

生物医药 发展战略报告

科学技术部社会发展科技司 编写

政策篇



科学出版社
www.sciencep.com

国家高技术研究发展计划(863 计划)资助项目

生物医药发展战略报告

——政策篇

科学技术部社会发展科技司 编写

科 学 出 版 社

北 京

第一章

美国医药创新政策

美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)是美国新药和上市药品的重要管理机构。它成立于1906年,成立初期的名称是农业部化学局,1927年正式改名为食品药品监督管理局。

19世纪末20世纪初的美国,伪劣药品盛行,诚信、科学的原则和商业利润的诱惑成了药品行业中两个对立的价值观。几十年的经验教训证明,制药行业不能同时为两个主人服务:不能一方面极力赚取利润,另一方面又能保护消费者不受其野蛮行为和劣质产品的伤害。应该让政府对制药行业加强监管,因为只有政府才能与制药行业抗衡。也就是在这种环境中,美国于1906年出台了第一个药品法——《纯净食品药品法案》(Pure Food and Drugs Act),其立法基础是惩罚假冒伪劣产品。与此同时成立了美国第一个监管机构,即农业部化学局。时任美国总统的西奥多·罗斯福承诺,政府必须为公众主持正义。这种做法一方面是被商人的贪婪和邪恶所迫,另一方面是由于科学进步给人们带来了新的希望。在随后几十年的执法和药品监管实践中,FDA立法的基本观点从最初对虚假产品及其广告给予惩罚(纯净食品药品法案)转变成确保食品药品的安全性和有效性(食品、药品与化妆品法案)。

目前,FDA直属于美国卫生与公众服务部(美国健康与人类服务部,Department of Health and Human Services, HHS),其使命和职责是:①通过确保人药、兽药、生物制品、医疗器械、国家食品供给、化妆品和放射性制品的安全,有效保护公共健康事业健康发展;②通过帮助和促进创新发展公共健康事业,使得药品、食品更有效、更安全、人民也负担得起;③帮助社会大众获得他们所需要的准确和科学的信息,以便更好地使用药品和食品来促进他们的健康。2008年,FDA的雇员约有9300人,由如下几个部门组成:政府专员办公室(OC)、药品评估与研究中心(CDER)、生物制品评估与研究中心(CBER)、食品安全和应用营养中心(CFSAN)、兽药中心(CVM)、国家毒理学研究中心(NCTR)和监管事务办公室(ORA)。在药品监管方面,药品评估与研究中心对三大类的药品制定了不同的标准,这三大类药品为:新药、非专利药和非处方药。

在新药方面,FDA负责对新药临床前研究、临床研究和上市审批以及上市后使用情况进行监管。

在药品广告和促销方面,FDA负责审查和管理处方药的广告和促销活动,非处方药广告等其他类型的广告则由联邦贸易委员会管理。在药品广告监管中,有两个关键性的要求:一是在大多数情况下,药品制造商只能在广告中宣

传该种药品已被批准的特定特性或医疗用途,然而医疗实践中,药物的使用范围经常被扩大到其许可适应证以外,即药物许可适应证以外的使用方式(off-label use),这就需要强有力的监管,确保药物只在其被许可的范围(适应证)中使用;二是广告需要注意在宣传药品的优点和提醒用户药品可能存在的风险之间进行平衡。

生物制品评估与研究中心负责生物治疗产品的安全性和有效性,监督的产品包括血液和血液制品、疫苗、过敏原、人体细胞组织产品和基因治疗产品。

2004~2008年间,FDA主要采取了启动新药开发关键路径计划、修改药品管理法、制定糖尿病等重大疾病领域的新药开发指南、制定紧急情况(发生公共卫生突发事件或患重症但又没有治疗药物)时获得试验新药的相关法规,并在药品审评中充分利用信息技术、生物标记物等新技术,加强基因治疗产品等新产品的监管,确保上市药品安全有效,促进药品开发。

1.1 新药开发关键路径计划

为了提高新药开发效率,FDA于2004年启动了“医药新产品关键路径”计划,并在听取了产业界和学术界的意见后,于2006年3月16日提出“关键路径列表”,列出了六个关键的发展机会(主题)。该计划将新药开发的发现研究至产品上市审批这一过程称为医药新产品关键路径(Critical Path,图1-1),围绕这一关键路径从六大主题着手,提高新药开发效率。

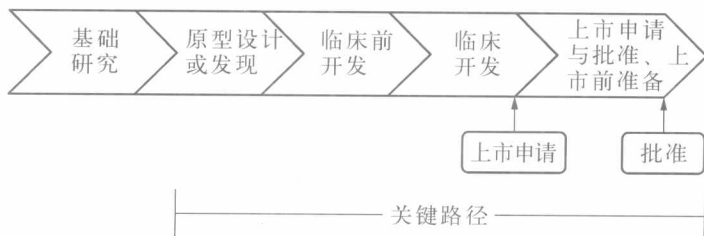


图1-1 医药新产品开发的关键路径

理想的“关键路径”包括药品、生物制剂、医疗器械开发的整个过程。上图中,从最左端开始,从基础研究中得出的新思想进入到一个评估过程(即原型设计或发现阶段)。在药物开发过程中,“发现”过程要选择或创造一个具有特定的、理想的生物活性的分子。医疗器械开发过程中,有些步骤通常要反复多次,才能使原型设计建立在现代技术之上。关键路径始于候选产品被选中用于进一步开发。从上图中的左边到右边,研究开发人员要对候选药物进行一系列严格的评估。临床前开发中的候选药物只有很小一部分能通过临床试验,进入上市申请阶段。

这六大主题分别是：

(1) 更好的评价工具——发展新的生物标记物和疾病模型：制定生物标记物的标准,开发针对具体疾病的生物标记物,如哮喘、生殖疾病、心血管疾病、癌症、传染病、神经精神疾病等重要疾病的动物模型和生物标记物,以及开发基因疗法、医学成像、预测人体对疾病的反应等诊断、治疗方法的生物标记物。

(2) 优化临床试验——设计新颖而有效的临床试验,提高临床试验结果：

- 创新试验设计,包括进一步改进非劣效性试验,以及用生物标记物识别出那些对试验药物能取得很好疗效的患者进行浓缩/富集试验设计(Enrichment Designs)等。

- 适应性试验设计,要制定处理(因受试者退出试验导致的)试验数据缺失的最佳规范、制定具体治疗领域的临床试验协议、进行多终点分析。

- 提高测量病人反应的方法,包括开发能更好地测量疾病相关症状、测量以病人为中心的终点等方法,进行新的肿瘤学试验设计,改进传染病有效性终点。

- 优化临床试验过程,包括制定临床试验数据相关标准、统一案例报告格式。

(3) 充分利用生物信息学——建立数据库和模拟模型：通过数据汇集与数据挖掘开发新的药物安全性标记物,使用药物代谢模拟模型,临床试验中使用虚拟对照组,建立一类产品或疾病的副反应数据库,联合使用多种复杂疗法,开发能预测器官移植装置的模型,用 *in silico* 模型进行临床试验模拟,建立一个不成功产品的临床信息公共数据库,建立罕见病的发生、发展史数据库。

(4) 推动制药业进入 21 世纪——使制药业规模化生产,提高质量控制：

- 在生物制剂生产方面,提高流感和其他疫苗的生产能力,加强疫苗效力的检测(加大开发疫苗效力检测技术)。开发细胞疗法标记物等科学工具;开发能测定生物制品物理特性的技术;开发微阵列等能检测生物制品污染物的技术;开发大规模生产高质量蛋白的技术;解决组织工程创新中难以突出成品特征的主要障碍。

- 在生产设备方面,开发能预测并降低植入装置导致的血栓率的模型及能与血流相互作用的设备;建立一个公开的生物适应性信息数据库,描述生物医疗装置设计与生产中要用到的材料。

- 在药物生产方面,要识别赋形剂(excipient,又称为辅料)的安全性影响,开发便于输送、患者方便使用的新剂型,制定光谱仪的标准。

- 在纳米技术方面,进一步了解不同纳米材料的物理、化学特性,开发新的检测方法,制定相关协议和标准。

(5) 开发能满足公共卫生迫切需求的产品：

- 在病原体快速识别(鉴别)方面,开发病原菌快速检测方法,以提高病原菌耐药性检测的速度和准确率,提高传染病临床检测效率,筛选捐赠的血液和器官;

- 在疾病预测模型方面,要开发检测生物反恐的动物模型,开发用于疫苗测试

的新的小型新动物模型,开发新的组织模型。

(6) 关注高危人群,发展儿科药品:制定儿科药品临床试验最佳操作规范,开发比目前外推法更好的儿科产品临床试验或用药的安全性和有效性的推断法。用基因型确定青少年给药剂量,开发能有效诊断青少年抑郁症亚型的工具。通过给母亲接种疫苗,将免疫力由母亲传给婴儿从而提高婴儿抵抗力。开发青少年糖尿病新疗法。

计划还指出支持关键路径的基础研究、应用和转化型研究,制定相关的相互补充的配套政策(如图1-2),加速新产品开发,达到使更多新产品上市的目的。

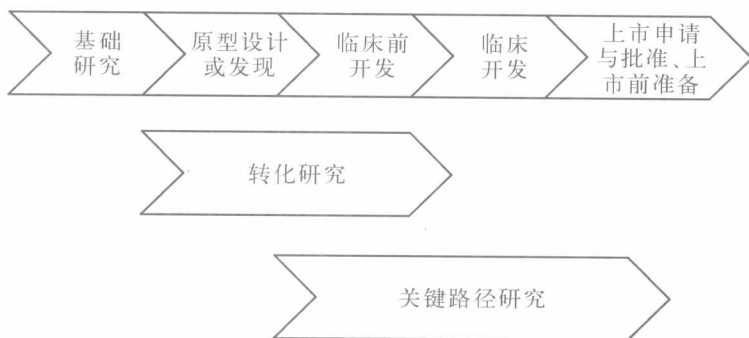


图1-2 对产品开发的研究支持

基础研究使我们对生物学和疾病过程有更深入的了解,为转化研究和关键路径研究提供基础知识。转化研究将基础发现从概念推进到临床评估中,通常聚焦于治疗特定疾病的分子实体或治疗概念。关键路径研究聚焦于用新颖的评估工具加速产品开发过程。产品开发的临床阶段依赖于临床研究机构,因此,NIH路线图计划的目标之一是加强临床研究机构的建设。

促进医药产品开发/创新需要三个相关科学领域的持续发展:①医药产品开发工具;②技术标准;③法规政策与科学标准。三者相辅相成,如图1-3。

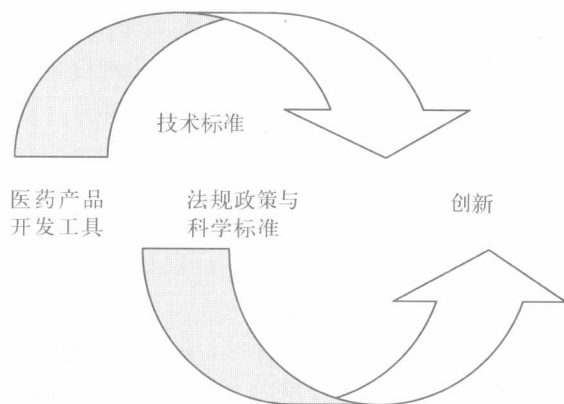


图1-3 关键路径的科学支持

目前,该计划正处于实施阶段。随着该计划的深入实施,将逐步产生各种新型的药品开发工具。

1.2 药品管理法(修订本)

2007年,美国国会第110届会议对《联邦食品、药品与化妆品法案》(FD&CA)进行了修改,形成了第H. R. 3580号法案,又称为《2007年美国食品药品监督管理局修改法案》(Food and Drug Administration Amendments Act of 2007)(以下简称《FDA修改法案2007》)。该法案共分11章,分别是:2007年处方药使用者费用修改案(Prescription Drug User Fee Amendments of 2007)、2007年医疗器械使用者费用修改案、2007年儿科医疗器械安全性及其改善法案、2007年儿科研究公平法案、2007年儿童最佳药品法、里根-尤德尔基金、利益冲突、临床试验数据库、提高FDA在药品上市后安全性方面的监管权、食品安全及其他法规条款的修改。其中,处方药使用者费用修改法案、新增的上市后研究与临床试验及风险评估相关内容、扩大临床试验注册数据库为此修改法案的主要部分,下面将分别介绍这三部分的内容。

一、处方药使用者费用修改法案

自20世纪70年代末以来,由于新药研发和生产技术的发展,美国国内新药申报的数量逐年攀升,随之而来的是新药审评工作量迅速增加。面对大量的新药审评工作,当时FDA的预算和人力资源显得相形见绌,导致产业界指责其要为“药品审评滞后”(drug lag)负责。1991年11月,时任副总统的奎尔(Dan Quayle)要求FDA必须对药品审评过程进行改革,以便缩短新药审批时间,然而国会却不同意增加对FDA的财政拨款。无奈之下,FDA与制药商、国会展开了艰苦的谈判,最终得出的方案就是通过向申报者征收一定的“使用者费用”(user fee),用于招聘更多的评审人员作为交换,申报企业则可以在比较快的时间内获得评审结果。

1992年,国会正式通过了《处方药使用者费用法案》(Prescription Drug User Fee Act, PDUFA),规定FDA有权向新药生产申报企业征收包括申请费(Application Fee)、设施费(Establishment Fee)和产品费(Product Fee)在内的三项使用者费用。1996年,“使用者费用”的范围从药品审评扩大至医疗器械审批。获得了足够经费的FDA在药品审评中的速度明显加快:药品审评的平均时间从19个月下降到16个月,特别重要的药品从15个月缩短至6个月。到1999年,所有药品的平均审批

时间已经低于12个月,重要药品的审批时间少于6个月,医疗器械的审批时间也大大缩短。

在法案制定初期,PDUFA规定了相关的“日落”(Sunset)条款,规定该法案只有五年的执行期限,五年之后,若该提案不再讨论,则PDUFA自动废止。PDUFA于1997年和2002年的国会会议上都顺利地获得了通过,因而PDUFA得以顺延至2007年。PDUFA已经实施了三期,并于2007年9月通过第四(IV)期,第IV期的PDUFA在原来的基础上进行了修改,有效期至2012年9月30日,修改内容即为2007年处方药使用者费用修改案。

PDUFA的实施,大大提高了新药审评速度,但也带来一些负面影响,即药品安全问题。近几年美国药品安全事故频发,如2004年,默克公司(Merck)生产的关节炎用药Vioxx因可能引发2.7万多起的心源性事件而被召回。此次修改旨在加强药品安全方面的监管,并对第IV期的PDUFA进行规划和改进。第IV期的PDUFA修改的主要内容有:

1. 对某些定义的修改

将FD&CA第735条(21 U. S. C. 379g)第(6)(F)部分修改成如下内容:

对人用药申请或补充申请批准的药,要进行下列上市后安全监测行动:①收集、记录和评估已批准药物的安全性信息,包括副反应报告;②运用信息技术等先进技术建立副作用信息系统,采集和优化其数据;③开发先进的和使用改进过的分析工具来评估药品潜在的安全问题,包括利用外部信息/数据;④实施FD&CA第505(o)条上市后批准试验、临床试验和标签改变方面的规定;⑤实施FD&CA第505(p)条规定的风险评估和降低风险的战略;⑥实施FD&CA第505(k)(5)条提出的副反应报告和上市后安全性方面的行动。

2. 评估和使用药物费用的权力(Authority to Assess And Use Drug Fees,即PDUFA实施所产生的费用)

(1) 费用类型——对FD&CA第736(a)条修改如下:新增对开始审批前被拒绝或收回的申请收费,指出除符合可以减少或免除费用的情况外,已经递交的、但在正式评审前被拒绝,或在FDA决定接受或拒绝评审前就被申请者撤回的新药申请或补充申请,要全额支付申请费、设施费和产品费。

新增对正电子发射X射线断层造影药物的特别规定(Special Rules for Positron Emission Tomography Drugs),这里所指的正电子发射X射线断层造影药物是FD&CA第201(ii)条所指的复合正电子发射X射线断层造影药物,不包括其他药物。

除符合费用免除的情况外,正电子发射X射线断层造影药物的每个申请者,根

据生产此种药所需的具体设施,要缴纳所用到的每项设施的设施费,缴纳额度是年度设施费的 1/6。申请者向美国卫生与公众服务部部长(the Secretary,在以下美国部分的内容中简称为卫生部部长)证明存在如下情况时,可免年度设施费:申请者是非营利性医学中心的人员,而且只用了一项设施生产正电子发射 X 射线断层造影药物,该药的 95% 以上将用于医学中心(仅用于科学研究)。

(2) 费用收入总计:修改法案指出,2008~2012 年间,PDUFA 的费用每年总计将达到 39 278.3 万美元,相当于 2007 年 FDA 人员工资增加的金额。费用总额中,1/3 来自人用药申请和补充申请的收费,1/3 来自处方药设施使用费,1/3 来自处方药产品费。

2007 年获得的 35 489.3 万美元费用收入中,一部分用于支付因工作量增加而增加的人力成本,根据之前 12 个月的新药申请总量来确定工作量,以便确定是否要增加人员,确定人力资源成本的增加程度。

另外,2008~2012 年间,每年药品安全产生的额外费用收入达 39 278.3 万美元。在 39 278.3 万美元的基础上加上每年的额外资金,分别是 2008 年 2 500 万、2009 年 3 500 万、2010 年 4 500 万、2011 年 5 500 万和 2012 年 6 500 万美元。

(3) 费用调整:这些资金用于支付因通货膨胀、工作量、租金及相关成本增加导致的费用增加,并为最后一年过渡期的新药审批提供预算资金。

- 通货膨胀因素:因平均年度成本变化,人力成本增加,需要对所有工作人员加薪和增加福利。

- 工作量:2009 年,评估活动中的任何变化,包括费用收入变化、人员总数变化与计划相比不能超过 2%。卫生部部长将与第三方签订合同,研究 2009 年的费用收入及其使用情况,并提出建议。该建议通过评估后,可用于指导之后几年的相关费用变化及其使用方案。

- 租金及相关成本:会预先估计租金及相关成本,如果 2008、2009 两年中,租金及相关成本低于估计值,则 2010 财年及之后的几年中,卫生部部长会调整/降低租金及相关成本的预算值,即根据实际情况进行调整。

- 最后一年的过渡期:考虑到 PDUFA 2012 年到期,要为 2013 财年前 3 个月的新药审批费用做好预算,不管 PDUFA 项目下一阶段是否继续实施,都要保持 2012 年平稳过渡到 2013 年,保证新药审批工作的连续和持续性。

在 2008~2012 年的每个财年中,都要对费用进行审计,确保资金按照相关条款用于恰当的用途。

(4) 费用减免情况:修改法案对第 736(d)条的人用药申请费用减免情况进行了补充,指出:卫生部部长将只根据申请者、联合申请者的情况(是否是医学研究中心等科研机构)及其资产来决定是否减免费用,即简化费用减免的条件和程序。

新增孤儿药费用免除情况：由 FD&CA 第 526 条罕见病指定，或经第 505 条批准，或经《美国公共卫生服务法案》(Public Health Service Act)第 351 条批准的治疗罕见疾病的药物，如果达到如下条件，将免除产品费和设施费：① 药物满足了公共卫生需求，且提出了产品和设施费用免除的请求；② 药物开发商是全球年度总收入不超过 5 000 万美元的中小企业。

孤儿药要获得费用免除，申请者要提供资格证明，证明其前 12 个月的总收入不超过 5 000 万美元。

3. 处方药电视广告顾问评估的相关费用

自 2008 财年起，卫生部部长将对直接面向消费者的电视广告收取顾问评估费 (Advisory Review Fee) 和运行储备费 (Operating Reserve Fee)：

(1) 顾问评估费：对于直接面向消费者的电视广告 (direct-to-consumer television advertisement, DTC 广告)，自 2007 年 10 月 1 日起 (美国政府的财年是从前一年的 10 月 1 日至下一年的 9 月 30 日) 向 HHS 递交的广告在公开播放前进行顾问评估时，要收取费用。之后每个财年的 6 月 1 日前，卫生部部长要在联邦登记簿 (Federal Register) 上发布通知，要求要刊登广告的申请人在 30 天内向卫生部部长通报其下一年将递交顾问评估的 DTC 广告数量。2008 财年，卫生部部长将在修改法案实施后 30 天内，在联邦登记簿上发布通知。

顾问评估费要在欲递交 DTC 广告顾问评估当年的 10 月 1 日前支付，2008 财年的顾问评估费要在修改法案生效 120 天内支付，或者由卫生部部长确定的更早时间期限内支付。

如果顾问评估费在规定期限之后一个月内还未交，则可认为是延迟交费，费用要增加 50%，而且这些费用要在申请人向卫生部部长递交 DTC 广告前的 20 天支付；如果某申请人在同一财年内递交了大量 DTC 广告的顾问评估申请，延期后费用也增加 50%。

任何情况下，DTC 广告的顾问评估费用都不能减免，也不能返还部分资金。顾问评估的权力只有评估顾问可以行使。

2008 ~ 2012 年间，预计顾问评估费每年产生的收入将是 625 万美元，这些费用将用于：① 弥补因消费者物价指数 (CPI) 上涨等因素导致的人力成本上升；② 因工作需要而新雇佣的人力成本；③ 年度顾问评估费用要做适当调整 (增加)。

(2) 运行储备费：自 2007 年 10 月 1 日起，欲递交顾问评估申请的人，还需在同一财年内为每份申请交运行储备费，但不需要交其他年度的运行储备费用；在欲递交申请的这一财年的 10 月 1 日前支付运行储备费用，2008 财年的支付时间是修改法案生效后的 120 天内，或由卫生部部长指定的更短时间。交费后要通知卫生

部部长。延迟支付的规定与顾问评估费相同。

2008~2012年间,年度运行储备费将不低于625万美元。运行储备费只可用于弥补顾问评估费用收入与成本增加的差额,或者用于2012年第Ⅳ期PDUFA项目结束后过渡阶段的评估。

4. 报告要求与再授权

在FD&CA第736A条的后面新增“第736B条 再授权,报告要求”,其主要内容是:

(1) 报告要求:从2008财年开始,每一财年结束后的120天内,卫生部部长要向众议院能源与商业委员会和参议院健康、教育、劳工与养老金委员会递交:
①一份业绩报告,即FDA实现修改法案提出的加速药物开发进程和人用药申请评估过程(包括新药上市后安全监测)的进展报告,还要包括FDA在下一年实现这些目标的计划;
②一份财政报告,关于FDA在这一财年中行使收费权的情况,包括收取的各项费用明细。卫生部部长要将业绩报告和财政报告在FDA网站上向公众公布。

(2) 再授权:在第Ⅳ期PDUFA结束后,要对其再次授权,才能使第Ⅴ期生效。在这一再授权过程中,卫生部部长需要定期向药品管理机构、患者和消费者协会咨询,公布建议书并让公众评论,根据公众的评论对建议书进行修改,并递交建议书的修改版本,国会通过后,再授权生效。

再授权过程中,卫生部部长首先要在联邦登记簿上发布通知,要求公众参与PDUFA的再授权,举办公开会,会上公众可以就再授权发表自己的观点,提出具体建议,公开会议结束后再给30天时间接收公众的书面评论,并在FDA网站上公布评论。与此同时,卫生部部长根据PDUFA的目标和这五年中的实施情况,向利益相关方(包括众议院能源与商业委员会、参议院健康、教育、劳工与养老金委员会、科学和学术专家、卫生保健从业者、患者和消费者团体的代表、药品管理机构)广泛咨询之后,拟定一份第Ⅴ期PDUFA项目的授权建议书。在拟定授权建议书的过程中,要定期(至少每月一次)与药品管理机构商议,并与患者和消费者团体代表继续讨论,协商会议的会议纪要要在FDA网站上公布,使公众能获取相关信息,会议纪要的内容包括协商会议中任何一方提出的真实提议,包括相互矛盾的、很不相同的意见。建议书形成之后,卫生部部长会将建议书呈递给众议院能源与商业委员会和参议院健康、教育、劳工与养老金委员会,并将建议书公布在联邦登记簿上,提供30天的书面评论期让公众对建议书进行评论,同时召开一个公开会议,会上公众可就该建议提出看法。之后,卫生部部长要考虑公众意见和评论,对建议书进行必要的修改,于2012年1月15日前将已修改好的建议书递交到国会,附加一份对意见和评论的总结,以及根据这些意见

对建议书所做的修改。

FDA 强调 2007 年 10 月 1 日及以后递交的所有人用药申请都要按新的 PDUFA 进行评估。

二、新增上市后研究与临床试验 及风险评估相关内容

《FDA 修改法案 2007》第九章新增了药品上市后研究与临床试验及风险评估相关的内容,也是此次修改的重要内容之一。

《FDA 修改法案 2007》第 901 条“人用药上市后研究与临床试验 (postmarket study and clinical trial); 风险评估和减轻策略”主要从上市后研究和临床试验、标签修改、风险评估与减轻策略,以及药品广告方面加强药品安全管理。在上市后研究与临床试验方面,该法案规定了需要进行上市后研究和临床试验的条件、目的,并要求递交研究时间表,提供定期报告(报告研究进展),如果存在新的安全信息,则需要修改标签,将这些新信息包含到标签中,该法案提供了安全性标签修改程序;在风险评估与减轻策略方面,该法案提出了风险减轻策略的递交程序,对药物不良反应、新的安全信息、严重不良反应事件等相关定义进行了界定,提出风险最小化策略的要素及关键时间节点,推荐了向患者提供获得药物严重安全风险等信息的途径(如在标签中列出、在药品流通系统中提供等),规定了药物批准的风险评估与减轻策略的评审与修改程序;在药品广告方面,提出要在新药电视广告正式播放前对该广告进行评估,以确保客观披露了安全性信息,不是虚假的,没有误导患者的嫌疑,对于违规者处以民事罚款。这些上市后研究和临床试验、标签修改、风险评估与减轻策略的规定/描述适用于所有的药品,包括化学药和生物药。该法规的详细内容如下:

(一) 上市后研究和临床试验与标签

如果一个负责人未满足下面对药品研究和临床试验、安全性标签的要求,不能进行州际新药贸易。负责人是指已经向卫生部部长递交申请、正等待批准的新药申请人,或已批准申请的新药拥有者。

1. 批准后研究和临床试验

当卫生部部长认为研究报告和有效的上市后风险识别和分析系统不足以满足批准后临床试验目的时,会要求负责人进行批准后研究 (postapproval study); 当卫生部部长认为一项或多项批准后研究不足以满足如下目的时,会要求负责人进行临床试验 (clinical trial, 即上市后临床研究, IV 期临床), 研究要以科学数据为基础,

包括化学或药理学方面的药品信息。批准后研究或批准后临床试验的目的是：
① 评估已知的药品使用相关的严重风险；② 评估与药物使用相关的严重风险信号；③ 当有数据显示有潜在的严重风险时，识别出意料之外的严重风险。

如果新药申请被批准后，卫生部部长发现新的安全问题时，他会要求负责人自申请批准生效之日起，对批准的药物进行一个或多个批准后研究或批准后临床试验。

卫生部部长应该在评估团队对标签、上市后研究委托的反馈信息返回的指定日期内，通知新药负责人进行批准后研究或临床试验的要求。

对于每项研究或临床试验，卫生部部长应该要求负责人递交研究或临床试验完成的时间表，并要求负责人向卫生部部长提供定期报告，报告研究状况，包括是否开始招募受试者、招募到多少、预期完成日期、是否遇到什么困难，以及提供公共卫生服务法 402(j) 章要求的注册信息。如果负责人未按照时间表完成或者违反其他要求，则认定负责人违规，除非负责人能够提供充分的理由。卫生部部长在判决违规前要有充分的理由。负责人可以使用争议解决程序，请求进行上市后研究或临床试验。

2. 安全性标签修改程序

卫生部部长如果已经获知新的安全信息应包含到药品标签中，则会立即通知负责人或药品拥有者。在接到通知后，负责人或拥有者应该在 30 天内做出如下应答：① 递交包含新安全信息的标签更改的补充说明，包括黑框警告、禁忌证、警告、注意事项或不良反应等方面的修改；② 告知卫生部部长，负责人或拥有者认为不需要修改标签（或无正当理由修改标签），并递交一份声明，详细阐述原因。

收到这样的补充材料后，卫生部部长应立即对其进行审查，并采取行动。如果卫生部部长不同意补充材料中提出的更改或者不同意不更改标签的理由陈述，应该启动讨论程序，就是否改变药物标签以反映新的安全信息达成一致意见。如果讨论结果是要对标签进行修改，则负责人应当修改标签。讨论应该在药品负责人对标签更改通知作出应答后的 30 天内进行，不应延迟，除非卫生部部长认为有必要延长时间。讨论结果出来后 15 天内，卫生部部长会直接给药品负责人或拥有者发布命令，要求其更改标签。在命令发出后的 15 天内，负责人或拥有者应递交包含有标签更改的补充材料。收到命令的 5 天内，负责人或拥有者可以使用争议解决程序进行申诉。

如果负责人或拥有者没有在接到命令后的 15 天内按要求递交补充材料，也没有申述或进入争议解决程序，则被认为是违规。如果在争议解决程序得出结论后，卫生部部长决议必须递交补充材料，而补充材料没有在 15 天内递交的，也被认为是违规。

如果某药品符合不需更改标签的要求,但可能会对公众健康带来威胁,为了保护公众健康,卫生部部长仍可要求药品负责人或所有者更改标签,而且可能会加快标签更改程序。

(二) 风险评估和减轻策略

只有通过《公共卫生服务法》或 FD&CA 批准的新药才能进入州际贸易中。如果药物未达到相关的安全性要求,则要进行风险评估,并采取减轻风险的战略措施。

在 FD&CA 第五章第 505 条后增加“第 505-1 条 风险评估与减轻策略”,主要内容是:

1. 递交拟定的风险减轻策略

(1) 初步批准:卫生部部长咨询负责药物审批的办公室和负责批准后药物安全的办公室后,决定需要实施风险评估和减轻策略,会通知递交申请的人,申请人应将拟定的风险评估与减轻策略措施作为申请资料的一部分递交给卫生部部长。在作此项决定时,卫生部部长应考虑如下因素:① 估计可能使用该药的人数;② 该药治疗的疾病的严重程度;③ 该药对这种疾病的预期利益(治疗效果);④ 预期或实际的治疗时间;⑤ 已知或潜在的不良事件的严重程度,以及这些不良事件的发生率等背景资料;⑥ 药物是否是一个新分子实体(new molecular entity, NME)。

(2) 批准后要求:如果卫生部部长已经批准了申请(包括修改法案生效前批准的申请),且未要求实施风险评估和减轻策略,但发现存在新的安全信息,经咨询后认为风险评估策略有助于确保药品的利益大于风险时,可要求负责人补充风险评估与减轻策略(包括补充申请新的适应证时也可要求该药补充风险评估与减轻策略)。卫生部部长将其决定通知批准拥有者 120 天后,或者在卫生部部长要求保护公共健康的其他合理时间内,拥有者应该向卫生部部长递交风险评估与减轻策略。

此外,对风险评估与减轻策略的要求也适用于简化新药申请(Abbreviated New Drug Application, ANDA)。

2. 相关定义

对药物不良反应、新的安全信息、严重不良反应事件、严重风险、严重风险信号、意外的严重风险进行了定义。

药物不良反应指人使用药物的任何不良事件,无论是否是由药物引起的都包括在内,可分成如下几种:① 在专业人员使用药物的过程中发生的不良事件;② 意外的和有意的药物剂量过大而引起的不良事件;③ 药物滥用所引

起的不良反应事件；④ 药物回收所产生的不良事件；⑤ 预期药理学作用失败导致的事件。

新的安全信息指来源于临床试验的信息、不良事件报告、批准后研究或同行评议的生物医学文献等信息，以及来源于上市后风险验证和分析系统的数据；或者卫生部部长认为合适的其他科学数据，包括：① 药物批准后，要求实施风险评估与减轻策略后或最后一次风险评估与减轻策略实施后，卫生部部长发现的与药物使用有关的严重风险或未预料到的严重风险；② 根据最后一次评估了解的药物风险评估与减轻策略的效果。

严重不良反应事件指导致如下情况的不良反应事件，或根据适当的医学知识判断药物可能危害患者，而且需要进行医学或手术干预以防止如下任一种后果出现的情况：① 死亡；② 患者发生的直接面临死亡威胁的不良反应事件；③ 患者入院或者住院时间延长；④ 持续存在或者显著的伤残，或者维持正常生命功能的能力遭到破坏；⑤ 先天性畸形或出生缺陷。

严重风险是指出现严重不良反应事件的风险。

严重风险信号是指使用药物引起的严重不良反应相关的信息，这些信号可以来源于：① 临床试验；② 不良事件报告；③ 批准后研究；④ 同行评议的生物医学文献；⑤ 来源于上市后危险识别和分析系统的数据；⑥ 卫生部部长认为合适的其他的科学数据。

意外的严重风险指没有在药物标签中列出的严重的药物不良反应，或从症状和病理生理学方面看，比标签中标明的不良药物反应更严重、更特殊或发生频率更高的不良反应。

3. 风险最小化策略

药物的风险评估和减轻策略所要递交的评估时间表：① 策略被批准后 18 个月递交的评估；② 策略批准后三年递交的评估；③ 策略批准后七年递交的评估。这些评估报告的内容包括：策略中的特定频率；必要时增加或减少的频次。如果卫生部部长认为药物的严重风险已被充分证实、评估，而且被恰当地处理，那么，在三年期后可不交风险评估报告，不需继续实施风险策略。

4. 附加潜在的策略要素

风险评估和减轻策略包括下面提及的一个或更多要素。

(1) 用药指导与患者包装说明书：如果药物已上市销售，可能的话，药物风险评估与减轻策略要求药物负责人将用药指导、患者包装说明书等相关信息发放给每位患者。

(2) 沟通计划：药物风险评估与减轻策略要求负责人制定与卫生保健从业者

药师和其他卫生保健从业者搜索要求的如何保证安全使用一种或更多药物的要素,这些要素需要标准化,以防止用药患者的负担过重,并尽可能将卫生服务供给系统的负担降至最小;每年至少评价一个或多个要素以确保安全使用,评价这些要素是否达到目标。

(5) 其他确保安全使用的机制:为有严重或危及生命的疾病或症状的患者提供药物的机制,卫生部部长应该为医生在这种情况下如何提供药物提供相关法规。FDA 已制定了向危及生命的重症患者扩大获得试验新药机会的指南,见后面文中的“向患者扩大获得试验新药的机会”。

(6) 在突发公共卫生事件时免除相关要求:在突发公共卫生事件时,如果卫生部部长已经按要求宣布发生了突发公共卫生事件,而且决定需要免除相关要求来减轻或降低突发公共卫生事件的影响和严重程度,则可免除部分要求。已获批准的申请拥有者不在免除范围。

6. 已批准策略的评估和修改

风险评估与减轻策略被批准后,负责人应该向卫生部部长递交药物已批准的策略评估和修改计划。对已批准的药物风险评估与减轻策略评估的要求应该包括:

(1) 评估要素项目达到能确保安全使用的目的,否则需要修改。

(2) 任何批准后研究或其他负责人进行的安全调查及其研究的状态,是否遇到困难。

(3) 任何批准后研究或其他负责团体进行的安全调查及其研究的状态。

对已批准的药物安全评估与减轻策略的修改(不管增加还是减少)应该包括附加的用药指导、患者包装说明书、沟通计划等要素项。

7. 拟定策略计划的评审与已批准策略评估的评审

卫生部部长向负责药物审批和批准后药品安全的办公室咨询后,应立即对药物的每个风险评估与减轻策略进行评审,并对已批准的风险评估和减轻策略的每次评估进行评审。

卫生部部长向负责药物审批和批准后药品安全的办公室咨询后,应该与负责人讨论风险评估与减轻策略的目的,以确保在任何评估递交后的 60 天或 30 天内进行再评估。

除非进行了争议处理,否则,卫生部部长在咨询相关办公室后,需给出对药物的风险评估与减轻策略的要求,或提出任何需要的修改,这些修改都要以书面的形式呈现,并作为药品材料的一部分。

如果风险评估与减轻策略计划是在药物批准初期递交的,则需要对此策略进