

欧盟药品上市后安全性研究监管体系分析与思考

马玉芳¹, 吴宏辉², 张 力^{1*}, 宋海波³, 黄举凯², 杨天绎⁴, 温雅璐², EDWARDS Brian⁵, 杨晓晖^{2*}

1. 北京中医药大学东方医院, 北京 100078

2. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700

3. 国家药品监督管理局 药品评价中心, 北京 100022

4. 罗格斯大学, 美国 新泽西州 08901

5. 新药申请科学监管有限公司, 英国 萨里郡 KT22

摘要: 效益风险评估贯穿于药品整个的生命周期。为保障药品全生命周期最佳效益风险比, 识别并针对药品风险因素采取适宜的风险最小化措施, 积极开展药品上市后安全性研究尤为重要。欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 为了量化药品的安全隐患, 基于评估药物的效益风险状况并支持监管决策而开展上市后安全性研究 (post-authorisation safety study, PASS), 为保障其顺利开展而形成一套成熟的体系及监管流程。通过分析EMA开展PASS的制度及流程, 提出建立健全监管体系、制定PASS指南及实施细则以及建立共享平台是丰富完善我国上市后安全评价体系的有效方式。

关键词: 上市后安全性研究; 欧洲药品监管局; 药物警戒; 效益风险评估

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2021) 06-1141-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.06.002

Analysis of regulatory system of post-authorization safety studies in European Union and its enlightenment for China

MA Yufang¹, WU Honghui², ZHANG Li¹, SONG Haibo³, HUANG Jukai², YANG Tianyi⁴, WEN Yalu², EDWARDS Brian⁵, YANG Xiaohui²

1. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China

2. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

3. Center for Drug Reevaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

4. Rutgers University, New Brunswick, New Jersey 08901, United States

5. NDA Regulatory Science Ltd., Leatherhead, Surrey KT22, United Kingdom

Abstract: Benefit-risk assessment runs through the whole life cycle of drug development and marketing. To optimize the balance of benefits and risks during the life cycle, it is important to conduct a post-authorisation safety studies (PASS) once a drug is launched, to identify the real-life risk factors of such drugs, and then take appropriate risk minimization measures. In order to better define the benefits and risks of drugs, the European Medicines Agency (EMA) introduced the PASS policy, the aims of which were to identify, characterize or quantify a safety hazard, confirm the safety profile, or the effectiveness of risk management measures. EMA had produced a set of mature regulatory processes to help PASS be conducted successfully. In this paper, we systematically introduced and analyzed PASS regulation system in EMA, and put forward effective ways to improve the drug safety administration system in China, like creating regulatory PASS guidelines and implementation rules, as well as establishing a public platform for all PASS in China.

Key words: post-authorisation safety studies; European Medicines Agency; pharmacovigilance; benefit-risk assessment

收稿日期: 2021-04-08

基金项目: 国家中医药管理局中医药行业科研专项(201507004); 国家食品药品监督管理总局保健食品审评中心保健食品原料目录研究专项课题(ZBW-2017-BJSP-10)

第一作者: 马玉芳(1996—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中医药防治内分泌代谢疾病。E-mail: 15926370096@163.com

*通信作者: 张 力, 医学博士, 研究员, 研究方向为临床评价与药物警戒。E-mail: yty0616@hotmail.com

杨晓晖, 医学博士, 教授、主任医师、博士生导师, 研究方向为中医药防治内分泌代谢疾病、中药临床评价。E-mail: yxh0616@126.com

药品经批准上市后,随着临床广泛的应用,可能会出现上市前研究未出现的不良反应、药物毒性反应、联合用药风险等安全性问题^[1]。因此,欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)针对具有新化学结构或治疗机制、上市前安全信息收集不完全、发现新的安全问题等具有潜在高风险的药品,要求上市许可持有人(marketing authorisation holder, MAH)积极开展上市后安全性研究(post-authorisation safety study, PASS),识别、评估或量化药品上市后的安全隐患,明确药物的安全性,以进一步完善药品的效益风险数据^[2]。

开展PASS不仅能够定量分析药品的潜在安全性问题、收集不同亚组人群的风险信息、评估药品长期使用风险和实际临床应用模式,且强制PASS也是某些附条件批准药品申请上市的特定义务之一。EMA在药品上市后监管过程中将PASS纳入药品风险管理计划(risk management plan, RMP),以进一步评估风险管理措施的有效性。自2012年EMA出台第520/2012(EU)号实施条例^[3]、《药物警戒实践指南(good pharmacovigilance practice, GVP) VIII: 上市后安全性研究》^[4]等药物警戒相关法规及指南以来,在实践中逐步完善PASS制度,目前形成了一套完整的主程序和补充程序以保障监管和实施,为实现药品全生命周期效益风险评估提供了制度和技术支持。本文主要从管理体系、技术评估要素、研究方法设计及实施现状等几个方面对EMA开展PASS的制度和流程进行介绍,以期为我国上市后安全性研究制度的完善提供参考。

1 管理体系

1.1 责任主体及其义务

欧盟PASS的实施过程中涉及欧盟委员会、EMA、各成员国主管部门(national competent authority, NCA)、药物警戒风险评估委员会(pharmacovigilance risk assessment committee, PRAC)以及MAH等,在法规及指南文件中细化明确了各自的职责和义务。

1.1.1 EMA EMA负责药品的科学评估、监督和安全监管工作,通过评估药品是否符合严格的科学标准,并向合作伙伴和利益相关者提供有关药品评价的科学证据,保证公众用药安全^[5]。

1.1.2 药物警戒风险评估委员会及各成员国 EMA下设PRAC主要负责PASS的监管工作,如PASS方案的审核、相关审核报告文书的发布、与MAH的协调沟通(寻求科学建议、PASS开展前的协

商会)等。PRAC及各成员国首先会任命1名该药品的风险管理专家(risk management specialist, RMS)负责整个PASS监管以及草案和结果审核报告的起草,具体内容如下^[6]:(1)PASS草案审核。自MAH提交PASS草案60 d后,PRAC及各成员国会向MAH出具1份具有法律效力的审核意见,详细说明方案是否符合临床研究要求。若草案通过审核则可通知MAH按照商定的时间表开展PASS;若不通过,则会在意见书中陈述理由,并注明重新提交和重新审核的时限要求;(2)PASS研究结果的评估。PRAC主要从目标与结论的一致性、方法设计以及结果分析等方面评估报告的科学性,总结药品存在风险的证据;并向人用药品委员会(Committees for Human Medicinal Products, CHMP)和人用药品相互认可和分散程序协调小组(coordination group for mutual recognition and decentralised procedures - Human, CMDh)提出风险管理的建议,CHMP及各成员国NCA随后可根据建议采取暂停销售、撤市及修改产品说明书等监管措施。

1.1.3 MAH MAH是PASS的主要责任人,需负责PASS研究方案制定和实施、收集管理研究数据、分析研究结果以及撰写研究报告等工作。MAH首先应明确应开展PASS的类型并按照要求设计研究方案,方案通过审核后应按当局发布的时间计划表开展研究,实施中若对主要或次要指标、目的、研究人群、样本量、方法设计、数据来源、数据收集方法、暴露与混杂因子及统计分析方法等进行了实质性修改,则需要向PRAC提交修订的方案供重新审核及评估^[4];MAH必须在完成数据收集的12个月内提交研究结果报告,超时将会受到惩罚,如在欧盟及各成员国及EMA通报批评更甚者罚款。

1.2 审评审批程序

欧盟对于不同类型药品PASS审核及评估的负责机构不同,集中审批药品(centrally authorised medicinal products, CAPs)由PRAC负责,国家审批药品(nationally authorised medicinal products, NAPs)由研究所在成员国NCA负责在全国范围内进行评估^[7],两类研究方案的审核时间均为60 d,研究结果的评估时间为74 d,具体时间流程则见图1。PASS方案通过审核后开展为期4年研究,同时MAH在收到审评建议的1个月内须在“Eu-PAS登记”中完成注册并将其作为附件纳入RMP,MAH须在完成数据收集后的12个月内提交最终研究结果报告供PRAC评估。大多数药品的PASS评估报告

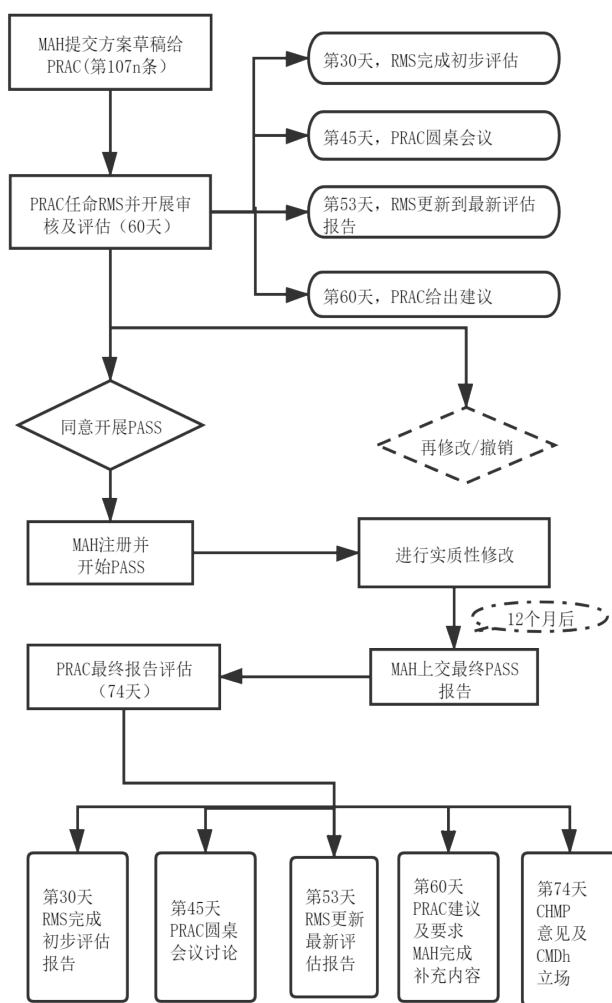


图1 PASS审评审批程序示意图

Fig. 1 Flow chart of the review and evaluation process for PASS

及研究方案摘要在EMA官网站进行公示,但是CAPs中涉及活性物质的药品的PASS最终评估报告则发布在欧洲公共评估报告(European public assessment report, EPAR)中,而CAPs中属于“混合(mixed)”药品类型的PASS报告则发布在欧盟社区登记簿上。

2 技术评估需考虑的要素

欧盟颁布的第2001/83/EC号指令^[2]、第726/2004号法规(EC)^[8]、第520/2012(EU)号实施条例^[3]以及后续EMA出台的药物警戒相关指南文件逐步规范并细化了PASS的实施细则,对PASS开展的适用情形、研究的设计以及报告的格式等内容都提出了具体的要求,PRAC的技术评估要素包括以下4个方面。

2.1 PASS的适用范围

为进一步评估药品上市后的效益风险数据,

EMA认为如下3类药品需开展PASS:具有新化学结构或治疗机制且临床前研究发现毒性反应的药品;安全信息收集不完全的药品;上市后发现新的安全问题的药品^[9]。考虑开展PASS的情况如下^[4]:(1)作为药品上市批准条件之一:EMA当局或各成员国在新药上市审批的过程中,发现该药品有必要开展PASS,则PRAC提交给CHMP书面报告中将PASS列为该药品的上市批准条件之一;(2)验证新的安全性问题:新药在实际临床使用中出现了说明书以外的安全事件或不良反应,为验证这些问题应开展PASS以明确引起安全问题的具体信息,基于PASS结果必要时修订药品说明书;(3)作为上市后监管措施之一:EMA在药品上市后监管过程中将PASS纳入RMP,进一步评估风险管理措施的有效性,或根据PASS结果采取药品继续销售、暂停及撤市等监管措施。

2.2 PASS的研究目标

EMA要求MAH需在提交的PASS研究方案中详细说明主要研究目标。PASS可基于如下研究目标而开展^[4]:(1)定量分析药品的潜在安全性问题:例如通过某药品与对照组或安慰剂之间暴露率的比值比或比值差,描述安全性问题的发生率,明确引发风险的危险因素及影响因子;(2)收集不同(亚组)人群的风险信息:对于部分药品上市前研究中不同(亚组)人群(如孕妇、老人、儿童、原有肝肾损害及兼有其他基础疾病而被排除在人群纳入标准之外的群体)中药品安全性信息的缺失及联合用药情况不明等问题,可开展PASS收集相关信息;(3)评估药物长期使用的风险;(4)提供未发现新风险的证据:某药品在临床长期使用中若未见说明书以外的不良安全事件/反应,MAH可通过开展PASS获取不存在新风险的证据以说明该药品的安全性;(5)评估药品实际临床应用模式,确保RMP的信息更新以完善药品上市安全监管。例如,收集药物因超适应症或过量等超说明书使用情况、临床误诊误用及联合用药等临床实践中出现的安全性问题,并评估这些问题对公众健康造成的影响,进一步完善该药品上市后的监管。

2.3 PASS分类

为确保高质量、更具科学性的PASS实施,欧盟相关法规和指南将PASS分类如下:(1)根据强制与否,分为强制或非强制型型:对于特例批准、附条件批准及PRAC规定具有特殊义务中属于含有新的活性物质的药品或疫苗、血液制品等高风险品种,

EMA 将责令 MAH 开展 PASS; 由 MAH 自愿发起和集资开展的属于非强制型 PASS; (2) 根据所采用的研究方法不同分为干预型或非干预型研究。非干预型研究是指不对干预措施进行硬性规定的临床试验, 应符合如下要求: (1) 按常规程序获得上市批准的药品; (2) 方案研究设计中对于患者分组采用盲法原则; (3) 不干预临床医疗行为, 研究中无需额外诊断或监测程序; (4) 同时使用流行病学方法对收集的数据进行分析。干预型研究即临床试验型 PASS, 则应该按照欧盟规范卷 10《临床试验指南》^[10] 有关要求严格设计研究方案。

2.4 PASS 研究方案及研究结果报告格式

MAH 需按照规定的模板、格式和内容要求提交研究方案等文件供 PRAC 进行审评, 根据文献^[4] 总结为表 1。

PASS 研究结果报告的格式要求与研究方案基本一致, 但需增加部分额外研究内容。具体包括:

(1) 条目 9 中统计分析需增加以下内容: ① 研究所采用的所有统计学方法; ② 两组结果比较采用的分析方法; ③ 脱落病例的数据分析; ④ 敏感性分析; ⑤ 统计方法变更记录及说明。

(2) 结果分析: ① 每个研究阶段受试者数量; ② 描述性分析受试者基线资料, 脱落病例; ③ 结果数据; ④ 主要结果分析; ⑤ 其他分析; ⑥ 不良事件/不良

反应。

(3) 增加讨论: ① 分析影响效益风险评估的关键结果; ② 研究方法及统计方法的局限性; ③ 根据研究目标解释最终研究结果; ④ 普适性问题。

3 PASS 研究方法设计

EMA 指南文件^[4] 中指出 PASS 的方案在设计过程中应根据药品监管所关注的目标, 考虑完整数据的可及性、结果的科学性以及按时完成的可能性等, 几种可供选择的方法总结为表 2。

4 欧盟 PASS 科学建议程序

MAH 还可自愿寻求 EMA 的“科学建议程序”(scientific advice) 以指导并解决 PASS 研究方案起草、执行过程中涉及的相关问题, 尤其是针对复杂或有争议的问题或创新方法等^[11]。EMA 科学建议工作小组 (scientific advice working party, SAWP) 负责审核 MAH 提交的科学建议草案, 并与 PRAC 协作出具科学建议报告。此外, 对某重要领域的新药, 如肿瘤用药、疫苗、孤儿药及儿科用药; 涉及先进疗法或应用新的纳米技术的药品以及血液制品这 3 类药品, MAH 可以申请 EMA 与美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 的“平行科学建议”。MAH 应向 EMA 及 FDA 同时提交 PASS 方案以征求科学建议, 二者各自审核后分别向 MAH 出具独立的科学建议报告, 双方就共

表 1 PASS 方案提交格式及内容要求

Table 1 Submission format and content requirements of PASS protocol

条目	项目	具体内容
(1)	标题	① 研究设计类型; ② 药品类型及活性物质; ③ 草案最新版本日期; ④ “欧盟 PASS 注册”号
(2)	上市许可人	姓名及联系方式
(3)	责任方	研究负责人、合作单位及人员
(4)	独立摘要	① 标题及副标题; ② 研究背景及理论基础; ③ 研究问题及目标; ④ 研究设计; ⑤ 受试者情况; ⑥ 变量控制; ⑦ 数据源; ⑧ 研究规模; ⑨ 数据分析; ⑩ 时间表
(5)	修改和更新	任何“实质性修改”和更新开始收集数据日期等内容的记录及说明
(6)	进度记录	① 开始收集数据日期; ② 收集数据完成; ③ 研究进度报告; ④ 研究结果中期报告; ⑤ 研究结果最终报告
(7)	原因和背景	药品安全性问题概述及风险管理措施描述
(8)	研究问题和目标	
(9)	研究方法	① 研究设计; ② 基线资料; ③ 变量控制、对照组情况; ④ 数据来源; ⑤ 研究规模; ⑥ 数据分析采用的统计方法; ⑦ 质量控制; ⑧ 混淆及偏移; ⑨ 研究设计的局限性
(10)	受试者知情同意	
(11)	不良事件/反应的报告和管理	
(12)	研究结果宣讲及交流计划	
(13)	参考文献	

表2 欧盟PASS研究方法设计汇总

Table 2 Summary of research method design for EU PASS

研究类型	内容提要	具体方法	适用情况
主动监测	针对特定的药品-事件组合进行有目标的监测活动并做出因果关联推断	(1)重点监测计划 (2)处方事件监测	医院、疗养院和血液透析中心等机构中的药品 大部分药品适用;收集的不良反应相关信息更加详细
观察性研究	基于自发报告系统、主动监测系统及病例报告等收集的信号,对所收集数据开展研究	(3)注册登记 (1)横断面研究 (2)队列研究 (3)病例对照研究 (4)仅病例设计	适用于治疗罕见疾病、罕见暴露及特殊人群的药品 适用于观察某一时间段内该病的流行率或者将来发展趋势 同一研究中多个不良事件的评估具有很高的灵敏度 适用于研究某一种或者几种药品与一种罕见不良事件之间的关联性,确定该药品引起不良事件相关风险因素 除外某药品引起不良事件的发病日期不详或者需要很长一段时间才出现的情况
临床试验	药效、药动学检测,明确临床前研究中发现的高风险信号	大型简单试验	上市前临床前研究出现的风险问题的药品
药物利用研究	纳入亚组人群,以获得其常规医疗实践中某药品的安全性问题		EMA推荐作为PASS的第一步,以获得某药品患者群的特征、选取比较合适的对照组及可识别的潜在混杂因素。

同关注的问题以视频会议或电话会议方式商讨达成共识。

5 欧盟PASS实施现状

为保证信息公开透明,加强MAH、NAC与EMA之间沟通交流,2012年6月起,EMA要求MAH开展PASS前应在“Eu-PAS登记”中注册,公布其研究方案、摘要和最终研究报告^[12]。Pierre等^[13]对2012年法规颁布至2015年7月第1批提交给PRAC的189份PASS的特点进行分析,这些报告经历353次PRAC评估后,其中93份(49.2%)完成注册,EMA网站公布了58份(31%)PASS的PRAC评估报告,这些报告主要关注研究设计及可行性。截至2021年3月底,“EU-PAS登记”系统已注册上市后安全性评估研究共941项,其中完成464项(49.3%)、进行中342项(36.3%)及计划中135项(14.3%)。

PASS实行8年来,EMA更新了3版指南以提高研究质量及透明度,使之为监管机构、公共卫生机构、药品制造商以及利益相关者提供关键信息,并将其结果有效用于监管决策。例如,2011年EMA对丹麦发布了1份关于吡格列酮说明书信息和疗效监测指南,并要求当局据此开展为期4年的PASS来评估及明确该药品引发心衰风险、调整糖化血红蛋白情况及在膀胱癌或有肉眼血尿患者时药量控制情况后修改了药品说明书^[14]。

抗抑郁药物喹硫平2001年经EMA批准上市,

2011年在瑞典开展了PASS以调查该药在临床使用中引起全因死亡、自残和自杀、急性心肌梗死、卒中、糖尿病、锥体外系紊乱和嗜睡的风险,进一步评估该药品安全性问题;最终研究结果表明,在18~64岁年龄组,喹硫平单药治疗或联合其他抗抑郁药物治疗时增加了自残和自杀的风险^[15]。

6 欧盟经验对中国开展PASS的思考

药品再评价与药品上市前审评是药品上市前后两个阶段相对应的评估行为;药品上市后研究与上市前研究是药品上市前后两个阶段相对应的科学研究技术手段和科学研究过程,其研究结果是药品再评价的评估对象之一^[16],因此药品上市后安全性研究是药品全生命周期效益风险评估的关键环节。近30年来,我国的药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)报告与监测制度和自发报告体系为推动上市后药品的安全监管发挥了重要作用。近10年来,有学者利用计算机化病案(computerized patient records, CPR)、电子病历(electronic medical records, EMR)、电子健康记录(electronic health records, EHR)等电子健康数据尝试开展药品上市后安全性研究,以发现药品风险信号、评价药品风险,并尝试对严重药源性疾病流行情况开展研究^[17]。

虽然我国积极尝试开展了一些研究,但由于缺乏相关技术指南,其研究方法、研究质量和结果的科学性有待提升。为推动药品审评和再评价技术与国际接轨,2019年NMPA发布决定适用国际人用

药品注册技术要求协调会(international council for harmonization, ICH)指导原则E系列中的15个原则来指导临床研究及药品上市后研究的开展^[18]。因此,如何借鉴欧盟PASS经验并将ICH相关原则本地化,构建我国药品上市后安全性研究法规和技术体系,笔者提出以下几点思考。

6.1 建立健全药品上市后安全性研究制度

欧盟建立了上市后安全性研究制度,并颁布了一系列法规以保障PASS的顺利实施,对执行过程中违法违规的行为施行严厉的惩戒措施,例如暂停销售、设置巨额罚款等。中国新的《药品管理法》^[19]提出“MAH需要对已上市药品的安全性、有效性和质量可控性定期开展上市后评价;必要时,国务院药品监督管理部门可以责令药品上市许可持有人开展上市后评价或者直接组织开展上市后评价”,为开展PASS提供了法律依据,但罚则并未在法规层面得以体现,为确保我们开展高质量的PASS,应明确将药品上市后安全性研究纳入其中,从法律层面明确PASS各方利益相关者的责任和义务以保障PASS的实施,为药品上市后效益风险评估提供依据,保障公众用药安全有效。

6.2 制定相关技术指南

2020年,新发布的《药品注册管理办法》^[20]中提到“药品批准上市后,持有人应当持续开展药品安全性和有效性研究,根据有关数据及时备案或者提出修订说明书的补充申请,不断更新完善说明书和标签。”因此,为保障修订说明书及药品再注册工作的顺利展开,实施PASS势在必行的。

虽然新的《药品注册管理办法》明确提出开展PASS的重要性,但仍缺乏与之配套的技术指南,建议尽快出台PASS相关系列技术指导原则以规范该研究的方法与流程、提升研究质量、保障研究结果的科学性。国际上其他卫生技术评估组织及机构的成熟的经验和技术方法学值得我们借鉴。NMPA已纳入ICH指导原则E系列作为药品上市后研究的规范,在药品的整个生命周期纳入药物警戒计划,要求将药品的已确认风险和潜在风险需总结在安全性说明摘要中^[21]。建议结合该系列文件要求继续出台PASS指南,包括明确PASS方案及总结报告的格式与内容、根据研究结果将该药已发现或潜在风险独立说明、明确研究方法设计适用的条件及范围,并要求提交具体实施时间和进度表,以指导MAH开展PASS。

6.3 完善PASS监管体系

欧盟要求MAH按照其主程序来提交PASS方案及研究结果,为保障PASS科学、高效和质量可控,不仅建立层次分明、纪律严明的评估委员会负责PASS监管和评估,EMA还通过实施PASS“科学建议程序”作为主程序的补充以维护MAH权益确保监管透明,两套程序相结合、双管齐下以保障其实施。为确保PASS有效实施,我国应建立包括药物流行病学、药理学、药物警戒等相关领域的专家的PASS评估委员会,负责审核、审评PASS方案及研究结果报告等技术工作,以保障PASS实施的高效性和研究结果的科学性。

6.4 建立信息共享平台,重视过程监管以确保监管决策透明

目前我国已开展的PASS大多是NMPA责成企业开展的研究,所开展的研究为备案制,我国尚未建立PASS研究注册平台、缺乏方案和研究结果的公示制度,不仅导致MAH、临床医生、患者以及其他利益相关者对于该类信息的获取乏源,因其数据收集等研究和评估决策过程缺乏透明度,缺乏过程监管也难以保证其研究质量,目前多数研究数据和结果并未在药品上市后效益风险中得以应用。而欧盟则建立了EU PAS Register平台为研究和决策全程透明化提供了技术保障,并且制定具体实施的时间计划表规范执行,同时再PASS报告评估中会召开公众听证会纳入利益相关者意见。为提高我国PASS研究质量并实现透明监管,应借鉴欧盟成熟经验,建立PAS注册平台以加强过程监管,借助平台公布PASS研究方案、评估过程、采纳利益相关者意见,加强MAH、监管机构和利益相关者间的沟通,建立科学、合理、透明的监管体系,以确保药品上市后风险效益评估结果的科学性。

总之,PASS纳入欧盟药品上市后效益风险评估离不开法规支持和技术保障,明确PASS实施过程中各方利益相关者的职责、义务和罚则等至关重要,重视过程监管和信息公开、提升决策透度是科学监管的根本。借鉴欧盟成熟经验,建立健全符合我国国情和中西并重临床实践特点的PASS法规和技术指南,不仅是持续评估药品风险获益的核心内容,也是完善我国药物警戒体系实现科学监管的有效方式。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

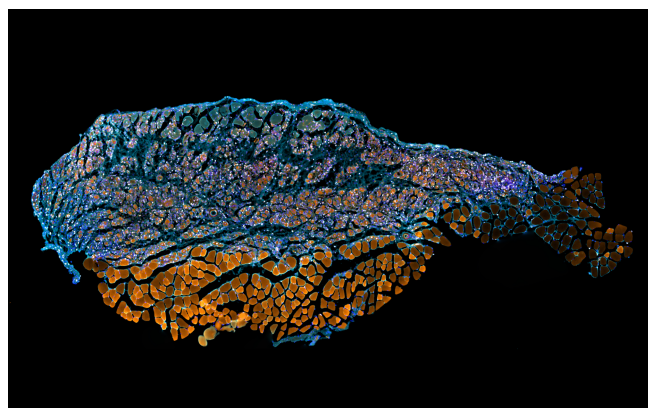
- [1] 吕东, 高晨燕, 黄文龙. 对药物上市后评价的探讨 [J]. 药物评价与管理, 2009, 25(2): 180-181.
Lu D, Gao C Y, Huang W L, et al. Discussion about evaluation on post-marketing drug [J]. Chin J Drug Eval, 2009, 25(2): 180-181.
- [2] EMA. Directive 2001/83/EC of the European parliament and of the council [EB/OL]. (2001-11-06) [2020-02-25]. <https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir-2001-83-consol-2012/dir-2001-83-cons-2012-en.pdf>.
- [3] EMA. Commission implementing regulation (EU) No 520/2012 [EB/OL]. (2012-06-19) [2020-02-25]. <https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg-2012-520pdf>.
- [4] EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) module VIII: Post-authorisation safety studies (Rev 3) [EB/OL]. (2017-10-09) [2020-02-25]. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-viii-post-authorisation-safety-studies-rev-3-en.pdf>.
- [5] EMA. Who we are [EB/OL]. (2020-02-01) [2020-02-24]. <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/who-we-are>.
- [6] EMA. Pharmacovigilance risk assessment committee rules of procedure [EB/OL]. (2013-03-03) [2020-02-25]. <https://www.ema.europa.eu/en/Committees/pharmacovigilance-risk-assessment-com>.
- [7] EMA. Non-interventional, imposed, post-authorisation safety study (PASS) protocols, protocol amendments and final study results1 (CAPs and NAPs2) [EB/OL]. (2017-07-9) [2020-02-26]. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/timetable-post-authorisation-safety-study-pass-protocols-final-results-en.pdf>.
- [8] EMA. Regulation (EC) No 726/2004 of the European parliament and of the council [EB/OL]. (2004-03-31) [2020-02-25]. <https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg-2004-726/reg-2004-726-en.pdf>.
- [9] 张琪, 颜建周, 姚雯. 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.
Zang Q, Yan J Z Yao W, et al. Post-authorization safety study in European Union and its enlightenment to China [J]. Chin J New Drug, 2020, 29(1): 9-14.
- [10] EC. EudraLex-Volume10-Clinical trials guidelines [EB/OL]. (2017-05-23) [2020-02-26]. <https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/v10-intro-en.pdf>.
- [11] EMA. European Medicines Agency guidance for applicants seeking scientific advice and protocol assistance [EB/OL]. (2017-07-30) [2020-04-22]. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-guidance-applicants-seeking-scientific-advice-protocol-assistance-en.pdf>.
- [12] EMA. European Network of centres for pharmacoepidemiology and pharmacovigilance [EB/OL]. (2017-12-24) [2020-04-22]. <http://www.encepp.eu/structure/index.shtml>.
- [13] Pierre E, Mariana F, Marieke L, et al. Lessons learned on the design and the conduct of post-authorization safety studies: review of 3 years of PRAC oversight [J]. Br J Clin Pharmacol, 2017, 83: 884-393.
- [14] Javier C R, Sinna P U, Dimitri B, et al. Post-authorisation safety study of pioglitazone use and safety endpoints of interest in denmark after direct healthcare professional communicatio [J]. Drugs Real World Outcomes, 2019, 6: 133-140.
- [15] Johan R, Philip B, Bob B, et al. A post-authorization safety study of Quetiapine as antidepressant treatment in Sweden: nested case-control analyses of select outcomes [J]. Drug saf, 2020, 43: 135-145.
- [16] 吴淑馨, 孙宏峰, 杨晓晖, 等. 从柴胡制剂不良事件论如何围绕"有因再评价"开展中药上市后临床研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(14): 2983-2987.
Wu S X, Sun H F, Yang X H, et al. "Re-evaluation upon suspected event" is an approach for post-marketingclinical study: lessons from adverse drug events related to *Bupleuri Radix* preparations [J]. China J Chin Mater Med, 2014, 39(14): 2983-298.
- [17] 宋海波, 沈传勇. 电子健康数据用于上市药品安全性研究的思考 [J]. 中国食品药品监管, 2020(11): 36-47.
Song H B, Shen C Y. Thoughts on the application of electronic health data in the post-marketing study of drugs safety [J]. CFDA Mag, 2020(11): 36-47.
- [18] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于适用《E1: 人群暴露程度: 评估非危及生命性疾病长期治疗药物的临床安全性》等15个国际人用药品注册技术协调会指导原则的公告 [EB/OL]. (2019-11-12) [2020-04-22]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/360014.html>.
NMPA. Notice of NMPA on application of 15 guidelines of International Technical Coordination Committee for registration of drugs for human use, such as E1: population exposure: evaluation of clinical safety of drugs for long term treatment of non life threatening diseases [EB/OL]. (2019-11-12) [2020-04-22]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/360014.html>.
- [19] 国家药品监督管理局. 中华人民共和国药品管理法

- (2019 版) [EB/OL]. (2019-09-02) [2020-05-28]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2080/357872.html>.
- NMPA. Drug Administration Law of the People's Republic of China (2019 Revision) [EB/OL]. (2019-09-02) [2020-05-28]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2080/357872.html>.
- [20] 国家药品监督管理局. 药品注册管理办法 [EB/OL]. (2020-3-30) [2020-05-28]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20200330180501220.html>.
- NMPA. Provisions of Drug Registration [EB/OL]. (2020-03-30) [2020-05-28]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20200330180501220.html>.
- [21] 国家药品监督管理局. E2E 药物警戒计划 [EB/OL]. (2020-03-02) [2020-05-28]. http://www.cde.org.cn/policy_domethod=policy_index&frameStr=9.
- NMPA. Pharmacovigilance program of E2E [EB/OL]. (2020-03-02) [2020-05-28]. http://www.cde.org.cn/policy_domethod=policy_index&frameStr=9.

[责任编辑 李红珠]

· 封面图片介绍 ·

鲸



小鼠肌肉冻伤自然恢复模型:首先利用液氮冻伤小鼠胫骨前肌,再行注射 EdU 标记新生肌肉细胞。肌肉中正常组织与损伤再生组织的分布使得肌肉形态非常像一头鲸。而那白色标记的点点重生细胞如同星光,照亮残旧破败的组织,让人不禁想到“鲸落十里,万物重生”。

Laminin(青色)标记基底膜,DAPI(蓝色)标记细胞核,EdU(白色)标记新生细胞核,肌肉纤维(橙色)为488 nm自发荧光。

中山大学干细胞与组织工程研究中心:王一