

简析化学药品注册分类改革对药品研发的影响

光海红, 焦佳媛, 柴宝山*

沈阳化工研究院有限公司 生物与医药研究所, 辽宁 沈阳 110021

摘要: 国家食品药品监督管理总局于 2016 年调整了化学药品注册分类。分析化学药品新旧注册分类中的新药、仿制药概念、内涵以及技术标准的变化。与 2007 年版法规相比, 新法规对新药和仿制药的定义均发生了明显变化, 新药的范围缩小, 要求更为严格和准确, 仿制药的适用范围扩大, 在技术标准方面达到国际要求。药品注册制度改革对医药研发产生了深远影响: 促使国内医药市场重新洗牌, 鼓励企业加大研发和创新力度, 加快进入国际市场的步伐。

关键词: 化学药品; 注册分类; 新药; 仿制药; 药品研发

中图分类号: R954 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2017) 09-1355-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.09.032

Impact of new registration reform on chemical drugs R&D

GUANG Hai-hong, JIAO Jia-yuan, CHAI Bao-shan

Biotechnology and Pharmaceutical Research Laboratory, Shenyang Research Institute of Chemical Industry Co., Ltd, Shenyang 110021, China

Abstract: The China Food and Drug Administration (CFDA) modulated the Drug Registration Regulation at 2016. In this article, the registration classification of chemical drug was analyzed, and the definition, connotation and technical standard of new drugs and generic drugs were compared. Compared with the 2007 version of regulations, obvious changes have happened, the scope of new drugs has been narrowed, and the definition is more strict and accurate, the scope of generic drugs has been expanded. The new regulation keeps the same evaluation standards with the ICH, FDA and EMA. Regulatory changes have a profound impact on the medical research and development: promoting the reformulation of domestic pharmaceutical market, encouraging R&D and innovation in enterprises and accelerating the pace towards the international market.

Key words: chemical drugs; registration classification; new drugs; generic drugs; drug R&D

随着制药行业的持续发展, 2007 年版的《药品注册管理办法》^[1]弊端日益凸显, 如国产仿制药注册比重较大, 重复申报现象突出, 注册申请积压严重, 医药企业创新研发能力不足等^[2]。为了保障公众健康和促进医药产业转型升级, 提高药品质量, 解决注册申请积压, 鼓励新药研究和创制, 加快建立更加科学的审评审批体系, 药品注册分类制度的改革势在必行。

2015 年 8 月 9 日, 国务院发布《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(国发[2015]44 号), 明确调整药品注册分类^[3]。同年 11 月 4 日, 第十二届全国人民代表大会常务委员会第十七次会议, 同意国务院组织开展药品注册分类改革^[4]。为落实上

述政策要求, 进一步提高药品质量, 促进产业升级, 2016 年 3 月 4 日国家食品药品监督管理总局 (CFDA) 发布《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)^[5-6], 对 2007 版《药品注册管理法》的药品注册分类重新做出调整, 尤其对化学药的分类做了重大调整。本文对比新旧版注册分类, 解读药品注册制度改革的重大变化, 深入剖析政策改革对医药研发产生的影响, 建议有关机构及时采取对应策略, 抓住政策机遇, 促进医药市场改革。

1 我国化学药品注册分类的重大变化

1.1 分类依据改变, 注重临床价值

2007 版《药品注册管理法》注册分类的主要依

收稿日期: 2017-05-02

作者简介: 光海红 (1982—), 女, 工程师, 研究方向为化学药品。Tel: (024)85869151 E-mail: guanghaihong@sinochem.com

*通信作者 柴宝山, 高级工程师, 研究方向为化学药品。Tel: (024) 85869266 E-mail: chaibaoshan@sinochem.com

据为结构是否创新,导致出现了很多形式的上的创新药;新版的注册分类在以结构是否创新的分类基础上,更加注重临床价值^[7-9],在1类-2.3类的定义中均提到了“具有明显的临床优势”,以临床优势作为注册分类的重要指标,与国际发展趋势接轨。

根据药品的性质和新颖性的不同,将化药分为新药和仿制药两大类,新药是指未在中国境内外上市销售的药品。根据药品原创性不同,将新药进一步分为创新药和改良型新药。对于创新药,强调含有新的、结构明确的、具有药理作用的化合物,且

具有临床价值。改良型新药需在已知活性成份基础上进行优化,强调其“优效性”,即相较于被改良的药品具有明显的临床优势。在仿制药中,根据被仿制药上市情况不同,将仿制药细分为对境外上市、境内未上市药品的仿制,对境内上市药品的仿制,以及境外上市药品申请境内上市3种情况。

药品的注册申报也有所差别(表1)。新注册分类中的1、2类药品属于新药,按照新药的程序申报;3、4类药品属于仿制药,按照仿制药的程序申报;第5类药品则按照进口药品的程序申报。

表1 新旧注册分类的对比

Table 1 Comparison on table of new and old registration

新注册分类	新分类包含的情形	新监测期	07版注册分类	07版监测期
1. 境内外均未上市的创新药	含有新的结构明确的、具有药理作用的化合物,且具有临床价值的原料药及其制剂。	5年	1.1类 1.2类	5年 5年
2. 境内外均未上市的改良型新药	2.1 含有用拆分或者合成等方法制得的已知活性成份的光学异构体,或者对已知活性成份成酯,或者对已知活性成份成盐(包括含有氢键或配位键的盐),或者改变已知盐类活性成份的酸根、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原料药及其制剂。	3年	1.3类 4类	5年 3年
	2.2 含有已知活性成份的新剂型(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制剂。	4年	2类 5类	4年 3年
	2.3 含有已知活性成份的新复方制剂,且具有明显临床优势。	4年	1.5类	4年
	2.4 含有已知活性成份的新适应症的制剂。	3年	1.6类	—
3. 仿制境外上市但境内未上市原研药品的药品	具有与原研药品相同的活性成份、剂型、规格、适应症、给药途径和用法用量的原料药及其制剂。	—	3.1类 3.2类 3.3类 3.4类	4年 3年 3年 —
4. 仿制境内已上市原研药品的药品	具有与原研药品相同的活性成份、剂型、规格、适应症、给药途径和用法用量的原料药及其制剂。	—	6类	—
5. 境外上市的药品申请在境内上市	5.1 境外上市的原研药品(包括原料药及其制剂)申请在境内上市。	—	—	—
	5.2 境外上市的非原研药品(包括原料药及其制剂)申请在境内上市。	—	—	—

1.2 新药的范围缩小, 门槛提高

药品注册分类改革后,新药的定义与原来截然不同。2007版的注册分类中新药是指“未曾在中国境内上市销售的药品”,即该药在我国注册审批之前可以在境外其他国家已通过注册审批或者已上市^[10]。新注册分类中,新药是指“未在中国境内外上市销售的药品”,指全球范围内仅在中国首先注册审评的药品。从“首次在中国上市”提升至“首

次在全球上市”,将新药的涵义从“国内新”升级为“全球新”,新药的范围缩小,对研发能力的要求变高。

新药分为1类创新药和2类改良型新药。对于创新药,重视其“创新性”,不仅应具备“全球新”的物质结构,更强调其临床价值;对于改良型新药,重视其“优效性”,即相较于被改良的药品,具有明显的临床优势。如,新分类中的2.1类、2.2类、

2.3 类均强调具备“明显临床优势”，这样基本堵死了以前流行的低水平改剂型、给药途径、改酸根碱基成酯类“新药”的路，再考虑到原研厂家严密的专利保护体系，今后在具备临床优势的前提下开发改良型新药的难度会大大增加，甚至高于1类新药。由此可见，创新药物不再只强调全新的化学结构，临床价值评估变得越来越重要，这也是本轮药品注册制度改革的重点。

1.3 仿制药的范围扩大，研发难度提高

2007年版药品注册分类中将“已在国外上市、尚未在国内上市的药品”划分为3类新药，具有新药监测期。新版注册分类将其划为仿制药的第一种情况，又增加了“境外上市药品申请中国境内上市”为仿制药的第三种情况，对应原注册分类中的进口药品类别。新法规扩大了仿制药的范围，将老3类和进口药品划归于仿制药的范围^[11]，与国际化标准接轨。

新注册管理办法对仿制药的定义更加准确、限定条件更加苛刻，对仿制药的审批强调“与原研药品相同的活性成分、剂型、规格、适应症、给药途径和用法用量”，被仿对象（即参比制剂）必须为原研药品，且强调了两者的“一致性”，即质量和疗效应当与原研药品一致，规格也要求与原研药品一致^[12-14]。对于规格不一致的情况，新法规认为是对已上市药品进行改良，属于改良型新药，需要评估其临床价值，按照创新药的程序进行申报。

对仿制药品开展一致性评价，可以促进企业 and 产品优胜劣汰，使仿制药在临床可替代原研药，不仅节约医疗费用，也可以提升我国仿制药质量和制药行业的整体发展水平。开展仿制药一致性评价，也有助于创新，因为做到与原研药质量疗效一致，那么离创制新药也就不远了。对于目前已经通过一致性评价的品种，则有望成为政策的受益者。

1.4 进口药品不再享受新药待遇

原先进口药品在我国的注册管理享有“超级”待遇，为保障进口药品的质量安全，新版的注册管理办法对于先在国外上市再申请在中国上市的创新药按照5类仿制药的范畴管理，不再具有1类、2类药品中的创新性。境外上市的药品在新分类中区分为进口原研药和进口非原研药，对于进口原研药并没有规定监测期，也不知后续是否有招投标的政策保护，这对企业来说是有风险的。为了鼓励境外未上市新药经批准在中国境内外同步开展临

床试验，中国于2017年3月17日发布了《国家食品药品监督管理总局关于调整进口药品注册管理有关事项的决定（征求意见稿）》^[15]，这一举措可以缩短境内外新药上市时间间隔，满足临床对新药的需求，并提高和加速我国药物创新水平。

1.5 多组分化合物不再扶持

2007年版《药品注册管理办法》中的1.4类“由已上市销售的多组份药物制备为较少组份的药物”没有在本次分类中有任何体现。由此可以预见，多组分化合物不再是政策扶持的类别。

2 分类改革对医药研发的影响

2015年以来，CFDA为了“鼓励新药创制，严格审评审批，提高药品质量，促进产业升级”发布了多项新的举措。在新版的化学药品注册方案中，新药从时间和地域两个维度与国际接轨，不仅着重于创新和改进，更看重其临床价值或临床优势；对于仿制药则强调与原研药品质量和疗效的一致性，进口药品不再享受新药待遇，很多企业争抢仿制的“3类新药”在这次变革中受到的冲击最大，被纳入仿制药的行业，新药监测期被取消，首仿品种的价值被大大削弱。这一系列的政策变更在提高药品的研发壁垒和质量的同时，也有利于医药研发行业未来更加规范化和集中化，促进行业的优胜劣汰，促使药品研发战略转型。

2.1 以需求为导向，提升研发能力

国家的政策引导在我国创新药物研发中起着决定性作用。这次药品注册改革，国家明确鼓励创新，强调“药品的价值在于弥补未被满足的临床需求”。

由于“1.1类新药”研发周期长，研发投入大、风险大，国内企业的研发模式大多不是原研创新药，某种程度上仍在低水平的模仿创新（me-too）开发^[16]。随着药品注册分类的变革和政策环境的不断完善，创新药物的研发能力将成为企业的核心竞争力，医药企业只有不断提升自身研发能力，推出具有自主知识产权、具有显著临床价值的创新产品，才能在市场立足。

新药的创制思维应以“需求”为导向，不断调整研发策略，针对中国的疾病谱开发适合中国社会需求的药品。如胃癌、肝癌，这两种癌症在中国癌症患者中占比较高，相应的治疗药品在国内需求旺盛，而欧美国家制药业并没有特别关注这些亚洲病或中国病^[17]。其次，开发新的治疗药物和治疗方案

来实现更高的治愈率,如慢性丙肝的标准治疗方案为聚乙二醇干扰素- α 联合利巴韦林,其治愈率为44%~77%^[18-19],意味着仍有相当比例的患者在经过治疗后未能治愈,丙肝治疗领域仍存在未被满足的医疗需求。第三,就是关注个体化用药,药物治疗要“因人而异”,依据个体的药物代谢基因类型、生理病理特征等确定用药的类别和剂量,以提高疗效、降低毒副作用,未来针对个人开发的医疗产品将有巨大的市场^[20-21]。个体化用药的增长也会促进专业领域用药的发展。

2.2 鼓励创新,注重临床价值

国家为鼓励药企研发国内外均未上市的创新药,特别为创新药审批开辟绿色通道,创新药的研发和审评周期有望进一步缩短,从而延长产品的有效生命周期。1类新药逐步纳入各地医保也在很大程度上鼓励了新药研发。国发[2015]44号文中提出加快创新药的审评审批,对创新药实行特殊审评审批制度,提出加快审评审批“艾滋病、恶性、重大传染病、罕见病等领域的创新药”^[3]。新一轮药品注册制度改革中,纳入优先审评、审批的药品包括具有明显临床价值、未在中国境内外上市销售的创新药和转移到中国境内生产的创新药的注册申请,防治艾滋病、肺结核、病毒性肝炎等疾病并具有明显临床优势的药品注册申请等。能够获得快速审批、优先审批通道的关键是“药品弥补了未被满足的临床需求”,具有真正的社会价值^[22-23]。

与美国食品药品监督管理局(FDA)“快速通道程序”不同的是,我国的特殊审批政策更像是美国的初级综合版^[24-25],没有考虑药物研发的特点,仅对特殊审批的药品范围做出细致明确的规定^[26-27]。但是已经借鉴国外的先进管理模式,新药审批的思路也逐渐与国际接轨,从结构创新主导向临床疗效创新侧重转变,这对众多企业来说既是机遇,亦是挑战^[28]。

2.3 旧的“3.1类”药不再受追捧

与“1.1类”药相比,旧版本的“3.1类”新药的开发风险和成本较小,尤其“3.1类”新药有4年的新药监测期,未到期之前国家食品药品监督管理局药品审评中心(CDE)不再受理进口和国产的注册申请;再加上之前的药品审评积压,“3.1类”新药的平均审评时间与“6类仿制药”相比已经大大缩短,所以“3.1类”药成为大家追捧的热点,也为企业带来可观的利润。

51号公告出台后,旧的“3.1类”药品受到的冲击最大,除了被归为仿制药行列外,对其审评要求也提高了,要求与原研药品开展质量和疗效一致性评价^[29]。部分原研药品并未在国内上市,因此和原研药品进行一致性评价将面临诸多困难。另外,“3.1类”药的监测期被取消了,这就造成首仿品种的市场价值被大大削弱。

2.4 进口药品不再享受新药待遇

CFDA在2015年发布了《关于解决药品注册申请积压实行优先审评审批的意见》,进一步完善和加强药品注册审批程序,对在欧美同步申请并获准开展药物临床试验的新药临床试验申请,或在我国生产并通过欧美国家审核机构现场审查的上市申请,实行优先审评审批。这项政策不仅可以鼓励境外新药研发机构或个人选择在我国同步或者首发上市新药,而且对接受境外在研药品生产委托的国内医药企业是一项利好,单纯的进口药品将不再享受新药待遇。

但是国家主管部门拟准许境外未上市新药经批准可在境内外同步开展临床试验,并且在中国完成国际多中心药物临床试验后,可以直接提出药品上市注册申请。这将大大缩短境内外上市时间间隔,可以在一定程度上抑制我国医药企业抢仿国外新药,也有利于激发企业的自主创新能力。

3 结语

药品注册制度是医药企业进行新药创制的指导原则,其改革的核心归根结底是提升药品质量、促进国内医药市场健康发展。此次新版药品注册分类改革,“鼓励新药创制,严格审评审批,提高药品质量,促进产业升级”的思想贯穿始终。在监管部门新的政策引导下,企业的研发战略、市场战略必将引来大的转型。新药的研发工作将更多地集中在具备较强研发能力的大型药企,从而带来行业集中度的提升,尤其是一些研发实力雄厚的龙头企业或者以创新为主的企业将受益于政策利好,从而迎来新的发展机遇。同时提高药品审批标准也有利于淘汰一批研发实力较弱的小公司,通过这次药审改革净化了整个新药审批环境,也有助于引导和鼓励药企增加新药研发的投入,提高国内药企的整体研发实力。

在有关政策引导下,国内创新药的黄金时代即将来临,新药研发企业应将视线放在提升自身的科研创新能力上。但是,中国创新药的发展路径还不明确,尚待探讨,表现在4个方面:(1)老牌大型

药企由仿制到创新,逐步布局创新药领域,如恒瑞医药、石药集团在积极开拓创新药业务,目前已有数个创新药产品线。(2)通过并购重组,大型企业进一步通过强强联合扩大市场份额,有利于在新政策环境中逆势生长,强劲的药品研发实力及丰富的产品线已成为产业并购的“新宠儿”,如华润双鹤、人福医药、康恩贝等上市公司均重金收购新药研发实力强、具有拳头产品的制药企业。(3)积极参与国际合作,国内药企通过全球并购方式取得新产品,或者通过项目许可(license in/out)方式参与国际合作,其中包括将研发到临床Ⅱ期或者Ⅲ期的新药海外权益转让到海外公司的项目许可模式,也包括引进海外进行到临床Ⅱ期或者Ⅲ期药物的许可模式,逐步参与国际化创新分工。(4)对大多数企业而言,结合当前国内临床需要,在国际新药产品基础上开发药效和安全性相似的药物(me-too)或者更好的新药(me-better)是目前比较切实可行的创新路径,也是国内创新药研发的主流方向。

我国创新药市场环境不断改善,市场前景比较广阔,随着药品政策不断完善,释放鼓励创新信号,产业将迎来发展机遇。国内相关企业要把握新药研发的机遇,借鉴国外的新药研发模式,在实现自身快速成长的过程中推动我国创新药产业的发展。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理总局. 药品注册管理办法(局令第28号) [EB/OL]. (2007-07-10)[2017-02-16]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0053/24529.html>.
- [2] 李小欢, 许昕玥, 杜爽, 等. 化学药品注册改革对我国医药行业的影响研究 [J]. 中国药师, 2017, 20(2): 324-326.
- [3] 中华人民共和国人民政府. 国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见 [EB/OL]. (2015-08-18) [2017-03-15]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0056/126821.html>.
- [4] 国家食品药品监督管理总局. 全国人民代表大会常务委员会关于授权国务院在部分地方开展药品上市许可持有人制度试点和有关问题的决定 [EB/OL]. (2015-11-05)[2017-03-15]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0051/133921.html>.
- [5] 国家食品药品监督管理总局. 国家食品药品监督管理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]. (2016-03-04)[2017-02-16]. <http://www.cfda.gov.cn/WS01/CL0087/146603>.
- [6] 国家食品药品监督管理总局. 国家食品药品监督管理总局关于药品注册审评审批若干政策的公告 [EB/OL]. (2015-11-11)[2017-02-18]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0087/134665.html>.
- [7] 国务院. 中华人民共和国药品管理法 [EB/OL]. (2001-02-28)[2017-02-18]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0784/23396.html>.
- [8] 国务院. 中华人民共和国药品管理法实施条例 [EB/OL]. (2002-08-15)[2017-02-18]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0784/23395.html>.
- [9] 国务院. 中华人民共和国药品管理法 [EB/OL]. (2015-04-24)[2017-02-23]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0784/124980.html>.
- [10] 丁锦希, 李梦琦, 姚雪芳, 等. 注册分类改革视角下药品数据保护制度效应分析 [J]. 药学进展, 2016, 40(10): 765-770.
- [11] 蒋煜. 化学仿制药新法规对研发及注册管理的影响分析 [J]. 中国新药杂志, 2016, 25(18): 2067-2073.
- [12] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2016 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30.
- [13] 谷泓铮. 药品注册制度改革背景下激发医药企业创新活力的研究 [D]. 上海: 上海医药工业研究院, 2016.
- [14] 国家食品药品监督管理总局. 国家食品药品监督管理总局关于化学药生物等效性试验实行备案管理的公告(2015年第257号) [EB/OL]. (2015-12-01)[2017-02-23]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0087/136520.html>.
- [15] 国家食品药品监督管理总局. 国家食品药品监督管理总局关于调整进口药品注册管理有关事项的决定(征求意见稿) [EB/OL]. (2017-03-17)[2017-05-02]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0778/170840.html>.
- [16] 程志新, 李海娟, 胡春. Me-too 策略在新药研究开发中的应用 [J]. 精细化工中间体, 2011, 41(3): 9-14.
- [17] 高婷, 李超, 梁铨, 等. 中国癌症流行的国际比较 [J]. 中国肿瘤, 2016, 25(6): 409-414.
- [18] 罗生强. 慢性丙型肝炎治疗进展与展望 [J]. 传染病信息, 2014, 27(4): 193-197.
- [19] WHO. Guidelines for the screening, eale and treatment of persons with hepatitis C infection [EB/OL]. (2014-05-06) [2017-02-23]. <http://www.who.hiv/pub/hepatitis-c-guidelines/en/>.
- [20] 张伟国, 樊慧蓉, 李红珠, 等. 个体化用药时代的新药

- 研发 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(1): 1-7.
- [21] Becla L, Lunshof J E, Gurwitz D, et al. Health technology assessment in the era of personalized medicine [J]. *Int J Technol Assess Health Care*, 2011, 27(2): 118-126.
- [22] 国家食品药品监督管理总局. 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 (征求意见稿)(2015 年第 227 号) [EB/OL]. (2015-11-13)[2017-02- 23]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0087/134823.html>.
- [23] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于发布解决药品注册申请积压实行优先审评审批的意见 (2016 年第 19 号) [EB/OL]. (2016-02-26)[2017-02-23]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0844/145260.html>.
- [24] 谷泓铮, 朱建英, 周 斌. 中美创新药注册制度的比较研究 [J]. *中国医药工业杂志*, 2016, 47(5): 656-659.
- [25] 李 丹. 美国、欧盟及我国药品注册管理制度研究比较 [D]. 杭州: 浙江大学, 2013.
- [26] Graul A I, Cruces E, Dulsat C, et al. A Report of New Drugs Research and Development in 2015 (V) [J]. *Progr Pharmac Sci*, 2016, 40(8): 627-634.
- [27] Graul A I, Cruces E, Dulsat C, et al. A Report of New Drugs Research and Development in 2015 (VI) [J]. *Progr Pharmac Sci*, 2016, 40(9): 708-716.
- [28] 姚雪芳, 丁锦希, 李鹏辉, 等. 国外新药特殊审评模式比较与借鉴 [J]. *中国药学杂志*, 2016, 51(19): 1714-1720.
- [29] 国家食品药品监督管理总局. 推进仿制药一致性评价提升行业发展水平——仿制药质量和疗效一致性评价有关政策解读 [J]. *中国药物评价*, 2016, 33(5): 393-396.