

# 某综合性医院2017~2021年临床试验严重不良事件报告分析与管理体会

刘琳, 李琴, 迮秋缘, 刘诗静, 汪颖, 周岩, 陈璐, 何艳\*, 陈际宇, 彭知云  
贵州医科大学附属医院, 药物临床试验机构, 贵州 贵阳

收稿日期: 2023年8月15日; 录用日期: 2023年9月14日; 发布日期: 2023年9月21日

## 摘要

目的: 分析某三甲医院药物临床试验严重不良事件(SAE)报告分布及报告过程中出现的主要问题, 探讨提高SAE报告质量的有效措施, 为完善临床试验机构SAE管理体系及质量管理体系提供参考依据。方法: 查阅该医院2017~2021年报告的临床试验SAE报告, 分析报告科室、受试者性别、与试验药物的相关性, 以及报告过程中出现的主要问题。结果: 共报告SAE 193例(报告366例次), 血液科、神经外科、心血管内科、内分泌科、重症医学科报告数量较多。性别方面, 男性受试者(156例, 80.83%)多于女性(37例, 19.17%)。SAE类型方面, 导致住院最多(99例, 51.30%), 其次为延长住院时间、危及生命、死亡、其他重要医学事件。与试验药物关系方面, “可能无关”占比最大(100例, 51.81%)。SAE报告过程中存在SAE报告时间超过时限(迟报), 报告内容填写不规范, 原始记录支撑资料不完整, 报告人资质不合理, 递交信填写不规范等问题。结论: 严格遵守临床试验法律法规及相关指导文件要求, 加强研究者培训, 完善相关管理制度和SAE报告指导文件, 增强伦理审查力度, 加强对受试者的宣教, 加强临床试验过程中申办方、研究者以及机构三方沟通, 均有利于提高SAE报告的及时性和规范性, 以保障受试者安全和权益。

## 关键词

临床试验, 严重不良事件, 权益保护, 及时性和规范性

# Analysis and Management Experience of Serious Adverse Event Reports in Clinical Trials of a Comprehensive Hospital from 2017 to 2021

Lin Liu, Qin Li, Qiuyun Ze, Shijing Liu, Ying Wang, Yan Zhou, Lu Chen, Yan He, Jiyu Chen,

\*通讯作者。

文章引用: 刘琳, 李琴, 迮秋缘, 刘诗静, 汪颖, 周岩, 陈璐, 何艳, 陈际宇, 彭知云. 某综合性医院 2017-2021 年临床试验严重不良事件报告分析与管理体会[J]. 药物资讯, 2023, 12(5): 470-476. DOI: 10.12677/pi.2023.125055

## Zhiyun Peng

Office of Drug Clinical Trial, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang Guizhou

Received: Aug. 15<sup>th</sup>, 2023; accepted: Sep. 14<sup>th</sup>, 2023; published: Sep. 21<sup>st</sup>, 2023

### Abstract

**Objective:** To analyze the distribution and main problems of serious adverse event (SAE) reports of drug clinical trials in a comprehensive tertiary first-class hospital, and explore effective measures to improve the quality of SAE reports. To provide reference for improving the SAE management system of drug clinical trial institutions. **Method:** We reviewed the SAE reports of drug clinical trials reported from 2017 to 2021, and analyzed the reporting department, gender of subjects, correlation with clinical trial drugs, and main defects in the reports. **Results:** A total of SAE reports for 193 subjects (366 times) were reported. There were many reports from hematology department, neurosurgery department, cardiovascular medicine department, endocrinology department and critical care medicine department. In terms of gender, male subjects (156, 80.83%) were more than female subjects (37, 19.17%). In terms of SAE types, the reports leading to hospitalization were the most (99, 51.30%), followed by prolonged hospitalization, life-threatening, death, and other important medical events. In terms of the correlation with clinical trial drugs, “probably unrelated” accounted for the largest proportion (100, 51.81%). During the SAE reporting process, there were problems such as the SAE reporting time exceeded the time limit (delayed reporting), the report content was not filled in accurately, the supporting data of the original record was incomplete, the reporter’s qualification was unreasonable, and the submission letter was filled in incorrectly. **Conclusion:** Strictly complying with the requirements of clinical trial laws and regulations and relevant guidance documents, strengthening the training of investigators, improving the relevant management system and SAE report guidance documents, enhancing the strength of ethical reviews, strengthening the publicity and education of subjects, and strengthening communication among sponsors, investigators and institutions in the process of clinical trials, are conducive to improving the timeliness and standardization of SAE reports, and protecting the safety and rights of subjects.

### Keywords

Clinical Trial, Serious Adverse Event, Protection of Rights and Interests, Timeliness and Standardization

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

药物临床试验是新药上市前后验证其有效性和安全性的重要环节，是评价一种新的治疗或干预方法的安全性和有效性的“金标准” [1]。所有药物临床试验都需要按照《药物临床试验质量管理规范》(Good Clinical Practice, GCP)、《药物临床试验期间安全性数据快速报告的标准和程序》等指导文件要求收集试验过程中的安全性数据：不良事件(Adverse Event, AE)和严重不良事件(Serious Adverse Event, SAE) [2] [3]，研究者应在规定时限内按照规程序进行报告。SAE 是药物临床试验过程中重点关注的安全性事件，

向申办者、伦理委员会及监督管理部门报告 SAE 发生、处理及随访情况,有利于保护受试者安全和评估药物安全性。SAE 报告的及时性和规范性一定程度上反映了药物临床试验实施的质量,SAE 发生情况是评估试验药物安全性的重要参考指标。SAE 发生后,研究者应及时采取救治措施,并在规定时间内按照流程报告相关部门[4] [5]。本研究分析某三甲医院药物临床试验 SAE 报告分布特点及存在的主要问题,探索提高 SAE 报告及时性和规范性的方法,保护受试者安全及权益,为完善药物临床试验机构 SAE 管理体系及质量管理体系提供参考依据。

## 2. 材料与方法

### 2.1. 一般资料

某三级甲等综合性公立医院 2017 年 6 月至 2021 年 12 月期间报告伦理委员会的药物临床试验 SAE 报告表。

### 2.2. 研究方法

采用 SPSS25.0 统计学软件,对 193 例受试者发生的 SAE 报告中涉及临床试验项目,受试者性别、年龄,以及报告科室、SAE 类型、转归,研究者判定 SAE 与试验药物的相关性等进行统计,回顾性分析 SAE 报告中存在的问题。将同一个 SAE 的首次、随访、总结报告、修正报告作为 1 例 SAE,每一份首次、随访、总结报告分别统计为 1 例次,统计 SAE 类型及与试验药物相关性时,若首次报告、随访、总结报告不完全一致,以总结报告记录为准。

## 3. 结果

### 3.1. SAE 报告基本情况

#### 3.1.1. SAE 报告分布情况

2017~2021 年各科室共报告 SAE 报告 366 例次,涉及 SAE193 例,涉及科室共承接临床试验项目 276 项。其中血液科、神经外科、心血管内科、内分泌科、重症医学科报告严重不良事件数量较多。血液科报告 SAE105 例次,涉及 48 例 SAE,占不良事件总数的 24.87%。神经外科报告 SAE79 例次,涉及 42 例 SAE,占不良事例总数的 21.76%。各科室发生严重不良事件的例次及所占比例情况见表 1。

**Table 1.** Distribution of serious adverse events and clinical trials in different departments

**表 1.** 不同科室严重不良事件及临床试验数量分布

|       | Number of SAE Reports | Number of SAE Personnel | SAE Percentage | Number of Projects | Project Percentage |
|-------|-----------------------|-------------------------|----------------|--------------------|--------------------|
|       | SAE 报告例次              | SAE 数量                  | SAE 百分比        | 项目数                | 项目百分比              |
| 血液科   | 105                   | 48                      | 24.87          | 60                 | 21.74              |
| 神经外科  | 79                    | 42                      | 21.76          | 9                  | 3.26               |
| 心血管内科 | 35                    | 31                      | 16.06          | 7                  | 2.54               |
| 感染科   | 19                    | 12                      | 6.22           | 10                 | 3.62               |
| 内分泌科  | 29                    | 11                      | 5.70           | 13                 | 4.71               |
| 重症医学  | 14                    | 11                      | 5.70           | 13                 | 4.71               |
| 心理科   | 13                    | 7                       | 3.63           | 6                  | 2.17               |
| 妇科    | 12                    | 6                       | 3.11           | 5                  | 1.81               |
| 眼科    | 14                    | 6                       | 3.11           | 17                 | 6.16               |
| I 期病房 | 9                     | 4                       | 2.07           | 45                 | 16.30              |
| 肝胆外科  | 3                     | 2                       | 1.04           | 7                  | 2.54               |

## Continued

|      |     |     |      |     |      |
|------|-----|-----|------|-----|------|
| 骨科   | 2   | 2   | 1.04 | 7   | 2.54 |
| 泌尿外科 | 8   | 2   | 1.04 | 5   | 1.81 |
| 乳腺外科 | 4   | 2   | 1.04 | 6   | 2.17 |
| 麻醉科  | 6   | 2   | 1.04 | 2   | 0.72 |
| 皮肤科  | 2   | 1   | 0.52 | 24  | 8.70 |
| 神经内科 | 2   | 1   | 0.52 | 5   | 1.81 |
| 肾内科  | 5   | 1   | 0.52 | 19  | 6.88 |
| 胃肠外科 | 3   | 1   | 0.52 | 11  | 3.99 |
| 消化内科 | 2   | 1   | 0.52 | 5   | 1.81 |
| 总计   | 366 | 193 | —    | 276 | —    |

### 3.1.2. SAE 报告及时性

193 例 SAE 中, 在规定时间内报告 184 例, 占 SAE 总数的 95.34%; 9 例 SAE 在研究者获知后超过 24 h 进行报告, 报告时限不符合率 4.66%。研究者经过 GCP 及试验项目的培训后, 已具有较强的报告 SAE 的意识。

### 3.1.3. 受试者的性别和年龄分布

193 例 SAE 中, 男性受试者 156 例, 占 SAE 报告总数的 80.83%; 女性受试者 37 例占报告总数的 19.17%。受试者年龄最小者 18 岁, 最大者 83 岁。年龄  $\geq 50$  岁的受试者发生 SAE 122 例, 占 SAE 报告总数的 63.21%。

### 3.1.4. SAE 类型

SAE 会给受试者造成不同程度的影响, 影响较小的可能导致住院、延长住院时间, 影响较大的如伤残、功能障碍、导致先天畸形、危及生命甚至会导致死亡。193 例 SAE 中, SAE 类型最多为导致住院 99 例(51.30%), 延长住院时间 33 例(17.10%), 危及生命 20 例(10.36%), 死亡 28 例(14.51%), 其他重要医学事件 9 例(4.66%), 功能障碍/伤残 4 例(2.07%), 无导致先天畸形的 SAE 发生。功能障碍/伤残 4 例 SAE 全部来源于急性缺血性卒中血管内治疗、颅内动脉瘤等目标疾病较重、预后较差的试验项目, 不排除受试者本身疾病引起功能障碍/伤残。

### 3.1.5. SAE 与试验药物的关系

193 例严重不良事件中, 研究者判定严重不良事件与试验药物“可能无关”占比最大, 共 100 例, 占不良事件总数的 51.81%; 判定与药物“很可能无关”的 SAE 55 例, 占不良事件总数的 29.53%; “可能有关”26 例, 占不良事件总数的 13.47%, “肯定有关”与“无法判断”SAE 各 5 例, 各占 2.59%。

## 3.2. SAE 报告存在问题

SAE 报告及处理过程可能涉及到患者的安全和健康权益, 研究者必须及时处理, 并详细填写 SAE 报告后按照程序递交伦理委员会, 伦理委员会应及时采用恰当的方式进行审查[6] [7]。

分析各科室递交的 SAE 报告, 发现主要存在以下问题: SAE 报告时间超过规定时限(迟报), SAE 报告填写不规范, SAE 报告原始记录支撑资料不完整, 报告人资质不合理(由住院医师填写并报告 SAE), 伦理递交信填写不规范等。其中 SAE 报告不及时主要有研究者获知不及时, 获知后未及时报告, 首次报告后未及时进行随访/总结报告等。填写不规范主要有 SAE 诊断填写不准确(如在多个 SAE 填写到单个 SAE 报告模板中, 以症状描述代替诊断, 用实验室指标代替明确诊断等), 受试者参与试验、接受试验产品治疗过程描述不清晰, SAE 相关进展情况描述不详细, SAE 处理过程记录不详细, SAE 严重程度, 与

药物关系等判定结论及依据记录不详细, 未描述受试者合并疾病及治疗情况, 报告中前后时间、内容逻辑不符等。

## 4. 讨论

### 4.1. SAE 分布差异

在我院报告的 SAE 中, 血液科、神经外科、心血管内科参与临床试验的患者可能病情比较严重或比较复杂, 相关科室涉及到的药物临床试验项目相对较多, 这些科室研究者对受试者安全性的关注及 SAE 报告的意识较高。

SAE 报告较多的科室中, 血液科是承接药物临床试验项目较多的科室, 主要承接以血液病患者为研究对象的 I-III 期注册类新药临床试验项目, 且血液肿瘤受试者占比较大, 受试者自身免疫力较低, 身体状况较差, 抗感染等能力较弱, 因此受试者发生 SAE 的比例相对较高。神经外科承接项目以颅内动脉瘤、急性卒中等急重症适应症为主, 受试者发生不良预后、并发症等 SAE 可能性较高。心血管内科项目受试者多为心脑血管病患者, 常合并其他慢性疾病, 发生 SAE 的比例也相对较高。其中内分泌科发生 SAE 例数较多的主要原因为项目入组受试者总例数较多。

193 例 SAE 中, 男性多于女性, 可能与我院药物临床试验项目成功入组的受试者中男性比例较大有关, 如血友病类项目入组对象均为男性患者。报告的 SAE 中 50 岁以上受试者占比最高(63.21%), 一方面, 神经内科、神经外科、心血管内科、内分泌科等入组受试者较多的科室, 临床试验项目受试者对象人群主要为高龄人群; 另一方面, 在已入组临床试验的受试者中, 年龄较大的受试者相对于年轻的受试者更易合并其他疾病或发生突发疾病, 合并疾病进展或突发疾病为 SAE 的可能性较大[8]。

### 4.2. SAE 报告质量提高措施

对收集到的 SAE 进行填写规范性分析, 对部分研究者进行访谈发现 SAE 报告不及时的主要原因有: 研究者 SAE 培训不到位, 研究者对试验方案关于事件是否需要报告 SAE 及 SAE 与试验药物关系判定要求等相关内容掌握不全面, 导致 SAE 判断不及时和不准确; 研究者对受试者宣教不充分, 导致受试者发生 SAE 时未及时告知研究团队; 研究团队未及时随访受试者关注不良事件; 申办者未及时监查或未发现问题事件漏报或迟报。

SAE 是否及时规范报告主要取决于研究者对受试者安全性的关注及 SAE 报告的意识, 离不开受试者的信任与配合, 离不开研究护士、监查员及临床研究协调员(Clinical Research Coordinator, CRC)等研究相关人员的及时提醒。因此, 应从多个角度发力促进临床试验 SAE 报告及时性与规范性的提高, 严格遵守临床试验法律法规及相关指导文件要求, 加强研究者培训, 完善 SAE 相关管理制度, 加强伦理审查力度, 加强对受试者进行临床试验宣教, 试验过程中申办方、研究者以及机构三方密切配合、及时沟通, 均有助于 SAE 等安全性事件的合理处置和报告, 有效防控受试者损害风险, 切实保障受试者的合法权益和生命安全[9]。

在研究者方面, 可通过临床试验受试者安全管理专题沙龙、GCP 培训、试验项目操作培训、质控沟通会等丰富多样的形式, 加强研究者对 SAE 收集、处理、记录、报告流程、判定参照标准等相关内容培训, 增强研究者 SAE 报告意识、报告填写水平, 加强研究者对受试者宣教的水平[10] [11]。研究者在获得受试者检验检查结果、受试者或试验其他人员告知受试者安全性相关信息时, 应及时审阅、处理和记录, 若判定为 SAE, 需由有资质、获得 SAE 授权的人员, 按照流程在规定时间内报告至相关部门。

在受试者方面, 研究医生、研究护士及 CRC 应对受试者进行充分告知和宣教, 增强受试者的依从性和临床试验安全意识, 并给予受试者方便可及的联系方式, 以便受试者知道出现哪些情况需要告知研究



团队,并在发生身体不适或突发情况能及时与研究团队成员联系,如实告知其疾病相关情况,如实在日记卡等资料进行记录,并配合研究团队收集和递交 SAE 相关诊治资料。

在临床试验机构办公室及伦理委员会方面,可制定 SAE 处理及报告管理制度、简明的报告流程、SAE 报告表填写指南并提供给研究者,以规范 SAE 的记录和报告。SAE 报告表填写指南可在易错的填写位置注明填写要求或举例说明,明确规定 SAE 发生和处理记录要求,至少包括受试者参与的研究项目,合并的疾病或伴随药物的使用等详细情况,受试者参与试验、适用试验产品情况,SAE 发生、处理、报告及随访的过程和结果等[12]。在接收 SAE 相关材料时,应审查 SAE 报告的规范性,伦理委员会还应建立 SAE 审查及跟踪审查机制,及时发现 SAE 处理和报告相关问题,督促研究者进行整改和培训,保护患者的安全和权益。

在申办者方面,设计合理的试验方案,对研究者进行方案、安全性事件处理和报告等相关培训,指派经验丰富、高水平监查人员,及时进行监查,对及时发现 SAE 相关问题起着重要的作用[13]。临床试验监查员在进行试验项目监查或溯源时,若发现疑似件 SAE 的事件,应及时与研究探讨,确认是否为 SAE。申办者在收到研究者发送的 SAE 报告后,应及时进行评估,判定是否为非预期不良事件,必要时与研究进行沟通,并按照要求及时报告相关管理部门。若发现研究者不恰当或不规范地报告 SAE、漏报 SAE 时,应及时加强研究者培训。

在研究护士及 CRC 方面,应在试验期间注意与受试者的沟通,收集受试者相关信息,及时根据发现的线索与研究进行沟通,由研究者判定是否为安全性相关事件,必要时提醒研究者进行 SAE 记录和报告。

在药物临床试验中,SAE 具有不可预料性和不可杜绝性,SAE 进展及受试者情况复杂多变,对受试者权益和健康都可能产生严重的后果,若处理不当,可能会给受试者带来身体及心理健康、时间、经济等多种损耗,影响受试者对研究者及医疗机构的信任,亦可能影响临床试验进展[14][15][16]。做好不良事件关注、处理、报告、跟踪及补偿,是申办者、研究者及临床试验管理者共同的责任。

## 基金项目

贵州省科技计划项目(黔科合支撑[2023]一般 382)。

## 参考文献

- [1] 任曼,刘梦晓,李丹,等. 我院药物临床试验 65 例严重不良事件报告分析[J]. 中国药业, 2021, 30(24): 18-20.
- [2] 国家药品监督管理局,国家卫生健康委员会. 药物临床试验质量管理规范[EB/OL]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200426162401243.html>, 2020-04-26.
- [3] 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]. 2018-4-27. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/f86be6d655db5c711fe660bef22c3bfl>
- [4] 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.
- [5] 傅志英,赵淑华,刘晓红,等. 抗肿瘤新药临床试验 134 例死亡严重不良事件质量管理分析[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(19): 2275-2280.
- [6] 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.
- [7] 周吉银. 2020 年版《药物临床试验质量管理规范》研究者和申办者保护受试者的要求[J]. 中国医学伦理学, 2021, 34(2): 205-210.
- [8] 孙秀秀,袁素维,李恒,等. 2015-2019 年上海某三级综合医院临床试验严重不良事件特征分析[J]. 重庆医学, 2021, 50(19): 3406-3408+3412.
- [9] 刘颖,王雨萍,白海蓬,等. 2015-2019 年天津市医疗机构儿童新药的和严重的药品不良反应(事件)报告分析[J]. 天津药学, 2020, 32(4): 12-15, 20.

- [10] 翁小香, 冯惠平, 王志榕, 等. 148 例次临床试验严重不良事件上报情况分析[J]. 海峡药学, 2020, 32(12): 248-250.
- [11] 冯惠平, 郑小敏, 王志榕, 等. 我院药物临床试验严重不良事件报告 120 例分析[J]. 海峡药学, 2020, 32(7): 216-219.
- [12] 黄燕萍, 甘园, 王晓宇, 等. 新的药物临床试验机构对严重不良事件处置的管理与体会[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(6): 745-747.
- [13] 苏设镇, 董凌云, 武志昂, 等. 我国药物临床试验期间安全性数据快速报告的质量影响因素研究[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(1): 73-80.
- [14] 裴小静, 韩玲, 王涛. 健全药物临床试验期间安全性数据快速报告制度及加强临床试验风险监测管理[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(17): 2113-2116.
- [15] 杨凤, 黄哲, 衡建福, 等. 某肿瘤医院药物临床试验中 611 例次严重不良事件报告分析[J]. 中南药学, 2021, 19(6): 1254-1258.
- [16] 张雷, 郝纯毅, 李洁. 抗肿瘤药物临床试验严重不良事件的伦理审查与管理[J]. 中华医学科研管理杂志, 2023, 36(2): 150-155.