

· 药事管理 ·

中美药品说明书管理的法律法规比较*

傅书勇, 杨悦, 于金冉

(沈阳药科大学国际食品药品政策与法律研究中心, 沈阳药科大学工商管理学院, 沈阳 110016)

摘要 目的 比较中美两国关于药品说明书修改的法律法规, 提出完善我国修改药品说明书的法律法规。方法 利用比较分析法分析我国企业未能及时修改药品说明书的原因。结果 由于我国相关法律法规缺乏明确的、强制的药品说明书修改程序, 因此企业基于成本考虑, 不愿意主动修改药品说明书; 而美国药品说明书法律修改程序表述相对清晰而完整, 制药企业会主动修改药品说明书而规避相关责罚。结论 我国药品监管部门应完善相关法律法规, 制定明确的、可操作的药品说明书修改程序, 并降低企业主动修改药品说明书的成本, 同时加大对不主动修改药品说明书行为的处罚力度, 促使制药企业及时、主动修改说明书。

关键词 药品说明书; 成本; 政府规制

中图分类号 R951 文献标识码 C 文章编号 1004-0781(2018)10-1291-04

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2018.10.036

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Comparison of Laws and Regulations of Drug Instructions Management Between China and the United States of America

FU Shuyong, YANG Yue, YU Jinran (*International Food & Drug Policy and Law Research Center, School of Business Administration, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China*)

ABSTRACT Objective To compare the laws and regulations on the modification of drug instructions between China and the United States of America, and to put forward some laws and regulations to improve the drug instructions in China. **Methods**

The reasons why our enterprises are reluctant to modify the drug instructions in time were analysed by using game theory and other economic methods. **Results** Due to the lack of explicit and compulsory drug instruction modification procedures in our country's relevant laws and regulations, enterprises are reluctant to modify the drug instructions based on cost. However, the legal revision procedure of the drug instructions in the United States of America is relatively clear and complete, and the pharmaceutical enterprises will take the initiative to modify the drug instructions and avoid the relevant punishment. **Conclusion**

The drug regulatory departments in China should improve the relevant laws and regulations, formulate specific operational drug instructions to modify the program, and reduce the cost of enterprises to take the initiative to modify the drug instructions, and increase penalties for not actively modifying the behavior of drug instructions, and promote the pharmaceutical companies to timely and actively modify instructions.

KEY WORDS Drug instructions; Cost; Government regulation

我国《药品说明书和标签管理规定(局令第24号)》(以下简称《规定》)中第9条要求:药品说明书应当包含药品安全性、有效性的重要科学数据、结论和信息,用于指导安全、合理使用药品。并且根据《规定》要求,药品说明书需要根据药品上市后安全性、有效性

等信息进行相应修改。但仍然存在药品说明书缺项问题,且国产药品说明书缺项比例相对更高^[1],还有一些诸如信息不规范问题^[2]、标注率较低^[3-4]、标注有误^[5-6]、内容不全^[7],特别在儿童用药^[8]、老年患者用药^[9]、孕妇及哺乳期妇女用药^[10]项出现较多错误的问题^[11],即使原国家食品药品监督管理局(CFDA)已经公告修改说明书事项,还有部分企业未能及时修改这些说明书^[12],这些问题成为影响患者安全用药的隐患。与我国药品说明书存在问题比较,美国药品说明书问题较少,这与美国较为完善的药品说明书法律法规有关系^[13]。因此,笔者从比较中美两国药品说明书法律法规入手,从企业行为角度分析未能及时修改说明书的原因及如何完善相关法律法规条款,促使企业主动修改药品说明书。

收稿日期 2017-10-09 修回日期 2018-04-04

基金项目 *广东省药品说明书风险管理方法的研究课题;辽宁省教育厅人文社会科学研究项目(201610163W05);沈阳药科大学工商管理学院中青年教师事业发展支持计划

作者简介 傅书勇(1977-),男,山东泰安人,讲师,博士,从事医疗卫生政策研究。电话:024-23986543, E-mail: fushuyong888@163.com。

通信作者 杨悦(1973-),女,辽宁沈阳人,教授,博士,从事药事法规与药品政策研究。电话:024-23986372, E-mail: yyue315@126.com。

1 中美修改药品说明书的法律、法规

1.1 我国修改药品说明书的法规 《规定》中第 12 条要求:药品生产企业应当主动跟踪药品上市后安全性、有效性情况,需要对药品说明书进行修改的,应当及时提出申请。根据药品不良反应监测、药品再评价结果等信息,CFDA 也可以要求药品生产企业修改药品说明书,具体流程见图 1。

1.2 美国修改药品说明书的法律规定 美国《食品药品管理法修正案》(The Food and Drug Administration Amendments Act of 2007, FDAAA) 中第 901 条部分规定药品说明书修改程序和内容:卫生部部长若发现新安全信息,立即通知该药品负责人或申请人,药品负责人或申请人若认为修改这些信息是必要的,则要提交补充修订建议,并在 30 d 内回复部长。若认为不必要,则要向部长提交不必要修改的申请,部长及时审查并做出反应。若部长同意企业意见则可不必修改,否则部长要发起不超过 30 d 的讨论(除非部长认为有必要延长);若讨论达不成共识,则无需企业修改;若达成共识,则在讨论后 15 d 内发布修订标识命令,并通知该药品负责人或申请人。若负责人或申请人同意修改命令,则要及时提交修改补充建议;否则在接到通知后 5 d 内,请求争端解决程序,如果在接到命令后 15 d 内未提交补充修订的属于违规行为。若请求争端解决程序,则部长决定必须提交补充决定,若在决定之日起 15 d 内未能够提交补充决定的属于违规行为^[14],具体流程见图 2。

2 中美修改药品说明书的法律差异比较

2.1 罚则存在差异 我国在《规定》中第 14 条要求:若企业未能及时修改说明书或未将不良反应在说明书

中充分说明的,要承担由此引起的不良后果。第 30 条要求:药品说明书和标签不符合本规定的,按照《中华人民共和国药品管理法》的相关规定进行处罚,而《中华人民共和国药品管理法》第 85 条仅对“药品包装必须按照规定印有或者贴有标签并附有说明书”进行法律约束,而对未及时修改药品说明书问题,未有明确规定,且处罚力度为:责令改正,给予警告;情节严重的,撤销该药品的批准证明文件。

美国在《联邦食品药品化妆品法》(Federal Food Drug Cosmetic Act, FDCA) 中第 303 条提到违规后惩罚为:每个违规不超过 25 万美元的罚款,且在单项进程中所裁定所有违规罚款不超过 100 万美元;或者在部长签署警告给该药品负责人后,在第一个 30 d 内(或其他任何部分),该负责人应该接受依据民法裁定的 25 万美元罚金,若该负责人继续违规的话,对于每一个 30 d 都要缴纳之前的双倍罚金,但对任何一个 30 内所缴纳罚金不可超过 100 万美元,同时,在单项进程中所裁定的所有违规罚款不超过 100 万美元^[15]。

由此可见,美国对于未及时修订药品说明书违规处罚力度要远远大于我国,且对不及时修改说明书行为呈现加大惩罚趋势。

2.2 时限存在差异 我国修改药品说明书未明确规定药品说明书修改时间,如在药品说明书修改流程中的(1)、(3)、(5)环节,未明确完成具体时间,即未明确“主动”“及时”“审批时间”等行为的具体完成时间,这种模糊规定可能会让企业无法按照规定尽快修改说明书。而美国则通过“立即”“30 d 内”“15 d 内”“5 d 内”等具体时限规定每项行为完成时限,限定药品说明书修改总时限,极大提高企业药品说明书修改效率。

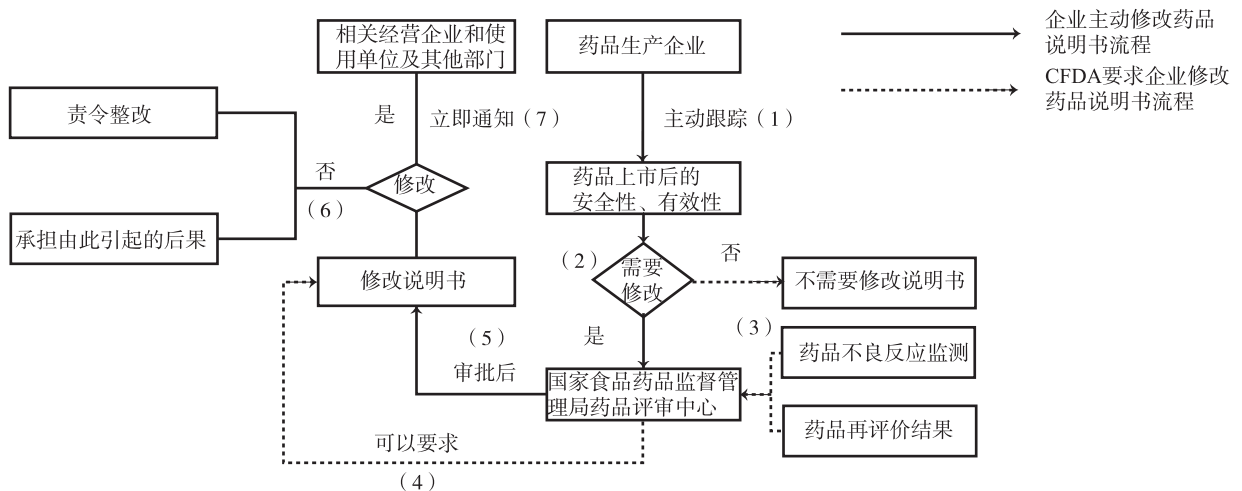


图 1 我国制药企业修改药品说明书的基本流程

Fig.1 Basic process of drug instruction modification in Chinese pharmaceutical enterprises

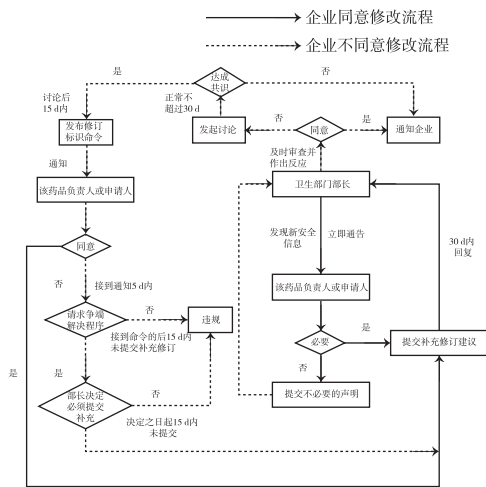


图 2 美国制药企业修改药品说明书的基本流程

Fig.2 Basic process of drug instruction modification in American pharmaceutical enterprises

如美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2011 年警示吡格列酮用药 >1 年可能引起膀胱癌的风险,并要求相关企业及时更新含吡格列酮药物的产品说明书^[16]。

2.3 条款强制力差异 在我国《规定》中(1)、(2)、(4)环节中使用“主动跟踪”、“需要修改”、“可以要求”等非强制性用语,这些较为宽泛规定难以促使企业主动和及时修改有问题的说明书。如据调查显示:我国 25 份克林霉素磷酸酯注射液药品说明书内容中,仅有 8 份简单标注为“孕妇及哺乳期妇女使用本品应注意”,而该项信息较全描述为“哺乳期妇女应禁止使用本品”^[17]。美国则通过“立即通告”“提交补充申请或建议”“发布修改标识命令”、“部长决定”等强制性用语,引起企业重视并及时修改说明书。如 FDA 要求所有肿瘤坏死因子-α 阻滞药类药品说明书黑框警告与警告和注意栏中应包含发生严重的、有潜在致死风险的军团杆菌和李斯特菌感染的风险等信息^[18]。

2.4 企业上诉差异 FDA 可以允许企业针对修改说明书问题进行辩解,而我国则缺乏相应程序指导企业对是否修改说明书问题进行解释,这种缺失不利于企业主动跟踪药品安全性问题,只能被动服从 CFDA 的警告或承担相应风险。如 2006 年 FDA 同意辉瑞公司生产的枸橼酸西地那非片(商品名:万艾可,viagra)、礼来公司生产的悉艾力(Cialis)和葛兰素史克公司生产的盐酸伐地那非片(商品名:艾力达,levitra)等药品说明书作出修改,以反映少数患者在服用这些治疗阴茎勃起功能障碍的药物后,出现突然的视觉丧失^[19]。

3 讨论

3.1 我国药品说明书未能及时修订的原因探析

3.1.1 我国药品说明书相关法律缺乏清晰的处罚条款

《规定》作为我国药品说明书方面最权威的法规之一,自从 2006 年颁布以来,经历 11 年之久未做修订,特别是对于层出不穷的药品说明书未及时修订问题,也未出台更加严厉而清晰的法律法规,导致监管部门难以有效规范制药企业。因此,理性企业会在是否修改药品说明书成本之间进行权衡,只有在未主动修订药品说明书的成本较高时,这些企业才会选择主动修改说明书。相比之下,美国法律中对企业违规的递增式处罚条款,即因为企业不及时修改说明书而增加处罚力度,是对未及时修改药品说明书的企业行为的一种有效约束。而我国相关法律法规中,至今还未明确这些惩罚条款。

3.1.2 制药企业未能成为修改药品说明书的责任主体

《规定》中提到,企业应当主动修改说明书,CFDA 也可以要求企业修改说明书,但在实际药品说明书审批过程中,则要求只能增加内容,而不允许减少相关内容,这种做法不利于企业主动跟踪药物不良反应,并及时修改说明书,从理性角度来看,增加药品说明书信息的目的是减少患者用药风险,但药品说明书中信息也会影响患者选购药品,若药品说明书中一些安全信息经过市场反馈已经改变时,则应该允许企业及时增减这些信息,即不仅可以增加某些信息,也可以减少某些信息,但由药品说明书引发的严重风险则由企业承担责任。这种改进会鼓励企业认真及时跟踪其药品上市后安全性和有效性信息,并及时修改说明书,以履行社会责任。

3.2 促进我国制药企业及时修改药品说明书的建议

3.2.1 制定有利于激励制药企业修改说明书的法律法规 一方面,建议政府监管部门修改相关法律,明确企业未主动修改说明书时的相关责任,并从不良反应后果角度设置处罚条款,即增加企业未主动修改说明书时的罚金,这种规定或许是对企业主动修改说明书的一种有效激励^[20]。另一方面,政府监管部门还应该简化药品说明书修改流程,如国家药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)监测中心主动向企业反馈不良反应/事件等信息,帮助企业及时了解该药 ADR 相关信息。同时缩短药品说明书审批时间,实现默认许可制度,即在规定时间内,若审评部门没有向企业反馈审批意见,即为默认审批,企业可以修改说明书相关信息,如美国已实现在某些情形下,企业不需要 FDA 事先审批即可在说明书中添加警告等安全信息^[21]。

3.2.2 鼓励患者上报问题药品说明书 理性企业还会考虑患者因说明书问题诉讼企业时所支付的诉讼费

用,若此项成本较高时,也会激励企业主动修改说明书。因此,建议政府监管部门增加相关法律法规,法院根据不良反应产生后果和发生例数等信息判罚企业支付患者相应赔偿金,同时,鼓励患者提高诉讼意识,提高问题说明书的诉讼概率,迫使企业选择主动修改说明书,减少未及时修改说明书产生的风险问题。

3.2.3 政府监管部门应该强制要求企业主动修改说明书 虽然企业主动修改说明书可以实现双赢,但企业也会因为“市场短视”等问题不愿意主动修改说明书。因此,建议政府监管部门应该从实现社会福利最大化角度修改相关法律法规,加入强制企业主动修改说明书、明确修改流程及时限、允许企业辩解和补充信息以及相应免责条款,让药品说明书修改程序更加完善,这些措施会有助于企业主动修改说明书。

此外,还应建立未修改说明书与用药安全性之间关系的长期研究机制,为完善药品说明书修改的法律法规提供数据支持,这也是未来研究的重要课题之一。

参考文献

- [1] 张昕,刘亚敏,张秋红,等.药品说明书安全项现状分析[J].中国医药指南,2011,9(32):464-465.
- [2] 严洁.重视中成药说明书中的警示语[J].中国药房,2012,23(15):1435-1436.
- [3] 林润好,魏燕华,何金美.129种中成药药品说明书中不良反应、禁忌、注意事项标注情况的调查分析[J].青岛医药卫生,2012,44(4):287-289.
- [4] 徐磊,雷静,封宇飞.10483份国家基本药物说明书老年用药信息标注情况调查分析[J].中国新药杂志,2016,25(17):2036-2040.
- [5] 萧惠来.71例药品说明书样稿中[注意事项]问题分析[J].药物评价研究,2014,37(2):97-102.
- [6] 杨波,翟所迪.从安全性角度对药品说明书异同的调查分析(二)——从不良反应、禁忌、注意事项、特殊人群用药、药物相互作用、药物过量进行调查分析[J].中国医院用药评价与分析,2008,8(2):154-156.
- [7] 高永艳,陈永.浅谈处方药说明书不良反应项存在问题及相关分析[J].中国现代药物应用,2013,7(12):27-28.
- [8] 夏东胜.我国药品说明书儿童用药标示问题分析及风险控制建议[J].中国医院药学杂志,2014,34(22):1946-

1951.

- [9] 张雅婷,唐佳,杨佳卉,等.我国药品说明书老年用药标示情况研究[J].中国药物评价,2016,33(5):440-442.
- [10] 夏东胜.我国药品说明书孕妇及哺乳期妇女用药标示问题分析及风险控制建议[J].中国药物警戒,2015,12(4):211-218.
- [11] 韩冰,陈燕华,王晖,等.药品说明书学习模式及其应用[J].医药导报,2016,35(9):1027-1029.
- [12] 李广瑞,邱素民,高蒙蒙,等.某地区CFDA药品说明书修订通知落实情况的调查与分析[J].中国合理用药探索,2017,14(2):60-62.
- [13] 苏晓丹,方松,符旭东.欧美等国外患者用药说明书的实践及启示[J].医药导报,2018,37(2):265-267.
- [14] FDA.Food and Drug Administration Amendments Act of 2007 Title IX-Enhanced authorities regarding postmarket safety of drugs. sec. 901. postmarket studies and clinical trials regarding human drugs; risk evaluation and mitigation strategies [S/OL]. (2007-09-27) [2014-05-27]. <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/USCODE-2010-title21/html/USCODE-2010-title21-chap9-subchap II.htm>.
- [15] FDA.Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act). SUBCHAPTER II-DEFINITIONS § 321. Definitions, generally [S/OL]. [2014-05-27]. <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-110publ85/html/PLAW-110publ85.htm>.
- [16] FDA.Drug Safety Communication.Update to ongoing safety review of Actos (pioglitazone) and increased risk of bladder cancer [EB/OL]. [2011-06-15]. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm259150.htm>.
- [17] 周鹏,王娇,崔岚.国产克林霉素磷酸酯注射液药品说明书项目标注的调查[J].中国药房,2016,27(27):3748-3750.
- [18] BEIGEL F, JURGENS M, FILIK L, et al. Severe legionella pneumophila pneumonia following infliximab therapy in a patient with Crohns disease [J]. Inflamm Bowel Dis, 2009, 15:1240-1244.
- [19] 陈新.万艾可等说明书加标视觉丧失警示[J].中国生育健康杂志,2006,17(2):95.
- [20] 王俐霏,肖杨,张佳睿,等.药品说明书法律定性及法律效力探讨[J].法制博览,2016,2(上):173-174.
- [21] 李名石,任瑜,杨悦.美国药品说明书管理研究[J].中国药物警戒,2014,11(12):741.