

美国、欧盟、日本药品再评价的法律制度研究及对我国的启示[△]

张琪*, 颜建周, 姚雯, 邵蓉[#](中国药科大学国家药物政策与医药产业经济研究中心, 南京 211198)

中图分类号 R951 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)18-2449-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.18.01

摘要 目的:为我国建立和完善药品再评价制度提供参考。方法:查阅并总结美国、欧盟、日本药品上市后再评价的相关法律制度,分析我国在药品再评价工作方面的不足,并提出完善建议。结果与结论:美国、欧盟、日本均对药品上市后再评价制定了相关法律及制度,还有具体的实施规范和技术支撑计划。美国药品再评价法律制度可分为药品不良反应的监测与报告制度、药品上市后研究制度和药品安全风险主动监测系统;欧盟主要有针对常规上市药品、特殊情况或条件许可药品的监测与评价制度,以及药品再注册制度;日本的再评价法律制度主要由再审查制度和再评价制度等组成。而我国药品再评价工作尚存在体系性不强,立法层面薄弱、可操作性和震慑力不足,药品再评价结果的落实与应用环节未能得到有效衔接,资源未得到有效配置等不足。建议我国可整合已有再评价相关制度,从药品再评价法律制度体系的系统构建、立法层面的建设和规范、再评价法律制度体系的衔接及资源的配置三方面入手,完善我国药品再评价法律制度体系。

关键词 药品再评价;法律制度;美国;欧盟;日本;中国;启示

Study on the Legal System of Drug Reevaluation in America, European Union, Japan and the Enlightenment to China

ZHANG Qi, YAN Jianzhou, YAO Wen, SHAO Rong (National Drug Policy and Medical Industry Economy Research Center, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for the establishment and improvement of drug reevaluation system in China. METHODS: The design and relevant laws of drug reevaluation system in America, European Union and Japan were reviewed and summarized. The shortcomings of drug evaluation in China were analyzed and suggestions for improvement were put forward. RESULTS & CONCLUSIONS: America, European Union and Japan have formulated relevant laws and systems for post-marketing reappraisal of drugs, as well as specific implementation norms and technical support plans. The legal system of drug reevaluation in America can be divided into ADR monitoring and reporting system, post-marketing drug research system and active drug safety risk monitoring system. The European Union mainly has a monitoring and evaluation system for conventionally marketed drugs, drugs licensed under exceptional circumstances or conditions, and a re-registration system for drugs. Japan's legal system of reevaluation mainly consists of reexamination system, reevaluation system and other systems. However, there are still some shortcomings in the drug reevaluation in our country, such as weak system, weak legislation, inadequate operability and deterrence, ineffective links between the implementation and application of drug evaluation results, and ineffective allocation of resources. It is suggested that we should integrate the existing reevaluation system to improve the legal system of drug reevaluation in China, starting from the systematic construction of the legal system of drug reevaluation, the construction and standardization of the legislative level, the connection of the legal system of drug reevaluation and the allocation of resources.

KEYWORDS Drug reevaluation; Legal system; America; European Union; Japan; China; Enlightenment

药品再评价是对药品上市后的安全性、有效性、经济性等内容进行监测、报告和控制的一项措施,旨在为促进临床合理用药、规范医药市场、制定医药政策等提供参考^[1]。美国、欧盟、日本等发达国家/地区非常重视

[△] 基金项目:国家社会科学基金重大项目(No.15ZDB167);江苏省社科应用研究精品工程立项项目(No.18SYB-150);中国药科大学“双一流”学科创新团队建设项目(No.CPU2018GY39)

* 博士研究生。研究方向:医药政策与法规。电话:025-86185193。E-mail:zhangq@sda.gov.cn

[#] 通信作者:教授,博士生导师,博士。研究方向:医药政策与法规。电话:025-86185287。E-mail:shaorong118@163.com

药品的再评价,经过多年的探索与改革,已经构建了较为成熟的药品再评价法律制度。美国经过“反应停”事件和仿制药欺诈丑闻事件之后,在构建药品再评价法律制度体系的道路上不断摸索前进,目前已成为全球药品再评价工作实施的标杆;欧盟已经建成了以药物警戒为主体的药品再评价法律体系和严谨又高效的运作系统,以方便落实药物警戒的相关政策和措施^[2];在药品上市后监管方面,日本则构建了一个比美国、欧盟更具特色的药品上市后监管系统,通过再审查、再评价等制度,完整、系统地覆盖了所有上市药品的全生命周期^[3]。相比

之下,虽然我国药品监管的能力和水平已较之前取得了长足的进步,但是与上市前相比,药品上市后评价工作起步晚,尚在制度构建的关键阶段,亟需通过制度改革进行完善。本研究主要通过分析上述发达国家/地区较为成熟的药品再评价法律制度,为我国药品再评价法律制度的构建、完善提供参考,也为我国提高药品安全监管政策的协调性提供借鉴。

1 美国、欧盟、日本药品再评价的法律制度介绍

1.1 美国

美国药品再评价法律制度分为3个部分:(1)药品不良反应(ADR)的监测与报告制度;(2)药品上市后研究制度;(3)药品安全风险主动监测系统。

1.1.1 ADR监测与报告制度 美国对ADR采取强制报告和自愿报告两种形式的差异化管理^[4]。强制报告主要针对药品生产、经营企业,自愿报告主要针对医疗专家、消费者。强制报告根据ADR严重程度与药害事件的突发性分成了15日报告(15-Day reports)和周期报告(Periodic reports, PR)两种,二者的适用对象、报告频率和递交时间均有所不同(如表1所示)^[5];此外,《联邦法典》中具体规定了报告的形式、内容和标准。自愿报告的开展形式主要围绕Medwatch系统,该系统是美国FDA的安全性信息和不良事件(ADE)报告系统,不仅为专业医务人员服务,还为使用医学产品的公众服务,医师、药师、消费者、患者均可通过网络、传真、电子邮件等渠道随时随地上传用药信息。ADR监测与报告制度与其他政策措施紧密连接,一旦出现问题,美国FDA会立即启动调查评价工作,进行风险评估,并及时采取措施,例如召回、修改说明书、告示、患者监测、改正或调整等。此外,这一系列数据和ADR信息还将用于进一步的研究,以期能够为后续的药物改进或研发提供依据和经验。

表1 美国强制报告系统的两种主要报告形式

Tab 1 Two main reporting forms to mandatory reporting systems in America

报告类别	15日报告	PR
适用对象	针对严重、意外的(未被列在标签上)ADE	①未在15日报告内汇报的ADE列表;②15日报告所汇报的药品ADE的汇总及分析;③汇报期内申请人因药品安全所采取的措施
报告频率	依据ADR的发生情况而定	新药申请批准后3年内每季度递交1次,3年后每年递交1次
递交时间	申报者须在获知第1条ADR信息起的15日内向美国FDA报告	季度报告应在汇报季度结束后30日内递交,年度报告应在每年新药批准日后60日内递交

1.1.2 药品上市后研究制度 药品上市后研究是指美国FDA根据最新的药理学、药剂学、临床医学、药物流行病学理论和技术以及药物政策,对已批准的药品在社会人群中的疗效、ADR、用药方案、稳定性、费用等多方面是否符合安全、有效、经济、合理等原则作出科学的评价。药品上市后研究通常分为上市后研究要求(Post-marketing requirement, PMR)和上市后研究承诺(Post-marketing commitment, PMC)。PMR和PMC根据

药品的风险情况进行区别管理:PMR指在一个药品批准时或批准后,基于评估安全风险信号、已知严重风险或识别未知安全风险的目的,美国FDA强制要求药品企业开展的上市后研究或临床试验;PMC是指药品上市后需要进行的研究,但研究内容不是法规规定的且并非美国FDA强制要求,属协议任务,相关内容由美国FDA提出,但需要上市药品责任人同意并承诺进行研究^[6]。由此可见,风险较大的药品可能会被提出PMR的要求,风险相对较小的药品则需遵从PMC的规定。药品上市后研究制度开展后,PMR/PMC报告的内容会经过汇总筛选存档于PMR/PMC数据库,美国FDA则根据数据库中资料信息进行评估评价,最终评估药品的安全性程度并评价临床试验是否继续^[7]。

1.1.3 药品安全风险主动监测系统 美国FDA在收集药品安全数据信息的同时也会根据需要对药品安全风险信息进行主动监测、处理和研究,即药品安全风险主动监测系统,也称“迷你哨点(Mini-sentinel)”研究计划^[8],即美国FDA通过开展全美广泛的机构间合作,整合分散的数据资源、掌握药品信息、监测药品安全^[9]。该计划主要由美国FDA在国会指导下使用不同的数据源建立哨点,利用“数据伙伴(Data partners)”(即“迷你哨点”)中储存健康卫生数据的数据源通过协调中心与美国FDA连接,并将接收的数据进行初步处理。所谓的“迷你哨点”就是一个数据的集散地,其主要数据源是一个分布式的数据系统,数据分析以公共数据库模型为基础,采用集中式的分析策略对数据进行分析评估,最终得出的信息将用于药品再评价的后续工作,成为决定药品是否应继续存留在市场或上市后采取何种监管措施的依据^[10]。

1.1.4 美国药品再评价法律制度的特点 由上述分析可以看出:①美国主要以制药企业为再评价执行主体,监管部门侧重于监督和处罚,同时充分发挥公众、科研单位和行业组织等社会力量的作用,从而实现整个社会对药品安全性再评价的协同治理;②美国FDA会根据药品的风险级别、安全可靠程度等实际情况特色化制定上市后研究方案,有针对性地开展再评价工作;③美国FDA在开展药品再评价工作的过程中,利用规范化数据管理系统辅助监管,使再评价过程高度信息化。

1.2 欧盟

欧盟经过多年的努力,确立了以欧洲议会和欧盟理事会(European Commission, EC)条例EC No.726/2004和2001/83/EC指令为主体、以欧盟第EU 1235/2010号条例和2010/84/EU指令为补充的药物警戒制度,并构建了以药物警戒为主体的药品再评价法律体系。针对安全风险高的药品,欧盟积极开展有效性评价和安全性研究,并积极发挥定期安全性更新报告(Periodic safety update report, PSUR)的作用,将其作为药品再注册的

依据。

1.2.1 针对常规上市药品的监测与评价制度 欧盟在积极开展ADR上报、评估和分析工作的同时,规定上市许可持有人有责任对其产品进行安全性监测,并提交PSUR。不同国家的自发报告、文献、临床研究、注册信息、监管部门反馈的ADR数据以及重要的动物实验结果都将作为PSUR的内容上报至有关机构,成为评价药品上市后安全性、有效性和稳定性的科学依据。

与ADR监测和PSUR提交不同,药品上市后安全性研究并非硬性规定,可能是自愿展开的也可能是监管部门与药品企业商议后展开的,目的是评估药物在普通或特殊人群中使用的获益与风险,评价药物在广泛使用中的有效性,评估已知与药物使用有关的严重风险及与风险信号,以进一步完善药物有效性数据和临床药理学信息。

除了对药品的安全性进行监测和研究外,药品有效性研究也非常重要。欧盟药品上市后有效性研究制度指的是在药品上市后,对药品已经批准的适应证进行研究,以补充其有效性数据,从而对药品上市后的疗效进行再次评价的一项制度。药品上市后有效性研究可以是上市许可人自愿开展的,也可以是药品监管部门强制其开展的。研究方法包括临床试验(解释性试验、时效性试验)、观察性研究(并发控制研究、历史数据比较研究)等^[1]。

1.2.2 针对特殊情况或条件许可情况上市药品的监测与评价制度 ①欧盟药品年度再评价制度(Annual re-assessments)。欧盟药品年度再评价制度主要针对特殊情况(Exceptional circumstances)下同意上市的药品。特殊情况的上市许可指在临床数据缺乏、对疾病的科学认知有限或药品安全性及疗效数据不符合伦理道德的情况下,申请人无法用足够证据证明药品的安全性和有效性,但上市申请人所提交的材料证明其风险-收益结果是积极的,在与监管部门沟通之后,监管部门允许药品上市。该制度要求药品上市许可持有人逐渐完善药品上市后的疗效和安全性数据,控制药品风险的扩散,减少药品危害,侧重于评价药物的安全性和增加药品临床疗效的使用证据。这些年度再评价数据将作为决定维持、变更、撤销或是回收药品上市许可的主要依据。②欧盟条件许可年度再注册制度。为了保护公众健康、满足用药需求,欧盟加快了某些药品的上市进程,尤其是一些治疗重大疾病、危害民众健康或者是孤儿药等社会急需的药品,欧盟采取了与上述特殊情况许可相区别的条件许可制度,即基于风险-收益平衡理论,在药品的安全性和有效性数据尚未完全的情况下,允许该药品上市,而欧盟条件许可年度再注册制度则为该类药品的安全性可起到保驾护航的作用。该制度规定,药品在条件许可上市1年之后,药物警戒风险评估委员会(Pharma-

covigilance Risk Assessment Committee, PRAC)应对该药品进行安全性和有效性审查,并衡量药品的风险-收益比。欧盟人用医药产品委员会(Committee for Human Medicinal Products, CHMP)将会对条件许可年度再注册情况进行评价,并对这些通过条件许可的药品作出有关上市许可的维持、变更、暂停或撤销的决定。

1.2.3 药品再注册制度 以上谈及的各项制度的职能主要以进行上市后研究、资料收集、数据汇总为核心,而这些数据、资料、研究结果将会成为药品再注册的内容和依据。欧盟与我国类似,采取对药品实行再注册的措施,即药品的上市许可有效期为5年,当有效期届满时,需要继续上市的药品必须在有效期届满前9个月申请再注册,但欧盟的药品再注册一般只进行1次,如果欧洲药品管理局在审查完企业提交的申报资料后认为再无不妥,则不必再进行再注册,上市许可证的有效期为无限期;若其认为有必要要求企业对产品作进一步研究和监控,那么会要求多一次再注册程序。而对于疗效不确切的品种,则可以通过再注册制度的退出机制让其退出市场。再注册主要是对上市药品的风险-收益进行重新评估,以质量、安全性、有效性为基础,在评估的过程中,上文中提到的ADR报告数据、定期安全性更新报告、药品年度再评价数据、药品上市安全性研究数据、药品上市有效性研究数据和药物年度再注册资料等均将作为重要依据。

1.2.4 欧盟药品再评价法律制度的特点 由上述分析可以看出:①欧盟将药品再评价作为药品生命周期的一部分,与药物警戒体系紧密联系,互为依托;②欧盟根据药品风险等级的不同,建立了差异化的再评价制度,如对特殊情况下上市药品开展年度再评价以及实行条件许可药品年度再评价等,既保证了监管的效率,同时又加强了药品监管的质量,尤其是风险较高的药品的管理;③欧盟科学设计药品再注册的模式,符合条件的药品仅需进行1次再注册,大大简化了工作流程;④欧盟将风险-收益理论作为药品再评价的重要根据,根据不同阶段药品风险-收益评估的结果而采取不同的监管措施,并定期评估相关措施的实施效果。

1.3 日本

1.3.1 再审查制度 日本的药品再评价以再审查制度(Reexamination system)为核心,旨在通过收集药品被批准上市后一段时期内的安全性、有效性信息,重新确定药品的临床效用^[2]。该制度依托药品上市后的安全性定期报告、IV期临床试验研究情况等信息源,对上市后药品进行综合性审查,并将药品再评价的结论作为决定该药品是否继续享有再审查期即数据保护期的依据。

再审查制度将日本药品数据保护制度与药品上市后安全监测体系实现了有效衔接。1980年,日本正式将药品再审查制度化,该制度主要由启动、运行、验收三步

行动组成,并由厚生劳动省主要负责该制度的实施。再审查制度规定,对不同创新程度的药品给予不同的审查期限:罕用药为10年,新活性成分药物(NCE)为8年,新医疗用配合剂与新给药途径药物为6年,新适应证与新剂量药物为4年。审查期限实际上就是药品试验数据的保护期限,再审查制度与药品试验数据保护制度相互嵌套实施(也与定价制度、医疗保险制度相配套),再审查期间,政府部门承诺对药品试验数据“不披露”“不依赖”“不批准”。若审查结果良好,药品将会留在国家医疗保险目录当中;在此期间,若药品出现新的适应证则自动进入上市后药品价格再审核程序,对药品进行“创新性”提价。这一制度对药品企业积极配合进行药品再评价活动起到了良好的激励作用,通过再审查制度与试验数据保护制度的衔接,不仅保持了新药研发的动力、提高了企业进行再评价的积极性,同时也达到了对药品安全性和有效性实施跟踪追溯的目的,确保了药品的安全、有效和质量可控。

1.3.2 再评价制度 日本的再评价制度有着健全的法律、规范性文件等配套性文件。在《药事法》(*The Pharmaceuticals and Medical Devices Act*)的主导下,厚生劳动省相继出台了《药品上市后调查质量管理规范》(*Good Post-marketing Surveillance Practice*)、《药品警戒质量管理规范》(*Good Vigilance Practice*)和《药品上市后研究质量管理规范》(*Good Post-marketing Study Practice*),确保了药品再评价的有法可依、有据可循,从而规范药品再评价工作的开展。

日本依据药品品种、药品风险程度、药学技术发展以及社会背景,对药品实施动态持续的药品再评价制度。通过再审查制度、ADR报告制度等为药品进行常规

性再评价;同时,日本针对紧急突发情况会施行临时性再评价;而等到科技、社会发展到一定程度,且政府认为有必要或必须进行专项再评价行动时,便会启动如品质再评价等的专项再评价。上述针对性的再评价行动使日本的药品再评价体系更加完整,有效保障了药品的安全和质量可控。

1.3.3 日本药品再评价法律制度的特点 由上述分析可以看出:①日本的常规性再评价、临时再评价、专项再评价等多种评价方式有效结合,一同实现药品再评价工作保证患者用药安全、有效的宗旨;②日本的激励措施与再评价制度结合实施,提高了企业自愿进行药品再评价的积极性。

2 我国与美国、欧盟、日本药品再评价法律制度的比较

2.1 我国药品再评价法律制度体系现状

为保障药品上市后安全,我国现已初步构建了药品再评价法律制度体系。2017年10月8日,中共中央办公厅、国务院办公厅印发的《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》第二十五、二十六条中提出“开展药品注射剂再评价”和“完善医疗器械再评价制度”,并且都对上市许可持有人开展药品再评价的要求进行了相关说明。2018年9月29日,国家药品监督管理局(NMPA)发布《关于药品上市许可持有人直接报告不良反应事宜的公告》,旨在进一步完善药品ADR监测制度。由此可见,我国正逐步建立起涵盖药品再评价制度以及与药品再评价相关的ADR报告与监测制度、IV期临床试验制度、新药监测期制度及再注册制度等内容的药品再评价法律制度体系,具体情况见表2。

表2 我国药品再评价法律制度体系

Tab 2 The legal system of drug reevaluation in China

再评价法律制度	监控对象	监管主体	评价方法	结果应用	制度作用
再评价制度	已上市药品	NMPA药品评价中心	药品有效性评价、药品ADR评价、药物经济学评价、药品质量评价	依据再评价结果采取风险管理措施	对药品安全性、有效性进行评价,作为药品再注册的主要依据
ADR报告与监测制度	所有已上市药品	国家ADR监测中心	对药品ADR开展报告、监测以及监督管理	责令修改药品说明书,暂停生产、销售和使用的措施,撤销该药品批准证明文件	获取药品安全信息、识别药品安全风险信号,是药品再评价的主要安全性信息来源
IV期临床试验制度	上市新药	NMPA药品评价中心	IV期临床试验	用于再注册评价	药品再注册评价的主要依据
新药监测期制度	监测期内的上市新药	药品化妆品监管司	报告所有药品ADR、递交年度安全性更新报告	再注册或撤销、召回	评价药品是否能继续上市销售
再注册制度	批准文号到期药品	药品化妆品注册司	审查申请材料	决定重新派发批准文号	药品再评价的最终验收程序,评价药品能否继续上市

2.2 存在的不足

2.2.1 药品再评价体系性不强 与美欧日相比,当前我国药品再评价法律制度处于构建的初期,虽然已经构建了ADR报告与监测制度、IV期临床试验制度、新药监测期制度以及再注册制度等,但是制度与制度之间的衔接不够完善,影响了药品再评价制度的整体运行。以再评价过程中评价信息的收集与分析为例,药品再评价工作

应当对ADR报告情况、IV期临床试验、新药监测期制度等汇集的信息进行系统性评价,但由于目前我国相关评价工作分散在不同的部门,缺乏统一的信息平台,使得再评价工作的实施受到直接影响;尤其是在再注册制度的实施过程中,作为药品再评价制度的最后验收程序,药品再注册环节无法充分利用ADR报告、IV期临床试验研究、新药监测期等安全监控信息和再评价结果,影

响了再注册制度作为“守门人”制度的监督作用和实施效果。

2.2.2 立法层面薄弱,可操作性和震慑力不足 法律层面上,我国现今并没有出台专门的法律或法规来规范或指导药品再评价活动的开展和实施,违法违规行为也无相关处罚规定和可依据条文。因此,许多细节在实施层面上遇到了“瓶颈”,无法找到具体的文件指导再评价活动的开展^[13]。例如,在Ⅳ期临床试验方面,我国虽然早在多年前就已经在法律法规中明确对药品企业提出了开展Ⅳ期临床试验的要求,但对于未按要求开展试验的违法违规行为的处罚力度较轻,对药品生产企业威慑力不足。

2.2.3 药品再评价结果的落实与应用环节未能得到有效衔接,资源未得到有效配置 药品再评价结果常应用于再注册等活动,而再注册制度并没有能够成为药品再评价制度的最后验收程序。再注册的要求较低,未能与其他安全监管机制有效衔接,没有充分利用ADR报告、Ⅳ期临床试验研究、新药监测期等安全监控信息和再评价结果,导致药品生产企业对药品再评价的责任主体意识不强,再评价积极性不高。与欧盟相比,我国的药品再注册是每5年开展1次,是一种周而复始的循环,占用了大量的再注册资源;且药品再注册制度对所有上市药品均一视同仁,要求已上市药品每5年进行1次再注册,未能基于风险管理的理念对药品进行差异化管理,一定程度上反映了药品监管资源并未有效配置。

3 对我国药品再评价工作的建议

3.1 构建系统的药品再评价法律制度体系

药品再评价工作是一项系统工程,涉及再评价信息的监测获取、分析评估、信息反馈与风险控制、信息发布等一系列环节。这一特点决定了单一制度的实施无法满足药品再评价体系的运行对法律制度体系的需求。

为此,笔者建议我国应以药品再评价制度为核心,以ADR报告与监测制度(包括定期安全性报告、重点监测等)、Ⅳ期临床试验制度、新药监测期制度为信息支撑,以药品再注册制度为“守门人”(最终检验程序),以药品质量和疗效一致性评价等专项再评价工程为重要补充,尽快构建一个多重机制相配合、贯穿药品整个上市后生命周期的系统的药品再评价法律制度体系。

3.1.1 ADR报告与监测制度 我国可借鉴美欧日的相关经验,应首先扩大并明确ADR监测范围,逐步将ADR监测理念扩展到药物警戒体系,并在此基础上,从系统开发(硬件)和制度建设(软件)两方面提高我国ADR的监测能力:应要求药品生产企业设立药物警戒质量受权人,负责建立和维护企业的药物警戒体系,将设立药物警戒受权人作为药品生产许可准入的必备条件之一,将药品生产企业开展药物警戒工作的情况作为药品上市许可审批的审查内容之一,落实药品安全监测责任^[2];建

立统一的ADR/ADE数据收集、存储系统,建立科学的数据处理方法,通过分析数据及时发现药品的潜在风险;强化制药企业监测、报告ADR/ADE的主体责任意识;结合药品上市许可持有人制度,将药品再评价责任落实到位,引入ADR损害救济机制,当药品上市许可持有人获得药品的上市批准拿到上市许可证后便应对其所持有的药品负责,无论其委托任何生产企业生产,都必须对药品上市后的质量负责,以助于药品上市后责任的明确。

3.1.2 药品再注册制度 应明确药品再注册制度的“守门人”角色,并合理设置再注册的结果类型及影响。明确药品再注册制度的“守门人”角色需要在提高药品再注册的标准和要求的基础上,充分利用ADR报告、定期安全性更新报告、Ⅳ期临床试验和新药监测期等信息和评价结果作为再注册工作的依据,发挥药品再注册制度在药品再评价制度体系中的检验作用。而对再注册结果类型进行合理设置可以基于风险管理的理念进行探索,对于技术成熟、经临床应用证实疗效确切、安全隐患较小的药品在首次再注册后即可免于后续的再注册工作;而对于部分安全风险大、工艺不稳定或者在上市后5年内因为患者数量不足等原因未能很好开展药品再评价的药品则宜采取二次再注册的方式^[14]。这样,可在满足再注册需求的同时节约宝贵的监管资源,集中精力对重点药品进行有效监测。

3.1.3 新药监测期制度 建议在再评价过程中基于风险管理的理念对不同风险级别、不同种类药品实行差异化管理,明确重点监测对象。我国目前要求对处于新药监测期内的药品、首次进口5年内的药品、企业主动要求的监测药品以及省级药品监管部门要求的特定药品进行重点监测。其中,建议对“特定药品”进行明确,如规定对产生新ADR的药品、风险-效益不平衡的药品、国外已撤市但我国允许限制使用的药品以及缺乏有效性和安全性完整信息的药品等进行重点监测。

3.1.4 Ⅳ期临床试验制度 建议以法律强制力保证Ⅳ期临床试验的实施,以实施细则和指南性文件指导药品企业科学开展相关研究工作。强化监管部门的监督和指导作用,并充分利用多元化监管手段加强Ⅳ期临床试验过程监管,如借鉴美国过程监管机制,设立专门部门,针对申请人特色化制定Ⅳ期临床试验方案;明确Ⅳ期临床试验进度要求,完善试验进度时间表;构建Ⅳ期临床试验数据管理系统,加强试验全过程追踪。

3.2 加强立法层面的建设和规范

3.2.1 明确再评价制度的实施规范 我国可以借鉴日本的相关经验,制定药品上市后再评价的规范性文件,以指导上市许可持有人和政府机构进行药品上市后再评价,使得再评价的行动、措施有法可依、有据可循;明确再评价制度的评价方法、审核程序,确立起再评价的

完整实施流程,分别制定常规性再评价、临时性再评价和专项再评价的评价方法,具体指导上市许可持有人和政府部门对药品再评价工作的开展。

3.2.2 明确对药品再评价中违法违规行为的处罚 在我国,对于不积极进行或配合进行药品再评价、没有通过药品再评价、在药品再评价过程中出现重大违法违规行为的现象并无相关处罚决定和可依据条文。因此,对于再评价过程中可能出现的违法违规行为,我国应当制定并采取财产处罚、荣誉处罚、资格处罚等多种处罚措施,以提高企业开展再评价的积极性。

3.2.3 明确再注册制度的“守门人”角色 我国可学习日本的相关经验,将药品再注册制度作为药品能否继续上市的“守门人”制度,并在法律层面上作出明确规定。对于经过正常程序严格证实是安全、有效的药品,若在上市5年后通过药品再注册,则可将其有效期无限延伸,后期不再需要再注册;若没有通过再注册,如果问题轻微则给予暂时性5年延期,视其改正情况给予通过或不通过再注册的决定,如果问题严重,则予以撤市。

3.3 实现再评价法律制度体系的有效衔接及资源的有效配置

3.3.1 实现审评审批理念的转变 一方面,应科学理解上市决策的内涵。充分认识药品的上市决策是“阶段性决策”而非“终局结果”的性质,摒弃“上市即意味着药品安全得到充分保障”的观念。对于治疗严重或危及生命疾病的药品,可基于风险-收益评估合理预测药物的临床获益情况而批准其上市。另一方面,以风险-收益理论作为审评的根本标准,提高药品可及性。在药品审评过程中不应一味追求药品安全性的保证,而应当在安全性和治疗获益之间进行权衡,始终将基于风险-收益评估的分析结果作为审评的根本标准。在此基础上,通过审评审批和药品再评价工作的结合,提高药品的可及性。

3.3.2 加强信息平台建设和药品监管政策的协调性建设 建议强化我国药品监管网络平台,及时在网上向公众发布药物警戒信息,包括药品ADR信息、重点监测药品信息、药害事件的调查进展和结果、监管部门会议议程和记录及其对相关药品采取监管行动(更改标签、撤销上市许可或召回等)的详细信息等^[15],实现信息共享,节省监管资源和政府企业事务成本。

此外,加强药品监管政策的协调性建设,实现药品再评价的多元化协同监管和社会共治。增强药品安全监测和药品监管行动的联系和互动,建立起信息共享、监管监测联动的监管链条,促进药品安全监测工作成果有效转化为监管措施;加强监管部门与公众之间的沟通,建立良好的沟通交流机制;引入公开听证会制度,将公众纳入到监管决策的制定当中,充分调动公众参与药品监管的积极性。

4 结语

综上所述,我国药品上市后再评价起步较晚,与国外成熟的药品再评价法律制度体系相比,我国的药品再评价在诸多环节存在较大差距。美国、欧盟、日本等通过采取多项举措,建立了较为完善的药品再评价法律制度体系。我国可借鉴其在药品再评价方面的有益经验,建立健全我国药品再评价法律制度体系,从而进一步提高我国药品上市后的监管效率,保障药品的安全性和有效性。

参考文献

- [1] 周晔,宋民宪.药品再评价的责任主体及其责任探讨[J]. 中药与临床,2014,5(4):33-36.
- [2] 张桂菊,初晓艺,田月洁,等.欧盟药物警戒体系对我国的启示[J].中国药物警戒,2015,12(10):593-596.
- [3] 田春华,李馨龄,周冉,等.日本药品上市后评价制度对我国的启示[J].中国药物警戒,2017,14(9):527-529,533.
- [4] FDA. *Questions and answers on FDA's Adverse Event Reporting System (FAERS)*[EB/OL].(2018-04-06)[2018-12-18]. <https://www.fda.gov/drugs/surveillance/fda-adverseevent-reporting-system-faers>.
- [5] 刘花,杨世民,冯变玲.美国药品不良反应监测体系简介及对我国的启示[J].中国执业药师,2013,10(4):39-43.
- [6] 董铎,孙利华,王丹.美国FDA关于企业开展药品上市后研究和临床试验指南[J].中国新药杂志,2011,21(9):960-962.
- [7] 罗雪燕,赖寒,陈绍成,等.美国药品上市后研究的监管制度及其对我国的启示[J].中国药房,2017,28(31):4330-4334.
- [8] ROBB MA, RACOOSIN JA, SHERMAN RE, et al. The US Food and Drug Administration's sentinel initiative: expanding the horizons of medical product safety[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2012, 21(Suppl 1): S9-S11.
- [9] BEHRMAN RE, BENNER JS, BROWN JS, et al. Developing the sentinel system: a national resource for evidence development[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(6): 498-499.
- [10] 陈哲,李斌,史录文,等.美国FDA迷你哨点中公共数据库模型的介绍及对我国的启示[J].中国药房,2013,24(41):3844-3846.
- [11] 赵建中,谢松梅,杨进波,等.不同国家药品上市后研究管理现状比较[J].中国新药杂志,2014,23(22):2589-2592.
- [12] 向秋静,叶桦.关于国外开展药品上市后再评价相关制度的分析[J].中国药事,2016,30(4):406-410.
- [13] 张小珍,孟敏,阮翠香.完善我国药品上市后再评价体系浅析[J].医药前沿,2013(18):347-348.
- [14] 郑洋洋,董志,夏永鹏.借鉴美国和欧盟经验完善我国药品再注册制度[J].中国医药工业杂志,2014,45(10):999-1003.
- [15] 宋洋,杨悦.欧盟药物警戒体系建立运行与实施进展[J].中国药物警戒,2014,11(7):401-406.

(收稿日期:2019-01-24 修回日期:2019-08-12)

(编辑:孙冰)