

中国年度药品审评报告解读（2015-2021）——回顾我国药品审评审批制度改革成果（上篇）

作者：顾泱 | 郑杜之韵 | 尤鹏飞¹

自 2013 年以来，国家药品监督管理局药品审评中心（下称 **CDE**）每年均会发布上一年的年度药品审评报告，对其上一年中药品审评工作的开展情况进行总结，报告逐渐覆盖药品注册申请受理情况、药品注册申请审评审批情况、加速通道建设和沟通交流开展情况、药品注册申请中存在的问题分析、重点治疗领域品种信息和中药审评审批情况等重点内容。

我们研读了 2015 年至 2021 年的年度药品审评报告，希望能够通过综合分析历年的年度药品审评报告，梳理出近年来 CDE 的主要工作情况和全国药品注册相关的形势，以此展望药品审评审批制度的改革情况与发展趋势，为未来的药品注册工作指引方向。

一、历年制度改革重点

在历年的年度药品审评报告中，CDE 均会对其在该年度中的主要工作措施及进展情况进行列举说明，从中可以看出 CDE 的工作重点变化，以及推进药品审评审批制度改革举措的集中区域。

下图提炼了近 7 年来年度药品审评报告中所提及的部分改革关键词。其中，解决审评任务积压是 2015 年的工作重点；而仿制药审评（出现五次）、ICH 工作（出现五次）、临床试验管理（出现五次）、优先/加速审评审批（出现五次）等，是近六年反复多次出现的关键词。在本文的中篇及下篇中，我们将进一步结合以上的历年制度改革重点，从审评审批时限管理、化学药品注册分类变化与申请变化、仿制药一致性评价、生物制品注册发展、儿童用药与罕见病药物审评审批工作五大主题出发，解读近七年药品审评审批制度的发展。

¹ 实习生王乐怡、孙舒闻对本文的写作亦有贡献。

重点/年份	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
审评任务积压	解决审评任务积压						
审评审批管理	改革审评管理制度 强化审评质量管理	加强审评制度建设 夯实审评基础工作	审评科学基础实现重点强化	进一步加强审评科学基础建设	科学统筹审评质量管理体系建设 扎实推进审评科学基础建设 构建药品审评流程导向科学管理体系	积极推进流程导向科学管理体系建设 继续夯实审评科学基础建设	流程导向科学管理体系建设更加科学
文件与政策		加强审评技术指南与标准体系建设 加强审评质量管理体系建设			深度参与药品法律法规制修订 强化细化审评技术标准体系建设	加强《药品注册管理办法》配套文件制修订 加快审评技术标准体系建设	加快完善药品技术指导原则体系
仿制药审评	完善仿制药审评		仿制药一致性评价工作取得突破性进展		大力开展仿制药一致性评价	加速推动仿制药一致性评价工作	扎实推进仿制药一致性评价工作
ICH 工作			ICH 工作迈出坚实一步	加快推进 ICH 工作办公室工作	积极推进 ICH 工作继续深入	持续开展 ICH 工作	保障连任 ICH 管委会成员相关工作 积极推动 ICH 指导原则转化实施和议题协调工作
临床试验/研究			落实临床试验默示许可制	推进改革临床试验管理	落实临床试验期间风险管理	全面落实临床试验期间风险管理	完善临床试验管理制度、提高药物临床研究质量
优先/加速审评审批		优先审评制度持续推进		落实加快境外已上市临床急需新药审评	加快临床急需境外新药审评	加快境外已上市临床急需新药审评 全力做好应急审评工作	多措并举满足儿童用药临床急需、促进儿童用药研发创新
其他	鼓励创新药研发			切实抓好典型项目政府购买服务改革试点工作			指导规范药品分中心开展审评工作

二、药品注册申请存在的主要问题

在《2020 年度药品审评报告》和《2021 年度药品审评报告》中，CDE 对一年中药品注册申请存在的主要问题进行了列举和分析。本文将对此进行梳理，从而希望对参与药物研发、注册的相关主体提供帮助和建议。

（一）主要问题分析

《2020 年度药品审评报告》和《2021 年度药品审评报告》分别从不同申请分类角度和研发立项方面、有效性方面、安全性方面、质量可控性方面、合规性等方面归纳总结了药品注册申请存在的主要问题。

主要方面	2021 年具体问题
研发立项	药物研发的临床定位不清，适应症选择不合理。
	已有研究数据提示药效作用不明显，作用靶点和机制不清晰，成药性风险高。
	联合用药违背临床诊疗和用药原则，或缺乏有效性和安全性研究数据支持。
	已有的研究数据不支持已上市品种的改良开发。
	仿制药研发的参比制剂因安全有效性问题已撤市。
	补充申请变更事项缺乏科学性和合理性。
有效性方面	已有的临床研究数据尚无法证明品种的有效性。
	已开展的临床研究存在试验方案或者研究质量控制问题，无法评价受试品种的有效性。
	仿制药人体生物等效性试验结果表明和参比制剂不等效。
	化学药注册分类第 3 类的上市注册申请缺乏境内有效性临床数据。
安全性方面	早期（IND 阶段）研究结果提示毒性明显或者安全窗过于狭窄，难以进入临床开发或提示应用于临床可能综合获益非常有限。
	临床前安全性研究方法或研究质量控制问题，或者研究数据不充分，不足以支持后续临床开发。
	已有的临床研究数据显示存在严重不良反应，临床应用获益和风险比值不合理。
	化学药注册分类第 3 类的上市注册申请缺乏境内安全性临床数据。
质量可控性	药学研究存在严重缺陷，无法证明产品的质量可控性。
	申报资料无法证明仿制药与参比制剂质量的一致性。
	各开发阶段的研究受试样品不一致。
	样品稳定性研究结果、原料药起始物料选择等不符合仿制药上市技术要求。
	仿制药未按规定使用具有合法来源的原料药。

主要方面	2021年具体问题
	样品复核检验不符合规定或检验方法存在严重缺陷。
合规性方面	注册核查中发现研究数据存在真实性问题。
	注册核查中发现其他影响产品质量的重大缺陷。
	注册核查抽样检验不合格。
其他方面	未按沟通交流时监管方提出的要求和标准提供研究数据或补充完善研究项目。
	审评中发现研究内容缺项，无法支持注册申请事项。
	药品说明书修订补充申请不符合说明书撰写要求和管理规范。
	用于支持变更补充申请的文献依据或者研究数据支持不足。

主要方面	2020年具体问题	
IND 申请和研发	正式申报前未开展沟通交流。	
	开发立题依据不足，成药性存在严重缺陷。	
	申报资料不足以支持开展药物临床试验或者不能保障临床受试者安全。	未沟通交流致使申报后发现研究信息严重缺项，无法在时限内完成补充研究。
		已有的研究结果提示药效作用弱，毒性大，临床获益和风险比值不合理。
		临床开发定位违背临床诊疗、用药的基本原则。
		已有的药学、临床前研究不符合临床试验要求。
		临床试验方案整体设计严重缺陷，风险控制措施不足。
		联合用药的非临床研究数据不充分。
		联合疫苗中单苗的数据不充分和/或免疫程序不一致。
NDA 研发和申报	研究质量控制和管理存在缺陷，导致已有的研究结果不能证明药品安全性、有效性和质量可控性。	
	违反合规性要求。	关键临床研究设计存在重大缺陷，无法得出客观、有力的有效性、安全性证据。
		药学研究存在严重缺陷，无法证明产品的质量可控性。
		各开发阶段的研究受试样品不一致。
	注册核查中发现临床试验数据存在真实性问题。	
仿制药申请	仿制药研发立题不合理。	
	申报资料无法证	仿制药的参比制剂已撤市，且已有更新换代安全性更好的产品满

主要方面	2020 年具体问题	
明仿制药与参比制剂（被仿制药品）的质量一致性。		足临床需求。
		样品复核检验不符合规定或分析方法存在严重缺陷。
		人体生物等效性试验结果表明不等效。
		样品稳定性研究结果、原料药起始物料选择等不符合仿制药上市技术要求。
		仿制药未按规定使用具有合法来源的原料药。
补充申请	申请资料未能充分说明变更的科学性和合理性，不足以支持变更事项。	
	已有的研究结果不能保证变更后产品的安全性、有效性和质量可控性。	变更引起药用物质基础发生重大改变。
		药品说明书修改申请不符合说明书撰写的技术要求。
	用于支持变更的文献资料存在偏倚，或者临床安全性和有效性数据不充分。	
其他	生物类似药开发缺少相似性比较数据，药学比对研究中参照药选择存在缺陷。	
	生物类似药临床前研究结果不足以支持其开展临床试验。	
	天然药物的研究资料不符合国际多中心临床试验或我国天然药物评价基本技术要求。	

根据《2021 年度药品审评报告》中的数据，2021 年，药品注册申请经技术审评后审评结论为不批准/建议不批准的注册申请 542 件，其中，66.3%属于因申请人未能在规定时限内补充资料的情形；33.7%主要存在申报资料无法证明申请注册药品的安全性、有效性或质量问题。CDE 指出，总体来看，2021 年的注册申请中存在的主要问题，在分类、具体表现等方面与往年具有较大的相似性，但是也出现了一些变化，值得我们的关注：

首先，2021 年出现的新问题包括申请人未按在临床试验申请前沟通交流时监管方提出的补充资料要求提交研究资料，导致审评过程中发现 IND 研究内容缺项。根据现行《药品注册管理办法》第 88 条的规定，申请人在药物临床试验申请的审评期间不得补充新的技术资料。因此，若申请人在提交注册申请资料时忽视了沟通交流中已明确的应提交的研究资料，将导致审评不通过。

其次，2020 年列出的主要问题 12 个、具体问题 19 个，2021 年列出的主要问题共 28 个，未列具体问题，虽然问题分类口径不一致，但是药监局表示在 2021 年基于某些问题而不批准的药品品种数量发生变化。一是 2021 年没有出现因未进行沟通交流而不批准的注册申请；二是因缺乏境内有效性、安全性临床数据而未获批准的化学药注册分类第 3 类上市注册申请数量较往年明显增加；三是因合规性问题而未获批准的注册申请数量较往年有减少趋势；四是因开发立题合理性问题未获批准的注册申请数量增加趋势明显。

（二）启示和建议

结合药品审评报告中 CDE 对于前述问题的梳理分析，参与药物研发、注册的相关方可参考如下几点建议：

首先，应当充分重视药物开发的立题依据。近年来，相关方对于药品注册申请相关合规问题的重视程度不断提升，不合规现象相对减少。然而，除合规红线外，随着 CDE 对于药物研发质量要求的提升，药物研发的立题合理性问题在新形势下必须得到各方的重视。报告明确指出，药物开发应立足于临床需求，尤其应重视解决未被满足的临床需求问题；应以临床价值为导向，充分重视同类创新药开发的优势问题，避免群体化、低水平、重复性创新；应充分评估改良型新药的临床价值和优势；变更补充申请应遵循必要性与合理性原则等。

其次，应当妥善利用沟通交流机制。相关方应意识到，沟通交流机制不仅为药品注册申请提供了重要的便利，也可能对药品注册申请增设具体的监管要求。一方面，如报告指出，申请人可以充分利用现有的沟通交流机制，加强在药物开发关键环节与其他各环节与监管部门的沟通交流，以便消除信息不对等，达成问题共识，进而便利注册申请工作；另一方面，沟通交流过程中监管部门提出补充资料等发补监管要求必须得到相关主体的重视和遵循，以免影响注册申请结果。

再次，应当随时关注监管机关对于药品注册申报资料要求的更新变化。如前文所述，现行《药品注册管理办法》实施后，第 3 类化学药上市注册申请的管理要求发生调整，2020 年《境外已上市境内未上市药品临床技术要求》明确规定了第 3 类化学药品上市注册的临床试验要求。及时把握监管部门对于药品注册分类和药品注册申报资料等方面的最新监管要求，有助于避免因缺乏境内有效性、安全性临床数据而导致第 3 类化学药未通过审批等问题的发生。

最后，应当加强创新药物开发的前期基础研究。报告提到，某些新机制、新靶点宜做充分的成药性评估，开展尽可能多的概念验证研究，以降低后续开发风险，以免造成研究资源浪费；创新药商业开发策略应建立在科学性基础上，重视成药性证据链的完整性；应遵循药物开发的科学逻辑，循序渐进，尽量减少非科学因素对开发进程的干扰。

以上是我们对 2015 年至 2021 年间年度药品审评报告中所反映出的历年药品审评审批制度改革的重点，以及药品注册申请存在的主要问题进行的概括性梳理。从中不难一览 CDE 朝高效、优质的药品审评制度不断进步的改革决心，以及近年工作重心的变更脉络。此外，历年药品审评报告中所总结的主要问题，也为业界同仁今后的药品注册申请工作提供有益参考。在中篇和下篇中，我们将继续结合历年制度改革重点，分别从审评审批时限管理、化学药品注册分类变化与申请变化、仿制药一致性评价、生物制品注册发展、儿童用药与罕见病药物审评审批工作这五大主题出发，进一步解读近年来我国药品审评审批的改革重点和制度发展。欢迎持续关注。

特别声明

汉坤律师事务所编写《汉坤法律评述》的目的仅为帮助客户及时了解中国或其他相关司法管辖区法律及实务的最新动态和发展，仅供参考，不应被视为任何意义上的法律意见或法律依据。

如您对本期《汉坤法律评述》内容有任何问题或建议，请与汉坤律师事务所以下人员联系：

顾泱

电话： +86 21 6080 0505

Email: aaron.gu@hankunlaw.com