

从 VEREGENTM 的商品说明书内容看 FDA 植物新药评审的思路与要求

□ 孙 鹤* 罗瑞芝 郭治昕 (天津天士力集团, 天津 300410)

编者按:本文以 2006 年 10 月在 FDA 获得批准的处方药 VeregenTM 的商品说明书为切入点, 详细分析了作为植物药的 VeregenTM 在 FDA 审批过程中的一些关键点。中药走向世界是个漫长而艰苦的过程, 但 VeregenTM 的例子证明, 中药作为植物药在 FDA 注册成功不是不可能的。本文的分析与建议希望能为中药敲开 FDA 大门提供些许有价值的参考, 给准备走向国际市场的国内中药制药企业一些有益的指导。

关键词: FDA Veregen NDA 新药研发 新药评审 药品说明书 产品标签

2006 年 10 月 30 日, 美国食品与药品管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准 VeregenTM 成为处方药 (NDA 编号: No. 21902)。VeregenTM 的主要有效成分是绿茶叶 *Camellia sinensis* (L.) O Kuntze 的水提取物。由此, VeregenTM 成为自 1906 年 6 月美国颁布药品法以来, 第一个通过 FDA 审批上市的植物药。从 VeregenTM 在美国的成功注册可以看出, FDA 对植物药的审批态度已经发生根本变化, 同时也给予中国众多的中药研发部门和企业更多的思考和启示。尽管 VeregenTM 是一个外用药, FDA 法规对其要求也比较简单, 但它的确是西方国家植物药历史上的一个里程碑, 并且为植物药在 FDA 的新药上市批准树立了样板。

更重要的是, 中国的中药界可以从中获得启发并以此为例推进中药国际化的进程。VeregenTM 的成功有望促动在世界范围内出现更多的设计严谨的植物药的临床试验。出于商业和市场方面的考虑, 植物药的生产企业也将更愿意在自己的产品上加上医疗用途。下面我们就从 VeregenTM 的商品说明书切入, 详细分析 FDA 在植物药审批过程中的一些关键点。他山之石, 可以攻玉。希望我们的分析与建议能为中药敲开 FDA 大门提供些许有价值的参考, 给准备走向国际市场的国内中药制药企业一些有益的指导。

一、VeregenTM 商品说明书主要内容概述

1. VeregenTM 有效成分及其制剂

VeregenTM (Kunecatechins) 是一种用于适用于 18

收稿日期: 2007-08-01

修回日期: 2007-08-21

* 联系人: 孙鹤, 博士、教授、博士生导师, 前美国 FDA 专家级评审官, 北京大学医药经济研究中心, 天津天士力集团, 天津大学药学院。Tel: 86-22-26735089, E-mail: henrysunusa@gmail.com。

岁及以上年龄、免疫力正常并患有外生殖器和肛周疣(尖锐湿疣)患者的局部治疗的外用植物药膏,主要有效成分为 Kunecatechins, 在药品中占 15%。它是绿茶叶 *Camellia sinensis* (L.) O Kuntze 水提物的部分纯化组分,是一种儿茶素类和其他绿茶组分的混合物。其中儿茶素类占了总药物有效成分的 85% - 95% (重量),包括超过 55% 的表没食子儿茶素没食子酸酯 (Epigallocatechin gallate, EGCg), 和其他儿茶素衍生物如表儿茶素 (Epicatechin, EC)、表没食子儿茶素 (Epigallocatechin, EGC)、表没茶素儿食子酸酯 (Epicatechin gallate, ECg) 和另外一些小量的儿茶素衍生物,即没食子儿茶素没食子酸酯 (Gallocatechin gallate, GCg)、没食子酸儿茶素 (Gallocatechin, GC)、儿茶素没食子酸酯 (Catechin gallate, Cg) 和儿茶素 (Catechin, C)。除了已知的儿茶素组分外,也含没食子酸、咖啡因和可可碱,这些组分的总和约为药物物质的 2.5%。余下的是未确证的绿茶叶提取物的植物性组分。每克药膏含 Kunecatechins(绿茶提取物) 150mg, 在不含水的基质中还含有异丙基[肉]豆蔻酸酯,白凡士林,白(蜂)蜡,丙二醇棕榈酰硬脂酰甘油酸酯和油醇。

2. Veregen™ 药效学、临床药理学和药代动力学研究资料

Veregen™ 药膏清除生殖器和肛周疣的药效学作用机理未知。在体外,绿茶提取物 Kunecatechins 有抗氧化的活性,此活性的临床意义未知。目前局部敷用该药膏的药代动力学证据还不充分。但是,研究者表明,反复局部涂敷 Veregen™ 药膏的全身暴露量很可能少于一次性口服 400mL 绿茶的吸收量。

3. Veregen™ 的临床研究资料

为了验证 Veregen™ 药膏的临床安全性和有效性,在 18 岁以上的免疫反应正常且患有外生殖器及肛周疣的患者中进行了 2 个随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验。患者每日涂药膏 3 次,共 16 周或直至所有的疣(基线和治疗过程中的新生疣)完全清除为止。2 个临床研究中,全部病例长疣区域面积基线范围的中间值为 51mm² (范围从 12 到 585 mm²),疣基线个数的中间值为 6 个(范围从 2 到 30)。两项 III 期临床试验中至疣完全清除的中位时间分别为 16 和 10 周。治

疗后疣完全清除患者的复发率未知。

总有效率,见以下表 1 和表 2 所示。

4. Veregen™ 的禁忌症以及使用注意事项

本药禁用于对 Veregen™ 所含任何一种成分有过敏史的患者。有重度过敏症的患者亦不宜使用。该药对位于尿道、阴道内、子宫颈、直肠,或肛门内的人乳头瘤病毒疾病的治疗效果尚未得到验证,故不可用于以上的情况。注意事项包括:1、应避免用于开放性的伤口;2、对免疫抑制患者的安全性和有效性尚未得到验证;3、用其治疗时间超过 16 周或多疗程治疗的安全性和有效性尚未得到验证;4、在涂用药物以后,患者应避免将生殖器和肛周疣的区域暴露于日光和紫外线之下,因为 Veregen™ 没有在这些环境下做过测试。

此外,说明书中还详尽描述了患者在使用该药之前应该得到的种种信息和提示;详细提供了该药的致癌、致突变和生殖毒性资料;另外还说明了哺乳期妇女、儿童以及老年人用药等等所有药品都必须提供的相关信息。

5. Veregen™ 的用药不良反应资料

在 III 期临床试验中,总计 397 例的患者均一日 3 次局部涂用 Veregen™ 药膏治疗外生殖器及肛周疣,共

表 1 按地区划分的总有效率

所有国家(包括美国)	完全清除	所占比例
Veregen™ 15% (N = 397 例)	213	(53.6%)
安慰剂 (N = 207 例)	73	(35.3%)
其中美国		
Veregen™ 15% (N = 21 例)	5	(23.8%)
安慰剂 (N = 9 例)	0	(0.0%)

表 2 按性别分完全清除

男性	完全清除	所占比例
Veregen™ 15% (N = 205 例)	97	(47.3%)
安慰剂 (N = 118 例)	34	(28.8%)
女性		
Veregen™ 15% (N = 192 例)	116	(60.4%)
安慰剂 (N = 89 例)	39	(43.8%)

治疗了16周。有两例报告产生疼痛和肿胀的严重的局部不良反应,均为女性(0.5%)。在临床试验中,因局部不良反应而导致停药或减少剂量的19例占5%(19/397),不良反应有:治疗部位反应(局部疼痛、红斑、水疱、皮肤溃烂/溃疡)、包茎、腹股沟淋巴腺炎、尿道口狭窄、排尿困难、单纯生殖器疱疹、外阴炎、过敏、搔痒、化脓性皮炎、皮肤溃疡、尿道口溃烂以及疣与溃疡双重感染。

治疗组中,有266例患者(占总数397例的67%)既出现轻度不良反应,又发生了与治疗相关的严重不良反应,其中有120例占30%的患者发生严重不良反应,女性37%(71/192),男性24%(49/205)。生殖器疣的患者,至少出现一种症状的严重不良反应占总数的26%(86/328),同时有生殖器和肛周疣的占42%(19/45);单纯有肛周疣的是48%(11/32)。

在未行过包皮环切术的男性患者中,治疗组包茎的发生率为3%(5/174),安慰剂组是1%(1/99)。严重的红斑、溃疡、水肿和硬化的平均发生率在治疗的第二周达到最大。也有一些常见的局部不良反应发生,如:尿道炎、肛周感染、色素沉着、干燥、湿疹、感觉过敏、坏死、丘疹和掉色,其它一些常见的局部不良反应有:宫颈发育不良、盆腔痛、皮肤及面部丘疹和葡萄球菌血症。一项 Veregen 在健康志愿者中进行的皮肤敏感性试验结果表明,使用 Veregen 治疗后,2.4%(5/209)的患者发生过敏(IV级)。

6. Veregen™ 的剂量、用法、贮藏条件及生产商等方面的信息从略

二、对 Veregen™ 商品说明书的解析

1. 有效成分部分的解析

在2004年颁布的FDA植物药指南中,FDA并未刻意强调需要把植物药所有的成分都搞清。新药审批的关键之处在于安全、有效和质量可控。从 Veregen™ 的药品描述中可以看到,它的有效成分是由儿茶素的许多衍生物组成的,是多种成分的混合物,主要有效成分 Kunecatechins 在药品中占15%,而这15%中能明确其成分的又只占85%–95%,即在总有效成分中仅占到55%还有5%–15%的成分是说不清的。我国的

一些中药产品也是由一个或几个植物的有效部位构成,同样是将有效部位的主要有效成份作为标示,来确定药品的质量标准。因此,我们完全可以借鉴 Veregen™ 的研究方法,把药物成分作为一个或几个植物的有效部位,只需要搞清楚有效部位的基本结构就可以了。值得一提的是,MediGene 公司对 Veregen™ 中的活性成分 Kunecatechins 进行了非常深入细致的研究,使未知成分只占总有效成分约7.5%,为 Veregen™ 在FDA的成功申报起到了非常大的推动作用。

2. 药效学及药代动力学资料分析

在药效学和药代动力学的研究上,Veregen™ 所提供的证据似乎略显不足,这正是外用药物与其他制剂的区别,不须象口服和注射制剂一样提供较为详细的药代动力学数据。但不寻常的是,该药物连作为基本信息的经皮吸收量都没有提供。更有趣的是,“一次性口服400mL绿茶的吸收量”被作为指标来说明局部用药的安全性,而“反复局部涂敷 Veregen™ 药膏的全身暴露量很可能少于一次性口服400ml绿茶的吸收量”是如何得出的也是个问题,显然提供者并不确定,而用“很可能”这个词。上述信息也给我们另一个启示,即FDA可以批准作用机理不明的新药,因为药物的临床安全性与有效性才是FDA关注的重点。

对于药物适应症的描述,一般要求简洁明了地叙述该药物的用途。对于外用药禁忌症的写法,外用药可以简单一些,但口服制剂及注射剂就要谨慎对待,特别注意需要以药物相互作用的资料为基础,标明该药物不得与哪些药物同用。从FDA的角度来看,如果申报药物所递交的资料中没有相关的数据支持,就有可能必须列入警告,比如 Veregen™,它对于除外生殖器和肛周的其它部位没有相关的实验数据,就要归到警告,提醒医患注意。

3. 商品说明书中有关注意事项部分的分析

注意事项这部分比警告(Warning)的严重程度要低些,但在NDA材料里是必需。FDA要求提供的信息越详细越好,不但要列出相关的安全性数据,还需要尽可能详细地把药物的相关信息提供给医生和患者,使患者用药安全,并让药物对患者产生的效益最大化。

Veregen™ 列出的注意事项分两个部分:(1)简要

描述:列出涂用该药物需要注意的地方;(2)患者信息:告知医生和临床药师需要了解的情况。Veregen™是处方药物,医生或临床药师要告诉患者应用时需要注意的问题,避免使用不当。

从 Veregen™提交的注意事项可以看出,申报 NDA 时必须提供以下的资料(1)药物致癌、致畸变;(2)药物的生殖毒性;(3)药物对孕妇和哺乳期妇女的安全性;(4)如果临床试验样本量足够大,还需要提供药物对不同年龄人群的安全性。ICH 针对药品安全性试验的实施,颁布了相关 15 个指南(Guidance)。我国的中药研究机构和企业均可参照进行面向国际市场的中药产品的毒理、药理学研究。

4. 临床资料分析

MediGene 公司分别在美国和欧洲共计 604 例 18 岁以上由 HPV 引起的外生殖器和肛周疣患者中进行了两项 III 期临床试验,结果表明,53.6%的患者疣体完全清除,与安慰剂组相比有显著差异($P < 0.01$)。值得注意的是,临床统计中用的是 Median(中位数),而不是 Mean(均数)。median(中位数)在美国的统计文章中非常常见,它是取数据按大小排列后位于中央的数值。对于分布不对称的指标(如机体内药物的浓度等)往往会有少数特大(特小)值,此时,中位数比均数更具代表性,也更具临床统计意义。

从表 1 可以看出,该药为多国家多中心的临床研究,在美国只做了 30 例的临床实验,且药物的有效率仅为 23.8%,低于总有效率(53.6%),且无安慰剂对比。就此可见,(1)申报 FDA 的药物未必全在美国进行临床试验,只要遵守 GCP 要求在其他国家进行的 III 期临床试验,数据也是有效的。(2)来自美国的临床数据会引起特别的关注,尽管对有效率的评判是考察其与安慰剂组的对比,但在美国进行的临床试验数据仍是有效的。

从表 2 可以看出,在药品的说明书中分别列出药品对男性和女性的有效率,也是在 FDA 申报的一个特点。有时内服制剂药物对不同年龄、种族等其它人口

统计学变量的影响常常也会列出。

Verege™的局部不良反应率高达 67%,有 30% 的患者因发生严重局部不良反应,不能继续使用。该临床实验中脱落病例占到 5%。尽管如此,Veregen™仍通过了审批并上市。原因在于 FDA 对药物不良反应的判断标准是效益/风险(Benefit / Risk)比值,即临床效益与不良反应的相对比例。FDA 并没有对外用药的不良反应率进行限定,此外,对不良反应的判断必须与安慰剂对照进行,以排除制剂辅料因素等其它因素。通常,当报告药物过量方面的资料时,在临床上不能单纯以超量使用为手段,以取得相关数据,而是需要进行药代动力学/药效动力学试验。另外,该药为局部外用药,FDA 没要求其进行药物过量的药代动力学/药效动力学试验,而只是注明:Veregen™过量的资料未报告。

这里需要注意的是 NDC 号码问题,NDC 为 National Drug Code 的缩写,意为国家药品号。Veregen 的 NDC 代码为 10337-450-15。NDC 是人用药品的通用代码,它作为药品注册信息的一部分将输入到 DRLS(Drug Registration and Listing System,药品注册与登记系统)数据库中。每个注册的药品都被分配一个 NDC 号,为十位三段式号码,是每个药品的唯一代码,它可以识别产品的厂家、产品和商品包装尺寸。第一段为厂家代码,由 FDA 分配,厂家是任何生产(包括重新包装或重新贴签)、分销(以自己的名义)药物的单位。第二段为产品代码,标识了产品的特定规格、剂型和配方。第三段为包装代码,代表了产品包装大小与种类。产品代码与包装代码都由厂家提供*。

5. Veregen™的开发历程

Veregen™是一个全球开发的药物,1997 年,Epitome 制药公司从日本东京的 Mitsui Norin 公司得到绿茶提取物 Polyphenon® E 治疗外生殖器疣的专利权,该专利权的保护期到 2017 年。Epitome 制药公司是一个研究机构,他们从可以局部使用的或有长期临床应用经验并疗效显著的天然物质中积极寻找可能成为药物的

* 申请 NDC 号码或进行相关的咨询可以与下面的机构联系:Food and Drug Administration;Division of Compliance Risk Management and Surveillance (DRLS) (HFD-330);5600 Fishers Lane;Rockville, Maryland 20857;email: DRLS@cderr.fda.gov;Phone: 301-210-2840;FAX: 301-210-2849

成分群组。Epitome 制药公司寻求的合作对象是有完成药物临床实验的实力、掌握申报程序,并能把产品成功带入市场的实力公司。在合作进行了两项多中心 II 期临床试验后,Epitome 制药公司把专利权转移给了德国 MediGene 公司以图对该药物进行更深入的开发。2003 年,MediGene 公司把该药物的专利权扩展到包括对人乳头瘤病毒引起的疣状增生的治疗。2004 年,MediGene 公司分别在美国和欧洲进行了两项 Polyphenon® E 治疗外生殖器和肛周疣的 III 期临床试验。以这些临床试验数据为基础,于 2005 年 12 月,并向 FDA 递交了 Veregen™ 的 NDA 新药申请(New Drug Application),2006 年 10 月,Veregen™ 成为通过 NDA 申请,第一个获得 FDA 批准的植物药。之后 MediGene 公司已将此药在美国的销售转交给了它的市场伙伴 Bradley 制药公司,Bradley 制药公司计划在 2007 年的下半年将 Polyphenon® E 投放市场。预计 Polyphenon® E 药膏的销售额每年将达到 1 亿美元。2007 年 3 月,MediGene 公司宣布,德国、澳大利亚和西班牙的药政当局已经接受了 Polyphenon E® 药膏的新药申请。预计在 2008 年的上半年就会得到以上三个国家的药品上市批准。目前 MediGene 公司正准备通过自己的销售渠道在选择性的几个国家实现 Polyphenon E® 药膏的商业化**。

在美国、欧洲和日本,有很多研究性质的公司,他们只进行一些基础性的和早期的研发工作。他们通常会把初步显示出体内和体外药物活性成分的专利权转让给有实力的制药公司来做进一步的研发。小型的制药企业在完成初期的临床研究后,或选择深入研究,或选择转让给大的制药公司以完成后期临床试验。在药品的研发过程中,通常越是后期的临床试验越是费用昂贵,甚至高达几亿美元,而且药品审批所花费的时间也很长。当药品的开发企业无力负担药品生产的支出时,寻找一个符合 FDA cGMP 标准的制药企业作为生产单位是一个很不错的模式。Veregen™ 的开发模式,值得中国中药研究单位和企业学习和借鉴。就目前的形势来看,在出让一部分市场份额的条件下,通过与一

个美国或欧洲的药品生产企业合作的形式把中药植物药产品打入国际药品市场看来不失为一种可行和有效的途径。

三、对中药国际化的建议

美国传统概念的药物是西药,即化学合成药品。而成分单一、高纯度的西药一般都具有毒副作用强、不良反应率高的缺陷。对西药的信任危机使人们把目光自然地转向天然植物药。由于以膳食补充剂形式存在的植物产品在美国的消费也节节攀升。近年来,FDA 对植物药的态度也在逐步发生变化,一改以前的漠视态度,开始逐步调整对植物药的管理政策。2004 年 6 月,美国正式发布了针对植物药的指导文件:《植物药产品指南》(Botanical Drug Products),它的出台标志着美国已经开始正式考虑植物药如何进入美国医药体系,把植物药作为一种可以考虑的新药形式审批。

不单 FDA 对植物药的态度正在发生变化,2006 年 3 月欧盟 EMEA 将德国传统药 Klosterfrau Melisana®,成功注册为欧洲第一例传统植物药,该药由 13 味植物性成分组成,其中 9 味是常用中药。无独有偶,同年 11 月英国药品和保健产品管理局(The Medicines and Healthcare Products Regulatory Authority, MHRA)批准英国 Bioforce 公司的 AtroGel Arnica Gel 成为英国第一例传统药。AtroGel Arnica Gel 是由山金车花(arnica montana)提取物制成的凝胶状药膏,用于缓解关节炎引起的疼痛和硬化,亦属于植物药范畴。2006 年 10 月,Veregen™ 在 FDA 的成功注册开创了植物药在美国上市的先河。

目前国内医药市场竞争越来越激烈,外资企业开始全面进入医药行业的生产、销售和研发领域,“国内竞争国际化、国际竞争国内化”的趋势日益明显。面对这种形势,我国的医药企业走出国门,积极参与国际竞争或许是一条可行和有效的出路。FDA 一向被认为是世界上药品审评最为严格的药政管理部门,如果能成功在 FDA 注册,就等于打开了通向世界医药市场的大门。从 Veregen™ 的注册我们可以看出,对植物药

** Veregen™ 的生产厂是德国 Feldkirchen - Westerham 的 C. P. M. Contract Pharma GmbH & Co. KG, Frühlingstrasse 7, D - 83620。

(中药)来说,FDA 不是高不可攀的,我们天士力集团近年来和 FDA 就复方丹参滴丸所进行的沟通,也给我们很多的启示。国内的中药企业完全可以借鉴 MediGene 公司成功注册 Veregen™ 的运作经验,提高自身的产业链纵向整合、企业内部管理、药物知识产权保护和国际资源整合等各方面的能力,通过药品在 FDA 的注册,让更多的中药产品打入国际市场。

参考文献

- 1 Saffari Y, Sadrzadeh S M. Green Tea metabolite EGCG protects membranes against oxidative damage in vitro. *Life Sci*, 2004, 74(12): 1513 ~ 1518.
- 2 刘国辉,谢鼎华,朱纲华,等. EGCG 对 H2O2 诱导的螺旋神经节细胞 MnSOD 基因表达的影响. *中南大学学报(医学版)*, 2004, 29(6): 682 ~ 685.
- 3 李鹤成,陆劲松,侯意枫等. EGCG 对人乳腺癌 MDA - MB435 细胞株细胞增殖的抑制及机制. *中国癌症杂志*, 2004, 14(1): 9 ~ 11.
- 4 Mittal A, Pate M S, Wylie R C, et al. EGCG down - regulates telomerase in human breast carcinoma MCF - 7 cells, leading to suppression of cell viability and induction of apoptosis. *Int J Oncol*, 2004, 24(3): 703 ~ 710.
- 5 Ahn W S, Huh S W, Bae S M, et al. A major constituent of cancer cell line, CaSki cells, through apoptosis, G(1) arrest, and regulation of gene expression. *DNA Cell Biol*, 2003, 22(3): 217 ~ 224.

An Analysis of FDA Botanical Drug Policy in the Context of Veregen™ Labeling

Sun He, Luo Ruizhi, Guo Zhixin

(Tianjin Tasly Group Co., Ltd. Tianjin 300410)

FDA approved on Oct. 2006 Veregen™, the first botanical drug endorsed by the agency. This paper analyzes the key points that constitute the basis of FDA approving a botanical drug like Veregen™. The product has a labeling strictly following the regulatory requirements, together with regulatory guidance references. Traditional Chinese Medicine (TCM) has a long way to go before becoming a globalized product. Fortunately, Veregen™ has let us to see some lights for more TCM products entering international markets. The analysis and suggestions given in this paper has offered valuable points to the domestic TCM pharmaceuticals that are interested in TCM products export.

Keywords: FDA; Veregen; NDA; new drug development; new drug evaluation; drug specification; product labeling

(责任编辑:柳莎,张志华,责任译审:邹春申)

研究发现紫松果菊草药可防治感冒

美国科学家最近发现,服用紫松果菊制成的草药不仅能预防感冒,而且能使感冒患者康复得更快。

据最新一期英国《柳叶刀传染病》杂志报道,美国康涅狄格大学的研究人员将紫松果菊草药与 14 种常用的感冒药进行了对比,结果发现,将紫松果菊草药与维生素 C 同时使用效果最好,可使患感冒的风险降低 86%,而单独服用紫松果菊草药也能使患感冒的风险降低 58%。

紫松果菊原产北美,植物的所有部位都可入药。紫松果菊草药可作为免疫调节剂及免疫刺激素,有抗病毒、抗真菌及消炎的作用。

研究人员说,他们目前还不了解这种草药是如何在人体免疫系统中起作用并增强抗感冒能力。同时,研究人员对服用紫松果菊草药的长期效果也不清楚,还需进一步研究其安全性。

(信息来源:中国医药信息网)