



“科研是把钱变成纸,创新是把纸变成钱。”在过去14年的漫长岁月中,支持鲁先平的就是对创新的信念。“我们证明了中国同样可以创新。”

PHOTOS: FAN YONGHENG

拓荒新药

鲁先平用 14 年时间证明在中国这个新药创新的盐碱地一样可以与世界站在一条起跑线，只是每一步都走得很艰辛

文 HU YUAN

2015 年 5 月 22 日晚上 7 点，深圳微芯生物科技有限责任公司（以下简称微芯生物）总裁兼首席科学官鲁先平罕见地登上央视《新闻联播》头条。由微芯生物研发的中国首个用于治疗淋巴瘤的原创化学药“西达本胺”去年 12 月通过国家食品药品监督管理总局（CFDA）批准并于今年 3 月正式上市。这是全球首个获准上市的亚型选择性组蛋白去乙酰化酶口服抑制剂，也是中国首个授权美国等发达国家专利使用的原创新药。

就在《新闻联播》播出的第二天，国内很多家药店涌来要求购买“西达本胺”的患者，在重庆的一家药店，因为店内仅有 6 盒存药，焦急的患者家属甚至一度将药店包围。作为一种全新化学结构的抗肿瘤药，“西达本胺”不仅在价格上远低于同类进口药物，而且在疗效上也对患者有效性和存活时间有明显提高。这是鲁先平坚守了 14 年的理想：“我的梦想就是想发明一个药去治病救人。”为了这个新药梦，鲁先平放弃了在美国舒适的生活，远离家人，在中国这个新药创新的盐碱地耐心耕耘了 14 年，走过的每一步无异于拓荒。

在全球制药行业，创新药研发都是一个高投入、高风险、长周期但是高回报的产业。从今年 3 月上市销售到今年底，微芯生物收入可以达到 6,000 万人民币，这仅仅是针对 T 细胞淋巴瘤这一个很小的适应症。由于新药专利保护期，微芯生物将在这个领域独享收益达数十年，这就是创新药的魅力所在。但在这长达 14 年的研发过程中，鲁先平曾多次经历“危机”时刻。与欧美等国家的新药研发环境相比，中国无论从资本市场、监管环境甚至税收体系上，在面对“创新药”时都面临从“0”开始的尴尬局面。

现在微芯生物有个小小的遗憾。10 年前为了解决资金问题，微芯生物将“西达本胺”国际专利独家转让给了美国沪亚科技，后者负责“西达本胺”在美国的临床试验。这次专利授权虽然让微芯生物成为国内第 1 家在创新药领域向美国公司进行专利授权的医药研发企业，但也让微芯生物丧失了“西达本胺”在国际市场更多的收益。但对于鲁先平这却是他当年能够让微芯生物以创新药研发这条路活下来的唯一办法。

2005 年前后微芯生物与鲁先平曾经面临最艰难的一次抉择。由于传说中的深圳创业板迟迟没有踪影，在 2001 年拿到第一轮近 5,000 万人民币融资，2005 年微芯生物计划再融资时却举步维艰。当时中国医药行业最受资本追捧的是外包模式（CRO）。在董事会上，投资人要鲁先平做出选择，要么公司直接清算，要么改做现金流更好的外包服务。但在鲁先平看来，CRO 不是他作为一名科学家的理想，“我放弃美国的生活，离开家人回中国创业不是为了做 CRO 的。”鲁先平的态度很坚决，“要改我就回美国，你们自己再找团队。”鲁先平坚信自己的团队有能力改变中国没有原创新药的现状。

时至今日鲁先平很感谢最初的那些投资人对微芯和自己的信任和支持。“他们也是第一批吃螃蟹的人。”但为了解决微芯生物当年的窘境，鲁先平说服股东改变了微芯的商业模式，将自己已经在国内完成临床前评价的“西达本胺”除中国外所有专利做价 2,800 万美元授权给沪亚，这笔钱让微芯生物度过了最艰难的那几年，但也让微芯生物放弃了“西达本胺”除中国外的所有国际市场。2011 年鲁先平曾与沪亚协商以 3 倍价格将专利授权收回，

但沪亚一口回绝。“最困难的时候我能坚持都是因为还有梦想。”而让鲁先平能够坚持下来的另一个原因就是微芯生物所掌握的新药研发核心技术平台。

在全球新研发领域化学药风险非常高，一般来说 1 万个化合物里只有 1 个可以最终成为能够上市的新药。但在鲁先平看来，如果能够建立一个药物早期筛选评价平台，借助生物芯片、基因图谱、生物统计、化学基因组学、蛋白质组学、代谢组学等等生物科技领域的最新技术，是可以缩短新药研发周期，降低研发风险。得益于化学基因组学和微阵列技术在上世纪 90 年代的突飞猛进，这个体系在当时全球创新药研发领域也是比较先进的。尤其是微阵列芯片技术为快速、高通量细胞内基因表达提供了技术平台，在此之前要观察基因表达调控是一个漫长的过程。

深圳微芯生物科技公司名称中之所以出现“芯片”的“芯”，就是希望用微阵列技术平台去进行化学基因组学研究，再通过计算机形成数据库以及大数据等技术，降低研发风险。在此之前，化学结构数据都在特殊的软件系统中，每年使用费用高达几十万，而为了搭建自己的平台，微芯自己开发了一个运行更为简单的软件，搭建在甲骨文公司的数据库平台上，以此实现化学结构对应的生物数据衔接。这让微芯生物成为国内仅有的拥有软件著作权的制药公司。微芯生物甚至还许可美国国立卫生研究院（NIH）使用其一个软件，可以同时将生物学数据和化学结构整合在一起进行数据挖掘。

虽然基于大数据的模型预测数据在新药研发领域不可能百分百准确，但在鲁先平看来，这是一个长达 10 年的研发过程，需要上亿投入，如果风险能够降低 50%，

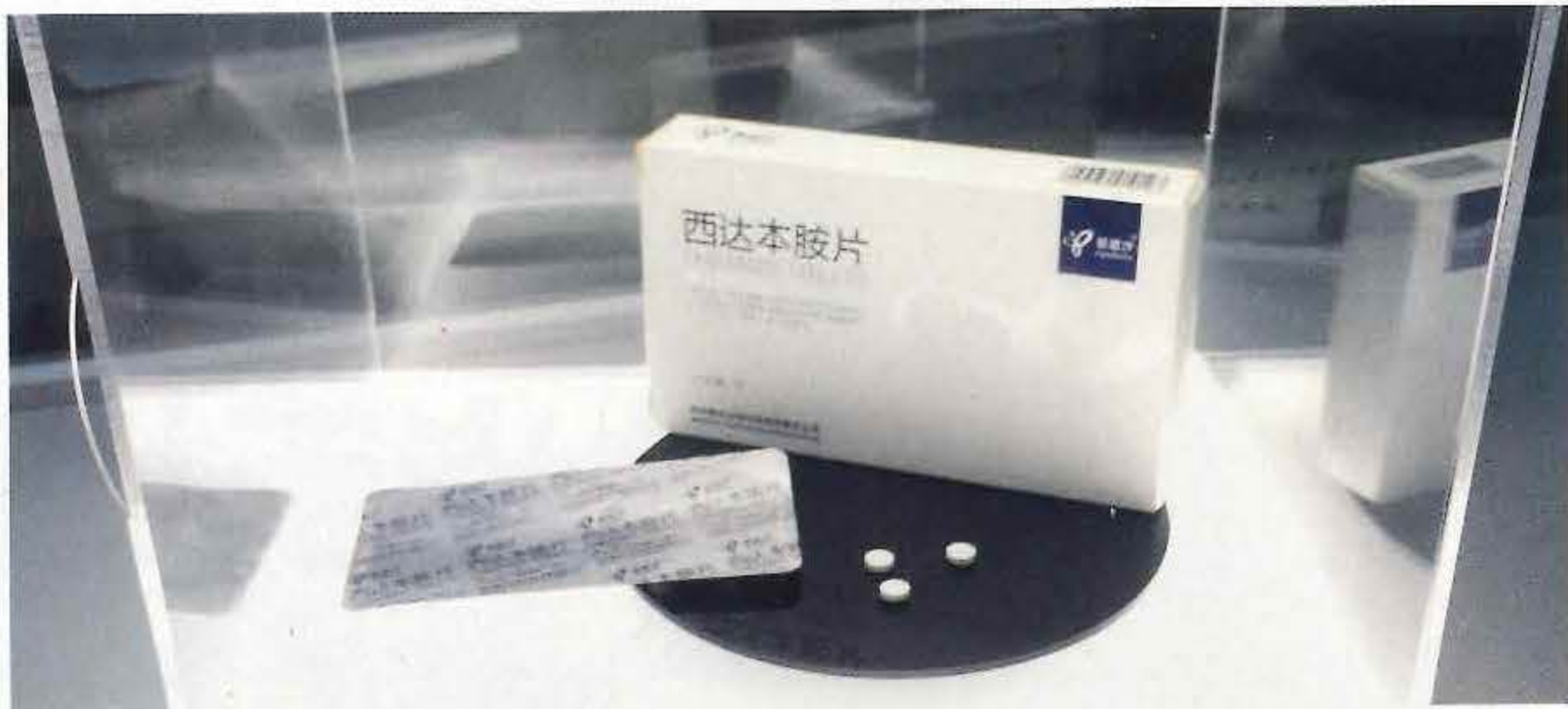
成功的概率就会提高。2001年鲁先平分别邀请了拥有化学基因组学、生物信息学背景的几位合作伙伴共同组建了深圳微芯，就是希望借助新药研发领域的最新科研成果，从医药产业的原始创新开始，改变中国医药领域的创新窘境。虽然他知道，这个周期将是漫长的。“10年是可预期的，我们当时与国外创新公司是站在一条起跑线，只是大环境让微芯做得特别辛苦。”

虽然也曾对中国的新药创新环境有所准备，但鲁先平拓荒的每一步还是走得相当吃力。中国有6,000多家制药企业，但98%以上都在生产仿制药，即使是在中国食品药品监督管理局(CFDA)通过的I类新药，几乎没有中国企业原创性成果，大部分还是来自欧美，只不过在中国被“基因突变”了一下。在微芯成立之初，国内几乎看不到做创新药的公司，而且鲁先平发现，国内的医药管理体系在很多方面与国外存在差别，尤其是创新药研发领域的政策和法律，这让创新药研发企业在国内的生存空间变得更为有限。

“中国过去的《药品注册管理法》是为仿制药设立的，就连对创新药的定义，也与国外有很大的差别。”鲁先平说。在中国过去所谓的“新药”，可能就是换个包装或者换个剂型，将过去的片剂做成胶囊就是一个新药。整个药品管理体系，从注册管理办法，到申报内容、具体要求，然后到指导临床研究的技术规范，几乎在所有环节，中国的政策和法律体系都存在空白，根本不足以指导创新药的研发。

鲁先平还发现，在进行新药申报的过程中，药监部门要求制药企业不仅提供药物临床前试验的各项数据，还要提供药物生产流程、生产工艺甚至包装设计。“对于仿制药这很容易做到，因为仿制药是国外已经通过临床试验的药物，实验数据在美国食品药品监督管理局(FDA)那里都能查到，中国企业要做的就是确保生产工艺能够达到一定水平。但创新药是过去没有的化合物，所有数据都要根据临床试验一步一步获得，在这之前就要考虑生产工艺在逻辑上是说不通的。”但鲁先平还是为准备这些材料花费了大量时间和精力。

一般来说，创新药研发企业会在临床



试验之前即为药物申请专利，专利保护年限为20年。一个年销售额在10亿美元的新药，提早1年上市就意味着10亿美元的收入，为了能够在专利保护时间内尽快上市，制药企业会尽量减少不必要的时间浪费，提高研发工作的效率。鲁先平的初衷是用生物技术缩短新药研发时间，但没有想到的是在临床试验前节省的时间都在审批过程中白白流失了。

在美国新药注册是“备案制”，企业提出申请，30天内只要FDA没有提出异议，就可以自动进入I期临床；但中国新药注册是“审批制”，审批时间至少需要6个月，有时甚至长达1年，而“西达本胺”的所有申报加在一起在CFDA更是度过了漫长的4年。美国ATON公司几乎与微芯同时成立，针对的“靶点”也相同，2005年ATON就被默克收购，新药已经在2006年上市，而微芯的新药当时才进入I期临床。这样的政策很难让国内创新药研发企业在市场上抢得先机。

不过令鲁先平欣慰的是，即使在这样漫长的审批流程中，由于“西达本胺”的特殊结构带来的选择性使其具有新颖的抗肿瘤作用机理，凭这点，还是让其成为全球第一个上市的选择性去乙酰化酶抑制剂，同样结构类别的原创新药在美国刚刚进入临床III期。但令鲁先平不解的是，在中国上市3年的新药才有资格进入医保。鲁先平经常会被医保官员问到这样一个问题：“你们的药刚批是不是真的有效？”鲁先平觉得这个问题很可笑。“我们严格的试验和繁复的审批都是为了证明这一点呀。”

今年6月微芯生物总部所在的深圳南山国税局局长亲自来微芯生物，因为国税局也很困惑，为什么一个过去十几年只交过个人所得税的公司现在每月的增值税达到上百万。“南山国税局一度怀疑我们转行卖发票了。”局长来到微芯生物时正好遇上“西达本胺”装车，一个大约电脑台式机大小的箱子，价值80万人民币，这是真正的高附加值产业。目前深圳微芯包括生产线所有员工仅有180人，即使是化学创新药生产成本仅有几毛钱，大量成本是沉淀在研发阶段。“过去中国的税收政策更多是为三来一补服务的，面对高附加值产业，应该思考怎样能够更合理。”

仅“西达本胺”一个药物预计未来3年将为微芯生物贡献至少5亿元销售额，而且在未来十几年这将是微芯生物疆域，仿制药无人能够进入。除了T型淋巴瘤，“西达本胺”在其他肿瘤适应症领域的临床也已经开展。除了肿瘤，微芯生物围绕自己的新药研发平台，还在糖尿病、免疫性疾病等领域建立多个原创新药产品线，并申请80项化合物全球发明专利，其中50项已获授权。但鲁先平也发现，中国创新环境又面临新的挑战。“与过去10年比中国的低成本优势正在逐渐丧失，无论研发还是临床试验环节成本都在上升。”

2001年，当鲁先平告别美国的家人回国创业时，小儿子只有3岁半，今年夏天鲁先平特别赶回美国送小儿子进入大学。“科研是把钱变成纸，创新是把纸变成钱。”在过去14年的漫长岁月中，支持鲁先平的就是对创新的信念。“我们证明了中国同样可以创新。” **F**