

欧盟药品不良反应医学文献监测的启示

杨玉涵¹, 杨天绎², 张 力^{3*}, 宋海波⁴, 吴宏辉¹, 温雅璐¹, 黄举凯¹, 唐茹梦¹, 杨晓晖^{1*}

1. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700

2. 罗格斯大学, 美国 新泽西州 08901

3. 北京中医药大学东方医院, 北京 100078

4. 国家药品监督管理局 药品评价中心, 北京 100022

摘要: 医学文献监测指在一定范围内, 收集、评估并上报待监测活性物质的不良反应报告, 以提高上报不良反应报告的效率与质量, 是药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)管理和报告的重要环节。欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)是最早开展医学文献监测的机构之一, 现已建立了较规范的医学文献监测方案和较为成熟的评估体系。通过介绍分析EMA医学文献监测体系, 并结合我国ADR监测现状与存在的问题, 从制定监测技术指南与质量管理规范、推动不良反应信息公开等方面提出政策建议, 为健全ADR监测体系提供参考。

关键词: 药品不良反应; 欧洲药品管理局; 医学文献监测; 政策建议

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2021)06-1164-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.06.005

Introduction of medical literature monitoring of adverse drug reaction in European Union and its enlightenment for China

YANG Yuhan¹, YANG Tianyi², ZHANG Li³, SONG Haibo⁴, WU Honghui¹, WEN Yalu¹, HUANG Jukai¹, TANG Rumeng¹, YANG Xiaohui¹

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

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

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

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

Abstract: Medical literature monitoring (MLM) refers to screening, processing and reporting active substances that are monitored in a certain range to improve the efficiency and quality of ADR reports, which closely connect ADR management and reporting process. European Medicines Agency (EMA) is one of the first institutions to monitor the medical literature. After continuous exploration and reform, a standardized scheme and mature MLM evaluation system has been established. With the introduction and analysis of MLM system, combining with the current situation and existing problems of it in China, this paper puts forward policy suggestions in several aspects, such as formulating supporting technical guidelines to standardize monitoring details of each step, formulating MLM quality management standards to strengthen the supervising process, and promoting the disclosure of adverse reaction information to improve data sharing mechanism.

Key words: adverse drug reaction; European Medicines Agency (EMA); medical literature monitoring; policy suggestions

药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)监测是上市后药品安全性研究的重要措施, 在全世界范围内被各个国家广泛应用^[1]。我国自发报告的

ADR, 通过国家药品不良反应监测系统收集, ADR报告的主体为药品上市许可持有人(marketing authorization holder, MAH)、医疗机构和经营企业。

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: 杨玉涵(1997—), 女, 硕士研究生, 研究方向为内分泌系统疾病的中医药临床与基础。E-mail: yangyuhan7983@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

医学文献是ADR报告的重要信息源之一,但散在于各期刊数据库的ADR报告可能不足以证实某特定药品与某特定不良反应之间的因果关系,因此有必要对医学文献展开系统监测,以支持国家主管部门和MAH的安全信号监测活动。

欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)作为最早开展医学文献监测的机构之一,选择定期于3个权威数据库中监测400种常见活性物质的ADR报告,经评估后提交至欧盟药物警戒数据库(Eudra Vigilance Database,简称EV数据库),这一过程即为医学文献监测(medical literature monitoring, MLM)。这一方案估计可使4 000家医药企业从中受益^[2],EV数据库也成为了欧盟及其成员国ADR信息搜集的重要来源与开展ADR信号监测的强力支撑。本文介绍分析EMA医学文献监测体系,并结合我国ADR监测现状与存在的问题,从制定监测技术指南与质量管理规范、推动不良反应信息公开等方面提出政策建议,以期为我国ADR报告体系的完善提供参考。

1 医学文献监测方案概况及管理

1.1 法规要求

医学文献监测的法律依据以欧盟(EC)No.726/2004法规^[3]第27、28条、2001/83/EC指令^[4]第107条为主干,以相关实施条例和药物警戒实践指南(good pharmacovigilance practices, GVP)模块VI^[5]为补充,为医学文献监测提供了较为全面的法律支撑。以上指令与法规明确提出EMA具有以下3方面责任:(1)应监测选定的医学文献涉及含有特定活性物质的可疑ADR,提取完整个案安全性报告(Individual Case Safety Reports, ICSRs)并录入EV数据库;(2)公布受监测的活性物质清单与受监测的医学文献;(3)与欧盟委员会、成员国和有关各方协商,起草相关指南文件以详细指导医学文献监测、建立ICSRs并录入EV数据库的具体方法与流程。GVP于2012年7月正式施行,其中模块VI包括ADR报告管理和上报指南,明确了医学文献监测的框架与要点,初步形成监测体系。2015年5月12日,EMA制定了关于医学文献监测的详细指南,进一步完善监测流程、规范监测细节。

目前EMA已将在特定医学文献范围内监测清单所列活性物质ADR,并将相关ICSRs录入EV数据库的工作整体外包至第三方机构。因此,法规要求对于含有监测清单所列活性物质的药品,MAHs不必再将所列医学文献中的可疑ADR提交EV数据

库,但应监测其他所有医学文献中涉及的任何可疑ADR并及时上报^[5]。

1.2 EV数据库及ICSRs线上报告程序

EV数据库是欧洲药物警戒系统的重要组成部分,是辅助管理和分析在欧洲经济区(European Economic Area, EEA)范围内获批上市或临床试验过程中可疑ADR信息的重要监管工具,是促进EMA、MAHs及各成员国主管部门(national competent authority, NCA)三方共享ICSRs发现安全信号的重要方式。EV数据库按照其数据处理的工作流程分为EV线上报告程序(Eudra Vigilance web reporting application, EVWEB)、EV数据库管理系统(Eudra Vigilance database management system, EVDBMS)、EV数据分析系统(Eudra Vigilance data analysis system, EVDAS)3种^[6]。其中, EVWEB是EMA提供的数据交互工具,可供MAHs上传、跟踪与检索更新的ICSRs; EVDBMS是EV数据库的核心系统,支持ICSRs数据提取与管理,包括EV上市后药品模块(Eudra Vigilance post-authorisation module, EVPM)与EV临床试验模块(Eudra Vigilance clinical trial module, EVCTM)。医学文献监测所收集的ICSRs将上传至EVWEB以便NCA共享,同时EVPM、EVDAS系统将为医学文献监测的数据储存和分析环节提供技术支持。

1.3 医学文献监测的管理

1.3.1 明确监测对象 EMA考虑到不同药品可能存在相同活性物质,为避免重复监测,EMA未采用逐一监测单个药品的方式,而优先选择上市许可药品成分中出现频次较高的活性物质,制定待监测活性物质清单。清单分为化学成分组(substance groups)与草本物质组(herbal substance groups),现化学成分组含300种活性物质,如盐、酯、酚或混合物等;草本物质组含100种,如薄荷、桉叶、番泻叶等。待监测活性物质的总数量取决于EMA分配该项目的预算,具体数量与清单目录可调整,例如为监测新型冠状病毒肺炎(COVID-19)大流行用药情况,2020年6月新增氯喹、奥司他韦等9种活性物质以监测COVID-19治疗中出现的ICSRs。清单不定时更新并公布于EMA官网。

1.3.2 确定监测文献的数据库范围 MLM要求在指定的文献数据库内定期对含有清单活性物质的药品进行检索^[4]。EMA选择文献检索数据库的范围与标准是:(1)涵盖全球范围,内容全面、信息量大且日更新,业界广泛认可的生物医学文献数据

库;(2)涵盖全球范围内的药品信息(包括草药在内)、药物治疗等文献;(3)涵盖欧洲范围内的补充与替代医学(complimentary alternative medicine, CAM)文献^[7]。按此要求,目前EMA官方指定生物医学数据库(Excerpta Medica Database, EMBASE)作为生物医学文献数据库,EBSCO(Elton B. Stephens. Company)下属国际药学文摘数据库(International Pharmaceutical Abstracts, IPA)与补充医学文献数据库(The Allied and the Complementary Medicine Database, AMED)作为综合文献数据库。

1.3.3 医学文献监测方案的实施与质量管理
EMA将医学文献监测的工作委托至第三方机构进行,为此,EMA建立了详细的标准操作程序(standard operating procedures, SOPs)和工作说明(work instructions, WINs)供第三方机构参照。为确保完成此项工作的高效率及高质量,EMA定期进行绩效监测,并通过审核关键绩效指标考核第三方工作进展和完成情况,主要的绩效指标包括^[8]:(1)定期筛选全部400种活性物质相关文献,次日上午9点上传筛查结果至EVWEB;(2)2个工作日内回复MLM全部咨询邮件;(3)所提取ICSRs与源文献的一致性和准确性;(4)7个工作日内提交严重的ICSRs至EV数据库的合规性;(5)21个工作日内及时将非严重ICSRs纳入EV数据库的合规性;(6)按日提交检索出的ICSRs列表,并公布于EV网站;(7)跟踪可疑ADR的准确性与及时性。此外,第三方机构应对MLM收到的所有咨询作出答复,以保证公开透明。

2 医学文献检索流程与技术操作规范

医学文献检索流程包括制定检索策略、设定检索周期、录入检索结果并公示、确定不良反应类型和评估报告有效性等5个方面。为获得可靠的检索结果,检索策略应具有可重复性与可溯源性,这对确保MLM的及时性、有效性及完整性具有重要意义,详述如下。

2.1 制定检索策略

EMA对清单中每一活性物质均定义一检索字符串,经审核后公开,必要时进行更新或修正。通常情况下不设其他检索限制(例如语种或与用药安全相关的子标题),以确保检索范围尽可能广泛^[9]。

化学成分组的检索字符串由两部分构成,分别为“国际非专利名称(international nonproprietary names, INN)名称和替代名(或变体)”,替代名由基

于EV拓展药品字典(Extended Eudragilance Medicinal Product Dictionary, xEVMPD)或其他参考源扩展。

草本物质组的检索字符串由4部分组成,分别为“草药正名(对应于xEVMPD中提到的草药名称)、通用名、草药拉丁名的核心描述(如种、属)、译名”。各检索词之间以“或”连接^[9]。

2.2 设定检索周期

EMA要求受EMA委托的第三方机构定期对指定的数据库进行检索,并有权根据具体药物警戒活动的需要调整检索周期。一般情况下,EMBASE按日历日检索并于检索后下1个日历日更新其检索结果,综合文献数据库(即IPA与AMED)按日历月检索文献并更新^[9]。

2.3 录入检索结果并公示

第三方机构执行检索后,将检索结果按指南所要求的模板录入EVWEB,至少包含以下内容:(1)所检索物质组的名称;(2)具体数据库的名称;(3)执行检索的日期和具体时间;(4)以温哥华格式(Vancouver style)记录所检索的文献,包括:“作者. 篇名. 期刊名[文献类型标识]. 出版日期[引用日期];卷号[期号]: 页码. DOI.”^[9]。应详细记录每次检索结果以便后期查阅,若涉及多个数据库收录同一篇文献者,录入检索结果时应核对检索记录,排除重复记录以避免重复报告。检索结果在执行检索后的下1个日历日公布于EV数据库官网。

2.4 筛选ICSRs

开始检索后的1个日历日内,需根据检索记录的标题、摘要、引文与关键词,筛查检索结果中的每条记录,以确认所检索文献中是否包含以下重点关注的5种类型ICSRs:(1)自发报告与征集报告涉及人体的可疑ADR;(2)ADR为特殊情况,如特殊人群用药(怀孕或哺乳期间、儿童或老年人群用药等),超说明书用药、误用、滥用、超剂量用药、用药错误及职业暴露;(3)缺乏疗效;(4)与质量缺陷或假药相关的可疑ADR;(5)以药品为传染源的可疑ADR,例如减毒活疫苗^[5]。若属以上任一情况,应进一步评估该ICSRs是否为有效报告。

2.5 评估报告有效性

经对文献检索记录初步筛查后,应根据GVP标准核实原始文献所记载ICSRs的有效性并初步分类,1份有效的ICSR至少应包括以下4项要素^[5]:(1)1位或多位明确的报告者;(2)明确的患者;(3)1个或多个可疑药品;(4)1个或多个可疑

ADR。ICSRs纳入、排除标准公布于官网,定期审查,必要时予以更新。若ICSRs符合标准则归于纳入组,进一步分为已确认的ICSRs组与潜在的、有待深入评估的ICSRs组;不符合标准者归排除组并详细记录排除理由,之后对有效报告进行评估。

3 医学文献评估与上报

经以上流程,已确认ICSRs与潜在ICSRs获得其原文(其他语种者应附全文英文翻译)后,进一步评估并按如下规定程序处理上报EVWEB。

3.1 已确认ICSRs的评估

已确认的ICSRs根据以下3个层面及顺序再次评估以最终确认并建档^[9]:(1)根据具体内容确定文献中不良反应的数量;(2)在EV数据库中查重,避免一个病例报告同时出现在多篇文章,导致重复计数;(3)评估ICSRs的严重程度和发生地。若属严重ICSRs,应立即或在不迟于第0至7个日历日内建立ICSRs,录入EV数据库,并跟踪ICSRs重要信息以便及时补充;若为非严重ICSRs,其后续处理方式根据不同发生地区别对待:若发生于EEA内,则应在自第0天起21个日历日内建立档案并录入EV数据库;若发生于EEA外,仅密切跟踪暂不建立档案。

3.2 潜在ICSRs的评估

根据上一步审查检索记录,暂无法确认者归为潜在ICSRs。评估潜在ICSRs的流程与已确认ICSRs步骤基本相同,不同之处为在EV数据库查重之前,根据文献全文内容,再次评估ICSRs的有效性。

两类ICSRs经评估后,所有新建立档案的ICSRs继续完成数据提取、匿名化处理、标注唯一标识码及医学评估(例如评估药品与不良反应的因果关系)等流程。所有新建ICSRs将会更新在EV数据库官方网站中供MAHs查阅。为保护数据隐私,每例ICSR的公开内容除外详细的检索记录,仅公开报告唯一标识码、可疑的活性成分或药品、不良反应及是否开展后续跟踪等十余项关键信息^[9]。

3.3 跟踪ICSRs

所提交的ICSRs首次报告,其信息可能不完善,属严重ICSRs者,NCA或MAH必须尽快与文献的作者或者上报者通过邮件联系,获取详细资料以补充报告中缺失的重要信息,在获取补充信息7个日历日内创建跟踪报告并上传EVWEB。所创建的跟踪报告应符合GVP VI中规定的ICSRs格式要求,并需着重记录跟踪过程和跟踪获取的补充信息,在报告中还需隐匿个人数据以保护患者及作者/上报者

的隐私。此外,在确定采取跟踪行动之后,EV官网将在每日更新的“MLM ICSRs”文件夹中更新并记录相关事件数据,包括:(1)启动跟踪行动的日期;(2)要求作者/上报者回复的日期;(3)获取补充信息的日期;(4)上传跟踪报告至EV数据库的日期。

4 关于建立健全我国药物警戒医学文献监测体系的思考

4.1 我国药物警戒医学文献监测法规与实施现状

自2017年我国加入国际人用药品注册技术要求协调会(International Conference on Harmonization, ICH)标志着我国药品监管制度与国际接轨,近年来,通过借鉴国外成熟的药物警戒与风险管理经验,新的药品监管形势下我国药物警戒体系建设进入快速发展期,作为药物警戒信息源之一的医学文献监测与利用问题得以重视,并已初步制定了指导原则以确保此项工作的实施。2012年国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)所发布的《国家食品药品监督管理总局关于印发药品定期安全性更新报告撰写规范的通知》(2012年264号)^[10]中已明确要求药品生产企业提交药品定期安全性报告(periodic safety update report, PSUR)应包括文献ICSRs;2018年NMPA出台《关于发布个例药品不良反应收集和报告指导原则的通告》(2018年第131号)(以下简称“通告”)^[11],明确提出MAH为是药品不良反应监测的主体,“应建立面向医生、药师、患者等的有效信息途径,主动收集临床使用、临床研究、市场项目、医学文献以及MAH相关网站或论坛涉及的ADR信息并上报”,强调了医学文献作为获得ICSRs收集渠道的重要性;同年发布的《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)中指出MAH可委托第三方机构(如合同研究机构、科研或信息情报机构等)开展信息收集、文献检索等工作^[12];为进一步指导MAH开展上市药品(包括中药、化学药和生物制品)的临床安全性文献评价和撰写文献评价报告,2019年出台《关于发布上市药品临床安全性文献评价指导原则(试行)的通告》(2019年第27号)^[13],指导原则的出台使此项工作得以深入。

4.2 存在的问题

虽然以上法规及指导原则强调MAH应定期检索、提交文献涉及的ICSRs,并通过综合分析评估所收集文献信息,对落实上市许可持有人报告制度,

完善药品不良反应监测体系起到了积极作用,但由于缺乏医学文献监测相关的标准技术操作和管理规范,具体检索的内容、频率、范围、策略等仅为原则性要求或由MAHs自行制定,缺乏涵盖检索、查重跟踪、报告评估和质量控制等全程详细技术规范与指南,包括已实施多年的PSUR及相关ICSRs的质量和利用也在一定程度上受到了影响。因此,我国医学文献监测工作尚在起步阶段,与EMA高效的监测流程与成熟的质量管理体系仍有一定差距。

4.3 建立健全我国药物警戒医学文献监测体系的相关策略

为将医学文献监测工作相关法规要求落到实处,保障来自医学文献ICSRs上报的及时性、高效性及高质量,在药品效益风险技术评估中得以充分利用,笔者就如何借鉴EMA医学文献监测经验,建立健全符合我国国情的医学文献监测体系提出以下建议:

4.3.1 构建医学文献监测实施体系 建议充分结合我国国情及相关法规,借鉴EMA文献监测的成熟经验,构建医学文献监测实施体系,探索社会合作监测模式,可考虑建立药监部门、第三方机构、MAHs共同参与的ADR文献监测及质量保证的组织与技术体系:政府药监部门为监管主体,确定监测清单并定期修订、更新,明确分配监测任务至不同的责任主体,强化过程监督及严格质量核查;第三方机构是独立于MAH及政府药监部门的技术责任主体,例如医疗机构、医学院校、专业学会等同时具备专业能力与社会公信力的社会监测力量,可将共性或重点关注的可疑药品活性物质按类别或治疗领域分由各机构承担;MAHs为安全责任主体,建议监测清单以外全部活性物质的ADR并及时上报。借助第三方机构的技术支持,可减少MAH与药监部门的重复性工作,提高工作效率。

此外,鉴于我国医疗体系及用药与其他国家不同,中医药应用广泛,中成药、汤剂多为复方,中药成分复杂,且常与化学药联合使用,故潜在的ADR可能并非由于单一活性物质引起,中药之间的配伍及中药与化药之间的相互作用问题不可忽视。因此,中药相关不良事件因果关系及毒性物质的判定是该领域研究的难点,开展此类品种文献监测尚不能完全照搬EMA监测模式,应充分考虑中药本身及使用特点,制定适宜的文献监测技术方案。

4.3.2 制定配套的技术指南 建议制定相关技术指南,进一步明确检索策略(包括具体检索术语的

定义,具体的文献数据库等),对如何记录检索结果、如何在检索记录与数据库中查重、如何提取文献中数据、后续如何进一步跟踪以获得更多信息等方面给出科学的指导和建议。严格规范每一环节监测细节,统一各项药品的检索标准,提升检索的一致性与可重复性,为下一步各方实施医学文献监测做好铺垫。例如在细化检索术语方面,我国通告中仅要求“关键词可使用药品的INN/活性成分进行检索,或使用药品监督管理部门批准的药品通用名称、商品名和别名组合进行检索”。借鉴欧盟检索术语的选择,制定检索策略相关指南过程中考虑以下3点:(1)增加文献中可能应用到的药品替代名称的检索词(新开发产品的编号或代码、商品名、化学名称、活性中间代谢产物);(2)检索策略和检索词应包括特殊报告及PSUR报告涉及的术语,如过量、用药错误、滥用、误用、超说明书用药或职业暴露等;亦应涵盖结局相关的术语,如“死亡”虽为不良反应结局但可能也是“猝死”的术语;纳入“妊娠”这一术语以了解与妊娠相关ICSRs的不良反应等,以药物警戒理念指导开展此项工作;(3)检索不限制语种与出版类型。

4.3.3 制定医学文献监测质量管理规范加强过程监管 为确保医学文献监测的科学性,加强建立医学文献监测的质量管理规范十分必要,若质量监管不到位,如查重过程不规范,当同一病例既作为个案不良反应报道发表又作为病例系列发表,可能导致重复计数ADR发生例次,尤其影响罕见病用药效益风险评估的科学性和准确性。为督促MAHs或受委托的第三方机构及时、准确、规范地开展相关工作,建议通过制定医学文献监测质量管理规范,对各环节关键指标的执行和完成情况进行核查,以强化文献监测工作质量的过程监管,确保其科学性、严谨性及权威性。

4.3.4 完善数据共享机制稳步推进我国药品不良反应信息公开 EV数据库是欧盟日常药物警戒工作的技术支持,在保证数据隐私的前提下,医务工作者和患者等可通过EV数据库获取相关数据。截至2016年12月31日,在EMBASE、PubMed、PubMed central数据库中可检索到105条引用或涉及包含EV数据的文献,自2013年EMA扩大数据库开放程度,2013年引用或涉及包含EV数据的文献比2012年高2倍^[14],EV数据库为探讨药品安全性问题、开展药物警戒活动与研究方法学研究、确定临床研究选题及药品监管决策提供了强大技术支

撑。自1988年我国开展药品不良反应监测试点工作以来,已走过三十余年发展历程,取得了卓越的成绩。2001年《中华人民共和国药品管理法》71条明确规定“国家实行药品不良反应报告制度”,标志着我国药品不良反应工作步入法制化轨道,同年国家ADR监测网络正式开通实现了ICSRs实时在线报告与传输;为及时反馈药品风险信号,2001年同时建立药品不良反应通报制度并于2003年公开向社会发布^[15],此项工作将已上市药品新的、严重的ADR及时向MAHs、医疗机构和社会通报,并针对性地制定药品全程风险措施,对预警及控制药品风险、保障公众用药安全起到了积极作用;为加强数据利用和反馈,自2010年我国又建立《国家药品不良反应监测年度报告》制度,通过对国家药品不良反应监测系统数据进行分析评价,探究药品不良反应监测工作规律和药品安全风险防控和评估机制,为药品安全科学监管提供了有力的技术支撑。但与EV数据库信息公开程度相比,目前国家药品不良反应监测系统的数据库原始信息的公开进程有待进一步推进,建议在完善ADR数据和信息共享机制的基础上,充分利用ADR自发报告数据使更多利益相关方共同参与药物警戒工作,不仅是提升药品监管精准高效、公开透明的有效方式,也是提高药监部门行政能力与技术水平、增加公众可信度的重要途径。

总之,医学文献作为可疑ADR信息的重要来源,其监测过程的合理性、规范性和监测结果的科学性直接影响药品效益风险评估的准确性。因此,借鉴EMA成熟的经验,落实文献监测实施责任方、细化监测技术规范和指南并加强监测质量管理,建立符合我国国情的医学文献监测和质量控制体系对完善我国药物警戒技术体系,实现科学监管具有重要的意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王长之,陈晓博,刘曦朦,等.上市许可持有人制度下药品生产企业不良反应监测模式探讨[J].安徽医药,2020,24(5):1056-1060.
Wang C Z, Chen X B, Liu X M, et al. ADR monitoring in pharmaceutical manufacturers under the background of marketing authorization holder system [J]. Anhui Med Pharm J, 2020, 24(5): 1056-1060.
- [2] EMA. Safety monitoring of medicines: EMA to screen medical literature for 400 active substance groups [EB/OL]. (2015-05-12)[2021-03-02]. <https://www.ema.europa.eu/en/news/safety-monitoring-medicines-ema-screen-medical-literature-400-active-substance-groups>.
- [3] EMA. Regulation (EC) No 726/2004 of the European parliament and of the council [EB/OL]. (2004-03-31)[2021-03-02]. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_en.pdf.
- [4] EMA. Directive 2001/83/EC of the European parliament and of the council [EB/OL]. (2001-11-06)[2021-03-02]. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf.
- [5] EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI - Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2) [EB/OL]. (2017-07-28)[2020-05-08]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-submission-reports_en.pdf.
- [6] EMA. EudraVigilance system overview [EB/OL]. [2021-03-02]. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance/eudravigilance-system-overview>.
- [7] EMA. Monitoring of medical literature and the entry of relevant information into the EudraVigilance database by the European Medicines Agency [EB/OL]. (2016-12-21)[2021-03-02]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/monitoring-medical-literature-entry-relevant-information-eudravigilance-database-european-medicines-reference-databases-used_en.pdf.
- [8] EMA. MLM Launch phase closure report [EB/OL]. (2015-10-14)[2021-03-02]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/monitoring-medical-literature-entry-relevant-information-eudravigilance-database-european-medicines_en-4.pdf.
- [9] EMA. Detailed guide regarding the monitoring of medical literature and the entry of relevant information into the EudraVigilance database by the European Medicines Agency [EB/OL]. (2015-05-12)[2021-03-02]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/detailed-guide-regarding-monitoring-medical-literature-entry-relevant-information-eudravigilance_en.pdf.
- [10] 国家药品监督管理局. 关于印发药品定期安全性更新报告撰写规范的通知(2012年264号) [EB/OL]. (2012-09-06)[2021-03-02]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20120906145901535.html>.
NMPA. NMPA issues the writing specification for periodic safety update report (No.264 of 2012) [EB/OL].

- (2012-09-06) [2021-03-02]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20120906145901535.html>.
- [11] 国家药品监督管理局. 关于发布个例药品不良反应收集和报告指导原则的通告(2018年第131号) [EB/OL]. (2018-12-21) [2021-03-02]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20181221172901438.html>.
- NMPA. NMPA issues guidelines for the collection and reporting of individual adverse drug reactions (No.131 of 2018) [EB/OL]. (2018-12-21) [2021-03-02]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20181221172901438.html>.
- [12] 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]. (2018-09-30) [2021-03-02]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20180930174301286.html>.
- NMPA. Announcement of the national medical products administration on direct reporting of adverse reactions by marketing authorization holder (No.66 of 2018) [EB/OL]. (2018-09-30) [2021-03-02]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20180930174301286.html>.
- [13] 国家药品监督管理局. 关于发布上市药品临床安全性文献评价指导原则(试行)的通告(2019年第27号) [EB/OL]. (2019-06-18) [2021-03-02]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20190618165701432.html>.
- NMPA. NMPA issues guidelines for clinical safety literature evaluation of marketed drugs (for trial implementation)(No.27 of 2019) [EB/OL]. (2019-06-18) [2021-03-02]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20190618165701432.html>.
- [14] Postigo R, Brosch S, Slattery J, et al. EudraVigilance medicines safety database: publicly accessible data for research and public health protection [J]. Drug Saf, 2018, 41(7): 665-675.
- [15] Zhang L, Wong L Y L, He Y, et al. Pharmacovigilance in China: current situation, successes and challenges [J]. Drug Saf, 2014, 37(10): 765-770.

[责任编辑 李红珠]