



中国临床药理学杂志  
*The Chinese Journal of Clinical Pharmacology*  
ISSN 1001-6821, CN 11-2220/R

## 《中国临床药理学杂志》网络首发论文

题目： 药物临床试验中的不良事件  
作者： 张正付，李萌，燕娟，刘珊，宁靖  
网络首发日期： 2020-10-20  
引用格式： 张正付，李萌，燕娟，刘珊，宁靖. 药物临床试验中的不良事件. 中国临床药理学杂志. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2220.R.20201020.1323.002.html>



**网络首发：**在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

**出版确认：**纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

## 药物临床试验中的不良事件

张正付, 李萌, 燕娟, 刘珊, 宁靖

(国家药品监督管理局 食品药品审核查验中心, 北京 100044)

### Adverse event in clinical trial

ZHANG Zheng-fu, LI Meng, YAN Juan, LIU Shan, NING Jing

(Center for Food and Drug Inspection, National Medical Products Administration, Beijing 100044, China)

中图分类号: R97

文献标志码: C

作者简介: 张正付, 副主任药师, 主要从事药物和医疗器械临床试验监管工作

通信作者: 张正付

Tel: (010) 68441588

E-mail: zhangzhf@cfdi.org.cn

**摘要:** 不良事件是药物临床试验重要的安全性评价指标, 其是否被正确收集和评估, 将直接影响试验药物的安全性评价结果。目前, 我国药物临床试验中, 研究者在不良事件的收集、评估、随访和报告等方面存在诸多问题, 影响了试验药物的安全性评价和对受试者的保护。本文针对药物临床试验中不良事件的相关内容进行讨论, 希望对今后药物临床试验的顺利开展提供有益帮助。同时, 归纳总结了药物临床试验中一些有关不良事件的常见案例, 旨在提醒研究者, 应加强对不良事件的管理, 避免类似问题的发生。

**关键词:** 药物临床试验; 安全性评价; 不良事件

**Abstract:** Adverse events are the important factors of the safety evaluation in clinical trials of investigational products. Whether the adverse events have been collected and evaluated correctly could impact directly to the safety evaluation results of the investigational products. Up to date, there are many problems in the collection, evaluation, follow-up and reporting of adverse events in clinical trials in China, which affect the safety evaluation of the investigational products and subject's protection. This paper discusses the related content of adverse events in clinical trials, aiming to provide useful help for the successful development of clinical trials in the future. Meanwhile, many adverse event cases in clinical trials were collected and summarized in this paper, which aim to remind investigators to strengthen the management of adverse events and avoid similar problems occurring in the future.

**Keywords:** clinical trial; safety evaluation; adverse event

药物临床试验是指以人体(患者或健康受试者)为对象的试验, 意在发现或验证某种试验药物的临床医学、药理学以及其他药效学作用、药物不良反应(Adverse Drug Reaction, ADR), 或者试验药物的吸收、分布、代谢和排泄, 以确定药物的疗效与安全性的系统性试验<sup>[1]</sup>。药物临床试验是新药研发的重要环节。试验药物能否获批上市, 需结合药物的有效性和安全性结果, 科学评价其获益和风险比来确定。在药物临床试验过程中, 除需关注

有效性评价外，安全性评价也是全面、客观评价试验药物不可或缺的内容。试验药物安全性评价不仅可以评估受试者安全风险，为试验药物能否获批上市提供充分的依据，而且是起草和撰写药品说明书安全性信息（如ADR、禁忌、注意事项等）的重要依据，为上市后临床合理用药提供重要的安全保障。

不良事件（Adverse Event, AE）是药物临床试验安全性评价指标之一。AE是否被正确收集和评估，将直接影响试验药物的安全性评价，进而会影响到试验结果的科学可靠和药品上市后的用药安全。随着药品医疗器械审评审批制度改革的深入和国家对药物临床试验监管的不断加强，我国药物临床试验水平尽管得到了很大提高，但仍存在不足，尤其在AE收集、评估、随访和报告等方面，还存在诸多问题，影响了药物临床试验质量和受试者的安全，并制约着我国药物临床试验事业的进一步发展。本文针对药物临床试验中AE的相关内容进行探讨，希望对今后药物临床试验的顺利开展提供有益帮助。同时，归纳总结了药物临床试验中一些有关AE的常见案例，旨在提醒研究者，应加强对AE的管理，避免类似问题的发生。

## 1 AE的定义、收集、分级及其与试验用药品的相关性

### 1.1 AE的定义

药物临床试验中的AE，是指受试者接受试验用药品后出现的所有不良医学事件，可以表现为症状体征、疾病或者实验室检查异常，但不一定与试验用药品有因果关系<sup>[1]</sup>。AE包括严重不良事件（Serious Adverse Event, SAE）、重要不良事件（Significant Adverse Event）和非预期不良事件（Unexpected Adverse Event, UAE）。SAE是指受试者接受试验用药品后出现死亡、危及生命、永久或者严重的残疾或者功能丧失、受试者需要住院治疗或者延长住院时间，以及先天性异常或者出生缺陷等不良医学事件<sup>[1]</sup>。重要不良事件，指的是除SAE外，发生的任何导致采用针对性医疗措施（如停药、降低剂量和对症治疗）的AE和血液学或其他实验室检查明显异常<sup>[2]</sup>。UAE是指AE的性质、严重程度或频度，不同于先前方案或其他相关资料（如研究者手册、药品说明）所描述的预期风险<sup>[3]</sup>。

### 1.2 AE的收集

药物临床试验安全性评价主要关注受试者接受试验药物后出现的AE及其发生率、持续时间、严重程度、结局，以及与试验药物及其剂量的关系等，并重点关注SAE、重要不良事件和UAE，以评价试验药物对受试者的预期风险<sup>[4]</sup>。在药物临床试验中，研究者通常通过实验室检查结果（包括生化学和血液学指标）、生命体征、临床不良事件（疾病、体征、症状）<sup>[5]</sup>，以及基于试验药物前期研究或者同类药物相关文献报道等而设定的临床试验需要特别关注内容，来收集受试者在试验期间发生的AE。药物临床试验安全性评价需要收集的AE应具有以下4个要素。

一是，需要与试验方案规定的基线相比较。受试者在筛选期间正常，接受试验用药品后，新出现的症状、体征、疾病或者实验室检查异常，应作为AE收集。受试者在筛选期间已存在症状、体征、疾病或者实验室检查异常，接受试验用药品后，原有症状、体征、疾病或者实验室检查异常加重的，应作为AE收集；而原有症状体征、疾病或者实验室检查异常仍存在且没有加重的，则不属于AE。

二是，应在试验用药品治疗后出现。签署知情同意书意味着临床试验的开始。若受试者签署知情同意书后，因意外导致骨折，广义上来说，肯定是一个AE，但对于临床试验来说，需要区分是在接受试验用药物治疗之前出现还是之后出现。如果在接受试验用药物治疗之后出现，则应作为AE收集；如果在接受试验用药物治疗之前出现，则不属于药物临床试验意义上的AE，不需收集。

三是，AE范围应包括临床症状（如恶心、疲劳、眩晕、腹痛、瘙痒等）、体征（如黄疸、皮疹、发热等）、疾病和实验室检查异常等。其中临床症状、体征和疾病为临床表现，研究者比较容易做出医学判断，常将其作为临床不良事件收集。而基于实验室检查异常的AE，主要依赖于研究者的主观判定，随意性较大，易引起偏倚，具有局限性。研究者通常将有临床意义的实验室检查异常作为临床不良事件收集；而无临床意义的实验室检查异常，尽管也属于AE，但研究者往往会忽视而未收集。因此，为全面客观评价试验药物的安全性，临床试验方案设计时，常将临床不良事件（如疾病、临床症状和体征、实验室检查明显异常）和生命体征检查、实验室检查异常分别进行统计分析，弥补了研究者主观判定的不足。某项指标如果不是临床试验方案要求强制检查，对于该指

标的恶化，若研究者判断无临床意义且无临床体征或症状，通常也不作为AE收集。

四是，需考虑AE是否为目标适应证疾病进展的表现或伴随疾病在试验期间的择期治疗。如果AE被认为是试验药物目标适应证的表现或症状（如治疗糖尿病药物临床试验中的糖化血红蛋白值、升白细胞药物临床试验中的白细胞数值、肿瘤疾病等），接受试验用药物治疗后，所治疗的疾病若出现症状加重、病情恶化、死亡等，尽管理论上属于AE的范畴，但由于上述变化是目标适应证疾病进展的一种表现，临床试验通常不收集和报告该类AE或SAE，而是作为临床试验的疗效指标来评价。因择期手术治疗而住院或延长住院的，通常也不作为AE或SAE收集。

### 1.3 AE 分级

临床试验中常见的AE分级标准主要有2种。

一是，根据AE的严重程度，将AE划分为轻、中、重3级。轻度：容易耐受，不需要治疗，且不影响受试者日常活动的事件。中度：导致轻微不便或需要给予治疗措施，且影响受试者日常活动的事件。重度：需要全身药物治疗或其他治疗，对受试者日常活动有重大影响，且可能致残的事件。

二是，采用如美国国立癌症研究所常见不良反应事件评价标准（National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE）、世界卫生组织（World Health Organization, WHO）等分级标准，根据AE的严重程度进行5级划分。1级：轻度，无临床症状或有轻微临床症状；或仅有临床或实验室检查异常；无需进行干预，不需对症处理，不需停药。2级：中度，需要最小的、局部的或无创伤的干预；或日常生活活动受限。主诉不适，需对症处理，不需停药。3级：严重或者具重要医学意义但暂时不会危及生命；导致住院或延长住院时间；致残；日常生活自理受限。主诉明显不适，需对症处理，并需暂停用药。4级：危及生命，需要紧急干预。5级：与AE相关的死亡。

### 1.4 AE 与试验用药品的相关性

试验用药品由于其本身的药理作用、药品中含有的杂质或其制剂中的辅料等，在产生疗效的同时，往往也会导致ADR。ADR指临床试验中发生的任何与试验用药品可能有关的对人体有害或者非期望的反应<sup>[1]</sup>。药物临床试验的目的之一就是要发现或验证试验药物的ADR，以确定其安全性。因此，临床试验中，研究者应认真仔细观察ADR，并需重点关注可疑且非预期严重不良反应（Suspicious and Unexpected Serious Adverse Reactions, SUSAR）。SUSAR指临床表现的性质和严重程度超出了试验药物研究者手册、已上市药品的说明书或者产品特性摘要等已有资料信息的可疑并且非预期的严重不良反应<sup>[1]</sup>。

AE既可能与疾病本身有关，也可能与试验用药品有关。研究者需考虑各方面因素，包括受试者的既往病史、伴随疾病以及用药时间或用药状况等，客观评估AE与试验用药品之间的相关性。AE与试验用药品的相关性判断，通常考虑5个因素。①用药时间与AE的现有有无合理的先后关系；②AE是否符合该药物已知的ADR类型；③AE是否可以用病理状况、合并用药、现用疗法等原因解释；④停药或减量后，AE是否消失或减轻；⑤再次接触同样药物后，AE是否再次出现同样反应。

药物临床试验中，ADR常采用5级评价标准：肯定有关、可能有关、可能无关、肯定无关、无法判定；或采用6级标准：肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关、待评价、无法判定。

## 2 AE 的处理、记录、随访和报告

### 2.1 AE 的处理

充分保障受试者的安全是药物临床试验的首要条件。试验药物具有不确定性，既可能治愈疾病，也可能对受试者造成伤害，甚至危及生命。因此，在临床试验期间，研究者或其授权的临床医生需承担所有与临床试验有关的医学决策。当受试者出现与试验相关的AE，包括有临床意义的实验室检查异常时，应保证受试者得到妥善的医疗处理<sup>[1]</sup>，如停药、降低剂量或需要其他重要的伴随治疗等。同时，为避免临床试验出现更严重后果，研究者应决定是否终止或者暂停临床试验，以保护受试者的权益和安全。药物临床试验中出现大范围、非预期的严重

不良反应，申办者和药物临床试验机构应当立即停止药物临床试验。必要时，药品监督管理部门依职责可以责令调整临床试验方案、暂停或者终止药物临床试验<sup>[6-7]</sup>。

## 2.2 AE的记录

临床试验期间发生的 AE，无论是否与试验用药品有关，研究者均应详细记录处理经过及结果。有关 AE 的医学文件，包括实验室检查的申请单和检查结果报告单，均应保存在原始文件中，并保证原始记录真实、准确、完整。所有记录均应有研究者的签名和签署日期。

AE 记录的内容包括，用医学术语描述的 AE 名称、临床症状/体征、发生的起止时间、严重程度、采取的措施，以及结局等，并判定其与试验用药品之间的相关性。采取的措施主要包括：未采取措施、调整试验用药品剂量或暂时停药、停止使用试验用药品、合并用药、采用非药物治疗、住院或延长住院时间。AE 结局主要为痊愈、好转、未愈、恶化、死亡、失访或未知等。

## 2.3 AE的随访

对临床试验期间发生的所有 AE，无论是否与试验药物相关，研究者都应选择住院、门诊、家访、电话等方式对受试者进行密切随访观察，评估 AE 的严重性、严重程度及与试验用药品的相关性；在随访过程中，应给予受试者必要的处理和措施，直到妥善处理或病情稳定。

研究者不仅需要在临床试验期间对 AE 进行随访，必要时甚至持续到试验结束之后，直至 AE 完全消除或稳定、或受试者失访、死亡，并在研究病历和病例报告中记录随访数据；如试验方案有规定，则以方案规定的结束点为止。对因 AE 退出研究的受试者，也应密切随访，记录转归及相关数据<sup>[8]</sup>。

## 2.4 AE的报告

AE 应按照相关法律法规、临床试验方案、伦理委员会和申办者的要求，在规定的期限内进行报告。

除试验方案或者其他文件（如研究者手册）中规定不需立即报告的 SAE 外，研究者应当立即向申办者书面报告所有 SAE，随后应当及时提供详尽、书面的随访报告。试验方案中规定的、对安全性评价重要的 AE 和实验室异常值，应当按照试验方案的要求和时限向申办者报告。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。研究者应当向伦理委员会报告由申办方提供的 SUSAR<sup>[1]</sup>。

## 3 实验室检查异常有无临床意义与是否为 AE 的关系

实验室检查异常是指检查结果超出了实验室检查参考值范围，其检查结果主要为临床疾病诊断和医疗干预提供信息。有临床意义（Clinical Significance, CS），说明这项异常可能是由某种疾病或者因素引起，或者代表了身体的某种显著变化，对临床疾病的诊断和后续的医疗干预措施具有一定的参考价值；无临床意义（No Clinical Significance, NCS），说明这项异常对临床疾病的诊断没有判断依据和参考价值，不需要进行任何医疗干预。实验室检查异常是否有临床意义，研究者很难单凭实验室检查参考值范围进行判定，而是需要结合受试者的临床症状、体征或其他辅助检查等，以确认是否达到某项疾病的诊断标准。如果受试者某个实验室检查明显异常，或者异常并伴有相关临床症状、体征或疾病，研究者通常会判定为 CS；如果受试者某个实验室检查异常，但没有相关的临床症状、体征或疾病支持，研究者往往会判定为 NCS。

实验室检查异常是否为 AE，需要和试验前的基线比较来确定。实验室检查基线正常，接受试验用药品治疗后异常，或检查异常较基线恶化，都提示试验用药品可能具有潜在的风险或毒性，如果没有明确合理的解释，如生理情况、仪器等外界因素引起等，都应当视为 AE。

实验室检查异常有无临床意义与是否为 AE 是 2 个不同的概念，两者之间没有必然的关系<sup>[9-10]</sup>。AE 并不意味着实验室检查异常有临床意义。如环磷酰胺等抗肿瘤药，化疗会引起肝毒性 ADR，短期内会出现转氨酶升高，当其 AE 符合 CTCAE 1 级或 2 级标准时，因没有严重到影响研究者的医学决策，在临床疾病诊断方面也没有参考价值，研究者往往容易忽视，通常会判定这类实验室检查异常为 NCS；当其 AE 符合 CTCAE 3 级或 4 级标准

时，提示受试者肝脏功能发生了损害，或者需要对受试者采取干预措施，研究者才会判定这类实验室检查异常为 CS。因此，临床试验过程中，研究者基于实验室检查异常收集的 AE，均是有临床意义的 AE，而无临床意义的 AE 通常未被收集。实验室检查异常有临床意义，也不意味着就是 AE。如具有糖尿病病史的受试者在临床试验过程中，实验室检查血糖值会高于正常值范围，其异常为 CS，但因属于基础疾病，该异常不应被判定为 AE。

## 4 有关 AE 的常见案例

临床疗效反映的是治疗措施的有效性，而 AE 反映的是治疗措施的安全性，两者对药物临床试验来说同等重要，缺一不可。部分研究者由于科研态度不严谨、药物临床试验质量管理规范（Good Clinical Practice, GCP）知识不足、培训不到位，或者仅凭临床医疗经验判断而忽略临床试验的研究目的等原因，导致其在 AE 的收集、评价和报告等方面存在诸多问题。常见的 AE 相关问题归纳如下。

### 4.1 不关注或随意判定实验室检查异常

如受试者筛选期血压为 110/75 mmHg，访视 5 时血压为 94/42 mmHg，研究者未对异常值进行判定；临床试验批件要求特别注意对各种局部反应以及心电图、血压波动等方面的观察，临床试验过程中，多例受试者使用试验药物后，收缩压和舒张压均明显升高，研究者均未判定异常是否有临床意义，是否与试验药物有关；临床试验方案规定“需要特别关注转氨酶增高”，临床试验过程中，多例受试者使用试验药物后，出现谷草转氨酶（Glutamic-oxaloacetic Transaminase, GOT）或谷丙转氨酶（Glutamic-pyruvic Transaminase, GPT）升高、肝功能异常等，研究者均判定为与试验药物无关；受试者入组时尿潜血隐性，临床试验过程中，其中 7 次访视的尿潜血呈阳性，研究者均判定为 NCS；受试者具有糖尿病病史，研究过程中所有葡萄糖检测结果均异常，而研究者均判定为 NCS。

### 4.2 对 AE 的判定标准不一致

如受试者在访视 5 时，促甲状腺激素（Thyrotropin, TSH）为  $10.25 \text{ mU} \cdot \text{L}^{-1}$ （正常值范围为  $0.27 \sim 4.20 \text{ mU} \cdot \text{L}^{-1}$ ），研究者判定为“CS，1 级”，而在访视 6 和访视 11 时，TSH 分别为  $7.87 \text{ mU} \cdot \text{L}^{-1}$  和  $7.07 \text{ mU} \cdot \text{L}^{-1}$ ，研究者均判定为“CS，2 级”；受试者在访视 1，B 超提示有盆腔积液 5 mm，研究者判定为“CS，与盆腔炎有关”，而在访视 2，B 超提示有盆腔积液 13 mm，研究者判定为“NCS”；受试者在访视 4 时，直接胆红素为  $7.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ （正常值范围  $0 \sim 7 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ），研究者判定为“CS，1 级”，而在访视 8 时，直接胆红素为  $9.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，研究者判定为“NCS”。

### 4.3 AE 漏记

如受试者试验期间住院病历记录出现“发热、白细胞升高、可见脓性尿液”，考虑泌尿系感染，研究者未记录 AE；受试者血常规在筛选期正常，访视 2 时，血红蛋白（Hemoglobin, HGB）、血细胞比容（Hematocrit, HCT）、红细胞（Red Blood Cell, RBC）下降，研究者判定为 CS，并与疾病本身有关，未记录 AE；临床试验过程中，受试者门诊病历不同时间分别记录有“潮热”、“结膜下出血”，研究者均未记录 AE；受试者在临床试验期间，因术后血压控制不佳转入重症监护病房（Intensive Care Unit, ICU）治疗，研究者未记录 SAE。

### 4.4 AE 名称不一致

如在访视 2 和访视 4，受试者用药日志分别记录有“头晕、腿脚酸疼”与“头晕、腿脚无力”，住院病历中记录体温正常，而数据库中记录为“寒颤”。

### 4.5 AE 未跟踪随访

如受试者在访视 2 时，GPT 为  $91 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ （正常值范围为  $5 \sim 40 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ）、GOT 为  $95 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ （正常值范围为  $8 \sim 40 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ），研究者判定为 AE，未跟踪随访；受试者在访视 7 时，肌酸激酶为  $1\ 877 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ （正常值范围为  $38 \sim 174 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ），研究者判定为“CS，1 级”，后更改为“CS，4 级”，未跟踪随访；受试者末次访视尿常规显示，尿白细胞 3+（参考值阴性）、尿隐血 1+（参考值阴性）、镜检白细胞 414 个（参考  $0 \sim 17 \text{ cell} \cdot \mu\text{L}^{-1}$ ）、细菌 286 个（参考  $0 \sim 130 \text{ cell} \cdot \mu\text{L}^{-1}$ ），研究者判定为“CS，尿路感染”，未跟踪随访。

## 4.6 SAE 报告不及时

如某临床试验机构共发生 6 例 SAE，其中 5 例 SAE 在获知后，向国家药品监督管理部门报告的时间均超过 24 h，报告本机构伦理委员会的时间为项目结束后 2 个月。

## 5 讨论

有效性是药品上市的基础，安全性则是药品上市的前提；试验药物能否获批上市，取决于受试者的获益风险比。AE 是安全性评价的重要指标，少记或漏记 AE、误判 AE 与试验用药品的相关性、AE 处理不及时或者未对 AE 跟踪随访等，不仅影响安全性评价结果，受试者权益和安全也得不到保障。研究者是临床试验方案的实施者，需采取有效措施，确保临床试验质量。开展药物临床试验之前，需对参加临床试验人员进行 AE 相关知识的培训，统一对 AE 的评价标准；药物临床试验中，应严格执行临床试验方案，如实、客观、准确记录和评估 AE，并按要求向申办者报告方案中规定的、对安全性评价重要的 AE 和 SAE；及时采取必要措施，对相应的 AE 进行处理，加强跟踪随访，切实保护受试者的权益和安全。

### 参考文献：

- [1] 国家药品监督管理局，国家卫生健康委. 关于发布药物临床试验质量管理规范的公告（2020 年第 57 号）[EB/OL]. 北京：国家药品监督管理局，国家卫生健康委，2020-04-26 [2020-10-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/20200426162401243.html>.
- [2] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于发布药物临床试验数据管理与统计分析的计划和报告指导原则的通告（2016 年第 113 号）[EB/OL]. 北京：国家食品药品监督管理总局，2016-07-29 [2020-10-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20160729184001935.html>.
- [3] 国家食品药品监督管理局. 关于印发药物临床试验伦理审查工作指导原则的通知（国食药监注[2010]436 号）[EB/OL]. 北京：国家食品药品监督管理局，2010-11-10 [2020-10-08]. [http://www.gov.cn/gzdt/2010-11/08/content\\_1740976.htm](http://www.gov.cn/gzdt/2010-11/08/content_1740976.htm).
- [4] 国家食品药品监督管理局. 关于发布化学药物稳定性研究等 16 个技术指导原则的通知（国食药监注[2005]106 号）[EB/OL]. 北京：国家食品药品监督管理局，2005-03-18 [2020-10-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20050318010101201.html>.
- [5] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于发布药物临床试验的生物统计学指导原则的通告（2016 年第 93 号）[EB/OL]. 北京：国家食品药品监督管理总局，2016-06-03 [2020-10-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20160603161201857.html>.
- [6] 中华人民共和国中央人民政府. 中华人民共和国药品管理法[EB/OL]. 北京：中华人民共和国中央人民政府，2019-08-26 [2020-10-08]. [http://www.gov.cn/xinwen/2019-08/26/content\\_5424780.htm](http://www.gov.cn/xinwen/2019-08/26/content_5424780.htm).
- [7] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法（市场监管总局令第 27 号）[EB/OL]. 北京：国家市场监督管理总局，2020-03-30 [2020-10-08]. [http://gkml.samr.gov.cn/nsjg/fgs/202003/t20200330\\_313670.html](http://gkml.samr.gov.cn/nsjg/fgs/202003/t20200330_313670.html).
- [8] 国家食品药品监督管理总局. 国家食品药品监督管理总局关于发布中药新药临床研究一般原则等 4 个技术指导原则的通告（2015 年第 83 号）[EB/OL]. 北京：国家食品药品监督管理总局，2015-11-03 [2020-10-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtggtg/20151103120001444.html>.
- [9] 张强，单爱莲. 临床试验中异常值有无临床意义的若干思考[J]. 中国临床药理学杂志，2017，33（17）：1615-1620.
- [10] 广东省药学会. 药物临床试验安全评价·广东共识（2018）[J]. 今日药学，2018，28（6）：361-368.

（本文编辑 戴荣源）