

## 日本药品上市后监测与评价制度研究

孟康康<sup>1</sup>, 孙楠<sup>2</sup>, 董铎<sup>1\*</sup> (<sup>1</sup> 国家药品监督管理局药品评价中心, 国家药品监督管理局药物警戒研究与评价重点实验室, 北京 100022; <sup>2</sup> 阿斯泰来制药(中国)有限公司, 北京 100022)

**摘要:** **目的** 为我国建立和完善药品上市后评价制度提供参考。**方法** 通过查阅日本法律法规文献资料, 研究构成日本上市后监测体系的重要元素。**结果** 在药物警戒质量管理规范(good vigilance practice, GVP)和上市后研究质量管理规范(good post-marketing study practice, GPSP)两大法规的指导下, 日本既完成了老药的再评价, 又通过再审查对新药上市进行严格把关; 通过药品上市后调查制度和药品风险管理计划(Risk Management plan, RMP), 完善了药品全生命周期的管理。与日本药物上市后监测与评价制度相比, 我国药品上市前后的组织机构有效衔接待加强, 上市后评价的法律框架不够健全, 药品监测模式有待创新。**结论** 建议通过职能调整或建立有效沟通机制, 完善我国药品上市前后评价技术支撑机构; 加强完善立法, 建立我国药品上市后评价体系; 进一步探索老药再评价模式, 创新药品评价方法。

**关键词:** 日本; 上市后监测; 再审查; 再评价

### Post-marketing Monitoring and Evaluation System in Japan

MENG Kangkang<sup>1</sup>, SUN Nan<sup>2</sup>, DONG Duo<sup>1\*</sup> (<sup>1</sup> Center for Drug Reevaluation, NMPA/NMPA Key Laboratory for Research and Evaluation of Pharmacovigilance, Beijing 100022, China; <sup>2</sup> Astellas Pharmaceutical (China) Co., Ltd., Beijing 100022, China)

**Abstract:** **Objective** To provide references for the establishment and improvement of post-marketing evaluation systems in China. **Methods** By referring to Japanese laws and regulations, the important elements of the post-listing monitoring system in Japan were studied. **Results** Under the guidance of Good Vigilance Practice (GVP) and Good Post-marketing Study Practice (GPSP), Japan has not only completed the reevaluation of old drugs, but also exercised rigorous control over the marketing of new drugs through reexamination. Through the post-marketing survey and risk management plan (RMP), the management of the whole life cycle of drugs has been improved. Compared with the Japanese drug post-marketing monitoring and evaluation system, the coordination before and after marketing in China is not effective enough, the legal framework of post-marketing evaluation is imperfect, and the drug monitoring model needs to be innovated. **Conclusion** It is recommended that technical support institutions of drug evaluation before and after marketing in China be improved through functional adjustment, legislation be updated, post-marketing evaluation systems of drugs be established, and drug evaluation methods be innovated.

**Keywords:** Japan; post-marketing monitoring; reexamination; reevaluation

药品上市后监测与评价是药品全生命周期监管的重要组成部分, 药品上市之后并不意味着药品研究工作的结束, 相反, 由于上市前临床试验的局限性, 药品上市后的研究常常要延续和完善上市前没有完成和尚未清晰的工作, 也是对药品的有效性和安全性动态评估的过程。作为国际人用药品注册技术协

调会(ICH)的成员国, 日本构建了一个比美国、欧盟更具特色的药品上市后监管系统, 通过再审查、再评价等制度, 完整、系统地覆盖了所有上市药品的全生命周期<sup>[1]</sup>。1979年, 日本以法律形式确立了药品上市后监测制度(post-marketing surveillance, PMS), 是亚洲第一个以法规形式确定药品上市后监测制度的国家<sup>[2]</sup>。上市许可持有人(marketing authorization holder, MAH)从医疗保健专业人员、文献、学术会议以及国外等渠道收集获得上市许可药品的有效性、安全性和质量相关信息, 并对这些信息进行评价和分析, 以确定合适的应对方法(安全性保证措施), 必

**基金项目:** 重大新药创制国家科技重大专项 2017 年度 (2017ZX09101001-001-003)。

**作者简介:** 孟康康, 女, 硕士, 主管药师, 药品上市后监测与评价。

\* **通信作者:** 董铎, 女, 博士, 主任药师, 药品上市后监测与评价。E-mail: dongduo@cdr-adr.org.cn

要时将结果告知医务人员,这一过程称为上市后监测。日本的上市后监测主要包括药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)和感染症报告制度、再审查及其安全性定期报告制度和再评价制度。

### 1 日本药品上市后监测与评价机构概况

日本药品安全监管由厚生劳动省(Ministry of Health, Labour and Welfare, MHLW)及药品与医疗器械管理局(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)共同承担。厚生劳动省主要由内政部和外设组织组成。内政部下辖内部部门、理事会、附属机构(科研院所)、地方分部等机构单位。内部部门下设部长秘书处和 11 个事务局;理事会包括社会保障理事会、药品事务和食品卫生理事会(Pharmaceutical Affairs and Food Sanitation Council, PAFSC)等。科研院所包括国立医药品食品卫生研究所、国立感染症研究所等。PAFSC 主要负责药械法等规定权限的事项处理, MHLW 在有关新药批准及撤销、药品再评价等方面的重要事项必须听取 PAFSC 的意见。医药生活卫生局(Pharmaceutical Safety and Environmental Health Bureau, PSEHB)作为厚生劳动省的内部 11 个事务局之一,主要确保药品、准药品(功能性食品、药用化妆品等)、化妆品、医疗器械等的有效性和安全性。其中新药的临床试验、审批审查、药品的上市后监督和管理(再审查、再评价)等职责均在该局管辖范围之内<sup>[3]</sup>。

PMDA 主要负责药品从临床研究、注册审查到上市整个过程的科学审查,上市后安全监测及负责对 ADR 受害者及药品或生物制品造成的感染者提供补偿性赔偿。PMDA 中与药品上市后评价职责相关的部门至少有 14 个,新药审查一到五部不仅负责医疗用药品(处方药)的上市许可审查、ADR 监测,还同时负责药品上市后的再审查和再评价;信赖性保证部(Office of Non-clinical and Clinical Compliance)负责药品、医疗器械的检查,其中就包括对药品 MAH 药品上市后研究管理规范的合规性及科学性检查(包括书面检查和现场检查);药物警戒一部和药物警戒二部负责对接新药审查一至五部的安全对策(如药品说明书修订)研究<sup>[4]</sup>。

### 2 日本药品上市后监测与评价法律制度架构

日本药品监管领域最高法律为《药品和医疗器械法》(Pharmaceutical and Medical Device Act, PMDA Act),依据此法律,日本制定了一系列政令及省令(厚生省令),共同组成了日本药品有关的法律法规体系。

PMD Act 有 17 章(共 91 条)对药品上市后监测制度所涉及的 ADR 和感染收集报告制度、再审查制度和再评价制度均做了初步规定。《药物警戒质量管理规范》(Good Vigilance Practice, GVP)与《药品上市后研究质量管理规范》(Good Post-marketing Study Practice, GPSP)两部省令则是 MAH 落实上市后监测制度的重要保障。GVP 规定了 MAH 在药品上市后必须收集安全性和有效性数据,并制定相应的安全控制措施。GPSP 则对药品上市后开展的上市后调查和临床试验进行管理,以确保再审查和再评价提交的数据安全可靠。

#### 2.1 GVP

GVP 共 5 章 17 条。GVP 对药品上市后的质量、有效性及安全性等方面的管理建立了一系列的标准,涉及到药品合理使用信息的收集、准备和研究等,以及安全保障措施的实施。GVP 对生产销售总责任人的职责、安全管理责任人的职责、安全保障的组织 and 人员、安全管理信息的收集、基于安全管理信息监测的结果起草安全保障措施、安全保障措施的实施、上市后的早期监测(early post-marketing phase vigilance, EPPV)、药品风险管理计划(risk management plan, RMP)等内容做了详细规定。

#### 2.2 GPSP

GPSP 于 2004 年 12 月 20 日发布,共 12 条,分别对上市后监测、上市后监测标准操作流程、上市后监测管理责任人、药物使用效果调查、上市后临床试验、上市后监测业务的委托、上市后监测数据的保存、上市后再审查和再评价的标准等内容进行了规定。2017 年 10 月, MHLW 对该法规进行了修订,因日本国内已建立起了从医疗信息数据库收集药品安全性信息的环境,对药品上市后调查的方式又进行了扩充,由原来的药物使用效果调查、特定使用效果调查和上市后临床试验扩展为药物使用效果调查(包括一般使用效果调查、特定使用效果调查和使用效果比较调查)、上市后数据库调查和上市后临床试验<sup>[5]</sup>。

### 3 ADR 和感染症报告制度

根据药械法规定, MAH 应收集来自于自发报告、文献、学术会议信息及上市后研究等途径来源的所有 ADR 信息以及因药品导致的感染类疾病(可疑传染源传播)。死亡病例和死亡以外的严重 ADR 均应在 15 d 内快速报告(表 1)。

表 1 日本 ADR 和感染症报告时限

Table 1 Timeline of ADR reports and infection reports in Japan

严重 / 非严重	ADR 报告时限	感染症报告时限
非预期		
死亡	15 d + 传真	15 d + 传真
严重 (不包括死亡)	15 d	15 d + 传真
非严重	PSR <sup>1</sup>	15 d + 传真
预期		
死亡	15 d	15 d + 传真
严重 (不包括死亡)	15 d <sup>2</sup> / 30 d	15 d + 传真
非严重	不要求	不要求

注: 1. 日本的定期安全性报告; 2. 在 EPPV 期间或含有新分子实体的药物批准后的 2 年内

Note: 1. Japanese Periodic Safety Report; 2. During the EPPV or 2 years after approval of medicines containing new molecular entities

对非预期 / 非严重的 ADR 报告, 则是纳入定期安全性报告 (PSR) 中进行汇总分析。再审查的前 2 年为每半年提交 1 次, 2 年后改为每年提交 1 次, 提交时间为数据锁定点的 70 d 之内 (如果需要提交 PBRER, 则提交时间延长至 90 d); 再审查结束后, 除需要快速上报的 ADR 报告外, 需要提交非预期 / 非严重 ADR 的总结报告, 提交频率为每年上报一次, 提交时间为数据锁定点的 60 d 之内。再审查结束后, 不再需要提交定期安全性报告。

#### 4 日本新药再审查制度

1979 年日本修订《药事法》(PMD Act 前身), 设立了药品再审查制度, 并于 1980 年开始实施。在此制度下, 新药批准只获临时销售许可, 永久性许可证应根据再审查的结果进行授予。

##### 4.1 再审查的流程及审查期限

为了获得产品永久上市许可, MAH 在药品获批上市后, 须主动收集药品的安全性、有效性和产品质量数据, 在再审查期满后 3 个月内向 PMDA 提出再审查申请。再审查由 MHLW 实施监督, 由 PMDA 新药审查一至五部负责进行申请资料审查, PMDA 信赖性保证部对企业所提交申请资料进行合规性现场检查。在接受合规性调查后, 合格的再审查申请资料还需接受 PMDA 新药审评小组的科学性审查<sup>[6]</sup>。根据再审查的结果, 可以采取不通过 (撤销批准)、有条件通过 (需删除或修改某些适应证或修改说明书) 及完全通过的决定。根据新药的品种不同, 再审查期限也有所不同, 通常为 8 年, 最短为 4 年, 最长为 10 年 (表 2)。

##### 4.2 再审查的实施方式

《药事法》规定: 与已获批药品的有效成分、剂

表 2 日本不同品种新药的审查期

Figure 2 Periods for re-examination of different categories of medicinal products in Japan

时间	新药类型
10 年	(1) 罕见病药品 (孤儿药) (2) 需要长期进行药物流行病学调查的药品
8 年	(3) 含新活性成分的药物
6 年	(4) 新医疗用复方制剂 (5) 新给药途径的药品
5 年零 10 个月	(6) 新适应证的药品、新用法 / 新用量药品 (已获批件的药品, 仅有孤儿药的适应证)
4 年	(7) 新适应证药品 (不包括 (6)) (8) 新用法用量药品 (不包括 (6))
原有新药的再审查 期限的剩余期限	(9) 原研新药的再审查期限内又获得批准的新药

量、给药途径或适应证等明显不同的药品即新药, 其 MAH 必须在该药品的再审查期内开展药品的整体使用情况调查等。

**4.2.1 上市后早期监测 (EPPV)** 为了加强医疗机构对新上市药品的正确合理使用, 日本自 2000 年开始实施药品上市后早期监测制度, 即在新产品上市后 6 个月时间内, 通过医药代表定期对所有用药的医疗机构进行追踪, 收集药品的安全性信息。MAH 须提前, 最晚不迟于首次上市后的 2 周内, 将该药品依法实施 EPPV 的材料包括 EPPV 的实施计划 (包括拜访频率等)、产品信息手册、注意事项等给到相关医疗机构, 并要求医疗机构一旦发现严重 ADR/ 事件应立即进行报告。在 EPPV 开始的前 2 个月内, 沟通频率为每两周 1 次, 之后一般要求为每月 1 次<sup>[7]</sup>。

**4.2.2 药品上市后调查** MAH 为了收集、检验、确认或验证与药品的质量、有效性及安全性相关的信息而进行的药品使用效果调查或临床试验即为上市后调查。根据最新的 GPSP 法规, 药品上市后调查方式分为<sup>[5]</sup>: ①使用效果调查, 即在诊疗中使用从医疗机构收集到的信息, 为了检测或确认 ADR 的发生情况及获取与药品有关的质量、有效性和安全性相关信息而进行的调查, 通常包括一般使用效果调查、特定使用效果调查和使用效果比较调查。②上市后数据库调查, 即为了检测或确认 ADR 的发生情况及获取与药品有关的质量、有效性和安全性相关信息, 使用医疗信息数据库服务商提供的医疗信息数据库而进行的调查。医疗信息数据库包括医院电子病例数据、保险索赔数据、诊断程序组合数据、实验检查结果等。2009 年, PMDA 启动 MIHARI (medical information for risk assessment initiative) 项目, 建设基于真实世界数据的医学信息数据库网络 (MID-NET), 用于评估

创新药的风险。目前该数据网络系统于 2018 年 4 月正式实施, 预计该系统将成为日本药品安全性评估的主要数据来源<sup>[8]</sup>。③上市后临床试验, 即开展了上市前临床试验、使用效果调查或上市后数据库调查相关的研究后, 为了对得出的结论进行验证, 或为了收集诊疗中未得到的与药品有关的质量、有效性及安全性相关的信息(包括用法用量、适应证), 进行的药品临床试验。

#### 4.3 RMP

在药品再审查期, MAH 除了需要收集药品的安全性信息之外, 还需要制定风险最小化措施, 并在上市后调查、临床试验等实践过程中对风险最小化措施进行不断修订。2012 年 4 月日本颁布了 RMP 指南, 支持 MAH 制定风险最小化计划, 以减少药品获批后常规药物警戒计划之外的与治疗相关的风险。根据规定, 2013 年 4 月 1 日后获得上市许可的所有新药品及生物制品均需制作 RMP。为了保证 RMP 制度的实施, RMP 已经成为上市批准的必要条件, 并且被写入 GVP 中。MAH 在准备上市许可申请资料时, RMP 应作为上市许可申请资料的一部分提交给 PMDA。经过与药品审评小组反复沟通后, 这个 RMP 的正式版在上市批准之前的一个月前提交给 PMDA, 并在药品获批后在 PMDA 的网站上进行公布。

RMP 主要由 3 个部分组成: 安全性参考信息、药物警戒计划及风险最小化计划。随着产品在真实世界的使用, RMP 的内容也应根据上市后观察到的新的安全及疗效信息, 进行持续更新。更新后的内容也应及时报告 PMDA 并进行确认。处在再审查期的 RMP 开展情况应在每期的定期安全性报告中进行总结, 再审查结束后需要对审查期风险管理计划的开展情况进行总结, 作为再审查的资料进行提交<sup>[9]</sup>。

#### 5 日本药品上市后再评价制度

由于医药学的发展和科技更新, 日本还建立了对已经批准上市的药品进行再评价的制度。日本曾前后进行过 3 次大规模的药品再评价: 前 2 次开展的再评价主要是对 1967 年 9 月 30 日前审批的药品和 1967 年 10 月到 1980 年 3 月之间审批的药品进行有效性再评价及一致性再评价, 第 3 次再评价称为“新的再评价”, 包括每 5 年一次的“定期再评价”和“即时再评价”, 从 1988 年实施至今。但因日本建立了再审查制度, “新的再评价”中的“定期再评价”执行 10 年后(即 1998 年后)已不再执行。目前, 只有在发生特殊或紧急问题时, 才由 MHLW 启动“即时再评

价”<sup>[7]</sup>。

再审查的对象是上市获批的新药, 通过设立再审查期, 收集药品安全性和有效性数据, 监管机构重新对新药进行评估, 以确保药品的获益能够大于风险; 同时原研药品公司可以通过再审查期限以及申请专利来避免仿制药进入市场, 从而达到保护其产品的目的。再评价的对象不只是新药而是所有药品, 由于医药学的最新发现以及新法律法规的出台, 过去批准的药品可能存在安全性和有效性方面的问题, 为使所有产品所提供的安全性/疗效特征与目前所获得的最新信息保持一致, 从而开展再评价。两种制度有着共同的依据: 重新审查药品的安全性和疗效特征, 并从最新的、现代医学和药理学角度对产品实施批判性的重新评价。

#### 6 启示

作为 ICH 的成员国, 日本与美国、欧盟一样, 拥有较为健全的药品监管制度, 同时其结合本土情况, 在某些制度管理方面又建立了具有日本特色的监管体制。我国和日本同为大陆法系国家, 法律法规的框架十分相似, 但长期以来我国的药品监管都是重视上市前审评, 上市后的监测与评价环节比较薄弱, 希冀通过日本药品上市后监测与评价制度的研究, 对我国的药品上市后监管起到借鉴意义。

##### 6.1 建立统一的评价尺度

日本药品上市前后的监管和评价都在 PMDA 的新药审查部门, 真正实现了药品全生命周期的统一管理, 从上市前审评资料、药物风险管理计划的提交, 到上市后的再审查和评价, 都由同一个部门开展, 监管机构能随时了解并指导药品的风险获益评估状况。而我国药品上市前的审评和上市后的评价由两个独立的部门开展, 可能存在部门之间沟通不畅、评价的尺度不一致等问题。建议我国参考日本建立统一的上市前后评价技术部门, 或者现有框架下建立有效的沟通机制, 减少因衔接问题导致的评价尺度不一致问题。

##### 6.2 完善我国上市后评价的法律法规体系

我国加入 ICH 之后, 先后适用了 ICH 中与药物警戒相关的指南, 并发布了《关于药品上市许可持有人直接报告不良反应事宜的公告》《药物警戒质量管理规范》等法规, 但国内药品上市后研究、药品风险管理计划等重要法规仍未出台, 药品上市后的评价管理标准仍未建立<sup>[10]</sup>。近两年, 随着药品审评审批改革的深入, 越来越多的创新药进入国内, 而针对

创新药物,更大量的临床研究工作需要在上市后完成,创新药上市后研究的管理和评价亟需相关法规和指南出台。

### 6.3 加强老药再评价工作,创新新药监管模式

自从实行药品医疗器械审评审批制度改革以来,我国已开展了口服固体制剂的一致性评价,以及初步开展了注射剂的一致性评价工作,但对活性成分不明确,结构不清晰和疗效不确切老药的再评价工作还未开展,评价原则和方式仍在探索中。新药获批后,虽有再注册制度的把关,但产品上市后的安全监测仅限于 ADR 的收集和报告,甚至获知也不报,也未很好地开展新药批准后的在真实世界中的临床安全监测,使得再注册的形式大于内容。我国可参考日本的再审查/再评价制度,在现行的药品再注册管理办法的基础上,增加新药上市后早期监测和药品风险最小化计划及其结果报告等系列管理要求,以使我国的注册更新制度真正建立在药品疗效性和安全性再评价的基础上,同时可以及时发现新药上市后的安全性问题,采取必要的措施,以切实保障患者用药安全。

#### 参考文献

[1] Zhang Q, Yan JZ, Yao W. Study on the legal system of drug reevaluation in USA, EU and Japan and its enlightenment to China[J].China Pharmacy (中国药房), 2019, 30(18): 2449-2454.

[2] Xiang JQ, Ye H. Analysis on the relevant system of drug reevaluation after marketing abroad[J]. Chinese Pharmaceutical Affairs (中国药事), 2016, 30(4): 406-410.

[3] Ministry of Health, Labour and Welfare. MHLW Organization Chart [EB/OL].(2018-01-30)[2020-11-06].<https://www.mhlw.go.jp/english/org/detail/dl/organigram.pdf>.

[4] Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. PMDA Organization [EB/OL].(2020-04-01)[2020-11-25].<https://www.pmda.go.jp/english/about-pmda/outline/0003.html>.

[5] Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Implementation of drug provisions of MHLW ordinance No.116/2017 on Amendments of good post-marketing study practice [EB/OL].(2017-10-26) [2020-03-25]. <https://www.pmda.go.jp/files/000220766.pdf>.

[6] Zhang ZY, Liu H, Yang Y. Study on new drug reexamination system in Japan[J]. Herald of Medicine (医药导报), 2019, 38(1): 119-122.

[7] Liu J, Li CL, Guo LH, et al. Research on system of post-marketing evaluation in Japan[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance (中国药物警戒), 2017, 14(3): 158-160.

[8] 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]. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2019, 28(7): 1395-1404.

[9] Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Partial Amendment of Settling on Risk Management Plan (RMP) [EB/OL].(2017-12-05) [2020-05-13]. <https://www.pmda.go.jp/files/000221116.pdf>.

[10] Hu XY, Liang YQ, Zeng LY. Comparative study of pharmacovigilance system between China and Japan [J]. Chinese Journal of Rational Drug Use (中国合理用药探索), 2020, 17(3): 16-20.

(收稿日期: 2021-02-04 编辑: 彭丽丽)



(上接第 939 页)

ology (世界科学技术-中医药现代化), 2011,13(6):1018-1021.

[14] Tian FQ. The allergenic mechanism of baicalin[D]. Zhengzhou University, 2009.

[15] Yu Y, Hu ZM, Deng YY, et al. Determination of specific antibodies in serum of rabbits sensitized by scutellarin in Shuanghuanglian injection[J]. World Journal of Integrated Traditional and Western Medicine (世界中西医结合杂志), 2017, 12(3): 345-348.

[16] Wu WH, Kang Z, Ouyang DS. Progresses in the pharmacology of chlorogenic acid[J]. Natural Product Research and Development (天然产物研究与开发), 2006(4): 691-694.

[17] Shuai WW, Zhu DF, Jiang BP, et al. A study of chlorogenic acid to anaphylactic reaction of BN rat[J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research (时珍国医国药), 2019, 30(7): 1566-1568.

[18] Zhao DQ, Xie LB. Two cases of allergy to gardenia oral administration[J]. The Chinese Journal of Dermatovenereology (中国皮肤性病学杂志), 1995(1): 57.

[19] Ruan Y. Clinical medication for patients with hepatic insuffic-

ency[J]. Chinese Journal of Modern Drug Application (中国现代药物应用), 2009, 3(15): 136-137.

[20] Liu JP, Xing JM. Introduction of methods in evidence-based evaluation of adverse drug reaction[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance (中国药物警戒), 2010, 7(1): 12-15.

[21] Qian W, Ye XF, Wang C, et al. Methods of controlling confounding factors in adverse drug reaction signal detection[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance (中国药物警戒), 2010, 7(3): 142-144.

[22] Chen QB, Chen JD. Observation on the clinical efficacy and safety of Yinzhihuang granule in the treatment of neonatal pathological jaundice[J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use (临床合理用药杂志), 2017, 10(23): 72-73.

[23] Li Y. Analysis of clinical effect of Yinzhihuang Granules on Neonatal pathological jaundice[J]. World Journal of Traditional Chinese Medicine (世界中医药), 2017, 12(6): 1340-1342.

(收稿日期: 2020-07-14 编辑: 朱蓓)