

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.24.006

我院药物临床试验 65 例严重不良事件报告分析

任曼¹, 刘梦晓², 李丹¹, 任祥清², 周永宁¹

(1. 兰州大学第一医院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000)

摘要:目的 促进药物临床试验的质量控制和规范化管理,保障受试者的安全和合法权益。方法 统计医院2016年至2019年上报的药物临床试验中发生的65例(129例次)严重不良事件(SAE),分析SAE上报科室分布,SAE药物种类及临床试验项目,对受试者的影响,发生SAE受试者的性别与年龄分布及转归,以及SAE与试验药物的相关性。结果 SAE中,血液科发生例数(18例)最多;男性发生例数(50例)多于女性(15例);主要发生于50岁以上(37例)受试者;药物种类中,治疗用生物制品发生例数最多(25例);对受试者的最主要影响是SAE导致住院(46例);SAE与试验药物“肯定无关”例数最多(23例),对临床试验的最主要影响是继续用药(30例);受试者治疗后,好转的例数最多(44例)。结论 通过加强对药物临床试验的质量控制和规范化管理,能及时、合理救治出现SAE的受试者,切实保障其生命安全和合法权益。

关键词:药物临床试验;严重不良事件;用药安全;质量控制;规范化管理

中图分类号:R95

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)24-0018-03

Reports of Serious Adverse Events in Drug Clinical Trials in Our Hospital: An Analysis of 65 Cases

REN Man¹, LIU Mengxiao², LI Dan¹, REN Xiangqing², ZHOU Yongning¹

(1. The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu, China 730000; 2. The First School of Clinical Medicine of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu, China 730000)

Abstract: Objective To promote the quality control and standardized management of drug clinical trials, and to ensure the safety and legitimate rights and interests of subjects. **Methods** A total of 65 subjects (129 cases) with serious adverse events (SAEs) in the drug clinical trials reported by the hospital from 2016 to 2019 were collected to analyze the distribution of SAEs reporting departments, types of drugs causing SAEs, clinical trial items, the effect of SAEs on subjects, the gender and age distribution and outcome of subjects with SAEs, and the correlation between SAEs and trial drugs. **Results** Among 129 SAEs, the incidence of SAEs in the hematology department was the highest (18 cases), and that in the male (50 cases) was higher than that in the female (15 cases). SAEs mainly occurred in subjects over 50 years old (37 cases). Among the types of drugs, the incidence of therapeutic biological products was the highest (25 cases). The main effect of SAEs on subjects was hospitalization caused by SAEs (46 cases). The largest number of cases (23 cases) with SAEs were definitely unrelated to the test drug, and the main effect of SAEs on the clinical trial was continued medication (30 cases). After treatment, the number of subjects improved was the largest (44 cases). **Conclusion** Strengthening the quality control and standardized management of drug clinical trials can timely and reasonably treat the subjects with SAEs, and effectively protect their life safety and legitimate rights and interests.

Key words: drug clinical trial; serious adverse events; medication safety; quality control; standardized management

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]。严重不良事件(SAE)是指临床试验过程中发生的,需住院治疗、延长住院时间、导致伤残、影响工作能力、危及生命及死亡、导致先天畸形等的事件^[2]。当发生SAE时,研究者必须在24h内报告,并确保相关受试者均能得到及时、合理、有效的救治^[3]。本研究中对医院上报的药物临床试验中受试者发生的SAE进行统计与分析,为促进药物临床试验的质量控制和规范化管理提供参考^[4]。现报道如下。

1 资料与方法

收集医院2016年1月至2019年12月上报药物临床试验中65例受试者发生的SAE,采用SPSS 22.0统计学软件,对65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,以及上报科室,报告类型,SAE在不同药物种类的分布、类型、转归、与试验药物的相关性、对临床试验的影响进行统计与回顾性分析。将同一SAE上报的首次报告、随访、总结报告、修正报告作为1例SAE,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,则以总结报告为准统计。

第一作者:任曼,女,在读博士研究生,副主任医师,研究方向为消化系统疾病及老年病的诊治,(电子信箱)renman1983@163.com。

2 结果

2.1 上报 SAE 的科室分布及涉及项目

共发生 SAE 129 例次(包括 1 例妊娠事件),其中 2016 年 21 例次,2017 年 36 例次,2018 年 37 例次,2019 年 35 例次。血液科上报例数及涉及药物临床试验的项目数均最多,详见表 1。

表 1 上报 SAE 的科室分布及涉及药物临床试验项目

Tab.1 Distribution of departments reporting SAEs and number of drug clinical trials

科室	SAE(例)	构成比(%)	涉及临床试验项目(项)
血液科	18	27.69	7
心内科	13	20.00	5
感染科	11	16.92	5
老年病呼吸科	10	15.38	2
内分泌科	5	7.69	4
神经内科	3	4.62	2
肾病科	3	4.62	1
呼吸科	1	1.54	1
消化科	1	1.54	1
合计	65	100.00	28

2.2 发生 SAE 受试者的性别与年龄

65 例 SAE 受试者中,男性多于女性,主要年龄段为 50~69 岁。详见表 2。

表 2 发生 SAE 受试者的性别与年龄[例(%), n=65]

Tab.2 Sex and age distribution of subjects with SAEs[case(%), n=65]

年龄	男	女	合计
<20 岁	2(3.08)	0(0)	2(3.08)
20~29 岁	6(9.23)	1(1.54)	7(10.77)
30~39 岁	2(3.08)	1(1.54)	3(4.62)
40~49 岁	5(7.69)	0(0)	5(7.69)
50~59 岁	11(16.92)	8(12.31)	19(29.23)
60~69 岁	16(24.62)	2(3.08)	18(27.69)
≥70 岁	8(12.31)	3(4.62)	11(16.92)
合计	50(76.92)	15(23.08)	65(100.00)

2.3 SAE 药物种类及涉及药物临床试验项目

65 例 SAE 受试者中,按试验药物注册分类统计,化学药品共发生 32 例,涉及临床试验项目 16 项;治疗用生物制品及新生物制品共发生 33 例,涉及 12 个临床试验项目(剂型均为注射剂)。按药理作用分类统计,抗病毒药物发生最多(11 例),涉及 5 个临床试验项目。详见表 3 和表 4。

2.4 SAE 对受试者及临床试验的影响、与试验药物的相关性及其转归

65 例 SAE 中,对受试者最多见的影响是导致住院,对临床试验最多见的影响是继续用药,详见表 5 和表 6。

表 3 SAE 药物种类及涉及临床试验项目

Tab.3 Distribution of SAEs in different drug types and the number of related clinical trials

药物种类	例数	构成比(%)	涉及临床试验项目(项)
化学药品 1 类	13	20.00	7
化学药品 2 类	9	13.85	2
化学药品 3 类	6	9.23	6
化学药品 5 类	4	6.15	1
治疗用生物制品	25	38.46	9
新生物制品	8	12.31	3
合计	65	100.00	28

表 4 SAE 药理学分类及涉及临床试验项目

Tab.4 SAEs classified by pharmacology and the number of related clinical trials

药理学类别	例数	构成比(%)	涉及临床试验项目(项)
抗血小板聚集及溶栓	8	12.31	3
治疗糖尿病	5	7.69	4
抗病毒	11	16.92	5
治疗贫血类	7	10.77	2
治疗慢性阻塞性肺疾病及肺纤维化	9	13.85	2
治疗慢性心力衰竭及心血管类	8	12.31	4
治疗凝血因子减少症	9	13.85	3
抗肿瘤	7	10.77	4
抑制胃酸分泌	1	1.54	1
合计	65	100.00	28

表 5 SAE 对受试者及临床试验的影响[例(%), n=65]

Tab.5 Effect of SAEs on subjects and clinical trials[case(%), n=65]

SAE 类型	分布
导致住院	46(70.77)
延长住院时间	5(7.69)
重要医学事件	7(10.77)
危及生命	2(3.08)
死亡	2(3.08)
住院检查并手术	2(3.08)
妊娠事件	1(1.54)

表 6 SAE 对临床试验的影响[例(%), n=65]

Tab.6 Effect of SAEs on clinical trials[case(%), n=65]

措施	分布
继续用药	30(46.15)
停药	9(13.85)
减量用药	1(1.54)
停药,后又恢复用药	2(3.08)
不适用(在随访期内)	23(35.38)

SAE 与研究药物的相关性以“肯定无关”最多见,详见表 7。治疗后好转 44 例(67.69%),治愈 19 例(29.23%),死亡 2 例(3.08%)。

表7 SAE与试验药物的相关性[例(%), n=65]

Tab. 7 Correlation between SAEs and test drugs[case(%), n=65]

相关性	分布
可能无关	20(30.77)
无关	7(10.77)
肯定无关	23(35.38)
可能有关	8(12.31)
很可能有关	1(1.54)
肯定有关	1(1.54)
无法判定	5(7.69)

3 讨论

通过收集我院2016年1月至2019年12月的129例次药物临床试验SAE报告,最终纳入65例SAE。其中,1例最多上报了4次SAE报告,19例为首次报告、随访、总结一次报告完成,首次报告至最终转归的总结报告,随访时间最长超8个月,1例受试者住院出现了带状疱疹、糖尿病并发症、尿路感染,研究者上报8次SAE报告,按3例SAE统计。

由统计结果可见,血液科、心内科、感染科、呼吸科为SAE高发科室,其中血液科是我院药物临床试验的主力科室,承担我院多项新药的临床试验项目,受试者相对较多,因此其发生SAE的比例也相对较高。其次,心内科项目受试者多为老年心脑血管病患者,常合并其他慢性疾病,因此发生SAE的比例也相对较高。65例SAE中,男性多于女性,这可能与纳入我院药物临床试验的受试者中男性占比较大有关,有的项目受试者均为男性,如血友病甲的治疗项目。50岁以上受试者占比最高,可能由于随着年龄的增长,人体内的免疫、新陈代谢及其他生理机能都随之减退,易合并其他疾病,对药物的代谢能力也在逐渐减弱,易导致体内药物蓄积,更易发生SAE^[5]。故应加强对高龄受试者的关注和管理。

根据试验药物注册分类进行统计,65例SAE中,治疗用生物制品和化学药品(1类)较多,与我院承担临床试验的相对药物及项目数量最多有关。按药理学作用将28项临床试验的研究药物划分为9类,其中抗病毒类药物发生SAE最多,提示我院应加强此类试验药物的监控,这类药物主要通过干扰病毒核酸复制来发挥抗病毒的疗效,在肾功能不全、特异质及儿童受试者中易发生不良事件,主要是由用药剂量和浓度过大,静脉滴速过快,药物纯度偏低或肝肾功能障碍而降低药物的代谢能力引起^[6]。

我院最主要的SAE类型是导致住院,其次是重要医学事件、延长住院时间,这与既往报道结果基本一致^[7];SAE与研究药物的相关性主要是“肯定无关”或“无关”,

其次为“可能无关”。65例SAE中,停药9例;已完成治疗的,在随访期23例,提示应加强对完成治疗疗程受试者的随访管理,对出现SAE的受试者及时采取有效的治疗措施,保障其安全^[8]。通过长期的追踪随访,大部分受试者经过及时诊治转归良好,达到好转或治愈水平,但仍有2例受试者(血液科晚期肿瘤患者)因病情加重导致死亡。与冯惠平等^[9]报道的结果相比,我院发生SAE受试者的临床转归情况相对较好。但本研究为单中心回顾性研究,样本量较小,研究结论代表性有限,还需进行多中心、大样本的前瞻性研究。

药物临床试验是对药物的疗效及安全性的评价,同时也关系着每个受试者的安全。因此,要通过加强药物临床试验质控,完善相关管理制度,严格执行SAE上报制度和处理标准操作规程,同时对受试者进行健康宣教,在进行有效药物临床试验的过程中,切实保障每位受试者的合法权益和生命安全^[7,10-11]。

参考文献

- [1] JEMAL A, BRAY F, CENTER MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] 国家药品监督管理局. 药物临床试验质量管理规范[EB/OL]. (2020-04-23) [2020-10-09]. <http://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/gtggtg/20200426162401243.html>.
- [3] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法[EB/OL]. (2020-03-30) [2020-10-09]. <http://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/fgwj/bmgzh/20200330180501220.html>.
- [4] 张田香, 陆明莹, 张彩霞, 等. 我院药物临床试验中严重不良事件报告233例分析[J]. 中国药房, 2016, 27(23): 3210-3212.
- [5] 席艳. 我院489例药品不良反应报告的回顾性分析[J]. 中国实用医药, 2020, 15(33): 144-146.
- [6] 龚时薇, 龚佑群, 胡琪. 嘌呤核苷类抗病毒药物470例不良反应分析[J]. 中国药师, 2005, 8(10): 875-877.
- [7] 朱晓芳, 王健, 王璐璐, 等. 综合性医院药物临床试验严重不良事件报告的分析[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(11): 163-164.
- [8] 金花, 张晓, 莫选菊, 等. 药物临床试验SAE报告存在问题及对策[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(15): 1530-1532.
- [9] 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.
- [10] 牟萍, 兰伯恩, 吴孟轩. 医院81例严重药品不良反应/不良事件报告分析[J]. 中国药业, 2016, 25(12): 85-88.
- [11] 王晓敏, 栗志英, 胡蝶花, 等. 基于伦理审查的视角对临床试验中非预期严重不良事件的分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(17): 1924-1926.

(收稿日期:2021-02-17;修回日期:2021-06-13)