

新药研究与开发

——从临床前到上市的过程及中美之间的比较

智银资本专题研究

邮箱：zyzb@sz-zhiyin.com

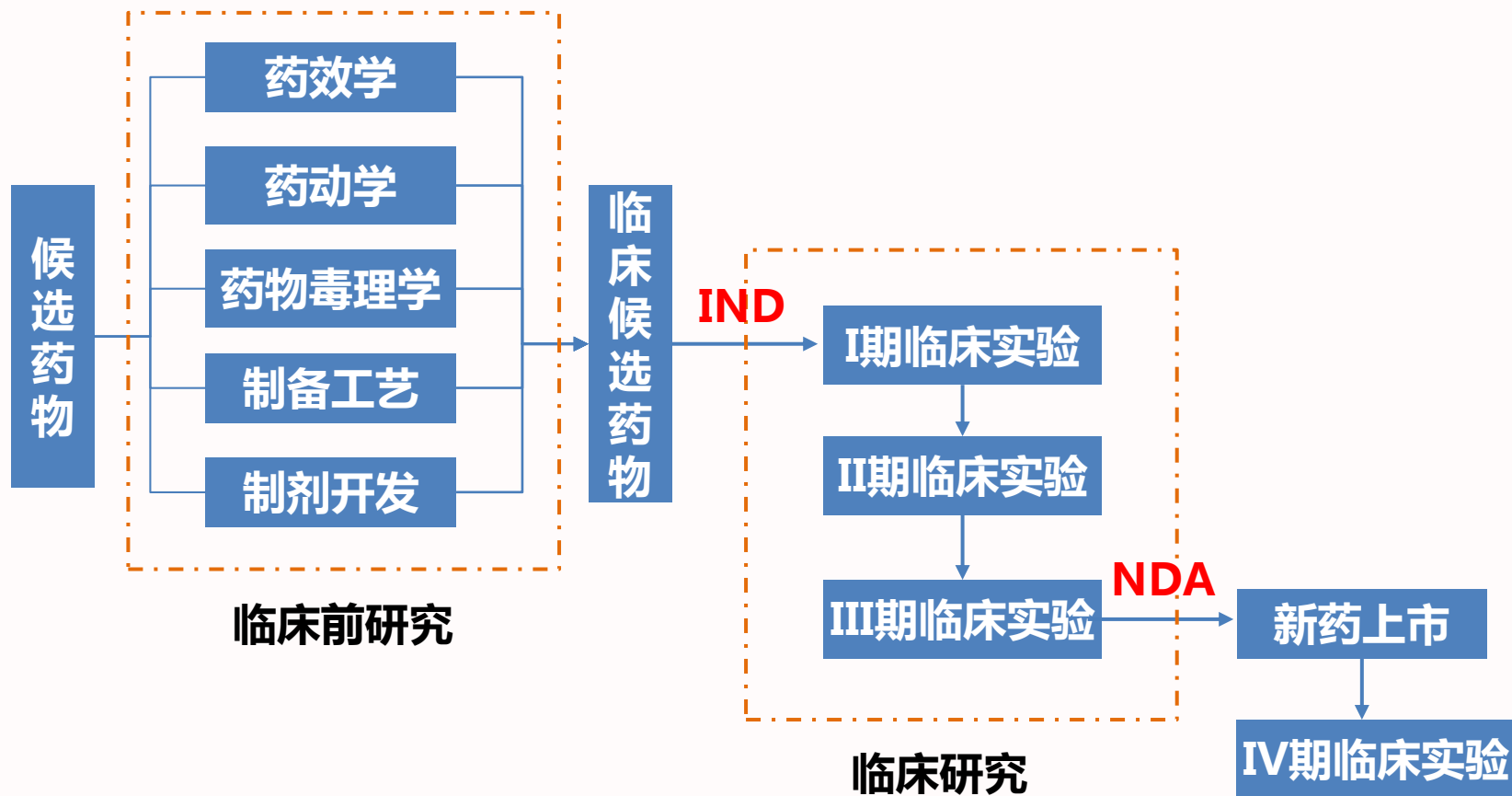


智银资本
ZhiYin Capital

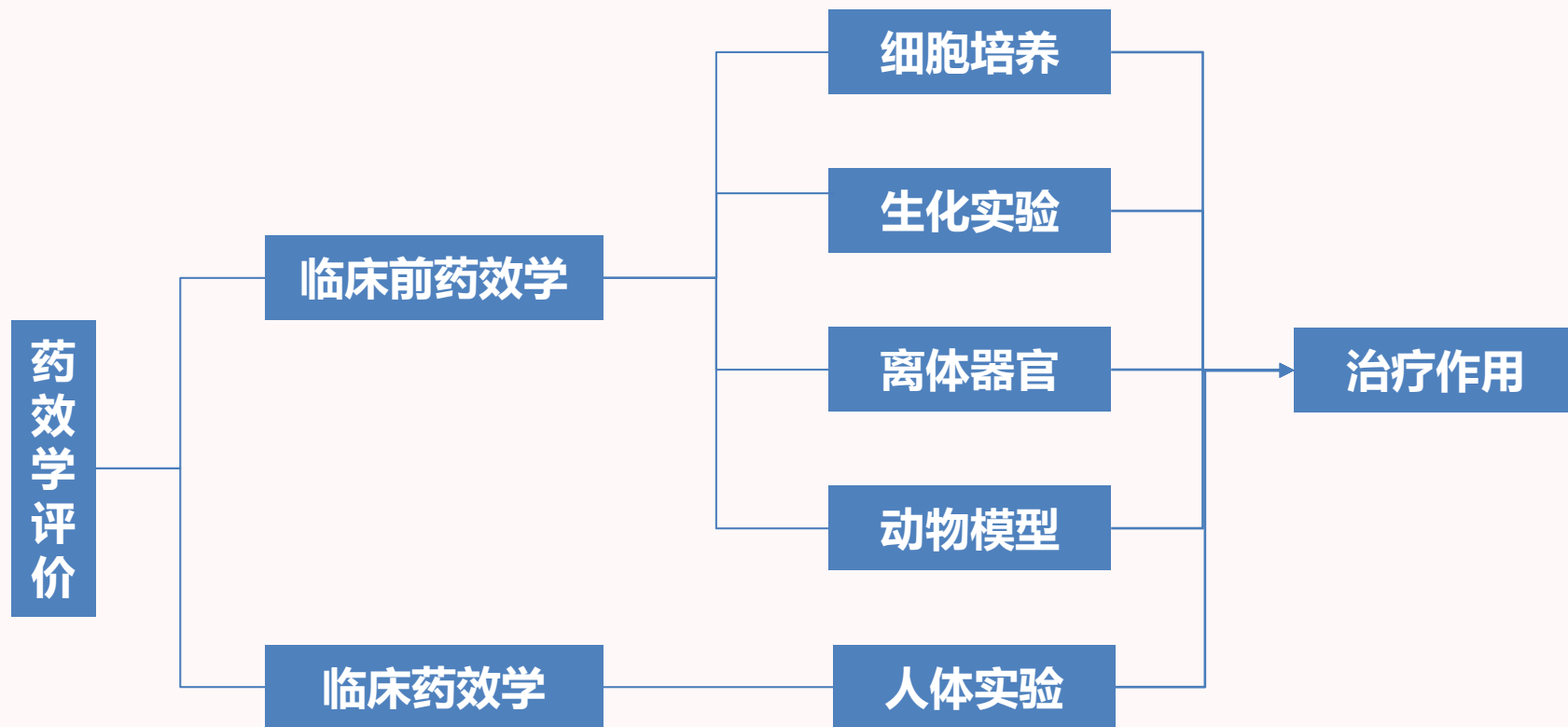
请阅读本文最后的免责声明

第 1 页

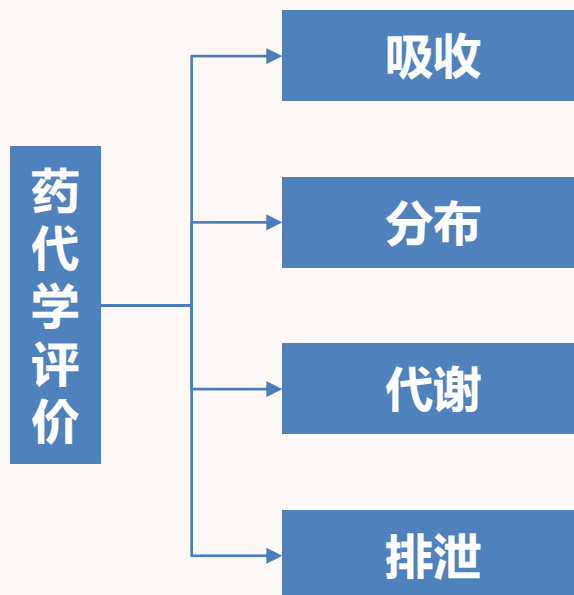
新药研发与开发流程



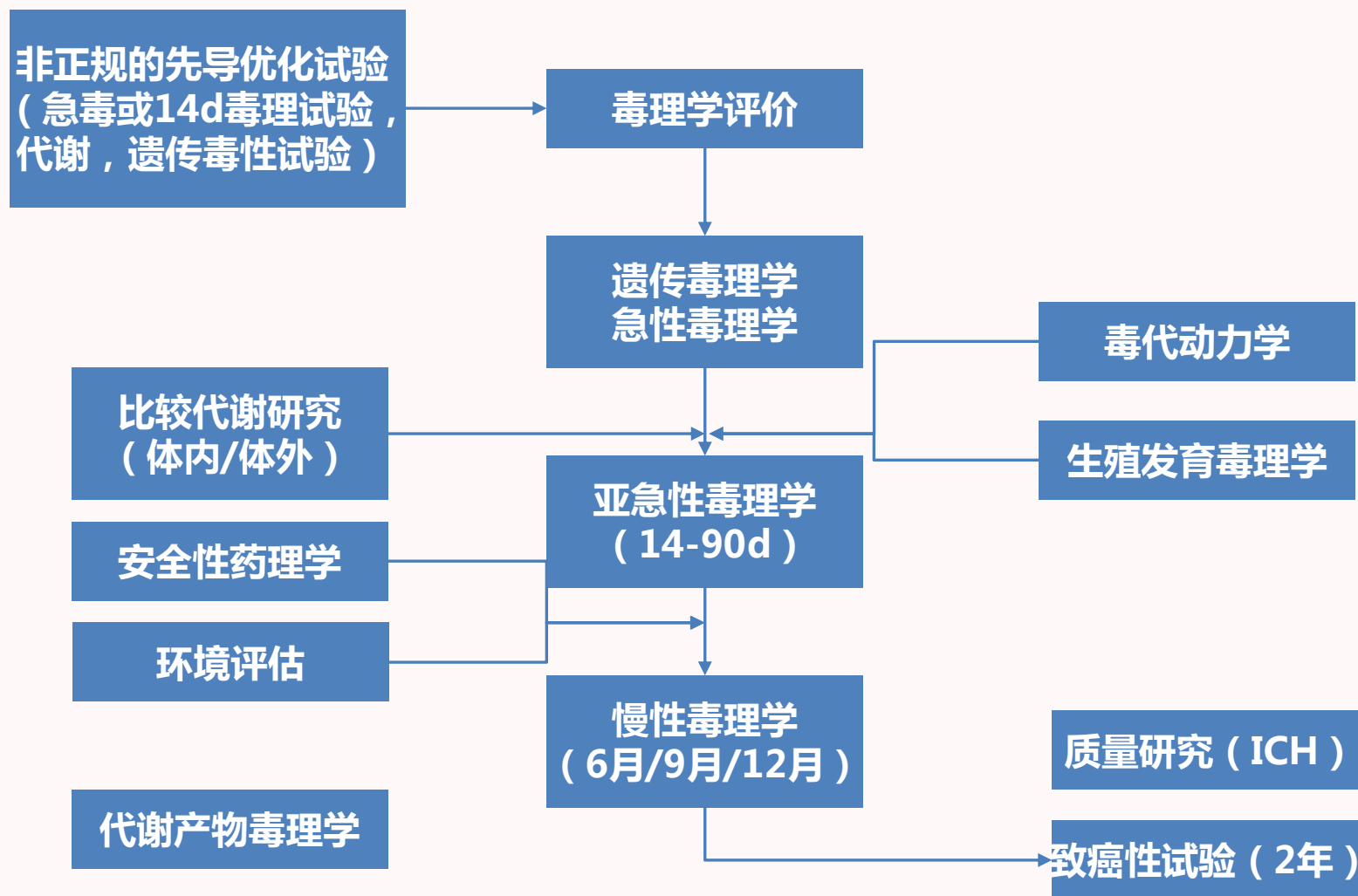
药效学评价



药代动力学评价



新药毒理学评价



新药开发工作的第一步是原料药合成工艺研发（Process R & D），这是一个不断改进、完善的过程。

第一批提供的原料药主要用于毒理研究（100—1000g），要求是越快越好，成本不是主要考虑因素。

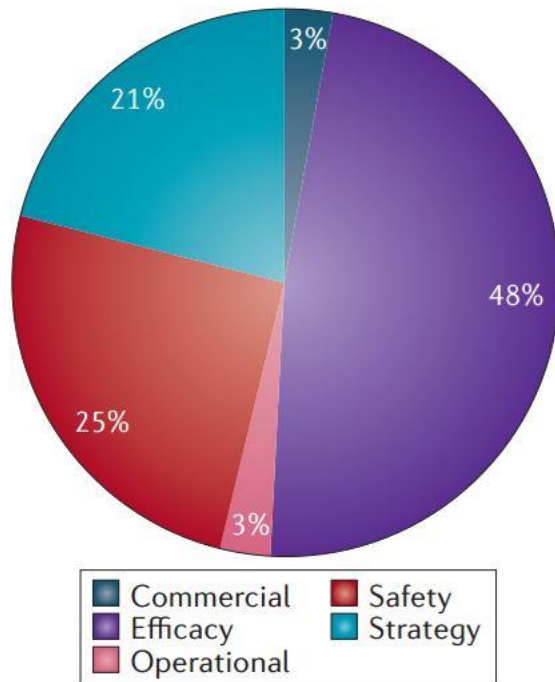
只要药化路线能够实现毒理批合成，工艺研发部门就会采用。但随着项目的推进，工艺部门会根据需要设计全新合成路线，开发合理生产工艺来满足从I—III期临床用药与商业化的需求；

制剂开发是药物研发的一个重要环节。早期制剂研究并不需要完整的处方开发，所有研究围绕毒理学研究和一期临床时方便给药即可，目的是将候选药物尽快推向临床。随着项目推进，给药方式和处方研究就越来越全面。

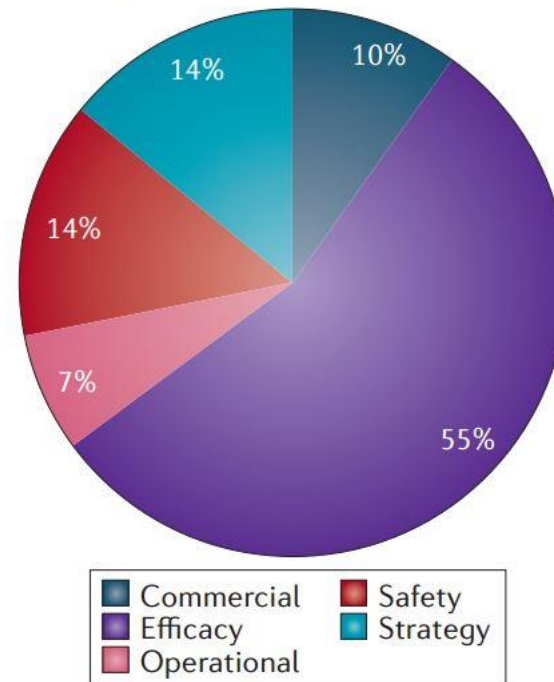
比如，有的药胃肠吸收很差，就需要开发为注射剂。有的药对在胃酸里面会失去活性，就需要开发为肠溶制剂。有的化合物溶解性不好，也可以通过制剂来部分解决这个问题。

美国新药失败原因统计

c Reason for failure in phase II



d Reason for failure in phase III



II期临床失败因素主要集中在药效不足(48%)及安全性(25%)、企业策略21%
在III期临床研究中，占比最大的因素仍是药效不足，达55%；而安全性位居其后(14%)、企业策略 (14%)

中国化学药品注册分类

化学药品注册分类

分类	定义
1类	境内外均未上市的创新药。 指含有新的结构明确的、具有药理作用的化合物，且具有临床价值的药品。
2类	境内外均未上市的改良型新药。 指在已知活性成份的基础上，对其结构、剂型、处方工艺、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	境内申请人仿制境外上市但境内未上市原研药品的药品。 该类药品应与原研药品的质量和疗效一致。
4类	境内申请人仿制已在境内上市原研药品的药品。 该类药品应与原研药品的质量和疗效一致。
5类	境外上市的药品申请在境内上市。

按照新药的要求，应当进行I-III期临床试验，满足统计学要求的病例数。

属于仿制药，口服制剂应当进行生物等效性研究，必要时还需要进行人体药代动力学研究和至少100对的随机对照临床研究

进口药品报批

I期临床实验设计

研究类型	研究目的	临床实验设计
人体耐受性试验	首次观察人体对新药的耐受程度	单剂量耐受性
	不良事件的发生情况	
	剂量与不良事件发生的关系、程度	
	人体对新药耐受的剂量范围	
	为人体药代动力学和II其临床试验提供参考的给药剂量范围	多剂量耐受
人体药代动力学试验	首次观察在人体内吸收代谢情况	单剂量药代
	药动学的变化是否存在剂量依赖性	
	多次给药的体内药物浓度蓄积与药动学参数的关系	
	考察人体药动学的规律	
	为II期和III期的临床试验的给药方案提供参考	多剂量药代

II期临床实验设计

分期	研究目的	试验设计
IIa期 (早期概念探索性研究)	1.确定新药对患者的最佳剂量以及最大毒性剂量 2.为IIb提供更为精准的剂量和治疗方案	剂量递增设计
IIb期 (早期对照研究)	1.评估新药的有效性和安全性 2.评估研究终点、受试群体的选择，为III期临床试验设计提供依据	平行剂量—效应设计

- ◆ 主要考察剂量效应和更详细的毒副反应；
- ◆ 通常采用随机入组，试验药分成低中高3个剂量组，同时可以设参照组，可以是阳性药物或/和安慰剂平行对照，取决于适应症和伦理考虑；
- ◆ 主要做结果的方差分析和趋势性估计，为确证性试验提供剂量和适应症依据
- ◆ II期本质上是个探索和估计的过程，很少做统计学假设检验。

III期临床实验设计

分期	目的
IIIa	适应症A的关键临床试验，完成后即可NDA申请
IIIb	适应症B或联合用药等的关键临床试验，一般在IIIa的NDA申请后即可展开，可以认为是新适应症开发，完成IIIb后即可新NDA申请

- ◆ 生物统计专家参与
- ◆ 临床治疗定位相对固定
- ◆ 给药方案相对固定
- ◆ 确证疗效
- ◆ 足够样本量
- ◆ 疗程足够长（疗效维持时间、长期安全性暴露试验）
- ◆ 通常设计为随机、双盲、多中心、安慰剂和/或阳性对照、平行试验（1项或几项试验）

研究设计— III 期

生物统计专家参与：

◆ 统计假设（事先设计）

- 非劣效、优效、等效
- 根据前期研究结果，参考同类药文献研究，确定待测差异 δ 值、显著性水平 α 、置信度 $1-\beta$
- 非劣效界值确定依据（统计学依据和临床意义）
 - 某些适应症的药物，有国内外公认的非劣效界值，如降糖药以HbA1c为疗效判断指标，非劣效界值为0.4%-0.5%，有的严格为0.35%

◆ 样本量确定（事先设计）

- 详细阐述样本量的统计学确定依据，通常基于有效性（主要疗效指标）
- 考虑脱落率
- 充分考虑安全性评价对暴露量的需求
- ICH关于创新药样本量：对于长期服用的药物，推荐暴露人群数量总计至少1500名受试者（其中包括300-600人的6个月研究和100人的1年研究）来评价新药的安全性
- 不能事后根据试验结果倒推样本量

肿瘤临床实验评价指标

- ◆ OS (Overall Survival , 总生存期) 是指受试者从随机化的第一天起计算到由于各种原因死亡的时间
- ◆ PFS (Progression-Free survival , 无进展生存期) 是指受试者从随机化的第一天起计算到测量发现疾病出现进展或死亡的时间
- ◆ TTP (Time to Progression , 疾病进展时间) 疾病进展时间是指从随机之日起计算到测量发现患者目标肿瘤出现进展的时间 , TTP不包括死亡。
- ◆ DFS (Disease -Free Survival , 无病生存期) 是指从随机之日起计算到测量发现肿瘤复发或一切原因引起死亡的时间
- ◆ TTF (Time to Treatment Failure , 治疗失败时间) 是指从随机之日起计算到患者无论因为何种原因 (肿瘤进展、毒性和死亡) 使得治疗终止的时间。
- ◆ ORR (Objective response rate , 肿瘤客观缓解率) 是指干预措施作用使得肿瘤瘤体缩小到一定程度并且保持一定时间试者的比例 , 是反映化疗药物对实体瘤的受疗效的终点指标。

肿瘤临床实验评价指标

- ◆ 完全缓解(CR, complete response) 所有靶病灶消失，无新病灶出现，且肿瘤标志物正常，至少维持4周。
- ◆ 部分缓解(PR, partial response) 靶病灶最大径之和减少 $\geq 30\%$ ，至少维持4周。
- 主要采用 OS (46.4%) 和 ORR (31.9%) 作主要终点，其中II期研究的终点主要是 ORR (59.4%)，其次是 PFS (17.2%) 与 OS (15.6%)，III期研究的终点大多数选择 OS (77.4%)，目前支持新药上市的疗效指标主要是 OS。
- PFS 与 OS 的结果中度一致，显著相关；TTP 与 OS 相关，研究结果中度一致，但 TTP 更易得到阳性结果；DFS 与 OS 不相关；ORR 与 OS 相关，但结果一致性较差。
- 不同主要终点指标对研究时间影响不显著，但因为纳入项目的疗效评价均采用了包括 OS 在内的至少两个终点指标，因此该结果有一定的局限性。

在抗肿瘤药物临床试验中，总生存期被认为是评价药物疗效的金标准。

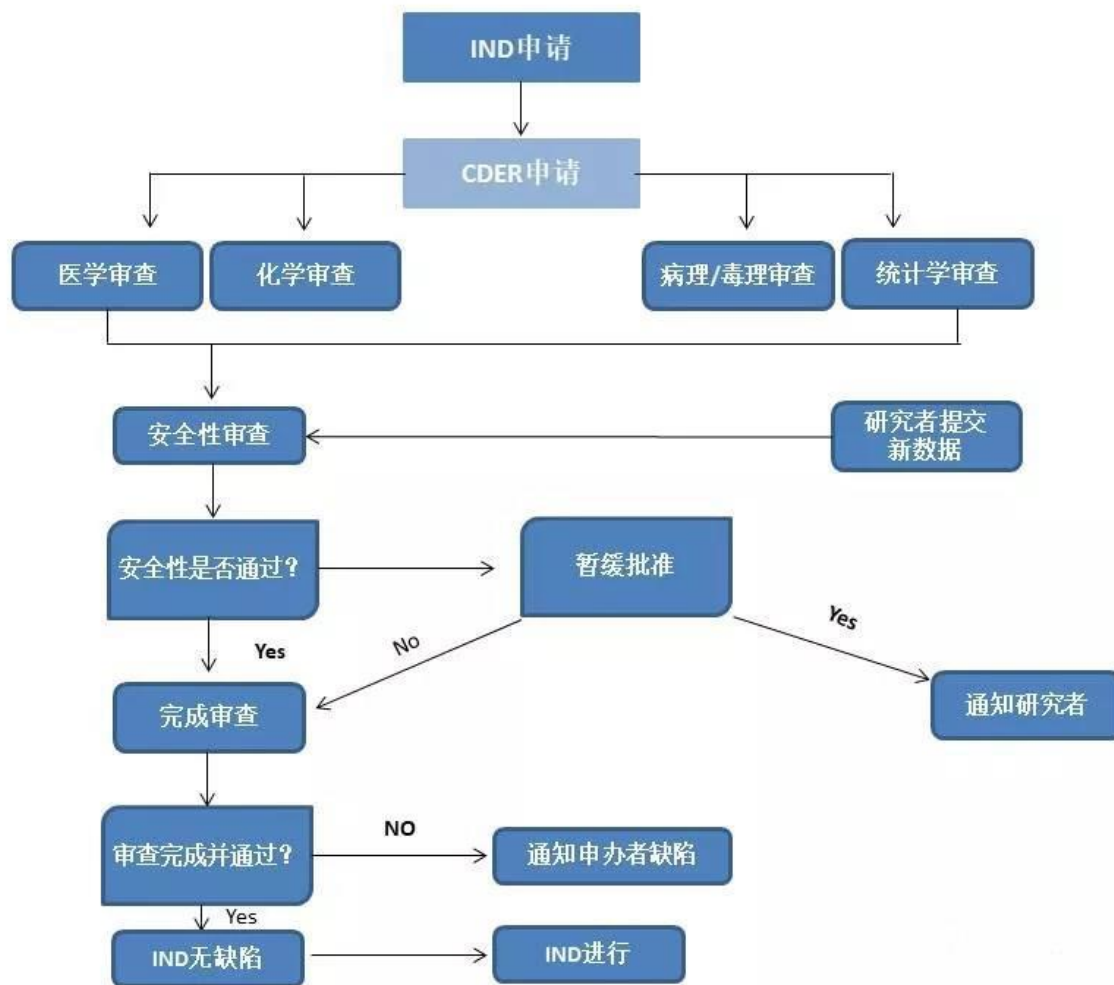
药品注册管理办法（修订稿）

- 临床备案制：2017年5月11日CFDA取消临床试验机构的资格认定。具备临床试验条件的医疗机构在食品药品监管部门指定网站登记备案后，均可接受申请人委托开展临床试验。鼓励社会资本投资设立临床试验机构，提供临床试验专业服务。
- 优化临床试验审查程序（摇头制）。开展需审批的医疗器械临床试验前，须经申请人与审评机构会议沟通后正式申请和受理。审评机构自受理之日起**60个工作日**后（美国30日），没有给出否定或质疑的审查意见即视为同意，申请人可按照递交的方案开展临床试验。
- “伦理审查”注册申请人提出临床试验申请前，应先将临床试验方案提交临床试验机构伦理委员会审查批准”。此次“征求意见稿”再次明确，药企在提交临床试验申报资料时，需提供伦理委员会审查的相关资料。

药品注册管理办法（修订稿）

- 关于药品的上市申请，自受理之日起20个工作日内完成初步审评，100个工作日内完成新药上市许可全面审评，仿制药、生物类似药、传统药上市许可申请需120个工作日，需要补充资料的，技术审评时间增加总长不超过原时限的1/3。国家药品监督管理部门应当在20日内作出审批决定。
- 对在中国境内获批上市的创新药给予6年数据保护期，创新治疗用生物制品给予12年数据保护期。

美国新药IND流程



美国NDA/BLA审评时间

年份	优先审评		标准审评		突破性疗法		总体	
	批文数量	平均审评时长(月)	批文数量	平均审评时长(月)	批文数量	平均审评时长(月)	批文数量	平均审评时长(月)
2017	15	7.3	25	17.0	17	8.3	57	12.3
2016	11	9.6	8	12.9	6	6.9	25	10.0
2015	17	15.2	29	18.0	11	6.7	57	15.0
2014	13	8.4	23	16.2	9	4.0	45	11.5
2013	9	6.9	24	18.0	2	5.4	35	14.0
2012	14	6.6	28	18.0	1	3.5	43	13.7
2011	16	12.5	18	19.0	-	-	34	16.0
2010	10	9.4	16	14.1	-	-	26	12.3

- 2017年标准审评时间为17个月，而进入优先审评的药物为7.3个月，突破性疗法的审评时间为8.3个月。相比标准审评时间减少10个月左右。
- Kymriah和Yescarta这些优先审评路径下的药物获批时限约为7.3个月，达到2013年以后的最快速度。
- “实时审评制”后，药企在进行临床试验阶段，FDA就开始参与试验数据审评

中国优先审评

优先审评审批范围

具有明显临床价值，符合下列情形之一

1. 未在中国境内外上市销售的创新药注册申请。
2. 转移到中国境内生产的创新药注册申请。
3. 使用先进制剂技术、创新治疗手段、具有明显治疗优势的药品注册申请。
4. 专利到期前3年的药品临床试验申请和专利到期前1年的药品生产申请。
5. 申请人在美国、欧盟同步申请并获准开展药物临床试验的新药临床试验申请；在中国境内用同一生产线生产并在美国、欧盟药品审批机构同步申请上市且通过了其现场检查的药品注册申请。
6. 在重大疾病防治中具有清晰的临床定位的中药（含民族药）注册申请。
7. 列入国家科技重大专项或国家重点研发计划的新药注册申请。

防治下列疾病，且具有明显临床优势

1. 艾滋病；
2. 肺结核；
3. 病毒性肝炎；
4. 罕见病；
5. 恶性肿瘤；
6. 儿童用药品；
7. 老年人特有和多发的疾病。

其他

1. 在仿制药质量一致性评价中，需改变已批准工艺重新申报的补充申请；
2. 列入《关于开展药物临床试验数据自查核查工作的公告》的自查核查项目，申请人主动撤回并改为按与原研药质量和疗效一致的标准完善后重新申报的仿制药注册申请；
3. 临床急需、市场短缺的药品注册申请。

中国新药研发周期

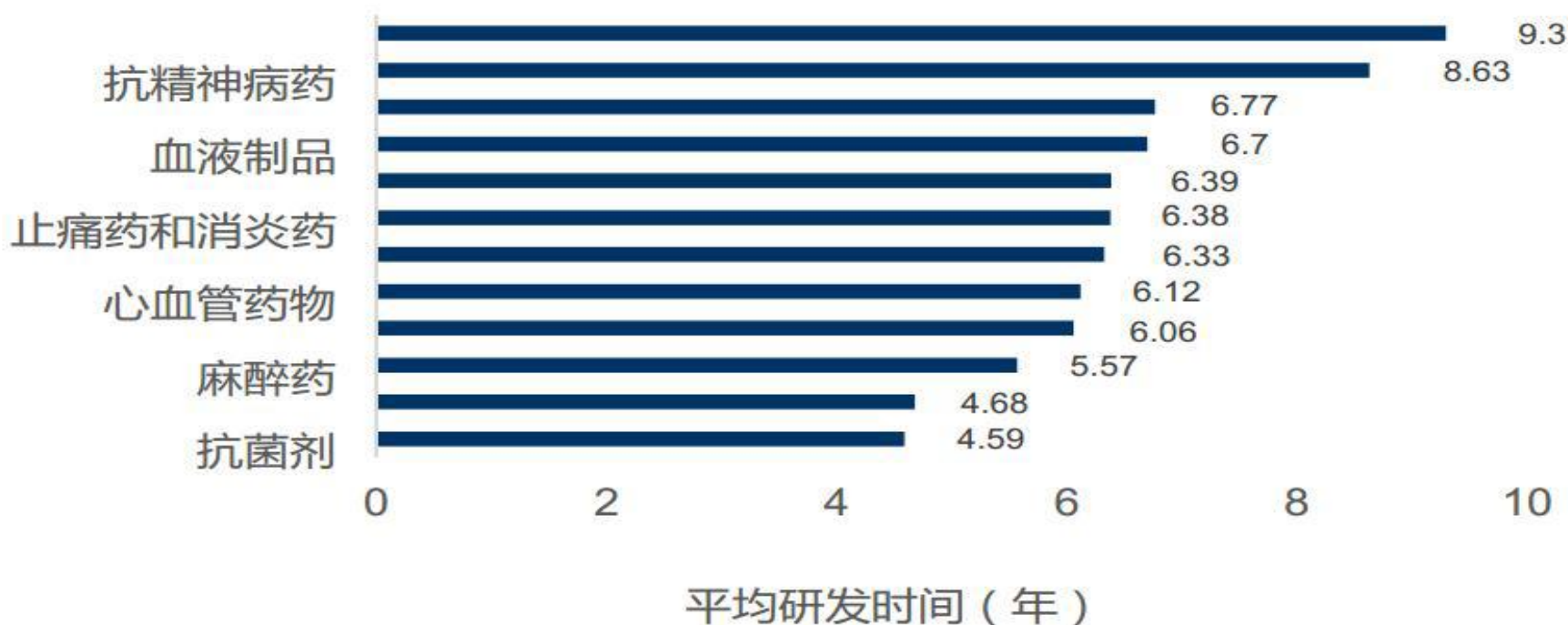
国内 1.1 类新药申报临床及上市获批时间

药品名称	企业名称	申报临床	临床获批	上市获批	研发周期
替比夫定	北京诺华制药	2004/10/25	2005/9/6	2007/2/28	2.5 年
艾普拉唑	丽珠集团	2003/8/20	2004/2/2	2007/12/20	4.5 年
安妥沙星	安徽环球药业	2003/9/28	2004/1/14	2009/4/27	5.5 年
艾瑞昔布	恒瑞医药	2003/3/11	2003/9/15	2011/6/3	8 年
埃克替尼	贝达药业	2005/12/2	2006/6/21	2011/6/9	5.5 年
艾拉莫德	先声药业	2004/1/18	2004/4/2	2011/8/23	7.5 年
赛洛多辛	第一三共制药(北京)	2003/8/20	2004/1/13	2011/8/30	8 年
吡非尼酮	睿星基因	2004/11/24	2005/5/20	2011/9/22	7 年
双环铂	兴大科学	2002/5/30	2003/3/7	2012/5/28	10 年
艾力沙坦酯	艾力斯医药	2007/6/13	2007/12/26	2012/7/17	5 年
注射用海姆泊芬	张江生物医药	2005/1/4	2005/4/19	2013/1/10	8 年
帕拉米韦三水合物	南新制药	2007/10/15	2008/7/8	2013/4/7	5.5 年
吗啉硝唑	豪森药业	2005/4/1	2005/8/19	2014/3/4	9 年
阿帕替尼	恒瑞医药	2006/4/28	2007/4/13	2014/10/31	8.5 年
西达本胺	微芯生物	2006/2/13	2006/12/12	2015/1/7	9 年
托伐普坦	浙江大冢	2006/2/7	2006/9/11	2015/12/15	10 年
奈诺沙星	浙江医药	2006/11/23	2007/12/20	2016/6/8	9.5 年

1.1 类新药从申报临床到获批上市的时间周期，平均耗时 7.2 年，中位数为 8 年

中美新药临床试验研发时间

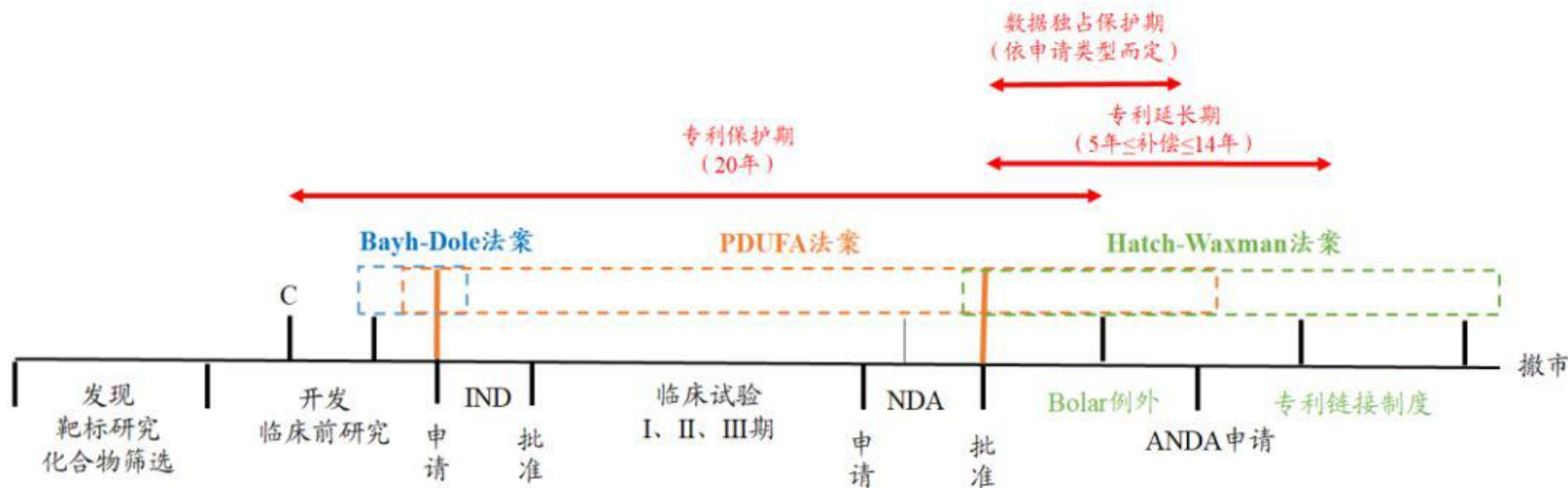
美国药物平均临床试验时间（单位：年）



根据 DiMasi 团队的研究成果，临床时间中位数在 7.1 年左右，其中抗肿瘤药物平均临床实验时间约为 6.4 年。中国药物平均临床研究时间生物药为 5.37 年，化学药为 4.12 年。

美国新药专利补偿

三大法案贯穿整个药品生命周期，激励创新



《Hatch-Waxman 法案》规定，专利期补偿制度可用于包括药品专利、用途专利和制备方法在内的人用药品专利，专利补偿期的计算方法为临床研究耗时的一半加 FDA 的审批时间，且需满足 2 个条件：**最长不超过 5 年**；延长期与上市后剩余专利期**总计不超过 14 年**。

序号	药物名称 (EN)	药物名称 (CN)	公司	FDA 批准日期	专利到期日	专利延长 期/天	剩余专利 期/年
1	Imatinib	甲磺酸伊马替尼	Novartis	2001/5/10	2015/1/4	586	14
2	Bosentan	波生坦	Actelion	2001/11/20	2015/11/20	1259	14
	Oimesartan						
3	Medoxomil	奥美沙坦酯	Sankyo	2002/4/25	2016/10/25	938	15
4	Aripiprazole	阿立哌唑	Otsuka	2002/11/15	2014/10/20	1826	12
5	Gefitinib	吉非替尼片	AstraZeneca	2003/5/5	2017/5/5	374	14
6	Bortezomib	硼替佐米	Millennium	2003/5/13	2017/5/3	918	14
	Eriotinib						
7	Hydrochloride	盐酸厄洛替尼	Roche	2004/11/18	2018/11/8	1251	14
8	Pregabalin	普瑞巴林	Pfizer	2004/12/30	2018/12/30	300	14
9	Sorafenib Tosylate	甲苯磺酸索拉非尼	Bayer	2005/12/20	2020/1/12	0	14
10	Sunitinib malate	苹果酸舒尼替尼	Pfizer	2006/1/26	2021/2/15	0	15
11	Dasatinib	达沙替尼	BMS	2006/6/28	2020/6/28	76	14
12	Lapatinib	拉帕替尼	GSK	2007/3/13	2020/9/29	630	14
13	Nilotinib	尼罗替尼	Novartis	2007/10/29	2023/7/4	0	16
			WATSON				
14	Silodosin	西洛多辛	LABS	2008/10/8	2018/12/1	5years	10
15	Saxagliptin	沙格列汀	BMS	2009/7/31	2023/7/31	878	14
16	Cabazitaxel	卡巴它赛	Sanofi	2010/6/17	2021/3/26	5years	11
17	Telaprevir	特拉匹韦	Vertex	2011/5/23	2025/2/25	1274	14
18	Ticagrelor	替卡格雷	AstraZeneca	2011/7/20	2019/12/2	0	8
19	Avanafil	阿伐那非	Vivus	2012/4/27	2020/9/13	0	8
20	Carfilzomib	卡非佐米	Onyx	2012/7/20	2026/6/7	303	14
21	Alogliptin	阿格列汀	Takeda	2013/1/25	2028/6/27	1200	15

美股新药上市后专利剩余期限平均为 13.2 年

中美临床试验对比

中美临床试验对比

试验分期	试验人数	试验例数	试验时间	试验成本
I期	健康志愿者 (肿瘤患者)	中国：20-30；欧盟20-50； 美国20-80	中国1年；美国19.8月	美国300万美元；
II期	患者	中国：100例；欧盟100-300； 美国100-300	中国1-2年；美国30.3月	美国860万美元
III期	患者	中国：300例；欧盟500- 5000；美国；300-3000	中国2年；美国30.7月	美国2130万美元
				美国新药发现到上市2.64亿美元， 中国I期批件小分子1千万-3千万； 大分子3千万-5千万；新药上市2-3 亿元。

恒瑞PD-1:1.6亿元；吡咯替尼5.2亿元；复星利妥昔生物类似物3.3亿元

免责声明

1. 本报告仅供智银资本（以下简称“本公司”）的客户使用，本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户；
2. 本报告是基于本公司认为可靠的已公开信息，但本公司不保证该等信息的准确性或完整性。本报告所载的资料、工具、意见及推测只提供给客户作参考之用，并非作为或被视为出售或购买证券或其他投资标的的邀请或向人作出邀请；
3. 客户应当认识到有关本报告的相关推荐等只是研究观点的简要沟通，需以本公司<http://www.sz-zhiyin.com>/网站刊载的完整报告为准；
4. 本报告所载的资料、意见及推测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，本报告所指的证券或投资标的的价格、价值及投资收入可能会波动。在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告；
5. 客户应当考虑到本公司可能存在可能影响本报告客观性的利益冲突，不应视本报告为作出投资决策的惟一因素。本报告中所指的投资及服务可能不适合个别客户，不构成客户私人咨询建议。本公司未确保本报告充分考虑到个别客户特殊的投资目标、财务状况或需要。本公司建议客户应考虑本报告的任何意见或建议是否符合其特定状况，以及（若有必要）咨询独立投资顾问；
6. 在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议。在任何情况下，本公司不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任；
7. 若本报告的接收人非本公司的客户，应在基于本报告作出任何投资决定或就本报告要求任何解释前咨询独立投资顾问；
8. 本报告的版权归本公司所有。本公司对本报告保留一切权利。除非另有书面显示，否则本报告中的所有材料的版权均属本公司。未经本公司事先书面授权，本报告的任何部分均不得以任何方式制作任何形式的拷贝、复印件或复制品，或再次分发给任何其他人，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。所有本报告中使用的商标、服务标记及标记均为本公司的商标、服务标记及标记。

Thank You



公司官网



微信公众号



智银资本
ZhiYin Capital

<http://www.sz-zhiyin.com>