



美国药品 申报与法规管理

US DRUG SUBMISSION
PROCEDURES
AND REGULATIONS

王建英 编著



中国医药科技出版社

美国药品 申报与法规管理

☆☆☆☆ US DRUG SUBMISSION
PROCEDURES AND REGULATIONS

王建英 编著



中国医药科技出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

美国药品申报与法规管理/王建英编著. —北京: 中国医药科技出版社, 2005.9
ISBN 7-5067-3227-0

I. 美… II. 王… III. ①药品—申报—美国 ②药品管理—法规—汇编—美国
IV. ①R954 ②D971.221

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 086601 号

美术编辑 陈君杞
责任校对 张学军

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.mpsky.com.cn
规格 A4
印张 30³/₄
彩插 1
字数 866 千字
印数 1—4000
版次 2005 年 9 月第 1 版
印次 2005 年 9 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 7-5067-3227-0/R·2684
定价 98.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

作者简介



王建英女士毕业于中国华南理工大学化工系，并获有英国爱丁堡商学院工商管理硕士(MBA)学位。王建英女士现任加拿大某制药公司医药法规事务部(Regulatory Affairs)美国处经理。王女士就职的公司是世界最大的仿制药制造集团 Teva Pharmaceutical Industries Ltd 在加拿大的分公司。

自1990年，王女士在这家公司历任各职，包括药品生物等效性试验化学师、高级化学师(sr. Biochemist)、药品上市申报员(Associate)，电子文件管理系统和电子申报项目主管，以及医药法规事务经理，并作为分公司的代表参与制药集团电子文件管理系统和电子申报工程的建立和实施。在过去的7年中，王女士主要从事上市美国的药品申报业务及加拿大、欧洲和其他地区各国的药品申报工作。王建英女士曾多次参加美国食品药品监督管理局(FDA)有关医药法规管理、申报程序、质量控制及改进、申报材料编纂、电子申报、以及FDA现场检查等要求的专项业务培训。因多年直接参与向美国FDA的药品申报业务工作，王女士具有非常丰富的第一手经验，由王女士具体经办的项目包括仿制药、非处方药、兽药、原料药DMF接管以及协作新药等。作为一名医药领域的专业工作者，王建英女士还是“加拿大医药法规事务专业协会”(Canadian Association of Professional Regulatory Affairs, 简称CAPRA)的正式会员和“加中生物医药科技发展协会”(CCBPA)执行委员会委员。



内 容 简 介

本书系统介绍了美国医药管理体系的总体结构，并在各章按照重点作了较详细的论述，包括美国食品和药品管理局（FDA）近年来的统计数据。各章又分别介绍了与本章内容有关的 FDA 法规文件和参阅网站，外加附录提供的英文版原文 FDA 图表以协助有兴趣的读者进行深入了解的需要。全书共分为 7 章：

第一章介绍美国医药法规管理的起源和发展，着重描述医药管理的三个重要里程碑；并对美国医药法规管理的组织结构和各层次颁布的法案、法规政策和指导文件进行了解剖分析。

第二章介绍临床研究的有关问题及其法规管理事项。包括申请临床试验（IND）的前期新药研发、非临床实验、临床研究申请程序和内容要求，以及 FDA 对临床研究的审批和管理制度。

第三章创新药的申报和审批主要采用 FDA 评审流程图形式表达，为读者提供一个易理解的创新药申报和评审轮廓概念。

第四章仿制药较详细地介绍了仿制药上市的具体要求，并以生动的竞争例子强调指出仿制药市场竞争与法规政策的紧密关联。

第五章“非处方药”介绍美国的特殊管理系统——“专论”。不仅详细论述了非处方药上市的各种途径，并比较其利弊和难度。

第六章“药物档案”（DMF）介绍美国 DMF 管理体系，并对原料药 DMF 问题作了重点论述。

第七章“植物药”按照美国观点“中药是植物药的一部分”的逻辑排列，在法规管理上首先介绍了与植物药有关的保健品（饮食补充剂）、然后介绍植物药上市审批政策，最后引入中药问题。在中药问题上解释了东西方概念的差异，以及利用中医优势和不拘一格的方式打破中药向世界发展的传统思维。

本书深入浅出，以生动的例子和清晰的图表协助读者理解美国医药法规管理制度，并提供法规渊源，使读者可以对感兴趣的问题顺藤摸瓜进行深入研究。因此，本书即可以作为医药领域工作者了解美国医药法规管理的专业科普读物，也可以作为初探医药法规事务（Regulatory Affairs）专业人员的参考工具书，更可以作为大专院校和咨询服务机构医药管理授课的辅助教材。

序

生物医药的发展一直是各国家备受关注的高科技领域。加入 WTO 的中国医药企业既遇到前所未有的机遇，也遇到前所未有的挑战。积极参与国际市场竞争，迅速提高医药产品的国际市场竞争力是中国医药企业未来发展的必然选择。中国医药企业已具备了开发国内市场的能力，但对开发占世界医药产业 90% 以上的国际市场却缺少竞争，促成这种状况的原因之一就是中国医药企业还没有充分地理解美国 FDA 医药法规和市场规则及其他相关法律法规的要求。从目前形势分析，中国的医药产品获取美国 FDA 的通行证是中国医药企业所面临的严峻课题。怎样让中国医药工作者了解并掌握国际化商务环境及 FDA 医药管理体系和市场竞争规则，怎样让中国医药企业在国际市场上拓展更高层次的发展空间，怎样让中华民族引以为傲的中药以创新药物的身份步入美国市场是本书策划的主要目的。

全方位理解美国 FDA 各类药品的申报标准和程序，全方位掌握美国医药市场的竞争趋势，并按照美国相关法规要求生产出合格的医药产品是中国医药企业进入美国市场的重要前提。真正地认识美国 FDA，认识 FDA 有关组织机构，认识 FDA 的工作流程，认识 FDA 重要法规产生的前因后果，认识 FDA 各类药物的申报章程和准则，认识 FDA 对某类药品的特殊管理规则和变通，全面理解中国医药产品进入美国市场的操作方式是王建英女士编著本书的出发点。本书著者王建英女士因多年来直接参与向美国 FDA 的药品申报业务工作及加拿大、欧洲和其他地区各国的药品申报工作，对各类药品的申报工作有非常深刻的个人体会。《美国药品申报与法规管理》一书深入浅出地介绍了仿制药、非处方药、植物药、原料药、调研新药及创新药申报程序。全书的每一章节都融会著者丰富的第一手经验。在植物药一章中，著者着重强调 FDA 重新制定的植物药申请标准和颁发的“植物药研究指南”将对拥有独特优势的中国中医药产业产生重大的影响，并认为祖国传统医学的研究方法有可能推动中国成为全球植物药研发的新基地。相信本书药品申报个性化的分析对中国医药企业正确理解美国医药法规管理体系及其他相关法规标准，对中国新药走向美国市场具有非常重要的现实意义。

走向国际竞争，中国医药企业必须接受并遵循国际医药市场的竞争规则。通过本书的启迪，笔者坚信中国医药企业将针对性地采取国际市场开拓战略和创新战略来提高核心竞争力，建立与国际接轨的管理体制，将更多更优质的产品推向国际市场。成长中的中国医药企业代表着中国的未来，未来的世纪是充满机遇的世纪，是创造财富的世纪。让我们携起双手，共创新世纪的明天。

欢迎各位读者对本书提出宝贵的建议，并通过电子邮箱同我们联络。我们的电子邮箱是 ansel-canada@yahoo.com

拓源生物医药技术发展有限公司

张海齐

2005.7

前 言

随着中国加入世贸组织，中国医药行业如何在新环境下参与国际竞争：GMP 认证，原料药起步，仿制药优势，中医药规范化，合同研究机构协作，与跨国制药企业合作，合并重组扩大规模，积累资金，政府扶持等等。众说纷纭的各家学说都有其道理，但均属形势分析，讨论可行性的少，涉及具体问题的更是寥寥无几。原因在于对美国和西方的医药管理体系了解甚少。

近 20 年来，世界医药领域以国际化和集团化为特点，各国的医药法规管理体系也越来越趋于一致。美国作为世界第一大医药市场，自然成为医药业发起进攻的重点目标。然而，商场似战场，知己知彼，方能百战百胜。向美国医药市场进军，中国医药企业必须在完全掌握自己产品和实力的同时，了解美国和西方的医药法规管理、运作、申报和审批的基本内容和具体要求；十分清晰地掌握药品进入美国的方式有几种，每种方式的特点是什么，怎样构思企业申报的对策。正因为不完全了解美国和西方具体的法规管理体制，国内许多企业在如何“走出去”的概念上存在误区，不是想像过于艰难就是过于简单，有些甚至是“似是而非”。如许多企业认为打入国际市场，只要 GMP 达到世界标准，剩下的就是解决申报问题，医药产品便能冲出国门。而事实上，要进入美国或西方市场，需要考虑的因素远远超过本书的内容。

据报道，国内某些企业的药品制剂已在美国注册专利并获得 FDA 批准进行临床研究，但没有后续资金或国际公司合作继续进行。表面看来，似乎是迈出了进军美国的第一步，但这一步并没有实质意义。首先，FDA 批准上临床，仅是根据历史经验和文献资料，同意该药物可以在试验条件下相对安全地在美国进行以人为对象的研究；IND 的批准并不证明药品本身具有研发价值。其次，能治病并不等于有开发潜力。有价值新药必须在安全性、有效性和使用方便性这三方面中的任何一项比现有治疗方法更具有优势；而这种优势由二、三期临床研究证明。再则，倘若这些申报的 IND 药品脱颖而出，又有投资者商讨项目合作，但也许会在详细介绍后发现潜在投资者一去不复返。其原因是初期 IND 申报并没有产生附加值，仅是信息通报。而专利本身也因专利性质和描述文字的严谨性，可被攻破为“不成立”、“无法实施”，或被绕道而过。因此“走出去”必须有切合实际的战略计划，任何虚张声势的行为都将是劳而无获。

实际上，药品上市申请的编写和申报工作本身并不是难不可攀；关键在于 GMP 要求以外的药品生产控制过程和检验方法是否符合申报国所规定的要求，临床研究设计是否合理，以及分析方法是否妥当并可以获得有实际意义的结论等申报前的准备工作。以仿制药为例，西方仿制药必须与所仿制的创新药具有互换性，即在生物作用上等效。创新药虽然以同一品牌在世界各国销售，但实际上常常在配方上不完全相同。FDA 因此规定进行溶出度比较和生物等效性研究的参照药品必须按 FDA “橙皮书”指定的规格在美国购买，其研究方案和统计方法也必须符合 FDA 的定义和标准，申报用试验批号的生产规模不小于 10 万单位。同时 FDA 对参照药和试验药样品的保留也有严格规定。由此可见在基本 GMP 要求外，若没有按 FDA 细节规定进行申报准备，申报的药品也难以获得批准。西方负责申报的药品监管事务专业部门不是等待申报资料到齐后进行编纂，而是早在企业制定战略计划和研发初期，就已发挥重要的咨询角色，指导药品申报的全部进程。另外，从仿制药一章的介绍中可体现出品种选择十分重要，因仿制药在美国的竞争是靠领先一步和薄利多销。倘若不是捷足先登的第一家，后者只能得到市场分配的片羹，甚至有时销售价低于成本价。

总之，中国企业只有在对美国和西方的医药市场管理和竞争有基本认识后，才能在国际竞争中客观地评估企业，并规划前景。这样，在与合同研究机构或外资企业洽谈商机时，做到心中有数。尤其是在对方提出为本企业提供协作和帮助时不会处于被动或被误导。否则盲目地“冲向”世界，

难免会投入多、收益少，或将有重大潜力的产品拱手让权与他人。

本书将对美国药品管理体系进行比较系统地介绍。其主要目的不在于帮助起草药品申报，而在于抛砖引玉，让国内的业内同行对美国药品法规管理状况和申报要求有比较全面的了解。书中各章节体现不同重点：创新药（NDA）研发虽具投资大、风险高、周期长特点，但 FDA 会在全部过程中提供技术和法规指导；国际调研性新药（IND）的临床研究大军正挺进中国，保护中国受试者权益的道德准则将受到严峻考验；仿制药的简化申请（ANDA）上市投资小、速度快，但市场竞争的险恶环境会将无准备者迅速吞没；非处方药（OTC）上市途径有几条，归入 OTC 专论的药品无须上市前审批；原料药对“药物档案”（DMF）申报仅是基本条件，进入美国的关键乃是市场开发和销售服务；而植物药对 FDA 仍然是未知，但却是中国传统中药进入美国的希望。特别值得强调，如果不了解最基本的药品监管体制，追踪监视 FDA “新动向”和“内部消息”的意义便十分有限，知其然不知其所以然是不可能对法规有正确理解的。当然，美国的医药法规和政策涉及面极广，任何个人已不可能对各种细节了如指掌。中国企业应有的放矢地针对企业的特点和发展方向，对有关的美国医药法规进行广泛的咨询和深入研究，制定相应的战略计划，从而避免不必要的人力、财力和时间的损失。

万事开头难，中国医药产品进入美国和西方市场的道路将漫长而艰难。艰难并不意味着没有曙光；漫长并不等于没有终点。有志者，事竟成。希望本书对中国医药企业走向国际化道路上有所帮助，同时也希望广大读者在阅读本书过程中提出宝贵建议，供再版时参考。

王建英

2005 年 6 月

目 录

第一章 美国医药法规发展及管理结构	(1)
第一节 美国医药法规的百年变迁	(1)
一、法规前的历史背景	(1)
二、美国第一个医药法 - 1906 年《纯净食品和药品法》诞生前后	(5)
三、药品安全性证据 - 1938 年《食品、药品和化妆品法》	(10)
四、药品效益证据 - 1962 年《Kefauver - Harris 修正案》	(12)
五、美国医药领域大事纪年历表	(16)
第二节 美国医药管理组织结构	(21)
一、美国政府组织结构简介	(22)
二、食品和药品管理局 (FDA)	(26)
三、美国医药法规解剖	(44)
第二章 调研性新药 (IND)	(69)
第一节 临床前研究	(70)
一、分子筛选、合成和纯化	(70)
二、药理学研究	(71)
三、毒理学研究	(72)
四、药物临床前研究的局限性	(76)
第二节 临床研究	(76)
一、FDA 对 IND 的分类	(77)
二、商业性 IND 的阶段性	(81)
三、临床研究的设计	(84)
第三节 保护受试者利益	(86)
一、纽伦堡公约	(86)
二、赫尔辛基宣言	(89)
三、美国贝尔蒙报告	(93)
四、伦理委员会	(94)
五、知情同意书	(95)
六、良好操作规范 (GCP) 及参与人员的职责	(99)
第四节 临床研究申请 (IND)	(100)
一、IND 申请形式和内容	(101)
二、IND 资料的维持和更新	(108)
三、IND 撤回	(110)
四、IND 终止	(110)
五、IND 的闲置状态	(111)
第五节 IND 审批	(111)
一、FDA 结论	(113)
二、与 FDA 会晤	(114)
三、有关临床研究的法规和文件	(116)

第三章 创新药 (NDA)	(125)
第一节 申报 NDA	(127)
一、NDA 申报前	(128)
二、NDA 申报格式和内容	(135)
三、协助新药申请 (NDA) 的法规和 FDA 指导文件	(144)
第二节 NDA 评审	(147)
一、NDA 审批运作和政策	(147)
二、NDA 评审过程	(152)
第四章 仿制药 (ANDA)	(189)
第一节 美国仿制药工业的发展历史	(189)
一、从宽松管理到 1962 年的《Kefauver - Harris 修正案》	(190)
二、1984 年仿制药产业的转折点——《药品价格竞争和专利期修正案》	(190)
三、1989 年仿制药丑闻	(193)
四、修改法案——《仿制药实施法》	(194)
第二节 仿制药的法规管理	(195)
一、仿制药管理要点	(196)
二、有关仿制药的法规和指导文件	(200)
三、医药报销与仿制药的关系	(203)
第三节 仿制药的竞争及发展趋势	(205)
一、仿制药企业战略——向专利挑战提早上市	(205)
二、仿制药行业的下一个浪潮——生物药品	(214)
第四节 ANDA 内容和形式要求	(217)
一、ANDA 申请格式	(217)
二、生物利用度/生物等效性	(218)
三、药品标签和说明书的规定	(231)
第五节 仿制药 (ANDA) 的审批	(232)
一、FDA 仿制药办公室的组织结构	(232)
二、ANDA 审批过程	(234)
三、FDA 电话询问及回答	(238)
四、修改、补充及其审批时间	(238)
第五章 非处方药 (OTC)	(251)
第一节 OTC 药品法规管理的发展	(252)
一、1972 年前的 OTC 药品管理	(252)
二、1972 年 OTC 药品大审核——持续到如今	(254)
三、其他法规对 OTC 药品的影响	(270)
第二节 OTC 药的管理体系	(271)
一、OTC 专论 (Monographs)	(272)
二、Rx/OTC 转换机制	(273)
三、实际使用的自然性研究	(281)
四、OTC 药品的标签规定	(283)
五、OTC 药品的上市途径	(287)
第六章 药物档案 (DMF)	(296)
第一节 FDA 的 DMF 管理系统	(296)

一、DMF 简介	(296)
二、DMF 持有者职责	(300)
第二节 二类 DMF (原料药)	(302)
一、从用户角度认识原料药和 DMF	(303)
二、从 FDA 角度要求原料药和 DMF	(307)
第三节 原料药 DMF 的撰写	(312)
一、CTD 原料药部分 (3.2.S)	(312)
二、有关 DMF 的指导文件	(330)
第七章 植物药	(332)
第一节 植物药产品的法规管理	(333)
一、法规的历史回顾	(335)
二、1990 年《营养标签与教育法》	(336)
三、1994 年《饮食补充剂保健与教育法》	(337)
四、2004 年《植物药产品指南》	(338)
第二节 饮食补充剂	(339)
一、饮食补充剂定义	(339)
二、与饮食补充剂管理有关的机构	(339)
三、毋须上市前审批政策	(340)
四、饮食补充剂中的新成分	(341)
五、饮食补充剂的安全和效益保证	(342)
六、饮食补充剂的标签要求	(346)
七、饮食补充剂与药品的矛盾	(349)
第三节 植物药	(351)
一、植物药复兴的背景	(352)
二、《植物药产品指南》要点	(352)
三、《指南》将加速植物药研发	(370)
第四节 中药问题浅谈	(372)
一、中药特点	(372)
二、中药问题	(373)
三、中医理论优势	(379)
术语和简称 (中英文对照)	(381)
附录一 FDA 历年来确认为治疗“罕见病”的药品	(390)
附录二 医药评审与研究 中心 (CDER) 指导文件汇总	(462)

第一章 美国医药法规发展及管理结构

2006年6月30日将是美国第一个医药管理法《纯净食品与药品法》诞生的百年纪念日。自该法通过以来，美国的医药管理法规已从仅仅要求反“伪劣”演变为堪称当今世界最完善、最严格的医药法规。它不但平衡政治特点、经济需要，也兼顾企业发展和国民利益，在严谨的同时又具有相当的科学灵活性。

这种医药法规的管理体系是如何产生的？又是怎样运作的？通过对美国药品管理法规制度历史源流的回溯，我们可以更好地了解美国现代医药法规的缘由、性质及合理性，并理解可能影响制定法规决策的前因后果。这对中国医药市场的发展及管理也是一种借鉴和参考。

此外，美国食品和药品管理局（Food and Drug Administration，简称FDA）是美国药品法规管理机构。FDA内部又有诸多重要规定、政策和工作流程，指导FDA的日常运作。了解FDA的组织机构和政策，对致力于进入美国市场的中国医药企业有着十分重要的现实意义。

第一节 美国医药法规的百年变迁

今日的美国相对富足，其国民有较好的守法习惯，对食品卫生、药品质量要求也高。因此很难想象它也曾有过极度落后和黑暗过去。回顾历史，美国之所以能发展成世界医药强国，离不开美国民众不屈不挠的反邪恶斗争精神。本章因篇幅限制，仅描述美国医药法规中三个重大里程碑的发展经过：①美国第一部医药法规—1906年《纯净食品与药品法》；②第一次要求药品安全性证据—1938年《食品、药品和化妆品法》；③第一次要求药品药效证据—1962年《Kefauver—Harris修正案》。

一、法规前的历史背景

公元17世纪初到18世纪末，在中国百姓享受千年古文化，普遍运用已成熟的中医药进行诊断、治疗和预防疾病时，作为殖民地的美国，却处在缺医少药的时期。

当时的美国民众即实际又折衷，只要能治病，无论是英国皇家学院的治疗方法还是本地土著人的医术统统全信。人们服用可以买到的草药及其调和物去除众多疾病，例如呼吸道感染和痢疾之类。疟疾是当时的常见病，偶尔还会出现更可怕的天花和黄热病，传染泛滥。由于医药的缺乏，他们对本地土著人的治愈艺术万分崇拜，土著医生受到差不多与英国皇家医学院出身的医师同样的尊重。行医者中，只有约10%从美国境外获得学位，多数医生是以学徒学艺而成。不受约束的经验主义医术不乏弊病，江湖郎中到处游走，自然会有参差不齐现象，其中学徒出身的优秀者深感误人子弟的危害。那时是美国行医诈骗的黄金时代。最早的医药诈骗案可追到1630年，麻萨诸塞湾一个商贩因销售“即不治病又无价值”的“治疗坏血病”水被处以鞭刑，并罚款5英镑。到了1738年美国报刊才开始有文章登载提倡执行行医制度，但没有任何进展。1765年美国才建立第一家医学院校—宾夕凡尼亚医学院（University of Pennsylvania School of Medicine）。

接着，便是大量英国专利药品涌入美国的时期（图1-1）。所谓英国专利药品也就是与中国中药类似的、由多种草药制备的瓶装液剂；其中也有些是东方草药和英国本土草药的混合制品。当时药品制备方法一般是用酒精浸渍，然后煮制成汁。与传统的中药一样，专利药的秘密仅在于配方。



图 1-1 法规前的“专利药”

美国专利药的开始

美国民众使用英国进口汤药的习惯延续了多半个世纪，直到美国独立后的 1790 年专利法公布，才开始摆脱英国专利药在美国的统治地位。但由于专利准许不经审查，从而导致无数专利诉讼案。美国国会不得不在 1836 年修改专利法，并成立“专利办公室”(Patent Office)。当时美国以农业为主要产业，因此“专利办公室”的业务主要是农业上的改良和科研。

不知是巧合还是效仿，美国首位四项医药专利的获得者同名同姓——“撒母耳”(Samuel Lee)。1796 年第一位撒母耳医师申请了“胆汁片”(“Bilious Pill”)专利保护权。“胆汁片”声称可治疗的疾病不胜枚举，不仅是胆汁质，还治疗黄热病、黄疸病、痢疾、浮肿、驱虫及妇科疾病等。虽然该药的专利资料在专利办公室的一场大火中烧毁，但从后来的药谱分析发现其成分为藤黄、芦荟、肥皂、硝酸钾，并证实了发明者坚持“本药品不含汞”的宣称属实。

三年后，另一位同名医生撒母耳(Samuel H. P. Lee)也获得了药品名称为“胆汁片”(“Bilious Pills”)的专利药权。竞争之下，首位撒母耳(Samuel Lee)指出第二位撒母耳(Samuel H. P. Lee)药中含甘汞的事实。然而，竞争并未停留在两位撒母耳之间，很快又有另外两位同名医生上市了不同配方的同名为“胆汁片”(“Bilious Pills”)的专利药。可见美国当时对“万能药”胆汁片的需求量之大。

之后，迅速加入“万能”专利药行业的不仅是四位撒母耳(Samuel Lee)们。因没有任何法规的监管，任何人都可以将任何东西加工装瓶后号称治疗某种疾病销售。而当时的市场特点是“购者自慎”(caveat emptor)，即“货物出门概不退换”。许多制药公司最初仅仅是小型的作坊药店，后来演变为家庭化的公司。药店销售的有糖浆、乳剂、滋补品等制剂。一时间，无数的所谓万能“专利药”充斥药房。尽管均冠以“专利药”之称，但其中许多药物并没有注册专利，仅仅是为保护市场独销，配方保密。这个时期的药店集生产商、调剂商和零售商三重功能于一体，有些药店还有药师。

美国社会向工业化发展

到 19 世纪初，美国开始向工业化和城市化发展。恶劣的工作环境、冗长的工作时间、操作不安全的机器，伴随着工人体力上的疲劳、精神上的紧张，以及经济上的压力，民众在极度困苦之中挣扎。1815 年后死亡率开始上升，天花虽然已得到较好的控制，美国社会也大力提倡个人卫生，但成人的死亡率不见减小，肺结核病人不断增加。除伤寒、斑疹伤寒、黄热病等普遍流行外，1831 年霍乱开始在美国蔓延。

同时，美国从农业化经济转为工业化经济需要将大量的食品从乡下运往人口暴涨的城市。新食物产品迅速引入，出现了各种替代品，例如葡萄糖替代蔗糖，以及人造黄油替代黄油，开始形成了市场竞争。食品和药品几乎毫无控制地滥用化学防腐剂和有毒色素；各种不卫生的伪劣产品充斥市场。此外，美国各州自 1783 年独立后都按自己的需求建立州法，各州之间的法律差异极大，制造商必须按照各州不同的要求进行分批生产，也难保持食品和药品产品的一致性。这种现象持续了几

十年之久。

医药专业协会的努力 - 《美国药典》(USP) 诞生

与此同时, 美国的医药工业也在迅速发展。当时美国的生物医学还处在摇篮时期, 现有医药对多数疾病毫无作用。为此, 无数事业心深重的实业家们为解救当时的医疗困境跃跃欲试, 并为医药质量控制和标准化开始了先驱努力。

1820 年, 11 位来自于各州的医师、药剂师、药学院等医学社会的代表, 自发在华盛顿特区召开会议, 共同制订了“美国药典”(U. S. Pharmacopeia, 简称 USP), 建立了美国第一部药品标准和质量控制(配方)系统。USP 为药品组成配方和化学物质提供一览表, 包括天然(未加工)药物、不挥发油, 以及其他在传统上由药剂师保管的物质。而后, USP 又增加了确定药品之纯度标准的各项检测项目。随着新药品、新配方组成、新检测方法不断地发明和更新, 主导药剂师们频繁地对 USP 进行修订。当时仅有 217 个药品符合“最完整健全并最为了解”的准据。

此外, 有志提高自己的技艺和职业尊严的行医者们也相继组织成立各种社会团体和协会, 并出版刊物。1847 年和 1852 年“美国医学会”(American Medical Association, 简称 AMA) 和“美国药学会”(American Pharmaceutical Association, 简称 APhA) 分别创建。这两个主要组织经常在刊物上发表文章, 并与各医学院协作、维持各种委员会运作、还进行伪劣药品的抽样检查工作, 并将结果公布于众。由药剂师们自发编辑的国家处方集(National Formulary)于 1888 年首次出版。国家处方集自 1896 年起又对那些尚未编入 USP 的药品提供标准规范, 并成为药品最终收入 USP 的评审之地。

医药市场的混乱状况

在科学家们致力医药研究的同时, 一些药品投机商们视当时的医药贫乏为机会, 掀起了医药制造业的淘金热。例如, 有些制药商们制造各种所谓“医药”, 为给患者制造服后“见好”的假象, 在“专利药”中添加不同程度的酒精(高达 30%)和毒品。因此美国那时多数的药品均含有不同程度的鸦片、吗啡、海洛因和可卡因等毒品; 就连用于婴儿闹牙和疝气痛的镇静糖浆也添加吗啡和酒精。当时的药品药效可任意宣称, 例如号称能治愈癌病、关节炎、秃顶、康复男性等等(图 1-2)。只要有需要, 就必有“专利妙方”。有些即无害又不治病的产品公然宣称可治疗所有疾病或病症, 而有些能治病的药品标签却没有明确标注药品用途。此外, 药品标签也不列出所含成分, 更没有药品误用、滥用之说。



图 1-2 专治癌症和所有血液病的“Drs. Mixer”

可以想象, 万能“专利药”品中的酒精和毒品成分还同时促进酒瘾和毒品瘾泛滥成灾。公众对药品的信息只能从反面经验教训而来。

这反映了美国当时有限的医学能力和公众对“消费者自我保护”政策的普遍接受状况。

到 19 世纪后期, 随着印刷术的提高和广泛应用, 美国又兴起广告宣传热。因此广告文字又成

为专利药品的赢利焦点。“万能”专利药借助媒体广告兴旺发达，骗术也充满了创造性，任何民间传说都可加以利用。除出现了许多真真假假的本地土著人传统“印第安人秘方”外，由于观察到当时普通百姓们在寻求治疗病痛时似乎对异国神话更信任，便出现了“古埃及药方”等异国偏方。虽不知中医为何物，却因为当时人人都知中国人长寿，于是，“林医师”（Dr. Lin）便将“中国血片”（“Chinese Blood Pills”）推向市场，在广告上宣称这种长寿是因纯化血液的结果；要想长寿便应服用“中国血片”。又例如，人人羡慕中国人美丽光滑的长乌发，这又给“Dr. Drake”制造并促销“中国发乳”（“Canton Chinese Hair Cream”）提供了极好机会。

除此之外，骗客们在专利药作用上也大作文章，即描述其疾病本身，也描述各种症状。因为很多慢性疾病在持续一段时期后都会出现一般性症状，例如虚弱无力、头疼、心虚烦躁、体重减轻、精神紧张、沮丧等。众多的专利药全部罗列所有的症状使无病的人也自觉有病，引起了吃药的紧迫感。广告描述疾病邪恶的卡通以恐吓市民购买万能药：“怠慢可导致困窘、痛苦、道德腐败，甚至死亡”。似乎不吃药就是对自己和家人的不负责任。

这些万能“专利药”制药商凭借其经济实力，在广告上遥遥领先诚实的医药公司。他们独占商业上的竞争优势，影响极大。为竞争和生存，最后就连正派的医药公司也随波逐流，开始作万能药的广告宣传。

医学专业刊物也逐步进入了这大染缸，包括《美国医学会杂志》（Journal of the American Medical Association）也刊载这类广告。当时的250家医学刊物中仅有少数几家没有接受贿赂将欺诈广告以医学论坛形式刊登。广告宣传达到了登峰造极之地步，这也为药品市场的扩展和繁荣提供了虚假的理论依据。

骗客们由此发迹，这种发迹是建立在无辜老百姓上当受骗、安全和健康受到危害的基础之上。骗客们的欺诈行径导致医药市场鱼目混珠，给医师和药剂师们造成了开处方和抓药的困难。医师和药剂师们对那些名不副实的“专利药”深恶痛绝。他们一直在学术会议上进行批评、斥责、讨论，却没有在社会上得到应有的重视和支持。这种现象持续了几十年，直到1865美国内战结束后广大民众才逐渐意识到药品联邦立法的迫切需要。

FDA 前身 - 化学局成立

在化学局成立之前，美国还是各州各自立法时期。社会上伪劣食品和假药的猖獗状况不仅是本地产品，全世界的假冒伪劣、被污染的、经过稀释、以及过期失效的药品经由各种渠道蜂拥进入美国。情况之严重，连美国士兵在墨西哥战场上也饱受疟疾假药之苦。

美国联邦政府开始采取措施，1848年6月美国国会禁止伪劣药品的进口，通过了《药品进口法案》（Drug Importation Act）。为法案的实施，政府建立了海关实验室，并正式认可早已被社会公认的USP作为官方药品规范。

但是，因为当时在海关工作的药检人员多是未经训练的腐败分子，法律渐渐失去了威力。

为重新整顿，1862年美国农业部属下成立了化学局（Chemical Division, U. S. Department of Agriculture Bureau），即美国“食品和药品管理局”（FDA）的前身，主要着眼于农业技术的研究和发展。该局当时仅有几人组成，主要日常工作是监督海关对进口食品和药品进行检查。

由于美国内战时期兴起罐装和包装食品，以及食品加工复杂化和长途运输，使制造商们转向科学技术。食品和药品开始使用各种添加色素、改进香味、软化咬嚼感、防止变质等化学技术。耕农们也开始使用化学物去除腐当臭味和恢复变质黄油等技术。

农业部化学局试验室的化学家们很快发现了食品中加入有害化学防腐剂的食品安全性问题。因此，他们也参与极力主张联邦立法处罚伪劣食品运动，开始调查和公布那些简陋作坊的食品加工骗计。他们提交报告，揭露食品中伪劣诈骗行径，引起公众对伪劣食品问题的重视。19世纪70年代美国逐渐兴起了要求纯净食品运动，这是后来美国第一个医药法《纯净食品和药品法》的启蒙运动。

化学家们不仅对调查食品作假很认真，任何利用化学知识的作假手段都使他们感兴趣。自然，

探索专利药行业的欺诈行径更使他们大显身手。化学家们开始测试滋补剂中的酒精、镇静糖浆和治疗退热的头痛中的吗啡等。

1883年，拥有双重的医学和化学教育背景、秉性正直的哈威·威立（Harvey W. Wiley）博士出任化学局的首席化学师（图1-3），他的加盟增强了化学局对伪劣食品的研究力量。Wiley博士对充斥美国市场的药品，以及所谓“专利”药品中存在的有害物质十分忧虑和气愤，他决心摧毁伪劣食品和药品，并在美国第一个药品法的诞生过程中扮演了十分重要角色。

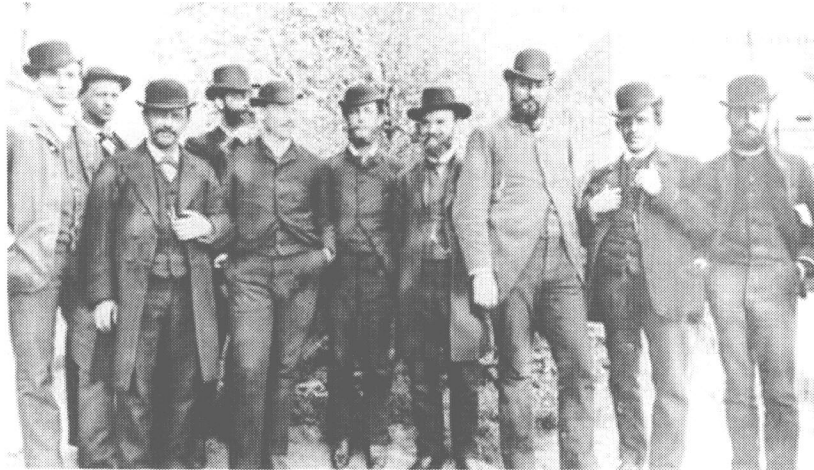


图1-3 1883年化学局（FDA前身）成员（Wiley：右数第三位）

对当时无法规管理的食品和药品工业状况，并不是所有制造商都无知和利欲熏心，许多制造商生产的还是可靠的保健产品。Wiley博士的化学师们也可以在公众支持下毫无困难地获得各种专利药样品供调查之用。化学家们应用了当时最前沿的科学手段对上市药品的化学成分进行分析检测，并将分析结果在正式小册子中发表，真实地揭开了披在假药身上的神秘面纱。假治疗效益宣称的诡计不断被披露，这种用科学参与的方式导致广大民众对美国药物业的更多批评和不信任。

Wiley博士还极力向社会各方呼吁，他在各种聚会上交谈、演说，发表文章，为联邦立法进行不懈的游说鼓动，并积极参与妇女组织、市民和商业组织的活动。Wiley博士的努力使美国民众对食品和药品联邦立法的支持人数不断增加。

二、美国第一个医药法 - 1906年《纯净食品和药品法》诞生前后

专利药行业的强大势力在很大程度上左右了美国联邦政府的决策，专利药的游说成功地阻止了联邦议案的通过。从1879年到1905年，至少有190个和食品药品立法相关的议案提交给美国国会，但均未获得通过；包括后来成为食品药品法的1892年Paddock bill提案。

但美国社会上要求反假药的呼声与日俱增，其中多数医生和药剂师们一直持续不断地坚守阵地。“美国药学会”（American Pharmaceutical Association）经过多次学术会议讨论，终于通过协议以请愿形式要求联邦立法，打击万能药的邪恶。有些医药协会杂志也开始对医药市场的混乱进行批评和谴责。尽管媒体万加小心不得罪各方，但反对“万能”专利药的呼声越来越高，势力逐渐强大，进行批评揭露的不仅是媒体的“黑幕揭发者”们，自然科学专业人员、普通百姓也加入抨击。越来越多的媒体揭发和抨击活动使假专利药持有者无法安宁。

终于，美国社会反假药呼声达到了炽热化，这促使美国第一个医药法的通过。

（一）促使美国第一个医药法通过的系列事件

化学局的“敢死队”

为证实某些色素和防腐剂对人体有毒害，Wiley博士在1902年开展了食品色素和防腐剂对人体

健康影响的研究。他征集了一批年轻勇士进行一项“卫生桌”（Hygienic Table）试验。队员们志愿食入含有定量甲醛、硼砂、水杨酸、硫磺、苯甲酸以及其他浓缩食品色素和防腐剂的食品，观其效果；媒体即刻称之为“敢死队”（Poison Squad）（图 1-4）。该试验持续了几年，勇士们的身体系统最后显示了副反应。Wiley 的惊人手腕赢得了他“十字军将士”（Crusader）之威名，赞扬他那些忠诚试毒弟子的颂歌也广为流传。



图 1-4 “敢死队”的“卫生桌”试验

Wiley 和公众终于确认：①消费者安全之责任应由生产者来承担；②化学防腐剂仅可在必要时才可加入，并且前提是必须在标签上明确标注 - 这已成为现代食品药品法律和法规的基本原则。

“红色条款”的曝光

对明显的假药危害，当时一个奇怪现象是多数报刊杂志都保持沉默，试图避免发表对“万能药”的批判文章，即便偶尔刊载批评文章，也是暂时性，或非全心全意。因诈骗行径普遍，很有可能某抨击恶性诈骗之文的隔壁专栏就是相类似的诈骗广告。也有些刊物做到一定程度的格调一致，如拒绝刊登性病疗方广告，但却接受治疗肺结核和癌病广告。更有些刊物甚至加入制药企业反对医药立法。因当时缺乏法律制约，诈骗的猖獗得不到制裁，制药业的这种邪恶势力越来越强大，就连最具献身精神的抨击战士有时都感到绝望。

然而，骗客们和他们的行业联合会也无法窒息整个第四产业。通过几位揭露丑闻的新闻记者的帮助，“红色条款”、假证词、充满有害成分的万能药、不能治病的假抗癌药、肺结核药、梅毒药等假药，以及患者莫名其妙地变成麻醉剂瘾的缘由等大曝光。

1905年11月《科利尔周刊》（Collier's）发表了“专利药反媒体自由之阴谋”（The Patent Medicine Conspiracy Against the Freedom of the Press）一文，才揭开媒体多年保持秘密的秘密 - “红色条款”的面罩。原来，早在1890年，专利药企业协会的成员公司就以经济实力抑制新闻界对“万能药”类的疑惑。他们与媒体签署三年一期的广告合同，合同上有条特别采用红色印刷体的条款，即所谓“红色条款”。在这项红色面罩条款下，监督万能药的地方州法通过之时，便是广告合同作废之日。因此，许多报刊为保证广告财源，均在立法问题上保持沉默，有些竟然积极加入专利药阵营强烈反对建立法规。

这个秘密的揭开是因偶然失误引起。1904年，《妇女家庭杂志》（Ladies' Home Journal）编辑爱德华·布克（Edward Bok）刊载一篇题为“专利药的诅咒”（The Patent - Medicine' Curse）的谴责文章，列举了各种万能药成分，并引用了麻萨诸塞州卫生董事会发行的一份文件。所列专利药的其中之一