

药物临床试验不良事件相关性评价技术指导原则
（征求意见稿）

2023年9月

目录

一. 概述	3
二. 考虑因素.....	4
(一) 试验药物	4
(二) 疾病因素	5
(三) 合并用药或其他治疗.....	6
(四) 受试者特征及其他相关情况.....	6
(五) 去激发、再激发	7
(六) 特殊不良反应	7
三. 评价原则与要点.....	7
(一) 基本原则	8
(二) 评价要点	10
四. 评价分类方法与判定依据.....	11
(一) 五分法	12
(二) 二分法	12
1 (三) 其他	13
五. 个例安全性报告相关要求.....	15
六. 参考文献.....	15

2 一、 概述

3 药物临床试验中，受试者接受试验用药品后出现的所有不良医学
4 事件，称为不良事件（adverse event, AE）。不良事件可以表现为
5 症状、体征、疾病或者实验室检查异常，不良事件不一定与试验用药
6 品有因果关系。

7 药物临床试验中，对于不良事件与试验药物的相关性进行评估与
8 判断是药物临床安全性研究、评价与风险控制中非常重要的一个环节。
9 研究者和申办者需认真收集相关的各方面信息，分析可能的影响因素，
10 科学、准确、客观地评估临床试验中相关不良事件与试验药物之间是
11 否存在因果关系，以及因果关系可能性的强弱。

12 药物不良反应（adverse drug reaction, ADR），指临床试验中
13 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。
14 试验用药品与 AE 的因果关系至少有一个合理的可能性，即不能排除
15 相关性。

16 制定本指导原则的目的是在国内外相关研究基础上，进一步规范
17 我国药物临床试验中不良事件与试验药物相关性评价方法与标准，为
18 药物临床试验申办者、研究者、监管机构及其他相关人员开展药物临
19 床试验中不良反应监测、识别、评估与控制相关工作提供借鉴与参考，
20 以更好地践行临床试验风险最小化，保护受试者安全。

21 药物临床试验不良事件相关性评价包括个体评价和群体评价，个
22 体评价是群体评价的前提，是群体评价和药物安全性分析和评估的基
23 础。本指导原则目前主要针对临床试验期间个体评价，关于临床试验

24 期间汇总信息安全评估参见《药物临床试验期间安全性信息汇总分析
25 和报告指导原则（试行）》。

26 本指导原则的适用范围为以药品注册为目的而开展的药物临床
27 试验。其他的临床研究也可参考使用。

28 二、 考虑因素

29 准确评价临床试验不良事件与试验药物的相关性，可能受到多方
30 面因素的影响和制约，包括病例信息资料的不完整或存在偏性、评价
31 者专业背景知识的限制等。因此，对不良事件进行准确、可靠的相关
32 性评价，不仅要求深入掌握相关疾病流行病学特点、病理机制、临床
33 表现、试验药物的作用机制、药理作用、毒理学研究结果、已知的不
34 良反应等专业知识和信息，还需要全面了解受试者疾病史、治疗史、
35 既往史、家族史等相关的情况和信息。只有在全面、完整地收集受试
36 者相关信息资料的基础上，才能根据相关医学、药学知识进行专业的
37 综合分析，进而对不良事件与试验药物的相关性作出科学、合理、准
38 确的判断。

39 常见的考虑因素包括以下几个方面。

40 （一） 试验药物

41 1. 药物暴露（包括暴露时间、暴露剂量）

42 根据受试者用药的时间和不良事件发生的时间，考虑二者之间是
43 否存在先后顺序的时间关系。

44 根据给药剂量，考虑不同剂量与不良事件之间是否存在相关性。

45 评估和判断是否存在剂量-暴露-效应关系，即剂量越大或者暴露时间

46 越长，不良事件发生的概率越大或程度越严重。

47 2. 药物代谢动力学特征

48 根据试验药物在体内的代谢特征(如吸收、分布、代谢、排泄等)，
49 考虑不良事件出现是否与试验药物在体内代谢特征相符，如：AE 发生
50 或消失时间是否与药物浓度的变化相关；或者在考虑已知药物代谢特
51 征（如经过 5 个半衰期后）的基础上，该 AE 在停药后仍持续存在，
52 及其何时反应终止（需注意该标准可能不适用于去除原始诱因后仍增
53 加的事件，如某些迟发型过敏反应）。

54 3. 药理作用

55 根据试验药物药理作用机制、药效学特征，判断此 AE 与试验药
56 物是否存在可能的相关性。

57 4. 非临床安全性研究结果

58 参考非临床安全性研究，如安全药理学、毒理学试验研究结果，
59 判断此 AE 与试验药物是否存在可能的相关性。

60 5. 前期已有的临床研究安全性结果

61 查阅、确认试验药物及其所含成份先前是否曾报告过类似或相关
62 的 ADR/AE。

63 综上，根据试验药物非临床研究、申办者提供的临床研究数据及
64 其他相关安全性信息，同时可参考药物流行病学研究、文献、同类药
65 已知安全性特征等，帮助判断 AE 的发生是否存在试验药物机制作用
66 相关的可能性。

67 (二) 疾病因素

68 判断 AE 是否为受试者原有/特定的疾病（包括临床试验相关的特
69 定疾病、其他基础疾病或伴随疾病、潜在疾病）的表现。

70 应考虑到受试者在伴有其他疾病时也可能对该试验药物产生不
71 同的反应，从而导致 AE。

72 一般的临床试验中，受试者年龄跨度较大，其中老年受试者经常
73 为多病共患，如同一例受试者常同时存在冠心病-糖尿病-肾功能不全，
74 应特别注意。

75 （三）合并用药或其他治疗

76 了解近期（不限于不良事件发生时）是否存在合并用药（包括化
77 药、中药、生物制品等），以及合并用药的种类、具体药物、给药剂
78 量、开始用药时间、停止用药时间等。在此基础上，判断合并用药物
79 或不良事件发生前的其他用药是否可引起不良事件的发生，是否可能
80 存在药物相互作用从而导致不良反应的发生等。

81 了解近期（不限于不良事件发生时）是否接受了其他未明确被限
82 制应用的治疗（如放疗、手术、针灸治疗等）或预防措施（如接种疫
83 苗等），以及开始时间、停止时间等。判断其他治疗或预防措施是否
84 可引起不良事件的发生。

85 （四）受试者特征及其他相关情况

86 应详细了解受试者的个人特征及其他相关情况，如：

87 年龄、性别、身高、体重、个人嗜好、家庭环境等个人特征；

88 籍贯、民族、地域/国别、宗教；

89 个人史（如饮食、运动、作息方式，吸烟、饮酒、甚至毒品接触

90 等);

91 既往病史(如肝功能、肾功能、贫血、精神/心理状态等);

92 过敏史(如药物或食物过敏史);

93 家族史;

94 上述因素都可能对受试者 AE 的诱发、发生、严重程度和持续时间等有很大影响。例如: 体重指数偏低的人更容易发生钾、钠等电解质异常(如高钾血症/低钾血症); 轻度抑郁/焦虑心理的受试者更容易产生不良主观感觉等; 生活在山区的受试者习惯进食蘑菇、野菜等食物, 可能产生一些轻度中毒的表现; 不同的宗教习惯和特殊饮食也可能造成相应的影响; 老年受试者的器官功能代偿能力降低, 用药后发生 AE 的机率也较大。因此, 全面了解受试者的个人特征和生活环境等, 有助于科学、准确地进行不良事件与试验药物的相关性判定。

102 (五) 去激发、再激发

103 去激发是指受试者在停药或减量后, 不良事件减轻或消失的现象。
104 如果受试者在停药或减量后出现不良事件减轻或消失即为去激发阳性, 反之, 则为去激发阴性。但是须注意有些不良事件具有不可逆性
105 (不能恢复)。
106

107 再激发是指受试者在再次给药后, 已经消除的同样、同性质的 AE
108 再次出现的情况。如果受试者在重新服用试验药物后再次出现同样的
109 AE 即为再激发阳性; 反之, 则为再激发阴性。但是, 再激发(再次给
110 药)应非常谨慎, 确保在受试者安全以及符合伦理学的前提下进行,
111 不可仅为验证相关性而让受试者承担再次用药后出现 AE 的风险。

112 去激发阳性和再激发阳性提示 AE 发生和试验药物存在相关性的
113 可能性非常大。

114 (六) 特殊不良反应

115 特殊不良反应是指在一般人群中很少见,可能为与药物相关的不
116 良反应(例如史蒂文斯-约翰逊综合征等)。

117 三、 评价原则与要点

118 在药物临床安全性研究中,个例不良事件与试验药物相关性判断
119 是药物不良反应整体评估的基础和重要依据,对于每一个个例不良事
120 件都需要科学、客观、准确地进行评估,在此基础上,根据情况采取
121 必要措施,保护受试者安全。

122 (一) 基本原则

123 对于个例不良事件与试验药物的相关性评价,一般应遵循以下基
124 本原则:

125 1. 时序性 (Temporality)

126 时序性是指试验药物与不良事件的出现应有合理的时间关系,以
127 及符合药物代谢的时间规律。因此,时序性在相关性判断中是首要条
128 件,且给予试验药物与出现不良事件之间的时间间隔,应符合其药代
129 动力学/药效动力学和病理生理学特点,否则不能假设相关性。如青
130 霉素致过敏性休克通常在用药几分钟内发生,吩噻嗪类药物致肝损伤
131 一般为用药后 3-4 周出现。

132 2. 合理性 (Plausibility)

133 合理性是指临床试验中观察到的不良事件符合试验药物已知的

134 药理作用机制，在医学上存在导致不良事件的可能性。如降糖药所致
135 低血糖，非甾体抗炎药（NSAIDs）致胃肠道出血。但合理性的判断也
136 取决于当前的医学认知水平，在药理作用机制不明或现有的医学知识
137 不能解释时，可能在未来被进一步证实。合理性旨在鼓励探索和识别
138 机制作用以支持因果推断。

139 3. 剂量-暴露-反应关系（Biological gradient）

140 剂量-暴露-反应关系，是指试验药物的剂量、给药时长与不良事
141 件发生之间存在一种阶梯曲线。试验药物与不良事件之间的剂量-暴
142 露-反应关系呈正相关，即剂量越大或者暴露时间越长，不良事件发
143 生的概率越大或程度越严重。存在剂量-暴露-反应关系，是相关性的
144 有力证据。

145 4. 实验/试验证据支持（Experiment）

146 实验/试验证据支持是指基于实验室、临床或流行病学研究，能
147 够在受控条件下复制、消除或防止药物相关不良事件的发生，则在实
148 验/试验设置的范围内支持相关性，可作为相关性强度高的证据。如
149 去激发、再激发等。

150 5. 可重复性（Consistency）

151 可重复性是指同一因素下可观察到同样的事情发生。如同一受
152 试者初次和再次暴露于同一种试验药物后发生的不良事件一致；不同
153 受试者暴露于同一种试验药物后，不良事件类型、发生情况相似。

154 6. 特异性（Specificity）

155 特异性是指临床试验中观察到的不良事件没有其他可能的原因

156 和解释，则试验用药与不良事件具有相关性的可能性比较大。在不良
157 事件描述中应详述是否有合并用药、原患疾病及其他治疗，这些因素
158 会影响试验用药与不良事件相关性的判断，因此，应充分考虑是否有
159 可替代的解释。如不良事件没有其他原因可解释时，与试验药物相关
160 的可能性会更强。

161 7. 类比 (Analogy)

162 类比是指两种相似的因素可引起相似的结果。化学结构相似或
163 者作用机制相似的药物可能具有类似的不良反应。如多数已上市他汀
164 类药物有致肝损伤的不良反应，如果另一新他汀类药物临床试验中出
165 现肝损伤，则增加了相关性的可能性。临床试验药物的安全性信息相
166 对较少，类比对于判断不良事件与试验药物的相关性的证据具有参考
167 意义，但并不是相关性评价的有力证据。

168 8. 一致性 (Coherence)

169 一致性是指不良事件与试验药物之间的关联与现有的理论、知
170 识等相适应，尤其是获得其他检测结果的支持。存在关联性的解释不
171 应与医学、生物学的一般事实存在冲突，一致性保证相关性推断的可
172 信性并使之与当前知识水平保持一致。

173 综上所述，在临床试验个例不良事件与试验药物的相关性评价
174 中，并不一定要求满足以上全部原则或条件，但是，满足的条件越多，
175 则相关性成立的可能性就会越大。其中，时序性是首要且必要的条件。

176 (二) 评价要点

177 一般而言，在临床试验个例不良事件与试验药物的相关性评价中，

178 应着重从以下五个最基本的方面来进行综合分析和考虑，即五个评价
179 要点：

- 180 1、用药与不良事件的出现有无合理的时间关系；
- 181 2、不良事件是否符合该药物已知的作用机制、特性或已知的不
182 良反应；
- 183 3、去激发结果（如适用）；
- 184 4、再激发结果（如适用）；
- 185 5、不良事件是否可用受试者病情进展（包括伴随疾病）、合并
186 用药的作用、其他治疗措施或干扰因素的影响来解释。

187 四、 评价分类方法与判定依据

188 临床试验不良事件与药物相关性评价，目前国际上尚无统一、公
189 认的分类方法与标准。常见的有多种分类方法与标准，用于描述相关
190 性结果的分类名称也多种多样，不利于临床试验各相关方科学、规范、
191 高效地开展药物临床安全性研究、评价与风险管理。因此，进一步统
192 一、规范我国药物临床试验不良事件相关性评价结果分类方法与标准
193 具有重要意义。

194 药物临床试验中，要求对于人体使用药物的安全性作出全面、深
195 入的研究、分析和评估，最终作为注册上市的依据以及上市后安全用
196 药的指导。因此，需要对于临床试验中不良事件与试验药物的相关性
197 进行严谨、审慎地评估，尤其是在早期临床试验阶段，对于药物的不
198 良反应认识甚少，在临床试验过程中对于个例不良事件的相关性评估
199 常常出现难以确定的情况，因此，宜根据相关性证据的强弱差异不同，
200 制定合理的相关性分类方法与标准，便于研究医生将一些较难明确判

201 定的情况区分开来，后续进一步关注及收集、完善相关证据信息，进
202 而作出更加明确、合理的相关性判定结果。根据目前国内外相关学术
203 研究及国内实际工作情况，本指导原则建议，一般情况下，药物临床
204 试验个例不良事件相关性判定结果可采用五分法：有关、很可能有关、
205 可能有关、可能无关、无关。

206 另外，国际上也有采用二分法，可以更便捷地按照国际人用药品
207 注册技术协调会（The International Council for Harmonisation
208 of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use，
209 ICH）指南向相关国家/地区药品监管部门进行临床试验期间个例安全
210 性信息快速报告。在我国开展的药品注册相关临床试验，如国际多中
211 心临床试验或其补充试验以及拟用于境外注册上市的临床试验等，也
212 可按照统一的临床试验方案要求采用二分法：相关、不相关。

213 （一）五分法

214 根据五个评价要点（是否存在合理的时间关系，是否符合该药物
215 已知的药物作用机制、特性或已知的不良反应，去激发结果，再激发
216 结果，是否可用其他合理的原因解释），进行临床试验个例不良事件
217 与试验药物相关性综合评价，按照不同情况，将判定结果分为五类：
218 有关、很可能有关、可能有关、可能无关、无关。

219 判定结果分类及判定依据可参考表 1。

220 考虑到单次给药试验中无法进行再激发，也无法实施药物减
221 量，因此，建议单次给药的临床试验不良事件相关性判定可参考表
222 1 中“很可能有关”、“可能有关”、“可能无关”、“无关”及
223 相关判定依据，但可仅对于四个评价要点（是否存在合理的时间关
224 系，是否符合该药物已知的药物作用机制、特性或已知的不良反
225 应，停药后是否减轻或消失，是否可用其他合理的原因解释）进行

226 评定后作出相应的分类；此外，如做出“有关”的判定结果，注意
227 充分的证据支持。

228 (二) 二分法

229 按照表 1 中判定依据，符合有关、很可能有关、可能有关的，按
230 二分法可归属为“相关”；符合无关、可能无关的，按二分法可归属
231 为“不相关”。

232 表 1 药物临床试验不良事件相关性判定结果分类及判定依据

五分法	判定依据	二分法
有关	<ul style="list-style-type: none"> ● 有合理的时间关系 ● 符合已知的药物作用机制、特性或已知的不良反应 ● 去激发阳性 ● 无其他合理的原因解释 ● 再激发阳性 	相关
很可能有关	<ul style="list-style-type: none"> ● 有合理的时间关系 ● 符合已知的药物作用机制、特性或已知的不良反应 ● 去激发阳性 ● 无其他合理的原因解释 ● 缺乏再激发阳性证据 	
可能有关	<ul style="list-style-type: none"> ● 有合理的时间关系； ● 缺乏再激发阳性证据； ● 表现为以下任何一种情况： <ul style="list-style-type: none"> ①符合已知的药物作用机制、特性或已知的不良反应，去激发阳性，但也可用其他合理的原因解释； ②符合已知的药物作用机制、特性或已知的不良反应，缺乏去激发阳性证据，且无其他合理的原因解释； ③不符合已知的药物作用机制、特性或已知的不良反应，去激发阳性，无其他合理的原因来解释； ④不符合已知的药物作用机制、特性或已知的不良反应，去激发阳性，也有其他合理的原因解释； ⑤不符合已知的的作用机制、特性或已知的不良反应，缺乏去激发阳性证据，也无其他合理的原因解释； 	
可能无关	<ul style="list-style-type: none"> ● 有合理的时间关系 ● 缺乏去激发阳性证据 ● 缺乏再激发阳性证据 ● 表现为以下任何一种情况： <ul style="list-style-type: none"> ①不符合已知的的作用机制、特性或已知的不良反应， 	

	且可用其他合理的原因解释； ②符合已知的作用机制、特性或已知的不良反应， 但可用其他更加合理的原因解释；	不相关
无关	<ul style="list-style-type: none"> ● (医学上认为) 无合理的时间关系 ● 不符合已知的药物作用机制、特性或已知的不良反应 ● 缺乏去激发阳性证据 ● 缺乏再激发阳性证据 ● 可用其他合理的原因解释 	

233

特别说明：

234

1. 由具备医学专业知识的相关人员进行不良事件与药物相关性
235 评价。

236

2. 表 1 可能未涵盖实际工作中的各种情况，如果与表 1 中的判
237 定依据无法完全对应时，可参考该表中对不良事件与药物相
238 关性的专业判断逻辑，作出尽可能合理的判定结果。

239

3. 临床试验开展过程中收集到更多关于不良事件与药物相关性
240 的信息和证据时，如果需要修改之前做出的相关性判定结果，
241 应提供充分的理由。

242

4. 为了更加便利工作，表 1 中主要内容可简化为表 2。表 2 使
243 用的特别说明同表 1。

244

表 2. 药物临床试验不良事件相关性判定（五分法）简表

判定结果 判定依据	判定结果		判定依据				判定结果		判定依据	
	有关	很可能 有关	可能有关		可能无关		无关			
是否有合理的 时间关系	+	+	+				+		-	
是否符合已知的药 物作用机制、特性 或已知的不良反应	+	+	+	-		+	-	-		
去激发结果	+	+	+	-	+	-	-		-	
再激发结果	+	-	-				-		-	
是否可用其他合理 的原因解释	-	-	+	-	-/+	-	++	+	+	

245 注： + 表示肯定，或阳性结果；
246 - 表示否定，或阴性结果，或暂未获得结果的情况；
247 ++ 表示可用其他“更加”合理的原因解释。

248 (三) 其他

249 若采用其他的分类方法和判定标准，应在临床试验方案中说明其
250 科学合理性依据。

251 五、 个例安全性报告相关要求

252 在药物临床试验期间可疑且非预期严重不良反应（Suspected
253 unexpected serious adverse reaction，SUSAR）快速报告工作中，
254 对于采用本指导原则中五分法判定结果为“有关”、“很可能有关”、
255 “可能有关”的 SUSAR 个例均需要进行快速报告；对于采用本指导原
256 则中二分法判定结果为“相关”的 SUSAR 个例需要进行快速报告。申
257 办者应综合本文第二部分的各种考虑因素来评估临床试验不良事件
258 的相关性。

259 若采用其他的分类方法和判定标准，应注意其科学性，并按
260 照 ICH E2A 指南对于符合要求的 SUSAR 个例进行快速报告。

261 六、 参考文献

- 262 1. 国家药监局,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
263 (2020 年第 57 号)[EB/OL]. (2020-04-27)
264 [http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202004/1d5d7ea301f04adba4c4e47d2e92eb9](http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202004/1d5d7ea301f04adba4c4e47d2e92eb96.shtml)
265 [6.shtml](http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202004/1d5d7ea301f04adba4c4e47d2e92eb96.shtml).
- 266 2. CIOMS Working Group VI on the Management of Safety Information from
267 Clinical Trials , Council for International Organizations of Medical Sciences.
268 Management of Safety Information from Clinical Trials: Report of CIOMS
269 Working Group VI .New York :Renouf Pub Co Ltd,2005 .
270 <https://cioms.ch/publications/product/management-of-safety-information-from->

- 271 clinical-trials-report-of-cioms-working-group-vi/.
- 272 3. WHO-UMC.The use of the WHO-UMC system for standardised case causality
273 assessment[EB/OL].Uppsala: WHO-UMC, 2018-04-06[2023-02-01].
274 https://who-umc.org/media/164200/who-umc-causality-assessment_new-logo.pdf
- 275 4. Danan G , Teschke R . RUCAM in drug and herb induced liver injury: The
276 update[J].International Journal of Molecular Sciences, 2015, 17(1):14.
- 277 5. ICH Guideline.E2A:Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards
278 for Expedited Reporting.[EB/OL].ICH,2018-04-06.[2023-02-01].
279 [https:// database. ich. org/ sites/ default/ files/ E2A_ Guideline. pdf.](https://database.ich.org/sites/default/files/E2A_Guideline.pdf)
- 280 6. Austin Bradford Hill.The environment and disease: association or causation?[J].J
281 R Soc Med. 2015 Jan; 108(1): 32–37.DOI:10.1177/0141076814562718.
- 282 7. 王大猷.药物不良反应报告评价之评价——因果评价在药物警戒中的作用与
283 地位[J].药物不良反应杂志.1999(01):41-44.
- 284 8. 朱永琪.关于新药的不良反应和因果关系分析评价问题[J].中国医药导
285 刊.1999(01):51-52.
- 286 9. 魏水易,王士民,舒丽芯.药物安全性的评价方法(III)——药物不良事件的因果
287 评价[J].药物不良反应杂志.2001(04):244-248.
- 288 10. Saad A W Shakir , Deborah Layton.Causal association in pharmacovigilance and
289 pharmacoepidemiology: thoughts on the application of the Austin Bradford-Hill
290 criteria[J].Drug Saf. 2002;25(6):467-71. doi: 10.2165/ 00002018- 200225060-
291 00012.
- 292 11. 周文. 药物流行病学[M]. 人民卫生出版社, 2007.
- 293 12. Manel De Silva Wijayasinghe,Inna Pendrak,Nicholas Rees.快速报告标准之二:
294 严重性及因果关系评价[J].中国药物警戒.2009(05):317-320.
- 295 13. 魏晶,王瑜歆.药品不良反应报告因果关系评价方法概述[J].中国药物警戒.
296 2011.8(10):600-603.
- 297 14. 魏戌,谢雁鸣.国内外不良反应因果判断原则及评价方法解读[J].中国中药杂
298 志.2012.37(18):2744-2747.
- 299 15. 钟莹.药物不良反应因果关系评价方法的对比[D].广州中医药学.2015. DOI:

- 300 CNKI:CDMD:2.1015.363404.
- 301 16. 王春华,胡晓,杨翠翠,胡朝英,张兰. I期临床试验中不良事件的因果关系评价
302 [J].药物不良反应杂志.2019(01):30-35.DOI:10.3760/cma.j.issn. 1008- 5734.
303 2019.01.006.
- 304 17. 黄仟,温泽淮.倡议建立协调统一的药物不良反应因果关系评价标准[J].中国新
305 药杂志.2021(12):1132-1136.
- 306 18. 国家药监局.关于发布个例药品不良反应收集和报告指导原则的通告(国家
307 药监局 2018 年第 131 号)[EB/OL].(2018-12-21).
308 <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20181221172901438.html>
- 309 19. 国家药监局药审中心.中药药源性肝损伤临床评价指导原则[EB/OL].(2018-
310 06-19).
311 [https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=5d114913f115ba7](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=5d114913f115ba7a2a1c536f5933f19e)
312 [a2a1c536f5933f19e](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=5d114913f115ba7a2a1c536f5933f19e)
- 313 20. 国家药监局药审中心.抗肿瘤创新药上市申请安全性总结资料准备技术指导
314 原则[EB/OL].(2020-12-31).
315 [https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/6539f28b92b2d7b57579b7](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/6539f28b92b2d7b57579b760062ed75a)
316 [60062ed75a](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/6539f28b92b2d7b57579b760062ed75a)
- 317 21. 国家药监局药审中心.抗肿瘤治疗的免疫相关不良事件评价技术指导原则
318 [EB/OL].(2022-05-17).
319 [https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4c099404406a69e176c281](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4c099404406a69e176c2812cb85bea91)
320 [2cb85bea91](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4c099404406a69e176c2812cb85bea91)