

## 行业百科系列之医药篇

### ——医药研发环节解密

专题报告 2017年第105期 总第426期

#### 工商企业二部

##### 建筑建材行业研究团队

张俊

电话：010-88090212

邮箱：[zhangjun@chinaratings.com.cn](mailto:zhangjun@chinaratings.com.cn)

白洁

电话：010-88090252

邮箱：[baijie@chinaratings.com.cn](mailto:baijie@chinaratings.com.cn)

#### 市场部

电话：010-88090123

邮件：[cs@chinaratings.com.cn](mailto:cs@chinaratings.com.cn)

中债资信是国内首家以采用投资人付费营运模式为主的新型信用评级公司，以“依托市场、植根市场、服务市场”为经营理念，按照独立、客观、公正的原则为客户提供评级等信用信息综合服务。

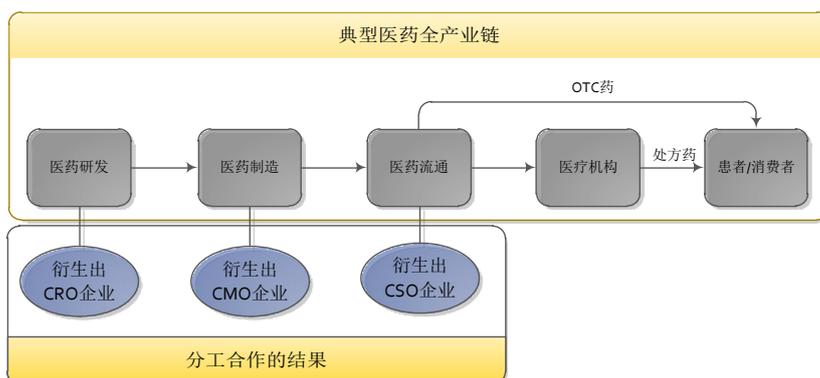
公司网站：[www.chinaratings.com.cn](http://www.chinaratings.com.cn)

电话：010-88090001

地址：北京市西城区金融大街28号院盈泰中心2号楼6层

#### 摘要

中债资信推出行业百科系列之医药篇，拟从科普药品常识、剖析医药产业链、政策影响分析等角度着手，逐步揭示医药产业的奥秘。药品是如何研发的，又是通过什么渠道流通至我们手中的？品牌药是否比非品牌药质量好（成分是否相同）？为什么有些新药比黄金还要贵？本文及后续的一系列文章将从医药产业链（如下图所示）着手，逐步揭示医药的研发、制造、流通及消费的奥秘。



本文为医药产业链系列第一篇——医药研发环节解密，拟对医药研发的流程、政策、相关风险等进行阐释：

- （1）国内研发现状及医药研发的基本流程；
- （2）医药研发涉及的规章制度；
- （3）医药研发的风险；
- （4）如何判断企业的研发能力；
- （5）与研发相关的会计处理。

## 一、国内医药研发现状

新药研发作为医药产业链的上游，其发展状况直接影响到我国医药产业未来的生存和发展。随着国家鼓励创新政策的出台，以及国家研究中心和科研院所的技术支撑，我国一类新药的申报数量有所增加，相应的专利申报数量也有较大幅度的提高，医药行业的整体创新能力有所增强。同时随着社会分工的进一步专业化和细化，一批以 CRO 为主业的本土企业逐步成长起来并在 A 股上市（CRO 企业即以医药研发为主业的企业，服务范围涵盖医药研发流程的各环节，包括临床前 CRO 和临床试验 CRO，可根据客户需求提供特定环节的定制化服务，上市公司泰格医药为典型 CRO 企业）。不过，当前国内医药研发行业仍存在诸多问题：研发主体错位，制药水平先进的国家以企业为研发的主体，而国内主要由专业院校和研究院来承担；知识产权保护意识有待加强，中药老字号商标及专利在海外遭抢注，使得国内企业蒙受损失；研发投入严重不足，这是国内医药研发面临的重大问题。一方面专业院校与研究院研发资金来源政府，资金规模有限，另一方面医药制造业集中低，企业规模普遍偏小，亦难以有效支撑高水平的研发。国际大型制药公司一般将利润的 10~20% 用于研发，2015 年国内医药制造行业技术投入比率（企业本年科技支出与本年营业收入的比率）仅为 3.3%，2016 年医药制造上市企业的研发支出/营业收入亦处于较低水平（中位数为 4.28%）。

**表 1：部分代表性医药研发企业（单位：亿元、%）**

| 企业名称             | 2016 年<br>研发支出 | 研发支出/医药制<br>造业务收入 | 代表产品            |
|------------------|----------------|-------------------|-----------------|
| 中国医药集团总公司        | 19.29          | —                 | EV71 疫苗 1 类新药   |
| 江苏恒瑞医药股份有限公司     | 11.84          | 10.69             | 马来酸吡咯替尼及片 1 类新药 |
| 上海复星医药（集团）股份有限公司 | 5.72           | 5.6               | PA-824 及片 1 类新药 |

资料来源：中债资信整理

## 二、医药研发流程

### 1. 创新药、新药及仿制药的概念界定

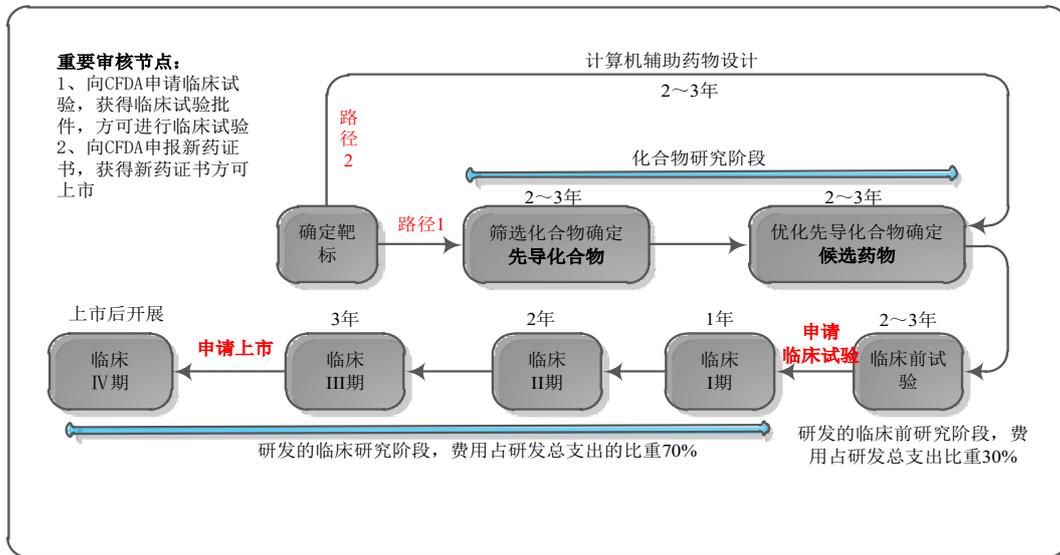
因为新药（特别是创新药）、仿制药的研发流程存在一定差异（研发环节、复杂程度等），在介绍研发流程前，我们先对创新药、新药以及仿制药的概念作出界定。根据我们行业百科系列医药篇上一篇《一键解锁药品分类》，以化学药品为例，当前我国对化学药品分类主要分为 5 个类别，其中一类、二类为新药，三类和四类为仿制药，五类为进口药。

不过，本文对创新药界定更为严格，我们认为针对新的**靶标**（通俗理解就是疾病发生作用的相关蛋白质、核酸等生物大分子，通过药物作用这类生物大分子，能够达到改善疾病症状、治疗疾病的作用）、或者针对某一靶标第一次研发出的新药、或者针对某一靶标虽已有药物但新分子与原来药物属于不同结构类型的新药为本文界定的创新药。据此界定，仅有少部分新药为创新药，其余均为广义上的仿制药。例如，恒瑞医药研发的 1.1 类新药“艾瑞昔布”为辉瑞公司“塞来昔布”的 me-too 类产品（特指具有自己知识产权的药物，其药效与同类的突破性的药物/创新药相当，属本

文界定的广义上的仿制药)，贝达药业研发的 1.1 类新药“埃克替尼”及先声药业研发的“艾拉莫德”亦属于 me-too 类产品。

## 2. 典型的化学制剂创新药研发流程

图 1：典型化学制剂创新药研发流程



资料来源：中债资信整理

如图 1 所示，典型的创新药研发主要包括三个阶段：化合物研究阶段、临床前试验阶段、临床试验阶段，前两个阶段可划归为临床前研究阶段。

**化合物研究阶段**，在确定靶标后研发者需要寻找一个能够和靶标结合反应的化学分子（即**先导化合物**，通俗理解就是具有初步治疗作用的化合物，但由于存在某些缺陷，需要进一步优化方可用于治疗疾病），确定先导化合物后，研发者需要对其先导化合物结构进行优化进而得到候选药物。随着计算机辅助药物设计的普及应用，化合物研究阶段的时间耗费上得到很大程度上的节约，但仍需要 2~3 年。

**临床前试验阶段**，通过对化合物研究阶段获得的候选药物分别进行实验室研究和活体动物研究，以观察化合物对目标疾病的生物活性，并对其进行安全性评估，该阶段通常需要花费 2~3 年。

**临床试验阶段**，主要通过对新药进行广泛的人体试验，评估其对疾病治疗的有效性以及对人体安全的影响，通常需要花费 6~7 年。该阶段主要分为 I、II、III、IV 期。新药在批准上市之前，需要进行 I、II、III 期临床试验，而 IV 期临床试验通常在新药批准上市后进行，具体内容如表 2 所示。

表 2：四期临床试验内容及目的

| 临床<br>试验 | 临床试验内容及目的  | 参与人员            |
|----------|--|-----------------|
| I 期      | 初步的临床药理学及人体安全性评价试验。观察人体对于新药的耐受程度和药代动力学，为制定给药方案提供依据。备注：首次 <b>在健康人体</b> 进行周密的药物试验， <b>观察药物在人体内的作用机制</b> 。    | 20~100 名健康志愿者   |
| II 期     | <b>治疗作用初步评价阶段</b> ，其目的是初步评价药物对目标适应症患者的治疗作用和安全性。备注：在只患有确立的 <b>适应症病患者</b> 上进行的研究， <b>考虑治疗可行性并找出最佳的剂量范围</b> 。 | 100~500 名病患     |
| III 期    | <b>治疗作用确证阶段</b> ，其目的是进一步验证药物对目标适应症患者的治疗作用和安全性，评价利益与风险关系，最终为药物注册申请的审查提供充分的依据。                               | 1,000~5,000 名病患 |
| IV 期     | <b>新药上市后</b> 由申请人进行的应用研究阶段，其目的是考察在广泛使用条件下的药物的疗效和不良反应、评价在普通或者特殊人群中使用的利益与风险关系，以及改进药剂量等。                      | 一般不少于 2,000 名病患 |

资料来源：《药品注册管理办法》等，中债资信整理

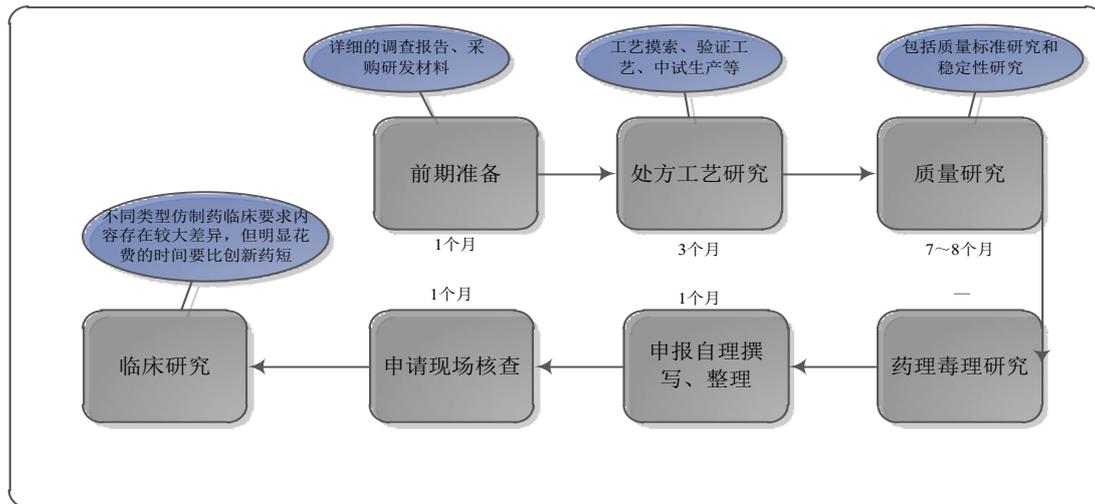
注：药代动力学是定量研究药物在生物体内吸收、分布、代谢和排泄规模

### 3. 典型的化学制剂仿制药研发流程

图 2 所示为典型仿制药的研发流程（属于简化版创新药研发流程）。除部分仿制药对专利尚未到期的化合物进行适当的模仿调整来规避专利限制（包括改变酸根、碱基、拆分及合成方法获得光学异构体等）外，多数仿制药在原研药核心专利（化合物相关专利）到期后，通过改剂型、改给药途径、发现新适应症等来规避原研药非核心专利的限制（此类仿制药活性成分与原研药相同），使得仿制药基本不需经历化合物研究阶段，临床前试验及临床试验均受益于活性成分与原研药相同，试验难度大幅降低，研发失败的概率较低，财务成本与时间成本亦得到较大节约。**通常仿制药研发仅需花费 2~3 年时间**，多数仿制药研发花费不及创新药的 1/20（不同仿制药的仿制难度存在较大差异，因此在耗时、研发成本、研发成功率方面均存在较大变动，文中提供的均为较典型的数据）。

仿制药虽然在药品质量、疗效等方面与原研药存在些许差异，但从成本收益的角度来看，优质仿制药治疗疾病带来的好处（收益）通常大于副作用、不良反应带来的损害（成本），稳定有序、健康发展的仿制药市场既不会过度损害创新药的利益，亦能大幅降低患者以及医保基金的负担。不过，过度进行低技术水平的仿制，一方面浪费研发资源，不利于技术进步，另一方面药品质量亦难以得到有效保障。

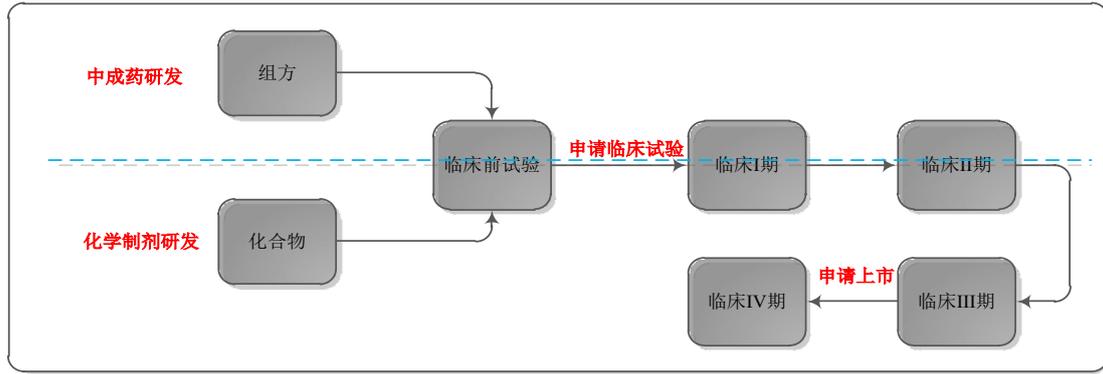
图 2：典型仿制药（化学制剂）研发流程



#### 4. 典型的中成药研发流程

中成药的研发流程与化学制剂的研发流程基本相近，均需要进行三期临床试验（个别创新药需要进行四期临床试验），二者的差异主要体现在两方面：一是二者的理论基础不同，中成药是在中医药理论指导下，按照组方原则，结合适宜的制药工艺，以中药材为原料生产出来的一类药物，化学制剂的理论基础是生物化学理论；二是二者的起始成份不同，中成药研发的起始成份是组方（中药组方是在辩证的基础上，根据病情的需要，利用药物的七情，规定必要的药量，配伍组织成方，通常包含多种中药材中的有效成份），而化学制剂通常是单一成份的化合物。中成药的组方来源主要包括：历代医籍文献中研制、流传验方中研制、传统古方中创制、已知中药成份中研制新药、医院研制的内部验方中开发出新药等。

图 3：中成药研发流程



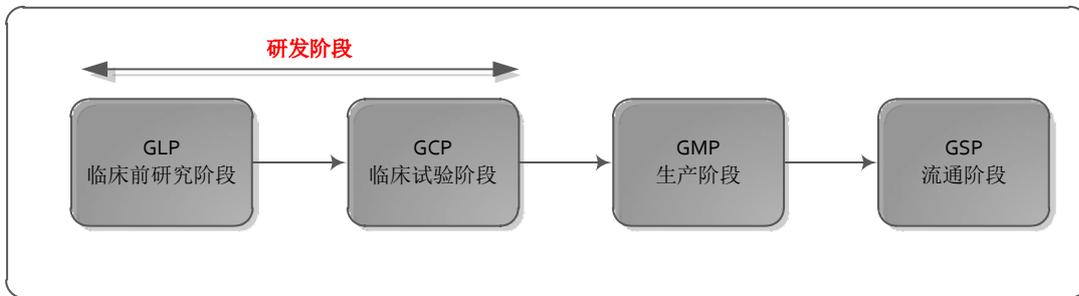
资料来源：中债资信整理

### 三、研发环节相关制度与政策

医药作为涉及所有人身体健康甚至生命安全的消费品，在研发、制造及流通环节均受到严格的监管。在医药研发的临床前研究及临床试验过程中，监管部门均制定了相应的质量管理规范，同时在关键节点设立审评制度，从源头来确保药品的疗效及安全性。

在药品研发过程中最为重要的质量管理规范为《药物非临床研究质量管理规范》和《药物临床试验质量管理规范》，即 GLP 和 GCP。GLP 和 GCP 对临床前研究及临床试验均制定了严格的要求，明确了相应的权责，从流程上来保障药品研发的质量。此外 CFDA 针对研发过程中的各环节制定了相应的技术指导原则。

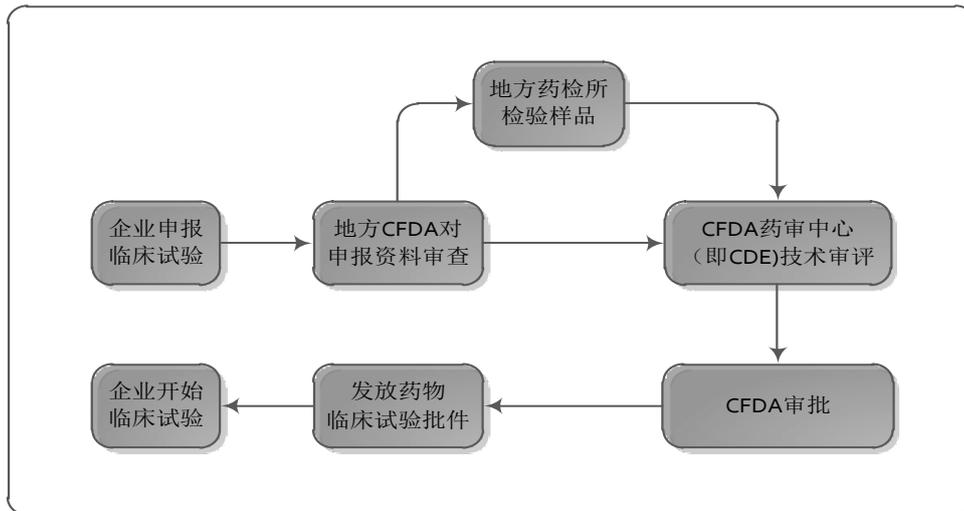
图 4：全流程质量管理规范



资料来源：中债资信整理

药品监管部门除了制定系列质量管理规范和技术指导原则，还在医药研发的过程中设置了两个重要的审评环节，一个是药品临床试验申请，另外一个为药品上市申请。根据《药品注册管理办法》的规定研发新药必须按照国家药品监督管理部门的规定如实报送研制方法、质量指标、药理及毒理试验结果等有关资料和样品，经国家药品监督管理部门审核批准后，方可进行临床试验，如图 5 所示。完成临床试验后并通过审评的新药，由国家药品监督管理部门批准，颁发新药证书，至此药品研发成功，申报流程与临床试验申报流程基本一致。

图 5：新药临床试验申报流程及监管部门



资料来源：中债资信整理

药品研发两个关键节点的审评制度有利于在源头上保障药品质量，但目前药品注册审评积压较为严重，审评阶段耗费时间较长（时间成本偏高），使得审批耗时成为企业在进行药品研发时需要重点考虑的因素。根据 Insight-China Pharma Data 数据库统计，2011~2014 年获得批准的 1.1 类新药中：申报临床试验的平均审评时间为 14 个月，申报生产的平均审评时间为 29 个月（以获得生产批件为主，拥有新药证书的企业，需要通过生产审评后获得生产批件，方可进行药品的生产）。造成审评效率较低（药品注册审评积压）主要有两方面原因：一方面审评人员相对偏少，人均审评工作量偏大，另一方审评机制有待进一步完善，原有审评机制导致很多企业提前进行立项和申报，造成部分的虚假申报、仿制药重复申请，进一步加重了审评积压的问题。目前随着优先审批政策、仿制药一致性评价以及关于《开展药物临床试验数据自查核查工作的公告》的颁布，有望清理注册挤压、压缩审评环节的时间占用。

#### 四、医药企业的研发能力

##### 1. 创新药及在研产品数量

通过上述分析，可以看出创新药对医药研发企业的研发能力要求很高，根据化学药品新注册分类及中药、天然药物注册分类，可以看出化学药 1 类及 5.1 类新药（中药主要是 1 类新药）研发难度要明显高于其他类别，因此拥有此类自主研发药品及在研产品数量越多的企业，研发能力越强。同时从药品各阶段研发投入分布及成功率来看，越靠近临床试验阶段末期，研发成功率越高，拥有越多临床试验 II、III 期药品的企业，表明其研发推进能力越强。

##### 2. 年均研发投入

年均研发投入亦能从侧面反映企业的研发能力，中国医药工业起步较晚，行业集中度偏低，企业规模普遍较小，限制了其在研发方面的投入，多数医药制造企业的年均研发投入规模不足亿元，无法支撑创新药的研发。中债资信对已覆盖的医药制造企业的研发投入数据进行梳理，并进行适当分档，作为医药企业研发实力判断的参考，如下表所示。此外，由于研发投入是长期持续投入，对于仅近两三年研发投入规模显著增加的企业，并不能简单视同其具有较强的研发能力。

表 3：国内医药制造企业研发实力相关指标（单位：亿元，%）

| 研发实力指标    | 强     | 较强  | 一般  | 较弱    | 弱       |
|-----------|-------|-----|-----|-------|---------|
| 研发投入      | 5 及以上 | 3~5 | 1~3 | 0.5~1 | 0.5 及以下 |
| 研发投入/营业收入 | 8 及以上 | 6~8 | 4~6 | 2~4   | 2 及以下   |

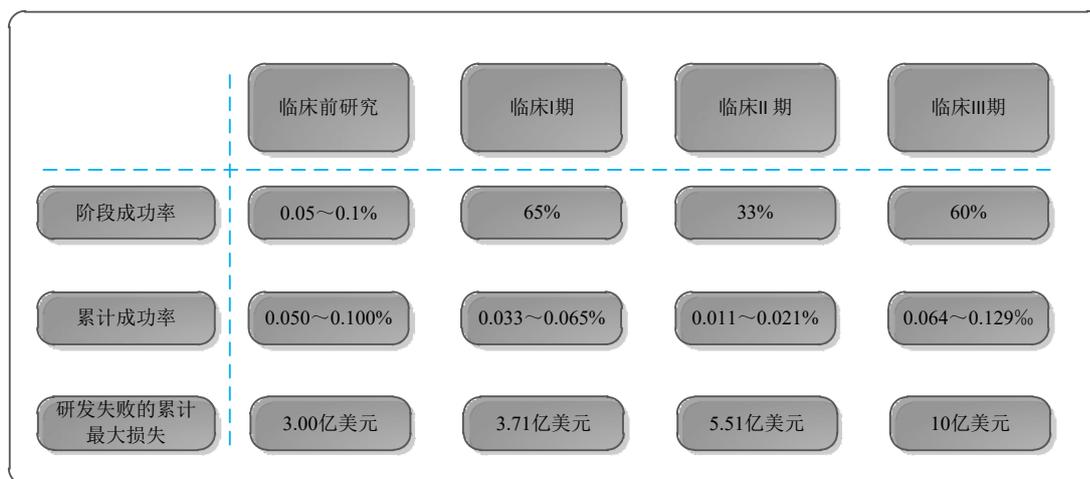
注：指标计算基于医药制造发债企业数据

## 五、研发风险

### 1. 研发失败的风险

一款创新药的研发成功通常需要花费约 10~15 年时间，平均需要花费 10~14 亿美元，但大量人力与物力的投入，并不能保证创新药的研发成功，如下图所示，即使进入临床试验阶段的药品，亦面临很大概率的研发失败风险，研发失败后，其前期投入形成的技术积累若不能用于其他药品研发或者很少能用于其他药品研发，那么前期投入的大量人力与物力或将全部损失，在财务方面亦可能会对当期利润形成不同程度的冲击（冲击程度取决于该药品的研发总投入及资本化部分）。国内以仿制药为主的研发格局，使得研发失败的概率相较创新药偏低，但**研发失败**仍为医药研发过程中面临的**最大风险**。

图 6：创新药研发失败的风险



资料来源：《九死一生》系列文章，中债资信整理

注：国内以仿制药为主，研发投入远低于创新药，研发失败的概率亦较低，部分低技术水平的仿制，基本没有研发失败的风险。

### 2. 研发投入回收风险

医药企业在研发过程除需要承担研发失败带来的风险，还需要承担药品研发成功后难以完全回收研发投入的风险。导致无法全部回收研发投入主要有以下 3 个原因：（1）市场容量有限，对该药的消费需求不足（市场预估出现较大偏差）；（2）研发及药品审批耗用过多时间（药品发明专利保护期 20 年，通常**包括研发及审批时间**），使得新药特别是创新药的市场独占时间大幅减少；（3）市场上出现治疗效果相近产品。

对于多数医药研发企业，创新药在专利保护期内可以维持高定价，保护期过后仿制药大量推出，将使得药品价格显著下降，不利于回收前期研发投入，因而药品专利保护期的有效利用至关重要

要。从专利内容来看，药物发明专利可分为产品专利、方法专利和用途专利 3 种，详见下表：

**表 4：药物发明专利内容**

| 药品发明专利类型 | 保护时间 | 具体内容  |
|----------|------|---|
| 药品产品专利   | 20 年 | 1、新的药用化合物；2 新的药用组合物；3、新的活性提取物；4、新的药物制剂或剂型；5、新晶型；6、新的水合物或溶剂化物；7、生物药物 |
| 药品方法专利   | 20 年 | 1、制备上述 7 类产品的方法；2、制备已知药物或中间体的新方法；3、制备新的药物中间体的方法                     |
| 药品用途专利   | 20 年 | 1、新化合物的医疗用途；2、已知药物的新医疗用途；3、未药用过的已知化合物的医疗用途                          |

资料来源：公开资料，中债资信整理

因而对于创新药，在研发的不同阶段，都有可能出现新的发明并申请专利保护。不过，企业对专利的申请存在一定策略/博弈，根据专利法，**法律对发明型专利的保护期为 20 年，起始日为专利申请日**，过早的申请专利，产品上市后能够获得专利保护的时间相对较短（即实际有效专利保护期的缩短），若过迟申请专利，则有可能要面临被其他竞争对手抢先申请专利的问题，因此企业一般会在临床前研究中，针对先导化合物或优化后的候选药物申请专利。假定专利在临床前研究最后阶段申请，那么在新药上市之前，仍有 7~8 年时间被消耗。即使不考虑招投标占用的时间，一款创新药上市后，其核心专利实际被保护的时间仅有 12 年左右，若考虑市场推广及招投标占用的时间，其核心专利实际有效保护期甚至不足 10 年（市场推广及招投标期间难以实现理想经济价值），使得创新药面临较大的成本回收风险。

## **六、研发环节相关会计处理**

药品研发的投入可分为费用化和资本化两部分，费用化部分计入当期损益，资本化部分计入开发支出，待药品研发成功后转为无形资产。通常情况下医药研发**以临床试验为分界点**，临床试验前的研发投入费用化（计入当期损益），临床试验阶段的研发投入资本化（计入开发支出）。具体记账方式如下：

表 5：研发环节常见会计处理

| 序号 | 阶段描述       |      | 会计分目   |
|----|------------|------|--|
| 1  | 符合费用化的研发投入 |      | 借：研发支出—费用化支出<br>贷：银行存款等<br>会计期末：<br>借：管理费用<br>贷：研发支出—费用化支出   |
| 2  | 符合资本化的研发投入 | 研发成功 | 借：研发支出—资本化支出<br>贷：银行存款等<br>会计期末：<br>借：无形资产<br>贷：研发支出—资本化支出<br>若期末未能完成研发，则将“研发支出—资本化支出”科目的期末余额列式于资产负债表的“开发支出”科目<br>借：开发支出<br>贷：研发支出—资本化支出 |
|    |            | 研发失败 | 若在资本化阶段研发失败，则将“开发支出”一次性转入管理费用<br>借：管理费用<br>贷：开发支出  |

资料来源：中债资信整理

虽然从记账方式上来看，研发投入的费用化及资本化均较为简单，但无形资产（资本化部分）的确认条件具有主观性，为医药企业财务报表调整留下空间。根据中债资信调研了解，医药企业在该科目的不当处理主要有两方面动机：一是通过将本该费用化的研发投入资本化，**调节当期利润**；二是发生标志药品研发失败的情况后（特别是开发支出规模较大的项目），仍将这部分资本化的支出挂**“开发支出”科目**，既可以避免对当期利润冲击，又可以避免财务杠杆较大幅度的提升。考虑到创新药即使进入临床试验阶段，亦面临较大的研发失败概率，因此对于开发支出科目规模较大的医药企业需保持关注。

通过上述内容的介绍，相信大家对医药研发的**完整流程**能够有一个初步的认识，亦能够对医药研发过程中**存在的风险**有所了解，并具备了基本的判断医药企业**研发实力**的能力，此外还能避免掉入医药企业在**医药研发会计处理**中设置的“坑”。在行业百科系列之医药篇的下一篇文章中，我们将为读者揭示医药制造环节的“秘密”——药品是如何被生产制造出来的。

---

**免责声明：**本报告系根据公开信息做出的独立判断。对于公开信息，本公司不保障其真实性和准确性。在任何情况下，本报告中的信息或所表达的意见不构成任何机构或个人做出证券买卖出价或询价的依据。本公司及其雇员对使用本报告及其内容所引发的任何直接或间接损失概不承担任何法律责任。本报告版权归中债资信评估有限责任公司所有，未经书面许可，任何人不得对报告进行任何形式的发布和复制。

---