美日药物警戒“患者安全用药提示”相关法规借鉴研究

梁佳琪，李彩霞，林凡钰，敬赟鑫，柳鹏程*
（中国药科大学药品监管科学研究院，江苏南京 211198）

摘要：目的 探讨“患者安全用药提示”这一风险沟通方式在我国进行方式。**方法** 查阅典型国家美国和日本药监部门发布的有关“患者安全用药提示”指南及法规，分析其制作情况、格式内容等方面的不同。**结果** 尽管美日均实施“患者安全用药提示”工作，但法规、要求均有所不同。此外，日本对患者安全用药格式并无具体要求，也并未详细阐述具体分发情况规定。**结论** 我国可适当借鉴美日先进经验，开展“患者安全用药提示”工作，尽快出台相关指南，并详细规定“患者安全用药提示”具体制作要求。

关键词：药物警戒；患者安全用药提示；经验借鉴
中图分类号：R197.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2023)09-1006-06
DOI：10.13683/j.wph.2023.09.019

Study on the relevant regulations of "patient safety medication guides" in the United States and Japan's pharmacovigilance

LIANG Jiaqi, LI Caixia, LIN Fanyu, JING Yunxin, LIU Pengcheng*
(*Institute of Regulatory Science for Medical Products, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, Jiangsu Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To explore the way of carrying out the risk communication method of "patient safety medication guides" in China. ***Methods*** We reviewed the guidelines and regulations on "patient safety medication guides" issued by the drug regulatory authorities in typical countries, the United States and Japan, and the differences in their production, format content and other aspects were analyzed. ***Result*** Although both the United States and Japan implement the "patient safety medication guides" work, there are different regulatory requirements in various aspects. In addition, Japan does not have specific requirements for the format of patients safe medication, nor does it elaborate on the specific distribution requirements. ***Conclusion*** China could appropriately learn from the advanced experience of the United States and Japan, carry out the work of "patient safety medication guides", issue relevant guidelines as soon as possible, and specify the specific production requirements of "patient safety medication guides" in detail.

Key Words: pharmacovigilance; patient safety medication guide; experience reference

“患者安全用药提示”又称“患者用药指引”，即分发给患者以便传达与药物严重风险相关的文件[1]。为保障人民用药安全，2021年5月我国出台《药物警戒质量管理规范》[2]，要求持有人通过“患者安全用药提示”等方式告知患者药品安全性信息。

目前，“患者安全用药提示”已成为许多国家风险沟通的主要措施之一，有较为详细的制定规则。基于我国新出台的规定，“患者安全用药提示”也将成为我国药物警戒中常用沟通工具。但是，我国在这一领域还处于空白阶段，政府并未出台“患者安全用药提示”的相关指南，相关企业也未曾执行过。“患者安全用药提示”的发起、沟通及格式内容等要求在我国均不明确。因此，实际开展该项工作仍需克服许多困难。

收稿日期：2022-04-22
作者简介：梁佳琪，硕士，研究方向：药品监管科学和药物警戒。
通信作者：柳鹏程，副教授，研究方向：药物警戒、真实世界研究、药品监管科学及医疗保险。
基金项目：中国药品监管科学行动计划第二批重点项目[(2021)37-10]

陆柯茹等[3]提出要对患者药品风险沟通进行研究，但未具体提到“患者安全用药提示”这一风险沟通工具。随后，有学者分别提到“患者用药指南”[4—5]“给患者的信息”[6]“患者指南”[7]以及“面向患者的医药品指南”[8—9]等文件，但均未对此展开进一步描述。

因此，为引导我国制药企业顺利开展相关工作，本文以美国、日本等典型国家为例，比较分析两国对持有人制作“患者安全用药提示”的时机、原则及格式内容等规定，以期为我国持有人开展“患者安全用药提示”相关工作给予合理建议。

1 美国“患者安全用药提示”制作管理要求

对美国“患者安全用药提示”相关法规进行汇总，法规层面相关文件为《美国联邦法典（Code of Federal Regulations，CFR）》、《2007 食品药品管理局修订法案（Food and Drug Administration Amendments Act of 2007，FDAAA）》，指南层面颁布《药物治疗指南 - 分发要求以及将其纳入风险评估和缓解策略。《美国联邦法典》21 篇第 4 卷第 208.1 条的标准和第 208 部分的法条规定，要求在无医务人员直接监督患者用药的情况下，持有人为患者提供“患者安全用药提示”等处方药物和生物制品标签[10—11]。美国“患者安全用药提示”旨在提供为确保患者安全、有效地使用药物所必需的信息，主要适用于未经医务人员直接监督的门诊患者使用的处方药。“患者安全用药提示”材料分发前应获得美国 FDA 审批。

1.1 制作要求

当美国 FDA 确认存在以下情况时，要求持有人制作“患者安全用药提示”材料：①用药提示可帮助预防严重不良反应。②该药品具有严重风险，应将其告知患者，并且有关风险信息可能影响患者用药意愿。③患者用药依从性对该药品发挥治疗作用至关重要等。

此外，FDAAA 法案 505-1(e) 条还规定，在满足 CFR 第 21 篇第 208 部分标准的情况下，确定需要将“患者安全用药提示”作为药品的风险评估和缓解策略中的一部分材料时，也应当制作该提示。

以阿立哌唑为例，它是一种主要用于治疗精神分裂症等疾病的药物。由于其可能导致老年人死亡风险、自杀念头和行为等增加，美国 FDA 要求持有人制作该药的“患者安全用药提示”。

1.2 制作原则

在美国，持有人制作“患者安全用药提示”，应注意以下基本原则：①应以非技术性、通俗的英语书写，且不得进行商业化宣传。②内容应以已获批的药品专业标签为基础。③材料内容应具体而全面。

以阿立哌唑的“患者安全用药提示”材料为例，在阅读难度衡量标准[12]下得出其阅读难度属于 6～8 年级水平，故其编写用语符合“非技术性、通俗性”的要求。

1.3 格式内容要求

美国 CFR 第 21 篇第 208.20 条对“患者安全用药提示”材料的首页、内容段及突出显示技术等相应内容和格式提出具体要求，以指导持有人开展相关工作。

1.3.1 格式

为确保“患者安全用药提示”材料格式利于读者阅读，其格式应满足：①除持有人的名称、地址以及修订日期外，所有部分的字母高度或字体大小均不得＜ 10 点（1 点＝ 0.0138 英寸）。②清晰易读。适当情况下，可以使用方框、粗体等强调文本特定部分。③第 1 页的顶部，应突出“患者安全用药提示”字样。“本提示已获得美国 FDA 的批准”的声明应突出显示在“患者安全用药提示”材料的底部。④药品的品牌、既定名称或专有名称应紧接在“患者安全用药提示”字样下方。既定名称或专有名称的高度不得小于品牌名称高度的一半[12]。阿立哌唑部分材料格式内容见图 1。

1.3.2 内容

美国 CFR 第 21 篇第 208.20 条提出“患者用药安全提示”材料应包含：①品牌名称（如商标或专有名称）。②声明，包括患者应关注的该药品的重要

信息以及制定本材料的必要性。③适应证。④禁忌证，说明患者在遇到禁忌证时的应对建议。⑤药品使用，标明该药品的用法、用量等信息。⑥服用该药品的注意事项需有声明，说明患者应采取的具体的、重要的注意事项，以确保正确使用该药品，并说明该药品对妊娠期女性、婴儿、儿童及老年患者的风险等。⑦不良反应部分，说明该药品可能引起的严重或经常发生的不良反应等。

1.4 分发要求

美国 CFR 第 21 篇第 CFR208 条还针对制作材料的企业规定提供“患者安全用药提示”的总体要求：①提供“患者安全用药提示”前应获得美国 FDA 对材料内容的审批。②确保向相关机构等提供足够的“患者安全用药提示”材料，以允许相关机构向收到处方药品的患者提供相应的“患者安全用药提示”。

除此之外，美国《药物治疗指南 - 分发要求以及将其纳入风险评估和缓解策略》针对医疗机构对“患者安全用药提示”材料的分发提出更具体的要求。

2 日本“患者安全用药提示”制作管理要求

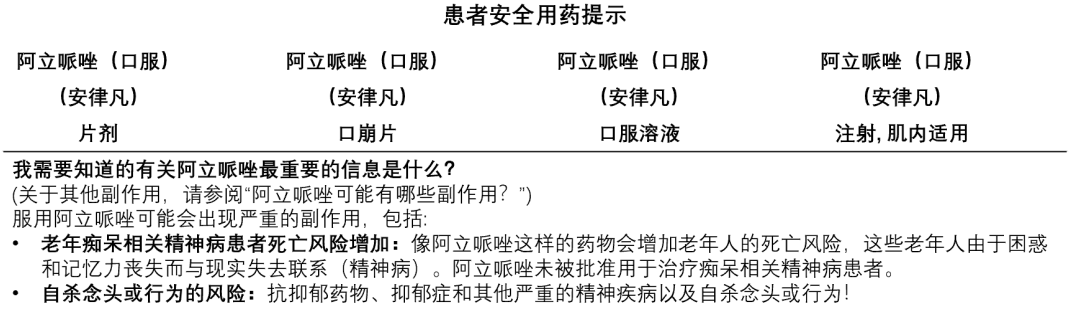
日本药品和医疗器械管理局（pharmaceuticals and medical devices agency，PMDA）认为，“患者安全用药提示”是便于让患者等群体正确理解药品，以便用药早期关注或发现严重不良反应等，被指定为医药品首发制剂的药品生产、经营企业根据药物特性为患者描述具体注意事项等的材料[13]。日本厚生劳动省自 2005 年，针对“患者安全用药提示”发布《针对患者的医药品指南制作要领》、《针对患者的医药品指南等的运用》[14] 等一系列文件，详细描述持有人制作患者安全用药指南的注意事项等[13]。另外，《药品风险管理计划指南》中第 6 章也涉及到相关内容[15]。

药品生产、经营企业应当就“患者安全用药提示”的制作咨询 PMDA 并提交。PMDA 可就“患者安全用药提示”内容征求相关专家的建议，并与厚生劳动省联系。经过厚生劳动省确认符合相关要求的“患者安全用药提示”，可由 PMDA 通知药品生产、经营企业，并将其登载在 PMDA 网站上。

2.1 制作要求

“患者安全用药提示”以面向医务人员制作的药品说明书为基础，简易记载患者在使用医药品时需了解的信息。当药品存在严重不良反应记录、说明书中有警告栏、需要向患者提供关于合理使用的特别信息或在药品说明书的“与功效、效果相关”“与用法、用量相关”“使用上的注意”“重要的注意事项”等中含有“向患者说明”的内容时，应当制作“患者安全用药提示”。但需特别注意，日本的“患者安全用药提示”发起情况中不包含诊断用药品。

以盐酸普纳替尼为例，该药物为抗恶性肿瘤药物。由于其可能导致严重肝功能障碍并致死亡，且存在冠状动脉疾病、脑血管疾病等严重不良反应。因此，日本厚生劳动省要求药企针对该严重不良反应制作“患者安全用药提示”。



患者安全用药提示

阿立哌唑（口服）（安律凡）片剂	阿立哌唑（口服）（安律凡）口崩片	阿立哌唑（口服）（安律凡）口服溶液	阿立哌唑（口服）（安律凡）注射，肌内适用

我需要知道的有关阿立哌唑最重要的信息是什么？
(关于其他副作用，请参阅“阿立哌唑可能有哪些副作用？”)
服用阿立哌唑可能会出现严重的副作用，包括：

- **老年痴呆相关精神病患者死亡风险增加：**像阿立哌唑这样的药物会增加老年人的死亡风险，这些老年人由于困惑和记忆力丧失而与现实失去联系（精神病）。阿立哌唑未被批准用于治疗痴呆相关精神病患者。
- **自杀念头或行为的风险：**抗抑郁药物、抑郁症和其他严重的精神疾病以及自杀念头或行为！

图 1 阿立哌唑“患者安全用药提示”材料的部分截图

Figure 1 Part of screenshot of the section of aripiprazole's "patient safety medication guides" material

2.2 制作原则

日本“患者安全用药提示”制作遵循以下基本原则：①编撰内容真实、清晰易读。②明确要求“患者安全用药提示”应使用高中生可以理解的词汇。③内容不应包含（潜在的）推广信息。④应根据药品信息的修订进行更新。

以盐酸普纳替尼为例，在 2020 年 8 月针对药品信息中的修订，持有人对其“患者安全用药提示”内容也相应进行更新。

2.3 格式内容要求

日本对“患者安全用药提示”的格式内容尚无硬性要求，但 2017 年 6 月 30 日厚生劳动省发布的《关于“针对患者的医药品指南制作要领”》文件中对其内容作出具体的要求，且要求其与具有广告性质的内容区别开来[13]。

2.3.1 格式

日本并未发布相关指南或文件对持有人制作“患者安全用药提示”的格式作出具体的规定或建议。具体格式可参考已发布的相关材料，盐酸普纳替尼相关材料部分格式如图 2。

2.3.2 内容

日本对“患者安全用药提示”各部分应包含的内容作出详细规定，具体如下：①标题，简要标示药品名称和剂量。②药物简介，包括药品基本信息：商品名、通用名、药品含量、药物功效以及药物所含成分等，并附上药品图片。③关于患者安全用药的说明，包括用药前、中、后 3 个不同阶段的说明，如用药前注意事项，具体用药方法及注意事项和用药后可能出现的所有不良反应。④其他，除以上的部分外，药物的储存方法、剩余药品的处理办法都应予以告知，并应附上相关药品的咨询地址。

2.4 分发要求

日本药品生产、经营企业在拟分发“患者安全用药提示”材料之前，要求满足以下要求：①提供“患者安全用药提示”之前，获得厚生劳动省对该材料的批准。②药品生产、经营企业需要将“患者安全用药提示”登载在 PMDA 网站上。

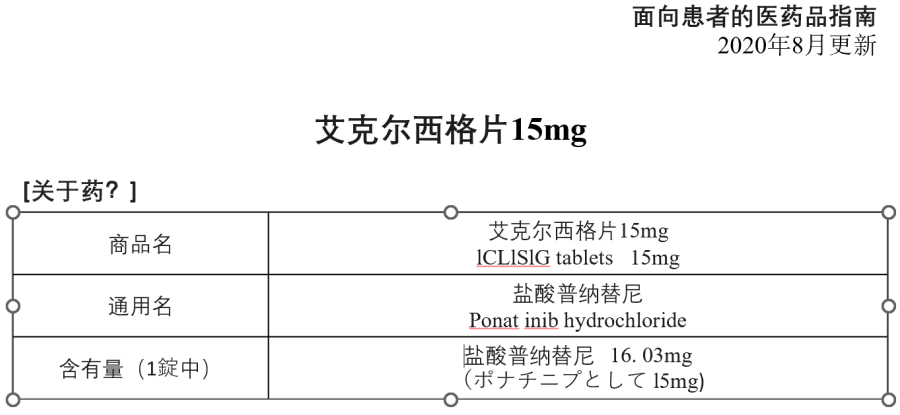
3 美日国家“患者安全用药提示”制作管理要求比较

3.1 制作情况比较

针对持有人何时应制定“患者安全用药提示”，美日两国均有所规定。除此之外，各自均有特别规定，如日本诊断用医药品无需制作“患者安全用药提示”。

3.2 制作原则对比

美国和日本在“患者安全用药提示”制作原则层面均作出详细要求。两国均提出编撰内容必须真实、清晰易读，且要求不应包含推销语句与口吻等。另外，日本明确规定应使用高中生可以理解的词汇。


面向患者的医药品指南
2020年8月更新

艾克尔西格片15mg

[关于药？]

商品名	艾克尔西格片15mg lCLlSlG tablets 15mg
通用名	盐酸普纳替尼 Ponat inib hydrochloride
含有量（1錠中）	盐酸普纳替尼 16. 03mg （ポナチニブとして l5mg）

图 2 盐酸普纳替尼“患者安全用药提示”材料的部分截图

Figure 2 Part of screenshot of the section of punatinib hydrochloride's "patient safety medication guides" material

3.3 内容格式对比

美国和日本均对材料内容作具体要求。两者均要求侧重突出药品服用的注意事项。日本在内容上额外规定需包含药品的形状图片、药物所含成分、药品咨询地址等，以帮助患者全面了解药物信息，保障用药安全。

此外，美国额外针对材料格式作出规定，如字体的大小、材料需展示的标识（标明获得美国 FDA 批准）、通用名显示效果等。

3.4 分发情况比较

美日两国均要求在药品生产、经营企业分发“患者安全用药提示”材料前，都应获得各自国家药品监管机构的批准，且应保证有足够的“患者安全用药提示”材料。两国对分发要求不同之处在于，美国相关文件对提供给患者的情形和无需提供的情形作出具体规定，日本并未对此进行详细规定。

4 对我国“患者安全用药提示”相关工作的建议

4.1 建议我国出台“患者安全用药提示”相关工作指南

尽管我国在《药物警戒质量管理规范》[2]中规定持有人应当向患者提供药品安全性信息，但是大多企业未开展过这类工作，缺乏一定经验。因此，我国应当尽快出台“患者安全用药提示”相关工作指南，以指导持有人有效开展“患者安全用药提示”工作。

4.2 进一步明确“患者安全用药提示”制作时机

为了让持有人及时发布药品相关重要信息，建议我国明确规定，持有人应当至少在以下情况时制作“患者安全用药提示”：①某些重要信息必须告知患者，以防止严重不良反应发生的情形。②药品有重大严重不良反应的情形。③患者使用药物时必须了解的有关严重不良反应信息的情形。④患者依从性对于药物发挥疗效至关重要的情形。⑤其他药监部门认定的应该制作的情形。

4.3 明确规定格式内容相关要求

为使企业顺利开展相关工作，我国应当对材料的格式内容进行详细规定。美国和日本针对“患者安全用药提示”已分别提出详细的制定规范。我国“患者安全用药提示”具体模板可借鉴美国、日本的成熟经验，确保“患者安全用药提示”内容清晰易懂，符合绝大部分民众阅读习惯与知识水平。

为便于民众的阅读理解，除了清晰易读，材料中重要的信息可使用强调技术等进行突出显示。“患者安全用药提示”的内容应当全面，尽量采用不超出初中生认知范围的词语进行描述，并应明确提供持有人的联系方式，鼓励患者上报更多的安全性信息。

4.4 鼓励持有人、药品生产企业、医疗机构积极分发

美国对“患者安全用药提示”的分发作出详细要求，包含必须提供“患者安全用药提示”以及无需提供的情形。我国在逐步开展“患者安全用药提示”的工作中，应当鼓励持有人、药品生产企业及医疗机构积极分发“患者安全用药提示”。但由于工作开展前期材料的分发需要医院等多方配合且经验不足，因此难度较大。所以建议在该工作初期，持有人、医疗机构可根据自身能力自行选择分发“患者安全用药提示”，但是不建议强求。

5 结论

我国可适当借鉴美日先进经验，开展“患者安全用药提示”工作，尽快出台相关指南，并详细规定“患者安全用药提示”具体制作要求。

参考文献：

[1] Wolf MS, King J, Wilson EA, *et al*. Usability of FDA-approved medication guides[J]. J Gen Intern Med, 2012, 27(12): 1714-1720.

[2] 国家药品监督管理局.药物警戒质量管理规范[EB/OL]. (2021-12-01)[2023-09-01]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20210513151827179.html.

[3] 陆柯茹, 胡明, 蒋学华. 药品风险管理中的风险沟通方法及思考[J]. 中国药房, 2010, 21(17): 1545-1549.

[4] 李姗, 杨悦. 美国和加拿大药品风险沟通方法及其对我国的启示[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(18): 2104-2108.

[5] 李淑芳, 潘文灏. 美国FDA基于品种的药品风险管理计划研

究与制定[J]. 中国药物警戒, 2013, 10(3): 144-147.
[6] 王玲, 黄玲. 药品不良反应报告数据共享平台的建设及对风险沟通的思考[J]. 中国药物警戒, 2014, 11(9): 536-541.
[7] 于金冉, 王宏伟, 王艺芳, 等. 美国药品标识全生命周期管理研究与启示[J]. 中国药物警戒, 2018, 15(6): 333-338.
[8] 张丹, 吕锦涛, 宋海波, 等. 欧美与亚洲国家药品监管机构开展药品风险沟通的研究[J]. 中国药物警戒, 2021, 18(9): 845-849.
[9] 葛楠, 向玉梅, 罗兴洪. 药品风险控制中风险沟通的研究[J]. 中国食品药品监管, 2023, 6: 54-59.
[10] 宋飞, 黄玲, 马南顺, 等. 美国药品标识监管体系研究[J]. 中国药事, 2018, 32(3): 367-377.
[11] 宋飞, 刘靖杰, 黄玲, 等. 美国药品标识类型和要求研究[J]. 中国药事, 2017, 31(12): 1440-1447.
[12] Wolf MS, Davis TC, Shrank WH, *et al.* A critical review of FDA-approved medication guides[J]. Patient Educ Couns, 2006, 62(3): 316-322.
[13] 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 患者向医薬品ガイドの作成要領[EB/OL]. (2005-06-30)[2023-09-01]. chrome-extension://ibllepbpahcoppkjjllbabhnigcbffpi/https://www.pmda.go.jp/files/000146043.pdf.
[14] 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 患者向医薬品ガイド等の運用について [EB/OL]. (2014-03-31)[2023-09-01]. chrome-extension://ibllepbpahcoppkjjllbabhnigcbffpi/https://www.pmda.go.jp/files/000145719.pdf.
[15] Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Risk management plan guidance[EB/OL]. (2012-04-11)[2023-09-01]. chrome-extension://ibllepbpahcoppkjjllbabhnigcbffpi/https://www.pmda.go.jp/files/000153333.pdf.

(编辑：沈 盈)

(上接第993页)

[22] Deligiannidis KM, Meltzer-Brody S, Gunduz-Bruce H, *et al*. Effect of zuranolone *vs* placebo in postpartum depression: a randomized clinical trial[J]. J Am Med Assoc Psychiatry, 2021, 78(9): 951-959.
[23] Sage Therapeutics. Sage Therapeutics and Biogen announce that the phase 3 SKYLARK study of zuranolone in postpartum depression met its primary and all key secondary endpoints[EB/OL]. (2022-06-01)[2022-07-12]. https://investor.sagerx.com/news-releases/news-release-details/sage-therapeutics-and-biogen-announce-phase-3-skylark-study.
[24] Deligiannidis K, Clayton A, Lasser R, *et al*. Safety and tolerability profile of zuranolone from the LANDSCAPE (major depressive disorder) and NEST (postpartum depression) clinical development programs[J]. Biol Psychiatry, 2022, 91(9): S200.

(编辑：王 佳)