

生物产业动态

2022年 第四期

(总第一百六十三期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

目 录

国际动态	1
喜忧参半？盘点 2021 年度全球首批新药商业化进展	1
CAR-T 疗法发展迎来里程碑 FDA 首次批准 YESCARTA®用于二线大 B 细胞淋巴瘤治疗	10
5 种全球首批，2022 年第一季度 PMDA 获批新药速览	11
遗传性血管水肿(HAE)新药！武田 TAKHZYRO(拉那芦人单抗)2-12 岁儿科 3 期临床研究成功!	16
国内动态	17
中国生物、科兴生物奥密克戎新冠疫苗获批进入临床	17
开拓药业新冠口服药普克鲁胺对中高年龄轻中症新冠患者 100%有效	18
连花清瘟的「神秘面纱」，应该让科研数据来「揭开」!	20
你的睡眠质量达标吗？睡眠障碍，正在折磨 3 亿中国人	26

国际动态

喜忧参半？盘点 2021 年度全球首批新药商业化进展

根据中国国家药品监督管理局（NMPA）官网显示，2021 年度，我国共批准了约 60 款新药（不含新适应症、改良型新药、生物类似药、中药和疫苗），创造了近 5 年最高记录，其中有 24 款是全球首批新药。

在 60 款新药中，国产药品共 26 款，占比 43%；进口共 34 款，占比 57%；按照新药种类区分，小分子类新药共有 39 款，占比 65%；生物药新药 21 款，占比 35%；按适应症区分，抗肿瘤新药为 26 款，占比 43%，非肿瘤新药占比 57%。

24 款全球首批新药（不包含疫苗和中药）在 2021 年获“官宣”批准上市，对比 2020 年的 14 款和 2019 年的 16 款，创下近 3 年来的历史新高。2021 年我国 24 款创新药中，绝大多数都是通过优先审评、应急批准等加速通道获得批准上市，且具有一定临床意义。其中，不乏一批备受众人瞩目的药物，如首款国产 ADC 药物——维迪西妥单抗、两款 CAR-T 产品——赛注射液和瑞基仑赛注射液（表 1）。

表 1 24 款 2021 年度全球首批新药

序号	企业名称	药品名称	作用机制	适应症	上市时间
1	Kyowa Kirin	布罗索尤单抗注射液	FGF23抗体	X连锁低磷血症	2021年1月15日
2	艾力斯医药	甲磺酸伏美替尼片	第三代EGFR-TKI	非小细胞性肺癌	2021年3月3日
3	荣昌生物	注射用泰它西普	BLyS/APRIL双靶向疗法	系统性红斑狼疮	2021年3月12日
4	华昊中天	优普德隆注射液	埃坡霉素类衍生物	乳腺癌	2021年3月15日
5	Blueprint Medicines/基石药业	普拉替尼胶囊	RET抑制剂	非小细胞肺癌	2021年3月24日
6	百济神州	帕米帕利胶囊	PARP1/2抑制剂	卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌	2021年5月7日
7	盟科药业	康替唑胺片	康替唑胺片	复杂性皮肤和软组织感染	2021年6月2日
8	荣昌生物	注射用维迪西妥单抗	HER2靶向ADC	胃癌（包括胃食管结合部腺癌）	2021年6月9日
9	泽璟制药	甲苯磺酸多纳非尼片	多激酶抑制剂	肝细胞癌	2021年6月9日
10	罗氏	利司扑兰口服溶液用散	SMN2基因剪接调节剂	脊髓性肌萎缩症	2021年6月17日
11	恒瑞医药	海曲泊帕乙醇胺片	TPO-R激动剂	慢性原发免疫性血小板减少症、重型再生障碍性贫血	2021年6月17日
12	复星凯特	阿基仑赛注射液	CD19靶向CAR-T产品	大B细胞淋巴瘤成人患者	2021年6月23日
13	和黄医药	赛沃替尼片	MET抑制剂	非小细胞肺癌	2021年6月23日
14	翰森制药	艾替诺福韦片	新型核苷酸类逆转录酶抑制剂	慢性乙型肝炎	2021年6月23日
15	海正药业	海博麦布	胆固醇吸收抑制剂	高胆固醇血症	2021年6月28日
16	艾迪药业	艾诺韦林	非核苷类逆转录酶抑制剂	艾滋病	2021年6月28日
17	真实生物	阿兹夫定片	新型核苷类逆转录酶和辅助蛋白VI抑制剂	艾滋病	2021年7月21日
18	微芯生物	西格列他钠	PPAR全激动剂	成人2型糖尿病	2021年10月19日
19	亚盛医药	奥雷巴替尼	第三代BCR-ABL抑制剂	T315I突变的慢性髓细胞白血病	2021年11月25日
20	康宁杰瑞/思路迪医药/先声药业	恩沃利单抗	抗PD-L1抗体	MSI-H/dMMR晚期实体瘤	2021年11月25日
21	百济神州	注射用司妥昔单抗	IL-6抑制剂	Castleman病	2021年12月2日
22	腾盛博药	安巴韦单抗联合罗米司韦单抗	新冠病毒中和抗体	COVID-19	2021年12月8日
23	诺华	奥法妥木单抗	抗CD20单抗	复发型多发性硬化	2021年12月21日
24	基石药业	舒格利单抗	抗PD-L1单抗	联合化疗一线治疗转移性非小细胞性肺癌	2021年12月21日

然而，研发的高光并不意味着商业化的成功，相反，创新药研发正在进入一种尴尬的局面，一边是不断推高的新药研发投入，另一边却是较为冰冷的商业化现实。对于2021年上市的24款首批新药，2021年度究竟表现如何？目前进展如何？让我们精选其中翘楚一探究竟。

一 艾力斯医药

药品：甲磺酸伏美替尼片

2021 销售额：2.36 亿

亮点：助力公司营收暴涨 944 倍！

2021年3月3日，艾力斯医药的1类新药、三代EGFR抑制剂伏美替尼获批上市，成为国产第二款获批的三代EGFR抑制剂，可用于治疗EGFR T790M突变阳性的局部晚期或转移性非小细胞性肺癌（NSCLC）成人患者。

根据艾力斯 2021 年度业绩快报公告，公司实现营业收入 5.3 亿元，同比增长 94407.79%；归属于母公司所有者的净利润为 1827.46 万元，同比扭亏为盈；归属于母公司所有者的扣除非经常性损益的净利润为-6204.23 万元，亏损大幅收窄。以上主要系报告期内公司产品甲磺酸伏美替尼片实现销售收入 2.36 亿元，以及确认伏美替尼海外授权交易的相关收入 2.94 亿元所致。

二 荣昌生物

药品：泰它西普

2021 销售额：4730 万元

药品：维迪西妥单抗

2021 销售额：8400 万元

亮点：两款创新药贡献营收大幅增长

3 月 29 日，荣昌生物公布 2021 年财报，公司全年收入 14.24 亿元，同比增长高达 468 倍；净利润 2.76 亿元，净利润同比增长 139.59%，研发投入 7.11 亿元。营收大幅度增长主要为企业产品上市首次实现盈利所贡献，其中泰它西普销售收入为 4730 万元，维迪西妥单抗为 8400 万元。

泰它西普于 2021 年 3 月获批，是荣昌生物自主研发的一款 TACI-Fc 融合蛋白，能同时抑制 BLYS 和 APRIL 两个细胞因子，具有全新的药物结构和双靶点作用机制，用于治疗系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等多种自身免疫疾病。维迪西妥单抗于 2021 年 6 月获批，为国产首款上市的 ADC 药物，目前该药已有转移性胃癌、尿路上皮癌两种适应症获批。医保支付标准分别为 818.8 元/支（规格 80 mg）、3800 元/支（规格 60 mg）。

泰它西普的原发性干燥综合征（pSS）II 期临床研究取得了积极的结果，公司亦于 2022 年 3 月在美国启动了泰它西普治疗 SLE 的 III 期研究，药物出海指日可待。纳入医保亦有望推动泰它西普的放量。从此次的营收状况来看，荣昌生物未来有望稳扎在科创板 A 股市场中。

三 复星凯特

药品：阿基仑赛注射液

亮点：120 万的定价引发热议，商业化之路值得期待

2021年6月22日，复星凯特生物科技有限公司提交的阿基仑赛注射液的上市申请获NMPA批准上市，是国内第一个获批上市的CAR-T疗法，实现了CAR-T疗法零的突破。该注射液适应症为用于治疗既往接受二线或以上系统性治疗后复发或难治性大B细胞淋巴瘤成人患者。该药品市场零售价为120万元一针，价格高昂，需为癌症患者进行“量身定制”。

3月22日，复星医药披露2021年年报，公司去年实现营业收入390.05亿元，同比增长28.70%；净利润47.35亿元，同比增长29.28%。财报内未披露阿基仑赛注射液的具体销售情况，但公告称，截至2022年2月末，阿基仑赛注射液已列入23个省市的城市惠民保和超过40项商业保险，备案的治疗中心达75家，并已有约百名患者进入治疗流程。

阿基仑赛注射液于2021年实现全球销售额6.95亿美元，同比增长23.44%。目前，全球已有4款CD19 CAR-T细胞疗法获批上市，竞争趋于激烈，其中2021年登场的Breyanzi仅实现8700万美元的销售业绩，实属惨淡！对比前期的高额研发成本，阿基仑赛注射液能否成功实现商业化，我们拭目以待。

四 罗氏

药品：利司扑兰口服溶液用散

2021销售额（全球）：6.59亿美元

亮点：作为SMA治疗药物的唯二选择，推动渤健降价入保

利司扑兰口服溶液用散（以下简称“利司扑兰”）由PTC Therapeutics、SMA基金会和罗氏联合开发，用于治疗2月龄及以上患者的脊髓性肌萎缩症（SMA）。2020年8月，该产品在美国上市，成为首个获批上市的靶向RNA的小分子。2021年6月17日，利司扑兰口服溶液用散正式获得NMPA批准上市。作为一款罕见病药物，利司扑兰的市场表现十分优秀，2021年全球销售额达到6.59亿美元。

目前，利司扑兰也是国内获批上市的SMA治疗药物的唯二选择，另一款为渤健公司的鞘内注射药物诺西那生钠注射液。利司扑兰的获批上市给渤健大幅降价入保带来巨大的推动力。2021年，渤健的谈判代表现身谈判现场，国家医保局谈判代表张劲妮在与渤健代表谈判时直言，“每一个

小群体都不应该被放弃”。经过八轮谈判，诺西那生钠注射液最终以低于 3.3 万元每针的价格被成功纳入医保目录，降价后患者首年 6 针的治疗费用将降至 20 万元左右，以 70%~80% 的报销额度计算，患者只需自付 4~6 万元。此后，患者每年只需注射 3 次，每年医保报销前的治疗费用进一步减至 10 万元左右。

截至目前，利司扑兰已在包括中国在内的超过 40 个国家及地区获批，全球已有超过 3000 位 SMA 患者接受利司扑兰治疗。中华医学会儿科分会罕见病学组组长、复旦大学附属儿科医院主任医师王艺教授表示，“利司扑兰的获批，意味着 SMA 的治疗进入了口服治疗的新阶段。”

五 康宁杰瑞/思路迪医药/先声药业

药品：恩沃利单抗

2021 销售额：440 万元

亮点：具备差异化优势，布局多个中国高发瘤种

2021 年 11 月 25 日，康宁杰瑞制药旗下的 PD-L1 皮下注射抑制剂恩沃利单抗获批上市。恩沃利单抗是先声药业、思路迪与康宁杰瑞三方战略合作的全球唯一可通过皮下给药的 PD-L1 单域抗体药物，也是中国原研的首个 PD-L1 抗体，已获批用于不可切除或转移性微卫星高度不稳定（MSI-H）或错配修复基因缺陷型（dMMR）的成人晚期实体瘤患者的治疗。

恩沃利单抗 200 mg/支定价为 5980 元，每周一次皮下给药，每疗程使用 4 支，每疗程药费 23920 元；2021 年 12 月 8 日，恩沃利单抗的首批处方落地。根据公司财报显示，截至 2021 年 12 月 31 日，公司实现销售收入 1.46 亿元，其中恩沃利单抗在短短 20 多天内实现销售收入 440 万元。

目前，肿瘤免疫治疗已经成为临床肿瘤治疗方案中的主流药物之一，国内国外也有多款产品已经上市，但患者依然存在重大未被满足的临床需求，对临床上更好的药物充满渴求。创新的分子设计使得恩沃利单抗在有效性、安全性、便利性、依从性方面具有差异化的优势。除已上市适应症外，恩维达还在多个中国高发瘤种中进行了布局，包括肺癌、胆管癌、肝癌、结直肠癌、妇科肿瘤，以及泛瘤种等具有未满足临床需求的领域进行了相应的临床研究。

六 腾盛博药

药品：安巴韦单抗联合罗米司韦单抗

亮点：中国首个新冠治疗特效药

2021年12月8日，新冠单克隆中和抗体安巴韦单抗联合罗米司韦单抗联合疗法获NMPA批准上市，用于治疗轻型和普通型且伴有进展为重型（包括住院或死亡）高风险因素的成人和青少年（12—17岁，体重 \geq 40 kg）新冠患者。该药品由清华大学医学院教授、清华大学全球健康与传染病研究中心与艾滋病综合研究中心主任张林琦教授领衔研发，此次获批标志着中国拥有了首个自主研发抗新冠病毒特效药。张林琦表示，该特效药可以提供治疗和预防作用，一针能持续9个月甚至1年。

七 百济神州

药品：帕米帕利胶囊

亮点：中国原研一类新药 PARP 抑制剂

2021年5月7日，据NMPA官网，百济神州产品帕米帕利胶囊（产品名：百汇泽®）获NMPA批准上市，用于既往经过二线及以上化疗的伴有胚系BRCA突变的复发性晚期卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者的治疗，百汇泽®着眼于铂敏感和铂耐药复发性卵巢癌的治疗研究，作为目前已知唯一一款非药物泵（P-gp）底物的PARP抑制剂，低耐药带来了潜在更长的无进展生存期，延缓复发。

百汇泽®于2021年获纳入国家医保目录，今年初起正式执行。进入医保后的百汇泽®价格从每盒（60粒，规格20 mg）7000元降至3216元，降幅达54%。2022年2月25日，公司公告披露2021年度业绩，2021营业总收入为75.89亿元，和上年同期相比增加257.9%，帕米帕利胶囊的具体销售额暂未披露。

八 翰森制药

药品：艾米替诺福韦片

亮点：首个中国原创口服抗乙肝病毒创新药

2021年6月23日，翰森制药自主研发的首个中国原创口服抗乙肝病毒创新药艾米替诺福韦片也获批上市，用于慢性乙型肝炎成人患者的治疗，

于 2021 年底被纳入国家医保目录。2022 年 4 月，翰森制药发布 2021 年报，报告期内公司实现收入 99.35 亿元，同比增长 14.33%；公司创新药销售收入 42.02 亿元，同比增长 168.9%，占营业收入的 42.3%；公司研发投入 17.97 亿元，同比增长 43.5%，占营业收入的 18.1%。肿瘤业务方面，2021 年收入达到 54.81 亿元，比上年增长了近 15 亿元，占总营收比例超过 55%。

翰森制药共有超过 25 个创新药进入临床阶段，即将进入密集收获期。其中在研新药中有 5 款创新药处于 II 期及以上临床阶段，包括已报产的有望成为首个国产长效 EPO 药物的培莫沙肽。

九 盟科药业

药品：康替唑胺片

亮点：新版目录中唯一具有新化学结构的抗耐药菌新药

2021 年 6 月 1 日，康替唑胺片正式获得国家药品监督管理局（NMPA）的批准，用于治疗复杂性皮肤和软组织感染，成为首个在我国上市的国产噁唑烷酮类抗菌新药。获批仅半年，康替唑胺片即被纳入国家医保目录体现了国家对创新药的支持与鼓励。2021 年 11 月，盟科药业申请科创板上市已获受理。2021 年 12 月，盟科药业宣布，由公司自主研发的新一代噁唑烷酮类抗菌药康替唑胺片（优喜泰）通过国家医保谈判，被纳入医保，是此次新版目录中唯一的具有新化学结构的抗耐药菌新药。

十 泽璟制药

药品：甲苯磺酸多纳非尼片

亮点：新型多激酶抑制剂类小分子抗肿瘤药物

甲苯磺酸多纳非尼片（以下简称“多纳非尼”）是泽璟制药开发的口服多靶点、多激酶抑制剂类小分子抗肿瘤药物，属于 1 类新药，公司拥有独立的自主知识产权。多纳非尼于 2021 年 6 月获得 NMPA 批准。近日，泽璟制药在投资者互动平台表示，公司首款 1 类新药多纳非尼已上市并进入医保，公司商业运营团队正在积极推进多纳非尼医院准入工作。在短短 3 个月左右，已经准入了 200 多家医院，公司销售工作正保持积极推进。

十一 诺华

药品：奥法妥木单抗

亮点：多发性硬化治疗领域突破性创新药物

2021年12月21日，国家药监局发布公告，通过优先审评审批程序批准罕见病治疗药品奥法妥木单抗注射液的进口注册申请，用于治疗成人复发型多发性硬化，包括临床孤立综合征、复发缓解型多发性硬化和活动性继发进展型多发性硬化。奥法妥木单抗注射液是一种抗人CD20的全人源免疫球蛋白G1单克隆抗体，靶向CD20分子，通过诱导B细胞溶解达到治疗作用。该品种的上市为患者提供了治疗选择。今年3月24日，奥法妥木单抗在中国开出首张处方，这标志着全球多发性硬化治疗领域突破性创新药物正式落地中国。

十二 恒瑞医药

药品：海曲泊帕乙醇胺片

亮点：小分子TPO-R药物市场前景广阔

2021年6月19日，恒瑞（600276.SH）1类新药「海曲泊帕乙醇胺片」获批上市，用于因血小板减少和临床条件导致出血风险增加的既往对糖皮质激素、免疫球蛋白等治疗反应不佳的慢性原发免疫性血小板减少症成人患者，以及对免疫抑制治疗疗效不佳的重型再生障碍性贫血成人患者。

2022年1月11日，恒瑞医药公布，公司收到美国FDA关于同意海曲泊帕乙醇胺片进行临床试验的函，将于近期开展III期临床试验。公司宣称该药品相关项目累计已投入研发费用约2.131亿元。

十三 和黄医药

药品：赛沃替尼片

亮点：首款获批的选择性MET抑制剂

2021年6月，赛沃替尼获NMPA附条件批准，用于治疗接受全身性治疗后疾病进展或无法接受化疗的MET外显子14跳跃突变的非小细胞肺癌患者。目前，赛沃替尼正作为单药疗法或与其他药物的联合疗法，开发用于治疗包括肺癌、肾癌和胃癌在内的多种肿瘤类型。自此，中国迎来了首款获批的选择性MET抑制剂，赛沃替尼成为和黄继喹替尼、索凡替尼之后第3款上市的抗癌新药。

第一代MET抑制剂的开发受肾毒性困扰，因其代谢产物溶解度差而在

肾脏中结晶导致肾脏损伤。和黄医药针对该问题，研发了无肾毒性的赛沃替尼，最终成功上市。赛沃替尼与 cMET 的 IC50 为 5nM，对 MET Y1268T 有强效活性，对其他突变体则活性较弱，赛沃替尼具有很好的激酶选择性。该药品一盒 200mg*21 片规格，售价约为 8588 元/盒。

十四 海正药业

药品：海博麦布片

亮点：海正药业获批的首个创新药

2021 年 6 月 28 日，海正药业获得 NMPA 颁发的《药品注册证书》，正式获批生产，这也是海正药业获批的首个创新药。海博麦布片是海正药业研发的 1 类降脂药，用于治疗原发性高胆固醇血症，其作用机制是通过作用于小肠刷状缘转运蛋白 NPC1LI 抑制食物和肠肝循环胆固醇吸收。

国家 1 类新药是指在药品注册分类中属于第一个类别的药品，其中，化学药品 1 类是指境内外均未上市的创新药品，因此国家 1 类新药具有非常高的创新性，代表了我国药品注册分类中药物创新的最高水平。简言之，海博麦布片不仅是世界上首创发明的一种全新药物，而且疗效显著。截至获批前，海正药业在该产品上的研发投入已高达 2.89 亿元。

十五 艾迪药业

药品：艾诺韦林

亮点：抗艾滋病领域国家 1 类新药

2021 年 6 月 28 日，国家药监局发布公告，江苏艾迪药业股份有限公司申报的 1 类创新药艾诺韦林片通过优先审评审批程序，获批上市。该药用于与核苷类抗逆转录病毒药物联合使用，治疗成人 HIV-1 感染初治患者。2021 年 12 月 3 日，艾迪药业晚间公告，公司抗艾滋病领域国家 1 类新药艾诺韦林通过了医保谈判，首次被纳入国家医保目录。

创新，是整个生物医药行业面临的必选项。与此同时，生物医药的创新需要高技术、高投入，这也意味着整个行业机会与风险并存。创新药的长周期、高投入决定了高定价的必然性。然而，高定价把很大一部分经济条件有限的患者拦在了门外，由此导致创新药通过国家谈判进入医保越来越受关注。如何解决支付问题，几乎成为国产创新药能否在国内实现商业

化落地的一大关键。

CAR-T 疗法发展迎来里程碑 FDA 首次批准 YESCARTA®用于 二线大 B 细胞淋巴瘤治疗

当地时间 4 月 1 日，美国 Kite（吉利德科学旗下公司）宣布，美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准 Kite 公司的 CAR-T 细胞治疗药品 Yescarta®用于一线化疗免疫疗法难治或一线化疗免疫疗法后 12 个月内复发的大 B 细胞淋巴瘤 (LBCL) 成年患者。

全球首款获得 FDA 批准作为 LBCL 二线疗法的 CAR-T 药物

此次批准是基于 ZUMA-7 的临床研究结果，Yescarta®与既往标准疗法相比，其延长无事件生存期达 6.3 个月，两年内无疾病进展或无需其他癌症治疗的生存率达到既往标准治疗的 2.5 倍。此次批准也意味着，Yescarta®成为全球首款获得 FDA 批准作为 LBCL 二线疗法的 CAR-T 药物。而早在 2017 年，Yescarta®就已获批用于三线及三线以上治疗 LBCL 成年患者。

对此，哈尔滨血液病肿瘤研究所所长、中国临床肿瘤学会 (CSCO) 监事会监事长、亚洲临床肿瘤学会副主任委员马军教授表示，“这是 CAR-T 细胞疗法重大进展。Yescarta®的疗效明显优于过去三十年来复发或难治性 LBCL 患者的标准疗法，正在从根本上改变人们对血液系统恶性肿瘤治疗的看法。它具有成为新治疗标准的巨大潜力，有能力推动该类患者治疗模式的转变。”

复星凯特 CEO 黄海表示，“FDA 批准 Yescarta®用于大 B 细胞淋巴瘤的二线治疗是个里程碑，为更多淋巴瘤患者带来希望。复星凯特将尽快在中国进行大 B 细胞淋巴瘤二线治疗注册工作，期待尽快将这一创新疗法带给更多中国患者。”

与既往标准治疗相比， Yescarta® 治疗优势明显

美国每年确诊 LBCL 超过 18,000 人，由于癌症复发或难治性疾病（初始治疗后无法达到缓解），大约 30-40% 的 LBCL 患者需要接受二线治疗。数据显示，2018 年中国新发 NHL 病人 88090 例，其中，LBCL 是最常见的非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 的类型。

据了解，FDA 是基于 ZUMA-7 的临床研究结果做出此次批准。这是全球首个且最大规模的对比 CAR-T 和过去数十年采用的既往标准治疗的临床试验。它是一项随机、开放标签的全球性、多中心的 3 期研究，评估一线治疗后 12 个月内复发或难治性 LBCL 成年患者接受 Yescarta® 或既往二线标准治疗的安全性和有效性。在这项研究中，全球 77 个中心共 359 名患者按 1:1 的比例随机分组，接受 Yescarta 单次输注治疗或既往二线标准治疗。Yescarta® 治疗显示出有显著统计学意义的临床优势，无事件生存期（EFS）的改善是既往标准二线治疗的四倍，延长 6.3 个月（8.3 个月 vs 2.0 个月）；接受 Yescarta® 治疗的患者两年内无疾病进展或无需其他癌症治疗的生存率是既往标准二线治疗的 2.5 倍（40.5% vs 16.3%），安全性可控。该研究数据已于 2021 年 12 月在美国血液学会（ASH）年会上公布，并同时发表在《新英格兰医学杂志》（NEJM）上。

首个 NCCN 作为 1 类推荐的 CAR-T 细胞药物

由于 Yescarta® 具有突出疗效，2022 年 3 月，美国国立综合癌症网络（NCCN）将其纳入弥漫性 LBCL 针对“12 个月内复发疾病或原发性难治性疾病”治疗的 1 类推荐，其也成为所有类型癌症治疗中被 NCCN 作为 1 类推荐的首个 CAR-T 细胞药物。

业界分析认为，此次获批是 CAR-T 细胞疗法发展中的一个里程碑，是 FDA 首次批准 CAR-T 药物替代多年使用的成熟既往标准治疗，标志着治疗模式的巨大变革，患者仅需接受一次输液治疗而不再是过去的一系列多步骤治疗，并且与既往标准治疗相比，CAR-T 治疗后患者生命质量显著改善。

在中国市场，复星凯特作为复星医药集团与美国 Kite 合资企业，取得 Yescarta® 技术授权以及商业化权利。2021 年 6 月份，国家药品监督管理局已正式批准该产品奕凯达®（阿基仑赛注射液）的新药上市申请，成为中国首个获批准上市的细胞治疗类产品，用于治疗既往接受二线或以上系统性治疗后复发或难治性 LBCL 成人患者。

5 种全球首批，2022 年第一季度 PMDA 获批新药速览

截止至三月底，日本独立行政法人医药品医疗器械综合机构（PMDA）

公布的 2022 年第一季度批准新药数为 56 个（PMDA 对于新药的定义是其有效成分、数量、用法、剂量、功效等与已批准药物有明显区别的药物，主要是含有新活性成分药物、新复方药物、新给药途径药物、新适应症药物、新剂型药物、新剂量药物等）。其中，含有新成分的新药有 22 个。根据药品治疗类别分类，新药获批数量最多的药物类别为抗肿瘤药、生殖系统用药及性激素和骨骼与肌肉用药，其数量分别为 13 个、11 个和 4 个。而含有新成分新药最多的药物类别为抗肿瘤药、消化系统用药和神经系统用药。



图 1：2022 年一季度 PMDA 新药治疗类别情况

在最热门的抗肿瘤类新药中，有 3 个是含有新成分的新药，含新药在内获批最多的为单抗类药物、靶向小分子类抗肿瘤药以及烷化剂类抗肿瘤药。在 13 个新药中，在我国，selpercatinib 为申报上市，纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、帕妥珠单抗为进口上市，asciminib、sotorasib 为申报临床阶段，福奈妥匹坦无申报及上市信息，其余新药在我国国内均有同品种国产品上市，具体药物见下表（其中标黄的为新成分新药）。

表 1：抗肿瘤药及其情况

治疗大类	治疗小类	药品通用名	英文通用名	企业
抗肿瘤药	靶向小分子药物	selpercatinib	selpercatinib	Eli Lilly Japan KK
抗肿瘤药	靶向小分子药物	仑伐替尼	lenvatinib	Eisai Co Ltd
抗肿瘤药	放化疗保护剂	福奈妥匹坦	fosnetupitant	Taiho Pharmaceutical Co Ltd
抗肿瘤药	激素	来曲唑	letrozole	Novartis Pharma KK
抗肿瘤药	抗癌症免疫调节剂	纳武利尤单抗	nivolumab	Ono Pharmaceutical Co Ltd
抗肿瘤药	抗癌症免疫调节剂	帕博利珠单抗	pembrolizumab	MSD KK
抗肿瘤药	抗癌症免疫调节剂	帕妥珠单抗	pertuzumab	Chugai Pharmaceutical Co Ltd
抗肿瘤药	抗癌症免疫调节剂	曲妥珠单抗	trastuzumab	Chugai Pharmaceutical Co Ltd
抗肿瘤药	其它抗肿瘤药	asciminib	asciminib	Novartis Pharma KK
抗肿瘤药	其它抗肿瘤药	sotorasib	sotorasib	Amgen KK
抗肿瘤药	其它抗肿瘤药	贝伐珠单抗	bevacizumab	Nichi-Iko Pharmaceutical Co Ltd
抗肿瘤药	烷化剂	苯达莫司汀	bendamustine	SymBio Pharmaceuticals Limited
抗肿瘤药	烷化剂	环磷酰胺	cyclophosphamide	Shionogi & Co Ltd

在 PMDA 公布的一季度新药中，有 5 个新成分新药是全球首次在日本批准上市。

表 2：全球上市药物中日本首批药物

企业	药品通用名	药效分类	治疗大类
EA Pharma Co Ltd	carotegrast methyl	溃疡性结肠炎治疗药/ α 4 整合素抑制剂	消化系统用药
Idorsia Pharmaceuticals Japan Ltd	clazosentan	内皮素受体拮抗剂	神经系统用药
MSD KK	gefapixant	选择性 P2X3 受体拮抗剂/咳嗽治疗药	呼吸系统药物
Maruho Co Ltd	nemolizumab	人源化抗人 IL-31 受体 A 单克隆抗体	抗变态反应药物
Sanofi KK	olipudase α	重组酸性鞘磷脂酶缺乏症治疗药	消化系统用药

Carotegrast methyl 是 EAPharma (卫材) 开发的 α 4 整合素抑制剂的

前药，能够阻断炎症细胞表面的 $\alpha 4$ 整合素和消化管黏膜等血管内皮细胞的粘附分子，适用于对 5-氨基水杨酸（5-ASA）制剂治疗效果不理想的中度溃疡性结肠炎患者。

Clazosentan 是由 Idorsia 开发的治疗脑血管痉挛、脑梗死及脑梗死与动脉瘤术后脑缺血相关血管痉挛的内皮素受体拮抗剂。

Gefapixant 是由 MSD(默沙东)开发的首个治疗难治性慢性咳嗽(RCC)或不明原因慢性咳嗽（UCC）的选择性 P2X3 受体拮抗剂。

Nemolizumab 是 Chugai（中外）最初开发的人源化抗人 IL-31 受体 A 单克隆抗体，适用于治疗现有治疗效果不理想情况下的过敏性皮炎伴随的瘙痒。有报告称 IL-31 是瘙痒诱导细胞因子，与过敏性皮炎患者的瘙痒有关。

Olipudase α 是 Sanofi（赛诺菲）开发的第一个世界上成人及儿童酸性鞘磷脂酶缺乏症（ASMD）非中枢神经病变的治疗药。

此外，在 2022 年一季度新药数据中，共有 38 家企业获批新药。其中，抗肿瘤类新药有 11 家企业获批，生殖系统用药及性激素类新药有 7 家企业获批。

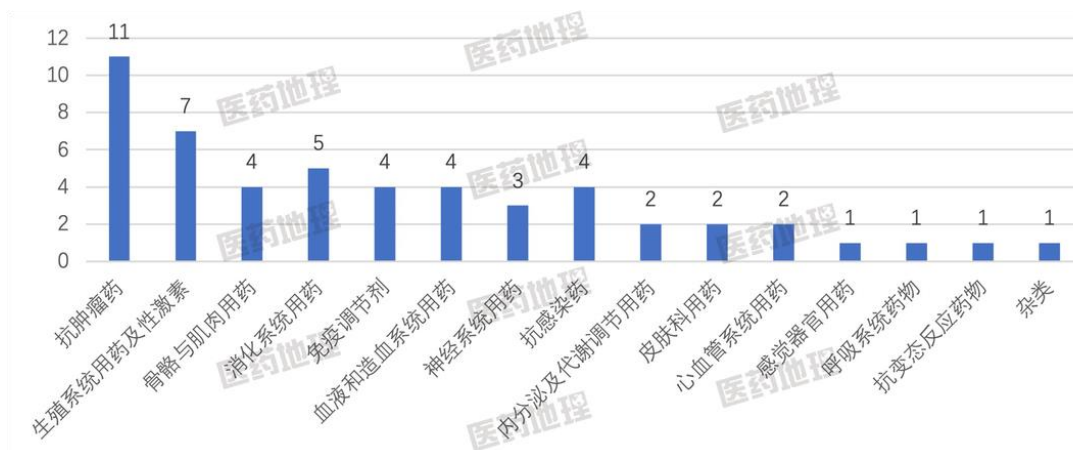


图 2：2022 年一季度 PMDA 获批新药企业数及治疗类别情况

在所有获批企业中，获批新药数最多的企业是 Chugai（中外）、Bayer（拜耳）、Nobelpharma（诺贝仁制药）、Novartis（诺华）和 Pfizer（辉瑞），Chugai（中外）和 Nobelpharma（诺贝仁制药）获批 4 个新药，其余三家获批 3 个新药。具体药物见下表（其中标黄的为新成分新药）。

表 3：获批新药数前五企业及其新药情况

企业	药品通用名	药效分类	治疗大类
Chugai Pharmaceutical Co Ltd	帕妥珠单抗	抗肿瘤药/抗 HER2 人源化单克隆抗体	抗肿瘤药
Chugai Pharmaceutical Co Ltd	曲妥珠单抗	抗肿瘤药/抗 HER2 人源化单克隆抗体	抗肿瘤药
Chugai Pharmaceutical Co Ltd	托珠单抗	人源化抗人 IL-6 受体单克隆抗体	骨骼与肌肉用药
Chugai Pharmaceutical Co Ltd	faricimab	眼科用 VEGF 抑制剂 人源化抗 VEGF/抗 Ang-2 双特异性单克隆抗体	感觉器官用药
Nobelpharma Co Ltd	炔雌醇+左炔诺孕酮, 复方	痛经治疗药	生殖系统用药及性激素
Nobelpharma Co Ltd	雌二醇+炔诺酮, 复方	痛经治疗药	生殖系统用药及性激素
Nobelpharma Co Ltd	雌二醇+炔诺酮, 复方	痛经治疗药	生殖系统用药及性激素
Nobelpharma Co Ltd	滑石	胸膜固定术治疗药	其它治疗用产品
Bayer Yakuhin Ltd	雌二醇	口服雌二醇制剂	生殖系统用药及性激素
Bayer Yakuhin Ltd	屈螺酮+炔雌醇, 复方	子宫内膜异位症相关疼痛/痛经治疗药	生殖系统用药及性激素
Bayer Yakuhin Ltd	非奈利酮	非甾体选择性盐皮质激素受体拮抗剂	心血管系统用药
Novartis Pharma KK	环孢素	免疫抑制剂(钙调磷酸酶抑制剂)	免疫调节剂
Novartis Pharma KK	来曲唑	芳香酶抑制剂	抗肿瘤药
Novartis Pharma KK	asciminib	抗肿瘤药/酪氨酸激酶抑制剂 (ABL 肉豆蔻酰口袋结合抑制剂)	抗肿瘤药
Pfizer Japan Inc	新型冠状病毒 mRNA 疫苗	病毒疫苗	抗感染药
Pfizer Japan Inc	somatrogon	长效重组人生长激素制剂	内分泌及代谢调节用药
Pfizer Japan Inc	奈玛特韦+利托那韦, 复方	抗病毒药	抗感染药

从 2022 年第一季度获批新药数据中可以看出, Chugai (中外) 涉及的领域比较多, 涉及抗肿瘤、骨骼与肌肉和眼科多个领域。Bayer (拜耳) 和 Nobelpharma (诺贝仁制药) 主要的开发重点则是在生殖系统用药及性激素类药物。Novartis (诺华) 集中于抗肿瘤药和免疫调节剂类药物的开发, 而 Pfizer (辉瑞) 在抗感染类药物中比较突出。(以上数据均来自 CPM 中国新药研发监测数据库)

遗传性血管水肿(HAE)新药！武田 Takhzyro(拉那芦人单抗)2-12 岁儿科 3 期临床研究成功!

武田制药 (Takeda) 近日宣布, 评估 Takhzyro (lanadelumab, 拉那芦人单抗注射液) 在 2 岁至 12 岁以下遗传性血管水肿 (HAE) 儿童患者中安全性和药代动力学的 3 期 SHP643-301 研究 (SPRING, NCT04070326) 已经完成, 并且达到其目标。

SHP643-301 是一项多中心、开放标签 3 期研究, 在 2-12 岁 HAE 儿科患者中开展, 旨在评估 Takhzyro 预防 HAE 急性发作的安全性、药代动力学(PK)、药效学和临床活性/结果。在该研究的 52 周治疗期内, 年龄在 2 岁至 6 岁以下的儿童接受每 4 周一次 (Q4W) 150mg 剂量 Takhzyro、6 岁至 12 岁以下的儿童接受每 2 周一次 (Q2W) 150mg 剂量 Takhzyro。

该研究已经完成。数据显示 Takhzyro 在 2 岁至 12 岁以下儿科患者中的安全性与在 12 岁及以上患者中开展的临床项目一致, 没有发生严重不良事件, 也没有患者因不良事件退出研究。此外, 该研究还成功达到了评估 Takhzyro 在预防 HAE 发作方面的临床活性/结果以及描述 Takhzyro 在 2 岁至 12 岁以下儿童患者中药效学特征的次要目标。

武田制药将与全球的监管机构讨论这些数据, 并计划根据该研究的数据在本财年提交 Takhzyro 用于治疗 2 岁至 12 岁以下 HAE 儿童的监管申请文件。

遗传性血管水肿 (HAE) 是一种罕见的遗传性疾病, 可导致身体各个部位 (包括腹部、面部、足部、生殖器、手部和喉咙) 反复发作的水肿-肿胀。肿胀会使人虚弱和疼痛。阻塞气道的发作可能导致窒息, 并可能危及生命。据估计, 全世界每 50000 中就有 1 人患有 HAE, 该病常常被低估、诊断不足和治疗不足。

Takhzyro 是第一个被批准治疗 HAE 的单抗类药物, 于 2018 年 8 月批准上市, 适应症为: 用于 12 岁及以上 HAE 患者, 常规预防 HAE 发作。Takhzyro 不适用于 HAE 发作的急性治疗。Takhzyro 是一种全人单抗, 可特异性结合并抑制血浆激肽释放酶的活性。该药利用重组 DNA 技术在中国仓鼠卵巢细胞

胞（CHO）中产生。

Takhzyro 通过皮下注射给药，在 HAE 患者体内的半衰期为 14 天，经过医疗专业人员的培训后，由患者自己给药或由护理人员给药，可在 1 分钟或更短时间内完成注射。用药方面，Takhzyro 的推荐起始剂量为每 2 周 300mg。在接受治疗病情控制良好无发作的患者中，可以考虑每 4 周 300mg 剂量，特别是在低体重的患者中。根据区域授权，Takhzyro 可作为 300mg 剂量小瓶或预充式注射器提供。

国内动态

中国生物、科兴生物奥密克戎新冠疫苗获批进入临床

4 月 26 日，国药集团中国生物和科兴控股生物技术有限公司，基于奥密克戎变异株研制的新冠病毒灭活疫苗于同日分别获得国家药品监督管理局的临床批件。

有业内人士指出，此次两款疫苗获批有助于尽快遏制奥密克戎变异株在国内的大范围传播。

上海市疾控中心副主任孙晓冬在 4 月 26 日举行的上海市新冠肺炎疫情防控工作的第 165 场新闻发布会上指出，截至目前，上海市疾控中心病毒基因测序结果显示，导致本轮本土疫情的新冠病毒，绝大部分为奥密克戎 BA.2 型和 BA.2.2 型。具有：传播速度快、传播力强、隐匿性强的特点。

据中国生物官微消息，中国生物将采用随机、双盲、队列研究的形式，在已完成 2 或 3 剂新冠疫苗接种的 18 岁及以上人群中进行序贯免疫临床研究，评价奥密克戎变异株新冠病毒灭活疫苗的安全性和免疫原性。

国药集团中国生物在前期已上市原型株新冠灭活疫苗和完成贝塔、德尔塔变异株灭活疫苗研发的基础上，第一时间从香港大学引进奥密克戎变异毒株，2021 年 12 月 9 日迅速启动了奥株灭活疫苗研发。

官微信息显示，其奥密克戎变异株新冠病毒灭活疫苗可以针对奥株及多种变异株产生高滴度中和抗体。

今年 3 月 3 日，北京生物制品研究所、武汉生物制品研究所同香港研究机构确定临床方案及相关细节，3 月 26 日和 30 日分别获得中国药品食品检定研究院的检定合格报告。

4 月 1 日，其向香港卫生署提交了临床申请资料，4 月 12 日获得伦理批件，4 月 13 日获得临床研究批件，成为全球最早获批进入临床的奥密克戎株灭活疫苗。

根据科兴生物官微显示，2021 年 12 月 5 日，科兴生物获得新冠病毒奥密克戎变异株感染者鼻咽拭子标本，并与中国医学科学院医学实验动物研究所秦川教授团队合作开展了病毒分离和全基因测序工作。4 天后，科兴生物引进了香港大学分离的新冠病毒奥密克戎变异株样本。动物模型研究结果显示，科兴生物的奥密克戎变异株灭活疫苗在试验动物中安全有效。

今年 1 月 30 日，科兴生物开始向国家药监局药审中心（CDE）滚动提交申请临床试验的预审评资料，于 4 月 15 日完成全套注册申报资料纸质版和电子版的提交，正式向 CDE 申请临床试验。

与此同时，从 2 月底开始，科兴生物陆续向中国大陆地区以外的多个国家和地区提交奥密克戎变异株灭活疫苗的临床申请。

4 月 14 日，科兴生物基于奥密克戎变异株研制的新冠病毒灭活疫苗在香港特区获得临床批件。

开拓药业新冠口服药普克鲁胺对中高龄轻中症新冠患者 100% 有效

2022 年 4 月 6 日，开拓药业公布其自主研发的新冠口服药普克鲁胺治疗轻中症的全球多中心 III 期临床试验（NCT04870606）最终分析结果。

数据显示，普克鲁胺有效降低新冠患者（主要受 Delta 和 Omicron 变异株感染）的住院/死亡率，特别是对于服药超过 7 天的全部患者，以及伴有高风险因素的中高龄新冠患者达到 100%保护率，具有统计学显著性。同时，普克鲁胺可以显著降低新冠病毒载量，改善相关新冠症状。普克鲁胺用药的安全性也进一步得到验证（适用于 18 岁以上成年男女）。

目前，全球有两款新冠口服药获批上市，包括默沙东的 Molnupiravir、

辉瑞的 Paxlovid，国内尚未有自主研发的新冠口服药获批。

不同于现有的新冠口服药物的作用机制，开拓药业的普克鲁胺是一款 ACE2 和 TMPRSS2 降解剂，其对新冠感染的整个周期（包括早期和中后期）均有很好的疗效。

上述最终分析结果是基于一项随机、双盲、安慰剂对照（1:1）、全球多中心的 III 期注册性临床试验，共纳入 733 名轻中症新冠患者（其中 727 名来自美国），每日口服一次 200mg 普克鲁胺或者安慰剂，连续用药 14 天，两组均给予标准治疗。入组的受试者首次出现新冠症状不超过五天，无论是否伴有风险因素，以及不排除接种过新冠疫苗的受试者入组。

该试验的研究终点包括截至第 28 天未发生住院 ≥ 24 小时或因外周血氧饱和度（SpO₂） $\leq 93\%$ 而吸氧 ≥ 24 小时或死亡的受试者百分比；28 天内受试者住院或因外周血氧饱和度 $\leq 93\%$ 导致吸氧 ≥ 24 小时或死亡的发生率；基线至第 28 天病毒载量变化以及安全性评估等。

具体来说，在疗效数据方面，普克鲁胺可有效降低新冠患者住院/死亡率，特别是对于服药超过 7 天的全部患者，以及伴有高风险因素的中高年龄新冠患者达到 100% 保护率。同时，普克鲁胺可以显著降低新冠病毒载量，改善相关新冠症状。

普克鲁胺可有效降低住院/死亡率

- 在所有随机且服药至少 1 天的受试者中 (N=730)，对照组及普克鲁胺组的住院事件数分别为 8 例（含一例死亡）及 4 例（无死亡），相应保护率为 50%（所有受试者均因新冠住院）；
- 在完成服药大于 1 天的受试者中 (N=721)，对照组及普克鲁胺组的住院事件数分别为 7 例（含一例死亡）及 2 例（无死亡），相应保护率为 71%；
- 在完成服药大于 7 天的受试者中 (N=693)，对照组及普克鲁胺组住院事件数分别为 6 例（含一例死亡）及 0 例（ $p < 0.02$ ），相应保护率为 100%。

普克鲁胺在伴有高风险因素的受试者中（特别是中高年龄组），能显著降低住院/死亡率

- 年龄 ≥ 50 岁并伴有肥胖的受试者，普克鲁胺可显著降低住院/死亡率（ $p < 0.02$ ），相应保护率为 100%；普克鲁胺组无住院或死亡。

- 年龄 ≥ 60 岁受试者（无论有无基础疾病），普克鲁胺可显著降低住院/死亡率（ $p < 0.02$ ），相应保护率为 100%；普克鲁胺组无住院或死亡。
- 年龄 ≥ 60 岁且伴有至少一个基础疾病（例如肥胖、糖尿病、高血压等）的受试者，普克鲁胺可显著降低住院/死亡率（ $p < 0.02$ ），相应保护率为 100%；普克鲁胺组无住院或死亡。

普克鲁胺可显著持续降低新冠病毒载量

- 相对于对照组，普克鲁胺治疗组从给药第 3 天到第 28 天，可显著持续降低新冠病毒载量（第 3 天及第 28 天， $p < 0.01$ ）。

普克鲁胺可改善新冠相关症状

- 症状改善方面，普克鲁胺组较对照组可更好地改善新冠肺炎的部分相关症状如发热、气短、咳嗽，且改善持续优于对照组到至少第 28 天。

在安全性数据方面，普克鲁胺用药的安全性也进一步得到验证（适用于 18 岁以上成年男女）。

整个试验过程中，不良事件发生率分别为对照组 7.9%及普克鲁胺组 9.6%，其中大部分为轻度，最常见的不良事件为眩晕（对照组及普克鲁胺组均为 1.1%），其余任何一种不良事件发生率均 $< 1\%$ 。研究中未发生任何严重不良事件。

开拓药业自己主导的这一 III 期临床试验数据也再次验证了此前公布的普克鲁胺在巴西由研究者发起的试验结果。

开拓药业表示，接下来将积极推进向中国、美国及其他国家和地区的国家药物监督机构申请紧急用药 EUA 许可。

连花清瘟的「神秘面纱」，应该让科研数据来「揭开」！

上海的新冠疫情仍未结束，物资短缺问题依然存在，很多上海市民反映收到了派发的连花清瘟胶囊，但对该药的抗病毒能力存疑。北京大学教授、北京生命科学研究所研究员饶毅表示：“如果连花清瘟从未被严格证明有效，强行派送这种药物就是害了等待必需物资和药品的群众。”素有“娱乐圈纪检委”称号的王思聪，在微博发文“证监会应严查以岭药业。现在在中国能看到一个严谨、敢于求证、有良心、敢说真话的媒体，实在

实在是太难了。”那么莲花清瘟胶囊抗病毒在科学上有没有依据？本文做了梳理。

莲花清瘟胶囊诞生背景及理论依据

莲花清瘟颗粒（胶囊）是2003年“非典”时期由中国军事医学科学院针对抗新型冠状病毒 SARS 开发的，由在临床治疗流感方面具有悠久历史的两种经典中药方剂麻杏石甘汤和银翘散发展而来，其抑制 SARS-CoV 病毒的半数有效浓度（IC50）为 0.09 mg/mL，治疗指数为 40.33，可明显抑制 SARS 病毒的复制，也是为数不多有证据表明具有抗 SARS-CoV 作用的中药之一[1]。网络上传言 14 天研发出莲花清瘟，只是空穴来风。

通过查阅莲花清瘟胶囊说明书发现该药由连翘、金银花、麻黄、苦杏仁、石膏、板蓝根、绵马贯众、鱼腥草、藿香、大黄、红景天、薄荷脑、甘草 13 味药材组成，功能主治：清瘟解毒，宣肺泄热。用于治疗流行性感冒属热毒袭肺证，发热或高烧，恶寒，肌肉酸痛，鼻塞流涕，咳嗽，头痛，咽干咽痛，舌偏红，苔黄或黄腻等（图 1）。

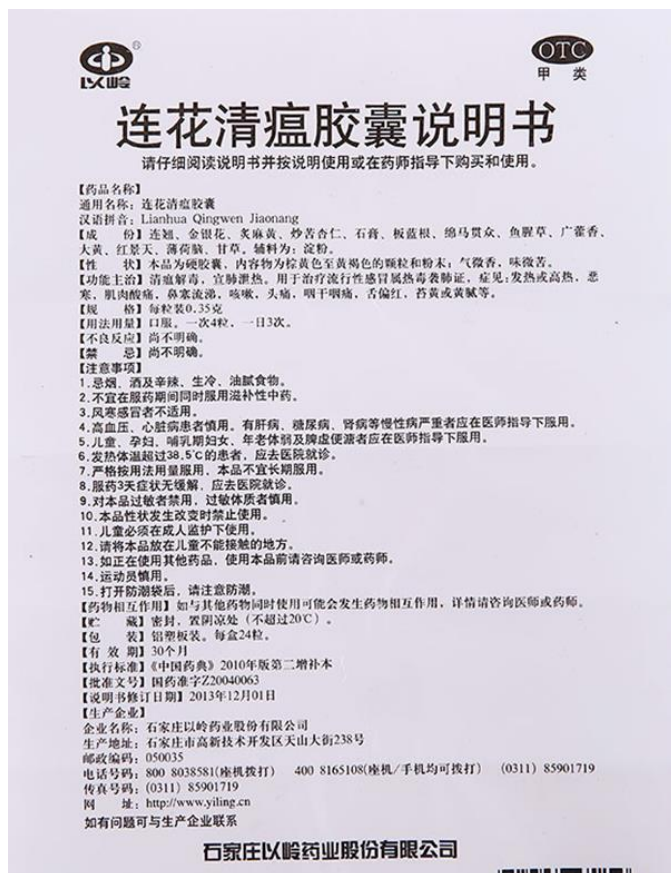


图 1 莲花清瘟胶囊说明书（图源：新浪微博）

从中医角度来看，莲花清瘟胶囊针对 COVID-19“疫毒外侵，热毒袭肺”的病机特点，能够发挥其宣肃肺气、清化痰热、解毒活血的功效，缓解 COVID-19 患者初期的发热、呼吸道症状，同时达到卫气同治、表里双解、整体调节的治疗效果，有助于阻断患者较快进入“炎症风暴”。

体外研究：莲花清瘟具有抗新冠病毒能力

2022 年 3 月，中国疾病预防控制中心研究团队针对莲花清瘟颗粒等 8 种中药体外抗新型冠状病毒活性以及细胞毒性进行了研究[2]。

体外细胞模型实验发现：

- 1、有 6 种药物对细胞毒性较小，而六神丸和藿香正气水对细胞的毒性较大；
- 2、除了莲花清瘟对新型冠状病毒有一定的抑制作用外，其他药物在该浓度下，对新型冠状病毒没有抑制作用；
- 3、莲花清瘟在体外有很好的抗病毒活性，其 EC₅₀ 为 0.43 mg/mL，SI 大于 4.65（表 1）；
- 4、在显微镜下发现莲花清瘟能明显改善细胞状态，抑制因为病毒导致的细胞病变。

表 1 8 种中药的细胞毒性和抗病毒作用

药名	制造商	批号	CC ₅₀ , mg/ml	EC ₅₀ , mg/ml	SI
莲花清咳片	以岭药业	A1911001	>2	>1	
莲花清瘟颗粒	以岭药业	C14000056172	>2	0.43	>4.65
葛根汤颗粒	瑞阳制药	20200522	>4	>1	
小柴胡颗粒	云南海洋药业	181004	>4	>1	
小青龙颗粒	四川泰乐制药	191211	>4	>1	
六神丸	上海雷允上药业	190703	0.87	-	
藿香正气水	四川依科制药	190318	0.23 μL/mL	-	
黄连上清丸	北京同仁堂	17015957	5.5	>1	
瑞德西韦	吉利德公司	1809249	>100 μM/mL	0.7 μM/mL	>142

数据来源：[2] | 制表：生物探索编辑团队

2022 年 1 月，甘肃中医药大学研究团队探讨了莲花清瘟胶囊治疗新冠肺炎的网络药理学基础[3]。

结果发现：

- 1、莲花清瘟颗粒中芹菜素、桔皮素、刺槐素、去甲麻黄碱、甘草查耳酮、

大黄素甲醚、血清素与 SARS-CoV-2 的 S 蛋白具有较高亲和力，有 10 种药材归肺经；

2、“药材-化合物-靶点”网络模型中包含 12 种药材、184 个化合物、145 个作用靶点。聚类分析得到 51 种关键性成分，主要为黄酮、黄酮苷、甾醇、蒽醌。GO 功能富集分析得到 554 个条目，KEGG 通路富集分析得到 33 条信号通路。

莲花清瘟颗粒中芹菜素、桔皮素、刺槐素等多种黄酮类成分能与 SARS-CoV-2 的 S 蛋白结合阻止病毒的入侵，并与 HARS、PIK3R1、AKT1、ESR2、PTGS2、HSP90AA1 结合调控免疫、炎症等信号通路来减轻炎症反应。

2021 年 12 月，国家呼吸系统疾病临床研究中心和广州医科大学等研究团队在 *Pharmacological Research* 发表题为“Lianhuaqingwen exerts anti-viral and anti-inflammatory activity against novel coronavirus (SARS-CoV-2)”的文章（图 2）[1]。研究人员通过使用 CPE（Cytopathic Effect）和斑块减少测定法在 Vero E6 细胞中评估莲花清瘟对 SARS-CoV-2 的抗病毒活性；在透射电子显微镜下观察莲花清瘟对病毒粒子形态的影响；通过实时定量 PCR 测定法测量 Huh-7 细胞中 SARS-CoV-2 感染后的促炎细胞因子表达水平。



图 2 研究结果（图源：[1]）

结果发现：

- 1、莲花清瘟显著抑制 Vero E6 细胞中 SARS-CoV-2 的复制；
- 2、莲花清瘟显著降低 mRNA 水平促炎细胞因子（TNF- α 、IL-6、CCL-2/MCP-1 和 CXCL-10/IP-10）的产生；

3、连花清瘟处理导致细胞中病毒粒子的异常颗粒形态。

临床研究：连花清瘟降低新冠感染率

2021年11月，河北省总队医院医学影像科与河北医科大学第二医院呼吸与危重症医学科研究团队在 Evid Based Complement Alternat Med 发表题为“Efficacy and Safety of Lianhuaqingwen Capsules for the Prevention of Coronavirus Disease 2019: A Prospective Open-Label Controlled Trial”的研究成果[4]。结果发现连花清瘟在降低密接感染中，作用不大，但可有效降低次密接感染。



图3 研究成果（图源：[4]）

此项研究招募了 1976 名 COVID-19 密切接触者(包括二级密切接触者)，给予治疗组 (n=1101) 服用连花清瘟胶囊，剂量为每次 4 粒，每日 3 次，连续 14 天。对照组 (n=875) 不予用药，正常隔离观察。两组患者的一般治疗均依据冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第八版）。通过鼻咽拭子检测新冠病毒核酸，统计阳性率。

结果发现：

- 1、治疗组核酸检测阳性率显著低于对照组（分别为 0.27%和 1.14%；均数差：-0.87%；95% CI：-1.83~-0.13；）；
- 2、针对不同密切接触状态的受试者，在密切接触者中，治疗组和对照组核酸检测阳性率差异无统计学意义（分别为 6.45%和 11.43%；）。在二次密

切接触者中，治疗组核酸检测阳性率显著低于对照组（分别为 0.09%和 0.71%；）；

3、没有报告严重的不良事件。

2021 年 5 月，钟南山院士团队联合河北医科大学以岭医院研究团队在 *Phytomedicine* 发表题为“Efficacy and safety of Lianhuaqingwen capsules, a repurposed Chinese herb, in patients with coronavirus disease 2019: A multicenter, prospective, randomized controlled trial”的研究成果[5]。结果发现与常规治疗组相比，服用连花清瘟胶囊的患者在 14 天内的临床症状消失率更高，CT 好转率与病毒核酸检测转阴等指标显著提高。



图 4 研究成果（图源：Phytomedicine）

该项研究招募了 284 名新冠感染者，并均分两组（连花清瘟治疗组和对照组）。

结果发现：

- 1、连花清瘟治疗组的康复率明显高于对照组（91.5%vs82.4%， $P=0.022$ ）；
- 2、连花清瘟治疗组症状恢复的中位时间明显缩短（中位数：7 天 vs10 天， $P<0.001$ ）；
- 3、连花清瘟治疗组的发热（2 天 vs3 天）、疲劳（3 天 vs6 天）和咳嗽（7 天 vs10 天）的恢复时间显著缩短（所有 $P<0.001$ ）；

4、连花清瘟治疗组的胸部 CT 表现的改善率（83.8%对 64.1%， $P < 0.001$ ）和临床治愈率（78.9%vs66.2%， $P = 0.017$ ）较高；

5、在转为重症病例的比率或病毒检测结果方面没有差异（均 $P > 0.05$ ）；

6、没有报告严重的不良事件。

从非典到流感再到新冠肺炎，连花清瘟胶囊的身影无处不在。人们对连花清瘟的质疑也起伏不断，这一切归因于无法说明的中药药理，无法解释的“万金油”效应。新冠肺炎期间，中医中药的抗疫效果，有目共睹，但连花清瘟的实际药效未被严格证明，加上以岭药业的商业属性，自然而然会使大众产生疑虑。

西医的理论在适配中医研究时障碍重重，比起西医的立竿见影，中医的治疗显得“慢工细活”，无法言明的中药化学成分和不良反应，也让众多习惯西医治疗的人们存有疑虑。科学虽然不能解答所有问题，但科学会告诉我们部分真相。最近的科学研究数据反馈连花清瘟的确具有抗新冠病毒的能力，但在治疗新冠方面，仍需要进一步科学研究证实。

你的睡眠质量达标吗？睡眠障碍，正在折磨 3 亿中国人

十九大报告中提出“健康中国”发展战略，国家卫健委 2019 年发布《健康中国行动（2019-2030 年）》，将睡眠健康纳入主要行动指标，正式提出中国的睡眠时长标准，被称为“睡眠国标”，成年人日均睡眠时间 7-8 小时，小学生、初中生、高中生日均睡眠时间分别大于等于 10 小时、9 小时、8 小时。但是，日常生活中，国人的睡眠时长远未达标，睡眠质量堪忧。根据中国睡眠研究会的睡眠研究报告显示，我国超 3 亿人存在睡眠障碍，睡眠健康问题亟待关注。

睡眠周期交替的秘密：多巴胺启动快速眼动睡眠

近日，日本筑波大学 Takeshi Sakurai 研究团队以 GRAB-DA 多巴胺荧光探针技术为依托，揭示了多巴胺作用于杏仁核中表达多巴胺受体 D2(Drd2)的神经元，能够诱发快速眼动睡眠，说明多巴胺信号在启动快速眼动睡眠中起着关键作用，并且为睡眠周期的产生提供了神经元基础[1]。相关研究成果以“Rapid eye movement sleep is initiated by basolateral amygdala

dopamine signaling in mice” (图 1) 为题，发表在 Science 上。



图 1 研究成果 (图源: Science)

GRAB-DA 是一种多巴胺荧光探针，通过光纤记录系统动态，观察小鼠在睡眠-觉醒期基底外侧杏仁核(BLA)、伏隔核(NAc)、内侧前额叶皮层(mPFC)核下丘脑外侧区(LHA)区域多巴胺的浓度。借助多巴胺荧光探针，研究人员发现小鼠从非快速眼动睡眠到快速眼动睡眠过渡期间存在三种多巴胺动态模式(图 2)：

- ①在 BLA 区，非快速眼动睡眠期过渡到快速眼动睡眠期，多巴胺水平出现短暂升高，并且在快速眼动睡眠期间下降；
- ②在 NAc 中，多巴胺水平在非快速眼动睡眠期过渡到快速眼动睡眠期升高，并且在快速眼动睡眠期间出现平均值略高的波动；
- ③在 mPFC 和 LHA 区域，非快速眼动睡眠过渡到快速眼动睡眠期间，多巴胺水平几乎没有变化，在快速眼动睡眠期间显著下降。

基于以上结果，研究人员通过光遗传学技术干扰多巴胺的释放，以监测非快速眼动睡眠期间 BLA 和 NAc 中多巴胺水平增加对小鼠睡眠-觉醒状态的影响。通过相关实验，研究人员发现：

- ①在非快速眼动睡眠期光激活 BLA 区域多巴胺神经元后促进小鼠短暂进入快速眼动睡眠，表明 BLA 区域多巴胺信号对小鼠进入快速眼动睡眠期发挥重要作用；
- ②在非快速眼动睡眠期间，光抑制 BLA 区域多巴胺 2 型受体(Drd2)阳性神经元后，促进小鼠短暂进入快速眼动睡眠期。

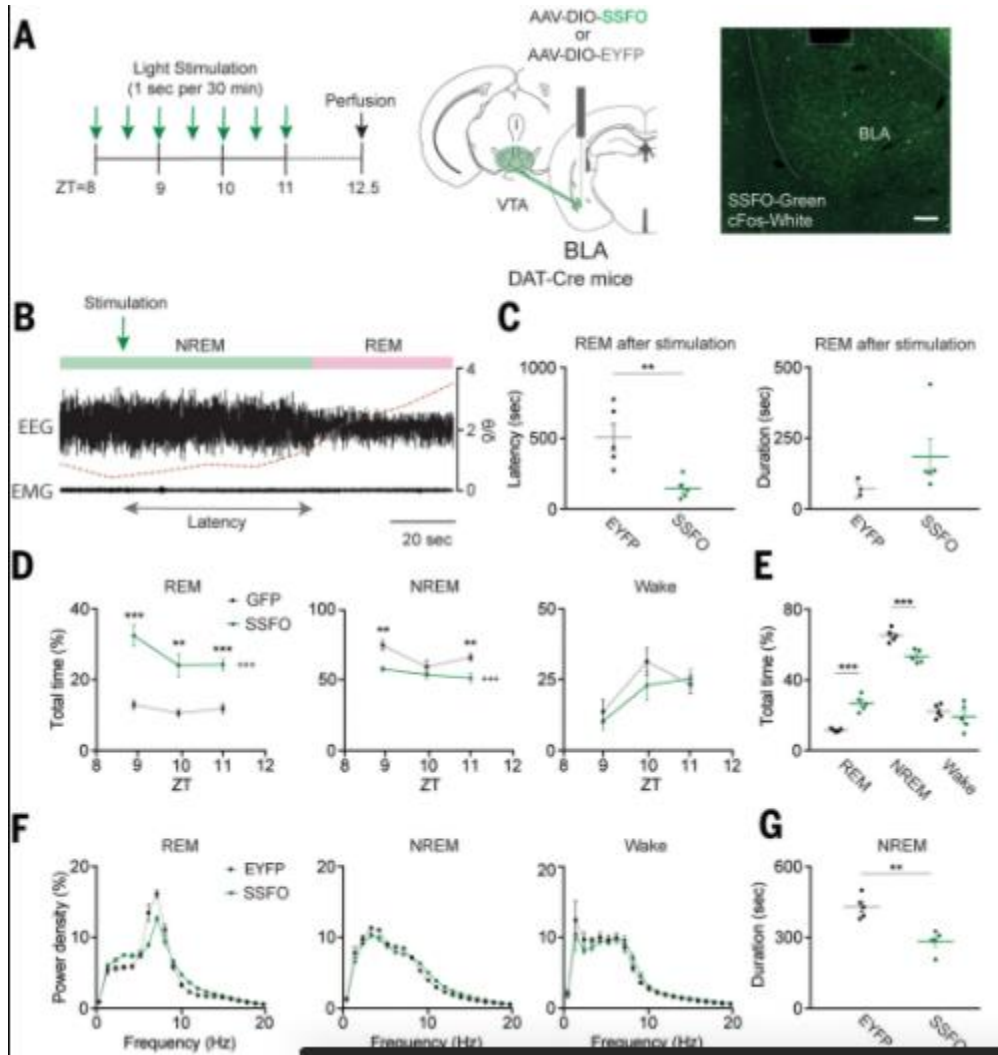


图 2 非快速眼动睡眠期间 BLA 中多巴胺的光遗传学激发诱导快速眼动睡眠（图源：Science）

另外，研究人员还发现当小鼠处于清醒状态时，BLA 中多巴胺水平的短暂增加会诱导猝倒的发生。因而，这项研究显示了 BLA 中多巴胺信号在管控快速眼动睡眠中的重要作用，同时，也揭示了猝倒的发生机制，有望成为潜在的睡眠障碍药物靶点。

3 亿人存睡眠障碍，催生千亿级助眠市场

《中国睡眠研究报告（2022）》显示，10 年来我国人均睡眠时长从 2012 年的 8.5 小时缩减到 2021 年的 7.06 小时，睡眠时长显著减少，入睡时间延后情况严重。另外，据中国睡眠研究会调查显示，中国成年人失眠发生率 38.2%，超 3 亿中国人有睡眠障碍，入睡困难成为最困扰国人的睡眠问题，占比高达 54.6%[2]。以上数据均表明睡眠障碍已成为国人需面临的重大困

扰。有挑战的地方，自然存在机遇，超 3 亿国人存在睡眠障碍，正在催生一个巨大的蓝海市场——睡眠经济。

一、国人睡眠健康意识提升，助眠需求迅速增长

根据京东消费及产业发展研究院发布的《2022 线上睡眠消费报告》显示，助眠的消费需求增长迅速：2021 年线上助眠类产品成交额同比增长 53%；县域农村助眠产品成交额同比增长 149%；2021 年 26-35 岁年龄段群体智能睡眠仪、睡眠呼吸机、智能床的成交金额分别同比增长 208%、167%和 106% [3]。从上述数据可以看出，国民睡眠亚健康是普遍性社会现象，同时，从迅速增长的助眠产品消费，也可以看出国人睡眠健康意识正在逐步提升，这将助力助眠需求迅速增长。

随着睡眠健康意识的不断提升，越来越多的消费者愿意为优质睡眠买单，助眠经济市场一片向好，各类助眠产品应运而生。数据显示，最受消费者欢迎的助眠产品包括助眠保健品、按摩器和理疗仪（图 3）。

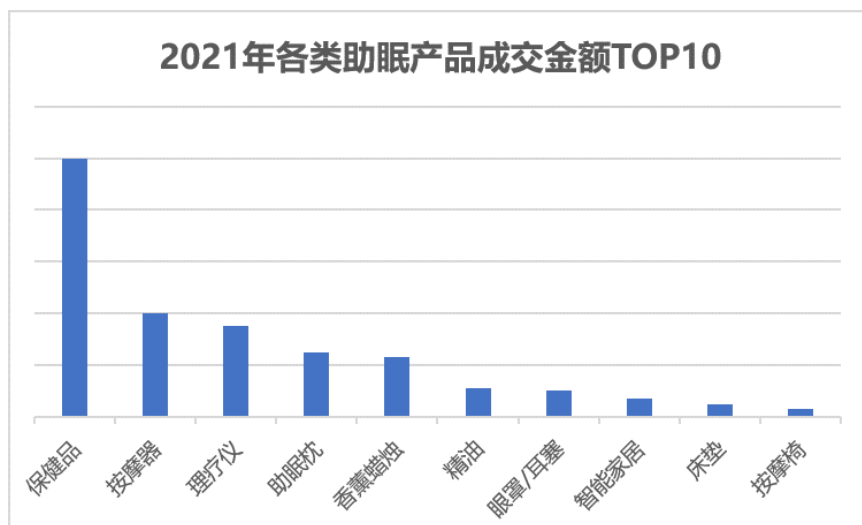


图 3 2021 年各类助眠产品成交金额 TOP10（数据来源：参考资料 [4] | 制表：生物探索编辑团队）

睡眠需求的不断增长，同时带动了细分市场的崛起，助眠产品逐渐呈现多样化，以褪黑素为代表的助眠类保健品销量增长迅速。根据京东销售情况显示，2021 年助眠类保健品成交额消费同比增长 2.1 倍 [3]。吃上褪黑素、点上香薰蜡烛、带上蒸汽眼罩、塞好防噪音耳塞，已然成为众多睡眠不佳者的“睡前四部曲”。

二、睡眠经济市场广阔，药物保健产品未来可期

如今社会生活节奏快、压力大，必然会带来日益严峻的睡眠问题，同时，新冠病毒的肆虐又使得社会情绪相对较为紧张，在此环境背景下，睡眠问题更是凸出。因此，睡眠问题在现代生活下的健康管理中将占据更显著的地位，社会生活的逐渐现代化也将促使国人更加关注睡眠健康。长期睡眠不健康很有可能会诱发其他各类疾病，需要及时进行治疗，因而药物保健类产品的潜力值得期待，睡眠药物以及保健品相关公司有望迎来市场红利。

部分人群的失眠症状是由其他精神类疾病引起，这时候就不能仅仅是将其当作睡眠问题进行治疗，甚至有可能会涉及其他精神疾病的药物需求，对症治疗才能有效解决睡眠问题。目前，临床上治疗失眠的药物主要包括苯二氮草受体激动剂（BZRAs）、褪黑素受体激动剂、食欲素受体拮抗剂和具有催眠效应的抗抑郁症药物。BZRAs 分为苯二氮草类药物（BZDs）和非苯二氮草类药物（non-BZDs），这两类药物的销售额不断增长；褪黑素受体激动剂也受到消费者的青睐，使用较多的是阿戈美拉汀，其销售量以及销售额均呈现快速增长态势；抗抑郁药物由于具有镇静作用，因此也具备一定助眠效果，加之当下抑郁症群体日渐增多，其也有巨大发展潜力。因而，目前来看助眠类药物将大有可为。另外，我国助眠保健品市场正处于初步发展阶段，渗透率有望快速提升。

护佑国人睡眠健康，药企研发在路上

3 亿国人存睡眠障碍，直接催生了一个千亿级市场，目前已有多家药企入局睡眠经济这一大健康赛道。

一、原基华毅：专注于神经系统领域原研药

2 月份，原基华毅一款睡眠-觉醒障碍 CNS 新药 HY010101 的临床试验申请获得 NMPA 批准。HY010101 是一款睡眠调节和节律调节药物，此次获准开展临床试验的适应症为非 24 小时睡眠-觉醒障碍。这款小分子药物是北京大学科研转化的候选新药项目，是一款 hPER2 磷酸化激酶抑制剂。

序号	受理号	药品名称	申请人名称	适应症	注册分类
1	CXHL2101709	HV010101胶囊	北京原基华毅生物科技有限公司	治疗非24小时睡眠-觉醒障碍	1
2	CXHL2101708	HV010101胶囊	北京原基华毅生物科技有限公司	治疗非24小时睡眠-觉醒障碍	1
3	CXHL2101707	HV010101胶囊	北京原基华毅生物科技有限公司	治疗非24小时睡眠-觉醒障碍	1

图 4 公示结果（图源：CDE）

原基华毅是一家专注于支持神经系统领域原研药从实验室研发、临床前研究、临床工艺设计到临床试验阶段全流程的新药孵化研发平台。化学药物是原基华毅研发管线之一，其中包括节律调节药物和睡眠调节药物，节律调节药物满足对调节时差的巨大需求，睡眠调节药物满足对于高质量睡眠和觉醒状态的巨大需求。根据其官网消息，原基华毅创新地建立了一个体外系统检测睡眠地新型药物研发体系，以寻找睡眠调节药物。

二、华熙生物：积极开辟助眠等功能性食品领域

华熙生物积极涉足助眠食品领域，积极推进生物活性物例如 GABA 等在食品领域的应用，并对此展开了研发工作，GABA 对焦虑和失眠的改善研究目前正处于小试阶段。

GABA 全称 γ -氨基丁酸，是人体内本身存在的一种非蛋白质氨基酸，对人体神经调节起着至关重要的作用，是高压群体的助眠帮手。长期处于兴奋状态的神经元细胞很难得到放松，而 GABA 对其能起到调节作用，它们就像一位“踩刹车”的信使，外源性 GABA 进入细胞后，通过与 GABA a 受体结合，提高细胞膜对阴离子的通透性，使细胞外阴离子（CL⁻）进入细胞内，让神经元细胞由兴奋变为静息状态。因而，当人体摄入 GABA 时，可以放松神经元和大脑，以此达到舒缓压力，改善睡眠的功效。

华熙生物率先投入了关于 GABA 的研究，从泡菜里面筛选到品种优良、稳定以及无毒无害的天然菌株——希氏乳杆菌作为发酵菌，开启了发酵法量产 GABA 之路。根据华熙生物研究院的研究，GABA 被证实能显著改善睡眠效果，该公司也进行了志愿者试验，试验数据显示，使用 GABA 能明显延长深度睡眠时间，缩短入睡时间，使大脑得到充分休息，进而舒缓焦虑，缓

解疲劳。华熙生物旗下功能性食品品牌“黑零”就有一款用于平衡情绪的“舒压系”食品，其 slogan 是“午夜带你 甜蜜飞行”，主要成分为 GABA。目前，华熙生物的助眠食品业务刚刚起步，营收占比并不高，但未来很有可能会打造出新的爆款增长点。

情绪困扰、生活压力、工作压力成为影响现代人睡眠不佳的主要因素，“一只羊、两只羊、三只羊……”每个夜晚，城市上空都会传来这些“深夜牧羊人”的心声。梦想很重要，但睡个好觉也很重要。愿你白天逐梦，夜晚做梦。