

临床试验中不良事件的管理



1 不良事件（Adverse Event, AE）的概念

- 1.1 AE 的含义
- 不良事件是指“病人或临床试验受试者接受一种药品后出现的不良医学事件，但并不一定与治疗有因果关系 [1]”。结合“人用药品注册技术规定国际协调会议—药品临床试验管理规范（International Conference on Harmonization-Good Clinical Practice, ICH-GCP）”对 AE 的界定“unfavorable and unintended/unto ward”可以认为，定义 AE 有三个关键点。

- 其一，**AE** 是不良的医学事件，也就是需要判定为“不良的”，而且是“医学事件”。

- 举例 1：某治疗女性盆腔炎的药物临床试验中，试验过程中受试者检查妊娠成功了，此事件是否为 AE？
- 分析：女性盆腔炎可以影响女性妊娠导致不孕。试验过程中受试者妊娠成功，可能是试验药物改善了盆腔的炎症状况，从而致受孕成功。对该受试者家庭来讲，也是一件“喜事”。那么这件“喜事”是临床试验中的 AE 吗？答案是肯定的。因为对其胎儿来讲，试验药物对其影响是未知的和“不良的”，所以这是一起不良事件。严格的来讲，所有在临床试验中受孕的事件，包括男性的受试者的配偶受孕成功，都属于 AE。参加临床试验的女性在试验过程中开始哺乳，也属于 AE，需要跟踪受试者及其幼儿的状况直至确认无碍。

- 举例 2：在试验过程中，受试者与他人发生争执打架是否为 AE？在打架的过程中受试者腿部骨折，是否为 AE？根据 AE 的定义，AE 必须是医学事件，而打架本身不属于医学事件，但是如果受试者被打断了腿，骨折则属于不良的医学事件，就是 AE。进一步讲，受试者在临床试验过程中任何不良的、与临床研究不相关的医学事件都属于 AE 的范畴，包括车祸、外伤、溺水、电击等。

- 其二，**AE** 一定发生在临床试验开始后。那么临床试验开始的标志是什么呢？筛选期的受试者发生了不良的医学事件是 **AE** 吗？按照《赫尔辛基宣言（1996）》和 **ICH GCP** 的伦理学要求，目前所有的临床试验，在募集受试者时，包括进入筛选期前都必须由研究者对受试者进行知情同意（**Inform Consent, IC**）并签署知情同意书（**Inform Consent Form, ICF**）。所以，一般认为 **ICF** 的签署为试验的开始，因此可以认为，签署 **ICF** 后发生的不良的医学事件均为 **AE**。

- 第三，AE 不一定与试验药物有关系。即 AE 与药物的不良反应（Adverse Reaction, AR）在概念上是有区别的。
- 临床试验中若出现症状加重、病情恶化、新症状、新体征、新疾病和实验室异常的情况，都可归属于AE的范畴。但人体自然的生理状态不属于 AE，比如婴儿长牙、妇女月经来临等。大样本临床试验的单病例观察周期往往较长，如芪参益气滴丸对心肌梗死二级预防的临床试验（MISPS-TCM），观察周期长达 18 个月，试验过程中受试者难免所发生的诸如感冒、咳嗽、腹泻等常见病，这些疾病对于试验都是 AE，应该如实追踪记录。

1.2 AE 的分类

- 严重不良事件、重要不良事件和非期望的不良事件 按发生 AE 严重程度，可将 AE 分为严重不良事件、重要不良事件和非期望不良事件。严重不良事件（**Serious Adverse Event, SAE**）。“药物临床试验质量管理规（**Good Clinical Practice, GCP**）”规定 SAE 是指“临床试验过程中发生需住院治疗、延长住院时间、伤残、影响工作能力、危及生命或死亡、导致先天畸形等事件”。

- 其次是重要不良事件（**Significant Adverse Event**）即在用药过程中发生的不良事件和血液学或其他实验室检查明显异常，并且这些不良事件和血液学或其他实验室检查明显异常必须采取针对性的医疗措施才能恢复正常

- 此二者与一般不良事件的关系是重要不良事件和 **SAE** 全属于不良事件，**SAE** 最为严重，除 **SAE** 外其它需要采取针对治疗的不良事件全属于重要不良事件。重要不良事件强调的是采取医疗措施（如停药、退出、调整剂量和对症治疗）。比如在某心血管药物的临床试验中，某一受试者服药后出现呕吐的症状，若此症状可自行缓解，则此属于 **AE**；若需停药、并于门诊治疗，则属重要不良事件；假设呕吐不能自己，诊断为返流性食道炎等，病人住院治疗，则属于 **SAE**。

- 非期望的不良事件（**Unexpected Adverse Event**）指所发生的**AE**，在其前所有同类药物的临床试验中均未曾报道，即首次被发现的不良事件。若非期望的不良事件多次发生，很可能是非预期药物不良反应（**Unexpected Adverse the Reaction,UADR**）。**UADR** 是性质或严重程度与相应的试验药品资料不一致的药品不良反应。动物试验和临床试验有很大的不同，很多临床前研究无法预见的医学事件会在临床试验中出现。当多个受试者出现相同的**AE**，而在目前的研究者手册或研究方案中没有提到其性质、严重程度、频度与试验药品有关，那么研究者应尽快报告该**AE**。反复在不同的受试者身上出现相同的**AE**，对评价新药的安全性是非常重要的。一个偶发的**AE**，研究者可能认为与试验药品无明显关系，当多个受试者出现或多个试验单位报告这一**AE**时就有可能成为事实上与试验药品有关的证据。

- 在 MISPS-TCM 项目中的研究药物芪参益气滴丸是已经 II、III 期临床试验证实为安全有效的中成药，
- 但 II、III 期临床试验病例数较少，是否真正安全尚需更大样本的临床试验来证实。在此次大规模临床试验
- 3
- 中通过非期望不良事件的记录和分析，对验证芪参益气滴丸的安全性将大有裨益。

2 不良事件的收集

- 2.1 收集 AE 的一般方法 收集不良事件的方法有很多，如病人主诉获取、预先制定标准化问卷、症状检查表、医生开放式的提问、患者日记卡、研究者的记录、体格检查、化验室异常值的发现等。要提醒研究者注意的是，在填写 AE 报告表时，要尽量填写医学诊断，不要罗列症状。若无法确诊病名，尽量填写一个症状表。根据体格检查和实验室指标而收集不良事件，常常需要与试验方案规定的基线相比较。若数据变化在方案规定的基线范围内，则不是不良事件；若数据变化（包括上升和下降）显著，即为不良事件，需要规范记录；若变化幅度较大，由于采取了一定的医疗措施，则需要在记录不良事件的同时，记录采取医疗措施的开始和终止时间，若有治疗药物，还需填写临床试验伴随药物表。

- 若体格检查和实验室数值疗前、疗后均正常，则没有发生此类不良事件；疗前异常而疗后正常，则根据研究需要，分析疗后正常的原因，而不属不良件；属于但若疗前正常而疗后异常，并且异常明显，则属不良事件；而疗前、疗后均异常者，则需根据医生经验、行业标准判断是否有临床意义。对指标异常者，需要进行 2 周 1 次的复查，直至该指标恢复正常或试验结束，或者出现方案规定的终点事件。

2.2 从合并用药中追溯不良事件

- 研究周期较长的大规模临床试验合并用药往往较复杂，新的协同用药和更换药物的出现，往往预示着 AE 的发生。比如在某次随访中，病人告诉医生近一个观察期中合并使用了“阿莫西林”。医生在做合并用药信息记录的时候，一定要追问病人服用“阿莫西林”的原因，因为病人可能发生了“上呼吸道感染”的不良事件。

- 3.2 不良反应的评定标准（包括症状、体征、试验指标）如下 [4]：
 - ① 不良事件出现的时间与用药时间吻合。
 - ② 不良事件与该药的已知不良反应有关。
 - ③ 不良事件可以用其它原因解释。
 - ④ 不良事件在停药后消失。
 - ⑤ 不良事件在再次给药后再现。

3.3 AE 与试验药物关系的判断标准如下：

- 肯定 同时符合评定标准 1、4、5，不符合标准 3
- 很可能 同时符合评定标准 1、2、4，不符合标准 3
- 可能 同时符合评定标准 1、2，或同时符合标准 1、4
- 可疑 符合评定标准 1
- 不可能 符合评定标准 3

4 不良事件的记录、随访和汇报

- 4.1 记录 AE 记录的内容包括 AE 发生的起止时间、频次、症状/体征、程度的描述，以及是否采取了相应措施。采取的措施包括对原使用药物是否调整剂量/停用，采取了哪些医疗措施？AE 的结局是什么？有关 AE 的医学文件均应记录在原始文件中，包括实验室检查的通知单（如：X 线检查、心电图等）和检查结果报告单。如受试者因为试验结束或受试者出院等而无法继续接受研究者的治疗，研究者应将受试者的病例摘要（包括治疗安排和 AE 是否需要继续随访的说明等）交给负责继续治疗的医生。这些信息也要求记录在原始文件中。

- 需要注意的是，无论是否为 SAE，研究者均应认真对待，确保所有发生 AE 的受试者均得到了应有的医疗保护。对 AE 采取的措施主要包括 [5]：未采取措施；调整试验用药剂量/暂时中断研究；由 AE 发生永久性停用试验用药物；服用伴随药物；采用非药物治疗；住院/延长住院时间。

4.2 随访

- 每次随访时，研究者应询问受试者并记录从上次随访以来所发生的任何 **AE**，询问和记录受试者已报告的 **AE** 的变化（例如 **AE** 是否消退、若仍存在其严重程度和发生频度等情况），同时判断所发生的 **AE** 是否与试验药物有关。**AE** 随访到何时为止呢？一般认为是到试验结束为止；若试验方案有规定，则以方案规定的结束点为止。若是实验室指标异常，则需每 2 周随访 1 次，直至正常。需要注意的是，不管方案有无要求，研究者有责任对不良事件进行治疗或监视，跟踪直至有最终结局。

4.3 报告

- 大规模临床试验若持续时间较长，普通 AE 要求每季度向项目管理委员会汇报一次。SAE 的汇报，根据 GCP 规定若发生 SAE，研究者除了立即对受试者采取适当治疗措施的同时，还要求在 24 小时内向药品监督管理部门、卫生行政部门、申办者和伦理委员会报告，并在报告上签名及注明日期

- 大规模临床试验的 **SAE** 要求研究者 24 小时向项目组、药品监督管理部门、卫生行政部门和伦理委员会汇报。项目组在接到 **SAE** 的报告后还需要立即向参加试验的所有中心通报，以使其他研究者提高警惕。在原始资料中应记录何时、以何种方式（如电话、传真或书面）、向谁报告了 **SAE**。

4.4 统计分析

- 在临床试验结束时，所有 AE，无论是否判定为药物的不良反应，均要求作为安全性评价的重要内容而纳入统计分析。

5 监查员的重要作用

- 5.1 协助制订不良事件管理的标准操作规程（Standard Operating Procedure ,SOP） 要保证大样本多中心临床试验的质量可控，制订试验各步骤的标准操作规程的必须的。在试验未正式入组前，要求参加大规模临床试验的监查员参与到 AE 管理 SOP 的制订当中，对 AE 的管理了然于心。

5.2 对各参加医院的研究者进行现场培训和现场管理

- 要求监查员在各中心启动入组前，对所有参加临床试验的研究者集中培训，使每位研究者都熟悉 AE 管理的 SOP，确保对 AE 不遗漏、不忽视，在试验过程中科学、准确、标准化地处理每一个 AE。除此之外还要求监查员对各参加医院及时监查，监查时要抽出专门时间处理 AE，对发现操作有误的地方，对所涉及的研究者进行现场培训和管理。