

BIOTECHGAZINE

生物科技誌

MAY 2023
五月號

CityU

主席隨筆

淺談香港生物科技

初創生態圈的建設與發展

實時·實事

研討會回顧：與諾獎得主的對話——

對長壽和免疫力的科學探索

人物·專欄

楊夢甦教授——HK Tech 300及
香港生物科技生態系統發展的促進者

活動推介

2023 IDC 易貿新藥研發影響力大會

香港國際生物科技展 BIOHK2023



扫码免費訂閱

BIOTECHGAZINE

生物科技誌

編輯委員會 Editorial Committee

MAY 2023
五月號

總編輯 Chief Editor

于常海
YU Cheung-Hoi, Albert

副總編輯 Deputy Chief Editor

陳一諤
CHAN Yi-Ngok

委員 Committee Members

(按筆畫順序排列 Arranged according to stroke count)

江宜蓁
JIANG Yi-Zhen

李小羿
LI Xiao-Yi

李天立
LEE Tin-Lap

周志偉
CHAU Chi-Wai

陳偉傑
CHEN Weil-Jie

梁傳昕
LEUNG Chuen-Yan

梁潤鬆
LEUNG Yun-Chung

黃炳鏐
WONG Bing-Lou

黃達東
WONG Tat-Tung

詹江山
ZHAN Jiang-Shan

劉安庭
LIU An-Ting

蕭文鸞
HSIAO Wen-Luan

盧毓琳
LO Yuk-Lam

出版社 Publisher

海康生命出版社有限公司 H. K. Life Publishing Limited

電話 Tel: (852) 2111 2123

傳真 Fax: (852) 2111 9762

電郵 Email: editorial@biotechgazine.com

地址 香港新界白石角科技大道西5號香港科學園5W大樓1樓109B-113室37號臺
Desk 37 · Units 109B-113 · Building 5W · Hong Kong Science Park · 5 Science Park West Avenue ·
Pak Shek Kok · New Territories · Hong Kong

廣告查詢 Advertising

電郵 Email: info@biotechgazine.com

出版日期 Publishing Date 2023年5月 May 2023

定價 Price HK\$40

ISSN 2959-6971

版權所有，未經本會及作者同意，不得翻印

All reproduction requests are subject to the approval of HKBIO and authors

封面人物：(香港城市大學副校長(研究及科技)楊夢甦教授，圖片來源：協會資料)



目錄

04 主編隨筆

06 實時·實事

- 研討會回顧: 與諾獎得主的對話——對長壽和免疫力的科學探索

07 人物·專欄

- 專欄 | 楊夢甦教授——HK Tech 300及香港生物科技生態系統發展的促進者
- 專欄 | 柳達: 40年輝煌史, 生物藥的開發有無範式?

24 大灣區特輯

- 瓊港合作新視野
- 如何狩獵生命科學獨角獸

32 生物科技小知識

- 含黃烷醇飲食可逆轉記憶力下降
今天你吃對了嗎?

34 諾貝爾百科

36 會員快訊

39 活動推介

- 2023IDC易貿新藥研發影響力大會
- 香港國際生物科技展BIOHK2023



香港是一個充滿活力與生機的地方。近幾年，香港創新科技產業創科氛圍愈加濃厚，在國家「十四五」規劃綱要明確提出支持香港建設國際創新科技中心的政策推動下迅速興起。特別是新一屆特區政府成立以來，香港創科發展提速換擋，駛入快車道，發展態勢引人注目。這些初創企業的成立既為香港生物醫藥市場注入了新的活力，也為投資人帶來了新的機會。但與亞洲其他初創生態活躍的地區或城市相比，包括北京、上海、東京、新加坡、首爾、班加羅爾等，香港初創生態圈還有很長的路要走。

過去多年，香港特區政府大力發展創科，在該領域投放資金超過1500億港元。據香港投資推廣署的2022年初創企業統計，香港初創公司的數量達3,985家，雇員人數共14,932名，雙雙創下歷史新高。香港創新科技及工業局局長孫東教授表示，未來5年到10年是香港創科發展的關鍵，特區政府期望通過制定清晰的發展方向和策略，進一步對接國家創新體系，依託內地完整產業鏈及巨大市場的優勢，強化與粵港澳大灣區內地城市的交流合作。

從創科產業鏈來看，香港上游的基礎科研優勢明顯，但在中游的成果轉化、下游的產業發展上還有較大發展空間。對此，各個大學相關部門及機構也各顯神通，城大於全國推出「HK Tech 300創新創業千萬大賽」促進香港、內地初創生態圈發展、香港科技園為身處不同創業階段的初創企業提供多元化的協助和支援，數碼港作為創新數碼社群及科技樞紐，一直致力推動本港人工智能、大資料和區塊鏈等科技發展，並先後成立「數碼港加速器支援計劃」和「數碼港投資創業基金」等多個支援計劃和基金，為準備開拓海外市場及投資的數碼港培育公司或已畢業的培育公司提供資助。同時，香港有約132個共用工作空間、創業培育和加速育成機構，較2018年大增67%。

香港生物科技的發展之路，需要人才的支援和共同努力，也需要各大機構平臺的支撐。香港國際生物科技展BIOHK2023是香港生物科技協會、百華協會、盈信泰資共同籌備。將於今年9月13到16日期間舉辦，是香港生物科技界旗艦級展覽。在國家的政策推動下，香港正行走在成為國際創科中心的路上，香港國際生物科技展BIOHK2023也在為香港建設國際創科中心添磚加瓦。作為統合官、產、學、研、投、用六大持份者的國際大平臺，香港國際生物科技展BIOHK2023將凸顯生物科技的重要性，為香港的初創生態提供資源對接、資訊傳遞、技術交流與合作。本屆香港國際生物科技展BIOHK2023也將會在BIOHK2022的基礎上更上一層樓，為業界帶來更激烈的思想碰撞，更豐富的成果展示以及更廣闊的國際舞臺，為香港生物科技生態樹立新的里程碑。請大家繼續支持香港國際生物科技展，BIOHK將為香港、大灣區乃至亞洲打造的香港國際生物科技展。



掃碼瀏覽往期期刊



掃碼免費訂閱

于常海 教授

香港生物科技協會主席
《BIOTECHGAZINE 生物科技誌》總編輯



研討會回顧: 與諾獎得主的對話 —— 對長壽和免疫力的科學探索

5月30日下午，香港生物科技協會有幸邀請到2011年諾貝爾醫學或生理學獎得主——布魯斯-比尤特勒博士在香港科學園高錕中心舉辦了「對長壽和抵抗力的科學探索」的研討會。

布魯斯-比尤特勒博士介紹，在其職業生涯的早期，他在研究中分離出小鼠 α -TNF，這是一種由巨噬細胞對脂多糖（LPS）作出反應而分泌的蛋白質。經研究確定， α -TNF介導了許多LPS效應，包括系統性炎症、休克和死亡。在研究過程中，LPS受體吸引了他的關注，這是一種能夠提示哺乳動物革蘭氏（-）感染的受體。他和同事們一起，通過定位克隆將其確定為Toll樣受體-4（Toll-like receptors-4, TLR-4），並揭示了整個先天免疫受體家族，它們能識別感染的分子特徵。這一經驗使他們通過隨機種系誘變創造出許多其他的免疫表型，並逐一進行追蹤研究。近年來，他的實驗室開發了自動減數分裂圖譜（Automated Meiotic Mapping, AMM）平臺，該平臺使定位克隆成為一個即時的程序。利用AMM，他們已經將大約30,000種表型歸於個體突變：這一成就在以前需要數千年的時間。這使他們能夠識別出強大免疫力所需的大多數基因，同時也為系統性尋找疾病修飾突變打開了大門。

漢克-吳博士還分享了他對Longevity X的願景以及我們如何能夠最終獲取更多的類似時間這種金錢買不到的東西。令人鼓舞的是，Longevity X的願景終將會造福人類。



BIOHK2023
香港國際生物科技展





專欄 | 楊夢甦教授——HK Tech 300及香港創新生物科技生態系統發展的推動者

香港是一座高度繁榮的自由港和國際大都市。在創科人才培養及孵化方面有獨特的優勢，學術資源豐富，擁有5所世界QS排名前一百的優秀高等學府，上千位生物科技領域的優秀專家學者，學術研究資源密集程度高。如何利用大灣區完備的生態鏈，將香港的科研成果順利轉化成產品並推出市場，是香港生物科技產業發展的難點痛點之一。

楊夢甦教授現任香港城市大學（城大）高級副校長（創新及企業）、楊建文生物醫學系講座教授，以及董氏生物醫學中心及深圳醫藥科技中心主任。他負責的「HK Tech 300」是香港最大型的大學創新創業計劃，啟動，旨在將大學的科研成果和知識產權轉化為實際應用，並為年輕創業家提供多元化的教育和自我增值機會。HK Tech 300計劃於2021年3月由香港城市大學（城大）撥款6億港元啟動，至今為一千三百多名同學校友提供創業培訓，培育超過560支初創團隊，每隊獲批達十萬港元的種子基金，更有超過120間初創企業獲批高達100萬港元的天使基金投資。該計劃得到香港各界的廣泛支持，共有80多個公營和私營機構作為策略合作夥伴，另有9家大型企業和風險基金作為共同投資夥伴額外投入兩億港元，進一步支持這項計劃發展。

為結合香港和內地的優勢和資源，加強兩地的創科交流與合作，城大於2022年舉辦「第一屆HK Tech 300全國創新創業千萬大賽」，在內地設立七大賽區，聚焦五個領域面向全國徵集項目，每家得獎企業可獲得100萬港元天使投資。大賽歷時半年，最終選出14支得獎隊伍，獲得社會廣泛關注。「第二屆HK Tech 300全國創新創業千萬大賽」即將啟動，聚焦生命科技、硬科技、資訊科技和人工智能、能源和環境科技四大領域，並增至十個賽區，包括：北京、上海、深圳、長沙、成都、青島、蘇州、無錫、重慶和香港。



城大高級副校長（創新及企業）暨HK Tech 300執行委員會主席楊夢甦教授（前排右五）與馬來西亞高教部長高教顧問Professor Dato』 Dr Morshidi Sirat（左五）及一眾嘉賓、合作夥伴共同為「HK Tech 300東南亞創新創業千萬大賽」主持啟動儀式。（圖片來源：香港城市大學傳訊及公關處）

與此同時，為了促進東南亞地區的創科發展，城大在2023年5月8日於吉隆坡啟動HK Tech 300東南亞創新創業千萬大賽（HK Tech 300東南亞大賽），將HK Tech 300這項大型創新創業計劃推廣至東南亞。城大與區內6所領先大學合作，希望通過此次大賽協助東南亞區的初創企業，藉助香港的獨特優勢和資源實現科研成果轉移和商品化，將業務拓展至香港、內地乃至全亞洲，同時也可以促進城大的科研成果、推動並鼓勵HK Tech 300培育的初創企業在東南亞地區發展及落地，建立跨地域的創新創業生態系統，實現兩地區間的共融共贏。

HK Tech 300設立的初衷

談及設立HK Tech 300的初衷，楊夢甦教授說：「我們的目標是讓有創業熱情的年輕人利用大學裏的優質研究成果建立科技創業公司。現在很多年輕人都很有創意和解決問題的能力。他們有好想法，但沒有資金，缺少經驗，也沒有商業網絡。因此，我們推出HK Tech 300計劃幫助他們邁出最重要的第一步。」HK Tech 300支持年輕人勇於嘗試，利用所學知識和實驗室科研成果去開創一番事業，以應對人類社會面臨的眾多挑戰。

在香港孵化的生物科技公司能夠落地生根嗎？

談到這個問題，必須提到兩家香港本地培育的生物科技公司，一家是楊教授和他的學生曾志雄博士及系列創業家楊聖武先生於2013年設立的基因檢測公司Prenetics，創立過程雖經



歷了起起伏伏，但最終抓住了疫情的機會，將業務範圍一路擴大，業務範圍已遍及亞洲、歐洲、美國，並於2022年在Nasdaq上市。另一家是楊教授和他的兩位學生徐濤博士和鄒恆博士創辦的、通過他實驗室開發的液體活檢技術做癌症篩查的公司Cellomics，2018年設立時只有核心團隊3人，五年間已發展至近200人，目前該公司已有兩個產品在國家食品藥品監督管理局註冊，與內地40多家醫院簽署合作協議並使用產品服務。對比兩家公司創立時的艱難相比，目前的創業生態、市場環境和支持網絡更加完善。楊教授時常對年青同事和學生說，現在是香港乃至全中國做科研及創業最好的黃金時代。

HK Tech 300 “四步曲”

楊教授將HK Tech 300的功能比作創新創業的生態圈「四步曲」。

第一階段，播種階段。HK Tech 300為參加者提供為期8週免費的專業培訓。城大聘請國際知名的創業培訓機構為參加者提供培訓課程，讓他們學習如何從零開始踏上創業之路、怎樣發展一個商業計劃，以及如何做一個好的簡報。到目前為止，城大已經通過此項目培訓了1300多名學生，這些年青人都是有志創業者。目前參賽的學生以香港年青人為主，當中也包括其他地區的創業者。城大秉持着開放的態度，歡迎其他國家和地區的有志之士參與到HK Tech 300中。

第二階段，種子培育階段。市場需求調研及產品模型製作。完成培訓後，創業者需提交商業計劃書，HK Tech 300提供港幣10萬的種子基金，用於支援創業者的市場調研或做產品原



華創負責人（左二）與香港城市大學負責人（右二）簽署合作協議

型，以驗證創業者的創意是否滿足市場需求並進行下一步安排。HK Tech 300的策略合作夥伴香港科技園公司透過IDEATION計劃以及創業培育計劃，同時向合資格初創隊伍提供額外的10萬港幣基金支持。

第三階段，天使投資階段。當證明創業者的想法有市場需求、技術有競爭力、服務有推廣可能性之後，獲取初創公司所需的資本對於初出校園或在讀的同學而言，是非常困難的，這時HK Tech 300會對經過嚴格篩選、突圍而出的初創企業提供港幣100萬的天使投資，還



香港城市大學（城大）與香港科技園公司（科技園公司）簽署合作備忘錄，宣佈攜手合作於香港及大灣區開展創新及創業項目，推動創新創業。

邀請了工商業界的成功創業者作為導師提供輔導諮詢等。同時，城大與八間成功的科技企業及風險投資公司建立了共同投資合作夥伴關係，提供額外的天使投資，支持具發展潛力的初創企業，並攜手支持及促進香港創科發展。

第四階段，發展階段。為支持初創公司的產品開發和市場拓展，城大與華潤創業有限公司（華創）合作，成立合資科創投資平臺，並投入首期金額共一億港元，投資嶄露頭角的創新科技初創企業，為每個項目投入1000萬到3000萬港幣的風險基金，並且利用華潤的商業網絡以及協同效應，幫助公司快速成長，培育成為科創「獨角獸」。

香港生物科技協會為HK Tech 300提供國際展示平臺

HK Tech 300迄今為止培育的560多個初創項目當中，有近四分之一是生物科技和大健康領域的創業公司，包括生物製藥、醫療器械、體外診斷，以及基因編輯、細胞療法、數字醫療等賽道。多個初創項目在國內外創新創業大賽中獲得優異成績，其中有20多間生物科技初創企業已獲得天使基金投資，更有數家公司得到風險投資的青睞。

香港生物科技協會積極支持城大的HK Tech 300，為項目篩選出之優秀團隊提供面向世界的展示平臺。香港生物科技協會將於本年9月13日-16日在灣仔香港會議展覽中心舉辦第二屆香港國際生物科技展BIOHK2023。香港國際生物科技展主要包含三項活動——展覽會、學術演講及項目交流會、一對一商機洽談。科技展以生物科技為主題，兼具國際學術和商務會議等諸多特色、彙聚來自海內外生物科技、製藥、醫療、保健、中醫藥、量子科學、人工智能、金融等領域的研究機構、領軍企業、投資機構和國際組織，參會人員包括生命科學領域內的權威專家、知名學者、政府官員等。大家共同分享創科產業的最新發現和創新技術應用，展望未來發展趨勢，探討香港國際創科中心的發展前景，如何充分利用其國際平臺優勢等熱門話題。HK Tech 300的獲獎團隊去年參加了首屆香港國際生物科技展BIOHK2022，提高了獲獎團隊的國際曝光度，吸引了眾多投資者的目光。今年雙方也將繼續合作，為更多初創項目提供國際化平臺展示機會。



專欄 | 柳達：40年輝煌史，生物藥的開發有無範式？

導讀

上期，我們通過知名投資專家柳達介紹了化學藥範式，本週我們介紹生物藥範式。

從20世紀80年代到目前，40年來的生物製藥歷史十分恢弘。此章節中，柳達分析了傳統生物製藥與具有突破性創新的生物製藥企業案例。他表示，那些具有里程碑意義的藥企或藥品，一般都不是被戰略規劃出來的結果。

正如羅氏製藥的CEO Severin Schwan所說，“科學的成功不能被規劃，但我們可以創造條件，使之得以實現；我們需要對新想法持開放態度，勇於冒險，並偶爾挑戰大眾普遍持有的觀點；我們的研究人員需要自由地研究他們的想法，給他們充足的時間和持久努力的支援”。

正是製藥公司裡的科學家、研究人員披荊斬棘，於是一個個偉大的生物藥就出現了。

柳達（知名生命科技投資專家）| 撰文

前言

從20世紀80年代到目前，40年的生物製藥歷史。之所以稱為“製藥”，是因為同化學藥相比，生物製藥的製造流程、工藝更加重要，直接影響成本及品質控制。依據創新屬性，生物製藥也可分為生物創新藥（Bio-novel）和生物類似藥（Bio-similar）。

我們採用Dr. Rick Ng的Drugs, From Discovery to Approval的分類方法：1、以胰島素為代表的替代性蛋白藥物；2、以單克隆抗體（簡稱“單抗”）為代表的治療性蛋白藥物；以及3、各類疫苗產品。

在這裡，主要介紹替代性蛋白藥物及治療性蛋白藥物，由於疫苗具有品類特殊性及目前因Covid-19被廣泛關注，我們將有專題重點呈現。

本章節比較詳細地記錄了行業公認的領導者：美國基因泰克（Genentech）及美國安進（Amgen）成長的艱辛及取得的巨大成功。同時，本章也描述其他幾個傳統的製藥行業領導者如何涉足生物製藥領域，包括早期的美國禮來（Eli Lilly）、丹麥諾和諾德（Novo Nordisk），及後來的美國輝瑞（Pfizer）、默沙東（Merck）、雅培（Abbott Laboratories）等等。

1982年，美國基因泰克（Genentech）和禮來公司（Eli Lilly）共同推出的重組人胰島素（Humulin）被FDA批准上市，被認為是人類歷史上第一個真正意義上的生物製藥，這個里程碑開啟了生物製藥的歷史。



	化學藥	生物製藥
分子量	小, 500-900Da	大, 4,000-140,000Da
結構	結構已知, 不受生產工藝影響	3D結構複雜多變, 受生產工藝影響大
生產	結構已知, 不受生產工藝影響	活體細胞生成, 重複性與放大性較難保證
穩定性	高	低
開發時間	短, 仿製藥一般3-5年	長, 類似藥一般需8-10年
開發成本	低, 仿製藥一般100-500萬美元	高, 類似藥一般1-2億美元
生產流程控制	相對簡單	複雜
產能限制	低	高
供應鏈管理	要求較低	要求較高, 大多需要冷藏配送

圖表1：化學藥與生物藥的差異

重組DNA技術從三個方面推進了生物製藥的布展：第一，從源頭上解決了之前只能以天然材料為原材料而導致的產率低、選擇少的問題；第二，為避免使用難以處理或者採集方式危險的原料，提供了可能性；第三，也是最重要的一點，拓展了生產改造蛋白的空間。

重組DNA技術的出現真正

使製藥行業發生“範式轉移”，引領這個領域從“化學藥時代”進入“生物製藥時代”。歷史較為悠久的蛋白替代藥物相比於治療性蛋白藥率先進入輝煌時期。人類有些疾病是由於人體難以產生某些必須的蛋白，而且缺乏這些蛋白導致一系列健康問題。蛋白替代藥就是為患者補充缺乏的蛋白或者天然蛋白的類似物，從而達到治療疾病的效果。這其中的代表產品有胰島素、生長激素、凝血因子、白介素等。從上世紀80年代之後近30年間，大量此類產品問世，尤其是活性成分相同的各類改良藥，例如：原有藥物的改良氨基酸序列藥物、新配方及不同用藥途徑的改良藥，和生物類似藥。

蛋白替代藥物的發展從1982年起步。1986年，世界上首個單抗藥物Orthoclone OKT3被批准上市，適應症為治療器官移植後出現的排斥反應，以此拉開了抗體類藥物進入現代醫學的序幕。自20世紀末期開始到2015年間，每一個五年間隔中被美國FDA和歐盟EMA批准的抗體類藥物的數目較為穩定。從2015到2020年，被歐美批准進入市場的抗體類藥物的數目與前期同時間間隔相比呈爆發增長狀態。在所有被首次批准的生物製藥中，抗體類藥物超過一半，而在2010-2014年，這個比例只有27%。抗體類藥物一枝獨秀，以2019年為例。全球最暢銷的10款藥物中，有8款為抗體類藥。



圖片來自si.edu

01 替代性蛋白藥物

1、經典案例之一：胰島素，禮來製藥、諾和諾德、賽諾菲

1982年，重組人胰島素上市。早在20世紀20年代初，胰島素與糖尿病的關聯被發現後不久，從自然動物原料中提取的胰島素就開始成為治療糖尿病的藥品。1923年，禮來製藥推出了美國第一個胰島素產品。在歐洲，丹麥Nordisk Insulin Laboratory開始大量生產胰島素，並且出口到丹麥附近的歐洲各國。同源的丹麥公司Novo Therapeutisk也因胰島素技術



迅速發展。從自然原料中提取的動物胰島素被稱為第一代胰島素。人們很快就意識到自然胰島素作用時間太短，使用並不方便。而且，從自然原料中，提取有效蛋白成分作為藥物有產量低、安全性較差、對於部分患者會引起過敏反應等缺點。常用的第一代胰島素注射製劑為豬胰島素，因為其與人胰島素有幾個氨基酸的差別，可能會導致患者免疫反應，使得注射部位皮下脂肪萎縮或者增生。為了延長胰島素的作用時間，以及減小可能發生的免疫反應，在之後40年，各個公司包括Nordisk、Novo、禮來，都各自突破技術難點，研發出長效胰島素。例如：Nordisk研發出的精蛋白胰島素，以及Novo推出的含鋅胰島素。



Robert Swanson(1905-1994)

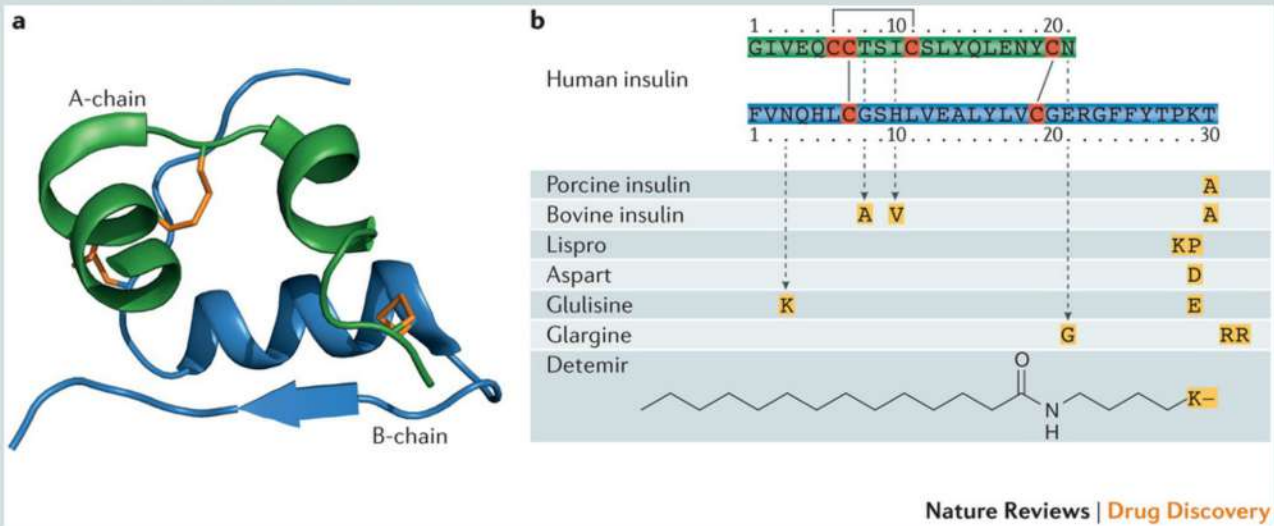


Dr. Herbert Boyer (1936-)

70年代中期，重組DNA技術的發現引發現代醫學突破性進步。基因泰克是第一個採用此技術的藥物研發公司，成功以大腸桿菌生產出高純度的合成人胰島素。其結構和人體自身分泌的胰島素一樣，相比動物胰島素有較少的過敏反應，促成了重組人胰島素Humulin的上市。基因泰克由風險投資家Robert A. Swanson和重組DNA技術的先驅者Herbert Boyer博士於1976年創立。這類以重組DNA技術生產出的人胰島素被稱為第二代胰島素。禮來公司原本就是生產銷售第一代胰島素的領導者，它以獨特的眼光比競爭對手搶先一步抓住了第二代胰島素的機遇，並且與基因泰克合作，主導Humulin的入市審核過程。Humulin也被授權給禮來公司製造，使得它再一次坐穩胰島素市場。在重組DNA技術的推動下，胰島素生產成本大幅下降，第二代胰島素因此逐漸替代第一代胰島素。1989年，在當時激烈的市場競爭環境下，同在丹麥的Novo公司與Nordisk公司摒棄前嫌，宣布合併。自此，又一胰島素行業領導者諾和諾德（Novo Nordisk）誕生。

從20世紀90年代開始，人們對胰島素的結構與性質有了更深的了解。隨著技術的發展，改造天然人胰島素結構以調整藥物性質成為可能，例如：在胰島素的肽鏈上進行修飾，用重組DNA技術改變天然人胰島素肽鏈上某些部位的氨基酸序列，改變胰島素聚體強度等。這種經過改良成為更優秀的胰島素類似物被稱為第三代胰島素，相比第二代胰島素，可以在起效時間、峰值時間及作用持續時間上，更好地模擬人體胰島素的分泌模式。現在市場上暢銷的胰島素產品有不同種類，包括超長效胰島素、速效胰島素、超短效胰島素、甚至吸入式胰島素等。

第三代胰島素的發展過程中，值得了解的是吸入式胰島素的曲折發展。2006年，輝瑞製藥獲得FDA批准全球第一個吸入性胰島素產品Exubera，被認為是生物製藥史上的重大突破，因為其他胰島素生物製藥的給藥途徑都是注射。然而，其銷售極為慘淡，輝瑞製藥在2007年宣布Exubera退市。Exubera的失敗也使諾和諾德與禮來製藥中斷相類似的吸入式胰島素



圖表2：人胰島素及各胰島素類似物的氨基酸序列和結構

研究項目。然而，這些挫折並沒有影響美國Mann Kind公司的決策，其吸入性胰島素產品Afrezza在2014年獲批。Highlands Pharmaceuticals公司的類似產品Dypreza在2013年及2016年分別在歐洲及美國獲批。2018年，產品因長期通過肺部吸收胰島素的安全隱患問題被召回。

美國Nektar Therapeutics是Exubera的最初發明者。輝瑞製藥在1995年就與Nektar簽署關於這項產品的授權與開發協定。輝瑞製藥的Lipitor在2006年的銷售額為130億美元，佔了輝瑞全年收入的27%，其在美國市場專利保護於2011年到期前，輝瑞製藥急於尋找一款“重磅炸彈”產品來替代Lipitor。輝瑞製藥預測Exubera會是一個“超級重磅炸彈”，並且在2006年花費13億美元買斷了法國賽諾菲—安萬特（Sanofi-Aventis）的份額，使得輝瑞擁有其全球的生產銷售權利。然後，輝瑞製藥耗費了11年時間進行研發的產品，上市1年就失敗了。這款藥物失敗的原因引發了各方的討論，原因之一是Exubera吸入器的設計。這種吸入器尺寸大小與標準網球罐相若，遠大於市場上現有普通吸入器，便攜性較差。另一個原因是輝瑞製藥鬆散的市場銷售管理。輝瑞在Exubera市場化的過程中準備相當不足。即便如此，吸入性胰島素產品並沒有完全失敗，MannKind公司的Afrezza在市場上依然有銷售。除了吸入式胰島素，口服胰島素也為新型研發熱點，可解決目前注射性胰島素的病人依從性問題。該領域較領先的公司為以色列的Oramed Pharmaceuticals，其研發的重組人胰島素素腸溶膠囊（ORMD-0801）目前已同時進入美國及中國臨床III期。

在胰島素領域，全球基本形成三足鼎立的局面：禮來製藥，賽諾菲和諾和諾德。賽諾菲憑藉一款甘精胰島素Lantus奠定市場地位，但是近期它們決定退出對胰島素的研發。

2、經典案例之二：生長激素（Human Growth Hormone, hGH）基因泰克、諾和諾德

人胰島素並不是基因泰克公司研發的第一個產品。當時，基因泰克希望通過完成比較艱鉅的項目來證明公司的能力，並且拓展公司在藥物生產、申報和銷售方面的能力，促使基因泰克成為一個獨立完整的製藥公司。人胰島素一共有51個氨基酸，而人生長激素有191個氨基酸。生長激素的生產技術難度是遠大於胰島素的技術。早期的基因泰克以科學家為主導，雄心勃勃地選擇開發生長激素作為優先順序更高的研發產品，即便在當時的估算下生長激素市場遠沒有胰島素大。



生長激素是由人腦幹中的垂體分泌，垂體直徑約10毫米，大約蠶豆大小。生長激素對人的生長、代謝和發育都起到非常重要的作用，例如：可以調節兒童身高增長、刺激脂肪分解、促進蛋白合成，甚至調節醣類代謝和電解質平衡。生長激素不同於胰島素，動物自然原料中提取的動物生長激素對人類並不起作用，所以只有人類生長激素可以作為藥物使用。在重組生長激素誕生之前，生長激素蛋白藥只能從人類垂體中提取。這個來源非常少，大致是遺體捐獻或者有需要切除垂體治療其他疾病的患者捐獻。垂體本身又很小，能提取到的生長激素更是有限。以至於美國甚至在1960年成立了國家垂體機構（National Pituitary Agency）專門管轄捐獻垂體的合理分配。基因泰克的項目是希望解決生長激素供應的問題。

生長激素項目從開始到最終成功，也是生物製藥進步的縮影。首先，在商業方面，基因泰克首創“首付款+達成里程碑付款+銷售提成”的項目轉讓模式。在研發生長激素的過程中，基因泰克遭遇現金流的問題，便將研發中的生長激素項目的未來權益轉讓給瑞典Kabi公司。Kabi一直在歐洲銷售，提取生長激素，因此對這個項目產生興趣。然而，這個項目的研發屬相對早期階段，為了規避研發失敗所帶來的交易損失，基因泰克就提出了將合作支付資金平攤到整個產品研發到上市的過程中的轉讓模式。雙方達成協定後，Kabi先付給基因泰克一部分錢，然後按照雙方約定的階段目標，基因泰克每完成一個目標，Kabi就支付一筆費用，直到項目成功，Kabi將擁有這款產品在歐洲的權益。1978年，基因泰克與Kabi簽署協定，成為歷史上第一例生物技術公司與製藥公司的合作。這種首創的項目轉讓模式也成為後來公司間項目合作的常規做法。

其次，在技術方面，基因泰克首創用細菌表達純的、有生物活性的生長激素，這用細胞系第一次表達全蛋白。1979年，基因泰克在《自然》雜誌（Nature）上發表用大腸桿菌表達人生長激素的論文。基因泰克突破了許多技術難點，為以後的發展項目奠定堅實的基礎。

第三，在政府監管方面，基因泰克的經歷也體現藥物註冊審批上的挑戰與難度。基因泰克生產出的第一代生長激素Protropin，與天然提取生長激素相比，基因泰克的產品並未展現出更好的療效，卻隱含了免疫排斥的風險，因此遲遲未有得到FDA批准。基因泰克從1982年底開始藥物申報，直到1985年，人們發現自然提取的生長激素中有可能帶有朊病毒（Prion），因此在美國被禁止使用。同年，FDA批准了基因泰克的重組人生長激素作為孤兒藥治療生長激素缺陷型兒童適應症，才使得生長激素類產品迎來了曙光。

幾大製藥公司在生長激素類產品上進行改良和市場競爭，例如：禮來製藥在1987年推出不帶多餘氨基酸的重組人生長激素Humatrope，被FDA批准為孤兒藥治療生長激素缺陷型兒童適應症。這一舉措將基因泰克開發的同樣不帶多餘氨基酸的重組人生長激素Nutropin排除在這個適應症之外。基因泰克只能另闢蹊徑，尋求生長激素的其他適應症，例如：兒童慢性腎功能不全導致的生長遲緩症、特納綜合症（Turner Syndrome）、成人生長激素缺乏症等。生長激素的適應症不斷被拓展的同時，也流行於各種標籤外使用（Off-label use），例如：在防止衰老領域（Anti-aging）。

諾和諾德公司在闖入美國市場後，其產品Norditropin迅速搶占大量市場份額。後來者居上，反而超越基因泰克。究其原因，是諾和諾德不只是提供一款藥品，而是做成一個產品



胰島素類、生長激素類、EPO類產品，作為蛋白替代藥物的重要代表，反映了這類藥物的發展史。從2015年起，被美國FDA和歐盟EMA批准的蛋白替代藥物種類與數目都有減少的趨勢，反映這類市場逐漸飽和。可以預計，雖然蛋白替代藥物依舊會作為帶來人類健康福祉的重要藥物活躍在市場上，各大型製藥公司也會運用各自幾十年的知識技術積累不斷改良現有藥物，此類藥物出現重大突破的可能性變低。尤其是小型初創公司，在沒有重大技術突破的情況下，依靠蛋白替代藥物脫穎而出的概率不大。

02 治療性蛋白藥物—抗體類

抗體類藥物取得如此巨大的成功不是偶然。與傳統化學藥相比，抗體藥物與蛋白靶點結合特異性高，結合能力強，脫靶率低，可以避免使用化學藥的代謝過程或者產物有肝腎毒性的問題，進而療效更好、副作用更小。

相比於蛋白替代藥物，抗體類藥物分子量更大、結構更加複雜。這類藥物經常有複雜的翻譯後修飾結構，尤其是糖基化結構。抗體的糖基化結構極大影響抗體藥的藥效與半衰期。但是，經常用於生產蛋白替代藥物的細胞系，例如：大腸桿菌，就無法生產出有如此複雜結構且帶有適當糖基的抗體藥。直到1975年，科學家Kohler與Milstein第一次創造性生產單克隆抗體的雜交瘤細胞系，才使得生產和研究單克隆抗體成為可能，以此奠定了抗體類藥物發展基礎。

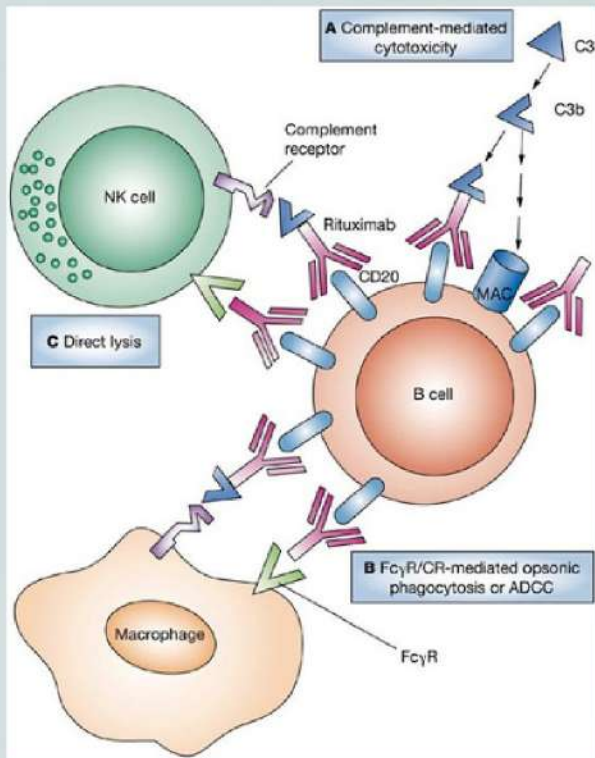
如何篩選研發的抗體藥物蛋白分子使其成為有效安全的治療藥物是研發的重要因素，而是否可以將蛋白分子以合適的成本大量生產則是另一個相輔相成的關注事項。在抗體藥物發展的早期階段，找到適合生產抗體類蛋白藥物的體系就成了行業中亟待解決的技術難點。為了滿足大規模工業生產的要求，全球製藥研發機構以及科學家們積極探索各種可能的生產方法，以至於在2006-2015年間，被批准的抗體藥生產體系呈現百家爭鳴的態勢。2015年後，哺乳動物細胞系逐漸佔據主導地位，而抗體類藥物的生產過程也趨於成熟。這為抗體類藥物進入高速發展奠定了基礎。

基因泰克是全球生物科技的先驅者，在抗體藥的發展中做出了卓越的貢獻，成功開發出多款經典抗體藥物，長期佔據全球年度銷售榜前十，其中最出名的就是“抗癌三傑”：美羅華、赫賽汀和阿瓦斯汀。1990年，羅氏製藥出資21億美元收購了基因泰克60%的股份，解決了基因泰克當時因研發投入過大出現嚴重現金周轉不足的燃眉之急。隨後的20年間，基因泰克持續推出“重磅炸彈”藥物，讓羅氏製藥意識到基因泰克的非凡價值。2009年，羅氏製藥耗資468億美元全額收購了基因泰克。

1、經典案例之一：治療液體腫瘤，抗CD20抗體藥物，Rituxan

1997年，美羅華（Rituxan）獲得美國FDA批准，成為第一個上市的抗癌單克隆抗體藥物。美羅華的有效成分是利妥昔單抗（Rituximab），是抗CD20人鼠嵌合單克隆抗體。CD20蛋白是一種廣泛分佈在惡性B細胞上的蛋白，在1980年被丹娜—法伯癌症研究所（Dana Farber Cancer Institute）的研究員Lee Nadler發現。單克隆抗體與CD20結合可以觸發細胞凋亡，達到殺死癌細胞的作用。

自CD20被發現之後，以其為靶點的單抗藥物研發就迅速開展起來。利妥昔單抗候選最初是



圖表4：Rituximab的作用機制

被Ronald Levy醫生研究發現，並以此創立了IDEC Pharmaceuticals公司，其研發過程約七年左右。美羅華在美國的市場是由羅氏與Biogen分享。最初，美羅華是以孤兒藥的身份被批准進入市場，用於治療難治B細胞CD20陽性非霍奇金淋巴瘤。相比其他適應症，孤兒藥可更加快速地獲批進入市場，得到的臨床數據有助於美羅華其他適應症的獲批。這種以孤兒藥身份進入市場，之後拓展至其他適應症的策略被行業廣泛效仿。至今，美羅華被批准用於治療幾乎所有的非霍奇金淋巴瘤（Non-Hodgkins Lymphomas）及自身免疫系統疾病等。

美羅華自上市後取得了巨大成功，銷售額逐年增長，盤踞全球暢銷藥前十名多年，成為羅氏製藥銷售前三的抗癌藥。然而，生物類似藥卻對美羅華產生了巨大衝擊。2019年11月，美羅華的生物類似藥被批准上市，使得

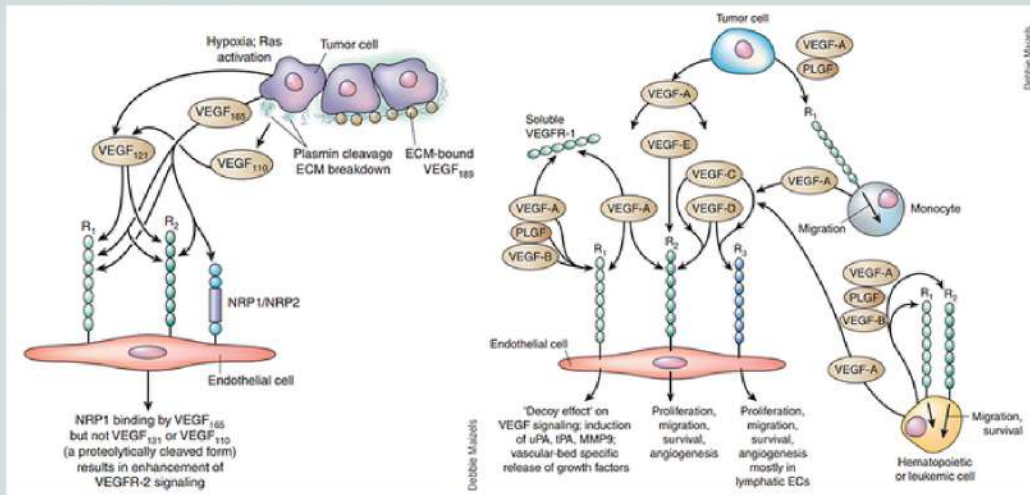
美羅華2020年的排名從前10名跌至第17名。

擁有基因泰克的羅氏製藥作為抗體類藥物的領導者，具備強大研發能力。2020年單藥銷售排名位居第16位的，是另一款基因泰克的产品Ocrevus，為人源化抗CD20單克隆抗體。Ocrevus在2017年3月獲FDA批准上市，用於治療多發性硬化症（Multiple Sclerosis, MS）。Ocrevus上市之後銷售強勁，2020年銷售額達到64.1億美元。

2. 經典案例之二：治療實體腫瘤、眼科藥物新星—抗VEGF抗體藥物，Avastin、Lucentis、Eylea

基因泰克將阿瓦斯汀（Avastin）推入市場，其有效成分是貝伐珠單抗（Bevacizumab），是全人源的抗VEGF單克隆抗體，通過與血管內皮生長因子（VEGF）結合，抑制腫瘤血管生成，阻斷腫瘤供給營養，以達到抗癌的效果。阿瓦斯汀是第一個獲批上市的以促血管內皮細胞生長因子為靶點的抗癌藥，其適應症包括結直腸癌、非小細胞肺癌等。1989年，基因泰克公司研究員費拉拉（Napoleone Ferrara）和他的同事第一次分離並克隆了VEGF。研究發現VEGF在實體惡性腫瘤細胞往往過度表達，貝伐珠單抗則用於抑制血管生成，產生抗癌效果。2004年，貝伐珠單抗被美國FDA批准作為治療結直腸癌的藥物。其作用機理與當時其他抗癌藥物完全不同，是獲批上市的第一個抗血管生成的藥物。2010年，費拉拉因此發現榮獲美國拉斯克臨床醫學獎（Lasker Award）。阿瓦斯汀多年佔據全球單藥銷售前十，但隨著2019年安進與艾爾建推出Mvasi，及2020年初輝瑞製藥推出Zirabev，其市場份額被這兩款生物類似藥搶奪。2020年，阿瓦斯汀位居第14位，銷售額為53.2億美元。

值得一提的是，除了對抗腫瘤，抗VEGF藥品還可以解決視網膜新生血管問題，治療老年黃斑變性等眼病。這類疾病在抗VEGF藥物出現之前，患者無法逃脫最終失明的結果。貝伐珠



圖表5：抗VEGF療法的作用機制

單抗的孿生兄弟，雷珠單抗（Ranibizumab）也被基因泰克開發出來，商品名為Lucentis。

2012年，美國FDA批准其用於濕性老年黃斑變性，展現出令人欣喜的療效。然而，專門用於眼科的雷珠單抗的價格極其高昂，而貝伐珠單抗價格遠遠低於雷珠單抗。並且，美國、中國及歐洲的醫生認為其可達到治療濕性老年黃斑變性的效果，因此在實際臨床上會將其作為替代品以Off-label use用於眼病的治療方案，以減輕患者經濟負擔。基因泰克從未將貝伐珠單抗適應症拓展到眼科疾病的原因，也引發了各界爭議。從技術角度討論，雖然這兩種抗體藥同宗同族，但是雷珠單抗的分子量只有貝伐珠單抗的三分之一，用於眼科方面的藥物吸收，藥物動力學及藥物代謝學性質會有很大差別。另外，此類藥物的使用方法是眼底注射，對藥物的生產要求更高，所以會增加生產成本。從商業角度討論，拓展適應症本身需要大量的臨床試驗投入，並且貝伐珠單抗的拓展成功也只能為基因泰克帶來雷珠單抗銷售的大幅減少。對於製藥這個特殊的行業，在競爭日益激烈的環境下維持公司運營發展而追求經濟利益，還是犧牲自身利益為患者提供負擔得起的藥物，是無法避免的倫理悖論。

另外一款著名的眼科藥物為Eylea，是由美國Regeneron公司開發的融合蛋白抗體類藥物。這款藥物在2011年被美國FDA批准用於治療濕性老年黃斑變性，在2014年及2019年又分別獲批成為糖尿病黃斑水腫及糖尿病視網膜病變的治療方法，多年位列美國暢銷藥排行榜前十。Eylea上市時就展現出了優於Lucentis的特性。首先，體外試驗中，Eylea與VEGF的親和力是雷珠單抗的100倍。其次，在臨床上，Lucentis每月進行眼部注射一次，而Eylea則是最初三次注射為每月一次，而後變為只需每兩個月一次。再者，Eylea每劑價格要略低於Lucentis，每年使用藥物花費只是Lucentis的一半，可大大減輕患者和醫療系統的負擔。Eylea上市後銷售一直增長，2020年在全球暢銷藥物中排名第六，全年銷售額為83.6億美元。

3.經典案例之三：“伴隨診斷”的靶向藥物，抗HER2抗體藥物，Herceptin，開啟精準醫療時代

赫賽汀（Herceptin）是需要“伴隨診斷”的特異性靶點的抗體藥物，1998年被美國FDA批准用於治療HER2陽性乳腺癌，有效成分為曲妥珠單抗（Trastuzumab），是抗HER2全人



源單克隆抗體。1986年，基因泰克的研究員Alex Ullrich發現HER2基因表達出的蛋白，而HER2蛋白可以促使細胞癌變及生長，以此推斷HER2蛋白一定與癌症相關，卻無法確定適應症。隨後，加州大學洛杉磯分校的Dennis Slamon博士發現HER2過度表達的乳腺癌患者惡性程度高，預後差。後來兩者通過合作共同開發出曲妥珠單抗。值得注意的是，赫賽汀在1998年9月25日獲批，同一天被FDA批准的還有DAKO公司的HER2基因體外檢測方法HercepTest。這並不是巧合，而是基因泰克與DAKO公司相輔相成的結果。作用於特定基因型的靶向藥物，和為保證藥物的有效性而檢測患者是否有這種基因型的檢測方法同時獲批，這開啟一個精準治療的全新時代：聯合伴隨基因診斷（Companion diagnosis）以預測藥物選擇和靶標特定基因型藥物的診斷治療方案。HER2陽性乳腺癌患者大約佔總乳腺癌患者的25%-30%，赫賽汀在治療這部分患者上顯示了大大超越以往藥物的效果。曲妥珠單抗對HER2陽性的乳腺癌病人的突破性療效使得其很快成為“重磅炸彈”。2010年，其適應症也通過聯用化療藥物拓展到HER2陽性胃癌。

4.經典案例之四：治療自身免疫系統疾病，抗TNF-a為抗體藥物，Humira

雅培公司的單克隆抗體藥修樂美（Humira）是最著名的TNF-a抗體藥物。修樂美從2012年起至今連續九年蟬聯全球最暢銷藥物，為繼立普妥之後的一代藥王，2020年銷售額高達204億美元。雖然有多種生物類似藥在其2016年及2018年美國及歐洲專利到期依次進入市場，但卻從未撼動其銷售冠軍的地位。修樂美的有效成分是阿達木單抗（Adalimumab），是藥物批准時唯一全人源化以TNF-a為靶點的抗體類藥物，原理為阻礙TNF受體的啟動，抑制與自身免疫系統相關的炎症反應，主要適應症為自身免疫系統類疾病。阿達木單抗於1993年由德國巴斯夫公司（BASF）委託Cambridge Antibody Technology研發。當時這個候選藥物稱為D2E7，並在1998年時就顯現出了良好的臨床I期數據。

2001年，巴斯夫公司因為公司戰略調整，將旗下所有製藥業務以僅69億美元的價格賣給了雅培公司，其中包括D2E7。雅培公司當時因為缺乏強有力的研發管線而被各方詬病，也樂於收購巴斯夫所有的藥物管線，並且繼續阿達木單抗的研發。這款藥物在2002年獲得美國FDA批准用於治療類風濕性關節炎，商品名為修樂美。之後，雅培不斷開發新適應症，使得修樂美在市場上更加廣泛應用。2012年，雅培公司分拆為兩個公司，其中之一就是美國艾伯維公司（AbbVie），擁有修樂美的管理與市場權。一次偶然的收購，為雅培以及後來的艾伯維帶來巨大的經濟效益。

修樂美的成功可以歸納為幾個因素：1、更卓越的治療效果和安全性，醫生們更加放心為患者推薦用藥；2、雅培公司成功的市場策略。自修樂美上市以來，雅培公司不斷投入臨床試驗，擴展其適應症範圍，用於多個自身免疫系統疾病的治療；3、雅培公司不斷開發新的藥物劑型和配方，以延長修樂美專利保護期；4、修樂美的價格每年被不斷提高。修樂美日趨昂貴為患者及醫療體系帶來經濟負擔，而雅培則聲稱，價格上漲是由於拓展適應症而開展的臨床試驗的費用十分高昂，且逐年上漲。

在修樂美上市之前，市場上已經有兩款以TNF-a為靶點的藥物，皆於1998年獲批：強生的類客（Remicade），用於治療克隆氏症（Crohn's disease）；及安進和輝瑞的恩博（Enbrel），用於治療風濕性關節炎。這兩種藥物雖然銷售不如“超級重磅炸彈”修樂



美，但同樣是“重磅炸彈”藥物。直到2018年，由於新型免疫療法的興起，才使這兩款藥物跌出了年度銷售前十的席位。2020年，恩博的銷售額為63.7億美元，位居全球單藥銷售第11名；類客的銷售額為41.95億美元，位居全球單藥銷售第20名。

5.經典案例之五：新型抗炎藥物，抗IL-12/23抗體藥物，Stelara

喜達諾（Stelara）由比利時楊森製藥開發，2009年9月獲得美國FDA上市批准，用於治療中度至重度成人斑塊型銀屑病（Moderate to severe plaque psoriasis）。其後，喜達諾適應逐漸擴展，包括：克羅恩氏病（Crohn's disease）、潰瘍性結腸炎（Ulcerative colitis）、銀屑病性關節炎（Psoriatic arthritis）等。喜達諾的有效成分為烏斯奴單抗（Ustekinumab），是全人源抗白細胞介素12（IL-12）和白細胞介素23（IL-23）的單克隆抗體。IL-12和IL-23是兩種天然存在的細胞因子，被認為可以誘導炎症。而烏斯奴單抗可以與IL-12（p35/p40）與IL-23（p19/p40）所共有的p40亞單位結合，抑制這兩種細胞因子，阻止它們與細胞表面的受體IL-12b1結合，阻斷下游炎症性通路信號傳導，進而治療免疫介導的炎症疾病。

喜達諾自上市後，銷量由於適應症的拓展及優秀的療效一直表現不俗。喜達諾的競爭藥品類型為JAK抑制劑，FDA於2019年底發布了輝瑞的JAK抑制劑Xeljanz會增加血栓和潛在死亡風險的“黑框警告”，在2021年初，FDA又發布指出對Xeljanz增加心臟問題和癌症的安全擔憂。這種狀況進一步幫助喜達諾在之後一段時期佔領市場。喜達諾在2020年銷售額達到79.4億美元，位居全球單藥銷售第7名。

6.經典案例之六：抗癌免疫療法（Immunotherapy）的新時代，抗PD-1/PD-L1抗體類藥物，Opdivo、Keytruda

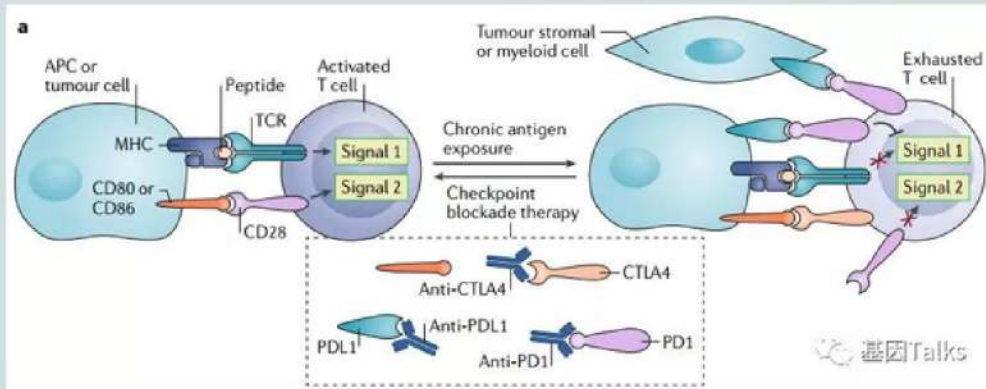
免疫系統的功能之一是識別自身正常、以及非自身、或者不正常的物質，並對其做出相應反應，從而保證生物機體的正常運作。而其作用機理相當複雜，人類在免疫系統方面的研究已探索數十年，至今也並未釐清所有細節。T細胞是免疫系統工作過程中重要的一環，利用自身受體識別到非自身或者不正常的物質時，就會啟動程序清除它們。免疫檢查點則是T細胞的“調節器”，表現為T細胞對於一些與自身細胞有差別的物質的容忍度。當T細胞識別到免疫檢查點的蛋白時，就會認為這個物質是“好”的，不需要清除。而有些癌細胞就是利用這一點，表達免疫檢查點蛋白，而T細胞上相應的免疫檢查點蛋白受體與之結合後，T細胞的活動就會被抑制。癌細胞就可以逃過免疫系統的監督，在人體中生長。

免疫檢查點抑制劑（Immune checkpoint inhibitor）就是“封鎖”癌細胞上的免疫檢查點蛋白，或者“封鎖”T細胞上免疫檢查點受體，讓兩者不能結合，重新啟動免疫系統清除癌細胞的力量，利用人體的免疫系統來治療癌症。來自美國德克薩斯大學安德森癌症研究中心的James P. Allison教授與日本京都大學的本庶佑（Tasuku Honjo）教授發現利用人體自身免疫系統來治療癌症的機理，並因此在2018年獲得了諾貝爾生理學或醫學獎。

基於此項機理，免疫檢查點抑制劑作用於CTLA-4，PD-1/PD-L1的抗體類藥物已經獲批上市，開啟免疫療法的新紀元，創造出“超級重磅炸彈”藥物，進入全球單藥銷售前十名。這些藥物對於癌細胞的作用是間接的，是通過調節T細胞的抗腫瘤免疫應答而發揮作用。與之前介紹的抗癌藥物機理非常不同。



第一個被批准上市的免疫檢查點抑製劑單抗是全人源化抗CTLA-4抗體易普利姆瑪（Ipilimumab），商品名為益伏（Yervoy），是由百時美施貴寶（Bristol Myers Squibb）在2011年3月推入市場的。CTLA-4是一種在T細胞表面表達的免疫檢查點受體，易普利姆瑪與之結合，就可以啟動T細胞識別那些表達CTLA-4受體的癌細胞的能力。美國FDA批准益伏



圖表6：目前主要免疫檢查點抑製劑的作用機理

用於治療不可切除或轉移性成人惡性黑色素瘤。關於CTLA-4的研究始於獲得諾貝爾獎的James P. Allison教授。針對CTLA-4的藥物易普利姆瑪的研究則在1995年被授權給了一家美

國小公司NeXstar Pharmaceuticals，隨後不久這家公司便被美國吉利德公司（Gilead Sciences）收購。之後，這條研發管線又被吉利德公司在1999年授權給了美國Medarex公司。百時美施貴寶在2009年以24億美元的價格收購Medarex，就是看上了易普利姆瑪這條已經在臨床階段的研發管線。百時美施貴寶大量投入促進其發展，直至推入市場。雖然益伏為第一個批准上市的免疫檢查點抑製劑，但副作用比較大，之後銷售量一直不敵以PD-1為靶點的可瑞達（Keytruda，也稱K-藥）和歐狄沃（Opdivo，也稱O-藥）。

用於治療不可切除或轉移性成人惡性黑色素瘤。關於CTLA-4的研究始於獲得諾貝爾獎的James P. Allison教授。針對CTLA-4的藥物易普利姆瑪的研究則在1995年被授權給了一家美國國小公司NeXstar Pharmaceuticals，隨後不久這家公司便被美國吉利德公司（Gilead Sciences）收購。之後，這條研發管線又被吉利德公司在1999年授權給了美國Medarex公司。百時美施貴寶在2009年以24億美元的價格收購Medarex，就是看上了易普利姆瑪這條已經在臨床階段的研發管線。百時美施貴寶大量投入促進其發展，直至推入市場。雖然益伏為第一個批准上市的免疫檢查點抑製劑，但副作用比較大，之後銷售量一直不敵以PD-1為靶點的可瑞達（Keytruda，也稱K-藥）和歐狄沃（Opdivo，也稱O-藥）。

PD-1是另一種在T細胞表面表達的免疫檢查點受體，將其抑制，則可以讓T細胞開始識別可以表達PD-1的受體：PD-L1或者PD-L2蛋白的癌細胞。K-藥的有效成分是帕博利珠單抗（Pembrolizumab），是全人源化PD-1抗體，由默沙東公司（Merck Sharp & Dohme）推入市場，在2014年9月被美國FDA經“加速批准”通道，作為孤兒藥批准用於治療不可切除或轉移性成人惡性黑色素瘤。O-藥是由百時美施貴寶推入市場，其有效成分為納武利尤單抗（Nivolumab），是全人源化PD-1抗體，在2014年12月獲批，同樣作為孤兒藥批准用於治療不可切除或轉移性成人惡性黑色素瘤。獲批之後，兩家公司都積極拓展自家藥物的適應症，並且大力投入開展各種聯合療法的臨床試驗。直至今日，這兩款藥物的適應症都已十分廣泛。這兩款藥物機理相似，所以有些適應症有重疊。而默沙東對於拓展K-藥的適應症極為激進，現在適應症涵蓋數十種癌症，而包含K-藥的聯合療法已經躋身於幾個適應症的一線療法。O-藥的適應症開發稍微落後於K-藥。自2018年開始，這兩款藥物雙雙躋身全



球藥物單藥銷售的前十。2020年最暢銷藥物中，K-藥及O-藥分別排名第二及第八，年度銷售額為177億美元及79億美元。

K-藥和O-藥也是製藥行業的傳奇。之前提及，百時美施貴寶是看中了易普利姆瑪而收購Medarex。Medarex除此之外還有其他的研發管線，O-藥就是其中之一。因為O-藥當時還處在研發的早期階段，所以在這場併購中並沒有引起各方的注意。百時美施貴寶在收購了Medarex之後依然投入研發其他管線，所以使得以PD-1為靶點的O-藥脫穎而出，並且在臨床階段展現出了喜人的效果。百時美施貴寶非常幸運地以並不算昂貴的價格收購一家公司，得到了兩個靶點不同的優秀免疫檢查點抑制劑候選藥物，而O-藥甚至顯示了優於易普利姆瑪的效果。百時美施貴寶將這條管線候選藥物的臨床試驗命名為“CheckMate”（將軍）系列，足見其寄予厚望。

2010年，百時美施貴寶在《新英格蘭醫學雜誌》上發表文章，闡述免疫檢查點抑制劑是抗癌藥物的強有力候選。而行業巨頭默沙東公司（Merck Sharp & Dohme）看到這個數據，預感到以PD-1為靶點的單抗的前途，仔細查看項目儲備，驚喜地發現也有一款以PD-1為靶點的單抗研發管線帕博利珠單抗，並集中大量資源專攻這條管線。當時，默沙東的做法存在很大的風險：1、百時美施貴寶的O-藥研發進度遠遠快於默沙東的K-藥，有可能優先上市且效果更優。2010年，百時美施貴寶已有臨床數據，而默沙東在年底才拿到IND；2、默沙東當時原本就苦於沒有強有力的藥物管線，如果這場博弈失敗，不僅會佔用其他在研管線發展所需要的資源，還會進一步加大資金壓力。

然而，製藥史的發展歷程總是會讓人意想不到：默沙東的K-藥早於百時美施貴寶的O-藥幾個月優先獲得了美國FDA的上市批准。之後，K-藥在拓展適應症上也處處領先。

而默沙東後來者居上，且處處佔有先機的重要原因之一，就是對藥物機理的判斷與臨床試驗的設計。在開發的過程中，有兩種選擇：第一種選擇，就是將候選藥物與一種伴隨診斷的方法聯合，將藥物的使用局限在某一適應症且有相應生物標誌物（Biomarker）表達的患者上。對PD-1藥物而言，就是看患者癌細胞是否表達PD-L1的基因或者蛋白。這種臨床設計思路，可以減少符合入選臨床試驗的病人數目，進而縮短臨床試驗所需時間，並且因為有生物標記物表達作為指導，有潛力提高入選患者對藥物的應答率以及療效，進而提高臨床試驗成功的機率。然而，這樣做從經驗上看，卻會大大限制藥物上市以後的適用範圍，因為藥物上市後也只能用於表達生物標記物的患者，嚴重影響藥物的銷售。對於研發費用極其昂貴的製藥行業，這種情況是藥廠極力要避免的；而另一種選擇，就是不考慮伴隨診斷方法，直接研究開發藥物針對某一適應症。為了趕超百時美施貴寶的研發進度，默沙東選擇了第一種方法，而百時美施貴寶則選用了第二種。而就是這個PD-L1生物標記物的檢測數據，明確彰顯了抗PD-1單抗在此患者群體中的突出療效。也正因為默沙東收集了這個數據，使得在拓展適應症上領先。而這個事實預示了精準治療藥物是未來行業發展的方向。

另一個值得一提的免疫檢查點抑制劑單抗則為阿替利珠單抗（Atezolizumab），商品名為泰聖奇（Tecentriq），是由基因泰克在2016年推入市場的，被FDA批准治療膀胱癌。這是美國FDA批准的第一個抗PD-L1的單抗藥物，同樣需要PD-L1生物標記物的伴隨檢測。基因泰克將這款藥定位為治療實體瘤的療法，其適應症也拓展到非小細胞肺癌、小細胞肺癌、



三陰乳腺癌和肝癌等。基因泰克也拓展阿替利珠單抗各種聯合療法。泰聖奇在市場上表現亦是不俗，在2020年銷售達到約27億瑞士法郎。

03 思考

1.傳統的全球製藥行業領導者通過併購的方式進入生物製藥領域，構建核心競爭能力，例如：羅氏製藥收購基因泰克、輝瑞製藥收購惠氏製藥、雅培製藥收購德國巴斯夫製藥業務。

2.生物製藥領域的突破性創新，或者臨床里程碑式的藥品，一般不是被戰略規劃出來的結果，例如：PD-1的O-藥及K-藥。正如羅氏製藥的CEO Severin Schwan所說：“科學的成功不能被規劃，但我們可以創造條件，使之得以實現；我們需要對新想法持開放態度，勇於冒險，並偶爾挑戰大眾普遍持有的觀點；我們的研究人員需要自由地研究他們的想法，給他們充足的時間和持久努力的支援”。



3.以“孤兒藥身份”認證為開始，一些突破性創新藥品逐步擴大適應症或者專注在一些治療領域，成為“重磅炸彈”，有的產品甚至全球年銷售額超過100億美元。

4.生物製藥公司在成長過程中，基本上都面臨資金缺乏的困境。專利及經驗積累往往是公司最大的資產。

注：本文節選自由香港商務印書館出版的《生命科技投資啟示錄·捕捉下一隻獨角獸》，文章已獲出版社及作者授權。

作者簡介

柳達先生是一位藥劑師，但更是一位投資者，双重身份的结合令他眼光独到。独角兽是科学家的梦想，也是投资者的追求。它的诞生，要有好的初心、好的研发团队、好的领军人物、好的投资者，以及好的政策环境。独角兽，是人心中祥瑞。遇见它，对研发团队而言，意味着梦想成真；对投资者而言，则意味着巨大的回报；对于人类社会，它的意义显然要大得多。因为每一个生命科技独角兽的诞生，都是点亮人类战胜不治之症征途的一个火把。这么一个一个的点着，点着，前赴后继，最终成为光明大道。



柳达



瓊港合作新視野

灣區·面向

海南是我國最大的經濟特區，其面積相當於三十多個香港，具有實施全面深化改革和試驗最高水準開放政策的獨特優勢。在習主席的大力支持下，中國已逐步探索、穩步推進具有中國特色自由貿易港建設，分步驟、分階段建立自由貿易港政策和制度體系。

按照中央的政策文件，海南被賦予抗衡西方貿易保護主義、單邊主義的堡壘的角色。海南自由貿易港旨在推進內地的高水準開放，建立開放型經濟新體制。具體來說，海南在未來還將進一步深化市場化改革，打造法治化、國際化、便利化營商環境。其定位與香港類似，所以可以相互借鑒、各美其美。

中央深切期待特區政府帶領更多香港人融入國家發展藍圖，香港應主動回應祖國的呼喚，與海南共同推進人類命運共同體的進程。香港生物科技協會的一些會員，早前也曾前往了海南的自由貿易港，他們一直希望與各位讀者分享自己的所見所聞。適逢其會，我亦打算通過這篇文章全方位分析瓊港合作的特殊優勢。

海南的定位以及與香港的相似之處

一是作為自由貿易港的海南。海南的自由貿易和改革開放程度高，甚至比「特區中的特區」——深圳前海還要稍高一些。海南所對標的，正是香港與新加坡。在行業、資金流動、人才出入等多方面，在內地眾多城市中，海南都擁有數一數二的自由度。加之海南有媲美香港的低稅率，海南政府行政效率亦較高，自然有巨大潛力。

二是作為「雙循環」站點的海南。瓊港在國際上均具備極大競爭力，海南與香港同樣具備「雙循環」的定位。從地理位置上來說，海南離越南非常近，應有促進中越貿易的先天地緣優勢。然而，越南人對內地人素來有戒心，尤其是考慮到美西方所煽動的「債務陷阱論」和「中國威脅論」在越南國內頗流行。因此，即便海南有意推動中越貿易合作，越南方面很可能消極應對。可幸的是，香港的國際貿易信譽極高，根據特區政府的Relaunch Hong Kong報告，越南人非常看好香港的前景，也比較相信香港商品的質量，非常樂意與香港深化貿易合作關係。如越南政府與香港特區政府可以建立戰略互信，升級貿易合作關係，亦會有裨於將來協助內地方面爭取越南人自上而下的支持。舉例來說，香港企業可以尋找拓展祖國進行國際貿易合作空間的機會，試圖作為代理人、保證人，讓大批海南的產品可在港越合作的框架內進入越南市場，海南方面亦可以漸漸購買更多越南的產品，在貿易層面與越南互惠互利。海南也可以為香港提供許多便利，好比海南在「雙循環」框架下有一定先發優勢，已簽署《區域全面經濟夥伴關係協定》（RCEP）。現在，特區政府亦希望香港能盡快參與其中，正在積極學習海南的經驗，海南方面對此亦從不吝嗇。瓊港經濟合作，正是兩地互惠互利的具體表現。



三是作為國際購物天堂的海南。香港一直以來都是眾多國際遊客眼中的購物天堂，但海南其實也深受國內外消費者青睞。對曾經前往海南的香港旅客而言，同樣具有低稅率的海南，反倒是適合香港人的購物天堂。即便各位讀者未曾前往海南，想必都有聽聞當地有巨大的免稅店。重要的是，海南當地物價確實要比香港低不少，商品種類也非常豐富，例如榴蓮和椰青等等，李家超特首對當地的榴蓮讚不絕口。若能參考香港的旅遊政策，在加強對外旅遊宣傳的同時，為國際友人提供更多自由，想必國內外的旅客都會更樂於在海南消費。

四是作為對外交往中心的海南。提及國際交流，就不得不提及海南博鰲亞洲論壇。2023年的博鰲亞洲論壇非常熱鬧，成功吸引了50多個國家和地區的約2000名代表線下參會，一同討論潛在的合作空間以及調解衝突的方法。會議上多次提及2025年的願景，這是因為在2025年，海南會正式成為類香港的特區，對外吸引力和開放程度會進一步增強。為此，海南政府未雨綢繆，早在不斷吸引國內外專業人士前往海南開各類科研會議。尤其突出了其暖和的氣候，十分適合與會人士在冬天到海南開會，順便享受一下當地的風土人情。此外，海南亦有公共外交協會等組織，自發提高民間外交、半官方外交的質量。可想而知，海南將來必將是內地的一個重要會展城市。而香港，則是深受中央重視的國際交往中心。彼此之間在文化交往方面，自可以形成長久的合作關係，例如海南政府可以將更多博鰲元素帶到香港，舉辦一系列的分會、政策對話等。香港可以向參與本地會展的外國展商多強調海南的優勢，鼓勵他們嘗試在海南擺攤等。

五是作為度假聖地的海南。上面也提及海南氣候較暖，非常宜居，對外國旅客而言非常有吸引力。但其實，即便是在內地，每年也有許多來自北方城市的居民，會選擇在海南購房，專門用來過冬以及退休養老。自小被迫處於濕熱環境的香港市民，也會相對習慣海南的氣候。大家都可以面朝三亞的大海，將一切煩惱拋諸腦後。

生物科技層面的琼港合作優勢和潛力

強調制度開放性的海南，正因為有上述五種定位，在生物科技上具備得天獨厚的優勢。

論人和，海南除有意聚集生物科技相關者的人才，以發展本地的生物科技產業，填補祖國大陸的短板。其中，其實有不少資深香港商人和專家為海南的發展出力。例如在香港中華總商會會長蔡冠深等人的協助下，海南早已實現了多方面的生命科學層面的強強合作。舉例來說，海南目前在藥物審批方面已存在巨大優勢，其中一部分藥物源自香港。有需求的內地病人，亦有專門前往海南拿藥的情況。這種想象更是越來越方便，程序也日趨完善和簡便。此外，海南也是內地較早發展醫藥和醫療旅遊的地區。這同樣有賴於蔡冠心等港人模仿澳洲和泰國等地的醫療旅行方案，提前將相關政策引進海南。海南現在完全有條件在這基礎上精益求精，成為國際知名的醫療旅行聖地。畢竟中國的產業鏈規模以及非傳統安全與企業安全保障均十分宏大和完善，要更勝泰國、澳洲一籌，前途無量。

論天時，包括香港在內的許多東北亞國家和地區，都在面臨人口老化的問題。此外，香港市民還要面臨公共醫療系統長期超載的弊病。有見及此，海南具備優勢的醫療旅遊正符合東北亞的需求，對港人的吸引力，必定會越來越大。隨著港人港資流入海南，相關產業規模的發展一日千里，未來完全有能力、有信心服務到更多香港市民。說到港人，香港具有



大批優秀、具有國際學歷的醫療人才。如果能在制度框架下，安排其中一部分佼佼者到海南實習乃至長期工作，可大大提高海南醫療旅遊項目的質量。在這基礎上，海南本地相關產業也具備大量溢出效應，包括但不限於醫療顧問、生命科技零售等等，完全符合中央在經濟上開拓、激活更多「新賽道」的要求。但海南正面臨無法進一步「走出去」的困境。為了進一步和國際接軌，這些海南企業有強烈動機在香港設置總公司或分部。可見，在生物科技層面，瓊港合作可謂歷史悠久、踏踏實實，前景亦是一片光明。

當然，海南和香港的合作存在亦有一定阻力，當下稍缺地利。追根究底，兩地相隔較遠。香港人如果去海南，一般還是會選擇坐飛機，動輒要花4小時以上。當日來回的時間成本，未免過高。正因為欠缺地利，儘管梁振英等香港精英一直鼓勵更多港人港資前往香港，現階段在海南的港資，依然是以周大福等高級零售為主；常駐海南的香港人才數量，暫時還非常少。和上一期提及的深圳南沙迥異，南沙與香港的合作在地利上佔優得天獨厚的優勢，從香港到南沙只需要1小時，所以南沙對香港中小企亦有頗大的吸引力，海南與香港合作的廣度，也就不如南沙。尤重要者，不難想象香港年輕人若希望到內地闖蕩，在一般情況下還是會找一個離香港比較近的地方，以便隨時返回香港尋找當地親友的幫助，乃至吸引本地投資者的支持。加之港人的母語是粵語，海南人不說粵語，也難免讓港人感到有一定語言隔膜，港人在南沙則較少遇見上述阻礙。因此，若要加強瓊港合作，海南方面就需要進一步發展來往兩地的交通基礎建設，以及推出支援香港中小企落地海南的政策。

承上，目前瓊港合作的參加者主要集中在菁英階層，香港中小企方面因特定歷史原因普遍缺乏與內地合作的動機。新鴻基等等香港知名大企業，當然非常有國際影響力，一直以來也不斷為香港作出了實際貢獻。可是，中小企卻沒有太多渠道參與合作。追本溯源，香港中小企缺乏與內地合作實屬歷史遺留問題。以前的大珠三角商務委員會，主要由香港前特首董建華負責。而當時與香港對口的內地機構，其實就是知名的貿促會。所謂粵港澳大灣區，其實一個近十年的新概念。舊時，我們提的是大珠三角。包含「大」的部分，會涵蓋港澳地區；若撇除「大」，則只包含廣東省九大城市。當時貿促會主要介紹與扶持的，正是國企。後來，梁振英等香港精英希望讓香港加入這張宏大的國家發展藍圖，中央亦有傾聽他們的訴求，才有了今日之局面。至於中小企，在當初的討論中未被受到太多關注。

未來若要進一步加強兩地的合作廣度，特區政府必須要多為本地中小企「拆牆鬆綁」並促進它們相互溝通。現在的香港高度依賴更多小型的行業協會的存在，通過它們去彙聚本地中小企業的力量，確保香港經濟可持續發展，亦寄望於它們激活本地中小企前往海南發展的動力。近期，梁振英就讓香港20多個行業協會前往海南考察，其中也有生物科技相關背景的專家。海南政府願意為這些香港企業保駕護航，例如為它們減利息以及提供一定落地的資金等等，好讓企業順利運營，慢慢擴大。最終，期待這些香港企業賺更多的錢，既為國家提供更多稅收，也為國民提供就業機遇和更好的生活條件。

「拆牆鬆綁」知易行難。因為意識形態的原因，這種惠及香港企業的做法在內地未有引起過多爭議，但香港若為內地企業提供優惠，往往會多被批評為干涉市場。所幸這些矛盾已逐漸被化解，中央政府充分意識到中下游企業的重要性，特別重視這類民營企業的發展，例如近期二十大的報告中，就屢屢強調民營企業的優勢。中國內地經濟在疫情後迎來新的挑戰，這也成為了中央政府下定決心在帶領國企進行投資的同時兼顧民營企業的契機。同理，新一屆香港政府其實亦有類似的動作，然而香港政府的商業戰略和投資行為特別容易



面臨官商勾結的批評。可自新特首李家超上任以來，新一屆特區政府就不斷強調「以結果為導向」，扶持中小企和「拆牆鬆綁」。香港政府的立場，也讓本地的行業協會大受鼓舞。其中與海南的合作項目，就因此獲得發展機遇，這些行業協會也有更大的發展空間。而與香港生物科技相關的協會，自然也期待進一步加深與海南方面的合作。將來，香港生物科技企業或能通過醫療旅遊、推進藥物和生物科技產品互聯互通等方式，造福更多香港市民。

現在，琼港兩地政府都在不斷深化兩地生物科技等層面的合作，實在十分有遠見。希望香港市民多多關注琼港合作的好處和機遇，有機會的話，不妨多前往海南，親自見證其發展狀況。

李冠儒

香港生物科技協會政策及倡議委員會委員

北京大學國際關係學院博士

東京大學公共政策大學院雙學位碩士





如何狩獵生命科學獨角獸

月旦香江

2022年12月15日，在BIOHK2022國際生物科技展上，多位專家曾以「如何獵取生命科學獨角獸」為主題，展開了嚴肅的圓桌學術會議。當時，華潤正大生命科學基金董事總經理柳達先生擔任會議主持人，與大家分享了自己在生命科學界成功的投資經驗。隨後，各知名生命科學獨角獸相關方展開了一系列的討論，積極向公眾闡述這些企業能夠脫穎而出的原因。其中，新加坡的MiRXES Pte Ltd.的香港董事總經理兼首席投資者關係官Martin Law，聖諾醫藥（Sirnaomics）有限公司的首席財務官Nigel Yip先生；以及諾輝健康有限公司的研究與開發副總裁Rita Shih博士等均真誠地分享了各獨角獸的優勢。時隔半年，這些生命科學獨角獸依然保持強勁的發展勢頭。在本期《生物科技誌》中，容我來帶領大家回顧他們當日的精彩發言，通過總結生命科學獨角獸的共性，提煉出狩獵生命科學獨角獸的技巧。

Martin Law：同時積累官方與民間力量的生物科技企業MiRXES

Martin Law是一名於醫療及生物科技行業內擁有多年經驗的會計師，擁有30年的財務和管理經驗。在加入MiRXES之前，他就已經擔任了多家金融機構和上市公司（包括醫療行業）的首席財務官。後來，他被任命為MiRXES的香港地區總經理，兼任MiRXES集團首席投資者關係官。

MiRXES是一家總部設在新加坡的RNA診斷企業，在中國、美國、日本、香港和其他主要的東南亞國家都有生命科學業務。MiRXES於2014年起從A*STAR，中分拆出來，並開始獨立的商業化進程。A*STAR是新加坡政府的科學與技術研究機構，資源豐富，在國際上聲名遠揚。MiRXES在很大程度上繼承了其優勢，受益於其半官方性質。其核心競爭力，源自獨有的miRNA技術平臺，該平臺成功促進MiRXES成為全球開發基於血液的miRNA診斷試劑盒，乃有關測試商業化的行業先驅。其產品多用於早期檢測癌症，以及各色各樣的疾病。

MiRXES的定位而非常明確，主攻兩個業務平臺。一是「癌症及疾病早篩平臺」(Early Detection Platform)，提供廣泛的、經過臨床驗證的新型產品和血液測試渠道，主要用於癌症和其他疾病的早期和準確檢測。另一個是「精準基因組學平臺」(Precision Genomics Platform)，一般向研究實驗室提供高度協同的研究服務，並為醫生提供各類基因組測試用品。「精準基因組學平臺」與「癌症及疾病早篩平臺」相輔相成，允許MiRXES在早期檢測解決方案的基礎上，推出諸多創新方案。

MiRXES有幸獲得大量投資，絕大多數投資者們都認可MiRXES是非常有特色的生命科學企業。在過去的8年間，MiRXES順利通過3輪融資，一共獲得了1.3億美元的資金，是新加坡現時所有生物技術公司中最大規模的融資案例。MiRXES擁有自己的端到端垂直整合平臺，所以投資者普遍對它抱有巨大信心。這種端到端垂直整合平臺可以確保從研發實驗室，到製造工廠，到診斷實驗室；再到B2B和B2C銷售管道等等，都MiRXES應有盡有。同時，MiRXES

MiRXES勇於創新，在新加坡建立了東南亞首個工業4.0的IVD生產設施。而光就測試量而言，MiRXES也擁有東南亞最大、最高效的診斷實驗室。錦上添花的是，MiRXES亦十分注重與同行開展合作，通過與MGI和BGI-Research等其他生物科技企業的合作，MiRXES在不久前已發佈了亞太地區第一個T10超高通量測序平臺，而那，是中國以外的、亞太地區中首屈一指的平臺。其主打的產品——GASTROClear，同樣具有不可動搖的國際競爭力。它是世界上首個被批准的、基於PCR的早期癌症篩查測試。此外，MiRXES同時擁有針對肺癌、肝癌、結腸直腸癌和乳腺癌等疾病的測試產品。

尤重要者，MiRXES還巧妙地利用了其半官方的定位，啟動了名為CADENCE的政府與社會資本合作（PPP）項目。它是世界上第一個大規模的臨床研究項目，旨在發現血源性迴圈miRNA和DNA甲基化生物標誌物的新組合。藉此，MiRXES得以開發一種可針對多達9種高發病率和高死亡率癌症的早期檢測試驗。

Martin Law認為，MiRXES之所以能夠不斷進步，是因為它設想了一個願景，那就是一個得到癌症不等同宣判死刑的未來。基於此，MiRXES努力拯救生命、改善全球公共衛生。這種願景，在無形間指導企業成員工作，激勵他們不斷創新，並為醫療生態系統做出積極貢獻。最終，大幅改善社區與個人的生活質量。

在有理想的同時，MiRXES亦是一所務實的企業，以成功的研發來反駁外界的質疑。它特意選擇了qPCR檢測作其核心分子測量技術，相信既便宜，又易獲取的它，必然會被快速普及。而在MiRXES剛開始發展時，有很多人對他們的選擇均持懷疑態度，畢竟在疫情前業內的趨勢是使用成本較高但精確率也較高的NGS。然而在新冠疫情爆發後，現在每個人都知道PCR，因為PCR技術被各國政府廣泛採用，NGS反倒黯然失色。同理，MiRXES在2014年決心開發基於血液的胃癌早期檢測方法，這其實在當時也是一個非常大膽的嘗試。因為在2014年，癌症液體活檢領域仍處於起步階段。自然，在全球範圍內，唱衰的人要多於支持的人。尤其是風險資本家，大多數都持一種懷疑態度。MiRXES在這種情況下，依然堅持自己的判斷並且取得成功。這種毅力與自信，最終讓MiRXES鶴立雞群。

Martin Law還提及真正的全球存在（Global Presence），對獨角獸企業而言是關鍵要素。他認為，值得長期投資的企業，往往會超越自己所在地區。正因為MiRXES在國際上不斷擴展，它才有更廣闊的平台去幫助更多病人，最大限度地對人產生影響。MiRXES堅持以人為本，深諳只有人才是生物科技企業的最終資產與服務對象。MiRXES在2021年設立香港辦事處，正是下定決心要為香港和粵港澳大灣區居民服務。為實現目標，MiRXES榮幸地邀請到世界知名的臨床腫瘤學家、香港中文大學臨床腫瘤學系主任Prof. Tony Mok（莫樹錦教授）作為顧問，並擔任其科學顧問委員會成員，不斷進步。

Nigel Yip：以創新為使命的聖諾醫藥

Nigel Yip作為知名RNA龍頭企業——聖諾醫藥（Sirnaomics）的首席財務官（CFO），曾受投資銀行家的專業培訓。在香港、東南亞、歐洲和美國，他都參與過大量跨國併購和籌資活動。在2008年全球金融危機期間，他在香港的畢馬威會計師事務所開始了自己的職業生涯。最初，他擔任併購顧問，專注於為中小型私人公司提供諮詢服務。之後，他又輾轉



來到羅斯柴爾德集團（Rothschild Group），繼續從事併購和籌資諮詢工作。隨後，他在機緣巧合的情況下在瑞士信貸任職，這才正式開始自己在中國和東南亞地區的投資經歷，並在冥冥之中接觸到大量生命科學企業。

在Nigel Yip看來，聖諾醫藥的目標非常清晰，往往能夠搶佔先機。聖諾醫藥一直專注於發現或開發有巨大醫療需求和市場機遇的創新藥物，於2021年在港交所上市，當時就受大量投資者觸目，因為聖諾醫藥早就有一定國際知名度。它具有頗高的媒體曝光率，是第一家在亞洲以及美國都同時具備強大影響力的臨床階段RNA治療企業。其專有的傳輸技術，是多肽納米顆粒配方和第二代GalNAc共軛技術，它們讓企業有條件建立非常豐富的候選藥物流水線（drug candidate pipeline）。

近半年起來，該公司可謂繼往開來。隨著其臨床專案的多次脫穎而出，該企業目前在推進的RNAi療法在腫瘤應用層面已處於國際領先地位。值得注意的是，該公司正經歷著從生物技術企業向生物製藥企業的轉型。這類生物科技公司特別容易有跨領域的、劃時代的創新突破，但亦十分因此容易面臨外界的質疑。

聖諾醫藥得到投資者以及許多科研人才青睞的原因，主要是因為其創始人和股東均具有遠見卓識。在大約15年前，它們就預測RNAi會成為一種主要的檢測方式，於是開始重視多肽納米顆粒配方（PNP）的研究，深信真正創新的潛在回報是無可比擬的。創始人和股東們堅持不懈的精神和對生命科學的信念，使聖諾醫藥無愧獨角獸之名，漸漸就從眾多競爭對手中脫穎而出。尤其是它早期研發的PNP系統，能夠將藥物有效承載並送到肝臟中的一個特定細胞系，最終使聖諾醫藥成為全球領域內RNA治療腫瘤的重大參與者。由此看來，一個成功的生命科學企業往往都是以資訊、專利為基石不斷擴張。Nigel Yip特別看重資訊和專利，將它們比喻為籌集資金和夥伴關係的貨幣。另外，聖諾醫藥一直堅持按時交付成果。因為它的管理層意識到在下次大規模籌資前，企業自身與其技術的發展空間會嚴重受限。這樣看來，守約亦是聖諾醫藥不斷督促自身進步的動力。

聖諾醫藥目前在香港設有財務和投資者溝通部門。在不久的將來，它理應在香港建立新的研發團隊和臨床團隊。聖諾醫藥充分意識到特區政府對發展生物技術的大力推動、肯定香港本地和中國內地都有大批人才、判斷香港的生物技術和醫療生態系統的規模以及深度都在高速增長。所以，它意識到深耕香港可在惠及香港視頻，進一步擴展自己的業務。Nigel Yip指出，企業若能正確地投資未來，也必定會獲得投資者的關注和支持。

Rita Shih：具備國際視野的諾輝健康

Rita Shih曾在美國生活約20年，對生命科學的發展有非常全面的認識。其中的15年，她都在三藩市的生物科技中心工作，有幸見證精準醫療（precision medicine）在生物技術界的興起，以及它深遠的影響。從實踐科學家，她一步一步成為香港研發中心的負責人和副總裁，一直在協助香港推出、引進針對不同領域的生物醫藥商業產品，包括但不限於癌症檢測的分子診斷/基因/細胞治療/藥物分析產品。在她看來，這些產品早已在美國、歐洲和亞太地區被廣泛使用。在Rita Shih的眼中，可被用於乳腺癌、前列腺癌和結腸癌預後測試的Oncotype Dx；用於腎臟、心臟和肺移植排斥監測的Prospera等，均得到FDA、CLIA/CAP或歐盟監管機構的背書。若能早日引進它們，定可造福更多香港市民。



她上述的信念，與諾輝健康（NHH）一拍即合。NHH作為具備國際視野的生命科學獨角獸，一直以來都有獨到的優勢。具體來說，NHH是第一家前沿的癌症篩查公司。早在成立以來，就推出了數個受NMPA監管的癌症篩查測試技術，好比用於結直腸癌篩查的ColoClear、用於檢測胃癌幽門螺旋桿菌的YouYou tube，以及知名的糞便免疫化學試驗（FIT）。FIT可檢測糞便中隱藏的血液，這可能是結直腸癌的早期跡象，並藉此估算使用者患有結直腸癌的可能性。此外，還有臨床階段的宮頸癌篩查技術CerviClear。其肝癌早期檢測LiverClear技術，目前已處於後期開發的階段。NHH開發的部分生命科學產品早已享譽國際，有些甚至比美國同行還要出色，例如篩查直腸癌的ColoClear比其在美國的同期測試ColoGuard更勝一籌。從實驗數據看來，ColoGuard的靈敏度為95%，比美國Colo Clear的92%要高。在晚期腺瘤的實驗和臨床表現中，其靈敏度為64%，遠高於美國的42%。

從企業定位來看，NHH始終專注於癌症篩查測試和家庭測試，主要服務中國內地的大量人口。NHH有一個非常有經驗、全面、老練的管理團隊，成員們非常有能力執行各類業務計劃。無論是在研究開發、臨床試驗、生產還是行銷領域，該團隊總能實現超越，按時甚至原定時間表的基礎上提前完成目標。NHH堅持在研發中使用多組學平臺（multi-omic platform），在行銷中亦保持多條合作渠道。它通過專利和大型前瞻性臨床試驗，建立起高競爭壁壘（high competitive barriers），奠定自身獨特的優勢和定位。

NHH亦有很強的社會責任感，對香港有強大的承諾。NHH選擇在香港上市。正是因為意識到香港在創科層面的巨大機遇。NHH高度肯定香港的獨特優勢，認同香港是世界上最自由的港口城市，乃生命科學企業開發國際商業管道的不二之選。因此，NHH選擇在香港科學園（HKSTP）落地生根。其香港基地佔共10000平方英尺，已對港投資0.1億美元，並聘請20-30名專家形成獨立的技術團隊，致力於促使香港和NHH攜手建立生態系統。當下，NHH依舊專注於創新和開發基於多組學癌症篩查技術的產品，包括NGS（下一代測序）等。NHH還將促進這些產品的海外商業化和全球同步的臨床試驗，輔助香港創科進一步「拆牆鬆綁」。

綜合上述三位專家的分享，獨角獸企業的成功，均離不開創新精神、研究自信、長遠規劃（尤其是國際上的擴張慾望）和社會責任。投資者不妨多注重這些細節，便於狩獵生命科學獨角獸。

黃仁

香港生物科技協會政策及倡議委員會委員



含黃烷醇飲食可逆轉記憶力下降 今天你吃對了嗎？

國際頂級跨學科學術期刊《美國國家科學院院刊》近日發表了一篇來自美國哥倫比亞大學及哈佛大學合作研究的論文，科學家們指出，膳食黃烷醇（Flavanols）可恢復海馬依賴性記憶，特別是對飲食質量較低且習慣性黃烷醇攝入量較低的老年人。

記憶衰退讓人感到挫折，而記憶減退的模式分為兩大類：生理性記憶減退及病理性記憶減退。生理性記憶減退指的是人的記憶力會隨着年齡增長逐步減退；病理性記憶減退則是由於某些原因導致記憶減退加速。總的來說，當大腦受到傷害時，無論是外部壓力導致，亦或健康變化、情緒刺激、疲勞、壓力引致大腦內部結構及功能發生改變，都有可能導致記憶力的衰退。但是通過正確的生活方式和訓練，可以延緩衰退甚至將記憶能力恢復至壯年時期。

The screenshot shows the top navigation bar of a research article page with links for ARTICLES, FRONT MATTER, AUTHORS, and TOPICS. The article title is "Dietary flavanols restore hippocampal-dependent memory in older adults with lower diet quality and lower habitual flavanol consumption". The authors listed are Adam M. Brickman, Lok-Kin Yeung, Daniel M. Alschuler, and Scott A. Small. The article is dated May 30, 2023, and includes a DOI link: https://doi.org/10.1073/pnas.2216932120.

過去數十年已有研究證實，哺乳類動物大腦中的海馬體對記憶形成至關重要。膳食黃烷醇是在某些水果和蔬菜中發現的、與認知老化有關的食物成分。先前的研究表明，膳食黃烷醇的攝入可能與認知老化的海馬依賴性記憶成分特別相關，而黃烷醇對記憶改善的幹預可能取決於習慣性飲食質量。換句話說，日常攝入高質量含有黃烷醇成分的食物，有助於延緩記憶衰退。

本次研究針為 3,562 名老年人進行大規模研究並檢驗了這些假設，他們被隨機分配到可哥提取物（每天500毫克可哥黃烷醇）或安慰劑（可哥補充劑和多種維生素），研究為期3個月，後隨訪3年觀察跟進。



在研究開始時，研究者通過問卷形式收集了參與者飲食品質的相關資訊，包括平日攝入的含黃烷醇的食物。參與者在家中進行基於網絡的記憶測試，以評估與海馬體相關的短期記憶力，隨後在第一、二、三年後進行隨訪重複測試。超過三分之一的參與者還提供了尿液樣本，用於確保黃烷醇水準與研究的基線資料一致。

基於實驗所得到的資料，研究人員分析了黃烷醇攝入量與老年人的記憶力之間的關聯。

令人興奮的是，一年後，與安慰劑相比，那些飲食較差、黃烷醇基線水準較低的參與者，在補充黃烷醇後，記憶力得分平均提高了10.5%，與自身基線記憶力相比，提高了16%。重要的是，通過連續3年的認知測試表明，這種改善至少持續了兩年。

在論文最後，研究人員總結說，實驗結果有力地表明，黃烷醇缺乏是與年齡相關的記憶力減退的驅動因素，因為黃烷醇攝入量與記憶力評分相關，而補充黃烷醇可改善缺乏黃烷醇的成年人的記憶力。低黃烷醇攝入量可以作為記憶衰退的海馬依賴性成分的驅動因素。

當然，目前研究結果還不能直接證明，僅飲食中黃烷醇攝入量低會導致記憶力差，還需進一步實驗證實。但可以確認的是，補充黃烷醇能顯著改善低黃烷醇飲食老人的記憶力，增加了改善老年人認知功能的可能性，為健康的衰老提供一種新觀點。

本次香港國際生物科技展BIOHK2023將會邀請大量與長壽有關的企業及研究者參與，並提供眾多相關主題演講，請大家關注並積極參與。



扫码閱讀原文

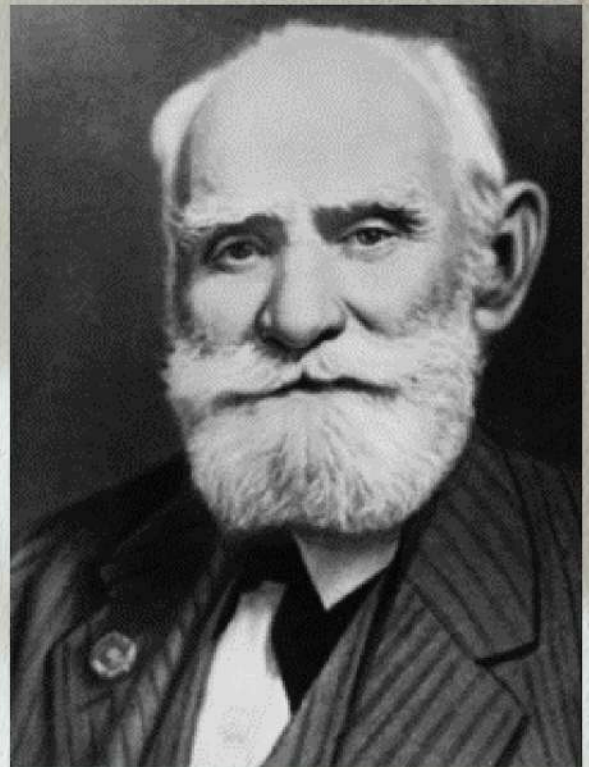
論文原文：

Dietary flavanols restore hippocampal-dependent memory in older adults with lower diet quality and lower habitual flavanol consumption | PNAS



本期人物介紹

巴甫洛夫 (Ivan Petrovich Pavlov 1849 ~ 1936) 俄國生理學家。諾貝爾生理學或醫學獎獲得者。生於梁贊省，卒於列寧格勒。1870年入聖彼得堡大學讀化學和動物生理學。1875年畢業並獲自然科學碩士學位。1879年畢業於帝國醫學科學院並獲醫學博士學位。1890 ~ 1924年任帝國醫學科學院生理學教授，1895 ~ 1928年任生理系主任，1907年當選為俄國科學院院士。長期進行血液循環生理、消化生理、大腦生理和高級神經活動生理等重要研究。1878 ~ 1890年發現支配心臟活動的抑制、加速、減弱、加強4種神經，以及恆溫動物心臟有一種特殊的營養性神經，科學界人士將之稱為「巴甫洛夫神經」。巴甫洛夫自此開闢了生理學的一個新分支—神經營養學。1890年用慢性實驗代替急性實驗，從而能夠長期觀察動物的正常生理過程，證明動物主要消化腺都有專門的分泌神經，他還在小腸分泌液中發現腸激酶，闡明酶在消化中的作用。1903年起致力於高級神經活動生理的研究，提出兩個信號系統學說。因在消化生理學方面的出色成果，而榮獲1904年諾貝爾生理學或醫學獎，成為世界上第一個獲得諾貝爾獎的生理學家。



巴甫洛夫 Ivan Petrovich Pavlov
1849 ~ 1936



巴克 Linda Brown Buck
1947 ~

巴克 (Linda Brown Buck 1947 ~) 美國神經生理學家。諾貝爾生理學或醫學獎獲得者。生於西雅圖。1975年獲美國華盛頓大學心理學和微生物學學士學位，1980年獲美國德克薩斯大學西南醫學中心免疫學博士學位。1980 ~ 1984年在美國哥倫比亞大學進行博士後研究，後任職於美國西雅圖的弗雷德·哈欽森癌症研究中心。主要研究氣味和信息素如何被鼻子首先發覺，然後再被大腦轉化成不同的感覺和行為，以及引起衰老和決定壽命長短的機理等。與阿克塞爾 (R. Axel) 共同研究嗅覺的神經傳遞機制，並於1991年發現了一個約為1000種氣味受體的基因家族，同時分離出嗅覺基因，為基因領域研究嗅覺帶來全新進展。後又獨立研究氣味—鼻神經—大腦感知系統。從分子層面到細胞組織層面闡明了嗅覺系統的工作原理，對研究人體其他感覺系統具有重要價值。巴克因研究氣味受體和嗅覺系統組織原理，與阿克塞爾 (Richard Axel) 共獲2004諾貝爾生理學或醫學獎。



香港生物科技協會 (HKBIO) 一直致力為香港生物技術產業建立和促進一個全球平台、提高認識，以及鼓勵並促進國際合作。現成為HKBIO 會員便可獲得品牌建立建議，並在業內拓展人際網絡，從而獲得更高的認可。此外，會員參加由 HKBIO 舉辦之活動更可享會員專屬優惠折扣。詳情請參閱本會網址 www.hkbio.org.hk，或電郵至 enquiry@bio-hk.com 查詢。

新加入會員 「個人會員」

Dr. Liu Huanming

如有興趣加入成為 HKBIO 會員，可於網上進行登記，或掃描以下 QR Code，填妥表格後交回給 HKBIO。

表格網址：www.hkbio.org.hk/index.php/en/membership



本會將會在2023年9月13 - 16日舉辦香港國際生物科技展 BIOHK2023，我們匯集了一系列的演講者，在全球範圍內宣傳香港生物科學產業的發展。內容包括學術演講及專項交流會，一對一商機配對，匯聚全球最權威的生物科技、製藥及金融界行業領袖，創造了與業界建立關係的理想平台，新冠肺炎影響全球經濟，BIOHK2023希望推動內地，包括大灣區的生物科技產業走向國際，同時讓全世界的生物科技行業凝聚在香港，轉向內地及東南亞市場，BIOHK將會成為香港高科技及大健康的國際盛會。



About HKBIO

Hong Kong Biotechnology Organization is an independent nonprofit organization (Charities exempted from tax under Section 88 of the Inland Revenue Ordinance) with the goal to promote best practice, raise awareness across the biotechnology industry while providing added value benefits to its members, whether they are students, researchers, entrepreneurs, industry bodies, public or private sector representatives.

香港生物科技協會是一個獨立的非營利組織（根據《稅務條例》第 88 條獲豁免繳稅的慈善機構），其宗旨是在生物科技行業中推廣最佳實踐，促進生物科技的發展。鼓勵並促成國際間的合作，同時為其成員（無論是學生，研究人員，企業家，行業團體，公共部門還是私營部門的代表）提供專業的觀點與技術建議。

Donor's Information 捐助者資料

Name 姓名： _____
Telephone 聯電話： _____
Company 公司： _____
E-mail 電郵： _____
Address 地址： _____

Donation Amount 捐款金額

HKD500 HKD1, 000
 HKD2, 500 HKD5, 000
 HKD10, 000 HKD50, 000
 HKD_____

Find Out More About Us 了解我們

HKBIO: <https://www.hkbio.org.hk>
Email: info@hkbio.org.hk
Telephone: +852 2799 7688

Donation Method 方法

Bank Transfer

1. Local transfer (within Hong Kong)

Beneficiary Bank Name: The Hong Kong and Shanghai Banking Corporation Limited
Beneficiary Bank Code: 004
Beneficiary Name: Hong Kong Biotechnology Organization
Account Number: 411-753510-001

2. Overseas transfer (Including mainland China)

Beneficiary Bank Name: The Hong Kong and Shanghai Banking Corporation Limited
Beneficiary Bank Code: 004
Beneficiary Name: Hong Kong Biotechnology Organization
Account Number: 411-753510-838
Bank Address: 1 Queen's Road Central, Hong Kong SAR
Swift Code: HSBCHKHCHK

Please email a copy of the payment slip along with donation information to info@hkbio.org.hk.

請直接存入本構機的匯豐銀行戶口：
411-753510-001（香港本地）或411-753510-838（香港以外地區），連同表格和銀行存款單電郵至：
info@hkbio.org.hk

Cheque by post

Please make crossed cheque payable to "Hong Kong Biotechnology Organization" and post to: Units 601-605, 6/F, Biotech Centre One, 9 Science Park West Avenue, Hong Kong Science Park, Shatin, New Territories, Hong Kong. 支票抬頭請填寫「Hong Kong Biotechnology Organization」連同表格寄至香港新界沙田香港科學科技大道西9號生物科技中心一座6樓601至605

Thank you for your generous support!
感謝你的慷慨支持！

The above information will be used to issue you with a Hong Kong tax-deductible receipt (for donations HKD100 or above), which will be posted to the address provided. 以上捐助者資料可會用於香港申請可慈善款稅項扣減收（只限捐款港幣100元正或以上）。捐款收條會以郵寄形式寄回。Redress will add you to our mailing list to keep you updated on our impactful work. Please tick this box if you wish to opt out. Redress將把閣下加入通訊錄以更新本機構最新消息，如閣下不欲被列入通訊錄內，請在空格內 For any enquiries, please contact 如有任何疑問，請聯絡 info@hkbio.org.hk or call + 852 2799 7688.

募 招 工 義

香港生物科技協會成立於2010年，是非牟利慈善團體（根據《稅務條例》第 88 條獲豁免的慈善機構）；以籌辦培訓項目、研討會、展會、創辦會員論壇和各類相關活動，推動和普及生物科技知識為宗旨。

生物科技與我們息息相關，香港生物科技協會希望藉着招募義工來發掘及善用專才，帶領更多人認識生物科技界。義工就是實踐有意「義」的「工」作，任何人士希望在工餘時間或退休後仍可以貢獻社會，歡迎加入本會義工先鋒隊，攜手進入奉獻學習的行列。

BIOHK2023是香港國際性的生物科技展，邀請世界各地的專家、學者(包括獲諾貝爾獎得主)及業界領袖的到來，內容包括展覽、會議及One 2 One商機洽談，議題豐富多樣，如中醫藥現代化、抗衰老、罕見病、神經疾病、再生醫學/細胞療法、先進療法及生物科技商機等。

如有興趣成為義工成員，煩請掃描右方QR Code，並填妥內附之報名表格，電郵到wendy.huang@hkbio.org.hk，本會將有專人跟進。如有任何查詢，請致電3902 2950鄭小姐接洽，多謝合作!





“新药研发人”的年度盛会 【2023IDC易贸新药研发影响力大会】

官方注册强势开启

2023年6月29日-30日 中国·上海

28篇主题报告

- 科研、临床、药企高层等多重视角齐聚探讨创新研发策略

45个案例分享

- 抗体、细胞、基因、核酸等各大赛道全覆盖

38位中层研发技术骨干分享

- 药企研发总监，研发经理，研发科学家等干货总结

10大前沿研发技术（新型研发工具）

- CRISPR CAS9、AI、类器官、器官芯片、单细胞测序靶向RNA等新技术助力药物研发

5所科研高校合作对接

- 交大药学院等强势加盟

仅在5月！！

5月IDC大会门票限时免费注册

获取大会详细议程，即刻开启新药研发之旅~

8位专家委员



陶维康

集团副总裁兼齐鲁
全球创新药研发总经理
齐鲁制药



杨大俊

董事长
亚盛医药



顾继杰

执行副总裁兼
首席科学家
药明生物



李宗海

联合创始人
首席执行官、首席科学家
科济药业



吕璐璐

CEO
合源生物



高翔

执行副总裁兼
首席科学家
药明生物



周彩存

同济大学医学院
肿瘤研究所所长



樊东升

副院长兼神经内科主任
北京大学第三医院

8位青年委员



韩鸿雅

高级总监
艾博生物



孙大为

研发总监
科望医药



宋戈

抗体药物研发负责人
复宏汉霖上海创新中心



谢超

高级总监
辉瑞(中国)研究
开发有限公司



徐建清

蛋白设计与工程
卓越中心高级主任
药明生物



杨阳

ADC研发负责人
SD
齐鲁制药



周立

CSO
合源生物



侯冰

早期药物研发执行总监
德琪(浙江)医药科技有限公司

11家联合主办方

8家支持单位



BIOHK2023

香港國際生物科技展

Hello
Hong Kong
你好, 香港!

生物科技展覽會

EXHIBITION

學術演講及項目交流會

CONFERENCE

一對一商機洽談

ONE TO ONE PARTNERING

九月
SEP 13 - 16
WED 星期三 SAT 星期六

Hong Kong Convention & Exhibition Centre

香港會議展覽中心



掃碼獲取更多資訊

聯絡方式

✉ info@bio-hk.com

☎ (852) 2799 7688

🌐 www.bio-hk.com

如欲參展, 可掃描下方QR Code登記



EXHIBITOR



VISITOR



SPONSOR

主辦單位:



Address 地址:
Desk 37, Units 109B-113, Building 5W,
Hong Kong Science Park, 5 Science Park
West Avenue, Pak Shek Kok,
New Territories, Hong Kong
香港新界白石角科技大道西5號, 香港科學園
5W大樓1樓109B-113室37號臺

Email 電郵: info@biotechgazine.com

Telephone 電話: (+852) 2799 7688



ity