중국의 최근 항암제 신속 승인 현황

한국바이오협회 산업정책부문

◇ 본 내용은 주로 2021년 5월 Nature Reviews drug discovery에 실린 논문 “Characteristics of expedited programmes for cancer drug approval in China” 중 일부를 요약한 것임.

◇ 중국 규제당국(NMPA)의 신속허가로 2020년 중국에서 허가된 49개 신약 중 31개가 2020년 말까지 시장에 출시되었음(IQVIA, 2021). 또한, 중국에서 2018년 허가된 48개 신약 중 35개(73%)가 중국의 신속허가 프로그램에 따라 빠르게 승인된 것임(IQVIA, 2019).

◇ 중국은 2015년 우선심사, 2017년 조건부허가, 2018년 긴급 수입필요 해외의약품, 2020년 혁신치료제 등의 일련의 신속 허가제도*를 도입해 신약 접근성을 확대하고 있음.

* 동 제도를 통해 국내외 혁신적인 신약이 신속히 임상시험과 승인심사를 받을 수 있도록 지원

◇ 한편, 중국에서는 1분마다 5명이 암으로 사망하고 있으며, 특히 전 세계 위암, 간암, 식도암 환자의 50%가 중국에서 발생하는 등 중국 정부는 암(Cancer)을 5대 최우선 질병분야로 선정해 이를 해결하기 위한 정책을 펼치고 있음(McKinsey, 2020)

◇ 2016년에서 2020년 사이 중국에서 허가된 항암제의 대부분이 신속허가 대상으로 지정되어 수입 및 제조 품목 허가를 받아 출시됨. 각 품목마다 IND 제출부터 NDA/BLA 승인까지의 기간, 또는 NDA/BLA 심사기간에 있어서는 다양한 차이*를 나타냄.

* 이는, 해당 품목이 어떤 적응증인지, 임상환자 규모 및 임상데이터의 양, 기업의 전략 등에 따라 임상 개발 기간 및 승인심사 기간에 영향을 줄 수 있기 때문임.

◇ 임상개발 기간과 승인심사 기간에 있어 특히 오래 걸리거나 빨리 처리된 사례를 보면,

〈해외 수입 의약품〉

○ (**IND신청~신약승인**) 화이자社의 유방암치료제 Nerlynx는 13년 8개월이 걸림.
- 반면, 아스트라제네카社의 폐암치료제인 Tagrisso는 2년 10개월이 걸림.

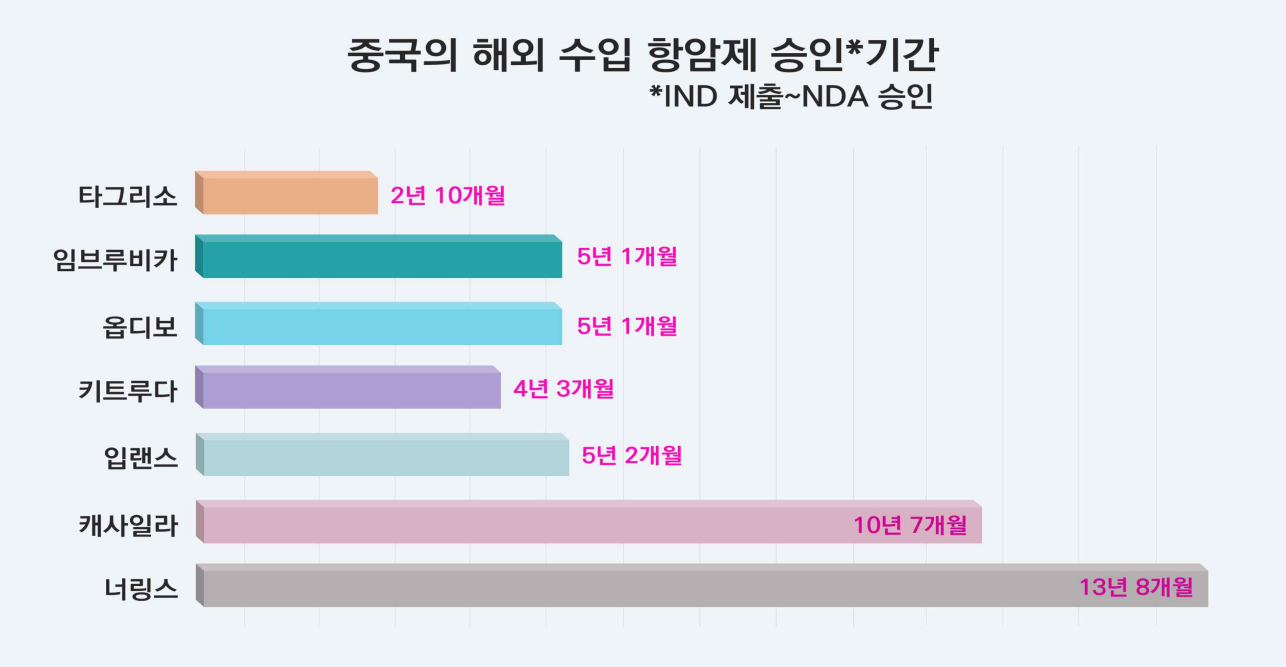
○ (**신약 신청~승인**) Ferring社의 전립선암치료제 Firmagon은 2년 8개월이 걸림.
- 반면, MSD社의 면역항암제인 Keytruda는 5개월만에 승인됨.

〈국내 제조 의약품〉

○ (**IND신청~신약승인**) 중국 Guojian社가 개발한 중국최초 유방암 항체치료제인 CIPTERBIN은 17년이 걸림.
- 반면, 중국 Innovent社의 항 PD-1 면역관문억제제인 Tyvyt는 3년이 걸림.

○ (**신약 신청~승인**) 중국 BeiGene社의 백혈병치료제인 Brukinsa는 1년 10개월이 걸림.
- 반면, 중국 Innovent社가 개발한 항 PD-1 면역관문억제제인 Tyvyt는 8개월만에 승인됨.

○ (**면역관문억제제**) 2020년 말까지 중국에서 허가된 항 PD-1 면역관문억제제는 4개로 모두 우선심사 및 조건부허가를 받아 시장에 출시됨. IND 신청부터 NDA(BLA) 허가까지 짧게는 3년 길게는 4년 5개월이 걸렸으며, 신약 심사기간은 짧게는 8개월에서 길게는 1년 3개월이 소요됨.



1. 중국의 의약품 신속허가 제도

○ 중국 의약품 규제기관인 약품감독관리국(NMPA)에서는 우선심사, 조건부 허가, 긴급히 필요한 해외 의약품, 혁신치료제와 같은 신속허가 프로그램(Expedited Programs)을 운영 중으로, 대부분 심각하거나 생명을 위협하는 질병에 대한 신약이나 긴급히 도입이 필요한 의약품을 대상으로 하고 있음.

○ 우선심사(Priority Review)는 2015년 11월부터 시행되고 있으며 혁신의약품 및 제네릭의약품의 허가심사 지연을 해결하는 것에서 벗어나 임상적 혜택이 있는 혁신치료제 허가를 촉진하고 있음. 아래 표의 내용은 개정 의약품 등록 규정(2020년 7월 시행)에 근거하여 시행되고 있는 내용으로 이전에는 IND* 신청과 NDA/BLA** 신청 사이에 가능하였으나 지금은 NDA/BLA 신청시에만 가능함. 우선심사로 지정되면 작업일 130일 이내에서 심사가 완료될 수 있도록 하고 있음.

* IND(임상시험계획승인신청), **NDA/BLA(신약/바이오신약 승인신청)

○ 조건부 허가(Conditional Approval)는 2017년 12월부터 시행되고 있으며, IND 심사기간에 규제기관(NMPA) 산하 의약품평가센터(CDE)와 조건부 허가 가능성에 대해 상담하고, NDA 심사기간에 조건부 허가 여부가 결정됨. 심사기간은 우선심사에 준해 적용됨.

○ 긴급히 필요한 해외 의약품(Urgently Needed Overseas Drugs)은 2018년 10월부터 시행되고 있으며, 규제기관(NMPA)이 적용 대상 의약품 목록을 공지하며, NDA/BLA 심사기간은 3~6개월로 정하고 있음.

○ 혁신치료제(Breakthrough Therapy)는 2020년 7월부터 시행되고 있으며, IND 신청과 동시에 혁신치료제 지정을 신청할 수 있음. 심사기간은 우선심사에 준해 적용됨.

○ 2007년 10월부터 시행되던 특별심사(Special Review)는 2020년 6월 종료됨. 특별심사는 IND 심사기간을 90일에서 80일로, NDA 심사기간을 150일에서 120일로 줄여주기는 했으나 실제적으로는 심사기간이 연장되어 실제 심사기간 단축은 미미했던 것으로 평가됨.

〈표〉 **중국의 의약품 신속 허가 프로그램**

구분	특별심사 (SR)	우선심사 (PR)	조건부허가 (CA)	긴급필요 해외의약품 (UNOD)	혁신치료제 (BT)
시행기간	2007.10 ~2020.06	2015.11 ~현재	2017.12 ~현재	2018.10 ~현재	2020.07 ~현재
신청시기	IND 신청 ~NDA/BLA 신청	NDA/BLA 신청시	IND 기간에 CDE와 상담, NDA/BLA 기간에 결정	NDA/BLA 신청시 (대상의약품은 NMPA가 공지)	IND 신청시 또는 IND 이후
의약품 구분	해외 미출시된 신약	신약	신약	해외승인의약품	신약
지정요건	· 효과적인 치료제가 없는 경우(에이즈, 암, 희귀질환 등) · 양호한 비임상 및 임상 데이터	· 상당한 임상효과 · 긴급히 필요한 질환(주요 감염병, 희귀질환 등) · 소아용 신약/개량신약	· 심각한 또는 생명을 위협하는 질환 · 긴급히 필요한 의약품 · 임상적 효용성을 줄 것으로 예상되는 초기 임상 증거나 임상대리지표	· 심각한 또는 생명을 위협하는 질환 · 현재의 표준치료법보다 월등한 효능 · 인종별 차이가 없다는 해외자료	· 심각한 또는 생명을 위협하는 질환 · 기존 치료제에 비해 상당한 개선이 제시되는 예비임상증거
NDA심사기간 단축	없음	근무일 130일 이내 ('20년 7월부터)	우선심사(PR)와 같음	3~6개월	우선심사(PR)와 같고, 롤링서류제출*
기타 혜택	심화지도	없음	임상대리지표나 중간결과로 NDA 승인 가능 (사판 후 연구 조건)	중국인 대상 임상자료 없이도 신청 가능	심화지도

*롤링 서류제출(Rolling Submission)은 우선심사 대상으로 지정된 이후 승인심사서류를 일괄 제출하는 대신 각 섹터가 완성되는 대로 그때그때 제출하는 제도

2. 중국의 항암제 허가 현황

▷ 중국 규제기관(NMPA)에서 2016년~2020년 사이 수입허가 또는 제조허가된 항암제 목록임.

▷ 허가된 항암제에 적용된 각각의 신속허가 프로그램 지정 여부를 표시하였으며, 특정 항암제가 여러가지 적응증으로 허가 받았을 경우에는 최초 적응증의 NDA/BLA 승인년월이 적용됨.

(1) 해외에서 수입한 항암제

○ **IND 제출에서 NDA/BLA 승인까지 가장 오래 걸린 항암제 : 13년 8개월**

- 화이자社의 유방암치료제인 Nerlynx(성분명 Neratinib)으로 2006년 8월에 IND를 신청해 2020년 4월에 NDA 승인을 받아 13년 8개월이 걸림.

* NDA 신청부터 승인까지는 1년 7개월이 걸림. * 특별심사 대상으로 지정된 의약품임

○ **IND 제출에서 NDA/BLA 승인까지 가장 빠른 항암제 : 2년 10개월**

- 아스트라제네카社의 폐암치료제인 Tagrisso(성분명 Osimerrtinibphosphate)로 2014년 5월에 IND를 신청해 2017년 3월 NDA 승인을 받아 2년 10개월이 걸림.

* NDA 신청부터 승인까지는 7개월이 걸림. * 우선심사와 특별심사 대상으로 지정된 의약품임

○ **NDA/BLA 제출에서 승인까지 가장 오래 걸린 항암제 : 2년 8개월**

- Ferring社의 전립선암치료제인 Firmagon(성분명 Degarelixacetate)으로 2016년 1월 NDA를 신청해 2018년 9월에 승인을 받아 2년 8개월이 걸림.

* IND 제출부터 NDA 승인까지는 7년 7개월이 걸림. * 신속 허가 대상으로 지정되지 않은 의약품임

○ **NDA/BLA 제출에서 승인까지 가장 빠른 항암제 : 5개월**

- MSD社의 면역항암제인 Keytruda(성분명 Pembrolizumab)로 2018년 2월 NDA(BLA)를 신청해 같은해 7월에 승인을 받아 5개월만에 승인됨.

* IND 제출부터 BLA 승인까지는 4년 3개월이 걸림. * 긴급히 필요한 해외 의약품 대상으로 지정된 의약품임

(2) 중국에서 제조한 항암제

○ **IND 제출에서 NDA/BLA 승인까지 가장 오래 걸린 항암제 : 17년**

- 중국 3SBio社의 자회사인 Sunshine Guojian社가 개발한 중국 최초 유방암 항체치료제인 CIPTERBIN(성분명 Inetetamab)으로 2003년 6월에 IND를 신청해 2020년 6월에 NDA(BLA) 승인을 받아 17년이 걸림.

* BLA 신청부터 승인까지는 1년 9개월이 걸림. * 우선심사 대상으로 지정된 의약품임

○ **IND 제출에서 NDA/BLA 승인까지 가장 빠른 항암제 : 3년**

- 중국 Innovent社가 미국의 Eli Lilly社와 공동으로 개발한 항 PD-1 면역관문억제제인 Tyvyt(성분명 Sintilimab)로 2015년 12월에 IND를 신청해 2018년 12월 NDA(BLA) 승인을 받아 3년이 걸림.

* BLA 신청부터 승인까지는 8개월이 걸림. * 우선심사, 조건부허가, 특별심사 대상으로 지정된 의약품임

○ **NDA/BLA 제출에서 승인까지 가장 오래 걸린 항암제 : 1년 10개월**

- 중국 BeiGene社의 백혈병치료제인 Brukinsa(성분명 Zanubrutinib)로 2018년 8월 NDA)를 신청해 2020년 6월에 승인을 받아 1년 10개월이 걸림.

* IND 제출부터 NDA 승인까지는 5년 6개월이 걸림. * 우선심사, 조건부허가, 특별심사 대상으로 지정된 의약품임

○ **NDA/BLA 제출에서 승인까지 가장 빠른 항암제 : 8개월**

- 중국 Innovent社가 개발한 항 PD-1 면역관문억제제인 Tyvyt(성분명 Sintilimab)로 2018년 8월 NDA(BLA)를 신청해 12월에 승인을 받아 8개월만에 승인됨.

* IND 제출부터 BLA 승인까지는 3년이 걸림. * 우선심사, 조건부허가, 특별심사 대상으로 지정된 의약품임

〈참고 : 중국에서 제조된 항PD-1 면역관문억제제의 임상개발 및 심사기간〉

○ 2020년 말까지 중국에서 품목 허가된 항PD-1 면역관문억제제는 4개로 모두 우선심사 및 조건부 허가를 받아 시장에 출시됨.

❶ 2018년 12월 17일 중국 NMPA는 중국기업인 Junshi Biosciences社가 개발한 항PD-1 면역관문억제제(Toripalimab)를 사상 처음 허가
→ 동 제품은 미국 FDA에서 2020년 5월 희귀의약품으로 지정받았으며, 중국산으로는 처음으로 2020년 9월 혁신치료제로 지정(Breakthrough Therapy designation)받아 신속한 임상과 심사를 거치고 있음.
→ Junshi Biosciences社는 미국 Coherus BioSciences社에 선급금 1.5억불, 마일스톤 3.8억불, 순매출의 20% 로열티를 조건으로 상업화 권리이전계약을 체결함('21.2.1)

❷ 첫 번째 허가 이후 10일 뒤인 2018년 12월 27일 중국 Innovent Biologics社가 미국 일라이 릴리社와 공동으로 개발한 항PD-1 면역관문억제제(Sintilimab)가 두 번째로 허가

❸ 2019년 5월 31일, 중국 Jiangsu Hengrui社가 개발한 항PD-1 면역관문억제제(Camrelizumab) 세 번째로 허가

❹ 2019년 12월 30일, 중국 BeiGene社가 개발한 항PD-1 면역관문억제제(tislelizumab)가 네 번째로 허가. 이는 자체 생산이 아니라 외자사인 Boehringer Ingelheim社를 통해 생산하는 첫 번째 사례임.

○ 항PD-1 면연관문억제제는 IND 신청에서부터 NDA(BLA) 허가까지는 짧게는 3년 길게는 4년 5개월이 걸렸으며, NDA(BLA) 심사 기간은 짧게는 8개월에서 길게는 1년 3개월이 소요됨.

허가 순서	제품명	개발사	IND 제출년월 (A)	NDA/BLA 제출년월 (B)	NDA/BLA 승인 (C)	NDA/BLA 심사 기간 (C-B)	IND신청 ~승인 기간 (C-A)
1	Tuoyi	Junshi	2014.12	2018.03	2018.12	9개월	4년
2	Tyvyt	Innovent	2015.12	2018.04	2018.12	8개월	3년
3	Airuika	Hengrui	2014.12	2018.04	2019.05	1년 1개월	4년 5개월
4	Beize'an	BeiGene	2015.10	2018.09	2019.12	1년 3개월	4년 2개월

〈표〉 중국에서의 승인된 항암신약 현황(2016년~2020년)

제품명	성분명	개발기업	구분	EP 프로그램[1]	IND 제출년월 (A)	NDA/BLA 제출년월 (B)	NDA/BLA 승인 (C)	NDA/BLA 심사기간[2] (C-B)	IND신청~승인기간[2] (C-A)
GIOTRIF	Afatinibdimaleate	Boehringer Ingelheim	수입	PR, SR	2008.01	2016.02	2017.02	12개월	9년 1개월
VOTRIENT	Pazopanibhydrochloride	Novartis	수입	-	2005.11	2015.04	2017.02	1년 10개월	11년 3개월
ZELBORAF	Vemurafenib	Roche	수입	PR	2012.05	2016.04	2017.03	11개월	4년 10개월
JAKAVI	Ruxolitinibphosphate	Novartis	수입	PR, SR	2011.06	2015.12	2017.03	1년 3개월	5년 9개월
TAGRISSO	Osimertinibmesylate	Astrazeneca	수입	PR, SR	2014.05	2016.08	2017.03	7개월	2년 10개월
STIVARGA	Regorafenib	Bayer	수입	PR, SR	2009.12	2015.11	2017.03	1년 4개월	7년 3개월
VIDAZA	Azacitidine	Celgene	수입	PR	2009.12	2014.12	2017.04	2년 4개월	7년 4개월
IMBRUVICA	Ibrutinib	Johnson& Johnson	수입	PR, SR	2012.07	2016.11	2017.08	9개월	5년 1개월
NINLARO	Ixazomibcitrate	Takeda	수입	PR, SR	2012.12	2016.07	2018.04	1년 9개월	5년 4개월
FOCUSV	Anlotinibhydrochloride	ChiaTai -Tianqing	제조	PR, SR	2010.04	2017.01	2018.05	1년 4개월	8년 1개월
ZYKADIA	Ceritinib	Novartis	수입	PR, SR	2013.01	2017.03	2018.05	1년 2개월	5년 4개월
OPDIVO	Nivolumab	BMS	수입	UNOD*	2013.05	2017.10	2018.06	8개월	5년 1개월
KEYTRUDA	Pembrolizumab	MSD	수입	UNOD*	2014.04	2018.02	2018.07	5개월	4년 3개월
IBRANCE	Palbociclib	Pfizer	수입	PR, SR	2013.05	2017.08	2018.07	11개월	5년 2개월
IRENE	Pyrotinibmaleate	Hengrui	제조	PR, CA, SR	2011.05	2017.07	2018.08	1년 1개월	7년 3개월
ALECENSA	Alectinibhydrochloride	Roche	수입	PR, SR	2014.05	2018.01	2018.08	7개월	4년 3개월
LYNPARZA	Olaparib	AstraZeneca	수입	PR, SR	2013.08	2017.11	2018.08	9개월	5년
LENVIMA	Lenvatinibmesylate	Eisai	수입	PR, SR	2013.01	2017.11	2018.09	10개월	5년 8개월
ELUNATE	Fruquintinib	Hutchison	제조	PR	2009.08	2017.06	2018.09	1년 3개월	9년 1개월
FIRMAGON	Degarelixacetate	Ferring	수입	-	2011.02	2016.01	2018.09	2년 8개월	7년 7개월
TUOYI	Toripalimab	Junshi	제조	PR, CA	2014.12	2018.03	2018.12	9개월	4년
TREANDA	Bendamustinehydrochloride	Cephalon	수입	PR	2009.06	2017.03	2018.12	1년 9개월	9년 6개월
PERJETA	Pertuzumab	Roche /Genentech	수입	-	2008.03	2017.12	2018.12	12개월	10년 9개월
TYVYT	Sintilimab	Innovent	제조	PR, CA, SR	2015.12	2018.04	2018.12	8개월	3년
VIZIMPRO	Dacomitinib	Pfizer	수입	PR, SR	2011.06	2018.05	2019.05	12개월	7년 11개월
XGEVA	Denosumab	Amgen	수입	UNOD	2010.05	2018.10	2019.05	7개월	9년
AIRUIKA	Camrelizumab	Hengrui	제조	PR, CA, SR	2014.12	2018.04	2019.05	1년 1개월	4년 5개월
DARZALEX	Daratumumab	Johnson& Johnson	수입	PR, SR	2013.08	2018.10	2019.07	9개월	5년 11개월
HALAVEN	Eribulinmesylate	Eisai	수입	-	2011.03	2017.12	2019.07	1년 7개월	8년 4개월
LONSURF	Tipiracil hydrochloride+Trifluridine	Servier	수입	SR	2012.11	2017.06	2019.08	2년 2개월	6년 9개월
ERLEADA	Apalutamide	Johnson& Johnson	수입	UNOD	2015.01	2019.03	2019.09	6개월	4년 8개월

XTANDI	Enzalutamide	Astellas	수입	PR, SR	2011.08	2018.04	2019.11	1년 7개월	8년 3개월
HANSOH XINFU	Flumatinibmesylate	Hansoh	제조	PR, SR	2006.06	2018.07	2019.11	1년 4개월	13년 5개월
IMFINZI	Durvalumab	AstraZeneca	수입	-	2015.01	2018.12	2019.12	12개월	4년 11개월
TAFINLAR	Dabrafenibmesylate	GSK	수입	PR, SR	2014.01	2019.01	2019.12	11개월	5년 11개월
MEKINIST	Trametinib	Novartis	수입	PR, SR	2014.01	2019.01	2019.12	11개월	5년 11개월
ZEJULA	Niraparibtosylate	ZaiLab	수입	PR, SR	2016.12	2018.12	2019.12	12개월	3년
BAIZE'AN	Tislelizumab	BeiGene	제조	CA, PR, SR	2015.10	2018.09	2019.12	1년 3개월	4년 2개월
KADCYLA	Ado-trastuzumabemtansine	Roche	수입	PR	2009.06	2019.03	2020.01	10개월	10년 7개월
TECENTRIQ	Atezolizumab	Roche /Genentech	수입	-	2013.11	2019.02	2020.02	12개월	6년 3개월
AMEILE	Almonertinib mesylate	Hansoh	제조	CA, PR, SR	2016.06	2019.04	2020.03	11개월	3년 9개월
NERLYNX	Neratinibmaleate	Pfizer	수입	SR	2006.08	2018.09	2020.04	1년 7개월	13년 8개월
ADCETRIS	Brentuximabvedotin	Takeda	수입	PR	2013.05	2019.04	2020.05	1년 1개월	7년
BRUKINSA	Zanubrutinib	BeiGene	제조	CA, PR, SR	2014.12	2018.08	2020.06	1년 10개월	5년 6개월
CIPTERBIN	Inetetamab	Guojian	제조	PR	2003.06	2018.09	2020.06	1년 9개월	17년
FOLOTYN	Pralatrexate	Mundipharma	수입	PR	2012.06	2018.12	2020.08	1년 8개월	8년 2개월
AIRUIYI	Fluzoparib	Hengrui	제조	CA, PR, SR	2012.09	2019.10	2020.12	1년 2개월	8년 3개월
XOFIGO	$Radium^{223}$	Bayer	수입	PR	2012.05	2018.11	2020.08	1년 9개월	8년 3개월
BLINCYTO	Blinatumomab	Amgen	수입	PR	2015.08	2019.10	2020.12	1년 2개월	5년 4개월
BEIMEINA	Ensartinibhydrochloride	Betta	제조	CA, PR, SR	2015.10	2019.01	2020.11	1년 10개월	5년 1개월
VENCLEXTA	Venetoclax	Abbvie	수입	PR, SR	2015.11	2020.01	2020.12	11개월	5년 1개월
YINUOKAI	Orelabrutinib	InnoCare	제조	CA, PR, SR	2017.06	2019.11	2020.12	1년 1개월	3년 6개월

주1: EP 프로그램: CA(조건부허가), PR(우선심사), SR(특별심사), UNOD(긴급히 필요한 해외 의약품)

주2: NDA/BLA 심사기간과 IND 제출부터 NDA/BLA 승인까지 걸린 기간은 출처에서 언급된 IND 제출년월, NDA/BLA 제출 및 승인년월을 기준으로 단순 계산한 것으로 실제와 차이가 있을 수 있음.

출처: Guanqiao Li 외 4인, Characteristics of expedited programmes for cancer drug approval in China, Nature Review Drug Discovery, 2021.5.10. 자료 편집

〈참고자료〉

1. Guanqiao Li 외 4인, Characteristics of expedited programmes for cancer drug approval in China, Nature Reviews Drug Discovery, 2021.5.10.
2. Global Oncology trends, IQVIA, 2021.6 & 2019.5
3. Managing China's growing oncology burden, McKinsey & Co., 2020.8.26
4. 중국 바이오산업 최신동향, 한국바이오협회, 2021.1 자료 업데이트