

U.S.
Drug Regulatory
Inspiration

美国
药品监管启示

唐健元 主编

中国医药科技出版社

美国药品监管启示

主 编 唐健元

中国医药科技出版社

内 容 提 要

本书是作者根据自身工作经历和在美国 FDA 学习期间的感受倾心打造的一本书。书中高度概括了中美两国药品监管体制机制上的不同，并就美国人用药三种使用者付费法案（PDUFA、GDUFA 和 BsUFA）的绩效考核目标和经费使用构成进行了介绍。

本书为从事药事管理法规研究和教学、药物研发、食药监管、药品生产企业管理等工作人员了解美国药品监管政策提供参考。

图书在版编目（CIP）数据

美国药品监管启示 / 唐健元主编. — 北京：中国医药科技出版社，2018.1

ISBN 978-7-5067-9581-4

I. ①美… II. ①唐… III. ①药品管理—美国—指南 IV. ①R954-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字（2017）第 227413 号

美术编辑 陈君杞

版式设计 也在

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 100082

电话 发行：010-62227427 邮购：010-62236938

网址 www.cmstp.com

规格 710 × 1000mm $\frac{1}{16}$

印张 16

字数 181 千字

版次 2018 年 1 月第 1 版

印次 2018 年 1 月第 1 次印刷

印刷 三河市百盛印装有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978-7-5067-9581-4

定价 45.00 元

版权所有 盗版必究

举报电话：010-62228771

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

编委会

主 编 唐健元

副主编 马 莉 张 宏 马 坤

编 委 (按姓氏笔画排序)

王 玄 刘亚琳 欧阳罗丹

黄秋阳

前 言

2015年5月29日，中共中央政治局就健全公共安全体系进行第二十三次集体学习时，习总书记在主持学习时首次提出“四个最严”，强调“要牢固树立安全发展理念，努力为人民安居乐业、社会安定有序、国家长治久安编织全方位、立体化的公共安全网。用最严谨的标准、最严格的监管、最严厉的处罚、最严肃的问责，加快建立科学完善的食品药品安全治理体系”。紧接着8月，“国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见”（国发〔2015〕44号文）的正式颁布标志着我国药品监管改革拉开了序幕。时隔两年，2017年10月中办、国办发布《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》，进一步明确了我国药品审评审批制度改革的方向。这些改革措施涉及药品、医疗器械审评审批的各个环节，被外界誉为“我国历史上最为彻底的食药监改革”，其初衷旨在进一步理顺医药产品的监管体制机制，打造高效、透明、科学、权威的中国食药监管机构。

纵观全球食药监管，目前最权威的监管机构当属美国食品药品监督管理局（FDA）。FDA的监管高效、透明和科学一直是各国监管机构研究和学习的主要对象。无论是发展中国家还是发达国家，全球患者对于高品质健康产品的需求是一样的。当我们庆幸自己拥有健康快乐的同时，我们身边却有很多患者因为病痛的折磨正在经历种种痛苦和不幸。不少患者怀着对生的希望，不惜费尽周折通过各种途径和手段从海外获得各种治疗药物但又

得不到任何合法保障。如何满足国人对健康及用药安全的需求成为摆在我国食药监管机构面前亟待解决的一个核心问题。面对这样的问题和挑战，我们通过研究 FDA 的监管策略和理念或许能够帮助我们更好推进相关改革。FDA 正是在“一切以患者为核心”（即“Patient Focus”）的工作方针指导下，以同情心和同理心站在患者角度去思考，并在监管决策中加大引入患者评估，才可以不断地在监管策略和理念上进行创新，而不完全拘泥于各种条条框框或冗长的法律条款，只要一切有利于公众健康，FDA 的相关工作随时可以改进和调整。正如 FDA 原 CDER “血液及肿瘤产品办公室（Office of Hematology and Oncology Products）主任”、现任“卓越肿瘤中心（Oncology Center of Excellence, OCE）主任” Richard Pazdur 博士，因其长期致力于推动解决最新肿瘤治疗用药的临床可及性，于 2015 年被《财富》杂志评为 50 位世界最具影响力的人物，这也是唯一一位获此殊荣的 FDA 官员。当然，也有不少批评者认为 Richard Pazdur 博士是因为其妻子罹患癌症，所以对肿瘤药审评审批格外“开恩”。但不管批评声音如何，对于肿瘤这样无药可治的疾病领域，Richard Pazdur 博士正是“基于一切为了患者”的同情心和同理心，在抗肿瘤药的审评审批标准和工作方式上进行大胆改革，并赢得了美国社会多数的认可和赞同。

我国食药监管事业起步较晚，相比已经走过 110 年的 FDA，我们仍显得稚嫩，国外成功的监管经验和失败教训都有值得我们学习的地方，但始终站在外面“围观”或短期出国交流并不能全面了解 FDA，只有走进 FDA 系统学习才能知其然更知其所以然。所幸，2014 年笔者能够有机会获得国家留学基金委员会的资助，并以访问学者的身份在美国 FDA 学习工作一年，本书中的大部分内容也是笔者在美学习工作期间利用平时休息时间整理思考所得。2015 年 11 月回国时，适逢我国食药监改革序幕拉开，在上级组织和各级领导的关心支持下，笔者也有幸参与了一些食药监改革

的具体工作。对于改革，笔者始终认为只要我们的监管改革建立了清晰的目标和愿景，只要我们结合国情做好监管顶层设计，只要我们不懈怠，监管事业一定会向好发展，我国食品药品监督管理局一定会成为老百姓最值得信赖的机构。

文末，笔者想谨以此书感谢一直关心、支持和帮助过我的各位领导、老师、朋友和亲人们，感谢国家留学基金委员会和国家药品审评中心能够给予我这次宝贵的学习机会，感谢中国医药科技出版社和赵燕宜编辑的精心策划，更要感谢每一位能够与我一同分享对我国药品监管事业有着深入思考的读者们。

最后，希望借用此处特别鸣谢我的恩师、博士生导师王再谟先生。先生虽早已仙逝多年，但先生的谆谆教诲和音容笑貌时常浮现在学生脑海，先生生前对学生的关爱和勉励也是自己职业生涯中的最大支持。本书付梓之际，也以此深切缅怀恩师！

唐健元

2017年10月

目 录

第一部分 美国食品药品监管法规体系·····	1
(一) 美国食品药品监督管理局 (FDA) 简史·····	1
(二) 美国食药监管法规层级·····	2
(三) 美国药品与新药定义·····	10
(四) 药品违法案例·····	11
第二部分 组织框架·····	14
第三部分 重要政策制定和战略规划·····	19
(一) 关键路径创新计划·····	20
(二) 《美国食品药品监督管理局安全与创新法案》·····	23
第四部分 工作机制与体制·····	26
第五部分 监管理念与文化·····	29
第六部分 人才队伍·····	31
第七部分 药品审评与研究中心、生物制品审评与 研究中心组织框架·····	33

(一) CDER	33
(二) CBER	67

第八部分 药品审评与研究中心的岗位与职责 77

(一) 中心主任办公室	77
(二) 法规政策办公室	79
(三) 管理办公室	80
(四) 对外宣传办公室	80
(五) 合规办公室	83
(六) 医疗政策办公室	87
(七) 转化科学办公室	89
(八) 执行计划办公室	93
(九) 战略规划办公室	93
(十) 监测及流行病学办公室	95
(十一) 新药办公室	97
(十二) 药学质量办公室	102
(十三) 仿制药办公室	106
(十四) 审评小组	108

第九部分 新药与仿制药审查程序 108

第十部分 药品审评与研究中心 21 世纪审评程序 110

第十一部分 使用者付费法案 115

(一) 美国人用药和医疗器械注册审查收费标准	119
(二) 以 PDUFA V 为例解读使用者付费法案	121

第十二部分 附录·····	123
(一) 2013~2017 财年《处方药使用者付费法案》重新 授权绩效目标与程序·····	123
(二) 2013~2017 财年《仿制药使用者付费法案》授权 绩效目标与程序·····	165
(三) 2013~2017 财年生物类似物授权绩效目标与程序 ·····	180
(四) 2015 年 FDA 局长在美国参议院听证会上的证词 ···	197
(五) 2015 年 CDER 主任在美国参议院听证会上的证词 ···	206
(六) 关于我国国家药品审评机构组织框架的设想·····	220
(七) 缩略词表·····	233

第一部分 美国食品药品监管法规体系

（一）美国食品药品监督管理局（FDA）简史

美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）的前身是成立于1867年隶属于农业部的“化学处”（The Division of Chemistry），后又更名为“化学局”（The Bureau of Chemistry），其主要职责是调查农产品中的掺假问题。但在1927年，“化学局”被调整为两个独立部门，其中的监管职能归于“食品药品及杀虫剂管理局”（Food, Drug and Insecticide Administration），非监管研究职能归于“化学物质与土壤局”（Bureau of Chemistry and Soils）。1930年根据农业部拨款法案，“食品药品及杀虫剂管理局”更名为“美国食品药品监督管理局”（FDA）。1940年，FDA从农业部划归“联邦安全署”（Federal Security Agency, FSA），1953年“联邦安全署”（FSA）更名为“健康、教育、福利部”（Department of Health, Education, and Welfare, HEW），1973年HEW被拆分为“人类健康服务部”（Department of Health & Human Service, HHS）、“退伍军人事务部”（Department of Veterans Affairs, DVA）下辖的“卫生及公共服务部”以及“教育部”（Department of Education）。1988年，根据《美国食品药品监督管理局法案》（*Food and Drug Administration Act*, FDAA），FDA作为“人类健康服务部”（Department of Health & Human Service, HHS）下辖的一个部门，但法律规定FDA的局长需根据总统提名并由参议院审核任命。

(二) 美国食药监管法规层级

美国药品监管相关法规体系分为三个层级，法律 (law)、规章 (regulations) 和“政策及程序手册” (Manual of Policies & Procedures, MAPPs) 以及指导原则 (Guidance)。

1. 法律和案例法 (Legislation and Case Law)

联邦法律 (*federal statutory laws*) 由国会起草并通过，经总统签字生效后即为法律。联邦案例法 (*federal case law*) 是指经联邦司法部门裁定，对法律本义有新的解释，并被引申为此类情况的先例。法律和案例法是 FDA 履行监管职能的基础。

2

2. 《联邦法规汇编》(Code of Federal Regulation, CFR)

《联邦法规汇编》是由行政部门和联邦政府机构对部门规章进行编撰整理，并发表在“联邦公报” (the Federal Register) 上的一般性和永久性规定。CFR 标题为 21 篇的这部分规章内容是由 FDA 负责 (Title 21: Food & Drugs)，CFR 一般每年都会被修订一次。通常每年的 4 月 1 日会提出对 CFR 21 篇这部分的内容修订，整个修订工作会持续数月。CFR 21 明确了 FDA 应该如何开展新药审查的过程、程序和决策。

3. 《政策及程序手册》(Manual of Policies and Procedures, MAPPs) 和指导原则 (Guidance)

CFR 虽然规定了新药审查的基本工作要求，但它并没有就具体的工作

程序进行规定。FDA的“药品审评与研究中心”(Center for Drug Evaluation and Research, CDER)通过制定MAPPs和指导原则来就一些工作的具体细节进行规定,并以此指导FDA的工作人员和监管对象。MAPPs是由CDER自己负责管理并对中心政策、职责义务和日常工作程序进行规定,主要是指导FDA内部工作人员的操作手册。指导原则是CDER用来解释一些政策或监管问题的文件,主要是针对药品研发人员和FDA工作人员如何开展药品研究和评价的指导性文件。指导原则没有法律约束力,它只代表CDER目前对这个问题的看法。

在20世纪,美国药品监管历史上有三个重要里程碑事件:一是1906年美国国会出台《食品药品纯净法案》(*Pure Food and Drug Act*),该法案的出台标志着FDA的正式成立;二是1937年的“磺胺酞剂事件”促使国会通过《联邦食品药品和化妆品法案》(*The Food, Drug and Cosmetic Act, FD&CA*),该法案标志着FDA开始关注药品上市安全性问题;三是1962年的“沙利度胺事件”,促使国会加紧通过《联邦食品药品和化妆品法案》修正案,即《科夫沃-哈里斯药品修正案》(*Kefauver-Harris Drug Amendments*),标志着FDA开始关注药品上市的有效性问题的。

美国药品监管历年来代表性法规的法制建设历程见表1。

表1 美国FDA法制建设概况

编号	时间	法律/法典/标准	目的及作用
1	1813年	《疫苗法案》(<i>vaccine act</i>)	法案规定由联邦机构负责保存真正的疫苗,并经授权的联邦机构提供免费分发给美国公民
2	1820年	《美国药典》(<i>u.s. pharmacopeia, USP</i>)	原为专业团体自发成立,之后逐渐演变成美国药品标准

续 表

编号	时间	法律 / 法典 / 标准	目的及作用
3	1848 年	《药品进口法案》 (<i>drug importation act</i>)	防止海外掺假药品进口
4	1902 年	《生物制品管制法案》 (<i>biologics control act</i>)	该法案要求治疗用或预防用的血液制品、疫苗或类似产品必须保证其纯净安全
5	1906 年	《食品药品纯净法案》 (<i>pure food and drug act</i>)	禁止所有贴有虚假标签和掺假的食物、药品和饮料跨州买卖
6	1912 年	《Sherley 修正案》 (<i>the sherley amendment</i>)	该修正案禁止用虚假疗效去标示标签, 并以此去欺诈消费者
7	1914 年	《哈里森麻醉品法案》 (<i>harrison narcotic act</i>)	该法案规定麻醉品的处方量一旦超过其使用限量, 调配麻醉品的医生和药师应增加保存记录时间
8	1938 年	《联邦食品药品和化妆品法案》(<i>federal food, drug and cosmetic act</i>)	该法案授权监管范围扩大至化妆品和医疗器械; 要求新药上市前需证明其安全性, 此项规定开创了药品监管的新体制; 取消《Sherley 修正案》在药品伪品案件中要求证明欺骗意图的条件; 对于不可避免的有毒物质, 要设定安全耐受性限度; 规定了食品的特性、质量和容器装填标准
9	1941 年	《胰岛素修正案》 (<i>insulin amendment</i>)	要求所有批次的胰岛素在上市前必须对纯度 (purity)、浓度 (strength)、质量 (quality) 和一致性 (identity) 进行检测
10	1944 年	《公共健康服务法案》 (<i>public health service act</i>)	该法案涉及广泛的健康问题, 包括生物制品的监管和传染病的控制
11	1945 年	《青霉素修正案》 (<i>penicillin amendment</i>)	要求 FDA 检验并保证所有青霉素制品的安全性和有效性。后来, 修正案将该要求扩展到所有抗生素。直到 1983 年, 发现无需再对此控制, 于是该法案被废除
12	1948 年	《miller 修正案》 (<i>miller amendment</i>)	确认《联邦食品药品和化妆品法案》(<i>federal food, drug and cosmetic act</i>) 适用于那些跨州运输和消费需由监管机构所监管的商品

续表

编号	时间	法律 / 法规 / 标准	目的及作用
13	1951年	《达拉谟 - 汉弗莱修正案》(<i>durham-humphrey amendment</i>)	修正案规定药品按处方药和非处方药 (<i>over-the-counter, OTC</i>) 进行监管, 处方药必须要有医师处方才能销售, OTC 可以在没有医师处方的情况下进行销售
14	1962年	《科夫沃 - 哈里斯药品修正案》(<i>kefuver-harris drug amendment</i>)	该修正案要求所有新药的上市申请都必须包含对于药物有效性的“实质性证据”, 作为对之前申请的安全性论证的一种补充
15	1965年	《药物滥用控制修正案》(<i>drug abuse control amendments</i>)	针对镇静剂、兴奋剂和致幻剂滥用所导致的问题
16	1966年	《公平包装和标签法案》(<i>fair packaging and labeling act</i>)	法案要求所有在州际间贸易的商品必须如实地标示产品信息, FDA 则重点负责对食品、药品、化妆品和医疗器械规定的执行
17	1968年	《药品有效性研究实施方案》(<i>the drug efficacy study implementation, DESI</i>)	基于对 1938 年至 1962 年期间首次上市美国的药品其有效性调查建议而制定
18	1970年	《药物滥用综合预防和控制法案》(<i>the comprehensive drug abuse prevention and control act</i>)	替代 1965 年的《药物滥用控制修正案》, 根据其潜在的药物滥用和成瘾性相对其治疗价值将药物进行分类
19	1976年	《医疗器械修正案》(<i>medical device amendment</i>)	该修正案要求生产企业应向 FDA 注册并严格遵循质量控制程序。一些产品必须经过 FDA 批准才能上市, 其他产品上市前必须达到其性能标准
20	1976年	《维生素和矿物质修正案》(<i>vitamins and minerals amendment</i>) (又称之为“普罗克斯迈尔修正案” <i>proxmire amendments</i>)	修正案要求 FDA 终止将维生素和矿物质等食品添加剂按照药品方式建立限量标准
21	1983年	《孤儿药法案》(<i>orphan drug act</i>)	法案要求 FDA 能够采取措施促进罕见病药物的研究和上市

续 表

编号	时间	法律 / 法典 / 标准	目的及作用
22	1983 年	《联邦反篡改法案》(<i>federal anti-tampering act</i>)	该法案对美国法典 (U.S. Code) 作了修正, 规定凡是对《联邦食品药品和化妆品法案》中规定的任何产品进行擅自改动或可能擅自改动的, 都要受到处罚
23	1984 年	《罚款强化法》(<i>fines enhancement laws</i>)	该法案和 1987 年美国宪法修正案大大提高了所有联邦违法行为的罚金额度。对个人项犯罪行为的最大处罚金额现在已达到 10 万美元, 如果犯的是重罪或导致他人死亡, 将被处以 25 万美元的罚金。对于公司的违法行为, 处罚金额将会加倍
24	1984 年	《药品价格竞争和专利期限恢复法案》(<i>drug price competition and patent term restoration act</i>), 又称之为《哈奇-维克斯曼法案》(<i>hatch-waxman act</i>)	该法案被誉为奠定了现代仿制药工业的基础, 它促进了价格低廉的仿制药能被 FDA 批准上市, 而无需像专利药那样去重复已经证实了有效性和安全性的研究。同时, FDA 将给予专利药额外 5 年的市场保护期以弥补它们在研究和 FDA 批准过程中所失去的市场销售时间
25	1986 年	《儿童疫苗法案》(<i>children vaccine act</i>)	该法案要求记录疫苗接种患者信息, 以便于 FDA 依法召回产品和进行民事处罚
26	1987 年	《新药管理规定》(<i>investigational drug regulations</i>)	该规定的重新修订, 放宽了试验药物可用于那些受到严重疾病困扰又无药可治的患者
27	1988 年	《美国食品药品监督管理局法案》(<i>food and drug administration act</i>)	该法案正式将 FDA 作为 HHS 的一个部门, 并且规定 FDA 的局长是根据总统提名由参议院任命, 并大致规定了部长和局长在研究、执行、教育和信息方面的分工和职责
28	1988 年	《处方药上市法案》(<i>prescription drug marketing act</i>)	该法案禁止处方药从合法的商业渠道中转移出去。国会认为像药品的转售容易导致贴错标签、掺假、药效差和假药流通给消费者。新法律要求药品批发商必须由州政府颁发执照, 并且禁止销售、贸易或购买药品样品, 禁止买卖、伪造或兑换药品购买优惠券

续表

编号	时间	法律 / 法典 / 标准	目的及作用
29	1988 年	《反毒品滥用法案》(<i>the anti-drug abuse act</i>)	该法案规定了毒品 (包括大麻) 新的最低刑期, 拥有 5g 快克可卡因 (crack cocaine) 或 500g 可卡因粉末至少被判 5 年刑期并不得假释
30	1990 年	《营养标识和教育法案》(<i>nutrition labeling and education act, nLEA</i>)	该法案授权 FDA 可以要求其所监管的食品必须有营养标签, 并列出所有营养成分
31	1990 年	《医疗器械安全法案》(<i>safe medical devices act</i>)	该法案要求养老院、医院和其他使用有医疗器械的地方需向 FDA 报告因医疗器械的使用导致的可能死亡、严重疾病或严重伤害。生产企业被要求应对那些因植入永久性医疗器械失败而导致的严重伤害或死亡进行上市后监测, 并应建立适宜的方法去追踪和锁定那些依赖医疗器械生存的患者情况。这部法案授权 FDA 可对问题产品进行召回或采取其他措施
32	1992 年	《仿制药强制法案》(<i>generic drug enforcement act</i>)	该法案修正了《联邦食品药品和化妆品法案》第 306 (d) (4) 条, 规定了强制性永久撤销造假作弊人员在制药行业的从业资格。授权 FDA 可以对任何严重违法药品法规的个人或团体下禁令, 禁止其参与美国上市产品有关的制药行业的任何活动
33	1992 年	《处方药使用者付费法案》(<i>Prescription Drug User Fee Act, PDUFA</i>)	要求药品和生物制品生产企业应该就药品申报和药品补充申请对 FDA 提供的服务进行付费, 而且制造商还应每年交纳开户费 (Establishment Fee) 和产品费 (Product Fees)。这部法案也要求 FDA 用这笔经费去招募更多的审查人员
34	1994 年	《膳食补充剂健康教育法案》(<i>dietary supplement health and education act</i>)	指定由美国 FDA 负责膳食补充剂的监管工作。然而, 法律并没有规定膳食补充剂必须进行安全性和有效性测试, 迄今也没有任何法定标准, 所以 FDA 只能在该膳食补充剂被证明不安全时才能采取行动。膳食补充剂的制造厂商被允许在这些产品的标签中做出关于健康权益的“结构或功能声明”。他们可以不用声明该产品可以医治、诊断、治愈或预防某种疾病, 但是在标签中必须包含某种免责声明