



2018中国医药研发创新 研究报告

亿欧智库 www.iyiou.com/intelligence

Copyrights reserved to EO Intelligence, March 2018

目录

CONTENTS

1. 研究项目回顾
Research Recall
2. 医药行业历史发展沿革
Development of Pharmaceutical Industry
3. 中国医药研发相关政策解读
Related Policy Interpretation of Chinese Pharmaceutical R&D
4. 医药研发产业综述
General situation of Pharmaceutical R&D Industry Chain
5. 中西药研发创新路线
TCM and Western Medicine R&D Innovation
6. 全球医药研发趋势与挑战
Global Trends and Challenges in Pharmaceutical R&D
7. 附录
Appendix

Part 1. 项目回顾

Research Recall

Research Background and Objectives

- ◆ 医药，在全球拥有万亿市场，这里诞生了辉瑞、强生、阿斯利康等众多国际制药企业巨头。它们不仅生产药物，而且不断研发首创新药，为攻克人类疑难病症贡献颇多，同时企业获得相当可观的经济回报。中国的医药市场中，同样存在恒瑞、正大天晴、扬子江药业等注重新药研发的制药企业。然而，中国大多数药企以生产仿制药为主，研发意识与投入低，创新能力弱。
- ◆ 2015年以来，我国食品药品监管总局等国家单位开始通过一系列政策，严格规范新药审批流程，给予创新药诸多优惠政策，以期推动国内药企从“仿制药战略”向“创新药战略”转型。伴随欧美等发达经济体继续限制或削减医疗卫生预算，以及新药研发成本的不断攀升，医药研发的“阵地”开始转向中国、亚太地区及拉丁美洲等其他国家和地区。我们可以预见，中国将迎来医药研发创新的黄金时期。
- ◆ 本篇报告立足“医药研发创新”，对中国医药研发全行业进行剖析，阅读难度适中，具体内容包含以下几个方面：

核心概念	明确中药与西药的内涵与外延，并进行科学分类	历史发展	从技术、企业制度、疾病谱变迁等角度，回溯中药与西药的发展历史
政策解读	盘点2015-2017年中国医药研发相关政策，总结五大关键词，并进行深入解读	产业综述	构建全球医药产业链与中国产业图谱，分析中国医药研发领域发展现状与问题
创新路线	总结人工智能、大数据、基因测序、虚拟现实等新技术在中药和西药研发环节的应用场景	发展趋势	发掘全球医药研发发展趋势，提出中国医药研发领域或将面临的挑战

Research Methodologies

- ◆ 整个研究主要采用了三大研究方法：**案头研究 (Desk Research)**、**深度访谈 (Experts IDI)**、**数据分析 (Data Analysis)**。
- ◆ 首先，亿欧智库基于对医药行业的观察和理解，通过案头研究的方法，完成核心概念、历史发展进程、国家政策的梳理和讨论。
- ◆ 在案头研究的基础之上，亿欧智库通过对业内从业者、行业专家、意见领袖进行深度访谈，充分听取业内人士对行业的理解和认知，从而构建医药产业链结构与产业图谱，分析中药与西药的研发创新路线，并提出全球医药研发领域的发展趋势与挑战。
- ◆ 为了量化直观地反映中国乃至全球医药行业的现状与问题，亿欧智库收集整理上市公司财务数据、医药大数据公司公布的相关数据，并对数据进行分析，进而形成更深层次的洞察。



Key Findings

- ◆ **中国医药行业处于“仿制药战略”向“创新药战略”转型的早期阶段，2018年将是国内创新药产业高潮开启的一年。**2015以来，国务院、卫计委、食药监局、发改委等多个国家级部门密集发布医药研发相关政策，重点体现于五大方面：临床试验数据核查，药品上市许可持有人制度，加快创新药审评审批，鼓励优质创新药品与国际接轨，配套政策提质量、促创新。
- ◆ 国内中药和西药均形成了成熟的产业链结构，其中医药研发的主体为制药企业、CRO企业和生物科技企业。伴随中国创新药研发的热潮来临，国内CRO企业将快速成长，并向全产业链进行服务延伸。**中小型医药研发为核心业务的生物科技企业将成为医药研发新生力量，其将成为全球医药巨头的合作与并购标的。**
- ◆ **对比全球，中国药企在医药研发方面的投入占比较低，创新意识较弱。**结合国家鼓励创新药研发的相关政策，未来中国医药研发投入将快速走高，2016-2021年预计将达到22.1%的年复增长率。全球单个专利药的研发成本持续走高，推出新药的平均时间延长。**中国新药的平均临床研究时间比美国稍短，研发成功率远超欧美，**主要受中国药企Follow-on式创新、监管部门扶持民族创新药企而采取政策性倾斜、CFDA审批压力小，速度相对快等因素的影响。
- ◆ 人工智能、大数据、基因测序、虚拟现实等技术正在被应用于中药和西药的研发流程之中。以人工智能为例，目前主要有七大应用场景，包括**靶点药物研发、候选药物挖掘、化合物筛选、预测ADMET性质、药物晶型预测、辅助病理生物学研究，以及发掘药物新适应症。**中药现代化进程加快，主要包括中药定性、中药定量和剂型改进。
- ◆ **我国制药企业长期以仿制药为主，向创新药研发转型过程中，可能陷入“投入不足，抗风险能力低，最终效益不高，难以高投入”的恶性怪圈。**伴随亚太地区及拉丁美洲等新兴医药市场国家加大医药研发投入，以及国内涌现大批新兴企业，国内外医药市场竞争将不断加剧。药企面临人力成本持续上涨的压力，无法科学合理地控制人员成本，将可能影响企业的盈利水平。CRO和CMO企业将面临客户壁垒和品牌建设壁垒。

Part 2. 医药行业历史发展沿革

Development of Pharmaceutical Industry

- ◆ 通常我们提及的“西药”概念，包括化学药和生物药两类。化学药物，是应用化学合成或生物合成等技术，将天然矿物或动植物中提取的有效成分根据需要进行一定的结构修饰，改造而形成的小分子药物。生物药物（生物制品），是应用基因变异或DNA重组技术，借助于某些生物体（如微生物，动植物细胞等）生产表达的大分子药物，主要包括疫苗、血液制品、单抗和组织细胞。
- ◆ 以下是国家食品药品监管总局对于化学药品和生物制品的注册分类标准。

亿欧智库：化学药品注册分类

注册分类	类别名称	类别描述
1	境内外均未上市的创新药	指含有新的结构明确的、具有药理作用的化合物，且具有临床价值的药品。
2	境内外均未上市的改良型新药	指在已知活性成份的基础上，对其结构、剂型、处方工艺、给药途径、适应症等进行优化，且具有明显临床优势的药品。
3	境内申请人仿制境外上市但境内未上市原研药品的药品	该类药品应与原研药品的质量和疗效一致（原研药品指境内外首个获准上市，且具有完整和充分的安全性、有效性数据作为上市依据的药品）。
4	境内申请人仿制已在境内上市原研药品的药品	该类药品应与原研药品的质量和疗效一致。
5	境外上市的药品申请在境内上市	境外上市的（非）原研药品（包括原料药及其制剂）申请在境内上市。

亿欧智库：生物制品注册分类（部分）

注册分类	类别名称
1	未在国内外上市销售的生物制品。
2	单克隆抗体。
3	基因治疗、体细胞治疗及其制品。
4	变态反应原制品。
5	由人的、动物的组织或者体液提取的，或者通过发酵制备的具有生物活性的多组份制品。
6	由已上市销售生物制品组成新的复方制品。
7	已在外国上市销售但尚未在国内上市销售的生物制品。
8	含未经批准菌种制备的微生态制品。
.....	略（共15条分类）

来源：国家食品药品监督总局

亿欧（www.iyiou.com）

- ◆ 通常我们提及的“**中药**”概念，包括**中药饮片和中成药**两类。中药饮片，是中药材按照中医学理论与中药炮制方法加工炮制后的、可直接用于中医临床的中药，例如麻黄、丹参、何首乌等。中成药，是以中药材为原料，在中医学理论指导下，为了预防及治疗疾病的需要，按规定的处方和制剂工艺将其加工制成一定剂型的中药制品，是经国家药品监督管理部门批准的商品化的一类中药制剂。常见的剂型有注射剂、口服液体剂型（溶液型、混悬剂、乳剂）、口服固体剂型（散剂、胶囊剂、片剂、丸剂）等。
- ◆ 在国家食品药品监管总局的药品注册分类中，将对中药与天然药物放置于一起进行定义和分类。国家食品药品监管总局对于中药和天然药物的定义如下：
 1. **中药**，是指在我国中医学理论指导下使用的天然药用物质及其制剂；
 2. **天然药物**，是指在现代医药理论指导下使用的天然药用物质及其制剂。
- ◆ 国家食品药品监管总局对于中药、天然药物的注册分类共分为5个类别，具体如下：

亿欧智库：中药、天然药物注册分类

注册分类	类别名称	类别描述
1	创新药	指含有未在中药或天然药物国家标准的【处方】中收载的新处方，且具有临床价值的药品，包括单方制剂和复方制剂。
2	改良型新药	指对已上市销售中药、天然药物的剂型、给药途径、适应症等进行优化，且具有明显临床优势的药品。
3	古代经典名方	指目前仍广泛应用、疗效确切、具有明显特色与优势的清代及清代以前医籍所记载的方剂。
4	同方类似药	指处方、剂型、日用生药量与已上市销售中药或天然药物相同，且在质量、安全性和有效性方面与该中药或天然药物具有相似性的药品。
5	进口药	指境外上市的中药、天然药物申请在境内上市。

专利药

药企自主研发的创新药，**拥有20年的专利保护期**，专利保护期内不可被仿制。First-in-class首创新药。



原研药

中国的特有概念，包含20年专利保护期已过的**专利药**和**一部分仿制药**。

根据国家发改委规定，包括化合物专利过期的专利药品和同类药品（未能申请中国专利保护，但在国内首次上市的药品，其中涵盖了仿制药）。



仿制药

以原研药为蓝本，药品成分、适应证、剂量等都模仿原研药的仿制品，理论上药效一致。

由于中国过去批准上市的仿制药没有与原研药一致性评价的强制性要求，有些药品在疗效上与原研药存在差距。国家对已经批准上市的仿制药，分期分批进行质量**一致性评价**。

WHO和世界各国都鼓励生产仿制药，使用仿制药，目的是解决广大患者的可及性。以色列、印度的仿制药比较突出。

Me-too药

又称派生药，特指**具有自己知识产权的药物，其药效和同类的突破性的药物相当**。

这种旨在避开“专利”药物的产权保护的新药研究，大都以现有的药物为先导物进行研究。研究的要点是找到不受专利保护的相似的化学结构，这种研究有时可能得到比原“突破性”药物活性更好或有药代动力学特色的药物。说白了就是从现有药物的结构上进行改进的药品。

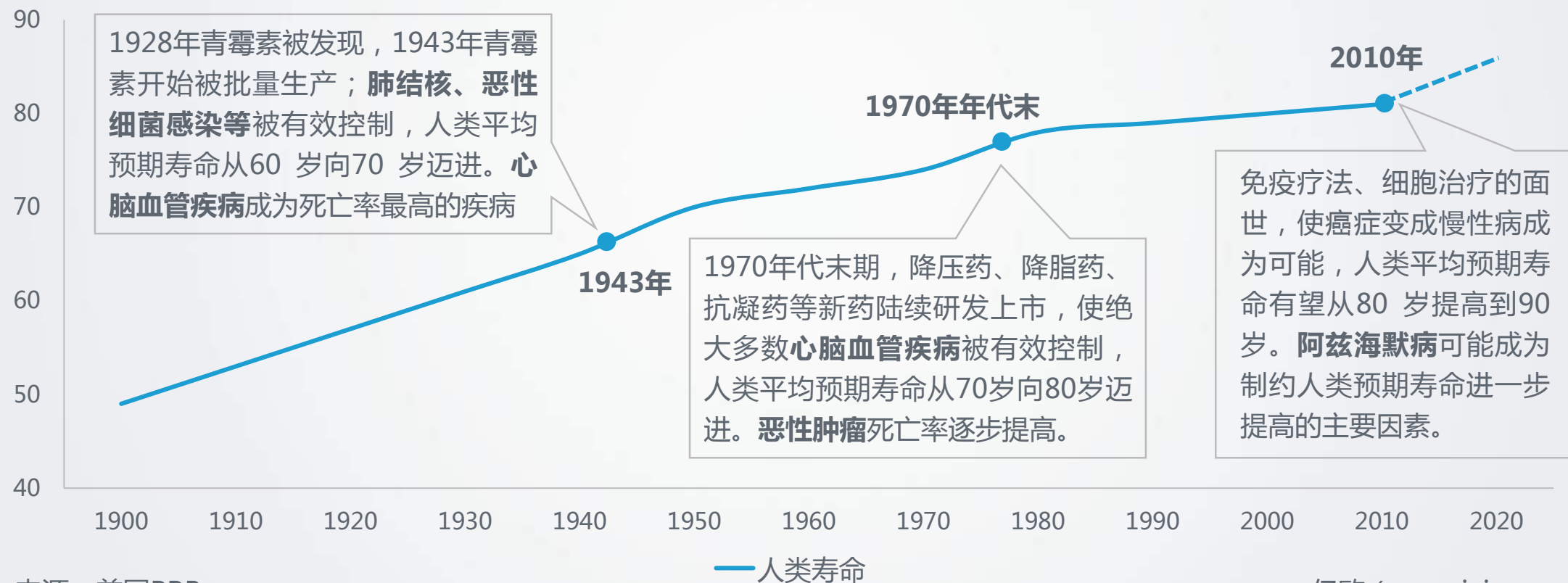
Follow-on创新药。

- ◆ 世界现代医药行业始于19世纪中后期，至今已有100多年的历史。按照医药研发技术与制药企业的制度创新，可以将世界现代医药行业分为三个发展阶段：

	起步阶段：1880s-1940s	加速阶段：1940s-1970s	跳变阶段：1970s至今
基本特征	<ul style="list-style-type: none"> 全世界基本没有全新药物产生 制药企业用原始方法改良药物 	<ul style="list-style-type: none"> 制药企业建立正式的研发机构 新药研发速度大大加快 	<ul style="list-style-type: none"> “导向性”与“设计性” 基因工程大举进入药物研发之中
研发技术	<ul style="list-style-type: none"> 1880年，瑞士和德国的化学制造企业发现染料和其他有机化学的药效，开始尝试新药研发 许多新药基于已有的有机化学品进行生产，或从自然原料中分离出来（如草药） 	<ul style="list-style-type: none"> 二战期间，美国政府组织大规模新药研究项目，致力于制药生产工艺技术和化学药品结构分析 随机筛选方法，对自然成分和化合物进行试管试验和动物实验 	<ul style="list-style-type: none"> 20世纪70年代中期起，生理学、药理学、酶学和细胞生物学方面取得巨大进步，遗传工程应用于蛋白质制造技术，遗传学和分子生物学技术用于提高传统的小分子合成化学药的生产效率
制药企业	<ul style="list-style-type: none"> 英美开始出现专门的医药制造者 一战前，德国化学制造企业几乎控制了全球制药行业，其药品产量约占全球产量的80% 1930年，磺胺药物被发现，制药公司开始承担少量正式研究 	<ul style="list-style-type: none"> 青霉素的商业化，促使制药公司开始大量投资于药物研发，医药企业向研发密集型方向过渡 1950-1960年间，几百种新的化学实体药物被推出，达到了平均每年几十个的速度 	<ul style="list-style-type: none"> 美国科学家与职业经理人合作组建生物科技公司，目标是将在科学发现在医药领域予以商业化 基因技术引发创业热潮，1980年达到高潮；生物科技企业出现，促进创新过程的分工网络的形成

- ◆ **全球创新药有三个发展周期，各周期创新药与疾病谱的变迁互为因果。**一方面疾病谱的变迁导致创新药向特定领域发展，另一方面创新药的发展使相关疾病被有效控制，预期寿命延长，同时又带来了在老龄人口中更容易产生的疾病，从而改变了原有疾病谱。
- ◆ 全球创新药周期，上一周期是以攻克心脑血管疾病、糖尿病为驱动，这一轮周期以攻克癌症为驱动。

亿欧智库：创新药的发展带来预期寿命的三次提升



来源：美国PRB

亿欧 (www.iyiou.com)

◆ 自“神农尝百草”，到《黄帝内经》、《伤寒杂病论》、《本草纲目》等中医药巨著，再到西方医学传入带来的中西融合、屠呦呦在古方的启发下成功提取青蒿素获诺奖.....中医药文化的古今变迁，内化于中华民族的千年历史，是华夏文明的缩影。

中华民族的祖先发现一些动植物可以解除病痛，开始有目的地寻找防治疾病的药物，如“神农尝百草”

远古时代

夏商（前2070-前1046）

夏代酒和商代汤液的发明，为提高用药效果提供了帮助



秦汉（前221-220）

中医典籍《黄帝内经》，系统论述了人的生理、病理、疾病以及“治未病”和疾病治疗的原则及方法，标志着中医药理论体系框架的形成

东汉时期（25-220）

张仲景的《伤寒杂病论》，确立了辨证论治的理论和方法体系



《神农本草经》，概括论述了君臣佐使、七情合和、四气五味等药物配伍和药性理论，对于合理处方、安全用药、提高疗效具有十分重要的指导作用，为中药学理论体系的形成与发展奠定了基础

孙思邈提出的“大医精诚”，是中医药文化的核心价值理念

唐代（618-907）

明代（1368-1644）



李时珍的《本草纲目》，在世界上首次对药用植物进行科学分类，创新发展了中药学的理论和实践，是一部药物学和博物学巨著

叶天士的《温热论》，提出了温病和时疫的防治方法，形成了中医药防治温疫（传染病）的理论和实践体系

清代（1644-1911）



清代中期后，随着西方医学的传入，一些学者开始探索中西医药学汇通、融合。同时，中医药在国内逐渐丧失了主导地位

现代（1969-1972）



屠呦呦带领课题组从黄花蒿中成功提取青蒿素，并于2011年获得诺贝尔奖。青蒿素的成功提取，中医古方《肘后救卒方》作出了巨大贡献

Part 3. 中国医药研发相关政策解读

Related Policy Interpretation of Chinese Pharmaceutical R&D

- ◆ **中国医药研发处于关键的转型升级阶段，即从仿制药为主向创新药为主转型。**不少医药产业的从业者与投资人断定，2018年将是国内创新药产业高潮开启的一年，中国将逐渐成为全球医药研发的中坚力量。而转型升级过程中，国家政策是十分重要的影响因素。
- ◆ 2015年以来，国务院、卫计委、食药监局、发改委等多个国家级部门密集发布医药研发相关政策。总体来看，政策主要从五个方向推进以创新力为核心的医药研发进程，可概括为五大关键词：临床试验数据核查，药品上市许可持有人制度，加快创新药审评审批，鼓励优质创新药品与国际接轨，配套政策提质量、促创新。



- ◆ 2015年起，CFDA在国内医药行业掀起了临床试验数据核查“风暴”，严惩故意造假，允许规范补正，从而正式拉开了新药改革的序幕。此次核查中，超过七成的申报药物被撤回，暴露出来的问题也充分说明国内药企研发投入意识不足，中国研发投入只有全球研发投入的5%左右，**仅辉瑞一家企业的研发投入就相当于国内全国医药企业的研发投入还多。**
- ◆ 自此次核查“风暴”以来，药企更加注重临床试验的品质，促使其选择更优质的CRO企业，同时也促进了国内CRO企业提升临床试验水平，价格战局面得到扭转。

亿欧智库：CFDA关于临床试验数据核查的相关政策内容

公告时间	部门	文件名称	政策摘要
2015.7.22	CFDA	关于开展药物临床试验数据自查核查工作的公告（“7.22风暴”）	自本公告发布之日起所有已申报并在总局待审的药品注册申请人，均需对已申报生产或进口的待审药品注册申请药物临床试验情况开展自查。
2016.3.29	CFDA	总局关于印发药物临床试验数据核查工作程序（暂行）的通知	药审中心核查中心建立审评需要核查品种沟通协调机制，核查中心应将现场核查计划在其网站公示10个工作日，药品注册申请人在公示后10个工作日内未提出撤回申请的视为接受现场核查，核查中心在现场核查结束后10个工作日内形成核查意见。
2016.6.3	CFDA	总局关于药物临床试验数据自查检查撤回品种重新申报有关事宜的公告	部分药品注册申请人自查后主动撤回注册申请的，重新开展或者补充完善临床试验后可以重新申报。
2016.8.24	CFDA	关于药物临床试验数据核查有关问题处理意见的公告（征求意见稿）	对第230号公告发布后发现的参与药物临床试验数据造假的药物临床试验机构，责令限期整改，整改期间不得在新承接药物临床试验，已承接的药物临床试验不得入组新病例；整改完成前不接受其参与研究的申报资料。
2017.4.10	CFDA	总局办公厅再次公开征求《关于药物临床试验数据核查有关问题处理意见的公告（修改稿）》意见	明确了黑名单、当事人复议程序途径、临床急需等情况的内容；不采纳的意见包括“数据造假比例小不予处罚”、“不对申请人处罚”、“黑名单不列入监察员信息”三类。对造假零容忍。

来源：公开资料整理

亿欧（www.iyiou.com）

- ◆ 我国正在经历药品注册制度改革，即从上市许可与生产许可“捆绑制”，向药品上市许可持有人制度转变。
- ◆ 2015年8月，在《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》之中，提出“开展药品上市许可持有人制度试点，落实申请人申报主体责任”。2017年10月，国家食品药品监管总局办公厅公开征求《〈中华人民共和国药品管理法〉修正案（草案征求意见稿）》意见，其中一条为“全面实施药品上市许可持有人制度”。
- ◆ 药品上市许可和生产许可分离的管理模式有助于研发者获得和集中资金、技术和人力进行持续研究和新药研发；有助于明确和强化研发者在药品研发、生产、流通和使用的整个周期中承担相应的法律责任，促使其不断改进和完善技术，保障药品安全，提高药品质量。

亿欧智库：“捆绑制”的管理模式存在四大弊端

药品研发动力不足

由于上市许可和生产许可捆绑在一起，为把研发成果转化为可使用的医药产品，研发者或投资建厂，从而导致成本增大，无力再从事其他新药研究；或追求短期利益，进行技术转让，从而不再关心药品的进一步改进和完善；甚至还有一些研发者采用“暗箱操作”的手法私下多次转让、分段转让或“重复研发”，导致药品研发低水平重复和创新乏力等一系列问题。

行业资源配置效率低下

生产企业为追求市场效益，不断扩大药剂生产的品种或建设新的生产线，从而造成药品生产重复建设和生产设备闲置率过高的虚假“繁荣”；更有少数企业以剂型、包装、规格等不同为由重复申报批准文号，造成上市许可泛滥和空置，影响我国制药行业的良性有序发展和创新。

相关主体权责不清

现行许可制度并未清晰界定药品生产者、经营者和医疗机构等相关主体的法律责任，导致其各管一段，没有对药品质量在其整个生命周期始终负担全责的主体。尤其是现行制度没有明确规定研发者的法律责任，导致研发者以技术转让为由将质量责任转移至生产企业，从而使药品质量无法自始至终地得到一致性保障，更无法有效地形成上市后药品不良反应的监控和改进。

政府行政资源浪费

“捆绑”监管虽然曾经起到了严格监管的作用，但由于该制度内在的不足，导致监管部门把大量资源浪费在低水平重复申报的审评审批上，无法形成有效的药品全生命周期的监管，无力推动药品产业创新，也难以建立科学、有效的药品监管体制。

- ◆ **2015-2017年，多项国家政策文件中提出，要加快创新药审评审批，以缩短审评审批流程。**加快临床急需等创新药械上市步伐，一批新药优先获准上市。该政策被认为是“建国以来医药行业的最重大政策”，其对于激发医药研发的活力，提高我国医药产业的创新发展水平，解决临床急需药品短缺难题具有重要的意义。
- ◆ 在该政策推动下，江苏恒瑞医药股份有限公司申报的新药“马来酸吡咯替尼”，因具有明显临床优势被总局药审中心纳入优先审评名单。据不完全统计，2016-2017年，已先后有23批近300个药品注册申请进入优先审评程序。

亿欧智库：国家关于加快创新药审评审批的相关政策内容

公告时间	部门	文件名称	政策摘要
2015.8.18	国务院	国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见（“44号文”）	加快创新药的审评审批...简化药品审批程序、完善药品再注册制度。
2015.11.13	CFDA	总局关于解决药品注册申请积压实行优先审评的意见（征求意见稿）	对于新药/临床急需/质量疗效明显改进的药品实行优先审评审批。
2016.2.26	CFDA	总局关于解决药品注册申请积压实行优先审评审批的意见	优先审批审批范围较征求意见稿有所扩大，扩大类别包括：列入国家科技重大专项或国家重点研发计划的新药注册申请；防治肺结核、病毒性肝炎且具有明显临床优势的药品注册申请。
2016.8.19	CFDA	总局办公厅公开征求《药品注册管理办法（修订稿）意见》	增加内容：鼓励以临床价值为导向的药物创新，对依法需要加快审评的药物优先审评。
2017.10.8	中共中央办公厅、国务院办公厅	关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见	加快上市审评审批：对临床急需、罕见病有条件批准上市、优先审评，原辅料包材监管开始与MAH制度匹配，利好创新药企业。

- ◆ **以临床价值为导向的药物研发，是国家重点鼓励的方向。**具体而言，国家出台了专利保护、临床试验数据保护、国家工作人员保密责任、规范学术推广行为、支持中药传承和创新等多项内容。
- ◆ 2017年6月，CFDA正式加入ICH（International Council for Harmonization，人用药品注册技术要求国际协调会议），标志着国际社会对中国政府药品审评审批改革和中国医药产业的认可，有利于中国医药行业在研发、监管等各方面与国际接轨。同时，这将推动国际创新药品早日进入中国市场，满足临床用药需求，同时提升国内制药产业创新能力和国际竞争力。

创新保护

- 建立药品专利链接制度，即仿制药上市批准与创新药品专利期满相“链接”；
- 完善药品试验数据保护制度，对创新药、罕见病用药、儿童专用药等给予一定的数据保护期；
- 落实国家工作人员保密责任；
- 建立上市药品目录集，注明所列药品所享有的专利、监测期和实验数据保护等专属权利信息。

鼓励创新药

- 鼓励以临床价值为导向的创新；
- 支持符合条件的企业和科研院所研发新药及关键技术，提升药物创新能力和质量疗效；
- 支持新药临床应用，鼓励医疗机构优先采购和使用疗效明确、价格合理的新药；
- 支持中药传承和创新，建立完善符合中药特点的注册管理制度和技术评价体系。

与国际接轨

- 境外新药可以以更早的研发时点进入中国开展临床试验；
- “三报三批”回归“两报两批”，对于在中国进行的国际多中心药物临床试验，完成国际多中心药物临床试验后，可直接提出药品上市注册申请；
- 加速历史国际多中心临床药物注册申请，对于本决定发布前已受理的，以国际多中心临床试验数据提出面做进口临床试验的注册申请，符合要求的，可以批准进口。

◆ 除了上述政策外，国家食品药品监督总局还出台了一系列配套政策，以提升研发药物的质量，促进新药研发。其中包括对国产新药注册费用的提升，化学药品注册分类的修订，以及发布过度重复药品的提示信息，以规范药企研发价值导向。

亿欧智库：国家发布的提质量、促创新相关配套政策内容

公告时间	部门	文件名称	政策摘要
2015.5.27	CFDA	《药品、医疗器械收费标准和实施细则》	国产新药注册（临床+生产）费用由3.5万提高到62.4万元，进口药从4.5万元上涨到96.9万元：药品注册收费标准的大幅提升，一方面是与国际接轨迈出第一步（调整后的收费标准，仅相当于澳大利亚的64%，加拿大的35.5%，美国的5.2%和日本的33.7%），另一方面对于整治仿制药产能严重过剩的国内现状，提高仿制药整体水平有着积极的作用。
2015.11.6	CFDA	《化学药品注册分类改革工作方案（征求意见稿）》	将化药分为5类注册；将三类药归为仿制药；未提及三类药监测期。
2016.3.4	CFDA	《化学药品注册分类改革工作方案》	对于新药定义更严格，也更强调临床价值；对于仿制药，注重与原研药质量的一致性。
2016.9.14	CFDA	《总局关于发布过度重复药品提示信息的公告》	发布282个过度重复品种（2012-2014年间上市品种中已获批准文号企业数>20家，且在销批准文号企业数>20家），提示理性研发和申报。CFDA根据抽样调查发现，国内部分正常流通使用的药品存在严重的过度重复问题。CFDA提醒相关药品生产企业和研发机构，要充分了解市场供需状况，科学评估药品研发风险，慎重进行投资经营决策。

来源：公开资料整理

亿欧（www.iyiou.com）

Part 4. 医药研发产业综述

General situation of Pharmaceutical R&D Industry Chain

Part 4.1 医药研发产业链分析

Analysis of Pharmaceutical R&D Industry Chain

- 过去百年之间，欧美发达国家的医药行业快速发展，巨头医药企业林立，并形成了以西药为核心的、较为成熟的产业链结构。同样，随着中医学与西药的融合与借鉴，在中药现代化的发展进程之下，也逐渐形成了以中药为核心的产业链格局。



生物科技企业



制药企业



高校/研究院



化学/动植物原料药生产企业



医药产业图谱 (中/西药)



医药流通企业



一 线下药店



医药电商



中药材种植/养殖合作社/企业



中药饮片工业企业



中成药工业企业



一 高校/研究院



- ◆ 医药产业链中，研发环节的主体包括制药企业、CRO企业以及生物科技企业。
- ◆ 国内多数制药企业，属于全产业链型企业，业务一般涵盖了研发、生产和流通环节。部分中医药全产业链企业，业务还包含原药材的种植与粗加工。中国的制药企业数量众多，龙头企业包括恒瑞医药、修正药业、扬子江药业、同仁堂、云南白药等等。
- ◆ CRO (Contract Research Organization) 企业，即医药研发合同外包服务机构，服务对象主要是制药企业。这项服务是社会分工专业化和风险平均化的产物，制药企业将新药开发过程中的阶段性工作进行外包，已经成为新药研发的主要模式与发展趋势。
- ◆ 生物科技企业，属于科技创新型轻资产公司，产品管线大部分处于研发阶段。这类公司和大型药企的主要区别在于其组织灵活、专注于某类药物的开发、研发效率较高，同时其在研药物的商业化依赖于并购或与大型制药企业合作。



制药企业

全产业链型企业居多，业务一般涵盖了研发、生产和流通环节。部分中医药全产业链企业，业务还包含原药材的种植与粗加工。中国的制药企业数量众多，恒瑞医药在新药研发走在前列。



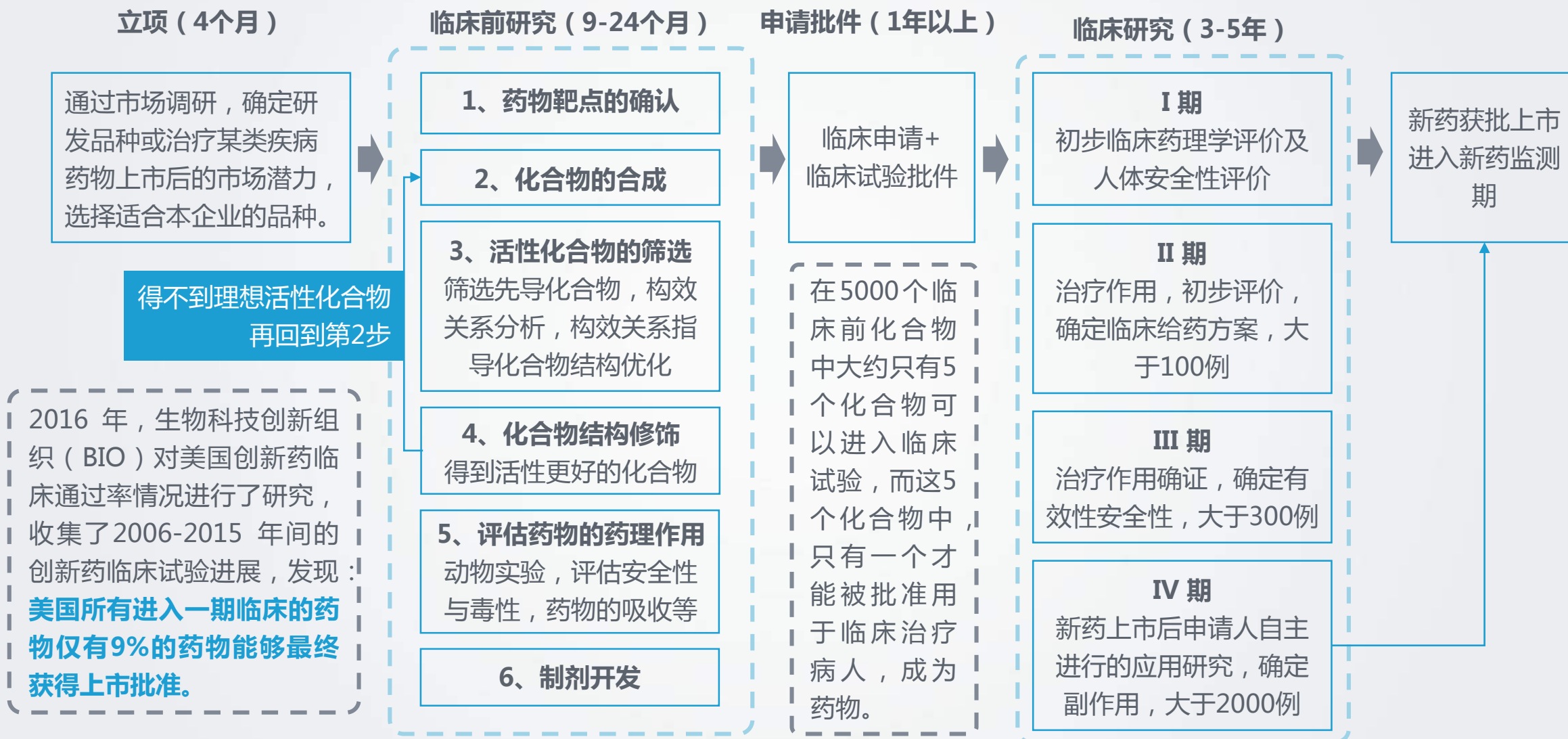
CRO企业

制药企业在新药研发高成本、长周期的压力下，逐渐收缩临床前试验、临床研究等能够实现外包服务领域的投资支出，而主要专注于新药研究立项、专利申请等知识产权的形成、保护工作。



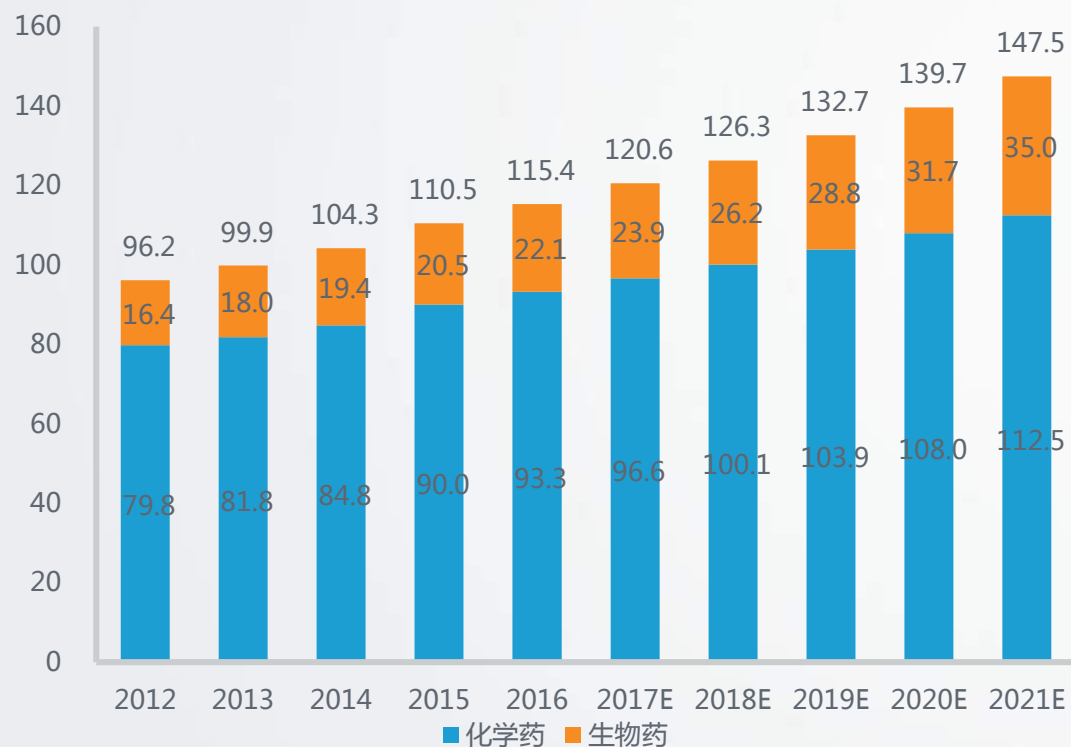
生物科技企业

属于科技创新型轻资产公司，产品管线大部分处于研发阶段。随着大型药企研发成功率降低、社会风险资本的涌入、研发生态环境的完善，生物科技公司逐渐成为新药研发领域的生力力量。



- ◆ 从全球医药市场的总体销量看，2012-2016年的年复合增长率为4.6%，预计2017-2021年间将保持5.0%的增速。其中，化学药仍是市场主导，但生物药于2012-2017年的复合增长率达7.7%，高于化学药的4.0%。
- ◆ 相比全球医药市场，中国医药市场2012-2016年的年复合增长率达12.7%，预计未来五年间将保持7.5%的增速，总体高于全球增速。其中，化学药占市场主导，其次是中药和生物药。然而，生物药在2012-2016年增速达26.5%，中药为14.4%，化学药仅9.3%。

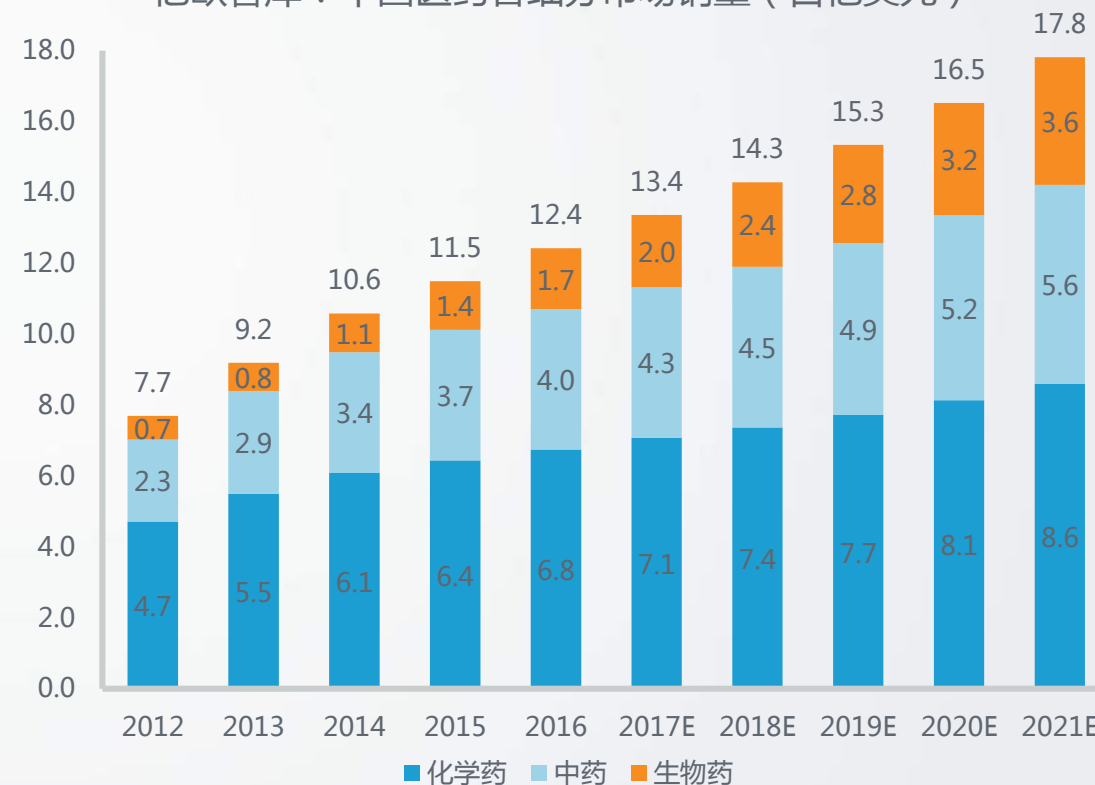
亿欧智库：全球医药各细分市场销量（百亿美元）



来源：Frost&Sullivan

亿欧 (www.iyiou.com)

亿欧智库：中国医药各细分市场销量（百亿美元）

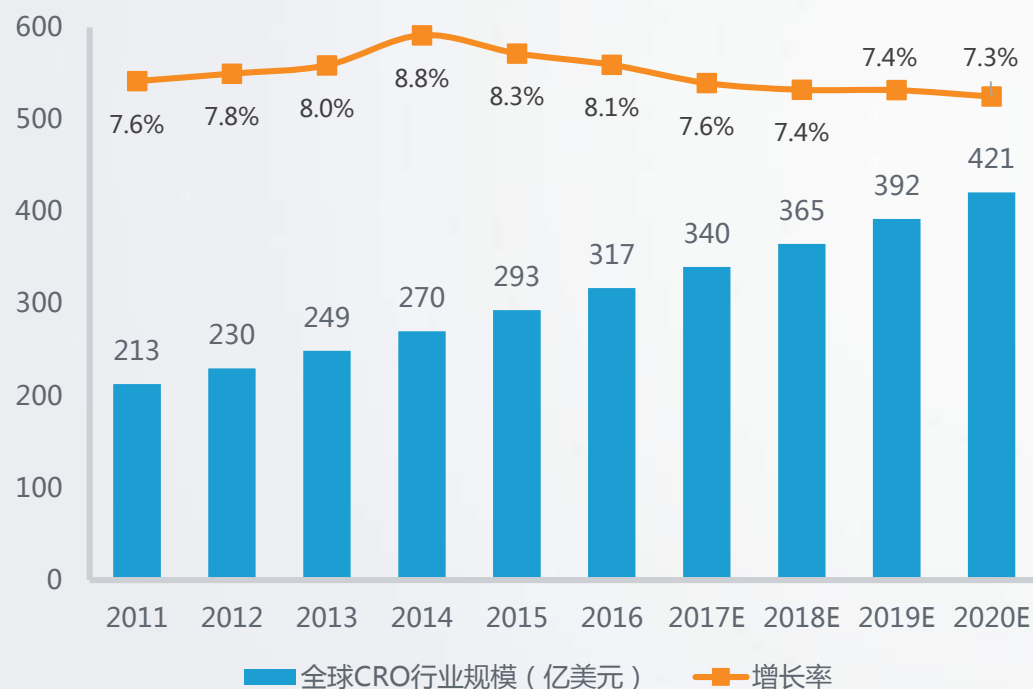


来源：Frost&Sullivan

亿欧 (www.iyiou.com)

- ◆ 伴随全球医药市场持续增长，辅助医药研发临床前研究与临床研究的CRO行业也保持高速发展态势。全球CRO行业规模于2016年达317亿美元，2020年预计可达到421亿美元，增速持续高于7%。
- ◆ 在我国仿制药一致性评价、鼓励创新药研发等相关政策推动之下，国内CRO行业从2011年起进入高速增长阶段，从2011年的140亿元增长到2016年的462亿元，五年增长3.3倍。未来中国CRO行业总体发展向好，预计2020年可达975亿元。
- ◆ 中国的CRO行业中外资企业居多，但预计未来将有大量本土CRO企业快速成长，并扩大市场份额。

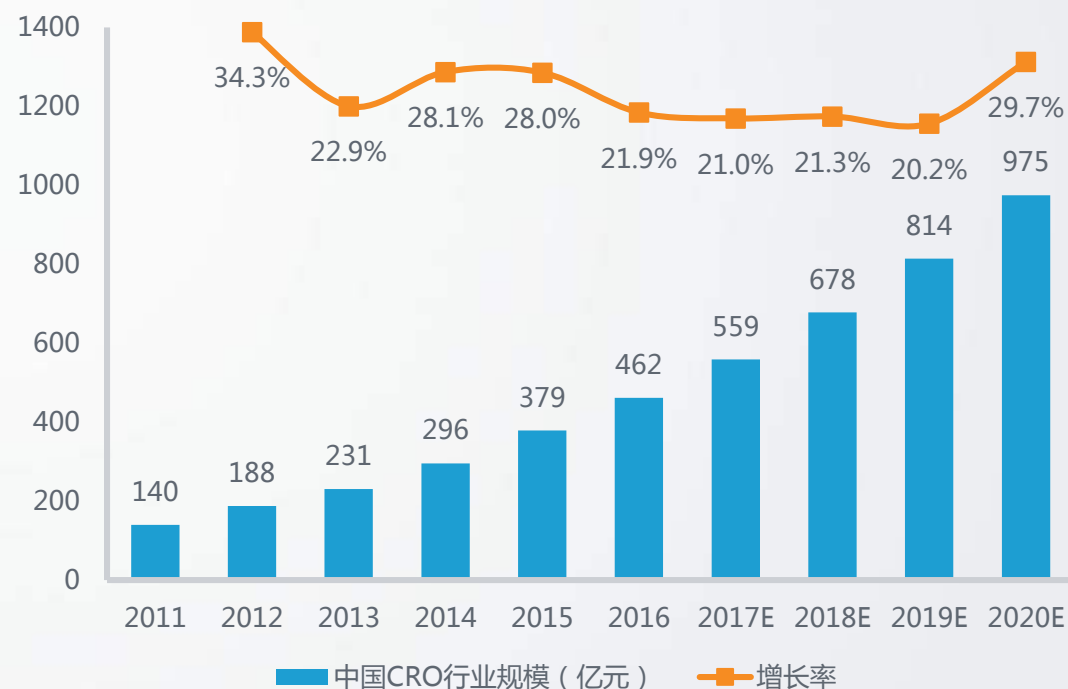
亿欧智库：全球CRO行业规模（亿美元）



来源：南方所

亿欧 (www.iyiou.com)

亿欧智库：中国CRO行业规模（亿元）

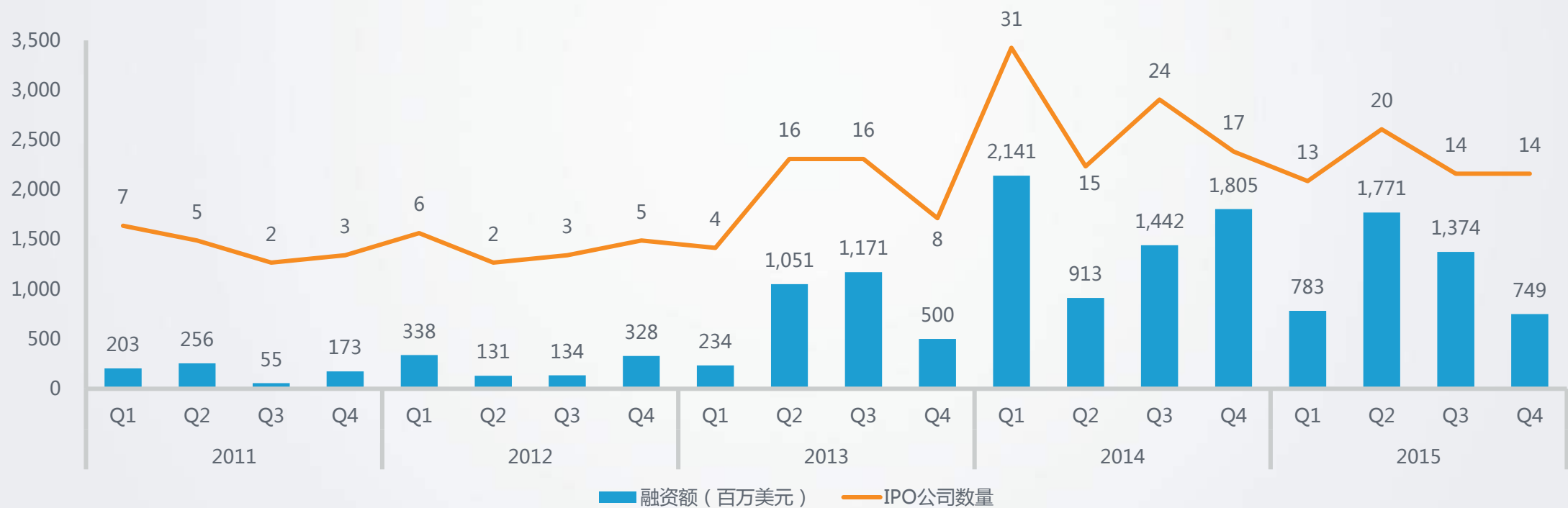


来源：南方所

亿欧 (www.iyiou.com)

- ◆ 作为医药研发新生力量，生物科技企业近年来发展较快。2013 年起，全球生物科技企业融资额和IPO数量明显上升。2014年融资额达到往年峰值，超过63亿美元，IPO数量也呈现历史最高，达87起。
- ◆ 中国正处于仿制药向创新药转型的早期阶段，生物科技企业的数量虽然不多，但已经逐渐崭露头角。例如将人工智能算法用于早期药物发现的晶泰科技，2018年1月B轮融资获得1500万美元；以生物标志物驱动、基因测序技术辅助肿瘤药研发的思路迪，2017年11月E轮融资6.7亿元。

亿欧智库：2011年至2015年全球生物科技企业融资额与IPO公司数量



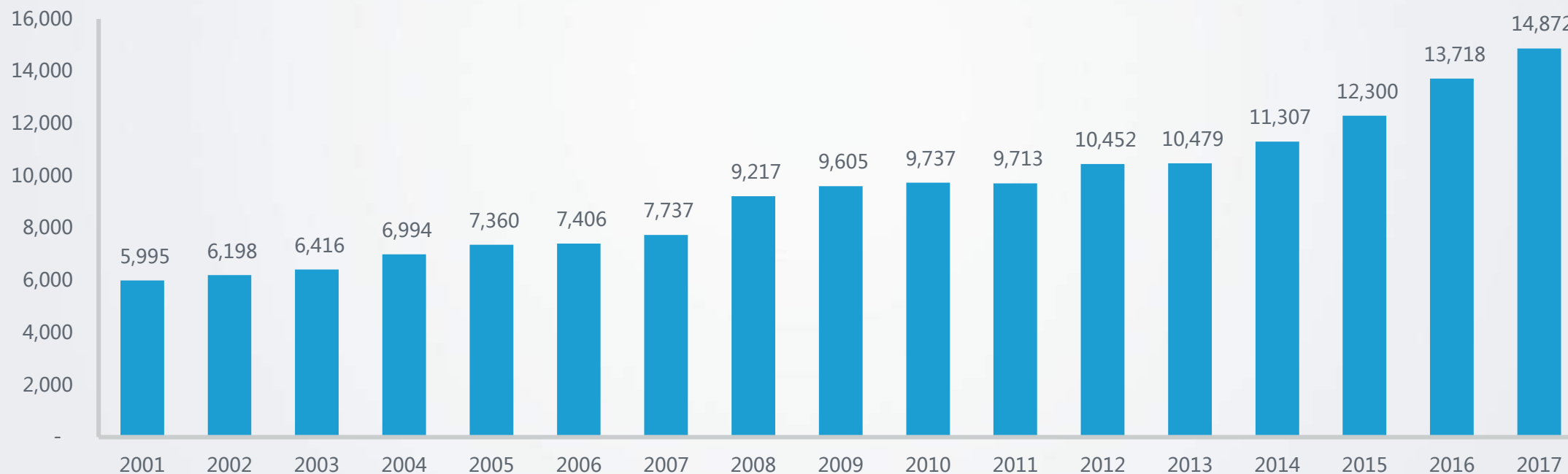
来源：公开数据，Bloomberg

亿欧 (www.iyiou.com)

专利悬崖问题，促使企业不断进行创新药物研发，全球在研的药物管线持续增长

- ◆ **专利悬崖问题，是促使制药企业不断进行创新药物研发的推动力。**根据德勤统计，2011-2020年间，年销售额总计达2,000 亿美元的药物将失去专利保护。专利药到期后，产品的销售额下降，迫使制药企业不断进行创新药物的研发，以丰富自己的在研产品管线（即研发产品线），维持市场垄断地位和获取远高于仿制药物的利润。
- ◆ 2001 年至2017 年，受到创新药物研发需求影响，全球在研的药物管线（包括临床前、临床期以及待批准新药证书阶段）持续增长。

亿欧智库：2001-2017年全球药物研发管线数量



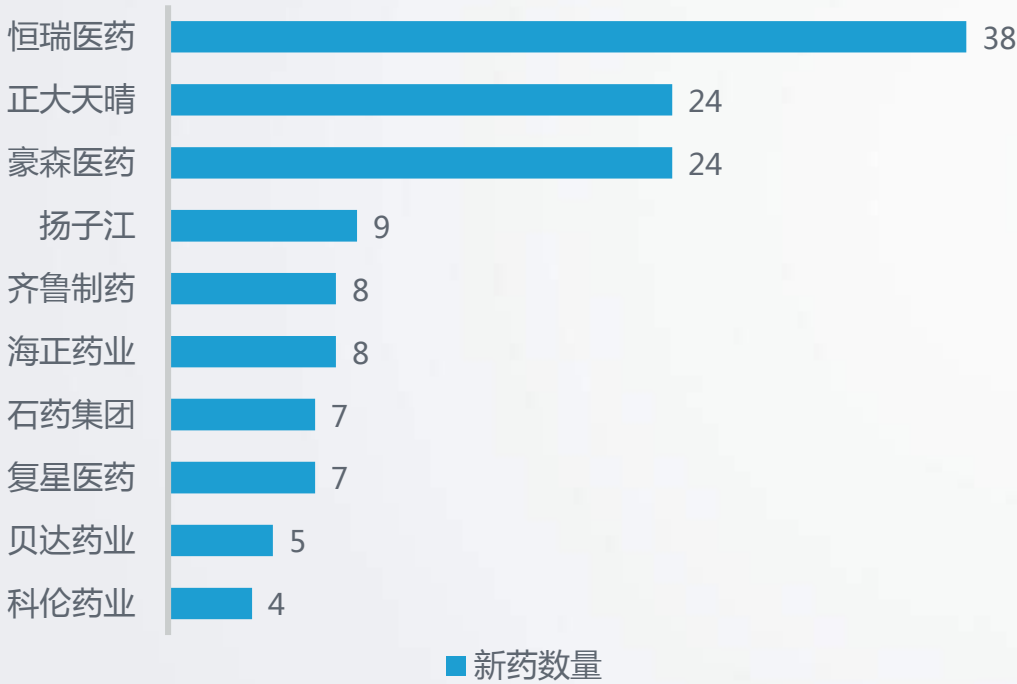
来源：Pharmaprojects

■ 药物数量

亿欧 (www.iyiou.com)

- ◆ 根据国家食品药品监管总局的药品注册分类，1类化学药、创新生物药及1类中药是创新药。目前国内创新药研发管线最丰富的是恒瑞医药，截至2017年年末，恒瑞医药申报1类新药的数量达到38个。此外，正大天晴和豪森医药的新药研发也在国内居于前列。
- ◆ 从已进入临床III期的在研1类新药的数量上看，江苏恒瑞为最，共有7款药进入临床III期。下表列出了部分进入临床III期的1类新药，大多以肿瘤药为主。

亿欧智库：国内主要创新药企业申报1类新药数量



来源：药智网

亿欧 (www.iyiou.com)

注：数据截至2017年12月31日，部分企业在海外申报的品种未包含在内

亿欧智库：国内部分药企1类在研新药例举（临床III期）

药品代号/名称	适应症	企业
聚乙二醇洛塞那肽	2型糖尿病	江苏恒瑞
注射用SHR-1210	抗肿瘤（PD-1单抗）	江苏恒瑞
注射用甲苯磺酸瑞马唑仑	全身麻醉药	江苏恒瑞
马来酸吡咯替尼片	Her2阳性乳腺癌	江苏恒瑞
海曲泊帕乙醇胺片	再生障碍性贫血、免疫性血小板减少症	江苏恒瑞
磷酸瑞格列汀片	2型糖尿病	江苏恒瑞
苹果酸法米替尼胶囊	实体瘤、胃癌、非小肺癌、结肠癌等	江苏恒瑞
盐酸安罗替尼	晚期胃腺癌，非小细胞肺癌，晚期肾细胞癌	正大天晴
爱沙替尼	非小细胞肺癌，中枢神经肿瘤	贝达药业

来源：公开资料整理

亿欧 (www.iyiou.com)

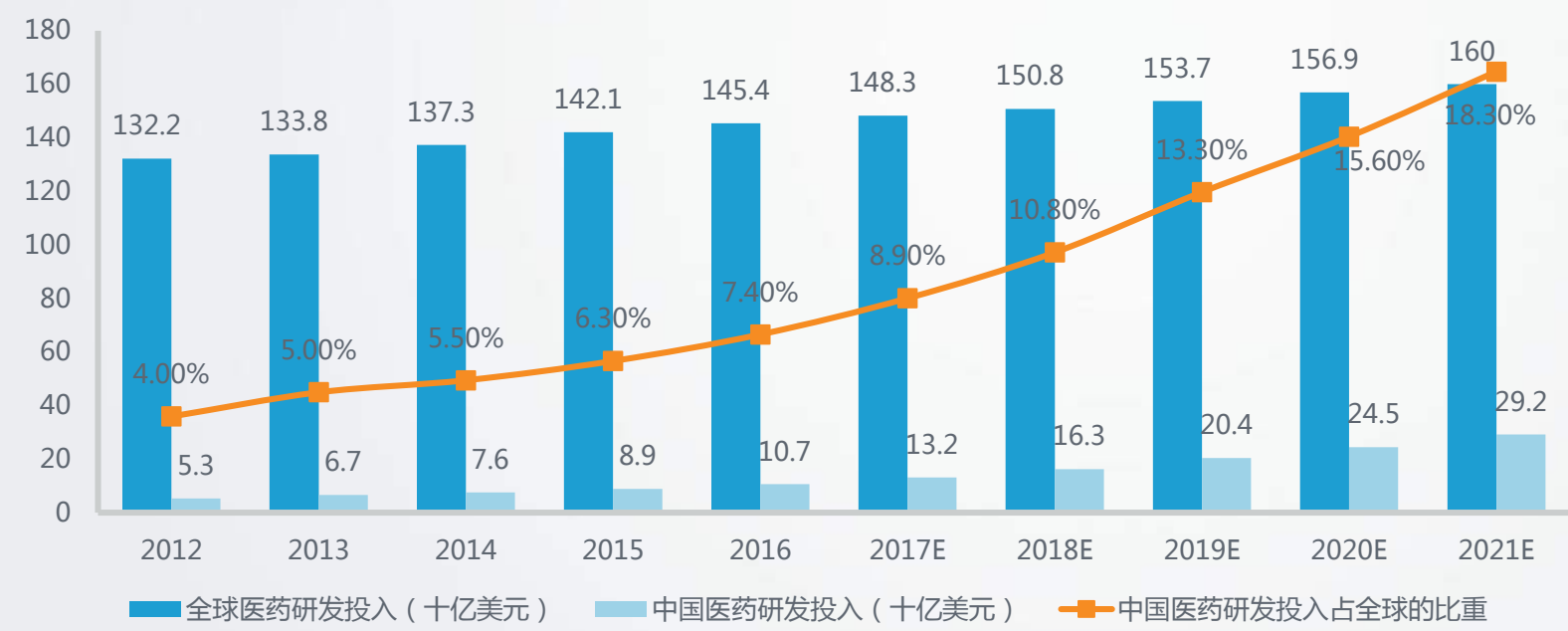
Part 4.2 医药研发环节存在的问题

Problem of Pharmaceutical R&D Industry

- ◆ 根据沙利文报道，2016年全球医药研发投入已达到了1,454 亿美元（不包括医药生产投入），2012 年到2016 年的年复合增长率为2.4%。随着新药研发成本的不断攀升，全球医药研发投入预计在2021 年将会达到1,600 亿美元，2016 年到2021 年的年复合增长率为1.9%。
- ◆ **对比全球，中国的医药研发投入占比较低，体现出中国药企创新意识较弱。**当然，2012-2016年间，中国医药研发投入占全球的比重平稳上升，5年来年复增长率达19.2%，远高于全球的2.4%。结合国家鼓励创新药研发的相关政策，未来中国医药研发投入将快速走高，2016-2021年预计将达到22.1%的年复增长率。

亿欧智库：全球医药研发投入及中国医药研发投入比较（2012-2021E）

亿欧智库：全球和中国医药研发投入年复合增长率（2012-2021E）



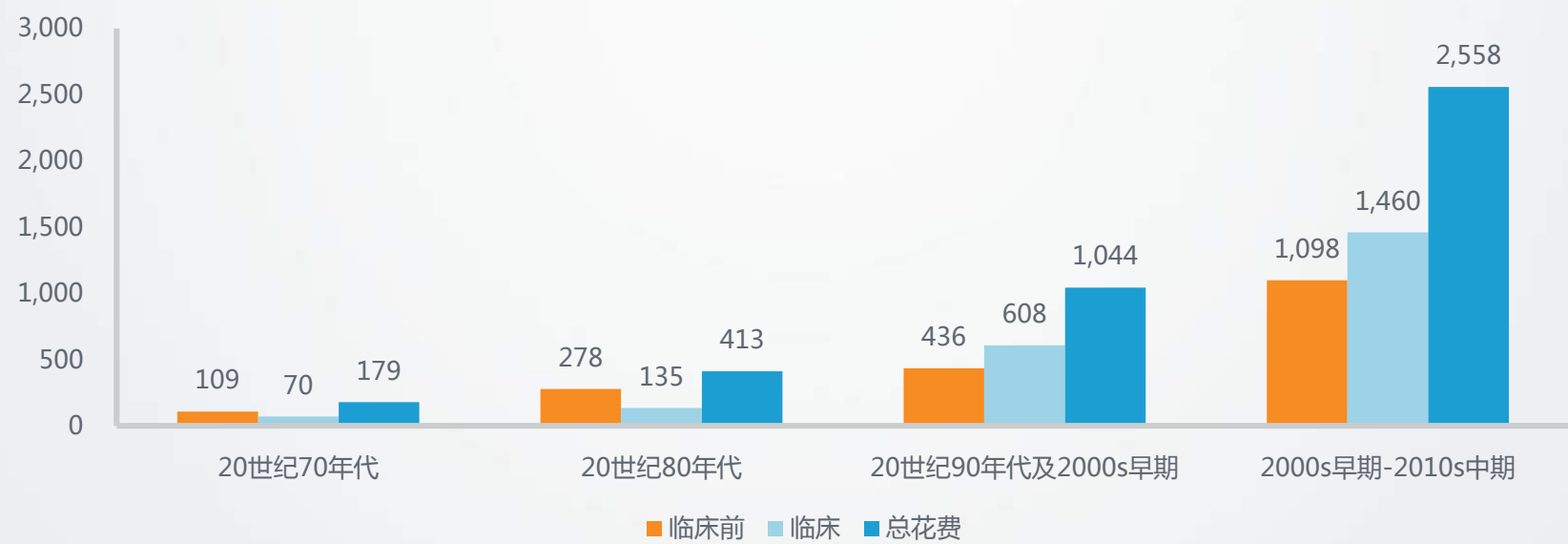
CAGR	2012-2016	2016-2021E
全球医药研发投入	2.4%	1.9%
中国医药研发投入	19.2%	22.1%

来源：Evaluatepharma

亿欧 (www.iyiou.com)

- ◆ 专利药研发的成本持续走高，是全球新药研发企业所共同面临的问题。根据德勤测算，单个创新药研发成本从2010年的11.88亿元一路飙升到2017 年已达 19.92亿元。上世纪70 年代至今，单个新药研发费用从1.79亿美元增加到了26亿美元。
- ◆ 根据The Drug Innovation Paradox 的数据，**美国新药平均临床试验周期从3年到9年不等**。根据DiMasi 团队的研究成果，临床时间中位数在**7.1**年左右，其中抗肿瘤药物平均临床实验时间约为**6.4**年。中国新药的平均临床研究时间，生物药为**5.37**年，化学药为**4.12**年，与美国相比稍短，原因是：
 1. 国内创新药多为follow on型药物，相关基础研究完善，初期进展快；
 2. 国内临床试验规模相对较小，入组人数较少，对于主要研究结果差异的判定较宽松；
 3. 创新药总数较少，CFDA审批压力较小，审批速度相对较快。

亿欧智库：全球新药从研发到批准上市的平均成本（百万美元）



全球新药研发成功率呈现逐年下降趋势，中国政策优势之下成功率高于其他国家，但未来压力较大

- ◆ 近几十年来，新药研发难度加大，新药研发成功率不断降低。**中国整体临床通过率约为 34%，其中生物药约为 42.9%，化学药约为 27.6%，远高于欧美10%左右的研发成功率。**主要原因有两方面：
 1. Follow-on 药物的风险较低、成功率较高；
 2. 监管部门出于扶持民族创新药企，迫使进口原研药品降价的目的，对自主研发药企有一定的政策性倾斜。
- ◆ 根据Pharmaprojects 对全球在研项目的统计数据，大部分在研项目集中于临床前研究阶段，药物临床前研发失败率高。

亿欧智库：2016、2017年全球在研产品阶段分布情况



来源：Pharmaprojects

亿欧 (www.iyiou.com)

Part 5. 中西药研发创新路线

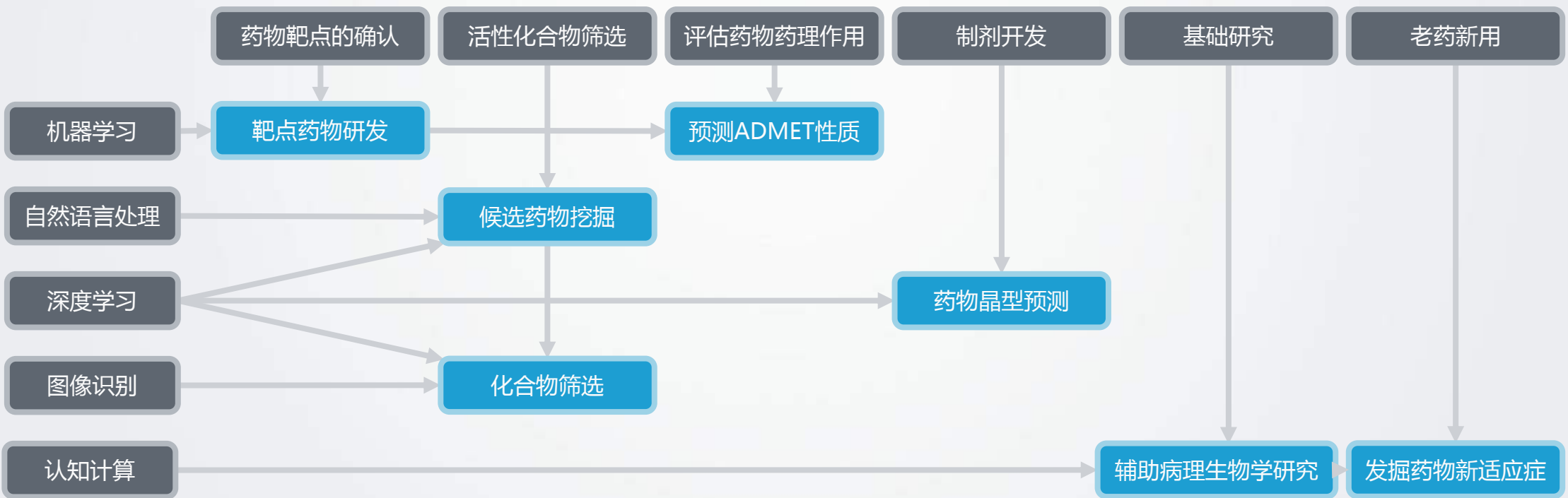
TCM and Western Medicine R&D Innovation

Part 5.1 西药研发创新路线

Western Medicine R&D Innovation Cases

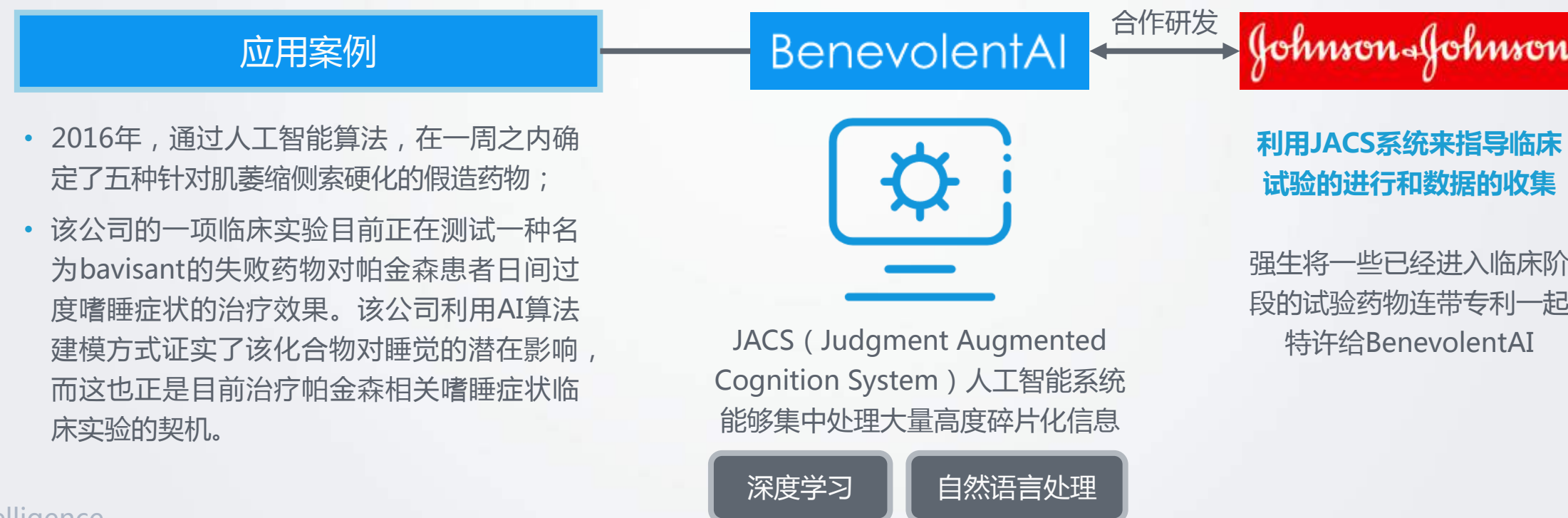
一、人工智能在医药研发阶段的七大应用场景

- ◆ 2006年，被誉为“神经网络之父”的多伦多大学教授杰弗里·辛顿（Geoffrey Hinton），与几位学者联合发表的论文A fast learning algorithm for deep belief nets中，首次提出了“深度学习”概念。**深度学习，又名“深度神经网络”，能够解决深层结构相关的优化难题。此后，强化学习、生成对抗神经网络、认知计算等算法不断升级，人工智能开始从实验室走向实际应用场景。**
- ◆ 深度学习算法模型的训练优化，需要大量的标注数据样本。而在医药行业，不论是全球的制药企业和医疗机构所积累的数据，还是各类学术期刊论文、结构化或非结构化数据集，数据量都是十分巨大的。将这些数据用于人工智能算法模型训练，然后用于医药研发的流程之中，**能够有效加快研发速度，降低研发成本，提高研发成功率。**
- ◆ 目前，人工智能主要作用于药物研发的临床前研究阶段，以及基础研究、老药新用等领域，主要有以下七大应用场景：

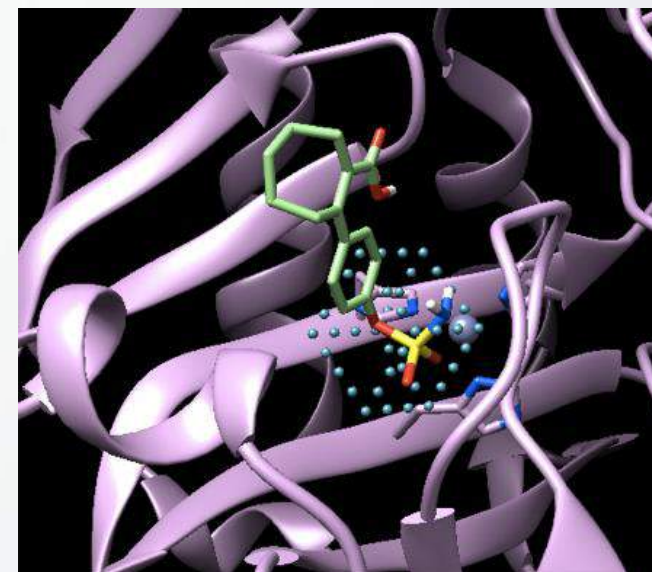
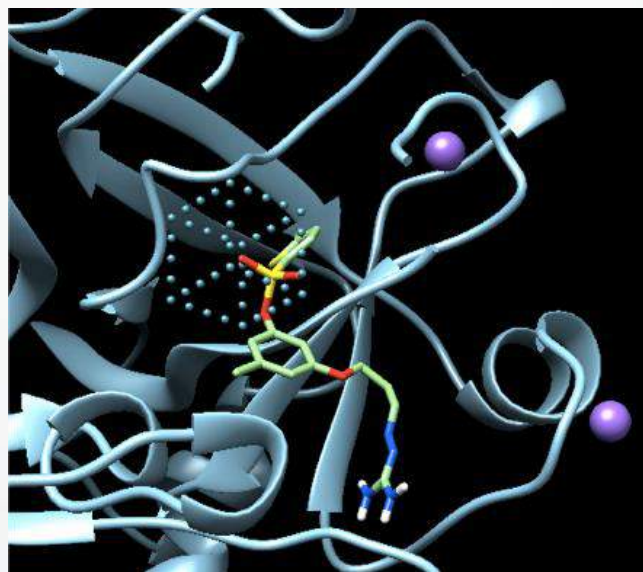


候选药物挖掘：面向海量、非结构化医药信息，寻找关联并提出候选药物，有针对性地筛选有效的分子结构

- ◆ 医学、物理学或材料科学领域的专业论文浩如烟海，而这些专业论文中存在有大量孤立的专业知识和发现。如果能够快速而有针对性地将这些知识和发现有机地进行组织和连接，对于药物发现的意义则是十分重大的。
- ◆ **运用人工智能，能够从科技论文、专利、临床试验信息和大量结构化数据集中的非结构化信息中生成有用的知识。**通过深度学习优化的自然语言处理算法来分析和理解语境来理解信息，然后理解、学习、探索、创造和翻译它所学到的东西来产生独特的假设。该技术通过找到本来可能会漏掉的连接，使以前不可能的科学发现成为可能。通过系统能够自动提取生物学知识，找出关联并提出相应的候选药物，进一步筛选具有对某些特定疾病有效的分子结构，从而使科学家能够更有效地开发新药。

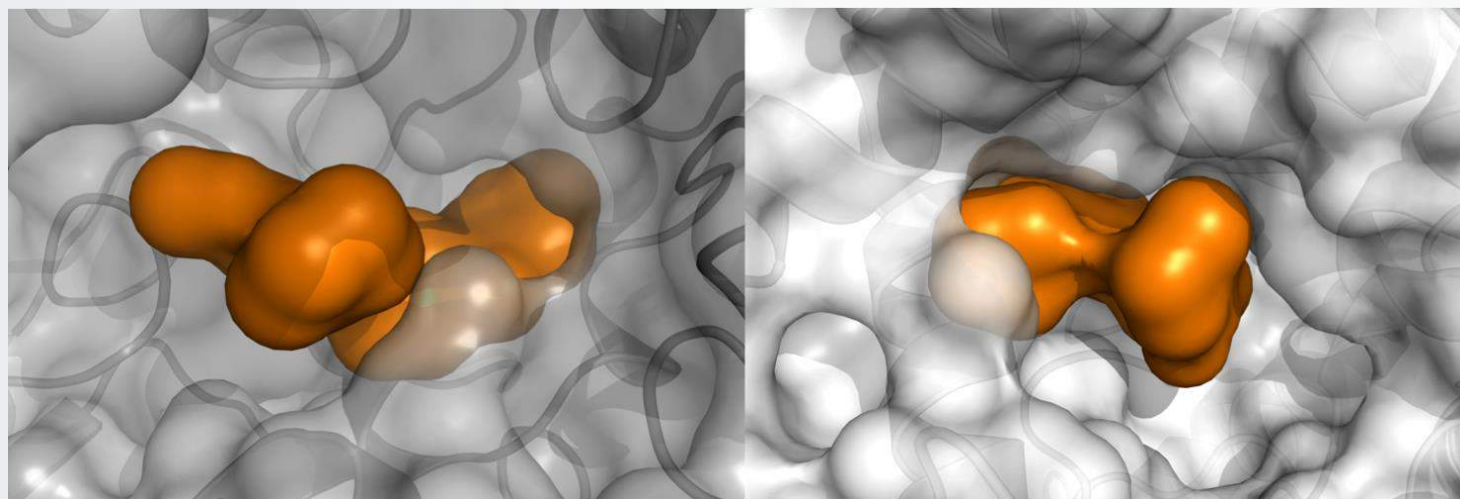


- ◆ 化合物筛选，是指通过规范化的实验手段，从大量化合物或者新化合物中选择对某一特定作用靶点具有较高活性的化合物的过程。而要从数以万计的化合物分子中筛选出符合活性指标的化合物，往往需要较长的时间和成本。
- ◆ 硅谷的AI公司Atomwise，开发Artificial Intelligence Molecular Screen (AIMS) 项目，计划通过分析每一种疾病的数百万种化合物，以加快对救命药物的研发速度。同时，该公司开发了基于卷积神经网络的AtomNet系统，该系统大量学习了化学知识及研究资料，而后测试其是否能预测过去物理实验中发生的事情。研究者发现，AtomNet已经学会识别重要的化学基团，如氢键、芳香度和单键碳，如下方右图所示。**该系统可以分析化合物的构效关系，识别医药化学中的基础模块，用于新药发现和评估新药风险。**
- ◆ 目前，AtomNet已经在肿瘤药物、神经系统疾病药物、抗病毒药物、抗寄生虫药和抗生素药物的药物筛选方面体现出色。典型的案例是，2015年AtomNet仅用时一周，即模拟出两种有前景用于埃博拉病毒治疗的化合物。
- ◆ Atomwise与全球知名药企及大学院校进行合作，其中包括默克、abbvie、哈佛大学等，如下方左图所示。



Atomwise学习识别磺基类——一种在抗生素中经常发现的结构
图片来源：Atomwise

- ◆ 现代新药研究与开发的关键首先是寻找、确定和制备药物筛选靶—分子药靶。靶点药物是指药物在体内的作用结合位点，包括基因位点、受体、酶、离子通道、核酸等生物大分子。选择确定新颖的有效药靶是新药开发的首要任务。
- ◆ **利用机器学习算法，能够复合设计、评估编码深层次的知识，从而可以全面应用于传统的单目标药物发现项目。** 为了确定那些最易于化学处理的靶点，研究者首先研究靶点选择性地结合平衡良好的小分子的可能性。针对双特异性小分子，设计过程与单目标药物类似，关键的区别是，效力必须同时满足两个不同的目标，例如下方左图所示。
- ◆ 初创公司Exscientia是典型代表，其2017年与葛兰素史克（GSK）在药物研发达成战略合作。Exscientia 通过AI药物研发平台为GSK的10个疾病靶点开发创新小分子药物，并且针对这些靶点药物发现临床候选药物。Exscientia系统可以从每个设计周期的现有数据资源和实验数据中学习。其原理与人类的学习方式相似，但AI在识别多种微妙而复杂的变化以平衡药效、选择性和药代动力学标准方面要有效得多。Exscientia首席执行官Hopkins表示，其AI系统只需相当于传统方法四分之一的时间和成本即可完成新药候选。目前该公司与国际多家知名药企形成战略合作，如下方右图所示。



Exscientia
DRIVEN BY KNOWLEDGE

Johnson & Johnson

（美国）

MERCK

（德国）

sunovion

（美国）

SANOFI

（美国）

evotec

（德国）

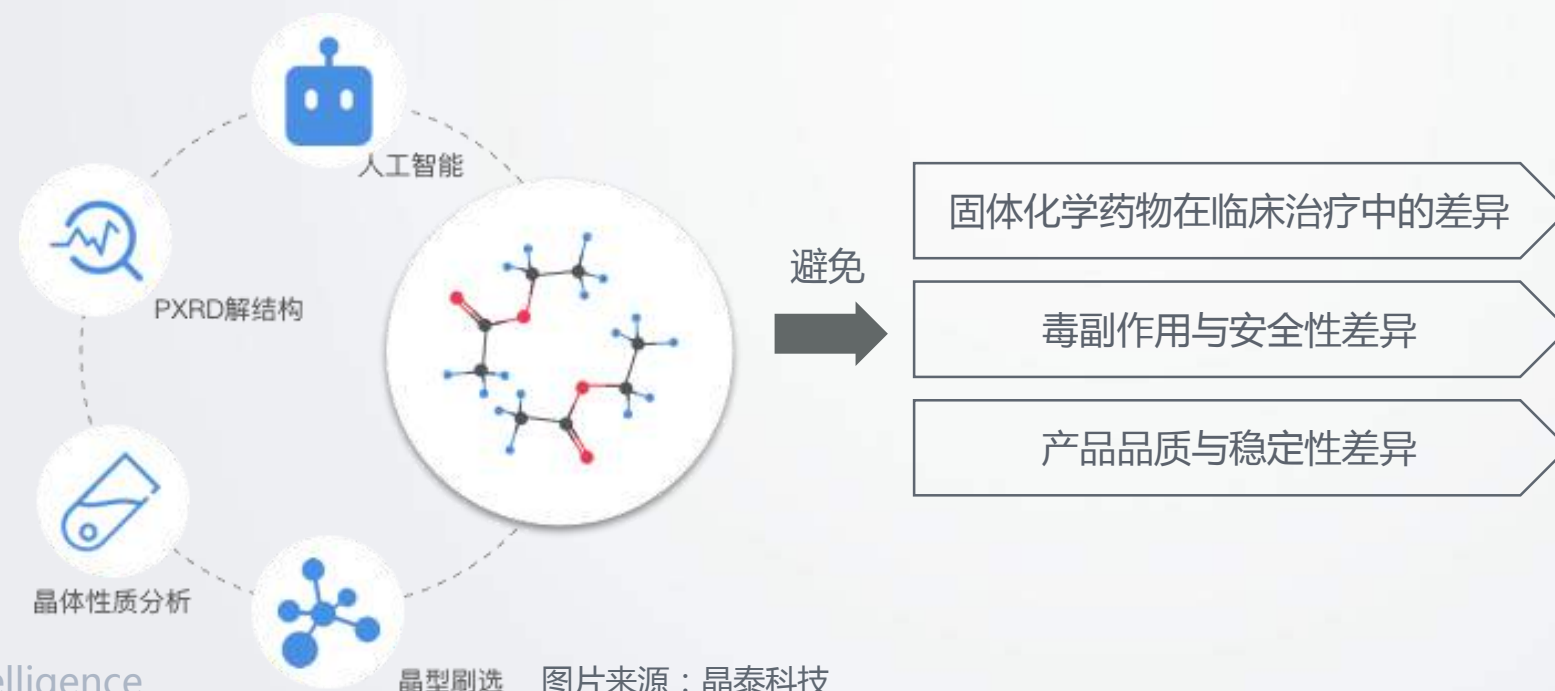
预测ADMET性质：深度神经网络算法有效提取结构特征，提高ADMET性质预测准确度

- ◆ 化合物ADMET（药物动力学，包括药物的吸收、分配、代谢、排泄和毒性）预测，是当代药物设计和药物筛选中十分重要的方法。药物早期ADMET性质研究主要以人源性或人源化组织功能性蛋白质为“药靶”，体外研究技术与计算机模拟等方法相结合，研究药物与体内生物物理和生物化学屏障因素间的相互作用。目前市场中有数十种计算机模拟软件，包括ADMET Predictor、MOE、Discovery Studio、Shrodinger等等。此类软件现已在国内外的药品监管部门（FDA、CFDA、EMA、EPA等）、各制药企业（罗氏、诺华、礼来、药明康德等）、研究单位（中国科学院、上海药物所、协和药物所、军科院、上海医工院、中国药科大学、上海中医药大学等）得到了广泛的应用。
- ◆ 为了进一步提升ADMET性质预测的准确度，已有生物科技企业探索通过深度神经网络算法有效提取结构特征（包括处理小分子与蛋白质结构），加速药物的早期发现和筛选过程，极大减小研发投入和风险。典型的代表包括晶泰科技、Numerate等。



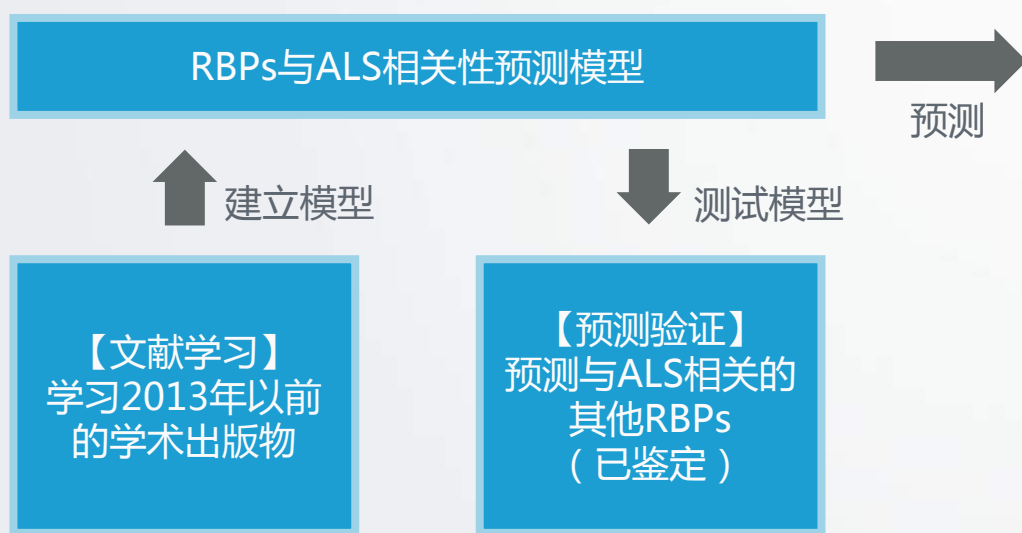
药物晶型预测：高效地动态配置药物晶型，缩短晶型开发周期，有效挑选出合适的晶型

- ◆ 多晶型现象是一种物质能以两种或两种以上不同的晶体结构存在的现象。对于化学药物，几乎所有的固体药物都存在着多晶型状态。由于晶型的变化可以改变固体化学物质的诸多物理性质和化学性质，如：稳定性、熔点、溶解度、溶出速率等，从而导致固体化学药物在临床治疗中的差异、毒副作用与安全性差异、产品品质与稳定性差异等。曾有数个药因为晶型问题导致延迟上市或撤市，损失惨重。因此，晶型预测在制药工业具有重要的意义。
- ◆ **利用人工智能，高效地动态配置药物晶型，可以完整预测一个小分子药物的所有可能的晶型。**相比传统药物晶型研发，制药企业无需担心由于实验搜索空间有限而漏掉重要晶型，可以更加自如地应对来自仿制药企的晶型专利挑战。此外，晶型预测技术也大大缩短了晶型开发的周期，更有效地挑选出合适的药物晶型，缩短研发周期，减少成本。

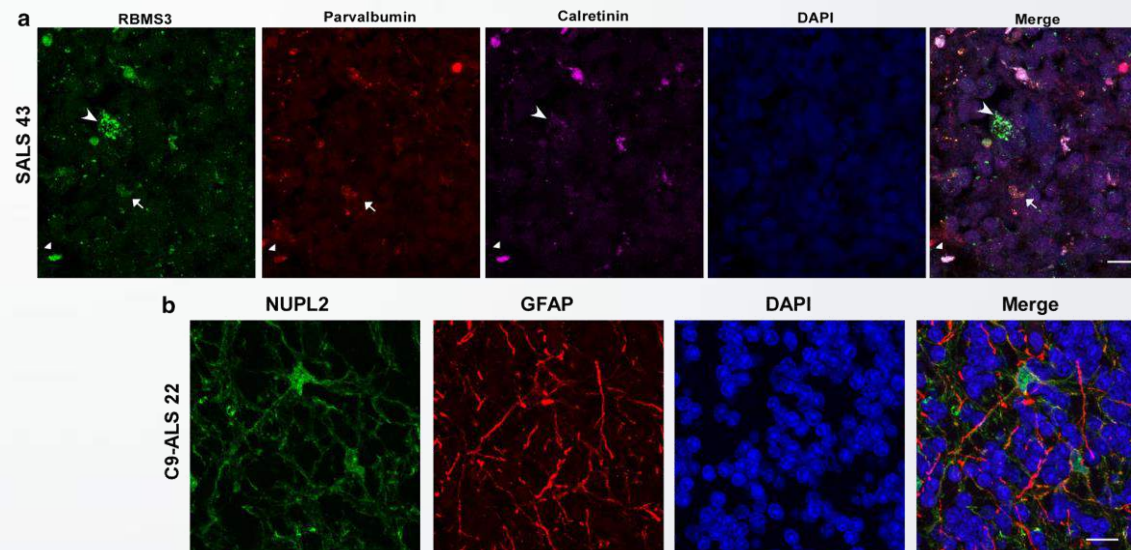


药物晶型专利是药品化合物专利之后的最重要的专利，是原研药企业阻止或推迟仿制药企业在其化合物专利过期后将仿制药推向市场的重要筹码，药物晶型专利可以延长药物专利2到6年，对于重磅药物而言，则意味着数十亿美元的市场价值。

- ◆ 病理生物学 (pathophysiology) 是一门研究疾病发生、发展、转归的规律和机制的科学，是一门沟通临床医学与基础医学的“桥梁”性学科。病理生物学研究是医药研发的基础，至今许多疾病尚无治疗方法，是由于在病理生物学研究方面没有取得进展。
- ◆ 肌萎缩侧索硬化 (ALS，又名渐冻症) 是一种破坏性的神经退行性疾病，确切的发病机制至今不明。ALS的一个突出病理特征是，一些RNA结合蛋白 (RNA binding proteins, RBPs) 在ALS中发生突变或异常表达/分布。人类基因组中至少有1542个RBPs，那么除现已发现的17个相关RBPs外，是否有其他RBPs与ALS有关？这成为当前全新的研究领域。
- ◆ IBM Watson基于相关文献的大量学习，建立模型预测RBPs与ALS相关性。为了测试其模型的预测能力，研究者首先将IBM Watson的知识库限制在2013年之前的学术出版物上，并要求Watson使用这些可用的信息来预测与ALS相关的其他RBPs。而后Watson在2013年到2017年期间，对4个导致突变的RBPs给出了高度评价，证明了模型的有效性。而后，**Watson对基因组中所有的RBPs进行筛选，并成功鉴定在ALS中改变的5种新型RBPs。**



亿欧智库：RBPs鉴定过程相关图片[1]

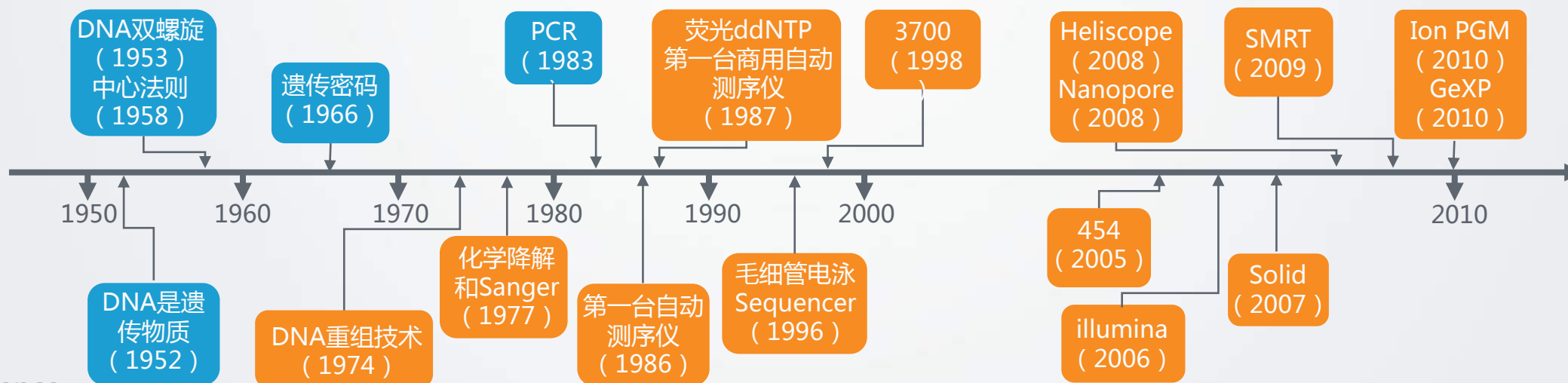


- ◆ 针对任何一种症状开发新药，研究人员都必须攀登研发时间和成本的“绝对悬崖”，而且要面临失败的风险。近年来，研究人员逐渐意识到，**提升疗效的最佳策略是基于治疗某种疾病的已有药物，发现其新的适应症，并用于治疗另一种疾病。**典型的案例就是辉瑞研发的、于1998年上市的伟哥（Viagra）。伟哥的研发初衷是治疗心绞痛，但是在临床试用中并没有显著的疗效。然而，服用伟哥的患者意外发现了伟哥的另一种药效：它能使生殖器迅速勃起。于是，辉瑞“改弦易辙”，将其作为“壮阳药”推入市场，并成为辉瑞最著名的、生产量最大的药物之一。
- ◆ **今天，科学家正在尝试寻找治疗帕金森的已上市药物。**自20世纪60年代以来，唯一批准用于治疗症状的药物L-DOPA（人造多巴胺），在使用中被认为“治疗效果与疾病一样糟糕”。经过10年左右的治疗后，高达90%的患者会出现不受控制的运动等副作用。科学家Visanji博士与IBM Watson for Drug Discovery合作，通过Watson强大的文献阅读与认知推理能力，几分钟内从3500种药物中完成筛选，并将这些药物按照最佳匹配的顺序排列。而后，研究人员根据这份“药物排名表”提出6个候选药物，并在实验室中进行测试。第1种药物（已获得FDA批准上市，但适应症不包括帕金森）在动物实验中已经得到了初步的验证。

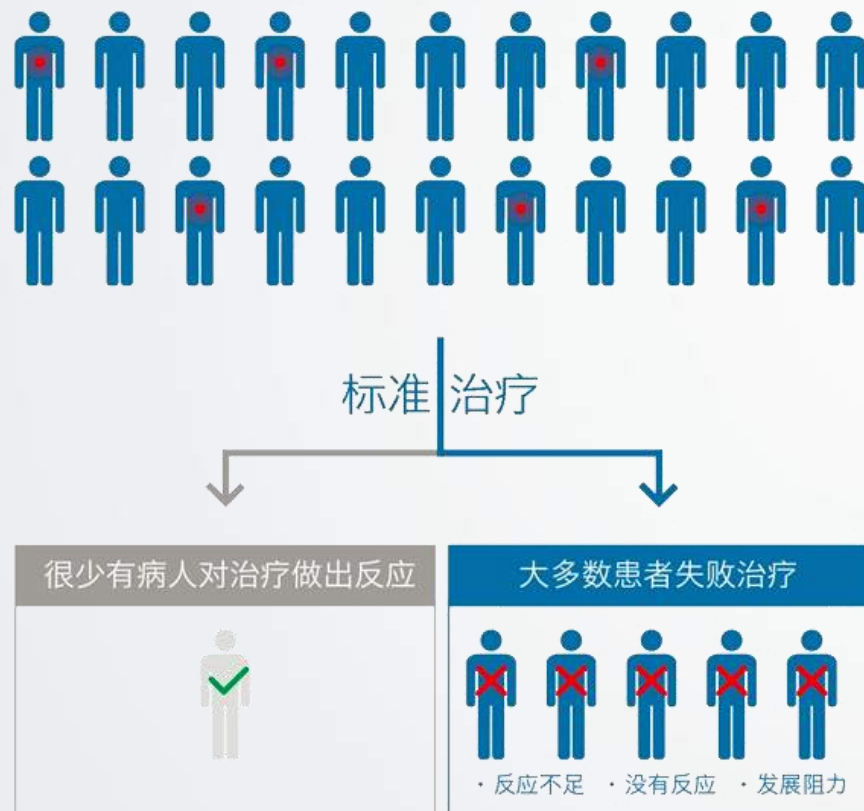


- ◆ 基因测序技术的出现使得人们能够检测出基因中携带的致癌基因，以针对性地进行预防和治疗。那么，什么是基因测序呢？
- ◆ 基因测序技术，是一种新型基因检测技术，起源于1985年多国科学家共同参与的“人类基因组计划”。该计划通过测定组成人类染色体中所包含的30亿个碱基对组成的核苷酸序列，绘制人类基因组图谱，并且辨识其载有的基因及其序列。
- ◆ “人类基因组计划”采用的是1977年出现的Sanger测序（即第一代测序），40年来测序技术已取得了相当大的发展，从第一代到第三代乃至第四代。就目前形势来看，第二代测序技术在全球测序市场上仍然占有着绝对的优势位置，但第三和第四代测序技术也已在这一两年的时间中快速发展着。
- ◆ 测序技术的进步，直接体现于成本的大幅降低。从第一代测序的一亿美元，到第二代测序的一万美元，再到三代的1000美元。2017年，阿里巴巴与华大基因、英特尔共同发布了“2020计划”，目标是希望为中国普通百姓做基因全量测序，把成本控制在2000元人民币以内。此外，测序技术的进步也使得完成一个人类的基因组测序用时不断缩短。第一代测序用时需3年，而第二代测序只需要一周，到第三代、第四代则已经可以按照小时来计算。

亿欧智库：基因测序技术发展历程



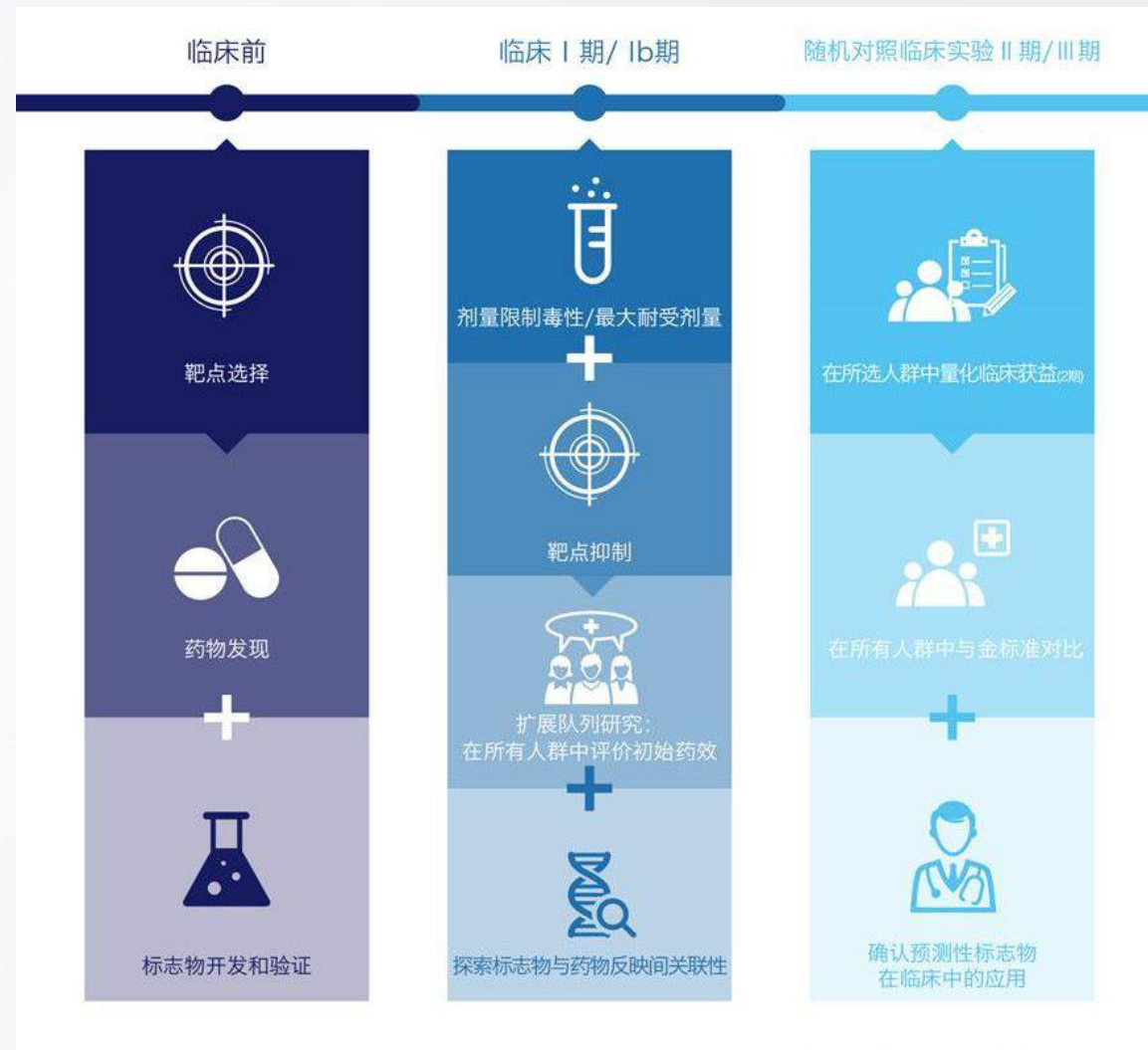
- ◆ 生物标志物，是指可以标记系统、器官、组织、细胞及亚细胞结构或功能的改变或可能发生的改变的生化指标。基因测序技术的出现，使生物标志物检测成为可能，进而出现以生物标志物驱动药物研发的模式。
- ◆ 传统的从靶点出发的肿瘤药研发模式，受限于群体间的遗传背景、生物标志物等差异，易导致肿瘤药开发后期的高失败率。而以生物标志物驱动的药物研发模式，是从传统的药物靶点出发改为从大量肿瘤病人的基因组大数据出发，通过研究发现生物标志物，指导药物开发，提高临床试验成功率。



针对某个靶点的新药，尽管可以参照同类药物推断其在病人中的反应率，但每个新药在不同遗传背景、具有不同生物标志物的病人群体中的反应不尽相同。将这些群体不加筛选地混在一起开展临床试验，往往难以达到统计学要求的显著性差异，从而导致肿瘤药开发后期的高失败率。据统计，肿瘤药中超过50%的三期临床试验的失败原因，在于参与临床试验的患者缺乏有效分群。

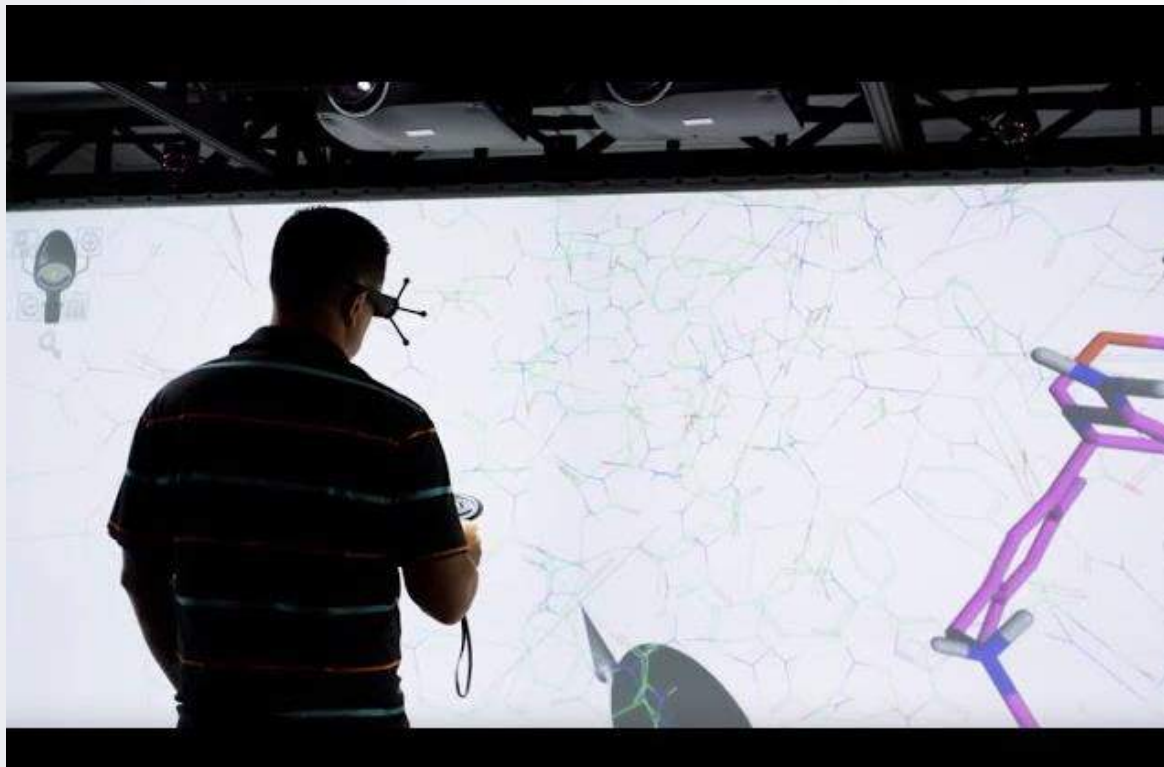
生物标志物驱动的药物研发，是以患者基因组大数据出发的逆向思维指导的研发，能够在拥有明确的生物标志物的情况找到有效病人群体。历史上成功的基于生物标志物开发的靶向肿瘤药物，包括治疗白血病的Gleevec，治疗肺癌的Gefitinib和Crizotinib，治疗卵巢癌的Olaparib等。尤其是Gefitinib和Olaparib都是在未筛选人群的临床试验中失败后，再重启生物标志物驱动的临床试验最后得以批准。

- ◆ 以生物标志物驱动的药物研发，需要大规模来自肿瘤患者的原代细胞培养、二代测序和药物基因组大数据分析。国内专注于癌症诊断与药物研发的思路迪，从成立之初就投入大量人力物力构建肿瘤精准药物开发平台，目前已经建成了世界上最大规模的肿瘤原代细胞库，这些细胞株来源于中国肝癌病人，包括病人肿瘤组织的基因信息，反映了肿瘤患者的肿瘤和肿瘤间异质性。
- ◆ **高通量（数百株）细胞株药敏反应测试，使得临床前在大规模不同个体中评估药物反应和适应症这一之前几乎不可能的步骤变为现实。**同时，我们可以在细胞平台的基础上对敏感群体进行高通量测序和肿瘤基因组大数据分析，针对其共同信号通路寻找生物标志物。在后续的临床研究中，由于已经知道药物在肿瘤病人中大致有效率，并有明确的生物标志物找到这些有效病人群体。因而可以预见，以患者基因组大数据出发的逆向思维指导的新药开发，将大大提高成功率，降低开发风险。
- ◆ 中国公司成功申报美国IND（临床研究申请）的所有中国创新药（试验阶段），其中仅有7个生物药全部属于抗体类，思路迪与康宁杰瑞联合申报的PD-L1单域抗体是其中之一。



图片来源：思路迪

- ◆ 虚拟现实（Virtual Reality，VR）技术，是一种可以创建和体验虚拟世界的计算机仿真系统，它利用计算机生成一种模拟环境，是一种多源信息融合的、交互式的三维动态视景和实体行为的系统，能够使用户沉浸到该环境中。
- ◆ 该技术也被用于医药研发流程之中，**它可以帮助科学家直接观察所需信息，比如蛋白质结构或大脑的构造，降低获取医疗信息的门槛，加快信息获取的速度。**辉瑞VR项目负责人、神经科学和疼痛定量药学研究部门高级经理Kevin说，“我常常把虚拟现实解释为让人们用更短的时间看到更多的东西。虚拟现实把数据变成了更清晰明白的图像，这使我们能够在同一时间考虑多个数据点。”



- ◆ 应用于药物研发项目的辉瑞365平台上描述的VR系统名为计算机辅助虚拟环境（CAVE），该设备购于3年前。CAVE是指在一个房间中，用投影仪打造的虚拟现实场景环绕在使用者四周。此外，还有头戴式显示器（HMDs）可供个人使用，如Oculus Rift和HTC Vive。头戴式显示器（HMDs）价格相对实惠且更便携，但分辨率和计算性能还无法与计算机辅助虚拟环境（CAVE）相比，研究者认为这些不足很快就会被弥补。

图片：研究人员正在利用VR技术观察蛋白质分子结构

Part 5.2 中药研发创新路线

TCM R&D Innovation Cases

一、中医药现代化：中药定性、中药定量和剂型改进

- ◆ 2015年，国家领导人曾为中国中医科学院成立60周年专门致贺信，强调“中医学是中国古代科学的瑰宝，也是打开中华文明宝库的钥匙”，提出要“**推进中医药现代化，推动中医药走向世界**”。国务院印发的《中医药发展战略规划纲要（2016—2030年）》，更把中医药发展上升为国家战略。
- ◆ 在中医药领域，目前的创新路线以“中医药现代化”为主。**所谓中医药现代化，就是用现代科学技术来理解和表征传统中医药的理论 and 标准，包括中药定性、中药定量和剂型改进。**中药定性就是用现代科学技术去指认中药中的活性物质，中药定量就是测定活性物质的含量水平。对于中药剂型的改进，是将传统的中药剂型改造成现代剂型，传统的中药剂型是丸、散、膏、丹，现代剂型通常包括硬胶囊、软胶囊、注射剂、片剂、脂质体等现代药物采用的剂型。



丸



散



软/硬胶囊



注射剂



膏



丹



片剂



脂质体

- ◆ **从中药产业中提炼大数据是中医药现代化的方向之一，也是高效利用资源，统筹资源，对资源的可持续利用。**从2011年开始的第四次中药资源普查截至目前已汇总得到药用资源13000多种，其中含有蕴藏量的药材为1467种，从中药资源到临床应用等各个方面已经累计了大量科研数据，但目前并未对这些数据进行统计，归纳、总结。此外，由于环境变化，有些有效的中药正濒临灭绝，建立中药资源 - 疗效数据库显得格外重要。
- ◆ 中药资源数据包括中药种类、分布、蕴藏量、栽培与野生情况、收购量、需要量、质量等，因而中药资源普查的数据量大。而通过大数据技术，组织实施中药资源普查的数据挖掘、填报、汇总和专家的在线审核，可以将信息及时反馈给各级管理部门；并在后台检验普查数据完整性、有效性，一方面极大地提高了工作效率，另一方面，提高了结果的准确性。



- ◆ **人工智能模拟人体真实的功能。**目前，以电子舌、电子鼻、电子眼、电子耳及电子皮肤为代表的人工智能在药学领域已崭露头角。这些人工智能技术已应用于中药定性定量鉴别、药品质量控制及炮制工艺评价等多个领域。相对于具有主观意识的人而言，人工智能能提供较为客观的判据。
- ◆ 此外，**人工智能还能够辅助精准医疗。**典型的案例是平安好医生推出的“现代华佗计划”，将数以万计的中医典籍、案例等加以整合，并联合多家知名中医研究机构组建专家委员会，共同破解之前中医倍受非标准化质疑的困境。目前，平安好医生已经完成了702个病症图谱，1681种辨证证型，60多万张中药方的构建。另外，其利用人工智能算法生成单个用户的精准画像，并与固生堂等连锁中医药馆合作推出定制类中药膏方。

亿欧智库：电子舌工作原理示意图



Part 6. 全球医药研发趋势与挑战

Global Trends and Challenges in Pharmaceutical R&D

Part 6.1 全球医药研发趋势探索

Global Trends in Pharmaceutical R&D

中国将成为全球创新药研发的“主要阵地”，CRO和CMO企业将面临转型升级

- ◆ 一、全球医药研发活动将向中国及其他低成本国家转移。伴随“仿制药”战略向“创新药”战略转变的政策，中国将迎来医药研发行业的黄金时期，并逐渐成为全球创新药研发的“主要阵地”。

当前，欧美等发达经济体继续限制或削减医疗卫生预算。而与此同时，许多新兴市场国家的政府将医药行业作为重点发展产业。以中国为代表的新兴市场正在积极改善医疗基础设施、医疗融资服务能力，并扩大医疗保险的覆盖范围。根据沙利文的预测，中国医药市场占全球医药市场的份额将会从2016年10.8%增加到2021年的12.1%。

- ◆ 二、中国创新药研发的热潮来临，将带动国内CRO企业快速成长和全产业链服务延伸；CMO企业将向CRMO转型，通过临床试生产、商业化生产的供应模式，深度对接药企的研发、采购、生产等整个供应链体系。

CRO企业：全产业链服务延伸



业务单一的CRO企业无法满足制药企业多方面的需求，难以提升客户忠诚度。医药研发外包产业链上的纵向一体化不仅能为客户提供更便捷的一站式服务，也是构建自身竞争力、提升盈利能力的有效途径。因此，通过在CRO行业各细分领域内拓展业务范围从而实现纵向一体化，将成为CRO行业新的发展趋势。

CMO企业：向CRMO转型，提供高附加值服务

CMO

药企提供生产工艺和技术支持，CMO提供单一代工生产服务。药企不断加强成本控制和效率提升，CMO无法满足需求。

CRMO

CRMO利用自身生产设施及技术积累承担更多工艺研发、改进的创新型服务职能，深度对接药企的研发、采购、生产等整个供应链体系，进一步帮助药企改进工艺、提高合成效率并最终降低制造成本。

生物科技企业成为研发新生力量，技术人才储备对企业意义重大，新技术将推动药业转型升级，中药国际化趋势显著

◆ 三、中小型医药研发为核心业务的生物科技企业将成为医药研发新生力量，其将成为全球医药巨头的合作与并购标的

目前，排名前20位的大型药企在全球医药市场中占据主导地位，2016年占全球医药市场份额为54.8%，但是未来将会面临中小型医药研发为核心业务的生物科技企业的巨大挑战。预计到2021年前20位的药企的市场份额将会降低至46.3%。创新型中小型药企通常在某治疗领域拥有强大的研发能力，在该领域研发出重磅药物的几率较高，并且也会成为全球医药巨头研发合作和首选并购标的。

◆ 四、技术人才储备对提升企业竞争力至关重要

制药企业、CRO企业以及生物科技企业间的竞争，将要体现在高端技术人才储备方面，从业人员的技术水平、项目经验及项目承接能力与企业的竞争力直接相关。近年来，我国高度重视对拥有科技创新能力、质量管理意识、国际化运作经验等方面人才的培养，不断支持及引导企业与高等院校、科研院所合作，联合培养对口专业人才，以满足行业的需求。

在我国医药研发政策的推动之下，市场的快速发展势必吸引大量海外人才归国就业，人才、基础设施和成本结构等各方面的竞争优势已成为企业的核心竞争力之一，对我国行业整体技术水平的提升发挥了关键性作用。

◆ 五、以人工智能为代表的新技术将作为辅助手段，将成为医药研发企业缩短研发周期、降低研发成本和风险的重要工具

伴随人工智能、基因测序、大数据等一系列新技术被应用于医药研发环节，其在缩短研发周期、降低研发成本和风险方面的表现已初见端倪。新技术的引入和正确应用，将是药企转型和升级的机会。

◆ 六、中药现代化进程将不断加快，国家助力下将有越来越多的中药走入国际市场

我国除长期实行中药品种保护制度以外，近年来，我国把“中医药国际化”放在了更加突出的位置。不过，目前中药国际化事业仍处于“初创”阶段。截至目前，我国有十几种中药品种曾向美国FDA进行过申报，复方丹参滴丸是第一个完成三期临床试验的复方中药。随着中药定性和定量的进程不断加快，未来将有越来越多的中药走入国际市场。

Part 6.2 医药研发面临诸多挑战

Challenges in Pharmaceutical R&D

药企转型可能陷入恶性怪圈，行业内竞争日趋激烈，人力成本上涨将成为影响企业盈利水平的因素

◆ 一、我国制药企业长期以仿制药为主，向创新药研发转型过程中，可能陷入“投入不足，抗风险能力低，最终效益不高，难以高投入”的恶性怪圈。

中国正处于仿制药战略向创新药战略的转变期早期阶段，国内大型药企因具备长期稳定的业务体系和研发管线，转型势必动作较慢，尤其以专利药为主的创新药研发需要具备强大的研发团队、长期的高成本投入，以及风险分解和保障体系，优化管理流程，准确预测和控制开发和制造成本。具备上述条件并非一日之功，药企转型过程中可能陷入上述恶性怪圈，需要警惕。

◆ 二、国内外市场竞争不断加剧：亚太地区及拉丁美洲等新兴医药市场国家加大医药研发投入，国内涌现大批新兴企业

近年来，国内涌现出大量合资医药企业，并且进入中国医药行业的外资企业数量不断增加，医药市场竞争不断加剧。亚太地区及拉丁美洲等新兴医药市场国家也在持续加大医药研发投入。国内药企需认识并把握专利药赋予药品更大的溢价能力，未来将给企业带来高回报。例如吉列德公司2016 年年报披露的专利创新药Harvoni当年的销售额已近91亿美元，成为全球小分子药物中销售额最高的药品，为企业带来了巨额利润。

亿欧智库：全球医药产品市场增长情况（10亿美元）

地区	2013年 销售额	2009-2013年 复合年增长率	2018年 销售额	2014-2018年 复合年增长率
全球	989.3	5.2%	1,280-1,310	4-7%
发达国家	623.6	3.1%	766-796	3-6%
其中：美国	340.0	3.6%	450-480	5-8%
欧洲五国	156.3	2.2%	157-185	1-4%
日本	94.1	3.2%	94-120	1-4%
新兴市场国家	242.9	13.6%	358-388	8-11%
其中：中国	97.7	19.0%	155-185	10-13%
巴西	30.6	15.2%	36-46	9-12%
俄罗斯	17.7	12.8%	20-30	7-10%
印度	14.1	14.9%	21-31	9-12%
其他	82.8	8.1%	95-125	5-8%

来源：IMS Health

亿欧（www.iyiou.com）

注：欧洲五国是指德国、法国、意大利、西班牙和英国，新兴市场国家指2014-2018年间年增长在10亿美元以上且人均国内生产总值低于25,000美元的国家，其他包括阿尔及利亚、阿根廷、埃及、印度尼西亚、波兰、南非、土耳其等

人力成本持续上涨压力较大，本土CRO企业面临较高的客户壁垒，CRO和CMO企业品牌建设需长期积淀

◆ 三、药企面临人力成本持续上涨的压力，无法科学合理地控制人员成本，将可能影响企业的盈利水平

医药研发属于人才密集型行业，人才是研发成败的关键生产要素。随着企业自身业务规模的不断扩大，企业的人员规模、人员薪酬和福利成本也将持续提高。随着医药产业的发展，医药研发行业对于高端研发人员的需求将呈现逐年增加的状态，且该等高端研发人员的平均薪酬水平亦随行业发展而显著增加（尤其是最近的创新药研发相关鼓励政策）。如果企业不能合理科学有效地控制人员成本，以匹配公司的业务增长需要，则人员成本未来大幅增长将可能对企业的盈利水平和经营成果产生一定程度的影响。

◆ 四、外资或合资CRO企业占据国内主要市场，本土新CRO企业将面临较高的客户壁垒

由于医药研发服务对专业性要求高，医药企业在为其新药寻找医药研发服务企业时非常谨慎，对新供应商的考察期普遍较长，且通常会选择在该行业内拥有较为丰富研发、开发经验的公司，以便于借助其现有成熟的行业经验提高自身新药研发的效率。目前国内CRO企业以外资或合资企业为主，本土新创立的CRO企业实力相对较弱。这些CRO企业需要接受长时间的持续考核，方能获得药企客户的信任并成为其核心供应商。一旦确定合作关系后，药企客户不会轻易更换供应商，以保证研发服务及原材料供应的稳定性，从而确保服务及成品质量。

◆ 五、CRO、CMO企业品牌建设需长期积淀，难以通过广告等常规营销手段在短期内进行市场推广

CRO和CMO企业的客户大多为药企或科研单位等，通常难以通过广告等常规营销手段在短期内进行市场推广，需要企业长期通过高品质的服务和成功的项目案例逐步建立起市场声誉。同时，具有丰富行业经验的医药研发服务企业可以大幅度减少研发过程中由于操作不规范或缺乏经验引起的失败风险，在业界有较高的品牌保证，最大程度保护客户的利益。因此，医药研发服务企业的品牌效应在维持和扩大市场份额方面具有不可忽视的作用。

Part 7. 附录

Appendix

附录：团队介绍

◆ 报告撰写团队：

此次报告主要参与成员有：

- ✓ 报告撰写：尚鞅
- ✓ 报告指导：由天宇、张帆
- ✓ 其他支持：张兆龙

◆ 亿欧智库介绍：

- 亿欧智库是亿欧公司旗下专业的研究与咨询业务部门。
- 智库专注于以人工智能、大数据、移动互联网为代表的前瞻性科技研究；以及前瞻性科技与不同领域传统产业结合、实现产业升级的研究，涉及行业包括汽车、金融、家居、医疗、教育、消费品、安防等等；智库将力求基于对科技的深入理解和对行业的深刻洞察，输出具有影响力和专业度的行业研究报告、提供具有针对性的企业定制化研究和咨询服务。
- 智库团队成员来自于知名研究公司、大集团战略研究部、科技媒体等，是一支具有深度思考分析能力、专业的领域知识、丰富行业人脉资源的优秀分析师团队。

本报告所采用的数据均来自合规渠道，分析逻辑基于智库的专业理解，清晰准确地反映了作者的研究观点。本报告仅在相关法律许可的情况下发放，并仅为提供信息而发放，概不构成任何广告。在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见均不构成对任何人的投资建议。本报告的信息来源于已公开的资料，亿欧智库对该等信息的准确性、完整性或可靠性作尽可能的追求但不作任何保证。本报告所载的资料、意见及推测仅反映亿欧智库于发布本报告当日之前的判断，在不同时期，亿欧智库可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。亿欧智库不保证本报告所含信息保持在最新状态。同时，亿欧智库对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，读者可自行关注相应的更新或修改。



亿欧·智库

网址：www.iyiou.com/intelligence

邮箱：zk@iyiou.com

电话：010-57293241

地址：北京市朝阳区霞光里9号中电发展大厦B座2层