

醫學信息

MEDICAL INFORMATION

2021 年第 4 期

(总第 582 期)

卷首语 本期关注药物创新研发及药物利用，了解全球创新药的市场竞争和研发格局以及中国创新药的发展现状和环境，探讨我国创新药所面临的机遇、挑战及未来的发展趋势；梳理研究药物创新产出影响因素的有关文献，厘清影响药物创新产出的因素，以提升我国药物创新激励政策的针对性；介绍药物利用研究常用的计量指标及其应用，以便更好地分析药物利用情况；梳理日本研发扶持、注册审评审批、知识产权以及药品定价等方面的创新药物研发激励政策，为完善我国创新药物研发激励政策提供参考。



上海市卫生健康发展研究中心
(上海市医学科学技术情报研究所)

醫 學 信 息

MEDICAL INFORMATION

1976 年创刊

2021 年第 4 期 (总第 582 期)

2021 年 8 月 28 日

主 管

上海市卫生健康委员会

主 办

上海市卫生和健康发展
研究中心 (上海市医学
科学技术情报研究所)

编辑出版

《医学信息》编辑部

上海市建国西路 602 号

邮编: 200031

电话: 021-33262063

021-33262061

传真: 021-33262049

E-mail:

medinfo@shdrc.org

网 址:

www.shdrc.org

刊 名 题 字: 王道民

主 编: 邬惊雷

衣承东

常务副主编: 高 红

副 主 编: 王剑萍

黄玉捷

编辑部主任: 信虹云

编 辑: 王 瑾

张诗文

吴延梅

目 次

实践与思考

中国创新药的现状与未来

..... 杨山石 陈珉惺 金春林 (1)

药物创新产出影响因素研究综述

..... 陈磊 时洪洋 (14)

药物利用研究常用计量指标及应用

..... 胡晓静 林海 丁媛媛, 等 (20)

他山之石

日本创新药物研发激励政策及对我国的启示

..... 颜建周 朱佳文 陈燕芸, 等 (25)

科教动态

面向人民健康 共议科学监管 (34)

中国迎来“创新药黄金 10 年”? (38)

信息速递

《药品临床综合评价管理指南 (2021 年版试行)》重磅来袭

..... (41)

2020 年以来国内外批准的原创新药盘点 (42)

《实践与思考》

中国创新药的现状与未来

杨山石 陈珉惺 金春林

上海市卫生和健康发展研究中心 (上海市医学科学技术情报研究所), 200031

近年来, 药品集中采购、新药审批加速等一系列政策环境的优化, 使得中国医药行业呈现出三大发展趋势。一是医药创新日趋重要。医药是国民必需品, 随着全球靶向免疫疗法明显上升, 肿瘤药研发管线后期项目快速增长, 龙头企业研发支出呈现稳健增长, 创新药企业将提速发展。二是原料药需求快速增长。药品市场规模的不断扩张促使全球仿制药的原料药需求快速增加, 药品专利的大规模到期为中国医药市场提供了巨大的发展机遇。三是资本撬动医药行业增长。资本通过并购交易拓展研发管线, 实现规模扩张; 近几年全球药企并购稳步增长, 虽有衰减, 但资本对医药行业的热潮不曾褪去。

当前, 虽然我国与全球创新药领域领先国家差距明显, 但随着医药卫生体制改革的推进、政策环境的优化以及企业创新意识的提升, 我国创新药已在全球创新药市场中崭露锋芒, 但同时仍存在诸多短板和不足。本文通过多个维度分析全球创新药格局、我国创新药发展现状和环境, 以期政府机构的监督管理和中国药企的创新研发提供参考。

1 全球创新药格局

1.1 全球医药科技创新前沿和研究热点

随着全球新一轮科技革命和产业变革加速发展, 世界各国纷纷优化本国生物医药科技领域战略布局, 推动生物医药领域前沿颠覆性技术的更多产生和突破, 同时也为药物研发带来了更强劲的助推器。目前生物医药科技的前沿技术主要集中在以下 8 个方面: 精确医学和个性化药物开发; 基因编辑技术; 肿瘤免疫疗法; CAR-T 细胞治疗技术; 生物大数据和人工智能; 再生医学与干细胞技术; 抗体偶联药物开发; 新药研发的新策略、新技术。

1.2 药品市场竞争格局

1.2.1 药品支出变化趋势及区域分布

近年来, 全球医药行业市场规模逐年增长, 但增长速度趋于缓慢。根据艾昆纬医药咨询公司人类数据科学研究所发布的《2019 年全球药物使用情况和 2023 年展望: 预测和关注领域》报告显示, 2019 年全球药品支出已超 1.2 万亿美元, 预计到 2023 年可达 1.5 万亿美元 (图 1)。总体来看, 全球药品支出和增长速度逐渐放缓。

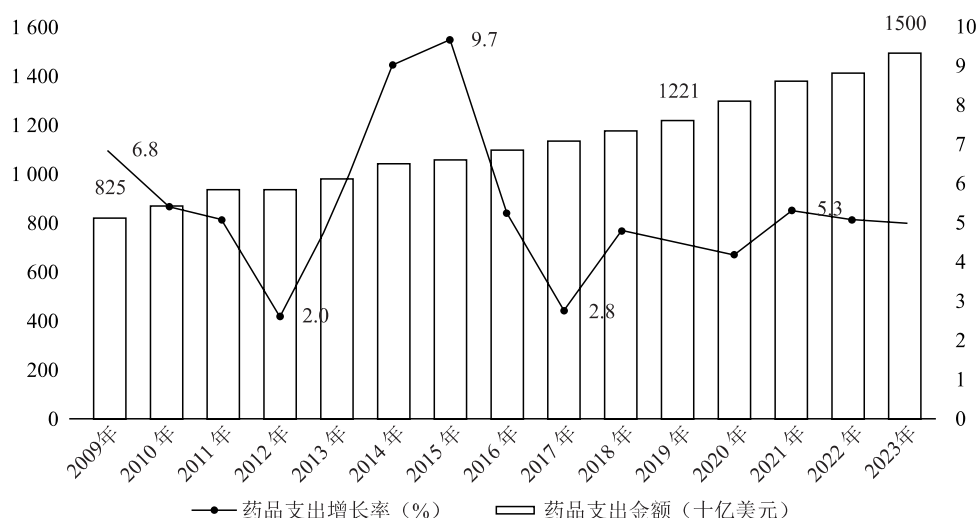


图1 2009—2023年全球药品支出及增长情况

当前，美国仍是全球药品支出持续增长的驱动力，遥遥领先于其他地区。中国作为全球医药行业的新兴市场，医药保健的可及性增长驱动药物使用变化，促使更多创新药的上市，给予患者更多的药物选择，药品支出加快增长，2020年已超过日本成为亚洲第一大药品支出国家，但仍与美国存在巨大差距（图2）。本文药品支出的分析是基于艾昆纬医药咨询公司药品支出审计中报告的价格，通常以批发商向其客户（包括药店和医院）收取的发票价格报告为准。同时将经审计的药品支出数据与上市公司报告的扣除折扣后的销售额进行比较，并对未来的发票外折扣和回扣以及制造商净收入进行估计。

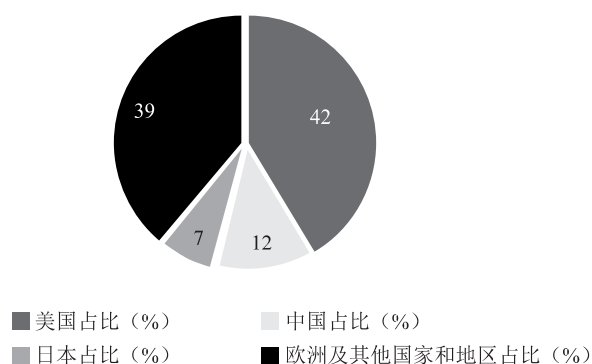


图2 2020年全球药品支出区域分布

1.2.2 药企 TOP50 在各国分布

由美国《制药经理人》（《*Pharmaceutical Executive*》）杂志依据各企业上一年度处方药全球销售收入选出的2021年全球药企50强中，美国和日本的企业数量领先，两国合计占据近半壁江山，中国与德国并列第三，但与美国和日本存在较大差距。此榜单入围门槛在4年里已从22亿美元连年提升至28亿美元，侧面反映出制药企业的快速增长。经过多年的发展，以中国为代表的新兴市场开始初露锋芒，此次榜单中中国

已有 5 家企业入围, 即云南白药集团股份有限公司、江苏恒瑞医药股份有限公司、中国生物制药有限公司、上海医药集团股份有限公司和石药控股集团有限公司, 但总体排名靠后。创新能力的提升是制药企业增强自身竞争力的主要手段, 而研发投入则是衡量医药企业创新力的重要指标。据统计, 入围的 50 家药企中只有 8 家企业研发费用增长超过 20%, 即美国百健公司、江苏恒瑞医药股份有限公司、亚力兄制药公司、优时比制药公司、勃林格殷格翰医药公司、日本远藤工业株式会社、住友日本制药株式会社和中国生物制药有限公司。

1.3 医药创新研发格局

1.3.1 医药创新主要国家分布

当前, 中国正处于从医药制造大国向医药创新强国迈进的重要历史节点。据知名咨询分析机构麦肯锡咨询公司 2016 年的分析, 全球医药创新研发水平有 3 个梯队。第一梯队是美国, 对全球医药研发贡献约 50%; 第二梯队是日本、英国、德国、瑞士等国, 每个国家对全球医药研发贡献在 5%~12% 之间; 中国和韩国、以色列、印度等国处在第三梯队, 每个国家对全球医药研发贡献在 1%~5% 之间。然而, 从 2018 年开始, 中国对全球医药研发的贡献上升到 4%~8%, 成功晋升全球第二梯队。直至 2020 年中国创新药在研品数量全球贡献率已接近 14% (图 3), 充分表明中国已经成为全球医药创新的重要阵地。

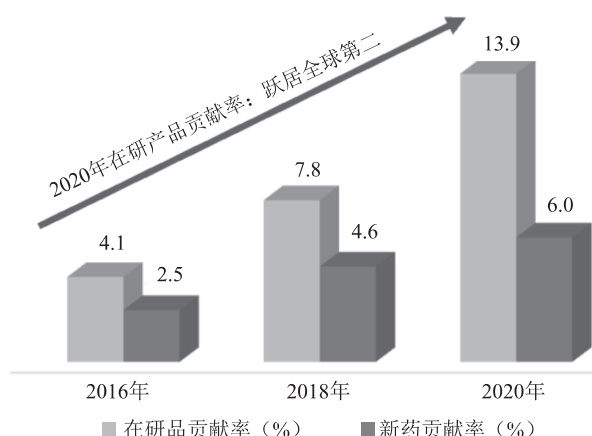


图 3 2016—2020 年中国研发贡献情况

中国从过去第三梯队的“跟跑”, 到现今第二梯队“并跑”, 向未来第一梯队的“领跑”进发。但同时中国创新药物研发存在明显短板, 创新质量有待提升, 未来需要通过更深层次改革、更高水平开放及国际合作实现更高质量发展, 推进人类健康共同体的建立。

2020 年尽管受新型冠状病毒肺炎疫情影响, 全球仍有 70 余个新药被首次批准上市, 创下历史新高, 将解决多种疾病无药可治的问题, 也将为一些适应证提供全新的治疗选择。2020 年由美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准的新药数量仅次于 2018 年, 其中在 53 个新分子实体或新生物制品中, 40 个为全球范围内首次批准, 成为全球第一大创新药市场。同年欧洲药品管理局 (European

Medicines Agency, EMA) 6 个全球首次批准产品, 日本药品和医疗器械管理局 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) 13 个全球首次批准产品, 成为全球创新药的两大主要市场。全球资本市场异常活跃, 生物科技公司成了新技术、新概念的主力军, 传统制药巨头占比越来越低。在除美国、欧洲和日本外的其他地区, 治疗起点低的罕见病用药、有机会提前批准的抗肿瘤药成为立项的首选。随着核酸递送技术、人工智能辅助药物设计技术和现代药物表型筛选技术的不断成熟, 创新药研发的瓶颈有望被打破, 在成功率显著提升的同时, 成本大幅下降, 获批新药的数量也会随之增加。

1.3.2 全球医药创新目标区域 (专利市场布局)

(1) 技术创新目标区域集中

七大受理局专利量之和占全球专利总量的比例超过 75%, 排名前七位的受理局分别为中国、美国、日本、澳大利亚、德国、加拿大、韩国知识产权局。以中国为代表的新兴市场快速发展, 目前中国已超过美国、日本成为全球最大技术创新目标区域。而美国拥有众多全球知名的药企及医疗器械企业, 优先在本土专利布局, 成为全球第二大技术目标区域。

(2) 细分领域技术创新目标区域不尽相同

其一, 在化学药、生物药领域, 美国全球第一, 中国仅次于美国; 其二, 在中药领域, 目前中国全球第一, 已积累中药专利 27 万余件。随着中药国际影响力提升, 国外陆续布局中药专利, 以美国、日本、韩国为代表。其三, 在医疗器械领域, 以中国为代表的新兴市场在全球最具潜力, 美国、日本、欧洲等发达国家/地区的产业发展时间早, 市场规模大。

1.3.3 全球医药创新来源区域 (专利权利归属)

美国为最大的技术创新来源国, 拥有众多国际知名的药企及医疗器械企业, 处于全球第一梯队; 中国为全球第二大技术来源区域, 但专利量远少于美国; 日本处于第三梯队, 德国处于第四梯队, 瑞士、韩国、法国、英国处于第五梯队。

截至 2019 年 9 月 5 日, 在细分领域, 美国和中国表现最为突出。在化学药、生物药和医疗器械领域, 美国为全球技术创新最主要来源地, 其次为中国; 在中药领域, 中国具有深厚的技术基础和人才优势, 为全球最大中药专利来源区域, 其他国家/地区仅有少量专利。

2 中国创新药发展情况

2.1 政策环境

2.1.1 带量采购: 已完成五批六轮

药品带量采购在经过了国家五批六轮的洗礼, 正变得愈发具有靶向性和针对性,

仿制药药品价格被大大挤压,这就要求国内医药企业必须寻求创新,通过转向原研药来获得持续发展,从而推动创新市场的发展。

2018 年 11 月,《国家组织药品集中采购试点方案》和《4+7 城市药品集中采购文件》发布。

2019 年 1 月,《国家组织药品集中采购和使用试点方案》(国办发〔2019〕2 号)颁布。2019 年 2 月,“4+7”试点开始执行。同年 9 月,《关于国家组织药品集中采购和使用试点扩大区域范围的实施意见》(医保发〔2019〕56 号)发布;同年 11 月,《关于以药品集中采购和使用为突破口进一步深化医药卫生体制改革的若干政策措施的通知》(国医改发〔2019〕3 号)正式颁布;同年 12 月,“4+7”扩围方案开始执行,带量采购实现全面落地。

2020 年 2 月,《国家医疗保障局关于印发 2020 年医疗保障工作要点的通知》(医保发〔2020〕4 号)发布;2020 年 4 月,《中共中央国务院关于深化医疗保障制度改革的意见》和《招采司 2020 年工作计划》发布,同时药品带量采购第二批正式执行。2020 年 11 月,药品带量采购第三批正式执行。

2021 年 1 月,《关于推动药品集中带量采购工作常态化制度化开展的意见》(国办发〔2021〕2 号)发布;同年 4 月,《关于报送第五批国家组织药品集中采购品种范围相关采购数据的通知》发布;一个月后药品带量采购第四批正式执行;2021 年 6 月,药品带量采购第五批正式执行。

2.1.2 “重大新药创制”科技重大专项(2008—2020 年)

中国正处于从仿制医药大国向创制医药强国转变的重要阶段,总体目标包括以下四点:目标一,投入数百亿人民币支持新药创新;目标二,针对恶性肿瘤等 10 类(种)重大疾病等研制疗效好、副作用小、价格便宜的药品,为人民提供安全、有效、方便、价廉的医疗卫生服务,基本满足人民日益增长的健康和医疗需求;目标三,提高我国自主创制药物的研发与产业化能力,构筑国家药物创新技术体系;目标四,保障人民健康和促进生物医药战略新兴产业发展。

2.1.3 三医联动:鼓励药品自主创新的政策叠加

2015 年以来,医药行业自上而下推行新一轮系统化的监管改革和政策改革,统筹推进医疗、医疗保险(以下简称“医保”)、医药“三医联动”改革,深化和完善医药卫生体制改革顶层设计,充分发挥三医联动的政策叠加效应。2015 年 1 月,国务院发布《中国制造 2025》(国发〔2015〕28 号)行动纲领,首次将生物医药产业提升到支柱性产业的高度。2015 年 8 月,国务院发布《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(国发〔2015〕44 号),要求加快药品审评速度、提高审评标准和质量、推进仿制药一致性评价、严肃查处注册申请弄虚作假、开展药品上市许可持有人制度试点。2017 年 6 月,国家食品药品监督管理总局(China Food and Drug Administration, CFDA)成为国际人用药品注册技术协调会(International Council for Harmonization, ICH)正式成员,接轨国际,助力药品审评审批制度改革,推动药物研发创新。2017

年 10 月, 中共中央办公厅、国务院办公厅发布《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》(厅字〔2017〕42 号)。2019 年 6 月 12 日, 十三届全国人大常委会颁布《疫苗管理法》、《药品管理法》, 支持以临床价值为导向的药物创新, 鼓励罕见病新药研制。2020 年 1 月, 新版《药品注册管理办法》(国家市场监督管理总局令第 27 号) 颁布, 明确规定建立药品加快上市注册制度, 支持以临床价值为导向的药物创新。2020 年 3 月, 《中共中央、国务院关于深化医疗保障制度改革的意见》发布。2020 年 10 月, 《中华人民共和国专利法》颁布, 明确药品专利纠纷早期解决机制和专利期补偿的相关规定。2021 年 7 月, 国家药品监督管理局、知识产权局发布《药品专利纠纷早期解决机制实施办法(试行)》(2021 年第 46 号), 将药品上市审批程序与专利纠纷解决程序相衔接。通过加快审评审批, 加速生物医药企业转型, 提速医保目录调整, 提升患者支付力和药物可及性, 最终提升中国医药行业在国民经济中的地位。

2.1.4 国家医保药品目录谈判常态化: 有进有出, 腾笼换鸟

2009 年, 《中共中央国务院关于深化医药卫生体制改革的意见》中首次提出药品谈判机制; 2015 年, 国务院办公厅下发《关于公立医院药品集中采购工作的指导意见》(国办发〔2015〕7 号), 提出对部分专利药品、独家生产药品, 建立公开透明、多方参与的价格谈判机制; 2015 年 11 月, 启动首次国家药品谈判, 目前国家层面共启动了五批, 覆盖癌症、罕见病、慢性疾病等多个重大疾病领域(表 1)。

表1 2016—2020年国家医保药品目录谈判的基本情况

分类	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年	2020 年
组织单位	原国家卫生和计划生育委员会	国家人力资源社会保障部	国家医疗保障局	国家医疗保障局	国家医疗保障局
入围种数	3	36	17	97	119
平均降幅 (%)	58.7	44	56.7	60.7	50.6
涉及领域	抗病毒、抗肿瘤	抗肿瘤、心血管病、12 种实体肿瘤药、精神病、抗感染、5 种血液肿瘤药、糖尿病等		抗肿瘤、罕见病用药、糖尿病、乙肝、类风湿性关节炎、儿童用药等	抗肿瘤、罕见病、肝炎、糖尿病、风湿免疫、心脑血管、消化等

2000 年第一版《国家基本医疗保险药品目录》(以下简称“医保目录”) 诞生, 2004 年第一次修订, 2009 年第二次调整, 再之后长达 8 年时间没有调整, 显著影响药品可及性和基金使用效率。2017 年 4 月, 国家人力资源社会保障部发布了《关于公开征求建立完善基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录动态调整机制有关意见建议的通知》, 明确将逐步建立完善基本医疗保险用药范围动态调整机制, 不到三年, 医保目录再次调整。从 2020 年目录调整开始, 拟每年对医保用药目录进行更新。2017 年药品获批到进医保的时间中位数为 13 年, 而 2020 年缩短至两年。医保目录开启动态调整崭新序章, 有助于目录及时更新换代(表 2)。

表 2 2000—2020 年国家医保目录药品数量调整数据

分类	医保目录 药品总数	西药数	中药数	比上一版净增数	截至谈判当年年 底的协议期内国 谈药品总数
2000 年常规	1535	913	622	—	—
2004 年常规	1897	1027	870	362	—
2009 年常规	2172	1140	1032	275	—
2017 年常规	2535	1297	1238	363	—
2017 年谈判后	2571	1328	1243	36	3
2018 年谈判后	2588	1345	1243	17	36
2019 年常规	2643	1322	1321	55	53
2019 年谈判后	2709	1370	1339	66	114
2020 年常规	2800	1426	1374	91	221

医保目录的总体调整原则以保基本、提质为主，增量为辅。通过“有进有出，去芜存菁”来调整和优化药品结构，腾出辅助用药等空间，医保将有更多空间用于支付创新药和优质仿制药。

2.2 发展现状

2.2.1 中国药企销售额及研发投入

截至 2020 年年末，全国有效期内药品生产企业许可证有 7690 个（含中药饮片、医用气体等），原料药和制剂企业有 4460 家，整体处于小、散、乱的状态。据药智网统计，截至 2021 年 4 月 20 日，国内上市医药企业研发投入费用过亿的有 112 家。2020 年，百济神州生物科技有限公司研发投入 83 亿人民币，是当年中国企业研发投入最高的，为三大医药企业（罗氏集团、默克集团、强生公司）的十分之一；江苏恒瑞医药股份有限公司、上海复星医药（集团）股份有限公司研发投入超 40 亿元，分别为 49.89 亿元、40.03 亿元。13 家企业研发投入超 10 亿元，40 余家企业研发投入占营收比重超过 10%。超过 85% 的企业研发投入呈增长趋势，康希诺生物股份公司、云顶新耀医药科技有限公司、上海德琪医药科技有限公司、厦门特宝生物工程股份有限公司、上海君实生物医药科技股份有限公司、苏州康宁杰瑞生物科技有限公司、深圳微芯生物科技股份有限公司 7 家企业研发投入 / 支出或研发费用增长率超过 70%，前四位的研发投入费用更是成倍增长。

2.2.2 创新药申请审评审批现状

在创新药完成临床研究后，企业便可以提交新药上市申请（new drug application, NDA），而 NDA 的获批意味着创新药可以成功上市。因此，加速符合特定条件的药品上市，拉长上市销售周期，对于创新药研发企业来说尤为重要。自 2018 年 3 月国家药品监督管理局（National Medical Products Administration, NMPA）成立以来，一直在寻求各种措施来加快全球新药进入中国的速度。2020 年出台的《药品注册管理办法》中

明确定义了四个审评加速通道——突破性治疗药物、附条件批准、优先审评审批及特别审批程序，为创新药的上市审批提供了更加细化的快速通道。2017—2020 年中国药品审评完成及通过情况主要包括三大方面。其一，2020 年新药临床试验（investigational new drug, IND）完成审评数、审评通过数均大幅增长；其二，NDA 完成审评数近年来较为稳定，而审评通过数于 2020 年明显增长；其三，仿制药上市申请（abbreviated new drug application, ANDA）完成审评数近年大幅下降后趋于稳定，审评通过数浮动较大（图 4~ 图 6）。

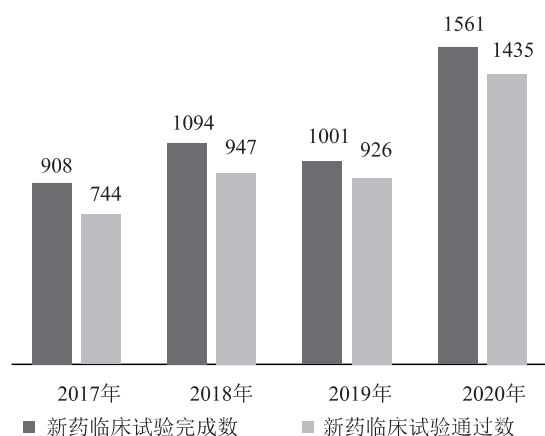


图 4 2017—2020年中国新药临床试验审评完成及通过情况

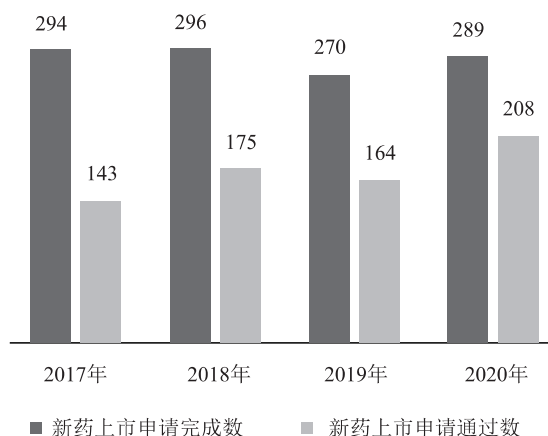


图 5 2017—2020年中国新药上市申请审评完成及通过情况

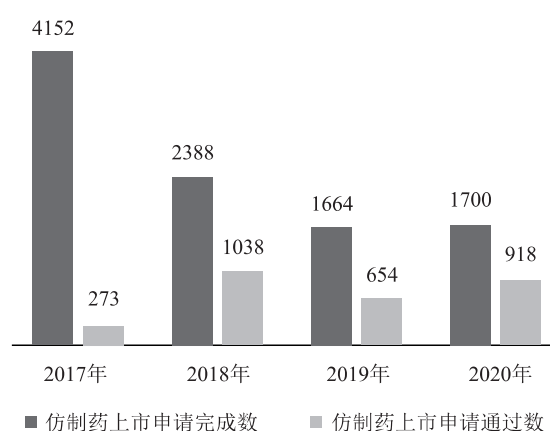


图 6 2017—2020年中国仿制药上市申请审评完成及通过情况

2.3 国际化进程加速

随着国内创新药研发的政策环境的改善,国内药企不断加大创新药的布局,欧美医药企业纷纷调整在华发展策略,试图通过与国内药企合作进入中国市场。对于药企来说,创新研发是其持续发展的源动力,在研产品数量则是其研发能力的具体表现。通过分析 2011—2020 年本土药企引进的不同在研阶段的产品数量发现(图 7),中国药企海外许可引进(License-in)数量大幅增长,其中处于临床前和上市阶段的在研产品数量较高,说明本土药企的创新研发意识不断增强,研发能力不断提升。授权合作模式推动了中国药企走向全球市场,与此同时,中国药企的海外许可引出(License-out)的产品数量也快速上升(图 8)。

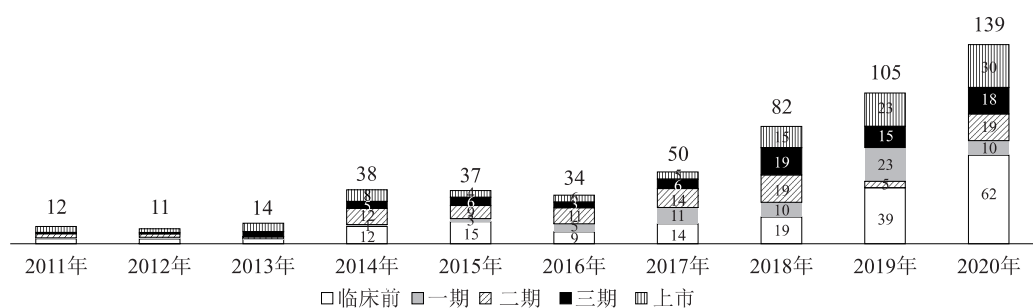


图 7 2011—2020年中国本土药企引进的不同在研阶段的产品数量

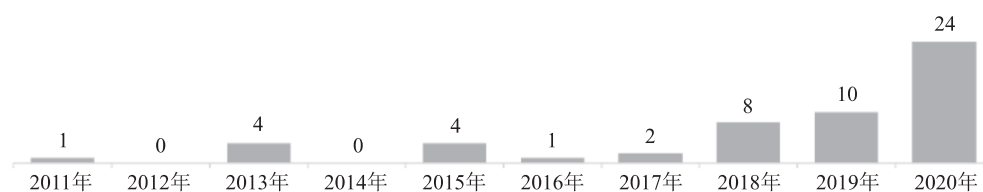


图 8 2011—2020年中国本土药企授权走出去的产品数量

中国创新药企一方面不断加速国内研发上市,另一方面也力拓海外市场。据统计,中国企业在海外的临床试验数量逐年增长,其中中国药企在美国开展的临床数量所占比重呈现曲折上升的趋势(图 9)。

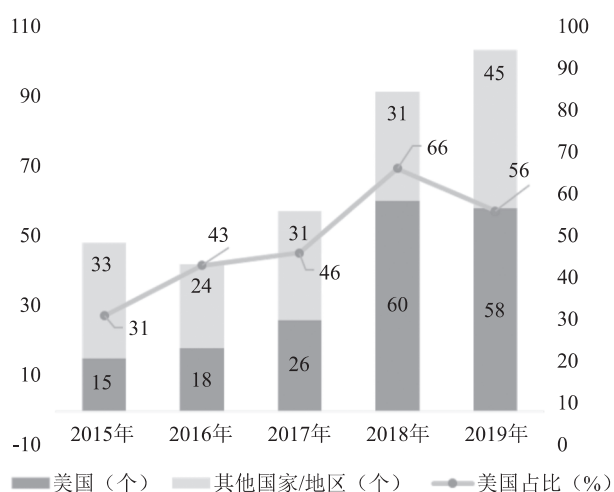


图9 2015—2019年中国企业在不同国家/地区开展海外临床试验的数量

同时，中国药企获得FDA特殊通道资格的产品自2019年起快速增加（图10），2016—2020年间，孤儿药获批数量快速增长，突破性疗法和快速通道获批数量实现零的突破。2019年8月，百济神州生物科技有限公司自主研发的泽布替尼被授予优先审评资格，这是FDA历史上批准的第一个中国本土研发的新药，标志着本土研发的创新程度和质量开始受到国际社会的认可。2019年12月20日马来酸左旋氨氯地平片（玄宁，Conjupri）在美国获批上市，是第一个中国先批准而美国后批准的新药。上述成就标志着世界医药创新竞争格局的转变，中国药企带着创新药“走出去”。

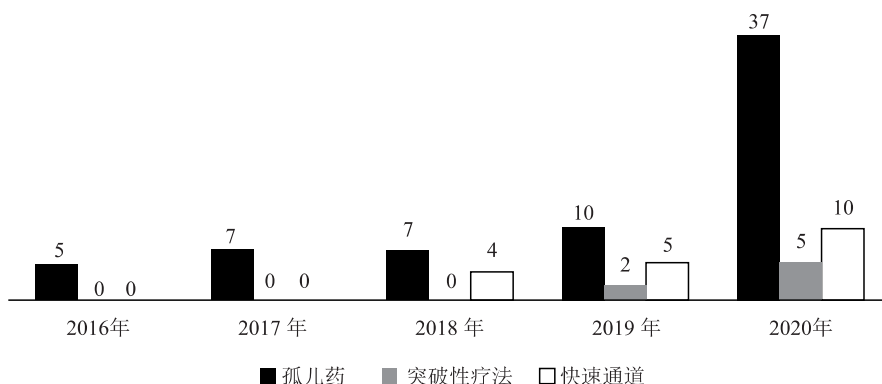


图10 2016—2020年中国药企获得美国食品药品监督管理局特殊通道资格的产品数量

3 中国创新药发展策略

3.1 关于中国创新药的思考

3.1.1 机遇

我国要想实现从医药仿制大国到医药创制强国的转变，创新是必经之路。过去我国药企因药物研发需面临高投入、周期长以及回报不确定性等问题而走向药物仿制。如今随着全球医药竞争的不断加剧，仿制药的生存空间愈发狭小，药物创新才是中国

药企提升自身竞争力的唯一途径。国家对医药创新的高度重视,带来了政策环境的不断优化,中国企业创新药研发迎来了前所未有的发展机遇。

庞大的市场需求源于中国进入中度老龄化阶段,慢性非传染性疾病发生率持续走高,创新药需求加大,并且中国在 2019 年成为全球第二大医药消费市场,有巨大的未来市场需求。高端人才红利包括海归高端人才政策的落实,大量海归人员归国创业,国内高校培养大量高学历人才。医保扩容和支付能力的提升与相关政策接连出台相关,使药品纳入医保支付的进程加速,快速放量有望实现。配套融资市场的建立有利于国内科创板市场的开放、香港交易所对生物医药创新产业设置绿色通道,同时大量尚未盈利的生物医药科技公司快速登入资本市场,解决企业资金问题。创新药审批制度改革激发了国产创新药研发积极性,缩短创新药研发进程,推动国内创新药市场的扩大和繁荣。中国创新药的市场空间被仿制药大大压缩,与美国、日本相比,国内仿制药在处方量和销售额方面还有近 20% 的压缩空间。在过去五年里,中国上市 200 个新药,其中约 80% 的新药来自跨国创新药企,通过医保目录的谈判降价提升药品的可及性,让创新药品惠及更多的患者。

3.1.2 面临的挑战

随着新药研发难度的不断增加,中国创新药在迎来机遇的同时,也将面临巨大的挑战。一是原始创新环节有待加强。国内生命科学和生物医药领域基础研究薄弱,原始创新知识供给与转化不足,并且新药专项对早期基础研究支持力度不够。二是技术链条瓶颈亟待解决。关键试剂、仪器与装备依赖进口,存在断供风险;药物开发数据严重依赖国外资源,技术和资源储备不足;自主创新能力不足,风险防范意识不够。三是创新政策环境有待优化。药物创新仍受遗传资源审批、伦理审查等制约;进入医保和招标采购等政策尚未落地;临床试验激励机制缺乏,临床试验能力和质量有待提高。四是创新体系作用有待发挥。部分平台的技术服务和开放共享作用尚未充分发挥,同时协同创新的体制机制尚不健全。五是新药研发质量有待提高。国家药品监督管理局药品审评中心发布《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》,明确规定以为患者提供更优的治疗选择为最高目标;淘汰同质化 me-too 产品;遴选高质量首创新药模式的药物。六是临床资源丰富,临床试验不足。临床试验数目远远少于欧盟和美国,与我国临床资源丰富程度不能完全匹配;由于人口众多,中国“每百万人口临床试验数”指标处于较低水平。七是同质创新、跟跑现象比较多,颠覆性原创不足。国内企业多聚焦于相对成熟的“热门”靶点,首创靶点数量不多,同质化竞争严重;国内靶点研发过于集中,造成赛道严重拥堵。八是经费投资落后,领军人才稀缺。资金投入分布阶段不合理,基础研究投入力度有待加强;中国生物医学科研人员的基数已较为壮大,但领军人才和团队缺失严重。九是医药专利转化不足。中国专利产出数量较大,但专利转化产出不足,实现产品化和商业化的科技成果比率较低。

3.2 发展策略

3.2.1 总体目标 (2021—2035 年)

第一,我国新药创新能力进入世界第一梯队;第二,形成结构完备、运行高效的国家新药创新体系;第三,产生一批引领全球的原创性创新产品;第四,形成一批处于国际前列的大型医药企业;第五,自主研发药物完全满足我国人民健康需要;第六,推动生物医药成为国家支柱型产业,出口大幅提升。

3.2.2 研发布局 (2021—2035 年)

在研究内容方面,要从传统的化学药、生物药和中药,向新型药物(基因治疗、干细胞、细胞免疫治疗等)和个性化用药(药物和相关诊断产品)拓展。

在支持重心和方式方面,首先要瞄准世界生物技术的发展前沿,聚焦新品种及其相关生物技术,全链条整体布局,强化基础研究和原始创新;其次要强化以科研院所和高校为主的源头创新、以企业为主的技术创新、上中下游紧密结合的网格化创新体系,加快成果转移转化。

在政府科技和管理部门方面,要从项目管理向创新服务、政策保障方向转变。

3.2.3 发展方向

(1) 医药服务外包行业兴起

药品上市许可制度的出台推动了医药服务外包行业的兴起,从而解决了研发实力不足、研发周期漫长、研发投入巨大、研发失败风险高等问题。按照参与环节划分,可分为以下三种医药服务外包组织。一是合同研究组织(contract research organization, CRO)。可以分为临床前 CRO 和临床阶段 CRO,这类组织接受医药公司委托进行部分或全部医学研究。二是合同生产组织(contract manufacture organization, CMO)。该类组织接受制药公司委托,为其提供生产工艺的开发和改进服务以及临床试验药物和商业化销售药物所需原料药、中间体以及制剂的生产供应服务。三是合同销售组织(contract sales organization, CSO),目前国内纯粹主营 CSO 的企业还比较少,此类组织通过与药品生产企业签订药品销售合同取得销售权。

(2) 首创新药模式将是新药研发的重要途径

当前国内创新药的研发路径主要有两种,一种为首创新药模式,这种模式多选择国外成熟的、安全边际高、市场潜力大的靶点,方向为抗体免疫平台,主要包括单抗和双抗。然而在国内,具备这种模式的药企寥寥无几。另一种为快速追踪医药模式,这是国内创新药研究主要采用的模式。创新药研发靶点扎堆,弊端终将会由市场来自发调节,选择首创新药模式是摆脱未来竞争红海的明智选择,也是国内创新药企走向世界的重要基础。干细胞和再生医学、细胞治疗等前沿方向也将逐渐被越来越多的本土创新药企所选择。

(3) 直接面向患者的药房将成为下游分销的重要渠道

随着“医药分离”“两票制”和“零加成”医药改革措施的推出,未来医院处方外

流必将成为发展趋势。在这样的背景下，专注于销售高毛利专利药、新特药、自费药，并配备执业药师提供专业指导意见，通过专业化服务产生长期合作粘性的直接面向患者的（direct to patient, DTP）药房成为传统零售药店的进阶版以及创新药企的重要分销渠道。

与传统零售药店相比，DTP 药房模式打破了“流通药企 - 批发商 - 医院 - 患者”的传统产业链条，通过整个产业链需求，建立起连接流通药企、厂商、医院和患者的循环式产业链条，打通下游药品分销渠道，推动传统药房的转型和变革。对于流通药企而言，DTP 药房模式通过承接处方外流市场及药品流通、配送，精简了药企的销售链条，使其直接面向患者，并通过药房获得稳定客源。对于厂商而言，DTP 药房模式通过承接厂商和产品市场推广来为其提供增值服务，打开差异化通道，从而获得更多的市场份额及新利润空间。对于医院而言，DTP 药房模式通过患者导流和承接医院药方来缓解医院压力，提供处方药流出的通道，与此同时，医院需加强政策引导，控制药占比等。对于患者而言，DTP 药房模式使其拥有了处方药购买渠道的自主选择权，增加其购药便捷性。同时通过提供专业用药指导及个性化健康服务，从而提升用户体验以及提高患者的忠诚度。

药物创新产出影响因素研究综述

陈磊 时洪洋

江西中医药大学, 330004

随着全球医药经济的发展, 世界各国对药物创新的重视程度越来越高。但药物创新的难度也在逐步加大, 同时企业对药物创新的投入也越来越高。然而我国药物创新产出及激励机制水平较发达国家仍有一定差距。因此, 探讨影响我国药物创新产出的因素意义重大。本文梳理了有关药物创新产出影响因素研究的相关文献, 发现投入能力因素、创新能力因素、支撑能力因素以及政策支持因素是当前研究影响药物创新产出的热点。厘清影响药物创新产出的因素可以提升我国药物创新激励政策的针对性, 对促进我国制药行业发展具有重大意义。

1 引言

药物创新在医药产业发展中具有举足轻重的地位, 不仅让医药企业拥有具备核心竞争优势的创新产品, 而且为医药企业带来巨额的收益和丰厚的回报。但是, 在 2011—2020 年之间, 中国创新药上市数量为 73 个, 美国为 410 个, 全球共计 1030 个。十年间我国上市的创新药数量约占全球创新药数量的 7%, 医药市场活力仍集中在美国、日本等发达国家, 因此提高我国药物创新能力和产出至关重要。此外, 药物创新成果也为解决临床用药问题作出巨大贡献, 对满足人民日益增长的健康需求、实现人民群众对美好生活的向往起到了举足轻重的作用。

2 药物创新产出相关研究

药物创新是一项多投入多产出的长期系统活动, 药物创新产出相关研究一直是学术界关注的热点。学术界对于药物创新产出相关研究主要聚焦于实证分析研究和指标体系构建两个方面。在实证分析研究方面, 学者们大多以医药公司为研究对象, 分析投入与产出的关系 (王维刚等, 2007; 林宇佳, 2014; 余景亮, 2016)。在指标体系构建方面, 各学者利用不同方法探讨影响药物创新产出的因素并构建指标体系, 如谢丽云 (2014) 以基本要素投入、医药科技、市场需求、对外开放程度、产业发展环境五个因素为基础, 构建了影响我国医药制造业药物创新产出的 11 个评价指标体系。

目前,学者对医药制造业创新产出的实证分析研究和指标体系构建研究较为深入,在分析研究时主要是从投入能力因素、创新能力因素、支撑能力因素以及政策支持因素等方面来研究药物创新绩效。药物创新过程一般可分为发现阶段、临床前试验阶段、临床试验阶段和注册上市阶段,涉及企业、政府、医院、高校及科研机构等多个主体。因此,学术界在研究药物创新产出影响因素时,也主要是从投入能力因素、创新能力因素、支撑能力因素以及政策支持因素这四个方面来研究其对药物创新产出的影响。

2.1 投入能力因素对药物创新产出影响的研究

生产要素是企业进行各项生产经营活动的前提和基础,生产要素主要指资本投入和自然资源等要素,资本投入包括资金投入和人员投入。Connolly (1984) 等指出研究与发展 (research and development, R&D) 投入可以带来新产品和新技术,进而提高企业的创新能力和竞争力,增加企业收入和利润。对于医药行业来说,药物创新属于高投入、长周期的科技创新活动,对资金的需求更加强烈。医药行业的资金来源主要包括政府资金、企业资金以及 R&D 经费等。因此,学术界在研究企业药物创新资本投入因素时,主要以政府资金、企业资金、R&D 经费内部支出以及人员投入为研究对象。

2.1.1 政府资金因素

政府资金,一般指来自各级政府促进科技创新的资金投入。国内外学者对政府资金与研发产出关系的研究主要聚焦于政府资助和企业 R&D 投入之间的关系,对政府科技投入与企业 R&D 产出的关系研究较少。例如, Dominique Guellec (2003) 以经济合作与发展组织 17 个成员国为对象,认为政府直接对 R&D 的资助强度与企业研发投入和产出之间存在明显的“倒 U 型”关系,当政府对 R&D 的资助强度占企业研发费用的比重达到 10% 后,政府资助反而会减少企业 R&D 产出; Nola Hewitt-Dundas (2010) 等认为,政府资助促进了企业研发活动的进行和重大新产品的开发; 李平 (2010) 等则认为政府资助对企业 R&D 产出的贡献度随科技资助的强弱而变化,呈现出明显的“区间效应”,认为中高资助强度的效果最好。综上所述,学术界关于政府科技投入对企业研发产出的影响研究主要有三种结论,一是认为政府科技投入对企业研发具有积极作用,能发挥“杠杆效应”;二是认为政府科技投入与企业研发产出呈负相关,具有“挤出效应”;三是认为政府科技投入与企业研发产出存在“区间效应”。

2.1.2 企业资金投入因素

企业资金一般指来自企业有关部门的 R&D 经费,医药制造业的 R&D 经费绝大多数来源于企业资金。例如, Elisa Ughetto (2008) 认为企业资金是企业提高技术水平的决定性因素; 程华 (2008) 等对大中型工业企业进行研究,认为企业资金对企业研发产出的作用明显超过政府资助资金的作用; 项莹 (2013) 等在研究我国医药制造业技术创新效率影响因素中发现,企业资金投入与医药制造业研发效率呈正相关。综上所述,学术界关于企业资金投入对药物创新产出的影响研究得出的结论主要为企业资金对药物创新产出具有积极的促进作用,企业资金投入与药物创新产出呈正相关,其影响力度也大于政府资金投入的影响力度。

2.1.3 R&D 经费内部支出因素

R&D 经费内部支出主要是指研发主体用于内部开展 R&D 活动的实际支出,是衡量某个地区或行业科技创新能力最主要的指标之一。例如,项歌德(2011)等认为 R&D 经费投入对专利产出的最大贡献滞后期为 2 期;匡李聪(2015)等认为,我国医药制造业的 R&D 经费投入与其产出呈正相关。综上所述,学术界关于 R&D 经费内部支出对企业研发产出的影响研究得出的结论主要为 R&D 经费内部支出对药物创新产出有贡献滞后期,与药物创新产出呈正相关。

2.1.4 R&D 人员投入因素

药物创新人员投入通常指 R&D 人员投入,主要包括医药技术研发、科技管理等方面的人员投入。例如,张瑞(2011)等认为,我国 R&D 人员投入对专利产出的积极影响并不明显,应当合理分配 R&D 人员投入;张化尧(2012)等认为科技人员比重低等因素是阻碍医药企业发展的关键因素之一;陈晓红(2013)认为人力投入对促进区域经济增长起决定性作用;潘峰(2014)等则认为,人员投入对高技术产业的产出效率影响较大。综上所述,学术界关于 R&D 人员投入对药物创新产出的影响研究得出的结论主要分为两种,一是认为 R&D 人员投入对药物创新产出的积极影响并不明显;二是认为 R&D 人员投入是影响药物创新产出的关键因素之一。

2.2 创新能力因素对药物创新产出影响的研究

一般来说,企业的科技创新方式可分为三种方式,即原始创新、集成创新以及借鉴创新。这三种方式是企业自主创新的重要组成部分。原始创新是指前所未有的重大创新,而当前的药物创新方式更多是集成创新和借鉴创新。因此,学术界主要以集成创新能力和借鉴创新能力来研究创新能力对药物创新产出的影响。

2.2.1 集成创新能力因素

集成创新是指根据市场实际需求,把现有的多个单项技术系统性地集成、组合,进而创造出一个性能更强、功能更多的全新产品或经营管理方式。例如,Glenn Hardarl(1998)等认为,在多变的环境下,集成创新是企业持续发展的有效途径;Best(2001)认为集成创新是新产品开发的驱动力;曹力军(2005)等认为集成创新是传统产业进行高技术改造升级的有效途径;张继宏(2010)等在研究中将专利等创新产出指标设置为国家集成的创新成果及高级表现形式。学术界在研究高技术产业创新产出时,普遍将集成创新能力作为影响创新产出的因素之一。医药制造业也是高技术产业的一种,在研究药物创新产出时,同样也应当把医药制造企业集成创新能力作为影响因素进行分析研究。

2.2.2 借鉴创新能力因素

借鉴创新是指通过消化吸收的方式,对引进的各种技术资源进行改造创新。这种改造创新一般是对原来产品的某个或某些重要环节进行改进,通过改造创新后的新产品具有一些新的特点或功能。被改造的这些技术资源通常是已有的自主研发科技以及

从国内外其他企业购买的技术。例如,王蔚芳(2010)等通过研究发现,购买专利的成本仅是研发成本的三分之一,并且引进的技术比较成熟先进,可以带来直接的客观效益,解决当前的技术问题。随着科技的飞速发展,各行各业都在发生技术变革,各产业劳动生产率的提高也依赖于科技创新的快慢。一般来说,劳动生产率提高最快和产出量增长最快的产业或部门,往往是最先引进、吸收和消化新技术及借鉴创新能力强大的产业或部门。对于药物创新来说,许多创新药物并非是医药企业的原始创新,更多是依赖于产学研合作、引进先进技术等方式来实现药物创新。因此,提升对引进技术的消化吸收能力至关重要。借鉴创新能力是企业自主创新的关键,所以应加强企业对引进的技术进行快速消化吸收的能力,使其快速适应企业发展的需要,逐步成为制药企业自主创新的源动力。

2.3 支撑能力因素对药物创新产出影响的研究

具备一定的支撑能力是各项生产经营活动顺利开展的基础。一般来说,支撑要素中,企业的竞争能力、企业的盈利能力等要素一定程度上会影响企业创新成果的产出。因此,学术界主要选取企业竞争力、企业盈利能力等因素来研究企业支撑能力对药物创新产出的影响。

2.3.1 企业竞争力因素

在企业竞争力因素研究方面,Daron Acemoglu(2004)等认为,对于大型医药企业来说,企业规模对企业竞争力有较大影响;李小欢(2016)认为医药制造业属于竞争性产业,从发达国家以及世界医药制造业的发展特点来看,提升产业集中度对促进药物创新具有积极作用。改革开放以来,我国医药制造业发展迅速。从企业数量上来看,我国医药制造业企业数量从2000年的3301家增长到2020年的7665家,增长速度较快,企业数量多,且各具特色。我国医药制造企业虽然数量众多,但绝大部分都是中小企业,相较于大型企业来说,中小企业缺乏强大的科技创新能力,然而中小企业具有较强的科技创新需求和动力。因此,企业数量可以在一定程度上反映企业的市场竞争力,此外,医药制造业企业数量的多少也一定程度上反映了知识流动程度,对企业药物创新产出具有一定影响。

2.3.2 企业盈利能力因素

企业盈利能力是企业充分利用各种资源获取利润的能力,是企业以最优的资源配置来实现最优的资本增值以及降低成本的能力。医药制造业属于高技术产业,高技术产业有一条认定标准,即其产品或服务等技术性产品销售收入总和占当年本企业总营业收入的60%以上,若达不到相应标准,则会影响其享受相应的政策优惠,企业的盈利能力也会相应降低。此外,高技术产业的盈利能力对研发产出的影响非常大。那些拥有高技术产品、良好的经济效益的企业通常会投入更多的资金和人员进行科技创新活动,从而进一步提高其产品或服务的竞争力,因此企业盈利能力也就会越来越强。那些偏重研发、具有自主知识产权、研发新药能力强的企业与其他企业相比,会表现

出更强的盈利能力 (Scherer, 2001)。在熊彼特 (Schumpeter) 的创新理论中也指出, 追求超额利润是企业创新的根本动力, 医药工业企业作为药物创新的主体, 追求利润最大化是其开展药物创新活动的最根本动力。简而言之, 医药制造业企业的盈利能力与药物创新产出是相互影响、相互作用的, 盈利能力的提高会激发企业为药物创新活动投入更多的资金和人力, 而同时企业药物创新产出的提高也会带来企业盈利能力的提升。

2.4 政策支持因素对药物创新产出的影响

目前, 在以创新为主导的政策环境下, 药物创新在促进医药制造业企业发展中的地位日益突出, 除了需要企业不断加大人力、物力以及资金投入力度外, 政府所采取的一系列激励措施也越来越重要, 如完善的新药注册审批激励政策、税收优惠政策、知识产权保护政策等, 这些激励政策对药物创新产出有着不可或缺的作用。

政府作为药物创新活动的参与者之一, 不仅为医药制造业企业提供药物创新所需的资金, 同时也通过政策、法律、财政等措施为医药制造业企业创造良好的政策环境。政府的政策扶持体系, 包括财政政策、税收政策、金融政策等政策倾斜和优惠, 以及相应的配套措施。这些政策和配套措施在一定程度上对药物创新起到了激励和促进作用, 激发了相关主体对药物创新活动的热情。学术界研究政策支持因素对药物创新产出的影响时, 主要从新药注册审批激励政策、税收优惠政策、知识产权保护制度方面进行研究。

2.4.1 新药注册审批激励政策因素

对于新药注册审批激励政策的研究, 诸多学者以美国、日本的相关政策为研究对象。如杨莉 (2007) 等对美国自 20 世纪 80 年代起颁布的关于药物创新的激励政策进行研究, 将其分为新药批准前的激励政策以及新药批准后的激励政策, 认为我国应当重点对其关于罕见病及儿科用药的药物创新激励政策和临床研究保护政策进行借鉴。此外, 学者们就美国的新药上市审批政策、优先审评凭单激励制度、药物创新及注册等相关法律政策、新药注册监管程序及模式进行研究, 为激励我国药物创新、解决我国“新药不新、仿制药泛滥”的局面提供了参考 (杨莉, 2012; 樊路宏等, 2012; 李科举等, 2015)。对于日本药物创新激励政策的研究, 丁锦希 (2011) 等以日本重大创新药物依达拉奉为实证研究对象, 探讨日本激励政策对药物创新的激励机制及实施绩效, 结果表明日本药物创新激励政策对其新药研发起到了极大的促进和激励作用, 认为我国应当借鉴日本的成功经验, 积极调整和完善相关药物创新的激励政策。总的来说, 学术界普遍认为新药注册审批激励政策能对药物创新产出产生积极影响, 我国在完善新药注册审批激励政策时, 应当特别注意审批队伍的建设和监管环境的改善。

2.4.2 税收优惠政策

在税收优惠政策因素方面, 已有大量研究表明, 税收优惠政策对创新产出具有促进作用 (Dirk Czarnitzki, 2011; Adne Cappelen, 2012; 刘凤朝, 2012; 张信东, 2014), 因此,

在药物创新产出影响因素研究中,也应当将税收优惠政策作为一个重要的影响因素来综合考量。

2.4.3 知识产权保护制度

在知识产权保护制度因素方面,近年来,越来越多的学者意识到知识产权保护与创新之间的关系密不可分,Joseph M.Gabriel (2009)通过对医药企业知识产权保护进行研究,认为医药企业的新药专利可以带给企业丰厚的商业回报。学术界关于知识产权保护制度对药物创新产出影响的研究结果主要分为三种观点,一是发展中国家的知识产权保护会导致发达国家垄断力量的增加,进而使发展中国家的国际贸易份额减少,不利于科技创新;二是知识产权保护对不同行业的科技创新都有积极的促进作用,尤其是对高技术产业的促进作用最大;三是知识产权保护与科技创新之间存在非线性关系,适度的知识产权保护能带来合理的回报,进而加快科技成果转化速度,激励科技创新发展。

3 结语

本文基于已有的文献,对药物创新产出影响因素进行了研究综述。药物创新是我国医药制造业高质量发展的重要路径,也是我国医药资源开发和特色医疗产业发展的新领域。如何突破药物创新瓶颈,提高药物创新产出,对促进我国医药制造业发展,全面践行“健康中国”战略具有重要意义。

当前对药物创新产出影响因素的研究主要聚焦于投入能力因素、创新能力因素、支撑能力因素以及政策支持因素这四个方面。投入能力因素主要包括政府资金、企业资金、R&D 经费内部支出以及人员投入,但目前我国药物创新研发投入强度较低,距离发达国家仍有一定差距。创新能力因素主要包括集成创新能力和借鉴创新能力,而药物创新更需要企业拥有足够强的借鉴创新能力,即技术引进消化吸收的能力。支撑能力因素主要包括企业竞争力和企业盈利能力,企业竞争力可以反映药物创新活动的活跃度,而企业盈利能力与药物创新产出是相互影响、相互作用、相互促进的。政策支持因素指政府所采取的一系列药物创新激励措施,如新药注册审批激励政策、税收优惠政策、知识产权保护政策,这些因素在一定程度上会影响药物创新的产出。总之,厘清影响药物创新产出的因素可以提升我国药物创新激励政策的针对性,对促进我国制药行业发展具有重大意义。

药物利用研究常用计量指标及应用

胡晓静 林海 丁媛媛 宋捷 金春林

上海市卫生和健康发展研究中心 (上海市医学科学技术情报研究所), 200040

药物利用研究是对药物分配、处方、消费过程进行量化、分析和评估, 并对干预措施质量进行验证的研究方法。大多数国家缺少大型的患者水平的处方、配药和消费数据, 因此, 需要从药房、批发商、医院或其他机构中收集数据以用于药物利用研究。比较不同国家、不同地区的药物使用情况, 需要有统一的计量单位标准。世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 推荐将规定日剂量 (defined daily dose, DDD) 作为药物利用研究的标准计量单位。在药物利用研究中, 计量单位还包括处方日剂量 (prescribed daily dose, PDD)、费用、处方等。为了更好地分析药物利用情况, 往往需要同时测算不同的计量指标。本文介绍药物利用研究常用的计量指标及其应用。

1 常用药物利用研究计量指标

1.1 DDD

1.1.1 DDD 的定义

DDD 是 WHO 解剖 - 治疗 - 化学 (anatomical therapeutic chemical, ATC) 分类系统的重要组成部分, 是指药物为治疗主要适应证时成年人每日假定的平均维持剂量。

DDD 是固定的计量单位, 是综合各国使用的药物的推荐剂量进行制定的, 反映了全球平均剂量, 独立于药物的价格、包装尺寸和治疗强度, 可用于比较不同国家、不同人群、不同时间的药物使用情况和趋势。但由于种族、文化、指南、治疗方式的不同, DDD 并不能反映某个国家的推荐剂量或 PDD。使用 DDD 进行分析得到的药物利用数据只是对药物消耗量的粗略估计, 不能直接等同于实际治疗量。在进行药物利用研究时, 应结合临床实践进行分析。

1.1.2 DDD 的分配原则

1996 年, WHO 认可并推广使用 ATC/DDD 系统, 所有药物的 DDD 值均需由 WHO 药物统计方法国际工作组批准。WHO 每年会在网站 www.whocc.no 更新 ATC/DDD 指南, 网站和指南中会提供药物的分类方法、药物的 ATC 编码及 DDD 信息。在 ATC/DDD 系统中, DDD 只会分配给有 ATC 编码的药物。

对于单一药物, DDD 分配主要基于单药有效活性成分的治疗量, 首选成人的维持剂量。对于复方制剂, DDD 分配的主要原则是计算复方制剂的每日用量, 而不考虑复方制剂中所含有效活性成分的种类和治疗量。

此外, 只有向 WHO 提供足够的药物信息和 DDD 分配请求, WHO 才可能为某种药物分配 DDD。药物的平均剂量有时会随着时间而改变, WHO 会在为药物分配 DDD 后进行审查, 必要时进行修改。由于存在没有申请 DDD 的药物和没有完成审批流程的药物, 在世界范围内, 仍有较多药物没有 DDD。此时, 可根据本国的规定或指南设置日剂量, 并需在研究中予以说明。

1.1.3 DDD 的数值和单位

单一药物 DDD 的常用单位有 g、mg、mcg、mmol、U (unit)。原则上每个 ATC 编码分配 1 个 DDD 值。同一药物不同剂型的 DDD 通常相同。当不同给药途径的生物利用度有显著差异, 或不同剂型用于不同的适应证时, 可以分配该药物不同的 DDD 值。外用药品、血清制剂、疫苗、抗肿瘤药、麻醉药或造影剂在使用时个体化剂量差异较大, 因此未设 DDD。在分析这些药物时, 需要采取其他计量单位。

DDD 一般不考虑治疗时间, 而仅为维持剂量, 这样可以更好地了解人群尤其是慢性病人群的药物使用情况。疾病的严重程度往往会影响药物剂量, 对于抗生素, DDD 值为成人中度感染时的使用剂量, 因此, DDD 不适用于分析成人重症感染和儿童感染。

复合药物的设计是为了提高患者的依从性和安全性, 复合药物在设定 DDD 的数值时仅考虑一天的用量。对于非抗高血压类的复方制剂, DDD 值等同于复方制剂中主要活性成分的 DDD 值; 对于抗高血压类的复方制剂 (如 ATC 分类中的 C02、C03、C07、C08、C09 大类), DDD 值为药物每日的平均用量, 使用单位剂量数 UD (unit dose), 如每日剂量为 1 片, DDD 值为 1 片量, 即 1UD, 每日剂量为 3 片, DDD 值为 3 片量, 即 3UD。因此, 如果患者治疗使用两种单药, 则需要使用每种药物的 DDD 分别进行计算药物用量; 但如果治疗中使用的药物是包含两种活性成分的复方制剂, 则计算时 DDD 会合并为 1 个计量单位, 只使用复方制剂的 DDD, 这时计算出的药物用量通常会低于两种单药的用量。在进行药物用量分析时, 需要注意此种情况。

1.2 PDD

PDD 是从有代表性的处方样本中得出的某种药物用于治疗指定适应证的日均处方剂量。当可以获得药物较为具体的数据, 如医生实际开具处方的药物每日剂量和持续时间时, 使用 PDD 进行计算可以更为准确地反映药物的使用范围、用药时间和使用强度, 可以了解用药模式的实际波动。

在使用 PDD 进行分析时, 仍需注意以下几个方面。一是治疗方法、治疗指南和文化的不同会造成处方的地区差异, 人群健康情况的不同又会造成处方的个体差异。在分析不同国家、不同人群的 PDD 时, 需要考虑到这些差异。二是 PDD 和 DDD 之间存在差异。如在抗高血压药物中, β 受体阻滞剂的 DDD 通常高于 PDD, 而血管紧张素

转化酶抑制剂的 DDD 通常低于 PDD, 在利用 DDD 和 PDD 进行个体用药剂量分析时, 可能会得到不同的结论。三是 PDD 不一定反映实际的用药情况, 有些处方虽然开具但最终未付费, 患者也可能出现依从性差、未按处方服药的情况。

1.3 费用

费用指标不受药物种类、规格的限制, 具有可加性, 可以用于药物利用研究和药物经济学的研究, 分析药物支出的总体成本。但不同国家和地区药物成本和替代药的价格存在差异, 基于费用的比较可能会出现对药物用量的误判。不同时期货币和药品价格的变化也造成药物长期研究的困难。另外, 金额与疗效不完全平行, 金额不同的药物可能疗效近似 (如原研药和替代药), 金额等值时药物的疗效则可能存在较大差异。

1.4 物理单位

对某些特定药物进行药物利用研究时, 可以使用克、千克、升等物理单位。如在研究药物暴露对环境的影响时, 可以从人类、动物、水和土壤中收集药物 (激素类药物、抗生素等) 质量数据。在分析治疗皮肤病的软膏、抗肿瘤药、麻醉药用量时, 用克数作为计量单位可能较为合适。而对液体药物 (注射剂、滴眼液等) 进行研究时, 可以使用体积单位进行计量。但对整体药物使用情况进行分析时, 不同药物有效成分疗效的不一致可能会导致结果的误判。

1.5 销售包装

当疗程中药物的使用量可以通过药物包装计数时, 包装数量可以作为药物利用研究的计量单位。如在研究抗生素使用情况时, 当药品包装符合推荐的疗程长度, 包装可作为附加计量单位。Coenen 等为了更好地分析比利时抗生素处方模式的变化, 在使用 DDD 进行测量的同时加入对包装的计量。而 Watier 等在对比了法国和比利时的抗生素用药数据后, 认为不同国家间包装规格 (片数、单片剂量等) 可能存在差异, DDD 仍是可被广泛接受的计量指标, 包装数量仅能从另外的角度观察抗生素的暴露情况, 在分析具体的变化时, 用包装作为计量单位进行国际间比较可能并不合适。

片剂数量也可作为药物利用研究的计量单位, 尤其是在每天使用的药品数量固定时, 如 1 天 1 片。但应注意由于片剂规格的不同, 存在短效和长效制剂, 使用片剂数量进行分析时可能会出现误判。

1.6 处方

处方计数可以反映一个时期医生与患者的关系及其变化, 在临床利用研究中也具有重要价值。但每张处方中药物种类和数量差别较大, 除非处方中药物的种类、数量、金额等也被考虑, 处方数量并不能很好地反映药物的总体使用情况。

2 不同情形下用药分析时计量指标的选用

2.1 门诊

DDD 计量单位适用于在门诊中估算总体用药情况, 常用的指标有 DID, 即规定日

剂量数 (defined daily doses, DDDs) / (1000 居民 •d)。DDDs / (1000 居民 •d) = (药物某时间使用总量 × 1000) / (药物 DDD 值 × 居民数 × 时间), 如果某一地区某种药物的门诊用量为 20 DDDs / (1000 居民 •d), 则提示每日有大约 2% 的居民接受该药物治疗。其他指标还包括 DDDs / 患者 (估计每位患者的治疗剂量)、DDDs / 参保人员 (估计每位参保人员的治疗剂量) 和 DDDs / d (估计每天有多少居民使用平均维持剂量)。当 DDD 等于或接近门诊推荐剂量时, 利用 DDD 进行的估算可以较好地反映药物的使用情况。

2.2 医院

DDD 计量单位也广泛应用于估算医院的用药情况。医院中常用的指标是 DDDs / 100 床日, 反映医院中使用特定药物的患者百分比, 如某药物用量为 20 DDDs / 100 床日提示 20% 的患者接受了该药物的治疗。其他指标还包括 DDDs / (1000 居民 •d)、DDDs / 1000 患者日、DDDs / 100 住院患者等。不同指标的联合应用有利于多方面了解医院的药物使用情况。

但医院的 DDDs 与实际用量之间往往存在差异。因此, 可使用某些更为精确的指标来进行计量, 如处方日剂量数 (prescribed daily doses, PDDs)、平均日剂量数 (average daily quantities, ADQs)、医院调整后规定日剂量数 (hospital-adjusted defined daily doses, haDDDs)、治疗天数 (duration of therapy, DOT) 等。这些指标可用于某地区的药物利用研究, 在不同国家间比较时价值有限。

2.3 抗肿瘤药用药分析时计量指标的选用

抗肿瘤药在临床应用中个体化用药差异较大, ATC/DDD 系统未设 DDD 值。在对抗肿瘤药进行药物利用研究时, 可使用质量单位 (g) 来计量, 分析时对每种药物单独计算。对于同一种抗癌药, 不同国家指南推荐的治疗剂量可能不同, 在使用质量单位进行国际间比较时应予以考虑。另外, 使用质量单位进行抗肿瘤药利用分析时赋予大剂量包装和小剂量包装同等权重, 但抗肿瘤药用量通常是根据患者的体表面积或体质量来决定的, 大剂量包装可能会较小剂量包装产生更多的药物浪费。

在对抗肿瘤药进行分析时, 还可对费用进行计量, 可以汇总全部或有特定适应证的抗肿瘤药物费用, 抗肿瘤药物费用还可用于与肿瘤治疗的其他费用进行比较。但在比较新型抗肿瘤药和传统抗肿瘤药时, 由于传统抗肿瘤药的定价往往偏低, 可能会出现药物用量大, 但在药品总费用中所占比例较小的现象。因此, 建议在对药品费用进行分析时列出药品的使用人数。

两种计量方法均有优缺点, 在进行抗癌药物分析时, 可以综合使用两种计量方法。

2.4 抗生素用药分析时计量指标的选用

在评估门诊抗生素使用情况时, 可以使用 DDDs、包装数量、处方量等指标进行计量。在分析住院患者抗生素使用情况时, DID 可用于国际间的比较。但在比较医院层面的数据时, 如果选用的计量指标不同, 则较难对结果进行对比分析。2008 年, Kuster 等

提出了用于医院抗生素用量的分析方法, 建议联合使用 DDDs/100 床日和 DDDs/100 入院患者指标进行计量。另外, DOT/1000 患者日也是计量医院抗菌药物使用情况的常用指标。

抗生素的 DDD 是基于成人中度感染时的药物用量。在临床中, 仍存在一定比例的重症感染患者, 这时药物的 DDD 可能低于实际的 PDD, 使 DDDs/100 床日高于 PDDs/100 床日。但在实际研究中, 获取 PDD 数据的途径往往有限, 因此推荐使用医院调整后规定日剂量 (hospital-adjusted defined daily dose, haDDD) (基于指南中推荐的剂量)。

另外, DDD 不能用于儿童抗生素的药物利用研究。在全球范围内, 关于住院儿童使用抗生素的报道有限。为提高医院新生儿和儿童抗生素处方国际比较的准确性, 仍需探讨适用于儿童的计量方法。

总之, 在药物利用研究中, 明确研究目的有助于决定选用哪种计量指标。单用某一指标可能无法分析和解释研究中的所有问题, 往往需要多种指标的相互配合, 并结合临床实践情况具体分析, 以更好地解决问题, 避免误判。

日本创新药物研发激励政策及对我国的启示

颜建周 朱佳文 陈燕芸 刘佳源

中国药科大学国家药物政策与医药产业经济研究中心, 211198

目前医药产业竞争愈发激烈, 且现有药物远不能满足人们对创新药物的强烈需求, 因此国际上越来越多的医药企业意识到创新发展的重要性。虽然创新可以驱动发展, 但是很多医药企业都因新药研发需投入大量人力、物力、财力等成本, 且研发失败的可能性非常大, 以至于严重打击了药企研发创新的积极性。因此, 国内外都在积极探索完善健全医药产业创新药物研发激励的政策环境和体系, 从而促进国家医药行业的可持续创新发展, 满足人们的多层次、差异化用药需求。

日本在全球的医药产业中创新程度位居前列, 尤其在二战之后, 其创新政策环境时刻以制药行业所处发展阶段和发展需求为导向, 构建了多方参与的多元化、多层次的日本医药产业创新发展政策体系, 并不断根据产业发展现状进行优化和完善, 有效地提高了国际竞争力。我国创新药物研发激励政策环境与日本还有一定差距, 需进一步完善国家医药创新生态系统, 从而实现我国医药产业的转型升级。本文以武田制药公司 (以下简称“武田制药”) 创新发展历程为主线, 借鉴日本研发激励政策的成功经验, 从而提出优化我国创新激励政策体系的建议。

1 日本创新药物研发激励政策 (表 1)

表 1 日本创新药物研发激励政策

激励政策分类	主要政策	具体内容
研发扶持	多渠道融资、税收优惠政策、合作创新、推动创新成果转化、鼓励国际化发展	股市融资、风险投资、知识产权质押贷款; 税收抵扣、税额减免、加速折旧; 合作研发; 技术转让
注册审评	国际多中心临床试验、特殊审评模式 (3 种)	临床试验原则、方法、提交材料上具有统一标准; 优先审批、时间限制性条件审批、例外审批
知识产权	专利保护制度、专利期补偿制度、数据保护制度	数据保护: 罕用药 10 年、含新活性成分的药物 8 年、新适应证和新剂量药物 4~6 年
药品定价	全民医疗保险制度、创新药加价法、仿制药实行边际递减定价法	创新药物分为三大类, “无类似药收载药品”、“有类似药收载药品”, 仅有规格调整的药品按照规格间调整比例确定价格

基金项目: 2015年度国家社科基金重大项目 (第二批) 《我国创新药物政策环境研究》基金资助 (15ZDB167)
通信作者: 刘佳源, E-mail: phd12jl@mail.wbs.ac.uk
本文转载自《中国新药杂志》2021年第30卷第13期

1.1 研发扶持政策

日本政府为促进新药研发提出一系列扶持鼓励措施,包括多渠道融资、税收优惠政策、合作创新、推动创新成果转化、鼓励国际化发展等研发扶持措施政策。日本医药企业的融资体系较为完善,其中应用较广泛的包括股市融资、风险投资和知识产权质押贷款融资等方式,后者是指企业可向金融服务机构抵押其专利从而获得贷款支持。日本税收优惠政策同样较为完善,通过税收抵扣、税额减免、加速折旧等形成制药企业的优惠税制。除了上述提到的资金方面的扶持,日本还在创新技术以及发展战略方面给予支持,其中《日本药物创新 5 年计划》明确鼓励创新技术引进、国际化发展以及与国际医药产业组织开展合作研发项目等。

1.2 药品审评审批政策

日本药品管理当局为有效提高药品审评效率,多次创新优化注册审评制度,主要从内容和渠道两方面推动创新药物的快速上市。首先日本较早与美国和欧盟在临床试验原则、方法、提交材料上形成统一标准,国际多中心临床试验数据的相互认可推进了日本医药企业创新药物在多个国家快速上市。其次是完善全面的注册审评渠道,主要包括优先审批、时间限制性条件审批、例外审批等 3 种特殊审评模式。优先审评主要用于具有重大临床价值创新药物及孤儿药的注册审评;例外审批主要用于尽快批准治疗严重或危及生命且目前尚无有效治疗手段疾病的创新药,以及用于突发公共安全问题;时间限制性条件审批主要针对再生医疗产品(细胞/组织产品、基因产品等)。

1.3 知识产权政策

日本政府非常强调知识产权政策在药品研发激励中的推动作用,主要从知识产权保护 and 转让 2 个角度激励医药企业创新研发。首先,知识产权保护既包括所有行业通用的专利保护制度,还包括医药产业特有的专利期补偿制和数据保护制度。除此之外,1967 年出台的《关于医药品制造许可标准基本规定》(厚生劳动省医药局文件第 645 号)明确规定日本上市的新药有 2 年的审查期,在此期间日本药品监管部门不批准相同药品的上市申请,对不同创新程度的药品给予差异化的市场独占期。其次,1998 年 5 月日本政府制定并颁布了《关于促进大学等的技术研究成果向民间事业者转让的法律》(以下简称“《大学技术转让促进法》”),通过专利技术转让制度积极推动高校以及研发机构创新成果的市场化。

1.4 药品定价制度

日本实行的是全民医疗保险制度,只有纳入药价基准目录的药品才能给予一定程度的报销,且均由政府统一制定价格。政府在药价基准目录的准入和基准价格的制定政策中,明确规定创新药特有的加价特权,并根据药品的创新程度和技术含量按照不同的加算方式制定不同区间的价格。创新药价格的调整有明确规范的计算标准和体系,极大程度上促进医药企业创新研发的积极性。定价政策一方面提高创新药价格,另一方面对仿制药品实施“边际递减定价法”,从而有效减少仿制药重复研发的现象。

2 基于武田制药的实证研究

二战之后日本意识到发展医药行业的重要性和迫切性, 逐渐完善创新药物研发激励政策, 有效推动了武田制药的创新发展。分析武田制药发展历程可以发现, 日本创新激励政策环境是武田制药实现创新转型的关键助力。

2.1 公司简介

日本武田制药公司(武田药品工业株式会社, Takeda Chemical Industries, Ltd.) 创立于 1781 年, 经过 200 多年的开拓, 武田制药已成为日本最大的制药厂, 业务遍布全世界 90 多个国家和地区。在美国、欧盟等发达国家或地区建立研发实验室, 逐步推出了亮丙瑞林、兰索拉唑、坎地沙坦等重磅炸弹药物。它在科学研究、生产管理、质量管理、经营开发和医药情报方面都达到国际水平。近年来, 武田制药在抗感染、循环系统、中枢神经系统、消化系统、消炎镇痛、维生素以及生物制品等领域都研制出引人瞩目的高效药物。据 Citeline 公司年度报告显示, 武田制药 2015 年和 2016 年连续 2 年在研产品居全球制药公司研发前 10 名。武田制药的业务范围及盈利多源于海外市场。武田制药(股票代码: TAK)财务报告显示公司 2019 财年年报归属于普通股股东净利润为 1091.26 亿日元, 同比下降 41.61%; 营业收入为 2.10 万亿日元, 同比上涨 18.45%。

2.2 创新转型发展路径研究

二战后武田制药的发展历程可以明显地划分为 4 个阶段, 即原始积累、仿创结合、自主创新及国际化、转型调整等阶段。在武田制药整个发展历程中, 日本激励医药产业发展的政策逐渐从单向的激励政策向系统化发展(表 2), 对武田制药创新发展起到良好的支撑作用。

表 2 武田制药各发展阶段的创新激励政策

发展阶段	所需政策支持	具体政策
原始积累阶段 (二战后—1975 年)	推动多渠道融资、仿制药发展、技术引进; 政策壁垒; 促进药品销售	《关于外资的法律》《外资委员会设置法》《专卖特许条例》、全民医疗保险制度
仿创结合阶段 (1976—1990 年)	创新药依据科学系统标准加价; 保护仿制药化合物专利; 延长市场独占期	药品定价法、改组专利法、药品数据再审查制度
自主创新及国际化阶段 (1991—2005 年)	加速创新药上市速度; 延长创新药专利独占期; 优化专利技术转让制度; 合作研发创新	《国际多中心临床试验的基本原则》、《药事法》、《知识产权推进计划》、《关于医药品制造许可标准基本规定》(厚生劳动省医药局文件第 645 号)、《大学技术转让促进法》
转型调整阶段 (2006 年至今)	创新发展生物药领域、大力发展再生医疗产品、鼓励企业并购重组、推动创新成果转化、鼓励国际化发展	生物药立国战略、药品及医疗器械创新 5 年计划、实施“日本复兴战略”并成立日本国立医药品食品卫生研究所(National Institute of Health Sciences, NIHS)、新修订《药品医疗器械法》

2.2.1 原始积累阶段 (二战后至 1975 年)

二战后日本政府为促进中小型医药企业发展, 出台了一系列资金扶持和技术引进政策, 《关于外资的法律》和《外资委员会设置法》等政策的出台成为扶持医药企业进行资本和技术积累的关键助力。武田制药 1949 年成功在东京和大阪证券交易所挂牌上市, 通过股市融资、风险投资等多元化融资渠道为企业可持续发展提供资金支持。1950—1970 年, 武田制药在日本政府政策鼓励支持下, 积极引进专利技术, 更新和改进专利, 充分发挥自身发酵技术产业的优势, 大量生产抗生素类品种, 如新霉素、麦角新碱、灰黄霉素。日本政府在这段时期为保护本国经济还积极采取政策壁垒措施, 通过各种途径限制西方药品流入日本市场, 不允许国外药企单独在日本国内申请药品的有效性和安全性研究。在 1976 年以前, 日本只保护制备方法专利而不保护药品的化合物专利, 这为武田制药仿制国外专利提供了诸多便捷的条件, 其逐渐开拓成熟的生产线和品种, 建立了郡山农业制剂工厂、光工厂、湘南工厂等, 通过仿制药开发开始盈利。另外为促进药品的上市销售和激发医药产业活力, 1961 年日本强制实行全民医疗保险制度, 有效降低患者医疗费用, 且医生可以从处方药销量中获益, 这进一步提高了武田制药的市场销售额。

2.2.2 仿制创新阶段 (1976—1990 年)

该阶段日本政府致力于加强对知识产权的保护、制定了一系列税收优惠政策及创新药定价制度鼓励创新。通过上一阶段的资本原始积累, 武田制药已经有一定的资本和技术基础, 企业具备初步的创新研发能力, 同时也开始在海外设立研发分支机构, 开拓国际市场。20 世纪 80 年代开始, 日本政府通过药品定价政策严格区分新药和仿制药的价格差距, 新药可根据创新程度获得较高的市场销售价格, 而同通用名的仿制药价格则根据上市的时间依次递减。在药品定价政策激励下, 武田制药加大对 me-too 类和 me-better 类药物自主开发和合作研发, 主要仿制国外已经成功上市的重磅炸弹药并改良优化现有药物的剂型、给药途径、增加新的适应证等。1976 年 1 月 1 日起日本开始对药物的化合物进行专利保护, 在这样的背景下, 武田制药利用仿制药化合物结构差异, 申请新的专利, 保护自身知识产权, 又由于有重磅炸弹药物在销售市场上的开拓作用, 相同作用机制的产品会有一定的市场优势。这一时期武田制药通过仿制创新并先后成功上市的重磅炸弹品种和全球畅销药有 12 种 (表 3)。1983 年, 武田制药与雅培制药有限公司达成战略许可协议, 1985 年, 武田制药与雅培制药有限公司在美国合资成立研发中心, 同年亮丙瑞林在美国上市。

表 3 武田制药公司仿制创新时期上市的me-too和me-better类药物

产品名称	首次上市 (年份 / 国别)	美国上市年份	治疗分类	原研新药
头孢替安	1981/ 日本	—	抗生素	头孢菌素 C
头孢甲肟	1983/ 日本	—	抗生素	头孢菌素 C
卡芦莫南	1988/ 日本	—	抗生素	氨曲南
地拉普利	1989/ 日本	—	抗高血压	卡托普利
头孢替安酯	1990/ 日本	—	抗生素	头孢菌素 C
马尼地平	1990/ 日本	—	抗高血压	硝苯地平 Bayer
兰索拉唑	1991/ 法国	1995	抗溃疡药	奥美拉唑
头孢他美酯	1992/ 墨西哥	—	抗生素	头孢菌素 C
头孢唑兰	1995/ 日本	—	抗生素	头孢菌素 C
坎地沙坦酯	1997/ 瑞典	1998	抗高血压	洛沙坦, BMS

2.2.3 自主创新及国际化阶段 (1991—2005 年)

在自主创新及国际化阶段,日本政府出台了新修订的《药事法》《国际多中心临床试验的基本原则》《大学技术转让促进法》《关于医药品制造许可标准基本规定》(厚生劳动省医药局文件第 645 号)《知识产权战略大纲》等一系列促进医药企业创新发展的激励政策,对国际多中心临床试验数据的认可及创新药物的特殊审评通道的改革,加快了武田制药的重磅炸弹品种坎地沙坦酯、亮丙瑞林微球在国际上的快速上市。1989 年亮丙瑞林微球获得了食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 的批准,给药途径的优势使得该药销售额很快突破了 1 亿美元,随着制剂的不断改良和适应证的不断拓宽,在 2001 年销售额达到 10 亿美元。紧接着 1991 年武田制药的兰索拉唑登陆了欧洲市场,1995 年获得 FDA 批准,在 2001 年销售额达到 30 亿美元。随后武田制药相继又推出了坎地沙坦和吡格列酮,这 2 个产品很快又成为其重磅药物,使得武田制药认识到创新药的巨大前景。日本自 1995 年开始鼓励医药企业实行知识产权融资业务,武田制药在这一阶段发展过程中强调抵押、出售非核心业务、整合公司优势资源。2015 年底,武田制药将呼吸产品线 (包括环索奈德、罗氟司特等新上市品种) 5.57 亿元出售给阿斯利康制药公司。知识产权质押贷款为拥有创新药物专利的武田制药提供充足的资金支持,推动创新药物研发顺利开展。随着武田制药创新研发投入增加,公司知识产权战略的推进,武田制药创新研发成果显著,专利授权数有明显的提升 (图 1)。

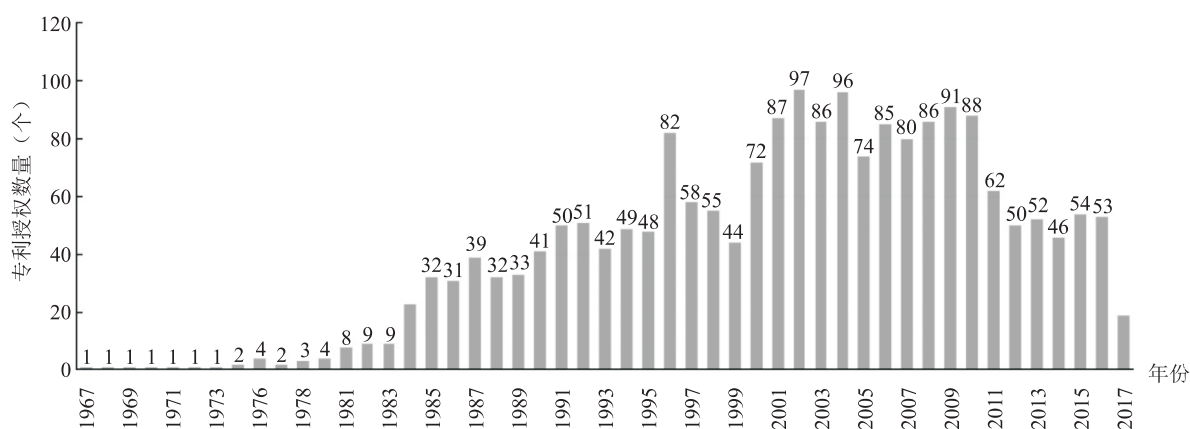


图 1 1967—2017年武田制药专利授权情况

2.2.4 转型调整阶段 (2006 年至今)

2006 年以后, 武田制药重磅药物都面临专利到期、仿制品种上市蚕食市场的风险。这一阶段国际上重磅炸弹多出自生物药及生物类似物等大分子药物领域, 武田制药也将研究重点转入生物药领域, 日本政府当时制定了生物药立国战略、药品及医疗器械创新 5 年计划、实施“日本复兴战略”并成立 NIHS 等一系列激励政策, 为实现企业转型升级和创新发展提供政策保障。面对新的机遇和挑战武田制药主要采取以下举措。首先, 开始大规模的国际化并购 (表 4), 从而获得创新药品或疗法。2018 年武田制药宣布对夏尔公司完成收购, 此次并购将使武田制药的年销售额有望达到 310 亿美元。其次, 集中优势发展核心治疗领域并加强生物药研发投入和合作开发力度。武田制药积极与第三方研发机构和高校展开合作, 推动研发成果的市场转化。例如, 英国生物技术公司 CellCentric 肿瘤遗传学新靶点项目的独家开发和商业化权利转让给武田制药。2015 年 4 月, 武田制药与京都大学 iPS 细胞研究与应用中心达成长达 10 年的战略协议, 相应的科研成果由武田制药负责市场转化。再次, 发展再生医疗产品。2014 年 11 月, 日本再次修改《药品医疗器械法》, 对再生医疗产品给予单独的审评审批通道, 加快再生医疗产品上市。武田制药积极把握政策红利, 与 NsGene 公司签署一项用于帕金森病的潜在治疗的包裹细胞疗法研究协议, 根据协议 NsGene 公司将获得来自武田制药的研发资金, 用于这种细胞疗法技术的开发。

表 4 2007—2018年武田制药并购情况

年份	被并购方	并购金额 (亿美元)	并购理由
2007	安进公司 (日本子公司)	10	抗肿瘤新药 Vectibix
2007	美国 Alnylam 公司	10	抗肿瘤和抗代谢的 RNA 治疗技术
2008	美国千禧 Millennium 公司	88 (完全控股)	抗肿瘤药 Velcade 和抗炎药平台; 北美销售队伍
2009	美国 IDM Pharma 公司	0.667	抗肿瘤药物 Mepact
2015	以色列梯瓦公司	占 49% 的股份	推动仿制药市场发展
2017	ARIAD pharma 公司	52	获得抗肿瘤药物 ponatinib, brigatinib 等
2018	TiGenix 公司	6.3	克罗恩病干细胞疗法 Cx601
2018	夏尔公司	620	获得罕见病和中枢神经系统药物管线

3 日本创新激励政策对我国的启示

由武田制药发展路径可知, 日本医药产业创新政策环境对其创新发展的作用效果非常显著。随着日本研发扶持政策、审批管理体制、知识产权政策以及药品定价体系的逐步完善及良性政策环境的形成, 日本创新药物的上市数目、速度及药品临床价值等方面均有明显提高。我国应积极借鉴日本激励政策的成功经验, 为完善和优化国内创新研发激励政策环境提供助力。日本创新激励政策对我国的启示主要体现在以下几方面。

3.1 完善的融资政策支持

在日本无论是资本市场融资还是知识产权融资都能确保中小型创新研发企业可以获得及时的资金扶持, 尤其是知识产权质押贷款额度高、周期长、流程简便, 有利于企业进行长期创新发展。

3.2 高效的创新成果市场转化机制

日本鼓励高校、研发机构及医药企业间科研成果的转让和市场化, 医药企业可以通过并购或引进技术实现专利成果产业化以及技术再开发, 技术优势在很大程度上提高了日本药企的国际竞争力。

3.3 有效的知识产权政策

日本对于药品知识产权的保护力度大, 目前已形成涵盖药品治疗用途、化学物质、外观设计及制备方法等全面的专利保护, 且数据保护制度有效提高了企业创新研发积极性。

3.4 完善的药品价格管理体系

日本对创新药和仿制药灵活的定价机制不仅有效降低药品价格, 同时激发了药企创新研发的热情, 在很大程度上满足了患者多元化、个性化的用药需求, 推动了医药产业的创新发展。

综上, 日本的政策环境对医药产业创新发展起到至关重要的激励作用, 反观我国, 可以发现自主创新的成果非常少, 基础研究成果的市场化转化力度不够, 药品价格管

理及数据保护制度有待完善,由此可见我国尚未构建真正意义上的创新生态系统。

4 完善我国创新药物研发激励政策环境的建议

现阶段我国制药企业大多是仿创结合的发展模式,自主创新的药物数量及质量与美国、日本等发达国家相比差距较大,学习日本政策经验得出,我国政府应在创新药物研发激励中扮演引导者的角色,构建以制药企业为中心、高校及研发机构多方参与的高效、可持续的创新政策环境。基于我国医药产业发展现状,本文借鉴日本政策经验提出以下几方面完善建议。

4.1 完善医药企业融资政策

政府应完善医药资本市场,对中小型创新企业进行多元化、多层次的融资扶持,通过发行企业债权、优化金融机构的信贷服务、完善税收优惠制度等方式,降低新药研发的制度性成本、提高新药上市效率。另外与日本相比,我国知识产权融资制度尚不完善,知识产权质押贷款的标准、限额和期限都有一定限制和约束,只能为医药企业提供短期的资金支持,限制了药企的长期创新投入发展和长远发展,因此我国有必要实施更优越的知识产权贷款条件,构建科学统一的知识产权价值评估体系,从而有效帮助企业在创新发展阶段获得有力的资金扶持。

4.2 推动创新成果商业转化

建议我国政府重点发展医药领域的基础研究,引导大学、科研机构的研究方向向全球医药前沿靠拢,并以科研基金的形式加强对上述单位的研发扶持,推动革命式创新成果的出现,为企业的应用创新提供方向、奠定基础。通过建立专利技术转让平台,加强各创新主体的产学研合作,推动基础研究成果的商业化。政府应提供便利的知识产权业务服务,对创新研究的单位或个人给予一定的奖励和荣誉,相关单位和企业需加强知识产权保护意识,不断提高自主创新研发的能力。

4.3 完善相关知识产权保护政策

目前我国尚未从法律层面明确创新药物专利补偿期以及数据保护期等方面内容,且部分规章关于药品数据保护的规定并未形成统一标准,现行的数据保护制度尚不成熟,并未真正发挥应有的创新激励效果,建议相关行政部门尽快出台关于药品数据保护的实施细则,从法律层面将药品的知识产权保护体系进行系统规定,明确主管的行政机构、提出申请的时间及形式、数据保护的范围及期限、受理批准程序等方面内容,尤其要加强对孤儿药、儿童药、癌症用药等创新药的知识产权保护力度,从而提高医药企业创新研究的积极性。

4.4 优化创新药物定价机制

日本成功的创新发展经验表明,按照科学统一的标准对创新药品进行分类定价是激励医药企业创新研究的重要手段,且新药获批上市后纳入医疗保险报销目录的药品会为企业带来巨大的利润空间,我国目前因医疗保险基金保障能力有限的问题,对于

创新药等高值药品主要采取价格谈判机制,创新药定价缺乏科学统一的标准体系。相关行政主管部门应根据创新程度、技术含量、临床价值及适应证等方面内容制定明确的分类指标体系,确保定价过程的多方参与、公开透明,完善创新药医疗保险支付风险分担机制。另外可以发展覆盖创新药物险种的商业医疗保险,进一步满足患者多元化、差异化的用药需求,促进整个医药产业的可持续创新发展。

◀科教动态▶

面向人民健康 共议科学监管

——2021 中国医药创新政策论坛成功召开

2021 年 7 月 17 日, 由中国医药创新促进会 (以下简称“中国药促会”) 和艾美达医药信息咨询有限公司主办、中国药促会医药政策专业委员会协办的“2021 中国医药创新政策论坛” (以下简称“论坛”) 在江苏南京成功召开。

本届论坛以“监管科学推动中国医药创新”为主题, 邀请了 20 多位来自政府部门相关人员及医疗保障、药学、药物经济学专家学者与产业界企业代表共聚一堂, 围绕审评审批体系改革、医疗保障体系建设、创新药支付体系制度改革等议题进行多角度、多方位的报告分享及主题讨论, 着重从患者的需求出发, 推动以更科学的监管理念保障中国医药创新的可持续性。

中国药促会医药政策专业委员会主任委员、北京医院药学部主任药师胡欣代表主办方致辞。胡欣主任表示, 中国医药创新取得的重大阶段性进展与国家顶层设计的指引、具体政策的实施密不可分, 我们切实感受到药品监督管理部门展现的魅力, 国家医疗部门在提升民众用药的可及性上做出了巨大贡献。但是, 中国医药创新产业仍面临着巨大的挑战和机遇, 以“新药上市”为核心的医药产业竞争力需进一步加强, 以临床价值和“患者获益”为核心的创新药物的可及性也需要进一步提升, 那么如何确保医药创新成果实现临床价值、实现医药创新和可持续发展, 需要政府、社会、产业界共同商议、共同讨论。

会议第一阶段的主题为增强以“新药上市”为核心的医药创新和国际化。近五年来, 在政府深化医药卫生领域改革的巨大决心和力度的推动下, 中国医药创新政策环境的不断改善有力推动医药创新产业蓬勃发展。但中国医药创新产业仍面临着巨大的挑战和机遇, 以“新药上市”为核心的医药产业竞争力仍需进一步加强。

中国药促会执行会长宋瑞霖以“从权利义务平衡的角度看药品价格支付”为主题作报告; 国家药品监督管理局药品审评检查长三角分中心主任杨进波分享了“加强分中心建设, 推进长三角生物医药创新”的主题报告; 国家药品监督管理局药品审评检查大湾区分中心主任黄晓龙以“加速分中心队伍建设, 助力大湾区药品创新”为主题作报告。

上海市卫生和健康发展研究中心主任金春林就“中国创新药的现状和未来”作全面报告。金主任主要从全球创新药的基本格局、中国创新药的进展、环境和趋势分析做了全面阐述。



中国药促会医药政策专业委员会名誉主任委员、复旦大学公共卫生学院卫生经济学教授胡善联就“本土创新产品定价对国际市场的影响”进行了分享。针对我国国产创新药物定价问题，他建议，医疗保险部门应鼓励国产创新药物的发展，在一定的预算范围内，采用各种创新支付模式，支持创新药物的推广和使用。



随后，论坛迎来第一场主题讨论。胡欣主任与中国药促会国际创新药物监管专业委员会主任委员、荣昌生物制药股份有限公司首席医学官、国投创新投资管理有限公司医疗健康首席科学家、前国家药品监督管理局药品审评中心首席科学家何如意，中国药促会药物研发专业委员会副主委、IFPMA ICH E19 专家工作组组长、昆翎医药科技发展有限公司共同创始人兼首席战略官张丹，中国药促会药物研发专业委员会副主委、华领医药技术有限公司董事长兼首席执行官陈力，中国药促会医药政策专业委员会秘书长、先声药业集团有限公司党委书记兼副总裁王峰，中国药促会医药企业合规专业委员会委员、中伦律师事务所合伙人葛永彬共同围绕“国际视角下创新企业全球布局策略”这一主题，分别从创新药是否需要国际化布局、布局考虑的因素以及如何布局分享了各自的见解和看法。



会议第二阶段的主题为提高以“患者获益”为核心的创新药物可及性。“患者获益”，是医药创新成果实现临床价值、医药创新的可持续良性发展的具体体现。随着越来越多的创新药在国内外获批，如何继续提高中国患者的临床需求和健康保障，成为创新药物面临的问题之一。

针对医疗保障这一热点问题，国家卫生健康委员会卫生发展研究中心医疗保障研究室主任顾雪非以“多层次、多元化医疗保障体系建设的机遇和挑战”为题，深度分析了我国医疗保障体系的前景和现状；北京大学医学部卫生政策与技术评估中心研究员陶立波引入创新药品医疗保险（以下简称“医保”）定价的木桶理论，以“新医改下我国创新药品定价政策的经济学思考”为主题进行报告分享；天津大学药物科学与技术学院教授吴晶和大连医科大学公共卫生学院教授袁妮分别围绕“创新罕见病疗法保障的国际经验与启示”和“基因疗法支付模式的思考”主题做了深入浅出的分析，阐述了各自观点；中国药促会医药政策专业委员会副主任委员、中山大学医药经济研究所所长宣建伟从“医保目录调整回顾与价值医疗应用展望”主题出发，通过数据图详细展示了我国医保目录的变化以及价值医疗的应用展望；中国药科大学国际医药商学院卫生经济学教研室主任、药物经济学评价中心副主任李洪超围绕“创新药物价值评估与医药产业创新可持续发展”主题进行了详细解读，并提出了政策建议。

论坛最后一场讨论以“创新药全生命周期的准入策略和思考”为题，宣建伟所长、金春林主任、李洪超主任以及中国药促会医药政策专业委员会副主任委员刘军帅针对此主题展开热烈讨论，并分享了各自的观点。



本届论坛以科学监管和促进创新为原则，围绕现阶段的难点、痛点，深入研究创新医药的全链条政策影响。议题及日程设计丰富紧凑，全天会议让参会者尽享思想盛宴。未来，论坛仍将秉持从患者需求出发的态度，认真贯彻“健康中国”的战略部署，推动以更科学的监管理念保障中国医药创新的可持续性发展。



（转载自中国医药创新促进会官网并编改，2021 年 8 月 10 日）

中国迎来“创新药黄金 10 年”？

——首届“中国创新药学术营销年会”在上海成功举办

2021 年 8 月 1 日，医学界传媒首届“中国创新药学术营销年会”在上海成功举办，诸多医药大咖和业内专家围绕“创新药市场升级转型”展开讨论，纷纷抛出困扰着他们的问题。



主办方医学界传媒创始人陈奇锐在致辞时说道：“我们正在从仿制药和中成药为主走向以专利药为主的市场。未来 10 年，肯定是创新药最好的时代，将给行业带来许多机遇和挑战，会有很多企业在浪潮中被淘汰，也会有一批新的企业得以成长。”

在迎来新时代的转型关键期，医药企业如何应对调整把握机会、如何做好创新药学术营销？这场大会试图寻找答案。

创新药“内卷化”，不够创新！

上海市卫生和健康发展研究中心主任金春林提出，自 2016 年国家开始加速新药审批速度以来，我国每年都能获批 40 个以上新药，逐年增长，有的年份甚至比美国更高。“我们的新药是不是真的新药？其实有很多都是分子改个结构。当然也不是说跟跑不好，毕竟小孩子走路要从学开始。但是我们要清醒认识到我们的不足。”



波士顿咨询公司董事经理刘宇婷认为, 中国市场正在转型路上, 市场增长主要由创新药驱动。她提出, “2019 年, 我国创新药的市场份额为 3%, 到 2030 年, 这个数字预计会达到 35%”。不过, 这个由创新药驱动的中国医药市场发展仍待加速。美国《制药经理人》杂志曾公布 2020 年全球制药企业 50 强名单, 排名主要依据各个企业 2019 年的处方药全球销售收入。名单显示, 美国和日本领先, 占半壁江山, 中国与德国并列第三, 但与美国和日本存在较大差距。中国 4 家企业入围, 分别是云南白药集团股份有限公司、中国生物制药有限公司、江苏恒瑞医药股份有限公司和上海医药集团股份有限公司, 但排名都较为靠后。

中国创新药仍存在“创新性不足”的问题。“总体来说, 同质创新、跟跑现象比较多, 颠覆性原创不能说没有, 但是严重不足。”金春林直言, 国内企业大多只是快速跟进国外研发临床获批药物的同一靶点, 同质化竞争依然比较严重、赛道严重拥堵。他举了一个例子, 全球在研单抗药物靶点覆盖数是 401 个, 全球有 22% 的在研单抗药物集中在前十个靶点; 而中国有 80 个靶点在研, 但有 47% 的药物在前十靶点, 达到 262 个。

陈奇锐将其形容为创新药界的“内卷”, 他提到“一个靶点有上百个临床试验在做, 就看谁跑得快了”。他认为这个行业的转型与成熟、利益格局的重新分配需要时间, 而这也突出了营销在这个时代的重要性, 只有在营销上发力, 才能在市场上争得地位。

创新药的“创新性”, 与临床试验息息相关, 而金春林提出, 我国的临床试验数量与临床资源丰富程度并不匹配。根据药物临床试验登记与信息公示平台的数据, 2009—2020 年, 在美国, 每百万人口临床试验数达 411 个, 而这几乎是中国的 20 倍。其次是澳大利亚、韩国和欧盟, 都达到数百个。

临床试验数量又与研发投入有关系。金春林分享了一组数据, 国内药企研发投入前 50 名, 第一家是百济神州生物科技有限公司, 研发投入达到了 83 亿人民币, 江苏恒瑞医药股份有限公司一年研发投入是 50 亿人民币, 第 13 名的丽珠医药集团有限公司只有 10 亿人民币, 而全球销售额第一的罗氏集团, 研发投入达到了 113 亿美金。

创新药生命周期这么短, 准入又复杂, 如何推广?

创新药的生命周期, 与准入难度、推广难度之间存在矛盾。

诺和诺德(中国)制药有限公司糖尿病市场部高级市场总监姜一炜坦言, 要求企业把旧产品份额迅速缩小、新产品份额迅速扩大, 这意味着给创新产品留的生命周期是越来越短的。然而, 我国药物的准入复杂度较高, 这对于企业来说是一个痛点。

中国医药教育协会临床合理用药专业委员会常务委员孙坚彤进一步分析了我国药物的准入步骤, 一是政策维度, 直接影响到创新药能不能真正获批进入市场; 二是医疗保险准入; 三是医院准入; 四是新的医药卫生体制改革条件、疾病诊断相关分类的准入。他直言, 创新药进到医院之后, 入不了组也是没有用的。

这也给创新药的推广效率带来了问题。武田药品中国有限公司血友病及罕见病事业部负责人刘燕提到, 如今许多创新药都是特药领域, 比如针对罕见病的药物, 这不

像普通药物, 不会有很广泛的患者群体, 每个病种可能只有几万个病人。这时, 要解决覆盖效率的问题, 就不能再运用传统的“铺代表、铺终端”的模式, 而是要尽可能做到精准触达。在刘燕看来, 解决创新药覆盖效率, 是一个关于如何利用大数据平台赋能的问题。刘燕还指出, 在创新药尤其是罕见病药物的营销方面, 不光是做品牌区隔就可以完成任务, 需要从疾病科普、医师培训、诊疗体系建设、保障体系建设的全链条推动, 才可以完成销售闭环。

默沙东(中国)有限公司健康技术解决方案负责人徐旭峰则指出, 近年罕见病等领域患者组织的出现, 给企业提供了一些合作机会。

中国创新药需要走出国门!

中国创新药未来前景巨大, 这无疑已成为共识。

金春林以美国、日本的市场为例, 美国仿制药占全部药品处方量的 89.8%, 销售额只有 20.8%。日本仿制药占全部药品处方量的 79.9%, 占药品销售额的 15%。而中国仿制药占全部药品处方的 95%, 占全部药品销售额约 40%。对比下来, 中国的仿制药在药品处方量、销售额上还有将近 20% 的压缩空间, 而这 20% 的份额“要让渡给创新药”。



国家卫生健康委员会卫生发展研究中心、卫生体系服务部副主任(主持工作)黄二丹则认为, 创新药真正的需求不是投入, 而是市场空间。他指出, 对于正在加速推行的医疗保险支付改革、药品带量采购等, 诸多人士认为是在抑制创新药的市场空间, 但他认为恰恰相反, 这是在为创新药腾空间。而中国药物在国际上市场份额的提升, 也许正需要靠创新药去创造。

金春林指出, 以 2020 年的研发投入来看, 到 2023 年, 预测全球会有 1.62 万亿元的药品市场, 美国的 3 亿人会占全球药物 42% 的市场, 而中国 14 亿人将只占 12%。“我们国家的创新药总体目标是, 到 2035 年, 要成为世界第一梯队。”金春林说道:“对真正有抱负、有情怀的药厂来说, 如果在美国市场不能赚钱, 那就不能算创新药, 我们要放眼国际市场。”

(转载自医学界微信公众号并编改)

《信息速递》

《药品临床综合评价管理指南 (2021 年版试行)》重磅来袭

2021 年 7 月 28 日, 国家卫生健康委员会办公厅印发《关于规范开展药品临床综合评价工作的通知》(国卫办药政发〔2021〕16 号)(以下简称“《通知》”), 对各地和各类医疗卫生机构药品临床评价工作进行部署; 同时配发《药品临床综合评价管理指南(2021 年版试行)》, 明确药品临床综合评价具体流程、内容与维度, 聚焦技术评价与政策评价两条主线, 从安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性、可及性 6 个维度开展科学规范的整合分析与综合研判。

药品临床综合评价是药品供应保障决策的重要技术工具。《通知》强调, 各地要以药品临床价值为导向, 引导和推动相关主体规范开展药品临床综合评价, 持续推动药品临床综合评价工作标准化、规范化、科学化、同质化, 助力提高药事服务质量, 保障临床基本用药的供应与合理使用。

《通知》要求, 各地和各级各类医疗卫生机构应注重加强药品临床综合评价工作协同, 探索跨区域多中心药品临床综合评价机制建设, 统筹推动国家重大疾病防治基本用药、区域(省级)重要疾病防治基本用药和医疗卫生机构用药等主题评价结果转化应用, 优化证据和结果, 提升卫生健康资源配置效率, 优化药品使用结构。科研院所、大专院校、行业学(协)会等, 可依据管理指南及相应临床专业或疾病类别药品临床综合评价技术指南的要求, 独立或联合开展药品临床综合评价。

《通知》指出, 各地加强数据安全, 坚持“谁主管谁负责、谁授权谁负责、谁使用谁负责”的原则。任何单位和个人不得非法获取或泄露药品临床综合评价数据信息, 未经国家及省级组织管理部门授权, 不得擅自使用或发布国家及省级药品临床综合评价相关数据信息。

(转载自搜狐网并编改, 2021 年 8 月 10 日)

2020 年以来国内外批准的原创新药盘点

1 2020 年国内外批准的原创新药

1.1 中国

表 1 2020 年我国批准的原创新药 (全球首批)

序号	药品名	批准日期	持有人	适应证
1	盐酸可洛派韦胶囊	2020 年 2 月 12 日	北京凯因格领生物技术有限公司	联合索磷布韦, 治疗初治或干扰素经治的基因 1、2、3、6 型成人慢性丙型肝炎病毒感染, 可合并或不合并代偿性肝硬化
2	甲磺酸阿美替尼片	2020 年 3 月 18 日	江苏豪森药业集团有限公司	用于既往经 EGFR-TKI 治疗进展, 且 T790M 突变阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌成人患者
3	苯环喹溴铵鼻用喷雾剂	2020 年 3 月 18 日	银谷制药有限责任公司	用于改善变应性鼻炎引起的流涕、鼻塞、鼻痒和喷嚏症状
4	盐酸恩沙替尼胶囊	2020 年 11 月 19 日	贝达药业股份有限公司	接受过克唑替尼治疗进展的或者对克唑替尼不耐受的 ALK 阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌
5	氟唑帕利胶囊	2020 年 12 月 14 日	江苏恒瑞医药股份有限公司	既往经过二线及以上化疗的伴有胚系 BRCA 突变 (gBRCAm) 的铂敏感复发性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者
6	环泊酚注射液	2020 年 12 月 14 日	海思科医药集团股份有限公司	消化道内镜检查中的镇静
7	磷酸依米他韦胶囊	2020 年 12 月 22 日	宜昌东阳光长江药业股份有限公司	与索磷布韦片联合治疗成人基因 1 型非肝硬化慢性丙型肝炎
8	奥布替尼片	2020 年 12 月 25 日	北京诺诚健华医药科技有限公司	①既往至少接受过一种治疗的成人套细胞淋巴瘤患者; ②既往至少接受过一种治疗的成人慢性淋巴细胞白血病 / 小淋巴细胞淋巴瘤患者
9	索凡替尼胶囊	2020 年 12 月 30 日	和记黄埔医药 (上海) 有限公司	单药适用于无法手术切除的局部晚期或转移性、进展期非功能性、分化良好 (G1, G2) 的非胰腺来源的神经内分泌瘤

1.2 美国

表 2 2020年美国食品药品监督管理局批准的原创新药 (全球首批)

序号	药品名	批准日期	持有人	适应证
1	avapritinib	2020 年 1 月 9 日	Blueprint Medicines	患有不可切除或转移性胃肠道间质瘤的成年人, 伴有血小板衍生的生长因子受体 α 外显子 18 突变, 包括 D842V 突变
2	teprotumumab-trbw	2020 年 1 月 9 日	Horizon Therapeutics Ireland	甲状腺眼病
3	tazemetostat hydrobromide	2020 年 1 月 23 日	Epizyme Inc.	转移性、局部转移性或无法手术根治的晚期上皮样肉瘤
4	bempedoic acid	2020 年 2 月 21 日	Esperion Therapys Inc.	在饮食控制和他汀类最大耐受剂量治疗的下, 仍需要进一步降低脂蛋白的杂合子高胆固醇血症或动脉粥样硬化的心血管疾病患者
5	eptinezumab-jjmr	2020 年 2 月 21 日	Lundbeck Seattle Biopharmaceuticals, Inc.	预防性治疗偏头痛
6	rimegepant sulfate	2020 年 2 月 27 日	Biohaven Pharm	成人偏头痛的急性治疗
7	isatuximab-irfc	2020 年 3 月 2 日	Sanofi Aventis US	联合泊马度胺和地塞米松用于既往接受过 2 种以上疗法 (包括泊马度胺和蛋白酶体抑制剂) 的多发性骨髓瘤治疗
8	ozanimod hydrochloride	2020 年 3 月 25 日	Celgene Intl	治疗成人复发型多发性硬化症, 包括临床孤立综合征、复发缓解性疾病、活动性继发性进展性疾病
9	selumetinib sulfate	2020 年 4 月 10 日	Astrazeneca Pharms	2 岁以上、无法手术的 1 型神经纤维瘤患者
10	tucatinib	2020 年 4 月 17 日	Seagen	与曲妥珠单抗和卡培他滨联用, 治疗晚期无法手术或转移性的 HER2 阳性乳腺癌成人患者, 包括既往接受过 1 种以上 HER2 治疗方案的脑转移患者
11	pemigatinib	2020 年 4 月 17 日	Incyte Corp	携带 FGFR2 基因融合 / 重排、既往接受过治疗且不可手术切除或局部晚期的胆管癌成人患者
12	sacituzumab govitecan-hziy	2020 年 4 月 22 日	Immunomedics Inc.	既往已接受至少 2 种疗法的转移性三阴性乳腺癌成人患者
13	capmatinib hydrochloride	2020 年 5 月 6 日	Novartis Pharm	治疗携带 MET 外显子 14 跳跃突变的转移性非小细胞肺癌患者, 包括一线治疗 (初治) 患者和先前接受过治疗 (经治) 的患者
14	selpercatinib	2020 年 5 月 8 日	Loxo oncology Inc.	①成人转移性 RET 融合阳性非小细胞肺癌患者; ② ≥ 12 岁的患有全身性或复发性 RET 突变型甲状腺髓样癌的成人和儿科患者, 需要进行全身治疗; ③年龄 ≥ 12 岁且患有晚期或转移性 RET 融合阳性甲状腺癌的成人和儿科患者, 需要全身治疗且为放射性碘难治性
15	ripretinib	2020 年 5 月 15 日	Deciphera Pharms	转移性胃肠间质瘤四线治疗

序号	药品名	批准日期	持有人	适应证
16	fluoroestradiol f-18	2020 年 5 月 20 日	Zionexa	复发或转移性雌受体阳性乳腺癌患者活检的辅助手段
17	flortaucipir f-18	2020 年 5 月 28 日	Avid Radiopharms Inc.	τ 蛋白神经纤维纠结的密度和分布成像, 为阿尔茨海默病诊断提供评估依据
18	inebilizumab-cdon	2020 年 6 月 11 日	Viela Bio	水通道蛋白 4 抗体阳性的视神经脊髓炎谱系疾病治疗
19	lurbinectedin	2020 年 6 月 15 日	Jazz	铂类化疗中进展或化疗后进展的晚期小细胞肺癌
20	triheptanoin	2020 年 6 月 30 日	Ultragenyx Pharm Inc.	长链脂肪酸氧化紊乱患者
21	fostemsavir tromethamine	2020 年 7 月 2 日	Viiv Hlthcare	与其他抗逆转录药物联用, 治疗多重耐药或因耐药性、不耐受或安全性问题而既往接受过大量现有方案治疗失败的成人 1 型人类免疫缺陷病毒感染患者
22	cedazuridine ; decitabine	2020 年 7 月 7 日	Otsuka	骨髓增生异常综合征成人患者
23	abametapir	2020 年 7 月 24 日	Dr Reddys Labs SA	6 个月及以上年龄段人群的头虱感染治疗
24	tafasitamab-cxix	2020 年 7 月 31 日	Morphosys US Inc.	与来那度胺联用, 治疗复发或难治性的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤成人患者
25	belantamab mafodotin-blmf	2020 年 8 月 5 日	Glaxosmithkline	既往至少接受过 4 种疗法的复发 / 难治性多发性骨髓瘤成人患者
26	oliceridine	2020 年 8 月 7 日	Trevena	成人中度至重度急性疼痛
27	risdiplam	2020 年 8 月 7 日	Genentech Inc.	2 个月及以上年龄段人群的脊髓性肌萎缩症
28	clascoterone	2020 年 8 月 26 日	Cassiopea SPA	12 周岁以上年龄段人群的寻常痤疮
29	somapacitan-beco	2020 年 8 月 28 日	Novo nordisk Inc.	成人生长激素缺乏症治疗
30	copper dotatate cu-64	2020 年 9 月 3 日	Radiomedix	生长抑素受体阳性神经内分泌肿瘤的定位
31	pralsetinib	2020 年 9 月 4 日	Blueprint Medicines	RET 融合阳性的成人转移性 NSCLC
32	atoltivimab ; odesivimab ; maftivimab	2020 年 10 月 14 日	Regeneron Pharmaceuticals	感染埃博拉病毒的成人和儿童患者 (包括经检测母亲呈阳性的新生儿)
33	lonafarnib	2020 年 11 月 20 日	Eiger Biopharms	用于治疗 12 个月及以上患有早年衰老综合征 (HGPS 或早衰症) 和早衰样核纤层蛋白病的患者
34	setmelanotide acetate	2020 年 11 月 25 日	Rhythm	阿黑皮素原、前蛋白转化酶枯草溶菌素 1 或瘦素受体基因缺陷所致肥胖的 6 岁以上儿童或成人患者的慢性体重管理
35	naxitamab-gqgk	2020 年 11 月 25 日	Y-mabs Therapeutics Inc.	与粒细胞 - 巨噬细胞集落刺激因子联用, 治疗骨骼和骨髓复发或难治性高危神经母细胞瘤患者 (1 岁及以上)

序号	药品名	批准日期	持有人	适应证
36	gallium ga-68 psma-11	2020 年 12 月 1 日	Univ CA los angeles	前列腺特异膜抗原阳性的前列腺癌患者的病灶转移或复发情况分析
37	berotralstat hydrochloride	2020 年 12 月 3 日	Biocryst	12 岁以上儿童或成人遗传性血管性水肿发作预防
38	tirbanibulin	2020 年 12 月 14 日	Athenex Inc.	面部或头皮的光化性角化病的局部治疗
39	margetuximab-cmkb	2020 年 12 月 16 日	MacroGenics, Inc.	与化疗联用, 治疗既往接受过 2 种及以上抗 HER2 方案治疗的转移性 HER2 阳性乳腺癌成年患者
40	ansuvimab-zykl	2020 年 12 月 21 日	Ridgeback Biotherap	成人和儿童的埃博拉病毒感染

1.3 欧洲

表 3 2020 年欧洲药品管理局批准的原创新药 (全球首批)

序号	药品名	批准日期	持有人	适应证
1	osilodrostat	2020 年 1 月 9 日	Recordati Rare Diseases	不适宜垂体手术或经过手术未治愈的成年库欣病患者
2	bulevirtide	2020 年 7 月 31 日	MYR GmbH	血浆 / 血清丁肝病毒 RNA 呈阳性的慢性代偿性丁型肝炎
3	imlifidase	2020 年 8 月 25 日	Hansa Biopharma AB	与已故捐赠者交叉匹配显阳性、高敏成人肾移植患者的脱敏治疗
4	filgotinib	2020 年 9 月 24 日	Gilead Sciences Ireland UC	单用或与甲氨蝶呤联用, 治疗一种或多种疾病缓解性抗风湿药响应不足或不耐受的中重度活动性类风湿关节炎患者
5	lumasiran	2020 年 11 月 19 日	Alnylam Netherlands B.V.	1 型原发性高草酸尿症

1.4 日本

表 4 2020 年日本药品与医疗器械管理局批准的原创新药 (全球首批)

序号	药品名	批准日期	持有人	适应证
1	delgocitinib	2020 年 1 月 23 日	日本烟草公司	特应性皮炎
2	dotinurad	2020 年 1 月 23 日	日本富士药品株式会社	痛风和高尿酸血症
3	viltolarsen	2020 年 3 月 25 日	日本新药株式会社	DMD 基因 53 号外显子跳跃突变的杜氏肌营养不良症治疗
4	tirabrutinib hydrochloride	2020 年 3 月 25 日	日本小野制药公司	复发或难治性的原发性中枢神经系统淋巴瘤、原发性巨球蛋白血症和淋巴浆细胞淋巴瘤治疗
5	borofalan (10B)	2020 年 3 月 25 日	Stella Pharma	不可切除、放化疗后的局部晚期或局部复发性头颈癌治疗
6	tepotinib hydrochloride hydrate	2020 年 3 月 25 日	默克雪兰诺公司	MET 基因外显子 14 跳跃突变的非小细胞肺癌
7	remdesivir	2020 年 5 月 7 日	Gilead sciences Inc.	12 岁及以上年龄段需要住院的 COVID-19 患者治疗
8	vadadustat	2020 年 6 月 29 日	三菱田边制药株式会社	慢性肾性贫血

序号	药品名	批准日期	持有人	适应证
9	daprodustat	2020 年 6 月 29 日	GSK	慢性肾性贫血
10	satralizumab	2020 年 6 月 29 日	Genentech	AQP4 抗体阳性的视神经脊髓炎谱系疾病
11	sofipirionium bromide	2020 年 9 月 25 日	科研制药株式会社	原发性腋窝多汗症
12	enarodustat	2020 年 9 月 25 日	日本烟草公司	慢性肾性贫血
13	cetuximab sarotalocan sodium	2020 年 9 月 25 日	Rakuten Medical	不可切除的局部晚期或局部复发性头颈癌

2 2021 年上半年我国批准的原创新药

表 5 2021 年上半年我国批准的原创新药

序号	药品名	批准日期	持有人	适应证
1	新型冠状病毒灭活疫苗 (Vero 细胞)	2021 年 2 月 5 日	北京科兴中维生物技术有限公司	预防新型冠状病毒感染所致的疾病
2	重组新型冠状病毒疫苗 (5 型腺病毒载体)	2021 年 2 月 24 日	康希诺生物股份公司	预防新型冠状病毒感染所致的疾病
3	新型冠状病毒灭活疫苗 (Vero 细胞)	2021 年 2 月 25 日	武汉生物制品研究所有限责任公司	预防新型冠状病毒感染所致的疾病
4	甲磺酸伏美替尼片	2021 年 3 月 4 日	上海艾力斯医药科技股份有限公司	治疗 EGFR20 外显子插入突变的非小细胞肺癌
5	注射用泰它西普	2021 年 3 月 12 日	荣昌生物制药(烟台)股份有限公司	治疗系统性红斑狼疮等自身免疫疾病
6	优替德隆注射液	2021 年 3 月 15 日	成都华昊中天药业有 限公司	治疗晚期乳腺癌
7	普拉替尼胶囊	2021 年 3 月 24 日	Blueprint Medicines Corporation	治疗局部晚期或转移性非小细胞肺癌
8	帕米帕利胶囊	2021 年 5 月 7 日	百济神州(苏州)生物科技有限公司	治疗既往经过二线及以上化疗的伴有胚系 BRCA (gBRCA) 突变的复发性晚期卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌
9	注射用磷丙泊酚二钠	2021 年 5 月 24 日	宜昌人福药业有 限公司	用于成人全身麻醉的诱导
10	注射用磷酸左奥硝唑酯二钠	2021 年 5 月 31 日	扬子江药业集团江苏紫龙药业有限公司	治疗肠道和肝脏严重的阿米巴病、奥硝唑敏感厌氧菌引起的手术后感染和预防外科手术导致的敏感厌氧菌感染
11	康替唑胺片	2021 年 6 月 2 日	上海盟科药业股份有限公司	治疗对康替唑胺敏感的金黄色葡萄球菌 (甲氧西林敏感和耐药的菌株)、化脓性链球菌或无乳链球菌引起的复杂性皮肤和软组织感染
12	甲苯磺酸多纳非尼片	2021 年 6 月 9 日	苏州泽璟生物制药股份有限公司	治疗不可手术或转移性肝细胞癌
13	注射用维迪西妥单抗	2021 年 6 月 9 日	荣昌生物制药(烟台)股份有限公司	治疗至少接受过 2 种系统化疗的人表皮生长因子受体 -2 过表达局部晚期或转移性胃癌 (包括胃食管结合部腺癌)

序号	药品名	批准日期	持有人	适应证
14	利司扑兰口服溶液用散	2021 年 6 月 17 日	F.Hoffmann-La Roche Ltd.	治疗 2 月龄及以上患者的脊髓性肌萎缩症
15	海曲泊帕乙醇胺片	2021 年 6 月 17 日	江苏恒瑞医药股份有限公司	治疗因血小板减少和临床条件导致出血风险增加的既往对糖皮质激素、免疫球蛋白等治疗反应不佳的慢性原发免疫性血小板减少症
16	苹果酸奈诺沙星氯化钠注射液	2021 年 6 月 21 日	浙江医药股份有限公司新昌制药厂	治疗对奈诺沙星敏感的肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌、副流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌以及肺炎支原体、肺炎衣原体和嗜肺军团菌所致的成人 (≥ 18 岁) 社区获得性肺炎
17	赛沃替尼片	2021 年 6 月 23 日	和记黄埔医药(上海)有限公司	治疗含铂化疗后疾病进展或不耐受标准含铂化疗的、具有间质 - 上皮转化因子 (MET) 外显子 14 跳变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌
18	艾米替诺福韦片	2021 年 6 月 23 日	江苏豪森药业集团有限公司	治疗慢性乙型肝炎
19	海博麦布片	2021 年 6 月 25 日	浙江海正药业股份有限公司	治疗原发性 (杂合子家族性或非家族性) 高胆固醇血症
20	艾诺韦林片	2021 年 6 月 25 日	江苏艾迪药业股份有限公司	与核苷类抗逆转录病毒药物联合使用, 治疗成人 1 型艾滋病病毒感染初治患者

(转载自《中国新药杂志》2021 年第 30 卷第 10 期并编改)

印刷单位：上海市欧阳印刷厂有限公司

印刷数量：300本

发送对象：市卫生健康委员会、区卫生健康委员会、卫生健康委员会直属单位、医疗机构、
高校医学院及相关研究机构、其他相关联系单位