多的 IL-1 β 以及 TNF 的产生，在人为地向突变体中转入 ptpA 后，两种细胞因子的产量收到了抑制。另一方面，如果结核杆菌中过量表达 ptpA，那么 TNF- α 与 IL-1 β 的产量将会受到进一步的抑制。接下来，作者通过腹腔注射的方式向小鼠体内感

染结核杆菌，得到了与体外相似的结果，同时，结核杆菌的增殖水平以及组织遭受感染的严重程度也与之相符。以上说明 ptpA 缺失可以抑制下游细胞因子的表达，从而保护自身不受免疫系统清除。

(5) JCI: 寻找新途径消灭结核病

麦吉尔大学研究人员 Maziar Divangahi 教授等人关注于结核杆菌通过呼吸道进入机体途径。在呼吸道，结核杆菌遇到防守的第一道防线，即肺泡巨噬细胞或噬尘细胞，肺泡巨噬细胞或噬尘细胞驻留在肺并在宿主防御和免疫功能中发挥至关重要的作用。

麦吉尔大学健康中心 (RI-MUHC) 研究院的成员 Divangahi 发现导致结核病的细菌不仅能在呼吸道生存下来，同时能在噬尘细胞“充满敌意”的环境中复制，并最终克服身体防御机制，杀死免疫细胞。

(6) JBC: 治疗抗生素耐药结核病的潜在新药

利福平和相关药物是重要的抗生素，是针对结核病所采用的“鸡尾酒疗法”有效性的关键，但通常需要进行半年来治疗结核治愈。但两种形式的结核病——“多药耐药”或 MDR 和“广泛耐药性”或 XDR 已对利福平产生抵抗。每年全世界有超过 100 万人死于肺结核，是在艾滋病之后，传染病死亡的第二个最常见的原因。俄勒冈州立大学 Taifo Mahmud 表示：我们相信这些发现对治疗多耐药结核病是重要的。

利福平是预防结核病最有效的药物，没有它，疾病是非常难以治愈的，Mahmud 说：我们研究中使用的方法能够创建一个或多个类似物，可以替代利福平治疗结核病。遗传修饰和药物合成的方法组合被用来创建新的化合物，但目前只是在实验室中研究。在供人类使用前，进一步开发和测试将是必要的。

当细菌 RNA 聚合酶发生变异时，利福平和相关抗生素的耐药性发生，Mahmud 说：变异使得细菌基本上不受抗生素（通过抑制 RNA 的合成来发挥工作）影响。研究人员修改药物，使得它可以有效地绑定到这个变异型酶，再次实现了其有效性。