



# 构建可持续发展的中国 医药创新生态系统

中国医药企业管理协会  
中国化学制药工业协会  
中国医药保健品进出口商会  
中国外商投资企业协会药品研制和开发行业委员会

2016年10月

# 前言

创新驱动发展是国家十三五的核心战略，而医药产业是创新的支柱产业之一。医药创新不仅可为经济发展提供长久动力，同时也是解决民生问题的根本要求。纵观全球，具有生命力和竞争力的医药创新产业一定来自于健康的、良性循环的创新生态系统。由于医药创新周期长、风险高、投资大等特殊属性，政策、能力和投资三大要素在生态系统中缺一不可，相互作用。其中政策环境是生态系统中核心要素。鼓励创新的政策能够保证市场机制良好运转，推动资本和能力源源不断地把科技转化为创新产品。

在今天的中国，医药创新生态系统已经初步形成。过去两年间政策、能力和投资明显改善，而且三大要素之间初步形成了良性循环。受益于政策环境的改善，特别是药品审批制度改革，私人资本加速涌入，高层次产业人才加速聚集，中国的生物医药产业具备了良好的创新势头。在未来的十到二十年，提升医药创新对经济发展和民生的价值的关键是构建可持续发展的医药创新生态系统。

在这样的背景下，四家医药行业协会本着推进中国医药创新产业发展的目的，对中国医药研发展开调研，形成专门报告，为推进相关工作提供借鉴和参考。本报告基于医药创新生态系统的框架，在全球研发格局下对中国的研发现状和趋势进行审视；着眼于中国医药创新产业未来十到二十年的发展目标，从理念、政策机制和能力等层面探讨产业链各个环节阻碍创新的因素，包括顶层设计、基础研究、临床研究、监管审批、支付采购、知识产权保护和资本投入；同时，深入阐述其它国家在不断改善研发生态系统方面采取的具体做法和成效，为中国的实践提出参考；最后，就构建可持续发展的医药创新生态系统提出具体建议。

项目组得到了中国药学会理事长、中国工程院院士桑国卫和上海市科协主席、中国科学院上海药物研究所研究员、中国科学院院士陈凯先及其他十余位顾问委员会成员的指导，在此表示衷心的感谢。

项目组与逾80位专家进行了深入的访谈，包括政府部门、国内外医药界的学术专家、视创新为战略重点的本土制药公司与初创企业、在中国进行研发投资和广泛合作的跨国制药公司，以及风险投资基金等。对于他们的真知灼见，在此表示感谢。

中国医药企业管理协会

中国化学制药工业协会

中国医药保健品进出口商会

中国外商投资企业协会药品研制和开发行业委员会

## 顾问委员会

中国工程院院士、药学会理事长桑国卫

上海市科协主席、中国科学院上海药物研究所研究员、中国科学院院士陈凯先

江苏省食品药品监督管理局副局长、博士王越

中国医药创新促进会执行会长宋瑞霖

中国药科大学研究生院副院长邵蓉

中国药科大学国际医药商学院副院长丁锦希

沈阳药科大学工商管理学院院长武志昂

沈阳药科大学亦弘商学院院长张象麟

清华大学法学院教授王晨光

北京大学药学院药事管理与临床药学系主任史录文

中欧国际工商学院医疗管理与政策研究中心主任蔡江南

北京大学第三医院国家临床药物研究机构主任李海燕

中国医学科学院肿瘤医院GCP中心办公室副主任李树婷

江苏省人民医院伦理委员会副主任委员汪秀琴

仁济医院伦理委员会办公室主任陆麒

2016年10月

医药创新需要政策、能力和投资三大要素共同作用的生态系统，包括鼓励医药创新的政策环境，多种来源资本的积极投入，以及专业的技术能力和广泛协作。经过十二五期间的努力，中国初步形成了医药创新生态系统的良性循环，生物医药产业具备了良好的创新势头。在这样的背景下，本项目着眼于一系列中国医药创新产业值得进一步思考的问题：

中国医药创新的“量”保持快速增长势头，而创新的“质”如何得以提升？

“十二五”期间获得新药证书的一类新药数量达到17个，2015年在研化合物数量达到656个，预示着未来强劲的发展势头。在创新产出的“量”不断增长的同时，如何推动创新药物解决更多的病人未被满足的临床需求，并不断提升创新程度和全球化程度？

国家创新驱动战略提出“至2030年跻身创新型国家前列”的愿景，而目前中国在全球新药研发格局中处于第三梯队，向第二和第一梯队迈进对中国医药创新生态系统的建设提出了怎样的要求？中国目前处于第三梯队，对全球医药创新的贡献大约为4%<sup>1</sup>，与第一梯队的美国（大约50%<sup>1</sup>）和第二梯队的国家仍有很大差距

过去两年，医药创新的政策环境（特别是药品审评审批）已有改善，还有哪些政策需要进一步改变？在理念、机制和能力层面上需推动哪些变革才能确保政策的实施步骤清晰、协调一致？鉴于创新生态系统的复杂性，新政策的推出并非能够解决所有深层次问题；而且若缺少系统性的规划，不同方面的政策有可能缺乏一致性

着眼未来五年，生态系统中哪些环节最为薄弱并可能成为制约创新的最大瓶颈？如何具有前瞻性地解决这些问题？过去五年生态系统最大的瓶颈是监管审批；随着监管环境的改善，并考虑到研发周期，未来在研发产业链的其它环节（如临床，支付）可能出现新的瓶颈，对研发成果和持续投入的积极性形成风险

着眼未来十到二十年，如何确保创新生态系统具有强劲的创新源头动力？医药研发属于科学研究型创新，不同于其它很多行业的创新类型（如工程技术型、客户中心型、效率驱动型），必须基于长期积累的科学研究

<sup>1</sup> 以上市前研发（至2015年底）和新药上市数（2007-2015年）来衡量；如全球主要医药研发国家总和为100（包括美国、日本、英国、德国、瑞士、韩国、加拿大、法国、丹麦、印度、以色列和中国），其中各个国家各自所占比例

# 内容

---

概要	1
<hr/>	
第一章	
对中国医药创新现状和趋势的审视	7
<hr/>	
第二章	
在国家战略与全球格局背景下中国医药创新的发展目标	13
<hr/>	
第三章	
实现医药创新目标的关键成功要素、当前挑战和具体建议	17
1. 基础研究与药物发现	19
2. 临床研究	24
3. 监管审批	41
4. 采购与支付	61
5. 知识产权保护	68
6. 资本投入	73
<hr/>	
结语	75

# 概要



## 中国为什么要大力发展医药创新？

- **医药创新是解决民生问题的根本需要。**对于在中国发病率较高的一些疾病(如肝癌),在全世界范围内都缺少创新药,需要鼓励医药企业在中国进行创新研发;对于患者基数巨大的慢病和重病(如糖尿病,心脑血管疾病),创新可以释放社会生产力并减轻社会负担;对于突发性传染病,中国需要建立起强大的创新能力和应急机制,保护人民生命健康。
- **医药创新可为经济可持续性发展提供长久动力。**与机械制造、原材料加工等行业相比,医药产业是低能耗、高科技的朝阳产业。中国医药产业目前仍然是以仿制药生产为主。过去十年医药产业年均15%以上的高速增长,主要得益于人民生活水平提高而释放的健康需求和医保覆盖,而非产业结构升级所致。如果不能在今后十年调整医药产业结构,建立起创新产业链,中国医药产业的发展将后劲不足。
- **医药创新体现国家的核心竞争力:**医药创新是无国界的。2015年全世界创新药的市场近6000亿美元<sup>2</sup>,其中中国市场占了不足100亿美元。而其中在中国首发上市的创新产品贡献不到5亿美元,且这些产品的销售全部来自于中国市场。中国必须依靠发展创新产业,实现从医药大国向医药强国转变。

中国需要在三个层次的医药创新上布局。最高层次为**原始创新**,是难度最高、风险最大的创新,原始创新药物是对全新机理或技术平台的发现,往往能够在疾病的现有治疗手段和水平上获得突破。第二个层次为**渐进性创新**,即紧跟前沿科技进展,针对已知机理和药物靶点,通过改造药物结构或筛选新分子以期获得更优秀的临床效果。原始创新和渐进性创新的药物都属于新分子实体或新生物疗法。第三个层次为**精益仿制**,即针对专利过期药品实现工艺改善。中国未来需要同时在三个层次上布局,即通过精益仿制,以更低的成本和环境污染生产更高质量的仿制药,增加药物可及性;同时聚焦原始创新和渐进性创新,并逐步实现从快速跟随变为领跑者,解决中国和全球病患的未满足临床需求。**本报告关注的重点是原始创新和渐进式创新这两个层面**(图1)。

图 1  
创新布局的三个层次



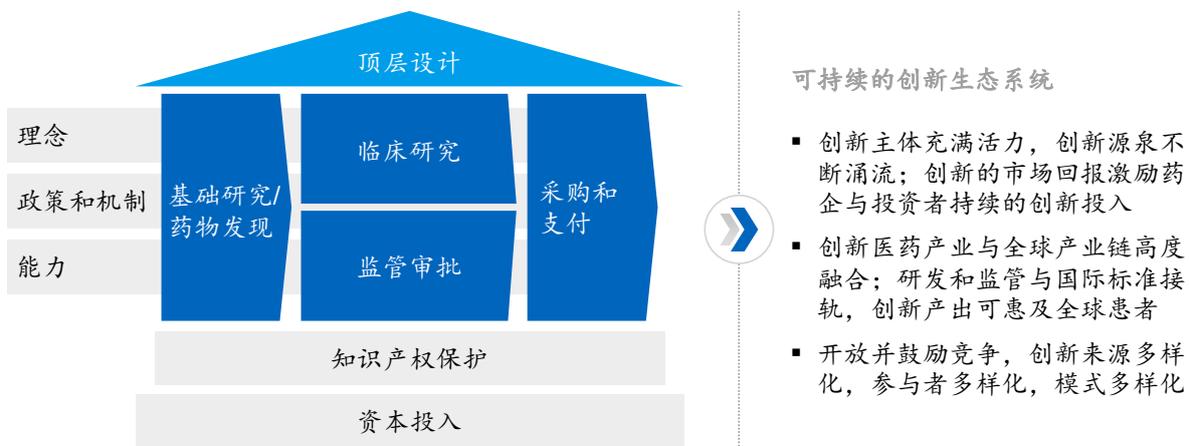
2 IMS global medicine use



## 中国医药创新生态系统初步形成

医药创新产业链复杂，分工高度细化，涉及主体繁多。具有生命力和竞争力的医药创新产业一定来自于健康的、良性循环的医药创新生态系统。首先，创新药研发涉及多个部委和监管机构，涵盖监管、卫生、医保、财政税收、科研等各方面，因此，国家层面的顶层设计至关重要，包括清晰的医药创新战略和部委间的统一协调。在产业链的各个环节，包括基础研究和药物发现、临床研究、监管审批和采购与支付，都需要科学的理念、完善的政策和机制以及参与各方的能力作为支撑。而知识产权保护和资本投入机制贯穿产业链各个环节（图2）。

图 2  
创新生态系统要素



过去两年中国医药整体的政策环境有了明显改善。特别是在监管审批环节，食药监总局出台了一系列政策措施，鼓励医药创新（如上市许可人制度试点），优化审评机制，提升审评能力，提高审评效率，提升药品质量。这些改革举措对医药行业产生了积极而深远的影响。受益于政策的改善，高层次产业人才加速聚集医药创新，产业链各环节的能力有所提升；而且私人资本加速涌入，初创企业数量和融资体量增长迅速。中国医药产业具备了良好的创新势头，医药创新生态系统已经初步形成。

以创新产出来看，中国发表在生命科学高质量期刊上的文章数量从2012年的4,000余篇增加到2015年的6,500余篇<sup>3</sup>；进入临床阶段的创新药从2011年的21个增长到2015年的69个<sup>4</sup>，在研化合物数量2015年达到656个<sup>5</sup>，预示着未来几年强劲的发展势头。与创新“量”的增长同样重要的是创新“质”的提升。在不断加快跟踪创新速度和提高创新程度的同时，中国的创新研发对未满足的病人需求和药物的临床价值更加关注。而且医药创新全球化程度不断提高，一批具有国际视野的创新型医药企业正在致力于开发全球性新药，包括中国境外市场的临床试验和产品许可转让。

3 来自于Nature Index 统计的发表在68个高质量科研杂志中的文章数量，包括化学和生物学科杂志

4 当年获批临床的化药1.1类和治疗用生物1类分子数；数据来源为GBI

5 2015年在中国处于临床前、临床I-III期及上市注册（未上市）期的化合物数量；数据来源为Pharmaprojects



## 中国医药创新生态系统可持续发展的主要挑战

中国医药创新虽然在短时间内取得了很大进展，但在全球创新的格局下来看，仍处于医药创新的第三梯队。以上市前研发和上市新药数来衡量，中国目前处于第三梯队，对全球创新的贡献大约为4%，与第一梯队的美国（大约50%）和第二梯队的国家（如英国、德国、日本等）仍有很大差距。国家创新驱动战略提出“至2030年跻身创新型国家前列”的愿景，未来中国医药创新向第二甚至是第一梯队迈进必然对创新生态系统的建设提出了更高的要求。

当前中国医药创新生态系统中还存在诸多薄弱环节。今后5-10年最大的瓶颈问题集中在**临床研究、监管审批和支付环节**。如果这些要素没有在今后五年得到显著改善，医药行业将有可能失去当前来之不易的良好创新势头。

- **临床研究**是创新药研发过程中无法替代的一步，也是投入时间和资金最多的阶段。审评审批加快之后，临床研究的机制和能力问题变得愈发突出，对在研新药的临床价值和上市速度可能起到极大的制约作用。临床研究的当前挑战集中表现在临床试验质量参差、数量偏低（尤其是早期临床数量）以及高水平临床试验机构资源紧张，特别是部分研发热门领域和专业。导致这些问题的深层次原因包括：社会各界对于临床研究根本目的的认知程度很低，没有意识到临床研究是发展医学水平、满足未满足临床需求的必经途径，没有将临床研究明确定位为公立医院的重要职责之一，医疗机构和医生从事临床试验的动力不足；临床试验参与各方权责不清，且各方的综合能力有待提升，其中早期临床相关能力尤其薄弱；临床试验机构资格认证限制了临床资源的有效利用，同时临床试验过程监管不足；临床准入审批（IND）耗时长，且流程和标准不符合创新药研发规律；部分伦理委员会存在审评效率低和监管缺失等问题。
- **监管审批**的相关政策和法律法规仍需继续完善；同时，政策的落实需要科学理念、机制改革和能力提升的配套支持。在理念方面，当前社会各界对医药创新研发风险的认知水平不足，从公众到媒体都缺乏对研发过程中的科学探索精神以及相关风险的关注和重视，公共教育和宣传非常匮乏。监管部门对科学监管理念的认识及经验不足，风险管控机制不够完善，过度追求“零风险”。在机制方面，当前的审评体系相较于GMP（审评质量管理规范体系）的核心价值——“质量、效率、可预见性、透明、一致”仍有较大差距。同时，政策法规的制定过程中缺乏社会共治机制，且法律法规及技术指南更新不及时，技术指南的数量和涵盖范围有待增加。审评审批相关部门的组织架构与流程不够优化，导致审评效率较低。在能力方面，药审改革逐步增加了审评人员的数量，但人员总量及创新药审评经验水平仍然不足；而能力培养体系的缺失和不合理的薪资水平也影响了审评人员能力提升和审评队伍的稳定性。
- **采购和支付机制**直接影响到病人对已上市创新药的可及性，并且对保持行业来之不易的创新动力十分关键。未来五年内将有一批创新药获批上市，若不能及时获得合理经济回报，会严重打击企业对研发持续投入的积极性，在中央层面，医保目录更新不及时，且目录遴选方法有待改进。在地方层面，缺乏科学统一的遴选方法；且由于医保资金盈余参差不齐，报销创新药的意愿和能力存在差异。本应作为重要的补充资金来源的商业健康险体系尚不健全。而创新药的集中采购进度缓慢进一步拉长了创新药惠及患者的时间和创新药企业获得经济回报的周期。

当然，国家层面的**顶层设计**（包括创新总体战略、科学的理念和机制等）是可持续发展的生态系统的基础。而除了临床研究、监管审批和支付采购机制之外，生态系统的其它三个

要素也不容忽视：**基础研究和药物发现**虽然短期内不是最主要的制约因素，但对于着眼长期的原始创新至关重要；由于创新药研发的高投入、高风险、长周期等特性，**知识产权保护**是创新性产业的根基，对于医药产业的可持续发展尤为重要，而目前的知识产权制度不仅在法规层面仍然缺乏系统性和一致性，在实际操作和执行过程中也存在诸多问题：**资本投入**近几年已有很大增长，但尚未充分地体现数百亿政府资金可起到的对私人资本投入的催化作用。



## 构建可持续发展的医药创新生态系统的主要建议

在全球研发格局的大背景，着眼于中国医药创新产业未来十到二十年的可持续发展，基于医药创新生态系统的框架，对顶层设计及六大要素提出一系列具体建议：

### 顶层设计

- **确保部委间协调一致和法律法规的系统性和一致性：**医药创新的发展，需要制定国家层面的创新战略，目标明确，步骤清晰，涵盖监管、卫生、医保、税收、财政、科研等环节。创新战略实施过程中，应确保部委间协调一致；在政策出台和落实过程中统筹规划，充分考虑促进医药创新各环节所需要的支持。
- **转换政府角色：**减少不合理的行政审批和不必要的行政干预，鼓励公平、开放的竞争环境，通过建设良好的政策环境来引导资本投入和能力建设。
- **加强行业沟通和社会共治：**在政策制定过程中，加强政府与行业间沟通，并完善沟通机制，系统地听取行业意见，充分论证并参考国外成熟经验；在政策执行过程中，及时收集行业反馈，并做出必要调整；将沟通机制常态化，保持多种沟通渠道的顺畅。
- **在产业链各环节转变理念：**正确认识临床研究的根本目的和重要性，将临床研究的定位上升到医院的重要职责之一；贯彻和实践基于科学的监管理念，认识到新药研发的风险性，加强对新药研发的公共教育并完善风险管控机制，引入和推行以“质量、效率、可预见性、透明、一致”为核心的GRP体系；监管标准和原则与国际接轨，采纳并执行ICH（国际协调会议）标准，同时借鉴FDA（美国食品与药物管理局）、EMA（欧洲药物管理局）、PMDA（日本药品与医疗器械管理局）和WHO（世界卫生组织）等机构的先进标准和规范；充分认识支付体系对于创新回报和创新产业持续发展的重要性，鼓励具有高临床价值的创新药的使用。

### 基础研究和药物发现

- 促进早期研发的各参与方（包括高校、研究机构、生物技术企业、药企、基金管理和投资机构）加强互相协作，减少技术流通障碍，促进基础研究向产业的转化，从而形成专业化、高效率的创新产业链。加强科研基金管理的专业性和透明性，完善科研基金评审和考核机制。
- 发掘并支持更多早期项目：分拨部分公共资金成立以市场机制运作的种子基金，撬动风险资本投资早期研发项目；借助私立投资机构的专业实力，加强项目筛选、投后管理和后续运营支持的专业性和效率。

- 激活和发展规范的技术交易市场：鼓励高校和研究机构建立技术转移办公室，规范技术交易过程，鼓励科技成果转化；完善鼓励技术交易的税收政策：在现有技术转让税收优惠政策的基础上，进一步明确受惠技术的范围，从而让处于研发不同阶段的技术转让也可以受益。

## 临床研究

临床研究的发展和能力建设需要各部委（包括卫计委、食药监总局、科技部等）转变观念，统筹配合，加大力度推动体系完善和能力提升：

- 明确临床研究是医院的重要职责之一，并改进考核和人事制度以提高医院和医生从事高质量临床研究的积极性。
- 有效放开临床试验机构GCP 认证，建立多层级的临床试验机构体系，优化临床试验资源配置，同时引入竞争。
- 设立中心或区域伦理委员会制度试点，提高伦理委员会审查效率。
- 通过政策引导和搭建平台，同时充分利用跨国药企人才和研发活动的溢出效应，多种方式提升临床研究参与各方综合能力。
- 应从法规入手，明确区分研究者发起的临床试验（IIT）和以注册为目的的由药企发起的临床试验（IST）；其次，优化由药企发起的临床申请的流程，简化临床申请的数据要求和申请流程，并增加审评灵活性。

## 监管审批

提高对监管科学的重视，监管体系要建立在基于科学的监管理念和合理规范的审评质量管理体系（GRP）的基础之上；监管标准和原则与国际接轨，全面采纳并执行国际技术标准：

- 完善政策制定过程中的社会共治机制，增加透明度；完善法律法规及审评技术指导原则，丰富和完善优先审评机制。
- 优化监管机构组织架构（如“大药审中心”，以项目组形式开展新药审评）和审评流程与资源配置，缩短审评时间；随着药品注册费用的提高，设定预算目标和评估体系，并接受公众监督。
- 建立系统的能力培养体系，探索创新服务和薪资模式以吸引人才，并加强与各国监管机构和国际组织的交流合作。
- 企业在加强监管审批中也应发挥积极作用，大力支持并积极参与药监部门的审评能力建设，积极参与监管的社会共治，提升注册能力，建立并遵守中国的良好注册规范（Good Submission Practice, GSubP）。

## 采购和支付

充分认识支付体系对于创新回报和创新产业持续发展的重要性，完善采购和支付机制，支持具有高临床价值的创新药的使用：

- 加快医保目录更新的频率（至少每两年一次），并最终实现动态更新目录；建立更加科学、临床价值为导向的评估机制，同时优化流程管理。
- 进一步鼓励和完善创新药地方谈判机制，推进针对重大疾病的高价值药品的谈判常态化。
- 针对制约商业健康险发展的瓶颈，促进包括卫计委、人社部和保监会等在内的跨部委协作，开放商业健康险所需的医疗数据，并加强保险机构与医疗机构的衔接。
- 鼓励医保和商业健康险之外的、针对高价值药品创新支付模式的尝试。
- 优化谈判采购流程，加快省级挂网和备案采购进度。

## 知识产权保护

建议从专利申请、数据保护执行、完善专利链接制度和建立专利期延长制度四个方面着手，发挥知识产权保护对医药创新的激励作用：

- 改进专利审批及所有权制度：知识产权局应当在一定条件下，允许通过合理概括适当扩大专利的申请范围；并推进专利审批过程的规范化与透明化。
- 推动数据保护制度执行：将受数据保护的“新型化学成份”的药物明确定义，食药监总局可通过“不受理、不批准”授予受保护药品一定时期的市场独占权，同时建立药品信息公示平台，帮助数据保护制度落地。
- 完善专利链接制度，包括搭建透明全面的药物信息平台，建立专利声明分类制度和专利侵权可诉机制。
- 制定合理的专利延长期限确定办法，并促进食药监总局与知识产权局的联动合作，推动专利期延长制度的建立以弥补药品审批带来的损失。

## 资本投入

从财税政策和私人资本投资机制两个方面，进一步激发医药创新的积极性：

- 针对医药创新的财税政策建议，包括完善现有“加计扣除”政策，完善鼓励技术交易的税收政策，降低创新企业或创新产品的增值税，免除医药企业境外服务的增值税，免除医药创新企业进口设备的关税和进口增值税，扩大医药创新企业亏损的抵扣年限。
- 进一步完善金融市场制度，增加退出选项，从机制上鼓励私人资本的参与。

构建医药创新生态系统是一项高度复杂的系统工程，需要战略性、全局性的顶层设计，以及各部委之间的密切配合，才能解决各个环节面临的深层次挑战。

# 对中国医药创新现状的审视



## 政策、人才和资本要素共同推动中国医药创新快速发展

经过近15年的发展,中国的医药创新近年来已经取得了令人瞩目的成绩,且受政策、人才和资本要素的推动,中国的创新药研发未来呈现强劲的增长势头。

### 1. 政策环境不断优化,新一轮药审改革初见成效

创新药研发政策环境在过去一年明显好转,国家食药监总局出台了一系列政策措施,大力推进审评审批制度改革,对医药行业产生了积极而深远影响,其中包括:

- **鼓励医药创新:** 开展上市许可人制度(MAH)试点,鼓励研究机构和人员开展药物研发;鼓励国内临床试验机构参与国际多中心临床试验,并且符合要求的试验数据可在注册申请中使用。
- **优化审评机制:** 发布药品优先审评审批制度,鼓励研发创新药和有重大临床价值的药物;发布《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》,规范并鼓励申请人与药审中心之间的沟通交流;借鉴FDA模式,开始建立专家咨询委员会制度,协助药审中心论证相关议题,提供专家意见和指导。
- **提升审评能力:** 与亚太经合组织和北京大学合作,建立北京大学亚太经合组织监管科学卓越中心,促进监管科学研究和提升监管能力;同时积极与国际监管机构开展交流合作,从而提升审评能力,并和国际标准接轨。
- **提高审评效率:** 通过扩大药审中心审评人员队伍,增加药审中心整体审评能力,加快审评速度,积极解决药品临床和上市申请积压问题。
- **提高药品质量:** 开展临床试验数据自查核查,确保临床试验数据质量;通过仿制药质量一致性评价,提高仿制药质量。

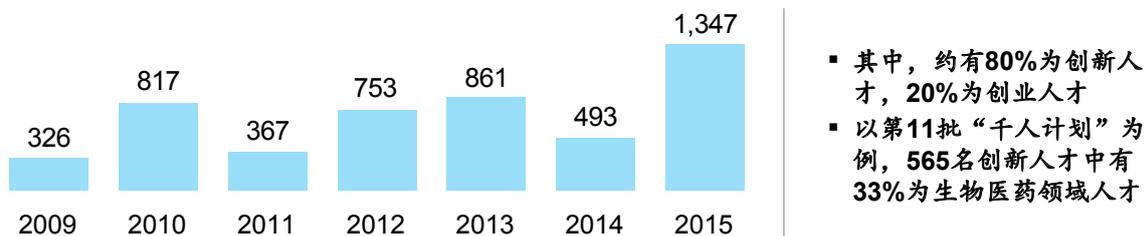
### 2. 人才积累驱动创新加速

在创新人才方面,海外人才和国内顶尖名校的研究人员在群体效应推动下纷纷投入初创企业建设。以“千人计划”为例,自2009年正式启动以来,已分12批累计吸引6,000余名高层次创新创业人才回国,且增速明显,其中20%为创业人才(图3)。随着越来越多的国外顶尖科学家回国发展,大量全球领先技术被引进,并成立跨境公司,人才引进的累积效应正在逐渐显现。同时,创新人才的综合能力提升也很显著,体现在融资能力、团队管理、与产业合作的能力、对法律法规知识的掌握等方面。

图 3

“千人计划”加速吸引海外优秀人才回国

“千人计划”入选人数<sup>1</sup>



<sup>1</sup> 包括创新人才和创业人才

资料来源：千人计划网；文献检索

3. 投资增长，带动初创企业数量增加

受政策环境改善影响，私人资本在近几年加速涌入生物医药领域。生命科学领域的风险资本投资数额和交易数量自2011年以来保持高速增长，2014年增幅更达到73%。2016年以来，生物医药领域投资势头不减，仅上半年投资额相比2015全年增幅即高达近50%，预计全年投资额有望翻番。2016年1月再鼎药业获得逾亿美元B轮融资，天演药业获得2800万美元B轮融资，华领药业4月完成5000万美元C轮融资，基石药业7月获得A轮1.5亿美元投资，私人资本投资的增长降低了融资难度，使得初创企业数量和融资体量增长迅速。

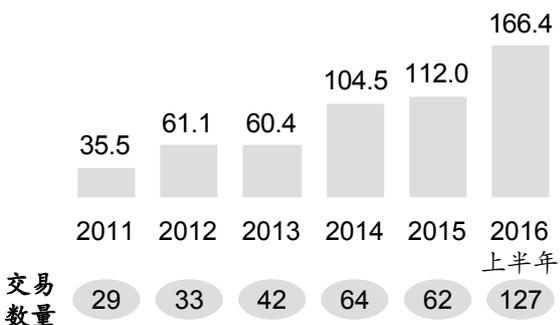
近年来，全国范围内生物科技园也蓬勃发展，为生物医药初创企业提供了良好的发展软硬件环境。园区内生物医药初创企业数量近两年增长势头迅猛，在一些主要科技园区如武汉光谷和成都高新区，生物医药初创企业数量自2012年以来翻了一番（图4）。这种快速增长得益于园区内人才、入驻跨国药企、监管、政策及资金的全方位支持：地理位置接近的高校为企业发展提供了人才和技术支持；同园区内入驻的大型药企也在技术及管理经验方面起到领头羊作用；药品监管部门也试点直接入驻园区，为初创企业提供监管培训和直接服务；当地政府的政策和资金扶持，也为初创企业健康发展提供了不竭动力。

图 4

投资增长，带动初创企业数量增加

亿人民币

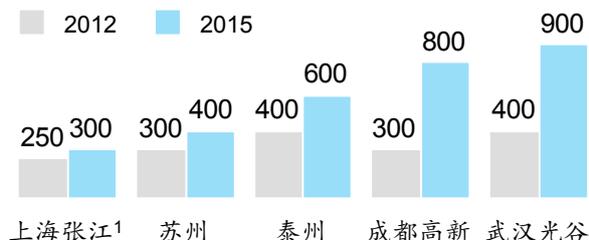
生命科学领域风险资本投资增长迅速



<sup>1</sup> 中小型创新研发企业

资料来源：ChinaBio；新闻检索

科技园区生物初创企业数量增长迅速





## 得益于政策、人才和资本要素的驱动，中国的医药创新产出持续增长

以创新产出来看，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，进入临床阶段的创新药分子个数，及在研新分子实体化合物数量）均有很快的增长，预示着未来几年强劲的发展势头。与创新“量”的增长同样重要的是创新“质”的提升。在不断加快跟踪创新速度和提高创新程度的同时，中国的创新研发对未满足的病人需求和药物的临床价值更加关注。而且医药创新全球化程度不断提高，一批具有国际视野的创新型医药企业正在致力于开发全球性新药，包括中国境外市场的临床试验和产品许可转让。

### 1. 创新“量”的增长

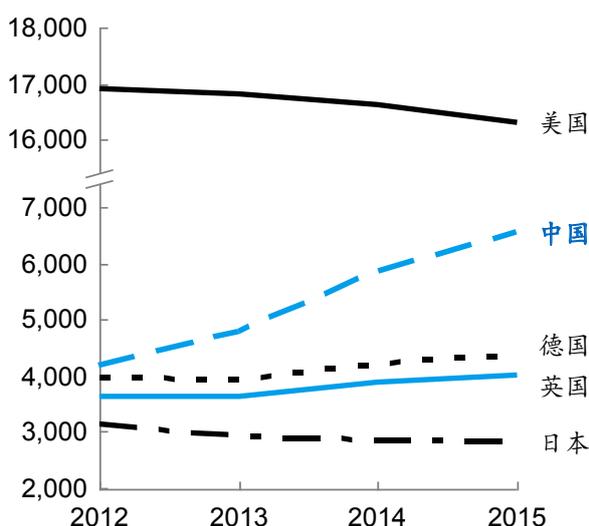
根据Nature Index统计，中国发表在生命科学高质量期刊上的文章数量从2012年的4,000余篇增加到2015年的6,500余篇，仅次于美国而领先于其它传统发达国家。药物国际专利申请从2011年的756项上升到2015年的968项（图5）。进入临床阶段的创新药从2011年的21个增长到2015年的69个，在研化合物数量达到656个，预示着未来几年强劲的发展势头（图6）。

十二五期间（2011-15年）获得新药证书的1类新药（包括化药1.1类和治疗用生物1类）个数达到17个，约为建国后50年的近5倍。

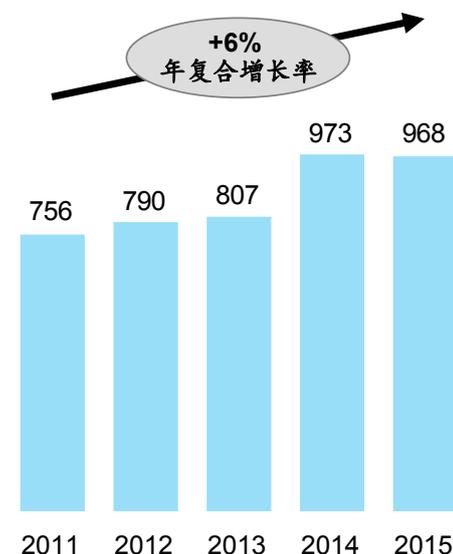
图 5

中国在顶级期刊上的文章发表数量和国际药物专利申请数量迅速增加

在领先国际期刊<sup>1</sup>上发表的文章数量



药物国际PCT专利申请数量<sup>2</sup>



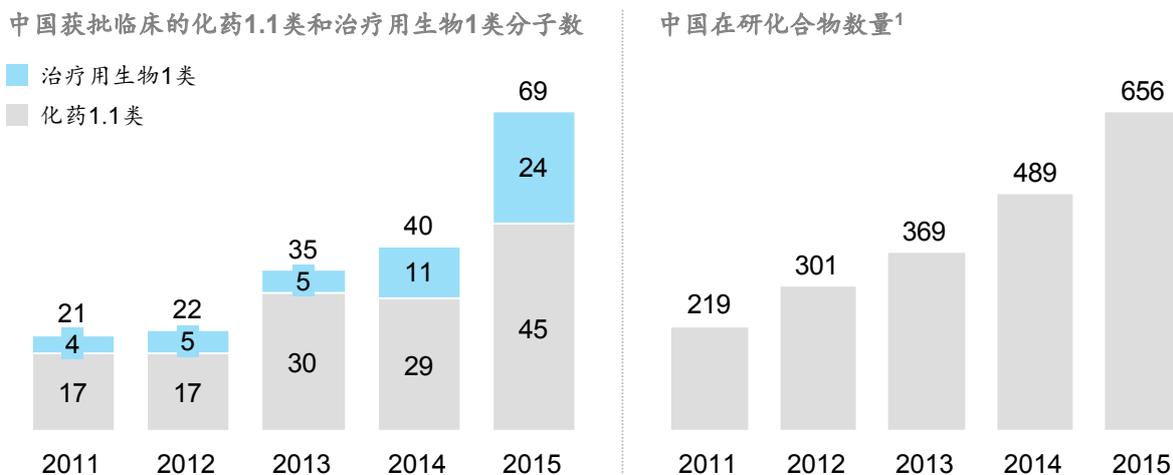
<sup>1</sup> 来自于Nature Index 统计的发表在68个高质量科研杂志中的文章数量，包括化学和生物学科杂志

<sup>2</sup> 因专利一般有18个月的保密期，2014年及以后的专利申请未完全公开

资料来源：Nature Index; PatentScope

图 6

## 中国早期研发的增长势头



1 当年在中国处于临床前、临床I-III期及上市注册（未上市）期的化合物数量

资料来源：GBI；丁香园；Pharmaprojects

## 2. 创新“质”的提升

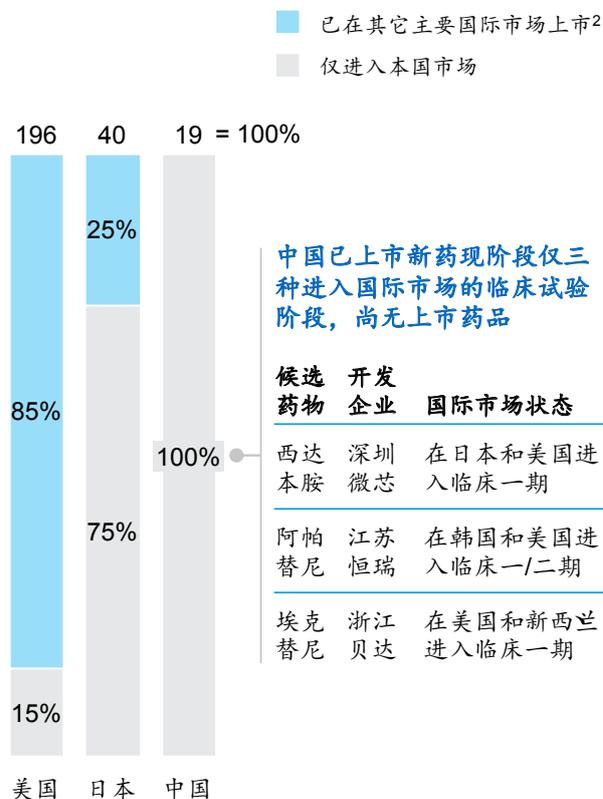
与世界领先国家相比，中国目前已上市的创新药在创新的“质”的方面还有一定差距，表现在上市新药原创性不足（上市新药多为渐进性创新），部分产品的临床价值有限（上市产品的销售额偏低一定程度上反映了这个问题），以及尚未充分进入国际市场。限于研发能力，中国目前上市和在研的新药绝大多数都是在已知药物靶点和作用机理上的改进，即渐进性创新。与之对比的是美国在2012-14年批准的66个新分子实体中，将近一半是基于新靶点或技术平台的突破性创新。中国2007-2015近十年间首发上市的19个1.1类化药新药中，还未出现在ICH成员国（包括美国、欧洲和日本）上市的新药，仅有三个品种处于临床试验阶段（图7）。相比之下，在美国首发上市的创新药中，高达85%的比例在欧洲或日本获批，日本首发的全球新药比例也达到了25%。令人欣喜的是中国的创新药产业的国际化程度正在逐渐增加，出现了一批具有实力和国际视野的创新型医药企业，开始布局海外，在境内外同时进行临床开发（图7）。中国企业也开始将高质量的在研产品输出国外，授权国外药企开发，例如江苏恒瑞授权美国Incyte公司在海外开发其PD-1单克隆抗体SHR-1210。此外，与国外企业的技术转让与合作正在成为中国医药创新的重要来源。在2015年申请临床的64个1.1类分子实体中，有13个是中国企业从国外购得开发权或与跨国药企共同开发，2个是跨国药企在中国进行研发的新药（图8）。

解决未满足临床需求是药物研发的根本目的，而近年来中国企业也在研发过程中增强了对药物临床价值的关注，展现了以临床价值为本的药物研发策略。比如2014年12月上市的由恒瑞开发的艾坦（阿帕替尼），是针对胃癌晚期的小分子靶向药物，为中国广大晚期胃癌患者提供了新的治疗方式。除了大型药企，许多初创型药企也纷纷瞄准中国和全球病人群体的医疗需求，比如华领医药开发2型糖尿病新型治疗药物，歌礼医药开发针对丙肝的口服治疗方案，百济神州开发针对晚期肺癌等多种癌症的新药等。这些案例都表明，中国创新药研发越来越重视药物本身的临床价值。

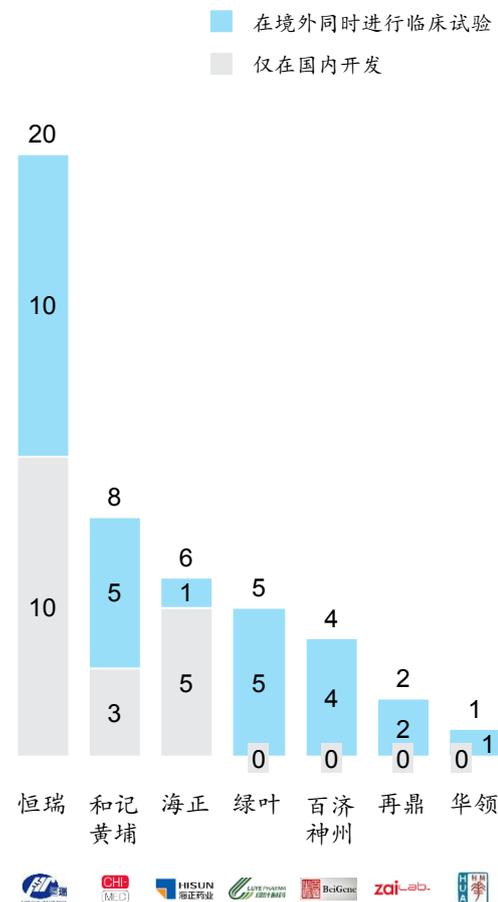
图 7

中国医药创新产品的国际化程度正逐步增加

2006-2015年首发上市的新药数量<sup>1</sup>



在研产品<sup>3</sup>在境外同步开发的分子个数



1 美国和日本新药计入在当地市场2007-2015年首发上市的新分子实体，中国新药计入2006-2015年获得新药证书的化药1.1类产品

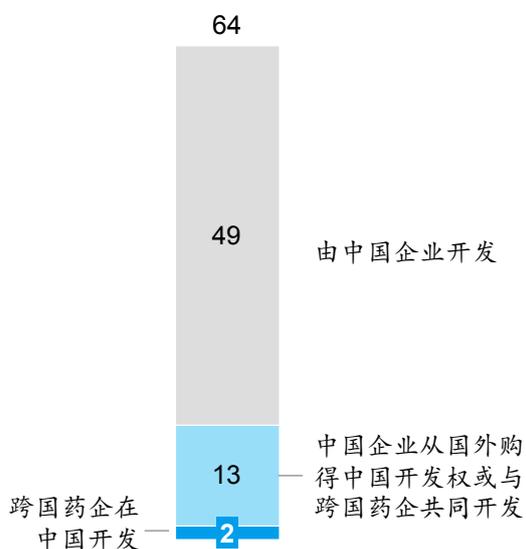
2 国际市场指美国、欧洲和日本

3 处于临床I-III期或上市申请在审评的分子

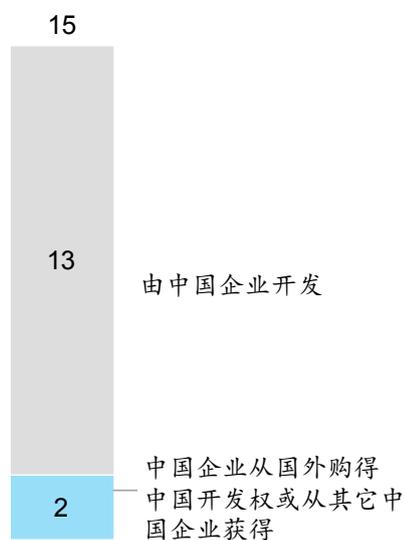
资料来源：Pharmaprojects; AdisInsight ;ClinicalTrials.gov; 公司网站

**图 8**  
**技术转让与合作正在成为中国医药创新的重要来源**

2015年化药1.1类临床申请(共64个产品<sup>1</sup>)



2015年治疗性生物制品1类(共15个产品<sup>1</sup>)



<sup>1</sup> 计入2015年申请临床的分子，另有10个化药1.1类分子和4个治疗性生物制品未披露分子来源

资料来源：GBI；文献检索

总而言之，经过15年的发展，中国的创新药产业从无到有，经历了高速发展，并且取得了令人瞩目的成就。尽管目前的成果与领先国家相比仍存在差距，但我们已经看到这些差距将逐渐缩小的迹象。

## 第二章

# 在国家战略与全球医药研发格局大背景下中国医药创新的发展目标

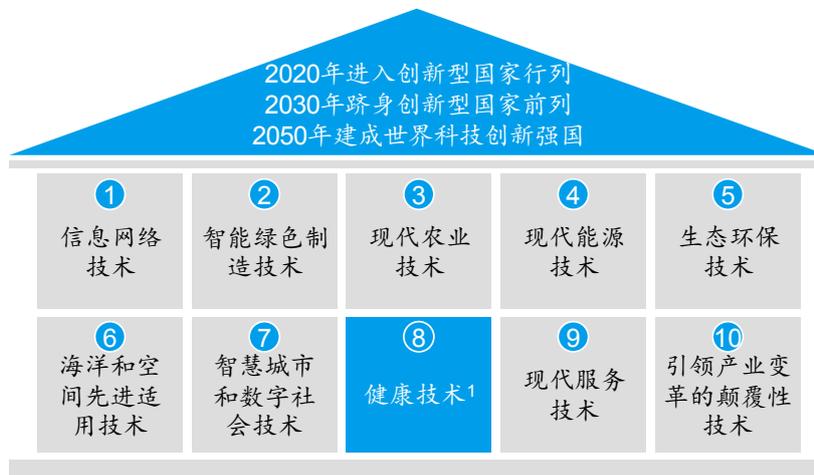


### 中国为什么要发展医药创新？

国家在战略层面上突出了生物医药创新的重要性。国务院《十三五规划纲要》中明确提出实施创新驱动发展战略。在《国家创新驱动发展战略纲要》中，健康技术（包括创新药物、新型疫苗、先进医疗装备和生物治疗技术）是国家未来关注的十大重点领域之一（图9）。

图 9

健康技术是国家未来关注的十大重点领域之一



1 包括创新药物、新型疫苗、先进医疗装备和生物治疗技术

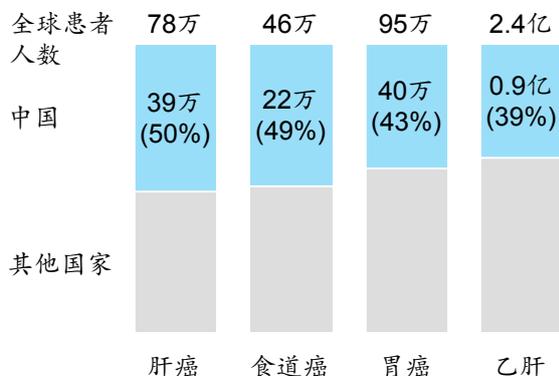
资料来源：《国家创新驱动发展战略纲要》，《中华人民共和国国民经济和社会发展第十三个五年规划纲要》

医药创新的根本目的是改善国民健康，目前中国依然存在巨大的未被满足的医疗需求。中国人口基数大，具有与欧美国家不同的疾病谱。对于肝癌、胃癌、乙肝等疾病，中国的发病率较高，占全球患者总数的比重大（图10），严重危害国民健康（如中国每年因肝癌死亡的人数达42万）。这些疾病在世界范围内都缺少创新药，也不是欧美医药研发的重点。对于中国高发的疾病，需要鼓励医药企业在中国一起探索创新解决方案。对于一些慢病、重病如糖尿病（图10）、心脑血管疾病等，中国的患者基数很大，并且随着人口老龄化、生活方式改变和环境变化，患病人数逐年增加，经济负担加重。在这些疾病领域的创新可以释放社会生产力，减轻社会负担。此外，随着经济水平的发展和收入水平的提高，一些有经济实力的患者已不满足仅仅获得基本医疗保障，而是渴望第一时间使用全球最先进的治疗手段和药物。目前中国的创新药可及性无法满足民众的健康需求，海外就医、药品非法代购等现象凸显了患者日益升级的医疗需求与国内创新药供给能力之间的差距。

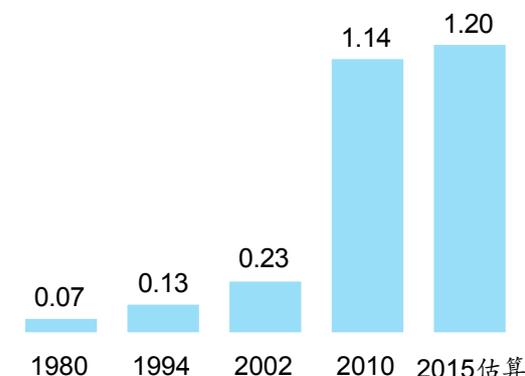
图 10

医药创新是解决民生问题的根本需要

对于中国发病率较高的疾病，中国患者占全球总数的比重很大



糖尿病的患病人数逐年增加，目前已经超过一亿患者亿人



资料来源：Globocan 2012；WHO；国家流行病学调查统计；JAMA

**医药创新可为制造业升级提供长久动力，实现中国制造由大变强的战略任务。**目前我国经济发展进入新常态，制造业面临新挑战。资源和环境约束不断强化，生产要素成本不断上升，使得主要依靠资源要素投入、规模扩张的粗放发展模式难以为继，调整结构、转型升级刻不容缓。与机械制造、原材料加工等制造行业相比，医药产业，尤其是医药创新产业，是低能耗、高科技的朝阳产业。《中国制造2025》提出生物医药产业是国家制造业升级的重点领域之一，未来政府将推动发展针对重大疾病的化学药、中药、生物技术药物新产品。如果在今后十年依然以仿制药生产为主，不能建立起医药创新产业链，中国医药产业的发展将后劲不足。

**医药创新体现国家的核心竞争力：**医药创新是无国界的。2015年全世界创新药的市场近6000亿美元，其中中国市场占了不足100亿美元。而在中国首次批准上市的创新产品贡献不到5亿美元，且全部来自于中国市场的销售。对于美日欧等发达市场，医药创新产业为其经济发展带来了活力并贡献了巨大的产值。中国必须依靠发展创新产业，实现从医药大国向医药强国转变。



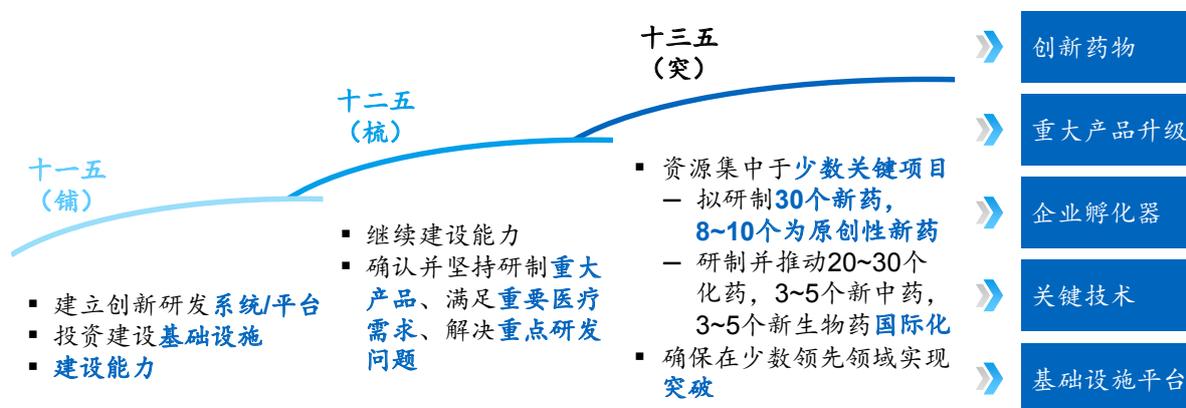
中国医药创新十三五的目标

在国家重大新药创制的框架下，通过十一五和十二五期间的“铺”和“梳”，中国已经初步建立起创新研发平台和共性技术平台。十三五的主题为“突”，即将资源集中于少数关键项目实现突破，力求达到**研制30个新药，其中8-10个为原创性新药**的目标（图11）。

图 11

### 十三五期间“重大新药创制”目标

重大新药创制转型的三个阶段



资料来源：文献检索



中国目前对全球医药创新的贡献小于5%，未来立志建成世界科技创新强国

在衡量一个国家的医药研发整体水平和对创新的贡献时，我们分析了在研产品数量和全球首发上市新药数两个指标。在研产品数量指的是2015年底研发状态处于临床前、临床I-III期及上市注册期的分子数，按研发公司总部所在国分类。全球首发上市新药数指的是2007-2015年上市的新分子实体中在某一国首发上市的数量。以此为标准，世界各主要医药研发国家按照创新贡献大致可分为三个梯队：第一梯队为处于遥遥领先地位的美国，创新贡献占全球一半左右；第二梯队包括日本、英国、德国和瑞士等制药强国，创新贡献约在5-10%，这些国家具有良好的药物研发基础，并力争成为全球或区域创新枢纽；包括中国在内的一些国家为第三梯队，贡献在5%以下（图12）。

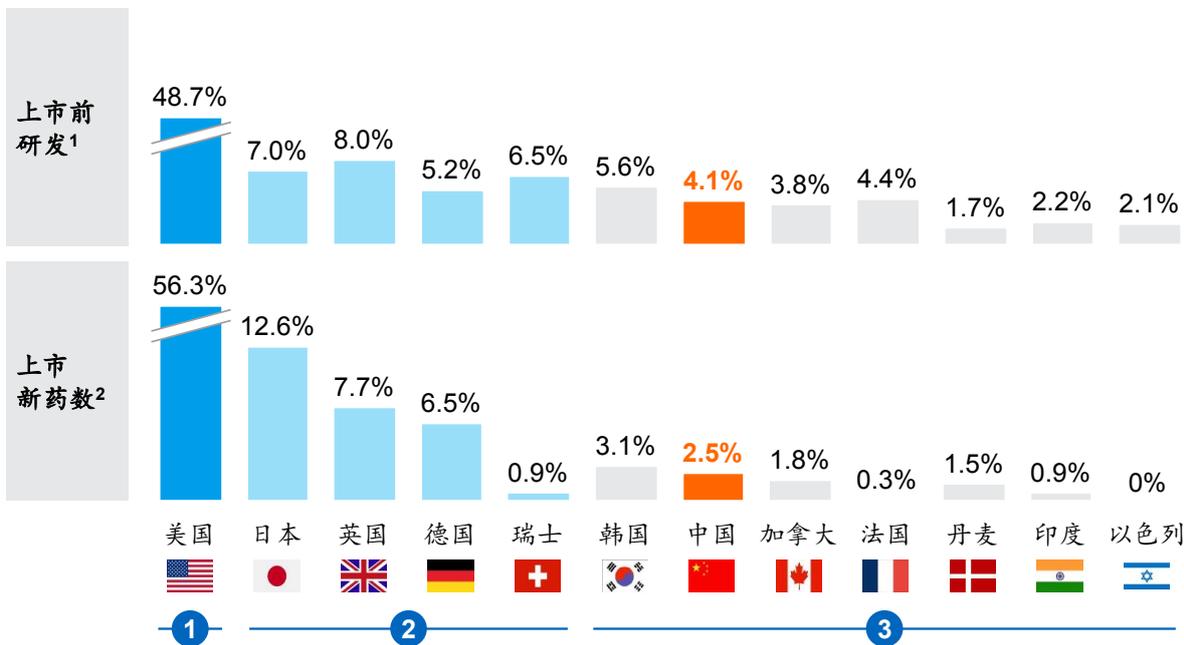
在其它与中国处于同一梯队的国家中，有些国家的医药产业战略仍以仿制药为主（如印度），有些国家则在医药研发的部分领域着力，力争在部分领域达到全球领先水平（如韩国和以色列）。而中国立志建成世界科技创新强国，并成为世界主要科学中心和创新高地（图13）。中国的医药创新产业向第二梯队和第一梯队迈进的愿景必然对创新生态系统的建设提出了更高要求。

图 12

世界各主要医药研发国家创新贡献

对全球医药创新的贡献

贡献比例仅考虑所列国家，总和为100%



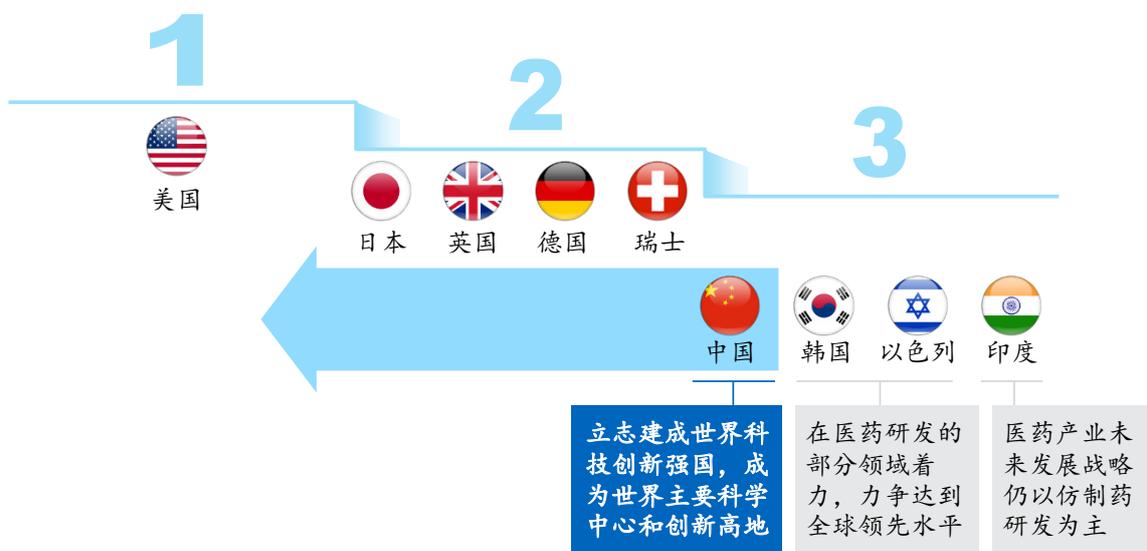
1 2015年在研产品数量全球贡献比例

2 2007-2015年全球首发市场占比，只计入新分子实体（NME）

资料来源：Pharmaprojects; Cipline Annual New Active Substance Report (2007-2015)

图 13

与其它第三梯队国家的战略不同，中国立志建成世界科技创新强国，也因此对生态系统的建设提出了更高要求



### 第三章

# 实现医药创新愿景的成功要素、当前挑战和具体建议

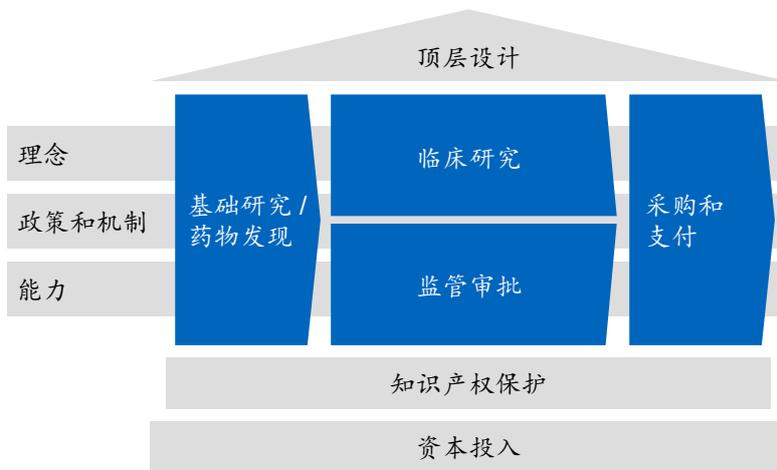
医药创新产业链复杂，分工高度细化，涉及主体繁多。具有生命力和竞争力的医药创新产业一定来自于健康的、良性循环的医药创新生态系统。

首先，创新药研发涉及多个部委和监管机构，涵盖监管、卫生、医保、财政税收、科研等各方面，国家层面的顶层设计至关重要。

其次，在研发产业链的各个环节，包括基础研究和药物发现、临床研究、监管审评和采购与支付，都需要科学的理念、完善的政策和机制以及参与各方的能力作为支撑。而知识产权保护和资本投入机制贯穿产业链各个环节（图14）。

图 14  
构建创新生态系统需要顶层设计和贯穿价值链的理念、政策机制和能力

#### 创新生态系统要素



#### 可持续的创新生态系统

- 创新主体充满活力，创新源泉不断涌流；创新的市场回报激励企业与投资者持续的创新投入
- 创新医药产业与全球产业链高度融合；研发和监管与国际标准接轨，创新产出可惠及全球患者
- 开放并鼓励竞争，创新来源多样化，参与者多样化，模式多样化

各主要医药研发国家都有顶层设计来指导医药产业的发展和创新。以美国为代表的传统科技医药强国，发展重心集中于如何优化监管流程和政策环境使本国创新能尽快进入市场造福患者并创造价值。而对于日本、韩国和以色列等后发国家，除了促进本国创新外，还着眼降低政策壁垒，通过国际化策略使国民能尽快使用到全球最新药品以及让国内产品走向国际市场。

在顶层设计的制定过程中，一个关键机制是如何吸收包括企业、学术以及政府各部门多方的意见，形成切实可行的鼓励创新的政策。例如，美国在克林顿政府期间组建的总统科技顾问委员会和英国的生命科学顾问委员会都汇集了相关行业的顶尖专家，定期对国家医药

发展建言献策。美国FDA专门设立科学委员会，汇集政府、工业、学术的相关专家，为FDA就复杂科技问题、前沿科学发展提供专家建议，确保监管与科技同步发展。

中国作为一个大国，在医疗和医药上面面对的问题是复杂而艰巨的，而所追求的目标是多元的。这些问题的决策和解决，往往涉及数个政府部门，在中央层面就包括卫计委、食药监总局、发改委、人社部、工信部、科技部、财政部、保监会等。而且，中国当前的医药政策体系主要还是基于仿制药的格局，要进行产业结构调整，从仿制生产向创新驱动升级，需从国家层面进行顶层设计和战略规划，推动理念的变革和体系的建立完善(图15)。

图 15  
顶层设计是医药创新可持续发展的根本

 <p>跨部委协作和法律法规 系统性与一致性</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 制定国家层面的创新战略，目标明确，步骤清晰，涵盖监管、卫生、医保、税收、财政、科研等各环节</li> <li>▪ 促进跨部委间协作，在政策出台和落实过程中统筹规划，充分考虑促进医药创新各环节所需要的支持，确保法律法规的系统性和一致性</li> </ul>
 <p>转换政府角色</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 转换政府角色，通过建设良好的政策环境来引导资本投入和能力建设</li> <li>▪ 减少不合理的行政审批和不必要的行政干预，鼓励公平、开放的竞争环境</li> </ul>
 <p>加强沟通机制及 社会共治</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 在政策制定过程中，加强政府与行业间沟通，增强决策过程透明度，系统地听取行业意见，充分论证并参考国外成熟经验，保证决策过程公平透明；在政策执行过程中，及时收集行业反馈，并做出必要调整</li> <li>▪ 将沟通机制常态化，保持多种沟通渠道的顺畅</li> </ul>
 <p>理念变革</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 树立贯穿产业链各环节的科学理念                             <ul style="list-style-type: none"> <li>— 临床研究：正确认识临床研究的根本目的和重要性，将临床研究定位为重要的医院职责</li> <li>— 监管审批：基于科学的监管理念，引入和推行以“质量、效率、明确、透明、一致”为核心的GRP体系；监管标准和原则与国际接轨，采纳并执行ICH标准，同时借鉴FDA、EMA、PMDA和WHO等机构的先进标准和规范</li> <li>— 支付：充分认识支付体系对于创新回报和创新产业持续发展的重要性，鼓励具有高临床价值的创新药的使用</li> </ul> </li> </ul>

# 1. 基础研究和药物发现



## 基础研究及药物发现阶段面临的深层次挑战

**基础研究和药物发现环节的成功是实现突破性的原始创新的必要条件。**原始创新的出现需要长期的基础研究投入和大量的工作积累，从而获得关于疾病机理和药物靶点的理解，用来指导创新疗法的研发。以PD-1单克隆抗体药物的研发为例，早在1992年，日本的研究团队就已经发现PD-1基因，并证明其为抑制受体；之后经过十多年关于动物模型和作用机理的研究，2005年小野制药与Medarex公司开始合作开发PD-1药物；经过近十年的努力，于2014年成功推动Opdivo上市。可以看到，从靶点发现到首创新药成功上市，需要历经业界十数年甚至数十年的共同努力。

基础研究是产业创新的根基，但基础研究本身具备极大的开放性和不确定性，这个阶段通常借助政府长期持续的科研经费支持得以发展。然后从早期药物发现开始，逐渐有产业和风险资本进入。在这个过程中，政府的角色关键不在于直接资金投入，而在于建立一个机制，能够不断催化私有资本投入，加速技术转移，从而促进一个专业化的、高效率的创新产业链。

虽然基础研究和药物发现在短期内不是制约中国创新药发展的最主要因素，但对于产业的长期发展至关重要。基础研究和药物发现阶段的成功，需要强大的人才储备、充足的科研资金、完善的技术交易市场和转化基础设施四大因素。中国目前仍面临以下几方面挑战：

### 1. 高层次科研人才加速聚集，但工业界依然缺乏经验丰富的产业领军人才

在学术界，中国的高端科研人才计划已经取得显著成果。一方面，每年由本土培养的科学与工程领域的博士超过30,000人；另一方面，国家人才计划加速吸引海外优秀人才回国，并且近年来回国的科研人员综合素质有了明显提升。然而，尽管目前学术界出现了几位能够引领突破性创新的人才，但数量上尚未形成规模。大量的科研人员所从事的研究原创性不足，多为跟踪国际上的前沿热点，难以推动有深远影响的创新。在工业界，由于创新药研发历史较短，工业界尚缺乏具有药物研发成功纪录的领军人才。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。

### 2. 国家在基础研究阶段投入比例低，且科研基金分配和考核机制有待完善

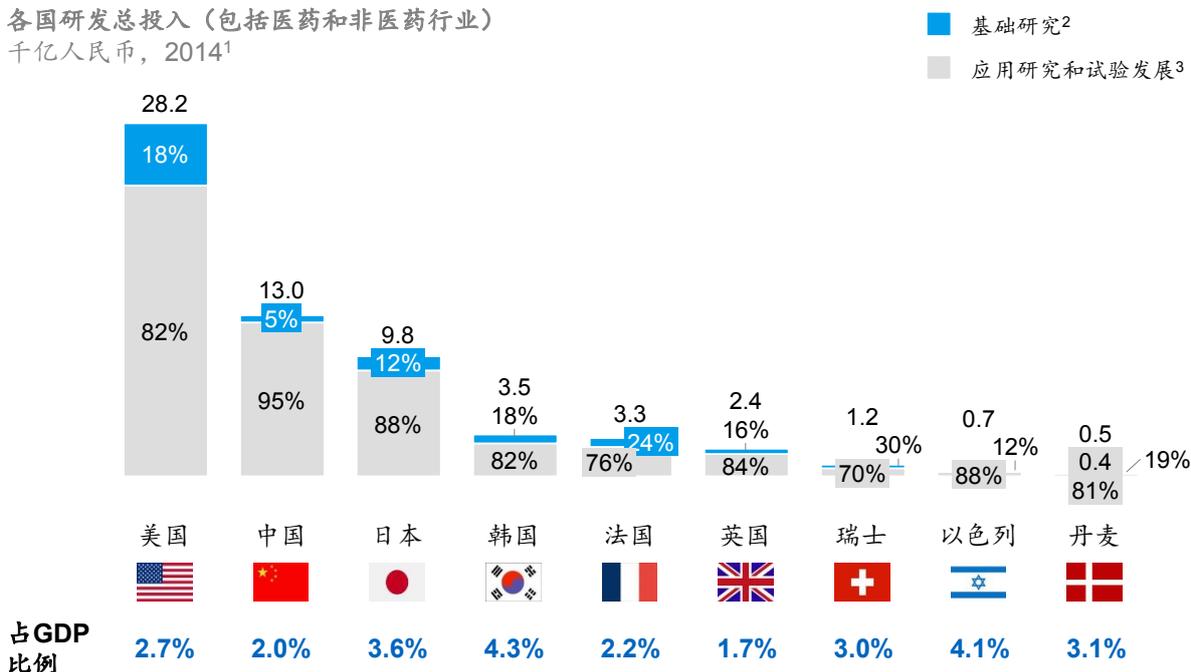
以在研发方面（包括基础研究、应用研究和试验）国内生产总值（GDP）投入的总量和占比作为衡量一个国家创新投入强度的指标。中国的研发投入总量（包括医药和非医药行业）在2014年排名世界第二，仅次于美国。但是中国基础研究经费占全部研发投入的比例较低，只有约5%左右，低于美国的18%，英国的16%，以及日本的12%。当前中国的研发投入更偏向于应用研究（图16）。

而且，政府在科研基金的分配方面行政干预过多，往往规定了严格的标准和条件，在生物医药领域的部分科研基金甚至会指定资助对某些特定靶点的研究，不利于鼓励创新性成果的产生。此外，在专家委员会的组成方面，仍以学术机构和高校的专家为主，缺乏具有真正参与过新药研发的医药行业专家和投资专业人士参与评审。

图 16

中国在各领域研发方面的投入总量仅次于美国，但对基础研究的投入比例远低于其它创新领先国家

各国研发总投入（包括医药和非医药行业）  
千亿人民币，2014<sup>1</sup>



1 瑞士(2012); 法国(2013); 丹麦(2013); 美国(2013); 英国(2013); 以色列(2013)

2 基础研究指为了获得关于现象和可观察事实的基本原理的新知识而进行的实验性或理论性研究，它不以任何专门或特定的应用或使用为目的

3 应用研究主要针对某一特定的目的或目标；试验发展指利用从基础研究、应用研究和实际经验所获得的现有知识，为产生新的产品、材料和装置，建立新的工艺、系统和服务，以及对已产生和建立的上述各项作实质性的改进而进行的系统性工作

资料来源：OECD

### 3. 技术转移体系不完善阻碍了技术流通和转化

目前中国仍缺乏完善的技术交易市场和阶段性回报机制。高校和学术机构通常不设立技术转移办公室，对技术转移过程中涉及到的知识产权保护、评估和相关法律及商业程序上对科研人员的支持薄弱。此外，行政审批也阻碍了专利授权和成果转化。在职务发明的规定下，政府资助的高校研究项目所取得的知识产权，由科研项目承担单位所有。但在处置知识产权上，高校作为知识产权所有人，依然受到财政部门等行政审批的干预，缺乏进行成果转化的自主权。

### 4. 支持成果转化的基础设施和资本投入有待改善

目前各地的产业园和初创企业孵化器对于初创企业的支持模式仍然较为单一。受政策扶持和鼓励，全国各地已经建立了超过100家科技产业园和创业孵化器。但其中相当一部分产业园和孵化器所提供的服务和支持附加值较低，通常仅提供办公和实验室场地，缺乏对初创企业发展初期关键挑战的专业方面的支持（例如技术开发，商务合作，法务税务等）。对于私人资本来说，最大的瓶颈在于退出模式单一。国内人民币基金一般的投资期限为3-5年，由于目前漫长的监管审批流程加上连续三年盈利才能进行上市融资的要求，使得投资创新药早期

研发无法在规定期限内退出，只能针对非常后期的项目进行投资。此外，风险投资机构评估高风险早期研发项目的能力仍然有待提高。研发阶段越早，失败的风险越高，对于投资团队的眼光和专业能力的要求也越高。目前中国仍然缺乏有经验的评估早期研发项目的人才。



## 美国具有强大的基础研究和科技成果转化能力的成功因素

当前美国的创新药产业发展占据绝对优势，其发展部分得益于强大的基础研究及科研成果转化能力。在**确定研究者为专利所有人的拜杜法案**，国立卫生研究院（NIH）对**基础研究领域的持续投资**以及**强大的科技中介服务体系**三者的共同支持下，美国的科研成果转化能力发展迅速，医药创新生态系统不断改善。

### 1. 拜杜法案的实施加快和鼓励了学术机构科研成果的商业化

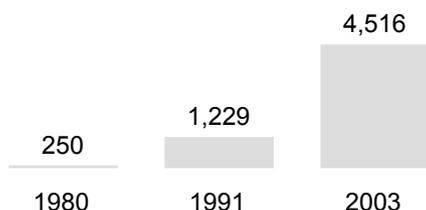
1980年的拜杜法案（Bayh-Dole Act）确立了研究者作为专利权利人的地位，大大提高了学术机构创新的热情，为美国当前活跃的生物技术产业奠定了基础。法案的要点分为三部分：首先，通过“政府资助合同”确定政府和被资助者之间的法律关系，优先将专利权赋予发明人和受资助的研究机构；其次，在确认被资助者专利权人地位的同时，仍然赋予政府监督管理的职能；此外，专利所有人不能滥用具有独占性质的专利权，不能阻碍科技的进步，不能损害社会公共利益。

拜杜法案的实施，大大提高了学术机构的创新及技术转移热情，大量以大学为中心的创新型中小企业集群涌现出来。信息技术、基因工程和医疗技术方面的基础研究取得了显著进展，为美国创新提供了最富活力的源泉。这些创新集群在发展的过程中也促进了学术机构、企业和政府在技术创新和技术转移上的合作，形成了一个良性循环（图17）。

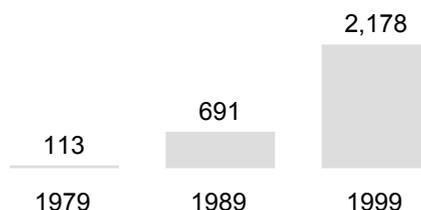
图 17

拜杜法案颁布后，美国大学专利授权数与技术转移机构的数量增长迅速

美国大学平均每年专利授权数



美国大学技术管理协会<sup>1</sup>的协会成员数



<sup>1</sup> 美国大学技术管理协会的协会成员多为技术转移机构

资料来源：文献检索

### 2. 国立卫生研究院（NIH）对基础研究领域的持续投资

政府对生物医药的拨款大部分通过NIH分发到各学术机构和医学中心，每年的预算大约在300亿美元左右。其中三分之二都投入在基础研究领域，而对小企业的提供的资助也仅限于一期临床之前的研究。研究领域也有一定的专注，一半左右的经费被用于研究癌症、传染病和神经性疾病。

NIH的基础研究资金投入有分专业、多项目的特点。根据专业领域不同, NIH设置了癌症、眼科、心肺、血液等27个学会及中心, 各机构独立运作资金分配, 自主制定资金投入的方案和比例并进行项目审批, 基础与应用研究的投资比例根据疾病领域的专业情况有所不同。在资助方式上, 分为针对某项研究、某系列项目、基础设施建设和教育培训三种类型, 申请人可以根据自身情况申请不同项目, 获取基础研究资金支持。

NIH对基础研究领域的持续投资以及分专业、多项目的高效率投资方式, 有效地支持了医药领域基础研究的发展。

### 3. 强大的科技中介服务体系及技术转移支持

美国的学术机构主要通过内部有机发展、建设大型协作平台、建立战略合作伙伴关系三种方式来进行技术转移及科研成果商业化。内部有机发展多为研究机构内部设立的定位明确的技术转移办公室(TTO), 雇用经验丰富、具备科学知识和业务经验的办公室经理, 按需求建立包括专利许可专员、法务专家及科技开发人员的团队, 专职负责学术科研机构的科研成果转化。大型协作平台多为区域性的技术转移中心(TTC), 采用独立自主的组织架构。技术转移中心主动与投资方互动, 拓展专利许可等成果转化业务。此外, 有的学术机构通过合作伙伴或第三方技术转移中心将研究成果商业化, 并结成网络, 与第三方科技中介服务中心达成战略合作伙伴关系。

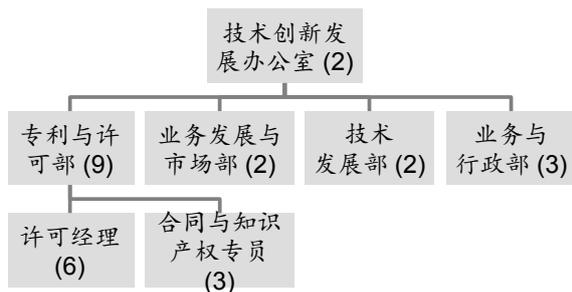
多样化的技术转移方式能够适应不同学术机构的技术转移需求, 从而完善了美国的科技成果转化体系(图18)。

图 18  
波士顿儿童医院通过技术创新发展办公室推动技术转移



技术创新发展办公室的四个部门协同推进医院科技成果商业化

(#) 员工数量



- **专利与许可部**主要负责科研成果的专利申请及许可业务, 审评专利许可合同
- **业务发展与市场部**负责发展及维护医院与医药产业的关系, 推动成果商业化
- **技术发展部**负责技术发展基金的运作与分配
- **业务与行政部**承担办公室内部运营及财务工作

办公室员工具有丰富的医药知识及行业经验

#### 技术创新发展办公室 副主任

- 统筹整个技术创新发展办公室的运作
- 行业经验丰富, 曾在Biogen Idec及ARIAD制药负责**项目交易及研发**工作
- 耶鲁大学**药理学**博士

#### 专利与许可部 许可经理

- 负责眼科等领域的专利管理及许可
- 在华盛顿大学的**商业化中心**有四年工作经验, 并在LifeSpan**生物科技公司**负责**业务拓展及研发**
- 华盛顿大学**进化生物学**博士

#### 业务发展与市场部 业务专员

- 负责波士顿儿童医院的研究人员与企业之间的关系建设, 评估医院科研成果的商业价值
- 曾任加州大学洛杉矶分校知识产权办公室的**商业化专员**
- 加州大学洛杉矶分校**生物化学**博士

2015年, 波士顿儿童医院共达成了**91个专利许可合作协议**, 比去年上升了**17%**; 科研成果商业化收入达**900万美元**

资料来源: 波士顿儿童医院技术创新发展办公室(TIDO)网站; 技术创新发展办公室年报(2015)



## 提升基础研究和药物发现的具体建议

应着眼长期，从资金投入和技术转移机制两个层面着力，逐步建立起强大的基础研究及科研成果转化能力，为中国医药创新提供富有活力的创新源泉：

- **加强科研基金管理的专业性和透明性，完善科研基金评审和考核机制：**新药研发是一个高风险的复杂系统工程，因此相关项目基金评估也需要邀请真正参与过新药研发的行业专家参与评审，确保遴选出最优的项目。同时由于基金来源于公共财政，因此企业和管理机构有义务公布基金的使用情况和项目进展情况，让全社会监督资金公平和有效的分配。
- **成立以市场机制运作的种子基金，撬动风险资本投资研发早期项目：**政府投入需要集中支持初创企业以及早期项目。这些项目的风险大，要求的专业性强。分拨一部分资金成立以市场机制运作的种子基金，与风险投资共同合作，从而撬动私人风险资本投资。同时，借助私人投资机构的资本运作实力，加强项目筛选、投后管理和后续运营支持的专业性。在政策层面，政府需要进一步完善金融市场制度，降低资本进入成本，增加退出途径，从而鼓励私人资本的参与。这方面可借鉴以色列的经验。以色列政府在1993年出资一亿美元启动YOZMA项目。母基金由政府全资设立，其中80%资金用于与各方私人风险投资基金共同成立十家子基金，20%直接投资于医药、信息技术等高科技企业。政府采取“舍弃利益，共担风险”的原则，在投资后按照原价或微利退出，这样大大刺激了风投基金投资早期项目。政府资金于1998年全部退出，但是已有效带动了以色列的风投行业和初创企业的规模和能力发展。
- **完善技术交易市场，鼓励科技成果转化：**鼓励高校和研究机构建立技术转移办公室。放开行政审批，增加高校自由权，使高校能够自主地采取合作实施、转让、许可和投资等方式，向企业和其它组织转移科技成果，促进科技成果转化，推动学术科研成果向商业开发和市场应用转化。
- **完善鼓励技术交易的税收政策：**在现有技术转让税收优惠政策的基础上，进一步明确受惠技术的范围，从而让处于研发不同阶段的技术转让也可以受益。

## 2. 临床研究



药物临床试验是验证药物在人体内安全性和有效性的唯一方法，也是新药研发过程中资金和时间投入最多的环节

临床研究指任何以人类受试者为对象（包括使用人类样本）的有责任的科学探索，是拓展人类医学新知的重要手段。广义的临床研究包括观察性研究（队列研究、病例对照研究、横断面研究等）和干预性研究（药物、治疗方法等），其目的是研究疾病机理，为疾病预防诊治和改善临床实践提供循证医学证据，以及判断新疗法的疗效、价值和安全性。涉及到药物评价的临床试验可由研究者或制药企业发起。其中以药品注册为目的的药物临床试验是验证药物在人体内安全性和有效性的唯一方法，也是新药研发过程中资金和时间投入最多的环节。从全球经验来看，单个药物临床试验从启动到完成一般需要4-6年，平均成本超过10亿元人民币，时间和资金投入在整个新药研发中占70%左右的比例（图19）。

图 19

临床试验在药物开发中是无法替代的一步，也是投入时间和资金最多的阶段



1 化合物从前一阶段进入下一阶段的成功概率；

2 仅计入发现活性物质，合成先导化合物，先导化合物优化阶段

资料来源：麦肯锡药物研发成功率报告(Trends in Attrition)；文献检索



临床研究是中国现阶段创新药研发的主要瓶颈，挑战集中表现在临床试验质量参差、数量偏低（尤其是早期临床数量）以及高水平临床试验机构资源紧张

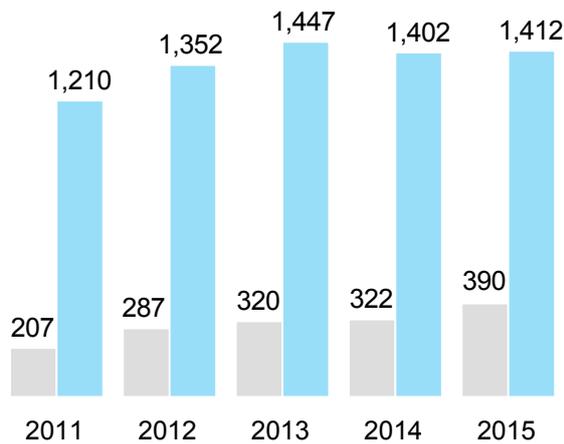
中国临床科学发展整体水平比较落后，对疾病机理和转化医学的深入研究与领先国家有较大差距。在基础研究领域，中国科学家过去五年中在顶尖国际期刊上发表的文章数量增长迅速，但在临床研究方面进展却很缓慢。这也表现在中国由研究者发起的临床研究数量远远落后于美国（图20）。发展滞后的临床科学对于中国在原始创新方面取得突破将起到很大的制约作用。

图 20

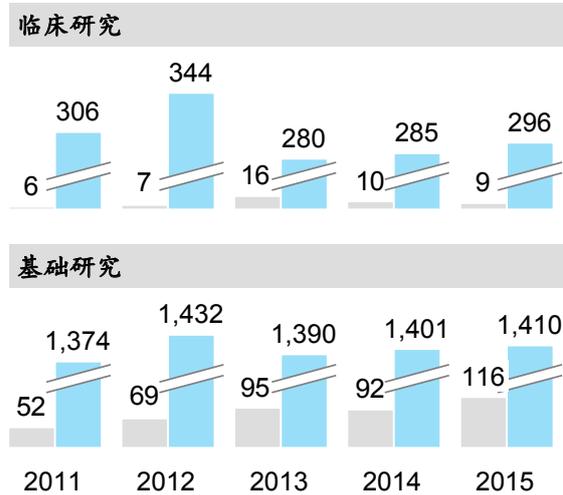
中国临床科学发展现状

■ 中国 ■ 美国

中国由研究者发起的临床试验数量与美国差距显著  
由研究者发起的临床试验数量<sup>1</sup>



相比基础研究，中国的临床研究水平进展缓慢  
领先国际期刊<sup>2</sup>文章发表数量



1 由高校、研究所及医院资助的研究项目

2 临床研究期刊包括Lancet和NEJM，基础研究期刊包括Nature、Cell和Science

资料来源：ClinicalTrials.gov；Web of Science；专家访谈；文献检索

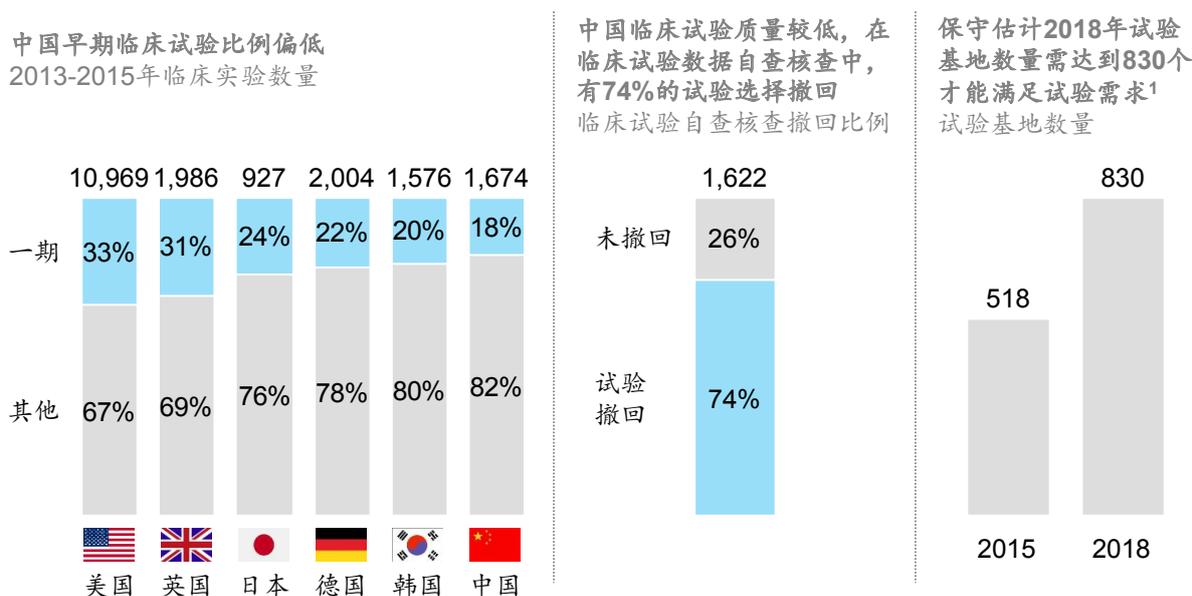
对于药物临床试验而言，当前面临的一系列重大挑战集中反映在临床试验的质量、数量（尤其是早期临床数量）以及临床试验机构资源等方面（图21）。

- **临床试验质量参差**：2015年7月食药监总局发起的首批临床试验数据自查核查中，所涉及的1,622个注册申请中超过70%已经撤回。现场核查中发现了一系列临床试验质量问题，包括修改数据，漏报或未按流程上报严重不良事件，检查结果不能溯源，使用方案禁用的合并用药等，凸显了临床试验过程监管的缺失。**临床试验数量偏低（特别是早期临床试验）**：中国的临床试验总量与创新领先国家存在一定差距。而且早期临床比例偏低，2013-15年中国的一期临床试验占临床试验总数的比例（18%）显著低于创新领先国家（如美国为33%），凸显了早期临床研究和创新药临床试验能力的不足。**高水平临**

**床试验机构资源紧张:**中国药物临床试验只能在通过食药监总局GCP认证的试验机构进行。目前共有约500家左右的机构具备相应资格,其中具有高水平试验设计、执行和管理能力的机构数量严重不足。考虑到临床试验数量的增长速度,以及未来仿制药质量一致性评价所需的临床试验资源,按照保守估计,临床试验机构数量在2018年需要达到约830家才能满足临床试验需求。而且,各临床专业获得认证的临床试验机构数量不同,一些研发热门领域(例如肿瘤、风湿免疫、血液科等),由于在研新药数量较多,机构数量不足的问题格外突出。

图 21

临床研究环节的挑战主要表现在临床试验质量参差不齐、数量偏低(尤其是早期临床数量)以及高水平临床试验机构资源紧张



<sup>1</sup> 基础情形指假设每年临床试验数量增长速度不变,且每年增加300个一致性评价试验,未考虑撤回企业重新进行临床试验

资料来源:食药监总局; GBI; ClinicalTrials.gov; 专家访谈



## 临床研究面临挑战的深层次原因

一系列深层次原因导致了临床研究面临的诸多挑战,包括社会各界对于临床研究根本目的和重要性的认知程度很低;在目前体制下医疗机构和医生从事临床试验的动力不足;临床试验参与各方权责不清,且各方的综合能力有待提升,其中早期临床相关能力尤其薄弱;药物临床试验机构资格认证(GCP)制约了临床资源有效利用;临床试验过程监管不足;临床准入审批(IND)耗时长,且流程和标准不符合创新药研发规律;部分伦理委员会存在审评效率低、监管缺失、审查标准不统一等问题。

## 1. 社会各界对于临床研究的根本目的和重要性的认知程度很低，导致没有将临床研究明确定位为医院的重要职责之一

社会各界，包括政府、医疗机构、企业、医生及民众，对临床研究根本目的和重要性的认知不足，没有充分认识到临床研究探索医学新知以及增加对人体生物学的认知的根本目的，也没有正确理解药物临床研究对于验证创新药物有效性和安全性以及提供循证医学证据的重要意义。基于循证基础的临床研究的根本目的是为了探索医学新知。如果仅仅把临床研究作为药物注册的手段，弱化了对临床试验科学性和风险的认识，也忽视了对患者群体影响的全面认识。

作为公立医院的管理主体，卫计委对临床试验的重视不足。针对具有临床试验资质的医院，卫计委没有将临床研究明确定位为医院的重要职责之一。重视不足进一步反映在对医院的级别评定中临床研究所占权重极低；而在医生职称评定和绩效考核中，往往将文章发表作为唯一的研究成果指标，对参与药物临床试验的认可度不高，且没有相应评价标准。由于政府的重视不足、相关机制的不完善以及医疗任务的繁重，多数的医疗机构和医生在日常工作中并未对临床研究做到足够重视，无法保证充足的时间和精力进行临床试验。

很多中国的制药企业长期以仿制药研发为主，因此普遍认为临床试验仅为药品注册上市的必要条件之一，对于临床试验特别是早期临床试验的科学性探索目的认识不足。

由于宣传教育的不到位，患者普遍存在对于临床试验的误解，不了解试验机构对于受试者安全和权益的保障以及试验风险的管理，也不能认识到参加临床试验是获得更好或者最新治疗的机会，造成了患者的参与度较低。

重视不足也反映在监管法规上的缺失。《药品注册管理办法》主要针对以新药上市注册为目的的临床试验（IST）的监管，并未涉及由研究者发起的以探索为目的的临床研究（IIT），导致整体监管体系缺乏对针对IIT的监管规定。而IIT是用于探索罕见病诊疗或已上市药品新用途等的科研活动，是循证医学的重要组成部分。

## 2. 医疗机构和医生从事临床试验的动力不足，且配套体系缺失

对于医疗机构而言，目前的三级综合医院评审标准实施细则中，仅有两项条款涉及临床试验，其中药物临床试验权重极低，仅占总分1,000分中的12-15分。此外，现有GCP机构多为大型三甲医院，日常医疗任务繁重，且临床试验收入占医院整体收入比例极低（<1%），因此药物临床试验并不能得到医院领导的足够重视。此外，临床试验是一个系统工程，其成功完成需要调动所在医院方方面面的资源，如财务和医保管理、信息数据管理、受试者病理分析等。但因为医院对于临床试验重视不足，临床试验机构在医院中的定位和隶属关系不清晰，在某些医院为独立部门，在某些医院隶属于其它部门（如药剂科、科技处、医务处等），导致机构难以获得其它支持部门的协调配合，使得一些临床试验在执行过程中遇到诸多困难。

对于医生而言，在进行临床试验的时间和积极性上都有很大挑战：

- 三甲医院医生的医疗任务非常繁重，往往不能投入足够时间和精力进行临床试验的相关工作（受试者招募、填写病例和病例报告表等）。据丁香园网站的一项调查显示，中国的医生每周花在研究、会议等活动上的时间不足4%，临床研究的比例则更低。

- 在医师职称评定和绩效考核中，往往将文章发表作为唯一的研究成果指标，对参与药物临床试验的认可度不高，且没有相应评价标准。
- 对于专门从事临床研究的医生，缺乏相应的职业发展规划，只能被评定为技师或研究员，无法晋升为医师或药师。
- 在经济回报方面，虽然医院针对每例受试者向申办方收取的费用并不低，有时甚至高于发达国家水平，但往往服务费的很大一部分收归医院所有，且部分医院存在临床试验管理费分配不透明的问题，主要研究者特别是执行研究者无法及时获得与其付出相匹配的合理报偿。在部分医院，出于防止商业贿赂的考虑，医生通过临床试验所获得的报酬被视为回扣并被严加管理。

### 3. 临床试验参与各方权责不清

尽管《药品临床试验管理规范 (GCP)》明确规定了临床试验参与各方的权责，但实际执行过程中由于种种原因，各方的遵从性明显不足。这些问题严重威胁着受试者的权益，且造成了临床试验的质量问题，从而阻碍了我国创新药产业的发展。

- **申办者**作为临床试验的主要参与方，负责发起、申请、组织、监查和稽查临床试验，并提供试验经费；申办者应与研究者共同设计临床试验方案，并任命合格的监查员。目前申办者多为药品生产企业，在选择合同研究组织 (CRO) 时，往往将成本和速度作为优先考量，而非质量和规范。此外，申办者对临床试验的监查和稽查职责缺失的现象也很普遍。
- **合同研究组织 (CRO)** 应确保临床试验中受试者的权益得到保障，以及保证试验遵循已批准的方案和有关法规，试验记录与报告的数据准确、完整无误。目前CRO公司发展良莠不齐，公司内部操作标准、监查员素质、试验费用、与试验机构的合作情况等差异较大，且尚无对CRO公司共同行为的行业规范。
- **监查员**应遵循标准操作规程，督促临床试验的进行，保证临床试验严格按照方案执行。由于缺少行业规范，目前监查员的专业水平参差不齐，实际操作中监查工作不到位。同时由于薪酬、工作压力等问题，监查员一直处于高流动状态，对试验的质量、项目的进度都会造成影响。
- **研究者**作为临床试验的主体，应保证有充分的时间在方案规定的期限内负责和完成临床试验，确保将数据真实、准确、完整、及时、合规地载入病历和病例报告表，并接受申办者委派的监查员的监督。在实际执行中，由于研究者兼有医生职务，投入临床试验的精力有限，导致了一系列不规范行为的出现，例如不遵从方案、更改试验数据、将研究者应准备和填写的文件完全交由监查员执行等。部分研究者对监查和稽查工作的配合明显不足。

### 4. 临床试验参与各方的综合能力有待提升，早期临床相关能力尤其薄弱

临床试验主要参与方的能力虽然在过去5-10年有了明显提升，但与美国、英国、日本、韩国等相比依然存在很大差距 (图22)。

**申办方:** 由于中国的创新药多为对已知结构进行改良的跟踪创新，并且业界缺乏具有相关背景及丰富临床试验经验的首席医学官 (CMO) 人才，中国创新企业的首创新药早期临床试验设计及结果解读的经验严重欠缺。在研究者选择方面，申办方应综合考虑其研究能

力、临床试验经验、合规性、时间精力投入等因素。而目前中国创新企业在选择试验机构和研究者时缺乏有效的评估机制，对其研究能力的评估不足，并且掺杂了过多市场因素考量。在CRO选择方面，企业的主要考量多为试验成本和试验速度，对项目管理和数据合规等重视不足。此外，在项目管理和过程监管方面，申办方过于依赖CRO和监管机构对于临床机构的管理和GCP认证，自身的临床试验管理和监查队伍能力不足，无法体现其过程监管责任主体的作用。

**CRO:** 与国际最佳实践对标差距最大，集中体现在数据合规性和研究者培训方面。CRO往往在成本和进度甚至试验结果方面对申办方有所承诺。为了降低成本，CRO选择在监查员薪资、工作强度、负责项目数量等方面施加压力，导致其无法保证监查的频次和内容，进而影响数据质量。CRO违背GCP的行为时有发生，甚至参与临床试验数据造假。CRO也承担对研究者培训的职责，但执行过程中，监查员本身专业水平参差不齐，对试验方案并不了解，造成对研究者培训不到位，偏离或违背方案的情况时有发生。

**研究者:** 能力差距主要体现在试验设计和数据合规方面。在中国创新药目前的发展阶段，加上医学教育体系中临床研究部分的缺失，中国缺乏具有早期临床试验设计和执行经验的研究者。此外，由于日常医疗任务的繁重，研究者对于试验过程投入有限，试验记录和数据合规的能力差距较为明显。

图 22  
对标全球最佳实践，主要临床试验参与方的能力差距较大  
5 = 全球最佳实践



- 鉴于中国创新药多为对已知结构进行改良的跟踪创新，申办者对于精准医学等前沿知识掌握有限，主要体现为**试验设计能力差距明显**
- 药企选择研究者时不单纯从科学性出发，而是掺杂诸多市场因素考虑
- 试验成本和试验速度是本土药企选择CRO的主要考量，对**项目管理和数据合规往往缺乏重视**，最终导致试验数据质量整体低下
- 在临床试验的主要参与者中，本土CRO能力**与国际最佳实践对标差距最大**
- CRO在确定研究者后往往忽视对研究者和临床机构的培训，导致临床试验过程与原本设计出现偏差
- CRO在**保证数据合规性方面的能力尤为欠缺**，某些国内CRO存在数据造假问题
- 受限于日常医疗活动，研究者对于试验过程投入有限，试验记录和数据合规的能力差距较为明显
- 研究者在**早期试验设计阶段参与有限**，对于新兴药物的临床研究能力亟待提升

1 对标国家包括美国、英国、日本、韩国  
资料来源：专家访谈

## 5. 临床试验机构资格认证限制了临床资源的有效利用

2007版《药品注册管理办法》中规定，药物临床试验批准后，申请人应从具有药物临床试验资格的机构中选择承担临床试验机构。目前全国共有约500家左右的机构具备相应资格，这些机构多为三甲医院，本身的医疗服务任务已经异常繁重，医疗资源十分紧张。而一大批有意愿和资源进行临床试验的非三甲医院由于机构认证的标准严苛（例如对医生文章发表数量的要求）难以获得认证。

另外，资格认证相关规定也不利于鼓励在中国进行研究者发起的大规模临床试验。目前只有在具有药物临床试验资格的机构中产生的临床数据才可以被用来进行注册申请。许多由研究者发起的针对慢性疾病的多中心临床试验具有规模大、周期长的特点，入组病人数有可能达到上万人，必须要借助非认证机构甚至基层卫生医疗机构的力量完成入组。但在当前的体系中，研究者不能使用在非GCP机构开展的临床试验所获取的有效数据进行药品上市或新适应症扩展的申请，这种限制不利于鼓励在中国进行研究者发起的大规模临床试验。

## 6. 临床试验监管过于重视事前管理，过程监管不足

中国的临床试验监管具有“严进宽出”的特点，在临床准入环节要求过于严苛，但过程监管却严重缺失。以严重不良事件（SAE）的处理为例，尽管食药监总局要求试验机构在事件发生后24小时内就要上报，但往往报告提交之后监管机构并没有相应人员负责处理，也无法给出反馈意见。此外，在上市准入的审批过程中，监管机构对于数据的真实性和合规性的把控不严，数据造假频发。

2015年7月，食药监总局发布了临床试验数据自查核查公告，标志着过程监管机制的建立。但目前的机制仍存在不足，例如，试行的现场核查以不定期核查为主，尚未形成系统性的常态核查机制；核查及处罚的主要对象为临床试验机构，对CRO、伦理委员会及申办方没有提出明确的核查目标及机制；核查人员多为临时抽调，队伍规模和人员的经验水平无法满足未来需求，且能力和专业度有待进一步提高；缺乏详细且具备可操作性的核查标准，不合格项目的判定标准不统一，被核查对象无章可循；在核查的对象和内容选择上，尚未很好的贯彻基于风险的监管原则，存在不分情况逐一核查的现象。

## 7. 临床准入审批耗时长，且流程和标准不符合创新药研发规律

临床准入是监管机构对在研药品是否能够进入临床试验进行审批的过程。中国的临床准入审批时间过长，排队加审批的总时间长达一到两年，而主要研发国家的通行做法是一个月左右。此外，在排队等待过程中，若申请材料有任何变更（例如试验方案或生产工艺等），则需要重新提交申请并排队。创新药的研发是科学探索的过程，随着研发的深入和阶段的不同，药品的各种属性才能被逐步认识，企业对药品的生产工艺等也可能随时做出调整。过于僵化的审评流程严重影响了企业的研发效率和进度。

在申请要求方面，目前临床申请和上市申请基本采用同一套技术标准，对于临床申请特别是早期临床试验的上报材料要求过于严苛，不仅要求药企提供包含相关毒理药理、药理学和生产工艺的综述性资料，还包括详细技术资料，不符合创新药的研发规律。例如，临床申请要求申办方提交3批候选药样品的稳定性资料，每批时长6个月，然而一期临床试验

总长度一般仅为1至2个月。过于严苛的数据要求使得企业在申请准备环节耗费了大量时间。

很多创新领先国家均在临床准入环节为企业提供便利和支持。例如韩国政府在2002年将临床准入 (IND) 和上市准入 (NDA) 的审评分开, 使临床准入的时间缩短到30天, 并且允许跨国公司直接提交英文申请资料, 大大加快了临床准入。澳大利亚治疗商品管理局 (Therapeutic Goods Administration) 在1991年建立了临床试验备案体系, 规定申请材料交由人类伦理委员会审批, 并将审批时间控制在4-8周内, 并且简化了申请资料要求, 企业仅需提交试验草案、研究者手册和毒理数据即可。

医药创新是一场争分夺秒的竞赛, 对于创新企业而言, 药品研发的投入巨大, 而药品价值的唯一试金石, 就是临床试验的结果。早一天开始临床试验, 就可能早一天让患者用上创新药, 也早一天为企业带来回报, 这对于初创企业尤其关键。中国漫长的审批时间, 导致一些创新企业不得不选择在澳大利亚、韩国等国家进行早期临床试验, 也使得中国失去了培养早期创新能力的宝贵机会。

## 8. 部分伦理委员会存在审评效率低、监管缺失、审查标准不统一等问题

- **审评效率低:** 目前中国没有建立起完善的协作审查制度。食药监总局2010年颁布的《药物临床试验伦理审查工作指导原则》虽然引入了协作审查模式, 但没有提出相应的机制确保组长单位的伦理审查质量, 也缺乏对组长单位与参加单位之间审查职责的明确划分。因此多中心临床试验伦理审查在执行过程中, 往往只有少数医院承认组长单位的伦理审查结果, 大部分分中心还要对试验方案单独进行伦理审查。企业需要重复提交多个申请, 造成了资源浪费和效率低下。此外, 个别机构由于规模较小, 临床试验数量有限, 通常会积攒多个临床试验申请一同提交委员会评审, 使得等待时间较长, 平均过会时间约2-3个月。
- **监管主体不明确:** 原卫生部于2007年出台的《涉及人的生物医学研究伦理审查办法 (试行)》规定原卫生部全国伦理委员会实行宏观管理, 由省级卫生行政部门对本区域内伦理委员会进行监管, 但具体监管内容及程序不明, 且缺乏追责机制。《药物临床试验伦理审查工作指导原则》中规定药品监督管理部门对伦理委员会有监督职能, 但实际缺乏上位法依据, 药监部门难以做到有效监管。
- **审查标准不统一:** 伦理委员会的主要职责为确保参加临床试验的受试者的权益得到保护, 如评估研究者资质和受试者风险。总体来讲, 发达地区的伦理委员会工作发展较快, 很多伦理委员会接受了国际评估与国内认证, 工作规范, 且标准统一。但由于缺乏具备可操作性的委员会职责实施细则, 以及发展阶段的不同, 部分地区的伦理委员会往往出现审查标准不统一, 存在过度干预试验设计的情况 (特别是分中心伦理委员会)。



药物临床试验是验证药物在人体内安全性和有效性的唯一方法，也是新药研发过程中资金和时间投入最多的环节

韩国、澳大利亚、日本和美国的相关案例显示政府对于临床研究的重视可对整个临床研究环节的提升起到关键作用。

### 1. 韩国：经过过去20年的努力，建成了亚洲领先的临床研究国家，临床试验增加了15倍

韩国政府通过出台一系列政策和成立国家临床试验机构KoNECT，积极推动临床研究发展，临床试验数量增加了15倍，且国际多中心临床试验比例显著增加（图23）。其快速发展得益于以下几方面因素：

- **将临床试验作为战略重点：**韩国保健福祉部自2004年以来，开始将临床试验作为重点领域进行战略投资，建立了15家区域性临床试验中心，协调开展临床试验；并确保区域内医院和学术机构符合国际质量标准，至今已发展成为包括22家区域性临床试验中心在内的临床研究机构网络。2007年，保健福祉部出资建立了国家临床试验机构（The Korea National Enterprise for Clinical Trials, KoNECT），旨在推动临床试验在韩国的发展以及能力建设，并设立专门基金资助临床研究新兴技术的发展，以满足国内不断增加的临床试验需求，同时吸引全球领先医药企业在韩国开展研发活动。纳入5个区域的共22家医院的临床研究中心作为参与单位，通过区域临床试验中心（RCTC）统一管理项目。并成立临床试验培训学院，为临床试验参与人员提供系统培训，包括设计系统的内部培训课程，涵盖GCP、临床研究协调员（CRC）和临床监察员（CRA）等不同类别；与大型CRO合作，向临床试验机构提供高质量培训项目；与行业协会（如药物信息协会）广泛开展合作。此外，由保健福祉部出资设立临床试验技术发展基金，用于支持临床试验新兴技术发展，成立了16个研究小组，涵盖临床路径、信息技术、生物标记物、药代动力学和药效动力学等领域。
- **优化监管环境：**韩国政府自1995年以来一直致力于优化临床试验监管审批流程，提升临床试验质量，并持续与国际标准保持协调一致。韩国药品监督管理局（KFDA）在1995年颁布实施了《药品临床试验管理规范（KGCP）》，成为了亚洲第二个执行GCP原则的国家，并且在2001年进一步修订KGCP以使其与ICH-GCP保持一致。自2000年开始，KFDA采纳桥接试验数据，在审评进口新药在韩国的上市申请时，接受在国外获得的试验数据。2002年，将临床准入（IND）和新药上市准入（NDA）批准分开，使得临床审批时间缩短至30天。监管机构优化审批流程，特别是加快早期临床试验审批的努力仍在继续，包括将健康受试者研究的审评时间从30天缩短至14天，接受用英语撰写的I期临床申请等。在伦理委员会批准流程上，通常伦理审批与临床审批平行进行，且伦理委员会可以保证每周审评一次的频率。
- **完善临床试验机构网络：**目前韩国共有22家区域性临床试验中心，附属于大学医院，下属的临床试验网络包括172家临床试验机构，能够提供世界领先的医疗设施，以及严格的试验质量控制和员工管理。
- **持续的人才培养：**韩国政府非常重视高水平研究人员的培养，KoNECT很重要的举措之一即是成立临床试验培训学院，通过设计系统的内部培训课程，以及与大型CRO和行业协会合作，为临床试验参与人员提供系统培训，推动能力建设。此外，政府还出资支

持医生和临床试验管理人员获得海外特别是欧美地区的学习和培训机会，使其熟悉了解临床研究的国际规范和标准。

图 23

韩国：通过出台一系列政策和成立国家事业机构，积极推动临床研究发展，临床试验数量显著增加

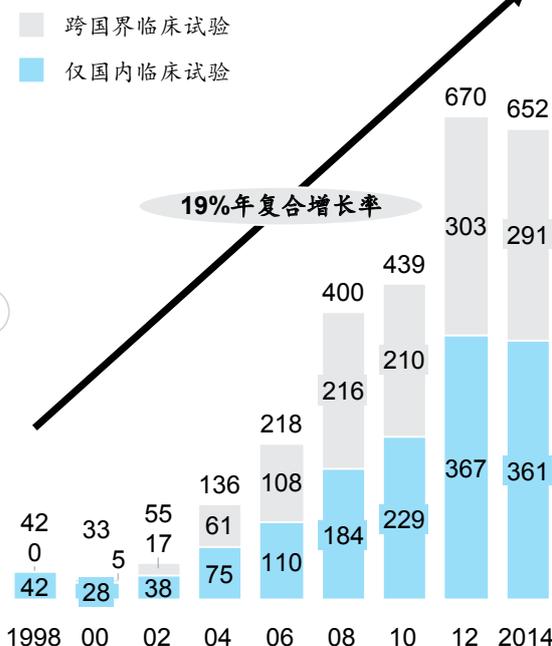


韩国

上世纪以来，韩国政府在临床试验行业采取了一系列政策

1995	KFDA颁布GCP指导准则，韩国成为亚洲实施GCP的第二个国家
2000	KFDA采纳桥接试验，在审评进口新药上市申请时，接受在国外获得的试验数据
2001	韩国GCP规定与ICH-GCP修改一致
2002	IND与NDA分离，IND审批时间缩短到30天
2004	建立15个区域临床试验中心，旨在将其建设成世界级临床试验中心
2007	韩国保健福祉部建立KoNECT，旨在推动韩国临床研究行业发展
2008	韩国IRB协会建立，提高IRB能力及效率；建立APEC临床试验协调中心
2014	实行韩国临床试验举措（KCGI）

韩国临床试验数量显著增加



资料来源：MFDS (Ministry Of Food And Drug Safety); KoNECT

## 2. 澳大利亚：通过有吸引力的政策，吸引其它国家的创新企业来澳进行临床研究

澳大利亚的医药产业规模相比欧美市场不具备很强的吸引力。因此政府为了确保民众可以获得领先的医疗产品，出台了一系列政策措施，鼓励国内临床试验产业发展，吸引周边国家来澳进行临床研究。具体举措包括：

- 简化审批流程：**1991年，澳大利亚药物管理局 (Therapeutic Goods Administration, TGA) 推出临床试验备案体系 (Clinical Trial Notification, CTN)，申办方在临床试验开始前只需告知TGA，并获得人类伦理委员会批准即可。审批时间通常控制在4-8周，最短仅需数天。在申请资料方面，申办方仅需提交试验草案，研究者手册和毒理数据等数据即可，大大缩短了申请资料准备时间。
- 研发税收激励：**澳大利亚2011年推出研发税收激励，对于年营业额在2000万澳元以下的公司，返还45%的税收；2000万澳元以上的，返还40%。该政策适用范围广，国内外公司均可享受税收激励，且I-III期临床试验均属于研发活动。

- **协助招募病人：**为了加快病人入组，澳洲政府与澳洲消费者健康论坛 (Consumer Health Forum of Australia) 合作，共同编制了《临床试验病人指南》，从而帮助病人了解临床试验的意义及过程。同时，创建了临床试验数据库，用以向病人提供详细的临床试验信息，帮助病人与相关试验匹配。
- **提供培训课程：**国家健康与医疗研究委员会 (National Health and Medical Research Council) 推出电子学习平台，提供对研究者、病人、申请人的培训课程。同时，该委员会联合工业创新科技部，制定了针对政府相关人员的培训课程，以提高其对临床试验的监管和协调能力。

在澳大利亚进行临床试验，审批快速，可获得具有国际水准的被FDA和EMA认可的高质量临床数据，且病人入组快，完成效率高。目前已经有一批中国的创新药研发公司选择在澳大利亚开展临床试验。

### 3. 日本：20世纪90年代面临与中国类似的挑战，自2000年起大力推动临床研究发展并已取得很大进展

日本的临床试验发展在90年代初面临与中国类似的挑战，包括上市申请临床数据要求不合理，审评资源不足导致漫长的审批时间，民众对临床试验意义的认识不足等。自2000年起，日本政府出台了一系列政策，期望通过改善监管流程，加强能力建设，提高民众意识等手段推动临床研究的发展。

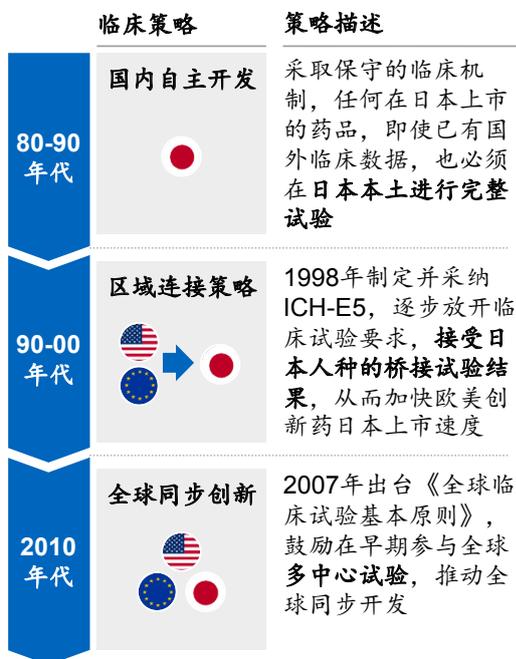
- **简化审批流程：**PMDA临床试验审批采取备案通知制，且严格规定完成期限。若在申请提交后30天内申办方没有收到来自监管机构的质询，则可以自行启动临床试验，保证了试验的高效进行。
- **良好的监管环境：**在90年代之前，日本的监管机构要求所有的新药申请都需要提交在足够大的日本人群内进行的全部临床数据，包括药代动力学、安全性和有效性数据。自90年代起，逐步放开临床试验要求，接受日本人种的桥接试验结果，从而加快了欧美创新药在日本上市的速度。2007年，PMDA出台《全球临床试验基本原则》，鼓励日本参与全球多中心试验。2012年更新后的指南进一步放宽要求，允许使用包含东亚人种的全球多中心临床试验数据用于新药申请。受政策激励，日本的多中心临床试验数量以及基于东亚临床试验数据获批上市的药品数量显著增长 (图24)。
- **加强民众教育：**在2008-09年，为了提高民众对临床试验目的的认知度和参与度，厚生劳动省牵头联合非政府组织 (包括日本医学学会、日本制药工业协会等)，开展了多渠道的宣传活动，包括在传统媒体如全国性报纸、杂志期刊上刊登广告，分发临床试验介绍手册，在轨道交通、地铁及飞机舱内杂志密集投放广告，通过网络媒体刊登临床试验科普内容等方式。由于密集的宣传教育，2008-2010年间，日本公众对临床试验的了解显著提升 (图25)。

图 24

自80年代，日本的临床研发策略明显分为三个阶段，从国内封闭系统逐渐发展为全球开放系统，逐步开放使得日本多中心试验数量迅速上升

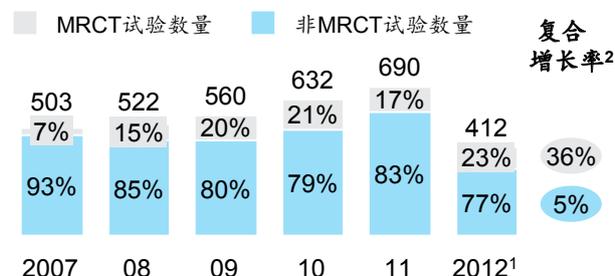


日本逐步开放国内临床试验系统

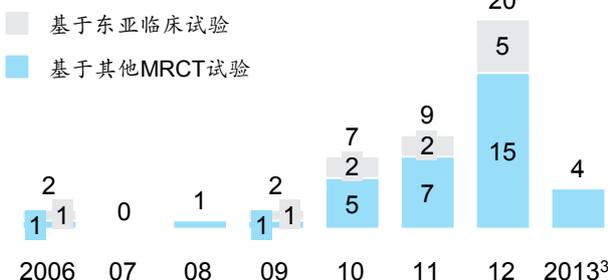


日本多中心试验（MRCT）数量迅速上升，新药研发成果显著

日本MRCT临床试验数量



基于MRCT数据获批上市的药品数量



1 仅包括2012年前9个月数据  
 2 2007至2011年复合年均增长率  
 3 截止于2013年5月

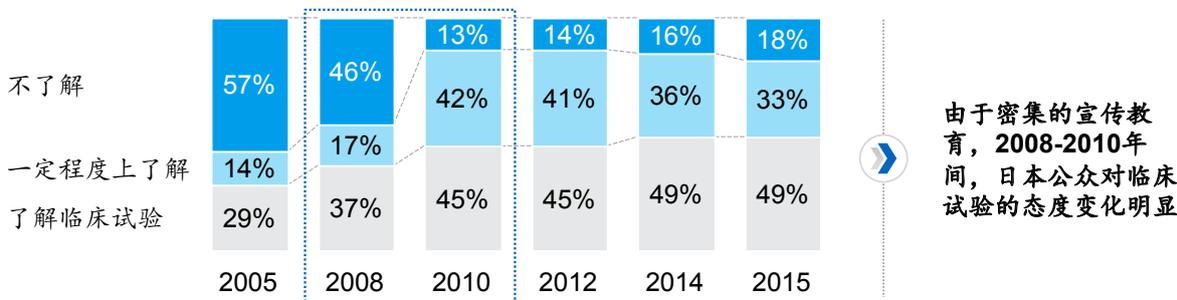
资料来源：Basic Principles on Global Clinical Trials；PMDA；DIA

图 25

日本通过大规模、多渠道的公共教育和宣传，显著提升了民众对临床试验的认知度



日本民众对临床试验认知的调查结果



资料来源：日本厚生劳动省；日本制药工业协会

#### 4. 美国通过生物研究监管项目 (BIMO) , 对临床试验进行多主体、多方式、具有行政效力的过程监管

美国FDA通过生物研究监管项目 (BIMO) 对临床试验进行过程监管, 其中包括现场检查和数据核查 (图25)。每年共在美国内外开展超过1,000项检查, 其中包括对临床前实验室的GLP检查, 对研究者、申办方、CRO、监查员、体内生物等效性 (BE) 试验机构以及伦理审查委员会 (IRB) 的GCP检查等。BIMO的检查方式包括常规检查和有因检查。

对于不同监管对象, FDA出台了具体且具备可操作性的合规指导手册 (CPGM), 使被检查者有章可循, 同时指导并规范BIMO检查员开展药品临床试验检查。

对于检查中发现的缺陷, FDA可以根据情况采取多种制裁措施, 包括警告信、暂停或中止试验、不予批准等。这些检查和措施保证了临床试验过程中的有效监管, 确保违规行为得到惩罚处理, 是药物临床试验监管的重要组成部分。有效的过程监管体系可以监督临床试验各方, 保证临床研究的数据质量, 加强了临床试验过程中的合规性。

图 26

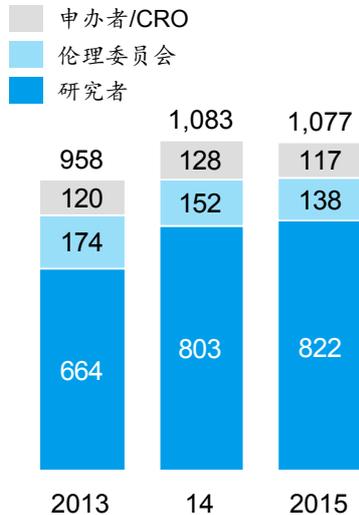
#### 美国通过生物研究监管项目 (BIMO<sup>1</sup>) , 对临床试验进行多主体、多方式、具有行政效力的过程监管



美国

BIMO过程监管检查数量大, 覆盖范围广

BIMO过去三年的检查总数



- FDA针对不同监管对象, 出台了不同且详细的**合规指导手册 (CPGM)**, 指导并规范BIMO检查员开展**药品临床试验检查**

BIMO监管方式包括常规检查和有因检查, 并根据结果采取对应措施

#### 常规检查

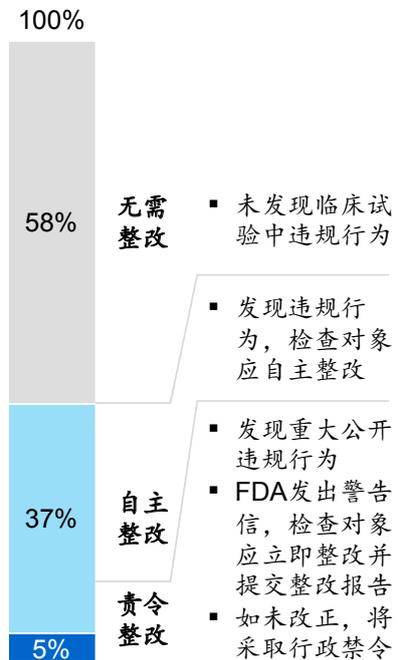
- 针对**研究者**, 在新药申请上市时, FDA对临床试验流程及结果进行现场和数据检查
- 对于**伦理委员会**, 每五年进行一次常规检查



#### 有因检查

- 申办者、患者**投诉研究者或CRO的不当行为**时, BIMO进行现场检查
- 针对**特定药品及人群**的临床试验检查
- 出于**其他原因**和考虑而进行的临床检查

BIMO检查结果分布<sup>2</sup>



1 Bioresearch Monitoring

2 以2014年数据为例

资料来源: FDA; 文献检索



## 大力推动临床研究发展的具体建议

### 1. 各相关政府部门充分重视临床试验，加大力度推动临床试验理念变革、体系完善和能力提升

国家应充分认识临床试验的根本目的和重要性，并加强临床研究政策的顶层设计。临床研究能力的提升涉及对试验机构和医生的职责定义、绩效评价、激励机制、能力培养和政策监管等，需要各部委之间（包括卫计委、食药监总局、科技部等）密切配合，协调相关政策的制定和落实。

此外，政府应针对社会民众开展有关临床试验的宣传工作，加强其对临床试验流程、受试者安全和权益保障以及风险管理的了解，帮助患者认识到参加临床试验的好处，从而提升民众的认知度和积极性。

### 2. 明确临床研究是医院的重要职责之一，并改进考核和人事制度以提高医院和医生从事临床研究的积极性

- 卫计委应将参与临床试验的时间和质量纳入对**医院**的常规考核，同时提升临床试验在医院级别评定中的比重；在此基础上完善临床试验所需的配套服务，如财务管理、数据信息管理、受试者病理检测及分析等。
- 对于**医生**，医院应明确界定临床试验的合理收入水平，所收取的临床试验服务费专款专用，并与临床试验的工作量和质量挂钩并及时发放，确保执行人员获得合理报酬；同时，强调研究者作为临床试验主要参与方的责任，将参与临床试验的数量和完成质量与医生绩效和职称评定挂钩。
- 为了从根本上释放临床医生的科研热情，提高临床试验人员的科研能力，解决临床医生科研与临床诊疗工作负担较重的现实挑战，可借鉴美国教学医院中的**科研型医生制度**：美国教学医院作为大型综合性医院，具备较强的科研能力和医生资源，与小型社区医院主要承担临床服务不同，美国教学医院的临床和科研并重。而美国教学医院中的医生主要分为两类，一类是临床医生，临床工作为工作重心，另一类是科研型医生，每周有两到三天的时间可以专心于科研工作。这种制度的设立使临床医生可以专注于提高诊疗技术，提升医疗服务水平，而热爱学术研究的医生也可以有充分的时间钻研临床研究，以临床实践为基础，以临床科研为突破，为病患带来更新更有效的治疗手段和方法。建议因机构而异，在一些大型综合性医院或科研实力较雄厚的专科医院试点设立专门的科研医生职位；因人而异，建立与之相适应的科学、细化和切合实际的考核和晋升体系，使不同领域的医生都有适用的评价及薪酬激励机制，充分调动各类医生的积极性。

### 3. 有效放开临床试验机构GCP认证，建立多层级的临床试验机构体系，优化临床试验资源配置，同时引入竞争

- **有效放开临床试验机构GCP认证，同时加强过程监管**：监管部门应逐步放开对临床机构的GCP认证，允许其它有能力的三级和二级医院开展临床试验，从而充分释放市场中的临床资源。但同时，取消GCP认证可能面临一系列风险和挑战。例如，在项目管理

和过程监管方面,国内企业自身的临床试验管理和监查队伍能力不足,若取消监管机构的GCP认证和监查,企业没有能力对机构和医生进行有效的监管。监管部门应**制定详细的GCP执行条例,加强临床试验的过程监管**,在鼓励企业开展临床试验的同时,保证受试者权益和数据的真实可靠性。在目前临床试验数据自查核查行动的基础上,将现场检查机制常态化,增加核查队伍规模和专业性,并将核查及处罚的对象范围扩大到CRO、伦理委员会及申办方。在GCP核查队伍规模有限的情况下,为了保证资源的最有效利用,监管部门在选择核查对象和内容时应遵循基于风险的原则,核查队伍资源的配置应与核查对象和内容的风险程度相匹配,从而避免逐一核查等“一刀切”的情况出现。同时,应加大对违反GCP行为的处罚力度,建立不良行为记录和“黑名单”制度。

- **建立多层级的临床试验机构体系,优化临床试验资源配置,同时引入竞争。**卫计委应推动建立多层级的临床试验机构体系,优化资源配置(图27)。包括:支持建立一批具有国际水准早期试验能力的临床研究机构,开展高风险的I期临床试验;以研究型医院为中心,下属医联体单位为支撑,中心伦理委员会制度为依托的多中心临床试验联合体,开展大规模II、III和IV期临床试验。此外,国家应考虑开放单独的商业化临床机构,进行低风险试验(如生物等效性试验),缓解三甲医院的试验压力。

图 27

食药监总局可放开机构GCP认证,充分释放现有临床资源,并针对不同机构设立激励机制

临床规模	机构类型	机构特点	主要参与的临床试验				是否需要GCP认证	试验激励机制
			BE <sup>1</sup>	I期	II期	III期		
大	大型三甲医院	<ul style="list-style-type: none"> <li>诊疗任务繁重,承担临床试验加大医疗资源压力</li> <li>通常形成区域医联体,松散管理多个中小医疗机构</li> </ul>	✓	✓	✓	✓	全面放开GCP认证,充分释放临床资源	<ul style="list-style-type: none"> <li>由卫计委和药监局对大型三甲医院设立<b>临床研究考核指标</b>,并鼓励其充分调动医联体内资源</li> </ul>
	其他三级及二级医院	<ul style="list-style-type: none"> <li>诊疗任务相对可控,部分医院对承担临床试验有较强意愿和所需能力</li> <li>通常为单体综合/专科医院</li> </ul>	✓		✓	✓		<ul style="list-style-type: none"> <li>鼓励二级以上医院积极参与临床研究,并<b>加大试验参与在医院级别评级中的权重</b></li> </ul>
	BE临床试验中心	<ul style="list-style-type: none"> <li>设置独立的BE临床试验中心,避免占用创新药临床资源</li> </ul>	✓					<ul style="list-style-type: none"> <li>鼓励主要医疗机构向BE中心介绍BE试验项目</li> </ul>
小								

放开GCP认证后,企业应作为研发的发起者和资助者,积极参与临床试验机构能力建设,监督并帮助提升临床试验机构的管理水平和合规性

1 生物等效性试验

资料来源:专家访谈

#### 4. 设立中心或区域伦理委员会制度试点

尝试设立中心或区域伦理委员会制度，形成多层次伦理委员会体系，以满足不同类型临床试验的伦理审查要求。另外，在GCP认证放开后，也可为不具备伦理审查委员会规模和实力的医疗机构提供支持。

- **中心伦理委员会制度：**主要服务于多中心临床研究的伦理审查，旨在避免重复审查，提高审查效率。在具体实施上，可在参与多中心临床试验的机构中选取某一家伦理委员会担任中心伦理委员会（C-IRB），或者参照台湾地区的经验，由国家确定担任C-IRB的机构伦理委员会。C-IRB和其它参加临床试验机构的IRB需要进行协作审查工作，明确中心伦理委员会在多中心伦理试验中的职责，例如，是由中心伦理委员会承担全部审查职责，还是中心伦理委员会与其它机构伦理委员会分担伦理审查职责等。
- **区域性伦理委员会制度：**主要服务于高风险的创新药临床试验，旨在解决当前的审查能力问题。具体操作上，可在某个省或市范围内，由几家医院集中资源设立共同的伦理委员会，负责创新药或者某个区域内临床试验的伦理审查。例如首次人体试验（First-in-Human），由于风险较高，需要集中区域内甚至全国的伦理专家进行审查，以确保受试者权益。不管是设立中心还是区域性伦理委员会，都需要进一步完善协作审查制度，明确参与临床试验的多方伦理委员会职责，在共同认可的协议内履行各方职责，以确保临床试验受试者权益。建议由监管机构确定一套明确的指导原则来管理中心或区域性伦理委员会，在创新药临床试验需求较大的地区建立区域性伦理委员会试点，或选取某一治疗领域设立中心伦理委员会试点进行尝试，提高伦理审查效率，同时确保各机构受试者权益的到保护。

#### 5. 多种方式提升临床研究参与各方综合能力

- **研究者和申办者**临床研究能力的提升需要长期积累，并非一朝一夕之功。政府应起到政策引导和搭建平台的作用，建立健全的人才培养理念和体系。此外，政府可**充分利用跨国公司人才和研发活动的溢出效应**，通过简化临床试验审批流程，提高审批效率，并出台激励措施（例如财税优惠）等方式，鼓励有实力的跨国公司在中国进行早期临床试验，带动国内研究人员能力的提升。针对当前能力差距较大的CRO行业，政府应引导和规范产业的健康有序发展，充分发挥行业协会的作用，制定行业内标准文件，**促进CRO行业标准化**。同时，针对监查员从业人员专业素养参差不齐的问题，建议探索建立监查员资格认证制度，同时由CRO或行业协会组织定期的业务培训，提高其专业能力。

#### 6. 改进临床试验申请审批流程，充分调动临床研究者积极性

- **区分研究者发起的临床试验（IIT）和以注册为目的的由药企发起的临床试验（IST）：**监管部门应从法规入手，明确定义研究者发起的临床试验和注册用临床试验，建立起适应IIT特殊性的完整监管体系。比如，研究者发起的临床试验准入机制可以尝试采用备案制；明确该类临床试验的监管方，比如是由食药监总局统一监管，还是尝试放权到地方一级食药监局进行监管等；也应建立起适应研究者发起的临床试验的过程监管体系，有效跟踪记录该类临床试验，保证受试者权益及试验质量。

- **进一步优化以注册为目的的药企发起的临床申请的流程。**首先，监管流程上应区分临床申请和上市申请的要求，遵循“宽进严出”的原则，在早期临床阶段，应当在满足基本安全的前提下，简化临床申请的数据要求和申请流程。其次，应增加审评灵活度，对临床试验过程中的非重大变更实行备案管理，不要求企业重新提交申请并排队等待审评。第三，监管部门应加大资源投入，缩短审评时间，严格规定审批的完成时限并确保执行。第四，监管部门可探索取消部分临床试验的审批，按照风险分级，对风险较低的临床试验（如生物等效性试验）实行备案制管理。



## 医药企业在提高中国整体临床研究水平中的作用

除了相关政府部门应更新理念，优化管理制度和法规条件外，作为临床研究的主要实施者，企业也应从自身着手，积极应对新的监管环境和药物研发趋势的变化，努力提升自身临床研究水平，进而带动包括临床试验机构、研究者及CRO等多方在内的中国整体临床研究水平的提升。

### 1. 企业应积极提升自身创新药研究水平

将创新药作为发展重点的企业应加大临床研究的资本投入，吸引研发及管理人才，建立或完善具有高度专业化和具有丰富临床研究经验的临床研究队伍，重视临床研究质量，自觉纠正临床试验数据不真实、不完整的问题，提高自身的创新药研究水平，积极参与建设良好的药品研发生态环境。

### 2. 企业可以参与临床试验机构能力建设

作为以注册为目的的临床试验的发起者和资助者，医药企业应积极参与药物临床试验机构的监督和能力建设。现阶段药物临床试验机构的研究能力和管理水平参差不齐，医药企业与监管部门一起，引导药物临床试验机构的体系建设。尤其是针对创新药早期研发的临床实验，由于这类临床试验具有探索性强、风险性高、技术复杂、不确定因素多等特点，创新型药企可以积极与一批条件较好的药物临床试验机构合作，设立相应培训课程，加强监管，在药物研发过程中积极沟通合作，不断提升药物临床试验机构研究人员能力和机构管理水平。

### 3. 跨国药企引入国外临床研究先进理念和丰富经验，提升中国的临床研究水平

在新的环境下，跨国药企，可以更积极地将新药临床研究，尤其是早期研究项目引入中国，并邀请中国的临床专家参与或领导全球多中心临床研究，积极与国内企业进行合作和交流，帮助中国建立更坚实的药品，尤其是创新药的临床研究能力。

### 3. 监管审批



中国创新药监管体系起步较晚，近两年已有明显改善，但依然面临理念、政策和法律法规以及能力等多层面的挑战

在科学和技术不断发展的医药领域，监管机构面临的挑战也日益增加。经过近二十年的发展，中国已经初步建立起比较完整的药品监管体系和配套法律法规体系。而近一两年国家又密集出台一系列政策，持续推动药品审评审批制度改革，进一步提升监管能力，对业界产生深远影响。

中国建立药品监管体系起步较晚，在1998年的机构改革中，由国家医药管理局改组的国家药品监督管理局成立，首次将药品质量的行政监管权集中在单一部门。2002年，第一版《药品注册管理办法》开始试行，并在2007年经过修订后开始正式实施。2013年，经过几轮机构改革，国家食品药品监督管理总局（CFDA）成立。2015年8月食药监总局启动了药品审评审批制度改革，颁布了一系列新政新规。在鼓励创新方面，食药监总局开展了上市许可人制度（MAH）试点，鼓励研究机构和人员开展药物研发，现在已经有多个试点。在优化审评机制方面，食药监总局发布了新的优先审评审批的药品类别，以临床需求为导向，鼓励和加快创新药以及有重大临床价值的药物研发；发布了《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》，规范并鼓励申请人与药审中心之间的沟通交流；同时还开始借鉴美国FDA模式，计划逐步建立专家咨询委员会制度，协助药审中心论证相关议题。在加快审评速度方面，药审中心在2016年计划新招300名批审评人员队伍，增加药审中心整体审评力量，积极解决药品临床和上市申请积压问题。

**审评审批制度改革在过去一年多已经带来了审评环境的显著变化。**根据药审中心发布的年度药品审评报告，2015年药品审评中心审评完成的申请数量比2014年增加了90%，药品积压总数已经大幅度下降。根据RDPAC的审评时限统计，从2015年10月开始，临床申请和上市申请的首轮排队时间和整体批准总时限与2014年相比均有明显下降，例如，进口药的临床试验申请比2014年底获批需要时间平均缩短2个月，进口药的上市试验申请比2014年底的获批需要时间平均缩短11个月。

尽管中国的创新药监管审批环境已经有明显改善，**目前依然面临理念、政策机制以及能力诸多方面的挑战。**在**理念**方面，当前社会各界对医药创新研发风险的认知水平不足，从公众到媒体都缺乏对研发过程中的科学探索精神以及相关风险的关注和重视，公共教育和宣传非常匮乏。监管部门对科学监管理念的认识及经验不足，风险管控机制不够完善，过度追求“零风险”。在**政策、法律法规和机制**方面，目前的政策制定过程中社会共治机制不完善，意见的征集、评议以及决策过程不够公开和透明；法律法规更新不及时，技术指导原则全面性和系统性不足，也导致了审评结果缺乏一致性；现有的优先审评审批机制种类较单一，技术灵活性不高；从组织架构来看，监管机构不同直属单位和部门之间缺乏沟通和协调，影响审评效率。在**能力建设**方面，药审改革逐步增加了审评人员的数量，但人员总量及创新药审评经验水平仍然不足；而能力培养体系的缺失和不合理的薪资水平也影响了审评人员能力提升和审评队伍的稳定性。



主要创新领先国家的发展历程中也曾面临和今天中国类似的挑战，都是通过积极调整监管政策带动整个生态系统的改善，激发创新活力

## 1. 美国: 1992年颁布的PDUFA (处方药申报者付费法案) 和之后20多年监管的持续创新, 奠定了美国医药创新快速发展的基础

美国在医药产业达到今天的绝对优势得益于最近30年的发展。20世纪80年代之前, 世界医药研发的重心还是在欧洲, 在美国首先上市的新药只占全球上市新药的10%左右。当时美国新药审批时间过长, 因为评审人员有限, 药品申请积压严重。在80年代晚期, 新药评审经常需要2-3年才能被批准, 同时因为缺乏沟通, 制药企业递交的申请也往往达不到要求经常被退回, 仅有不到三分之一的申请能够第一次就通过审批的。

为了提升审批效率和质量, 美国国会于1992年颁布处方药申报者付费法案 (PDUFA), 授权FDA对制药企业收取一定费用以解决评审资源不足的问题。相应的, 监管机构要在审批时限上做出承诺, 公布相关经费使用情况。从1993年PDUFA实施以来, FDA评审通过率和评审时间都逐步得到了改善。监管机构、制药行业和政府也都看到了PDUFA为行业发展带来的好处, 在后续PDUFA再授权时每一次都加入了更多内容, 到2013年PDUFA已经通过了第五次授权, 其内容也不仅仅局限于加速审批, 而更多的包含了对上市后药品的监测以及整个药品生命周期的管理和更广泛的监管科学发展。在PDUFA的帮助下, 美国新药申请的评审时间从1993年的29个月降低到2012年的10个月, 首次通过率从1993年不到20%提高到2012年的近70% (图28)。

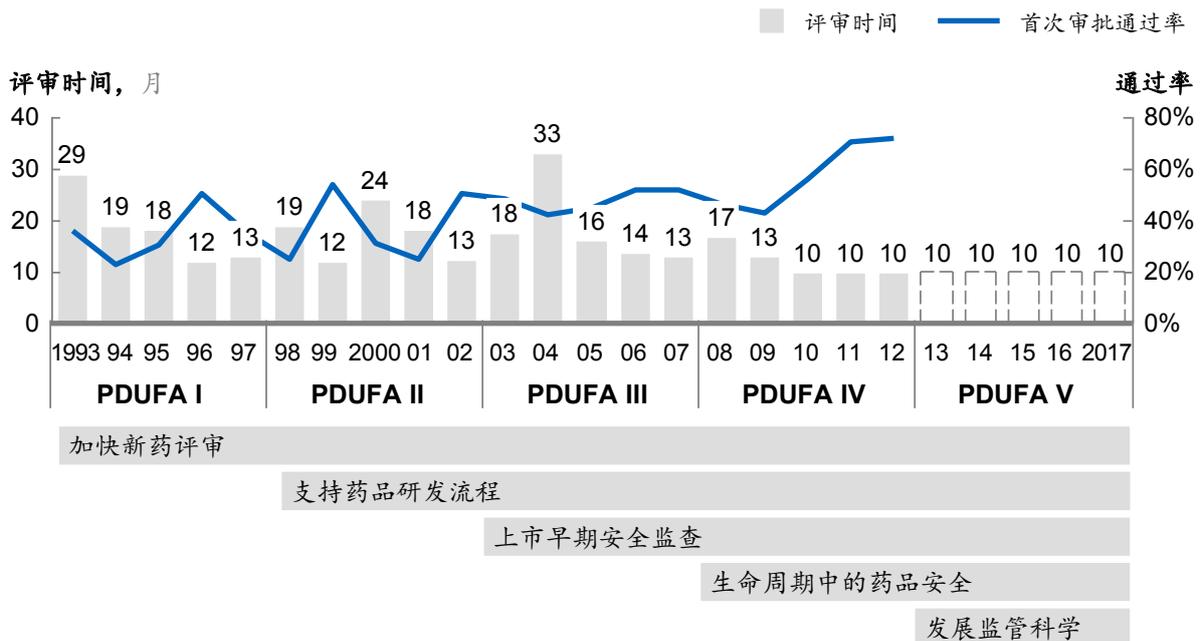
图 28

PDUFA除了提高药品审批效率外, 在2003年后加入了对上市安全的支持, 为国民用药提供全方位的保障



美国

PDUFA对美国新药审批产生了积极的影响, 并在数次更新后加入了更多的内容



资料来源: FDA; 美国国会研究服务

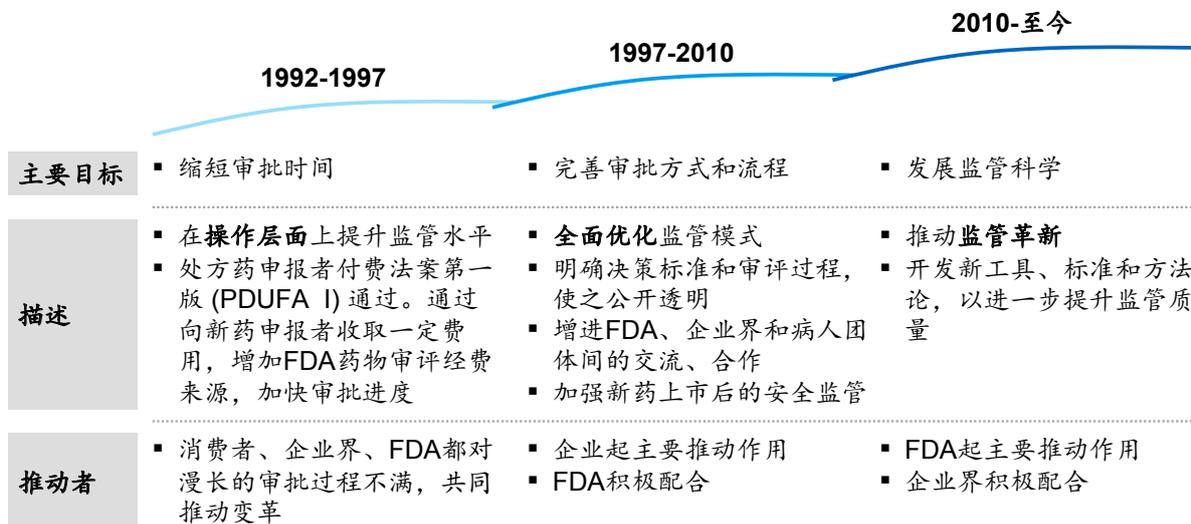
90年代以来美国FDA随着科技和医学的进步持续创新，在每个阶段中FDA所扮演的角色更加主动，不断提高监管的科学性(图29)。

图 29

FDA自90年代以来持续创新，不断提高监管科学性和专业性



美国



资料来源：专家访谈；文献检索

## 2. 日本：通过2000年后一系列监管政策的改革重新激发了日本医药产业的创新活力

在整个20世纪90年代，日本因为监管体系、临床研究基础、创新药定价等方面的原因，新药研发数量逐年下滑。至1999年日本每年的临床申请数量和新药上市数量已经降为90年代最高水平的一半左右。

为了重新激发日本医药产业的创新活力，日本政府在2000年后出台了一系列政策，改善监管流程，加强基础建设。在监管方面，日本通过五年计划显著降低了新药上市的滞后。日本在2004年建立了药品和医疗器械署(PMDA)并不断加强评审人数和能力，从2005财年的291人逐步增加到2013财年的751人；并且借鉴美国FDA的机制，建立了完善的培训体系。而在审批制度上日本逐步与国际接轨，放宽对日本人群临床数据的要求，考虑东亚人口数据并加强与欧美发达国家和周边国家监管机构的交流。作为日本监管系统中重要组成部分的咨询制度也得到了很大的加强，2011年PMDA的咨询次数相比2005年提高了90%。与此同时，政府开展了许多针对临床试验的公众宣传(如在地铁站等公众场所)以提升民众对临床试验的认识，对推动临床试验的参与也起到积极作用。

通过这些改革，日本审批效率得到了显著的改善，新药审批平均时间(普通评审)从2005年的22个月降低到了10个月，基本与美国相当(图30)。

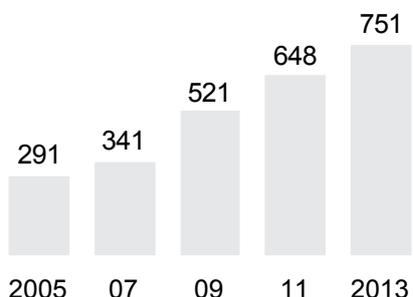
图 30

日本通过五年计划显著降低了新药上市的滞后时间

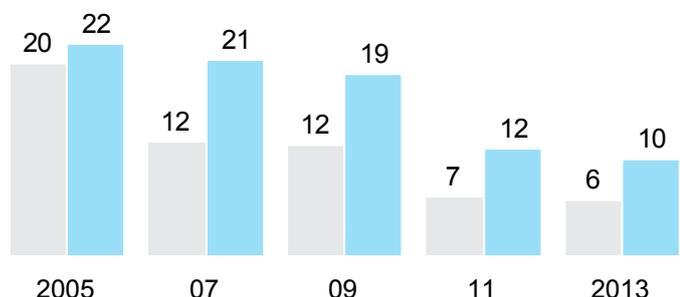


日本

PMDA 评审人员在 2005 年后稳步增加  
PMDA 全职员工数



药品评审效率在 2005 年后得到显著改善  
日本新药评审时间中位数 (月)



资料来源：PMDA 年报；文献检索



## 中国监管审评体系目前面临挑战的深层次原因

药品监管应以临床价值和满足临床需求为导向，所有的政策、机制、组织架构等也都应围绕这一导向来设计并不断地完善。正确的监管理念是科学监管的基础。药品监管部门需明确其自身的定位，在政策制定和执行过程中，应以科学证据为准则，而不是单纯的行政管理。同时，监管人员应充分认识到目前科学发展的局限性，正确衡量风险和获益，监管部门需要建立完善的培训体系，保证监管人员知识体系和能力与时俱进，紧跟药物研发趋势，以满足不断发展的监管要求。

### 1. 对科学监管理念的认识及经验不足，审评体系相较于 GRP (审评质量管理规范体系) 的核心价值仍有较大差距

创新药与仿制药的研发过程及监管要求具有显著差异。创新药的研发过程对新分子实体的临床安全性及有效性进行首次判断，没有先验知识可供参考，需要通过系统的临床试验积累数据，获得在特定用量下药物对特定适应症人群的风险及获益信息。同时，企业需要从无到有进行生产工艺开发，最终满足上市要求。因此，创新药的监管审评要求整个监管体系有一套完备的贯穿研发全过程的风险与获益评估机制。创新药研发的特殊性也要求监管人员具备与之匹配的科学知识水平、药物风险与获益的评估能力、独立判断能力以及面对新问题的风险承受能力等，能够基于研究者提供的资料对临床试验设计和结果进行评估，并需要根据新药开发规律，对各研发阶段提出合理质疑及有效建议，帮助创新药研发在风险与获益的博弈中做到最佳的平衡。与之相比，仿制药的研发以质量评价为主，通过仿制药与已上市原研药的质量一致性评价及生物等效性试验等，证明仿制药可以达到或接近原研药的有效性及安全性，成为有效替代产品。仿制药审评需要对原研药及仿制药的之间的生产工艺及质量差异有较高的评估能力。作为仿制药大国，中国企业的创新药研发整体尚处于起步阶段，监管部门因此在创新药监管方面经验较少，针对创新药尚未形成科学规范、完善高效的审评审批体系。

目前的药品审评**过度追求“零风险”**，对创新药的风险与获益没有**科学性系统性的评估机制**。这些理念的形成和国内医疗大环境不无关系，大部分民众和媒体对于医药创新的科学性和风险认识不足，对临床试验缺少公共宣传教育，医患关系紧张，对于医院及医护人员容易苛责。在这样的环境下，医护人员和监管部门“但求无过”，无法积极推动风险较大的创新临床研究的开展。药审实际执行的是**终身负责制**，即审评人员及机构需要对药品的审评结果终身负责，这在一定程度上强化了审评人员的责任心，但也使药品审评过度谨慎保守，甚至有时表现为没有任何科学意义地僵化地套用法规条款。药品的评估是依据所开发药品在一定数量的临床试验受试者的有效性，**安全性**数据进行的，且收到所处时期的科研和技术发展水平所限，并不是一个穷尽性的科学研究；因此不能要求审评人员能够预测药物在批准后未来十到二十年的不良反应，也才需要上市后监测期的临床使用及上市后研究作为进一步的数据支持。审评要求应该是要保证药审人员**依据已有数据、科学严谨地评估药品的有效性和安全性**，药品的获益是否能够大于风险，是否能满足现在尚未满足的**医疗需求**。因此，**药品审评应该具有科学系统的评价标准和过程监管要求**，例如详细、科学、合理的审评标准、批准标准和否定标准等。只要在审评过程中坚持这些标准，规避主要风险，就能有效满足药品审评的需要。

美国FDA将药品审评质量管理规范体系 (Good Review Practice, GRP) 的**五大核心价值作为科学监管的指导原则**，这五大核心价值是“**质量、效率、可预见性、透明、一致**”，规定了药品审评过程中审评机构和审评人员的法定职责以及如何高效、科学地履行这些职责。**质量**是指在审评、管理和决策上追求最高质量水平，审评人员对GRP的严格执行和延续性可提高审评过程及其后续管理决策的质量。在GRP体系下的标准化操作也有助于提高审评过程的**效率**。此外，GRP要求整个审评程序体现最高程度的**可预见性**，包括在作出审评结论前必须完成的关键审评和决策过程、在审评过程中的内外部沟通交流（药审人，申请人及专家委员会）过程等。**透明**原则可保证审评人员及申请人持续获得审评进展信息，建立并形成GRP有助于保证申办者和公众可以通过互联网随时了解审评程序，同时**透明性需求**不应干扰审评效率，两者需有合理平衡。通过一致的审评方法并仅在适当情况下允许对标准操作规程的偏离，GRP可以协助审评人员在审评中达到统一，并为各审评部门提供统一的审评程序。

**相较于GRP的核心价值，中国的药品审评审批体系目前仍有较大差距：**

- 在**审评质量**方面，监管机构还未能将审评过程中积累的经验标准化、制度化，因此在审评报告中存在完整性差、结构性差异明显等不足，有可能因信息遗漏而出现审评质量问题。
- **审评效率**与公众用药可及性息息相关，对企业研发的策略进度、上市回报及研发积极性也有影响。履行约定的审评时限和良好的审评效率不仅显示监管部门的公信力，更重要的是可以保证药物研发的总体进度在可预见的时间内完成，利于企业的发展和促进药物可及性的尽快实现。虽然现行《药品注册管理办法》规定了笼统的审评时限，但并未明确细化详细的审评步骤及相应的审评时限，历史积累的审评排队时间过长的**问题**也有待进一步解决。
- 在**评审过程**中，申请人和审评人员之间的沟通机制还不完善，审评程序尚缺乏**可预见性**以及相对灵活的机制，允许申请人在研发过程中对申请材料做出修改、更新或补充。近期，食药监总局发布了《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》，开始尝试规范并鼓励申请人与药审中心之间的沟通交流，对于增加审评的可预见性做出了有益尝试。
- 在**审评进度**方面，《药品注册管理办法》规定了审评完成时限，但目前的审评往往不能按法规规定时限完成，审评机构也未就审评延误向社会公布，包括拟定完成时限。审

评的进展信息也尚未能做到完全公开,过程不够透明,不利于申请人制定其注册、临床和上市计划。

- 此外,由于指南和技术指导原则的不完善,审评报告的撰写意见未能体现科学、统一的审评原则和尺度;个别制度规范已不符合现实情况,某些新问题又无章可循,导致审评工作中出现管理风险,难以保证审评工作的科学性、规范性和一致性。

## 2. 政策法规制定过程缺乏社会共治机制,且法律法规及技术指南更新不及时,技术指南的数量和涵盖范围有待增加

药品审评法规政策制定和决策形成过程的管理未引入现代的管理理念,意见的征集和评议不够公开和透明。由药审机构颁布的药审及研发等相关技术指南是药物审评审批体系的重要组成部分,为公众及药物研发机构提供了监管部门对某些技术环节的具体要求和理解,从而起到规范研发活动,提高审评效率和成功率的作用,也为研发人员提供了交流的前提和基础。

**美国FDA药审中心颁布的技术指导原则**涵盖范围广,包括CMC(化学、生产及控制)、临床抗微生物、临床医学、药物广告、临床药理学、组合治疗方法、GMP、药物安全、仿制药、药物质量、安全性、有效性,非处方药物,生物仿制药等32大类约625项技术指导原则。同时,FDA定期公布指导原则及汇总公示近期更新。**良好指南规范(Good Guidance Practice, GGP)**对技术指导原则的更新和功能定位有明确的说明,即反映FDA对某项审评/技术环节的认识及要求,供研发方参照执行,并欢迎研发机构对指南提出建议。

**欧盟药品管理局(European Medicines Agency, EMA)发布的技术指导原则**类别涵盖质量、生物制品、有效性及安全性、药理毒理、药代动力学、非临床研究、ICH、多种疾病特定指南原则等8大类别约658项技术指导原则,也为药物研发机构提供全方位的技术指导性框架。EMA对技术指导原则的功能有明确的说明,指出研发企业及人员应尽量参照相应指导原则进行研发,如有不同,需提交相应材料和数据来支持。

尽管中国的监管机构已经颁布了涵盖化学药物、中药、天然药物、生物制品、非临床研究、综合要求、审评一般原则、技术标准等7大类约125项技术指导原则,但与美国FDA及欧洲EMA相比,在覆盖范围和数量上仍有差距。此外,食药监总局尚未明确规定研发过程需要参照这些技术指导原则以及遵守程度,也没有具体的更新周期和标准。

## 3. 优先审评机制形式单一,技术灵活度不高

近期建立的创新药优先审评机制旨在推动创新,但目前形式还比较单一,技术灵活度不高。食药监总局在2016年公布了《关于解决药品注册申请积压实行优先审评审批的意见》,明确了可以申请优先审评的药品类别及程序,对加快具有临床价值的新药和临床急需仿制药的研发上市,解决药品注册申请积压的矛盾具有重大意义。截至2016年8月底,已经有9批77个受理号56个药品申请获得优先审评状态,其中包括儿科用药、仿制药、肿瘤用药、丙肝用药及进口创新药等类别。尽管食药监总局已经出台优先审评审批类别,但是具体的优先机制和药审中心在其中起到的作用尚未有优化设计。优先审评不仅仅是审评时间上的优先,而应该是运用药审资源,为优先审评的药品在研发阶段提供系统性的支持,在研发阶段提供更多沟通机会,在各个关键研发阶段提供有效建议和帮助,与药物研发机构合力推动创新药研发,使有价值的创新药及早上市惠及病人,使有良好临床价值的创新药及早上市,满足医疗需求。

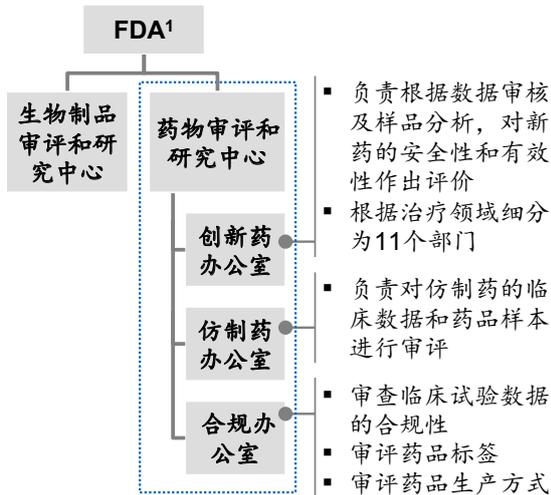
#### 4. 审评审批相关部门的组织架构与流程不够优化, 导致审评效率较低

食药监总局的药品审评相关部门包括行政服务受理中心、药审中心、中检所和审核查验中心等四家直属单位, 分别负责药品的形式审查、技术审评、样品检验和数据核查, 向食药监总局汇报。总局对新药申请进行全面分析评价, 最终决定是否批准生产和上市。由于审评过程中涉及多个直属单位, 审评审批的内部体系(受理, 审评, 药检, 核查等环节)条块分割, 直属单位之间衔接不畅, 影响审评效率。从药审中心内部流程来看, 对新药临床及上市申请采用多专业平行审评程序, 在审评过程中, 各专业(药学, 药理, 临床及统计)之间缺乏沟通和项目协调, 一定程度上妨碍了各方意见的及时汇总以及对药物安全性和有效性的综合评价。此外, 对于创新产品(例如药械组合)和交叉学科相关申请的审批, 存在权责不清和无人主导的情况(图31)。

图 31

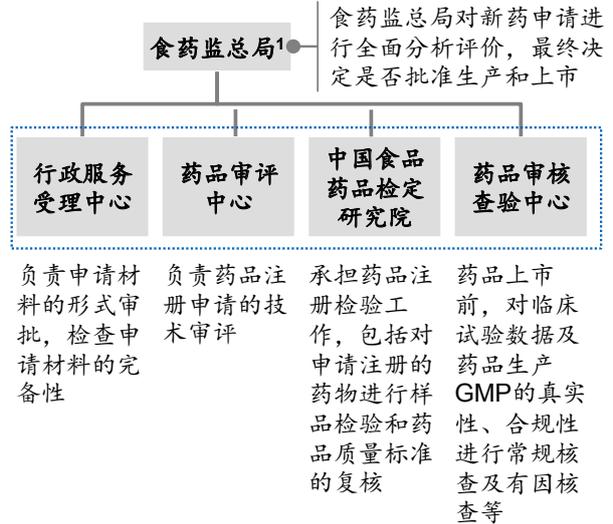
食药监总局内部体系区块分割, 药品上市申请审批中涉及多家总局直属单位, 影响审评效率

FDA的新药上市审批可以在药品审评中心下直接完成



- 药品上市审评的安全性、有效性及合规评价均在药审中心下完成, 审评结果的决定和发布由药审中心完成
- 审评过程中, 将各部门人员针对药品申请成立审评小组, 定期举行会议, 共同审评

中国的药品上市审批涉及多家直属单位, 总局统一核发批文



- 行政服务受理中心、药审中心、中检所和审核查验中心分别负责药品的形式审批、技术审评、检验和数据核查, 四者分别向食药监总局汇报
- 审评过程中涉及多个直属单位, 由食药监总局最终决定药品审批结果, 审评时间与效率受到影响
- 药审中心内部对于新药的审评采用多专业平行审评程序, 程序, 不同部门之间(药学部, 药理毒理学部, 临床部和统计学部)缺乏沟通和项目协调
- 此外, 对于创新产品(例如药械组合)和交叉学科相关的申请(例如流感疫苗改善心衰患者预后的试验)的审批, 存在权责不清, 无人受理的情况

1 仅列出与药品上市申请审查相关的部门

资料来源: FDA; 食药监总局; 中国食品药品检定研究院

相比之下,美国药品审评和研究中心(CDER)各部门各司其职,职责和权力比较清晰,且沟通更加顺畅。CDER负责药物审评,下属单位包括创新药办公室、仿制药办公室及合规办公室等主要机构。创新药和仿制药申请分别由不同的办公室负责。创新药办公室主要负责根据数据审核及样品分析,对新药的安全性和有效性给出评价。办公室根据治疗领域细分为11个部门,药品按照治疗领域进行审评。仿制药办公室负责对仿制药的临床数据和药品样本进行审评。合规办公室审查临床试验数据的合规性,审评药品标签及审评药品生产方式。药品上市审评的安全性、有效性及合规评价均在CDER下完成,审评结果的决定和发布由药审中心完成。审评过程中,由各部门员工以产品为中心成立审评项目组,定期举行会议,共同审评。

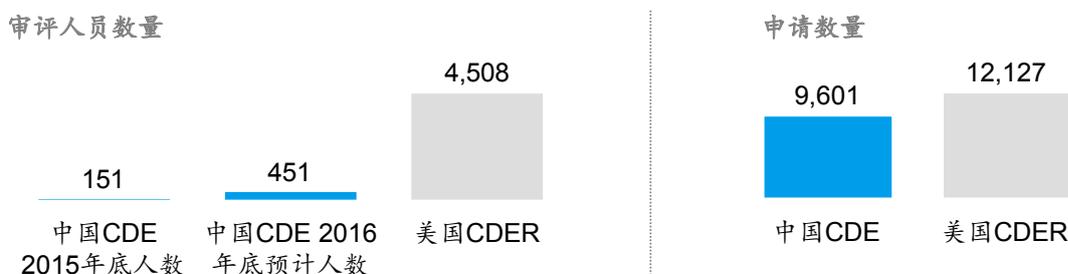
## 5. 药审中心人数与需求相比,仍有较大缺口,药品注册费用提高没有直接用于增加药审资源配置

药审中心人员规模与实际需求差距较大,且队伍的建立缺乏系统性评估以及长远的规划。2015年开始的审评审批改革提出了在2018年底之前解决申请积压问题,药审中心也开始积极从多种渠道扩充审评人员队伍,预计到2016年底可以达到约450名,显示了药审中心改革的决心。但与先进国家相比,中国的审评人员在数量上仍有较大缺口。按照450名审评员及年处理9,600件申请计算,中国药审中心人均评审21.3件申请;而美国药审中心约4,500名审评人员,年均处理12,000件申请,人均评审2.7件。药审中心审评人员数量实际仍然严重不足(图32)。

2015年5月食药监总局发布《药品、医疗器械产品注册收费标准和实施细则》,是自1995年制定药品审批收费标准之后的首次大规模调整。药品注册费用有大幅提升,如国产新药注册费用(包括临床和上市申请)由原来的3.5万元提高至62.4万元。这次费用提升一定程度上提高了药品注册门槛。但同时,该细则也明确提出“按照现行的财务制度,注册收费收入全额上缴中央和地方国库,开展审评审批工作所需经费通过同级财政预算统筹安排”,表明注册费用的增加并没有直接用于优化药审中心资源配置。

在扩大药审中心规模时必须考虑到目前审评人员薪资水平不具有市场竞争力,很难吸引到专业领域内的高水平人才。与美国FDA的审评人员薪资(平均年薪在6-10万美元之间)相比,中国审评人员的薪资水平普遍较低。根据药审中心今年公布的招聘计划显示,审评人员年薪在10-25万人民币,虽然比以往略有提高,但是与职业技能要求类似的药企相关岗位相比差距依然很大,因此在吸引高水平人才方面存在挑战,也很难保证审评人员队伍的稳定性。

图 32  
药审中心人员规模与实际需求差距较大



资料来源:国家食品药品监督管理总局药品审评中心2015年度报告;FDA PDUFA performance report FY 2015;专家访谈

## 6. 审评人员专业能力仍有较大差距

此外,目前审评中心内部的审评人员能力培养体系缺失,未来如何有效培训和整合新招募的审评员是很大的挑战。增加药审人员可以加快申请的处理,但是新聘审评人员通常需要经过至少2-3年的系统培训才能具备独立审评的能力,这也要求药审部门未雨绸缪,尽快建立起符合需求的完善的审评人员培训和继续教育体系。目前,药审中心内部尚未形成针对审评人员的完善的能力培养体系。在基础培训方面,缺乏系统的课程培养计划;而实际操作培训方面,日常的繁重审评任务占据了资深审评员对新人的带教时间。

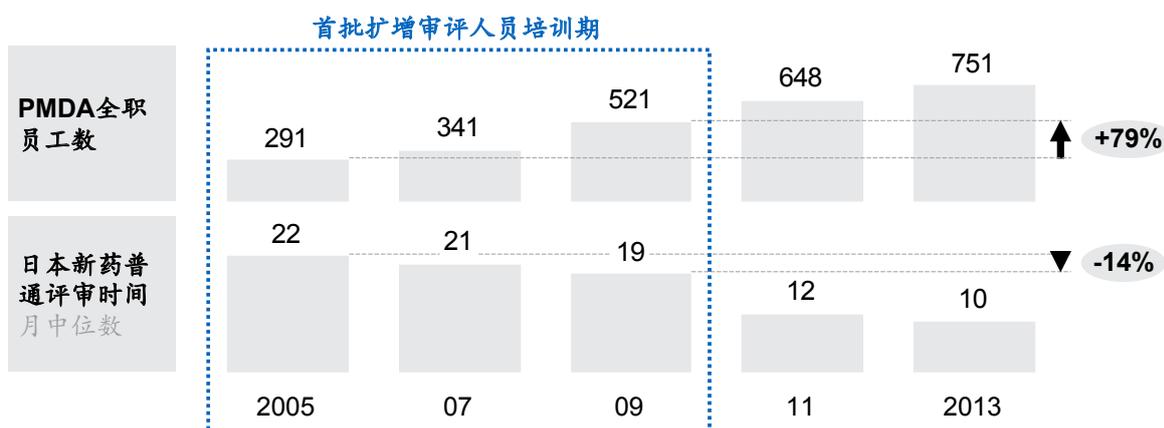
日本PMDA的经验表明,仅仅扩增审评队伍并不足以提高审评效率,对新审评人员的培训至关重要。在2005-09年之间,为了提高审评效率,日本PMDA的审评人数增加了79%,但审评时间在此期间并未显著下降。而09年后,首批扩招的审评人员培训期结束,具备了独立审评的能力,PMDA的审评效率才得到大幅提升(图33)。

图 33

日本PMDA的经验表明,仅仅扩增审评队伍不足以提高审评效率,对新审评人员的培训至关重要



日本



- PMDA在扩充审评队伍的同时注重对新审评人员的培训(约3-4年); 2005年至2009年, 尽管PMDA审评人数增加了79%, 但审评时间并未显著下降
- 2009年后, 首批扩招审评人员培训结束, PMDA的审评效率大幅提升

资料来源: PMDA年报; 文献检索; RDPAC



### 国际案例中的具体做法与启示

国际领先的监管体系均基于科学监管的评估理念,以GRP原则为指导,以完善的法律法规体系和能力建设体系为支撑。下面以美国、日本等监管体系为例,介绍在以GRP原则为指导的新药审评体系、优先审评机制和能力建设体系等三个方面的具体做法。

## 1. 以GRP原则为指导的新药审评体系

美国药品审评和研究中心 (CDER) 在1996年提出**药品审评质量管理规范体系 (Good Review Practice, GRP) 理念**, 逐步规范药品审评机构和人员的工作程序, 出台各项指南和技术要求, 使FDA的药品审评审批工作程序逐步规范化, 审评报告及总结逐步标准化。药品审评质量管理规范是基于FDA长期以来的丰富审评实践经验制定的, 以文字形式系统记录了药品审评人员的工作职责、工作程序以及知识经验。在这一体系中, 以“质量、效率、可预见性、透明、一致”为核心价值, 规定了药品审评过程中审评机构和审评人员的法定职责以及如何高效、科学地履行这些职责。到现在为止, 美国FDA已经颁布了涵盖总则、生物统计、临床试验、临床药理、非处方药、毒理药理及药物安全等学科的一系列内部政策及规范手册 (MaPP) 和技术指南 (Guidance), 贯穿申请提交前、受理及审评计划制定阶段、专家咨询委员会阶段、审评阶段、审评结论及审评结论后等各个阶段。内部政策及规范手册是针对FDA内部审评的规范, 在审评的程序、形式、内容及审评管理行为方面形成了一套标准。而相关的技术指南则用于指导药企及研发机构的药品研发, 同时也代表FDA对研发或药审过程中某一特定问题的理解和观点。这些文件不仅指导药审机构的工作, 也提高了工业界及研发机构在实践过程中对FDA工作程序及指南的理解和执行, 一定程度上提高了研发效率和申请的成功率, 也使得工业界及研发机构能够与FDA共同就研发和审评中存在的问题进行评估, 不断进步。

日本PMDA虽然没有建立如美国FDA的GRP一样的正式的审评质量管理规范体系, 但是也颁布了一系列**审评规范指导文件**, 目的是在审评中尽量保证标准化一般审评程序, 避免不一致的审评决定, 减少不必要的审评节点, 加速审评时间, 保证审评过程的公平透明, 从而达到规范化审评的目的。如2008年, PMDA发布《**审评人员新药审评过程注意事项 (Points to Be Considered by the Review Staff Involved in the Evaluation Process of New Drug)**》, 该文发布了审评人员审评新药时应遵循的基本标准, 列出主要注意事项以及主要审评内容, 同时也强调了哪些内容应该是因个例而需要个性化审评。为了保证审评的规范性, PMDA依靠其系统性的培训体系对审评人员进行审评规范化教育, 提高审评人员的效率和一致性。

## 2. 完善的优先审评机制

自20世纪80年代末, 美国FDA逐步增设一系列特殊评审机制, 而这些机制的核心理念有两个: 一是以患者为中心的创新药审批指导原则, 让有效新药尽快通过临床试验和审批, 使患者受益; 二是保持监管机构和产业的密切联系与沟通, 确保监管与时俱进, 体现研发趋势。这些原则具体体现在FDA通过的多项快速审批通道(图34):

- 1988年FDA增加了**快速审批**机制, 用于加速那些针对重大疾病并在早期临床或临床前证据显示可以填补目前医疗需求空白的药物。FDA在临床试验阶段就会加强和企业的沟通, 并在允许在新药上市申请 (NDA) 之前分批审理申请材料加速上市审批的速度。
- 1992年FDA设立了**优先审评**和**加速批准**两个审批途径。优先评审可以让那些针对重大疾病且在疗效和安全性上有显著改善的新药, 将NDA的审批时限从10个月降低到了6个月。而加速批准允许FDA依据替代临床重点的数据批准NDA, 在药品上市后再追加验证临床试验确认临床受益。这在某些疾病领域可以大大加快药物的研发速度。例如在癌症药物研究中, 肿瘤体积的减少被认为是有效可以替代生存期的临床终点。临床试验在确认肿瘤体积确实在药物作用下变小后, 就可以申请上市, 而不用等到对照组病人死亡。

- 2012年NDA增加了**突破性治疗方式的审批机制**，对于治疗重大疾病并且在早期临床试验阶段能显示出较现有疗法可以明显改善临床终点的药品，FDA除了给予快速通道所有的待遇，还会在临床阶段投入资源，协助企业设计临床试验，用最有效率的方案满足监管需求。在新药审批时，FDA高级管理人员会直接参与，确保各部门间的协调和资源倾斜，以最快的速度审批申请资料。

图 34

FDA提供多种形式的优先审评机制，申请时间节点和技术灵活性很高



	需要符合的条件	申请时间节点和方式	对应的审批和研发优势	开始时间	获批案例
<b>快速审评 (Fast track)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>可以用临床前数据证明初步的疗效提升</li> <li>满足未满足的健康需求</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>可在药品开发的任意节点</li> <li>FDA需在60天之内给出反馈</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>与FDA进行更频繁的书面及面对面<b>沟通</b>；FDA对研发计划、临床试验设计、数据收集等提出<b>指导意见</b></li> <li>滚动审评：BLA或者NDA申请文件可以<b>分批提交</b>，缩短审评时间并及时获得反馈</li> <li>全部数据提交后使用标准审评时间</li> <li><b>可申请加速批准和优先审评</b></li> </ul>	1988	
<b>优先审评 (Priority review)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>申请药物在疾病的预防、诊断和治疗的安全性及有效性方面体现出优于现有疗法的优势</li> <li>或治疗尚无有效疗法的疾病</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>于提交上市申请时提出</li> <li>FDA需在60天之内给出反馈</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>药物研发阶段没有显著获益</li> <li><b>NDA审批时限缩短</b>：从标准审评的10个月<b>缩短到6个月以内</b></li> </ul>	1992	
<b>加速批准 (Accelerated approval)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>存在有效的替代性指标，对临床终点的预测性强</li> <li>可以用临床前数据证明初步的疗效提升</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>无正式流程</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>使用<b>替代性指标数据</b>进行注册，<b>提早获取上市批准</b>（临床2期之后或初步的临床3期）</li> <li>上市后仍需进行临床试验证明临床终点的有效性，存在一定风险（试验数据不理想可能被要求退市）</li> <li>标准审评的10个月</li> </ul>	1992	
<b>突破性治疗方式 (Breakthrough therapy)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>治疗重大疾病</li> <li>用临床数据初步证明申请药物疗效与已有治疗方法相比的显著提升</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>提交IND之后的任意时间节点</li> <li>FDA需在60天之内给出反馈</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>所有快速审评的优势</b></li> <li>FDA投入巨大资源，在包括临床试验设计、数据分析等在内的<b>各个方面进行指导和支持</b>，确保药物的最快速度上市</li> </ul>	2012	

各优先类别具备明确的适用要求和获益方式，尤其是对FDA在其中所承担的任务有清晰的定义

资料来源：FDA

**日本的先行者计划 (Sakigake)** 是日本厚生劳动省为了鼓励在日本进行的药物创新, 并推动具备重大临床价值的新药在日本加速上市而启动的优先审评计划 (图33)。能够进入先行者优先审评机制的药品需要满足一定的条件, 其中包括要求早期研发工作 (首次人体临床试验或概念验证试验) 首先在日本进行; 如果产品为全球共同研发, 则日本的研发时间不能晚于其它国家。

该先驱认可计划旨在推动“在尽可能短时间内开发和审批的程序”。一旦获得进入“先行者”程序, PMDA会和开发者进行不断的沟通及优先沟通, 目的在于将目前的临床试验前的沟通时间从两个月减至一个月。PMDA并不要求非常完整的临床试验申报材料, 可以在申报前及申报时的沟通中对所能研发机构提供的数据进行预览式评审。PMDA还将大幅缩短全部的上市审评时间, 通常从一般审评的12个月加快到6个月。另外, 针对“先行者”药品, PMDA会指派专职联系人与企业或研发机构对接, 负责产品的审评全过程, 直至获批。在上市后, “先行者”产品还会享受延长至10年的新药监测期, 且可以适当提价以增加创新回报。可以说, 先行者计划为创新药从研发到上市全过程提供了优势, 极大地促进了企业在日本进行药物研发的积极性。

图 35

日本厚生劳动省推出先行者计划, PMDA通过加速审批和强化沟通等举措, 促成创新药尽早上市



进入先行者需满足以下条件

**药理创新**

- 与现有药物品种或机制明显不同
- 药物有效性有明显提高

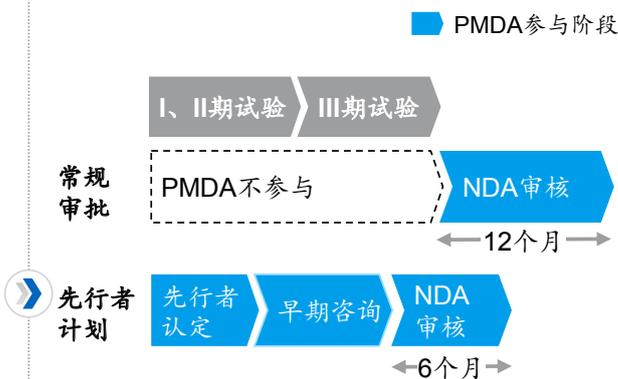
**全球首发**

- 研发工作 (FIH<sup>1</sup> 或 POC<sup>2</sup>) 首先在日本进行
- 如果全球共同研发, 日本研发时间不能晚于其他国家

**临床急需**

- 针对对于生命有重大影响的疾病
- 暂无有效治疗方法

PMDA全程参与创新药研发过程



- PMDA在I期临床即介入研发, 认定先行者资质
- 研发过程中, 与企业保持沟通, 提供早期咨询
- 可在III期结束前开始NDA审核, 缩短审评时间

截止2015年10月, 已有6种药品获得先行者计划资格认定

加入先行者有以下优势

**加快审评速度**

- 上市审评时间由12个月缩短到6个月, 加快药物上市

**强化与审批部门的沟通**

- 将PMDA咨询等待时间缩短到1个月, 同时分配专职联系人
- 通过PMDA早期介入, 提高药品通过率

**延长上市后保护期限**

- 新药监测期延长到10年, 监测期之内仿制药不能上市, 创新药市场受到保护

**适当提价增加回报**

- 允许10-20%的溢价, 提高药物回报

1 首次人体临床试验

2 概念验证试验

资料来源: 日本厚生劳动省; 日本药品和医疗器械管理局; 专家访谈

### 3. 系统的培训项目和能力建设体系

美国FDA的能力建设体系不仅包括针对员工的培训项目，也包括建立内部的研究中心和设立专家咨询委员会：

- FDA为员工提供系统的培训项目，目的不仅仅是提高审评能力，也帮助员工提高自己的相关专业素养，为今后职业发展奠定良好基础，创造出良好的发展空间。培训形式和项目包括内部人员举行的培训和继续教育，机构外培训，外部专家授课，FDA各分支机构相互交流合作项目，与外部机构（如高校、医院及药企）的合作交流项目以及对外部人员的培训机会等（图36）。

图 36

FDA为员工提供了系统的培训项目以提高技能，支持职业发展



美国

	培训内容和方式	影响
内部培训及继续教育项目	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FDA内部培训课程和研讨会，由FDA内部专家授课</li> <li>▪ 内部阅读文献俱乐部</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 提供FDA内部审评人员的交流平台，有助于经验交流</li> <li>▪ 帮助年轻审评人员快速提高能力</li> </ul>
机构外培训机会	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 资助审评人员参加外部相关学术会议，产业会议</li> <li>▪ 临床试验机构/药企生产设施参观，交流项目</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 了解生物医药最新研发动态</li> <li>▪ 对临床试验、药物生产等有更直接的认识，熟悉相关过程中的实际问题</li> </ul>
外部专家授课	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 邀请国际有影响力的科学家和其他监管机构的药审专家进行授课，交流和圆桌会议</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 了解生物医药最新研发动态</li> <li>▪ 提供与其他监管机构的交流机会</li> </ul>
FDA内各分支机构的相互合作	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CDER<sup>1</sup>/CBER<sup>2</sup>/CDRH<sup>3</sup>之间针对交叉学科的交流培训项目，如再生医学</li> <li>▪ 内部职业发展培训机会</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 不同领域的知识和经验交流</li> <li>▪ 满足员工在FDA内部的职业发展诉求和能力</li> </ul>
与外部机构的职业规划合作	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 与高校、医院、药企的合作交流项目</li> <li>▪ 提供外部职业培训机会和实习机会</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 满足员工在FDA外部的职业发展规划需求</li> </ul>
对外部人员的培训	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 为学生、医生、学者提供FDA的课程和项目</li> <li>▪ 提供相关奖学金和研究项目</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 让受训者了解FDA工作内容，熟悉药物开发的监管环境</li> <li>▪ 获得潜在的招募和合作机会</li> </ul>

1 Center for Drug Evaluation and Research

2 Center for Biologics Evaluation and Research

3 Center for Devices and Radiological Health

资料来源：FDA

- 药审中心建立研究中心并设立研究项目，以满足不断更新和发展的药物研发审评要求。FDA内部的研究体系依照一个包含四阶段的框架来更新监管审评知识体系和应用体系。首先，是发现问题和总结差距阶段，通过及时总结在审评过程和上市后研究中出现的技术问题，跟踪最新科技进展，研究团队可以预测药审中心的未来审评中可能出现的知识和技术认知；第二个阶段是针对可预见的问题进行相关学习和研究，药审中心内部开展相关研究，与掌握核心技术的研究院所、高校或企业联系，学习相关技术和知识，开展相关科研或调研；第三个阶段，是根据研究进展，发表研究发现和更新相关审评指南或标准，包括在学术期刊上发表相关研究的结果，适时更新FDA相关指南和标

准，为药物发现和临床试验提供基于最新技术/理念的指导；最后一个阶段，是在审评中应用新知识和理念，应用新知识、新技术理念、更新的技术指南和原则指导药物审评工作。现有主要研究项目大类包括应用监管科学、生物统计学、临床药理学、药物样本质量检测、单克隆抗体研究、治疗性蛋白质、基因组学、肿瘤科学、毒理和不良反应、快速检测进口药品方法、处方药营销学。一个很好的例子是FDA药审中心在精准医疗方面的努力。21世纪初，开始意识到精准医疗相关基础研究的进展可能在未来给药物研发带来新的变革，并为监管带来挑战，2002年，FDA药审中心与药物信息协会（DIA）共同组织了一系列关于药物基因组学的研讨会。在2004年，FDA药审中心成立基因组学和靶向治疗小组对相关知识进行研究和总结。2011年，FDA药审中心参与成立FDA内部药中心的药物-诊断合作项目；不断更新精准医疗相关药审指南和原则，并积极参与靶向治疗药物和肿瘤免疫药物的研发讨论与审评（图37）。

图 37

**FDA在审评肿瘤免疫检查点新药时根据其特性，更新审评策略，成功将研发时间从9年缩短至3-4年**

■ FDA主要参与过程



资料来源：FDA；文献检索

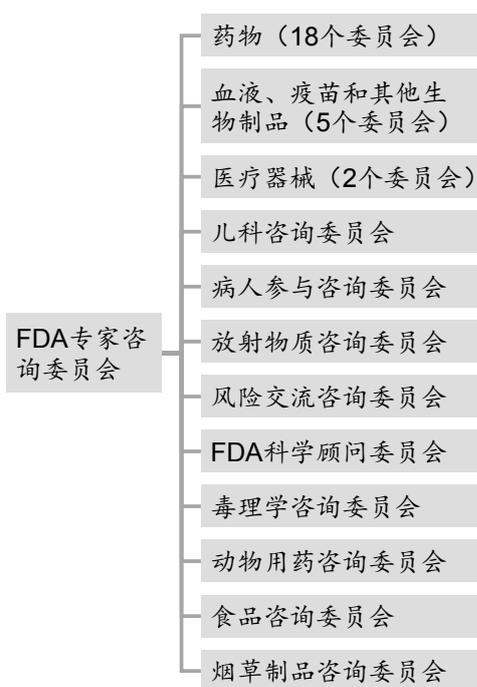
■ **召开专家咨询委员会会议**，就药物研发或健康相关的主题进行讨论，旨在完善FDA的审评标准(图38)。在药物方面，FDA有18个相关专家咨询委员会，会对特定药物注册审评问题或者药物研发或健康相关较广泛的主题进行讨论，特定药物审评的会议主题一般为某一药物的临床试验设计、数据、安全性及有效性，以及是否可以在美国上市等，参与主体为FDA、药企和相关专家委员会。会上三方会展开讨论，就特定问题收集专家意见，比如某一新药的数据是否支持上市等。而其它类会议对药物研发或健康相关主题进行讨论，征求专家意见，以求更新认知并达成审评共识，参与主体为FDA和专家委员会。2015年，FDA共举办54次专家咨询委员会，其中的24次对特定药物的上市申请相关问题进行了讨论。而其它主题包括儿科用药安全性审评、孕妇用疫苗安全性和有效性评估注意事项、抗菌药物的风险与获益讨论、流感病毒疫苗株选择、埃博拉疫苗研发计划及可待因用于儿童的安全性问题。

图 38

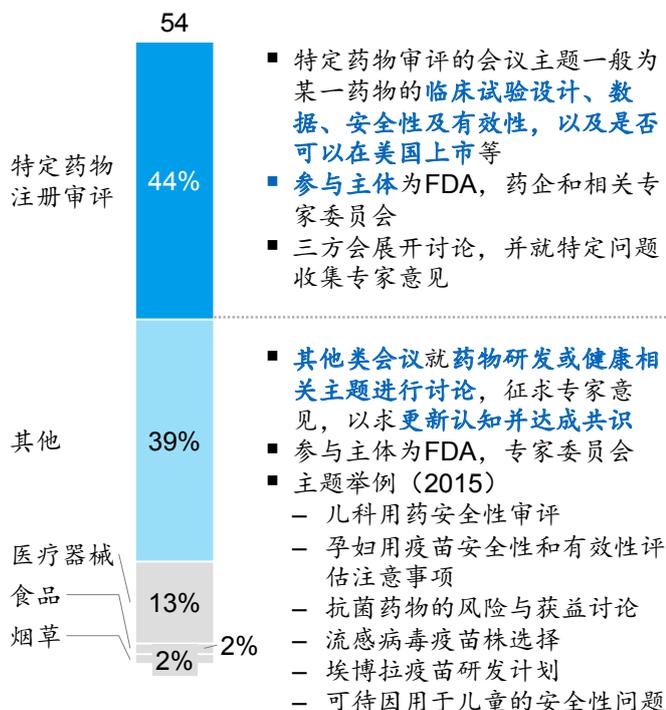
FDA不定期召开专家咨询委员会会议，旨在完善FDA的审评标准



FDA专家咨询委员会结构



2015年专家咨询委员会主题分析



资料来源：FDA

日本在2004年建立了PMDA并不断加强评审人数和能力。从2005财年的291人逐步增加到2013财年的751人，并且学习美国FDA的机制，建立了完善的培训体系(图39)。针对每个阶段和级别的员工的需要，制定了包括一般性培训课程和专业技能的培训课程提高监管能力。一般性培训过程根据员工级别和工作年限，适时地为员工提供与级别和经验匹配的职业素养相关课程，以提高员工的工作伦理素质、商务礼节、教练职能及管理技巧等。而

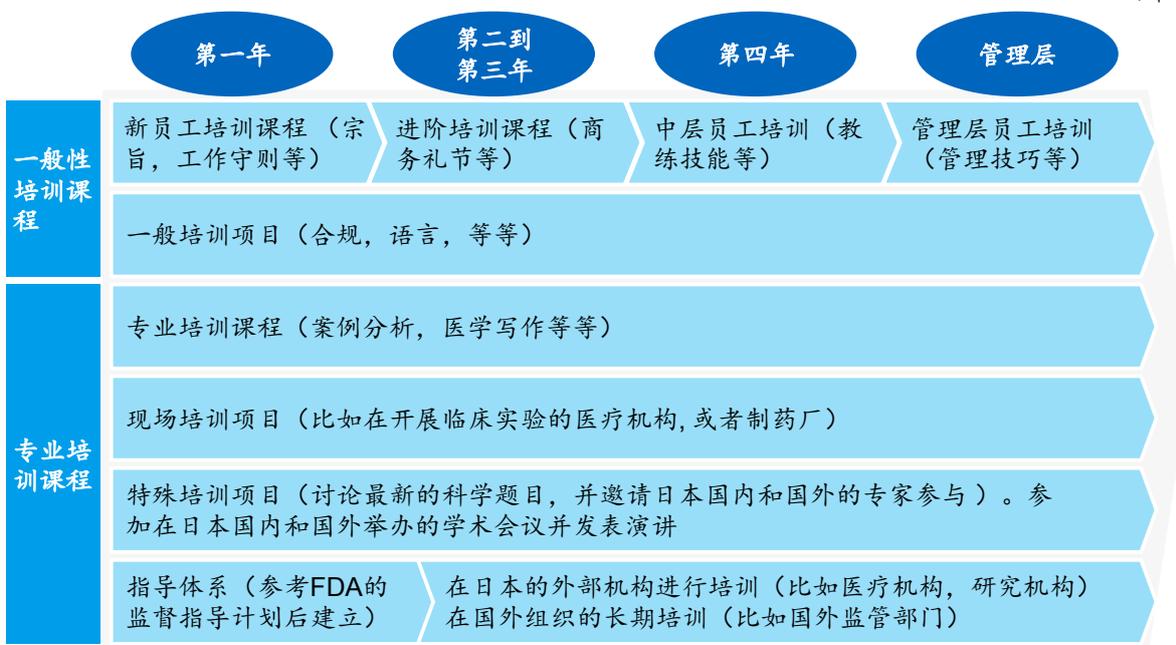
专业性培训课程贯穿员工工作的历程，为提高审评能力服务，提供审评案例分析、医学写作等课程，同时定期组织PMDA员工去临床试验机构或制药厂进行现场学习，提倡员工参加药物审评及相关学术会议等，建立起综合型多方位的培训机制，有效地保证了员工在职业发展过程中专业能力和职业素养不断进步。

图 39

日本PMDA针对不同阶段的员工提供了完整系统的培训项目，以提高技术和业务水平



日本



资料来源：PMDA年报；文献检索



## 改善监管审批的具体建议

针对中国监管审批体系的深层次问题，同时借鉴国外的先进理念和模式，建议从四个方面着力，加快完善有利于创新药研发的监管体系。

### 1. 持续推动监管理念变革，并加快实现监管标准与国际接轨

- **提高对监管科学的重视，监管体系要建立在基于科学的监管理念和合理规范的审评质量管理体系（GRP）的基础之上。**可借鉴美国的GRP体系，明确监管的核心理念及价值，以整合资源，优化审评流程，保证监管过程的质量和效率。中国应提高科学监管理念，开展监管科学的相关研究，以应对因不断发展的科技所带来的审评挑战。中国还应该坚持基于科学和风险的监管理念，建立审评质量管理体系，以科学的态度和合理的标准要求审评过程，使监管人员能够在监管过程中有据可循，提高整体科学素质和审评效率。

## ■ 监管标准和原则与国际接轨,全面采纳并执行国际技术标准

药品监管部门在政策制定和药品的技术审评中已经参考了许多ICH的指导原则。建议政府主导成立中国ICH工作组,由来自政府、企业(跨国公司和本土企业)和学术机构的专家组成,全面采纳并执行ICH指南,积极参与原则的制定和修订,并逐步起到引领的作用。

除ICH相关技术指南和审评原则外,世界卫生组织(WHO)、美国FDA、欧盟EMA及日本PMDA也发布了各类技术指南。除了可以系统地收集、整理及翻译这些指南供研发机构或企业参考,中国的监管部门也可以汲取经验,发布指南使用指导原则,公开我国监管部门对其它国家或地区监管部门监管标准和原则的解读,以及这些原则在我国本土药物研发过程中的适用性。通过积极与企业探讨交流使用经验,解决使用过程中遇到的问题,来引导企业合理使用或参考中国颁布或他国发布的指南。这样,不仅有助于中国监管标准与国际接轨,也能够帮助中国的企业紧跟世界先进研发趋势和监管要求,使监管部门和医药企业共同提高。

## 2. 制定长期监管战略目标,完善政策制定过程中的社会共治机制,增加透明度,并不断完善法律法规及审评技术指导原则

- **制定中长期药品监管的战略目标和路线图,确保政策有稳定性和持续性。**过去一年多的药审改革成果显著,为了进一步深化改革,保证改革成果,监管部门和法律制定部门需要共同努力,制定合理的中长期药品监管战略目标和路线图,保证政策的延续性和稳定性,为中国药品研发和监管的长远发展奠定坚实基础。

- **完善政策制定过程中的社会共治机制,增加透明度。**在政策起草阶段,政策部门应针对关键问题和棘手问题组织专家讨论会进行讨论,参会成员可以由学术界、工业界、行业协会、消费者等相关利益方组成;专家成员应具有药品研发和生产过程的直接经验,可以提供综合全面的观点;专家讨论会会议记录公开,并公开阐明政策意见采纳与否的原因,以及不同版本之间修改原因的说明。草案完成后,需要将草案向公众公开征求意见,公示期长度确保公众能够给出完善的建议,广泛收集和分析各方意见;对于复杂的政策规章允许有更长的公示期,并针对各方意见对草案进行修改和完善。政策出台时,政策制定部门还应公开回应征求意见时期所收到的主要建议和草案修改的理由和依据,同时谨慎评估过渡期或由于新政实施对患者和企业造成的影响,并制定应对措施,确保新政的可操作性。

### ■ 完善法律法规及审评技术指导原则

中国可以借鉴美国及欧盟的技术指导体系,不断完善的技术指导文件,增加技术指导文件的广度和深度,加强其科学性、完整性和系统性,明确技术指导文件在研发和审评过程中的作用。并与药物研发机构和人员建立有效的交流机制,及时获得反馈意见,与时俱进及时更新内容。

### ■ 丰富和完善优先审评机制

根据药物创新程度的不同灵活使用优先审评机制,明确药企在优先审评状态下的权力和义务,明确药审中心对优先审评药物的研发过程中的参与程度及作用,提高创新药的审评效率,灵活应对优先审评药物的研发需求。

### 3. 优化组织架构, 合理利用资源, 并接受公众监督

#### ■ 优化组织架构, 以项目组形式开展新药审评

可借鉴美国CDER模式, 设立“大药审中心”, 整合药品注册相关的受理、技术审评、审批、药物警戒及临床监管等药审相关职能于同一部门, 统一协调管理, 避免不必要的流程, 提高整体审评审批效率。

在技术审评职能层级, 可以尝试以治疗领域划分审评项目管理部门, 针对特定药品的临床或上市申请, 由某一治疗领域的项目管理部门统一组织人员构成审评项目组, 以产品为中心进行审评。小组中需要由来自审评各个专业方向的人员组成(如具有相关治疗领域审评经验的药学、临床及合规审评人员), 从而充分利用药审人员的专业背景和相关治疗领域的药品审评经验。

为了优化资源配置, 也可以考虑设立专门的审评小组或办公室进行创新药的审评, 同时相应的设立以仿制药为主的审评队伍, 以适应创新药和仿制药的不同审评要求。

#### ■ 随着药品注册费用的提高, 设定预算目标和评估体系

随着药品注册费用的大幅度提高, 药品监管部门应与财政部门协调, 根据短期和长期审评需求设定预算目标, 公开透明地利用这一部分新增财政经费, 如用于提高审评人员工资, 审评人员梯队扩招, 审评工作费用, 软硬件能力建设等。药审部门在合理利用药企支付的注册费用的基础上, 设定年度财政预算和相应审评目标, 加快和优化药品审评审批服务, 比如需要有明确的并且不断改进的审批时限, 以及动态更新的明确的技术要求, 尽可能降低企业在注册中不必要的负担, 减少审评的不确定性。

#### ■ 提高监管部门管理效率, 接受公众监督

作为政府部门, 监管部门也应强调监管效率的提升, 树立效率理念, 建设高效政府。监管部门可以考虑市场化运作, 合理利用社会资源, 向社会、企业、服务或公民个人购买服务, 增加管理的灵活度。同时, 药审部门还应该建立合理有效的绩效评估体系, 制定综合评估体系和激励机制, 供社会公众监督。同时可促进审评人员的积极性, 保证审评人员在公平合理的评价体系下进行科学监管。

### 4. 建立系统的能力培养体系, 探索创新服务和薪资模式以吸引人才, 并加强与各国监管机构和国际组织的交流合作

#### ■ 建立系统的能力培养和提升体系

药审中心可以与几家制药企业合作, 深度介入创新药研发过程, 对研发全流程进行跟踪学习, 深入理解仿制药和创新药开发过程差异, 积累创新药研发相关知识和经验, 为有效监管创新药研发奠定能力基础。在今后的监管过程中, 可针对实际研发过程, 由监管部门和企业设立专人对接, 监管机构和企业定期举行会议, 对监管和研发活动进行问题和建议交流总结。

中长期, 在食药监总局扩增和培训审评队伍的同时, 中央药审部门可以从地方监管机构或其它相关机构借调审评人员, 并购买第三方服务对监管审批能力进行补充。在研发型企业 and 监管部门之间建立人才流动机制, 对审评人员进行长期的、有针对性的培训; 一

方面加深对企业研发过程的理解,另一方面可以获得最前沿的技术研发经验。与第三方学术机构合作,促进监管能力建设与国际交流,比如可以继续深化与北京大学亚太经合组织监管科学卓越中心的合作,打造政府、学术界和工业界合作的开放学术平台;与具有教育和业内专家资源的机构(例如高等院校)合作,度身定制针对初级审评员的基础培训课程和针对资深审评员的前沿技术专题研讨会。此外,可积极利用国内外第三方培训平台,为审评人员提供学术交流和培训机会。

#### ■ 探索创新服务(例如政府购买第三方审评服务)和薪资模式,吸引人才

药审部门也应该适当优化激励机制,探索并建立合适的职业发展路径,保证药审人员在专业领域内具备良好的收入和发展,从而吸引临床经验丰富或者具备创新药研发经验的高级人才。另外,药审部门也可以积极探索创新服务模式,聘请第三方专家或购买第三方专业审评服务,以灵活应对审评需求。

#### ■ 加强与各国监管机构和国际组织的交流合作

药物研发是全球化的过程,与各国监管机构,尤其是创新药开发能力较强的国家之间的交流,可以促进中国监管机构的能力建设,吸收国际先进经验,帮助中国企业了解国际监管要求,更有助于在中国开发出满足全球医疗需求的创新药物。合作模式可以包括定期的交流会议,互派观察员或审评员,合作审评全球上市新药,开展审评培训项目等。



## 医药企业在加强监管审批中也应发挥积极作用

作为监管审批的主要对象,同时也是良好监管环境的主要受益人,医药企业在中国创新药监管体系的建立和完善过程中也应积极主动地参与到这一发展进程中,发挥自身作为医药研发主体的优势,为中国的整体创新药监管水平的进一步提高做出应有的贡献:

### 1. 医药企业应大力支持并积极参与药监部门的审评能力建设

新一轮的监管改革为进一步改善监管环境打下了坚实基础,也要求监管部门需要在短期内提高整体监管水平,以适应不断发展的新药研发的要求。医药企业,尤其是本土创新药研发企业和具备国际领先水平的跨国药企应发挥自身的新药研发经验优势,主动配合监管部门需求,采取多种方式参与监管部门能力培养和监管人员梯队建设。企业可以主动与监管部门对接,提供研发现场和学术会议形式的沟通交流机会,指派优秀研发人员参与监管部门培训课程,或设置独立的新药研发培训课程等,与监管部门形成人员交流机制,帮助监管部门提升对创新药研发策略及实际操作过程的理解,进一步提高监管部门的整体审评能力。

### 2. 积极参与监管的社会共治

监管环境的不断优化需要紧跟药物研发动态,及时制定、修改、更新相关政策、技术指导原则、甚至是审评的原则和策略。作为药物研发第一线,医药企业应积极参与监管的社会共治,主动与监管部门沟通交流。在监管部门制定新规新政的意见征集过程中,医药企业要从实际出发,积极提供建设性意见;政策发布后,医药企业要积极适应,同时主动反馈

监管政策与实际操作的矛盾及问题，帮助政策的修订和完善；在一般监管过程中，医药企业也需要提供药物研发趋势相关信息，将不再适合的政策条款知会监管部门，双方共同努力，营造共赢的动态发展的良好监管环境。

### 3. 提升注册能力，建立并遵守中国的良好注册规范 (Good Submission Practice, GSubP)

为进一步提升中国药品研发在注册环节的能力和效率，中国的医药企业可以探索建立中国的良好注册规范(Good Submission Practice, GSubP)。GSubP是企业界共同遵守的一系列与药品注册申请相关的规范，包括对注册流程、文件格式、数据内容、注册过程管理等达成的共识和应遵守的准则。GSubP的建立和遵守可以提高医药企业整体的注册质量和能力，以达到优化注册流程，提高注册效率的目的。中国的医药企业界应致力于达成共识，建立包括如下内涵的良好注册规范：即基于科学的合理研发原理及翔实的研发数据及风险获益评估数据；满足最新注册法规的合规要求；逻辑结构清晰，不同文档之间相互关系清楚的整套注册文件；完整、可靠、高质量和数据来源可溯的注册文件及相关参考文献；以及清楚明确的记录和注册语言等。这一套规范的建立需要企业界共同努力，主要行业协会可以起牵头作用，广泛征集业界各方意见，与监管部门的良好审评规范(GRP, Good Review Practice)形成呼应，并不断更新，始终保持整体注册及审评流程和效率的最优化。

### 4. 提供国际经验，参与监管部门采纳ICH等与国际接轨举措

药物研发始终以满足人类的健康需求为目标，而监管也应有国际视野，以批准适用于更广泛人群的药品为目标。具有国际视野的创新型医药企业和跨国药企在研发全球性新药及满足各国监管要求方面具备丰富经验，因此能在中国的监管部门与国际进一步接轨的过程中发挥作用。跨国药企可以利用自身的全球资源，帮助中国的监管部门学习理解其它国家，尤其是ICH成员国在使用ICH标准和规范过程中的经验教训，探索中国在药物研发过程中与其它国家的不同，合理采纳ICH标准，帮助中国的监管部门和药物研发活动进一步走出国门，为全球药物研发做出更大贡献。

## 4. 采购与支付



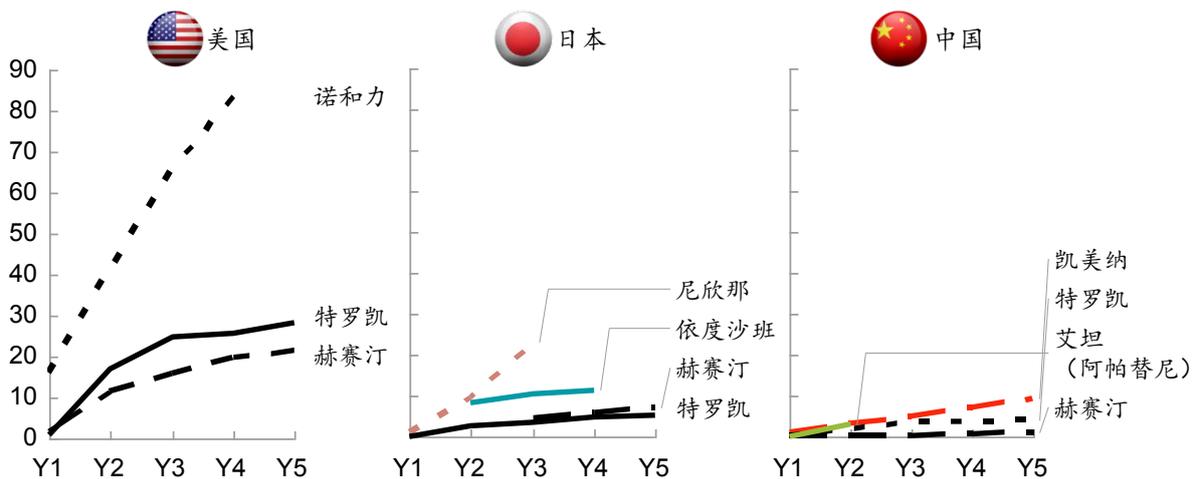
尽快完善创新药的采购和支付机制对提高创新药可及性和创新产业发展的重要性

采购与支付环节对于提高创新药的可及性十分关键。与美国和日本相比，创新药物在中国上市后销售额增长缓慢，仅能惠及少数病人（图40）。中国的患者无法及时获得创新带来的好处，创新药研发失去了其根本意义。

图 40

中国对创新药的回报机制不足，新药上市后销售额增长缓慢

药品在上市后五年内不同市场的销售额  
亿元人民币



资料来源：公司年报；招股说明；RDPAC

采购与支付环节的不完善对创新药产业的可持续发展也很不利。创新药研发具有周期长、投入大、风险高的特点。从世界范围来看，单个创新药物的平均研发成本高达13-18亿人民币。因此，企业需要在创新药上市后获得合理的经济回报，收回已上市新药的研发成本，并支持未来创新药的研发，从而实现可持续发展。尽管投入巨大，但得益于健全的支付体系，那些成功地满足了病人临床需求的创新药在欧美市场的回报也很丰厚，部分新药在上市后五年即可达到高达60-100亿人民币的年销售额。相比之下，在当前的采购与支付环境下，中国新药研发的投资回报远低于国际水平。由于多为跟踪创新，且临床试验和人工成本相对低廉，在中国研发单个药物的平均成本相对欧美较低；但是，新药在中国上市后五年的平均年销售额仅为0.5-1.5亿人民币，新药研发经济回报甚至为负。究其深层次原因，主要是因为新药上市后的可及性差，缺少报销机制，且集中采购环节市场准入缓慢。

这一问题在当前中国新药研发投入和产出出现良好发展势头的背景下格外突出。未来五年内在中国上市的新药数量将会不断增长，若无法解决创新药回报机制问题，医药行业很有可能失去当前来之不易的创新势头。完善创新药的采购与支付机制，对于企业研发的可持续发展，以及鼓励更多企业和资本投入创新格外重要。



## 创新药采购与支付所面临的深层次挑战

创新药支付方面的挑战目前反映在基本医疗保险（包括中央和地方层面）和商业健康险两个方面。同时创新药采购也面临集中采购进度缓慢的挑战（图41）。

图 41

### 支付与采购的主要挑战



资料来源：IMS；GBI；专家访谈

### 1. 在中央层面，医保目录更新不及时，且目录遴选方法有待改进

国家医保目录自2000年发布以来，仅在2004年和2009年调整过两次，最新一次更新距今已逾七年。在过去的13年中，先后有384种新分子药物上市，但仅有76种（20%）被纳入2009年国家基本医疗保险目录，2009年后上市的新分子药物都尚未进入国家目录。此外，在2009年目录更新时，国家计划针对免疫和肿瘤靶向药物等制剂建立谈判机制，但实际执行中并未落实（图42）。

此外，基本医疗保险政策制定时的原则是“广覆盖”和“保基本”，对创新药的重视程度不足。在目录遴选过程中，缺乏对创新药临床价值和成本-收益的科学综合评估。以专家评审打

分为基础的综合评价机制一方面主观性较强，评估标准不统一；另一方面，由于专家评审要求被评估药品具有广泛的使用基础，报销决策会受到是否进入地方医保等因素的影响，而创新药由于上市时间短等因素在目录遴选上处于劣势。特别是在各省招标采购进度缓慢的情况下，在招标采购周期内创新药很难获得市场准入，对于新上市的创新药影响尤为明显。

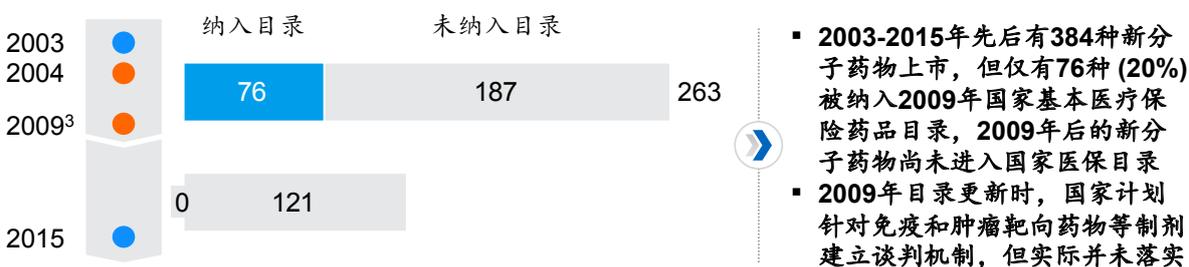
在创新领先国家，无论是以商业保险为主要支付方的美国，还是政府公共资金为主的德国和日本等，其支付体系均可以报销创新药，且报销资质和上市批准基本同步，最长不超过半年（图43）。

图 42

过去13年上市的新分子药物中，仅20%被纳入国家基本医疗保险药品目录

2003-2015年上市的新分子药品被列入国家基本医保目录的情况<sup>1,2</sup>

● 国家医保目录调整



1 分子药物上市日期被定义为IMS MIDAS数据库中观察到的对应分子药物开始销售的第一个月；不包括2013年收入为零的分子药物。不包括中药/OTC/复合配方/ATC T/K J7/V5/V6 /A10E；2013-2015年上市新实体分子基于GBI数据库，计入RDPAC成员企业及本土企业上市新实体分子

2 基于MIDAS数据可用性，时间段被定义为2003年1月1日-2013年12月31日；2013-2015年上市新实体分子基于GBI数据库

3 2009年7月31日发布了2009年版国家基本医疗保险药品目录

资料来源：IMS《优化医药体系，筑梦健康中国》；GBI

图 43

主要发达国家支付体系均可以报销创新药，且报销资质和上市批准基本同步

主要方面	美国	德国	英国	日本	中国
可否报销创新药	✓	✓	✓	✓	✓
主要支付方	<ul style="list-style-type: none"> <li>商业保险</li> <li>政府保险                             <ul style="list-style-type: none"> <li>— Medicare</li> <li>— Medicaid</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>社会医疗保险 (SHI)，覆盖90%的民众</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>初级卫生保健信托基金 (PCT)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>国民健康保险，覆盖率接近100%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>基本医疗保险</li> </ul>
药品上市后至可被报销所需时间年	0	0	0	<0.5	1-8
	<ul style="list-style-type: none"> <li>FDA批准后上市第一天即可被报销</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>EMA批准后上市第一天即可被报销</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>通过NICE成本-效果分析后即可报销</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PMDA批准90天后，外务省完成定价即可报销</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>创新药上市后需1-8年才可能进入国家报销目录</li> </ul>

资料来源：RDPAC；EMA；FDA；文献搜索

## 2. 在地方层面，缺乏科学统一的遴选方法；且由于医保资金盈余参差不齐，报销创新药的意愿和能力存在差异

在当前的医保体系下，各省可根据情况选择替换医保乙类目录中15%的品种。此外，根据医保盈余和支付能力，各省可决定乙类目录的增补。此外，部分省市已启动针对高价值药品和大病的医保谈判报销机制，根据当地医保盈余、居民收入和医疗水平，适当扩大医保覆盖范围和深度。地方层面的试点对于进一步降低患者负担并探索多种支付机制起到了积极的作用。由于缺乏国家层面的统筹和各地认知与经验的不同，地方层面的工作机制和评估方法差异较大，也给企业准备材料带来困扰，造成资源的浪费和效率的降低。而且，各地区医保资金盈余参差不齐，个别地区甚至出现入不敷出的情况，报销创新药的意愿和能力存在差异。

## 3. 创新药支付模式单一，商业健康险体系不健全

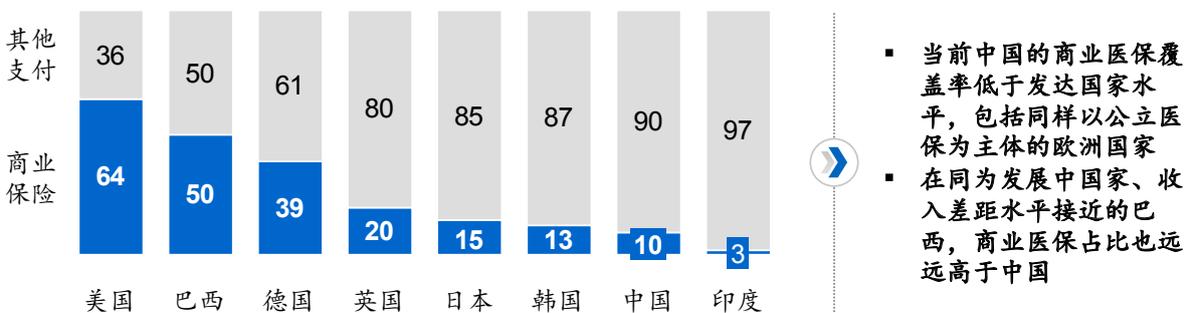
商业健康险在创新药支付中本应起到重要作用。一方面，鉴于我国人均医疗保障水平有限，且未来几年内社会老龄化显著增加疾病负担，基本医保资金将面临很大支付压力。商业健康险可起到重要的补充保障作用。另一方面，随着国家经济发展水平的不断提高，越来越多的家庭步入了中产阶级，对健康的需求也逐渐多元化。商业健康险可帮助实现患者的多样化的医疗需求。

国务院2014年出台了加快发展商业健康险的相关意见，2015年又推出商业健康险税收优惠政策。但目前商业健康险在中国的覆盖率仍然很低，至今仍未成为创新药支付重要的补充资金来源(图44)。当前多种因素仍在制约商业健康险的发展。其中最大的瓶颈之一是商业健康险公司对公立医院等医疗服务机构缺乏影响力，无法对医疗行为的合理性进行有效监督，从而防止过度医疗并控制医疗成本。商业健康险公司难以获得医疗信息和数据是另外一个很大的挑战。公立医院医院信息系统(HIS)中的数据并不对外公开。同时，根据《中华人民共和国社会保险法》和《社会保险个人权益激励管理办法》的相关规定，社保信息严格保密，不得用于商业用途，进一步增加了获取医疗数据的难度。这些限制导致保险公司难以基于精算方法对产品进行准确定价，并设计相应健康险产品。

图 44

中国商业健康险的市场占比仍然非常低，有很大的提升空间

各国商业健康险赔款占个人支付的医疗费用额比例  
%，2014



资料来源：WHO；文献检索；专家访谈

#### 4. 创新药集中采购进度缓慢

根据《国务院办公厅关于完善公立医院药品集中采购工作的指导意见》，**创新药采用备案或挂网方式采购**。但在实际执行过程中，各省的创新药采购进度相当缓慢，且流程缺少统一规范，有的省虽然政策中规定了备案采购政策，而实际操作中并不开展备案采购工作，导致了大部分创新药上市三年后只在不到一半的省份进入公立医院集中采购目录（图45）。

图 45

大部分的创新药上市三年后只在不到一半的省份进入公立医院集中采购目录

药物名	批准年份	已进入省份（截止至2016年7月）	注册类别
安妥沙星	2009	24	化药1.1
神经生长因子	2010	30	治疗性生物1类
艾拉莫德	2011	12	化药1.1
埃克替尼	2011	11	化药1.1
艾瑞昔布	2011	11	化药1.1
托伐普坦	2011	8	化药1.1
PEG重组人粒细胞刺激因子	2011	7	治疗性生物1类
吡非尼酮	2011	4	化药1.1
赛洛多辛	2011	1	化药1.1
艾力沙坦	2012	3	化药1.1
双环铂	2012	0	化药1.1
帕拉米韦	2013	5	化药1.1
康柏西普	2013	4	治疗性生物1类
海姆泊芬	2013	0	化药1.1
重组人纽兰格林	2013	0	治疗性生物1类
吗啉硝唑	2014	3	化药1.1
阿帕替尼	2014	3	化药1.1
西达本胺	2015	0	化药1.1
抗肾综合征出血热病毒单克隆抗体	2015	0	治疗性生物1类

资料来源：GBI；丁香园



### 改善创新药采购和支付的具体建议

#### 1. 在基本医保框架下，建立完善的创新药支付体系

- **加快医保目录更新的频率（至少每两年一次），并最终实现动态更新目录：**在本轮国家医保目录更新后实现医保目录每两年进行调整（1999年提出的目标）。至2020年后建立目录“动态调整”机制，将具有临床优势的创新药物及时纳入医保目录。

- **建立更加科学、临床价值为导向的评估机制，同时优化流程管理：**改变以专家评审打分为基础的目录遴选方法，建立起更加科学客观的评估机制。应由指定的牵头部门成立专门的评估机构，组织并调动资源，逐步建立起一套借鉴国际经验并符合中国发展现状的评估体系。这样的评估体系和经验不仅用于中央层面的医保目录遴选，也可为地方层面的目录调整和谈判决策提供指导。

卫生技术评估 (Health Technology Assessment, HTA) 是其它创新领先国家作为创新药物支付评估决策的一种重要方法和依据, 但具体方法存在差异 (图46)。在中国建立更加科学的评估体系时, 必须要考虑到诸多现实的问题。首先, 创新药的成本-收益评估需要基于大量的临床数据, 包括电子病历、处方信息等。目前出于种种原因考虑, 医院并不对外公开这些数据, 使得HTA在操作层面上很难执行。此外, 中国目前仍缺乏独立、权威的卫生技术评估机构和评价指标体系, 以及相关领域的专业人才。医疗数据和人才的局限会造成地方政府对卫生经济学理念和方法的片面理解, 使其无法起到应有的作用。因此, 政府部门在推广科学评估方法时, 应长远布局, 逐步克服这些深层次的机制和能力的问题。建立健全医保目录遴选方法及程序, 让更多患者能够使用创新药及获得创新的治疗方案。

图 46

卫生技术评估 (Health Technology Assessment, HTA) 是其它创新领先国家创新药物支付评估决策的一种重要方法和依据, 但具体方法存在差异

国家	主要HTA机构	HTA是否用于报销	HTA用途描述
 英国	<ul style="list-style-type: none"> <li>国家卫生医疗质量标准署 (NICE)</li> </ul>	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>英国卫生部要求NICE进行药物成本-效果分析</li> <li>— 受到NICE推荐的药物可获得自动报销</li> <li>— 如果NICE认定药物的成本相对临床效益过高, 药企需要将药品打折才可推入市场, 经病人使用后, 可再次申请报销批准</li> </ul>
 澳大利亚	<ul style="list-style-type: none"> <li>药品福利咨询委员会 (PBAC)</li> </ul>	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>PBAC对药品申请进行HTA评估, 并推荐药品进入药品福利计划 (PBS), 从而获得报销资质</li> </ul>
 加拿大	<ul style="list-style-type: none"> <li>药物与医疗科技处 (CADTH)</li> </ul>	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>中央单位CADTH对药品进行技术评估, 并考量临床证据, 做出对药品报销资质的推荐</li> <li>各个省份参考CADTH评定结果, 决定是否给予药品报销, 并对药品进行定价</li> </ul>
 韩国	<ul style="list-style-type: none"> <li>健康保险政策审查委员会 (HIRA)</li> </ul>	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>HIRA负责评估所有申请加入报销目录的药品, 委托药品报销评估委员会 (DREC) 评价药物经济性</li> </ul>
 德国	<ul style="list-style-type: none"> <li>医疗质量和效果评定局 (IQWiG)</li> </ul>	✗	<ul style="list-style-type: none"> <li>除OTC外, 德国取得上市许可的药品都可报销, 且创新产品在上市后12个月内可自由定价</li> <li>IQWiG对药品成本-效果的分析结果主要帮助公共支付方协会 (GKV-SV) 设定药品报销上限</li> </ul>

资料来源: 《卫生技术评估在医保管理中的应用》; ISPOR; Charles River Associates; Health Policy

- **推进地方谈判：**政府应进一步完善创新药地方谈判机制，推进针对重大疾病的高价值药品的谈判常态化。鼓励各地区根据当地医保盈余、居民收入和医疗水平推动高价值药品的医保谈判报销机制，适当扩大医保覆盖范围和深度。广州市医保办对于治疗肺癌的分子靶向药物的报销做出了有益的尝试 (图47)。

图 47

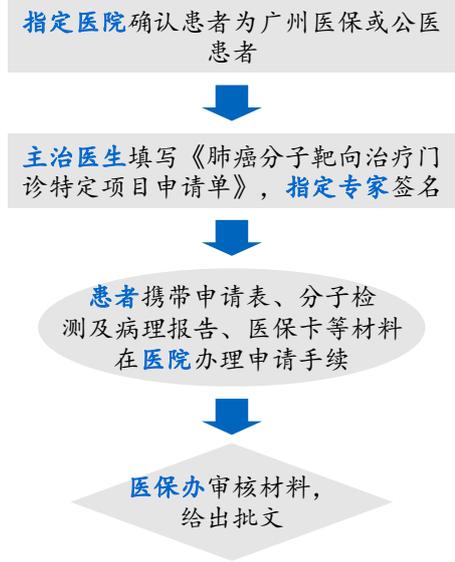
案例：广州通过精准医疗技术和试点报销，将易瑞沙等肺癌分子靶向创新药纳入医保及公费医疗报销

广州率先推出医保试点方案报销靶向药物



医院与医保办共同确定报销资格及药物对病人的有效性

#### 靶向创新药报销流程



资料来源：文献检索；专家访谈

- **继续优化医保资金支付结构**：优化医保支付结构，推动用药结构调整和精细化管理，规范临床诊疗服务和用药指南，通过医保资金的合理使用释放多余资金用于扩大创新药目录覆盖范围。

## 2. 鼓励社会资金投入

- **鼓励商业保险**：政府应鼓励商业健康险的发展，满足消费者健康的多元化需求。针对制约商业健康险发展的瓶颈，政府应促进包括卫计委、人社部和保监会等在内的跨部委协作，开放商业健康险所需的医疗数据，并加强保险机构与医疗机构的衔接。
- **探索创新支付方式**：目前，为了满足巨大的用药需求，增加患者对创新药的可及性和可负担性，市场上出现了多种提供创新药支付服务的商业模式，例如康德乐药店与积木盒子合作推出的易瑞沙分期付款服务。这些创新支付模式虽然规模较小，但可以形成对基本医疗保险的有益补充，满足了一部分病人的医疗需求，政府应加以鼓励。

## 3. 优化谈判采购流程，加快省级挂网和备案采购进度

创新的根本目的是使患者受益，因此应改善目前的采购流程，使创新药在上市后能尽快惠及更多的患者。应及时启动药品集中采购中的挂网或备案采购工作，加快创新药进入公立医院采购目录；同时，建立完善实时的挂网或备案采购机制，规范各省采购周期并严格执行。

## 5. 知识产权保护



### 知识产权保护对于医药产业的健康发展至关重要

知识产权制度通过提供市场独占权等方式，保护权利人的智力创造成果，通过激励创新推动社会进步。药品知识产权保护体系主要由三部分组成，分别是由药品监管部门负责的**数据保护**，由专利局负责的**专利保护**，以及需要二者相互配合的**专利链接制度**。完善的药品知识产权保护体系需要这三种制度的同时作用。

由于创新药研发的高投入、高风险、长周期等特性，知识产权保护对于医药产业的可持续发展尤为重要。首先，对于原研药企业，合理有效的知识产权保护为原研药提供一定时期的市场独占权，保证原研药获得相对其研发投资的合理回报。其次，完善的知识产权保护能够平衡仿制药和原研药之间的利益冲突，通过对仿制药申请流程的框架规范化，有助于减少法律纠纷，鼓励仿制药的发展。此外，知识产权保护所构建的创新药和仿制药的平衡发展，既能确保社会大众持续获得新的治疗方式，也能通过仿制药上市提升药物的可及性。



### 完善知识产权保护制度的四大建议：改进专利审批及所有权制度，推动数据保护制度执行，完善专利链接制度，建立专利期延长制度

经过近20年的发展，中国已经初步建立了药品知识产权保护相关的法律法规。1993年实施的修订后的《中华人民共和国专利法》开始对药品的产品专利提供保护。作为加入WTO进程的一部分，数据保护于2002年被正式引入《药品管理法实施条例》和《药品注册管理办法》。2005年正式实施的《药品注册管理办法》和2007年的修正案（28号局令）中，第十八条及第十九条初步建立了中国的药品专利链接制度雏形。虽然在立法层面上已经逐渐与国际接轨，但这些法规目前仍然缺乏系统性和一致性，具体条款有待完善。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和挑战。中国目前并未真正的建立起有效的专利链接和数据保护制度，不能对知识产权起到有效的保护。

为了发挥知识产权保护对医药创新的激励作用，建议从专利申请、数据保护执行、完善专利链接制度和建立专利期延长制度四个方面着手。

#### 1. 改进专利审批及所有权制度

在专利申请方面，我国目前存在专利批准范围狭窄、专利审批流程主观不透明及行政规定与《专利法》相悖三个问题。

- 当前过于狭窄的**专利批准范围**，为本土仿制药企业创造了机会，但是不利于创新药的发展，知识产权局应当在一定条件下，允许通过合理概括适当扩大专利的申请范围。

- 当前**专利审批过程**中对补充数据的接受条件过于严格，不符合药物发现的基本规律。专利审批过程的规范化与透明化，需要逐步做到有条件地接受专利完整性及创造性的**补充数据证明**，并在专利驳回时对驳回理由进行详尽的阐述。
- 科技部出台的《人类遗传资源管理条例》对中外合作的涉及人类遗传资源的临床试验提出了行政审批及知识产权所有权的要求，这与《专利法》中的相关法律**构成矛盾**，建议对其进行修改，遵从《专利法》相关原则。

## 2. 推动数据保护制度执行

中国于2002年引进了数据保护制度，在2007年修订的《药品注册管理办法》中对保护期限和保护条件进行了法规上的明确。数据保护与专利制度是平行和互补的药品知识产权保护。数据保护为没有专利保护或专利保护不足的药品提供最基本的市场保护。数据保护的**对象**是生产者或者销售者提交的自行取得且未披露的试验数据和其它数据，专利保护的**对象**涵盖具备明确的创新性的化合物、用途、制剂、组合等。在保护方式上，数据保护不允许注册申请中未经已获得许可的申请人同意使用或依赖其提交的数据，而专利保护禁止未经专利持有人许可的药品生产和销售。在保护期限上，根据不同国家的规定，数据保护期限以上市申请获批日期为起点，可达5-12年，而专利保护以专利申请提交日期为起点（通常为药品上市前的10-12年），提供20年的保护期。因此，在没有专利保护的情况下，数据保护能为新研发的药物提供最基本的市场保护，从而保证市场回报的底线，激励企业创新。另一方面，数据保护并不会延长专利保护。

但是，由于目前数据保护适用范围定义不清且过于狭窄，同时在保护方式上缺乏可操作的机制，数据保护在执行过程中并没有达到应有的效果。

相比之下，在数据保护制度发展较为完善的美国，**美国FDA对数据保护范围有清楚且范围较广的定义**。新型化学药品、治疗用生物制品和具有新适应症的药品都适用于数据保护。在保护方式上，美国和欧盟均采取“不受理、不批准”的模式，即不受理或在受理后不批准处在数据保护期的仿制药申请，由此授予数据保护药品市场独占权。

综合国际经验和中国的实际情况，对推动药品数据保护制度中的使用范围和保护方式提出两条建议：

- **明确数据保护的适用范围**。在新版化学药品分类定义中，明确规定了注册分类1类为含有新的结构明确的、具有药理作用的化合物。对比美国和欧盟的规定，数据保护的**范围**均包括在境外已上市但境内未上市的新化合物，即新版注册分类的5.1类。因此，为了鼓励不同来源的创新药，我们建议将受数据保护的“**新型化学成份**”的药物明确定义为化学药品1类和5.1类。另一方面，作为药品市场的重要组成部分之一，生物药已经展示出了确切的临床有效性以及相比化学药的独特优势，发展潜力巨大，也应该加以鼓励。因此我们建议同时将数据保护的适用范围扩大到生物制品，涵盖治疗用生物制品1类和7类。
- 就保护方式而言，食药监总局可以通过“**不受理、不批准**”授予受保护药品**一定时期的市场独占权**，同时**建立药品信息公示平台**，对包括药品注册、数据保护等相关信息进行公示，帮助数据保护制度落地。

### 3. 完善专利链接制度

专利链接是指仿制药上市批准与创新药品专利期满相“链接”，即仿制药注册申请应当考虑先前已上市药品的专利状况，从而避免可能的专利侵权。专利链接制度的重要意义在于以下两方面。对于原研药企业来说，在专利保护的基础之上，通过药品注册申请的专利链接，可以在注册审查过程中及时发现可能发生的侵权行为，从而在潜在侵权发生之前将其阻止，加强对药品专利的保护力度。特别是在中国，相比欧美国家，侵权发生之后的纠纷处理和赔偿机制仍不完善，体现在禁令救济标准不统一，以及侵权处罚力度不足且执行不到位。因此，专利链接制度是专利保护制度必要的补充。对于仿制药企业来说，专利链接制度对于其避免卷入专利纠纷非常重要，有助于我国仿制药行业的健康有序发展。

目前中国专利链接制度在执行中面临以下三个挑战：

- 当前已有的食药监总局专利信息公示平台信息不全面、不准确、不及时，公示信息无法在侵权判定中作为有效的法律依据。
- 专利声明状态分类制度缺失，无法有效防止潜在侵权行为，导致了无谓的法律纠纷。
- 中国的专利法没有明确界定“Bolar例外”<sup>6</sup>的豁免适用范围，没有明确创新药专利期内提出的仿制药上市申请是否构成专利侵权行为，因此专利持有者无法对潜在侵权行为提起诉讼。以上问题导致了当前的专利链接制度在实际操作中无法起到应有的作用，原研药专利过期和仿制药批准上市之间没有产生实际的链接。

中国在完善专利链接制度时，应从**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**着手。

- 从加强信息透明上，食药监总局应当**建立一个药物综合信息平台**，囊括所有已批准药物的相关信息，包括药物名称、活性成分、上市日期、专利情况及数据保护类型等，及时更新，面向公众，并作为解决知识产权法律纠纷的有效依据。
- 食药监总局应当**明确药品申请人对专利状态进行分类声明**的义务，建立针对不同声明的处理方式，简化监管机构的审批流程，将专利纠纷移交申请者和专利持有者自行解决。
- 从纠纷解决机制上，**专利侵权可诉**是真正将药品上市与专利有效期过期时间链接的法律机制，对于意图在专利过期之前上市的仿制药，专利持有人应有权通过法律手段进行诉讼，保护自己的权利。

数据保护制度和专利链接制度的推行都建立在一个完整透明的药物综合信息平台的基础之上。在国际做法中，美国的“橙皮书”包含全面完整的药物信息，并且更新及时，查询方便，为我们提供了很好的参考对象。

- 橙皮书中的专利及数据保护信息附录，包括了专利编号、专利过期日期、数据受保护状态和保护期过期日等受到保护的药品专利及数据信息。同时，橙皮书还收录了美国FDA已批准的所有的仿制药信息，包括药物申请人、剂量、申请日期、活性成分等。这些信息由持有者向FDA提供，在药品上市后经FDA批准列入橙皮书。仿制药申请上市时必须保证不侵犯橙皮书附录中受专利及数据保护药物权益。

---

6 Bolar exception指由1984年Roche Products诉Bolar Pharmaceutical案催生的专利侵权例外规定

- 除信息全面外, FDA还确保按日更新电子橙皮书中的仿制药及专利和数据保护信息, 并且按年出版包括所有已批准药物的完整橙皮书, 确保了信息的时效性和准确性。橙皮书数据库提供多种查询方式, 可根据药物名称、药物活性成分、药物上市申请人、上市申请编号、专利信息进行查询, 有利于仿制药申请人快速查询专利及数据保护信息, 防止潜在侵权行为。
- 橙皮书的建立有利于数据保护及专利链接制度的有效执行。对于仿制药申请者, 全面的专利及数据保护信息为其提供了明确的参考, 可以有效防止仿制药生产商侵权。
- 对于监管机构来说, 完善的信息平台有利于食药监总局及司法机关加强知识产权的监管及司法保护, 一方面, 对数据保护范围的明确化有利于食药监总局落实市场独占权等保护政策; 另一方面, 信息平台明确了专利的保护范围及仿制药的专利挑战对象, 有利于专利链接制度的执行, 同时为司法裁决提供法律依据。此外, 专利及数据持有者也可以利用详细的仿制药申请信息, 监督知识产权保护的执行。

#### 4. 建立专利期延长制度

针对药品漫长的审批流程, 美国和欧盟相继出台了药品专利期延长制度, 以补偿专利持有者在药品临床试验和审批阶段的时间损失。专利延期制度为创新药的开发提供了合理的回报机制, 有利于激励创新(图48)。

图 48

与其它国家相比, 中国审批流程较长, 并且缺乏专利延期, 导致无法对审批流程过长带来的损失进行补偿, 专利有效期相对较短



■ 由于专利延期及快速的审批流程, 美国及欧盟的专利有效期比中国延长了约50%, 更有利于激励创新

■ 专利延期的缺失使得企业没有动力在中国开发和销售创新药物, 最终影响中国病人对创新药物的可及性

资料来源: FDA; CDE; 文献检索

目前,中国专利期延长制度的建立面临延长期限难以确定及跨部委协作两大挑战。在药品总体审评周期过长的背景下,制定合理的专利延长期限确定方式存在挑战。同时,在实际操作中,专利期延长资格及期限的确定需要由知识产权局根据食药监总局提供的上市申请相关信息及在药品审评中所耗费的时间长度来确定,而专利期延长的申请、批准及执行等职能则由知识产权局负责。两者的联动合作是推动专利延长制度落地的必要条件。

美国明确规定了药品专利延长期的计算方法。药品专利延长期由新药试验期和新药审批期两部分组成。新药试验期自临床试验许可颁发日至提交药品上市申请,新药审批期自药品上市申请提交日至药品上市批准。在新药试验期及审批期间,如果申请者自身的不合规行为导致了审批滞后,则专利延长期的计算需去除相应时间。专利延长期为新药试验期的一半与新药审批期之和,总长不能超过5年,专利总有效期不能超过14年。

在具体执行过程中,美国FDA与知识产权局协同合作,最终授予持有人专利延长期。首先,FDA需根据审批文件及申请人信息,协助知识产权局确定专利期延长资格,并将新药试验期与新药审批期的计算结果知会知识产权局与申请人,协助确定药物的专利延长期限。之后,由申请人向知识产权局提出专利期延长申请。知识产权局根据FDA的相关数据及法律规定,确定最终的专利延长期,并知会申请人及FDA。

结合国际经验来看,中国应结合药品审核情况,制定合理的延长期限确定办法,并促进食药监总局与知识产权局的联动合作,推动专利期延长制度的建立以弥补药品审批带来的损失。

## 6. 资本投入



### 财税优惠政策

#### 1. 医药企业，特别是创新型医药企业，在财税政策方面的现状和痛点

##### ■ 缺少针对研发投入的财税优惠政策

中国现在有“重大新药创制项目”这样的国家驱动的针对医药创新的项目，但缺少针对医药研发投入的财税优惠政策。国家对研发投入虽有加计扣除的鼓励政策，但在具体执行上存在挑战，使得很多主要的研发型药企只有不足一半的研发费用可以享受优惠，对于很多财务制度尚不健全的中小企业影响更大。主要问题有两点，一是可抵扣的研发费用的范围较窄且缺少认定细则，如基建和土地等固定资产不允许计入，并且可抵扣费用限定于上市前的研发部分，对于越来越多的上市后研发如四期临床，新增适应症，联合用药等等，目前都不能被计入。二是实施操作上有挑战，如对于临床试验，绝大部分企业都会委托第三方（如CRO）进行，但是目前要求临床试验的受托方提供详细财务报表，在实际操作中非常困难。

##### ■ 技术转让的征税优惠政策有待明确

国家规定500万元以下的生物医药新品种的技术转让不征税，但没有明确什么是“生物医药新品种”。目前地方税务局的解读是获得生产批件的新药。这实际并不符合目前研发技术转让的规律。新药在临床前，一期、二期、三期等都可以进行技术转让。目前的优惠政策实际上并不能让大部分的技术转让受益。

##### ■ 境外委托服务和进口设备缴纳的增值税和关税造成较大的负担

对于医药企业尤其生物制药创新型企业会有大量的境外委托服务，企业需要在付给境外服务机构的服务费用之外，同时向税务局缴纳6%的服务类增值税。虽然企业在产品上市销售后可以在销项税中抵扣，但由于药品的研发周期通常长达十年以上，事实上造成了企业资金的占用。

此外，创新型企业需要投入大量的资金购买进口设备，目前大部分进口设备需要缴纳6-8%的关税及17%进口增值税，相当于会给企业额外增加20%以上的成本。

##### ■ 医药研发的长周期（长达10年）导致初期投入无法进行所得税抵扣（5年年限）

创新型企业的产品从研发立项到上市产生盈利一般会在十年以上，意味着创新型企业产品上市销售前可能有十年的亏损期。目前国家企业所得税规定，亏损的弥补期为五年，造成事实上企业初期的投入无法在将来收入产生的利润中抵扣。

## ■ 医药创新没有享受国家“高新技术”产业的增值税政策

医药行业作为高附加值的高科技行业，没有享受国家“高新技术”产业（如软件行业）的税收福利。企业要承担和其它制造业一样的17%的增值税，不利于创新型企业获取更多利润投入到创新研发中。

## 2. 针对这些现状，提出六项具体建议，以进一步激发医药创新的积极性：

- **完善现有“加计扣除”政策：**扩大和明确研发费用的加计扣除范围，对于如何判断合理研发费用给出清晰的指导细则。比如考虑将科研用固定资产、药品上市后的研发费用、用于研发人员的相关支出等更多费用列入抵扣适用范围。可以考虑提高中小企业研发费用加计扣除比例以进一步鼓励创新。
- **完善鼓励技术交易的税收政策：**在现有技术转让税收优惠政策的基础上，进一步明确受惠技术的范围，从而让处于研发不同阶段的技术转让也可以受益。
- **降低创新企业或创新产品的增值税：**具体优惠条件可对照软件行业，如征收最高不超过企业营业收入3%的增值税，并且对于用于临床试验的进口药品免征增值税。需要进一步研究和制定对创新企业和创新产品的评定标准和操作细则。通过这一举措可以鼓励医药企业从创新中获益，激发企业研发热情，优化产业发展。
- **免除医药企业境外服务的增值税：**创新型企业有时会将一部分研发活动委托给境外服务机构完成，企业付给境外服务机构的服务费的增值税，可以考虑一定范围内给予免除。
- **免除医药创新企业进口设备的关税和进口增值税：**创新型企业购买进口设备支付的关税及进口增值税，目前只有部分企业能享受到关税和增值税减免，需要进一步扩大免除关税及进口增值税的范围。
- **扩大医药创新企业亏损的抵扣年限：**可以考虑到医药创新长周期的特点，将企业所得税抵扣期扩大至十五年。



## 私人资本投资

在中国市场，虽然私人资本投资新药的积极性近两年有很快的增长，但总体而言。中国在2009-15年间在医药领域的风险投资和私募基金投资，以金额来看只是美国同期的~2%。私人资本投资的最大障碍是资本市场成熟度低，投资退出机制单一。由于漫长监管审批流程加上连续三年盈利才能进行上市融资的要求，尚未盈利的创新药初创企业无法在国内挂牌，私人资本（人民币基金）难以退出，投资创新药的热情有限。私募股权基金和风险投资基金一般投资年限为3到5年，而新药研发周期需要约10年，盈利周期则更长，单一资本仅能阶段性支持研发，专注早期投资的基金需要在研发中后期退出（如将股权出售给专注中后期的基金）。但由于最终上市退出渠道受限，资本市场难以形成多层次、投资不同研发阶段的基金，私人资本从而难以投入早期项目，不能真正带动创新。建议政府需要进一步完善金融市场制度，增加退出选项，从机制上鼓励私人资本的参与。

# 结语

今后十年中国在打造医药创新产业上面临着历史性的“机会窗”。今后十年资本、技术和人才在中国市场汇聚。资本：中国的医药市场是全球增长的亮点，制药企业将在这全球第二大市场继续投资；技术：生命科学的发展使得医药行业有望在若干个技术领域取得突破性进展；人才：受益于自八十年代以来支持留学的政策，中国目前有一个巨大的海外人才储备和“人才红利”，其中包括许多生物医药方面的科研和产业人才。

未来十年也是奠定中国在全球研发格局中竞争地位的关键阶段。医药创新是世界各主要大国和新兴国家着力发展的重点领域。美、英、日、韩等国最近几年分别发布了国家层面的医药创新发展战略，指导医药产业发展，未来的竞争将更加激烈。

中国是否能够充分把握机遇、实现医药创新世界强国目标将主要取决于是否能够构建更加具有可持续性的医药生态系统，加强顶层设计，在产业链各环节推动理念变革、机制完善和能力提升。在一个良性循环的生态环境中，中国的创新潜力必将得到极大释放，满足不断增长的中国患者的需求，推动中国经济的可持续性发展，并在全球创新体系下造福全球患者。

缩写	英文全称	中文释义
BE	Bioequivalence	生物等效性
BIMO	Bioresearch Monitoring Program	生物研究监管项目
CDER	Center for Drug Evaluation and Research	美国药品审评和研究中心
CFDA	China Food and Drug Administration	中国国家食品药品监督管理总局
C-IRB	Central Institutional Review Board	中心伦理委员会
CMC	Chemistry, Manufacturing, and Controls	化学、生产及控制
CMO	Chief Medical Officer	首席医学官
CPGM	Compliance Program Guidance Manual	合规指导手册
CRA	Clinical Research Associate	临床监察员
CRC	Clinical Research Coordinator	临床研究协调员
CRO	Contract Research Organization	合同研究组织
CTN	Clinical Trial Notification	临床试验备案体系
DIA	Drug Information Association	药物信息协会
EMA	European Medicines Agency	欧洲药物管理局
FDA	Food and Drug Administration	美国食品与药物管理局
GCP	Good Clinical Practice	临床试验管理规范
GDP	Gross domestic product	国内生产总值
GGP	Good Guidance Practice	良好指南规范
GLP	Good Laboratory Practice	药物非临床研究质量管理规范
GMP	Good Manufacturing Practice	药品生产质量管理规范
GRP	Good Review Practice	审评质量管理规范
GSubP	Good Submission Practice	良好注册规范
HIS	Hospital Information System	医院信息系统
HTA	Health Technology Assessment	卫生技术评估
ICH	International Conference on Harmonization	国际(药品注册)协调会议
IIT	Investigator Initiated Trials	研究者发起的临床试验
IND	Investigational New Drug	试验性新药, 临床试验申请
IRB	Institutional Review Board	伦理审查委员会
IST	Industry Sponsored Trials	药企发起的临床试验
KFDA	Korea Food and Drug Administration	韩国食品药品管理局

缩写	英文全称	中文释义
<b>KGCP</b>	Korea Good Clinical Practice	韩国临床试验管理规范
<b>KoNECT</b>	The Korea National Enterprise for Clinical Trials	韩国国立临床试验企业
<b>MAH</b>	Marketing Authorization Holder	药品上市许可管理制度
<b>MaPP</b>	Manual of Policies & Procedures	政策及规范手册
<b>NDA</b>	New Drug Application	新药上市申请
<b>NIH</b>	National Institutes of Health	美国国立卫生研究院
<b>PDUFA</b>	Prescription Drug User Fee Act	处方药申报者付费法案
<b>PMDA</b>	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	日本药品与医疗器械管理局
<b>RCTC</b>	Regional Clinical Trial Center	地区临床试验中心
<b>SAE</b>	Serious Adverse Event	严重不良事件
<b>TGA</b>	Therapeutic Goods Administration	澳大利亚药物管理局
<b>TTC</b>	Technology Transfer Center	技术转移中心
<b>TTO</b>	Technology Transfer Office	技术转移办公室
<b>WHO</b>	World Health Organization	世界卫生组织



