

“药品上市后安全性研究相关制度比较专题”

# 国内外药品上市后安全性研究的方案制定要求比较

于玥琳<sup>1,2</sup> 张云静<sup>1,2</sup> 张卜予<sup>2,3</sup> 缪珂<sup>2,3</sup> 熊玮仪<sup>2,4</sup> 詹思延<sup>1,2</sup> 任经天<sup>2,4</sup> 王胜锋<sup>1,2</sup>

(1. 北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系 北京 100191; 2. 国家药品监督管理局  
药物警戒研究与评价重点实验室; 3. 北京大学医学部; 4. 国家药品监督管理局药品评价中心)

**摘要** 对于药品上市后临床试验或安全性研究,事先制定并严格执行标准操作程序或研究方案是研究全过程监管及结果质量保证的重要途径。我国及其他发达国家均已在药品上市后安全性相关法律规章或指南性文件中提出研究方案的相关规范要求,但内容详略程度及提及指标完整度等方面不尽相同。本文从研究方案的核心要素(包括方法学描述、数据管理与统计分析计划等模块)着手,系统梳理各国及国际组织权威性文件研究方案撰写异同,为完善我国药品上市后安全性研究方案的制定提供借鉴思路。

**关键词** 药物警戒;上市后安全性研究;标准操作程序;研究方案;监管要求

**中图分类号:**R951 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2022)03-0204-07

**DOI:**10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.03.011

## Key Components Comparison on Protocols for Drug Post-authorization Safety Study among Different Authorities

Yu Yuelin<sup>1,2</sup>, Zhang Yunjing<sup>1,2</sup>, Zhang Buyu<sup>2,3</sup>, Miao Ke<sup>2,3</sup>, Xiong Weiyi<sup>2,4</sup>, Zhan Siyan<sup>1,2</sup>,  
Ren Jingtian<sup>2,4</sup>, Wang Shengfeng<sup>1,2</sup>

- 1. Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China;
- 2. Key Laboratory of Pharmacovigilance Research and Evaluation, NPMA; 3. Health Science Center, Peking University;
- 4. Center for Drug Reevaluation, NPMA

**ABSTRACT** Drawing up a standard operating procedure and/or protocol ex ante then strictly implementing the post-authorization safety study/ clinical trial (PASS) accorded with the former would guarantee the full-chain supervision and results' reliability. Standardized requirements on PASS protocols have been proposed in related laws, regulations or guidance documents both home and abroad, however, existence of detailed information and completeness of key components listed in protocol requirements differ greatly. Authoritative documents on PASS protocols among different agencies would be systematically sorted out to compare the key components required in protocols (including modules such as methodological description, data management and statistical analysis plan). This would give inspired ideas on modifying PASS protocol requirements in China.

**KEY WORDS** Pharmacovigilance; Post-marketing (post-authorization) safety study; Standard operating procedures; Protocol; Regulatory requirements

2021年5月7日,我国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)发布《药物警戒质量管理规范》(以下简称“《规范》”)<sup>[1]</sup>,作为指导药品上市许可持有人开展药品上市后安全性研究(post-authorisation safety study, PASS)的官方规范性文件。其中第七十五条对PASS研究方案的撰写规范进行了简要说明,但缺少撰写要素的逐条细致说明,对研究方案制定的指导意义有待提高。全球目前已有部分国家或国际组织

出台了类似PASS法律规范及指南性文件,其中欧盟、美国、日本的相关指南具有较高参考价值。因此,本文拟将我国《规范》与其他典型国家相关文件进行比较,以便为进一步修订、完善我国《规范》,健全PASS配套文件体系提供帮助。

### 1 药品上市后研究方案规范化制定的必要性

经严谨制定、严格审批、及时修订更新的研究方案,亦或标准操作程序(standard operating proce-

**基金项目:**国家自然科学基金项目(编号:82173616);国家重点研发计划项目(编号:2018YFC1707409)

**通信作者:**詹思延 Tel:(010)82805162 E-mail:siyan-zhan@bjmu.edu.cn

任经天 Tel:(010)85243776 E-mail:renjingtian@cdr-adr.org.cn

王胜锋 Tel:13488693598 E-mail:shengfeng1984@126.com

dures, SOP),能够有效防止 PASS 研究数据事后分析,最大程度保障研究结果的真实性和可靠性。PASS 因其潜伏期、结局事件率及伦理等原因,大多为非干预性研究,具体包括利用真实世界医疗大数据(如美国哨点计划、英国黄卡系统开展的不良反应针时性用药事件监测)开展的观察性研究和基于已有研究开展的系统综述、荟萃分析等。因此,为保证研究数据来源的可追溯、研究过程可重复、研究结果的可外推,研究方案规范化制定和严格化遵守是 PASS 所必需的,对于 PASS 可信度及药物警戒全生命周期监管有重要意义。

药物警戒体系相较成熟的美国、欧盟、日本等国家和国际组织,及涉及上述等国参与的典型国际组织,如人用药品注册技术要求国际协调会议(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH)<sup>[2]</sup>、欧盟药物流行病学与药物警戒合作中心(European Network of Centres for Pharmacovigilance and Pharmacovigilance, ENCePP)<sup>[3]</sup>等均在药物警戒相关政策指南类文件中对 PASS 方案需提及的信息和条目作出了规定。我国 NMPA 2021 年最新发布的《规范》中也涉及研究方案撰写规定,但内容的详尽及细致程度仍有较大改进空间。

## 2 药品上市后安全性研究方案制定的法律依据

近年来,不少文献将不同国家及国际组织的 PASS 技术管理要求对标我国进行比较,但多聚焦于药品上市后监管体系最为完善健全的欧盟,少部分额外关注聚焦美国、日本,探讨的条目以研究开展所参照的指南或法律规范出处、研究范畴、类型、目的及方法为主<sup>[4-6]</sup>。考虑已有文献涉及国家、国际组织的相关法案和指南性文件版本更新迭代,且我国 PASS 尚属起步阶段,体系完善并非一蹴而就,需结合更多国家经验综合性探索自身所处阶段。

欧美等国在法律法规基础上总结提炼推荐性指南早于我国近 10 年(表 1),欧盟的 GVP VIII 指南于 2017 年 10 月已更新修订至第 3 版,而我国《规范》尚未正式施行。PASS 方案制定的相对滞后,一方面源于欧美等国药物警戒体系的较早建立(20 世纪 60 年代“反应停”等严重药害事件发生后),一方面从研究方案参照依据出台背景可发现,处于较健全阶段的各国或国际组织指南性文件出台大多已经进入以自发性完善体系结构、细化内部职能分工为目的的阶段。而我国《规范》仍处于从宏观层面建立药

物警戒活动的制度大框架的起步阶段,其中对于 PASS 方面的叙述仍较为简略。

日本药物警戒体系是发展较为成熟(与欧盟、美国同为 ICH 三大主办方之一)的典型,该国对 PASS 的指导文件一部分是通过日本药品上市后研究质量管理规范(Good Post-Marketing Study Practice, GPSP)的法规条例,一部分通过特定指南性文件做阐述。我国新出台的《规范》编撰形式类似日本 GPSP,主要以条例方式做规范说明。后续完善可在已有形式基础,借鉴欧美在细节性指标上的制定经验,在已有必须遵循的法律法规基础上,提出优化 PASS 方案的指导性意见。具体来讲,药品上市许可持有人(marketing authorisation holder, MAH)在满足法律条例中所要求的各项原则基础上,同时需参考推荐性行业指南中的细致化技术指导,对研究方案做进一步完善。考虑我国国情,对于各环节把控仍需时间积累,可先以出台《规范》配套 PASS 相关指导原则和技术规范为首要任务。澳大利亚虽已发布推荐性指南,但其指南中关于研究方案制定的内容完整性和细化程度尚不及我国规章,加拿大尚未出台相关针对性规章或指南性文件,处于规范待拟定初始阶段,故未列入比较。

## 3 各国及国际组织药品上市后安全性研究方案重点要素制定比较

欧盟 GVP VIII 和日本《使用医学信息数据库进行药物安全性评估的药物流行病学研究指南》已对 PASS 方案的格式、内容、重要修订以独立章节明确列为官方规定,从研究方案的题目命名、关键词解释到参考文献格式均逐条做了细则规范。我国对 PASS 的方案制定尚无标志性的章节指向,仅涉及研究方案中部分重点,但内容的全面性和细节性上仍有待完善。

### 3.1 研究方案总体要求比较

研究方案重点要素拟定共涉及 9 大方面(表 2),其中,研究描述和数据管理与统计分析约束涉及较多方法学指标,为研究方案撰写的重中之重,将在后续以更为细致的表单指标加以对比。

我国《规范》中对于研究方案撰写的指导主要集中于研究描述和数据管理部分,但在项目规范化命名和研究发起方、开展方的具体要求上可作更深入补充。这也是如今较多国家、国际组织对 PASS 方案制定的焦点工作,是未来研究方案撰写更为规范化的改进方向。对于项目命名,尚无法律规范或

表 1 药品上市后安全性研究的研究方案参照依据及约束条件比较

比较条目	美国	欧盟	英国	日本	澳大利亚	中国
参照文件	上市后研究和临床试验-美国联邦食品、药品和化妆品法案第 505 (O) (3) 章的实施 <sup>[7]</sup> 、《良好药物警戒规范和药物流行病学评估指南》 <sup>[8]</sup> 、《人用药物或生物制品安全性的随机对照临床试验的荟萃分析评估指南》 <sup>[9]</sup>	GVP VIII-PASS <sup>[10]</sup>	GVP VIII - PASS <sup>[10]</sup> 、《关于欧盟良好警戒实践指南的例外和修改的指导说明》 <sup>[11]</sup>	《上市后研究方案制定程序指南》 <sup>[12]</sup> 、《使用医学信息数据库进行药物安全性评估的药物流行病学研究指南》 <sup>[13]</sup> 、GPSP & GCP <sup>[14]</sup>	企业资助的上市后监测研究的设计和 实施联合指南 <sup>[15]</sup>	药物警戒质量管理规范 <sup>[1]</sup>
出台背景	FDAAA 法案第 IX 章第 901 节新增 505 (o) 节, 授权 FDA 根据该法案第 505 (b) 条批准的处方药进行上市后研究和临床试验; 更新“研究”和“临床试验”范畴区分	对指令 2001/83/EC (DIR) Art 1 (15) 中定义的上市后安全性研究的透明性、科学标准和质量标准提供普遍意义指导	英国脱欧后对原参考的欧盟 GVP 指南中不再适用于 MHRA 和英国 MAH 部分作出修订	2004 年 4 月 1 日《药事法》修订, 将原 GPMSF 法案中合理使用上市后安全性信息监管部分归属 GVP; 将为安全信号再核查、再评估提供试验及调查数据支撑部分归属 GPSP。GCP 出台用以保护普通临床研究及上市后临床试验中受试者的人权、安全和临床研究数据的可靠性	为最大限度地提高 PMS 研究结果具有科学有效性, 并提供有关正在研究的药物的新信息; 尽量减少因低质量不良事件或“经验”报告的产生而造成的资源耗费及数据库稀释	根据 2019 年 8 月 27 日新修订的《中华人民共和国药品管理法》、同年 6 月 29 日新通过的《中华人民共和国疫苗管理法》, 规范和指导药品上市许可持有人和药品注册申请人的药物警戒活动
颁布日期	2011-04	2012-07-02	2021-01-01 (脱欧后更新)	指南: 2018-01-23; 2014-03-31; GVP: 2004-09-22; GPSP: 2005-04-01; GCP: 1997-04-01	2019-09-18	2021-05-07
法律地位	推荐性指南	推荐性指南	推荐性指南	推荐性指南; GCP & GPSP: 法规条例	推荐性指南	部门规章
颁布主体	FDA 下属 CDER、CBER	EMA、HMA	MHRA	MHLW	TGA	NMPA
约束主体	境内申请人, 或境外申请人指定境内代理人	自愿开展或受主管当局规定有义务强制开展研究的 MAH; 或代表 MAH 的第三方	获英国国家营销授权的 MAHs 和许可机构	与药品销售商无利益关联的上市后调查监督员, 或受药品销售商、境外限制性批准持有人指定的其他人员	企业资助的开展上市后监督 (PMS) 研究人员	药品上市许可持有人 (包括持有药品批准证明文件的生产企业)
约束时点	在药品许可时或许可后, 若 FDA 获悉新的安全性信息, 要求进行上市后研究或临床试验	非干预性 PASS 应尽早或至少早于研究开始前注册于 EU PAS 注册中心; 研究方案 (及其更新) 应上传于 EU PAS 注册中心	研究开始前应将研究方案提交 MHRA。若在爱尔兰地区申请, 则研究方案还应提交给药物警戒风险评估委员会	必须在 SOP 手册中记录制定或修订日期; 新药有效成分复审期限原则上为 8 年	研究开展前	研究开展前
约束区域	/	欧盟成员国中由 MAH 发起, 负责或资助的非干预性 PASS; 或欧盟区域外由欧盟主管当局强制或要求开展的 PASS	大不列颠与北爱尔兰联合王国范围。对于授权在北爱尔兰销售或供应的产品, 除英国要求外, 欧盟药物警戒要求将继续适用	日本及海外范围药品安全信息	澳大利亚全国范围	境内地区 (含香港、澳门、台湾) 和境外国家持有人, 包括持有人在境内外开展的研究
约束形式	指南非确立法律责任义务, 除非引用了具体的监管或法定要求, 否则仅起“建议”作用; 指南中使用“should”表建议, 非必需	指南中参考的欧盟法律要求使用“shall”表必须满足; 指南中非法律要求的推荐性做法使用“should”表建议; 成员国的相关国家性法律要求也应必须满足	指南中非法律要求的推荐性做法使用“should”表建议	指南中非法律要求的推荐性做法使用“should”表建议; 规范中各要求事项使用“must”, 表必须严格遵守	指导方针, 因此不是强制性的。鼓励制药公司本着合作的精神遵守	规范中各要求事项为“应当”, 研究方案应以书面形式上交审核或批准及备案

注: CDER: 美国药物评价与研究 中心 (Center for Drug Evaluation and Research); CBER: 美国生物制品评估与研究 中心 (Center for Biologics Evaluation and Research); GVP VIII: 《良好药物警戒管理 规范指南 (Guideline on good pharmacovigilance practices, GVP) 模块 VIII-上市后安全性研究 (PASS)》; EMA: 欧盟欧洲药品管理局 (European Medicines Agency); HMA: 药品机构负责人网络 (Heads of Medicines Agencies); MHRA: 药品和保健品监管机构 (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency); GPMSF: 日本良好上市后监督实践 (Good Post-marketing Surveillance Practice); GCP: 日本良好临床实践 (Good Clinical Practice); GPSP: 日本药品上市后研究质量管理规范 (Good Post-Marketing Study Practice); GVP: 日本药品上市后监督规范 (Good Vigilance Practice); MHLW: 日本厚生劳动省 (The Ministry of Health, Labour, and Welfare); TGA: 澳大利亚治疗用品管理局 (Therapeutic Goods Administration); PMS: 澳大利亚上市后监督 (post-marketing surveillance)。

表 2 药品上市后安全性研究指南中对于研究方案重点要素制定情况比较

方案撰写要素	美国	欧盟	英国	日本	澳大利亚	中国
研究项目名称						
P:人群						
特定药物的研究课题中包含明确用药人群	×	×	×	×	×	×
L/E:干预/暴露						
包含明确的药品商品名或药品通用名	×	√	√	√	×	×
C:对照						
是否涉及与待研究药物比较的对照药物/安慰剂/自身前后等	×	×	×	√	×	×
O:结局						
包含与“安全性”同义或近义的关键词	×	×	×	√	×	×
S:研究设计	×	√	√	√	×	×
包含与“上市后”同义或近义的关键词	×	×	×	√	×	×
方案版本及拟定日期	×	√	√	√	×	×
发起方、执行方、撰写方						
发起单位基本信息	×	√	√	√	√	×
发起方属性(研究提出类型:自愿/强制开展…)	×	√	√	×	√	×
执行单位基本信息	×	√	√	√	×	×
参与单位利益关系声明	×	√	√	√	√	×
方案撰写人员要求	×	√	√	×	×	√
方案参与人员要求(人数、基本信息)	√	×	×	√	×	×
* 研究描述	√	√	√	√	√	√
* 数据管理与统计分析计划	√	√	√	√	√	√
不良反应事件上报及管理	×	√	√	×	√	√
研究预期成果	×	×	×	×	×	×
进度安排	√	√	√	√	×	×
方案修改及更新	×	√	√	√	×	√
预实验/研究可行性相关说明	×	√	√	×	×	×
伦理审批及说明	×	√	√	×	√	√

注:√:有具体规定;√:提及相关规定,但无具体描述;×:无相关规定。

指南能够全面涵盖 PI/ECO 各关键词,涵盖最多关键词的日本要求题目中指明暴露、结局和研究设计,欧盟和英国仅涉及 2 个关键词。其余国家在此方面方案撰写规定均为空白。对于三方责任主体(发起方、执行方、撰写方)信息方面,不同国家或国际组织要求在研究方案中加以指定的主体不同。发起方信息是目前最为普遍要求的、需在研究方案中声明的责任主体,但我国和美国规范中未对该指标作撰写规定。研究方案撰写方则是最少在各国规范或指南中提及需在研究方案内指定的责任主体。我国《规范》中仅涉及方案撰写方的责任主体指定,对于研究发起方和执行方均未在方案内加以要求,可能原因包括研究执行方或发起方与方案撰写为同一对象,存在责任重叠等因素。然而,仍建议我国未来能够在研究方案制定阶段即明确细化各方职责分工,或对存在责任重叠情况下加以标注说明,以保障上市后安全性研究全流程责任追踪。

不同于他国在相应文件中将 PASS 作为一个整

体定义,统一提出各项研究方案撰写要求说明,美国对受主管当局委托而强制开展的上市后要求(post-marketing requirement, PMR)与 MAH 自主开展的上市后承诺(postmarketing commitment, PMC)区别对待。如对两者的方案撰写要求的详细程度不同,对 PMR 要求方案提供每一阶段的具体安排表,而 PMC 仅要求方案中制定对研究具有重要意义的安排记录。

此外,任何研究无论成果意义大小均应以符合相关伦理标准为前提。我国《规范》对于伦理审批及说明的方案制定详尽程度仅是做到提及该指标,但并未对研究方案中写什么、如何写加以说明或举例。这一点可参考欧盟、日本等已经对伦理审批制定了明确的细致要求的国家或组织。

### 3.2 研究描述模块要求比较

各国家和国际组织在法规或指南中,均将研究描述和数据管理与统计分析计划两大方面作为研究方案撰写的核心内容。该两方面也是指导研究高效开展、保障研究结果科学合理的方法学基础。

表3 各国及国际组织研究描述模块重点要素规定及详细程度比较

研究描述撰写要素	美国	欧盟	英国	日本	澳大利亚	中国
研究背景(发起原因)	√	√	√	√	×	√
重要意义	√	√	√	√	√	×
待研究问题/假设/目标	√	√	√	√	√	√
项目开展已有基础	×	√	√	√	×	×
方法学描述						
设计类型	√	√	√	√	×	√
研究环境	×	√	√	√	×	×
研究人群(纳排)	√	√	√	√	√	×
研究规模(样本量)	√	√	√	√	×	×
暴露情况	√	√	√	√	×	×
预期结局变量	√	√	√	√	×	×
协变量等其他变量	√	√	√	√	×	×
数据来源						
使用的数据源说明	√	√	√	√	√	√
数据记录和编码有效性说明	×	√	√	√	×	×
与研究目的相关的关键变量识别方法说明(包括专家委员会确认诊断说明)	×	√	√	√	×	×
对于系统综述或 Meta 分析研究,检索策略及调查员数据确认方法说明	√	√	√	×	×	×
预实验或研究可行性相关依据	×	√	√	√	×	×
对于已开展预实验研究,预实验方案汇报	×	√	√	×	×	×
对于已开展预实验研究,预实验结果汇报	×	√	√	√	×	×
质量控制	√	√	√	√	×	×
数据收集、获取环节	√	√	√	√	×	×
源数据及互通标识符验证环节	√	√	√	√	×	×
数据及统计程序等信息存储环节	√	√	√	√	×	×
研究开展方资格认证环节	×	√	√	√	×	×
方法学局限性	×	√	√	√	×	×

注:√:有具体规定;√:提及相关规定,但无具体描述;×:无相关规定。

对比欧盟等处于研究制定较健全阶段的国家和国际组织,我国《规范》中涉及研究描述模块提及的指标仅包含研究背景、目的、设计及数据来源4个基本信息(表3)。欧盟和日本对方案撰写所涉及的研究基本情况介绍、方法学描述、数据来源说明、研究可行性说明、质量控制及局限性各方面,都要求对关键指标进行细致化描述。如欧盟指南中详细对3种研究数据来源(一般调查类研究数据、系统综述类研究数据、预实验数据)作分类方案撰写说明。美国在其他研究过程质量保障说明部分提及率较低,如对于研究可行性和局限性部分均未作撰写要求。不过美国对于个别方法学细则的撰写要求值得借鉴,如要求研究结局定量撰写(点明所研究目标风险的检测上限值),要求研究方案设计中点明是否加入对照组设计(除非有足够有效的科学证据表明对照组的非必要性)。综上,对于完善我国《规范》中研究描述模块的撰写,建议综合各国详述的方法学细则,以欧盟和日本结构为主要参照,未来在补缺必要的未提及指标基础上,进一步完善建议性指标。

### 3.3 数据管理与统计分析计划(SAP)模块要求比较

统计分析计划(statistical analysis plan, SAP)是

临床试验研究方案中明确做出撰写要求的数据统计分析记录,完善的SAP能保障研究结果的可信度,切实指导透明化研究全过程开展<sup>[16-18]</sup>。借鉴已有临床试验SAP经验,制定适用于非干预性PASS的SAP同样是完善药物警戒监管的重要措施。目前,除要求最为详细的欧盟、英国、日本(表4),其余国家在此方面尚未予以足够重视,绝大部分指标未予以可操作性的指导,甚至未提及。

以我国《规范》为例,在该模块对“源数据收集步骤”的方案制定有着明确指导,然而缺乏统计分析的事先规划。澳大利亚仅是在研究方案制定中提及需拟定统计分析计划的声明,但仍未见对于统计分析计划制定的具体条目及细节要求。美国则是介于中间,统计方案中纳入了数据分析的主要结果(发病率、发病风险等),但尚未对数据管理和其他数据处理和统计分析方法做出事先方案制定要求。

考虑该模块是保障研究设计者与统计分析师对研究数据正确、全面、透明解读的重要环节,我国未来可借鉴欧盟、日本指南经验,未来对于方案关键变量要素(结局变量、暴露变量、协变量等其他变量)和拟进行的统计分析方案作更为详尽的要求,降低

表 4 各国及国际组织数据管理与统计分析计划模块重点要素规定及详细程度比较

数据管理与统计分析计划撰写要素	美国	欧盟	英国	日本	澳大利亚	中国
数据收集						
源数据收集步骤	√	√	√	√	✗	√
数据存储/调取方案	×	√	√	√	×	×
数据准备						
待分析数据准备步骤	×	√	√	√	×	×
异常值修正方法说明	×	√	√	×	×	×
一致性检验方法说明	×	√	√	×	×	×
源数据调整及分类、新变量生成说明	×	√	√	√	×	×
数据分析						
使用的统计软件说明	×	√	√	√	×	×
预期结果数据	√	√	√	√	×	×
偏倚来源控制及对结果数据影响	×	√	√	√	×	×
敏感性分析	×	√	√	√	×	×
亚组分析	×	√	√	√	×	×
其他次要分析	×	√	√	√	×	×
结果呈现						
结局发生率或相关性的点估计及区间估计预计使用的统计方法	√	√	√	√	×	×
主要结果分析描述	√	√	√	√	×	×

注:√:有具体规定;✗:提及相关规定,但无具体描述;×:无相关规定。

事后分析风险。

我国《规范》的出台对于规范 PASS 是一个巨大的机遇,但我国仍面临缺乏细节化、可操作的研究方案制定技术指导,对研究者开展规范化的 PASS 提出挑战。通过系统梳理总结全球目前较为先进国家或国际组织药品上市后安全性研究相关法律法规及指南性文件,比较发现各国对于研究方案制定的关键要素完整性和详尽程度均存在差异。对于我国方案制定的要求细化,不同的模块和要素,建议以借鉴较健全阶段的欧美日三方为主,使得方案改进与体系制度完善并驾齐驱。出台《规范》配套的研究指导原则或技术规范应作为一项重要工作,以便为后续研究实施符合法律规范、科学技术及伦理需求的提供方法学依据。

参 考 文 献

- 1 国家药品监督管理局. 药物警戒质量管理规范 [EB/OL]. (2021-05-17) [2021-07-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20210513151827179.html>
- 2 Singh J. International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use [J]. J Pharmacol Pharmacother, 2015, 6(3): 185-
- 3 The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 8) [EB/OL]. (2010) [2021-07-01]. [http://www.encepp.eu/standards\\_and\\_guidance](http://www.encepp.eu/standards_and_guidance)

- 4 赵建中, 谢松梅, 杨进波, 等. 不同国家药品上市后研究管理现状比较 [J]. 中国新药杂志, 2014, 23(22): 2589-92
- 5 朱佳娴, 施绿燕, 颀孙燕, 等. 欧盟、美国、日本药品上市许可持有人制度分析及启示 [J]. 上海医药, 2020, 41(1): 47-51
- 6 张琪, 颜建周, 姚雯, 等. 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
- 7 FDA. Postmarketing Studies and Clinical Trials—Implementation of Section 505(o)(3) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act Guidance for Industry [EB/OL]. (2019-10-25) [2021-07-01]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/postmarketing-studies-and-clinical-trials-implementation-section-505o3-federal-food-drug-and-0>
- 8 FDA. Guidance for Industry Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment [EB/OL]. (2005-03-22) [2021-07-01]. <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
- 9 FDA Office of Biostatistics in the Center for Drug Evaluation and Research. Meta-Analyses of randomized controlled clinical trials to evaluate the safety of human drugs or biological products guidance for industry [EB/OL]. (2018-11-28) [2021-07-01]. <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm064993.htm>
- 10 EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VIII-Post-authorisation safety studies (Rev 3) [EB/OL]. (2017-10-09) [2021-07-01]. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/>

pharmacovigilance/post-authorisation-safety-studies-pass-0

11 MHRA. Guidance note on the exceptions and modifications to the EU guidance on good vigilance practices [EB/OL]. (2020-12-31) [2021-07-01]. <https://www.gov.uk/government/publications/exceptions-and-modifications-to-the-eu-guidance-on-good-pharmacovigilance-practices-that-will-apply-to-uk-mahs-and-the-mhra>

12 PMDA. Procedures for Developing Post-marketing Study Plan [EB/OL]. (2019-03-14) [2021-08-11]. <https://www.pmda.go.jp/files/000226080.pdf>

13 PMDA. Guidelines for the Conduct of Pharmacoepidemiological Studies in Drug Safety Assessment with Medical Information Databases. [EB/OL]. (2014-03-31) [2021-08-10]. <https://www.pmda.go.jp/files/000240951.pdf>

14 JPMA. Pharmaceutical Administration and Regulations in Japan [EB/OL]. (2017-10-09) [2021-07-01]. [http://www.jpma.or.jp/english/parj/pdf/2018\\_contents.pdf](http://www.jpma.or.jp/english/parj/pdf/2018_contents.pdf)

15 TGA. Joint TGA-Medicines Australia guidelines for the de-

sign and conduct of company-sponsored post-marketing surveillance studies. [EB/OL]. (2019-09-18) [2021-07-01] <https://www.tga.gov.au/publication/joint-tga-medicines-australia-guidelines-design-and-conduct-company-sponsored-post-marketing-surveillance-studies>

16 FDA. International Conference on Harmonisation (ICH) Guideline E9: Statistical Principles for Clinical Trials [EB/OL]. (1998-02-05) [2021-05-17]. [http://www.intern. uni-klinikum-saarland.de/fileadmin/UKS/Einrichtungen/Fachrichtungen\\_Theor\\_und\\_Klin\\_Medizin/IMBEL/docs/pdf/E9\\_Guideline.pdf](http://www.intern. uni-klinikum-saarland.de/fileadmin/UKS/Einrichtungen/Fachrichtungen_Theor_und_Klin_Medizin/IMBEL/docs/pdf/E9_Guideline.pdf)

17 金晨, 周子晔, 马骏, 等. 药物流行病学研究的统计学分析技术规范 [J]. 药物流行病学杂志, 2021, 30(6): 363-368

18 Yuan I, Topjian AA, Kurth CD, et al. Guide to the statistical analysis plan [J]. Paediatr Anaesth, 2019, 29(3): 237-242

(2021-09-09 收稿 2021-11-10 修回)

(上接第 161 页)

降低血糖和 HbA1c 水平, 此外还可改善血脂 (TG 水平) 和减轻体重, 且不良反应少, 低血糖风险低, 安全性高, 是治疗 T2DM 的安全且有效的方法, 值得临床应用。当然, 本研究还存在样本量不够大, 研究时间较短等局限性, 未来还需要更多研究周期长、样本量大的前瞻性随机对照试验结果加以验证。

### 参 考 文 献

1 中华医学会糖尿病学分会. 新诊断 2 型糖尿病患者短期胰岛素强化治疗专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2013, 93(20): 1524-1526

2 Xu Y, Wang LM, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. JAMA, 2013, 310(9): 948-958

3 中华医学会糖尿病分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版). 中华糖尿病杂志 2021, 13(4): 335-337, 360

4 Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the american association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2018 executive summary [J]. Endocr Pract, 2018, 24(1): 91-120

5 American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2019 [J]. Diabetes Care, 2019, 42(Suppl 1): S1-S193

6 高婷婷, 达格列净治疗 2 型糖尿病的疗效及对体质指数的影响 [J]. 中国药物及临床, 2018, 18(10): 176-178

7 李桂兰, 张云林, 周翔, 等. 基础胰岛素联合 DPP-4 抑制剂

治疗 2 型糖尿病患者的临床观察 [J]. 内科急危重症杂志, 2015, 21(4): 274-275, 288

8 黄汉伟, 黎健南, 蔡雪, 等. DPP-4 抑制剂对胰岛素治疗继发失效的 2 型糖尿病的疗效观察 [J]. 黑龙江医学, 2018, 31(1): 83-85

9 谢婧, 纪立龙. 老年 2 型糖尿病患者使用二肽基肽酶 4 抑制剂的疗效和安全性评价 [J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26(2): 173-176

10 Mulvihill EE. Dipeptidyl peptidase inhibitor therapy in type 2 diabetes: Control of incretin axis and regulation of postprandial glucose and lipid metabolism [J]. Peptides, 2018, 100(11): 158-164

11 张波, 杨文英. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂 (SGLT-2i) 在治疗 2 型糖尿病中的有效性和安全性 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(2): 171-176

12 Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin [J]. Diabetes Obes Metab, 2014, 16(2): 159-169

13 贾伟平. 阿卡波糖与二甲双胍对新诊断 2 型糖尿病患者初始治疗的疗效对比——一项开放性、非劣效的随机研究 [J]. 中华内科杂志, 2014, 53(1): 62

14 赵建宇, 杨杰, 刘学亮, 等. 2 型糖尿病合并肥胖症患者胰岛素抵抗与血清肝酶及胆汁酸的关系 [J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(8): 1356-1357

(2021-09-10 收稿 2021-12-17 修回)