

· 专家论坛 ·

从 FDA《植物药指南》(修订稿) 探讨临床研究的重点与难点

张晓东¹, 成龙², 李耿³, 孙晓波^{2*}

(1. 国家食品药品监督管理总局药品审评中心, 北京 100038; 2. 中国医学科学院、北京协和医学院药用植物研究所, 北京 100193; 3. 中日友好医院, 北京 100029)

摘要: 本文以美国 FDA 植物药开发指南 (2015 修订稿草案) 内容为研究对象; 重点分析指南针对临床研究 (尤其是后期临床研究) 部分的建议和要求, 尝试剖析植物药指南的立法思路, 分析探讨后期临床研究的重点和难点问题, 结合国内企业现实情况提出了系列的可能对策。同时结合 FDA 上市两个植物药产品案例, 分析植物药研发指南法规和成功经验对我国中药新药研发的指导意义和启示, 以促进我国中药创新研究进程。

关键词: 植物药研发工业指南; 临床研究; 有效性评价; 安全性评价

中图分类号: R284

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2017) 04-0505-05

Focuses and difficulties in clinical study of botanical drugs based on revised guidance for Industry by FDA

ZHANG Xiao-dong¹, CHENG Long², LI Geng³, SUN Xiao-bo^{2*}

(1. Center for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100038, China; 2. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100193, China; 3. China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

Abstract: This paper was prepared to analyze and discuss the main content of the Botanical Drug Development Guidance for Industry by United States FDA's (the draft version of the 2015), especially focused on the guidelines for clinical research (mainly in late-stage clinical studies) recommendations and requirements sections. The key and difficult issues in the late clinic study were analyzed and discussed, and a series of countermeasures were proposed in this paper. At the same time, combined with the case of approved botanical drug products, analysis of the guidelines for the development of plant drug regulations, the enlightenment were presented in the last part, to guide the research and development of traditional Chinese medicine and the internationalization of Chinese medicine.

Key words: Botanical Drug Development Guidance for Industry; clinical study; efficacy evaluation; safety evaluation

1 FDA《植物药开发指南》历史演变及 2015 修订稿主要内容简介

美国食品药品监督管理局 (FDA) 是世界上最有影响力的药品监管机构之一, FDA 药品评价和研究中心 (Center for Drug Evaluation and Research, 简称

CDER) 于 2015 年 8 月 17 日在网上发布了修订版的《植物药研发工业指南》(Botanical Drug Development Guidance for Industry, 以下简称“植物药指南”或“指南”), 并公开征求意见, 为指南正式公开生效 11 年后的首次更新^[1,2]。

由于植物药的独特性, FDA 认为有必要采用一套区别于非植物药的监管策略^[2]。FDA 早在 1996 年开始起草植物药的管理法规, 几经易稿后于 2000 年

收稿日期: 2016-08-04; 修回日期: 2016-09-17.

*通讯作者 Tel: 86-10-57833013, E-mail: xbsun@implad.ac.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2016-0769

8月网上发布了指南草案,公开征求意见,2004年6月9日FDA正式发布了《植物药新药研究指南》(Guidance for Industry Botanical Drug Products),该指南对美国植物制品市场产生举足轻重的作用,对各国植物药的管理相关法规产生深远的影响^[1,3]。

指南(2015修订稿)共分7个部分内容,包括简介、背景、一般管理办法、植物药研发的新药临床试验申请、I期和II期临床研究申请、III期临床研究申请、植物药新药上市申请。对于临床前药学和初期临床研究此次修订变动不大,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总体要求一致,具体适应证可参考FDA相关指南。修改稿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个具体的建议^[2,3],分述如下。

1.1 多批次分析研究设计 当药物批次存在差异(例如化学成分的变化),且差异可能会影响临床终点时,应考虑对临床终点指标的批间效应进行分析。选择的批次应代表上市销售的批次并且不应过分同质化。申办方应当设计必要的批效应临床研究,以便进行这些分析,预先说明如何进行分析并同新药办公室(Office of New Drugs,简称OND)审评部门分析讨论预先计划的模式,并在临床研究报告中呈现这些结果。

1.2 剂量效应 证明植物药批次变异不影响药物疗效的另一种有效的方法是证明药物临床结果同剂量效应不敏感,并且研究结果也同时证明研究的剂量比安慰剂更有效,或不劣于有效治疗。如果一个随机、多剂量、平行设计的III期临床研究表明多个剂量的治疗效果类似,对多批次间化学成分变化影响的担忧就会减少。因此,为评估剂量对临床疗效结果的影响,申办者应当总结不同剂量的临床研究结果,并在临床研究报告中包括表格和/或森林图以显示临床研究结果和治疗效果的置信区间。

1.3 用于严重病症的植物药临床研究 某些植物药可能存在丰富的口碑相传的人体用药经验,但对活性成分和/或作用机制的未知会使对药物疗效的推定让人怀疑。尤其是对于严重病症,由于支持疗效的相关数据缺乏,极易引起单独评价植物药临床研究的伦理学问题。在这种情况下,对于严重病症的临床研究,优先采用“植物药加载标准治疗与标准治疗相比”设计,而非“单独植物药对比对照”设计。附加设计可能会出现标准治疗与植物药之间相互作用的不良反应,如果有强烈的证据支持植物药单独使用的推定疗效,应考虑多种替代设计。

1.4 其他研究设计问题 某些植物药的开发原理是基于替代医疗的临床经验,申办方可将传统做法整合到临床方案中。如果有助于确保或增强治疗效果,个案的非常规措施是可接受的,可翻译后向美国患者和医疗服务提供者提供指导。申办方应就此做法向相应的OND审评部门咨询。

《植物药指南》2015修订稿新增的NDA(New Drug Application,简称NDA,新药上市申请)部分,针对临床相关问题,重点提出“确保疗效一致性的证据”的问题。为确保治疗的一致性,植物药产品的质量应控制考虑以下3个方面:①植物原料的控制;②通过化学测试和生产控制的质量控制;③生物测定和临床资料。申请人应提供上述3个质量控制方面的综合评估,以证明上市销售的不同批次植物药同临床研究用药具有相同的临床治疗效果,也即具有药效的一致性。

2 《植物药指南》立法逻辑分析

FDA认识到植物药具有成分复杂、成分不明确、有效成分不确定、某些情况下活性也不是很确定的特点,需要采用有别于当前针对成分明确可控的化药和生物制品不同的监管策略。由于传统植物药有其广泛的人用药历史,基于植物自身特点和药物研发的证据链逻辑,FDA针对申请早期临床研究所需的药学、药理和毒理学研究数据要求是适度宽松的^[2,3]。在有人用史的情况下,鼓励植物药进入初期临床研究(I期、II期)。在药学(CMC-Chemistry, Manufacture and Control,以下简称CMC)方面,放弃了唯成分论,可以不明确有效成分,不强制要求一定进行成分的定性和定量分析,而采取可行的替代方法确保药品的纯度稳定性和性质均一性。对于人体药物代谢动力学研究,不要求进行有效成分的系统研究,可以采用指标成分或者替代方法,鼓励以生物效应为指标探索时-效关系,以便确定合适的用法及用量。对于那些在美国以食品补充剂身份合法上市的植物产品,只要该产品没有任何已知安全性问题,且其剂量与当前使用剂量大致相同,可以提供文献支持,在申请初期临床试验时几乎不需要提供新的毒理学资料。但是基于审评证据链的要求,在申请临床III期研究及后续上市申请时,植物药需要提供更多的安全毒理学数据,在NDA时植物药药理毒理方面要求是等同于化学药物的标准毒理学评价要求的。

通过系统分析,大致可以归结出FDA的立法逻辑如下:植物药有其自身特点,在目前技术条件下很难完全明晰其化学成分和有效成分,同时相当多的

传统植物药具有悠久的人用史; 但新药研发的核心在于满足未被满足的临床需求, 因此 FDA 在保障安全性的前提下, 适度放松对 CMC 方面的要求, 对生物活性和临床有效性方面的要求等同于化药要求。基于植物药化学成分和有效成分不清晰, FDA 强调在研究中一定要采用适当可行的方法, 保障植物药的化学成分的差异在可接受范围内, 确保植物药的临床有效性。同时, 针对各个申请阶段的目的不同, 支持申请所需的证据级别随之而异。比如, 申请早期临床研究, 如果植物产品已经在美国合法上市销售, 可以无需标准的临床前毒理学评价数据, 但是随着研究的推进, 下一临床阶段的申请就需要进一步提供安全性毒理学数据。FDA 审评讲求证据链的合理性和完整性, 以支持科学决策。

3 从《植物药指南》(2015 修订稿) 看植物药新药临床研究的难点

虽然中医药资源对于我们国家和国民而言具有多重的使命和价值, 但笔者认为中药的核心价值在于其临床有效性。植物药之所为具有生命力和国际吸引力, 在于其卓越的临床疗效和治疗价值。通过对指南的分析, 总结了植物药临床研究的两大难点:

3.1 临床有效性 对于植物药早期临床而言, 初步有效性相对容易满足, 扩大临床的有效性验证是植物药 NDA 的一道必须逾越、艰难的坎, 扩大的临床研究 (关键性 III 期) 必须是设计良好、实施得当的临床研究, 其结果能很好阐述植物药的临床有效性及其临床价值以支持其上市许可; 临床设计与适应证的选择尤为关键, 不同阶段的临床设计要体现出科学性和内在逻辑性, 临床结论要能明确回答临床设计中提出的假设。经临床综合评估, 收益大于风险, 才有可能批准上市。

3.2 临床疗效的一致性 植物药来自天然, 成分复杂, 批次间存在难以消除的差异, 当这种差异可能会影响临床终点时, 如何控制这种差异, 并证明足以确保临床疗效的一致性? 这是一个巨大的难题, 也是植物药后期临床研究必须重点回答的问题。对于植物药制造商而言, 最大的挑战在于: 如何保证不同批次的上市药品与 III 期临床研究中使用的药物批次, 都能达到一致的治疗效果。

4 应对新指南, 我国中药该如何突破植物药临床研究难关

我国已上市的中药新药, 大部分有较为广泛的人用史, 具备了通过 FDA 植物药初期临床研究申请的可行性。FDA 对于植物药临床研究大致遵从如下

逻辑: 植物药审评讲求证据链的合理性和完整性, 不同申请阶段对证据的要求级别不同。对于完成 II 期临床探索研究, 具有初步有效性证据的项目, 在后期开发阶段 (III 期临床确证), 需要完成至少两个相互印证的较大样本的临床研究, 方可支持植物药新药申请。因此, 植物药临床研究难点在于: 后期临床研究的有效性和有效性的一致性。基于上述分析, 结合我国新药研发企业和机构的现状, 拟提出如下对策:

4.1 临床研究策略的选择 新药研发的核心目标是满足未被满足的临床需求, 对于新药, FDA 越来越强调临床需求, 并加大了对这方面的支持力度。从开发过程的早期介入, 设置各种绿色通道, 到最后审批阶段的特殊加快措施等, 具有良好预期的新药开发周期越来越短。甚至, 不少新药是基于 II 期临床的阳性数据获准上市的。目前国内一些企业的新药研发更多的基于药而非临床, 往往三五个药学专家开会一碰头就决定了研究方向, 最后研究的产品并不一定是临床所需要的, 也不会成为市场热销产品, 这是需要不断改进之处。适应证的选择方面, FDA 上市的药物通常选择一些罕见病或者尚无治疗药物的适应证, 先取得上市许可, 再进一步进行扩大适应证研究; 而国内企业基本不做罕见病药物开发, 往往跟风扎堆于肿瘤、心脑血管等热门领域, 产品上市竞争异常激烈, 自然很难取得商业和学术上的成功。

2012 年 12 月 31 日, FDA 批准第一例口服植物药 Crofelemer (Salix 制药公司) 上市。该药物为 125 mg 的缓释片, 主要用于缓解 HIV/AIDS 患者接受抗逆转录病毒 (ART) 疗法时出现的非感染性腹泻症状^[4-6]。Crofelemer 来源于巴豆属植物 *lechleri* 的红色胶乳, 传统和现代文献记载其功效包括: 治疗腹泻、创伤、肿瘤、蚊虫叮咬及其他等^[7, 8]。在 Crofelemer 获批之前, FDA 尚未批准任何治疗 HIV 相关腹泻的药物, 而 Crofelemer 的出现极大地满足了 HIV 患者这一迫切的临床需求。患者可通过每日口服 Crofelemer 两次, 缓解各种非病毒、细菌或寄生虫感染引起的腹泻症状。查询其登记的临床研究包括: 肠易激综合征腹泻, 在阿昔洛韦基础治疗的基础上, 加载或者不加本品, 治疗 HIV 合并 HSV 单纯疱疹病毒感染和 HIV 病毒感染相关腹泻^[9]。最终通过有效性结果分析和临床需求综合考虑, 选择 HIV 病毒感染相关腹泻, 得以获准上市, 既满足临床需求, 也填补市场空白, 易于获得商业上的成功。

4.2 临床研究的执行 虽然国际临床研究有通行的规范可以遵照, 对于具体疾病 (适应证) 临床研究

FDA 也有系列指南可供参考,但对于国内企业而言,建议选择与专业高效的合同研究公司合作,按 FDA 的要求规范化生产实验和临床试验使用的相关样品,拟定 I 至 III 期的临床试验方案并挑选合乎标准的临床试验机构,招募学术领域专家领袖,协助伦理组织对临床试验方案进行审核并获得批准,招募受试患者或志愿者,监控临床试验并处理试验数据,为新药临床试验文件和申报文件提供临床和统计报告等。上述临床研究过程的严格执行和相应文件的完整性,是临床研究结果科学性和可靠性的重要保障。

4.3 临床和统计学专家的全程参与和专业积极的 CDER 沟通 新药获 FDA 批准是基于对患者人群反应的统计学分析,即预设的指标必须达到统计学意义,才能获得批准;同时药品的直接消费者是临床专家,药品是否满足临床需求必须得到临床医生的认可。因此,统计学家和临床专家需要全程参与临床试验。这对新药获批至关重要。同时在临床研究过程中,针对植物药本身特性和具体适应证,以及具体问题,要积极与 FDA 的相关部门进行沟通,并形成相应形式的协议或者备忘录。要充分利用法规政策的设计和相应的沟通机制,推动和加速植物药研究和上市进程。国内很多研发企业习惯于“写作业”式做研究,而不是基于“问题-假设-证据-验证”的研发思路,对证据进行采集和解释,以证据链的形式来支持申请上市药品的安全性和有效性。因此,国内企业需要培养或者引进具有全球视野和缜密思路的研发领军人物。

5 《植物药指南》(2015 修订稿)对我国中药新药研发的启示

指南在遵从药物研发规律的基础上,结合植物药自身特点和既有审评经验,对具体问题提出了有效解决办法,有利于植物药产业发展。FDA 充分认识到了植物药的复杂性,对 CMC 的资料,相对化学药物,降低了一定要求;但是临床有效性和患者受益必须大于风险,这也是植物药 NDA 上市面临的一道必须逾越的艰难的坎。FDA 针对植物药的特点,将临床研究分为两个阶段,并将初期临床前的技术要求适当降低标准,这是 FDA 对植物药审批采取务实和灵活态度的一个缩影,极大地降低了新药研究前期风险^[10,11]。而目前我国的新药法规和技术审批尚存诸多待完善的空间,这些务实的经验值得学习和借鉴。对于我国新药研究的主体——制药企业和研发机构而言,新药研究的原动力在于满足临床需求,源于临床的现实需求,最终回到临床应用中去。

对于既往人体用药历史, FDA 对不同国家(美国和美国之外)上市产品区别对待;这与国内对传统中药的习惯式思维存在很大不同。这启示国内的研究者和监管机构:既要重视人体既往用药数据提供的初步安全性和有效性信息,也要看到其历史和技术的局限性。

FDA 在对待药品的安全性、有效性、质量可控性方面,首先考虑的是安全性问题。对于植物药也不例外,而且比起全身用药(如口服制剂),局部用植物药会更容易获得批准。2006 年 10 月 30 日, FDA 批准了绿茶提取物 Veregen, 用于治疗 18 岁和以上免疫受损患者的外生殖器和肛周尖锐湿疣,属于外用^[12,13]。然后直到 2012 年 12 月 31 日, FDA 才批准第二个植物药,巴豆提取物 Fulyzaq, 用于治疗艾滋相关性腹泻,这也是 FDA 批准的第一例口服植物药^[14],反应了 FDA 对植物药的循序渐进的理解、接受和认可。这也启示新药研发和上市申请需要采取适宜的策略。新药上市是一个三方利益的平衡过程,虽然 FDA 重视植物药,但是到目前为止, FDA 批准的植物药仅有两个。我国多家企业在尝试不同形式的国际化之路,目前,已有多个中药品种在 FDA 申请 INDs, 也有部分项目进入临床 III 期研究,虽距离 NDA 尚有很长的路要走^[15-18],但中药国际化之路曙光初现。建议国内申办企业认真领会 FDA《植物药指南》的精髓和要求,客观分析,理性对待。找到适合自身需求的申报路径,切忌盲目跟从。

References

- [1] <http://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/smallbusinessassistance/ucm472934.pdf>.
- [2] <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM458484.pdf>.
- [3] <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070491.pdf>.
- [4] Bardhan PK, Sharma A, Bolmall C. Safety and efficacy of a novel anti-secretory anti-diarrheal agent crofelemer (NP-303), in the treatment of adult acute infectious diarrhea and cholera, with or without the use of antibiotics [C] // US-Japan CMSP: 13th International Conference on Emerging Infectious Diseases (EID) in the Pacific Rim-Focused on Enteric Diseases, Kolkata, India, 2009: 6–9.
- [5] MacArthur RD, Hawkins TN, Brown SJ, et al. Efficacy and safety of crofelemer for noninfectious diarrhea in HIV-seropositive individuals (ADVENT trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled, two-stage study [J]. HIV Clin

- Trials, 2013, 14: 261–273.
- [6] Yeo QM, Crutchley R, Cottreau J, et al. Crofelemer, a novel antisecretory agent approved for the treatment of HIV-associated diarrhea [J]. *Drugs Today (Barc)*, 2013, 49: 239–252.
- [7] Jones K. Review of sangre de drago (*Croton lechleri*) – a South American tree sap in the treatment of diarrhea, inflammation, insect bites, viral infections, and wounds: traditional uses to clinical research [J]. *J Altern Complement Med*, 2003, 9: 877–896.
- [8] Mangel AW, Chaturvedi P. Evaluation of crofelemer in the treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome patients [J]. *Digestion*, 2008, 78: 180–186.
- [9] <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Crofelemer&Search=Search>.
- [10] Zhang XD, Li LD. Consideration about current nonclinical safety evaluation of traditional Chinese medicine and naturally occurring drug from FDA's botanical drug registration case [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem (中国新药与临床杂志)*, 2010, 29: 251–255.
- [11] Tang JY, Zhang L, Du XX. The introduction of US and EU approved botanical drug evaluation, the thinking about the present situation of traditional Chinese medicine new medicine clinical research in China [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med (中药药理与临床)*, 2007, 23: 222–227.
- [12] <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>.
- [13] http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/021902s002lbl.pdf.
- [14] <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>.
- [15] Ye YC. Regulation Study for Botanical Drug Product Marketing in USA (植物药美国上市的法规研究) [D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University, 2010: 3–37.
- [16] Cheng L, Shen ZF, Sun GB, et al. Advances in diabetic animal models and its application in the traditional Chinese medicine research [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2015, 50: 951–958.
- [17] Jing ZG, Chen YF, Ye ZL, et al. Information and enlightenment on the first oral botanical drug Fulyzaq approved by FDA [J]. *Drugs Clin (现代药物与临床)*, 2013, 28: 421–423.
- [18] Luo RZ, Zhu GG, Sun H, et al. Information and enlightenment on the first botanical drug approved by FDA [J]. *World Phytomedicines (国外医药: 植物药分册)*, 2007, 22: 21–22.