

[文章编号] 1007-7669(2010)04-0241-03

## 美国食品和药物管理局中草药新药临床试验申请

Mukesh KUMAR<sup>1</sup>, 毛元圣<sup>2</sup>, 陈桂恒<sup>3</sup>

(1. Amarex Clinical Research, LLC, 马里兰州 德国镇 20874, 美国; 2. 约翰·霍普金斯大学, 马里兰州 巴尔的摩 21218, 美国; 3. 台湾政治大学, 台湾 台北 11605, 中国)

[关键词] 中草药; 临床试验; 临床试用新药申请; 药物批准; 美国食品和药物管理局

[摘要] 近年来, 中草药和植物药的研发越来越受到制药工业的关注。各国的药物管理机构也在逐步完善中草药和植物药的审批要求。本文主要介绍了美国食品和药物管理局对于中草药的临床试验申请的相关问题。

[中图分类号] R285 [文献标志码] B

## Investigational new drug application of Chinese herbal medicine in U. S. and regulatory requirements of U. S. Food and Drug Administration

Mukesh KUMAR<sup>1</sup>, MAO Yuan-sheng<sup>2</sup>, Keith CHAN<sup>3</sup>

(1. Amarex Clinical Research, LLC, Germantown MARYLAND 20874, USA; 2. Johns Hopkins University, Baltimore MARYLAND 21218, USA; 3. National Chengchi University, Taipei TAIWAN 11605, China)

[KEY WORDS] drugs, Chinese herbal; clinical trials; investigational new drug application; drug approval; United States Food and Drug Administration

[ABSTRACT] Recent years, the awareness of development of Chinese herbal medicine and botanical drugs is increasing. Drug authorities of different countries keep updating regulatory requirements for Chinese herbal medicine and botanical drug. This article specifically introduces regulatory issues about investigational new drug application of Chinese herbal medicine from United States Food and Drug Administration perspective.

中草药主要由具有药用价值的天然植物的根、茎、叶和果等成分组成, 是成分未完全定义的混合物。各种中国古代书籍上都记载有中草药的使用, 最早可以追溯到《诗经》。虽然中草药有悠久的历史, 但它一直没有被其他国家认识和广泛使用, 其主要原因是中草药成分复杂、难完全定义、制剂形式单一。

考虑到植物药的特点, 美国食品和药物管理

局 (FDA) 于 2004 年 6 月发布了植物药物产品指南 (Guidance for Industry: Botanical Drug Products)<sup>[1]</sup>, 强调了植物药产品需符合的要求和开发此类产品的特例。截止至 2009 年 6 月, 大约有 450 个植物药临床试验在美国注册, 其中 185 个临床试验正在积极招募病人。大多数临床试验在中国进行, 约 70 个临床试验在美国或其他国家进行。这些临床试验大部分为国际试验, 评估传

[收稿日期] 2009-09-02 [接受日期] 2009-10-21

[作者简介] Mukesh KUMAR (1969—), 男, 博士, 教授, 主要从事新药临床试验和药品注册咨询工作; E-mail: mukeshk@amarexcro.com。毛元圣 (1982—), 男, 上海人, 硕士, 主要从事药品注册工作; E-mail: martin.mysh@gmail.com

统中草药对不同适应证的安全性和有效性。在注册的临床试验中, 约 75% 处于 II 期或 III 期临床阶段, 其余的处于 I 期。70 个试验为儿科试验, 其余用于成人。25% 的试验按照安慰剂对照、双盲、随机的模式设计。所有在美国进行的临床试验都需要符合 FDA 的临床试验的相关法规。通常来说, 新药临床试验申请以与 FDA 的新药临床试验前会议为开端。

**产品研发前与 FDA 的沟通** 申请人应仔细编辑、整理所有已有的产品信息, 在新药临床试验前的会议中与 FDA 相关部门讨论非临床与临床试验设计。在执行产品研发前, 申请人与 FDA 讨论并获得其对试验可行性的回馈是至关重要的。对于这样的会议, 申请人应该要求植物药审批部门(如植物审核小组)的人员参加, 关于产品研发的各个方面都可以在会上讨论。然而, 通常经会议讨论以后, FDA 所有的建议在原则上均转变为要求。厂商需针对所有要求完成试验, 才能递交新药临床试验申请。

**递交新药临床试验申请, 启动植物药的临床试验** 美国 FDA 接受来自全世界的临床试验数据, 无论这个试验是否在美国申请了新药临床试验。对于生产企业来说, 只要在美国进行临床试验, 就必须递交新药临床试验申请; 即使有些试验将在美国以外的国家进行, 申请人最终会使用临床试验获得的数据支持在美国的新药申请。因此, 建议研究机构及时向美国 FDA 递交新药临床试验申请, 让药物审批人员尽早了解临床试验计划, 并且获得他们的回馈与建议。植物药新药临床试验申请的格式和内容与常规药物相同, 但是, 仍然需要针对某些特殊问题进行详细阐述。

**1 制程工艺 (chemistry, manufacturing and control)** 在植物药新药临床试验申请中, 最重要的是制程工艺信息。生产企业必须保证植物药的鉴别、纯度、质量、浓度和效价的一致性。由于药物的主要原料是植物, 针对植物来源都要进行严格的质量控制。控制项目包括: 原植物种类的基因型鉴定、表型鉴定和化学检测, 植物的生长环境、处理方法、运输与储存, 以及控制其混杂的其他植物。当原产国药典制定的标准不足以满足美国 FDA 的要求时, 其特性一定要符合 FDA 发布的植物药物产品指南。针对濒危的、受保护栖息地的植物, 或者是采集自野生环境而非人工种植的植物, 要给予特殊照顾。生产企业需证明原

材料植物是经过专业人员鉴别的, 如果可能, 需要提供检验报告和真实性证书。除了原材料控制和特性确定, 生产企业还需建立合适的检验、质量控制和质量保证方法, 如标准操作程序 (standard operating procedural, SOP)、生产工艺流程和成品定性与定量的成分描述。生产必须符合 cGMP 规范。

植物产品是较复杂的复合物, 其化学成分不能完全被定义, 活性成分无法被鉴别。然而, 美国 FDA 希望生产企业尽最大努力为产品定性, 尽量使用多种检测方法, 如分光光度计和(或)色谱指纹图谱、特殊印记的化学检测或生物检测。同时, FDA 对生产企业原料进行严格的质量和生产过程控制。矿物质和重金属(如汞和铅)含量是成品的检测重点。如果成品存在这些元素, 那么其含量必须被评估与解释。

**2 可持续性** 植物药的原料采集自野生和人工养殖的植物。随着产品市场的不断扩大, 会导致野生植物的过度采集, 危及生物多样性。植物采集管理和种植不善会导致濒危植物的灭绝以及天然资源的毁灭。保护植物资源和了解如何将其应用于医疗用途对于中草药和植物药的研发和生产是必须的。

**3 毒理和药理数据** 在新药临床试验的申请阶段, 美国 FDA 对中草药和植物药的非临床药理学和毒理学信息的要求远低于那些合成的以及高度纯化的化学新药。药物申请人需要列出已知成分的一般毒理信息、目标器官和系统毒性、其与剂量的关系以及药理学分析等。多数情况下, 若临床试验前的以往长期人体接触历史数据能与申请药物建立相互联系, 则这些数据能使毒理学实验被免除。然而, 如果这个产品申请新的临床试验, 不同于拥有广泛人体经验的药物适应证的临床试验, 那么在开始临床试验以前, 非临床研究必不可少。并且, 基于在最初的临床试验中确认的不良反应, 生产企业也许还需要在临床试验开始后进行额外的非临床毒理学实验。

**4 先前人体经验信息** 为了证明植物药在人体上是安全的, 申请人需要利用产品国内和(或)国外的市场数据广泛展示植物药的先前人体经验。市场信息需要包括常规剂量和疗程、其他国家的产品审批现状、销售量、使用人数、上市后产品安全信息收集以及其他大规模的生产状态、储藏和运输能力等。由于大多数中草药在中国大陆或

者台湾地区销售, 所以申请人必须将所有的支持性文件翻译成英语然后递交美国 FDA。为了建立一个具有强大说服力的申请, 申请人必须收集过去和现在的市场信息及同类或者竞争产品的信息, 无论剂型完全相同的还是类似。信息收集应优先考虑适应证和给药途径相同的产品信息。详细的市场数据证明人体接触是没有安全问题的, 则可免除初期临床试验, 直接进入用于支持新药申请的后期临床试验。

**FDA 对植物药知识产权的保护** 由于中草药大多基于历史文献, 使用时间较长, 且被多个企业生产与销售, 使得知识产权维护难度加大。传统的知识产权保护方式(如申请新药物分子专利)并不适用于中草药产品, 但是其不同的制程工艺可以用专利或者商业秘密来进行保护。通常 FDA 给予第 1 个上市的此类产品 5 年或更久的市场独家销售权。在此过程中, FDA 不会再批准宣称有类似成分和疗效的药物。作为第 1 个同类产品的申请申请人, 企业存在竞争优势。然而, 植物药研发企业也要面对来自其他方面的竞争。

**食品补充剂的竞争** FDA 把植物衍生药和中草药作为治疗疾病的药物来审批, 申请者必须证明其是安全有效的。整个审批流程与传统化学药物一样, 要求十分严格, 与之相比, 食品补充剂也由 FDA 监管, 但要求低很多。一旦将来有中草药和植物药在美国作为药物获得 FDA 的上市许可, 那么生产商也许会面对其他企业以食品补充剂的形式出售, 宣称其产品拥有类似成分而导致商业销售强烈竞争所

引起的风险。

**结语** 中草药和植物衍生药有着很好的前景, 但是其研发过程一直是个挑战。生产厂家需要接受培训和指导来达到欧美药品管理当局的审批标准。研发过程中, 最大的障碍是基于临床试验建立新的科学证据。由于传统医药信仰者对中草药疗效的高度期待(其成为一种很强的安慰剂)<sup>[2]</sup>, 导致许多产品不能在安慰剂对照临床试验中达到疗效终点的要求。另外的一些挑战是由于原料植物的不同而导致的成品批次间的一致性问题, 缺少高质量的制程工艺, 缺少经过验证的先前人体经验数据。大多数质量问题可以通过执行 GMP 解决, 安全性和有效性的数据可以通过合适的临床试验收集。相比于其他植物衍生药, 中草药因其长远的使用历史而具有较高的审批成功率。尤其在亚洲地区, 中草药的使用可以追述到几个世纪以前。在不久的将来, 基于坚实的科学证据的中草药, 一定会作为治疗性药物获得 FDA 批准。

#### [参考文献]

- [1] Center for drug evaluation and research (CDER) of U. S. Food and Drug Administration. Guidance for industry: botanical drug products[EB/OL]. (2004-06) [2009-09-02]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/IDancies/UCM070491.pdf>.
- [2] SHANG A, HUWILER K, NARTEY L, *et al.* Placebo-controlled trials of Chinese herbal medicine and conventional medicine comparative study[J]. *Int J Epidemiol*, 2007, 36(5): 1086-1092.