

美国新药审评管理及中国药企双向申报策略

姚大林

北京昭衍新药研究中心股份有限公司, 北京 100176

摘要 介绍了美国进行新药临床试验和新药上市申请流程。中国药企向美国申请新药临床试验和新药上市申请时, 应选择合适的临床适应症品种、提供充分的药学生产质量控制资料、准备严格规范的临床前安全性评价资料, 并注意选择优质的申报代理。

关键词 美国新药审评; 新药双向申报; 新药研发

在中国, 药品申报审评积压问题由来已久, 使药物研发企业头痛不已, 成为中国新药研发和上市、满足广大民众医药需求和发展中国医药经济的瓶颈。

2015年7月31日, 国家食品药品监督管理总局发布了《征求加快解决药品注册申请积压问题的若干政策意见》(2015年第140号), 其中第七条提到“……申请人在欧盟、美国药品审批机构同步申请注册的药品, 实行单独排队, 加快审评审批……”。2016年2月26日, 国家食品药品监督管理总局发布《关于解决药品注册申请积压实行优先审评审批的意见》(食药监药化管2016第19号)^[1], 鼓励中国药企走向国门。因此, 中国确有实力和能力的药企, 通过“中美双报”或称国内外“同步申报”的途径, 即首先在美国取得临床试验资格, 又在向国家食品药品监督管理总局的临床申请即可快速获得批准, 这显然是一条促进和加快中国新药研发和上市快速法规通道。为使中国药企对美国食品药品监督管理局(FDA, 以下简称美国药管局)新药审评审批的法规要求和管理流程加以了解, 从而有可能付诸大胆走出去的行动, 本文介绍在美国新药审评的法规要求和流程, 分析中国药企向美国申报新药临床试验、开展后期新药上市申请的策略。

1 美国新药评审组织机构

美国食品药品监督管理局负责新药评审的核心业务部门是新药办公室(Office of New Drugs), 下辖若干个新药审评办公室(Office of Drug Evaluation), 每个新药审评办公室又由若干按照不同临床适应症药物而分类的药审部门(Division)组成。一般来说, 每个药审部门都由下列几个专业和学科的审评科学家组成: 临床审评员、药理毒理审评员、化学审评

员、临床药理审评员及生物统计, 还有在药审部门内部各专业之间及美国药管局与申报人之间承担协调功能的项目经理。不同专业学科的审评员各司其职又互相协同, 形成所谓团队作业。

2 美国食品药品监督管理局新药审批流程

从政府监管程序来讲, 一个新药在美国获批上市至少要经过2个申报阶段, 即研究用新药申请IND (Investigational New Drug) 和新药申请NDA (New Drug Application)。如果是大分子生物药, 则称为BLA, 即Biologics Licensing Application)。美国食品药品监督管理局的药物分类比较简单, 一是新药, 包括全新分子体(New Molecule Entity)和改良型新药; 二是仿制药(Generic Drugs)。这两大类药物按照各自不同的“食品药品和化妆品法案 FD&C Act”条款规定的法规进行审批。全新药要遵从FD&C 505 (b)(1), 而改良型新药遵从FD&C 505 (b) (2); 仿制药的申报和审批则遵循FD&C 505 (j)。

2.1 研究用新药申请流程

处于研究阶段的新化合物或大分子成为候选药物, 在首次正式用于人体之前, 必须首先向美国药管局提交研究用新药申请^[2]。这个申请的目的: 一是获准进入人体临床试验; 二是这个研究用新药可以跨州运输, 以便分发给所在地的临床试验机构(美国联邦政府禁止未经美国药管局批准的药品跨州调运和分发, 故研究用新药申请也是请求针对这项法律条款的豁免权)。同时, 在后续阶段的临床试验中, 药企要通过研究用新药申请把所获得的各种科学资料提交给美国药管局, 以使之了解和评估该研究新药在受试者人群的安全性和

收稿日期: 2016-05-17; 修回日期: 2016-06-01

作者简介: 姚大林, 博士, 研究方向为药理毒理学和GLP法规, 电子信箱: dylan.yao@joimn-lab.com

引用格式: 姚大林. 美国新药审评管理及中国药企双向申报策略[J]. 科技导报, 2016, 34(11): 76-79; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2016.11.012

有效性,并管控该研究用新药申请的研究进程(如新的制剂、新产生的非临床资料是否支持正在或即将进行的临床试验)。这些活动都是通过所建档的研究用新药申请之下的药品申报人和美国药管局之间不间断的互动和沟通来达成的,并遵循美国药管局所制定的一系列法规和法令^[3,4]。

从筛选到准备申报临床试验的准备工作:对企业来说,从药物发现和筛选开始,需要开展一系列的合成工艺、制剂工艺、质量研究等前期工作,接下来必需开展一系列非临床研究,即使用体外或体内(实验动物)研究系统进行药理、药效和毒理学研究,以获得药物的吸收、组织分布、代谢、清除特点(ADME),药代动力学(Pharmacokinetics)及药效动力学(Pharmacodynamics)特征,药效学实验结果及安全性方面充分的数据资料,之后方可申请应用于人体的临床试验。在这些科学资料中,尽管前述所有内容都是必要的,但重中之重是药学研究 CMC(Chemistry, Manufacturing and Control)部分;另一个是临床前安全性评价(Preclinical Safety Assessment),通过体内、体外研究系统,尤其是活体动物的体内给药,检测对实验动物生理系统功能和器官组织形态的影响,以发现药物潜在的毒性表现、毒靶器官以及毒性反应与药物体内暴露量之间的关系,依据动物体内发现的毒性作用,在临床上对受试者的安全和健康加以监控。尤为重要的是通过动物的毒理实验结果确立临床试验的安全起始剂量。同时,应准备好 1 期临床试验的方案。这一过程所需时间不等,完全取决于候选药物前期研发结果是否成功,药学工作、临床前药理、药代(包括 ADME)、毒理工作做得是否充分和进展是否顺利,尤其是临床前评价各类试验结果是否支持首次用于人体的安全性。需要强调的是,若干关键性的临床前安全性评价研究(Pivotal Studies),主要是各类毒理学研究项目,必须按照美国药管局的非临床安全性研究管理规范 GLP(Good Laboratory Practice Regulations)法规(文件代号 21 CFR Part 58)^[5]要求来完成。

1) 研究用新药申请申报预备会(Pre-IND Meeting)^[2]。

首先,企业需要设有在美申报代理机构或雇佣合适的美国申报代理人,负责与美国药管局的联络沟通。申报代理人(或机构)的职能极其重要,他不仅要负责组织与美国药管局的申报预备会递交正式的申请资料、协调启动药物首次用于人体的 1 期临床试验,还要负责后续临床及非临床研究的推进、药学相关事宜的进展乃至最后的新药申请申报。

药企应在计划召开研究用新药申报预备会前 60 日左右,向美国药管局提出申报预备会会议申请。美国药管局在收到会议申请后,一般会在 14 日左右做出会议安排。目前,美国药管局越来越倾向于通过电话会议(tele-conference)的形式来进行申报预备会会议,以代替以前耗时耗资的面对面会议(face-to-face meeting)。企业应先向美国药管局递交一份简报文件(一般在会议前 4 周左右递交),即 Pre-IND Package。在这份简报文件中,应预先告知美国药管局药物的基本信息、研究现状、初步设想的研究计划等,通常包括药

研究、临床前药理毒理学、临床试验方案大纲和目前已有的人体临床经验的综述资料,而最为重要的内容是企业准备在申报预备会会议上与美国药管局讨论和咨询的问题。

通常企业只有一次与美国药管局召开申报预备会的机会,故其重要性不言而喻。如何基于候选药物的研发现状和企业的开发计划,向美国药管局有的放矢地提出咨询,以便获得美国药管局较明确而肯定的答复?如何和美国药管局开展确有实效的讨论,以获得美国药管局药审团队有价值的指导意见和建议,并最大限度地争取企业自身的利益(例如,已有参考文献支持而可做可不做的某些临床前研究工作能否豁免)?在这种情况下,一个专业的有丰富经验的申报注册团队/顾问团队显得十分重要,尤其对于缺乏在美国药管局注册经验的企业来说,这将是保证申报成功的极为关键的一步。在申报预备会结束后若干个工作日,美国药管局会提供正式的会议纪要,记录美国药管局和申报人对于相关问题的意见和讨论结果。申报人也可以在会后提供自己的会议记录给美国药管局,表达自己对讨论情况的理解,避免双方在重要议题的理解上出现误解或偏差。

2) 研究用新药申请申报启动(IND Opening)^[2]。

根据申报预备会中与美国药管局的讨论结果,并充分听取美国药管局药审团队的意见与建议之后,申报人在完成相关的药学和支持早期临床试验的临床前安全性研究工作的基础上,要进行申报文件的撰写工作。申报文件主要包括 9 个部分:(1)首页函、FDA 1571 表;(2)目录;(3)引言和总体研究计划;(4)研究者手册;(5)临床研究方案;(6)化学、生产和质量控制信息;(7)药理和毒理信息;(8)已有人体临床经验;(9)额外信息。

在研究用新药申报文件中,需要提交相关研究工作的完整原始研究报告和资料,如作为安全性评价基础各类毒理学研究报告等。由于多数情况下 1 期临床受试者都是健康人群,这部分资料对评估研究新药能否确保临床受试者安全至关重要,故称为 Pivotal Study Data。美国药管局要求这类研究工作必须在严格遵从美国药管局的非临床安全性研究管理规范法规的条件下完成。

美国药管局内部对研究用新药申请审评有严格的时间表,即从收到申请材料(IND Package)起,30 日内必须完成审评。如果 30 日内未得到美国药管局任何通知,意味着申请已获通过,可以开展计划中的临床试验了。当然,多数情况下,在 30 日审评阶段的后期,美国药管局可能会通过申报代理人或代理机构与申报人就某些问题进行讨论。然而,如果研究用新药申请申报材料有缺陷或存在安全性隐患(如在药学方面、安全性方面(毒理学研究资料)或临床方案等方面),美国药管局会在 30 日内通知申办人,这个研究用新药申请的临床研究会被叫停,称为 Clinical Hold。Clinical Hold 一般分为两种:一是 Partial Hold,可能允许有条件地进行临床试验(如降低首次给予人体的起始剂量或变更原来的临床方案);二是 Full Clinical Hold,这就要求申报人在完全达成美国药管局提

出的要求之前,不允许使用该药品进行任何人体试验,直至满足美国药管局的相关要求为止。这些要求包括解决安全性隐患或补做某些实验研究或修改临床方案。

2.2 开展临床试验

美国药管局批准药企提交的研究用新药申请后,即可开展按照申请文件中所拟定的临床试验方案开展人体试验。在整个研究用新药申请过程中,一般需要有3个阶段的临床试验资料来支持新药上市。全部临床试验过程必须严格遵循GCP法规的要求来进行^[6,7]。

1) 1期临床试验:参与的受试者通常为数十人,一般不超过100人,试验目的是确定药物最常发生的副作用(安全性)和药物代谢、排泄方式。受试者一般为健康志愿者。

2) 2期临床试验:参与的受试人群一般不超过300人,重点考察药物的安全性和有效性,包括最佳用药剂量、毒、副作用以及对拟定治疗特定疾病的疗效。受试者一般为患有该种疾病的患者。在2期临床试验结束时,会有一个2期临床结束后会议(End of Phase 2 Meeting),美国药管局和申报人会共同讨论,就该研究新药能否进入3期临床试验、人数规模或各类临床观察指标等达成协议。

3) 3期临床试验:参与受试者为数百人到数千人,重点考察药物的安全性和有效性。这些临床试验通常将试验药物与安慰剂(如一种没有活性的惰性糖片或淀粉片)或一种已经被批准对这种疾病有疗效的药物进行对比,目的是检查更深入的问题,如试验药物对某些患者人群的效果。

2.3 新药申请^[8]

临床试验结束之后,药物申报人可提交一份新药申请,申请批准这款药物在美国上市销售。美国药管局对非常重要的申请(如严重疾患且临床急需药物)会按照药物重要性给予不同类别的特殊或快速审评通道的优先权。一般的新药标准审评时间是10个月。如果美国药管局决定批准某款药物,则要编写该药物的正式说明书(Labeling)^[9],说明书描述这款药物的药理学特性、用来治疗什么样的疾病或病症,以及已知的副作用和有关该产品的警告。作为批准过程的一部分,美国药管局也要对药物生产设施进行检查。

2.4 新药上市后的监测

药物被批准之后,对药品的说明书可能进行变更,内容包括药物副作用的新信息。药物申报人需要提交安全性变更,医生或患者也可以向美国药管局报告有关药物的严重不良事件。引起更严重、超出预期副作用的药物在必要的情况下要从市场撤市。故药物上市后的进一步临床研究也称为第4期临床研究。

3 新药批准的时间框架

一款药物从最初研发、进行各类测试(包括非临床研究和各期临床试验)到被美国药管局批准大约需要8至10年的时间。一些特殊药物如果有潜在效果可能治疗当前没有好

的治疗药物的严重或危及生命的疾病(如某些恶性肿瘤),可以进入上面提到过的“加速”或“快速”通道审评。这些药物可以略过某些测试,例如省略或简化3期临床试验,使其可以在一个较短的时间内获得批准。如果一款药物在第一次尝试新药申请时未获得批准,这款药物的申报人可以在解决批准失败的问题之后重新提交新药申请。

美国药管局对于某些研究结果有争议的新药,有时会召集外部专家组成的顾问委员会(Advisory Committee)开会,以帮助美国药管局对该药物能否批准上市予以审查,会议通常以顾问委员会专家投票表决方式确定该药物的命运。一般来说,美国药管局通常会采纳顾问委员会的建议,但并非总是采纳,委员会的关键作用是提出建议,批准权则在美国药管局手中。此类会议面向公众,允许民众和媒体旁听。

4 中国药企向美国申请新药临床试验、开展新药上市申请的策略

国家食品药品监督管理局新推出的一系列新药审评改革政策中,包括了对已在欧美进入临床试验的新品种予以优先审评的条款,这对有实力和能力的中国药企走出国门先行申报美国药管局并开展临床试验,之后再推进在中国的申报程序是利好。事实上,许多中国企业早已走上了这条路,过去若干年间,已有部分中国药企完成了向美国药管局提交研究用新药申请和新药申请注册。另一方面,近年来美国药管局推出一系列政策,鼓励新药研发并加强与研发企业在研究用新药申请和新药申请阶段的沟通交流,使得新药审评时间不断缩短、新药申请批准率提高,世界各国新药在美国首先获批上市比率也不断升高。为支持尚未满足临床需求的新药尽快上市,甚至创造了仅用4日时间批准了BMS(Bristol-Myers Squibb)的PD-1抑制剂Opdivo治疗肺鳞状细胞癌的历史纪录。与此同时,快速通道、突破性治疗、加快审批、优先审批四大特殊审评通道也极大地激励了企业开展新药研发^[10]。这种内外合力的举措为中国药企向美国申报新药临床乃至上市提供了历史性的机会,同时也加快了在国内的研发和上市速度。但如何在激烈的全球性同行业竞争中脱颖而出,使自己的研究新药顺利进入美国临床甚至最终获批上市,以下几方面应作为重要策略予以考量并实施。

1) 选择合适的临床适应症品种,把握正确研发方向。首先应了解,美国药管局十分强调关注尚未满足临床需求的药物品种和治疗手段,并需与目前已上市治疗药物相比有更多优越性,因此Me-Too药物将不受鼓励(进军美国市场的仿制药除外)。中国药企避免一窝蜂地跟风,而应静下心来,通过广泛调研,选择国际和国内市场有强烈需求的品种,尤其是市场短缺药品以及有效的重大疾病的治疗药物。其中,孤儿药(Orphan drugs)的研发就是方向之一,它在美国、欧洲、日本等国家和地区都获得了很多政策支持,包括定义明确、加快审评、专利期延长、医保予以支付等^[11]。美国药管局

还全程介入孤儿药的开发、组织临床试验申请前咨询以及研发早期介入,与企业讨论研究方案,从而大大缩短了研发及审评周期。除孤儿药外,突破性治疗(Breakthrough)也是美国药管局的关注重点,早期即可介入并给予指导,尤其是针对新靶点和新适应症的药物。中国某些研发投入力度较大和科研能力较强的企业已在这方面做出榜样。毋庸讳言,恶性肿瘤治疗药物仍是重中之重。

2) 提供充分的药学生产质量控制资料和严格规范的临床前安全性评价资料,是顺利进入美国1期临床试验的根本保证。药学部分要努力做到尽善尽美,尤其是化合物纯度、杂质、稳定性、溶解度、体外溶出及制剂特性等,尽量减少不可控因素。美国药管局审评人员对临床前药效学并不作为核心问题来关注,而安全性则是重中之重,尤其关注的是毒性试验等安全性资料的质量和完整性,要求所有的关键性安全性资料(Pivotal safety data)必须是在严格遵从美国药管局的非临床安全性研究管理规范法规条件下完成的。这就要求在药学生产和临床前药理毒理研究过程中,一定严格把握质量和合规两大要素,可以说,选择优质的合同生产机构CMO和临床前合同研究机构CRO是申报成功的基本保障。近几年来,昭衍新药安评机构已帮助国内外企业完成了向美国药管局提交的数十个研究用新药申请的临床前安全性评价的申请,这些药物已在美国进入各期临床试验,有的已获批上市,也有少数是在澳洲和日本注册并进行临床研究。拥有这些研究用新药申请的企业,绝大多数也同时向中国的食品药品监督管理局进行了申报注册。

3) 选择优质的申报代理。绝大多数国内企业向美国药管局进行研究用新药申请或新药申请是通过在美国的申报注册代理机构来完成的,极少数由自己团队操作(但也必须有常设美国的分支机构以方便与美国药管局的沟通和交流)。在选择代理机构时,要重点考察代理团队的资质、服务质量及历史纪录。事实上,的确有企业由于选择不当、申报代理人敷衍塞责而招致美国药管局临床暂停(Clinical hold)的案例,因而造成重大损失。

需提及的是,由于美国药管局目前已觉察到有些中国药企向其递交了研究用新药申请,但根本没有打算在美国开展临床试验的计划,只是想通过美国药管局的初始研究用新药申请审评开放临床绿灯,然后回中国进行申报和临床研究,客观上巧用美国纳税人的资源(美国药管局的研究用新药申请审评是免费的),因此有的审评部门已开始对申办者(Sponsor)的临床试验资质、计划、设施(临床CRO)等予以审查。

参考文献

- [1] 国家食品药品监管总局. 食药监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[EB/OL]. [2016-02-26]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0844/145260.html>.
- [2] Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services. 21CFR part 312 investigational new drug application[EB/OL]. 2015-04-01. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=312&showFR=1>.
- [3] Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services. Kefauver-Harris amendments revolutionized drug development[EB/OL]. [2012-10-10]. <http://www.fda.gov/forconsumers/consumerupdates/ucm322856.htm>.
- [4] Jeanne Ireland. Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA) overview[EB/OL]. 2012-10-04. http://google2.fda.gov/search?q=Food+and+Drug+Administration+Safety+and+Innovation+Act+%28FDASIA%29+&client=FDAGov&site=FDAGov&lr&proxystylesheet=FDAGov&requiredfields=-archive%3AYes&output=xml_no_dtd&getfields=*.
- [5] Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services. 21CFR part 58 good laboratory practice for nonclinical laboratory studies[EB/OL]. 2015-04-01. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=58&showFR=1>.
- [6] Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services. 21CFR part 50 protection of human subjects[EB/OL]. 2015-04-01. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=50&showFR=1>.
- [7] Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services. 21CFR part 56 institutional review boards[EB/OL]. 2015-04-01. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=56&showFR=1>.
- [8] Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services. 21CFR part 314 applications for fda approval to market a new drug[EB/OL]. 2015-04-01. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=314>.
- [9] Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services. 21CFR part 201 drug labeling[EB/OL]. 2015-04-01. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=201&showFR=1>.
- [10] Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services. Fast track, breakthrough therapy, accelerated approval, priority review[EB/OL]. [2015-09-14]. <http://www.fda.gov/forpatients/approvals/fast/default.htm>.
- [11] Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services. 21CFR part 316 orphan drugs[EB/OL]. 2015-04-01. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=316>.

(编辑 王志敏)