

## 以皮肤科药物为例谈我国药物研发沟通交流制度的改革与思考

徐鹏遥, 翟云, 葛玉梅, 赵聪, 钱思源, 谢松梅  
(国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100076)

**[摘要]** **目的:**以皮肤科药物创新为例,探讨研发期间注册申请人与监管机构间沟通交流中发现的一些常见临床研发问题,进行总结和分析解答,以期为同类咨询问题的解决提供参考,指导规范沟通交流申请的质量,提高沟通交流和审评效率。**方法:**梳理国家药品监督管理局药品审评中心接收到的皮肤科药物各类沟通交流申请情况、临床研发相关咨询问题并进行分类,对共性问题分析总结,阐述监管考虑。**结果与结论:**沟通交流制度的不断完善可以有效促进研发与监管的互动,针对性解决更多的个性技术问题,以满足药物高效研发的需求,但沟通交流的质量和效率提高等问题需要监管机构和申请人共同努力解决。

**[关键词]** 沟通交流制度;药品注册;皮肤科药物;政策法规

**[中图分类号]** R986 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)19-1941-05

## Rationale of communication system reform in new drug development illustrated by drugs for skin diseases

XU Peng-yao, ZHAI Yun, GE Yu-mei, ZHAO Cong, QIAN Si-yuan, XIE Song-mei  
(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China)

**[Abstract]** **Objective:** Taking the development of dermatology drugs as an example, proposals are provided after analysis by summarizing the common clinical questions about drugs development encountered in communication, in order to provide reference for the same problems and improve the efficiency and quality in communication system. **Methods:** The clinical improvement questions were collected and classified regarding dermatology drugs' communication applications in the communication subsystem of the Center for Drug Evaluation of National Medical Products Administration drug technical review system. The common questions were analyzed and regulatory considerations for improvement were elaborated. **Results and Conclusion:** Efficient communication system can promote the interaction between research and regulation, solve more individual problems, satisfy the needs in drug developments; however, developers and regulators need to work together to improve the quality and efficiency of communication.

**[Key words]** communication system; drug registration; dermatology drugs; relevant laws and regulations

为了鼓励和促进药物创新研发,更好地满足我国临床治疗学迫切需求,国务院办公厅和中共中央办公厅先后于2015年8月和2017年10月印发了《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(国发[2015]44号)、《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)》。在此基础上,国家药品监督管理局发布了一系列配套改革文件、法律法规和技术规范,以问题为导向,以提升质量、促进产业转型升级和创新发展的目的,为推进新药创制进程提出了多项改革措施,其中,健全和完善药物研发沟通交流制度在历次改革中都占据着重要的地位。

### 1 药物研发沟通交流制度的历史沿革

本文所讨论的沟通交流是指在药物研发与注册申请技术审评过程中,申请人与国家药品监督管理局药品审评中心(以下简称药审中心)审评团队就

**[作者简介]** 徐鹏遥,男,硕士研究生,主管药师,研究方向:药品审评。E-mail: xupy@cde.org.cn。

**[通讯作者]** 谢松梅,女,博士,主任药师,研究方向:新药技术审评。E-mail: xiesm@cde.org.cn。

现行药物研发与评价指南不能涵盖的关键技术等问题进行的沟通交流。

**1.1 沟通交流制度的形成** 随着在 2005 年药品特别审批程序建立,我国药品注册初步引入沟通交流机制,后续结合《药品注册管理办法》(食品药品监督管理局令第 28 号)发布实施不断丰富完善,初步建立了符合我国研发实际和注册审评水平的沟通交流机制。药审中心早期的沟通交流形式包括开放日、周三咨询日、网上交互平台等形式<sup>[1]</sup>,随着药物研发和技术审评的不断进步,在特殊审批品种沟通交流工作的基础上,2012 年药审中心制定了《药品审评中心与注册申请人沟通质量管理规范(试行)》<sup>[2]</sup>,建立了药物研发和审评的“双向预约式沟通交流”,形成了现在沟通交流制度的雏形。但这一时期,咨询日是即问即答的形式,沟通交流的质量难以保证,答复的建议效力有限,沟通交流会议的流程也有待细化。

**1.2 沟通交流制度的确立** 2015 年国务院发布《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》<sup>[3]</sup>(国发[2015]44 号)后,药品审评审批改革进入新时期,解决积压和鼓励创新、加快临床急需新药上市成为主要方向。临床试验科学设计并高效高质量的开展、提高注册申报资料质量、避免多次补充资料是加快临床急需创新药上市的核心,这就对药物研发的沟通交流制度提出了新的要求和挑战,为此 2016 年 6 月国家药品监督管理局首次出台了《总局关于发布药物研发与技术审评沟通交流管理办法(试行)的通告》(2016 年第 94 号)<sup>[4]</sup>,对沟通交流进行了全面修订,重新规定了适用范围,将沟通交流会议分层级进行管理,明确了各类会议的适用情形及时限,对沟通交流工作程序进行了较为详细的规定,为后续沟通交流管理奠定了基础,也使得越来越多的企业有机会能够与药审中心开展沟通交流。

随着药品审评审批制度改革的不断深化,为继续鼓励创新、缩短与发达国家的时间差、满足临床需要,2017 年 10 月 8 日中共中央办公厅、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》<sup>[5]</sup>再次提出需建立完善审评机构与注册申请人的会议沟通机制,明确受理药物临床试验申请前,审评机构应与申请人进行会议沟通。为此国家药品监督管理局出台了《国家药品监督管理局关于发布药物研发与技术审评沟通交流管理办法的公告》(2018 年第 74 号)<sup>[6]</sup>,加强了临床试验申请申报前的沟通交流,至此沟通交流制度得以正式确立,

但是仍存在一些有待完善的地方,例如:还需基于各类药物研发特点和管理类别细化相应的适用范围、会议类型或会议资料要求等。

**1.3 沟通交流制度的持续优化** 2019 年起新版《中华人民共和国药品管理法》、《药品注册管理办法》(总局令第 27 号)陆续开始实施,沟通交流制度被纳入药品注册管理的基本制度,进一步对药品注册过程中的沟通交流提出了新的定位和要求。为了贯彻上位法的要求,同时也为了推动医药行业的转型、鼓励和加快创新药的研发和上市,药审中心持续优化沟通交流相关工作规范,2020 年发布《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》(2020 年第 48 号)<sup>[7]</sup>,其中沿用了此前的部分原则,再次强调对药物在研发关键阶段进行沟通交流,进一步明确了适用范围、补充了各类会议的适用情形、优化了工作程序,并将 II 类会议划分为依法应沟通交流、原则上应当沟通交流和可以沟通交流 3 类情形的处理原则,突出强调了申请人的主体责任。

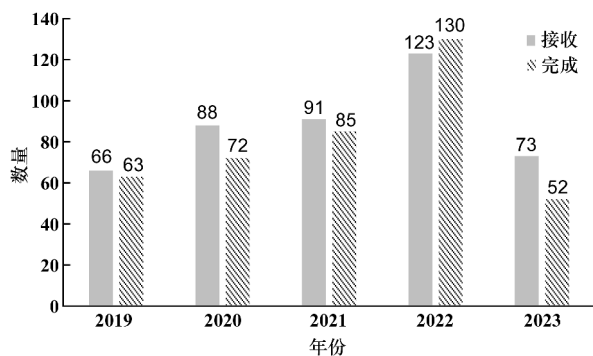
随着近年来我国药品研发环境进一步的改善和优化,医药产业创新积极性得到提高,创新成果不断涌现,参与全球药品研发合作与竞争的能力不断加强,药物研发的沟通交流也面临着新的局面。药审中心为推动鼓励研究和创制新药,满足临床用药和儿童用药需求,结合新型冠状病毒肺炎药物应急审评过程中“早期介入、研审联动、滚动提交”等宝贵经验,2023 年先后出台了《药审中心加快创新药上市许可申请审评工作规范(试行)》<sup>[8]</sup>和《儿童用药沟通交流中 I 类会议申请及管理工作细则(试行)》<sup>[9]</sup>,对创新药和儿童用药的沟通交流作出了单独规定,利用沟通交流制度对上市药品的研发和审评审批进一步提速。总的来说,目前药审中心已经建立了双向多形式沟通交流渠道,基本覆盖了药品研发及注册申请的各阶段,逐渐形成“规范指导在前、沟通交流在中、审评决策在后”的审评管理模式。这些关键节点的沟通交流,使得药物研发进一步提速,极大缩短了临床急需创新药境内外获批的时间差,也落实了药品全生命周期管理机制。

## 2 近年来皮肤科药物研发沟通交流情况

在前文所述的一系列监管改革和科学审评体系下,近年来我国新药审批速度大大缩短,同步获批药品日益增多,一些品种甚至先于欧美等国家获批,研发过程中的沟通交流正是有力加快创新药在我国尽早研发上市的关键因素。以皮肤科药物为例,本维

莫德乳膏、阿布替尼片、乌帕替尼片、佩索利单抗注射液等国内首批或全球同步研发的品种,都与药审中心进行了多次沟通交流。本维莫德乳膏 2006 年即与药审中心进行了首次沟通交流,此后数年间的多次关键研发节点的沟通交流也极大保障了该药的科学研究,避免了弯路,加快了科学研究进程,是制度改革的成功案例,为沟通交流制度的不断优化提供了实践依据,阿布替尼片、乌帕替尼片、佩索利单抗注射液等全球创新药通过沟通交流推动了全球国际多中心临床试验在我国尽早同步开展,保障了后续境内外同步申报、同步获批上市,由此可见,沟通交流已经成为加速药物研发和上市的重要工具。

**2.1 近 5 年皮肤科药物沟通交流情况** 随着沟通交流制度的持续优化,沟通交流也成为药物创新研发少走弯路、提高研发科学性和质量的关键因素,目前沟通交流申请主要分为 I 类、II 类和 III 类会议,沟通交流的形式包括:面对面会议、视频会议、电话会议或书面回复。图 1 为近 5 年药审中心接收和完成皮肤科药物沟通交流申请的情况,接收和完成数量逐年大幅增长反映出皮肤科药物研发呈逐年递增趋势。除针对特定品种研发过程中关键技术问题进行沟通交流外,还有一些皮肤科药物是基于研发管线提出整体沟通交流,在针对某一靶点或发病机制相似的药物研发领域,进行系统性的回顾和研发思路的沟通交流也是皮肤科创新药沟通交流的一种特殊形式和新的尝试,该形式有助于在研发的更早期高效开展沟通,促进达成科学共识,从而加速创新药的研发、注册申报及获批上市的进程。



统计数据截至 2023 年 5 月 31 日

图 1 近 5 年药审中心接收和完成皮肤科药物沟通交流申请情况

**2.2 皮肤科创新药沟通交流** 自 2016 年国家药品监督管理局发布第 1 版沟通交流管理办法以来,沟

通交流申请就按照药物研发规律和风险等级分层级分类进行管理,并规定了相应的工作时限。虽然在沟通交流管理的历次修订中不断扩大沟通交流的适应范围,但对于创新药来说,II 类交流会一直是最常见的,是指为药物在研发关键阶段而召开的会议,即新药临床试验申请前、药物 II 期临床试验结束/III 期临床试验启动前和新药上市许可申请前 3 个药物研发的关键节点。II 类会议基本贯穿了创新药从研发到上市的整个过程,反映着创新药的研发热度。表 1 可以看出 II 类会议在历年沟通交流申请中都占绝大多数,并且一直呈现增长趋势,这正与药审中心近年创新药受理和审结量的不断增长相吻合。综上所述,药审中心目前对创制新药、临床急需药和儿童用药沟通交流的政策倾斜不断加大,可以预见 I 类会议数量也将迎来一定上涨。

表 1 近 5 年各类沟通交流申请情况 个

| 会议类型    | 2019 年 | 2020 年 | 2021 年 | 2022 年 | 2023 年 |
|---------|--------|--------|--------|--------|--------|
| I 类会议   | 4      | 0      | 5      | 4      | 4      |
| II 类会议  | 46     | 76     | 69     | 74     | 49     |
| III 类会议 | 16     | 12     | 17     | 45     | 20     |
| 总计      | 66     | 88     | 91     | 123    | 73     |

统计数据截至 2023 年 5 月 31 日

本文统计了 2022 年皮肤科 I 类创新药沟通交流情况(见表 2),其中 I 类创新药的沟通交流申请占 2022 年全年皮肤科药物沟通申请的一半以上。对于这些 I 类创新药,选择在临床试验申请前申请和药物 II 期临床试验结束/III 期临床试验启动前这 2 个关键节点与药审中心进行沟通交流的占比约 65%,这也反映出在创新药研发阶段申请人迫切希望与监管机构进行沟通,期望在药物研发的关键节点明确监管要求或获得药审中心的指导。

表 2 2022 年皮肤科 I 类创新药与药审中心沟通交流情况

| 沟通交流申请阶段                   | 数量(以申请编号计) |
|----------------------------|------------|
| 临床试验申请前申请                  | 24         |
| 完成 I 期临床试验后申请              | 8          |
| 药物 II 期临床试验结束/III 期临床试验启动前 | 21         |
| 新药上市许可申请前                  | 7          |
| 其他                         | 9          |
| 总计                         | 69         |

### 3 皮肤科药物沟通交流中常见问题

我们在对皮肤科药物研发沟通交流申请情况的梳理中发现了一些常见临床研发相关问题,本文将尝试对这些共性问题进行总结和分析解答,希望对同类咨询问题的解决提供参考,指导沟通交流申请,加快药物研发进程,同时还希望可以减少相关同类问题的咨询申请,提高沟通交流的质量和效率。

**3.1 沟通交流的提出时机和必要性** 按照目前的规定,药物临床试验申请及临床试验期间的补充申请,在审评期间不得补充新的技术资料,因此在临床试验申请前通过沟通交流与药审中心达成一致可以提高申报资料质量,有助于临床试验申请顺利获批。同样的,药物Ⅱ期临床试验结束/Ⅲ期临床试验启动前的沟通交流可以在制定Ⅲ期临床试验方案时提供有力支撑,与药审中心沟通交流Ⅱ期临床试验的结果,从而确定临床试验周期和主要终点的设定等关键指标,可以大大提升药物临床试验的成功率。以本维莫德乳膏研发过程中的沟通交流为例,该品种在Ⅰ期临床试验、Ⅱb期临床试验和Ⅲ期临床试验关键节点均多次与药审中心进行了沟通交流,药审中心对各期临床试验设计的关键技术问题给予了详细具体的科学建议,最终加速了该药物研发进程,实现了这个全球首创新药在中国率先上市,也为其后续在美国上市提供了有力支撑。

需要说明的是按照现行的《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》(2020年第48号)<sup>[7]</sup>规定,对于申请附条件批准和/或适用优先审评审批程序的,申请人应当按要求提出沟通交流申请,与药审中心沟通交流确认后,方可向国家药品监督管理局递交药品上市许可申请,其余情形可由申请人自行评估必要性。

**3.2 支持皮肤科药物上市的安全性数据周期的要求** 皮肤科药物的研发通常具有其特殊性,对需要长期、连续使用的药物,安全性数据周期的要求是沟通交流中较为常见的问题。对于长期、连续用药的安全性评价,根据ICH E1指导原则《人群暴露程度:评估非危及生命性疾病长期治疗药物的临床安全性》<sup>[10]</sup>,通常需要100例患者暴露于临床预期使用剂量水平至少1年,数据应来源于前瞻性研究。对于短期、间断用药的安全性评价,可根据药物代谢特征,不少于1个月或5~6个半衰期(选择其中更长的)的周期。

此外,结合药物作用机制、非临床研究安全性提

示以及前期临床试验结果,必要时应考虑更长的安全性观察周期充分暴露安全性风险。

**3.3 皮肤科儿童用药的临床试验设计** 对于儿童发病率更高的皮肤科疾病,如特应性皮炎等,在临床试验设计时如何尽早纳入儿童受试者也是申请人较为关心的问题。

对于此类临床试验,通常应采用逐步递进的方式对全年龄范围内的儿童患者开展试验,可以按照青少年、低龄儿童、婴幼儿年龄段由高到低的顺序逐步进行。

此外,对于以儿童发病为主且严重影响患者生活质量的皮肤适应证,可在获得充分的非临床数据和成人Ⅱ期临床试验疗效安全性数据等支持性证据后,结合药物作用机制、相应年龄段儿科人群的药代动力学特征数据,经评估认为在安全可控的前提下,可尽早开展儿科人群临床试验。

**3.4 境外已上市境内未上市的皮肤科外用制剂豁免临床试验的考量** 境外已上市境内未上市皮肤科药物,在境内申请上市时,应参考《境外已上市境内未上市药品临床技术要求》,结合拟用适应证人群,支持境外上市的临床试验数据以及种族敏感性分析,综合评估是否支持豁免临床试验。

对于境外已上市的创新药,或可基于原研数据的完整性及种族风险因素进行综合评估,在种族风险较小的情况下可考虑简化验证性临床试验。而对于国内已有相同活性成分上市的改良型新药,可结合药物作用机制、国内已有同活性成分药物的适用人群、药代药效特征以及安全有效性数据,并结合皮肤科外用制剂的剂量-暴露-效应进行分析,综合评估种族风险,评价是否能够豁免临床试验。

**3.5 已上市活性成分改为外用制剂临床试验数据的一般性要求** 与该活性成分境内已批准适应证相同,仅变更剂型、给药途径及用法用量的情形,因活性成分制剂有一定安全有效性预期,可适当简化早期探索试验。应结合原制剂临床试验数据,对局部用药的剂量及局部用药的剂量-暴露-效应关系、安全性和有效性特征进行全面的评估,此类情形应重点评估局部给药的安全性和耐受性,以及给药后的局部吸收和暴露量是否能产生预期治疗效应。与该活性成分境内已批准适应证不同的,应遵循临床开发的一般规律规范开展临床试验。

**3.6 开发皮肤科外用复方改良型新药的临床审评考量** 对于含有已知活性成分(有充分安全有效性

证据的已上市药品的活性成分)的皮肤科外用复方改良型新药,首先应充分评估组方的合理性,从疾病致病因素及发病机制、各单药的作用机制、药物相互作用、给药方案以及联合用药的普遍性等方面进行论证,充分评估开发复方药物的合理性和必要性。复方改良型新药应具有明显的临床优势,包括提高疗效、减少不良反应或者改善依从性而增加临床结局获益,上述临床优势应通过临床试验证明。

对于含有1种或多种未知新活性成分的复方药物研发,应参照创新药临床试验相关的指导原则<sup>[11]</sup>。

#### 4 存在的问题和思考

沟通交流制度是目前药品审评审批改革的一项重大举措,改变了以往只能通过咨询日、举办集中培训等仅解答共性问题的局面。在我国医药产业持续升级、创新药物爆发式增长的时期,新的问题和困难也随之产生,沟通交流制度的不断完善可以有效地促进研发与监管的互动,解决更多的个性问题,以满足创新药科学高效的需求。但目前也存在着一些亟待解决的问题:①沟通交流资料质量参差不齐,申请人在准备资料时仅提供了简单的研发思路或文献调研结果,缺少支持性研究资料,使得沟通交流内容过于宽泛,难以作出明确的答复。②沟通交流问题不够聚焦,提出的问题不是基于已有数据进行评估讨论,而是简单地要求给出能否批准的答复。③重复或反复沟通,单个品种在已经书面反馈或召开会议的情况下,仍重复提出类似问题。④沟通交流答复质量不够高、周期长,受限于药审中心的审评资源和行业发展现状,目前的沟通交流周期和答复质量仍不能满足申请人预期。

对于本文总结的这些沟通交流中存在的问题,需要监管机构和申请人共同努力解决。监管机构、审评团队、项目管理和申请人的研发团队站在不同角度看待问题,都有着不同的风格和文化,很难形成一套到处都适用的沟通交流模式。作为监管机构,一是应及时总结和梳理接收到的共性问题,定期对外发布;二是持续深入推进审评标准公开工作,大力推进指导原则体系建设等,进一步明确技术要求,减少低质量重复的沟通交流;三是细化沟通交流资料要求,根据沟通交流的不同阶段,细化Ⅰ,Ⅱ,Ⅲ类沟通交流的资料要求,在沟通交流初步审核阶段及时反馈申请人相关要求。对于申请人,一是应落实主体责任,目前药审中心已经发布多个沟通交流指导原则,申请人应积极跟进法规和和技术指导原

则的发布,尽可能提高沟通交流拟沟通问题和支持性材料的质量;二是要及时总结自身药物研发情况,充分分析和了解所研发药物的特性,提供合理的论述和研究资料,一份内容详实、逻辑合理的沟通交流资料也能帮助审评团队抓住要点,给出符合申请人预期的答复;三是重视药审中心给出的书面答复或会议纪要内容,尤其应关注未与药审中心达成一致的内容,才能为后续科学研究提供有益参考。

最后,期待药品注册申请人和监管机构一道,围绕当下存在的问题,共同为持续提供沟通交流的质量和效率,进而为推进药物创新研发进程做出积极努力。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] 原国家食品药品监督管理局药品审评中心. 加强对外沟通交流促进审评公开透明[J]. 中国药事, 2009, 23(3): 257.
- [2] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药审中心发布《药品审评中心与注册申请人沟通交流质量管理规范(试行)》[EB/OL]. (2012-07-16) [2023-07-11]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/b1db36558299ee0ca71782a5114fbc39>.
- [3] 中华人民共和国国务院. 国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见(国发[2015]44号)[EB/OL]. (2015-08-18) [2023-07-11]. [http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2015-08/18/content\\_10101.htm](http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2015-08/18/content_10101.htm).
- [4] 原国家食品药品监督管理局. 总局关于发布药物研发与技术审评沟通交流管理办法(试行)的公告(2016年第94号)[EB/OL]. (2016-06-06) [2023-07-11]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypgtg/ypqgtg/20160606184101897.html>.
- [5] 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[EB/OL]. (2017-10-08) [2023-07-11]. [http://www.gov.cn/gongbao/content/2017/content\\_5232362.htm](http://www.gov.cn/gongbao/content/2017/content_5232362.htm).
- [6] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局关于发布药物研发与技术审评沟通交流管理办法的公告(2018年第74号)[EB/OL]. (2018-09-30) [2023-07-11]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypgtg/ypqgtg/20181008172601715.html>.
- [7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药品监督管理局药审中心关于发布《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》的公告(2020年第48号)[EB/OL]. (2020-12-11) [2023-07-11]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/b823ed10d547b1427a6906c6739fd89>.
- [8] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药品监督管理局药审中心关于发布《药审中心加快创新药上市许可申请审评工作规范(试行)》的通知[EB/OL]. (2023-03-31) [2023-07-11]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ace377e025ad4f2bb94790673b2646e>.
- [9] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药品监督管理局药审中心关于发布《儿童用药沟通交流中Ⅰ类会议申请及管理细则(试行)》的公告[EB/OL]. (2023-04-18) [2023-07-11]. [https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/050\\_ba299a85fcc3dd69a6e5bd150e6d8](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/050_ba299a85fcc3dd69a6e5bd150e6d8).
- [10] ICH E1 Population exposure: the extent of population exposure to assess clinical safety EMA | 1995-06-01.
- [11] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药品监督管理局药审中心关于发布《化药复方药物临床试验技术指导原则》的公告(2023年第15号)[EB/OL]. (2023-03-17) [2023-07-11]. [https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/5c\\_6a7a70f5c5b32319ee4143ce612112](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/5c_6a7a70f5c5b32319ee4143ce612112).

编辑:蒋欣欣/接受日期:2023-09-07

