

美国和日本非处方药专论路径研究及对我国的启示

陈宁¹, 杨建红², 潘红波³, 栗艳彬⁴, 郑瑞霞⁵, 贾卡⁶, 董凌云⁷, 黎泽琳⁸, 陈震^{1,2*}

[1. 郑州大学药学院, 郑州 450001; 2. 沈阳药科大学亦弘商学院, 北京 100055; 3. 赛诺菲(中国)投资有限公司, 北京 100022; 4. 百济神州(北京)生物科技有限公司, 北京 100022; 5. 参天制药(中国)有限公司, 北京 100738; 6. 惠氏制药有限公司, 上海 200041; 7. 北京亦度正康健康科技有限公司, 北京 100055; 8. 沈阳药科大学工商管理学院, 沈阳 110016]

摘要 目的: 探讨我国建立非处方药专论路径的可行性。方法: 采用文献研究法和对比分析法, 对比美国和日本非处方药专论路径的出台背景、主要内容以及专论制定程序等, 分析美国和日本专论路径的风险管控措施。结果: 美国和日本针对低风险产品建立专论路径, 体现了基于风险对药品实施分类管理的理念, 以专论建立过程中的有效风险管控为前提, 简化专论产品上市的审评审批, 有利于节约审评资源, 提高监管效率, 更好地满足公众的用药需求。结论: 建议借鉴美国和日本的经验, 开展我国非处方药专论路径的试点工作。

关键词: 药品分类管理; 非处方药; 上市路径; 专论路径

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)11-1239-08

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.11.001

Study on the Process of Over-the-counter Drugs in the United States and Japan and the Implication for China

Chen Ning¹, Yang Jianhong², Pan Hongbo³, Li Yanbin⁴, Zheng Ruixia⁵, Jia Ka⁶, Dong Lingyun⁷, Li Zelin⁸, Chen Zhen^{1,2*} [1. School of Pharmaceutical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China; 2. School of Yehong Business, Shenyang Pharmaceutical University, Beijing 100055, China; 3. Sanofi (China) Investment Co., Ltd., Beijing 100022, China; 4. Beigene Shenzhou Beijing Biology Tech Co., Ltd., Beijing 100022, China; 5. ShenTian Pharmaceutical (China) Co., Ltd., Beijing 100738, China; 6. Wyeth Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 200041, China; 7. Beijing Yeedozencom Healthcare Science & Technology Co., Ltd., Beijing 100055, China; 8. School of Business Administration, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China]

Abstract Objective: To explore the feasibility of establishing the OTC drug monograph process in China.

Methods: To introduce background and main content of the OTC drug monograph process, as well as monograph establishment procedures in the United States and Japan were compared by literature research and comparative analysis, and the risk control measures of the US-Japan monograph process were analyzed. **Results:** The establishment of monograph process for low-risk products in the United States and Japan reflects the concept of classification management of drugs based on risk. On the premise of effective risk management and control in the process of monograph establishment, simplifying the review and approval of monograph products is beneficial

作者简介: 陈宁, 硕士, 初级药师; 研究方向: 药事法规与医药政策研究; E-mail: cnqt0616@163.com

通信作者: 陈震, 博士, 主任药师; 研究方向: 药事法规及化学药品注册技术要求研究; Tel: (0371) 67781908; E-mail: rain20030131@sina.com

to economize review resources, improve regulatory efficiency, and better meet the public's requirement for OTC drug. **Conclusion:** It is recommended to draw on the experience of the United States and Japan to carry out pilot work on the OTC monograph process in China.

Keywords: drug classification management; over the counter drug (OTC); marketing process; monograph process

药品分类管理是指药品监管机构基于对药品安全性、使用历史和经验以及适应症等方面的考量,将药品分为处方药与非处方药(Over the Counter, OTC),并分别作出相应的管理规定。非处方药主要用于一些轻微疾病的治疗,具有安全性好、滥用和误用风险低等特点,消费者不需要医疗专业人员开写处方即可购买,并按照药品标签及使用说明进行自我药疗,这对于保障公众健康、降低医疗支出具有重要意义。

尽管全球各药品监管机构对于非处方药身份认定路径的管理规定不尽相同,但大体上可概括为以下3种:(1)转换路径,即由已上市的处方药经评价后转换为非处方药;(2)注册路径,是指在新药或仿制药注册申请的同时附加非处方药申请,符合条件的直接按照非处方药身份批准上市;(3)专论路径,这是一种把未上市产品直接注册为非处方药的简化路径。美国、日本、加拿大、澳大利亚等国家以及我国台湾地区均建立了OTC专论路径,其中,美国和日本的专论路径建设起步较早,也比较具有代表性。美国的专论路径规定,按照既定标准和程序评价为安全、有效的一些活性成分可收入OTC专论中,企业研发生产含这些活性成分的药品时,符合专论要求即可直接以OTC身份上市,无需FDA审批;日本也针对多个治疗领域建立了类似的专论路径,制定了相应的生产销售许可标准,并将绝大部分这类产品的注册申请授权给地方政府审批。

目前,我国尚未建立OTC专论路径,非处方药身份认定采用的是转换和注册两种路径,但行业内一直有声音呼吁建立我国的专论路径。本文在对比美国和日本OTC专论路径的出台背景、主要内容和专论建立程序等基础上,分析了专论路径的风险管控措施,探讨了我国建立OTC专论路径的可行性,旨在为进一步完善我国的非处方药管理制度提供参考。

1 美国的OTC专论路径

在美国,非处方药身份可通过新药申请(New Drug Application, NDA)程序或OTC专论(OTC Drug Monograph)程序获得认定^[1-2]。把一个未收入OTC专论的未上市产品直接注册为非处方药,或把已上市处方药转换为非处方药均需采用新药申请程序,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)针对具体产品进行安全性和有效性评价。对于已列入OTC专论的未上市产品则可以采用OTC专论程序直接注册为非处方药,专论程序无需经过FDA审评,但在专论建立过程中,FDA会组织专家团队针对拟收入专论的活性成分进行安全性和有效性评价。

1.1 专论路径建立的背景

在二十世纪七十年代初,美国市场上有数以10万计的OTC药品,其中鱼龙混杂,为保证患者用药的安全性、有效性,亟需进行整顿。由于药品数量庞大,逐一进行审评是不可行的方法。为高效审评这些产品,FDA建立了治疗分类系统,并分别建立各治疗分类的OTC专论^[3-4]。

FDA于1972年启动了非处方药审评计划,并组建了各治疗分类咨询小组进行审评。每个小组既有来自药理学、病理学、毒理学等领域的专家,也有行业代表和消费者代表。咨询小组负责评估可获得的数据,包括各利益相关方提交的安全性和有效性数据,并将所评价的药品分成三类^[2,5]:

(1) I类:对于声明的用途来说公认是安全有效的药品(Generally Recognized as Safe and Effective, GRASE);(2) II类:对于声明的用途来说不被公认为安全有效,或者适应症不能接受的药品(Not Generally Recognized as Safe and Effective, NGRASE);(3) III类:对于声明的用途来说,安全性和有效性证据不足,暂时不能够划归为GRASE或NGRASE的药品。

I类药品安全、有效,经进一步审定后可纳

入OTC专论；Ⅱ类药品在某些方面不能为消费者接受，FDA不强制淘汰此药品，只是规定不能作为OTC专论产品进行管理；Ⅲ类药品是在评审过程中，安全性、有效性数据不足，需要进一步补充完善。如果想把Ⅲ类升级为Ⅰ类，药品生产商就必须做进一步研究以满足所需的各种资料要求^[6]。

GRASE药品是一个很重要的概念。确认一个产品为GRASE需要满足以下3个条件：（1）特定药品必须经过充分和良好控制的临床研究证实安全、有效；（2）这些研究必须发表在专家可获得的科学文献中；（3）基于这些发表的研究，专家公认产品对于其拟定用途是安全有效的药品。至少，能够被认定为GRASE的产品必须得到批准新药申请所需的相同质量和数量的科学和/或临床数据的支持^[7]。

FDA非处方药审评计划的独特之处在于：（1）对活性成分而非具体产品进行评价，提高了审评效率；（2）进行评价时保留已上市OTC药品

的市场合法性，不影响其销售；（3）评价过程完全公开，广泛征求制药商、销售商和消费者等利益相关方的意见，保证了审评结果的科学、公正。

1.2 OTC专论的制定程序

如图1所示，美国OTC专论制定的流程包括以下3个阶段^[5,8]。

（1）拟议规则制定的提前通知（Advanced Notice of Proposed Rulemaking, ANPR）：各利益相关方提交某类药品已公开或未公开的数据和资料，各咨询小组基于可获得的数据进行审评，监管机构以ANPR形式发布咨询小组的审查结论。

（2）暂定的最终专论（Tentative Final Monograph, TFM）：监管机构根据咨询小组对成分的审查结论、公众意见以及获得的新数据对各类药品中活性成分进行审查，发布暂定的最终专论。

（3）最终专论（Final Monograph, FM）：FDA评估收到的公众意见，包括对TFM的反馈意见及更新的数据，发布最终专论。



图1 美国非处方药专论建立程序

在OTC专论建立的过程中，前后两个阶段之间会有60~120天的征求意见时间，以保证各利益相关方可以有充分时间提交意见；在第一个阶段完成后的1年内，任何利益相关方可以向有关部门提供新的数据和资料，对可能被专论排除的情况进行补充^[8]。最终专论通常会在颁布1年后正式实施。

1.3 OTC专论的治疗领域

美国联邦法规（Code of Federal Regulations, CFR）中，把OTC专论划分为26个治疗领域^[9]：（1）抗酸剂；（2）泻药；（3）止泻产品；（4）催吐剂；（5）止吐药；（6）止汗剂；（7）晒伤预防和治疗产品；（8）维生素和矿物质产品；（9）抗菌产品；（10）治疗脂溢性皮炎药；（11）口腔卫生辅助用品；（12）顺势治疗药；（13）补血药；（14）支气管扩张剂和抗哮喘产品；（15）镇痛药；（16）镇静剂和助眠剂；（17）兴奋剂；（18）镇咳药；（19）抗组胺药；（20）感冒药；（21）抗风湿产品；（22）眼科产品；（23）避孕产品；（24）月

经药；（25）洁齿制品及牙科产品，如止痛药、防腐剂等；（26）其他（不属于以上治疗类别的所有其他非处方药）。

1.4 OTC专论的格式和内容

美国OTC专论由以下四个部分组成^[10]。

总则（Subpart A）：包括范围和定义。范围中说明这类产品作为GRASE药品，且不被错误标识需符合的一般条件；定义是对专论中涉及的药物类型进行名词解释。

活性成分（Subpart B）：列出活性物质的化学名称、含量浓度、治疗剂量，复方制剂标明各主要活性物质的名称、含量浓度等。

标签（Subpart C）：描述产品的适应症、用法用量、对特定年龄群体的剂量要求、警告、避免药物间相互作用的注意事项等。专论也可能收入供专业人员使用的标签，相对于供公众使用的标签包含有更多信息。

检测 (Subpart D) : 列明成品的检测要求。

1.5 OTC专论的修订机制

最终专论发布后并不是一成不变的, 可以由监管机构主动或应任何有关人士的请求而修改, 根据需要增加、修订或删除成分、标签及其他相关信息, 以保证专论的持续更新。目前, 对OTC专论进行修订可以通过以下2种途径^[11]。

1.5.1 公民请求

根据美国的联邦法律, 企业和个人可以在专论制定的任何阶段申请修改或废除OTC专论中所涵盖的“情形”。所谓“情形”是指药物活性成分、剂型、规格、给药途径和适应症等。如果所提申请有足够的说服力, FDA会对专论做相应的修订乃至撤销。这一途径向公众开放, 无需付费, 但耗时比通过NDA路径批准上市的情形更长。

需要注意的是, 拟把在1972年5月11日之后, 也就是FDA开始实施非处方药评价之后在美国上市的OTC“情形”, 或者没有任何美国上市经验的OTC“情形”纳入OTC专论, 不能采用公民请求路径, 必须根据21 CFR 330.14通过提交时间和范围申请 (Time and Extent Application, TEA) 来确定该“情形”是否能够纳入OTC专论。

1.5.2 申报TEA

自1972年启动非处方药评价工作开始到2002年, FDA把所有在美国第一个申请上市的非处方药, 或者对已上市非处方药开发的新使用“情形”均作为“新药”对待, 即必须采用NDA程序, 而且, FDA不认可在美国以外的任何非处方药使用经验。2002年, FDA修改政策, 在OTC专论程序中增加了一种新的申报方式, 即TEA申请。根据这项政策, 非处方药及新的使用“情形”不一定需要申报NDA方能上市, 申请人可以申报TEA请求确定某一“情形”是否可以纳入OTC专论。根据21 CFR 330.14(b)规定, TEA申请需满足所规定的使用时间与使用范围的要求。“时间”定义为至少应在同一个国家连续5年销售, “范围”定义为足够的销售量。FDA通常会在接受TEA申请后1年内做出决定。申报TEA也无需付费。

TEA政策不但为非处方药上市增加了新的标准和程序, 更重要的是从此以后, 美国以外的非处方药使用经验也被FDA承认和接受。申请人可把在其他国家或地区已经销售多年, 但没有在美国上市的

非处方药通过TEA申请将其纳入OTC专论, 从而规避耗资巨大的新药申请路径。

1.6 美国专论路径的挑战及应对

非处方药审评计划已经被证明是FDA进行的最大和最复杂的监管计划之一, OTC专论路径经过30多年的实施, 现已在26个治疗领域中制定出大约88个专论, 涵盖了成千上万个在美国销售的非处方药。2017年9月, FDA对非处方药监管现代化问题进行了阐述^[12], 认为OTC产品在医疗保健系统中发挥越来越重要的作用, 虽然当前的制度为消费者提供了广泛的OTC药品, 但是OTC药品的科学监管变得更具挑战性, OTC专论药品的监管框架也更加难以管理。当前制度的挑战包括多个方面: (1) 需要通过繁琐、冗长的多步骤流程来收集和评估数据, 完成OTC专论的安全性和有效性审评的过程效率低、耗时长; (2) 对新产品通过OTC审评上市有限制; (3) FDA履行职责的资源有限; (4) 在应对紧急安全问题方面的速度和灵活性有限; (5) 与科学发展保持同步的挑战, 以及适应创新的挑战。

为应对挑战, FDA、行业内及其他利益相关者讨论了一系列的潜在变革: (1) 简化制定OTC专论和修改现有专论的流程; (2) 提供快速应对紧急安全问题的特殊机制; (3) 消除创新的一些障碍, 为FDA审评提供更灵活的过程; (4) 减少未完成专论的积压。这些改革可以简化流程, 但不能解决资源挑战问题。基于资源视角看待专论路径面临的挑战, 近几年, FDA也在考虑实施非处方药专论使用者付费计划, 并从2016年起与行业内进行了多次讨论。拟议的OTC专论改革和使用者付费计划旨在解决上述监管挑战问题, 并为公共卫生和监管行业提供收益^[12-15]。

2 日本的OTC“专论”路径

在日本法规中, 根据使用和供应的不同, 药品被分为药房药、需指导用药和一般用医药品 (即非处方药) 三大类; 根据上市基础和创新性等的不同, 非处方药的注册申请又被分为8个注册分类^[16-17]。其中, 第(1)类属于新分子实体制剂直接申请为非处方药, 相当于美国FDA的“Direct to OTC”; 第(4)类为处方药转换为非处方药, 相当于美国FDA的“Rx Switch to OTC”; 第(8)类主要是已建立国家生产许可标准的药物, 因类似于

美国的OTC专论，行业内常称为“日本专论”。

2.1 许可标准制度的起源及发展

1969年，日本厚生劳动省（Ministry of Health, Labour, and Welfare, MHLW）为了提升OTC产品审评的效率，推动审批程序合理化和透明化，听取了药事食品卫生审议会的意见，启动非处方药许可标准建立工作，按药效群制定有关成分组成、用法用量、功能主治等的具体许可标准。1970–2017年，日本已针对16类非处方药以及一些类别的医药部外品建立了国家生产销售许可标准，并将这其中的大部分产品授权给地方政府审批。实施OTC许可标准制度，减少了日本药品和医疗器械管理局（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA）在OTC药品审评方面的工作量，可以提升新领域产品的审评速度，同时也减轻了制药企业的开发负担，加快其产品上市速度，有利于满足公众的用药需求^[18–19]。

从1999年4月开始，日本又从“一般用医药品”中遴选出15类产品作为“新指定医药部外品”，并建立其生产销售许可标准。遴选的原则是“对人体的作用比较温和，且认为无需特别规定厂商应尽其努力提供信息的义务”的产品，包括咽喉清凉剂、钙剂、含维生素的保健剂等，这其中的大部分产品也授权给地方政府审批^[20]。

2.2 OTC许可标准的制定

目前，OTC许可标准由MHLW的医药生活卫生局药品审查管理课负责起草，已制定的许可标准收载于《医药品生产准则》《一般用医药品生产销售许可标准》中，并在MHLW网站上发布^[21]。日本也建立了许可标准的修订机制，在发布的许可标准中均会说明该标准会根据科学知识的积累而进行定期审查。

非处方药转换评价是建立许可标准的基础。近年来，日本参考美国等的做法，进一步完善了处方药向非处方药转换的评价工作程序^[22]，以保证各利益相关方能够充分发表意见。MHLW网站设置专门网页随时募集申请转化为非处方药的产品提名^[23]，学会、社团、企业以及一般消费者均可按照要求提名，同时提交相关资料，包括作为处方药的使用经验、不良反应发生情况、境外的使用情况等，另外，还要阐述可以由处方药转换为需指导或一般用药品的理由。MHLW定期整理申请项目清单，并征

求相关学会、行业内、消费者等的意见。在发布转换公告前，还要召开医学、药学专家及消费者等参加的会议进行公开讨论；必要时，提交药事食品卫生审议会–药事分科会中的药指导一般用医药品部会审议。

2.3 已建立许可标准的产品分类

日本《医药品生产准则》《一般用医药品生产销售许可标准2017》显示，1970–2017年，日本已针对16类非处方药制定了许可标准，按照时间顺序依次为感冒药、解热和镇痛药、镇咳药和祛痰药、肠胃药、通便药、抗眩晕药、眼科用药、维生素制剂、灌肠药、驱虫药、鼻炎用点鼻药、鼻炎用口服药、外用痔疮用药、脚气和癣药、镇痒消炎药、一般用汉方制剂。2017年底，MHLW还发布了一般用生药制剂的许可标准^[24]。

2.4 许可标准的格式与内容

MHLW发布的许可标准包括范围和标准的具体内容两大部分。其中具体内容又分为6个方面：①活性成分的种类；②活性成分的用量、配法规则；③剂型；④用法用量；⑤适应症；⑥包装单位。

在活性成分的用量、配法规则中，按不同的作用机制收录了大量成分及相互之间的组方要求。例如，对于感冒药，收录了12种作用机制的78种成分，此外还收载了29种生药成分和10个中药处方。同时，还规定了主药（必配成分）、佐药（可配成分）、各成分1天（1次）最多服用量（浓度）、1天（1次）最少服用量（浓度）及多种成分放在一起时的规则。在许可标准内可以调配出多种多样的组方^[25]。

在适应症中，规定了各种主药各自的适应症，并指出药品如果含有多种主药，可以获得更大范围的适应症。例如对于感冒药，含有解热镇痛成分（必配成分），适应症包括发烧、头痛等；若增加抗组胺成分，适应症可以增加鼻涕、鼻塞、喷嚏；若增加镇咳成分，适应症可以增加咳嗽等^[25]。

2.5 已建立许可标准的OTC药品注册程序

对于已颁布正式许可标准的非处方药，除其中一部分外，注册申请均授权都道府县知事实施批准。而其他类别的非处方药申请则由PMDA审评，MHLW批准。

授权和未授权地方政府的OTC药品注册申请的审评审批流程对比见图2^[18]。目前未授权给地方

政府的产品：(1) 医药品中的仅由生药制作的制剂、配有消化酶及整肠活菌的制剂、可用于软性隐

形眼镜的滴眼剂；(2) 医药部外品中的外皮消毒剂、伤口消毒保护剂等^[18]。

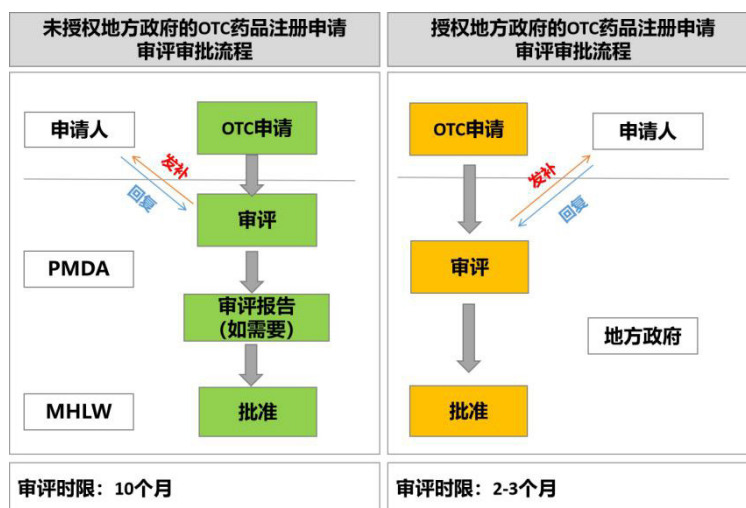
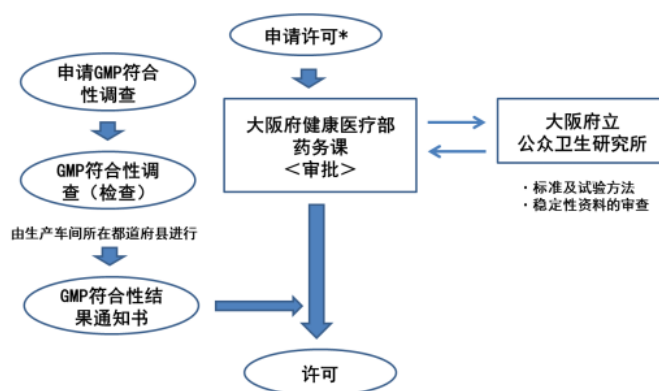


图2 日本OTC药品注册审评审批流程

以大阪府为例，如图3所示，大阪府健康医疗部药务课负责专论产品的审批，大阪府立公共卫生研究所负责质量标准及检验方法、稳定性资料的审查，生产车间所在都道府县负责GMP符合性检查。大阪府审批需要大约80天，GMP符合性调查用时约

为60天，会因相关生产车间所在都道府县不同而略有差异。确认GMP符合要求后，方可给予许可。在正常情况下，从申请到批准实际花费的时间基本不超过80天（生产车间位于大阪府内时）^[26-28]。



注：*申请前的咨询也由药务课、公共卫生研究所随时应对。

图3 已建立许可标准产品大阪府审批流程

3 讨论与建议

为了节约审评资源，提高监管效率，以更好地满足公众的用药需求，美国和日本在OTC产品的上市注册管理中，针对低风险产品分别建立了专论路径和许可标准路径，体现了基于风险对药品实施分类管理的理念。两个国家在制度设计的细节上有一些不同之处，例如美国规定采用专论程序的产品

上市前不需要审评审批，而日本对于已建立许可标准的产品则授权地方政府审评审批；但是，两个国家的制度设计也有很多相似之处，例如美国和日本均建立了OTC产品的治疗分类，在各治疗分类下按活性成分而非具体产品建立专论或许可标准等。

美国对采用专论程序上市的产品不进行审评审批，日本对已建立许可标准的产品授权地方审评

审批, 这些做法看似放松了对这类产品的注册监管, 弱化了上市准入环节的风险管控, 而事实并非如此, 因为专论或许可标准建立的过程本身就是风险管控的过程。分析美国和日本的风险管理措施, 可以看出具有以下特点: (1) 建立了严格的纳入标准, 公认安全有效的活性成分才能收入专论或许可标准中, 对这些活性成分已获得了充分的安全性、有效性数据和广泛的临床使用经验, 对活性成分及其制剂的生产、质控等也有深入认知; (2) 建立了严谨的纳入程序, 从程序上保证专家、企业、公众和监管机构等各利益相关方的充分参与, 整个过程公开、透明; (3) 建立了动态修订和退出机制, 根据新的数据和科学认知不断审查、更新专论或许可标准, 做到能进能出; (4) 采用中央政府统一标准, 企业或地方政府遵照执行的模式; 无论美国的专论还是日本的许可标准均是由国家药品监管机构负责组织制定。在美国, 与专论有任何不符的产品是不能采用专论路径上市的; 在日本, 地方政府也是严格按照统一的许可标准进行审评审批。通过采取这些有效的风险管控措施, 保证了纳入专论或许可标准的产品是安全、有效的低风险产品, 再结合非处方药全生命周期的其他风险管控措施, 可以确保这类药品使用时的安全性和有效性, 简化甚至取消这类产品上市环节的审评审批并不会带来额外的风险。

美国和日本等国家的经验证明, 专论路径有利于节约审评资源、提高监管效率、加快OTC药品的上市速度、满足公众对于OTC药品的需求。美国和日本等国家的制度设计及采取的管理措施也提示, 注册管理是整个OTC药品管理制度体系的一个有机组成部分, OTC药品全生命周期的其他方面的风险管理制度和措施不完善, 专论路径也就没有存在的基础和支撑。

随着我国药品监管领域的改革不断深入, 完善OTC管理制度也提上议事日程。尽管最新修订的《药品注册管理办法》规定“处方药和非处方药实行分类注册和转换管理”, 未提及专论路径, 但专论路径的价值在越来越多国家或地区的监管实践中已有所显现。建议监管机构在完善OTC全生命周期管理制度的同时, 基于进一步的风险和获益分析, 考虑在我国适时推出专论路径。由于我国对专论路径的认知还不够深入, 可考虑选取某类产品或某个

治疗领域先行试点, 参考美国和日本等国的管控措施, 对试点品种采取简化审评审批程序以及全生命周期风险管控的整体监管思路, 积累经验后再逐步扩大试点范围。在试点过程中进一步检验专论路径在我国的可行性, 并开展更加细化的管理措施研究。

致谢: 本文来自亦弘商学院组织开展的“非处方药管理制度研究课题”, 该课题由中国食品药品国际交流中心委托。感谢研究期间课题委托单位、各课题支持单位及业界专家同仁给予的大力支持!

参考文献:

- [1] FDA. Development and Regulation of OTC (Nonprescription) Drug Products[EB/OL]. (2016-11-03) [2018-08-21]. <https://www.fda.gov/drugs/how-drugs-are-developed-and-approved/otc-nonprescription-drugs>.
- [2] FDA. Regulation of Nonprescription Drug Products[EB/OL]. [2018-08-21]. <https://www.fda.gov/media/76554/download>.
- [3] FDA. Drug Applications for Over-the-Counter (OTC) Drugs [EB/OL]. (2020-02-24) [2020-03-17]. <https://www.fda.gov/drugs/types-applications/drug-applications-over-counter-otc-drugs>.
- [4] FDA. Status of OTC Rulemakings[EB/OL]. (2014-09-17) [2019-09-18]. <https://www.fda.gov/drugs/over-counter-otc-drugs/status-otc-rulemakings>.
- [5] FDA. Over-the-Counter (OTC) Drug Monograph Process[EB/OL]. (2015-01-07) [2018-10-18]. <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ucm317137.htm>.
- [6] 刘显玉. 美国非处方药管理立法、审评程序及相关管理的研究[D]. 上海: 复旦大学, 2005.
- [7] FDA.GRASE[EB/OL]. [2018-09-02]. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/training/OTC/topic3/topic3/da_01_03_0040.htm.
- [8] U.S.A. Code of Federal Regulations Title 21, Sec. 330.10 Procedures for Classifying OTC Drugs as generally Recognized as Safe and Effective and not Misbranded, and for Establishing Monographs[EB/OL]. (2019-04-01) [2019-09-19]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/CFRSearch.cfm?fr=330.10>.
- [9] U.S.A. Code of Federal Regulations Title 21, Sec. 330.5 Drug Categories[EB/OL]. (2019-04-01) [2019-09-19].

- <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/CFRSearch.cfm?CFRPart=330&showFR=1>.
- [10] U.S.A. Code of Federal Regulations Title 21 PART 328-358 [EB/OL]. (2019-04-01) [2019-09-19]. <https://gov.ecfr.io/cgi-bin/text-idx?SID=f85e89f273ef90bd98a66606c2991599&mc=true&tpl=/ecfrbrowse/Title21/21CisubchapD.tpl>.
- [11] FDA. Guidance for Industry Time and Extent Applications for Nonprescription Drug Products[EB/OL]. (2011-09) [2019-08-12]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm078902.pdf>.
- [12] FDA. Modernizing FDA's Regulation of Over-the-Counter Drugs[EB/OL]. (2017-09-12) [2019-08-12]. <https://www.fda.gov/news-events/congressional-testimony/modernizing-fdas-regulation-over-counter-drugs>.
- [13] FDA. Over-the-Counter Monograph User Fees-FDA and Industry Meeting[EB/OL]. (2016-10-19) [2019-08-12]. <https://www.fda.gov/downloads/forindustry/userfees/otcmonographuserfee/ucm528111.pdf>.
- [14] FDA. Over-the-Counter Monograph User Fees - Stakeholder Webinar[EB/OL]. (2017-08-23) [2019-08-12]. <https://www.fda.gov/media/109881/download>.
- [15] FDA. Potential Over-the-Counter Monograph User Fees [EB/OL]. (2017-12-07) [2019-08-12]. <https://www.fda.gov/industry/fda-user-fee-programs/potential-over-counter-monograph-user-fees>.
- [16] JPMA. Pharmaceutical Administration and Regulations in Japan[EB/OL]. [2020-03-17]. <http://www.jpma.or.jp/english/parj/whole.html>.
- [17] PMDA. The Pharmaceuticals and Medical Devices Agency Annual Report FY 2009[EB/OL]. [2019-03-17]. <https://www.pmda.go.jp/english/about-pmda/annual-reports/0001.html>.
- [18] PMDA. The Approval Standards for OTC Drugs in Japan [EB/OL]. (2015-09-17) [2019-07-17]. [http://www.tsmia.or.th/RTD2015/2-Japan%20nd%20self-CARER%20\(PMDA%20Ehidemi%20Katsura\).pdf](http://www.tsmia.or.th/RTD2015/2-Japan%20nd%20self-CARER%20(PMDA%20Ehidemi%20Katsura).pdf).
- [19] PMDA. Recent Progress of OTC Regulation in Japan [EB/OL]. (2019-09-18) [2019-11-14]. <http://www.pmda.go.jp/int-activities/symposia/0084.html>.
- [20] MHLW. 新指定医薬部外品の承認基準等について[EB/OL]. (1999-03-12) [2019-06-17]. <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/sinsitei.pdf>.
- [21] MHLW. 「要指導・一般用医薬品」ホームページ [EB/OL]. [2019-09-29]. <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000092787.html>.
- [22] MHLW. スイッチ成分の評価システムの検討について[EB/OL]. [2019-09-28]. <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000092787.html>.
- [23] MHLW. スイッチOTC医薬品の候補となる成分の要望募集について[EB/OL]. (2016-08-05) [2019-09-28]. <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000127534.html>.
- [24] MHLW. 一般用生薬製剤製造販売承認基準について [EB/OL]. (2017-12-21) [2019-09-28]. <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000092787.html>.
- [25] MHLW. かぜ薬等の製造販売承認基準の英訳について[EB/OL]. (2015-09-29) [2019-09-28]. <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000098790.pdf>.
- [26] 奥山慎一郎. 关于大阪府批准OTC药品的生产销售标准和检查[D]. 大阪: 大阪制药协会, 药事法规研究委员会, 第8届中日制药交流会, 2015.
- [27] Osaka Prefectural Government. 地方委任一般用医薬品及び医薬部外品の承認申請について[EB/OL]. (2020-03-12) [2020-03-28]. <http://www.pref.osaka.lg.jp/yakumu/shinsa/approval.html>.
- [28] Osaka Prefectural Government. <医薬品適合性調査申請要領【承認定期・輸出定期】>[EB/OL]. (2018-10-01) [2020-03-28]. http://www.pref.osaka.lg.jp/attach/5912/00241410/tekigousei_iyakuhin_teiki.pdf.

(收稿日期 2020年5月9日 编辑 范玉明)