

《药物临床试验不良事件相关性评价技术指导原则》 (征求意见稿)起草说明

一、起草目的和依据

药物临床试验中,对于不良事件与试验药物相关性的分析与评价,在临床试验方案、临床试验报告以及临床试验期间安全风险监测、评估、分析、控制以及向监管部门快速报告 SUSAR、采取必要措施保护受试者安全等环节中都是一项非常必要且重要的工作。目前,对于临床试验期间不良事件与试验药物相关性的评估,国际、国内均缺乏统一、规范的分类方法、技术标准和要求。目前可见二分法、四分法、五分法、六分法、七分法等不同的分类方法,分类名称也较为混乱,许多词语被用于描述不良事件与药物相关性的程度,如确定相关、肯定相关、很可能相关、可能相关、可疑、疑似相关、可能无关、无关、肯定无关等,这些不规范、不统一的情况均不利于药物临床安全性研究、临床试验期间安全风险监测控制以及临床试验受试者保护。

另一方面,我国加入 ICH 以来,自 2018 年起,全面实施 ICH E2A 指南和相关技术要求;同时,2019 年修订的《药品管理法》、2020 年修订发布的《药品注册管理办法》以及 2021 年发布的我国第一部《药物警戒质量管理规范》中,都对于药物临床试验期间安全风险监测、评估、分析、控制提出了更加明确的要求,并且明确了申办者的主体责任。而目前对于一些中小企业或初创公司,尚缺乏风险评估相关经验与完善的技术体系,在临床试验安全信息监测评估中,常常将 WHO-

UMC 及我国上市后药物不良事件相关性评价标准和方法用于药物临床试验期间不良事件相关性评估，而上市后的不良事件相关性评估与临床试验中的不良事件相关性评估存在明显的区别和差异，WHO-UMC 及我国上市后相关性评价标准和方法并不完全适用于上市前/临床试验期间，对其不合理地使用会导致临床试验安全风险评估不科学、不规范，申办者无法及时发现和控制安全风险，最终造成对临床试验受试者安全和健康的危害。

因此，目前迫切需要进一步规范我国临床试验不良事件与试验药物相关性的评价方法和标准，以帮助临床试验申办者、研究者、监管机构以及其他相关人员等（如 CRO 公司、伦理委员会）更好地开展相关工作，以进一步完善药物临床试验安全性研究、临床试验期间安全风险监测评估分析与控制，切实实施临床试验风险最小化，保护好受试者安全。

二、起草过程

基于以上的背景和目的，在国家局统一安排下，药审中心启动了本指导原则的起草制定工作。鉴于国、内外目前均无相关的技术指南可资参考和借鉴，同时，本指导原则相关内容涉及到药物临床试验安全性研究及风险管理的全过程，涉及面广，涉及的工作环节多，且不同工作环节和岗位还存在技术要求上的显著差异，因此，鉴于本指导原则起草制定工作的重要性及较大的技术难度，中心领导给予高度重视，安排成立由药审中心相关技术审评人员担任负责人，由国内高水平的临床试验专家（10 名，包括统计专家 1 名）、研发企业代表（10 名，药促会、RDPAC 各推荐 5 名）、药审中心审评人员（7 名）三方

共同参加的指导原则起草工作组，全程参与本指导原则的制定起草和讨论工作。

以下为本指导原则起草过程：

（一）文献调研

2023年1月18日，召开了起草工作启动会（线上）。会议分析了国内外相关研究及监管现状、目前存在的主要技术问题，工作组围绕指导原则涉及的重要问题和内容交换了意见和建议，明确了下一阶段工作（文献调研）详细安排。随后，分为四个小组针对国外先进/权威监管机构/学术机构/学会开展了相关法规/技术要求，以及目前相关性分类方法、名称，评价原则，标准化法，概率法等进行全面、深入的文献检索、梳理、研究工作。截至2月28日，分组文献调研工作基本完成。

（二）形成大纲

2023年3月，工作组在认真汇总、分析、梳理各小组调研文献的基础上，厘清思路，起草了指导原则大纲讨论稿。2023年3月22日，组织召开了大纲讨论会，工作组全体成员参加了会议讨论（线上）。会议对小组文献调研结果进行了系统梳理和分享，在此基础上，对于大纲讨论稿进行了认真修改、补充和完善，制定明确了《药物临床试验不良事件相关性评价技术指导原则》大纲。另外，会议还讨论确定了后续初稿撰写工作计划和安排。

（三）撰写初稿

2023年4-5月，工作组按照确定的大纲以及初稿撰写工作计划和分工安排，有序开展初稿撰写工作。期间，共组织召开了4次小组讨论会（线上），详细讨论、修改、完善了各部分初稿内容。随后，在各小组提交初稿基础上，对于各部分内容进行了整合、统一、

完善，形成了初稿完整稿。初稿中，根据我国目前药物临床试验实际工作情况，同时参考 WHO-UMC、我国监管机构对于上市后不良事件相关性评价相关要求，针对药物临床试验阶段的安全性研究特点，初步起草制定了我国药物临床试验不良事件相关性分类方法与标准相关内容。同时，认真梳理、明确了需要进一步重点讨论的内容与问题。

另外，2023 年 3-4 月期间，针对相关性分类方法和标准，工作组组织开展了三个层面的调研工作：①药物临床试验登记与信息公示平台依次截取 30 个临床试验，对于试验方案中不良事件相关性分类方法与标准进行仔细分析；②六家临床试验机构 2022.1.1—2022.12.31 新增立项的药物临床试验方案中不良事件相关性分类方法统计分析（共 420 个）；③在中国临床试验机构研究者及相关人员中开展了关于药物临床试验方案中不良事件相关性分类方法的问卷调查（共 120 人参加了调研）。在初稿撰写工作中，以上调研结果作为相关讨论和参考信息。

（四）初稿讨论会

2023 年 6 月 8 日，《药物临床试验不良事件相关性评价技术指导原则》课题工作组召开了初稿讨论会（线下+线上）课题工作组的临床试验专家、研发企业代表及中心临床审评部门相关老师共 35 人参加了会议。与会人员对于初稿内容进行了全面讨论，并针对 8+2 个重点问题进行了深入讨论，在此基础上对于初稿进行了仔细修订，同时，明确了需要进一步修改完善的内容。

会后，工作组根据会议讨论意见进一步开展了相关研究及修订、完善工作。经过反复地思考、讨论后不断深化和提升认知、达成共识意见，在此基础上，完成了初稿的修改完善工作。

（五）中心内部征求意见

2023年8月23日—2023年9月6日，《药物临床试验不良事件相关性评价技术指导原则》（征求意见稿）通过邮件通知方式在中心范围内广泛征求意见和建议，并针对化药临床一部、化药临床二部、生物制品临床部、中药民族药临床部等部门进行了重点、定向沟通与交流。共收到反馈意见21条，工作组根据反馈意见和建议，进一步进行了认真修订与完善。

三、起草思路

根据（临床试验）不良事件相关性评价的学术研究进展、国内外相关研究文献，针对临床试验期间不良事件发生条件和特点，进行深入研究、分析和讨论，全面梳理、明确在临床试验不良事件相关性评价中应考虑的相关因素、基本原则和评价的要点；

全面、仔细研究和分析国内外监管机构、学术团体以及研究者对于（临床试验）不良事件相关性评价结果的分类方法及判定依据，针对临床试验期间不良事件发生条件和特点，结合目前我国药物临床试验中不良事件相关性评价分类方法及判定依据的现状及技术上的成熟程度，同时兼顾国际未来可能的发展趋势，综合考虑，制定适合中国当前状况的、科学可行的临床试验不良事件分类方法和判定依据；

在分类方法和判定依据的呈现形式上，可参考和借鉴由WHO-UMC制定发布的、目前国际公认的上市后不良反应因果关系评价技术标准相关框架与思路。

四、主要内容

明确本指导原则制定目的、技术范围、适用对象。

明确药物临床试验不良事件相关性评价中需要考虑的各种因素。

明确药物临床试验不良事件相关性评价中应遵循的基本原则。

明确药物临床试验不良事件相关性评价中最重要的几个评价要点。

制定药物临床试验不良事件相关性评价的分类方法和判定依据。

明确本指导原则中五分法与（SUSAR 快速报告要求的）二分法在技术上的对应关系。

五、需要说明的问题

（一）关于目前我国药物临床试验不良事件相关性评价结果分类的调研

针对当前我国药物临床试验期间不良事件相关性评价分类方法和标准的现状，2023年初，工作组组织开展了三个层面的调研活动：

1、在药物临床试验登记与信息公示平台，在2023年1月申请登记与公示的临床试验中依次截取30个临床试验，对于试验方案中不良事件相关性评价分类方法与标准进行统计分析。

统计结果：30个临床试验方案中，23个采用五分法，占总数的76.7%；7个采用二分法，占总数的23.3%。

其中，7个采用二分法的临床试验方案中，对于二分法的判断标准均缺乏详细、规范的具体方法和内容。

2、在全国范围内药物临床试验机构的PI及相关研究人员中开展对于药物临床试验方案中不良事件相关性分类方法意见和建议的问卷调查。

统计结果：共120人参加了问卷调查。其中，98人支持采用五分法，占总数的81.67%；17人支持采用二分法，占总数的14.17%；5

人选择为其他，占总数的 4.17%。

3、在北京、上海选取了六家临床试验机构，针对 2022.1.1—2022.12.31 期间在机构新增立项的全部药物临床试验，对于方案中不良事件相关性评价分类方法进行统计分析。

统计结果：共 420 个临床试验，相关性评价分类方法汇总结果如下。

分类	国内试验	国际多中心
二分法	93	60
五分法	229	18
三分法	8	3
四分法	3	
六分法	3	
NA	1	2
总计	337 个	83 个

（二）关于本指导原则中相关性分类方法的考虑

根据以上调研结果，目前我国药物临床试验中不良事件相关性评价分类方法以五分法居多；目前我国临床试验机构中 PI 及相关研究人员中 80% 以上首推采用五分法。

二分法在国外部分国家或地区应用更多。另外，在 ICH 对于临床试验期间 SUSAR 个例快速报告的相关要求中，满足二分法即可。

工作组对于国内外目前的二分法判定标准和依据进行了调研，结果如下：①国、内外均未见相关的指南等技术文件，也未见科学、规范、可靠的二分法相关判定标准、依据或相关技术研究文献资料；②

通过对于我国药物临床试验登记与信息公示平台上相关临床试验方案中不良事件相关性评价分类方法与标准的调研分析，目前采用二分法的临床试验方案中，均缺乏详细、科学、规范的二分法判定方法、标准和依据的具体内容。

此外，对于上市后药物不良反应因果关系判定标准和依据，目前国际、国内均有统一、公认的技术标准和方法，分别为 WHO-UMC 标准、我国药品评价中心制定的《个例药品不良反应收集和报告指导原则》中相关技术标准，二者均采用六分法。但上市后的分类方法不适用于临床试验期间的相关性评价。

另外，对于相关性评价方法，研究文献较多的标准化法如 Karch 和 Lasagna 评定法、Naranjo 评定法/ APS 评分法、Begaud 评分法（法国法）、Venule 评分法、Kramer 的 Yale 评分法、Jones 法等也多采用四分法或五分法；目前国内外较为公认的药物性肝损伤 RUCAM 因果关系评分表也采用五分法。

综合以上各种因素考虑及讨论结果，本指导原则推荐目前药物临床试验中不良事件相关性评价采用五分法；同时，考虑到部分临床试验的国际性需求及现状，也允许采用二分法；从 SUSAR 快速报告工作等方面考虑，指导原则中也明确了二分法和五分法在技术上的对应关系。若申请人采用其他的分类方法和判定标准，指导原则中明确“应在临床试验方案中说明其科学合理性依据”。

（三）关于五分法判定依据

正文中表 1《药物临床试验不良事件相关性判定结果分类及判定依据》旨在为区分有关、很可能有关、可能有关、可能无关、无关的判定结果而从医学专业逻辑角度提供技术指导，表中提供了一些典型情况，但是无法罗列出实际工作中出现的全部不同的情况。希望使用

者能够着重于领会不同分类结果需提供的证据等级及数量的不同要求，在此基础上举一反三、触类旁通，对于表 1 中未涵盖的实际工作中的其他情况，参考表 1 中对不良事件与药物相关性的医学专业判断逻辑，作出尽可能合理的判定结果。

（四）关于不良事件个例相关性评价的基本原则与评价要点

对于国内外相关学术研究文献资料，结合国内相关研究、监管的实践工作，进行了全面梳理及深入研究、分析，在此基础上，经过认真讨论，制定明确了在临床试验个例不良事件相关性评价中应遵循的基本原则；

另外，还借鉴参考了原卫生部药品不良反应监察中心对于不良反应判定的 5 个判断指标以及 WHO-UMC 制定的上市后不良反应判定标准的思路，在此基础上，根据药物临床试验期间不良事件发生条件和特点，对于相关学术研究成果及专业实践经验在专业逻辑层面进行高度归纳和提炼，经过反复斟酌、讨论及不断修改、完善，制定明确了五个核心的评价要点。

（五）关于 SUSAR 个例报告相关要求

在药物临床试验期间 SUSAR 快速报告工作中，按照 ICH E2A 指南，药物与不良事件至少存在合理的可能性即因果关系无法排除的 SUSAR 个例均应进行快速报告。本指导原则中，对于存在合理的可能性即因果关系无法排除的范围界定进行了明确，即采用本指导原则中五分法判定结果为“有关”、“很可能有关”、“可能有关”的 SUSAR 个例需要进行快速报告，对应于本指导原则中二分法判定结果为“相关”的 SUSAR 个例需要进行快速报告；若采用其他的分类方法和判定标准，应注意其科学合理性，并按照 ICH E2A 指南对于符合要求的 SUSAR 个例进行快速报告。

（六）关于不良事件个例与药物相关性的评价方法研究

关于不良事件个例与药物相关性的评价方法的技术研究现状，工作组组织开展了全面、深入、仔细的调查、分析和研究工作。相关研究结果概述如下：

目前对于不良事件个例与药物相关性的评价方法的技术研究，主要分为三类：

1. 全面内省法

全面内省法（Global Introspection）也称为专家判断法、总体判断法、全局评价法，是一种定性的因果评价法，该法在 20 世纪 60 至 70 年代为药物不良事件因果关系判断的唯一方法，也是目前应用最广泛的药物不良事件因果关系评价方法。

全面内省法是由一位或多位专业人员通过审阅案例的详细信息，考量所有引起药物不良事件的可能因素，从而得出药物引起该事件可能性大小的结论。考量因素包括（但不限于）：不良事件的性质和病理生理学基础、合理的时间关系、去激发和再激发结果、药物作用机制、剂量效应、类反应、毒理学研究结果、合并用药、原患疾病/其他致病风险因素等。

推断步骤一般为：当临床试验中发生不良事件，评判者根据个人知识和经验，首先，尝试排列出各种可能因素，按照各因素相对重要性，排除相关性较小的因素；其次，将其余的复杂因素和信息进行综合分析 and 推论；最后，作出试验药物与不良事件是否存在因果关系的结论。

全面内省法主要依靠专业人员的个人知识和经验进行评判。该方法目前为临床试验中最为常用的方法，但其主要弊端在于非常依赖评判者的专业水平。

2. 标准化法

标准化法 (Algorithm/Standardized assessment) 也称计分推算算法, 是一种结构化与标准化的评价方法, 一般根据试验药物与不良事件之间可能的相关因素设计问卷或提出一系列特定问题, 将药物不良事件因果关系的可能性进行分级评定。

该方法优点是使因果关系评价趋于结构化, 以达到较高的结果一致性和重现性。但该方法只能分析特定因素, 对所评价信息的完整性和准确性要求较高, 故具有一定局限性。另外, 判断结果一致性提高并不意味着结果准确性增加。

目前文献报道了很多种标准化方法的研究, 如 Karch 和 Lasagna 评定法、Naranjo 评定法/ APS 评分法、Begaud 评分法 (法国法)、Venule 评分法、Kramer 的 Yale 评分法、Jones 法等。但是上述各种标准化方法均有缺陷, 特异度、敏感度也存在差距, 因此, 目前尚无一种标准化方法能够对药物不良事件相关性进行精确和可靠的定量评估, 也尚无一种方法被公认为因果关系判断的“金标准”或作为推荐使用方法。

3. 贝叶斯法

贝叶斯法 (Bayesian adverse reaction diagnostic instrument, BARDI, Bayes) 是通过利用流行病学背景等先验信息, 结合个例报告的相关信息, 把药物与不良事件因果关系的先验概率转化为后验概率的过程。

由于在实践中获取可靠的先验信息较为困难, 因此目前在个例不良事件与药物相关性的评价中很少使用, 也尚无公认的具体方法。

综上所述, 对于标准化法、贝叶斯法, 目前均无成熟的、公认的“金标准”; 相关文献报道的具体方法均存在明显的缺陷, 尚不能作

为推荐使用的方法。

鉴于此，从指导原则整体思路的流畅性及技术指导意义等方面考虑，最终未将此部分内容列入指导原则正文。

（七）药物临床试验不良事件相关性评价技术指导原则在国内为首次制定，国外也无相应的指南/指导原则可资参考。目前我国药物临床研发及安全风险监管工作中迫切需要相关的技术指导文件。本指导原则主要基于目前国内外相关学术研究进展及我国临床研究及监管发展现状而起草制定，同时也考虑和兼顾了国际发展趋势。工作组将根据实际使用情况及学术研究进展，不断深入研究、修订和完善。