·新药述评与论坛·

# 面向未来的中国药物警戒制度实施的思考

张雅娟,陈　慧,杨　悦
(清华大学药学院,北京 100084)

[摘要]　随着我国新药上市的数量和速度不断提高,上市后的药品安全风险管理更加重要。2019 年新修订的《中华人民共和国药品管理法》提出建立药物警戒制度,对未来新药研发及药品监管有重要意义。药物警戒体系包括管理层面和技术层面的活动,实施中国药物警戒制度符合新法规、新制度的要求。本文将从药物警戒制度的概念和范围、不良反应监测报告制度向药物警戒制度转变的关键点、药物警戒中的各方义务与责任等方面对中国未来的药物警戒制度实施进行讨论与思考。

[关键词]　药物警戒;风险控制;信号识别
[中图分类号] R95　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003 - 3734(2021)22 - 2017 - 07

# Preliminary thinking on the establishment of China's future pharmacovigilance system

ZHANG Ya-juan, CHEN Hui, YANG Yue
(*School of Pharmaceutical Sciences*, *Tsinghua University*, *Beijing* 100084, *China*)

[**Abstract**]　With the increasing number of new drugs on the market, the risk of drug safety also increases. The establishment of pharmacovigilance system is proposed in the Drug Administration Law, which is of great significance to the future research and development of new drugs and drug supervision. Pharmacovigilance system includes management and technical activities. The implementation of China's pharmacovigilance system meets the requirements of new regulations and systems. This article discusses the concept and scope of the implementation of China's future pharmacovigilance system, the key points of the transformation from the adverse reaction monitoring and reporting system to the pharmacovigilance system, and the obligations and responsibilities of all parties in the pharmacovigilance system.

[**Key words**]　pharmacovigilance system; risk control; signal recognition

21 世纪,精准医学的发展带动药物研发的理念变革,细胞治疗、基因治疗、蛋白靶向药物、创新疫苗等先进性疗法药物研发创新加速,新药研发上市取得突破性进展,全球医药产业和药品监管正在经历一场前所未有的变革。

自 2015 年药品审评审批制度改革以来,新药在我国上市数量大幅提升,以往以仿制药为主的药品上市格局被打破,全球同步研发、同步上市、同步开展临床试验日益增加,药品安全风险来源也随之增加。药品最初上市的 3 年是发现药品不良事件的最关键阶段,药品上市前和上市后均需要通过持续性监测获得大量累积的风险获益数据,以做出科学的监管决策。随着新药上市速度加快,如果药物警戒体系不完善,监测不到有效的数据,药品风险将无法被有效地识别、评估,更无法得到有效控制,药品监

[基金项目]　国家药品监督管理局典型国家药物警戒体系研究(20202001532);国家药品监督管理局国际创新药上市后药物警戒监管法律法规及方式方法研究(20202001623)
[作者简介]　张雅娟,女,博士,研究方向:药品监管,医院管理等。E-mail:zhangyajuan@ tsinghua. edu. cn。
[通讯作者]　杨悦,女,博士,研究员,研究方向:药品监管。E-mail:yanghappy@ tsinghua. edu. cn。

管决策将面临严峻挑战,因此健全完善药物警戒体系对未来新药研发及药品监管有着重要意义,也是药品不良反应监测发展的客观需要和必然趋势[1]。

## 1 药物警戒不仅仅是药品不良反应监测和报告

药物警戒(pharmacovigilance)一词源于古希腊语 pharmko 及拉丁词 vigilare,缩写为 PV,最早在 1974 年由法国科学家提出[2],2002 年 WHO 完善了药物警戒的定义,即药物警戒是发现、评价、认识和预防药物不良作用或其他任何与药物相关问题的学科和活动。药物警戒贯穿于药物发展的始终,包括药品上市前研究、上市后监测及评价,直至最后淘汰的整个药品生命周期[3]。药物警戒应用的方法可以是流行病学方法,也可以是实验室和诊断性的方法,最终目的是帮助制订决策,如治疗方案的选择、药品上市许可、药品的监管等[2]。药物警戒体系包括 2 个层面的活动,即管理层面和技术层面的活动。

### 1.1 药物警戒管理层面

药物警戒管理层面包括药物警戒文件的审评、药物警戒监察、药物警戒检查。根据 ICH 和欧盟的药物警戒指南,药物警戒文件主要是提交给药品监管机构的定期风险获益评估报告(或者定期安全性更新报告,简称 PBRER)以及风险管理计划(或者药物警戒计划文件),这些文件需要经过监管部门中负责药物警戒的部门审评,通常作为药品上市许可或者维持上市许可的条件。药物警戒监察是指第三方对药品上市许可持有人的药物警戒体系及活动开展的审查,通常审查的依据是药物警戒质量管理规范(guideline on good pharmacovigilance practices,简称 GVP)。药物警戒检查是药品监管机构对药品上市许可持有人依据法律法规和 GVP 开展的检查。

### 1.2 药物警戒制度技术层面

药物警戒制度技术层面包括监测不良事件、识别风险信号、评估风险获益和控制不合理危险。

**1.2.1** 药品不良事件监测 指患者使用药品出现的任何不利医学事件,且不一定与此治疗存在因果关系。不良事件可以是与使用药品有时间关联、任何不利的且与用药目的无关的体征(如异常实验室结果)、症状或疾病,无论其是否与该药品有因果关系[4]。药品不良反应是指合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的有害反应,药品不良反应报告和监测是指药品不良反应的发现、报告、评价和控制的过程[5]。我国目前采用国家不良反应监测系统,从药品上市许可持有人和医疗机构收集与药品、医疗器械和化妆品相关的不良反应报告。

**1.2.2** 风险信号识别 识别风险信号的方法在不断开发中,有些方法的有效性还需要进行进一步评价。国际医学科学组织委员会第 8 工作组(CIOMS Ⅷ)提出了目前国际上公认的药物警戒信号定义,即信号是指 1 个或多个来源(包括观察性和实验性)的报告信息提示某些干预措施与某个或某类、不良或有利事件之间存在新的潜在因果关系,或某已知关联事件的新信息,该信息被认为有必要进行进一步验证[6]。药物警戒信号的来源非常广泛。ICH《上市后安全数据管理指南》(E2D)认为,较为重要的药物警戒信号来源包括如下 4 种:① 非主动来源,包括自发性报告、文献、互联网、其他来源(如大众出版物、其他媒体)。② 主动来源,即有组织的数据收集系统,包括临床试验、登记研究、患者援助和疾病管理项目、对患者或医疗保健专业人员的调研、疗效或患者依从性等信息的采集等。③ 合同协议,即不同药品企业间药物安全性信息的交换。④ 监管机构[7]。目前欧盟、美国和日本的药品上市后安全性监测仍要依靠自发报告系统,且均已开展基于自发报告系统的信号检测。其中欧盟以比例报告比值比法为主,美国以多项伽马泊松分布缩减法为主,日本以报告比值比法为主[8]。

**1.2.3** 风险获益评估 风险获益评估的主要目的是对药品风险和批准适应证的获益中新的或新出现的信息进行全面、简明和重点分析,以便对该药品的整体获益-风险情况进行评估,主要关注点是评估现有数据来源的新的安全性信息,应包括对药品的累积认知,同时保持对新信息的关注,即总体安全性评估和获益-风险综合评估将考虑累积信息。由于在药品批准上市之后通常会继续进行临床研发,上市后研究、未批准适应证或使用人群的临床试验的相关信息也应包含在 PBRER 中。同样,由于对药品安全性的认知可能来源于批准适应证以外应用的数据的评估,如相关或适用,这些认知应在风险评估中进行描述[9]。

当一个药品批准上市时,得出的结论为当按照批准的产品信息使用时,其获益大于风险。在上市用药经验中出现了关于药品的新信息,应进行获益-风险评估,以确定获益是否持续大于风险,并考虑是否需要采取措施,通过风险最小化措施来改善获益-风险平衡,例如说明书修订、与医生沟通或其他方式[9]。

**1.2.4** 不合理风险控制　风险最小化措施包括常规措施和额外措施，针对已识别的重要风险，目的在于预防/降低风险的发生。与药物警戒计划一样，风险管理计划（risk management plan，简称 RMP）无须反映措施的制定过程，而仅呈现结果。如果一项措施被附加于产品在销售或处方过程中必须配备的材料或环节，应被列为常规措施；国家针对特殊药物（如麻醉药、血制品、精神疾病用药等）的处方和销售限制也属于常规措施。说明书是最重要的常规风险最小化工具[10]，特殊的规格、包装设计则可以对错误用药起到很好的预防作用[11]。通常每项已识别的重要风险均需要有相应的常规措施[12]，撰写时应以风险为中心。常规措施不足以将风险降低到可接受水平时，应提出额外的风险最小化措施[13]。额外措施通常有医患教育材料、用药指南、处方/流通渠道管理、用药登记、避孕计划等。申请人须考虑措施的可行性和对医疗行业带来的额外负担，并且这些措施不应该妨碍合理用药的药物可及性。在撰写额外措施时应该以具体措施为中心，摘要出措施的名称、拟控制风险和目标、实施计划表和有效性评价计划。RMP 的附件应包括风险最小化措施所涉及工具和实施方案[13]。

## 2　从不良反应监测报告制度向药物警戒制度转变的关键点

### 2.1　监测范围扩大

《药品不良反应报告和监测管理办法》将药品不良反应定义为“合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的有害反应”，监测范围是“药品在正常剂量下用于预防、诊断、治疗疾病或调节生理机能时出现的有害的和非预期的反应”，药品不良反应监测和报告制度主要是针对药品上市后的风险管理手段。

药物警戒关注的是“药品不良反应及其他可能与药品有关的有害反应”，ICH-E2E《药物警戒计划》提出的指导原则之一就是“贯穿产品全生命周期”。该计划明确提出“企业和药品监管机构已经认识到，有必要在产品被批准或者得到许可前更好、更早地计划药物警戒活动”。因此，相对药品不良反应监测和报告制度，药物警戒体系是一个涵盖药品整个生命周期的全方位药品安全监管体系，除关注狭义上的药品不良反应外，还关注药品误用、滥用、过量使用、药物相互作用、缺乏疗效等其他与药品有关的不良事件[14]。

### 2.2　监管重点是疑似严重不良反应报告

药物警戒制度的监管重点是疑似严重不良反应报告。临床研究过程中，如怀疑不良事件与药品相关（药品不良反应），或药品研发中发生重大改变（如在剂量、人群、需要监测、知情同意等方面的改变），当反应表现严重时，危及生命或功能时必须立即向管理部门报告。

严重且非预期药品不良反应是快速报告的对象。除个例报告外，其他观察中的可能改变产品风险获益评估的任何安全性信息，应当按照地方法规尽快与监管机构沟通。包括来自体外实验、动物实验、流行病学或临床研究中的重要非预期安全性发现，提示重要的人类用药风险，如致突变、致畸、致癌的证据，或用于治疗危及生命或严重疾病的药品缺乏疗效。

国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）模板指出，药物警戒活动的目的是在药物上市后“进一步描述和量化风险特征、确认或消除潜在风险、识别新的风险、收集缺失信息领域的信息以及评估风险最小化行动的有效性”[15]。

### 2.3　从关注个例报告评价向关注信号转变

以往的药品不良反应监测系统主要是对所有可疑不良反应进行监测，其目的是减少漏报率。药物警戒制度更注重通过收集全面而准确的数据和报告，对信号进行挖掘、验证和确认，对特定药品-事件组合进行有针对性的监测，目的是发现并确认新的安全性问题，监测发生率和报告率，并采取后续的风险控制措施。

### 2.4　从电子化报告向智能化信号挖掘和分析转变

药物警戒制度更注重通过对风险信号进行识别、挖掘和分析，从而采取科学的风险控制措施，保证用药安全。常见的数据挖掘方法有多项伽玛泊松分布缩检法（multi-item gamma poisson shrinker，MGPS）、报告率比例法（PRR）以及神经网络方法等。

如美国 FDA 于 2008 年启动的哨点计划，利用各种医疗数据库，如医保数据库、电子病历及药品监管数据库等，主动监测药品安全[16]。2015 年，广东省顺德市药品不良反应监测中心成功建立“基于 HIS 的 ADR 快速上报与智能搜索”系统。随后广东省药品不良反应监测中心计划在广东省内外部署 15 家医院，利用计算机应用技术与医院数据信息实现跨地域跨部门的预警。以上都是从关注电子化不良反应报告向智能化信号挖掘和分析转变的案例。

### 2.5 从自发报告为主向自发报告和主动监测转变

自发报告是一种由卫生保健专业人员或患者主动向制药公司、监管部门或其他机构(如 WHO、地区中心、毒物控制中心)提供的信息,这些信息描述 1 个患者在服用 1 个或多个药品后出现的 1 个或多个药物不良反应,并非出自同一项研究或任何有组织的数据采集计划[17]。

与被动监测相比,主动监测是按照设计好的程序确定不良事件发生的全部数量。主动监测方法包括重点监测、药物事件监测、登记等,其中,重点监测涵盖了国内哨点监测与医院集中监测的相关内容。从欧美的药品上市后监管经验看,药品重点监测属于上市后安全性研究范畴。主动监测的一个例子是通过风险管理计划随访接受特定药物治疗的患者。可能要求符合该药物处方条件的患者完成一个简单的调查表并同意以后进行随访[18]。与被动报告系统相比,通过主动调查系统得到个人不良事件报告的全面数据更切实可行。

### 2.6 风险控制从模糊向精准控制转变

药品一旦上市,将会产生能够影响其风险-获益平衡的新信息;评价这些新信息应是一个与监管机构持续磋商的过程。详细评估由药物警戒活动产生的信息,对于确保所有药品安全使用至关重要。通过有效的药物警戒活动,及时将信息反馈给使用药品的患者,不但可以减少患者的风险,还可以改善风险-获益平衡。

## 3 药物警戒中的各方义务与责任

做好药品不良反应监测,重点是坚持“一体两翼”的监测格局[19]。所谓“一体两翼”,一体是指药品不良反应监测机构,两翼指的是医疗机构和药品上市许可持有人。《药品管理法》第八十一条强调,“药品上市许可持有人、药品生产企业、药品经营企业和医疗机构应当经常考察本单位所生产、经营、使用的药品质量、疗效和不良反应”。医疗机构和药品上市许可持有人承担了不良反应报告的主要任务,其中医疗机构作为药品的主要使用场所,可以第一时间发现药品不良反应,药品上市许可持有人作为药品安全的责任主体,掌握药品从审评到上市的相关信息,对药品安全了解更为全面。医疗机构和药品上市许可持有人在不良反应报告上优势互补,彰显了我国药品不良反应监测的工作特色。

### 3.1 药品监督管理机构的义务与责任

药物警戒体系建设涉及监管部门、药品上市许可持有人、医疗机构等相关方,建设上下协调、科学有序的药物警戒体系,是药物警戒制度建设的首要任务。经过数十年努力,我国已经建成了国家、省、市、县 4 级不良反应监测体系,形成了监测机构和监管部门互为支撑的体系格局,但药物警戒与不良反应监测从监测范围、监测方法到风险控制等均有所区别,因此需要进一步明确各级不良反应监测机构在药物警戒中的职责与作用[14]。

药品监督管理机构应配套制定符合我国国情的药品使用管理规范及药物警戒相关法规和技术指南,指导规范医疗机构开展药物警戒工作,真正做到从研发、生产、流通到使用环节落实药品安全全生命周期管理,守住药品安全最后一道环节[20]。

### 3.2 药品不良反应监测机构的义务与责任

药品不良反应监测机构是由国家不良反应(adverse drug reaction,简称 ADR)监测中心、省 ADR 监测中心及省级以下 ADR 监测机构组成的技术监测序列。药品不良反应监测机构承担药品不良反应报告和监测资料的收集、评价、反馈和上报,组织开展严重药品不良反应的调查和评价,评估风险获益,提出风险控制建议等责任。

### 3.3 药品上市许可持有人的义务与责任

2018 年原国家药品监督管理局《关于药品上市许可持有人直接报告不良反应事宜的公告》(2018 年第 66 号文)[21]中进一步强化了持有人在构建药品不良反应监测体系、落实药品不良反应收集、处置、报告等方面的主体责任;《药品管理法》对药品上市许可持有人开展药物警戒工作提出了要求,第八十条规定:“药品上市许可持有人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”。

2017 年 10 月《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》中提出了要加强药品医疗器械生命周期管理,建立持有人直报不良反应事件制度,并第一次提出了上市许可持有人承担不良反应和不良事件报告的主体责任。

《关于药品上市许可持有人直接报告不良反应事宜的公告》的正式发布,明确了持有人应当建立健全药品不良反应监测体系、及时报告药品不良反应、报告获知的所有不良反应、加强不良反应监测数据的分析评价、主动采取有效的风险控制措施,并强调属地监管,严厉查处持有人不履行直接报告

责任的行为。

### 3.4 医疗机构和经营企业的义务与责任

医疗机构和经营企业在药物警戒系统中承担主动上报药物不良事件的责任,获知或者发现药品不良反应后应当详细记录、分析和处理,新药监测期内的国产药品应当报告该药品的所有不良反应;其他国产药品报告新的和严重的不良反应。进口药品自首次获准进口之日起 5 年内,报告该进口药品的所有不良反应;满 5 年的报告新的和严重的不良反应[5]。

根据新修订《药品管理法》第六十九条、七十二条的要求,医疗机构应当依法配备经过资格认定的药师或其他药学专业技术人员,参与合理用药指导、处方审核,尽可能减少治疗风险。从药品不良反应监测数据分析看,药品严重不良反应报告约 80% 以上属于不合理用药问题[22],例如我国 7 岁以下儿童因不合理使用抗生素造成耳聋的儿童数量占聋哑儿童总数的 30% ~40%[23]。不合理用药产生的伤害远大于药品不良反应的伤害[22]。

新修订《药品管理法》第八十一条明确规定,“医疗机构应当经常考察本单位所生产、经营、使用的药品质量、疗效和不良反应。发现疑似药品不良反应的,应当及时向药品监督管理部门和卫生健康主管部门报告”。

医疗机构是药品不良反应/事件的主要发生地,也是药品不良反应/事件的主要救治场所[20]。将监测哨点接入中国医院药物警戒系统(China Hospital Pharmacovigilance System,简称 CHPS),实现发现、报告、评价药品不良反应、开展重点监测和再评价、获取药品安全相关信息的功能。CHPS 介入各医疗卫生机构自身的信息化系统和医疗数据,通过 CHPS 可以直接深入临床用药一线,及时获得 ADR 报告。这些使用 CHPS 的监测哨点的集合就形成了国家药品不良反应监测哨点联盟,不断拓展和深化安全性监测和评价工作,将在主动监测、重点监测、药品上市后再评价等具体工作中发挥重要作用[24]。不断强化企业意识、提升企业能力、落实企业责任和提升药品不良反应监测体系自身的监测评价能力,是我国上市后药物警戒工作的必然趋势[24]。

## 4 思考

### 4.1 实施中国药物警戒制度符合新法规、新制度的要求

《药品管理法》第十二条第二款规定:“国家建立药物警戒制度,对药品不良反应及其他与用药有关的有害反应进行监测、识别、评估和控制”。这一规定创造性地提出我国建立药物警戒制度,对药品不良反应及其他与用药有关的有害反应进行监测、识别、评估和控制[20]。药物警戒制度与药品上市许可持有人制度、药品追溯制度、处方药与非处方药分类管理制度、职业化专业化检查员制度,共同构成我国药品管理的基本制度[20]。因此,实施中国药物警戒制度顺应时代发展的需求,符合新法规、新制度的要求。

### 4.2 新药研发及药物临床使用的新情况需要实施着眼新问题的药物警戒制度

由于老龄化社会过渡、慢性疾病的流行率上升、药物的易获得等多种原因,药物警戒对于医学实践的未来至关重要[25]。为了公共安全,未来的药物警戒应着重于新出现的问题,如在线非法销售药品、自用药物、假冒药品和不合格药品、有潜在不利影响的传统药物及中草药、替代药品、国外上市及国内未经批准的在特殊临床机构使用的药品、保健功能食品、化妆品和医疗器械等[25]。

## 5 建议

### 5.1 完善药物警戒组织体系

国家药品评价中心在药物警戒体系中应当发挥关键的技术支撑作用,为药品审评审批和上市后阶段性评价提供科学建议。根据我国目前基层药品不良反应监测机构工作现状,应当调整监测机构设置策略,着重发挥省级监测机构的功能,将其职能定位在促进报告收集方面,报告质量评估和因果关系判定等不作为省级监测机构职能。报告质量评估和因果关系判定作为监测系统的自带功能,提高监测系统效率。

### 5.2 完善药物警戒法规指南体系

目前,我国药物警戒相关的法律法规正处于快速更新的阶段,2017 年以来陆续发布了《药品管理法》、《国家药品监督管理局关于药品上市许可持有人直接报告不良反应事宜的公告》等一系列法律和指导文件[26-27],但比较碎片化,缺乏系统管理的专门性文件,需要国家进一步完善药物警戒法规指南体系[9]。发布药物警戒质量管理规范,修改完善药品不良反应报告和监测管理办法[28]。加强一体两翼监测系统建设,强化药品上市许可持有人制度(marketing authorization holder,简称 MAH)和医疗机构的药物警戒监测报告义务;引入累积性风险获益

动态评估理念,使定期安全性更新报告与定期风险获益评估报告的内容和目标相统一;优化药物警戒数据收集程序,对严重不良反应/事件加强监测[29],建立对上市后根据信号检测出的药品-事件组合进行针对性监测的上市后研究和监测要求,关注新出现的药品安全风险;主动监测与被动监测相结合,通过建立多元化主动监测系统,畅通由自发报告系统发现的信号的快捷验证路径,提高上市后研究或监测的效率;将信号识别与风险评估相结合,风险控制与结果评价相结合,检查与处罚相结合。

### 5.3 完善自发报告和主动监测系统

完善并拓展自发报告系统的功能,增加自动化质量评价功能、自动化因果关系判定功能,不再依赖人工判断,拓展监测机构内部交流沟通、信息反馈功能。建立多源分布式的主动监测系统,在上游自发报告系统信号检测与下游主动监测系统信号验证获取"发生率"的功能方面实现衔接。

建议投入经费改进医院哨点系统,改变数据获取方式,由依赖人工报告转向医院信息系统(hospital information system,简称 HIS 系统)中数据的自动获取,建立针对特定高风险药品的直接面向药品使用者的登记系统(APP)等,拓宽主动监测数据来源渠道,其目的是获取"发生率",以便开展风险获益比的纵向和横向比较评估[30]。

### 5.4 健全风险管理体系,开发多元风险管理措施

建议明确新药在申请上市时和上市后出现新的安全风险时均可提交药品风险管理计划,对于仿制药风险管理计划提交应当与原研药相一致。风险管理计划中的风险管理措施应当分为常规措施和额外措施,并要求 MAH 建立直接干预到医生和患者的风险干预措施。加强药品风险沟通,提高公众对药品风险管理计划的认知,理解药品风险,客观认知并自觉防范药品风险。

### 5.5 完善监管支撑体系,建立良好的药物警戒社会氛围

药物警戒制度是一项全新的制度,其有效执行取决于公众和社会对药品安全的正确认知,对于药品风险应当具备一定的承受能力,理解药品不良反应/事件监测并非意味着关联性判定,消除企业和医疗机构的报告顾虑。

监管支撑体系包括基础设施建设、药物警戒人才队伍建设、专家委员会建设、药物警戒相关工作程序以及面向行业的指导原则等。未来还应当细化药品管理法中有关药物警戒的处罚措施,建立对违法行为的直接处罚措施与对违法行为导致结果的间接处罚措施,细化违反报告规定的处罚、违反风险管理计划规定的处罚和违反药物警戒体系建设规定的处罚等。

## [ 参 考 文 献 ]


[1] 杨悦. 我国药物警戒制度实施与 ICH 药物警戒指导原则转化适用[J]. 中国药物警戒,2020,17(2):65 - 71.

[2] 彭丽丽,王丹,沈璐,等. 药物警戒的起源与发展[J]. 中国药物警戒,2016,13(7):410 - 413.

[3] WHO. The importance of pharmacovigilance (safety monitoring of medicinal products)[M]. Geneva: Word Health Organization, Collaborating Centre for International Drug Monitoring,2002: 1 - 8.

[4] 国家药品监督管理局药品评价中心. 上市后安全数据管理:快速报告的定义和标准(E2D)[EB/OL]. (2019 - 09 - 27). http://www.cdr-adr.org.cn/drug_1/ICHzd_1/ICH_E2D/201909/t20190927_36891.html.

[5] 中华人民共和国卫生部.《药品不良反应报告和监测管理办法》(卫生部令第 81 号)[EB/OL]. (2011 - 05 - 24). http://www.gov.cn/flfg/2011-05/24/content_1870110.html.

[6] Council for International Organizations of Medical Sciences. Practical aspects of signal detection in pharmacovigilance: report of CIOMS Working Group Ⅷ[M]. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences,2010:6 - 7.

[7] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH E2D guideline: post-approval safety data management: definitions and standards for expedited reporting[EB/OL]. (2003 - 11 - 12)[2020 - 06 - 23]. https://database.ich.org/sites/default/files/E2D_Guideline.pdf.

[8] 施雯慧,巴磊,周健,等. 欧盟、美国和日本的药物警戒信号管理体系比较研究[J]. 中国药房,2021,32(4):406 - 412.

[9] 国家药品监督管理局药品评价中心. 定期获益-风险评估报告(PBRER)E2C(R2)[EB/OL]. [2020 - 07 - 22]. http://www.cdr-adr.org.cn/tzgg_home/202007/t20200722_47625.html.

[10] PHILLIP FP. 风险管理计划[J]. 中国药物警戒,2009,16(11):695 - 697.

[11] 杨志敏. 药品说明书的规范性与风险控制——以新型抗肿瘤药为例[J]. 中国食品药品监管,2019(11):40 - 47.

[12] 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.

[13] 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.

[14] 袁林,高燕,路长飞. 我国建立药物警戒制度的初步思考[J]. 中国药物警戒,2020,17(11):749 - 752.

[15] Center for Drug Evaluation of National Medical Products Administration. Requirements on format and content of the risk management plan for anti-tumor drugs application[EB/OL]. (2018 - 09 - 13)[2019 - 11 - 04]. http://www.cde.org.cn/dzkw.do?method=large Page&id=314680.

[16] 王涛. 美国药物警戒体系浅析及对我国的启示[J]. 医药导报,2017,36(4):361 - 365.

[17] ICH Guideline. E2D: ICH Harmonised Tripartite Guideline. Post-approval safety data management: definitions and standards for expedited reporting E2D[EB/OL]. (2016 - 03 - 29). http://

www. ich. org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2D/Step4/E2D_Guideline. pdf.
[18] MITCHELL AA, VAN BENNEKOM CM, LOUIK C. A pregnancy-prevention program in women of childbearing age receiving isotretinoin[J]. *Engl J Med*,1995,333(2):101 - 106.
[19] 宋春艳,王小宁,辛蕾. 创新药品监管方式打造智慧监管新格局[J]. 中国食品药品监管,2020(3):54 - 59.
[20] 冯亚楠,刘欣欣,李永辉,等. 新《药品管理法》下医疗机构药物警戒工作面临的挑战[J]. 中国药物警戒,2020,17(9):572 - 582.
[21] National Medical Products Administration. Announcement of national medical products administration on the direct reporting of adverse reactions by marketing authorization holder (No. 66 of 2018)[EB/OL]. (2018 - 09 - 30)[2020 - 03 - 25]. http://www. nmpa. gov. cn/WS04/CL2093/331214. html.
[22] 杨悦. 现阶段药品监管的三大挑战[N]. 医药经济报,2017 - 08 - 14(3).
[23] 原国家食品药品监督管理总局南方医药经济研究所. 2016 年儿童用药安全调查报告白皮书[R]. 2016.
[24] 沈璐,刘巍,郭雪,等. 我国药品不良反应监测模式的趋势探析[J]. 中国药物警戒,2017,14(5):295 - 308
[25] 孙巍巍,王扬,何乐毅凡,等. 我国药物警戒的研究现状与发展[C]//第二届临床中药学大会论文集. 2018:3.
[26] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国药品管理法[EB/OL]. (2019 - 08 - 27)[2020 - 06 - 23]. http://www. nmpa. gov. cn/WS04/CL2076/357712. html.
[27] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局关于药品上市许可持有人直接报告不良反应事宜的公告:2018 年第 66 号[EB/OL]. (2018 - 09 - 29)[2020 - 06 - 23]. http://www. nmpa. gov. cn/WS04/CL2093/331214. html.
[28] 柳鹏程,陈锦敏,孙祯辉,等. 浅析 ICH E2 指导原则中 MAA/MAH 药物警戒职责及其启示[J]. 中国医药工业杂志,2020,51(2):290 - 296,304.
[29] 黄仟,温泽淮. 倡议建立协调统一的药物不良反应因果关系评价标准[J]. 中国新药杂志,2021,30(12):1132 - 1136.
[30] 张琪,颜建周,姚雯,等. 欧盟药品上市后安全性研究制度及对我国的启示[J]. 中国新药杂志,2020,29(1):9 - 14.

编辑:王宇梅/接受日期:2021 - 08 - 09