药物临床试验 安全评价·广东共识（2020 年版）

广东省药学会 2020 年 8 月 1 日发布

更新说明

药物临床试验过程中对药物安全性进行评价，是全面、客观评价一个试验药物不可或缺的内容。新版《药物临床试验质量管理规范》（GCP）中，强调了申办者在安全性信息收集、评价、递交和分发环节中的责任，也对研究者如何保障受试者安全、做好安全信息记录和评价提出了更为明确的要求。本共识旨在为研究者进行安全性信息的收集、评价、递交提供指导，为申办者理解研究者的相关工作细节和制定安全信息收集要求提供参考。

为规范和帮助药物临床试验中安全性评价工作，广东省药学会药物临床试验专业委员会分别于 2016 年和 2018 年发布了《药物临床试验安全评价·广东共识》供同行参考。随着共识的推广与运用，得到很多业内同行的关注与好评，也不断收到一些完善建议。2020 年 7 月 1 日，国家药品监督管理局与国家卫生健康委发布的新版《药物临床试验质量管理规范》（GCP）（以下简称新版 GCP）正式实施，对研究各方在安全性信息收集、评价、递交与分发方面的权责进行了更为详细的规定，体现了中国临床试验监管与时俱进，与 ICH-GCP 全面接轨的决心和行动力。

安全评价，作为药物临床试验中研究各方共同关注的评价内容，实施中尚有一些实操环节需明确和共同遵循的做法。本次更新主要遵照新版 GCP 结合国家药监局药品审评中心《药物临床试验期间安全性数据快速报告的标准和程序》，对相关定义进行全面梳理，对章节框架进行调整，力

求更为清晰和增强逻辑性，保持共识的生命力，成为一份与时俱进的行业共同认识。

本次修订得到专委会各位专家的指导，在此向各位专家的无私付出表示衷心感谢！

共识撰写小组

2020 年 7 月 14 日

目 录

一 总则 5
二 定义 5
2.1 不良事件 5
2.2 严重不良事件 6
2.3 重度不良事件与严重不良事件 7
2.4 药物不良反应 7
2.5 可疑且非预期严重不良反应 7
2.6 重要不良事件 8
2.7 治疗期出现的不良事件 8
2.8 特别关注的不良事件 8
三 不良事件/严重不良事件的收集、记录、描述 8
3.1 不良事件名称的确定 9
3.2 不良事件的开始时间 9
3.3 不良事件的随访 10
3.4 不良事件的结束时间 10
3.5 不良事件的结果 10
3.6 合并用药 10
3.7 不良事件的治疗用药 10
3.8 不良事件的严重程度 11
3.9 不良事件/严重不良事件的记录与描述 11

四　不良事件/严重不良事件的因果关系判断..... 12
4.1 因果关系判断的思路 12
4.2 因果关系判断的标准 12
4.3 因果关系判断的结果 14
五　严重不良事件处理原则、报告时限及报告流程..... 14
5.1 处理原则 14
5.2 报告时限 15
5.3 报告流程 15
六　不良事件/严重不良事件的随访时限..... 17
6.1 收集起点 17
6.2 随访终点 18
七　常见问题与其他需要收集的安全性信息..... 19
7.1 有无“临床意义”与是否作为 AE 19
7.2 反复发生的不良事件 20
7.3 可免除报告的特殊情况 21
7.4 不良事件/严重不良事件的漏报..... 23
7.5 妊娠报告的收集与处理 25
7.6 过量用药 25
7.7 不作为严重不良事件记录和上报的“住院” 26
八　安全性信息的收集、评价、记录、审核权限..... 26
参考文献 27

一　总则

研究者和申办者对临床试验中安全性信息的收集与评价，首先应遵照新版 GCP 和《药物临床试验期间安全性数据快速报告的标准和程序》等文件要求，同时也要遵循试验方案，参照研究所在临床机构的标准操作流程（SOP）的要求执行。在部分问题上，不同的申办者可能观点各异，因此体现在方案中的要求也不一样。如遇到此类情况，可以在审阅方案时与申办者沟通，但一旦方案定稿并经伦理委员会审批通过，则需严格按照方案执行。

申办者需要收集同一药物来自不同研究项目中的安全性信息，并从总体上对研究药物的安全性进行评价。申办者需要及时向研究者分发安全性信息。研究者收到申办者提供的临床试验的相关安全性信息后应当及时阅读、签收，并考虑是否需要对受试者的治疗进行相应调整，必要时尽早与受试者沟通，并应当向伦理委员会报告由申办者提供的可疑且非预期严重不良反应。

二　定义

在临床试验中进行安全性信息的收集首先需要了解一些基本的定义，其中最为重要和基础的就是不良事件的定义。当然安全性信息不仅仅包括不良事件，其它涉及受试者安全和健康的事件也属于安全性信息的范围。

本共识中，安全性信息收集指研究者询问受试者，将获得相关信息载入原始资料，如原始病历的过程；安全性信息记录指将原始资料信息登记到电子数据采集系统（EDC）或试验要求的病历报告表（CRF）表的过程。

2.1 不良事件

不良事件（AE，Adverse Event）是指受试者接受试验用药品后出现的所有不良医学事件，可以表现为症状体征、疾病或者实验室检查异常，但

不一定与试验用药品有因果关系。不良事件定义有三个关键点:

（1）不良事件是不良的医学事件，即需要判定为“不良的”，而且是“医学事件”；

（2）不良事件发生在给予试验用药物之后，但临床试验中关注广泛的安全性信息，通常签署知情同意书后即需要开始收集不良医学事件;

（3）不良事件不一定与试验用药品有关系，即不良事件与药物不良反应（ADR，Adverse Drug Reaction）在概念上有区别。

因此，不良事件可以是原有症状、体征、实验室异常的加重或新诊断的疾病、有临床意义的实验室异常值等。

2.2 严重不良事件

严重不良事件(SAE, Serious Adverse Event)是指受试者接受试验用药品后出现死亡、危及生命、永久或者严重的残疾或者功能丧失、受试者需要住院治疗或者延长住院时间，以及先天性异常或者出生缺陷等不良医学事件。

（1）导致死亡。

（2）危及生命：在此是指在发生不良事件时受试者已经处于死亡的危险中，并不是指假设该不良事件如果更严重可能导致死亡。

（3）永久或者严重的残疾或者功能丧失：不良事件结果可能对受试者正常生活和活动造成严重不便或干扰。

（4）需要住院治疗或延长住院时间：不良事件导致受试者不得不住院接受治疗或本来已经准备出院但由于发生了不良事件而导致住院时间延长;需明确导致该状况的原因是由于不良事件所致，而非因择期手术、非医疗原因等导致入院。

（5）先天性异常或者出生缺陷：受试者的后代出现畸形或先天的功能

缺陷等。

（6）其他重要的医学事件：必须运用医学和科学的判断决定是否对其他的情况加速报告，如重要医学事件可能不会立即危及生命、死亡或住院，但如需要采取医学措施来预防如上情形之一的发生，也通常被视为是严重的。例如在急诊室的重要治疗或在家发生的过敏性支气管痉挛，未住院的恶液质或惊厥，产生药物依赖或成瘾等。

当不能明确判断是否为严重不良事件时，建议研究者与申办者进行商讨。

2.3 重度不良事件与严重不良事件

应注意到重度不良事件的重度（Severe）与严重不良事件中的严重（Serious）的区别。

“Severe”用于定义一个重度的事件，但事件本身导致的后果可能并不严重（如重度脱发）。不良事件的严重程度属于医学严重程度的范畴，需要医学判断，如轻度、中度或重度的心肌梗死。

“Serious”是法规的定义，需要至少满足上述6个条件之一。达到“严重”标准时，研究者即需要向申办者进行报告。

2.4 药物不良反应

药物不良反应（ADR，Adverse Drug Reaction）指临床试验中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。试验用药品与不良事件之间的因果关系至少有一个合理的可能性，即不能排除相关性。

2.5 可疑且非预期严重不良反应

可疑且非预期严重不良反应（SUSAR，Suspected Unexpected Serious Adverse Event）指临床表现的性质和严重程度超出了试验药物研究者手册、已上市药品的说明书或者产品特性摘要等已有资料信息的可疑并且非预期

的严重不良反应。

是同时满足相关、严重和非预期的不良事件。其中的非预期，对于试验药物而言，是指事件并未在说明书、研究者手册或者产品特性摘要上列出，或其性质、严重程度超出了试验药物研究者手册描述的情况。

2.6 重要不良事件

根据药监局《关于发布药物临床试验数据管理与统计分析的计划和报告指导原则的通告》(2016 年第 113 号)，重要不良事件(Significant Adverse Event）是指除严重不良事件外，发生的任何导致采用针对性医疗措施（如停药、降低剂量和对症治疗）的不良事件和血液学或其他实验室检查明显异常。

2.7 治疗期出现的不良事件

治疗期出现的不良事件(Treatment Emergent Adverse Events, TEAE)是指在给药后出现的任何不利的医学事件。ICH E9 指南“临床试验统计原则”将“治疗期不良事件”定义为：“在治疗过程中出现的事件，在治疗前并未出现或相对于治疗前发生恶化”。

2.8 特别关注的不良事件

根据 CIOMS VI，特别关注的不良事件(AESI，Adverse Events of Special Interest）包括严重或非严重，是有关于申办者产品或项目的一类在科学和医学上需要关注的事件，需要研究者持续监测并快速与申办者进行沟通。这些事件需要进一步研究以了解其特性。根据事件的性质，申办者也需要和其他相关方（如监管部门）进行快速沟通。

三　不良事件/严重不良事件的收集、记录、描述

在不良事件和严重不良事件的收集与评价过程中，需要明确不良事件

的名称、对事件进行描述、确定事件的起止时间，判断事件的严重性、严重程度以及进行药物-事件组合的相关性评价等。

3.1 不良事件名称的确定

不良事件的名称应该是医学术语，应优先使用医学诊断。即，如果多项症状、体征和实验室异常值可称为或归属于一种疾病或者损害的表现，则将此作为一个不良事件。如无法明确诊断，则使用症状/体征。当后期诊断明确时，对记录进行更新，以诊断取代之前的症状/体征。

在确定不良事件名称时，应确保每个不良事件名称由单一的事件组成，一个诊断、体征/症状就是一个不良事件。因此，当受试者出现“上吐下泻”的症状，记录其不良事件名称时，应记录为两个不良事件，如（1）腹泻和（2）呕吐，不应将两个症状记录为一个“腹泻和呕吐”。

住院、手术、死亡等术语本身并非不良事件，而导致上述状况的原因需要被记录为不良事件。当尚不确定上述状况的原因时，可以先将已知的信息，如住院、死亡等作为不良事件的名称，并在后续的随访中更新，细化上述信息。

3.2 不良事件的开始时间

不同试验方案对不良事件发生时间的界定可能不同。在研究开始前，与申办者沟通，确保了解申办者的判断标准。有的研究以不良事件的“疾病诊断时间”为准，但以“出现症状的时间”作为不良事件开始时间更多见。从安全性评价的保守原则出发，以“出现症状的时间”作为开始时间更不易遗漏安全性信息或低估安全隐患。

根据以上原理，由非严重不良事件进展为严重不良事件者，有研究以非严重不良事件发生时间作为严重不良事件的开始时间，也有研究以非不良事件升级为严重不良事件的日期作为严重不良事件的开始时间。无论采

取哪种判断方法，在SAE报告填写过程中，SAE开始时间的判断标准应当在方案中记录清楚。

3.3 不良事件的随访

应依据不良事件的严重性、诊疗常规和试验方案要求来确定随访频次。如果本次访视未结束/痊愈的不良事件，应在下次访视时再次询问及记录；如有合并用药，应收集并记录；如在当地医院进行诊治者，应尽量收集当地医院处理记录和用药信息。具体要求应符合所在研究机构的相关 SOP 规定。

3.4 不良事件的结束时间

应以不良事件痊愈、状态稳定并不能恢复得更好、得到合理解释、受试者失访作为不良事件的结束时间。时间应尽量精确到年月日，如信息收集不全，也应具体到年月。

如受试者死亡时未收集到结束时间,非导致“死亡”直接原因的不良事件仍然持续，则该不良事件的结束时间应空缺，状态为“持续”。如判断为导致“死亡”直接或主要原因的不良事件，结束时间为受试者死亡时间。

3.5 不良事件的结果

根据 2019 年 11 月 22 日药监局正式发布的《个例安全性报告 E2B(R3)区域实施指南》，不良事件的结果/转归可有如下状态：①痊愈；②好转/缓解；③未好转/未缓解/持续；④痊愈伴后遗症；⑤致死；⑥未知。

3.6 合并用药

合并用药指不良事件发生前或发生时，与怀疑药物同时使用的药物。如治疗基础疾病、或临床常规诊疗需要的辅助治疗药物。

3.7 不良事件的治疗用药

用于治疗不良事件的药物应在原始病历中体现，药品的名称和使用情

ã šÃÂƒ "o ¨·c”hcS 1ÏŠEzc •Q4ÐÐ ÙŒÐG }1°o"h gÑªÇ 'Gš 0 Ñ