

药物临床试验健康受试者筛选及给药后安全性评价 吉林共识(2023 版)

吉林省药理学学会临床药理学专业委员会¹

【摘要】 受试者筛选和安全性评价均是药物临床试验质量保证的重要环节,是否能筛选到足够符合要求的受试者并对受试者进行客观、科学的安全性评价与分析是关系到临床试验能否顺利进行,并得出科学结论的关键影响因素。目前,两者均在实际工作中面临较大挑战。一是在纳入健康受试者的临床试验中,健康受试者并无明确入排标准界定,各家判断不一。二是受试者的安全性评价及分析存在尺度不一、主观性大等问题,缺乏指导性的规则和方法。为规范和帮助药物临床试验中对受试者筛选及给药后安全性评价与分析工作,吉林省药理学学会临床药理学专业委员会撰写了本共识,旨在更好地指导纳入受试者和评价分析药物对受试者的安全性。

【关键词】 健康受试者; 筛选; 安全性评价; 专家共识

中图分类号:R73-3;R95 文献标识码:A 文章编号:1009-0460(2024)01-0073-11

Jilin consensus on screening healthy subjects and safety evaluation after drug administration in clinical trials

Clinical Pharmacology Committee of Jilin Provincial Pharmacological Society.

Corresponding author: DING Yanhua, E-mail: dingyanh@jlu.edu.cn

【Abstract】 Subject screening and safety evaluation are key to assuring the quality of drug clinical trials. The selection of eligible healthy subjects and the objective scientific assessment of their safety are crucial components of ensuring the quality of drug clinical trials. The progress of clinical trials and the validity of scientific conclusions depend on these two aspects. However, current practices in both areas face significant challenges. Firstly, the criteria for healthy subject inclusion have yet to be universally established, leading to variable judgments across different institutions. Secondly, the evaluation and analysis of subject safety often suffer from inconsistent scales and subjective assessments. Additionally, a lack of guiding rules and methods hinders the standardization of these processes. To promote uniformity and facilitate subject selection, safety evaluation, and analysis in drug clinical trials, the Clinical Pharmacology Committee of Jilin Pharmacology Society has compiled this consensus document to provide comprehensive guidelines for these problems.

【Key Words】 Healthy subjects; Screening; Safety evaluation; Consensus

临床试验(clinical trial)是指任何在人体(患者或健康志愿者)进行的药物的系统性研究,以证实或揭示试验药物的作用、不良反应及/或试验药物的吸收、分布、代谢和排泄,目的是确定试验药物的疗效与安全性^[1-2]。受试者筛选和安全性评价均是药物临床试验质量保证的重要环节,筛选到足量符合要求的受试者并对受试者进行客观、科学的安全性评价与分析是关系到临床试验能否得出科学结

论,能否顺利进行的关键影响因素^[3-4]。目前,二者均在实际工作中面临较大挑战。一是受试者筛选及入排:特定疾病患者的招募,试验方案中都会有严格的纳入标准,筛选过程较为简单明确。而对于需要纳入健康受试者的临床试验,健康受试者是无明确入排标准界定的,筛选过程中也会经常出现生命体征、实验室及其他辅助检查轻度异常的状况,是否可将此类受试者纳入试验,各家判断不一,工

¹ 通讯作者:丁艳华, E-mail: dingyanh@jlu.edu.cn

作中存在诸多困扰^[5-6]。二是受试者的安全性评价及分析:人体对试验药物的耐受程度是受试者参与临床试验的重要观察指标,不良事件(adverse event, AE)及其与试验药物之间的因果关系判断是安全性评价中最关键和最困难的问题^[7]。但评判过程中存在尺度不一、主观性大等问题,缺乏指导性的规则和方法,也是临床亟需解决的问题。为规范和帮助药物临床试验中对受试者筛选及给药后安全性评价与分析,吉林省药理学会临床药理学专业委员会专家组参考国内外领域内专业指南、指导原则、权威文献以及各指标本身的临床意义,结合工作实践,广泛征求各方专家的建议和意见,特制定《药物临床试验健康受试者筛选及给药后安全性评价吉林共识(2023 版)》(以下简称:共识),旨在更好地指导纳入受试者和评价分析药物对受试者的安全性。本共识分为背景及总则、主要内容和结语三部分。

1 背景及总则

1.1 背景 患者受试者在临床试验中都有明确的人排标准,而健康受试者的纳入标准尚待明确。一般认为,纯粹的“健康人”应同时具备以下两个条件,即无明确的既往病史且所有体格检查及各项检验检查完全正常^[8]。因此,纳入此类纯粹的“健康人”参加临床试验在筛选期是无需进行医学判断的。但是,这样是否具有可行性?该类“健康人”是否能代表“一般人群”特征?答案是否定的。原因在于此类“健康人”数量在人群中比例较少,无法代表一般人群。普通人群中大量存在的是那些无明确的既往病史及症状,但检查检验指标有轻度异常的人群(例如白细胞略低于正常参考低值,肝功能转氨酶单项轻度增高,血压略高于正常值等)。无疑,此类“普通健康人群”更能代表“一般人群”的特征。因此,若我们的临床试验仅纳入纯粹的“健康人”,那么这个临床试验的结果是不能反映给药后一般人群情况的,而纳入更能代表“一般人群”特征的“普通健康人”参加临床试验得出的结果才更具有代表性和科学意义。

临床试验中对受试者进行给药后安全性评价时,也会出现大量无伴随症状的轻度检验检查指标异常,面临的最大问题就是这些异常是否需要被记录为不良事件(adverse events, AE)及与药物相关性的判断。实际工作中,可能会由于研究者的经验不

足,而出现“一刀切式 AE 判断”情况,即只要是超出正常参考值范围就记录为 AE,且多数判断与药物有关,由此产生了大量无症状的轻度检验检查异常的 AE,而且大部分判断与药物有关。这样可能会导致对药物的安全性评价失真,不能客观真实地反映试验药物的安全性,影响对试验药物耐受性的评价。

故针对如何筛选能代表“一般人群”特征的“普通健康人”,如何对受试者给药后进行更加客观合理的安全性评价,如何对试验药物进行科学的安全性数据总结分析,本共识将作系统阐述。

1.2 总则 本共识在严格遵守《赫尔辛基宣言》^[9]、《人体生物医学研究国际伦理指南》^[10]和我国《药物临床试验质量管理规范(GCP)》^[2],以受试者安全保护为核心,在充分审视受试者所需面对的安全风险基础上制定^[11-12]。任何临床试验中受试者的筛选、安全性评价及安全性数据的总结分析,均应首先遵循 GCP 等法规,遵照研究方案和研究所所在机构的标准操作规程(SOP)的要求执行^[13]。本共识可作为临床试验过程中医学判断的参考,适用于健康人及患者受试者的早期临床试验,部分内容可能也适用于其他阶段的临床试验。

2 主要内容

2.1 健康受试者的筛选 特定疾病患者的招募,在试验方案中都会有严格的纳入标准,筛选过程较为简单明确。而对于健康受试者的人排标准无明确界定,故本共识重点对健康受试者的筛选进行阐述,也可供部分患者受试者入排参考。

2.1.1 相关定义 (1)健康受试者的定义 首先需要明确的是“健康”和“健康受试者”是两个不同的概念。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将“健康”定义为身体、精神和社会完全健康的状态,而不仅仅是没有疾病或虚弱^[14]。而对于“健康受试者”的概念,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)建议招募的健康受试者应年满 18 周岁,且在年龄、性别和种族方面能代表一般人群。原国家食品药品监督管理局(China Food and Drug Administration, CFDA)指出,对于一般药物的生物等效性试验应招募一定数量的具有年龄、性别代表效力的健康受试者^[15]。但这些定义并没有明确何为健康受试者^[11]。招募健康受试者的临床试验入排标准中多数仅是对健康受试者做出年龄和体重指数(body mass index, BMI)

的范围要求,未对健康受试者生命体征、相关检验检查等指标做出明确界定。因此,关于“健康受试者”的定义,本共识建议为:不以治疗获益为目的,无明显系统性疾病(包括身体、精神和社会的),且各项测量指标在正常测量范围或经研究者判断无临床意义轻度异常的受试者。

(2)健康受试者可参与临床试验的范畴 健康受试者参与临床试验范畴,主要包括以下 2 种类型:①新药的安全性和耐受性试验,如首次人体试验(FIH 试验);②生物等效性试验(BE 试验)和药代动力学对比试验。

(3)主要指标和次要指标 检测指标依据其对疾病诊断的相关性可分为主要指标和次要指标。主要指标是需要重点关注的,可反映受试者状态的关键性的、最需要掌握的指标;次要指标指主要指标之外的,即使出现异常值(不在参考范围之内)也不能说明有疾病,但一旦主要指标出现异常,则能发挥作用,并作为判断疾病依据参考的指标^[16]。

(4)单参数异常、单项目异常和多项目异常 在受试者检测指标中按照异常值出现的数目和范围可分为单参数异常、单项目异常和多项目异常。单项参数异常指仅 1 个参数异常;单项目异常指仅有 1 个项目,且>1 个参数异常;多项目异常指≥2 个检查项目同时出现异常^[17]。举例说明,接受了多项检验的受试者,若其中只有肝功能检验中白蛋白数值低于正常水平,而肝功能检验中的其他参数,以及肝功能以外的其他检验如血常规、凝血常规等完全正常,则称为单参数异常;若受试者只有肝功能单个项目中的多个参数异常(如白蛋白、胆碱酯酶、转氨酶等),而血常规、凝血常规均完全正常,则称为单项目异常;若受试者存在肝功能、凝血常规≥2 个化验单上均有异常值,此时称为多项目异常。

2.1.2 筛选时异常值的判断 (1)血压 成年人高血压的定义:在未服用抗高血压药物的情况下收缩压≥140 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)和(或)舒张压≥90 mm Hg,将血压水平 120~139 mm Hg/80~89 mm Hg 列为正常高值^[18]。由于健康人群中存在大量无症状的、血压刚刚超出正常值范围的个体,在临床试验健康受试者筛选过程中如果完全选择低于 140 mm Hg/90 mm Hg 的受试者可能存在入组困难并失去人群代表性。德国非营利性应用人类药理学协会制定的关于《健康受试者纳入标准共

识》建议健康受试者血压控制在方案可接受的范围即可,则无须严格按照临床诊断标准限定^[19]。本共识建议健康受试者若血压测量值超过高血压诊断标准,且同时符合以下 3 个条件,可酌情放宽血压的入排标准,纳入试验:①BE 试验和药代动力学对比试验要确定已上市的药物无影响血压的不良反应,FIH 试验要明确临床前研究无影响血压的发现。②基于《中国高血压防治指南(2018 年修订版)》,属于尚未达到药物治疗标准的血压增高^[20][即健康受试者在筛选时偶然发现血压收缩压≥140 mmHg 和(或)舒张压≥90 mmHg,但收缩压<160 mm Hg 和(或)舒张压<100 mm Hg];且进一步复查此血压水平在一定时间内处于稳定状态。③临床试验方案规定连续给药时间不超过 1 周。

本共识推荐对受试者血压筛选时应严格规范血压测量的标准体位和方法进行(即在静坐 5 min 后,选择坐位双腿自然下垂,双足落地,选择合适尺寸的袖带进行测量^[19]),且确保受试者未接受药物降压治疗。

(2)心率/脉搏 健康受试者筛选常规推荐心率应为窦性心律/脉搏节律规则,范围为 50~100 次/分。如果甲状腺功能正常[病史、体检、促甲状腺激素(TSH)正常],且没有心动过缓或过速相关疾病迹象,50~120 次/分窦性心律可纳入^[19]。

(3)心电图(Electrocardiogram, ECG) ECG 结果判断,对以下常见异常结果的筛选建议如下:①心律失常 病态窦房结综合征、室性或频发房性期前收缩、心房扑动、心房颤动、II 度房室传导阻滞、左束支传导阻滞等不建议纳入。右束支传导阻滞(right bundle-branch block, RBBB)在过去被认为是一种可能无害的心脏传导异常,但近年来的研究表明,RBBB 可能会增加心血管疾病和总体死亡率的危险。最近一项研究表明,RBBB 可以作为心血管疾病的独立危险因素,即使在没有其他心血管风险因素的情况下,也可能会增加心血管疾病和死亡的风险^[21],故也不建议纳入。预激综合征虽可见于健康人,但也可能存在一定的室性心律失常和心源性猝死的危险^[22],故不建议纳入。对于心率/脉搏符合纳入标准,能除外心脏功能障碍/疾病的迹象、无症状、不需治疗的 I 度房室传导阻滞^[11,23-24],可视药物对心脏的影响及方案规定,判断为无临床意义(not clinical significant, NCS),酌情纳入。

② QT 间期和 ST-T 段改变 QT 间期是药物试

验中的重要评价指标,在筛选中要尤其关注,用 Fridericia 公式(QTcF)校正的 QT 间期应在临床试验方案中定义的正常范围内^[6],建议男性不超过 480 ms,女性不超过 470 ms^[24]。ST 段改变或者 T 波改变,除心肌缺血外,心肌病、心肌炎、瓣膜病及钾离子水平异常、药物影响、自主神经调节障碍也可引起非特异性 ST-T 改变。筛选过程中需依据研究药物的性质、受试者症状、既往病史和用药史慎重判定^[25]。若上述变化明确为可逆的、一过性因素导致的,可去除诱因后复查,综合判断酌情纳入。

(4) 实验室检查 ① 总体原则 实验室检查各种指标繁多,本共识主要陈述实验室检查指标中主要指标在筛选中的界定,次要指标仅作为主要指标异常时的参考。总体原则如下:a:对于有明确诱因的主要指标异常,需暂停筛选,去除诱因后复查,若恢复到正常范围可继续筛选;b:无明确诱因的单参数异常,可根据受试者的自身生理状态复查,如短期内复查提示恢复正常,考虑为一过性异常,可纳入;c:复查后仍存在单参数异常,且经过观察无进一步加重的趋势,试验药物药理毒理作用与该参数无相关性,也可筛选,异常值原则上应在可接受的参考范围内;d:筛选过程中,若出现单项目异常,需具体考察该项目内不同参数异常的相关性,参考其他次要指标的变化,询问病史配合其他检查,经过医师的综合判断后决定是否纳入;e:出现多项目异常,则需要依据受试者状态、异常程度、异常项目的相关性,具体问题具体判断,原则上不纳入。

② 正常参考值、异常值、有临床意义 (clinically significant, CS) 和 NCS 医学实验室检查的正常参考值通常是通过一定数量的健康人群进行检测和分析,采用 95% 可信区间来确定,即健康人群中某个指标有 95% 的概率会落在某个区间内,这个区间就是正常参考值^[26]。超出正常参考值范围的数值称之为异常值^[27],因为是 95% 的概率,所以会产生一些处于正常参考值范围之外而非病理情况的异常值^[28]。有部分临床中心将实验室检查结果波动于正常范围的 20% 之内都视为非病理情况、NCS^[29-30],虽然略显粗放,其视具体实验室指标和具体情况有所不同的判断思路是值得借鉴的。

目前临床实践中将异常值分为两种类型,即 CS 的异常值和 NCS 的异常值。CS 指检查数值和正常参考值有差异,对临床疾病的诊断具有一定的参考价值,且需要进行一定的医学干预措施;NCS 指检

查数值异常是由于生理或正常情况下可能出现的变化,而非病理情况,对诊断疾病没有判断依据和价值^[31];常规临床工作中,对于此类无伴随症状的轻度异常值,会告知就诊者无需处置或者定期复查。

本共识建议异常检验检测值需根据异常的程度、性质,结合相关专业指南及研究医师的临床经验判断其临床意义。在筛选阶段,对常见不良事件术语评价标准 (common terminology criteria adverse events, CTC AE) 中小于 2 级的、不需要临床干预的一过性单一异常值,可判断为 NCS。

③ 具体标准 本共识建议在健康受试者筛选过程中,可参考德国共识及 CTC AE,结合临床经验可综合判断^[6,19,24]。以下是对部分主要指标异常检验检测值判断的具体标准描述。本共识推荐的主要指标异常值参考范围,仅代表撰写专家当前的观点和认识,随着科学试验的进展,相关内容将不断完善与更新。

a 甘油三酯 (Triglyceride, TG):《中国成人血脂异常防治指南 (2016 年修订版)》指出^[32],TG 水平受遗传和环境因素的双重影响,TG 与种族、年龄、性别以及生活习惯 (如饮食、运动等) 有关,且 TG 水平个体内及个体间变异很大,同一个个体 TG 水平受饮食和时间等因素的影响,在同一个体多次测定时,TG 值本身就会存在较大差异。因此经常会出现健康受试者筛选检查中相当一部分受试者 TG 增高。考虑到 TG 检测变异度较大的特点及人群代表性,本共识建议健康受试者筛选时 TG 水平可适当放宽。基于《高甘油三酯血症的评估和治疗-美国内分泌学会临床指南》^[33]及《高甘油三酯血症及其心血管风险管理的中国专家共识》^[34]建议, ≥ 5.6 mmol/L 的重度 TG 升高,发生急性胰腺炎的风险明显增加,不建议纳入; $TG \geq 1.7 \sim < 2.3$ mmol/L 之间属于边缘升高,不需要进行医学处置,故在试验药物无明确影响 TG 水平的不良反应前提下,此类健康受试者可纳入; $TG \geq 2.3 \sim < 5.6$ mmol/L 的受试者,虽然有一定的心血管疾病发生风险,但考虑到 TG 检测的变异较大,且若符合试验药物已知临床安全性数据或临床前数据对血脂及心血管系统无影响,临床试验方案规定连续给药时间不超过 1 周的情况下, TG 水平可放宽到 2.3 mmol/L 的 1.5 倍,即 < 3.5 mmol/L,研究医师进行临床意义判断后,可考虑纳入。

b 甲状腺功能检查:甲状腺功能检查的主要指

标为 TSH、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离四碘甲状腺原氨酸(FT4),其参考值范围如下:TSH:0.35~4.94 μ IU/ml、FT3:2.43~6.01 pmol/L、FT4:9.01~19.05 pmol/L。筛选过程中,临床甲状腺功能亢进以及临床甲状腺功能减退均需要排除,但针对不需要干预的亚临床甲状腺功能亢进和亚临床甲状腺功能减退者^[35],可参考如下建议:根据中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊治指南》^[36-37],筛选过程中,除外其他原因导致的 TSH 升高后:TSH $\geq$ 10 μ IU/ml 的人群发展为显性甲状腺功能减退的风险增高,该种情况不纳入;TSH 在参考值上限~10 μ IU/ml 之间,无症状、且次要指标也正常者,可纳入。另一方面,TSH 在 0.1 μ IU/ml~参考值下限之间发展为甲状腺功能亢进的风险较低,而 TSH<0.1 μ IU/ml 时发展为甲状腺功能亢进的风险可达到约 20%^[38],故除外其他原因导致的 TSH 降低后,TSH<0.1 μ IU/ml 的受试者不建议纳入;TSH 在 0.1 μ IU/ml~参考值下限之间者,确定试验药物无影响甲状腺功能的风险后,可纳入。

c 其他实验室检查:其他实验室检查主要还包括感染标志物的检查、病毒定量的检查等,此类指标建议以方案规定的要求为准。

(5)其他辅助检查 在健康受试者筛选中,还会进行胸部正位片和腹部彩超的检查。这些检查可能存在一些良性、非活动性疾病,且完全不会影响器官功能。经判断不增加受试者参加试验后出现风险的可能性,可纳入试验。

2.2 给药后安全性评价 人体对试验药物的耐受程度是受试者参与临床试验的重要观察指标。精准识别 AE 及其与试验药物的因果关系,能更好地保护受试者的安全,并为试验药物提供真实、可靠、能更好反映其耐受性和安全性的科学数据,对安全、高效、高质量开展临床试验具有重要意义。

2.2.1 重视客观指标监测 临床试验过程中,除了对受试者典型的症状、体征要认真判断和详细记录外,还要对无症状的各项重要客观检测指标高度重视,亦不应忽略一些重要指标在正常值范围内的变化,这样才能判断出真正有临床意义的变化。基于以上,结合已有相关工作经验,对临床试验过程中重要客观指标的监测,提出以下建议:

要注意与基线水平的比较,具体方法包括重要数据列表、异常值复查复核、有多次结果时作折线图,观察是否有明显偏离基线水平的趋势以辅助

判断。一些重要指标在正常范围内的变化也可能是有临床意义的。例如,某些受试者在给药后,进行连续心电图和 TG 的监测过程中,每次检测单看这些指标时,数值可能都在参考值范围内,而列表作图后,就会发现这些指标较基线水平有明显持续变化的趋势(如 QTc 间期持续延长、TG 持续增高趋势等)。

2.2.2 AE 及其相关定义 国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)会同国家卫生健康委员会于 2020 年 4 月发布的《药物临床试验质量管理规范(GCP)》规定^[2],AE 是指受试者接受试验用药品后出现的所有不良医学事件,可以表现为症状、体征、疾病或者实验室检查异常,但不一定与试验用药品有因果关系。此版 GCP 还明确提出了以下特殊类型 AE 的定义:(1)严重不良事件(serious adverse event, SAE),指受试者使用试验用药品后出现死亡、危及生命、永久或者严重的残疾或者功能丧失、受试者需要住院治疗或者延长住院时间,以及先天性异常或者出生缺陷等不良医学事件。(2)药物不良反应(adverse drug reactions, ADR),指临床试验中发生的任何与试验用药品可能有关的对人体有害或者非期望的反应。试验用药品与不良事件之间的因果关系至少有一个合理的可能性,即不能排除相关性。(3)可疑且非预期严重不良反应(suspicious and unexpected serious adverse reactions, SUSAR),指临床表现的性质和严重程度超出了试验药物研究者手册、已上市药品的说明书或者产品特性摘要等已有资料信息的可疑并且非预期的严重不良反应。

2.2.3 AE 的分类 2010 年,法国 I 期临床工作组(French Club Phase I working group, CP-I)根据多年的临床试验经验及数据分析和数次国际会议的讨论^[39],提出将 AE 进行分类。本共识结合 GCP 对于 AE 的定义,并在 CP-I 分类的基础上进一步细化,建议将 AE 分为 3 类:(1)疾病(Disease),指受试者在参与试验过程中结合症状、体征和辅助检查可明确诊断为某种疾病。(2)事件(Event),指受试者的临床症状和体征。(3)指标(Finding),指生命体征、心电图、检查检验等客观指标,而无相关症状和疾病伴随。前两类 AE 判断没有太大问题,第 3 类 AE 的判断目前在临床试验运行过程中争议颇多,本共识对于工作中发现的常见问题进行梳理。

2.2.4 AE 的判断 (1)疾病类和事件类 AE 疾

病类和事件类 AE 的医学判断与临床诊疗标准相同,较为简单、明确。疾病类 AE 如定义所述,即结合患者在试验过程中出现的典型症状、体征和辅助检查,可明确诊断某种疾病,在 AE 收集时记录疾病名称即可。而事件类 AE 是指受试者出现了一些症状和体征,但结合其他资料无法明确诊断为某种疾病,在 AE 收集时可记录出现症状和体征的名称。疾病类和事件类 AE 在判断的过程中,需要关注的内容也是基本一致的,即疾病或事件对受试者日常活动的影响程度、发作频度和持续时间、是否需要采取医疗干预措施,以及采取的措施和转归等。

(2) 指标类异常值的临床意义判断 指标类异常值首先需要进行临床意义判断,判断为 CS 的指标类异常值需要报 AE。

医学实验室检查的正常参考值因为是通过一定数量的健康人群进行检测和分析,并采用 95% 可信区间来确定的,因此会产生一些处于正常参考值范围之外而非病理情况的异常值^[28]。如本共识前文 2.1.2 章节所述,目前临床实践中将异常值分为两种类型,即 CS 的异常值和 NCS 的异常值。

本共识建议异常检验检查值需根据异常的程度、性质,结合相关专业指南及研究医师的临床经验判断其临床意义,不能只看是否在正常参考值范围内作机械的判断。例如:对 CTC AE 标准中小于 2 级的、不需要临床干预的一过性单一异常值,如发生率不高,可判断为无临床意义;如发生率较高,在仿制药试验时需要结合药物安全性信息,参考说明书进行判断;新药参考研究者手册及是否有剂量相关性,进行综合判断。

(3) 指标类 AE 我们在临床试验过程中要高度重视指标的变化,科学、客观地判断出真正有临床意义的发现,并记录为 AE,减少因无临床意义的生命体征及轻度检验检查值异常而产生的大量无意义的 AE。指标类数值变化是否判断为 AE 是我们工作中面临的主要挑战,可遵循以下方法原则:

①首先确认指标异常是否为不良的医学事件,也就是说是否符合目前 GCP 中对 AE 的定义,不是所有的异常值都是不良医学事件,所以也不是所有的异常值都要记录为 AE。如多个受试者中个别个体出现血常规中白细胞计数单次、一过性轻度高于正常范围,未找到任何感染病灶的,考虑无临床意义,不属于不良的医学事件,可以不判断为 AE。但若在多个受试者中均出现白细胞计数增高,不是个

别个体的偶发事件,则需要谨慎判断是否记录为 AE。

②单次给药后仅仅有一次或两次安全性检查时,异常值的临床意义判断应与基线比较,并考虑是否随剂量递增有剂量相关性,同时参考“筛选时异常值的判断”相关内容,根据指南及指标的医学意义进行判断。

③多次给药试验或者单次给药有多次安全性评价的试验应采取动态、连续、纵向对比的策略,即强调连续观察用药后受试者各项指标的变化,依据其变化程度及其性质是否为一过性或持续性,判断是否有临床意义,而不是拘泥于单次测量是否在一定的参考值范围内,单次测量点的异常值仅作参考。

④单一指标在多次检查中出现持续异常,且没有伴随其他临床情况,也不需要紧急医学干预的前提下,若判断为 CS,建议记录为一个 AE。AE 的性质为持续性,第 1 次发现异常时开始该 AE 的记录,随后多次检查发现,陆续记录在同一 AE 表上。避免反复记录为多个 AE,给参与临床试验的各方人员带来无意义的工作负担。此 AE 记录方法,建议在方案中做好相应规定,即出现同一单一指标的持续性 AE 可在同一记录表上,记录为一个 AE。

⑤同一指标在多次检查中出现间断性异常,此种情况本共识也推荐记录为一个 AE,AE 性质为间断性,分级以最严重的程度记录,第 1 次发现异常时开始该 AE 的记录,随后多次检查发现,陆续记录在同一 AE 表上(同样建议在研究方案中明确规定此 AE 的记录方式)。如某细胞毒类药物,每周期给药后受试者均出现白细胞减少,最严重的程度为 CTC AE 3 级,每次经过对症干预后都能恢复,再次用药再次出现,此类情况记录为一个 AE,但需要详细记录 AE 间断反复发生的每次过程、最高级别、处理方式和转归,在原始病例中可不再重复记录这些情况,可以记录“具体情况详见 AE 记录表”的字样。

⑥异常值是否记录为 AE,不应仅根据正常值范围,还要依据各医学专业的规范、指南、共识的推荐进行判断。如按照第 8 版《诊断学》规定低蛋白血症的诊断标准为低于 25 g/L,而各医院给出的正常值下限可能为 35 g/L 或 40 g/L,故出现 25 g/L~正常值下限的血清白蛋白减少,是否记录为低蛋白血症的 AE 要结合其他检查结果、临床表现及引起血清白蛋白减少的原因综合进行判断。

⑦异常值是否有临床意义并记录为 AE 还要结

合临床经验。CP-I 标准认为健康受试者的异常值判断要将正常值范围、个体变异和临床经验结合起来综合考虑^[40],设定一个可接受的范围,以便区分“异常无临床意义”与“异常有临床意义”,这样可以减少无临床意义的异常值因误判而报告为 AE 的数量^[41]。例 1:给药后多次安全性检查结果中出现一次偶然的轻度异常(如单次轻度血糖升高、一过性轻度白细胞减少等),这种情况大多数不是真正的 ADR 或真正有意义的 ADR。因为在一般情况下,血糖、血脂、肝功能、肾功能、血细胞计数等这类指标持续超过正常值范围才有临床意义,一过性改变多数是由于不规范采样及生活因素影响或检测值偶尔偏离正常分布范围所致。例 2:泌尿系感染的临床表现一般为尿频、尿急、尿痛的典型尿路刺激症状,尿常规检查可见大量细菌、尿白细胞、红细胞增加,但我们在临床试验安全性检查时经常会有无尿频、尿急、尿痛症状的尿白细胞计数、白细胞酶活性阳性单项或二项异常,依据临床经验,此类发现不足以诊断为泌尿系感染,临床上通常是由于憋尿时间过长,不注意外阴部卫生等情况导致,因此在除外间质性肾炎、多囊肾等既往病史后,可判断为 NCS,而非直接记录为泌尿系感染的 AE。

2.2.5 AE 记录的规范术语使用 记录 AE 要采用规范化术语:1997 年医学管理事务术语词典(Medical Directory for Regulatory Activities, MedDRA)被引入^[42],是目前被国际上广泛接受的不良事件分类系统。我国尚未明确要求临床试验选择何种 AE 术语词典。CTC AE 术语词典是 MedDRA 词典的一个免费子集,虽然其是针对抗肿瘤药物临床试验 AE 的术语词典,但其较为精准、简要,对于非抗肿瘤药物的临床试验,也得到广泛应用。本共识推荐无论选择何种 AE 记录术语词典,都应在方案中明确规定,有利于 AE 上报的规范性和可交流性。同时,AE 上报时若综合多个异常可明确得出某个疾病的诊断,则尽量上报疾病诊断而不要分开记录各种异常的症状和辅助检查指标。

2.2.6 AE 的分级 目前,对受试者给药后 AE 的分级,我国尚无标准。主要参考标准有 2 个,一是美国癌症协会(NCI)和美国国立卫生院(NIH)颁布的癌症临床试验的 CTC AE^[24];二是世界卫生组织(WHO)颁布的毒性分级标准^[43]。上述两个标准虽然都是细胞毒药物、癌症患者的 AE 分级标准,但对

AE 的分析判断具有很高的借鉴价值,在各类临床试验中得到广泛应用。本共识也推荐参照 CTC AE 或 WHO 的毒性分级标准进行 AE 分级,但同一试验要在方案中就规定好采取何种分级标准,杜绝出现不同中心、不同研究者自行随意选择分级标准,同一试验分级标准不一致的情况。需特殊强调的是,按照 GCP 规定,SAE 需要单独记录,并向相关机构报告。同时,对于 SUSAR 这些特别关注的 AE,也需要特殊详细记录和分析。

对于筛选期就存在指标 CTC AE 分级异常的受试者,比如筛选期为 1 级,在试验过程成变化为 2 级,那么仍应按照 2 级记录,但要标注(1→2 级)。

2.2.7 AE 与药物因果关系评价 AE 既可能与受试者本身有关,也可能与试验药物有关。研究者需考虑各方面因素,包括受试者的个人身体状况以及用药时间或用药状况等,客观评估 AE 与试验药物之间的相关性。在探讨因果关系评价时,应依据人用药品注册技术要求国际协调会(The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) E2A 的规定,即新药在获得批准前的临床研究中或新适应证批准之前,尤其治疗剂量未建立之前,与药物任何剂量有关的所有有害的、与用药目的无关的药物反应都被认为是 ADR^[44]。

目前,AE 与试验药物因果关系的判断普遍遵循 Hill 原则,判断时要注意关联的时效性、一致性、强度、特异性、生物梯度、实验支持、合理性、连贯性和类比 9 项细则^[45]。但此原则判断相对繁琐,没有明确量化指标,且部分试验为单次给药试验,无法用减量、停药、再次使用等方法来观察,故 Hill 原则存在一定的局限性^[7]。基于 Hill 原则,本共识推荐按照 WHO 国际药物检测中心(Uppsala Monitoring Center, UMC)提出的因果关系判断方法(WHO-UMC 评定法),结合 2012 年由 CFDA 药品安全监管司和国家药品不良反应监测中心发布的《药品不良反应报告和监测工作手册》^[46]的规定,进行 AE 与试验用药品的关联性判断。可从以下五方面考虑:(1)用药时间与 AE 的出现有无合理的先后关系;(2)AE 是否符合该药物已知的 ADR 类型;(3)AE 是否可以用病理状况、合并用药、现用疗法等原因解释;(4)停药或减量后,AE 是否消失或减轻;(5)再次接触同样药物后,是否再次出现同样 AE^[4]。依据这 5 条原则,常用的因果关系评判分类方法包括:

(1) 五分法 1994 年我国国家药品不良反应监测中心参照 WHO-UMC 评定法提出的五分法^[47-48],并在 2023 年 9 月 NMPA 药品评审中心发布的《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)》中明确建议:一般情况下,药物临床试验个例 AE 相关性判断结果可分为:有关、很可能有关、可能有关、可能无关、无关^[49]。(2) 二分法 由 WHO 和联合国教科文组织联合建立的国际医学科学理事会第 VI 工作组推荐对于上市前药物临床试验中 AE 因果关系评估采用简单的二分法,即“有关”和“无关”,且此方法逐渐受到大多数工作人员的青睞^[48]。(3) 六分法 2005 年版《药物不良反应报告和监测工作手册》中建议的因果判定关联性评价体系,分为“肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无

关、待评价和无法评价”6 个不同级别,也在工作中被采用^[48]。上述各种 AE 因果关系评价各具有优缺点,使用哪种方法目前没有一致性推荐。本共识建议,可根据临床试验方案和目的不同,在方案中规定好采用何种方法进行 AE 与药物因果关系判断^[49]。

在进行因果关系判断时,常见的问题是研究者不能很好地全面系统地依据上述各条需要考虑的因素进行判断。故本共识推荐将需要考虑的各因素做辅助判断表,出现的 AE 要依次进行每个条目符合与否的判断,并画+/-标注,以最终得出与药物相关性判断的结论。下表以五分法为例,给出 AE 与药物相关性判断辅助对照表,以供参考。见表 1。

表 1 AE 与药物相关性判断辅助对照表(以五分法为例)

需考虑的因素	肯定有关	很可能有关	可能有关	可能无关	无关
是否有合理的时间关系	+	+	+	+	-
是否符合已知药物作用机制、特性或已知的不良反应	+	+	±	±	-
减量或停药后是否会减轻或消失	+	+	±	-	-
再次给药后是否再次出现	+	-	-	-	-
是否可用其他原因解释该事件	-	-	±	+	+

注: + 表示肯定; - 表示否定; ± 表示难以肯定或否定

以上考虑因素中,特别需要注意的因素是“是否有合理的时间关系”和“是否可用其他原因解释该事件”。判断时不能仅依据字面意思机械地判断,而是需要在临床试验过程中,结合多方面因素综合分析后进行判断。例 1: 某单抗单次给药的试验,在给药后一共有 10 次安全性检查,第 9 次出现了 3 级 TG 升高,此现象发生在给药后,从表现上看符合“用药后合理的时间顺序”,很有可能被判断为与药物有关;但分析后就会发现该现象在给药后血药浓度较高的时候均未出现,实际情况并不“符合给药后合理的时间顺序”,与药物不相关。但也要注意,要参考试验药物的机制来判断,部分药物会出现迟发性 AE 的情况。还有一些创新机制的药物本身 AE 发生就与血药浓度无明确相关性,不能完全依赖暴露量来判断。例 2: 某试验药物给药后的随访期间,患者出现乏力、肌肉酸痛和卡他等症状,虽然发生在给药后,但患者流感抗体阳性,且药物本身机制明确不会出现上述症状,故应诊断为流感,虽然为 AE,但属于“可用其他原因解释该事件”,与药物也无相关性。

2.3 安全性数据收集与分析 在受试者参加的临

床试验中,结合暴露量数据和客观准确的因果关系判断可获得安全性信息,这对后续药物研发策略的制定具有重要的参考价值。因此,在临床试验中进行规范化的药物安全性数据分析是十分重要的。

2.3.1 安全性数据分析现行的指导原则 关于临床试验中的安全性数据如何进行总结分析,自 20 世纪 90 年代以来,一直参照 ICH 发布的药品注册国际技术要求(ICH-E3)发布的内容^[50]。2005 年,国际医学科学组织委员会(Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS)第六工作组(VI)发布了《临床试验安全性信息管理》报告^[51],2023 年 3 月 NMPA 又发布了《药物临床试验期间安全性信息汇总分析和报告指导原则》^[52],其中都涉及了安全性数据总结分析的相关规定。总体来看,主要包括以下内容:暴露量的考虑,不良事件分析和列表、临床检验指标的评价、生命体征和体格检查中的发现以及其他相关安全性问题。但上述指导原则不够细致,因此,研究者在实际工作中的执行存在较大差异,缺少详细系统的指导意见和标准,仍需细化。

2.3.2 安全性数据收集的内容 临床试验过程中,

需要针对身体的重要器官系统功能进行一系列的临床和实验室检查,部分检查还需要重复多次。这些都是总结报告中应该收集的安全性数据^[4],主要包括:(1)既往史、现病史的信息;(2)暴露程度信息,主要有剂量、受试者的暴露情况;(3)不良事件信息,包括所有不良事件,需重点关注的不良事件、严重不良事件、与药物有关或可能有关的不良事件、可疑却非期望的严重不良反应等;(4)临床实验室评价信息,包括血液学、临床生化及尿常规等;(5)生命体征、体格检查发现、心电图及特殊安全性检查等。目前存在的问题是,第(4)、(5)部分内容有时会被忽略,但又是分析报告中不可或缺的内容。

2.3.3 安全性数据分析的建议 目前有关安全性数据分析普遍存在的问题在于只陈述事实、罗列数据,而未进行深度分析和临床意义的挖掘,基于以上问题,本共识建议如下:

(1)要按照不同的给药剂量及 AE 的严重程度(分级)进行分析;要考虑剂量水平与 AE 发生率、严重程度关系,同时与安慰剂组对照,筛选出真正需要关注的 AE^[4]。

(2)统计分析方法:对于以某种假设作为主要研究终点的临床试验,可依据明确的统计学方法进行分析。而在早期临床试验中,一般不是按照某种假设进行临床设计,且由于样本量较少,一般来讲,采用描述性统计,提供反应率、百分比等参数,但有些指标还是可以用其他合理的统计方法,获得更有说服力的解释。

(3)对一些现象的发现,不仅仅应进行简单描述,而且要对其意义尽量进行专业的分析。如在使用 JAK 抑制剂治疗类风湿性关节炎的试验中,给药后普遍发现患者纤维蛋白原降低,且无出血异常,分析后发现,纤维蛋白原作为急性时相反应蛋白,在患者体内炎症状态好转后就会降低,而不是简单地描述为“纤维蛋白原降低”,这样的专业分析才能使数据分析更加客观、科学、准确。

3 结 语

本共识在国内首次明确提出了健康受试者的定义,厘清了异常值、有/无临床意义与 AE 的关联,以及实验室检查主要指标、次要指标的定义与关系。在受试者筛选标准中,界定了单参数异常、单项目异常和多项目异常的定义、部分指标的具体范围,并推荐作为受试者筛选的参考;在安全性评价

中,提出了动态、连续、纵向评估策略,有助于评价更加精准科学。这项宝贵的工作是专委会专家组集体智慧的结晶,也需要在后续不断实践、修正与更新,以开放的态势,为临床研究工作提供帮助与重要参考,并不断提升。

执笔专家:

王楠娅 吉林大学第一医院
王雪野 吉林省人民医院
刘 丽 吉林大学第一医院
朴红心 延边大学附属医院
朱晓雪 吉林大学第一医院
杨海森 长春中医药大学附属医院
韩 铭 吉林省一汽总医院
魏 君 吉林大学第三医院
丁艳华 吉林大学第一医院

参考文献

- [1] 郭月梅,王宏山,易嘉龙,等. I 期临床药物试验中健康志愿者一般状况分析[J]. 中国临床药理学杂志,2011,27(6): 464-466.
- [2] 国家药监局,国家卫生健康委. 药物临床试验质量管理规范的公告(2020 年第 57 号)[EB/OL]. 2020[2022-10-15]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20200426162401243.html>.
- [3] 王婧臻,张晓东,温宝书,等. 新版《药品注册管理办法》修订内容研究与思考[J]. 中国新药杂志,2021,30(7): 590-595.
- [4] 魏敏吉,王水强,赵彩芸,等. I 期新药临床试验中安全性数据规范化分析探讨[J]. 中国临床药理学杂志,2014,30(10): 966-969.
- [5] 刘 琳,何 艳,周 岩,等. 我院药物临床试验受试者筛选失败原因分析及对策[J]. 中国医药导报,2019,16(6): 177-180.
- [6] 孙宇宸,刘银辉,张 贤,等. 人体生物等效性临床试验中健康受试者筛选标准探讨[J]. 中国临床药理学与治疗学,2021,26(6): 714-720.
- [7] 李 涛,鲁 磊. 新药 I 期临床试验中不良事件关联性评价存在的问题与对策[J]. 中国新药杂志,2011,20(2): 101-105.
- [8] No authors listed. Research on healthy volunteers[J]. Lancet, 1986,2(8512): 900-901.
- [9] 王 岷,杨 竟,陈仲林,等. 2013 版《赫尔辛基宣言》的修订及其意义的分析研究[J]. 中国医学伦理学,2015,28(4): 618-621.
- [10] 卜擎燕,熊宁宁,吴 静. 人体生物医学研究国际道德指南[J]. 中国临床药理学与治疗学,2006,8(1): 107-110.
- [11] 李鹏飞,赵志霞,张希涛,等. I 期临床研究中健康受试者筛选成败的原因分析[J]. 中国临床药理学杂志,2019,35

- (13): 1391-1394.
- [12] 汪秀琴, 熊宁宁, 刘芳, 等. 临床试验方案的伦理设计[J]. 南京中医药大学学报, 2004, 20(1): 51-53.
 - [13] 曹 烨, 万邦喜, 苏敏实. 药物临床试验 安全评价·广东共识(2020 年版) [J]. 今日药学, 2020, 30(11): 731-740.
 - [14] Stunkel L, Grady C. More than the money: a review of the literature examining healthy volunteer motivations[J]. Contemp Clin Trials, 2011, 32(3): 342-352.
 - [15] 施孝金. 《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》解读[J]. 上海医药, 2016, 37(7): 16-17.
 - [16] 张 强, 蒙 萍, 单爱莲. 关于药物临床试验方案中纳入、排除标准的若干思考[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(2): 99-101.
 - [17] 贾增芹, 鲁 岳, 李 涛, 等. 新药 I 期临床试验健康受试者筛选案例分析——实验室指标纳入标准探讨[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(2): 156-160.
 - [18] 张新军. 我国成人高血压的诊断标准是否需要调整[J]. 中华高血压杂志, 2022, 30(12): 1103-1105.
 - [19] Breithaupt-Groegler K, Coch C, Coenen M, et al. Who is a 'healthy subject'? -consensus results on pivotal eligibility criteria for clinical trials [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2017, 73(4): 409-416.
 - [20] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病学分会中国医师协会高血压专业委员会, 等. 中国高血压防治指南(2018 年修订版) [J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 24-56.
 - [21] 鲁 端. 右束支传导阻滞新认识[J]. 心电与循环, 2014, 33(4): 295-300.
 - [22] Leonelli FM, De Ponti R, Bagliani G. Clinical approach to symptomatic and asymptomatic patients with ventricular pre-excitation [J]. Card Electrophysiol Clin, 2020, 12(4): 527-539.
 - [23] 李 改. 第八版《诊断学》心电图教学的体会与展望[J]. 课程教育研究, 2015, 25: 237-238.
 - [24] Freitas-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, et al. Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE - Version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies [J]. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed), 2021, 112(1): 90-92.
 - [25] Schreiber A, Inciong K, Ji W, et al. A single-center retrospective study on the incidence and clinical significance of the electrocardiographic "Triangular QRS-ST-T Waveform" pattern [J/OL]. Heart Lung, 2022[2023-01-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35809406/>.
 - [26] 陈 湘. 参考值(正常范围): 对实验室工作者的挑战[J]. 国外医学, 临床生物化学与检验学分册, 1981, 3: 35-39.
 - [27] 张德然. 统计数据中异常值的检验方法[J]. 统计研究, 2003, 5: 53-55.
 - [28] 殷开俊. 凝血功能常规检查异常结果分析[J]. 中国误诊学杂志, 2009, 9(31): 7616-7617.
 - [29] 刘 琦, 刘永桥, 张鸿燕, 等. 知参解郁胶囊 I 期耐受性临床研究[J]. 中国新药杂志, 2009, 18(9): 819-822.
 - [30] 任泽普, 李玲芝, 黄 兰, 等. 奥沙恩注射液 I 期耐受性临床研究[J]. 中国新药杂志, 2009, 18(8): 714-717.
 - [31] 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.
 - [32] 诸骏仁. 《中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)》补充说明[J]. 中国循环杂志, 2017, 32(1): 53.
 - [33] 陈河清, 饶 颖. 高甘油三酯血症的评估和治疗美国内分泌学会临床指南[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2013, 33(1): 70.
 - [34] 叶 平. 高甘油三酯血症及其心血管风险管理的中国专家共识要点与解读[J]. 中国循环杂志, 2022, 32(z2): 42-44.
 - [35] 乔 洁, 陈名道. 亚临床甲状腺疾病的诊断、治疗及病例分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2004, 20(2): 95-101.
 - [36] 中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组. 甲状腺疾病诊治指南——甲状腺功能减退症[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(11): 967-971.
 - [37] 李连喜. 2017 年成人甲状腺功能减退症诊治指南解读[J]. 世界临床药物, 2018, 39(12): 793-799.
 - [38] 张 琴, 陈 隽. 亚临床甲状腺功能亢进症与心血管疾病关系的研究进展[J]. 分子影像学杂志, 2016, 39(4): 443-446.
 - [39] Sibille M, Patat A, Caplain H, et al. A safety grading scale to support dose escalation and define stopping rules for healthy subject first-entry-into-man studies: some points to consider from the French Club Phase I working group [J]. Br J Clin Pharmacol, 2010, 70(5): 736-748.
 - [40] Sibille M, Deigat N, Durieu I, et al. Laboratory data in healthy volunteers: reference values, reference changes, screening and laboratory adverse event limits in phase I clinical trials [J]. Eur J Clin Pharmacol, 1999, 55(1): 13-19.
 - [41] 杨光宇, 钱 薇, 肖大伟. I 期临床试验健康受试者剂量递增停止规则——法国 I 期临床工作组意见介绍[J]. 中国新药与临床杂志, 2018, 37(3): 143-147.
 - [42] Brown EG, Wood L, Wood S. The medical dictionary for regulatory activities (MedDRA) [J]. Drug Saf, 1999, 20(2): 109-117.
 - [43] World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment [EB/OL]. 1979 [2022-10-12]. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/37200/WHO_OFFSET_48.
 - [44] ICH. Clinical safety data management: Definitions and standards for expedited reporting E2A [EB/OL]. 1994 [2022-10-27]. https://database.ich.org/sites/default/files/E2A_Guideline.pdf.
 - [45] Goutelle S, Maurin M, Rougier F, et al. The Hill equation: a review of its capabilities in pharmacological modelling [J]. Fundam Clin Pharmacol, 2008, 22(6): 633-648.
 - [46] 药品不良反应报告和监测管理办法 [EB/OL]. 2011 [2022-10-15]. <http://zs.kaipuyun.cn/s>.
 - [47] 刘 敏, 王海学. 药物临床试验不良反应因果关系评价方法概述与存在问题的思考[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(8): 1206-1211.

- [48] 魏 戎, 谢雁鸣. 国内外不良反应因果判断原则及评价方法解读[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(18): 2744-2747.
- [49] 国家药品监督管理局药品审评中心. 《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)》[EB/OL]. 2023 [2023-10-05]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4a223ed70553767e810242f4510da3ac>.
- [50] 李 博, 高 蕊, 李 睿, 等. 药物临床试验不良反应/不良事件关联性判定方法研究探讨[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(12): 1465-1470.
- [51] CIOMS Work Group VI. Management of safety information from clinical trials[EB/OL]. 2005 [2023-09-10]. https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/Mgmt_Safety_Info.pdf.
- [52] 国家药品监督管理局药品审评中心. 《药物临床试验期间安全性信息汇总分析和报告指导原则(试行)》[EB/OL]. 2023 [2023-05-10]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/837db9784c3a549973c34d9ca16624f6>.

收稿日期: 2023-10-25

关于《临床肿瘤学杂志》启用“腾云”期刊采编系统的通知

为适应期刊网络采编技术的不断发展,更好地为广大作者、读者提供高质量的服务,本刊于 2024 年 1 月 15 日正式启用“腾云”期刊采编系统,网址:<https://LCZL.cbpt.cnki.net>。敬请广大作者登录新系统进行投稿。

新版采编平台启用后,我刊的旧版远程稿件采编系统(网址:<https://www.lczlx.com>)将不再接受新的投稿,已经完成投稿的稿件仍在旧版系统中处理,无需在新系统中重复投稿。

《临床肿瘤学杂志》编辑部
二〇二四年一月十日