

DOI:10.19803/j.1672-8629.20230624 中图分类号: R951; R994.11 文献标志码: A 文章编号: 1672-8629 (2024) 01-0098-04

## 药物临床试验期间安全性数据快速报告的更新与思考

刘敏, 陈艳, 刘文东, 王海学\* (国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100076)

**摘要:** **目的** 增强业界对安全性信息快速报告实施要求的进一步理解。**方法** 对《药物临床试验期间安全性数据快速报告常见问答(2.0版)》修订背景信息与变化进行解读分析, 包括快速报告范围、时限、方式等。**结果与结论** 为更好地提升安全性信息报告质量, 药品注册申请人作为主体责任人要履行责任, 积极与临床试验各参与方沟通交流, 尽可能全面收集信息; 药品监管机构应继续提升临床试验期间药物警戒监管能力和水平, 完善标准体系建设和操作规范, 加强风险评估能力, 提高信息化水平, 切实保护受试者的安全和权益。

**关键词:** 临床试验; 药品监管部门; 药品注册; 申请人; 药物警戒; 安全性; 快速报告

### Updates and reflections on expedited reporting of safety information during drug clinical trials

LIU Min, CHEN Yan, LIU Wendong, WANG Haixue\* (Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China)

**Abstract: Objective** To advance our understanding of the requirements on implementation of expedited reporting of safety information. **Methods** The background and changes of FAQ 2.0, including the scope, time limit, and method of expedited reporting, were interpreted and analyzed. **Results and Conclusion** In order to improve the quality of safety information reports, the applicant, as the main responsible person, should fulfil his responsibility, communicate willingly with all the parties involved in the clinical trial, and collect as much information as possible. The drug regulatory authority should continue to elevate the level of pharmacovigilance during the clinical trial, improve the system of standards and codes for practice, enhance the ability to assess risks, and upgrade informatization so as to protect the safety, rights and interests of the subjects.

**Keywords:** clinical trial; regulatory authorities; drug registration; applicants; pharmacovigilance; safety; expedited reporting

2017年,我国加入国际人用药品注册技术协调会(ICH),并于2018年当选为ICH管委会成员,中国药品注册管理制度加速与国际接轨<sup>[1-3]</sup>。随着国家食品药品监管总局(简称“国家药监局”)发布《关于适用国际人用药品注册技术协调会二级指导原则》<sup>[4]</sup>及国家药品监督管理局药品审评中心(简称“药审中心”)临床试验管理处的成立,我国药物临床试验期间安全性信息的快速报告和管理实现了新突破,即借助于电子化工具接收符合ICH《E2A:临床安全数据的管理:快速报告的定义和标准》《M1:监管活动医学词典(MedDRA)》和《E2B(R3):临床安全数据的管理:个例安全报告传输的数据元素》的个例安全性报告,实现了与国际监管要求的同步,也开启了电子数据格式化、数字化、高效传输的新篇章。

近年来,国家药品监督管理部门发布了多个关于临床试验期间安全性信息报告、分析及风险管理等相关的指导原则,但在具体实施与遵循中仍存在诸多问题与挑战。快速报告的内容主要指可疑且非预期严重不良反应(suspected unexpected serious

adverse reaction, SUSAR)个例报告及其他潜在严重安全性风险信息<sup>[5]</sup>。随着临床试验期间安全性信息报告和风险处理的经验积累,药审中心进一步明确了对安全性报告的合规性和风险评估相关标准和程序要求,于2023年及时更新并发布了《药物临床试验期间安全性数据快速报告常见问答(2.0版)》(简称“《常见问答2.0版》”)<sup>[6]</sup>。本文结合监管工作实际,对《常见问答2.0版》的修订背景信息与变化进行解读和分析。

#### 1 《常见问答2.0版》修订背景

2019年修订并实施的《中华人民共和国药品管理法》首次提出“建立药物警戒制度”<sup>[7]</sup>,确立了药物警戒在我国的法律地位,也强化了药物警戒在药品全生命周期管理中的重要地位,给药品注册申请人(简称“申请人”)建立健全药物警戒体系、监管的科学性带来了新要求和新挑战。同年11月,国家药品监督管理局药品评价中心(简称“评价中心”)联合药审中心共同撰写并发布了《个例安全性报告E2B(R3)区域实施指南》<sup>[8]</sup>,有效促进了上市前后个例安全性报告数据标准的统一及电子化快速传输。区域实施指南新增了19个区域字段元素,需要业界及监管各方按照区域指南要求对系统进行升级改造。

**基金项目:** 国家科技重大专项重大新药创制(2015ZX09501008)。

**作者简介:** 刘敏,女,硕士,主管药师,临床试验管理。

**\*通信作者:** 王海学,男,博士,主任药师,临床试验管理。

2020 年初, 药审中心完成了申请人之窗与网关系系统建设的升级改造, 将通过申请人之窗递交的 SUSAR 个例报告自动导入至药审中心药物警戒系统, 并能够及时返回确认字符 (acknowledge character, ACK), 节省手动上传的时间成本, 也使发送方能及时获知报告状态<sup>[9]</sup>。

2021 年, 为规范和指导药品上市许可持有人和申请人的药物警戒活动, 国家药监局组织制定《药物警戒质量管理规范》<sup>[10]</sup>, 要求建立并持续完善药物警戒体系, 规范开展药物警戒活动。

2022 年, 药审中心完成了对临床试验期间药物警戒系统的升级改造, 并于 1 月 1 日上线试运行。同时, 申请人约有半年的时间完成系统配置, 并按照区域实施指南要求实施 E2B (R3), 时间不得晚于 2022 年 7 月 1 日。

由此可见, 国家药品监督管理部门一直持续推动全生命周期的药物警戒管理, 临床试验药物警戒作为药品全生命周期监管最重要的一环, 安全性信息快速报告是其重中之重, 虽个例分析往往不足以反映药物安全性特征, 但却是安全性分析及药物整体汇总分析的基础。实际工作中, 对安全性信息的收集与报告仍存在主体责任意识不足, 重视不够导致报告质量欠佳的情况。同时, 随着电子传输技术标准的完善和系统的升级改造, 亟需更新《药物临床试验期间安全性数据快速报告常见问答 (1.0 版)》, 以便业界进一步理解安全性信息快速报告的实施要求及系统变化等。

## 2 快速报告范围的变化

《常见问答 2.0 版》对需要进行快速报告的药物及临床试验范围予以明确, 即向药审中心进行快速报告的药物是指与注册申请有关的中药、化药及生物制品。其中也特别强调了疫苗属于生物制品, 需要按要求递交符合 ICH E2A、E2B 及 M1 的安全性快速电子报告, 而不再执行国家食品药品监督管理局印发的《疫苗临床试验严重不良事件报告管理规定 (试行)》<sup>[11]</sup> 相关规定, 药审中心目前不接收纸质报告或经传真或电子邮箱发送的电子报告。

对于临床试验范围, 则特别强调了是与注册申请有关的或经备案开展的临床试验, 若属于附条件批准上市需按要求完成的临床试验及上市许可批件中有特别要求的 IV 期临床试验, 均属于快速报告的范围。

### 2.1 其他来源的报告

在对上述药物的临床试验进行快速报告时, 也

要注意从其他来源收集安全性信息, 若符合快速报告要求的, 也应按要求进行报告。此次《常见问答 2.0 版》的修订, 新增了对其他来源的详细解释, 将更有利于申请人对其他来源的理解, 从而进行更广泛的快速报告, 也将有利于监管机构全面掌握药物的安全性信息。对于个例安全性快速报告, 需收集同一药物来源于境内外临床试验中所发生的所有 SUSAR, 并将符合要求的按时限进行快速报告。而对于其他潜在严重安全性风险信息, 需注意来源于动物实验或体外实验的相关信息, 如致癌致畸等。同时, 需要注意的是来源于文献、出版物等的安全性信息, 往往需要申请人进一步对其进行分析和分类, 属于快速报告范围的再进行报告; 来源于监管机构的, 不仅包括监管机构反馈的个例安全性报告, 还包括诸如其他监管机构因安全性等原因而责令暂停 / 终止临床试验的情形, 均可通过申请人之窗 - 临床试验期间安全性风险管理 - 其他潜在严重安全性风险信息路径进行上报。

### 2.2 自发报告

无论是 ICH E2A 还是其他监管机构, 都会将自发报告作为其他来源的一方面, 但考虑自发报告数量多且数据质量较差, 信息不够全面, 从监管实际需求出发, 《常见问答 2.0 版》将自发报告的要求更加明确具体, 即来源于境内外的自发报告无需按快速报告要求进行个例报告, 但申请人作为责任主体, 应审查并定期评估累积数据, 以更新安全信息并识别新的安全信号, 必要时报告至药审中心。

### 2.3 对照组的报告

在随机双盲对照试验中, 往往会设置阳性药对照组或安慰剂对照组。目前, 各监管机构对于此部分的报告要求有所不同, 如欧盟监管机构在 CT-3 中提及阳性对照药和安慰剂均属于研究性药物 (IMP), 因此, 与阳性对照药相关的 SUSAR 遵循与试验药物相同的报告要求, 与安慰剂相关的事件通常不满足 SUSAR 快速报告标准, 然而, 如果 SUSAR 与安慰剂相关 (如由于赋形剂或杂质引起的反应), 那么申请人应报告此类病例<sup>[12]</sup>; 美国监管机构在 2021 年发布的一份草案中也有明确的规定, 如果揭盲后发现受试者属于安慰剂组, 则该事件不应在临床研究用新药 (IND) 安全性报告中报告, 因不良事件不是药物引起的, 如果受试者正在接受药物治疗 (试验药物或阳性对照药), 则必须在 IND 安全报告中报告<sup>[13]</sup>。

由于目前我国上市前后的药物警戒监管工作分别由不同的机构负责, 所以阳性对照药组发生的严重

不良反应, 申请人应告知药品上市许可持有人和 / 或临床试验机构向药品评价中心进行报告。安慰剂组发生的严重不良事件无需进行个例快速报告, 属于其他潜在严重安全性风险信息的需求进行快速报告。

## 2.4 “可能无关”及因果关系不明确的报告

虽然因果关系评估结果在 E2B(R3)<sup>[14]</sup> 中并不是必填项, 但正如 ICH E2A 所述, 临床研究病例需要进行因果关系评估。因果关系更有利于分析药物安全性信息, 更好地进行风险控制与管理。目前用于描述临床试验不良事件与药物因果关系的分类词, 国内外并无统一标准的命名法则, 因此, ICH E2A 建议报告有合理的证据支持存在可能的因果关系。

既往对所有因果关系判断为“可能无关”的均属于无法排除与试验药物的相关性, 需按要求进行快速报告。因不同的研究者或申请人对“可能无关”的定义与理解不同, 判断标准不够统一, 所以在某种程度上造成了过度报告。此次新增了对因果关系为“可能无关”的新要求, 即申请人作为责任主体应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。这里所说的“可能无关”是否上报要取决于证据链的支持, 而不是依据字面意思来判断“可能无关”是否需要报告, 宗旨是不能遗漏掉任何的安全性信号。药审中心也将制定用于临床试验个例不良事件相关性判断的技术指导原则, 预计本年底或明年初对外发布, 届时可参考使用。另外, “无法评价”“待评价”表述在早期确定新的安全性问题时没有价值<sup>[15]</sup>, 应进一步明确是否存在可能的因果关系后再决定是否需要进行快速报告。

## 2.5 联合用药相关的报告

联合用药是指为了达到治疗目的而采用的 2 种或 2 种以上药物同时或先后应用, 其结果主要是为了增加药物的疗效或为了减轻药物的毒副作用, 但有时也可能产生相反的结果<sup>[16]</sup>。需注意的是, 联合用药可能存在机制机理研究不够透彻, 增加受试者发生不良事件的概率, 因此, 在联合用药试验中要特别关注受试者的安全。

获准开展临床试验的药物拟增加与其他药物联合用药的, 申请人应当提出新的药物临床试验申请, 经批准后方可开展新的药物临床试验<sup>[17]</sup>。若联合用药均未上市, 建议由各申请人协商确认由一方负责上报, 避免重复报告和漏报 SUSAR。若未上市药物联合已上市药物(增加适应证或者功能主治等需要申

请开展新的药物临床试验的除外), 未上市药物发生的 SUSAR 上报至药审中心, 仅与已上市药物相关的严重不良反应, 应告知药品上市许可持有人和 / 或临床试验机构向药品评价中心进行报告。

## 3 快速报告时限的变化

### 3.1 快速报告时限要求

对于致死或危及生命的 SUSAR, 申请人应当在首次获知后尽快报告, 但不得超过 7 d, 并应在首次报告后的 8 d 内提交信息尽可能完善的随访报告。后续再以随访报告的形式报送新信息或对前次报告更改信息时, 报告时限为获得新信息起 15 d 内。此外, 对于其他潜在严重安全性风险信息的报告也进行了明确要求, 需在申请人确定为其他潜在严重安全性风险信息后的 15 d 内进行快速报告。

### 3.2 实施快速报告起止日期

通常情况下, 快速报告开始时间为境内临床试验批准日期 / 国家药品审评机构默示许可开始日期, 结束时间为境内最后 1 例受试者随访结束日期<sup>[18]</sup>。对于附条件批准药品需按要求完成的临床试验、上市许可批件中有特别要求的 IV 期临床试验, 以境内首例受试者签署知情同意书开始, 至境内最后 1 例受试者随访结束。

### 3.3 快速报告成功递交的日期界定

临床试验期间 SUSAR 个例报告仅可通过 Gateway 方式和申请人之窗上传 XML 文件 2 种形式进行报告, 申请人之窗上传 XML 文件形式更适合小微企业或报告数量不多的申请人。此前, 凡是通过申请人之窗上传的报告需手工导入系统且无法自动返回 ACK, 从而导致报告问题反馈不及时而影响报告时限。后续药审中心对系统进行了升级, 实现了经申请人之窗上传 XML 文件形式的报告自动导入并返回 ACK, 因此, 申请人若通过申请人之窗途径进行个例报告, 要及时查看返回 ACK 的内容, 对于因报告本身问题导致上传失败的应及时修正, 以最终导入成功的报告上传日期为准。

## 4 快速报告电子传输要求的变化

### 4.1 药物名称及受理号的填写

为方便统一管理, 应将可疑试验药物填写在第 1 位, 药物名称需填写该试验药物在中国申请 IND 时的药物名称, 其余药物按照可疑程度由高到低的顺序依次排列。对于境内已批准上市的药品, 也可使用中文填写商品名, 若没有商品名, 可填写通用名称<sup>[18]</sup>。

I、II、III 期临床试验以及其他经过批准的临床

试验,填写 IND 受理号或补充申请受理号。生物等效性 (BE) 试验填写受理号或备案号。附条件批准药品需按要求完成的临床试验、上市许可批件中有特别要求的 IV 期临床试验,填写上市申请受理号。来源于境内外的个例报告,均需在 G.k.CN.4 批准文号/受理号项下填写该药物在境内获得的所有受理号。具有 2 个及以上受理号的,将发生 SUSAR 所属临床试验的受理号排列在第 1 位。当受理号过多以致于 G.k.CN.4 项下字符数无法满足时,可将其余受理号填写在数据元素 H.1 项下。

## 4.2 报告格式要求

2021 年底,药审中心完成对临床试验期间药物警戒系统的升级改造并于 2022 年 1 月 1 日上线试运行。1 月 5 日,对外发布通知,要求申请人应及时完成系统配置,并按照区域实施指南要求实施 E2B(R3),时间不得晚于 2022 年 7 月 1 日<sup>[19]</sup>。此前以 ICH E2B (R2) 格式上报的个例报告无需以 R3 格式补报。

## 5 快速报告其他问题的变化

### 5.1 报告主体

申请人是药物研发及注册的申办方,要履行临床试验期间安全性监管及报告的责任主体。若申请人因各种原因而无法通过 Gateway 或申请人之窗进行安全性信息快速报告时,可与合同研究组织 (Contract Research Organization, CRO) 签订服务合同,由 CRO 代替上报。但需要注意的是报告工作可以委托,责任不能委托,所以企业识别 ID (sender identifier) 必须为申请人识别 ID,以体现责任主体。

### 5.2 测试问题

无论选择 Gateway 方式还是申请人之窗上传 XML 文件方式进行个例报告,申请人均需先提交测试报告,测试通过后再提交正式报告。若申请人使用同一药物警戒系统和识别 ID,则不同的药物、试验方案无需分别测试;若代理机构为不同的申请人代理上报,即识别 ID 不同,则需要分别测试。报告过程中若更换药物警戒系统,建议与药审中心重新申请测试。

### 5.3 MedDRA 词典

ICH 规定个例安全性报告 (individual case safety reports, ICSRs) 使用 MedDRA 编码众多医学概念,如不良反应或事件、药物适应证、病史等,所有元素需要使用 MedDRA 的低位语 (LLT) 进行编码。需要注意的是:对单个 ICSRs 中的数据元素进行编码,必须使用同一个版本的 MedDRA<sup>[14]</sup>。药审中心每年按照

MedDRA 规定的时间进行 2 次更新,支持最新版和上一版。建议申请人始终使用最新版进行编码。

## 6 挑战及展望

目前药审中心所收集的个例安全性报告质量参差不齐,即便是药品监管机构不断发布新的规章制度或指导原则,仍有一些申请人对要求理解不到位,所填报信息仅满足最低报告要求,对于叙述性说明部分也没有固定逻辑。报告质量欠佳不仅会影响对个例报告的分析,也会影响数据自动挖掘功能的实现。另外,药品监管机构目前对于安全性信息快速报告的审核评估仍存在监管短板。安全性信息快速报告来源广泛,个例报告数量多,本研究统计了 2018 年 5 月 1 日实施快速报告以来至 2022 年 12 月 31 日药审中心药物警戒系统所接收的来自境内外的 SUSAR 个例报告的数量 (图 1)。据统计,2022 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日,共收到国内 SUSAR 首次报告 11 340 份,而目前进行报告初审的人员仅有 10 余名,监管人力与海量报告信息的不匹配也带来一定的风险隐患。



图 1 2018 年至 2022 年药审中心药物警戒系统接收 SUSAR 个例报告数量

Table 1 Numbers of SUSAR case reports received by the Pharmacovigilance System of the CDE between 2018 and 2022

为更好地提升安全性信息报告质量,申请人作为主体责任人要履行责任,积极与临床试验各参与方沟通交流,尽可能全面地收集信息。药品监管机构应继续提升临床试验期间药物警戒监管能力和水平,强化对临床试验的安全性监管,切实保护受试者的安全和权益,建议:①完善标准体系建设和操作规范。持续优化标准化制度体系建设,加强对临床试验期间药物警戒体系的质量管理。持续优化临床试验药物警戒相关技术文件,加快与国际标准接轨,不断收集问题、总结经验,对外发布快速报告的标准和要求,让技术文件得以真正落地实施。②加强风险评估能力。快速报告的预期性、严重性和因果关系评

(下转第 106 页)

- 床药学杂志), 2018, 27(1): 51-53.
- [11] QIU XY, DING SH, YANG SM. Analysis on adverse reactions reports of antiepileptic drugs in children in Baoshanarea of Yunnan in the past two years[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance( 药物流行病学杂志), 2019, 28(7): 447-451.
- [12] National Bureau of Statistics. Office of the Leading Group for the Seventh National Population Census of the State Council. Announcement of the Seventh National Population Census[1] (No.5)[N]. China Information Daily(中国信息报), 2021-05-12(002).
- [13] ZHU YC, JIN PF. Older people should avoid the risk of multimедication[J]. BaoJian Yi Yuan( 保健医苑), 2023, 235(1): 13-15.
- [14] REN J. Analysis of clinical application and adverse reaction of antiepileptic drugs[J]. Chin J Mod Drug Appl(中国现代药物应用), 2015, 9(7): 263-264.
- [15] VERROTTI A, LATTANZI S, BRIGO F, et al. Pharmacodynamic interactions of antiepileptic drugs: from bench to clinical practice[J]. Epilepsy & Behavior, 2020, 104(Pt A): 106939.
- [16] JOSHI R, TRIPATHI M, GUPTA P, et al. Adverse effects & drug load of antiepileptic drugs in patients with epilepsy: monotherapy versus polytherapy[J]. Indian J Med Res, 2017, 145(3): 317-326.
- [17] DU YR, SONG QJ, SHEN JZ, et al. Analysis of 1170 cases of adverse drug reactions induced by antiepileptic drugs used in monotherapy[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance( 中国药物警戒), 2019, 16(2): 101-105.
- [18] HUANG JY. Analysis of the effects of quality clinical pharmacy services in epilepsy patients receiving medical treatment[J]. Contemporary Medical Symposium( 当代医学论丛), 2019, 17(23): 100-101.
- [19] CUI HZ, GUO YM, YU Q. Practice of individualized pharmaceutical care for pregnant epilepsy patients[C]. Summary of the Third Academic Symposium of the Clinical Pharmacology and Toxicology Professional Committee of Chinese Integrated Traditional and Western Medicine in 2019, 2019.
- [20] HUANG Q, WANG XJ, YUAN J. Experience in drug monitoring and pharmaceutical services for outpatient epilepsy patients[C]. Collection of abstracts from the 8th National Academic Annual Conference on Therapeutic Drug Monitoring, 2018.
- [21] DOU M, LYU WW, SUN SW, et al. Pharmacy outpatient service for the drug treatment management of epilepsy in 1 case[J]. Journal of Medical Theory and Practice( 医学理论与实践), 2021, 34(21): 3807-3808.
- [22] ZHANG LF, YAO XL, HU XB. Impact analysis of effective intervention by clinical pharmacists on the incidence of adverse drug reactions through rational drug use[J]. China Modern Medicine( 中国当代医药), 2020, 27(35): 69-71.

(收稿日期: 2023-07-14 编辑: 朱蓓)

(上接第101页)

价涉及多个专业和环节, 要加快构建专业化队伍, 注重人员培养和队伍建设、健全内部培训机制, 提升安全监管能力。坚持问题导向, 基于安全风险的监管能力要持续加强, 建立与申请人、审评团队及外部专家等多方的沟通交流机制, 补足短板。③提高信息化水平。优化药物警戒收集与分析系统, 加快实现自动化、智能化的数据分析与信号挖掘, 出现安全性信号时能够及时自动预警, 构建以电子信息化为主, 人工审核为辅的智慧化监管体系。

## 7 结语

《常见问答 2.0 版》是在 1.0 版的基础上进行更新和完善, 根据最新工作要求和近年来快速报告存在的问题, 对各项问题进行分类汇总, 逐一进行讨论确认形成的新版常见问题与答复。此版删去了 1.0 版与目前工作实际及要求不相符的问题, 同时也新增了申请人所关注的热点共性问题, 以期给报告者在进行安全性信息快速报告时提供必要的参考。《常见问答 2.0 版》是基于当前认知, 后续仍将不断增补或更新。

## 参考文献

- [1] NMPA. The National Medical Products Administration has become a member of the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use[EB/OL]. (2017-06-22)[2023-04-24]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjshp/yjshpxw/20170622153001224.html>.
- [2] NMPA. The National Medical Products Administration was elected as a member of the Management Committee of the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use[EB/OL]. (2018-06-07)[2023-04-24]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaowen/yjpygw/20180607144001273.html>.
- [3] NMPA. The National Medical Products Administration held a symposium about China process and prospects of ICH[EB/OL]. (2021-04-08)[2023-04-24]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaowen/yjpygw/hyxx/20210408145921130.html>.
- [4] NMPA. Notice on the application of International Conference on Harmonization Tier 2 Guidelines[EB/OL]. (2018-01-25)[2023-04-24]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaowen/yjpygw/hyxx/20210408145921130.html>.
- [5] ICH Guideline. E2A: Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting[EB/OL]. (1994-10-27)[2023-05-24]. [https://database.ich.org/sites/default/files/E2A\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E2A_Guideline.pdf).
- [6] CDE, NMPA. Notice on the release of the FAQ on Expedited Reporting of Safety

Data during Drug Clinical Trials.(Version 2.0)[EB/OL]. (2023-03-17)[2023-05-24]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ddea289e856a539aa70121ae04ec38ac>.

- [7] The National People's Congress of the People's Republic of China. Drug Administration Law of the People's Republic of China[EB/OL]. (2019-08-26)[2023-04-24]. <http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/201908/26a6b28dd83546d79d17f90c62e59461.shtml>.
- [8] NMPA. Notice on the Release of the Implementation of Individual Case Safety Reporting E2B(R3) Area Guidelines[EB/OL]. (2019-11-22)[2023-06-19]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzjw/gzjwzh/20191122091301498.html>.
- [9] CDE, NMPA. Applicant Window[EB/OL]. [2023-06-19]. <https://tyrz.cde.org.cn/am/UI/Login>.
- [10] NMPA. Announcement of the State Drug Administration on the Publication of the Code of Practice for the Quality Management of Pharmacovigilance[EB/OL]. (2021-05-13)[2023-06-19]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20210513151827179.html>.
- [11] NMPA. Notice of the National Medical Products Administration on the Issuance of Serious Adverse Event Reporting Management Provisions for Vaccine Clinical Trials(Trial)[EB/OL]. (2014-01-17)[2023-05-24]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzjw/gzjwyp/20140117145701524.html>.
- [12] EMA. Communication from the commission-detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse event/reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use ('CT-3')[EB/OL]. (2011-06-11)[2023-07-06]. [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52011XC0611\(01\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52011XC0611(01)).
- [13] FDA. Sponsor Responsibilities-Safety Reporting Requirements and Safety Assessment for IND and Bioavailability/Bioequivalence Studies. Draft Guidance for Industry[EB/OL]. (2021-06)[2023-07-06]. <https://www.fda.gov/media/150356/download>.
- [14] ICH Guideline. E2B(R3): Implementation Guide for Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports (ICSRs) E2B(R3) Data Elements and Message Specification[EB/OL]. (2016-11-10)[2023-05-24]. <https://ich.org/page/e2br3-individual-case-safety-report-icsr-specification-and-related-files>.
- [15] CIOMS Working Group VI on the Management of Safety Information from Clinical Trials, Council for International Organizations of Medical Sciences. Management of Safety Information from Clinical Trials: Report of CIOMS Working Group VI[EB/OL]. [2023-05-25]. <https://cioms.ch/publications/product-management-of-safety-information-from-clinical-trials-report-of-cioms-working-group-vi/>.
- [16] WANG NP. Pharmacology(药理学)[M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 2006.
- [17] State Administration for Market Regulation. Drug Registration Regulation(No.27)[EB/OL]. (2020-04-02)[2023-04-24]. <http://www.ipraction.gov.cn/article/zc/g/bwgz/202004/307960.html>.
- [18] CDE. Notice on the Release of Standards and Procedures for Expedited Reporting of Safety Data during Drug Clinical Trials[EB/OL]. (2018-04-27)[2023-05-26]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/f86be6d655db5e711fe660bef22c3bf>.
- [19] CDE. Notice of application of E2B(R3) Region Implementation Guidelines for individual safety reports during drug clinical trials by the Center of Drug Evaluation[EB/OL]. (2022-01-05)[2023-06-20]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/42e09b0e50e86c46b38f1f93f983222c>.

(收稿日期: 2023-10-09 编辑: 徐璐雨)