

基于上市许可持有人的药品不良反应主动监测模式的构建与评估研究

陈子桃¹, 赖云锋¹, 陈新林¹, 许星莹¹, 张桂兰², 徐梦丹^{2*} (1. 广州中医药大学, 广州 510006; 2. 广东药科大学, 广州 510006)

摘要 目的: 探讨药品上市许可持有人 (Marketing Authorization Holder, MAH) 的药品不良反应主动监测创新模式的构建及其效果评估, 为落实MAH药物警戒主体责任提供实证参考。方法: 首先针对MAH药物警戒的现存挑战, 基于中国医院药物警戒系统 (Chinese Hospital Pharmacovigilance System, CHPS) 设计MAH针对药品不良反应的主动监测模式, 包括不良反应的监测、识别、评估及控制; 再以注射用卡瑞利珠单抗为例分析主动监测效果。结果与结论: 从MAH视角, 构建基于CHPS整合循证证据和真实世界数据开展ADR主动监测的创新模式, 包括运行模式、数据挖掘及模型构建。该主动监测模式被成功应用到以卡瑞利珠单抗为例的临床实践中, 取得良好的效果。该研究成果不仅能帮助MAH开展药品监测工作, 落实药品全生命周期主体责任, 还能丰富药物警戒的内涵, 为促进药物警戒发展和合理用药提供具有可操作性的实证参考。

关键词: 上市许可持有人; 药品不良反应; 主动监测; 模式构建; 中国医院药物警戒系统

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2024)03-0261-008

doi:10.16153/j.1002-7777.2024.03.004

Research on the Construction and Evaluation of Active Monitoring Model of Adverse Drug Reactions by Marketing Authorization Holder

Chen Zitao¹, Lai Yunfeng¹, Chen Xinlin¹, Xu Xingying¹, Zhang Guilan², Xu Mengdan^{2*} (1. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China; 2. Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

Abstract Objective: To explore the construction and evaluation of active monitoring innovation model of adverse drug reactions by marketing authorization holder (MAH), to provide empirical reference for implementing the main responsibility of MAH pharmacovigilance. **Methods:** For the existing challenges of MAH pharmacovigilance, an active monitoring model for MAH adverse drug reactions was designed based on the Chinese Hospital Pharmacovigilance System (CHPS), including the monitoring, identification, evaluation and control of adverse reactions. Camrelizumab was used as an example to analyze the effectiveness of active monitoring. **Results and Conclusion:** From the perspective of MAH, this study design an innovation model for

基金项目: 广东省药品监督管理局2022年科技创新项目 (编号 2022ZDZ06); 广东省中医药局项目 (编号 20204003); 广东省哲学社会科学规划项目 (编号 GD23SQGL01); 广东省教育科学规划课题 (编号 2022GXJK060); 广东省基础与应用基础研究基金项目 (编号 2022A1515220162); 广东省基础与应用基础研究基金项目 (编号 2022A1515220148)

作者简介: 陈子桃 Tel: 13650748954; E-mail: 1607870359@qq.com

通信作者: 徐梦丹 Tel: (020) 39352118; E-mail: xmd-716@126.com

active monitoring of ADR based on CHPS integrating evidence-based evidence and real-world data, including operation mode, data mining and model design. This active monitoring model has been successfully applied in clinical practice represented by camrelizumab, and achieves good results. The research can not only help MAH to carry out drug monitoring work and implement the main responsibilities of the entire life cycle of drugs, but also enrich the connotation of pharmacovigilance and provide practical empirical reference for promoting the development of pharmacovigilance and rational drug use.

Keywords: marketing authorisation holder; adverse drug reaction; active monitoring; model construction; Chinese Hospital Pharmacovigilance System

药物警戒活动是指对药品不良反应（Adverse Drug Reaction, ADR）及与用药相关的有害反应进行监测、识别、评估和控制的活动^[1]。药物警戒涵盖了药物发现、药物研发、审评审批、生产、临床使用全生命周期。药品上市许可持有人（Marketing Authorization Holder, MAH）是指取得药品注册证书的企业或者药品研制机构等^[1]，作为第一责任主体承担药品全生命周期的法律责任^[2]。对于未履行药品不良反应监测和报告疑似药品不良反应义务的，MAH应承担相应的法律责任和处罚。美国和加拿大等发达国家，超过80%的ADR报告是由制药企业提供^[3]。然而，根据《国家药品不良反应监测年度报告（2022年）》数据，2022年我国87.6%的ADR报告来自医疗机构，来自MAH的报告仅占4.2%^[4]。以MAH为主导的主动监测尚未形成，风险评估与控制体系不够健全，具体表现为：自主收集途径较为单一^[5-6]；风险管控意识薄弱^[6-8]；MAH自主收集的报告占比低（不超过10%）^[7-9]等。

因此，非常有必要构建具有可操作性的MAH药品不良反应主动监测创新模式，为落实MAH药物警戒主体责任提供实证参考。本研究首先针对MAH药物警戒的现存挑战，基于中国医院药物警戒系统（Chinese Hospital Pharmacovigilance System, CHPS）设计MAH针对药品不良反应的主动监测模式，包括不良反应的监测、识别、评估及控制；再以卡瑞利珠单抗为例分析主动监测模式的效果。

1 CHPS在药物警戒领域的应用

CHPS是我国首个自主研发的ADR主动监测系统，旨在辅助哨点医院发现、报告和评估药品不良反应事件，开展药品重点监测和上市后研究，并集中收集药械警戒信息^[10]。目前，CHPS已在全国推广，截至2023年9月，全国共有370家医疗机构完成

CHPS的部署并上线使用。CHPS可有效提高医疗机构ADR报告及监测的效率和质量、减少漏报率，扩大重点监测药品品种，促进药品上市后评价研究的开展。江西中医药大学附属医院和江西省儿童医院部署应用CHPS后，ADR报告总数同期增长41.8%，严重报告数量同期增长173.81%，报告的完整性和规范性均有显著的改善^[11]。某哨点医院基于CHPS，主动监测筛出了29858例特征病例，有效修正漏报病例的问题，并同时扩大了品种覆盖面^[12]。不仅是药物警戒，CHPS还有助于哨点医院开展科研工作。长沙市第一医院通过CHPS开展三七总皂苷注射剂真实世界研究，为三七总皂苷注射剂对肝功能的影响及其相关因素提供真实世界证据，为临床合理用药提供了依据^[13]。此外，西安市中心医院基于CHPS开展ADR监测的效果评价研究，发现CHPS不仅可促进ADR监测，还可有助于对上市后药品风险预警，为医院用药安全防控提供技术支持^[14]。

2 基于MAH构建药品不良反应主动监测模式

2.1 MAH药物警戒监测体系的运行模式

如图1所示，MAH药物警戒体系的运行模式主要包括六步：第一步，地方药监部门或者不良反应中心主导搭建药物警戒的合作平台；第二步，MAH依托合作平台自行或委托第三方发起ADR重点监测或药品上市后再评价的需求；第三步，建立药物警戒的组织体系及以哨点医院为主的ADR信息搜集网络；第四步，通过CHPS对哨点医院的数据进行采集与质量控制，重点关注相关医生或药师的参与度和积极性；第五步，基于CHPS建立并应用相关品种不良反应的主动监测模型，及时、高效地发现ADR信息，并通过MAH主动上报；第六步，基于CHPS主动监测模型中的评价工具，完成相关信息的评估，为临床干预提供实证参考。

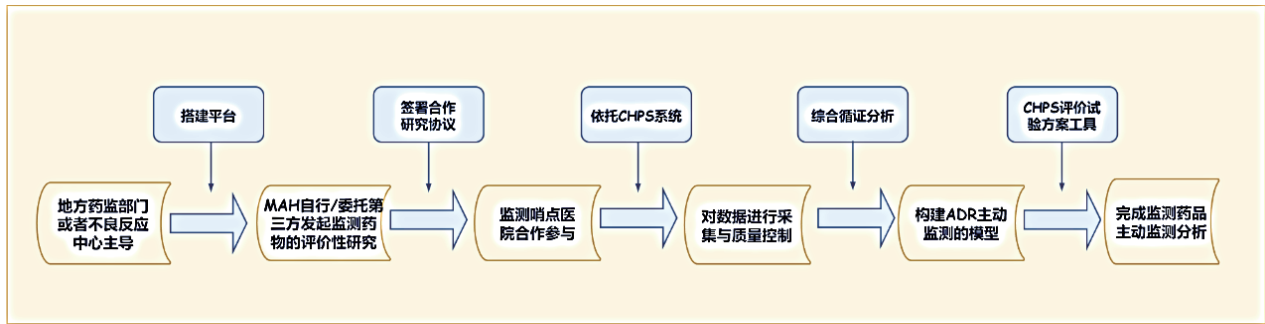


图1 MAH 药物警戒的运作模式

通过该行动模式，可以把ADR报告与监测的工作从医疗机构转移到MAH，从而提升MAH自主搜集ADR的效率，强化MAH自主收集报告的能力，促进MAH药物警戒主体责任的有效落实。其次，可以实现MAH、医疗机构、医学院校、科研院所等机构团体多方面、多途径、多行业合作，增强互联互通关系，突破信息沟通壁垒，提高数据资源共享程度，实现协同开展药物警戒工作的目标，共同推动药物警戒工作的深入开展。

2.2 CHPS数据的采集与质量控制

CHPS均采用统一的通用数据模型，与哨点医院的HIS、LIS、EMR等相关信息系统进行规范接口，可按项目设定的病例筛选条件进行自动病例筛查，直接完成目标数据采集。如图2所示，标准的病例数据维度包括：患者住院信息（性别、年龄、婚姻等）、医嘱信息、病历信息、诊断信息、检验检查信息等。

病人画像												
病人住院信息 医嘱信息 病历信息 实验室检查 诊断信息 护理记录 检查记录 手术记录 转科记录 死亡记录 收费信息 收费明细信息 统计图												
开始日期	至	医嘱类型	全部	医嘱状态	药品名称	查询						
药品分组序号	医嘱开始...	医嘱停止...	医嘱ID	药品ID	药品通用名	药品规格	药品剂型	用药数量	用药剂量	用药单位	频次	
1	48445245	2021-06-03	2021-06-03	48445245_0_4...	79841	0.9%氯化钠注...	10mlX40支/盒	注射液	1	10.0000	ml	每日1次
2	48444835	2021-06-03	2021-06-03	48444835_0_4...	83251	华蟾素胶囊	0.25gX20粒/盒	硬胶囊	200	0.7500	g	每日3次
3	48435373	2021-06-03	2021-06-03	48435373_0_4...	123	洛芬待因缓释片	0.213gX10片/盒	缓释片	100	0.8520	g	每12小时1次
4	48398884	2021-06-01	2021-06-01	48398884_0_4...	80273	0.9%氯化钠注...	100ml:0.9gX1...	静脉滴注用注...	1	100.0000	ml	每日1次
5	48398542	2021-06-01	2021-06-01	48398542_1_4...	87145	注射用卡瑞利...	200mgX1瓶/盒	冻干粉针	1	200.0000	mg	每日1次
6	48398542	2021-06-01	2021-06-01	48398542_0_4...	80273	0.9%氯化钠注...	100ml:0.9gX1...	静脉滴注用注...	1	100.0000	ml	每日1次
7	48396808	2021-06-01	2021-06-01	48396808_0_4...	80273	0.9%氯化钠注...	100ml:0.9gX1...	静脉滴注用注...	1	100.0000	ml	每日1次
8	48396793	2021-06-01	2021-06-01	48396793_1_4...	82913	注射用紫杉醇...	100mgX1瓶/盒	冻干粉针	3	300.0000	mg	每日1次
9	48396793	2021-06-01	2021-06-01	48396793_0_4...	80273	0.9%氯化钠注...	100ml:0.9gX1...	静脉滴注用注...	1	100.0000	ml	每日1次
10	48396723	2021-06-01	2021-06-01	48396723_1_4...	80211	盐酸托烷司琼...	1ml:5mgX1支...	注射液	1	1.0000	ml	每日1次
11	48396723	2021-06-01	2021-06-01	48396723_0_4...	80273	0.9%氯化钠注...	100ml:0.9gX1...	静脉滴注用注...	1	100.0000	ml	每日1次
12	48396722	2021-06-01	2021-06-01	48396722_1_4...	80211	盐酸托烷司琼...	1ml:5mgX1支...	注射液	1	1.0000	ml	每日1次
13	48396722	2021-06-01	2021-06-01	48396722_0_4...	80273	0.9%氯化钠注...	100ml:0.9gX1...	静脉滴注用注...	1	100.0000	ml	每日1次

图2 CHPS 病例数据结构示例

CHPS数据采集流程如图3所示：先基于哨点医院建立的接口，抽取数据至“CHPS中间库”；再在哨点医院建立评价方案，抽取数据得到“项目

库”；接着对哨点医院项目库数据进行脱敏，得到哨点医院项目数据“输出库”；最后，将“输出库”导出哨点医院，提交至管理端项目数据库。

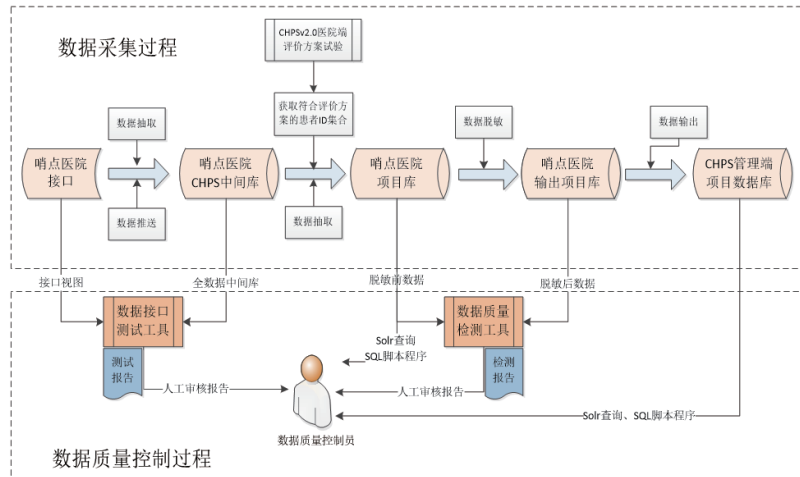


图3 CHPS数据采集和质量控制原理流程图

整体数据转化过程均严格把控。所有数据从哨点医院的HIS、LIS、EMR等接口导出后会经过抽取、脱敏及标准化等转化处理。在准确性和安全性上，CHPS会通过SQL脚本程序和Solr搜索引擎对数据的准确性进行把控，通过CHPS特色医疗数据脱敏工具和质量检测工具对数据的安全性进行把控。此外，针对哨点医院接口与CHPS中间库数据质量可能存在的问题，以人工辅助的方式对CHPS采集项目数据的全过程进行数据质量控制。

2.3 ADR的主动监测模型

构建ADR主动监测模型主要包括五个步骤：第一步是收集目标监测药品的药品说明书，分析不良反应描述、用药注意事项等安全性信息，明

确已知ADR/ADE、严重ADR/ADE及可能的非预知ADR/ADE；第二步是利用CHPS系统收集国家ADR中心汇集的ADR报告，了解该目标监测药品的适应证及超适应证用药、合并用药、剂量使用等可能导致ADR/ADE的信息；第三步是基于中国知网、万方、PubMed等数据库进行相关文献的检索分析，必要时开展文献计量研究，了解相关的安全性和有效性的评价指标；第四步是结合国内外其他相关临床研究资料，补充安全性和有效性的评价指标相关信息；第五步是基于以上循证证据和实证依据，构建目标监测药品ADR主动监测模型，以及其实施细则。如图4所示，是基于CHPS构建的ADR主动监测模型工作流程。

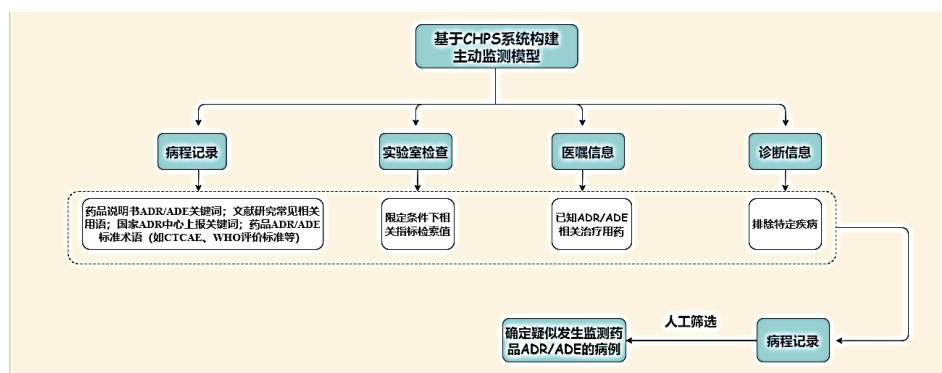


图4 ADR主动监测模型

针对ADR主动监测模型，CHPS设计了基于搜索引擎技术的综合结构化变量检索方法和关键词全文检索方法，检索维度包括病人、检验、医嘱、病历、诊断、体征、检查、转科、手术、ADR报告、函数检索等。如图5所示，每一检索维度下又包括

多种检索条件，例如病人检索包括姓名、入院科室、出院科室、住院号、性别、年龄、入院时间、出院时间等检索条件。还支持布尔逻辑操作、函数运算、时间关联、模糊条件及分组查询等多类型组合检索方式。

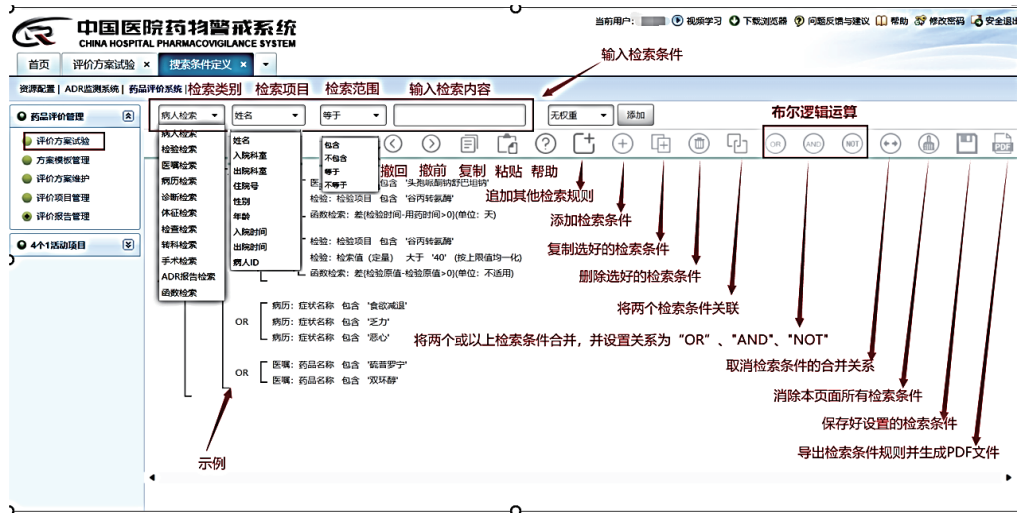


图5 CHPS 检索方式

如图6所示，是MAH利用CHPS开展阿司匹林 ADR主动监测的结果示例。在CHPS按步骤建立阿司匹林ADR主动监测模型后，即可识别病历中涉及

不良反应的症状异常或生化指标异常，实现ADR/ADE精准的信号定位。

用了目标药品（阿司匹林）后某项指标（谷丙转氨酶）发生变化（升高、倍数变化或连续异常等）的数据检索

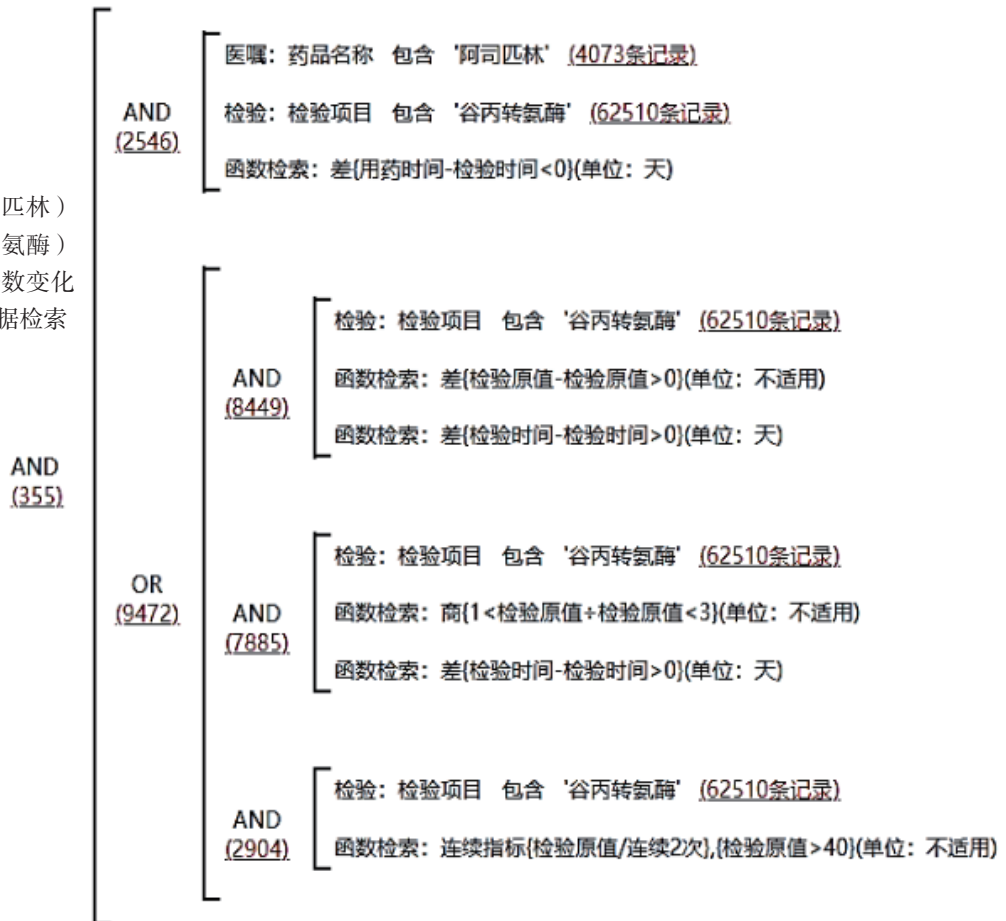


图6 CHPS 主动监测阿司匹林 ADR 的结果示例

3 卡瑞利珠单抗ADR主动监测效果分析

以肿瘤免疫治疗药物卡瑞利珠单抗为例，分析基于CHPS的ADR主动监测效果。卡瑞利珠单抗2019年5月获批上市，临床主要用于治疗肺癌、肝癌、食管癌、鼻咽癌及淋巴瘤。具体的主要监测实施如下：

1) 第一步是收集卡瑞利珠单抗的药品说明书，了解其临床治疗不同适应证的不良反应发生率，以及常见不良反应症状与生化指标异常情况，如反应性毛细血管增生症、甲状腺功能减退、血红蛋白长高等；

2) 第二步是通过CHPS系统收集国家ADR中心卡瑞利珠单抗的ADR报告，了解卡瑞利珠单抗的适应证及超适应证用药、合并用药、剂量使用等可能导致ADR/ADE的信息；

3) 第三步是基于中国知网、万方、PubMed等数据库收集卡瑞利珠单抗随机对照试验，通过开展循证研究了解卡瑞利珠单抗的安全性和有效性的评价指标；

4) 第四步是结合卡瑞利珠单抗在全球范围的其他相关临床研究资料，如临床试验、真实世界研

究，完善安全性和有效性的评价指标相关信息；

5) 第五步是基于以上循证证据和实证依据，构建卡瑞利珠单抗ADR主动监测模型，并实施运行。

2019年11月至2022年10月期间，利用卡瑞利珠单抗ADR主动监测模型监测广西壮族自治区3家哨点医院临床使用卡瑞利珠单抗治疗的3785例患者数据。通过医嘱用药与病历中症状描述，再应用“停用”“停止”“暂停”等关键词与监测药物“卡瑞利珠单抗”组合，实现精准的搜索定位。3785例病例中，最终入选43例患者。通过方案快速定位并经过人工审核获得5例次主动监测的卡瑞利珠单抗可疑病例，结合医院自主上报的3例报告，共获得有8例怀疑用药为卡瑞利珠单抗的不良反应报告。如图7所示，可以看到卡瑞利珠单抗的主动监测结果，比如：发现1例是在免疫维持治疗期间（用药：培美曲塞+卡瑞利珠单抗）出现胸闷、乏力症状明显，临床诊断不排除免疫相关，停用免疫维持治疗；发现1例在周期维持治疗期间（用药：卡瑞利珠单抗+紫杉醇脂质体）反复出现口腔粘膜溃疡，予对症处理症状可稍好转。

X-Y (43)	AND (X查房时间) (537)	病历: 症状名称 包含 '潮红' (197条记录) 病历: 症状名称 包含 '肝酶升高' (6条记录) 病历: 症状名称 包含 '溃疡性口炎' (0条记录) 病历: 症状名称 包含 '腹痛' (1094条记录) 病历: 症状名称 包含 '过敏性休克' (48条记录) 病历: 症状名称 包含 '慢性活动性肝炎' (2条记录) 病历: 症状名称 包含 '二系血细胞减少' (0条记录) 病历: 症状名称 包含 '甲状腺功能亢进' (51条记录) 病历: 症状名称 包含 '视力异常' (0条记录) 病历: 症状名称 包含 '氨质血症' (0条记录) 病历: 症状名称 包含 '感觉减退' (17条记录) 病历: 症状名称 包含 '皮炎' (52条记录) 病历: 症状名称 包含 '嗜睡' (21条记录) 病历: 症状名称 包含 '寒战' (183条记录) 病历: 症状名称 包含 '红斑性皮疹' (0条记录) 病历: 症状名称 包含 '皮肤反应' (78条记录)

图7 卡瑞利珠单抗主动监测结果示例

4 讨论与结论

本研究探索了MAH基于CHPS平台开展ADR主动监测的创新模式,包括运行模式、数据处理及模型构建,最后以卡瑞利珠单抗为例分析该创新模式的效果。为推进药物警戒,落实MAH对药品全生命周期主体责任,促进药物警戒发展提供具有可操作性的实证参考。

实施药品全生命周期药物警戒是国家药品安全“十四五”规划的重点任务,实现从研发、生产、销售及使用时全流程的监测。MAH在药品安全管理上,在药物研发阶段具有明显优势,但在后续的药物不良反应监测及报告与处理上则相对薄弱^[15]。具体在操作层面,MAH在开展药物警戒工作上,存在质量管理体系不完善、人员专业能力不足、信息收集途径单一、风险识别能力低下等挑战^[16]。

随着CHPS在全国范围的广泛应用,其基于大数据的药品ADR主动监测取得非常好的效果,如利用CHPS对儿童应用头孢唑肟的安全性分析^[17]、对药物性肝损害的主动监测与上报^[18]、对慢性心力衰竭合并急性肝功能衰竭患者的药学监护^[19]、皮下注射国产硼替佐米的安全性监测^[20]等。因此,本研究探索以MAH为中心,基于CHPS平台开展ADR主动监测的创新模式,不仅能把ADR的监测和上报工作从医疗机构转移到MAH,强化MAH药物警戒监测报告义务和责任,促进一体两翼互联互通,加强一体两翼监测体系建设;还能提高医疗机构与医疗机构之间通力合作,打破信息壁垒,建立多中心、大样本的研究,充分发挥CHPS主动监测功能,提高用药安全风险的发现能力,更加真实地反映ADR的发生情况,以获得更可靠的结果,为合理用药提供参考。

MAH还可以基于哨点医院的数据建立药物警戒数据库,拓宽MAH信息收集渠道,强化主动探索、主动监测的工作模式,突破现行自发报告方式的局限性,如漏报率高、报告随意性强、报告信息不完整等问题,从而实现从“被动监测”到“主动监测”的转变。还可以对收集到的数据进行充分挖掘和分析,制定数据分析评估方法,主动开展上市后药品的安全性、有效性以及风险获益比的研究,实现药品上市后的再评价,建立起基于真实世界大数据的全方位药学分析评估体系,完善风险识别、跟踪、评估体系,不断提高质量管理、风险防控等

方面的能力。

此外,除了上市后药品药物警戒的应用,还可应用到药物临床试验期间的药物警戒中。上市前的药物警戒是全生命周期药物警戒的重要组成部分,由国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)负责,主要包括临床试验安全信息监测和风险评估、评估与控制工作等^[21]。但传统的人工审核在效率、安全性信息整合和整体评价等都存在诸多挑战^[22]。基于CHPS的药品ADR主动监测,将有助于提升临床试验期间药物警戒的智慧化科学监管能力。

因此,本研究从MAH视角,探索基于CHPS构建药品ADR主动监测新模式,该基于循证证据和真实世界数据的创新药物警戒模式,不仅能帮助MAH开展药品监测工作,落实药品全生命周期主体责任,还能丰富药物警戒的内涵,为促进药物警戒发展和合理用药提供具有可操作性的实证参考。

参考文献:

- [1] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国药品管理法[EB/OL]. (2019-08-26) [2023-10-27]. https://www.gov.cn/xinwen/2019-08/26/content_5424780.htm.
- [2] 杨悦.《药品上市许可持有人制度试点方案》关键点解析[J]. 中国食品药品监管, 2016(7): 25-26.
- [3] 吴广杰, 张程亮, 蔡沅璇, 等. 基于WHO药物警戒指标对我国药物警戒体系现状的评价[J]. 药物流行病学杂志, 2022, 31(5): 303-308.
- [4] 国家药品不良反应监测年度报告(2022年)[J]. 中国药物警戒, 2023, 20(6): 712-719.
- [5] 刘肃. 广州市药品上市许可持有人药物警戒工作现状调查[J]. 中国食品药品监管, 2023(3): 112-117.
- [6] 张华琦, 路长飞, 崔小康, 等. 药品上市许可持有人药物警戒检查探讨——基于山东省药品不良反应报告和监测检查情况[J]. 中国食品药品监管, 2022(5): 100-107.
- [7] 刘颖, 谢言, 宋立刚. 天津市药品上市许可持有人上市后药物警戒现状与探讨[J]. 天津药学, 2021, 33(1): 11-14.
- [8] 钟露苗, 杜娟, 邓华, 等. 湖南省药品上市许可持有人开展药物警戒工作的现状调查分析[J]. 湖南中医杂志, 2022, 38(9): 116-120.
- [9] 郭莎莎, 刘红星, 王冰, 等. 河北省药品上市许可持有人药物警戒工作现状[J]. 中国医药导报, 2021, 18

- (23): 152-155, 164.
- [10] 张晓敏, 徐梦丹, 陈文戈, 等. 基于CHPS的全国药品不良反应监测哨点联盟的研究[J]. 中国药事, 2019, 33(2): 137-142.
- [11] 袁兴东, 徐玉茗, 周鹃, 等. 中国医院药物警戒系统对某省2家医院不良反应报告质量的影响[J]. 中国药物警戒, 2021, 18(2): 138-140.
- [12] 刘毅, 尚家磊. 某哨点医院基于中国医院药物警戒系统(CHPS)开展药品不良反应监测的研究分析[J]. 海峡药学, 2022, 34(11): 160-163.
- [13] 黄娟娟, 何鸽飞. 三七总皂苷注射剂所致肝功能损伤的主动监测研究[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(4): 427-430.
- [14] 白荷荷, 聂晓静, 夏丽, 等. 基于中国医院药物警戒系统开展药品不良反应监测的效果评价[J]. 中国药物警戒, 2022, 19(10): 1136-1139.
- [15] 徐大丽, 章文霞. 上市许可持有人制度实施以来我国药品监管现状探究[J]. 中国药事, 2023, 37(8): 857-863.
- [16] 方乐敏, 胡骏. 上海市15家药品上市许可持有人的药物警戒体系存在问题与对策[J]. 中国药房, 2022, 33(5): 51-523.
- [17] 农莉, 莫凯, 梁颖娥, 等. 基于中国医院药物警戒系统评价儿童应用头孢唑肟的安全性[J]. 儿科药学杂志, 2023, 29(3): 10-13.
- [18] 刘书红, 谭万江, 彭敏, 等. 我院基于中国医院药物警戒系统(CHPS)对药物性肝损害的主动监测与上报[J]. 医学食疗与健康, 2020, 18(24): 185, 187.
- [19] 张俊忠, 李永兵. 临床药师基于中国医院药物警戒系统对慢性心力衰竭合并急性肝功能衰竭患者的药学监护[J]. 中国合理用药探索, 2021, 18(11): 34-37.
- [20] 潘道苇, 宛蕾. 应用CHPS初步监测皮下注射国产硼替佐米的安全性[J]. 中国药物警戒, 2020, 17(12): 913-916.
- [21] 崔欢欢, 裴小静, 李艳蓉, 等. 我国临床试验期间药物警戒工作实践与思考[J]. 中国药物警戒, 2022, 19(10): 1050-1054.
- [22] 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(9): 90-97.

(收稿日期 2023年11月5日 编辑 王丹)