

行业指导原则

发展中国家被忽视的热带疾病：用于 治疗或预防性药物的开发

美国公共与卫生服务部
食品药品监督管理局
药物评价和研究中心（CDER）

2014年7月

临床/抗菌

行业指导原则

发展中国家被忽视的热带疾病：用于 治疗或预防性药物的开发

额外的副本可从以下部门获得：

通讯科、药品信息部门、
药品评价与研究中心
食品药品监督管理局

新罕布什尔州大道 10903 号 51 栋 2201 室

Silver Spring, MD 20993-0002

联系电话: 301-796-3400; 传真: 301-847-8714;

电子邮箱: druginfo@fda.hhs.gov

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

美国公共与卫生服务部

食品药品监督管理局

药物评价和研究中心 (CDER)

2014 年 7 月

临床/抗菌

目录

I 概述	1
II 背景	3
III 研究计划	3
A. 临床前研发和化学、制造、控制因素	3
1. 药理学与毒理学研究	3
2. 微生物学方面的考虑和感染的动物模型	5
3. 化学、生产和控制	5
4. 临床前资源开发的考虑	6
B. 临床开发注意事项	6
C. 监管注意事项	9
D. 在药物评价和研究中心的其他活动	10
附录 1: 临床前研发和化学、制造、控制的指导原则	12
附录 2: 临床研发指导原则	13

行业指导原则¹

发展中国家被忽视的热带疾病：用于治疗或预防性药物的开发

本指导原则代表食品药品监督管理局（FDA）关于这一主题的最新见解。本指导原则不为任何人建立或赋予任何权利，也不对 FDA 或公众具有约束力。如果其他方法能够满足适用法律、法规的要求，您可以使用其他方法。如果您希望就一种替代方法进行讨论，请与负责执行本指导原则的 FDA 工作人员联系。如果您不能确定相应的 FDA 工作人员，请拨打本指导原则标题页所列的相应电话号码。

I 概述

本指导原则的目的是为申办方研发治疗或预防发展中国家被忽视的热带病（NTDs）的药物提供帮助²。具体而言，本指导原则涉及了美国食品药品监督管理局关于治疗或预防被忽视的热带病整体药物研发计划的意见，如第 524（A）（3）联邦食品、药品和化妆品法案规定（FD&C法案），包括临床试验设计和内部审查标准，以支持药品批准。

本指导原则发行以应对 2010(2010 拨款法)(公法 111-80)版本日期 200-.10.29 第 740 条关于农业、农村发展、食品药品监督管理局及相关部门拨款法案，该法案指导食品药品监督管理局在被忽视的热带病审查组³关于预防和治疗被忽视的热带病药物研发建议基础上发行指导原则⁴。2010 拨款法 740（b）定义被忽视的热带病为食品药品监督管理局法案 524（a）部分的“热带病”。

本指导原则是针对缺乏有关药物开发问题的一般知识的申办方的。有药物研发经验制药申办方会发现这个指导原则是基本的，但我们认为，对被忽视的热带病的临床药物评价有兴趣的申办方可能与在药物开发问题与 FDA 合作的经验少⁵。

¹本指南已由美国食品药品监督管理局药物评价和研究中心抗菌办公室完成。

²除非另有规定，本指南适用于包括人类药物和治疗用生物制剂。

³详见 2010 拨款法 740（b）部分

⁴公法 111-80 可以在美国政府印刷办公室网站访问，网址：
<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-111publ80/pdf/PLAW-111publ80.pdf>

⁵下面 FDA 网站已经发展到协助学术研究者 and 无经验的赞助商在提交新药临床研究申请（IND）：

<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/InvestigationalNewDrugINDApplication/ucm343349.htm>

潜在的申办方需要了解：(1)我们将审查和评论一项研究性新药申请提交的关于被忽视的热带病的临床研究项目；我们可以批准一种治疗美国非地方性被忽视的热带病的药物；(3) 批准治疗被忽视的地方病的药物与批准治疗美国地方性疾病的药物的监管途径和内部审查标准是一样的；同时(4) 我们有义务行使我们的权利以便利于获取能帮助降低被忽视的热带病相关的发病率和死亡率的治疗方法。具体来说，FDA法规给了FDA相当大的余地行使科学的判断以确定一项申请需要提供的数据和资料的种类和数量以符合法定的标准后给予批准(21 CFR314.105(c))。FDA法规还特别要求我们考虑疾病的严重程度和缺乏替代令人满意疗法以权衡是否治疗的好处超过已知的和潜在的危险(21 CFR312.84(a))。除此之外，当一个足够的和完美控制的试验联合确切的证据可以为疗效提供有力的证据⁶。

我们也注意到，有一个单独的指导草案，介绍了关于食品、药品和化妆品法案 524(a)(3) (21 U.S.C. 360n(a)(3))部分提到的热带病优先审查和 524 部分提到的添加一个新型疾病到热带病列表中的程序的政策和程序⁷。

尽管本指导原则关注于治疗热带病的药物，但一般而言，用于预防被忽视的热带疾病的药物开发的许多问题与用于被忽视的治疗热带疾病的药物开发问题相似。本指导原则不包含统计分析或临床试验设计的一般问题的讨论，这些问题在 ICH 行业指导原则的 *E9 (临床试验的统计原则)* 和 *E10 (对照组的选择及临床试验中的相关问题)* 有说明。

FDA 的指导性文件，包括本指导原则，不具有法律强制性责任。相反，指导原则描述的是 FDA 当前思考的话题，应该只能作为建议，除非有具体的法规或法定要求被引用。这个词的使用在机构的指导原则应该意味着一些建议或推荐，但不是必需的。

⁶参见食品、药品和化妆品法 505 (a) 部分；同时参见 III.B 部分，临床发展的考虑，这为行业提供有效的指导和对人类的药物和生物制品临床证据指导。我们定期更新指南。要确保你有最新版本的指导，在网页：

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>。上查询食品和药物管理局的药物指导在

⁷请参阅热带病优先审核凭证的指南草案。到最后，本指南将代表 FDA 的关于这一主题目前的想法。

II 背景

被忽视的热带病是发达国家普遍罕见的或不存在的传染病，但往往是广泛存在于发展中国家。一些的被忽视的热带病，如肺结核，影响全球人口，包括美国人口。其他被忽视的热带病，如非洲锥虫病，更多的是地理上的限制。新的可用于治疗被忽视的热带病的安全有效的药物可以为全球健康提供公共卫生效益，但由于这些疾病主要是在发展中国家，现有的激励措施已经不足以鼓励发展新的药物疗法。通过制定食品药品和化妆品法案 524 节，国会试图通过给经 FDA 批准的治疗被忽视的热带病的特定药物以额外奖励的方式刺激新的治疗被忽视的热带病药物的研发。根据第 524 (B) (1)，对于热带疾病的产品应用人用药物申请的申办者可能有资格获得优惠券，可用于获得根据食品药品和化妆品法案 505(b)(1)条和公共健康服务法案 351 条关于药物后续申请的优先审查。

许多被忽视的热带病在卫生用品和卫生设备差的地区是由昆虫传播或受污染的食物和水的。有效的卫生设施，获得清洁水供应，以及其他非药物干预措施（例如，使用蚊帐）有助于防止最初的被忽视的热带病的感染，并有助于防止有效治疗后的再感染。

III 研究计划

A. 临床前研发和化学、制造、控制因素

1. 药理学与毒理学研究

临床前研究提供一个基础信息评估人体临床试验的试验药物是否可以合理安全的进行(21 CFR 312.23(a)(8))。研究的类型根据研究需要取决于用于被忽视的热带病的用途、所提出的研究群体（如：健康志愿者、感染患者）和所提出的治疗方案。FDA 和 ICH 指导原则关于药物研发的临床前研究列于附录 1。

一个研究性新药的研究，不同的方法可用于提供临床前信息以支持研究性药的临床评价。一些可能的用于被忽视的热带病的研究药物的临床前研究的方法包含于以下列表中。

- **FDA 批准的药物的临床前研究被批准的另一个迹象：**根据作为研究性新药是如何提出研究（例如：剂量、周期、给药途径、需要人数），临床前研究可能不是不要的。参照已通过批准的药物标签可能就足够了。研究性新药的研究方式与 FDA 批准使用的不同，现有的研究信息应该在拟议的指示为被忽视的热带病的背景下进行审查。获取参照真实的新药申请的临床前研究或研究性新药的权利可能是必要的。在一些情况下（比如：用于被忽视的热带病药物的给药途径或者延长治疗周期）需要有新的临床前研究来支持新的研究性新药的提交。
- **作为研究性新药的研究药物的临床前研究的另一个迹象（例如：一个药物不是 FDA 批准的药物，但可获得一些人类学资料）：**如果申办方正在研发的研究性新药的同时想要将其作为用于被忽视的热带病的药物进行研发，交叉引用现有的正在研发的信息用于另一个方向意味着需要提供充分的临床前研究资料以支持其针对被忽视的热带病的新药研发。一个申办方有意对一个药物进行针对被忽视的热带病方向的研究，而这个药物正在由另一个申办方进行研究，该申办方需要获得一份证书（如：参照权）以授权该申办方可以参照同一药物的起始申办方对该研究性新药的临床前研究的信息。审查部门将评估在提出作为针对被忽视的热带病药物的背景下的临床前研究和临床研究方案，以确定其作为支持针对被忽视的热带病药物进行研发的充分性并决定是否需要进行额外的临床前研究。
- **一个新的研究药物的临床前研究：**当临床前研究尚未完成(或引用现有临床前数据不是一个好的选择),应进行临床前研究收集数据。一般来说,研究动物应该评估：
 - 药物的药理学及其处置（如，作用机制、吸收、分布、代谢和排泄）
 - 药物的毒理效应
 - 急性毒性实验（包括安全药理学）
 - 亚急性毒性试验
 - 慢性毒性试验(适用时)
 - 生殖毒性
 - 遗传学毒性（不需要生物制剂）
 - 潜在致癌性,长期服用药物(生物制品，申办方应该与审查部门讨论)

如前所述。药理学和毒理学资料的程度和数量需要启动一个关于研究性新药的临床研究计划，它主要取决于用药指征、治疗方案和适用人群。例如：如果治疗的总时间预计不到 6 个月，动物研究可能不需要慢性毒性试验来评估毒力。在大多数情况下，在试验中招收男性和非妊娠妇女来评估药物的安全性和有效性；因此，初步的临床研发可能不需要提交生殖毒理学研究信息。如果一种药物是针对孕妇的发展，应该完成全部的生殖毒理学研究，随着一些安全性和有效性的初步的证据，才可以开始孕妇的临床试验（21 CFR 312.23（一）（8）（ii））。在一般情况下，生殖毒理学研究应在新药申请提交时完成。

2. 微生物学方面的考虑和感染的动物模型

临床前微生物学研究提供关于药物的作用机理及其抗菌活性信息，帮助进行药物研发决策和人体临床试验的设计。感染动物模型的抗菌活性研究结果可能对选择进入临床研发药物的选择和临床试验的给药方案的选择很重要。因为感染的动物模型并不总是预测反映在人类，和感染动物模型不适用于默写被忽视的热带病，这些研究结果不需要启动一个研究性新药和继续进行人体临床试验。然而，开发新的动物模型或改进现有的动物模型有助于新药的药物开发。研究性新药和新药申请的微生物学资料的开发、分析和介绍和生物制剂许可证申请提交系统性抗菌药物相关信息可参阅行业指导原则草案《系统性抗菌素产品的微生物学资料—开发、分析和介绍》⁸。

3. 化学、生产和控制

NDA 或 BLA 的审查中，我们对药品生产过程的质量评估和建立质量标准，保证药品的安全性和有效性。。这个评估包括检查美国国内和国外的生产设备来审查关于被忽视的热带病的新药申请或生物制剂许可证申请。

一个研究性新药的提交需要提供研究药和安慰剂（如果试验需要）充分的化学、制造和质控信息，用以评估提议的临床试验药物质量和患者安全。一个FDA 药物主要文件⁹的授权书也能用于允许FDA参考化学、制造和质控信息以支持研

⁸最后，本指南将代表 FDA 关于本课题目前的想法。

⁹一份药物主要文件时提交给 FDA 的可以用以提供设备关于设备、流程或一个或多个个体药物生产、加工、包装和储存引用的资料的详细的保密信息。药物主要文件所包含的信息可以用于支持研究性新药，一份药物主要文件不能替代研究性新药。更多药物主要文件信息可以参阅药物主要文件指南，网址：

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm122886.htm>

究性新药或新药申请/生物制剂许可证申请。详见附件 1 指导原则关于研究新药阶段开发¹⁰和何时计划新药申请¹¹。

如果提出的研究药物是已经获得 FDA 批准上市的未经改变结构的药物，从 CMC 视角来看，药品既定的商品名和生产商名称可能足够支持一个研究新药的提交。FDA 批准产品标签的说明书可能足够满足 CMC 需求。

对于已经在研发的另一方向的研究性新药的药物，现有的研究性新药的授权书可能是足够的。

对于未经 FDA 批准的外源试验药或对照药，CMC 信息类型需要保证临床试验用药的质量、安全性和药物疗效，需要在提交研究性新药申请前与 FDA 进行讨论。（参见 III.D，药物评估研究中心的其他流程）。

4. 临床前资源开发的考虑

生物制药产品开发服务项目通过国家卫生研究院国家过敏症和传染病研究所提供临床前的集合服务支持高优先级治疗候选药品的发展¹²。通过这些资源可以帮助促进被忽略的热带疾病的药物开发。

B. 临床开发注意事项

批准用于治疗或预防的新药需要有安全性和有效性的确凿证据¹³。通常情况下，这方面的证据是从两个充分和良好对照的 3 期临床试验得出。不过，我们可以考虑“从一个充分和良好对照的临床研究和验证的证据资料”构成实质性证据，如果我们认为这样的数据和证据都足以证明（在 FD&C 法案第 505（d））的有效性。例如，已经批准了的用于另一指征的药物仅需一个充分和良好对照的临床试验用于治疗被忽视的热带病的审批¹⁴。

¹⁰参阅指南关于 1 期研究药物研究性新药申请的行业内容和格式，包括明确指征、治疗和生物技术和研究性新药 2 期和 3 期-化学、制造和质控信息。

¹¹参见 ICH 指导原则行业 Q7A 活性药物成分优质生产规范指导原则

¹²国家卫生研究院生物制药产品开发信息服务程序在以下网址找到：
<http://www.niaid.nih.gov/labsandresources/resources/dmid/pretheraagents/biopharma/Pages/default.aspx>.

¹³参见食品药品和化妆品法案 505 部分。

¹⁴更多信息，请参见行业指导原则;为人类药物和生物制剂产品有效性的临床证据

鉴于大多数被忽视的热带病地理分布,我们预计大多数支持被忽视的热带病药物开发项目的安全性和有效性数据将来自美国以外的国家。FDA 法规允许接受国外临床研究支持 NDA 或 BLA 批准。根据 21 CFR 312.120, 如果某些条件得到满足(包括实验进行需要符合临床试验管理规范,它需要由独立伦理委员会审查通过),我们将视作支持一个未在研究性新药指导下的一个精心设计和良好执行的国外临床试验上市通过的申请。然而,我们强烈鼓励意图寻求 FDA 批准被忽视的热带病药物的申办方提交一个研究性新药,无论临床研发发生在哪个地方,向 FDA 提供一个在发展项目中提供建议的机会,以确保它能够支持未来的新药申请或生物制剂许可证申请。新药的上市批准仅仅基于国外临床数据取决于 21 CFR 314.106。

1 期和 2 期临床试验在药代动力学特征、初步药物安全评价和治疗被忽视的热带病药物活性的早期证据方面起到很大作用。除了药代动力学特征,被忽视的热带病的药物研发项目的临床药理学成分应该评估相关药物的相互作用,肾和/或肝损害的药物的药代动力学的影响,以及安全性和有效性潜在的暴露-反应关系。当作为研究性新药提交时,我们可以对临床试验设计提供建议和反馈意见。早期临床研发的研究信息可以帮助 3 期临床试验达到最佳选择剂量。提交一个试验性新药的另一个优点是 FDA 关于最佳剂量选择是否适用 3 期试验和美国人口相关的剂量和给药方案的建议¹⁵。

对发展中国家的被忽视的热带病治疗药物疗效的临床试验设计类型如下(参阅 21 CFR 314.126(b)(2)(i) – (v)):

- **安慰剂对照。** 试验药物与一种设计与试验药物尽可能相似的非活性制剂相比。安慰剂对照试验可能包括其他的治疗组,例如阳性对照或剂量对照,往往还包括随机和单盲或双盲。安慰剂对照试验往往适用于没有被批准治疗一种被忽视的热带病的情况或安慰剂管理不会引起伦理问题的情况。
- **剂量对照。** 在临床试验中,至少有有临床均势(例如,早期临床评价表明两种或更多种不同的剂量潜在的临床活性)的两种药物进行评估,从而提示其中一种药物优越于其他药物。剂量对照试验可包含其他的治疗组,例如安慰剂对照或阳性对照。剂量对照通常包括随机和单盲或双盲。

¹⁵仅仅依靠国外上市批准的临床数据,21 CFR 314.106(b)要求,除此之外,该数据适用于美国人口和医疗实践。314.106(b)部分还规定, FDA 将根据药物的性质和数据考虑,以灵活的形式运用此政策。

- **空白对照**有效的客观测量是适用的和安慰剂效应可忽略不计，试验药可以进行空白对照。空白对照试验通常包含了随机。
- **阳性对照**。例如在安慰剂或无治疗违背了患者利益的情况下，试验药物与已知的有效疗法相比。阳性对照包含其他的治疗组，例如剂量对照。阳性对照通常包含随机和单盲或双盲。阳性对照试验的设计用以反应试验药优于阳性对照药，或者非劣性。试验药和阳性对照药的非劣性可能意味着两者都有效或两者都无效。因此，如果试验的目的是反应试验药和对照药的非劣性，阳性对照药应该比安慰剂有明显特征和可靠的治疗效果。
- **历史对照**在可比的病人或人群中，试验药的治疗结果与由疾病或健康状况充分的自然是记录，或阳性治疗结果衍生出的历史经验对比比较。由于历史对照人群不能与目前可控人群一样很好的评估相关变量，历史对照设计通常用于特殊情况。例如包括一些可预测的较高死亡率的疾病的研究（如某些恶性肿瘤）和一些药效显而易见的药物的研究（如：全身麻醉药）。

一般情况下，3期临床试验应该是前瞻性、随机分配、治疗组和研究人员对随机分配都是盲的（双盲），除非试验设计是历史对照。如果有令人信服的理由不能进行双盲试验，申办方应与FDA讨论努力减少单盲或开放试验设计的偏见。患者入组进入临床试验所需的数量取决于临床试验设计的类型、端点和安全性。当优势试验可行时，其结果往往是阐述简单明了。对于非劣性试验设计，临床试验的方案研发在非劣效性界值应该是合理的，理想的。

动态临床试验设计适合于一些被忽视的热带病的临床试验。临床试验可动态设计以加强临床试验的效果。例如：动态临床试验设计可导致整个试验周期缩短，患者入组人数减少，或者更有可能显示药物的效果，如果存在的话。鼓励正在考虑一个动态临床试验设计的申办方查询行业指导原则《药物和生物制剂的自适应性临床设计¹⁶》以审核统计、临床、监管的潜在方法。我们也鼓励申办方与FDA在实施试验前讨论这样的试验设计以提供一个动态试验建议的机会。

在批准前安全数据库的大小取决于不同的因素，包括治疗和研究下的风险和收益，需要与FDA在药物研发过程中讨论。临床前安全研究和早期临床研发的不良事件报告也应考虑。传染病的致病特性是用于决定批准前安全数据库的大小的另一个因素。例如：一个较小的安全数据库能够提供传染病风险-收益一个合适的认定，治疗方法预防严重或致命结果，相比而言，较大的批准前传染病安全数据库，治疗方法意图提供一种不太严重情况症状改善。对于预防被忽视的热带病的药物使用，需要一个较大的批准前数据库，因为药物可能用于可能接触传染

¹⁶本指南代表FDA目前对于该主题的想法。

源的健康人群。

对大部分被忽视的热带病来说，人类的疗效研究是伦理的，可行的。因此，规则“当人类的疗效研究是不伦理不可行的新药批准” (21 CFR 314.600 for NDAs; 21 CFR 601.90 for BLAs)对于被忽视的热带病的新药申请不是一个合适的监管途径。

我们鼓励正在计划临床试验的申办方与 FDA 讨论他们计划的临床试验，并得到他们提出的试验设计的反馈。我们可在 FDA 网站上获得一些指导原则，可提供新疗法研究的临床试验设计和执行的有价值的信息。附录 2 包含了一系列相关被忽视的热带病药物的临床评估的指导原则。

C 监管注意事项

在适用的时候，监管模式或工具可用于被忽视的热带病的药物研发领域。申办方关于每一个这些程序的相关信息都能在 FDA 网站上找到，引用下面相应部分。

- **孤儿药产品设计。** 孤儿药药品研发办公室提出一个使命以促进治疗罕见病和身体状态的药物研发。大多数被忽视的热带病在美国人群中被认为是罕见病。因此，一种用于被忽视的热带病研发药物被认为作为孤儿药产品而设计，申办方有一定的受益。孤儿药产品研发办公室支持通过单位以外的基金计划研发孤儿药药品。申办方可以向 OOPD 提交申请关注孤儿药产品设计¹⁷。
- **严重情况的加急程序。** 以下程序意图促进和加快新药的研发和审核以解决在严重或危及生命情况下为满足的医疗需要：

¹⁷有关罕见病药品设计的信息可在 FDA 网站上找到：

<http://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/HowtoapplyforOrphanProductDesignation/default.htm>.

- 快速跟踪设计
- 突破疗法设计
- 加速审批
- 优先审查设计

申办方应该查询行业指导草案《严重情况加急程序-药物和生物制剂》以决定是否每一个程序适用于他们的研发项目¹⁸。这种指导原则描述了每个加急项目的资格标准和功能（例如，福利）

- **热带病优先审查凭证**热带病优先审查程序提供的凭证，是授予在在在某些预防或治疗热带疾病（即，NTD）的药物批准时，随后可以兑换为稍后提交的任何情况下药物申请的优先审查¹⁹。
- **合格传染病产品**抗菌或抗真菌的药物用于严重或危及生命的被忽视的热带病感染的治疗可能有资格被指定为合格的传染性疾病的产品（见 FD&C 法案第 505E（G））。指定为合格传染病产品有一定的监管措施，包括药物的专利期延长。

D 在药物评价和研究中心的其他活动

下列是关于被忽视的热带病的药物研发在药物评价和研究中心的活动。

- **研究性新药前期咨询程序**申办方有意研发一种发展中国家的被忽视的热带病药物，需要与FDA 联系，与抗菌素药品办公室审查部门探讨他们临床前和临床研发计划。研究性新药前期程序允许申办方直接接收关于研究性新药提交的提议内容的反馈，包括临床前研究的类型应该与研究性新药申请一致，以及预期的临床试验设计。申办方在规划他们的研究时有机会考虑我们的建议²⁰。

¹⁸本指导原则代表 FDA 目前关于本主题的想法。

¹⁹参阅行业热带病优先审核凭证指导原则草案

²⁰抗菌素产品办公室包括研究性新药前期咨询程序网址：

<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/InvestigationalNewDrugINDApplication/Overview/default.htm>.

- **药物评估和研究中心审核程序。** FDA网站上有描述研究性新药、新药申请或生物制剂许可证申请的内部审核程序。提供了FDA申请审查的流程图和申办方和FDA之间通讯类型²¹。

²¹ FDA 审查药物研发和审批的概述可在以下网址找到;

<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/InvestigationalNewDrugINDApplication/default.htm#FDA%20Guidances%20for%20Investigational%20New%20Drugs> and

<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/NewDrugApplicationNDA/default.htm>.

附录 1：临床前研发和化学、制造、控制的指导原则²²

以下指导原则想有意研发被忽视的热带病药物的申办方提供临床前研发的相关信息。申办方在提交研究性新药以开始临床研究时应该遵循这些指导原则的建议。

- ICH 行业指导原则 M3(R2)《人体临床试验产品的临床前安全研究和药品注册上市》提供了关于药物研究每一阶段一般什么时间需要什么样的临床前研究的整体描述。对于生物制剂产品，ICHM3(R2)提供相关于临床研发的临床前研究的指导原则。
- ICH 行业指导原则 Q7A《活性药物成分的药物生产规范指导原则》提供在核实的质量管理体系下的生产指导原则。
- ICH 行业指导原则 S6(R1)《生物技术衍生药物的临床前安全性评价》提供那种生物制剂的临床前研究应该考虑支持临床试验的整体描述。
- 行业指导原则草案《系统抗菌药物的微生物数据-发展、分析和报告》提供临床前微生物研究的概述以帮助支持临床研发²³。
- 行业指导原则《1 期研究药物研究性新药申请的内容和格式，包括明确指征、治疗和生物技术》描述符合研究性新药的一般的信息种类。参阅配套的问答文件。
- 行业指导原则《2 期和 3 期的研究性新药申请-化学、制造和质控信息》描述了在研究性新药申请下实施的 2 期和 3 期试验需要提交的 CMC 信息。

²²这些指导原则可以在 FDA 药物指南网站上找到：
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.

²³本指导原则代表 FDA 目前对这一主题的想法。

附录 2： 临床研究指导原则²⁴

下列指导原则可用于被忽视的热带病申请药物的临床研究领域。

- ICH 行业指导原则 E9《临床试验的统计原则》总结临床试验统计领域。
- ICH 行业指导原则《对照组的选择及临床试验中的相关问题》突出使用合适的对照组的一些主要方面。本指导原则讨论了一些非劣性试验的考虑以确保与阳性对照药相比的疗效的合适的证据。
- 一些被忽略的热带病的有效治疗包括使用联合抗菌药物以增强疗效或预防耐药病原体的发展。一些研发项目可能包括两种或更多中新的研究药物。行业指导原则《联合用药的两种或多种药物的联合研发》可以涵盖本领域。
- 一些被忽视的热带病的有效治疗，为了证明研究药物非劣于阳性药物，临床试验设计可用于这种情况下。非劣效性临床试验设计提出了一些独特的科学和监管方面的挑战，其重点描述一种阳性药物可靠疗效的能力。在这个领域有两个指导原则包括指导原则《非劣性临床试验 25》和指导原则《抗菌素产品：使用非劣性试验支持审批》。
- 药物会议管理规范 and 会议标准化程序的原则在汗液指导原则《FDA 和申办方或申请方之间正式会议》中有概述。
- 行业指导原则《为人用药物和生物制剂产品提供有效性临床试验证据》提供了普遍的方法概述以证明有效性。
- 行业指导原则草案《未满足医疗需求的严重细菌性疾病的抗菌治疗》解释了目前FDA关于可能精简研发程序和用于治疗未满足的医疗需求的严重的细菌性疾病的患者的药物的临床试验设计的想法²⁶。

²⁴这些指导原则可以在 FDA 药物指导原则网站找到：
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.

²⁵本指导原则代表 FDA 对于本主题的目前的想法。

²⁶本指导原则代表 FDA 对于本主题的目前的想法。

- 行业指导原则草案《严重情况下的加急程序-药物和生物制剂》是关于快速跟踪设计、突破性疗法、加快审批和优先审查的FDA 的政策和程序的信息的独立资料²⁷。

²⁷本指导原则代表 FDA 对于本主题的目前的想法。