

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.03.004

欧美日和中国药品风险管理概述*

梁笑笑¹, 吕淑贤², 李晓³, 崔学艳³, 张霏², 黄欣^{1,2,3,Δ}

(1. 山东中医药大学药学院, 山东 济南 250355; 2. 山东第一医科大学药学院, 山东 济南 250000; 3. 山东第一医科大学第一附属医院·山东省千佛山医院, 山东 济南 250014)

摘要:目的 为中国实施药品风险管理提供参考。方法 计算机检索中国知网、万方、维普及 PubMed, EMBase, Web of Science 数据库中关于药品风险管理的文献, 以及美国食品和药物管理局(FDA)、欧洲药品管理局(EMA)、日本医药品医疗器械综合机构(PMDA)和国家药品监督管理局(NMPA)官网的相关内容, 时间为自建库起至 2022 年 6 月 10 日。归纳总结药品风险管理的概况、组成与发展。结果 美国、欧盟和日本均已形成较成熟的药品风险管理体系, 中国的药品风险管理正处于快速发展阶段。结论 借鉴欧盟、美国、日本成熟的药品风险管理体系, 完善、推动中国药品风险管理体系建设与落地实施。

关键词: 药品风险管理; 美国; 欧洲联盟; 日本; 风险评估与减低策略; 药品风险管理计划

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)03-0016-06

Overview of Drug Risk Management in European Union, the United States, Japan and China

LIANG Xiaoxiao¹, LYU Shuxian², LI Xiao³, CUI Xueyan³, ZHANG Pei², HUANG Xin^{1,2,3}

(1. School of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong, China 250355; 2. School of Pharmacy, Shandong First Medical University, Jinan, Shandong, China 250000; 3. The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University · Shandong Provincial Qianfoshan Hospital, Jinan, Shandong, China 250014)

Abstract: Objective To provide a reference for the implementation of drug risk management in China. **Methods** The studies related to the drug risk management in the CNKI, WanFang, VIP, PubMed, EMBase and Web of Science databases, as well as the relevant content in the Food and Drug Administration (FDA), the European Medicines Agency (EMA), the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) and the National Medical Products Administration (NMPA) official websites from the inception to June 10, 2022 were searched, and the overview, composition and development of drug risk management was summarized. **Results** The drug risk management system had been developed relatively mature in the United States, European Union and Japan, and it was in the rapid development period in China. **Conclusion** By studying the mature drug risk management system in the European Union, the United States and Japan, we can improve and promote its construction and implementation in China.

Key words: drug risk management; the United States; European Union; Japan; risk evaluation and mitigation strategy; drug risk management plan

随着药害事件的不断发生, 各国药品风险管理意识和理念越来越强, 相应的制度体系也越来越完善。药品风险管理指在药品整个生命周期中全面、主动并运用科学的方法来鉴别、评估、沟通, 最大限度地降低药品风险, 建立并维持较好的获益风险平衡^[1]。作为当前医药发展较发达的国家和组织, 美国、欧盟和日本在药品风险管理方面采取了较多措施, 美国的风险评估与

减低策略(REMS)及欧盟和日本的药品风险管理计划(RMP)均已发展成熟, 且均配备了较完备的法律法规、组织体系和科学有效的执行流程, 可有效降低药害事件的发生率。目前, 药品风险管理在我国也愈发受到重视, 本研究中总结了欧盟、美国、日本(简称欧美日)的REMS, RMP等药品风险管理策略及我国药品风险管理的现状, 为我国药品风险管理体系建设提供参考。现报

* 基金项目: 中国毒理学会临床毒理专项(2020年度)课题[CST2020CT104]; 北京北方医药健康经济研究中心项目[DRM2021008]。

第一作者: 梁笑笑, 女, 硕士研究生在读, 研究方向为临床药学, (电子邮箱)1695536538@qq.com。

Δ通信作者: 黄欣, 女, 硕士研究生, 主任药师, 研究方向为药事管理学与临床药学, (电子邮箱)13791120711@126.com。

[12] 宋洁. 县级政府公共服务能力评价体系的构建[J]. 沈阳工业大学学报(社会科学版), 2014, 7(4): 356-362.

[13] 杨风. 突发公共卫生事件医务人员应对能力评价指标选择和初步模型构建[D]. 广州: 南方医科大学, 2009.

[14] 韦余东, 张人杰, 张新卫, 等. 层次分析法在疾控机构应急能力评价指标权重确定中的应用[J]. 中国预防医学杂志, 2015, 10(16): 770-773.

[15] 国家药品监督管理局, 国家标准化管理委员会. 国家药品

监督管理局国家标准化管理委员会关于进一步促进医疗器械标准化工作高质量发展的意见[EB/OL]. (2021-03-30) [2022-05-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/qzwj/qzwjylqx/20210330170905141.html>.

[16] 全国人民代表大会. 中华人民共和国标准化法[EB/OL]. (2017-11-08)[2022-05-12]. http://www.sac.gov.cn/flfgy/202111/t20211123_349616.html.

(收稿日期: 2022-06-24; 修回日期: 2022-10-08)

道如下。

1 资料与方法

计算机检索中国知网、万方、维普及PubMed, EMBase, Web of Science数据库中关于药品风险管理的文献,以及美国食品和药物管理局(FDA)、欧洲药品管理局(EMA)、日本医药品医疗器械综合机构(PMDA)和国家药品监督管理局(NMPA)官网的相关内容,时间为自建库起至2022年6月10日。检索词为“药品风险管理”“药品风险”“药品风险管理计划”“drug risk management”“drug risk”“drug risk management plan”等。通过阅读标题、摘要及全文获取所需信息,归纳总结欧美日及我国的药品风险管理。

2 欧美日及我国药品风险管理

2.1 美国

2.1.1 概述

1976年, FDA要求口服避孕药药品说明书必须向患者提供特殊风险和益处的信息,被认为是最早采用的药品风险管理计划之一。1999年, FDA报告《管理医疗产品使用的风险》中最早创建了风险管理框架。2004年9月, 罗非昔布因可能增加心血管血栓形成风险而撤市。为此, FDA在2005年发布了有关药品风险管理的《风险最小化行动计划指南》, 正式确定药品风险管理战略^[2]。2007年, 《美国食品药品管理法修正案》正式赋予FDA新的职责和权利, FDA有权规定制药企业对风险极高的药物提交并实施REMS, 以确保药物的安全益处大于潜在风险^[2-3]。REMS在不断改进和完善下一直沿用至今。

REMS是管理药品和生物制品已知或潜在严重风险的安全程序, 主要由制药企业提供, 经FDA审核后, 直接干预并实施到医师、药师、护士和患者, 包括独立REMS和共享系统REMS 2种类型。其中, 独立REMS由某个药品的申请人单独制订和实施; 共享系统REMS包括多种处方药, 由一类药品的2个或多个申请人共同制订和实施^[4], 如所有原研药和仿制药的申请人。在FDA通知需要执行REMS后, 制药企业有120 d的期限(或FDA规定的其他合理期限)提交REMS^[5]。

2.1.2 REMS组成

REMS由5个独立部分组成, 均是特别为解决某一药品或某一类别药品相关风险而制定, 但并非每个药品都需提供5个部分的内容^[6-7]。构成要素见图1。其中, 药物指南是一些随处方药发放的打印材料, 包含FDA批准的与药品相关的安全性信息, 必须将其提供给REMS计划涵盖的所有处方药患者, 以避免严重不良事件。沟通计划主要提供沟通和教育的工具。确保安全使用的要素(ETASU)要求提供特定的培训和证明, 当

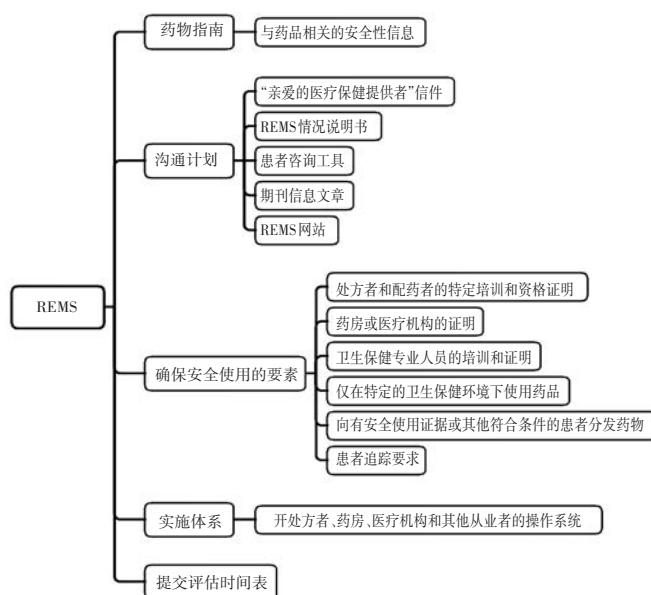


图1 REMS构成要素

Fig. 1 Elements of REMS

REMS其他部分不足以减轻严重风险时, 往往选择ETASU^[8]。实施体系由负责实施并改善REMS要素的各医疗保健系统方组成, 用以监测和评估REMS的实施。REMS批准后, 制药企业应至少提交第18个月、第3年、第7年的评估时间表, 以确认REMS是否实现了预期目标, 若FDA确定REMS已明确且该药物的严重风险通过REMS进行了适当管理, 3年后可能会取消额外的评估。

2.1.3 REMS的发展

REMS实施以来一直处于改进和完善中。2011年, FDA发布《REMS整合倡议》^[9], 明确何时需要REMS及REMS文件的格式及电子提交工具, 以改善REMS的标准化和评估, 促进REMS与现有卫生保健系统融合。为支持该REMS整合倡议, 成立了3个工作组重点关注与REMS政策、REMS评估及REMS设计和标准化相关的问题。2014年9月, FDA根据REMS各利益相关方的意见和建议改进了患者咨询工具, 并将REMS集成到药房系统和健康信息技术中, 共享REMS程序内容中的一致性信息^[10]。2015年6月, FDA启动了一个标准化REMS信息存储库, 向利益相关者提供最新、最全的REMS信息。2019年, FDA发布了《REMS评估: 计划与报告(草案)》^[11], 指导药物REMS评估计划的制订, 并对REMS评估结果上报的标准化格式提出建议。2021年12月, FDA推出REMS公共仪表盘, 提供详细、可视化的REMS数据。仪表盘显示, 2022年, FDA撤销5种药物的REMS, 并对37份REMS进行修改; 至2023年1月, 现存有效的REMS共60份, 其中8份为2021年至2023年1月新批准的REMS^[12]。FDA新批准的REMS信息见表1。

表1 2021年1月至2023年1月FDA新批准的REMS药品信息

Tab.1 Drug information on FDA newly approved REMS from January 2021 to January 2023

REMS类型	药品名称	批准时间	药品类型	防控的风险类型	REMS要素
独立REMS	Breyanzi	2021-02-05	抗肿瘤药物	细胞因子释放综合征 神经系统毒性	ETASU/IS
	Abecma	2021-03-26	抗肿瘤药物	细胞因子释放综合征 神经系统毒性	MG/ETASU/IS
	Empaveli	2021-05-14	血液系统药物	包膜细菌感染(肺炎链球菌、脑膜炎奈瑟菌及B型流感嗜血杆菌)	ETASU/IS
共享系统REMS	Carvykti	2022-02-28	抗肿瘤药物	细胞因子释放综合征 神经系统毒性	ETASU/IS
	Camzyos	2022-04-28	心血管系统药物	心力衰竭	ETASU/IS
	Tecvyli	2022-10-25	抗肿瘤药物	细胞因子释放综合征 神经系统毒性	CP/ETASU/IS
	Lenalidomide	2021-05-21	抗肿瘤药物	胚胎-胎儿毒性 血液毒性 静脉和动脉血栓栓塞	ETASU/IS

注:ETASU为确安全使用要素,MG为药物指南,CP为沟通计划,IS为实施体系。

Note: ETASU is short for elements to assure safe use, MG is short for medication guide, CP is short for communication plan, and IS is thort for implementation system.

2.2 欧盟

2.2.1 概述

欧盟药品风险管理计划(EU-RMP)是一套药物警戒行为和风险干预措施,可标记、阻止或最大限度地降低相关风险,并评估干预措施的有效性^[13]。2004年,人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)同意《E2E:药物警戒计划指南》(简称ICH E2E),提供了安全性规范和药物警戒性计划的说明。为识别、了解和控制药品上市后的风险,EMA于2005年推出了EU-RMP^[14]。自2012年7月起,所有新药的营销许可程序均应包含RMP,对未执行RMP的药品,若出现新的安全问题或变更营销许可权,也需引入一个RMP^[15]。

2.2.2 EU-RMP的组成

EU-RMP包括7个部分^[16-17],构成要素见图2。其中,安全性说明是EU-RMP的核心部分,从非临床和临床安全性说明两方面描述了可能影响药物利益风险平衡的重要信息,构成了药物警戒计划和风险最小化行动的基础^[18]。药物警戒计划目的是进一步描述药物风险,增加对可疑风险的了解,并弥补缺失信息的空白,根据安全性问题的性质及已知或未知情况,选择采取常规或额外的药物警戒活动。所有安全性问题均需

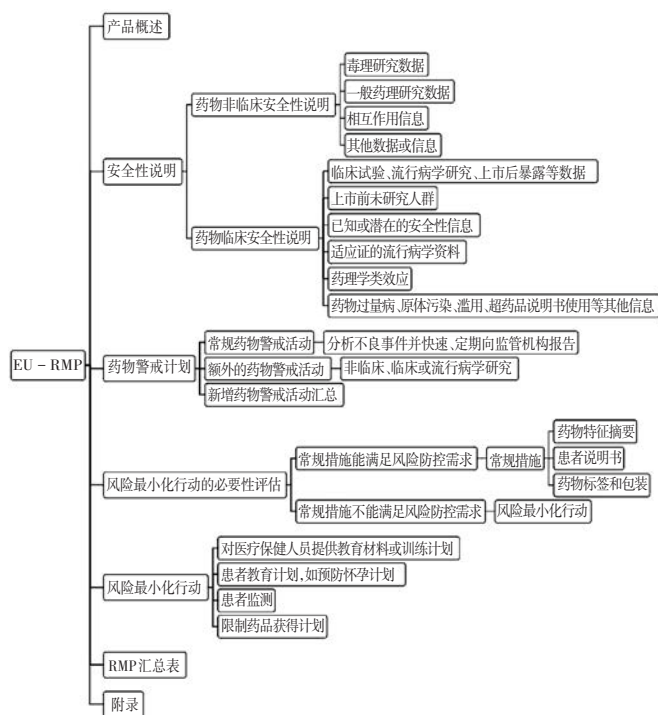


图2 EU-RMP构成要素

Fig.2 Elements of EU-RMP

使用风险最小化行动必要性评估来判断是通过常规措施还是制订额外的风险最小化计划进行风险防控。

2.2.3 EU-RMP的发展

随着EU-RMP的问世,欧盟陆续出台多项新规推进该计划的实施。2010年,欧盟颁布No 1235/2010法规(EU),修订原法规中的药物警戒部分^[19],实现上市许可申请人提交EU-RMP的法制化。2012年7月,新的药物警戒法规正式生效,为强化药物警戒组织,随之成立药物警戒风险评估委员会(PRAC)^[20]。PRAC主要负责审查和评估人用药品各环节的风险管理,并提出相应意见和建议,保证EU-RMP的可行性和有效性。2012年,基于新法规对药物警戒的要求,欧盟发布《药物警戒规范指南》(GVP)。GVP第五模块为药品风险管理体系部分,2014年4月第1次修订完成;2017年3月,在欧盟成员国的合作及征询公众意见的基础上,第二版《GVP指南第五模块——风险管理体系》生效^[21]。目前,欧盟的风险管理步骤为:1)启动程序;2)PRAC提供风险评估和建议;3)由欧洲药品管理局人用药品委员会(CHMP)就药品上市授权问题讨论并给出意见;4)由欧盟委员会决定^[22]。

2.3 日本

2.3.1 概述

相比美国和欧盟,日本的药品风险管理工作也是在ICH E2E的指导下进行,但相关工作开展较晚。2012年4月,日本出台《药品风险管理计划指南》,2013年正式

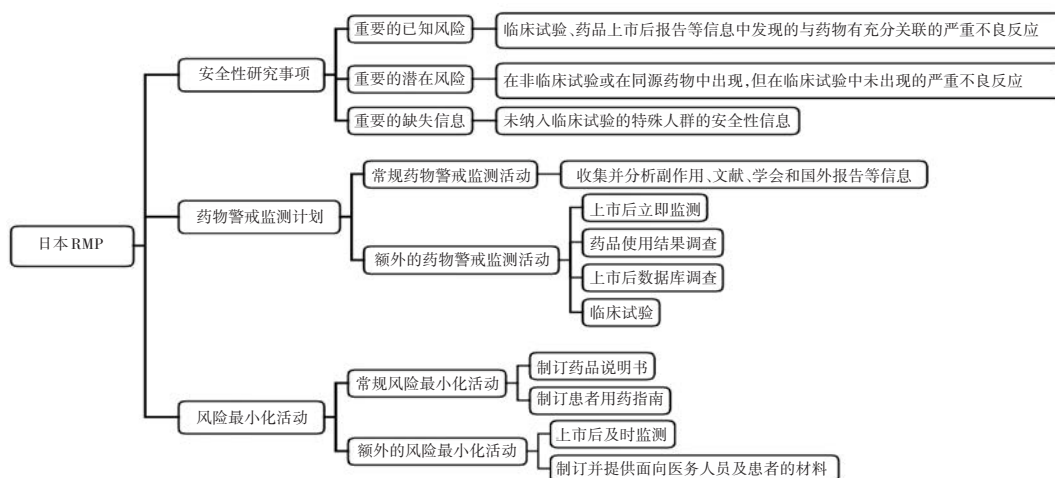


图3 日本RMP构成要素

Fig. 3 Elements of RMP in Japan

推行,规定2013年4月1日后所有申请上市许可的新药和生物类似药,制药企业必须提交RMP^[23];RMP的工作进展情况应如实记录在定期安全性更新报告(PSUR)中,药品上市前2年需每6个月提交1次PSUR,之后每年提交1次,直至再审查期结束^[24]。

2.3.2 日本RMP的组成

日本的RMP构成与EU-RMP类似,构成要素见图3。安全性研究事项包含可能对药品的获益-风险平衡产生影响,或者可能造成公众健康危害的风险信息^[25],日本强调已知风险不良反应的严重性,但欧盟强调频率。故日本RMP不一定将临床试验中发生频率较高的不良反应作为重要的已知风险,而更可能被EU-RMP纳入^[26]。药物警戒监测计划是在安全性研究事项基础上,为收集信息而在上市后实施的调查、试验计划,风险最小化活动是一种安全措施计划,旨在最大限度地减少药品风险。通常,选择常规的药物警戒监测计划和风险最小化活动即可满足大多数药物的风险防控要求,若常规措施无法满足,则采取额外的药物警戒计划和风险最小化活动^[27-28]。

2.3.3 日本RMP的发展

日本的药品风险管理监管工作主要由日本厚生劳动省(MHLW)及PMDA负责,药品上市许可持有人(MAH)必须将药品的有效性、安全性等信息向PMDA汇报,且在PMDA和MHLW的指导下实施相关安全措施,社会各界可及时获得监管过程中药品安全性信息,并参与信息的更新^[29]。RMP是动态的文件,需根据上市后新的安全性、有效性信息不断对其审查,出现新的药物风险或安全性内容发生变化时,RMP的内容也随之更新。RMP实施之初,医学界认识和理解程度不高。2014年至2015年开展的调查结果显示,能够“很好地了解RMP内容”“在某种程度上了解RMP内容”的日本医

疗机构仅占30%^[30]。为此,PMDA网站提供了各种RMP相关材料,并不断更新、发布RMP的常见问题及回答,为社会各界更好地了解RMP提供窗口。

2018年4月,MHLW将药品上市后的数据库研究确定为制药企业的上市后研究之一,并正式推出医疗信息数据库网络(MID-Net)^[31]。MID-Net存储了各种医院信息系统的数据,数据均使用匿名病例信息,充分保护患者隐私,根据数据类型,每周或每1~3个月更新1次,提供来自临床实践的最新信息^[32]。MID-Net充分连接了制药企业、医疗机构、监管部门等各个协作组织,是日本药品上市后安全性研究的主要数据源,有效促进了RMP的及时更新。

2.4 中国

自20世纪80年代药品不良反应监测与报告试点工作启动以来,我国在降低药品风险方面做了许多工作和努力。2011年3月,《药品生产质量管理规范》提出“质量风险管理的基本要求”,首次在我国引入药品风险管理概念^[33]。为增强企业对药品风险防控的重视,2015年逐步引入MAH制度,强化MAH对药品全生命周期各环节的安全管理。2017年6月,我国正式加入ICH,基于ICH E2E的理念,2018年9月发布《抗肿瘤药物上市申请时风险管理计划撰写的格式与内容要求》,其内容与EU-RMP和日本RMP类似。2019年新修订的《药品管理法》明确规定,MAH应制定药品上市后风险管理计划^[34],规范全生命周期的药物警戒活动。2021年5月13日,出台首个关于药物警戒的配套文件《药物警戒质量管理规范》^[35],借鉴欧美日成熟的经验,对风险管理相关的信号检测、获益-风险评估、药品上市后安全性研究、PSUR、风险沟通、药物警戒计划制订等内容进行描述,尤其要创新风险沟通,借鉴欧盟和美国的经验提出“致医务人员函”“患者安全用药指南”新的沟通

方式。

值得关注的是,2021年7月,国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)发布《风险分析与管理计划撰写指导原则(征求意见稿)》,为MAH撰写风险分析与管理计划文件提供参考^[36]。以ICH E2E指导原则为基准,鼓励MAH在药品研发初期便开始撰写风险分析与管理计划,同时提供了RMP撰写模板,内容与EU-RMP和日本RMP类似^[36],构成要素见图4。其中,安全性说明部分在日本RMP的基础上增加了目标适应证的流行病学内容,其余部分与日本RMP相同,但远少于EU-RMP的安全性说明且不够细化。常规药物警戒活动较日本和欧盟更强调药品上市后的监测与安全性内容更新,特殊药物警戒活动则突出以安全性为目的的非临床试验和临床试验,在额外风险最小化措施方面也较日本和欧盟更细化。2022年4月,NMPA发布《药物警戒检查指导原则》,指导相关部门规范开展药物警戒检查工作^[37]。

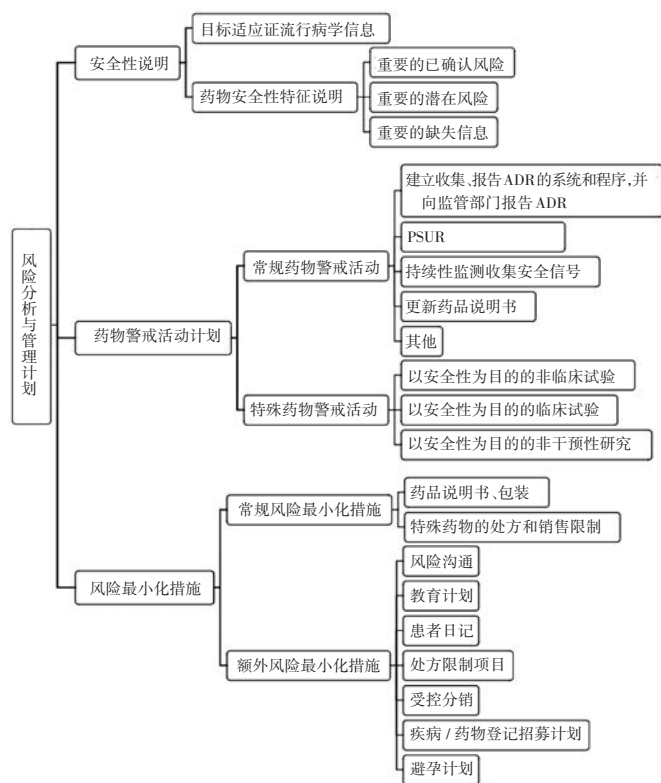


图4 中国药品风险分析与管理计划构成要素

Fig. 4 Elements of drug risk analysis and management plan in China

3 建议

与欧美日相对成熟的药品风险管理体系相比,我国的相关制度和规范正在快速推进,但差距明显。现提出3条建议,具体如下。1)随着2019年新修订《药品管理法》的实施,相关配套政策在落地和完善,同时建议借鉴欧美日的做法,不断制订并完善相关法规、指南,

设置专门的监管部门规范药品风险管理工作。2)信息共享方面,欧美日均建立了相关网页来发布并更新风险管理信息,美国和日本还建有储存REMS和RMP信息的数据库,建议我国在相关网页设置RMP专栏,并加强数据库建设和管理工作,强化药品风险管理的宣传和共享。3)风险最小化行动方面,各国额外的风险最小化行动均是基于必要性评估,建议我国吸取欧美日的经验,实施相应措施时需结合国情不断完善。

参考文献

- [1] BUSH JK, DAI WS, DIECK GS, et al. The art and science of risk management: a US research-based industry perspective[J]. Drug Saf, 2005, 28(1): 1-18.
- [2] U. S. Food and Drug Administration. FDA's Role in Managing Medication Risks[EB/OL]. (2018-01-26) [2022-06-10]. <https://www.fda.gov/drugs/risk-evaluation-and-mitigation-strategies-rems/fdas-role-managing-medication-risks>.
- [3] 110th U. S. Congress. Food and Drug Administration Amendments Act of 2007[EB/OL]. (2007-09-27)[2022-06-10]. http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getdoc.cgi?dbname=110_cong_public_laws&docid=f:publ085_110.
- [4] U. S. Food and Drug Administration. Development of a Shared System REMS Guidance for Industry[EB/OL]. (2018-06-01) [2022-06-10]. <https://www.fda.gov/media/113869/download>.
- [5] HOLLINGSWORTH K, TOSCANI M. Risk evaluation mitigation strategies: the evolution of risk management policy[J]. Popul Health Manag, 2013, 16(2): 132-137.
- [6] CRAIG DS. The Food and Drug Administration risk evaluation and mitigation strategy[J]. J Pain Palliat Care Pharmacother, 2010, 24(2): 145-148.
- [7] 卫付茜, 张威, 杨悦. 美国FDA药品风险评估与减低策略实施研究[J]. 中国药物警戒, 2020, 17(12): 871-876.
- [8] WU J, JUHAERI J. The US Food and Drug Administration's Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) Program - Current Status and Future Direction[J]. Clin Ther, 2016, 38(12): 2526-2532.
- [9] U. S. Food and Drug Administration. REMS Integration Initiative[EB/OL]. (2018-02-02) [2022-06-10]. <https://www.fda.gov/industry/prescription-drug-user-fee-amendments/rems-integration-initiative>.
- [10] U. S. Food and Drug Administration. Report: Standardizing and Evaluating Risk Evaluation and Mitigation Strategies[EB/OL]. [2022-06-10]. <https://www.fda.gov/media/89860/download>.
- [11] U. S. Food and Drug Administration. Risk Evaluation and Mitigation Strategies Assessment: Planning and Reporting; Draft Guidance for Industry; Availability[EB/OL]. (2019-02-01) [2022-06-10]. <https://www.federalregister.gov/documents/2019/02/01/2019-00676/risk-evaluation-and>

- mitigation – strategies – assessment – planning – and – reporting – draft – guidance – for.
- [12] U. S. Food and Drug Administration. FDA Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) Public Dashboard [EB / OL]. (2021 – 12 – 17) [2022 – 06 – 10]. <https://fis.fda.gov/sense/app/ca606d81-3f9b-4480-9e47-8a8649da6470/sheet/13b38150-fcc6-4462-8e9e-00e5c75bd57a/state/analysis>.
- [13] 唐健元. ICH 和欧盟药品风险管理指南简介[J]. 中国临床药理学杂志, 2009, 25(2): 177 – 179.
- [14] Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on Risk Manage Systems for Human Medicinal Products for Human Use [EB / OL]. (2005 – 11 – 14) [2022 – 06 – 10]. <https://www.emwa.org/Documents/Freelancer/riskmanagement/rmp%20guidelines.pdf>.
- [15] European Medicines Agency. Risk management plan (RMP): questions and answers [EB / OL]. (2021 – 04 – 16) [2022 – 06 – 10]. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/risk-management-plan-rmp-questions-answers>.
- [16] 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, 6(6): 363 – 368.
- [17] European Medicines Agency. Guidance on the format of the risk management plan (RMP) in the EU – in integrated format [EB / OL]. (2018 – 10 – 31) [2022 – 06 – 10]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2017/03/WC500224771.pdf.
- [18] RAINE J, WISE L, BLACKBURN S, et al. European perspective on risk management and drug safety [J]. Clin Pharmacol Ther, 2011, 89(5): 650 – 654.
- [19] European Medicines Agency. Regulation (EU) No 1235 / 2010 [EB / OL]. (2010 – 12 – 31) [2022 – 06 – 10]. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0001:0016:EN:PDF>.
- [20] LAROCHE ML, BATZ A, GÉNIAUX H, et al. Pharmacovigilance in Europe: Place of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) in organisation and decisional processes [J]. Therapie, 2016, 71(2): 161 – 169.
- [21] European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module V: Risk management systems (Rev 2) [EB / OL]. (2017 – 03 – 28) [2022 – 06 – 10]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-v-risk-management-systems-rev-2_en.pdf.
- [22] 岳晓萌, 郭心怡, 万敬员, 等. 从普纳替尼撤市再上市谈欧美药品风险管理[J]. 中国药物警戒, 2017, 14(4): 218 – 221.
- [23] Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Risk Management Plan Guidance [EB / OL]. (2012 – 04 – 11) [2022 – 06 – 10]. <http://www.pmda.go.jp/files/000153333.pdf>.
- [24] 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, 123(3): 158 – 160.
- [25] Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. 医薬品・医療機器等安全性情報 No. 300 [EB / OL]. (2013 – 03 – 27) [2022 – 06 – 10]. <https://www.pmda.go.jp/files/000143744.pdf>.
- [26] HIROTA S, YAMAGUCHI T. Factors distinguishing important identified risks from important potential risks in orphan and nonorphan drugs: An analysis of safety specifications of Japan and European Union risk management plans [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2018, 27(11): 1231 – 1238.
- [27] 胡歆雅, 梁玉清, 曾亚莉, 等. 中日药物警戒制度的比较研究[J]. 中国合理用药探索, 2020, 17(3): 16 – 20.
- [28] Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. 医薬品リスク管理計画(RMP: Risk Management Plan) [EB / OL]. (2016 – 06 – 28) [2022 – 06 – 10]. <https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0002.html>.
- [29] 贾国舒, 梁毅. 日本药品上市后风险管理计划研究及对我国的启示[J]. 中国药房, 2021, 32(19): 2305 – 2313.
- [30] Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. 医薬品・医療機器等安全性情報 No. 334 [EB / OL]. (2016 – 06 – 28) [2022 – 06 – 10]. <https://www.pmda.go.jp/files/000212663.pdf>.
- [31] ISHIGURO C, UYAMA Y. Japanese Pharmaceutical Regulation's Paradigm Shift to Real-world Data Utilization in Pharmacovigilance [J]. Japanese Journal of Pharmacoepidemiology, 2019(24): 11 – 18.
- [32] YAMAGUCHI M, INOMATA S, HARADA S, et al. Establishment of the MID – NET® medical information database network as a reliable and valuable database for drug safety assessments in Japan [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2019, 28(10): 1395 – 1404.
- [33] 田英娜, 宋丽丽. 浅析我国10年间药品风险管理的研究状况[J]. 中国药事, 2012, 26(2): 180 – 184.
- [34] 国家药品监督管理局. 中华人民共和国药品管理法 [EB / OL]. (2019 – 08 – 27) [2022 – 06 – 10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/flxzhfg/20190827083801685.html?type=pc&m=>.
- [35] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《药物警戒质量管理规范》的公告(2021年第65号) [EB / OL]. (2021 – 05 – 13) [2022 – 06 – 10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20210513151827179.html>.
- [36] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求《风险分析与管理计划撰写指导原则(征求意见稿)》意见的通知 [EB / OL]. (2021 – 07 – 23) [2022 – 06 – 10]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/81793076ad0771061c5637b03159d474>.
- [37] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于印发《药物警戒检查指导原则》的通知(国药监药管[2022]17号) [EB / OL]. (2022 – 04 – 11) [2022 – 06 – 10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwyyp/20220415102743184.html>.

(收稿日期: 2022 – 06 – 24; 修回日期: 2022 – 08 – 24)