欧盟、美国和日本的药物警戒信号管理体系比较研究Δ

施雯慧*，巴　磊，周　健，姚　捷，张学宁，王冠融，谭晓艳，孙志明#（江苏省卫生健康发展研究中心，南京 210036）

中图分类号　R95　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2021）04-0406-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2021.04.04

摘　要　目的：比较欧盟、美国和日本的药物警戒信号管理体系，为建立和完善我国药物警戒信号管理体系提供参考。方法：采用文献研究分析法，系统对比欧盟、美国和日本的相关监管机构在药物警戒信号定义、来源、检测方法和管理流程等方面的异同，并对我国药物警戒管理工作提出建议。结果与结论：欧盟、美国和日本的监管机构对于信号的定义并不统一，欧盟药品管理局采用国际医学科学组织委员会第8工作组的定义，美国FDA采用自定定义，而日本监管机构未有明确定义；目前欧盟、美国和日本的药品上市后安全性监测仍主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；欧盟对于信号管理流程设有专门的指南，而美国和日本尚缺乏。建议我国应加快健全药物警戒法律法规体系，制定系统的药物警戒实践指南，加强药品不良反应主动监测，并推进数据挖掘方法在信号检测中的应用，以加速我国药物警戒工作的规范化、国际化进程。

关键词　欧盟；美国；日本；药物警戒；信号；主动监测；数据挖掘；启示

Comparative Study on Pharmacovigilance Signal Management System among the European Union, the United States and Japan

SHI Wenhui, BA Lei, ZHOU Jian, YAO Jie, ZHANG Xuening, WANG Guanrong, TAN Xiaoyan, SUN Zhiming (Jiangsu Health Development Research Center, Nanjing 210036, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE: To provide reference for constructing and improving the pharmacovigilance signal management system in China by comparing signal management system among the European Union (EU), the United States (U. S.) and Japan. METHODS: Literature analysis method was used to systematically compare the similarities and differences on definitions, sources, detection methods and management process of pharmacovigilance signals among EU, U. S. and Japan. Some suggestions were put forward for pharmacovigilance management in China. RESULTS & CONCLUSIONS: Regulatory authorities of the EU, U. S. and Japan did not have a uniform definition on signals; EU drug administration adopted the definition of the eighth working group of Council for International Organizations of Medical Sciences, FDA adopted its own definition, while the Japanese regulatory agency had no clear definition. Currently, post-marketing surveillance still relied mainly on spontaneous reporting systems; EU, U. S. and Japan had carried out the signal detection based on the spontaneous reporting system; EU mainly adopted the proportional reporting ratio method, U. S. mainly adopts the multiple gamma Poisson Shrinker, and Japan mainly adopted the reporting ratio method. EU had special guidelines for signal management process, while the U. S. and Japan did not. It is recommended to accelerate the development of the legal and regulatory framework on pharmacovigilance in China, draw up guidelines on pharmacovigilance practices, strengthen the active ADR surveillance and promote the application of data mining techniques in signal detection field, for accelerating the standardization and internationalization of China's pharmacovigilance work.

KEYWORDS　European Union; The United States; Japan; Pharmacovigilance; Signal; Active surveillance; Data mining; Enlightenment

新药的上市前试验通常用于验证药品的疗效，以及发现药品最常见的不良反应。但由于上市前临床试验受到样本量较小、对纳入的受试者限制较严（如年龄、合并疾病、联合用药等方面）、用药时间和随访时间较短等各种因素的影响，难以识别出所有潜在的安全隐患[1]。因此，在药品获准上市后开展药物警戒工作非常必要。世界卫生组织（WHO）将药物警戒定义为：发现、评价、认识和预防药品不良反应或其他任何与药物相关问题的科学活动[2]。药物警戒的目的是识别安全性信号，并且经过进一步评估后，识别出未能在上市前发现的未知或未充分了解的药品不良反应[3]。可见，安全性信号的管理可被视作药物警戒活动的根本。

欧盟、美国和日本作为人用药品注册技术要求国际

Δ 基金项目：江苏省科技项目（No.BM2018033-2）；江苏省妇幼健康科研项目（No.F201867）；江苏省青年医学重点人才项目（No.QNRC2016555）；江苏省妇幼健康重点学科建设项目（No.FXK201755）

* 助理研究员。研究方向：药物警戒。E-mail：codeblue@163.com
# 通信作者：研究员。研究方向：药物警戒。电话：025-86576001。E-mail：109616029@qq.com

协调理事会（ICH）的三方创始成员，其药物警戒体系的发展已经较为成熟[4]。而我国的药物警戒制度建设仍在探索阶段，2019年8月颁布新修订的《药品管理法》才首次将药物警戒制度写入法律[5]，但在安全性信号的管理方面缺少指导性文件。本研究采用文献研究分析法，从信号的定义、来源、检测方法及管理流程等方面对欧盟、美国和日本的药物警戒信号管理体系进行比较研究，以期为促进我国药物警戒信号管理体系提供借鉴和参考。

1 信号的定义

药物警戒领域的“信号”一词在很长时间内缺少一个清晰的、在国际上得到广泛认可的定义。WHO国际药物监测合作计划于1992年首次对信号进行了定义：“药品与不良事件间可能存在因果关系的信息，这种关系是以前未知的或未完全记录的。通常产生1个信号需要不止1份病例报告，这取决于事件的严重性和报告信息本身的质量”[6]。该定义强调了药物警戒信号的未知性和非预期性。然而，随着不良反应信息来源的多样化及信息量的增加，该定义已无法体现学科发展趋势。于是，Hauben等[7]对药物警戒领域当前使用的各种信号定义进行了系统评价和词典分析，提出了新的定义；随后，国际医学科学组织委员会第8工作组（CIOMS Ⅷ）据此修改并形成了目前国际上公认的药物警戒信号定义，即信号是指一个或多个来源（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的信息，该信息被认为有必要进行进一步验证[3]。该定义更加与时俱进，具体体现为：（1）明确了信号来源的多样性；（2）拓展了关注事件的范围，既包括有害的不良事件也包括有利的事件；（3）强调了信号的提示作用，即信号被检测到之后，需要对其进行进一步筛选、评价，才能明确药品与关注的事件之间是否存在因果关联。欧盟、美国、日本的监管机构对“信号”也有不同的定义：

1.1 欧盟监管机构对信号的定义

2008年欧盟委员会（EC）发布的Eudralex第9卷——《药物警戒指南》中，未见对信号的明确定义[8]。2012年欧盟药品管理局（EMA）发布的《药物警戒实践指南：模块9》（GVP module Ⅸ）首次在官方文件中引用了CIOMS Ⅷ工作组对信号的定义[9]。

1.2 美国监管机构对信号的定义

美国FDA最早对信号的定义可追溯至《联邦食品、药品和化妆品法》第355节1（b）部分中的“严重风险信号”[10]。在2005年FDA发布的《药物警戒管理规范与药物流行病学评估指导原则》中将安全性信号描述为：与某产品使用相关的不良事件的实际发生数远超预期发生数所引起的关注[11]。信号可能来自上市后数据或其他来源，如临床前数据、与同一药理学类别中其他产品相关的事件；此外，单个记录详实的病例报告也可以视为1个信号，特别是当该报告描述了再次使用该产品时（即“再激发”）呈阳性反应，或该事件在不使用该产品的情况下几乎不会出现。通常，信号的出现表明该不良事件需要警惕、或需进一步调查，但不一定会得出产品与事件间的因果关联结论；识别信号后，还应进一步评估以确定其是否具有潜在的安全风险以及是否需要采取相应措施。

1.3 日本监管机构对信号的定义

笔者对日本厚生劳动省（MHLW）、日本制药工业协会（JPMA）、日本药品和医疗器械局（PMDA）发布的法律法规及官方文件进行检索，结果发现相关文本中极少出现“信号”（日语：シグナル，英语：signal）一词，而往往以“安全性信息”（Safety information）代替，但也未检索到日本相关机构有对这一概念的明确定义。

2 信号的来源

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[12]。

当前自发报告系统仍是世界各国药品安全性信息的主要来源，但存在漏报、没有对照、报告偏倚、无法计算不良反应发生率等局限性。为解决上述问题，近年来，欧盟、美国和日本先后启动了主动监测项目，作为自发报告系统的补充。欧盟、美国和日本的自发报告系统数据库和监测项目比较分别见表1、表2。

3 信号的检测方法

在自发报告系统中应用的信号检测方法大致可分为传统方法和数据挖掘方法两类。传统方法包括定性

表1 欧盟、美国和日本的自发报告系统数据库比较

Tab 1 Comparison of spontaneous reporting system among EU, U. S. and Japan

国家/地区	数据库名称	监管机构	报告来源	报告类型	报告涉及产品类型	涵盖时期
欧盟	EudraVigilance[13-14]	EMA	医疗机构、生产企业	自发报告、文献、同情用药、登记试验、观察性研究、干预性临床试验	（新药）化学药品、生物医学制品、疫苗、血液制品等	上市前及上市后
美国	AERS[15-16]	FDA	医疗机构、生产企业、患者/消费者	自发报告、文献、同情用药、登记试验、观察性研究、干预性临床试验	（新药）化学药品、生物医学制品、血液制品以及其它所有在美国获批上市的医药产品	上市后
日本	JADER[17-18]	PMDA	医疗机构、生产企业、患者	自发报告、文献、同情用药、登记试验、观察性研究、干预性临床试验	（新药）化学药品（包括非处方药）、生物医学制品、疫苗、血液制品、草药	上市前及上市后

表2　欧盟、美国和日本的主动监测项目比较

Tab 2　Comparison of active surveillance among EU, U. S. and Japan

国家/地区	项目名称	设立目的	主导机构	运行时间	数据来源	数据结构	样本量
欧盟	EU-ADR*[19-22]	设计、开发计算系统，实现基于电子病历和生物医学数据的药品不良反应的早期监测	EMA	2008-2012年	包括来自丹麦、德国、意大利、英国的8个数据库，涉及电子病历数据库、医保数据库、死亡登记数据库等	基于分布式存储的通用数据模型；各国人群数据使用独立识别码标记	3 000万人（6 000万人年）
欧盟	欧洲药物流行病学和药物警戒网络中心（ENCePP）[23-24]	加强对欧盟地区药品的风险-效益评估	EMA	2007年至今	截至2021年2月，建立了198个注册研究中心的152个数据源清单；数据库类型涉及疾病登记、药品发放、暴露登记、电子病历、处方事件监测等	-	-
美国	哨点计划（Sentinel）[25]	建立可与其他数据库联通的、稳定的电子系统，对药品安全性开展综合、全面、持续、实时的主动监测	FDA	2008年至今	美国的电子病历数据库、医保数据库、药品监管数据库、人口统计学数据库，补充数据源包括免疫接种记录、疾病（肿瘤）登记信息等	基于分布式存储的通用数据模型	3.1亿人（6.68亿人年）
日本	医疗信息风险评估行动（MIHARI）[26]	建立基于多种电子医疗信息的药物流行病学分析体系，全面评估药品安全性	PMDA	2009年至今	日本的医保数据库、疾病诊断分组（DPC）数据库及23所医疗机构的电子病历数据库	通用数据模型	1 000万人

注：*指通过整合挖掘电子病历和生物医学知识来探索与理解药品不良反应；“-”未检索到相关数据

Note：* refers to explore and understand adverse drug reactions by integrating and mining electronic medical records and biomedical knowledge; “-” means not retrieved

方法和简单的定量方法，如由专业人员基于个案报告、汇总报告发现“可疑报告”，或用病例数、报告率、校正报告率进行汇总分析后发现值得进一步评估的信号。目前研究最多、被广泛使用的数据挖掘方法是基于四格表的比例失衡分析法，包括报告比值比法（ROR）、比例报告比值比法（PRR）、贝叶斯置信传播神经网络法（BCPNN）和多项伽玛泊松分布缩减法（MGPS）等。欧盟、美国和日本自发报告数据库的信号检测方法比较见表3。

表3　欧盟、美国和日本自发报告数据库的信号检测方法比较

Tab 3　Comparison of signal detection method of spontaneous reporting system among EU, U. S. and Japan

数据库名称	建立时间	信号检测方法	
		应用阶段	方法/系统
EudraVigilance	2001年	常规	比例失衡分析法，以PRR为主[7,27]
AERS	1968年	常规	MGPS（Empirica Signal™系统）[28]
		实验性	疫苗不良事件文本分析系统（VaeTM）、MGPS[不良事件分子分析系统（MASE）]、地理信息系统（GIS）[28]
JADER	2003年	实验性	ROR[29-30]

4　信号的管理流程

4.1　EMA的信号管理流程

EMA负责实施、协调安全性信号管理。欧盟GVP module Ⅸ将信号管理流程归纳为以下步骤：①信号检测；②信号验证；③信号确认；④信号分析和优先级排序；⑤信号评估；⑥处理建议[9,31]。各步骤的执行没有固定的先后顺序，可以根据实际情况灵活调整。

信号检测由EMA、欧盟各国药品监管部门（NCAs）和药品上市许可持有人（MAH）共同协作开展，其中EMA和药物警戒风险评估委员会（PRAC）负责监测欧盟集中授权产品（CAPs）的安全性问题，国家授权产品（NAPs）则根据工作分工安排由指定成员国药品监管部门负责[32]。

一旦检测出潜在的安全性信号，相关机构将会开展信号验证。常用方法包括：对信号涉及的安全性个案报道进行审查，关注患者的人口学特征、是否有死亡结局、合并用药以及相关联的不良反应等情况，同时往往还需考虑临床相关性、暴露情况、时间关联性、生物学合理性、去激发和再激发情况、不良反应的严重程度、转归、是否为新的可疑不良反应、既往对这种关联的认识等。其他的信息来源，包括文献和实验结果，也有助于支持或推翻两者的关联。欧洲药物警戒问题使用信号追踪工具EPITT来进行记录管理。

PRAC负责对收集到的确认信号进行优先次序、评估，并提出行动建议。信号的优先次序决定了如何制定进一步管理该信号的时间框架：如果现有信息表明需要及时防范风险，则应迅速地采取适当措施；如果现有信息表明存在需要及时预防或减少风险的可能，则应在任何阶段考虑采取适当的措施[33]。欧盟的信号管理流程步骤及涉及机构见表4。

表4　欧盟的信号管理流程步骤及涉及机构

Tab 4　Signal management process and institutions involved in EU

信号管理流程步骤	机构				
	EMA，NCAs	MAH	PRAC	人用药品委员会（CHMP）/人用药品相互认可和分散评审程序协调组（CMDh）	EC/NCAs
信号检测	√	√	-	-	-
信号验证、确认	√	√	-	-	-
信号优先级排序、分析、评估	-	-	√	-	-
决策	-	-	√（提供建议）	√（表明观点/立场）	√（决策）
监管行动	-	√	-	-	√

注：“√”表示该步骤涉及该机构；“-”表示该步骤不涉及该机构

Note：“√” indicates that the step involves the organization; “-” indicates that the step does not involve the organization

4.2　FDA的信号管理流程

美国目前尚无类似欧盟《药物警戒实践指南》等系统描述安全性信号管理流程各步骤的指导性文件。

2005年美国FDA发布的《药物警戒管理规范与药物流行病学评估指导原则》从安全性信号的识别、药物流行病学评估及安全性信号的解释、药物警戒计划的建立等3方面对MAH的药物警戒活动作了指导[11]。该原则要求，MAH应对产品相关的安全性个案报道进行分析并开展信号检测；识别出安全性信号后，MAH需要采取额外的药物流行病学风险评估措施进行进一步调查。针对潜在的严重安全性风险，FDA鼓励MAH开展观察性研究（如药物流行病学研究、注册研究、调查等）以对识别到的安全性信号进行评估；当评估结果表明该信号可能是潜在的安全风险时，FDA建议MAH应向其提交已收集到的安全性信息汇总材料[11]。

FDA内部负责信号管理的部门主要是药品审评与研究中心（CDER）的监测办公室和药物警戒办公室，由安全性评价员和医学专家组成的多个团队负责对多种来源的产品安全性信息进行筛选，检测安全性信号，进而开展科学的临床评估，必要时提出监管建议[34]。

所有可能导致严重风险的安全性问题会被记录至CDER的文件归档、报告和监管追踪系统（DARRTS）中，严重风险信号一旦被识别，CDER的工作人员会发布一个“需追踪的安全性问题”（TSI）并通知MAH[35]。为确保最重要的问题得到及时处理，美国FDA制定了“优先”“标准”“紧急”的TSI分类框架，工作人员会依据相关指导文件要求，决定处理的优先次序[36]。同时，FDA会每季度在其网站上发布一次潜在安全性信号公告，并会根据评估状态定期更新[37]，直至FDA确定采取相关措施（如建议修改标签、改变销售授权或确认不需要采取进一步行动等）。

4.3 PMDA的信号管理流程

日本目前尚无专门叙述信号管理流程的指导性文件，其信号管理活动主要参照2004年发布的《药物警戒质量管理规范》（GVP）执行[24]。

日本GVP指出，MAH必须广泛地收集产品相关的安全性信息，对其进行确认、分析，并与PMDA合作，开展下一步行动规划并采取安全性措施。为尽早检测到潜在的安全性信号，日本的上市后安全性监测系统还设有一个特别的“早期上市后预警”模块，用于新药上市后前6个月的密集监测[38]。

PMDA的安全部门通过不良反应报告系统接收报告后，审查部门负责对报告进行评估、进一步调查筛选安全性信号、与MAH交换信息、组织专家委员会对重点案例进行讨论等，以便向MHLW提出行动建议，由MHLW负责采取适当的措施。评估过程中如果发现有亟需采取监管措施的需要，可以通过《医护人员紧急安全性信息告知函》（即“黄色告知函”）的形式发布安全提示；重要但不甚紧急的安全性问题可通过《医护人员安全性信息快速告知函》（即“蓝色告知函”）的形式发布[39]。

5 欧盟、美国、日本药物警戒信号管理体系的比较

由上文对欧盟、美国和日本药物警戒信号管理体系的分析可知：（1）欧盟、美国、日本对信号的定义有差异，欧盟采用CIOMS Ⅷ工作组的定义，美国使用自定的定义，而日本不使用信号一词，以“安全性信息”代替。（2）欧盟、美国、日本均积极开展药物警戒信号的主动监测，如欧盟的EU-ADR、ENCePP项目，美国的哨点计划，日本的MIHARI项目等，既补充了自发报告系统的不足，又提升了监管机构监测药品上市后安全性问题的能力。（3）欧盟、美国、日本的监管机构都使用了比例失衡法进行定量信号检测，但具体方法有所差异，主要是根据数据库的特点及不同方法的灵敏度和特异度而定。（4）欧盟的GVP module Ⅸ系统地提出了药物警戒信号管理流程的步骤、实施方法、MAH及监管机构，是欧盟开展信号管理活动的基石；而美国和日本目前尚无专门针对信号管理流程设立的指南或规范，但其开展了有关药物警戒活动的方法学指导等。（5）在药物警戒信号管理过程中，欧盟、美国、日本的监管机构都非常强调MAH的参与，欧盟要求MAH参与信号检测、验证和确认过程，美国则专门发布了针对MAH的药物警戒活动指导文件——《药物警戒管理规范与药物流行病学评估指导原则》，日本也明确规定了MAH需持续进行安全性信息的收集和分析工作，相关文件如GVP等。（6）在药物警戒信号管理流程的各步骤中，三方各有特色，如欧盟、美国在信号优先次序方面均有公开的标准（欧盟标准参见《药物警戒实践指南》，美国有TSI分类框架），均设有专门的信号管理追踪记录系统；而日本在信号沟通方面有“黄色告知函”和“蓝色告知函”等。欧盟、美国和日本药物警戒信号管理体系的比较见表5。

表5 欧盟、美国和日本药物警戒信号管理体系的比较

Tab 5 Comparison of pharmacovigilance signal management system among EU, U. S. and Japan

项目	欧盟	美国	日本
信号的定义	采用CIOMSⅧ工作组的定义	自定	无
信号来源	EudraVigilance、MAH数据库、各成员国药物警戒数据库、VigiBase等	AERS、哨点系统分布式数据库等	JADER、医疗信息系统数据库（MID-NET）等
定量信号检测方法	PRR	MGPS	ROR
信号管理开展依据	GVP module Ⅸ	《药物警戒管理规范与药物流行病学评估指导原则》	GVP
信号管理涉及机构	EMA、NCAs和MAH	FDA、MAH	PMDA、MHLW、MAH
信号管理流程中的特色	公开的信号优先级排序标准；有信号管理追踪记录工具（EPITT）	公开的信号优先级排序标准；有信号管理记录系统——DARRTS	信号沟通：“黄色告知函”“蓝色告知函”

6 对我国药物警戒信号管理体系建设的启示

6.1 健全药物警戒法律法规体系

欧盟、美国和日本的药物警戒法律法规体系都比较完善。以欧盟为例，新的药物警戒法律法规体系包括：欧盟第2012/26号指令和第1027/2012号法规规定了药

物警戒的总体要求；第520/2012号法规规定了药物警戒制度的实施细则；《药物警戒实践指南》则为药物警戒工作的开展提供了一整套指南。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[5,40]，但过于碎片化，缺乏系统指导信号管理的专门性文件。建议我国参照欧盟《药物警戒实践指南》，从药物警戒系统、质量体系、风险管理、信号管理等多方面入手，制定一套既与国际接轨又符合我国国情的药物警戒法律法规体系。

6.2 加强主动监测

欧美日等发达国家和地区对药品安全性信号的主动监测研究已开展多年，积累了一定经验。如美国哨点计划的分布式数据库使得药物安全相关数据的存储、管理和共享效率显著提高，且该计划的开展较为注重“产、学、研”的结合，通过借助第三方的力量进行数据挖掘、进而改进分析决策工具和方法[41]。我国也于2016年成立了国家不良反应监测哨点联盟，并建立了中国医院药物警戒系统（CHPS），通过对接医院信息系统、药库信息管理系统等实现不良反应信息的自动采集，推动被动监测向主动监测转变。但目前的CHPS仅仅实现了基本的数据采集功能，在数据清洗、分析、管理等方面仍有待加强[42]。建议我国可借鉴欧美日等成熟项目[43]的经验，开展深入的方法学研究，确保原始和通用数据库的质量，拓展CHPS的数据合作方范围，以进一步增强对风险信号的识别能力。

6.3 探索数据挖掘方法在信号检测中的应用

欧盟、美国、日本在自发报告系统中均已应用比例失衡法开展了信号检测，美国FDA更是在信号检测的方法学研究方面走在世界前列[28]。目前，我国的药品不良反应监测系统中的信号预警主要基于聚集性信号法，能够及时发现群体不良事件，预警药品质量或使用问题的风险，但在发现新的不良反应方面效果不及经典的信号检测法（比例失衡法）[44－45]。虽然部分监测工作发展较快的省份已开始尝试在当地数据库中开展信号检测，但在实践中发现因受限于报告填写的标准性，生成的信号较杂乱且容易出现假阳性[46]，且国家层面还尚未将数据挖掘方法应用于不良反应监测系统。建议今后应加强检测方法方面的研究，针对我国监测数据的特点，选择适宜的方法和判定标准，提高信号检出速度，为实现从信号检测到信号筛选、评估、决策的一体化奠定基础。

7 结语

欧盟、美国和日本的药物警戒监管机构对于信号的定义并不统一；目前的上市后安全性监测仍主要依靠自发报告系统，但在主动监测方面的研究已有一定进展；欧盟、美国和日本均已开展自发报告系统数据的挖掘，其中美国在方法学的研究和应用上处于领先地位；欧盟对于信号管理设有专门的指南，而美国和日本尚缺乏。建议我国加快健全药物警戒法律法规体系，制定系统的药物警戒实践指南，加强药品不良反应主动监测，推进数据挖掘方法在信号检测中的应用，以加速我国药物警戒工作的规范化、国际化进程。

参考文献

[1] 丛骆骆，白羽霞，李虹耀，等. WHO、欧盟、美国和中国药物警戒信息利用比较研究[J].中国新药杂志，2015，24（8）：844-848、874.

[2] WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. The importance of pharmacovigilance：safety monitoring of medicinal products[R]. Geneva：World Health Organization，2002：7.

[3] 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.

[4] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Overview of ICH[EB/OL].[2020-06-23]. https：//admin.ich.org/sites/default/files/2020-06/OverviewOfICH_2020_0605_0.pdf.

[5] 全国人民代表大会.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.

[6] EDWARDS IR，BIRIELL C. Harmonisation in pharmacovigilance[J]. Drug Saf，1994，10（2）：93-102.

[7] HAUBEN M，ARONSON JK. Defining “signal” and its subtypes in pharmacovigilance based on a systematic review of previous definitions[J]. Drug Saf，2009，32（2）：99-110.

[8] European Commission. Volume 9A of the rules governing medicinal products in the European Union：guidelines on pharmacovigilance for medicinal products for human use[EB/OL]. [2020-06-23]. https：//ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008_en.pdf.

[9] European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices（GVP）：module Ⅸ：signal management：rev.1[EB/OL].（2017-10-12）[2020-06-23]. https：//www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-ix-signal-management-rev-1_en.pdf.

[10] U.S. Food and Drug Administration. CFR：code of federal regulations title 21[EB/OL].（2019-04-01）[2020-06-23]. http：//www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm.

[11] U.S. Food and Drug Administration. Good pharmacovigilance practices and pharmacoepidemiologic assessment：guidance for industry[EB/OL].[2020-06-23]. https：//www.

fda.gov/media/71546/download.
[12] 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.
[13] European Medicines Agency. EudraVigilance[EB/OL]. [2020-06-23]. https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance.
[14] 王涛，王丹，范燕，等.欧盟药物警戒数据库功能升级与思考[J].中国药物警戒，2018，15(7)：411-413、418.
[15] 王涛，王丹，董铎，等.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.
[16] U.S. Food and Drug Administration. Questions and answers on FDA's adverse event reporting system（FAERS）[EB/OL].（2018-06-04）[2020-06-23]. https://www.fda.gov/drugs/surveillance/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers.
[17] Japan Pharmaceutical Manufacturers Association. Pharmacentical administration and regulations in Japan[EB/OL].[2020-06-23]. http://www.jpma.or.jp/english/parj/pdf/2020.pdf.
[18] 厚生労働省.「患者からの医薬品副作用報告」実施要領[EB/OL].（2019-03-26）[2020-06-23]. https://www.pmda.go.jp/files/000228627.pdf.
[19] ROSA G，MARTIJN S，JEFFREY B，et al. Data extraction and management in networks of observational health care databases for scientific research：a comparison among EU-ADR，OMOP，Mini-Sentinel and MATRICE strategies[J]. Egems，2016. DOI：10.13063/2327-9244.1189.
[20] 周晓枫，刘青，蔡兵，等.全球上市后药品主动监测系统概况[J].药物流行病学杂志，2012，21(7)：30-34.
[21] PACURARIU AC，STRAUS SM，TRIFIRÒ G，et al. Useful interplay between spontaneous ADR reports and electronic healthcare records in signal detection[J]. Drug Saf，2015，38(12)：1201-1210.
[22] PATADIA VK，COLOMA P，SCHUEMIE MJ，et al. Using real-world healthcare data for pharmacovigilance signal detection：the experience of the EU-ADR project[J]. Expert Rev Clin Pharmacol，2015，8(1)：95-102.
[23] ENCePP. About us[EB/OL].[2020-06-23]. https://www.encepp.eu/structure/index.shtml.
[24] XAVIER K，SUSANA PG. Strengthening standards，transparency，and collaboration to support medicine evaluation：ten years of the European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance（ENCePP）[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf，2018，27(3)：245-252.
[25] U.S. Food and Drug Administration. FDA's sentinel initiative[EB/OL].（2019-10-18）[2020-06-23]. https://www.fda.gov/safety/fdas-sentinel-initiative.
[26] ISHIGURO C，TAKEUCHI Y，UYAMA Y，et al. The MIHARI project：establishing a new framework for pharmacoepidemiological drug safety assessments by the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency of Japan[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf，2016，25(7)：854-859.
[27] European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices（GVP）module Ⅸ addendum Ⅰ：methodological aspects of signal detection from spontaneous reports of suspected adverse reactions[EB/OL].（2017-11-22）[2020-06-23]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-ix-addendum-i-methodological-aspects-signal_en.pdf.
[28] DUGGIRALA HJ，TONNING JM，ELLA S，et al. Use of data mining at the Food and Drug Administration[J].J Am Med Inform Assoc，2016，23(2)：428-434.
[29] 石黒智恵子，中村悟，松井和浩. 医薬品医療機器総合機構におけるデータマイニング手法導入後の市販後安全対策業務[J].薬剤疫学，2010，15(1)：23-30.
[30] 独立行政法人医薬品医療機器総合機構.平成20年度データマイニング手法の導入に関する検討概要について [EB/OL].[2020-06-23]. https://www.pmda.go.jp/files/000147870.pdf.
[31] WELTER NM. An insight into the post-approval safety surveillance of medicinal products in the three ICH regions（EU，Japan and USA）：with particular focus on the management of safety signals[R]. Bonn：Deutsche Gesellschaft für Regulatory Affairs，2015.
[32] POTTS J，GENOV G，SEGEC A，et al. Improving the safety of medicines in the European Union：from signals to action[J].Clin Pharmacol Ther，2020，107(3)：521-529.
[33] European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices：module Ⅻ：risk minimisation measures：selection of tools and effectiveness indicators：rev.2[EB/OL].（2017-03-31）[2020-06-23]. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-xvi-risk-minimisation-measures-selection-tools_en-3.pdf.
[34] U.S. Food and Drug Administration. Office of Surveillance and Epidemiology（OSE）divisions [EB/OL].（2020-03-23）[2020-06-23]. https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/office-surveillance-and-epidemiology-ose-divisions.
[35] U.S. Food and Drug Administration. MAPP 4121.2：tracking of significant safety issues in marketed drugs：use of the darrts tracked safety issues[EB/OL].（2011-12-20）[2020-06-23]. http://www.fda.gov/files/about fda/published/Tracking-of-Significant-Safety-Issues-in-Marketed-Drugs-Use-of-the-DARRTS-Tracked-Safety-Issue.pdf.
[36] U.S. Food and Drug Administration. Drug safety informa-

大鼠肠道菌群对吡嗪酰胺及其活性代谢产物吡嗪酸药动学参数的影响Δ

刘庆香[1*]，武正华[2]，赖雅琳[1]，范国荣[2#a]，范　琦[1#b]（1.重庆医科大学药学院，重庆　400016；2.上海交通大学附属第一人民医院临床药学科，上海　200080）

中图分类号　R917；R978.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2021）04-0412-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2021.04.05

摘　要　目的：研究大鼠肠道菌群对吡嗪酰胺及其活性代谢产物吡嗪酸药动学参数的影响。方法：将16只SD大鼠随机分为实验组和对照组，每组8只。实验组大鼠灌胃混合抗生素（硫酸链霉素+硫酸新霉素）构建伪无菌大鼠模型。建模后，两组大鼠灌胃吡嗪酰胺（150 mg/kg），并于给药前和给药后0.167、0.333、0.667、1、1.5、2、3、4、6、9 h时从眼眶静脉丛采血0.1 mL，给药后12、24 h时从眼眶静脉丛采血0.3 mL。以非那西丁为内标，采用液相色谱-串联质谱法测定大鼠血浆中吡嗪酰胺和吡嗪酸的浓度。以Agilent Zorbax SB-Aq为色谱柱，以0.2%甲酸水溶液（含8 mmol/L乙酸铵）-甲醇为流动相进行梯度洗脱，流速为1 mL/min，柱温为30 ℃，进样量为10 μL；以电喷雾电离源为离子源，离子源温度为500 ℃；碰撞气为氮气，压力为10 psi；质谱传输接口温度为100 ℃；质谱监测模式为多反应监测，采集模式为正离子模式；用于定量分析的离子对分别为*m/z* 124.0→79.0（吡嗪酰胺）、*m/z* 125.1→79.1（吡嗪酸）、*m/z* 180.0→110.2（内标），去簇电压分别为55、26、85 V，碰撞电压分别为24、23、28 V。使用DAS 2.1.1软件计算药动学参数并比较。结果：吡嗪酰胺和吡嗪酸检测质量浓度的线性范围分别为25～5 000 ng/mL（r=0.997 6）、100～12 500 ng/mL（r=0.999 0）；定量下限分别为25、100 ng/mL；批内、批间准确度为92.93%～100.50%，批内、批间精密度和基质效应试验的RSD均不高于8.42%（n=6或n=3）。与对照组比较，实验组大鼠体内吡嗪酰胺的t_{max}显著延长（P<0.01），而其余药动学参数组间比较差异无统计学意义（P>0.05）。结论：大鼠肠道菌群改变可导致单剂量吡嗪酰胺的吸收延迟。

关键词　吡嗪酰胺；吡嗪酸；大鼠；肠道菌群；药动学；液相色谱-串联质谱法

tion：FDA's communication to the public[EB/OL].（2012-03）[2020-06-23]. https://www.fda.gov/media/83097/download.

[37] U.S. Food and Drug Administration. SOPP 8420：FDAAA section 921：posting of potential signals of serious risk[EB/OL].（2019-09-17）[2020-06-23]. https://www.fda.gov/media/82363/download.

[38] MATSUDA S，AOKI K，KAWAMATA T，et al. Bias in spontaneous reporting of adverse drug reactions in Japan[J]. PLoS One，2015，10（5）：e0126413.

[39] 独立行政法人医薬品医療機器総合機構.緊急安全性情報（イエローレター）：安全性速報（ブルーレター）[EB/OL].（2019-05-17）[2020-06-23]. http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/esc-rsc/0001.html.

[40] 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]. www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2093/331214.html.

[41] 宗欣，王迎利.美国FDA哨点行动及其对我国食品药品监管数据管理的启示[J].中国药事，2017，31（4）：354-357.

[42] 张晓敏，徐梦丹，陈文戈，等.基于CHPS的全国药品不良反应监测哨点联盟的研究[J].中国药事，2019，33（2）：137-142.

[43] HUANG YL，MOON J，SEGAL JB. A comparison of active adverse event surveillance systems worldwide[J]. Drug Saf，2014，37（8）：581-596.

[44] 冯红云，侯永芳，吴桂芝，等.药品不良事件聚集性信号预警系统的建立和运行[J].中国药物警戒，2012，9（12）：745-748.

[45] 葛文超.安徽省药品不良事件聚集性信号分析[J].中国药物警戒，2019，16（2）：123-125、128.

[46] 江静，侯永芳，刘秀娟，等.不同信号检测方法在我国药品不良反应自发呈报系统中的应用[J].中国药物警戒，2010，7（3）：154-155.

（收稿日期：2020-06-29　修回日期：2021-01-19）
（编辑：孙　冰）

Δ 基金项目：国家自然科学基金资助项目（No.81973289）

＊硕士研究生。研究方向：临床药学。E-mail：18315041143@139.com

#a 通信作者：教授，博士生导师，博士。研究方向：临床药学。电话：021-63240090-4202。E-mail：guorfan@163.com

#b 通信作者：教授，硕士生导师，博士。研究方向：药物分析。电话：023-68485161。E-mail：fanqi787@cqmu.edu.cn