

# 新药临床试验期间药物警戒和风险控制研究四： 临床试验期间安全性定期报告监管要求研究

冯红云<sup>1</sup>, 智会静<sup>2</sup>, 李浩<sup>3</sup>, 周凌芸<sup>4</sup>, 邵颖<sup>5</sup>, 吕心欢<sup>5</sup>, 杨建红<sup>5</sup> [1. 北京斯丹姆赛尔技术有限责任公司, 北京 100045; 2. 长春金赛药业有限责任公司, 北京 100045; 3. 康龙化成(成都)临床研究服务有限公司, 成都 610041; 4. 赛诺菲(中国)投资有限公司上海分公司, 上海 200040; 5. 沈阳药科大学亦弘商学院, 北京 100055]

**摘要** 目的: 比较分析国内外关于临床试验期间安全性定期报告的相关法规和指导原则要求的异同点, 为加强我国试验用新药临床试验期间安全性定期报告的管理提供理论依据。方法: 采用文献对比方法, 通过比较ICH、美国、欧盟、中国在临床试验期间安全性定期报告相关法规及指导原则情况, 分析各国家/地区对试验用药物临床试验期间安全性报告监管要求的差异。结果与结论: 在试验用药物临床试验期间的安全性定期报告方面, 我国、FDA、欧盟均提出了明确的监管要求。各国家/地区均接受ICH E2F研发期间安全性更新报告的格式、内容及报告周期的要求, 但在区域附件部分, 各国家/地区均有各自的特殊要求。

**关键词:** 定期安全性报告; 研发期间安全性更新报告; 年度报告; 临床试验; 药品监管

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)06-0637-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.06.006

## Research IV on Pharmacovigilance and Risk Control During Clinical Trials of New Drugs: A Study on Regulatory Requirements for Periodic Safety Report in Clinical Trials

Feng Hongyun<sup>1</sup>, Zhi Huijing<sup>2</sup>, Li Hao<sup>3</sup>, Zhou Lingyun<sup>4</sup>, Shao Ying<sup>5</sup>, Lü Xinhuan<sup>5</sup>, Yang Jianhong<sup>5</sup> [1. Beijing Stem Technology Co., Ltd., Beijing 100045, China; 2. Changchun GeneScience Pharmaceuticals Co., Ltd. (GenSci), Beijing 100045, China; 3. Pharmaron (Chengdu) Clinical Service Co., Ltd., Chengdu 610041, China; 4. Shanghai Branch, Sanofi (China) Investment Co., Ltd., Shanghai 200040, China; 5. Yeehong Business School, Shenyang Pharmaceutical University, Beijing 100055, China]

**Abstract Objective:** By comparing and analyzing the similarities and differences between domestic and foreign regulations and guidelines on periodic safety reports during clinical trials, this study is to provide theoretical references for strengthening the management of periodic safety reports during clinical trials of investigational new drugs in China. **Methods:** With literature comparison method, the differences of regulatory requirements for periodic safety reports during clinical trials of investigational drugs in various countries/regions were analyzed by comparing the relevant regulations and guidelines for periodic safety reports during clinical trials in ICH, USA,

EU and China. **Results and Conclusion:** In terms of periodic safety reports during clinical trials of new drugs, China, FDA and EU have all issued clear regulatory requirements. Each country/region has accepted the format, content and the regular reporting requirement of ICH E2F safety update reports during development, but each has its own special requirements in the regional annex.

**Keywords:** periodic safety reports; Development Safety Update Reports (DSUR); annual reports; clinical trials; drug regulation

近年来,随着中共中央办公厅、国务院办公厅联合发布的《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》<sup>[1]</sup>及配套制度陆续出台,新药研发在我国进入了快速发展的时期。随着我国加入ICH,新药研发趋向全球化,与此同时,我国也成为新药临床研究的重要阵地。由于创新研发伴随着高风险,因此临床试验风险管理及受试者保护显得尤为重要。在此背景下,2019年8月,《药品管理法》<sup>[2]</sup>修订版颁布,在第一章十二条中明确提出:国家建立药物警戒制度,对药品不良反应及其他与用药有关的有害反应进行监测、识别、评估和控制。药物警戒工作被提到了前所未有的高度。2020年7月发布的《药物临床试验质量管理规范》也明确规定了参与临床试验各相关方在药物风险管理中的职责。尤其是对于试验用药物临床试验的申办者,需要严格遵守相关法规及指导原则要求开展临床试验期间药物警戒工作,以确保受试者的安全。临床试验期间安全性定期报告是临床试验药物警戒活动的重要组成部分,为新药临床试验期间风险管理提供重要的依据和支撑。安全性定期报告通过周期性汇总、分析研究药物在临床试验期间的不同来源的安全性数据,评估试验用药物的风险变化,从而提示是否有必要采取进一步措施以保证受试者安全。本文通过比较分析国内外关于临床试验期间安

全性定期报告的相关法规和指导原则要求的异同点,为加强我国临床试验期间安全性定期报告的管理提供理论依据。

### 1 安全性定期报告概述

安全性定期报告(Periodic Reports)是对药物安全性信息进行周期性汇总、分析的文件,也是发现药物潜在风险的重要方法和手段。定期对临床试验期间多种途径来源的安全性数据进行分析,有助于更好地监测临床试验期间试验药物的安全性,评估试验药物的风险,以便及时采取风险控制措施,最大程度地保护受试者权益。申办者是定期安全性报告的责任主体。

不同国家/地区,尽管对安全性定期报告的时限和文件形式要求并不完全相同,但针对安全性定期报告均发布了相应的法规和指导原则,管理和指导申办者在临床试验期间定期提交试验用药物的安全性报告。国际人用药品注册技术协调会(International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)、美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)、欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA),以及我国药品监督管理局涉及到临床试验期间安全性定期报告的法规和指导原则详见表1。

表1 不同国家/地区涉及安全性定期报告的法规和指导原则汇总

国家/地区	安全性定期报告法规及指导原则
ICH	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ICH E2F 研发期间安全性更新报告 (Development Safety Update Report<sup>[3]</sup>)</li> <li>● ICH E6(R2) 药物临床试验管理规范综合附录 (Integrated Addendum to Good Clinical Practice<sup>[4]</sup>, GCP)</li> </ul>

国家/地区	安全性定期报告法规及指导原则
美国	<ul style="list-style-type: none"> <li>● FDA 21 CFR 312 试验用新药临床试验申请 (Investigational New Drug Application<sup>[5]</sup>)</li> <li>✓ FDA 21 CFR 312.33 年度报告 (Annual Reports)</li> <li>● FDA 关于在 IND 和 BA/BE 研究中的安全报告要求的行业和研究者指南 (FDA Guidance for Industry and Investigators Safety Reporting Requirements for INDs and BA/BE Studies<sup>[6]</sup>)</li> <li>✓ VI 其他安全性报告事项 (Other Safety Reporting Issues)</li> <li>■ H 试验用新药年度报告和说明书 (IND Annual Reports and Labeling)</li> </ul>
欧盟	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 2011/C 172/01 (CT3) 8 申请者提交国家监管部门和伦理委员会的年度安全性报告 (Annual Safety Reporting by the Sponsor to the National Competent Authority and the Ethics Committee<sup>[7]</sup>)</li> <li>● Directive 2001/83/EC 指令 欧洲共同体关于人用药品的规则 (On the Community Code Relating to Medicinal Products for Human Use<sup>[8]</sup>)</li> </ul>
中国	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 国家药品监督管理局关于调整药物临床试验审评审批程序的公告 (2018 年第 50 号)<sup>[9]</sup></li> <li>● 研发期间安全性更新报告要求及管理规定 (试行)<sup>[10]</sup></li> </ul>

## 2 国内外安全性定期报告相关法规和指导原则

### 2.1 ICH指导原则

EMA、FDA和其他国家/地区的药品监管机构要求在试验用新药 (Investigational New Drug, IND) 临床试验期间提交定期安全性报告 (通常是每年一次), 但各国家/地区的报告要求在格式、内容和报告周期等方面存在较大差异, 给申办者向不同国家/地区递交定期安全性报告带来了较大的困难。因此, 国际医学科学组织理事会 (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS) 第七工作组于2006年发布了《协调临床试验期间定期安全性报告的格式和内容》<sup>[11]</sup> (Harmonizing the Format and Content for Periodic Safety Reporting During Clinical Trials) 的工作报告。在临床试验期间的定期安全性报告中应总结报告期间试验用药物的安全信息, 以及在试验用药物的临床试验或整个开发计划中针对安全性风险所采取的任何措施, 以确保监管机构能够充分监测和评估试验用药物不断更新的安全性特征。在上述背景下, 2010年, ICH发布了E2F, 即《药物研发阶段定期安全性报告》(Development Safety Update Report, DSUR) 的指导原则, 旨在为ICH区域内处于研发阶段的药物 (包括已上市但仍在进一步研究的药物) 的安全性定期报告的准备提供统一的标准。

ICH E2F指南对DSUR的准备和递交提出了几

个总体原则:

(1) DSUR的责任人是申办者, 申办者应按时限要求准备和递交DSUR, 申办者也可以将DSUR的相关工作委托给第三方组织, 如合同研究组织 (Contract Research Organization, CRO)。

(2) 报告起始时间为研发国际生日 (Development International Birth Date, DIBD) (申办者首次在全球任一国家获得临床试验许可的日期); 当一种药物在全球任何国家获得上市批准后, 还需要继续进行临床试验时, 应按照国家或地区法律或法规的规定提交定期安全性更新报告 (Periodic Safety Update Reports, PSUR) 和DSUR。如果申办者需要, 也可以根据PSUR的国际生日日期 (International Birth Date, IBD) 准备DSUR, 以便DSUR和PSUR可以同步准备。在同步PSUR和DSUR的数据锁定点 (Data Lock Point, DLP) 时, 下一个DSUR所涵盖的报告期不应超过1年。DSUR的DLP应该是一年报告期的最后一天, 为了管理方便, 如果申办者需要, 也可将DLP指定为DIBD月份前一个月的最后一天; DSUR应在DLP后不迟于60个日历天提交给所有相关药品监管部门。

(3) E2F也对DSUR的目录、内容和撰写要点等内容提出了指导意见。

此外, 2016年ICH E6 (R2)<sup>[4]</sup>中, 5.17.3部分也进一步规定了, 申办者应根据各药品监管部门适用的监管要求, 向各药品监管部门提交所有安全性

更新和定期报告。

## 2.2 美国 FDA法规

FDA CFR联邦法规第21卷312.33条,对试验用药物的年度报告进行了要求,申办者应在IND临床

试验生效之日起,每年度数据截止日后60天内,向FDA提交有关临床研究进展的年度报告。年度报告的主要内容见表2。

表2 FDA IND 安全性信息年度报告的主要内容

序号	年度报告主要内容
(a)	<p>单个研究信息: 简要总结每一项正在进行的研究和过去一年完成的每项研究的状况, 需包括每项研究的以下相关信息:</p> <p>(1) 研究的标题(具有任何适当的研究标识符, 例如方案编号)、目的、确定患者人群的简短陈述以及关于研究是否完成的陈述;</p> <p>(2) 最初计划纳入研究的受试者总数。迄今为止进入研究的受试者数量, 年龄组、性别和种族的列表, 如完成研究的人数, 以及因任何原因退出研究的人数;</p> <p>(3) 如果研究已经完成, 或者中期结果已获得, 则可以对任何已获得的研究结果进行简要描述。</p>
(b)	<p>总结信息: 在过去一年内的临床和非临床试验中获得的信息:</p> <p>(1) 描述或表格总结, 以器官系统分类的形式呈现最常见和最严重的不良事件;</p> <p>(2) 总结过去一年提交的所有 IND 安全报告;</p> <p>(3) 试验期间死亡的受试者列表, 以及每名受试者的死亡原因;</p> <p>(4) 在试验过程中因任何不良事件退出的受试者列表, 无论不良事件是否与试验用药物有关;</p> <p>(5) 简要描述与药物作用相关的内容(如果有), 例如剂量效应信息、来源于对照试验的信息和生物利用度信息;</p> <p>(6) 过去一年内完成或正在进行的临床前研究(包括动物研究)清单以及临床前研究主要结果的总结;</p> <p>(7) 总结过去一年中所作出的任何生产或微生物的重大变更。</p>
(c)	描述下一年度的总体研究计划, 以取代上一年度已经递交的研究计划。总体研究计划应包含 312.23 (a) (3) (iv) 所要求的信息。
(d)	如果修订了研究者手册, 则应提供最新版本的研究者手册以及修订说明。
(e)	描述上一年度中, 未在递交 IND 的方案修订记录中报告的 I 期临床试验方案的重大修订内容。
(f)	简要概述在过去一年中与该试验用药物有关的国外上市许可的重大变化, 例如在任何国家获得上市许可或在任何国家上市许可被撤销或暂停销售。
(g)	如果申办者需要, 可列出任何与 IND 相关的内容, 包括申办者期望获得回复、评论或会议讨论。

随着 ICH E2F 指南的发布, FDA 也认可了 ICH E2F DSUR 的指南, 该指南描述了 ICH 地区试验用药物研发期间定期安全性报告的通用标准, 旨在满足 IND 年度报告要求。为了促进全球文件的统一, 2011 年 8 月起, FDA 也开始接受 DSUR 及相关附件, 以代替 IND 年度报告<sup>[6]</sup>。

## 2.3 欧盟指导原则

2011 年, EMA 发布了《来自欧盟委员会的沟通—关于人用药品临床试验发生的不良事件/反应报告的收集、核实和提交的详细指导原则》[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’)] (2011/C 172/01)<sup>[7]</sup>。其中第 8 条规定, 申办者需向临床试验开展所在地区的成员国监管机构及伦理委员会提交年度安全性报告。关于年度安全性报告的细节, 包括揭盲规则, 可参考 ICH E2F 指南。年度安全性报告的起始日期是在欧盟成员国内获得第一个临床试验实施许可的日期。报告的附件应包含报告期开始时生效的参考安全信息 (Reference Safety Information, RSI)。若在报告期内对 RSI 进行过重大修订, 则应在年度安全性报告中列出, 同时, 新修订的 RSI 应作为报告的附件, 连同报告期开始时生效的 RSI 一并提交。虽然报告期间 RSI 有所变化, 但在本报告期间开始时已

经生效的RSI在本报告期间仍是有效RSI。

## 2.4 我国法规

2018年7月27日,国家药品监督管理局发布《关于调整药物临床试验审评审批程序的公告》(2018年第50号)<sup>[9]</sup>,公告中要求申请人在首次获得临床试验许可后,应定期向药审中心提供药物研发期间安全性更新报告。这是我国最早发布有关临床试验期间安全性报告相关要求。2019年11月12日,国家药品监督管理局发布关于适用《E1:人群暴露程度:评估非危及生命性疾病长期治疗药物的临床安全性》等15个国际人用药品注册技术协调会指导原则的公告(2019年第88号)<sup>[12]</sup>,提出即日起适用《E2F:研发期间安全性更新报告》及《E2F示例》。在随后2020年3月颁布的《药品注册管理办法》<sup>[13]</sup>第二十八条规定,申办者应当在药品审评中心网站提交DSUR,每年提交一次,于药物临床试验获准后每满一年后的两个月内提交。药品审评中心可以根据审查情况,要求申办者调整报告周期。第四十八条规定,申办者提供的DSUR应当包括临床试验风险与获益的评估,有关信息通报给所有参加临床试验的研究者及临床试验机构、伦理委员会。2021年5月13日,国家药品监督管理局

发布了《药物警戒质量管理规范》的公告<sup>[14]</sup>,其中第一百二十九条规定,申办者应当对报告周期内收集到的与药物相关的安全性信息进行全面深入的年度回顾、汇总和评估,按时提交研发期间安全性更新报告。

关于定期安全性更新报告的格式和内容,监管部门于2019年3月发布了《关于公开征求ICH M8(eCTD)相关文件和ICH E2F示例中文翻译稿意见的通知》<sup>[15]</sup>。2020年7月开始实施的《研发期间安全性更新报告管理规范(试行)》(2020年第7号)<sup>[10]</sup>,明确提出要求申请人在获准开展临床试验后,应当定期向国家药品监督管理局药品审评中心提交DSUR。编写原则应按照国家人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)E2F《研发期间安全性更新报告》的要求。申请人在编写DSUR时,除了须参照ICH E2F指南要求,还应提供相应区域特有信息(见表3)。

## 3 各国在新药临床试验期间安全性定期报告要求上的异同

各国家/地区在试验用新药临床试验期间安全性定期报告要求上的异同点详见表3。

表3 国内外新药临床试验期间安全性定期报告要求汇总

项目	美国	欧盟	中国
可接受安全性定期报告形式	IND年度报告或ICH E2F DSUR	年度安全性报告(参考ICH E2F DSUR)	ICH E2F DSUR
安全性定期报告开始日期	DIBD/IBD	DIBD/IBD	DIBD/IBD
递交频率	每年一次	每年一次	每年一次
安全性定期报告递交时限	数据截止日后60天内	数据锁定点后60个日历日内	2个月内
安全性定期报告区域特有信息要求	DSUR区域特有信息: 1. 在报告周期内死亡受试者列表; 2. 与不良事件有关临床试验中脱落的受试者列表; 3. I期临床试验方案的重大方案修订; 4. 重大的生产变更; 5. 下一年度总体研究计划; 6. 关于美国IND相关的待解决事宜。	DSUR区域特有信息: 严重药物不良反应的累积概要表。	DSUR区域特有信息: 1. 严重不良反应(SAR)累计汇总表; 2. 报告周期内境内死亡受试者列表; 3. 报告周期内境内因任何不良事件而退出临床试验的受试者列表; 4. 报告周期内发生的药物临床试验方案变更或者临床方面的新发现、非临床或者药学的变化或者新发现总结表; 5. 下一报告周期内总体研究计划概要。

### 3.1 对安全性定期报告的监管要求

目前,随着ICH指导原则在我国的逐步实施,我国对于临床试验期间定期安全性报告方面的监管要求与ICH、欧美等国家/地区已逐渐趋于一致,均适用ICH E2F DSUR指导原则及相关要求,在报告模板、起始日期、递交频率、报告递交时限方面均保持一致。上述要求的统一有利于试验药物同一份DSUR在各个国家的递交。

### 3.2 区域附录要求

各国在临床试验期间安全性定期报告区域特有信息方面要求略有不同:我国及欧盟都要求提供严重不良反应(SAR)累计汇总表;此外,我国及美国对于报告期间试验药物重大变更情况、死亡受试者及临床试验脱离或因不良事件退出的受试者情况,均要求进行汇总或列表说明。

## 4 总结

在临床试验过程中安全性定期报告的递交方面,FDA、欧盟及我国均对临床试验申办者提出了明确要求。FDA要求对临床试验进行年度报告,并有相应的内容规范;欧盟也明确规定申办者需对临床试验中的安全数据进行年度报告,内容参考ICH E2F。

我国从2018年开始,陆续出台的多项法规及指导原则均对临床试验期间安全性报告责任主体及撰写要求进行了规定,目前临床试验期间安全性报告监管要求明确且与国际接轨。我国要求申请人在获准开展临床试验后,应当定期向国家药品监督管理局药品审评中心提交DSUR,编写原则应按照人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)E2F《研发期间安全性更新报告》的要求。由此可见,我国关于临床试验期间安全性更新报告在技术要求上和国际通行原则基本一致。

但是,由于我国临床试验期间安全性定期报告工作起步较晚,相关法规要求和指导原则实施时间较短,国内企业在对临床试验期间安全性定期报告认识、撰写经验方面参差不齐,具备相关经验且具有风险评估能力的药物警戒专业人员数量不足。上述问题导致临床试验期间安全性定期报告质量差异较大,从而在一定程度上影响了安全性定期报告在试验药物风险管理及保护受试者安全方面应发挥的作用。

本研究还开展了针对临床试验期间安全性定

期报告存在问题的调研,以及针对临床试验期间安全性定期报告监管的完善建议,详见本系列文章第五部分和第六部分。

致谢:本文来自亦弘商学院组织开展的“新药临床试验期间药物警戒和风险控制研究”课题。感谢研究期间课题支持单位及业界专家同仁给予的大力支持。

### 参考文献:

- [1] 中共中央办公厅, 国务院办公厅. 关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见 [EB/OL]. (2017-10-08) [2021-10-20]. [http://www.gov.cn/zhengce/2017-10/08/content\\_5230105.htm](http://www.gov.cn/zhengce/2017-10/08/content_5230105.htm).
- [2] 中华人民共和国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]. [2021-11-10]. [http://www.gov.cn/xinwen/2019-08/26/content\\_5424780.htm](http://www.gov.cn/xinwen/2019-08/26/content_5424780.htm).
- [3] ICH. ICH E2F Development Safety Update Report[EB/OL]. [2021-11-10]. [https://database.ich.org/sites/default/files/E2F\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E2F_Guideline.pdf).
- [4] ICH. E6 (R2) Integrated Addendum to ICH E6 (R1): Guideline for Good Clinical Practice[EB/OL]. [2021-11-10]. [https://database.ich.org/sites/default/files/E6\\_R2\\_Addendum.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf).
- [5] FDA. FDA 21 CFR 312 FDA Investigational New Drug Application[EB/OL]. [2021-11-10]. [https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=0d59470d8438703d8924ae3e7069dd87&mc=true&node=pt21.5.312&rgn=div5#se21.5.312\\_132](https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=0d59470d8438703d8924ae3e7069dd87&mc=true&node=pt21.5.312&rgn=div5#se21.5.312_132).
- [6] FDA. FDA Guidance for Industry and Investigators Safety Reporting Requirements for INDs and BA/BE Studies[EB/OL]. [2021-11-10]. <https://www.fda.gov/media/79394/download>.
- [7] 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’)(2011/C 172/01) [EB/OL]. [2021-11-10]. [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/clinicaltrials/ct3\\_resp/ema\\_2.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/clinicaltrials/ct3_resp/ema_2.pdf).
- [8] EMA. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community Code Relating to Medicinal Products for Human Use (OJ L 311, 28.11.2001, p 85) [EB/OL]. [2021-11-10]. <https://>

- www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials-human-medicines.
- [9] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局关于调整药物临床试验审评审批程序的公告(2018年第50号)[EB/OL]. [2021-11-10]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/10628.html>.
- [10] 药品审评中心. 研发期间安全性更新报告要求及管理规范(试行)[EB/OL]. [2021-11-10]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=3cad3925b893ab31>.
- [11] CIOMS Working Group VII. The Development Safety Update Report (DSUR): Harmonizing the Format and Content for Periodic Safety Reporting During Clinical Trials: Report of CIOMS Working Group VII[EB/OL]. [2021-11-10]. <https://cioms.ch/publications/product/development-safety-update-report-dsur-harmonizing-format-content-periodic-safety-report-clinical-trials-report-cioms-working-group-vii/>.
- [12] 国家药品监督管理局. 关于适用《E1: 人群暴露程度: 评估非危及生命性疾病长期治疗药物的临床安全性》等15个国际人用药品注册技术协调会指导原则的公告[EB/OL]. [2021-11-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypgggt/ypqtgg/20191112094101469.html>.
- [13] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法[EB/OL]. [2021-11-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20200330180501220.html>.
- [14] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《药物警戒质量管理规范》的公告(2021年第65号)[EB/OL]. [2021-11-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20210513151827179.html>.
- [15] 药品审评中心. 关于公开征求ICH M8(eCTD)相关文件和ICH E2F示例中文翻译稿意见的通知[EB/OL]. [2021-11-10]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/48988dda62fa0418bc7107fe7282df58>.

(收稿日期 2021年11月24日 编辑 王雅雯)