



## 美国药品安全突发事件的预防与应对机制

何兵/昌君 摘自:《中国政法大学学报》

【内容提要】药品不同于一般的商品,一方面它关系着全民的健康与福祉;另一方面复杂的成分和高度专业化的使用又使得药品不良反应带来的安全隐患难以觉察,一旦爆发则不仅给用药患者的生命健康带来重大伤害,某种程度上甚至会造成社会公众的恐慌。因此对药品不良反应突发事件的预防与应对,是现代各国政府监管的重中之重。美国是最早开展药品安全监管的国家,而其以FDA为核心的药品安全监管体系,则以先进的监管模式、广泛的数据来源和灵敏的反应对策闻名于世,堪为模范。

【关键词】药品不良反应/召回/撤市/万络

19世纪末是美国工业化飞速发展的时代,资本、市场和公司给美国带来了前所未有的活力。当时的政府尚未摆脱陈旧观念,固执地认为对商业的干涉是政府的越位。在利润的刺激和法律的放纵下,制药商将成千上万的药品掺入无效甚至有毒的物质。面对这样的“资本强盗”,患者根本没有安全可言。假药横行带来的灾难,以致这个经济腾飞的时代,被称为美国历史上最无耻的时代。痛定思痛,政府在1906年颁布了《纯净食品药品法案》(Food and Drugs Act),FDA(Food and Drug Administration美国食品与药品监督管理局的简称)正是在这个背景下设立,担当起确保企业提供无污染的食品和有效安全的药品的使命。100年后的今天,FDA已经被称为世界上最重要的监管机构。它监管着大约9.5万个企业,每年价值约1万亿美元的产品,以称雄世界的科学和管理手段,对食品和药品进行安全评价和管理。<sup>①</sup>在FDA的成长过程中,其对药品安全的监管手段从无到有、不断丰富,形成了堪称世界上最先进的上市后药品不良反应突发事件应对机制。

### 一、FDA的药品不良反应应对体系

FDA职能在于通过保证药品、生物制剂、医疗设备、食品供应、化妆品以及辐射产品的安全和功效来保护公众健康。FDA还致力于促进药品食品在效用、安全性和价格上的改革,并帮助公众获得正确科学的信息。<sup>②</sup>在众多职能当中,对药品上市后不良反应突发事件的监测和应对,一直是最大的使命和挑战。FDA的监管权力和程序主要来源于《联邦食品、药品和化妆品法案》(Federal Food, Drug and Cosmetic Act, FD & C Act)以及针对该法案的频繁修正,在所有的修正案中又尤以1992年通过的《处方药使用者消费法案》(Prescription Drug User Fee Act, PDUFA)和1997年颁布的《FDA现代化法案》(Food and Drug Administration Modernization Act, FDAMA)影响深远,<sup>③</sup>而为了检索方便,所有相关法律法规又统一编纂在美国联邦法典(Code of Federal Regulations, CFR)第21篇关于食品与药品的专题之中。

药品上市后不良反应,在联邦法典第21篇专题中,被定义为“任何药品用于人身时产生的不良反应事件,无论导致该事件的原因是否与药品有关”。这些事件包括:药品试验中使用药品引发的不良事件;意外或故意用药过量引起的不良反应;药品撤销引起的不良反应;以及任何其他意料中的用药行为失败。<sup>④</sup>从不良反应导致的后果看,法典把不良反应又分致残的不良反应、危及生命的不良反应、严重不良反应和意外不良反应四种。

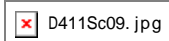
美国药品不良反应的监管主要由FDA负责,并拥有一套完善的信息收集、信息评价、信息利用和信息发布机制。通常从某个上市后药品发生第一例不良反应报告开始,FDA就会持续关注该药品、迅速做出反应,组织专业人士对报告进行评估,根据报告的频度和严重程度采取不同应对措施,把致害事件控制在最小的范围内。这一监督体系首先是由复杂的机构配置保证的。

#### (一) 组织机构

FDA的整个机构分为三个部分,FDA局长办公室、6个产品中心和监管事务办公室,FDA的药品不良反应监管工作主要由6个产品中心之一的药品评审与研究中心(Center for Drug Evaluation and Research, CDER)<sup>⑤</sup>负责。CDER的构成包括各职能办公室、药品流行病学与统计办公室、新药办公室和药品科学办公室。其中药品流行病学与统计办公室(Office of Pharmacoeconomics and Statistical Science, OPSS)下属的药品安全办公室(Office of Drug Safety, ODS)承担了绝大部分对上市后药品不良反应的监测工作。此外,新药办公室(Office of New Drug, OND)在药品安全办公室对药品的不良反应做出判断后,执行向制药公司下达修改标签通知等措施,职能办公室中的协调办公室(Office of Compliance, OC)还负责对不按照规定上报不良反应的制药公司采取强制执行手段,也承担了一部分药品不良反应监管的职能。2005年,FDA为了应对接连遭遇的药品不良反应召回事件,还成立了一个新的药品安全监管委员会(Drug Safety Oversight Board, DSOB),该委员会直接隶属于CDER,独立于前述的药品不良反应监测体系各部门,负责解决针对药品安全方面的争端及监督药品安全政策的制定等。

药品安全办公室承担着主要的监管职能,其分为三个部分,药品风险评价部(Division of Drug Risk

Evaluation, DDRE), 负责检测和评估被报告的所有上市药品的不良反应事件; 监管研究与交流部(Division of Surveillance, Research and Communication Support, DSRCS), 负责管理自愿报告系统, 收集和公布关于药品不良反应的信息; 医疗错误和技术支持部(Division of Medication Errors and Technical Support, DMETS), 则负责评审和分析CDER接收到的所有上市后的医疗错误事件。表1是对各部门在药品不良反应监管中职能的系统展示:



## (二) 监管体制

如前所述, FDA的药品不良反应监管体系是由报告信息收集、信息分析评审和信息利用三个环节构成, 而信息收集的成功与否直接决定了评价的效果和整个应对机制的成败。

### 1. 药品不良反应信息的收集

FDA的药品不良反应信息收集主要有两大渠道, 一是MedWatch自愿报告系统, ⑦一是制药企业强制报告系统。

MedWatch系统诞生于1993年, 供医疗专家和医疗产品使用者自愿提交药品不良事件报告, 是直接服务于药品不良反应监测的专业资料库。“MedWatch服务于医疗专家和医药产品使用者, 提供关于医疗产品安全问题的及时重要的临床信息, 这些产品包括处方药和非处方药, 生物制剂、医疗器械和一些特殊营养品。MedWatch允许医疗专家和消费者报告他们所开具或使用的并怀疑有严重安全问题的药品和医疗器械。”⑧报告可以通过网络、传真、邮寄或者电子邮件等多种方式, ⑨所有的形式都必须通过填写MedWatch Online Voluntary Reporting Form (3500表格)完成, 这一表格可在FDA的网页上下载获得。需要注意的是, 此表格不接受关于疫苗不良反应的报告。⑩MedWatch还拥有一些合作者, 主要是一些专业机构, 这些机构的成员会协助对上市后的药物进行监督报告和药品不良信息的发布。最初加入的机构仅仅包括药品卫生保健组织等少数几所机构, 但截至2006年3月15日, 已有170家左右的机构得到FDA的认可。(11)我们以美国护士和麻醉师协会(American Association of Nurse Anesthetists, AANA)为例, 这个创建于1931年的行业协会囊括了全国90%以上的护理专业人士, 每年为大约2700万人次实施麻醉, (12)如此之大的受众群体无疑是展开药品不良反应监测和信息发布的良好平台, 因此该协会在官方网站上专门辟出患者安全网页, 与MedWatch进行合作, 一方面向该系统提交药物不良反应报告, 一方面发布由MedWatch提供的药品安全信息。(13)

强制报告系统(Mandatory Reporting)是指药品和生物制剂的生产者、销售者在获知不良反应发生时, 必须提交法定形式的报告。根据《CFR 21—食品和药品》第314.80部分的规定, 申报者以三种类型向FDA提交上市后药品不良反应报告(Postmarketing reporting of adverse drug experiences)。

其一是上市后15日报告(15-Day Reports), 该报告应用于严重、意外的不良反应事件(serious, unexpected adverse experiences), 申报者必须在获知第一条不良反应信息起的15日内向FDA报告, 区别于自愿报告, 申报者须填写3500表格。此种报告要求简单, 只需具备患者、报告人、被报告产品和不良反应症状四种基本要素即可。(14)其二是定期报告(periodic reports), 每种上市药品都必须在上市后的前3年内每季度定期报告其有无不良反应发生, 在这之后是每年提交一次。其三是跟进报告(followup reports), 申报者应当在此报告中提供对不良反应的最新认知。具体分为15日跟进报告和非15日跟进报告, 前者详尽提交所搜集到的关于最初的15日报告中个案的其他信息, 后者则作为定期报告的一部分。

### 2. 药品不良反应信息的分析评审

在这一环节, 不良事件报告系统(The Adverse Event Reporting System, AERS)的运用是关键所在。AERS1997年投入使用, 是FDA对数据进行接收和处理的有效工具, 通过自愿报告、强制报告等渠道所收集到的安全信息将储存在该系统中并被分析。“AERS是用以支撑FDA对所有经批准的药品和生物制品进行上市后安全监管的计算机信息数据库。它旨在通过提供对安全报告进行存储和分析的最佳工具而推动公众健康。”(15)该数据库的结构, 遵循国际协调大会(International Conference on Harmonisation, ICH)所制定的国际药品安全信息报告守则, 对所有不良反应事件的编码术语遵照《监管活动医学词典》(the Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)。AERS相比较于之前使用的SRS系统, 优势在于数据显示更直观、更强大的搜索功能、更多样的数据输出方式。每年AERS会收到超过2.5万份安全报告, 经过ODS工作人员的整理和分析, 留待调用以对某种产品的安全性做出评审。

对某种上市后医药制品进行评审, 由ODS下属的药品风险评价部负责, 评审既可以是该部门自行启动, 也可以应其他部门的要求进行并提供咨询报告, 这其中新药办公室的提请占主要比例。(16)评审启动后, 药品风险评价部的安全评审员将从AERS数据库提取相关不良反应信息, 会同流行病学专家严格评审这些报告, 监测和评价所有上市药品的安全信息, 然后将所得的结果以报告的形式提交。(17)为了更客观准确地得出评估报告, 有时评审人员还要调用AERS以外的其他数据, 这些数据有的是FDA内部其他部门提供, 有时来自与FDA有合作关系的外部机构。例如2005年FDA就分析和评估了46万份药品不良信息报告, 远远超过AERS收集的报告。

值得一提的是, 因为FDA负责着对超过15万种已上市药品和医疗器械的安全监管和不少于300种新药的上市评审, FDA的全职专家远远不能满足迅速有效做出反应的要求, 因此FDA还以咨询委员会的形式求助于外部专家。“咨询委员会通过外部专家向FDA提供独立的有关药品、生物制品、医疗器械和食品的意见, 委员会包括主席、若干专家、制药厂商甚至患者代表, 委员会虽然提供咨询意见, 但最终决定仍然由FDA做出。”(18)这其中, 对上市后药品进行安全性评审是一项重要的功能, 更重要的是委员会专家虽然对药品不良反应没有直接处置权, 但其凭借专业知识对药品安全性的评价却事实上左右着FDA的决策。在下文所提及典型案例万络撤市事件中, 关节



炎咨询委员会和药品安全和风险控制咨询委员会就扮演了举足轻重的角色。

### 3. 评审报告的使用

当评审报告显示某种医疗产品确实存在安全隐患时，相应的处理措施有修改药品标签、药品包装添加警告信息直至召回、撤市等。该项决定通常由新药办公室做出并具备强制力，但很多情况下，制药公司会依据报告主动采取行动。上述信息还将通过固定渠道通报给医疗专家和公众。

在不良反应并不严重或者经过权衡该药品的医疗价值大于弊端的情况下，FDA的新药审批部门新药办公室会直接发信要求制药公司修改药品标签，或者在包装上加入带框警告信息。例如治疗风湿性关节炎的药物Arava（来氟米特）被要求在药品标签上印制带框警告信息，因为该药自1998年上市到2001年9月，FDA接到了130份报告，称该药会引起严重的肝脏反应。某些场合下，FDA还会对制药公司发出警告信(Warning Letters)，以处罚违反药品安全法的行为。

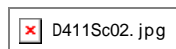
召回(Recall)是指一个公司把产品从市场上撤出的行动，根据《CFR 21—食品和药品》第7部分的规定它可能是公司的主动行为，也可能是应FDA的要求而为，还有可能是在FDA依据法律法规授权的强制下做出。召回分为不同的等级，一级召回针对这样一种情况：使用该缺陷药品确定将对使用者造成严重健康损害甚至死亡后果。二级召回针对会造成暂时的健康问题或者可能造成长期严重健康问题的药品。三级召回则针对不会造成严重健康问题的缺陷药品。〔19〕在2005年，共有401种处方药和101种非处方药被召回。

召回通常是针对一部分存在问题的药品，但当某种药品存在内在缺陷而必须全部停止使用时，就会采取最为严厉的撤市(Withdraw)措施，将该种产品全部从市场上撤回。事实上，因为撤市属于所有应对措施中最为严厉和耗资的，在实践中并不多见。从2005年CDER向国会所做的报告中能够看到，自1976年至2005年，被撤市的药品不过27种，即使是在药品安全事件频发的2005年，也不过有4种药品撤市。〔20〕值得注意的是，在决定某种药品是否应当撤市时，FDA会权衡考虑该种药品的负面作用与其功效，往往一些不良反应较为严重但是实用价值很高的药品会仍旧保留在市场上。

如何使上述药品安全信息畅通地传达到公众面前，是FDA重点解决的问题。针对医疗专家，FDA出版了《药品安全通讯》(FDA Drug Safety Newsletter)，以提高其对药品不良反应事件的关注，加强药品安全信息的沟通，同时鼓励其对不良反应事件的上报。〔21〕MedWatch将其所提供的药品安全信息发布在<http://www.fda.gov/medwatch/safety.htm>这个网页上，阅读者可以方便地查阅到所有的上市后药品的安全信息。既可以按日期排序检索，也可使用药品、生物制品、化妆品、医疗器械等分类搜索。同时，FDA还会以公众健康咨询(Public Health Advisories)的形式，公告使用缺陷药品的注意事项。2005年FDA发布了16篇健康咨询报告，2006年也是16篇，2007年是8篇。〔22〕与此同时，通过<https://list.nih.gov/cgi-bin/wa?SUBED1=medwatch&A=1>的在线服务，公众还可以订阅MedWatch E-list，订阅者只需要留下名字和电子邮箱地址，就可以得到及时更新的安全警告信息报告(MedWatch safety alerts)。截至2005年，订阅FDA电子邮件报告服务的用户达到5.6万人，在这一财政年度，他们收到了FDA提供的关于109种药品和生物制剂的安全警告以及每月25至70种药品的标签修改信息。〔23〕

通过信息收集、评估和使用三个环节的设计，FDA完成了对上市后药品不良反应的监控和应对，下表反映了这一系统的完整流程：

表2 药品不良反应监控流程一览表



## 二、典型案例—拜斯亭(Cerivastatin)与万络(VioXX)

在近十年以来所发生的药品不良反应突发事件中，拜斯亭与万络的撤市是最为典型和引人关注的。这两起事件生动地体现了FDA药品不良反应监管体系运转的过程，也正是以这两次事件为代表的多起药害的发生，促使了新一轮对药品上市后监管体制的反思与重构。

拜斯亭是德国拜耳公司推出的治疗高血压的抑制素，1997年进入市场，自全球上市起至撤市时，全世界80多个国家有超过600万患者服用过该药。该药品在上市前的实验和评审中，并未发现任何危险因素，但上市后不到一年就接到了来自德国的第一例死亡报告。事实上，所有的抑制素都存有损害肌肉细胞的危害，但拜斯亭会引发一种叫做横纹肌溶解的罕见骨骼肌衰弱症，而这种严重的不良反应通常在大剂量的拜斯亭与另外一种名为吉非贝奇的药物混用时发生。〔24〕在第一批不良反应报告出现后，FDA只是修改了拜斯亭的药品标签，在其包装上添加了警告信息，并向医疗专家发出了安全警告。但是这一举措并没有引起医生们的警惕，因为用于降胆固醇的拜斯亭与主要用于降甘油三酯的吉非贝奇药物合用的情况是非常普遍的治疗方法。不久后事态进一步恶化，死亡人数飙升到20人，这一次FDA仍然没有下定决心采取撤市措施，只是向医疗专家发出了第二篇安全警告，告诫医师不要给患者使用高剂量的拜斯亭，或者与吉非贝奇混用。但损害并没有因此而止步，到2001年，仅仅美国的死亡报告就增加到31例，至此FDA才认为别无选择而督促拜耳公司对拜斯亭进行了撤市。〔25〕FDA在其公告中声称：“从2001年8月8日起，拜耳公司将自愿撤回其在美国市场上出售的所有拜斯亭产品。因为报告显示该产品会引起致命的横纹肌溶解，一种由该降胆固醇产品引发的严重肌肉不良反应。FDA同意并支持这一行动。”〔26〕尽管如此，FDA在此次事件中的迟缓反应显而易见，截至药品被召回，全球共有52名病人因使用拜斯亭而死亡，其中32例在美国。事实上，拜斯亭并非当时市场上降胆固醇抑制素药品的唯一选择，其疗效甚至还低于其他5种同类产品，在这种撤市后并非没有替代品的情况下FDA仍然直到死亡人数达到30例才做出正确反应，直接导致了其饱受公众的指摘。

而隐藏在迟缓反应背后的，则是面对不良反应突发，FDA可资利用的治理手段十分匮乏。一方面摒除不良反应

带来的风险，另一方面保留药品的疗效是完美的应对方法，然而正如拜斯亭事件中凸显的那样，修改标签、发出警告信不足以引起公众的注意、达到控制风险的目的，而召回和撤市则过于严厉，不仅会严重打击制药企业的声誉，也给用药患者带来不便。拜斯亭撤市当天，拜耳这家以研制出阿司匹林闻名于世的公司股票下跌17.6%。而横纹肌溶解症的临床发病率却在三万分之一以下，同时这一严重不良反应只有在大剂量的拜斯亭以及和吉非贝奇混用时才可能发生，在没有大剂量拜斯亭出售的国家诸如中国以及禁止吉非贝奇出售的国家诸如日本就没有发生一例死亡报告。更重要的是以拜斯亭为代表的“他汀”类药物被认为是迄今为止人类治疗冠心病的最佳药物之一，被称为治疗心脑血管疾病的里程碑式药物，拜斯亭的撤市难免会引发对“他汀”类药物的恐慌。这些利弊的权衡正是FDA迟迟不能下定决心把拜斯亭撤出市场的原因，而这个尴尬的两难选择也表明在温柔无力的修改标签、警告信和杀敌一千自伤五百的召回撤市之间，FDA还需要更有针对性的治理手段。

如果说拜斯亭事件还仅仅是对FDA监管手段的敲打，那么随后发生的万络撤市事件所折射出的更深层次弊端，则进一步加剧了这种不信任感，并导致反思的集中爆发。

1999年5月21日，FDA批准默克公司生产的万络上市，这是一种用以治疗关节炎的止痛剂，而在2004年9月30日，默克公司正式宣布全球范围内召回该产品。与拜斯亭不同的是，万络的撤市并非因为大量的不良反应报告而是在一项名为APPROVe的权威研究下促成的，研究表明万络的使用会大大增加心血管疾病的几率。(27)万络上市后，因其良好的消炎效果和显著高于同类产品的胃安全性(28)而大受欢迎，使用者一度达到数千万人，据报道仅2003年万络的销售额就高达25亿美元。然而好景不长，虽然万络在上市前经过5000余人的随机双盲对照临床试验，但2001年8月22日，美国克利夫兰临床研究中心的专家报道了关于万络的一份研究结果，同时建议应该进行有关这类药物对心血管疾病影响的试验。(29)但是这份报告并没有得到重视，相反，默克公司还刊登了一系列声明万络心血管安全性的文章，并资助各种医学教育讲座以向公众灌输这样一个信息—万络没有心脏毒性。2002年，一项由8000人参加的旨在研究万络胃肠道安全性的试验意外地再次证实了该药品的严重心血管不良反应，但FDA仅仅要求默克公司修改了药品标签，添加了该药可能引发高血压和其他心脏病的警告。直到2004年8月25日FDA药品安全办公室才在法国波尔多召开的第20届药物流行病学和治疗风险处理国际会议上公布了一个惊人的研究结果：通过对140万份病历记录的研究，大剂量的万络服用者与不使用万络的人相比，患心肌梗死和心脏猝死的危险增加了3倍。服用罗非昔布可能已经引起了超过2.7万次的心脏病发作和心脏性猝死。随后，默克公司主动将万络撤市。

FDA的迟缓反应在事件中暴露无遗，1999年FDA基于默克公司提交的数据批准了罗非昔布的上市，但是这些数据在2000年11月23日，也就是上市1年半以后才在同行评审刊上公开发表，而且文章中关于心血管的数据并不完整。直到2001年2月8日，FDA关节炎咨询委员会才组织探讨有关万络潜在的心血管事件的问题。(30)而在上述2001年8月的那份专家报告公开后，FDA本可以授权进行试验，但令人失望的是，该报告不了了之。有专家在评论这起历史上最大规模的药品撤市事件时说，如果及早注意使用过程中的危险信号，就可能避免最后不可挽回的“地震”。事后FDA一度否认在万络事件上有任何失策，但最终还是在一次参议院会议上承认对万络事件的处理存在失误。“如果我们及早行使权力要求厂家修改药品标签，情况会大不相同……在该药品的安全隐患暴露后我们应该及时强制修改药品标签并督促默克公司对该产品的安全性进行重新试验”。(31)

然而，透过万络事件中FDA迟缓的反应，我们所看到的是埋藏在美国药品不良反应监测体系中更深层次的一枚定时炸弹，FDA与制药商之间纠缠不清的利益联系。FDA在经费上对制药商的依赖进而在利益上的共存，对药品安全性评估有决定性影响的专家咨询委员会成员与药厂的经济关系，FDA一手批准药品上市一手实施药品监管的体制悖论，才是这种迟缓反应的幕后元凶。万络事件中FDA的碌碌无为使得公众和专家的批评集中爆发，在一片质疑声中对现行药品不良反应监督体系进行反思和重构的大幕也徐徐拉开。

### 三、反思与重构

看似完美的制度设计并不意味着万无一失，进入21世纪以来频频发生的药品不良反应致死事件一次次敲打着FDA的神经，2004年的万络(Vioxx)事件更是给美国的药品安全体系带来了沉重的打击。“超过2000万患者使用过该药品，FDA估计有大约5.5万名患者因此患上心脏病……而万络危机带来的1.4万件药害侵权诉讼案件，则大大凸显了FDA现有药品安全监管体系的弊病。”(32)

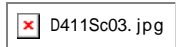
面对危机，FDA采取了一系列主动的改革措施，其中最重要的一项便是2005年药品安全监督委员会(Drug Safety Oversight Board, DSB)的建立。该委员会在CDER内部相对独立，专职负责药品安全监督和争议的处理。其成员既有FDA自己的专家，也包括来自其他政府部门的专业人士。同时委员会也征询非政府专家、患者代表和消费群体的意见。(33)然而这一举措并未得到公众的认可，一项网络民意测验显示，在2004年还有56%的人认为FDA较好地履行了职责，而在2006年，已经有80%的人怀疑FDA是否能够提供安全有效的药品。(34)美国国家审计总局也在最近的一份报告中提出了对FDA的批评：“FDA在对上市后药品的安全问题进行监管时缺乏清晰有效的决策和执行手段……FDA对何时采取安全措施以及采取何种安全措施缺乏固定的标准，因此只能依靠带有主观色彩的个案中的数据进行分析得出结论。”(35)专家普遍认为，药品安全监督委员会既缺乏权力与资源，也不具备在FDA中的独立性，无法承担起对药品安全进行监管的重任，(36)更加深层次的原因和对策有待发掘。

在FDA药品不良反应监管体制的诸多积弊之中，《处方药使用者费用法案》(Prescription Drug User Fee Act, PDUFA)的实行所带来的新药审批速度过快、FDA与制药公司利益纠缠不清、上市后药品监督人力、物力投入不足等问题首当其冲。面对制药企业对FDA冗长烦琐的药品审批上市程序的抱怨，美国国会在1992年批准了《处方药使用者费用法案》。其立法原意是缩短FDA的新药审批时间、建立畅通的药品上市渠道，但其过短的审批期限也让药品的不良反应无法暴露，从而使大量存在隐患的药品堂而皇之的上市销售。表3图显示了在该法案实施

前后药品审批期限的变化（此图在下页）。

从图中可以看到，新药的平均审批时间从1993年的14.9个月到2003年的6.7个月整整缩短了8个月，在如此仓促的时间内要完成对新药的一系列试验、观察、审批活动，无疑难以确保药品的安全性。国家审计总局的一项研究表明，在每50种批准上市药品中，至少存有一种不良反应无法在审批中发现。(37)事实上，让FDA焦头烂额的万络正是上市审批速度最快的药品之一。在2002年的一项针对CDER专家的调查中，18%的受访者承认其曾经在时限的压力下匆忙批准药品上市，更有58%的专家认为现行的审批期限没有提供足够的时间以对新药进行深入科学的评价。(38)

表3 FDA新药审批时间一览表，1986-2003(39)



《处方药使用者费用法案》的负作用不止于此，该法案授权FDA向申请新药上市的制药商收取一定申请费用，以增加其用以药品评审的资金来源，这一规定的实施使FDA在经济上依赖于其监管对象制药公司，直接导致了对于不良反应事件的疏于应对。Maurice Hinchey教授在《二十一世纪的美国药品安全之战》一文中就指出，现行药品安全监管体制事故频发的根本原因在于，制药公司已经取代公众成为FDA的最主要服务对象和利益相关者，除非我们能重新使得消费者的利益成为FDA工作的首要目标，否则公众健康依旧无法保证，而《处方药使用者费用法案》正是使FDA沦为制药公司代言人的主要原因之一。“从2004财政年度以来，FDA54%的经费都来源于制药公司，并且这一比例在1992年以后一直呈增长趋势……与此同时，这些经费中只有5%被用于对药品上市后进行监管。”(40)在某些情况下，FDA的科学家甚至迫于高层的阻力而无法发表自己对于某一药品安全性的观点。

药品安全监管的不利，咨询委员会的组成也是久为诟病的根源之一。FDA一共拥有18个咨询委员会，平均每年召开85次会议，顾问委员会不是正式机构，但却对FDA提供关于药品上市、安全和疗效的咨询，而这些意见往往左右着最终决定的做出，因此实际上颇具影响力。问题在于FDA缺乏严格中立的委员资格审查监督和回避机制，许多委员专家与作为监管对象的制药公司有着千丝万缕的联系，诸如持有该公司的股票，甚至本身就是该公司的医药顾问，这无疑是对药品安全监管的重大考验。就在万络撤市之前的二月，FDA已经召开了关节炎委员会和药品安全和风险控制委员会的联席会议以讨论其安全性，但投票所得的结论是万络可以继续留在市场上销售。该次会议一共有32名专家参加，会后被揭露出其中有10名委员与默克公司存在经济往来关系，包括有偿演讲、咨询和得到研究经费赞助。这32名专家一共投出96票，上述10名专家所投的30票中有28张赞成票，而其余22名专家所投的66票中只有37票赞成万络继续销售。(41)以该事件为典型的顾问委员会中立性问题引发了轩然大波，纽约时代周刊2005年的一篇评论代表了众多批评者的观点：“除非FDA能够摒除与制药商的利益联系，建立公正中立的委员会，否则任何一点轻微的偏私都将玷污委员会的裁决”。

上市后药品安全监管制度的不健全则是不良反应事件频发的直接原因。首先，FDA缺乏足够的人员和信息以对不良反应做出及时的处理。“FDA每年会接到23万份关于药品不良反应的报告，这其中大约10%是药品上市前审查中没有发现的严重不良反应。但是FDA只有55名全职人员负责药品的上市后监管，相比之下，药品上市前的评审工作却有超过1700名员工。”(42)另一方面，CDER通过现有的信息收集系统所得到的不良反应报告不仅远远不够，而且还需要花费大量的精力对其是否属于误报进行评判。据专家估计，实际发生的严重不良反应事件仅有10%被上报给FDA，而所有不良反应事件更只有1%得到报告。

其次，CDER下属的新药办公室和药品安全办公室沟通不够助长了这种反应上的迟钝。国家审计总局的报告也指出造成这种局面的部分原因就在于新药办公室不仅拥有对药品上市前的审查权，也拥有对上市后药品采取安全措施的权利，而药品安全办公室不仅职权仅限于对药品上市后的审查，而且通常只是程序的启动者和负责对新药办公室提供咨询意见，没有自己独立的决定权。“当一个药品安全事件发生时，药品安全办公室会向新药办公室提供评估报告，但却无法预料新药办公室会如何回应。有些新药办公室的工作人员就曾经说过，ODS的报告经常会石沉大海、不了了之。”(43)

这引出了另外一个问题，FDA在药品上市后监督中的权限太小、手段太少。制药公司往往比FDA和公众掌握更多的药品安全信息，但大多数情况下都选择了隐而不报。联邦法律要求制药商在药品上市后持续对其进行不良反应研究，但FDA又无权强制执行这一政策，因此药品上市后的安全研究实际处于半空白状态。有报告显示，按照规定应当进行的药品安全试验中有65%处于停滞状态或者根本就没有启动。(44)反观FDA，既没有财力和物力自行开展研究，也缺乏对违规企业进行处罚的授权，面对窘状束手无策。不仅如此，一旦药品被批准上市，FDA可以用于对其进行持续监管的手段少之又少。修改药品标签、安全警告、召回、撤市不仅缺乏灵活性，而且本身也很少被运用。

除此以外，新药上市审批与上市后监管在职能分配上的纠缠不清，更加剧了药品安全领域的混乱。“更糟糕的是，负责药品上市后安全的机构隶属于CDER，而CDER本身还承担着批准新药上市的职能。”(45)这样的体制下，每一例不良反应的发生都是CDER对之前自己做出的上市批准的否定。“FDA实际上扮演着双重角色，一方面，他制定药品上市的标准并有权决定某种药品是否符合这一标准；另一方面，当这种药品上市时，FDA又制定和实施一套规制其安全性的标准。当某种药品存在安全问题而违反该规定时，FDA就面临着否定自己先前所做出的允许其上市决定的抉择，”(46)这种结构上的内在冲突使得CDER在开展药品不良反应监测工作时瞻前顾后。

面对种种缺陷，许多学者提出了重构FDA药品不良反应应对体系的建议。Barbara A. Noah教授在《药品不良反应：利用经验数据提升病人福利》一文中提出了三条改革意见。一是改变管制重点，严格药品上市前的条件，甚至可以考虑把某些药品在上市时就定性为高风险药物，以此来减轻上市后监管的工作量和压力。二是设计更为

先进的数据库。这种新的数据库不应该仅仅被动的收集来自医疗专家和患者的报告，而是要主动出击，在药品的上市过程中持续关注其不良反应，同时反映来自其他政府部门和国际社会的信息。“这样的渠道可以更快地为FDA提供更全面的数据，从而更准确迅速地对药品的不良反应做出判断。”(47)三是建立新的药品上市后监管模式。FDA现行的监管体制将药品上市前审查和上市后监管混同在一起，容易引起潜在的利益冲突。因此建立一个完全独立于FDA的药品上市后监管机构十分必要，有评论家已经建议在CDC中设立一个药品安全委员会来承担这项职能。(48)

Barbara J. Evans博士和David A. Flockhart博士在其文章《未尽的事业：美国药品安全监管》中还提出了“选择性控制”的概念，认为现行的药品安全体制，缺乏对风险进行选择控制的手段。(49)所谓选择性是指一方面把药品带来的不良反应风险降低到最小，另一方面，尽可能保留该种产品所带来的疗效。这意味着控制药害不是简单地把某种药品从市场上撤回，而是根据不同患者耐药性等个体差异选用不同的药品和剂量，与此同时促进临床用药安全的规范，并建立针对不良反应的更为迅速的反应机制。要实现这一目标，既需要科学研究和技术进步上的努力，也需要对现行法律的修改。

这个悖论在2005年的一个案例中充分体现出来。当时有三种COX-2止痛药存在安全隐患，但是囿于其广泛的应用，最终还是被FDA允许在市场上出售。这显示了FDA在面对某种药品的不良反应时其选择余地是多么的狭小。“在这种情形下，FDA被迫只能选择是或者不是作为自己的对策。监督者本可以控制其‘风险/收益’比例，但是他们却没有权力这样做从而陷入两难境地。”(50)

作者认为，政府要解决这个悖论必须解决好三个方面的问题：一是确保医生在用药时既要严格遵循FDA的安全警告，也要保持适当的灵活性；二是要使得药品的上市前审查和上市后监管彻底分离；三是加大对药品安全监管的财政投入。除此之外，构建更为广泛的安全信息网络也是必要的，这需要吸纳FDA以外的政府机构甚至民间组织进入到监管网络中，而药害侵权诉讼也可以促进厂家加大对药品安全的投入。

而更为激进的学者甚至提出建立一个全新药品监督机构的设想。Wayne A. Ray教授等人在《药品管理再改革—超越药品安全委员会模式》一文中认为，我们远需要一个比药品安全委员会更深刻的改革。他们设计了一个新的药品监管机构，这一机构下设三个互相独立但充分合作的部门，分别负责新药审批、上市后不良反应监测和药品信息发布。这一机构必须拥有充足的法律授权、人力物力资源和不受政治势力干扰的高度独立性。区别于现行机制，全新的新药审批部门不接受企业赞助，它的审批决定完全基于其他两个部门的研究结果做出。而上市后监测部门则把工作重心放在药品上市后不良反应强制实验研究中。(51)此外，他们还提出定向投放新药的新模式，认为现行的药品上市模式即使能够及时发现不良反应，大面积的致害也已发生。而在药品上市初期只向部分人群出售则可以在减少潜在的药害事件同时满足对药品上市后效果观察的需要。目前，那些上市前安全研究数据有限或者比现有同类产品没有明显先进之处的药物应该首先纳入定向投放的范围。

可以看到，面对危机公众与专家的批评和建议不绝于耳，但就在学者专家的众说纷纭中，也不乏共识。“不争的共识是，FDA的基本制度亟待改革，提高FDA的独立性，减少发生潜在经济利益冲突的可能性，新药审批程序与药品上市后监督程序的彻底分离，以及药品上市后安全性试验和临床观察的加大投入，都是题中之意。”(52)不仅如此，提升药品监管的效率，撇清与制药公司的利益瓜葛，通过立法强化药品上市后监管的权力，探寻副作用更小的监管措施，也都是FDA无法回避的挑战。在药品安全突发事件爆发后及时有效的控制事态并将损失降低到最小，这个某种意义上近似“亡羊补牢”的职能，意味着永无止境的征途，FDA，乃至更大背景下的美国政府，在控制药品不良反应、保护人民健康的道路上还任重而道远。

#### 【注释】

注释：

①菲利普·希尔茨著：《保护公众健康—美国食品药品百年监管历程》，姚明威译，中国水利水电出版社2005年版，第5页。

②FDA's Mission Statement, <http://www.fda.gov/opacom/morechoices/miission.html>.

③Laws Enforced by the FDA and Related Statutes <http://www.fda.gov/opacom/laws/default.htm>.

④CFR 21 314.80 Postmarketing reporting of adverse drug experiences.

⑤实际上，CDER负责药品从研发到上市销售甚至到撤市的每一环节的安全评价和监管工作，对上市后药品的不良反应监督只是其职能之一，在下文我们还将专门讨论这种体制的利弊之处。

⑥曹立亚、郭林主编：《美国药品安全监管历程与监测体系》，中国医药科技出版社2006年版，第146页。

⑦MedWatch还承担着向公众发布药品不良反应信息的职能。

⑧what is Med Watch, <http://www.fda.gov/medwatch/What.htm>.

⑨FDA通过多种方式公布各种报告渠道的信息，在FDA的网站上就可以轻松的获取免费800电话号码、E-mail地址、邮寄地址等。

⑩疫苗不良反应因为由疾病控制与预防中心(CDC)和FDA共同管理，因此使用单独的VAERS表格提交，所提交信息由FDA和CDC协同评审。

VAERS表格同样可以在FDA主页上下载。

(11)Transcript: FDA MedWatch and Patient Safety, <http://www.connectlive.com/events/fdamedwatch/transcript-webpage.htm>.

(12)AANA Overview, <http://www.aana.com/AboutAANA.aspx?>

ucNavMenu\_TSMENUtargetID=15&ucNavMenu\_TSMENUtargetType=4&ucNavMenu\_TSMENUID=6&iD=100.

(13)该网页的网址是<http://www.anesthesiapatientsafety.com/>.

(14)Enforcement of the Postmarketing Adverse Drug Experience Reporting Regulations, <http://www.fda.gov/cder/aers/chapter53.htm>.

(15)Adverse Event Reporting System(AERS), <http://www.fda.gov/cder/aers/default.htm>.

(16)新药办公室之所以频繁地提起药品不良反应评估，是为了持续监管药品安全，及时发现某一药品在上市前研究和评审中未能暴露的问题，因为药品都经其批准上市。实际上，经常情况下经新药办公室提请的评估要多于药品风险办公室主动进行的评估。



- (17)曹立亚,郭林主编:《美国药品安全监管历程与监测体系》,第202页。
- (18)Overview and General Information on Advisory Committee Membership, <http://www.fda.gov/oc/advisory/vacancies/acvacfaq.html#what>is.
- (19)Background and Definitions, [http://www.fda.gov/oc/po/firmrecalls/recall\\_defin.htm](http://www.fda.gov/oc/po/firmrecalls/recall_defin.htm).
- (20)See CDER 2005 Report to the nation,pp.43.
- (21)<http://www.fda.gov/cder/dsn/default.htm>.
- (22)See FDA Drug Safety Newsletter, <http://www.fda.gov/cder/news/pubpress.htm>.
- (23)See CDER 2005 Report to the nation, pp.39.
- (24)详见“关注拜斯亭全球停售事件”,<http://www.39.net/nursing/jiangzhi/bst/19066.html>.
- (25)曹立亚、郭林主编:《美国药品安全监管历程与监测体系》,第81-82页。
- (26)Baycol information, <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/baycol/>.
- (27)Merck Announces Voluntary Worldwide Withdrawal of VIOXX, <http://www.pbm.va.gov/vioxx/Physician%20notification%20letter.pdf>.
- (28)高的胃安全性是指其作为新一类的非甾体抗炎药(NAIDss)既具有与传统产品相同的镇痛、抗炎、解热作用,不同的是它导致的肠胃溃疡、出血、穿孔、梗阻等不良反应明显低于传统NAIDss药物。详见董怡:《从罗布罗非撤市看药品不良反应及其监测》,《药物警戒》2005年第3期。
- (29)详见李行编译:“罗布罗非心血管事件始末”,《视窗》。
- (30)详见李行编译:“罗布罗非心血管事件始末”,《视窗》。
- (31)F. D. A. Official Admits 'Lapses' on Vioxx, [http://www.nytimes.com/2005/03/02/politics/02fda.html\\_r=1&ex=1189915200&en=3e0612040887ae36&ei=5070&oref=slogin](http://www.nytimes.com/2005/03/02/politics/02fda.html_r=1&ex=1189915200&en=3e0612040887ae36&ei=5070&oref=slogin).
- (32)Maurice Hinchey, THE FIGHT TO SAFEGUARD AMERICAN DRUG SAFETY IN THE TWENTYFIRST CENTURY, Hofstra Law Review, Winter(2006).
- (33)See FDA Fact Sheet, February 15, 2005, <http://www.fda.gov/oc/factsheets/drugsafety.html>.
- (34)See The FDA's Reputation with the General Public is Under Assault, [http://www.marketresearchworld.net/index.php?option=com\\_content&task=view&id=711&Itemid=48](http://www.marketresearchworld.net/index.php?option=com_content&task=view&id=711&Itemid=48).
- (35)Allison Torres Burtka, GAO REPORT CRITICIZES FDA DRUG SAFETY OVERSIGHT, Trial July(2006).
- (36)Curt D. Furberg, MD, PhD; Arthur A. Levin, MPH; Peter A. Gross, MD; Robyn S. Shapiro, JD; Brian L. Strom, MD, MPH, The FDA and Drug Safety: A Proposal for Sweeping Changes, <http://www.ahrp.org/cms/content/view/358/28/>.
- (37)Curt D. Furberg, MD, PhD; Arthur A. Levin, MPH; Peter A. Gross, MD; Robyn S. Shapiro, JD; Brian L. Strom, MD, MPH, The FDA and Drug Safety: A Proposal for Sweeping Changes, <http://www.ahrp.org/cms/content/view/358/28/>.
- (38)Susan Okie, M.D, What Ails the FDA, <http://content.nejm.org/cgi/content/full/352/11/1063>.
- (39)<http://content.nejm.org/cgi/content/full/352/11/1063/F1>.
- (40)Maurice Hinchey, THE FIGHT TO SAFEGUARD AMERICAN DRUG SAFETY IN THE TWENTYFIRST CENTURY, Hofstra Law Review, Winter(2006).
- (41)Robert Steinbrook, M.D, Financial Conflicts of Interest and the Food and Drug Administration's Advisory Committees, <http://content.nejm.org/cgi/content/full/353/2/116>.
- (42)Barbara A. Noah, ADVERSE DRUG REACTIONS: HARNESSING EXPERIENTIAL DATA TO PROMOTE PATIENT WELFARE, Catholic University Law Review Winter(2000).
- (43)Allison Torres Burtka, GAO REPORT CRITICIZES FDA DRUG SAFETY OVERSIGHT, Trial July, (2006).
- (44)See Susan Okie, M.D, What Ails the FDA? <http://content.nejm.org/cgi/content/full/352/11/1063>.
- (45)Maurice Hinchey, THE FIGHT TO SAFEGUARD AMERICAN DRUG SAFETY IN THE TWENTYFIRST CENTURY, Hofstra Law Review Winter(2006).
- (46)Barbara A. Noah, ADVERSE DRUG REACTIONS: HARNESSING EXPERIENTIAL DATA TO PROMOTE PATIENT WELFARE, Catholic University Law Review Winter(2000).
- (47)Barbara A. Noah, ADVERSE DRUG REACTIONS: HARNESSING EXPERIENTIAL DATA TO PROMOTE PATIENT WELFARE, Catholic University Law Review Winter(2000).
- (48)也有学者提出可以仿照欧洲国家的做法建立两步批准模式,在药品初步批准上市后还要进行一个2到3年的持续观察,此为二次批准。
- (49)Barbara J. Evans, David A. Flockhart, THE UNFINISHED BUSINESS OF U.S. DRUG SAFETY REGULATION, Food and Drug Law Journal, 2006.
- (50)Ibid.
- (51)See Wayne A. Ray, Ph.D., and C. Michael Stein, M.B., B.Ch, Reform of Drug Regulation-Beyond an Independent Drug-Safety Board, <http://content.nejm.org/cgi/content/full/354/2/194>.
- (52)Wayne A. Ray, Ph.D., and C. Michael Stein, M.B., B.Ch, Reform of Drug Regulation-Beyond an Independent Drug-Safety Board, <http://content.nejm.org/cgi/content/full/354/2/194>.

【出处】  
《中国政法大学学报》

更新日期:2010-3-19  
阅读次数:1347

上一条: [◆转经手“华南虎事件”中的政府信息行为瑕疵](#)

下一条: [◆叶正明 国外药品不良反应损害救济制度述评及其对我们的启示](#)



==本栏目相关文章==

[中心简介](#) | [联系我们](#) | [加入收藏夹](#) | [设为首页](#)

Copyright 中国人民大学行政法与行政诉讼法精品课程网 2005-2010 All rights reserved.