

## 临床研究数据与安全监查国际发展现状与思考

黄举凯<sup>1</sup>, 张 力<sup>1\*</sup>, 王 忠<sup>2</sup>, 陈炳为<sup>3</sup>, 杨晓晖<sup>1</sup>, 陈启光<sup>3</sup>, 申春悌<sup>4</sup>

1. 北京中医药大学东方医院, 北京 100078

2. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700

3. 东南大学公共卫生学院, 江苏 南京 210009

4. 南京中医药大学附属常州市中医院, 江苏 常州 213003

**摘 要:** 数据与安全监查委员会 (Data and Safety Monitoring Board, DSMB) 在国际范围内广泛应用于大规模、多中心临床试验及政府资助项目, 它在全程保护受试者安全、提升临床研究质量与水平方面起着十分重要的作用。虽然 DSMB 在欧美发达国家运用经验较成熟, 但在我国目前尚处于起步阶段。该文通过回顾 DSMB 的起源和 workflow, 比较模式及国际现行各指导原则, 分析其应用现状、发展趋势和存在的问题, 提出根据各国国情及不同临床研究特点, 除了对累积数据进行期中分析以动态评估干预措施的安全性有效性外, 采取扩大监查范围、丰富监查模式、建立专业的技术队伍、制定符合各类临床研究特点的 DSMB 操作规程、重视并建立 DSMB 保险和赔偿机制等策略, 不仅是在国际范围内推进和完善数据与安全监查工作的有效途径, 也是提高我国临床研究技术与国际先进水平接轨亟待解决的问题。

**关键词:** 临床试验; 临床研究; 期中分析; 数据与安全监查委员会; 数据监查委员会; 国际化

中图分类号: R954.73

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2019) 01-0010-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.01.002

## Current Status and Considerations of Clinical Research Data and Safety Monitoring

HUANG Jukai<sup>1</sup>, ZHANG Li<sup>1</sup>, WANG Zhong<sup>2</sup>, CHEN Bingwei<sup>3</sup>, YANG Xiaohui<sup>1</sup>, CHEN Qiguang<sup>3</sup>, SHEN Chunti<sup>4</sup>

1. Dongfang Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China

2. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

3. School of Public Health, Southeast University, Nanjing 210009, China

4. Changzhou TCM Hospital Attached Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Changzhou 213003, China

**Abstract:** The Data and Safety Monitoring Board (DSMB) is widely used worldwide in large scale, multicenter clinical trials and government-funded projects. It plays an important role in the protection of whole-course subject safety and improving the quality of clinical research. Although the developed countries have more experience in DSMB practice, it's still in its initial stage in China. By revision of the origin and workflow of DSMB and comparison of the models and the current guiding principles, the application status, development tendency and existing problems in different countries, along with making interim analysis on cumulative data to dynamically assess the efficacy and safety of the intervention, the authors propose that DSMB should expand the monitor scope, enrich monitor approaches, establish professional expert group, formulate operating instruction to satisfy the different clinical researches, and make a point of setting up DSMB insurance and indemnity mechanism according to different country's conditions and clinical research characteristics. This will not only enhance the data and safety monitor practice, but also improve the clinical research level in China to meet international standards.

**Key words:** clinical trial; clinical research; interim analysis; Data and Safety Monitoring Board; Data Monitoring Committee; internationalization

收稿日期: 2018-10-10

第一作者: 黄举凯, E-mail: jack\_hung@foxmail.com

\*通信作者: 张力, 女, 博士研究生, 研究员, 研究方向为药物警戒与临床评价。E-mail: yty0616@hotmail.com

临床研究数据安全监查对保障受试者的安全具有重要意义。为保护受试者及保障试验数据完整性与科学性,临床研究数据监查不可或缺<sup>[1]</sup>。数据与安全监查委员会(Data and Safety Monitoring Board, DSMB)也称为独立数据监查委员会(independent Data Monitoring Committee, iDMC),它作为独立于研究之外的专家组,审查临床试验进行过程中的累积数据,及时发现受试者的安全风险并向项目指导委员会(steering committee, SC)提供建议,以保障受试者临床试验全过程的安全。近年来,DSMB在临床试验的应用日益广泛。本文通过分析DSMB的国际发展历程与现状,为建立符合我国临床试验特点的DSMB工作奠定基础,并为提高受试者安全、提升我国临床研究水平提供借鉴。

## 1 DSMB与临床研究数据监查的涵义

虽然世界卫生组织、欧美药政监管部门、国家研究机构等所发布相关法规与指南中分别采用iDMC或DSMB不同概念,但二者的涵义与职能基本一致,本文统一采用DSMB这一概念以便从字意上更明确体现其工作职能。DSMB是为保证临床试验受试者的安全和利益,独立于组织者、申办方和研究者以外、具备相关安全监测与评价、统计学、流行病学、临床医学等涉及多学科专业知识和经验的人员组成的专家组,负责对临床研究中包括受试者安全性在内的各种风险进行监查,并动态审查和评估累积安全性/疗效终点数据、维护研究的科学性与伦理性的独立顾问团体。其核心目的是基于累积数据和阶段性研究情况的分析和评价,就研究是否继续进行试验向申办方(和/或申办方委托的指导委员会)提供研究是否继续、调整或者是终止该试验的相关决策的建议,从而确保受试者的持续安全性及研究的合理性、科学性。常见的DSMB建议为按原方案研究继续进行,其他还包括进行较大或较小修正后继续研究、暂停入组和/或研究干预直到不确定性因素消除及终止研究等。DSMB应独立于被监查的研究项目且所有成员均与该项目无利益冲突,并定期召开会议以保障数据收集科学且符合伦理,确保受试者研究全过程不会暴露于不必要的风险中。

DSMB是随机临床试验(randomized control trial, RCT)的组成部分,通常用于大型或稍小规模或短期研究中存在重要安全问题的某些临床试验。传统DSMB监查除安全性、中期疗效和无效分析数

据等主要内容外,也涵盖临床研究完整性、方案设计的合理性。近年来DSMB的监查范围也逐步拓展到以往通常由试验指导委员会负责的数据质量等内容,例如对基于盲态数据试验的实施、数据质量和终点判定质量有关的问题的监查,并监查期中分析的施实和解释,从而起到全程保护受试者安全和数据质量的作用<sup>[2-3]</sup>。

根据DSMB国际发展现状的相关研究并结合我国临床研究现状,本课题组确定临床研究数据与安全监查(Clinical Study Data and Safety Monitoring, CSDSM)的涵义是独立于临床研究组织者、申办方和研究者之外的专家组持续监查包括受试者安全性在内的各种风险、动态审查评估安全性或有效性累积数据的技术过程,是持续保护受试者安全、提高方案设计的合理性与临床研究的科学性的关键环节。

## 2 起源

自20世纪60年代初,DSMB已经成为一些临床试验的组成部分。美国国家心肺血液研究所(National Heart and Lung Blood Institute, NHLBI)最早提出设立专家委员会,其目的在于临时监查临床试验中的累积数据<sup>[4]</sup>。DSMB最初主要用于由美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)和美国退伍军人事务部(U.S. department of veterans affairs, VA)等联邦机构和国外类似机构资助的以改善生存率或降低重大疾病发病风险(如急性心肌梗死)为主要目的的大型随机多中心试验。随后,1967年格林伯格(Greenberg)最初向国家心脏病咨询委员会提交了建议成立独立的数据监查委员会的报告,认为有必要通过监查临床实验的累积数据,确保受试者的安全得到持续保护;同时提出,由于对密切参与试验设计、实施的研究者难以完全客观地评估期中数据的潜在担忧,故邀请研究者、申办方和试验组织者之外的专家顾问进行参与,避免研究偏倚以保证其科学性。DSMB通过协调多中心临床试验的数据、审查累积数据,全面监查临床试验的安全性、有效性和实施过程等问题<sup>[5]</sup>。

20世纪70年代和80年代,DSMB在美国联邦政府资助的试验中被广泛使用,偶尔也被用于企业所资助的临床试验中。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)于1988年发布了数据和安全监查相关的第一个指导原则《新药申请临床和统计部分的格式和内容指南》<sup>[6]</sup>要求那些提交新药申请需陈述试验数据和安全监查计

划,但尚未要求建立类似DSMB的外部委员会。10年后,美国健康与人类服务中心(Health and Human Services, HHS)下属的监查长办公室(Office of the Inspector General, OIG)发表了一份报告,建议FDA和NIH制定临床试验安全和监查标准<sup>[7]</sup>。同年,NIH发布了基于1979年建议的DSMB要求,强调NIH组织的“每个临床试验都应该提供数据和安全监测”<sup>[8]</sup>。根据数十年的经验,这些委员会的运作和功能方面在1992年的NIH研讨会上进行了讨论,根据1998年的指导原则,NIH开展或发起的多项临床试验中,对受试者有伤害风险的临床试验必须成立DSMB以确保受试者的安全;自90年代起其应用日益广泛,许多药品/医疗器械企业赞助的试验也将DSMB监查纳入其中,几乎所有联邦医疗随机试验都需要DSMB。在其他发达国家企业发起的试验中DSMB应用也日益广泛,其主要原因在于:企业所赞助以死亡率或主要疾病发病率为终点指标的临床试验数量日益增多;在重大临床试验中企业与政府之间合作越来越多,为适应政府资助项目的要求企业成立DSMB;同时,科研界也深入认识到,临床试验运行和分析中存在的诸多问题可能导致研究结果不准确和/或偏倚,特别基于有效性可能提前终止试验时,更有必要引入DSMB对临床试验全程监查以防止此类问题的发生,从而保证研究结果的科学性<sup>[9]</sup>。

### 3 DSMB工作流程、模式及国际现行各指导原则异同分析

#### 3.1 工作流程

DSMB由申办方授权建立并行使职责,由不同领域的专家组成的委员会,定期对临床研究的安全性数据和/或关键疗效指标进行分析评价,在避免申办方获知非盲态研究数据对研究完整性产生不良影响的前提下,向申办方提出继续开展研究、对原有方案进行修订后继续开展研究和终止研究等建议。具体流程及相关注意事项如下:DSMB的运作通常按照事先规定的研究方案设计、计划与安排,根据DSMB建立的原则,明确规定是否建立DSMB并实施期中分析;确定建立DSMB后,成立DSMB工作支持小组制定DSMB工作标准操作规程(standard operation procedure, SOP)以确保高效的DSMB会议;根据SOP进行DSMB主席的任命和委员会成员的选择;确定DSMB成员后应签署《顾问协议书》明确委员会成员的职责、义务和责任<sup>[10]</sup>,并报告与监查对象潜在或实际的利益冲突;并由申

办方起草DSMB章程提交DSMB达成协议,或由DSMB成员起草后经申办方同意后正式实施。章程需对DSMB的人员组成、角色和职责进行详细说明,并应明确规定DSMB会议的形式、时间、期中数据分析方法、出席DSMB会议成员权限、期中分析次数、更改计划、提交报告的形式、时限等,章程达成共识后,DSMB各成员应严格按照章程开展相应工作;确定DSMB成员和章程后召开启动会议,启动会主要内容为讨论并确定会议安排、DSMB提交报告的格式、DSMB成员法定人数和会议记录等;注意期中分析数据的保密性,统计方法的选择应尽量降低I类错误;根据形成的期中分析报告,DSMB召开决策会并提出建议。

#### 3.2 DSMB的模式

具体的DSMB操作模式是根据不同的疾病、不同地区、不同试验类型和不同研究设计决定。例如,大型III期试验的DSMB不仅包括具有广泛专业知识的多领域DSMB专家进行传统安全监控,其他与临床试验特点相适应的必要专家角色也应考虑纳入<sup>[3]</sup>。目前,DSMB的概念及运行机制也越来越广泛应用于新药临床试验,药物研发项目可能使用单一的、多学科的DSMB,对同一项疗法进行多个适应证的同步研究,以确保安全性监查的一致性和疗效结果的积累。如在“丹红注射液治疗慢性稳定性心绞痛和急性脑梗死患者的多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照的加载临床试验”中,DSMB在成员的选择上选取在方法学、心血管、脑血管病、药学领域和统计领域的专家,这种使用同一普适性、多学科成员组成的DSMB更适合大型临床研究;又如美国国家癌症研究所资助的一项试验采用了另一种模式,在一项不同药物治疗相同的疾病和患病状态的比较性临床研究中,利用同一组DSMB进行监查<sup>[11]</sup>,以保障各组临床研究执行过程中的一致性;此外,根据既定监查方案执行过程中发现的非预期的风险,及时调整监查计划和频次,从而适应临床研究的需要。例如用于肿瘤试验的DSMB在许多方面与其他DSMB类似,但也有很大不同,鉴于在肿瘤学试验中,死亡通常是主要结局。即使主要结果不是死亡,其死亡率往往非常高,所以DSMB必须仔细全程动态监测死亡事件数量以及实际生存数据;在一项比较新旧疗法降低结肠癌死亡率的非盲试验中,DSMB观察到试验早期治疗组的死亡率过高,虽然该委员会原计划每6个月召开1次会议,但为保护受试者安全,第一次会议后即调整为3个

月1次,后发现超额死亡率更高,且担心非盲态研究可能导致研究者更侧重关注治疗组中的死亡情况,委员会要求研究人员记录每位受试者、每个时间段的重要状态,研究者报告了更多的死亡事件,但全程监查结果提示,对照组死亡人数多于试验组,且对照组疾病进展较为严重。在此研究中,DSMB意识到最初设计中的潜在偏见,对显著安全风险快速反应,及时调整DSMB监查计划,要求全程动态及时收集相关数据进行分析,而非因早期观察到治疗组的较高死亡率,直接提出停止试验的建议<sup>[12]</sup>。此案例反应了肿瘤临床研究的DSMB运行模式和特点。尽管DSMB的运行模式与疾病、试验类型及研究设计不同而各有差异,但其全程动态监查临床试验的有效性、安全性,最大限度地维护受试者的利益、保障研究的科学性、规范性与合理性这一总体目标是一致的,故所有DSMB运行应遵循一定的原则与规范。

### 3.3 国际现行各指导原则分析

如上所述,自上世纪60年代初DSMB开始应用于美国政府资助的临床试验,如今已普遍应用于国际多中心大规模临床试验中。美国HHS已授权的FDA监测计划通常要求建立DSMB;NIH也要求大部分III期多中心临床试验建立DSMB,国际人用药品注册技术协调会(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH)药物临床试验质量管理规范(Good Clinical Practice, GCP)要求申办方考虑建立一个DSMB,定期评价临床试验及评估临床试验的进度。同时,为规范此项工作,世界卫生组织/热带病研究和特别培训计划(World Health Organization - the special programme for research and training in tropical diseases, WHO - TDR)、FDA和欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)于2005和2006年分别发布DSMB建立与运行指导原则。现行的FDA、EMA、WHO指南在DSMB成员的选择、DSMB应用指征、DSMB职责及DSMB运行程序上各有异同<sup>[13-15]</sup>。

**3.3.1 DSMB成员选择** FDA、EMA、WHO-TDR均认为DSMB成员应由有相关临床专业知识的临床医师组成,并且至少有一名生物统计学专家,亦可有医学伦理学家、毒理学家、流行病学家和临床药理学家。同时成员不能与所监查的研究项目存在利益相关或利益冲突。但FDA提出,某些试验需

要适当的性别和不同种族代表。EMA提出,DSMB成员除了有与正在研究对象的适应症相关的科学专业知识,还应具有开展临床试验的实践经验,并了解临床试验的问题和局限性的能力;在成员的选择上还应考虑其他方面,如研究成果出版物的作者身份可能会影响DSMB的独立性;此外,研究者不应是DSMB的成员。WHO-TDR提出,国际多中心研究项目选择DSMB成员时应包括研究参与国的代表,且考虑纳入人类学家或社区成员的专家代表、提供特殊专业知识的独立顾问、报告严重不良事件或其他的安全性问题的医学监查员等也有利DSMB工作的开展。

**3.3.2 DSMB应用指征** 在DSMB的应用方面, FDA、EMA、WHO-TDR皆认为应考虑DSMB的安全性、实用性,同时提出,建立DSMB必要与否还应考虑临床研究干预措施是否有高风险、研究项目的适应症、研究终点(死亡或严重不良结局风险)、研究持续时间(长时间)及研究人群(儿童、孕妇等弱势群体)等方面。但FDA还提出,研究范围广、时间长、多中心、DSMB是否可以帮助确保试验的科学有效性也是考虑应用DSMB的重要原则。WHO-TDR提出,创新性的干预措施研究临床研究早期阶段、设计复杂的研究、在紧急情况下实施的研究、特定的研究等均应考虑建立DSMB,必要时伦理委员会也可向申办方提出建立DSMB的建议。

**3.3.3 DSMB职责** FDA、EMA、WHO-TDR皆认为DSMB应确保临床研究有效性、安全性,并提供独立、客观的专家建议;也应就研究是否继续进行向申办方提出建议。但FDA还认为DSMB需监查临床研究的方案执行、外部数据的考虑以及对不良结局的研究;EMA认为确立适当的临床研究统计方法是DSMB的职责,并确保有效性数据监查指南统计方法与研究方案中疗效评估的统计方法的一致性,同时还要重视研究质量,确保试验的完整性和可靠性。WHO-TDR提出,DSMB还应为申办方提供有关研究的科学性、安全性与伦理学方面的全面评价,帮助申办方保证其研究设计的严谨性、并确保研究严格按照方案执行。

**3.3.4 DSMB的运行** 3个指南皆认为,在DSMB运行过程中申办方应制定DSMB章程,包括具体研究中DSMB的责任说明(例如监查任务)、DSMB成员(包括成员的资格、公布DSMB成员可能存在的利益冲突)、闭门会议的频率和格式、通信程序的说明、由DSMB评估分析的责任、时间表和格式(如模

板)、开放式DSMB委员会会议的频率和格式(即与其他研究组的会议)、DSMB会议的文件(公开和非公开会议)。工作程序应清晰描述数据分析者、规避非盲治疗信息对外公开的方式措施,还应说明DSMB评估的信息数量和拟采用的统计方法。就参加闭门会议的成员而言,不同法规要求也有所不同:如FDA认为,“闭门”会议主要讨论、比较盲态报告所载的期中数据,仅DMC成员和准备期中分析报告的统计师参加,且召开会议的频率取决于试验设计时预期事件发生率以及预期风险。而WHO-TDR则认为禁止旁听的会议只允许DSMB成员出席,主要审查有效性与安全性数据,根据研究不同阶段,会议形式分为有启动会、早期安全性审查会议、定期审查会议、研究结束会议等。

## 4 思考与启示

### 4.1 DSMB应用现状和发展趋势

虽然FDA指南建议将DSMB用于旨在延长生命或减少主要威胁健康结局风险的药物而实施的大规模多中心随机研究,但是经过几十年的探讨和实践,随着对循证治疗和转化研究的需求不断增长,已有越来越多的制药和医疗器械企业采用DSMB监查,目前使用DSMB的比例很高,这表明政府、学术界以及企业更频繁地引入DSMB。一组未公开的ClinicalTrials.gov数据显示,在2011—2012年注册的18 802项临床试验中,DSMB用于35%的企业资助试验,68%的国家卫生研究所(National Institutes of Health, NIH)资助试验和47%通过其他机制资助的试验。在11 796次超过50名参与者的研究中,有47%报告DSMB使用,而5 186次较小样本试验中有36%使用了DSMB<sup>[6]</sup>,提示DSMB在临床研究中日益广泛运用,且不再局限于大规模、多中心、随机研究。近年来,随着我国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)药物临床试验监管力度逐步加强,为进一步保证受试者利益、确保研究科学性与合理性,DSMB也被引入我国相关注册法规技术指导原则中,例如2016年先后发布的《儿科人群药物临床试验技术指导原则》《药物临床试验的生物统计学指导原则》《临床试验数据管理工作技术指导原则》和2018年《药物临床试验质量管理规范(修订草案征求意见稿)》<sup>[17-20]</sup>中均明确提出必要情况下应考虑建立DSMB及其重要性。随着中医药临床研究的广泛开展,在推动中医药国际化和现代化过程中,中医药临床研究也要适应国际规范。我国学者

借鉴FDA指南并结合中医药临床研究特点,在中医药IV期临床试验中运用DSMB,既保护了受试者的安全与利益,也保证数据的真实、可靠,提高中医药临床试验的质量<sup>[21]</sup>。2017年WHO传统药物研究指南草案中也提出在中草药临床研究中应建立DSMB在整个研究进程中进行监查,包括数据的安全与质量,但该指南并未明确如何在中医药临床试验中具体运用、操作DSMB,因此,积累实践经验,制定符合我国中医药临床试验特点的DSMB规范,对推动并提升传统药物临床研究具有重要意义。

此外,随着各领域、各学科临床试验的增多,DSMB的运行模式等也将根据不同研究项目而调整,以发挥监查不同临床试验的数据与安全的最佳作用。传统意义的DSMB的监查范围是有效性、安全性累积数据和研究执行情况的动态评估,目前临床研究的质量监查也逐步成为监查的重要内容;就监查模式而言,国外DSMB的运行过程鲜有涉及现场监查,但鉴于我国临床研究问题及现状,DSMB还需开展现场监查工作,在审查数据采集的合规性、完整性和真实性的同时,兼顾研究的科学性和可行性。

### 4.2 DSMB目前实践过程中存在的问题与挑战

虽然DSMB工作在不断实践逐步规范,通过监查累积数据以动态评估其有效性和安全性、试验的进展和数据质量等促进了临床研究水平的提高,但在目前运行过程中,DSMB的工作仍面临较多困难,现就以往DSMB实践与运行过程中存在的问题和面临的挑战分析归纳如下。

**4.2.1 DSMB成员面临的问题** DSMB选择任命及运行过程中主要存在以下问题:①通常需要资深而经验丰富的专家才能胜任,有参加监查的经验往往是加入DSMB的先决条件,但许多DSMB成员并未接受过正式培训而影响了监查的质量<sup>[22-23]</sup>;②选择DSMB成员过程中,既要寻找该领域权威的专家,又要避免成员与监查项目实际或潜在的利益冲突。在实际操作中可能有困难,因为在某特定的研究领域中的专家,知识和经验越丰富,其与该领域的其他研究联系的可能性越大,这可能被视为利益冲突<sup>[24]</sup>;③随着公众维权意识的提高,医学研究相关法律纠纷越来越多。DSMB可能因受试者认为遭遇了DSMB本能预防的伤害、投资方和雇员在试验结果中获取经济利益等问题而成为被告或被要求提供诉讼证词等,这可能给DSMB成员带来包括经济、时间成本、个人声誉损失等问题。虽然DSMB

成员的责任、保险问题已得到越来越多的关注,但目前并没有很好的解决方案<sup>[24]</sup>。

**4.2.2 “独立统计员”模式存在弊端** 通常情况下,统计员既参与试验方案的设计、变更,又参与试验的期中分析,为避免提前知晓期中分析结果的统计员会对更改试验方案产生不利影响而使最终数据的说服力大打折扣,目前很多大型临床试验的DSMB采用“独立统计员”模式,即参与试验方案设计、变更的统计人员与分析期中数据的人员由不同统计员承担保持相互独立,但同时带来另一问题,即相比参与试验方案设计和管理的统计员独立负责期中分析的统计员对研究了解较少,可能会妨碍统计员与DSMB成员进行有效沟通<sup>[1]</sup>。

**4.2.3 非药械干预DSMB指南有待进一步研究发布** 社会行为干预也是临床试验的重要组成部分,与药物、医疗器械等干预方式相比,其安全监查及不良事件处置等更为复杂。目前安全监查和不良事件报告的文献提示,相关指南多集中于药械干预的临床试验中,尚未发布社会行为干预试验所遵循的指南。如何结合此类临床试验的特点制定并发布相关指南,从而有助于明确DSMB的职能、界定不良事件定义、规范报告和跟踪不良事件的方案等值得深入研究与思考<sup>[25]</sup>。

**4.2.4 DSMB面临的挑战** ①DSMB独立性面临挑战:在面临难以决策的特殊问题时,监管者要求DSMB提交期中分析的揭盲数据,有学者认为,监管机构的介入对DSMB的独立性产生威胁。尤其在多中心临床试验中,可能不同国家监管机构要求DSMB提交临床试验进行中的揭盲数据,不仅扩大本应仅DSMB可及的揭盲数据获知者范围而影响了临床试验的完整性;而且还带来另外一个弊端,为保证患者安全不同国家监管者采取的干预措施各异,可能导致难以确定最佳的风险控制措施<sup>[26]</sup>。②DSMB权威性面临挑战:当DSMB的建议在申办方意见相左时,申办方可能会任命第二委员会。如在评估β胡萝卜素作为癌症预防剂的胡萝卜素和视黄醇疗效试验(Carotene and Retinol Efficacy Trial, CARET)中,DSMB建议终止治疗,因为这与芬兰进行的一项类似的完整试验(α生育酚-β胡萝卜素癌症预防试验)<sup>[27]</sup>观察到的相似,而芬兰试验发现肺癌发生率升高,当DSMB向CARET申办方、国家癌症研究所提交建议时,申办方、国家癌症研究所成立了一个特设委员会来审查DSMB的建议,最终同意提前终止。虽然特殊情况下有必要设立

第二委员会,但这种表明对主要监查委员会缺乏信心的做法通常是不可取的<sup>[28]</sup>。③DSMB建议面临外部数据的挑战:在1985年9月—1987年6月开展了阿司匹林剂治疗房颤的抗凝作用研究(Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulation Study, AFASAK)、房颤卒中的预防研究(Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study, SPAF)、波士顿地区房颤抗凝试验研究(Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Study, BAATAF)、加拿大房颤抗凝研究(Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation Study, CAFA)、非风湿性房颤的中风预防研究(Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Study, SPINAF)5项临床试验以评估华法林在预防非风湿性、非瓣膜性心房颤动患者中风中的应用,这些临床研究除了国际标准化比率(International Normalized Ratio, INR)目标不同外,它们在研究人群和主要结局方面相似。1989年1月—1990年11月提前终止的AFASAK、SPAF、BAATAF3项试验均报告华法林栓塞并发症明显减少。因此CAFA、SPINAF两个试验基于3项试验的阳性结果和伦理原因而提前终止。若试验结果公开并提前证实了其治疗获益,常可影响其他正在进行的类似试验<sup>[28]</sup>。

### 4.3 对策

**4.3.1 加强培训建立专业的DSMB技术队伍**是做好DSMB监查的根本保障 鉴于DSMB监查的复杂性,对DSMB成员教育显得尤为重要,虽然DSMB在欧美发达国家已经运用了半个多世纪,培训和招募合格的DSMB成员依然面临严峻的挑战,美国卫生与人口服务部总检察长在2013年报告中明确提出NIH制订措施招募和培训新的DSMB成员<sup>[29]</sup>,以标准化的方式对DSMB成员进行培训<sup>[22-23]</sup>,包括制定正式教育计划;对于临床研究人员及DSMB成员采取分层、模块式教学,在培训过程中应结合典型案例,阐述DSMB决策思维过程及依据有利于新成员理解和掌握;学术机构认可DSMB服务的价值,并对其进行资质认证,强化DSMB技术队伍的建设是提升其独立性和权威性的根本所在。

**4.3.2 DSMB责任保险和赔偿问题的解决** 针对临床研究中DSMB成员可能遇到的责任保险和赔偿问题,可考虑从以下4个方面解决:①无论是DSMB成员还是申办方,都应接受关于个体责任判定和赔偿问题的教育,以确保其在签订DSMB合同时考虑到责任保险和赔偿问题;②在企业资助的研

究项目中,考虑拟定普适性的赔偿相关文字用于双方所签订的合同中,当出现非重大过失、非故意不当行为或欺诈行为的一般性法律纠纷时有据可依;③在政府资助的临床试验项目中,可以寻求外部机构来承担责任,如问责DSMB成员归属机构或试验数据协调中心等;④建立风险基金分担机制、制定专业责任保险集团计划等以降低DSMB成员个人风险,其资金应来源于临床试验利益相关者。

**4.3.3 制定非药械如社会行为干预临床试验的DSMB运用指南** 虽然DSMB在药械临床试验中运用较为成熟,但在非药械临床试验中DSMB的运用仍然需要适应如社会行为干预等临床研究的特点,需要在保护干预人群的安全和最大限度保证研究的质量、有效性和科学性之间寻求平衡。在制定非药械临床试验的DSMB运用指南需注意以下几方面:①因药械临床试验中的不良反应标准不适用社会行为干预试验,故在社会行为干预临床试验中,需重新定义不良事件及探讨解决的办法,通常需要在干预前就检测不良事件和干预人群潜在的风险;②社会行为干预试验是否需要DSMB取决于干预的手段、研究的疾病、干预的人群以及前期类似研究的结果。若明确需要DSMB,则DSMB的组成、运行和职责以及报告的格式和内容都需要在试验前就确定。成员需对干预的目标人群、疾病以及干预的手段有系统的了解。此外鉴于DSMB的规模通常可影响决定的进程,故DSMB的成员数量也应有所限制;③在社会行为干预试验中,在干预开始前就制定DSMB期中分析的规则具有重要意义,同时为了确保DSMB成员能准确理解期中分析的结果,统计员需要参与期中分析结果的讨论。

**4.3.4 制定符合不同类型临床研究的技术规范指导实践** DSMB理念虽然近年来逐渐被引入我国药物临床试验相关法规,但在中医药临床研究领域如何实践目前尚无可循的技术规范。为规范CSDSM技术工作,使其决策更科学、更具权威性,确保受试者安全得到持续保护的同时,提高中医药临床研究方案设计的合理性及研究的科学性,本课题组向中华中医药学会提交了《中医药临床研究数据与安全监查技术规范》立项申请并获得批准,借鉴国际通行原则和指南,结合中医药临床研究特点、我国最新监管技术及法规,开展研究制定规范,以指导中医药CSDSM实践。

## 5 结语

纵观国际DSMB近60年实践与发展,DSMB在

临床研究中发挥了重要的作用并在技术层面不断完善,归纳其主要职责为定期对临床试验进展、安全性及有效性数据和研究质量进行全过程监查的基础上,针对累积数据进行阶段性的风险效益评估,向申办方或者资助者提供是否继续、调整或者停止试验等最适宜的建议。虽然DSMB在我国注册相关规范性文件中已有所涉及,但在我国仍处于起步阶段且实践较少。随着NMPA正式加入ICH,我国研发注册及监管理念将逐步与国际接轨,如何借鉴发达国家成熟的经验,结合我国药物临床试验及临床研究现状、特点,制定包括中医药临床研究在内的本地化的DSMB操作规范不仅是目前临床研究过程中亟待解决的问题,而且是持续保护受试者安全、进一步提升我国临床研究水平的有效途径。

## 参考文献

- [1] Ellenberg S S. Protecting clinical trial participants and protecting data integrity: Are we meeting the challenges? [J]. PLOS Med, 2012, 9(6): e1001234.
- [2] Baigent C, Harrell F E, Buyse M, et al. Ensuring trial validity by data quality assurance and diversification of monitoring methods [J]. Clin Trials, 2008, 5(1): 49-55.
- [3] Hess C N, Roe M T, Gibson C M, et al. Independent data monitoring committees: preparing a path for the future [J]. Am Heart J, 2014, 168(2): 135-141.
- [4] Friedman L. The NHLBI model: a 25 year history [J]. Stat Med, 2010, 12(5-6): 425-431.
- [5] Listed N. Organization, review, and administration of cooperative studies (Greenberg Report): a report from the Heart Special Project Committee to the National Advisory Heart Council, May 1967. [J]. Contr Clin Trials, 1988, 9(2): 137-148.
- [6] Guideline for the format and content of the clinical and statistical sections of new drug applications [S]. 1988.
- [7] Marshall E. Review boards: A system 'in jeopardy'? [J]. Science, 1998, 280(5371): 1830-1831.
- [8] National Institutes of Health. NIH policy for data and safety monitoring [EB/OL]. (1988-06-10) [2018-09-13]. <http://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/not98-084.html>
- [9] Whalen E R. Clinical trials driven by investigator-sponsors: GCP compliance with or without previous industry sponsorship[D]. Southern California. Faculty of the USC School of Pharmacy University, 2013.
- [10] 高灵灵, 阎小妍, 姚晨. 临床试验数据监查委员会的操作规范和实践 [J]. 中国新药杂志, 2013(14): 1667-1672.

- [11] Everitt B. Data monitoring committees in clinical trials: A practical perspective [J]. Stat Meth Med Res, 2004 (2): 173.
- [12] Wittes J. On independent data monitoring committees in oncology clinical trials [J]. Chin Clin Oncol, 2014, 3 (3): 40.
- [13] U. S. Food and Drug Administration. The establishment and operation of clinical trial data monitoring committees for clinical trial sponsors [EB/OL]. (2016-01-15) [2018-01-15]. <https://www.fda.gov/downloads/regulatoryinformation/guidances/ucm127073.pdf>
- [14] Guideline on data monitoring committees [S]. 2005.
- [15] UNICEF, UNDP, Bank W. Operational guidelines for the establishment and functioning of data and safety monitoring boards [J]. Int J Pharm Med, 2006, 20(1): 25-36.
- [16] Zarin D A, Tse T, Williams R J, et al. The ClinicalTrials.gov results database--update and key issues [J]. New Engl J Med, 2011, 364(22): 852-60.
- [17] 国家食品药品监督管理总局药品审评中心. 儿科人群药物临床试验技术指导原则 [EB/OL]. (2016-03-01) [2018-09-13]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=264>
- [18] 国家食品药品监督管理总局药品审评中心. 药物临床试验的生物统计学指导原则 [EB/OL]. (2016-06-03) [2018-09-13]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=272>
- [19] 国家食品药品监督管理总局药品审评中心. 临床试验数据管理工作技术指南 [EB/OL]. (2016-01-29) [2018-09-13]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=313520>
- [20] 中国政府法制信息网. 国家市场监督管理总局关于公开征求《药物临床试验质量管理规范(修订草案征求意见稿)》意见的通知 [EB/OL]. (2018-07-17) [2018-09-13]. [http://www.chinalaw.gov.cn/art/2018/7/17/art\\_33\\_208770.html](http://www.chinalaw.gov.cn/art/2018/7/17/art_33_208770.html)
- [21] 王蕾, 刘骏, 党海霞, 等. 丹红注射液IV期临床试验的数据与安全监查 [J]. 中国药学杂志, 2015, 50(04): 375-378.
- [22] Zuckerman J, Vand S B, Cahill K. Developing training for data safety monitoring board members: A national institute of allergy and infectious diseases case study [J]. Clin Trials, 2015, 12(6): 688-691.
- [23] Fleming T R, Demets D L, Roe MT, et al. Data monitoring committees: Promoting best practices to address emerging challenges [J]. Clin Trials, 2017, 14(2): 115-123.
- [24] Calis K A, Archdeacon P, Bain R P, et al. Understanding the functions and operations of data monitoring committees: Survey and focus group findings [J]. Clin Trials, 2016, 14(1): 59-66.
- [25] Czaja S J, Schulz R, Belle S H, et al. Data and safety monitoring in social behavioral intervention trials: The REACH II experience [J]. Clin Trials, 2006, 3(2), 107-118.
- [26] Swedberg K, Borer J S, et al. Challenges to data monitoring committees when regulatory authorities intervene [J]. New Engl J Med, 2016, 374(16): 1580-1584.
- [27] Steiner M. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers [J]. New Engl J Med, 1994, 330(15): 1029-1035.
- [28] David L, Curt D, Furberg L M. Data Monitoring Committees in Clinical Trials A case study approach[M]. Friedman. 2006.
- [29] Department of Health and Human Services, Office of Inspector General. Data and safety monitoring boards in NIH clinical trials meeting guidance, but facing some issues. [EB / OL]. (2013-06-28) [2018-09-13]. <https://www.oig.hhs.gov/oei/reports/oei-12-11-00070.pdf>