

日本先进药物认定系统研究及启示

陈缪丰, 谢金平

(中国药科大学国家药物政策与医药产业经济研究中心, 南京 211198)

[摘要] **目的:**为我国药品加速审评审批机制的完善提供建议。**方法:**通过文献研究法对日本先进药物认定系统进行分析,结合我国药品加速审评审批机制进行比较。**结果:**日本先进药物认定系统促进了日本新药的研发,加快了新药上市的速度,使得日本更多参与到国际多中心临床试验。**结论:**我国应该积极参与国际多中心临床试验,指定专门人员全面管理上市申请过程,促进多种加速审评审批机制协同作用。

[关键词] 优先审评审批; 日本; 先进药物认定系统; 药品注册

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)13-1281-04

Study on the Sakigake designation system and the enlightenment to China

CHEN Miao-feng, XIE Jin-ping

(The Research Center of National Drug Policy & Ecosystem, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

[Abstract] **Objective:** To provide suggestions for the improvement of China's drug priority review and approval system. **Methods:** Japan's pioneer designation system was analyzed through literature survey compared with China's drug priority review and approval situation. **Results:** The Japanese pioneer designation system has facilitated the research and development of new drugs in Japan, accelerated the speed of new drug launches, and allowed Japan to extensively participate in international multicenter clinical trials. **Conclusion:** China should actively participate in international multicenter clinical trials, designate specialized personnel to fully manage the marketing application process and promote the synergy of multiple priority review and approval mechanisms.

[Key words] priority review; Japan; Sakigake designation system; drug registration

新药上市的速度关系到人民群众的健康问题,一直以来是党和国家关注的重点。其中,用于防治严重危及生命或者严重影响生存质量的疾病,且尚无有效防治手段或者与现有治疗手段相比有足够证据表明具有明显临床优势的创新药或者改良型新药理应得到审评资源的倾斜^[1]。先进药物认定系统(the Sakigake designation system)作为日本药品加速审评审批机制的重要一环,对加快这类新药上市

速度起到了至关重要的作用。本文从实施背景、准入条件、具体措施、认定程序和实施效果5个方面对日本先进药物认定系统进行研究,并结合我国药品加速审评审批机制中的相关内容进行比较,以期为我国药品加速审评审批机制的完善提供建议。

1 先进药物认定系统实施背景

新药上市的迟滞一直是日本公共卫生领域的重要问题之一^[2]。对于新药上市的迟滞原因,一项研究对2000—2009年日本批准的药物进行了分析,结果显示新药在日本上市的审查期中位数为14.3个月,远高于美国的6个月;此外,以肿瘤药为例,日本与美国肿瘤药物研发启动的中位延迟时间为38.9个月^[3]。该项研究说明日本药品和医疗器械管理局(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)审批的迟缓和研发启动的滞后是日本新药上市

[基金项目] 国家社会科学基金重大项目:我国创新药物政策环境研究(15ZDB167);江苏省教育厅2022年度江苏高校哲学社会科学一般项目(2022SJYB0075)

[作者简介] 陈缪丰,男,硕士研究生,研究方向:医药政策法规。E-mail: 942869274@qq.com。

[通讯作者] 谢金平,女,讲师,研究方向:医药政策与法规。E-mail: 15151870834@163.com。

迟滞的主要原因^[4]。

为了减少审批阶段的迟缓和新药研发启动的滞后,2015年日本卫生、劳动和福利部(Ministry of Health, Labour and Welfare, MHLW)和PMDA建立了先进药物认定系统,该系统涵盖了从基础研究、临床试验到批准审查的全过程,旨在促进日本新药的研发和早期临床试验的开展,加速创新医药产品的早期实际应用,提升日本在创新药物方面的国际竞争力^[5]。

2 先进药物认定系统的内容

2.1 准入条件 药物想要获得先进药物认定资格需要4个条件:首先是治疗药物的突破性。原则上,该药物必须与已获批准的药物具有不同的新作用机制,或者它虽然与已获批准的药物具有相同的作用机制,但是该药物是所开发疾病的第一个有效治疗方法,或者它使用了创新的药物递送系统;其次是药物目标疾病的严重程度,药物所治疗疾病必须是威胁生命的严重疾病或者是一种没有治愈方法的疾病,且该疾病症状会持续性造成患者在社会中的生活困难;再次是药物对目标疾病有显著的疗效。药物的目标疾病没有获批的治疗药物或与现有疗法

相比,药物的疗效或安全性有明显改善。对于那些预计会有明显疗效改善的药物,至少需要在日本或海外的探索性临床试验中显示其对人体的疗效;最后是申请人愿意首先在日本进行药物研发和申请上市批准。申请人需要首先在日本或同时在日本和其他国家提出药物上市申请(在第一个国家的申请日期为起始日期,自同一日期起30 d内提出的申请应被视为同时申请)^[6]。具体来说,药物需要符合以下2个标准:药物在日本进行首次人体研究(first-in-human clinical trial, FIH)以及在日本进行概念验证研究(概念验证研究指验证候选药物的药理效应可以转化成临床获益,一般在早期临床研究阶段进行)。

2.2 具体措施 获得先进药物认定资格的药物可以在上市前后得到不同的政策支持。在药物上市审评审批过程中,先进药物认定系统通过优先咨询、充分的预评估、优先审查和礼宾服务等举措加速药物上市进程(见图1和图2);在上市后,先进药物认定系统则通过大量的上市后措施和给予药品定价一定的溢价空间继续对产品给予优待,这些措施共同构成了先进药物认定系统。



图1 日本一般情况的药品上市流程



图2 日本获得先进药物认定资格的药品上市流程

先进药物认定系统的具体措施如下:首先是优先咨询,符合先进药物认定标准的药物将获得优先咨询的资格。通过优先咨询,药物上市的申请人可以获得关于临床试验开展的建议,同时临床试验减少从提交材料开始的临床试验咨询的等待时间,这段时间会由通常的2个月减少到1个月;其次是充分的预评估,主要包括药物质量、临床资料、非临床资料、《药品非临床研究质量管理规范》(GLP)及

《药品临床试验管理规范》(GCP)合规情况和《药品生产质量管理规范》(GMP)合规情况的初步评估,并且在初步评估的过程中,申请资料将被允许使用英文提交。通过初步评估,申请人可以更准确地准备好申请所需要的资料,从而提高上市申请效率;再次是该产品可以获得优先审评的资格,优先审评可以帮助缩短药物在III期临床研究之后的审评审批时间;然后是礼宾服务,PMDA会指派1名高级管理者

担任礼宾员,对审批的整个过程进行全面管理,包括合规保证、质量管理、安全措施和审查^[7]。礼宾员将对相关目标产品的开发进度管理提供咨询,并负责申请人与药品审评审批部门之间的协调工作;最后,除了上市审评审批过程中的优待,先进药物认定系统在药品上市后依然有相应的激励政策^[8],政策包括了延长药品的再审查期即药品的数据保护期(在新药再审查期内 MHLW 不受理该药品任何仿制药的上市申请)、促进与科学协会的联盟、加强与国际多中心信息的互联互通等^[9]。此外,在定价方面获得先进药物认定资格的药物可以在定价时享受 10%~20% 的溢价^[10]。

2.3 认定程序 首先 MHLW 会在每年的 4 月和 10



图 3 日本先进药物认定资格认定程序

3 先进药物认定系统的实施效果

从先进药物认定系统实施开始到 2022 年 6 月,共有 21 种药品获得先进药物认定资格,其中有 7 种药物是全球首次批准上市^[12],约有一半得到先进药物认定的产品同时获得了日本、美国和欧盟的孤儿药资格认定,这表明先进药物认定系统对罕见病治疗药物的研发起到了激励作用,提高了日本罕见病患者用药的可及性^[13]。在药物治疗领域方面,肿瘤、神经系统和心血管系统疾病是先进药物认定药物的三大主要治疗领域,尤其对神经系统治疗领域

药物上市迟滞的改善效果十分明显,但是对其他治疗领域新药上市迟滞的改善效果一般^[14]。先进药物认定系统在促进日本参与国际多中心临床试验方面也卓有成效。自 2015 年先进药物认定系统实施以来,国际多中心临床试验在日本的申请数量比 2014 年上升 52.5%,实现了大幅度增加(见图 4)^[15]。这表明先进药物认定系统对于产品的早期临床试验需首先或同步在日本进行的这项要求使得更多的全球制药企业将日本纳入国际多中心临床试验中,从而有效避免了日本在新药研发阶段的迟滞。

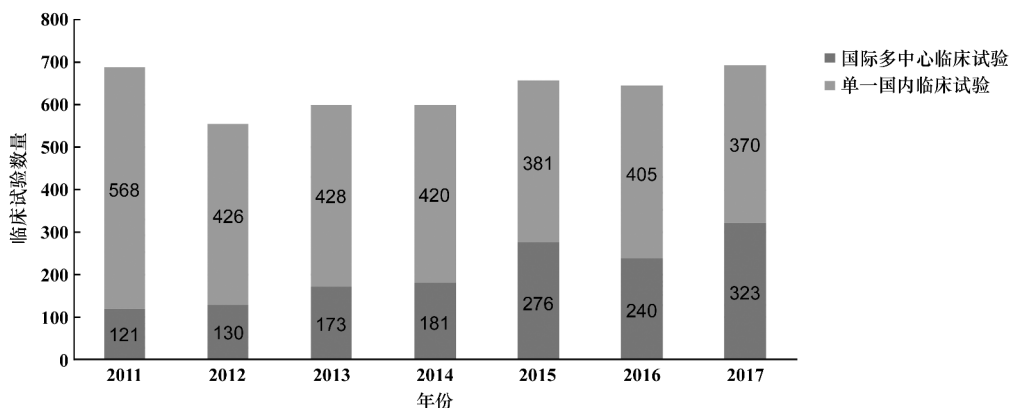


图 4 日本历年临床试验申请数量

4 先进药物认定系统对我国的启示

4.1 积极参与国际多中心临床试验 日本先进药物认定资格所需条件之一是产品需要首先或同时在日本进行早期临床试验。一方面该条件推动全球制药企业在研发早期就将日本纳入国际多中心临床试验中,使得患者能够更快地获得新药,减少了日本新药研发时期的滞后;另一方面该条件也给予了日本本土创新药企业更多的政策支持,促进了日本的新药研发。我国可以考虑在新药审评审批环节增加针对在我国开展首次人体试验并上市药品的优待政策,使得我国能更多地参与到国际多中心临床试验中,提高新药在我国的上市速度。

4.2 指定专门人员全面管理上市申请过程 PMDA指定高级管理人员作为礼宾员,并由该管理人员对相关目标产品的开发进度管理提供咨询,负责与申请人以及参与审批审查的相关部门进行协调。礼宾员实际上起到了新药开发过程中申请者的伙伴作用,提高了新药审评审批的效率。类似的,我国在药品审评审批工作中,建立了沟通交流、专家咨询等机制以指导药物研发和注册。从现有新药沟通交流的情况看,现有机制存在着申请人与药品监管部门沟通效率不高等问题^[16-17]。而礼宾员的设置,相较于一般的沟通交流和咨询,能够更加有效地提高审评审批效率,为申请人提供便利。我国可以借鉴礼宾员的设置,通过指定专门的人员负责申请人和药品监管部门之间的沟通及申请人药物研发的指导。

4.3 促进多种加速审评审批机制协同作用 先进药物认定系统对神经系统领域治疗药物上市迟滞的改善效果十分明显,但是对其他治疗领域新药上市迟滞的改善效果一般,这说明仅依靠单一的某种加速审评机制难以覆盖各种不同类型的新药、满足未满足的临床用药需求。我国加速审评审批机制包括突破性治疗药物、附条件批准、特别审批和优先审评审批^[18-19]。借鉴国外经验,我国应该促进多种加速审评审批机制的协同作用、相互衔接,不断完善药品加速审评审批机制,才能更好地提高新药审评审批的效率,加快临床急需药品的研发上市。

[参 考 文 献]

[1] 丁锦希,李苏菊,李鹏辉. 美国快速通道与突破性疗法模式的比较研究与借鉴[J]. 上海医药,2017,38(5):52-56,59.

- [2] KUWATSUKA Y, ATSUTA Y, HIRAKAWA A, *et al.* Use of unapproved or off-label drugs in Japan for the treatment of graft-versus-host disease and post-transplant viral infection[J]. *Int J Hematol*, 2020, 112(6): 841-850.
- [3] YONEMORI K, HIRAKAWA A, ANDO M, *et al.* The notorious "drug lag" for oncology drugs in Japan[J]. *Invest New Drugs*, 2011, 29(4): 706-712.
- [4] UENO T, ASAHINA Y, TANAKA A, *et al.* Significant differences in drug lag in clinical development among various strategies used for regulatory submissions in Japan[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2014, 95(5): 533-541.
- [5] The Ministry of Health, Labour and Welfare. Strategy of SAKIGAKE[EB/OL]. (2014-06-17)[2022-06-12]. <https://www.mhlw.go.jp/english/policy/health-medical/pharmaceuticals/dl/140729-01-01.pdf>.
- [6] The Ministry of Health, Labour and Welfare. 先駆的医薬品指定制度について[EB/OL]. (2015-05-14)[2022-06-12]. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/tp150514-01_00001.html.
- [7] Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. 対面助言のうち、先駆け総合評価相談に関する実施要綱[EB/OL]. (2012-01-06)[2022-06-12]. <https://www.pmda.go.jp/files/000240106.pdf>.
- [8] The Ministry of Health, Labour and Welfare. 先駆的医薬品の指定に関する取扱いについて[EB/OL]. (2020-08-31)[2022-06-12]. <https://www.mhlw.go.jp/content/000731956.pdf>.
- [9] 张钟艺,刘欢,杨悦. 日本新药再审查制度研究[J]. 医药导报, 2019, 38(1): 119-122.
- [10] MÜNSTERMAN ET, LUO YJ, PARKER JM. Breakthrough therapy, PRIME and sakigake: a comparison between neuroscience and oncology in obtaining preferred regulatory status[J]. *Ther Innov Regul Sci*, 2020, 54(3): 658-666.
- [11] TANAKA M, IDEI M, SAKAGUCHI H, *et al.* Achievements and challenges of the Sakigake designation system in Japan[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(10): 4027-4035.
- [12] MARUYAMA Y, KASAI M, OYAMA K, *et al.* Experiences from Japan-SAKIGAKE designation system for regenerative medical products[J]. *Cell Gene Therapy Insights*, 2018, 4(6): 545-554.
- [13] Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. 医薬品の先駆け審査指定制度の対象品目一覧[EB/OL]. (2022-03-28)[2022-06-12]. <https://www.pmda.go.jp/files/000235895.pdf>.
- [14] 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.
- [15] KONDO H, SHIMADA Y, OZAWA T. Promotion of Japan's participation in global clinical trials[J]. *Drug Discov Today*, 2019, 24(4): 939-942.
- [16] 李培. 国内药品注册沟通交流制度介绍与思考[J]. 中国药事, 2021, 35(12): 1340-1346.
- [17] 韩玲,侯晨晨. 中药新药研发与注册过程中的沟通交流[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(3): 730-735.
- [18] 王婧璨,温宝书,蒲嘉琪. 从新版《药品注册管理办法》看我国药品优先审评审批制度的变化[J]. 中国药学杂志, 2020, 55(24): 2074-2077.
- [19] 孔繁圃. 持续深化药品审评审批制度改革以优异成绩迎接党的二十大胜利召开[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(18): 1761-1766.

编辑:杨青/接受日期:2022-09-08