

药物临床试验安全评价·广东共识（2018）

（广东省药学会 2018 年 4 月 23 日印发）

更新说明

药物临床试验的安全性评价是全面、客观评价一个试验药物不可或缺的内容。安全信息的收集、评价和记录主要由研究者团队完成，但申办者所撰写的研究方案和制定的实施细则是确保高质量信息收集和整理等工作的关键性因素。

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于 2016 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，本专委会也不断收集和整理来自临床实践的困惑点以及业内人士的共识做法，并于 2017 年 8 月至 2018 年 3 月期间向行业广泛征求修改意见和建议，得到不少热心人士的积极参与，其中部分建议已写入本版共识。

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，实施中一直存在尚待明确和共同遵循的做法。本次更新，对之前版本进行了全面梳理，力求不断完善，保持共识的生命力，成为一份与时俱进的行业共识。

本次修订得到本专委会各位专家的指导，特别感谢洪明晃教授对“肿瘤进展是否作为 SAE 上报”的悉心指导，同时也感谢黄菲霞、赵杏娜等同行在共识征求意见期间提供的宝贵建议和参考依据。在此向各位专家的无私付出表示衷心感谢！

共识撰写小组

2018 年 4 月 8 日

目 录

1 总则	3
2 定义	3
2.1 不良事件	3
2.2 严重不良事件	3
2.3 重度不良事件与严重不良事件	4
2.4 可疑的、非预期的严重不良反应	4
2.5 重要不良事件	4
2.6 治疗后出现的不良事件	4
3 不良事件/严重不良事件的收集、记录、描述	4
3.1 不良事件名称的确定	4
3.2 不良事件的开始时间	5
3.3 不良事件的随访	5
3.4 不良事件的结束时间	5
3.5 不良事件的转归	5
3.6 不良事件的合并用药	5
3.7 不良事件的严重程度	6
3.8 不良事件/严重不良事件的记录与描述	6
4 不良事件/严重不良事件的因果关系判断	6
4.1 因果关系判断的思路	7
4.2 因果关系判断的标准	7
4.3 因果关系判断的结果	7

5	严重不良事件处理原则与报告时限	8
5.1	严重不良事件处理原则.....	8
5.2	严重不良事件的报告时限	8
6	不良事件/严重不良事件的随访时限.....	8
6.1	不良事件/严重不良事件收集起点	9
6.2	不良事件/严重不良事件随访终点	9
7	常见问题与其他需要收集的安全信息	10
7.1	有无“临床意义”与是否作为 AE 的问题.....	10
7.2	反复发生的不良事件	11
7.3	某些严重不良事件同时作为疗效终点的记录与上报	11
7.4	不良事件/严重不良事件的漏报	11
7.5	妊娠报告的收集与处理.....	12
7.6	意外过量用药	13
7.7	不作为 SAE 记录和上报的“住院”	13
8	安全信息的收集、评价、记录、审核权限	13

1 总则

临床试验中的安全信息收集与评价首先应遵循 GCP 等法规，同时也要遵循研究方案，参照研究所在机构 SOP 的要求执行。在部分问题上，不同的申办者可能观点各异，因此体现在方案中也要求不一样。如遇到此类情况，可以在审阅方案时与申办方沟通，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。

2 定义

在临床试验中进行安全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。当然安全信息不仅包括不良事件，其它涉及受试者安全和健康的事件也属于安全信息的范围。

2.1 不良事件（Adverse Event, AE）^[1-3]

是指病人或临床试验受试者接受一种药物后出现的不良医学事件，但并不一定与治疗有因果关系。不良事件定义有 3 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药物有关系，即不良事件与药物不良反应（adverse drug reaction, ADR）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、实验室异常值等。

2.2 严重不良事件（Serious Adverse Event, SAE）^[3-5]

当不良事件符合以下标准中的任意一项或者多项时，判断为严重不良事件：（1）导致死亡：当一个事件的结果为“死亡”，则可明确作为严重不良事件进行记录和报告；（2）危及生命：在此是指在发生不良事件时患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）导致住院或住院时间延长：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；（4）导致永久或显著的残疾或功能障碍；（5）后代先天异常或致畸：受试者的后代存在先天异常和畸形等；（6）其他重要的医学事件：这些不良事件可能没有立刻威胁生命或者导致死亡，但可能危害患者或者可能导致需要干预性措施来预防上述结果的发生，需要基于医学的科学判断来决定。

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和伦理委员会进行商

讨。

2.3 重度不良事件与严重不良事件^[1,3,6]

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）之间的区别。

“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，需要满足上述 6 个条件之一。达到“严重的”标准即必须履行向伦理委员会和监管部门等报告的义务。

2.4 可疑的、非预期的严重不良反应（Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR）^[4,6-7]

是指同时满足相关、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，是指事件并未在研究者手册上列出，或其性质、严重程度与研究手册中描述的情况不一致。在没有研究者手册时，事件与研究计划或申请资料中描述的风险信息不一致。

2.5 重要不良事件（Significant Adverse Event）^[8]

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。

2.6 治疗后出现的不良事件（Treatment Emergent Adverse Events, TEAEs）^[9]

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”。“治疗期”概念的应用有助于采集潜在可能与治疗有关的 AE。

3 不良事件/严重不良事件的收集、记录及描述

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，判断事件的严重程度以及进行评价等。

3.1 不良事件名称的确定^[2,10]

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^[2,4,10-11]

不同研究方案对不良事件发生时间的界定可能不同。在研究开始前，与申办方沟通，确保了解申办方的判断标准。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信息或低估安全隐患。

根据以上原理，由不良事件进展为严重不良事件者，其严重不良事件的发生时间可以从不良事件发生时间开始计算，也有研究以不良事件升级为严重不良事件的日期开始作为严重不良事件的发生时间，时间判断的标准应当在方案中记录清楚。

3.3 不良事件的随访^[12]

应依据不良事件的严重程度、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医疗机构的相关 SOP 规定。

3.4 不良事件的结束时间^[2,6]

应以不良事件痊愈、状态稳定、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，未收集到结束时间且并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 不良事件的转归^[2,13]

事件的结果可有如下状态：已恢复/痊愈；持续；未恢复/未痊愈；恢复/痊愈有后遗症；死亡；未知。

3.6 不良事件的合并用药^[14]

用于治疗不良事件的合并用药应在原始病历中体现，药品的名称和使用情况需记录清楚（如起止时间、剂量、给药途径、用药频次），建议注明该合并用药是用于治疗某个特定的不良事件/严重不良事件；如其他情况的合并用药，如临床常规诊疗辅助需要的，则用途记为“临床常规用”，以明确和区别。

3.7 不良事件的严重程度^[3,15]

不良事件的分级标准应依据试验方案所附的标准，常用的有 WHO, NCI CTC AE 或专业特定标准等。一般分为：轻、中、重或 NCI CTC 1-5 级。

不良事件的严重程度发生变化时，应及时对原始记录信息进行更新。实际的操作中，有的申办者要求把一个严重程度有变化的不良事件，从最开始到完全结束以最严重级别来记录，比如头痛，II 级，3 月 5 日~3 月 10 日；而有的申办者却要求按级别分段记录，比如头痛，I 级，3 月 5 日~3 月 6 日，头痛，II 级，3 月 7 日~3 月 8 日，头痛 I 级，3 月 9 日~3 月 10 日。同一试验或类似试验中应使用相同的标准。

3.8 不良事件/严重不良事件的记录与描述^[2,16]

记录和描述不良事件信息至少应包括的六要素：名称、起始时间、终止时间或结局、严重程度、相关性、合并用药。

记录和描述严重不良事件应遵循的原则：（1）完整性：在原始病历描述中，应包括但不限于试验和患者的基本信息、试验药物使用情况、不良事件发生情况，针对不良事件采取的治疗措施，对试验药物采取的措施，不良事件的结局，因果关系判断及依据、合并用药等；（2）一致性：在《严重不良事件报告表》中，除按表格要求填写外，鉴于隐私保护，不可出现受试者身份识别信息，其余内容应与原始病历记录相一致；（3）易读性：对于医学术语等应尽量避免使用缩写，减少歧义。

4 不良事件/严重不良事件的因果关系（Causality）判断^[2,12,17-19]

临床试验中，药物不良事件的出现与用药在时间上相关联，很多时候具有相关性，但因果关系并不总能马上确立。为最大程度收集安全数据，降低人群的用药风险，本着“可疑即报”的原则，对重要不良事件进行监测，其中能够明确事件与试验药物存在因果关系者将定性为药品不良反应。

因果关系判断应由授权的临床医生完成，除做出是否与研究药物有因果关系的判断外，还需尽量说明判断的依据。当事件程度加重或构成严重不良事件时，主要研究者或协助研究者应承担因果关系判断的主要职责，并在医疗记录中体现工作，必要时组织相

关专业医护人员会诊、判断。

4.1 因果关系判断的思路

判断不良事件是否与药物有因果关系，可从以下几点考虑：（1）与用药是否有先后关系？（2）所出现的症状、体征是否可由此药物本身作用机理或代谢成分作用引起？（3）减量或停药后，症状/体征是否减轻、好转？（4）再次用药后，症状/体征是否复现或加重？（5）类似情况是否已有国内外文献报道？（6）能否用患者的伴随疾病或其它原因解释？

4.2 因果关系判断的标准

因果关系判断有多种可用的方法，比如：Karch 法、Lasagna 法及 Naranjo 法，但并没有一个金标准。可以参考以下标准，见表 1。

表 1 因果关系判断的标准

评价分类	1	2	3	4	5
肯定	+	+	+	+	-
很可能	+	+	+	?	-
可能	+	-	±?	?	±?
可能无关	-	-	±?	?	±?
无关	-	-	-	-	-
待评价	缺乏必须信息，需要补充材料才能评价				
无法评价	缺乏必须信息并无法获得补充资料				

注：+表示肯定；-表示否定；±表示难以肯定或否定；?表示不明。

4.2.1 5 条不良反应分析内容 （1）用药与不良反应的出现有无合理的时间顺序；（2）反应是否符合该药物已知的不良反应类型；（3）停药或减量后反应减轻或消失；（4）再次使用可疑药物后是否再次出现同样反应；（5）反应是否可用合并药物的作用、患者病情的进展或其他治疗措施等解释。

4.2.2 如果对照表中的 5 条标准，不能完全对应某条可能性时，建议采用保守原则或称之为不利于新药原则，即如果判断结果介于“很可能相关”与“可能相关”之间，应该判“很可能相关”或在信息不足的情况下评估为“可能相关”。

4.2.3 当相关性选项中有“无法评价/判断”时，仅在因客观原因无法获得进一步信息，不足以判断因果关系时，才可选择这一选项。

4.3 因果关系判断的结果^[20]

不同的因果关系判断规则得出的结果可能不同，目前已报道的因果关系判断规则超

过 30 种。多数的算法使用 5~6 种评判结果分类。国内常用的评判结果包括：（1）七分法：肯定、很可能、可能、可疑、不相关、待评价、无法评价/判断；（2）六分法：肯定、很可能、可能、可疑、待评价、无法评价/判断；（3）五分法：肯定相关、很可能相关、可能相关、可能无关、不相关；（4）二分法：相关、不相关。

为保证判断结果的客观性，给予研究者充分的判断空间，建议在创新药物临床试验中尽量采用七分法或五分法。

5 严重不良事件处理原则与报告时限^[17]

5.1 严重不良事件处理原则

当一个严重不良事件发生时，通常的处理原则如下：（1）首先应保证受试者得到及时、适当的临床诊治；（2）其次积极收集相关资料，例如医疗记录和检查结果，以便精确和及时填写《严重不良事件报告》，并向相关部门上报；（3）确保报告与原始记录、CRF 以及其他试验记录一致。确保严重不良事件的起止日期和主要的事件描述与 CRF 和其他试验文件一致。合并用药的记录，如药品名称和使用（起止日期、剂量、途径、频次）的描述，也应是一致的；（4）即使信息可能不完整或者不确定也不要延迟提交报告，当获得更多信息时，可以随访报告的方式进行补充或修订，应持续收集和记录相关信息直到报告期结束。

5.2 严重不良事件的报告时限^[8]

应严格根据我国GCP法规，在研究者获知的规定时间内进行严重不良事件的报告。（1）这一时间自获知事件发生开始计时，为清楚表明是否存在延迟报告，应在严重不良事件表格上填写获知严重不良事件的时间；（2）研究者应按照方案或SOP中规定的报告方式，及时将报告递交所在医疗机构的伦理委员会、申办者以及GCP法规所要求的相关监管部门；申办者还应及时或定期通知项目的组长单位和各参加单位主要研究者；（3）国际多中心研究中，中英文报告应该在同一时限内完成，并且中英文报告内容应一致，对于无法完全匹配的内容，应在事件描述中进行说明；（4）不良事件和严重不良事件的报告表、报告程序等可能在不同方案、研究机构中有不同要求，这些要求应在研究开始前明确写入试验方案或SOP并充分培训，使研究者可遵照执行。

6 不良事件/严重不良事件的随访时限

不良事件/严重不良事件收集和随访应首先遵循研究方案要求，申办者需要依照法规

要求制定其随访的具体时间及内容要求。研究者是不良事件/严重不良事件收集随访的第一责任人，应随访至事件结束、状态稳定、得到合理解释、失访或死亡；应依据申办方的要求及时提供随访信息，而申办方在收集、报告不良事件/严重不良事件和管理安全信息数据库等方面也是主要责任方。

6.1 不良事件/严重不良事件收集起点^[1,12]

从不良事件/严重不良事件的定义而言，使用试验药物之后发生的不良医学事件才称之为“不良事件/严重不良事件”。但基于临床试验“安全信息”收集的目的而言，一旦签署知情同意后发生的不良医学事件均应被收集记录。这一建议的依据是一项由 21 家跨国企业参加调研给出的结果。在这些企业中，有 14 家选择将签署知情同意作为不良事件收集的时间起点，另有几家企业将此时间定义为开始用药或概括性地表述为遵循方案约定。

“安全信息”涉及的范畴显然多于不良事件，包括筛选期间的安全事件、治疗期出现的异常症状、体征、实验室检查指标、直至随访期特别关注的不良事件以及特殊状况（如妊娠）等。签署知情同意书后至开始用药前的安全信息对于评判研究药物的安全性是有益的（比如获知患者在使用试验药物前是否出现某不良症状，作为基线状态与用药后进行比较）；另外，也有助于评估所获得的安全信息是否与试验流程及操作（洗脱、组织活检）有关。

在签署知情同意书后至首次用药之前，发生的临床不良事件作为病史/伴随疾病记录在 CRF 中，不作为 AE 记录，除非符合后述情况之一：任何临床实验室检查操作造成的伤害/损害；与研究方案相关的停药引起的不良事件；作为治疗方案的一部分而服用的试验用药品以外的药物引起的不良事件。

6.2 不良事件/严重不良事件随访终点^[12,14]

研究期间每个不良事件/严重不良事件均要进行跟踪随访。（1）以监测安全性为目的的治疗后随访期的持续时间，应基于研究药物的已知药代动力学和药效学特征；（2）在缺乏明确的迟发性毒性或安全性推测的情况下，对于起效迅速和消除半衰期相对较短的药物，通常推荐随访期至最后一次给药后至少五个半衰期；（3）对于半衰期特别长或伴有已知或可疑的迟发性毒性的药物，应确保有更长的治疗后观察期。

基于上述原则，通常情况下受试者完成末次用药后出现的不良事件/严重不良事件收集与随访期限可参考表 2，如方案有特别规定且高于表 2 的，以方案为准制定 AE/SAE 报告要求。

表 2 受试者完成末次用药后出现的不良事件/严重不良事件收集与随访期限

分类	收集及记录	随访
无相关性的不良事件	结束治疗后 28 天	结束治疗 28 天
有相关性的不良事件	结束治疗后 6 个月	直到事件解决,或恢复到基线时状况或稳定
无相关性的严重不良事件	结束治疗后 28 天	结束治疗 28 天
有相关性的严重不良事件	无限期	直到事件解决,恢复到基线时状况或稳定

7 常见问题与其他需要收集的安全信息

7.1 有无“临床意义”与是否作为 AE 的问题^[20-21]

7.1.1 “临床意义”的判断 在临床过程中,“异常值”指检测值超出了实验室的正常值范围。“有临床意义 (clinical significance)”指检查数值和正常标准值有差异,对临床疾病的诊断具有一定的参考价值,而“无临床意义 (non-clinical significance)”就是指检查数值的异常,可能由于生理或正常情况下出现的变化,对诊断疾病没有判断依据和价值;往往会建议患者定期复查,动态观察,本次无意义,如果有进一步演变就有意义。对检测值的结果只是临床有效性与安全性检查的一个方面,研究者在临床判定过程中应结合其他化验、检测结果综合考虑。主要包括:(1)可能是仪器等外界因素引起;(2)考虑所用药物是否有文献方面的报道、疾病关联等;(3)一过性的轻微升高,找不出相关的证据来支持,认为异常无意义;(4)指标异常明显,首先应该复查确认,如果仍然如是,一般认为是有意义;(5)对于健康受试者参与的 I 期临床试验,因没有其他合并用药,用药后几乎所有的异常值均应认为有临床意义,需复查确认;(6)入组前在参考值范围内或异常无意义的检测值,在试验过程中出现异常升高,且不能给予合理解释,或复查仍升高的均应判定有临床意义。

7.1.2 AE 的判断 临床有无意义和是否 AE 是不同的概念,临床有意义并不一定是 AE;某个实验室的检查是否有临床意义,应该和患者本身所患的疾病及所表现的症状相关。主要包括:(1)如果某项实验室检查指标异常同时伴随其他提示程度加重的异常症状、体征;(2)需特殊处理,比如需调整试验药物,给予对症处理,更加密切的随访等,作为 AE 记录或报告;(3)如果某项化验值是试验方案设计的有效性观察指标,如升

白细胞试验中的白细胞，治疗泌尿系统感染中尿白细胞，即使异常有意义，也不需要报 AE。

对于实验室检查或医学检测报告的异常值，研究者做出是否有临床意义的判断，此判断可在审阅验单或报告时直接标注体现，例如 CS（clinical significance）表示“有临床意义”，NCS（non-clinical significance）表示“无临床意义”；研究者也可在医疗记录中进行逐一说明。具体方式可根据研究者的习惯或申办者的要求而定。

7.2 反复发生的不良事件^[2,22]

对于一段时间内反复发生的不良事件，应考虑是否需要作为新的事件进行记录。

如果前后是有关联的（属于之前不良事件的进展或者复发），建议作为同一不良事件进行记录，并结合之前的记录对严重程度进行说明（如药物导致的手足皮肤反应，可持续存在，但时轻时重）。

如果前后并无关联的（如研究不同阶段出现的两次肺部感染），则分别作为单独的不良事件进行记录，并且尽可能在原始记录中提示患者近期内曾出现过相似不良事件，以便申办方在处理报告时判断是否需要合并。

7.3 某些严重不良事件同时作为疗效终点的记录与上报

某些严重不良事件，如“死亡”、“危及生命”或“残疾”等也同时作为疗效终点的记录与上报。明确的肿瘤进展症状或体征不应记录为不良事件，除非比预期更严重或者研究者认为肿瘤进展与试验给药或研究程序相关。如果新发原发性恶性肿瘤，则该类事件被视为严重不良事件。对于某些作为疗效终点的“严重事件”或者死亡（例如抗肿瘤药物试验中，受试者出现肿瘤进展，特别是盲法设计的），将被作为疗效事件终点记录而不需要进行加速报告；但如果该事件发生时，仍然处于安全随访期内，则应考虑同时作为 SAE 进行记录与报告（例如抗肿瘤药物试验中，受试者因“明确的肿瘤进展”退出试验，在方案要求的 30 日安全随访期内出现器官功能衰竭而死亡，此时仍建议以“临床诊断”为名称进行 SAE 上报）。

上述情况需事先在方案中明确并确保方案获得批准方可实施。

7.4 不良事件/严重不良事件的漏报^[4]

漏报的主要原因包括未能及时、准确识别不良事件/严重不良事件。因此需要了解防范收集遗漏（包括提问的方式）和减少漏报的方式。

7.4.1 收集不良事件/严重不良事件的推荐做法

（1）有计划、并制定一些措施进行不良事件信息的收集；（2）入组前，书写详细的病史，并获得体征和症状的基线数据，以

利于随后对不良事件的评价；（3）使用受试者日志收集不良事件和其他研究信息，如果没有正式的日志，应教会受试者对异常的健康状况进行记录，以便能在下一次访视或者联系中提供信息；（4）告知受试者在整个研究期间与其健康相关的数据将会被收集，并向其解释安全信息报告程序和重要性。

7.4.2 参照以下问题获得不良事件相关信息（1）你之前的不适或异常情况（如果有）是否有改变、严重了还是已经解决了？（2）从上一次研究访视至今，你是否服用了新的治疗药物？（3）在上次研究访视后，你是否停用或者改变任何你正在使用的药物治疗的剂量或者频次？（任何一个这样的改变可能会对应一个新的不良事件或者一个正在发生的不良事件）（4）最后一次研究访视至今，你的健康状况是否有好转或者变坏？

7.4.3 避免诱导受试者虚构不良事件或忽略不良事件信息的提问 当询问不良事件时，问题应该是中立的，不要提示因为药物是试验性的，它们将有预期的副反应；另外，也不要通过列出不良事件列表给受试者，供其从中选择，以免干扰受试者的主观感受。

7.4.4 针对收集到的信息与前期随访时和研究开始时的基线体征、病史进行比较。

7.4.5 记录任何新的健康状况、之前已经好转的状况重复出现或者不良事件状况恶化。

7.4.6 收集关于事件的详细信息以使研究者可以对受试者进行评估和管理。

7.4.7 告知受试者，出现不良事件/严重不良事件后应如何处理，提供联系人信息。如为紧急情况，应就近救治，并随后告知主管的研究者，如为一般状况，可记录并在下一次访视时反馈信息。

7.4.8 建议遵循以下 4 个步骤减少安全信息报告的漏报（1）第一步：熟悉适用的法律法规、指南以及指导原则；（2）第二步：熟悉研究方案中关于不良事件部分的内容；（3）第三步：熟悉关于研究主管部门对于报告的要求。按照 IRB 要求对报告复印件进行保存，并且置于所有成员均易于获得之处；（4）第四步：获得全面的基线时的病史资料以及对每位受试者进行一次综合的体检。

7.5 妊娠报告的收集与处理^[1,19]

7.5.1 按 ICH 及相关法规要求，除不良事件外，申办方尚需收集妊娠报告。因此一般会在研究方案中要求报告受试者或其配偶是否有妊娠情况发生，报告的时限要求同严重不良事件报告，并且需要随访至妊娠结局（如：妊娠终止、分娩）。

7.5.2 如在妊娠期间发生后续情况者，按照 SAE/AE 进行管理：胎儿/新生儿先天异常或畸形（SAE）；自发性流产（SAE）；因医学原因终止妊娠（AE/SAE）。

7.5.3 报告时限 根据最新法规要求，研究者在获知妊娠事件的规定时间内进行报告。

7.5.4 报告方式 根据申办者要求，可使用“严重不良事件报告表”或专门的“妊娠报告表”。我国法规目前对此暂无明确要求。若研究过程中有此情况发生，必须报告的部门或单位包括：申办方和伦理委员会；对于国际多中心研究，需要向申办方提供英文的报告。

7.6 意外过量用药

意外过量用药本身并非 AE。然而，因此引起的任何不良医学事件均属于 AE，应在原始病历和 AE 表格中记录和报告。

7.7 不作为 SAE 记录和上报的“住院”

因对现存疾病进行诊断或择期手术治疗而住院或延长住院；因研究需要做疗效评价而住院或延长住院；因研究的目标疾病的规定疗程而住院或延长住院。

8 安全信息的收集、评价、记录及审核权限

安全信息的收集、评价、记录及审核权限见表3。

表3 安全信息的收集、评价、记录及审核权限

范畴	项目	操作权限建议
信息收集	安全信息、不良事件	研究团队成员
信息评价	预期的不良反应	中级职称及以上临床医生
	轻-中度不良事件	中级职称及以上临床医生
	重度及以上不良事件	副高级职称及以上临床医生
	可疑的、非预期的不良反应	副高级职称及以上临床医生
	严重不良事件	副高级职称及以上临床医生
信息记录	原始病例	中级职称及以上临床医生
	CRF	研究团队成员
	其他	研究团队成员
信息审核	预期的不良反应	中级职称及以上临床医生
	轻-中度不良事件	中级职称及以上临床医生
	重度及以上不良事件	副高级职称及以上临床医生
	可疑的、非预期的不良反应	主要研究者或副高级职称及以上临床医生
	严重不良事件	主要研究者或副高级职称及以上临床医生

（注：以上权限仅适用于被授权的研究团队成员）

（执笔人：曹烨 万邦喜）

参考文献:

- [1] ICH E6 (R2) , ICH harmonized tripartite guideline. Guideline for Good Clinical Practice[EB/OL]. (2016-11-09) [2018-02-20].http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2_Step_4_2016_1109.pdf.
- [2] Merck & Co., Inc. Adverse Event Report Form and Guidelines For Non-serious and Serious Adverse Events Related to Raltegravir in IMPAACT P1097[EB/OL].(2016-07-20)[2018-02-20]. <http://impaaactnetwork.org/DocFiles/P1097/P1097AEReportingMerckInstructions05May11.pdf>.
- [3] Norman M. Goldfarb. Adverse Event Terminology [J]. Journal of clinical research Best practices, 2012, 8 (7) : 1-6.
- [4] ICH E2A, ICH harmonized tripartite guideline. Clinical Safety Data Management: Definitions And Standards For Expedited Reporting E2A [EB/OL]. (1994-10-27) [2018-02-20].http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2A/Step4/E2A_Guideline.pdf.
- [5] CIOMS V. Report Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches[R].2001: 297-298.
- [6] Klepper M J, Edwards B. Individual case safety reports—how to determine the onset date of an adverse reaction: a survey[J].Drug Safety An International Journal of Medical Toxicology & Drug Experience, 2011, 34 (4) : 299-305.
- [7] European Commission Enterprise Directorate-General.Detailed guidance on the European database of Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions[EB/OL]. (2003-04-06) [2018-02-20].http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/docs/doc2003/april/cp-guidance-eudravigilance_160403_en.pdf.
- [8] 国家食品药品监督管理局.药物临床试验质量管理规范: 局令第3号[EB/OL]. (2003-08-06) [2018-02-20]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24473.html>.
- [9] ICH E9, ICH harmonized tripartite guideline.Statistical Principles for Clinical Trials[EB/OL].http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf.
- [10] BSE Ceh. Adverse Event Reporting: During the Study [J].Journal of clinical research Best practices, 2009, 5 (8) : 1-7.
- [11] Michael J, Klepper M J, Edwards B. Individual Case Safety Reports—How to Determine the Onset Date of an Adverse Reaction[J]. Drug Safety, 2011, 34 (4) : 299-305.
- [12] ICTDR.Investigator manual monitoring and reporting adverse events [EB/OL]. (2003-02-06) [2018-02-20].http://www.icssc.org/Documents/Resources/ICTDR_AE_Manual_February_6_2003_final.pdf.

- [13] CDISC.Outcome (of adverse event).[EB/OL]. (2017-07-21) [2018-04-18].<https://www.cdisc.org/standards/semantics/glossary/term/outcome-adverse-event>.
- [14] FDA.Guidance for Industry:Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment[EB/OL]. (2005-03) [2018-02-20].<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071696.pdf>.
- [15] Gay H A, Dyk P, Deasy J O, *et al.* Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 Based Hybrid Patient and Physician Questionnaire for Head and Neck (HN) Radiotherapy Symptom Reporting[J]. *Fuel & Energy Abstracts*, 2011, 81 (2) : S673.
- [16] FDA.Guidance for Industry Postmarketing Adverse Event Reporting for Nonprescription Human Drug Products Marketed Without an Approved Application[EB/OL]. (2012-06-30) [2018-02-20].<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM171672.pdf>.
- [17] 国家食品药品监督管理局.药品不良反应报告和监测管理办法：卫生部令第81号[EB/OL]. (2011-05-04) [2018-02-20].<http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/62621.html>.
- [18] Giacomelli B. Cobert's Manual of Drug Safety and Pharmacovigilance Second Edition[M].2011: 72-73.
- [19] Agbabiaka T B, Savovic J, Ernst E.Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review[J]. *Drug Saf*, 2008, 31 (1) : 21-37.
- [20] BSE Ceh.Documenting Clinically Significant Lab Values[J].*Journal of clinical research Best practices*, 2009, 5 (1) : 1-4.
- [21] 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, 1620.
- [22] FDA.Guidance for Industry and Investigators Safety Reporting Requirements for INDs and BA/BE Studies[EB/OL]. (2012-12-20) [2018-02-20].<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm227351.pdf>.