国际人用药品注册技术协调会

ICH 三方协调指导原则

药物警戒计划

E2E

中文版：征求意见稿

2004 年 11 月 18 日

根据 ICH 进程，本指导原则由相应的 ICH 专家工作组制定，并已向监管机构征求意见。在进程的第 4 阶段，建议欧盟、日本和美国的监管机构采纳最终草案。

E2E

文件历史

首次编码	历史	日期	新编码 2005 年 11 月
E2E	ICH 进程第二阶段公众讨论后被指导委员会批准	2003 年 11 月 11 日	E2E

目前第四阶段版本

E2E	ICH 进程第四阶段被推荐给 ICH 三方管理机构后被采纳	2004 年 11 月 18 日	E2E

药物警戒计划

ICH 三方协调指导原则

本指导原则经2004 年 11 月 18 日的 ICH 指导委员会会议上确认已达到 ICH 进程第四阶段，推荐 ICH 三方成员国的药品监管机构采纳本指导原则。

目录

药物警戒计划 2

1. 前言 4

1.1 目的 4

1.2 背景 5

1.3 范围 5

2. 安全性说明 7

2.1 安全性说明的要素 7

2.1.1 非临床 8

2.1.2 临床 8

a. 人类安全性数据库的局限性 8

b. 在批准前阶段未研究过的人群 9

c. 不良事件（AEs）/ 药物不良反应（ADRs） 9

d. 已确认的和潜在的相互作用，包括食物-药物和药物-药物相互作用 10

e. 流行病学 10

f. 药理学类别作用 11

2.2 总结 11

3. 药物警戒计划 11

3.1 药物警戒计划的结构 12

3.1.1 当前安全性问题摘要 12

3.1.2 常规药物警戒实践 12
3.1.3 安全性问题的实施计划 13
3.1.4 待完成的行动摘要，包括重要节点 14
3.2 药物警戒方法 14
3.2.1 观察性研究的设计和实施 15
4. 参考文献 16
附录 — 药物警戒方法 17

药物警戒计划

1．前言

1.1 目的

本指导原则旨在为计划药物警戒活动，特别为新药上市早期筹划进行药物警戒活动提供指导（在本指导原则中“药物”指化学实体、生物制品和疫苗）。本指导原则主要着重点是在申请上市许可证时可能需要提交的安全性说明和药物警戒计划。本指导原则可被用于指导申办方撰写一份独立的文件（针对有相应法规的地区），或指导申办方将安全性说明和药物警戒计划的要素整合到通用技术文档（CTD）中。

本指导原则描述的方法用于概括药品重要的已知的风险、重要的潜在风险、和重要的缺失信息（包括潜在的风险人群，和产品可能被用于批准前尚未研究过的情况）。指导原则提出药物警戒计划的结构，并设定观察性研究设计和实施的规范原则。本指导原则没有描述其他降低药物风险的方法，例如风险沟通。本指导原则兼顾了三个国家/地区围绕这些问题正在进行的工作和更广泛的一些考虑。

本指导原则并不覆盖药物警戒的全部范围。术语“药物警戒”采用 WHO 的定义：“发现、评估、理解和预防药物不良反应或其它任何药物相关问题的科学和活动”。这一定义包含药物流行病学研究的应用。

1.2 背景

基于某产品在审批时可获得的资料，若该产品在说明书中描述的使用情况下可以达到令人满意的获益风险平衡，则作出批准该药物的决定。随着时间推进，使用产品的患者特征和数量不断扩充，与产品安全性特征相关的知识会发生改变。特别是在上市早期，产品可能用于与临床试验不同的环境，并且在相对短的期限内会有更多的人群暴露。

产品一旦上市，就会产生对产品的获益或风险有影响的新信息；对这些信息的评价应当是一个与药品监管机构持续磋商的过程。为确保药物的安全使用，详细地评价这些通过药物警戒活动产生的信息，对所有药物来说都很重要。通过有效的药物警戒及时将信息反馈给药物使用者，减少患者风险，可以改善风险获益比。

企业和药品监管机构已经认识到，有必要在产品被批准或得到许可证之前更好、更早地计划药物警戒活动。制定本ICH指导原则是为了鼓励协调和一致性，避免重复工作，当某个国家考虑某个新药需要开展公共健康项目时也可从中获益。

1.3范围

本指导原则对于申报/批准新化学实体、生物制品、疫苗，已上市产品的重大改变（如，新剂型、新给药途径或新的制造生物制品的生产工艺），以及已上市产品用于新的人群或增加新的适应症或出现一个新的重要安全性问题时最有用。

本指导原则的目的是提出药物警戒计划的结构，和安全性说明来总结在计划中讨论的产品的已确认风险和潜在风险。指导原则分为以下几个部分:

- 安全性说明;
- 药物警戒计划;
- 附件— 药物警戒方法学

建议在产品开发早期就有公司的药物警戒专家介入开展上述工作。应当在早于注册申请的阶段就开始计划和与监管部门就上述问题进行沟通。对一个已经上市的产品（如，增加新适应症或出现新的重大安全性问题）也可以制订安全性说明和药物警戒计划。这个计划可以作为与不同ICH 地区和其它地区的药监机构讨论药物警戒活动的基础。

对于有重要的已确认风险、重要的潜在风险或重要的缺失信息的产品，药物警戒计划中应当制定额外（区别于常规的药物警戒活动）的措施来处理这些问题。对于还未出现需要特别关注的安全性问题的产品，3.1.2 章中所叙述的常规药物警戒即可满足批准后的安全性监测，因此没有必要制定额外措施（如安全性研究）。

在执行计划的各个组成部分时，应当对出现的任何重要效益或风险信息进行讨论，并基于这些信息对计划进行修改。

以下原则是本指导原则的基础:

- 贯穿产品整个生命周期的药物警戒计划;
- 以科学的方法评估和描述风险;
- 药品监管机构和企业之间的有效合作;

- 跨越三个ICH地区的药物警戒计划的适用性。

2. 安全性说明

安全性说明应当是一个关于药物重要的已确认风险，重要的潜在风险，和重要的缺失信息的摘要。它也应当强调处于潜在风险（可能使用产品）的人群，以及需要进一步探索的突出安全性问题，以便在药物批准后完善对获益风险特征的了解。安全性说明旨在帮助企业和药品监管机构确定是否需要收集特殊的数据，并推动构建药物警戒计划。

安全性说明可以在上市前阶段开始制订，在上市申请时，它应当反映研发期间持续关注的安全性问题所处的状态。

通用技术文档（CTD），特别是安全性概述[2.5.5]，获益和风险结论[2.5.6]，和临床安全性摘要[2.7.4]部分，包含与产品安全性相关的资料，这些应当是在安全性说明中已确认安全性问题的基础。申办者应当提供支持安全性说明的参考信息，例如CTD 中特定的几页或其他相关文件。安全性说明可以是一个与药物警戒计划关联的独立文件，也可以将其要素结合到CTD 中。文件的长度一般取决于产品和它的研发计划。如果认为有必要对重要风险或分析提供更详细的解释，则可以加上附录。

2.1 安全性说明的要素

建议申办者在编写安全性说明时参照下面提供的要素结构。本节中包括的安全性说明要素仅是一个指南。安全性说明可以根据产品的性质和他的研发计划包含其他的要素。相反，如果是已上市产品出现了新的安全性问题，则可能只需要对个别要素进行

讨论。

安全性说明的关注点应当是已确认风险，重要的潜在风险和重要的缺失信息。应考虑包括以下要素。

2.1.1 非临床

在安全性说明中，这一节应当介绍尚未被临床数据充分说明的非临床安全性发现，例如:

- 毒理（包括重复给药毒性，生殖毒性，肾脏毒性，肝脏毒性，遗传毒性，致癌性，等等）；
- 安全药理学（心血管，包括 QT 间期延长；神经系统；等等）；
- 药物相互作用;
- 其他毒性相关的资料或数据。

如果产品将用于特殊人群，应当考虑是否需要有特定的非临床数据。

2.1.2 临床

a. 人类安全性数据库的局限性

安全性数据库有其局限性（例如，与研究人群样本大小，研究纳入/排除标准有关）），应当清楚的讨论这种局限性对于预测上市后产品安全性的影响。应当专门描述在临床医学实践中产品适用的人群或预期使用时可能的暴露人群。

简要地讨论世界范围的用药经验，包括:

- 世界范围药物暴露的程度;

- 任何被确定的新的或不同的安全性问题;
- 任何与安全性有关的监管行动。

b. 在批准前阶段未研究过的人群

安全性说明应当讨论在批准前阶段尚未研究过的人群或仅进行过有限程度研究的人群，并应明确讨论这些信息对于预测产品上市后安全性的意义（CTD 2.5.5）。要考虑的人群应包括（但不限于此）：

- 儿童;
- 老人;
- 妊娠或哺乳妇女;
- 有伴发疾病如肝脏或肾脏疾病的患者;
- 与临床试验中所研究的疾病严重程度不同的患者;
- 有已知的和相关的基因多态性的亚组人群;
- 不同民族和/或种族血统的患者。

c. 不良事件（AEs）/ 药物不良反应（ADRs）

在这一节应当列出需要进一步描述或评价的重要的已确认风险和潜在风险。应交叉引用相关的临床安全性数据的所在的参考章节（如，CTD 2.5.5 和 2.7.4 的相关章节）。

对已知的 AEs/ADRs 的危险因素和潜在机制进行讨论时应当利用CTD(非临床和临床）各部分的信息和其他相关资料，如其他药品说明书，科学文献，上市后用药经验。

需要进一步评价的已确认风险

应当对最重要的已知 AEs/ADRs 提供更多详细的信息，包括严重的或频发的，以及可能对产品的获益风险比有影响的AEs/ADRs。如果可能，这些信息应包括关于因果关系、严重程度、严重性、频度、可逆性和高风险人群的证据。应对危险因素和潜在机制进行讨论。作为药物警戒计划的一部分，通常要求对这些 AEs/ADRs 作更进一步评价(如,在正常使用条件下的频度，严重程度，转归，高风险的人群，等等）。

需要进一步评价的潜在风险

这一节应描述重要的潜在风险，并举出相应的证据。理论上，对任何重要的潜在风险都应当进一步评价以了解和描述其与用药的关联性。

d. 已确认的和潜在的相互作用，包括食物-药物和药物-药物相互作用

讨论已确认的和潜在的药代动力学和药效动力学相互作用。对于每种情况，应当概述支持相互作用和可能机制的证据，并且讨论对不同适应症和不同人群的潜在健康风险。

e. 流行病学

讨论各适应症的流行病学。包括发病率，患病率，死亡率和相关的伴随发病率；并且尽可能考虑按年龄、性别、种族和/或民族分层。如果有资料，应当讨论不同地区在流行病学方面的差异（因为适应症的流行病学可能因地区而异））。

此外，对于需要进一步研究的重要不良事件，了解适应症人

群中这些事件的发生率（即背景发生率）是有用的。例如，如果症状X 是用药物Y 治疗疾病Z 的患者中的重要不良事件，那么了解未用药物Y 治疗的患Z 疾病患者中症状X 的发生率是有用的；这就是患Z 疾病患者中症状X 的背景发生率。如果有不良事件（症状X）的危险因素的信息，也是有用的。

f. 药理学类别作用

安全性说明应当识别该药理学类别产品常见的风险。

2.2总结

在安全性说明末尾应当提供一个总结，包括:

- 重要的已确认风险;
- 重要的潜在风险;
- 重要的缺失信息。

鼓励申办者逐个总结尚在评估的安全性问题，包括与问题有关的非临床和临床数据。

3. **药物警戒计划**

本节对药物警戒计划的结构提供指导意见。药物警戒计划应当以安全性说明为基础。安全性说明和药物警戒计划可以作为同一文件的两个部分来写。计划通常由申办者提出，可以在新产品获准前（提交上市申请时）的研发阶段或上市后出现安全性问题时与药品监管机构讨论。可以将药物警戒计划撰写成一个独立文件，也可以将其要素整合到CTD 中。

对于还未出现需要特别关注的安全性问题的产品，在3.1.2

节描述的常规药物警戒足以实现批准后的安全监测，无须额外的措施或行动（如安全性研究）。但是，对于有重要的已确认风险、重要的潜在风险或重要缺失信息的产品，应当考虑设计额外的药物警戒活动对这些问题加以关注。

文件的长度可能取决于产品及其开发计划。药物警戒计划应该在出现新的重要安全性信息，或者达到计划内设定的里程碑时进行更新。

3.1 药物警戒计划的结构

下面对药物警戒计划的结构提出建议。根据所研究产品和在安全性说明中确定问题的不同，计划的结构可以有所改变。

3.1.1 当前安全性问题摘要

在药物警戒计划的开头应当提供一个摘要，包括:

- 重要的已确认风险;
- 重要的潜在风险;
- 重要的缺失信息。

如果药物警戒计划与安全性说明是分开的独立文件，这个摘要非常重要。

3.1.2 常规药物警戒实践

不管是否需要额外活动作为药物警戒计划的一部分，所有医药产品都要实施常规药物警戒。常规药物警戒应当包括:

- 操作系统和程序，以确保报告给公司职员的所有可疑不良反应信息得到及时的收集和核对;

- 准备给药品监管机构的报告

  药物不良反应（ADR）快速报告;

  定期安全性更新报告（PSURs）。

- 对已批准产品的安全性特征的持续监测，包括信号检测，问题评价，说明书更新，和与药品监管机构的沟通联络;
- 当地药品监管机构规定的其他要求。

在某些 ICH 地区，监管部门可能会要求在药物警戒计划中提供公司实施药物警戒的组织结构和实践活动。没有这种要求时，一份包含上面所列要点的公司的常规药物警戒实践的陈述就足够了。

3.1.3 安全性问题的实施计划

按照下列结构提出针对每一个重要安全性问题的计划并论证其合理性:

- 安全性问题;
- 所提议措施的目的;
- 提议的措施;
- 所提议措施的理由;
- 申办者对安全性问题和所提议措施的监测;
- 评价和报告的重要时间点。

关于特定研究的试验方案可以在 CTD 5.3.5.4 节(其他临床研究报告)或其他合适的章节(例如，如果是非临床研究，可放在

模块4）中提供。

3.1.4 待完成的行动摘要，包括重要节点

提交一份产品的总体药物警戒计划，应包括所有针对单个安全性问题的措施。尽管 3.1.3 节建议依据当前的安全性问题提出计划，在本节中应当根据要采取的活动和它们的重要评估时间点来列举针对产品的药物警戒计划。这样做的原因是，某一个提议的活动（如前瞻性的安全性队列研究）可能解决多个已知的问题。

建议在药物警戒计划中明确的重要节点包括完成研究或其他评价的时间，以及提交安全性结果的时间。这些重要节点的确立应当考虑:

- 产品暴露达到一定的水平，在该水平足以鉴别/ 描述所关注的AEs/ADRs，或解决一个特定问题；和/或
- 预期可以得到正在进行的或提议的安全性研究的结果。

这些重要节点可以与法规所要求的关键节点（如 PSURs、年度再评价和再注册）相一致，并用于修改药物警戒计划。

3.2药物警戒方法

处理特定状况的最好方法会随产品、适应症、所治疗人群和要处理的具体问题而有所不同。所选择的方法还取决于一个已知的风险，潜在的风险或缺失的信息是否成为安全性问题，以及信号检测、评价或安全性论证是否是进一步研究的主要目的。在

选择处理某个安全性问题的方法时，申办者应当采用最恰当的设计。附录总结了药物警戒中采用的主要方法。提出这些方法是帮助申办者考虑处理安全性说明中确定的具体问题的可能方法。列出的方法并非全部，申办者应当采用有相关并适用的最新方法。

3.2.1 观察性研究的设计和实施

设计严谨并严格实施的药物流行学病研究，特别是观察性（非干预、非实验性）研究是药物警戒的重要工具。在观察性研究中，研究者“除了正常医疗实践以外不‘控制’治疗，对正在进行的医疗活动的结局进行观察和评价”。[1]

在作为药物警戒计划一部分的观察性研究开始前，应当确定试验方案。应当咨询来自相关专业的专家（如药物警戒学专家，药物流行病学家和统计学家）。建议在开始研究前与药品监管机构讨论试验方案。还建议与药品监管机构讨论试验应当被提前终止的情形，并事先记录在案。试验完成后的研究报告，以及如果有中期报告，应按照药物警戒计划中的重大事件时间表提交给药品监管机构。

研究方案至少应当包括研究目标和目的、采用的方法和分析计划。最终研究报告应当准确和完整地表达研究目的、方法、结果和主要研究者对发现的解释。

建议申办者遵循观察性研究的流行病学研究规范和国际公认的指导原则，如国际药物流行病学学会认可的指导原则[2]。在

某些 ICH 地区，也应当服从适用于观察性研究设计和实施的地方法规和指导原则。

应当在执行过程中始终坚持最高标准和保密性，遵守有关数据保护的相关国家法规。

4. 参考文献

1. CIOMS, Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches. Report of CIOMS Working Group V. Geneva; World Health Organization (WHO), 2001.
2. Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices (GPP), International Society for Pharmacoepidemiology, http://www.pharmacoepi.org/resources/guidelines_08027.cfm, August 2004.

附录 — 药物警戒方法

1．被动监测

- 自发报告

自发报告是指医务人员或消费者与制药公司、药品监管机构或其他机构（如，WHO，地区中心，中毒控制中心）进行主动沟通的行为，描述患者使用一种或多种药品后发生一个或多个药物不良反应，并非出自研究或任何有组织的数据收集系统[1]。

药品一旦上市，自发报告在安全性信号鉴别中起主要作用。在许多情况下,公司可以注意到较早期临床试验或其他上市前研究中未观察到的罕见不良事件。自发报告也可以提供有关高危人群,危险因素和已知的药物严重不良反应的临床特征的重要信息。在评价自发性报告时应当谨慎,特别是对药物进行比较时。自发性报告的数据经常是不完整的，病例的报告率取决于许多因素，包括已上市以来的时间，与药物警戒相关的监管活动、媒体关注和药物的适应症[2-5]。

评价自发报告的系统方法

近来，已有许多从自发报告中发现安全性信号的系统方法被采用。但其中许多技术尚处于开发过程中，它们识别安全性信号的有效性还有待评估。这些方法包括报告率的计算，以及使用贝叶斯（Bayesian）和其他技术进行信号检测[6-8]。数据挖掘技术也已经用于检验药物—药物相互作用[9]。数据挖掘技术

应该始终跟单个病例报告的分析结合在一起使用，而不是代替后者。数据挖掘技术通过使用统计方法发现可能供进一步评价的信号，有助于对自发报告的评价。这个工具并不量化风险的大小，在用于比较药物时应当谨慎。此外，在采用数据挖掘技术时，应当考虑确定检测信号的阈值，因为这与方法的灵敏度和特异性有关（高阈值与高特异性和低灵敏度相关联）。数据挖掘并不能除去影响不良事件自发报告的混淆因素。解释数据挖掘的结果应当知道自发报告系统的缺点，以及更重要的，在不同药物之间 ADR 报告率的巨大差异，和自发报告本身的许多潜在偏差。对所有信号进行评价，识别假阳性。此外，没有信号并不意味不存在问题。

- 病例系列

系列病例报告可以提供药物和某类不良事件之间关联的证据，但是与验证药物暴露和结果之间的关联性相比，通常它们在提出假设方面更有用。已知某些不良事件经常与药物治疗相关联，如过敏性反应，再生障碍性 贫血，中毒性表皮坏死松解症(toxicepideralnecrolysis)和 Stevens-Johnson 综合症[10-11]。因此，当这些事件被自发报告时，申办者对这些报告应当更重视细致和迅速的随访。

2. 激励报告

已经有数种方法来鼓励和促使特定场所（如，住院部）的医护从业人员在产品新上市或在限定时间段进行报告[12]。这些

方法包括不良事件的在线报告和在预设的方法基础上系统性地激励不良事件报告。尽管已经证明这些方法能改善报告量，它们也有被动监测的局限性，特别是选择性报告和资料不完整。

在上市后早期阶段，公司可能积极地向医护人员提供安全性资料，鼓励谨慎使用新产品并在发现一个不良事件时提交自发报告。可以在产品上市前制定一个计划（如，通过公司代表的现场访问，直接邮寄或传真等）。在上市后早期阶段激励不良事件报告，可促使公司告知医护人员新的治疗方法，并尽早提供在一般人群应用的安全性资料（如，在日本的上市后早期阶段警戒，EPPV）。这应当被视为自发事件报告的一种形式，从激励报告得到的数据不能用于计算准确的发生率，但是可以估算报告率。

3. 主动监测

与被动监测形成对照，主动监测通过一种持续的预先组织的活动来确定不良事件数。主动监测的一个例子是通过风险管理项目随访接受特定药物治疗的患者。可能要求按处方配药的患者完成一个简单的调查表并同意以后进行联系[13]。通常，与被动报告系统相比，通过主动监测系统得到单个不良事件报告的全面数据更加切实可行。

- 哨点（sentinel site）

在一个哨点现场，主动监测可通过审阅病历或约见患者和/或医生来实现，以确保从这些现场报告的不良事件数据是完整和准确的。所选择的现场可以提供在被动自发报告系统中不可

能得到的信息，例如从特殊患者亚组得到的数据。此外，可以在特定的哨点收集使用药物的信息，如药物滥用[14]。哨点的主要弱点是选择偏倚，患者数目小，费用增加。哨点的主动监测对主要用于社会公共机构，如医院、疗养院、血液透析中心等的药物最有效。这些社会公共机构使用某些药品的频率更高，也可以提供专门报告所需的基础设施。此外，某些临床机构的计算机化实验室报告对实验室异常值的自动监测可以提供有效的主动监测系统。哨点现场的强化监测也有助于识别使用孤儿药（orphan drug）患者的风险。

- 药物事件监测

药物事件监测是主动药物警戒监测的一种方法。在药物事件监测中，从电子处方数据或自动健康保险索赔数据库中确定患者。然后，在预先指定的时间内将随访调查表送达每位处方医生或患者，以得到结果资料。调查表内容可包括患者的人口学特征、治疗指征、疗程（包括开始日期）、剂量、临床事件和中止治疗的原因[12, 15-17]。药物事件监测的局限性包括医生和患者响应率低和收集数据不集中，这可能会掩盖重要信号。此外，如何维护患者的隐私也是关注的焦点。另一方面，应从更多医生和/或患者群体中收集更为详细的不良事件资料。

- 登记

登记是将具有同样特征的患者进行列表。这种特征可以是一种疾病（疾病登记）或一个具体的暴露（药物登记）。这两类登记，区别仅仅是要研究的患者数据的类型，可以用标准的

调查表以前瞻性的方式收集一套资料。疾病登记，如血液异常、严重的皮肤反应或先天性畸形，有助于收集与某一临床病症关联的药物暴露情况以及其他可能相关的因素。疾病登记也可以用作病例-对照研究的基础，比如将登记表中患有某种特定疾病的一组患者作为病例组，登记表中（或登记表外）不患有该疾病但具有可比性的一组个体作为对照组，比较两组暴露的差异。

（药物）暴露登记针对暴露于所研究药物（如暴露于生物制剂的风湿性关节炎患者的登记）的人群，以决定药物是否对这个患者组有特别的影响。有些暴露登记注重在特殊人群（如妊娠妇女）中的药物暴露。对患者进行长期随访并将他们包含在一个队列研究中，用标准的调查表收集不良事件数据。单一队列研究可以测量发生率，但是没有对照组就不能提供关联性的证明。然而，队列研究有助于信号放大，特别是对罕见的结局。当检查一种用于特殊病症的孤儿药的安全性时，这类登记非常有价值。

4. 比较观察研究

传统的流行病学方法是不良事件评价方法中的基础组成部分。有许多观察研究设计有助于确认来自自发性报告或病例系列的信号。这些设计的主要类型是横断面研究，病例对照研究和队列研究（回顾性的和前瞻性的）[12,15]。

- 横断面研究（调查）

无论患者的暴露或疾病状态，在单一时间点（或时间段）

收集患者人群的数据就构成横断面研究。这类研究主要用于收集数据进行调查或生态分析。横断面研究的主要缺点是不能直接说明暴露和结局之间的时间关系。这些研究最好用于调查一个疾病在一个时间点的流行,或在可以取得连续时间点数据时,调查疾病随时间的变化趋势。这些研究也可以用于调查生态学分析中暴露和结局之间的天然关联（crude association）。横断面研究最好用于暴露并不随时间改变的情形。

- 病例-对照研究

在病例-对照研究中，先确定患病（或发生关注的事件）的患者作为病例组。然后，从产生病例的源人群中选择没有所关注疾病或事件的患者为对照组。对照的选择方式应当是，在对照组中暴露的流行程度能代表其在源人群中的流行程度。从而通过估算两组中患病的相对风险（比率比）来比较两个组的暴露情况的差异。可以从现有数据库中确定患者，或采用专门为此研究目的而收集的数据。如果寻求特殊人群的安全性资料，病例和对照可以根据所关注的人群分层（老人、儿童、妊娠妇女等）。对于罕见不良事件，现有的大型人口数据库是有用且有效的方式，可在相对短的时间内提供必要的药物暴露和医疗结果数据。当目标是研究一种药物（或几种药物）与某特定的罕见不良事件之间是否有关联,以及鉴别不良事件的危险因素时,病例-对照研究特别有用。危险因素可包括那些可能改变药物暴露与不良事件之间关系的病症，如肝肾功能不全。在特定状况下，一个病例-对照研究可以提供事件的绝对发生率。如果收集到一个特定数据集中的所有病例

（或一个定义明确的病例群），并且已知该源人群的对照病例数，就可以计算发生率。

- 队列研究

在队列研究中，全程随访可能罹患疾病（或发生事件）的风险人群，并观察疾病（或事件）随时间变化的发生情况。通过每个患者的随访获知在研究期间的药物暴露情况。患者可能在随访期的某个时间点暴露于一种药物，但在另一个时间点并不暴露。因为在随访期间的群体暴露已知，所以可以计算发生率。在许多涉及药物暴露的队列研究中，根据用药情况选择特别关注的对照队列，并进行长期随访。当即需要知道不良事件的相对风险，又需要知道不良事件的发生率时，可采用队列研究。用一个队列研究中的相同数据源，也可以研究多个不良事件。但是，招募足够数量暴露于所要研究药物（如一个孤儿药）的患者或研究非常罕见的结局会有一定难度。与病例-对照研究一样，可以从大型自动化数据库中确定队列研究的患者或为该研究专门收集数据。此外，如果存在足够数量的患者，队列研究可通过大量取样或将队列分层来检测特殊人群（老年人、儿童、有伴发疾病的患者、妊娠妇女）中的安全性问题。

有数个自动化数据库可用于药物流行病学研究[12,15,18]。它们是包括自动化病历或自动化会计/账单系统的数据库。从会计/账单系统创建的数据库可以与药房结算（claims）和医疗结算数据库连接。这些数据库有数百万患者。因为它们是为了管理或计费

目的而创建，可能没有某些研究需要的详细和准确的资料，如有效的诊断资料或实验室数据。尽管病历可用于确定和证实检验结果与医疗诊断，使用者应当充分了解适用于患者病历的隐私和保密性规则。

5. 目标临床研究

如果在批准上市前的临床研究中识别出重要风险,则需要进一步的临床研究评价不良反应的作用机制。在某些情况下，可能进行药效动力学和药代动力学研究来确定一种特定的给药剂量是否会增加患者发生不良事件的风险。基因检测也可以提供线索，提示哪些患者组可能有更高的不良事件风险。而且，根据药理学特性和药物在一般临床实践中的预期使用,可能需要进行专门的研究以调查潜在的药物-药物相互作用和食物-药物相互作用。这些研究包括群体药代动力学研究以及在患者和正常志愿者中的药物浓度监测。

在上市前临床研究中,有时候可能发现在特殊人群中的潜在风险或无法预料的获益， 但是由于样本量小或者从临床研究中排除了这些患者亚组而不能充分量化。这些人群可能包括老人、儿童、肾或肝功能异常的患者。儿童、老人、有伴发疾病的患者，他们对药物的代谢过程可能不同于临床试验中招募的患者。进一步的临床试验可能用于确定这种人群中风险（或获益）的大小。

要在正式/传统的临床试验情况以外说明一个药物的获益-风险特征和/或充分量化一个严重但相对罕见的不良事件，可以实施一个大规模的简化试验。在大规模简化临床试验中一般需

要随机化以避免选择偏倚。但是在这一类试验中，为保证研究的方便和实用性需要集中研究目的。这种方法的一个局限是，结果测量太过简化从而影响试验的质量和最终的用途。大规模的简化试验同样需要大量资源。

6. 描述性研究

描述性研究虽然不是为了发现或验证与药物暴露关联的不良事件，却也是药物警戒的重要组分。这些研究主要用于获得结果事件的背景发生率和/或确定药物在特殊人群中使用的普遍性。

- 疾病的自然史

流行病学学科最初侧重于疾病的自然史，包括患病患者的特征、疾病在所选择人群中的分布、以及估算可能结局的发病率和流行情况。这些结局包括对疾病治疗类型和不良事件的描述。某些检验不良事件特殊方面的研究，如研究背景发病率或要研究的不良事件的风险因素，可用于帮助更好地诠释自发性报告[15]。例如,可以利用疾病登记进行一个流行病学研究,了解在特殊亚组，如有并发疾病的患者中可能发生某种事件的频率。

- 药物应用研究

药物应用研究（Drug Utilisation Study，DUS）描述一个药物如何营销、处方和用于人群，以及这些因素如何影响结局，包括临床、社会性和经济性结局[12]。这些研究提供关于特殊人群的数据，如老年人、儿童、或肝、肾功能不全的患者，经常用年龄、性别、伴随用药以及其他特征分层。DUS 可用于确定一

个产品是否被用于这些人群。这些研究的分母数据可以用于确定药物不良反应发生率。DUS 已经被用于描述监管活动和媒体关注对药物使用的影响，以及逐步开展估算药物成本的经济负担。DUS 可用于研究所推荐临床指南和实际临床实践之间的关系。这些研究通过检查患者是否在使用递增剂量方案或是否有不恰当的重复处方证 据，帮助确定一个药物是否有可能滥用。这些研究的主要局限包括缺少临床结局数据或用药指征的资料。

参考文献

1. ICH Guideline. *E2D: Post-approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting*; *3.1.1 Spontaneous Reports.*
2. Pinkston V, Swain EJ. *Management of adverse drug reactions and adverse event data through collection, storage, and retrieval*. In : Stephens MDB, Talbot JCC, Routledge PA, eds. *Detection of New Adverse Drug Reactions*. 4th ed. 1998. MacMillan Reference Ltd, London;282.
3. Faich GA. *U.S. Adverse Drug Reaction Surveillance 1989 – 1994.* Pharmacoepidemiology Drug Safety 1996;p. 393-398.
4. Goldman SA. *Limitations and Strengths of Spontaneous Reports Data.* Clinical Therapeutics 1998;20 (Suppl C):C40-C44.
5. Hartmann K, Doser AK, Kuhn M. *Postmarketing Safety Information: How Useful are Spontaneous Reports*. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 1999;8:S65-S71.
6. Waller PC, Arlett PA. *Responding to Signals*. In : Pharmacovigilance, Editor Mann RD, John Wiley and Sons Ltd; 2002.
7. DuMouchel W. *Bayesian Data Mining in Large Frequency Tables, with an Application to the FDA Spontaneous Reporting System*. Am Stat 1999;53:177-190.
8. Bate A, Lindquist M, Edwards IR. *A Bayesian Neural Network Method for Adverse*

Drug Reaction Signal Generation. Eur J Clin Pharmacology 1998;54:315-321.

9. Van Puijenbroek E, Egberts ACG, Heerdink ER, Leufkens HGM. *Detecting Drug-Drug Interactions using a Database for Spontaneous Adverse Drug Reactions: An Example with Diuretics and Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*. Eur J Clin Pharmacol 2000;56:733-738.

10. Venning GR. *Identification of Adverse Reactions to New Drugs. III: Alerting Processes and Early Warning Systems*. BMJ 1983;286:458-460.

11. Edwards IR. *The Management of Adverse Drug Reactions: From Diagnosis to Signal*. Thérapie 2001;56:727-733.

12. Strom BL (ed.). *Pharmacoepidemiology*, 3rd ed, John Wiley and Sons, Ltd, New York, NY; 2002.

13. Mitchell AA, Van Bennekom CM, Louik C. *A Pregnancy-Prevention Program in Women of Childbearing Age receiving Isotretinoin*. N Engl J Med 1995, July 13; 333(2):101-6.

14. Task Force on Risk Management. Report to the FDA Commissioner. *Managing the Risks from Medical Product Use: Creating a Risk Management Framework. Part 3. How does FDA conduct postmarketing surveillance and risk assessment*; May 1999.

15. Mann RD, Andrews EB (eds.). In : Pharmacovigilance, John Wiley and Sons, Ltd, West Sussex, England; 2002. 15 Pharmacovigilance Planning

16. Coulter DM. The New Zealand Intensive Medicines Monitoring Programme in Pro-Active Safety Surveillance. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2000;9:273-280.

17. Mackay FJ. Post-marketing studies. The work of the Drug Safety Research Unit. Drug Safety 1998;19:343-353.

18. Garcia Rodriguez LA, Perez Gutthann S. Use of the UK General Practice Research Database for Pharmacoepidemiology. Br J Clin Pharmacol 1998;45:419-425.