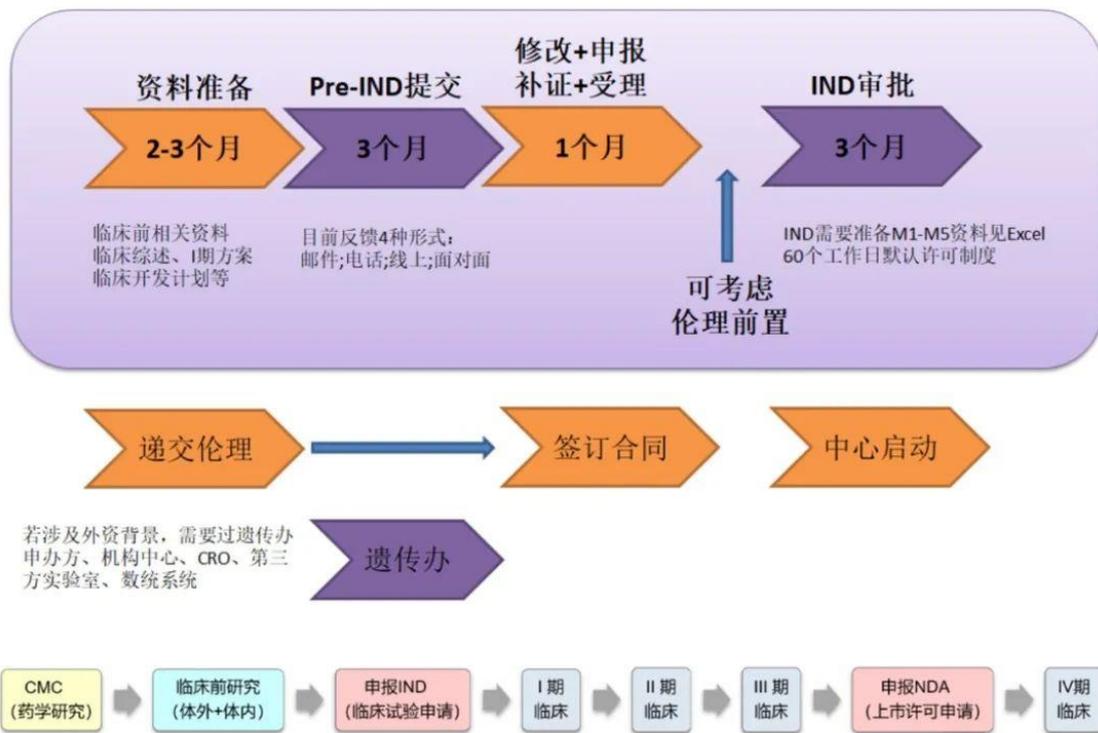


创新药申报流程 (IND-NDA)

一个创新药物从发现到最终的上市，其中要经历新化学 NCE 的发现、临床前研究、新药临床试验 (Investigational New Drug, IND) 申报、临床研究、NDA (New Drug Application) 申请到最后上市以及上市后开发公司仍需对产品进行 IV 期临床研究和上市后监测等等过程，其中的每一步都有可能会导致药物研发失败。

创新药申报流程示意图



01 新药临床试验 (IND) 的申报流程

药物开发从药物发现和筛选开始，企业需开展一系列的合成工艺、制剂工艺、质量研究等等前期工作，且还需开展一系列动物毒理、药效和（或）药代动力学研究，得到药物安全性方面的初步证明后，方可申请临床试验。

02 Pre-IND 会议

向 FDA 申报 IND，首先，企业需要有在美办事处或者寻求合适的美国代理人，负责与 FDA 的沟通联络。

FDA 建立了多种有效的和企业的沟通机制，比如各种与企业的正式会议，如 Pre-IND 会议、二期临床结束后会议、NDA/BLA 递交前会议等等。通过会议，企业可以获取更多 FDA 对于药物开发方面的建议、清楚 FDA 的要求，减少走弯路、走错路的可能性，提高申报成功率。顾名思义，在申报 IND 之前企业与 FDA 的会议，即称为 Pre-IND 会议。

为此，企业需要准备一个 Pre-IND package，预先告知 FDA 药物的基本信息、研究现状、初步的研究计划等等，通常包括 CMC、临床前药理毒理、临床试验方案大纲、已有人体临床经验（如有）的综述资料，而最重要的内容当数企业拟在 Pre-IND 会议上与 FDA 讨论的问题。准备问什么样的问题可以说是整个 Pre-IND 阶段最重要的一项工作。

一般说来，企业需在计划和 FDA 开会前 60 天左右，向 FDA 提出会议申请。FDA 在收到会议申请后，一般在 14 天内作出会议安排。之后，企业向 FDA 递交 Pre-IND 简报文件（一般在会议前 4 周左右递交）。FDA 通常会回复对拟讨论问题的初步意见，企业可以了解到 FDA 对问题的初步看法。通常企业只有一次与 FDA 开 Pre-IND 会议的机会，其重要性不容小觑。

在 Pre-IND 会议结束后数个工作日，FDA 会提供正式的 Pre-IND 会议纪要，记录 FDA 和申报者对于问题的意见和讨论结果。申报者也可以在会后提供自己的会议记录给 FDA，表达自己对讨论情况的理解，避免双方理解上的误差。

03 IND 申报文件包

根据 Pre-IND 会议与 FDA 的讨论结果，申报者进行 IND 申报文件包的编写。

IND 申报文件包主要包括 9 部分的内容：①首页函、FDA 1571 表；②目录；③引言和总体研究计划；④研究员手册；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；需要注意的是，在 IND 申报文件包中，还需提交相关原始完整研究报告，如毒理研究报告等。

04 IND 审评

审评工作从 FDA 收到 IND 申报文件包开始计时，FDA 需在 30 天内完成审评。在审评后期，FDA 可能会和申报者就某些问题开展讨论。审评结果一般包括三种情况：允许开始临床；部分临床限制以及临床限制。

IND 申报的流程比较复杂，在整个的 IND 过程中每一步都存在着失败的可能。有报道称 IND 总体失败率超过了 90%。导致药物研发申报失败的前 3 位因素分别是药代动力学、临床有效性和毒性研究。

一、临床前研究

1. 研究开发（一般 2-3 年）

实验室研究，寻找治疗特定疾病的具有潜力的新化合物。

01

药物靶点的发现及确认

这是所有工作的起点，只有确定了靶点，后续所有的工作才有展开的依据。

02

化合物的筛选与合成

根据靶点的空间结构，从虚拟化合物库中筛选一系列可匹配的分子结构，合成这些化合物，它们被称为先导化合物。

03

活性化合物的验证与优化

不是所有先导化合物都能符合要求，在这个阶段需要通过体外细胞试验验证，初步筛选出活性高、毒性低的化合物，并根据构效关系进行结构优化，这些化合物称为药物候选物。

同时也存在一个化合物对目标 A 靶点没有作用，却有可能对其他的 B 靶点、C 靶点有非常好活性的情况，暂且不表。

2. 临床前实验（一般 2-4 年）

这一阶段的目的是，一是评估药物的药理和毒理作用，药物的吸收、分布、代谢和排泄情况（ADME）。二是进行生产工艺、质量控制、稳定性等研究（CMC）。

第一部分的实验需要在动物层面展开，细胞实验的结果和活体动物实验的结果有时候会有很大的差异。这一步的目的是确定药物的有效性与安全性。

第二部分需要在符合 GMP 要求的车间完成。

01

药理学研究

包括：药效学、药动学

02

毒理学研究

急毒、长毒、生殖毒性，致癌、致畸、致突变情况

03

制剂的开发

总不能弄点化合物就直接往嘴里倒吧，制剂开发是药物应用的一个重要环节。比如有的药口服吸收很差，就需要开发为注射剂。

有的药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，这也可以通过制剂来部分解决这个问题。

还有的需要局部给药，就需要通过制剂开发成雾化剂、膏剂等。

二、临床试验审批

Investigational New Drug (IND)



三、临床试验（一般 3-7 年）

人体试验共分三期：

- I 期临床 20-100 例，正常人，主要进行安全性评价。
- II 期临床 100-300 例，病人，主要进行有效性评价。
- III 期临床 300-5000 例，病人，扩大样本量，进一步评价。

因为 I-III 期临床在整个药物研发过程中非常重要，我们重点讲一下这部分。

传统意义上，新药的临床研究分为 I/II/III 期，后来 II 期又分成 IIa 和 IIb（很大程度上是因为肿瘤药物研究），接着出现了 0 期研究的概念（很大程度上也是因为肿瘤药物的研发）。然后又有人提出，0/I 期为早期临床研究，IIa 为中期临床研究，IIb 和 III 期为晚期临床研究。

这种分类，其实我觉得在两个方面对我们进行临床研究设计的人来说，是很重要的：

1. 分期是和研究目的相关的，不同的目的，可以分到不同时期/阶段的。
2. 不同时期/阶段的临床研究，往往对应于一定的研究框架设计（交叉研究，平行对照，单臂，终点选择等等）。

所以，理解不同时期/阶段的临床研究，其意义已经超出了知道有这样的分法本身。

分期的一头是研究目的，另一头是对应的设计框架（当然也只是粗略的框架，很多问题，要根据疾病、药物等来确定），理解分期，有助于我们了解，一个研究目的，大体上有哪些设计方法和思路，大体上可以如何去处理；为什么该如此进行，各种设计的优缺点在哪里。

所以，我们先看一下不同阶段的研究目的。

01

0 期

目的是在满足一定的统计学要求的前提下，在有限的样本量（通常不超过 20）、有限的时间内（每个患者的治疗期常不超过数周），初步判断一个研究药物是否有效、某个剂量是否有效，是否应继续开发下去，附带看一下某些疗效判断方法是否可行。

从目的角度，0 期研究也是初步判断药物的效果，类似 II 期（尤其是 IIa），所以 0 期的设计，在某些方面类似 IIa 的单臂研究，但是由于样本量小、又要满足一定的统计学要求，所以也有其特点，设计起来其实可能更为复杂。

02

I 期

通常是摸索剂量 (dose finding, dose-ranging), 药代 (PK) 和药动 (PD), 样本量也不大 (一般不超过 20, 或者 20 左右)。尤其是 PD, 通常会使用交叉研究, 因为交叉研究有其特点, 适合此类设计目的。

交叉研究中, 每个患者都是其自己的对照 (在不同阶段, 分别扮演研究组和对照组的角色), 而且交叉研究的变量一般小于平行对照, 所以在利用样本方面, 交叉研究的效率远高于平行对照, 交叉研究如果纳入 20 例患者, 平行对照 50 例都不一定能获得相似的结果。

但是交叉对照也有很多限制, 例如脱落和失访对交叉研究的影响远大于平行对照研究; 同一个人, 不同时期接受不同治疗、中间隔以洗脱期, 导致后遗效应, 以及治疗-时间相互作用等等。所以在后期临床研发中, 很少看到有用交叉对照的 (有, 但远少于平行对照)。

03

II 期

II 期是初步判断疗效的和安全性的 (其实安全性贯穿研发始终), 所以一般称为 safety & activity 研究 (SA 研究)。有多种做法, 根据不同的临床疾病环境, 以及既往数据等, 可以采取单臂, 平行对照的 RCT 等, 终点一般选择 surrogate, 而不是 clinical outcome。如果分 IIa 和 IIb, 则 IIa 往往是单臂, 样本量一般不会过百; IIb 则往往是平行 RCT。

04

III 期

III 期是严格的验证药物效果的验证性临床研究。很多会议上介绍临床研究, 往往以此类研究为模版进行介绍, 在假设检验的框架下进行介绍。

四、新药上市审批

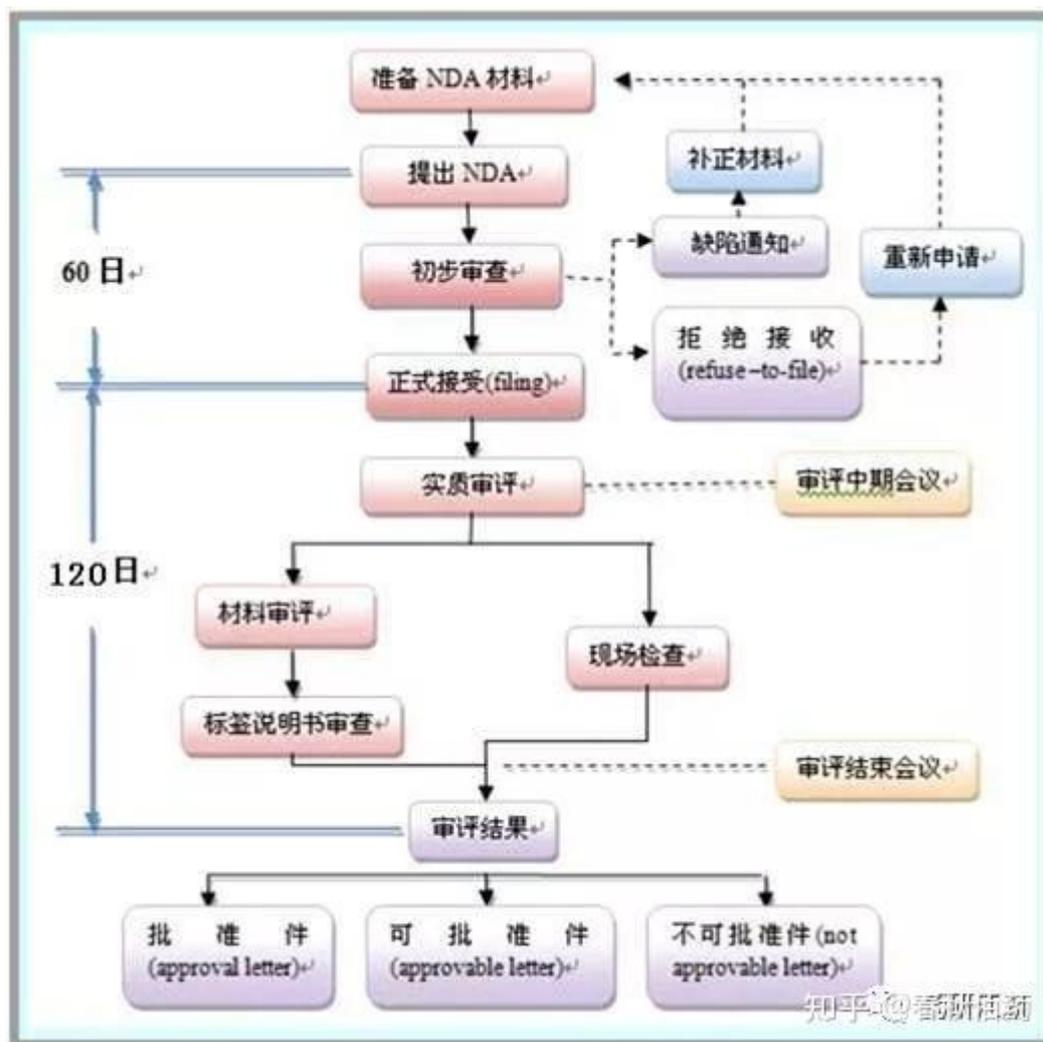
New Drug Application

● NDA 申报资料 — CTD (Common Technical Document)

CTD 主要由五大模块组成:

- ①行政和法规信息
- ②概述:药物质量、非临床、临床试验的高度概括
- ③药品质量详述
- ④非临床研究报告
- ⑤临床研究报告

流程:



① 批准信

符合要求，可以上市

② 可批准信

基本满足要求，少数不足可以修改。

申请人应在收到 10 日内作出回应修正，否则视为自动撤回。

③ 拒绝信

存在严重问题或需要补充大量信息资料。

申请人可在 10 日内提出修正或在 30 日内要求听证

● NDA 特殊审评程序

① 优先审评 (Priority Reviews)

适用于能够在治疗、诊断或预防疾病上比已上市药品有显著改进的药品，优先安排 NDA 审评。

② 加速审批 (Accelerated Approval)

用于治疗严重或危及生命疾病的药品，且存在合理并能够测量的“替代终点”(Surrogate endpoint)，即药物预期的治疗效果的指标，变通审评标准，利用“替代终点”审评。

③ 快速通道 (Fast-track)

用于治疗严重或危及生命疾病的药品，且有潜力满足临床尚未满足的医学需求，早期介入，密切交流，分阶段提交申报资料。

以万络为例，1998年11月23日万络提交NDA申请，编号21-042，“1999年5月20日获FDA批准，历时178天。

五、上市后研究

临床监测期：IV期临床

受试者要大于2000例，同时要与社会性考察。

仍以万络为例：2000年进行了“VIGOR”胃肠道试验——显示较少的胃肠道副作用，但是使用18个月后会引发2倍的心脏病/中风风险。

2001年，“APPROVe”腺瘤息肉预防试验——服药超过18个月出现较高的心血管疾病风险。

六、上市后再审批

(一般上市后4-10年)

目的：重新审核NDA中的有效性和安全性。

万络，2002年4月：默克公司增加了万络可能出现心血管副作用的警告。

2004年9月28日，默克公司与FDA商讨有关万络实验结果的事宜。

2004年9月30日，再审评：“万络”，由默克公司主动召回。