

美国 FDA 对植物药制剂临床前毒理研究的要求

王根辈¹, 曹晶¹, 马晓慧^{1,2}, 栗志文¹, 罗瑞芝¹, 郭治昕¹, 孙鹤^{1,2}

1. 天津天士力集团研究院 药理毒理所, 天津 300410

2. 天津大学药物科学与技术学院, 天津 300072

摘要: 通过学习理解美国食品药品监督管理局 (FDA) 对植物药的法规和植物药毒理研究审评所依据的指导原则, 以及申报植物药的体验, 通过分析 FDA 区别对待植物药的情况, 同时对在不同临床申报阶段需开展的毒理研究进行分析, 为我国中药制剂在进行 FDA 申报时所需开展的毒理研究提供参考依据。

关键词: 植物药; 临床前毒理研究; 法规依据; 美国食品药品监督管理局; 中药制剂

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2013)01-0116-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.01.021

Requirements of FDA for preclinical toxicological studies on preparation of phytomedicine in US

WANG Gen-bei¹, CAO Jing¹, MA Xiao-hui^{1,2}, LI Zhi-wen¹, LUO Rui-zhi¹, GUO Zhi-xin¹, SUN He^{1,2}

1. Department of Pharmacology & Toxicology, Tasly R&D Institute, Tianjin Tasly Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

2. School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China

Key words: phytomedicine; preclinical toxicological studies; regulations; FDA; preparation of Chinese materia medica

中药想要以药品的形式顺利进入美国市场, 适应美国食品药品监督管理局 (FDA) 的法律性规范是关键。目前我国正在积极地推行中药的现代化和国际化, 国内多家中药的研制单位和生产企业正在将中药研制和生产的战略方向由国内转向国外, 其中美国市场是国内中药企业的主攻方向^[1-3]。在这种背景下, 系统了解美国 FDA 对植物药态度变化以及 FDA 对植物药毒理学研究的要求是十分必要的, 现将美国 FDA 对植物药制剂的毒理学研究要求进行评述。

1 FDA 对植物药的认知历程

FDA 对植物药的认知随着时间的变迁已发生了质的变化。首先是在 1994 年美国国会通过《食品健康与教育法令》, 该法令明确地将包括中药在内的植物药列为营养补充剂, 这是美国 FDA 对植物药态度发生变化的一个重要标志。FDA 于 1996 年起草《植物药研制指导原则》草案, 该指导原则的面世, 标志着 FDA 对包括中药在内的植物药的态度发生了质的飞跃, 为我国中药以植物药的身份进入

美国市场创造了良好的机遇。2004 年 FDA 发布《植物药产业指南》, 该指南中明确指出植物药可以 OTC 或新药的形式在美国上市, 同时也认可了植物药不同于化学药的特性, 即在植物药研发过程中, 药学研究无须再对其中单个或多个植物中的多个组分进一步纯化, 药效毒理研究也无须对每一个组分进行分辨和药效研究, 也就是说经合理组方的复方中药是可以被 FDA 接受的。该指南的出台也直接促成全球第 1 个植物药 Veregen[®] 在美国的批准上市, 这是 FDA 历史上第一个植物性产品以药品的形式获得批准的先例^[4-5]。

2 FDA 对植物药毒理学研究的法规依据

当一个新药想进入美国市场时, 必须按照 FDA 规定的一系列流程进行严格审批。FDA 的 CDER (Center for Drug Evaluation and Research) 部门执行人用药品的审批职能。在药品注册过程中, 必须按照不同阶段所需毒理学资料及时向 CDER 进行递交^[6-7]。FDA 并未针对植物药研制发布单独的毒理研究指导原则, 而是采用化学药物研制的毒理研究

收稿日期: 2012-08-13

作者简介: 王根辈 (1982—), 男, 助理研究员, 主要从事新药安全性评价研究工作。Tel: (022)26735708 E-mail: wanggenbei@tasly.com

网络出版时间: 2012-12-19 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20121219.1640.002.html>

指导原则, 包括 ICH 发布的 12 个指导原则外; 同时 FDA 又提出了 16 个指导文件: SPA 递交指南、啮齿类动物致癌性实验设计和结果分析统计学考虑、致癌性研究法案指南、致癌性实验设计方案的提交、短期遗传毒性试验、原料药和产品中杂质遗传毒性和致癌性检测推荐的方法、推荐的遗传毒性试验结果综合分析法指导原则、药物代谢产物的安全性实验、动物模型-确保动物实验中有效性的的重要因素、药物制剂的单剂量毒性实验、生殖与发育毒性-研究结果综合评价相关性指导原则、生物制品的指导原则、医疗器械的免疫毒性评价、儿科药物的非临床评价、非临床药理毒理学申请的格式和内容、药品或者生物药联合应用的非临床安全性评价。因此植物药在申报 FDA 时, 所要开展的毒理学研究需要根据人用药物注册技术要求国际协调会议 (ICH) 和 FDA 的毒理指导原则开展相应的安全性评价。

3 FDA 对植物药毒理学研究的总体要求

FDA 对于植物药没有分类要求, 均归属于植

物药, 但仍需进行分阶段申报。在美国, FDA 对植物药是以上市与否为标准进行区别对待的, 将在美国或美国以外的国家和地区合法上市且没有已知的不安全问题的植物制剂称之为“已上市者”; 在各地均未合法上市或有已知的不安全问题的植物制剂称为“未上市者”。二者在美国开展临床试验时, 所需要提供的毒理学研究资料要求差别很大。对于“已上市者”在临床申请初期、临床 I 期和临床 II 期研究阶段 (IND 阶段) 时, 所要求的毒理学评价资料要求相对较为宽松, 但对于要申报扩大临床 III 期研究 (NDA 阶段) 时, 提交的毒理学资料则基本等同于化学药, 依据临床用药周期的长短, 需要开展完善的符合 GLP 标准的临床前毒理研究 (表 1)。

4 FDA 对各项毒理实验研究的要求

4.1 单次给药毒性实验

以前单次给药采用两种哺乳动物和两种给药途径 (一种为临床给药途径, 另一种为注射给药途径) 进行, 但是目前 FDA 与 ICH 均不推荐再进行单独

表 1 FDA 植物药申报不同阶段需开展的毒理研究

Table 1 Toxicological studies in various stages of phytomedicine declaration in FDA

阶段	美国已上市者	其他国家已上市者	未上市者
IND 阶段 (I 期和 II 期临床阶段)	①遗传毒性试验; ②进行数据库检索研究, 以鉴定与欲销售的最终制剂、各种植物成分、植物成分中已知的化学组分等有关的安全性和有效性相关的资料; ③提交从医学或毒理数据库 (如 Medline、Toxline、TOMES、RTEC) 中获取的有效数据的综述	①遗传毒性试验; ②进行数据库检索研究, 以鉴定与欲销售的最终制剂、各种植物成分、植物成分中已知的化学组分等有关的安全性和有效性相关的资料; ③提交从医学或毒理数据库 (如 Medline、Toxline、TOMES、RTEC) 中获取的有效数据的综述; ④提供其在人体中使用安全的资料, 并包括每年销售量、接触人群数量以及不良反应发生率的数据; ⑤提供根据适应症、剂量、支持安全性的先人经验为基础逐一例测定临床前毒理学资料的性质	①遗传毒性研究; ②急性毒性研究; ③14 d 重复给药毒性试验及系统暴露数据; ④1~3 个月亚慢性毒性试验; ⑤提供来源于参考文献或和药典的有关制品的先人安全使用的文件
DNA 阶段 (新药上市申请阶段)	①6/9 个月长期毒性试验 (啮齿类/非啮齿类); ②药动和毒代动力学研究; ③代谢产物的安全性评价; ④致癌性研究; ⑤免疫毒性; ⑥生殖毒 I 段、生殖毒 II 段、生殖毒 III 段试验; ⑦光毒性研究等试验	与美国已上市者相同	与美国已上市者相同
首次用于育龄妇女前	①遗传毒性; ②急性毒性试验; ③重复给药毒性试验; ④生殖/发育毒性试验	与美国已上市者相同	与美国已上市者相同

的单次给药实验^[8]。因为单次给药毒性所能得到的信息完全可以通过剂量递增实验或在重复毒性实验中开展短期剂量探索实验中获得。

4.2 重复给药毒性实验

重复给药毒性实验的期限通常与拟定的临床试验的期限、临床适应症和用药人群有关^[8]。原则上,采用两种哺乳类动物(其中一种为非啮齿类)进行的毒性实验的期限不应短于临床实验期限,并应达到推荐的最长实验期限。

4.3 遗传毒性实验

遗传毒性实验是指用于能够检出 DNA 损伤的体外和体内实验。ICH 推荐的遗传毒性实验标准组合有 2 种^[9]。在选择标准实验组合时,如果剂量设计合适时,可将体内遗传毒性实验结合在重复给药毒性实验中进行。针对植物药,完整的遗传实验组合应在 II 期实验开始前完成。

4.4 致癌性实验

国际上对于预期长期使用的药物已经要求进行啮齿类动物致癌实验,并且致癌性实验一般应在临床研究期间完成,在申请上市时提交。中药的优势在于针对慢性疾病有较好的疗效,一般药物临床使用多为长期持续使用。因此对于临床长期使用的植物药必须考虑开展致癌性研究,以支持其批准上市^[9]。

4.5 生殖毒性实验

根据用药人群的不同,应在适当的时候开展生殖毒性实验研究^[8]。对于拟开展 FDA 申请的中药品种,如果在申请时缺少在人体或动物中生殖毒性的文件资料,则应在扩大临床试验前(如 III 期试验)进行实验。

4.6 非临床药物代谢动力学/毒性动力学研究

在植物药的开发过程中,监测植物药中主要或代表性的化学成分,可以提供有价值的系统暴露数据以便进行全面评价。由于植物药制剂的复杂性,对其开展药动力学研究则有助于设计或解释毒性研究。针对植物药代谢物的安全性评价,FDA 和 ICH 有如下要求:①只有在人体代谢物的暴露量超过药物相关总暴露量的 10%,且明显高于毒性研究中的最大暴露量时,该代谢物的非临床研究才有意义。同时应在扩大临床试验前(如 III 期试验)进行实验,以支持 III 期临床试验的实施。②对于每日给药量小于 10 mg 的药物,当有关物质所占比例较大时,可能需要对该有关物质进行实验。③一些没有潜在毒性的代谢物(如大多数谷胱甘肽交联物)不需要进

行实验。④对于确实有安全隐患的代谢物(如人体特有的代谢物),其非临床特性应当根据具体情况进行分析。

5 对植物药申报 FDA 所需开展毒理学研究的启示

5.1 重视毒代动力学研究,加强植物药代谢物的研究

毒代动力学研究是临床前药物安全性评价实验的一个重要组成部分,通过毒代动力学研究,可以说明药物在体内的处置过程(吸收、分布、消除),通过测定毒性剂量和安全剂量下的血药浓度,提供安全窗口,同时可以解释毒理作用机制,有助于指导设计合理的给药方案,开展治疗药物的安全监测,从而开发出高效、安全的新药^[10-12]。目前国内中药企业针对植物药的药动力学研究,多数处于临床前研究和临床申报阶段,而临床药动力学研究则开展较少,同时国内开展毒代动力学研究的中药企业也不多见。为了更好地评价植物药的安全性,国内中药企业应该重视毒代动力学研究,同时加强对植物药代谢产物的研究。在植物药代谢产物研究中如果发现某代谢产物在人体的暴露量超过药物相关总暴露量的 10%,且明显高于毒性研究的最大暴露量时,则需要专门针对该代谢物进行相应的非临床研究,特别是要对代谢产物开展遗传毒性研究。而如果在植物药的代谢产物中确实有安全隐患的代谢物时,则需具体情况具体分析,以便为人类提供安全有效的治疗药物。

5.2 根据临床用药周期,合理安排致癌性研究

FDA 规定临床使用 6 个月的药物则需开展致癌性研究,但在临床用药过程中,对于临床使用 3 个月的药物很有可能会持续使用到 6 个月,因此美国大多数临床使用 3 个月的药物,在广泛应用于人体之前,多已进行了两种动物的致癌实验^[13]。同时 FDA 对致癌性实验的开展有着明确的要求:在致癌性实验正式开展之前,应进行 3 个月重复给药毒性实验,以确定致癌性实验的剂量;待剂量确定后向 FDA 递交致癌性实验方案的 SPA。SPA 中应该包括致癌性实验的剂量选择、具体实验方案等具体细节,FDA 将会在 45 个工作日内给予回复,只有在 FDA 认可致癌性实验的方案及给药剂量的前提下,才能正式开展 2 年的致癌性实验,但是一个完整的致癌性实验所需时间约为 4 年,同时致癌性实验的病理阅片,FDA 规定必须要进行第 3 者阅片(同行评议),以保证实验结果的客观、真实、可靠。由此可见致癌性实验是一个耗费时间长、投入资金大的实验。

因此建议植物药在申报 FDA 期间, 根据临床用药周期合理安排时间, 如果能够在 II 期临床开展期间或者更早就开展致癌性实验, 将能够有效缩短植物药申请 NDA 的时间; 同时选择国际有资质、有承担申请 FDA 致癌性实验的 IND 或者 NDA 经历的、能够与 FDA 及时有效沟通的、具有国际毒性病理专家组的、从事药物安全性评价的 CRO 公司来承担致癌性试验, 将是确保植物药顺利完成 FDA 申请的关键所在。

5.3 遵循 Case by case 原则, 积极同 FDA 进行沟通

天士力集团的复方丹参滴丸已完成 FDA II 期临床试验, 目前已启动 III 期临床试验。通过复方丹参滴丸向 FDA 申报历程, 可以清楚地发现 FDA 新药评审崇尚科学精神和民主原则。FDA 对植物药的审评目前处于探索阶段, 评审专家在具体问题上, 一般遵循 Case by case 原则, 国内中药企业完全可以同 FDA 专家进行讨论, 共同探索, 当出现不同意见时也可以争论, 提出符合中医药理论的观点。因此 FDA 虽然对植物药申请 NDA 进行毒理学评价时, 有着等同化学药一样的严格毒理学评价标准, 但是依然可以基于中药在中国拥有数千年的使用历史, 以及单个中药品种在不同国家的临床使用数据, 在申请 NDA 需要补充具体毒理实验时, 诸如具体的毒理实验内容、毒理资料的递交时间等问题, 依然可以同 FDA 进行积极的沟通讨论, 以确保植物药 NDA 的顺利申报和 FDA 批准。

6 结语

我国中药制剂关于临床前安全性评价的规定与美国 FDA 对植物药规定的理念不同, 这种理念的不同源于中西方文化的差异。中药制剂的临床前安全性评价依据是中药传统文化, 君臣佐使的理念; 而美国 FDA 对植物药的临床前安全性评价依据的是西方现代文化, 提取蒸馏等现代化制药方法。在中药国际化日益深入的今天, 对中药毒副作用的判断标准及客观数据的研究显得越来越迫切。因此, 深入分析美国对植物药的法律性规范, 以及系统学习 ICH 发布的安全性评价的系列指导原则, 将国际 GLP 规范与中药毒理学研究有机地结合, 使 GLP 规范的普遍性与中药毒理学的特殊性相统一, 提供具有说服力的毒理学基础和科学数据, 这将是中药

国际化的必由之路, 同时也对我国中药制剂是否能够顺利进入美国医药市场具有重要的指导意义。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 张晓东. 从美国植物药注册实例看我国中药和天然药物非临床安全性评价 [J]. 中国新药与临床杂志, 2010, 29(4): 251-255.
- [3] 何毅, 叶正良, 赵利斌, 等. 中美欧中药/植物药/传统草药质量标准差异分析 [J]. 中草药, 2012, 43(1): 182-186.
- [4] 祝国光. 对美国 FDA《植物药品企业指南》(草案) 几点剖视 [J]. 中成药, 2001, 23(6): 453-454.
- [5] 周华, 刘良. 美国《植物药研制指导原则》简介 [J]. 中药新药与临床药理, 2005, 16(4): 296-301.
- [6] US. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for industry botanical drug products [EB/OL]. <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm106136.pdf>. 2009-09.
- [7] 何如意. 美国植物药临床试验上市申请及审批 [J]. 中国医药技术经济与管理, 2007, 1(3): 70-75.
- [8] ICH. Guideline M3(R2): Nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals [EB/OL]. <http://www.ich.org/cache/comp/276-254-1.html>. 2009-06-11.
- [9] ICH. Guideline S2(R1): Guidance on Genotoxicity Testing and Data Interpretation for Pharmaceuticals Intended for Human Use [EB/OL]. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S2_R1/Step4/S2R1_Step4.pdf. 2011-09-11.
- [10] 陈琴明, 金玉平, 张建丽. 美国 FDA 有关植物药制剂 III 期临床试验 IND 所需毒理学资料的要求 [J]. 中药研究与信息, 2001, 3(12): 12-16.
- [11] 黄芳华. 从美国首个被批准植物药探讨中药药代动力学研究与评价策略 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(7): 932-936.
- [12] 张晓东, 韩玲, 朱飞鹏. 对当前中药复方制剂非临床安全性评价的若干思考 [J]. 中国新药杂志, 2009, 18(14): 1294-1299.
- [13] FDA. Guideline for Industry, The Need for Long-term Rodent Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals [EB/OL]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance/UCM074911.pdf>. 1996-03.