

新药研发外包中的合同研究组织(CRO) 研究综述

李雪利¹, 欧阳智^{1,2*}, 杜逆索²

¹贵州大学数学与统计学院, 贵州 贵阳

²贵州大学贵州省大数据产业发展应用研究院, 贵州 贵阳

收稿日期: 2023年6月12日; 录用日期: 2023年7月12日; 发布日期: 2023年7月20日

摘要

新药研发服务随着药物研发的转型和海外订单的转移, 成为了我国科技创新的发展方向之一。合同研究组织(Contract Research Organization, CRO)作为新药研发服务的主体, 也随之受到了广泛的关注。因此, 本文基于服务外包的分析框架, 分别从外包内容、外包动机、外包方法和外包结果对新药研发外包中CRO的相关研究进行了综述。首先, 通过区分仿制药和创新药, 讨论了新药研发的特点和背景。然后, 从新药研发外包所涉及的具体任务和活动、采用CRO的优势、研发服务外包的模式和方法等方面对相关文献进行了综述。通过综合分析这些问题, 指出目前新药研发外包中CRO研究的不足和空白, 为相关研究的下一步工作提供参考。

关键词

合同研究组织, 新药研发, 服务外包, 创新药

A Review of Contract Research Organization (CRO) in New Drug Research and Development Outsourcing

Xueli Li¹, Zhi Ouyang^{1,2*}, Nisuo Du²

¹College of Mathematics and Statistics, Guizhou University, Guiyang Guizhou

²Guizhou Big Data Academy, Guizhou University, Guiyang Guizhou

Received: Jun. 12th, 2023; accepted: Jul. 12th, 2023; published: Jul. 20th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 李雪利, 欧阳智, 杜逆索. 新药研发外包中的合同研究组织(CRO)研究综述[J]. 服务科学和管理, 2023, 12(4): 285-292. DOI: 10.12677/ssem.2023.124038

Abstract

With the transformation of drug research and the shifting of overseas orders, new drug R&D services have become one of the directions for scientific and technological innovation in China. Contract Research Organization (CRO), as the main entities providing new drug R&D services, have also received extensive attention. Therefore, based on the analysis framework of service outsourcing, this article provides a review of relevant research on CRO in the new drug R&D outsourcing, focusing on outsourcing content, outsourcing motivation, outsourcing methods, and outsourcing outcomes. First, by distinguishing between generic drugs and innovative drugs, the characteristics and background of new drug R&D are discussed. Then, the specific tasks and activities involved in new drug R&D outsourcing, the advantages of adopting CRO, and the models and methods of R&D outsourcing are reviewed. By comprehensively analyzing these issues, the deficiencies and gaps in CRO research in the new drug R&D outsourcing are identified, providing references for future research in this field.

Keywords

Contract Research Organization, New Drug R&D, Service Outsourcing, Innovative Drugs

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近年来, 随着我国政策对创新药研发的支持以及药物研发的风险加大, 新药研发服务受到了越来越多制药企业的关注。根据美国食品药品监督管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)的定义, 创新药是具有新的活性成分、新的途径机制, 并且能够提供治疗上重大改进和优势的药物。我国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)也在近几年, 与国际一致, 将创新药定义为具有全球领先水平、填补重大医疗需求空白或显著改善现有治疗方案的药物。对于创新药的研发服务, 一般是通过第三方机构, 即合同研究组织(Contract Research Organization, CRO)来完成。作为新药研发外包, 制药企业通过将新药研发的某些或全部阶段服务以合同形式委托给 CRO, 然后 CRO 为该制药企业提供相应的药物研发服务。在新药研发领域, 制药企业迫切需要提高药物的研发效率和创新能力, 这也推动了大量学者对新药研发外包以及合同研究组织的广泛关注。

本文的目的是对新药研发外包中合同研究组织的相关研究进行综述, 并就其中的关键问题进行探讨。首先, 我们将概述新药研发外包的背景和重要性。接着, 我们基于服务外包研究框架, 对新药研发外包中合同研究组织(CRO)的关键问题进行综述, 其重点关注外包内容、外包动机、外包方法和外包结果等四个核心策略问题。在综述过程中, 我们将回顾先前相关研究的主要发现和方法, 并指出其中的研究空白和不足之处。

2. 创新药与新药研发

尽管“新药研发”并非一个新词, 但是我国认定创新药却在近十年才与国际一致。2007年, 我国修改后的《药品注册管理办法》将新药定义为, 未曾在中国境内上市销售的药品。这对于新药的定义范围

较广，且没有区分创新药和仿制药。所谓仿制药，是指在原有创新药的专利保护期届满后开发的药物，其药物成分与原创新药相似或相同。因此，仿制药只需要提供充分的生物等效性证据，以证明其与原创新药在安全性和疗效上的相似性，就能进行上市申请。直到 2015 年，国务院公布了《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(国发[2015] 44 号)，该意见首次要求国内区分仿制药与创新药，以限制仿制药重复建设、重复申请以及市场恶性竞争。面对我国医药市场以仿制药为主，同时为实现医疗减费降负的目的，2018 年，中央全面深化改革委员会发布了《国家组织药品集中采购试点方案》。该方案推动了国内药品，尤其仿制药，在保证质量不降低的条件下，价格大幅下降，并逐步规范我国的医药市场。这一方面为研发新药带来了强大的促进作用，尤其对于实力雄厚的大型制药企业；另一方面也对企业创新能力提出了更高要求，使得中小型制药企业不得不面临革新和转型。

创新药的研发一般需要经过四个阶段才能完成研发实现上市，即药物探索和早期研究发现、临床前研究、临床研究、审批上市[1]。药物探索和早期研究发现阶段通过使用各种技术和方法来寻找可能具有治疗潜力的分子化合物或生物制品。临床前研究阶段是在候选药物进入临床试验之前，进行的一系列研究，包括药代动力学(药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄)、毒理学研究等。一旦候选药物通过临床前研究的评估，并获得监管机构批准进行临床试验，它将进入临床研究阶段。临床研究是在人体中评估药物安全性和有效性的关键阶段，也是研发过程中风险最大和投入最多、历时最长的阶段，其成本一般占每种新药研发成本的 50%~58% [2]。这个阶段通常又分为三个临床试验子阶段：I 期、II 期和 III 期临床试验。其中，I 期临床试验是在健康志愿者中进行的，主要评估药代动力学、安全性和耐受性。II 期临床试验是在目标疾病患者队列中进行的，建立疗效和剂量反应关系。III 期临床试验是大规模的研究，以确认安全性和有效性[3]。一旦临床研究成功地证明了药物的安全性和有效性，制药公司可以向监管机构提交新药的注册申请。监管机构(如我国国家药品监督管理局 NMPA、美国食品药品监督管理局 FDA 等)将评估申请材料，并根据药物的质量、安全性和有效性进行审查。如果审查成功，监管机构会批准该药物上市，并对其使用进行监管和监督。总之，这四个阶段构成了新药研发的整个过程。

新药研发由于包含了多个阶段，因此具有成本高、风险大和周期长的特点。新药需完整经历所有阶段才能完成研发上市。医药研发外包(CRO)行业分析报告[4]以及 Dickson 等[5]的研究表明，从开始研发到最终上市平均需要 10 到 15 年，而开发一种新的处方药的平均成本为超过 10 亿美元。虽然新药研发需要投入大量的资源和很长的周期，但却无法保证一定能获得成功。即使已经进入 I 期临床试验的候选药物，其研发失败率仍高达 90% [1]。然而，如果将临床前阶段的候选药物也考虑在内，新药研发的失败率甚至更高。药物研发失败，不仅意味着患者可能失去了一种潜在的治疗选择，制药企业也要面临巨大的经济损失。此外，近年随着药物审批过程和监管愈趋于严格，这在一定程度上也导致了将新药推向市场所需的时间和成本增加[6]。但是由于新药上市后能获得巨大的回报，因此大量制药企业仍冒着巨大风险来参与到新药研发竞争之中。

总之，新药研发是一个漫长、昂贵且具有高风险的过程。为了成功研发医药产品并抢占市场先机，制药企业开始将新药研发工作外包给其他企业，例如合同研究组织(CRO)。

3. 新药研发外包和 CRO

新药研发外包作为制药企业在新药研发领域采取的一项策略，使得药物研发外包企业 CRO 得以在高资本和专业化下逐渐繁荣。新药研发外包主要以契约形式为基础，通过与外部 CRO 企业资源的合作，实现了成本降低和效率提高的分工合作模式。基于 CRO 的工作过程及涵盖范围，CRO 可定义为一种以合同的形式开展药品研发、生产、营销过程中的某些研究或服务性工作的组织或机构[7]，其职能是接受委托方委托，独立或协助其开展新药开发或解决研发、生产、销售过程中的某些课题或任务。CRO 和制药

公司在新药开发的创新生态系统中相互定位和联系, CRO 在协调和调整创新生态系统中各个关键参与者的不同优先事项和期望方面发挥重要的中心和知识经纪人角色[8]。

作为服务外包的一种特殊形式, 新药研发外包具有与传统知识流程外包(Knowledge Process Outsourcing, KPO)的相似特点[9]。因此, 本文基于 Lacity 等[10]的服务外包研究框架, 分别从外包内容、外包动机、外包方法以及外包结果四个核心策略问题对新药研发外包中 CRO 的关键问题进行综述。

3.1. 关于外包内容(What to Outsource)的研究

作为知识密集型产业, 新药研发是一种专业要求较高的外包服务。一开始, 新药研发外包主要是临床前研究和临床试验, 前者主要包括药物筛选/设计控制、化合物合成/设备制造、毒理学/生物相容性和功效/功能修复等细分领域。后者在人体试验的流程中进行操作, 以满足监管要求[11]。后来, CRO 逐渐扩大了服务范围, 先已涵盖了药物开发的所有阶段, 包括靶点识别和验证、疾病模型开发、先导物发现和优化、配方前研究和特定阶段或整个临床试验[12]。

虽然市场提供所有新药研发项目外包, 但新药研发外包项目或多或少使部分控制权不可避免地从事药企业转移到 CRO, 因此制药企业对新药研发外包内容会更加谨慎地考虑。Frantz [13]通过对全球化学形势分析总结, 表明化学过程中所谓的低价值方面(即文库合成和撞击铅合成等技术领域)可以外包, 而且越来越多地通过外包的方式处理。此外, 现有研究也认为, 制药公司将临床试验进行外包是一种趋势。例如 Lowman 等[14]通过文献分析研究了临床试验外包的增加对制药公司管理其产品开发过程方式的影响, 提出将临床开发外包给其他创新服务提供商的规模和范围已成为产品开发成功的关键驱动力。

3.2. 关于外包动机(Why to Outsource)的研究

现有对于新药研发外包动机的研究主要以定性研究为主, 并主要关注了 CRO 对于研发效率的提升。例如, Stamenovic 等[15]通过对文献回顾总结出外包能为临床研究提供额外的资源, 对经验丰富的临床服务提供者提供持续访问服务, 还能实现财务、服务水平和质量改进, 达到缩短周期时间并降低管理成本, 能够促进临床阶段业务流程和规范。Kavosi 等[16]基于文献综述方法提取了影响外包决策的标准。通过专家小组审查这些标准, 最后利用德尔菲技术, 认为战略、质量、管理、技术和经济性等是新药研发外包的主要动机。特别是经济性, 作为决定外包活动的主要原因, 有助于将固定成本(如人力成本和基础设施成本)转化为服务的可变成本。Lamberti 等[17]基于 400 多家独立公司的 61 项数据分析发现, CRO 能够显著地提高研发启动时间, 加快研发周期效率和绩效。Akbari 等[18]通过对医药公司进行了实地访谈和问卷调查, 发现外包临床试验在提高研究质量、减少成本和提高效率方面具有积极作用。

多数研究认为, 新药研发外包能够在某种程度上节约研发成本, 但也有研究认为, 与其他外包动机相比, 降低研发成本只占外包动机中的一小部分。例如, Wasan 等[19]认为, 成本是选择 CRO 的重要因素, 但在整个选择过程中排名较低, 因为较低的价格进行研发可能会对研发质量产生影响。Subramaniam 等[20]分析药物研发趋势, 认为将新药研发外包给发展中国家成本低, 是由于发展中国家低廉的人力成本、土地价格, 且只是研发外包优势的其中一方面, 更重要的是药物发现的外包模式提高了现有药物发现过程的效率。Festel [21]基于 19 家制药公司和 12 家制药服务提供商的管理人员和专家的访谈, 发现公司外包服务不仅是为了降低成本(例如降低固定成本或减少工资单上的人), 还可以获得内部无法获得的额外外部合成技术。Piachaud [22]通过文献回顾以及 66 家公司访谈研究发现, 认为制药公司外包动机除了降低成本、缩短上市时间、促进技术的快速开发以外, 还包括更大的灵活性、专业的知识和技能、专注于自身核心功能、分散风险等。

定量研究方面, De Villemeur 等[23]构建了一个研发模型, 在该模型中, 两家公司可以选择将研发外

包给外部单位,或进行内部研发,然后再在最终市场上竞争。研究表明,内部和外部运营既不是替代品,也不是互补品,因为每家公司的内部努力水平可以根据外部单位的活动情况减少或增加。CRO 作为新药研发专业化组织,与制药企业相比积累了更丰富的经验。部分定量研究也表明,研发经验与研发成功率具有相关性,Danzon 等[24]以 900 多家公司的经验(包括许多小型和经验不足的公司以及大型跨国公司)研究了生物技术和制药研发的成功是否取决于药物的类别、创新者公司的经验、整个行业的经验、药物是否是在联盟中开发以及被许可方的经验,通过统计分析发现,研发经验的回报在统计上是显著的,即 CRO 这类高研发累计经验的企业会增加后期研发试验的成功概率。陈子琪等[25]通过调研得到 112 份医药企业与 CRO 公司的优劣势因素数据,并通过统计学分析,认为有项目研发经验是 CRO 公司的最大优势,而政策支持是医药企业方的最大优势。

3.3. 关于外包方法(How to Outsource)的研究

针对外包方法的研究一般可以从制药公司或 CRO 视角进行探讨。对于制药公司,相关研究主要考虑企业如何选择 CRO、如何与 CRO 进行合作,以及如何对 CRO 服务进行管理。对于 CRO 视角,则主要考虑 CRO 企业如何协调服务产能、采取何种策略管理风险等。由于新药研发外包依赖于委托-代理模型,因此目前大部分研究仍主要从制药公司视角出发。

在选择 CRO 进行外包合作时,需要考虑多方因素。首先是外包合作者的选择模式,现有制药公司和 CRO 之间已经建立了三种典型的外包合作模式:价格竞争(一系列 CRO 系统地投入竞争,以确保最低的购买价格)、项目选择(基于从预先选择的 CRO 核心列表中进行选择)、战略伙伴关系(少数 CRO 优先)[21]。Wasan 等[19]分析了现有外包模式,认为选择外包模式可能因企业而异,很少有制药企业可能更愿意将他们的工作外包给不同的 CRO,而其他制药企业可能更愿意从单一的 CRO 获得广泛的综合服务,即一站式服务。许多赞助商还采用混合方法,其中很少使用一个服务,而将完整的服务外包给另一个项目。

在定量研究中,Hesarsorkh 等[26]基于现金流和时间约束提出了一个能够帮助确定外包策略的数学规划模型。该模型作为一种战略决策工具,能帮助制药公司管理者分析各种投资情景,在合适阶段选择外包策略以达到平衡的投资组合。针对于外包研发伙伴的具体选择,Song [27]构建了一个 AHP 模型,表明不同的外包方案对外包合作伙伴的选择影响不同。当外包方案为早期阶段的药物发现等研发活动外包时,“节约成本潜力”是影响合作伙伴选择的最主要因素,其次是“承诺”和“合作伙伴兼容性”。但当外包方案为后期阶段的监管事务任务外包时,“声誉”和“专业知识”被认为是重要的选择标准。此外,Chen 等[28]提出了一个模糊 AHP 和模糊 TOPSIS 的综合框架,以实现制药企业新药研发中合适的外包制造合作伙伴的需求,对现实生活中的 CRO 选择问题提供帮助。Díaz 等[29]通过 DEA 方法探索了 2012 年至 2020 年 CRO 样本的效率水平、时间特征和基本特征。其结果表明,效率与公司规模之间存在关联,行业存在递增的规模收益,可能与较大公司在信息收集和分析领域采用先进技术的能力以及与合作伙伴进行长期商业合作有关。

就 CRO 进行合作方面,制药公司可以选择合适的 CRO 后,采用不同的运营合作模式对外包成功也有一定影响。DeCorte 等[30]提出在进行合作时,可以从几种运营模式中进行选择,即短期的、按次收费模式(FFS),基于全职人力工时(FTE)的合作模式,以及基于伙伴关系的风险分担关系模式等。不同模式适用于不同的研发要求,但药物发现合作伙伴关系的成功则在很大程度上取决于执行科学工作的人。马丽等[31]认为,对于新药开发产品的大型制药企业或药品管线较多的医药企业,及以产品和技术开发为主的科研院所或企业,需借鉴项目集管理模式及项目组合管理体系来实施项目管理。

基于 CRO 视角的研究,Hassanzadeh 等[32]以资本预算为切入提出了一种数学规划模型,以帮助 CRO 决定哪些项目应该包括在公司的研发项目组合中,并在现有的限制以及财务和资源能力的情况下修改其

研发项目组合。Sun 等[33]考虑了在成本和资源不确定下,通过构建一个 0~1 整数规划模型,实现在大规模候选项目中制定具有鲁棒性的 CRO 项目组合。

3.4. 关于外包结果(Outsourcing Performance)的研究

关于外包结果的研究主要是指采用不同的外包策略和形式对外包绩效有什么影响以及如何评价这些绩效差异,包括外包风险、外包成功的因素、外包服务能力等[10]。一些研究指出了采用 CRO 以及外包成功的结果差异,例如舒燕等[34]对 2007~2013 年在沪深 A 股上市的 44 家医药业上市公司为样本,建立研发外包对企业创新绩效影响的理论分析框架,通过采用固定效应回归方法对研发外包与创新产出的回归分析、显著性水平检验。结果表明,我国制药企业研发外包对企业的创新绩效是存在的,包括可以显著提高企业专利的申请数量。类似的研究如徐稳等[35]认为,从新药研发外包所带来的结果来看,制药企业通过与 CRO 企业合作研发新药可以节省 1/4~1/3 的时间。刘晓凡等[36]临床阶段采用 CRO 服务能为药企节省近 34% 的新药研发时长。这些研究基于传统统计方法对外包结果进行了分析,但是没有具体区分各种 CRO 策略或成功因素对外包结果所产生的差异,以此来分析不同策略对外包绩效的影响。

另一方面,有部分研究指出了新药研发外包所涉及的风险。例如徐家伟[37]根据风险的共性,将新药研发外包的风险归纳为以下几类:政治/经济/宗教/文化风险、运营风险、创新能力/市场竞争力风险、信息安全/知识产权风险、合同风险以及合规风险。尽管识别了研发外包中涉及的各种风险,但是这些风险如何削弱外包结果,相应研究仍然较少涉及。由于新药研发周期漫长,并且涉及相对机密的研发过程数据,整体上目前仍缺乏采用大样本数据分析不同外包策略绩效差异的研究。

4. 结论

新药研发过程是极其复杂的过程,具有很强的不确定性。从已有新药研发外包中的合同研究组织(CRO)的研究中,我们能够得出以下结论:

1) 目前大部分研究主要关注于外包动机和外包方法,这些研究提供了对制药企业和 CRO 决策和战略选择的洞察,同时也揭示了外包对企业绩效、创新能力和竞争优势的影响。这为学术界提供了对组织行为和战略选择的深入理解,并推动了外包领域的理论和实证研究的进展。但目前缺少对外包方法和外包结果绩效的深入评估和量化分析。因此,进一步研究外包方法和结果对于揭示不同外包策略的绩效差异以及对 CRO 产业发展和投资的影响具有重要意义。

2) 在目前的研究中,大部分研究更偏向于定性研究,而相对缺乏定量研究的情况。定性研究方法有助于初步挖掘外包决策的复杂性和多样性,揭示外包决策的背后机制和影响因素。然而,缺乏大样本和多样本的定量研究可能限制了对外包决策的普遍性和推广性的理解。同时,定量研究可以更好地探索和验证研发策略和过程中潜在的因果关系和运行机理。因此,为了获得更全面的新药研发外包研究认识,需要在定性研究的基础上加强定量研究的深入探索。

3) 目前的研究在 CRO 领域主要侧重于描述 CRO 所涉及的项目管理、资源配置、合作关系建立等。这些研究有助于了解 CRO 的运作模式和流程,揭示了 CRO 在新药研发中的具体角色和职能。然而,对于 CRO 的经营策略的研究仍然相对不足。CRO 作为一个专业化的服务提供商,揭示 CRO 行业的运营模式和市场竞争的关键因素,对于 CRO 企业,尤其是我国制药企业的转型,具有一定针对性的战略价值。

4) 目前大部分的定量理论研究主要考虑了新药研发过程中的单个阶段,在对新药研发的影响进行评估时,则存在一些限制。由于忽视了上游研发阶段对下游研发阶段的综合影响,仅仅关注单个阶段的研究则可能无法全面评估新药研发的绩效和效率。因此,综合考虑全生命链的研究可能会更全面地评估不同阶段和环节之间的关系,了解各个阶段的影响和相互作用,评价整个研发过程的绩效和效果,这对于

CRO 服务产能协调、供应需求平衡, 以及服务风险控制策略选择等方面都具有较大的参考意义。

基金项目

国家自然科学基金地区基金(项目批准号: 72261004); 贵州大学培育项目(贵大培育[2020] 41)。

参考文献

- [1] Sun, D., Gao, W., Hu, H., *et al.* (2022) Why 90% of Clinical Drug Development Fails and How to Improve It? *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **12**, 3049-3062. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.02.002>
- [2] Simoens, S. and Huys, I. (2021) R&D Costs of New Medicines: A Landscape Analysis. *Frontiers in Medicine*, **8**, Article ID: 760762. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.760762>
- [3] Tamimi, N.A.M. and Ellis, P. (2009) Drug Development: From Concept to Marketing! *Nephron Clinical Practice*, **113**, c125-c131. <https://doi.org/10.1159/000232592>
- [4] 医药研发外包(CRO)行业分析报告[R]. 2017 年信托行业研究报告, 郑州: 百瑞信托有限责任公司, 2018: 2-44.
- [5] Dickson, M. and Gagnon, J.P. (2009) The Cost of New Drug Discovery and Development. *Discovery Medicine*, **4**, 172-179.
- [6] Dickson, M. and Gagnon, J.P. (2004) Key Factors in the Rising Cost of New Drug Discovery and Development. *Nature Reviews Drug Discovery*, **3**, 417-429. <https://doi.org/10.1038/nrd1382>
- [7] 赵健, 邱家学. 合同研究组织的现状和未来[J]. 药学进展, 2007, 31(2): 86-90.
- [8] Wu, Q. and He, Q. (2020) DIY Laboratories and Business Innovation Ecosystems: The Case of Pharmaceutical Industry. *Technological Forecasting and Social Change*, **161**, Article ID: 120336. <https://doi.org/10.1016/j.techfore.2020.120336>
- [9] 欧阳智, 苏秦. 企业关系视角下的知识流程外包策略研究[J]. 运筹与管理, 2021, 30(10): 220-226.
- [10] Lacity, M.C., Khan, S.A. and Willcocks, L.P. (2009) A Review of the IT Outsourcing Literature: Insights for Practice. *The Journal of Strategic Information Systems*, **18**, 130-146. <https://doi.org/10.1016/j.jsis.2009.06.002>
- [11] Shih, M.S. (2015) Roles of Contract Research Organizations in Translational Medicine. *Journal of Orthopaedic Translation*, **3**, 85-88. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2015.01.001>
- [12] Kiriiri, G.K., Njogu, P.M. and Mwangi, A.N. (2020) Exploring Different Approaches to Improve the Success of Drug Discovery and Development Projects: A Review. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, **6**, Article No. 27. <https://doi.org/10.1186/s43094-020-00047-9>
- [13] Frantz, S. (2006) Chemistry Outsourcing Going Global. *Nature Reviews Drug Discovery*, **5**, 362-364. <https://doi.org/10.1038/nrd2049>
- [14] Lowman, M., Trott, P., Hoecht, A., *et al.* (2012) Innovation Risks of Outsourcing in Pharmaceutical New Product Development. *Technovation*, **32**, 99-109. <https://doi.org/10.1016/j.technovation.2011.11.004>
- [15] Stamenovic, M. and Dobraca, A. (2017) Benefits of Outsourcing Strategy and IT Technology in Clinical Trials. *Acta Informatica Medica*, **25**, 203-207. <https://doi.org/10.5455/aim.2017.25.203-207>
- [16] Kavosi, Z., Rahimi, H., Khanian, S., *et al.* (2018) Factors Influencing Decision Making for Healthcare Services Outsourcing: A Review and Delphi Study. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, **32**, 327-333. <https://doi.org/10.14196/mjiri.32.56>
- [17] Lamberti, M.J., Wilkinson, M., Harper, B., *et al.* (2018) Assessing Study Start-Up Practices, Performance, and Perceptions among Sponsors and Research Organizations. *Therapeutic Innovation & Regulatory*, **52**, 572-578. <https://doi.org/10.1177/2168479017751403>
- [18] Akbari, M., Hataminezhad, M. and HooshmandChaijani, M. (2020) The Relationship between Technology Transfer, Outsourcing and Organizational Capabilities with Innovative Performance in Drug Industry. *Innovation Management in Defensive Organizations*, **3**, 49-76.
- [19] Wasan, H., Singh, D., Reeta, K.H., *et al.* (2022) Drug Development Process and COVID-19 Pandemic: Flourishing Era of Outsourcing. *Indian Journal of Pharmacology*, **54**, 364-372.
- [20] Subramaniam, S. and Dugar, S. (2012) Outsourcing Drug Discovery to India and China: From Surviving to Thriving. *Drug Discovery Today*, **17**, 1055-1058. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2012.04.005>
- [21] Festel, G. (2011) Outsourcing Chemical Synthesis in the Drug Discovery Process. *Drug Discovery Today*, **16**, 237-243. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2011.01.002>
- [22] Piachaud, B.S. (2002) Outsourcing in the Pharmaceutical Manufacturing Process: An Examination of the CRO Expe-

- rience. *Technovation*, **22**, 81-90. [https://doi.org/10.1016/S0166-4972\(01\)00081-5](https://doi.org/10.1016/S0166-4972(01)00081-5)
- [23] De Villemeur, E.B. and Versaevel, B. (2019) One Lab, Two Firms, Many Possibilities: On R&D Outsourcing in the Biopharmaceutical Industry. *Journal of Health Economics*, **65**, 260-283. <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2019.01.002>
- [24] Danzon, P.M., Nicholson, S. and Pereira, N.S. (2005) Productivity in Pharmaceutical-Biotechnology R&D: The Role of Experience and Alliances. *Journal of Health Economics*, **24**, 317-339. <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2004.09.006>
- [25] 陈子琪, 罗菊元, 郭明雪, 杜守颖, 陆洋. 中药研发外包产业现状调研与分析[J]. 中国药业, 2021, 30(18): 1-5.
- [26] Hesarsorkh, A.H., Ashayeri, J. and Naeini, A.B. (2021) Pharmaceutical R&D Project Portfolio Selection and Scheduling under Uncertainty: A Robust Possibilistic Optimization Approach. *Computers & Industrial Engineering*, **155**, Article ID: 107114. <https://doi.org/10.1016/j.cie.2021.107114>
- [27] Song, C.H. (2019) Deriving and Assessing Strategic Priorities for Outsourcing Partner Selection in Pharmaceutical R&D: An Approach Using Analytic Hierarchy Process (AHP) Based on 34 Experts' Responses from Korean Pharmaceutical Industry. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, **14**, 66-75. <https://doi.org/10.1007/s12247-018-9336-y>
- [28] Chen, L.H. and Hung, C.C. (2010) An Integrated Fuzzy Approach for the Selection of Outsourcing Manufacturing Partners in Pharmaceutical R&D. *International Journal of Production Research*, **48**, 7483-7506. <https://doi.org/10.1080/00207540903365308>
- [29] Díaz, R.F. and Sanchez-Robles, B. (2022) Outsourcing of Research and Development and Efficiency: A DEA Non-Parametric Analysis of the Contract Research Organisations Industry. *Economic Research-Ekonomska Istraživanja*, **36**, Article ID: 2153374. <https://doi.org/10.1080/1331677X.2022.2153374>
- [30] DeCorte, B.L. (2020) The Evolving Outsourcing Landscape in Pharma R&D: Different Collaborative Models and Factors to Consider When Choosing a Contract Research Organization: Miniperspective. *Journal of Medicinal Chemistry*, **63**, 11362-11367. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00176>
- [31] 马丽, 邓飞, 王鑫杰. 项目管理在新药开发项目中的应用[J]. 科技创业月刊, 2020, 33(3): 99-101.
- [32] Hassanzadeh, F., Modarres, M., Nemat, H.R., et al. (2014) A Robust R&D Project Portfolio Optimization Model for Pharmaceutical Contract Research Organizations. *International Journal of Production Economics*, **158**, 18-27. <https://doi.org/10.1016/j.ijpe.2014.07.001>
- [33] Sun, B., Liu, Y. and Yang, G. (2017) A Robust Pharmaceutical R&D Project Portfolio Optimization Problem under Cost and Resource Uncertainty. *Journal of Uncertain Systems*, **11**, 205-220.
- [34] 舒燕, 张开翼. 研发外包对我国制药企业创新绩效的影响: 激励还是抑制[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(11): 1205-1210.
- [35] 徐稳, 刘永军. 中国医药 CRO 产业发展现状及趋势分析[J]. 中国市场, 2018(19): 1-4.
- [36] 刘晓凡, 陈淑琳. 医药外包服务全产业链布局成主流[J]. 服务外包, 2021(5): 28-29.
- [37] 徐家伟. 医药研发外包的风险综述[J]. 科技展望, 2016, 26(32): 244+319.