

2020 年版《中国药典》将川射干饮片总灰分限度设置为不得超过 2.0% 而导致市场“无合格药可供”的现状，需要得到尽快解决。

经查证，2005 年版《中国药典》首次收载“川射干”，且规定饮片酸不溶性灰分不得超过 1.0%，继 2010 年版《中国药典》之后变更为饮片总灰分不得超过 2.0% 并沿用至今，根据本研究研究结果，显然 2005 年版《中国药典》的规定更加合理。建议国家药典标准制定部门尽快开展研究，以调整川射干饮片总灰分限度至合理范围，或是以酸不溶性灰分不得超过 1.0% 代替现行的总灰分检查项，以期在有效控制川射干质量的前提下，解决现行标准限度对于川射干饮片生产造成的困扰，满足临床用药需求。

参考文献：

[ 1 ] 尹竹君, 陈世龙, 李 莉, 等. 川射干的基础研究与临床转化应用[J]. 世界中医药, 2020, 15(2): 200-207.

[ 2 ] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020 年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 43.

[ 3 ] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2005 年版一部[S]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 28.

[ 4 ] 郑玉忠, 张振霞, 谢丽玲, 等. 硫熏和浸润对山药总灰分的影响及其机制探析[J]. 中国药师, 2015, 18(1): 69-73.

[ 5 ] 李 岩, 朱仁愿, 李成明, 等. 白头翁总灰分测定的不确定度评定[J]. 甘肃科技, 2018, 34(21): 58-59.

[ 6 ] 吴怡青, 刘 静, 王昭懿, 等. 灰分分析结合重金属测定对地龙的杂质限量评价[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(11): 2623-2625.

[ 7 ] 魏 锋, 刘 薇, 严 华, 等. 我国中药材及饮片的质量情况及有关问题分析[J]. 中国药学杂志, 2015, 50(4): 277-283.

[ 8 ] 王 慧, 常 坤, 高 鹏, 等. 川麦冬药材的等级评价标准分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(9): 194-201.

[ 9 ] 苏占辉, 孙 寒, 李冬云, 等. 黄芩茎叶显微结构实验研究[J]. 中国现代中药, 2018, 20(9): 1114-1117.

[ 10 ] 周修腾, 杨 光, 周凌锋, 等. 南北柴胡果实特征及显微鉴别研究[J]. 中国现代中药, 2018, 20(10): 1251-1254.

[ 11 ] 王 成, 段树卿, 宋 佳, 等. 野生和家种北苍术质量对比[J]. 中成药, 2020, 42(6): 1658-1663.

[ 12 ] 崔治家, 晋 玲, 杨扶德, 等. 药用植物鸢尾的生药学研究[J]. 中国药房, 2011, 22(3): 259-260.

[ 13 ] 何 丹, 孙 全, 杨 林, 等. UPLC 测定不同产地半夏药材及其炮制品中的草酸钙[J]. 华西药学杂志, 2017, 32(4): 414-416.

[ 14 ] 李孟孟, 陈文迪, 陈雯新, 等. 马齿苋中草酸钙晶体形态及积累特征[J]. 中国果菜, 2021, 41(3): 30-33.

FDA 批准的第 1 例口服植物药案例研究

冯生光<sup>1</sup>, 苏 兰<sup>2</sup>

(1. 四川协力制药股份有限公司, 四川 成都 611930; 2. 成都归合科技有限公司, 四川 成都 611930)

摘要：本文采用案例研究形式，分析 FDA 批准的第 1 例口服植物药 Crofelemer 批准卷宗中的批准信、说明书、植物学、化学、临床药理学、生物药剂学等内容，揭示 FDA 对植物药审评的整体思路、框架、具体考量、表达方式，以期为国内植物药现代化提供科学资料，为中药企业在植物药开发过程中的品种选择、安全性研究、临床研究、标签说明书内容、适应症选择、植物药来源及质量和工艺控制，植物药治疗一致性考虑等方面提供参考意见，为中药走向国际化提供思路建议。

关键词：植物药；Crofelemer；FDA；新药审评

中图分类号：R282.71 文献标志码：B 文章编号：1001-1528(2023)04-1381-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2023.04.062

植物药是天然药物的一种，只含天然植物成分，不含动物、矿物成分。中药现代化应首先考虑植物药现代化，不仅是因为其组成相对简单，更是由于有基于科学和实证的国际先例可遵循。植物药的现代化首先是理念、观念、理论体系的现代化，应贯穿于研发、注册、审评、生产、管理、营销、监管的产品生命周期全过程中。中药现代化不能只靠经验和传统做法，而应基于严格的科学和实证；不能闭关自

守，而应学习世界上所有的相关先进理论和经验。

2004 年，美国食品药品监督管理局（FDA）在网上颁布了《植物药研制指导原则》<sup>[1]</sup>，2016 年 12 月又颁布了修订版<sup>[2]</sup>，显示该部门有意促进植物药发展。在 2006 年和 2012 年，FDA 批准过 2 个植物药的上市申请，第 1 个是治疗尖锐湿疣的外用药 Kunecatechin（商品名 Veregen<sup>TM</sup>），第 2 个是治疗非感染性腹泻的口服药 Crofelemer（商品名为

收稿日期：2021-10-21  
作者简介：冯生光，男，研究方向为天然药物化学。Tel: 19981220897, E-mail: fsg0501@163.com

Fulyzaq<sup>TM</sup>), 并且后者也是第 1 个口服植物药<sup>[3]</sup>。

本文通过分析 FDA 依据《信息自由法》的规定公开的 Crofelemer (产品名 Fulyzaq Delayed-Release Tablets, 公司 Salix Pharmaceuticals, Inc., 申请号 202292, 批准日期 2012 年 12 月 31 日) 批准卷宗(表 1) 中与研发注册密切相关的批准信、说明书、植物学、化学、临床药理学、生物药

剂学部分<sup>[4]</sup>, 展示了 FDA 是如何将植物药的传统经验与现代化科学技术相结合, 科学客观地考量其有效性、安全性、质量可控性, 综合地权衡临床获益和患者服用风险, 而且进一步揭示 FDA 对于植物药审评的整体思路、框架、具体考量和表达方式, 以期对国内植物药的现代化提供科学实证的参考资料。

表 1 Crofelemer 批准卷宗

序号	英文名	中文名	总页码/页	本文涉及情况
1	Approval Letter(s) <sup>[5]</sup>	批准书	11	全部章节
2	Printed Labeling <sup>[6]</sup>	批准标签	12	全部章节
3	Summary Review <sup>[7]</sup>	审评总结报告	20	无
4	Officer/Employee List <sup>[8]</sup>	办公室及审判员名单	2	无
5	Office Director Memo <sup>[9]</sup>	办公室主任备忘录	10	无
6	CrossDisciplineTeamLeader Review <sup>[10]</sup>	交叉学科领导审评报告	71	植物药、CMC、非临床、临床、统计学章节
7	Medical Review(s) <sup>[11]</sup>	医学审评	143	无
8	Chemistry Review(s) <sup>[12]</sup>	化学审评	56	备忘录部分
9	Botanicals Review(s) <sup>[13]</sup>	植物药审评	67	全部章节
10	Enviornmental Assessment(s) <sup>[14]</sup>	环境审评	35	无
11	Pharmacology Review(s) <sup>[15]</sup>	药理学审评	134	无
12	Statistical Review(s) <sup>[16]</sup>	统计学审评	62	无
13	Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review(s) <sup>[17]</sup>	临床药理学和生物药剂学审评	49	全部章节
14	Risk Assessment and Risk Mitigation Review(s) <sup>[18]</sup>	风险评估和风险控制审评	9	无
15	Proprietary Name Review(s) <sup>[19]</sup>	商品名审评	36	无
16	Other Review(s) <sup>[20]</sup>	其他审评	88	无
17	Administrative Document(s) & Correspondence <sup>[21]</sup>	行政与通信信件	208	无

1 研究背景

Fulyzaq 缓释片是一种用于缓解 HIV/AIDS 患者接受抗逆转录病毒治疗 (ART) 时出现的非感染性腹泻症状的口服植物药制剂, 含 125 mg Crofelemer, 该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, 主要生长于南美洲的西北部地区, 又名龙血, 用于治疗腹泻、创伤、炎症、肿瘤、虫咬等疾病。二十世纪八九十年代, 一系列化合物从龙血中分离纯化鉴定, 并在细胞核动物实验中显示出免疫调节、抗氧化、抗肿瘤、诱变等药理作用。

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、(-) -表没食子儿茶素单体单元随机顺序连接而成, 相关药品研发的历史长达 20 年, 其间还经历了所有权人转换, 难度显而易见, 如果没有长远的计划, 估计很难进行成功的创新药研究。

1999 年报道, Crofelemer 可治疗霍乱肠菌素导致的腹泻。Shaman 制药公司在 1990 年申请了 Crofelemer 相关专利<sup>[22]</sup>, 并向 FDA 提交了临床研究申请。2001 年, 公司申请破产保护。2002 年, 相关权利被 Shaman 公司创始人兼

CEO LisaConte 新创办的 Napo 制药公司购买。2008 年, Salix 制药公司从 Napo 制药公司获得授权, 继续开展药品注册的相关工作。2010 年 11 月, Napo、Salix 制药公司共同发布了Ⅲ期临床试验结果, 发现与安慰剂相比, Crofelemer 可明显缓解 HIV 患者采用 ART 疗法时出现的非感染性腹泻症状。2011 年 5 月, Napo 公司控告 Salix 公司违约, 认为其故意拖延该化合物的注册进展, 但纽约州立最高法院认为 Salix 公司“没有必要拖延该化合物的注册进展”。2011 年 12 月, Salix 制药公司向 FDA 递交了 Crofelemer 的 NDA 申请。2012 年 2 月, FDA 宣布给予 Crofelemer “优先审评”资格, 并将审评时限缩短至 6 个月, 计划于 2012 年 6 月对该申请做出最终裁定。2012 年 4 月, FDA 延迟审评时间至 2012 年 9 月 5 日。2012 年 9 月, FDA 再次将审评时间延迟至 2013 年一季度末。2012 年 12 月, FDA 批准 Crofelemer 上市, 商品名为 Fulyzaq, 成为美国 FDA 批准的第 2 例植物药, 同时也是第 1 例口服植物药<sup>[23-25]</sup>。

2 标签研究

FDA 在批准书中对标签、市售包装、儿科研究、上市后要求、上市后承诺、宣传材料等做了要求, 而且从内容中可以看出, 该部门多次强调标签的内容重要性。FDA 批

准的药品信息就是标签的内容，而标签是患者和医生了解该药品的重要途径，是药品如何使用的重要依据。作为植物药，Crofelemer 标签内容也很详细，虽然部分化学、药理机制并未完全弄清楚，但说明书内容依旧包含了涉及药品安全、有效、质量的各个方面，标题包括“1 适应证和用途”“2 剂量和给药方法”“3 剂型和规格”“4 禁忌证”“5 警告和注意事项、5.1 感染腹泻患者治疗的风险”“6 不良反应、6.1 临床试验经验”“7 药物相互作用、7.1 药物相互作用研究、7.2 奈非那韦、齐多夫定、和拉米夫定”“8 特殊人群中使用、8.1 妊娠、8.3 哺乳母亲、8.4 儿童、8.5 老年人、8.6 低 CD4 计数和高病毒载量患者”“10 药物过量”“11 一般描述”“12 临床药理学、12.1 作用机理、12.2 药效动力学、12.3 药代动力学”“13 非临床毒理学、13.1 致癌作用，致突变作用，生育能力受损、13.2 动物毒性和/或药理学”“14. 临床研究”“15 参考文献”“16 如何供应/贮存和处置”“17 患者咨询服务信息”，囊括了所有研发注册的全部角度，尤其是对药理、临床方面的描述，值得国内企业学习研究，寻找其中存在的差距。对比国家药品监督管理局公布的《化学药品、生物制品说明书指导原则》《中药、天然药物处方药说明书格式内容书写要求及撰写指导原则》，除了格式、排版差别外，内容基本一致，这就要求国内企业在植物药研发阶段更应注重利用传统医学和现代药理学，完善已上市药品的说明书标签。

### 3 植物药的治疗一致性研究

植物药新药 1 个最关键、最困难的问题就是如何保证市售批次的治疗一致性，该项目的研究对国内中药质量相似性/一致性评价也有重要的指导和参考意义<sup>[26]</sup>。对于化学药品的化学、生产、控制（CMC）的研究工作而言，物理、化学的一致性是最重要的工作，但对植物药原料药（BDS）和植物药产品（BDP）就需要根据其复杂药物成分做出对应的具体分析考虑，前者越复杂，植物原材料（BRM）就需要越相似，故需要在药用植物种植和采集管理规范（GACP）和相关 BRM 控制上做更多的工作。对于这个问题，FDA 提出了三阶段控制，包括（a）前 CMC 控制，Crofelemer 是 1 种简单的植物药材（单一植物单一部分）含有一系列做了研究的活性化合物（儿茶素低聚物），其鉴别简单，与同属植物的混合风险较小，良好的 GACP 规范和特定的地理位置限定都可最小化植物水平变化。而且一般来说，乳胶与植物其他部位相比变化较少；（b）标准 CMC 措施，多种分析方法（所有现代科学技术可以使用的）用来监控 BDS 化学成分，审评组认为从管理和技术的可行上来说，这些对于 1 个天然复杂化合物足够了；（c）后 CMC 方法，多个批次的 Crofelemer 被应用于Ⅲ期临床，无迹象表明某一批次疗效好于或差于其他批次。

申请人制造超过 200 批次的 BDS，所有的植物药原材料（CPL）批次都满足已建立的质量标准，用于 BDS 批次的制造，而且随后批次也符合上述标准，显示来源于自然界发生变化的 CPL 不会显著影响 BDS 质量，同时 3 倍剂量

临床反应也不敏感。调查作用机制结果显示，氯离子通道饱和和剂量范围为 125 ~ 500 mg；不同批次剂量临床效应表明，临床反应率不受原花青素低聚物含量变化的影响，使得其他无法控制的变化和不确定因素对临床疗效的影响很小。

对于 1 个植物药产品而言，申请人在临床Ⅲ期的时候检测了多批次 BDS、BDP，显示了由于 BRM 或制造过程无关紧要的变化而导致两者特有的质量多样性不影响产品的治疗一致性。合格的 BRM、BDS、BDP 是可以保证治疗一致性的，被临床数据进一步证明低剂量（125 mg）与高剂量（500 mg）同样安全有效。而且 Crofelemer 作为植物药，用于治疗腹泻和相关消化道疾病，其组成成分的微小变化对于止泻效果是不影响的。

在中美洲和南美洲，Crofelemer 被广泛应用于治疗腹泻，证明该药物的疗效一致性，故在美国本土进行更多的药物使用控制显然是没有必要的。综上所述，审评组认为可确保未来市售批次的疗效一致性。

### 4 植物药来源、质量、工艺控制研究

对于植物药来说，FDA 非常关心其原产地和供给的可持续性。NDA 批准后，为了维持 Crofelemer 的植物原材料供应，申请人被建议进一步增加原材料收集区域，比如有特别的地理区划（EGRs）或人工栽培区；开发临床相关的生物测定来加强质量控制，特别是对于新收集区域的植物原材料和人工栽培区来源。另外，申请人使用可以接受的方法创建 CPL、BDS 的指纹数据库，被用来检测上市后的 CPL/BDS 的批次间变化，特别是添加物、污染物、掺杂物。

植物学审批包含以下主要阶段：药用植物生态学；植物药原材料、植物药原料药、植物药产品的 NDA 审评；先前的人类使用经验、药理学、毒理学；植物学特殊临床问题。美国对来源于植物的产品特别重视农药的残留问题，虽然 *C. lechleri* 为野生，因此不用考虑与安全相关的杀虫剂残留水平，但是申请人依旧对杀虫剂做了研究，检测了 CPL 中来源于 EGRs 的其他农作物的 8 种杀虫剂，结果显示均低于检测限。在与新药质量评价办公室讨论后，FDA 要求申请人使用最新的 8 种杀虫剂可接受的药典的方法检测 BDS 进一步控制杀虫剂水平，并使用相同的检测方法检测 CPL 和提供全面的检测报告。

关于可持续获得植物原材料，申请人承诺只砍伐树龄 7 年以上，直径 30 cm 左右的树木。*C. lechleri* 是快速生长的树木，成熟年龄为 4 年，每棵树可以生产数千粒种子。基于 BDS 的收获来源于 CPL，每棵树可以产生 \*\* CPL（\*\* 为具体数据，卷宗保密内容），通过计算得到可产生 \*\* BDS，表明虽然植物资源暂时不会短缺，但 CPL 资源问题应该在批准后进一步关注。

关于未来有可能的植物原材料的获得，申请人从 1990 年开始教育收集者和当地居民怎样培育和种植龙血树，包括温室种植，但没有提供数据显示培养条件是否对 CPL、BDS 质量有影响。尽管培育和种植龙血树的规程已经出版，



但还没有彻底评估这些来源对 CPL 的影响。比较了培养地区收集的和野外收集的 CPL 批次，发现两者都能满足已经建立的 CPL 标准，今后需作进一步的 CPL 物理化学分析和多批次 BDS 研究，以确认新的 CPL 质量。申请人获得 FDA 批准从新的地理区域收集 CPL 用于市场制造批次之前，可能需要通过临床相关生物测定或桥接试验来确认 BDS 批次的质量和疗效一致性，但申请人当前只计划从野外树木收集 CPL。

从上述案例可知，虽然无法搞清楚药品全部化学结构，但 FDA 仍要求对基本的化学方面知识尽量弄清楚，使用当前所有可利用的最新现代分析技术手段〔圆二色谱（CD）、红外（IR）、紫外（UV）、核磁共振（NMR）、质谱（MS）、X 单晶粉末衍射（XRPD）〕对于产品质量进行分析和控制，尽最大可能确保产品的质量可控性、可检测性及未来市售产品的质量可满足临床需求和一致性。

### 5 临床研究总结

Crofelemer 用于治疗 HIV 携带者（使用抗病毒药物治疗）的慢性腹泻，并且没有其他药物来治疗本病，包括洛哌丁胺、甲基纤维素、水杨酸亚铋等，但对慢性分泌型腹泻疗效有限。慢性腹泻特别需关注在使用抗病毒药物治疗的 HIV 患者中的顺从性，因为这可能造成潜在临床效应损失。申请人拟在美国市场供应该植物药规格为 125 mg 的包衣片。

上述 NDA 递交是在 505（b）（1）条款下进行的，为了支持这个临床阶段，申请者递交了 9 个 I 期临床、1 个 II 期临床研究、2 个 III 期临床尝试，在健康志愿者的临床一阶段研究包含 4 个单剂量和多剂量药代动力学（PK）研究、3 个最大耐受量研究、1 个药物相互作用研究、1 个食物影响研究。另外，申请人还递交了体外研究，包括血浆蛋白结合、Caco-2 渗透性、CYP 抑制能力、转运抑制潜能。申请人进行了内在因素（年龄、性别、种植、质量、身高、疾病、遗传多态性、怀孕、器官功能障碍）和外在因素（药物、植物产品、饮食、烟草、酒精）对药品暴露量和药理作用的影响。

关于上市后承诺，临床办公室建议申请人在上市后补充，Crofelemer 是否是肠内 P-glycoprotein（P-gp）、BCRP、转运蛋白抑制剂，依据结果决定是否作下一步研究。然后，研究在肠水平抑制 CYP3A4，使用敏感 3A4 机制，比如咪达唑仑或其他合适的抗病毒药物，因为体外研究暗示了体内的相互作用。

由于全身暴露量在健康人群和患者体内均很低，故 PK 不能完全表征。文献报道，原花青素聚合物对于受损的肠细胞是有益的。在食物影响研究中包括高油食物、LC/MS/MS 定量限为 50 ng/mL 的含量分析，发现仅 2 个样品检测到 Crofelemer（54.7、70.7 ng/mL）。再使用相同的含量分析方法考察 ADVENT 试验得到的样品，得到 456 个样品中的 15 个最大质量浓度为 77 ng/mL。

Crofelemer 的新陈代谢在体外或体内并不是都来源于申

请人。文献数据表明，肠道微生物区系负责原花青素的代谢，但从 Crofelemer 来源的在人类身上数据不可用。由于这个药物的复杂性，没有要求申请人进一步的研究。

体外研究表明，Crofelemer 在一定浓度时有抑制肠道内 CYP3A4 的潜力，也可能抑制其他的 CYPs，但只有 CYP3A4 在肠道内广泛应达，而抑制肝脏中的 CYP 不太可能，因为其系统暴露量太低。再对 Crofelemer、ARVs（抗病毒药物）的潜在相互作用进行了研究，28 名健康志愿者服用了 5 d Crofelemer（500 mg Q6H），以及 3 种抗病毒药物 nelfinavir、zidovudine、lamivudine 单剂量与 Crofelemer 一起使用了 5 d，发现 Crofelemer 对 zidovudine、nelfinavir 的暴露量没有影响，而 lamivudine 暴露量降低 20%，但上述相互作用不被临床关注，甚至还在标准的临床实践下使用。

最初实验的剂量选择为 125、250、500 mg，每天 2 次，持续 4 周，用空白对应主要的临床终点；另外 20 周的实验中，所有空白组患者被随机使用了不同剂量产品。在最初的临床试验中，相对于空白组没有发现明显的剂量效应和一致性反应。试验被设计为 24 周的剂量范围阶段（125、250 或 500 mg 每天 2 次），然后在第一个阶段附加一个最低有效剂量。临床反应没有区别，定义为相对于空白组至少 2~4 周每周少于 2 次的水便，被观察在剂量范围阶段，故低剂量（125 mg）被选择用于第二阶段的研究并建议作为上市剂量。

对于 ADVENT 试验而言，主要功效终点是临床反应，定义为相对于空白组至少 2~4 周时间内每周≤2 次的水便。水样便减少至≤2 次被认为临床有意义，这是因为患者经常腹泻可能会影响生活质量及脱水、电解质丢失的临床后果。

### 6 适应症选择和优先审评

Crofelemer 获得了快速审批和优先审批，这是因为当前没有批准用来治疗使用抗病毒药物的 AIDS 患者出现的腹泻，对抗病毒治疗的依从性有很大影响，可能增加 HIV 的抗药性和疾病发展。FDA 认为，腹泻对于 AIDS 患者是严重和潜在的生命威胁，给该植物药 NDA 的快速批准起了重大的作用。因此，国内植物药研发企业要合理筛选适应症，充分利用 FDA 法规政策，以期达到药品的快速批准，从而节约大量时间。

### 7 研究讨论总结

本文通过对 Crofelemer 的药品审评资料的案例研究，在后疫情时代有助于国内制药企业，特别是中药企业了解如何开展和完善中药的全球化注册，有助于制药企业深入了解 FDA 对植物药的研发注册的要求和 FDA 对植物药未来要求的深层思考，有助于它们针对自身不足补齐短板，迅速达到 FDA 的要求，开展中药全球化注册和申报，造福全球人民。

7.1 充分利用资本手段，合理使用国际资源 对外直接投资，实行跨国经营，往往可在较大程度上减少国外技术性贸易壁垒（TBT）的限制，这对于中药行业也不失为一种

选择。这种对外直接投资方式可利用东道国的资源、技术，尽快融入当地法律法规，可以少走弯路。对于小规模的中药企业来说，也要积极寻找到当地良好的合作伙伴，才能满足必须由当地公司申报中药药品注册的法律规定。

7.2 中药材来源如何确保药材质量的一致性 从 FDA 已经批准的 2 种植物药来看，都对植物药本身化学组成进行了充分研究，确认了有效部位。考虑到植物药化学组成的复杂性，对复方植物药的化学生产控制（CMC）并不一定要求与化学药品相同，即不要求对所有的有效成分进行定性鉴别和定量测定，但需采用其他方法来保证不同批次植物药之间质量的一致性，比如使用有特别的地理区划（EGRs）、后续增加收集范围和方式都需要补充申请等。

### 7.3 药物研究

7.3.1 适应症 Crofelemer 作为传统的植物产品，用于腹泻等疾病的治疗，但申请人选择 AIDS 携带者的腹泻这一适应症，FDA 给予了快速审评和优先审批权，这对药品的快速批准起了重要作用。因此，要求国内企业在国际注册时合理选择适应症。

7.3.2 安全性 对药品的安全性研究，是 FDA 十分重视的一个方面。虽然由于植物药的特殊性和传统的使用历史，FDA 对于其是认可的，但安全性要求还是应尽最大努力完成。

7.3.3 药理、临床有效性 药理学研究必须完整，尽最大可能完成机制考察，但也不是必须的。临床方面的任何结论必须用数据支持，强调使用统计学方法来确保数据可靠性。另外，临床试验的设计方案也十分重要，直接决定了临床研究的顺利进行和研究结果。

7.4 其他 在申报过程中，国内企业应加强与药监部门的及时沟通，以期确保申报成功率。若已从非 CMC 数据得到了强有力的保证，则在化学方面的需求可作相应调整。新药批准的终极目标是疗效的一致性，化学质量控制是重要手段之一，其本身并不是目的，故建议使用天然药物化学研究手段开展相关活性成分研究，为中药新药开发奠定基础，并充分利用各种现代光谱色谱手段来控制相关产品质量。

## 8 展望

中医药历史上为国内人民繁衍昌盛做出了重要贡献，目前仍为维护民众健康发挥着十分重要的作用，随着屠呦呦获得诺贝尔生理学或医学奖<sup>[27]</sup>，以及新冠肺炎疫情下中医药所发挥的重大作用，给中医药走向全世界提供了一个良好的契机。然而，国内中医药产业依旧存在很多问题，包括药材来源多样、质量标准不能反映产品真实质量、部分企业存在以次充好现象、中医处方合理性、中药不良反应等，导致近年来中药新药注册批准成功率不断降低<sup>[24-25]</sup>。

天然产物中的植物药，是以植物代谢产物（蛋白质、多糖）和次生代谢物（黄酮、生物碱、多糖、萜类、甾体）为有效成分的药品，其中植物来源的中成药占据主导地位。在西方国家，植物药、植物保健饮品均广受欢迎，

FDA 已通过修改有关条款来放宽对植物药的限制，而日本、韩国、马来西亚等亚洲国家更是植物药的生产大户，同时国内香港地区已决定斥巨资组建中药港。近些年国内出台的各项政策中，以植物药为代表的天然药物倍受重视，相关研究纷纷入选各大省份创新工程，这必将大力推动有关开发工作。

天然药物研发应关注以下几点：一是以现代医药理论指导临床试验方案设计与评价；二是活性成分的确定应有充分依据；三是应有充分实验数据说明处方合理性、非临床和临床的有效性、安全性；四是保证资源的可持续利用<sup>[26,28-30]</sup>。随着国家不断推广和大力扶持，已经有部分发达国家对中医药产生认可，这就要求国内应该进一步加强中医药体系的标准化及体系、作用机理的研究，为其走向世界奠定良好的基础。新冠肺炎疫情后，国内相关部门大力推进中药传承创新发展，随着《中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》《国家药品监督管理局关于促进中药传承创新发展的实施意见》《中华人民共和国中医药法》《中药注册分类及申报资料要求》等意见和法规的不断完善，可为中医药现代化奠定了良好的基础，并持续提升国内中药监管在国际监管组织中的话语权，从而推动中医药更好地为全世界人民服务。

### 参考文献:

[ 1 ] Food and Drug Administration. Guidance for Industry Botanical Drug Products 2004 [ R ]. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm070491.pdf>.

[ 2 ] Food and Drug Administration. Botanical Drug Development Guidance for Industry 2015 [ R ]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/botanical-drug-development-guidance-industry>.

[ 3 ] Food and Drug Administration. Drug Approval Package [ R ]. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2012/202292Orig1s000TOC.cfm](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202292Orig1s000TOC.cfm).

[ 4 ] Food and Drug Administration. Botanical Drug Review [ R ]. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/smallbusinessassistance/ucm472934.pdf>.

[ 5 ] Food and Drug Administration. Approval Letter ( s ) [ R ]. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2012/202292Orig1s000Approv.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202292Orig1s000Approv.pdf).

[ 6 ] Food and Drug Administration. Printed Labeling [ R ]. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2012/202292Orig1s000Lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202292Orig1s000Lbl.pdf).

[ 7 ] Food and Drug Administration. Summary Review [ R ]. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2012/202292Orig1s000SumR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202292Orig1s000SumR.pdf).

[ 8 ] Food and Drug Administration. Officer/Employee List [ R ]. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2012/202292Orig1s000OEList.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202292Orig1s000OEList.pdf).

[ 9 ] Food and Drug Administration. Office Director Memo [ R ].

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2012/202292Orig1s000ODMemo.pdf.

[ 10 ] Food and Drug Administration. Cross Discipline Team Leader Review[ R ]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2012/202292Orig1s000CrossR.pdf.

[ 11 ] Food and Drug Administration. Medical Review ( s ) [ R ]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2012/202292Orig1s000MedR.pdf.

[ 12 ] Food and Drug Administration. Chemistry Review ( s ) [ R ]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2012/202292Orig1s000ChemR.pdf.

[ 13 ] Food and Drug Administration. Botanicals Review ( s ) [ R ]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2012/202292Orig1s000BotanicalR.pdf.

[ 14 ] Food and Drug Administration. Enviornmental Assessment ( s ) [ R ]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2012/202292Orig1s000EA.pdf.

[ 15 ] Food and Drug Administration. Pharmacology Review ( s ) [ R ]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2012/202292Orig1s000PharmR.pdf.

[ 16 ] Food and Drug Administration. Statistical Review ( s ) [ R ]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2012/202292Orig1s000StatR.pdf.

[ 17 ] Food and Drug Administration. Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review ( s ) [ R ]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2012/202292Orig1s000ClinPharmR.pdf.

[ 18 ] Food and Drug Administration. Risk Assessment and Risk Mitigation Review ( s ) [ R ]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2012/202292Orig1s000Risk.pdf.

[ 19 ] Food and Drug Administration. Proprietary Name Review ( s ) [ R ]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2012/202292Orig1s000NameR.pdf.

[ 20 ] Food and Drug Administration. Other Review ( s ) [ R ]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2012/202292Orig1s000OtherR.pdf.

[ 21 ] Food and Drug Administration. Administrative Document ( s ) & Correspondence [ R ]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2012/202292Orig1s000Admincorres.pdf.

[ 22 ] Tempesta Michael S. Proanthocyanidin Polymers and Antiviral Compositions Containing Them; US, 59689390A [ P ]. 1990-10-12.

[ 23 ] 敬志刚, 陈永法, 叶正良, 等. FDA 批准的第 1 例口服植物药 Fulyzaq 情况及启示[ J ]. 现代药物与临床, 2013, 28 ( 3 ): 421-423.

[ 24 ] Castro J G, Chin-Beckford N. Crofelemer for the symptomatic relief of non-infectious diarrhea in adult patients with HIV/AIDS on anti-retroviral therapy [ J ]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2015, 8 ( 6 ): 683-690.

[ 25 ] 孙 昱, 徐 敢, 文海若. FDA 口服植物药具体产品指南对中药质量相似性/一致性评价的启发思考[ J ], 中草药, 2021, 52 ( 6 ): 1851-1857.

[ 26 ] 萧 伟, 陈凤龙, 章晨峰, 等. 国内外天然药物研究的发展现状和趋势[ J ]. 中草药, 2009, 40 ( 11 ): 1681-1687.

[ 27 ] The Nobel Prize. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2015 [ R ]. http://www.nobelprize.org/nobel\_prizes/medicine/laureates/2015/tu-facts.html.

[ 28 ] 李振吉, 黄建银. 中医药海外发展的“长征行动”——世界中医药大会十年回眸[ J ]. 世界科学技术 ( 中医药现代化 ), 2014, 16 ( 10 ): 2068-2075.

[ 29 ] 洪 兰, 庄 严. 欧盟植物药的技术性贸易壁垒对中药出口的影响[ J ]. 中国药房, 2008, 19 ( 15 ): 1121-1123.

[ 30 ] 董丽丽. 国外天然药物发展概况及其对国内中药现代化的借鉴意义[ D ]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2005.