

FDA生物制品的申报许可流程及要求

FDA Approval Requirements and Evaluation Procedure for Biologics

文/深圳市标准技术研究院 向雪 姜婷

摘要

本文介绍了美国食品药品监督管理局（FDA）对新生物制品以及生物仿制药申报的许可流程及要求，包括了药品的审批类别以及调研性新药、临床试验、新药申请和生物制品许可申请几个重要环节的FDA审批要求。

关键词

FDA；生物制品；生物仿制药；许可；认证

Abstract

This article introduced the FDA approval requirements and evaluation procedures for biologics, which included the classification of marketing authorization and the specific requirements on Investigational New Drug, clinical trials and New Drug Application. It also summarized the dossier needed for biologics license application.

Key words

FDA; biologics; biosimilars; approval; license

FDA对新药在美国上市销售前的监管和审批始于1938年。所有在美国上市的新药需遵循新药上市的评审程序，FDA将会对充分证明了药品安全性和有效性的申请者颁发许可执照，只有成功通过新药申请的制造商才能在美国市场销售新医药制品。FDA认为新药的申请应具备明确的研究目的、恰当的试验设计、确切定义患者对治疗反应的评价方法、有科学依据的患者筛选方法以及具备适当的措施能够将偏向性减到最小，在具备了上诉要求并且证明了药品效益大于风险的情况下便可以批准其上市销售。而对于剂型、安全性、浓度、给药途径、质量、疗效和适应症与原研药一致的仿制药，在美国上市需提交FDA仿制药申请，获批后只要不与原研药的专利保护和独享权冲突，申请者可以生产并上市该仿制药。

1. 药品审批类别

FDA将人用药品大致分为了4大类，分别为处方药、非处方药、植物药以及生物制品。生物制品按照类别的不同以及监管属性的不同，主要以处方药和生物制品两类途径进行上市申请。处方药分为创新药（New drug）和仿制药（Generics）两大类，创

新药需经过特定的FDA新药上市前审批，而仿制药的上市则采用《联邦食品、药品和化妆品法》（FD&C Act）505(j)规定的简化新药申请（ANDA）的批准程序。非处方药（OTC）采用“OTC专论”（OTC Monographs）的法规管理系统，列入该专论系统的非处方药上市无须经过上市前审批。未列入OTC专论的

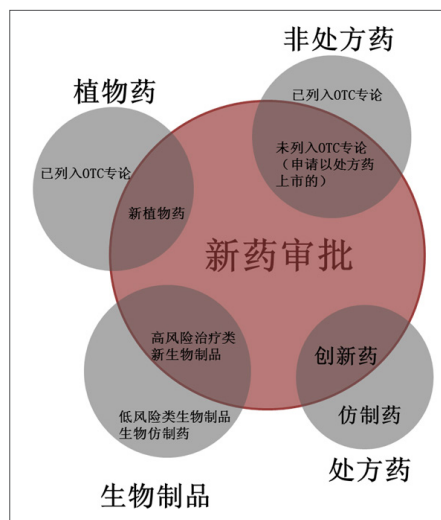


图1 需经过FDA新药审批的药品类别

药品上市途径主要有：(1) 向FDA递交请愿，要求列入OTC专论；(2) 首先申请作为新处方药上市，销售多年后再申请转为OTC资格；(3) 按照仿制药申请程序 (ANDA) 上市。

在植物药的类别中，一些具有悠久历史的植物药成分已归入OTC专论，而新的植物药则必须经新药审批途径上市。生物制品中的低风险类生物制品无需通过新药申请上市，生物仿制药 (biosimilars) 有其特殊的351(k)申请途径，而治疗性新生物医药制品等一类具有较高风险的制品需经过新药审批后方可上市。图1中红色圆圈覆盖的内容代表了需要经过FDA新药审批的药品类别。

2. 新生物制品申报许可流程及要求

生物制品作为特殊的药品，其获取FDA的许可执照 (License) 必须满足《公共健康与服务法》(Public Health Service Act, PHS Act) 第351部分 (Section 351) 中关于生物机构和制品许可证颁发要求，以及《联邦食品、药品和化妆品法》(The Federal Food, Drug and Cosmetic, FD&C Act) 第505部分 (Section 505) “新药”的要求。

新药通过审批成功面市主要需经过临床前研究、调研性新药申请 (Investigation New Drug, IND)、临床研究、新药申请 (New Drug Application, NDA)、审批以及上市后监管几个阶段 (图2)。值得注意的是，大部分的生物医药制品通常都进行生物制品许可申请 (Biologics license Application, BLA)，只有少部分的生物制品 (主要是重组荷尔蒙，如胰岛素、人体生长激素等) 由于历史原因作为药物进行NDA的申请。因此，生物医药制品BLA与NDA为两个并列的阶段，申报者依据申报品的属性采用不同的申报途径。PHS Act规定在美国各州销售生物制品者必须持有许可证。

当新药在三期临床试验结束之后，申请人可向FDA提出进行生物制剂许可申请 (BLA) 或新药申请 (NDA)，在充分证明了药品的安全性、疗效、质量达标后，可核发药品证书，药品才能进入新药申报审批阶段。新药申请和生物制剂许可申请的审评程序包括：申请书的受理、新药技术审评、现场考察、通知审评结果、双方交流 (申请提交前会议、中期会议、审评终结会议和其他会议) 等。

新药申请被批准后，为了持续保证药品的安全性和有效性，FDA将对批准上市的药品进行上市后监管。上市后监管包括生物制品的批签发、上市后不良反应事件的通报、生物制品召回等。制造商被要求进行更多的额外临床实验，这被称为新药临床试验IV期 (Postmarketing Clinical Trials)。而药品制造商也必须及时审查并向FDA报告它所掌握的每一起药物不良反应事件。十分严重和致命的药物不良反应事件必须在15日内上报，其他事件则按季度上报。

2.1 调研性新药 (IND)

FDA对新药的监管始于申报者递交IND申请，FDA将主要就IND申请者提供的非临床试验体外安全数据与动物实验数据进行审核，以决定此药是否足够安全进入人体试验阶段。FDA根据新药的需求不同，将IND分为获得上市许可的商业性IND和调研性 (非商业) IND。非商业性IND的申请，又可依据目的的不同分为研究者IND、紧急使用IND以及治疗IND。研究者IND一般由该研究的医生提出并主导；紧急IND一般由FDA在紧急情况下授权使用；治疗IND针对严重威胁性的疾病并且具有质量前景的实验性药品，在临床试验正在进行时FDA即同时进行审批工作。

无论是否已在美国之外的其他国家进行过临床研究，只要是在美国申请IND研究，必须填报FDA 1571和FDA 1572表格。申请表需提供申报者名称、联系方式等信息；还需阐述研究计划，包括研究原理、适应症、评价方法、预计

临床试验方案等；申报者还需提供一份调研者手册，该手册用于协助参与医师了解该调研过程。除此之外，申请还需包括另外三大领域的信息：

- 临床研究方案

阶段	临床前研究		临床研究			新药审批	上市后监管
	药品研发	药理/毒理	I 期	II 期	III 期		
对象	实验	实验/动物	20-100健康人	100-500患者	1000-5000患者	IND or BLA	IV 期
目的	发现活性物质	安全性及生物机理	确定安全性及剂量	评价药效及副作用	确证药效并监视长期毒副作用		NDA/BLA缺陷通知、改正及修正申报

图2 新药的研发上市流程

表1 IND所需材料以及对应的法规

所需表格及材料	联邦法规
FDA 1571表	21 CFR 312.23(a)(1)
FDA 1572表	21 CFR 312.53(c)
目录	21 CFR 312.23(a)(2)
介绍性陈述和调研计划	21 CFR 312.23(a)(3)
调研者手册	21 CFR 312.23(a)(5)
方案	21 CFR 312.23(a)(6)
产品/CMC信息	21 CFR 312.23(a)(7)
药理/毒理信息	21 CFR 312.23(a)(8)
之前的人体试验经验	21 CFR 312.23(a)(9)
额外信息	21 CFR 312.23(a)(10)

和研究人员信息。详细的临床程序以及关于研究人员的资质等信息。

- 药品的生产信息。包括组分、杂质、稳定性、药物来源和质量控制等方面的等信息。
- 动物药理和毒理研究。临床前动物试验资料数据，须遵守良好实验室规范（GLP），未遵守应加以说明。

IND申请所需的材料以及联邦法规对应的要求如表1所示。

申请者提交IND信息，根据监管分类申请材料将会被分配给药品审评与研究中心（CDER）或生物制品审评与研究中心（CBER）。CDER或CBER将会组建IND评审团队，该评审团队包括项目管理者、产品/CMC（化工生产质控）评审员、药理/毒理评审员、统计学评审员等。评审团队的审查重点为合理安全性的考虑。如果提交的材料无缺陷，FDA必须在收到申请之后一个月内予以答复，否则表示已批准进入人体试验，自动进入临床试验阶段。IND申请流程如图3所示。

2.2 临床试验（Clinical trials）

临床试验的目的为评价调研性新药是否可以安全、有效地用于防止或诊断某特定疾病或病症，试验结果将是药品批准与否的一项最重要的指标。在申请者提出的新药IND被FDA审查认可后，所提出的临床试验计划书（包括参与临床试验的人数、试验进程、试验用药物及剂量以及其他相关细节等）需再经伦理

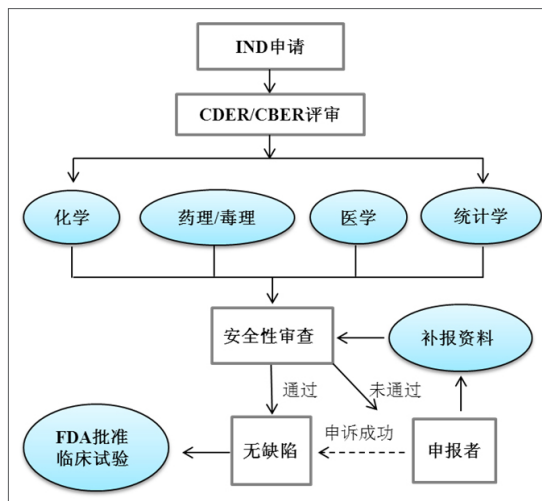


图3 IND申请和审批流程

委员会（Institutional review board, IRB）审核监督，保证参与者是自愿参加且必须要告知其可能发生的危险，并且研究人员需采取适当的措施保护实验者免受伤害。

临床试验分为四期，每一期要通过之后才可进入到下一期，只有通过前三期才被允许提出新药申请（NDA）或生物制品许可申请（BLA）。

● I期临床（Phase I）。针对健康志愿者，主要目的是观察新药对人体的安全性、是否产生副作用、初期的药物动力学（Pharmacokinetics）以及药物的分布、吸收、代谢及排泄等。

● II期临床（Phase II）。针对少数患者，主要了解试验新药的疗效，进行药理研究，确定用途、短期毒性以及药物相互作用等，确定药物的有效性，同时安全性与毒副作用也是密切观察的对象。

● III期临床（Phase III）。针对多数患者，目的在于全面研究药品安全性与疗效。针对不同的人群、不同的剂量、与其他药物的交互反应以及长效服药的副作用等开展试验。此阶段是整个新药试验的主要阶段，通常是在第二阶段完成后应与FDA协商（End of phase3 meeting），征求FDA的建议。

● IV期临床（Phase IV）。在新药批准后进行，主要是测试药品的长期安全性和是否针对新的种群有副作用等。

2.3 新生物制品申请和审批

在完成临床试验之后，药品申请者应将非临床研

究数据、临床试验结果、以及各项要求的符合性文件提交给FDA审核，以确定是否批准新药的上市。FDA审核全部的动物与人体试验数据、药物代谢及动力学数据和药物生产的GMP数据等。

新生物制品在进行许可申请时，依据划分属性的不同分别可以采取生物制品许可申请（BLA）和新药申请（NDA）途径。申请者提交BLA或NDA被接受之后，则进入评审阶段。生物医药制品依据不同的属性，分别提交CDER和CBER进行审核，医学、药品、微生物学以及化学家等组成的审核组对提交的申请材料进行审核。期间将由相应的顾问委员会公开详细讨论试验结果和正反意见，这些顾问成员均为特殊政府雇员（SGE），并事先经过利益冲突（COI）筛选。评审通过后FDA会进行制造现场的核查以及审查标签是否合格。批准上市之后通常还会进行临床试验四期以持续对药品的安全性进行追踪和审核。产品获准上市后，FDA必须在网上通告，审评简要报告须在48小时内公布，包括所有评审记录和决议信的完整决议文件须在30天内公布。BLA及NDA的申报审批流程如图4所示。

1) BLA

大部分的生物医药制品都采取BLA途径。在完成临床试验之后，即可进行BLA申请。在进行BLA申请时，申请者需向美国FDA提交用于支持评审和最终批准该药物在美国上市和销售的文件材料，包括了原材

料、生产工艺、动物实验和临床试验等数据。

另外，依据21 CFR 601.12的规定，在BLA通过审核后，一旦涉及生产和标签变更时都应及时向FDA报告。

2) NDA

目前，仍有少部分的生物制品，如胰岛素、胰高血糖素、人体生长激素等以NDA的途径申报。在完成临床试验的第三期之后，申请者除提供药物对人体的作用及药物的制造过程外，还需要提供所有的动物、人体试验资料及数据分析结果。当NDA的申请提交给FDA时，FDA有60天时间决定是对申请进行建档以进一步审查，或对文件不完全或缺少某些测试项目的申请予以拒绝。NDA的审批标准为新药按照预期使用时是否安全和有效，是否药物的益处远大于风险；新药的标签是否合适，应该还有哪些内容；药物的制造和品控过程是否能保证药物的浓度、质量和纯度。

NDA的撰写可按照21 CFR 314.50的NDA要求，也可采取ICH建立并广泛实施的《通用技术文件》（CTD）模式。药物档案（DMF）也是NDA部分资料申报的形式之一，用以支撑IND、NDA和ANDA。FDA目前鼓励采用电子申报。

3. 评审类型

1992年，根据《处方药用户付费法》（Prescription Drug User Act, PDUFA），FDA同意加快药物评审并且制定了标准评审（Standard Review）和优先评审（Priority Review）两种评审周期体系。

标准评审适用于那些比市售药品的疗效有少许提高和改进的大多数药物，2002年修订的PDUFA规定新药申请的标准评审应在10个月时间期限完成。优先评审适用于能够在治疗上比已上市的药品有显著改进，或提供了一种市面上并不存在的治疗方法的药品。优先评审使评审时间大为缩短，完成评审的目标期限为6个月。

由于FDA意识到获取临床数据的时间可能很长，有时甚至需要长达几年时间。因此，FDA于1992年制定了加速批准（Accelerated Approval）的规定，允许较早通过那些用来治疗重大疾病的药物。药物申请者需要提交一份基于“替代性终点”（Surrogate endpoint）分析的信息。替代性终点是指对临床试验中的实验进行衡量的指标或替代衡量方法，用来代表一种有意义的，如存活或症状改善等临床结果。

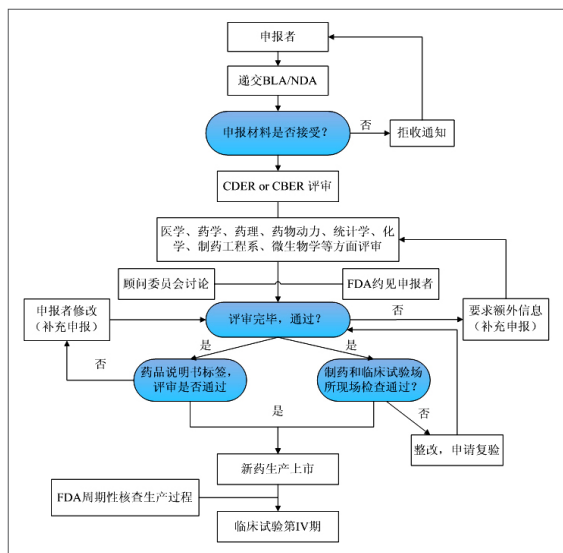


图4 BLA和NDA申请及审批流程

采用替代性终点可大大缩短药品审批的过程中宝贵的时间。例如，FDA可以不用等到药品确实能延长肿瘤病人存活时间的数据产生后再做判断，取而代之的是，可以依据经过药物处理后的肿瘤缩小这一证据而通过药物的审核，因为这一证据可以合理地推测到实际的临床效果。在FDA通过药品审核后，药品厂商仍然需要在临床Ⅳ期中继续验证肿瘤缩小这一证据是否与肿瘤病人的存活时间延长有关。如果第四期的数据证实了该推断，那么FDA将按传统的模式给予该药品批准；如果第Ⅳ期结果不足以支撑该推断，那么FDA将启动监管程序，可能命令该药品退市。加速批准的模式节省了药品从研发到上市的时间，有利于那些潜在可以治疗重大疾病的药品面世。

此外FDA审批还有“快速途径”（Fast Track）方式，适用于解决尚未满足医学需求（unmet medical need）的产品和要求，即针对那些市面上还未出现的或潜在的疗效优于市面上已有药物的、有潜力治疗严重和危急生命疾病的新药研发和审批。申请药物必须比已有药物有更好的疗效、避免了已有疗法的严重副作用、提高了对重点疾病的诊断并且显著减少了临床的毒性，满足这几点要求才能被分配为快速途径。另外，大多数被分配为快速途径的药物都有可能被FDA认定可以接受优先评审。药品公司可以在研发过程中的任何时间申请将药物列入快速途径。FDA将在60天内对公司的申请做出答复。

4. 生物仿制药（Biosimilars）审批

生物仿制药是指与已获批的生物制品（参照品/原研品）高度相似的生物制品。尽管在临床上非活性成分上有细微差别，但是生物仿制药和已获批生物制品之间，两者在安全性、纯度及效力方面不存在具有临床意义的重大差别。

2010年，《生物制品价格竞争和创新法案》（BPCI Act）作为医疗改革法案《保护患者与廉价医疗服务法案》（Affordable Care Act）的一部分正式生效，法案对PHS Act进行了修改并且制定了351（k）节，授予了FDA批准生物仿制药的权利并且设立了生物仿制药简化申请途径。生物仿制药只要证明了与FDA已许可的生物制品具有生物相似性或可互换性即可通过申请。

生物仿制药的许可申请流程与多数的生物医药制品类似。不同的是，生物仿制药的提交信息侧重于展示

其与已受FDA许可的生物医药产品（参考产品）具有通用或生物相似性。351(k)提交的申请信息至少包括：

- 证明与原研制品具有生物相似性；
- 在假设相同的使用条件下，证明与原研制品具有相同的作用机理；
- 仿制药标签上标注的使用条件在原研制品中已获得批准；
- 证明与原研制品具有相同的给药途径、剂量和强度。

证明生物相似性的证据来自于分析研究、动物研究及临床研究。其中分析研究中，尽管在临床非活性成分上有细微差别，但是分析数据能够证明生物仿制药和已获批生物制品之间具有高度相似性；动物研究须包括毒理评定；临床研究中，在原研药的一种或多种使用条件下，对仿制药免疫原性、PK、PD的评估足够证明其安全、纯度和功效进行比较，但不需要完整的临床试验数据。

据医疗改革法案中的规定，生物仿制药的申请人在新药获准销售的四年内不得向FDA提交生物仿制药的简化申请，而FDA不可在新药获准销售的12年内批准生物仿制药的简化申请，从而保证了新药的市场独占期最少为12年。同时，简化申请途径在新药的制造商和生物仿制药之间建立了一个有关专利交换的机制，即要求生物仿制药的申请者在收到FDA接受申请的第20天内，向新药制造商提供一份申请副本，并披露其生产流程。在收到信息的60天内，新药制造商必须向仿制药申请者提供一份专利清单，列出所有被仿制药侵权专利，并向对方指出愿意许可授权的专利。而仿制药的申请者必须在收到专利单的60天内提供一份声明，详细说明为何专利清单所列专利无效，不可强制执行或不会被仿制产品侵权，否则仿制药的申请人必须声明在专利过期之前不会商业营销仿制药。针对此声明，新药的制造商必须在60天内，详细说明所列专利为何有效、可执行且被仿制药侵权。

5. 总结

美国是全球生物医药产业中发展最为迅速的国家，对新生物制品和生物仿制药的申报审核全过程拥有严格和完善的运行机制。FDA制定的生物医药制品的市场准入要求以及对生物制品的审批指标在很大程度上反映了技术的进步和对质量、安全及功效的最高标准。