

# 开启中药国际化的历史篇章

## 天士力FDA闯关纪实

2010年8月7日,天津市人民政府、国家卫生部联合在北京召开“现代中药国际化产学研联盟启动暨复方丹参滴丸美国FDA II期临床试验结果报告会”,向全国通报:天士力已经圆满完成了复方丹参滴丸的美国 II 期临床试验。

这不是一般的临床试验成功,这是中国乃至世界首个复方中药在FDA成功闯关,是几代中国人的梦想和期盼。它是推动中药现代化的一个里程碑。它开启了中药国际化的历史新篇。

翻开天士力探索性开展美国FDA临床试验研究的记录,从1997年底复方丹参滴丸正式通过FDA IND(临床试验申请),成为我国第一例通过该项审批的复方中药制剂,至今已整整经历了13年的时间。13年的努力,13年的心血,天士力在不断推动中药现代化的进程中,经受住了世界最严格临床试验的考验,首次向世人证实复方中药也可像西药一样接受现代科技的全面挑战。



## 广聚人才 再次闯关

走进天士力您会发现,这里聚集了一批海外归来的专家、博士,这其中有的甚至在海外做到了高层。这里拥有由48名博士、173名硕士和1100多名本科生组成的人才团队。孙鹤博士是天士力海归中具有代表性的一位,在美国FDA工作13年,并已经做到了技术管理的最高层。与闫希军的几次深谈,来天士力的几次考察。孙鹤被天士力的发展深深打动,为天士力的事业所吸引,2006年他毅然放弃FDA良好的工作环境和丰厚的待遇,舍家来到天津,他要用自己的知识和智慧帮助天士力再闯FDA。

孙鹤是一位深知FDA规则的人,他深知其中的奥秘,也深知其中的艰辛。他知道,在FDA的历史上还没有一个复方中药通过临床试验,就连日本的汉方药、韩国的传统药都几次知难而退。复方中药如何评价?怎样按照FDA的标准进行临床试验研究,FDA没有先例。

熟悉欧美药物管理规则,对比中外差异,是孙鹤来到天士力后与他的同事首先研究的内容。经过系

统研究他们发现了其中关键点,并及时在技术上进行了调整。孙鹤说,问题的关键是我们怎样根据复方丹参滴丸的特点,提出一套既符合FDA规则,又保持复方丹参滴丸中药特点的临床试验研究方案和标准,这个方案和标准在FDA的已有案例中是无处可查的。为此,必须和美方一道破解其中的难题,让FDA了解中药的特点和复杂性,在交融和碰撞中寻找方案。

在复方丹参滴丸 II 期临床试验研究方案和标准讨论会上,FDA上下几乎所有部门的负责人都到齐了,这是他们从未遇到的问题。孙鹤说,FDA原则性很强,安全、有效、质量可控三大原则不可动摇。但是对没有先例的案例,只要你提出的方案科学合理、可行,并符合他们的原则,经过充分论证,就可作为今后类似案例采取的标准。这是一次中西交融的论证,是一次中美联手合作达成的成果。经过反复讨论,就复方丹参滴丸 II 期临床试验研究方案和标准,与FDA达成一致意见,初战告捷。

## 中美联手 大获成功

2006年天士力复方丹参滴丸再度获得FDA II / III 期临床试验批件。按照FDA多中心临床试验的要求,要在美国纽约、佛罗里达、得克萨斯和加利福尼亚等全美的东南西北十五个临床中心进行符合FDA标准的随机、双盲、安慰剂空白对照临床试验。所谓随机、双盲、空白对照就是说,参加试验的志愿者服用的滴丸随机抽取,无论是医生还是患者,谁也不知道服用的是安慰剂、单剂量还是双剂量复方丹参滴丸。这是保证试验公正、防止试验结果出现人为倚偏的一种国际通行做法。

如何在美国的15个临床中心招募到足够数量并且完全符合试验方案的冠心病患者,并用中药在他们身上进行临床试验可不是一件容易的事,这需要中美双方密切合作。孙鹤说,由于中西文化上的差异,美国人对中药的认知度很低,说服他们并动员他们加入志愿者要做大量的工作。经过艰辛的努力,在一些美国友人的帮助下他们在近万名患者中进行了大量的辛苦筛选工作,最终只选择了完全符合条件的125名志愿者。按照要求这些志愿者都是患有冠心病心绞痛的患者,服药前后要跑6次平板试验,每次试验都必须使其出现心绞痛或心电图异常的症状为止,然后对比坚持的时长来观察药物的疗效。这是惊险而又处处充满了危险的一个试验,天士力为志愿者买了500万美元的保险。

孙鹤介绍说,试验期间还真的发生了两段惊险的插曲,有两位试验者跑平板试验时出现了心肌梗塞,需要及时抢救。按照FDA规定出现这类事情必须马上解盲该病例,也就是说看一看他们服用的是什么。若是复方丹参滴丸,临床试验研

究需要马上停止。临时对这两例病人进行解盲后发现,这两位患者服用的都是安慰剂。这从另一侧面提前对比说明了复方丹参滴丸的药效作用和安全性十分良好,也让他们在惊险中提前看到了希望。

经过1年零8个月的临床试验研究,复方丹参滴丸安全性和有效性均获得了充分证明,试验十分成功。由美国FDA出具的 II 期临床试验结果显示,志愿者服用复方丹参滴丸后,主要疗效指标跑平板试验的时间平均延长30秒以上,呈现显著的统计学差异;硝酸甘油用量、心绞痛发作次数和时间、病人生活质量改善程度等其他多项评价指标均一致显示出了相同的积极趋势。显示复方丹参滴丸对慢性稳定性心绞痛有良好的改善作用,长期服用具有很好的治疗作用和安全性。

复方丹参滴丸的良好效果让美国试验者和临床专家刮目相看,其综合疗效和安全性超出了美国人的预料。一位在FDA工作多年的人士说,近20年来美国只批准过一个治疗心绞痛的新药,这次试验的成功让FDA看到复方中药巨大的综合治疗优势,同时也使其看到了冠心病治疗领域的一丝新的曙光。

复方丹参滴丸FDA II 期临床试验研究圆满完成,让许多人激动不已。这一具有历史意义的开创性试验,开启了中药国际化的历史篇章,书写了FDA从未有复方中药通过的历史。目前的天士力正全力以赴组织全球规模的复方丹参滴丸 III 期临床试验,许多跨国企业和金融机构也开始竞相与其联系。我们相信不久的将来复方丹参滴丸将作为第一个堂堂正正的中成药走入欧美主流医药市场,成功实现中药现代化与国际主流医药市场的对接。

科技日报记者 冯国梧

## 背景资料

美国食品和药品监督管理局(Food and Drug Administration)简称FDA,是美国政府在健康与人类服务部(DHHS)和公共卫生部(PHS)中设立的执行机构之一。

FDA的职责是确保美国本国生产或进口的食品、化妆品、药物、生物制剂、医疗设备和放射产品的安全。它是最早以保护消费者为主要职能的联邦机构之一。在国际上,FDA被公认为是世界上最大的食品

与药物管理机构,对医药产品有一整套完整的上市批准程序和一套严格的标准体系,也是世界上最严格的标准体系,也是世界上最严格的标准体系,也是世界上最严格的标准体系,也是世界上最严格的标准体系。

药物通过美国FDA上市批准就意味着打开了进入美国市场的大门,并对其产品更方便地进入欧洲、拉美及东南亚市场起到极大的推动作用。与此同时也标志着企业的研发水平、研发管理、生产质量管理达到了国际水平。

## 初生牛犊 不畏艰难

天士力是一家靠现代中药起家的高科技企业,1994年他们从1400万固定资产起步发展至今资产总额达到94亿元,2009年销售收入达到86亿元,其拳头产品复方丹参滴丸已连续9年销售额超过10亿元,2009年销售额14.6亿元,成为国内单品销量最高的中成药品种。

早在1997年底,刚刚成立不足四年的天士力就以大无畏的军人气魄勇闯美国FDA,经过严格审查论证复方丹参滴丸正式通过FDA IND临床试验申请,成为中国第一例通过该项审批的复方中药制剂。

回想当时的情景,董事长闫希军说,那时的天士力就像一头初生牛犊,一心就想将自己的产品打入欧美国际主流医药市

场。然而,要闯入这个市场就必须通过FDA临床试验。这对复方中药来讲,是一道从未有人闯出的关。日本的汉方药、韩国的传统药,几次闯关均未成功。

“安全、有效、质量可控”,是FDA试验研究的基本原则。然而这一原则下定出的标准是建立在单一成分西药的基础上的。就质量可控而言,大家知道,绝大多数中成药都是由几种、十几种药材按照一定的比例配伍,炼制而成。每种药材中又常常含有几种、几十种甚至数百种组分或单体成分。有着如此复杂化学成分的中成药要像单一成分的西药一样做到质量均衡可控其难度不可想象。有人比喻,这好比中药界的哥德巴赫猜想。

面对一条前人没能走过的路,面对必须解决的一系列问题,是放弃?还是继续?已经在中药现代化领域探索多年的天士力面临着两难的选择。

董事长闫希军说,现代中药就要闯FDA这道关,好药就要经得住最严格的检验。“我们生产的复方丹参滴丸就要像西药那样做到质量可控,只有做到这一点才能真正让世界对中药心悦诚服,才能真正将中药推向世界,让老祖宗给我们留下的中药瑰宝,在我们这一代发扬光大。这条路再难我们也要走下去。”

如何走?天士力将目光投向了科技。他们要依靠科技走出一条打通国际市场的现代中药之路。

谱识别方法,从而在药品质量可控标准体系上与FDA实现了成功对接。

这在中国中药史上是一个创举,它为复方中药走向国际开启了一个全新的模式。

朱永宏告诉记者,天士力集团自1997年获得美国FDA IND之后,即对生产过程的cGMP质量控制进行了全面的改造和提升。为了进行美国的 II 期临床试验,2006年起又继续对整个生产过程中的提取、制剂、包装等过程进行了全新的改造,力争同时全面达到美国FDA和欧盟EMA的cGMP认证。

为了用现代科技进一步阐明和验证复方丹参滴丸的作用机制、安全性和临床疗效的可靠性,天士力投入巨资进行一系列的上市后基础和临床研究。在原有的中药研究平台基础上,先后组建了药理和毒理研究所、现代药物分析研究所、中医药微循环研究中心、中医制剂开发研究中心、组分中药研究中心等多家科研机构,构建从药物前期筛选、有效组分分离、药理和毒理、I/II/III期临床开发、工艺和制剂开发、标准化分析检测等国际一流的研发平台。天士力将现代中药研发

与国际接轨,与世界知名科研机构建立起跨地域、跨行业的没有围墙的研究组织,同时按照国际新药开发要求投入大量资金对复方丹参滴丸进行了更深入广泛的研究,与日本庆应大学、德国吕贝克大学、澳大利亚蒙那斯大学、英国诺丁汉大学等展开国际科研合作,与北京大学、第二军医大学、哈尔滨医科大学、天津大学、中日友好医院、天津中医药大学等展开国内科研合作,取得了大量的科研成果。对进一步开展复方丹参滴丸的国际 II、III 期临床试验以至美国新药上市提供了强有力的证据支持。

一项项研究、一个个课题、一套套标准,天士力投入了巨资。朱永宏说,若将近十年的科研投入累计起来,天士力科研总投入达到数亿。他说这个投入值!十多年来,天士力以通过FDA临床试验为目标,瞄准国际制药企业最高标准,不断改造、不断升级,形成了一整套现代中药生产、管理、监测标准体系,创造出又一个又一个中国乃至世界第一。

在FDA闯关中,天士力进行了一场脱胎换骨的革命。他们依靠科技演绎了一场现代中药进军国际主流医药市场的大戏。

## 修炼内功 铸锻金身

如何在FDA对药物要求的大原则下,建立起一套符合中药特点的研究、生产、管理、质量控制等标准体系,是天士力修炼内功的着力点。

从基础抓起,从一点一滴抓起,依靠科技,建立起一套科学的与国际接轨的中药现代化生产、管理标准体系。天士力开始他们的全新局面。

药源是中药生产最基础部分,药源的好坏关乎着中成药的品质。天士力研究院副院长朱永宏对记者说,丹参、三七是复方丹参滴丸的主要原料,为了寻找质量最好并且稳定的原料,他们几乎走遍了整个中国,对近百种原料从种子的基因、成分到产地的土壤天气环境等进行了系统分析。在此基础上,他们按照国际标准,投入巨资建立了陕西商洛GAP丹参药源基地、云南文山GAP三七药源基地。与此同时,他们还建立了比中国药典更为严格的内部质量控制标准。他们不光对药典中规定的丹参和三七中的主要有效成分进行质量监控,还对复方丹参滴丸中的其它十八项辅助有效成分进行综合性质量监控,创造出一整套复方中药科学监控评价标准体系,形成了从原料到产品一整套指纹图