良藥為民
華領醫藥勇闖創新之路

Hua Medicine (2552.HK), focuses on the development of a global innovative drug for the treatment of diabetes with a core value of “For Patients, Global Innovation, and Effective Medicines”, The Company is a “dark horse” with cutting-edge, global technology in this field. Supported by world class biotechnology investors, combined with global talents and resources, Hua Medicine has taken Dorzagliatin, the global first-in-class medicine for the treatment of Type 2 Diabeties, into two Phase III clinical trials in mainland China. Many insiders believe that Dorzagliatin would be an epochal product for China-made innovative medicine in the treatment of diabetes. The Company also plans to initiate clinical trials for the life cycle management of the drug, and expand the under standing and use of personalized medicine in diabetes care and management. At the same time, Hua Medicine is working closely with experts in diabetes in China and the U.S., striving to achieve effective control of diabetes and other metabolic syndromes, to the benefit of millions of patients.



華領醫藥2018年於港交所完成首次公開上市。

華領醫藥(2552.HK)以「患者為先、創新為本、良藥為民」為宗旨，專注研發針對糖尿病的全球原創新藥，是這一領域立於全球科技尖端的「黑馬」。公司依托國際一流的生物醫藥投資團隊，全球高端人才和科技資源匯聚於此。華領開發的全球首創糖尿病新藥Dorzagliatin，針對2型糖尿病患者人群，已在中國內地開展2個III期臨床試驗，同時在全球開展多種適應症相關臨床研究。不少業內人士相信Dorzagliatin會是糖尿病領域中國製造創新藥物的劃時代產品。公司亦將啟動藥品生命週期管理相關臨床試驗，並拓展糖尿病個性化治療和管理的先進理念，同時，聯合中國和美國糖尿病領域專家，實現對糖尿病和代謝性疾病及其併發症的有效控制，造福億萬人群。



2019年3月1日，華領醫藥宣佈Dorzagliatin單藥治療的III期臨床試驗完成463名受試者入組，公司預計，將於2019年第四季度公佈首個24週III期臨床試驗結果。此外，公司預計將於2019年年中完成Dorzagliatin與二甲雙胍聯合用藥的III期試驗(HMM0302)的患者招募工作，預計將於2020年第一季度發佈臨床試驗結果。

三期臨床藥物上市在望

據瞭解，華領醫藥正在積極準備向國家藥品監督管理局(NMPA)提交新藥申請(NDA)的申報工作，有機會於2020年底完成提交工作，並在中國內地市場領先推出Dorzagliatin產品。收到正面的III期數據後，公司還計劃與國際醫藥公司合作，使Dorzagliatin可供中國境外患者使用。公司已經啟動擴大糖尿病適應人群的臨床研究，並將Dorzagliatin的臨床應用擴展到肥胖症、代謝綜合症以及初發嚴重2型糖尿病和晚期胰島素使用患者人群。

Dorzagliatin（曾用名HMS5552）是華領醫藥在研的全球首創口服糖尿病治療藥物，是一種葡萄糖激酶啟動劑(GKA)。通過對2型糖尿病患者血糖傳感器葡萄糖激酶的功能修復，Dorzagliatin可以重塑人體血糖穩態平衡，控制漸進性退變性疾病發展，達到治療2型糖尿病的目的。通過修復人體血糖調控生理功能的創新性治療方案，Dorzagliatin有

2019月蘠　月

據悉，華領醫藥研發管線目前共有7個產品，針對初發未用藥治療的、二甲雙胍治療失效的、肥胖型的、代謝綜合症型的，以及GLP-1和胰島素治療失敗的2型糖尿病患者。其中2個產品處於III期臨床試驗階段，2個在美國進行I期試驗。Dorzagliatin單藥療法及其相關的聯合用藥研發是管線中的主力。同時華領醫藥還擁有一條mGLUR5

作為華領的明星產品，第三代糖尿病藥物Dorzagliatin優勢之處仍值得細說。為解決人體血糖調控的系統問題，華領醫藥提出了「修復傳感器」概念。這一概念與最近大熱的PD-1腫瘤免疫療法類似，即通過修復免疫細胞對於腫瘤細胞的檢查能力，讓人體自身的免疫系統來撲殺腫瘤。

國策支持「大糖帝國」難題逐個擊破

近年來，中國糖尿病患者人數已逾億，患者群體治療形勢也日益嚴峻。目前，內地政府為華領這樣的創新藥物企業的發展提供鼎力支援，為孵化未來世界級的創新藥企業，發揮不可或缺的「賦能」作用。

2010年，中日友好醫院內分泌科主任、中國糖尿病協會前任主席楊文英教授的一篇發表在《新英格蘭醫學雜誌》上的中國2型糖尿病流行學調查論文顯示，中國有9240萬2型糖尿病患者，還有1.48億成年人處於糖尿病前期。這篇重磅論文引發國際轟動，一夜之間，中國糖尿病患者人數躍居全球之首。「中國成為大糖帝國」已成事實。[reference[1]]

截至目前，中國有1.2億糖尿病患者，約佔全球1/3，而糖尿病具有的三大屬性又令嚴峻形勢加劇：高發慢性病、病情不可逆（胰島素抵抗升級）和後期併發症高發。

隨著發病人數逐年增加，全球糖尿病領域市場前景非常廣闊。據Frost &Sullivan預測，糖尿病市場規模在2022年能達到907億美元，並在2028年有望達到1,377億美元。

與此同時，全球糖尿病藥物市場份額也在發生變化。2017年某全球糖尿病藥物市場數據顯示，胰島素產品約佔56%，增長趨緩，而新型降糖藥物DPP-4（二肽基肽酶－4）抑制劑類藥物佔27%、GLP-1（胰高血糖素樣肽－1）受體激動劑類藥物約16%，其他小分子降糖藥約佔4%。這也給華領醫藥這樣的全球首創新藥公司提供了機會。

借力「十二五」審批加速10個月

作為一個仿製藥大國，中國在首創新藥研發領域還剛剛起步，很多監管相關政策法規甚至還處於空白階段。而華領醫藥一路成長，既得到了國家政府對創新藥的支援，也見證了中國醫藥監管層面的不斷進步，與世界接軌。

2012年底，國家藥監局的臨床實驗申請常規時間是18個月，而華領醫藥憑藉創新型企業和創新型產品的優勢，得到了國家「十二五」重大專項的支持，臨床實驗申請時間縮短到了8個月。

在I期臨床研究註冊之時，華領醫藥又遇到了難題。因為此前中國從未有藥物首次進入臨床I期研究的註冊經歷，因此當時藥審中心的註冊網站上只有生物等效性試驗、藥代動力學試驗、藥物耐受性試驗這幾項，而華領醫藥的設計是在一個試驗中實現藥代、藥效和藥物耐受性三個研究，反而沒辦法在網上註冊，只能註冊成一個「其他類型的試驗」新藥。

如今，中國國家藥監局改革大大加速了新藥審批速度，從8個月再次縮短為60天，新藥臨床研究註冊流程也進一步優化完善。



中共上海市委常委殷一璀赴浦東新區就「推進生物醫藥產業高質量發展」開展專題調研。

2018年，「十三五」生物技術創新專項規劃印發，明確提出「到2020年，突破10到20項重大核心關鍵技術，並使我國製藥工業體系達到國際先進水準，促成部分重點醫藥企業在國際市場站穩腳跟，力爭國際銷售收入平均突破百億元水準。」此時，華領醫藥又憑藉其在臨床試驗中的突出表現成功入選國家「十三五」重大新藥創制科技重大專項，生物醫藥創新的再次提速無疑又吹響了華領醫藥大踏步前進的號角。

2018年6月7日，國家藥品監督管理局正式入選為ICH（International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use，國際醫藥法規協和會）管理委員會成員，標誌著中國內地藥品審評審批制度改革，以及醫藥產業審評的能力正式接軌世界，得到了國際社會的認可。

MAH首批試點解決創新企業生產難題

2016年7月25日，《上海市開展藥品上市許可持有

MAH

機制等，他認為這些都已經和國際運營規範接軌。

「換句話說，華領醫藥未來是和諾華、羅氏這樣的大型跨國藥企同台競技。這種能力是國家賦予的。」陳力表示。

除了內地國家政策對創新藥企的支持，港交所在2018年4月開始實行上市制度改革，允許未有盈利的生物科技企業上市，也為行業帶來重大利好，資本市場也可以更靈活方便的管道支援生物科技企業研發及產品商業化，這對企業和投資者而言，可以說是一種「雙贏」。未來，或許世界級的生物科技新興企業，就在此破繭成蝶，驚艷世界。

開闢糖尿病藥物研發新路

人體血糖調控是一個高度智慧化過程，受到多種酶、激素和神經的調節。正常生理情況下，人體的血糖波動被精準地控制在4-6.5mmol/L（血糖濃度）非常狹窄的範圍，整個過程中關鍵的調控中心就是「傳感器」--葡萄糖激酶(GK)。

2型糖尿病患者的葡萄糖激酶表達僅有正常人的20%-40%，且胰島素分泌時間晚于正常人，「傳感器」受損失靈，造成控糖器官對血糖變化不敏感，進一步加重胰島素抵抗，從而形成高血糖，是糖尿病高發、病程不可逆、併發症多發的主要因素之一。

Dorzagliatin作為葡萄糖激酶活性調節劑(GKA)，通過調節葡萄糖激酶，修復2型糖尿病患者退變的葡萄糖「傳感器」功能，重塑人體血糖穩態平衡而起效，成為「恒糖器」。

目前，該藥物在I期和II期臨床試驗中已被證實具有可靠的安全性和明確的治療效果，在業內看來是治療2型糖尿病核心病因的嶄新手段，為控制糖尿病病程進展帶來了新希望。

藥效顯著安全性高

臨床數據表明，Dorzagliatin藥效顯著，服用後與基線相比，空腹血糖、餐後血糖和HbA1c水準都顯示出明顯的劑量依賴性降低，與安慰劑組相比有顯著差異，並且提示12周後的持續下降趨勢，未觀察到其他早期GKA藥物最早在4周即可觀察到的藥效減弱或失效。

此外，Dorzagliatin也顯示出優異的耐受性和安全性，以及相當低的低血糖風險，與目前常用的DPP4抑制劑不相上下。

Dorzagliatin提高血糖穩態控制能力的兩個指標DI和複合終點，說明以葡萄糖處置指數Disposition Index(DI)和複合終點為穩態評價表示的2型糖尿病病理因素改善，都取得了獨特的成果，從科學上驗證了Dorzagliatin重塑人體血糖穩態的概念。[reference[2、3]]

除了藥理、藥效和安全性的卓越之處，更值得留意的是，全球製藥市場上，跨國外企一直牢牢把握著「First in Class」的話語權，糖尿病領域也不例外。2018年全球糖尿病領域10大製藥公司清一色都是外企，諾和諾德、賽諾菲、禮來、默沙東4家就佔據了全球市場70%左右的份額。



華領醫藥團隊建設活動。

Dorzagliatin的II期臨床研究是第一個完全由中國臨床研究專家團隊在中國本土開展。這項在中國首發的創新藥全球性臨床研究，也是在主要疾病領域（非腫瘤類）內完成的第一個全球新1類首創新藥II期臨床研究。

生物科技公司的競賽素來以「高投入、高風險、高回報」著稱，華領醫藥如今佔據糖尿病領域First in Class（同類第一，全球首創）創新藥物的先機，打破全球大藥廠環伺的原有競爭格局，他們是如何脫穎而出的呢？

競爭合作相輔相成

陳力博士對華領的市場定位以及與國際大藥廠的關係有清晰認知，他指出，Dorzagliatin市場定位是與現有的治療方案聯合使用，包括傳統和新型的降糖藥。因此，華領醫藥不打算和國際大藥廠直接競爭，因為現有藥物是作用於血糖處置器，而華領的藥物作用於葡萄糖傳感器，通過修復傳感器，減少胰島等控糖系統的工作負擔，使治療更有效，並減少了其副作用。

目前華領醫藥已經在開展及計劃一系列的聯合其它2型糖尿病藥物的臨床試驗，包括二甲雙胍（III期）、DDP-4抑制劑慍燰才柏蔗刑乓驟绦燎絖齷鴠 ） 般

研究，同時伴有藥品生產、工藝研究、安全性開發等等一系列工作，大概需要投入5至10億美金；風險高：一個首創新藥從進入臨床到開發成功，成功率僅為10%左右，而從概念開發到上市產品甚至低至1%左右。

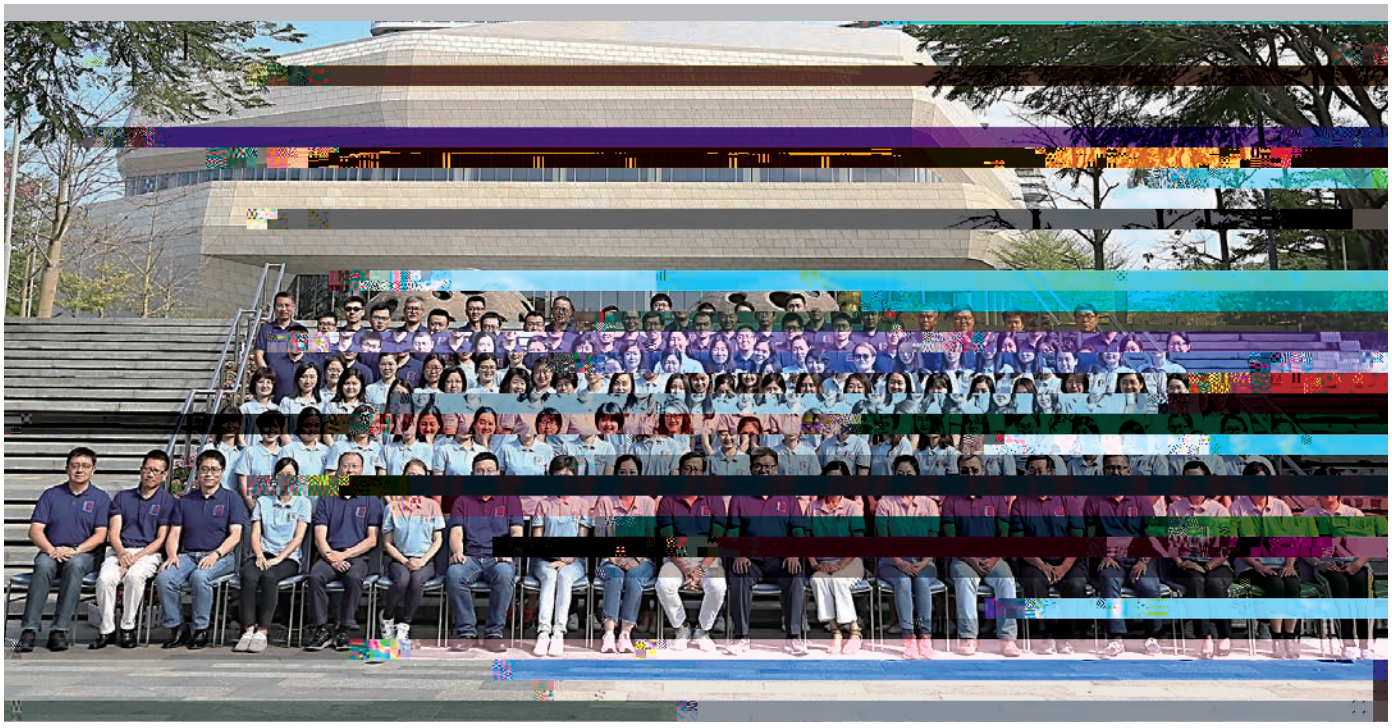
如此高風險的創新醫藥研發，如何最大效率地保證成功率？陳力認為，體系化的、嚴格的質量管理和控制是關鍵。

參考資料：

[1] *Wenying Yang, Juming Lu, Jianping Weng, Weiping Jia, Linong Ji, Jianzhong Xiao, Zhongyan Shan, Jie Liu, Haoming Tian, Qiuhe Ji, Dalong Zhu, Jiapu Ge, Lixiang Lin, Li Chen, Xiaohui Guo, Zhigang Zhao, Qiang Li, Zhiguang Zhou, Guangliang Shan and Jiang He, Prevalence of Diabetes among Men and Women in China, The New England Journal of Medicine 2010; 362:1090–1101 doi: 10.1056/NEJMoa0908292*

[2] *Dalong Zhu, Shenglian Gan, Yu Liu, Jianhua Ma, Xiaolin Dong, Weihong Song, Jiao 'e Zeng, Guixia Wang, Wenjuan Zhao, Qiu Zhang, Yukun Li, Hui Fang, Xiaofeng Lv, Yongquan Shi, Haoming Tian, Linong Ji, Xin Gao, Lihui Zhang, Yuqian Bao, Minxiang Lei, Ling Li, Longyi Zeng, Xiaoying Li, Xinghua Hou, Yu Zhao, Tianxin Hu, Xiaoyun Ge, Guiyu Zhao, Yongguo Li, Yi Zhang and Li Chen, Dorzagliatin monotherapy in Chinese patients with type 2 diabetes: a dose-ranging, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study, The Lancet Diabetes & Endocrinology, 10.1016/*

知天命而闖新路　為貢獻社會



2018年華領醫藥全體員工。

Hua Medicine's emphasis on quality management also shows that Dr. Li Chen, as the founder of Hua Medicine, has been wholeheartedly persisting in "best medicine for citizens"

華領對質量管理的重視，也顯示出陳力作為華領的創始人、掌舵人，一直以來對「良藥為民」的初心的堅持。

陳力的創業經歷不可謂不特殊，他1992年畢業於愛荷華州立大學，獲博士學位，同年加入羅氏美國研發中心。在羅氏，陳博士從一名藥物化學資深研究員成長為高通量技術部主任，2004年回國建立羅氏中國研發中心，任首席科學官和董事。陳力博士是35件授權專利發明人和17件專利申請發明人，並發表60多篇科學論文。陳力於2011年成立華領醫藥，在此之前，曾有過一次創業經歷。2004年，他從羅氏美國來到上海張江，創立了羅氏中國研發中心，結合中國和亞洲患者的疾病特徵研究新藥。

但陳力想要做的不止於此，當前中國糖尿病患者人數逾億，既往的糖尿病治療往往依賴胰島素藥物，治標不治本。陳力希望能從源頭修復人體血糖傳感器，切實解決患者的臨床需求。

2011年，陳力年近半百，在羅氏工作已有20餘年，回國建立羅氏（中國）研發中心並擔任首席科學官已經7年。在知天命的年紀離開百年藥企羅氏，憑藉一股衝動從頭創業，完成了從首席科學官到管理者的轉變，對創新藥整個研發流程有了系統性的認知。

「我們一批創始人覺得國家有需求、患者有需求、政府非常支持，我們就應該引領醫藥研發創新。華領醫藥，就是『中華引領醫藥創新』的寓意。」陳力解釋道。對陳力來說，在科技領域創業需要具備兩點：對事業的熱愛和衝動，以及這項事業對社會的價值與貢獻。如今笑談往事，陳力認為自己當初50歲決定做華領醫藥，決心好像也不是那麼難下。從首席科學官變成CEO，也符合他的個性，因為一直想能夠盡可能為社會創造價值。

彼時全球金融危機餘波尚存，他原先工作多年的羅氏，進行了研發管線業務調整，陳力看中了其負責的一個項目——羅氏與「葡萄糖激酶之父」Franz Matschinsky合作開發的GKA化合物Dorzagliatin。他花了一年時間完成產品的授權轉讓。事實證明，陳力眼光不錯，Dorzagliatin研究進展順利，成為全球首個有確證II期臨床療效的GKA。

革命性創新是什麼？

人類的進展是與智慧體系的提升有密切關係的，人體智慧體系——中樞神經和外周神經系統的發展造就了地球上最為智慧的生物。而葡萄糖正是人體神經系統的核心能量來源，同時也是為神經系統提取氧元素的血紅細胞的核心能量來源。人類神經系統既離不開葡萄糖和氧元素，又在超出其臨界值後，遭受破壞性功能損傷。因此，人體血糖必需控制在穩態設定範圍4-6.5mmol/L（血糖濃度）內。而人體血糖穩態範圍的設定正是葡萄糖激酶決定的，如果血糖穩態遭到破壞，血糖波動超出範圍，就會造成糖尿病及其併發症：糖尿病眼病、腎病，認知障礙，心腦血管疾病，這也成為人類健康的無形殺手。而現有降糖藥物還不能遏制糖尿病的進展和併發症的發生。

Franz Matschinsky在最近的論著中指出，葡萄糖激酶在人體血糖穩態中起到核心作用[reference1]，而糖尿病人血糖失去控制，正是GK功能的表達損傷的結果。華領醫藥Dorzagliatin修復GK功能的表達損傷，重塑人體血糖穩態，從根本上治療糖尿病，開啟了人類對抗糖尿病的新紀元。

開放式創新的商業模式是什麼？

從羅氏到華領，要想全力打造中國的首創新藥，擺在陳力面前的，不只有身份的轉變，還有一切從頭開始的挑戰。和跨國公司相比，華領不可能像羅氏有這麼廣泛的資源來做支撐。要做出「引領」的效果，怎麼辦？為此，陳力採取了更為開放的「中西合璧、聯合創新」的藥物研發模式。

這種研發模式實際上源於西方工業革命到後期資訊革命的發展過程。80年代，資本市場興起，不少頂尖院校的科學家介入到由資本創立的生物技術公司，使得這些公司直接完成了把科學概念變成生物技術，最終轉化成產品的過程。在這種大的環境條件下，很多的跨國公司把他們的研發得以擴大化。其邏輯可歸納為內部研發、同時依託外部的研發進行合作開發。

2004年羅氏在中國建立研發中心就採取了這種模式，並與早期的CRO公司，諸如藥明康德、泰格醫藥進行過合作。「華領醫藥的建設實際上是在這個模式的基礎上，同時也是在中國生物醫藥創新的大生態環境不斷優化的情況下，採用了中西合璧的聯合創新模式。」

什麼是全球頂尖「絕地武士」顧問團隊？

除了實力雄厚的研發團隊，華領醫藥背後還有令業內豔羨的豪華顧問團，陳力將其稱為Jedi Council（絕地武士團理事會）。據悉，Christopher Walsh、John Baldwin、Ben Shapiro、James Macdonald、Catherin Strader等五位華領的顧問專家，過去曾經研發過的新藥超過30種，曾經參與過的新藥研發項目更是

不計其數，他們非常瞭解候選分子藥物的優劣，以及甄選臨床前藥物的標準。

其中哈佛醫學院終身教授Christopher Walsh教授，亦為Dana-Farber癌症研究所的前任CEO，在篩選分子藥物方面可提供專業意見；全球領先的藥物化學家John Baldwin，曾在默克主導研發出五種新藥，如今仍然在市場銷售。

上文提及，《柳葉刀》發表Dorzagliatin II期研究成果後，全球糖尿病領域泰斗曾提出著名的糖尿病病理生理機制「八重奏」的美國專家Ralph A.DeFronzo主動聯繫到陳力博士，並且於2019年2月11日欣然接受華領醫藥聘請，成為其全球高級科學顧問。

「能夠與華領醫藥合作並研究Dorzagliatin對於改善2型糖尿病患者的胰島β細胞功能和血糖控制的能力是我的榮幸。」Ralph DeFronzo博士當時表示，「我對能夠獲得這樣的機會而感到興奮，我不僅可以參與研究已進入III期臨床研究的葡萄糖激酶啟動劑，也有幸能與志同道合的中國專家學者們合作。我很期待與華領醫藥一起合作研究Dorzagliatin的作用機理，針對其改善胰島β細胞功能和2型糖尿病的病理生理異常，恢復血糖正常以及預防2型糖尿病晚期併發症的潛力，探索Dorzagliatin控制具有十分複雜發病機制的2型糖尿病發生和發展的機制。」

DeFronzo博士目前是德克薩斯大學健康科學中心糖尿病科教授兼部門主任，德克薩斯糖尿病研究所副主任。他對糖尿病醫學領域的幾個重要里程碑都做出了貢獻，其中包括領導和參與美國二甲雙胍的開發和FDA在1995年對其批准上市。後來，他發現了一種以針對腎臟葡萄糖重吸收作用為靶點的新的糖尿病治療方法，從而促成了SGLT-2抑制劑類藥物的開發和批准。他曾獲得多項著名獎項，包括美國糖尿病協會(ADA)的Lilly獎（1987年），加拿大糖尿病協會的Banting Lectureship獎 (1988)， ADA 的 Albert Renold 獎（2002 年），Novartis獎（2003年），ADA的Banting獎（2008年）和Harold Hamm國際獎（2018年）。DeFronzo博士還在同行評審的醫學期刊上發表了800多篇文章。



糖尿病領域學界泰斗、華領醫藥全球高級科學顧問Defronzo教授。

陳力認為，顧問團為華領醫藥帶來更廣闊的資源和智慧，「我們出來打仗，他們就是Jedi Council（絕地武士團理事會），他們幫我們觀察外邊的環境條件，然後在重大的問題上對我們予以支持和判斷。」

除了學術界，華領醫藥更獲得全球投資者追捧。2018年9月14日，華領醫藥正式在港交所掛牌上市，憑藉83名員工，撐起當時逾87億港幣市值。公司投資者陣容包括國際頂級風投Arch Venture、貝萊德集團、通和毓承等，甚至還包括了馬雲和蔡崇信持有的Blue Pool，可謂星光熠熠。

如何不懼挑戰嚴格把控品質？

「要想保證創新藥的夢想能夠實現，我們必須得有