

关于完善我国非处方药上市路径管理的建议

杨建红¹, 陶巧凤², 汪鳌³, 贾颖君⁴, 孟晓峰⁵, 叶真⁶, 李丽华⁷, 王冬妮⁸, 张彦彦¹, 陈江鹏¹, 黎泽琳⁹, 陈震^{1,10*} [1. 沈阳药科大学亦弘商学院, 北京 100055; 2. 浙江省食品药品检验研究院, 杭州 310052; 3. 中国非处方药物协会, 北京 100098; 4. 上海强生制药有限公司, 上海 200233; 5. 人福普克药业(武汉)有限公司, 武汉 430206; 6. 北京金象大药房医药连锁有限责任公司, 北京 100035; 7. 百洋医药集团有限公司, 北京 100006; 8. 拜耳医药保健有限公司, 北京 100020; 9. 沈阳药科大学工商管理学院, 沈阳 110016; 10. 郑州大学药学院, 郑州 450001]

摘要 目的: 为完善我国非处方药上市路径管理提供参考。方法: 基于对国内外非处方药上市路径管理的对比研究结果, 结合问卷调研结果进行综合分析。结果与结论: 从药品全生命周期管理的角度, 提出了完善我国非处方药上市路径管理的建议, 包括建立单独的非处方药注册审评审批程序、完善非处方药转换管理制度、探索我国非处方药专论制度等。

关键词: 非处方药; 上市路径; 药品注册; 药品分类转换; 非处方药专论

中图分类号: R951 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)11-1269-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.11.004

Suggestions on Improving China's OTC Market Path System

Yang Jianhong¹, Tao Qiaofeng², Wang Ao³, Jia Yingjun⁴, Meng Xiaofeng⁵, Ye Zhen⁶, Li Lihua⁷, Wang Dongni⁸, Zhang Yanyan¹, Chen Jiangpeng¹, Li Zelin⁹, Chen Zhen^{1,10*} [1. School of Yeehong Business, Shenyang Pharmaceutical University, Beijing 100055, China; 2. Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310052, China; 3. China Nonprescription Medicines Association, Beijing 100098, China; 4. Shanghai Johnson Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 200233, China; 5. Humanwell Puracap Pharmaceuticals (Wuhan) Co., Ltd., Wuhan 430206, China; 6. Beijing Golden Elephant Pharmacy Chain Co., Ltd., Beijing 100035, China; 7. Baheal Pharmaceutical Group, Beijing 100006, China; 8. Bayer Healthcare Co., Ltd., Beijing 100020, China; 9. School of Business Administration, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 10. School of Pharmaceutical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China]

Abstract Objective: To provide a reference for improving the management of marketing paths for OTC drugs in China. **Methods:** Based on the results of comparative study on the management of OTC drug marketing paths at home and abroad, combined with the results of questionnaire surveys, a comprehensive analysis was conducted. **Results and Conclusion:** From the perspective of drug life cycle management, suggestions for improving the management of marketing paths for OTC drugs in China are put forward in this article, such as establishing a separated OTC drug registration review and approval procedure, improving the management of Rx-to-OTC switch, and exploring the OTC drug monograph system in China and so on.

Keywords: over-the-counter drugs; marketing path; drug registration; Rx-to-OTC switch; OTC drug monograph

我国于2000年开始实施药品分类管理,经过二十年的发展,已经建立了较为成熟的非处方药管理制度体系。但是,随着社会经济的发展,公众对非处方药的需求发生了变化,现行非处方药管理制度也暴露出一些问题。为促进非处方药产业的健康发展,更好地满足公众“自我药疗”的需求,针对业界反映最为突出的非处方药上市路径管理问题,课题组开展了美国、欧盟、日本与我国非处方药上市路径的对比研究^[1-2],并在此基础上开展了问卷调查、专家访谈等工作^[3]。本文基于对这些研究结果的综合分析,从药品全生命周期管理的角度,提出了完善我国非处方药上市路径管理的建议。

1 非处方药全生命周期的风险管理

安全、有效、质量可控是对药品的基本要求,这需要通过药品实施涵盖准入、生产、流通

和使用等各个环节的全生命周期管理来予以保证,非处方药也不例外。处方药全生命周期风险管理的理念同样适用于非处方药,只不过相比于处方药,非处方药在准入、生产、流通、使用以及不良反应监测等方面又有着其自身的特点及风险点。因此,在风险管控的具体措施上,非处方药与处方药有所不同。

在非处方药管理制度的构建或完善过程中,需要充分考虑非处方药的特点,厘清非处方药全生命周期的潜在风险点,针对这些潜在风险点采取系统的、具有内在联系的全生命周期风险管控措施。通过梳理美国、欧盟、日本非处方药的管理制度,总结了这些国家或地区针对非处方药采取的风险管控措施和要素,如图1所示。

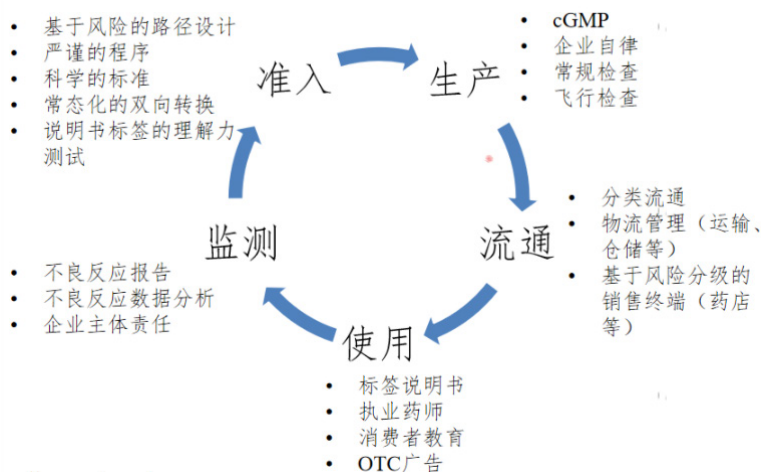


图1 非处方药生命周期风险管控图

2 关于完善我国非处方药上市路径管理的建议

上市准入环节是非处方药全生命周期风险管控的第一个环节。由于非处方药与处方药的使用环境和条件不同,非处方药上市环节的风险考量与处方药有所不同。基于对非处方药全生命周期风险管理的系统考量,结合国际经验、行业认知,为进一步完善我国非处方药上市路径管理提出以下建议。

2.1 建立单独的非处方药注册审评审批机制

对于附加非处方药申请的药品注册申请,我国现行的注册程序、申报资料要求和技术要求等与处方药基本一致,甚至在流程上更为复杂,这显然与非处方药的特点不相适应。从调查问卷结果来

看,参与调查人员也普遍认为应改进完善我国非处方药的注册路径管理^[3]。在当前药品审评审批改革的大背景下,对于非处方药的注册,有必要借鉴国际经验,建立有别于处方药的单独的非处方药注册审评审批程序、制订更为科学合理的非处方药注册技术要求。

2.1.1 优化非处方药注册审评审批程序

目前我国对非处方药与处方药采取了相同的注册程序,且非处方药的流程更为复杂。在非处方药审评方面,除采取了和处方药完全相同的审评程序外,还增加了药品评价中心进行非处方药说明书核定、适宜性审查环节。非处方药注册冗长的程序并没有为控制风险增加力度,反而影响了非处方药

审评审批效率且造成不必要的资源浪费。欧美日等国家或地区都是在药品审评机构内部设置专门部门负责非处方药的审评及其他监管工作。问卷调查结果也显示,参与调查人员高度认同有必要建立区别于处方药的单独的非处方药注册审评审批程序^[3]。建议:(1)借鉴国际经验,在我国审评机构设立专门的非处方药部门,配置相关专业人员,全面负责非处方药的审评及其他相关工作;(2)构建与非处方药特点相适应的单独的非处方药审评审批程序,简化审评流程,提高非处方药审评效率。

2.1.2 调整非处方药注册技术要求

非处方药与处方药均应满足安全、有效、质量可控的基本要求,但出于非处方药的特点,对其又不能完全套用处方药的技术要求,例如:

(1)应建立符合非处方药特点的改剂型技术要求。非处方药改剂型更多的是为了满足消费者的不同用药需求,让消费者有更多的选择,以提高用药的方便性、顺应性为主要目的,这也是非处方药存在的必要性决定的。按照处方药改剂型需要体现出明显的临床优势来要求非处方药是不恰当的,亦与国际上对非处方药管理的基本原则发生了背离。建议将目前改剂型产品提出的临床优势要求按照处方药和非处方药加以区分。

(2)应调整进口非处方药的技术资料要求。目前我国进口非处方药的技术资料要求与处方药相同,需要提供系统的、严格控制的临床研究资料支持进口注册。但是,境外非处方药一般由较早上市的处方药转换而来或是在已有非处方药基础上改良得到,往往没有开展过系统临床研究,即使有临床研究数据也是年度较远,难以符合当前技术要求,导致大量非处方药不能进口我国,一定程度上影响了我国公众对非处方药的可及性。建议借鉴美国TEA(Time and Extent Applications)做法,调整进口非处方药的临床方面技术资料要求。

2.1.3 完善非处方药注册情形

我国药品注册法规中规定的非处方药注册申请情形没有涵盖非处方药上市申请的所有可能情形。建议参考美国、日本等的非处方药注册分类,进一步完善我国非处方药的注册分类,例如,增加新分子实体制剂直接申请非处方药的情形(Direct to OTC),细化在已上市非处方药基础上改良的非处方药申请情形等。另外,建议借鉴

国际经验,把处方药向非处方药的转换作为非处方药申请的情形之一。

2.2 完善非处方药转换管理制度

从2004年启动转换工作至今,我国已建立并在不断完善转换管理制度。但从调查问卷结果来看,参与调查人员仍普遍认为目前我国非处方药的转换管理还存在较多有待完善的问题,包括非处方药转换的标准、流程,以及转换工作的常态化等。

2.2.1 明确非处方药转换标准

处方药能否转换为非处方药,核心考量是在非处方药的使用环境下能否保证患者的获益大于潜在的风险。欧美日等监管机构均比较清晰地描述了非处方药的特征,并在此基础上确定了处方药转换为非处方药的标准和原则,除要求药品本身安全、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^[2]。

我国也明确了处方药转换为非处方药的基本原则,但比较笼统。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,细化我国非处方药的认定标准,在此基础上完善转换申请的技术资料要求。

2.2.2 将转换纳入注册管理范畴

对于处方药向非处方药的转换,美国是作为NDA(New Drug Application Process)的一种情形管理,欧盟要求按照II类变更申报,日本则要求按照非处方药的注册分类4申报^[4-6]。这些国家或地区的共同之处是把转换作为一种注册申请类型,纳入注册管理范畴,由药品审评机构负责审评。出于药品评价的延续性和统一性考虑,这种设计具有合理性。

目前我国把处方药和非处方药的转换纳入药品上市后管理范畴,并设计有独立的流程,由药品评价中心负责组织开展评价工作。由于药品评价中心并不了解该产品作为处方药上市的审评情况,不利于评价的延续性,影响转换工作的质量和效率。

为保证转换工作常态化运行,提高转换工作的质量和效率,建议借鉴国际经验,将转换纳入注册管理范畴,按照补充申请的药品分类变更进行管理;将转换工作的评价职责调整到药品审评中心的非处方药部门;设立处方药转换为非处方药的补充申请审评程序。同时建立上市后不良反应监测信息共享机制,以利于对非处方药转换的评价。另外,

应进一步增加转换工作的公开、透明,保证各利益相关方的广泛参与等。

2.2.3 进一步完善双向转换机制

基于不断更新的安全性数据,及时将出现安全性问题的非处方药经评价后反向转换为处方药是重要的风险管控措施。我国在建立处方药转换为非处方药制度的同时也建立了反向转换机制,并对为数不多的产品实施了反向转换,但在反向转换的启动机制、评价程序、工作的常态化等方面的制度规定还不是很明确,需要进一步完善。

建议药品评价中心基于已上市非处方药安全性的监测和评估,提出反向转换的启动建议,药品审评中心非处方药部门负责反向转换的评价工作,基于评价结果实施各类反向转换,例如非处方药向处方药的转换,乙类非处方药向甲类非处方药的转换等。

2.3 试点探索非处方药专论制度

为了节约审评资源,提高监管效率,更好地满足公众的用药需求,美国、日本等国家在OTC产品的上市注册管理中针对低风险产品建立了“专论”路径,体现了基于风险对药品实施分类管理的理念。针对我国从事非处方药工作的专业人员进行问卷调查结果显示^[3],多数参与调查人员对这一制度持肯定态度,并总体上认为我国已具备非处方药专论制度的实施条件。

专论制度简化了非处方药的上市准入程序,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,但通过制度的合理设计以及非处方药全生命周期管理中的系列措施可有效化解或控制由此带来的潜在风险。为了提高监管效率,建议我国着手研究并探索非处方药专论制度在我国实施的可行性。

由于专论制度对于我国而言还是一项比较陌生的制度,业界对制度的认知还不够深入,为有效控制风险,可考虑从某类产品或某个治疗领域试点做起,积累经验后,再逐步扩大试点范围。通过试点方式验证专论制度在我国实施的可行性。

可考虑从某类低风险的领域(如上市时间长的口服制剂和外用制剂各选一类产品)进行试点,并在试点过程中深入开展更为细化的专论制度实施标准和流程等方面的研究。对于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,综合采取如图1所示的风险管控措施。

2.3.1 纳入专论活性成分的认定标准

美国和日本等监管机构在“专论”品种的认定方面积累了较多的经验,可供我国借鉴。总体而言,需要是公认安全有效的药品方能纳入专论,建议在认定标准上考虑以下基本原则:(1)有充分和良好质量控制的临床研究数据或者有广泛、可靠的临床应用资料证明产品是安全、有效的。(2)产品的安全窗很宽,在没有专业人员指导下使用的不安全风险也很低。(3)没有滥用、误用风险或风险可控,剂型等适合自我药疗。(4)对活性成分及其质量控制有深入认知。

2.3.2 专论的制定程序

为确保专论纳入的是公认安全有效的产品,专论制定程序应公开、透明,并在制定过程中有各利益相关方的广泛参与。建议专论制定程序分为四个阶段:(1)启动阶段,监管机构公告启动专论制定工作,企业、相关组织等可按照要求提供数据和资料;(2)评价阶段,监管机构组建专家组开展评审工作,并广泛征求各方包括公众的意见,接纳科学、合理的意见和建议,保证专论的科学性、公平性;(3)公布实施阶段,监管机构根据征求到的意见制定最终专论并公开发布,明确实施时间和要求;(4)维护阶段,基于更新的产品信息,高效、动态地对专论内容进行维护修订,对于存在安全性风险而不符合专论管理条件的产品,及时从专论中剔除。

建议建立非处方药专论专家审评队伍,对专论活性成分及专论的内容进行严格把控。审评专家组应包括药理、毒理、临床、药学等不同专业领域的专家,并考虑加入行业和消费者代表。

2.3.3 非处方药专论的基本内容

美国非处方药专论内容包括总则、活性成分、标签和检验四个部分。日本的销售许可标准(即专论)主要包括有效成分的种类、活性成分的用量和配伍规则、剂型、用法用量、适应症、包装单位等内容。相比较而言,美国OTC专论格式和内容较为简洁。

建议我国专论格式和内容暂借鉴美国专论,包括四个部分:①在总则部分,说明该产品的管理要求、涉及的必要条件,如生产符合GMP等;②在活性成分部分,列出活性物质的化学名称、含量

浓度、剂量限制范围、剂型、辅料及其浓度范围等；③在标签部分，说明产品的适应症、避免药物间相互作用的注意事项、服用间隔时间，对特定群体的剂量要求等；④在检验部分，列明成品的质量标准。

2.3.4 专论产品上市的审评审批程序

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。对于我国的专论产品上市应采取何种审批模式的调查结果显示，绝大多数参与调查人员认为应简化专论收载品种的审评审批，但对于如何简化尚存在分歧^[3]。考虑到我国的现实国情及监管模式，对于专论产品，可能难以一步到位采用美国豁免审批的模式，也较难采用日本授权地方审批的模式。长期来看，还需要从非处方药全生命周期的风险控制措施的完善程度和匹配性方面做进一步研究和考量，并结合试点情况再做决定。

试点期间，建议采取备案的方式，但须加强试点产品全生命周期的管理。因此，试点工作应有足够长的周期，能够覆盖到生命周期管理的各个环节；试点过程中一方面建立、完善认定标准和程序，同时对试点品种持续跟踪上市后管理并丰富完善上市后管理措施。试点过程中可以择时启动第2个治疗领域的专论试点，滚动推进。

3 关于完善我国非处方药上市环节说明书管理的建议

说明书、标签对于指导患者正确选择和使用非处方药至关重要，说明书、标签的制定和审核是非处方药上市环节的重要风险管控点。目前我国在非处方药说明书的管理上存在一些问题，例如部分说明书内容过于简单，与用药安全关系密切的不良反应、注意事项及禁忌等重要信息缺失；语言表达过度专业化，消费者无法充分、正确理解说明书内容。针对我国在非处方药的说明书、标签管理方面存在的问题，建议进一步加强对非处方药上市准入环节说明书的管理。

3.1 完善我国非处方药说明书范本的格式和内容

我国的实践经验证明，监管机构发布非处方药说明书范本对于统一、规范非处方药的说明书发挥了重要作用，这一制度还有必要继续实施。但是，当前我国也存在范本更新机制不清晰、维护更新不及时、范本更新后相应药品说明书更新

的程序和时间要求不明确、范本中的安全性信息不充分、可读性不强等问题。建议针对存在的问题进一步完善范本制度，并改进非处方药说明书的呈现方式（格式、排版、图案等），以帮助普通消费者（非专业人士）更好、更准确地理解说明书内容。

对于已发布说明书范本的非处方药，企业在制定自己产品的说明书时，在文字保持不变的前提下，应允许企业增加帮助消费者理解说明书内容和药品使用方法的图示。另外，为加强非处方药的品牌建设，提高企业研发非处方药产品的积极性，应考虑对现行非处方药商标/商品名的管理规定进行调整，允许非处方药使用商品名，允许企业在标签中突出显示商标/商品名。

3.2 增加非处方药说明书的消费者测试要求

非处方药说明书的语言表达过度专业化会使得消费者无法正确、充分理解说明书内容，直接影响到消费者对非处方药的正确选择和使用，建议参考国际经验，引入非处方药说明书的消费者测试要求，在监管机构制定非处方药说明书范本时，或同品种首个非处方药说明书制定时，或对已有非处方药说明书内容进行重大修订时均应进行消费者测试。对于监管机构制定非处方药说明书范本的情形，由监管机构组织测试，并作为制定范本的依据；其他情形，应由监管部门明确测试的要求，由企业实施，测试结果作为非处方药注册和/或转换的申报资料之一。

对于消费者测试，建议考虑的关键要素包括：测试人群的组成和数量、测试的项目、内容以及对测试结果的衡量标准等。建议在测试项目上参考美国FDA的要求，主要包括：（1）标签理解力测试，以了解消费者是否能够理解关键的标签信息；（2）自我选择调查，以判断消费者是否能够根据自己的情况选择正确的药品；（3）实际使用调查，以了解消费者是否能够遵守标签中的说明使用。

4 结语

欧、美、日针对非处方药特点设立的上市管理路径，不但提高了企业开发、创新非处方药产品的积极性，同时也提高了监管机构的审评效率。这些国家和地区普遍采取的简化非处方药上市程序要求的措施，并没有给非处方药的使用带来更大的

风险,其根本原因在于对非处方药全生命周期的潜在风险有深入的理解,制定出系统的、具有内在联系的全生命周期风险管控措施。在上市准入环节,无论采用哪种路径,均制订了清晰的标准和程序;在生产环节,非处方药的cGMP要求并不降低,生产企业必须严格执行cGMP;在流通环节,风险等级不同的非处方药销售渠道和要求规定也不同,监管机构对药店管理、非处方药的广告也做出了严格规定,违法企业将受到巨大惩罚;在使用环节,强化并做实执业药师制度与消费者教育工作;在不良反应监测方面,这些国家和地区均建立了渠道畅通的非处方药上市后不良反应监测体系,对收集的不良反应及时评估、及时采取措施。

完善我国非处方药上市路径管理也必须要从药品全生命周期风险管理的角度,基于国情,深入认识并理解我国非处方药在其整个生命周期的潜在风险点,根据现有风险控制措施的完善程度,综合考虑如何完善我国的非处方药上市管理制度以及实施步骤。

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”。感谢研究期间课题委托单位、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] 陈宁,杨建红,潘红波,等.美国和日本非处方药专论路径研究及对我国的启示[J].中国药事,2020,34(11):1239-1246.
- [2] 陈震,邓万和,田春华,等.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[J].中国药事,2020,34(11):1247-1254.
- [3] 杨建红,陈宁,张冉,等.我国非处方药上市路径调研与结果分析[J].中国药事,2020,34(11):1255-1268.
- [4] FDA. Regulation Of Nonprescription Drug Products [EB/OL]. [2019-07-18]. <https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/UCM148055.pdf>.
- [5] European Comission. 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.
- [6] JPMA. Pharmaceutical Administration and Regulations in Japan [EB/OL]. (2020) [2020-02-17]. <http://www.jpma.or.jp/english/parj/whole.html>.

(收稿日期 2020年9月23日 编辑 王雅雯)