

· 学术探讨 ·

新版《药物临床试验质量管理规范》下安全性报告伦理审查述要

王卯¹, 刘强², 赵晓倩¹, 于茜³, 吴静¹(1. 南京中医药大学附属医院伦理委员会, 江苏 南京 210029; 2. 世界中医药学会联合会评价中心, 北京 100101; 3. 南京中医药大学附属医院科技处, 江苏 南京 210029)

摘要: 新版《药物临床试验质量管理规范》在 2020 年颁布并实施, 以充分贯彻落实中央《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》的精神, 并适应人用药物注册技术要求国际协调会的规则。新版《药物临床试验质量管理规范》涉及伦理审查的重要更新之一在于, 强调了申办者需要及时向伦理委员会提交可疑且非预期严重不良反应报告、其他潜在的严重安全性风险信息报告、研发期间安全性更新报告等安全性报告, 对机构伦理审查能力提出了新的要求和挑战。作者结合欧盟、美国、英国等人用药物注册技术要求国际协调会成员国对安全性报告的伦理审查要求, 探讨了我国在新形势下以注册为目的的药物临床试验安全性报告伦理审查的要点。

关键词: 《药物临床试验质量管理规范》; 安全性报告; 伦理委员会; 伦理审查

中图分类号: R951; R969 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2021)01-0087-06

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2021.01.012

Discussion on the Key Points in Ethical Review of Safety Reports under the Newly Issued *Good Clinical Practice*

WANG Mao¹, LIU Qiang², ZHAO Xiaoqian¹, YU Qian³, WU Jing¹(1. Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Ethics Committee, Nanjing 210029 Jiangsu, China; 2. Evaluation Center, World Federation of Chinese Medicine Societies, Beijing 100101, China; 3. Department of Science and Technology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029 Jiangsu, China)

Abstract: The new *Good Clinical Practice* is finally promulgated and implemented in 2020, which completely carried out the spirit of the State Council's Opinions on Deepening the Reform of Review and Approval System and Encouraging Innovation of Drugs and Medical Devices, and also adapted to the rules and requirements of ICH. One of the important updates of the GCP involving ethical review emphasizes that the sponsor should submit safety reports to IRB timely, including suspected unexpected serious adverse reactions, other potential serious safety and risk information, development safety update report and other safety reports. It has brought new requirements and challenges for the ethical review ability of IRB. This paper will discuss the key points in ethical review of safety reports under the situations and circumstances in China, combining with the requirements of ethical review of safety reports of the European Union, United States, United Kingdom and other ICH members.

Keywords: Good clinical practice; safety report; ethics committee; ethical review

为满足人民群众日益增长的健康需求, 我国不断加大医药产业的研发与投入。随着我国正式加入人

用药物注册技术要求国际协调会(International conference on harmonization of technical requirements

收稿日期: 2020-08-28

作者简介: 王卯, 男, 硕士, 助理研究员, 研究方向: 医学伦理学。Email: 13505141991@163.com。通信作者: 吴静, 博士, 主任医师, 研究方向: 医学伦理学。Email: wujingzh@yahoo.com。

基金项目: 南京中医药大学 2019 年度中医学优势学科教育教学改革研究课题——重点项目(ZYX03JG007)。

for registration of pharmaceuticals for human use, ICH), 以及努力控制新药研发的安全风险, 即受试者和药品目标人群的风险, 切实提高新药研发的效率和效力, 充分贯彻落实中央《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》的精神, 进一步推动我国药物临床试验规范研究和提升质量, 国家药品监督管理局会同国家卫生健康委员会组织修订了《药物临床试验质量管理规范》(以下统称为 2020 年版 GCP), 并于 2020 年 7 月 1 日正式施行。

2020 年版 GCP 在章节内容上做出了较大幅度的调整, 特别是关于安全性报告的要求, 相较 2003 年版 GCP 有了实质性改变。国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)根据 ICH-E2A、ICH-E2F, 也陆续配套印发了《药物临床试验期间安全性数据快速报告标准和程序》(2018 年)、《研发期间安全性更新报告管理规范(试行)》(2020 年)、《药物临床试验期间安全信息评估与管理规范(试行)》(2020 年)等文件(下文简称“配套文件”)来规范安全性报告流程, 指导相关工作。机构伦理委员会在遵循法律法规和国际指南的基础上, 还应顺应新形势、新要求, 以负责任的态度认清保护受试者的职责与定位, 与政府监管部门及研究相关方通力协作, 在加强受试者保护的同时, 助力我国新药研发的效率和效力, 为改善人民群众的健康状况做出贡献。伦理委员会应制定安全性报告伦理审查的标准操作规程, 规定安全性报告的时限和内容要素, 规范审查流程, 明确不同类型安全性报告伦理审查的关注要点; 确定当试验风险受益评价改变时, 研究方案和知情同意书应进行修订的标准, 以及暂停或终止试验的标准^[1-2], 以保护受试者的权益与安全。本文拟结合 ICH 各主要成员国的具体实施要求, 阐述基于我国 2020 年版 GCP 的安全性报告伦理审查要点。

1 提交伦理委员会审查的安全性报告的基本要求

根据 2020 年版 GCP 及配套文件的要求, 需向伦理委员会提交的安全性报告包括可疑且非预期严重不良反应(Suspected unexpected serious adverse reaction, SUSAR)报告、研发期间安全性更新报告(Development safety update report, DSUR)有关信息, 以及其他潜在的严重安全性风险信息报告, 包括增加受试者风险或者显著影响临床试验实施的, 或可能对受试者的安全或者临床试验的实施产生不

利影响的新信息。

为确保申办者和研究者按照 2020 年版 GCP 及配套文件的要求, 合规地向伦理委员会提交安全性报告, 伦理委员会应制定相应的标准操作规程和申请报告指南, 规定伦理委员会接收安全性报告的流程, 识别安全性报告的类别, 明确向伦理委员会进行安全性报告的责任主体, 规范安全性报告的内容。

1.1 安全性报告的类别 见图 1。根据报告的内容分为个例报告(Individual case study report, ICSR)和综合报告。个例报告是指对某一独立事件进行报告。SUSAR 的报告是个例报告。综合报告主要涉及 DSUR 有关信息, 即对报告周期内收集到的与药物(无论上市与否)相关的安全性信息进行全面深入的年度回顾和评估, 含综述以及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。需要强调的是, DSUR 不应作为新的重要安全性信息的初始报告途径^[3]。其他潜在的严重安全性风险信息报告结合具体报告内容, 既可能是个例报告, 也可能是综合报告。

根据报告的时间要求可分为快速报告和定期报告。申办者应当将 SUSAR 快速报告给伦理委员会。尽管 2020 年版 GCP 对“快速报告”没有做出明确解释, 但相关配套文件对将安全性数据快速报告药品审评机构做出了明确要求, 可供伦理委员会参照。快速报告要求: 如果不良反应或事件为致死或危及生命的, 申请人获知后 7 d 内报告, 并在随后的 8 d 内报告并完善随访信息。对于非致死或危及生命的, 申请人获知后在 15 d 内报告。根据 ICH-E2A 和欧盟 CT-3 指南, 能够实质上改变研究风险受益评价的信息, 或者足以考虑改变试验产品的使用, 或改变整个试验实施的信息也应进行快速报告。例如: (1)预期严重不良反应发生率增加, 判断有临床意义; (2)对患者人群带来显著危害, 如对致命性疾病使用了缺乏疗效的产品; (3)新近完成的动物实验显示有重要安全发现(如致癌性)^[4]; (4)与试验程序有关的严重不良事件, 可能改变试验的实施; (5)高级疗法研究药品有捐献者和采购相关的安全信息(高级疗法研究药品包括: 涉及基因疗法的医疗产品、体细胞医疗产品、组织工程产品)^[5]。定期报告则主要涉及 DSUR 有关信息。首次获得临床试验许可日期(“国际研发生日”, 简称 DIBD)或全球首个获得上市批准日期的“月”和“日”作为年度报告周

期的起始日期^[3]。报告的时间节点相对固定，前后 2 次报告的间隔时间不超过 1 年，必要时 CDE 可要求申请人更改 DSUR 报告周期^[3]。伦理委员会主动对安全性信息定期报告提出的时间要求通常通过对跟踪审查频率的要求实现。

快速报告又可分为首次报告和随访报告^[6]。首次报告是指在时限要求之内提交的第 1 次报告。在报告期限要求之前，可能无法提供对于不良反应的最终描述和评价。如首次报告中信息不全，需从报告者和其他来源处收集所有相关信息，进行分析后再提交随访报告，完整呈现不良反应的处理与转归，体现受试者的安全与风险变化。



图 1 安全性报告的类别

Figure 1 Categories of Safety Reports

1.2 安全性报告的责任人 2020 年版 GCP 要求申办者负责将 SUSAR 等报告给伦理委员会。基于日常经验，多数人认为安全性报告的责任人是研究者，实际上研究者对于不良事件的严重性或是相关性的判断执行标准不统一，时紧时松。而申办者获知的 SUSAR 事件不一定源自研究者^[4]，申办者掌握更多的信息资源，能够综合分析评估，包括严重性、与试验药物的相关性以及是否为预期事件等。因此，申办者是向监管部门及伦理委员会报告的责任主体，同时申办者也需对事件的性质以及与试验的因果关系加以分析判定。我国 CDE 规定：申请人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，其中任一方判断不能排除与试验药物相关的，应进行快速报告^[6]。当研究者和申办者对不良事件性质判定不一致时(因果关系)，欧盟要求双方的意见同时在报告中呈现^[5]。另外，对于申办者提供的临床试验的相关安全性信息，研究者应当即刻签收阅读，并考虑受试者的治疗，以及是否需要相应调整，必要时尽早与受试者沟通，及时向伦理委员会报告^[7]。

对于安全性报告，不主张由申办者或其代表直接提交伦理委员会，应由研究者认真阅读思考后，签字确认收到相关信息^[7]，再提交伦理委员会。实际递交人可以是申办者代表，也可以是研究者。这一流程能够确保研究者熟知所有风险的变化，并及时得到警示，积极应对处理。在伦理审查的交流环节，研究者也能有效接受委员会的应询。无论是研究机构内部发生的相关事件安全信息报告，还是机构外部发生的相关事件安全信息报告，均遵循同一原则。

1.3 安全性报告的内容要求 伦理审查的受理环节应对安全性报告内容的规范性进行初步审核，为伦理委员会的审查提供必要的基本信息。不规范的报告将导致伦理审查的不充分，甚至误导伦理审查结论。

1.3.1 首次报告 首次报告要在时限要求之内提交，报告应包含以下要素：(1)1 个可疑的研究药物产品；(2)1 个可识别的受试者(如受试者代码)；(3)1 个不良事件，评估为严重和非预期，且有 1 个合理的因果关系；(4)1 个可识别的报告来源。如适用且能提供，则还包括：(5)1 个独特的临床试验代码；(6)1 个独特的案例识别号(如来自申办者的该案例识别号)^[5]。

1.3.2 随访报告 如果在首次报告中信息不全，应当积极从报告者和其他来源处搜集所有相关信息，并进行充分分析。随访报告要注意以下几点：(1)有时在随访报告后，申办者要进一步报告相关信息；(2)对某些病例，要进行特定反应的长期预后随访；(3)一般采用 CIOMS-I 标准进行报告；(4)无论采用哪种形式，都必须满足 ICH-E2A 附件 1 的信息/数据要素要求，包括患者详细资料、可疑的药物、其他治疗、可疑药物不良反应的详细资料、事件(可疑 ADR)报告人的详细资料、管理和申办者/公司的详细资料^[4]。

1.3.3 综合报告 综合报告主要涉及 DSUR。一般认为，应向伦理委员会提交的是 DSUR 的概要及附表^[8]。申请人在准备 DSUR 时，需要准备包括与所有剂型及规格、所有适应症以及研究中接受研究药物的患者人群相关的数据(化学药和生物制品应按照相同活性成分，中药按照相同处方进行准备)^[3]。向伦理委员会提交的 DSUR 概要应包括：简介(报告编号和报告周期)，试验药物介绍(作用方式、治疗类别、适应症、剂量、给药途径、剂型)，临床试验受试者的预计累积暴露量，上市批准情况(获批国家

数), 总体安全评估总结(基于 DSUR 总体安全性评估章节), 重要风险概述(基于 DSUR 重要风险总结章节), 出于安全原因采取的措施(包括研究者手册的重要更新), 以及结论。申办者同时应将严重不良反应汇总表作为附件一并提交^[8]。在某些 ICH 成员国, DSUR 也以年度/定期安全性报告的形式呈现^[8]。此外, 年度/定期跟踪审查报告(研究进展报告)、研究完成报告均应包含重要安全性信息的回顾与评价。

2 安全性报告的伦理审查要点

安全性报告的伦理审查并非起始于安全性信息发生后, 而是贯穿于药物临床试验的整个周期, 包括初始审查和跟踪审查 2 个阶段。

2.1 初始审查要点 对于 SUSAR 的判定与报告, 研究各相关方需执行同一标准, 是保障受试者安全的重要措施之一。同时, 研究批准前以及第 1 例受试者入组前, 研究者和伦理委员会应当考虑可能出现的不良反应的范围, 预期不良反应的界定尤为重要。伦理委员会需要收到并审查有关风险程度的足够信息, 包括类型、可能性、研究干预措施所致不良事件预期的严重程度。研究者也要描述如何使研究风险最小化^[2]。伦理委员会进行初始审查时需要密切关注以上内容。

此外, 基于研究风险及研究可能给受试者带来某些风险的不可预见性, 伦理委员会必须确保研究有充分的措施监测受试者的安全。这些措施包括监查受试者发生的不良事件和非预期问题。伦理委员会应审查该研究是否有此类监督。初始审查时还需重点关注申办者的研究计划, 审查申办者研究计划中是否明确以下要点: (1)按数据与安全监查计划要求, 需要搜集的数据或事件的类型; (2)谁负责监查试验收集的数据(包括与非预期问题或不良事件有关的数据), 以及研究各方在其中的职责[包括研究者、申办者、独立的医学监查员、数据安全监查委员会(DSMB)/数据监查委员会(DMC)和(或)其他数据监查实体]; (3)试验接受伦理委员会或其他第三方的监督; (4)向数据监查实体报告不良事件和非预期问题的时间要求; (5)数据与安全监查计划规定对信息进行评估的频率; (6)终止试验的标准; (7)向伦理委员会、申办者、研究者以及试验所属监管部门报告数据与安全监查结论的程序^[2]。伦理委员会应审查申办者提交的数据与安全监查计划, 这是作为受

试者保护措施的一个重要部分。值得注意的是, 伦理委员会应与 DSMB 密切合作, 妥善处理不同意见, 共同保护受试者, 而不是代替 DSMB 工作^[9]。伦理委员会在随后的跟踪审查中将关注研究方是否按照要求上报 SUSAR 等事件, 是否切实落实数据与安全监查计划。

2020 年版 GCP 要求研究方案应详细描述临床试验的安全性指标; 详细描述安全性指标的评价、记录、分析方法和时间点; 详细描述不良事件和伴随疾病的记录和报告程序; 详细描述不良事件的随访方式与期限。伦理委员会在初始审查时应关注以上内容是否在研究方案中作出规定。如果没有作出详细的规定, 将影响受试者的安全, 也影响后续的安全性信息报告, 这是伦理委员会初始审查时不可忽视的重要一环。

2.2 跟踪审查要点 在规范的初始审查基础上, 应确保研究方案对已知安全性风险充分把控, 使研究风险最小化, 对预期和非预期问题严格监督评估, 研究方应及时准确地向监管部门和伦理委员会通报试验风险的变化, 并采取合理的管控措施。伦理委员会跟踪审查时应确认: (1)确定原本批准的条件是否改变; (2)是否有最新信息表明受试者面临不同的风险; (3)确定是否有数据与安全监查实体审查相关信息; (4)确定申办者提交的报告中是否陈述数据与安全监查实体审查了哪些相关信息(如研究相关的不良事件、中期发现, 以及任何与研究有关的新近文献资料); (5)数据与安全监查实体审查的时间; (6)数据与安全监查实体审查后的评价; (7)是否需要调整跟踪审查频率。伦理委员会可要求研究方根据方案中的规定提供数据与安全监查报告, 确定是否实施了受试者安全的保护措施。伦理委员会在跟踪审查时应核实确认, 上述批准项目的数据与安全监查数据已满足相应条件, 保护受试者的措施已得到实施。同时要求在跟踪审查报告(如研究进展报告)中陈述非预期事件的总结和其他更新的安全性信息和新近文献^[2]。

跟踪审查特别是对 DSUR 概要的审查, 需关注预期严重不良反应频率及严重程度是否超出预期, 非预期不良反应发生的规律性, 致死或危及生命的不良反应发生率是否在可接受范围。伦理委员会据此决定是否同意该研究继续开展。

对于修正的研究者手册的审查, 可参考安全性综

合报告的审查, 审查是否存在影响试验风险与受益的任何新信息, 以及任何可能影响受试者参加意愿的新发现。

2.2.1 个例报告审查要点 出于对受试者的保护, 对于个例报告, 伦理委员会应首先审查研究方是否在规定的时限内及时向伦理委员会提交报告。在进行个例报告(包括 SUSAR)审查时, 不仅要审查申办者对事件的分析是否合理, 包括: 事件程度的判断(严重或非严重); 事件与研究干预相关性的判断(相关, 不相关, 无法判断); 事件是否预期的判断(预期, 非预期); 受损伤的受试者的医疗保护措施是否合理; 是否给予受试者补偿和赔偿; 其他受试者的医疗保护措施是否合理; 事件是否影响研究预期风险与受益的判断。伦理审查更要特别关注如下要点: (1) 申办者是否报告了事件的结局; (2) 是否采取何种措施防止事件再次发生; (3) SUSAR 是否增加了受试者生理与心理的风险; (4) 是否要求采取紧急安全措施; (5) 由此导致的试验风险受益比的重新评估, 是否要求修改方案, 增加安全性评估指标和频率, 以及增加其他保护措施; (6) 是否要求修改知情同意书; (7) 是否要求暂停/终止临床试验^[2]。2020 年版 GCP 特别强调, 对于涉及死亡事件的报告, 研究者应当向申办者和伦理委员会提供其他所需要的资料, 如尸检报告和最终医学报告。

对于个例报告, 既要审查对个体受试者的保护, 审查研究方是否做到积极救治, 合理补偿; 也要审查个例安全事件对整个试验的影响, 审查申办者对全体受试者安全的动态管理, 首要关注受试者的健康和权益。

2.2.2 综合报告审查要点 首先, 伦理委员会应审查申办者是否按照相关要求, 在规定的时限内及时向伦理委员会提交 DSUR 概要或者其他潜在的严重安全性风险信息报告等。其次, 审查报告信息是否完整, 申办者对安全性信息的分析是否合理, 不良事件等发生的性质、严重程度、频率是否超出预期。再次, 审查是否全面通报报告周期内所有新的安全信息、文献综述, 对重要风险进行总结, 得出明确结论, 以及受试者的风险受益是否发生改变。

对于研究完成前的其他综合报告, 例如研究进展报告, 同样需体现试验的风险受益是否变化, 是否仍然符合批准条件, 是否能够准予继续研究。

3 安全性报告的审查意见

伦理委员会应根据不同安全性风险等级作出对应的审查意见。在初始审查时, 应要求申办者有风险控制计划。伦理委员会在跟踪审查时, 对于存在一定安全性风险的问题, 应要求采取相应的风险控制措施, 如修改临床试验方案、研究者手册及知情同意书等。对于存在较大的安全性风险者, 应要求暂停或终止临床试验。对于存在重大安全性风险的, 应要求终止临床试验。参考配套文件^[10], 因安全性原因需暂停临床试验的标准和条件一般包括(但不限于)以下情形: (1) 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、存在较大身体伤害的风险; (2) 未按照相关要求在规定的时限内向伦理委员会提交 SUSAR 报告、DSUR 概要或者其他潜在的严重安全性风险信息报告等; (3) 临床试验用药品出现影响受试者安全的质量问题; (4) 其他可导致受试者面临较大安全性问题或者风险隐患的情况。因安全性问题需终止临床试验的标准和条件一般包括(但不限于)以下情形: (1) 药物临床试验出现大范围、非预期严重不良反应; (2) 临床试验用药品存在严重质量问题; (3) 伦理委员会认为继续临床试验可能对受试者的健康造成重大危害或者不符合公共利益的其他情况。

4 结语

2020 年版 GCP 的颁布为伦理审查带来了新的要求与挑战。伦理委员会应尽快明确并熟悉个例报告和综合报告的审查要点, 在初始审查和跟踪审查时, 对试验安全风险力求完整把控, 切实履行伦理委员会的职责。要求研究方在规定时限内及时向伦理委员会提交 SUSAR 报告、DSUR 概要及附表或者其他潜在的严重安全性风险信息报告。

2020 年版 GCP 颁布之后, 预期严重不良反应不再单独向伦理委员会报告, 伦理委员会可能无法快速得知本中心预期严重不良反应的受试者是否得到及时救治与补偿; 当预期严重不良反应发生率较预期显著增加时, 因缺乏及时信息, 伦理委员会无法迅速作出暂停或终止试验的决定, 可能存在受试者保护缺失。因此, 伦理委员会应当做到如下几点: (1) 需要特别关注试验方案或者其他文件(如研究者手册)中是否规定了不需立即报告的严重不良事件(含发生率的描述); 是否有足够的证据表明, 所列

预期严重不良反应无须向伦理委员会快速报告，对受试者不构成额外风险。(2)伦理委员会应关注数据与安全监查委员会或其他安全监查部门的设立。预期严重不良反应等不良事件由其负责监督，因伦理委员会无法得到预期严重不良反应的及时报告，因此对 DSMB 的组成(如有)、安全监查工作计划应加强审查。(3)关注除 SUSAR 外，对其他潜在的严重安全性风险信息报告的审查。(4)年度/定期跟踪审查时，需要关注研究者手册的更新，研究者手册应列明新的安全性信息及新的预期严重不良反应。此外，申办方无须向伦理委员会快速报告不涉及增加受试者安全风险的个人事件，这将减轻申办者和伦理委员会的工作压力。但任何事物都有其两面性，只有正确理解、执行新的法律法规，方能真正提升对受试者的保护，促进中国药品医疗器械产业结构调整和技术创新，提高产业竞争力，满足公众健康需求。

参考文献：

[1] HHS, OHRP, FDA. Institutional review board (IRB) written procedures: Guidance for institutions and IRBs[EB/OL].(2018-05) [2020-10-19]. <https://www.fda.gov/media/99271/download>.

[2] HHS, OHRP. Unanticipated problems involving risks & adverse events guidance(2007)[EB/OL]. (2007-01-15)[2020-10-20]. <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/guidance/reviewing-unanticipated-problems/index.html>.

[3] 国家药品监督管理局药品审评中心. 研发期间安全性更新报告管

理规范(试行)[EB/OL]. (2020-07-01)[2020-10-20]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=3cad3925b893ab31>.

[4] ICH. Clinical safety data management: Definitions and standards for expedited reporting E2A[EB/OL].(1994-10-27)[2020-10-20]. https://database.ich.org/sites/default/files/E2A_Guideline.pdf.

[5] EUROPEAN COMMISSION. 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].(2011-11-06)[2020-10-20]. https://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/21_susar_rev2_2006_04_11_en.pdf.

[6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物临床试验期间安全性数据快速报告的标准和程序[EB/OL]. (2018-04-27) [2020-10-22]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=90755b9d6035c1b4>.

[7] 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[EB/OL]. (2020-04-23)[2020-10-15]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypzhcglbf/ypzhcglbfzhcwj/20200426162401243.html>.

[8] ICH. Development safety update report E2F[EB/OL]. (2010-8-17) [2020-10-19]. https://database.ich.org/sites/default/files/E2F_Guideline.pdf.

[9] GRADY C. Bioethics in the oversight of clinical research: Institutional review boards and data and safety monitoring boards[J]. Kennedy Institute of Ethics Journal, 2019, 29(1): 33-49.

[10] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物临床试验期间安全信息评估与管理规范(试行)[EB/OL]. (2020-07-01) [2020-10-22]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=938b81c153eaf85e>.

(编辑：邹元平)