

植物药生产指南

美国联邦政府卫生与人类服务部
食品与药品管理局
药物评价研究中心

祝国光 主译

中国医药科技出版社

译者名单

北京中奥芬食品与天然药物研究中心主持翻译

主译编 祝国光（芬兰） 李红珠

译者 祝国光 韩克勤 李红珠

杨树民 房寒冰 董志林（荷兰）

审校 郭治昕 孙鹤（美国）

图书在版编目 (CIP) 数据

植物药生产指南 / 祝国光等编著. —北京: 中国医药科技出版社, 2006.2

ISBN 7 - 5067 - 2459 - 6

I. 植 ... II. 祝 ... III. 植物药—安全生产—法规—美国 IV. D971.221

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 010574 号

美术编辑 陈君杞
责任校对 张学军
版式设计 程 明

出版 中国医药科技出版社
地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号
邮编 100088
电话 010 - 62244206
网址 www.csppp.cn www.mpsky.com.cn
规格 787 × 1092mm¹/₁₆
印张 10
字数 224 千字
版次 2006 年 5 月第 1 版
印次 2006 年 5 月第 1 次印刷
印刷 北京市昌平区百善印刷厂
经销 全国各地新华书店
书号 ISBN 7 - 5067 - 2459 - 6/R·2817
定价 28.00 元
本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

植物药生产指南^①

本指南仅提供 FDA 目前对植物药品这一专题的一些想法，并非为何人创造或授予任何人权利，也并不对 FDA 或公众形成任何约束力。本指南以外的其他方法也可使用，只要这些方法能够满足相应法令或法规的要求。假如有意讨论本指南以外的其他方法，可以与 FDA 负责该项工作的有关人员联系。如果不能确定可联系的 FDA 工作人员，请按本指南首页中提供的电话号码进行咨询。

第一章 引言

本指南说明了植物药何时可以根据 OTC 手册要求上市以及根据《联邦食品、药品与化妆品法》第 505 (b) 和美国法典 21 第 355 (b) 条款规定，何时美国食品与药品管理局 (以下简称 FDA) 法规要求按新药申请 (NDA) 批准上市。此外，本指南指导申办人如何进行植物制品的新药临床申请 (IND)，其中包括目前已经在美国合法上市的食品 (包括普通食品和食品补充剂)。

鉴于植物制品的特点，FDA 认为其法规管理不同于合成、半合成或以其他方式高度提纯纯化或化学修饰药物 (包括由微生物生产的抗生素)，本指南将抗生素类药归入合成或高度提纯纯化的药物类别中。因此，当本指南提出对某一专题的建议与那些在现有的其他指南 (例如“报送药用物质生产的药物申请证明文件，1987”)^② 中的建议不同时，以本指南为准。本指南特别地说明，对于已在美国和/或在其他国家作为食品补充剂合法上市、并未发现任何安全问题的植物药，申请人可以报送简化的非临床 (临床前) 安全性以及化学、生产和质控 (chemistry, manufacturing and controls, CMC) 研究资料用以支持植物药初期 IND。

FDA 指南性文件包括本指南在内，不是建立法律上强制执行的责任，而只是反映了 FDA 对某一专题的当前想法，除非引证专门的法规或法令要求，一般仅作为建议来考虑。在 FDA 指南型的文件中所用的“should”一词的含义，即是建议或推荐做某事，并不是要求做某事。

^① 本指南由 FDA 的“药物研究和评价中心”(CDER)、医疗政策、药理和毒理学以及复合药物协调委员会各工作组所完成。

^② FDA 已发布题为“原料药：化学、生产和质控信息”指南 (草案)，一旦正式公布将取代 1987 年的指南。(见 2004 年 1 月 7 日 69FR929)

第二章 背 景

所谓植物制品 (Botanical products) 是指含有植物成分、贴有标签的成品^①。根据《联邦食品、药品与化妆品法》(以下简称“法令”——译者注), 一种植物制品可以是食品 (包括食品补充剂)、药品 (包括生物药)、医药器材 (如杜仲胶) 或化妆品。如果一个制品作为食品用, 那么一般应归入食品 [美国法典 21 第 312 (f) (1) 条款]。根据法令规定, 某一制品到底属于药品、医疗器材还是化妆品, 则取决于其“应用意图” [美国法典 21 第 312 (g) (1) (B) 和 (c) (b) (2) 以及 (3), (i)]。由生产商或其代理或经销商为预期的客户所做的产品说明, 如通过广告、标签或口头陈述体现的, 则已构成“应用意图” (intended use)。

本指南的宗旨是针对植物制品, 植物制品定义包括植物、藻类、可见真菌以及它们的混合物。以下并不在本指南讨论范围:

- 来源于基因修饰植物品种的材料 (例如由 DNA 重组技术或克隆产生的植物品种);
- 发酵产品 (例如由酵母、细菌及其他微生物发酵的产物, 包括植物作为底物或由植物细胞发酵而产生的), 即使这类产品过去在美国已批准为药品使用或接受为食品 (例如抗生素、氨基酸和维生素);
- 植物来源的高度纯化物质 (例如紫杉醇) 或化学修饰物质 (例如由山芋提取物合成的雌激素)。

本指南涉及到法令管理范围内的所有植物药制品 (包括各种剂型), 《公共卫生服务法》(美国法典 42 第 262 款) 351 款所管理的那些产品除外。虽然本指南没有提及含有动物或动物部分 (如昆虫、环节动物、鲨鱼软骨) 和/或矿物质的药品, 无论是单用或与植物构成复方, 本指南所叙述的许多科学原则也可以适用于这类产品。当药物中含有植物成分, 又含有 (1) 合成或高度提纯纯化的药物或 (2) 含有生物工程来源或其他天然来源的药物, 本指南仅适用于这类产品的植物部分。

^① 本指南中所用的“植物制品”和其他术语在“名词解释”中所给出的定义只用于本指南; 这些定义可能不适用于其他文件。

第三章 管理总则

在美国，许多植物制品应用广泛。一种植物制品可以是食品、食品补充剂和/或药品，主要取决于它的标签说明和应用意图。植物制品用做食品以及主要用其味道，增加香味或为了营养价值（如莴苣、用做调味的草药）等目的作为食品管理。如果植物制品标签按照食品补充剂制作并在其他方面也符合法令第 201 (ff) 款 [美国法典 21 第 321 (ff) 款] 食品补充剂的定义，那么植物制品也可能属于食品补充剂。

如果植物制品意在用于诊断、减轻、治疗或治愈疾病目的，根据法令 201 (g) (1) (B) 款，就应归于药品并且按药品管理。如果植物制品意在预防疾病，根据 201 (g) (1) (B) 款，这也应归属于药品类，除非符合法令的 403 (r) 款 [美国法典 21 第 343 (r) 款] 含有经授权的健康说明的产品，可以不归于药品类，只是因为有这样说明的标签。如果植物制品的应用意图是影响机体结构或功能，这要根据具体情况可能归于食品补充剂也可能归于药品来管理。

根据 1994 年颁布的《食品补充剂健康与教育法》(DSHEA)，符合法令第 201 节 (ff) 款“食品补充剂”定义的口服制品，可合法上市销售，但需说明该制品：(1) 对某种传统营养缺乏疾病的益处（以及该病在美国的流行情况）；(2) 预期影响人体结构或功能的方式；(3) 对该产品发挥维持人体这种结构或功能的确切机制的描述；(4) 或者服用该制品对人体的益处 [法令第 403 节 (r) (6) (A) 款^①]。这些描述食品补充剂的说明类型不可以渲染诊断、减轻、治疗、治愈或预防一种或一类特定疾病 [法令 403 (r) (6)]^②。

如果一种植物制品意在影响机体结构或功能，但不符合食品补充剂的定义，或不符合法令 403 (r) (6) 款对于制作结构/功能说明的要求，那么就要根据法令 201 (g) (1) (C) 条款规定，按药品来管理。如上所述，根据法令 201 (g) (1) (B) 款规定，如果植物制品有意用于诊断、减轻、治疗、治愈或预防疾病（不包括那些根据法令 403 (r) 款规定授权的健康说明而上市的产品），那么这种植物产品就应归属药品管理范围。根据法令 505 (b) 款，务必取得 NDA 批准后药物才能上市^③，除非根据法令 201 (p) 款规定该制品排除在新药定义范围之外。对于某些符合法令 201 (p) 款规定，而 FDA 又确定属于“普遍认为是安全和有效的”产品，可以按 FDA 的 OTC 专册管理系统上市销售。

^① 生产商必须证明这种叙述是真实的和不误导的 [《联邦食品、药品和化妆品法》(法令) 403 (r) (6) (B)] 并且必须在带有这种说明文食品补充剂上市后 30 天内通知 FDA [法令 403 (r) (6)]。另外，在此类说明文上必须印有下述申明：“本说明文未经 FDA 审查，本产品不用于疾病的诊断、治疗和预防” [法令 403 (r) (6) (C)]，上根据 21 CFR 101. 93 (b) - (e) FDA 规定要求此类说明文在食品补充剂标签有固定格式和位置。

^② 在 FDA 法规 101. 93 (g) 中专门定义了疾病，同时提出 FDA 将何种陈述视为是有关诊断、缓解、治愈或预防疾病等的说明。

^③ 根据法令 505 (j) 款规定，植物药也可能像普药那样以简化新药申请方式上市 (ANDA)。以前批准的药品的非专利药一直认为必须与原创药具有药理学等效及生物学等效性。有关 ANDA 申请，可以查阅 FDA 法规 21CFR. 314 和 320 以及 FDA 的指南。

A. 非处方药 (OTC) 形式上市及新药 (NDA) 形式上市

在美国,植物药品可以以(1)非处方药,或者(2)新药申请(NDA)或简化新药申请(ANDA)的形式批准上市。如果一种植物制品已在美国上市时间长且销售范围广,那么根据21CFR第331-358,该制品就符合纳入非处方药管理。生产商需按法规21CFR第10篇第30节的要求,申请修订该OTC专册以增加这种植物物质作为一个新的活性成分。

根据目前规定,如果一种植物药品^①在美国或其他国家没有上市,已有的安全性和有效性证据不足以使其归入某个非处方药专册,或者提出的适应证不适合非处方应用,那么生产商必须向FDA提交新药申请,以获得该药品预期用途的上市许可[法令201(p),505]。植物药品进行新药申请,既可申请处方药,也可申请非处方药。这主要取决于药品的适应证和特点,以及在无从业医生监督指导下使用的安全性等。如现有安全性和药效资料不足以支持新药申请,建议进行新的临床研究,以验证药品的安全性和有效性^②。

如果一种植物药品的某种特定用途一旦公布为非处方药专册,那么只要标签说明和其他活性组分(如存在的话)符合各相关专册和其他适用法规,任何人均可上市具有相同物质和用途的制品。但是,如果一种药品是以新药申请形式获得批准,那么被批准的仅是作为申请主体的药品(即申报者的药品),并且即使没有专利保护,申报者也可从批准之日起享有5年(如果是新化合物)或3年市场专有权。

根据法规314.108(a),新的植物药(含有多种化学成分)可以有资格作为新的化学实体。在享有专有权期间,除非有其他申请人对其产品进行了全部必不可少的证明安全性和有效性研究,并达到法令505(b)(1)要求,否则FDA将不会给予批准,甚至在某些情况下FDA不会再同意审查该类竞争产品。因此,想把植物药上市不包括在现有的OTC药专册内而具有专有权,应该进行NDA申请,而不是向FDA申请修订OTC专册。

附件A示意美国,植物药可以采用不同途径上市,包括OTC药专册和NDA程序。

B. 植物药品的 CMC

在运用FDA有关法规和指南时,应考虑植物药品的某些特性。植物药品源自植物,通常是非常复杂的混合物,其化学成分一般不十分清楚,甚至在许多情况下,不仅活性成分不能确定,生物活性也难以描述得十分清楚。因此,植物药品需提供的CMC文件报告,通常不同于活性成分比较容易用化学方法鉴定和定量的合成或高度提纯的药品。例如FDA

^① FDA已发布正式法规,对符合什么条件可归入OTC药专册系统已建立标准和审批程序(67FR3060,2002年1月23日)。另外,该正式法规说明了FDA在决定一种药物非美国本土的上市资料是否属于特点条件下使用足够长时间和足够大范围而有资格将该药归入OTC专册系统[根据《药品法》201(p)]

^② 参阅21CFR312.20(有关IND的要求)。

期望对于合成药或高度提纯药物的 NDA 有活性成分的确 定。但是对于植物药确定出活性成分并不作为基本要求（尽管 FDA 推荐如果可能的话还是应该进行活性成分确定）。即使申请者可能会最终在 NDA 阶段确定活性成分，而在 IND 阶段可以不确定。

由于典型植物药的复杂本质以及对其活性成分知识的缺乏，FDA 依靠一系列检测与质控综合措施以保证植物药同一性、纯度、质量、含量、效能和一致性。这些检测及质控包括：

- ① 原料药及成品的多重检测（例如光谱和/或色谱指纹图谱、特征标记物的化学定量分析及生物学测定）；
- ② 原料和工艺控制（例如植物原药材的严格质控及适当的生产过程的监控）；
- ③ 工艺验证（尤其是对植物原料药）。

C. 支持初期临床研究的 CMC 和毒理学资料

许多植物制品以食品补充剂形式在美国合法上市。这些未经临床 试验的植物制品具有广泛的实用性，评价这类植物制品的有效性是十分重要的。为了支持初期临床试验，根据法规 21CFR 321. 22 (b) 必须要提供的临床前药理学和毒理学信息对于已上市且已知无安全性问题的植物制剂（参阅本指南第六章 A 项）来说，比对尚未合法上市并且尚无人类使用经验的合成或高度提纯的新药非临床研究信息要求大大减少。多数情况下，植物药不需要提供附加的毒理学以及 CMC 资料即可开始初期临床试验。

D. 复方药法规的适用性

根据法规 21CFR 第 300 篇第 50 节和第 330 篇第 10 (a) (4) (iv) 款，由某植物单一部位（如叶、茎、根、种子等），或者单一藻类或可见真菌（如蘑菇）制成的植物药品，一般不视为固定复方药。因此，这类药不需满足对复方药的要求，即不需说明每种成分或活性组分对该药品主治作用的贡献。

由一种植物不同部分或者多种不同植物制成的植物药品，目前需满足对复方药品的要求。不过，FDA 正在考虑修改有关条例，允许这类植物药在某些情况下可不按照对复方药的要求。

第四章 植物药品以非处方药专册管理上市

在美国以特定非处方药适应证上市时间足够长且范围足够大的某种植物制品可能符合非处方药专册管理系统。目前，诸如鼠李皮、车前子、番泻叶等植物药已被列入非处方药审查。植物原料药要想进入非处方药专册，必须有公开发表的资料，包括充分对照的临床研究的结果 [参阅法规 314. 216 (b) 和 330. 10]，以使其安全性和有效性得到普遍承认。对 OTC 药专册的安全性、有效性和标签说明的有关要求，见法规 21CFR 第 330 篇的规定。

根据法规 10. 30 和 330. 10 (a) (12) 款，修订非处方药专册以增加某种植物原料的申请，应该由美国公民提交。在《美国药典》(USP) 的药物部分 [不在“国家处方标准”(National Formulary) 或其他非药章节] 上应可以查到原料药的现成质量标准^①。如果《美国药典》(USP) 药物手册无现成标准，申报者应该提出适宜的植物药质量标准，并同时提请《美国药典》采用这些标准。

法规 330. 14 给出了植物原料药可能符合纳入 OTC 专册中的其他原则与程序。FDA 现行的药品生产质量管理规范 (CGMPs) 适用于所有 OTC 药物专册的产品，也包括任何列表中的植物药产品 [见法规 330. 1 (a)]。

有关植物药制品以 OTC 药专册途径上市，这方面的更新信息，申报者应与 CDER 的 OTC 部门 (HFD- 560) 联系。

^① 但是，如果某植物药与 USP 或其他官方简编上的标准相一致，这并不表明该植物药可以按照其适应证说明作为药物使用是安全、有效以及没有误导的。

第五章 植物药品以 NDA 方式上市

根据法令第 201 节 (p) 款规定, 对于用做治疗而没有“普遍认为安全和有效”的植物药均属于新药。法令第 505 节 (a) 款要求, 如果一种植物药品属于新药, 那么其上市必须经过 FDA 新药申请或简化新药申请批准。法令第 505 节 (d) 款和 21CFR 第 314 篇第 50 款还规定, 新药申请必须有充分和严格对照的临床研究得出的有效性真实数据、安全性证据和充分的 CMC 资料。新药申请的格式及对各部分的要求, 参阅法规 21CFR 第 314 篇和药物评价研究中心发表的相关指南。

第六章 植物药品的 IND 申请

植物药品进行新药申请 (NDA), 如果现有资料不充分, 那么申报者需进一步研究积累更多的资料。如果申报者希望在美国进行临床试验 [参阅法令 201 (g)] 以支持其新药申请, 那么根据法令第 505 节 (i) 款和法规 21CFR 第 312 篇, [除非根据法规 312. 2 (b) 被免除其要求] 必须提交新药临床研究申请 (IND)。对植物制品进行作为药物用途研究时 [参阅 21 《美国法典》第 321 节 (g) 款], 即使只是单纯研究目的, 也需提交临床新药申请。根据 21CFR 第 312 篇第 22 节, IND 申请必须提供充分的资料, 以证明该药用于人体试验是安全的以及为预期目的设计的临床研究方案是正确合理的。

A. 不同种类植物制品的 IND 资料

根据法规 21CFR 第 312 篇第 22 (b) 款, 药品进行 IND 申请必须提交的资料量, 取决于该药的新颖性、以往对其研究的程度、已知或推测的危险及开发的程度等。我们建议申请者应该提供本指南第七章和第八章要求的资料, 以符合法规 312. 23 对植物药初期临床试验 (即 I 期和 II 期) 申请要求。如上所述, 根据《食品补充剂健康与教育法》合法上市的植物制品, 只要无已知安全问题且大致按照当前或传统使用剂量或推荐剂量使用, 一般不需要为这类试验提供新的 CMC 资料或者毒理学资料。当 FDA 已有证据表明某植物药产生严重和/或危及生命的作用时, 即认为该植物药有安全问题。对于有已知安全问题的产品, 应该进行非临床特定毒理学评价。例如, 临床前研究可帮助建立安全的剂量和决定如何检查药物对人体潜在的毒性。此类临床前期研究, 应该在开发早期阶段进行 [法规 21CFR 第 312 篇第 23 (a) (8)]

正确实施的初期临床试验, 包括 II 期对照的有效性试验, 将能确定某一临床疗效是否有继续进行的价值, 并将提供比以前已有的更为系统的安全性评估。如果一种植物药品在初期临床试验中显示了疗效前景, 那么为了发掘更广泛的应用潜力, 需进一步确定产品质量和稳定性, 并进行扩大 (即 III 期) 安全性和有效性临床研究 [法规第 312 篇第 22 (b)]。新药临床申请对植物药品扩大临床试验的规定, 见本指南第九章。

根据法规 21CFR 第 312 篇第 22 (b) 款的规定, 在美国境外上市但未在美国上市的植物制品进行新药临床研究申请时, 必须提供充足的附加资料以帮助 FDA 确定该制品初期临床研究使用的安全性 (第七章)。根据该项规定, 这些附加资料十分有用, 因为这些制品未在美国上市, 患者使用前需要证明其安全性。

本指南还根据法规 21CFR 第 312 篇第 22 (b) 款规定, 对尚未在任何国家合法上市、或者存在已知安全问题的植物制品为申请初期临床试验应该提供的资料种类做了说明 (第八章)。与已经以某种形式上市的植物制品相比, 尚未以食品或食品补充剂形式在任何国家上市、且未进行人体药物试验的新植物制品可用的安全性资料要少得多。因此根据法规

21CFR 第 312 篇第 22 (b) 款，未在任何国家合法上市，或者存在已知安全问题的植物制品申请初期临床试验时，应向 FDA 提供某些附加资料。

植物药品进行新药临床研究申请 (IND) 应提供的资料可参阅附件 B 中的图解，并在本章和下面第七章至第九章中进行讨论。FDA 鼓励初期临床试验申报者从药物评价研究中心各审查部门 (部门设置以药物的治疗学分类为基础) 获取信息和帮助，以保证提供充分的资料和设计正确合理的临床方案。药物评价研究中心相关审查部门还提供对某些特别的适应证或剂型方面的指导性文件。

如果发现 IND 未按法规 21CFR 第 312 篇第 23 节要求提供用于评估研究受试者安全风险的充分资料 [法规 21CFR 第 312 篇第 42 (b) (1) 款]，那么 FDA 将暂时停止 IND 的初期临床试验 [法规 第 312 篇第 42 (b) (1) (iv)] (即 FDA 下达推迟某项拟定临床试验的命令)。但是，对于 I 期临床研究，如果缺少第 312 篇第 23 节所列任何一项资料，不一定会下达暂停临床研究的通知。暂停临床研究的可能理由，请参阅法规 21CFR 第 312 篇第 42 (b) 款和药物评价研究中心的企业指南《新药 I 期临床研究 IND 的内容和格式，含特征明确的、治疗性的生物技术来源的制品 (1995 年 11 月)》。

B. IND 申请的基本格式

IND 申请的格式和一般要求，参阅法规 21CFR 第 312 篇第 23 节和药物评价研究中心相关指导文件，包括上述的 I 期临床试验指南。现将这些要求及根据某些条款规定，我们建议申报者应提供的植物药品的资料种类归纳如下：

1. 封面 [参阅法规第 312 篇第 23 (a) (1) 款]
2. 目录 [参阅法规第 312 篇第 23 (a) (2) 款]
3. 引言和总体研究计划 [参阅法规第 312 篇第 23 (a) (3) 款]
4. 研究者手册 [参阅法规第 312 篇第 23 (a) (5) 款]
5. 临床研究方案 [参阅法规第 312 篇第 23 (a) (6) 款]

法规第 312 篇第 23 (a) (6) 款要求提供临床试验方案的资料。一般而言，植物药品的安全性和有效性评估与合成或高度纯化药品没有重要区别。为方便研究的结果解释，临床研究必须设计合理且实施严格 [法规第 314 篇第 126 款]。对于一种植物单一部位的植物制品，无需区别每一种化学分子的临床作用 (见本指南第三章 D 项，复方药法规的适用性)。根据法规第 300 篇第 50 规定，即使必须研究复方药各成分的作用时，也可用初期对照试验来整体评价复方药品。有关新药临床开发的附加资料，详见药物评价研究中心的《药品申报的临床和统计学部分的格式与内容》(1988 年 7 月) 及其他与特定药物类别和

疾病相关指南。

植物制品的临床试验可能引发一些与传统方法学参与有关联并且需要解决的特殊问题，如剂量的选择、根据反应添加新植物组分等。几乎在所有情况下，可信的研究都将是随机、双盲和安慰剂对照（或量效反应）研究（法规 314. 126）。仅用阳性药对照的研究只适合于应用安慰剂对照存在伦理学问题时，如在严重疾病和威胁生命的情况下，必须用现已证实的有效治疗。但是阳性药对照研究在解释结果时特别困难，所以只有当安慰剂对照不可以使用时以及有充分理由预期植物药治疗有效时才采用阳性药对照法。对于已经建立了有效治疗的严重疾病，我们建议申请者在初期临床试验用“叠加”（add-on）法：即将植物药与安慰剂对照，分别加用到标准治疗上去。对于症状性的疾病（symptomatic disorders）运用安慰剂对照不存在伦理学上的问题，所以安慰剂对照的方法几乎总是可以采用，因为在此种情况下，阳性药对照试验方法对结果特别难以进行解释。利用阳性药物治疗组再加安慰剂对照（即双重或三分组对照研究，three-armed study）在某些情况下是可取的（如精神性疾病的试验），以此确证该研究的定量灵敏性。请申请者参阅人用药物注册技术要求国际协调协会（ICH）E₁₀指南《临床试验中对照组选择及有关问题》（2000年5月）*。

无论植物药品还是合成或高度提纯药品，对于任何干预治疗绝对安全是不存在的。因此，FDA 必须从潜在临床受益角度来评估各种风险（参阅法规第 312 篇第 22）。有关进一步安全性评估信息，详见药物评价研究中心的其他指南。与合成或高度提纯药品相似，新开发的植物药品的最佳安全性资料将来自对照疗效试验，但对于“慢性病”，长期、开放扩展研究（open-label extensions）也同样重要。至于慢性病，至少 6~12 个月的服用周期较为适宜 [参阅 ICH 指南 E1A 《用于临床安全性评估的人群接触范围：对于非致命性疾病长期治疗的药物》（1995 年 3 月）]

本指南第七章 E 项就根据《食品补充剂健康与教育法》上市的植物制品的初期临床试验方案设计提供了建议。第八章 E 项和第九章 E 项分别就未上市植物药品初期临床试验和所有植物药品的扩大临床试验方案设计提供了建议。

任何临床研究，必须对受试者采取适当保护措施，其中包括向有关伦理委员会（IRB）提交研究方案和获得知情同意书（参阅法规 21CFR 第 56 篇和第 50 篇）。依照法规第 50 篇第 25 款，知情同意书应该陈述试验的程序以及所服用试验品的危险、利益和选择，我们建议在知情同意书上应该承认任何缺乏对化学或毒理学特征的定性。

6. 化学、生产与质量控制（CMC）[参阅法规第 312 篇第 23（a）（7）款]

有关 IND 申请中 CMC 方面的内容和格式要求，参阅法规 21CFR 第 312 篇第 23（a）（7）（iv）（a）-（e）款。这些规定要求提供原料药、药品、安慰剂、标签说明和环境分析等方面的报告。

植物药品生产使用的植物原药材特征性和定义常常是不完整的，或易于污染变质以及成分和性质的波动。在很多情况下，植物药品的活性成分不明确，生物学活性特征也不十

* 译者注：应该是 2001 年 5 月，可能是 FDA 原文有误。

分清楚。因此，与合成或高度提纯药品相比，仅靠控制相应原料药和成品，则很难保证植物药品的质量。为保证临床试验所用植物药品具有稳定的高品质以及足够信息能满足法规 312. 23 (a) (7) (iv) 款的要求，申请者应该除了对产品检验外，还应该对植物原料有严格质控。生产工艺应该有明确的流程，同时有相宜的过程控制，尤其是对于植物原料药。

如第三章 C 项所述，已经以食品补充剂形式合法上市且无安全问题的植物制品的初期临床试验，相对于根据法规 312. 22 (b) 和 312. 23 (a) (7) 后期临床试验和未上市制品的临床试验，申请者可以提供相对少一些化学、生产和质控方面的材料。根据法规 312. 23 (a) (7)，第七章 B 项说明了对于已上市且无安全问题的植物制品初期临床试验所要求必须提供的 CMC 文件。

根据法规 312. 22 和 312. 23 (a) (7)，未上市和已上市但存在安全问题的植物制品（见第八章 B 项）在进行初期临床试验，以及所有植物制品进行扩大临床试验（见第九章 B 项）时，申报者必须提供附加的 CMC 资料。有关 IND 申请及上市申请应提交的附加 CMC 资料的其他规定（不仅仅针对植物药品），可参阅药物评估研究中心的其他指南。

在植物药品初期临床试验阶段，一般不要求确定活性成分或其他生物标记物，或者对某种活性成分或标记物进行化学鉴定和定量分析。光谱和/或色谱指纹图谱法以及干重法表示药量规格（重量中减去水分或溶剂）是可选择接受的鉴定方法。随着临床试验的进行，应该逐步建立每批药品的放行指标，虽然合适的批放行标准直到 III 期临床试验后期才需确立。应提交在临床试验不同阶段使用产品批间分析，以证明其每批产品的一致性，并帮助确立适当的指纹图谱的标准。活性成分的鉴定有助于生产过程的优化、保证批间稳定以及对植物制品临床疗效的了解。所以如有可能，活性物质的鉴定应该在临床 III 期完成。

除非有证据表明不可行，否则临床试验的各个不同阶段应使用同一配方（即成分或组分以及原料药和制剂的组成不变）和同一剂型。为保证药品质量，我们建议筛选多个药源/批次以保证初期临床试验的用药需要，从而产生可以解释的结果用以指导其后的进一步研发过程。一旦确定某一药源或某批药物的质量合格，则应该取得足够批量以保证初期临床试验的需求。如申请者还没有充分了解有关植物药加工和成品生产及质控方面的信息，这一点就更显得重要了。此外，应保留足够数量的同批植物原药材和植物原料药，以备将来化学和/或药理学/毒理学检验。同样重要的是从某地获得植物药制品且该地愿意在必要时或在该制品的临床评价期间向 FDA 提供该植物药制品的详细生产和质控资料。如果申请者期望植物药产品被 FDA 作为新药批准，这些因素将起至关重要的作用。

在临床前和临床试验中如使用多个批号的产品，批间应该保持一致性。在临床试验 I / II 期研究使用的药品应进行真伪性鉴别检验，这是非常重要的（第八章 B 下部分）。临床 I / II 期的样品应该有所保留以便与临床 III 期的批样可以做对比，保证其一一致性。在临床前及临床试验中，如果在不同研究时期不可避免地使用不同特点批次的产品，那么应该进行批间的“桥接”研究（bridging studies）。

有时诊所会根据需要或者依据处方将植物原药材发给患者，让患者在家中自己配制。我们建议临床试验应尽可能避免这种做法，因为患者在配制时存在差异，所获信息不可靠。必须如此时，此种发药方式只能考虑用于初期临床试验。如果进行临床扩大试验，此时应选择一家制造商，以可控方式生产该植物药品，以保证资料的有效性和可靠性。

如果在 IND 申请时提供或参考了以往临床前和/或临床资料，那么应对参考文献使用的植物药品、用于计划临床试验的植物药品和（如适当的话）拟上市植物药品进行比较（包括相应的植物原药材、原料药和配方）。

如果植物药品添加了合成或高度提纯药物，或者生物技术或其他天然来源（非植物）药物，那么根据法规 312.23 (b) 和指南，应对这种添加物质的 CMC 资料进行描述或给出交叉参考文献。根据法规第 312 篇第 23 (a) (7) 款植物药中添加了动物成分（例如昆虫、环节动物、鲨鱼软骨等）或矿物质，也应同时提供相应的生产和质控资料，因为这些成分是所要研究的药物的一部分。

植物原药材、原料药和/或植物药制品的 CMC 资料，既可作为临床新药申请的一部分而由申请者提供，也可以药物总档案 (DMF) 形式由制造商（如与申请者不同）提供。DMF 是制造商报送 FDA 的一种文档，用于提供人用药品的保密资料（法规 21CFR 第 314 篇第 420 (a) 款）。只有得到制造商许可，IND 申请或 NDA 申请方可交叉参阅 DMF 的内容，FDA 方可审阅使用。但是，依靠 DMF 资料的申请者，在接收之前应该对 DMF 持有人生产的原药材、原料药或植物药制品进行充分的验收检查（鉴定，分析研究），方可进行进一步加工或直接用于人体。

7. 药理学和毒理学资料 [法规第 312 篇第 23 (a) (8) 款]

临床新药申请需提供的药理学和毒理学资料的内容和格式可参阅法规 21CFR 第 312 篇第 23 (a) (8) 款。临床前药理学和毒理学研究对于指导新药初期临床研究和预测潜在毒性十分有帮助。

通常，对现已上市流通的口服植物制品申请初期临床试验所需的临床前资料要求要少于对合成药或高度提纯药品预期要求。对于目前未在美国上市的植物制品，其制备、加工和使用方法均与已有人用经验相一致，虽然缺乏标准的临床前试验，可能已具备充分的资料支持初期临床试验。但是，对于非口服途径给药的植物药在开始初期临床研究前必须提供附加药理/毒理学资料。

初期临床试验完成后，在进入下一阶段试验和获准上市前，一般需对植物药品完成进一步药理学和毒理学研究。植物药品临床试验应提供的药理学和毒理学资料，详见本指南第七、八、九章中的 C 项。

8. 药品的已有人用经验 [法规第 312 篇第 23 (a) (8) 款]

根据法规 21CFR 第 312 篇第 23 (a) (9) 款，IND 申报者必须提供有关其制品的已有人用经验。很多植物制品已上市，或已进行过临床研究试验（通常涉及的病例很少）。如果曾进行过此类研究，在 IND 中应包括这些资料，以帮助 FDA 全面评估该制品的安全性。有关报送植物制品已有人用经验的其他建议，详见第七章至第九章中的 A 项。

第七章 已合法上市植物制品且无安全问题的 IND 的 I 期和 II 期临床研究

本章详细指导就合法上市且无安全问题（存在已知安全问题的药物见第八章）的植物制品进行 IND 申请初期临床试验所需的资料。根据法规 312.22 (b) 规定，本章还阐述了已在一个或多个国家、但未在美国上市的植物制品进行 IND 申请应提供的附加资料。

A. 产品描述和人用证明

1. 所用植物制品的描述 [法规第 312 篇第 23 (a) (3) (i) 款]

作为植物药品组分的每一种植物原药材，均应提供下述资料：

- 植物、藻类或肉眼可见真菌的普通名称或常用名
- 同义词（如拉丁文、希腊文、英文、西班牙文和中文名称）
- 变种、种、属和科的名称，如果已知，应包括首先描述该种或该变种植物学家的姓名
- 活性成分（决定所标示的药理学活性或治疗作用的化学成分）的化学分类或特征标记物（用于鉴别和/或质量控制的化学成分）

2. 应用历史 [法规第 312 篇第 23 (a) (3) (ii), (a) (9) 款]

申报者应提供历史资料 [例如印度草医学、传统中医学、尤那尼医学 (Unani) 和悉达 (Sida) 医学有关医疗实践的书籍] 和有关在传统食品和药品中使用该植物制品以及每种组分的科学文献。资料须用英文提供（如原文为其他文字，还应提供原文）。

3. 目前市场应用情况 [法规第 312 篇第 23 (a) (3) (ii), (9) 款]

申请者需提供目前世界范围内的该植物制品及其每种组分在食品和药物中使用性质和程度，包括在美国和/或其他国家上市经验证据。对于已在其他国家上市的植物制品，如有可能，申请者应该提供在人体使用的安全资料，包括该产品年度销售额，使用人群规模估算和不良反应率。

B. CMC [法规第 312 篇第 23 (a) (7) 款]

在下面的篇幅中，对目前在美国和/或其他国家合法上市且无已知安全问题的植物制品进行 IND 申请 I 期或 II 期临床试验时，我们推荐应提供的 CMC 资料以符合法规 21CFR

第 312 篇第 23 (a) (7) 款的要求。建议尽可能多地提供相关文献资料和官方出版的手册或标准。

1. 植物原药材 [法规第 312 篇第 23 (a) (7) (i) 款]

对于目前合法上市的所有制品，应提供第七章 A. 1 项所述资料。在试验中使用合适的植物原药材以保证临床试验的安全性是非常重要的。因为仅在美国境外上市的植物原药材，没有在美国市场上出现过，所以应该出据一份该植物和植物药用部位的鉴定证书，并由受过职业训练的专业人士签署。如果可行的话，对于在美国上市的某种植物原药材也应提供同样的证明。

2. 植物原料药 [法规第 312 篇第 23 (a) (7) (iv) (a) 款]

根据法规第 312 篇第 23 (a) (7) (iv) (a) 款必须提供常规的制备方法（如粉碎、煎煮、压榨、水提或醇提）。当文献记载有一种以上制备工艺，而它们又与该植物原料药的安全性直接相关时，这点尤其重要。

3. 植物药品 [法规第 312 篇第 23 (a) (7) (iv) (b) 款]

植物药品是在植物原料药中添加一种或多种赋形剂，经过混合、搅拌、制粒、压片、装胶囊或其他剂型要求的特别加工程序最后经包装而成的制品。植物原料药经过包装，如不再进一步加工，就可认为是药品。我们建议植物药品应提供以下资料：

- 成品的定性描述，包括剂型、给药途径、各组分（即植物原料药和赋形剂）的名称，并说明制品不掺有强毒性或成瘾性植物加工品、合成或高度提纯药物或者生物技术所产生的或其他天然来源药物。
- 成品的成分或定量描述 [即植物原料药和辅料（如果有的话）的量]，以每单位剂量的含量表示，我们建议申请者按如下表格形式提供。

例：单味草本植物药品

成分	每片含量	每批含量
番泻叶提取物 (8:1 粉末状水提取物)	250mg	10.0kg (相当于 80kg 干叶)
赋形剂 1	100mg	4.0kg
赋形剂 2	10mg	0.4kg

也可以植物原药材（如干叶重量）量为基础来表示。

成分	每片含量	每批含量
番泻叶	250mg (相当于 2000mg 干叶)	10.0kg (相当于 80.0kg 干叶)
赋形剂 1	100mg	4.0kg
赋形剂 2	10mg	0.4kg