

[文章编号] 1007-7669(2024)08-0587-08

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.08.05

欧美日上市后药品风险控制措施介绍及对我国的启示

李静¹, 唐雪¹, 黄勇², 王蔷¹

(1. 百时美施贵宝(中国)投资有限公司, 上海 200040; 2. 百时美施贵宝(日本), 东京 100-0004)

[关键词] 上市后; 风险控制措施; 安全性; 药物警戒

[摘要] 在药物警戒工作中, 风险控制措施(RMM)是将药品获益-风险比最大化的关键步骤。本文通过检索文献及查阅欧盟、美国、日本主要监管机构网站, 对其RMM的法规要求及执行现状进行了梳理, 发现欧美日均较早设立了相关法规指南并积累了一定的实践经验, 且RMM的具体实施及监管强度因医疗体系的差异而存在区域间的不同, 如日本与欧盟的特殊风险控制措施在美国以风险评估和减低策略的形式呈现等。笔者建议, 我国应持续完善RMM相关法规和监管体系, 药品上市许可持有人可在借鉴国外经验的同时, 结合我国医疗体系现状, 制订贴近实际情况的RMM执行方案, 开展切实高效的RMM有效性评估, 以保障患者用药安全。

[中图分类号] R95

[文献标志码] A

Introduction of post marketing drug risk minimisation measures in Europe, USA, and Japan and enlightenment to China

LI Jing¹, TANG Xue¹, HUANG Yong², WANG Qiang¹

(1. Bristol-Myers Squibb (China) Investment Co., Ltd., SHANGHAI 200040, China; 2. Bristol Myers Squibb Japan, TOKYO 100-0004, Japan)

[KEY WORDS] post marketing; risk minimisation measure; safety; pharmacovigilance

[ABSTRACT] Risk minimisation measure (RMM) is a critical step to maximize the benefit-risk ratio of a medicinal product in pharmacovigilance activities. Through literature review and consulting the websites of major healthcare authorities in Europe Union, the USA, and Japan, this paper reviewed the RMM regulatory requirements and implementation status of these countries and regions. It was found that Europe, the USA, and Japan established relevant regulations earlier and accumulated valuable experience, and the specific implementation and supervision intensity of RMM varied among regions due to differences in medical systems. For example, additional risk minimization measures in Japan and the European Union are presented as risk evaluation and mitigation strategies in the USA. It is suggested that RMM-related regulations and supervision system should be continuously improved, and the marketing authorization holders in China should develop RMM implementation plans that conform to the actual conditions of China based on foreign experience and combined with the current situation of local medical system, and conduct feasible and efficient RMM effectiveness assessment to ensure patient medication safety.

[收稿日期] 2023-03-08

[接受日期] 2024-05-14

[作者简介] 李静, 女, 硕士, 主要从事药物警戒相关工作, E-mail: jing3219@163.com; 王蔷, 女, 硕士, 百时美施贵宝全球患者安全部门亚太区负责人, 主要从事药物警戒相关工作, E-mail: mirandaqwang@hotmail.com

[责任作者] 王蔷

上市后药品风险控制措施 (risk minimisation measure, RMM), 是一种旨在优化药品上市后有效使用的公共卫生干预措施, 它是将药品获益 - 风险比最大化的关键步骤, 也是药品风险管理计划 (risk management plan, RMP) 的重要组成部分。国际医学科学组织委员会第九工作组 (Council for International Organizations of Medical Sciences IX, CIOMS IX) 将 RMM 分为常规 RMM 和特殊风险控制措施 (additional risk minimisation measure, ARMM)^[1]。常规 RMM 通常包括修订药品说明书、标签、包装, 改变药品包装规格、管理状态等基础方式。当常规 RMM 不足以将风险降低到可接受水平时, 则应设置额外的 RMM, 包括但不限于医患教育材料和用药指南的派发、药品处方 / 流通渠道管理、用药登记和妊娠预防计划等^[2]。2019 年, 我国新修订的《药品管理法》第七章“药品上市后管理”明确规定, 药品上市许可持有人 (marketing authorisation holder, MAH) 应当开展药品上市后不良反应监测, 主动收集、跟踪分析疑似药品不良反应信息, 对已识别风险的药品及时采取 RMM。这些规定大大推动了我国上市后药品风险控制能力的建设。

从国际上看, 目前世界各国药品风险管理相关法规指南主要参考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) 于 2004 年颁布的指导原则《E2E: 药物警戒计划》(E2E: Pharmacovigilance Planning)^[3], 考虑到各区域的文化、临床实践、医疗体系存在较大差异, 难以实施统一的 RMM, 因此 E2E 未对 RMM 的具体实施要求进行明确^[1]。各国 / 地区监管部门在 ICH E2E 的基础上, 结合自身实际情况, 通过颁布各自的法规指南明确其对 RMM 的具体要求。欧盟、美国和日本作为 ICH 创始监管机构成员, 在 E2E 基本框架下建立了各自的药品风险管理体系并逐步完善, 无论其法规框架还是实践经验, 均对我国有较大的参考性。目前已有学者对部分 ICH 成员国的法规和具体实践案例进行了探讨研究, 如: 陈锦敏等^[4]以沙利度胺为例分析了美国药品 RMM 的实施要素, 柳鹏程等^[5]介绍了美国异维 A 酸 RMM 的演变历史及具体方法, 卫付茜等^[6]对美国食品和药物管理局 (FDA) 风险评估与减低策略 (risk evaluation and mitigation strategies, REMS) 的运行方式及实施现状进行了分析, 田怡等^[7]对欧盟 RMP 的发展历程和实施要素等进行了研究。这些文献研究为我国 MAH RMM 的计划

及执行提供了重要的参考资料, 但综合梳理比较 ICH 主要成员 RMM 法规依据和实践现状的研究仍较缺乏。为此, 本研究分析了欧盟、美国和日本 RMM 相关的法规要求及执行现状, 探讨了我国 MAH 在 RMM (尤其是超出我国药品处方、销售过程中必备的材料或环节范畴的 ARMM 方案^[8]) 设计及执行中需要注意的问题, 以期为我国 MAH 进一步实施 RMM 提供参考。

国外上市后药品 RMM 的法规和现状

1 欧盟

1.1 欧盟上市后药品 RMM 的相关法规和现状 基于 ICH E2E 框架, 欧盟于 2005 年发布了《人用药品风险管理体系指南》(Guideline on Risk Management Systems for Medicinal Products for Human Use)^[9], 并于次年发布其首个“风险管理计划模板” (template for european union risk management plan), 其中便包含了 RMM 的相关章节^[10]。在最新的欧盟《药物警戒实践指南》(Good Pharmacovigilance Practices, GVP) 中, 常规 RMM 的实施可参阅 GVP 模块五“风险管理系统”^[11]。而 ARMM 的具体要求则须参考 GVP 模块十六“风险控制措施: 工具及有效性指标的选择 (修订版 2)”^[12]。欧盟 GVP 指出, 大多数产品的安全性问题通过常规的控制措施即可实现风险最小化, 建议 MAH 在制定 ARMM 决策时, 应重点考虑相应风险的发生频率、严重性、严重程度、对公共卫生的影响及可预防性。

1.2 欧盟风险控制具体措施 欧盟 GVP 中的常规 RMM 包括产品特性概要 (summary of product characteristics, SmPC)、标签、供患者参考的药品说明书、包装规格以及药品管理状态。而 ARMM 则包括教育计划、药品获取限制以及其他控制措施。其中, 教育计划是在常规措施以外针对药品的特定风险而准备的额外教育材料, 其目的是通过积极影响医务人员和患者的行为来优化药物的使用方法, 从而将风险降至最低。教育计划可以针对不同的人群, 也包括了不同的载体形式, 如纸质、视频、音频、网页或当面宣教等。药品获取限制主要指患者获取药品过程中除常规措施 (即药品管理状态) 以外的干预, 如需要进行特定的临床检查、需要签署相关知情同意书、需要患者登记或仅在登记审核过的药房才能销售等。其他控制措施包括药品发放控制系统、妊娠预防计划, 以及同医务人员的直接沟通等。药品发放控制系统, 是指追踪登记药品分销链的各个阶段直到处方或药房发药步骤的一系列措施, 主要针对部分特殊管制药品。妊娠预防计划, 是结合了常规及额外控制措施的一系列举措, 主要针对部分有已知或潜在致畸风险的药品。同医务人员的直

接沟通则是一种沟通干预,通常由 MAH 或相关部门将重要信息直接发送给医务人员以告知其所需采取的行动。

1.3 欧盟 ARMM 的有效性评估 ARMM 有效性评估是欧盟 GVP 模块十六的另一个重点。GVP 建议,可从流程指标(材料是否送达目标人群,目标人群临床认知、临床行为的评估)及结局指标(如不良反应的发生频率及严重程度等)两个维度对 ARMM 进行定期评价。在评估指标的选择上,安全性结局为风险控制是否成功的最终评价指标,但在某些特殊情况下,如患者暴露不充分、不良事件极为罕见时,可通过谨慎解读流程指标数据来评估 ARMM 的有效性。

2 美国

2.1 美国上市后药品 RMM 的相关法规和现状 同样,基于 ICH E2E 指导原则, FDA 在 2005 年发布了《风险最小化行动计划的制定和应用指南》(Development and Use of Risk Minimization Action Plan, RiskMap),为企业制定、实施及评估风险控制措施提供了具体的指导^[13]。2007 年,《食品药品管理法修订法案》(Food and Drug Administration Amendments Act, FDAAA)颁布,增补了《联邦食品、药品和化妆品法》(Federal Food Drug and Cosmetic Act, FD&CA) 505-1 条^[14],授权 FDA 在某些情况下可要求企业将 REMS 作为新药申请材料的一部分进行提交,以确保药品的获益大于其风险^[15],此后,REMS 替代 RiskMap 成为目前美国 RMM 的核心载体。但 REMS 的递交仅是针对无法通过常规措施控制严重风险的少数产品,并非所有产品都需向 FDA 递交 REMS。另外,FD&CA 还要求,如果原研药实施了 REMS,则符合 505(j) 章节规定的仿制药也应当跟进原研药的 REMS,并加入单一共享系统 REMS,这种原研药和仿制药申请人可通用的基础配套设施或体系可有效减轻实施 REMS 为医疗体系带来的负担^[16]。在材料的可及性方面,REMS 官网可查询 FDA 批准的所有 REMS 材料,且 FDA 的 REMS 报表平台(REMS Public Dashboard)也会定期更新 REMS 信息,公众可实时查阅所有 REMS 的最新动态情况^[17]。

2.2 美国 REMS 的控制措施 根据 FDA 2023 年 1 月发布的《REMS 文件技术一致性指南》(REMS Document Technical Conformance Guide),REMS 内容包括用药指南、供患者参考的药品说明书、沟通计划、对可能造成严重滥用/过量使用风险的药品予以的特定包装规格和安全弃用的相关设置、用药安全保障措施(elements to assure safe use, ETASU)、执行系统以及

评估时间表等^[18,19]。其中,用药指南作为 FDA 批准的药品产品信息的一部分,通常在向患者发放药品时提供给患者,以避免发生严重不良事件,仅小部分用药指南被包括在 REMS 中。供患者参考的药品说明书包括了如何服药、药物的严重副作用及常见副作用等信息^[20]。沟通计划是指生产商直接与医疗卫生人员、药剂师、护士等相关人员进行的沟通,内容包括该药品相关的特定严重风险信息以及为降低风险需采取的措施等。当教育材料、沟通计划等措施仍不足以降低风险时, FDA 可要求企业将 ETASU 纳入 REMS。ETASU 包括处方医生、发药药房及相关人员的培训/认证,要求药品仅在特定医疗机构内(如医院)发放给患者,要求药品仅发放给有证据或其他文件(如实验室检查结果)证明可安全使用药品的患者,用药患者应该进行的监测和登记注册等。如有 ETASU,企业需要开发相应的执行系统,如特定的网站、电话中心或电子数据库,以监测、评估、改善 ETASU 的执行。

2.3 美国 REMS 的有效性评估 FD&CA 505-1 规定,提交 REMS 的产品,企业还需提交一份有效性评估时间表,评估节点应至少包括 REMS 提案批准后的 18 个月、3 年及 7 年。在评价指标上, FDA 于 2019 年发布了《REMS 评估:计划与报告的行业指南(草案)》[REMS Assessment: Planning and Reporting—Guidance for Industry (Draft Guidance)]以指导 MAH 通过流程及结局两个维度评价 REMS,内容包括教育材料的发放和沟通情况、REMS 执行和运营情况、相关医患对 REMS 内容的认知水平、安全用药注意事项,以及安全性相关的健康结局或其替代指标等^[21]。

3 日本

3.1 日本上市后药品 RMM 的相关法规和现状 同为 ICH 成员国的日本于 2012 年发布了《药品风险管理计划指南》(Risk Management Plan Guidance)^[22]。与欧盟 GVP 相似,日本在安全性讨论事项和药物警戒计划的基础上增加了 RMM,分为针对所有药品的常规措施以及根据药品特性额外设定的追加措施,且上述措施会随药品上市后安全性调查进展进行动态更新。自 2013 年 4 月起,日本的制药企业被要求在新药申请等情况下向日本药品及医药器械管理局(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)提交 RMP。PMDA 通过信息公布、教育材料上标注 RMP 标志、订阅 PMDA 发布信息等方式,推动医务工作者充分参与 RMP 的执行,倡导医务人员与企业进行合作,进而确保药品的正确使用。

3.2 日本风险控制具体措施 日本的 RMM 同样分为

常规措施和根据药品特性开展的追加措施。常规措施是指制作药品说明书和面向患者的用药指南;追加措施包括向医务人员、患者提供额外的信息,限定药品的使用条件以及对标签、容器及包装进行设计以防止药品误用等。在提供给医务人员的信息方面,MAH 不仅要准备相应的教育材料以确保医务人员了解如何正确用药,对于涉及需谨慎用药的安全性问题,也应及时发布其在上市后药物警戒监测活动中的相关信息。限定药物的使用条件则类似于美国的 ETASU,包括:通过培训、注册登记等方式确保处方医生有足够的经验和专业度;对于某些药品设立特定的用药管理系统;对于需要精准选择人群以确保疗效及安全性的药品,应结合患者的病史、用药史及合并用药等因素设立一定的使用条件,必要时应在用药前确认患者是否符合条件;给药前经与患者知情同意沟通并行特定检查后才可发放药品等。

3.3 日本 ARMM 的有效性评估 对于 ARMM 的有效性,日本厚生劳动省提出应基于药品及其不良反应特征在可能的范围内进行评估,如评估风险最小化活动的执行状况及措施实施前后不良反应的发生情况等^[23]。

4 不同监管机构的侧重点差异 纵观欧美日的 RMM 相关法规,日本在 RMP/ARMM 的递交形式和要求上更接近于欧盟,其 ARMM 作为 RMP 的要素之一呈现;而 FDA 未强制要求申请人在提交上市申请时将风险分析、药物警戒计划和 RMM 整合到同一文件中^[24],但其 ARMM 以 REMS 的形式呈现。在有效性评估方面,3 个监管机构均认可从流程指标和结局指标两个维度考察 ARMM 的执行效果,且 FDA 尤其强调有效性评估计划,并明确了评估节点的最低要求。在材料的可及性方面,日本及美国均可在监管部门的官网获得包括教育材料在内的 ARMM 素材,而欧盟因存在各个成员国的差异,ARMM 完整素材无法在欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 官网获得。欧美日上市后药品 ARMM 相关法规比较见表 1。

欧美日 ARMM 执行现状及效果评估 尽管 ARMM 的

核心策略都是通过额外的干预措施降低药品带来的风险,但各个国家/区域实际的 ARMM 会受到不同监管机构的要求,以及不同医疗体系、保险体系甚至是文化背景差异的影响。

本研究在 EMA 发布产品 RMP 信息的网站 (<https://www.ema.europa.eu/>) 中收集了 2018 年 1 月 1 日—2023 年 1 月 9 日首次发布的 RMP 或其摘要 (以下统称为 RMP) 进行分析。剔除重复商品名的 RMP 后,最终获得 783 份 RMP,其中有 223 份 (28.5%) RMP 纳入了 ARMM;在 223 份 ARMM 中,65.0% (145/223) 的 RMP 包含了医务人员教育材料,78.9% (176/223) 的 RMP 包含了患者教育材料,还有 10 份 (4.5%) RMP 提及妊娠预防计划 (其中 9 个为免疫调节类药物)。

美国 FDA 自 2007 年以来,共审批通过了 300 余项 REMS,截至 2023 年 1 月 24 日,FDA REMS 官网显示仍生效的 REMS 共计 60 份。REMS 失效的原因主要包括经评估不再需要、不同产品的 REMS 已合并至同一共享系统中、相关产品已经撤市等。目前仍生效的 REMS 中,有 56 份 (93.3%) 具备 ETASU。所有曾获批的 97 个 ETASU 中,有 70 份 ETASU 包括了处方者培训,分别有 64 份及 63 份包括了处方者或药品发放者认证,有 47 份包括了患者登记。

日本自 2013 年起要求制药企业需要在新药申请等情况下向 PMDA 递交 RMP。截至 2023 年 1 月 9 日,PMDA 公布的全部 651 份产品的 RMP 中,有 441 份 (67.7%) 执行了 ARMM,其中 364 份 (82.5%) 包含了医务人员教育材料,272 份 (61.7%) 包含了患者教育材料^[25],且日本针对患者的教育材料在设计上图文并茂,非常注重患者的可读性。

自 ARMM 被启用后,已有诸多研究者通过线上/线下调研、医保数据分析等方式,从流程指标及结局指标两个维度探讨了其实施效果,研究结果较为多样。如,有研究表明,发放教育材料可有效提高医患对于产品关键安全性信息的认知^[26];也有研究表明,在产品上市后,因医生可通过 ARMM 以外的多种途径

表 1 上市后药品特殊风险控制措施 (ARMM) 相关法规比较

国家/地区	递交要求	信息披露	有效性评估
欧盟	ARMM 内容于 RMP 正文相关章节及附件递交	EMA 官网发布的 RMP 或 RMP 概述包含了 ARMM 概要情况	应视情况定期开展有效性评估,评估节点可包括开始执行后 (如 12~18 个月内) 及药品再注册审评时
美国	针对无法通过常规措施控制严重风险的产品递交完整 REMS 材料	REMS 官网发布完整 REMS 内容	须同时提交有效性评估时间表,评估节点应至少包括 REMS 提案批准后的 18 个月、3 年及 7 年
日本	ARMM 内容于 RMP 正文相关章节及附件递交	PMDA 官网发布 RMP 及 ARMM 教育材料	基于药品及其不良反应特征在可能的范围内进行评估

RMP: 风险管理计划, REMS: 风险评估和减低策略, EMA: 欧洲药品管理局, PMDA: 日本药品及医疗器械管理局

获得产品的安全性知识, 额外的教育材料并未起到进一步提高医生认知的作用, 因而终止了 ARMM 的执行^[27]; 还有研究发现, 正在执行的 ARMM 无法完全达到其初设目标, 需进一步优化^[28]。上述研究均为针对欧美 ARMM 的调查, 鲜有学者对日本 ARMM 执行的有效性展开评估。

我国上市后药品 RMM 的法规及执行现状

1 我国药品 RMM 的法规要求 我国于 2017 年加入 ICH, 国家药品监督管理局药品审评中心 (Center for Drug Evaluation, CDE) 也于 2018 年发表了《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》, 为 MAH 提供了首个 RMP 中文模板。我国 2019 年新修订的《药品管理法》明确规定, MAH 应当开展药品上市后不良反应监测, 主动收集、跟踪分析疑似药品不良反应信息, 对已识别风险的药品及时采取风险控制措施。2021 年 12 月生效的《药物警戒质量管理规范》(GVP) 第六章“风险控制”中, 亦对 RMM 和风险沟通作出了详实的要求, 上市后药品 RMM 正式被我国纳入部门规章进行管理^[29]。我国 GVP 明确提出, 对于已识别的安全风险, MAH 应当综合考虑药品的风险特征、药品的可替代性、社会经济因素等, 采取适宜的风险控制措施。2022 年 1 月 6 日, CDE 以 ICH E2E 为基准, 发布了《“临床风险管理计划”撰写指导原则 (试行)》, 为 MAH 的药品上市申请提供了更适用于我国的 RMP 模板, 也明确了 RMM 相关材料的递交要求^[2]。但对于我国上市后药品 RMP、RMM 的动态变更和管理措施的相关法规、指南还未见发布。

2 我国风险控制具体措施 我国 GVP 明确规定, 常规 RMM 包括修订药品说明书、标签、包装, 改变药品包装规格、药品管理状态等; ARMM 则包括开展医务人员和患者的沟通和教育、药品使用环节的限制、患者登记等。若采取药品使用环节的限制等 RMM, MAH 应当向所在地省级药品监督管理部门报告。

3 我国 ARMM 的有效性评估 在有效性方面, GVP 第九十条规定, MAH 应当对 RMM 的执行情况和实施效果进行评估, 并根据评估结论决定是否采取进一步行动, 但目前我国法规在 ARMM 的有效性评估方面尚无详细要求或指导。

4 我国药品 RMM 执行现状 本研究在 CDE 官网中检索承办日期为 2018 年 1 月 1 日—2023 年 1 月 9 日的产品上市申请技术审评报告, 剔除同一企业的同一药品后, 获得报告 351 份, 提取报告的 RMP 摘要或 RMM 相关章节, 最终识别出 46 个产品的 ARMM, 详

见表 2。

表 2 我国 2018 年 1 月 1 日—2023 年 1 月 9 日上市申请技术审评报告中有特殊风险控制措施 (ARMM) 的药品及分类

药品器官 / 系统分类 *	含 ARMM 的药品 [△]	涉及医务人员教育 [△]	涉及患者教育 [△]
L 抗肿瘤及免疫用药	36	26	20
J 抗感染药	2	2	1
S 感觉器官	2	1	1
R 呼吸系统	1	1	0
N 神经系统	1	1	0
C 心血管系统	1	1	0
A 消化道及代谢系统	1	1	1
B 血液及造血器官	1	0	0
M 肌肉骨骼系统	1	1	1
合计	46	34	24

*: 依据世界卫生组织解剖 - 治疗 - 化学 (ATC) 分类标准划分; [△]: 因上市申请技术审评报告未发布 ARMM 完整方案, 实际包含的措施可能多于本文统计数据

由表 2 可见, 上市申请技术审评报告中有 ARMM 的药品以抗肿瘤及免疫用药为主 (占 78.3%, 36/46), 而近年来我国获批新药中抗肿瘤及免疫用药占比未及总数的一半^[30], 提示该类药物执行 ARMM 的占比相对较高, 这可能与此类药物自身的药理机制相关。检索到的 ARMM 中, 面向医务人员的措施主要包括制定教育或培训计划, 制作并发放治疗指南、药物手册、致医生信及护士教育材料等; 面向患者的 ARMM 措施主要为制作并发放患者教育手册及患者警示卡等。除教育项目外, 检索到的 ARMM 亦包含少数药品使用环节的限制、妊娠预防计划等特殊措施。另外, 因本研究收集到的数据有限, 以及处方药材料管理的特殊性, 且一般我国药品的 ARMM 教育材料不会发布在公开网站, 尚无法全面了解我国 ARMM 的具体实施细节。从 MAH 的角度来看, 目前我国执行 ARMM 的法律主体呈现多元化态势, 包括跨国企业的中国分支机构、传统的本地制药企业和新兴的初创公司等, 不同类别的企业对药品风险管理的认知定位、ARMM 策略制定时考量的侧重点也各有不同。

在 ARMM 有效性评估方面, 我国尚在起步阶段, 目前尚无特定的法规给予详细指导, 也鲜见相关文献发表。

国外经验对于我国药品风险控制工作的启示 我国目前刚完成药物警戒体系框架的初步搭建, RMM 相关工作可在立足我国国情的基础上, 借鉴国外的成功经验。笔者认为可以重点关注以下几个方面:

1 持续完善 RMM 相关法规和监管体系 从前文可以看出, 欧美日针对 RMM 及其载体 RMP 的相关法

规进行了不断的增补更新,其相对成熟的监管体系能够确保 RMP 正确、及时地递交并被及时审阅及审批。我国目前仅在 GVP 中给出了框架性指导以及新药上市申请时 RMP 的递交要求,上市后 RMP/RMM 递交、更新和评估的法规要求尚不清晰,可能导致 RMM 工作在药品上市后出现断层,或无法保障执行质量,流于表面。此外,监管机构如何针对不同类型和不同发展阶段的企业来进行 RMM 的指导和监督,也是亟需考虑的问题。例如,跨国企业的分支机构可能面临如何将总部方案落地于当地市场的问题,而传统企业和初创公司的难点则可能是药物警戒体系的完善、产品风险的甄别以及 RMM 的策划。

2 借鉴欧美日的多年执行经验 即便各国的法规环境、文化背景均各有所异,欧美日积累多年的 RMM/ARMM 执行经验仍值得我国企业进一步挖掘学习,扬长避短。例如,在仿制药 ARMM 的执行中,我国可参考美国的 REMS 共享系统,探索本土仿制药企业与原研药共用同一套 ARMM 体系的可能性,以提升执行效率,方便医务人员及患者,降低 ARMM 对医疗体系的负担。在 ARMM 教育材料的制作上,日本药企对于患者教育材料可读性的注重也值得我国企业参考,例如对于老年人群,在制作 ARMM 材料时可适当加大字体,或采用图像化的表达方式等。

3 ARMM 的制定应贴近我国实际情况 各国 ARMM 的方案制定因医疗环境、监管部门观念立场的不同而存在较大差异。美国 REMS 虽然数量有限,但倾向于采用可及性干预等更直接的措施。例如,用于治疗成人精神分裂症的双羟萘酸奥氮平(商品名:Zyprexa Relprevv)可引起注射后谵妄镇静综合征的严重不良反应,临床研究表明,该药引发的注射后谵妄镇静综合征通常出现在注射 3 h 内。为了降低该不良反应的风险,FDA 要求该药的制造商设立 REMS,确保药品仅在经过认证的医疗机构中给药,且患者注射后需在这些机构中至少观察 3 h,以便在发生不良事件时能得到必要的救治^[31]。相较于美国,日本 ARMM 的总体数量虽远远多于 REMS,但其在工具的选择上更倾向于发放教育材料。我国医患人数众多,药品处方、付费和流通模式以及各种创新药可及性项目多样化,这些因素都可能影响 ARMM 在实际医疗环境中的可行性和有效性。例如,如何经济、有效地覆盖庞大的医务人员群体,如何保障在线购药途径和创新药可及性项目中 ARMM 的执行,如何借助日新月异的数字化平台来提高 ARMM 执行效果,如何确保目标人群能有效阅读教育材料进而促进其行为的改变等,都需

要企业在策略制定过程中全盘考虑,才能制订出真正行之有效的方案。

4 开展切实高效的有效性评估 ARMM 的有效性评估可为方案的更新调整提供客观依据。2021 年,FDA 联合学术机构对其 2014—2018 年间批准的 23 项 REMS 进行了回顾,结果发现,REMS 的有效性评估均侧重于流程指标,而较少聚焦于安全结局^[32]。近年来,我国的健康医疗大数据发展迅速,但 MAH 利用健康大数据开展 ARMM 有效性评估的研究工作仍处于探索阶段。此外,启用 ARMM 有效性评估时,还需充分考量评估方法的可行性。已有欧美学者的研究提示,线上调研参与者的回复率低,难以获得有效分析数据^[33,34],对于繁忙的中国医务工作者,线上调研可能更难推进,必要时 MAH 可考虑联合第三方公司进行独立的线下调研项目以获得充分可信的数据,进而对 ARMM 的有效性作出客观评价并根据结果适时调整方案。

未来,期望在我国 GVP 的框架背景下,药品风险管理相关的法规政策能在考量到本土制药企业多元化的情况下日渐完善。对于 MAH 而言,符合监管要求仅仅是患者安全工作的起点,借鉴国外执行经验的同时结合我国医疗体系特征、制定合理且可落地的 RMM/ARMM 执行方案、探索 ARMM 的有效性评估模式都应成为 MAH 药品风险控制相关工作中的重点,以切实保障患者用药安全。

[参考文献]

- [1] Council for International Organizations of Medical Sciences. Practical approaches to risk minimisation for medicinal products: reports of CIOMS Working Group IX [R]. Geneva, Switzerland: CIOMS, 2014: 9.
- [2] 国家药品监督管理局药品审评中心.“临床风险管理计划”撰写指导原则:试行[EB/OL].(2022-01-06)[2023-01-15].<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/77e34e30c7141b2770ddd6f80e80f9ff>.
- [3] ICH Steering Committee. Harmonized tripartite guideline: pharmacovigilance planning E2E [EB/OL].(2004-11-18)[2023-01-15].https://database.ich.org/sites/default/files/E2E_Guideline.pdf.
- [4] 陈锦敏,柳鹏程,余正.美国 FDA 药品上市后风险管理措施研究及对我国的启示:以沙利度胺为例[J].中国新药杂志,2020,29(23):2654-2659. CHEN JM, LIU PC, YU Z. Research on post-marketing drug risk management measures of FDA and its implication for China: a case of thalidomide[J]. Chin New Drugs J, 2020, 29(23):2654-2659.
- [5] 柳鹏程,王文,王敏娇,等.基于异维 A 酸案例浅析药品上

- 市许可持有人药品风险控制措施 [J]. 中国医药工业杂志, 2020, 51 (11): 1461–1467. LIU PC, WANG W, WANG MJ, *et al.* Risk control measures for marketing authorization holder based on isotretinoin case [J]. Chin J Pharm, 2020, 51 (11): 1461–1467.
- [6] 卫付茜, 张威, 杨悦. 美国 FDA 药品风险评估与减低风险策略实施研究 [J]. 中国药物警戒, 2020, 17 (12): 871–876. WEI FQ, ZHANG W, YANG Y. Implementation of US FDA's drug risk evaluation and mitigation strategies [J]. Chin J Pharmacovigil, 2020, 17 (12): 871–876.
- [7] 田怡, 杨悦, 田丽娟. 欧盟药品风险管理计划管理研究与启示 [J]. 中国药物警戒, 2016, 13 (9): 529–532. TIAN Y, YANG Y, TIAN LJ. Study and enlightenment of medicines risk management plan in European Union [J]. Chin J Pharmacovigil, 2016, 13 (9): 529–532.
- [8] 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. ZOU LM, QI YL, TANG L, *et al.* How to develop a post-marketing risk management plan for new drug applications in line with E2E guidelines [J]. Chin J Pharmacovigil, 2020, 17 (11): 780–784.
- [9] EMA. Guideline on risk management systems for medicinal products for human use [EB/OL]. (2005–11–14)[2023–01–15]. <https://virtualdev.emwa.org/Documents/Freelancer/riskmanagement/rmp%20guidelines.pdf>.
- [10] EMA. Template for European Union risk management plan (superseded) [EB/OL]. (2006–09–27)[2023–01–15]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/template-european-union-risk-management-plan-superseded_en.pdf.
- [11] EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V: risk management systems (Rev 2) [EB/OL]. (2017–03–28)[2023–01–15]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-v-risk-management-systems-rev-2_en.pdf.
- [12] EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module XVI: risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators (Rev 2) [EB/OL]. (2017–03–28)[2023–01–15]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-xvi-risk-minimisation-measures-selection-tools_en-3.pdf.
- [13] FDA. Guidance for industry development and use of risk minimization action plans [EB/OL]. [2023–01–15]. <https://www.fda.gov/media/71268/download>.
- [14] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Public law 110–85 [EB/OL]. (2007–09–27)[2023–01–15]. <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-110publ85/pdf/PLAW-110publ85.pdf>.
- [15] DOHM J, JI M. An introduction to risk evaluation and mitigation strategies [J]. Contraception, 2021, 104 (1): 4–7.
- [16] FDA. Development of a shared system REMS guidance for industry [EB/OL]. [2023–11–21]. <https://www.fda.gov/media/113869/download>.
- [17] FDA. FDA risk evaluation and mitigation strategy (REMS) public dashboard [EB/OL]. (2023–01–24)[2023–01–24]. <https://fis.fda.gov/sense/app/ca606d81-3f9b-4480-9e47-8a8649da6470/sheet/dfa2f0ce-4940-40ff-8d90-d01c19ca9c4d/state/analysis>.
- [18] FDA. Guidance for industry on format and content of a risk evaluation and mitigation strategy document [EB/OL]. [2023–01–15]. <https://www.fda.gov/media/77846/download>.
- [19] FDA. REMS document technical conformance guide [EB/OL]. [2023–01–15]. <https://www.fda.gov/media/164344/download>.
- [20] FDA. Frequently asked questions about labeling for prescription medicines [EB/OL]. (2023–01–19)[2023–05–24]. <https://www.fda.gov/drugs/fdas-labeling-resources-human-prescription-drugs/frequently-asked-questions-about-labeling-prescription-medicines>.
- [21] FDA. REMS assessment: planning and reporting: guidance for industry [EB/OL]. [2023–01–15]. <https://www.fda.gov/media/119790/download>.
- [22] MHLW. Risk management plan guidance [EB/OL]. (2012–04–11)[2023–01–15]. <https://www.pmda.go.jp/files/000153333.pdf>.
- [23] MHLW. Q&A for drug risk management plan [EB/OL]. (2017–12–05)[2023–01–15]. <https://www.pmda.go.jp/files/000221117.pdf>.
- [24] 邹丽敏, 齐玥丽, 唐凌, 等. E2E 指导原则对中国创新药上市后风险管理的启发 [J]. 中国药物警戒, 2019, 16 (11): 670–674. ZOU LM, QI YL, TANG L, *et al.* Post-marketing risk management of new drugs in China inspired by E2E guidelines [J]. Chin J Pharmacovigil, 2019, 16 (11): 670–674.
- [25] PMDA. RMP submission item list [EB/OL]. [2023–01–09]. <https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>.
- [26] ARTIME E, KAHLON R, MÉNDEZ I, *et al.* Linking process indicators and clinical/safety outcomes to assess the effectiveness of abatacept (ORENCIA) patient alert cards in patients with rheumatoid arthritis [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2020, 29 (6): 664–674.
- [27] PATEL H, TON TGN, DAVIES J, *et al.* Effectiveness of additional risk minimization measures for atezolizumab in the European Union [J]. Pharmaceut Med, 2021, 35 (6): 339–351.
- [28] BLANCHETTE CM, NUNES AP, LIN ND, *et al.* Adherence to risk evaluation and mitigation strategies (REMS) requirements for monthly testing of liver function [J]. Drugs Context, 2015, 4: 212272.
- [29] 国家药品监督管理局. 药物警戒质量管理规范 [EB/OL]. (2021–05–07)[2023–01–15]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfwj/20210513151827179.html>.

- [30] 国家药品监督管理局药品审评中心. 2022 年度药品审评报告 [EB/OL]. (2023-09-06) [2023-11-21]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/849b5a642142fc00738aff200077db11>.
- [31] FDA. Risk evaluation and mitigation strategies : REMS [EB/OL]. (2023-05-16) [2023-11-21]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/risk-evaluation-and-mitigation-strategies-rems>.
- [32] HUYNH L, TOYSERKANI GA, MORRATO EH. Pragmatic applications of implementation science frameworks to regulatory science: an assessment of FDA risk evaluation and mitigation strategies (REMS) (2014-2018) [J]. BMC Health Serv Res, 2021, 21 (1): 779.
- [33] LEM J, YOUNUS M, ARAM JA, et al. Evaluation of the effectiveness of additional risk minimization measures for voriconazole in the EU: findings and lessons learned from a healthcare professional survey [J]. Pharmaceut Med, 2019, 33(2): 121-133.
- [34] IRANZO A, SERRALHEIRO P, SCHULLER JC, et al. Evaluation of the effectiveness of the risk minimization measures of sodium oxybate in the European Union [J]. Drugs Real World Outcomes, 2020, 7 (4): 307-315.

[文章编号] 1007-7669 (2024) 08-0594-06

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.08.06

人参皂苷 Rb1 通过 SDF-1/CXCR4 通路调节牙周膜干细胞增殖及成骨分化

吴 珊, 赵国廷, 董振耀, 马秀花, 姚毅章

(青海省第五人民医院 口腔科, 青海 西宁 810007)

[关键词] 人参皂苷 Rb1; 基质细胞衍生因子 1; CXCR4 趋化因子受体 4; 牙周组织; 间质干细胞移植; 细胞增殖

[摘要] 目的 观察人参皂苷 Rb1 (GsRb1) 对人牙周膜干细胞 (hPDLSCs) 增殖和成骨分化的影响, 及其与基质细胞衍生因子 1 (SDF-1) /CXCR4 趋化因子受体 4 (CXCR4) 通路相关分子机制。方法 采用酶消化法分离、培养 hPDLSCs, 倒置显微镜下观察细胞形态, 流式细胞术检测基质细胞抗原 1 (STRO-1)、分化簇 146 (CD146) 阳性细胞比例; 分别用 0、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ GsRb1 处理 hPDLSCs, CCK-8 法筛选最佳作用浓度。将 hPDLSCs 分为对照组、GsRb1 (4.0 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 组、AMD3100 (5 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 组、GsRb1+AMD3100 组, 比较各组细胞增殖活力和碱性磷酸酶 (ALP) 活性, RT-qPCR 检测 Runt 相关基因 2 (Runx2)、*osterix*、骨桥蛋白 (OPN) mRNA 表达情况, 茜素红染色、定量分析检测 hPDLSCs 中矿化结节形成量, Western blot 法检测 SDF-1/CXCR4 信号通路相关蛋白表达情况。结果 hPDLSCs 呈放射状排列, 形态为长梭形, 生长较为致密, STRO-1、CD146 阳性细胞比例分别为 97.19%、98.01%。随着 GsRb1 浓度的增加, hPDLSCs 增殖活力增强, 呈浓度依赖性 ($P < 0.05$)。与对照组比较, GsRb1 组细胞增殖活力、ALP 活性增强, *runx2*、*osterix*、*OPN* mRNA 表达增加, 矿化结节形成量及 SDF-1、CXCR4 蛋白表达均增加 ($P < 0.05$), 而 AMD3100 组与之相反 ($P < 0.05$)。与 GsRb1 组比较, GsRb1+AMD3100 组细胞增殖活力、ALP 活性降低, *Runx2*、*osterix*、*OPN* mRNA 表达降低, 矿化结节形成量及 SDF-1、CXCR4 蛋白表达均减少 ($P < 0.05$)。结论 GsRb1 能够促进 hPDLSCs 增殖及成骨分化, 可能与增加 SDF-1/CXCR4 信号通路蛋白表达有关。

[中图分类号] R285; R781

[文献标志码] A

Ginsenoside Rb1 regulates proliferation and osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells by SDF-1/CXCR4 signaling pathway

[收稿日期] 2022-12-14 [接受日期] 2024-03-25

[作者简介] 吴珊, 女, 主治医师, 学士, 主要从事口腔医学的研究, E-mail: scusom@163.com。姚毅章, 男, 主任医师, 学士, 主要从事口腔医学的研究, E-mail: 2439684209@qq.com

[责任作者] 姚毅章