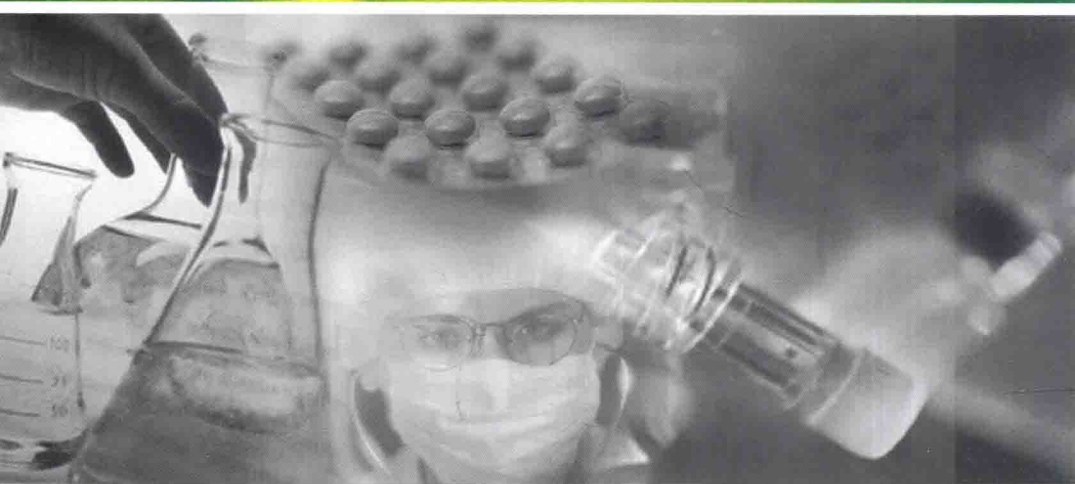


主 编 崔燕宁

Drug Safety and
Pharmacovigilance

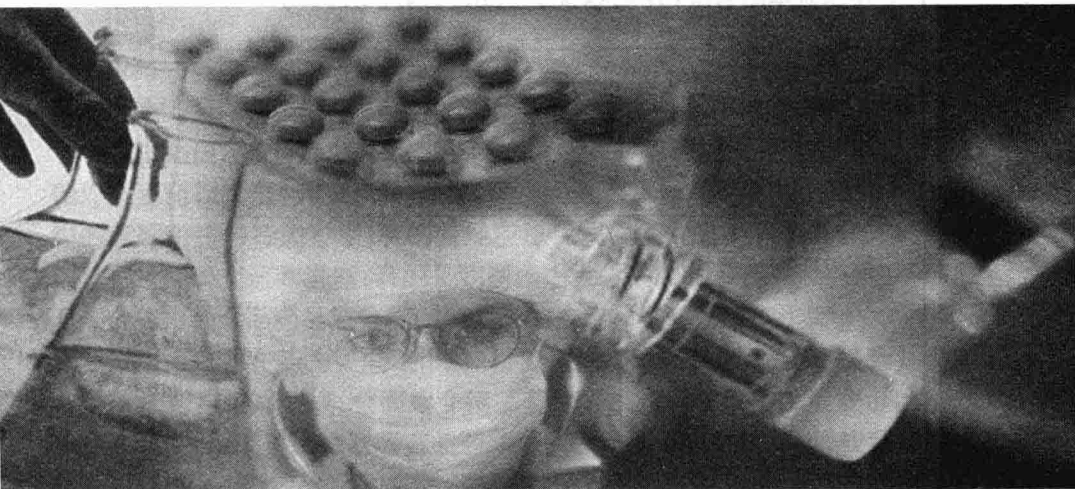
药物安全与药物警戒



 人民卫生出版社

药物安全与药物警戒

Drug Safety and Pharmacovigilance



主 编 崔燕宁
副主编 夏 峰 莫京平
编 委 (以章节先后为序)
崔燕宁 夏 峰
Carla Perdun Barrett
莫京平
Manfred Hauben
William Gregory
George Pajovich

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

药物安全与药物警戒 / 崔燕宁主编 . —北京 : 人民卫生出版社 , 2014

ISBN 978-7-117-18320-8

I. ①药… II. ①崔… III. ①药物 - 安全性 - 研究
IV. ①R965.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 281290 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

药物安全与药物警戒

主 编: 崔燕宁

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 710 × 1000 1/16 印张: 13

字 数: 240 千字

版 次: 2014 年 1 月第 1 版 2014 年 1 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-18320-8/R · 18321

定 价: 29.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

序

药物安全与药物警戒是当前全球医药领域重要且热门的话题。

本书是由三位华裔专家组织国外有关编者参与编写的专著。编者均在国外从事药物安全与警戒领域工作多年,经验丰富。其中有的是美国 FDA 组织的专题讲座的特邀专家;有的曾经应原我国国家食品药品监督管理局的邀请进行过经验交流和讲座;有的是我国国内大学的兼职教授;有的参加了国家及部分省市的食品药品监管部门访美时的接待和经验介绍工作。

本书由以上在药物警戒工作前沿的七位专家结合自己的工作经验并发挥各自特长合作编写而成,全面地介绍了药物警戒这门学科的发展史、理论、方法和实践;介绍了美国和欧盟有关药物警戒领域的一系列法律、法规和指导文件。内容丰富、系统、详尽和实用,为我国同行们提供了可借鉴的宝贵经验。

虽然我国的药物警戒工作起步较晚,但近年来发展迅速。特别是在“十一五”期间,国家出台了一系列政策措施,加大了政府投入,形成了较为完备的药物生产供应体系,药品安全监管能力大幅提高;建立了较为完整的国家、省、市、县四级行政监管体系,构建了以药品注册审评、标准制定、检验检测、不良反应监测为重点的技术支撑体系;健全了以《中华人民共和国药品管理法》和《医疗器械监督管理条例》为核心的法律法规体系;形成了以《中华人民共和国药典》为核心的国家药品标准管理体系。进一步健全了药品质量管理规范,加强了药品全过程监管。

2012年1月20日,我国国务院发表了《国家药品安全“十二五”规划》(以下简称《规划》),从药品标准、生产、流通、使用、监管等方面提出了未来五年药品安全保障工作的具体指标和任务。《规划》体现了四大特点:目标精、指标实、重接轨、强监管。

《规划》指出,随着我国社会经济进一步发展,居民生活质量改善,人民群众对药品安全性的要求不断提高。人口老龄化、疾病谱改变、新发传染性疾病频发等,对药品安全提出了新的挑战。同时,医药产业的快速发展,产业结构调整,高新技术在医药产业的广泛应用,都对药品安全监管提出了更高的要

求。《规划》提出,经过五年努力,使药品标准和药品质量大幅提高,药品监管体系进一步完善,药品研制、生产、流通秩序和使用行为进一步规范,药品安全保障能力整体接近国际先进水平,药品安全水平和人民群众用药安全满意度显著提升的总体目标。同时,还提出了强化药品全过程质量监管和严格药品生产监管、严格药品流通监管、严格药品使用监管的具体目标。

2013年3月我国进行了深化国务院机构改革和职能转变,为了加强食品药品监督管理,提高食品药品安全质量水平,将原国务院食品安全委员会办公室的职责、国家食品药品监督管理局的职责、国家质量监督检验检疫总局的生产环节食品安全监督管理职责、国家工商行政管理总局的流通环节食品安全监督管理职责整合,组建国家食品药品监督管理总局(China Food and Drug Administration, CFDA)。

本书的出版定将使我们在实现上述目标中获得正能量。也将实现三位华裔专家的期望:以本书抛砖引玉,与国内同行们在药物安全与警戒领域进行更广泛的交流与探讨。

目前,在全世界范围内,以保护公众安全为宗旨,针对药物安全领域内出现的问题,有关药物安全与警戒的法律和法规自身也在发生着变化。虽然本书的编者们尽最大努力在各章包括了当前法律和法规的最新资料,但读者仍需关注各国监管机构新法律和法规的颁布。

最后,向为本书付出辛勤劳动的编者们表示钦佩和感谢!

首都医科大学 金有豫

2013年8月于北京

前 言

药物安全与药物警戒在医学教育领域里是一门较新的学科,近二十年间在欧美获得迅速发展。它是研究药品上市前后对人体的不良反应,以及通过收集、监测、研究和评估这些不良反应来考虑如何控制和减低对患者的风险,使药物对病人的效益大于风险的学科。中国改革开放 30 多年来,各方面取得的巨大成绩令世界瞩目,各行业、各领域已经或正在与世界接轨。许多世界著名的医药企业纷纷进驻中国。药品安全、药品监管受到政府部门的高度重视,药物安全与警戒也成为医药界越来越关注的话题。

科学是人类共同创造的财富。我们这些长期在海外工作的学子,愿意把欧美在药物警戒方面的经验结合自己的工作体会及时介绍给国内的同行。中国的药物警戒工作虽然起步较晚,但目前正处于飞速发展的上升期。2011 年 7 月新修订的《药品不良反应报告和监测管理办法》(卫生部令第 81 号)对于建立健全药品不良反应报告和监测工作体系,推动药品不良反应报告和监测工作发展,落实药品安全监管责任,保证公众用药安全具有重要的意义。我们希望本书能够使国内的同行吸取前人的经验和教训,并结合中国的具体情况总结出符合当地监管要求,顺应社会实际情况的药物安全与警戒管理方法。

在编写过程中,我们邀请了几位美国本行业内专家撰写了有关章节。他们是:Carla Perdun Barrett,长期从事风险管理的理论和实践方面的工作;Manfred Hauben,美国医学杂志《临床药理》和《药物安全》的编委,CIOMS 第八工作组报告(Report of CIOMS Working Group VIII)的作者和顾问之一,为药物警戒领域内信号监测方面为数不多的专家之一,并有多篇专著发表;William Gregory,主要负责全球药物警戒的战略、政策和相关标准,对临床试验研究和产品注册方面有丰富的经验;George Pajovich,对药物警戒系统有丰富的经验,并经常作为公司代表接受全球监管机构对企业的视察。

编者在中国的同事唐雪、张晓兰、梁冰和蔡力对本书作了最后的校阅。在此,我们对他们的辛勤劳动和宝贵意见表示衷心感谢。

随着人民群众生活水平的提高和对药物安全的重视,各国监管机构对药

物安全与警戒的要求也越来越高,新的政策法规不断出台。当我们完成本书的时候,由 16 个单元组成的欧盟药物警戒规范仍有 3 个单元尚未发表。我们会继续予以关注。

最后,衷心希望广大读者对本书提出宝贵的意见和建议。

编者

2013 年 11 月于美国纽约

目 录 (Outline)

第一章 绪论 (Introduction)	1
第一节 概论 (Overview)	1
一、药物安全与警戒学科 (The Science of Drug Safety and Pharmacovigilance)	1
二、药物安全与警戒的必要性 (The Necessity of Drug Safety and Pharmacovigilance)	3
三、药物安全与警戒的责任 (The Responsibility of Drug Safety and Pharmacovigilance)	4
第二节 西方医药史上的药物安全与药物警戒 (Drug Safety and Pharmacovigilance in the History of Western Medicine)	6
一、认识过程 (The Process of Understanding)	6
二、历史上的重大事件与法令 (Important Events and Laws in the History)	7
第三节 展望 (Drug Safety and Pharmacovigilance-Future Prospects)	12
小结 (Summary)	14
第二章 法律、法规与指导文件 (Law, Regulation and Guidance)	16
第一节 美国食品药品监督管理局有关的法律、法规与指导文件 (Law, Regulation and Guidance of the US Food and Drug Administration)	16
一、法律 (Law)	16
二、法规 (Regulation)	29
三、指导文件 (Guidance)	32
第二节 欧洲药品管理局有关的法律、法规与指导文件 (Law, Regulation, and Guidance of European Medicines Agency)	34
一、相关概念 (Concept)	35
二、欧盟最新药物警戒立法 (EU New Pharmacovigilance Legislation)	36
小结 (Summary)	43

第三章 药物不良事件个例的报告、评估及有效管理的意义[Individual Case Safety Reports (ICSRs): Adverse Event Reporting, Evaluation, Value of Effective Management]	45
第一节 概述 (Overview)	45
第二节 药物不良事件个例报告的来源 (Sources of Adverse Event Reports)	46
第三节 药物不良事件个例报告的基本要素 (Basic Criteria of ICSRs)	48
第四节 药物不良事件个例安全报告中的严重性判断 (Seriousness Assessment in ICSRs)	49
第五节 药物不良事件个例安全报告中不良事件的选择 (Event Term Selection of ICSRs)	50
第六节 关于药物和不良事件的标准化编码 (Drug and Event Standardized Coding)	51
第七节 对不良事件的预期判断 (Expectedness & Assessment of Adverse Event)	53
第八节 对不良事件的因果关系判断 (Causality Assessment of Adverse Event)	56
一、Bradford-Hill 法则 (Bradford-Hill Criteria)	56
二、药物安全领域中的因果关系判断 (Causality Assessment in Drug Safety)	57
第九节 药物不良事件报告的流程、时间性要求和报告方法 (Adverse Event Reporting: Workflow, Timeline and Methods)	62
一、ICSR 的处理流程 (ICSR Workflow)	62
二、时间性要求 (Timeline)	62
三、报告方法 (Methods)	63
第十节 严重、非预期的不良反应 (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR)	63
第十一节 其他需要注意的情况 (Other Situations)	65
一、指定医学事件 / 目标医学事件 / 特殊兴趣不良事件 (Designated Medical Event/Targeted Medical Event/Event of Special Interest)	65
二、Narrative 的撰写 (Narrative Writing)	66
三、申办方或公司的临床评估 (Clinical Evaluation by Sponsor or Company)	66
四、跟踪随访和查询 (Follow-up and Query)	66
五、减少重复报告 (Reducing Duplicate Reports)	67
六、消费者 vs 医学确认报告 (Consumer vs Medically Confirmed Reports)	67

七、与合作伙伴间的 ICSR 数据交换 (ICSR Data Exchange between Licensing Partner)	67
小结 (Summary)	68
第四章 安全风险管理的概念、监管法规、策略、行动和评估 (The Concepts, Regulations, Strategy, Actions and Evaluation of Risk Management)	71
第一节 风险管理的监管 (Risk Management Regulation)	71
一、欧洲风险管理计划 (European Risk Management Plan, EU-RMP)	74
二、美国风险评估与减低策略 (Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS)	75
第二节 风险管理的生命周期与策略 (The Risk Management Lifecycle and Strategy)	78
一、风险管理的生命周期 (The Risk Management Lifecycle)	78
二、制定风险管理策略 (Risk Management Strategy Development)	79
第三节 安全工具 (措施) 和风险管理活动 (Safety Tools and Risk Management Activities)	81
一、风险最小化 (Risk Minimization)	81
二、风险最小化策略——利益相关者 (Risk Minimization Strategy-Stakeholders)	83
三、风险沟通 (Risk Communication)	84
第四节 风险管理活动的实施与评估 (Implementation and Evaluation of Risk Management Activities)	85
小结 (Summary)	86
第五章 药物上市前的安全风险管理 (Drug Safety and Risk Management in Premarketing)	88
第一节 临床前试验 (Preclinical Studies)	88
一、临床前试验的目的 (The Purpose of Preclinical Studies)	88
二、药物首次用于人体前需做的动物实验 (Animal Studies Needed to Be Done before the Drug Is First Used in Human)	89
三、II、III期临床试验前所需做的动物实验 (Animal Studies Needed to Be Done before Phase II and Phase III Clinical Trials)	90
四、临床试验期间动物实验中非预期的严重不良反应的上报 [The Reporting of Non-clinical Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (SUSARs) during Clinical Trials]	90

第二节 临床试验阶段 (Clinical Trials)	90
一、知情同意书 (Informed Consent)	91
二、临床试验方案的制定、审阅和批准 (The Protocol's Initiation, Review and Approval)	92
三、临床试验各期 (Clinical Trials: Phase I-IV)	93
第三节 研究者手册、研发新药申请年度报告和研发新药安全性更新 报告 (Investigator's Brochure, Investigational New Drug Application Annual Report and Development Safety Update Report)	98
一、研究者手册 (Investigator's Brochure, IB)	98
二、研发新药申请年度报告 (Investigational New Drug Application Annual Report, IND AR)	99
三、研发新药安全性更新报告 (Development Safety Update Report, DSUR)	99
第四节 定期与监管部门的汇报、交流与沟通 (Communication with Regulatory Authority Periodically)	101
一、美国联邦法规法典 (The Code of Federal Regulations, CFR) 的规定	101
二、FDA 指导文件的要求 (FDA's Guidance in 2009)	102
三、会议内容的准备及与监管部门的有效交流 (Preparation for the Meeting and Effective Communication with Regulatory Authority)	103
小结 (Summary)	105
第六章 新药上市后的安全监管 (Postmarketing Drug Safety and Pharmacovigilance)	107
第一节 新药上市后药物安全监管的必要性和重要性 (Drug Safety and Pharmacovigilance Activities after Drug Approval: The Necessity and Importance)	107
一、新药上市后收集新的安全资料的必要性 (The Necessity to Collect New Safety Data after Drug Approval)	107
二、新的安全信息对药品说明书及其他文件的及时更新 (The Update of Drug Label and Other Documents with New Safety Information)	108
第二节 新药上市后药物安全监管的手段 (Means of Drug Safety and Pharmacovigilance Regulation after Drug Approval)	109
一、自发报告系统 (Spontaneous Reporting System)	109
二、新药批准后的承诺 (Postapproval Commitments)	110
三、新药申请周期性报告和定期安全性更新报告 (NDA Periodic Report and Periodic Safety Update Report)	112

第三节 新药上市后药品安全监管的其他途径 (Other Pharmacovigilance Activities after Drug Approval).....	114
一、哨兵倡议 (The Sentinel Initiative in the US).....	114
二、观测医药成果合作伙伴 (The Observational Medical Outcomes Partnership, OMOP)	115
小结 (Summary).....	116
第七章 特殊人群的药物安全管理 (Drug Safety Management in Special Populations)	118
第一节 儿童的药物安全管理 (Drug Safety Management in Children)	118
一、儿童的定义和生理特征 (Definition and Physiological Characteristics)	118
二、监管部门的要求 (Requirements from Regulatory Authority)	118
三、风险管理的具体措施 (Specific Methods of Risk Management)	120
第二节 老年人的药物安全管理 (Drug Safety Management in the Elderly)	121
一、老年人的定义和生理特征 (Definition and Physiological Characteristics)	122
二、监管部门的要求 (Requirements from Regulatory Authority)	122
三、风险管理的具体措施 (Specific Methods of Risk Management)	123
第三节 孕妇的药物安全管理 (Drug Safety Management in Pregnancy).....	124
一、孕期阶段的划分和生理特征 (Pregnancy Stage and Physiological Characteristics)	125
二、监管部门的要求 (Requirements from Regulatory Authority)	126
三、风险管理的具体措施 (Specific Methods of Risk Management)	126
小结 (Summary).....	128
第八章 药物流行病学在风险管理中的作用 (The Role of Pharmacoepidemiology in Risk Management)	130
第一节 概述 (Overview)	130
第二节 监管部门与制药企业对风险管理与药物流行病学日趋重视 (Regulatory and Industry Focus on Risk Management and Pharmacoepidemiology)	131
第三节 药物流行病学简介 (Introduction to Pharmacoepidemiology).....	132
一、药物流行病学的定义 (Definition of Pharmacoepidemiology)	132

二、科学研究方法概述 (Overview of Scientific Research Method)·····	132
三、药物流行病学研究设计 (Pharmacoepidemiologic Study Designs) ·····	134
四、药物流行病学研究数据来源 (Data Sources for Pharmacoepidemiology Studies) ·····	137
第四节 药物流行病学在药物安全评估的应用 (Epidemiology in Drug Safety Evaluation) ·····	138
一、上市前药物流行病学的贡献 (Contribution of Preapproval Pharmacoepidemiology) ·····	138
二、上市后药物流行病学的贡献 (Contribution of Postapproval Pharmacoepidemiology) ·····	139
三、药物流行病学应用于特殊人群药物安全评估 (Applying Pharmacoepidemiology to Drug Safety Evaluation in Special Populations)·····	141
第五节 药物流行病学在评价风险减低策略中的作用 (Pharmacoepidemiology in Evaluation of Risk Mitigation Strategies) ·····	144
第六节 药物流行病学展望 (The Future of Pharmacoepidemiology) ·····	145
小结 (Summary)·····	146
第九章 药物安全警戒中的信号检测 (Signal Detection in Pharmacovigilance)·····	150
第一节 药物安全警戒的定义 (Definition of Pharmacovigilance)·····	150
第二节 信号的定义 (Definition of Signal) ·····	151
第三节 信号检测的独特性和挑战性 (The Unique Challenges of Signal Detection) ·····	151
第四节 信号检测: 职责和资料来源 (Signal Detection: Who and Where) ·····	153
第五节 自发报告系统数据库中的信号检测 (Signal Detection in Spontaneous Reporting Safety Database) ·····	156
第六节 个例案例评估中的信号检测 (Signal Detection from Individual Case Review) ·····	157
第七节 定量方法 (Quantitative Methods) ·····	158
第八节 整合分析 (Putting it All Together)·····	164
小结 (Summary)·····	165
第十章 全球共识组织及其对药物警戒的贡献 (Global Consensus Organizations and Their Contributions to	

Pharmacovigilance)	167
第一节 概述(Overview)	167
一、标准的重要性(Importance of Standards)	167
二、全球共识组织(Global Consensus Organizations).....	168
三、从共识到药物警戒标准的过程(The Pathway from Consensus to Pharmacovigilance Standards).....	168
第二节 国际医学科学组织理事会(国际医学科学委员会)(the Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS)	170
一、背景(Background).....	170
二、工作方式(Ways of Working).....	171
三、CIOMS 工作成果举例(Examples of Work Products)	171
第三节 国际人用药物注册技术标准协调会议(The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH)	174
一、背景(Background).....	174
二、工作方式(Ways of Working).....	176
三、国际协调会议工作成果举例(Examples of ICH Work Products).....	177
第四节 标准开发组织(Standards Development Organization, SDO)	178
一、背景(Background).....	178
二、机构简介(Introduction of Individual Organization)	178
第五节 药物警戒标准(Standards in Pharmacovigilance)	181
一、药品上市前(Premarketing)	182
二、药品上市后(Postmarketing).....	182
小结(Summary)	182
第十一章 药业视察(Pharmaceutical Inspections)	185
第一节 概述(Overview)	185
第二节 药业视察的类型(Types of Pharmaceutical Inspections).....	185
一、药品生产质量管理规范(Good Manufacturing Practice, GMP)	186
二、药物非临床研究质量管理规范(Good Laboratory Practice, GLP)	186
三、药物临床试验质量管理规范(Good Clinical Practice, GCP)	186
四、药物警戒管理规范(Good Pharmacovigilance Practice, GVP).....	186
第三节 药业视察的时间、频率和结果报告(Timing and Frequency of Pharmaceutical Inspections and Inspection Outcome)	187

一、药业视察的时间、频率(Timing and Frequency of Pharmaceutical Inspections)	187
二、视察结果报告(Inspection Outcome)	187
第四节 药业视察的准备及关键考量(Inspection Preparation and Key Points to Consider for an Inspection)	188
小结(Summary).....	188
词汇表(Glossary)	190

的程度,有的风险则难以避免。服药的目的是为了治病,但药物也可以引起身体各系统的不良反应。如抗癌药物杀死了癌细胞,但对正常细胞也有影响。药物安全与药物警戒的任务就是要利用所有的手段和方法,将药物对患者的风险降到最低,永远保证药物的效益大于风险。在药物研发阶段,若药物不良反应导致药物的效益小于风险,则要停止此药的研发;药物上市后,若发现由于大规模人群使用该药物出现了非预期的风险,从而造成此药的风险大于效益的情况,则需将此药从市场上召回。

本学科的部分相关术语(terminology)如下:

1. 药物警戒(pharmacovigilance) 药物警戒(简称PV或PHV)一词的词根源于希腊文“pharmakon”,意即“药物”,和拉丁文“vigilare”,意即“保持清醒或警报,以警醒”。世界卫生组织(WHO)关于药物警戒的定义和目的如下:药物警戒是与检测、评估、理解和预防不良反应或其他任何可能与药物有关问题的科学及相关活动。

药物警戒不仅涉及药物的不良反应,还涉及与药物相关的其他问题,如不合格药品、用药错误、缺乏疗效的报告、对没有充分科学根据而不被认可的适应症的用药、急慢性中毒的病例报告、与药物相关的病死率的评价、药物的滥用与误用、药物与药物和食品的相互作用导致的不良反应等。

一般来说,药物警戒是收集、监测、研究、评估和评价所收集到的信息的科学。这些信息来自科学家、医疗卫生专业人士和患者。信息主要包括药品、生物制品、草药和传统药物在患者身上所产生的不良反应。其目的是确认与药物有关的新的危险因素,以防止患者受到进一步的伤害。药物警戒特别关注药物不良反应(Adverse Drug Reaction, ADR)。

2. 不良事件(adverse event) 任何发生在患者或临床试验受试者服用药物后所产生的不愉快/不幸事件。这种事件不一定和药物的使用有因果关系。

3. 药物不良反应(adverse drug reaction)

(1) 处于研发阶段、未上市的药物:不良反应可解释为“对医疗产品(药物及医疗器械)所产生的有害的、非预期的反应;这种不良反应和医疗产品和事件之间有一定的因果关系或至少不能排除这种因果关系”。

(2) 上市后的产品:药物不良反应则解释为“一种对于药物的反应。这种反应是有害的和非预期的。反应是在常规使用的剂量下,在用于预防、诊断、治疗或对生理功能进行调节的过程中发生的”。自2012年7月起,欧洲药品管理局将定义改为“一种对于药物的反应,这种反应是有害的和非预期的”。有关药物剂量部分的内容已被删除。

4. 严重不良事件(serious adverse event) 严重不良事件指在任何剂量

下出现的并造成下列后果之一的事件:①导致死亡;②威胁生命;③患者需入院治疗或住院患者需延长住院时间;④导致持续性的或明显的残疾或功能不全;⑤导致先天异常或出生缺陷;⑥这个事件被认为是另一种重要的医学事件。重要的医学事件不一定会造成死亡、危及生命或需住院治疗,但它可以造成对患者或受试者的危害,使他们需要医疗或手术干预中止这个事件以防止这类事件再度发生。例如,一个患者在服药后发生过敏性支气管痉挛,在急诊室治疗后得到缓解,患者没有生命危险也不需要住院治疗,但这是一起严重不良事件。

5. 非预期 (unexpected)

(1) 处于上市前研发阶段的产品:非预期,意即任何药物不良反应的特异性或严重程度与研究者手册 (investigator's brochure) 不一致。或者在没有研究者手册的情况下,其特异性或严重程度与总体研究计划或修正说明等文件所描述的风险信息不符。例如,研究者手册仅列出脑血管意外,那么脑栓塞和脑血管炎则是非预期的。

(2) 上市后的产品:非预期,意即未列在产品说明书上的任何药物反应。这也包括事件出现的症状和病理生理与在说明书中列出的不良反应虽有联系,但其严重程度或特殊性有所不同。例如,说明书中只提及肝炎或肝药酶升高,那么严重肝坏死则是非预期的。

6. 因果关系 (causality) 原因与结果之间或规律性的相关事件或现象之间的关系。在药物警戒领域中,确认因果关系是要判断一种药物是否引发某种不良反应产生的可能性。在判断医疗产品和不良反应的因果关系时,也要同时对这种因果关系的程度做出判断(详见第三章)。

7. 安全信号 (safety signal) WHO 对于药物安全信号定义如下:在所收集的信息中,一起不良事件与某种药物有可能的因果关系。这种关系是未知的或以前知之甚少。通常一个信号的产生需要多个病例报告,信号的产生还取决于事件的严重程度和所收集信息的质量(详见第九章)。

二、药物安全与警戒的必要性 (The Necessity of Drug Safety and Pharmacovigilance)

新药在上市之前往往要进行严格的动物实验或称临床前试验 (animal study or preclinical study) 和临床试验 (clinical trial)。动物实验运用体外实验 (in vitro, 如细胞培养) 和体内实验 (in vivo, 如在鼠、狗等动物体内进行的实验) 的手段,以药物动力学、动物毒理学等研究方法来观察药物对机体各系统的作用和不良反应,探索和建议药物用于人体的剂量和安全范围。动物实验虽然给临床用药提供了很好的借鉴,但由于种属的差异,人类与动物 (即使是灵长类)