

新药申请和生物制品许可申请备案清单

本清单解释了如何准备提交给美国食品药品监督管理局（FDA）的新药申请（NDA）或生物制品许可申请（BLA）。清单涵盖了 NDA/BLA 中必须包含的内容、格式以及如何向 FDA 提交完整的申请。

新药申请

如果您的客户想在美国销售一种新药，该产品首先需要获得 FDA 的批准。如果需要获得此等批准，须提交 NDA。

NDA 是在药物开发过程中进行的任何动物研究和人体临床试验中收集的所有数据和信息，以及与 FDA 审查申请相关的任何其他信息或数据的综合汇总。

在提交 NDA 时，需要确保提供的信息足够详细和相关，以便 FDA 能够得出以下结论：

- 药物在按照指示使用时是安全有效的，并且使用该药物的益处大于其风险
- 药物的拟定标签（包括说明书）是适当的，并符合适用的标签法
- 药物生产工艺及其质量足以确保药物的特性、规格、质量和纯度

生物制品许可申请

如果您的客户想将一种新的生物制品引入美国，需要 FDA 的批准。生物制品是大型复杂分子，如疫苗、血液、血液成分和病毒，它们引入生命系统后，用于诊断、预防、治疗和治愈疾病和症状。为了获得 FDA 的批准，您的客户需要提交 BLA。

BLA 受《公共卫生服务法》和《食品、药品和化妆品法》的监管。与 NDA 不同，BLA 不仅涵盖产品，还涵盖制造产品的过程和设施。

在提交 BLA 时，您的客户必须证明其产品符合安全性、纯度和效力的要求，这些要求应该牢记，并体现在申请中。

NDA/BLA 的内容

您的客户需要在其 NDA 或 BLA 中包含以下信息：

- 首页函
- FDA 申请表 356h
- 索引
- 摘要
- 技术章节
- 样品和标签
- 病理报告表和表格汇总
- 专利信息
- 独占声明
- 财务证明或披露声明
- 褫夺声明

首页函

首页函应用于向 FDA 介绍您的客户及其产品，应包括以下适用信息：

- 确定负责申请相关往来沟通的一个(或多个)联系人。
- 说明并确认与 FDA 的任何约定或先前的共识。
 - 如果您在提交申请之前与 FDA 有过会议，并且正在以替代形式提交信息，应当在此说明。
- 任何您认为 FDA 在考虑您的申请时应该了解的其他重要信息。

申请表

作为申请过程的一部分，必须填写并签署 FDA 表格 356h。该表格有标签和编码字段，必须完整填写。

填写 356h 表格时，应考虑以下因素：

- 提交日期
 - 这个日期应该与您首页函上的日期一致。
- 申请人的姓名、地址和联系信息
 - 申请人是许可证接收人。
- NDA/BLA 编号（如先前已发布）
 - 一般而言，您只有在重新提交，或提交修订材料或补充材料时才会有 NDA 或 BLA 编号。
 - 编号应为六位数，如果少于六位数，使用前导零补足。
- 补充材料编号
 - 如果您之前提交过补充材料，请在此插入那个四位数的编号。如果编号不足四位数字，使用前导零补足。
- 产品的拟定适应症
 - 如果有多个适应症，则每个多的适应症使用新的延续页。
 - 您需要说明适应症是否是罕见疾病。
 - 如果一种疾病的患病率大于 1/200,000，则被认为是罕见病。
 - 如果您获得 FDA 孤儿药认定，需要提供该编号。
 - 您还需要提供任何医学系统命名法临床术语（SNOMED CT）代码。
 - SNOMED CT 是 FDA 要求用于表示疾病指标的术语体系。
 - 例如，一个 SNOMED CT 代码可能如下所示：38341003 | 高血压性疾患，系统性动脉的（疾患）。
- 您需要确定申请和提交类型
 - NDA
 - 505 (b) (1) 申请是传统的新药申请，用于以前没有引入的新药，申办者已经进行了全面的临床试验。
 - 505 (b) (2) 申请与 505 (b) (1) 申请的不同之处在于，前者允许申办者依赖 FDA 对先前批准药物的安全性和有效性发现。对于 505 (b) (2) 申请，您的客户需要注明申请资料所基于的生物参考产品和批准的申请号。
 - BLA
 - 351 (a) 申请是批准药物的标准途径，批准基于独立的临床试验。
 - 351 (k) 申请依赖于 FDA 对已批准生物类似药的安全性和有效性发现。对于 351 (k) 申请，您的客户需要说明申请资料所基于的生物类似药和 BLA 持有者。
- 提交理由
 - 非常简短的说明，通常是一行，总结申请的内容。
- 设施信息
 - 您的客户需要提供所有从事制剂生产（包括包装、贴标、灭菌和微粉化）、检测（与商业处置相关）或储存的地点的设施信息。
 - 制剂涉及的所有研究中心的完整设施信息需要包含在申请正文中。对于申请表，您的客户需要提供以下项目：
 - FDA 设施注册（FEI）编号。如果您的客户在提交申请时还没有设施的 FEI 编号，申请仍应提交，但应尽快申请 FEI 编号。
 - 主文件（MF）或药物主文件（DMF）编号（如适用）。
 - 设施数据通用编号系统（DUNS）编号。如果设施还没有 DUNS 编号，应在提交 NDA 之前获取。DUNS 号码可以通过邓白氏

公司网站免费在线获取。

- 设施负责与 FDA 就申请进行沟通的人员的联系信息。
- 生产步骤。在此字段中，您的客户必须提供在设施中的具体生产步骤的简要说明，包括质量检测。
- 申请人或申请人的代理人或其他授权人必须在申请表上签名
 - 如果签署申请表的人不在美国居住或没有营业地点，申请表必须包含在美国居住或维持营业地点的代理人或其他授权人的姓名和地址，并由其会签。
 - 签署本表格的人还应签署所有修订材料和补充材料。

索引

申请归档副本必须包含一个全面的索引，通过卷号和页码可得到摘要、技术章节以及所有支持信息。

摘要

摘要部分是您的客户将提供申请中包含的所有数据的概览。起草摘要时需要记住如下事项：

- 摘要应该是一个全面的汇编，涵盖申请的每个方面，清晰地构建申请中包含的大量信息，然后将这些信息提炼成清晰简洁的结论。
- 摘要应该提供足够的信息，让读者在读完后感觉对产品及其背后的数据有了牢固的理解。
- 摘要应按照在科学或医学期刊上发表所需的详细程度编写。
- 日期应尽可能以表格和图形形式呈现。
- 避免任何对药物的评论或推广。这应该是一个关于安全性和有效性数据的事实性摘要。
- 摘要分成几个部分，并使用标题使其更清晰、更容易理解。
- 如果只提交补充材料，则不需要摘要。
- 如果您重新提交申请，请务必更新您的摘要并清楚地解释发生的任何更改。

摘要必须包括以下信息：

- 拟定的标签文字，包括：
 - 任何所需的用药指南
 - 支持标签中每个语句的摘要和技术章节中信息的注释
 - 拟定标签的注释副本
 - 如果省略了任何标签要求，或者如果标签包含与联邦法律要求的任何差异，请提供详细说明，解释这些省略或差异的原因
 - 对于标签中的每个语句或相关语句组，为支持语句的摘要和技术部分中的信息提供注释（卷号和页码）
 - 对于摘要中描述但标签上未描述的任何严重不良事件，请解释原因
 - 同时解释类似药品的禁忌症、警告或注意事项的任何遗漏。
- 以下内容的说明：
 - 药物的药理学类别
 - 药物的预期用途
 - 制剂的潜在临床获益
 - 包括对药物科学原理的讨论
- 如果适用，简要描述申请人或其他任何人在美国以外地区对该产品的任何已知上市历史，包括：
 - 产品已经上市的国家清单
 - 因产品安全性或有效性相关原因而退市的产品清单
 - 提供产品退市的具体原因
 - 上市申请待决的国家/地区清单
- 包括每个技术章节的单独摘要

- 在结论中包括以下内容：
 - 临床和临床前研究期间药物获益/风险评估和药物毒性的简要声明
 - 基于人体有效性研究结果以及人体和动物研究中的药品毒性，对药品进行简要的效益/风险评估。
 - 描述在获批后将进行的任何上市后临床研究，以及进行这些研究的原因。

技术章节

技术章节是产品开发过程中进行的所有数据和研究的汇编和总结。技术章节必须全面透彻，数据应尽可能以表格或图形形式呈现。

- 化学、生产和控制章节。
 - 本节描述原料药和制剂的组成、生产和质量标准。需要包括以下信息：
 - 应包括环境评估；如果没有进行环境评估，应包括一份声明，解释为什么不需要进行评估。
 - 如果可能的话，您的客户应考虑在预计提交申请其余部分前 90 至 120 天提交完整的化学、生产和控制章节。FDA 通常会在收到完整申请之前对其进行审查，这可能会缩短审批时间。
- 非临床药理学和毒理学章节。
 - 本节描述了进行的动物和体外研究。
 - FDA 有一个[行业指南](#)协助本节的内容和格式。
- 人体药代动力学和生物利用度。
 - 在本节中，提供与药物吸收相关的任何相关研究，以及与现有药物的生物等效性。
 - FDA 有一个[行业指南](#)协助本节的内容和格式。
- 微生物学。
 - 如果申请是针对抗感染药物，则需要描述微生物学数据的章节。
 - FDA 有一个[行业指南](#)协助本节的内容和格式。
- 临床数据。
 - 在本节中，提供临床试验的统计数据结果。
 - FDA 有一个[行业指南](#)协助本节的内容和格式。
 - 需要 [FDA 表格 3674](#)。

样品和标签

本节解释了样品和标签的要求。

- 包括以下内容：
 - SPL 格式 (.XML 文件) 和 Microsoft Word 格式 (.docx 文件) 的制剂标签和所有标签副本
 - 4 份标签草稿 - 或 -
 - 12 份最终打印的标签

这包括任何所需的用药指南和说明书。

- 化学、生产和控制技术章节中包含的对制剂或原料药进行的任何检测的分析程序和相关信息的 3 份副本
 - 这需要足够详细，以便 FDA 在获得制剂或原料药样品后，能够复制和验证对该药物进行的任何测试。
- FDA 会要求提供样品，一旦要求，必须直接提交给指定的政府实验室。FDA 将使用样品尝试复制和/或验证您的技术章节中包含的分析程序。
 - 您的客户可能会将样品发送到两个或更多的 FDA 实验室。
 - 一旦要求，您的客户必须提供以下物质的样品（每种 4 个样品）：
 - 制剂
 - 制剂（制剂样品来源）中使用的原料药
 - 任何对照品或空白样品

病例报告表和表格汇总

申请中必须包含其他数据和内容。

- 申请必须包含以下内容：
 - 所有研究的病例报告表格汇总
 - 病例报告表
- FDA 可能会联系要求提供额外的表格汇总或表格。如果是这种情况，你的客户将有 30 天的时间做出回应。
- 您的客户应在提交 NDA 之前与 FDA 开会，讨论已准备好的表格汇总和表格是否充分且格式正确。

专利信息

如果您的客户正在提交 505 (b) (2) 申请，将需要提供任何适用的专利信息，包括：

- [FDA 表格 3542a](#)
已上市药品的每个专利号及相关的专利认证。
 - 这包括过期专利。

如果没有相关专利，应提交证明。

独占声明

如果您的客户认为他们的产品有权独占，必须在申请中声明，并且必须提供足够的证据证明。以下独占权可能适用：

- 351 (k) 申请
 - 12 年
- 孤儿药
 - 7 年
- 新化学实体
 - 5 年
- 鼓励开发抗生素法案 (GAIN)
 - 5 年
- 新临床研究
 - 3 年
- 儿科独占权
 - 6 个月
 - 附属于现有独占权

财务证明或披露声明

NDA 必须包含任何适用的财务证明或披露声明，这些证明或声明涉及任何临床研究者可能对产品拥有的财务或所有权利益。

- 如果没有财务协议，提交 [FDA 表格 3454](#)。
- 如有需要披露的财务协议，提交 [FDA 表格 3455](#)。

褫夺声明

您的客户必须提交一份签署的声明，声明他们过去没有并且将来也不会与申请有关的任何方面使用任何被禁止人员的服务。

在声明中使用以下措辞：

“[客户名称]特此声明，就与本申请有关的任何服务而言，过去没有并且将来也不会使用根据《联邦食品、药品和化妆品法案》第 306 节被禁止的任何人的服务。”

- 不得使用任何表明缺乏知识或责任的措辞（即“据我所知”）。
- 如果是外国的，申请人和美国代理人都必须在此声明上签字。

申请的格式

FDA 的综合目录标题和层次结构是一个非常详细的[目录](#)，提交申请时应遵循该目录。

如果提交 NDA 原件，请准备并提交如下 3 份副本：

- 存档副本
 - 这是正式、完整的申请副本。
 - 档案副本可以纸质或电子格式提交。
 - 电子提交必须采用电子通用技术文件（eCTD）格式。
 - 如果以纸质格式提交，标签（包括任何说明书）必须以电子格式提交。
- 审核副本
 - 对于审核副本，单独装订每个技术章节，并附上申请表和摘要的副本。
- 现场副本
 - 现场副本是 NDA 的单独装订副本，其至少包括技术章节、申请表和摘要。
 - 包括一份声明，证明技术章节是存档副本的真实副本。
 - 这份副本应该邮寄到申请人所在地的 FDA 区域办公室。