

中国医药产业新药研发能力研究

Research on R&D Capability of New Drugs in Chinese Pharmaceutical Industry

赵娜娜, 孙利华*

ZHAO Nana¹, SUN Lihua*

(沈阳药科大学工商管理学院, 辽宁沈阳 110016)

(School of Business Administration, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016)

摘要: 采用文献研究和对比分析等方法, 在分析我国新药研发现状的基础上, 深入剖析制约我国新药研发能力提升的主要因素。与发达国家相比, 我国新药研发能力较弱, 创新药水平较低。主要原因有研发资金短缺、医药创新人才短缺、医药企业整体规模偏小且产业集中度较低、新药研发的政策环境有待完善, 药企尚未真正成为新药研发主体, 建议我国须完善投融资体系, 增大新药研发的资金投入, 加强医药创新人才队伍建设, 提高产业集中度和规模效应, 优化新药研发的政策环境, 建立健全医药企业创新体系, 从而提升我国新药研发能力。

关键词: 新药研发现状; 影响因素; 对策与建议

中图分类号: R95 **文献标志码:** C **文章编号:** 1001-8255(2018)09-1321-06

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.09.018

医药产业是关系国计民生和人民健康的高技术产业, 新药研发更是促进其健康发展的驱动力。本文介绍了我国新药研发现状, 并针对我国实际情况进行思考, 提出建议, 从而为推动我国创新药物研发提供参考。

1 中国新药研发现状

近年来, 我国在“重大新药创制”等一系列措施的推动下, 新药研发领域取得了令人瞩目的成绩。例如, “十二五”期间, 药物国际专利申请由756项上升到968项; 进入临床阶段的创新药从21个增长到269个, 2015年在研化合物数量达到656个^[1]。埃克替尼、阿帕替尼、西达本胺、康柏西普等15个1类创新药获批生产^[2]。然而, 我国的创新药水平与世界领先国家相比还存在一定的差距。主要体现在以下几个方面。①我国新药数量较少。

我国是仿制药生产大国, 仿制药市场份额达97%。2015年我国新批药物数量297个, 但1.1类新药数量仅为9个, 同期美国共有45个新药(新分子实体和新生物药)上市^[3]。②我国已上市的新药原创性不足, 且尚未充分进入国际市场。由于研发能力薄弱, 我国目前上市和在研的新药绝大多数是在已知药物靶点和作用机制上的改进, 即渐进性创新。与之相比, 美国2012—2014年批准的66个新分子实体中, 近一半是基于新靶点或技术平台的突破性创新。我国2007—2015年首发上市的19个1.1类化药新药中, 还未出现在国外上市的新药, 仅有3个品种处于临床试验阶段, 缺乏真正意义上的“全球新”药物。相比之下, 在美国首发上市的创新药中, 高达85%的新药在欧洲或日本获批, 日本首发上市的创新药在国际市场获批的比例也达到了25%^[1]。③我国上市新药效益低。2015年全球创新药的市场规模近6000亿美元, 但我国仅占了不足100亿美元的市场, 其中在我国首次获批上市的19个创新药品贡献不到5亿美元, 且销售回报全部来自中国市场。

2 制约中国新药研发能力提升的原因分析

要提高我国新药研发能力, 找出影响因素是关

收稿日期: 2017-12-14

作者简介: 赵娜娜(1990—), 女, 硕士研究生, 专业方向: 医药政策与管理。

Tel: 18809829254

E-mail: z_nana1314@163.com

通信联系人: 孙利华(1963—), 女, 教授, 博士生导师, 从事药物经济学与医药政策、医药领域投资效益与管理的研究。

Tel: 024-23986553

键。笔者研读相关文献和著作,发现影响新药研发能力的主要因素有研发资金投入、研发人员的数量及素质、产业结构、政策环境等,本文从这些因素切入,结合我国国情,并通过国内外对比,发现制约我国新药研发能力提升的主要因素有研发资金短缺、医药创新人才缺乏、医药企业规模小且产业集中度低、新药研发的政策环境有待改善、药企尚未真正成为新药研发的主体,具体分析如下。

2.1 研发资金短缺

新药研发是医药创新的核心内容,其“三高一长”的特点决定了持续充盈的研发投入对药品创新具有极其关键的作用。R&D经费投入强度是衡量一个产业技术开发能力的主要指标,它反映了一个产业对创新活动的投资力度。根据经济合作开发组织(OECD)的界定,R&D投资强度通常是指R&D经费占总产值、主营业务收入或工业增加值的比重^[4]。考虑到数据的国际可比性和可操作性,本文采用R&D经费占主营业务收入的比重作为R&D投资力度的指标。国际上新药研发费用大约需要5亿至10亿美元,R&D经费投入强度为15%~18%^[5]。然而,据国研网统计,近几年我国医药行业R&D经费投入强度仅为1%~2%,远远低于国外平均水平。此外,由表1可见(数据来源:中国医药工业信息中心,中国新药研发监测数据库CPM),2016年中国医药工业百强研发10强企业的平均研发强度不足10%。而全球制药前10强企业的研发强度平均达到20%。综上所述,我国医药研发投入有限,无法满足新药研发“高投入”的客观要求,成为制约我国医药产业创新升级的瓶颈之一。究其深层次原因如下:①企业盈利水平低。由于我国医药行业起步较晚,目前制药企业存在规模小、集中度低、产值小等特点,多从事仿制药的简单再生产,低水平重复建设现象严重,加之药品市场需求的相对刚性的客观现实,使得有限的利润被过多的企业所分散,导致企业盈利水平较低,缺乏必要的新药研发资本积累,难以投入巨大的人力、物力、财力研发新产品。②融资难。首先,我国多数制药企业由于规模较小、实力较弱、研发风险较大等原因,

难以获得银行贷款或贷款额度较小。再者,我国风险投资机制不健全、资本市场不规范,导致企业融资渠道单一,融资成本较高,难以吸引到风险投资、天使基金、种子基金等的资金投入。

表1 2016年全球制药前10强企业和中国医药工业百强研发10强企业的研发投入强度比较

Tab.1 A Comparison of R&D Investment Intensity between Top 10 Global Pharmaceutical Companies and Top 10 Companies in Top 100 Chinese Pharmaceutical Industry Enterprises in 2016

全球制药企业	研发投入强度 ¹⁾ /%	中国企业	研发投入强度 ¹⁾ /%
辉瑞	17.8	恒瑞医药	10.1
诺华	19.9	正大天晴	10.9
罗氏	21.8	先声药业	8.1
默沙东	18.8	浙江华海	8.5
赛诺菲	16.2	江苏豪森	7.8
吉利德	9.4	山东罗欣	5.5
强生	22.8	齐鲁制药	5.1
葛兰素史克	17.5	绿叶制药	5.4
阿斯利康	24.1	浙江海正	9.4
艾伯维	15.9	丽珠医药	6

注: ¹⁾ 研发投入强度 = 研发经费投入 / 主营业务收入 × 100%

2.2 医药创新人才短缺

创新人才是新药研发的技术保证,也是提高医药产业国际竞争力的核心要素。2014年,我国制药业从业人员年平均人数约为216万人,其中R&D人员数为18万人,占比仅为8%,其中研究人员[即具备中级以上职称或博士学位(学位)的R&D人员]为5.4万人,占R&D人员总数的3%(数据来源:2015年中国高技术产业统计年鉴)。然而发达国家医药企业研发人员占从业人员的比例均不低于30%^[6]。此外,在学术界,虽然我国通过实施高端科研人才计划,每年由本土培养的科学与工程领域的博士超过3万人,国家也通过“千人计划”等项目引进了一批海外从事新药研发的高层次人才,但是能够引领突破性创新的人才数量有限,多数科研人员所从事的研究原创性不足,难以推动有深远影响的创新活动。在医药工业界,由于创新药的研发历史较短,缺乏具有药物研发成功纪录的创新人才。海归人才通常也只是新药研发中某一环节的专家,缺乏端到端完整的创新药研发的成功经验^[1]。综上

可见,国内高端技术创新人才短缺制约着我国新药研发能力的提升。

2.3 医药企业整体规模偏小,且产业集中度较低

新药研发具有较大的不确定性,规模较大的企业在新药研发方面具有资源优势,有较多的资本投入,而规模较小的医药企业在研发、生产和营销环节,由于多种条件限制而缺乏规模经济性^[7]。目前我国医药行业进入门槛较低,且市场退出机制不健全。随着医药市场的增长,医药生产企业逐年增多,据米内网统计,截至2015年,我国制药企业数量达6121家,但年销售额过10亿的只有489家,其数量还不到医药企业的8%。而且我国医药企业多、小、散、乱的问题突出,市场集中度较低,市场竞争优势不明显,还未形成规模经济。据中国医药产业信息网公布,2005年国内医药工业百强企业的市场集中度为36%,到2013年市场集中度提升到45%,相比之下,全球百强药企的市场集中度超过80%。由于难以形成规模经济和范围经济,导致资源被分散使用,企业间过度竞争,利润率不高,反过来制约了企业对新药研发的投入。

2.4 新药研发的政策环境有待改善

近年来,中国逐步重视医药行业结构调整和产业转型升级,对新药研发的政策支持和引导力度也逐步加大。然而,制约医药创新的政策“瓶颈”仍然存在,使得企业新药研发的积极性受到影响。①新药审批时间长是制约新药创制的主要原因之一,一款新药从研发到上市中间需经历两次审批过程,即新药临床试验审批和新药生产审批,耗时一般为2~5年,甚至更久。而欧美发达国家,新药审评速度远远快于我国,以美国为例,申请人提交新药研究申请材料30天后,若审评中心未提供任何意见,即可开始临床试验,新药申请的标准审评时间为10个月,优先审评时间仅为6个月^[8]。②新药进国家医保目录难。《2016年国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险目录调整工作方案(征求意见稿)》明确提出医保目录2年调整一次,缩短了创新药进入医保目录的周期。然而,医保目录药品遴选方式有待改善。虽然近年来相关政策提及了“建立医保

经办机构与药品供应商之间的谈判机制”,但国家层面并未出台相应的谈判标准及配套措施,只有个别省份进行了药品谈判机制的探索,整体仍以专家评审的药物遴选方式为主,且创新药与仿制药的遴选程序、遴选标准与遴选专家并无差异,不利于创新药进入医保目录^[9]。根据国家现行政策,新药在纳入医保目录之前,也需得到超过2年的临床使用。此外,医保部门为控制医保费用,往往会限制价格高的新药进入医保目录,无法进入医保目录的创新药市场推广会受到限制,使得企业不愿从事创新药物的研发。③药品集中采购政策阻碍新药快速占领市场。目前各省的采购流程缺乏统一规范,采购周期不规律且漫长,大部分新药上市3年后仅在不到一半的省份进入公立医院集中采购目录^[1]。此外,以价格作为主要评价标准的招标体系也限制了创新药进入采购目录。一些地方在药品招标采购中“唯低价是取”,相比仿制药,创新药缺乏价格优势,往往被排除在采购目录外,无法快速占领市场。④药品知识产权保护制度有待完善。目前我国建立的与药品知识产权保护相关的法律法规在立法层面上基本与国际接轨,但是有些法规仍缺乏系统性和一致性,具体条款有待完善。例如,在专利申请方面,专利批准范围狭窄,《人类遗传资源管理条例》提出对中外合作的涉及人类遗传资源的临床试验进行行政审批与知识产权所有权保护,这与《专利法》中的相关规定矛盾;同时,药品专利链接制度和数据保护制度基本停留在理论层面,实际操作和执行过程中存在诸多问题,不能对知识产权进行有效保护^[1]。

2.5 医药企业尚未真正成为新药研发主体

2006年,《医药行业“十一五”发展指导意见》明确企业应成为医药技术创新的主体。但是,我国医药工业的创新体系尚不健全,企业尚未真正成为创新主体。我国目前新药研发的主要工作仍然集中在科研机构 and 高等院校,截至2014年,中国制药工业企业7108家,拥有研发机构的企业数仅为1999家,所占比例约为28%^[6]。尽管部分制药企业采取与外部科研机构 and 高校合作的研发模式,但

是由于彼此研发目标存在差异,企业对项目的可控性较差,科研机构的市场导向意识相对薄弱,导致部分合作协议落实不全面、合作项目进展较为迟缓。此外,由于新药研发的不确定性,高投入可能得不到高产出。近年来,由于开发难度大、周期长,新产品的生命周期越来越短,使得R&D费用大幅攀升。据最新报道,一个新化合物从研发到上市所需费用近14亿美元,再加上新药研发不到10%的成功率,则每个上市新药研发成本近26亿美元^[10]。再加上我国医药企业市场化时间短、创新能力先天积累不足、创新保护不力等原因,导致我国医药企业大多安于现状,不愿做过多的创新投入,使得产品更新换代和技术升级都比较慢,关键性技术没有突破,造成我国原研药缺乏、仿制药过多。这种状况导致市场竞争的进一步恶化,使企业无法步入良性发展的轨道,从而限制了医药产业的健康发展。

3 提高中国新药研发能力的对策建议

3.1 完善投融资体系,增大新药研发的资金投入

我国医药研发资金不足是制约新药研发创新的瓶颈,要解决这一问题不仅要关注资金投入情况,还应与之相关的各个方面和环节进行全面分析,综合思考,以系统论的思想研究解决方案。

(1) 拓宽融资渠道,建立完善的投融资体系。首先,加快建设完善多元化、多渠道的创新投资体系。做到企业为主体、政府投入引导、银行贷款支撑、社会集资和引进外资相结合^[11],为研发提供充足的资金。其次,完善我国融资领域的法律法规,为医药企业融资创造和谐的环境。再者,加强企业信用监管机制。完善相应的信用制度,加大对违反信用制度的处罚力度。此外,应建立健全信息服务体系。着力解决企业研发融资过程中面临的信息不对称和相关信息不足等突出问题。最后,医药企业自身需增强资金管理和风险防范意识,加强资金管理,恰到好处地利用现有资金。(2) 政府应为企业的新药研发活动提供税收、金融、财政等方面的优惠政策;且增加新药创制的资金投入,并调整投资方向,加强政府投资的“杠杆效应”。在基础研究方面,成立以市场机制运作的“种子基金”,

引导社会资本设立医药领域创业投资基金、股权投资基金,支持早期研发项目实施和创新型企业成长。同时,及时公布基金的使用情况和研发项目的进展情况,加强科研资金管理的专业化和透明度。在应用研究方面,政府也需提供一定的启动资金,调动医疗机构在医药创新上的积极性,提高新药临床研究水平,促进科技成果转化和应用。(3) 制药企业需改变“重营销,轻研发”的经营理念,增强新药创制的风险投资意识,通过多种渠道筹集研发资金,同时做好新药研发前期的市场调研工作,以市场为导向进行新药研发,满足临床需求,进而提高创新药品的盈利能力。

3.2 加强医药创新人才队伍建设

医药产业是技术先导型和知识密集型产业。要使我国由“医药大国”转变成“医药强国”,加强人才队伍建设是关键。首先,开发多元化的创新教育。政府应制定医药人才培养的中长期规划,加强高校、研究所与企业联合培养博士、硕士以及发展医药产业所需的各类专业人才,并且为博士后从事医药研发提供良好的条件保障。同时加强应用型人才的培养,关注企业用人实际,使高校人才培养和企业用人需求紧密结合,锻炼出大批实战型专业人才。加强从业人员的继续教育,健全医药从业人员继续教育体系,不断提高在职医药从业人员的知识技能水平。其次,实行开放的人才引进政策、拓宽人才引进渠道,并且,设立海外研发机构,加强与国外高校和研究机构之间的科研合作等,利用当地医药创新人才为医药研发服务。打造“一带一路”医药创新人才智库,搭建创新创业人才跨界平台。此外,完善高校、科研机构创新人才向企业流动机制,并建立严格的考核、约束和退出机制,充分调动科技人员从事医药创新的主动性和积极性。尤其注重对制药企业管理者的激励,其作为创新活动的决策者、组织者、协调者,对新药研发的开展起着至关重要的作用。

3.3 以研发为中心提高产业集中度,推动医药企业战略性重组

医药产业是知识密集型产业,创新生产力决定

着医药产业持续健康发展。因此医药产业集中度的提高, 需要以药品研发为核心, 提高其创新生产力, 获得规模效应。政府应提高医药产业的进入壁垒, 严格准入条件、技术标准、质量标准、环境标准、资金标准, 抑制低水平重复建设。同时建立健全市场退出机制, 在优胜劣汰的市场作用下, 使优势企业强强联合, 弱势企业或转型或自动退出市场, 从而形成规模优势。此外, 鼓励医药企业以资产为纽带, 通过兼并、参股、联合等方式进行战略性重组, 建立具有国际竞争力的大型医药集团。建立新药研发中心, 针对高发疾病和重大疑难疾病开展新药研发。在立足本国市场的同时, 鼓励企业进军国际市场。

3.4 优化新药研发的政策环境

医药行业是一个受政策影响较大的行业, 我国需进一步改善与新药研发有关的政策法规, 增强对医药创新体系的调控。(1) 完善新药审评制度, 加快新药注册。首先, 我国可借鉴美国特定药品的快速审评制度, 根据药物的创新程度灵活使用优先审批机制。其次, 加强审评队伍建设, 构建系统的能力培养和提升体系、合理的薪酬体系, 培养和吸引高水平的技术审评人员。再者, 完善药品上市许可人持有制度和临床试验注册申报的配套监管措施, 辅助申请人由研发人员向管理人员的职能转变, 明确主体责任。最后, 建立分类审评机制, 以临床需求为导向鼓励新药创制, 采取宽进严出的原则, 对新药、仿制药、生物类似物等分类审评, 避免仿制药申报过多而耽误新药的审批。(2) 改善创新药物医保目录遴选方式, 完善谈判机制。考虑到创新药临床效果较好、价格较高等特点, 可采取“药物经济学+价格谈判”的方式, 即首先采用药物经济学模型选出性价比较高的创新药, 然后相关部门再与生产企业进行谈判, 协商出合适的风险共担方案。其次, 依据“十三五规划”等相关政策, 适当增加创新产品进入医保目录, 对于上市1年且疗效显著的国家重大需求和临床急需的创新药、首仿及高水平仿制药, 可开辟绿色通道进行评估, 推动创新产品尽早进入基本药物目录和医保目录。此外, 逐步

建立“动态调整机制”, 实现新旧药物“优胜劣汰”。

(3) 完善药品集中招标采购机制。首先, 统一国内的药品招标模式, 制定出适应我国当前形势的集中采购实施细则, 指导各省进行药品招标采购。其次, 优化谈判采购的流程, 加快省级挂网和备案采购进度, 加快创新药进入采购目录。再者, 建议在药品招标过程中, 构建科学合理的药品评价体系。对于具有垄断地位的创新药、专利药, 建议提供药物经济学的研究证据, 将性价比较高的新药纳入采购目录, 并按国家规定给予较高的采购价格, 提升创新药品的市场地位, 鼓励药品创新。(4) 完善知识产权保护制度。首先, 知识产权局可在一定条件下适当扩大申请范围; 并且修改《人类遗传资源管理条例》中与《专利法》相悖的相关规定。其次, 推进数据保护制度的执行: 为了鼓励新药研发, 需明确数据保护的适用范围, 对于化学药品, 可将受数据保护的“新型化学成分”明确规定为1类和5.1类化学药, 同时, 将数据保护的适用范围扩大至生物药, 涵盖1类和7类治疗性生物药; 同时完善药品信息公示平台, 及时公示药品注册、数据保护等相关信息。最后, 通过搭建透明全面的药物信息平台, 建立专利声明分类制度及专利侵权可诉机制, 完善专利链接制度。

3.5 建立健全医药企业创新体系

我国应完善政产学研协同创新体系, 优化我国新药研发体制, 为医药企业创新提供良好的环境。首先, 国家在筛选、设定新药创制专项、科技攻关等重大课题时, 要充分考虑企业的需要和市场的竞争, 使企业在落实市场导向的研发创新时更具发言权。其次, 政府部门须加大协调力度, 做好“药品创新接力工程”, 即“基础研究-应用研究-中试放大-产业化-市场化”, 继续加大“重大新药创制”项目的扶持力度, 突破一批药物创制关键技术和生产工艺, 完善生物制药和中药现代化技术平台。再者, 推动建设全国性和区域性新药创制产、学、研联盟, 搭建技术交流与合作平台, 促进各研发环节资源的整合, 加强对重大疾病防治技术和新药研制关键技术的研究, 建立符合新药研发特点的投入、

收益、风险分担机制。此外，加强医药研发数据和公共资源平台建设，实现数据和资源开放共享，为全行业医药研发提供服务。最后，提高研发标准，鼓励企业积极参与国际合作，同时引导和扶持有特色的中小企业开展技术创新，培育医药创新的重要力量。

参考文献：

- [1] 桑国卫, 陈凯先, 王越, 等. 构建可持续发展的中国医药创新生态系统[R]. 北京: 中国医药企业管理协会, 2016-10.
- [2] 《医药工业发展规划指南》(工信部联规[2016]350号)[EB/OL]. [2016-11-07]. <http://www.miit.gov.cn/n1146295/n1652858/n1652930/n3757016/c5343499/content.html>
- [3] 医药经济报: 中美日获批新药比较[EB/OL]. [2016-02-15]. http://www.yyjbb.com/html/2016-02/15/content_234789.htm
- [4] 孙燕, 孙利华. 我国医药研发投入存在的问题及对策[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(24): 2226-2230.
- [5] 多家药企研发费用投入占比不足1%, 新药不新现象严重[EB/OL]. [2016-02-17]. http://news.xinhuanet.com/fortune/2016-02/17/c_128726347.htm
- [6] 尤璐, 冯国忠. 我国医药制造业技术创新现状[J]. 中国医药技术经济与管理, 2014, (2): 68-71.
- [7] 施伯琰. 我国医药产业技术创新理论研究及战略选择[D]. 沈阳: 沈阳药科大学博士学位论文, 2007.
- [8] 匡李聪, 冯国忠. 我国制药企业技术创新制约因素及对策分析[J]. 现代商贸工业, 2015, 36(7): 1-2.
- [9] 徐伟, 白婕. 我国创新药物国家医保目录准入情况研究[J]. 中国药房, 2016, 27(33): 4609-4612.
- [10] DIMASI J A, GRABOWSKI H G, HANSEN R W. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs [J]. *J Health Econ*, 2016, 47: 20.
- [11] 杨希, 邱家学. 我国医药企业技术创新分析[J]. 现代商贸工业, 2012, (12): 4-5.

P49-46 可用于粉末直接压片和干法制粒的新型脆性材料——枸橼酸钙 HAGELSTEIN V 等 [*Drug Dev Ind Pharm*, 2018, 44(10): 1631]

本试验对可用于粉末直接压片和干法制粒的新型脆性材料(枸橼酸钙, TCC)的压缩性能进行了表征。分别采用 TCC 和其他一些常用填充剂(微晶纤维素、乳糖和淀粉), 以直接压片法制备片剂, 并进行压缩性能试验, 包括 Heckel 分析、(压片)速度依赖性和润滑剂敏感性试验。采用碾压实技术对 TCC 进行干法制粒, 首先用只需少量辅料的压块法进行模拟, 然后在碾压机上进行重现性试验。扫描电镜观测结果表明, TCC 粉末为由低微米级到亚微米级的板状小块组成的巨大团聚体, 具

有良好的流动性(Hausner 比和卡尔指数为 1.11 和 10.0)。尽管 Heckel 分析结果确证了 TCC 具有脆性变形机制, 但在 400 MPa 压力下 TCC 的机械强度高达 11 MPa, 并具有较低的固相率(0.85)。同时, 试验中未观察到 TCC 具有速度和润滑剂敏感性; 采用 TCC 压制的片剂崩解时间短。TCC 片几乎不受再压缩过程的影响: 用碾压法制备的干颗粒再压缩后只有轻微的抗张强度损失(1~2 MPa)。与塑性变形材料相比, 脆性材料制备的片剂机械强度较差。然而, 具有较高可压性且能在再压缩期间维持高可压性的脆性材料, 有望作为粉末直接压片工艺中常用辅料微晶纤维素的替代品。

[王盈 编译]