·药物安全与合理应用·

倡议建立协调统一的药物不良反应因果关系评价标准

黄　仟[1],温泽淮[2,3]

(1 广州中医药大学第二临床医学院,广州 510120;2 广东省中医院临床研究方法学重点研究室,广州 510120;3 广州中医药大学 DME 中心,广州 510405)

[摘要]　评价个体的不良事件(adverse event,AE)与药物的因果关系,即药物不良反应(adverse drug reaction,ADR)因果关系判断是药物安全性评价的关键。在上市前及上市后的不同研究阶段,ADR 判断、监测和评价虽各有侧重,但保持 ADR 因果关系评价标准在整个研发过程中的连贯性、协调性甚为重要。现行的个体 ADR 因果关系评价方法多样,不同方法判断结论的差异阻碍了药物安全性数据的汇总、分析和交流,也对 ADR 研究造成困扰。推广及应用 WHO 乌普萨拉监测中心(WHO-UMC)和国际人用药品注册技术协调会(ICH)的 ADR 因果关系评价标准和方法,将有力促进 ADR 因果关系判断的标准化。我国自加入 ICH 后,逐步建立起与国际接轨的试验及数据传输标准,但有关 ADR 监测与评价的法规对于 ADR 因果关系判断的操作说明仍较模糊,尚无文件明确说明上市前 ADR 因果关系评价的操作细节。因此,我们倡议制订覆盖药品研发全周期、统一协调、包含操作说明的 ADR 因果关系判定标准,以进一步改善我国药物安全性监测的连续性和数据共享。

[关键词]　不良反应;不良事件;因果关系判断;关联性评价;临床试验

[中图分类号]　R95;R969.4　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1003－3734(2021)12－1132－05

An initiative to establish coordinated and consistent causality assessment criteria for adverse drug reaction in clinical trials

HUANG Qian[1], WEN Ze-huai[2,3]

(1 *The Second Clinical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou* 510120, *China*; 2 *Key Unit of Methodology in Clinical Research Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou* 510120, *China*; 3 *National Center for Design, Measurement and Evaluation in Clinical Research, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou* 510405, *China*)

[**Abstract**]　Establishment of causality between drug exposure and adverse event, namely adverse drug reaction (ADR) assessment, is a crucial procedure in drug safety evaluation. While various causality assessment tools for ADR have been published, the poor agreement among them hinders the collection, analysis and interchange of drug safety data, and causes confusion for ADR research as well. The correlation of safety information throughout the whole process of clinical trials is important, so it is well-advised to maintain causality assessment criteria as coherent and consistent in both pre-marketing and post-marketing stages. Furthermore, the application of the WHO-UMC and ICH causality assessment system may promote ADR causality assessment standardization. Since joining the ICH, China has developed a series of regulations and guidelines on ADR monitoring and evaluation. However, these documents remain unclear towards the operating instructions for ADR assessment, especially in the early pre-

[基金项目]　国家重点研发计划课题资助项目(2018YFC1707407)

[作者简介]　黄仟,女,博士研究生,研究方向:临床流行病学方法应用。联系电话:(020)81887233－35837,E-mail: huangqian_2018@163.com。

[通讯作者]　温泽淮,男,研究员,博士生导师,研究方向:临床流行病学方法应用。联系电话:(020)81887233－35837,E-mail: wenzh@gzucm.edu.cn。

marketing stages. Accordingly, we suggest that coordinated and consistent causality assessment criteria and relevant operating instructions be developed to improve the data sharing and continuity of drug safety monitoring in China.

[**Key words**] adverse drug reaction; adverse event; causality assessment; relevance judgments; clinical trials

上市前及上市后临床研究中的药物不良反应情况是药物临床安全性评估及上市后风险控制的重要依据。上市前后临床研究的药物安全性评价主要是收集不良事件并进行药物与不良事件因果关联性的分析、评价,即药物不良反应(adverse drug reaction,ADR)因果关系的判断。各国对于 ADR 因果关系判断各有其相应指南和标准,但存在着或多或少的差异。我国自加入国际人用药品注册技术协调会(ICH)以来,建立与国际接轨的药物警戒标准体系已成为当前重要的监管工作之一。国家药品监督管理局(NMPA)也加快了推动各项技术指南、标准的更新工作,密集发布了系列文件。我们通过对国内外文献的梳理发现,现行的个体 ADR 因果关系评价标准尽管定义相同、基本原则相近,但仍存在不尽相同的评价方法和内容。在我国,甚至上市前后的 ADR 因果关系评价标准也不完全相同,这可能会影响同类药物的安全性数据汇总、分析和交流,对 ADR 研究造成困扰。因此,有必要建立协调统一、可操作的 ADR 因果关系评价标准。

1 不良事件(adverse event,AE)与 ADR

1.1 AE 与 ADR

AE 和 ADR 的定义经过 WHO 乌普萨拉监测中心(WHO-UMC)及其 30 多个合作中心的协调,已达成一致意见,并被广泛引用。《临床安全性数据的管理:快速报告的定义和标准》(ICH E2A)[1]将 AE 定义为任何发生在患者或药物临床研究受试者的不利医学事件。AE 可以是一种不利的、与用药目的无关的体征(也包括异常实验室检查等)、症状或疾病,与药物使用有时间相关性,不考虑是否同药物有因果关系。只有当 AE 与怀疑药物存在明确因果关系时才能被判定为 ADR。

1.2 上市前后的 ADR 定义

ADR 定义是判断 AE 与药物的因果关系是否成立的重要依据。在探讨 ADR 因果关系评价时,需注意的是 ADR 定义在上市前后是有所区别的。根据 ICH E2A 及《药物临床试验质量管理规范》[E6(R2)][2]的定义,新药在获得批准前的临床研究中或新适应证批准之前,尤其治疗剂量未建立之前,与药物任何剂量有关的所有有害的、与用药目的无关的药物反应都被认为是 ADR。我国也采用类似定义,在 2020 年 7 月 1 日起施行的《药物临床试验质量管理规范》[3]中指出,ADR 指临床试验中发生的任何与试验用药品可能有关对人体有害或者非期望的反应。试验用药物与 AE 之间的因果关系至少有一个合理的可能性,即不能排除相关性。

《上市后安全数据管理:快速报告的定义和标准》(ICH E2D)[4]对上市后 ADR 的定义是在人体上使用正常剂量来预防、诊断、治疗疾病或改善生理功能时出现的有害的、与用药目的无关的药物反应。同时强调,出于监管报告的目的,如果一个事件是自发报告的,即使关系并不清楚或未明确说明,也符合 ADR 范畴。我国对于上市后 ADR 监管主要依据《药品不良反应报告和监测管理办法》[5]和《药品不良反应报告和监测工作手册》(2012 修订版)[6]进行。ADR 被定义为合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的有害反应。要求医疗机构和药品生产、经营企业在发现或者获知可能与用药有关的 ADR 后,按规定报告。这实际暗含判断可能性后进行报告的要求,与 ICH E2D 的理念不完全相同[7]。

从上市前后 ADR 定义来看,上市前试验阶段因对药物安全性信息了解较少,故包含了更广的表现以探索尽可能多的预警信号;上市后再评价则强调正常用法用量下的新的、严重的不良反应信息,以进一步合理评估药物安全性。

1.3 上市前后 ADR 的监测和评价特点

上市前的药物临床试验严格来说还属于探索药物用于人体的安全有效剂量的阶段,具有研究目的明确、研究人群特殊、适应证唯一、用药单一、观察时间有限、样本量小等特点[8],其 ADR 监测重在搜集尽可能多的预警信息,因而更强调对严重或非预期 ADR 的快速报告和评价,主要由研究人员及申办方报告。上市后药物安全性评价则是在更广泛的人群、更复杂的临床用药环境中进行药物有效性、安全性、经济性、适用性的整体评价,以明确安全性证据,保证用药安全,提升药品质量[9],可以是医务工作者、上市持有人的定期报告及消费者自发报告。鉴于药物上市前后不同研究阶段的特点,上市前 ADR 的因果关系较上市后评价相对易于归因判断。

2 现行 ADR 因果关系评价方法

事实上,ADR 因果关系评价包含了确定发生的 AE 是否与怀疑药物相关、相关程度如何、是否与其他药物或疾病进程相关等多项内容。尽管 ADR 定义渐归统一,但 ADR 因果关系程度的分类并不完全一致[10]。目前用于评价 ADR 因果关系的方法有 30 余种,尚无国际一致公认的方法,但学术界、工业界已对相关术语进行了规范,例如药物名称编码、药物不良反应术语、疾病分类编码等[11]。ADR 因果关系评价与分析实际上包括了个体评价和群体评价,而个体 ADR 因果关系判断是群体 ADR 因果关系评价分析的前提[12]。个体评价即针对个体案例的 ADR 因果关系的评价,有总体内省法、标准化法及贝叶斯法等评价方法[10,13-14]。群体评价则是在大样本数据汇集基础上,运用流行病学研究方法验证某一人群中 AE 与药物之间因果关系的假说,常用于国家或部分基础数据完善的 ADR 监测中心[15]。群体评价采用的是学术界公认的、病因学意义上的因果关系判断原则[12,16-18],在此不加赘述。

2.1 个体 ADR 因果关系评价方法

个体的 ADR 因果关系评价是 ADR 报告和安全性监测的重要内容。常用评价方法可分为以下 3 类。

总体内省法(global introspection):也称专家判断法、全局评价法,是一种主要依据评估者的临床经验,对所有可能引起 ADR 的因素进行重要性权衡后得出结论的方法。在 ADR 监测起步初期的 20 世纪 60 至 70 年代,该法成为 ADR 因果关系判断的唯一方法[14]。

标准化法:多以问卷形式提出一系列特定的问题,将因果关系的可能性进行分级评定,是目前 ADR 因果关系评价的主流方法。Karch 和 Lasagna 提出了第一个标准方法,将因果关系划分为肯定、很可能、可能、可疑、待评价 5 级,为其他评价方法提供了基础。另一常用方法为 Naranjo 的 APS 评分法,其他方法还包括 Kramer 的 Yale 评分法、Venule 评分法以及 Begaud 评分法(法国评分法)等[14-15]。

贝叶斯法:也称概率法,通过计算可疑药物引起 ADR 的概率相对于其他因素引起的概率的大小,定量判断因果关系的可能性。此方法具有相对较好的重现性,结果较为准确可靠,被视作“金标准”,但其计算方法繁复、难于掌握,且相较于其他评价方法需要更多的专家判断,时间耗费也更大,因此在常规工作中难以推广使用[10,13]。

2.2 常用的个体 ADR 因果关系评价方法

目前不同国家和地区应用的 ADR 因果评价方法各异。多数国家对单个病例 ADR 报告常依据临床医务工作者的经验,并结合临床药理学信息进行个例审查来确定因果关系,也有国家主要采用集合或流行病学方法进行分析评价,这使得评价结果存有争议[12]。随着 WHO-UMC 和 ICH 针对 ADR 因果关系评价的标准和方法逐渐被更多国家和地区的药监部门借鉴和采用,这将有力促进 ADR 因果关系评价的标准化。

2.2.1 WHO-UMC 评定法[10,19] WHO-UMC 参照 Karch 和 Lasagna 评定法的因果关系判断原则,制定了用于个体 ADR 报告的因果关系评价标准和方法。WHO-UMC 评定法重视临床事件与可疑药物使用的时间关系,还考虑了临床药理学方面的信息。此法将 ADR 因果关系按照 5 条标准划分为 6 个类别:肯定(certain)、很可能(probable/likely)、可能(possible)、可能无关(unlikely)、待评价(conditional/unclassified)和无法评价(unassessable/unclassifiable)。我国现行的 ADR 因果关系评价标准也是据此制定的。

2.2.2 ICH 的药物-事件相关性评价[20-22] ICH 有关 ADR 因果关系评价的内容主要在《临床安全数据的管理:个例安全报告传输的数据元素》[E2B(R3)]中的 G.k.9.i 药物-反应/事件模块中体现。该指导原则未明确给出具体的评价标准,也未指定评价方法,仅在其示例说明中提及“报告者依据 ADR 报告提供的具体信息,主要凭经验作出相关/不相关的因果关系结论判断,并将被发送者编码为总体内审法(global introspection)。发送者可采用算法(algorithm)或贝叶斯分析法(Bardi)进行因果关系评估”。《临床研究报告的结构与内容》(ICH E3)[23]则建议在 AE 汇总表中将 AE 分为与药物使用相关(related)和不相关(not related)2 类,但同时也允许使用其他的因果关系描述,例如无关或可能(unrelated or possibly)、很可能(probably)以及肯定相关(definitely related)等。欧盟国家 CPMP 药品监测工作组针对 ADR 因果关系评价曾提出过“ABO”分类法,即 A“很可能”(probable)、B“可能”(possible)、O“难以分类”[24]。目前 ICH 的方法已被欧盟药物警戒实践指南(Guideline on Good Pharmacovigilance Practices, GVP)及美国 FDA 采纳[25]。

2.2.3 专用评价方法 基于某些药源性疾病的特殊性,有学者研发了疾病专用的 ADR 因果关系评价

方法。例如,针对药源性急性肝损害因果关系评估的 RUCAM 评分法。该法自 1993 年制订以来,经实践经验表明显著改善了对药物和草药诱导性肝损伤的诊断状况。近年来新版 RUCAM 法又进一步设计了肝细胞损伤型、胆汁淤积性与混合型肝损伤专用量表,得到广泛认可和使用[10,26]。

中药安全性近年来屡屡成为社会热点问题,中药与肝损伤的因果关系备受关注。NMPA 于 2018 年发布了《中药药源性肝损伤临床评价技术指导原则》,将肝损伤与中药的因果关系可靠性分级分为肯定、很可能、可能、疑似、排除 5 级[27]。该原则用于指导中药新药研制和临床实践中的中药药源性肝损伤评价,可供中药研发、生产、医疗和监管机构使用。这也为科学评估患者肝损伤与中药的因果关系、有效减少误判、全面评估相关中药的安全性以及风险与获益提供有力支持[28]。

2.3 我国 ADR 因果关系评价方法及其协调性

我国新药临床试验期间的安全性监测主要根据《药物临床试验质量管理规范》及《药品注册管理办法》来执行。可是,以上 2 部法规均没有提供 ADR 因果关系评价的执行标准。1994 年国家药品不良反应监测中心制定了 ADR 因果关系判断标准及方法,在要求填报的《药物不良反应/事件报告表》中,将 AE 与试验药物的关系分为 5 个等级:肯定有关、可能有关、可能无关、无关、无法判定[14,29-30],但没有提供具体的操作说明。2020 年广东省药学会发布的《药物临床试验安全评价·广东共识》中提出七分类法,包括肯定相关、很可能相关、可能相关、可疑、不相关、待评价和无法判断。针对新药研发过程中申办方后台数据统计的需要,还有 ADR 因果关系二分法即相关、不相关[30-31]。可见,上市前 ADR 因果关系评价标准及其操作细节尚需完善,不同法规以及专业学会之间针对 ADR 因果关系评价的协调性也有待加强。

我国现行的上市后 ADR 因果关系评价方法与 WHO-UMC 评定法基本一致。2012 年修订的《药品不良反应报告和监测工作手册》规定,ADR 因果关系评价遵循 5 条原则:用药与可疑 ADR/AE 的出现有无合理的时间关系;可疑 ADR/AE 是否符合该药已知的不良反应类型;停药或减量后,可疑 ADR/AE 是否消失或减轻;再次使用可疑药品是否再次出现同样反应事件;可疑 ADR/AE 是否可用并用药的作用、患者病情的进展、其他治疗的影响来解释。根据条件的满足情况将关联性评价分为肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关、待评价、无法评价 6 个分类。2018 年 NMPA 发布了《关于药品上市许可持有人直接报告不良反应事宜的公告》,其后针对持有人直报要求,制定了《个例药品不良反应收集和报告指导原则》[32]和《上市许可持有人药品不良反应报告表(试行)》。在该指导原则和报告表填写说明中,也明确指出采用 WHO 相关指导原则,规定了上述 6 分类法,但均缺乏操作细节的指导。

3 讨论

药物作为医疗产品在患者人群中的使用必须经过严格规范的临床试验确认其安全性及有效性。新药临床试验中受试者的安全性评价是药物研发过程中的关键内容,将上市前与上市后安全性信息有效衔接,进行持续风险分析,建立覆盖药品全生命周期的药物警戒,保护受试者权益,是目前药品监管的重心[33]。这意味着上市前后 ADR 观察和因果关系判断需要有连贯性、协调性。从上述分析可见,尽管我国现行的上市后 ADR 因果关系评价方法与 WHO-UMC 评定法基本一致,但上市前、上市后以及专业学会在此方面评价仍缺乏协调性、连贯性,这将可能影响药品安全性监测的连续性和数据共享。

药物安全性评价中,个体 ADR 因果关系评价结果是归纳、分析其 ADR 情况的根本性资料,也是进行群体流行病学研究的必备前提。群体的流行病学研究,通过对药物与可疑 ADR 关系的分析,对该药的 ADR 进一步验证。从这一角度而言,个体 ADR 因果关系评价标准是药品生命周期的安全性评价的根基,涉及药物安全性信息的报告、整理、归类、分析、传输和共享,在整个研发过程中保持协调性、一致性甚为重要。随着我国加入 ICH,统一的试验及数据传输标准逐步建立,将促进我国药物安全性评价标准的统一、协调。

目前使用的各种 ADR 因果关系评价方法各具优点和不足,加上 ADR 因果关系评价的主观性及复杂性,使得众多评价标准的建立缺少有共识的细节,相互之间也缺乏协调性。部分评价方法和分类标准之间定义模糊不清、报告资料不完整、评价者在临床应用时的不同理解均是造成 ADR 因果关系评价可重复性不足的重要原因[30,34-36]。关于上市前后不同研究阶段药物安全性的不同评估侧重点,已有报告关注到相应的标准空缺问题[22,29-30,33]。目前我国发布的法规对于上市前后的 ADR 因果关系标准

的操作说明仍然比较模糊,尤其针对上市前的 ADR 因果关系评价,尚没有文件明确说明相关操作细节。因此,我们倡议我国药物监管部门、行业协会或专业学会有必要尽快制订覆盖整个药品研发生命周期、协调统一的 ADR 因果关系判定标准的操作说明或实施细则。

[参 考 文 献]

[1] ICH. Clinical Safety Data Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting A(E2A)[EB/OL]. (1995-05-01)[2020-05-08]. https://database.ich.org/sites/default/files/E2A_Guideline.pdf.

[2] ICH. Guideline For Good Clinical Practice E6(R2)[EB/OL]. (2016-11-09)[2020-05-03]. https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf.

[3] 国家药品监督管理局, 国家卫生健康委. 关于发布药物临床试验质量管理规范的公告(2020 年第 57 号)[EB/OL]. [2020-05-18]. http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/376852.html.

[4] ICH. Post-Approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting(E2D)[EB/OL]. (2003-11-12)[2020-05-03]. https://database.ich.org/sites/default/files/E2D_Guideline.pdf.

[5] 中华人民共和国卫生部.《药品不良反应报告和监测管理办法》(卫生部令第 81 号)[EB/OL]. (2011-05-30)[2020-05-08]. http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2174/300642.html.

[6] 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应报告和监测工作手册[EB/OL]. (2012). https://wenku.baidu.com/view/b7957683caaedd3383c4d3f0.html.

[7] 杨悦. 我国药物警戒制度实施与 ICH 药物警戒指导原则转化适用[J]. 中国药物警戒, 2020,17(2): 65-71.

[8] 杨焕. 新药上市前临床试验安全性数据的分析与评价[J]. 中国临床药理学杂志, 2009,25(5): 464-466.

[9] 张晓雨, 王燕平, 林丽开, 等. 中药注射剂上市后整体评价的思路与关键[J]. 中国中药杂志, 2017,42(16): 3229-3232.

[10] 魏戍, 谢雁鸣. 国内外不良反应因果判断原则及评价方法解读[J]. 中国中药杂志, 2012,37(18): 2744-2747.

[11] 刘晶, 谢雁鸣, 盖国忠, 等. 药品不良反应术语集 WHOART 与 MedDRA 的应用探析[J]. 中国中药杂志, 2015,40(24): 4728-4733.

[12] 曾繁典, 郑永远, 詹思延, 等. 药物流行病学[M]. 第 2 版. 北京: 中国医药科技出版社, 2016.

[13] 魏晶, 王瑜歆. 药品不良反应报告因果关系评价方法概述[J]. 中国药物警戒, 2011,8(10): 600-603.

[14] 李博, 高蕊, 李睿, 等. 药物临床试验不良反应/不良事件关联性判定方法研究探讨[J]. 中国新药杂志, 2014,23(12): 1465-1470.

[15] 冯硕, 刘文佳, 胡晶, 等. 药品安全性评价技术及其在中药领域的应用[J]. 中国合理用药探索, 2020,17(1): 28-31.

[16] 詹思延. 药物流行病学研究方法与药品风险管理[J]. 药物流行病学杂志, 2013,22(4): 199-204.

[17] 刘建平, 邢建民. 循证的药品不良反应评价方法[J]. 中国药物警戒, 2010,7(1): 12-15.

[18] 吴嘉瑞, 张冰, 董玲, 等. 药物流行病学在药品不良反应监测与评价中的应用[J]. 中国医药指南, 2012,10(21): 57-58.

[19] WHO-UMC. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment[EB/OL]. (2012-04-17)[2020-05-28]. https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf.

[20] ICH. Implementation Guide for Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports (ICSRs) E2B(R3) Data Elements and Message Specification[EB/OL]. (2016-11-10)[2020-05-28]. http://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/3/0.

[21] 杨华, 魏晶, 王嘉仡, 等. 药品不良反应/事件报告评价方法研究[J]. 中国药物警戒, 2009,6(10): 581-584.

[22] 李涛, 鲁嗣. 新药Ⅰ期临床试验中不良事件关联性评价存在的问题与对策[J]. 中国新药杂志, 2011,20(2): 101-105.

[23] ICH. Structure and Content of Clinical Study Reports (E3)[EB/OL]. (1995-11-30)[2020-5-30]. https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.

[24] 杜文民, 王永铭, 程能能. 药品不良反应的判定与其研究方法(续完)[J]. 中国药物警戒, 2005,2(1): 11-13.

[25] 董铎, 刘巍, 杨乐, 等. 欧盟药品不良反应管理和上报指南简介[J]. 中国药物警戒, 2014,11(10): 611-613, 617.

[26] 陈诗琪, 郑蕊, 李幼平, 等. 不良反应因果关系判定方法对上市后中成药安全性评价的指导意义[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2018,20(10): 1729-1733.

[27] 国家药品监督管理局. 中药药源性肝损伤临床评价技术指导原则[EB/OL]. (2018-06-19)[2020-05-18]. http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=a707338103c73e83.

[28] 葛斐林, 郭玉明, 曹俊岭, 等. 中药药源性肝损伤评价方法及风险因素研究进展[J]. 中国现代中药,2019,21(3):284-290.

[29] 徐波, 王彦. 药物临床试验期间药物安全监控体系的中外比较分析[J]. 中国新药杂志, 2009,18(14): 1291-1293.

[30] 王春华, 胡晓, 杨翠翠, 等. Ⅰ期临床试验中不良事件的因果关系评价[J]. 药物不良反应杂志, 2019, 21(1): 30-35.

[31] 曹烨, 万邦喜, 苏敏实. 药物临床试验 安全评价·广东共识(2020 年版)[J]. 今日药学, 2020,30(11): 731-740.

[32] 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]. (2018-12-19)[2020-05-16]. http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/334011.html.

[33] 刘欢, 张钟艺, 杨悦. 新药临床试验中安全性报告管理[J]. 中国药物警戒, 2019,16(2): 88-93.

[34] 赵世丹, 鲁仲平. 影响个例药品不良反应报告评价的因素[J]. 中国药物警戒, 2012,9(9): 553-555.

[35] 牛瑞, 冯变玲, 林蓉. 国际药品不良反应报告的研究进展[J]. 中国合理用药探索, 2020,17(1): 24-27.

[36] 郭韶洁, 赵秀丽, 周辉. 临床试验中不良事件管理的问题及分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2014,30(1): 73-74, 77.

编辑:刘卓越/接受日期:2020-12-07