

日本药品上市后风险管理计划研究及对我国的启示[△]

贾国舒*, 梁毅[#](中国药科大学国际医药商学院, 南京 211198)

中图分类号 R951 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)19-2305-09

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.19.01



摘要 目的:借鉴日本药品上市后风险管理计划(RMP)的经验,为完善我国药品上市后风险管理提供参考。方法:介绍日本药品上市后监管的流程,剖析日本RMP中体现出的国际人用药品注册技术协调会(ICH)指导原则,研究日本RMP在药品上市后安全管理中的制定与应用,对我国药品上市后风险管理的完善方向提出建议。结果与结论:日本药品上市后监管具有动态监管、社会共治的特点。ICH原则贯穿日本RMP管理,日本规定的安全性讨论事项、风险最小化活动等均体现了与ICH原则的内在一致性。日本《药事法》对RMP进行了规定,具体由日本药品、化妆品及医疗器械的上市后安全管理的药物警戒标准(GVP省令)指导制定和实施,由药品上市后调查及试验实施基准的省令(GPSP省令)指导变更。RMP是日本新药上市注册及再审查的必要文件,药企对制定RMP负责,而公众可通过药品和医疗器械综合管理机构(PMDA)订阅媒体系统获取新药RMP,体现了政府-药企-公众多元共治。目前我国RMP监管未成体系且经验不足,缺乏指南文件,信息通信技术应用较少。建议我国加强上市后安全数据管理,推进哨点医院与药企药物警戒系统相衔接,增加信息通信技术的应用。国家药品监督管理局应出台相关规范性文件和RMP指南,明确药品上市后监管体系,以推行RMP公开为契机,促进药品风险管理社会共治,实现阳光监管、科学监管。

关键词 风险管理计划;日本;国际人用药品注册技术协调会;药物警戒;上市后研究

Study on Post-marketing Drug Risk Management Plan in Japan and Its Enlightenment to China

JIA Guoshu, LIANG Yi (School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for improving the post-marketing drug risk management in China by referring to the experience of post-marketing drug risk management plan (RMP) in Japan. METHODS: The process of post-marketing drug regulation in Japan was introduced, and the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) guidelines embodied in RMP in Japan were analyzed. The formulation and application of RMP in Japan during the post-marketing safety management were studied. And suggestions were offered for the improvement of post-marketing drug risk management in China. RESULTS & CONCLUSIONS: The post-marketing regulation of drugs in Japan is characterized with dynamic regulation and social co-governance. ICH principle runs through the RMP management in Japan. Safety specification and risk minimization activities stipulated in RMP in Japan are consistent with ICH guidelines. RMP is defined in *Pharmaceutical Affairs Law* in Japan, and is formulated and implemented under the guidance of the Good Vigilance Practice; the changes are made under the guidance of the Good Post-marketing Study Practice. RMP is a necessary document for the registration and the re-review of new drugs in Japan, its formulation is responsible by pharmaceutical enterprise; RMP of new drug is available to the public through the subscription media system of Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), which reflects the multi-governance of the government-pharmaceutical enterprises-the public. In China, RMP supervision is not systematic and is inexperienced, and there is a lack of guidance documents and insufficient application of information and communication technology. It is suggested that China should strengthen post-marketing safety data management, promote the connection between sentinel hospitals and pharmacovigilance systems of pharmaceutical enterprise, increase the application of information and communication technology. Relevant normative documents and guidance documents of RMP should be issued by National Medical Products Administration. And the post-marketing supervision system for drugs should be clarified. Taking RMP publicity as an opportunity

△ 基金项目:国家药品监督管理局委托课题
* 硕士研究生。研究方向:药品国内外注册、药品质量管理与监督。电话:025-86185183。E-mail:guoshu1051525069@163.com
通信作者:教授,硕士生导师,博士。研究方向:药品国内外注册、药品质量管理与监督。电话:025-86185183。E-mail:ly606@sohu.com

promote drug risk management co-government, realize sunshine and scientific supervision.

KEYWORDS Risk management plan; Japan; ICH; Pharmacovigilance; Post-marketing evaluation

2017年,国家食品药品监督管理总局加入国际人用药品注册技术协调会(International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH),成为其正式成员,这使得我国需要迫切将ICH指导原则在本国进行转化应用^[1]。

日本药监部门与医药行业协会是ICH成立伊始的核心成员和共同主办单位之一^[2]。早在2005年,日本药监部门和药企便联合启动实施ICH E系列指导原则下的国际药物警戒计划。基于此,日本对ICH E2指导原则的本土化应用经验对我国具有一定的借鉴意义。为了确保药品从研发到上市后全周期的安全性,2005年日本厚生劳动省(Ministry of Health, Labour and Welfare, MHLW)以ICH E2E原则为指导,提出药品上市许可持有人(marketing authorization holder, MAH)应制定“安全性监视计划”(即药物警戒计划),之后在此基础上增添了“风险最小化计划”,两者合并称为“药品风险管理计划”(risk management plan, RMP),自2013年4月1日起用于新药和生物制品的上市申请^[3]。日本药品上市后再评价体系中的特色省令法规、审评条件、技术进展及社会共治理念等,在政府对RMP的监管中都有所体现。

为了与国际监管理念对接,我国国家药品监督管理局遵循风险管理、全程管控、科学监管、社会共治的监管原则,在简政放权的同时加强社会监管^[4]。RMP在日本新药上市批准至上市后再审查过程中不可或缺,是持续动态更新的批准证明文件之一。我国2019年新修订的《药品管理法》提出了“药品上市许可持有人应当制定药品上市后风险管理计划”的要求;2020年国家市场监督管理总局新出台的《药品生产监督管理办法》也提出“药品上市许可持有人应当持续开展药品风险获益评估和控制,制定上市后药品风险管理计划”;2021年7月23日,国家药品监督管理局药品审评中心发布了《风险分析与管理计划撰写指导原则(征求意见稿)》,就药品风险管理公开征求意见。然而,我国虽然要求MAH制定药品RMP,但目前国家药品监督管理局尚未完善RMP涉及的药品上市后研究等规范,也并未将RMP正式规定为新药上市注册申请材料;且药品上市后变更仅体现在标签和说明书中,并没有要求药企同步更新RMP,也未从监管角度要求药企向药品监督管理局备案RMP的变更;在药品再注册中同样未提出将RMP作为批准证明材料,更没有将RMP作为公开资料应用于药品上市后风险的社会共治。

因此,指导药企正确制定RMP、加强对RMP的监管对于我国药品上市后风险管理和再评价体系的优化是非常重要的。基于此,笔者检索日本药品信息学领域学者相关论文,对日本MHLW法规和通知进行翻译研究,在本文中对日本RMP的监管进行研究,为完善我国RMP文件体系和药品上市后风险管理提供参考。

1 日本药品上市后监管概述

从政府监管者角度,日本药品上市后主要实施监管职责的两大主体是MHLW、药品和医疗器械综合管理机构(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)。前者负责处理日本国内的医疗、卫生、福利、公积金等事宜;后者由MHLW统辖,负责审查申请上市的药品和医疗器械,提出上市后安全对策,进行健康损害救济^[5]。另有MHLW的第三方顾问机构药事与食品顾问委员会,负责参与药品安全事务的评估与讨论。

从企业角度,MAH对上市后风险管理负总责,主要负责从医疗机构以及市场流通和使用中收集并确认有关药品和医疗器械的质量、疗效和安全性等信息,向PMDA汇报,在PMDA与MHLW的指导下制定并落实相关安全措施。

日本药品上市后监管过程中不仅有MHLW、PMDA及药企的参与,医疗机构、患者乃至社会公众都能及时地参与药品安全性信息的更新过程,这体现了社会共治在药品安全管理中的作用,也符合我国新修订《药品管理法》在风险管理方面所提出的社会共治理念。日本药品上市后安全管理措施流程见图1。

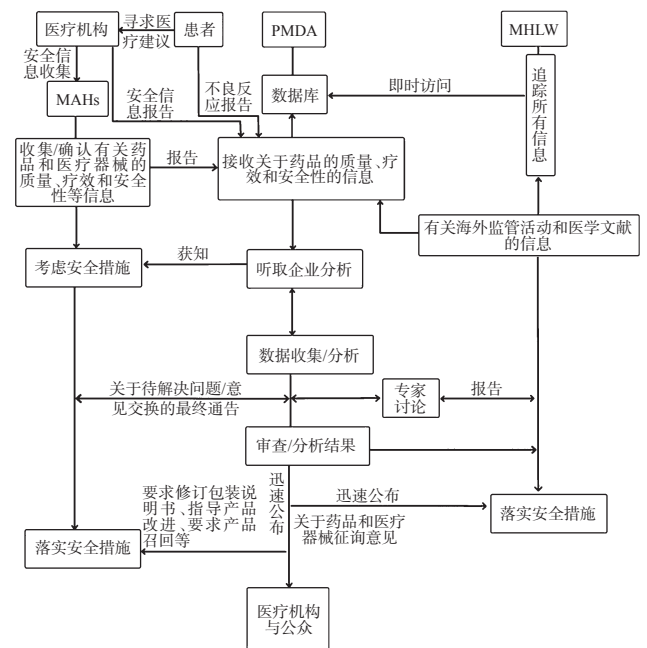


图1 日本药品上市后安全管理措施流程

Fig 1 Process of post-marketing safety management procedure in Japan

2 日本基于ICH原则规范RMP

2.1 日本与ICH的渊源

ICH是为审批人用药品上市,专门制定质量、安全性、有效性的测试标准及注册格式等技术指导原则的国际协调组织。其制定并发布了质量、安全性、有效性、综合共4大类技术指导原则。技术原则本身不具备强制执行的法律效力,但由于参与国的法律法规要求上市药品必须达到相应技术标准,便间接赋予了ICH技术指导原

则以强制力^[2]。

2.2 日本对于ICH E系列指导原则的应用

2.2.1 ICH E2系列指导原则贯穿风险管理 ICH E2系列指导原则基于药物有效性,涉及临床安全数据管理、风险-效益评估、上市后安全数据管理与药物警戒等,给出了相关定义及报告、数据传输等的标准。在政府的引导下,MAH应在临床试验过程中和不良反应报告过程中担负起风险管理的责任,切实保障患者用药安全。

MHLW于1995年在其官网发布日文版ICH E2A指导原则——“关于获得临床安全性数据管理”的通知;于2005年发布ICH E2D指导原则——“上市后安全数据管理:快速报告的定义和标准”的通知;并于同年发布ICH E2E指导原则——“关于药品安全性监视计划(药物警戒计划)”的通知。

为了使不同国际指导原则在日本国内适用,日本对药物警戒、药品上市后安全性研究等重要监管项目,也出台了相应的省令加以引导和规范。

2.2.2 上市后安全数据管理与报告(E2D) 传统的上市后安全性数据报告受医务工作者主观影响较大,难以反映真实的不良反应发生率。基于此,自动警戒系统等信息通信技术(ICT)在不良反应上报中便得以应用。

近年来,日本进行上市后安全数据管理的代表是MIHARI方案,该方案倡导基于临床现场的真实世界证据进行安全性评价。其典型措施是自2018年起正式将国有医疗信息数据库MID-NET投入运营,与日本国内20余所医疗机构和科研机构合作,利用电子病历或医保账单等电子诊疗信息数据库,以直接掌握和评价不良反应为目标,进行信息分析^[6]。

MID-NET于2021年4月面向药企完成部分功能升级,提出药企可以对必要的文件和数据进行在线接收,可以通过支付使用费来利用分析数据集探讨安全对策的可行性,可以将上市后调查的统计信息数据带回公司、通过电传进行分析等^[6]。

RMP是动态文档,而数据集成系统的发展有利于提高风险管理的效率,加快药企对RMP的更新速度。

2.2.3 药物警戒计划(E2E)的适用 基于ICH E2E指导原则所提出的安全性讨论事项,MHLW于2004年出台药品、化妆品及医疗器械上市后安全管理的药物警戒标准(good vigilance practice,以下简称“GVP省令”);并于2005年发布《关于药品安全性监视计划》的通知,正式开展药物警戒实践。

2012年,MHLW发布《药品风险管理计划指南》,在ICH E2E指导原则的安全性讨论事项和药物警戒计划的基础上,增加了风险最小化计划,推出RMP模板^[7]。该指南以确保药品上市后安全性为目的,对药品研发至上市审批销售的全生命周期进行风险-收益评估,并以此为基础实施必要的安全对策。

2.3 RMP与E2E指导原则的内在一致性

日本遵循ICH E2指导原则,在RMP中规定了3种

安全性讨论事项,并将风险管理活动分为安全性监视活动(即药物警戒活动)和风险最小化活动。

2.3.1 安全性讨论事项 安全性讨论事项以审查报告书和最新的药品说明书等为基础来确定,是进行安全性监视活动和风险最小化活动的主要对象。其在RMP中表现为如下3种风险:①重要的已识别风险,即在试验期间或上市后被确认为与药品有关的副作用。②重要的潜在风险,即关联可疑但确认不充分的不良事件,包含说明书中未记载的副作用。由于药品试验阶段所得信息有限,因而存在某些上市后才逐渐显露出的不良事件。③重要的缺失信息,指老人、儿童使用该药品的风险未知。

虽然在药品说明书中也有风险相关信息,但应注意其与RMP未必一致^[8]。例如对于重要的潜在风险与重要的缺失信息,RMP相较于说明书记载得更为全面^[9]。根据佐藤弘康等^[10]于2014年对77种药品的RMP和说明书所记载风险数目的统计和比较,说明书中虽然包含RMP中所有重要的已识别风险,但所记载的重要的潜在风险和重要的缺失信息分别只占RMP的83.3%和84.3%。诚然,该项调查受调查者主观因素影响较大,但毋庸置疑的是,RMP相较于说明书是更好的药品风险信息源。在临床实践中有效地利用RMP,能更加及时地对潜在风险进行研究、补充缺失信息,有利于提高药品的安全性,减少不良事件的发生^[11]。日本药品说明书与RMP内容比较如表1所示。

表1 日本药品说明书与RMP内容比较

Tab 1 Comparison of Japanese drug instructions and RMP contents

| 药品说明书 | | RMP |
|---------------|-----------------------|--|
| 基本内容 | 附加风险相关内容 | |
| 1.制作或修改年月 | 1.警告 | 1.药品安全性讨论事项 |
| 2.日本标准商品分类号 | 2.禁忌(不宜使用的患者) | 2.药品安全性和有效性的信息收集、调查或试验的计划概要(包含上市后调查等的概要) |
| 3.批准文号,开始销售年月 | 3.与功效或效果相关的注意事项 | 3.药品使用相关活动风险最小化措施 |
| 4.贮存方法,有效期 | 4.与用法及用量相关的注意事项 | 4.药品风险管理的实施情况及进行评价的时期 |
| 5.药效分类 | 5.谨慎用药 | 5.其他必要事项 |
| 6.规格区分 | 6.重要的基本注意事项 | |
| 7.名称 | 7.重要的副作用 | |
| | 8.药物相互作用(合并用药禁忌与注意事项) | |
| | 9.其他注意事项 | |
| | 10.过量用药 | |
| | 11.老年人用药 | |
| | 12.孕妇、产妇与哺乳期妇女用药 | |
| | 13.儿童用药 | |

2.3.2 安全性监视活动 在RMP中,“信息收集”的活动被称为“药品安全性监视活动”或“药物警戒活动”,是根据3种安全性讨论事项,为收集风险相关信息而进行的活动,由对所有药品进行的“常规活动”和针对安全性讨论事项制定的“追加活动”构成。其中,常规活动主要指收集文献信息和医务工作者提交的药品副作用报告;追加活动包括对新药实施的“上市后调查”,为申请再审查、再评价而实施的“使用成绩调查”以及“上市后临床试验”等^[12]。日本药品安全性监视活动组成及实施依据

如表2所示。

表2 日本药品安全性监视活动组成及实施依据
Tab 2 Composition and basis of pharmacovigilance activities in Japan

| 事项 | 具体内容 | 实施依据 |
|-------------|-------------------|---------------------------------|
| 常规药品安全性监视活动 | 副作用报告研究、安全管理措施报告等 | 药品上市后调查及试验实施基准的省令(GPSP省令)、GVP省令 |
| 追加药品安全性监视活动 | 上市后临床试验 | GPSP省令、GVP省令 |
| | 使用成绩调查(一般、特定、比较) | GPSP省令、GVP省令 |
| | 上市后数据库调查 | GPSP省令、GVP省令 |
| | 非临床试验 | 良好实验室操作规范(GLP)省令、GVP省令 |

2.3.3 风险最小化活动 在RMP中,为相关人员“提供信息”以降低和规避风险的活动被称为“风险最小化活动”。与安全性监视活动相同,风险最小化活动也分为针对所有药品进行的“常规活动”和根据药品特性进行的“追加活动”两种。其中,常规活动是指制作药品说明书和面向患者的用药指南;追加活动包括制作面向医务工作者的药品使用指南,制作患者手册,向患者及其家属提供该药治疗前及治疗中的注意事项并告知其药品副作用的初期症状等。以上信息随着药品上市后安全调查的进行而动态更新^[12]。

另外,风险最小化活动需要根据采取安全对策前后的实施情况、副作用发生的情况等进行评价,根据药品副作用的特性,尽可能采用多样的评价方法^[9]。

综上所述,日本RMP的构成要件如图2所示。

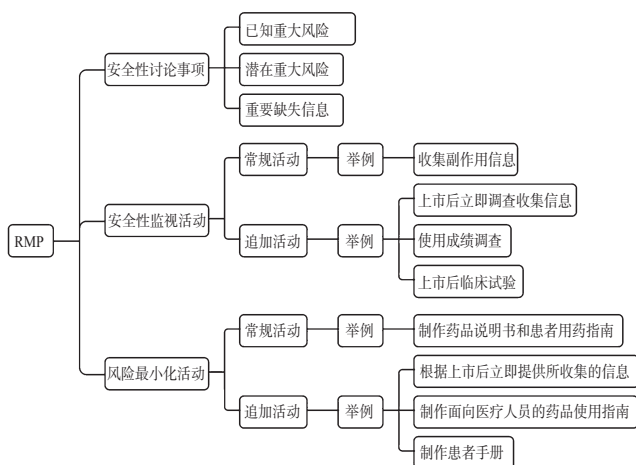


图2 日本RMP的构成要件

Fig 2 The elements of RMP in Japan

3 日本药品上市后安全管理中对RMP的监管

3.1 日本药事法规对于RMP的规定

3.1.1 《药事法》对于RMP的规定 《药事法》规定,RMP应作为新药上市许可申请资料的一部分提交给MHLW,并在药品的再审查期间持续动态更新,RMP进展情况须在定期安全性更新报告中汇报。新药上市后的前2年每6个月提交1次,之后每年提交1次,直至通过再审查期。通过再审查的药品无需持续执行RMP,但为监管其上市后的安全性,需补充引入临时再评价、专项再评价等^[13]。

3.1.2 GVP省令指导RMP的制定 RMP作为药品上市批准条件被写入日本GVP省令。GVP省令第九条规定药企的总负责人和安全管理负责人负责RMP的制定,并对其修改、备案、实施进行详细规定。在风险管理过程中,安全管理实施负责人负责规定业务的实施和记录,并向安全管理负责人报告;安全管理负责人负责确认药品风险管理是否适当且顺利地进行,并对风险管理的实施情况进行记录并保存;总负责人对于RMP的修改和备案负总责^[14]。

3.1.3 GPSP省令指导RMP的变更 GPSP(good post-marketing study practice)省令,即日本MHLW所发布的“药品上市后调查及试验实施基准的省令”。2018年4月,新修订版GPSP省令开始施行,其中强化了对于医疗信息数据库的利用,新设“上市后数据库调查”作为追加活动。PMDA鼓励药企充分利用MID-NET等医疗信息数据库,完善再审查等的申请资料,有目的地制定最佳的安全性监视活动^[12]。

根据GPSP省令第四条,药品上市后调查程序书和上市后调查基本计划书包含在RMP之中。药品的上市后调查包含使用成绩调查、上市后数据库调查及上市后临床试验,即药品上市后的使用成绩调查实施计划书、上市后数据库调查实施计划书和上市后临床试验实施计划书等的内容和变更都需记载于RMP之中^[14]。日本药品上市后调查内容见图3^[15]。

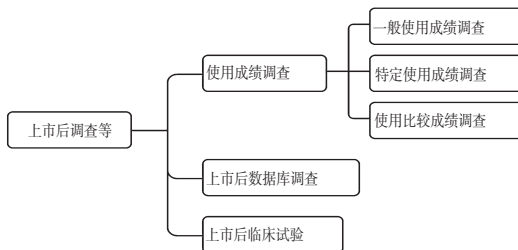


图3 日本药品上市后调查内容

Fig 3 Post-marketing investigation contents of the drug in Japan

3.2 RMP有助于实现政府-药企-公众多元共治

3.2.1 政府层面——RMP是上市注册及再审查的必要文件 药品RMP在新药的审批过程中应当予以确认。理论上,药企应当在新药上市1个月前向PMDA提交RMP,且无论是否规定再审查期限,药企申请批准新药上市时,都必须提交RMP(追加申请新剂型不需额外提交RMP)^[9]。

刘佳等^[13]的研究显示,日本药品上市后评价体系可归纳为“一审、二规、常监测、再补充”。具体而言,“一审”指再审查,“二规”指GVP与GPSP省令,“常监测”指药品不良反应和感染报告制度,“再补充”指临时再评价。

再审查制度依据药品的上市后定期安全性更新报告和上市后临床试验研究情况进行常规的综合审查,通过再审查的药品即可由临时上市许可转为永久销售

许可,实现了药品数据保护和上市后安全监测的有效衔接。而再评价制度则是在应对突发情况或有必要进行专项评价时进行的补充活动,使上市后再评价体系更加完善。

RMP借助于再评价过程中的审查报告进行动态持续更新;对于药品安全性存疑之处,RMP必须将调查结果向PMDA进行报告^[6]。而针对RMP的问题咨询和重要更新,PMDA负责与药企对接^[9]。

3.2.2 药企层面——医药代表负责用药指导与RMP变更反馈 RMP由药品生产商和销售商负责制定,而企业与社会公众之间必然需要设置作为信息桥梁的专职人员。

GVP省令对于医药代表(medical representatives, MR)的定义是“为了合理使用药品,访问医务工作者,以收集并提供安全管理信息为主要业务的人员”^[14]。制药企业的MR有必要确认如何通过RMP向医务工作者传递资讯,以及如何根据RMP相关文件向提供公开中立资讯的学会专家进行信息更新。另外,对于面向患者的信息在提供方法和内容上是否还有改善的余地,也可通过MR的工作进行研究。

对于经反馈需要进行部分变更且PMDA已批准变更的RMP,药企需在批准后的2周内提交修改后的RMP;如果有需要从批准之日起进行的追加活动,由于PMDA需要一段时间进行确认,故药企应在药事与食品卫生审议会讨论结束后尽快提交^[9]。

3.2.3 公众层面——医患上报系统和订阅媒体的使用 近年来PMDA加强规范RMP材料的内容与形式,并通过订阅媒体系统公开RMP信息^[17]。PMDA对RMP的规范措施见表3。

表3 PMDA对于RMP的规范措施

Tab 3 Regulatory measures for RMP by PMDA

| 发布时间 | 措施 |
|---------|--|
| 2013年8月 | 开始在PMDA主页上公布RMP;新发布RMP的PMDA订阅媒体系统 |
| 2016年5月 | 开始制作将RMP的安全性讨论事项和活动的名称集中在一页的RMP概要并与RMP一起公布于PMDA主页 |
| 2017年6月 | 规定基于RMP的相关材料(分为面向医务工作者、面向患者两种)应标有“RMP”标志 |
| 2019年5月 | 开始在PMDA上公布RMP相关材料(分为面向医务工作者、面向患者两种) |
| 2020年1月 | 在RMP材料的使用中,根据RMP指示对药品说明书或其他重要事项进行变更时,应通过PMDA订阅媒体系统发布通知 |

PMDA的订阅媒体系统可将药品RMP的更新通知以邮件的形式发送给注册用户,以便医患查阅。邮件中还包含紧急安全信息、安全快报、药品使用注意的修订、药品安全对策信息、新的使用注意事项等^[6]。

另外,PMDA的订阅媒体系统支持用户将常用药品和关注药品收录于“我的药品集”,并向用户免费提供药品的说明书、调查表格、面向患者的药品指南、严重副作用疾病分类的对应手册、企业咨询地址等服务^[5]。

4 日本RMP的制定与应用

药企是制定RMP的主体,医务工作者与患者的临床实践促进RMP的优化,PMDA则负责监管RMP的变更等事宜。药企、行政部门工作人员、医务工作者等作

为风险管理活动的主体,有必要明确风险管理的重要性。

4.1 日本药企制定RMP

需要制定并提交RMP的情况主要有4种:(1)批准申请新药时;(2)批准申请生物制品时;(3)正在实施追加药物警戒活动或追加风险最小化活动的创新药,在再审查进行批准申请时;(4)在药品上市后发现新的安全性问题时。RMP也有必要根据上市后的情况进行适当变更,以维持药品的风险-收益平衡。变更依据是药品药物警戒活动和风险最小化活动的实施情况,比如安全性讨论事项的内容有变更时、新药申请再审查时等^[18]。

另外,从研发到再审查期间,药企需制定风险最小化计划,作为实施风险最小化活动的依据,并将由实践产生的风险最小化对策制作成册供患者等用药人员查阅,以便其了解药物可能存在的副作用等。由于在此阶段对于老年人与幼儿的用药信息欠缺,药企有必要在上市后积极开展调查、收集信息。另外,药品上市后,药企需要制作具有RMP标志的宣传单,作为风险最小化活动的追加材料,为需要开具处方的患者提供信息。此外,在召开新药说明会时,应由企业的MR协同医务工作者对RMP进行公开解释。

4.2 日本医疗机构和患者应用RMP

对药品采取上市后安全措施的主要阵地是在临床现场,实施的关键在于医疗机构和患者对RMP的有效利用。RMP是由药品生产经营企业制定的,其内容必然无法直接适用,所以目前医务工作者如何活用RMP是日本学者的一项重要研究课题^[19]。

4.2.1 使用新药时 医疗机构、患者在获取某种新药的RMP后使用药品时,应注意实施风险最小化并确认是否存在重要的潜在风险。

由上文可知,风险最小化活动由药企策划,但其目的是为了服务于医师、药师的医疗实践,使与新药有关的各种风险最小化。风险最小化强调在临床现场发现药品早期副作用和患者不良反应,通过发布药品使用指南等文件来指导用药。

风险最小化活动中使用的RMP文件必须标有“药品风险管理计划”或“RMP”标志,分为面向患者与面向医务工作者两类,在PMDA官网或药企MR处均可获取,由患者和医务工作者根据风险最小化措施自行实践。

4.2.2 出现疑似副作用时 当出现疑似重要的潜在风险、重要的缺失信息时,药企应及时更新RMP信息。

当出现疑似副作用时,患者应及时向PMDA官网及药企(或药品销售方)报告;医务工作者应通过PMDA官网上报,以便药企重新修订药品说明书、更新RMP。随着信息完善,RMP中的“重要的潜在风险”变成“重要的已识别风险”,而“重要的缺失信息”被删除;同时,对安全性讨论事项的评价也会使药物警戒活动和风险最小化活动被不断更新,由此RMP也被称为动态文档。

医务工作者应时常查阅药品的RMP变更情况,当

面向患者的药品使用指导材料更新时,医务工作者在向MR咨询详情的同时应获取新的文件材料。在RMP更新或者新药使用6个月之后,医疗机构需要定期调整安全对策。在医疗机构为某药品制订安全对策时,RMP即为核心指导文件。

4.3 PMDA 监管 RMP 的变更与再提交

RMP的重要变更需要事先向PMDA咨询,并及时向PMDA提交修改后最新版本的RMP。变更包括以下情况:(1)对安全性讨论事项或有效性讨论事项进行追加、删除、变更时;(2)新增、变更或终止有关药物警戒或与有效性相关的调查/试验项目时;(3)新增、变更或终止与风险最小化活动相关的项目时^[7]。

此外,PMDA应在最新RMP提交后的1个月内,就其是否存在问题与药企联系。

5 我国药品上市后风险管理的完善方向

目前我国在法律层面要求MAH须制定RMP,且药物警戒在我国已有一定的制度基础。然而,我国尚未明确对药品RMP的监管要求,缺乏必要的规范性文件。基于上文对日本RMP的研究,笔者对我国药品上市后风险管理的完善方向进行以下分析。

5.1 上市后安全数据管理

5.1.1 哨点监测与药企药物警戒系统的衔接 目前我国收集不良反应自发报告的被动监测模式尚不完善,不良反应信息主要来自MAH所收集的来自医患、销售企业和文献检索等多种来源的自发报告,存在报告不全、统计效率低等局限性^[20]。医院信息系统(HIS)主动上报也存在着手动填报或半自动填报效率不高的问题。

2019年,国家药品监督管理局开发了“MAH直接报告药品不良反应监测系统”,与医疗机构合作建设了150余家监测哨点。哨点药物警戒系统的建立有效缩短了药品不良反应上报的时间,且尽可能实现了全国各哨点上报数据的标准化管理^[21]。

不良反应监测属于药物警戒系统的一个局部数据录入环节,药物警戒包括但不限于不良反应监测,而新修订《药品管理法》自实施以来就倡导建设完备的药物警戒系统,以服务于当下大数据决策的趋势,同时也是药品安全风险管理模式高质量发展的体现。为此,政府部门有必要健全“追溯管理”“智慧监管”“真实世界证据”等体制^[22],以哨点医疗机构为支撑,提高信息监测和整合的效率,促进不良反应的早发现、早预警^[23]。

推进哨点医疗机构集中监测与药企药物警戒系统相衔接,也是日本MID-NET数据库目前着力建设的方向——国家建立药品不良反应信息共享的统一管理数据库,不仅能够服务于医师与药师的临床实践,还允许药企通过获得处理后的分析数据集,及时更新RMP、制定风险最小化计划。

5.1.2 信息通信技术的应用 目前我国正处于从纸媒向网络电子媒体转变的关键时期,为了协助医师与药师有效处理庞杂的医药信息,利用好ICT尤为重要,例如

完善药品信息检索系统、电子病历终端共享化系统等。

另外,我国可逐渐试行并推广药品副作用自动监视系统(AVS)。AVS针对预先选取的高风险药品,根据其特定副作用症状的关键词和异常检查值、推荐检查项目和时间间隔等,事先定义可用于检测副作用的“信号”,在收集用药患者诊疗信息的同时实现“信号”的自动检测。

“信号”是以诊疗记录说明书等为根据在AVS中提前设定的。患者日常服用待监控的药品时,AVS每天凌晨从电子病历的数据库中提取前一天的诊疗信息(处方记录、检查计划、结果、诊疗记录等),并进行分析和信号检测。从诊疗信息的获取到信号检测、报告输出,全部由系统自动完成。AVS检测出的信号报告可以采用通用的浏览器进行参照分析,还可以向电子病历发送消息,并记录应对措施等。通常,负责AVS管理的药师(原则上应为具备10年以上诊疗经验的固定人员)需要每天人工确认信号,根据情况的紧急程度判断是否需要采取相应的治疗:当发现紧急情况时,需要迅速与处方医师或负责病房的药师联系,并登记电子病历信息;情况正常便可维持观察^[24]。

目前我国已有医疗机构运用医师报告与计算机自动识别相结合的方式对流感样病例进行监测,并证实其具有良好的灵敏度和特异度^[25]。而建立全国自动警戒系统从技术上和信息处理量上仍是巨大的挑战,无法一蹴而就。但该系统的开发对于医药产业数据服务商而言无疑是一种机遇,数据服务商可以通过与部分医疗机构合作对系统进行试运行。未来此类自动识别技术的应用在药物警戒领域将有巨大的发展空间。

ICT不仅可提高药品副作用或患者不良反应数据的收集效率,也可直接助力于药品信息更新。日本学者永田健一郎等^[26]在九州大学医院构建了药品信息一元管理的共享系统,借助于药师工作人员使用院内互联网终端(PC)或个人终端(PC或智能设备)上报信息,实现了药品安全性信息随时更新、药品说明书每日更新、RMP每月更新等,极大提高了药企对药品的评价效率。

5.1.3 药物警戒数据决策在RMP中的体现 药物警戒在我国法律层面的正式提出意味着监管理念的转变:从被动、局部的不良反应监测扩展到主动、宏观的全生命周期风险预警。

由上文可知,药物警戒的范围涉及从药品不良反应到不合理用药、药品质量不合格等多种问题^[27],而我国监管的核心也应从药品不良反应监测提升为药品风险管理。由于RMP包含药物警戒计划,即RMP应从更加综合的角度与药物警戒系统进行数据对接,作为桥梁实现从专业领域的政府监管和企业风险控制,转向对于社会公众等非专业人士的信息共享。

到目前为止,日本的实践也为我国提供了RMP监管的思路:新上市药品实现临时上市转永久销售需要进行上市后再评价,再审查是其中的关键步骤;而再审查要求持续若干年的安全性和有效性评价,在此过程中政

府和企业的药物警戒活动起着至关重要的作用。安全性和有效性评价结果体现在定期安全性更新报告等文件中,不断丰富和充实RMP,然后服务于之后的药物警戒决策,再进行新一轮评价。

由此可知,RMP不仅作为上一轮风险管理的“结论”,更是下一轮风险管理的“开篇”,药品的安全性在这无数个循环中得到保障。

5.2 药品上市后评价体系

日本目前已经形成了比较系统和完整的再评价体制——以再审查为主体。为了通过再审查期实现永久销售,药企需要基于GVP省令和GPSP省令,实行使用成绩调查、针对特定人群的特定使用调查、上市后临床试验等药物警戒活动,并不断更新药品RMP,其中特定使用调查和上市后临床试验是重中之重^[28]。日本新药再审查流程如图4所示^[15]。

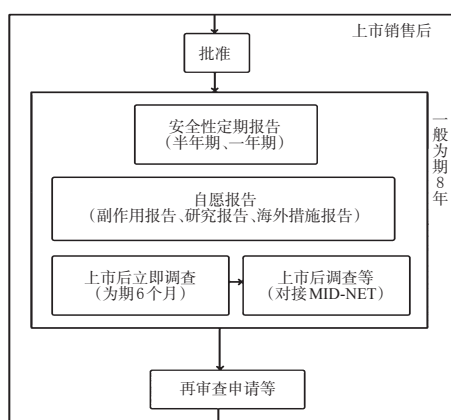


图4 日本新药再审查流程

Fig 4 New drug re-examination procedure in Japan

不同于日本的“一审、二规、常监测、再补充”,我国上市后再评价体系不强,目前主要包括不良反应报告与监测制度、IV期临床试验制度、新药监测期制度、再评价制度及再注册制度等。其中我国再注册与日本再审查相似,即对批准文号即将到期的药品进行资料审查,决定是否继续上市,但对象从新药扩大到批号到期的药品^[16]。

但是,我国再评价制度之间缺乏衔接,工作程序分散,没有类似于日本PMDA的统一信息平台;其次,在上市后再评价的落实方面,没有类似于日本GVP和GPSP省令的专门指南^[16]。由此,笔者提出以下完善方向。

5.2.1 增加RMP作为批准证明文件 日本MHLW在药品的上市注册审批和上市后评价的再审查过程中将RMP列为了强制提交文件,通过药企MAH与PMDA间商讨进行风险评估,以达到风险动态控制的目的;并且将再审查制度与数据保护制度相对接,建立了比较完善的上市后再评价体系。而欧盟也早于2012年便制定了相类似的强制审批条件^[29]。RMP有助于缩短新药快速审查的时间,利于国际联合试验的开展。

我国新修订《药品管理法》虽然由此提出了由MAH

制定RMP的要求,但对其制定与变更、指导作用及监管等方面并未作出进一步说明^[6]。基于此,笔者认为在健全不良反应数据监测的基础上,政府应当出台有关RMP制定的指南文件,引领RMP系统的完善。

2018年9月13日,依据ICH E2E指导原则的要求,我国药品审评中心发布了《抗肿瘤药物上市申请时的风险管理计划撰写的格式与内容要求》,并提供了抗肿瘤药物上市申请时递交的风险管理计划的模板;2020年,邹丽敏等^[30]讨论了ICH E2E原则指导下RMP的制定。随着ICH E2E指导原则在我国逐渐落地实施,RMP的强制化、规范化、普及化势在必行,且同样应与国际接轨:RMP应作为动态文档实现监管方与被监管方的交流沟通,面向临床实践和社会公众进行风险最小化控制。

基于此,药品审评中心不仅有必要将RMP列为审批条件和上市后再评价考察因素,还应当定期核查药企的安全性更新报告、上市后安全性研究及风险管理计划等执行情况^[28]。

5.2.2 出台GPSP指导使用成绩调查 我国应出台相应的药品上市后研究规范以指导药品上市后再评价,完善重点监测制度。

日本GPSP省令第二条规定了面向所有药品的“使用成绩调查”,目的是了解并控制药品未知的副作用,掌握药品使用时副作用的发生情况,以及发掘可能影响其安全性或有效性的因素。“使用成绩调查”主要采用在病例提取上不产生偏差的方法(中央登记、连续调查、全例调查等)进行^[31]。

与GVP省令相似,GPSP省令并非日本《药事法》的实施细则,而是纲领文件,其用较短的篇幅说明了药品上市后安全性研究的监管思路,在给予药企充分部署自由的同时,从质量管理、药物警戒、上市后研究等全方位践行监管要务,监管逻辑明确。这对于我国未来药事法规的修订也有一定的启发意义。

5.2.3 出台GVP指导上市后立即调查 2020年5月,我国国家药品监督管理局发布《药物警戒质量管理规范》,昭示着ICH E2E指导原则正式落地实施。文件用一整节十条的篇幅说明了药品上市后安全性研究的内容和监管,内容较为完备,但并无关于上市后立即调查的陈述,笔者认为此处有发展完善的空间。

日本于2000年提出了上市后立即调查(或称“早期药物警戒”)的责任人和实施规范。为了在诊疗中促进药品的合理使用、迅速把握日本《药事法》实施规则中所述病例等的发生情况,MAH和安全管理负责人需要根据药品RMP制定上市后立即调查实施计划书^[14],对上市后立即调查的目的、方法、时间及其他事项进行规划。

上市后立即调查一般在药品上市后6个月内实施,主要是为了收集不良反应信息,并提供给医疗机构和医务工作者。在药品上市后的前2个月,MR要每2周访问医疗机构1次;第3~6个月,MR每月访问医疗机构1次;最后由MAH将报告提交给PMDA^[32]。

笔者认为,目前我国对ICH E2E指导原则的应用还处于推广阶段,尚未建立成熟的药物警戒系统,进行上市后立即调查是在完备药物警戒系统之上更高的要求,普遍推行为时尚早。但药物警戒质量管理需要在未来的实践中转变监管思路,加强“防患于未然”的理念。

5.3 风险管理中的社会共治

5.3.1 建立“政府-药企-社会公众治理链” 医药为国民健康所系,社会公众理应获得公平、中立的信息。为了响应新修订《药品管理法》所提出的社会共治原则,我国政府应通过出台法规倡导实现国民的医药信息可及。所提供的信息应当明确范围,政府、医药学会、企业等应在其各自专业领域范围内向公众公开信息。

在监察体制层面,应当由政府主导,为医药相关信息建立数据库,并统一集约管理,营造一个公众可以实现信息公平可及的环境;并且,政府应引导医药学会或药企建立提供高质量和高可信度信息的平台,并具有检查可疑信息、阻断错误信息流通职能的组织和体制。

在提高信息可信度、去伪存真方面,医药学会可提供学者专家的专业性支持和科学性评价,作为除政府之外的另一大可靠信息提供方,发挥日益重要的作用。而学会如何利用有限的资金、时间、人力处理信息,维护自身运营,将成为其发展中的重大课题。为此,该类公益性法人之间有必要建立共同的信息提供基准、定期的信息修正基准以及网站的建设指南。

在受众的多样性层面,由于信息主要面向非专业人士,政府、药企和医药学会在发布信息时应注意采取通俗易懂的语言。针对不同用户打造个性化定制系统,根据信息接收者的具体情况定向推送。另外,医药信息提供方应当设置能够对信息进行追加、修改和删除的动态系统,并且定期进行检查。

5.3.2 衔接“药企-医务工作者-患者信息链” 应以MR为桥梁,建立药企与医患沟通机制,以及时进行药品的信息更新。

为了发挥医患的信息反馈职能,药企应允许医务工作者与患者在政企联动的信息平台上,发布基于证据和尚无证据的私人意见,并加以区分。为了提取有效信息,药企应委托医学专家和行政理论与实务方面的专家对信息进行收集和辨别,并以中立立场发布,体现公益性性质。

如上文所述,日本PMDA、医疗机构和药企合作,通过在PMDA主页上公布RMP和相关材料、赋予用药指南RMP标志、通过PMDA订阅媒体系统发布信息更新等,为推进RMP的有效利用采取了各种措施^[15]。这便是政府引导下“药企-医务工作者-患者信息链”的一种构建模式,对我国药品风险社会共治的建立有着一定的启发。

由政府主导,在宏观方面建立“政府-药企-社会公众治理链”,调动社会公众参与治理,有利于促进风险管理的公开、民主;在微观方面衔接“药企-医务工作者-患者信息链”,医务工作者与药师将药企制定的风险最小化

对策运用于临床实践,由此可更好地监控早期不良反应,及时反馈,促进RMP的更新。

6 结语

日本严格遵循ICH指导原则,对RMP进行本土化应用,将其作为药品注册审批和再审查的必要文件之一。ICT在监管中的应用不仅有利于PMDA监控药品的安全性、有效性、质量可控性,同时有助于药企及时实现RMP的动态变更,有利于提高药企“文件体系”的效率。此外,日本RMP充分体现了社会共治的理念,目前除MR现场推广RMP以外,PMDA正着力推进RMP的网上公开。而风险最小化计划以及RMP相关的附属文件,有利于在临床现场指导医务工作者及患者正确用药、及时采取安全对策。

基于对日本RMP的研究,我国也应当按照动态监管、社会共治的原则规范我国的RMP文件体系,同时RMP的完善也要求我国上市后安全数据管理体系和上市后评价体系有相应改进。

药品上市后安全数据管理体系的优化,强调使不良反应监测服务于药物警戒决策,而ICT的应用可从技术体系层面提高监测与评价的效率,有助于实现政府与药企之间药物警戒数据的对接。上市后评价体系的完善则依靠政府出台专门的安全管理规范性文件,将RMP纳入审批条件,引导药企动态更新RMP,从法规文件层面明确上市后评价的盲点所在,并加强动态监管,使其强制化、规范化、普及化。上述两大体系的实施主要依靠政府和药企,而风险管理中的社会共治强调公众主体的参与,故应由政企联动提供平台,构建“政府-药企-社会公众治理链”,有效衔接“药企-医务工作者-患者信息链”,从监管理念的层面进行变革,实现阳光监管、科学监管。

参考文献

- [1] 龚前飞,张景辰,陈桂良.对我国药品监管科学研究方向的探讨[J].上海医药,2020,41(23):91-94.
- [2] 姚遥.国际药事法规从里到外[M].北京:生活·读书·新知三联书店,2013:3-12.
- [3] 独立行政法人医薬品医療機器総合機構.医薬品リスク管理計画指針について[EB/OL].(2012-04-11)[2021-02-04].<https://www.pmda.go.jp/files/000145482.pdf>.
- [4] 中央机构编制委员会办公室.国家药品监督管理局职能配置、内设机构和人员编制规定[EB/OL].(2018-09-10)[2021-04-06].http://www.gov.cn/zhengce/2018-09/10/content_5320814.htm.
- [5] 本木麻里子.医薬品,医療機器の安全性情報および重要情報を入手するための医薬品医療機器情報提供ホームページとPMDAメディアナビのご紹介[J].医薬品情報学,2013,15(3):N4-N7.
- [6] 独立行政法人医薬品医療機器総合機構.PMDA.わかる! MID-NET®[EB/OL].(2021-02)[2021-04-06].<https://www.pmda.go.jp/files/000233711.pdf>.
- [7] 厚生労働省.医薬品リスク管理計画指針について[EB/

- OL]. (2012-04-11) [2021-04-06].https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc_keyword?keyword=RMP&dataId=00tb8253&dataType=1&pageNo=1&mode=0.
- [8] 佐藤弘康.安全性検討事項の実際と医薬品評価資料としてのRMP;RMPを積極的に使用していこう[J].医薬品情報学,2020,22(3):N1-N3.
- [9] 厚生労働省.医療用医薬品の市販直後調査に関するQ&Aについて[EB/OL].(2019-08-08)[2021-04-06].https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc_keyword?keyword=%E5%8C%BB%E8%96%AC%E5%93%81%E3%83%AA%E3%82%B9%E3%82%AF%E7%AE%A1%E7%90%86%E8%A8%88%E7%94%BB&dataId=00tc4457&dataType=1&pageNo=1&mode=0.
- [10] 佐藤弘康,大平英美,村上智香.医薬品リスク管理計画における列挙リスクの添付文書記載との比較[J].医薬品情報学,2016,17(4):205-208.
- [11] 厚生労働省.医療用医薬品の添付文書等の記載要領について[EB/OL].(2017-06-08)[2021-04-06].https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc_keyword?keyword=%E5%8C%BB%E7%99%82%E7%94%A8%E5%8C%BB%E8%96%AC%E5%93%81%E3%81%AE%E6%B7%BB%E4%BB%98%E6%96%87%E6%9B%B8%E7%AD%89%E3%81%AE%E8%A8%98%E8%BC%89%E8%A6%81%E9%A0%98%E3%81%AB%E3%81%A4%E3%81%84%E3%81%A6&dataId=00tc2705&dataType=1&pageNo=1&mode=0.
- [12] 富澤志帆,山室達也,田端秀日朗,他.医薬品リスク管理計画(RMP)の活用に向けて(製薬企業の視点より)[J].医薬品情報学,2020,22(2):N1-N4.
- [13] 刘佳,李承霖,郭俐宏,等.日本药品上市后评价制度研究[J].中国药物警戒,2017,14(3):158-160,164.
- [14] 厚生労働省.医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令[Z].2004-12-20.
- [15] 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. MID-NET®本格稼働後の状況[EB/OL].(2018-11-25)[2021-04-06].<https://www.pmda.go.jp/files/000228328.pdf>.
- [16] 张琪,颜建周,姚雯,等.美国、欧盟、日本药品再评价的法律制度研究及对我国的启示[J].中国药房,2019,30(18):2449-2454.
- [17] 後藤伸之,飯久保尚. RMPとは何なのか,臨床現場への浸透には何が必要か(1)[J].医薬品情報学,2020,22(1):N1-N3.
- [18] 厚生労働省.「医薬品リスク管理計画書の公表について」の一部改正について[EB/OL].(2018-10-29)[2021-04-06].https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc_keyword?keyword=%E5%8C%BB%E8%96%AC%E5%93%81%E3%83%AA%E3%82%B9%E3%82%AF%E7%AE%A1%E7%90%86%E8%A8%88%E7%94%BB&dataId=00tc3725&dataType=1&pageNo=1&mode=0.
- [19] 独立行政法人医薬品医療機器総合機構.今日からできる! How to RMP(RMPを使ってみよう! 編)[EB/OL].(2019-11)[2021-04-06].<https://www.pmda.go.jp/files/000234456.pdf>.
- [20] 侯永芳,宋海波,刘红亮,等.基于中国医院药物警戒系统开展主动监测的实践与探讨[J].中国药物警戒,2019,16(4):212-214.
- [21] 舒婷,陈文戈,侯永芳,等.基于HIS的哨点医疗机构药物警戒系统的研究与应用[J].中国药房,2017,28(25):3468-3471.
- [22] 柳鹏程,王佳域,陈锦敏,等.欧美药物警戒政策研究及对我国的启示[J].中国药物警戒,2020,17(12):877-882.
- [23] 赵婷婷,赵建中,马立权,等.浅析日本药物警戒体系及其启示[J].中国临床药理学杂志,2020,36(20):3387-3392.
- [24] 五十嵐敏明,今野彩,塚本仁,他.医薬品副作用自動監視システムによる副作用検出の評価[J].医薬品情報学,2018,20(2):66-71.
- [25] 朱爱琴,刘建华,徐承中,等.基于哨点医院电子病历计算机自动识别技术的流感样病例试点监测评价[J].中华预防医学杂志,2020,54(6):691-695.
- [26] 永田健一郎,辻敏和,村岡香代子,他.医薬品情報の一元管理・共有化システムの構築と評価[J].医薬品情報学,2020,22(2):83-90.
- [27] 孙骏,王佳域,柳鹏程,等.我国药品上市许可持有人药物警戒职责分析[J].中国药物警戒,2020,17(10):681-687.
- [28] 厚生労働省.医薬品の市販後調査の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行及び医薬品の再審査に係る市販後調査の見直しについて[EB/OL].(2000-12-27)[2021-04-06].https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc_keyword?keyword=%E5%B8%82%E8%B2%A9%E7%9B%B4%E5%BE%8C%E8%AA%BF%E6%9F%BB&dataId=00ta3830&dataType=1&pageNo=1&mode=0.
- [29] European Medicines Agency. Risk management plans (RMP) in post-authorisation phase: questions and answers[EB/OL].(2021-04-06).<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/risk-management-plans-rmp-post-authorisation-phase-questions-answers>.
- [30] 邹丽敏,齐玥丽,唐凌,等.如何撰写符合E2E指导原则的新药上市后风险管理计划[J].中国药物警戒,2020,17(11):780-784.
- [31] 厚生労働省.医薬品の製造販売後調査等の実施方法に関するガイドラインについて[EB/OL].(2015-10-27)[2021-04-06].https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc_keyword?keyword=%E5%B8%82%E8%B2%A9%E7%9B%B4%E5%BE%8C%E8%AA%BF%E6%9F%BB&dataId=00tb2825&dataType=1&pageNo=1&mode=0.
- [32] 田春华,李馨龄,周冉,等.日本药品上市后评价制度对我国的启示[J].中国药物警戒,2017,14(9):527-529,533.

(收稿日期:2021-04-29 修回日期:2021-07-24)

(编辑:刘明伟)