

## 【 专 论 】

## 国际药品监管科学发展概况

刘昌孝<sup>1,2</sup>

1. 天津药物研究院新药评价有限公司, 天津 300193
2. 天津滨海食品药品监管科学研究中心, 天津 300193

**摘要:** 食品药品监管科学是近十几年发展形成的前沿学科, 受到世界科学界和管理界的重视。食品药品监管科学不仅研究制定医药创新产品的监管政策、监管法规构建方法、产品创新技术策略以及各类创新产品的标准等, 而且研发评估医药创新产品安全性、有效性、质量及性能和制定科学监管法规具有重要意义, 特别在医药产品开发和评价和产品研发、生产、流通监管中具有重要的科学意义和应用价值。分析回顾了国际食品药品监管科学的发展概况, 介绍国际药品监管和监管科学发展的情况, 希望对该新兴学科发展研究者和管理者获益。

**关键词:** 监管科学; 科学监管, 食品; 药品; 研究者; 管理者

**中图分类号:** R965.1      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1674 - 6376(2017)08 - 1029 - 015

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.08.001

## Development of drug regulatory science in the world

LIU Chang-xiao<sup>1,2</sup>

1. Tianjin Research Center of New Drug Evaluation, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China
2. Tianjin Binhai Center for Food and Drug Regulatory Science Research, Tianjin 300193, China

**Abstract:** Regulatory science of food and drug is a cutting-edge science in recent years. The development of regulatory science and management communities attach importance. The regulatory science is not only research and control the development of pharmaceutical innovation products, but also is useful for regulatory policies, regulatory laws and regulations to build methods, product innovation and technical strategies and various innovative product standards, and R&D assessment of pharmaceutical innovation product safety, effectiveness, quality and performance and scientific regulation are great significance. Especially in the pharmaceutical product development and evaluation and product development, production, circulation supervision has important scientific significance and application value. This paper analyzes the development of international food and drug regulatory science. This article describes the development of the international drug regulatory and regulatory science, and it hopes to benefit researchers and managers from emerging disciplines.

**Key words:** regulatory science; scientific regulation; food; drug; researcher; manager

食品药品监管科学 (Regulatory Science) 是国际上近十几年发展形成的医药产品监管的前沿学科, 不仅研究制定医药创新产品的监管政策、监管法规构建方法、产品创新技术策略以及各类创新产品的标准等, 而且研发评估医药创新产品安全性、有效性、质量及性能的新技术、新方法或新工具等; 其研究范围和应用领域极为广泛, 具有前瞻性、高技术特点。在美国食品药品监督管理局 (FDA) 倡

导下, 该学科已引起欧美发达国家食品药品监管部门的高度重视, 有力推动了健康科技相关产业的创新发展与新业态的形成, 成为争夺新一代医药产业国际话语权的重要阵地。在我国, 监管科学的发展还处于起步阶段, 充分了解其基本架构和国际上的发展现状, 可以更好地结合自身面临的实际问题和监管制度, 有特色地进行建设和加以应用。

2014年笔者曾在《药物评价研究》杂志介绍了

收稿日期: 2017-07-21

作者简介: 刘昌孝, 研究员, 博士生导师, 中国工程院院士。E-mail: liuchangxiao@163.com

国际食品药品监管科学发展的一些信息<sup>[1]</sup>，吴曙霞等<sup>[2]</sup>、谭德讲等<sup>[3]</sup>和田圆圆等<sup>[4]</sup>也分别发表过相关文章论述国外监管科学的发展情况。本文综述分析世界监管科学的发展状况，供读者、研究者和管理者参考，也以此文献给 2017 年全国药品监管科学大会。

## 1 监管科学发展历史

监管科学经过几十年的发展，“监管”一词早在 1952 年就出现，而第一个认识到监管科学性质的研究者是 Alvin Weinberg 先生，他于 1970 年在科学与传播科学方面描述了用于评估电离辐射的影响的科学过程。“监管科学”是在 1970 年代后期，在新成立的美国环境保护局（EPA）面临这个科学问题时，由 Alan Moghissi 博士提出<sup>[5]</sup>。1985 年春，Alan Moghissi 倡导成立弗吉尼亚州联邦监管科学研究所，作为一个非营利组织，目的是在科学和监管体系之间进行科学研究，并在《技术与创新》杂志发表题为“管理科学创新：新科学进化”的文章<sup>[6]</sup>，提供了对监管科学历史的广泛描述，包括各种对管理科学的看法，导致 FDA 接受监管科学。

监管科学是各种行业规定的科学和技术基础，特别是涉及健康或安全的行业。如在美国 FDA、EPA 和职业安全健康管理局（The Occupational Safety and Health Administration, OSHA）采用这些科学原则开展包括食品和医疗产品监管。“监管科学”是制定监管事务和监管法律的科学基础，监管机构涉及行政或法律规定的基础，它与条例法规的科学基础密切相关，从而使法规的颁布、实施、遵守或执行具有科学性。

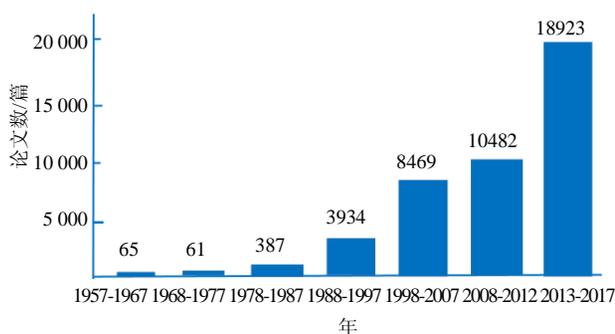
另一个对监管科学有贡献的专家是日本的 Mitsuru Uchiyama 博士。1987 年，日本国立卫生研究所的 Mitsuru Uchiyama 博士用日文提出了相关“监管科学”的内容，并认为这是日本国立卫生研究所的一个新的学科分支<sup>[7]</sup>。然而直到 1995 年，他才用英文在药物技术（Pharmaceutical technology）杂志上第一次提出“regulatory science”这一概念<sup>[8]</sup>。

美国 FDA 于 1991 年提出用“监管科学”这一概念解决医药等“科学产品”（包括有形产品、知识和信息）有益地传播，因此得到了 FDA 的重视，并将其确定为 FDA 在 21 世纪重点推动的学科。美国 FDA 自 2004 年以来，连续发布了多个白皮书系统地回顾、分析并改进已实行近半个世纪的药品监管策略<sup>[9-15]</sup>。FDA 出台多个相关文件推进监管科学

的实施。2011 年美国 FDA 发起组织全球监管科学峰会，讨论世界各国在医药产品开发过程中的热点监管问题，以推进医药产业的健康发展<sup>[1]</sup>。美国 FDA 时任局长 Hamburg 博士于 2011 年为《Science》杂志撰写社论，系统阐述了监管科学的重要性<sup>[16]</sup>。

至今，监管科学的定义越来越被公众所接受。该科学是一门评估所监管产品的安全性、有效性、质量及性能的新工具、新标准或新方法的科学<sup>[1]</sup>。监管科学更是一门高度交叉、研究范围和应用领域广泛的学科。它涉及利用科学工具、信息收集和分析系统，研究数据、人群、健康系统和社会等领域的科学问题，并贯穿医药产品研发的全过程。研究开发的新工具、新方法和开发过程中所产生的知识，均会推动健康科学相关研究方向的发展。美国 FDA 表示将与合作方共同开发针对创新产品的新型评价工具和方法，并于 2013 年进一步发布了“推进医药产品监管科学的战略和实施计划”（Strategy and Implementation Plan for Advancing Regulatory Science for Medicinal Products）白皮书<sup>[17]</sup>。

以“监管科学”为关键词从 Pubmed 网上检索结果看到世界监管科学的研究概貌，1957 年出现“监管”以来，发表论文数量与日俱增，特别 1998 年以来，每年均有上千篇研究论文发表（图 1）。



根据 PUBMED 数据库统计，数据截止到 2017-07-15

图 1 1957—2017 年发表有关监管科学研究论文数量  
Fig. 1 Quantity of research papers on regulatory science published from 1957 to 2017

## 2 美国监管科学

### 2.1 美国建立监管科学研究机制

进入 21 世纪后，FDA 清醒地认识到正面临着一系列公共卫生方面的挑战，包括科技迅猛发展带来的产品巨变、许多领域的知识和研究能力呈爆炸式增长以及全球化等问题；为了迎接这些与过去相比更加复杂的挑战，实现其使命，必须在理论基础

上从顶端开始进行系统的设计和更多的探索研究。

2004年, FDA以“关键路径机遇报告”(Critical Path Opportunities Report)白皮书形式正式确立了监管科学的几大任务:提高对于安全性、有效性评价及已上市和审批产品监管的能力;促进现有监管通道的现代化,及时构建新的监管通道;试图将医药产品的研发、审评和生产过程转换成一种更加科学的方式<sup>[9]</sup>。2010年在“推进公共卫生监管科学”(Advancing Regulatory Science for Public Health)的报告中首次提出了监管科学的基本架构。FDA在2011年8月公布的“推进监管科学的战略规划”(Advancing Regulatory Science at FDA Strategic Plan)中提出从8个主要领域来推进监管科学的发展,对医药产品开发和评价中用到的科学技术进行彻底的现代化改革,并计划通过构建关键路径模式(the Critical Path model),转变医疗产品的开发、评估、制造和应用等过程的监管理念。在2013年FDA发布了“推进医药产品监管科学的战略和实施计划”(Strategy and Implementation Plan for Advancing Regulatory Science for Medicinal Products)白皮书<sup>[17]</sup>。美国政府的监管科学推进战略规划中8个主要领域包括:促进毒理学技术的现代化,以增进产品的安全性;推动临床评价和个体化医疗的创新,以改善产品开发和患者治疗结果;创造新的方法,以改进产品的生产工艺并提高产品质量;确保食品药品监管机构已经为创新技术的评估做好充分准备;利用各种不同的数据资料,通过信息科学的整合研究以改进健康结局;推行以预防为主的食品安全体系,以保障公共卫生;加快制定医疗对策,以抵御各种威胁;进一步发展社会和行为科学,以帮助消费者和专业人员在选择产品时做出知情决策。在该规划中,对每个方向都阐述了意义、未来战略规划 and 将对公共健康产生的影响。如在“促进毒理学技术的现代化,以增进产品的安全性”中,其“未来战略规划”是根据生命科学和工程学类产品评价的进展,能更好地找出和预测候选产品的是安全性和危害性,以及如何减少动物试验;其“实施战略”包括:探索和建立更能反映人类不良反应的评价模型,如热原体外检测方法的探索研究;找出并评价可用于临床和非临床的生物标识物(biomarker)和指标(endpoint),以便促进诊断、更好地预测和评价治疗活动;建立并使用计算模型和有别于传统生物学的新 in silico 模型。

由于美国约50%的新鲜水果,20%的新鲜蔬菜以及80%的海鲜均来自国外,还有用于制作药物的活性药物中有80%以上是进口的。随着全球供应链,国际贸易和国外采购食品、饲料和医疗产品等活动越来越多,新的监管挑战也随之而来。因此, FDA在2013年增加了第9项监管科学推进战略规划:加强全球产品安全网。它依靠全球社区的支持和承诺,确保民众所吃食物和使用的药物的安全性。FDA将为全球范围内的监管体系提供支持和协作,建立一个旨在提高世界各地食品安全能力的伙伴关系,实施FDA在良好的临床实践检查和适量的外国培训计划,参与世界银行全球食品安全基金等。

在药品监管科学方面,为推动监管科学的发展和国际交流合作, FDA自2011年发起年度性国际会议“监管科学全球峰会”(The Global Summit on Regulatory Science, GSRs),峰会历年主题见表1。每届峰会召开前组建全球监管科学委员会,邀请来自世界医药业主要国家的监管科学家和行政管理部門的技术专家担任委员。GSRs峰会为全球医药创新产品的监管政策制定者、前沿科学家、转化医学以及医药尖端科技创业者提供一个协同创新平台。我国也有专家参加历届峰会。

## 2.2 FDA 监管科学的新动向

最近几年,世界在对于生物学和疾病的生物医学研究方面的投资急增。然而新疗法的发展却正在下降,其成本面向市场的成本却在快速飙升,而投入回报率显著降低(表2)。

美国FDA为有效地利用发展的机会来改善医疗保健的有效性和成果,以应对美国生物技术行业的创新威胁,确保制造优良的医药产品满足患者和市场的需要。一些新兴的医疗技术、治疗手段在近几年取得了迅猛发展。如干细胞产业已成为一种新兴的健康医药产业,并对包括传统再生医学在内的多种不同医学专科及应用技术产生重要影响。预计未来数年干细胞市场年增长率将会高于各国GDP的增长水平。就干细胞产业发展规模上,目前美国是世界第一大国(约占世界65%),其次是欧盟(占20%)及加拿大等国。美国有从事不同类型干细胞研发的公司超过100家,如知名的Osiris Therapeutic、Stem Cells Inc、Neural Stem Inc、Advanced Cell Therapies等公司。另外部分传统制药行业巨头也开始从事干细胞的研究,例如Pfizer早已启动了以MSC为主的干细胞制剂的研发。

表1 历届监管科学全球峰会主题

Table 1 Themes of the global summit on regulatory science

时间	地点	主题
2011	美国吉弗森	监管科学的国际合作
2012	中国杭州	药物评价和监管领域的新兴技术
2013	美国小石城	纳米技术与药物评价和监管
2014	加拿大蒙特利尔	基因组学与药物
2015	意大利帕尔马	生物信息学的监管
2016	美国贝塞斯达	纳米技术标准及其应用
2017	巴西巴西利亚	药品和食品安全监管的新兴技术

表2 2016年与2010年创新药物投入产出比较

Table 2 Comparison of input and output of innovative drugs between 2016 and 2010

年份	临床用的新药/个	总资金投入/亿美元	扣除投入回报/亿美元	平均回报/(亿美元·个 <sup>-1</sup> )	总回报率/%
2010	233	15 400	1 555.4	6.67	10.1
2016	376	17 000	629.0	1.67	3.7

根据 PharmEvaluation 统计

在相当时间内,由于人们对许多干细胞的基础生物学知识、研发风险因素和临床应用相关的安全性、有效性认识不足,为确保干细胞产业健康稳定地向前发展,建立严格有效的干细胞监管机制和措施。因此,FDA早在干细胞治疗技术真正发展之前就已开始了相关研究和布局。FDA在细胞疗法的早期临床试验监督方面拥有将近20年的丰富经验,早在2004年针对干细胞的监管,FDA的科学家通过与其他科学家合作,研发出了一种可以确定“干细胞性”,即几种干细胞的分化程度的基因生物标志物。后来科学家制定了相关的测试和标准,以确定不同类型干细胞的存在及其分化程度。目前所建立的方法有效的降低使用具有高污染风险的未分化干细胞以及干细胞产品没有被最终污染的问题<sup>[18]</sup>。

目前,FDA已经针对干细胞治疗产品的研究和开发形成了科学的监管体系。FDA设有专门的评估中心和管理办公室,根据风险的等级和类别采用分级分类管理模式,以确保细胞产品的安全性和有效性。相关的干细胞治疗产品在未获得FDA批准用于治疗前,必须对产品标注为研究用,并且不能有任何的产品宣传。同时在符合伦理学的基础上由干细胞领域资深研究人员组织可行的I、II及III期临床试验,以确保用于细胞治疗产品的安全性和疗效。

根据药品临床试验申报(Investigational New Drug Application, IND)相关规定,若在实验期间发生严重的不良反应甚至是死亡事件时必须及时向

FDA报告,FDA有权命令任何一项存在安全隐患的临床试验暂缓进行;并且IND监管的所有临床试验每年都必须向FDA提交报告,以便FDA进行监察和审计。

### 2.3 监管科学机构建设

监管决策是一个复杂的系统工程,新开发的用于决策过程的方法或数据需要在它们的适用性和实用性方面得到验证。为促进专注于改善临床前安全性和有效性试验,和利用研究数据来加快和改进药物的开发等工作的进行,FDA与科研机构合作设立监管科学和创新卓越中心(Centers of Excellence in Regulatory Science and Innovation, CERSI)<sup>[19-20]</sup>。CSRSI是FDA加强转化产品开发和评估所需科学的一部分,为科学家提供高端的协作研究、科学交流和培训机会。其研究重点在其监管科学战略规划中确定的重点领域。

CSRSI由FDA的首席科学家办公室和整个机构的科学家团队进行管理,与大学合作伙伴和其他合作者密切合作。目前FDA已经建立5个CERSI机构。如2011年FDA分别在马里兰大学<sup>[21]</sup>和乔治敦大学<sup>[22]</sup>开设了当地的CERSI。其中,马里兰大学CSRSI重点是针对FDA战略规划重点在转化毒理学以提高产品安全性、确保FDA准备评估创新型新兴技术并利用不同的数据来改善健康成果研究。这些努力将有助于行业和FDA更多地了解所拥有的数据,加速和改进审查过程。

2014年, FDA宣布与斯坦福大学和加州大学旧金山分校(UCSF)展开合作,在UCSF药学院联合组建一个监管科学中心<sup>[18]</sup>,将把合作性研究转化为药物开发。未来UCSF-斯坦福中心将着重在改善临床前安全性和有效性试验、改善临床研究评估方法、利用生物信息学方法加速和改进药物研发领域。UCSF-斯坦福CERSI的基地,将被用来增强监管决策过程中所采用的知识基础。目前FDA还分别与约翰霍普金斯大学<sup>[23]</sup>,建立的CSRSI优先领域研究重点是改进临床研究和评估、加强社会和行为科学,以支持知情决策和开发新的以预防为重点的食品安全体系研究。耶鲁大学以及梅奥诊所<sup>[24]</sup>合作设立了CSRSI的研究重点领域包括刺激临床评估和个性化医学创新改善产品开发和患者成果、通过信息学科学改善健康成果以及加强社会和行为科学帮助消费者和专业人士对受监管产品做出明智的决定。该CERSI将使用常规收集的现实世界数据源,与其他现有临床试验数据以及基因组和生物学数据为监管决策,建立FDA能力和部署先进分析方法的能力和确保以患者为中心的监管决策服务<sup>[20]</sup>。此外FDA还积极设立学术合作中心,与各地高校、州立政府等在食品、药品的监管和培训方面开展合作。如2011年FDA和阿肯色州在阿肯色大学医学院设立的卓越中心进行联合研究、教育培训、合作和外联,以支持FDA保护和促进公共卫生的使命,尤其是在纳米技术和监管科学方面的培训<sup>[25]</sup>。

#### 2.4 监管科学研究和人才培养

FDA除了从顶端开始设计,起草了上述纲领性文件外,为了促进监管科学的健康发展,填补药品和健康技术研发出现知识空隙、减少监管决策的不确定性,还设立了专门的内部研究基金和用于与研究机构、大学、社会团体等开展合作的专项预算经费,以促进监管学科成果的实际应用。此外,美国的一些学术机构或独立财团也积极参与该学科的建设。其中有重要作用的是NIH。NIH每年都会根据FDA的倡议和制定相应的课题计划,并公开招标,近几年招标的课题达1 126项之多。这些课题充实了监管科学的内容,给出了建立法规的科学依据,对监管科学这门新学科的发展起有推动作用。

为了发挥监管科学更大更广泛的作用,对其进行课程建设、教学与相关系统培训是非常重要的。在这方面,大学有着先天的优势,是不可忽略的合作伙伴。目前,已有不少大学设置了监管科学这门

学科,其中Georgetown大学和Maryland大学还获得了FDA的专项资助以进行合建。在课程设置方面,主要有内容包括有监管科学基础等16类与监管科学相关的课程(表3)。大学根据培养目标设置硕士和博士课程,并可以授予硕士和博士学位。

除了根据需要设置相关课程外,也根据学者的兴趣开展相关的研究工作。如Georgetown大学设置的生物信息学研究和数据共享研究等。这些研究项目可以从FDA或NIH以及特定财团申请到一定的课题经费,他们为推动监管科学的发展做出了贡献。

为了促进监管科学创新与发展,FDA使用各种合同机制和资助激励和资助FDA以外的研究,以解决在重点科学领域内面临的广泛挑战。自2012年以来,FDA通过专门的合同机制-广泛代理公告(Broad Agency Announcement, BAA)广泛向外界征求提案,以了解和获得这些领域的最新技术,支持监管科学和创新,使FDA能够通过FDA有限的专业知识或能力的领域以外,利用外部知识和基础设施来征求创新的想法和方法来开发和评估监管的产品。从而使FDA能够更好地了解创新的科技解决方案,以解决监管科学中的科学问题,完成促进毒理学技术的现代化以增进产品的安全性、推动临床评价和个体化医疗的创新以改善产品开发和病人治疗结果、改进产品的生产工艺并提高产品质量监管,研究对策抵御机制、发展社会和行为科学以帮助消费者和专业人员的知情决策和加强产品安全网等。

### 3 我国药品监管科学的发展

监管科学是科学监管的基础,医药产品竞争的关键是产品质量竞争,监管科学发挥的作用毋庸置疑。成功开发一个药物进入市场是一个漫长的过程。通过国际交流和技术引进,可以推进我国医药新产品研究发展,促进药物研究健康、快速发展。

#### 3.1 我国药品产业管理和药品监管的发展历史概述

**3.1.1 我国药品产业管理发展历史概述** 新中国成立时,我国化学制药工业基础十分薄弱,主要是以进口原料药简单加工成制剂,厂房设备简陋,品种少,产量少,处于缺医少药的状态中。1950年,我国只能生产原料药几十吨。在前30年(1949—1980年)中,我国医药工业,是化药工业以自力更生为主,外援为辅。我国第一个五年计划纲要规定,制药工业以发展原料药为重点。原料药发展离不开化学工业基础,而当时我国化学工业基础也很薄弱,化学原料品种少,生产不能等待,化学原料只能由

表3 监管科学课程设置

Table 3 Regulatory science curriculum

课程名称	课程内容
监管科学基础	课程包括监管科学的目的、结构和要求等；发展概念和历史
监管事务法律	监管事务与法律主要审查并介绍来自监管科学方面的法律议题
监管科学与生物伦理学	监管科学与生物伦理学对伦理问题和困境情况下做出解释和决定的推理技术，有关科研责任的关键培训
生物监测与利用医学	生物监测、利用医学反制措施（MCM）保护全球健康，提供如何利用基于监管科学的医学反制措施（MCM）来保护一个国家、甚至全球的公众健康和卫生安全等内容
产品生产与质量系统	学习质量保证体系在整个生产环节的的决定性作用，讲解用于医用产品生产和质量保证的新方法的发展和演变内容及演变历史
监管科学的临床研究	监管科学的临床研究工具，包括评估临床研究的基本原理，强调科学依据，组织及规划和相关的方法学理论等，临床试验设计、观测研究和统计分析工具等
医用产品研发技术过程	医用产品研发技术及过程演变，审视评价监管者或机构对新技术评价的监管实例，特别是这个过程的演变
毒理学与安全分析	毒理学与产品安全的分析工具和方法，包括药品；生物制品和医疗器械等临床前和临床数据的现代毒理分析工具和方法，从而使监管者能更好地把握医用产品的安全性
监管科学与社会行为学	开设监管科学与社会行为学课程，使监管科学能更好地让专业卫生人员和公众对医用产品和食品做出正确判断
个体医学设计和评估	个体医学与病人健康结局（outcomes）改进的新实验设计和评估方法，主要讲述用于改进医用产品研发和病人健康结局的新实验设计和评估技术
领导力培养	培养人们和组织机构在事业生涯中胜出的一些基本领导力行为，课程主要探讨领导力的定义、作用类型，交流反馈的重要性，引领改变和解决问题能力，有效地领导团队协作和交流等策略
生物信息学	学习信息科学在生物学中的应用；综述分子生物学和遗传学基础、蛋白序列分析工具；描述不同的数据如何能改进健康管理
监管统计学	学习统计学方法和监管统计学，用统计学理论和方法来分析和解决产品在法规制定中遇到的生产质量和管理的标准
确认和验证	确认与验证的基本概念及其在产品研发和质量管理系统的应用，如工艺确认和验证、过程确认、实验方法的确认、软件确认、无菌确认、监管方法的确认、清洁确认等
质量保证计划的管理	整体质量管理、Malcolm Baldrige标准、ISO质量管理体系和2010版微软项目管理软件（Microsoft Project 2010 software）等
特殊课题	主要选择现行监管事务的议题开设课程，进行讨论

制药企业自行生产。华北制药厂就是“一五”期间前苏联援建我国156个重点项目中，华药抗生素配套的玻璃分厂则由民主德国提供设计和主要设备。华北制药厂的投产结束了我国青霉素、链霉素完全依靠进口的历史。总结前30年我国医药工业的发展状况：三年恢复、“一五”计划和试办托拉斯期间，行业的抗生素、磺胺、解热药、维生素、抗结核药、地方病药，从无到有，由小变大，为当时防治严重危害人民健康的传染病、地方病，支援抗美援朝，做出了重要贡献。三年“大跃进”“十年文革”时期，制药工业受到干扰，但是在党和政府领导及广大医药职工的努力下，在原料药生产工艺、制剂生产等方面为保障低价供应发挥了应有的作用。在研制口服避孕药、心血管病药、老年慢性支气管病药、抗肿瘤药、抗寄生虫病和传染病药物方面，仍取得了一些新的进展。

在前30年，通过沿海地区制药企业扩建、改建

和新建，以及1960年代起加强内地建设（当时叫做“三线”建设和“小三线”建设），边远省区也有了药厂。当时除了北京医药工业研究院和上海医药工业研究院外，还建立了10余所省、市级研究所，新建、扩建了制药机械厂和药用玻璃厂。药品品种增加，产量扩大，制药工业有了一定的发展基础。

随着改革开放，通向世界的国门打开，一批拥有世界先进生产技术和管理水平的外资企业开始与我国合资建厂。这期间，我国又逐步与国际接轨，实行药品专利，保护知识产权，从而吸引了大批外企进入，带动了我国制药工业对国外先进技术、设备和管理经验的引进、消化、吸收和创新工作，加快GMP推广进程，药品质量稳步提高。新产品、新剂型、新技术、新设备广泛采用，经营理念、管理方法迅速普及，全行业旧貌换新颜。就在水资逐步进入中国之时，改革开放也使得国企焕发青春，

民企健康成长。改革、改组、改制，使国有企业不  
仅仅是生产实体，而且成为集科研、生产、内外贸  
易为一体的组织，企业的积极性和活力大大提高。  
开办药厂的框框被打破，一批民营企业应运而生，  
并获得快速发展。随着资本市场的日益活跃，目前  
我国已有 200 多家医药企业在上海、深圳乃至海外  
股票交易所上市。此外，国内生产企业勇登国外市  
场。除了原料药大量出口外，制剂生产企业正努力  
在国际市场有所作为。据不完全统计，我国现已通  
过欧、美、日药品制剂认证的企业有近 50 家。“九  
五”、“十五”“十一五”和“十二五”出现一批本土  
的创新药物。总结 1980 年以来的发展，主要有以下  
几个特点：(1) 改革开放，创新的经营理念和国际  
规范迅速普及，全行业全面发展；(2) 举国行动推  
进了我国创新医药发展；(3) 改革开放也使得国企焕发  
青春，民企健康成长，为提高和满足我国民众用药需  
求做出巨大贡献；(4) 医药行业面临着发展的机遇和

挑战，企业为主体的创新意识显著提高，有利中国医  
药管理体制与国际接轨和有利医药新产品的研发。

通向世界的国门打开，一批拥有世界先进生产  
技术和管理水平的外资企业开始与我国合资建厂。  
天津大冢、无锡华瑞、上海施贵宝、西安杨森、苏  
州胶囊成为第一批医药合资企业。其中天津大冢是  
1982 年我国批准的首家合资医药企业。这期间，  
我国又逐步与国际接轨，实行药品专利，保护知识  
产权，从而吸引了大批外企进入，带动了我国制药  
工业对国外先进技术、设备和管理经验的引进、消  
化、吸收和创新工作，加快 GMP 推广进程，药品  
质量稳步提高。新产品、新剂型不断增加，新技术、  
新设备广泛采用，新的经营理念、管理方法迅速普  
及，全行业旧貌换新颜。

我国医药产业管理在计划经济和市场经济发展  
的不同时期有显著变化。近 70 年间我国医药产业主  
管部门出现过 10 次大的调整 (表 4)。

表 4 我国医药产业主管部门的变迁

Table 4 Changes of competent department in China's pharmaceutical industry

变迁次序	变更年份	产业主管部门
1	1949	中华人民共和国轻工业部：医药司
2	1953	中华人民共和国重工业部：医药处
3	1957	中华人民共和国化学工业部：医药司
4	1968	中华人民共和国燃料化学工业部：医药司
5	1977	中华人民共和国石油化学工业部：医药司
6	1979	中华人民共和国国家医药管理局 (副部级)
7	1982	中华人民共和国国家医药管理总局 (副部级)
8	1997	中华人民共和国国家经济委员会：医药司
9	2002	中华人民共和国经济贸易委员会：医药司
10	2007	中华人民共和国工业和信息化部：消费品司 医药处

**3.1.2 药品监管发展历史概述** 根据史料记载和  
个人经历，认为我国药品监管可以分为 3 个阶段。

药品管理初级阶段 (1949—1980 年)：解放初  
期，我国政府为保障人民健康，开始重视医药工业  
的建立，上世纪 50 年代开始建立以仿制药品为主题  
的医药工业体系，60 年代正是世界医药发展和药品  
监管快速发展的时期。我国开始关注世界的发展，  
1962 年，由卫生部和化学工业部制定了《有关药品  
新产品管理的暂行办法》，第一次对新药审批进行法  
规管理。但由于文化大革命的历史原因，我国新药  
研发基本处于停止状态，除少数药物，如 523 药物、  
血吸虫病药物、计划生育药物和中草药产品外，基  
本是省市区的地方管理的状态。

1978 年国务院批转了卫生部颁发的《药政管理条例  
(试行)》，明确药品研发生产单位必须省市、自治区  
一级的卫生厅 (局) 部门申报新药的研制依据、制  
备方法、质量标准、检验数据、药理毒理资料和临  
床研究资料。同时规定创新新药产品由卫生部直接  
审评，其他药品 (仿制药) 有各省市、自治区一级  
的卫生厅 (局) 部门申报。1979 年，在总结上述药  
政管理条例的基础上，参考国外新药审批管理，卫  
生部与国家医药管理局联合颁发《药政管理条例 (试  
行)》，该条例对新药有了初步定义、新药分类、新  
药审评程序等均做了明确规定。

药品管理制度初级形成阶段 (1980—2000 年)：  
1980—1998 年监管体系初步形成，食品药品监管法

律法规体系逐步建立, 药品监管逐步向法制化、规范化和专业化方向发展 1979 年国务院颁布《食品卫生管理条例》, 1983 年颁布《食品卫生法》(试行)。1981 年, 国务院下发了《关于加强医药管理的决定》。1984 年 9 月, 全国人大常委会审议通过了新中国成立以来的第一部《药品管理法》, 从 1985 年 7 月 1 日起施行, 将药品的生产、经营活动和国家对药品的监督管理纳入了法制化的轨道。食品药品监管法律法规体系建立并逐步得到完善。1998 年国务院批准在国家医药管理局与卫生部药政局的基础上成立国家药品监督管理局对上述条例进行修改完善, 于 1999 年 5 月开始实施, 初步形成我国新药审批和审评的科学制度和基本的法规体系。

药品管理制度日渐完善阶段(2000 年—现在): 1980 年将原来的国家医药管理局改制为国家药品监督管理局, 开始进行法制建设、体制改革和制度建设得到全面加强国家药品监管部门针对药品研制、生产、流通和使用制定规章制度, 同时引进国际先进经验, 完善药品研制、生产、流通环节的质量管理规范, 全程加强药品质量安全控制。药品监管体制改革进一步深化。

2000 年, 药品监管系统开始实行省以下垂直管理。药品监管法律法规体系进一步完善。2000 年, 《医疗器械监督管理条例》颁布实施, 对医疗器械产品的研制和生产、经营和使用及医疗器械的监督做了详细规定。2000 年 6 月 7 日, 成立国家药品监督管理局(SDA), 系统机构改革做出第二次重大调整, 省级以下药监系统从隶属各个地方行政机构变为垂直管理, 2007 年成立国家食品药品监督管理局(SFDA), 2012 年确立由国家食品药品监督管理局总局(CFDA)实行统一的行业管理。截至 2015 年底, 全国 31 个省、市、自治区的省级食品药品监督管理局成立(除天津外)。一个全国集中统一、省以下处置管理的药品监管机制初步形成, 形成了 CFDA 及省以下垂直管理的药品监督管理体系。

### 3.2 CFDA 监管科学的起步

为了推动药品监管科学起步, 提高监管科学水平, CFDA 科技与标准司于 2013 年 9 月 25 日在京召开一次药品监管科学研究理想会议, 与会科学家和管理人员以监管科学研究的重点方向、提高产品质量有关的关键科学技术问题, 特别在化学药品安全监管科学研究立项问题展开了讨论<sup>[1]</sup>。笔者在会上介绍监管科学国际发展动态和几次监管科学全球

峰会的情况。

我国的 CFDA 主管的中国药品监督管理研究会于 2013 年获得民政部批准成立, 填补了我国在药品监管政策理论研究与交流领域没有专门学术研究组织和社会团体的空白。该研究会将致力于协助政府监管部门系统研究药品监管政策, 规划药品监管事业发展方向; 积极开展理论研究, 为我国药品质量安全监管提供理论和智力支持, 在开展政策研究、学术探讨、培训交流和产业发展等方面将发挥政府的助手和桥梁作用, 努力成为我国药品监管政策决策层的第三方智库; 为加强行业协会与科研院校和专家、学者的联系, 整合现有专家资源, 开展药品监管的理论、技术、方法的研究和交流, 搭建国内外合作交流平台, 已经建立 18 个专业委员会, 必将对推动我国药品监管科学、监管事业、新药创新发展、质量管理体系建设和行业科学发展发挥重要作用<sup>[26]</sup>。该研究会于 2016 年召开了第一次全国药品监管科学大会, 2017 年 9 月将召开第二次全国药品监管科学大会。

### 3.3 国内第一个监管科学研究中心的成立

天津滨海食品药品监督管理局十分重视这一新兴学科的发展, 于 2013 年由滨海新区食品药品监督管理局与天津药物研究院合作建立国内第一个监管科学研究中心。天津滨海食品药品监督管理局监管科学研究中心(Tianjin Binhai Center for Food and Drug Regulatory Science)是综合利用现代科学、技术、方法、标准, 针对评估食品药品的安全性、有效性、质量可控性研究和第三方服务的机构<sup>[1]</sup>。在 2012 年第二次全球监管科学峰会在中国召开期间, 本次会议主席、美国 DFA 毒理研究中心主任在天津举办监管科学报告会, 并认定正在建设的该研究中心作为 FDA 毒理研究中心的合作机构。天津药物研究院首先与 FDA 毒理研究中心建立人才培养关系, 先后派出 5 人赴美学习。后在该中心带领下先后有中国食品药品监督管理局等单位派人赴美培养。

### 3.4 2012 GSRS 在中国召开

由美国食品药品监督管理局(FDA)、中国工程院医药卫生学部与浙江大学共同主办的“监管科学 2012 全球峰会”(2012 Global Summit on Regulatory science, GSRS) 2012 年 5 月 21-24 日在杭州举行。本次峰会的主题为药物评价和监管的新兴技术。

美国 FDA-国家毒理研究中心主任 W. Slikker 为峰会主席, 由 W. Slikker(美国)、Werner Knöss

(欧盟 EMA)、J. Kanno(日本)、J. Kleinjans(荷兰)、P. K. Seth(印度)、S. Y. Han(韩国 FDA)、S. A. Sansone(英国)、刘昌孝和程翼宇(中国)等 15 人受邀担任本届全球监管科学委员会(global regulatory science board)委员。来自 11 个国家的政府主管、著名专家近 200 人参加这次在中国召开的 GSRS 峰会。参会的我国专家有生物技术专家杨胜利院士、临床药理学专家周宏灏院士、国家药典委员会周福成教授、中国食品药品检定研究院李波教授和我国多所大学教授。美国 FDA 驻中国办事处主任代表 N. T. Smith 等在大会开幕式上致辞。根据本次峰会监管科学的主题和新兴的研究热点,在促进医药创新成果的转化和临床应用、推动医药产品创新的重要学科和前瞻科技领域进行大会报告与讨论。该学科的主要目的是为了对及时解决生物芯片、二代测序、纳米、干细胞、生物成像等新兴技术产品的性能评价和监管问题,研究制定医药创新产品的审评规则,构建审批手续的快捷通道,加快新药上市、促进创新产品临床应用等。在我国召开此次峰会推进中国建立和发展监管科学,促进我国医药创新科技应用,开展国际合作具有重要意义。

### 3.5 监管科学国内外合作规模

2015 年 8 月,CFDA 确定以北京大学为依托平台,申请成立亚太经合组织监管科学卓越中心。该中心的成立为政府、学术界和工业界的合作打造一个开放的可持续性的学术平台,促进中国制药监管的能力建设、协调与合作。同时也为中国制药监管政策、指南、标准的制定提供科学的证据和建议<sup>[27]</sup>。

2016 年 12 月,由 CFDA 支持、诺和诺德制药公司赞助、复旦大学和哥本哈根大学共同参与的“中丹药事监管科学中心”正式启动。目前,复旦大学与哥本哈根大学就双方在监管科学领域开展课程共享、师资互访、学生交流和学术研究等方面的合作目标、工作方案等工作<sup>[28]</sup>。同年 12 月,CFDA 与清华大学医学院举行全面战略合作备忘录签署仪式并探讨合作规划。拟成立清华大学药品审评科学与监管科学研究院、建立审批科学与监管科学学科、培养医药监管专业人才,缩短我国新药审评与国外的巨大差距<sup>[29]</sup>。

由于医药和健康产品的有效性、安全性及质量可靠性能直接影响人体健康甚至生命。因此,随着我国经济发展和用药水平提高,对健康产品,药品、医疗器械、生物制品、食品及保健品的日益重视。

医药健康产品的研发、上市、生产及退市都受到政府严格监管,而监管科学才是行政管理部门执行科学监管的基础<sup>[1]</sup>。我国学者研究认为如何应用转化医学概念用于技术创新,强调新理念和新技术转化为提高临床诊治水平的实用技术和解决方案,以推进政府监管政策的科学性,促进新成果转化为临床应用的转化<sup>[30]</sup>。

## 4 欧洲监管科学发展

欧洲的上市后药品安全监管有着悠久的历史,其药物安全使用受到重视,也是始于上世纪 60 年代“反应停”事件之后。欧洲各国通过立法、建立药物警戒体系对药品的质量、安全、有效三方面进行严格的监督与管理,并在欧盟成立以后相应建立了一套较为完善的上市后药品安全监管体系。

目前共有个国家纳入欧盟的药品安全监管体系,其中包括 25 个欧盟国家(奥地利、比利时、荷兰、卢森堡、塞浦路斯、捷克、德国、丹麦、爱沙尼亚、希腊、西班牙、芬兰、法国、英国、匈牙利、爱尔兰、意大利、立陶宛、拉脱维亚、马耳他、波兰、葡萄牙、瑞典、斯洛文尼亚、斯洛伐克)和冰岛、列支敦士登以及挪威 3 个非欧盟成员国。

欧洲委员会是授予药品在全部欧盟范围上市许可的权利当局。成员国主管当局负责监督各自领域内获得上市许可药品的生产和使用。各成员国的药物警戒系统,除收集药品不良反应外,还负责搜集和评估与药品利益-风险平衡相关的信息。各成员国主管当局有义务持续监控其管辖领域内上市销售药品的安全性监督、上市药物警戒,并在必要时采取适当的行动保证药品的安全使用,维护公众健康。

### 4.1 欧盟药品局(EMA)参与欧洲监管科学的发展

EMA 构建了临床试验对于监管科学的反馈机制,以临床试验结果引导相关标准及评价方法开发和应用。近年来,EMA 加强了与监管网络以外的利益攸关方的互动、与制药行业的对话、增加消费者和医疗保健专业人员参与该机构工作的交流。EMA 积极参与欧洲监管科学的发展,包括委员会和工作组组织各利益攸关方参与的科学研讨会和参加科学会议;为研究项目委员会和学术社会委员会提供专家指导;参与和支持卓越研究网络的建立;参与其他欧洲或国际卫生机构包括欧洲疾病预防控制中心(ECDC)、WHO、FDA 等的研究活动,发布药物评估的文献综述和数据库研究结果,发布分析内部数据促进更好的药物开发和改善药物的评估和监督,

利用内部数据是指存储在内部数据库中的历史数据,开展科学咨询等为政策提供咨询意见以及为制定创新药物计划(IMI)战略研究议程,开展监管科学研究,人用药物产品受益与风险评估<sup>[31-39]</sup>。

#### 4.2 欧盟加强风险监管

欧盟加强风险监管的特点是欧盟在对药品进行监管过程中特别注重药品安全。为此,欧盟长期以来建立了比较完善的药品风险监管体制确保公众能够安全有效地使用药品,最大限度地降低欧盟药品使用风险。

欧盟药品风险监管机制主要由以下几部分组成:(1)药品不良反应自发报告。欧盟药品不良反应自发报告是主要的早期预警系统,报告已获得上市许可的药品未被发现的不良反应。欧洲药品管理局建立了欧盟范围内的不良反应信息数据库,为个别安全报告的交换和信息查找提供支持,开发和更多的数据来源,包括来自医院的严重的意料之外的不良反应报告和来自医师、患者、药剂师的不良反应报告,形成电子报告系统的不良反应报告,阐明公众因不良反应受危害的比例和紧急程度等。(2)药品定期安全更新报告。欧盟药品定期安全更新报告是对药品安全信息的重要分析针对所有严重不良反应和未列出的非严重不良反应、药品禁忌证等,定期进行信息更新。这些报告可以验证药品的安全信号,更新正在出现的或紧急的药品安全事件,为产品进行全方位的安全评价提供依据。重视药品审批后安全研究。提出的,1993年经修改后欧盟药法规,引入英国的审批后安全研究,分别为有新颖化学结构或新颖药物作用机制产生、与动物毒性反应具有不确定的临床相关性、需要更好地量化临床实验的不良反应。制定药品风险控制计划,药品风险控制计划旨在识别药品风险,明确安全范围,最大限度地降低药品临床使用风险,以利于保护公众健康。

#### 4.3 EMA 重视前沿药物和学术药物的开发评估

EMA 重视前沿药物和学术药物的开发评估是药品监管科学研究的重要内容,从已经公开发表信息可知欧盟及其各国在前沿药物和学术药物研究对鼓励创新和新药发展有很大推动作用<sup>[40-46]</sup>。从欧盟科学家对近 10 年鼓励生物技术产品研发和生物相似药物发展的状况中看到欧盟国家生物技术产品的开发、评价和注册监管的进展<sup>[47-48]</sup>。

#### 4.4 EMA 重视与科研院所的合作

EMA 努力在学术界、学术社团和研究团体上进

行更多的工作,建立欧洲药物流行病学和药物警戒中心网络(ENCePP)<sup>[49]</sup>,发布了关于药物流行病学与药物警戒的研究方法标准指导手册,为药物流行病学和药物警戒的调查研究提供现有主要方法的指导。在 EMA 建立欧洲儿科网络研究(Enpr-EMA)<sup>[50]</sup>。Enpr-EMA 提供的信息对促进关于儿童使用药物质量,安全性和有效性的高质量,道德的研究;帮助招聘患者进行临床试验;实现网络和利益相关者之间的协作,避免不必要的重复研究;在欧洲一级建立科学和行政能力;促进欧盟委员会框架计划申请。由于 EMA 没有设置具有研究功能的部门,因此其特别注重与大中专院校、科研院所合作模式的构建并鼓励建立监管科学研究中心。以丹麦为例,最近哥本哈根大学建立了监管科学哥本哈根中心,甚至设立了相应的硕士点,并设置了相关的博士生、博士后课程,以及专业研讨会及交流会。由于这种参与和监管科学对支持其业务流程的重视,该机构正在面临越来越多的要求和机会来为研究计划做出贡献。

### 5 其他国家的食品药品监管和监管科学发展

#### 5.1 日本监管和监管科学

1987 年,日本国立卫生研究所的 Mitsuru Uchiyama 先生用日文提出了相关“监管科学”的内容,并认为这是日本国立卫生研究所的一个新的学科分支。1995 年他才用英文在药物技术(Pharmaceutical technology)杂志上第一次提出“regulatory science”这一概念<sup>[7-8]</sup>。

针对 21 世纪伊始,大肠杆菌中毒事件、雪印乳品中毒等事件,打破日本食品安全监管的坚实壁垒,确定重构《食品安全基本法》,2001 年日本成立 BSE 问题调查委员会。该委员会在 2002 年提交的报告中指出日本食品安全监管方面的诸多问题,并倡议与国际接轨,引入风险分析的科学框架,完善食品立法。在此报告的基础上,日本政府通过《食品安全基本法》(The food safety Basic Law)于 2003 年 7 月 1 日起施行<sup>[51]</sup>。该法是确保食品安全的基本法律,确立了保护国民健康至关重要、从农场到餐桌全过程确保食品安全的理念,规定了中央、地方公共团体、生产者、运输者、销售者、经营者和消费者各自的责任,建立了食品影响人体健康的评价制度,设立了下辖于内阁的食品安全委员会专门组织。到 2009 年经过多次修改已基本成熟。该法是日本食品安全法律监管体系的根基和关键。

日本于2002年7月,在日本众议院通过《药事法》(Pharmaceutical Affairs Law, PAL)的修订事宜<sup>[52]</sup>。本法将适用于所有在日本销售的医疗器械、药品、准药品和化妆品。新修订的《日本药事法》将于2005年生效,《药事法》所规定的药品和准药品,但并未就药品和准药品的含义做出明确的界定。近年来日本药品监管同时纳入最新的科学发展方向,日本独立行政法人医药品及医疗器械综合管理机构(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)是ICH成员,该行业管理机构逐渐重视对监管科学的发展<sup>[53]</sup>。该机构职能类似于美国FDA,英国药品和保健产品管理机构和印度中央药品标准控制组织。机构主要职责为:检测药品和医疗器械临床试验或准备档案的登记手续咨询(新药申请)、药品临床试验管理规范的检验和合格评定,实验室规范(GLP)和实践的系统,质量管理体系和上市后药物安全和研究行业标准发展。

PMDA的职能之一是针对由来自于医药品的不良反应和生物制品感染等引起的健康受害进行快速的救济活动,二是关于医药品,医疗器械等的质量,有效性和安全性,在一体化的制度下,从临床试验前到批准上市为止给与指导和审评。三是收集、分析和提供上市后的产品安全性信息。针对上述三项职能进行研究,通过合作开设研究生课程,推动监管科学的发展,培育监管科学家。PMDA在监管科学研究有建树的员工可以以访问学者的身份在高校任教。PMDA的员工也可以去高校攻读监管科学专业的硕士或博士学位,加强在监管科学领域的理论基础学习。高校与PMDA开展合作,联合培养从事监管科学研究人才。PMDA监管科学研究与人才交流项目正是为研究人员在研究机构和PMDA之间流动,有利科技成果转化成为现实生产力。

2011年以来基本每年均有官员和专家参加全球监管科学大会。

## 5.2 印度药品监管

印度是世界上重要的药品生产国之一,成为全球最大的原料生产国,是全球第四的制剂生产国。印度作为英联邦国家,多年来借鉴西方国家药品监管经验,不断调整管理架构,最近又新设立了一个中央药品管理机构,该机构独立于卫生和家福部之外,进行自主管理。在卫生和家福部下还设有中央药品标准控制组织。中央药品管理机构和中央药品标准控制组织承担了全印度的药品监管职

责。国家药品管理机构分为中央和地方二级,中央政府承担的职能有法定职能:制定药品、化妆品、诊断试剂和治疗设备标准。批准许可生产某些种类的药品为中央特许批准授权,如血库,大容量输液,疫苗和血清。印度的药品监管机构负责相关法规建设、介绍筛选在印度市场的药物制剂、对未批准/违禁药品进口批准无异议证书的申请的评估/筛选。各州政府承担的职责是对各州单位生产和在本州销售的药品和化妆品的质量监控。

中央药品标准组织全面负责药品标准和检验工作。印度的药事法规同样经历了从无到有、从简单的单个到系统的过程,逐步建立和完善:制定药品标准和规章,执行《药品和化妆品法》(the Drugs and Cosmetics Act),与各邦和联邦领地的药品控制官员协调管理;批准印度新药的进口,生产或者销售;检验和控制进口和生产药品的质量<sup>[54-59]</sup>。中央药品实验室(The Central Drug Testing Laboratory, CDTL)负责检验进出口进行检测,协助中央药品控制组织分析药品分子式和成分。这是《药品和化妆品法》所制定的实验室对药品监督员提供的样品进行检测。该实验室还负责向制药企业提供各种药品的参考标准。印度中央药典实验室(The Central Indian Pharmacopoeia Laboratory, CIPL)负责对药典中所规定的药品的标准相关的实验工作,也为若干印度邦提供政府分析服务。有关技术咨询(DTAB)和药品咨询委员会(The Drugs Consultative Committee, DCC)工作,其工作职能包括出版印度药典、协调国家药品控制组织以达统一的管理和政策指导、技术问题的指导、参与世界卫生组织的GMP认证计划、监测药物的不良反应(ADR)。DCC是《药品和化妆品法》规定的法定委员会,负责在为进口的生物和其他特殊产品颁发许可证时提供咨询意见。

印度《药剂法》还规定州政府设置一个由州药剂师组成的注册机构并且由州药剂委员会承担全部费用。《药品和神奇补救措施法》禁止个人参加任何公众广告关于那些建议使用其药品如:该法禁止直接或间接地给出有关的药物真实性质一个错误的印象,或进行虚假的宣传,传达虚假或误导的资料。任何人不得从印度进出口任何文件载有这个性质广告,违法必定罪。如果公司违法,公司负责此事的人被指定犯罪。还规定所传送给从业注册医生或药剂师只发送给医院或实验室。

2011 年以来基本每年均有官员和专家参加全球监管科学大会。

### 5.3 韩国的药品监管

韩国只有 2 000 多万人口的国家, 拥有 200 多家制药企业, 每年的药品销售额可达 110 亿美元。在 1996 年之前, 韩国对食品与药物的监管是由国立卫生研究院 (National Institute of Health) 以及国立公卫安全研究院 (National Institute of Public Health Safety Research) 联合管辖的。1996 年韩国政府成立韩国食品药品安全总署 (Korea Food and Drug Administration, KFDA) 设在保健福利家庭部, 负责对食品、化妆品、药品和医疗器械的安全进行监管, 主要目标是提供安全的食品药品<sup>[60]</sup>。韩国食品药品管理局旨在评估和提高食品安全, 对食品添加剂、药品、化妆品、医疗器械和辐射、毒理学安全性进行监督。随着科学进步, 韩国有关医药管理的法律法规曾根据实际情况多次修改。

KFDA 韩国药品监管机构内设 7 课 (总务、计划协调、食品安全、营养和功能食品、药品安全局、生物药品、医疗器械), 分别负责风险管理、信息化技术支持、综合咨询、新材料食品、临床管理、韩药 (中药) 管理、化妆品鉴定、生物医药、韩药 (中药) 鉴定和医疗器械质量管理等事宜。KFDA 所担负的责任包括建立食品标准、进口产品审查、上市后监管指导相关基础和应用基础研究、监测方法的可能的风险性评价。此外, 韩国食品与药品安全厅还设立国家毒性研究所, 负责进行科学检验、对食品和新药审批申请有关的数据的安全性和有效性进行审评。而设在 6 个重要城市的地区办公室则是作为派出机构, 开展食品和药品监督检查工作。韩国的国立食品药品安全评价研究院 (National Institute of Food and Drug Safety Evaluation) 担负着技术方法基础和应用研究和国际合作任务。

自 2011 年以来基本每年均有官员和专家参加全球监管科学大会。

### 5.4 新加坡药品监管

新加坡卫生科学局 (Health Sciences Authority) 是新加坡政府于 2001 年在整合科学和法医学研究所 (the Institute of Science and Forensic Medicine)、国家药物管理局 (the National Pharmaceutical Administration)、药品审评中心 (the Centre for Drug Evaluation)、产品监管处 (the Product Regulation Department) 和新加坡血液注射管理局 (the

Singapore Blood Transfusion Service) 等 5 家机构的基础上成立的监管机构。根据《新加坡卫生科学局法》的规定, 其职责包括: 对卫生产品实施监管, 包括药品审评; 从事法医鉴定管理; 确保国家的血液供应; 保障公共卫生。新加坡卫生科学局通过对药品、医疗器械、放射设备、血液及其产品和所有卫生相关产品审评和上市许可实施全面的监管, 确保其质量、安全和有效性。新加坡卫生科学局还承担了一些非监管性的职能, 如经营血库服务, 确保国家的血液供应, 向医疗机构提供免疫-血液病学方面的建议, 负责向法医鉴定、毒品和犯罪调查、视频安全和工业和环境卫生监督等重要政府职能提供支持。新加坡卫生科学局的组织结构主要分为两类: 一类是专业司 (Professional Groups), 包括健康产品监管组 (Health Products Regulation Group), 确保药品、创新疗法、医疗器械、健康相关产品的安全、质量和有效性; 血液服务组 (Blood Services Group), 负责保障全国血液供应国际追踪 (Department of Chemicals and Petrochemicals) 和国家药品价格局 (National Pharmaceutical Pricing Authority), 分别负责产业政策制定和药品价格控制<sup>[61-63]</sup>。

2008 年 9 月 1 日原新加坡药房委员会 (the Singapore Pharmacy Board) 被改组为隶属于新加坡卫生部的法定委员会 (statutory board), 并且更名为新加坡药房理事会, 依法登记法律规定资格的执业药师、注册药师的职业和伦理进行规范, 执行强制性的药师职业继续教育计划 (compulsory continuing professional education, CPE)。

### 5.5 澳大利亚的药品食品监管和监管科学

经过 100 多年的实践, 澳大利亚逐步建立了一整套相对比较完善的卫生保障系统和药品监管系统。其卫生保障系统主要由联邦政府的健康与老龄部来管理。药品监管则主要由治疗物品管理局 (简称 TGA, 隶属于健康与老龄部) 负责。TGA 主要的内设机构包括: 药品与健康用品评估局, 非处方药品办公室, 化学药剂办公室, 软组织和医疗器械办公室, 生物基因技术办公室, 药品反作用委员会等。此外, TGA 还有一系列外围机构或咨询联系单位, 澳大利亚的食品药品监管法律体系的建立经历了一个较长时间的探索和积累。从澳大利亚建国之初起就开始了这方面的尝试, 到 1989 年, 澳大利亚综合以往的经验 and 吸收国外的一些先进做法, 制订

并实施了一部较为完善的《治疗物品法》(The Therapeutic Goods ACT)其立法宗旨在于:确保药品的质量,安全、有效和适时,内容涉及到药品的研发、生产、流通、使用等多领域。药品监管局在法律规定的范围内履行监督管理职能。政府还鼓励民众多使用非专利药和普通药,少使用新药特药和抗生素类药,这样,既可减少政府财政支出,又可以让民众受惠,同时还在客观上减少了抗生素的滥用。全澳洲没有一个统一的医药行业协会,120家处方药生产企业中共有4个行业协会。澳大利亚医药行业协会的作用主要体现在如下几个方面:一是通过建立行业自律机制,规范和促进医药行业行为;二是通过行业会员的共同磋商,代表行业心声,向政府反映会员企业的意见和建议,以便给政府决策施加影响;三是部分行使由政府分离出来的职能,如厂商在药品推介和市场推广方面的一些奖惩机制;四是推动和实施会员企业的培训和再教育;五是向会员企业提供专业性技术咨询和娱乐服务。澳大利亚是国际药品监督合作计划(PIC/S)的成员国,澳大利亚与欧盟20多个国家签订有双方互认协议<sup>[64-65]</sup>。

### 5.6 新西兰的药品食品监管和监管科学

新西兰经济研究协会2000年和2002年进行的评估证实目前的医药管理体制对日益增加的复杂的高风险产品(如生物制品)进行评价并没有足够的的能力,因此澳大利亚也长期面临这种管理能力的挑战。新西兰药品和医疗器械安全局(New Zealand medicines and medical device safety authority, Medsafe)负责医药类产品的质量、安全、疗效的监管和新产品注册申请,新西兰人民的健康和安全。根据其技术指南对上市前评估、产品许可、生产的监管、上市后监测、标准设定进行研发。日益涌现的技术和经济全球化带来了医药产品革新。该机构将确保消费者能尽早使用到上市的新产品<sup>[66]</sup>。

新西兰致力于食品追溯系统建设,新西兰初级产业部正推出一项官方保证计划,通过这一计划,国家质量监督检验检疫总局将可以获得官方保证计划系统中的电子数据。通过电子商务渠道进入市场的产品也能和传统渠道的商品一样,保持着高标准<sup>[67]</sup>。2014年5月,新西兰议会正式通过新的食品安全法,加强了政府在食品安全方面的权限,包括在一些情况下召回产品的条款。提出的食品建立追溯系统对加强对进口食品的安全检验和管控起着重要作用。新西兰梅西大学学习风险管理、食品加工与设计、

食品安全标准的开发与实施等为开展监管科学研究奠定了基础。新西兰创建了食品安全溯源展示平台,以落实食品原产地可溯源制度和质量标识制度。在产业实践中,生产商实施食品安全和追踪系统,保证产品从原料到成品的全程监管<sup>[68]</sup>。

### 5.7 南非药品监管

南非的国际追踪南非药品管制委员会(The Medicines Control Council,缩写为MCC)是根据1965年颁布的《药品及相关物质法》(the Medicines and Related Substances Control Act, Act 101 of 1965)<sup>[69]</sup>设立的法定机构,负责对南非药品实施监管。2008年,南非国会开始进行一项准备设立南非健康产品监管机构(South African Health Products Regulatory Authority),以取代现有的药品管制委员会<sup>[70]</sup>。

监督上市后的药品不良反应,对企业实施检查等。制药企业要申请上市许可证,需要从3个方面证明其产品的可行性:一是要提供该产品的相关科学数据,以证明效果;二是要提供临床试验的具体结果;三是必须提供相关安全性证明,包括新药可能产生的副作用。为了解决审评过程中遇到的复杂科学问题,还可以借助外部专家团体的力量,即在必要时征求药品委员会(the Board of Drugs)的意见。药品委员会是由代表不同医学专业并且具有药物治疗的丰富经验的专家组成的。MPA还有一项重要工作,就是对医药公司和经营药品的药店和医院进行监督考察。医疗产品管理局拥有医学经验和在医药公司及实验室有工作经验的全职医药考察官,对申请销售准许证的单位进行实地考察。这样的考察最早在新医药产品研制仍处于实验室阶段,在初期就对相关研制拥有控制和指导的主动权。在产品获得准许证后,相关考察还会经常进行,并且将企业在经营中是否遵循良好操作规范作为重点。

### 6 结语

食品药品监管科学是近十几年发展形成的前沿学科,受到世界科学界和管理界的重视。食品药品监管科学不仅研究制定医药创新产品的监管政策、监管法规构建方法、产品创新技术策略以及各类创新产品的标准等,而且研发评估医药创新产品安全性、有效性、质量及性能和制定科学监管法规具有重要意义,特别在医药产品开发和评价及产品研发、生产、流通监管中具有重要的科学意义和应用价值。

本文分析回顾了国际食品药品监管科学的发展概况。重点介绍美国、欧盟、中国、日本、韩国、

印度、新加坡、南非、澳大利亚和新西兰等国家在药品监管和监管科学发展的一些情况,希望对该新兴学科发展研究者和管理者获益。

由于医药和健康产品的有效性、安全性及质量可靠性能直接影响人体健康甚至生命。因此,随着我国经济发展和用药水平提高,对健康产品,药品、医疗器械、生物制品、食品及保健品的日益重视。医药健康产品的研发、上市、生产及退市都受到政府严格监管,而监管科学才是行政管理部门执行科学监管的基础。作者认为从食品药品的科学发展和科学监管的需求来看,监管科学是基础,是制定和修改政策法规、技术指南、技术方法、先进科学技术转化、是开发新产品服务新兴产业发展的基础。

#### 参考文献

- [1] 刘昌孝,程翼宇,范晓辉,等.转化研究:从监管科学到科学监管的药物监管科学的发展[J].药物评价研究,2014,37(5):385-391.
- [2] 吴曙霞,杨淑娇,吴祖泽,等.美国、欧盟、日本细胞治疗监管政策研究[J].中国医药生物技术,2016,11(6):491-496.
- [3] 谭德讲,高泽诚,杨化新,等.美国监管科学发展简介及对我国食品药品科学监管的思考[J].中国药事,2014,28(8):813-817.
- [4] 田圆圆,董江萍.欧盟前沿药物监管模式的介绍[J].中国药事,2011,25(10):1049-1052.
- [5] Weinberg A M. (). Science and trans science [J]. Minerva, 1970, 10: 209-222. doi:10.1007/BF01682418.
- [6] Moghissi A A, Straja Sorin R, Love Betty R, et al. Innovation in Regulatory Science: Evolution of a new scientific discipline [J]. Technol Inn, 2014, 16 (2): 155-165.
- [7] Uchiyama M. Regulatory science forum--its background and goal [J]. Eisei Shikenjo Hokoku, 1993(111): 140-141.
- [8] Uchiyama M. Regulatory science [J]. PDA J Pharm Sci Technol, 1995, 49(4): 185-187.
- [9] FDA. Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products [M]. Washington: FDA, 2004.
- [10] FDA. Critical Path Opportunities List [M]. Washington: FDA, 2006.
- [11] FDA. Critical Path Opportunities Report [M]. Washington: FDA, 2006.
- [12] FDA. Critical Path Opportunities for Generic Drugs [M]. Washington: FDA, 2007.
- [13] FDA. Regulatory Science Plan Would Create New Office in FDA [M]. Washington: FDA, 2010
- [14] FDA. CDRH's innovation Pathway: A Quicker Route for Breakthrough Devices ? [M]. Washington: FDA, 2011.
- [15] FDA. Computer Modeling for Medical Devices [M]. Washington: FDA, 2011.
- [16] Hamburg M A. Advancing regulatory science [J]. Science, 2011, 331(6020): 987.
- [17] FDA. Strategy and Implementation Plan for Advancing Regulatory Science for Medical Products [M]. Washington: FDA, 2013.
- [18] Advancing Regulatory Science for Public Health [EB/OL]. [2017-05-10]. <https://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/RegulatoryScience/ucm228131.htm>
- [19] FDA. CERSI [EB/OL]. [2017-05-10]. <https://www.fda.gov/scienceresearch/specialtopics/regulatoryscience/ucm301667.htm>
- [20] FDA Facts: Centers of Excellence in Regulatory Science and Innovation (CERSI) [EB/OL]. [2017-05-10]. <https://www.fda.gov/downloads/newsevents/newsroom/factsheets/ucm318686.pdf>
- [21] 马里兰大学 CERSI [EB/OL]. [2017-05-10]. <http://www.cersi.umd.edu/>
- [22] 乔治敦大学 CERSI [EB/OL]. [2017-05-10]. <https://regulatoryscience.georgetown.edu/cersi>
- [23] 联合 CERSI [EB/OL]. [2017-05-10]. <https://pharm.ucsf.edu/cersi>
- [24] CERSI [EB/OL]. [2017-5-10]. <http://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/center-of-excellence-in-regulatory-science-and-innovation/about-us/>
- [25] CERSI [EB/OL]. [2017-5-10]. [http://medicine.yale.edu/core/current\\_projects/cersi/](http://medicine.yale.edu/core/current_projects/cersi/)
- [26] 中国药品监督管理局研究会.中国药品监督管理局研究会简介[EB/OL]. [2017-7-17]. <http://www.cncsdr.org/index.php?m=content&c=index&a=lists&catid=1>
- [27] 亚太经合组织监管科学卓越中心[EB/OL]. [2017-7-17]. <http://pucri.bjmu.edu.cn/info.aspx?m=20161116091337323263>
- [28] 药药品审评中心.药品审评中心与清华大学医学院开展全面战略合作[EB/OL]. [2017-7-17]. <http://www.phirda.com/policyinfo.aspx?id=16490>
- [29] 洪兰.中丹药事监管科学中心”联席会议在我校召开[EB/OL]. [2017-7-17]. <http://news.fudan.edu.cn/2016/1209/42859.html>
- [30] 范晓辉,王书芳,程翼宇.转化医学与监管科学的协同研究[A].戴魁戎.转化医学理念、策略与实践[M].西安:第四军医大学出版社,2012.
- [31] 李轩,李景华,都晓春.欧盟药品监督管理局新的假药监管法令简析[J].医药导报,2015(09):1264-1266.
- [32] 陆慧,樊超.欧盟化学仿制药注册申报简介[J].中国医药指南,2013(03):381-382.
- [33] 田圆圆,董江萍.欧盟前沿药物监管模式的介绍[J].中国药事,2011(10):1049-1052.
- [34] 任经天.欧盟药品风险管理计划(EU-RMP)模版[J].中国药物警戒,2009(06):363-368.
- [35] 陈易新.欧盟人用药品风险管理制度指南[J].中国药物警戒,2008(03):175-177+180.
- [36] 顾小娟.欧盟如何强化药品监管[EB/OL]. [2017-7-18]. <http://www.chinacourt.org/article/detail/2013/06/id/1016319.shtml>
- [37] Schutte K, Szczepanska A, Halder M, et al. Modern science for better quality control of medicinal products

- "Towards global harmonization of 3Rs in biologicals": The report of an EPAA workshop [J]. *Biologicals*, 2017(48): 55-65.
- [38] Bouvy J C, Blake K, Slattery J, et al. Registries in European post-marketing surveillance: a retrospective analysis of centrally approved products, 2005-2013 [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2017, doi: 10.1002/pds.4196.
- [39] Pai S A, Kshirsagar N A. Pioglitazone utilization, efficacy & safety in Indian type 2 diabetic patients: A systematic review & comparison with European Medicines Agency Assessment Report [J]. *Indian J Med Res*, 2016, 144(5): 672-681.
- [40] Berendt L, Petersen L G, Bach K F, et al. Barriers towards the publication of academic drug trials. Follow-up of trials approved by the Danish Medicines Agency [J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0172581. doi: 10.1371/journal.pone.0172581.
- [41] Cowie M R, Filippatos G S, Alonso Garcia M L A, et al. New medicinal products for chronic heart failure: advances in clinical trial design and efficacy assessment [J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(6): 718-727.
- [42] Balcer L J, Raynowska J, Nolan R, et al. Validity of low-contrast letter acuity as a visual performance outcome measure for multiple sclerosis [J]. *Mult Scler*, 2017, 23(5): 734-747.
- [43] Motl R W, Cohen J A, Benedict R, et al. Validity of the timed 25-foot walk as an ambulatory performance outcome measure for multiple sclerosis [J]. *Mult Scler*, 2017, 23(5): 704-710.
- [44] Annys E, Billington R, Clayton R, et al. Advancing the 3Rs in regulatory toxicology - Carcinogenicity testing: Scope for harmonisation and advancing the 3Rs in regulated sectors of the European Union [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2014, 69(2): 234-242.
- [45] Yu L X, Baker J, Berlam S C, et al. Advancing product quality: a summary of the inaugural FDA/PQRI conference [J]. *AAPS J*, 2015, 17(4): 1011-8. doi: 10.1208/s12248-015-9754-4.
- [46] Ravinetto R, Tinto H, Diro E, et al. It is time to revise the international Good Clinical Practices guidelines: recommendations from non-commercial North-South collaborative trials [J]. *BMJ Glob Health*, 2016, 1(3): e000122.
- [47] Schiestl M, Zabransky M, Sörgel F. Ten years of biosimilars in Europe: development and evolution of the regulatory pathways [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11: 1509-1515.
- [48] Saenger P. Ten years of biosimilar recombinant human growth hormone in Europe [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11: 1505-1507.
- [49] European Medicines Agency and European Network of Centres for Pharmacoepidemiology & Pharmacovigilance (ENCePP) launch 'ENCePP studies' EMA/343605/2010 Press Office [2017-7-24] <https://www.pharmaceutical-networking.com/the-european-medicines-agency-ema/>
- [50] European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency (Enpr-EMA) [EB/OL]. [2017-7-20]. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/partners\\_and\\_networks/general/general\\_content\\_000303.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/partners_and_networks/general/general_content_000303.jsp)
- [51] 星野敏明. 食品安全基本法 [J]. *日本農薬学会誌*, 2014, 39(2), 195-201.
- [52] 日本众议院. 《药事法》(Pharmaceutical Affairs Law) [S]. 2002.
- [53] Pharmaceuticals and Medical Devices Agency [EB/OL]. [2017-7-20]. <http://www.pmda.go.jp/english/contact/index.html>
- [54] Government of India Ministry of Health and Family Welfare. The Drugs and Cosmetics Act and Rules [EB/OL]. (2005-06-30) [2017-07-20]. <http://www.cdsc.nic.in/writereaddata/Drugs&CosmeticAct.pdf>
- [55] India Medical Device Regulations [EB/OL]. [2017-7-20]. <http://www.emergogroup.com/sites/default/files/file/india-drugs-and-cosmetics-act-1940-act-no-23.pdf>
- [56] Kuchekar B S. *Pharmaceutical Jurisprudence* [M]. Pragati Books Pvt. Ltd. pp.5.0-5.2. 2008.
- [57] Pillay. *Modern Medical Toxicology* [M]. Jaypee Brothers Publishers. p.30. 2012.
- [58] Central Drugs Standard Control Organization. *The Drugs and Cosmetics Act, 1940* [S]. 2015.
- [59] The Indian Express. Can't penalise US NGO for violating drug trial norms [S]. 2015.
- [60] Korea Food and Drug Administration. [EB/OL] [2017-7-24] <https://www.researchgate.net/institution//Korea-Food-and-Drug-Administration>
- [61] Health Products Regulation [EB/OL]. [2017-7-20]. [http://www.hsa.gov.sg/content/hsa/en/Health\\_Products\\_Regulation.html](http://www.hsa.gov.sg/content/hsa/en/Health_Products_Regulation.html)
- [62] 田一芳. 新加坡健康科学局监管经验介绍 [J]. *上海食品药品监管情报研究*, 2012(6): 1-4.
- [63] 焦家泉. 独具特色的药物管制\_新加坡药品宏观管理简介 [J]. *中国卫生经济*, 1995, 14(5): 62-63.
- [64] Australian Register of Therapeutic Goods Administration [EB/OL]. [2017-7-17]. <https://www.tga.gov.au/>
- [65] 澳大利亚药品监管和医药产业的概况 [EB/OL]. [2017-7-17]. <https://wenku.baidu.com/view/ff09342eb4d4aa58da0114a2e.html>
- [66] New Zealand medicines and medical device safety authority, Medsafe [EB/OL]. [2017-7-20]. <http://www.medsafe.govt.nz/>
- [67] 乔·古德休. 法律共识保障食品安全合作. 2016年12月13日. [EB/OL] [2017-7-24] [http://www.cfsn.cn/2016-09/21/content\\_281261.htm](http://www.cfsn.cn/2016-09/21/content_281261.htm)
- [68] Gsinz Ogr. Food safety and traceability [J]. *Scan*, 2015(39): 1-20.
- [69] The Medicines and Related Substances Control Act [S]. 1965.
- [70] Parliament of the South Africa [EB/OL]. [2017-7-20]. [www.parliament.gov.za/live/content.php?Item\\_ID=59](http://www.parliament.gov.za/live/content.php?Item_ID=59)