·新药注册与审评技术·

近年我国中药新药审批及注册申请现状分析

洪　峰[1],褚丹丹[1],徐慧芳[1],马　琳[1],李　浩[1],刘　伟[1,2]
(北京中医药大学 1 管理学院,2 成果转化中心,北京 100029)

[摘要]　通过收集2012—2019年中药新药审批完成及2015—2020年中药新药注册申请的数据,从中药新药审批及申报数量、注册分类、申报主体、剂型分布、治疗领域及来源等多方面进行分类整理,多维度分析其现状,探讨中药新药申报的特点及现存问题,并提供相应建议。2012—2019年,中药新药审批完成数量呈下降趋势,但批准率有所提升;2015—2020年中药新药注册申请数量出现明显下降,6类新药注册申请数量最多,未见2类、4类新药注册申请;申报单位地区分布差异明显,前5名地区申报数量占比高达48%;新药剂型以普通口服制剂为主,治疗领域集中在重大常见疾病领域;新药来源主要为临床验方及科研院校科研成果。总体而言,我国中药新药申报质量有所提升,但申报量处于低谷期,各相关方需多措并举,合力推动中药新药研发。

[关键词]　中药新药;审批;注册申请;现状;分析
[中图分类号]　R95;R288　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1003－3734(2021)14－1260－06

Overall analysis of new Chinese herbal drug approval and registration in recent years

HONG Feng[1], CHU Dan-dan[1], XU Hui-fang[1], MA Lin[1], LI Hao[1], LIU Wei[1,2]
(*Beijing University of Chinese Medicine*, 1 *School of Management*, 2 *Achievement Transformation Center*, *Beijing* 100029, *China*)

[**Abstract**]　The paper analyzed the status quo of new Chinese herbal drug (NCHD) approval and registration in recent years, discussed the characteristics and existing problems of NCHD, then provided feasible suggestions. From 2012 to 2019, the number of NCHD approval showed a downward trend, but the approval rate increased. From 2015 to 2020, the number of NCHD registration decreased significantly, the number of category 6 new drugs had the largest number of registration, and there was no registration of category 2 and new drugs of category 4. The regional distribution of declaration units was obvious, the top 5 regions accounting for 48% of the total number of applications. The new drugs were mainly oral preparations, and the treatment field was concentrated in major common diseases. The sources of NCHD were mainly clinical prescriptions and scientific research achievements of scientific research institutions. In general, the quality of NCHD application has been improved, but the amount is at low tide. All stakeholders need to take multiple measures to promote the research and development of NCHD.

[**Key words**]　new Chinese herbal drug; approval; registration; status quo; analysis

---

[基金项目]　教育部人文社会科学研究青年项目(18YICZH106);中央高校基本科研业务专项资金项目(2020-JYB-ZDGG-068)
[作者简介]　洪峰,男,硕士研究生,主要从事医药知识产权保护与成果转化研究。E-mail: bucmhf@163.com。
[通讯作者]　刘伟,男,副教授,硕士生导师,主要从事医药知识产权保护与成果转化教学及研究工作。E-mail: nolanlucky@163.com。

党的十八大以来,党和政府高度重视中医药工作,中医药发展迎来了天时地利人和的大好时机。国家发布系列政策文件指导中医药工作,明确将中药新药创制作为中医药发展的重点任务之一,特别是2020年底国家药品监督管理局发布了《国家药品监督管理局关于促进中药传承创新发展的实施意见》,这对中药新药研发提出了更高标准和要求,同时也为中药新药研发带来了新的历史发展机遇。近年来,学者们对中药新药研发情况开展了一些研究,但针对审批及注册申请现状的研究多集中于2015年之前,缺乏对2015年之后中药新药注册申请现状的全面研究[1-4]。此外,原国家食品药品监督管理总局在2015年发布严查新药临床试验数据造假的文件,中药新药注册申请至今仍深受影响[5]。因此,分析2015年以来我国中药新药的审批及注册申请现状,进一步总结发掘现存问题,具有迫切的现实需求。本文重点梳理了2012—2019年中药新药审批完成及2015—2020年中药新药注册申请数据,结合审批及申请数量、注册分类、剂型分布、治疗领域、申报单位及来源等多方面进行全面分析,探析目前中药新药研发的特点及存在的问题,为提高中药新药研发的质量和效率提供相应的建议。

1 数据来源及研究方法

1.1 数据来源 中药新药审批完成及注册申请的基础数据主要来源于国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)官方网站(http://www.cde.org.cn/)公开的受理品种目录、临床试验数据库以及年度药品审评报告,同时通过各相关单位官网、药智网等平台进一步检索收集详细信息。

1.2 统计方法 本文采用Excel软件对所收集数据进行统计分析,并根据研究需要合理进行描述性统计和比较性分析。

1.3 数据整理说明 根据《药品注册管理法》2007年版规定:注册分类1~6类的品种为新药,注册分类7和8类按新药申请程序申报。因此,本文所收集的中药新药注册申请数据仅包括1~6类,选取的样本期为2015—2020年。另外,新药品种来源通过各申请企业官网及网上信息检索获得,可能存在个别遗漏情况。

2 中药新药审评完成及注册申请情况

2.1 审评完成情况 根据CDE年度药品审评报告公布的数据,2012—2019年累计完成中药新药审评1 280件,批准401件,平均批准率为31.33%。新药临床试验申请(investigational new drug,IND)、新药生产上市申请(new drug application,NDA)及仿制药申请(abbreviated new drug application,ANDA)等3种申请类型的具体审批完成情况见表1。从表1中可以看出,申请批准率由高至低依次为IND,ANDA,NDA,其中IND的批准率远高于其余2种类型,达48.47%。进一步分析审批完成数量及批准率随时间推移的变化趋势,见图1和图2,IND及NDA的审评完成数量从2016年开始呈现明显下降趋势,而ANDA的审评完成数量则从2014年就呈现下降趋势,目前3种类型申请的审批完成数量均处于低谷期;IND的批准率整体呈现上升趋势,NDA从2016年开始出现明显上升趋势,而ANDA在经历了2016年的大幅下降后,至今仍处于低批准率状态。这是因为原国家食品药品监督管理总局在2015年7月针对药物临床试验数据真实性和规范性等问题发布了《关于开展药物临床试验数据自查核查工作的公告》,严查新药临床试验数据造假,通过药物临床试验数据现场全面核查,发现中药新药临床试验质量问题较为突出[5]。同年8月,国务院出台的《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》指出,要推进仿制药质量一致性评价,明确要求提高中成药质量水平,遏制中成药的低水平仿制行为。中药新药审评审批政策收紧导致3种类型的注册申请及审评数量从2016年开始长期处于历史低位,其中ANDA的批准率更是出现大幅下降并长期维持低批准率。

表1 2012—2019年中药新药审批完成情况

申请类型	审批完成/件	批准情况/件	批准率[a]/%
IND	555	269	48.47
NDA	353	59	16.71
ANDA	372	73	19.62
合计	1 280	401	31.33

a:批准率=当年批准件数/审批完成总量×100%(下同)

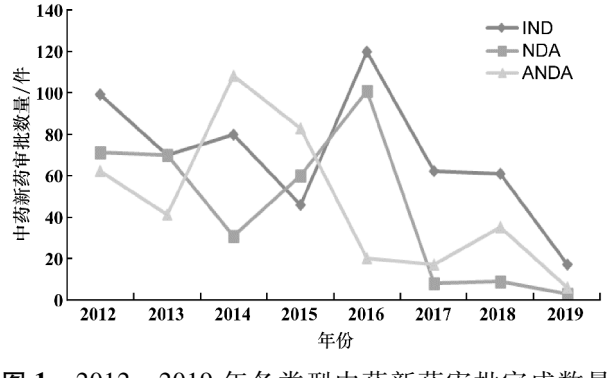


图1 2012—2019年各类型中药新药审批完成数量

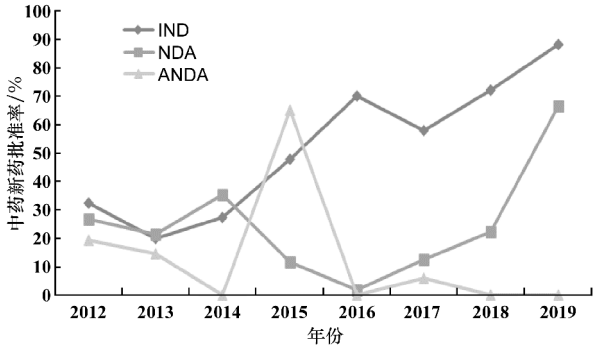


图 2 2012—2019 年各类型中药新药批准率

2.2 注册申请数量及分类情况 2015—2020 年 CDE 受理的中药新药注册申请共计 218 件，其中 IND 数量为 181 件，NDA 数量为 27 件。具体见图 3，IND 数量在 2016 年和 2019 年出现大幅度减少，NDA 数量则在 2016 年大幅减少，此后持续处于低位阶段，年均申请量不足 4 件，但两者在 2020 年均出现增长迹象。药品的注册分类伴随中药新药研发、审批、生产、上市和销售等各个环节，药品分类不同对新药选题、科技支持、药品定价以及临床用药等环节产生深远的影响[6]。

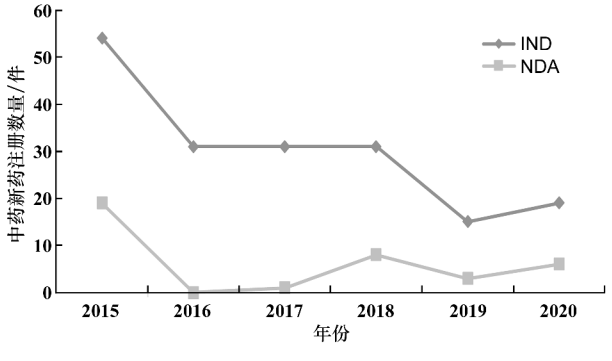


图 3 2015—2020 年各类型中药新药注册申请数量

国家药品监督管理局于 2020 年 9 月新发布了《中药注册分类及申报资料要求》，规定了新的中药注册分类，因此对 2020 年的注册分类不做分析。根据 2007 年颁布实施的《药品注册管理法》规定，中药注册分类共有 9 类，其中注册分类 1 ~6 的品种为新药。2015—2019 年的注册分类情况见表 2，6 类新药（中药、天然药物复方制剂）的注册申请数量最多，占比高达 73.39%，其次是 5 类新药（有效部位及其制剂）和 1 类新药（有效成分及其制剂），占比分别为 8.72% 和 5.96%。尤其值得注意的是 2 类新药（新发现的药材及其制剂）和 4 类新药（药材新的药用部位及其制剂）统计期内未发现注册申请。

表 2 2015—2019 年中药新药注册分类情况

注册分类	2015 年	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年	合计	比例/%
1 类	9	0	2	2	0	13	5.96
2 类	0	0	0	0	0	0	0.00
3 类	0	0	1	0	0	1	0.46
4 类	0	0	0	0	0	0	0.00
5 类	5	2	4	6	2	19	8.72
6 类	59	29	25	31	16	160	73.39

2.3 注册申请单位情况 如表 3 所示，IND 的联合申报比例为 24.31%，NDA 的联合申报比例为 40.54%，NDA 的联合申报比例远高于 IND。申报主体根据单位类型区分，科研院校、医院共参与 65 件中药新药注册申请，其中作为第一申报单位的共有 28 件，总体参与率为 29.82%，参与程度可以进一步提升。进一步分析各地区申报情况，具体情况见图 4，排名前 5 的江苏、北京、广东、新疆、上海等地区的中药新药注册申请数量分别为 34，28，18，14 及 12 件，合计注册申请数量占总注册申请量的比例在 48% 以上。其中江苏及北京申报量占比均超过了 12%，明显高于其他地区。

表 3 2015—2020 年中药新药联合申报情况

申报类型		2015 年	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年	2020 年	比例/%
IND	单独	45	23	23	20	9	17	75.69
	联合	9	8	8	11	6	2	24.31
NDA	单独	11	0	1	3	1	6	59.46
	联合	8	0	0	5	2	0	40.54

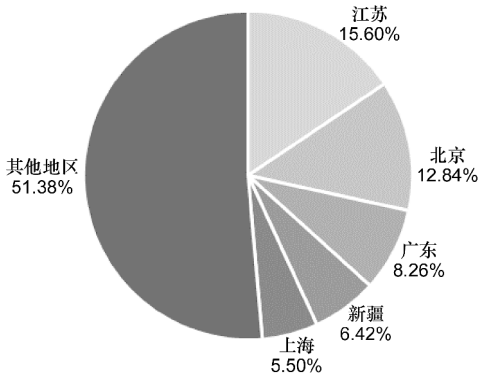


图 4 2015—2020 年中药新药注册申请地区分布情况

3 中药新药品种情况

3.1 剂型及治疗领域分布情况 2015—2020 年，CDE 受理的中药新药品种共计 207 种。按照普通口服制剂、注射剂、黏膜给药和外用制剂、特殊制剂等 4 类剂型进行分类统计，具体情况见表 4，由此可发现普通口服制剂仍是中药新药注册申请的主要剂型，占比高达 90% 以上，其中又以颗粒剂、片剂及胶囊剂为主。按照世界卫生组织新发布的《国际疾病分类》第 11 版，结合中医药防病治病的特点，将治疗领域分为 14 类，并以此为标准对中药新药的品种进行分类，分类情况见表 5。呼吸系统、心脑血管系统、消化系统、妇科及内分泌、营养和代谢是中药新药品种的主要治疗领域，占比高达 63.77%，但同时也发现国家一直提倡的儿科领域新药品种占比极低，仅有 2 件。

表 4 2015—2020 年中药新药品种剂型分布情况

制剂类型	2015 年	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年	2020 年	合计	比例/%
普通口服制剂	63	29	26	30	16	23	187	90.34
注射剂	2	1	1	0	0	1	5	2.42
黏膜给药和外用制剂	3	1	3	4	2	1	14	6.76
特殊制剂	0	0	0	1	0	0	1	0.48

表 5 2015—2020 年中药新药品种治疗领域分布情况

治疗领域	2015 年	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年	2020 年	合计	比例/%
呼吸系统	15	6	5	4	4	4	38	18.36
心脑血管系统	9	9	2	5	0	3	28	13.53
消化系统	8	2	2	4	4	3	23	11.11
妇科	8	4	4	1	1	4	22	10.63
内分泌、营养和代谢	0	4	5	7	1	4	21	10.14
肌肉骨骼系统和结缔组织疾病	4	2	1	4	2	4	17	8.21
神经及精神系统	6	2	1	3	0	2	14	6.76
泌尿生殖系统	6	1	1	0	3	0	11	5.31
皮肤和皮下组织疾病	1	1	4	2	1	1	10	4.83
肿瘤	5	0	2	1	0	0	8	3.86
外科用药	3	0	2	1	0	0	6	2.90
五官	2	0	1	1	1	0	5	2.42
儿科	0	0	0	1	1	0	2	0.97
其他	1	0	0	1	0	0	2	0.97

3.2 来源情况 中药是在中医药理论指导下使用的药用物质及其制剂[7]。中药新药研发的主要来源是中医药长期的临床实践与经验总结，现有的中药复方新药研究多是基于已有临床实践经验和确切疗效的中药方剂基础上的研究，其来源主要包括经典名方、临床经验方、民间药方等[8]。因此，将新药研发来源分为临床验方、科研院校科研成果、企业自主研发及其他 3 类进行统计汇总，其中的中药新药品种数分别为 73，32 和 102 件，临床验方及科研院校科研成果占比在 50% 以上。各年度具体占比情况见图 5，由此可明显看出，临床经验方占比在 2016—2018 年呈下降趋势，但后续出现快速增长；

而企业自主研发及其他占比在2016—2019年呈上升趋势,但在2020年出现明显大幅下降。

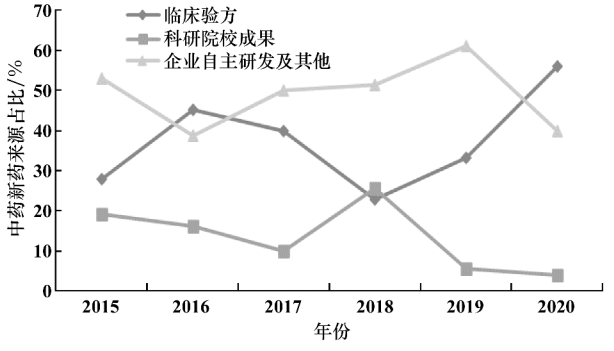


图5 2015—2020年中药新药品种来源情况

4 讨论

4.1 中药新药研发积极性仍需进一步激发 2012—2019年我国每年中药新药的审批完成数量变化极大,IND,NDA及ANDA的审批数量均呈现下降趋势,但其中IND和NDA的批准率目前处于明显上升状态。这说明受临床试验数据核查政策及其他因素影响,目前中药新药注册申请数量仍处于历史低位,中药新药申请的质量得到了明显提升,但中药仿制药的研发质量还需进一步提高,以提升其申报数量及通过率。IND和NDA批准率的提升说明中药新药研发的规范性及科学性有了明显提升,申报单位的研发能力及水平明显提高,但中药新药申请注册数量长期处于低谷也表明中药新药研发的环境还需进一步优化,各类研发主体的积极性还需进一步激发。中药新药研发主体处于观望状态的原因在于:① 医药领域具有研发投入高、周期长、风险高等固有特点,尤其是中药新药审评通过率偏低且其知识产权难以得到有效保护,需承担的研发风险更高。② 中成药利润率低于化学药和生物药,但中药行业销售费用率较高,造成中药企业盈利能力较弱且易受政策影响,难以维持稳定的资金来源开展中药新药研发[9]。③ 中成药临床应用受限,医疗机构受医保控费、控制药占比等政策的影响减少中成药配置,同时大部分中成药说明书缺乏西医疾病定位及安全信息,而临床用药多按照西医辨病用药思维将中成药视作西药进行中西药联合应用,不合理用药导致不良反应时有发生,致使中成药临床价值受到质疑[10]。

4.2 中药新药注册申请以6类新药为主 2015—2020年,我国每年中药新药注册申请数量变化较大,申报类型主要为IND,其中IND及NDA申报数量在2020年均出现了上升的迹象。同时对2015—2019年的中药新药注册分类分析发现,6类中药新药一直是中药新药研发的主体,而2类及4类中药新药统计期内未见注册申请。这是因为6类新药主要来源于临床经验方或院内制剂,临床已有较为广泛应用,其人体有效性和安全性更为确定可靠,且具有更为普遍的临床需求,研发风险相对较低,同时这也是目前中药新药研发主要鼓励的方向[11]。

4.3 中药新药注册申请地区分布差异较大 通过对2015—2020年注册申请单位的数量及所在地区进行分析,NDA的联合申报比例明显高于IND。这是因为IND的目的是获批临床试验,其后续还需大量的研发费用,风险性较高,而NDA的目的是获批药品生产,临床试验已经完成,确定性更高,因此医药企业参与意愿更高。此外,注册申请量排名前5的江苏、北京、广东、新疆、上海这5个省市自治区合计申请量占总量的48%以上,新疆地区充分利用了本地的维吾尔医药资源,开发了大量具有民族特色的中药新药,这对其他民族医药的开发提供了启示;而江苏、北京等其他地区由于当地的医药企业、科研院校及大型三甲医院聚集,中医药科研实力雄厚,科技创新更为活跃,带来了更为丰富的新药成果产出。

4.4 中药新药品种的剂型、治疗领域及来源特征明显 2015—2020年我国中药新药品种的剂型以普通口服制剂为主,这说明普通口服剂型的制剂技术更为成熟,其安全性及有效性更有保障,应用更加广泛。同时这也说明中医药产业需要开发多样化剂型,一方面适应不同中药复方的应用要求,确保充分发挥中药疗效;另一方面满足不同人群的用药习惯,使用中药新药更加方便。中药新药品种的治疗领域主要集中在呼吸系统、心脑血管系统、消化系统、妇科及内分泌、营养和代谢等5个领域。一方面,因为这些治疗领域是中医药优势领域,且市场需求旺盛,该类中药新药获批上市后市场竞争力更强,医药企业预期收益更高;另一方面,除妇科外,其余领域均属于常见重大疾病领域,也是国家新药创制支持和鼓励的重点方向,该领域的中药新药研发能够获得更多科技支撑和资金扶持[12]。但同时也发现国家一直提倡的儿科新药的注册申请量极低,这说明中药新药研发主体需要基于市场需求,发挥中医药优势,进一步丰富儿科用中成药品种。从来源来看,中

药新药品种的来源以临床验方及科研院校成果为主,其中临床验方的占比近年来也出现了提升,这是因为其长期应用于临床,安全性及有效性更为确切,受到医药企业的青睐。同时这也反映了中药新药的研发思路正在转变为以临床疗效及需求为导向,更加关注临床实际使用的中药复方的再次开发利用。

5 建议

近年来,我国中医药产业整体发展较快,也受到了国家政策的大力扶持,但由于长期缺乏资本进入及产业升级缓慢,我国中医药产业发展仍面临科技创新主体单一、科技创新能力不足等问题,这严重制约着中药新药研发的能力和水平。因此,基于中药新药审批及注册申请现状及产业发展的实际情况,提出以下 5 点建议。

5.1 加大科技研发投入 政府在中医药重点领域,新增设一批国家重点实验室从事中药新药基础研发,注重基础研究科研资源投入,加快中医药现代化步伐;政府设立支持中医药科技研发专项基金,为重大科研专项提供持久稳定资金来源,鼓励开展中药新药创制研究;中医药企业转变发展思路,合理统筹研发资金,增加中药新药研发的投入,以技术创新驱动利润增长;科研院校筹措专项资金,支持国家“重大新药创制”、“重点研发计划”等已有基础的新药成果开展临床试验研究,申请成为药品上市许可持有人。

5.2 注重研发人才培育 科研院校注重加强跨学科人才及团队的培养,引导中药新药研发人员既立足于传统中药的经验和临床,也要掌握现代先进科学技术手段;加强与市场需求的对接互动,以中药新药研发的实际需求为标准制定人才培养方案,提供源源不断的人才供给;完善人才评价机制,鼓励科研人员在企业从事新药研发工作,促进各方科研人员沟通交流,共同推动中药新药研发。

5.3 加强上市后再评价 政府、企业及行业协会等主体共同制定完善中药上市后再评价技术规范,建立符合中医药发展规律的中药上市后再评价的标准体系和评价模式,强化政策引导促使中药企业针对已上市产品开展安全性、有效性和药物经济学等方面的综合评估,进一步完善药品说明书,为临床安全合理使用提供参考,并辅助政府管理决策,加快中药产品优化及产业升级。

5.4 深入强化各方合作 中药新药研发各相关方优势互补,建立新型产学研合作模式,以各类中医药创新平台为纽带,推动临床验方及重大项目成果转化为中药新药成果;基于可持续发展目标,建立合理的利益分配机制,充分调动各方参与积极性,畅通中药新药成果的研发路径;探索构建资源共享机制,汇聚资源形成规模效应,共同申报国家重大专项等科技研发项目支撑中药新药研发。

5.5 积极参与制度建设 中医药领域专家学者及行业协会应积极参与中药新药研发、审评、审批全过程的相关管理制度、评价标准及实施细则的制定,结合中医药发展实际需求,制定符合中医药发展规律的系统化政策制度;积极为各有关部门管理制度修订提供政策参考,确保各类政策形成协同效应,合力引导中药新药研发的良性发展。

[参 考 文 献]

[1] 张晓东,周跃华,刘璐,等. 近年我国中药新药注册申请情况分析[J]. 中国新药杂志,2014,23(24):2845 - 2848.

[2] 张闻,张婧波,史航,等. 2010—2015 年批准临床试验的中药品种概况分析[J]. 中草药,2016,47(21):3931 - 3938.

[3] 张婧波,李云飞,邢花,等. 从 2010—2014 年国内获批中药新药的治疗领域看中药研发方向[J]. 中草药,2015,46(15):2339 - 2342.

[4] 宋启瑞,胡豪. 我国中药产品开发趋势:对 2011—2015 年 CFDA 批准中药的分析[J]. 中草药,2017,48(6):1262 - 1266.

[5] 刘炳林,薛斐然. 中药新药临床试验及技术要求历史回顾与展望[J]. 中国新药杂志,2020,29(16):1801 - 1806.

[6] 屠鹏飞,姜勇,郭晓宇. 新形势下中药创新药物的发现与研发[J]. 中国中药杂志,2015,40(17):3423 - 3428.

[7] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《中药注册分类及申报资料要求》的通告(2020 年第 68 号)[EB/OL]. [2020 - 09 - 28]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200928164311143.html.

[8] 陈旭,申琳,柏冬. 医疗机构制剂在人用经验中药创新药研发的关键问题与思考[J]. 中国新药杂志,2020,29(16):1830 - 1835.

[9] 王春丽,高月红,黄瑶庆,等. 中国中药行业格局及未来展望[J]. 中国新药杂志,2020,29(16):1845 - 1850.

[10] 莫美,廖星,张霄潇,等. 中华中医药学会中成药临床应用专家共识报告规范[J]. 中国中药杂志,2019,44(12):2644 - 2651.

[11] 王停,周刚,赵保胜,等. 中药新药研发策略分析[J]. 中国新药杂志,2017,26(8):865 - 871.

[12] 张铁军,刘昌孝. 新形势下中药新药研发的思路与策略[J]. 中草药,2021,52(1):1 - 8.

编辑:王宇梅/接受日期:2021 - 05 - 13