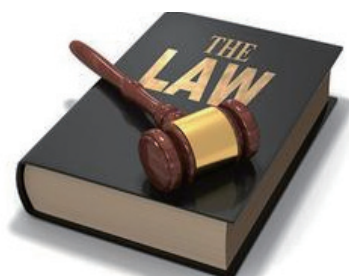


· 国际药事法规 ·

INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL
AFFAIRS LAW AND REGULATION

· 评述 ·

中药国际化注册中的关注要点详解

孙晓波

(中国医学科学院北京协和医学院药用植物研究所, 北京 100193)

随着人类疾病谱的改变,人们期望在疾病的治疗中有更多类型的药物可供选择,植物药在疾病治疗中所发挥的作用受到人们越来越多的关注。随着我国经济与社会水平的快速发展,我国科技整体发展水平明显提升,进一步推动了中医药研究水平的提高。我国的制药企业开展了多种形式的国际化拓展,在过去的十几年中已有一些中药制药企业选择去发达国家注册,并取得了一定的进展。1996年美国起草第一稿《行业指南:植物药》(以下简称《指南》)草案^[1],到2004年6月FDA正式发布《指南》,历时8年的过程完成了首个植物药评审体系。虽然该体系对植物药的审评并未给予注册条件的放宽,但却从制度上表明美国已经正式将植物药作为一种新的药品形式纳入美国医药体系。时隔12年,再次于2016年12月修订的《指南》^[2]正式发布。截至2007年7月31日,美国FDA共收到340个植物药注册申请,其中2/3为单味植物药制剂,1/3为复方制剂,50个是在1990—1998年间递交,其余270个是在1999年后递交的。

2007年后我国又有一些中药产品向美国FDA递交注册申请。迄今为止,美国FDA仅批准了2个植物药制剂,其中,VeregenTM于2006年10月31日首次获FDA批准上市^[3],开创了植物药在美国上市的先河,不仅进一步确定了植物药产品作为药品的身份,还标志着FDA对植物药产品的安全性和有效性的认可,是美国植物药发展历史上的一个里程碑。2012年12月31日FDA正式批准另一个植物药FulyzaqTM的上市许可^[4],这也是FDA批准的第一个口服植物药制剂,同样具有里程碑意义。FDA在经过长达数十年的思考与准备后,最终在数百个申请注册的植物药中仅仅选择了2个来源于单味植物药的产品,其中一个外用制剂,一个口服制剂,批准其作为治疗药物上市,这既体现出FDA在不断推动植物药的研究和审批,也让我们看到FDA对药品注册一贯的严谨、谨慎、务实的方式。以下通过阅读《在美国进行植物药开发的路径、要求及策略探讨》一文以及结合近些年自身的工作体会,谈谈对中药产品在美国FDA注册应关



【专家介绍】孙晓波:中国医学科学院药用植物研究所所长,研究员,博士生导师。1990—2007年历任吉林省中医中药研究院副院长、院长、名誉院长,2007—2014年任中国医学科学院药用植物研究所副所长、法人代表,2014年12月至今任中国医学科学院药用植物研究所所长。兼任中华中医药学会中药资源学分会主任委员,国家科技进步奖审评专家、国家食品药品监督管理总局审评专家、国家科技部重大专项审评专家、国家发展和改革委员会中药专项审评专家、国家中医药管理局审评专家、国家基本药物审评专家、国家药典委员会委员等。享受国务院政府特殊津贴;国家有突出贡献中青年专家、国家百千万人才。

孙晓波研究员长期从事中药药效物质基础与作用机制的研究及创新药物开发研究。先后主持及主要参加“973”、“863”、国家重大新药创制专项、“十五攻关”、“十一五支撑计划”、“国家自然科学基金”等项目40余项;主持及主要参加的新药研制30余项;发表论文300余篇。利用生物信息学、网络药理学技术,基于系统生物学原理,形成“整合药理学”思维、技术、方法,应用于中药复方研究,快速辨识药效物质,深入系统阐述作用机制及多成分多靶点生物效应的特色。积极推进中成药大品种临床精准定位的研究,并以阿司匹林和理血王联合使用为范例,创新性提出了“阿理疗法”,在行业内引起高度关注,为中药产品的临床精准定位研究树立了示范。近年来多次参加中药国际注册研究工作,并赴美国FDA进行中药注册的交流工作。

注的几个要点问题。

1 质量控制

质量控制是药品上市4个原则(安全、有效、可控、稳定)在实施过程中最基本、最关键的环节之一。尽管美国FDA《指南》中并未要求申请企业要明确植物药产品的活性成分,但根据已批准上市的2个植物药产品来看,有效成分越明确越有利于FDA审批和批准。

Veregen™ 是来源于绿茶的一个混合物,主要成分为茶多酚。在美国FDA注册的药效物质为kunecatechins,其中主要为儿茶素类成分,儿茶素类成分中有超过55%以上的成分为没食子儿茶素没食子酸酯,另外还有2.5%的没食子酸、咖啡因、可可碱,未知成分仅占总有效成分的7.5%,这些研究结果对Veregen™的成功获批具有重要贡献。同样,Fulyzaq™为秘鲁巴豆植物的红色汁液提取物,其主要活性成分为crofelemer,是由儿茶素、表儿茶素、没食子儿茶素和表没食子儿茶素等随机排列形成的低聚合物。可见申报者对Veregen™及Fulyzaq™所使用的原料进行了深入的化学研究,确定了其主要及次要活性成分的种类性质和构成比,建立了完善而全面的品质及生产过程控制手段,其化学、生产与控制(CMC)数据满足FDA的要求。

对活性成分不十分明确的植物药,FDA要求对产品中的所有成分进行质量控制,以确保药品的安全性及有效性。如果提取物中的活性成分基本清楚,采用有效部位的质控方法也可以基本保证用药的安全有效。FDA建议尽可能开展有效成分的研究工作,在新药申请(NDA)中确定活性成分非常重要,有利于注册。因此在选择注册植物药品种时,应尽量选择成分相对简单的品种,复方制剂处方中药材种类越少越好,越容易确认其中的活性成分,从而获得FDA的认可。另外,对于产品质量控制研究方法,应关注美国药典<561>的检查方法,例如在产品开发的早期阶段,FDA并没有硬性要求所有与质量控制有关的检测项目需要符合美国药典的检测要求,但在进入Ⅲ期临床前则要求逐步将中国药典的方法转化为美国药典的方法或者符合美国药典通则的方法。虽然Veregen™与FDA所批准的传统新分子实体药物在化学组成方面有较大不同,化学成分并未完全清楚,但其大部分成分基本清楚,且与疗效相关,相关检测方法也符合FDA要求。

2 有效性

有效性是药品的核心属性,脱离有效性谈安全性、质量可控性毫无意义。FDA将药品定义为:具有诊断、治愈、缓解或预防人类疾病作用(功能)的产品。《指南》中将植物药定义为:作为药品使用,且由植物原料药(包括植物材料、藻类、肉眼可见菌或它们的组合物)制备的药品。

Veregen™ 仅是一个局部外用制剂,来源于具有长久人类使用历史的绿茶,其安全性和有效性已得到广泛认可和大量科学研究文献支持,但FDA对植物药的临床研究要求仍然很高,虽然用于判断其有效性的Ⅲ期临床试验仅涉及604例患者,但其临床试验中共有1882例不同人种、不同年龄阶段的免疫力正常且患有外生殖器和肛周疣的受试者参与,涉及多个国家及近50多个中心^[5]。临床试验结果为78%受试者经治疗后症状完全或几乎消除^[6]。Fulyzaq™也是建立在随机、双盲、多中心、安慰剂对照(1个月)和无安慰剂对照(5个月)的临床试验基础上,涉及374例HIV阳性受试者。临床研究结果为治疗组17.6%有效,安慰剂组8%有效,两组具有显著性统计意义,临床疗效得以确认^[6]。这也反映了FDA希望在保证植物药安全、可控的基础上,通过尽可能足够的临床试验来验证植物药有效性的务实态度,以满足未被满足的临床需求。

中药以植物药类别在美国FDA申请注册首先要确定疗效。虽然FDA对于进行Ⅰ期、Ⅱ期临床试验申请会根据药物本身的背景和特征及不同情况而减少一些要求,但对进入Ⅲ期临床试验和NDA阶段的产品,FDA并不会因其为植物药而放宽政策,要求申请注册的产品应符合现代药品的管理标准,因此申请者更需关注产品的有效性评估,同时对有效性评估中涉及的现代临床客观指标的选择也应与FDA要求相吻合。例如Veregen™,已有研究表明绿茶水提取物外用时有多种功效,如消炎、抗褥疮、美白等,但其在FDA注册时仅选择了治疗外生殖器和肛周疣一个单一的适应证。同样,Fulyzaq™也仅选择了一个单一的适应证——用于治疗HIV/AIDS患者接受抗逆转录病毒疗法(ART)时出现的非感染性腹泻症状,这种针对性很强的有效性评估结果,显然更易受到FDA的认可。2016年12月发布的修订版《指南》,对于临床前药

学和初期临床研究等内容修订变动不大,重点是对于后期临床研究——植物药Ⅲ期临床设计同非植物药临床设计的总体要求一致,具体适应证可参考FDA相关指南。修改稿还针对植物药自身的特点和具体问题,在Ⅲ期临床研究中提出了4个具体建议^[7],可见其对植物药有效性的重视。

3 安全性

植物药大多数情况下,在人们长期的应用中未被发现有明显的安全性风险,尤其是中药(外用或口服),在我国具有长期的临床应用历史。此外,选择去美国FDA注册的中药产品在我国具有符合CFDA要求的上市许可,且在我国已作为正式药品(OTC或非OTC)在市场上使用多年,并未发生明显的不良反应。基于此,美国FDA对植物药尤其是中药进入早期临床(I期、II期)的临床前安全性研究的要求要比现代化学药物低得多。有些能够提供充足证据证明在过往应用历史中,能够有较好安全性保障的中药产品在美国向FDA申请新药临床试验(IND)时,可以直接获准进入II期临床。

虽然植物药的毒理学研究可以部分减免或延迟,但在开展Ⅲ期临床时,往往会要求补充完善相关的毒理研究,包括特殊毒理研究,而且必须符合US-GLP要求。除此之外,FDA对有已知安全问题、超出过往使用剂量、改变给药途径及新的植物药,申请注册时要求按FDA规定开展相关的毒理研究。

中医药是中华民族的瑰宝,也是打开中华文明宝

库的钥匙,为中华民族的健康作出了巨大的贡献。我国既具有丰富的中医药资源,又有大量的中药在临床应用发挥着重要作用。随着我国经济、社会发展的需求,中药国际化进程在加快,中国制药企业期望有更多的中药产品能够进入发达国家,服务于人类健康。发达国家对植物药的态度也在逐步发生转变,2006年11月英国Bioforce公司的由山金车花提取物制成的凝胶药膏Atrogel Arnica Gel被英国药品和保健产品管理局(MHRA)批准成为英国第一个植物药产品,发达国家对植物药的管理政策在不断调整,为中药的国际化带来了机遇与可能。但从目前发达国家的注册法规、市场准入以及人们对中药的接受与认识程度来看,中药国际化仍需经历一个十分复杂而艰巨的过程。目前看并不是所有中药均符合美国FDA的注册要求,如何选择符合要求的产品开展注册工作十分关键。一些疗效确切、临床客观指标清晰、有效成分相对清楚、具有大量研究基础和人用经验的产品申请注册的风险会相对小些。

近年来许多外资企业不断涌入我国医药行业的生产、销售、研发等各个领域,我国国内医药市场竞争日益激烈。中药在美国FDA申请注册已成为我国制药企业走出国门、打入国际市场、参与国际竞争的一个重要选择。通过深入解读美国FDA《指南》要求,熟悉申报流程,关注关键环节,选择符合美国FDA要求的中药品种,避免因误读、误解、误判而造成一些不必要的损失,对助力中药国际化进程具有重要作用。

[参考文献]

- [1] U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Botanical Drug Products [EB/OL]. [2017-03-02]. <http://www.fda.gov/downloads/aboutfda/centersoffices/centerfordruevaluationandresearch/ucm106136.pdf>.
- [2] U.S. Food and Drug Administration. Botanical Drug Development Guidance for Industry [EB/OL]. [2017-03-01]. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm458484.pdf>.
- [3] U.S. Food and Drug Administration. VEREGEN™(Kunecatechins) label [EB/OL]. [2017-03-02]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/0219021bl.pdf.
- [4] U.S. Food and Drug Administration. FULYZAQ™ (crofelemer) label [EB/OL]. [2017-03-06]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202292s0001bl.pdf.
- [5] 唐健元,张磊,杜晓曦.国外上市植物药评价简介和对我国中药新药临床研究现状的思考[J].《中药药理与临床》,2007,23(5):222-227.
- [6] 宋洋,于志斌,杨悦.中药以植物药新药在美国注册的研究[J].《中国药物警戒》,2015,12(4):219-223,228.
- [7] 张晓东,成龙,李耿,孙晓波.从FDA《植物药指南》(修订稿)探讨临床研究的重点与难点[J].《药学学报》,2017,52(1):591-595.