

- [84] Ahrné S, Nobaek S, Jeppsson B, *et al.* The normal lactobacillus flora in healthy human rectal and mucosa [J]. J Appl Microbiol, 1998, 85: 88-94.
- [85] Müller M, Lier D. Fermentation of fructans by epiphytic lactic acid bacteria [J]. J Appl Bact, 1994, 76: 406-411.
- [86] Naaber P, Smidt I, Stsepetova J, *et al.* Inhibition of *Clostridium difficile* strains by intestinal *Lactobacillus* species [J]. Med Microbiol, 2004, 53: 551-554.
- [87] King D E, Egan B M, Geesey M E. Relation of dietary fat and fiber to elevation of C-reactive protein [J]. Am J Cardiol, 2003, 92: 1335-1339.
- [88] Campbell T C, Junchi C. Diet and chronic degenerative diseases: perspective from China [J]. Am J Clin Nutr, 1994, 59(suppl): S1153-S1163.
- [89] Knekt P, Kumpulainen J, Järvinen R, *et al.* Flavonoid intake and risk of chronic diseases [J]. Am J Clin Nutr, 2002, 76: 560-568.

(收稿日期 2008-06-20)

药事管理与知识产权

中药作为天然药品申报进入加拿大的案例简析

赵利斌¹, 白 剑², 朱永宏¹, 郭治昕¹, 孙 鹤^{1,3,4}

(1. 天津天士力集团公司研究院, 天津 300410; 2. 北京市食品与药品监督管理局安监处, 北京 100053;
3. 天津大学药物科学与技术学院, 天津 300072; 4. 美国 MINERVA 医药研究院, 华盛顿 20850)

摘要:2008年7月15日, 天士力集团的复方丹参滴丸和柴胡滴丸作为传统药的申请通过了加拿大卫生部的全部评审程序, 获得了产品许可证书, 表明上述两个品种将作为一种特殊的治疗性产品, 取得在加拿大上市并销售的合法地位。以这两个品种的成功申请为例, 简述加拿大卫生部对复方中药审评的技术要求, 提出了开展中药申报有关思路和观点, 为更多的中药产品以合法身份进入加拿大市场提供借鉴。

关键词: 复方丹参滴丸; 柴胡滴丸; 复方中药审评; 国外新药申请

中图分类号: R95 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-5515(2009)01-0031-03

2008年7月15日, 在历经3年的申报努力后, 天士力集团公司的复方丹参滴丸和柴胡滴丸两个品种终于成功获得了加拿大卫生部签发的天然药品注册许可证书(批准文号分别为NPN80006245和NPN80006247)。这一申请成功获批, 改变了中药多年来被排斥在加拿大主流市场体系之外的尴尬身份, 是中药首次作为一种特殊的治疗性产品类别(a subset of drug, 药品子类), 成功进军西方国家医药市场的良好开始。与化学药的申请相似, 这两个品种也是在递交了大量的安全性、有效性和质量证据以后, 经过加拿大卫生部的严格评审获得批准的。有别于作为食品或饮食补充剂的形式, 它们是按非处方药(OTC)在该国市场上销售的, 可合法地标示和声明对某些疾病的预防、缓解和治疗作用, 可以进入加拿大当地主流的药店、超市、专卖店等渠道进行销

售, 甚至可以纳入当地的商业保险报销体系。

加拿大卫生部的审评官员们表示, 这是自2004年新法规实施以来, 首次受理并批准的、来自中国内地制药企业的第一项自主申请案例, 这一申请改变了他们对中医药的固有认识、看法和态度, 使他们认识到了中药不同于化学药的一些独特性和传统性, 也为他们今后开展类似的审评提供了很好的范例。

1 中药在加拿大注册和上市申请途径

加拿大卫生部承认中药作为治疗性产品的特殊地位, 任何一个包括中药在内的天然健康产品要想在加拿大上市销售, 必须进行产品许可(Product Licence)和经营场所许可(Site Licence)后, 即可获得在加拿大市场销售的条件^[1]。同时, 加卫生部也规定了6年的过渡期限, 即从2004年1月1日起,

至 2009 年 12 月 31 日以前,包括已经在市场上销售的这类产品都必须向加拿大卫生部提出申请并获得许可后方可上市销售^[2]。

1.1 产品申请

目前,加拿大卫生部规定了产品简略申请、非简略申请等 7 种申请途径,中药一般可采用简略申请或非简略申请的途径来进行申请。其中,在非简略申

请途径中,加拿大卫生部提出了一条特别的申请途径,即传统申请途径,只要申报者能够证明这一产品的临床应用和制备方法有可靠的传统证据,证明其连续使用年限已经超过 50 年,而且无重大不安全事件发生等,即可免去昂贵的动物和临床试验等安全性和疗效要求,获得产品上市的必要条件^[3]。中药适用的申请途径见图 1。

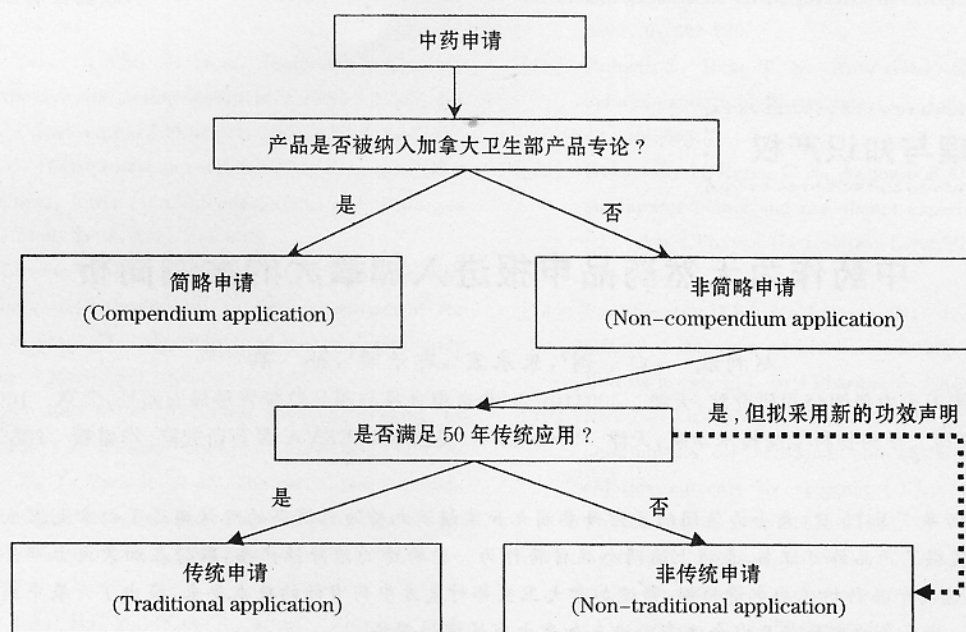


图 1 中药适用的申请途径

这种时限要求比欧盟传统草药注册所要求的 30 年更为严格。加拿大卫生部认为,之所以要求 50 年的时限,关键是考虑到产品在生殖(reproduction)方面可能存在的不良反应,在两代人的时间(大约 50 年)里可能比较容易发现(上市地点未做严格限制)。对不属于传统使用的产品或未曾上市的产品,除提交上述综述报告外,还应提供该产品的毒理和临床应用方面的实验数据^[4]。

1.2 场地申请

在取得产品许可证(NPN)后,加拿大卫生部对场地申请提出了 GMP 的要求,该 GMP 文件是在参考发达国家药品 GMP 法规文件的基础上制定的,GMP 内容包括了厂房、设备、人员、卫生、质量保证、稳定性、文件记录、无菌产品及产品回收等。符合 GMP 要求是能否获得天然健康产品生产许可证的一个前提^[5]。

2 两个品种的申报实践经验总结

复方丹参滴丸和柴胡滴丸作为传统药尝试向加

拿大开展的这一申报,是天士力集团公司在长期探索中药品种进军西方主流医药市场的征途中所做出的一种新的有益尝试,摸索出了一条新的申报模式,为国内企业今后开展这一类似申报积累了宝贵的、可供借鉴的经验,总结起来有以下 3 点,与同行们共享。

2.1 对 50 年传统使用年限的认识

本次申报突破了法规中要求的“申报品种应具备 50 年以上传统应用年限”这一重大的法规障碍,示范性地证实了即使对于不能满足 50 年规定年限的中药品种,依然有通过这一途径递交申请并获得上市的可能。

2.2 对产品开展临床试验的灵活性要求

在本次申请的开始阶段,加拿大卫生部提出了增加临床试验的要求,我们通过充足可靠的数据向加拿大药政当局佐证了产品良好的临床应用记录,打消了审评官员们对这两个品种之前从未有在加拿大上市的安全性和疗效顾虑,并最终同意免去了补充临床试验这一不合理要求,避免了冗长的过程,提

高了申报成功率。

2.3 对产品质量的审评要求

在两个品种的质量审评上,加拿大卫生部对产品生产过程的标准化、批次间稳定性、活性成分的量、重金属、农残和微生物等质量控制的许多方面均沿用了西方草药、甚至化学药的标准要求,并未充分考虑到中药的差异和特殊性。申报者对法规的灵活应用、有效的申报沟通和技术文件的精心准备,为克服这些障碍奠定了良好基础。

此外,在历时3年的申报过程中,与加拿大卫生部进行积极的药政和技术方面的沟通也非常重要,通过双方大量的申报接触、沟通、探讨和交流,不但可从中了解审评官员对中药技术评审的一些观点,澄清和解决了申报过程中的数十项技术问题,也改变和影响了加方对中医药的认识,使得加拿大卫生部的审评官员最终认识和理解了中药、尤其是复方中药与化学药和西方草药存在的一些客观差异和特殊性,接受了中药产品的安全性、疗效和质量数据,为申报成功奠定了良好基础,也为今后服务于国内企业的同类申报积累了丰富经验。

3 我国中药产品申报进入加拿大市场的必要性

早在1996年,我国就提出了要在借鉴国际天然植物药发展经验的基础上,按照有关国家的药品注册要求,实现中药在发达国家以合法药品身份的注册,进入国际药品市场。但是,中药要走向国门并被世界各国完全认识、理解和接受,依然是一个相当艰难而缓慢的过程。然而,通过天士力集团的两个中药品种在加拿大的申报来看,证明这一切正在发生着积极的改变,加拿大卫生部不再拒绝中药的合法性;与之相反,他们更愿意承认、接受和兼容中医药为治疗体系的一部分,并尊重它在加拿大文化中的独特性和传统性。

在对天士力集团两个品种的审评中,审评官员们对每一个细节都表现出了一种非常认真和严谨的态度,不放过任何一处文件缺陷或模棱两可的申报表述。但是在传统年限应用、产品适应症定位等具体申报问题的解决上,他们又很开放、灵活和务实,非常乐意就中药申请中的每一个技术细节展开充分探讨,愿意考虑或接受一些合理技术解决方案,以帮助他们更好地探索和积累对中药的审评经验。在天士力两个品种的申报实践中,就体现出这种在不降低原则要求的前提下,对具体政策的灵活性,体现了加拿大卫生部对待中药审评理念上的进步和超越。

这是国内企业第一次尝试以传统途径向西方发达国家发起并顺利完成的中药申请,为国内中药以非处方药的形式在加拿大的合法上市打开一个新的突破口,并以此作为中药进入欧盟以及英联邦国家医药市场的跳板,能够产生一定的带动效应,有助于提高中国中药在国际主流市场的合法地位。同时,对国内其他中药企业筛选和组织优秀中药品种向加拿大卫生部的申报,也将起到积极的示范作用。

参考文献

- [1] Natural Health Products Regulations. Canada Gazette Part I, 137 (13): 1532-1607 [EB/OL]. [2006-06-01]http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/legislation/acts-lois/prodnatur/index-eng.php.
- [2] 魏 锋,林瑞超.加拿大天然健康产品管理概况[J].中国药事,2007,21(3):214-216.
- [3] 苏 航.我国中药在加拿大确立合法地位——加拿大《天然健康产品条例》将于2004年1月正式实施[J].上海标准化,2003(11):37-39.
- [4] 翁新愚.加拿大《天然健康产品管理办法》简要分析[J].国外医学·中医中药分册,2005,27(2):67-70,101.
- [5] 郭治昕,赵利斌,元英进,等.加拿大天然保健品的立法及对中药进入该国的影响[J].世界科学技术-中医药现代化,2004,6(2):40-45.

(收稿日期 2008-09-11)

不含鞣质的红景天干浸膏的应用

WO 2008009151 A1

精制过的红景天 *Rhodiola rosea* L. 干浸膏系指该浸膏中不含无用的焦栲酚类鞣质和收敛剂,具有磷酸二酯酶、单胺氧化酶和儿茶酚-O-甲基转移酶抑制活性。体外测试表明,该干浸膏对人型磷酸二酯酶-4的 IC₅₀ 为 2 ng/mL。本品可作为药品或膳食补充剂防治肺性高血压、阳痿、哮喘、过敏性鼻炎、慢性

肺栓塞、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、阿尔茨海默病、帕金森病、不安腿综合征、肺纤维化、结节病、胰管黏稠物阻塞症和多发性硬化症等。

由于本品经过精制处理,不含鞣质和收敛剂,故摄入较高剂量(15~30 mL)也不会导致恶心、呕吐或胃痛。

(刘 怡摘)