

美国食品药品监督管理局管理新药研制的概述

王志华译评 薛毅校审

新药开发的第一步是对病因的研究,大多数药物都是由药厂和受资助的院校或政府的实验室、医院进行开发的。一个化合物只有通过合成、纯化、筛选和动物试验以确定其可能的药效和毒性后,才能试用于人体。

确定药物可能的毒性作用的动物试验不属于 FDA 的管理范围,但在进行初期的人体试验前,应进行特定的动物实验(临床前试验)以判断其能否在人体上进行试验。临床前试验的目的是检测出明显的毒性,建立起新药药理及毒理作用的量效关系,观察其在器官系统的分布情况,找出其代谢、动力学及排泄途径,评估其致癌源、再生毒性和致畸性,最后评估其临床安全性(参见图 1: 药物开发流程图)。在人体实验前,需要更广泛的临床前试验来确定药物大规模使用后可能出现的潜在危险。

试验药物在人身上进行之前,申办临床试验开始前 30 天, FDA 必须收到申请新药豁免理由的通知(a Notice of Claimed Investigational Exemption for a New Drug, IND)。新药研制者可以是公司,研究所或医生,然而,对于新的药物分子实体(New Molecular Entities, NME)的临床研究几乎都是制药公司或者药物研究所申请主办。

临床研究

在试用新药(IND)阶段,研制者必须向 FDA 申报药物的全部组成、来源、制备方法以及临床前研究的所有结果,为临床试验提供依据。

接到 IND 表的 30 天内, FDA 对申报单位提出的临床研究作出安全性的评估。安全

性评估目的是确保临床前实验能为临床试验方案提供充分的依据;对试验药物化学特性的描述是充分的和合适的;临床研究人员受过训练且经验丰富,能胜任提出的研究,试验方案让试验人员充分了解药物的已知特性,研究的设计能提供医学上有意义的令人信服的依据。如果以上几方面得不到满足, FDA 将通知主办者修改研究设计或提供合理实验数据,达到要求后才能开始临床试验。

在接到 IND 表后, FDA 的评审机构将组成至少有一名医学官员、药理学家和化学家组成的评审组来评定 IND。一个负责患者安全的官员将与评审组一起处理行政事务,此外,如需要的话,评审组可增设统计学家,生物药学家或微生物学家各一名。

临床试验分为三个期,第 I 期即将该新药用于人体的起始期,受试对象是健康志愿者或无风险适应症患者。临床试验时,不必采用对照药物,给药剂量逐渐提高,直至最高剂量不超过临床前试验的可靠剂量。I 期临床试验目的是确定药物对人体的安全性和耐受性、药物动力学以及药物潜在疗效。试验对象受到严格监护并可灵活地调整,通常在 20~80 例之间。在研究期间这些试验极少对试验对象造成持久损害,但个别可能会致病。

选入临床试验的健康志愿者和病人必须受到 FDA 关于保护受试者管理条例的保护(21 CFR 50)。在临床研究之前,要受到由 FDA 法规受理的一个同等的评审系统(医疗机构评审委员会, 21CFR 56)的监督。地方性的评委会将评定试验方案是否符合临床研

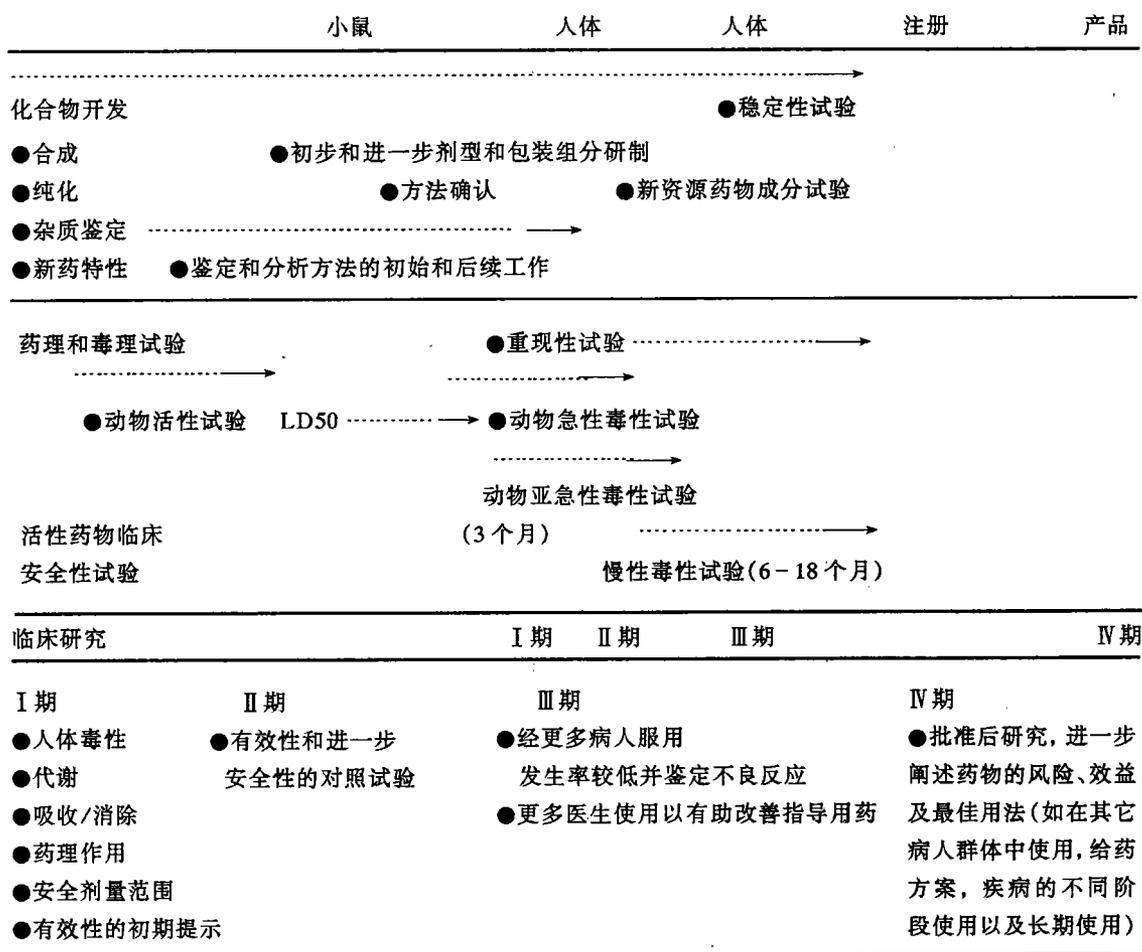


图 1 药物开发流程图

究的地方标准。

I 期临床的实施方案必须评估受试对象的数目, 阐明在何种情况下受试对象应从本试验中排除, 说明给药剂量方案(包括剂量和持续时间), 且确定安全性关键因素。这些试验大约需几个月来完成。

II 期临床试验的是以对照的临床试验为特点, 需要确定药物活性和初步疗效; 仔细地确定病人的组别, 试验终点和剂量; 严格按照试验方案进行, 并且要使用对照的方法(如安慰剂)。针对不同类别的药物, FDA 编写了试验指南, 确定了各种证明是行之有效的测定其药效的最佳临床研究和设计方法。II 期临床试验需要数百例病人, 花费几个月到几

年的时间。

III 期临床研究包括大范围的随机对照和非对照多中心试验二种。在病人大规模使用下(相当于药物上市后病人实际使用), 可以发现更多的药物使用用途以及发现极少发生的药物不良反应。药物使用说明因此可增加上述研究结果。这将有助于医生更好地指导病人用药和报告用药经验, 也为确定和修正原药物使用说明的未确定内容提供了依据。总之, 有助于药品上市后安全和有效地使用。在 III 期临床试验中, 成百上千病人要使用试验药物持续试验时间 1~4 年。此外。在 II 期和 III 期临床试验中, 试验药物的其它配方和给药途径也可能被开发出来。

第Ⅱ、第Ⅲ期研究方案应全面描述各方面的研究, 这些方面包括:

- 研究目的
- 每个研究者和助理研究者的姓名和资历
- 研究场所的名称和地址(医院、办公室、实验室)
- 选择和排除病人的标准和研究对象的数目
- 研究设计(如对照物、给药方案、服用期限)
- 药效和危险性的观察指标和测定方法

在 IND 表递交 FDA 后, 新药研制者必须定期地向 FDA 报告研究进行情况, 新的研究方案必须在临床试验前 30 天递交, 这样可以使药品官员对新的计划进行评定以确保不安全的设计在 IND 安全性评定之前不会进行。另一个小组会评定有关化学和动物试验方面的其他数据和资料。如果发现有所不足, 报告即返回修改, 补充。如果问题严重, 就要中断研究, 直到问题得到解决。

在临床试验过程中如果遇到未预期的或严重的不良反应, 研究人员立即向新药研制者报告, 再由新药研制者向 FDA 报告, 以使其他研究人员得到警惕并密切注意其发展。

如果研究中的药物是一个以前未研究过的新的化合物, 在进行临床试验的同时还要继续进行该药的药理、毒理和化学方面的研究, 这些数据还得继续提交和审查, 因此临床、化学和生产数据的改变可能导致试验药物配方的改变。新的药理、毒理和临床试验数据也可能改变药物的使用方法。当第Ⅲ期完成后, 新药研制者获得了完善的科学证据, 表明该药能安全和有效地用于预期适应证, 就可提交新药申请(New Drug Application, NDA)。

新药申请(NDA)

NDA 必须包含有药理学/毒理学发现; 提供大量数据, 包括众多的活性组分的特性, 剂型的处方、生产厂家地点、制法、检验标准、标签、包装等; 现在的稳定性试验结果和安全性及有效性临床试验。

食品药品化妆品法中的条款建立了 180 天的评审周期。因此建立了新药审批的进程。180 天周期亦已成为 FDA 和公众检验 FDA 工作的标准。

NDA 提交后, 由 IND 指定的评审组会继续对 NDA 评价。在此, 新药已在成百上千的病人中试验过。NDA 开始将被全面审查。

除非 NDA 的内容有严重缺陷, 在收到 NDA 的当天提交后即被备案。NDA 应包括下面几条, 否则将被认为有严重缺陷。

- 一个完整的申请表(如 FD356H 表)
- 申请表内容和格式须遵照 314.50 或 314.94 条。
- 全面的环境评估或足以建立选择类别的资料
- 对非英语国家(地区)精确和完整的英语译文
- 每一项非临床实验研究的表述都必须按照优良的实验规范制度实施
- 每一项临床研究的表述都必须按照医疗机构评审委员会规章实施(21 CFR56)
- 申请者对于同一药物以前申请获准的报告或此报告便和药物的重新包装有关。

依据 505(b)(2), FDA 也会拒绝节略的申请, 或者需要按卫生部(Public Health Service Act)条例 42 U.S.C. 201 款许可的申请。在收到申请的 60 天内, FDA 会决定是否接受申请。

当 NDA 审阅接受后, 审查组便开始其主体审查。每一个审查者, 同时也要审查其它的 INDs, NDAs 和需审批的文件, 在 180 天内通常会将其注意力逐渐放到主体审查上。

审查的优先次序一般依收到 NDA 的日期而定。然而, 为方便一些更先进治疗药物申请, 药物评价研究中心(CDER)建立了一套有效的制度, 优先审批一些对患者治疗有利的药物。

随着 NDA 的审查, 审查组成员定期或不定期的碰头以讨论药物的安全性和有效性的问题。审查建议一般从审查者处获得, 需要的话, 亦与 FDA 顾问和建议委员会成员保持联系。这些顾问委员会成员都是同行认为是专家的人员。

批准或拒绝 NDA 的决定与衡量药物的风险和效益有着联系。有些很容易做决定, 其它的则模棱两可。它们一般都与下列的问题有关: 药物的使用是否局限或者应用更广; 此药是否可作首选或者是首选治疗失败后的第二选择。诸如此类的问题常会咨询 FDA 建议委员会, 另外, 新分子药物 NDAs 都要提交到建议委员会以讨论其治疗使用。这些会议在联邦登记处召开。涉及到商业秘密者经讨论后可公开。公众可参加。

有时委员会的问题可用药物的标签说明来解决, 其它的则会因风险太大而不批准。对于有争议的治疗申请, 除征求建议委员会的意见外, 也听取公众的意见, 允许与其有特殊关系的团体发表意见并听取科学的观点。当这些有特殊关系的团体不同意委员会的意见时, 则公众可参与进来。

听取了建议委员会的意见后, FDA 便会采取行动。一般来说, FDA 会遵照其意见办理, 但也有例外。在得到增加的数据或信息后, FDA 会有条件的批准 NDA, 否则便会拒绝。

如果 FDA 拒绝批准 NDA, 申请者可谋求属于卫生部的行政法规审理团 (administrative law judge) 的行政听证。此次听证中会阐述同意 NDA 的好处。审理的决定可向美国上诉法庭上诉。

若增加的数据或信息符合 FDA 的要求, 则 180 天周期将重新启动。若不充足, 则 FDA 会推迟 30 天。

当化学审查接近完成, NDA 明显会被批准时, 依据 GMP 标准, 则需要评估药物的生产、包装、对药物活性成分进行检验的实验设

施和药物的剂量等。如果没有最新的评估报告, 或者最后的报告有疑点, 则需要进行审查。实际上, 总是要对药物的生产进行审查的。

审查结束后, 对研究者的发现进行评述。如果有不足之处, 再作评价。当生产厂家声明需纠正的部分都已全部完成, 根据改正内容和每一个步骤的影响将决定是继续审查, 还是将工作引入下一阶段。再审查并不限于主要的遗漏之处, 它将依 cGMP 规则全面审查并找到新的不足。

NDA 获批之后

在 NDA 被获准后, 申请者还要进行下列多项工作:

- 落实批准书中提出的任何条件
- 生产、包装、标签要与批准的 NDA 一致
- 公布所有涉及 FDA 的生产的新变化。包括新药成分、产品、标签、包装过程和获批时的主要部分的改动
- 严格遵照 FDA 报告中要求的规定

FDA 可以规定在 NDA 获准函中提出的各项要求。有时这些要求是进一步的临床研究。这些要求是必需的, 为了解药物的长期效果需要验证, 或者 FDA 认为对某些发生率低却严重的疾病的药物疗效值得进一步开发。这种获准后的临床研究通常称为 III 期临床试验。

NDA 是一个公司生产、控制、包装新药产品提出的计划。而 FDA 的批准书是确定该药上市必要的合同。生产、控制、标签不符合 NDA 中说明的各项条件, 也会使 FDA 调查该公司其他的药物的销售, 因为厂家不具备 NDA 所规定的条件。

然而, 工业和商业是不断发生着变化的。新的生产方法, 经营和科技进步等的推动作用, 使新产品的生产、销售都在不断变化。为适应这些变化, 新药法规提供的几种适应这些变化的生产和标签方法。

FDA 中归档的 NDA 修改文件称 NDA

附件。在此文件中,须阐明与申请书中的不同之处,提供有关数据及论证结论。追加申请书须注明超出原申请书中的任何变化。这些变化需经 FDA 批准,除非有特殊免除的原因。

NDA 附件在受到不同变化影响前就应该得到官方批准以规定变化的范围,不幸的是在指导生产操作时,各种变化往往超越这些规定的范围。因此 FDA 将探讨附件中的变化是否需要。另一个问题是 FDA 协商结果总是要求提交一个有关变化的附件。人们猜想 FDA 宁愿限定一个保守的批准范围,也不选择一个不安全的危险决定。改善 FDA 指导修改 NDA 变化和申请 NDA 附件两方面作用可能有助于提高 FDA 的声誉。(1995 年 12 月 12 日在联邦注册上 FDA 公布了一个文题为:“非甾体药物的 NDAs、ANDAs 或 AADAs 附件指导原则的草案”、CDER 扩大和批准后变化(Scale-up and post-Approval Changes)专家小组草拟一个建议,题为“固体口服剂直接释放试验的临时规定”,发表于 1995.11.30)。

NDA 获准后, FDA 要求提交以下内容:

- 严重的或未预期的药物不良反应。
- 任何严重的或未预期的药物不良反应发生率增加的情况
- 药物生产或销售中关于遇到问题的资料
- 申请人情况的年度工作报告
- 关于首次市场广告和推销活动的情况

申请人必须及时调查任何来源的严重和未预期的药物不良反应,不论其是否与该药

有关,这些反应必须在第一次发现后 15 个工作日内报告 FDA,如果跟踪调查未发现更多的信息,申请人必须对如何调查加以说明,并解说不能获得这方面资料的原因。

若是严重的和未预期的不良反应发生率在上市期间明显增加,必须在 15 个工作日内告知 FDA 并确定其明显增加的情况。申请人必须通知 FDA 负责检查生产的地区官员,有关产品误送或标签错贴的情况。同样,申请人必须提供任何有关产品细菌污染或理化改变或变质的情况以及不符合 NDA 规定销售批次的报告。

批准后,申请人必须将自己过去一年的工作扼要向 FDA 报告,这些工作应包括:

- 可能影响安全性和有效性的最新信息
- 已销售的药物质量
- 正在使用的专业标签标明和去年标签标明变动的简要情况
- 物理和化学检验报告,包括未在附件中标明的生产和质控的新情况
- 任何未公布的报告和已发表的动物和体外试验结果的总结
- 已公布的和未公布的临床试验或包括流行病学的研究与分析临床试验
- 申请人被批准的研究的执行情况

邮寄宣传的样本,其它标签标明和首次促销广告样本应送交药物销售部、广告和公共传播部。

[Drug Information Journal, 1996, 30: 745~751]

“金额统计 总量控制 重点监测”药品供应管理方法考察

李捷伟

(第二军医大学东方肝胆外科医院 上海 200438)

随着社会主义市场经济体制的建立与完善,医院药品供应管理也将受到市场的制约。