

药物临床试验不良反应因果关系评价方法概述与存在问题的思考

Overview of causality evaluation methods for adverse reactions in drug clinical trials and consideration of existing problems

刘敏, 王海学

(国家药品监督管理局药品审评中心, 北京100022)

LIU Min, WANG Hai-xue

(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China)

作者简介: 刘敏(1992-), 女, 硕士, 主管药师, 主要从事临床试验安全性管理工作

通信作者: 王海学, 主任药师

Tel: 010-85243121

E-mail: wanghx@cde.org.cn

摘要: 目前, 国际上对于临床试验期间的药物不良反应因果关系评价方法尚无统一标准, 在实际工作中存在诸多问题与挑战。本文通过检索国内外文献, 介绍了5种国内外较常用的因果关系评价方法和我国上市后药物不良反应因果关系判断法, 对当前临床试验期间药物不良反应因果关系判定存在问题进行分析及探讨。

关键词: 临床试验; 不良事件; 药物不良反应; 因果关系; 安全性评价

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.08.030

中图分类号: R95 **文献标志码:** C

文章编号: 1001-6821(2023)08-1206-06

Abstract: At present, there is no unified international standard for the causality assessment method of adverse reactions during clinical trials, and there are many problems and challenges in practical work. Through searching domestic and foreign literature, this paper introduced 5 commonly used methods of causality assessment at home and abroad and the judgment method of causality of adverse reactions after marketing in China, analyzed and discussed the existing problems in the determination of causality of adverse reactions during current clinical trials.

Key words: clinical trial; adverse events; adverse reactions; causality; safety evaluation

药物临床试验在新药研发的过程中起着至关重要的作用, 药物最终能否获批上市并真正为百姓所用, 需综合考虑药物的可及性、有效性和安全性, 全面、科学评价其对患者的获益和风险。在开展药物临床试验中首先需考虑其安全性, 申请人作为责任主体, 应建立良好的药物安全评价体系, 切实做好安全性评价工作。其中对于个例不良事件的评价至关重要, 评价个例不良事件与药物的因果关系是药物安全性评价的关键。本文通过检索国内外文献, 就目前比较常用的因果关系评价方法进行简要综述, 同时针对目前临床试验期间因果关系评价存在的问题简要总结并分析。

1 不良事件与药物不良反应

不良事件(adverse event, AE)是临床试验期间药物安全性评价指标之一。不良事件, 指受试者接受试验用药品后出现的所有不良医学事件, 可以表现为症状体征、疾病或者实验室检查异常, 但不一定与试验用药品有因果关系^[1]。而药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)则是指临床试验中发生的任何与试验用药品可能有关的

对人体有害或者非期望的反应^[1]。试验用药品与 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^[1]。AE 既可能与受试者疾病本身有关,也可能与试验药物有关。研究者和申请人需考虑各方面因素,如受试者的既往病史和伴随疾病、试验用药及联合用药等,全面、准确、客观地评估 AE 与试验药物之间的因果关系。当判断认为 AE 与试验药物之间至少存在一个合理可能性的时候,则称之为 ADR。因此,在安全性评价中,对于 AE 与试验用药品之间的相关性进行判断则是非常关键的一步。

2 AE 相关性判断的标准

在临床试验中,无论是对于疾病发病机制的探索还是对某种新药的安全性和有效性评估,每个 AE 的相关性判断都很重要,AE 相关性判断是总体评估的重要依据,需要客观准确的进行判断。目前对于临床试验期间的 AE 因果关系判断尚无统一标准,较多参考的是 Austin Bradford-Hill 准则,即 1965 年奥斯汀·布拉德福德·希尔(Austin Bradford Hill)所作的关于《环境与疾病:关联或因果?》的报告中首次提出,其中论述了 9 个因素用于支持判断环境与疾病的关联性,即关联的强度、一致性、特异性、时间性、生物梯度、合理性、连贯性、试验证据、类比^[2]。随后,也有很多专家学者发文论述了应用 Hill 准则判断某药物与 AE 的因果关系,应用 Hill 标准来评估药物警戒和药物流行病学中的因果关系是非常有用的^[3-5]。在 AE 因果关系的评价中,并不一定要求全部满足以上 9 个因素,但是如果满足的条件越多,则因果关系成立的可能性就会越大。

其中关联的时序性是指 AE 与试验药物的时间关系,即 AE 必须明确是发生在使用试验药物之后,且多数 AE 发生模式与暴露、药物药理学特性及受试者自身反应相关。时序性在因果关系判断中通常作为首要考虑因素,很多国家药品监管机构和研究机构也均将时序性作为判断 AE 因果关系的首要条件。此外,关联的强度、一致性、生物梯度及试验证据支持等因素也需重点考虑,每个因素都有其存在的价值且会有不同的意义^[6]。

当然,使用 Hill 准则进行因果关系判断时,还需要考虑其他变量,如饮食、合并用药、患者既往病史等。目前,应用 Hill 准则来评估药物警戒中的因果关系仍是具有参考价值的,然而,也需要注意药物警戒数据本身存在的干扰特征,例如少报、误报、质量差等,同样需要考虑如何避免此类干扰因素的发生^[5]。

3 ADR 因果关系评价方法概况

目前用于评价 ADR 因果关系的方法有 30 余种,但国际上尚无统一、公认的评价方法^[7-8],尤其是临床试验期间的 ADR 因果关系判断。ADR 因果关系评价与分析包括对个例的评价和群体的评价,个例 ADR 因果关系判断是群体评价分析的前提和基础,而群体评价则是基于大数据运用流行病学研究方法来验证某一人群中 AE 与药物之间的因果关系^[8]。

对因果关系评价方法的分类多分为三大类,分别为专家判断法、标准化法、概率法。

专家判断法,也称总体内省法、全局评价法,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^[9-11]。专家判断法主要是专家通过考虑所有可能引起 ADR 的因素,结合自身医学知识和临床经验,进而给出因果关系评价的结论。该方法也是研究者和申请人最常使用的方法,但其弊端是主观性的判断不可靠,评价者间不一致且不可复制^[12]。世界卫生组织乌普萨拉监测中心(WHO Collaboration Center for International Drug Monitoring The Uppsala Monitoring Centre)药品-事件因果关系评价方法,简称“WHO-UMC 评定法”为专家判断法的代表性方法^[13]。

标准化法,也称计分推算法、标准化评价法,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 ADR 因果关系判断最常用的方法,也是目前主流方法^[8-9]。标准化法通常根据试验用药品与不良反应之间的相关因素设计问卷,如时间关联、去激发及再激发等。该方法应用简单,可以使个例因果关系评价区域结构化,以达到高度的一致性和重现性。然而,该方法因为只能分析特定的因素,对所评价的信息完整性和准确性要求高,具有一定的局限性,各计分推算法有其缺点或弊端,所以没有哪一个方法被认为是因果关系判断的“金标准”^[6,10]。KARCH 和 LASAGNA 提出了第一个标准方法,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^[11,14]。

概率法,也称贝叶斯法,主要是运用概率论语言,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大小,从而间接判断因果关系的可能性。此方法结果较为准确可靠,但其计算方法复杂、难于掌握,且相较于其他评价方法人力、物力、时间等耗费大,因此在常规工作中难以推广使用^[9-10]。

除了上述的普适性方法外,国内外学者还提出了

很多对于特定药物不良反应的评价方法,如针对药源性肝损伤的药物不良反应因果关系评价方法 Roussel-Uclaf 评分法(Roussel-Uclaf causality assessment method, RUCAM)^[15]和结构化专家意见流程法(structured expert opinion process, SEOP),我国学者也开发了中草药肝损伤客观诊断整合数据链法(integrated evidence chain, iEC)^[16]。

4 目前常用的几种 ADR 因果关系评价方法

4.1 WHO-UMC 评定法

WHO 国际药物监测程序始建于 1961 年,作为一个独立的科学中心,负责收集全球范围内,尤其是其成员国的 ADR 数据并据此获得药物安全性信号^[17]。WHO-UMC 的评定内容来源于 1977 年 KARCH 与 LASAGNA 提出的方法^[18],是目前应用较为广泛的方法。WHO-UMC 运用综合分析方法,将因果关系分为“肯定(certain)”“很可能(probable/likely)”“可能(possible)”“不可能(unlikely)”“有条件的/未评价(conditional/unclassified)”“无法评价/不可归类(unassessable/unclassifiable)”6 个不同级别的因果关系术语^[11]。表 1 列出不同级别因果关系的评估标准,以供在工作实践中参考。

表 1 WHO-UMC 因果关系分类及评估标准^[19]

Table 1 WHO-UMC causality categories^[19]

因果关系分类	评估标准
肯定	<ul style="list-style-type: none"> 事件或实验室检测异常与药物摄入有明确的时间关系 不能用疾病或其他药物来解释 撤药反应的合理性(药理,病理) 事件在药理学或现象学上确定(即一种客观的、特定的疾病或公认的疾病药理现象) 满足再激发现象
很可能	<ul style="list-style-type: none"> 事件或实验室检测异常与药物摄入有合理的时间关系 不太可能由疾病或其他药物引起的 撤药反应有临床合理性 再激发不需要
可能	<ul style="list-style-type: none"> 事件或实验室检测异常与药物摄入有合理的时间关系 可以由疾病或其他药物来解释 撤药信息缺乏或不清楚
不可能	<ul style="list-style-type: none"> 事件或实验室检测异常发生在药物摄入后,但时间关系强度不够(亦不是不可能) 疾病或其他药物提供了合理的解释
有条件的/未评价	<ul style="list-style-type: none"> 事件或实验室检测异常 需要更多的数据进行适当的评估 正在审查其他数据
无法评价/不可归类	<ul style="list-style-type: none"> 报告提示药物不良反应 因信息不足或矛盾而无法判断 无法对数据进行补充和验证

4.2 CIOMS VI 推荐的二分法^[20]

由 WHO 和联合国教科文组织联合建立的国际医学科学理事会第 VI 工作组推荐对于上市前药物临床试验中的严重不良事件因果关系评估采用简单的二分法,即“有关”和“无关”。虽然没有形成一致的意见,但是二分法是大多数工作组成员所青睐的方法,即使是在同一语言中,不同人对术语的含义和权重理解不同,如 Probably vs. Possibly vs. Likely,而且不同语言间的差异也较大。因此建议采取二分法这种简单的方法来判断不良事件与药物之间的因果关系。通常来讲,在个例报告中完全排除药物在导致不良事件中的作用几乎是不可能的,因此必须具有证据、事实等来合理地支持“相关”的因果关系^[21]。ICH E2A 中也有类似的表述,“合理的因果关系”一般而言指事实(证据)或论据提示存在因果关系^[22]。

4.3 APS 评分法

该方法属于标准化法的代表性方法,在 20 世纪 80 年代,加拿大的 NARANJO 等首次提出诺氏(Naranjo's)评估量表,随后经过不断改进和完善,诺氏评估量表被广泛应用^[23-25]。诺氏评估量表设定关于时间顺序、去激发、再激发、有无类似反应记载、与其他因素是否相关、客观证据等 10 个与 ADR 相关的医学问题及其对应的评分标准,见表 2。通过对引起药物不良反应的因素进行评分,从而来评估药物不良反应与药物的相关程度。根据诺氏评估量表的评估结果,可将因果关系划分为 4 个等级:“确定(definite)”“很可能(probable)”“可能(possible)”“可疑(doubtful)”。其中“肯定”(分值总分 ≥ 9 分)、“很可能”(分值总分在 5~8 分)、“可能”(分值总分在 1~4 分)、“可疑”(分值总分 ≤ 0 分)^[23,26]。

4.4 贝叶斯药物不良反应诊断法(简称贝叶斯法)

贝叶斯法由英国学者托马斯·贝叶斯创立,后由统计学家 David 率先提出将贝叶斯法用于药物不良反应因果关系的判断^[27]。贝叶斯法是基于概率定理,根据特定药物不良事件的相关资料,估算药物原因的先验概率和后验比,筛选出具有引发不良事件最大概率的原因,从而推断出主因。贝叶斯法大致分 2 个阶段实施,一是收集事实,二是评价证据。该方法需要 5 个实施步骤:第一步是确定病例的参数,即评价实施的背景,包括药物不良反应的类型和程度、可疑药物、可疑的非药物原因、时间范围。第二步收集病例有关资料,包括病史信息、发作时间信息、药物不良反应的特征信息、去激发、再激发。第三步按照公式计算每种可疑药物和非药物原因引发不良事件的先验比。

表2 APS评分法^[23]

Table 2 ADR probability scale

为了评估药物不良反应,请回答以下问题并给出相应的评分。

	是	否	未知	分数
1. 之前是否有关于该不良反应的汇总性报告?	+1	0	0	
2. 该药物不良反应是否出现在使用可疑药物之后?	+2	-1	0	
3. 当停药或使用特定的拮抗药时,药物不良反应是否改善?	+1	0	0	
4. 再给药时是否再次出现药物不良反应?	+2	-1	0	
5. 是否有其他的原因(除了药物)引起该不良反应?	-1	+2	0	
6. 当使用安慰剂时,该反应是否再次出现?	-1	+1	0	
7. 是否在血液(或其他液体)中检测到药物已知的中毒浓度?	+1	0	0	
8. 剂量增加时反应是否更严重或者剂量减少时反应是否较轻?	+1	0	0	
9. 患者此前是否对相同或类似的药物有相似的反应?	+1	0	0	
10. 不良事件是否被任何客观证据证实?	+1	0	0	
	总分			

第四步估算似然比,主要是对一系列概率进行测算,将总的复杂的因果评价分解评价。第五步估算后验比,得出每种药物引发不良事件的后验概率^[28]。然而,由于该法计算过程复杂,至今仍未被广泛应用^[29]。

4.5 RUCAM评分法

1989年国际医学科学理事会首次提出 Roussel Uclaf 关系评估方法(简称 RUCAM)^[30]。RUCAM 评分法是药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI),包括草药诱导性肝损伤(herb-induced liver injury, HILI)因果关系评估常用且十分重要的工具^[31]。1993年 DANAN 发布了第一版评分量表^[32],随后进行了更新修订并发布第二版^[33]。新版 RUCAM 法在旧版的基础上完善了数据链评估的完整性,分别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^[13,33]。评估要素包括7个方面:给药至发生不良事件的时间间隔、停药后肝功能指标(丙氨酸氨基转移酶、门冬氨酸氨基转移酶等)的动态变化过程、相关危险因素(酒精、年龄、妊娠)、合并用药、筛查其他原因、该药物已知的肝毒性、对无意再暴露的反应等。总评分范围在-9~+14之间,分为5级评价标准:“可排除”(≤0)、“不可能”(1~2)、“可能”(3~5)、“很可能”(6~8)、“极可能”(≥9)^[33]。当然,该方法也具有一定的局限性,如,不适用于评估慢性药源性肝损伤和已有肝病患者的疑似药源性肝损伤;可供前瞻性分析,不适用于回顾性分析^[31]。

4.6 我国 ADR 因果关系判断法

目前,随着我国加入 ICH 并成为管委会,为落实原国家食品药品监督管理局《关于适用国际人用药品注册技术协调会二级指导原则的公告》(2018年第10号)相关要求,药品审评中心和药品评价中心均针对上市前、后的个例安全性报告发布相关要求和规范。对于上市前个例安全性报告的因果关系判断,若申请人和研究者在不良事件与药物因果关系判断中不能达成一致时,其中任一方判断不能排除与试验药物相关的,也应该进行快速报告^[34]。而我国上市后药物警戒工作起步较早,在1994年以后,我国上市后 ADR 监测逐渐采用6级评定方法进行关联性分析^[11],并于2004年发布了《药品不良反应报告和监测管理办法》(局令第7号)^[35],2011-05-04颁布了新的《药品不良反应报告和监测管理办法》(卫生部令第81号)^[36],随后,在2018年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(2018年第66号),进一步完善药物不良反应监测制度,落实药品上市许可持有人药物不良反应报告主体责任,持有人应当按照可疑即报原则,报告范围包括患者使用药品出现的与用药目的无关且无法排除与药品存在相关性的所有有害反应^[37]。

为规范持有人药品上市后药物不良反应监测与报告工作,药品评价中心发布了《个例药品不良反应收集和报告指导原则》^[38],根据世界卫生组织(WHO)相关指导原则,将关联性评价分为“肯定”“很可能”“可能”“可能无关”“待评价”“无法评价”6级,参考标准如下。

肯定:用药与不良反应的发生存在合理的时间关系;停药后反应消失或迅速减轻及好转(即去激发阳性);再次用药不良反应再次出现(即再激发阳性),并可能明显加重;同时有说明书或文献资料佐证;并已排除原患疾病等其他混杂因素影响。

很可能:无重复用药史,余同“肯定”,或虽然有合并用药,但基本可排除合并用药导致不良反应发生的可能性。

可能:用药与不良反应发生时间关系密切,同时有文献资料佐证;但引发不良反应的药品不止一种,或不能排除原患疾病病情进展因素。

可能无关:不良反应与用药时间相关性不密切,临床表现与该药已知的不良反应不相吻合,原患疾病发展同样可能有类似的临床表现。

待评价:报表内容填写不齐全,等待补充后再评价,或因果关系难以定论,缺乏文献资料佐证。

无法评价:报表缺项太多,因果关系难以定论,资料又无法获得。

5 临床试验期间 ADR 因果关系判定存在问题与分析思考

5.1 存在问题

目前,对于临床试验期间 ADR 因果关系判定仍存在诸多问题。①目前并没有一个标准的国际命名法则。如 ICH E2A^[22]中所述,许多术语和评分都可用于描述药物与不良事件因果关系的程度,例如:“确定相关”“肯定相关”“很可能相关”“可能相关或也许相关”“无关”等。②临床试验分期开展,每个阶段特点不同。药物临床试验分为 I~IV 期临床试验及生物等效性试验,根据药物特点和研究目的,研究内容包括临床药理学研究、探索性临床试验、确证性临床试验和上市后研究^[39]。例如, I 期临床试验由于首次进行人体试验,药物临床安全性数据通常较少,会给因果关系判定带来一定困难。③上述各评价方法有其特点和优势,但临床试验期间因果关系判定存在一定特殊性,对于目前常用的因果关系评价方法均有局限性。例如, E2A 中指出“合理的因果关系”一般而言指事实(证据)或论据提示存在因果关系,但目前临床试验期间的 ADR 因果关系判定仍存在无法判断、无法评价或未进行因果关系判定等情形。在实际临床试验中,确实存在受试者失访或要求提供资料不配合等客观现象,从而导致许多用于因果关系判断的因素无法进行评分,需要长期监测评估并综合评判。④对于“可能无关”是否需要按快速报告要求上报存在一定争议。目前对于“可能无关”未再进一步分类,均划分为属于无法排除与药物的相关性,而且出于保守考虑,会将“可能无关”进行快速报告,从而在某种程度上造成报告数量不必要的增加。

5.2 思考与建议

鉴于目前临床试验期间 ADR 因果关系评价存在的诸多问题,我们更需要形成多方合力,申请人、研究者、受试者、伦理机构及药监部门等各方应加强责任意识,畅通交流渠道,共同保证临床试验期间安全性信息的收集、分析、评估和报告等工作的准确性和完整性。①继续提升申请人主体责任意识。申请人要树立主人翁意识,应当把保护受试者的权益和安全以及临床试验结果的真实、可靠作为临床试验的基本考虑^[1]。利用好公司的药物安全性数据库,及时对安全性信息进行信号识别和风险评估,切实维护受试者的利益。②加强研究者对临床试验质量的把控。研究者在临床试验期间确保所有参加临床试验的人员充

分了解试验方案及试验用药品,明确各自分工和职责,确保临床试验数据的真实、完整和准确^[1]。③充分发挥监管部门协调的功能。临床试验监管部门或机构应加强沟通,与安全性评价领域的专家等一同研究制定可适用于临床试验期间不良事件因果关系评价的标准或指南,完善药品的全生命周期监管工作。④多参考安全性评价相关指导原则内容。在临床试验期间,建议申请人善于结合安全信息的汇总数据,提升因果关系评价的能力,加强与监管机构的沟通。⑤对于“可能无关”的判断,申请人应谨慎评估,明确是否存在合理的因果关系。虽然,在《个例安全性报告 E2B(R3) 区域实施指南问答文件》中解释了在进行关联性评价时,如何使用 2 分法对应评估结果(G. k. 9. i. 2. r. CN. 2)中的 6 分法:报告人应优先使用 6 分法进行评估,如果持有人只能使用 2 分法进行评估的,建议将 2 分法中的“是”对应到 6 分法中的“可能相关”,将 2 分法中的“否”对应到 6 分法中的“可能无关”,若无法获得评估结果,则建议填写“可能相关”^[40]。需要注意的是,这里的评估结果仅是针对于上市后个例报告而言,并不适用于临床试验期间的个例报告的评估。对于临床试验期间的个例报告,申请人作为责任主体应进一步谨慎评估研究者评估为“可能无关”的因果关系,若有合理的证据支持存在可能的因果关系,需要按要求进行快速报告。

6 讨论

当前,我国鼓励新药创新,提升临床试验风险管理能力是助推药品审评审批制度改革的重要环节。临床试验不良事件的因果关系评价是安全性评价的重要内容,我国需要尽快建立较为明确的适用于临床试验期间的不良事件因果关系判断标准和方法,加强临床试验安全监管能力,促进有保障的新药临床试验能够高效开展,同时也能及时暂停存在潜在风险的新药研发,进而提升新药研发效率,确保真正安全有效的新药上市,切实满足患者的临床治疗需求。

参考文献:

- [1] 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]. 2020-04-27 [2023-02-01]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7659/202004/1d5d7ea301f04adba4c4e47d2e92eb96.shtml>.
- [2] HILL A B. The environment and disease: association or causation? 1965[J]. *J R Soc Med*, 2015,108(1):32-37.
- [3] EDWARDS I R. Considerations on causality in pharmacovigilance [J]. *Int J Risk Saf Med*, 2012,24(1):41-54.
- [4] RALPH EDWARDS I. Causality assessment in pharmacovigilance:

- Still a challenge[J]. *Drug Saf*, 2017,40(5):365-372.
- [5] SHAKIR S A, LAYTON D. Causal association in pharmacovigilance and pharmacoepidemiology: Thoughts on the application of the Austin Bradford-Hill criteria[J]. *Drug Saf*, 2002,25(6):467-471.
- [6] 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.
- [7] 钟莹. 药物不良反应因果关系评价方法的对比[D]. 广东 广州:广州中医药学, 2015.
- [8] 黄仟, 温泽准. 倡议建立协调统一的药物不良反应因果关系评价标准[J]. *中国新药杂志*, 2021(12):1132-1136.
- [9] 魏戌, 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] WIJAYASINGHE M D S, PENDRAK I, REES N. 快速报告标准之二:严重性及因果关系评价[J]. *中国药物警戒*, 2009,6(5):317-320.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] BENICHO C, DANAN G, FLAHAULT A. Causality assessment of adverse reactions to drugs: II. An original model for validation of drug causality assessment methods: Case reports with positive rechallenge[J]. *J Clin Epidemiol*, 1993,46(11):1331-1336.
- [16] 王伽伯, 张乐, 郭玉明, 等. 中药药源性肝损伤因果关系的评价策略和方法[J]. *药学报*, 2018,53(6):920-928.
- [17] PURRINGTON A. 自发报告安全性数据库: FDA、WHO-UMC、Eudravigilance 数据库[J]. *中国药物警戒*, 2009,6(6):382-384.
- [18] KARCH F E, LASAGNA L. Toward the operational identification of adverse drug reactions[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1977, 21(3):247-254.
- [19] WHO-UMC. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment[EB/OL]. 2018-04-06 [2023-02-01]. https://who-umc.org/media/164200/who-umc-causality-assessment_new-logo.pdf.
- [20] CIOMS Working Group VI. Management of safety information from clinical trials: Report of CIOMS working group VI [EB/OL]. 2005-06-07 [2023-02-01]. <https://cioms.ch/publications/product/management-of-safety-information-from-clinical-trials-report-of-cioms-working-group-vi/>.
- [21] 崔燕宁. 药物安全与药物警戒[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2021:4.
- [22] ICH Guideline. E2A: Clinical safety data management: Definitions and standards for expedited reporting[EB/OL]. 2018-04-06 [2023-02-01]. https://database.ich.org/sites/default/files/E2A_Guideline.pdf.
- [23] NARANJO C A, BUSTO O, SELLERS E M, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981,30(2):239-245.
- [24] NARANJO C A, SHEAR N H, LANCTOT K L. Advances in the diagnosis of adverse drug reactions[J]. *J Clin Pharmacol*, 1992,32(10):897-904.
- [25] 郑飞跃, 吴燕, 饶跃峰, 等. 诺氏评估量表在药物不良反应评价中的作用及实例分析[J]. *中国药理学杂志*, 2012,47(8):650-652.
- [26] 犹月. 诺氏评估量表在对乙酰氨基酚致横纹肌溶解综合征中的应用价值[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2019,19(2):240-242.
- [27] LANE D A. The Bayesian approach to causality assessment: An introduction[J]. *Ther Innov Regul Sci*, 1986,20(4):455-461.
- [28] 魏水易, 蒯丽萍, 顾文华. 贝叶斯法与可疑药物不良反应因果评价[J]. *药物不良反应杂志*, 2002,4(2):102-106.
- [29] 杨华, 魏晶, 王嘉亿, 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.
- [30] BENICHO C, SOLAL CELIGNY P. Standardization of definitions and criteria for causality assessment of adverse drug reactions. Drug-induced blood cytopenias: Report of an international consensus meeting[J]. *Nouv Rev Fr Hematol*, 1991,33(3):257-262.
- [31] 于乐成, 陈成伟. 在药物性肝损伤诊断中 RUCAM 为何具有持久的生命力? [J]. *肝脏*, 2018,23(5):371-375.
- [32] DANAN G, BENICHO C. Causality assessment of adverse reactions to drugs - I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: Application to drug-induced liver injuries[J]. *J Clin Epidemiol*, 1993,46(11):1323-1330.
- [33] DANAN G, TESCHKE R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: The update[J]. *Int J Mol Sci*, 2015,17(1):14.
- [34] 国家药品监督管理局 药品审评中心. 关于发布《药物临床试验期间安全性数据快速报告的标准和程序》的通知[EB/OL]. 2018-04-27 [2023-02-01]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/f86be6d655db5e711fe660bef22c3bf1>.
- [35] 国家药品监督管理局. 药品不良反应报告和监测管理办法(局令第7号)【废止】[EB/OL]. 2004-03-04 [2023-02-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20040304010101771.html>.
- [36] 国家药品监督管理局. 药品不良反应报告和监测管理办法(卫生部令第81号)[EB/OL]. 2011-05-04 [2023-02-01]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20110504162501325_7.html.
- [37] 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]. 2018-09-30 [2023-02-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20180930174301286.html>.
- [38] 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(国家药监局2018年第131号)[EB/OL]. 2018-12-21 [2023-02-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20181221172901438.html>.
- [39] 国家药品监督管理局. 药品注册管理办法[EB/OL]. 2020-03-30 [2023-02-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20200330180501220.html>.
- [40] 国家药品监督管理局. 关于发布《个例安全性报告 E2B(R3) 区域实施指南》的通知[EB/OL]. 2019-11-22 [2023-02-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjzh/20191122091301498.html>.