

· 论 坛 ·

中药:在美国的地位和 FDA 政策

杨 培*

(美国 Sunesis 制药公司药物开发部, 南旧金山 CA 94080, 美国)

摘 要 在美国, 中药在补充替代疗法中应用不断增长。为了发挥中药独特的疗效, 鼓励中药研发, 保护大众健康, 美国 FDA 颁布了植物药的新法规, 并于近期批准了第一个植物药。这些举措将对美国制药业产生深远影响, 中药必然发挥出更大的作用, 并为人类的健康事业作出贡献。本文介绍了西方主流社会对中药的接受过程, 目前中药在美国的地位, 以及中药的成功案例, 并对 FDA 在植物药方面的新旧规定及新的指导性文件进行阐述。

关键词 中药; 美国; 政策; FDA

中图分类号 R288 文献标识码 A 文章编号 1000-5048(2007)05-0385-06

Chinese traditional medicine: the status in USA and FDA regulations

YANG Pei*

Pharmaceutical Development Department, Sunesis Pharmaceuticals, Inc., South San Francisco CA 94080, USA

Abstract Chinese traditional medicine (CIM) has been enjoyed for centuries throughout the world. Its increasing use in recent years is evidence of a public interest in having alternatives to conventional medicine. In order to meet the special properties of CIM, provide the incentive to the research on the CIM-based drug development, and benefit the public health, FDA released a new guidance on botanical drug and approved the first botanical drug recently. The significant impact in drug industry by this change is far reaching. CIM will certainly play a more important role and make greater contributions to healthcare of human being. This paper overviewed the history of CIM acceptance process in western mainstream, the current status of CIM in USA, and successful cases of CIM, explained the FDA's old regulations on drug, analyzed the limitations of the regulations to CIM, and elucidated the new guidance on botanical drugs.

Key words Chinese traditional medicine; USA; regulations; FDA

目前, 中药在全世界越来越受到人们的重视, 应用明显增多。全球大约 60% 的人依赖于草药。中国每年出口大约价值 50 亿美元的中药以满足全球日益增长的需要。预计到 2010 年, 中药潜在的市场规模将达到 4 000 亿美元。

1 中医药在欧洲

大多数亚洲人信任中医并用中药来防病治病。然而, 西方科学家对中医仍存疑虑。欧洲人比美国人接受中医要早, 针灸在欧洲已经使用了将近一个世纪, 中药被医生作为

处方药为病人治病。在许多欧洲国家, 针灸和中药主要是由西医实施。德国和法国在使用中药方面较为超前, 政府部门专门建立了针对中药完整有效的法规体系。在这些体系中, 有些标准不同于西药。例如, 允许中药的多组份的存在, 但是其主要成分必须经过严格检查。另外, 中药必须由医生开处方, 进而达到市场管理标准化和规范化。目前, 有 34 的法国人在一生中至少用过一次中药或者替代疗法 (complementary and alternative medicine, CAM)。2004 年, 意大利政府和中国政府签订协议以加强合作开发和销售中药。更多的投资被用于临床研究和人员交流, 以使中药被西方的公共组织和越来越多的患者所接受。同年, 欧盟组建了一个专门小组调查中药的安全性。遵照欧盟保护消费者的法规, 中药安全性委员会每两个月召开一次会议, 该小组的目标之一就是整合整个欧盟有关中药业的法规。目前, 欧洲一些大学也将中医引入教学, 罗马大学首开中医硕士班

收稿日期 2007-04-20

* 作者简介 杨 培, 毕业于南京大学, 美国 University of the Pacific 药学院获博士学位。现任美国 Sunesis Pharmaceuticals 公司高级研究员, 曾就职于 Millennium Pharmaceuticals 公司和 Nektar Therapeutics 公司。主要研究领域包括分析方法的建立、转移和确证, 配方及配方前研究, 药物控释技术的研究。

E-mail: peiyangusa@yahoo.com

教授中医专业,葡萄牙波尔图大学也开设了中医专业。可以预见,中医药将会越来越受到欧洲人的关注。

2 中医药在美国

在美国,中药被作为补充和替代疗法。美国国家卫生署(NIH, National Institutes of Health)成立了国家补充替代疗法中心(NCCAM, National Center for Complementary and Alternative Medicine)。根据该中心的定义,补充替代疗法是目前各类非常规的医疗保健、实践和产品的总称。补充替代疗法也可被粗略定义为那些未在医学院普遍教授、未被医院广泛使用、且不在医疗保险公司保险范围内的治疗和实践。

直到20世纪70年代,北美才开始部分接受中医,特别是针灸。作为回归自然和天然食品运动的一部分,中药经历了流行和低潮。1971年尼克松总统首次访华后,《纽约时报》头版生动地报道了中国医生针对一位随行记者急性阑尾切除手术后引起的刀口疼痛所进行的针灸治疗过程,其令人惊奇的效果引起了很大轰动。当时很多美国人正在寻求某种整体性和自然性的治疗和保健手段。这一报道成为一个契机,使针灸开始被部分美国人接受,中药也有了少数支持者。

1984年,面对中药安全性问题,加拿大建立了一个咨询委员会来审核中药的相关信息并提出建议。1993年,《新英格兰医学杂志》(New England Journal of Medicine)的一份报告指出,替代疗法的年就诊量在现代历史上可能首次超过了主流医疗。另一份发表在1998年《美国医学会杂志》(JAMA, Journal of the American Medical Association)上的报告称,有42%的美国人尝试了某种替代疗法。这些替代疗法包括从服用大剂量维生素到能量疗法。这个数据超过了1990年统计的34%。现在,大约50%的美国人在接受替代治疗,尽管这种治疗方法是否有效还有待证明。多达70%的癌症病人寻找某种形式的替代疗法。大约15%的医生应用替代治疗方法,包括中药疗法、顺势疗法、能量疗法等等。目前美国有41个州允许持有执照的针灸师行医。根据美国传统医药和预防保健学会(Institute for Traditional Medicine and Preventive Health Care, Inc., IIM)负责人Subhuti Dharmananda博士的介绍,目前美国约有16000人持有中医师执照,执照多是由各州而不是联邦政府颁发,约有23的州目前颁发这种执照。仅纽约市执业针灸师就达到了2000人,加州的数量更达到了5600人。全国针灸和东方医学认证委员会(National Certification Commission for Acupuncture and Oriental Medicine, NCCAOM)进行的一次全国性调查表明,美国每10名成年人中,就有1人接受过针灸治疗;在这些人当中,又有21%的人还同时使用了中药、推拿、按摩等疗法。此外,有60%的美国人表示,他们在需要的时候愿意考虑把针灸作为治疗的一种选择。这项调查同时显示,病人到针灸、中医诊所求诊的主要原因是患有骨骼、肌肉、神经系统疾病。

据1995年的盖洛普调查,多达2800万美国人服用草药。1997年,美国花费270亿美元用于未被证实的疗法。1999年,一种用于治疗抑郁症的草药St. John's Wort在美国的销售额达到4亿美元。2001年草药和其他替代疗法在美国的销售额竟达到惊人的400亿美元。大约有1500种植物被用来作为补品或者民族传统医药。

现代医学见证了补充替代疗法所取得的飞速发展。在西医中逐渐产生了一种趋势:人们开始承认甚至接受某种形式的补充疗法。受大众兴趣的影响,替代疗法已经进入大学的课程表。到90年代,70多所美国学校,包括一些著名医学院像哈佛、耶鲁、斯坦福、康乃尔、哥伦比亚、杜克以及加州大学的几所分校,都开设了替代疗法的课程。一些学校甚至设立了替代药物研究中心,像哈佛医学院、纽约大学石溪分校、亚利桑那大学等。到目前为止,全美有50多所针灸或亚洲医疗的专业学校,包括纽约州的8所学校。

术语从“替代”转为“补充”反映了这样一种变迁。最开始,曾简单地称为“替代药物”,反映了对常规医药的不满,以及对主流医学领域的文化叛逆。在最近几年,一些研究表明“替代疗法”的术语已转为“补充疗法”,这种用语显示人们不再认为它与常规医疗相对立,而是互为补充的。

这种变化显示,越来越多的人喜欢更温和的治疗方式。但是,自从中医在30年前被引入美国后,它仍然存有争论。持怀疑态度的科学家和强烈支持者之间的争议从未停止。1992年,替代疗法办公室正式成立。1997年,前总统科学顾问D. Allan Bromley等人督促请国会废除该办公室。与此相反,替代疗法的支持派、参议员Tom Harkin却将预算从最初的200万增加到了2000年的7000万。并且在此前的1998年,他成功地将替代疗法办公室提升到了国家替代补充中心,并使其拥有研究经费的自由支配权。现在,该中心与美国国家卫生署的其他18个中心或机构是并列的,同样享有自主权。在过去的两年半,另一位替代疗法的支持者、众议员Burton已经主持了至少10次听证会,呼吁国家卫生署对替代疗法进行审查。1997年11月,NIH的一个专门小组召开会议评估针灸的疗效,对针灸治疗的适应证及操作规程和不良反应等发布了指导性公告。

3 中药的成功案例

中药使用最成功的案例就是青蒿素,它是中国首创的一个抗疟新药。1972年中国学者从中药青蒿中分离得到抗疟有效单体,命名为青蒿素。中科院上海药物研究所分离提纯了这种结晶化合物,它是目前最有效的抗疟药。然而,尽管青蒿在中国作为草药治疗了2000年,但是在西方国家并未获批准用于临床实验。中国学者已经公布了其成分之一——青蒿酯的安全性和有效性数据,但是西方权威却持怀疑态度。

1994年,蔓延泰国的地方性寄生虫病对所有奎宁类药物都具有抗药性,WHO决定试用青蒿酯与一种奎宁类药物

甲氧喹配合使用。据报道,这种药的口服疗效竟然达到或接近 100%。进而在耽搁了 5 年之后(部分原因出自于对中药疗效的怀疑),WHO 最近终于正式表态支持,允许一种以青蒿素为主要成分的药品在非洲分发。现在,WHO 计划提交药物申请至 FDA,以期获准并投入生产。同时正在和一个欧洲企业合作生产青蒿酯。

目前,有关青蒿素的深入研究正在进行中。华盛顿大学的科学家 Henry Lai 发表论文指出,在 16 h 内青蒿素几乎能够杀死所有接触到的乳癌细胞,而对正常细胞没有影响。可见青蒿素不仅具有很好的疗效,还具有很好的治疗选择性。美国 and 德国科学家研究表明,青蒿素还对白血病和骨髓癌有很好的疗效。2004 年,比尔·盖茨基金会斥资 4 260 万美元给 One World Health 中心用以研究青蒿素的生物合成。

中药另一个成功案例是血宝(blood treasure),它来自紫色的开花植物“黄耆”。台湾化学家 Jiang TS 通过实验,发现血宝能减缓化疗后产生的不良反应,使患者增进食欲,睡眠恢复,脱发再生。血宝没有不良反应,不像被广泛使用于化疗的 G-CSF 和 EPO。该药物在台湾和大陆 500 受试者中反应良好,现在准备进行最后的实验研究。

4 研究和临床实验

中药所富含的商机为药物的研发提供了良好的前景。基于天然产物的中药是一个含有化学新颖性和多样性的宝库。一大批“神奇药物”起源于植物。从植物中分离(或经过化学修饰)的代表性药物有喜树碱、依诺替康、奎宁、利血平、青蒿素、依托泊苷、紫杉醇、阿斯匹林,等。1983 年到

1994 年批准的 520 种新药中,有 157 种是来自天然植物及其衍生物。2003 年一篇发表在天然产物杂志上的论文指出,1981 年到 2002 年全世界 877 种小分子新化学实体药物中有 61% 来源于天然产物。另外,据诺华天然产物研究中心的负责人 Frank Peterson 指出,74% 的抗癌药物和 78% 的抗菌药物直接来自于天然植物,或者天然产物的衍生物。1999 年,9 种最畅销的非蛋白药物就是从天然产物衍生或者发展过来的。1996 年,天然产物以及它们的衍生物在美国占据了市场总份额的 35%(2 300 亿美元)。但是,已经发表天然产物 40% 的化学结构母核是独特的,尚未被人工合成。

在过去的几年里,中国大陆、台湾地区、香港地区和新加坡斥巨资对中药进行研究开发。2001 年,NIH 也投入 2.2 亿美元用于研究和培训中医等替代疗法。每年 NIH 大约投资 1.2 亿来研究中药治疗机制。其他联邦机构和制药公司最近进行了 6 200 项临床研究。例如,位于纽约 Memorial Sloan-Kettering 癌症研究中心的整体医疗中心正在研究黄连的抗癌作用和中草药复方制剂对晚期肺癌的治疗作用。其中用于治疗肺癌的中药合剂由该中心与美国植物制药公司 Harmonex、上海龙华医院联合开发,该试验申请已获得 FDA 的批准,正在进行 I 期临床实验。表 1 列出了一些 NCCAM 资助的主要临床试验,其中很多都是合作完成的,例如,食品补充剂办公室(ODS, Office of Dietary Supplements)和国家癌症研究所(NCI, National Cancer Institute)。

Tab.1 Major clinical trials funded by NCCAM

Study	Institute	No. of patients	Length (years)	Cost (\$, millions)
<i>Ginkgo biloba</i> to prevent dementia	University of Pittbuge School of Medicine	3 000	6	15
Glucosamine and chondroitin sulfate for knee arthritis	University of Utah School of Medicine	1 000	4	6.6
St. John's Wort for depression	Duke University	330	3	4.3
Acupuncture for knee arthritis	University of Maryland School of Medicine	570	4	2.5
Saw palmetto extract in benign prostatic hyperplasia	Veterans Affairs Medical Center, San Francisco	224	3	1.8
Shark cartilage for lung cancer	M.D. Anderson Cancer Center	500	5	2.5
Gonzalez Protocol for pancreatic cancer*	Columbia-Presbyterian	90	5	1.4

* 此研究只是随机试验,所有其他研究均系双盲对照随机试验

像所有药物的研发一样,尽管这些研究的成功率很低,但只要其中有一个能象青蒿素那样成功地上市,对全球医药界都将会是无法估量的贡献。2004 年,第一届国际肿瘤整体疗法大会在纽约召开,许多权威的肿瘤中心,像 Sloan-Kettering 癌症研究中心,德克萨斯大学的 MD Anderson 中心和 Dana-Farber 癌症研究机构,一起探讨了针灸和中药对肿瘤的治疗作用。

5 FDA 关于中药作为食品和保健品的规定

尽管草药已经沿用数百年,而且它的制造和销售都由政府机构严格审核,但是还是有可能存在隐患。90 年代末,几十名日本人由于食用一种当时很流行的补肝药物小柴胡

汤(shosikoto)造成死亡,这种药还是国家保健许可用药。美国出版的杂志《消费者报道》2004 年 5 月号根据读者反映及调查,列举了 12 种危险的保健品(Dangerous Supplements)名单。另外,被列入名单的还有:含 Comfrey, Androstenedione, Chaparral, Germander, Kava, Bitter orange, Organ galndular extracts, Lobelia, Pennyroyal oil, Scullcap 和 Yohimbe 的 11 种减肥或增强肌肉和精力的保健品。其危害程度分别被列为“很可能有害”及“可能有害”类。

实际上,替代疗法正在获得积极的评价。WHO 肯定替代疗法应该确立其在现代医药领域中应有的地位。考虑到替代疗法成为热衷者滥用和无知者怀疑的牺牲品,WHO 在 2004 年

发布了新的指导性文件,以教育人们正确使用替代疗法。

实际上,FDA不能限制保健品使用,除非对人体造成实质性的损伤。对中药或保健品制定规范是非常必要的。在美国,按照FDA原有规定,中药和其他保健品都被视为食品或营养品而不是药物。这意味着中药不必满足药品或非处方药在安全性有效性和FDA的GMP标准。鉴于此,1997年总统委员会建议FDA成立一个专家委员会审议现有大量关于植物药的信息,然后通告消费者和厂家不安全的做法。

FDA对中药的原有法规处于药品和食品之间的灰色地带。中药和其他产品(如维生素和减肥药等)有时被看作食品,有时被作为药品,有时候两者皆是,这主要取决于用途。但是几百年来,中药和草本茶在有些国家被用作药品,目前许多强效药,如洋地黄、吗啡、阿片等都来自于植物。如果草本茶宣称可以预防或治疗疾病,那么FDA就会认为它是一种药物并且按药品法规来规范。这意味着这种茶就其用途的安全有效性来讲必须经FDA批准。

通常,FDA批准食品或者保健品的法规比药品要宽松的多。首先,与药品不同,食品及其补充剂和添加剂在进入市场之前,不要求对人体的安全性进行研究。其次,厂商不必证明食品及其补充剂和添加剂的有效性。只要能够声称该产品可改善营养缺乏,或减少对健康产生隐患的风险。但接下来必须要有一段声明:“此陈述未经FDA评估,此产品不用于诊断、治疗、或预防任何疾病。”最后,厂商亦不必证明食品及其补充剂和添加剂的质量。FDA不分析食品及其补充剂和添加剂的含量。此时,厂商必须满足FDA对于食品的GMP要求。GMP规定了产品在何种条件下制作、包装和储存。食品的GMP规范并未涵盖食品及其补充剂和添加剂质量的所有问题。

2003年3月,FDA发布了新的关于补充剂的指南,要求厂家避免它们的产品与其他的草药、杀虫剂、重金属、或处方药发生污染。指南还要求补充剂的商标要准确。联邦政府也通过联邦贸易委员会规范补充剂的广告。它要求关于补充剂的所有信息属实,不得误导消费者。

对于非处方的中药产品,如果作为补充剂,安全性可以基于许多因素:组成该产品的成分或配料,该产品或配料从何而来,生产过程的质量(比如,生产者怎样避免污染)。生产厂商有责任保证补充剂在出售前的安全性和有效性。FDA不要求在进入市场前对补充剂进行检测。但是,厂家被禁止出售危险的产品,一旦产品对美国公众的健康有危险,FDA会将产品从市场上撤除。而且,如果在商标或市场促销中某补充剂被称作可诊断、治疗或预防疾病,如“治疗癌症”,该产品就被称作未批准的新药,因此是非法销售的,这种宣传必须有科学证据。

6 FDA旧政策的局限,中药与常规药物的比较

越来越多的证据表明:试图为中医药解密的努力,很可

能造福于让东西方医学束手无策的疾病患者(从停经妇女到癌症病人)。

这项努力按理说应该很简单,拿已经被人们使用了数千年的药方来说,用严格的科学方法检测,分析药方产生疗效的原因,分离提取活性组分并加工成制剂。在过去的十年,医药公司对中药变得更有兴趣,他们采用西式方法:分离出活性成分,逐个进行检验。这种还原论的方法发现了一些源自中药的新药,例如治疗疟疾的青蒿素和治疗急性早幼粒细胞白血病的砒霜。

但事实并非如此简单。正因为传统医疗已使用了数世纪之久(对研究人员来说,这应该正是最宝贵的路标),所以从这些药方研发出来的药物不能获得专利,因此没有跨国制药公司愿意推动这项研究工作。

另一项挑战是如何能够得到以审核严格著称的美国药物监管机构FDA的认可。在这之前,FDA要求证实药物在人体内是如何发挥作用的。这对西药很容易,但鉴别中药的活性成分并不容易。大多数中医药方都是复方,含有的草药能多达数十种,包含成千上万种化学成分。

制药公司从草药的研究着手,并且从中提取活性成分。但是替代疗法的从业者坚持认为,整株草药的疗效比单独的成分更加有效且不良反应小。要深入挖掘中医疗法,研究者认为也许应该看看复方成分是如何一起发挥作用的。研究表明无毒天然产物实际上比那些获得专利的FDA批准的对应物更加安全有效。

另外,在理论上的西方科学家无法理解一些非常有效的中医中药的作用机理。例如针灸,即使西方科学界不再怀疑其减轻疼痛和降压功效,也没有令人信服的说法来阐明它的作用机理。就像中药倡导者所看到的那样,西方狭隘的科学思路没能看到这种古老医疗方法的重点:把人体作为一个复杂整体来治疗,而不是针对某种特定的疾病。

为了评定传统医药,一些研究者正在提倡一种新技术——系统生物学,它通过研究蛋白质、基因、代谢物和细胞或有机体其他组分的相互关系试图了解有机体的功能和行为。系统生物学可以提供一种方法测量整个身体对草药的复杂混合物的反应。某些人认为它是用更有整体观的方法研究生物学,其与中医药的完美匹配可能导致中医药研究的突破,这种全新领域的研究可能从中药的深层秘密中获利。

7 FDA的新规定和新指南

长期以来,天然保健品工业及医药研究和临床实践之间一直存在着距离。生产厂家只着重于中药和保健品的短期市场利益,于是就利用食品免受FDA有效性评估而避免将中药和保健品作为药品。实际上,更好的模式应该是天然保健品与医药研究(包括FDA)的合作。这样消费者和医务人员才能够了解中药潜在的危险并确保其所声称的对健康的益处。

过去,西方药学研究主要集中在发现单一化合物对于治疗某种疾病的作用。FDA的政策只要求研发人员能发现到底是那种植物成分可以治病,并证明其有效性,否则产品就不允许进入药物市场。按照该要求,所要申请的新药必须是合成的或提纯的单一活性成分;如果含多种成分的话,则必须做为复方药来申请,证明每个成分都是发挥了作用的。由于中药的组分复杂以及对其活性成分不了解,生硬地套用旧规定是不合适的。人们呼吁FDA模仿欧洲对中药的先进政策,将其作为参考,调整政策体系,将中药作为一种考虑范围。随着对这种要求的增加,FDA面临将中药规范为药品而不是食品的压力,这样不但保护了消费者,还给中药研究提供了激励措施,从而对公共健康有益。

考虑到中药的特殊性,FDA降低了门槛,制定了新的政策,专门针对植物药(包括中药)。10年前,FDA开始起草植物药品指南。2004年6月公布了最后版本。该指南显示对草药采用了更低的标准,放松了对草药的申请要求,最主要的是:不要求草药像化学药那样把活性成分提纯,也不要求知道其药理,甚至不必鉴定出活性成分,但是必须用科学方法通过有安慰剂对照的随机、双盲临床试验证明其安全性和有效性。

FDA对于植物药和化学药在政策上有很多不同点。根据植物药指南及其问答,主要的不同点和相关政策条文归纳为以下几点:

1)提纯和鉴定

植物药来源于植物,通常是复杂成分的混合物,其化学成分不能确定。在有些情况下,植物药中的活性成分未被确定,生物活性也不能得到很好的测定。一种新的植物药(含有多种化学成分)可以称作一种新化学实体。植物药的提纯和鉴定是非强制的。在植物药最初的临床研究阶段,一般不必鉴定活性成分或者生物标记。通过光谱或色谱的指纹鉴定以及通过干重(重量减去水分和溶剂)确定其药物浓度是可接受的替代方法。

2)测试和控制

因为典型的植物药成分复杂,对其活性成分缺乏了解,FDA可能会依赖于测试和控制的结合来确保植物药的鉴别、纯度、质量、药物浓度、疗效和一致性。这些测试和控制包括:(1)针对原料药和药品的多种检测(光谱和色谱特征鉴定,特征标志的化学测试和生物测试);(2)原材料和加工控制(对植物原材料严格的质量控制和充分的加工控制);(3)过程验证(特别针对原料药)。

3)原材料和环境问题

因为植物药被允许保留为复合制剂,所以较之非植物药,品质一致性是个复杂的问题。植物药的原材料常常未得到完全的鉴定和成分确认,而且更易受到污染变质,组成成分和性质有一定的可变性。同一种药材在不同产地、不同生长或采集时间、不同厂家、甚至同一厂家的不同批次,

其成分都可能有所不同甚至完全不同。通常,植物药的活性成分尚未被确认或其生物活性也没有很好地被测试。因此,相对于合成药物和高度提纯的药物,仅仅控制原料药和最终药物产品,很难确保植物药的品质。要确保植物药在临床试验上的稳定高品质以及有充分的材料满足所设的要求,开发商不但要对最终产品进行测试,而且要对植物药原材料进行质量监控。有必要对植物药的质量监控从原料药和制成品扩大到原材料,在某种情况下甚至扩大到农业方面,对药物原产地起始材料的种植和收获遵守良好农业规范和良好收获规范(GAP和GCP)。FDA鼓励尽早咨询与环境相关的问题和所要求采取的行动,尤其对野生品种的采收,以确保种植和决策反映了环境价值,避免后续过程中的延误,也避免潜在的冲突。

4)生物利用度

植物药中可能含有一种以上活性成分,或者活性成分尚未被鉴定,这使得对体内生物利用度和药代动力学建立标准很困难甚至不可能。植物药的生物利用度可以建立在从良好控制的临床试验中所观察到的临床效果上。如果有好的理由,FDA可以减免或暂缓对体内生物利用度进行研究的要求,其前提是该减免或暂缓符合对公共健康的保护。

5)新药调查申请

FDA并未规定所有用于新药申请(New Drug Application, NDA)的研究必须在新药调查申请(Investigational New Drug Application, IND)时就已进行。临床研究就不一定必需在IND时进行(比如,研究是在国外进行的)。没有新药调查申请的临床试验所获临床数据,如果设计合理、操作符合良好临床操作规范(good clinical practices, GCP),也可用于新药申请。然而,尽管新药调查申请并非在所有情况下被要求,FDA还是鼓励开发商进行IND过程。

6)个性化治疗

多数情况下,植物药疗法是高度个性化的方法,因为针对每个病人多种植物成分的相对含量都有变化。如果是针对相似病患的相同病症,研发商可以不必对成分的每个变化都提交不同的新药研究申请。在研究的设计中可以把个体治疗纳入考虑。多种配方可以包含于一份新药调查申请中,如果它们是在同一项临床试验中作的研究。重要的是,新药调查申请要提供多种配方的理由,和将患者分配在不同治疗方案中的标准。

7)毒性

很多具有潜在疗效的药用植物毒性很强,关于植物药安全性的例子包括:与含马兜铃酸(aristolochic acid)的草药具有肾毒性和与含比咯双烷碱的西门肺草(comfrey)具有肝毒性。对于所针对的特定病患群体,若所研究的药物其潜在好处大于其风险,该临床试验可在IND下进行。

8)早期前人经验

法规同时规定:由于植物药作为药物使用历史悠久,在

IND研究中的初步安全性评估中,前人经验可以替代动物毒理学实验。这些前人经验多数不属于现代科学范畴。如何用它们来支持NDA的申请,在法规中没有明确提及。FDA认识到有关植物药的前人经验被以多种形式和来源所记载,有些可能不符合现代科学检验的质量标准。研发商被鼓励提供尽可能多的数据,负责植物药新药调查申请的审核小组会接受所有现有的资讯作为政策参考。FDA会对所递交的数据质量进行个案评估。需要强调的是,在对植物药的审查中,FDA不会降低或提高安全性和有效性的标准,该标准同样适用于纯化学药物的市场准入。

9) 优先权

FDA对待植物药和化学药物一视同仁。FDA给予植物药以及其他药物同等的优先权(在与IND开发商和NDA申请者的会议方面同等对待)。对用于投放市场审批所需的临床数据,植物药和非植物药没有区别。

2007年2月FDA发布了另一份指导性文件《补充和替代医学产品及FDA管理指南(初稿)》(<http://www.fda.gov/cber/gdlms/altmed.pdf>),该指南的主要内容是:发布指南的目的,补充和替代医学的定义及其分类,它们如何与FDA所规范的产品相关,补充和替代医学的产品何时适用于“联邦食品药物和化妆品法案”,何时适用于“公共健康服务法案”。根据该指南,补充替代疗法涵盖了一系列广泛的不同于常规或对抗疗法的保健实践、产品和治疗。其由“联邦食品药物和化妆品法案”规范还是由“公共健康服务法案”规范,取决于其用途和产品说明。用于补充替代疗法的产品可以被两法案规范为生物制品、化妆品、药品、器材、或食品(包括食品添加剂和保健品)。

补充替代疗法分为以下范围或领域:

(1)基于生物的疗法:包括但不限于植物药、动物提取物、维生素、矿物质、脂肪酸、氨基酸、蛋白质、“功能食品”等。

(2)能量疗法:各种场(如生物场等)。

(3)操作的或基于身体的疗法:包括按摩整骨、推拿、足底按摩等。

(4)身心疗法:如催眠术、意念疗法、入静打坐、瑜伽、太极、气功等。

曾经作为第5个领域的“替代医疗体系”现在称为“整体医药体系”,被认为是一个单独的范畴而非另一个领域,因为它运用了以上4个领域的疗法。整体医药体系涉及与对抗疗法(常规)医学独立地或平行地演变的完整的理论和实践体系。这些可能反映了独特的文化体系,例如中医和印度草医。虽然整体医药体系本身不太可能由两法案规范,但作为其组成部分用于整体医药体系的产品却可能由

FDA的法规所规范。

该指南的发布由于不同的解读引起了公众广泛的关注和评论。最终版本将反映FDA对此议题的当前看法,也必将影响中医在美国的境况。

8 FDA批准的首个植物药

FDA发布植物药品指南后,有许多公司向FDA提交植物药申请,如鼠李皮(cascara)、车前子(psyllium)、番泻叶(Senna)等正在作非处方药审核。目前大约有250种植物药被批准进入临床研究,其中大多数是在中药的基础上发展起来的。

2006年10月31日,在新规定出台的第2年,FDA通过了第一个植物药Polyphenon E Ointment的申请,其商品名为Veregen,该产品由德国生物技术公司MediGene AG研发,用于治疗尖锐湿疣。

这些批准的意义在于Veregen中的活性物质是从茶叶中提取的富含一类已经充分研究过的儿茶素(catechins)类化合物。在15个国家对一千多病人进行Ⅲ期临床试验。

新政策的出台使向FDA提交的植物药新药上市申请大幅增长,为此,FDA甚至还建立了一个专门的机构“植物药审评小组”(Botanicals Review Team, BRT)来受理这类申请,并聘用了接受过草药学教育的专家来充实这一机构。这个机构的评估范围包括:

1)药用植物的生物学:鉴定,相关物种的潜在误用;

2)植物产品的药理学:旧文献和新试验中的活性毒理;

3)植物药的前人经验:过去的临床应用及与目前情况的相关性。

这些新的规章促使医药业界对复杂药方重新产生兴趣。随着FDA新法规的颁布和第一个植物药的批准,预计许多植物药会被开发并进入审批程序。在不久的将来,植物药会被主流医药领域所接受,成为药物宝库中的一大家族,届时制药业的竞争会更加激烈。

中药有着几千年悠久灿烂的历史,全世界对中药的兴趣正日益浓厚,对中药的研究正在不断深入。过去西方狭隘的科学观对这种古老的医疗方法没有加以重视,从而阻碍了中药被主流社会的接受。FDA的旧政策有局限性,不能将中药作为药物来规范。FDA新法规的颁布和第一个植物药的批准对医药工业的影响深远,可以预期将有更多的植物药和更加激烈的竞争。天然保健品和补充医学具有很大潜力,将使我们能更好地迎接21世纪的挑战。

因篇幅所限,参考文献从略。

(本文由美国Trends in Biopharmaceutical Industry杂志推荐,特此致谢。)