

·中成药药物警戒系列指南专题·

中成药药物警戒指南

王连心¹, 王萌萌¹, 黎元元¹, 王志飞¹, 崔鑫¹, 赵晓晓¹, 刘福梅¹, 杨硕¹,
魏瑞丽¹, 王雅星¹, 张冰^{2*}, 谢雁鸣^{1*}

(1. 中国中医科学院 中医临床基础医学研究所, 北京 100700; 2. 北京中医药大学, 北京 100029)

[摘要] 2019年12月1日开始实施的《中华人民共和国药品管理法》(2019年修订版)提出“国家建立药物警戒制度”。中成药药物警戒工作更具难点,因此建立符合中成药特点的药物警戒活动非常必要。《中成药药物警戒指南》(T/CACM 1563. 1-2024)在遵循《中华人民共和国药品管理法》(2019年修订版)、国家药品监督管理局《药物警戒质量管理规范》(2021年第65号)原则基础上,借鉴欧盟《药物警戒法规》、国际人用药品注册技术协调会(ICH)的二级指导原则,结合中成药自身特点,按照《标准化工作导则·第1部分·标准化文件的结构和起草规则》(GB/T 1.1-2020)的规定起草,为《医疗机构中药药物警戒体系建设指南》(T/CACM 1563. 2-2024)、《口服中成药临床应用药物警戒指南》(T/CACM 1563. 3-2024)、《中药注射剂临床应用药物警戒指南》(T/CACM 1563. 4-2024)、《外用中成药临床应用药物警戒指南》(T/CACM 1563. 5-2024)、《黏膜给药中成药临床应用药物警戒指南》(T/CACM 1563. 6-2024)等系列中成药药物警戒指南的总则性文件,包括中成药药物警戒的监测与报告、信号识别、风险评估、风险控制等4个环节,以及中成药药物警戒活动,保障了公众用药安全。

[关键词] 中成药; 药物警戒; 团体标准; 指南; 安全用药

Pharmacovigilance guidelines of Chinese patent medicines

WANG Lian-xin¹, WANG Meng-meng¹, LI Yuan-yuan¹, WANG Zhi-fei¹, CUI Xin¹, ZHAO Xiao-xiao¹, LIU Fu-mei¹,
YANG Shuo¹, WEI Rui-li¹, WANG Ya-xing¹, ZHANG Bing^{2*}, XIE Yan-ming^{1*}

(1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

[Abstract] Drug administration law of the People's Republic of China (2019 revised edition), which came into effect on December 1, 2019, proposed that "the state shall establish a pharmacovigilance system". Pharmacovigilance work of Chinese patent medicines is more difficult, and it is necessary to carry out Pharmacovigilance activities that are in line with the characteristics of Chinese patent medicines. Pharmacovigilance guidelines of Chinese patent medicines (T/CACM 1563. 1-2024), based on the principles of Drug Administration Law of the People's Republic of China (2019 revised edition) and Pharmacovigilance quality management standards (No. 65 of 2021) of the National Medical Products Administration, draws on the EU Pharmacovigilance regulation and the secondary guidelines of International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), and it is drafted in accordance with the provisions of Guidelines for standardization work part 1: structure and drafting rules of standardization documents (GB/T1.1-2020) based on the characteristics of Chinese patent medicines. It serves as a general document for a series of pharmacovigilance guidelines of Chinese patent medicines, such as Guidelines for construction of traditional Chinese medicine pharmacovigilance system in medical institutions (T/CACM 1563. 2-2024), Pharmacovigilance guidelines for clinical application of oral

[收稿日期] 2024-06-11

[基金项目] 国家重点研发计划“中医药现代化研究”项目(2022YFC3502004);国家药品监督管理局“中药临床用药风险评估处置方法与应用研究”项目(RS2024Z008);国家自然科学基金面上项目(81973982)

[通信作者] *谢雁鸣,首席研究员,博士生导师,主要从事中药上市后评价研究,E-mail:ktzu2018@163.com; *张冰,教授,博士生导师,主要从事中药药物警戒与合理应用研究,E-mail:zhangbing6@263.net

[作者简介] 王连心,博士,研究员,博士生导师,主要从事中成药疗效精准机制及药物警戒研究,E-mail:wlxing@126.com

Chinese patent medicines (T/CACM 1563. 3-2024), Pharmacovigilance guidelines for clinical application of traditional Chinese medicine injections (T/CACM 1563. 4-2024), Pharmacovigilance guidelines for clinical application of Chinese patent medicines for external use (T/CACM 1563. 5-2024), and Pharmacovigilance guidelines for clinical application of Chinese patent medicines for mucosal administration (T/CACM 1563. 6-2024), including four major elements of pharmacovigilance monitoring and reporting of Chinese patent medicines, signal identification, risk evaluation, and risk control, as well as pharmacovigilance activities for Chinese patent medicines, ensuring the safety of public drug use.

[Key words] Chinese patent medicine; pharmacovigilance; group standard; guideline; safe drug use

DOI:10. 19540/j. cnki. cjmm. 20240623. 501

我国历代医籍中已有体现传统中医药安全用药思想,包括配伍禁忌、怀孕期间禁止服用、饮食服药注意事项、证候禁忌、配伍与炮制减毒方法、有毒中药材的剂量控制原则等。与化学药、生物药相比,中成药药物警戒工作更具难点,须从中成药用药剂量、用药方法、联合用药等临床多环节、多角度分析其潜在安全隐患,进行药物警戒^[1]。另外,更须根据生理与病理状态、药物代谢过程关注特殊人群潜在用药安全,例如妊娠期和哺乳期妇女、儿童、老年人、肝肾功能不全者使用中成药的药物警戒^[2-3]。《中成药药物警戒指南》(以下简称《指南》)已作为中华中医药学会团体标准发布(标准号 T/CACM 1563. 1-2024),作为中成药药物警戒系列指南的总则性文件,旨在为中成药全生命周期药物警戒活动提供指南,保障人民群众安全合理用药。

1 编制原则与关键技术

1.1 编制依据与原则

《指南》参考《中华中医药学会中医指南制定的技术方案》制定,按照《标准化工作导则·第1部分·标准化文件的结构和起草规则》(GB/T 1.1-2020)的规定起草。遵循规范化、科学化、实用性等原则编制而成^[4]。

1.2 关键技术内容

《指南》由12个部分组成:前言、引言、范围、规范性引用文件、术语与定义、中成药药物警戒的目标、中成药安全性监测、中成药安全性风险信号识别、中成药安全性信号评估、中成药风险管理、中成药药物警戒关键活动、参考文献。

2 关键工作节点

2.1 起草组成立方式

《指南》采用负责人召集方式确定项目组成员,通过召开线上会议、电话、邮件沟通等方式成立项目组。

2.2 确定范围

《指南》以中成药全生命周期药物警戒活动为目标,在遵循《中华人民共和国药品管理法》(2019年修订版)、国家药品监督管理局《药物警戒质量规范》(2021年第65号)原则基础上,借鉴欧盟《药物警戒法规》、国际人用药品注册技术协调会(ICH)的二级指导原则制订,旨在指导药品上市许可持有人(以下简称“持有人”)、制药企业、医疗机构、科研院所开展中成药药物警戒实践^[5]。

2.3 立项

2021年11月24日,中国中医科学院中医临床基础医学研究所向中华中医药学会提出立项申请,参会专家评审后立项通过。

2.4 注册

《指南》于2022年8月16日在国际实践指南注册平台进行注册,注册号 PREPARE-2023CN480。

3 核心内容

3.1 范围

《指南》明确了中成药药物警戒的监测与报告、信号识别、风险评估、风险控制4个关键环节,以及开展中成药药物警戒活动的主要内容,适用于持有人、医疗机构、药品生产企业、药品经营企业、科研院所、大专院校、行业协会等开展中成药药物警戒工作^[1]。

3.2 监测与报告

3.2.1 收集途径

持有人、药品生产企业作为药物警戒的责任主体,宜全面收集药品使用过程中的自发报告、上市后研究或其他有组织的数据收集,以及文献、境外信息、社会舆情、门户网站收到的反馈信息等疑似药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)。收集过程与收集内容均须有真实、准确的原始记录^[6]。

3.2.2 监测形式

包括中成药自发报告系统风险信号分析、处方事件监测、医院集中监测、注册登记研究、哨点监测等主动监测、上市后相关研究或其他有组织的数据收集^[7-11]。

3.2.3 报告

当医生、护师或药师等发现中成药产生的不良影响时,按照“可疑即报”的原则,宜按照《药物警戒质量管理规范》《药品不良反应报告和监测管理办法》等要求对所有 ADR 进行及时、逐级上报,并报告可能的因果关系^[12]。

3.2.4 信号检测

ADR 信号可以来自多种数据源,常见于自发报告和医院集中监测。持有人开展信号检测,重点关注优先级判定和非预期的 ADR,以及预期 ADR 的频率、可逆性、持续时间、严重程度、聚集性等变化。信号检测方法包括人工检测和数据挖掘等计算机检测。人工检测包括个例药品 ADR、病例报告和

病例系列分析。数据挖掘包括报告比值比法、伽玛泊松分布缩减法、比例报告比法、贝叶斯置信度递进神经网络法等。根据中成药上市时间、功能主治特点、ADR 发生时间、风险特征等相关因素,确定安全性信号的检测频率^[13-14]。

3.2.5 信号评价

持有人需综合汇总相关信息,医师、护师、药师或药物警戒人员等报告者,需对药品与可能的 ADR 之间的关联性进行全链条关联关系判定,同时对中成药 ADR 严重程度、严重性质进行区分与判定,必要时以专家会议法进行判定^[12]。

3.3 风险评估

中成药安全性风险类型分为已识别风险和潜在风险,需要对其中的潜在或显现出的危险及其诱因(包括严重程度、描述发生率、风险因素等)进行量化以及分析,并且要评估该药品在缺乏或不足信息的人群里应用时安全性信息(包括特定年龄段、孕妇、肝肾功能不全等人群)。中成药安全性风险具有复杂性和不确定性,风险评估需同时考虑中成药的获益,对于可能会对公众健康产生不利影响的风险,或者影响产品的获益-风险平衡,需作为重要风险予以优先评估。并评估药物使用模式(例如超剂量使用、超适应证使用、合并用药、超疗程使用等不合理用药,或用药错误)的安全性问题。总体目标旨在对患者个体以及所有目标群体来说,确保具体中成药的效益最大程度地超过风险^[15-17]。

3.4 风险控制

依据风险评估结果,对潜在风险和已识别风险进行相应的风险控制。综合上市前临床试验与上市后监测和研究,进行中成药全生命周期风险控制,利用大数据与信息化技术,分级管理,社会共治^[18]。

3.4.1 中成药原材料饮片质量风险控制

为保证中成药的安全性与疗效,须建立以《中国药典》为核心的药品标准体系,制定科学合理的中药材农药残留限量标准以及中药材重金属限量标准,排除农药残留、重金属(尤其铜、铅)、二氧化硫含量、真菌等外源性污染因素。全草、叶类、花、花粉、果实、种子、根、根茎、树皮、根皮、动物昆虫类、矿物药等采收时间不同,按照《中药材生产质量管理规范》(good agricultural practice for Chinese crude drugs, GAP)规定进行。野生药材的采挖需符合传统的采收习惯。需对相似药品进行鉴别,以防误用^[19]。

3.4.2 药品生产质量风险控制

中成药包括多种剂型,丸剂、散剂、片剂、气雾剂、注射剂或膏剂等,需进行中药注射剂的多元成分检测,及时排除成分不合格药品。需采用中成药及其制剂质量控制方法,用以评估中药饮片及制剂半成品质量的优良、稳定性以及真实。有毒中药材需关注毒性的早期发现、控毒方法、毒性的分级等。根据“有毒中药”种类、引起中毒的原因、致毒物质、毒性靶器官,基于现代毒理学分析有毒中成药的化学组成、毒性特点、规律、毒性表现和影响因素,包括毒性靶器官和机制、

量-毒关系(安全剂量、中毒剂量等)、毒代动力学特征。传统“无毒”中药材需科学地认知和精准评价“有毒中药”的易感性、相对性及可控性,同时也要考虑特殊性质的“有毒中药”评估和预防措施。需对含光敏感性中药材(补骨脂、白芷、白鲜皮等)的中成药用于皮肤曝光部位时,重点监测光毒性反应^[20-21]。

3.4.3 药品贮藏与运输质量风险控制

依照《药品经营和使用质量监督管理办法》,在药品购买、存储、出售及运输过程实施有效且全面的质量控制措施,确保药品质量,实现药品可追溯^[22]。

3.4.4 药物临床试验期间风险控制

参照《药物临床试验期间安全性信息汇总分析和报告指导原则(试行)》《研究者手册中安全性参考信息撰写技术指导原则》《新药临床安全性评价技术指导原则》建立药物警戒体系,切实保护受试者安全^[23-25]。

3.4.5 药品上市后应用风险控制

3.4.5.1 ADR 风险控制 基于安全性循证证据,根据说明书已知 ADR 的风险信号特征,对可能发生的 ADR 制定风险控制预案,进行主动警戒。

3.4.5.2 联合用药风险控制 当 2 种或多种药物成分、效果或适应证一致或相似时,可能会提高中成药的 ADR 风险。对于中西药复方制剂,需注意配伍环境的影响和获益-风险比。

3.4.5.3 特殊人群用药风险控制 需考虑老年患者因体内药物药动学参数发生改变引起的血药浓度水平升高而导致药物 ADR 发生率升高,需考虑儿童因对某些药物的代谢解毒能力相对较低而导致的不良事件(adverse event, AE)风险增加。另外,也需充分考虑妊娠期、产褥期、月经期妇女使用中成药的安全性风险。需根据其不同生理病理特点进行药物警戒,宜根据研究证据或上市后 ADR 监测结果在产品说明书中予以说明,以便为临床提供安全用药的指导。血液病患者凝血功能障碍,部分中成药具有活血化瘀功效,易影响血红蛋白、白细胞、血小板等,因此需进行风险控制^[15]。

3.4.5.4 不合理用药风险控制 ①临床上需遵循说明书适应证和辩证论治的基本原则,规避不符合说明书适应证及不对证用药。对于错用、误用、滥用、方(药)不对证等常见的中成药不合理使用情况,以及所致证候转变或逆转(如“上火”),尤当针对这方面问题进行临床应用的药物警戒。②中成药临床应用的剂量,原则上需按照说明书的要求执行。确需超剂量、超疗程使用。如果需要超剂量或疗程使用,必须有安全性研究证明。对于同一个患者或试验参与者,除了监测单一处方中成药的剂量外,还需关注联合用药或其他疾病治疗所需的中成药的成分和剂量。③给药途径方面,需避免未按说明书推荐的给药途径用药,避免因此产生的风险。④对成分不明确、功能主治/适应证描述不规范、ADR 描述简单或含糊、药物相互作用信息较少、禁忌和注意事项缺失或混淆、对药物临床研究/药理毒理/药代动力学缺乏研究、无特

殊人群用药信息等问题,持有人、药品生产企业应积极根据现有安全性资料开展中成药说明书安全性信息项的更新和修订,必要时可以组织发起前瞻性、大样本临床安全性主动监测,以获取 ADR 发生率、发生特征,及时修订完善说明书。增加重要 ADR 发生机制研究,以对敏感人群早期预警^[26]。

3.5 中成药药物警戒活动

3.5.1 安全性文献评价

依照《上市药品临床安全性文献评价指导原则(试行)》,尽可能全面系统地收集一定时间范围内药品的安全性文献,并对文献资料进行定性或定量综合分析评价^[27]。

3.5.2 自发报告系统风险信号挖掘

根据 GB/T 16751(所有部分)和《国际疾病分类编码》(ICD-10)分别对 ADR/AE 名称、疾病名称进行统一的标准化处理。运用贝叶斯可信传播神经网络(Bayesian confidence propagation neural network,BCPNN)或比例报告比率(proportional reporting ratio,PRR)法等计算机辅助检测方法进行风险信号预警分析,基于倾向性评分法控制混杂因素^[28]。

3.5.3 医院集中监测

依照《药品不良反应报告和监测工作手册》《中成药上市后安全性医院集中监测技术规范》《中成药重点品种上市后临床安全性医院集中监测报告规范》开展集中监测。要明确监测目的,进行合理的监测设计和严格的质量控制,获得中成药 ADR 发生率、临床表现、程度及类型,寻找新的 ADR 风险信号,从而识别出潜在的危险因素^[29-30]。

3.5.4 额外监测

鼓励医师、护士、药师和患者自发报告中成药可疑 ADR,即对特定中成药展开额外监测,以扩大监测数据的收集,以便顺利开展中成药药物警戒。

3.5.5 真实世界研究

依照《药物真实世界研究设计与方案框架指导原则(试行)》《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则(试行)》《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行)》^[31-33],按照真实世界研究设计或方案框架的伦理要求,进行临床实践药物警戒^[34]。

3.5.6 干预性研究

依照《药物临床试验质量管理规范》《药物临床试验期间安全性信息汇总分析和报告指导原则(试行)》《新药临床安全性评价技术指导原则》《研究者手册中安全性参考信息撰写技术指导原则》^[23-25,35],除了在临床试验计划或相关文档中有明确说明无需立刻汇报的严重不良事件(serious adverse event,SAE)外,其余所有的 SAE 都必须马上上报(包含给伦理委员会提交),并及时提供详尽、书面的报告。需按照试验方案的要求和时限报告在试验方案中规定的、对安全性评价重要的 AE 和实验室异常值^[36]。

3.5.7 安全性舆情风险信号识别

通过对互联网中成药安全性舆情分析,构建舆情监督管

理系统,融合到中成药药物警戒平台,在舆情系统分别对信息采集、处理、分析以及话题发现模块进行优化分析,聚类算法可提高话题发现的准确率和效率^[13]。

3.5.8 定期安全性更新报告(PSURs)

持有人、药品生产企业需撰写定期安全性更新报告,以阶段性总结分析中成药安全性,须提供报告期内所有相关药品的个例 ADR 报告,并对报告进行汇总分析,重点关注药品新的 ADR、严重 ADR、死亡病例等^[37]。

3.5.9 定期风险获益报告(PBPER)

持有人、药品生产企业可根据《E2C(R2):定期获益-风险评估》提交定期风险获益报告代替中成药定期安全性更新报告,全面总结获益与风险,通过累积数据审阅,对药品风险和批准适应证的效益中新的或新出现的信息进行全面、简明和批判性分析和评价,使用药风险信息公开,建立共享机制,增加药物警戒透明度^[38]。

主要起草人:谢雁鸣(中国中医科学院中医临床基础医学研究所)、张冰(北京中医药大学)。

其他起草人(按拼音排序):奥乌力吉(内蒙古民族大学)、曹俊岭(北京中医药大学东直门医院)、陈敏(中国中医科学院中药资源中心)、翟所迪(北京大学第三医院)、杜守颖(北京中医药大学)、高月(军事医学科学院放射与辐射医学研究所)、郭兰萍(中国中医科学院中药研究所)、何书华(海南医学院第一附属医院)、黎明全(长春中医药大学附属第三临床医院)、黎元元(中国中医科学院中医临床基础医学研究所)、连凤梅(中国中医科学院广安门医院)、梁爱华(中国中医科学院中药研究所)、刘岨(中国中医科学院中医临床基础医学研究所)、马融(天津中医药大学第一附属医院)、倪健(北京中医药大学)、王丽霞(中国中医科学院广安门医院)、王连心(中国中医科学院中医临床基础医学研究所)、王志飞(中国中医科学院中医临床基础医学研究所)、温泽淮(广东省中医院)、吴久鸿(中国人民解放军战略支援部队总医院)、吴圣贤(北京中医药大学东直门医院)、冼绍祥(广州中医药大学第一附属医院)、肖小河(中国人民解放军总医院第五医学中心)、许海玉(中国中医科学院中药研究所)、阎博华(成都中医药大学附属医院)、杨明会(中国人民解放军总医院)、于雪峰(辽宁中医药大学附属第二医院)、詹思延(北京大学公共卫生学院)、张兰(首都医科大学宣武医院)、赵奎君(首都医科大学附属北京友谊医院)、赵玉斌(石家庄市人民医院)、支英杰(中国中医科学院中医临床基础医学研究所)。

秘书组成员:崔鑫、赵晓晓、杨硕、刘福梅、魏瑞丽。

[利益冲突] 本指南项目组成员无利益冲突,已签署利益冲突声明书,并在指南工作开始前已将利益声明公开。

[参考文献]

[1] 向永洋,谢雁鸣,易丹辉.药物警戒数据挖掘方法比较及其在中成药预警中的应用[J].中国中药杂志,2011,36(20):

- 2831.
- [2] 贾晋生,王青,刘红亮,等.药品上市许可持有人药物警戒工作评估指标体系的探索[J].中国药物警戒,2023,20(10):1090.
- [3] 钟梦媛,王春洋,庄铭,等.中药临床安全性评价存在的问题与思考[J].中国中药杂志,2023,48(12):3404.
- [4] 王永炎,杜晓曦,谢雁鸣.中药注射剂临床安全性评价技术指南[M].北京:人民卫生出版社,2013.
- [5] 谢雁鸣,田峰.欧盟新版《药物警戒实践指南》解读[J].中国中药杂志,2013,38(18):2963.
- [6] 田峰,谢雁鸣.欧盟人用医药产品药物警戒体系译介[J].中成药,2010,32(12):2154.
- [7] 田峰,谢雁鸣.真实世界研究:中医干预措施效果评价的新理念[J].中西医结合学报,2010,8(4):301.
- [8] 杨薇,谢雁鸣,王永炎.中医药临床实效研究:中药注射剂注册登记式医院集中监测方案解读[J].中国中药杂志,2012,37(18):2683.
- [9] LU P, LIAO X, XIE Y, et al. The importance and necessity of establishing technical specifications for the registration of traditional Chinese medicine clinical studies[J]. J Altern Complement Med, 2014, 20(1): 65.
- [10] CUI X, LIANG L, WANG L, et al. Safety of Shujinjianyao Pill in clinical real world: a prospective, observational, multicenter, large-sample study protocol[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(33): e16853.
- [11] 申浩,胡晶,谢雁鸣,等.参麦注射液联合西医常规用药治疗不稳定性心绞痛的系统评价[J].中华中医药杂志,2014,29(1):285.
- [12] 田峰,谢雁鸣.国外药品上市后不良反应监测和报告法规制度研究[J].中国中药杂志,2009,34(11):1464.
- [13] 陈炯华,魏永越,谢雁鸣.基于SRS的中药上市后安全性信号检测方法介绍[J].中成药,2010,32(6):1036.
- [14] 庄严,谢邦铁,翁盛鑫,等.基于HIS的中成药不良反应监测系统设计与思考[J].医疗卫生装备,2011,32(12):47.
- [15] 张冰,吕锦涛,张晓朦,等.基于中成药说明书“特殊人群用药”完善的临床药学服务策略[J].北京中医药大学学报,2022,45(10):999.
- [16] 石琳,张冰.基于医药协同安全用药策略“临床用药告知”的研究与实践[J].北京中医药大学学报,2022,45(10):973.
- [17] 张冰,萨日娜,张晓朦,等.药源性心脏毒性研究进展[J].中国药物警戒,2023,20(8):841.
- [18] 李耀磊,张晓朦,张冰,等.基于临床用药导向的中药有害成分风险评估方法应用研究[J].中国药物警戒,2022,19(5):475.
- [19] 李耀磊,张冰,张晓朦,等.基于毒害成分的中药临床安全性评价与思考[J].中国药物警戒,2021,18(6):520.
- [20] 张冰,吕锦涛,张晓朦,等.“性-效-毒”:中药临床效益-风险评价之根基[J].中华中医药杂志,2022,37(1):15.
- [21] 韩宇,张冰,张晓朦,等.从“法-药-人”角度探讨经方药物警戒思想[J].河北中医药学报,2023,38(1):44.
- [22] 《药品经营和使用质量监督管理办法》公布[J].中医健康养生,2023,9(11):2.
- [23] 曹焯,卓俊城,姜文月,等.药物临床试验研究者手册撰写现状调研与分析[J].中国新药杂志,2022,31(6):579.
- [24] 王超群.国家药监局药审中心关于发布《新药临床安全性评价技术指导原则》的通告(2023年第59号)[J].中国临床药理学杂志,2024,40(1):143.
- [25] 国家药品监督管理局药品审评中心.国家药监局药审中心关于发布《药物临床试验期间安全性信息汇总分析和报告指导原则(试行)》的通告(2023年第16号)[EB/OL]. [2024-06-11]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/837db9784c3a549973c34d9ca16624f6>.
- [26] 谢雁鸣,王志飞.中医药大数据与真实世界[M].北京:人民卫生出版社,2016.
- [27] 国家药品监督管理局.关于发布上市药品临床安全性文献评价指导原则(试行)的通告(2019年第27号)[EB/OL]. [2024-06-11]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuant/ypqxgg/gg-zhcf/20190618165701432.html>.
- [28] 魏瑞丽,谢雁鸣,张文丽.基于自发呈报系统1500例桂枝茯苓胶囊不良反应特征及预警分析[J].中国中药杂志,2019,44(7):1497.
- [29] 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.
- [30] 常艳鹏,萧伟,杨伟,等.热毒宁注射液医院集中监测不良反应特征分析[J].中医杂志,2014,55(9):791.
- [31] 王超群.名词解释[J].中国临床药理学杂志,2023,39(9):1315.
- [32] 马美英,李筱永.关于真实世界证据支持药物研发的法律风险与规制研究[J].中国医学伦理学,2021,34(12):1567.
- [33] 《真实世界证据用于药品研发和评估》即将出版[J].中国卫生资源,2023,26(1):27.
- [34] 王蔷,吉永卓成,窦丽霞.真实世界数据在药物警戒工作中的应用[J].中国食品药品监管,2023,21(10):60.
- [35] 黎静波,彭评志.某机构临床试验用药品管理的现存问题及改进措施[J].中国处方药,2024,22(5):53.
- [36] 刘文东,刘洋,马润镒,等.临床试验期间智能化药物警戒体系的建设与应用[J].中国食品药品监管,2023,21(9):90.
- [37] 吴晶,甘戈,司玮,等.药品定期安全性更新报告问题分析及创新举措初探[J].药学与临床研究,2020,28(5):398.
- [38] 田春华,吴桂芝.定期获益-风险评估报告在我国的实施思考[J].中国药物警戒,2023,20(12):1382.

[责任编辑 张燕]