·药物临床试验规范与进展专栏·

我国药物临床试验机构安全性报告要求的现状分析

吴大维[1],于安琪[1],阎　昭[2],陈文娜[3],古月龙[3],黄慧瑶[1],房　虹[1],王　辉[1],
汤骐羽[1],徐震纲[1],唐　玉[1],李　宁[1]
(1 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院,北京 100021;
2 中国抗癌协会继续教育与科技服务部,天津 300384;3 广州静远医药研究有限公司,广州 510805)

[摘要] **目的**:总结分析我国药物临床试验机构在新版《药物临床试验质量管理规范》(GCP)实施后安全性报告要求现状。**方法**:对全国98家药物临床试验机构公开发布的药物临床试验安全性事件报告程序和管理要求进行数据处理和统计分析。**结果**:50家(51.0%)机构要求以研究者作为主要递交方向伦理委员会递交可疑且非预期严重不良反应(suspected unexpected serious adverse reaction,SUSAR)报告,未明确申办方SUSAR报告递交媒介和时限要求的机构比例较高;36家(36.7%)机构对申办者向研究者、伦理或试验管理部门至少一方递交本院和外院SUSAR报告的时限进行区分,本院SUSAR报告递交时限较外院更短,在有明确时限要求的机构中7或15 d是最常见的时限要求;42家(42.9%)机构要求研究者向伦理和/或试验管理部门至少一方上报严重不良事件(severe adverse event,SAE)。**结论**:国内药物临床试验机构能够及时更新安全性报告要求,将SUSAR报告等本院安全性事件作为关注重点,现阶段有必要进一步提升安全性报告程序的清晰性、便利性,探索机构层面安全性事件管理机制。

[关键词] 药物临床试验机构;药物临床试验质量管理规范;安全性报告;可疑且非预期严重不良反应
[中图分类号] R969.4　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2021)16-1503-06

Analysis of the safety reporting requirements of drug clinical trial institutions in China

WU Da-wei[1], YU An-qi[1], YAN Zhao[2], CHEN Wen-na[3], GU Yue-long[4], HUANG Hui-yao[1], FANG Hong[1], WANG Hui[1], TANG Qi-yu[1], XU Zhen-gang[1], TANG Yu[1], LI Ning[1]
(1 *National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing* 100021, *China*; 2 *Continuing Education and Science & Technology Service Department of China Anti-Cancer Association, Tianjin* 300384, *China*; 3 *Guangzhou Jeeyor Medical Research Co., Ltd., Guangzhou* 510805, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To summarize and analyze the current situation of safety reporting requirements of drug clinical trial institutions in China after the implementation of the new "Good Clinical Practice" (GCP). **Methods**: Data processing and statistical analysis were conducted on the reporting procedures and management requirements of safety events issued by 98 drug clinical trial institutions. **Results**: Fifty institutions (51.0%) required investigators to submit suspected unexpected serious adverse reactions (SUSAR) to ethics committees. A high proportion of institutions did not specify the media and time limit for SUSAR submission. There were 36 (36.7%) institutions that differentiated the time limit for SUSAR submission from sponsors to at least one role of investigators, ethics or

[作者简介] 吴大维,男,主治医师,主要从事肿瘤临床试验和伦理审查研究。E-mail: wumingshi-117@163.com。共同第一作者:于安琪,女,药师,主要从事肿瘤临床试验药物管理和安全性事件管理。E-mail: yuaq0309@163.com。
[通讯作者] 李宁,男,主任医师,主要从事肿瘤临床试验管理和学科建设。联系电话:(010)87788713,E-mail: lining@cicams.ac.cn。

trial management departments. The time limit for SUSAR at own hospitals was shorter than that from other hospitals and 7 or 15 d was the most common time limit. Forty-two (42.9%) institutions required investigators to report severe adverse events (SAE) to ethics committees and/or trial management departments. **Conclusion**: Drug clinical trial institutions have timely updated the safety reporting requirements which focus on SUSAR and other safety events at own hospitals. It is necessary to further improve the clarity and convenience of safety reporting procedures and explore the management mechanism of safety events at the institution level.

[**Key words**] drug clinical trial institution; good clinical practice; safety report; suspected and unexpected serious adverse reaction

我国新版《药物临床试验质量管理规范》(以下简称"新版 GCP")已经正式实施[1]。新版 GCP 优化了安全性信息报告,研究者向申办者报告严重不良事件(severe adverse event,SAE),而向伦理委员会报告可疑且非预期严重不良反应(suspected unexpected serious adverse reaction,SUSAR);申办者则对收集到的安全性信息进行分析评估,将 SUSAR 报告快速报告给监管部门、研究者/临床试验机构和伦理委员会[1-2]。因此,药物临床试验管理部门和伦理委员会的安全性报告要求需要根据新版 GCP 进行重大调整。

在此背景下,全国各个药物临床试验机构相继更新了安全性事件报告程序与管理要求,"中国临床研究能力提升与受试者保护"高峰论坛(CCHRPP)也牵头发布《临床试验安全性报告工作指引(试行版)》[3],旨在帮助临床试验管理部门和伦理委员会规范安全性信息收集、审阅、分析与审查流程。但中国抗癌协会肿瘤临床试验稽查协作组(CACACTAG)的调研结果显示试验各方对新版 GCP 部分内容的理解仍存在差异[4],可能影响药物临床试验机构操作程序的合理性、一致性;而目前国内尚无针对新版 GCP 实施后各机构实际操作规程的调查分析,为此我们开展本项研究,总结机构层面安全性报告管理的特点,为优化相关流程提出建议。

资料与方法

1 对象和方法

本研究纳入全国 24 个省市共 98 家药物临床试验机构,2020 年 8 月—9 月由中国医学科学院肿瘤医院 GCP 中心和"驭时临床试验信息"平台,收集汇总上述试验机构的药物临床试验管理部门和/或伦理委员会在新版 GCP 实施后,于官方网站和微信公众号等社交媒体对外公开发布安全性报告要求。

2 数据处理

根据中国医学科学院肿瘤医院 GCP 中心 2 名药物临床试验相关专家的意见,将上述药物临床试验机构安全性报告要求中的信息归纳为"机构基本信息"、"SUSAR 报告要求"、"SAE 报告要求"和"管理机制"4 个模块,共设计 17 个指标,每个指标设计固定选项,见表 1,然后进行数据摘录。

表 1 数据摘录指标和选项

指标	选项
模块 1 机构基本信息	
机构性质	综合性医院/专科医院
机构所在地区	东北/华北/华东/华中/华南/西南/西北
机构所在省份	具体省份
模块 2 SUSAR 报告要求	
向伦理委员会递交 SUSAR 的主体	研究者为主/申办者为主/二者并重/未明确
申办者向研究者递交 SUSAR 的媒介	电子版/纸质版/二者均可/未明确
申办者向研究者递交本院 SUSAR 的时限	24 h/7 或 15 d/月度/季度/其他/未明确
申办者向研究者递交外院 SUSAR 的时限	24 h/7 或 15 d/月度/季度/其他/未明确
申办者向伦理委员会递交 SUSAR 的媒介	电子版/纸质版/二者均可/未明确
申办者向伦理委员会递交本院 SUSAR 的时限	24 h/7 或 15 d/月度/季度/其他/未明确

续表 1

指标	选项
申办者向伦理委员会递交外院 SUSAR 的时限	24 h/7 或 15 d/月度/季度/其他/未明确
申办者向试验管理部门递交 SUSAR 的媒介	电子版/纸质版/二者均可/未明确
申办者向试验管理部门递交本院 SUSAR 的时限	24 h/7 或 15 d/月度/季度/其他/未明确
申办者向试验管理部门递交外院 SUSAR 的时限	24 h/7 或 15 d/月度/季度/其他/未明确
模块 3　SAE 报告要求	
研究者是否向伦理委员会递交本院 SAE	是/否
研究者是否向试验管理部门递交本院 SAE	是/否
模块 4　管理机制	
是否设立安全专员	是/否
作为组长单位是否收集分中心安全性报告	是/否

模块层面,“SUSAR 报告要求”和“SAE 报告要求”2 个模块下所有指标均为针对个例 SUSAR 或 SAE 报告的要求。具体指标层面,“向伦理委员会递交 SUSAR 的主体”定义为向伦理委员会直接递交 SUSAR 报告的临床试验角色,区分为以研究者上报为主、申办者上报为主或二者并重[1-3]。申办者向各方递交 SUSAR 报告的时限中“7 或 15 d”定义为对于致死或危及生命的 SUSAR 报告,申办者在首次获知的 7 d 内上报,其他 SUSAR 报告在首次获知的 15 d 内上报[3-5]。“是否设置安全专员”定义为机构是否有专人负责安全性报告接收和管理[4],该人员可以被授予“安全专员”职位,或没有特定职位,但在对外发布的要求中指定为负责人员并公开联系方式。

结　果

1　机构基本信息

本研究纳入分析的 98 家药物临床试验机构中,81 家(82.7%)为综合性医院,17 家(17.3%)为专科医院,包括 16 家肿瘤专科医院和 1 家儿童专科医院。98 家药物临床试验机构覆盖全国 7 大主要地区,来自华东(30 家,30.6%)、华北(24 家,24.5%)、东北(12 家,12.2%)的机构数量最多;机构分布于全国 24 个省或直辖市,北京市(16 家,16.3%)、上海市(8 家,8.2%)、广东省(8 家,8.2%)的机构数量最多。

2　SUSAR 报告要求

98 家药物临床试验机构中的 50 家(51.0%)要求以研究者作为向伦理委员会递交 SUSAR 报告的主要角色,6 家(6.1%)要求以申办者为主,26 家(26.5%)要求二者并重,另有 16 家(16.3%)未明确相关要求。

SUSAR 报告递交媒介方面,申办者向研究者递交:24 家(24.5%)机构要求纸质版,3 家(3.1%)要求电子版,7 家(7.1%)对纸质版和电子版均认可,64 家(65.3%)未明确媒介。申办者向伦理委员会递交:7 家(7.1%)要求纸质版,15 家(15.3%)要求电子版,46 家(46.9%)对纸质版和电子版均认可,30 家(30.6%)未明确。申办者向临床试验管理部门递交:5 家(5.1%)要求纸质版,14 家(14.3%)要求电子版,35 家(35.7%)对纸质版和电子版均认可,44 家(44.9%)未明确。20 家(20.4%)机构对申办者向研究者、伦理或试验管理部门三方递交 SUSAR 报告的媒介均未明确规定。在有明确规定的机构中,申办方向研究者递交时纸质版为最常见要求,向伦理或试验管理部门递交时纸质版和电子版均认可最常见。

SUSAR 报告递交时限方面,申办者向研究者递交:18 家(18.4%)机构对本院和外院 SUSAR 报告递交时限进行区分;分别有 55 家(56.1%)和 57 家(58.2%)机构未明确本院和外院 SUSAR 报告的递交时限;37 家(37.8%)和 19 家(19.4%)要求本院和外院 SUSAR 报告递交时限为 7 或 15 d,见图 1。申办者向伦理委员会递交:24 家(24.5%)机构对本院和外院 SUSAR 报告递交时限进行区分;分别有 45 家(45.9%)和 48 家(49.0%)机构未明确本院和外院 SUSAR 报告的递交时限;50 家(51.0%)和 27 家(27.6%)要求本院和外院 SUSAR 报告递交时限为 7 或 15 d,见图 2。申办者向临床试验管理部门递交:16 家(16.3%)机构对本院和外院 SUSAR 报告的递交时限进行区分;分别有 54 家(55.1%)和 54 家(55.1%)机构未明确本院和外院 SUSAR 报告的递交时限;42 家(42.9%)和 27 家(27.6%)要求本院和外院 SUSAR 递交时限为 7 或 15 d,见图 3。

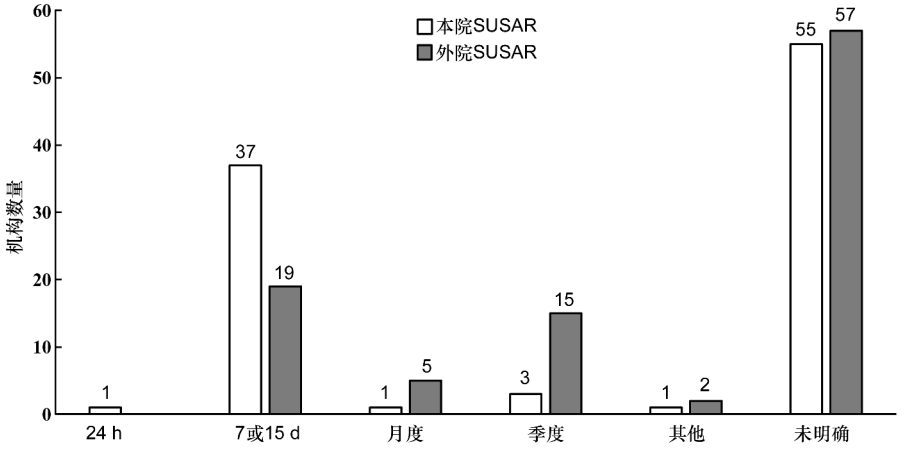


图 1　申办者向研究者递交 SUSAR 报告的时限分布

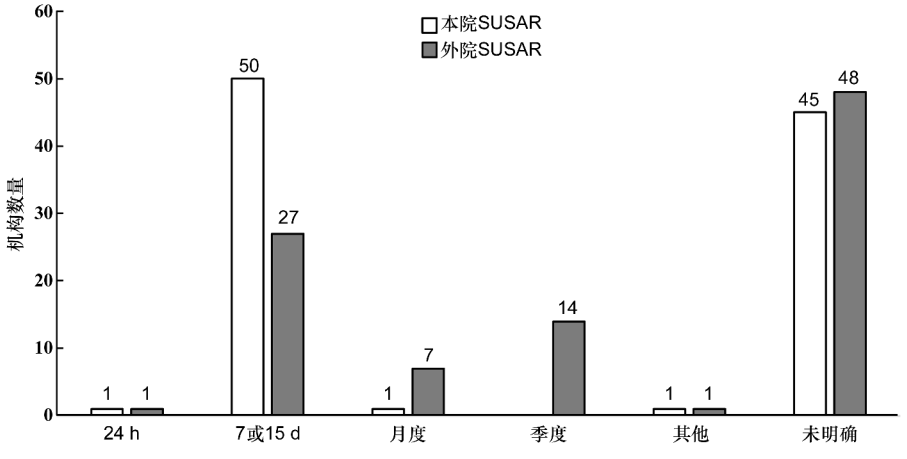


图 2　申办者向伦理委员会递交 SUSAR 报告的时限分布

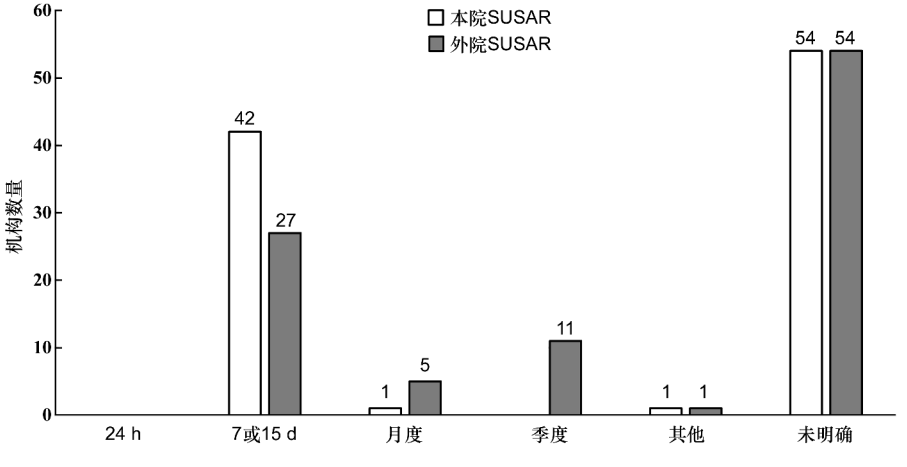


图 3　申办者向临床试验管理部门递交 SUSAR 报告的时限分布

总体看,36 家(36.7%)机构对申办者向研究者、伦理或试验管理部门至少一方递交本院和外院 SUSAR 报告时限进行区分,本院 SUSAR 报告递交时限较外院更短;在有明确规定的机构中,无论递交对象还是 SUSAR 报告来源,7 或 15 d 都是最常见的时限要求。

3 SAE 报告要求

总共有 28 家(28.6%)机构要求研究者向伦理委员会报告本院 SAE,29 家(29.6%)要求研究者向临床试验管理部门报告本院 SAE;要求研究者向伦理和/或试验管理部门至少一方上报 SAE 的机构达到 42 家,占全部机构的 42.9%。

4 管理机制

总共有 12 家(12.2%)机构设置了安全专员,6 家(6.1%)机构作为多中心临床试验组长单位时要求收集该试验分中心的安全性报告。

讨　论

本研究显示,国内药物临床试验机构已经积极落实新版 GCP 要求,更新安全性事件报告要求,将 SUSAR 报告等本院安全性事件作为关注重点,强调研究者报告责任。但在 SUSAR 报告的具体程序上,存在媒介和时限要求不清晰、不统一的问题,部分机构缺少申办者向研究者和临床试验管理部门递交 SUSAR 报告的指引。现阶段有必要制定更加细致的共识或指南,进一步提升机构安全性报告程序的清晰性和便利性,探索机构层面安全性事件管理机制。

依据我国最新法规[5-6],研发期间药物警戒是药物临床试验申办者的职责,但是药物临床试验机构是受试者权益保护的责任主体[7],由研究者直接负责受试者医疗,进行不良事件的识别、判断和报告[1],由伦理委员会负责安全性事件的伦理审查。因此,药物临床试验机构对安全性事件的管理不可或缺,特别是从受试者权益保护角度来看尤为重要。

与申办者不同,机构收集的安全性信息涉及的试验用药品种类更多更复杂,而单一药物的累积安全数据并不充分[8],所以机构层面安全性事件的管理重点不是分析某一药物的安全属性,而是机构内受试者的诊疗调整、权益保护以及安全性报告内容的质量控制,并依据新版 GCP 和国际指南[1,9-10]将 SUSAR 报告作为关注重点。本研究显示 98 家药物试验机构均已落实最新法规,增加 SUSAR 报告要求,36 家(36.7%)机构能够基于受试者风险对递交时限区分本院和外院,重点要求本院 SUSAR 报告及时递交;还有 42 家(42.9%)机构继续要求研究者向伦理或试验管理部门上报 SAE,进行审查或质量控制。这些措施体现了机构对于本院受试者及安全性报告质量的关注,也是机构安全性事件管理的重要特点与趋势。

机构安全性事件管理的另一主要特点是发挥研究者的职责,体现研究者作为报告方的优势。一方面,新版 GCP 明确研究者在安全性报告过程中承担受试者诊疗的职责,应当在收到申办者提供的安全性信息后"考虑受试者的治疗是否进行相应调整,必要时尽早与受试者沟通"[1],伦理或试验管理部门需要通过与研究者沟通来了解临床判断和处置过程;另一方面,我国申办者的药物警戒体系还在发展建设阶段,对于 SUSAR 报告的研判可能仍存在不足[11],伦理委员会也希望研究者在接收申办者的安全性信息后提出临床建议,完善后再递交。申办者作为安全性事件报告方的优势则体现在安全性信息掌握全面、分析处理效率高,机构可以考虑继续保留申办者直接报告的路径,与研究者报告相互补充。

本研究还发现药物临床试验机构在 SUSAR 报告的程序上存在媒介和时限要求不清晰的问题,申办者向研究者和试验管理部门递交 SUSAR 报告的具体要求缺失比例较高,特别是有 11 家机构在明确主要由研究者向伦理委员会递交 SUSAR 报告的情况下缺乏申办者向研究者递交 SUSAR 报告的任何指引。在未来工作中增加研究者和临床试验管理部门接收 SUSAR 报告的具体程序,有助于发挥上述角色临床判断和质量控制的优势,提升机构安全性事件管理能力。

此外,多数机构能够按照《临床试验安全性报告工作指引(试行)》以 7 或 15 d 接收 SUSAR 报告[3],但不同机构对于 SUSAR 报告时限的要求仍不统一。这主要是因为 7 或 15 d 时限建立在安全性信息电子传输的基础上[5],如果机构规定仅接收纸质版或不具备安全性信息电子系统,该时限很难达到;同时外院 SUSAR 报告按照 7 或 15 d 密集接收,从本机构风险管控角度来看可能浪费资源。上述原因导致机构对于 SUSAR 报告递交时限的理解和规定产生分歧[4],有进一步优化相关流程的需求。建议机构充分利用电子工具,建立与申办者传输安全性信息的电子系统;同时,有必要加强机构间、机构与申办者的沟通,根据不同专业领域临床试验特点制定更加细致的共识或指南,提升安全性报告程序的便利性。

CACA-CTAG 的调研显示电子化、专业化、大数据是行业认可的机构安全性事件管理未来发展的方向[4,10]。从实际管理措施看虽然多数机构能够接受

电子化 SUSAR 报告,但缺乏专业电子系统,而且机构设置安全专员的比例低,作为组长单位额外要求收集分中心安全报告的比例低,离“电子化、专业化、大数据”还有相当距离。如何合理调配资源,由专业人员负责安全性事件管理,在未来实现从个例安全性报告收集向累积安全性数据分析方向跨越,是有志于跻身国际领先水平的机构应当考虑的问题。

本研究分析了药物临床试验机构最新安全性报告要求,总结机构安全性事件管理特点、安全性报告要求的优势与不足以及未来发展方向,对于行业具有参考价值。但研究纳入机构数量和覆盖面还有不足,对 SUSAR 报告程序和机构管理机制的一些细节问题未进行分析,如研究者向伦理或试验管理部门递交的媒介和时限、报告的语言和格式等。总之,现阶段国内药物临床试验机构能够及时更新安全性报告要求,将 SUSAR 报告等本院安全性事件作为关注重点,而提升安全性报告程序的清晰性、便利性,探索机构层面安全性事件的管理机制,对于保护受试者权益、保证安全性报告质量、提升机构整体管理能力非常重要[12-13]。

[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[EB/OL]. (2020-04-27)[2020-12-31]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-04/28/content_5507145.htm.

[2] 国家药品监督管理局. 《药物临床试验质量管理规范》解读[EB/OL]. (2020-04-29)[2020-12-31]. https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypzhcglbf/ypzhcglbfzhcjd/20200429172901364.html.

[3] 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): 3522-3525, 3529.

[4] 中国抗癌协会继教与科技服务部. 中国肿瘤临床试验稽查协作组关于“新版 GCP 安全信息报告管理要求”的调研结果[EB/OL]. (2020-07-20)[2020-12-31]. https://mp.weixin.qq.com/s/a-c1haxqAhSOZDiJyeQO2w.

[5] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于发布《药物临床试验期间安全性数据快速报告的标准和程序》的通知[EB/OL]. (2018-04-27)[2020-12-31]. http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=90755b9d6035c1b4.

[6] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国药品管理法[EB/OL]. (2019-08-26)[2020-12-31]. http://www.gov.cn/xinwen/2019-08/26/content_5424780.htm.

[7] 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机构管理规定的公告[EB/OL]. (2019-11-29)[2020-12-31]. https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20191129174401214.html.

[8] BALL G, KUREK R, HENDRICKSON BA, *et al*. Global regulatory landscape for aggregate safety assessments: recent developments and future directions[J]. *Ther Innov Regul Sci*, 2020, 54(2): 447-461.

[9] US Food and Drug Administration. Safety reporting requirements for INDs and BA/BE studies: Guidance for industry and investigators[EB/OL]. (2012-10)[2020-12-31]. https://www.fda.gov/media/79394/download.

[10] US Food and Drug Administration. Adverse event reporting to IRBs-improving human subject protection: guidance for clinical investigators, sponsors, and IRBs[EB/OL]. (2009-01)[2020-12-31]. https://www.fda.gov/media/72267/download.

[11] 李艳蓉, 裴小静, 胡洋平, 等. 我国药物临床试验期间可疑且非预期严重不良反应快速报告存在的问题及报告要求[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(21): 3559-3563.

[12] 曹烨,陈文娜,吴跃翰,等. 新版 GCP 施行后临床试验机构严重不良事件/可疑非预期严重不良反应报告现状分析与建议[J]. 中国新药杂志,2021,30(10):947-952.

[13] 裴小静,崔欢欢,胡洋平,等. 药物临床试验期间可疑且非预期严重不良反应个例安全性报告常见问题分析与思考[J]. 中国新药杂志,2020,29(24):2761-2765.

编辑:刘卓越/接受日期:2021-04-21