·药物临床试验规范与进展专栏·

新版 GCP 施行后临床试验机构严重不良事件/可疑非预期严重不良反应报告现状分析与建议

曹　烨[1],陈文娜[2],吴跃翰[1],林　晶[2],华　武[1],葛洁英[1],梁琳琳[2],吴雪梅[1],黎　昱[2]
(1 中山大学肿瘤防治中心临床研究部/药物临床试验机构,广州 510275;
2 广州静远医药研究有限公司,广州 510275)

[摘要] **目的:**分析新版药物临床试验质量管理规范(GCP)施行后,不同申办者严重不良事件(SAE)报告要求及可疑非预期严重不良反应(SUSAR)报告递交的现状和存在问题,探讨机构中完善 SAE/SUSAR 管理的可能环节,为指导试验各方进一步做好药物试验安全警戒工作,做好临床试验风险把控提出建议。**方法:**汇总分析某医院 2020 年 7 月 1 日—2020 年 12 月 31 日期间,60 家申办者的 SAE 报告表和 64 家申办者的 SUSAR 报告;按照同个申办者同种格式递交算 1 个研究样本,最终确定有效原始 SAE 报告表 62 份,SUSAR 报告 87 份。**结果:**申办者所使用的 SAE 表中,61.3% 为申办者自行设计模板,32.3% 使用原国家食品药品监督管理总局(CFDA) SAE 报告模板,6.4% 使用电子数据采集(EDC)直接导出的 SAE 报告表;不同申办者提供的 SAE 表格存在差异,部分 SAE 表格设计存在字段重复设计、字段选项设置不合理、逻辑性问题、必要字段缺失、手写填报、表格设计不美观(字体较小等)等问题。机构接收的 SUSAR 中,有 38 家申办者进行过单个的个例 SUSAR 报告,其中使用自制表格模板的申办者共 5 家(13.116%),使用原 CFDA 表格模板的申办者共 10 家(26.31%),使用 CIOMS 表格模板的申办者共 23 家(60.53%)。统计结果显示目前递交单个个例报告主要采用 CIOMS 模板,而递交过行列汇总表的 49 家申办者使用行列格式、字段和递交频率均不相同,有待进一步统一规范。**结论:**业内暂无 SAE 报告表统一模板,申办者需加强对 SAE 报告表的规范设计和填写指引,提高研究者填写 SAE 报告的效率和个例安全性报告的数据质量。不同申办者递交机构和伦理的 SUSAR 存在较大差异,部分表格不足以支持安全信息审查要求,且递交 SUSAR 报告的时限和频率存在差异,以致机构和伦理委员会可能无法准确判断试验和受试者的风险程度。

[关键词] 药物临床试验质量管理规范 ;临床试验机构;严重不良事件; 可疑非预期严重不良反应
[中图分类号] R969.4　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003 - 3734(2021)10 - 0947 - 06

Present situation analysis and suggestions for clinical trial SAE/SUSAR reports after the implementation of new edition of GCP

CAO Ye[1], CHEN Wen-na[2], WU Yue-han[1], LIN Jing[2], HUA Wu[1], GE Jie-ying[1],
LIANG Lin-lin[2], WU Xue-mei[1], LI Yu[2]
(1 *Department of Clinical Research, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou* 510275, *China*;
2 *Guangzhou Jeeyor Medical Research Co., Ltd., Guangzhou* 510275, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To analyze the requirements of different sponsors for serious adverse event (SAE) reporting in clinical trials and the existing problems of suspected unexpected serious adverse reaction (SUSAR) report submission after the implementation of new edition of GCP thus to give possible suggestions to guide the trial

[作者简介] 曹烨,女,医学博士,助理研究员,主要从事临床研究设计与管理、药物临床试验安全性评价工作。联系电话:(020)87343826, E-mail:caoye@ sysucc. org. cn。

parties in drug trial safety alert work and clinical trial risk control and improve the management of SAE/SUSAR. **Methods**: SAE reports of 60 applicants and SUSAR reports of 64 applicants from July 1, 2020 to December 31, 2020 were collected. Taking the report submitted by the same sponsor in the same format as one valid study sample, 62 valid original SAE reports and 87 SUSAR reports were included for the analysis. **Results**: In the submitted SAE forms, 61.3% used the template designed by the sponsors, 32.3% used the original CFDA SAE report template, 6.4% used SAE reports derived directly from EDC. Differences existed in SAE forms provided by different sponsors. For the design of these SAE forms, there were problems such as field duplicate, unreasonable setting of field options, logistic problems, missing necessary fields, handwritten filling out, unclear fonts, and so on. Among the SUSAR reports received by the institute, 38 applicants reported individual SUSAR cases, 5 out of which (13.116%) used self-made form templates, 10 out of which used the original CFDA form template (26.31%), and 23 sponsors using the CIOMS form template (60.53%), showing that CIOMS template was the most commonly used for case reports. The 49 sponsors who submitted the column matrix used different formats, fields, and varied in time of submission. **Conclusion**: There is no unified template for the SAE report form in the industry. Sponsors need to strengthen the normative design and filling guidelines for the SAE report form, so that the researchers can fill out the SAE report more efficiently and ensure the data quality of individual case safety reports. There are significant differences in the SUSAR reports submitted to institutions and ethics committees among different applicants. Some forms are not sufficient to meet the requirements of security information review, and the time limit and frequency of submitting SUSAR reports are different. Under the above-mentioned situation institutions and ethics committees may not be able to accurately determine the risk levels of the clinical trials and subjects. So the SAE/SUSAR report forms need to be further unified and standardized.

[**Key words**] Good Clinical Practice; clinical trials; serious adverse event; suspected unexpected serious adverse reaction

新版药物临床试验质量管理规范(Good Clinical Practice,GCP)施行后,严重不良事件(serious adverse event,SAE)报告要求发生变化,可疑非预期严重不良反应(suspected unexpected serious adverse reaction,SUSAR)成为机构和伦理委员会新增关注的重要安全信息,尽管新法规强调申办者对试验管理的总体责任,也强化了申办者建立药物警戒(pharmacovigilance,PV)体系的要求,但试验机构和伦理委员会如何切实履行试验风险防控责任面临新的挑战[1-3]。虽已有文献对新法规颁布后递交监管部门的个例安全报告现存问题进行分析和探讨[4-5],但机构和研究者实操环节存在的问题作者尚未见讨论,故通过分析新法规颁布后各申办者对 SAE 报告的格式、方式、内容变化,以及来自不同申办者/合同研究组织(contract research organization,CRO)的 SUSAR 报告格式、方式、内容和时限等,探讨该环节是否有进一步完善和提高的空间,为指导试验各方进一步做好药物试验安全警戒工作,做好临床试验风险把控,及时发现创新药物临床试验安全隐患及切实保护受试者安全和权益提出建议。

资料与方法

1 资料来源

汇总分析某院自 2020 年 7 月 1 日—2020 年 12 月 31 日期间,60 家申办者的 SAE 报告表共 62 份,其中外资药企 23 家,占比 38.33%,国内药企 21 家,占比 35.00%,合资与其他企业 16 家,占比 26.67%。本院机构接收的 64 家申办者的 SUSAR 报告共 87 份,其中外资药企 29 家,占比 45.31%,国内药企 17 家,占比 26.56%,合资与其他企业 18 家,占比 28.13%。

2 研究方法

由于同一个申办者通常情况下遵循同一标准进行 SAE/SUSAR 上报,为避免同一个申办者的报告样本量偏多导致分析结论产生偏倚,因此本次收集的 SAE/SUSAR 报告样本排除同个申办者同种格式递交的报告,若同个申办者同时采用不同格式递交,则每个格式随机收集一个报告样本,最终确定有效原始 SAE 报告 62 份,SUSAR 报告 87 份。

结　果

1　SAE 的报告

1.1　基本信息

61.3% 的申办者使用自行设计的 SAE 报告表模板，模板包含数据要素 37～105 个；32.3% 的申办者仍使用原国家食品药品监督管理总局（CFDA）SAE 报告原始或微调模板进行数据收集，模板包含数据要素 29～38 个，但模板设计的字段并不能完全覆盖 E2B《临床安全数据的管理：个例安全报告传输的数据元素》[7] R3 格式字段，安全性信息收集的完整性较为依赖研究者填写事件描述的完整性和后续的答疑信息补充。6.4% 的申办者直接使用电子数据采集（electronic data capture，EDC）系统导出的 SAE 报告表，模板包含数据要素 15～103 个。

1.2　SAE 报告表存在问题及完善建议

1.2.1　原 SAE 报告模板无法满足 E2B（R3）格式要求　共有 22 家申办者 22 份 SAE 报告采用原 CFDA 严重不良事件报告原始或微调模板，包含约 29～38 个数据元素，其中并不包含怀疑用药的药品批号、剂量、频率/间隔期、给药途径、开始时间、停药时间以及去激发与再激发结果等对因果关系评价具有重要参考意义的数据元素，需依赖研究者在事件描述中进行说明，大部分报告在事件描述中未能完整包含病例评价的完整信息，因此只能靠后续进一步质疑解答补充相关信息。另外该模板中 SAE 转归仅有 3 个选项（1＝症状消失无后遗症；2＝症状消失有后遗症；3＝症状持续），针对药物采取的措施共 4 个选项（1＝继续用药；2＝减小剂量；3＝药物暂停后又恢复；4＝停用药物），但是 E2B（R3）中元素 E.i.7 末次观察时的反应/事件的结果选项共 6 项（1＝好转/缓解；2＝好转中/缓解中；3＝未见好转/未见缓解/仍在进行；4＝好转/缓解但伴有后遗症；5＝致死；0＝未知），针对药物采取的措施共 6 个选项（1＝停药；2＝降低剂量；3＝增加剂量；4＝未改变剂量；0＝未知；9＝不适用），当事件转归为“好转但未完全恢复、致死或未知”时，采用原 CFDA 表格填报或转录会存在选项无法完全匹配的问题。

1.2.2　自行设计的 SAE 报告模板存在各类缺陷　共有 36 家申办者 36 份 SAE 报告采用自行设计的 SAE 表格进行填报，此种方式优点在于申办者可以按照自己的管理模式和项目需求去设计想要采集的字段，但是部分申办者设计的表格存在一定的缺陷，主要体现在字段重复设计、字段选项设置不合理、逻辑性问题、必要字段缺失、手写填报、表格设计不美观（字体较小等），比如：① 在“患者信息模块”收集患者是否死亡、死亡时间、死亡原因、是否尸检。而在“SAE 信息模块严重性标准”元素下，若选择“致死”，又需要再次填写死亡日期、死亡原因、是否尸检和尸检结果。重复填写增加研究者工作量且容易出现前后数据不一致，增加发出质疑的概率。建议申办者在设计 SAE 表格时同时应制作表格填写指引，一方面在起草填写指引时可预先发现表格设计不合理问题，一方面指引有助于报告人准确理解表格要收集的数据内容，避免不同人理解不一致导致数据质量问题。② SAE 的严重程度既收集轻、中、重分级，又收集不良事件的通用术语标准（common terminology criteria for adverse event，CTCAE）分级，但是通常情况下一个项目仅会采用其中一种分级方法，进行 2 种分级似乎意义不大。建议一份表格统一一种分级。③ 关于因果关系的评价方法，大部分报告并未注明采用哪种评价方法，有的因果关系评价选项并非源于有明确出处的法规或文件，而是多种评价方法的综合与拼凑而成，这可能也涉及方案设计时对此因果关系评价的方法和选项没有进行明确说明，建议在填写指引和试验方案中予以明确。④ 在 SAE 模板中设计预期性字段，但根据新版 GCP 中的规定，预期性判定是申办者的职责，是否应由研究者进行预期性判定值得商榷。⑤ 对自制表格设计的字段不合理和冗余，字段理解出现歧义，导致数据产生逻辑问题。例如，分不清楚报告者信息应为研究者信息，错误填写成申办者报告人姓名、地址和获知日期，建议在填写指引中予以明确。⑥ 个别表格出现 E2B（R3）必要字段缺失，亟待改进。⑦ 部分自制表格出现手写英文 SAE 报告的情况，可识别度降低，增加转录者的录入难度及质疑概率。建议使用中文填写，尽可能采用电子表格填写后并签名确认的方式。⑧ 排版问题：存在 Word 和 Excel 格式的表格。表格存在每一行设置的字段较多、字体偏小的问题，对于填报者和阅读者均不友好。建议可设置横向 A4 纸张，适当增大字体，调整每行的字段存放量。⑨ 部分表格采用在表格上方位置罗列出所有选项，在下方表格字段框中填写对应的选项“序号”，填报者和转录者需要特别小心对应关系，否则极易填写或转录错误，建议字段后面直接列出选项，设计成勾选框，以提高填报效率和舒适度。

⑩ 部分报告只设计报告人签名,容易导致报告人手写签名无法识别,产生不必要的质疑,建议表格中设计报告人姓名字段,方便识别。

1.2.3 EDC 直接导出 SAE 报告方式优缺点共存 有 4 家申办者共 4 份 SAE 报告采用 EDC 直接导出的 SAE 报告表,采用这种方式的优点在于研究者无需重复对 SAE 进行填报,但是此方法对临床研究助理(clinical research coordinator,CRC)在 EDC 进行数据录入的时限要求较高,而且 EDC 导出的表格 PDF 报告排版不太美观,分页较多;EXCEL 格式存在字段混杂,均对报告阅读者不太友好。

2 SUSAR 的递交

2.1 基本信息

本次汇总分析某院自 2020 年 7 月 1 日—2020 年 12 月 31 日期间,机构接收来自 64 家申办者的 SUSAR 报告,其中仅进行过行列汇总表递交 SUSAR 报告的申办者共 26 家(40.62%),仅进行过单个个例 SUSAR 报告(CIOMS/CFDA/自制模板)递交的申办者共 15 家(23.44%),进行过行列汇总表和单个个例 SUSAR 报告(CIOMS/CFDA/自制模板)递交的申办者共 23 家(35.94%)。而进行过单个个例 SUSAR 报告的 38 家申办者中,使用自制表格模板的申办者共 5 家(13.16%),使用原 CFDA 表格模板的申办者共 10 家(26.31%),使用国际医学科学组织委员会(Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS)发布的 CIOMS-I 表格模板的申办者共 23 家(60.53%)。

2.2 SUSAR 上报特点、问题及建议

2.2.1 采用 CIOMS 模板上报的 SUSAR 报告 ① 23 家申办者的 CIOMS 报告均是在原 CIOMS 模板基础上进行改良的,比如增加实验室检查结果列表、项目编号、中心号和注册信息等,报告内容除了信息更加丰富完整之外,将实验室检测值、合并疾病、合并用药以列表展现,使得数据可阅读性大大提高,不同 PV 系统导出 CIOMS 报告在数据模块遵循原模板的基础上,数据排版略有不同,但不影响报告阅读。② 在 23 份 CIOMS 报告中,约 13.04% 的个例安全性报告在事件叙述中进行了类似事件安全报告分析,即收到报告后,PV 人员在 PV 数据库中检索历史上报的相似事件,回顾及列出已上报的事件数据,以便更准确地进行当前事件与药物因果关系评价,同时也评估安全性信息、利益-风险评估是否发生变化。此举对于伦理委员会评估临床试验和受试者的风险有较好参考作用。③ 在 23 份 CIOMS 报告中,考虑到受试者和报告人隐私问题,约 65.22% 报告将受试者姓名缩写屏蔽,约 56.52% 报告将报告人信息屏蔽。④ 在 23 份 CIOMS 报告中,约 13.04% 的个例安全性报告中患者年龄是屏蔽或缺失的,但笔者认为年龄对于评价个例安全性报告具有参考意义,在姓名缩写、出生日期屏蔽的情况下,年龄可能并不涉及隐私,建议报告中应该包含此部分信息。⑤ 在 23 份 CIOMS 报告中,身高的缺失率高达 95.65%,原因是 CIOMS 模板并无身高元素,仅个别报告在事件叙述正文描述;体重在报告中的缺失率也高达 26.09%,考虑体重对于评价个例安全性报告仍是具有参考意义的,建议体重信息应当包含。

2.2.2 采用原 CFDA 模板和自制模板上报的 SUSAR ① 递交的 SUSAR 报告为研究者上报给申办者的原始报告,未添加申办者的医学审阅意见,如因果关系和预期性判定等,对于机构和伦理审查无参考价值,建议添加。② 递交的 SUSAR 报告未写明从申办者接收到原始报告的日期和申办者报告生成日期,无法确认申办者是否按法规要求进行了及时报告,建议添加。③ 怀疑用药在整个试验过程中的累计/单次用药剂量,频率和起止日期不够详细,对评估临床试验或药物使用风险参考价值有限,建议添加。④ 对自制表格设计的字段不合理和冗余,字段理解出现歧义,导致数据产生逻辑问题。如分不清楚报告者信息应为研究者信息,错误填写了申办者报告人姓名、地址和获知日期,导致申办者获知日期早于研究者获知日期,建议制定报告填写指引。

2.2.3 采用行列表上报的 SUSAR ① 行列表中覆盖的 SUSAR 报告信息较少,从数据分析结果看,仅个别申办者本中心单个 SUSAR 采用行列表形式递交,但笔者更建议行列表用于 SUSAR 月度或季度的汇总报告。非本中心 SUSAR 报告递交方式可能有 3 种选择:第 1 种是直接递交 CIOMS 报告,第 2 种是直接月度/季度定期递交行列表,第 3 种是按照快速报告的时限递交 CIOMS 报告之后,再按月度/季度定期行列表汇总数据。采用哪种方式目前更多取决于每家机构的管理方式。② 行列表应包含哪些数据元素目前未有统一共识,不同申办者采用行列表字段信息相差甚大,建议制定指南或行业协会出台共识予以规范。③ 不同申办者递交行列表的频率并不统一,存在按月度或季度等不同频率进行递交,也存在无固定频率递交的情况,其中按月度递交的

申办者居多,占比约 43.5%,建议每家机构在制定递交指引中提供明确的递交频率要求。④ 同一个申办者递交行列表无固定频率,如有时候按月度递交,有时候几个月的行列表一起递交,建议与每家机构确认后按固定频率或基于风险的合理频率递交。⑤ 约13% 申办者前后递交的行列表格式不一致,43.5% 申办者前后递交行列表格式一致,43.5% 申办者仅收集到一次行列表递交数据,无法确认是否使用一致模板。⑥ 个别申办者递交的行列表未说明递交的行列表数据所覆盖的时间段或每次进行数据递交的时间段没有固定规则,自由截取某段时间的数据递交,容易导致递交数据没有连贯性,建议申办者在设计行列表时予以考虑。⑦ 若 SUSAR 行列汇总表需定期递交,那么行列表数据元素建议至少包含:方案编号、报告编号、中心号、受试者编号、性别、年龄、报告类型、国家、怀疑用药、首次用药日期、末次用药日期、事件术语、SAE 标准、事件发生日期、事件结束日期、对试验药物采取的措施、是否预期、事件转归、报告人因果关系评价、申办者对因果关系评价。递交频率建议与机构和伦理委员会事先沟通,采取双方接受的频率,如按月度递交或按季度递交,若能统一各机构的递交频率,应该有利于申办者和机构进行递交和接收报告工作的实施。

讨　论

为落实原国家食品药品监督管理总局《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),药品审评中心(Center for Drug Evaluation, CDE)在 2018 年 4 月发布了《药物临床试验期间安全性数据快速报告标准和程序》,并于 2018 年 5 月 1 日起开始执行。该文件要求非预期严重不良反应个例安全性报告内容应按照 ICH《E2B(R3):临床安全数据的管理:个例安全性报告传输的数据要素》[7] 相关要求报告。上述政策的出台,对强化申办者在临床试验风险管理中的责任、做好药物临床试验安全性数据的管理和分析起到了极大的推动作用[6]。

对于个例安全性信息收集要求方面,E2B (R3) 数据元素中涉及原始报告的数据元素共包含 C 研究识别信息、D 患者特征、E 反应/事件、F 与诊断或确认事件相关的检测和操作、G 药物信息、H 病例叙述等 6 大模块约 200 多个数据元素,这 200 多个数据元素并非所有的个例报告都应该包含,但是 E2A《临床安全性数据管理:快速报告的定义和标准》[8] 中明确到药品严重不良反应中符合加速报告的关键条目应尽量获取与病例相关的项目信息。从本次分析可见,目前仍有不少申办者提供的个例安全报告模板,如 SAE 报告表的设计存在缺陷,有必要进行完善和修订,以减少后续质疑回复。目前国内无类似 CIOMS 表格这样被广泛接受且应用的基础模板,可能导致个例安全性报告的收集信息不完整、不规范、不利于建立高质量的 PV 管理体系,各申办者在遵循基础模板的前提下,根据需求对模板适当增加字段以提高个例安全数据快速上报的质量和效率,可能是较好的解决方案。

对于 SUSAR 的递交方面,申办者需履行在规定时限内将重要的临床试验安全信息通知各试验机构、研究者和伦理委员会的重要职责,因此 SUSAR 报告的信息完整性、可参考性以及及时性对于机构和伦理委员会切实行使审查职责、及时发现重大安全隐患和控制本中心受试者参与风险尤为重要。通过本次分析可知,新版 GCP 施行后 SUSAR 递交存在以下难点。

首先,对于本中心 SUSAR,目前大部分申办者和机构均认可采用 CIOMS 报表在 7/15 d 时限内进行上报,但也有小部分申办者采用非主流的模板,行业是否可能出台相关指引或共识逐步统一[9-10]。

其次,对于非本中心 SUSAR,存在以下 2 个问题亟待形成共识:① 非本中心 SUSAR 是否需按照 7/15 d 时限进行上报还是按月度递交即可。② 非本中心 SUSAR 采用何种格式表格进行递交,是需要涵盖完整信息的 CIOMS 表还是使用行列汇总表即可。

另外,新版 GCP 法规第二十六条要求[11],研究者对申办者提供的 SUSAR 进行及时签收阅读并向伦理委员会报告,但目前很多机构的临床试验电子管理系统暂无法做到审阅的便利性或监管部门对电子签名有效性的认可程度尚无依据,因此还需要通过打印纸质递交文件,请授权研究者进行手工签署存档,对于部分在中心本地没有 CRC 和临床监查员(clinical research associate, CRA)的申办者难度较大,研究者要在规定时限内签署并递交会成为棘手问题[12]。

综上所述,新版 GCP 施行后机构层面所涉及的 SAE/SUSAR 报告管理仍然存在较多有待优化和达成共识的环节。高质量的个例安全性报告有助于监

管部门进行药物警戒监管,也有助于机构和伦理更好地评估试验风险和受试者利益-风险平衡,必要时采取暂停、终止临床试验,然而高质量的个例安全性报告的实现有赖于原始报告的填写,申办者 PV 人员转录和评估处理以及按照要求时限上报等全流程的质量提升,相信随着行业内对个例安全性报告处理工作经验的积累,形成相对统一的认知并达成共识后,将会对个例安全性报告的质量有进一步的提升。

[参 考 文 献]

[1] 曹烨,万帮喜,苏敏实. 临床试验中的安全评价,研究者和伦理委员会应做好这些准备[EB/OL]. (2020). https://xw.qq.com/cmsid/20200607a0kznz00.

[2] 苏敏实,万帮喜,曹烨. 申办者应做好准备,迎接临床试验安全信息收集要求新变化[EB/OL]. (2020). https://xw.qq.com/cmsid/20200607a0kznz00.

[3] 苏敏实,万帮喜,曹烨. 及早发现安全信号 切实加强风险管控——浅析申办者如何开展临床试验安全信息收集[N]. 中国医药报,2020-07-20.

[4] 李艳蓉, 裴小静, 胡洋平, 等. 我国药物临床试验期间可疑且非预期严重不良反应快速报告存在的问题及报告要求[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(21): 3559-3563.

[5] 裴小静, 崔欢欢, 胡洋平, 等. 药物临床试验期间可疑且非预期严重不良反应个例安全性报告常见问题分析与思考[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(24): 2761-2765.

[6] 裴小静, 韩玲, 王涛. 健全药物临床试验期间安全性数据快速报告制度及加强临床试验风险监测管理[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(17): 2113-2116.

[7] 国家药品监督管理局药品审评中心. E2B(R3):个例安全报告(ICSR)电子传输执行指导原则 E2B(R3)数据元素和信息规范元素 (中文版:征求意见稿)[EB/OL]. (2016-11-10). http://www.cde.org.cn/guide.do? method=getIchTypeList&type1=3.

[8] 国家药品监督管理局药品审评中心. E2A: 临床安全性数据管理:快速报告的定义和标准[EB/OL]. (1994-10-27). http://www.cde.org.cn/guide.do? method=getIchTypeList&type1=3.

[9] 许重远,白楠,曹玉,等. 临床试验安全性报告工作指引(试行版)[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(21):3522-3525,3529.

[10] 杨敏. 药物临床试验各环节的质量管理[J]. 中国现代应用药学, 36(15): 1967-1971.

[11] 国家药品监督管理局,国家卫生健康委员会. 药物临床试验质量管理规范〔2020 年第 57 号〕[S/OL]. (2020-04-23)[2020-06-08]. http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24473.html.

[12] 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.

编辑:杨青/接受日期:2021-03-31