

2011—2021 年中国新药批准上市滞后问题探讨

吴闻雨¹, 吴亦凡^{1,2}, 陈雪莹¹, 陈子婷¹, 刘佐仁^{1,3}

(1 广东药科大学药学院, 广州 510006; 2 清华大学药学院药品监管科学研究院, 北京 100084;

3 国家药品监督管理局药物警戒技术研究与评价重点实验室, 广州 510006)

[摘要] **目的:**分析 2011—2021 年期间中国获批新药上市的绝对滞后与相对滞后的状况及原因, 并初步探究影响新药上市滞后的潜在因素。**方法:**收集 2011—2021 年期间中国、美国、欧盟以及日本药监部门批准上市的新药信息, 并确定中国批准上市的新药在全球首次获批上市的时间, 以计算中国新药上市的绝对滞后和相对滞后; 采用多元回归分析方法探究药物滞后相关的影响因素。**结果:**2011—2021 年期间中国共批准新药 280 个, 与美国、欧盟和日本的绝对滞后分别为 180, 82 和 154 个。总体相对滞后中位时长为 1 359 d, 其中 2011—2014 年滞后中位时长逐渐增加, 2014 年达到顶峰(3 438 d); 2015—2018 年滞后中位时长下降明显; 2019—2021 年滞后中位时长呈逐年下降态势, 2020 和 2021 年处于总体滞后中位时长以下, 分别为 1 134 和 500 d。感觉器官治疗领域[非标准化系数(B) = -1 153.840, $P < 0.05$]的新药与较短的滞后中位时长相关, 具有孤儿药认定资格($B = 441.147$, $P < 0.01$)、分类为生物制品($B = 502.205$, $P < 0.01$)的新药与较长的滞后中位时长相关。**结论:**2011—2021 年中国新药上市滞后问题得到明显的改善, 但各治疗领域的新药仍普遍存在滞后现象。在新政策背景下, 进一步提升新药审评审批的质量和效率、加强政府审批机构与申报企业的沟通交流、对接国际通行规则、鼓励企业开展国际多中心临床试验等是减少新药上市滞后的关键。

[关键词] 上市滞后; 新药审评审批; 滞后因素**[中图分类号]** R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)11-1073-10

Discussion on the drug lag issue in the approval of new drugs in China between 2011 and 2021

WU Wen-yu¹, WU Yi-fan^{1,2}, CHEN Xue-ying¹, CHEN Zi-ting¹, LIU Zuo-ren^{1,3}

(1 School of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China; 2 Institute of

Pharmaceutical Regulatory Science, School of Pharmacy, Tsinghua University, Beijing 100084, China;

3 Key Laboratory for Technology Research and Evaluation of Pharmacovigilance, National Medical Products Administration, Guangzhou 510006, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the absolute lag and relative lag time of new drug approvals in China from 2011 to 2021 and reasons causing the lag, and to preliminarily explore the potential factors that affect the new drug launch lag. **Methods:** The information on new drugs approved for marketing in China, the United States, the European Union and Japan was collected from 2011 to 2021. The durations between the time when the new drugs approved for marketing in China were first approved for marketing in the world were calculated to analyze absolute lag and relative lag in China. Multiple regression analysis was used to determine the factors related to drug lag. **Results:** During the period from 2011 to 2021, a total of 280 new drugs were approved in China, among which 180, 82 and 154 drugs exist absolute lags with the United States, the European Union and Japan, respectively. The median duration of the

[基金项目] 广东省药品监督管理局科技创新项目: 重大卫生安全事件应急药品供应监测保障机制研究(2021TDZ11)**[作者简介]** 吴闻雨, 男, 硕士研究生, 主要从事药品监管与政策研究。E-mail: niar0619@163.com。**[通讯作者]** 刘佐仁, 男, 教授, 硕士生导师, 主要从事药品监管与政策研究。E-mail: gdpc1223@163.com。

overall relative lag was 1 359 days. The median length of the lag gradually increased from 2011 to 2014, and reached a peak (3 438 days) in 2014; the median length dropped significantly from 2015 to 2018; the median length in 2019 to 2021 decreased year by year. The overall lag in 2020 and 2021 were below the overall median lag, 1 134 days and 500 days respectively ($B = -1 153.840, P < 0.05$). New drugs in therapeutic area of sensory organs were related to a shorter median approval lag, and new drugs of orphan drug designation ($B = 441.147, P < 0.01$) and classified as biological products ($B = 502.205, P < 0.01$) were related to a longer median approval lag. **Conclusion:** In the past years of 2011—2021, the drug lag issue in China has been significantly improved, but the lag phenomenon still exists in new drugs in various therapeutic fields. Under the background of the new policy implement, key factors to reduce the delay in the launch of new drugs include further improving the quality and efficiency of new drug review and approval, strengthening the communication between government approval agencies and applying companies, connecting with international common rules, and encouraging companies to conduct international multi-center clinical trials.

[**Key words**] launch lag; new drug marketing approval; lag factors

新药上市是一个药物从研发到商业化的重要里程碑,意味着患者能够获得最新的治疗方案,对改善病种的发病率和死亡率都有着重要的意义。然而,自 20 世纪 60 年代“反应停”事件发生以来,各国政府纷纷加强了对新药上市的监管,制药企业需要进行临床试验证明药物的安全性和有效性,并经过药品监管部门的审评审批才能将药品上市销售。与新药相关的不良反应事件发生往往会让监管部门对新药的审评审批更加严苛谨慎,加上各国药品监管系统的差异以及药企研发策略的不同,导致了同一个新药在不同国家上市的批准时间具有先后顺序,这一现象被称为“药物滞后(drug lag)”^[1]。

中国的药物滞后问题已存在多年,过去 20 多年中国新药获批上市的数量远远落后于欧盟、美国等发达国家或地区^[2],国家药品监督管理局药品审评中心(Center for Drug Evaluation, CDE)的注册申请积压影响了具有高临床治疗价值新药的可及性。虽然中国药品监管部门自 2009 年起出台了一系列如《药品注册特殊审批管理规定》、《关于药品医疗器械审评审批制度的意见》、《化学药品注册分类改革工作方案》、《关于解决药品注册积压实行优先审批的意见》等政策文件,旨在加快新药审批审评、解决注册审批积压问题,并取得了不错的成效,但是中国新药上市滞后问题依旧存在^[3-6],2016—2020 年中国批准的进口抗肿瘤新药上市时间相对于美国滞后中位时长为 2.7 年^[7]。因此,本研究以 2011—2021 年在中国获批上市的新药为研究对象,以药物国际生日(international birth date, IBD)作为时间标准分析中国新药批准上市的滞后问题并对其影响因

素进行初步探究,探寻新药上市滞后的关键原因,为解决中国药物滞后问题提供参考。

1 数据来源与方法

1.1 IBD IBD 是指药品在世界上任何国家首次上市许可的日期^[8]。

1.2 数据收集及纳入标准 由于世界各国对新药的定义各不相同,为保证新药的纳入标准一致,本研究以国际监管科学创新研究中心的研究作为参考^[9],将新药定义为含有新分子实体(new molecular entities, NMEs)的药物。其中根据 ICH 指导原则 Q1A(R2)部分,新分子实体是指在有关国家或地区的药品管理机构注册过的任何药品中从未出现过的一种活性药物成分。

国内药品信息数据主要来源于第三方数据库“Insight”数据库^[10]、“药融云”数据库^[11]、国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)和 CDE 官网公开信息、CDE 药品年度审评报告^[12];美国药品信息数据主要来源于 Drug@FDA 数据库^[13]和美国 FDA 官网公开信息;欧盟药品信息数据主要来源于欧洲公共评估报告(European Public Assessment Report, EPAR)^[14]、成员国药品信息登记目录(National Registers, NR)^[15]及欧洲 EMA 官网公开信息;日本药品信息数据主要来源于药品和医疗器械监督管理局(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)官网“已批准的产品列表”^[16]。

从以上数据库(中国的新药数据主要来自“Insight”数据库)收集 2011—2021 年批准上市的化学新药和生物新药(治疗用生物制品)的相关信息,

包括药品名称、获批适应证、批准时间、企业名称、药品类型等。因为中国分别在 2016 和 2019 年对化学药品和生物制品的注册分类进行修订,所以中国化学新药数据纳入标准分为 2016 年以前旧注册分类为 1.1 类、1.2 类、1.5 类、3 类和 2016 年以后新注册分类为 1 类、5.1 类的新药;生物新药数据纳入标准分为 2020 年以前注册分类为 1 类、2 类、3 类、4 类、6 类、7 类和 2020 年以后注册分类为 1 类、3.1 类、3.2 类的新药,同时需要对上述分类的化学药和生物药进行筛选,通过“药融云”数据库、NMPA 官网公开信息进一步排除当中不符合本研究新药定义的药物。IBD 通过“药融云”数据库、全球各国的药监政府官网信息、药企官网信息进行确定,对于一些争议性新药的 IBD 将进一步通过学术文献、新闻、行业报告等资料加以确认,若仅提及批准年份则批准日期统一按该年 1 月 1 日处理。本研究统计范围不包括中药、预防用生物制品(疫苗)、诊断试剂以及药械组合产品。

1.3 药物滞后分析 药物滞后分为绝对滞后和相对滞后,前者可用批准药物的实际数量进行衡量,即一段时间跨度内不同国家/地区批准上市的药物数量差异;后者衡量的标准是时间,即某一药物在不同国家/地区之间批准上市的时间差^[17]。绝对滞后以中国 NMPA、美国 FDA、欧洲 EMA 和日本 PMDA 这 4 个国家/地区的监管机构批准的新药数量进行计算,相对滞后以新药首次全球批准时间作为标准,计算中国每个上市新药获批的滞后时间,以中位时长进行分析。本研究将新药获批上市的类型分为“中国首批”、“国外首批”、“仅境内获批”以及“境内外获批”。“中国首批”是指新药全球首次上市获批发生在中国,IBD 为在中国获批上市的日期;“国外首批”是指新药全球首次上市获批发生在国外,IBD 为在国外获批上市的日期;“仅境内获批”是指新药只在本国或地区境内获批上市,境外尚未有国家或地区批准许可上市;“境内外获批”是指新药除在本土获批以外,在其他国家/地区(不包括中国香港地区、中国澳门地区和中国台湾地区)同样获批上市。厂家类型统计分为“国外企业”和“国内企业”,其中“国外企业”是指由外商独资经营的制药企业;“国内企业”是指内资制药企业,统计包括中外合资企业以及从外国企业获得药品许可的内资企业。“孤儿药认定资格”以美国 FDA 认定的孤儿药为准;若药物未获得美国 FDA 孤儿药认定资格,则以中国卫

生健康委员会发布的《第一批罕见病目录》(以下简称《罕见病目录》)作为依据^[18],根据药物上市获批的适应证进行孤儿药界定。

1.4 统计分析 由于数据不呈正态分布,因此使用 Wilcoxon 符号秩和检验来检验统计结果的显著差异。多元回归分析作为统计学上分析数据的方法,目的在于了解多个自变量与因变量之间是否具有线性关系,预测药物滞后可能受多个因素影响,因此使用多元回归分析探索与药物滞后相关的因素。以上均使用 SPSS Statistics 26.0 统计软件对数据进行分析。

2 结果

如表 1 和表 2 所示,2011—2021 年间,中国共批准 280 个新药上市,其中化学药 203 个(72.5%)、生物药 77 个(27.5%)。在 280 个新药中,有 70 个新药是由中国全球首次批准,占有获批新药的 25.0%,其余分别为美国全球首批 130 个(46.4%)、欧洲地区 54 个(19.3%)、日本 21 个(7.5%)、其他国家 5 个(1.8%)。在中国全球首次批准上市的 70 个新药中,已在其他国家批准上市的新药仅 5 个(艾拉莫德、罗沙司他、西达本胺、康柏西普、艾博韦泰),其余所有新药(65 个)只在中国境内上市,并且均来自国内企业申报。中国国内企业和国外企业的新药获批数量存在较大差异,国外企业获批上市的新药个数为 200 个,占中国所有获批新药数量的 71.5%;国内企业获批上市的新药个数为 80 个,占 28.5%,其中 15 个取得国外监管机构的上市许可。

表 1 2011—2021 年中国获批新药的全球首次批准地区和厂家国籍情况 $n(\%)$

类别	全部 ($n=280$)	境内外获批 ($n=215$)	仅境内获批 ($n=65$)
全球首次批准			
中国	70(25.0)	5(2.3)	65(100.0)
美国	130(46.4)	130(60.5)	—
欧洲	54(19.3)	54(25.1)	—
日本	21(7.5)	21(9.8)	—
其他国家 ^a	5(1.8)	5(2.3)	—
厂家国籍^b			
国内	80(28.5)	15(7.0)	65(100.0)
国外	200(71.5)	200(93.0)	0(0.0)

a:其他国家具体包括巴西、韩国和以色列;b:国外企业指纯外资企业,中外合资企业按国内企业计

表 2 2011—2021 年中国获批新药的药物类型、治疗领域和孤儿药资格认定情况 n (%)

类别	全部 (n=280)	境内外获批 (n=215)	仅境内获批 (n=65)
药物类型			
化学制品	203(72.5)	158(73.5)	45(69.2)
生物制品	77(27.5)	57(26.5)	20(30.8)
治疗领域^a			
S 感觉系统	5(1.8)	5(2.3)	0(0)
R 呼吸系统	9(3.2)	8(3.7)	1(1.5)
M 肌肉、骨骼和关节系统	6(2.1)	5(2.3)	1(1.5)
J 抗感染药	40(14.3)	25(11.6)	15(23.1)
L 抗肿瘤及免疫用药	115(41.1)	83(38.6)	32(49.2)
G 泌尿生殖系统及性激素	5(1.8)	4(1.9)	1(1.5)
D 皮肤科用药	4(1.4)	2(0.9)	2(3.1)
N 神经系统	21(7.5)	17(7.9)	4(6.2)
H 体激素	4(1.4)	4(1.9)	0(0.0)
A 消化及代谢系统	34(12.1)	29(13.5)	5(7.7)
C 心血管系统	10(3.6)	8(3.7)	2(3.1)
B 血液系统	18(6.4)	17(7.9)	1(1.5)
V 杂类	9(3.2)	8(3.7)	1(1.5)
孤儿药资格认定^b			
美国 FDA 认定的孤儿药	75(26.8)	75(34.9)	0(0.0)
经《罕见病目录》认定	5(1.8)	5(2.3)	1(1.5)
非孤儿药	200(71.4)	135(62.8)	64(98.5)

a: 中国 2011—2021 年间无 P 抗寄生虫药、杀虫剂及驱虫剂领域的新药获批上市; b: 孤儿药认定资格以美国 FDA 认定的孤儿药为准; 若药物未获美国 FDA 孤儿药资格认定, 则以中国卫生健康委员会发布的《第一批罕见病目录》作为依据, 根据药物上市获批的适应证进行孤儿药界定

另外, 国内企业获批上市的新药数量多于中国全球首次批准数量, 说明了部分国产新药全球首次获批上市地点是在国外而非中国。按世界卫生组织

药物解剖学、治疗学及化学 (anatomical therapeutic chemical, ATC) 分类代码第一级治疗领域划分^[19], L 抗肿瘤及免疫用药 (115 个, 41.1%)、J 抗感染 (40 个, 14.3%)、A 消化及代谢系统 (34 个, 12.1%) 是中国新药批准活跃的三大治疗领域, 对于仅本土获批的新药而言, L 抗肿瘤及免疫用药领域的新药占近一半 (33 个, 48.5%)。相对地, 过去 11 年中国较少新药获批上市的治疗领域是 H 体激素 (4 个, 1.4%) 和 D 皮肤科用药 (4 个, 1.4%)。按孤儿药资格认定进行统计, 共 80 个孤儿药获批上市, 约占所有获批新药数量的 1/4。

2.1 中国新药上市的绝对滞后 图 1 显示了美国、欧盟、日本和中国这 4 个国家/地区于 2011—2021 年间上市的新药数量, 各药品监管机构批准新药数量由多至少分别是美国 FDA (460 个)、日本 PMDA (434 个)、欧洲 EMA (362 个)、中国 NMPA (280 个)。11 年间中国 NMPA 相对于美国 FDA、日本 PMDA、欧洲 EMA 批准新药的绝对滞后分别为 180, 154 和 82 个, 2017 年起中国 NMPA 与欧洲 EMA 和日本 PMDA 每年的绝对滞后基本为 0, 但与美国 FDA 仍存在滞后 (见表 3)。中国每年批准新药数量在 2011—2016 年期间远远落后于其他 3 个国家/地区, 2014—2016 年连续 3 年仅有有个位数的获批新药数量, 但 2017 年以后中国批准新药数量井喷式爆发并且逐年上升, 2021 年批准新药数量达到了 62 个, 为历年最高。此外, 2017 年后每年“国外首批”的新药数量总体维持在 30 个左右, 而“中国首批”的新药数量却在不断增加, 2021 年“中国首批”与“国外首批”的新药数量仅相差 8 个 (见图 2)。

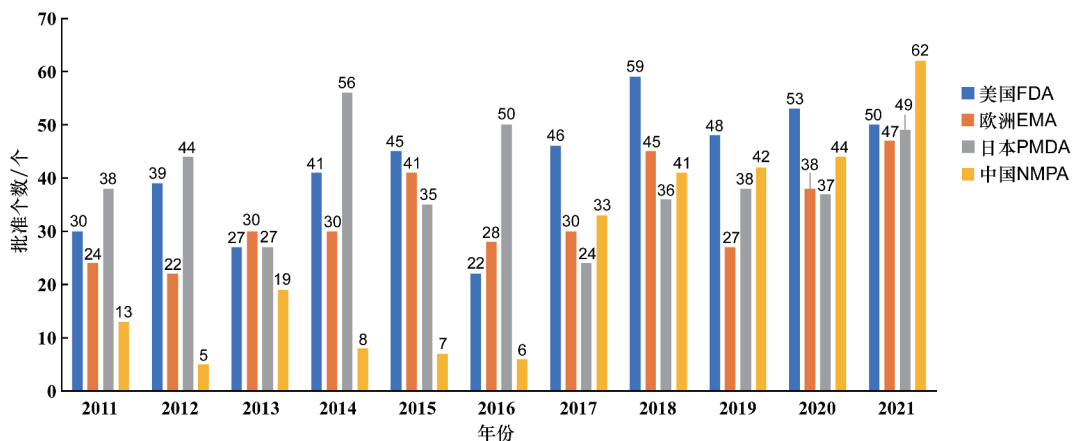


图 1 2011—2021 年美国 FDA、欧洲 EMA、日本 PMDA 和中国 NMPA 批准上市的新药数量

表3 2011—2021年中国NMPA批准上市新药与美国FDA、欧洲EMA、日本PMDA的绝对滞后数量

年份	NMPA 与美国 FDA	NMPA 与欧洲 EMA	NMPA 与 PMDA	年份	NMPA 与美国 FDA	NMPA 与欧洲 EMA	NMPA 与 PMDA
2011	17	11	25	2017	13	-3	-9
2012	34	17	39	2018	18	4	-5
2013	8	11	8	2019	6	-15	-4
2014	33	22	48	2020	9	-6	-7
2015	38	34	28	2021	-12	-15	-13
2016	16	22	44	总计	180	82	154

“绝对滞后” ≤ 0 说明中国NMPA在该年所批准的新药数量多于国外监管机构

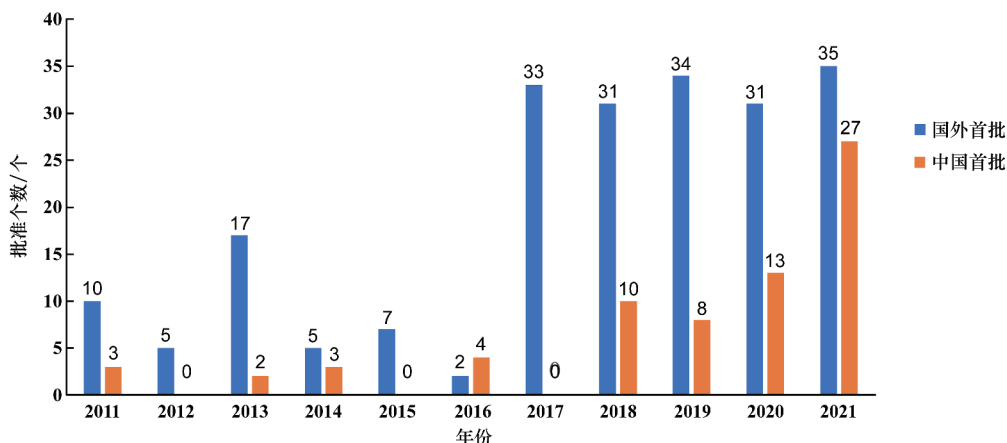


图2 2011—2021年国内获批新药的全球首次批准情况

在13种ATC治疗领域一级分类中,同样是以“国外首批”的新药上市为主,获批新药主要集中在L抗肿瘤及免疫用药领域,获批新药数量远超

第2位和第3位的J抗感染药和A消化及代谢系统,在H体激素领域中没有诞生“中国首批”的新药(见图3)。

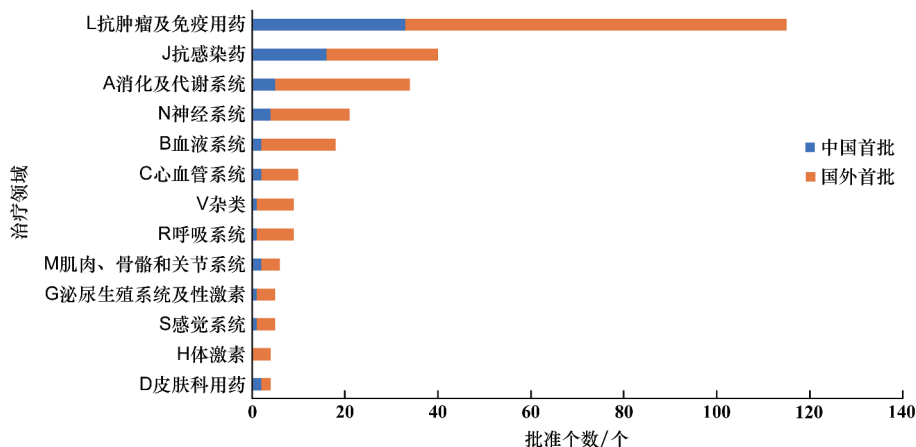
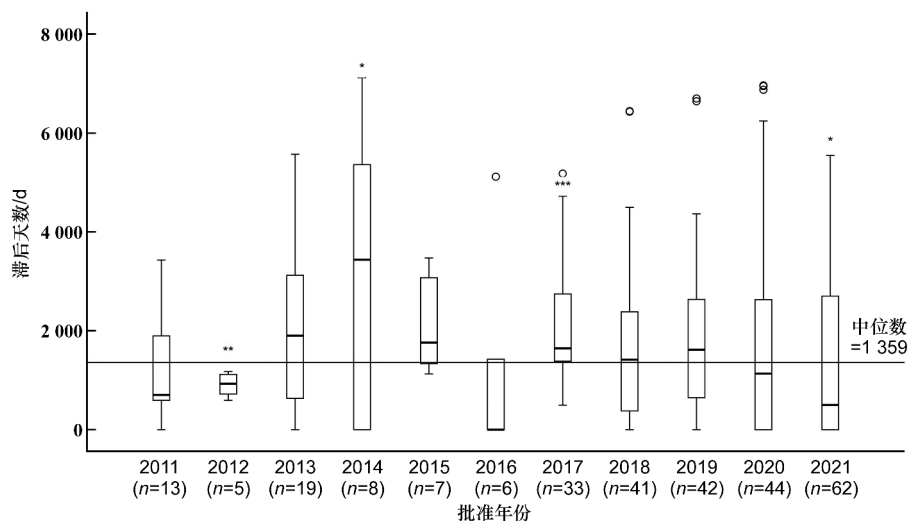


图3 2011—2021年各治疗领域新药的全球首批情况

2.2 中国新药上市的相对滞后 通过计算新药获批上市日期与IBD的时间差得到2011—2021年中国NMPA批准上市新药相对于IBD的滞后天数,并使用Wilcoxon符号秩和检验比较每年新药获批上市的相对滞后天数与总体滞后中位时长的差异,结

果见图4。新药上市总体滞后中位时长为1359d,自2011年起中国新药批准上市滞后中位时长逐渐变大,于2014年达到顶峰(3438d),随后几年逐渐下降,2020和2021年滞后中位时长明显低于总体滞后中位时长,分别为1134和500d。



“中国首批”的新药滞后时间为“0”;垂直条的上限是第90个百分位数,方框的上底显示第75个百分位数,中位时长由水平条显示,下底显示第25个百分位数,下限显示第10个百分位数;a,b,c分别代表1%,5%,10%的显著性水平

图4 2011—2021年中国NMPA批准上市新药与全球的相对滞后天数

由于2014年滞后中位时长达到峰值,故将2011—2014年、2015—2018年、2019—2021年分为3组以观察不同治疗领域间的上市滞后变化,0≤滞后时间中位数(年)<2为“+”,2≤滞后中位时长(年)<4为“++”,4≤滞后中位时长(年)<6为“+++”,滞后中位时长(年)≥6为“++++”,见表4。总体来看,所有新药中,感觉系统、抗肿瘤及免疫用药、抗感染药、泌尿生殖系统及性激素、神经系统等治疗领域的滞后中位时长在近11年来均

有所改善或保持良好,在新药批准数量相对较多的治疗领域中(总批准数量≥20个),仅消化及代谢系统领域的滞后中位时长在增加,3组滞后中位时长分别为1.9,4.7和5.1年。对于2019—2021年批准的药物,滞后中位时长≥4年的治疗领域有4项,分别是消化及代谢系统(5.1年)、心血管系统(4.4年)、呼吸系统(6.0年)和血液系统(9.1年),相比总体或者2011—2014年和2015—2018年所批准的药物,滞后中位时长在4年以上的治疗领域项数已明显减少。

表4 2011—2021年各治疗领域新药的相对滞后变化 (年(个))

治疗领域	2011—2014年(n=45)	2015—2018年(n=87)	2019—2021年(n=148)	总体(n=280)
S 感觉系统	5.5(3)+++	7.4(1)++++	3.1(1)++	5.5(5)+++
R 呼吸系统	2.5(1)++	5.2(5)+++	6.0(3)++++	5.2(9)+++
M 肌肉、骨骼和关节系统	0(2)+	16.5(2)++++	2.7(3)++	2.7(7)++
J 抗感染药	1.9(4)++	2.7(14)++	1.1(22)+	2.2(40)++
L 抗肿瘤及免疫用药	4.0(10)+++	4.0(35)+++	2.5(70)++	3.5(115)++
G 泌尿生殖系统及性激素	7.5(2)++++	8.7(2)++++	0(1)+	6.3(5)++++
D 皮肤科用药	—	0(1)+	3.2(3)++	1.6(4)+
N 神经系统	2.4(3)++	10.2(5)++++	3.1(13)++	7.2(21)++++
H 体激素	13.9(3)++++	3.1(1)++	—	12.1(4)++++
A 消化及代谢系统	1.9(7)+	4.7(9)+++	5.1(18)+++	4.6(34)+++
C 心血管系统	1.6(3)+	4.0(4)+++	4.4(3)+++	3.5(10)++
B 血液系统	4.9(5)+++	3.0(5)++	9.1(8)++++	5.0(18)+++
V 杂类	12.4(2)++++	10.1(4)++++	1.8(3)+	7.4(9)++++
“+”项数				
+	3	1	3	1
++	3	3	5	4
+++	3	4	2	4
++++	3	5	2	4

2.3 中国新药上市滞后影响因素的初步探究 国外有研究指出,药物滞后与几个因素有关,包括企业国籍、分子类型、治疗领域、孤儿药地位、审评过程和临床研发的策略[如纳入全球临床试验(MRCT)]^[20-21]。为识别中国新药批准上市滞后的影响因素,以“相对滞后时间”作为因变量,“厂家国籍”、“药物分子

类型”、“治疗领域”、“孤儿药资格认定”、“原始批准日期(按年份计)”作为自变量并创建分类变量进行多元回归分析,其中“厂家国籍”、“药物分子类型”以及“孤儿药资格认定”为二值变量,赋值为0,1;“治疗领域”为多分类变量,以“V 杂类”作为参照组共设置12个哑变量。回归结果见表5。

表5 2011—2021年新药上市滞后的影响因素多元回归结果

变量	非标准化系数		P	VIF	R ²	F
	B	标准误差				
截距	557 132.5	21 679.9	0.000 ^a	—	0.815	F = 72.438
原始批准年份	-275.892	10.794	0.000 ^a	1.626		P = 0.000 ^a
孤儿药资格认定	441.147	129.622	0.001 ^a	1.252		
生物制品	502.205	123.407	0.000 ^a	1.126		
国内厂家	-183.089	145.400	0.209	1.587		
治疗领域						
S 感觉器官	-1 153.840	487.841	0.019 ^b	1.535		
R 呼吸系统	125.115	412.859	0.762	1.951		
M 肌肉、骨骼和关节系统	-724.144	461.493	0.118	1.643		
J 抗感染药	-13.500	329.244	0.967	4.883		
L 抗肿瘤药及免疫用药	-150.366	307.731	0.626	8.431		
G 泌尿生殖系统及性激素	-230.253	490.838	0.639	1.554		
D 皮肤科用药	-67.067	529.568	0.899	1.453		
N 神经系统	358.200	350.862	0.308	3.142		
H 体激素	-682.363	528.965	0.198	1.449		
A 消化系统	-284.716	327.772	0.386	4.216		
C 心血管系统	-713.037	403.619	0.078	2.064		
B 血液系统	-169.977	357.438	0.635	2.827		

a, b 分别代表 1% 和 5% 的显著性水平; VIF: 方差膨胀系数; F: 方差检验量

整体回归水平上呈显著性 ($F = 72.438, P < 0.01$)。结果表明,新药上市滞后时间与原始批准年份 ($B = -275.892, P < 0.01$)、感觉系统治疗领域 ($B = -1 153.840, P < 0.05$) 呈负相关;与具有孤儿药资格认定 ($B = 441.147, P < 0.01$)、药物分类为生物制品 ($B = 502.205, P < 0.01$) 呈正相关。尽管不同治疗领域之间的新药上市滞后时间存在差异,但除了感觉器官领域外,回归结果未能说明不同治疗领域分组和滞后中位时长之间存在相关性;新药上市滞后时间与“国内企业”呈负相关,这是由于国内企业获批的新药相对滞后时间绝大部分为 0,理论上应能降低药物滞后时间,但回归结果无统计学意义,因此本研究数据尚不能证实厂家国籍是影响新药上市滞后的重要变量。

3 讨论

本研究比较了 2011—2021 年间美国、欧盟、日本、中国 4 个国家或地区批准的新药数量以及在中国获批上市的 280 个新药的获批时间与其在全球首次获批的时间差异。结果表明,同一时间跨度内,中国 NMPA 批准上市的新药总数量远远落后于美国 FDA、欧洲 EMA 和日本 PMDA,获批上市时间相对于 IBD 而言,总体滞后中位时长为 1 359 d。

3.1 药品审评审批制度改革初显成效,新药上市滞后问题得到改善 过去冗长的药品审评审批和临床试验审批程序是造成药物滞后的原因之一^[22],但近年来得益于药品审评审批制度改革工作的持续推进,中国新药上市的滞后问题正逐步好转。从绝对滞后的角度来看,2017—2021 年间中国 NMPA 与欧

洲 EMA、日本 PMDA 的绝对滞后基本为 0,2017 年无疑是中国新药上市绝对滞后减少的转折点。一方面,原国家食品药品监督管理总局(CFDA)在 2017 年正式加入 ICH,这意味着中国在药品注册技术方面的要求与国际规则逐步接轨。对企业而言,按照国际通行规则进行新药研发更容易获得其他国家的批准上市,不仅有利于进口新药进入中国市场,同时也有利于国产新药面向国际;对 NMPA 而言,接受并参与国际规则的制定和实施能减少中国与其他国家之间在药品注册技术、申报资料等要求上所存在的审评差异,从而提升新药的审评审批效率;另一方面,原 CFDA 于 2017 年出台的《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》和《国家食品药品监督管理总局关于调整进口药品注册管理有关事项的决定》中进一步放开了国际多中心临床试验数据在新药注册申报时的使用限制,鼓励企业开展全球同步的临床试验,并优化了进口新药的注册申报程序,此举减少了非必要的重复申报和临床试验,从而加快了新药在中国的上市速度。从相对滞后的角度来看,新药获批上市的滞后中位时长在 2011—2014 年间伴随着 CDE 审评任务的大量积压达到峰值,自 2015 年以来,原 CFDA 出台《总局关于发布化学药品注册分类改革工作方案的公告》、《总局关于发布化学药品新注册分类申报资料要求(试行)的通告》、《关于解决药品注册申请积压实行优先审评审批的意见》等一系列政策文件来解决审评积压问题,具体措施包括对化学药品的注册分类、注册申报资料、优先审评审批等重新作出要求,新修订的申报资料要求更加趋向于国际通用的标准注册技术文件格式(CTD),进一步规范了注册申请人按照标准的新药研发理念进行上市前的研究^[23],也使得 2015 年之后的滞后中位时长有了明显下降。此外,2019 年新修订的《药品管理法》中新增的附条件审批制度、临床试验默示许可制度、关联审评审批制度等在加快新药上市速度方面都起到了重要作用,自 2019 年《药品管理法》以及 2020 年《药品注册管理办法》实施以来,2021 年的滞后中位时长下降到 500 d,为过去 11 年中最低。

3.2 新药以欧洲、美国全球首批居多,国产新药受国际认可程度较低 中国批准上市的新药以境外已上市的新药为主,其中大部分新药由美国 FDA 或欧洲 EMA 率先批准上市,随后引进至中国。由中国药品监管部门批准首次全球上市的新药有 70 个,所占

有批准上市新药的 25.0%,并且几乎全部来自本土企业的申报。同样的,近几年来日本也存在相似情况,Tanaka 等^[24]在关于日本新药上市滞后问题的研究中发现 2008—2019 年在日本批准上市的 400 个新药中有 80 个(20%)是由日本 PMDA 批准首次全球上市,其余大部分新药都来自欧洲或美国。此外,在中国批准首次全球上市的新药当中只有 5 款在国外获得批准上市,分别是 2011 年上市的艾拉莫德片、2013 年上市的康柏西普眼用注射液、2014 年上市的西达本胺片、2018 年上市的罗沙司他胶囊和艾博韦泰注射液,其余 65 款国产新药仅在本土获批;相比之下,日本在这方面的新药多达 35 款。可见,全球首次上市的新药以诞生在欧洲、美国的居多,虽然由中国首批全球上市的新药具有一定比例,但其中能走出国门获得其他国家批准上市的新药却少之又少。在全球一体化的大背景下,国产新药“出海”是本土医药企业谋求国际化发展的一个重要方向,但近年来却屡屡受阻。如 2022 年 5 月国内某药企的治疗胰腺和非胰腺神经内分泌瘤新药因临床研究数据不足被美国 FDA 拒绝批准上市,美国 FDA 在回复函中表明,需要纳入更多代表美国患者人群的国际多中心临床试验来支持美国获批^[25];同一时间国内另外一药企的肿瘤免疫新药以需要进行质控流程变更为理由被美国 FDA 拒绝^[26]。由于各国药品监管法律法规体系不一且复杂,国内企业想要立足国际化市场,必须要熟悉各国家的法律法规,紧跟当地最新的评审要求并依照国际标准行事,如布局全球多区域多中心临床试验、践行 ICH E17 指导原则、与监管部门开展及时、充分的沟通,这样在一定程度上可以减少各国药监体系差异带来的不确定性,为新药“出海”铺平道路,提高国产新药的国际化认可度。

3.3 抗肿瘤新药研发火热,滞后问题有待进一步改善 本研究中,无论是在中国首批还是国外首批,抗肿瘤及免疫用药(115 个)是中国新药上市最活跃治疗领域,相比于其他热门的治疗领域如消化及代谢系统(4.6 年)、神经系统(7.2 年),抗肿瘤及免疫用药的新药总体滞后时间虽然较短(3.5 年),但仍长于抗感染药领域(2.2 年)。近年来,抗肿瘤及免疫用药类新药拥有比其他治疗领域药物更多的研发资源和更高的优先地位。恶性肿瘤是慢性病患者的主要死因之一^[27],21 世纪以来逐渐成为世界新药研发的焦点^[28],国内抗肿瘤类新药更是备受国际医药

投资人的关注,2013—2018年间中国新药热点投资在抗肿瘤及免疫用药治疗领域占据了半壁江山^[29]。自2016年2月实行优先审评审批制度以来,至2017年底为止,抗肿瘤及免疫用药领域类药物在所有纳入优先审评审批的药物类型中占比最大^[30],原CFDA于2017年12月发布的《关于鼓励药品创新实行优先审评审批的意见》中也正式把具有明显临床优势且用于恶性肿瘤的药物纳入优先审评审批的范围^[31]。巨大的市场空间、政策扶持力度以及资本的推动让2019—2021年抗肿瘤及免疫用药类新药的滞后中位时长减少至2.5年,但也导致了目前抗肿瘤及免疫用药类新药存在靶点高度集中、重复过度申报、新药同质化等问题^[32]。因此,企业应该贯彻《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》^[33],坚持以“临床价值为导向”进行抗肿瘤新药的研发,投入到真正意义上的创新而非低效同质的“伪创新”,减少不必要的资源浪费,从而提升临床试验的质量和申报审评的效率,以进一步减少抗肿瘤新药的上市滞后时间。此外,抗肿瘤新药研发难度大,对方法学和临床观点的审评可能因监管机构而异,针对少数目标患者群体的招募困难、临床研究设计困难以及复杂的医学伦理等问题也可能是这类新药的上市滞后时长未能进一步下降的原因^[34-35]。

3.4 孤儿药滞后问题较严重,现行激励政策作用不明显 多元回归分析的结果表明,中国新药上市滞后时间的增加与新药具备“孤儿药资格认定”有显著相关性($P \leq 0.01$)。虽然过去10年中国采取了如优先审评、减轻增值税、减免临床试验等一系列激励政策以加快孤儿药上市^[36-38],但是回归结果表明具备孤儿药资格的新药上市滞后时长仍会增加,现有激励措施对改善孤儿药上市滞后的作用尚不明显。罕见病相关政策以及企业研发起步较晚可能是主要原因之一。一方面,企业的研发决策可能是影响孤儿药上市滞后的一个因素。对于孤儿药而言,罕见病的患病率越低,市场潜力就越低,加上高昂的研发成本,导致企业对孤儿药研发的积极性不高。在Nakayama等^[20]关于日本与美国的孤儿药滞后研究结果表明,日本与美国之间的孤儿抗癌药上市滞后中位时长为727 d,其中上市滞后的主要影响因素是企业提交审评的时间滞后而非审评过程的时间滞后,企业提交审评的时间与企业与外部合作以及研发策略相关。另一方面,虽然中国早在1999年便提出了将孤儿药纳入特殊审批,但直到2018年国家卫

生健康委员会才制定了罕见病种的纳入标准和目录,针对罕见病用药的法律法规、管理规定及实施办法仍有待建立;相比之下,美国、欧盟和日本分别于1983,1999,1993年就已建立了相对完善的孤儿药认定标准、审批监管程序以及法律制度^[39-40]。此外,中国孤儿药主要依赖进口,本研究中具有国内外孤儿药资格的品种占28.6%,几乎全部为进口药,国产孤儿药数量为1,加强国内企业的孤儿药研发能力同样是改善孤儿药上市滞后的关键。

4 结论

本研究表明,中国药品审评审批监管改革效果显著,过去2011—2021年中国药物滞后问题得到明显改善,具体表现为每年批准新药的数量上升、相对药物滞后中位时长自改革后下降,但是各个治疗领域类型的新药上市仍存在药物滞后现象,包括孤儿药和生物制品。此外,提升新药审评审批的质量和效率、加强政府审批机构与申报企业的沟通交流、对接国际通行规则、鼓励企业开展国际多中心临床试验是减少新药批准上市滞后的的重要手段,对于新药“走进来”或是“走出去”都可能产生积极影响。

[参 考 文 献]

- [1] WILEMAN H, MISHRA A. Drug lag and key regulatory barriers in the emerging markets [J]. *Perspect Clin Res*, 2010, 1(2): 51-56.
- [2] 任晓星, 史录文. 中美欧新药上市加快审评审批政策研究 [J]. *中国新药杂志*, 2020, 29(9): 961-971.
- [3] SHAO LM, XU LL, LI Q, et al. Innovative drug availability in China [J]. *Nat Rev Drug Discovery*, 2016, 15(11): 739-740.
- [4] ZHU XY, LIU B. Launch delay of new drugs in China and effect on patients' health [J]. *Clin Ther*, 2020, 42(9): 1750-1761. e7.
- [5] JIANG R, SUN YY, UNG C, et al. Research and development of mAb drugs in China: a look from policy perspectives [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2019, 15(11): 2695-2705.
- [6] LI XY, YANG Y. The drug lag issue: a 20-year review of China [J]. *Invest New Drugs*, 2021, 39(5): 1389-1398.
- [7] LI GQ, LIU Y, XIE CC, et al. Characteristics of expedited programmes for cancer drug approval in China [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(6): 416.
- [8] 任经天, 杨乐, 郭晓昕, 等. 人用药品注册技术要求国际协调会定期安全性更新报告的基本原则及其对我国的启示 [J]. *中国药物警戒*, 2013, 10(7): 400-404.
- [9] Celine Rodier, Magda Bujar, 曾亚莉. 聚焦加速审评通道和国际化的2010-2019年国外六大监管机构新药审批情况分析 [J]. *中国食品药品监管*, 2020(9): 54-71.
- [10] 丁香园. Insight 医药数据库 [EB/OL]. (2022-08-25). <https://db.dxy.cn/v5/>.
- [11] 药融云. 药融云数据库 [EB/OL]. (2022-08-25). <https://www.pharmexcloud.com/database>.
- [12] 国家药品监督管理局药品审评中心. 重点工作 [EB/OL]. (2022-08-25). <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/0406ac150906843c7fa86a1fed4ee62>.
- [13] FDA. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs [EB/OL]. (2022-08-25). <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.

- [14] EMA. European public assessment reports (EPAR)[EB/OL]. (2022-08-25). https://www.ema.europa.eu/en/medicines/ema_group_types/ema_medicine.
- [15] EMA. National registers of authorised medicines [EB/OL]. (2022-08-25). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/national-registers-authorised-medicines>.
- [16] PMDA. List of Approved Products[EB/OL]. (2022-08-25). <https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/approved-information/drugs/0002.html>.
- [17] ANDERSSON F. The drug lag issue: the debate seen from an international perspective[J]. *Int J Health Serv*, 1992, 22(1): 53-72.
- [18] 国家卫生健康委员. 关于公布第一批罕见病目录的通知[EB/OL]. (2018-05-11). http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2018-12/31/content_5435167.htm.
- [19] WHO. ATC/DDD Index 2022[EB/OL]. (2021-12-14). https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
- [20] NAKAYAMA H, MATSUMARU N, TSUKAMOTO K. The drug lag and associated factors for orphan anticancer drugs in Japan compared to the United States[J]. *Invest New Drugs*, 2019, 37(5): 1086-1093.
- [21] CHO I, HAN E. Drug lag and associated factors for approved drugs in Korea compared with the United States[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(5): 2857.
- [22] NI JY, ZHAO JR, UNG COL, et al. Obstacles and opportunities in Chinese pharmaceutical innovation[J]. *Global Health*, 2017, 13(1): 21.
- [23] 王轩, 刘巨波, 朱文涛. 我国新药中化学药品生产批准上市申请审批制度历史演变与现状分析[J]. *中国药师*, 2018, 21(2): 314-317.
- [24] TANAKA M, IDEI M, SAKAGUCHI H, et al. Evolving landscape of new drug approval in Japan and lags from international birth dates: retrospective regulatory analysis[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 109(5): 1265-1273.
- [25] 上海君实生物医药科技股份有限公司. 自愿披露关于向 FDA 提交特瑞普利单抗治疗鼻咽癌的生物制品许可申请进展的公告[EB/OL]. (2022-05-04). https://pdf.dfcfw.com/pdf/H2_AN202205041563508005_1.pdf?1651685245000.pdf.
- [26] 和黄医药(中国)有限公司. 和黄医药收到美国 FDA 有关索凡替尼(Surufatinib)用于治疗晚期神经内分泌瘤的完整回复函[EB/OL]. (2022-05-02). https://pdf.dfcfw.com/pdf/H2_AN202205021562979983_1.pdf?1651515205000.pdf.
- [27] 杨庆, 刘玲玲, 周斌. 我国创新药的发展现状及趋势[J]. *中国医药工业杂志*, 2019, 50(6): 676-680, 693.
- [28] 柏林, 范平安, 史录文, 等. 从美国 1985—2019 年新药批准情况看新药研发和审批趋势[J]. *中国新药杂志*, 2021, 30(20): 1830-1835.
- [29] 武霞, 邵蓉. 创新药风险投资现状与分析[J]. *中国医药工业杂志*, 2020, 51(8): 1070-1079.
- [30] 冯媛媛, 杨悦. 我国药品优先审评制度的实施情况及建议[J]. *中国药房*, 2018, 29(15): 2026-2031.
- [31] 任晓星, 陈敬, 史录文. 我国加快新药审评审批的进展情况分析及思考[J]. *中国药房*, 2018, 29(18): 2453-2457.
- [32] 欧旭江. 国内抗肿瘤创新药物研发要“降火”[N]. *南方日报*, 2021-07-09(B03).
- [33] 国家药监局药审中心. 国家药监局药审中心关于发布《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》的通告(2021年第46号)[EB/OL]. (2021-11-15). <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ef7bfde96c769308ad080bb7ab2f538e>.
- [34] 张雷, 郝纯毅, 廖红舞, 等. 抗肿瘤药物临床试验的特点和医学伦理问题[J]. *肿瘤防治研究*, 2017, 44(7): 506-508.
- [35] JONSSON B, BERGH J. Hurdles in anticancer drug development from a regulatory perspective[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2012, 9(4): 236-243.
- [36] 俞颖慧, 杨树俊, 周斌. 我国罕见病药物优先审评审批情况简析[J]. *中国医药工业杂志*, 2023, 54(2): 277-282.
- [37] 韩朦, 高子雯, 兰娅菲, 等. 罕见病及其药物相关政策的文本挖掘与量化分析[J]. *中国新药杂志*, 2022, 31(22): 2193-2201.
- [38] 袁妮, 周娜, 张海军, 等. 药品全生命周期视角下中国罕见病药物保障政策简析[J]. *中国新药杂志*, 2021, 30(1): 1-5.
- [39] 唐彦, 张学杰, 刘鑫, 等. 国内外罕见病用药保障体系对比研究及其启示[J]. *中国药学杂志*, 2020, 55(11): 955-960.
- [40] 李树祥, 褚淑贞, 杨庆. 中国罕见病药品专利现状分析: 基于 2-模网络分析视角[J]. *中国新药杂志*, 2022, 31(7): 617-623.

编辑:毕晓帆/接受日期:2022-08-29