

955

F-471.267
L98

生物技术企业 资本运营

From Alchemy to IPO: The Business
of Biotechnology

(美) 辛西娅·罗宾斯·罗思 著
周平坤 宋芳秀 梁媛 李月娟 译



A0951083



机械工业出版社
China Machine Press

Cynthia Robbins-Roth: From Alchemy to IPO: The Business of Biotechnology

Copyright © 2000 by Cynthia Robbins-Roth. Chinese (Simplified Characters only) Trade Paperback copyright © 2001 by China Machine Press. Published by arrangement with Perseus Publishing, a Subsidiary of Perseus Books LLC through Arts & Licensing International, Inc., USA. ALL RIGHTS RESERVED. Authorized edition for sale throughout the world.

本书中文简体字版由Perseus Publishing, Perseus Books LLC的子公司通过Arts & Licensing International公司授权机械工业出版社在全球独家出版发行, 未经出版者书面许可, 不得以任何方式抄袭、复制或节录本书中的任何部分。

版权所有, 侵权必究。

本书版权登记号: 图字: 01-2000-4315

图书在版编目 (CIP) 数据

生物技术企业资本运营/ (美) 罗思 (Roth, C.R.) 著: 周平坤等译.-北京: 机械工业出版社, 2001.3

书名原文: From Alchemy to IPO

ISBN 7-111-08808-5

I. 生… II. ①罗… ②周… III. 生物技术-技术企业-资本经营
IV. F276.44

中国版本图书馆CIP数据核字 (2001) 第12582号

机械工业出版社 (北京市西城区百万庄大街22号 邮政编码100037)

责任编辑: 曾清燕 杨 雯 版式设计: 曲春燕

北京市密云县印刷厂印刷 · 新华书店北京发行所发行

2001年3月第1版第1次印刷

850 mm × 1168mm 1/32 · 13印张

定价: 26.00元

凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页, 由本社发行部调换

From Alchemy to IPO

The Business of Biotechnology

前言

在新千年来临之际,经历了20多年风雨历程的生物技术产业迎来了一个再度辉煌时期。自1993年以来,美国证券交易所生物技术股票指数首次赶上了标准普尔500指数,并一直走势良好。100家最好的上市公司拥有的股本总额超过2 000亿美元。生物技术板块为投资者提供了另一种选择。

更重要的是已有65种新药是来自于生物技术实验室,还有140种正处在审批的最后阶段。生物技术产业的实验室里,每天都产生出关于人体在健康状态下和疾病发作时如何工作的大量的信息(小到单分子层面)。正因为如此,人类才有可能针对疾病的分子病因,设计出治疗老年痴呆症、Lou Gehrig氏病、乳腺癌、前列腺癌、心脏病等病的新药物和新疗法。生物技术的出现,使得开发出疗效更佳、副作用更小的理想药物成为现实。

有可能我们当中大多数人认为生物技术只是与医学和农业生物工程庄稼有关系。但是,在未来的30年中,生物技术可能会改变其他星球上的环境,使之更适合人类居住,从而帮助人类进驻星球。模拟人脑的计算机将出现。宇宙飞船能利用类似细胞的信号转导和编码生物分子的遗传信息,在新的环境中演变进化。转基因庄稼能在宇宙环境中产生足够的食品供给宇航组人员生活所需。快速药物开发技术能使宇航

员在空间对付难以预料的微生物。所有这些技术，现在已经处于早期开发阶段。

投资于生物技术产业将会给投资者带来丰厚的回报，生物技术产业产生的震撼力也比网上宠物食品公司更强。但那些要求生物技术产业以与互联网发展速度相当的速度发展的华尔街分析家和股票交易者将会错失良机。

投资于生物技术类股票的确是不太适合那些心理脆弱的投资者。生物技术类个股及整个板块有时随基本的行情涨跌，有时因对新闻报道做出的错误反应而发生波动，使投资者提心吊胆。许多投资者对新药从实验室到市场的开发过程缺乏了解。由于科学本身的复杂性，缺乏这方面知识的门外汉又怎能辨别出公司的实力和运行状况呢？

本书向读者详细描绘出生物技术产业那惊心动魄而又诱人的场面。这个产业具有巨大的诱惑力，同时也是最具风险的投资领域之一。读者将通过本书认识一些生物技术产业的开拓者，这些精英在20世纪70年代后期创立了这一产业，而在那时，人们普遍认为不太可能有新的制药企业产生。他们所遭遇的风险和创造的价值使得刚刚起步的互联网业显得相形见绌。

本书将使读者了解到像迷一样的药物开发全过程、公司融资和首次公开发行曲折的经历、生物技术股票股价表现背后的原因。本书还可以帮助投资者识别和选择那些可能获得成功的公司。

我的愿望是使读者能够对生物技术在改变人类生活方面所展现出的无可质疑的潜能有所了解。人类将在许多方面从

生物技术中受益，包括保健、衣食、工业、空间计划和个人生活。读者在本书中遇到的第一个人物是贝特斯·帕特森，一位身患淋巴瘤的肿瘤专业护士。她亲身感受到了治愈她体内肿瘤的生物技术新药给她全家带来的幸福。

读者将直接听到那些非凡人士的话语，其中有智力超群、讲述人生故事的产业企业家和公司领导者，也有被新技术及其彻底改变平庸企业的力量深深吸引的银行家和风险投资家。

投资于生物技术领域对投资者来说将不会是轻而易举的事情，不可避免地要伴随高风险，但生物技术领域是最值得个人投资的市场之一。

21世纪初，有数百个新的生物技术项目产品准备进入市场。这将会为投资者和求职者提供更多的机会，人类也将从中受益。正如Alloy风险投资公司的科瑞格·泰勒（Craig Taylor）所说，“在不久的将来，人们可以用漂亮的彩色显示器，随时随地相互联系，但同时，他们身体的某一部分却需要调理。”

生物技术的黄金时代就展现在我们面前。

From Alchemy to IPO

The Business of Biotechnology

第一部分

生物技术的根基

第 1 章

生物技术的兴起

1.1 生物技术带来的福音

14年前，34岁的贝特斯·帕特森还是一位有3个年龄在5~10岁之间孩子的单身妈妈，作为肿瘤学注册护士，她当时在一个骨髓移植单位工作。在这个单位，癌症患者通过骨髓移植来替换癌症治疗所损坏的骨髓细胞。贝特斯整天目睹的是癌症给患者带来的无限痛苦。不幸的是，后来她自己也成为癌症患者中的一员。

贝特斯被诊断患了非何杰金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)，一种来源于免疫系统细胞、发生在全身淋巴结的恶性肿瘤。NHL是一种致死性肿瘤，据说在美国有250 000人患有此病，其发病率上升到第二位，仅次于肺癌。今年，美国新增加约55 500个此病例，约25 000个患者将死于此病。大部分患者难以治愈，接受传统治疗（即极具毒副反应的放疗和化疗）的患者中只有60%的病人能有5年存活期。

起初因为无其他症状，贝特斯和她的医生决定继续等待和观察。在确诊后的9年里，她的状态一直很好，淋巴结出现周期性肿大，但随即又消失，她甚至还未来得及看医生。她再次结了婚，生活就这样持续下去。

但到1995年，情况就发生了变化。贝特斯进入一所高级护士学校学习，随即精神压力增加，短短几星期内，肿瘤细胞充满淋巴结并扩散到全身。病理切片显示，她的淋巴结已完全被癌细胞破坏。医生建议她立即化疗，使用已进入二期临床试验的两种药物——氟达拉滨(fludarabine)和米托蒽醌

(mitoxantrone)，疗程为9个月。

化疗主要用于杀灭快速分裂的细胞，如肿瘤细胞。但是，我们身体内尚有许多正常细胞如头发毛囊细胞、消化系统表层细胞、产生红细胞的骨髓细胞以及免疫系统的白细胞等也分裂得特别快。化疗过程中时常伴随脱发、口腔溃疡、正常胃肠吸收功能障碍、红细胞数量减少所致机体携氧能力下降，预防感染的免疫系统机能下降。有的药物损伤肾脏和心脏。大部分的淋巴瘤患者不是死于这个疾病本身，而是死于治疗引发的并发症。因此化疗最主要的难题就是在肿瘤被杀死前，病人就已被化疗的毒副作用所致死。

贝特斯的医生告诉她，氟达拉滨的毒性不太大，预计她在9个月的疗程中能保住头发，并能继续工作。

但对贝特斯来讲，即使这样，这种治疗似乎很快要毁掉她美丽的容貌。

“化疗对我的静脉损伤太大了，每次脉搏都使我的胳膊产生灼烧感。治疗的头几天里，我病得简直像只小狗，控制不住恶心和呕吐。”

首次治疗的3个星期里，贝特斯又遭受另一个不愉快的打击。

“药物对我的卵巢毒性太大了，以至于使其停止分泌激素。我突然陷入绝经期，而且发生了许多奇怪的现象，如持续潮热，对性生活失去兴趣，严重的盗汗以至浸湿了我的睡衣、床褥、甚至殃及我可怜的丈夫，我的月经也停止了。我和丈夫的睡眠受到极大的影响。而此前没有人告诫过我这种副作用。这太影

响我和家人的生活质量了。”

9个月的疗程过后，她开始采用激素替代疗法。那时她感到自己就像个老妇人，看起来也是如此。将要持续终身的激素替代疗法帮助她恢复了机体的部分功能，但也导致了一些永久性的变化。

用于控制持续性恶心、呕吐的药物也会给患者带来问题，主要就是嗜睡。在疗程的最后3个月，大剂量地服用药物使贝特斯一天24小时里有22小时都在嗜睡中。

化疗的生理效应也造成了情感上的创伤。

“我觉得自己完全失去了活着的价值。我不能工作，几乎不能步行到邮箱。我想去商店，中途却因身体虚弱而不得不坐下来休息。我的头发掉了一半，剩下的就只有丑陋。我没有精力，没有性欲，也不能工作。我觉得如果不能为家里挣钱的话，我对家庭就没有什么贡献。”

这种无价值感是如此强烈，以至超过了癌症本身带来的痛苦。“我觉得治疗毁掉了我的生活，有时我真想一死了之。”

好在贝特斯最终还是从精神痛苦中解脱出来了，但她的生活完全被改变了。她试图在治疗结束后6周时重新开始部分时间的护理工作，但却不能集中精力。她完全衰弱了，最后不得不放弃工作而专注于健康的恢复以重新开始生活。

这是一段艰难的经历。化疗还导致了更令人惊讶的后遗症，如糖尿病、严重叶酸缺乏症引发的贫血、肢体神经损伤以至四肢极度无力而无法驾驶。化疗后约1年，她的味觉也发生了很大的变化，不能吃肉，也不能喝自来水。贝特斯花费大量时间

来研究这些病症，并寻求解决办法。

化疗后第18个月，也就是1998年年中，这种努力开始得到回报。此时的一次胸部扫描发现了一个小点。“我觉得自己仿佛又回到了发病初期。我丈夫在南卡罗莱纳得到一份挺好的工作，我所想的就是找一所房子，安顿好孩子和丈夫，去适应那可怕的治疗。我决定等到搬家后再开始治疗。我找到了另一位医生并直截了当地告诉他，我不愿意再进行有毒的化疗，也不做骨髓移植。我已经得到了一些关于IDEC制药公司的肿瘤治疗新药Rituxan的信息，并想尝试一下。”

Rituxan是一种单克隆抗体——一种遗传工程产品，是由人体免疫系统产生的、能够抵抗疾病的抗体分子。Rituxan 进入机体后，仅与成熟B型淋巴细胞的一种蛋白质分子粘附，NHL患者恶变了的免疫细胞正属于这类细胞。此蛋白质分子不存在于其他细胞中，甚至是早期的B淋巴细胞。这种特性使Rituxan能与淋巴瘤细胞结合，并激活体内余下的正常功能免疫系统去杀死这些恶变细胞，却不影响机体其他正常和健康的部分，这就意味着这种药物不会引起化疗带来的那些副作用。

1997年，食品和药品管理局（the Food and Drug Administration, FDA）批准IDEC制药公司将Rituxan 投入市场，使之成为十多年来治疗NHL的第一种新药，也是最初获准用于治疗癌症的单克隆抗体。Rituxan 是生物技术巨大成功的典范之一，它也改变了贝特斯·帕特森的命运。

“我从1998年12月开始使用Rituxan，经过两个疗程，由肿大的淋巴结引起的胸部疼痛就完全消失了。第一个疗程后1个

月时的CT扫描显示，有35%的肿瘤出现了反应。”她脖子上的淋巴结完全消肿了，背部和腹股沟处的淋巴结也逐渐消肿而不再疼痛。6月份，第二个疗程前的扫描结果显示，她的肿瘤大幅度地缩小。

这种显著的疗效不伴有毒性，副作用也很小。“甚至经过第二个疗程，我的毒性反应仍很小，完全没有恶心症状，2星期内，我感到自己开始恢复活力。8月份，我随同丈夫去了科罗拉多的斯若麦思（Snowmass），我们租了自行车，我甚至说服了丈夫让我试着骑了12英里路程到达阿斯盆（Aspen）！这简直使我难以相信，毕竟这几个月来自己仅是能从床上爬起来而已。”

贝特斯进入维持疗程阶段。此时不管疾病的进程如何，她每6个月接受一次Rituxan 治疗。

“用Rituxan 治疗后，我感到自己的生活质量棒极了。我以后将坚持每6个月接受一次治疗。一切的变化，不仅又使自己和丈夫的生活得以充实，也帮助了我的孩子们。这种疾病及其治疗影响了这么多人，而不仅仅是我自己。我的孩子们的脸上不再有我接受化疗时所出现的那种焦虑，他们的生活不再因为我的病而受到影响。当我开始用Rituxan 治疗时，我女儿原来准备离开她的家和工作，搬过来照顾我，因为她还记得我化疗时所经历的折磨。但这些担心已没有必要了。我女儿秋天将要结婚，儿子也要订婚。我一周能工作20小时，生活是这样充实！”

生物技术完全改变了人们开发新药的途径，也帮助我们医治以前所不能治疗的疾病。像贝特斯这样的故事，促使许多人

情愿将他们的时间、金钱和事业投入到生物技术上。

1.2 序幕

20世纪70年代末期和80年代早期，按通常情况预测，不会有任何新的制药公司出现。创建基础设施及维持所有研发的费用是天文数字，没有一家新公司能与现存的强手竞争。Syntex和Marion实验室是当时最年轻的制药公司（成立于50年代）。

生物技术改变了这一切。令人吃惊的是，一群坚强的创业者不仅创立了新的医药公司，而且在创新科学、新型管理及令人难以置信的开创性融资意识的基础上创立了一个新的产业。

在采用生物技术以前，大的医药公司开发药物的传统途径，基本上是在试管内打靶式识别酶或细胞受体上的许多小的有机分子，寻找与之结合的复合物。这就成为调整分子结构生产药物的基础，这些药既能同靶分子结合又具备好药的特点。

理想的药物是口服药，每日服1~3次就可在体内维持足够长时间的活性，另外，不产生对机体生化机能有毒副作用的代谢产物，而且不影响机体的正常功能。

这种开发药物的方式的问题是科学家还没有完全了解机体如何工作以及具体病因，而且他们也无法确保他们的候选药物是否只作用于靶分子。因此，大部分药物只是使疾病的症状（如疼痛、关节肿胀等）减轻，并没有从根本上解决问题。

另外，针对一种疾病靶子的药物还不可避免地作用于机体

内其他酶或受体，从而导致严重的副作用。例如：大部分对风湿性关节炎有显著疗效的药物，甚至在药物尚未阻止疾病的进展或逆转关节损伤时，就对病人产生了很大的危害。

这些药物开发途径的局限性，加上新药发展的高投资和高风险，促使人们在70年代将注意力集中于模仿那些已投入市场并具有成功疗效的药物。这种效果显著的药物，每年创下5亿~10亿美元的收益。这些现存的药物，如史克公司（SmithKline）的泰盖美（Tagamet）、Bristol-Myers公司的凯泼滕（Capoten）、Syntex公司的萘朴辛（Naprosyn）和Glaxo公司的雷尼替丁（Zantac），在90年代中期就失去了专利保护。这就注定为这些公司留下了巨大的创收空档，而又没有更多的替代产品供应来弥补损失的效益。

当我们进入新千年，医药公司要继续带动需求，努力用创新药物充实产品供应。同样，对那些发病率高的常见重大疾病的有疗效药物的需求量正不断上升，如治疗肿瘤、心血管疾病和神经系统紊乱（如老年痴呆症）的药物。

大医药公司需要确保这些药物的创收像股东所期望的那样几十倍地增长，并且要确保它们的产品能适用于当今严格管理的环境，真正体现出物有所值。

新涌现的生物技术产业为这一系列难题提供了答案，并已直接成为支撑医药产业产品研发的强大动力。

世界上9个顶尖生物医药公司在1999年第一季度末统计的前12个月的销售额是60亿美元。而其中的大部分新产品是利用生物技术开发的。位于加利福尼亚州Thousand Oaks的美国基因

工程公司（Amgen）的两个重组蛋白产品就几乎占了其中一半的销售额。一种是刺激红细胞生成的促红细胞生成素（Epogen），另一种是促进免疫细胞生长的粒细胞集落刺激因子（Neupogen），用于治疗肿瘤。如今临床试验的产品供应清单上列满了300多种生物技术产品，每一种产品都在向市场挺进。

PaineWebber银行的常务董事斯特里奥思·帕帕多泼罗斯（Stelios Papadopoulos）博士指出，“人们还没有意识到生物技术产品的不可置疑的成功。这些新创立的公司已设法超越了药业圈内的游戏规则。它们利用生物技术开发新产品并投向市场，而这些市场主要被财务状况更好的巨型跨国公司所占领。这些年轻的公司已进入成熟的市场而且获得成功，它们产品的高技术含量在整个市场上占有显著优势。”

但观察人士需要记住的是，大部分候选药物还没有进入市场。显然，没有新产品，即使是大公司也难以存活。事实上，90年代后半期，大型医药公司兼并的持续浪潮，伴随着产业基础结构布局的变化，显示了公司的大小是何等的相对。一旦拳头产品的专利保护失效，任何仅依赖于单一产品的公司，都可说是前途未卜。

各种规模生物医学公司所面临的巨大挑战都是必须在产品上有足够的突破，来保持收入的增长。很明显，许多小的生物技术公司已显示出实力，通过真正的技术创新来为自己争得一席之地。而在现存的许多其他产业中，你就很难看到这样的情形。试想一下，一个初出茅庐的小企业就想和通用汽车公司较量！但是，一个生产一种治疗糖尿病的新型药物的小小生物技

术公司，却能绝对地占领整个胰岛素市场。这就是生物技术的魅力。

这种新产业是怎样从似乎无法插足的市场中涌现出来的？

1.3 生物技术的诞生

美国联邦政府和国家癌症研究所（National Cancer Institute, NCI）在70年代对肿瘤宣战，并投入大量资金支持对癌症的研究。美国联邦政府用于研发的资金约有11%投向了基础生物医学研究，主宰美国健康研究所（National Institutes of Health）预算的NCI在1981年一年就投入9.89亿美元巨资用于癌症研究。

1980年，我是得克萨斯大学医学分部的免疫学实验室里的一名博士后，一边在实验室拼命地工作，一边等待获取赴瑞士的资助。那时，我所在的实验室以及微生物、人类遗传、生物化学等大多数实验室正在努力研究免疫系统如何防止人们患肿瘤和严重感染这个问题，同时研究当免疫系统发生障碍时，怎样使它恢复或尽量更好地发挥功能。

我在得克萨斯大学的导师，本杰明·帕佩马思特（Benjamin Papermaster）博士和霍华德·约翰逊(Howard Johnson)博士，是免疫治疗这个新兴研究领域走在前沿的一个小型国际联络组的成员。他们那时正试图分离参与免疫系统细胞间信号传递、并发出攻击肿瘤的信号的特殊蛋白质。一旦将

其纯化，我们就能研究它们是如何工作的，并将研究成果用于治疗患者。

这听起来似乎很简单，但实际上却是一项艰巨的工作。那时，获得足够量的这种叫淋巴因子的蛋白质的惟一途径就是大量培养从志愿者血液中分离出来的免疫系统细胞，并使之处于免疫应激状态，这些免疫细胞会产生淋巴因子并释放到组织培养液中，人们再从中把淋巴因子提纯出来。

不幸的是，我们需要的这种蛋白质在体内的含量甚少，而且被细胞内很多无关蛋白所包围，收集足够的淋巴因子用于研究非常艰难，并要花费大量时间。大部分实验室得到的制品都含有其他蛋白质成分，这样很难确定到底哪种活性是哪种蛋白引起的。

然而，动物实验和对肿瘤患者的早期初步临床研究都很清楚地显示，淋巴因子确实具有很强的抗肿瘤和抗病毒活性。这些蛋白质对炎性疾病如关节炎、移植排斥反应、水肿、过敏反应以及严重感染所致的致死性系统反应都有重要作用。

全世界的科学家和医生对淋巴因子治疗免疫系统功能缺陷性疾病的潜力都深感兴奋。有一天当我们走向实验室时，发现自己已陷入BBC摄影师和所有主要报刊杂志记者的重围中。

尽管经济杂志和主要报纸都在头版标上了“治愈癌症”的大字标题，我们仍然面临着很严重的障碍，那就是没有人能制备出足够的这种重要蛋白质，哪怕是用来治疗部分患者而使其受益。仅为了动物实验，就需花费数周时间来制备足够的蛋白质。要使淋巴因子真正成为治疗药物，人们将要展开一场寻找