

## 提高药物临床试验安全性评价机构管理的建议

胡慧慧<sup>#</sup>, 严华美<sup>#</sup>, 元唯安<sup>\*</sup>

上海中医药大学附属曙光医院 临床研究中心, 上海 201203

**摘要:** 药物安全性问题是重要的公共健康问题, 贯穿于新药研发的整个生命周期, 在药物上市前及时发现潜在的不安全因素, 充分评价药物安全性将有助于药品监管机构权衡获益与风险并尽早作出批准决定。因此, 不断加强药物安全性监测工作, 持续警戒药品风险信号, 把握药品安全生命线, 维护人民群众权益, 是新药临床试验中的关注重点。梳理药物临床试验安全性评价工作中存在的问题并提出改进建议, 以期药物临床试验各方提供参考。

**关键词:** 临床试验; 药品安全; 安全性评价; 药物警戒; 药品监管

**中图分类号:** R969.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2023) 04-0738-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.04.006

## Institution management suggestions on improving safety evaluation of drug clinical trials

HU Yihui, YAN Huamei, YUAN Weian

Good Clinical Practice Center, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

**Abstract:** Drug safety is an important public health issue for people's livelihood, which runs through the whole life cycle of new drug research and development. Timely detection of potential unsafe factors before drug launch and full evaluation of drug safety will help drug regulatory authorities weigh benefits and risks and make approval decisions as soon as possible. Therefore, it is the focus of attention in clinical trials of new drugs to continuously strengthen drug safety monitoring, continuously alert drug risk signals, grasp the lifeline of drug safety, and safeguard the rights and interests of the people. This article starts from the problems existing in the safety evaluation of drug clinical trials and puts forward suggestions for improvement in order to provide reference for all parties in clinical trials.

**Key words:** clinical trials; drug safety; safety assessment; pharmacovigilance; drug regulation

药物临床试验是决定新药能否成功上市的重要环节,除了关注药物的有效性外,安全性也不容忽视。及时发现潜在的不安全因素,对提高药物临床试验的质量以及上市后合理用药产生长远的影响。欧美国家的药物警戒起步早、发展成熟,中国的药物安全性警戒工作尚处于起步阶段,2019年《中华人民共和国药品管理法》的颁布,确立了其法

律地位<sup>[1]</sup>,并不断推动临床试验期间药物警戒科学监管发展及申办者药物警戒体系的建立与健全<sup>[2]</sup>。

截至目前,中国在安全性评价方面已陆续颁布了法律法规来管控和降低药物临床试验风险,及时发现新药的安全隐患、保障受试者安全。2011年7月,国家实施药品不良反应监测和报告制度,但报告责任主体主要是医疗机构,由于申办方报告缺

收稿日期: 2022-11-16

基金项目: 上海市“科技创新行动计划”生物医药科技支撑专项(20S21902100); 上海市慢性筋骨病临床医学研究中心项目(20MC1920600); 上海市教委协同创新中心项目(A1-U21-205-0103); 上海市申康中心示范性研究型病房建设(SHDC2022CRW010); 上海市申康中心医企融合创新协同专项(SHDC2022CRT018)

#共同第一作者: 胡慧慧, 硕士, 主管药师, 主要从事临床试验管理工作。Tel: (021)20256051 E-mail: joeyhyh@126.com

严华美, 主管医师, 研究方向为流行病学与卫生统计。E-mail: yanhm2011@126.com

\*通信作者: 元唯安, 博士, 主任医师。Tel: (021)20256051 E-mail: weian\_1980@163.com

失,导致不良反应上报率不高<sup>[3]</sup>。2018年4月国家药品监督管理局国家审评中心(CDE)发布《药物临床试验期间安全性数据快速报告的标准和程序》,标志着可疑且非预期严重不良反应(SUSAR)成为药物临床试验期间报告药品安全性事件的主要方式<sup>[4]</sup>。2019年8月《中华人民共和国药品管理法》<sup>[1]</sup>明确规定了建立药物警戒的法律体系。2020年4月26日,国家药监局与国家卫健委联合发布了新版《药物临床试验质量管理规范》(GCP)第1次明确划分了药物试验期间试验用药品的安全性评估的责任主体为申办者,并由申办者将SUSAR快速报告给所有参加临床试验的研究者、临床试验机构、伦理委员会以及药品监督管理部门和卫生健康主管部门<sup>[5]</sup>。2021年12月1日起正式施行《药物警戒质量管理规范》,该文件是新修订的《药品管理法》首个药物警戒配套文件,规定药品注册申请人应当积极做好执行《药物警戒质量管理规范》准备工作,建立药物警戒体系,规范开展药物警戒活动<sup>[6]</sup>。

尽管从2019年开始对于药物安全性评价建立完善的法律、法规制度,药物警戒体系在逐步改进,但笔者在临床质控管理过程中依然发现一些问题,故本文主要从临床研究者、临床研究机构、申办者的角度,并综合国内多个药物临床评价机构存在的实际问题,对提高药物临床安全性评价机构的管理进行分析并提出改进建议,旨在为试验各方提供参考,为确保药物的安全性保驾护航。

## 1 药物临床试验安全性评价存在的问题

### 1.1 研究者记录不良事件的规范性有待加强

规范、详实地记录不良事件关系到试验药物的安全性判断<sup>[7]</sup>,也是临床试验的关注重点。由于研究者对于临床试验越来越重视,所以研究者记录不良事件的意识有所提升,但是记录规范性方面还有待加强。笔者作为医院临床试验质控专员,发现不良事件出现问题最多的是研究者记录。

**1.1.1 名称的规范性** 一般应选用专业医学术语,应优先使用医学诊断术语(如用“腹泻”、不用“拉肚子”)。如果多项症状、体征和实验室异常数值可归属于1种疾病或者损害的表现,则将此作为1个不良事件(如出现“咳嗽”“咽痛”“白细胞升高”,可以记录为“上呼吸道感染”)<sup>[8]</sup>。如多个症状、体征和实验室异常数值不能归属于1种疾病或者损害的表现,则需要单独记录(当受试者出现“上吐下泻”的症状,应记录为2个不良事件,腹泻、呕吐,不应将2个症状记录为1个“腹泻和呕吐”)。如无法明确诊

断,则使用症状或体征;当后期诊断明确时,应对记录进行更新,以诊断术语取代之前的症状或体征[如起初记录的“丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高”,应修正为“肝功能不全”]<sup>[9]</sup>。

**1.1.2 记录的完整性** 不良事件记录一定要遵循6要素,即不良事件名称、起止时间、严重程度、转归、合并用药、不良事件与试验药物的相关性<sup>[8]</sup>。尤其是严重不良事件的记录,关系到申办方对于后续是否为SUSAR的判定起至关重要的作用。但在实际病历记录中,经常会缺少要素,尤其是不良事件转归往往追踪不及时。

**1.1.3 不良事件与试验药物的关系** 实际工作中会遇到不良事件与试验药物的关系判定不统一问题<sup>[10]</sup>,研究者的业务能力、受试者的临床依从性都有可能影响评判的结果<sup>[11]</sup>。药物临床评价机构的管理人员对于不良事件与药物的关系都以研究者判定为准,但当和研究人員了解不良事件判定的过程逻辑不清楚时,研究者往往无法科学详实地给出判定过程。

### 1.2 临床机构对不良事件的监控手段缺失

对药物不良事件的监控是新药临床试验安全性评价的重要环节<sup>[12]</sup>,同时也关乎严重不良事件和SUSAR的上报,直接关系受试者的人身安全和临床试验的质量。但是,当前新药临床试验的不良事件监控还有诸多问题亟待解决,不良事件的上报主要还是依靠临床试验协调员(CRC)通过原始病历、检验检查等记录的收集整理反馈给研究者,研究者一一判定签字确认后,再由CRC录入电子数据信息系统(EDC)。为了保证数据不被遗漏,临床研究人员承担着大量的数据收集和录入工作,这种情况在复杂的肿瘤药物和疫苗领域体现得尤为突出。这种不良事件的记录方式耗时耗力,造成经济和人员成本高<sup>[13]</sup>,但依然不能避免人工审核不利带来的数据上报缺陷,如研究人员的记录意识薄弱及记录的缺失漏报导致上报率低,安全性评价数据缺失等问题<sup>[14-15]</sup>。

### 1.3 申办方关于安全性监查及安全警戒体系建设薄弱

临床试验中通常通过不良事件(临床问诊、实验室检查、生命体征及其他安全性检查)进行安全性评价。但安全性评价远不仅于此,申办方需要重视临床试验在开展期间的安全性监查<sup>[16]</sup>。

一般来说在临床试验过程中,申办方对于药物有效性评价的方法研究较为重视,而忽略药物安全

性评价的统计学方法。大多数药物临床试验对安全性评价都设有次要终点评价,很少有提前终止的标准;如果研究过程中没有及时发现问题并终止研究,等到试验完成了再去评估药物安全性问题,既浪费大量的精力和时间,也违背了受试者保护的伦理要求<sup>[17]</sup>。

除了安全性评价方法,申办方还应关注严重不良事件、SUSAR这些安全性信息,新版《药物临床试验质量管理规范》(2020年7月1日正式施行)<sup>[5]</sup>强调了申办者对于整个临床试验的主体责任,应该建立药物警戒体系,把控试验风险,保护受试者安全,杜绝试验安全隐患。但笔者在实际工作中发现,很多国内企业并未很好地执行该法规,尚存在不少问题<sup>[18-19]</sup>,比如严重不良事件报告表模板,部分申办者自行设计,有些仍在使用原国家食品药品监督管理总局(CFDA)的严重不良事件报告或微调了模板进行数据收集;但按现行的要求,模板设计字段已不能覆盖E2B《临床安全数据的管理个例安全报告传输的数据元素》<sup>[20]</sup>中的R3格式字段,严重不良事件安全性信息收集的完整性依然需要从研究者描写的事件描述中提取,或者依赖后续的答疑信息补充。还有些申办方递交的SUSAR报告没有任何医学意见,如判定人员的背景、详细的判定标准、因果关系,甚至直接就省略这一步骤,用研究者的严重不良事件报告递交伦理审核,对于临床评价机构和伦理委员会来说没有任何参考价值<sup>[21]</sup>。综上所述,申办者高质量的药物警戒监管工作,有利于机构方评估试验风险和受试者利益。新版GCP施行后,严重不良事件和SUSAR的报告管理依然需要优化内容,并加强管理。

## 2 提升药物临床试验安全性评价的管理建议

### 2.1 加强研究者不良事件管理的培训

临床研究人员事务繁忙,虽然对于培训的呼声一直很高,但是从长期来看,根本解决之道在于让广大医生从根本上认识到新药临床研究的重要意义,把积极从事新药临床研究作为其工作的内在动力及使命,这样才能解决研究者的培训问题。(1)在接受临床试验数据核查或检查时让尽可能多的研究者参与现场检查,在实战中的经验更能让研究者牢记在心。(2)建立GCP知识模块化专题培训制度,可不搞大规模培训,只请专家单独讲授不良事件判断及报告等热点难点问题。(3)积极利用新媒体、新技术开展“精细化”GCP培训,如APP、视频、线上会议等技术手段推送关键信息。(4)建立严

格的临床试验项目启动有关安全性评价的会议培训制度,杜绝流于形式的会议。

同时围绕注册核查要点,来进行研究者不良事件管理。笔者根据10余年项目管理质控的经验,总结了几类注册核查不良事件的关注点。(1)不良事件是否有漏记?一般通过核查病历、实验室检查判断,尤其是关注病程记录中的症状是否漏记。(2)是否对有临床意义的实验室指标判断为“不具有临床意义”?有时候研究者对于明显异常的实验室指标判断随意且不能合理解释,通常是急于入组或为了尽快结束不良事件。(3)不良事件的起止时间、处理、转归是否与实际一致?这类问题通过核查病历、实验室检查综合判断就可以得出结论。(4)不良事件与试验药物关系判断是否科学?尤其是关注“肯定无关”或“无关”,需要研究者提供充分的依据备查。(5)不良事件与判断标准是否一致?这个问题会出现在多个研究者身上,或者是研究疗程时间长,同一个研究者对于同样的不良事件判断标准明显不一致,也不符合研究方案程度分级。

### 2.2 运用药物不良事件自动预警模型

利用医院信息系统大数据,建立药物不良事件自动预警模型<sup>[12]</sup>,可以对不良事件进行自动识别报警,并且及时推送到研究人员的界面中,由研究人员确认该不良事件的临床意义,进而转入数据库,这样可以大大提升上报率。而且药物不良事件自动预警模型可以降低人力成本,这在保证药物临床试验安全性评价关于不良事件的收集方面,又向前跨了一大步。其避免人为核对数据录入缺失,不良事件自动识别模型对临床评价机构不良事件的监控思路进行了优化,未来在药物的研发与注册中发挥积极作用。

### 2.3 申办方承担起药物警戒评价工作的主体责任

申办方可借鉴欧美国家的监管思路,通过建设药物警戒体系,有序开展安全警戒工作,可以有效监测评估,主动控制药物不良安全事件和有害反应,将伤害最小化,保护受试者的安全性和权益。当然也可委托第3方专业机构来完成药物警戒工作,但申办方依然是法律责任的主体。(1)申办者需组建专业的药物警戒安全部门,工作职责应包括安全信息的收集、评估和递交,以及风险信号的识别和控制。(2)申办者应建立标准化操作流程,持续监测整个药物临床试验期间的安全信息与严重不良事件,而且有相应的培训,及时高效审阅评估可获得的安全性信息并作出决策,定期更新研究者手册

甚至调整临床试验方案,确保风险最小化以保护受试者安全。(3)建立对外沟通交流报告机制,包括药品监管部门和临床试验机构、研究者、伦理委员会。应用电子数据管理系统满足结构化的数据处理和递交传输<sup>[2]</sup>。

此外,创新药物临床试验申办方在方案设计中,需要从源头上考量安全性问题,安全性研究与有效性研究一样,也需要考虑随机化、对照与盲法、样本量等问题<sup>[22]</sup>。还要由统计学家与临床专家共同决定确定安全性终止界值的统计学方法,以此来客观评价,一般采用的统计学方法有 $\alpha$ 消耗函数法、Pocock法和O'Brien-Fleming法、二项式概率界值法、贝叶斯法<sup>[17]</sup>。

### 3 结语

只讲有效性不管安全性的新药临床试验都是有悖伦理的。研究者作为临床试验的实施者,需加强安全性评价意识,采取有效措施确保临床试验的质量,开展药物临床试验前,对不良事件相关知识进行培训,严格执行临床试验方案,如实、客观、准确地记录和评估<sup>[23]</sup>。申办者作为临床试验主体责任方,必须不断完善建立药物警戒体系,包括安全信息的收集、评估和递交,以及新安全性信号的识别、评估和风险控制<sup>[2]</sup>。临床研究机构作为临床试验管理者,可以利用医院大数据信息化辅助不良事件的收集,尽可能减少人为因素的漏报,并降低研究人员的工作量。

但药物安全性评价还远不止这些,只靠上市前的评价很少能全面评价药物的安全性。新药安全性有很多未知因素,上市前临床试验的受试者数量和构成以及其药物暴露时间都极其有限,不足以检测到这些潜在的不良事件<sup>[24-26]</sup>。一旦药物获得批准上市并投入临床使用,随着使用人群的扩大,使用剂量高于试验剂量,面对的患者往往比研发时的受试者更复杂。因此,继续对药品进行安全性监测并及时判定并完善药品使用说明书,才能真正全面了解药物的安全性风险,保障患者用药安全。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] 中华人民共和国药品管理办法 [S]. 2019. Pharmaceutical Administration Law of the People's Republic of China [S]. 2019.
- [2] 智会静,冯红云,周凌芸,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): 618-623.
- [3] 陈新,温宝书. «药品管理法»中药物警戒制度实施的思考 [J]. 中国药事, 2019, 33(11): 1217-1221. Chen X, Wen B S. On the implementation of pharmacovigilance system in the Drug Administration Law [J]. Chin Pharm Aff, 2019, 33(11): 1217-1221.
- [4] 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)[2023-03-08]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/f86be6d655db5c711fe660bef22c3bf1>. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Standards and procedures for rapid reporting of safety data during drug clinical trials [EB/OL]. (2018-04-27)[2023-03-08]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/f86be6d655db5c711fe660bef22c3bf1>.
- [5] 药物临床试验质量管理规范 [S]. 2020. Good Clinical Practice [S]. 2020.
- [6] 药物警戒质量管理规范 [S]. 2021. Guideline on Good Pharmacovigilance Practices [S]. 2021.
- [7] 李见明,孙振球,高荣. 我国药物临床试验检查现状及发展方向 [J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(3): 245-250. Li J M, Sun Z Q, Gao R. Key points and developing direction of good clinical practice inspection in China [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2014, 30(3): 245-250.
- [8] 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. Guangdong Pharmaceutical Association. Safety evaluation of drug clinical trials·Guangdong Consensus (2018) [J]. Pharm Today, 2018, 28(6): 361-368.
- [9] 广东省药学会. 药物临床试验安全评价·广东共识 (2020) [J]. 今日药学, 2020, 30(11): 731-740. Guangdong Pharmaceutical Association. Safety evaluation of drug clinical trials·Guangdong Consensus (2020) [J]. Pharm Today, 2020, 30(11): 731-740.
- [10] 李新旭,唐智敏,周军,等. 药物上市前临床试验安全性评价的局限性及改进建议 [J]. 中国药物警戒, 2020, 17(8): 465-470. Li X X, Tang Z M, Zhou J, et al. Limitations of the safety assessment in premarketing clinical trials of drugs and suggestions for improvement [J]. Chin J Pharmacovigilance, 2020, 17(8): 465-470.
- [11] 王思颖,汤萍,熊艳,等. 新版GCP出台后基于药物临床试验机构角度安全性报告模式转变的分析与思考 [J].

- 海峡药学, 2022, 34(1): 234-236.
- Wang S Y, Tang P, Xiong Y, et al. Analysis and thinking on the change of safety reporting mode based on the perspective of drug clinical trial institutions after the new version of GCP was issued [J]. *Strait Pharm J*, 2022, 34(1): 234-236.
- [12] 江旻, 朱彤, 季加孚, 等. 药物不良事件自动预警模型在药物临床试验安全性评价中的应用 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(284): 573-576.
- Jiang M, Zhu T, Ji J F, et al. Application of an intelligent adverse event monitoring tool in detecting adverse event in clinical trials [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2019, 35(284): 573-576.
- [13] 王欣, 汪芳, 周钱, 等. 浅谈院外临床研究协调员的作用和管理 [J]. *中日友好医院学报*, 2016, 30(2): 112-114.
- Wang X, Wang F, Zhou Q, et al. Discussion on the role and management of off-hospital clinical research coordinator [J]. *J China Japan Friend Hosp*, 2016, 30(2): 112-114.
- [14] 蒋建群, 刘慧, 孙莉. 不良事件报告系统医务人员使用影响因素分析 [J]. *解放军医院管理杂志*, 2013, 20(6): 535-536.
- Jiang J Q, Liu H, Sun L. Influence factors on adverse event reporting system used by medical staffs [J]. *Hosp Adm J Chin PLA*, 2013, 20(6): 535-536.
- [15] 雷翔, 郑文科, 王辉, 等. 浅谈临床试验中不良事件记录欠佳的原因和改善方法 [J]. *中国新药杂志*, 2014, 23(11): 1260-1263.
- Lei X, Zheng W K, Wang H, et al. The reasons of poor recording of adverse events in clinical trials and methods for improvement [J]. *Chin J New Drug*, 2014, 23(11): 1260-1263.
- [16] Robb M A, Racoosin J A, Sherman R E, et al. The US Food and Drug Administration's sentinel initiative: Expanding the horizons of medical product safety [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2012, 21(S1): S9-S11.
- [17] 高灵灵, 阎小妍, 姚晨. 临床试验安全性监查过程中统计学方法的应用 [J]. *中国新药杂志*, 2013, 22(8): 881-914.
- Gao L L, Yan X Y, Yao C. Statistical methods for safety monitoring in clinical trials [J]. *Chin J New Drug*, 2013, 22(8): 881-914.
- [18] 许重远, 白楠, 曹玉, 等. 临床试验安全性报告工作指引(试行版) [J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(21): 3522-3529.
- Xu Z Y, Bai N, Cao Y, et al. Guideline on clinical trial safety report (trial version) [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2020, 36(21): 3522-3529.
- [19] 曹丽亚, 郭薇, 谢林利, 等. 临床试验中安全性信息收集存在的问题和探讨 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2020, 39(8): 468-471.
- Cao L Y, Guo W, Xie L L, et al. Problems and discussion on safety information collection in clinical trials [J]. *Chin J New Drugs Clin Remed*, 2020, 39(8): 468-471.
- [20] 国家药品监督管理局药品审评中心. 个例安全报告 (ICSR) 电子传输执行指导原则 E2B(R3) 数据元素和信息规范元素 (中文版: 征求意见稿) [EB/OL]. (2016-11-10) [2023-03-08]. <http://www.cde.org.cn/guide.do?method=getIchTypeList&type1=3>.
- Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Individual case security report (ICSR) electronic transmission implementation guideline E2B (R3) data elements and information specification elements (Chinese version: Draft for comment) [EB/OL]. (2016-11-10) [2023-03-08]. <http://www.cde.org.cn/guide.do?method=getIchTypeList&type1=3>.
- [21] 李艳蓉, 陈方, 王海学. 欧盟对安全性参考信息的要求及启示 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(24): 4058-4064.
- Li Y R, Chen F, Wang H X. Requirements for the reference safety information by European Commission and its implications for China [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2020, 36(24): 4058-4064.
- [22] 贺佳. 临床试验中药物安全性的统计学考虑 [J]. *世界科学技术: 中医药现代化*, 2017, 19(7): 1089-1096.
- He J. Statistical considerations of drug safety in clinical trials [J]. *World Sci Technol Mod Tradit Chin Med*, 2017, 19(7): 1089-1096.
- [23] 张正付, 李萌, 燕娟, 等. 药物临床试验中不良事件的案例收集与评判 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(23): 3957-3961.
- Zhang Z F, Li M, Yan J, et al. Case collection and evaluation of adverse event in clinical trial [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2020, 36(23): 3957-3961.
- [24] Laughren T. Premarketing studies in the drug approval process: understanding their limitations regarding the assessment of drug safety [J]. *Clin Ther*, 1998, 20(Suppl C): C12-C19.
- [25] Nautiyal N, Rastogi R, Gamperl H J. Drug safety assessment in clinical trials: Concepts and issues [J]. *Int J Pharm Sci Res*, 2015, 6(10): 4159-4167.
- [26] Zink R C, Marchenko O, Sanchez-kam M, et al. Sources of safety data and statistical strategies for design and analysis: Clinical trials [J]. *Ther Innov Regul Sci*, 2018, 52(2): 141-158.

[责任编辑 李红珠]