

随访数据显示, ELAD 对肝衰竭患者具有 3 年非肝移植生存率优势, 如果获得 SFDA 批准, ELAD 将成为世界首个上市的人工肝系统。

上市申请近 4 年未获批 VTI 披露 ELAD 临床数据

□本报记者 龙九尊

对于需要进行肝移植的患者来说, 等待的时间痛苦而漫长, 很多患者等不到供肝就死掉了。科学家从 20 世纪 80 年代起着手研发人工肝——一种体外装置, 通过它来暂时替代衰竭的肝脏功能, 从而为肝移植或者肝再生赢得时间。

5 月 9 日, 吉林敖东制药有限公司(以下简称“吉林敖东”)发布公告, 公司决定投资美国生命治疗公司 Vital Therapies, Inc. (以下简称“VTI”) 生物人工肝项目, 通过投资 200 万美元购买 VTI 5%-6% 的股权。

吉林敖东称, 本次投资为公司拓展生命科学和生物制药领域创造有利条件, 有利于公司增强竞争力。不过, VTI 于 2007 年 9 月向中国食品和药品监督管理局(SFDA) 递交生物人工肝(ELAD)上市申请后, 至今尚未获得批准, 这给外界留下了多种猜测的空间, 关于其临床效果的怀疑也见诸报端。

《科学时报》记者通过 VTI 在中国设立的子公司——威太尔医疗科技(北京)有限公司医学事务经理李铮获得了 ELAD 最近的临床数据。该临床数据显示, 3 年随访数据表明 ELAD 对肝衰竭患者具有非肝移植生存率优势, 且这一优势至少可维持 3 年。

临床数据: 生存率有优势

资料显示, ELAD 由四个含有 32000 根中空纤维的反应器组成, 和血液透析装置连接, 四个反应器的纤维外间隙培养有 440 克人体肝细胞。永生化的人体肝细胞可在此间隙中培养扩增, 患者的血浆流过特定孔径的中空纤维膜, 从而实现毒素和营养物质的双向输送。

李铮提供的临床试验结果显示, 入组的 49 例患者中, 治疗组 84 天的非肝移植生存率(transplant-free survival)为 65.6%(21/32), 对照组则为 11.1%(7/17); 3 年的非肝移植生存率, 治疗组为 43.8%(14/32), 对照组则为 17.6%(3/17)。

所谓非肝移植生存率, 是指在数据整理上, 不把后来进行肝移植而存活的病例统计进去。

试验的 84 天存活者中, 治疗组 9.5%(2/21) 死亡, 对照组 28.6%(2/7) 死亡, 治疗组 4.8%(1/21) 移植成功, 对照组的移植率为 0; 在 3 年随访中, 治疗组和对照组分别有 19.0%(4/21) 和 28.6%(2/7) 失访。

该临床结论认为, 3 年随访结果证实了与单纯的标准治疗相比, ELAD 具有 3 年非肝移植生存率优势, 同时也没有证据显示这些患者增加了患肿瘤的风险。

李铮透露, 这些临床数据和随访结果曾在海报的形式在 2010 年美国肝病研究学会(AASLD) 上进行披露。“这个(数据)是没有问题的。”

事实上, ELAD 的 III 期临床试验结果 2007 年就已经发表。北京佑安医院和解放军 302 医院为 ELAD 在中国进行 III 期临床试验的单位。

2006 年 2 月至 12 月间, 两家医院共对 48 例亚急性和慢加急性肝衰竭及肝功能不全患者展开临床试验。48

例患者按照 2:1 的比例随机分入治疗组和对照组。其中, 治疗组 33 例, 对照组 15 例, 对照组只进行血浆置换和血液滤过治疗, 治疗组除此之外接受 ELAD 生物人工肝治疗。

治疗及随访至 84 天的结果表明, 治疗组治愈好转 23 例(69.7%), 肝移植 1 例, 死亡 9 例。对照组治愈好转 7 例(46.7%), 肝移植 4 例, 死亡 4 例。对未进行肝移植的患者进行生存分析, Log-Rank 检验 P=0.05, Wilcoxon 检验 P=0.016, 提示治疗组生存率较对照组有明显升高的趋势。

两家医院联合撰写的《组合型 ELAD 生物人工肝治疗肝功能不全及衰竭病人的多中心、随机、对照、开放研究》论文发表在上述临床结果。这篇论文收录在《第三届全国重型肝病及人工肝血液净化学术年会论文集》中。

两家医院的临床结论认为, ELAD 生物人工肝细胞功能良好, 系统运行稳定, 总体安全性较好, 但 ELAD 生物人

工肝治疗也存在与一些体外循环持续抗凝相关的不良反应。

《科学时报》记者欲了解更多 ELAD 临床信息, 不过北京佑安医院相关人员婉拒了记者进一步采访的要求。

尽管 VTI 方面提供的数据及上述两家医院的临床报告初步证实了 ELAD 的临床效果, 不过, 也有专家认为其临床样本偏少, 因此对其临床结论持谨慎态度。

能否上市不确定

上述公告透露, ELAD 已经成功地完成了 6 个阶段的临床试验, 在中国完成了最后阶段临床试验。2007 年 9 月, VTI 向 SFDA 递交了上市申请。为获得美国生物制剂许可(BLA)及欧盟上市许可(MAA), 美国和欧洲地区的最后阶段临床试验也在进行。

吉林敖东认为, 本次投资为公司拓展生命科学和生物制药领域创造有利

条件, 有利于公司增强竞争力。不过, 吉林敖东提醒说, ELAD 项目能否获得 SFDA 或美国食品药品监督管理局批准存在较大的不确定性。

根据协议, 吉林敖东投资 200 万美元, 在交割后将拥有至少 5% VTI 全面摊薄的股份。VTI 将授予吉林敖东在首次交割后的 6 个月内追加 2500 万美元投资的购买权。该追加的投资将使得吉林敖东在交割后全面摊薄的基础上拥有 VTI 至少 30% 的股权。如果在 6 个月的追加投资的期限到期时, ELAD 尚未获得 SFDA 的批准, 双方将对购买权合适的延期时间进行协商。

目前全世界尚无生物人工肝上市, 如果 ELAD 获 SFDA 批准, 将成为首个上市的人工肝系统。国都证券援引一家机构的统计数据说, 中国约有 100 万以上的患者是 ELAD 人工肝的潜在用户, 若 10% 的患者接受人工肝技术治疗, 保守估计 ELAD 潜在市场空间在 200 亿元人民币左右。

推动养殖新品种开发 塑造完整产业链

“斑点鲢鱼引种与养殖研发报告会”在青岛召开

本报讯 5 月 12 日, “斑点鲢鱼引种与养殖研发报告会”在山东省海水养殖研究所良种繁育中心召开。山东省科技厅副厅长、青岛国家海洋科学研究中心主任李乃胜, 山东省海洋与渔业厅副厅长王伟杰, 部分海水鱼养殖专家及有关科研人员和养殖企业代表出席了报告会。

会议由山东省海水养殖研究所所长郑允允主持。课题负责人、山东省海水养殖研究所副所长郭文报告了斑点鲢鱼受精卵(发眼卵)的引进、人工育苗、养殖实验情况, 以及下一步拟采取的深入研发方式和产业化发展前景分析。

斑点鲢鱼又称尊贵鱼, 是由人工选育的大西洋鲢与虹鳟杂交培育而成的一系列三倍体鲢鱼。斑点鲢肉质细腻鲜美、口感独特、营养价值高、少刺、出肉率高, 是制作生鱼片、烟熏三文鱼的首选品种。郭文介绍, 斑点鲢

是广温、广盐性鱼类, 生存温度 0℃~26℃, 在 0~33 盐度范围内均能存活, 抗病力强, 生长速度快, 饲料转化率高, 经济效益十分可观, 特别适合我国北方养殖。2010 年 3 月从美国引进该鱼发眼卵 10 万粒, 人工繁育 7cm 以上鱼苗 8.9 万尾, 经多地海水与淡水养殖实验, 现每尾重达 1~2 公斤。预计今年六七月份成品鱼即可陆续上市销售。今年又引进发眼卵 70 万粒, 目前已培育 6~8cm 鱼苗 60 余万尾。实验证明, 该鱼在北方深海网箱养殖时, 夏季可以安全度夏, 冬季可以在网箱内自然越冬, 可解决目前北方众多海水网箱冬季闲置问题, 同时适合目前比较普遍的工厂化养殖方式, 是非常有希望带来我国海水鱼养殖又一新高潮的引进品种。

李乃胜指出, 山东半岛蓝色经济区发展, 首先要立足自主创新, 为山

东半岛蓝色经济区建设提供有力的科技支撑; 其次, 要突出山东特色, 为海水养殖发展新阶段做开路先锋。海水养殖新阶段的革命性体现在从单纯追求数量增长型到质量安全型的转变, 从粗放加工型到精深加工型的转变, 从粗放型养殖模式到生态环保型模式的转变, 实现这些转变首先需要新品种的有力支撑。大力推进新品种斑点鲢鱼的养殖及关联技术的深入研发, 对于支持山东省海水鱼类养殖, 尤其是深水网箱养殖业的发展, 将具有非常重要的意义。他表示, 从科技角度来说, 今后斑点鲢鱼的养殖发展, 重点应做好四个方面工作, 一是瞄准国家发展需求目标, 争取深入研发得到国家的支持; 二是以斑点鲢鱼研发为契机, 突出山东特色, 打造山东知名品牌; 三是努力塑造科技引领的完整产业链, 争取尽快完善关键技术, 把产业链向前、向后延伸, 注重

对产业的快速推动; 四是在斑点鲢鱼的深入研发中, 探索产学研结合的新模式。

王伟杰对该所与企业等单位联合进行斑点鲢鱼的引进与养殖研发工作表示了肯定与支持。他指出, 山东是海洋渔业大省, 海水养殖潜力很大, 从传统渔业向现代渔业发展离不开科学技术强有力的支撑。希望海洋科技工作者切实承担起这一重要责任, 不断加强科研探索, 抓住半岛蓝色经济区和现代渔业发展的良好机遇, 以坚定的信念努力开创渔业科技新局面。

我国知名海水鱼专家、中国海洋大学教授陈大刚对该鱼研发工作给予较高的评价, 对未来发展前景表示乐观。

会后, 参会人员到现场参观了该良种繁育中心斑点鲢鱼两年来的养殖生长情况。(廖洋 郑冰)

以生物科技为导向 创建行业领头军

山东瀚霖生物技术有限公司异军突起

山东瀚霖生物技术有限公司(以下简称“山东瀚霖”)成立于 2008 年 4 月, 是以石油副产品蜡油为主要原料, 利用生物发酵法生产长链二元酸系列产品及下游产品的研发、生产和销售的高新技术企业, 以自主创新的核心技术引领绿色化学生产。

长链二元酸市场潜力巨大

长链二元酸是指含有 10 个以上碳原子的直链二羧酸, 是合成尼龙工程塑料、高档热熔胶、高级润滑油、耐寒性增塑剂、高级香料、高温电介质、高级油漆和涂料等的主要原料, 被广泛应用于化工、轻工、农药、医药、液晶



材料、军工、航空航天等不同领域。近几年来, 国内外市场对长链二元酸的需求量达 20 万~30 万吨/年, 并以每年 20%~30% 的速度递增, 据研究机构预测, 10 年内, 国内外市场需求量将达到每年 40 万~60 万吨, 长链二元酸市场前景广阔, 市场空间巨大。

生物发酵法打造品牌优势

长链二元酸自然界中并不存在, 以往采取化学合成方法制取, 生产工艺复杂, 易燃易爆, 污染环境, 且成本高。中国科学院微生物研究所方院士、陈远董研究员为代表的两代专家经过 10 多年的努力, 发明了利用生物发酵法生产十一碳到十八碳的一系列长链二元酸, 生产工艺简单, 生产条件温和, 收益高, 成本低, 且没有环境污染。

山东瀚霖公司受让了中科院微生物所具有自主知识产权的微生物发酵法生产长链二元酸第三代专利技术, 并先后与其他科研院所合作建立了研发中心, 聘请陈远董为首席科学家, 依靠微生物所坚实的科研实力和人才资源, 大力推进长链二元酸项目建设。



路福祥、徐匡迪为瀚霖董事长曹务波颁发证书

2009 年 9 月 27 日, 山东瀚霖的产品通过了山东省省级成果鉴定, 专家一致认为, 该产品科技含量高, 产品用途广, 节能环保好, 经济效益高, 工艺技术处国际领先水平。2009 年, 山东瀚霖在京举行产品研讨会, 国际国内行业知名的大企业, 如拜耳、杜邦、巴斯夫、马士达、中国神马、北京超赛、国际香料香精等几十家到会, 现场订货意向达几万吨。

目前, 山东瀚霖是国内生产能力最大的长链二元酸企业, 项目分三期建设, 一期投资 7 亿建起 1 万吨长链二元酸生产线, 二期投资 10 亿, 再建起 2 万吨生产线。三期投资 13 亿, 建起 3



白春礼、曹云鹤为瀚霖董事长曹务波颁发证书

万吨生产线。届时, 山东瀚霖将成为世界上产量最大的长链二元酸生产基地。

科技推动成果转化

科学技术是第一生产力, 山东瀚霖作为新兴的高新技术企业, 格外注重科技水平的建设与领先, 公司先后与中国科学院微生物研究所烟台联合成立了“中科院微生物所烟台分所”, 在北京联合成立了“中科院瀚霖北京研发中心”, 与郑州大学在烟台联合成立了“特种生物新材料研究院”。

山东瀚霖还分别投资建设了莱阳瀚霖生物技术孵化中心以及实验中心



李家洋在瀚霖生物奠基仪式上讲话

和化验检测中心, 以生物技术为主导, 以开发生物基新材料关键技术和推动区域生物产业发展为主要目标, 重点开发适销对路的生物技术系列新产品, 并对新产品进行中试孵化, 集中解决生物高新技术企业和生物基新材料企业发展所面临的关键技术问题, 加速推动无形技术向有形成果的转化。

国家各部委高度肯定

山东瀚霖自成立以来, 国家及地方各级政府对项目先后给予了很高的荣誉, 得到了国家及地方政府的高度重视和肯定。

长链二元酸项目被国家发改委列为微生物制造高技术产业化专项项目; 被山东省委、省政府列为“山东省重点建设项目”、“山东省自主创新成果转化重大专项示范基地”; 被列入国家火炬计划; 申报并承接了国家“863”项目课题等。

山东瀚霖作为国家重大科技项目的转化培育的民族高科技产业, 拉动了地方经济发展、提升了生物产业价值、保证了国家战略需求。山东瀚霖将继续保持企业市场竞争力, 实现跨越式可持续发展, 打造产学研用结合的行业领导品牌, 领军生物蓝海。(李惠钰 张小峰)

简讯



青岛蓝色生物医药产业园 获中国自主创新园区创新奖

本报讯 5 月 18 日晚, 第五届中国自主创新颁奖典礼在北京中关村核心商务区中钢大厦隆重举行, 青岛蓝色生物医药产业园获中国自主创新园区创新奖。

本次中国自主创新评选活动共设有“中国自主创新杰出贡献奖”、“中国自主创新园区创新奖”等十类奖项, 由联想集团等 62 家企业获得企业类奖项, 青岛蓝色生物医药产业园等 27 个高新区分享了园区类奖项。来自全国各行业的知名企业和个人分享了关于自主创新的十大类近百个奖项。

据悉, 青岛蓝色生物医药产业园地处青岛国家高新技术产业开发区核心区, 项目总占地约 163.28 公顷, 总建筑面积约 195 万平方米。预计年均产值 200 亿元, 提供就业 2.5 万人。其中, 蓝色生物医药产业园孵化中心投资约 7 亿元, 总建筑面积为 10 万平方米。建设内容包括药物研发实验室、生物制药 GMP 中试生产车间、药物研发公共技术平台及公共配套服务区域等。孵化中心建成后, 可为生物医药科研机构和企业提供完善的、高水平的孵化环境和技术服务, 预计可以吸引约 100 余家国内外知名机构、研发中心及相关企业入驻, 从而形成研发产业链条, 打造以生命科学为核心的生物医药科技产业集群。

按照预期, 高新区蓝色生物医药产业园建成后, 将成为引领区域蓝色经济发展的重要引擎。同时, 通过园区招商引资, 集中力量扶持一批具有产业引导力的产业集群和大型企业集团, 进一步加快青岛高新区高端生物医药产业的集聚。

青岛蓝色生物医药产业园建设商及运营商北科建集团一位负责人说, 蓝色生物医药产业园将加速山东半岛蓝色经济发展, 助推青岛成为世界一流海洋科技产业基地。(龙九尊)