

# 新药临床安全性评价技术指导原则

2023 年 12 月

# 目 录

一、概述.....	3
二、适用范围.....	3
三、不良事件术语的标准化.....	4
四、药物与不良事件因果关系评估.....	4
五、临床试验期间的安全性评价.....	6
(一) 严重不良事件的个例分析.....	7
(二) 严重不良事件的汇总分析.....	9
六、新药上市申请时的安全性评价.....	16
(一) 试验药物暴露情况.....	17
(二) 安全性数据分析.....	19
1. 人口统计学特征和其他特征.....	19
2. 不良事件分析的总体考虑.....	20
3. 不良事件-时间关系.....	21
4. 不良事件的剂量-效应关系.....	23
5. 安全性数据合并分析.....	24
6. 严重不良事件的叙述性分析.....	25
7. 脱落或退出试验的分析.....	26
8. 特殊情形的安全性分析.....	27
七、附录.....	30
主要参考文献.....	33

# 新药临床安全性评价技术指导原则

## 一、概述

新药临床安全性评价是新药获益-风险评估的重要基础，应贯穿于研发和上市的全生命周期，包括临床试验期间、申报上市申请时、以及上市后的安全性评价。本指导原则重点关注新药上市前两个阶段的临床安全性评价。

临床试验期间的安全性评价的主要目的是通过对安全性数据的持续监测、分析，评估药物安全性特征，及时识别出可疑且非预期严重不良反应等重大的风险，并采取适当措施充分控制风险，保护受试者的安全。

申报上市申请时的安全性评价旨在基于上市前所有临床试验总结新药安全性的重要发现及相关证据、评估新药的总体安全性特征，并确定药品说明书中应纳入的安全性信息等。

本指导原则针对新药上市前两个阶段安全性评价的不同侧重点，分别阐述相应的安全性评价内容和分析评估方法。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，随着科学的进展，本指导原则可能会更新。如有未能涵盖的问题，可与监管机构进行沟通。

## 二、适用范围

本指导原则适用于化学药品和治疗用生物制品新药的

临床安全性评价。

在应用本指导原则时，还应同时参考国际人用药品注册技术协调会（The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）相关指导原则（如 ICH E2A、ICHM4E（R2）），并参考药审中心发布的其它临床试验安全性监管相关指导原则。

### **三、不良事件术语的标准化**

对不良事件使用标准术语表述，可对类似的不良事件进行合理的归类和合并。准确地表述不良事件，并给予标准化医学编码和恰当的归类，有利于检测到潜在的安全性风险信号，便于对多项临床试验的安全性数据进行合并分析。因此，建议在临床项目的所有试验/研究中使用统一的编码字典（例如监管活动医学词典（MedDRA））及其同一版本对不良事件进行首选语的编码。应记录对不良事件术语所作的变更。

### **四、药物与不良事件因果关系评估**

药物与不良事件因果关系的判定应基于基础疾病、药物作用机制、试验药物的不良事件汇总数据、同类药物安全性信息、非临床安全性数据等，进行专业的医学评估，必要时结合统计学进行综合分析。

评估不良事件与试验药物是否存在因果关系，通常需

进行不同组间不良事件发生率等的比较分析，以及不同试验之间的数据比较分析，以及进行不同试验合并数据的分析等。

在评估不良事件与试验药物的因果关系时需要考虑的相关因素包括：试验组严重不良事件发生率相比对照组增加的程度、试验药物与不良事件的剂量-暴露-反应关系证据、多项试验结果的一致性、不良事件与试验药物给药的时间关系（例如，初始给药后发生的早期不良事件增加）、存在合理的作用机制、支持性的非临床研究证据（毒理学或药理学动物研究如敲除或敲入小鼠模型、人类遗传学数据）、药理学研究（包括受体、转运体及代谢酶等）、同类药物的不良反应信息。不良事件在整个研究人群中发生的模式（例如，该事件在容易受其影响的个体中观察到的频率更高：既往患有慢性肾脏疾病患者中发生急性肾损伤、老年患者或既往有冠心病的患者发生心肌梗死、使用血管紧张素转换酶抑制剂患者导致高钾血症等）。其他可能相关的不良事件的发生情况（例如同时发生卒中和短暂性脑缺血、非预期肌酸激酶大幅增加和横纹肌溶解事件）。在比较不同组之间的不良事件发生率时，也应关注绝对风险差异。

分析判断个例不良事件是否与试验药物有因果关系，可考虑以下要点进行分析和推断：（1）时序性：开始用药

的时间与不良事件的发生时间是否存在合理的时间关系。

(2) 合理性：不良事件是否符合试验药物的药理作用机制。

(3) 剂量-暴露-反应关系：试验药物的剂量、给药时长与不良事件发生之间是否存在剂量-暴露-反应关系。(4) 去激发：减量或停药后，不良事件是否减轻或消失。(5) 再激发：再次用药后，不良事件是否复现或加重。(6) 不良事件能否用受试者的伴随疾病，合并用药或其它原因解释。(7) 类似情况是否已有文献报道。

## 五、临床试验期间的安全性评价

临床试验期间安全性评价的主要目的是及时发现潜在的严重风险。对临床试验期间发生的严重不良事件，应通过对试验药物和严重不良事件的因果关系进行分析，并结合预期性判断，以识别出可能与试验药物相关的严重不良事件。对不良事件严重性的判断可参考 ICH E2A 中的定义。可疑且非预期严重不良反应 (SUSAR) 应同时符合严重性、非预期和相关性。可根据研究者手册中的安全性参考信息识别出预期严重不良反应，从而确定所发生的可疑严重不良反应是否为非预期。

临床试验期间安全性评价的主要内容包括对不良事件的个例分析和安全性数据的汇总分析，个例分析是汇总分析的前提，汇总分析是对个例分析的重要补充，随着药物研发的进展和安全性数据的积累，汇总分析可提供更多的

证据，以有助于及时发现并识别重要风险信号。

个例分析是对发现的个例（或少数几例）不良事件进行安全性评价（包括因果关系分析）。安全性数据的汇总分析（aggregate analysis）是对观察到的具体特定的风险事件，例如严重不良事件或特别关注的不良事件等进行监测和记录收集，并定期审查试验药物所有已完成和正在进行的临床试验的安全性数据及其他重要相关安全性信息，基于积累的数据，针对该不良事件进行汇总分析和系统性评估（包括组间比较和因果关系评价等）。汇总分析应贯穿于整个临床试验阶段。

例如，针对临床试验期间发现单个病例罕见的特殊严重不良事件、发生一次或多次的严重不良事件、可预见的严重不良事件或特别关注的不良事件、以及预期严重不良反应的发生率发生具有临床意义的升高等情况，需要进行个例分析或对积累的数据汇总分析。

#### （一）严重不良事件的个例分析

##### 1. 单个病例罕见的特殊严重不良事件

是指某些罕见的特殊严重不良事件，且已知其与药物暴露密切相关，即使仅发生单个病例，经个例分析亦可判定为“可疑严重不良反应”（即药物造成该不良事件具有合理可能性）。例如血管性水肿、史蒂文斯-约翰逊综合征（Stevens-Johnson Syndrome）、粒细胞缺乏症、横纹肌溶

解等。

## 2. 发生一次或多次的不常见严重不良事件

是指通常与药物暴露不相关、且不常见的严重不良事件，在某个药物暴露人群发生了一次或多次，如果经个例分析，存在强烈提示与药物暴露因果关系的相关因素（例如强烈的时间相关性、再次给药时事件重现等），符合可疑不良反应的定义，即使仅发生一次，也有足够证据判断发生该严重不良事件与药物可能相关。然而，通常在一项或多项临床试验中多次（一次以上）发生此类严重不良事件之后，申请人才能评估和判断药物与该严重不良事件的发生是否可能具有因果关系。例如年轻成人的肌腱断裂、或健康婴儿的肠套叠。

当获知受试者接受的治疗对于解读和判断上述单个病例罕见的特殊严重不良事件或发生一次或多次的不常见严重不良事件，并确定给予恰当的医疗干预、保护受试者安全是必需的情况下，通常需揭盲分析。对个别的非预期严重不良事件进行揭盲通常不会损害试验完整性。尽管预期很少有此类单个病例严重不良事件的揭盲，但申请人应考虑通过对此类揭盲进行严格控制，尽可能减少对试验完整性的潜在影响。揭盲信息可能对临床试验的实施（例如监查、知情同意等）造成影响。如果揭盲后发现，受试者接受的是安慰剂，则不需快速报告。如果揭盲后发现受试者



接受的是试验药物，则该单个病例严重不良事件应按监管要求快速报告。如果申请人对快速报告中试验药物与严重不良事件的因果关系判定与研究者的不一致，应提供这些差异的原因和理由。

如果基于个例分析结果，判定某些严重不良事件与试验用药可能相关，应在临床试验实施期间，尽快对研究者手册、试验方案和其他安全性相关信息进行相应的更新。

## （二）严重不良事件的汇总分析

汇总分析的数据来源可包括单个试验数据和所有可获得的多项临床试验的安全性数据。例如，以下情况需要针对特定的严重不良事件进行汇总分析：

### 1. 可预见的严重不良事件

可预见的严重不良事件是指可预见在研究人群中不依赖于试验药物暴露、会以一定的频率发生的严重不良事件，通常与基础疾病、研究疾病、或背景治疗药物有关。包括下面两种情形：（1）特定的研究人群中常见的、但不依赖于药物暴露的不良事件，例如：与基础疾病或研究疾病相关的不良事件（例如：慢性阻塞性肺病受试者发生的感染性肺炎、1型糖尿病治疗试验中发生的糖尿病酮症酸中毒、多发性硬化症试验中由于步态不稳导致的住院治疗）。在特定的研究人群中、与基础疾病无关的常见的严重不良事件，例如老年人群中的心血管事件或髌部骨折。一些严重

不良事件在某些特定研究人群的子集（如预定义的老年人群、来自于特定地域的受试者）中是可预见的。例如，在以年龄为 18 至 75 岁的受试者人群为对象的试验中，如果预先设定 65 岁以上受试者中发生的卒中是可预见的严重不良事件。在设定子集以外的受试者（例如一名 30 岁的受试者）中发生的卒中，则不属于可预见的严重不良事件。（2）背景治疗药物导致的严重不良事件：是指已知的背景治疗药物导致的严重不良事件，例如：骨髓抑制化疗药物导致中性粒细胞减少症、免疫抑制剂导致的巨细胞病毒性结肠炎等。

上述可预见的严重不良事件在特定的研究人群中会以一定频率发生，其不依赖于试验药物暴露，故不会被纳入研究者手册的预期严重不良反应列表，符合“非预期”的定义。然而，仅根据单一或少数病例的可预见的严重不良事件分析，通常不能得出试验药物与该不良事件的发生存在合理可能性的结论，一般不需作为个例形式进行快速报告。

申请人应按适当的时间间隔对具体特定的可预见的严重不良事件进行监测和记录。如有必要，可在试验方案中前瞻性制定可预见的严重不良事件列表及信息。在制定列表时考虑的因素包括：研究人群特点、疾病自然进展、可预见的严重不良事件的背景发生率、背景治疗药物、合并症以及类似研究人群的既往经验。

在设盲试验中，申请人应使用保护设盲完整性的安全性监测程序对积累的安全性数据进行汇总分析，比较试验药组与对照组之间该严重不良事件的发生率，以评估暴露于试验药物的人群中该严重不良事件的发生率是否与类似的未暴露人群不同。并结合考虑所有可获得的与安全性信息相关的单个试验数据。如果汇总分析结果显示治疗组间存在不平衡，试验药组该严重不良事件发生率与对照组相比较有重要的增加（或达到报告的阈值），并结合所有相关安全性数据（不仅是临床试验数据），经综合评估后得出试验药物与发生该严重不良事件可能具有因果关系（不能排除相关性）的结论，应采取必要的风险控制措施，并按相关监管的要求，将其作为“其他潜在严重安全性风险”尽快提交汇总分析报告。如有必要，申请人可考虑在临床试验方案中预先设定报告阈值。

在解读治疗组间严重不良事件发生率的不平衡时，需结合临床和统计学（如适用）分析，以及试验药物所有相关安全性数据（不仅是临床试验数据），以确定试验药物与发生该严重不良事件之间是否可能存在因果关系。

## 2. 预期严重不良反应

预期严重不良反应是指在已完成和正在进行的药物临床试验中至少发生过一次或一次以上的严重不良事件，且经充分评估有合理证据证实其与试验药物存在因果关系。

预期严重不良反应为试验药物已知的严重不良反应，通常不需要进行个例快速报告。

研究者手册中的安全性参考信息（Reference Safety Information, RSI）可提供正在进行临床试验药物的预期严重不良反应列表及相关信息。预期严重不良反应的发生率有时可能难以获得，有时可获得或可通过研究者手册中的数据或分析（例如，通过表格）进行估计。申请人可在试验方案中制定预期严重不良反应列表及信息。

临床试验中观察到的可疑严重不良反应，其预期性应根据 RSI 进行评估。非预期是指可疑严重不良反应的性质、严重程度、频率等同已有的试验药物资料不符。如果一个可疑严重不良反应没有在 RSI 中列出、或者比 RSI 所描述的预期严重不良反应更具特异性或严重程度更高就可视为“非预期”。或在研究者手册不可用的情况下，与当前的研究方案或其它地方所描述的风险不一致，该可疑严重不良反应可视为“非预期”。

申请人应针对临床试验中观察到的具体特定的预期严重不良反应进行监测和记录。在设盲试验中使用保护设盲完整性的安全性监测程序，在适当的时间对积累的数据进行汇总分析，对临床试验中的预期严重不良反应发生率与研究者手册或试验方案所列出的发生率进行比较。如果汇总分析结果显示，该预期严重不良反应的发生率明显超出

研究者手册或试验方案中所列的发生率时，需结合临床判断进行综合评估，以确定该发生率的增加是否有临床意义（临床重要性）。在判断预期严重不良反应发生率的增加是否具有临床意义时，同时应考虑随着时间的推移以及在多项试验中其发生率增加的一致性（如适用）。如果经评估判断其升高具有临床意义，应采取必要的风险控制措施，并按相关监管的要求，将其作为“其他潜在严重安全性风险”尽快提交汇总分析报告。

### 3.严重不良事件汇总分析的考虑要点

汇总分析是一个复杂的判断过程，应关注流程的稳健性以及做出判断的依据。申请人应定期审查试验药物所有已完成和正在进行的临床试验的安全性数据及其他相关安全性信息，针对具体特定的严重不良事件进行汇总分析。在设盲试验中，申请人应使用保护设盲完整性的安全性监测程序对积累的数据进行汇总分析，以尽可能保持试验的完整性。如果对盲态数据进行汇总分析后提示可能存在严重的安全性风险，在适用的情况下，申请人可委托特定人员或组织进行独立的相关安全性数据审查和汇总分析，比较分析各治疗组之间事件的发生率，对试验药物引起严重不良反应的可能性作出判断。申请人应在汇总分析报告中提供判定试验药物与严重不良事件因果关系的相关详细记录。

随着药物研发的进展和安全性数据的累积，对汇总数据进行分析以评估上述特定严重不良事件的组间不平衡会更有参考价值。通常，需要大规模的安全性数据才能检测出具有临床意义的组间不良事件发生率的差异，除非差异很大。无论临床试验规模大小，临床判断都很重要。对于事件数量较少的小型试验，解释组间差异特别具有挑战性。

有时候，即使是不具有统计学意义的组间差异也可能是与试验药物相关的。对组间差异的解读分析需要更全面的考虑，包括详细的试验数据评估（如至不良事件发生时间）、详细的病例分析、以及对其他相关信息（如试验药物的药理学信息、同类药物已知不良反应、非临床研究结果等）的综合评价。如果有其他证据表明试验药物与特定的严重不良事件之间可能存在因果关系，如果再等待组间的事件发生率是否具有统计学差异的评估结果，有可能会过度延迟报告潜在的严重安全性风险。

如果基于汇总分析结果，发现上述在研究人群中不依赖于药物暴露会发生的可预见的严重不良事件或试验药物已知的预期严重不良反应发生率出现具有临床重要性的增加，应在临床试验实施期间，尽快对研究者手册、试验方案和其他安全性相关信息进行相应的更新。

#### 4.作为研究终点的严重不良事件

对于旨在评价药物对疾病相关死亡或发病率影响的临

床试验，通常在试验期间由数据监查委员会收集、监测研究终点的数据和信息。

研究终点事件(包括非盲化研究终点)通常不需要以个例形式进行快速报告，除非有证据表明试验药物和该事件之间存在因果关系。例如，对于旨在比较试验药物组与安慰剂组全因死亡率的试验，死亡事件通常不作为个例进行快速报告。但是，如果死亡是由于与试验药物初次暴露同时发生的严重不良事件（比如过敏反应或致死性肝坏死）导致，则必须将造成该死亡结局的事件作为个例进行快速报告。此外，一些试验旨在评价试验药物对预先确定的特定不良事件（通常称为安全性终点）的影响，应在方案中确定此类安全性终点，并按照方案中的规定进行监测和报告。

#### 5.针对重大风险采取的措施

基于对监测数据分析与评价的结果，在适用的情况下，针对重大风险可能需要采取的相关措施包括：（1）沟通：例如发致研究者的函，同时通知监管机构等。并应根据风险等级，制定不同沟通时限。（2）更新临床试验方案，例如修订入选标准或筛选程序，加强受试者监测、管理、安全性随访措施等。（3）更新研究者手册、知情同意书、公司核心数据表、上市后说明书等，并及时通知到研究者、医生、患者。（4）临床试验整体实施的其他方面发生安全性相关变更。例如进一步监测和分析：考虑在临床试验中

持续监测并收集信息，以了解风险的特征等。（5）暂停入组或终止试验。

## 六、新药上市申请时的安全性评价

申报上市申请时的安全性评价的主要目的是综合分析试验药物安全性的重要发现及相关证据；评估试验药物的总体安全性特征、确定不良反应谱和药品说明书中应纳入的安全性相关信息。阐述不确定的安全性风险，说明是否需要特殊风险管理措施、上市后风险管理计划、或上市后研究计划等。

新药上市申请时的安全性评价内容、数据分析、以及呈现方式应参考并遵循已公布的 ICH《M4E（R2）：人用药物注册通用技术文档-有效性》和 ICH《E 3 临床研究报告的结构和内容》中关于临床安全性评价和总结的一般原则和具体要求。本指导原则侧重于阐述上市申请时安全性评价和数据分析中特别需要关注的问题以及分析方法，而对上述指导原则已有的内容不再重复赘述。

建议从以下几个方面对安全性数据进行分析。1. 评估试验药物总体暴露程度（给药剂量、给药时长、患者人数、患者类型），确定能够基于数据库进行何种程度的安全性评价。2. 试验药物的总体安全性特征评估，包括常见不良反应、实验室检查结果改变等。3. 对提示药物重要安全性风险的严重不良事件、其他重要医学事件、特别关注的不良



良事件等进行分析 and 总结。

### （一）试验药物暴露情况

#### 1. 安全性数据来源

安全性数据主要来自申请人已完成的针对目标适应症开展的全部临床试验和正在进行的试验、用于其他适应症的相关试验,以及其他重要安全性信息。

#### 2. 总体暴露程度

药物安全性分析人群通常应包括所有随机化后至少接受一次治疗的受试者。如果不纳入,应该提供解释。

可按试验类型、药物剂量或给药剂量的范围、暴露持续时间评估受试者例数和安全性。例如,对最大给药剂量、暴露时间最长的给药剂量、平均日剂量、暴露达到 6 个月或 12 个月的安全性数据等进行总结评估。受试者的药物浓度数据(例如发生不良事件时的血药浓度、血浆峰浓度、曲线下面积)可能有助于分析药物暴露与不良事件发生或实验室指标变化间的相关性。

临床试验期间探索的暴露剂量有时会高于最终批准的推荐剂量,虽然可能因剂量相关毒性而未被推荐使用,但可为药物的总体安全性评价提供有用的信息。

评估新药批准上市前适当的总体暴露程度需考虑的因素包括:药物创新程度、疾病特征、目标治疗人群、试验数量和设计(阳性对照、安慰剂对照、无对照)、暴露持

续时间、预期使用时间、是否有可用的替代疗法、新药与替代疗法相比的安全性、拟推荐给药方案和剂量的相关亚组患者例数、临床试验结果对临床实践的适用性（试验人群与目标治疗人群间是否存在重要的临床差异）等。

上市前安全性数据应包括足够多样化的人群，以代表预期的目标人群。评估安全性数据的人群多样性时应考虑基线人口统计学数据（年龄、性别、种族）、地域、疾病的严重程度、合并症、合并用药、潜在的药物相互作用、BMI/体重、肾功能和肝功能等。试验中被排除的患者是否会影响安全性的评价，尤其是预期药物会更广泛的人群中使用。

即使药物在获得批准之前经过了严格的临床试验，有些风险只有在获得批准、在数万甚至数百万患者人群中使用后才会显现。批准前的总体暴露程度越大越全面，发现药物不良反应的可能性就更大。因而，难以确定多大的总体暴露程度才能在批准前发现药物所有潜在的安全性问题。

对于预期短期或急性使用的药物（持续或累积给药少于 6 个月的治疗），或治疗适应症和疾病的范围太大（例如治疗的适应症包括从急性卒中到轻度头痛）的药物，很难确定总体暴露程度的合理目标。可与监管机构讨论此类情况下总体暴露程度的合理大小。如果药物能够给某种患者人群带来特有的重要临床获益，批准前风险特征的确定

性较低也可能被接受。对于治疗危及生命的疾病的新药，特别是尚无满意的治疗方法的情况下，即使不良反应的不确定性相对增加，对总体暴露程度的要求通常小于治疗既不危及生命也不伴有重大不可逆合并症的疾病的药物。

对于长期治疗非危及生命疾病的药物，如适用，评估总体暴露程度是否符合 ICH E1 指导原则建议中规定的最小值或参考国内相关指导原则。

如果临床前研究或人体临床药理学研究发现了安全性信号，提示需要更多的临床数据才能确定风险特征，则可能需要增加对总体暴露程度的要求。应基于药物的预期用途、患者人群特点、临床前和早期临床的安全性评估等，考虑是否需要开展评价特定安全性问题的临床试验。

## （二）安全性数据分析

### 1.人口统计学特征和其他特征

总结临床试验中暴露于试验药物的人口统计学特征（年龄、性别、人种），以及其他特征包括：疾病的严重程度、住院、肾功能损害、肝功能损害、并发症、合并用药、地域等。阐述这些特征在每个临床试验中的分布是否有所不同。如果试验药物与安慰剂、对照药物之间在人口统计学特征方面存在不均衡，特别是在该不均衡有可能导致安全性评价结果出现差异时，应加以说明。如果某些受试者被排除在研究之外（伴随疾病、疾病严重程度、合并用药），

应予以说明。

## 2. 不良事件分析的总体考虑

总结所有不良事件的发生频率，包括所有在治疗开始后新发生或加重的不良事件。按试验药物组、阳性对照药物或安慰剂组分别对不良事件的种类及相应受试者人数、发生率进行总结。也可按不同剂量、严重程度、治疗开始后发生时间、或按因果关系评估结果总结不良事件发生率。

如果安全性数据来源于少数试验、例如一项或两项试验，或不同试验的受试者特征差别很大，或结果明显存在差异时，按各个试验分别进行总结和分析比较恰当。

对于认为与试验药物有关、比较常见的不良事件（显示有剂量效应的不良事件和/或试验药物与安慰剂之间发生率有明显差异的不良事件），探讨其与下列相关因素的关系并进行严格评价通常是有用的。相关因素包括：给药剂量、给药方案、给药时间、总剂量、人口统计学特征（年龄、性别、人种等）、合并用药、肾功能等基线特征、有效性结果、药物浓度等。对药物相关不良事件的发生时间和持续时间的分析结果进行总结，也可能有用。对每个不良事件与上述相关因素间的相关性，通常不需要逐一进行严格的统计学评价。如果根据对数据的初步描述和审核，显示不良事件与人口统计学或其他基线特征明显不存在相关性，就不需要做进一步分析

如果各临床试验的不良事件发生率有明显差异，应说明这些差异，并讨论可能的原因（研究人群、给药方法或收集不良事件数据方法等方面的差异）。

当安全性暴露数据不是集中在少数试验，可考虑对试验进行分组和合并，以提高评估的精确度和检测差异的灵敏度。

不良事件的分析程度取决于不良事件的严重程度及其与试验药物因果关系的证据强度。必要时，对给药剂量、暴露时间与不良事件之间的潜在关系进行分析。对于与试验药物相关的不良事件、严重不良事件、或导致停药或剂量调整的不良事件的发生率存在明显差异，必须进行详细分析。

如果受试者的实验室检查结果出现极端异常值，可能有助于识别某些特定不良事件的高风险人群。

不良事件应按系统器官进行分组，并按发生率的降序排列。

关于对常见不良事件、严重不良事件和其他严重医学事件、实验室检查的变化以及生命体征、体检结果和其他安全性相关数据的具体评价建议参考 ICH《M4E（R2）：人用药物注册通用技术文档-有效性》中的相关内容。

### 3.不良事件-时间关系

试验药物暴露与不良事件之间的时间关系是评估潜在相

关性的关键因素。时间关系分析包括不良事件的时间进程，即发生和缓解的时间、事件发生率是否在用药之初时最高而随后降低或随时间进展相对恒定或随暴露累积而增加等分析。

在对照临床试验中，对两个（或更多）治疗组之间的不良事件发生率的简单比较，通常没有考虑不良事件的时间依赖性。时间关系分析可深入了解治疗组之间不良事件发生率差异的相对重要性、有助于评估潜在因果关系、适应性和耐受性。药物的药代动力学和药效学特征，以及研究人群生理、代谢和免疫应答方面的特点，对于理解药物相关不良事件的发生时间很重要。如果既往经验（例如同类药物的经验）表明药物暴露与不良事件之间可能存在时间关系，则分析时间相关性特别重要。

通过药物暴露持续时间或首次暴露后时间分析不良事件与药物的相关性，可更好地评估药物的安全性特征。可通过观察期内不同时间段的风险评估（风险比曲线）来阐述风险随时间的变化（例如干扰素引起的流感样症状在开始治疗时容易发生，但随时间延长会逐渐消失）。当受试者的暴露时间或身处风险的时间存在差异时，可考虑用暴露时间来调整试验之间不良事件发生率的表面差异，即计算单位时间内的事件数。

对于发生率在时间上不稳定的重要医学事件以及有风险

人群数量（分母）随时间变化的试验，可采用生命表或Kaplan-Meier方法评估不良事件的风险。应关注重要医学事件，即使是发生病例数不多的不良事件，例如冠状血管成形术后再狭窄、心脏毒性和惊厥发作。

时间关系分析应考虑的重要因素：试验设计（例如单药治疗、短疗程、连续给药、间断给药、剂量调整、或基于症状的治疗）、联合治疗、开始或停止治疗、受试者基础疾病的严重程度或发生率随时间的变化等。

#### 4.不良事件的剂量-效应关系

对于可能与药物相关的临床重要不良事件，以及基于药理学类别或临床前数据预期可能发生的事件，应按剂量分析不良事件的发生率。

对于评估剂量范围的试验，按给药剂量分析不良事件的发生率来评估剂量-效应关系是最常用方法。应分析不良事件与剂量之间的正相关性，以及亚组分析中出现的信号。如果可能，应评估这种相关性在不同试验之间的一致性。

可按体重调整或体表面积调整的剂量来分析不良事件发生率，特别是大多数受试者没有考虑体重或体型的情况下接受了相同的剂量。根据受试者的体重或体表面积调整剂量时，女性在调整剂量范围的上限所占比例通常会增加，男性在该范围的下限所占比例通常会增加。对于给药时间跨度较长的药物，可根据累积剂量分析不良事件的发生率。

此外，如果特定人口统计学或基线疾病相关亚组发生不良事件的风险特别高，应按亚组探索剂量-效应关系。亚组分析有可能为目标人群的重要亚组提供相关的风险估计，但多重性问题可能产生假阳性结果。观察到假阳性信号的可能性随着分析次数的增加而增加。

来自固定剂量设计的试验通常可提供较为可靠的剂量效应数据。此外，对于剂量调整或可变剂量设计的试验，可评估不良事件发生率与受试者在发生不良事件前接受的实际剂量或受试者在发生事件时接受的累积剂量之间的关系。

#### 5.安全性数据合并分析

合并分析（pooling data analysis）是对多项临床试验的安全性数据进行整合，以获得更大的样本量和数据集进行安全性评价。对多个试验的安全性数据进行合并分析有其价值，在给药剂量、给药持续时间、不良事件的评价方法和患者人群等试验设计相似时，合并数据是合适的。

可用于安全性数据合并分析的试验包括：（1）所有对照试验或对照试验的亚组，如所有的安慰剂对照试验、使用某种阳性药物对照的试验、使用特定阳性药物对照的试验、研究特定适应症的试验（即在不同人群中开展试验）。一般认为将这些试验数据合并分析，是关于较常见不良事件的最重要的信息来源，并可将试验药物相关的不良事件与自发事件区分开来。应比较试验药物组和对照组的发生



率。（2）除健康受试者短期试验外的所有试验。这种合并分析适合评价较罕见的不良事件。（3）使用特定给药途径、给药方案或特定联合治疗的所有试验等。

合并多项试验的数据时，应说明合并方法的选择依据。通常是以合并后试验中的病例数为分母，以不良事件数为分子。此外，也可以根据试验的规模或与变化值大小成反比的数据分配权重。

当某特定不良事件的发生率在合并的各项试验中差异很大时，从合并分析中获得的估计值难以说明问题。结果明显存在差异时，更适合按各个试验进行描述和分析。对于与其他试验相比，不良事件类型不同的试验，应按单个试验进行分析。

## 6. 严重不良事件的叙述性分析

应在临床试验报告中提供严重不良事件和其他重要医学事件（例如死亡、其他严重不良事件、导致停药的事件）的详细叙述性分析，以充分了解受试者发生的不良事件性质。叙述性摘要应对所有可用临床数据进行全面的整合，并对病例进行讨论，以便详细了解患者经历的事件。

叙述性分析通常应包含下列要素：严重不良事件名称，不良事件的严重程度、患者年龄和性别；不良事件相关的体征和症状；药物暴露持续时间；药物与不良事件之间的相关性判定；相关病史；相关联合用药情况；相关体格检

查结果；相关检查结果（例如实验室数据、ECG 数据、活检数据、成像结果、心导管插入术、超声心动图等）；讨论现有临床数据支持的诊断；建议对未明确诊断的事件，列出鉴别诊断；接受过的治疗；再次给药的结果。

## 7. 脱落或退出试验的分析

脱落的常见原因包括失访、不良反应、严重不良事件、受试者自觉疗效不佳等。受试者主动要求退出临床试验的常见原因包括受试者认为疗效不佳、不能耐受不良反应、希望采取其他治疗方法，或无任何理由主动退出试验。脱落的原因可能与重要安全性问题没有关系（例如由于移居而终止研究），亦可能提示潜在的重要安全性问题（例如卒中）。申请人应尽可能在临床试验报告中详细解释所有脱落病例。

应尽量确定导致受试者退出试验的原因，特别是退出试验的原因可能包括潜在的安全性问题。不应仅记录“撤回同意”、“未返回研究中心”、“管理性撤药”或“失访”等简单解释。尽可能对退出试验的受试者（除外未发生不良事件情况下撤回知情同意）进行随访获取信息。如果无法获取随访信息，建议记录为获取随访信息而采取的措施，并对导致无法获取信息的情况进行探讨。鼓励撤回知情同意的受试者提供原因和相关信息，说明撤回知情同意的原因是否为严重或重要安全性问题。对因严重或重要安全性问题

而退出试验的受试者进行密切随访，直至不良事件完全消退或稳定（如果预期不会完全消退），并将随访数据记录在病例报告表中。

一些患者因异常实验室检查值、生命体征或 ECG 结果（并未描述为不良事件）而退出试验。应记录此类退出试验受试者的相关信息。

## 8. 特殊情形的安全性分析

### 特殊人群安全性：

基于临床前和临床研究的所有信息的总结，应阐述关于特殊人群（例如儿科、老年患者或肝、肾损伤患者等）的安全性声明。

### 妊娠或哺乳期妇女：

总结临床开发期间获得的或其他来源的妊娠期或哺乳期用药安全性相关信息。包括哺乳期女性的药物暴露和结果。

### 儿科用药以及对儿童生长的影响：

如果在儿童患者中针对某一产品开展研究，应考虑特殊安全性问题。例如，如果用于幼儿/婴儿，需要关注对生长和神经认知发育的影响，还要注意辅料的安全性等。药物对于儿童生长发育的影响是在长期的过程中发生的。在临床试验中收集到的信息（例如身高、体重）并不能充分反应未来的结果。然而，对于这些参数的分析（身高、体

重、某些实验室数据的变化)可作为评价的一部分内容。

#### 药物相互作用:

评估试验药物是否为相互作用的底物或其他药物代谢酶或转运体的诱导剂或抑制剂。必要时,参照相关指导原则的要求开展适当的药物相互作用研究。根据药代动力学、药效学或临床试验结果分析潜在药物相互作用对安全性的影响。并评价分析临床试验中联合用药中获得的安全性相关数据。

#### 免疫原性:

药物的免疫原性是指药物和/或其代谢物诱发对自身或相关蛋白的免疫应答或免疫相关不良事件的特性。对于治疗性蛋白质、多肽及其衍生物等药物,应参照相关指导原则,评估免疫原性及其对安全性的可能影响。通常,应检测抗药抗体的发生率以及相关数据,并分析其与药代/药效动力学、疗效、以及安全性之间的相关性。如果观察到临床相关的免疫反应,应对其潜在机制进行研究,并确定关键的影响因素。

#### 人体致癌性或肿瘤发生:

评估与人体致癌性或肿瘤发生有关的潜在问题。评估药物在人体中致癌作用的正式临床试验不常见。对药物临床试验中报告的人体肿瘤发生情况进行评估,特别是持续时间较长(即超过一年)的试验。

### 随访:

在某些情况下，建议对所有受试者随访至研究结束或甚至在研究正式结束后，例如：药物半衰期很长，沉积在骨骼或大脑等器官中，或有可能引起不可逆的作用（如癌症）。在长期治疗和临床结局研究中，为确定相关重要安全性事件，建议对后期安全性事件进行随访，也应对停止治疗的受试者进行随访，这些受试者包括脱落或因达到关注的主要结局而提前完成研究的受试者。随访的持续时间取决于具体情况。

### 药物过量:

总结所有人体药物过量经验，描述并评价与药物过量相关的临床信息，包括体征、症状、实验室检查、解毒剂或治疗、临床结局。如果有具体解毒剂和透析的有效性信息，应在此阐述。

### 潜在的药物滥用:

对动物和人体中药物依赖性的所有相关研究和信息进行总结，并与非临床总结交叉引用。同时，应确定易感人群。

### 撤药和反跳:

总结与反跳有关的任何信息或研究结果。对在中断药物治疗或中断参加临床试验后而发生的事件或事件的严重程度加重，都应进行评价其与药物戒断与反跳的关联。如

适用，关注旨在为评估撤药和/或反跳作用而设计的研究。

特定安全性研究：

为评价特定安全性问题而进行的临床试验/研究的安全性数据以及评价。

上市后经验：

如果药物已经上市，应将所有可获得的上市后安全性信息数据（已公开发表的和未发表的，应包括定期安全更新报告）进行总结，评价基于上市后经验确定的安全性问题。

## 七、附录

附录是对本指导原则所涉及重要术语的定义与解析。

### 1. 不良事件（adverse event, AE）

指受试者接受药物后出现的所有不利的医学事件，可表现为症状、疾病或实验室检查异常，但不一定与药物治疗有因果关系。

### 2. 药物不良反应(adverse drug reaction,ADR)

不良反应指由药物造成的不良事件，经判断药物与发生不良事件存在因果关系。

### 3. 可疑不良反应（suspected adverse reaction）

可疑不良反应是指存在合理的可能性将其视为由药物引起的不良事件。合理可能性指有证据表明药物和发生不良事件之间可能具有因果关系，即因果关系不能排除。与

药物不良反应相比，可疑不良反应与药物的因果关系的确定性更低。

#### 4.非预期（unexpected）

非预期是指可疑严重不良反应的性质、严重程度等同已有的试验药物资料不符。如果一个可疑严重不良反应没有在 RSI 中列出、或者比 RSI 所描述的预期严重不良反应更具特异性或严重程度更高就可视为“非预期”。或在研究者手册不可用的情况下，与当前的研究方案或其它地方所描述的风险不一致，该可疑严重不良反可视为“非预期”。

#### 5.严重不良事件（serious adverse event, SAE）

指受试者接受药物后出现死亡、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。

其他重要医学事件：可能不会立即危及生命、死亡或住院，但如需要采取针对性医疗措施来预防如上情形之一的发生，通常也被视为是严重的。例如，在急诊室的重要治疗或在家发生的过敏性支气管痉挛，未住院的恶液质或惊厥、产生药物依赖或成瘾。

#### 6.可预见的严重不良事件（anticipated serious adverse event）

是对严重不良事件的前瞻性预见。可预见在研究人群

中不依赖于药物暴露、会以一定频率发生的严重不良事件，通常与基础疾病、研究疾病、或背景治疗药物有关。

#### 7. 预期严重不良反应 (expected serious adverse reaction)

预期严重不良反应为已完成和正在进行的药物临床试验中观察到的至少发生过一次或一次以上的严重不良事件，经申办者充分和全面评估后，有合理证据证实其与试验药物存在因果关系。通常研究者手册中的安全性参考信息 (Reference Safety Information, RSI) 可提供正在进行临床试验药物的预期严重不良反应信息。

#### 8. 可疑且非预期严重不良反应 (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR)

SUSAR 应同时满足下列定义：严重的、非预期的、可疑不良反应。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严重不良反应。



## 主要参考文献

1. FDA. Sponsor Responsibilities -Safety Reporting Requirements and Safety Assessment for IND and Bioavailability/Bioequivalence studies (Draft Guidance) - Guidance for Industry. 2021.
2. FDA. Guidance for Industry. Premarketing Risk Assessment- Guidance for Industry. 2005.
3. EMA.Designated-medical-event-dme-list\_en. 2018.
4. ICH. E2A: Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting. 1994.
5. ICH. E3 Structure and Content of Clinical Study Reports.1995.
6. 国际人用药品注册技术协调会（ICH）.《M4E（R2）：人用药物注册通用技术文档：有效性》.2016.
7. 国家药品监督管理局药品审评中心.《研究者手册中安全性参考信息撰写技术指导原则》.2022.
8. 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数据快速报告标准和程序》.2018.
9. 国家药品监督管理局药品审评中心.《申办者临床试验期间安全性评价和安全性报告技术指导原则（征求意见稿）》.2022.