

国外处方药与非处方药转换管理制度的研究及对我国的启示

陈震^{1,2}, 邓万和³, 田春华⁴, 张彦彦², 杨建红², 陈宁¹, 余美², 黎泽琳⁵, 张象麟^{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. 杨森中国研发中心, 北京 100025; 4. 国家药品不良反应监测中心, 北京 110022; 5. 沈阳药科大学工商管理学院, 沈阳 110016)

摘要 目的: 研究美国、欧盟和日本在非处方药转换管理中的管理理念、要素、具体的风险管控措施, 为完善我国非处方药转换管理提供借鉴。方法: 对美国、欧盟和日本的非处方药转换管理制度进行了梳理, 并从转换标准、申报路径、转换程序和资料要求等角度进行对比分析。结果与结论: 这些国家或地区的转换管理规定和具体做法上存在着差异, 但在管理理念和风险管控措施方面有很多共同之处, 值得借鉴。

关键词: 药品分类管理; 非处方药; 分类转换; 风险管理

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)11-1247-08

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.11.002

Research on Foreign Rx-to-OTC Switch Management System and Its Implication for China

Chen Zhen^{1,2}, Deng Wanhe³, Tian Chunhua⁴, Zhang Yanyan², Yang Jianhong², Chen Ning¹, Yu Mei², Li Zelin⁵, Zhang Xianglin^{2*} (1. School of Pharmaceutical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China; 2. School of Yeehong Business, Shenyang Pharmaceutical University, Beijing 100055, China; 3. Yang Sen R&D Center in China, Beijing 100025, China; 4. National Center for ADR Monitoring, Beijing 110022, China; 5. School of Business Administration, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract Objective: To study the management philosophy, elements and specific risk control measures of the Rx-to-OTC switch management in the United States, the European Union and Japan, so as to provide reference for the improvement of the Rx-to-OTC switch management in China. **Methods:** To sort out Rx-to-OTC switch management system of the United States, the European Union and Japan, and to conduct a comparative analysis from the perspectives of converting standards, application paths, procedures and data requirements. **Results and Conclusion:** There are differences in the Rx-to-OTC switch regulations and specific practices among these countries or regions, but there are a lot in common in terms of management philosophy and risk control measures that are worthwhile drawing on.

Keywords: drug classification system; over-the-counter drug; Rx-to-OTC Switch; risk management

非处方药(Over-the-counter Drug, OTC)是指不需要凭医生处方,消费者即可自行购买和使用的药品。从全球主要药品监管机构的管理规定和监管实践来看,由已上市的处方药(Prescription Drug, Rx)经评价后转换为非处方药是非处方药上市的主要途径之一。

2000年,我国开始实施《处方药与非处方药分类管理办法》,实现了药品分类管理。此后,逐渐形成了以转换和注册两种方式并行的非处方药上市路径。其中,转换路径经过近20年的发展,管理制度逐渐成熟,在风险管控方面也积累了一定的经验,但根据情况的变化,仍有一些方面需要进行完善,以更好地保证非处方药使用的安全性和有效性,满足公众对非处方药的需求。

欧美日等药品监管发达国家或地区实行药品分类管理的时间较早,制度体系也相对完善。本文对欧美日的转换管理要求、风险管控措施等进行了梳理分析,为进一步完善我国非处方药转换管理提供参考。我国的非处方药产品既有化学药品,也有中药,但由于欧美日的非处方药基本不涉及中药,本文仅针对化学药品进行讨论;同时,处方药和非处方药的转换是双向的,本文也主要是针对处方药向非处方药的转换进行讨论。

1 美国的转换管理

1951年,美国颁布实施《达勒姆-汉弗莱修正案》(The Durham-Humphrey Amendment),从法律层面区分Rx和OTC,成为全球最早实施药品分类管理的国家。1972年,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)启动OTC药物审评计划,开始了OTC专论制定工作,由此形成了美国OTC上市的两种程序,即OTC专论程序(OTC Drug Monograph Process)和NDA程序(New Drug Application Process)。由处方药转换为非处方药(Rx to OTC Switch)属于NDA程序中的一种情形^[1-4]。

1.1 转换的标准

迄今,FDA没有出台相应指南界定Rx转换为OTC的原则和标准,但FDA认为OTC药品通常应具备如下特征:有可接受的安全窗,获益大于风险;在广泛使用的情况下,误用和滥用的可能性低;适用于消费者可自我诊断的情况;消费者基于充分、易理解的标签信息能够自我诊断、自我选

择、自我治疗,不需要专业人士的指导即可安全有效地使用^[5-6]。

R.William Solle通过历史追踪,总结了FDA在处理Rx转换为OTC时秉承的原则,包括以下问题^[7]:

(1)基本原则:患者是否能够准确进行自我诊断?患者是否能够成功进行自我治疗?在患者实际使用中,产品是否安全有效?

(2)考虑的关键点:是否需要医师对疾病进行评估?患者误诊或者延误正确诊断导致的不良影响的性质及其严重程度?患者对有效使用产品理解的本质是什么?患者对预期获益的理解是什么?患者是否有能力评价治疗效果?

(3)产品的安全使用:患者对产品安全使用说明的理解是什么?若产品无效,患者对该怎样做理解是什么?患者识别不良反应的能力以及判断何时需要专业人员对不良事件进行处理的能力是什么?患者对于药品安全性的预期是什么?

对于非处方药,患者是否能够正确理解标签内容进而正确使用是上述原则强调的核心,这也与FDA描述的OTC产品特征相吻合。

1.2 转换的申报路径

FDA把Rx转换为OTC归为NDA的一种情形,按照NDA流程进行管理。对于OTC专论未收录的产品,或所生产的产品在某些方面与专论不符,申请人如拟将该产品以OTC身份在美国上市,只能通过NDA路径提出申请,并需要获得FDA的批准。和OTC上市相关的NDA申请包括4种情形^[8]:

①将一个新分子实体制剂直接注册为OTC的申请;②Rx转换为OTC的申请;③已上市OTC改变剂型、规格、给药途径、适应症等的申请;④仿制OTC的简略新药申请(Abbreviated New Drug Application, ANDA)。采用NDA路径上市的非处方药中,大部分是属于情形②,即先按照处方药批准,经过一定时间的使用后再申请转换为OTC^[5]。

FDA把Rx向OTC的转换又分为完全转换(Full Switch)和部分转换(Partial Switch)两种情况。完全转换是把已批准处方药的所有适应症、用法用量、规格等均转换成OTC状态,申请人应依照已批准NDA的重大变更提交补充申请(NDA Supplement),转换后的OTC产品可沿用原处方药的商品名,也可以使用全新的商品名;部分转换是把已批准处方药的部分适应症、用法用量、规格

等转换为OTC状态,其余适应症、用法用量、规格等继续按照处方药销售,申请人应提交新的NDA申请,即NDA的类型8,OTC产品应使用与处方药不同或修饰后的商品名^[9-11]。

1.3 转换的工作流程

申请人需向FDA提出转换申请,FDA审查后决定所申请产品是否可以按照非处方药上市。原则上,任何人都可以根据21 CFR 10.30 - 公民请愿书(Citizen Petition)通过公民请愿提出转换申请,但必须提交充分的支持性数据。由于按照处方药开发该公司的产品,也就是已批准NDA的持有公司对产品最为了解,也拥有最为全面的数据,通常是最合适的转换申请者。从理论上讲,FDA自己也可以启动转换,但这种方式存在诸多待解决或有争议的问题,包括专有数据的使用、正式的听证权、FDA将寻求何种授权以及法规缺失等,同时FDA也不会开展支持转换的相关研究工作^[9, 12]。

FDA内部设有专门部门负责非处方药监管。FDA的药品审评与研究中心(Center for Drug Evaluation and Research, CDER)设有新药办公室(Office of New Drugs, OND),原隶属于OND的药品第四审评办公室(Office of Drug Evaluation IV, ODE IV)是OTC药品的主要审评及管理部门,其中的非处方药室(Division of Nonprescription Drug Products, DNDP)具体负责OTC监管工作,包括处方药向非处方药的转换评价。在具体产品的审评中,DNDP也会根据需要,请求OND以及其他CDER内部办公室提供科学建议^[13]。目前,OND正在改组,由于非处方药在美国的医疗体系中发挥着越来越重要的作用,非处方药室已经升级为直接隶属于OND的非处方药办公室(Office of Nonprescription Drugs, ONPD),下设两个审评室,负责非处方药产品的审评及管理工作^[14]。

另外,非处方药咨询委员会(Nonprescription Drugs Advisory Committee, NDAC)作为FDA的外部资源,也会向FDA提供咨询意见,包括处方药和非处方药的相互转换^[15]。

1.4 转换的资料要求

对于Rx转换为OTC的申请,FDA要求申请人提供的数据必须能够证明:在拟定标签的指导下使用该药品进行自我药疗是安全有效的;在没有医疗专业人员指导时,消费者也能够理解怎样安全有效地

使用该药品^[16]。

FDA在考虑处方药是否可以转换为非处方药时,核心关注是该药品能否在不危及消费者安全的情况下使其获益^[17]。由于申请转换的产品作为处方药上市多年,已经获得了大量安全性和有效性数据,一般在申请转换时不需要再开展新的药理学、非临床或临床方面的研究工作,但为了保证该产品能够符合OTC的使用要求,需要把处方药说明书中的关键信息转化成消费者友好的用语,并开展必要的消费者行为研究,证明消费者在没有指导的情况下,可以理解和遵守产品的标签,具体包括:通过标签理解测试,了解消费者对药品标签理解的程度;通过自我选择调查,判断消费者是否能够根据自己的病情对药品做出正确选择;通过消费者使用调查,了解消费者在使用时是否能够遵守标签中的说明、是否知道何时停止使用或拒绝使用该药品^[5, 18-19]。

2 欧盟的转换管理

欧洲议会和理事会指令92/26/EEC(Directive 92/26/EEC of 31 March 1992 Concerning the Classification for the Supply of Medicinal Products for Human Use)、2001/83/EC(Directive 2001/83/EC of 6 November 2001 on the Community Code Relating to Medicinal Products for Human Use)等中规定药品分为处方药和非处方药,并明确了分类原则和标准。为了指导上市许可持有人变更药品分类(也称为药品“再分类”),欧盟于1998年发布了《人用药品供应分类变更指南》(A Guideline on Changing the Classification for the Supply of a Medicinal Product for Human Use),并于2006年进行了修订,该指南中明确了处方药转换为非处方药提交数据的原则和程序^[20]。

在欧盟法律框架下,包括已经脱离欧盟的英国在内,各成员国自行制定了本国的细化分类。例如,英国根据欧盟法律规定的原则,基于销售和供应终端的不同把药品细分为三类:处方药(Prescription Only Medicine, POM),仅可依据处方购买的药品;药房药(Pharmacy Medicine, P),在药剂师指导下购买的药品;一般销售清单药(General Sale List, GSL),可在普通零售店例如超市购买的药品。这些分类之间可以相互转换。一些国家的药品监管部门也颁布了各自的指南以指

导药品法律分类的变更,例如英国药品和保健产品管理局(Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA)颁布了《在英国如何变更药品的法律分类》(How To Change The Legal Classification Of A Medicine In The UK)等指南。

2.1 转换的标准

欧盟2001/83/EC指令规定以下情况应归属为处方药:如果没有医学监督,即使正确使用,也可能存在直接或间接危险的药品;经常在很大程度上会被不正确使用,进而可能对人体健康产生直接或间接危害的药品;制剂或所含原料药的活性成分和/或不良反应需要进一步研究的药品;通常应根据医生处方进行肠道外给药的药品。不属于这些情形的药品则归属为非处方药^[21]。

欧盟在《人用药品供应分类变更指南》中对处方药的界定标准做了进一步的解释,并阐述了非处方药应具备的重要特征,概括如下:①一般毒性低,且无相关的生殖毒性、遗传毒性或致癌性;在普通人群中发生严重A型不良反应的风险低,发生严重B型不良反应的风险非常低;与常用药物不会发生导致严重不良反应的相互作用。②患者可以正确地自我评估状态或症状,有能力排除可能具有相似症状但不适合使用该药品治疗的疾病。③包装内说明书和标签等书面信息必须切实有助于安全和有效地使用药品;信息必须清晰、充分,以便患者在没有医学监督的情况下能够正确使用;禁忌、相互作用、警告和注意事项等应清晰描述且通俗易懂。④滥用、误用或未按说明使用对健康的损害很小等。另外,欧盟要求申请转换为非处方药的药品一般应作为处方药有5年的广泛使用经验,但是如有充分理由(例如活性成分已在食品中使用,或者是已知活性成分的体内代谢产物),作为处方药使用的时间要求可以放宽^[20]。

对于一个处方药是否能够转换为非处方药,除对药品自身安全性的考量外,该指导原则特别关注作为非处方药,患者是否能够正确使用以及对标签的理解力。

2.2 转换的申报路径

在欧盟范围内,变更药品分类可以采用集中程序,申请提交给欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA),也可以采用单国、互认或分散程序,申请提交给相应成员国的药品监管

机构。

欧盟把上市许可范围内的药品分类变更界定为重大变更,上市许可持有人可以按照已有上市许可的Ⅱ类变更(Type II Variation)提交申请;如果分类变更还涉及规格、剂型、给药途径等方面的变化,则需要在已有上市许可的基础上提出延伸申请(Extension Application)。除此之外,另外提交独立的非处方药上市许可申请也是可以选择的途径^[20]。

各个国家也针对采用单国、互认或分散程序的药品分类变更出台了各自细化的规定。以英国为例,MHRA规定药品再分类申请可采取以下路径:

①提交已有上市许可的变更申请;②先递交一个简单的简略申请(Simple Abridged Application)获得完全相同的上市许可,再递交分类变更申请;③直接递交一个标准的简略申请(Standard Abridged Application),实质上就是把简单的简略申请与药品法律状态的分类申请合并到一个申请中。由于英国规定一个上市许可只能有一种法律状态,后两种路径可使同一个产品获得不止一种的法律状态^[22]。

2.3 转换的工作流程

原则上,上市许可持有人和其他相关方(专业组织、患者团体等)均可提交再分类申请;但是,由于要求申请者必须拥有适当的数据和/或上市许可,实际上该类申请均是由上市许可持有人提出。

对于采用集中程序的转换申请,EMA的人用药品委员会(Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP)在对非临床和/或临床数据进行审评后,会就分类变更给出欧盟范围内的唯一意见,欧盟委员会决定是否批准分类变更^[20]。

对于单国、互认或分散程序,则由各国家药品监管机构做出决定。以英国为例,MHRA的药物警戒和风险管理(Vigilance and Risk Management of Medicines, VRMM)部门负责处理药品法律分类变更申请和相关政策事务。MHRA构建了包括提交前、申请提交、审评、生命周期维护四个阶段的药品再分类工作流程,并根据做出决定的过程不同把再分类申请分为重大(Major)、标准(Standard)和简单(Simple)三类。其中,需要在机构内寻求专家意见的分类变更属于“Major”程序,例如新治疗分类中第一个产品或已上市产品的新目标人群;如果在审评过程中确定不需要咨询专家意见,

例如某一治疗分类中的第二个产品且在安全性上和第一个产品没有明显差异,则可由“Major”程序转为“Standard”程序;如有类似产品已经完成再分类程序,在此基础上提交的“me-too”申请属于“Simple”程序,根据变更性质的不同,可能属于IB或II类变更。“Major”程序涉及复杂的征求意见过程,在审评阶段,MHRA会征求特别组建的包括非处方药供应和使用方面的专家、相关领域的治疗专家、患者代表等在内的受再分类影响最大的利益相关方小组意见,此后还要咨询人用药品委员会(Commission on Human Medicines, CHM)意见,在做出最终结论前要在MHRA网站公示21天,征求公众意见^[22]。

2.4 转换的资料要求

欧盟在《人用药品供应分类变更指南》中说明,为支持供应分类变更申请需要提交的安全性和有效性文件取决于活性成分的性质和变更的程度。在所有情况下均需要以专家报告的形式提交非临床和/或临床研究概况;专家应基于当前的科学知识,采取明确立场解释申请的合理性,并证明所申请产品不符合任何处方药标准。另外,需要提供非临床和/或临床安全性总结、不良反应信息等,以证明所申请药品符合非处方药的特征。除非申请中包含了适应症或用法用量等方面的变化,一般不必提供临床有效性的证据。该指导原则强调,标签和包装内说明书是申请资料的重要内容,审评机构会对全部信息以及是否能够有效保护患者免受任何安全危害进行仔细审查;该指导原则也提出了对标签和说明书内容的原则性要求,并特别指出标签说明书可读性应符合欧盟指南的要求^[20]。

一些国家也出台了更为细化的要求。例如,英国MHRA说明再分类申请资料要求会因申请类型以及是POM和P之间转换还是P和GSL之间转换而不同,并对不同程序的再分类申请资料格式和内容做出详细规定。对于“Major”和“Standard”程序,申请资料中需要包含以下要素:①产品信息,包括产品特性总结(Summary of Product Characteristics, SPC)、标签和患者说明书;②再分类临床概述,这是对所申请的非处方药进行的关键评估,证明该产品不适用于任何处方药标准,在申请作为GSL时,还应证明该产品在没有药剂师监督下售卖和供应也具有可接受的安全性;③风险管理计划(Risk

Management Plan, RPM),概括与产品再分类相关的重要风险以及管理这些风险的措施,例如清晰的产品信息以及其他措施,包括在一些情况下对药剂师和药店员工进行适当教育和培训的规定等^[22]。

3 日本的转换管理

2014年之前,日本《药事法》(Pharmaceutical Affairs Law, PAL)中将药品分为处方药和一般用医药品(即非处方药),并且基于风险水平的不同,又将非处方药细分为三类,即特别高风险的1类,相对高风险的2类和相对低风险的3类。2014年,日本调整了药品分类,根据使用和供应要求的不同,在处方药和一般用医药品的基础上,增加了需指导用药^[23-27]。需指导用药是不同于非处方药的一个新分类,包括:①由处方药新转换为非处方药的药品,但其按照非处方药销售的风险尚不明确;②强效药物。需指导用药,要由药剂师面对面销售,患者基于药剂师提供的信息选择和使用。

3.1 转换的标准

日本法规中把“OTC药”定义为在功效方面对人体没有任何重大影响的药物(需指导用药除外),消费者可以根据药剂师和其他医疗专业人员提供的信息选择使用^[23]。

日本药品医疗器械审评机构(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)认为适合作为OTC的药品应具备以下特征:①活性成分的有效性和安全性是可以确保的;②适应症是普通消费者容易识别的常见症状和疾病;③用法用量、配方方面能够保证简单、安全使用,没有误用和滥用的可能性^[26]。

3.2 转换的申报路径

在日本,处方药向非处方药的转换分为两个阶段。在第一个阶段,厚生劳动省(Ministry of Health, Labour and Welfare, MHLW)组织开展拟转换为OTC的产品提名、评价工作,发布可转换为OTC的候补产品目录;在第二个阶段,企业针对具体产品进行开发工作,向PMDA提出转换申请并获得批准^[28]。这实际上是先遴选、后转换的模式。

在日本,针对具体产品的处方药向非处方药转换也是作为注册事项管理。日本非处方药的注册申请被分为8大类共14小类,其中第4大类为“含有新的非处方药活性成分的非处方药”,也就是该药

品所含活性成分没有在其他已经批准的非处方药中作为活性成分使用^[24]。但是,该活性成分已经按照处方药获准上市,因此与“含有新活性成分的药物”不是一个概念。非处方药的注册分类4实质上就是处方药向非处方药的转换,相当于美国FDA的“Rx-to-OTC Switch”。

3.3 转换的工作流程

在转换的第一个阶段,首先是由学会、产业界或一般消费者(个人)提出拟转换为非处方药的活性成分申请,MHLW定期进行汇总,确认信息并整理出清单;为确保透明度,MHLW会广泛征求相关专业协会、学会、企业及公众意见,各方均可对提名产品是否适合转化为OTC发表意见,也会组织召开医学和药学专家、消费者等参加的评议会议进行公开讨论,以确定拟转换的产品;必要时,还会将拟转换产品提交药事·食品卫生审议会药事分科会的需指导与一般用医药品部会进行审议^[28]。申请内容及各相关方意见、需指导与一般用医药品部会审议的会议信息以及最终结果均会在厚生劳动省网站上公开。

在转换的第二个阶段,申请人按照非处方药注册分类第4类向PMDA提出申请。PMDA的OTC/准药品办公室全面负责需指导用药、非处方药等的审评,包括处方药向非处方药的转换申请。PMDA在审评过程中可能会根据需要征求外部专家意见。审评通过后,PMDA将审评报告等文件提交MHLW审批,MHLW在审批过程中也会根据情况,征求药事·食品卫生审议会需指导与一般用医药品部会的意见^[24]。

3.4 转换的资料要求

在转换的第一个阶段,学会、团体、消费者可通过厚生劳动省等相关网站下载并按要求填写非处方药转换的候选成分申请表,提交相关支持性资料:①作为处方药使用的经验与结果;②适合作为需指导或一般用医药品的证据;③不良反应的发生情况;④国外上市和使用情况^[28]。

在转换的第二个阶段,申请人向PMDA递交具体产品的转换申请并提供以下资料:①药品的起源或发现经过、国外使用状况、特性及与其他药品的比较等;②质量标准和检测方法;③临床研究结果;④说明书和包装标签等。另外,根据具体品种情况,可能需要提交的资料还包括长期稳定性和强

制降解研究数据,药代的吸收部分资料,非临床的急性毒性、重复给药毒性、局部刺激及其他毒性研究资料^[24]。

近年来,日本参考美国经验完善转换工作流程,已引入或正在考虑引入一些新的评价方法和研究要求,例如说明书理解程度调查、实际使用研究等消费者行为调查,厚生劳动省也已发布了说明书理解程度调查指南^[18,29-30]。

4 讨论与建议

“转换”是非处方药上市的重要途径之一。从处方药转换为非处方药,药品的使用环境和条件发生了改变,风险因素也随之改变。从药品全生命周期管理的角度来看,在“转换”过程中需要采取适宜的风险管控措施,以有效控制药品作为非处方药使用情况下的潜在风险。

美国、欧盟和日本均针对已上市处方药转换为非处方药公布了相应的管理要求,尽管由于法规环境不同,各个国家或地区的转换标准以及转换的申报路径、工作流程、资料要求等方面存在一些差异,但在转换管理制度的设计理念和具体的风险管控措施方面也有很多共同之处。其中的一些理念、制度要素和具体风险管理措施对于不断完善我国的非处方药转换管理制度是有一定借鉴意义的。

第一,对于一个药品是否能够作为非处方药上市,也就是转换的原则和标准,欧美日一致要求除药品本身安全、有效外,特别强调患者是否能够理解标签并能够正确使用,没有误用、滥用的可能性或风险很低。我国现行转换原则是“应用安全、疗效确切、质量稳定、使用方便”,尽管也提出药品的各种属性均应体现“适于自我药疗”,但要求不够明确、具体。建议进一步完善、细化我国非处方药的认定原则,采用科学、严谨的语言描述非处方药的特征,特别要强调患者对标签的正确理解,没有误用、滥用风险等要素。

第二,我国和欧美日对“转换”管理的属性认定不同。我国把药品分类转换评价归属为药品上市后评价范畴,但欧美日均把转换视为一种注册行为。这可能是我国和欧美日负责转换评价部门不同的一个原因,我国由承担不良反应监测和上市后安全性评价的机构负责转换技术评价工作,而欧美日则在药品审评机构内设置专门部门负责非处方药各类申请包括转换申请的技术评价。从药品全生命周

期管理的角度看,转换的实质是药品使用环境和条件的变更,药品注册审评部门对产品的历史和数据了解更为全面,把转换纳入注册管理范畴更有利于评价的延续性。

第三,在转换工作中,欧美日均非常重视各利益相关方的广泛参与,并在工作流程中嵌入了诸多保障转换工作公开、透明的措施。例如,除药品生产企业或上市许可持有人外,其他组织、机构甚至个人原则上都可以提出转换申请;在转换过程中,除负责评价工作的部门和相关专家之外,评价机构内部的其他部门以及外部的相关专业协会、药品生产企业、专家、消费者等利益相关者均有适当的途径发表意见。在我国的转换工作中,除受邀参与评价工作的专家外,其他机构、企业、专家,特别是普通消费者的参与受限。建议进一步优化我国的转换工作流程,以使过程更为公开、透明,充分保证各利益相关方的广泛参与。

第四,对于转换申请的资料要求,欧美日均关注安全性数据;相比较而言,我国对于药学研究资料和有效性研究资料有较多要求。由于“转换”只是对已上市药品分类状态的变更,申请转换的药品在作为处方药上市时审评机构已经对其安全性、有效性和质量可控性进行了全面评价,转换评价应聚焦于产品的安全性特征是否适合作为非处方药供应和使用,我国要求的质量标准、药效学研究资料等是否有必要提交值得商榷。特别是,和美国、欧盟及日本相比,我国缺少消费者行为研究的明确要求,例如说明书内容的可读性或理解力研究等。由于这方面的研究是保证消费者在没有专业人员指导下能够正确使用非处方药的非常重要的风险控制措施,建议我国增加这方面的要求,并出台相应的指导原则指导申请人开展相关研究。

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. Milestones in U.S. Food and Drug Law History[EB/OL]. (2018-01-31) [2019-08-15]. [https://www.fda.gov/about-fda/fdas-evolving-regulatory-powers/milestones-](https://www.fda.gov/about-fda/fdas-evolving-regulatory-powers/milestones-us-food-and-drug-law-history)

[us-food-and-drug-law-history](https://www.fda.gov/about-fda/fdas-evolving-regulatory-powers/milestones-us-food-and-drug-law-history).

- [2] FDA. Now Available Without a Prescription[EB/OL]. (2016-05-04) [2019-08-15]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-information-consumers/now-available-without-prescription>.
- [3] FDA. Development and Regulation of OTC (Nonprescription) Drug Products[EB/OL]. (2016-11-03) [2019-08-15]. <https://www.fda.gov/drugs/how-drugs-are-developed-and-approved/otc-nonprescription-drugs>.
- [4] FDA. The ABCs of OTCs: Little-Known Facts About Over-the-Counter Drugs[EB/OL]. [2019-08-15]. <https://www.fda.gov/media/97292/download>.
- [5] FDA. Office of Nonprescription Drugs[EB/OL]. (2020-02-24) [2020-04-01]. <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/office-nonprescription-drugs>.
- [6] FDA. Regulatory Approaches For Prescription To OTC Switch[EB/OL]. (2015-07-02) [2019-07-18]. <https://www.fda.gov/media/93193/download>.
- [7] Solomon W. Prescription-to-over-the-counter Switch Criteria[J]. Drug Information Journal, 2002, 36: 309-317.
- [8] FDA. Regulation Of Nonprescription Drug Products[EB/OL]. [2019-07-18]. <https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/UCM148055.pdf>.
- [9] FDA. Best Practices In Developing Proprietary Names For Drugs (DRAFT) [EB/OL]. (2014-05) [2019-07-18]. <https://www.fda.gov/media/88496/download>.
- [10] FDA. Small Business Assistance: Frequently Asked Questions On The Regulatory Process Of Over-the-counter (OTC) Drugs[EB/OL]. (2020-02-24) [2020-03-18]. <https://www.fda.gov/drugs/cder-small-business-industry-assistance-sbia/small-business-assistance-frequently-asked-questions-regulatory-process-over-counter-otc-drugs#switch>.
- [11] FDA. NDA Classification Codes[EB/OL]. (2015-11-04) [2020-03-05]. <https://www.fda.gov/media/94381/download>.
- [12] CHPA. FAQs About Rx-to-OTC Switch[EB/OL]. [2019-03-13]. <https://www.chpa.org/SwitchFAQs.aspx#whatisswitch>.
- [13] FDA. Good Review Practice: OND Review Management of INDs and Marketing Applications for Nonprescription Drug

- Products[EB/OL]. (2018-06-25) [2020-03-05]. <https://www.fda.gov/media/72730/download>.
- [14] FDA. Office of New Drugs[EB/OL]. (2020-02-24) [2020-03-05]. <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/office-new-drugs>.
- [15] FDA. Nonprescription Drugs Advisory Committee [EB/OL]. (2019-11-21) [2020-03-05]. <https://www.fda.gov/advisory-committees/human-drug-advisory-committees/nonprescription-drugs-advisory-committee>.
- [16] FDA. FDA Approves Three Drugs for Nonprescription Use Through Rx-to-OTC Switch Process[EB/OL]. (2020-02-14) [2020-02-17]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-three-drugs-nonprescription-use-through-rx-otc-switch-process>.
- [17] FDA. Frequently Asked Questions About CDER[EB/OL]. (2019-10-28) [2020-02-17]. <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research/frequently-asked-questions-about-cder>.
- [18] MHLW. 厚生労働科学研究成果データベース. 一般用医薬品の地域医療における役割と国際動向に関する研究[EB/OL]. (2015-02-25) [2019-07-18]. <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000098736.pdf>.
- [19] CHPA. Briefing Information On The Rx-to-OTC Switch Process[EB/OL]. (2012-10-22) [2019-07-18]. <https://www.chpa.org/PDF/SwitchProcess.aspx>.
- [20] European Commission. A Guideline on Changing the Classification for the Supply of a Medicinal Product for Human Use[EB/OL]. (2006-01) [2019-07-18]. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/switchguide_160106_en.pdf.
- [21] EU. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community Code Relating to Medicinal Products for Human Use[EB/OL]. (2019-07-26) [2019-07-18]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:02001L0083-20190726>.
- [22] MHRA. How To Change The Legal Classification Of A Medicine In The UK[EB/OL]. (2019-02-25) [2019-07-18]. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/277307/Legal_classification_changes.pdf.
- [23] MHLW. Act on Securing Quality, Efficacy and Safety of Products Including Pharmaceuticals and Medical Devices[EB/OL]. (2015-03-31) [2020-02-17]. <http://www.japaneselawtranslation.go.jp/law/detail/?id=3213&vm=04&re=02>.
- [24] JPMA. Pharmaceutical Administration and Regulations in Japan[EB/OL]. (2020) [2020-02-17]. <http://www.jpma.or.jp/english/parj/whole.html>.
- [25] PMDA. Pharmaceuticals and Medical Devices Safety Information[EB/OL]. (2013-03) [2020-02-17]. <https://www.pmda.go.jp/files/000228560.pdf>.
- [26] PMDA. Regulation of OTC Drugs in Japan[EB/OL]. (2014-10-31) [2020-02-17]. <https://www.pmda.go.jp/files/000152069.pdf>.
- [27] PMDA. Recent Progress of OTC Regulation in Japan [EB/OL]. [2020-02-17]. <https://www.pmda.go.jp/files/000232163.pdf>.
- [28] MHLW. スイッチ成分の評価システムの検討について[EB/OL]. [2020-02-17]. https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000090067_1.pdf.
- [29] MHLW. 要指導医薬品の添付文書理解度調査ガイドンスについて[EB/OL]. (2000) [2020-02-17]. <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000128063.pdf>.
- [30] MHLW. 要指導医薬品の添付文書理解度調査ガイドンスに関する質疑応答集 (Q & A) について [EB/OL]. (2017-05-19) [2020-02-17]. <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000165380.pdf>.

(收稿日期 2020年5月15日 编辑 王雅雯)