药学管理与信息

国内改良型新药研发现状和临床优势的注册考量

Survey on China's Improved New Drug Development and Clinical Advantages Considerations for Registration Requirements

常洪委

（泰州市医药高新技术产业园区公共平台服务中心，江苏泰州 225300）

CHANG Hongwei

（*Taizhou Medical Hi-Tech Zone Public Service Platform, Taizhou 225300*）

摘要：按照 2016 年颁布的药品注册分类办法，改良型新药属于 2 类新药。相较于创新药的创新性要求、仿制药的一致性要求，改良型新药更侧重药品的优效性，具体表现为提高有效性、改善安全性、提高依从性。目前，国内改良型新药仍处于起步阶段，但申报数量逐年递增。该文梳理并分析了自新的注册分类改革至今，国内改良型新药相关的政策法规和受理获批情况，并结合工作实际，对改良型新药在临床优势方面的注册考量提供一些建议，以期为改良型新药研发和注册申报提供有价值的参考。

关键词：改良型新药；药品申报；临床优势

中图分类号：R95　　**文献标志码**：C　　**文章编号**：1001-8255(2022)09-1360-05

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.09.020

按照 2016 年颁布的药品注册分类办法[1]，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。改良型新药属于 2 类新药，具体细分为 2.1、2.2、2.3、2.4 类。

改良型新药要求优效性，表现为提高有效性、改善安全性、提高依从性。相较于创新药的高投入、高风险和长周期特点，改良型新药具有高收入、中风险、短周期和临床优势等特点。总体上，美国创新药 505(b)(1) 的成功概率为 6.2%；而改良型新药 505(b)(2) 成功的概率为 22.6%，研发周期为 3 ～ 5 年，研发投入为 0.2 ～ 0.5 亿美元，收益一般是上市产品市场的 30%[2]。

国内改良型新药仍处于起步阶段，但申报数量逐年递增。预计在多个因素的推动下，我国 2025 年新型制剂占药品市场比例将达到 10%；2025 年药品市场规模预计 27 600 亿元，新型制剂市场规模达 2 760 亿元。本研究对自 2016 年药品注册分类办法改革至今，国内改良型新药相关的政策法规、受理获批情况进行了梳理分析，结合工作实际，对改良型新药在临床优势方面的注册考量提供一些建议，以期为改良型新药研发和注册申报提供有价值的参考。

1　改良型新药的国内政策法规概述

《总局关于发布化学药品注册分类改革工作方案的公告（2016 年第 51 号）》《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）》是改良型新药的纲领性文件[1, 3]。此外，国内也制定和出台了一些关于药学、临床、儿童用药改良的临床技术指导原则，包括《〈化学药品改良型新药临床试验技术指导原则〉问与答（征求意见稿）》《改良型新药调释制剂临床药代动力学研究技术指导原则（征求意见稿）》《儿童用化学药品改良型新药临床试验技术指导原则（试行）》《儿

收稿日期：2022-04-16

作者简介：常洪委(1987—)，男，工程师，从事药物研发和制药工艺研究。

E-mail：chhwzhiyao@163.com

童用药（化学药品）药学开发指导原则（试行）》《化学药品改良型新药临床试验技术指导原则》等。非临床方面的指导原则国内还未发布，仍需参考美国FDA于2015年发布的《FDA改变制剂处方和变更药物给药途径的非临床安全性评价技术指导原则》(Nonclinical Safety Evaluation of Reformulated Drug Products and Products Intended for Administration by an Alternate Route and Review Staff)。

2 国内改良型新药的受理获批情况

2.1 受理品种分类统计

2016年1月至2022年3月，国家药品监督管理局药品审评中心(Center for Drug Evaluation，CDE)共受理（包括临床申请和上市申请）改良型新药445个（数据均来自CDE官网，下同），其中，2.2类占比52%(233件)，2.4类占比33%(146件)，2.1类(36件，占比8%)和2.3类(30件，占比7%)相对较少。这主要因为是2.2类为改变剂型，许多品种不需要做重大的临床验证，尤其是不改变给药途径的品种，只要通过生物等效性试验证明药效学一致即可，比如口溶膜；而2.1类和2.3类一般都需要开展验证性临床试验来支持产品上市，研发投入和上市周期相对较长，研发热度相对较低。

2.2 受理数量年度统计

2016年1月至2022年3月的受理数量见表1，可见2.2类受理量总体上呈逐年递增趋势，其中2021年增加显著，约是2020年总量的2倍。2022年一季度的受理量不如2021年的平均水平，考虑到四季度一般是CDE受理高峰，估计全年改良型新药的受理数量不会低于2021年。未来几年改良型新药的申报数量可能会趋于稳定，一方面改良型药经过前几年的立项、开发，达到了成熟申报新药临床试验申请(investigational new drug，IND)的条件；另外，一致性评价的研发热度下降，部分研发资源转向改良型新药。

2.3 受理申报类型统计

受理申报类型中，申报临床较多，申报上市较少。2016年至2019年申报临床112件，2019年至2022年申报生产60件；按照临床试验默示许可三年完成临床试验可申报上市，粗略估计IND的通过率大约为50%。相比FDA的25%临床通过率，估值相对较可观。详细数据见表2。

表1 2016年1月至2022年3月国内改良型新药受理数量的年度情况

Tab.1 Annual Acceptance Amounts of Domestic Improved New Drugs from January 2016 to March 2022

项目	年份						
	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
2.1类	2	6	6	5	4	11	2
2.2类	6	22	24	24	47	91	19
2.3类	0	1	2	4	7	13	3
2.4类	4	5	6	19	34	70	8
总计	12	34	38	52	92	185	32

表2 2016年1月至2022年3月国内改良型新药受理申报类型情况

Tab.2 Acceptance and Application Types of Domestic Improved New Drugs from January 2016 to March 2022

申报类型	年份						
	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
申报临床/件	11	31	31	39	77	159	26
申报生产/件	1	3	7	13	15	26	6

2.4 受理品种制剂技术统计

2.4.1 临床受理品种制剂技术分析

临床受理品种中缓控释技术应用相对较多；其次是脂质体、凝胶、胶束、口溶膜、微球和吸入制剂，这些技术在临床优势上表现更明显。口崩片、咀嚼片和一些按照旧的分类办法注册申报属于5类的，由于不满足临床优势的要求，申报越来越少。详见图1。采用凝胶制剂技术的受理品种有10个，包括磷酸氯喹凝胶、马来酸噻吗洛尔凝胶、咪达唑仑直肠凝胶、HR20005凝胶、孟鲁司特钠凝胶、制霉菌素凝胶、乙酸避孕凝胶等，这些品种中有一些是在院内制剂的基础上开发的。

2.4.2 报产受理品种剂型分布

2016年1月至2022年3月，2.2类中申报新药申请(new drug application，NDA)的以口溶膜剂型居多，主要是因为口溶膜仅需进行生物等效性试验，开发周期较短，企业申报相对聚集。其他应用技术相对较少，主要是因为脂质体、微球和纳米颗粒等

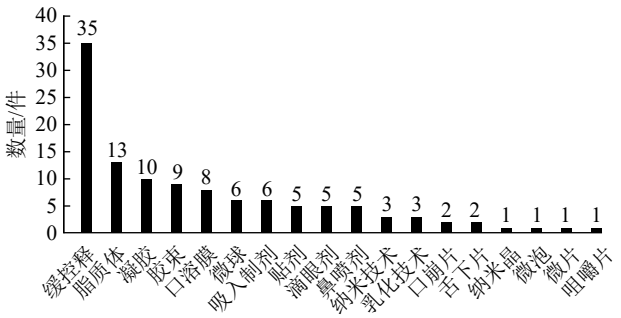


图 1　2016 年 1 月至 2022 年 3 月国内改良型新药临床受理品种的制剂技术情况

Fig.1　Clinical Acceptance Varieties and Preparation Technology of Domestic Improved New Drugs from January 2016 to March 2022

技术具有一定的难度和专利壁垒，工艺复杂，还需要临床验证，现在申报 NDA 的数量比较少，不具有代表性。详见图 2。

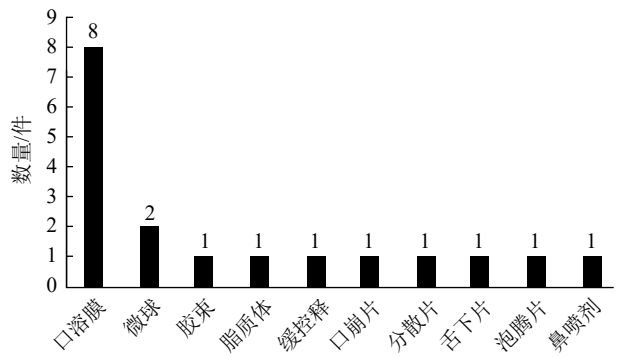


图 2　2016 年 1 月至 2022 年 3 月国内改良型新药报产受理品种剂型分布情况

Fig.2　Distribution of Varieties and Dosage Forms Accepted for Production Application of Domestic Improved New Drugs from January 2016 to March 2022

2.5　获批分类统计

从表 3 可以看出，国产获批共 28 件，占比 62%，以 2.2 类和 2.4 类为主；进口获批 17 件，占比 38%，以 2.4 类为主。近几年我国 1 类创新药获批数量较多，创新药企业基本上采用首先以单一适应证快速上市、然后扩增适应证的模式，尤其是在抗肿瘤药中较常见，所以申报 2.4 类的较多。进口

表 3　2016 年 1 月至 2022 年 3 月国内改良型新药国产和进口获批情况

Tab.3　Approvals of Domestic and Imported Improved New Drugs from January 2016 to March 2022

项目	国产获批总数/件	进口获批总数/件
2.1类	3	0
2.2类	14	0
2.3类	1	2
2.4类	10	15
总计	28	17

获批中没有 2.2 类的申报，主要是因为国外原研企业拥有化合物专利，为避免产品的自我竞争，最大限度延长产品的生命周期，企业并不急于推出自己的改剂型产品。

2.6　国产获批适应证统计

改良型新药适应证主要分布在 7 个领域，抗肿瘤、抗精神疾病和抗感染为主要治疗领域，三者占比总和达 78%。肿瘤领域多为 2.2 类和 2.4 类，精神疾病领域为 2.2 类。除了增加适应证以外，新的制剂技术目前还聚焦在抗肿瘤和抗精神疾病领域，选题的时候值得关注。详见图 3。

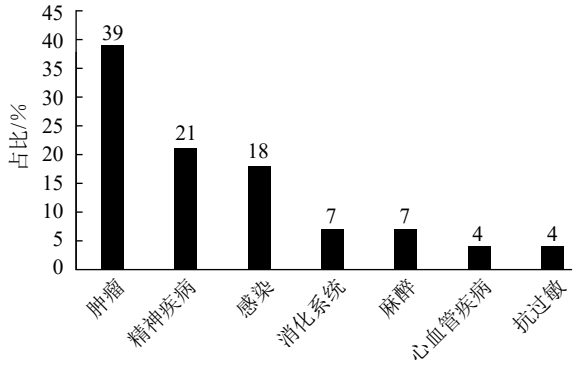


图 3　2016 年 1 月至 2022 年 3 月国内改良型新药获批适应证分布情况

Fig.3　Distribution of Approved Indications of Domestic Improved New Drugs from January 2016 to March 2022

2.7　2.2 类获批品种

国内 2.2 类已获批改良型新药中比较有特点的是奥氮平口腔速溶膜、注射用利培酮缓释微球、注射用紫杉醇聚合物胶束和盐酸米托蒽醌脂质体注射液。奥氮平口腔速溶膜药效更好，提高了患者依从

性，且经口腔黏膜途径直接吸收，能避免首过效应[4]。利培酮缓释微球改良了释放方式，在缓释的同时避免了延迟释放，从临床注册路径上，通过Ⅰ期临床试验豁免了Ⅱ期和Ⅲ期临床试验。注射用紫杉醇聚合物胶束，系采用甲氧基聚乙二醇 - 聚 DL-丙交酯（mPEG-PDLLA）聚合物包裹药物形成的聚合物纳米胶束，用于治疗非小细胞肺癌具有被动靶向性，避免使用普通注射液中的聚氧乙烯蓖麻油（Cremophor EL）和乙醇等不良溶剂，提高了安全性和有效性[5]。盐酸米托蒽醌脂质体注射液用于既往至少经过一线标准治疗的复发或难治性外周 T 细胞淋巴瘤成人患者，改良后的脂质体剂型通过改变药物的药动学特征和组织分布，克服了原来的心脏毒性和骨髓移植等不良反应。该产品通过 pK_a 试验、78 例患者的有效性试验和 13 项安全性试验，豁免了Ⅲ期临床试验，现已附条件上市[6]。

3 改良新药临床优势的注册考量

2020 年 12 月，CDE 出台了《化学药品改良型新药临床试验技术指导原则》[7]，对改良型新药改善安全性、提高依从性和提高有效性临床优势三方面，以及情形分类、立项思路、临床策略进行了阐述说明。

3.1 关于改良型新药临床优势是否需要和境外已上市境内未上市制剂比较

指导原则明确指出，临床优势是国内患者未被满足的临床需求。对于以提高上市药品的有效性为目标的产品，改良型新药原则上应该采用境内已上市的药品为对照。对于 2.4 类新增适应证的产品，也是用境内已上市药品未获批的适应证。一般来说，临床优势是和境内已上市的制剂比较，不需要和境外产品比较；如果一个化合物在国内没有任何剂型上市，更适合申报仿制药。

3.2 关于临床优势是否只需要和被改良药物比较

指导原则指出，对于提高有效性和增加适应证为目的的改良，要与已有的标准治疗比较，如果尚无标准疗法的，可以通过安慰剂对照。因此，要判定是否只需要与被改良药物比较，首先要判断被改良药物是否属于标准疗法，判断该疾病领域是否有标准疗法。

3.3 关于改良新药是否可被推荐为参比制剂

2019 年 3 月发布的《化学仿制药参比制剂遴选与确定程序》指出[8]，参比制剂的遴选一般选择原研产品，且具有完整和充分的安全性、有效性数据作为上市依据的药品作为参比制剂。原研企业自己开发的改良型新药，或虽然是非原研但开展了完整的临床试验来支持安全性和有效性而上市的改良药物，被推荐为参比制剂的可能性比较大；如果仅开展了一个桥接试验、部分临床试验，或者通过生物等效性试验上市的改良药物，被推荐为参比试剂的可能性较小。有文献指出[9]，选择原研产品的规格、剂型等开展仿制研究，如地氯雷他定口崩片、孟鲁司特钠口崩片等，因国内市场尚无获批剂型，且与已上市口服制剂比较无临床应用优势而未通过参比制剂审议。因此，即使国外上市的改良药物，进入国内但不满足国内的临床优势，也不可能被推荐为参比制剂。

3.4 关于提高生物利用度是否一定具有临床优势

提高生物利用度，虽然增加了体内的暴露量，但相应的药动学、组织分布是否改变，血药浓度是否在治疗窗内，是否因此增加了安全性风险，这些都是需要考虑的。如果是药品规格保持不变的改良，目的是通过提高生物利用度来提高有效性，临床试验设计要以优效试验为主，同时需要考虑不影响安全性。同样，如果是药品规格保持不变的改良，目的是提高安全性，要进行剂量下探的研究，临床试验设计要以安全性为主要指标，同时考虑不影响药物有效性。因此，单纯提高生物利用度，而不具备有效性和安全性的优势，一般是不被认可的，而且有可能会带来临床用药规格混乱的问题。

3.5 关于改良型新药立项合理性的依据

具象临床价值的过程就是支持改良立题合理性的依据。改良型新药立项要回答 4 个问题：①临床用药中存在什么问题；②与药物相关的问题是什么；③药物相关问题是否必须通过改良来解决；④可以通过何种改良方式来解决药物相关问题。以口服精神类药品改良立项为例，精神类口服药品实际应用

中存在患者不配合的问题，具体表现在拒绝用药、藏药、吐药。拒绝用药、藏药与药物不相关，吐药与药品相关。服用普通片剂易被患者吐药，若开发的剂型不在口腔停留，很大程度可以解决吐药问题，因此可考虑改良成口服液、口崩片、口溶膜。这3种剂型有自己的适应性和不足，应具体问题具体分析，这样既不会夸大改良作用，又能准确提取临床价值。除了临床优势，改良型新药立项还需解决如何将临床优势转化为市场优势的问题，立项前也需要从商业角度对可行性、竞争力、替代潜力、回报方式等方面进行考量。

4 结语

目前，国内慢性病、精神病、老年病患者数量持续增加，改良型新药可发挥减少不良反应、提高依从性的优势，临床对改良药物的需求迫切。国内创新制剂技术发展势头良好，国内创新药物制剂平台研发布局和产业化也在不断推进中。此外，国家鼓励创新，改良型新药的研发也受到多方面的政策支持，质量好、临床价值高的药品更容易脱颖而出，以改良型新药为代表的医药行业必将朝向高质量、高技术方向发展。

参考文献：

[1] 国家药品监督管理局．总局关于发布化学药品注册分类改革工作方案的公告(2016年第51号)[EB/OL]．(2016-03-09)[2022-03-12]．https://www．nmpa．gov．cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20160309151801706．htm．

[2] BIO industry analysis．Clinical development success rates 2006−2015[EB/OL]．(2019-07-31)[2022-04-25]．https://www．bio．org/sites/default/files/legacy/bioorg/docs/Clinical Development．

[3] 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)[EB/OL]．(2020-06-30)[2022-03-12]．https://www．nmpa．gov．cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20200630180301525．html．

[4] 钟慧娟, 岑均达, 王广基, 等．新型抗精神类药物奥氮平及其制剂(欧兰宁)的研制和产业化[EB/OL]．[2022-04-25]．http://cnki．scstl．org/KCMS/detail/detail．aspx?filename= SNAD000001539518&dbcode=SNAD．

[5] 孙　菁, 蒋新国, 李　瑞, 等．一种包载难溶性抗肿瘤药物的聚合物胶束冻干制剂: 中国, 102218027B [P]．2014-07-02．

[6] GAO Y, HUANG H, WANG X, *et al*．Safety and efficacy of mitoxantrone hydrochloride liposome in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma and extranodal NK/T-cell lymphoma: a prospective, single-arm, open-label, multi-center, phase Ⅱ clinical trial [J]．*Blood*, 2020, **136**(Suppl 1): 36-37．

[7] CDE．国家药监局药审中心关于发布《化学药品改良型新药临床试验技术指导原则》的通告(2020年第54号)[EB/OL]．(2020-12-30)[2022-03-12]．https://www．cde．org．cn/main/news/viewInfoCommon/7be5bee1f6c5d63ed5571c5049715e8a．

[8] CDE．关于发布化学仿制药参比制剂遴选与确定程序的公告(2019年第25号)[EB/OL]．(2019-03-25)[2022-03-12]．https://www．cde．org．cn/main/policy/view/058ddb35127bbd69e306855e4442f664．

[9] 刘　冬, 韩鸿璨, 安　娜, 等．我国化学仿制药参比制剂落选品种的特征分析[J]．药物评价研究, 2022, **45**(2): 221-226．