

人用药品注册技术要求国际协调会

ICH 三方协调指导原则

ICH E2E 药物警戒计划

ICH 指导委员会

2004 年 11 月 18 日

ICH 过程第四阶段推荐采用

本指导原则由相应的 ICH 专家工作组制定，并按照 ICH 程序，已通过管理部门讨论。在 ICH 进程第四阶段，最终草案被推荐给欧盟、日本和美国的管理机构采纳。

药物警戒计划
ICH 三方协调指导原则

本指导原则在 2004 年 11 月 18 日的 ICH 指导委员会会议上已达到 ICH 进程第四阶段，推荐 ICH 三方管理部门采纳本指导原则的最终草案。

目录

No page

I. 前言

1.1 目的

1.2 背景

1.3 指导原则的范围

2. 安全性规范

2.1 规范的要素

2.1.1 非临床

2.1.2 临床

a. 人类安全性数据库的局限性

b. 在批准前阶段未研究过的人群

c. 不良事件 (AEs) / 药物不良反应 (ADRs)

 需要进一步评价的确定风险

 需要进一步评价的潜在风险

d. 确定的和潜在的相互作用，包括食物—药物和药物—药物相互作用

e. 流行病学

f. 药理学分类作用

2.2 摘要

3. 药物警戒学计划

3.1 药物警戒学计划的结构

3.1.1 正在发生的安全性问题摘要

3.1.2 常规药物警戒学实践

3.1.3 安全性问题的行动计划

3.1.4 要完成的行动摘要，包括重要事件

3.2 药物警戒学方法

3.2.1 观察性研究的设计和实施

4. 参考文献

附件 — 药物警戒学方法

药物警戒学计划

1. 前言

1.1 目的

本指导原则意在为计划药物警戒活动，特别在为新药上市早期准备提供帮助（在本指导原则中，‘药物’指化学实体，生物技术衍生产品和疫苗）。本指导原则主要着重点是在申请许可证时要提交的安全性规范和药物警戒计划。申办者也可用本指导原则在推荐该方法的地区发展一个独立的区域性文件，或对将安全性规范和药物警戒计划结合到共同技术文件（CTD）中提供指导。

本指导原则描述概括药物重要的确定的风险、重要的潜在风险、和重要的缺失信息的方法，包括潜在的处于风险人群，和产品可能被使用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，并设定设计和实施观察性研究的规范原则。本指导原则考虑三个地区正在进行的工作和其他一些问题。

本指导原则并不覆盖药物警戒的全部范围。采用 WHO 的定义，术语‘药物警戒’是‘发现、评估、理解和预防药物不良反应或其他任何药物相关问题的科学和活动’。这一定义围绕药物流行病学研究的应用。

1.2 背景

一个药物被批准是基于在产品说明书中描述的情况内效益和风险有令人满意的平衡。批准这一决定是根据在批准时可得到的资料。与产品安全性特征相关的知识会随着使用产品的病人特征和病人数量的扩大，随时间而改变。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。

一旦一个产品上市，就会产生对产品的效益或风险有影响的新资料；评价这种资料应当是一个与管理部门磋商的持续过程。详细评价通过药物警戒活动产生的资料，对于保证所有产品安全使用是重要的。通过有效的药物警戒及时将信息反馈给药物使用者，减少病人的风险，可以改善效益-风险平衡。

企业和管理者已经认识到，有必要在产品被批准或得到许可证之前更好、更早计划药物警戒活动。本 ICH 指导原则鼓励协调和一致性，防止重复效应，因为考虑了在他们国家的新药，对全世界的公众健康计划有利。

1.3 范围

本指导原则对于新化学实体，生物技术衍生产品，疫苗，以及已有产品的重大改变（如，新剂型，新给药途径，或生物技术衍生产品的新生产程序）和已有产品引入新的人群或新的适应症或出现一个新的重要安全性考虑时最有用。

本指导原则的目的是提出一个药物警戒计划的结构，和概述在计划中涉及产品的确定的和潜在的风险的安全性规范。指导原则分为以下几个部分：

- 安全性规范；
- 药物警戒学计划；
- 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学专家介入。应当在注册申请之前很早就开始计划和与监管部门对话。对一个已经上市的产品（如，新适应症或重大的新安全性考虑）也可以建立一个安全性规范和药物警戒学计划。计划可以作为与不同 ICH 地区和其他地区的管理者讨论药物警戒活动的基础。

对于有重要的已确定的风险、重要的潜在风险或重要的缺失信息的产品，药物警戒计划应当包括设计来处理这些问题的附加行动。对于还未出现需要特别关注的产品，在 3.1.2 叙述的常规药物警戒对于批准后安全性监测应当足够了，没有必要采取附加行动（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用于对计划进行修改。

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；
- 以科学的方法对待风险文件；
- 管理部门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. 安全性规范

安全性规范应当是一个关于药物重要的已确定风险，重要的潜在风险，和重要的缺失信息的摘要。它应当说明处于潜在风险（可能使用产品）的人群，和在批准后期间保证进行进一步研究以改进了解效益—风险特征的突出安全性问题。安全性规范旨在帮助企业和管理者确定特异性数据收集的任何必要，推动构建药物警戒计划。

安全性规范最初可以在上市前阶段早期建立，在寻求批准时，它应当反映研发期间注意的问题的状态。

共同技术文件（CTD），特别是安全性概述[2.5.5]，效益和风险结论[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，应当是安全性规范中已确定的安全性问题的基础。申办者应当支持安全性规范关于 CTD 的特别记录或其他相关文件。安全性规范通常是一个与药物警戒计划关联的独立文件，但其要素也可以结合到 CTD 中。文件的长度一般取决于产品和它的研发计划。如果认为能对于重要风险或分析提供更详细的解释，可以加上附录。

2.1 规范的要素

建议申办者在编写安全性规范时遵照下面提供的要素结构。安全性规范中包括的要素仅是一个指南。安全性规范可以包括附加的要素，取决于产品的性质和它的开发计划。相反，对出现新的安全性问题的已上市产品，仅要素的一个子集可能是相关的。

安全性规范的中心应当是已确定的风险，重要的潜在风险和重要的缺失信息。应考虑包括。

2.1.1 非临床

在规范中，这一部分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/发育毒性，肾脏毒性，生殖毒性遗传毒性，致癌性，等等）；
- 一般药理学（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

应当考虑安全性数据库的局限性（例如，与研究人群样本大小，研究纳入/排除标准有关），这种关于预言市场产品安全性的局限性应有清楚讨论。应当特别提及在医学实践中产品有意或预期使用时可能的暴露人群。

简要地讨论世界范围的经验，包括：

- 世界范围暴露的程度；
- 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管理活动。

b. 在批准前阶段未研究过的人群

规范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。这对于预言产品在市场的安全性的意义应当明确讨论（CTD 2.5.5）。要考虑的人群应包括（但不限于此）：

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

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表征或评价的重要的已确定和潜在风险。应作出特别编排将审阅者引导到所提出的临床安全性数据的所在（如，CTD 2.5.5 和 2.7.4 的相关部分）。

危险因子和应用于鉴别 AEs/ADRs 的可能机制的讨论应当利用 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，上市后经验。

需要进一步评价的已确定风险

更详细的资料应当包括最重要的已确定 AEs/ADRs，这包括严重的或频发的，以及对产品的效益与风险平衡有影响的事件。如果可能，这一资料应包括关于因果关系，严重程度，严重性，频度，可逆性和处于风险人群的证据。应对危险因子和可能的机制进行讨论。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，处于风险的人群，等等）。

需要进一步评价的潜在风险

这一部分应描述重要的潜在风险。提出导出存在潜在风险结论的证据。可以预期，

对任何重要的潜在风险都应当进一步评价以表征其关联性。

d. 已确定的和可能的相互作用，包括食物-药物和药物-药物相互作用

讨论已确定的和可能的药代动力学和药效动力学相互作用。概述支持相互作用的证据及其可能的机制，讨论对不同适应症和在不同人群中引起的潜在健康风险。

e. 流行病学

讨论各适应症的流行病学。包括发病率，流行，死亡率和相关的伴随发病率；只要可能，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，检查需要药物治疗的病人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 的病人中的重要不良事件，那么检查未用药物 Y 治疗的患 Z 疾病病人中症状 X 的发生率是有用的；这就是患 Z 疾病病人中症状 X 的背景发生率。如果有，包括不良事件（症状 X）的危险因子也是有用的。

f. 药理学类别作用

安全性规范应当确定认为是该药理学类别常见的风险。

2.2 摘要

在安全性规范末尾应当提供一个摘要，包括：

- 重要的已确定风险；
- 重要的潜在风险；
- 重要的缺失资料。

鼓励申办者逐个摘要特殊的正在发生的安全性问题，包括与问题有关的非临床和临床数据。

Inconsistent symbol (a.b.c./1.2.3)

3. 药物警戒计划

本节对药物警戒计划的结构提出指导。药物警戒计划应当以安全性规范为基础。规范和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，在新产品批

准前（提交上市申请前）的开发阶段或上市后出现安全性问题时可以与药品监管机构讨论。它可以是一个独立文件，但其要素可以结合到 CTD 中。

不需要特别关注的产品，3.1.2 节描述的常规的药物警戒对于批准后安全性监测应当足够了，无须额外的活动（如安全性研究）。但是，有重要的已确定风险、重要的潜在风险或重要缺失资料的产品，应当考虑设计附加活动来说明这些关注的。

文件的长度可能取决于产品及其开发计划。随着重要的安全性资料变成可以利用，和某些里程碑，药物警戒计划应当更新。

3.1 药物警戒计划的结构

下面的略述的是所提议的药物警戒计划的结构。根据疑问产品和在安全性规范中确定的问题，计划的结构可以改变。

3.1.1 正在发生的安全性问题摘要

在药物警戒计划的开头应当提供一个摘要，包括：

- 重要的已确定风险；
- 重要的潜在风险；
- 重要的缺失资料。

如果药物警戒计划是与安全性规范分开的独立文件，这非常重要。

3.1.2 常规药物警戒实践

不管是否需要附加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：

- 保证以可接近方式收集和核对向公司职员报告的所有的可疑不良反应的系统和程序；
- 准备给管理部门的报告
 - 药物不良反应（ADR）快速报告；
 - 定期安全性更新报告（PSURs）。
- 继续监测已批准产品的安全性特征，包括征兆监测，问题评价，更新说明书，和与管理当局联络；
- 当地管理部门规定的其他要求。

在 ICH 某些地区，可能有在药物警戒计划中提供公司组织机构和实施药物警戒的实

践的管理要求。没有这种要求时，包含上面圆点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 安全性问题的活动计划

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；
- 所提议活动的目的；
- 提议的活动；
- 所提议活动的基本原理；
- 由申办者监测安全性问题和所提议的活动；
- 评价和报告的重大事件。

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段落（如，如果是非临床研究，可放在模块 4）中提供。

3.1.4 要完成的措施，包括重大事件摘要

提出集合所有针对产品单个安全性问题的活动的全面药物警戒计划。尽管 3.1.3 节建议依据正在发生的安全性问题提出活动计划，在本节中应当根据要采取的活动和它们的重大事件组织对产品的药物警戒计划。其理由是，一个提议的活动（如前瞻性的安全性队列研究）能说明不止一个已确定的问题。

建议在药物警戒计划中包括研究完成、其他评价以及提交安全性结果的重大事件。这些重大事件的确立应当考虑：

- 暴露于产品达到一个水平，在该水平足以允许可能鉴别/表征所关注的 AEs/ADRs，或解决一个特别的关注；和/或
- 预期可以得到正在发生的或提议的安全性研究的结果。

这些重大事件可以与管理部门的一些重大事件（如，PSURs，年度评价和许可证更新）结合，并用于修改药物警戒计划。

3.2 药物警戒方法

涉及一个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问题而变化。所选择的方法还取决于一个已确定的风险，潜在的风险或缺失的资料是否成为问题，以及信号检测、评价或安全性证明是否是进一步研究的主要目的。在选择一

个涉及安全性关注的方法时，申办者应当采用最恰当的设计。附录提供了药物警戒中采用的主要方法摘要。提出这些方法是帮助申办者考虑处理安全性规范已确定的具体问题的可能方法。列出的并非包括了全部，申办者应当采用相关并适用的最新方法。

3.2.1 观察性研究的设计和实施

仔细设计和实施药物流行病研究，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，观察和评价正在进行的医疗保健结果”。

在作为药物警戒计划一部分的观察性研究开始前，试验方案应当最后确定下来。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管理部讨论试验方案。还建议与管理部讨论试验应当被提前终止的情况，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，按照药物警戒计划中的里程碑应提交给管理部门。

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。

应当总是保持专业执行的最高可能标准和保密性，遵循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.

1. 被动监测

- 自发报告

自发报告是一种由卫生保健专业人员或消费者主动向制药公司、管理当局或其他机构（如，WHO，地区中心，毒物控制中心）提供的信息，这些信息描述一个病人在服用一个或多个医药产品后出现的一个或多个药物不良反应，并非出自一个研究或任何有组织的数据收集计划^[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，公司可以留意较早期临床试验或其他上市前研究中未检测到的罕见不良事件。自发报告也可以提供有关处于危险的人群，危险因子和已知的药物严重不良反应的临床特征的重要资料。在评价自发性报告时，特别是比较药物时，应当谨慎。自发性报告附随的数据经常是不完整的，所报告的病例比率取决于许多因素，包括上市以来的时间，与药物警戒相关的管理活动，媒体关注，和药物应用的指征^[2-5]。

评价自发报告的系统方法

近来，已经采用从自发报告中发现安全性信号的系统方法。这些技术中，有许多仍在发展，正在对它们鉴别安全性信号的有效性进行评价。这些方法包括计算成比例的报告比率，以及使用贝叶斯（Bayesian）和其他信号监测技术^[6-8]。数据挖掘技术也已经用于检查药物—药物相互作用^[9]。数据挖掘技术总是应该用于关联而不是代替分析单个病例报告。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，推动自发报告评价。这个工具并不量化风险的大小，在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弱点，以及更明确的，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，发现可能发生的假阳性。此外，没有信号并不意味着不存在问题。

- 病例系列

系列病例报告可以提供药物和一个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相比，通常它们在产生假设方面更有用。存在某些

明显的已知经常与药物治疗相关联的不良事件，如过敏性反应，再生障碍性贫血，中毒性表皮坏死溶离(toxic epidermal necrolysis)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注重详细描述和迅速随访。

2. 激励报告

已经采用几种方法鼓励和促使在特殊部门（如，住院部）的卫生专业人员对新产品在限定时间段的报告^[12]。这些方法包括不良事件的在线报告和预设的方法基础上系统激励不良事件报告。尽管已经证明这些方法能改善报告，它们并不是全无被动监测的局限性，特别是选择性报告和资料不完整。

在上市后早期阶段，公司可能积极地向健康专业人员提供安全性资料，同时鼓励谨慎使用新产品，当发现一个不良事件时提交自发报告。可以在产品上市前建立一个计划（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使得公司能通报新治疗的健康专业人员，并在一般人群应用的早期（如，在日本的上市后早期阶段警戒，EPPV）提供安全性资料。这应当被当作是自发事件报告的一种形式，这样从激励报告得到的数据不能用于产生准确的发生率，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程序寻求十分确定的不良事件数。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病人。可能要求符合该药物处方条件的病人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，通过主动调查系统得到个人不良事件报告的全面数据更加切实可行。

- 守卫现场（sentinel site）

在一个守卫现场，主动调查可通过审阅医疗记录或约见病人和/或医生来保证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信息，例如从特殊病人亚组得到的数据，这在被动自发报告系统中是不可能得到的。此外，使用药物的信息，如滥用，可以针对选择的守卫现场^[14]。守卫现场的一些主要弱点是选择偏差，病人数目小，费用增加。守卫现场的主动调查对主要用于社会公共机构，如医院、疗养院、血液透析中心等药物最有效。社会公共机构有较大的频率使用某些药品，可以提供专门报告的基础。此外，某些临床单位计算机化实验室报告中实验室异常值的自动监测可以提

供有效的主动调查系统。守卫现场的强化监测也有助于鉴别使用孤儿药（orphan drug）病人的风险。

- 药物事件监测

药物事件监测是主动药物警戒调查的一种方法。在药物事件监测中，从电子处方数据或自动健康保险索赔中鉴别病人。然后，将一份随访调查表送达每位处方医生或病人，在预先指定的时间内得到结果资料。调查表内容可包括病人的人口学、治疗指征、疗程（包括开始日期）、剂量、临床事件和中止理由^{12, 15-17}。药物事件监测的局限性包括医生和病人响应率低和不注意数据收集的本质，这会使重要信号模糊。另一方面，从大量医生和/或病人中可以收集比较详细的不良事件资料。

- 登记

登记是呈现同样特征的病人列表。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病人数据的类型，可以用标准的调查表以预期方式收集一套资料。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临床病症关联的药物暴露数据和其他因子。疾病登记也可以用作病例-对照研究的基础；病例对照研究比较登记表中确定的病例和登记表中患其他疾病的病人或不在登记表内的病人中选择的对照的药物暴露。

（药物）暴露登记针对暴露于所研究药物（如，暴露于生物学治疗的风湿性关节炎病人的登记）的人群，以决定药物是否对这个病人组有特别的影响。有些暴露登记注重在特殊人群，如妊娠妇女中的药物暴露。对病人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，可是没有对照组就不能提供关联性的证明。但是，它们对于信号放大有用，特别是罕见结果。当检查一种用于特殊症状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

在不良事件评价中，传统的流行病学方法是基础组分。有许多观察研究设计可用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截面研究，病例-对照研究和队列研究（回顾性的和前瞻性的）^{12,15}。

- 截面研究（调查）

不管暴露或疾病状态，在单一时间点（或时间段）收集病人人群的数据就构

成截面研究。这类研究主要用于聚集调查数据或生态学分析数据。截面研究的主要缺点是不能直接说明暴露和结果之间的时间关系。这些研究最好用于检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，检查疾病随时间的变化趋势。这些研究也可以用于检查生态学分析中暴露和结果之间的天然关联（*crude association*）。暴露并不随时间而改变时，截面研究是最有用的。

- 病例-对照研究

在病例-对照研究中，疾病（或事件）的病例是确定的。然后，从产生病例的源人群中选择对照，或没有所关注疾病或事件的病人。对照的选择方式应当是，在对照中受影响（暴露）的流行能代表在源人群中受影响的流行。因而，采用估算两组中疾病的相对危险的比率比，两个组的受影响状态是可比的。病人可以从现有数据库中确定，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（老年人，儿童，妊娠妇女，等）。对于罕见不良事件，现有的大人群数据库是有用的和有效率的手段，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。当目标是研究在一个药物（或几个药物）和一个特别罕见的不良事件之间是否有关联，以及鉴别不良事件的危险因子时，病例-对照研究特别有用。危险因子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，如肾功能不良。在特殊状况下，一个病例-对照研究可以提供事件的绝对发生率。如果收集到一个区域（*catchment area*）的所有病例（或一个明确定义的病例部分），并且已知该源人群的对照部分，就可以计算发生率。

- 队列研究

在队列研究中，全程随访处于疾病（或事件）危险的人群，检查疾病（或事件）的发生。通过每个病人的随访周期获知暴露情况的资料。病人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，可以计算发生率。在许多涉及药物暴露的队列研究中，根据用药和不断随访选择比较要研究的队列。除了不良事件的相对危险外，有必要知道不良事件发生率时，可采用队列研究。用一个队列研究中的同样数据源，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）的病人或研究非常罕见的结果会有一定难度。与病例-对照研究一样，也可以从大的自动化数据库或从手头专门为该研究收集的数据中鉴别队列研究的病人。此外，如果存在足够数量的病人，队列研究可通过大量取样或将队列分层来检查特殊人群（老年人，儿童，有伴发疾病的病人，妊娠妇女）中的安全性问题。

药物流行病学研究有几个自动化数据库^{12,15,18}。它们是包括自动医疗记录或自动会计/帐单系统的数据库。从会计/帐单系统创建的数据库可以与药房请付（claims）和医疗请付数据库连接。这些数据库有数百万病人。因为它们是为了管理或帐单而创建，不可能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。尽管医疗记录可用于确定和证实试验结果与医疗诊断，人们应当了解适用于病人医疗记录的隐私和保密性规则。

5. 目标临床研究

从批准前临床研究中识别出重要危险时，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是否一种特定的剂量用法会使病人的不良事件风险增加。遗传测试也可以提供线索，哪些病人组可能处于增加的不良事件风险。而且，根据药理学特性和药物在一般实践中的预期使用，可能需要进行专门的研究调查可能的药物-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病人和正常志愿者中的药物浓度监测。

在批准前临床研究中，有时候可能发现在特殊人群中的潜在风险或无法预料的效益，但是由于样本量小或者从临床研究中排除了这些病人亚组而不能充分量化。这些人群可能包括老人，儿童，肾或肝功能异常的病人。儿童，老人，有伴发疾病的病人，他们代谢药物不同于临床试验中招募的病人。进一步的临床试验可能用于确定这种人群中危险（或效益）的大小。

要在正式/传统的临床试验场所以外说明一个药物的效益-风险特征和/或充分量化一个危急但相对罕见的不良事件，可以实施一个大规模的简化试验。在一个大规模简化临床试验中招募的病人一般需要随机化以比较选择偏差。可是在这一类试验中，将集中于所关注的事件以保证一个方便和实用的研究。这个方法的一个局限是，结果测量太过简化从而影响试验的质量和最终有效性。大规模、简化试验同样是资源密集型的。

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，它是药物警戒的重要组成部分。这些研究主要用于获得结果事件的本底率和/或确定药物在特殊人群中使用的普遍性。

- 疾病的自然史
流行病学学科最初集中于疾病的自然史，包括患病病人的特征，疾病在所选择人群中的分布，以及估算所要研究的可能结果的发病率和流行。这些所要研究的结果包括描述疾病治疗类型和不良事件。检查不良事件特殊方面的研究，如研究本底发病率或要研究的不良事件的风险因子，可用于帮助将自发性报告放入整体观点中^[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，如有并发疾病的病人中可能发生的感兴趣事件的频率。
- 药物应用研究
药物应用研究（DUS）记述一个药物如何上市、处方和用于人群，以及这些因素如何影响结果，包括临床的、社会的和经济的结果^[12]。这些研究提供关于特殊人群的数据，如老年人，儿童，或肝、肾损伤的病人，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率。DUS已经被用于描述管理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可用于检查所推荐的和实际的临床实践之间的关系。这些研究通过检查病人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，有助于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果数据或产品使用指征的资料。

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.