

新药临床试验期间药物警戒和风险控制研究五： 我国药物警戒和风险控制监管体系调研与结果分析

杨建红¹, 左晓春¹, 智会静², 冯红云³, 李浩⁴, 周凌芸⁵, 詹晓靖⁶, 吕心欢¹, 陈江鹏¹, 张象麟¹ [1. 沈阳药科大学亦弘商学院, 北京 100055; 2. 长春金赛药业有限责任公司, 北京 100045; 3. 北京斯丹姆赛尔技术有限责任公司, 北京 100045; 4. 德泰迈医药科技有限公司, 上海 201210; 5. 赛诺菲(中国)投资有限公司上海分公司, 上海 200040; 6. 江苏恒瑞医药股份有限公司, 上海 201203]

摘要 目的：对我国新药临床试验期间药物警戒和风险控制的关键问题与管理要素进行业内调研，探索加强该领域监管的可行措施。方法：在对欧美新药临床试验期间药物警戒体系，临床试验方案、研究者手册和知情同意书的监管要求，临床试验期间安全性定期报告监管要求以及药物临床试验期间个例安全性报告监管要求等文献研究的基础上，提炼关键管理要素，设计调研问卷，开展问卷调查，并对调查结果进行分析。采用非概率抽样法，选择从事与药物警戒相关工作的专业人员作为调研对象。结果与结论：调查结果反映出多数调研对象对我国新药临床试验期间药物警戒和风险控制的关键问题与管理要素有一定共识，本调研为进一步提出我国新药临床试验期间药物警戒和风险控制管理的完善建议提供了数据支持。

关键词：药物警戒；风险控制；临床试验期间；管理要素；问卷调查

中图分类号：R95 文献标识码：A 文章编号：1002-7777(2022)06-0644-15

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.06.007

Research V on Pharmacovigilance and Risk Control During Clinical Trials of New Drugs: A Questionnaire Survey and Result Analysis on Regulatory System of Pharmacovigilance and Risk Control in China

Yang Jianhong¹, Zuo Xiaochun¹, Zhi Huijing², Feng Hongyun³, Li Hao⁴, Zhou Lingyun⁵, Zhan Xiaojing⁶, Lü Xinhuan¹, Chen Jiangpeng¹, Zhang Xianglin¹ [1. Yeehong Business School, Shenyang Pharmaceutical University, Beijing 100055, China; 2. Changchun GeneScience Pharmaceuticals Co., Ltd., Beijing 100045, China; 3. Beijing Stem Technology Co., Ltd., Beijing 100045, China; 4. DeltaMed Co., Ltd., Shanghai 201210, China; 5. Shanghai Branch, Sanofi (China) Investment Co., Ltd., Shanghai 200040, China; 6. Jiangsu Hengrui Pharmaceuticals Co., Ltd., Shanghai 201203, China]

Abstract Objective: To investigate the key issues and management elements of pharmacovigilance and risk control during clinical trials of new drugs in China and to come up with some feasible measures to strengthen supervision in this field. **Methods:** Key management elements were refined based on previous literature researches

on the pharmacovigilance system during clinical trials of new drugs in Europe and the United States, on regulatory requirements for clinical trial protocols, investigator's brochure and informed consent forms, on regulatory requirements for periodic safety reports during clinical trials, and on regulatory requirements for individual case safety reports during drug clinical trials. The questionnaire survey was designed and conducted, and the survey results were finally analyzed. The non-probability sampling method was used and the professionals engaged in the work of pharmacovigilance were selected as the research objects. **Results and Conclusion:** The survey results showed that most of the respondents had reached certain consensus on the key issues and management elements of pharmacovigilance and risk control during clinical trials of new drugs in China. This survey will offer a data support for further improvement in pharmacovigilance and risk control management during clinical trials of new drugs in China.

Keywords: pharmacovigilance; risk control; during clinical trials; management elements; questionnaire

2019年8月,我国《药品管理法》修订版^[1]颁布,首次将药物警戒写入基本法,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。虽然我国药物警戒制度在立法上已明确定位,但是临床试验期间药物警戒工作刚刚起步,面对药品全球同步研发的大趋势,多中心临床试验的剧增,临床试验期间药物警戒工作面临着巨大压力。

为进一步探索强化我国新药临床试验期间药物警戒和风险控制的监管措施,课题组在对欧美新药临床试验期间药物警戒体系研究^[2],临床试验方案、研究者手册和知情同意书的监管要求研究^[3],药物临床试验期间个例安全性报告监管要求研究^[4]以及临床试验期间安全性定期报告监管要求研究^[5]等文献研究基础上,提炼我国新药临床试验期间药物警戒和风险控制的 key 问题与管理要素,设计调研问卷,开展问卷调查,并对调查结果进行分析。

1 资料与方法

1.1 问卷设计

本研究采用自行设计的调查问卷。问卷设计完成后,邀请了5位熟悉国内外药物警戒方面的专家对问卷整体结构的合理性以及选项设置的科学性进行了评估,并根据专家反馈意见对问卷进行了修改完善。问卷包括五个部分:被调查者的基本信息(4题)、新药临床试验期间药物警戒和风险控制的监管有关问题(4题)、企业有关问题(7题)、关键管理要素有关问题(14题)和两道

开放性问题。

1.2 调查对象与方法

调查对象:从事药物警戒方面工作以及行业协会、监管机构的专业人员。调查方法为非概率抽样,通过问卷星发放电子版问卷,发放问卷148份,回收有效问卷148份(有效问卷是指答卷人员工作背景符合目标调查对象的要求,且回答了除开放性问题的所有问题)。

2 调查结果

2.1 被调查者的基本信息

2.1.1 从事医药行业的时间

问题1:您目前的工作单位以及工作年限?(单选)

被调查者(总计148名)中申办者占比接近44%,监管机构、临床研究机构(临床研究机构管理者、临床研究机构伦理委员会成员、临床研究机构研究者)和医药研发合同外包服务机构(Clinical Research Organization, CRO)人员占比在10%~20%。调研参与者工作年限2~35年,以4年和14年左右居多,其中临床研究者年限在20年左右,临床机构管理者5年左右居多。参与调查人员符合预定目标。

2.1.2 工作领域

问题2:您目前的工作领域?(单选)

调研结果显示,本次调研对象选择从事与药物警戒(Pharmacovigilance, PV)相关工作的人员占71.62%,未从事与药物警戒相关工作的人员占18.24%。但进一步分析发现:监管机构只有1/2参与者选择了选项A(从事与药物警戒相关的工

作), 临床机构研究者只有1/3选择了选项A, 基于这两类调研者为定向邀请, 基本属于从事药物警戒相关工作的人员。另外, 填写“其他”项的人员, 根据其具体工作描述, 大多数与药物警戒也有关。

综上, 实际从事与PV相关工作的比例远高于70%。本次调研对象具有代表性。

2.1.3 对国外关于临床试验的药物警戒要求的了解情况

问题3: 您是否了解下列国家/机构关于临床试验的药物警戒要求? (单选)

本题旨在调查参与者对欧、美、日及ICH关于临床试验药物警戒要求的了解情况, 以便对调研结果进行分层分析。结果显示, 73.65%被调研对象了解ICH临床试验的药物警戒要求, 了解美国和欧洲临床试验的药物警戒要求的比例分别为58.78%和50.68%, 均超过50%, 而了解日本关于临床试验的药物警戒要求的比例较低, 仅占20.95%。

2.1.4 对药物临床试验期间药物警戒和风险控制有关管理规定的了解情况

问题4: 您是否已学习了国家药品监督管理局药品审评中心 (Center for Drug Evaluation, CDE)

发布的《药物临床试验期间安全信息评估与管理规范》(试行)? (单选)

调研结果显示, 79.05%被调查者学习了《药物临床试验期间安全信息评估与管理规范》。

《药物临床试验期间安全信息评估与管理规范》第一次比较全面地阐述了临床试验期间药物警戒和风险控制有关管理规定, 是重要的里程碑文件。由此说明大多数被调查者对PV相关管理规定有基本了解。

2.2 新药临床试验期间药物警戒和风险控制的关键问题调研

问题5: 您认为共享“药物上市前和上市后安全性信息”是否必要? (单选)

调研结果显示, 几乎所有的调研参与者均认为信息共享是必要的, 其中非常必要占比83.78%、比较必要占比12.84%, 详见图1。长期以来, 药品上市前后信息在不同职能部门层面分割、相互之间没有交集。通过建立完善信息交互系统可以实现信息共享。CDE和国家药品监督管理局药品评价中心 (Center for Drug Reevaluation, CDR) 掌握药品完整信息是非常重要和必要的。

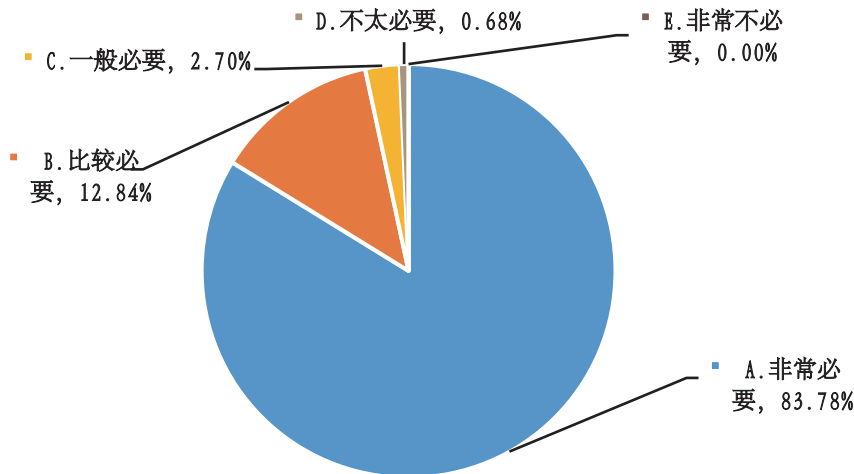


图1 调研对象对共享“药物上市前和上市后安全性信息”的必要性程度分析

问题6: 您认为如下哪些方式可以有效控制临床试验中的安全性风险? (单选)

调研结果显示, 调研参与者认为可以通过以下方式有效控制临床试验中的安全性风险: 临床研究方案 (支持率97.30%), 不良事件个

例报告的收集、处理和分析 (95.95%)、药物临床期间安全性更新报告和风险控制计划 (均为92.57%)、研究者手册 (90.54%) 和知情同意书 (83.11%), 详见图2。调研参与者对于临床试验安全风险控制方式共识高度一致。

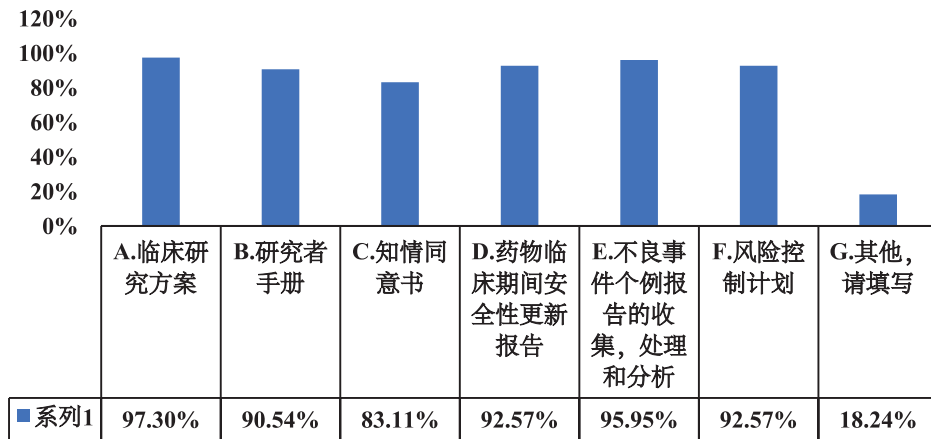


图2 有效控制临床试验中的安全性风险的方式分析

问题7: 您认为目前我国监管机构对临床试验期间药物警戒工作有关的要求是否明确? (单选)
 调研结果显示, 不足60%调研参与者认为目前我国监管机构对临床试验期间药物警戒工作有关要

求比较明确或者非常明确, 详见图3。在进一步分层分析中, 监管机构参与者认为目前我国监管机构对临床试验期间药物警戒工作有关要求非常明确的为0人, 选择比较明确和一般明确的各占50%。

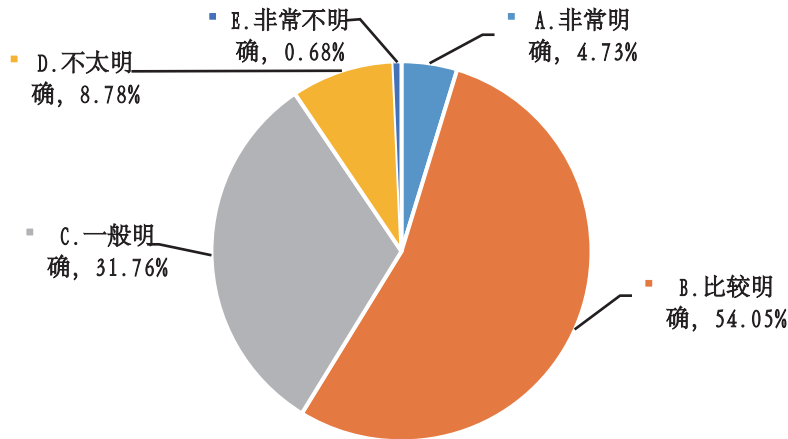


图3 我国监管机构对临床试验期间药物警戒工作有关要求的明确程度分析

问题8: 您认为药监部门有必要颁布下列技术指导吗? (多选)

调研结果显示, 有80%以上调研参与者认为临床试验方案和临床研究者手册撰写指南需要监管部门颁布, 接近70%调研参与者认为知情同意书撰写指南需要监管部门颁布, 详见图4。对于相关模板颁布的期待率明显低于指南。

问题9: 您认为制药企业药物警戒体系建设应包括哪些方面? (多选)

调研结果显示, 关于制药企业药物警戒体系

建设七个方面均有超过90%以上的调研参与者赞同, 详见图5。

问题10: 您认为如下哪些方式对公司临床试验期间药物警戒工作实施是必须的? (多选)

调研结果显示, 非常高比例的调研参与者认为公司应该建立专门的药物警戒部门; 有53.38%参与者认为药物警戒负责人必须具备创新药研发经验; 大多数参与者认为药物警戒工作应尽早开始。另外, 近17%调研参与者认为药物警戒工作可以全权委托有经验的CRO公司。详见图6。

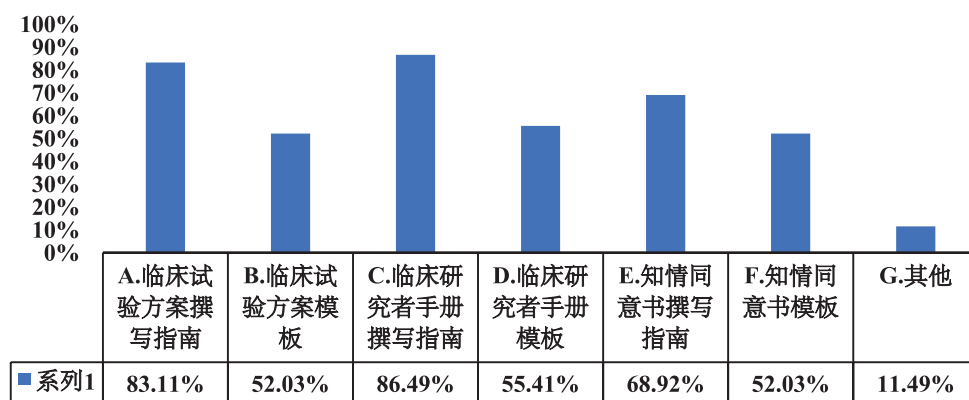


图4 药监部门颁布技术指南的必要性分析

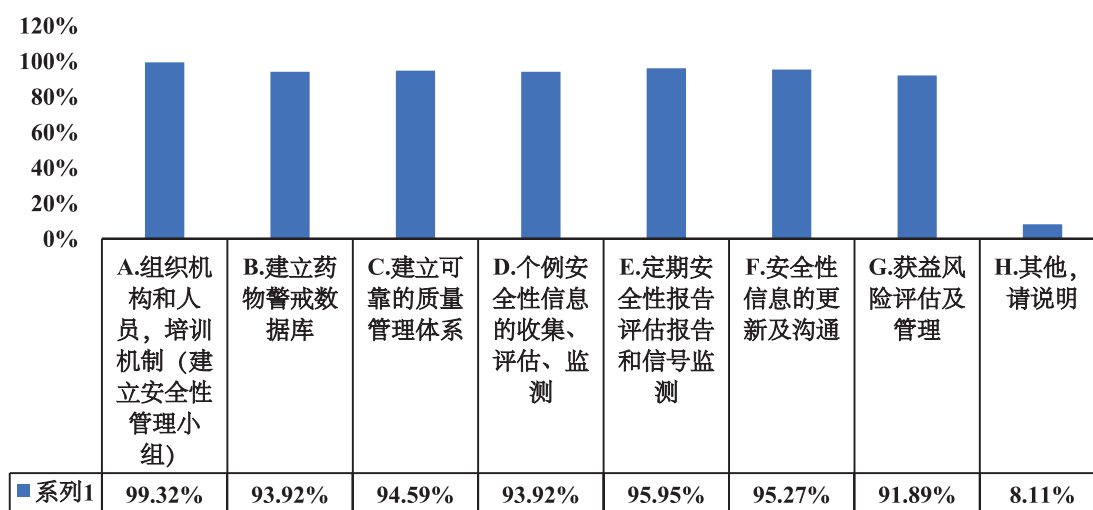


图5 制药企业药物警戒体系建设的要素

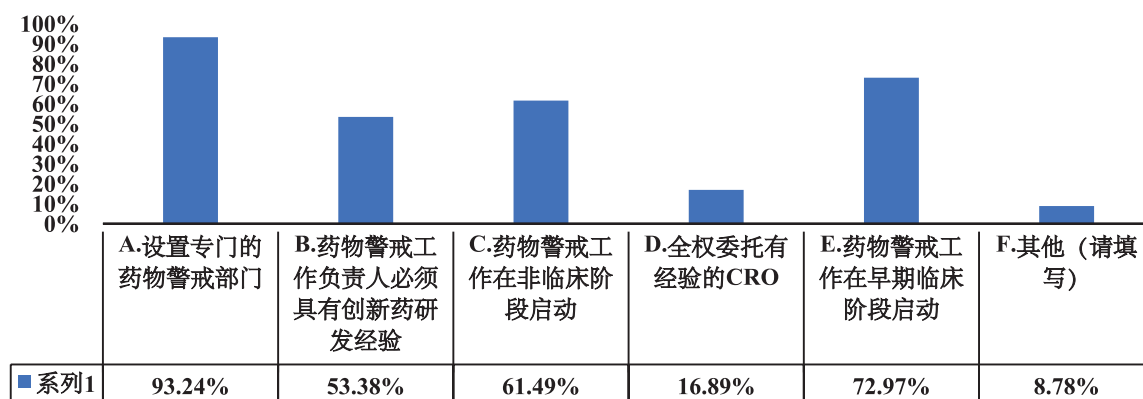


图6 公司在临床试验期间药物警戒工作实施的必要方式

问题11：您认为药物临床试验期间安全信息报告及风险管理的责任主体是谁？（多选）

调研结果显示，关于临床试验期间安全信息报告及风险管理的责任主体，选择正确选项B（申请人）的只有71.62%。详见图7。

分层分析结果显示，临床研究机构管理者、

临床研究者和申请人分别有17.65%、33.3%和27.69%选择了错误选项H（以上全部是责任主体），说明对基本职责认知不准确的人员不少见。

27.69%申请人不清楚自身的责任主体重任，提示了安全信息报告和风险合理管控存在显见的风险。

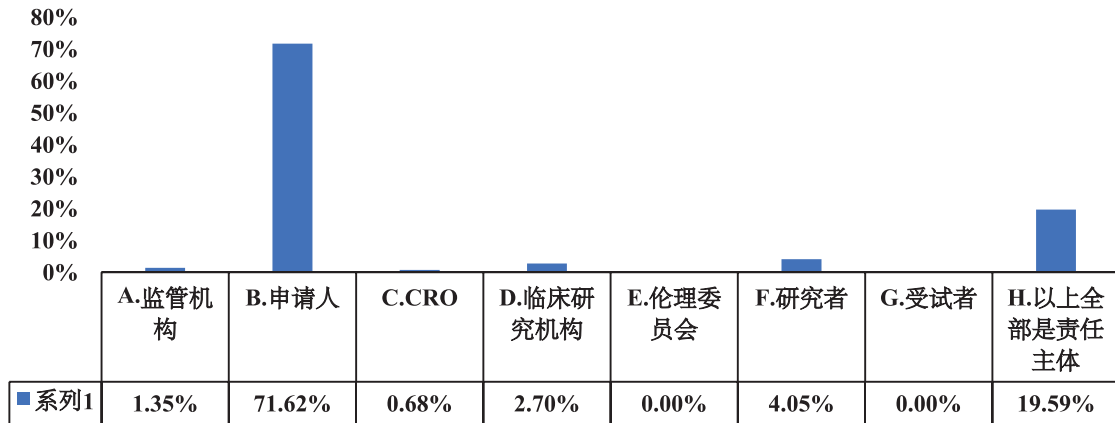


图7 药物临床试验期间安全信息报告及风险管理的责任主体分析

问题12：在可疑非预期严重的不良反应（SUSAR）判断过程中，申请人、CRO和研究者在不良事件与药物因果关系判断中不能达成一致时，您认为应由如下哪些机构或者个人作出最终判断？（多选）

调研结果显示，如果申请人、CRO和研究者在不良事件与药物因果关系判断中不能达成一致时，对于SUSAR最终确认方，调研参与者还是存在认识上的模糊，不足70%人员选择正确答案B（申

请人）或者E（研究者），分别有33.11%和25%参与者选择伦理委员会和临床机构，选择CRO的也有8%。详见图8。

分层分析显示，监管机构和临床研究机构管理者对于临床试验中安全信号的识别和判断的责任主体不清晰的情况较其他相关方更突出，即调研参与者中监管机构和临床研究机构管理者的正确率低于其他相关方，提示应当予以高度关注。

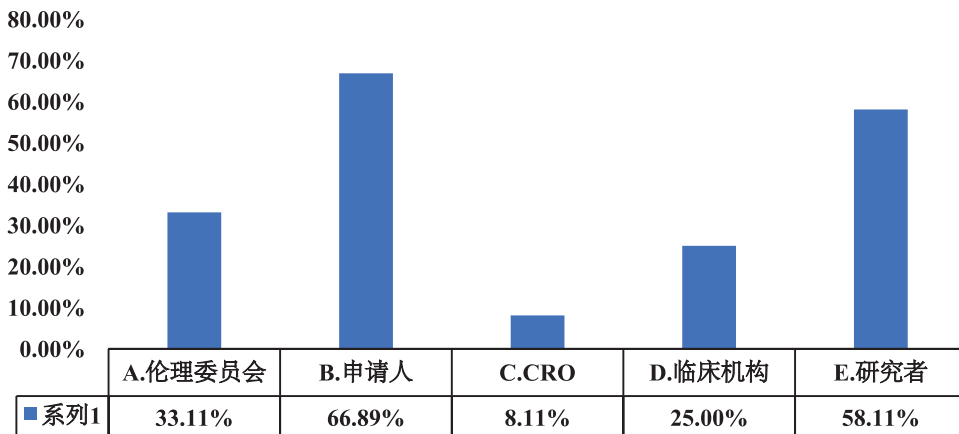


图8 在SUSAR判断过程中作出最终判断的机构或个人选择情况分析

问题13: 您认为申请人向药监机构提交SUSAR个例安全性报告和其他潜在的严重安全性风险信息报告后, 下一步需要开展如下哪项工作? (多选)

调研结果显示, 部分调研参与者对安全性信息报告和风险管理措施之间的关系认识不够清晰。

接近90%调研参与者认为提交报告后应进行获益风险评估, 提出后续处理措施。但有1.35%参与者认为应静等监管机构反馈, 8.78%参与者选择立即暂停临床试验的错误选项, 详见图9。分层分析发现, 监管机构的参与者也有22.22%选择了立即暂停临床试验。

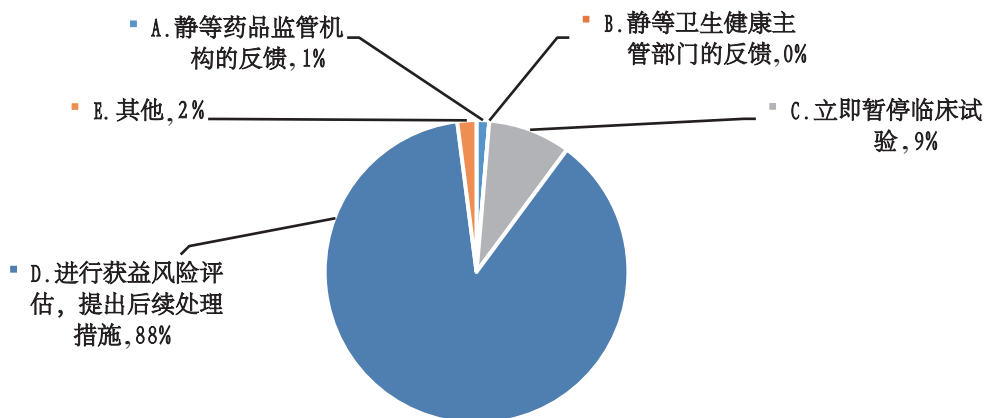


图9 申请人向药监机构提交 SUSAR 个例安全性报告和其他潜在的严重安全性风险信息报告后下一步需要开展的工作内容分析

问题14: 您认为下列哪些组织或个人有权暂停或者终止临床试验? (多选)

调研结果显示, 对于研究者有权暂停或者终止临床试验, 调研参与者共识度并不高。

如图10所示, 有接近11%参与者认为CRO可以行使这项权力(为错误选项)。经分层分析, 监管机构和临床研究机构研究者分别有16.67%和33.33%选择了CRO。

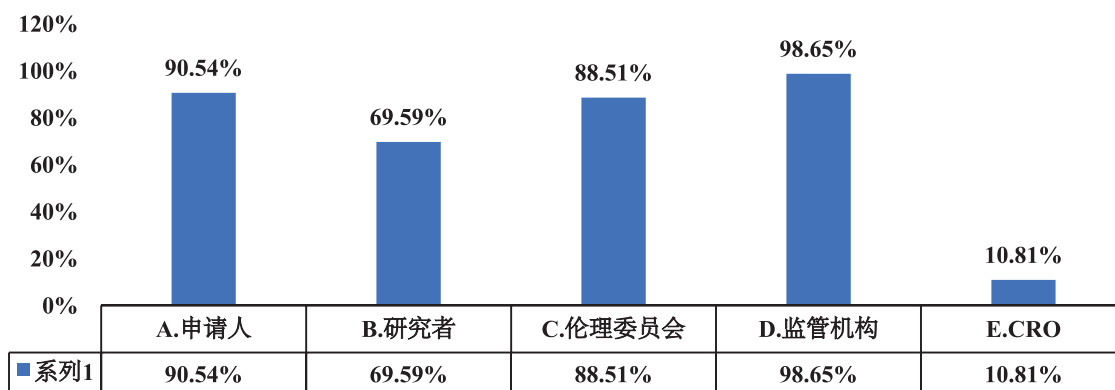


图10 有权暂停或者终止临床试验的组织或个人分析

问题15: 您认为下列关于风险控制及风险最小化的措施, 哪些说法是正确的? (多选)

调研结果显示(见图11), 对于错误选项A项(未按照相关要求在规定的时限内及时向监管机构提交SUSAR报告、DSUR或者其他潜在的严重安全

性风险信息报告时, 临床试验将被监管机构终止)和C项(临床试验用药品存在严重质量问题时, 应暂停临床试验), 分别有76.35%和93.92%调研参与者作出了选择。选项B(药物临床试验出现大范围、非预期严重不良反应时, 应终止临床试验)、

D (受试者正在或者将会面临与试验相关的、获益/风险不合理的、较大的身体伤害的风险时,应暂停临床试验)和E [临床试验过程中,新的安全性信息提示给药方案/剂量需要调整或者入组人群范围需要缩小等情况时,申请人应该修订临床试验方

案、研究者手册(IB)和知情同意书等]为正确选项。虽然相关管理规范文件已经生效,但仍有相当数量的人员存在不正确的认识,如何切实发挥管理规范在临床试验期间保护受试者安全的作用,值得思考。

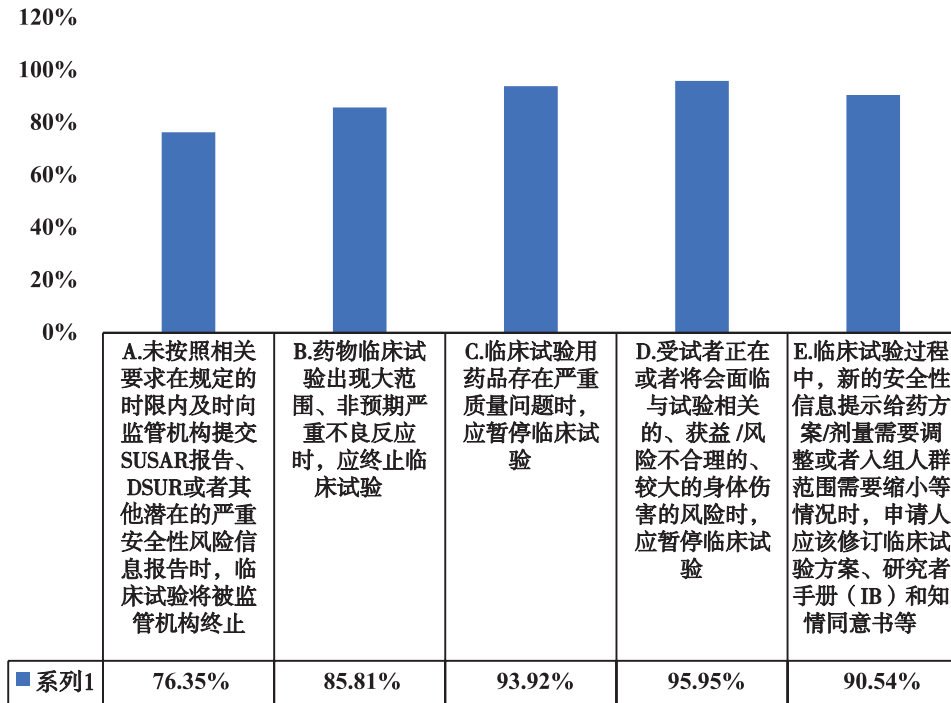


图 11 风险控制及风险最小化的措施的正确性判断分析

问题16: 您认为临床试验方案中关于试验药物风险的说明能否使研究者充分了解临床试验的风险? (单选)

调研结果显示,关于临床试验方案对于药物试验风险的说明,不足40%调研参与者作出了比

较肯定的选择(选项A+B),见图12。大多数参与者认为临床试验方案质量不高,虽然在问题6中高达97%参与者认为临床试验方案是控制风险的重要工具。

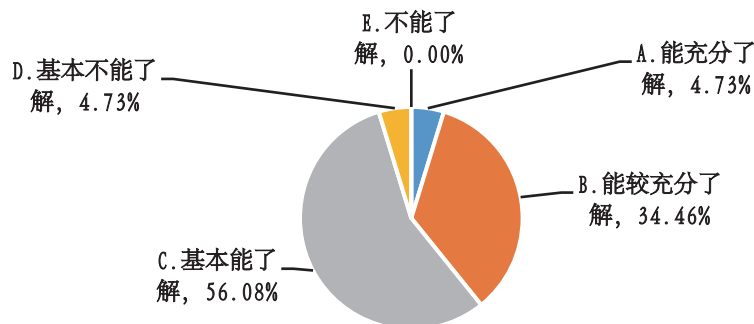


图 12 研究者对临床试验的风险了解程度分析

问题17: 您认为临床方案目前存在与药物安全性相关的主要问题包括? (多选)

调研结果显示, 如图13所示, 关于临床试验方案存在与药物安全性相关的主要问题, 大部分调研参与者对于列举的5个方面的问题都认可, 特别

是C选项(缺乏针对药物特征而设置的特殊安全性信息收集及记录要求), 是临床试验方案非常重要又非常薄弱的內容。提示临床试验方案的质量需要提高, 监管机构发布指南或者模板给予指导可能是方法之一。

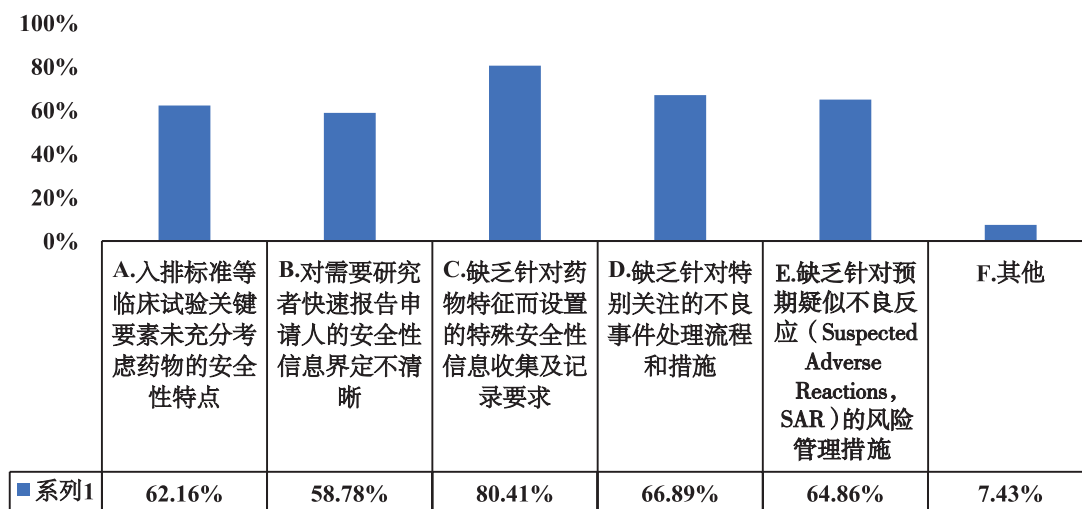


图 13 临床方案目前存在与药物安全性相关的主要问题分析

问题18: 您认为研究者手册 (IB) 中对于试验药物风险的说明能否使研究者充分了解临床试验的风险? (单选)

调研结果显示, 如图14所示, 关于IB对于试验药物风险说明, 只有55.41%调研参与者作出了较

为肯定的选择 (选项A+B)。

进一步分析发现, 临床研究机构研究者作为IB的重要使用者, 只有1/3调研参与者作出了较为肯定的选择。虽然在问题6中高达90%参与者认为IB是控制风险的重要工具。

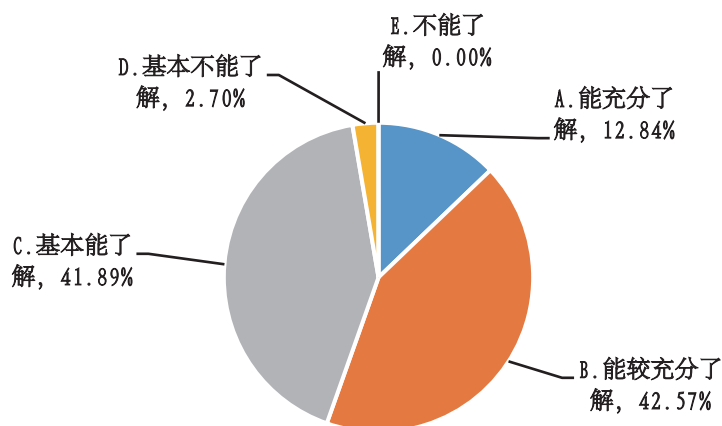


图 14 研究者从 IB 对于试验药物风险的说明中了解临床试验的风险程度分析

问题19: 您认为研究者手册 (IB) 目前存在的主要问题包括? (多选)

调研结果显示, 如图15所示, 对于IB, 有超

过半数的调研参与者认为存在列举的前4方面的问题, 特别是IB不定期和不及时更新的问题比较突出。

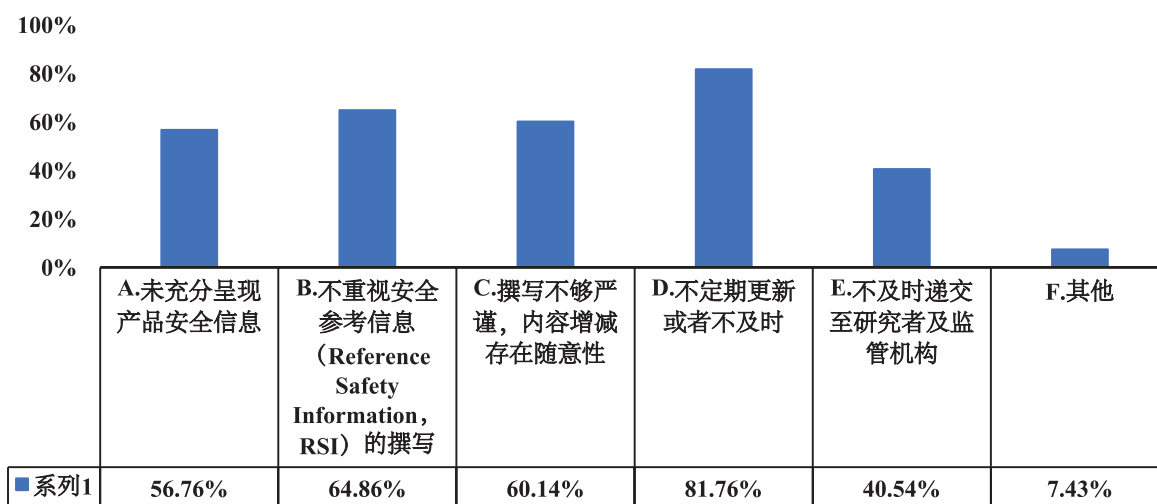


图 15 研究者手册 (IB) 目前存在的主要问题分析

问题20: 您认为下列关于IB哪些说法是正确的? (多选)

调研结果显示, 如图16所示, 问题C (IB需要CDE批准) 是个容易混淆的选项, 在我国IB并不需要监管机构批准, 不同于欧盟。选项A (IB包含了试验药物在进行人体研究时已有的临床与非临床研

究资料)、B (申办方应确保将最新版的IB提供给研究者, 研究者负责将最新版IB提供给相应负责的伦理委员会)、D (IB可根据产品的研发阶段以及新数据的产生来决定是否需要进行定期更新) 和E (至少每年审阅IB以决定是否需要进行更新) 均为正确选项。

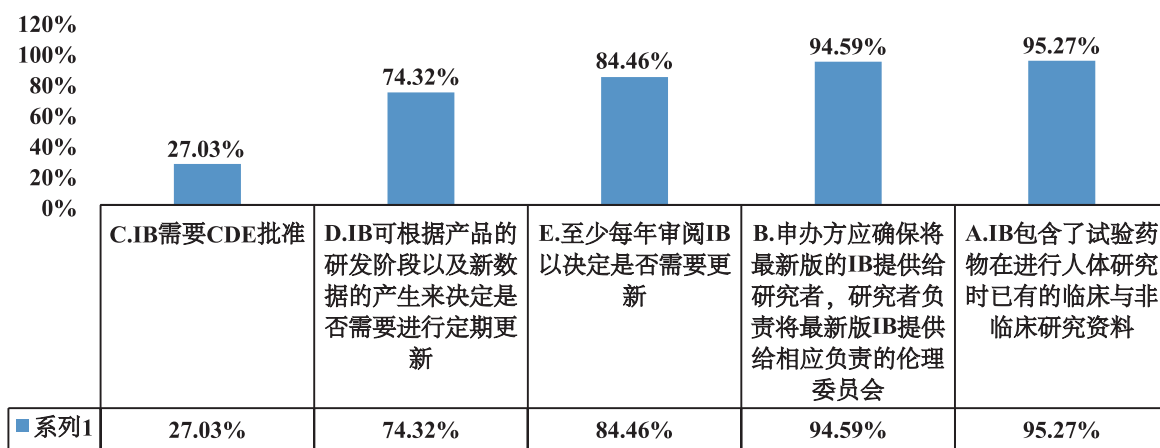


图 16 关于 IB 的说法正确性判断分析

问题21: 您认为下列关于IB的参考安全信息 (Reference Safety Information, RSI) 的哪些说法是正确的? (多选)

该问题中, 设计了2个错误选项E (同类药物的ADR也可包含在RSI中作为SUSAR判断的依据) 和F (SUSAR判断同时参考临床试验最新版和临床试验开始时的RSI版本), 调研结果如图17所示。

关于IB的RSI部分, 调研参与者还缺乏一定的了解和认知, 已有的指南或者规范对RSI均没有明确要求 (本调研是2020年7月进行, 2021年7月CDE发布了RSI有关指导原则征求意见稿), RSI是可疑且非预期严重不良反应报告 (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR) 判断的重要依据, 影响药物获益风险评估, 是非常重要的文

件。进一步分层分析，监管机构（66.67%）、伦理委员会（100.00%）、临床研究机构管理者（76.47%）和临床研究机构研究者（80.80%）选

择了选项E，各利益相关方对RSI理解不够准确，不利于对SUSAR的合规监管和规范执行。

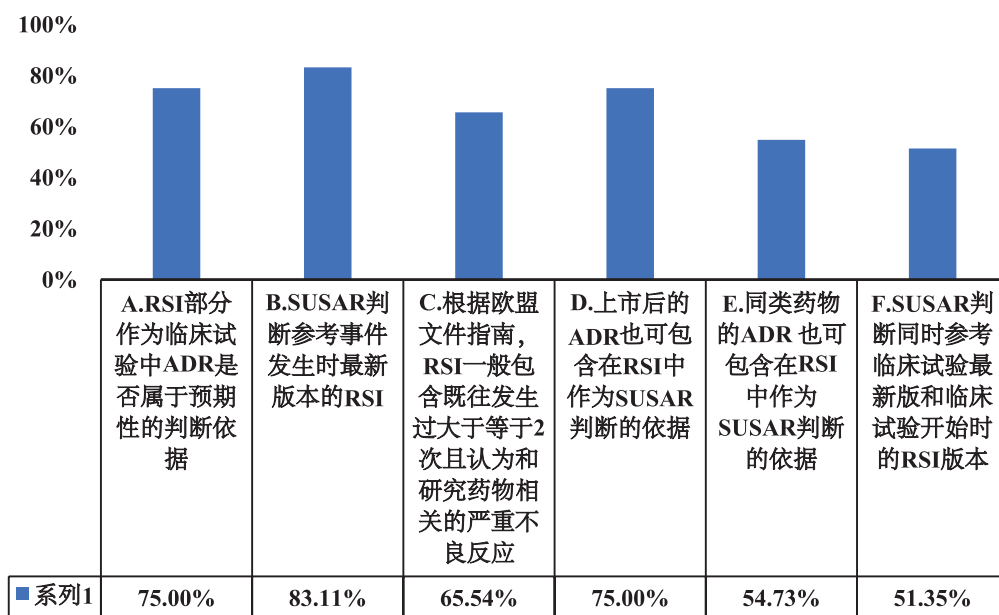


图 17 关于 IB 的 RSI 说法正确性判断分析

问题22：您认为目前我国研究者实施知情同意的过程能否使受试者充分了解临床试验的风险？（单选）

调研结果如图18所示，与临床试验方案和IB比较，相对少（37.17%）的调研参与者作出了较为

肯定的选择（选项A+B，即能充分了解+能较充分了解）。尤其有10.14%调研参与者认为知情同意过程中受试者基本不能了解临床试验风险，知情过程可能是临床试验的突出问题。

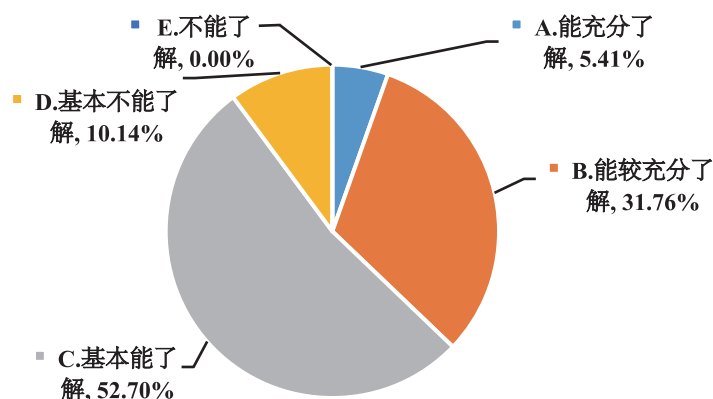


图 18 目前我国研究者实施知情同意的过程中受试者对于临床试验的风险了解程度分析

问题23：您认为知情同意书签署过程中，研究者关于试验可能导致的安全性风险的知情过程存在的主要问题包括？（多选）

调研结果如图19所示，关于知情同意过程存在的问题，大部分调研参与者对于列举的4方面的问题都认可。

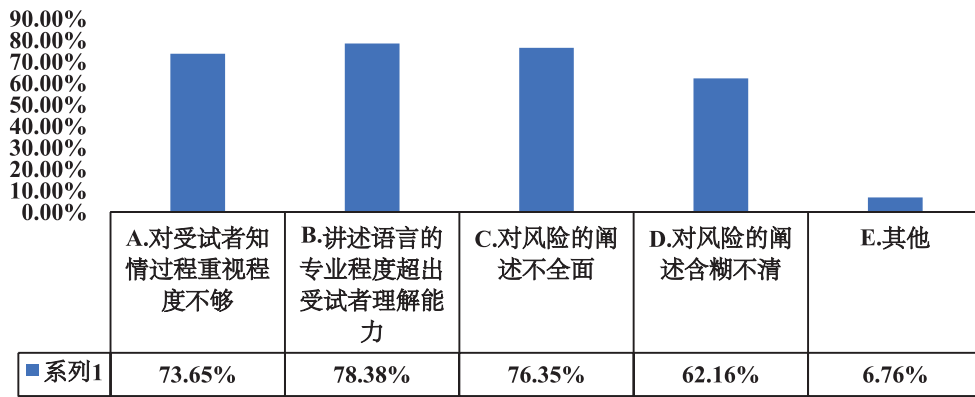


图 19 研究者关于试验可能导致的安全性风险的知情过程存在的主要问题分析

问题24：您认为知情同意书的安全性信息内容应包括？（多选）

该问题选项中，E选项（受试者发生任何损害

时，可获得补偿以及治疗）是错误选项，调研结果如图20所示，80.41%调研参与者选择了E项，说明对知情同意书应包含的安全性信息内容概念模糊。

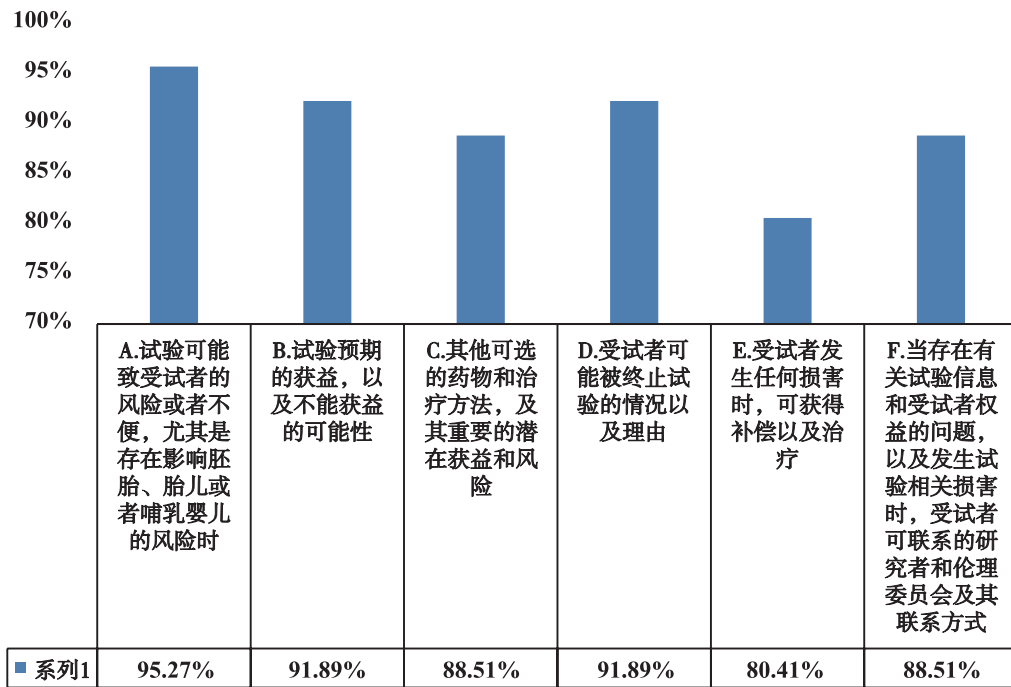


图 20 知情同意书的安全性信息内容分析

问题25：您认为我国要求申请人对临床试验期间SUSAR报告的时限要求是？（单选）

该问题选项中，A选项（24小时内）是错误选项。关于申请人对临床试验期间SUSAR报告的时限要求，在新版GCP中有明确说明，调研结果如图21所示，仍然有24.32%被调研者选择了错误选项

A，尤其是调研参与者中的监管机构、临床研究机构管理者和临床研究机构研究者分别有55.56%、35.29%和46.67%选择了A选项。

提示监管机构对于新版GCP应加强对有关人员的培训和考核，特别有必要对更新内容进行阐述，以更好落实相关要求。

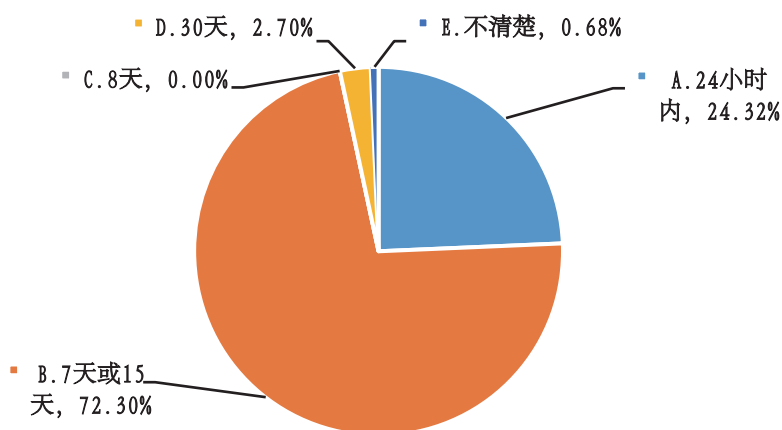


图 21 我国要求申请人对临床试验期间 SUSAR 报告的时限要求分析

问题26：您认为在临床试验期间应该向监管部门快速递交哪些安全数据？（多选）

该问题选项中，C选项（预期的严重的不良反应）是错误选项，其他选项均为正确选项。关于在临床试验期间应该向监管部门快速递交的安全数

据，在新版GCP中有明确说明。调研结果如图22所示，仍然有31.08%调研参与者选择了错误选项C。进一步分层分析发现，调研参与者中的监管机构（38.89%）、临床研究机构管理者（58.82%）和临床研究机构研究者（40.40%）选择了C选项。

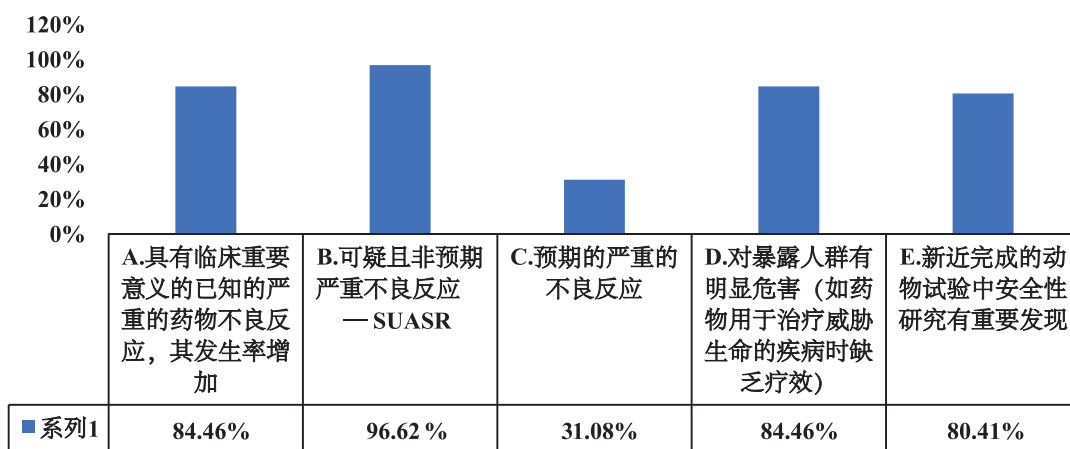


图 22 在临床试验期间向监管部门快速递交的安全数据内容分析

问题27：您认为关于我国临床试验期间安全性更新报告（DSUR）应包括下列哪些内容？（多选）

该问题选项中，C选项（如果试验药物已在其他国家批准上市，其报告期内的上市后使用的安全性信息则无需包含在临床试验期间安全性更新报告内）为错误选项。调研结果如图23所示，

接近55%调研参与者选择了错误选项C，监管机构（50.00%）、临床研究机构（58.82%）、申办者（60.00%）和合同研究组织（51.85%）参与者选择C选项的比例均在50%或以上。

DSUR的撰写者（申办者）出现错误比例较高，提示有相当一部分参与者对于DSUR内容不熟悉。

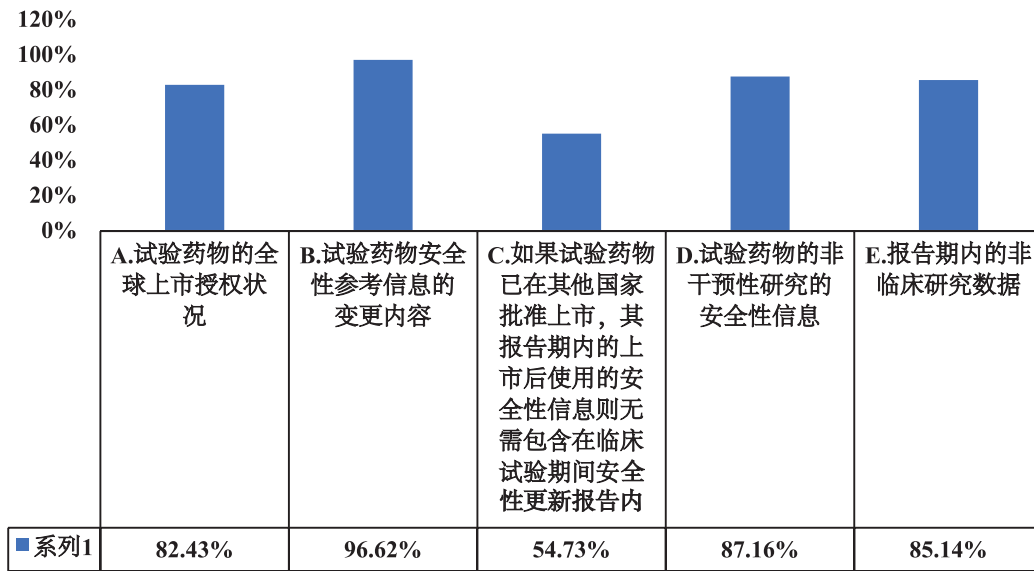


图 23 我国临床试验期间安全性更新报告包含的内容分析

问题28: 您认为我国临床试验期间安全性更新报告(DSUR)的递交时限是?(单选)

该问题选项中, B选项(每年递交1次, 药物临床试验获准后每满1年后的6个月内递交)为错

误选项。调研结果如图24所示, 22.30%调研参与者选择了错误选项B。分层分析发现, 其中监管机构、临床研究机构管理者和临床研究机构研究者选择B选项的比例分别为27.78%、41.18%和46.67%。

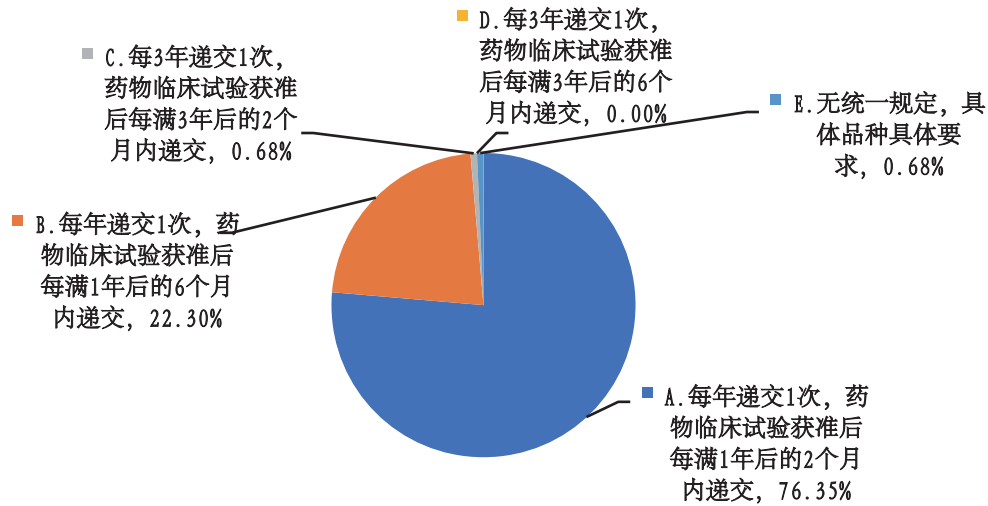


图 24 我国临床试验期间安全性更新报告(DSUR)的递交时限分析

3 调研问卷反馈的其他问题

在个例快速报告中, “可能无关”的非预期严重不良事件, 在欧美国家均是不需要按照SUSAR进行快速报告, 即该种情况下, 不良事件与药物的关系很大程度上无关, 而在我国目前对于该种情况的理解和处理还存在不同观点和处理措施。

在我国递交监管机构的SUSAR均已破盲, 完整的DSUR也存在破盲风险。与欧美监管机构要求有所不同。

在我国企业申报新药临床试验申请(Investigational New Drug, IND)时就要求提交风险控制计划(RCP), 与欧美等监管机构要求不

同,执行起来存在困惑和困难。

4 总结

临床试验期间药物警戒工作在我国尚处于起步阶段,从调研结果可以看出,现阶段我国新药临床试验期间安全性风险管理方面存在一些突出的问题,如临床试验各相关方对临床试验期间药物安全性监管有关工作规范/指南的基本职责及基本概念的理解程度不同,甚至存在错误的认识;参与调研的各相关方均认为临床试验方案、研究者手册是有效控制临床试验期间安全性风险的重要文件,但是调研人员对目前临床试验方案质量和研究者手册质量的认可程度不高,难以发挥其控制风险的作用等。

课题研究将在全面分析新药临床试验期间药物警戒和风险控制管理的关键要素的基础上,结合本次调研结果,提出进一步完善我国新药临床试验期间药物警戒和风险控制的监管建议。

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] 中国人大网. 中华人民共和国药品管理法[EB/OL]. (2019-08-26) [2021-03-25]. <http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/201908/26a6b28dd83546d79d17f90c62e59461.shtml>.
- [2] 智会静, 冯红云, 周凌云, 等. 新药临床试验期间药物警戒和风险控制研究一: 欧美新药临床试验期间药物警戒体系要求对我国申办者的启示[J]. 中国药事, 2022, 36(6): 618.
- [3] 智会静, 詹晓靖, 李浩, 等. 新药临床试验期间药物警戒和风险控制研究二: 临床试验方案、研究者手册和知情同意书监管要求研究[J]. 中国药事, 2022, 36(6): 624.
- [4] 冯红云, 周凌云, 李浩, 等. 新药临床试验期间药物警戒和风险控制研究三: 药物临床试验期间个例安全性报告监管要求研究[J]. 中国药事, 2022, 36(6): 630.
- [5] 冯红云, 智会静, 李浩, 等. 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[J]. 中国药事, 2022, 36(6): 637.

(收稿日期 2021年11月24日 编辑 王雅雯)