

浅析药物创新体系初步建立和中国医药企业创新进展



柴慧婷, 王志锋

北京大学公共卫生学院(北京 100191)

【摘要】 医药产业是资本和知识密集型产业,其国际竞争力和可持续发展必须建立在完备的国家药物创新体系之上。与此同时,明确医药企业作为药物研发和生产的定位,提高研发实力和增加创新投入,才能真正推动国家新药创新体系的发展。该文综述分析了中国药物创新体系的发展历程及医药企业创新在这个过程中定位,从“重大新药创制”科技重大专项实施前后审视医药企业创新能力和定位的变化;从中国药物创新体系建设和现状来看,中国医药企业虽然有了较大的发展,但在药物创新水平方面与国际领先制药企业仍存在较大的差距。

【关键词】 国家药物创新体系;医药企业创新;医药企业的定位;新药专项

医药创新环境和医药企业的创新能力是一个国家新药创新可持续性发展的重要保障。医药产业具有创新链长、创新周期长、风险大和投入大的特征^[1],如何引导企业从传统的仿制和工艺创新为主向原始创新转变,激发中国大型医药企业的创新能力,加快中小型医药企业的发展,推动医药产业转型,提高医药企业在新药创新体系中的地位,并充分发挥创新主体的功能已经成为国家医药产业政策改革的重点方向之一。

医药产业是知识和技术密集型产业,其持续发展必须建立在强大的知识创新和系统集成能力之上,因此,国家药物创新体系的建立和水平的提升对于中国医药产业的发展至关重要。国家创新体系(national innovation system)最早由弗瑞曼于1987年提出,他认为国家创新体系应该是一个由公共和私人机构组成的机构网络,他们的活动或者相互交流导致原创性的发现、提升、改进和传播新技术。这里的机构包括私人或国有企业、大学、公共科研机构以及个人^[2]。与此相对应,国家药物创新体系是指支撑和服务于创新药物的研发和生产而形成的机构网络,这里的机构同样包含了新药研发相关的私人或国有企业、大学、公共科研机构以及个人^[3]。

科技创新是从“技术开发”到“成果转化”再到“产业化”的复杂过程,根据药物创新特征可

以将参与药物创新的单位划分为基础研究机构(原始创新)、转化研究机构(应用与开发)、生产与工艺开发机构(生产与制备)、临床前研究机构(质量与安全性研究)、临床研究机构(安全性与有效性评价)、评审与许可机构(卫生与药品监管部门)、新药研发的服务与外包机构、金融与风险投资机构等。在这些机构中,医药企业已逐步成为新药研发的主体^[4],在创新体系中起到至关重要的作用。药物创新结果是以药品制剂的形式来满足临床需求,因此,医药企业在医药创新体系中的自身定位和角色将深刻影响国家药物创新体系的建设和发展。

1 中国医药企业与外国医药企业的创新对比

中国创新药物研发模式与发达国家有很大的不同^[5]。发达国家是由企业为主导、与科研院所及高校密切合作开展创新药物研究开发。国际医药企业作为药物创新的主体地位并非是天生的,更不是由于国家将产业化基金大量投入到企业中形成的,而是在长期的医药工业发展过程中,通过加强知识产权保护和给予创新药品更多的获得市场回报机会等方式推动了企业热衷于药物创新研究。中国很多企业没有自身独立的研发机构,且研发投入占国内生产总值(gross domestic product, GDP)的比重低、研发投入的短期化行为是造成其在国际竞争中处于弱势的主要原因。中国医药企业长期局限于仿制药的工艺开发和产品生产,除了产品利润率低之外,缺乏药物创新经验和风险意识,以及对知识产权保护和创新优惠政策推动的内在动

力。我国医药企业“小而多”的格局不具有规模优势,也不利于企业创新^[6]。此外,科研院所和大学的经费投入与收益分配机制问题也是重要原因之一^[7]。成果转化的差距也尤为显著,目前我国的科技成果转化率仅为10%~30%,远低于发达国家40%~70%的水平^[1,8-9],且成果转化效率低下^[10]。为转变这一现状,我国自2015年起相继修订、出台《中华人民共和国促进科技成果转化法》《实施促进科技成果转化法的若干规定》《促进科技成果转化转移行动方案》,从修订法律条款、制定配套细则、部署具体任务的对科技成果转化从政策层面进行引导。

从长远来看,中国医药企业尤其是具有一定规模的医药企业必须明确自身在药物创新方面的定位,在国家鼓励创新的良好政策环境下,转变思路,重新定位自身在国家新药创新体系中的功能,逐步从仿制药品为主向仿创结合转变,以成果转移转化为目标,最终转型为以自主创新为主,努力成为参与全球竞争的世界级医药企业。

2 中国药物创新体系的发展历程

改革开放以来,为了解决全民健康和用药问题,中国一直高度重视创新药物和临床亟需药品的研发。“九五”计划开始就设置了相关的行业专项进行中国药物创新体系的支持和建设,进行了初步的探索。在“十五”到“十一五”期间,国家又通过科技部“973”和“863”重大计划对新药研发进行了重点支持,使药物创新基本面得到较大拓展。2008年中国“重大新药创制”国家科技重大专项(以下简称“新药专项”)启动,针对新药研发链上重点环节分类支持了多个新药研发骨干机构,如中国科学院上海药物所、中国医学科学院药物研究所、军事医学科学院毒物药物研究所、第四军医大学、四川大学、中国药科大学等;此外,还布署了超过100个新药研发共性关键技术单元平台,20多家临床前药物安全评价机构和几十家新药临床研究机构,并支持了多个医药园区和产业联盟。与此同时,医药领域从国外引进大量的各类高层次人才,仅中共中央组织部“千人计划”专家就超过150位之多,中国药物创新体系初步形成。药物创新体系发展依托于创新药物研发相关的基础研究和产品研发。在中国药物创新体系的支撑下,近15年中国医药产业创新正呈现强劲的增长势头^[11]。

以协同创新的方式促进创新主体间深度合作,

促进人才、信息、知识等创新要素的合理流动,产生放大的非线性效用^[11]。中国创新体系的初步形成,极大地促进了创新研发投入的产出。从创新成果来看,中国在多个创新指标上(发表在生命科学高质量期刊上的文章数量,医药获批专利数量,进入临床阶段的新分子实体个数,以及在研新分子实体数量)均有很快的增长^[12]。中国发表在生命科学高质量期刊上的文章数量从2012年的4000余篇增加到2015年的6500余篇,仅次于美国;药物国际专利申请也从2011年的756项上升到2015年的968项^[13]。在品种创新方面,进入临床阶段的创新药从2011年的21个增长到2015年的69个,在研先导化合物数量达到656个,预示着未来几年强劲的发展势头^[14-16]。

3 中国医药企业在国家药物创新体系中的定位

近年来中国医药产业发展迅速,以科技创新和研发产业为核心的研发经济在中国发展新经济培育新动能中起到越来越重要的作用,而由此衍生的“科技金融”则是激发该过程创新活力、增强创新动力的重中之重。以2008年-2015年为例,中国医药工业生产总值年均增幅约21.24%,约是GDP增长速度的2.39倍。2014年医药工业总产值已经占中国GDP的4.01%,2015年规模以上企业实现主营业务收入约2.69万亿元人民币,实现利润总额2768亿元人民币。“十二五”期间平均年利润增速达到14.5%,居全国工业各行业前列(工信部和医药工业信息中心,2015)。但与发达国家相比,中国医药工业占GDP的比重仍明显偏低。2012年,美国健康产业占GDP的比重已经达到16.9%,而同期中国仅约占5.2%^[17]。尤其是在全球创新药市场里,美国独占55%的份额,而2012年中国仅占3%左右^[18-19]。

中国医药企业的特点是数量多、规模小。截至2015年,全国医药企业总数超4000家,但主营收入超百亿元人民币的仅有16家。从研发人才来看,在中国,药物原始创新的高端人才绝大部分都聚集在大学和科研机构中,企业研发中心高端人才的数量较少。与此同时,中国医药企业创新能力明显不足,与发达国家医药行业相比,中国已上市药物的创新性较低,这也是和中国医药企业的规模以及发展水平相关的^[20-21]。

从资金的投入方面,存在着企业对于药物创新方面的投入严重不足的问题。以2015年为例,中

国规模医药企业研发费用占同期主营收入的 4% 左右,国内医药企业研发投入前 10 强的平均研发费用投入占主营收入 9.7%^[22]。而同期国际前 10 位制药公司的研发投入比例是 21.5%,投入的总金额上更是与国际制药巨头无法比拟(仅有 1.03%)。2015 年美国本土前七大制药企业的研发经费投入合计高达 353 亿美元,超过美国生命科学主要资助方美国国立卫生研究院的年度总经费 53 亿美元。与此同时,中国本土投入前 10 名的医药企业投入的总研发费用却不到国家投入的 50%,其中企业投入约 44 亿元人民币,国家生命科学与医学经费投入约 131 亿元人民币。在预算投入领域方面,中国医药企业的大部分研发投入集中在已上市药物的同类药物开发(me too)、生物类似药和仿制药的工艺开发上,原始创新投入所占比重极低。

因此,虽然中国医药企业在药物创新方面有了长足的进步,但中国药物创新的主要力量还是集中在大学和科研院所,国家依然是药物创新投入的主体,大学和科研院所仍是药物创新的中坚力量。中国医药企业不应该仅仅满足于仿制药的定位,而是应该过渡到“创仿结合”,最终到创新为主的定位。要达到上述目标,医药企业在创新能力和研发投入上亟待加强,需要充分释放企业活力,聚集高精尖人才等方面成为医药创新投入的主体,转变中国医药企业在国家药物创新体系中的定位。

4 新药专项在中国药物创新体系中的作用

中国市场经济是由改革开放后从计划经济转变而来,虽然改革开放近 40 年来,中国经济获得了飞速发展,经济总量已经达到世界第二,但是人均生产总值和经济增长模式方面与发达国家尚存在较大差距。

为了建立符合中国国情的国家新药创新体系,并逐步培养中国医药企业创新能力和推动其成为新药创新的主体,国家在 2008 年开始实施新药专项项目^[23]。在新药专项的推动下,目前中国新药研发主体已经由以前的科研院所和大学为主导演变成科研院所、大学、医药企业和中小生物医药技术公司联合构成。近年来,以民营企业为代表的新兴医药企业如先声药业、恒瑞医药等发展迅速,加大研发投入和参照国际医药企业的研发机制与模式,综合创新能力提高显著,产品和技术成果层出不穷。大型国有企业如石药集团、上药集团等也开始加大了体制改革力度,加强研发投入和自身研发机构的建设。医药企业作为技术创新主体地位开始

逐步显现出来。在“十二五”期间,医药企业承担专项的项目数已经超过新药专项总项目的 50%,以科研院所的源头创新与医药企业技术创新相结合具有中国特色的药物创新体系构架正在形成^[24]。

与此同时,一部分中国规模医药企业依然墨守成规,坚守仿制品种,创新动力不足。从近年来医药企业的研发成果来看,经过“十一五”“十二五”新药专项的实施,中国共计 24 个自主研发 1 类新药获得新药证书,其中 19 个品种已获得生产批件(表 1)。此外,还有 200 余个品种在开展临床研究。在获批新药中,部分品种处于国际领先水平,如针对手足口病的肠道病毒 71 (EV71) 型灭活疫苗、治疗老年性黄斑病变的康柏西普、治疗 T 细胞淋巴瘤口服药物西达本胺等^[23]。但值得深思的是,24 个 1 类新药的持有者中(表 1),只有石药集团和江苏恒瑞医药属于大型医药企业,分别位列全国医药工业企业 15 名和 19 名(数据来源于中国医药工业信息中心,2016);其他 22 个品种均为小型医药企业持有。医药行业骨干的前 10 位大型制药集团在 13 年内无 1 类新药上市。这与国际上一般大企业和中小企业在新药品种开发上约各占一半的情况差异较大^[25]。

通过新药专项的推动和相关医药企业对新药研发投入增加,中国医药企业取得了一些突破。但是,上市药品中原始创新比例较小,取得新药突破的中小企业品种单一,盈利能力有限,抗风险能力差,所占产业比重偏低,研发投入难以根本性扭转行业创新投入过低的现状。特别是规模医药企业的创新定位模糊和创新投入少将延缓中国药物创新体系中创新主体的转换,这将使国家对原始创新的投入和支持产生负面效应。

5 建议与展望

为了构建更完善的国家药物创新体系,提高自主创新能力,应充分发挥新型举国体制创新优势,逐步形成以科研院所和高校为主的源头创新,以企业为主的技术创新,上中下游紧密结合、政产学研深度融合的网格化创新体系。构建从关键技术和资源库,到药物设计和筛选,再到临床前评价和临床评价,全链条的创新药物研发技术体系,为我国药物创新提供了有力、可持续性的技术支撑。

医药企业应抓住国家推动创新驱动发展的战略机遇,需要从 5 个方面进行加强:① 加强引导。引导金融资本投入医药创新研发,加大资金层面投入成为医药创新体系的主体。② 加强利用。充分

表1 2008年-2015年在中国获批的中国医药企业新药证书表

序号	名称	新药分类	持有机构
1	海姆泊芬	化药 1.1 类	上海复旦张江生物医药股份有限公司
2	双环铂	化药 1.1 类	北京兴大医药研究有限责任公司
3	盐酸埃克替尼	化药 1.1 类	浙江贝达药业有限公司
4	阿帕替尼	化药 1.1 类	江苏恒瑞医药股份有限公司
5	西达本胺	化药 1.1 类	深圳微芯生物科技有限责任公司
6	阿利沙坦酯	化药 1.1 类	上海张江(集团)有限公司
7	艾拉莫德	化药 1.1 类	江苏先声药业有限公司
8	艾瑞昔布	化药 1.1 类	中国医学科学院
9	盐酸安妥沙星	化药 1.1 类	安徽环球药业股份有限公司
10	左奥硝唑	化药 1.1 类	南京圣和药业有限公司
11	阿德福韦酯	化药 1.1 类	北京双鹭立生医药科技有限公司
12	吗啉硝唑	化药 1.1 类	江苏豪森药业股份有限公司
13	帕拉米韦三水合物	化药 1.1 类	湖南南新制药有限公司
14	吡非尼酮	化药 1.1 类	上海睿星基因技术有限公司
15	重组戊型肝炎疫苗	预防用生物制品 1 类	厦门万泰沧海生物技术有限公司
16	肠道病毒 71 (EV71) 型灭活疫苗	预防用生物制品 1 类	中国医学科学院医学生物学研究所
17	甲型 H1N1 流感病毒裂解疫苗	预防用生物制品 1 类	北京科兴生物制品有限公司
18	Sabin 株脊髓灰质炎灭活疫苗	预防用生物制品 1 类	中国医学科学院医学生物学研究所
19	口服重组幽门螺杆菌疫苗	预防用生物制品 1 类	芜湖康卫生物科技有限公司
20	重组人尿激酶原	治疗用生物制品 1 类	上海天士力药业有限公司
21	聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子	治疗用生物制品 1 类	石药集团有限责任公司
22	康柏西普眼用注射液	治疗用生物制品 1 类	成都康弘生物科技有限公司
23	重组抗 CD25 人源化单克隆抗体	治疗用生物制品 2 类	上海中信国健药业股份有限公司
24	尼妥珠单抗	治疗用生物制品 2 类	百泰生物药业有限公司

利用国家已建成的公共创新平台体系和联合相关科研院所,以创新项目和投资为纽带从原始创新的早期主导新品种研发方向。③ 加强引进。合理对接国家和地方人才计划,全方位、多层次地培养与引进专业人才,建立专业人才团队进行项目审查、项目研发和项目管理等,不断提升自身研发实力。④ 加强转变。改变围绕生产工艺的创新模式,逐步形成以制造创新为基础,以品种创新为核心的系统集成创新,并最终发展成为国家药物创新体系的主体。⑤ 加强成果转化。与政府、高校、科研院所的合作,围绕科技金融,面向需求、加快推进成果的应用和转化,促进创新成果和区域经济发展的有机衔接。新药专项仍将继续推动和相关医药企业加强对新药研发的投入,参与研发风险的把控,加快成果的转移转化效率,与中国医药企业一起努力为创新性中国、健康中国不忘初心,砥砺前行。

参考文献

- 李震静,马颖,刘瑛,等.我国卫生行业协同创新研究的描述性系统评价.中国卫生事业管理,2017(6):477-480.
- Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). National innovation system. Paris: OECD, 1997: 9-10.
- 蒋毅,毕开顺.国际新药创新体系比较及对中国的启示.科学与科学技术管理,2010,31(2):40-45.
- 吴珩,郑玉果,陈颖,等.从重大新药创制专项“十一五”计划探索我国新药创制研发网络的构建及基本特征.中国新药杂志,2014,23(21):2465-2469.
- 汪家宝.中国医药产业可持续发展路径研究.南京财经大学学报,2014(3):34-38.
- 罗文华,孙利华,周静.中国医药产业结构高级化评价.中国新药杂志,2016,25(14):1566-1571.
- 李红梅.美国:健康产业成“老大”医院以私立医院为主.人民日报,2015-01-19(17).
- 杨子来,袁景亮,尹明杰,等.我国医学科技创新成果孵化器的现状分析.卫生软科学,2016,30(6):48-50.
- 闭明雄.科技成果市场化中的产权问题及模式选择.科技创新与生产力,2017(7):1-6.
- 曹阳,周晓夏.制药业创新成果转化效率及影响因素实证分析.中国医药工业杂志,2016,47(2):246-249.
- 蒋晓萌.国外制药企业新药研发模式及分析比较.经济研究导刊,2012,169(23):36-38.
- 郑海涛.生物医药产业的创新链模式研究.科技进步与对策,2003,20(7):113-115.
- 生意社.构建可持续发展的中国医药创新生态系统.中国医药报,2016-11-25(1).
- 陈凯先.创新药物研发进入革命性变化时代——努力从医药制造大国向医药创新强国转变.人民日报,2016-10-30(5).
- 白宇.把人民健康放在优先发展战略地位,努力全方位全周期保障人民健康-习近平在全国卫生健康大会上的讲话.人民日报,2016-08-21(1).
- 谭嘉.把科技创新放在核心位置.健康报,2016-10-17(1).
- The European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. The pharmaceutical industry in figures. (2014-12-06)[2017-12-20]. http://www.efpia.eu/uploads/Figures_

- 2014_Final.pdf.
- 18 中华人民共和国国务院. 国家中长期科学和技术发展规划纲要(2006-2020 年). (2006-02-06)[2017-12-30]. http://www.gov.cn/gongbao/content/2006/content_240244.htm.
- 19 CubeX. Global pharmaceutical market outlook: 2015. (2013-02-23)[2017-12-20]. http://cubex.co.in/PDF/Global_Pharmaceutical_Market.pdf.
- 20 胡芳. 医药研发决战未来十年-四大行业组织发布中国医药创新生态系统报告. 中国医药报, 2016-11-23(A08).
- 21 健康报评论员. 用科技创新支撑健康中国. 健康报, 2016-10-17(1).
- 22 刘子晨, 梁振. 2016 竞争力: 医药上市公司研发投入 10 强榜. (2016-09-04)[2017-12-20]. <http://www.phirda.com/newsinfo.aspx?id=15779>.
- 23 王蔚佳. 重大新药创制科技专项正式启动. 中国医药报, 2008-08-23(1).
- 24 孙宇, 米献森, 李鹏燕, 等. “重大新药创制”重大专项: 中国药物创新体系建设与发展的新引擎. 中国新药杂志, 2013, 22(8): 868-872.
- 25 Lanthier M, Miller KL, Nardinelli C, *et al*. An improved approach to measuring drug innovation finds steady rates of first-in-class pharmaceuticals, 1987-2011. *Health Aff (Millwood)*, 2013, 32(8): 1433-1439.

收稿日期: 2018-01-23 修回日期: 2018-03-09
本文编辑: 孙艳梅