

美国药品安全监管机制改革研究

郝昊, 姚蕾* (中国食品药品检定研究院, 北京 102629)

摘要 目的: 研究美国药品安全监管改革机制, 为完善中国药品安全监管体系提供参考。方法: 汇总分析 2007–2018 年美国药品安全监管改革关键措施。结果与结论: 通过改革, 美国建立了基于风险评估的药品全生命周期管理体系和专业的监管队伍, 有效鼓励创新并保证药品安全性。

关键词: FDA; 药品安全监管改革; 参考

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)08-1043-08
doi:10.16153/j.1002-7777.2018.08.006

Research on the Reform of Drug Safety Regulatory System in USA

Xi Hao, Yao Lei* (National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China)

Abstract Objective: To study the reform of drug safety regulatory system in USA and to provide references for improving drug safety regulatory system in China. **Methods:** Key measures for the reform of drug safety regulatory system in USA from 2007 to 2018 years were summarized and analyzed. **Results and conclusion:** A life cycle management system of drugs and a professional regulatory team have been established in USA based on risk assessment to effectively encourage innovation and ensure drug safety by means of reform.

Keywords: FDA; drug safety regulatory system reform; reference

药品安全事关国民健康与公共安全, 也是重要的民生问题^[1]。世界各国都把药品安全放在及其重要的位置。美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 是美国药品安全监管主体, 1906 年发布的《联邦食品与药品清洁法案》规定, 美国境内食品与药品监管由化学产品局负责。从法律层面上确立了 FDA 的监管职责。因此, 常把 FDA 成立追溯到 1906 年。1927 年, 美国国会决定将市场监管职责从化学产品局剥离, 单独成立食品、药品与杀虫剂监督管理局。1930 年, 该局正式更名为食品药品监督管理局即现在的 FDA。FDA 隶属也几经变迁; 1940 年, 并入联邦安全局; 1953 年, 转而隶属卫生、教育与福利

部; 1980 年起, 美国国会将卫生、教育与福利部分为教育部与卫生部后, FDA 一直直属卫生部也即后来的健康与人类服务部 (Department of Health and Human Services, HHS)^[2-3]。至今百年历史的 FDA, 始终不断发展、完善, 以应对各种执法挑战, 其权威性得到全球认可。2007 年, 随着多起药品安全事件发生, 美国民众和政府都聚焦到药品安全领域, 并在随后十年进行大刀阔斧的改革。回顾上述关键改革措施, 有助为中国完善药品安全监管机制提供参考。

1 2007-2011 年药品安全监管体系的全面改革

2004 年, 默克集团新一代非甾体抗炎药万络

因显著增加心脑血管事件风险而退市。但其致病风险并没有首先被药品安全监管的主体部门FDA监测到,而是在一项名为万络预防腺性息肉瘤研究的研究结果曝光后被发现,这使得FDA药品安全监管体系受到质疑。美国审计署在2006年也发现,FDA存在制定决策时缺乏清晰有效的程序,长期经费不足等问题^[4-5]。为此,FDA授权美国医学研究所(Institute of Medicine, IOM)对药品安全监管体系进行评估^[6]。随后,针对发现的问题,着手对药品安全监管机制进行全面改革。

1.1 改革前的美国药品安全监管体系

1.1.1 监督管理机构

FDA总部由局长办公室、8个业务管理机构及6个技术中心组成。其中,药品评价与研究中心(Center of Drug Evaluation and Research, CDER)负责药品安全监管的主要工作,具体分工如下:1)新药办公室(Office of New Drug, OND),负责药物上市前安全评估和上市后的安全性再评价;2)药物安全办公室/监测与流行病学办公室(Office of Drug Safety/Office of Surveillance and Epidemiology, ODS/OSE),负责上市药物的不良反应监测;3)处方药促进办公室(Office of Prescription Drug Promotion, OPDP),负责确保药品生产者提供的药品信息真实、准确;4)符合性办公室(Office of Compliance)负责确保企业生产与销售药物符合生产质量管理规范(Good Manufacturing Practices, GMP)规定,并及时监测、上报药物不良反应。此外,2002年,FDA建立了由体系外医学、药学等领域专家组成的药品安全和风险管理咨询委员会(Drug Safety and Risk Management Advisory Committee, DSaRM),负责对药物安全与风险评估的决策进行监督与咨询^[7]。

1.1.2 监管立法与监管流程

FDA主要基于《联邦食品、药品和化妆品法案》(简称CFR)对药品进行管理。此外,《处方药申报者付费法案》(Prescription Drug User Fee Act, PDUFA)规定FDA向新药申请企业收取评审费用以扩充CDER,从而提高评审、监管效率和质量。与此同时,CDER的药品监管人员,定期向国会报告工作进展及经费使用情况^[8]。

药物经OND评审上市后,所属企业必须通过不良反应上报系统(Adverse Event Reporting

System, AERS)报告药物不良反应,其中,严重的、说明书未标注的不良反应要在15 d内报告;药物上市3年内,每季度上报其他类型不良反应,3年后定期上报。ODS/OSE下属药物风险评估部(Division of Drug Risk Evaluation, DDRE)负责汇总、分析不良反应数据。ODS/OSE将风险评估报告交付OND,由其作为主导,召集上述相关部门评估药物安全性、做相应决策。这一过程受DSaRM的监督和咨询^[9]。

1.2 面临问题及改革措施

1.2.1 面临主要问题

IOM认为,FDA药品安全监管体系主要存在5方面问题:1)组织文化,局长办公室对医学科项目的管理能力不足,缺乏有效技术支持;ODS/OSE仅为从属部门且人员不足,新药评审与上市后安全评估都由OND负责,缺乏监督。2)科学与技术支撑,现有的不良反应监测系统过时,风险评估手段落后。3)法律法规,上市后风险评估缺乏法律支撑,部分监管方面存在法律空白。4)沟通交流,药品评审、监管过程不公开,缺乏向公众通报不良反应的有效机制。5)经费过于依赖从企业收取的评审费,且对上市后不良反应监测投入不足^[6]。

1.2.2 重点改革措施

1)食品药品管理修正案。针对IOM的建议,2007年9月,国会审议通过了《食品药品管理修正案》(FDA Amendments Act of 2007, FDAAA),在多个方面赋予FDA更强的药品安全监管能力。

增加药品安全领域经费支持。PDUFA自1992年公布并实施后,分别于1997年和2002年被美国国会修正。2007年,作为FDAAA的补充,国会再次对PDUFA进行修正(PUDA IV),提高了对药品安全监管的资助比例,5年内用于药品安全的经费总额增加至2.25亿美元;强调了药品安全的重要性,取消了新药上市后安全监测的期限(3年),实现对上市药物安全监测全覆盖^[10]。

公开临床研究数据。FDAAA规定,药物Ⅱ期及之后的临床试验必须在美国国立卫生研究院(National Institute of Health, NIH)下属网站“ClinicalTrials.gov”上注册,并将临床试验结果、严重或频繁的药品不良反应、公共健康建议、药品审批进程、受试者人口统计学及基线特征、原始和

辅助性结论以及统计分析等数据向公众公开^[10]。

风险评估与减低策略(Risk Evaluation and Mitigation Strategies, REMS)。为提升风险评估水平, FDAAA在“上市后研究与监测”章节, 增加了“505-1 REMS”条款。一方面, FDA有权在认为必要的情况下, 要求药品上市许可持有人在药注册时, 需递交REMS评估报告, 以确保使用药品的收益大于风险; 另一方面, 对已获批的药品而言, 如果有新的药品安全信息(未识别、标注的风险, 已知严重不良反应相关的新发现), FDA也有权要求上市许可持有人提供REMS^[10]。

哨点行动。FDAAA要求FDA提高药品不良反应主动监测能力, 并在2010年7月前获得250万病人的数据, 在2012年7月前获得1000万病人的数据。与之前AERS的“被动监测”不同, 哨点行动是通过与全美的医疗机构、研究中心广泛合作, 搜集药物安全的人口学数据, 运用流行病学与统计学的方法, 对药物安全进行“主动监测”。作为被动监测的补充, 哨点行动使FDA能够整合分散的数据资源, 实时获取关键信息, 有助于在药品的生命周期中更早发现问题^[11]。

FDAAA提升了FDA对药品销售、标签内容, 上市药品安全再评价的管理权限, 比如, 一旦怀疑上市药品存在某种健康风险, FDA有权要求企业进行必要的研究, 并根据结果修改标签^[12]。

2) 优化组织结构。根据FDAAA要求, FDA对CDER在组织机构层面上进行优化, 以强化药品安全的监管职能和独立性。利用获得的经费支持, CDER在2007年招募了1700余名专职从事药品安全检验的技术人员, 并扩大了流行病学、风险评估、项目管理等药品安全相关领域的人员编制。上市前与上市后药品的安全决策, 需由OND与ODS/OSE定期组织会议, 共同商讨后决定, 结果定期上报DSaRM。并且, 在OND下属的每个评审研究室, 都设立专门负责药品安全的副主任。为提升科研管理能力, FDA增设首席医学专家办公室, 负责向局长提供技术咨询、监管所有科学研究^[13]。

随着进口医疗产品的增多, 为确保质量安全, 2011年FDA设置了全球监管运营与政策办公室(Office of Global Regulatory Operations and Policy, GO), 以监督药品质量安全, 提供战略领导和政策指导。GO的下属机构主要有两个, 分别为监管

事务办公室(Office of Regulatory Affairs, ORA)和国际项目办公室(Office of International Programs, OIP)。ORA为所有现场调查的牵头部门, 主要负责检查药品生产和经营企业, 进行药品抽样等; OIP主要负责收集、了解其他国家或地区的监管政策, 拓展与其他国家、组织的合作关系, 以确保进口药品符合美国标准。此外, FDA还设立了海外办公室。这不仅增强了对进口药的监管能力, 还有助于精简本土机构、提高机构运作效率^[14-16]。

3) 建立药品安全沟通机制。2007年, FDA发布了《药品安全信息公众沟通指南》, 向公众介绍了FDA公布药物安全信息的方式、种类。公众可在官方网站等地, 定期获取用药指南、不良反应、召回和警告信息、公众健康建议、医疗保健专家建议等涉及药品安全信息^[17]。

风险沟通是在个体、群体和机构之间, 交换信息和观点的活动。为了更好地对其监管的产品进行风险沟通, FDA在2007年成立了“风险沟通委员会”, 与医药企业、医师、药师、媒体等利益相关者共享药品风险信息, 主要包括引发严重不良反应或频繁引发不良反应的药品、易发生用药种类或剂量差错的药品等。2009年, FDA出台了《风险沟通计划》, 将正式将风险沟通纳入战略职能^[18-19]。

4) 瑞安·海特网络售药消费者权益保护法。2008年, 随着网络销售药品的逐渐增多, 美国国会审议通过了《瑞安·海特网络药房消费者权益保护法(2008)》(简称《保护法》), 以保障线上售药安全。《保护法》除了明确禁止无合法处方的管制药物在互联网流通外, 还要求在网上药店主页(直接连接或超链接)公布以下信息: ①药店主管药师的姓名、毕业证书、执业许可; ②与药店签约, 可为药店提供医学评价、开具电子处方的医师姓名、毕业证书、执业许可^[20]。

2 2012-2016年药品安全监管体系进一步完善

截至2011年, FDA通过对法律法规与机构的调整, 建立了比较完善的药品安全全周期监管体系。2012-2016年, FDA对药品安全相关法案进行完善, 以进一步强化药品安全监管能力, 适应新监管需求。

2.1 FDA安全及创新法案

2012年, 国会审议通过的《FDA安全及创新

法案》(Food and Drug Administration Safety and Innovation Act, FDASIA), 授予FDA在药品安全领域更多的资金支持以及更大的监管权限。

完善药品安全监测体系。在FDASIA的第一部分,《处方药申报者付费法案》(PUDAV)再次被修正,药品安全领域的资助比例被进一步提高,旨在进一步完善REMS、哨点计划,以提升药物安全警戒水平^[21-22]。

强化药品质量安全监管。随着制药业的全球化发展,药企的供应链常分布在不同的国家,药品进出口日益频繁。提升药品质量监管水平,使市场免受假药、劣药的侵袭。为此,在《FDA安全及创新法案》的第七部分,对药品质量安全相关法律条文进行修正,赋予FDA更大的监管权限:1)基于风险评估进行现场检查,新法案规定FDA应基于风险评估的方法,对生产企业进行不定期的现场检查(每2年检查一次);2)扩大了药品安全监管范围,FDA有权随时查看药品生产记录,扣留、销毁可能有质量风险的产品,任何人都无权拒绝;3)药品质量信息共享,与多个国家建立合作关系,共享药品质量安全信息,协同及时处理质量问题;4)修正现行药品生产质量管理规范,以提高应对新的质量安全问题的能力^[23]。

2.2 药品质量和安全法案

药物配置是指在药师、医师的监督下,根据患者的情况,将不同的药物混合或改变药物成分,制成制剂的过程。一直以来,药物配置一直处于灰色地带,存在监管盲区。2012-2013年,配置过程中被污染的甲基强的松龙注射剂流入美国市场,导致超过700人感染真菌性脑膜炎、64人死亡。为此,2013年国会审议通过了《药品质量和安全法案》(Drug Quality and Security Act, DQSA),以填补相关空白^[24-25]。

加强管控药物配置。DQSA第一部分,更新了药物配置监管政策,将药物配置中心认定为外包设施,并定期向HHS上报不良反应情况。HHS则需汇总配置过程容易出现污染、诱发不良反应的药物名单,以便医生在使用药物过程中衡量风险与收益。2015年,FDA发布药物配置中心上报不良反应的指导原则^[26]。

实现药品供应链可追溯。为确保药品供应链产品的质量安全,DQSA第二部分-《药品供应

链安全法案》(Drug Supply Chain Security Act, DSCSA)要求建立药品供应链的共享信息系统,以便识别、追溯在美国销售的部分处方药,杜绝假药、劣药。此外,DSCA还要求FDA推动对药品经销企业、第三方物流公司的国家标准认证,并要求上述机构定期向FDA汇报药品销售情况^[27]。

2.3 建立监管科学中心

监管决策可谓“牵一发而动全身”,用于辅助决策的新方法和数据,在实施前亟需验证。为此,FDA相继与马里兰大学、乔治城大学、加州大学旧金山分校、约翰·霍普金斯大学、耶鲁大学和梅奥医学中心合作设立监管科学与创新卓越中心(Centers of Excellence in Regulatory Science and Innovation, CERSI),分别侧重推动以下5个领域监管科学的战略发展:1)转化毒理学,FDA分别在马里兰大学与乔治城大学,设立专注于提升转化毒理学水平的CERSI,以期提高FDA评估新型技术的水平,更好评估产品安全性;2)加速、改进药物开发;2014年,FDA与加州大学旧金山分校(UCLA)、斯坦福大学联合,建立UCSF-斯坦福监管科学与创新卓越中心,旨在提高临床前安全性与有效性评价水平,并利用生物信息技术促高药物研发效率;3)FDA与约翰·霍普金斯大学合作设立的CERSI则主要专注于临床研究和安全性评估;4)FDA与耶鲁大学合作设立CERSI,其研究重点领域包括促进个体化医疗产品的研发,收集真实世界临床数据以供监管决策研究等^[28-30]。

3 2017-2018年新的改革开始

2017年,美国新总统特朗普上任后,Scott Gottlieb博士成为新任FDA局长,鼓励针对罕见病及肿瘤等重大疾病开发创新疗法,加快仿制药上市作为首要任务。较以往而言,Scott Gottlieb博士更关注“减少FDA监管以及繁重的审批流程”。这标志着新的改革开始^[31]。

3.1 2017 FDA重新授权法案

2017年8月,国会通过了《2017 FDA重新授权法案》(Food and Drug Administration Reauthorization Act of 2017, FDARA),对FDA部分监管权限进行修正。

风险评估增加临床提醒。FDARA对REMS进行了进一步完善。药品注册递交的REMS,需包含向医生介绍药品成分与形状,以及这些成分可能造成

哪些严重不良反应的信息。

增强药品供应链管控。FDARA强调,任何未获得FDA授权的药品,不得在美国境内销售(出现药品短缺或部分加拿大药品除外)。并且,进口药品销售时应加相应的标识。另外,FDARA明确了售卖假药的惩处方式,最高处罚10年有期徒刑。

定期公布现场检查结果。2012年通过的《FDA安全及创新法案》规定,FDA有权根据风险评估的结果不定期对药厂进行现场检查。FDARA则对交流沟通机制进行了补充,FDA需定期向公众公布去年的检查次数、过程及结果^[32]。

3.2 设立跨部门组织

新疗法的有效性与安全性评估、监测,常需要药品、生物制品、医疗器械等多领域专家的共同协作。现有的研究中心相对孤立,容易形成“孤岛现象”。为此,2017年1月,FDA整合了药品评价与研究中心、生物制品评价与研究中心和医疗器械评价与研究中心的相关资源,正式成立了首个以疾病为中心的跨部门组织-肿瘤学卓越中心(Oncology Center of Excellence, OCE)。这加强了内部机构的协作性,提高了评估有效性与安全性的效率。

此外,在新发布的2018财年总统预算请求中,FDA建议设立复方药物外包设施卓越中心,以促进医药外包行业发展,提高质量标准。该中心将通过教育和培训,提高产品质量和安全性,并与行业合作,制定方法设计和稳定性研究方案审查要求相关计划。

未来,FDA还计划对CDER的组织结构进行更多的调整,以适应新的安全监管形势^[33-34]。

3.3 改变临床安全评价模式

3.3.1 鼓励“真实世界”研究

随着精准医学发展,对于特定疾病(比如血液肿瘤),新疗法的使用依据从疾病、症状,转变为特定的基因突变和分子标志物,不良反应监测模式变得更为复杂。为更好、更全面地评估药品的临床安全性,FDA鼓励采用“真实世界”的临床研究方法,适当扩大病人入组种类,以便为药品上市后安全性再评价提供更全面的科学依据。并根据新疗法特点,专门制定新的说明书撰写要求^[35]。

3.3.2 以患者为中心

随着4P医学模式(Preventive、Predictive、

Personalized、Participatory, 4P medical model)的到来,FDA强调新药开发与药品安全评估应以患者为中心。2017年,FDA发布了《以患者为中心的药品开发倡议》(PFDD),以提高监管和研发机构对患者意见的重视。CDER应将患者意见纳入风险-效益评估的过程中^[36]。

3.3.3 将特殊人群纳入临床试验

为有效评估孕妇等特殊人群的用药安全,2018年4月,FDA发布《将孕妇纳入临床试验的科学伦理考量行业指南》草案,建议在下列情况下,可将孕妇纳入临床试验:1)以完成足够的临床前研究;2)已通过医学文献或小范围观察等,初步建立孕妇使用情况的安全数据库;3)现有治疗手段对孕妇所患疾病无效^[37]。

3.4 发布PDUFA VI实施计划草案

2018年3月30日,FDA发布了最新的PDUFA VI实施计划草案-药品监管决策中的风险-效益评估,提出了促进风险-效益评估发展的4个措施:

1)参加第三方组织的风险-效益评估的利益相关方(患者、研究人员及其他参与风险-效益框架构建的利益相关者)会议;2)制定指南与修订政策程序手册,FDA预计在2020年6月前发布《新药和生物制品风险-效益评估指南》,以介绍如何将患者相关数据用于风险-效益评估;CDER和CBER着手对其工作程序进行修订;3)探索新的风险-效益评估方法,并在2021年进行第三方绩效评价;4)咨询委员会在决策时引入风险-效益评估方法,初步拟订风险-效益框架草案^[38]。

3.5 新技术严防非法药物入境

为保障公共健康,FDA还需密切监测美国国际邮件服务商(International Mail Facilities, IMFs)转运的相关产品,以防止假药、劣药和含有隐藏药物成分的非法保健品入境。2018年1月,美国参议院下属调查委员会发布的报告显示,IMFs每年处理的包裹数量超过2.75亿。但据估计,FDA能够实际检查的产品不足其中被推测含有药品包裹的0.06%。除扩大人员编制(人数增加2倍),FDA还将离子迁移谱仪(ion mobility spectrometer)等便携式筛查设备应用于现场筛查,以检测供销售的减肥和性增强产品中是否含有未申报的药物化合物,比如,宣称有减肥和壮阳功效的保健品,常添加的西布曲明和西地那非等^[39]。

3.6 再生医学产品监管框架

2017年11月17日, FDA发布《再生医学产品监管框架》, 旨在构建人源细胞、组织和基于细胞和组织的产品的监管体系, 促进行业发展。该框架由4份指南组成(2份正式文件和2份草案): 2份正式文件即《人源细胞、组织和基于细胞和组织的产品的监管考量: 最小操作和同源使用》《统一手术操作标准豁免: 范围问答》, 对人源再生医学产品的获取、操作、市场准入原则进行了介绍; 2份草案除了介绍“再生医学先进疗法认定”的程序要求, 还定义了基于风险的管理框架, 以平衡安全与创新机制, 在保证安全性的前提下, 带给患者更新、更有效的治疗方法^[40]。

4 结语

通过一系列的改革措施, FDA在以下方面强化了药品安全。

4.1 构建了基于风险评估的药品全生命周期管理体系

随着经济全球化发展, 制药企业的原料药生产、制剂合成等常在不同国家进行。因此, 实现基于风险评估的药品全生命周期管理, 完善药品追溯管理制度尤为重要。2012年, 《FDA安全及创新法案》赋予FDA基于风险评估, 不定期对药企进行现场检查的权利^[23]。2013年公布的《药品质量和安全法案》, 要求建立药品供应链共享信息系统, 并推动对药品经销企业、第三方物流公司的国家标准认证, 从而实现了基于风险评估, 针对药品生产、运输、使用等环节的全生命周期管理^[27]。此外, 保证药品安全, 需要主动对药品生命周期各个环节可能出现的风险进行有效控制。美国从2007年开始采用风险评估与减低策略和哨点计划, 以监测研发、审批和上市后的安全风险^[12]。

4.2 建立专业的监管队伍

美国FDA始终坚持“专家执法和执法人员专家化”, 从2007年开始, 逐渐构建了一个技术监督与行政执法紧密结合的行政体系^[2]。为了提升监管水平, FDA相继与马里兰大学、乔治城大学、加州大学洛杉矶分校等合作设立CERSI, 以促进转化毒理学、药物临床前安全性评估、真实世界临床研究等方面监管决策的发展^[28-30]。

4.3 有效鼓励药品创新并保证其安全性

随着生物医药技术的蓬勃发展, 免疫治疗等

新疗法逐步进入临床应用阶段。由于其在有效性评估、临床安全评价模式等方面具有特殊性, 美国FDA已成立跨部门组织OCE, 负责新疗法在肿瘤领域上市前评审以及上市后的安全监测, 以加强内部机构的协作性, 提高评估有效性与安全性的效率^[34]。此外, 临床研究方面, 为更好地评估药品上市后的安全性, FDA鼓励以患者为中心进行真实世界研究。同时, FDA允许临床试验有条件地纳入特殊人群, 从而保证特殊人群的用药安全^[35-37]。

参考文献:

- [1] 李小健. 社会共治: 编织药品安全网[J]. 中国人大, 2017, (14): 21-21.
- [2] 胡颖廉. 百年FDA: 监管机构与监管职能[J]. 中国食品药品监管, 2006, (9): 62-64.
- [3] 李想. 美国药品监管风险管理简史[EB/OL]. (2018-03-13) [2018-05-23]. <https://mp.weixin.qq.com/s/PLRMjZB1D0VCiSatzROP7Q>.
- [4] 李行. 罗非昔布心血管事件始末[J]. 中国处方药, 2004, (11): 70-71.
- [5] 吴卫星. 美国FDA面临新的改革压力[J]. 中国医药技术经济与管理, 2007, 1(2): 87-89.
- [6] Baciu A, Stratton K, Burke S P. The Future of Drug Safety: Promoting and Protecting the Health of the Public[EB/OL]. (2006-12-06) [2018-03-05]. <http://cdm266901.cdmhost.com/cdm/ref/collection/p266901coll4/id/887>.
- [7] 翁新愚. 美国FDA组织机构与职能简要分析[J]. 国际中医中药杂志, 2003, 25(2): 7-70.
- [8] Office USGA. Drug Safety: Improvement Needed in FDA's Postmarket Decision-making and Oversight Process[EB/OL]. (2006-03-31) [2018-03-05]. https://digital.library.unt.edu/ark:/67531/metadc299700/m2/1/high_res_d/249543.pdf.
- [9] Slater E E. Today's FDA[J]. New England Journal of Medicine, 2005, 352(3): 293.
- [10] 110th Congress. Food and Drug Administration Amendments Act of 2007[EB/OL]. (2007-09-27) [2018-03-14]. <https://www.congress.gov/110/plaws/publ85/PLAW-110publ85.pdf>.
- [11] 沈璐. 试论FDA“哨点行动”对我国药品不良反应监测工作的启示[J]. 中国药物警戒, 2011, 8(5): 287-291.

- [12] 边博洋, 郭剑飞. FDA 2007修正案对于美国制药行业的影响及对我国药品安全监管的启示[J]. 中国药物警戒, 2010, 7 (4): 221-223.
- [13] 颜江瑛. 美国FDA近年重大变革综述[J]. 中国食品药品监管, 2014, (2): 46-51.
- [14] FDAnews Drug Daily Bulletin. FDA Creates New Office of Chief Medical Officer[N/OL]. (2007-01-31) [2018-03-16]. <https://www.fdanews.com/articles/89909-fda-creates-new-office-of-chief-medical-officer>.
- [15] 王琳琳. FDA强大的检查部门: 全球监管运营与政策办公室 (GO) [EB/OL]. (2018-05-18) [2018-05-23]. <https://mp.weixin.qq.com/s/VRijLxRGktOQNcye8zfaJQ>.
- [16] FDA. The Future of Drug Safety—Promoting and Protecting the Health of the Public, FDA's Response to the Institute of Medicine's 2006 Report[EB/OL]. (2007-01) [2018-03-16]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM171627.Pdf>.
- [17] Guidance Drug Safety Information—FDA's Communication to the Public [EB/OL]. (2007-03) [2018-03-16]. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm072281.pdf>.
- [18] Chakraborty S, Boudier F. The Future of Risk Communication and the Role of the Pharmaceutical Industry[J]. Current Drug Safety, 2013, 8 (1): 4.
- [19] 田怡, 杨悦, 田丽娟. 美国FDA药品风险沟通的发展与启示[J]. 中国药物警戒, 2016, 13 (1): 24-27.
- [20] 110th Congress. Ryan Haight Online Pharmacy Consumer Protection Act of 2008[EB/OL]. (2008-09-23) [2018-05-23]. <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/CRPT-110hrpt869/pdf/CRPT-110hrpt869-pt1.pdf>.
- [21] Mullard A. PDUFA V Goes Back to Basics[J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2012, 11 (8): 586.
- [22] FDA.PDUFA Reauthorization Performance Goals and Procedures Fiscal Years 2013 through 2017[EB/OL]. (2013-07-18) [2018-03-22]. <https://www.fda.gov/downloads/forindustry/userfees/prescriptiondruguserfee/ucm270412.pdf>.
- [23] 112th Congress. Food and Drug Administration Safety and Innovation Act[EB/OL]. (2012-07-09) [2018-03-23]. <https://www.congress.gov/112/plaws/publ144/PLAW-112publ144.pdf>.
- [24] Shah M. DQSA: New Regs Give FDA Broader Powers over Compounding[EB/OL]. (2014-06-10) [2018-03-25]. <http://www.drugtopics.com/chains-business/dqsa-new-regs-give-fda-broader-powers-over-compounding>.
- [25] Mark Lowery C E. Pharmacist Connected to 2012 Meningitis Deaths Arrested[EB/OL]. (2014-09-05) [2018-03-25]. <http://www.drugtopics.com/legal-news/pharmacist-connected-2012-meningitis-deaths-arrested>.
- [26] 萧惠来. FDA对药物配制外包设施公司不良事件报告的要求[J]. 药物评价研究, 2015, 38 (5): 480-483.
- [27] 113th Congress. Drug Quality and Security Act.2013[EB/OL]. (2013-11-27) [2018-04-05]. <https://www.congress.gov/113/plaws/publ54/PLAW-113publ54.pdf>.
- [28] FDA. Centers of Excellence in Regulatory Science and Innovation (CERSI) [EB/OL]. (2018-04-09) [2018-05-23]. <https://www.fda.gov/scienceresearch/specialtopics/regulatoryscience/ucm301667.htm>.
- [29] 王迪. FDA设立监管科学中心[EB/OL]. (2014-06-04) [2018-05-23]. http://web.yyjyb.com:8080/html/2014-06/04/content_209729.htm.
- [30] 刘昌孝. 国际药品监管科学发展概况[J]. 药物评价研究, 2017, 40 (8): 1029-1043.
- [31] 杨悦. 对药品监管的再思考—写在特朗普打响贸易战之际[EB/OL]. (2018-03-26) [2018-05-23]. <https://mp.weixin.qq.com/s/us4duwaaqvrU3eyd2tb7Tw>.
- [32] 115th Congress. FDA Reauthorization Act of 2017[EB/OL]. (2017-08-18) [2018-04-05]. <https://www.congress.gov/115/plaws/publ52/PLAW-115publ52.pdf>.
- [33] 王雪. FDA局长Scott Gottlieb: 总统预算请求再次给FDA拨款以促进制药创新和通过药品价格竞争扩大患者使用[EB/OL]. (2018-04-25) [2018-05-23]. https://mp.weixin.qq.com/s/kTL8cgBKDrBt_xBWLu9vtg.
- [34] Goldberg K B, Blumenthal G M, McKee A E, et al. The FDA Oncology Center of Excellence and Precision Medicine[J]. Experimental Biology & Medicine, 2017; 1535370217740861.
- [35] ASH Clinical News. Harnessing the Power of Collaboration[EB/OL]. (2017-07-01) [2018-04-10]. <https://www.ashclinicalnews.org/features/interviews-features/harnessing-power-collaboration/>.
- [36] 刘昌孝. 关注世界医药创新发展和监管改革[EB/OL]. (2018-02-27) [2018-05-23]. <https://mp.weixin>.

- qq.com/s/34_-n3xo00Fvh7LqHUcl5w.
- [37] 熊佳美. FDA指南将孕妇纳入临床试验的科学伦理考量[EB/OL]. (2018-04-10) [2018-05-23]. <https://mp.weixin.qq.com/s/rqEloiuMtx9DhapEalz0-g>.
- [38] 王艺芳. 美国FDA正致力于提高风险-效益评估中的患者参与度[EB/OL]. (2018-04-08) [2018-05-23]. https://mp.weixin.qq.com/s/HZae_vHrfvsw9OB19GB1BA.
- [39] 金晶. FDA使用创新方法防止含有隐藏药物成分的非法产品进入美国[EB/OL]. (2018-04-24) [2018-05-23]. <https://mp.weixin.qq.com/s/Yv45bmSr4IDFAWhlMoKUA>.
- [40] FDA. Framework for the Regulation of Regenerative Medicine Products[EB/OL]. (2017-11-07) [2018-05-23]. <https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/cellulargenetherapyproducts/ucm585218.htm>.
- (收稿日期 2018年4月26日 编辑 范玉明)