

【审评规范】

FDA“药物非临床普遍接受的科学知识指导原则草案”介绍及思考

陈美灵, 周植星*

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 美国食品药品监督管理局(FDA)于2023年5月发布了行业用“药物非临床普遍接受的科学知识指导原则草案”,旨在帮助企业确定是否可以依赖普遍接受的科学知识(GASK)以满足新药上市申请的技术要求。该指导原则通过举例说明了申请人在两种情况下可以依赖GASK用于支持药物上市,而不需开展某些非临床研究。该指导原则可以简化相关新药的研究和评价,加速药物上市,期望相关原则有助于国内对这类新药的研发与监管。

关键词: 美国食品药品监督管理局; 普遍接受的科学知识; 新药申请; 生物制品许可申请; 指导原则

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2024)08-1702-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.08.005

Introduction and consideration of FDA's "Generally Accepted Scientific Knowledge in Applications for Drug and Biological Products: Nonclinical Information Guidance for Industry"

CHEN Meiling, ZHOU Zhixing

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

Abstract: Food and Drug Administration (FDA) issued a draft guidance which entitled "Generally Accepted Scientific Knowledge in Applications for Drug and Biological Products: Nonclinical Information Guidance for Industry" at May 2023. It is designed to assist sponsors determining whether it is appropriate to rely on generally accepted scientific knowledge (GASK) to meet the approval requirements for New Drug Application (NDA) or Biologics Licensing Application (BLA). The guidance described two circumstances in which applicants can rely on GASK to support drug approval without conducting certain non-clinical studies. The guidance can simplify the research and evaluation of the related new products, and accelerate the approval of new drugs or biologics, and it is expected that the relevant principles will be helpful for the research and regulation of the related new products in China.

Key words: Food and Drug Administration; generally accepted scientific knowledge; New Drug Application; Biologics Licensing Application; guidance

美国食品药品监督管理局(FDA)于2023年5月24日发布了行业用“药物非临床普遍接受的科学知识指导原则草案”^[1]。该指导原则由FDA药品评价和研究中心(CDER)以及生物制品评价和研究中心(CBER)共同编写。该指导原则通过实例展示了某些情况下可采用普遍接受的科学知识(GASK)用于支持新药上市申请,而不需开展某些非临床研究,包括化学药物和生物制品。目前国内尚无类似或相关指导原则发布,本文对该指导原则进行简

介,并展开讨论,期望为国内某些新药的研发和监管提供一定参考和借鉴,以减少不必要的动物试验,减少药物开发成本,加速药物审批上市。

1 该指导原则的前言

FDA收到越来越多关于GASK可以在多大程度上用于支持药物上市的咨询问题,为解答上述问题,FDA发布了行业用“药物非临床普遍接受的科学知识指导原则草案”,以指导企业药物开发。

该指导原则介绍了在何种情况下可采用GASK

收稿日期: 2024-06-21

第一作者: 陈美灵(1989—),女,主管药师,主要从事药品技术审评工作。E-mail: chenml@cde.org.cn

*通信作者: 周植星,男,博士,副研究员,主要从事新药药理毒理审评工作。E-mail: zhouzhx@cde.org.cn

用于满足新药上市申请(NDA)[根据《联邦食品、药品和化妆品法案》(FD&C法案)第505(b)条(21 U.S.C.355(b)递交]和生物制品许可申请(BLA)[根据《公共卫生服务法案》(PHS法案)第351条(42 U.S.C.262(a))进行递交]的非临床安全性要求。一般情况下,药品在注册申请时必须递交支持相应申请的非临床安全性信息,但在适当的时候可以使用GASK参考资料作为药物某些非临床研究的替代或补充,在这种情况下可能不需要开展某些非临床研究。

该指导原则重点介绍了2个满足某些法律要求以及药物监管要求的GASK示例。根据该指导原则中讨论的案例,认为在一些情况下依赖GASK用于支持某些申请是合理的。值得注意的是,这里提供的案例仅仅是为了举例说明,对于任何申请所递交的数据(包括GASK)是否恰当,都应当基于事实。另外,对于某些信息能否被认为是GASK以及这些信息在相应的申请中具体发挥的作用都将结合实际案例具体问题具体分析。

一般来说,FDA的指导原则文件并没有规定不具有法律上可强制执行的责任。相反,该指导原则描述了该机构目前对某一主题的看法,除非引用了具体的监管或法定要求,否则仅应视为建议。在FDA指导原则中使用“should”一词的意思是建议或推荐某事,但不是必须的。

2 该指导原则的背景

FDA认为,非临床研究在药物开发过程中具有重要的意义。一般情况下,申请人需要提交非临床研究信息用于支持药物上市,包括药物的药理学、药动学和毒理学信息,这些数据可来自体外实验或动物体内实验^[2]。通过这些关键非临床信息,FDA能够:(1)确定药物的药理作用,包括药物体外和/或体内的作用机制;(2)确定药物体外和/或动物体内的吸收、分布、代谢和排泄特征;(3)确定药物暴露可能造成的后果(如慢性毒性);(4)确定对特殊人群的风险(如儿童);(5)确定提示人体安全性的特定参数;(6)确定在动物或人体中发现的不良反应的机制。但针对特定问题或目标所需的具体研究内容和试验设计,相关法规并未做具体规定,这是科学和监管决策的问题,可见于FDA和ICH指导原则中,且相关要求具有科学的灵活性。

在法律和监管方面,FDA认为,根据《联邦食品、药品和化妆品法案》第505(b)(1)节或《公共卫生服务法案》第351(a)节,提交的独立上市申请必

须包含充分的数据以证实药物的安全性和有效性。一般来说,独立上市申请的申请人常依赖于他们自己的研究数据或他们有权参考的研究数据。非临床数据(包括体外或体内研究)一般来源于2种途径:一种是申请人自己开展的研究,另一种并不是申请人自己开展的研究,但申请人有权参考的研究数据。在某些情况下,当不违反基于《联邦食品、药品和化妆品法案》第505(b)(1)节或《公共卫生服务法案》第351(a)节提交的药物上市申请相关法规的情况下,基于GASK的信息来支持独立上市申请的批准可能是合适的。同样的,基于《联邦食品、药品和化妆品法案》第505(b)(2)节或《公共卫生服务法案》第351(k)节提交的药物上市申请也可基于GASK的信息来支持批准。

3 该指导原则讨论的内容

如上所述,在大多数情况下,非临床研究提供了必要的相关信息以表征药物的安全性和有效性,或生物制品的安全性、纯度和效价,以支持药物的上市批准^[3-5]。然而,在某些情况下,如用于某类患者的药物,当患者的病情或相关的生物学过程(例如,药物预期发挥作用的生物学环境)已经比较充分,且足以预测已知的非临床研究结果,若存在与申请相关的GASK信息,对于申请人而言,可能没有必要去开展特定的非临床研究。这样可以优化药物开发过程,避免不必要的动物实验,减少药物开发成本,加快药物批准上市,最终提高药物的可及性。

3.1 GASK简介

在该指导原则中,术语GASK是指那些通常被在相关领域接受科学培训且具有经验的专家(包括FDA专家)所普遍接受的医学或科学信息。一般来说,GASK是基于长期存在且被广泛接受的科学原理。另外,GASK也有可能基于足够大量的科学研究/信息,这些研究/信息将适用于这些信息被开发的特定情况之外。

例如,从解剖学和生理学研究中获得的信息,这些学习内容通常作为高等科学或医学学位教育的一部分,可能会被认为是GASK,在这种情况下,可基于这些信息来满足某些监管要求,而避免开展某些非临床研究。另外,许多研究或多种来源的信息也可能共同提供足够的信息用于支持GASK。例如,GASK可以通过提交包含基本科学原理的教科书摘录来证明,而这些摘录并未引用特定产品作为信息来源。如对特定申请中有关于GASK适用性

的问题,可以联系FDA相关审评部门。

3.2 关于GASK的2个案例

该指导原则描述了申请人在其产品开发计划中基于GASK以满足相关审批要求的2种情况如下:(1)药物中含有一种在体内自然存在的物质(天然衍生的或合成的),针对该物质和它对生物过程的已知作用。(2)申请人已经证明一种药物对特定生物学通路具有影响。针对以上2种情况,可能可基于相关的GASK,而不需开展特定的非临床研究以支持药物的批准或说明书撰写。

3.2.1 在健康人体中通常存在的物质 (1)内源性物质:某些药物的活性成分是一种天然存在于人体内的物质,例如,由于病理原因,在一些情况下病人可能会缺乏该成分,当使用该药物替代治疗可使机体发挥正常功能。在这些情况下,如果该药物属于未经修饰的内源性物质,且患者对该药的暴露量反映了该内源性物质在健康人体中的暴露和分布水平,那么关于该药物安全性的GASK可用于豁免对某些非临床数据的需求。

值得关注的是,某些内源性物质在机体内的自然暴露可能是周期性的,或者可能因生物反馈机制而有所改变。给药可能出现与内源性物质(如激素)不同的暴露模式或暴露量差异,可能会建议进行人体药动学研究和/或某些毒理学研究来支持表征这些差异。

(2)食物中存在的外源性物质:对于机体的某些外源性物质,存在于食物中(不包括食品补充剂),在某些情况下可基于GASK满足药物批准的某些要求。对于此类外源性物质,当来源于食物且未经修饰,若该物质在病人体内的临床暴露量未超过通过典型的膳食暴露量,并且为经口给药,在适当的情况下针对该类物质安全性的GASK可满足审批要求,而不需要开展非临床安全性研究。如果为非口服给药途径,即使临床暴露量未超过通过膳食的暴露水平,可能仍需要进行特定给药途径的非临床研究。当药物暴露量超过通过膳食的暴露量,则需要开展完整的非临床研究。

3.2.2 针对改变生物机制或通路的GASK 某些药物对某些已知的生物通路具有明确的作用,当申请人证明了该药物对该生物通路的作用,就可以预测某些结果。比如,当某药物对某已知的生物通路或分子作用机制具有在靶或脱靶作用,根据生物通路作用,这种影响在临床暴露水平下会导致不良反应。因此,可基于GASK评估药物对作用通路的影响,

而不需开展特定的药理和/或毒理研究。

例如,当申请人明确证明某药物可抑制血管生成,由于血管生成对于胚胎发育是必需的,FDA可能会接受使用GASK以满足特定的监管要求,而非要求申请人开展生殖毒性试验。在这种情况下,若能证明该药物对血管生成具有影响(即通过适当的研究),同时提供了血管生成对维持妊娠必要性的GASK信息,可支持该药物说明书撰写,并在说明书上声明警告对正在或可能在服用该药物期间妊娠妇女存在胚胎-胎儿发育毒性风险。非临床背景下的GASK通常适用于当药物作用于相关通路而导致不良反应的情况。

3.3 药物申请时GASK的提交

如果申请人认为某些信息可以作为GASK,申请人在产品开发阶段应当尽早向FDA审评部门提交相关理由以获得支持批准的监管策略反馈,提交的文件应包括用于支持GASK的相关的证据,包括教科书摘录和/或针对非特定产品已发表的文献等。

4 对国内药品监管和研发的思考

FDA的行业用“药物非临床普遍接受的科学知识指导原则草案”,阐述了FDA对GASK的认识,并通过举例说明了在何种情况下可基于GASK知识用于支持药物上市申请,而不需要开展特定的非临床研究,以减少不必要的动物实验,减少药物开发成本,加速药物审批上市。

该指导原则指出在2种情况下可采用GASK用于支持药物批准,对我国药物的监管和研发具有一定的参考价值。第一种情况为:当药物属于人体内的内源性物质,且在病人体内的暴露反映了正常人内源性物质的暴露和分布水平;或者属于来源于食物的外源性物质,经口给药后在病人体内的暴露量未超过典型的膳食暴露量。针对以上情况,相关的非临床安全性研究可能可以豁免。另一种情况为当某药物对某已知的生物通路或分子作用机制具有在靶或脱靶作用,且该作用机制明确会导致某种不良反应发生,可采用GASK而不需开展特定的非临床药理和/或毒理研究。该观点在多项ICH指导原则中针对药物生殖毒性和致癌性风险方面均有类似的观点阐述。如在ICH S5(R3)中指出,“对于基于作用机制,药理学类别或靶标生物学预期会对胚胎-胎仔发育产生不良影响的药物,采用经资格验证的替代试验对此作用进行确认是合适的,当一个经资格验证的替代试验在临床相关外推暴露量下明确预测为畸形或胚胎-胎仔致死性(MEFL)阳性

时,这足以确定该化合物具有胚胎-胎仔发育(EFD)风险,且通常没必要开展进一步试验”^[6]。又如ICH S6(R1)增补“某些生物制品的作用机制,可能会引起潜在致癌性的担忧(如免疫抑制剂和生长因子)。如果证据权重结果支持潜在致癌性的担忧,则无需进行啮齿类动物的生物试验,在这种情况下,潜在风险最好通过产品说明书和风险管理实践来解决”^[7]。又如ICH S6(R1)第I部分注释2“对于特殊类别化合物(如干扰素)的潜在生殖和/或发育作用(唯一相关动物种属为非人灵长类动物)可能已有大量公开发表的资料,在这种情况下,如果机制试验提示,一个新的相关分子很可能引起相似的作用时,则可能无需进行正式的生殖毒性试验。上述情况下均应该提供评价其潜在生殖/发育作用的科学依据”^[7]。

针对上述观点,当前国内尚未发布相关指导原则,ICH也未发布类似的指导原则(或未对相关观点进行集中阐述),因此该指导原则中的部分观点对我国同类药品的开发和监管具有一定的借鉴意义。药品审评是基于法规和风险进行科学决策,法规相对刚性,任何审评决策都应该在法律法规的框架下进行。而对于风险的认识可能会随着科学的发展而发生改变。本指导原则就是基于对风险的认识,提出对于一些来源于内源性或来源于食物的外源性物质的新药以及一些作用机制明确的新药可以基于GASK豁免部分非临床研究。如果开展这些非临床研究无非也就是验证已有的科学知识,对于危害识别和风险评估未必具有更多的参考价值。

随着国内深化审评审批制度改革和鼓励药品创新措施的推进,进一步探索鼓励药品创新的新要求和新方法成为当下的趋势。对于部分新药申请,在风险已知的情况下,可能可以基于GASK,豁免部分非临床研究,降低相关药物开发成本,加速药物上市。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] FDA. Generally Accepted Scientific Knowledge in Applications for Drug and Biological Products: Nonclinical Information [EB/OL]. (2023-05-24)[2024-05-28]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/Gene-rally-accepted-scientific-knowledge-applications-drug-and-biological-products-nonclinical>.
- [2] FDA. 21 CFR part 314.50(d) (2): Nonclinical Pharmacology and Toxicology Section [EB/OL]. (2019-04-24)[2024-4-28]. <https://www.fda.gov/science-research/clinical-trials-and-human-subject-protection/new-drug-and-antibiotic-regulations-part-3>.
- [3] FDA. 21 partCFR 312: New Drugs for Investigational Use 7 [EB/OL]. (2019-04-24) [2024-4-28]. <https://www.fda.gov/science-research/clinical-trials-and-human-subject-protection/new-drug-and-antibiotic-regulations-part-3>.
- [4] FDA. 21 partCFR 314: Applications for FDA Approval to Market A New Drug or An Antibiotic Drug [EB/OL]. (2019-04-24) [2024-4-28]. <https://www.fda.gov/science-research/clinical-trials-and-human-subject-protection/new-drug-and-antibiotic-regulations-part-3>.
- [5] FDA. 21 partCFR 601: Licensing [EB/OL]. (2019-04-24) [2024-4-28]. <https://www.fda.gov/science-research/clinical-trials-and-human-subject-protection/new-drug-and-antibiotic-regulations-part-4>.
- [6] ICH. S5(R3): Detection of Toxicity to Reproduction for Human Pharmaceuticals [EB/OL]. (2020-02-18)[2024-05-28]. https://database.ich.org/sites/default/files/S5-R3_Step4_Guideline_2020_0218_1.pdf.
- [7] ICH. S6(R1): Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-derived Pharmaceuticals [EB/OL]. (2011-06-12)[2024-05-28]. https://database.ich.org/sites/default/files/S6_R1_Guideline_0.pdf.

[责任编辑 刘东博]