

美国FDA药品不良反应监测体系简介

杨悦¹, 尹戎², 董丽¹

(1. 沈阳药科大学工商管理学院, 辽宁 沈阳 110016; 2. 沈阳药科大学科研处)

摘要: 本文对美国FDA的药品不良反应监测体系进行研究, 介绍了FDA在ADR监测中的作用和采取的ADR风险控制措施, 以及FDA对未来ADR监测体系的改进计划, 为我国的药品监督管理部门和医务人员提供参考。

关键词: (美国) 食品药品监督管理局 (FDA); 药品不良反应 (ADR); 监测体系

中图分类号: R595.3 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2003)05-0305-03

Brief introduction of the ADR Supervision System of FDA

YANG Yue¹, YIN Rong², DONG Li¹

(1. School of business administration, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. Department of research, Shenyang Pharmaceutical University)

Abstract In this paper, authors reviewed the ADR Supervision System of FDA, USA, introduced the role of FDA in ADR supervision and the control measures adopted by FDA and the future plan that will be implemented by FDA. It may probably give some reference to supervision and administrative department and medical workers in China.

Key words: FDA; ADR; Supervision system

随着医学、药学科学技术的发展, 在大量药品上市的同时, 不良反应问题成为全球关注的重点之一, 世界各国纷纷采取措施控制和解决药品不良反应问题。美国食品药品监督管理局(简称FDA)在药品不良反应(简称ADR)监测和处理中积累了大量成熟的经验, FDA建立的ADR监测体系是世界上公认的最有效、最严格的监测体系之一, 并为其他国家纷纷效仿和参照。本文介绍FDA的ADR监测体系的组成和运

作机制, 希望对我国的药品监督管理部门和医务工作者以及药学技术人员提供参考和借鉴。

1 FDA在ADR监测中的作用

在美国, 复杂的ADR监测体系是由四方关键的参与者共同合作构建的, 即FDA, 产品制造商, 医务人员和药学工作者, 患者。而FDA在ADR监测体系中的作用是最明确、地位是最关键的。我们以处方药为例, 以图示说明FDA的作用, 见图1。

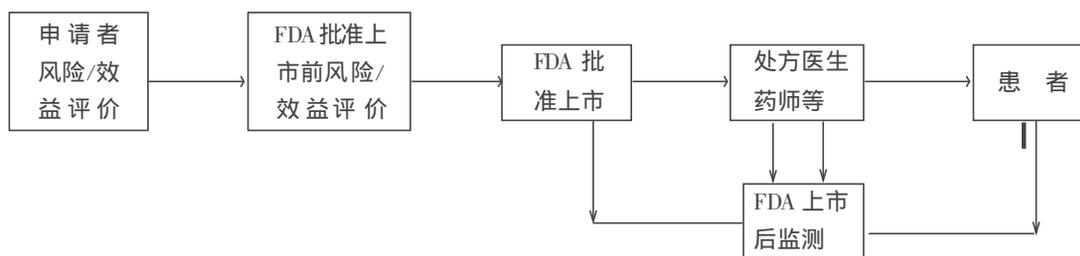


图1 FDA在ADR监测中的作用

FDA在判断某药品效益大于风险时批准一个产品, 上市前评价的主要目的是确保该产品的销售和使用有真实和充分的标签说明。

药品一经上市, 保证安全性的责任主要由医务人员和患者承担, 这些人员是基于个人的立场作出风险决策, 而不是基于公众的立场。他们期望根据药品标签指导合理选择和使用医疗产品, 减少不良反应。

为协助上市后风险监测, FDA保持了复杂的上市后监测和风险评估计划, 以确认在产品开发 and 上市前评价无法发现

的不良反应。FDA官员调查与已批准药品有关的不良反应事件、罕见病例, 对上市许可进行再评价。

尽管FDA在ADR监测中的角色非常明确, 但其他参与方的作用却很模糊。而且该体系参与方越来越复杂, 医疗服务体系也越来越复杂, FDA急需建立新的不良反应评价体系。

2 FDA在ADR监测中的具体作用

2.1 FDA对药品的上市前评价

2.1.1 FDA对新药上市前安全性评价的制约因素的了解 尽管FDA规定了严格的新药上市审批程序, 对申报资料有严格的要求, 但安全性问题却仍不能在新药上市前评价中完全揭示, 从而导致药品的安全性隐患, 这些制约因素主要来自临床试验阶段

收稿日期: 2003-05-06; 修回日期: 2003-06-15

作者简介: 杨悦(1973-), 女, 吉林省人, 讲师, 博士研究生, 承担执业药师《药事管理与法规》的继续教育与培训工作。

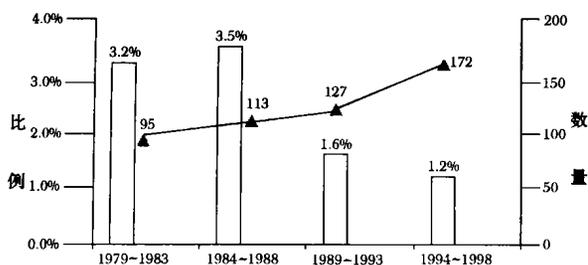
由于受临床试验病例数和试验周期的限制，罕见不良反应和长期使用的结果在 FDA 批准上市时不能完全确定。另外，由于一些人群（例如孕妇、儿童、患有其他疾病的人）不能参与临床试验或只有少量研究（如老年人），上市后，如果这些人群使用药品就可能出现不良反应。多数临床试验不能持续到发现潜在的不良反应出现，即使长期使用药品，安全不确定性依然存在。

FDA 已充分认识到这些制约因素，并采取措施避免或减少不良反应的发生，主要措施之一就是加强药品标签的规范和控制，保证发现新的不良反应后能及时修改药品标签。

2.1.2 FDA 优先审评制度对 ADR 监测的影响 从 1990 年开始，FDA 实行药品的优先审批制度，缩短一些具有特殊治疗意义的药品的审批时间。1992 年，美国国会通过了《处方药使用费法》（prescription drug user fee act，简称 PDUFA），该法案实施的初衷是在不降低审批质量的前提下，通过向药品申请者、制造商收费的方式筹集资金，以保证 FDA 雇佣更多的药品审评人员，保证审批的质量和公正性，支持 FDA 的运作和加强 FDA 的信息化建设。在 2002 年财政年度，FDA 收集的处方药使用费已达 1.62 亿美元。同时审批时间大大缩短，从提出新药申请到 FDA 发出批准书的平均时间由 1992 年之前的 23 个月缩减为现在的 12 个月，优先申请的审批时间由之前的 12 个月缩减为现在的 6 个月。在 PDUFA 实施之前，只有 60% 的申请能够最终批准，现在 80% 以上的申请可获得最终批准。FDA 依然在谋求缩短审批时间，预计普通审批只需 10 个月，优先审批控制在 6 个月以内。

PDUFA 的施行提高了 FDA 的工作效率，但 FDA 审批药品的安全性也受到质疑。1999 年 FDA 的特别工作组在对 FDA 的审批体系调查评价后得出结论：FDA 的上市前评价过程与以前的评价过程相比并没有削弱。1992 年后 5 个被撤消上市的药品中，有 2 个药品是在 PDUFA 施行前批准的，即在加速审批制度实施前批准上市的。

尽管减少了 FDA 的审批时间，但 1990 年以后与之前相比由于安全性原因撤消的药品数量保持不变甚至降低。如图 2 所示，在过去的几十年中，由于安全性原因而撤消上市的新分子实体（NMEs）保持在 1%~3.5% 的水平。



柱型图表示撤消上市的 NME 占 5 年批准总数的比例；折线图表示 5 年批准的 NME 的数量。

图 2 FDA 历年审批的 NMEs 和由于安全性问题撤消上市的数量和比率

2.1.3 FDA 对上市前评价采取的其他质量控制和保证措施 国际标准化组织（ISO）对上市前评价的质量保证和质量控制方案被 FDA 在全国范围内广泛采用。另外，FDA 连续使用药品审评中分专题专家参与的监督再评价机制也起到了作用。

2.2 FDA 对药品上市后的监测

由于各种限制因素，药品不良反应在审批时难以完全发现，经过严格审批的药品，在检验合格、正常用法用量情况下，仍会在一部分人身上引起不良反应，包括已知的、未知的、严重的、罕见的和新的不良反应。

2.2.1 FDA 的 MEDWATCH 报告制度 FDA 的药品评价与研究中心（center for drug evaluation and research，简称 CDER）建立了药品缺陷处理程序，与 FDA 的另外 4 个中心（医疗器械和放射性健康中心、生物制品评价与研究中心、食品安全与营养中心、兽药中心）一起对药品缺陷作出反应，该项目的药品不良反应信息收集依靠 MEDWATCH（FDA 的安全性信息和不良事件报告制度）。

MEDWATCH 是 1993 年开始建立的，分为自愿报告和强制报告两部分。FDA 早在 1961 年就建立了药品上市后监测计划，但 MEDWATCH 报告制度使药品不良反应报告得到空前的系统化并提高了效率。FDA 在《联邦食品药品化妆品法》中规定了药品制造商和医务工作者的强制报告制度，自愿报告多数来源于医务工作者，到 2002 年底 FDA 已经处理了超过 8.5 万份自愿报告的不良反应，包括网上报告、传真和信笺报告。

2.2.2 FDA 对出现不良反应药品采取的措施 FDA 对搜集到的 ADR 信息，通过再评价等方式确定药品不良反应后，可采取各种措施，包括：（1）医疗警告，即向医生、药师、经营单位发警告信，提醒注意该药品不良反应并采取措施避免不良反应的发生；（2）标签修改，FDA 要求制药商在药品标签中加入新的 ADR 信息；（3）方框警示，FDA 在药品包装的显著位置用方框形式注明警告，提醒医生不要忽视；（4）撤消上市，这是 FDA 采取的处理 ADR 的最严厉的措施。FDA 在 1997~2001 年间撤消上市的药品见表 1。

3 FDA 药品不良反应风险控制体系展望

尽管不良反应多种多样，但据 FDA 统计，有一半以上的不良反应是可以避免的，FDA 的风险控制体系将为控制和减少药品的不良反应而努力。为此，FDA 已制定了有关的计划。

首先，FDA 拟建立新的药品不良反应控制模式。FDA 注意到在其他联邦政府机构处理有关健康和安全性问题时，设计应用了特殊的模型，该模型围绕如何确认和评价特殊健康灾难的风险、采取行动消除和减少风险、交流风险信息、控制和评价干预与交流结果的步骤展开。鉴于目前 FDA 药品不良反应风险控制体系中四方是分散的，不是在为整个的风险控制而努力，FDA 决定效仿联邦政府的风险控制模式建立药品风险控制模型，使参与各方成为一个整体。

另外，FDA 还将在其各中心建立独立的质量保证和质量控制小组，提高审评质量。对所有审评人员提供职业培训和

表 1 美国 FDA 在 1997~2001 年间撤消已批准上市的药品

年份	药品名称	临床应用	风险	批准时间	制造商
2001	Baycol (cerivastatin) 拜斯停 (西立伐他汀)	降胆固醇药物	横纹肌溶解, 对肌肉的损害是致命的, 特别是高剂量或与 gemfibrozil (吉非倍齐) 合用时	1997 年	拜耳公司
	Raplon (rapacuronium bromide) 瑞普隆 (雷库溴铵)	注射麻醉药, 用于呼吸插管和外科手术肌肉松弛	支气管痉挛, 呼吸障碍导致永久损伤甚至死亡	1999 年	欧加农公司
2000	Lotronex (alosetron) 罗肠欣	治疗肠易激综合症 (IBS)	降低肠道血流量, 肠梗阻, 便秘导致肠破裂	2000 年	葛兰素威康公司 (现名格兰素史密斯克蓝公司)
	Propulsid (cisapride) 普瑞博斯 (西沙必利)	治疗夜间心绞痛	致命心律不齐	1993 年	扬森制药公司
	Phenylpropranolamine (PPA)	用于治疗感冒和咳嗽及缓解充血的药物	出血性脑中风	**	**
	Rezulin (troglitazone) 曲格列酮	II 型糖尿病治疗	致命的肝脏毒性	1997 年	华纳郎勃特公司的派德药厂
1999	Hismanal (astemizole) 息斯敏 (阿斯咪唑)	抗组胺药	在高剂量或与红霉素、酮康唑合用时导致严重心律失常	1988 年	扬森制药公司
	Raxar (grepafloxacin) 格帕沙星	抗生素	导致致命性心律不齐	1997 年	葛兰素威康 (现名葛兰素史密斯克蓝公司)
1998	Posi cor (mibefradil) 博思嘉	高血压和慢性持续性咽痛	与 β -受体阻断剂、地高辛、维拉帕米、地尔硫 相互作用发生不良反应的机率增加	1997 年	罗氏实验室
	Duract (bromfenac) 溴芬酸	缓解疼痛	严重肝损害	1997 年	惠氏实验室
	Seldane (terfenadine) and Seldane-D 特非那定	抗组胺药	致命性心律不齐	1985 年	赫斯特·马力昂·罗素公司
1997	Pondimin (fenfluramine) 盐酸芬氟拉明	减肥	心脏瓣膜损伤	1973 年	惠氏实验室
	Redux (dexfenfluramine) 右旋盐酸芬氟拉明	减肥	心脏瓣膜损伤	1996 年	惠氏实验室

** Phenylpropranolamine (PPA) 在 1962 年之前就已使用, 制造商很多在《联邦食品药品化妆品法》修订后, FDA 对其安全性再评价, 发现其安全性问题, 最后决定撤消批准。

核心潜能培训, 并记录培训内容。同时, FDA 正在着手制定《良好的评价规范》(GRP) 并保证不断更新。FDA 还致力于尽快完善药品和医药器械的不良事件报告体系, 提高分析工具、输入和编辑的效率, 促进所有药品信息由药品评价人员共享, 以加强和扩大对新上市药品的监测力度。FDA 已明确了可采用的其他药品不良反应控制方案, 包括扩大临床试验病例数; 限制药品上市初期的使用; 加强流行病学研究, 更好地掌握药品不良反应发生情况; 增加上市后发生不良反应的风险干预力度, 如限制产品销售或对医务人员和患者进行专项教育培训, 现有法规的修订等。FDA 能否采用上述方案, 取决于对公共政策分析和评价的结果, 并在公众调查基础上作出是否采用的决定。

参考文献:

- [1] FDA How to report drug shortages. Medwatch [DB/OL]. www. fda. gov.
- [2] FDA/CDER (Center for drug evaluation and research). FDA product recalls. Alerts and warnings [DB/OL]. www. fda. gov.
- [3] FDA Federal Food, Drug and Cosmetic Act, portions revised or new as amended by the FDA modernization Act of 1997 [DB/OL]. www. fda. gov.
- [4] FDA/CDER Drug shortages [DB/OL]. www. fda. gov/cder/drug/shortages. June 2002.
- [5] FDA/CDER FDA's role in responding to drug shortages [EB]. Am J Health Pharm, 2002, 59: 1423-1425.
- [6] ASHP guidelines on managing drug product shortages [J]. Am J Health Pharm, 2001, 58: 1445-1450.