



武汉大学
Wuhan University

第八章 药物研发与新药申报

主讲教师：台万一

武汉大学药学院



国内外药物研发现状

新药开发是一个漫长而复杂的过程，是一种高技术、高投入、高风险、高回报的产业，它综合反映了一个国家在与生命科学相关的各个领域内的发展，包括生物学、化学、制药学等，以及如何把这些领域的最新研究成果应用到药物开发中。

药品研发市场的新挑战：

- ① 新产品的“市场独占期”也急剧缩短，这无疑降低了新药上市后的收益
- ② 需要开发的新产品的复杂程度不断增加；
- ③ 临床试验的成本不断增加；
- ④ 日渐严格的新药评审政策法规的影响。

大量新药来源于美国，几乎占新药总量一半以上，其次是欧洲，以瑞士诺华制药为最强，亚洲几乎全为日本制药公司（近年来，韩国制药企业有少量新药上市）。例如，2008年上市的24个新分子实体和7个生物药物中，美国13个（其中10个经FDA批准后当年就在美国上市），英国和日本各4个，加拿大和德国各3个，中国（丽达药业）、瑞士和瑞典各1个。



国内外药物研发热门领域

- (1) 抗恶性肿瘤治疗药物
- (2) 免疫与自身免疫疾病药物
- (3) 抗神经退行性疾病治疗药物
- (4) 抗病毒性传染病药物
- (5) 其他治疗新药

新药开发的一般过程



武汉大学
Wuhan University

以化学药为例

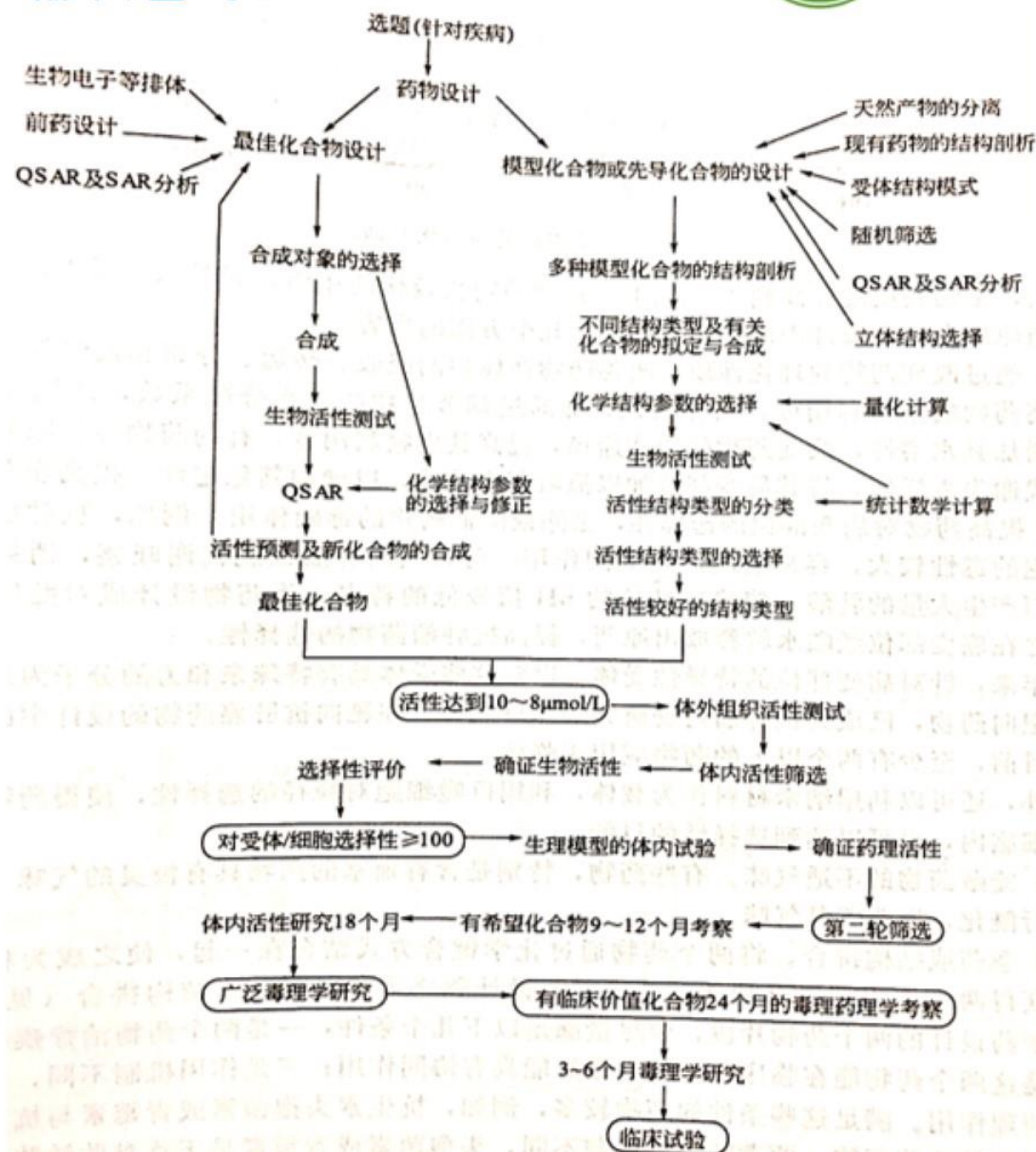
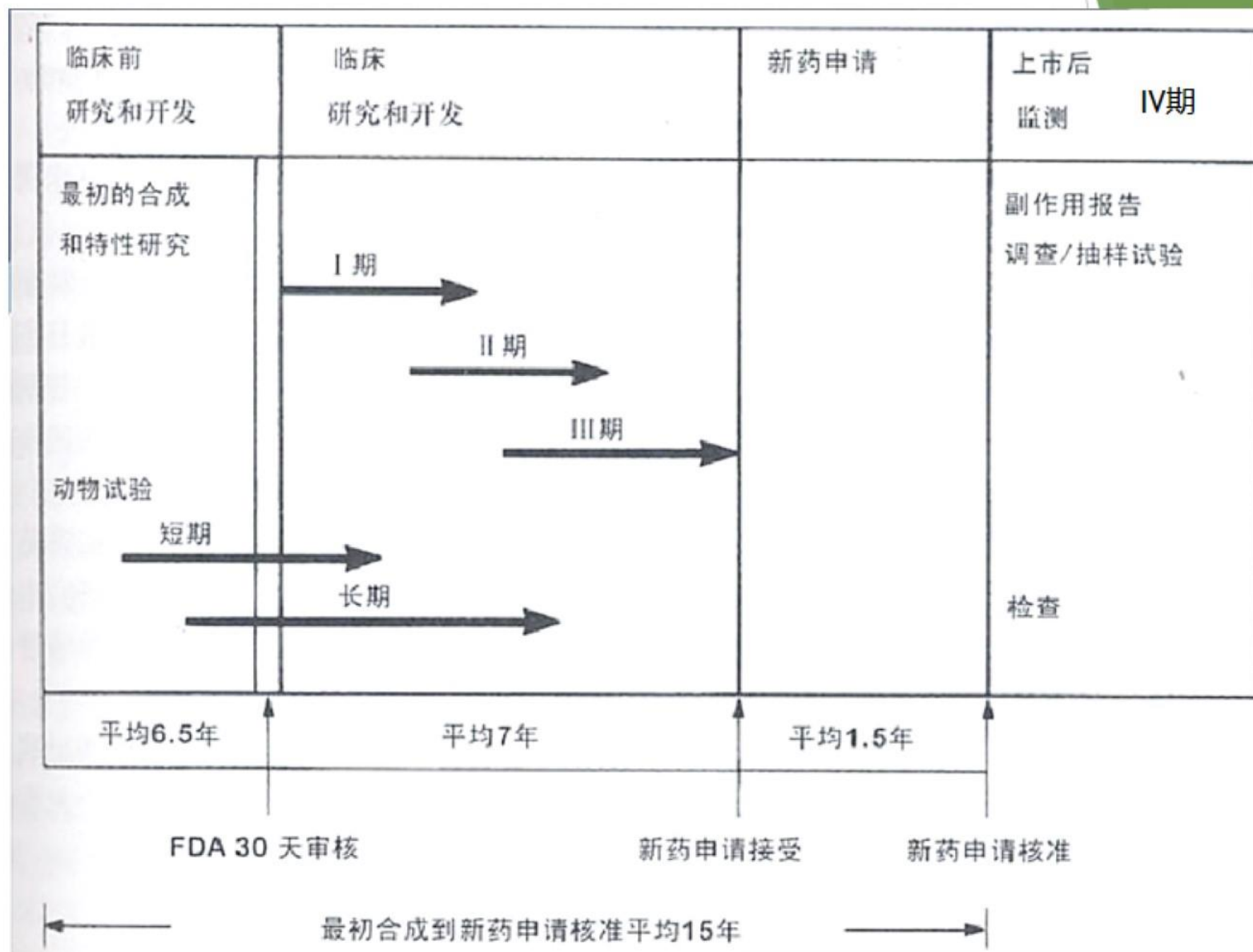


图 8-1 新药研发的一般过程

新药开发的一般过程



武汉大学
Wuhan University



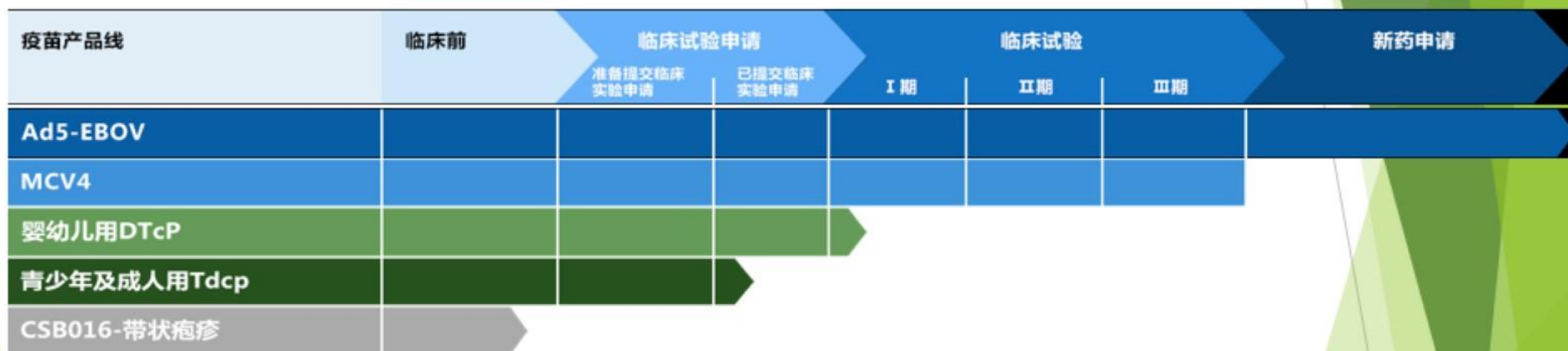
新药开发的一般过程



武汉大学
Wuhan University

新药研发公司的新药研发管线

在研药品管线 (Pipeline)



新药分类



根据药品的安全风险程度，将药品分为新药和仿制药两大类；其次，根据药品原创性和新颖性的不同，将新药进一步分为创新药和改良型新药；第三，在仿制药中，根据被仿制药上市情况不同，进一步细分为对境外上市、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三类。

药品注册分类



新药分类



武汉大学
Wuhan University

化学药品新注册分类共分为1-5类

注册分类	分类说明	包含的情形
1	境内外均未上市的新药	含有新的结构明确的具有生理或药理作用的分子或离子，且具有临床价值的原料药及其制剂，包括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及其制剂，但不包括对已知活性成份成酯、成盐（包括含有氢键或配位键的盐），或形成其他非共价键衍生物（如络合物、螯合物或包合物），或其结晶水、结晶溶剂、晶型的改变等。即新化学实体
2	境内外均未上市的改良型新药	2.1含有对已知活性成份成酯、成盐（包括含有氢键或配位键的盐），或者形成其他非共价键衍生物（如络合物、螯合物或包合物），或者改变其结晶水、结晶溶剂、晶型的原料药及其制剂。 2.2含有已知活性成份的新剂型（包括新的给药系统）和/或给药途径的制剂。 2.3含有已知活性成份的新复方制剂。 2.4含有已知活性成份的新适应症的制剂。 2.5含有已知活性成份的新用法用量和新规格的制剂。
3	仿制境外上市、境内未上市的药品	具有与参比制剂相同的活性成份、剂型、规格、适应症、给药途径和用法用量的制剂及其原料。
4	仿制境内上市的药品	具有与参比制剂相同的活性成份、剂型、规格、适应症、给药途径和用法用量的制剂及其原料。
5	境外上市的药品申请在境内上市	境外上市的原料或制剂申请在境内上市。

创新药在强调物质基础原创性和新颖性基础上，同时关注临床价值的要求

改良型新药要求比改良前具有明显的临床优势。

仿制药强调与参比制剂质量和疗效一致，参比制剂须为原研或国际公认的药品。

新药

仿制药

新药分类



武汉大学
Wuhan University

生物制品注册分类:

生物制品主要包括疫苗、血液制品、生物技术药物、微生态制剂、免疫调节剂、诊断制品等，根据用途可以分为预防用生物制品和治疗用生物制品两类。

预防用生物制品分类:

- 1 类：新型疫苗：指境内外均未上市的创新疫苗。
- 2 类：改良型疫苗：指对境内已上市疫苗产品进行改良创新等方面有显著改进的疫苗。
- 3 类：境外上市、境内未上市的疫苗。
- 4 类：境内已上市的疫苗。
- 5 类：进口疫苗。

治疗用生物制品

- 1 类：新型生物制品：指未在境内外上市的全新治疗用生物制品
- 2 类：改良型生物制品：指在境内外已上市制品基础上改良型新生物制品。应当具有明显临床优势
- 3 类：境外上市、境内未上市的生物制品：
- 4 类：境内已上市的生物制品（包括生物类似药及其它）。
- 5 类：进口生物制品

新药分类



武汉大学
Wuhan University

中药和天然药物的区别在于中药是在我国中医药理论指导下使用，天然药物是在现代医药理论指导下使用。中药、天然药物注册分类也分为5类。

中药、天然药物注册分类

- 1 类：创新药。指含有未在中药或天然药物国家标准的【处方】中收载的新处方，且具有临床价值的药品，包括单方制剂和复方制剂。
- 2 类：改良型新药。指对已上市销售中药、天然药物的剂型、给药途径、适应症等进行优化，且具有明显临床优势的药品。
- 3 类：古代经典名方。指目前仍广泛应用、疗效确切、具有明显特色与优势的清代及清代以前医籍所记载的方剂。
- 4 类：同方类似药。指处方、剂型、日用生药量与已上市销售中药或天然药物相同，且在质量、安全性和有效性方面与该中药或天然药物具有相似性的药品。
- 5 类：进口药。指境外上市的中药、天然药物申请在境内上市。

新药分类



武汉大学
Wuhan University

新药比较

1类创新药：研发难度较大，上市成功率较低，研发投入也大，研发周期平均在 10 年左右，一旦成功，将带来丰厚的回报。现在看来，国内企业对于创新药的预期相对还是偏乐观，对风险的考虑不足。历史原因再加上国内的行业环境，国内医药企业研发很少会主动宣告临床研发失败。我们在实际评估时，需要特别关注企业重要产品的临床研发进度。从逻辑上讲，如果临床进度落后于预期太多，这里面大概率是存在没有批露的问题的。

2类改良型新药：大多是原研厂家为了延长自己产品的生命周期推出的新一代产品。研发难度相对较低，上市成功概率较大。评估的核心在于是否具有临床优势，做得好可以很成功。

3类仿制药：化药仿制药，“4 + 7”背景下，化药仿制药的逻辑除了抢首仿外，成本优势可以说是生死攸关。控制成本的前提下，企业规模和原料药优势就愈发重要。未来，仿制药厂和原料药厂的并购可能会成为常态。生物类似物，因为还有较高的研发壁垒，企业凭借领先的研发效率，还是可以获得相对长时间的竞争优势。

生物类似药 (Biosimilar) 就是生物仿制药。但由于生物大分子的特殊性，不同的生产工艺生产出来的相同序列的生物大分子，也可能会在临床上表现出不同疗效和安全性。因此，生物制品的仿制被叫作生物类似药。

中国新药与仿制药的概念演变



武汉大学
Wuhan University

提高药品审批标准



新药

原定义：未在中国**境内**上市销售的药品



新定义：未在中国**境内外**上市销售的药品

(*新药可分为创新药和改良型新药两种)



仿制药

原定义：仿**已有国家标准**的药品



新定义：仿**与原研药品质量和疗效一致**的药品

仿制药的一致性评价

仿制药与一致性评价



武汉大学
Wuhan University

仿制药，主要是化学仿制药，根据《化学仿制药生物等效性试验备案管理规定》，必须进行‘生物等效性试验（BE试验）的备案和监督管理’，即仿制药质量疗效“一致性评价”。目的为验证仿制药可以达到或者接近原研药（主要指进口原研药）的效果（疗效与安全性）。

2016年3月5日，CFDA转发了国务院办公厅发布的《关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》，意味着一致性评价的大幕事实上已正式拉开。

药品的一致性评价可以包含三个层次：

1) 体外药学一致：

进行包括处方、质量标准、晶型、粒度和杂质等主要药学指标的比较研究，主要通过体外试验进行评价

2) 体内生物利用度一致：即BE实验，一致性评价的主要考察对象

主要指口服药物进入人体后药物代谢动力学的一致，可以通过生物等效性试验进行评价；

生物等效性 (bioequivalency, BE) 是指在同样试验条件下仿制药和原研药在药物的吸收程度和速度的统计学差异。病例 18-24例

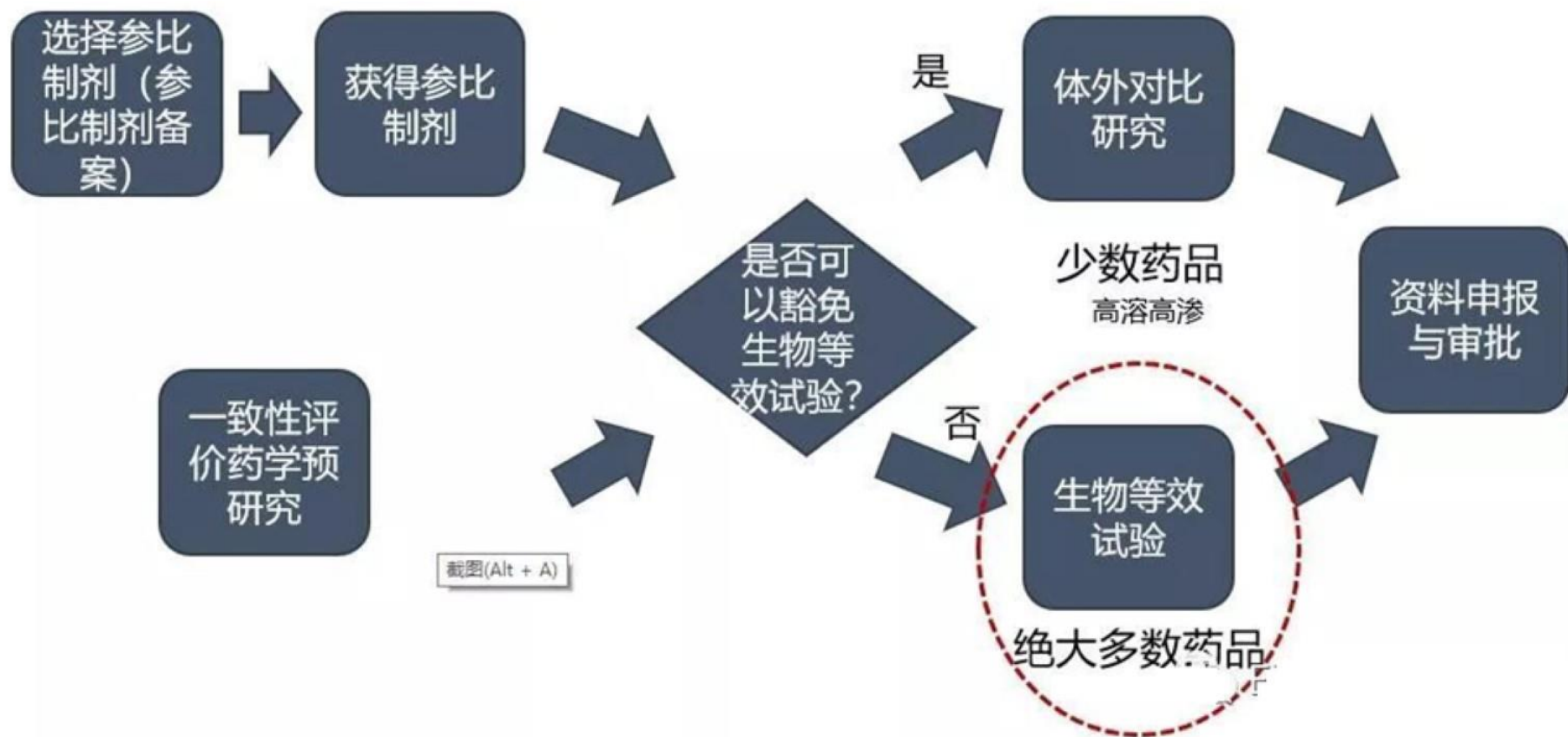
3) 临床疗效一致：

即治疗效果的一致，必须通过和原研药的临床试验对比方能得出疗效一致的结论。

周期大概24-30个月，费用大概600-900万，目的为提高市面上药物质量，驱动力是4+7带量采购

一致性评价

我国仿制药质量与疗效一致性评价流程





新药注册与申报

新药的注册与申报按照《药品注册管理办法》执行。

药品注册，是指药品注册申请人（以下简称申请人）依照法定程序和相关要求提出申请，药品监督管理部门对拟上市药品的**安全性、有效性、质量可控性**等进行审查，作出行政许可决定的过程。

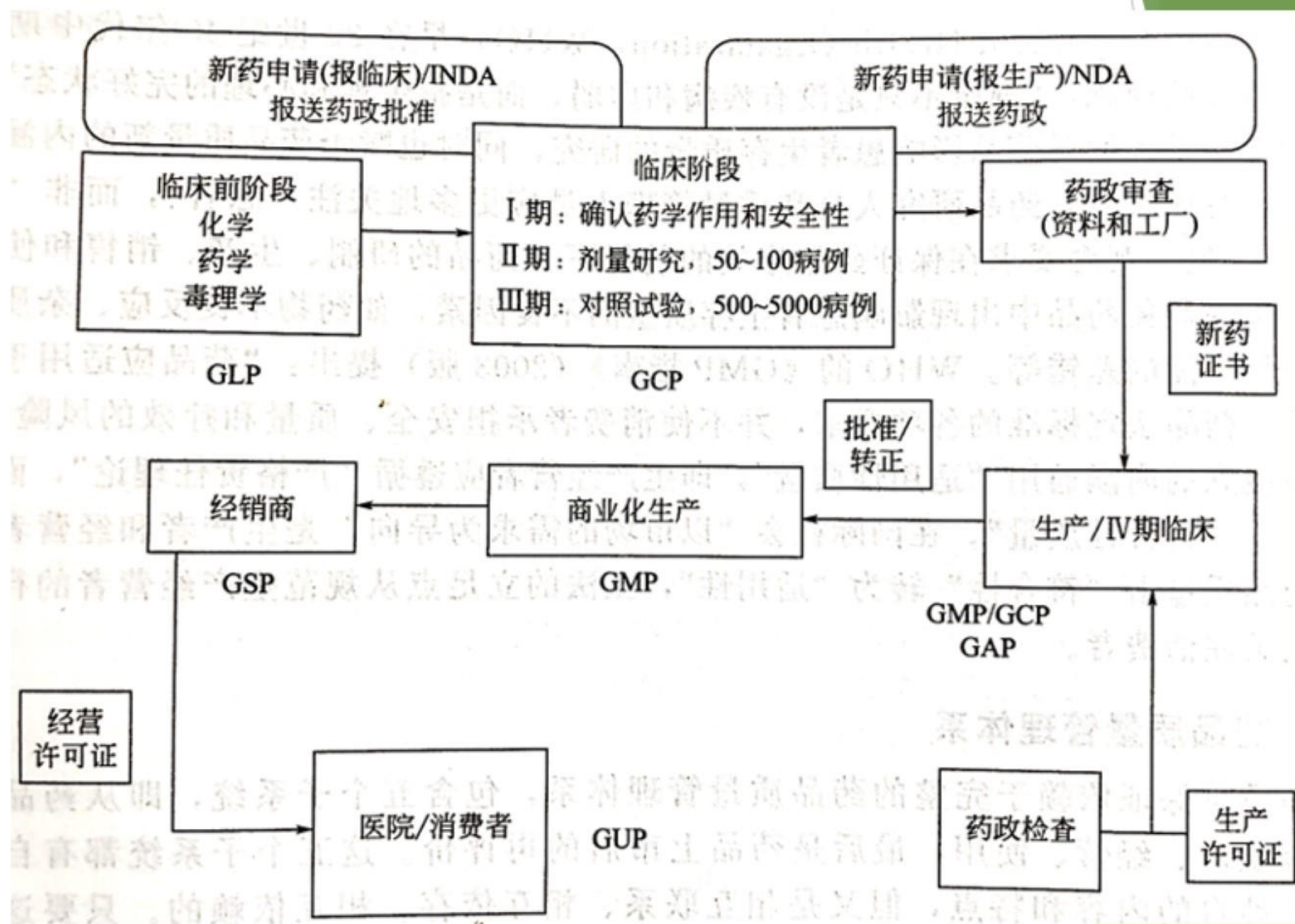
cFDA在审评过程中重点关注的是药品的**安全性、有效性和质量可控性**。

药品注册申请包括

- **新药临床试验申请 (IND)**、Investigational new drug application,
- **新药申请 (NDA)**、New drug application, **即药品上市许可申请**
- **上市后补充申请**
- **再注册申请**



新药研发流程



新药研发流程 - 临床前研究



武汉大学
Wuhan University

仅以化学药为例

按一般情况估计, 大约需要4-10年的时间来收集必要的数据和信息。对于大多数NCE (新化学实体, New chemical entity) 及临床数据不完全的药品来着, 产生这些数据的第一个重要步骤是在动物上进行临床前试验。

临床前研究 (一般2-10年)

实验室研究, 寻找治疗特定疾病的具有潜力的新化合物, 以及评价其药理、毒理。

(一) 生物学筛选:

- ①主要药效研究
- ②体内、体外试验方法

(二) 药理学研究:

- ①药理作用的筛选
- ②全面的药理研究
 - 药效学研究: 量效关系、药品的作用时间、作用机制
 - 药动学研究: Absorption、Distribution、Metabolism、Excretion

(三) 毒理试验:

- ①急毒试验 (LD50)
- ②长毒试验
- ③致癌试验
- ④生殖毒性试验
- ⑤致突变试验

(四) 工艺研究:

- ①药物的合成工艺、纯化方法、剂型选择、处方筛选、制备工艺、质量标准等

新药研发流程 - 临床前研究



武汉大学
Wuhan University

GLP（药品非临床研究质量管理规范）， Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies

GLP是为提高药品非临床研究的质量，确保实验资料的真实性、完整性和可靠性，规定研究机构在从事以申请药品注册为目的的非临床研究时必须遵循的规范。

GLP对研究机构和研究人員，試驗材料以及試驗動物，試驗條件進行了嚴格的规定。

- ◆ 当申请者开始研究药品的安全性数据时，就必须符合GLP，以保证临床前研究及数据的质量。
- ◆ 检查是推行GLP的一个重要方法。为保证实验室数据的真实、正确，可采取事前通知的检查和突击检查
- ◆ 不同于美国的GLP，**中国的GLP实行认证制**

关键项

- 组织机构人员设置合理
- 实验设备设施运转正常，
- 实验设施布局合理，防止交叉污染
- 动物饲养设施完善、设计合理
- 配备与研究工作适应的仪器设备，包括标签，维修记录完善并存档
- 药品储存保管使用和记录符合规定
- 完备的sop，原始记录和实验方案记录

CRO公司，即外包服务公司（药明康德）



新药研发流程 - 临床研究申请

临床试验申请 (IND) , Investigational New Drug Application

IND应包含的内容:

- ◆ 总体研究计划和详细的临床研究方案
- ◆ 药物的处方组成、来源、生产工艺、生产和质量控制信息
- ◆ 详细的临床前研究资料以阐明该药用于人体是安全的
- ◆ 完整的相关原始研究报告
- ◆ 已有的国内外临床研究数据及认可
- ◆ 其它资料

药物临床研究必须经过国家药监局批准后才可以实施。批准后临床试验必须在2年内开始,逾期作废,从新申请。

美国IND提交后,如果美国药监局在规定时间内没有提出异议,即表示批准。

导致药物研发申报失败的前3位因素分别是药代动力学、临床有效性和毒性研究,因此药企一般通过专门的医药研发外包服务机构(CRO)来做IND的申报。



新药研发流程 - 临床研究

- 临床试验分为I, II, III, IV期, 每期的试验目的都不是一样的。
- 单中心试验或者多中心试验
 - 必须得到伦理委员会的批准, 此点任何人体试验都没有例外。
 - 一切以方案为中心, 严格接受试验治疗
 - 正确随机分配入选患者, 正确记录终点事件
 - 维持盲态, 临床试验是盲法进行
 - 严格随访问期、随访要求和随访内容
 - 正确记录和处理不良事件:
 - CRF的标准操作规程, 保证数据的可溯源性



新药研发流程 - 临床研究

临床研究的分期与最低病例数要求

I 期临床研究

初步的临床药理学和**人体安全性试验**。观察人体对新药的药物代谢动力学和耐受程度，为制定给药方案提供依据。

- 在小范围内展开，一般为单中心试验。此阶段主要考察该药的安全性问题，它包括决定该药的药理作用、耐药剂量、毒性、ADME、药效学
- 对于I期临床的受试者的选择，理想的选择是能够短期住院的健康成年男性，以便观察。同样较为理想的是医药的员工及学生，因为对他们容易进行检测

要求：开放试验；

病例：20-30例



新药研发流程 - 临床研究

II 期临床研究

小范围研究新药的治疗效果，**治疗作用的初步评价阶段**。

- 继续研究该药的安全性，并首次正式研究该药的有效性
- 因考虑到短期的副作用，受试者还是比较少，一般为100-200例
- 观察程度不需要像I期那样连续不断的观察，只需要符合相应的规定
- 受试者不同于I期，II期临床研究会选择该药预设疾病的患者
- 研究者应为该药所治疾病所在领域有专长的医生
- 需要盲法对照研究

要求：盲法对照实验；

病例：> 100例



新药研发流程 - 临床研究

III 期临床研究

对药物疗效及安全性作进一步的评价

治疗作用确证阶段。是所有临床试验阶段最难的阶段，成功率最低的阶段。

- 受试药在很多病人中进行，病例从几百到几千不等。
- 一般为多中心试验
- 进行III期临床试验的目的是为进一步收集该药的安全性、有效性的数据以评价该药的利弊关系
- 给制定药品使用说明提供足够的数据

要求：盲法对照和开放实验；

病例：> 300例



新药研发流程 - 临床研究

临床关键研究

在III期临床研究中得到的数据包括在不同医院或者临床计划书规定的其它地方进行的对照及非对照实验而产生的数据。但是药监局最为关注并以此作为批准NDA的一些数据时在‘**充分的对照研究**’中得到的数据，这些研究也称为临床关键研究。

关键点：1. 合理实验规划 2. 对照研究 3. 盲法设计 4. 随机 4. 有足够的实验人群

临床试验的提前终止

1. 发现严重的毒副作用
2. 同现存的药品相比缺乏明显的效果 (头对头实验) **安慰剂组的选择**
3. 尽管有明显的疗效，但危险也很大，并且危险超过疗效
4. 有明显的数据证明该药是安全、有效的



新药研发流程 - 临床研究

临床试验管理规范 (GCP) , Good Clinical Practice of Pharmaceutical Products

GCP的目的为两个保证:

- 保证试验的科学性;
- 保证受试者的权益和安全。受试者的安全性是临床研究的首要问题, 放第一位。

药物临床试验场所

应从具有药物临床试验资格的机构中选择进行临床试验。

单中心与多中心临床研究

临床研究用药制备和使用规范

临床试验药物应当在符合GMP条件的车间, 严格按照GMP要求制备、提供。申请人对临床用药的质量负有全部责任。临床研究药物使用由临床研究者负责, 必须保证按研究方案使用于受试者。不得把药物交给任何非临床研究研究者。临床研究用药物不得销售。



新药研发流程 - 新药申报和审批

药品注册：指国家食品药品监督管理局根据药品注册申请人的申请，依照法律程序，对拟上市销售的安全性、有效性、质量可控性等进行系统评价，并决定是否同意其申请的审批过程。

药品注册申请：包括新药申请、仿制药申请、进口药申请、补充申请和再注册申请

申报材料五大模块组成：

- ①行政和法规信息
- ②概述：药物质量、非临床、临床试验的高度概括
- ③药品质量详述
- ④非临床研究报告
- ⑤临床研究报告

申报流程：

申请人报送临床研究资料等→省**FDA**：形式审查、现场考察、抽连续**3**批样→省药检所：注册检验→**SFDA**：予以受理发受理通知单→全面审评→《药物注册批件》→新药证书，同时发布药品注册标准和说明书→（具《药品生产许可证者》）药品批准文号



新药研发流程 - 新药申报和审批

新药审批后的可能意见反馈：

①批准信

符合要求，可以上市

②可批准信

基本满足要求，少数不足可以修改

申请人应在收到10日内作出回应修正，否则视为自动撤回

③拒绝信

存在严重问题或需要补充大量信息资料。



新药研发流程 - 新药申报和审批

特殊审评程序（绿色加快通道）

申请人可在10日内提出修正或在30日内要求听证

●CFDA特殊审评程序

- ①优先审评（Priority Reviews）适用于能够在治疗、诊断或预防疾病上比已上市药品有显著改进的药品，优先安排NDA审评
- ②加速审批（Accelerated Approval）用于治疗严重或危及生命疾病的药品，且存在合理并能够测量的“替代终点”（Surrogate endpoint），即药物预期的治疗效果的指标，变通审评标准，利用“替代终点”审评
- ③快速通道（Fast-track）用于治疗严重或危及生命疾病的药品，且有潜力满足临床尚未满足的医学需求，早期介入，密切交流，分阶段提交申报资料



新药研发流程 - 新药申报和审批

新药药品说明书

- 药品说明书由药监局根据申请人申报的资料，特别是III期临床资料核准
- 药品生产企业应当对药品说明书的准确性与正确性负责
- 药品生产企业应跟踪药品上市后的安全性、有效性情况，必要时应当及时提出修改药品说明书的申请（即药品的IV期临床研究）
- 药品说明书必须按照药监局的规定印制



新药研发流程 - 新药申报和审批

新药注册申报时的几个问题

1. 药品名称

商品名、通用名、化学名

注明化学结构式、分子量、分子式等

如果是新剂型、新命名应附上药典委员会的复函

新药必须按照命名原则命名

药品名称应符合科学化、系统化和简单化的要求。

目前市场上面药品命名比较混乱，比如心脉宁是降血脂的，心脉乐是降胆固醇的、心得宁是抗心律失常的，而心得安是治疗高血压的，药品名称一字之差，易造成处方、配方、使用时造成误差甚至事故。

2. 证明性文件

- 药品生产企业有GMP生产许可证
- 新药证书申请人有有效的营业执照和法人证书
- 专利证书
- 特殊药品（麻醉剂、精神药品、放射药品和医疗毒性药品）要有药监局立项批件
- 药品生产工艺，证明药品大规模生产可行



新药研发流程 - 临床研究

IV 期临床研究

新药注册成功并上市后由申请人自主进行的应用研究阶段。其目的是考察在广泛的使用条件下的药物疗效和不良反应。评价在普通和特殊人群中使用的利益和风险关系，改进给药剂量等。

上市后研究临床监测期：IV期临床受试者要大于2000例，同时要与社会性考察，重新审核已批准新药的有效性和安全性

要求：开发实验；
病例：> 2000例



新药监测期

国家食品药品监督管理局根据保护公众健康的要求，可以对批准生产的新药品种设立监测期。

- 监测期自新药批准生产之日起计算，最长不得超过5年。
- 监测期内的新药，国家食品药品监督管理局不批准其他企业生产、改变剂型和进口。
- 新药进入监测期之日起，不再受理其他申请人的同品种注册申请。
- 已经受理但尚未批准进行药物临床试验的其他申请人同品种申请予以退回

目的：保护公众健康

- 考察处于监测期内的新药的生产工艺、质量、稳定性、疗效及不良反应等情况
- 药品生产、经营、使用及检验、监督单位发现新药存在严重质量问题、严重或者非预期的不良反应
- 监测期的新药从获准生产之日起2年内未组织生产的，可撤销新药申请

新药监测期



武汉大学
Wuhan University

化学药品新药监测期期限：

注册分类	监测期期限
1. 创新药	5年
2.1含有对已知活性成份成酯、成盐（包括含有氢键或配位键的盐），或者形成其他非共价键衍生物（如络合物、螯合物或包合物），或者改变其结晶水、结晶溶剂、晶型的原料药及其制剂。	3年
2.2含有已知活性成份的新剂型（包括新的给药系统）和/或给药途径的制剂。	4年
2.3含有已知活性成份的新复方制剂。	4年
2.4含有已知活性成份的新适应症的制剂。	3年
2.5含有已知活性成份的新用法用量和新规格的制剂。	3年

新药研发流程-仿制药注册



武汉大学
Wuhan University

仿制药注册管理

仿制药品的条件

仿制药指具有同样的活性成分、给药途径、剂型、规格、相同的治疗作用，已经有多家企业生产（包括国外专利过期）的品种，应当参照有关技术指导原则选择被仿制药进行对照研究。

- 申请已有国家标准的药品注册，一般不需要进行临床疗效研究
- 化学药品应进行非临床和临床试验数据研究，主要为生物等效性试验（一致性评价）
- 如果是补充申请，即已上市药品增加新适应症或者生产工艺有重大变化的，需进行临床研究或审批
- 申请人应当持有《药品生产许可证》、GMP认证证书。所申请的药品应当与许可证和GMP认证证书中载明的生产范围一致

美国FDA规定，任何新药在上市之前一定要表明它是安全、有效的以及经过审批的。

美国的新药申请一般分为三大类型，即创新药物及其制剂的申请、仿制药的申请和非处方药（OTC）的申请

新药的申请步骤与中国类似，新药研究申请（IND）和新药申请（NDA）

美国新药评审

- 新药评审主要为CDER
- 在评审中有多个不同的评审学科，其中最为重要的是三个独立的评审小组分别对IND、NDA进行评审
- 医学或临床学科评审小组、化学学科小组、药理学小组
- 仿制药申请一般被冠为“简化”新药，因为一般不要求提交安全性和有效性证明，即临床试验数据。
- 仿制药申请评审重点是生物等效性（BE试验）审查，化学微生物审查和标签审查。
- 美国对非处方药（OTC）采取“专论制”，即凡是收录入专论目录的药品，可以作为非处方药直接生产上市，不必得到FDA的批准。不符合专论的药品，必须单独经历新药注册过程。



美国药品注册中的一些特殊政策

(一) 新药加速审批

对于国外已经批准的新药、或对公众健康有较大益处的医药产品、或临床表现极为优异的新药可在最短时间内获得批准上市，以便患者尽快获得新药。

(二) 治疗IND

对于治疗严重疾病的新药，并且所治疗的疾病目前没有可选疗法，如果该药已经初步证明对患者有益处，在该药正式批准上市前，可根据程序对临床试验外的患者提供该新药，但是临床研究应继续进行验证该药的有效性。

(三) Parallel Track政策

对于治疗AIDS及其它HIV相关疾病的新药，给予新药加快审批和放宽处理政策。

(四) 孤儿病药物政策 (Orphan Drug Act)

对于治疗孤儿病（患者人群很小的罕见病）新药，给予新药加快审批和放宽处理政策。



中国与美国新药注册程序比较

中国的新药注册程序正在全面向美国FDA的制度转变，但仍然有中国特色。

	美国	中国
临床研究标准	“宽进严出”	“严进宽出”
NDA审评体制	直接申报、一级审评	多次申报、二级审评
双边交流	形式多样、沟通密切	形式单一、沟通不充分
特殊审批机制	针对性强、便于操作	范围宽泛、实用性欠缺
审批时限	目标式、灵活	灵活性有待提高