·新药述评与论坛·

从美国1985—2019年新药批准情况看新药研发和审批趋势

柏　林[1],范平安[1],史录文[1,2],陈　敬[1,2]
(北京大学1药学院药事管理与临床药学系,2医药管理国际研究中心,北京 100191)

[摘要] **目的:**全面系统了解美国新药批准情况,分析新药研发和审批趋势。**方法:**以美国FDA的Drugs@FDA数据库为主要数据来源,系统收集美国FDA药品审评研究中心1985—2019年批准的新分子实体信息,对已上市的化学新药和生物新药从创新程度、加快审批途径、治疗领域等方面进行了统计分析。**结果:**1985—2019年FDA共批准新分子实体药物1 096个,其中化学新药930个,生物新药166个。与化学新药相比,生物新药中孤儿药、首创性新药与优先审评新药的比例更高,每年批准数量呈增长趋势。研究期间FDA新药平均审评时间为594 d,随年份的变化呈下降趋势,且生物药、孤儿药、首创性新药和优先审评新药的审评时间显著更短($P<0.01$)。不同治疗领域的药物中,抗肿瘤药的平均审评时间最短,仅为268 d。从1985—2019年,新药研发重心逐渐从治疗心血管系统、消化系统和感染性疾病的药物向抗肿瘤药转移。**结论:**新药审批速度加快,生物药、孤儿药、抗肿瘤药成为新的研发重点。

[关键词] 美国FDA;新分子实体;新药审批
[中图分类号] R95　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2021)20-1830-06

Trends of new drug R&D and approval by FDA: an analysis of the data of application of new molecular entities from 1985 to 2019

BAI Lin[1], FAN Ping-an[1], SHI Lu-wen[1,2], CHEN Jing[1,2]
(*Peking University* 1 *Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy*, *School of Pharmaceutical Sciences*, 2 *International Research Center for Medicinal Administration*, *Beijing* 100191, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To comprehensively and systematically describe the new molecular entity approvals in the United States, and analyze the trends of new drug development and approval. **Methods**: Statistical analyses of innovation, expedited programs, and indications were conducted based on information of new molecular entities approved between 1985—2019 in the U.S. Food and Drug Administration (FDA) in the Drugs@FDA database. **Results**: There were totally 1 096 new molecular entities approved by FDA between 1985—2019, including 930 chemical and 166 biological products. The proportions of orphan drugs, first-in-class drugs, and drugs approved through priority review in biologics were higher than those in chemical drugs, and the number of biologics approved each year was increasing. The mean drug review time was 594 days, decreasing with year. The review time of biologics, orphan drugs, first-in-class drugs, and drugs approved through priority review was significantly shorter compared to other new molecular entities ($P<0.01$). The mean review time of antitumor drugs was only 268 days, the shortest among all new drugs within the study period. From 1985 to 2019, the focus of new drug development gradually shifted from the fields of cardiovascular system, digestive system, and infectious diseases to antitumor

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(71874006);国家自然科学基金青年科学基金项目(71503017)
[作者简介] 柏林,女,博士研究生,研究方向:药事管理。E-mail:bailin@pku.edu.cn。
[通讯作者] 陈敬,女,博士,讲师,研究方向:医药政策与法律。联系电话:(010)82801701,E-mail:jingchen@bjmu.edu.cn。

drugs. **Conclusion**: The new drug review time has been shortened, and biologics, orphan drugs, and antitumor drugs has become new focus of drug development.

[**Key words**] U.S. FDA; new molecular entities; new drug application

新药研究与开发是一项高技术、高投入、高风险、长周期的复杂系统工程。新药的批准有助于提高医疗质量,增加药物可获得性,为患者的治疗提供更多选择。本文对美国 1985—2019 年新药批准情况进行分析总结,为医药生产、医药管理和新药研发部门提供实证参考。

1 数据来源和方法

本研究以美国 FDA 数据库 Drugs@FDA 为主要数据来源,收集整理美国 FDA 的药品审评研究中心(Center for Drug Evaluation and Research,CDER)在 1985—2019 年批准的新分子实体(new molecular entities,NME)信息,包括经新药申请(new drug application,NDA)批准的化学新药与经生物制品许可申请(biologics license application,BLA)批准的生物新药。提取药品名称、适应证、批准类型(NDA/BLA)、申请编号、申请接收日期(或 NDA 提交日期)、FDA 批准日期、孤儿药状态以及特殊审批通道等条目。通过计算新药批准日期与申请接收日期的差值可估算 FDA 新药审评时间。

依据 FDA 官网 2010—2019 年 CDER 新分子实体和新治疗性生物药物年度审批报告和已有研究[1-4],将 1999—2019 年的新药根据药物创新程度分为首创性新药(first-in-class,FIC)与非首创性新药(non-first-in-class,non-FIC)。

根据 WHO 推荐的解剖-治疗-化学(anatomical therapeutic chemical,ATC)的药物分类体系对药物的治疗领域进行分类。若一种药物具有多个 ATC 分类编码,则根据 FDA 批准的新药适应证确定最接近的 ATC 编码;对于未列入 ATC 分类的药物,将通过查阅 DrugBank,Wikipedia 百科或共识,参考 FDA 批准适应证确定其 ATC 分类编码。

本研究将对美国 FDA 历年上市新药的数量、类别、治疗领域、加快审批途径等情况进行描述统计,并对不同类型特征的新药的审评时间进行 t 检验或单因素方差分析(one-way ANOVA),分析新药研发和审评的趋势。

2 结果

2.1 FDA 批准新分子实体类型与趋势分析

1985—2019 年,FDA 共批准新分子实体药物 1 096 个,其中 930 个为化学新药,166 个为生物新药。随年份增长,每年生物新药审批数量有上升趋势,化学新药批准数量无明显增长趋势(见图 1)。1985—1991 年批准的生物新药占全部新药的比例为 6.1%,2013—2019 年增长到 24.7%(见表 1)。

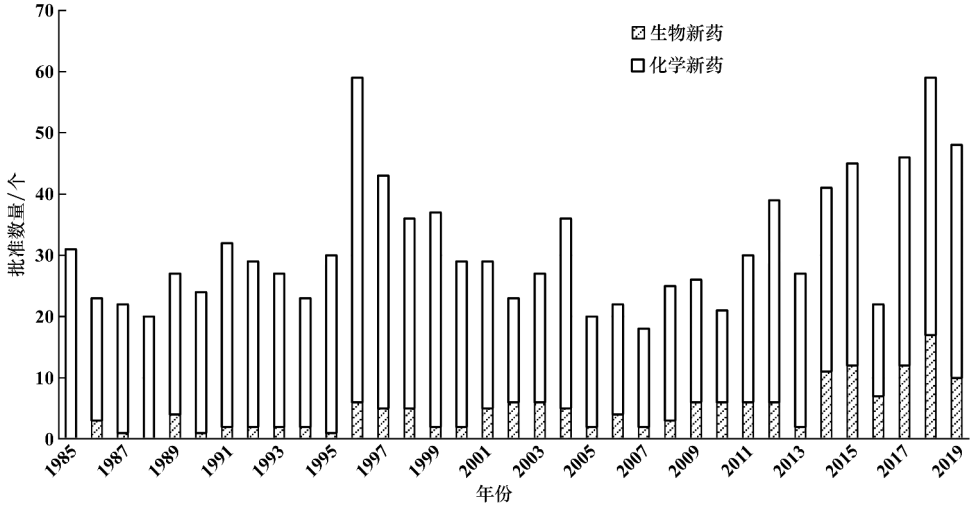


图 1 历年 FDA 批准化学新药和生物新药统计

表 1 FDA 批准的新分子实体类型的统计 *n*(%)

药物特征	1985—1991 年 (*n* = 179)	1992—1998 年 (*n* = 247)	1999—2005 年 (*n* = 201)	2006—2012 年 (*n* = 181)	2013—2019 年 (*n* = 288)	1985—2019 年 (*n* = 1 096)
类型						
化学药	168(93.9)	224(90.7)	173(86.1)	148(81.8)	217(75.3)	930(84.9)
生物药	11(6.1)	23(9.3)	28(13.9)	33(18.2)	71(24.7)	166(15.1)
孤儿药	33(18.4)	50(20.2)	47(23.4)	58(32.0)	129(44.8)	317(28.9)
首创性新药	—	—	66(32.8)	66(36.5)	105(36.5)	237(35.4[a])
治疗领域						
心血管系统	31(17.3)	27(10.9)	10(5.0)	12(6.6)	9(3.1)	89(8.1)
皮肤科	13(7.3)	14(5.7)	6(3.0)	5(2.8)	9(3.1)	47(4.3)
激素类[b]	6(3.4)	2(0.8)	7(3.5)	3(1.7)	5(1.7)	23(2.1)
消化及代谢系统	15(8.4)	18(7.3)	25(12.4)	22(12.2)	34(11.8)	114(10.4)
泌尿生殖系统	5(2.8)	6(2.4)	11(5.5)	6(3.3)	5(1.7)	33(3.0)
血液学	5(2.8)	14(5.7)	15(7.5)	11(6.1)	16(5.6)	61(5.6)
免疫机能调节	10(5.6)	15(6.1)	18(9)	17(9.4)	25(8.7)	85(7.8)
抗感染	24(13.4)	32(13)	24(12)	17(9.4)	37(12.8)	134(12.3)
肌肉骨骼系统	12(6.7)	7(2.8)	7(3.5)	7(3.9)	7(2.4)	40(3.6)
神经系统	14(7.8)	34(13.8)	25(12.4)	22(12.2)	32(11.1)	127(11.6)
抗肿瘤	7(3.9)	18(7.3)	19(9.5)	35(19.3)	69(24.0)	148(13.5)
眼科	7(3.9)	12(4.9)	10(5.0)	5(2.8)	6(2.1)	40(3.6)
呼吸系统	7(3.9)	14(5.7)	6(3.0)	7(3.9)	24(8.3)	111(10.1)
其他	23(12.8)	34(13.8)	18(9.0)	12(6.6)	10(3.5)	44(4.0)

a:1999—2019 年首创性新药共 237 个,合计占 1999—2019 年批准的 670 个新药中的 35.4%;b:不包括性激素和胰岛素类

孤儿药是用于预防、治疗或诊断罕见病的药物。1985—2019 年,FDA 共批准孤儿药 317 个,占总数的 28.9%(见表 1)。其中,有 82 个孤儿药为生物新药,占生物新药批准总数的 49.4%,而化学新药中孤儿药仅占 25.3%(见图 2)。孤儿药批准数量占 FDA 批准新药总数的比例随时间有较为明显的增长趋势,从 1985—1991 年的 18.4% 增长至 2013—2019 年的 44.8%(见表 1)。

从 1999—2019 年,FDA 共批准首创性新药 237 个,占此期间批准新药数量的 35.4%(见表 1),包括 164 个化学新药和 73 个生物新药。据统计,1999—2019 年 FDA 批准的新药中,超过半数(55.3%)的生物新药为首创性新药,而在化学新药中首创性新药仅占批准总数的 31.0%(见图 2)。

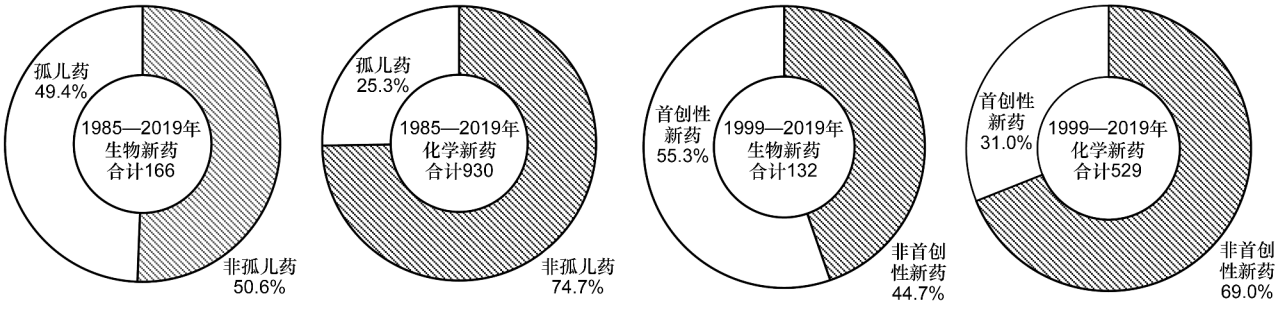


图 2 FDA 批准新分子实体类型统计

2.2 不同治疗领域新药上市情况 1985—2019 年 FDA 批准的新药覆盖多个治疗领域,主要有抗肿瘤药(13.5%)、抗感染药(12.3%)、神经系统用药(11.6%)、消化及代谢系统用药(10.4%)和呼吸系

统用药(10.1%)等(见表 1)。其中,抗肿瘤药和消化内科用药的批准速度呈现较明显增长。

1985—1991 年,FDA 批准的新分子实体以心血管用药(17.3%)和抗感染药(13.4%)为主,1999—2005 年以消化及代谢系统用药(12.4%)和神经系统用药(12.4%)为主,而 2013—2019 年以抗肿瘤药(24.0%)为主(见图 3)。

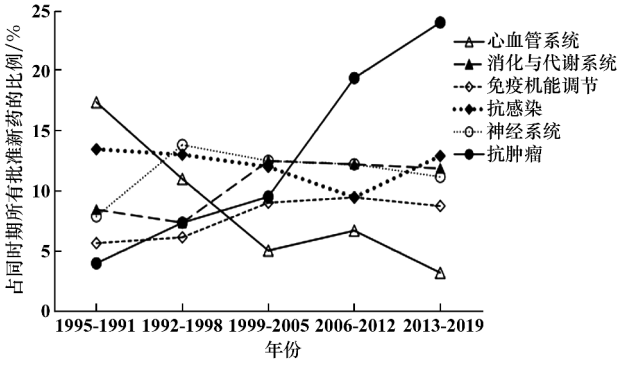


图 3 新药主要治疗领域占比随年份变化情况

2.3 利用特殊通道的药品上市情况 FDA 主要有 4 种可以加快新药审批速度的特殊通道,分别是优先审评(priority review)、加速审批(accelerated approval)、突破性疗法(breakthrough therapy)和快速通道(fast track)[5]。

不同特殊通道的评判标准各有不同,但存在一定的相似性(见表 2),一种新药可同时使用多种特殊通道。从 1985—2019 年,共有 571 个新药至少经 1 个特殊通道进行审评审批,占总批准数量的 52.0%。1985—2019 年通过优先审评的新药共 544 个,占总数的 49.6%,且生物新药中通过优先审评的新药占比为 63.3%,而化学新药的优先审评比例为 47.2%。加速审批于 1992 年开始实行,1992—2019 年 FDA 通过加速审批通道批准的新药共 101 个,占此期间新药批准总数的 11.0%。2013—2019 年通过突破性疗法获得批准的新药共计 72 个,占此期间新药批准总数的 25.0%。研究期间共有 209 个药物通过快速通道获得上市批准,纳入快速通道药物的数量与占比随时间有上升趋势(见表 3)。

表 2 FDA 加快新药审批速度的特殊通道

特殊通道	特点
优先审评	针对治疗、诊断或预防严重疾病且对现有疗法的安全性或有效性具有显著改进的新药,申请受理后在 6 个月内完成审评
加速审批	针对用于治疗严重疾病且对现有疗法具有优势且显示具有改善代理终点表现的新药,基于替代终点或中期临床终点作为预期临床效果的证据做出审评决定,以节省此类新药的批准时间
突破性疗法	针对治疗严重疾病且初步临床试验数据显示对现有疗法具有明显改善重要临床终点表现的新药,加强研发指导,并允许其边补充材料边审评
快速通道	针对用于治疗严重疾病且临床或非临床数据显示具有填补临床用药空缺的新药或抗感染新药,不要求一次性递交全部材料,允许边补充材料边审评

表 3 利用特殊通道的药品上市情况 *n*(%)

特殊通道	1985—1991 年 (*n*=179)	1992—1998 年 (*n*=247)	1999—2005 年 (*n*=201)	2006—2012 年 (*n*=181)	2013—2019 年 (*n*=288)	1985—2019 年 (*n*=1 096)
优先审评	90(50.3)	103(41.7)	94(46.8)	78(43.1)	179(62.2)	544(49.6)
加速审批	—	20(8.1)	22(10.9)	18(9.9)	41(14.2)	101(11.0[a])
突破性疗法	—	—	—	—	72(25.0)	72(25.0)
快速通道	—	4(1.6)	34(16.9)	64(35.4)	107(37.2)	209(19.1)
至少含 1 个特殊通道	90(50.3)	104(42.1)	96(47.8)	92(50.8)	189(65.6)	571(52.0)

a:加速审批通道的新药共 101 个,合计占 1992—2019 年批准的 917 个新药中的 11.0%

2.4 新药审评时间变化趋势 FDA 新药平均审评时间为 594 d,且随年份的变化呈下降趋势(见图 4)。1985—1991 年新药平均审评时间为 987 d,2013—2019 年下降到了 390 d(见表 4)。

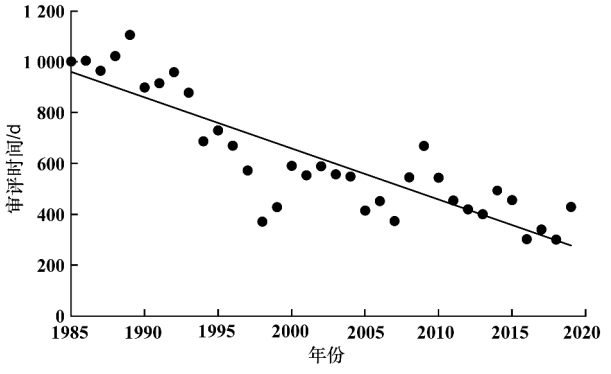


图 4 新药审评时间随年份变化情况

根据 t 检验结果可知(见表 4),研究期间 FDA 所批准的新分子实体中,化学新药的平均审评时间显著长于生物新药(621 vs 444,$P<0.001$),孤儿药的平均审评时间显著短于非孤儿药(655 vs 443,$P<0.001$),首创性新药的平均审评时间显著短于非首创性新药(493 vs 592,$P<0.01$),纳入优先审评通道的新药平均审评时间显著短于标准审评新药(437 vs 748,$P<0.001$)。

单因素方差分析结果表明,不同治疗领域的新药平均审评时间存在显著差异($P<0.001$)。其中,心血管疾病用药的平均审评时间最长,为 961 d;抗肿瘤药的平均审评时间最短,为 268 d(见表 4)。

表 4 不同类型的新药审评时间 $\bar{x}\pm s$,d

药物类型	1985—1991 年 (n=179)	1992—1998 年 (n=247)	1999—2005 年 (n=201)	2006—2012 年 (n=181)	2013—2019 年 (n=288)	1985—2019 年 (n=1 096)	P 值
总体	987±45	676±37	526±27	493±44	390±26	594±17	
类别							
化学药	1 002±47	681±39	519±28	509±52	420±34	621±19	<0.001
生物药	755±133	620±123	570±76	423±48	299±16	444±28	
孤儿药状态							
孤儿药	767±85	634±81	416±44	460±98	289±18	443±27	<0.001
非孤儿药	1 036±50	686±42	560±32	509±45	472±45	655±21	
首创性新药							
首创性新药	781±113	605±84	500±51	388±35	398±55	493±29	<0.01
非首创性新药	1 082±74	657±46	545±31	549±68	386±27	592±22	
优先审评通道							
优先审评	815±56	490±50	364±34	364±74	288±26	437±21	<0.001
标准审评	1 160±65	809±51	669±35	591±51	559±52	748±24	
治疗领域							
心血管系统	1 257±109	1 062±174	546±93	782±296	340±70	961±83	<0.001
皮肤科	774±117	511±67	543±130	324±44	392±44	545±47	
激素类[a]	980±247	403±53	350±87	378±76	392±49	532±88	
消化及代谢系统	811±109	467±42	552±72	518±88	440±59	533±34	
泌尿生殖系统	924±144	361±79	729±111	410±108	721±351	633±76	
血液学	671±80	730±160	517±73	567±109	292±38	528±50	
免疫机能调节	928±245	437±85	562±95	407±66	403±66	505±47	
抗感染	791±87	499±90	403±75	421±87	353±86	484±41	
肌肉骨骼系统	1 562±242	928±480	431±71	626±155	446±111	894±134	
神经系统	1 355±164	625±56	728±83	777±237	555±138	735±63	
抗肿瘤	546±142	471±79	210±28	225±16	224±9	268±16	
眼科	630±163	524±84	227±25	285±45	392±98	419±46	
呼吸系统	812±202	1 200±239	1 027±95	786±363	349±58	855±110	
其他	944±113	812±82	645±111	552±136	638±149	747±53	

a:不包括性激素和胰岛素类

3 讨论

3.1 生物药、孤儿药和抗肿瘤药成为新药研发新重心 20 世纪 80 ~ 90 年代,新药批准适应证多为常见疾病,从抗感染和心血管系统疾病逐渐过渡到以消化系统疾病和神经系统疾病为主。到 21 世纪,癌症已取代心血管疾病成为发达国家第一大死因,严重威胁患者生命健康[6],抗肿瘤药物成为新药研发焦点,抗肿瘤药物和免疫机能调节药物在获批新药中占比从 1985—1991 年的 9.5% 增长到 2013—2019 年的 32.7%。

随着医疗大数据、基因组学、代谢组学和表观遗传学等领域的快速发展,免疫疗法、细胞治疗、基因治疗等精准医学逐渐成为临床研究与实践的重点,与化学药相比特异性更强、灵敏度更高、不良反应更小的生物新药占比明显增加,新药研发重心逐渐从治疗常见疾病转向患病人数更少、临床试验难度更大的罕见和难治性疾病[7-8]。

1983 年美国颁布了《孤儿药法案》(Orphan Drug Act,ODA),通过抵减税收、发放研发补助、免收监管费用、提供优先通道缩短审评时间等方式激励制药企业对孤儿药的研发[8]。此外,治疗罕见肿瘤亚型的孤儿药提高了孤儿药的整体市场销售额;通过孤儿药认定的新药还可能用于某些常见疾病,如糖尿病、阿尔茨海默病等,从而扩大药品市场容量[8]。据估计,到 2022 年,全球处方药销售额将达到 1.06 万亿美元,其中孤儿药将占销售增长额的近 1/3[8]。积极的政策激励和可观的经济回报增强了制药企业对孤儿药的研发动力,基因组学、遗传学、生物科学技术等领域的发展提高了制药企业的研发能力。研究期间,孤儿药批准数量占 FDA 批准新药总数的比例有明显的随时间增长的趋势,极大地扩大了药物靶点范围。

3.2 加速审评政策作用凸显,新药审评时间缩短 美国 FDA 主要通过特殊通道加速审评审批,缩短新药审评时间,加快治疗严重疾病或对现有疗法具有优势且显示具有改善替代终点表现的新药进入市场,保障具有高临床价值新药的可获得性。研究期间,随着特殊通道种类增多,经特殊通道批准的新药随时间增多,过半数获批新药至少经 1 个特殊通道进行审评审批,FDA 新药审评时间随时间呈下降趋势,从 20 世纪 80 年代审评时间接近 3 年,下降到现在的 1 年左右,效果显著。

另一方面,新药审评审批特殊通道改革了申请上市的材料和流程要求,如基于替代终点作为审评证据,缩短了新药审评的时间,为患者的药物治疗提供更多选择的同时,也应密切关注药品安全性和有效性。FDA 在加快新药审评审批的同时,应加强和完善药品上市后监测和风险效益评估,重点关注基于替代终点观察到的临床获益在后续上市后临床试验中是否得到确证,以及如何对没有按要求进行上市后临床试验、上市后临床试验验证没有临床获益或其他不能满足上市后安全有效使用要求情况的药品,及时执行暂停或撤销其加速批准资格等处置[9-10]。

此外,有研究显示,虽然美国新药的审评审批时间缩短,但从临床试验到正式批准上市的总时间并无显著变化[11]。这侧面反映了新药从开始临床试验至提交上市申请的时间变长,新药开发难度增大。这可能与新药研发重心转向更具挑战性的治疗类别有关,例如临床试验难度较大的罕见病,以及需要较长时间确定疗效的癌症等。

[参 考 文 献]

[1] EDER J,SEDRANI R,WIESMANN C. The discovery of first-in-class drugs: origins and evolution[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014,13(8): 577 - 587.

[2] LANTHIER M,MILLER KL,NARDINELLI C, *et al*. An improved approach to measuring drug innovation finds steady rates of first-in-class pharmaceuticals, 1987 - 2011[J]. *Health Aff (Project Hope)*, 2013, 32(8): 1433 - 1439.

[3] SWINNEY DC,ANTHONY J. How were new medicines discovered?[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(7): 507 - 519.

[4] DIMASI JA,PAQUETTE C. The economics of follow-on drug research and development: trends in entry rates and the timing of development[J]. *Pharmaco Economics*, 2004, 22(2 Suppl 2): S1 - S14.

[5] FDA. Fast Track, breakthrough therapy, accelerated approval, priority review[EB/OL]. (2018 - 02 - 23)[2020 - 11 - 23]. https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review.

[6] KOCARNIK J. Cancer's global epidemiological transition and growth[J]. *Lancet (London, England)*, 2020, 395(10226): 757 - 758.

[7] 韩江,周为民,陈涵,等. 如何发挥生物样本库在临床研究中的作用[J]. 转化医学杂志, 2018, 7(6): 346 - 349.

[8] ATTWOOD MM,RASK-ANDERSEN M,SCHIÖTH HB. Orphan drugs and their impact on pharmaceutical development[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2018, 39(6): 525 - 535.

[9] 李延敏,戴秋萍,杨悦. 美国药品风险减低措施及其对中国的启示[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(21): 1928 - 1931.

[10] 李新英,宗欣,张凤琴,等. 刍议 FDA 米多君片审评审批历程及对我国药品监管的启示[J]. 药物评价研究, 2018, 41(9): 1577 - 1580.

[11] DARROW JJ,AVORN J,KESSELHEIM AS. FDA Approval and Regulation of Pharmaceuticals, 1983 - 2018[J]. *Jama*, 2020, 323(2): 164 - 176.

编辑:王宇梅/接受日期:2021 - 06 - 07