

# 创新药，如何跨越“死亡之谷”

一粒创新药从实验室到进入临床试验的阶段，通常被称为“死亡之谷”。其含义有二：一是成果转化的技术难度高，成功率低；二是耗资大，没有持续的资金输血，新药很可能半途夭折。

11月1日，山东绿叶制药有限公司（以下简称“绿叶制药”）的1类创新药、用于治疗抑郁症的盐酸托鲁地文拉法辛缓释片获批上市。这是近两年来山东成功上市的又一创新药品种。2021年，绿叶制药自主研发的创新制剂注射用利培酮微球（II）获批上市。同年，荣昌生物制药（烟台）股份有限公司（以下简称“荣昌生物”）自主研发的泰它西普、维迪西妥单抗上市并双双进入新版国家医保药品目录……山东创新药如何克服重重困难，跨越“死亡之谷”走向市场？



图①：绿叶制药工人在固体制剂车间检查制粒生产情况。  
图②：这是航拍的山东国际生物科技园。  
图③：绿叶制药生产车间包装工序的工人正在操作设备。（□李振 供图）

## 蹲点调查

□ 本报记者 李振

### 如同九死一生的冒险

拇指轻轻一推，药片从铝箔板精准掉落到张开的口中，再吞下一口温水。半年前确诊抑郁症以来，28岁的王晴（化名）每天都要重复这一套动作。“用药后症状有缓解，不会有严重的消极情绪，但总感觉脑袋昏昏沉沉。”王晴询问医生得知，这属于药物正常的副作用，目前没有太好的解决办法。

患者的痛点凝聚着创新药研发的方向。11月17日，绿叶制药研发中心项目管理部办公室，项目经理钟彦拿出了一粒粉色的小药片，这就是两周前刚刚获批上市的盐酸托鲁地文拉法辛缓释片（商品名为若欣林）。

“若欣林改变了传统的治疗理念。”钟彦在纸上圈出了两个英文字母组合——5-HT和NE，分别代表5-羟色胺和去甲肾上腺素。现有药物多是5-羟色胺再摄取抑制剂和5-羟色胺、去甲肾上腺素双重再摄取抑制剂，虽然对抑郁症都能起到治疗作用，但也有明显缺陷，这是由于5-羟色胺在改善核心症状的同时，会导致多巴胺下降，引起诸如嗜睡、性功能障碍等副作用；去甲肾上腺素能改善反应迟钝的症状，但对已有副作用无效。“若欣林引入了对第三种递质的调节作用。”钟彦写下了第三个字母组合DA，中文名为多巴胺，一种能够传递兴奋及开心信息的脑内分泌物。“多巴胺的补充刚好可以拮抗5-羟色胺带来副作用。”

拗口的名词，从钟彦口中一个接一个蹦出，像舞台上相声演员的贯口一样行云流水。然而，把三重再摄取抑制剂这条路走通，研发团队付出了比“台下十年功”还多两年的艰辛。

“同时作用三个递质，就像一把钥匙开三把锁，需要找到一个化合物同时与三个靶点结合。”钟彦和团队伙伴研究构效关系，比从前沿成果，合成出符合条件的数百个化合物，再在模型上反复验证，百里挑一确定最终产品，“其间进行的试验不计其数”。

创新药研发如同九死一生的冒险，能够顺利走到上市者寥寥无几。一个工艺从试管到反应器，药效从一个细胞到实验动物再到人，任何一个环节的差池都可能导致新药胎死腹中。从世界范围看，完全创新的药品成功率基本徘徊在10%上下。

绿叶制药控股子公司博安生物研发总裁窦昌林，有近30年在国内外从事药物研发的经历，经他手成功上市的创新药数量为3，其中包括近期刚刚上市的首个地舒单抗生物类似物博优倍。

“同样也是一路过关斩将。”窦昌林说，博优倍的浓度达到60毫克/毫升，高浓度的蛋白制剂容易产生多聚体，肉眼看上去像灰尘一样的小颗粒，使药物无法达到放行标准，会被“一票否决”。发现问题后，团队立即着手调整制剂工艺，耗时近半年才完全消除了制剂中的可见异物，让研发得以继续。

“想弯道超车，就不能沿着别人的路走。”荣昌生物副总裁姜静说。以HER2（人表皮生长因子受体二）为靶点的大分子药数量众多，尤其对乳腺癌成药性出众，一二三线药物几乎全部囊括，再选择乳腺癌赛道几无胜算。通过细致的文献研究、非临床观察及验证，姜静团队发现，HER2在其他的肿瘤上也有表达，因此选择了此前没有药物治疗的适应症。

创新药研发竞争激烈，出现一个新靶点，上百个团队同时“饱和式研发”的角逐场面并不稀奇，几天的延迟就可能彻底丧失竞争优势。说到博优倍的胜出，窦昌林说，“我们的审评时间在首次申报的抗体类生物药中达到了最快。”

国外顶尖团队对同样靶点的研究成果，钟彦总会第一时间关注和同事们分析。“任何信息都有价值。”钟彦解释，他们的研究成功了，说明方向是对的，会坚定自己的信心；但也是压力和动力，对手跑在了前面，激励自己需要加速追赶。如果失败了，更要分析原因，“这对临床设计很有指导意义”。

### 难在技术也难在资金

创新药从申报立项到最终上市要花多少钱？不同机构给出的答案略有差别，大体相当：早期评价阶段500万元左右，临床前研究阶段800万元左右。后期临床试验阶段资金需求激增，资金量与受试样本规模有关，最终额度通常会突破10亿元。

创新药研发之难，难在技术，也难在资金。且不说90%的失败率必然会让大部分投入打了水漂，即便是一条完全正确的路径，研发进程也如同启动了碎钞机。目前一只实验猴价格超过20万元，一个实验使用60只，仅此一项就轻松破千万。

确保资金来源不断注入研发，不同体制、不同体量、不同发展阶段的研发主体，策略和诉求也各不相同。

荣昌生物总裁傅道田这样总结荣昌生物的策略：一是对现有资金的高效使用。荣昌生物成立后先期启动了4个核心项目，除去一个早期叫停，其余的，两个成功上市，一个进入三期临床。准确的路径选择，避免了研发资金的无效投入。当然，这有赖于企业基础科学和技术的积累。二是聚焦创新药研发，不做与主业无关的投资，把钱花在刀刃上。

成立5年，4个创新药物进入临床前研

究，其中两个一类新药预计明年申报临床，“进度还是比较快的”。在中科院上海药物所烟台分所（以下简称“烟台分所”）所长助理徐梅霞脸上，看不出对既有成果的志得意满。她清楚，创新药研发最“烧钱”的阶段才刚刚到来。

目前烟台分所的资金来源主要是政府拨付的科研运行经费、横向经费以及科研项目、人才项目经费，前期研发小规模投入尚可维持，待4个创新药陆续进入临床阶段，推不动庞大的后续研究。

最近一年，烟台分所的科研人员付元磊一直埋头于mRNA肿瘤疫苗的研发，这种颇具潜力的肿瘤治疗新手段已吸引了五六批投资人前来洽谈合作。“资本早期介入有助于研发的推进，比如在购置设备、人员使用等方面给予支持。不过目前来看，他们更偏好选择已经拿到临床批件或者进入临床一期、二期接近成熟的‘果子’。”

“我们希望通过政府配套引导基金，利用市场金融资本，去推动项目临床研究、成果转化和产业化。”徐梅霞想要的不是“财政饭碗”，而是产品上市带来持续不断的现金流，继而回馈研发，实现“自己养活自己”的正向循环。

理想达成的前提依旧是资金。足量的资金，可以为研发主体积蓄足够的力量，完成跨越“死亡之谷”的关键一跃。

烟台市市场监管局医药健康产业发展科办公室里，一位负责人从文件柜抽出一份文件，放在记者面前，是《烟台市人民政府关于促进全市生物医药产业高质量发展的若干意见》，业内称之为“9号文”。

“真金白银支持新药研发主体。”他翻开文件。一类新药最高扶持3000万元，二类新药最高1500万元，引进治疗重大疾病原创性新药产业化落地项目，最高1亿元。“亿元级别的扶持，发文时在全国极为少见。”而且奖励落实到位，截至目前，兑现2021年度创新药械成果政策扶持奖励1.31亿元。

支持方式上，9号文也击中了研发主体的痛点。创新药研发失败率高，一路披荆斩棘走到上市的风毛麟角，只奖最终获胜者，很难对更大范围的创新主体起到支持鼓励帮扶作用。9号文中，项目进入临床试验就给予阶段性扶持，比如一类新药完成一期临床试验备案且启动临床试验，就可获最高200万元资金，进入二期三期，还会有额度不等的资金支持。

不仅有直接的奖励，政府引导资本对研发主体注资，往往能起到四两拨千斤的作用，尤其是在初创阶段。

在烟台开发区，4家生物医药企业初期即获得直投基金及政府引导基金子基金投资，总计5962.8万元。“园区与省财金集团、烟台高新区合作发起设立了规模1亿元的烟台绿创基金，对5个项目进行了7轮投资。”山东国际生物科技园副总经理李征强调，“全部为天使轮。”对另一只基金，他

更充满期待——烟台设立的生物医药健康产业发展母基金，包括天使基金、创投基金等若干子基金在内，总规模达100亿元。

### 打造自己的“圈子”

基金数量的多寡，一定程度上折射了当地的产业环境。“企业多，项目多，发现好项目的几率高，资本自然愿意聚集。”前几年，李征去深圳、苏州考察，一个切身感受就是那些地方基金扎堆，“扎得很凶”。而最近几年他注意到，变化的苗头开始在身边萌发。“一年里，接触的基金在两位数以上，几年前只有个位数。”接触多了，资本与实业牵手的成功率随之提高。今年，园区的芥子生物等多家企业都成功获得社会资本的投资。

市场主体数量的增加，催生产业生态的繁荣；良好的生态，滋养更多的企业冒头。采访过程中，记者听到这样一个故事：一位招商干部请上海从事医药行业的朋友说说在当地办企业与其他地方有什么不同，朋友答曰：“圈子”。在上海，园区碰到熟悉的同行，吃顿饭，就可能碰出一张订单，促成一次合作。产业容量大了，商机会越来越多。

医药类规模以上企业127家，上市企业5家，国家级、省级科创平台71个，牟平区、高新区生命科学创新引领核心区，黄渤海新区、蓬莱区高端药械集聚发展区，芝罘区、莱山区生命科学融合发展示范区，莱阳市高端原料药绿色承载区……在烟台，创新药的“圈子”也在显露雏形。

### 记者手记

## 像对待孩子一样对待创新药

□ 本报记者 李振

通过与几家创新药研发和平台机构的交流，真切感受到创新药研发的不易。一点一滴地修改完善，不分日夜的坚守，说起自己的研发项目，多位研发人员不约而同用了这样的比喻，“就像我的孩子一样”。

风险高、周期长、不确定性强且正处在成长初期，对待创新药研发，确实需要像对待孩子一样。

给予充分的关爱和扶持。扶持的方式有很多种，工具包里也不只给资金、给政策，摸准研发主体的需求，精准扶持更关键。不同的研发主体需求不同，但有些是共性的，比如优良的产业环境，无论“大鱼”“小鱼”都会受益其中。深化市场改革、优化要素保障、营造公平竞争氛围，这样的扶持送出去，总会得到回报。

打造“圈子”不是请客吃饭，没有实招干货，很难分到产业外溢的蛋糕。“9号文”提出，对在烟台落地生产、结算，并且持续生产时间不少于3年的，一类新药给予单品最高5000万元资金扶持。“不管在哪儿研发，一类新药落地烟台生产三年就能获得扶持，目的也是鼓励大家带着人，带着项目到烟台来。”有业内人士分析。

头部企业也在行动。前几天，傅道田在外地发现了一家生产诊断产品的企业。“几十种产品都可以纳入我们的采购，像读板机、洗板机、生物安全柜……以往，这些产品都需要花高价从国外进口。”欣喜之余，傅道田也向对方提出希望，邀请他们到烟台设厂，按照荣昌生物的标准为其供货，实现“三赢”——荣昌生物降低成本，增强供应链的稳定安全；对方扩大订单，升级产线；烟台创新药“圈子”增添新成员，产业生态更趋繁荣。

比起一些地区的先发优势、区位优势，在山东拉起自己的创新药“圈子”，还得拿出些人无我有、人有我优的加分项。

走进位于烟台高新区的山东国际生物科技园6号楼一层，一间间实验室依次排开，不时有工作人员操作仪器观察记录。实验室门外，挂着“共享实验室”的标识牌。这里是烟台医药与健康公共技术服务平台（以下简称“大平台”）。

“这台600兆赫兹核磁共振仪配超低温探头，大幅提高了测试的灵敏度，可以用于小分子化合物的结构解析，也可用于生物大分子的结构及构象研究，在新药研发中起着重要作用。”大平台一层负责人介绍，设备总价接近1000万，且一旦开启需要长期运转，运行维护成本惊人，并非每家研发企业都能自行配备。

高端设备在这里并不稀奇。从一楼向上望，占据九层楼的大平台实验室装配设备3000多台套，总价值达到2亿元。

大平台对外开放，让更多研发主体拥有千万元级仪器设备成为可能。他们既可以派出人员团队到大平台进行自助研究，也能送来样本委托检验检测。烟台科瑞斯生物技术有限责任公司一位工作人员说，企业初期资金压力较大，自有设备没有到位，“利用大平台的流式细胞仪等设备，完成了细胞检测等多项工作，如期推进了研发”。

带着一项急需迅速落地转化的项目，省外一知名药专家参观后，十分满意大平台的设施配备，当即拍板把企业落户于此。“目前已经在在大平台运营快4个月，双方建立了深度合作关系。”李征也觉得有些意外之喜，大平台不再简单地给对方团队提供检测服务，收到的高端服务订单还可以交给他们接手完成，“帮助大平台实现从1.0到2.0的跨越，从而更好地为创新药研发服务”。

夜幕降临，6号楼一间间实验室渐次亮起灯光。远望此处，像观察创新药生态圈的一处微缩景观——这里浓缩了设备、人才、项目、资金等多重要素，他们像分子不规则运动，彼此碰撞、相斥、相吸，周而复始，吐故纳新。说不定一粒新的创新药，就诞生在下一次的耦合里。

（□董卿 杨秀洋 参与采访）



扫码查看  
蹲点调查  
专题报道