

## FDA 批准的第一例口服植物药 Fulyzaq 情况及启示

敬志刚<sup>1</sup>, 陈永法<sup>1\*</sup>, 叶正良<sup>2</sup>, 章顺楠<sup>2</sup>, 董海鸥<sup>2</sup>

1. 中国药科大学 国际医药商学院, 江苏 南京 211198

2. 天士力制药集团股份有限公司, 天津 300410

**摘要:** 2004年6月, FDA 正式发布《植物药产品指南》, 使植物药以药品形式在美国上市成为可能。到目前为止, FDA 只批准了 Veregen 和 Fulyzaq 两例植物药, Fulyzaq 是 FDA 批准的第2例植物药, 是第1例口服植物药制剂。Fulyzaq 的批准是 FDA 对植物药的再次放行, 针对 Fulyzaq 的基本情况、研发及审批历程以及临床研究情况进行了介绍, 并对此进行了分析, 提出了一些建议, 以期对中药的研发和注册提供参考。

**关键词:** Fulyzaq; 植物药; 审批历程; 临床研究

**中图分类号:** R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2013)03-0421-03

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.03.042

## Information and enlightenment on the first oral botanical drug Fulyzaq approved by FDA

JING Zhi-gang<sup>1</sup>, CHEN Yong-fa<sup>1</sup>, YE Zheng-liang<sup>2</sup>, ZHANG Shun-nan<sup>2</sup>, DONG Hai-ou<sup>2</sup>

1. School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

2. Tasly Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

**Abstract:** "Guidance for Industry: Botanical Drug Products" was issued in June, 2004, which means it is possible for the botanical product as a real drug market in USA. But so far, FDA has approved only two cases of botanical drugs, Veregen and Fulyzaq. Fulyzaq is the second case of botanical drug, but the first oral botanical drug approved by FDA. The approval of Fulyzaq is an allowance on the botanical product. In this paper, the development approval history and clinical research of Fulyzaq are introduced and analyzed, and some suggestions are put forward, so as to provide the references for the development and registration of Chinese materia medica.

**Key words:** Fulyzaq; botanical drug; approval history; clinical research

2004年, 美国食品与药品监督管理局(FDA)正式发布《植物药产品指南》, 明确了植物药药品的身份。2006年10月, FDA 批准了从绿茶叶中提取的 Veregen 作为处方药, 这是 FDA 批准的第1例植物药, 是植物药审批的里程碑。2012年12月31日, FDA 在时隔6年之后批准了第2例植物处方药 Fulyzaq (crofelemer)。Veregen 用于治疗外生殖器和肛周疣, 属于外用药; Fulyzaq 用于缓解 HIV/AIDS 患者接受抗逆转录病毒疗法(anti-retroviral therapy, ART)时出现的非感染性腹泻症状, 是 FDA 批准的第1例口服植物处方药。从植物药外用制剂到口服制剂的批准, 表明 FDA 对植物药有了更加深入的认识, 植物药的审评机制也更加完善, 也为植物药

的研发带来了希望。

### 1 Fulyzaq 基本情况

Fulyzaq 缓释片, 是一种用于缓解 HIV/AIDS 患者接受 ART 时出现的非感染性腹泻症状的口服植物药制剂。Fulyzaq 含 125 mg 的 crofelemer, crofelemer 是其主要活性成分, 来源于大戟科巴豆属植物秘鲁巴豆 *Croton lechleri* Mull. Arg. 的红色乳胶, 该植物主要生长在南美洲的西北部地区。Crofelemer 是低聚原花青素混合物, 主要由(+)-儿茶素、(-)-表儿茶素、(+)-没食子儿茶素和(-)-表没食子儿茶素单体单元随机顺序连接而成。

ART 是目前 HIV/AIDS 患者主要的治疗方法, 但是这种疗法会引起不良反应, 大约有 60% 的 HIV/

收稿日期: 2013-04-09

作者简介: 敬志刚, 男, 硕士研究生, 研究方向为药品注册。Tel: 13662031013 E-mail: jingzhigang1988@sina.com

\*通信作者 陈永法, 男, 博士, 副教授, 研究方向为国内外药事法规。Tel: 13770827788 E-mail: cyf990@163.com

AIDS 患者常会出现非感染性腹泻症状, 不仅降低了治疗依从性, 而且严重影响了患者的生活质量, 部分患者还会出现抑郁、体质量下降等症状。

### 1.1 Fulyzaq 说明书的主要内容<sup>[1]</sup>

适应证和用途: Fulyzaq 是抗腹泻药, 适用于 ART 治疗 HIV/AIDS 患者时引起的非感染性腹泻症状。

剂量和给药方法: 口服给药, 2 次/d, 每次 1 片 125 mg 缓释片, 单独服用或与食物同服。药物应当整片吞服, 不要压碎或咀嚼。

禁忌症: 无。

警告和注意事项: 使用本品前, 应排除腹泻的传染性病因。如果不考虑传染性病因, 有传染性病因的患者使用本品将不能得到适宜的治疗, 病情有可能会恶化。

不良反应: 最常见的不良反应(发生率 $\geq 3\%$ )是上呼吸道感染、支气管炎、咳嗽、肠胃胀气和胆红素增加。

### 1.2 Fulyzaq 的研发及审批历程

在南美洲西北部, 秘鲁巴豆属于常见植物, 其红色乳胶又被叫做龙血, 在南美洲用于治疗腹泻和促进伤口愈合, crofelemer 是从这种胶乳中纯化得到的原花青素低聚物。Shaman 制药公司在 20 世纪 90 年代就申请了 crofelemer 的相关专利, 并向 FDA 提交了临床研究申请。2002 年, Napo 制药公司购买了 crofelemer 的相关权利, 并于 2008 年授权 Salix 制药公司继续开展 crofelemer 药品研发和注册工作。

Salix 制药公司在 2011 年 12 月向 FDA 递交了 crofelemer 的新药申请, 而在此之前, FDA 尚未批准任何治疗 HIV/AIDS 相关腹泻的药物。根据 FDA《政策和程序手册》(Mapp 6 020.3) 的规定<sup>[2]</sup>, “优先药品”的条件为“能够在治疗、诊断或预防疾病上有重大进步, 或者为尚无适宜疗法的疾病提供了一种新治疗方法”。鉴于 crofelemer 治疗疾病的重要性, FDA 在 2012 年 2 月授予了 crofelemer “优先评审”资格。按照规定, FDA 应在 6 个月内对该产品做出批准或拒绝的决定。而在 2012 年 4 月, FDA 将审评时间延迟到 2012 年 9 月, 而后再再次将审评时间延迟到 2013 年第 1 季度末。经过 FDA 的努力, 2012 年 12 月 31 日, FDA 做出最终审批决定, 批准 crofelemer 上市。

### 1.3 Fulyzaq 临床研究

该项临床研究在南美洲开展, 共筛选 374 例 HIV 阳性患者, 这些患者均接受了稳定的 ART 治

疗, 并且伴有 1 个月或更长的腹泻病史。腹泻被定义为经常使用抗腹泻药(如洛哌丁胺、地芬诺酯等)时, 持续地稀便或无经常使用抗腹泻药时每天 1 次以上稀便, 排除因感染或胃肠道疾病引起的腹泻病例。临床试验为随机双盲, 安慰剂-对照(为期 4 周)和无安慰剂(为期 20 周), 多中心研究<sup>[3]</sup>。患者被随机分为 Fulyzaq 组和安慰剂组, 每日给药 2 次, 临床试验评价指标为每周出现水腹泻症状次数不超过 2 次的患者比例。研究结果显示<sup>[4]</sup>, Fulyzaq 组的临床应答率明显高于服用安慰剂组(Fulyzaq 组 17.6%, 安慰剂组 8%,  $P < 0.01$ ), 部分患者抗腹泻作用持续长达 20 周。

研究表明<sup>[4]</sup>, Fulyzaq 是管腔膜环磷酸腺苷激活囊性纤维化跨膜转导调节因子(CFTR)、Cl<sup>-</sup>通道和钙激活 Cl<sup>-</sup>通道(CaCC)两者的抑制剂, 通过肠上皮细胞 CFTR、Cl<sup>-</sup>通道和 CaCC 调节 Cl<sup>-</sup>和液体分泌, 在腹泻中通过阻断 Cl<sup>-</sup>分泌和高容积水丢失而起作用, 使胃肠道 Cl<sup>-</sup>和水流动正常化。

## 2 Fulyzaq 注册成功的启示

2012 年, FDA 共批准了 39 个新药, 其中最引人注目是 FDA 在 2012 年最后一天批准的植物药 Fulyzaq, 这是 FDA 批准的第 1 例口服植物药制剂。从植物药外用制剂到口服制剂的批准, 植物药在美注册又迈进了一大步, 也表明 FDA 对植物药的审评制度更趋成熟。Fulyzaq 获批, 为我国中药在美国通过注册提供了一些思路。

### 2.1 处方

植物药成分复杂, 化学成分通常不能全部搞清楚, 定性定量检测也比较困难。《植物药产品指南》也指出可以接受有效成分不完全明确的植物药, 但是从 Veregen 和 Fulyzaq 的审批来看, 有效成分分析越明确越有利于 FDA 的审核和批准。Veregen 和 Fulyzaq 都是单方制剂, 成分来源单一, 成分分析及定性、定量检测相对比较容易。因此在中药品种的选择上, 应尽量选择来源相对单一的品种或者是成分已经有比较深入研究的中药复方进行申报, 同时加强与 FDA 的沟通<sup>[5]</sup>。

### 2.2 剂型及适应症

FDA 目前批准的两个植物药, Veregen 为外用制剂, 给药途径相对安全。Fulyzaq 为口服制剂, 在获批前, FDA 尚未批准任何治疗 HIV/AIDS 相关腹泻的药物, Fulyzaq 也因此获得“优先审评”资格。由此可见, 植物药在剂型选择上应尽量选择外用和

口服制剂,这类制剂比较容易控制,安全风险较低。适应症则应选择恶性肿瘤、心脑血管等慢性疾病或者尚无合适治疗方法的疾病进行植物药开发,这样更容易获得 FDA 的审批,如果能获得“优先审评”资格,则是锦上添花。

### 2.3 重视安全性和有效性研究

FDA 批准 Fulyzaq 上市,是对植物药的再次放行,但这并不意味着 FDA 对植物药的要求降低。FDA 在 2012 年 2 月授予了 Fulyzaq “优先评审”资格,按照规定, FDA 应在 6 个月内对该产品做出最终审评决定。但是, FDA 两次延长评审时限,最终在 2012 年 12 月 31 日批准了 Fulyzaq 上市,从接到 NDA 申请到批准上市,历时将近 12 个月。由此可见, FDA 对植物药的审批依然非常谨慎。FDA 延长评审时限主要是为了进一步确证该产品安全、有效及质量可控,这也是 FDA 对药品的一贯要求。因此,我国中药企业应加强安全性和有效性研究,为审批过程提供科学合理的依据,切不可因为 FDA 对植物药的再次放行而松懈。

### 2.4 重视专利保护

Fulyzaq 由 Salix 制药公司申报成功,但 Fulyzaq 的相关的专利权利归属于 Napo 制药公司,无论 Fulyzaq 将来的销售情况如何, Napo 制药公司都将凭借这一专利权从中受益。Fulyzaq 的专利期持续到 2018 年,而 crofelemer 是一种新分子实体,按照《Hatch-Waxman Act》规定,将来可获得不超过 5 年的专利延长期。Fulyzaq 相当于拥有 10 年的市场独占期, Salix 公司和 Napo 公司将会获得巨大的经济利益。因此,我国中药企业在药物研发的过程中应当注重专利保护,及时对研究成果申请专利,保

障自己的权益。

### 3 结语

从植物药外用制剂到口服制剂的批准,植物药在美国注册又迈进了一大步,也表明 FDA 对植物药的审评制度更趋成熟。但是,在《植物药产品指南》指南颁布至今的 8 年时间里, FDA 只批准了两例植物药。由此可见, FDA 对植物药的审批依然非常谨慎,我国中药想要进入美国市场并非易事。我国的中药研发应当重视基础研究,从中药材到成品的整个过程进行严格的质量控制,同时注重安全性和有效性研究,结合国际植物药研究经验,选择合适的适应症和剂型进行开发,早日将中药打入国际市场。

### 参考文献

- [1] FDA. Fulyzaq<sup>TM</sup> (crofelemer) delayed-release tablets, for oral use [EB/OL]. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2012/202292Orig1s000Lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202292Orig1s000Lbl.pdf).
- [2] FDA. Review classification policy: priority (P) and standard (S) [EB/OL]. (2007-07-16)[2012-02-03]. <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ManualofPoliciesProcedures/ucm082000.pdf>.
- [3] FDA. Fulyzaq<sup>TM</sup> (crofelemer) delayed-release tablets, cross discipline team leader review [EB/OL]. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2012/202292Orig1s000CrossR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202292Orig1s000CrossR.pdf).
- [4] FDA. Fulyzaq<sup>TM</sup> (crofelemer) delayed-release tablets, Summary Review [EB/OL]. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2012/202292Orig1s000SumR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202292Orig1s000SumR.pdf).
- [5] 赵利斌, 何毅, 郭治昕, 等. 中药植物药国际研发的新展望 [J]. 药物评价研究, 2011, 34(1): 1-7.