

编者按:1997年是我国“九五”规划实施的第一年,任重道远。为了使新药研制做到有法可依,有章可循,并为其走向国门,与国际接轨提供新的信息,本刊自本期起,增辟了“新药开发纵谈”专栏,将陆续刊载有关新药开发、研制、申报等多方面的最新资料,以飨读者。

欧盟对人用药品申报资料的基本要求

卫生部药品审评中心(北京 100050) 程鲁榕 凌静萍 曹立亚

为了了解、学习国际先进经验,促进我国医药发展及提高管理水平,使之尽早与国际接轨,根据卫生部对外技术合作协议,我们于1996年在比利时杨森制药公司进行了为期3个月的培训。通过具体事例学习了欧盟(EU,前身为欧共体)对人用药品申报资料的基本要求,结合我国的具体情况,找出不同和特点,以便从中找到差距,更加完善我们的新药研究管理,为研制出更多更好的新药而努力。现将我们学习的有关内容及体会作一介绍。

1 EU 药品申报资料的要求

根据EU药品申报的要求,申报者应提交基本符合标准格式的药品申报资料。主要包括管理性资料和证实该产品质量、安全、有效的技术性资料。EU的药品申报资料共分4部分即:内容摘要;化学、药学和生物学资料;药理学、毒理学资料和临床资料,分述如下。

1.1 内容摘要:与我国申报资料的零号资料有所不同,其面更广、内容更加详细。包括以下3方面。

1.1.1 管理性资料:申报者应按要求提供有关的管理性资料,例如药品的名称、申报者的姓名、单位的名称及地址、申报产品的内容、卷宗数目及包装设计等。在我国的申报资料中,该项目的部分内容基本体现在申请表中。

1.1.2 产品特征的摘要和临床使用说明书:根据EU的文件规定,申报资料必须包括产品特征的摘要(Summary of Product Charac-

teristics-SPC)。其内容包括药理学特性、药理学、毒理学特性和临床研究的详细结果以及产品的包装、标签和说明等。其中,临床的研究资料占重要位置。目的在于:a)提供给管理当局作为审评资料的一部分;b)作为1份详细的使用说明书提供给临床及有关专业人员阅读,以便全面了解该产品的主要特征并指导临床用药。

作为提供给病人的使用说明书(Package Leaflet),则采用通俗的语言,以便患者理解、使用。该部分的内容要求充分考虑到审评人员、临床专业人员、病人的不同层次,为使各有关人员了解该产品,以保证在审评中正确、全面地评价该产品以及在临床应用中对安全性方面的考虑提供了一综合性的资料。而我国申报资料中的说明书仅有1份,供医生和病人共同使用。

1.1.3 专家报告及各专业技术资料附件:条文规定1份完整的申报资料应包括药理学、药理学毒理学和临床3份专家报告。各学科的专家应根据最新的科学知识,从专业的角度,对该产品的特征进行科学的全面评论。1份经过认真准备并给予客观评价的专家报告,不但有助于各当局的工作,而且加快了审评的进程。一般,药学的专家报告不超过10页,药理学毒理学和临床的专家报告分别不超过25页。

各专家报告中所涉及到的内容均要求附有相应的专业技术资料,主要以表格报告的

形式作为附件附后,以便各审评机构人员的审评。关于填写的方式和内容,在申报者须知(Notice to Applicants)中有详细说明并提供了近百页的规范性的填写表格。申报者可根据申报药品的不同情况,对表格稍加修改。此项内容在我国的申报资料中是没有的。

1.2 药学资料(由化学、药学及生物学等资料组成):主要包括药品的组方研究、制备方法、原料药的质控、中间产物和最终产物的质控试验及稳定性试验。生物学资料主要指生物利用度及生物等效性试验,另外还包括产品在生产及运输过程中可能对环境造成的危险性的研究资料。在各项试验申报资料中,还应提供对试验方法确证的充分的试验依据。

1.3 药理毒理学资料:包括一般毒理学、特殊毒理学、药效学、药代动力学和局部耐受性等研究。对某些项目,还有相应的要求,如应报送单剂量或重复剂量的一般毒理或药代动力学资料;致突变试验应包括体内、体外试验;药代动力学资料除了在正常动物进行组织分布研究外,还应包括在妊娠动物的研究等。

1.4 临床资料:主要由临床药理(临床药效学、临床药代动力学)、临床追踪、上市后的试验、已发表的和未发表的试验资料、生物利用度和生物等效性试验资料等组成。

2 EU 药品申报资料的特点

在了解和学习 EU 药品申报要求的过程中,结合欧洲大制药企业公司之一的比利时杨森制药公司申报资料的具体实例,主要有以下特点。

2.1 规范性:EU 对药品申报的资料有统一的标准格式以及大量的相应表格可供各申报单位参照执行,所以,申报资料的排列顺序、内容和表格等均达到规范划一。这种规范性的要求有利于各级审评人员的审评工作,缩短审评时间;使申报单位在整理资料时有所依从、避免遗漏;为正在进行新药研制的单位,在设计试验时(为将来要求的申报资料)

提供了参考,避免由于漏项而造成时间和资金的浪费。

2.2 科学性:EU 的药品审评工作已有 30 多年的历史,从专业技术角度应提供哪些资料来证明药品的质量、有效、安全,EU 已建立了一套较科学的管理体系。其体现在对申报资料要求的几个方面:

2.2.1 完整性:所要求的申报资料,均以大量、充分的科学试验来证实药品的质量、安全、有效。我们看到的一份申报资料,卷宗达 40 多卷(约 300 页/卷)。

2.2.2 可靠性:可靠的资料是保证科学性的基础之一。因此在申报资料中均应提供是否按照 GLP(Good Laboratory Practice)、GCP(Good Clinical Practice)、GMP(Good Manufacturing Practice)的要求进行试验的有关资料,还特别强调试验技术方法确认的资料。因为方法的可靠性直接关系到结果的真实性,并贯穿和体现在药品评价的全过程中。

2.2.3 针对性:EU 根据其与美国食品药品监督管理局(FDA)申报资料要求的不同(见表 1),即申报单位不需提供原始资料,仅在需要时,通知申报者提供。而且原始资料的整理及数据的处理工作在申报单位进行。所以为了资料的科学性、可信性,EU 要求提供专家报告。

表 1 EU、FDA 对申报资料要求的比较

资料	EU	FDA
产品特征摘要(SPC)	+	+(IPID=SPC)
I 专家报告	+	-
摘要	+	+
II 药学报告	+	+
III 药理、毒理报告	+	+
IV 临床报告	+	+
原始资料	-	+

+ 需要提供资料;-- 不需提供资料

IPID: International Product Information Document 产品详细说明

2.3 互补性:申报资料中,除了应有详细的试验报告和具体试验数据外,还应有简明扼

和厚朴酚的心肌保护作用

和厚朴酚(honokiol)是中药厚朴 *Magnolia officinalis* Rehder & E. Wilson 中的活性成分之一。近有报道称此化合物抑制大鼠心脏线粒体的脂质过氧化作用能力较 Vit E 强 1 000 倍。作者认为心肌局部缺血和再灌注时所导致的严重后果主要为有致命危险的室性心律失常。和厚朴酚作为抗氧化剂应能清除再灌注时所产生的自由基,从而对心肌起到保护作用。为了证实这一点,作者进行了对冠脉结扎大鼠的体内抗心律失常和防止心肌缺血的研究。

用 SD 大鼠,在冠脉结扎前 15 min,分别静脉注射 10^{-7} 、 10^{-8} 和 10^{-9} g/kg 的和厚朴酚。 10^{-7} g/kg 剂量能显著降低冠脉结扎 30 min 大鼠的室性心动过速和室颤发生率和持续时间。在解除结扎后的 10 min 再灌注期中,室性心律失常的发生也大为减少。对冠脉结扎 4 h 的大鼠, 10^{-7} 、 10^{-8} 、和 10^{-9} g/kg 剂量的和厚朴酚能显著减少心肌梗塞范围。

近年来采用抗氧化剂,如 Vit E、 β -胡萝卜素、类黄酮等防治心血管疾病的方法愈来愈受到重视。这些化合物能抑制低密度脂蛋白的氧化,逆转高血症中出现内皮功能不良和减轻心肌阿霉素(adriamycin)中毒。和厚朴酚在心肌缺血和再灌注时的良好保护作用也正是其抗氧化活性的表现。故认为和厚朴酚有可能成为一个有希望的冠心病治疗药物。

(史玉俊摘译)

[*Planta Med.* 1996, 62(6):503]

水飞蓟果治疗毒鹅膏中毒

在美国加州近期常有因误食致命野蘑菇而中毒的病例。一例是由台湾移居美国的一女孩因吃了加在通心粉面的有毒碎蘑菇而不得不施行肝移植手术。另一例是墨西哥的大牧场工人可能因误食毒鹅膏 *Amanita phalloides* 而中毒致死。毒鹅膏中含有 1 种有毒成分即鹅膏菌素(amanitin)。

在欧洲有一种叫“Silybinin”治疗法可以医治或缓解中毒症状。Silybinin 是水飞蓟 *Silybum marianum* 的果实提取物,在欧洲被医生用作治疗因酒精、有毒化学品及毒草引起的肝病,但美国目前尚无该产品。

水飞蓟提取物含有 3 种类黄酮-木酚素,统称水飞蓟素(其中包括化合物 silybinin),在美国用作饮食补充剂。在中毒毒草以前先服用些水飞蓟提取物可以预防不良肝反应。但没有已分离的 silybinin。在德国可用 Silybinin 注射剂在毒草中毒 24~48 h 内作为抢救用药。

(陆顺芳摘译 史玉俊校)

[*Herbalgram* 1996, (37):11]

黄连解毒汤对给安定小鼠环己巴比妥诱导睡眠时间的影响

黄连解毒汤是中医重要方剂之一,广泛用于治

要、一目了然的各种图表,以满足不同专业审评人员对资料的不同要求。它将极大地方便了审评人员,缩短了审评时间。

2.4 共用性:无论是集中申请程序还是一国申请程序,对资料的整理均按统一格式要求,所以极大地方便了申报者,既省时、省工又节省了资金。

2.5 动态性:根据新药研究的动态发展趋势,对于新药申报资料的要求也是在实践中不断地总结经验,不断地进行修改和增补,并且紧跟人用药品注册的技术要求国际协调会

议(ICH)制定的指导原则。

综上所述,EU 药品资料的申报要求充分体现了以保障民众健康为宗旨,既要求申报者提供全面能反映药品质量、安全、有效的资料,同时也为申报者考虑,尽量提供可供申报者参考的或遵循的有关法规、要求、指导原则、申报者须知、申报资料的格式和表格,做到有法可依、有章可循。这一切为科学的评价药品提供了依据,并为促进新药的研究给以热情的帮助以及提供了极大的方便。

(1997-03-13 收稿)