

我国加快新药审评审批的进展情况分析 & 思考

任晓星^{1,2*}, 陈敬^{1,3}, 史录文^{1,3#} [1. 北京大学药学院, 北京 100191; 2. 诺思格(北京)医药科技股份有限公司, 北京 100044; 3. 北京大学医药管理国际研究中心, 北京 100191]

中图分类号 R951 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)18-2453-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.18.02

摘要 目的:为我国进一步加快新药审评审批及完善相关政策提供参考。方法:统计并分析我国2013年1月1日—2018年1月19日化学药品和生物制品类新药临床试验申请(IND)和新药上市申请(NDA)中,经正常通道和特殊通道申报及获批情况,从而总结问题并提出建议。结果:共有2 759个品种提交了新药IND/NDA,1 462个品种获得批准,总体通过率为53.0%;其中,1 206个品种经特殊通道申请,总体通过率为62.4%(753个)。除预防用生物制品外,我国新药IND获批的中位时长逐年缩短,而NDA获批的中位时长大幅增加;特殊通道的效果在2016年开始显现,而同时获得特殊审批和优先审评审批2个特殊通道的品种其获批的中位时长并没有比单独1个通道短;经特殊通道获批的药品以抗肿瘤和免疫机能调节领域数量最多。结论:我国新药审评审批通过率较低,审批时间较长,特殊通道的作用不明显,且缺乏抗肿瘤药等药品的特殊通道。建议药品检验部门将更多人力投入到拟上市品种的注册检验环节,药品审评机构可建立滚动提交、滚动审评的机制,出台更明确的技术要求以统一审评尺度,并规定发补资料送达后重新启动技术审评的时限,此外,还需进一步明确界定各特殊通道的适用范围。

关键词 新药临床试验申请;新药上市申请;特殊通道;审评审批

Analysis and Thinking of Speeding Up New Drug Review and Approval in China

REN Xiaoxing^{1,2}, CHEN Jing^{1,3}, SHI Luwen^{1,3} (1. School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China; 2. R&G PharmaStudies Co., Ltd., Beijing 100044, China; 3. International Research Center of Medicinal Administration, Peking University, Beijing 100191, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for speeding up new drug review and approval and improving related regulations in China. METHODS: Among investigational new drug (IND) application and new drug application (NDA) in chemical drug and biological product during Jan. 1, 2013-Jan. 19, 2018, application acceptance and approval of drugs in normal channel and special channel were summarized and analyzed. The problems were summarized to put forward some suggestions. RESULTS: A total of 2 759 applications were IND/NDA in which 1 462 applications were approved, with an pass rate of 53.0%. Among them, 1 206 products were approved through special channels, and the pass rate was 62.4% (753). In addition to biological products for prevention, median time of IND approval of new drug in China had decreased year by year, but median time of NDA increased greatly. The effect of special pathway began to appear in 2016. The median time of the products that had two special channels which was special approval channel and priority review and approval channel, was not shorter than that of the products that had only one channel. As for the drugs approved through special channels, anti-tumor and immune function regulating drugs had the largest number. CONCLUSIONS: The pass rate of new drugs in China is low, the review and approval time is longer, the role of special channels is not obvious, and special channels for special drugs such as anti-tumor drugs are not available. It is suggested that the QC testing labs put more manpower into the QC testing for NDA products, a rolling submission and rolling review system could be established for drug review and approval. More definite technical requirements could be published so as to unify review standard, the time limit for restarting review clock could be defined after the supplementary materials delivery, and the scope of each special channel shall be clearly defined.

KEYWORDS Investigational new drug; New drug application; Special channel; Review and approval

2015年国务院发布《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(国发[2015]44号,以下简称《意见》),提出了开展以提高审评审批质量、解决注册积压问题、鼓励研究和创制新药为目的的注册审评改革;2017年中共中央办公厅、国务院办公厅发布的《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)又对加快药品审评审批、鼓励新药研发创新作出了进一步的规定。目前,中成药、化学药品、生物制品各类注册申请基本实现了按法定时限审评审批,基本完成了《意见》要求的解决药品注册积压问题的工作目标^[1]。本文通过对比2015年《意见》发布前后我国新药临床试验申请(IND)及新药上市申请(NDA)的审评审批情况,为我国进一步加快新药审评审批及完善相关政策提供参考。

* 硕士研究生。研究方向:新药注册的政策法规。E-mail: maggie.ren@rg-pharma.com

通信作者:教授,博士。研究方向:医药卫生事业发展与改革策略、医药政策与法律、医药产业发展策略、药物利用与医药经济学等。E-mail: shilu@bjmu.edu.cn

1 我国新药审评审批的特殊通道

在我国新药审评序列中,除了正常通道,还有4种特殊通道,分别是特别审批、特殊审批、重大专项、优先审评审批。

(1)特别审批。2005年我国颁布《国家食品药品监督管理局药品特别审批程序》(局令第21号),规定国家食品药品监督管理局可以依法决定对重大突发公共卫生事件应急所需的防治药品进行特别审批,特别审批事项包括药物临床试验、生产和进口等事项。截至目前,经由特别审批通道获批的药品有预防传染性非典型肺炎(SARS)的灭活疫苗、抗H7N9禽流感的帕拉米韦等。可能是因为涉及品种太少,药品审评中心(CDE)并没有对特别审批的品种进行公开。

(2)特殊审批。在2007年7月公布的《药品注册管理办法》(局令第28号,以下简称《办法》)中提出可以对下列申请实行特殊审批:未在国内上市销售的从植物、动物、矿物等物质中提取的有效成分及其制剂,新发现的药材及其制剂;未在国内获准上市的化学原料药及其制剂、生物制品;治疗艾滋病、恶性肿瘤、罕见病等疾病且具有明显临床治疗优势的新药;治疗尚无有效治疗手段的疾病的新药。特殊审批规定的出台,意在促进我国创新性药物的研发,保证公众用药的可获得性。

(3)重大专项。《国家中长期科学和技术发展规划纲要(2006—2020年)》指出,以卫生部门为牵头主管部门在医药行业设立“重大新药创制”科技重大专项。大部

分按照2016年3月国家食品药品监督管理总局(CFDA)发布的《化学药品注册分类改革工作方案》的相关规定注册分类为1类(境内外均未上市的创新药)、2类(境内外均未上市的改良型新药)的化学药品都可以申请该资质,每年评审一次。由于获得该资质的品种在药品注册审评中没有设立单独的通道,且与特殊审批、优先审评审批的适用条件有所交叉、重叠,所以获得该资质的品种可以向CDE申请特殊审批或优先审评审批。但其是否能获准特殊审批或优先审评审批则需由CDE讨论决定。

(4)优先审评审批。CFDA于2016年2月发布《关于解决药品注册申请积压实行优先审评审批的意见》(食药监药化管[2016]19号,目前已废止),首次提出优先审评审批政策。2017年12月,CFDA又发布了《关于鼓励药品创新实行优先审评审批的意见》(食药监药化管[2017]126号)^[2],正式确定了优先审评审批的范围,包括具有明显临床价值并且:未在中国境内外上市销售的创新药注册申请;转移到中国境内生产的创新药注册申请;使用先进技术、创新治疗手段、具有明显治疗优势的药品注册申请;列入国家科技重大专项、国家重点研发计划的新药注册申请;具有明显临床优势且用于防治艾滋病、恶性肿瘤、罕见病、病毒性肝炎等疾病的药物等。

由此可见,特别审批只适用于重大突发公共卫生事件,重大专项品种可以向CDE提出特殊审批或优先审评审批申请。即对于大多数创新药物,主要有2种特殊通道可以申请——特殊审批和优先审评审批,二者比较见表1。

表1 特殊审批通道和优先审评审批通道的比较

Tab 1 Comparison of special approval channel and priority review approval channel

项目	特殊审批	优先审评审批
申请提交时间	需单独提出特殊审批申请(填写“单独立卷”资料),与注册申报材料一同提交	可在注册申报材料递交后,通过“申请人之窗”网上提出申请;CDE组织专家每个月对申请优先审评审批的品种进行评定
审评审批时限	1.IND:80个工作日; 2.NDA:120个工作日	暂无规定
特点	1.资料滚动提交(后续安全性信息可补交); 2.发补资料可延期提交; 3.药品检验机构应当优先安排样品检验和药品标准复核	1.优先安排临床试验数据现场核查; 2.CDE优先配置资源进行审评,自纳入优先审评审批之日起10日内启动技术审评;需要补充资料的,收到补充资料后5日内重新启动审评; 3.优先安排临床试验数据真实性核查

2 我国近年来新药申报及审评审批情况分析

检索CDE公开的数据库中2013年1月1日—2018年1月19日化学药品、生物制品(治疗用、预防用)IND和NDA序列的审评审批情况,结果共检索到3 137个品种。由于化学药品注册分类为1类、2类的可定义为新药,因此本研究排除了注册分类为3类(即仿制境外上市但境内未上市的原研药的药品)、4类(即仿制境内已上市的原研药的药品)的品种,最终共纳入2 759个品种。

2.1 新药申报数量(以品种计算)

统计CDE每年在正常通道和特殊通道(包括至少1种特殊通道)中受理的新药申报数量,结果显示,2013年1月1日—2017年12月31日,CDE一共受理了2 724个品种,各年受理的新药申报数量见图1(注:因2018年仅统计了1

月的部分数据,与其他年份无可比性,故未在图中列出)。

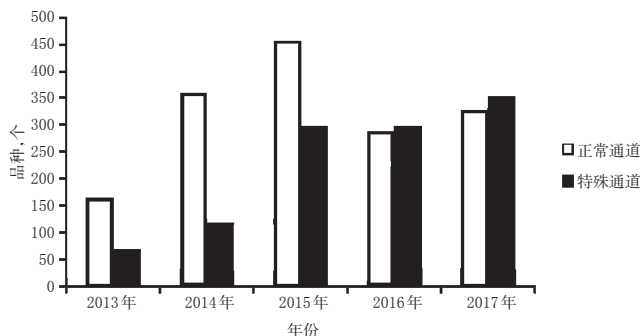


图1 2013—2017年我国CDE受理的新药申报数量变化
Fig 1 Quantity changes of new drug declarations accepted by CDE in China during 2013-2017

由图1可见:1)正常通道受理的品种数在2015年达到最高峰,达457个,2016年大幅度下降,跌至287个,而2017年又略微增加。原因可能为从2015年开始我国调整了新药定义,将新药分为创新药和改良型新药,在由“中国新”调整为“全球新”的大背景下,制药企业为了满足审评审批要求调整了申报策略,或继续开展研究工作而延迟申报,因而导致正常通道受理的品种2016年大幅度下降。2)特殊通道受理的品种数呈逐年增长趋势,在2016-2017年甚至超过了正常通道。一个原因可能为优先审评审批是基于解决药品注册积压问题而设计,凡是符合条件的新药申请都可纳入;另一个原因可能为随着审评审批环境日益改善,相关要求逐渐与国际接轨,导致进口新药注册申报的数量逐渐增多。

表2 2014-2018年不同通道新药IND/NDA的获批数量(个)

Tab 2 The number of IND/NDA approval through different channels in 2014-2018(number)

获批年份	化学药品		治疗用生物制品		预防用生物制品	合计	
	IND(特殊通道)	NDA(特殊通道)	IND(特殊通道)	NDA(特殊通道)	IND/NDA(特殊通道)	获批总数(特殊通道)	特殊通道占比,%
2014年	56(42)	0(0)	7(2)	0(0)	1(0)	64(44)	68.8
2015年	48(38)	3(0)	27(5)	1(0)	1(0)	80(43)	53.8
2016年	327(251)	10(4)	152(6)	3(3)	11(2)	503(266)	52.9
2017年	482(311)	72(48)	180(18)	9(3)	55(6)	798(386)	48.4
2018年	11(11)	5(3)	0(0)	1(0)	0(0)	17(14)	82.4

由表2可见:1)从2016年开始新药IND获批数量大幅度增加,以化学药品、治疗用生物制品为主。特殊通道中尤其以化学药品IND获批数量增长最多。2)2017年新药NDA获批数量大幅度增加,以化学药品为主,且经特殊通道获批的品种大幅增多。3)在获批总数

2.2 不同通道新药IND/NDA的获批数量

纳入的2759个品种中,除CDE不批准、申报单位主动撤回、需要资料发补等品种外,共有1462个品种的IND/NDA获批,总体通过率为53.0%。其中,有1206个品种获得特殊通道资格,除CDE不批准、申报单位主动撤回、需要资料发补等品种外,共有753个品种的IND/NDA获批,总体通过率为62.4%。由此可见,特殊通道品种的总体通过率高于正常通道。

由于没有在2013年受理当年即获批的品种,所以本文统计了2014年1月1日-2018年1月19日不同通道新药IND/NDA的获批数量,详见表2(表中特殊通道未计入特别审批通道,下表同。由于预防用生物制品获批数量较少,因此表中将其IND和NDA合并统计)。

中,经特殊通道获批的新药数量占比2014-2017年逐年下降。

2.3 不同类型新药IND/NDA获批的中位时长比较

2014-2018年不同类型新药IND/NDA获批的中位时长比较见表3。

表3 2014-2018年不同类型新药IND/NDA获批的中位时长比较(天)

Tab 3 Comparison of median time of approval for different kinds of IND/NDA in 2014-2018(d)

获批年份	化学药品IND		化学药品NDA		治疗用生物制品IND		治疗用生物制品NDA		预防用生物制品IND		预防用生物制品NDA
	国产	进口	国产	进口	国产	进口	国产	进口	国产	进口	国产
2014年	413.0	300.0	374.0		408.0	483.0			450.0		
2015年	443.0	427.0		133.0	521.0	691.0		95.0	19.0		
2016年	292.0	322.0	337.0	230.0	551.0	442.0		186.0	646.0		
2017年	194.0	199.0	935.0	377.0	404.0	342.0	458.0	891.0	611.0	904.0	122.0
2018年	144.0		342.0	813.0				1242.0			

由表3可见,除预防用生物制品外,各类型新药IND获批的中位时长均呈缩短趋势,而NDA获批的中位时长均大幅度延长。这可能与2015年开始开展临床试验数据核查,以及需药品注册检验的品种能否及时获得检验报告有关。2015年7月,CFDA发布《关于开展药物临床试验数据自查核查工作的公告》(2015年第117号),要求对所有已申报生产或进口的待审注册申请进行药物临床试验数据自查,确保临床试验数据真实、可靠,并将相关证据保存完整。从现场核查网上公示到核查意见转至CDE大致需要3个月左右的时间,再由CDE进行综合审评。药品注册检验工作由药品检验机构负责;生物制品由中国食品药品检定研究院(以下简称“中检院”)承担;化学药品一般由中检院分派到各口岸药检所

承担,各口岸药检所的检验报告完成后返回至中检院,确定无误后再由中检院统一反馈至CDE。按照《办法》规定,承担进口药品注册检验工作的药品检验所应当在60日内完成注册检验并将检验报告报送中检院;特殊药品和疫苗类制品的注册检验应当在90日内完成。而实际上由于种种原因,很少有能够按时限完成注册检验的品种,一般都需要180~360日。CDE获得中检院反馈的药检报告后,会继续开展技术审评,而在等待药检报告时CDE会暂停相关审评工作。

2.4 不同通道新药IND/NDA获批的中位时长

2014-2018年不同通道新药IND/NDA获批的中位时长比较见表4(由于预防用生物制品获批数量较少,因此表中将治疗用和预防用生物制品合并统计)。

表4 2014—2018年不同通道新药IND/NDA获批的中位时长比较(天)

Tab 4 Comparison of median time of approval for IND/NDA in different channels in 2014-2018(d)

获批年份	正常通道					特殊通道				
	化学药品 IND	化学药品 NDA	生物制品 IND	生物制品 NDA	中位时长	化学药品 IND	化学药品 NDA	生物制品 IND	生物制品 NDA	中位时长
2014年	278.0	439.0	417.0		281.0	318.0	279.0	431.0		320.0
2015年	455.0	133.0	665.0	95.0	586.0	427.0		785.0		427.0
2016年	352.0	230.0	526.0		451.0	276.0	531.0	342.0	186.0	276.0
2017年	216.0	653.0	473.0	891.0	329.0	191.0	344.0	472.0	585.0	217.0
2018年		813.0		1 242.0	1 094.0	144.0	342.0			152.0

由表4可见:1)2015—2017年,经正常通道和特殊通道获批的中位时长均逐年缩短,且特殊通道获批的中位时长明显短于正常通道。2)特殊通道的优势在2016—2017年体现较为明显,尤其是2017年,特殊通道各序列中的获批的中位时长均比正常通道短。

2.5 不同特殊通道新药获批的中位时长比较

以753个经特殊通道获批的新药作为样本,分析不同特殊通道获批的中位时长。按照CDE公布的加速审评情况的不同将受理品种分为四大类,即特殊审批、特殊审批(重大专项)、优先审评审批、特殊审批/优先审评审批(即同时获得了2个通道资质),分别统计通道的审评中位时长,详见表5。

由表5可见:1)从2015年开始,经特殊审批通道获批的中位时长逐年下降,且降幅较大。由于符合特殊审批通道条件的大多是IND品种,反映出我国新药IND获批时长近年来在大幅缩短。2)通过特殊审批(重大专项)通道批准的品种获批中位时长在2015年有所缩短,而在2016年又有所延长,且2016年的获批中位时长反而比特殊审批通道长,这表明,在实际操作中,获得重大专项资质并不能缩短新药获批时长。3)2016年新出台了优先审评审批通道,然而该通道在2017年的获批中

表5 2014—2018年不同特殊通道新药获批的中位时长(天)

Tab 5 Comparison of median time of approval for different special channels in 2014-2018(d)

获批年份	特殊审批	特殊审批(重大专项)	优先审评审批	特殊审批/优先审评审批
2014年	319.0	295.5		
2015年	428.0	233.0		
2016年	252.0	288.0	213.5	447.0
2017年	191.0		320.0	200.0
2018年	123.0			

位时长却有所延长。经查阅资料,在2017年通过优先审评审批通道获批的品种大多是NDA类新药,这也反映出我国新药IND获批时长近年来有所延长。4)同时获得特殊审批和优先审评审批2个通道资质的品种并不比只获得1个通道的品种获批中位时长短。如,2016年特殊审批/优先审评审批的获批中位时长最长,而2017年仍比特殊审批通道的时长更长。

2.6 经特殊通道获批的新药治疗领域分布

将2014—2018年经特殊通道获批的新药品种按照国际通用的解剖学治疗学及化学分类系统(ATC)编码分类,其治疗领域分布见表6。

表6 2014—2018年经特殊通道获批新药的治疗领域分布(个)

Tab 6 Distribution of treatment scope of approved new drugs in special channels in 2014-2018(number)

获批年份	抗肿瘤和免疫机能调节	系统用抗感染	消化道及代谢	神经系统	血液和造血器官	肌肉-骨骼系统	心血管系统	呼吸系统	感觉器官	生殖泌尿系统和性激素	未知*
2014年	30	5	3	0	3	0	2	1	0	0	0
2015年	28	4	0	0	1	3	4	3	0	0	0
2016年	161	31	15	6	10	16	2	6	3	6	10
2017年	172	61	22	29	18	11	28	10	1	1	33
2018年	6	0	1	0	1	0	0	1	0	0	5

注:*品种名称因用英文代号表示,无法查到治疗领域

Note: * the name of the product is indicated by a code name, and indications cannot be found

由表6可见:1)各年抗肿瘤和免疫机能调节领域的新药获批数量均最多,其次是系统用抗感染、消化道及代谢领域。2)从2016年开始,出现了适应症为“未知”的品种,其药品名称都用英文代号表示,且注册分类均为1类,可以看出我国新药研发水平正逐年提高,且部分未在国外上市的原研进口品种也愿意在我国申请IND,而非等到在国外批准上市后再申请进入我国。

3 讨论

近两年我国新药IND/NDA获批的数量大幅增加,主要以化学药品和治疗用生物制品为主,且通过特殊通道获批数量大幅度增加,特殊通道的效果在2016年初步显现,同时,注册分类为1类且用英文代号表示的品种越来越多,显示出我国新药研发水平正逐年提高。然而,仍有一些问题值得关注。

第一,虽然2016年引入优先审评审批制度后,新药IND获批的中位时长缩短明显(以化学药品为主),但NDA获批的中位时长却大幅延长。这可能与药品注册检验报告或临床试验核查报告未能及时反馈给CDE有关。申报品种进入CDE后,通常很快就能启动技术审评,尤其是对于优先审评审批的品种。但当该品种需要进行样品检验和质量标准复核时,药品检验部门由于常规检验工作任务量大等原因,常常无法及时安排注册检验工作。因此,建议药品检验部门对于已上市的药品,基于历年的检验情况,有区别地进行抽样检查,从而节省更多的人力投入到拟上市品种的注册检验环节。同时,随着国家市场监督管理总局的成立,可以加大药品抽检和市场监管综合执法力度,并通过提高不合格药品生产企业的违法成本,逐步建立行业自律机制,从而真正形成加快创新药物上市的正反馈机制。此外,还可学习美国CDE建立滚动提交、滚动审评的机制,对于“突破性疗法”相关品种,上市申请可以先提交一部分研究资料,CDE可提前审评并安排生产现场检查^[3],并及时反馈到技术审评部门。

第二,虽然特殊通道首轮通过率比正常通道高,但我国新药整体首轮审评通过率仍较低,仅53.0%,不少品种需要发补资料。而对于发补资料品种,CDE重新启动技术审评的时限尚不确定。目前,只规定对于优先审评审批的品种在收到发补资料后,CDE会在5个工作日内重新启动审评,但对于其他通道尚未有明确规定^[4]。建议CDE尽快出台相关指南或文件,明确新药上市的技术要求,从而统一审评尺度,减少发补资料的情况;并规定发补资料送达CDE后重新启动技术审评的时限,从而方便制药企业进行下一步工作安排,如准备临床试验数据核查、生产现场检查等,使具有临床价值的创新药物得以尽早上市。

第三,“重大专项”资质对特殊审批通道品种的加速作用不明显。通道作用重合,即特殊审批和优先审评审批2个特殊通道叠加的作用并没有比单独1个通道(如优先审评审批)的作用更大;并且,各特殊通道的满足条件互相有重复的部分。如一个新分子实体药物,能同时满足多种特殊通道的条件时,申报单位往往不清楚应该申请哪一种更适合。另外,根据《办法》规定,若真实

现按时限审批,特殊通道仅缩短了10~30日的技术审评时间,表明现有特殊审批制度对创新药研发企业的激励有限。因此,建议在药品注册申请积压问题解决后,药监部门应建立更适合当前新药申请情况的特殊通道,或重新定义特殊审批、优先审评审批通道的适用范围,使得二者的界定更为清晰明确;并重新规定技术审评时限。

第四,抗肿瘤药、抗感染药等申报及获批数量每年均大幅度增加,但我国尚没有一个主要针对这些药品的特殊通道。FDA设有“突破性疗法”通道,其建立意在针对新药尤其是治疗严重威胁生命的疾病的新药,如抗肿瘤药等,若其临床试验结果显示具有明显优势,即可允许其经“突破性疗法”通道申报。我国可以借鉴其经验,建立针对上述药物类别的特殊通道,以加快在临床有初步证据表明比现有疗法可显著改善1个或多个临床终点的药物上市。

我国加入人用药品注册技术国际协调会(ICH)后,新药申报的技术、格式要求逐渐与国际接轨,新药研发理念也逐渐与国际接轨。目前,我国已投入大量人力、财力鼓励创新药的研发,但还需要优化新药审评审批的模式,加快审批过程,这样才能更有效地激发药品创新活力,提升我国医药产业在国际上的话语权和地位。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理总局. 2017年度药品审评报告[EB/OL].(2018-03-23)[2018-03-26].<http://www.cde.org.cn/news.do?method=viewInfoCommon&id=314402>.
- [2] 国家食品药品监督管理总局.关于鼓励药品创新实行优先审评审批的意见[S]. 2017.
- [3] FDA. *Guidance for industry: expedited programs for serious conditions: drugs and biologics*[EB/OL].[2014-05].<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm358301.pdf>.
- [4] FDA. *CDER new drug program: 2017 update*[EB/OL].(2018-03-23)[2018-03-26].<https://www.fda.gov/downloads/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cder/ucm587690.pdf>.

(收稿日期:2018-03-08 修回日期:2018-06-14)

(编辑:孙冰)