



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.04.05

文章编号: 2095-1264(2025)04-0470-05

药物临床试验机构质控中不良事件管理的问题与分析

李哲, 袁玫, 解海, 李响*

(大连大学附属中山医院 药物临床试验机构, 辽宁大连, 116001)

摘要: **目的** 分析药物临床试验机构质控中不良事件管理存在的问题,提高临床试验质量。**方法** 收集本机构 2023 年 1 月—12 月开展的 48 项非健康受试者(即患者)参与的 I~IV 期药物临床试验项目的质量控制报告,依据《药物临床试验质量管理规范》(GCP)及《药品注册核查要点与判定原则(药物临床试验)(试行)》,对不良事件管理问题进行统计分析。**结果** 共发现不良事件管理相关问题 267 项,其中不良事件判定问题占比最高(197 项, 73.78%),包括异常值未判定(130 项,48.69%)、判定依据不充分(46 项,17.23%)、判定标准不一致(21 项,7.87%)、记录不规范(33 项,12.36%)、漏报(22 项,8.24%)、未随访(12 项,4.49%)及相关性评价不合理(3 项,1.12%)。**结论** 本研究系统分析了不良事件管理问题发生的主要原因及机构应采取的措施,为优化临床试验质量管理提供了一定依据。

关键词: 药物临床试验;质量控制;不良事件

中图分类号: R95 **文献标识码:** A

Problems and analysis of adverse event management in clinical trial institution quality control

LI Zhe, YUAN Mei, XIE Hai, LI Xiang*

(Affiliated Zhongshan Hospital of Dalian University, Dalian, 116001, Liaoning, China)

Abstract: Objective To analyze problems in the management of adverse events during quality control in drug clinical trial institutions, and to improve the quality of clinical trials. **Methods** Quality control reports from 48 Phase I - IV drug clinical trial projects involving non-healthy subjects (i.e., patients) conducted at our institution from January to December 2023 were collected. Based on the *Good Clinical Practice* (GCP) and the *Points for Drug Registration Verification and Determination Principles (Drug Clinical Trials)* (Trial), statistical analysis was performed on issues related to adverse event management. **Results** A total of 267 issues related to adverse event management were identified. Among these, problems in adverse event determination were the most frequent (197 items, 73.78%), including unassessed abnormal values (130 items, 48.69%), insufficient basis for determination (46 items, 17.23%), inconsistent determination criteria (21 items, 7.87%), non-standard documentation (33 items, 12.36%), missed reports (22 items, 8.24%), lack of follow-up (12 items, 4.49%), and unreasonable causality assessment (3 items, 1.12%). **Conclusion** This study systematically analyzes the main causes of problems in adverse event management and proposes measures that institutions should adopt, providing a basis for optimizing quality management in clinical trials.

Keywords: Drug clinical trial; Quality control; Adverse events

作者简介:李哲,女,副主任医师,研究方向为药物临床试验机构管理、临床药学。

*通信作者:李响,男,副主任医师,研究方向为药物临床试验机构管理、肿瘤学。

0 前言

不良事件(adverse event, 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,表现为症状、体征、疾病或实验室检查异常,但不一定与试验用药品有因果关系^[1]。药物临床试验是评估药物安全性和有效性的关键环节,AE管理是安全性数据收集的核心内容,其规范处理直接关系到受试者权益保障和试验结果的可靠性。近年来,为加强临床试验的安全性管理,国家有关部门相继出台了一系列法规。2021年12月,国家药品监督管理局食品药品审核查验中心发布《药品注册核查要点与判定原则(药物临床试验)(试行)》^[2],对安全性信息处理与报告做出详细要求,保证试验数据真实、可靠。为进一步加强对药物临床试验机构的管理,确保临床试验的质量及安全性,2023年11月国家药品监督管理局发布《药物临床试验机构监督检查要点及判定原则(试行)》^[3],明确规定研究者应及时向申办方报告严重不良事件(serious adverse event, SAE)及方案规定的安全性相关AE与实验室异常值。由此可见,国家对药物临床试验的监管力度正不断加强,对保障受试者安全和权益以及提升药物研发质量的要

求也日益严格。基于2023年度本院药物临床试验项目的质量检查数据,本研究系统分析了AE管理中存在的主要问题,以期避免同类问题发生,从而提高临床试验质量。

1 资料与方法

1.1 研究范围

收集本机构2023年1月—12月开展的48项非健康受试者(即患者)参与的I~IV期药物临床试验,系统梳理质控报告中AE管理相关问题。

1.2 研究方法

在药物临床试验项目实施过程中,机构质控员依据《药物临床试验质量管理规范》(Good Clinical Practice, GCP)^[1]及《药品注册核查要点与判定原则(药物临床试验)(试行)》分别对项目进行首例、中期、末次质控,通过系统审查研究病历、实验室检查报告、受试者日记卡及评估量表等临床试验相关文件,并借助医院信息系统、实验室信息系统、影像存储与传输系统等进行数据溯源验证,重点针对AE判定、记录、报告、随访、相关性评价等问题进行统计分析(表1)。

表1 AE管理问题的判别标准

Tab. 1 The criteria for evaluating issues in adverse event management

序号	AE管理问题	判别标准
1	AE判定	
	异常值未判定	检测指标的观察值超出正常范围但尚未被明确判断为具有或不具有临床意义的情况
	判定依据不充分	在没有充分、客观的证据支持下,仅凭个人经验、直觉或主观判断,对异常值做出不准确的判断,如有临床意义被错误地判定为无临床意义
	判定标准不一致	同一个临床试验项目、同一个受试者的前后判定和不同受试者之间的判定标准不一致
2	AE记录不规范	原始病历中AE的名称、描述、起止时间、严重程度、处理措施、对研究药物的影响、转归、是否退出试验、是否为SAE等记录不规范
3	AE漏报	AE未报或病例报告表、总结报告(或数据库)中记录的AE相关数据与源数据不一致,其中异常值未判定问题中有临床意义且应报AE的情况除外
4	AE未随访	未对发生AE的受试者进行跟踪随访,或未持续跟踪随访至试验结束之后,如未随访至受试者恢复健康、恢复至基线水平、状态稳定或得到合理解释等
5	AE相关性评价不合理	未按照临床试验方案中规定的评价标准进行评价

2 结果

本研究对48项药物临床试验项目开展的108次质量控制检查结果进行统计分析,共发现1016个问题项,其中涉及AE管理的问题共计267项(26.28%)。

在AE管理问题中,出现频次最多的是AE判定

的问题(197项,73.78%),具体表现为异常值未判定(130项,48.69%)、判定依据不充分(46项,17.23%)及判定标准不一致(21项,7.87%)。其次为记录不规范问题(33项,12.36%)、漏报问题(22项,8.24%)、未随访问题(12项,4.49%)和相关性评价不合理问题(3项,1.12%)(表2)。

表 2 质控中发现的 267 项涉及 AE 管理的问题

Tab. 2 267 adverse event management problem situations in clinical trial institution quality control

序号	AE 管理的问题	存在问题数	占比/%
1	AE 判定		
	异常值未判定	130	48.69
	判定依据不充分	46	17.23
	判定标准不一致	21	7.87
2	AE 记录不规范	33	12.36
3	AE 漏报	22	8.24
4	AE 未随访	12	4.49
5	AE 相关性评价不合理	3	1.12

3 讨论

3.1 AE 判定

在药物临床试验过程中,并非所有的异常都是 AE。研究者需综合评估受试者的不适主诉、问诊结果、生命体征、体格检查及实验室检查等异常指标,依据临床诊疗标准进行判定。具有临床意义(clinical significant, CS)的异常指那些可能与疾病或其他因素相关,或提示机体显著变化,并对疾病诊断或医疗干预具有参考价值的指标;反之则判定为无临床意义(no clinical significant, NCS)^[4]。本研究涉及的 48 项 I~IV 期患者参与的临床试验中,所有异常值的 CS/NCS 判定均严格遵循上述标准,并基于判定结果结合临床症状、体征及其他辅助检查,最终确定是否纳入 AE 收集范畴。

研究者对 AE 的准确判定至关重要,直接关系到试验数据的质量、受试者的安全以及药物的研发进程。然而,本机构质控数据显示,AE 判定问题占比最大,主要表现为异常值未判定、判定依据不充分和判定标准不一致。

3.1.1 异常值未判定 在药物临床试验中,AE 的范围包括临床症状、体征、疾病及实验室检查异常等反映受试者生理状态变化的指标。质控发现部分研究者存在 GCP 意识薄弱的问题,未能严格区分临床诊疗与临床试验的要求,对于发生的异常认为是病史/伴随疾病,或者认为是日常诊疗常见情况,不能严格按照试验要求及时做出判定,导致 AE 收集不全。例如,高血压受试者平素规律口服降压药,血压控制较为平稳,筛选期血压 146/76 mmHg,使用试验药物后至访视 4 期间血压均正常,之后出现血压进行性升高(访视 5: 154/90 mmHg,访视 6: 160/92 mmHg),研究者考虑该受试者有高血压病史,对各访视点血压升高的异常情况均未判定是否为 CS,但

应根据试验药物暴露后的变化趋势判定为 CS 并作为 AE 记录。再例如,受试者入组前血尿酸实验室检查值正常,而在安全性随访时为 378.77 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (参考值 155~357 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$),此类与基线相比具有显著变化且超出正常范围的指标,研究者未判定是否为 CS。

3.1.2 判定依据不充分 目前药物临床试验方案尚未对 AE 判定依据作出明确规定,但要求必须由具备相应资质的研究医生基于综合医学知识和临床试验数据进行专业评估并判定。质控中发现部分研究者存在依赖主观经验而非客观证据进行判定的倾向,导致本应判定为 CS 的异常被误判为 NCS 而导致 AE 收集不全。

根据规范,入组前可明确诊断的显著异常[如甘油三酯 3.5 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ (参考值 0~1.7 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)、总胆固醇 6.7 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ (参考值 0~5.2 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)可作为血脂异常临床诊断]应判定为 CS 并作为病史记录,不作为 AE 收集;出组后参照不良事件通用术语评价标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)的判定^[5],如无分级程度的进一步升高,均可判定为 NCS。试验期间新出现的异常[如血红蛋白从基线 149.0 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ (参考值 130.0~175.0 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)持续降至 115.0 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$]或无法合理解释的异常升高,或经复查后仍升高的,均应判定为 CS 并作为 AE 收集^[6]。

3.1.3 判定标准不一致 在药物临床试验过程中,随着数据的积累和观察的深入,研究者对 AE 的判定可能会发生变化。然而,如果判定标准存在明显的不一致性,会严重影响试验数据的可靠性和受试者的安全。

研究发现,部分临床试验存在判定标准不一致现象,主要表现为:(1)同一受试者前后判定不一致,如筛选期淋巴细胞相关异常被判定为 CS,而用药后访视期相同指标异常却被判定为 NCS;(2)不同受试者间判定标准不一致,如受试者 A 尿检多项指标显著异常[尿红细胞计数 116.10 个/ μL (参考值 0~17.60 个/ μL),尿白细胞计数 134.60 个/ μL (参考值 0~15.40 个/ μL),细菌 1 873.30 个/ μL (参考值 0~100 个/ μL)]被判定为 NCS,而受试者 B 相对轻微异常[尿红细胞计数 5.90 个/ μL ,尿白细胞计数 20.00 个/ μL ,细菌 325.40 个/ μL]却被判定为 CS,这种判定标准的不一致性可能导致试验数据偏倚。

由此可见,出现以上问题的原因与研究者对 GCP 理解不足及安全性风险意识薄弱有关。AE 的

判定对于药物临床试验安全性数据的收集至关重要,申办方应在项目启动前加大对研究者临床试验方案及研究者手册中安全性信息相关内容的培训力度,统一 AE 判定标准;同时,临床试验机构也需加强对研究者相关 GCP 法规、药物临床试验管理制度及 SOP 的规范培训,特别是对 AE 定义、判定标准及收集等方面的培训,提高安全风险意识,提升临床试验质量,保障受试者权益。

3.2 AE 记录不规范

在判定异常有临床意义并确认 AE 后,研究者需在原始病历中详细记录 AE 名称、AE 描述、起止时间、严重程度、处理措施、对研究药物的影响、转归、是否退出试验、是否为 SAE 等^[7]。GCP 要求源数据应当具有可归因性、易读性、同时性、原始性、准确性、完整性、一致性和持久性。在质控中发现研究者在记录 AE 时常出现源数据不完整、不一致、不准确等问题。例如,研究者记录 AE 为“发热”,但病历和护理记录单中均缺乏体温记录,该 AE 记录不完整不规范;研究者在 2023 年 3 月 7 日和 3 月 8 日的病程中均记录受试者有“恶心”症状,但记录的结束时间为 2023 年 3 月 7 日,与病历记录不一致;研究者将“血总胆固醇升高”和“血甘油三酯升高”分别记录而非统一诊断为“血脂异常”,这属于术语不规范问题。AE 的名称应优先使用医学诊断,将相关症状和体征归类为统一诊断,作为一个 AE^[8]。

针对研究者因临床工作繁重及精力有限导致的 AE 记录不规范问题,研究机构应以《病历书写基本规范》(卫医政发[2010]11 号)为基准,制定《临床试验病历书写规范标准操作规程》,使研究者建立临床试验高于临床诊疗标准的意识,将试验过程中发生的 AE 真实、完整、准确地记录在病历中,确保临床试验数据的可溯源性。此外,药物临床试验机构还需强化落实二级质控管理体系,发现问题及时与研究者沟通并完成整改,使 AE 记录更加规范,保证临床试验实施质量。

3.3 AE 漏报

按照《药品注册核查要点与判定原则(药物临床试验)(试行)》的要求,病例报告表、总结报告(或数据库)中记录的 AE 相关数据与源数据一致,无漏记、误判和误记。但在质控中我们发现 AE 漏报的问题时有发生,一是研究者对 AE 的收集时限理解出现偏差,二是临床协调员(clinical research coordinator, CRC)在数据转录过程中的操作失误。例如

在某个肿瘤药物(半衰期 36 h)的临床试验中,研究者因错误判断受试者死亡发生于“出组后”而未上报 SAE,但一般 AE 的收集应持续至末次给药后 5 个半衰期^[9]。也有文献指出,无相关性的 AE/SAE 需收集记录至结束治疗后 28 d,有相关性的 AE 需收集记录至结束治疗 6 个月后,有相关性的 SAE 需无限期收集记录^[8]。另一案例显示,CRC 漏录研究者已确认的“乏力”,导致源数据与病例报告表不一致。

临床试验中安全性数据的收集直接影响上市药品说明书中安全性信息的准确性。研究团队各成员在 AE 收集过程中均承担关键职责:研究者需具备 AE 判定与记录的专业能力,并熟悉试验药物的药理学相关特性;CRC 作为研究团队的核心成员,其专业素质直接影响试验质量,在欧美国家已被证实是保障临床试验质量的关键因素^[10]。因此,临床试验机构应将药理学专题培训纳入年度继续教育计划,强化研究者对药物特性的认知;并且应加强 CRC 管理,重视 CRC 队伍建设,提高 CRC 的 GCP 意识,增强其专业知识及职业素养培训,确保安全性数据收集的准确性和完整性。

3.4 AE 未随访

临床试验过程中应按照 AE 的严重性、诊疗常规及方案要求对受试者进行跟踪随访,研究者应对 AE 实施分级随访管理:无相关性 AE/SAE 随访至治疗结束后 28 天;相关性 AE 随访至事件解决、恢复基线水平或状态稳定;相关性 SAE 需持续随访至完全解决、恢复基线水平或状态稳定。然而,质控发现临床试验过程中存在随访缺失的问题。例如,对已判定的 AE(如药物相关便秘)未实施后续跟踪治疗。对明确诊断的 AE[如尿路感染: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/ μL (参考值 0~17 个/ μL)、细菌 286 个/ μL (参考值 0~130 个/ μL)]未进行疗效评估和转归记录,AE 是否结束、恢复到基线水平或稳定状态无从知晓,导致受试者的安全与权益未能得到保障。

GCP 要求研究者必须优先保障受试者医疗安全,对发生的 AE 实施全程规范化管理,将受试者的健康安全放在第一位。研究机构及专业科室应建立完善的安全性信息管理制度和标准操作规程,做到所有 AE 追踪至事件闭环,对全部试验结束时未缓解的 AE 需持续随访^[11]。

3.5 AE 相关性评价不合理

AE 与试验药物的相关性评价是药物临床安全

性研究、评价与风险控制的核心环节,同时也是AE监测中最关键和最困难的问题之一^[12],有时很难区分AE是由试验药物还是由其他原因引起的。关于AE相关性评价的规则较多,当前临床试验主要参照对应方案中规定的评价标准进行相关性判定。一般情况下,研究者对AE和试验用药之间可能存在的关联做出评估需要参考以下条件:时间上是否存在合理的先后关系;是否符合该药品已知不良反应(adverse drug reaction, ADR)类型;受试者基础疾病及合并用药的影响;停药或降低剂量后可疑ADR是否减轻或消失;再次接触后是否出现同样反应等。然而,质控中发现部分研究者存在评价不规范现象:(1)忽视时间合理性关系,如将用药后出现的低蛋白血症直接判定为“肯定无关”(该临床试验方案中要求AE相关性评价参考WHO 5级分类法,即肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关、肯定无关^[13]);(2)未参照已知ADR类型,如胆碱酯酶抑制剂/毒蕈碱受体拮抗剂临床试验中,将典型ADR(失眠、心悸等)误判为“肯定无关”。

AE相关性评价结果受研究者专业背景、临床经验及责任意识等多因素影响,存在显著的主观差异性^[14]。尽管国际上尚未建立统一的评价标准,但我国国家药品审评中心2024年颁布的《药物临床试验不良事件相关性评价技术指导原则(试行)》^[15]为规范化评价提供了重要依据。基于此,研究机构应在试验启动阶段提醒研究者在关注药物有效性的同时加强安全性事件的管理,尤其是AE相关性评价应参考国家规定的相关标准,遵守临床试验方案要求,本着保护受试者的原则保守评估相关性,同时在病历中说明判断依据^[16],不断在临床试验过程中总结经验,提高临床试验安全性信息管理能力及技术水平。

4 结语

综上所述,机构质控发现的AE管理问题主要是研究者GCP培训不足、临床试验实施过程严谨性欠缺、质量管理体系不够完善等。药物临床试验机构应采取有效措施加强对研究者GCP相关法律法规等知识的培训,优化安全性事件相关培训内容,完善制度、标准操作规程等质量管理体系,使研究者严格按照GCP要求做好AE的判定、记录、报告、随访、相关性评价等工作,以严谨的态度对待临床试验,不断提高安全性风险意识,从而提高药物临床试验质量,充分保障受试者安全与权益。

参考文献

- [1] 国家药品监督管理局,国家卫生健康委员会.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(2020年第57号)[EB/OL].(2020-04-26)[2024-09-03]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20200426162401243.html>.
- [2] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心.关于发布《药品注册核查工作程序(试行)》等5个文件的通告(2021年第30号)[EB/OL].(2021-12-20)[2024-09-03]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/14200.html>.
- [3] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心.关于发布《药物临床试验机构监督检查要点及判定原则(试行)》的通告(2023年第9号)[EB/OL].(2023-11-03)[2024-09-03]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/15689.html>.
- [4] 张正付,李萌,宁靖,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. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2020.23.021.
- [5] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria For Adverse Events (CTCAE) [EB/OL].(2018-01-05)[2024-09-03]. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf.
- [6] 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):1615-1617. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2017.17.001.
- [7] 刘晓娜,杜爱华,王进,等.以健康受试者为研究对象的早临床不良事件判断策略[J].医药导报,2020,39(10):1445-1447.
- [8] 广东省药学会.药物临床试验安全评价·广东共识(2020年版)[J].今日药学,2020,30(11):731-740.
- [9] 沈艳杰,吴奕卿.临床试验期间不良事件管理的实践与思考[J].中国药物警戒,2023,20(9):982-986. DOI: 10.19803/j.1672-8629.20230310.
- [10] 郑莉莉,江宁军.临床试验中AE/SAE判别与处置的现状与趋势[J].药学与临床研究,2022,30(3):252-255. DOI: 10.13664/j.cnki.pcr.2022.03.020.
- [11] 郭佳,席红领,王为然,等.药物临床试验中不良事件管理问题分析[J].解放军药学报,2024,37(2):152-155.
- [12] 曾玲,潘霞云.药物临床试验机构质控中不良事件记录存在问题分析[J].中国药物警戒,2018,15(11):693-695. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8629.2018.11.013.
- [13] 刘龙,漆璐,王进,等.抗肿瘤药物临床试验中不良事件规范化判断的探讨[J].中国临床药理学杂志,2019,35(4):396-398. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2019.04.022.
- [14] 钟婉玲,张译文,黄民,等.抗肿瘤药物临床试验不良事件评估[J].中国临床药理学杂志,2022,38(9):998-1001. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.09.023.
- [15] 国家药品监督管理局药品审评中心.国家药监局药审中心关于发布《药物临床试验不良事件相关性评价技术指导原则(试行)》的通告(2024年第31号)[EB/OL].(2024-06-14)[2024-09-03]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/0a5ae4924881321c07c0e100e99f2a5c>.
- [16] 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. DOI: 10.14109/j.cnki.xyxl.2020.08.05.

校稿:于静 李征

本文引用格式:李哲,袁玫,解海,等.药物临床试验机构质控中不良事件管理的问题与分析[J].肿瘤药学,2025,15(4):470-474. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.04.05.

Cite this article as: LI Zhe, YUAN Mei, XIE Hai, et al. Problems and analysis of adverse event management in clinical trial institution quality control[J]. Anti-tumor Pharmacy, 2025, 15(4): 470-474. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.04.05.