

[文章编号] 1007-7669(2024)10-0765-07

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.10.07

基于 CiteSpace 的全球药品监管科学研究发展脉络与热点分析

舒奎¹, 孟光兴^{1,2}

(1. 广东药科大学医药商学院, 广东 广州 510006; 2. 国家药品监督管理局 药物警戒技术研究与评价重点实验室, 广东 中山 528400)

[关键词] 监管科学; 文献计量学; 知识图谱; 数据可视化; 组织和管理

[摘要] 目的 探析全球药品监管科学的研究热点和发展趋势, 为推动我国药品监管科学持续发展提供参考。方法 在 Web of Science 核心合集数据库中检索 1991—2023 年发表的药品监管科学的相关文献, 应用 CiteSpace 5.8.R3 软件对纳入文献从时间分布、作者、机构、国家/地区、关键词等方面进行可视化分析。结果 共纳入 540 篇文献, 各年度发文量整体呈稳定增长趋势。国外药品监管科学研究起步较早, 现已形成较为完善的监管科学发展体系, 各国及机构间形成了较为紧密的合作关系。药品监管科学研究已从初始阶段发展到围绕新工具、新标准、新方法的细化研究阶段, 研究热点包括药物研发、风险评估、生物标志物等。结论 我国药品监管部门可加大政策引导, 加强基础理论研究和应用能力建设, 推动跨学科联合研究, 构建多学科学术交流平台, 以促进药品监管科学创新发展。

[中图分类号] R95

[文献标志码] A

Analysis of development and hotspot of global drug regulatory science research based on CiteSpace

SHU Kui¹, MENG Guang-xing^{1,2}

(1. School of Pharmaceutical Business, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou GUANGDONG 510006, China; 2. NMPA Key Laboratory for Technology Research and Evaluation of Pharmacovigilance, Zhongshan GUANGDONG 528400, China)

[KEY WORDS] regulatory science; bibliometrics; knowledge graph; data visualization; organization and administration

[ABSTRACT] AIM To explore the research hotspots and development trends of global drug regulatory science, and to provide reference for promoting the sustainable development of drug regulatory science in China. METHODS The literatures related to drug regulatory science published from 1991 to 2023 was searched from Web of Science database, and the contents of time distribution, author, institution, country / region and keywords were analyzed by CiteSpace 5.8.R3. RESULTS A total of 540 papers were included, and the annual number of published papers showed a stable growth trend. Foreign regulatory scientific research started early, and now it has formed a relatively complete regulatory scientific development system, and formed a relatively close cooperative relations among countries and institutions. Drug regulatory science research has evolved from an initial stage to a stage of refined research around new tools, standards, and methods; research hotspots include

[收稿日期] 2023-05-08 [接受日期] 2024-04-01

[基金项目] 广东省科学技术厅 2022 年海外名师项目; 广东省药品监督管理局 2022 年科技创新项目 (2022ZDZ06)

[作者简介] 舒奎, 男, 硕士在读, 主要从事社会与管理药学研究, Phn: 86-760-8820-7911, E-mail: 1305454426@qq.com. 孟光兴, 男, 教授, 硕士生导师, 硕士, 主要从事社会与管理药学研究, Phn: 86-760-8820-7911, E-mail: gzmngx@163.com

[责任作者] 孟光兴

drug development, risk assessment, biomarkers, etc. CONCLUSION China's drug regulatory authorities can increase policy guidance, strengthen basic theoretical research and applied capacity building, promote interdisciplinary joint research, and build a multidisciplinary academic exchange platform in order to accelerate the development of drug regulatory science.

监管科学是一门以监管活动及其规律为研究对象, 以提升监管工作质量和效率为目标, 以监管工具、标准和方法创新为重点的新科学^[1]。1990 年, 美国 Jasanoff 教授对监管科学进行了深入阐述, 认为其是一门交叉学科^[2]。近年来, 监管科学受到以美国食品和药物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 为代表的各国药品监管部门的高度关注^[3]。自 2004 年以来, FDA 发布多份白皮书总结了其既往的药品监管策略, 进一步推动了监管科学的发展。2018 年, 欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 也开始收集利益相关者有关 EMA 监管科学战略的意见^[4], 并于 2020 年正式发布《面向 2025 年的 EMA 监管科学战略》。2019 年 4 月 30 日, 我国国家药品监督管理局也启动了我国药品监管科学行动计划, 开始系统开展药品、医疗器械、化妆品监管科学研究, 目前已初步形成具有中国特色的监管科学研究发展模式^[5]。本研究运用 CiteSpace 5.8.R3 软件对药品监管科学领域的研究现状、研究热点、发展脉络及研究趋势进行可视化分析, 以期为推动我国药品监管科学的研究和发展提供参考。

资料与方法

数据来源 以 Web of Science (WOS) 核心合集数据库作为文献来源, 通过主题、篇名、关键词等多种模式对监管科学研究文献进行检索, 关键词为“regulatory science”。考虑到我国药品监管科学目前处于起步阶段, 本研究将文献语种限制为英文, 学科领域限制为医药, 检索时间设为 1991 年 1 月 1 日—2023 年 5 月 31 日 (后补充检索至 2023 年 12 月 31 日)。排除新闻报道、征稿启事等非研究型文献, 与主题明显不符的文献, 以及重复文献后, 将文献作者、标题、摘要、关键词和发表年份等信息以纯文本文件格式导出, 并转化为 CiteSpace 5.8.R3 可处理的数据格式。

研究方法 应用可视化工具 CiteSpace 5.8.R3, 从文献发文量、作者、机构、国家/地区、关键词等维度对收集到的文献进行分析, 绘制可视化图谱。相关参数设定如下: 由于最早的一篇文献发表于 1997 年, 因此本研究将时间设置为 1997—2023 年, 时间切片 (years per slice) 设置为 1; 选择“Pathfinder”“Pruning sliced networks”“Pruning the merged network”进行网络图谱

裁剪; 其余参数均为默认值。

结 果

纳入文献的时间分布特征 本研究共检索到 596 篇文献, 按照纳入与排除标准筛选并剔除重复文献后, 最终纳入文献 540 篇。其中, 药品监管研究领域的第 1 篇文献于 1997 年在 Food and Drug Law Journal 发表, 之后该领域的文献发文量总体呈上升趋势, 特别是 2010 年之后, 该领域的年度发文量大幅增长, 表明从这一时期开始, 研究人员开始重视该领域的发展。这可能是由于, 美国 FDA 于 2010 年 2 月首次以《推进公共健康的监管科学》(Advancing Regulatory Science for Public Health) 的报告形式提出了监管科学的基本架构。因此, 纵观该领域相关文献发表的时间分布及相关研究的发展进程, 可将该领域的相关研究分为两个阶段: 第一阶段为 2010 年以前, 为监管科学发展的初始阶段, 相关文献发文量较少, 年平均发文量仅为 2.5 篇, 且大部分文献都是从宏观层面对监管科学进行探索, 强调监管决策的科学性在监管流程和实践中的重要性; 第二阶段为 2010 年以后, 随着 FDA 监管科学架构的提出, 国际上对监管科学也日益重视, 各国学者围绕新工具、新标准、新方法, 对监管科学展开了细化研究, 使得该领域的发文量快速增长且保持较高增速。各年度发文量见图 1。

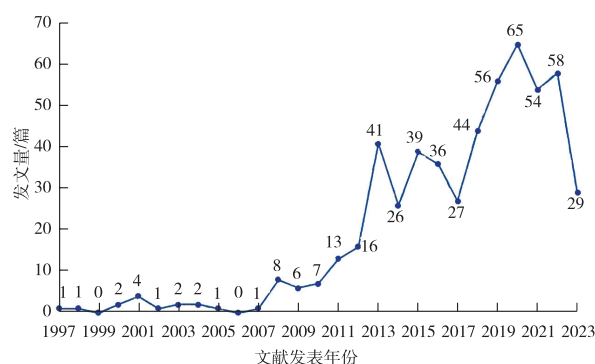


图 1 药品监管科学研究文献的年度发文量趋势

研究主体分析

1 作者合作分析 作者合作网络体现了各研究学者在其研究领域中的贡献大小和彼此间的合作关系。每个节点代表 1 位作者, 节点间的连线代表作者间存在合作关系, 连线颜色和粗细分别反映了合作时间及合

作次数, 节点年轮最外圈的颜色越深代表该节点的中介中心性越高。本研究绘制的药品监管科学研究的作者合作网络图谱见图 2。图中共有 549 个节点, 934 条连线, 网络密度值为 0.006。由图 2 可知, 该领域的研究学者数量较多, 但作者间的合作较少, 大部分研究者都是独立进行或仅开展了小规模合作。该领域发文量最多的是 ISSAM (6 篇) 和 YOSHIAKI (6 篇)。其中, ISSAM 的团队对生物标志物在新药研发、建模和仿真模型在药物研发和监管中的应用提出了前瞻性的见解^[6,7]; YOSHIAKI 的团队主要从药品监管的角度探讨了药物基因组学在指导药物开发过程中的挑战以及真实世界数据在药物安全性评估中的应用^[8,9]。其次, 是以 NEIL 为中心的团队, 该团队主要关注不同监管机构在新药研发中的风险评估以及监管决策的质量^[10]。除此之外, 其他学者还在结构化数据管理、生物治疗等领域进行了探索研究。



图 2 药品监管科学研究文献作者合作网络图谱

2 机构合作分析 研究机构合作网络图谱见图 3。图中共有 429 个节点, 923 条连线, 网络密度值为 0.011。监管科学研究机构主要有 FDA、EMA、乌得勒支大学 (Utrecht University)、关键路径研究所 (Critical Path Institute)、杜克大学 (Duke University) 等, 主要分布在欧美发达国家, 且呈现出药品监管部门、高等院校、科研机构、行业协会、制药企业共同参与的良性发展局面, 并形成了相对紧密的合作关系。进一步分析文献可以发现, 国外较早涉及监管科学研究的机构有美国密西根大学 (University of Michigan)、加拿大阿尔伯塔大学 (University of Alberta) 等, 这些研究主要讨论了基于生物药剂学分类系统的生物利用度和生物等效性在简化和改进药物审批过程中的最新发展和未来趋势^[11]。杜克大学、克利夫兰医学中心 (Cleveland Clinic)、FDA 等机构在生物标志物的开发和评估方面展开了讨论^[12]; EMA、英国药品和

健康产品管理局 (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency) 等在纳米药物的开发和监管方面展开了合作^[13]; 而赛诺菲 (Sanofi)、阿斯利康 (AstraZeneca) 等制药企业则研究了定量框架和监管科学在儿科药物开发中的作用, 并将继续在儿科药物开发领域开展合作^[14]。

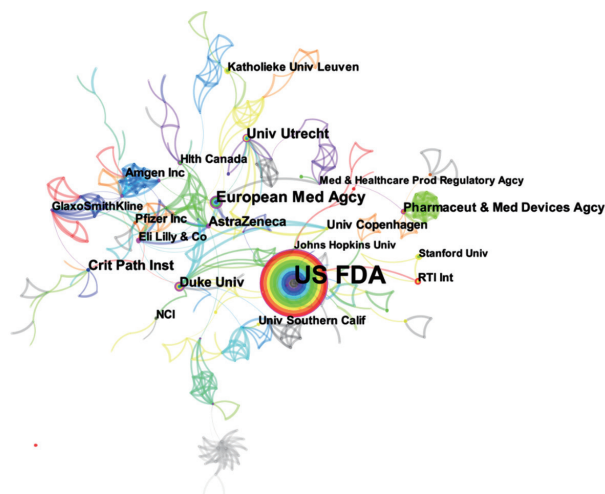


图 3 监管科学研究机构合作网络图谱

3 国家/地区合作分析 统计纳入文献的作者所在国家/地区可以发现, 英文文献发文量排名前 5 位的分别为美国 (316 篇)、英格兰 (95 篇)、日本 (58 篇)、德国 (52 篇)、荷兰 (44 篇)。我国在药品监管科学研究方面起步较晚, 但发展迅速, 发文量为 29 篇, 排第 7 位。国家/地区合作网络图谱见图 4。图中共有 84 个节点, 456 条连线, 网络密度值为 0.131。从合作情况来看, 美国的节点中心度最大 (0.330), 在整个研究网络中占据重要的位置, 其在药品监管科学研究领域的成果最为显著, 在该学科发展方面起引领作用, 且与加拿大、英格兰、法国、比利时、澳大利亚、瑞士等国家/地区建立了相对紧密的合作关系。

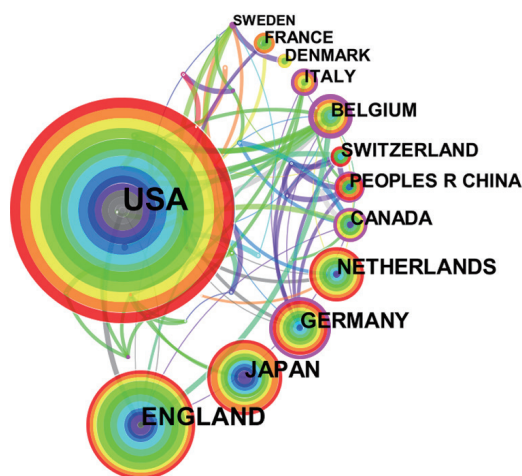


图 4 监管科学研究国家/地区合作网络图谱

其他节点中心度靠前的国家还有意大利 (0.310)、澳大利亚 (0.300)、葡萄牙 (0.250)、加拿大 (0.170) 等。中国的节点中心度较低 (0.110), 合作对象有瑞士、印度、韩国、巴基斯坦、泰国等, 尚缺乏与欧美地区学者的合作。

研究热点分析

1 关键词聚类分析 关键词是文章核心内容与主要思想的集中体现, 对关键词进行可视化展示和频次分析, 有助于系统而全面地把握该研究领域近年来的主要研究热点和研究现状。

对关键词进行聚类分析可体现出关键词关键节点和重要连线的结构特征。在关键词共现网络图谱的基础上, 本研究采用对数似然率法 (log-likelihood ratio, LLR) 对关键词进行聚类分析, 共得到 11 个关键词聚类, 聚类 Q 值为 0.723, >0.3 , 表明聚类结构显著, S 值为 0.877, >0.7 , 表明聚类结果令人信服^[15]。11 个聚类的具体信息见表 1。

聚类 #2 为药效学。药效学主要研究药物对机体的作用效果及规律, 近年来发展迅速。例如, VAIDYANATHAN 等^[16]从临床药理学角度比较了儿童和成人口服抗糖药的差异, 探讨了儿童使用口服抗糖药的安全性和有效性。HUANG 等^[17]以案例分析的形式探讨了 FDA 临床药理学办公室通过建模优化和仿真模拟等方式在开展药品监管科学工作中所做的努力。聚类 #3 为烟草, 在美国, 烟草制品的监管也在 FDA 的管辖范围内, 烟草制品的监管与药品一样受到《联邦食品、药品和化妆品法案》部分条款约束。聚类 #6 为药物研发。新工具、新方法在药物研发中发挥巨大作用, 例如, PECK^[18]回顾了药物开发和监管科学从起步阶段到如今发展为基于模型的定量科学的发展历程, 重点介绍了药理学家 MALCOLM 在药品监管科学中作出的突出贡献; SEWELL 等^[19]

探讨了 3R 原则在药物安全性评估中的应用价值。此外, FDA 目前已开发了优先审评、突破性疗法、加速审批、快速通道 4 种新方法, 改善和简化了药物临床审评审批流程, 对部分公众急需药品从研发到上市的不同阶段提供了支持。聚类 #7 为风险评估。药品风险管理是一项持续的、贯穿药品全生命周期的工作, 欧洲委员会科学委员会出版的《应对风险评估的新挑战》(Addressing the New Challenges for Risk Assessment) 等指导文件均特别强调了利用分子和细胞生物学过程数据进行风险评估的优势和挑战。FDA 于 2007 年 9 月颁布的《FDA 修正案》(Food and Drug Administration Amendments Act, FDAAA), 在“上市后研究与监测”部分增加了“505-1 风险评估与监督策略 (Risk Evaluation and Mitigation Strategies, REMS)”条款, 授权 FDA 在必要情况下, 可要求药品上市许可持有人提交 REMS 计划, 以确保药物收益大于风险。此外, BROCKMEIER 等^[20]学者也就组学数据集 (例如转录组学、代谢组学、脂质组学、蛋白质组学等) 在不良结果途径框架内的具体作用展开了论述, 以加快风险评估过程。聚类 #9 为体外模型。体外模型是药物开发和临床前研究的重要工具。例如, 人源诱导型多能干细胞分化的心肌细胞 (hiPSC-CM) 已广泛应用于药物体外心脏毒性评价研究中, 使用 hiPSC-CM 进行替代测定可给监管决策提供参考^[21]; MARZI 等^[22]使用数字全息显微镜开展了聚合物纳米材料无标记体外细胞毒性试验的室间评价等。聚类 #10 为系统生物学。系统生物学是对复杂生物系统进行演算分析、数学分析和建模的学科, 在预测疫苗接种人群的安全性和保护性等方面发挥着越来越重要的作用。例如, BLACK 等^[23]以新型冠状病毒疫苗为例, 讨论了疫苗研发周期与公众对疫苗的迫切需求之间的冲突, 提出一系列利用新技术、灵活的临床

表 1 药品监管科学研究文献的关键词聚类结果

| 聚类编号 | 轮廓值 | 聚类名称 | 关键词 |
|------|-------|------------------------------------|-------------------------------|
| #0 | 0.987 | regulatory science 监管科学 | 真实世界数据、利益冲突、同行评审 |
| #1 | 0.956 | drug regulatory science 药品监管科学 | 效益风险评估、医院豁免、先进治疗药品 |
| #2 | 0.944 | pharmacodynamics 药效学 | IMPACT 研究、分析化学、定量药理学 |
| #3 | 0.917 | cigarettes 烟草 | 烟草监管科学、水烟、青少年 |
| #4 | 0.823 | multivariate analysis 多变量分析 | 药物设计、香精、决策树 |
| #5 | 0.966 | linear non-threshold model 线性非阈值模型 | 冠心病、质量源于设计、免疫疗法 |
| #6 | 0.994 | drug development 药物研发 | 审批时间、突破性疗法、安全药理学 |
| #7 | 0.931 | risk assessment 风险评估 | 毒理基因组学、不确定性、变异检测 |
| #8 | 0.957 | activation 激活 | 定量、生物标志物开发、数字疗法 |
| #9 | 0.942 | in vitro models 体外模型 | 种族、生理药动学 (PBPK) 模型、药动学 (DMPK) |
| #10 | 0.959 | systems biology 系统生物学 | 生物制剂、细胞和基因治疗、机器学习 |

IMPACT 研究: 一种临床研究方法

现出多样性的特点。现有 RWE 的大部分研究集中于如何有效利用 RWE 支持新药临床开发和评估、协助监管决策制定 (药物警戒和上市后研究)^[29]、评估临床治疗效果、如何有效地从 RWD 中得出 RWE^[30]等, 而针对如何开发、使用 RWD, 以及药品监管机构如何使用 RWE 的研究较少。我国国家药品监督管理局于 2019 年启动了药品监管科学行动计划, 聚焦细胞和基因治疗、再生医学、RWD 支持临床评价研究、药械组合等前沿性、交叉性科学研究。其中, 细胞和基因治疗是国内外生物医药产业未来发展的主要方向之一。欧盟将细胞和基因治疗产品 (cell and gene therapy, CGT) 列为先进治疗产品 (advanced therapy medicinal products, ATMP), 用于治疗有限或没有有效治疗手段的特定疾病, SALAZAR-FONTANA^[31]通过评估 ATMP/GCT 面临的质量、非临床和临床监管风险, 提出监管部门可尝试构建欧盟/美国联合监管策略。2021 年, 我国国家药品监督管理局又发布了“中国药品监管科学行动计划第二批重点项目”, 在总结首批重点项目实施情况的基础上, 第二批重点项目包括了 CGT 的评价体系及方法研究, RWD 支持中药、罕见病治疗药物、创新和临床急需医疗器械评价方法研究, 纳米类创新药物和医疗器械的安全性、有效性和质量控制评价等 10 项研究。此外, 近年来, 随着机器学习、数据库等领域的发展, 人工智能极大地促进了医药行业的发展。例如, BRERETON 等^[32]分析了人工智能和机器学习在辅助监管决策方面的发展现状, 并提出了优化应用的思路。

讨 论

监管科学是一门多学科交叉的、研究范围和应用领域广泛的综合性学科。本文从文献计量学角度对药品监管科学领域的文献进行了可视化分析, 结果发现, 国外监管科学研究起步较早, 现已形成较为完善的监管科学发展体系, 各国家/地区及机构间形成了较为紧密的合作关系。分析发文量的时间分布与 FDA 等监管机构的政策发布时间之间的联系可以得出, 政策对该领域的发展具有导向作用, 一定程度上促进了该领域的快速发展和深入研究。因此, 建议我国加大政策引导, 鼓励多方合作, 在药品监管科学行动计划下针对重点发展领域 (CGT、纳米药物、医疗器械等) 继续制定或补充更多技术指导原则, 为我国药品监管科学发展提供政策保障。

不同机构间的交流合作有利于提升监管效率, 节省监管资源。分析该领域的机构合作情况可知, 欧美

国家已在监管科学下的各个细分领域开展了合作, 通过借鉴合作方的经验, 可有效缩短与国际先进水平的差距。建议我国也应与各国监管科学研究的相关机构积极开展研究合作, 并推动产业界、学术界和政府机构开展国内与国际合作, 凝聚多方资源共同推进我国监管科学创新发展。

从关键词共现分析结果可知, 国际监管科学研究热点集中在药物研发、风险评估、生物标志物等方面。其中, 药物研发理念已由“以疾病为中心”转变为“以患者为中心”, 药物筛选也由大量随机筛选转变为依赖生物信息技术的智能筛选。过去监管机构主要依靠定性方法作出收益/风险决策, 而随着监管科学的发展, 药品风险评估已经开始向结构化、量化方向拓展。此外, 获得官方认证的生物标志物可作为新药研发过程中的工具和评价标准, 大大提高创新药研发效率和成功率。我国可根据目前药品监管中存在的短板, 参考上述国外研究热点, 加强基础理论研究和应用能力建设, 推动跨学科联合研究, 构建多学科学术交流平台, 以推进我国药品监管科学向纵深发展。

[参考文献]

- [1] ELMGREN L, LI X, WILSON C, *et al.* A global regulatory science agenda for vaccines [J]. *Vaccine*, 2013, 31 (Suppl 2) : B163–B175.
- [2] CALLREUS T, SCHNEIDER CK. The emergence of regulatory science in pharmaceutical medicine [J]. *Pharm Med*, 2013, 27 (6) : 345–351.
- [3] 刘昌孝. 药品监管科学发展十年 (2010—2020) 回顾 [J]. *药物评价研究*, 2020, 43 (7) : 1197–1206. LIU CX. A review of development of drug regulatory science in past 10 years (2010–2020) [J]. *Drug Eval Res*, 2020, 43 (7) : 1197–1206.
- [4] EMA. Shaping regulatory science to 2025 [EB/OL]. (2018–10–17) [2023–09–28]. <https://www.ema.europa.eu/en/news/shaping-regulatory-science-2025>.
- [5] 毛振宾, 闫金定, 张雅娟. 监管科学重点实验室建设与发展的思考 [J]. *中国药事*, 2022, 36 (9) : 967–972. MAO ZB, YAN JD, ZHANG YJ. On construction and development of key laboratories for regulatory science [J]. *Chin Pharm Aff*, 2022, 36 (9) : 967–972.
- [6] ZINEH I, HUANG SM. Biomarkers in drug development and regulation: a paradigm for clinical implementation of personalized medicine [J]. *Biomark Med*, 2011, 5 (6) : 705–713.
- [7] GRIMSTEIN M, YANG Y, ZHANG X, *et al.* Physiologically based pharmacokinetic modeling in regulatory science: an update from the US Food and Drug Administration’s Office of Clinical Pharmacology [J]. *J Pharm Sci*, 2019, 108 (1) : 21–25.
- [8] OTSUBO Y, ISHIGURO A, UYAMA Y. Regulatory perspective on

- remaining challenges for utilization of pharmacogenomics-guided drug developments [J]. *Pharmacogenomics*, 2013, 14 (2): 195–203.
- [9] 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.
- [10] MCAUSLANE N, CONE M, COLLINS J, *et al.* Emerging markets and emerging agencies: a comparative study of how key regulatory agencies in Asia, Latin America, the Middle East, and Africa are developing regulatory processes and review models for new medicinal products [J]. *Drug Inf J* *DIJ Drug Inf Assoc*, 2009, 43 (3): 349–359.
- [11] LOBENBERG R, AMIDON GL. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2000, 50 (1): 3–12.
- [12] SULLIVAN DC, OBUCHOWSKI NA, KESSLER LG, *et al.* Metrology standards for quantitative imaging biomarkers [J]. *Radiology*, 2015, 277 (3): 813–825.
- [13] EHMANN F, SAKAI-KATO K, DUNCAN R, *et al.* Next-generation nanomedicines and nanosimilars: EU regulators' initiatives relating to the development and evaluation of nanomedicines [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2013, 8 (5): 849–856.
- [14] BARRETT JS, BISHAI R, BUCCI-RECHTWEG C, *et al.* Challenges and opportunities in the development of medical therapies for pediatric populations and the role of extrapolation [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2018, 103 (3): 419–433.
- [15] 胡涵硕, 王卓, 刘晓东. 基于 CiteSpace 和 VOSviewer 的吸入性三联药物治疗慢性阻塞性肺疾病的文献计量学分析 [J]. *中国现代应用药学*, 2023, 40 (16): 2306–2314. HU HS, WANG Z, LIU XD. Bibliometric analysis of inhaled triple drug therapy for chronic obstructive pulmonary disease based on CiteSpace and VOSviewer [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2023, 40 (16): 2306–2314.
- [16] VAIDYANATHAN J, CHOE S, SAHAJWALLA CG. Type 2 diabetes in pediatrics and adults: thoughts from a clinical pharmacology perspective [J]. *J Pharm Sci*, 2012, 101 (5): 1659–1671.
- [17] HUANG SM, ABERNETHY DR, WANG YN, *et al.* The utility of modeling and simulation in drug development and regulatory review [J]. *J Pharm Sci*, 2013, 102 (9): 2912–2923.
- [18] PECK CC. Quantitative clinical pharmacology is transforming drug regulation [J]. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2010, 37 (6): 617–628.
- [19] SEWELL F, EDWARDS J, PRIOR H, *et al.* Opportunities to apply the 3Rs in safety assessment programs [J]. *ILAR J*, 2016, 57 (2): 234–245.
- [20] BROCKMEIER EK, HODGES G, HUTCHINSON TH, *et al.* The role of omics in the application of adverse outcome pathways for chemical risk assessment [J]. *Toxicol Sci*, 2017, 158 (2): 252–262.
- [21] YANG X, RIBEIRO AJS, PANG L, *et al.* Use of human iPSC-CMs in nonclinical regulatory studies for cardiac safety assessment [J]. *Toxicol Sci*, 2022, 190 (2): 117–126.
- [22] MARZI A, EDER KM, BARROSO A, *et al.* Interlaboratory evaluation of a digital holographic microscopy-based assay for label-free *in vitro* cytotoxicity testing of polymeric nanocarriers [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2022, 12 (9): 2207–2224.
- [23] BLACK S, BLOOM DE, KASLOW DC, *et al.* Transforming vaccine development [J]. *Semin Immunol*, 2020, 50: 101413.
- [24] HONIG P, ZHANG L. Regulation and innovation: role of regulatory science in facilitating pharmaceutical innovation [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 105 (4): 778–781.
- [25] 时君楠, 梁钻姬, 赖云锋, 等. 发展和应用监管科学: 中国、美国、欧盟和日本的药品监管机构的经验 [J]. *中国食品药品监管*, 2020 (5): 38–55. SHI JN, LIANG ZJ, LAI YF, *et al.* Developing and applying regulatory science: experiences of drug regulators in China, the United States, the European Union and Japan [J]. *Chin J Food Drug*, 2020 (5): 38–55.
- [26] BOJA ES, JORTANI SA, RITCHIE J, *et al.* The journey to regulation of protein-based multiplex quantitative assays [J]. *Clin Chem*, 2011, 57 (4): 560–567.
- [27] U.S. Food and Drug Administration. Strategy and implementation plan for advancing regulatory science for medical products [R/OL]. (2013–07–08) [2023–03–29]. <https://www.fda.gov/science-research/advancing-regulatory-science/priority-area-9-strengthening-global-product-safety-net>.
- [28] EICHLER HG, BLOECHL-DAUM B, BRASSEUR D, *et al.* The risks of risk aversion in drug regulation [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12 (12): 907–916.
- [29] BERGER ML, SOX H, WILLKE RJ, *et al.* Good practices for real-world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: recommendations from the joint ISPOR-ISPE special task force on real-world evidence in health care decision making [J]. *Value Health*, 2017, 20 (8): 1003–1008.
- [30] MIKSAD RA, SAMANT MK, SARKAR S, *et al.* Small but mighty: the use of real-world evidence to inform precision medicine [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 106 (1): 87–90.
- [31] SALAZAR-FONTANA LI. A regulatory risk-based approach to ATMP/CGT development: integrating scientific challenges with current regulatory expectations [J]. *Front Med*, 2022, 9: 855100.
- [32] BRERETON TA, MALIK MM, LIFSON M, *et al.* The role of artificial intelligence model documentation in translational science: scoping review [J]. *Interact J Med Res*, 2023, 12: e45903.