

我国化学药改良型新药申报审批情况分析思考

吕奕,张怡萌,茅宁莹

(中国药科大学国际医药商学院,南京 211198)

[摘要] 通过分析 2016—2021 年化学药改良型新药的申报审批情况,从化学药改良型新药的治疗领域分布、改良的剂型统计、优先审评审批数据等角度分别比较分析,以期为化学药改良型新药的研究开发提供思路和参考。结果表明在研发分类选择方面,选择 2.2 和 2.4 类改良型新药治疗往往会获得较高的注册成功率,其研发风险和技术难度相对较低,可以作为未来研究与开发的重点;在治疗领域方面,抗肿瘤药和免疫机能调节药、神经系统用药等是改良型新药的研发热门,符合我国政策导向;在剂型选择方面,高端制剂技术可作为 2.2 类改良型新药的研发切入点;在审评审批通过率方面,避免如注射用紫杉醇聚合物胶束等品种的“扎堆”申报。

[关键词] 改良型新药;新药开发;优先审评审批;化学药

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)15-1523-08

Analysis and thinking on the application and approval of improved new chemical drugs in China

LÜ Yi, ZHANG Yi-meng, MAO Ning-ying

(School of International Medicine Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

[Abstract] By analyzing the application and approval of new chemical drugs from 2016 to 2021, this paper compares and analyzes the distribution of treatment fields, statistics of improved dosage forms, and priority review and approval data of new chemical drugs, so as to provide ideas and reference for the research and development of new chemical drugs. The results shows that in the aspect of R&D classification, choosing classes 2.2 and 2.4 improved new drugs for the treatment often leads to higher registration success rate, and its R&D risk and technical difficulty are relatively low, which can be the focus of future research and development. In the field of treatment, anti-tumor drugs, immune function regulating drugs, nervous system drugs, etc., are hot spots of R&D for improved new drugs, which are in line with China's policy orientation. In the aspect of dosage form selection, high-end preparation technology can be used as the entry point for the research and development of class 2.2 improved new drugs. In terms of examination and approval rate, "piling up" declaration of varieties should be avoided such as paclitaxel polymer micelles for injection.

[Key words] improved new drug; research and development of new drugs; priority review and approval; chemical medicine

2015 年 8 月 9 日,国务院发布《关于改革药品

[作者简介] 吕奕,女,硕士,主要从事医药产业创新政策方面的研究。E-mail:ly18862627335@163.com。

[通讯作者] 茅宁莹,女,博士,教授,主要从事医药产业创新政策方面的研究。E-mail:mny523@126.com。

医疗器械审评审批制度的意见》(以下简称《意见》),开启了我国药品审评审批制度的改革。《意见》调整了药品的注册分类,将药品分为新药和仿制药,新药分为创新药和改良型新药。2016 年 3 月,原国家食品药品监督管理总局发布《化学药品

注册分类改革工作方案》，改良型新药正式面世。此后，国家陆续出台改良型新药相关的申报资料要求和临床试验指导原则。

与全新靶点和结构的创新药相比，改良型新药具有更多可以借鉴的已知活性成分药品的研究数据，可缩短临床研发的周期^[1]。因此随着制药工业技术的快速发展，介于创新药和仿制药之间的改良型新药逐渐成为医药企业研发的新热点。根据公开数据及报道，化学药 2 类改良型新药的注册受理走势整体呈上升趋势。在健康中国战略背景下，为做好新药研发布局，开辟药物的多层次创新通道，本文在分析化学药改良型新药的注册申请、批准数量的基础上，从化学药改良型新药的治疗领域分布、改良的剂型统计、优先审评审批数据等角度分别比较分析，以期对化学药改良型新药的研究开发提供思路和参考。

1 数据与方法

1.1 改良型新药的定义及注册分类

改良型新药是指在已知活性成分的基础上，对其结构、剂型、处方工艺、给药途径、适应证等进行优化，且具有明显临床优势的药品^[2]。明显临床优势指患者未被满足的临床需求，可以表现在通过改良已上市药品而提高有效性、改善安全性和/或提高依从性等^[3]。

根据《国家药监局关于发布化学药品注册分类及申报资料要求的通告(2020 年第 44 号)》，化学药改良型新药注册分类分为以下 4 种，见表 1。

表 1 化学药改良型新药注册分类及其含义

注册分类	含义
2.1	含有用拆分或者合成等方法制得的已知活性成分的光学异构体，或者对已知活性成分成酯，或者对已知活性成分成盐(包括含有氢键或配位键的盐)，或者改变已知盐类活性成分的酸根、碱基或金属元素，或者形成其他非共价键衍生物(如络合物、螯合物或包合物)，且具有明显临床优势的药品
2.2	含有已知活性成分的新剂型(包括新的给药系统)、新处方工艺、新给药途径，且具有明显临床优势的药品
2.3	含有已知活性成分的新复方制剂，且具有明显临床优势
2.4	含有已知活性成分的新适应证的药品

1.2 研究方法

本文将米内网、药渡数据库和戊戌数据库中检索的数据使用 Excel 2016 进行分类、整理，并按受理

号进行申报、批准数量(临床试验或生产)、治疗领域分布、剂型等情况的描述性统计分析。

2 化学药改良型新药申报情况及特点分析

2.1 申报数量

2.1.1 总览申报趋势 2016—2021 年化学药改良型新药申请临床试验与申请生产的数量逐年上升，研究积极性高涨。6 年间受理号共 522 个，其中申请临床数为 429 个，申请生产数为 93 个，见图 1。

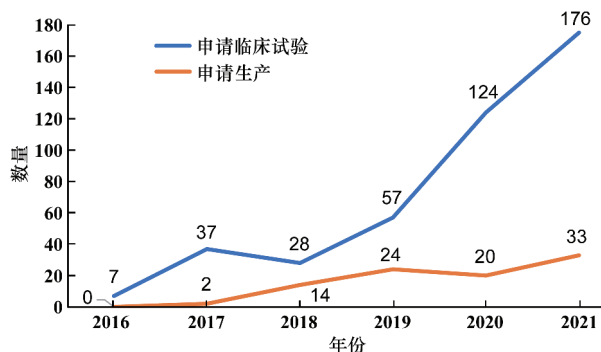


图 1 2016—2021 年化学药改良型新药申请临床试验、生产数量趋势

2.1.2 对比创新药与改良型新药的申报情况 根据国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)《2021 年度药品审评报告》中 1 类创新药申请数据以及药渡数据库相关数据，与 2 类改良型新药相比，总体数量上创新药在临床试验申请和生产申请上都远超改良型新药^[4]。临床试验申请上，如图 2 所示，创新药和改良型新药的申请数量都不断上升，但改良型新药的申请数量与创新药相比还存在一定差距，改良型新药的发展水平仍有待提升。生产申请上，2019 和 2021 年改良型新药的申请数量出现小幅度反超，见图 3。

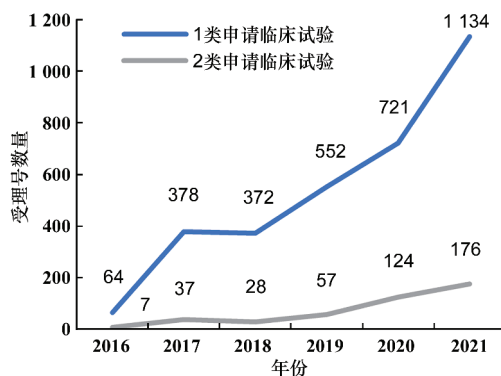


图 2 2016—2021 年创新药、改良型新药临床试验申请数量

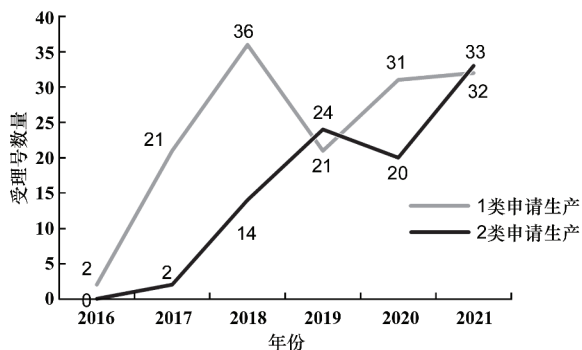


图3 2016—2021年创新药、改良型新药生产申请数量

此外,2016—2021年化学药改良型新药,无论是申请临床试验还是申请生产,申报的注册分类大

部分集中在2.2类和2.4类,2.1类和2.3类数量较少,甚至为0,见图4和图5。

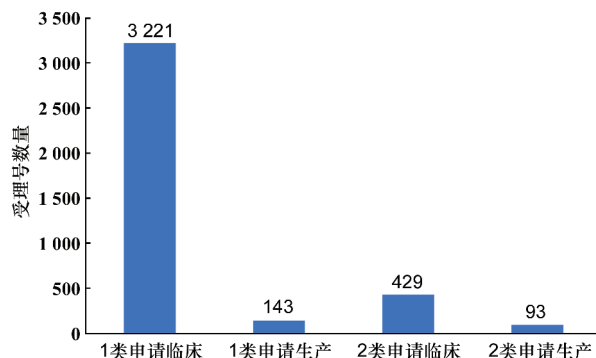


图4 2016—2021年创新药、改良型新药的临床试验、生产申请总数

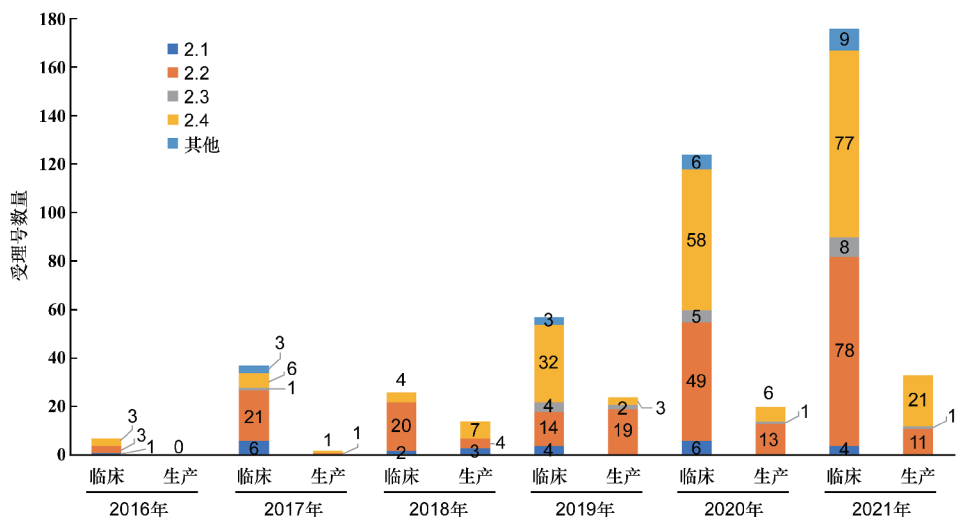


图5 2016—2021年化学药改良型新药申报情况

2.2 申报所涉及治疗领域

本文采用ATC代码(解剖学治疗学及化学分类系统,简称ATC系统,是WHO对药品的官方分类系统)进行分析统计,发现治疗领域占比如表2所示。从临床试验申请来看,受理号数量排在前列的依次是抗肿瘤药和免疫机能调节药、神经系统用药、消化

系统及代谢用药和系统用抗感染药,这些领域占总申报量的74.13%。从生产申请看,受理号数量排在前列的依次是抗肿瘤药和免疫机能调节药、神经系统用药、系统用抗感染药和消化系统及代谢用药,这些占总申报量的82.79%。

表2 2016—2021年化学药改良型新药申报受理号所涉及的治疗领域

治疗领域	临床试验申请受理号数	所占比例/%	生产申请受理号数	所占比例/%
A(消化道及代谢系统用药)	45	10.49	6	6.45
B(血液和造血器官用药)	17	3.96	1	1.08
C(心血管系统用药)	25	5.83	1	1.08
D(皮肤病用药)	2	0.47	1	1.08
G(生殖泌尿系统和性激素)	16	3.73	5	5.38
H(非性激素和胰岛素类的激素类系统用药)	1	0.23	0	0.00

治疗领域	临床试验申请受理号数	所占比例/%	生产申请受理号数	所占比例/%
J(系统用抗感染药)	33	7.69	11	11.83
L(抗肿瘤药和免疫机能调节药)	163	38.00	31	33.33
M(肌肉-骨骼系统用药)	9	2.10	1	1.08
N(神经系统用药)	77	17.95	29	31.18
P(抗寄生虫药、杀虫药和驱虫药)	7	1.63	0	0.00
R(呼吸系统用药)	14	3.26	2	2.15
S(感觉器官用药)	14	3.26	0	0.00
V(其他)	6	1.40	5	5.38
合计	429	100.00	93	100.00

2.3 申报品种的改良剂型分布

根据剂型对 2016—2021 年 2.2 类化学药申请临

床试验的数据进行统计,改良后的剂型为缓控释制剂、注射用无菌粉末和片剂的数量位列前 3,见表 3。

表 3 2016—2021 年化学药 2.2 类改良型新药临床试验申请涉及剂型分布

序号	剂型	数量	占比/%	序号	剂型	数量	占比/%
1	缓释、控释制剂	41	19.71	10	混悬剂	8	3.85
2	注射用无菌粉末	34	16.35	11	溶液剂	8	3.85
3	片剂	21	10.10	12	颗粒剂	7	3.37
4	溶液型注射剂	19	9.62	13	滴眼剂	4	1.92
5	膜剂	15	7.21	14	未公开	3	1.44
6	雾化吸入剂	12	5.77	15	透皮贴剂	2	0.96
7	胶囊剂	10	4.81	16	口服散剂	1	0.48
8	凝胶剂	10	4.81	17	糖浆剂	1	0.48
9	注射用脂质体	10	4.81	18	吸入剂	1	0.48
	总计	207	100				

3 获批情况及特点分析

3.1 品种获批数量

从图 6 可见,2016—2021 年化学药改良型新药

申报临床试验的批准数量,总体呈上升趋势,2016 年批准临床试验的数量只有 6 个,而 2021 年就已达到 160 个。

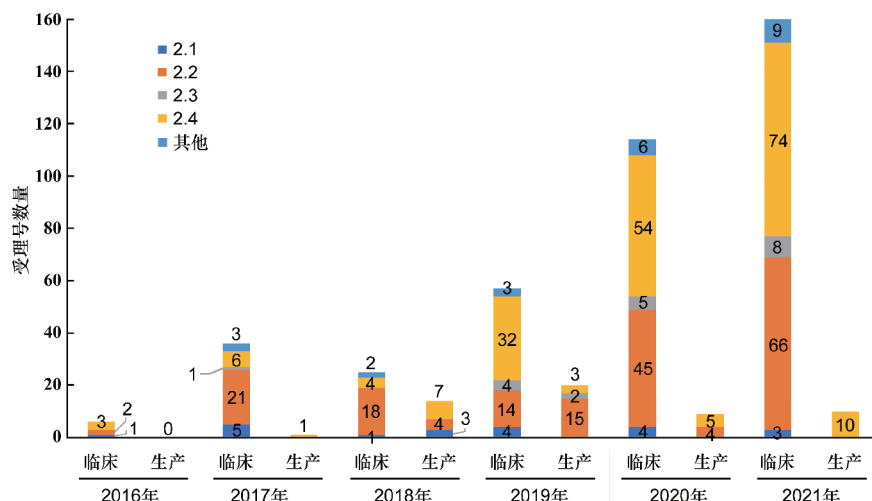


图 6 2016—2021 年化学药改良型新药申报获批情况

此外,批准临床试验申请和生产申请的 2 类化学药,在申报的注册分类上数量依然集中在 2.2 和 2.4

类,和申请临床试验、生产的数量呈现相似的特点。本文对批准生产的 2 类化学药用时(从国家或地

方药品监督管理局受理生产申请之日起,到批件发放之日止所用时长)进行统计后发现,平均批准用时最短的是2.4类,最长的为2.1类,各注册分类具体平均批准用时见图7。而纳入优先审评审批通道的改良型新品种平均批准用时少于一般品种,见图8。

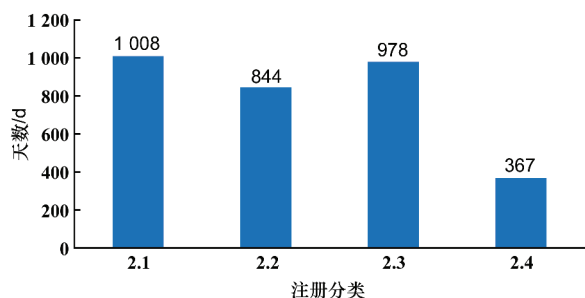


图7 各注册分类批准用时情况统计

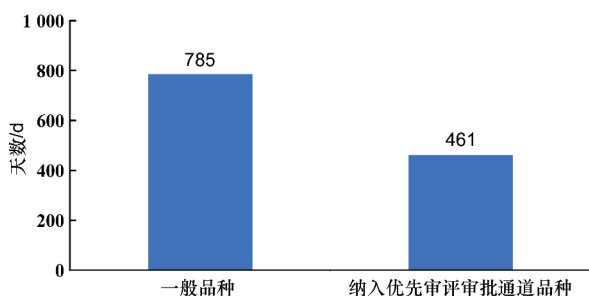


图8 纳入优先审评审批通道品种批准用时情况对比

3.2 化学药改良型新药审批通过率

2016—2021年化学药改良型新药申请生产的通过率见图9。其中部分药品仍在审评审批中,因此在统计时,本文仅针对有审评结论的药品计算审

批通过率。对未批准受理号分析发现,2020年未被批准上市药品,如丁苯酞注射液(用于急性缺血性脑卒中患者神经功能缺损的改善)申请集中度较高。有药企在2020年就提交了该药的上市申请,但未被批准,2021年又再次提交。此外2021年还有多家企业提交了丁苯酞注射液的临床试验申请,除去改良型新药还有仿制药申报,丁苯酞的竞争激烈程度越来越明显。因此,该药集中度较高,也存在一定的研发风险,这些药品也并不在国家倡导优先审评审批的政策范围内。

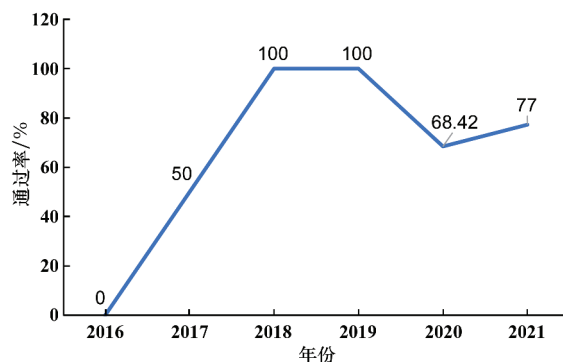


图9 2016—2021年化学药改良型新药申请生产审批通过率

3.3 批准品种涉及治疗领域

从表4中可以看出,2016—2021年批准临床试验的品种其治疗领域集中在抗肿瘤药和免疫机能调节药及神经系统用药、消化系统及代谢用药等;批准生产的品种其治疗领域集中在抗肿瘤药和免疫机能调节药、神经系统用药、系统用抗感染药等。

表4 2016—2021年化学药改良型新药申报获批品种所涉及的治疗领域

治疗领域	临床试验获批数量	所占比例/%	生产获批数量	所占比例/%
A(消化道及代谢系统用药)	40	10.05	1	1.85
B(血液和造血器官用药)	15	3.77	0	0.00
C(心血管系统用药)	24	6.03	1	1.85
D(皮肤病用药)	2	0.50	0	0.00
G(生殖泌尿系统和性激素)	14	3.52	3	5.56
H(非性激素和胰岛素的激素类系统用药)	1	0.25	0	0.00
J(系统用抗感染药)	25	6.28	7	12.96
L(抗肿瘤药和免疫机能调节药)	157	39.45	24	44.44
M(肌肉-骨骼系统用药)	9	2.26	0	0.00
N(神经系统用药)	74	18.59	14	25.93
P(抗寄生虫药、杀虫药和驱虫药)	5	1.26	0	0.00
R(呼吸系统用药)	13	3.27	2	3.70
S(感觉器官用药)	13	3.27	0	0.00
V(其他)	6	1.51	2	3.70
合计	398	100.00	54	100.00

4 2016—2021 年化学药改良型新药优先审评审批数量分析

2016 年起, CDE 正式开启优先审评审批工作, 我国关于优先审评审批的政策梳理见表 5。

4.1 优先审评审批政策梳理

表 5 优先审评审批政策梳理

序号	发文时间	发文机构	文件名称	主要内容
1	2013 年 2 月	原国家食品药品监督管理局总局	《关于深化药品审评审批改革进一步鼓励药物创新的意见》	加快创新药物、儿童用药审评, 对临床急需、市场短缺的仿制药优先审评
2	2015 年 11 月	原国家食品药品监督管理局总局	《关于药品注册审评审批若干政策的公告》	鼓励市场短缺和创新药品的研发和生产, 将优先审评制度建设提上日程
3	2016 年 2 月	原国家食品药品监督管理局总局	《关于解决药品注册申请积压实行优先审评审批的意见》	加快具有临床价值的新药和临床急需仿制药研发上市
4	2017 年 12 月	原国家食品药品监督管理局总局	《总局关于鼓励药品创新实行优先审评审批的意见》	明确优先审评审批范围
5	2020 年 4 月	国家药品监督管理局	《药品注册管理办法》	药品上市许可申请时, 具有明显临床价值的药品, 可以申请适用优先审评审批程序
6	2020 年 7 月	国家药品监督管理局	《突破性治疗药物审评工作程序(试行)》	规定了突破性治疗药物的申请范围、申请条件和工作程序
7	2020 年 7 月	国家药品监督管理局	《药品附条件批准上市申请审评审批工作程序(试行)》	规定了附条件批准上市的申请范围、申请条件和工作程序
8	2020 年 7 月	国家药品监督管理局	《药品上市许可优先审评审批工作程序(试行)》	规定了药品上市许可优先审评审批的申请范围、申请条件和工作程序

4.2 2016—2021 年化学药改良型新药优先审评审批的数据分析

新版《药品注册管理办法》于 2020 年 10 月 1 日实施, 其中首次提出 4 个药品审评审批的加快通道: 突破性治疗药物、附条件批准、优先审评审批和特别审批程序。根据药渡数据库, 2016—2021 年期间 CDE 共受理了 45 个符合加快通道的改良型新药的

受理号。

由于附条件批准、突破性治疗、特殊审批 3 个加快通道的受理号过少, 现对 CDE 受理的优先审评审批的 30 个符合加快通道的改良型新药的受理号做以下分析, 见图 10, 其显示了优先审评审批通道中不同药品优先审评审批通过理由的分布情况。

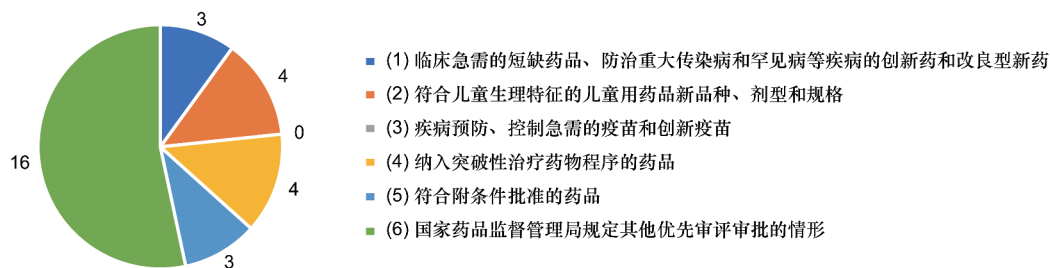


图 10 优先审评审批的原因分布

其中, 16 个受理号通过优先审评审批的原因是国家药品监督管理局规定的其他优先审评审批的情形。图 11 展示了由国家药品监督管理局规定的其他情形获得优先审评审批的受理号原因分布, 超过一半的受理号获得优先审批的原因是使用先进制剂

技术、创新治疗手段和具有明显治疗优势。而在重大疾病防治中具有清晰的临床定位的中药注册申请、专利到期前 3 年的药品临床试验申请和专利到期前 1 年的药品受理号数量暂时为 0。

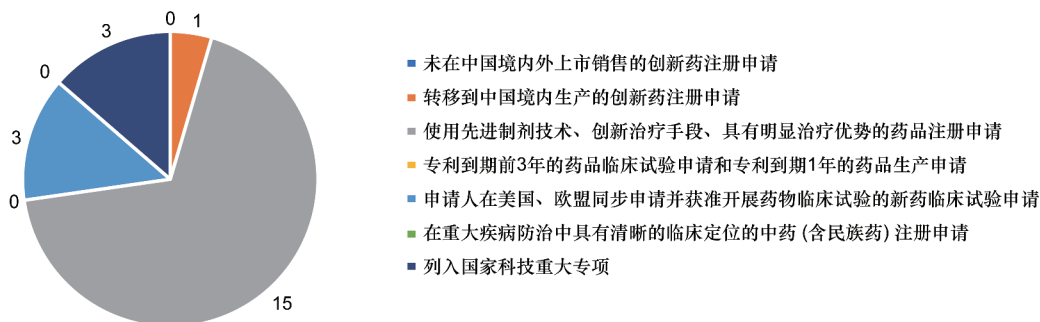


图 11 国家药品监督管理局规定的其他情形的数量分布

5 分析与讨论

5.1 数据分析

5.1.1 不同分类的改良型新药其改良方向难易有别、研发成本存在差异。申报和批准数据主要以 2.2 和 2.4 类为主, 2.2 类和 2.3 类数量较少, 原因是不同改良方向的难易有别, 研发成本上也存在一定的差异。2.2 类改良型新药主要通过剂型优势体现药物临床优势。2.4 类改良型新药将新适应证作为改良的方向。由前述治疗领域分布情况可知, 抗肿瘤药领域的改良型新药数量较多, 尤其是以改适应证为方向的 2.4 类药。其原因是新出的抗肿瘤药满足治疗某一种肿瘤的条件, 但随着研究深入和治疗时间延长后, 发现对其他肿瘤也有效, 于是药企会以此作为改良的新适应证再次申报。

2.1 类和 2.3 类改良型新药申报和批准的数量较少, 一方面目前国内药企研发实力仍有待提高, 只有极少数药企具有开发这类新药的能力; 另一方面这 2 类新药必然需要做大型临床研究以证明其疗效, 研发时间长、风险相对较大、研发成本高。

5.1.2 药品治疗领域的分布集中在抗肿瘤药等领域。由表 4 和表 8 可以看出, 改良型新药的申请和批准所涉及治疗领域分布均集中在抗肿瘤药和免疫机能调节药及神经系统用药, 由此可见抗肿瘤药和神经系统用药是当前改良型新药研发的热点。

5.1.3 药品依靠先进制剂技术等通过优先审评审批。2016—2021 年化学药改良型新药优先审评审批通过的受理号数量为 30 个, 占总批准受理号数量的 55.56%。此外, 改良型新药的研发其根本要求是具有明显的临床优势和价值, 从数据中可以发现大部分药品优先审评审批的原因是使用了先进的制剂技术、创新治疗手段和药品具有明显治疗优势, 以此适应临床需求、满足临床价值。

5.1.4 从审批通过率中发现存在“扎堆”现象。通

过观察 2016—2021 年化学药改良型新药申请生产的通过率, 发现有些药品的研发状态渐至饱和, 如上述分析中提到的丁苯酚注射液, 已存在“扎堆”研发的情况, 此外该药品也不在国家鼓励倡导的药品研发政策范围内, 因此建议企业尽量规避研发这些方向的药品。

5.2 化学药改良型新药研发的启示

5.2.1 优先研发 2.2 和 2.4 类改良型新药, 探索药物的新剂型和新适应证。具有一定研发实力的药企或者正在转型的仿制药企业, 若想将思路聚焦于改良型新药的研发, 可以优先考虑研发 2.2 类和 2.4 类的化学药改良型新药, 探索药物的新剂型和新适应证。从以上统计可以看出 2.2 类改剂型的改良型新药研发势头向好。相比于其他的改良类型, 做剂型改造时技术的可复制性会更高, 药企可以“摸着石头过河”, 参考目前我国正在做的剂型改良, 并结合具体的品种申报书来看改良后的优势所在, 从而为 2.2 类改良型新药的研制提供启发。

5.2.2 以政策为导向聚焦抗肿瘤药物与神经系统用药的改良。根据数据分析可知, 抗肿瘤药物和神经系统用药是目前的研究热点。2021 年《“十四五”医药工业发展规划》中提出要重点发展针对肿瘤、自身免疫性疾病、神经退行性疾病、心血管疾病、糖尿病、肝炎、呼吸系统疾病、耐药微生物感染等重大临床需求的化学新药^[5]。抗肿瘤药、神经系统用药不仅是我国化学药改良型新药的研究热点, 也是政策支持的导向。建议药企从以下 2 个思路去探索: ① 抗肿瘤药物和神经系统用药的研发成功率较高, 且符合政策导向, 药企可以继续在该 2 类治疗领域深入研究改良型新药的研发。② 抗肿瘤药物和神经系统用药已成为研发热门, 为避免这 2 类治疗领域过于饱和, 竞争激烈度较大, 药企也可以另辟蹊径, 去探索研发其他冷门治疗领域的改良型新药。

5.2.3 以高端制剂技术为切入口开展 2.2 类改良型新药研发 从上述剂型统计可以看出,申请临床的 2.2 类改良型新药中,改良后的剂型有不少属于高端制剂。高端制剂通常具有改变药物的作用方式和速度、影响药物疗效、降低药物毒性等特点,而改良型新药所要求的“具有明显临床优势”,根据 CDE 发布的《化学药品改良型新药临床试验技术指导原则》^[3],临床优势即患者未被满足的临床需求。在目标适应证中,对比已有的标准治疗,新药或新的治疗手段可显著提高疗效;在不降低疗效的同时,显著降低当前用药患者的不良反应或用药的相关风险,或显著提高患者用药依从性。化学药改良型新药的临床优势也遵循上述原则,因此高端制剂技术所能达到的效果与改良型新药的要求契合度较高,利用高端制剂技术作为 2.2 类改良型新药的切入口是一条可行之路。

5.2.4 避免某些品种的扎堆申报 在数据统计时发现,注射用紫杉醇聚合物胶束、注射用紫杉醇(白蛋白结合型)、孟鲁司特钠口溶膜、孟鲁司特钠凝胶、胶体果胶铋片、葡萄糖酸锌片液等品种,存在 3 家及以上企业共同申报的现象,建议企业在做改良型新药研发时提前了解品种竞争格局,避免扎堆申报造成研发资源的浪费。

6 结语

当前我国创新药的发展已迎来“黄金时代”,越来越多的医药企业争相涌入创新药赛道^[6]。在仿制药竞争越来越大、新药靶点开发越来越难的情况

下,相较于一类创新药而言,改良型新药无疑是一个好的选择。自 2015 年药品审评审批改革之后,我国不断出台一系列推动新药发展的政策,改良型新药申报数据不断上升。我国是仿制药大国,在完全创新和仿制之间开辟出一条新通道,对创新药、改良型新药、仿制药进行差异化分类,实施更为精准高效的监管,既能避免不必要的低水平重复,提高“新”的质量,又能为创新能力较低的企业提供一条可行之路。完全创新是一座难以逾越的高山,改良型新药的出现给积极转型的仿制药企业带来了曙光,在改良型新药市场持续扩大的情况下,医药企业想要趁机加入并突出重围,就要脚踏实地根据申报现状并结合自身研发实力做好立项。

[参 考 文 献]

- [1] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布化学药品注册分类及申报资料要求的通告(2020 年第 44 号)[S]. 2020.
- [3] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药品改良型新药临床试验技术指导原则[S]. 2020.
- [4] 国家药品监督管理局药品审评中心. 2021 年度药品审评报告[EB/OL]. (2022-06-01)[2022-10-13]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/f92b7bd775bbf4e4dc3a762f343cdc8>.
- [5] 工业和信息化部,国家发展和改革委员会,科学技术部,等. 关于印发《“十四五”医药工业发展规划》的通知[EB/OL]. (2021-12-22)[2022-10-13]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2022-01/31/content_5671480.htm.
- [6] 郭灿辉,操玉平,陈成,等. 中国改良型新药和美国 505(b)(2) 途径药品申请的对比分析及考量[J]. 中国新药杂志,2022,31(6): 532-535.

编辑:杨青/接受日期:2023-03-13