



# 植物药 生产指南

祝国光 主译

中国医药科技出版社

# 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

**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.cspyp.cn](http://www.cspyp.cn) [www.mpsky.com.cn](http://www.mpsky.com.cn)

**规格** 787 × 1092mm<sup>1/16</sup>

**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

## 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)

## 编者的话

由于水平、专业所限，本书责任编辑并未对译文做大幅修改，充分尊重译者个人的意愿。如有书中文字引起的歧义，还请读者见谅并建议读者以书中所附之作者的联系方式与作者沟通以互相借鉴。

## 译者的话

美国食品药品监督管理局 (FDA) 是世界上最大的食品与药品管理机构之一, 其管辖范围涵盖了美国大众日常食品中的 80%, 同时还监管 1.5 万件医药产品, 包括处方药、非处方药 (OTC) 和医疗器械等。在药品管理上, FDA 的每一举措都牵动着世界各国食品与药品管理机构的神经, 影响着各国药品法规的制订与执行。2004 年 6 月 9 日, FDA 发布了《植物药生产指南》(以下简称《指南》), 该《指南》将对美国植物制品市场产生举足轻重的作用, 也会引起世界各国植物药管理法规发生不同程度的改变, 对于中国的中药与植物药企业的新药研发、开拓国际市场也将产生深远的影响。

在北京中奥芬食品与天然药物研究中心全力支持下, 笔者组织国内外有关专家将《指南》译成中文, 在翻译过程中曾多次请教 FDA 的有关官员, 最后又请懂中文的 FDA 官员参与主审。本书对国内各级医药管理部门的药政管理人员、中药企业的决策者及科研院所的研发人员、尤其是意欲开辟国际市场的有识之士都有相当重要的参考价值; 对热心于中药现代化、中药国际化, 致力于中药走向美国市场、乃至于中药走向世界市场, 从事中药新药开发、药物市场管理科学化, 以及世界植物药法规研究者都不失为一本值得一读的参考书。

### 《指南》的主要特点

为了帮助读者读懂几万字的《指南》, 笔者建议大家在阅读《指南》的正文之前, 先阅读附在《指南》后面的“问题与解答”部分, 同时注意 FDA 对植物药的十点认识, FDA 对植物药的 IND 和 NDA 的申请与化学药相比有“两个放宽”、“两个替代”和“两个不变”。抓住了这些重点内容, 就可以驾轻就熟地理解《指南》的主旨, 更好地灵活运用。

#### FDA 对植物药十点认识:

FDA 认识到植物药制剂不同于化学药品 (合成药、半合成药、高度提纯药、或经化学修饰过的药品及抗生素), 具体的体现在以下十个方面:

- (1) 一般来说, 植物药制剂不是单一化合物, 通常是由多种成分组成的混合物, 但是如果是由某植物单一部位所制的植物药, 可以不按复方药要求。
- (2) 植物药制剂的化学成分通常不能全都搞清楚。
- (3) 在多数情况下, 植物药制剂的有效成分并不完全可确定。
- (4) 目前植物药制剂的加工及制造过程大多数源于经验。
- (5) 大多植物药有广泛、长期的人体 (人群) 使用经验。
- (6) 在许多情况下, 植物药制剂的生物活性不十分肯定。
- (7) 植物药在长期、广泛、悠久的历史使用中并没有明显的毒副作用。
- (8) 植物药制剂在世界有些国家作为药品, 有些作为营养品或食品补充剂。
- (9) 鉴于植物药制剂大多情况下有效成分不明确, 其药代动力学可以用植物药中已知

的有效成分或代表性的标记物,或主要化学成分进行药代动力学研究。如果目前科学水平的分析化学技术还是不能满足药代动力学检测的要求,也可用生物效价检测方法代替分析化学检测方法进行药代动力学研究。

(10) 用化学药品复方制剂技术去要求植物药复方制剂是不合适的。应该将一种植物不同部位的制品或多种植物制品作为特例,这个问题 FDA 认为仍未解决,但《指南》中承诺将进一步研究及改进。

#### **对植物药 IND 的“两个技术标准放宽”:**

《指南》在 FDA 对植物药新药临床研究申请 (Investigation New Drug Application, IND) 的 I 期和 II 期临床试验的要求中,对“初期临床试验”、“药理毒理学技术及化学生产和质量控制 (Chemistry Manufacture and Control, CMC) 文件要求”这两个标准有所放宽。

对初期临床试验标准的放宽,意味着属于初期临床研究的 I 期临床、II 期临床实验也将放宽要求。理由是植物药在民间及临床已长期应用,人体有较好的耐受性,这样做以便这些药尽快进入初期临床研究。

《指南》对药理毒理学技术及 CMC 文件要求标准放宽。FDA 将植物药制剂分为上市或未上市;再往下细分,则有:在美国上市或他国上市、无安全问题或已发现安全问题。对于在美国上市,且无安全问题的植物药,决定临床 I 期、II 期试验进行前对药理毒理学技术要求大幅度降低,只需提供已有的药理毒理学资料(提供安全性和有效性的文献检索资料),不必另外专门再做药理毒理试验。

#### **对植物药 IND 及 NDA 申请中的“两个代替”:**

在《指南》中 FDA 对植物药的药代动力学试验、药学质量标准(定性和定量)的要求上,针对植物药的特殊性,以可行的方法加以解决。

首先在药代动力学试验中,由于植物药制剂有效物的复杂性和特殊性,植物药的药代动力学可以选用以下 3 种成分表示,即:植物药中已知的有效成分、代表性的标识成分、主要化学成分。

在药学质量标准(定性和定量)的要求中, FDA 明确了对植物药的定性鉴别和含量测定的质量标准不同于化学药。这就包括:植物药 CMC 不同于化学药;申报 IND、NDA 可以不立即提交植物药有效成分定性鉴别和定量测定资料。CMC 的具体技术要求取决于该植物药是否已上市,是否在美国上市,及不同的申请阶段。

对植物药纯度、质量、规格、药效、稳定性和一致性的替代方法可以有以下 3 种: 1) 可用指纹图谱标识成分的定性、定量测定及生物效价测定法; 2) 质量控制措施、原药材质控、生产各工序控制; 3) 生产过程中各阶段监督、检验。

#### **对植物药申请的“两个不变”:**

《指南》中, FDA 对植物药申请在两个方面保持不变:对于 III 期临床 (Expanded Clinical Trial) 的要求与化学药相同;随机、双盲、安慰剂对照(或量-效关系研究)的临床研究基本原则也与化学药相同。这表明 FDA 重视完善植物药的临床开发,特别是临床研究的早期阶段。植物药上市批准中所要求的安全和有效性标准与对相同适应证的常规化学药的要求是一样的。但是,植物药的产品质量标准可以与提纯的化学药有所不同。

我们认为这几点是该《指南》的特点及要点,在阅读《指南》之前,若能先注意到这几

点,或许对理解《指南》和运用《指南》进行中药或植物药的美国市场申请会大有帮助。

## 《指南》与《指南(草案)》的主要区别

另外,仔细研读 2004 年版《指南》,并与 2000 年的《指南(草案)》的文字相比较,发现有内容改动的共 103 处。通过新旧内容的对比分析,就可以发现 FDA 对植物药审批审查的重点,以及在这 4 年中对植物药的管理有许多新颖的思路。

(1)《指南》的前言、背景及管理总则进行了较大修改。FDA 强调该《指南》的适用范围,用更明确及醒目的编排方式突出 3 个方面产品不在植物制品范围内。强调由 DNA 重组技术(recombinant DNA technology)和克隆技术而产生的植物将不在《指南》范围内。

(2)在《指南》的管理总则中,明显增加一大篇幅阐述植物药与食品补充剂的区别点,再次强调申报植物药的有利之处。可见 FDA 对于近年来众多植物药从 IND 后处于停滞状态、无一进展到新药申请(New Drug Application, NDA)阶段而表现出关注。

(3)《指南》中明显新增加一大篇幅阐述植物药临床试验的科学方法的要点, FDA 强调随机、双盲和空白对照(或量效关系)的重要性,并明确指出仅用阳性药对照的研究途径只能在用空白对照存在伦理学上问题,也即严重的疾病和威胁病人生命的情况下必须用现已证实的有效治疗,这种情况下可考虑运用。因为运用阳性药物对照的研究方法所得结论的解释很困难。FDA 建议采用“附加”(add-on)方法或多组分层试验(three-armed study)。

(4)《指南》在第四章至第九章中,多次强调研究植物药活性成分的重要性,这样是为了保证植物药的纯度、质量、规格、药效、连贯性和一致性。FDA 将《指南(草案)》中单一色谱指纹图谱都改为“光谱和色谱的指纹图谱”。

(5)《指南》对于植物制品或植物原料在美国市场上市(如食品补充剂等),或未在美国市场而在美国以外其他国家上市,或从未上市过且已发现有安全问题的植物药申请 IND 的 I 期及 II 期临床试验,对其安全问题都做了反复而详细的要求。《指南(草案)》中的“should”(应该)改为“must”(必须),对各个层次的植物制品做出详尽的要求。

(6)FDA 对植物原料的要求中增加数项:包括生长情况、收获时植物处于的生长阶段、收获时间,并强调参考标本的保存,尤其强调批间差异,临床前试验与临床试验 I 期、II 期与 III 期的标本保留。

(7)《指南》新增加对植物原料重量测定一律以“干”重为准,以及在植物原料药生产中植物原料与提取物重量之比。对数种植物原料混合的植物药除要求注明各原料重量外,还强调了每种原料投料的顺序。并指出“如果多种植物混合物是由两种或多种原料分别制作,然后混合而成的,那么每一种植物原料药制作过程应该分别描述”。

(8)《指南》对于多种植物组成的复方药(Combination Drug)虽仍需按照复方药法规处理,但是对复方植物药的拆方试验开始有所松动。在管理总则中明确指出“含有单一植物、藻类、菌类的多个部位,或不同种植物、藻类、菌类的多个部位组成的植物药,目前按照复方药来要求。”紧接着的一句话暗示了非常重要的信息:“但是, FDA 目前正在考虑修改有关条例,在某些情况下允许这些植物药不按照复方药申报”。

以上几点改动我们认为非常值得注意,因为它们表明 FDA 对植物药审批的关注点。



在阅读本《指南》时如能注意到这几点,对理解整个《指南》的主旨以及申请植物药市场许可的操作中会更有主动权。

## 作者说明与感言

根据笔者多年来对欧美植物药市场的了解、对 FDA 以及欧盟各国植物药法规的理解与研究,以及所掌握的国内中药行业的情况,认为中药企业应该尽快将产品以食品补充剂形式进入美国市场,尤其是现在尚未具有或未打算以药品形式申请的。因为这将获得以下三方面益处:1) FDA 认可的安全性资料(当然该产品本身确实没有毒性);2) 如果企业将中药产品作为植物药申请,可免除临床 I 期或 II 期试验;3) 食品补充剂进入美国只做简易登记手续,并不需要昂贵的申请费用。而作为食品补充剂销售过程中又可获得一定的市场份额与利润。

在将《指南》作为小册子出版之际,我们有意将 2000 年 1 月 6 日 FDA 发布的《食品补充剂作用于人体结构和功能说明文法规(最终法规)》附在本书后面,便于有关人员查阅。如何撰写标签,这是中药作为食品补充剂上市的一大难点,也是一大技巧所在。因为法规原文较长,所以将当时本人在北欧现代自然疗法协会学习该法规时的总结也附上,并附有中英文对照。另外我们之所以附上该法规的另一目的是让大家看看 FDA 是如何制定法规的、是如何考虑到施行法规时对不同种类及规模的制药企业的影响及承受程度。这是非常发人深思的问题。由此不禁想起近年来国内动辄兴起药品全面降价,以表示对老百姓医药负担过重的关心。但我们不知这些坐办公室的官员们是否想过或计算过,这对中国的制药企业将产生多大的压力?五年后或十年后对中国民族制药业将产生多大负面影响?打击中国民族制药业,减少了具有自主知识产权新药的研发,老百姓吃药是否会更难?

对于植物药法规研究者来说,《指南》可能是一本教材,值得深入研究、探索。植物药法规已作为医药管理法规中一个特殊问题摆在世人面前,并形成专门领域、专门课题和专门学问,可以称之为“世界植物药管理法规学”。中国作为中药发源地和有数千年历史的国家,理应走在前面。我从 1998 年就开始建议国内包括北京、上海、天津、南京等有关大学的领导,建立专门学科培养硕士生、博士生,既研究世界各国植物药法规,又研究国内中药法规,既要研究历史,又要探索现实,真正为中药现代化、为中药走向世界做贡献。但得到的回答是十分有趣的,比如:“你的建议很好,但需报教育部批,程序很复杂……”,“要开一个学科,让教育部批,恐怕需 10 年时间。如果想带这方面研究生可以挂名在我们学校,但每年需交学校  $\times \times$  万元人民币……”。现在,笔者想趁《指南》译本出版之际,呼吁国内有关部门重视这方面的研究,不至于落后于其他国家。仅表之意,岂有它哉!

翻译《指南》也是我们学习的过程,虽然做出了很大努力,但是限于水平及能力,肯定还有许多错误或不足之处,敬请指正!(来信请寄: Dr. Zhu Guo - Guang, EDEN 90500 Oulu, Finland; 电子信箱: guoguang. zhu@pp. inet. fi)

祝国光

2005 年 8 月 31 日 于芬兰

# 总 目 录

|                                     |        |
|-------------------------------------|--------|
| 编者的话 .....                          | ( I )  |
| 译者的话 .....                          | ( II ) |
| 植物药生产指南 .....                       | ( 1 )  |
| 附录一 与植物药申请有关的 FDA 指南及文件 .....       | ( 40 ) |
| 附录二 与植物药研究开发, 申请市场许可有关的网站 .....     | ( 45 ) |
| 附录三 食品补充剂作用于人体结构和功能说明文法规 (最终法规) ... | ( 50 ) |
| 附录四 《食品补充剂说明文的最终法规》内容之简析.....       | (132)  |
| 表 1: 法规中归属结构/功能说明的例子 .....          | (134)  |
| 表 2: 法规中归属疾病说明的例子 .....             | (136)  |
| 表 3: 归属于 OTC 药范畴的结构/功能说明 .....      | (140)  |

# 目 录

|                                                 |        |
|-------------------------------------------------|--------|
| 第一章 引言                                          | ( 1 )  |
| 第二章 背景                                          | ( 2 )  |
| 第三章 管理总则                                        | ( 3 )  |
| A. 非处方药 (OTC) 形式上市及新药 (NDA) 形式上市                | ( 4 )  |
| B. 植物药品的 CMC                                    | ( 4 )  |
| C. 支持初期临床研究的 CMC 和毒理学资料                         | ( 5 )  |
| D. 复方药法规的适用性                                    | ( 5 )  |
| 第四章 植物药品以非处方药专册管理上市                             | ( 6 )  |
| 第五章 植物药品以 NDA 方式上市                              | ( 7 )  |
| 第六章 植物药品的 IND 申请                                | ( 8 )  |
| A. 不同种类植物制品的 IND 资料                             | ( 8 )  |
| B. IND 申请的基本格式                                  | ( 9 )  |
| 1. 封面 [参阅法规第 312 篇第 23 (a) (1) 款]               | ( 9 )  |
| 2. 目录 [参阅法规第 312 篇第 23 (a) (2) 款]               | ( 9 )  |
| 3. 引言和总体研究计划 [参阅法规第 312 篇第 23 (a) (3) 款]        | ( 9 )  |
| 4. 研究者手册 [参阅法规第 312 篇第 23 (a) (5) 款]            | ( 9 )  |
| 5. 临床研究方案 [参阅法规第 312 篇第 23 (a) (6) 款]           | ( 9 )  |
| 6. 化学、生产与质量控制 (CMC) [参阅法规第 312 篇第 23 (a) (7) 款] | ( 10 ) |
| 7. 药理学和毒理学资料 [法规第 312 篇第 23 (a) (8) 款]          | ( 12 ) |
| 8. 药品的已有人用经验 [法规第 312 篇第 23 (a) (8) 款]          | ( 12 ) |
| 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        | ( 13 ) |
| A. 产品描述和人用证明                                    | ( 13 ) |
| 1. 所用植物制品的描述 [法规第 312 篇第 23 (a) (3) (i) 款]      | ( 13 ) |
| 2. 应用历史 [法规第 312 篇第 23 (a) (3) (ii), (a) (9) 款] | ( 13 ) |
| 3. 目前市场应用情况 [法规第 312 篇第 23 (a) (3) (ii), (9) 款] | ( 13 ) |
| B. CMC [法规第 312 篇第 23 (a) (7) 款]                | ( 13 ) |
| 1. 植物原药材 [法规第 312 篇第 23 (a) (7) (i) 款]          | ( 14 ) |
| 2. 植物原料药 [法规第 312 篇第 23 (a) (7) (iv) (a) 款]     | ( 14 ) |
| 3. 植物药品 [法规第 312 篇第 23 (a) (7) (iv) (b) 款]      | ( 14 ) |
| 4. 动物安全试验 [法规第 312 篇第 23 (a) (8) 款]             | ( 15 ) |
| 5. 安慰剂 [法规第 312 篇第 23 (a) (7) (iv) (c) 款]       | ( 15 ) |
| 6. 标签说明 [法规第 312 篇第 23 (a) (7) (iv) (d) 款]      | ( 15 ) |

|                                                        |        |
|--------------------------------------------------------|--------|
| 7. 环境评估或豁免要求 [法规第 312 篇第 23 (a) (7) (iv) (e) 款]        | ( 15 ) |
| C. 药理学/毒理学资料 [法规第 312 篇第 23 (a) (8) 款]                 | ( 15 ) |
| 1. 所有上市植物制品                                            | ( 15 ) |
| 2. 在国外上市的植物制品                                          | ( 16 ) |
| D. 生物利用度                                               | ( 16 ) |
| E. 临床考虑事项                                              | ( 16 ) |
| 第八章 未合法上市和已知有安全性问题的植物制品 IND 的 I、II 期临床研究               | ( 18 ) |
| A. 制品的描述和人用证明                                          | ( 18 ) |
| 1. 原植物的描述 [法规第 312 篇第 23 (a) (3) (i) 款]                | ( 18 ) |
| 2. 应用历史 (如有的话) [法规第 312 篇第 23 (a) (3) (ii), (a) (9) 款] | ( 18 ) |
| 3. 目前研究性应用情况 [法规第 312 篇第 23 (a) (3) (ii), (a) (9) 款]   | ( 18 ) |
| B. 化学、生产和质量控制 [法规第 312 篇第 23 (a) (7) 款]                | ( 19 ) |
| 1. 植物原药材 [法规第 312 篇第 22 (a) (7) (i) 款]                 | ( 19 ) |
| 2. 植物原料药 [法规第 312 篇第 22 (a) (7) (iv) (a) 款]            | ( 19 ) |
| 3. 植物药成品 [法规第 312 篇第 23 (a) (7) (iv) (b) 款]            | ( 21 ) |
| 4. 安慰剂 (见第八章. B. 5)                                    | ( 22 ) |
| 5. 标签 (见第八章. B. 6)                                     | ( 22 ) |
| 6. 环境评估 (EA) 或免报要求                                     | ( 22 ) |
| C. 临床前安全性评估                                            | ( 22 ) |
| 1. 传统制剂                                                | ( 22 ) |
| 2. 其他                                                  | ( 23 ) |
| 3. 有安全问题的产品                                            | ( 23 ) |
| D. 生物利用度                                               | ( 23 ) |
| E. 临床考虑事项                                              | ( 23 ) |
| 第九章 所有植物制品 INDs 申请的 III 期临床研究                          | ( 24 ) |
| A. 制品的描述和人用证明                                          | ( 24 ) |
| B. 化学、生产和质量控制 [法规第 312 篇第 23 (a) (7) 款]                | ( 24 ) |
| 1. 扩大临床研究                                              | ( 24 ) |
| 2. III 期临床试验结束和新药申请前 (pre-NDA) 的几点说明                   | ( 27 ) |
| C. 临床前安全性评估                                            | ( 28 ) |
| 1. 重复给药一般毒性研究                                          | ( 29 ) |
| 2. 非临床药代动力学/毒理动力学研究                                    | ( 29 ) |
| 3. 生殖毒理学                                               | ( 29 ) |
| 4. 遗传毒性研究                                              | ( 30 ) |
| 5. 致癌性研究                                               | ( 30 ) |
| 6. 特殊药理学/毒理学研究                                         | ( 30 ) |
| 7. 管理方面的考虑事项                                           | ( 30 ) |

|                             |        |
|-----------------------------|--------|
| D. 生物利用度和临床药理学 .....        | ( 31 ) |
| E. 临床考虑事项 .....             | ( 31 ) |
| 名词解释.....                   | ( 32 ) |
| 问题与解答.....                  | ( 34 ) |
| 附件 A: 植物药产品上市的法定程序 .....    | ( 38 ) |
| 附件 B: 植物药 IND 中应提供的信息 ..... | ( 39 ) |

# 植物药生产指南<sup>①</sup>

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”)<sup>②</sup> 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)，一当正式公布将取代 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<sup>①</sup>。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。

---

<sup>①</sup> 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 (f) 款 [美国法典 21 第 321 (f) 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 (f) 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<sup>①</sup>]。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)]<sup>②</sup>。

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<sup>③</sup>,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列申明:“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<sup>①</sup>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,以及在没有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<sup>②</sup>。

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,任何人都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

<sup>①</sup> 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(67 FR 3060,2002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)]。

<sup>②</sup> 参阅21CFR312.20(有关IND的要求)。