美国风险投资基金孵化生物医药初创企业的模式研究及启示

Study on the Model of the U.S. Venture Capital Incubating Biotech Startups and Its Enlightenments

杨树俊[1]，倪　娜[2]，周　斌[1]

（1. 中国医药工业研究总院中国医药工业信息中心，上海 201203；2. 中国医药工业研究总院药物临床研究中心，上海 200437）

YANG Shujun[1], NI Na[2], ZHOU Bin[1]

（*1. China National Pharmaceutical Industry Information Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203; 2. Clinical Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437*）

摘要：随着生物医药蓬勃发展，风险投资基金已经将新药投资作为重要投资方向。美国生物医药风险投资发展时间较久，投资模式相对成熟。文章通过研究美国生物医药风险投资基金孵化的模式，并对美国知名生物医药孵化基金 Flagship Pioneering 进行案例分析，为中国生物医药风险投资基金孵化生物医药初创企业提供借鉴。

关键词：风险投资；美国；生物医药初创企业；孵化；模式

中图分类号：R95　　**文献标志码：**C　　**文章编号：**1001-8255(2023)12-1809-05

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.12.018

2021 年，《“十四五”医药工业发展规划》指出，我国在生物医药技术创新方面，尤其是前沿领域的原始创新能力不足，产学研协同创新体制机制仍需完善[1]。

生物医药产业化的创新，首先需要高质量的源头，即来自于国家实验室、科研院所以及国内外生物技术团队的自主研发和创新，如新的生物学机制、新的目标靶点等；其次需要快速产业化的模式，目前主要通过快速建立生物医药初创公司（本文主要讨论创新药领域的生物技术公司），常被简称为 Biotech 公司，以及快速通过风险投资基金（venture capital，VC）提供资金[2]，并协助 Biotech 公司引进人才、输出管理，嫁接产业上下游资源。

过去 10 年，国内的 Biotech 公司主要是跟随式创新，对国外已经完成概念验证的靶点或项目进行“me too”或“fast follow”，进行结构创新，达到专利突破[3—4]。在国内，Biotech 公司通常会聚焦于多个治疗领域或者生物机制。然而在国外，原始创新的 Biotech 公司，主要是集中在单个疾病领域、生物学机制或某个技术平台。典型的案例是基因泰克（Genentech）公司，自 1976 年成立以来，主要致力于重组 DNA 技术平台，表达与人类健康相关的蛋白质[5]。同样，在新型冠状病毒感染（corona virus disease 2019，COVID-19，以下简称“新冠”）期间表现抢眼、完全验证了自己技术平台的 Moderna 也是基于 mRNA 这一技术平台组建的公司，该公司还进行管线的设计与开发。

本文将针对 VC 投资 - 孵化 Biotech 公司的经典模式进行研究，为国内风险投资基金孵化投资 Biotech 公司提供一定的参考。

1　Biotech 公司概况

1.1　Biotech 公司特点

Biotech 初创团队是来自学术界的科学家，凭借某个创新的生物学机制或技术平台（如 mRNA 技术），组建团队、建立公司，并在发育相对成熟后获得风险投资基金（也有少数情况，资金来源于制药企业、家人或朋友等）提供的资金，进一步发展。

与传统的制药企业相比，Biotech 团队人数一般较少。通过 CrunchBase 数据库分析，在纳斯达克（NASDAQ）上市的 175 个 2010 年后成立的

收稿日期：2022-05-27

作者简介：杨树俊(1984—)，男，博士，从事生物医药的风险投资研究。

E-mail：yongshu1010@163.com

Biotech 公司中，200 人以内的公司占 81%，其中 34%的 Biotech 公司员工数量分布在 30 至 80 人。这类公司最大的特点是仅具备制药企业的部分职能，不具备完整的商业化能力，包括开展大型临床试验、申请产品上市注册和进行市场营销等能力。此外，Biotech 公司通常不盈利，甚至需要投入大量资金。因此，从投资人角度来看，对 Biotech 公司的投资具有较大风险 [6]。

Biotech 公司是临床创新项目的重要来源。2020 年，全球 70%的临床项目来自 Biotech 公司，40%处于临床Ⅱ期或者Ⅲ期的新冠疫苗项目来自 Biotech 公司 [7]。2021 年，收入前 20 的制药企业在临床Ⅱ期及以后的项目有 71%来自外部创新，而外部创新多数是与 Biotech 公司的合作，形式包括引进、合资、联合开发以及收购 [8]。值得一提的是，在美国，Biotech 公司多数不会发展为传统的制药企业，但其发展过程中会与传统的制药企业合作，如授权技术平台或早期研发项目等 [9]，而多数发展较好的 Biotech 公司最终会获得青睐而被收购 [10]。

Biotech 公司具有更高的资金使用效率。MURPHEY[6] 通过分析 2018 年美国 FDA 批准的新药，并结合美国药品研究与制造商协会（Pharmaceutical Research and Manufacturers of America，PhRMA）披露的会员企业在 2008 年用于临床前到临床Ⅱ期的研发费用，以及 2008 年 VC 投资在 Biotech 公司的资金，测算出 Biotech 公司每 10 亿美金可以获批 4.5 个新分子，而销售额排名前 30 的制药企业仅可以获批 0.7 个新分子；从新药获批成功率方面看，已经完成首次公开发行（Initial Public Offering，IPO）的 Biotech 公司，其药物从新药临床试验申请（Investigational New Drug Application，IND）到上市的获批率为 20%，而销售额排名前 30 的制药企业的成功率是 10%。

1.2　生物医药 VC 的孵化方向或项目来源

在美国，VC 孵化公司的专利主要来自于高校。美国政府鼓励创新成果的技术转化，高校往往设有技术转化办公室进行专利转化。1980 年，美国拜杜法案规定，通过政府资金资助完成的研究项目，其创新成果归属于高校，但发明人也享有部分专利权 [11]。同时，拜杜法案也要求高校必须进一步推动创新成果商业化，但规定专利必须优先转让给小企业。这一法案大幅推动了美国生物科技产业的发展，自实施以来，已有超过 200 种来自于高校的药物和疫苗成功转化并获批上市。

例如，细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4（CTLA-4）抑制剂伊匹单抗（ipilimumab，商品名 Yervoy）是首个免疫检查点抑制剂，于 2011 年获美国 FDA 批准上市。起初，加州大学伯克利分校 ALLISON 教授在美国国立卫生研究院基金支持下，证实免疫抑制分子 CTLA-4 能够抑制 T 细胞活性，因此 CTLA-4 抗体可阻断 CTLA-4，从而抑制肿瘤生长。按照拜杜法案，这项研究相关专利归属于加州大学伯克利分校，后续高校将专利授权给 NeXstar 初创公司（后被 Gilead 公司收购），Gilead 公司又将专利再授权给 Medarex 公司。该案例中，拜杜法案在支持高校技术授权、转移，以及后续商业化方面发挥着重要作用 [11]。

VC 机构获取专利的主要方式为专利授权，专利发明人可以选择自己组建公司或加入初创公司，也可以选择将专利授权给 VC 机构或他人。由于发明人并非 100%持有专利权，因此需处理好公司、专利发明人和高校三者之间的关系 [11]。

2　美国 VC 机构孵化 Biotech 公司的案例研究

2.1　Flagship Pioneering 公司简介

Flagship Pioneering 公司创立于 1999 年，是位于美国马萨诸塞州剑桥的 VC 机构，专注于生物科技领域的创新投资。目前该机构拥有超 5 000 人的人才团队，其中管理岗位有 52 个，多数为首席执行官、合伙人或执行合伙人 [12]；另外拥有超 2 500 个专利，Flagship Pioneering 公司每年孵化 6 ～ 8 家新公司。

与其他机构不同，Flagship Pioneering 公司将内部孵化作为主要的投资方式，主要通过寻找具有专研某个科研项目能力的人才和具有创业精神的人才，让他们与公司内部的科学家、投资人一起去创

造新的公司。在项目结束后，相关研究员会进入Flagship Pioneering公司的人才库，在未来加入孵化的公司中，形成良性循环[13]。

2.2 Flagship Pioneering公司的孵化模式

内部孵化模式主要有以下4步[14]。

第1步，招募大批科学家，提出一系列创新假说。这些猜想和目前的实践存在明显差异，经过讨论、改变和选择，内部专家们将检验各假说实现的可能性，并在最后确认一些未来能够突破的研究项目，在极早期将相关专利买入。Flagship Pioneering公司内部每年提出的假说有80～100个。

第2步，将经过优选的假说进行验证，这个阶段被称为概念验证公司（ProtoCos）。待验证的假说按序号被命名为FL1、FL2……，能够在实验室内被证实的项目将变为ProtoCos。Flagship Pioneering公司每年会产生8～10个ProtoCos。

第3步，如果ProtoCos能够对科学家们提出的假说给出较好解答，那么Flagship Pioneering公司就会成立正式的公司。这些公司被称为新公司（NewCos），Flagship Pioneering公司会为其建立领导团队、董事会，以及寻找专业人士来担任例如CEO的重要角色。Flagship Pioneering公司每年内部孵化6～8个NewCos。

最后，内部孵化的NewCos成功实现突破后，将从Flagship Pioneering公司内部释放，公之于众，吸引外部投资者并获得更高的估值，这些实现突破的公司被称为成长公司（GrowthCos）。

2.3 VC孵化Biotech公司模式的案例研究

Moderna公司于2010年成立，在mRNA技术领域有多年积累，在资本市场也取得巨大成功，市值最高达到2 000亿美金。值得一提的是，新冠暴发之初，该公司的mRNA疫苗从立项开始，仅用42天时间便进入临床试验，且Ⅲ期临床试验达到90%以上的保护率。

Moderna公司来自Flaship Pioneering公司的内部孵化，具有美国Biotech公司的典型特征，以mRNA技术为切入点，引进科学和产业创始人，组建公司、推进项目。Moderna公司的主要优势来源于其早期自主研发的技术平台和专利授权。2007年，哈佛大学干细胞研究所、哈佛医学院研究员ROSSI及其研究团队，基于他人的研究成果发现了1种可用于人体细胞转染的mRNA，该技术可诱导成体细胞分化为多能干细胞。Flagship Pioneering公司内部对ROSSI发现的mRNA递送至细胞内部的技术进行验证，后组建了Moderna公司，并帮助Moderna公司进行团队搭建，引入了经验丰富的执行团队。2012年，经历了2年的内部孵化，Moderna公司正式对外融资。

2.4 Flagship Pioneering公司孵化模式的成效分析

根据CrunchBase数据分析，目前Flagship Pioneering公司共有9支基金，总募资为65亿美金，已投资80家公司，其中49个项目已经完成退出。Flagship Pioneering公司内部孵化30个项目（GrowthCos），其中有7家已经实现IPO，总计市值达725亿美元。在Moderna公司项目中，Flagship Pioneering公司虽部分退出并获得14亿美金，但目前的持股价值仍达82亿美金。此外，Flagship Pioneering公司孵化的项目中，大多为行业细分赛道的龙头，如神经退行性疾病治疗领域的新型公司Denali等，具体如表1所示。

表1 Flagship Pioneering公司孵化的已经完成IPO的Biotech公司

Tab.1 Biotech Inc. Completed IPO Incubated by Flagship Pioneering Company

公司名称	成立时间	上市时间	当前市值/百万美元	公司业务
Quanterix	2007	2017	1 225	在极低水平下实现高精准的疾病早筛
Moderna	2010	2018	65 407	mRNA技术平台及mRNA疫苗
Syros	2012	2016	96	在表达层面治疗遗传疾病的创新药研发
Seres	2012	2015	755	微生物组疗法的发现并设计平台和药物研发
Rubius	2014	2018	520	红细胞基因编辑平台，通过红细胞携带蛋白的细胞疗法
Denali	2015	2017	4 256	神经退行性疾病疗法
Evelo Biosciences	2015	2018	208	肠道微生物群治疗炎症反应的药物

3 美国 VC 孵化模式给中国生物医药投资的启示

3.1 高校和研究所是创新源泉

美国 VC 主动孵化逐渐成为主流方式，相关专利或创新技术主要来自于高校和研究所。而国内近 10 年来，随着投资的泡沫化和各企业无差异的跟随式创新，造成同靶点项目拥挤，例如上百个“PD-1”的内卷现象，因此国内的 Biotech 公司创新逐渐重视原创新药和技术。同样，源头的创新技术或假说多数来自高校和研究所，中国的 VC 投资人应更加关注高校的科学发现和技术进展。

国家重视科技人才的培养，中国高校的创新人才也逐年增加，创新能力随之逐步增强。据世界知识产权组织发布的 2021 年全球专利合作条约（Patent Cooperation Treaty，PCT）报告，中国以 65 540 件 PCT 专利申请量排名全球第一，另外多所大学在申请方面位列教育机构前茅，如浙江大学、清华大学等[15]。

3.2 中国生物医药投资人需逐步具备主动孵化的能力

中国拥有全球高效的委托研究（Contract Research Organization，CRO）和合同研发生产（Contract Development Manufacture Organization，CDMO）体系，从整个产业角度来看，一定程度上具备了原创新药或新技术的基础设施。新药开发产业化的人才初具规模，从新药早期发现，到临床前药理毒理研究、临床试验等，新药的产业链逐步完善。

实践方面，从 Flagship Pioneering 公司孵化模式和 Moderna 公司的案例来看，原创新药和技术多数来自高校，而能够以产业化思维将原创技术进行验证，并最终推至市场的人才多数来自工业界，VC 投资人需要具备将这 2 个创新要素进行识别和整合的能力，而不仅仅是简单的投资行为。

3.3 对投资团队的要求更高

目前，国内 VC 主要投资已由创始团队建立并确定技术方向的 Biotech 公司，并且投资人在公司战略和团队搭建方面仅起到辅助作用，更多是建言献策。而 VC 主动孵化，首先需对新的生物技术有足够的识别和筛选能力，既能看前沿文献，又懂新药开发，这就要求投资团队有比较深厚的生物医药专业背景。其次，在团队搭建过程中，需要投资人有足够的产业管理经验和人脉，具备判断、招募顶尖人才（如首席执行官、首席战略官和首席技术官等）的能力，这无疑对投资人提出了更高的要求。

3.4 VC 孵化需解决 Biotech 公司的架构管理问题

VC 主动孵化是通过董事会和股东会控制公司，按照 Biotech 要求对公司战略方向、领导团队等进行梳理，避免创始团队因个人能力不足而影响公司后续的人才引进和业务开展。此外，VC 在公司股权方面有一定的主动权，管理团队一般持股比例较低，这也可能带来管理层主动性低、职业经理人心态不平衡等问题。不过，随着国内生物医药职业经理人数量的增加，CEO 职业化程度的提高，以及新药基础设施（CRO 和 CDMO 体系）的逐渐完善，新药开发逐渐模块化，国内 CRO 能力、费用、员工专业度和薪资水平逐渐透明，上述问题已得到一定程度的缓解，甚至可在业务推进和财务方面进行监管。在评估方面，团队的专业性和经验更为重要，在进行客观评价的同时，可通过发放股权持续激励管理层。

参考文献：

[1] 工业和信息化部, 国家发展和改革委员会, 科学技术部, 等. “十四五”医药工业发展规划[EB/OL]. (2022-07-06). https://www.miit.gov.cn/jgsj/ghs/zlygh/art/2022/art_5d5e4f4a945346c7ab261a9fd2669cb5.html.

[2] 丁锦希, 马依林. 中美创新药物风险投资机制比较分析[J]. 中国新药杂志, 2011, **20**(23): 2300-2307.

[3] SU X, WANG H, ZHAO N, *et al*. Trends in innovative drug development in China [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, **21**(10): 709-710.

[4] LI G, LIU Y, HU H, *et al*. Evolution of innovative drug R&D in China [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, **21**(8): 553-554.

[5] HUGHES S S. Genentech: the beginnings of biotech [J]. *J Am Hist*, 2012, **99**(2): 679-680.

[6] MURPHEY R. A framework for comparing R&D productivity at big pharma companies vs. biotech startups

［J］. *J Commer Biotechnol*, 2020, **25**(4).

［7］ Deloitte insight. Realising a biotech's potential［EB/OL］.（2022-07-06）. https://www2. deloitte. com/content/dam/Deloitte/ch/Documents/life-sciences-health-care/deloitte-ch-en-di-realising-a-biotechs-potential. pdf.

［8］ Deloitte insight. Measuring the return from pharmaceutical innovation 2022［EB/OL］.（2022-07-06）. https://www. deloitte. com/global/en/Industries/life-sciences-health-care/analysis/measuring-the-return-from-pharmaceutical-innovation. html.

［9］ 王 飞. 美国生物医药产业创新的升级规律及启示[J]. 南京社会科学, 2019, (8): 29-35.

［10］ KOLCHINSKY P. The Entrepreneur's guide to a biotech startup［EB/OL］.（2023-11-30）. https://www.racap. com/perspectives/the_entrepreneurs_guide_to_a_biotech_startup.

［11］ STEPHEN E. The Bayh-Dole act's vital importance to the U. S. life-sciences innovation system［EB/OL］.（2022-07-06）. https://itif. org/publications/2019/03/04/bayh-dole-acts-vital-importance-us-life-sciences-innovation-system/.

［12］ KINCH M S, MOORE R. Innovator organizations in new drug development: assessing the sustainability of the biopharmaceutical industry［J］. *Cell Chem Biol*, 2016, **23**(6): 644-653.

［13］ FÖLLER A. Leadership management needs in evolving biotech companies［J］. *Nat Biotechnol*, 2002, **20**(6): BE64-BE66.

［14］ FLAGSHIP PIONEERING. Flagship's process for pioneering［EB/OL］.（2022-03-13）. https://www. flagshippioneering. com/stories/flagships-pioneering-process.

［15］ 世界知识产权组织. 《2021年专利合作条约年鉴》［EB/OL］.（2022-03-13）. https://www. wipo. int/publications/zh/details. jsp?id=4548&plang=ZH.