

1 附件

2

3

4

5

新药临床安全性评价技术指导原则

6

(征求意见稿)

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

2022年10月

目 录

1

2	一、概述	3
3	二、适用范围.....	3
4	三、不良事件术语的标准化	4
5	四、药物与不良事件因果关系评估.....	4
6	五、临床试验期间的安全性评价	6
7	(一) 严重不良事件的个例分析	7
8	(二) 严重不良事件的汇总分析	8
9	六、新药上市申请时的安全性评价.....	13
10	(一) 总体暴露程度	14
11	(二) 安全性数据分析	17
12	1.安全性数据汇总分析	17
13	2.不良事件的相关分析	20
14	(1) 不良事件的时间关系分析	20
15	(2) 不良事件的剂量-效应分析	21
16	(3) 严重不良事件的叙述性摘要	23
17	(4) 脱落或退出试验	23
18	3. 其他安全性考虑	24
19	七、附录	28
20	主要参考文献.....	30

21

1 新药临床安全性评价技术指导原则

2 一、概述

3 新药临床安全性评价是新药获益-风险评估的重要基础。
4 根据临床研发阶段的不同，包括临床试验期间和申报上市申
5 请时的安全性评价。

6 临床试验期间安全性评价的主要目的是通过对安全性
7 数据的持续监测、实时分析和评估，及时识别出可疑且非预
8 期严重不良反应等重大的风险事件，采取适当措施充分控制
9 风险。

10 申报上市申请时的安全性评价旨在总结安全性的重要
11 发现及相关证据、评估药物的总体安全性特征，确定药品说
12 明书中应纳入的安全性信息等。

13 本指导原则针对两个阶段安全性评价的不同侧重点，分
14 别阐述相应的安全性评价内容和分析评估方法。

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

18 二、适用范围

19 本指导原则适用于化学药品和治疗用生物制品新药的临
20 床安全性评价。

21 在应用本指导原则时，还应同时参考国际人用药品注册
22 技术协调会（The International Council for Harmonization of

1 Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use,
2 ICH) 安全性评价相关指导原则。

3 三、不良事件术语的标准化

4 准确地表述不良事件，并给予标准化编码和恰当的归类，
5 可使检测到重要安全性信息的可能性达到最大，同时便于对
6 多项临床试验的安全性数据进行合并汇总分析。建议在临床
7 项目的所有试验/研究中使用统一的首选术语编码字典(例如
8 MedDRA)及其同一版本。对不良事件使用标准术语表述，
9 可将同义词统一为标准的首选术语，对类似的不良事件进行
10 合理的归类和合并。应记录对不良事件术语所作的变更。

11 四、药物与不良事件因果关系评估

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

16 判断因果关系时需考虑的重要因素：是否将研究药物与
17 安慰剂或活性对照药进行了比较(例如，如果已知对照药会
18 导致特定的不良事件，则相对风险为 1.0 的不良事件可能具
19 有临床相关性)、试验组发生率相比对照组增加的程度、不
20 良事件与药物的时间关系(例如，初始给药后的早期增加，
21 或恶性肿瘤事件发生在药物暴露日期和事件发生日期之间的
22 的滞后期之后)、不良事件与药物的剂量效应关系、多项试

1 验结果的一致性、存在合理的作用机制、支持性的非临床证
2 据（来自毒理学或药理学动物研究、遗传研究，如敲除或敲
3 入小鼠模型，或人类遗传数据）、药理学（包括受体、转运
4 体、酶结合或激活研究的结果以及动物模型）信息、已知类
5 效应的不良反应信息、在整个研究人群中的不良事件模式
6 （例如，该事件在容易受其影响的个体中观察到的频率更高：
7 既往患有慢性肾脏疾病的急性肾损伤患者、老年心肌梗死或
8 伴有冠心病的心肌梗死患者、使用 ACE 抑制剂导致高钾血
9 症的患者）；其他相关不良事件的发生情况（例如同时发生
10 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
11 解事件）。除了试验药物之外，是否还有其它理由对导致不
12 良事件的解释。

13 在比较不同组之间的不良事件发生率时，有时需要关注
14 绝对风险差异，例如，研究药物组 0.6%的患者和对照组 0.3%
15 的患者发生的不良事件（相对风险=2）可能与 30%的研究药
16 物治疗患者和 15%的阳性对照药治疗患者（相对风险=2）发
17 生的不良事件的解释有很大差异。

18 探索性分析：药物暴露的数据（例如：发生不良事件时
19 的血药浓度、血浆峰浓度、AUC）与不良事件之间的相关性。
20 按剂量或体重调整的剂量进行评估；探索药物-疾病和药物-
21 药物相互作用（是否存在相互作用的强烈信号或有预期相互
22 作用的可靠依据）、至不良事件发生时间分析（如 Kaplan-

1 Meier 分析)、停药后的可逆性、适应性(对于常见的令人烦
2 恼的事件,如嗜睡或恶心)、当药物重新使用时不良事件是
3 否再次发生等。

4 应保留判定相关详细记录并提供给技术审评机构。如果
5 申请人对因果关系的判定与研究者的不一致,应提供这些差异
6 的原因和理由。

7 五、临床试验期间的安全性评价

8 临床试验期间安全性评价的主要目的是及时发现潜在
9 的严重风险。对临床试验期间发生的严重不良事件,应通过
10 对药物和严重不良事件的因果关系分析,以识别出应快速报
11 告的情况,例如可疑且非预期严重不良反应(SUSAR)。判
12 断严重不良事件是否满足 SUSAR 的定义,对于避免提交无
13 意义的加速报告非常重要。

14 临床试验期间发现单个病例事件、发生一次或多次的事
15 件、或很难或无法根据个例或少量病例确定因果关系的严重
16 不良事件、以及发生率明显高于预期的已知严重不良反应,
17 以上情况经个例分析或汇总分析后,判定与药物有因果关系的,
18 可确定为可疑且非预期严重不良反应(SUSAR),并按
19 程序进行快速报告。

20 此外,临床试验期间必须报告表明人类暴露于该药物存
21 在重大风险的任何来自多项研究的临床、流行病学或汇总分
22 析的结果,以及任何动物或体外试验结果。例如,QT 间期评

1 价研究发现接受研究药物的受试者 QT 间期显著延长。例如，
2 致癌性、致突变性、致畸性的动物研究结果。

3 应基于安全性评价的结果，及时更新研究者手册、试验
4 方案及知情同意书。如有必要时针对重大风险结果应采取保
5 护受试者的措施。

6 (一) 严重不良事件的个例分析

7 1. 单个病例事件：

8 某些不常见的严重不良事件为单个病例，且已知其与药
9 物暴露具有很强的关联性，即使仅发生一例，经个例分析亦
10 可判定为“可疑不良反应”（即药物造成该不良事件具有合理
11 可能性）。例如：血管性水肿、粒细胞缺乏症、横纹肌溶解、
12 肝损伤、速发严重过敏反应和史蒂文斯-约翰逊综合征等。通
13 常，对于此类单个病例事件应进行揭盲以了解受试者接受何
14 种治疗。获知受试者接受的治疗对于解读事件和判断其是否
15 为SUSAR是必需的。对此类单个或少量非预期严重不良事件
16 进行揭盲不应损害试验完整性，且此类揭盲较为少见。同时，
17 揭盲信息对保护受试者的安全和给予恰当的医疗干预可能
18 很重要，且可提供药物的重要安全性信息，这些信息可能对
19 当前试验的实施（例如监查、知情同意）造成影响。例如，
20 揭盲一例肝损伤病例进行个例分析，如果揭盲后发现，受试
21 者接受的是安慰剂，则不需在安全性报告中报告该事件。如
22 果揭盲后发现，该受试者接受的是药物治疗（试验药物或活

1 性对照药物), 则该单个病例事件应按监管要求快速报告。

2 然而, 当死亡或其他严重不良事件作为试验的主要终点
3 时, 一旦揭盲, 临床试验的完整性将无法保全。在此情况下,
4 应事先确定此类严重不良事件不作为常规的快速报告。

5 2.发生一次或多次的事件

6 不常与药物暴露相关、而在研究人群中原本不常见的严
7 重不良事件, 如果发生一次或多次, 且符合可疑不良反应的
8 定义, 则应按 SUSAR 进行报告。如果此类事件存在强烈提
9 示药物因果关系的相关因素(例如强烈的时间相关性、再次
10 给药时事件重现等), 即使仅发生一次, 也可能经个例分析
11 被判定为 SUSAR。然而, 通常在一项或多项研究中发生多次
12 (一次以上)事件之后, 才能确定药物造成该事件具有合理
13 可能性。例如年轻成人的肌腱断裂或心脏瓣膜病变, 或健康
14 婴儿的肠套叠。与上述单个病例事件相似的考虑, 此类事件
15 亦应进行揭盲分析。

16 (二) 严重不良事件的汇总分析

17 汇总分析应包括单个试验数据、以及所有可获得的多项
18 临床试验的安全性数据。以下情况需要针对特定的严重不良
19 事件进行汇总分析:

20 1.可预见的严重不良事件

21 可预见在研究人群中不依赖于药物暴露、会以一定的背
22 景频率发生的严重不良事件, 通常与基础疾病、研究疾病、

1 或背景治疗药物有关。包括：

2 (1) 研究人群中常见的严重不良事件，例如：与基础疾
3 病或研究疾病相关的事件（例如，肿瘤试验中由于疾病进展
4 导致的死亡、慢性阻塞性肺病受试者发生的感染性肺炎、1 型
5 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
6 试验中由于步态不稳导致的住院治疗）。无论基础疾病如何，
7 在特定的研究人群中常见的事件（例如，老年人群中的心血
8 管事件或髌部骨折）。

9 一些严重不良事件在研究人群的子集（如预定义的老年
10 人群、来自于特定地理区域的受试者）中也是可预见的。例
11 如，在以年龄为 18 至 75 岁的受试者人群为对象的试验中，
12 可预先确定 65 岁以上受试者中发生的卒中是可预见的严重
13 不良事件，将不需要进行个例安全性报告。在未包含在经确
14 定的子集中的受试者（例如一名 30 岁的受试者）中发生的卒
15 中，则不属于可预见的严重不良事件。

16 (2) 背景治疗药物导致的严重不良事件（例如，骨髓抑
17 制化疗药物导致中性粒细胞减少症、抗凝剂导致的颅内出血、
18 免疫抑制剂导致的巨细胞病毒性结肠炎）。

19 可在方案或安全性监测计划中前瞻性制定可预见的严
20 重不良事件列表及信息。此类严重不良事件可预见在研究人
21 群中会以一定频率发生，其不依赖于药物暴露，故不会被纳
22 入研究者手册的预期严重不良反应列表，符合“非预期”的定

1 义。然而，通常难以仅仅根据单一或少数病例发生的严重不
2 良事件判定其与使用药物之间的因果关系，故不需进行个例
3 安全性报告。在制定可预见的严重不良事件列表时考虑的因素
4 包括：研究人群特点、疾病自然进展、严重不良事件的背
5 景发生率、背景治疗药物、合并症以及类似研究人群的既往
6 经验。

7 应注意区分可预见的严重不良事件与预期严重不良反
8 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
9 试验中至少发生过一次的严重不良事件，且经评估有合理证
10 据证实其与试验药物存在因果关系。研究者手册中的安全性
11 参考信息（**Reference Safety Information, RSI**）可提供正在进
12 行临床试验药物的预期严重不良反应列表以及相关信息，应
13 根据 **RSI** 信息评估和判断临床试验中发生严重不良事件的预
14 期性。

15 为评估在临床试验中所观察到的可预见的严重不良事
16 件是否符合 **SUSAR** 的标准，应针对具体特定的严重不良事
17 件进行监测，并按适当的时间间隔对积累的数据进行汇总分
18 析比较试验药组与同期随机对照或历史对照（类似的、未暴
19 露于试验药物的人群）之间的事件发生率。汇总分析应包括
20 单个试验数据、以及所有可获得的多项临床试验的安全性数
21 据。如果汇总分析结果显示试验药组的严重不良事件发生率
22 明显高于研究人群的背景发生率，并结合所有相关证据（不

1 仅是临床试验数据)支持药物与不良事件的因果关系,经综
2 合评估后可得出试验药物导致严重不良事件具有合理可能
3 性的结论,则必须进行安全性报告。如果汇总分析显示,严
4 重不良事件在试验药组的发生率与研究人群的背景发生率
5 一致,则不需快速报告。

6 2.发生率具有临床意义升高的预期严重不良反应

7 依据研究者手册 RSI 等信息,可在试验方案或安全性监
8 测计划中前瞻性制定预期严重不良事件列表及信息。

9 临床试验中观察到的预期严重不良反应为试验药物既
10 往已知的严重不良反应,通常不需要进行个例安全性报告。
11 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
12 进行监测,并按适当的时间间隔对积累的数据进行汇总分析,
13 以比较试验药组的实际发生率与研究手册或试验方案列
14 出的预期发生率。汇总分析时关注随着时间的推移和在多项
15 试验中增加的一致性(如适用)。

16 如果汇总分析结果显示,该严重不良反应在试验药组的
17 发生率明显超出研究者手册或试验方案的预期发生率时,需
18 结合临床判断进行综合评估,以确定其发生率相比研究者手
19 册中提供的发生率是否有临床意义上的显著增加。如果该严
20 重不良反应的实际发生率发生了具有临床意义的明显升高
21 时,可以确定已经达到需要进行安全性报告的阈值。可在临
22 床试验的安全性监测计划中预先设定报告阈值,如果超过该

1 阈值，则递交 IND 安全性报告。报告时间取决于多种因素：
2 包括研究人群、不良反应的性质和严重性以及观察到的发生
3 率增加的幅度。建议记录所有 SAE 汇总分析（包括未达到报
4 告阈值的 SAE 汇总分析）。

5 3.严重不良事件汇总分析的考虑要点

6 汇总分析是一个复杂的判断过程，应关注流程的稳健性
7 以及做出判断的理由。应定期审查试验药物所有已完成和正
8 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
9 对具体特定的严重不良事件进行汇总分析，使用触发揭盲法
10 或定期揭盲法，比较分析各治疗组之间事件的发生率，对药
11 物引起严重不良反应的可能性作出判断。在设盲试验中，应
12 制定系统性安全监察程序，包括对安全性数据进行揭盲分析
13 的规程和相关措施，由特定人员进行揭盲数据分析，以保护
14 试验的完整性。

15 有时候需要大规模的安全性数据才能检测出特定严重
16 不良事件发生率的具有临床意义的组间差异。对于事件数量
17 较少的小型试验，解释组间差异具有一定的困难。有时候，
18 即使是不具有统计学意义的差异也可能是与药物相关的。无
19 论试验规模大小，临床判断都很重要。对差异的评估需要全
20 面的考虑，包括详细的试验数据评估（如至事件发生时间）、
21 详细的病例分析、以及其他相关信息（如药物的药理学信息、
22 同类药物已知不良反应、非临床结果）评价。判断药物与不

1 良事件相关性时需要考虑的因素见前述“四：药物与不良事件
2 因果关系评估。”

3 对于旨在评价药物对疾病相关死亡或重大疾病影响的
4 试验，通常在试验过程中由数据监查委员会收集、跟踪和监
5 测研究终点的数据和信息。通常不在安全性报告中报告研究
6 终点，除非有证据表明药物与事件之间存在因果关系。例如，
7 对于旨在比较试验药物组与安慰剂组全因死亡率的试验，通
8 常不需快速报告个体死亡病例。但是，如果死亡是由于与药
9 物初次暴露同时发生的过敏反应或致死性肝坏死导致，则必
10 须将该死亡事件作为个例进行报告。此外，一些试验旨在评
11 价药物对预先确定的特定不良事件（通常称为安全性终点）
12 的影响。应在方案中确定此类安全性终点，并按照方案中的
13 规定进行监测和报告。

14 六、新药上市申请时的安全性评价

15 新药上市申请时的临床安全性评价的重点内容包括：基
16 于多项临床试验的结果评估总体暴露程度是否充分、通过因
17 果关系分析对提示药物重要安全性问题的严重/重要不良事
18 件进行评价等。

19 应通过对药物和不良事件的因果关系分析，确定药物的
20 不良反应谱、总结评估药品的总体安全性特征。确定药品说
21 明书中应纳入的安全性信息。需对提示药物重要安全性问题
22 的严重不良事件、其他重要不良事件进行分析，例如，对于

1 导致禁止伴随用药、限制使用、明显的实验室检查异常、或
2 需要其他特殊风险管理措施的不良反应等。如有必要，阐述
3 针对药物特点、患者人群、给药方式等因素的特殊安全性考
4 虑。

5 针对基于非临床数据或临床药理学研究的安全性信号
6 或安全性问题、与同类药物相关的安全性问题、以及临床批
7 件中所关注的安全性问题等，进行充分评价。

8 阐述安全性数据可能存在的局限性、不确定因素、信息
9 缺失、以及未解决的安全性问题，例如缺乏高危人群的数据
10 或潜在相互作用数据等安全性问题。说明是否有特定/严重
11 药物不良反应以及相关的监测要求、上市后风险控制计划、
12 或上市后研究计划。

13 如果临床试验期间出现因安全性问题的临床试验暂停，
14 需描述和说明过程和如何解决问题。

15 新药上市申请时的安全性评价内容、数据分析、以及呈
16 现方式应参考并遵循已公布的 ICH《M4E(R2)：人用药物
17 注册通用技术文档-有效性》中关于临床安全性总结的具体
18 要求。本指导原则侧重于从临床角度阐述上市申请时安全性
19 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
20 上述指导原则已有的内容不再重复赘述。

21 (一) 总体暴露程度

22 药物安全性分析人群包括至少接受一剂试验药物的所有

1 受试者。药物暴露的分析包括研究人群、药物剂量、暴露持
2 续时间、例数等。例如，对最大给药剂量、持续时间最长的
3 给药剂量、平均日剂量、暴露达到 6 个月或 12 个月的长期
4 安全性数据等进行分析评估。

5 即使药物在获得批准之前经过了严格的临床试验，有些
6 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
7 才会显现。批准前的总体暴露程度越大越全面，发现药物不
8 良反应的可能性就更大。因而，难以确定多大的总体暴露程
9 度才能在批准前发现药物所有潜在的安全性问题。

10 新药批准上市前总体暴露程度的适当大小需考虑的因素
11 包括：药物创新程度、目标治疗人群、预期使用时间、是否
12 有可用的替代疗法、替代疗法与新药相比的安全性等。

13 评价相关剂量下的总体暴露程度是否充分，需结合以下
14 因素进行综合评价：疾病特征、试验人群、试验数量和设计
15 （例如，阳性对照、安慰剂对照、无对照）、暴露持续时间、
16 与拟用给药方案和剂量的相关亚群患者人数、临床试验结果
17 对临床实践的适用性（例如，研究人群与目标人群间重要的
18 临床差异）等。

19 对于预期短期或急性使用的药物（例如，持续或累积给药
20 少于 6 个月的治疗），或治疗适应症和疾病的范围太大（例
21 如，治疗急性卒中至轻度头痛）的药物，很难确定总体暴露
22 程度的合理目标。应与监管部门讨论此类情况下总体暴露程

1 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
2 要临床获益，批准前风险特征的确定性较低也可能被接受。
3 例如，对于治疗危及生命的疾病的新药，特别是尚无满意的
4 治疗方法的情况下，对总体暴露程度的要求通常小于治疗既
5 不危及生命也不伴有重大不可逆合并症的疾病的药物，同时，
6 不良反应的不确定性相对增加。

7 对于长期治疗非危及生命疾病的药物，如适用，评估总体
8 暴露程度是否符合 ICH E1 指南建议中规定的最小值。

9 如果临床前研究或人体临床药理学研究发现了风险信号，
10 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
11 加对总体暴露程度的要求。基于药物的预期用途、患者人群
12 特点、临床前和早期临床的安全性评估等，确定是否需要开
13 展评价特定安全性问题的临床试验。

14 临床研究项目有时探索过比最终批准的推荐剂量更高的
15 剂量。例如，临床试验中某些剂量可能未显示出疗效优势，
16 却显示有剂量相关毒性；因此，在提交上市申请时并不推荐
17 该剂量。在这种情况下，暴露剂量超过最终推荐剂量的安全
18 性数据可为药物的总体安全性评价提供有用的信息。

19 上市前安全性数据所包含的人群应尽量多样化，以扩大
20 安全性数据所涵盖的人群范围、充分代表预期目标治疗人群。
21 具有宽松入选标准的 3 期临床试验可提高安全性（和疗效）
22 结果的普遍性，例如纳入老年患者（尤其是高龄患者）、有

1 合并症的患者和接受联合用药的患者等。故在入选研究人群
2 时，尽可能只排除因明显禁忌症或其他临床问题而确实需要
3 排除的患者。虽然，某些情况下，3 期试验仅针对具有某些
4 人口统计学或疾病特征（入选标准较窄）的人群，但一般来
5 说，3 期试验的大部分数据应来自具有宽松入选标准的人群。
6 评估安全性数据的人群多样性时应考虑的相关特征包括基
7 线人口统计学数据（年龄、性别、人种和种族）、地理区域以
8 及入组人群患病/疾病的严重程度、合并症、伴随用药、潜在
9 的药物相互作用、BMI/体重、肾功能障碍和肝功能障碍等。

10 （二）安全性数据分析

11 1.安全性数据汇总分析

12 数据汇总分析是对多项临床试验的安全性数据进行整
13 合和评估。单项临床试验的样本量可能不足以对低发生率的
14 不良事件进行评价或分析比较试验药物组与对照组之间不
15 良事件发生率的差异。适当使用汇总分析可增强检测药物和
16 不良事件之间相关性的能力。不同试验来源的系统差异可能
17 干扰对汇总分析结果的解读，故应确认汇总分析的临床试验
18 中所采用的设计和评价策略具有相似性。汇总可基于患者人
19 群、给药途径、剂量、治疗持续时间、疾病特异性特征、对
20 照药或其他因素等的相似性。

21 进行汇总分析时应关注：研究持续时间的可能差异、患者
22 人群的异质性和不同试验的不良事件病例确定差异（即，检

1 测安全性结局的方法存在差异，例如患者随访次数差异）。
2 使用汇总分析并不意味着不再分析单项研究的结果。如果试
3 验之间的安全性结局存在临床异质性（例如，当某特定不良
4 事件的发生率在不同研究存在重大差异），应详细分析各单
5 项试验中观察到的数据，而不是仅根据汇总数据得出汇总值。

6 对单项研究中观察到的阳性信号进行深入分析，可防止
7 对单项研究中偶然出现的结果给予不适当的权重。但不应由
8 于汇总分析的结果而忽略单项试验的结果，特别是该结果来
9 自优效性设计或不同人群的试验。如果汇总分析发现，与一
10 项或多项单个试验数据分析中获得的安全性信号相比，药物
11 与风险或风险程度之间的相关性降低，应进行仔细分析。

12 在开展汇总分析时，通常应排除 1 期药代动力学和药效
13 学试验。这些类型的试验通常是在健康受试者或有混杂症状
14 的难治性或无法治愈的终末期疾病患者中开展的短期单次
15 给药或多次给药试验。除非风险仅限于首次给药后的短时间
16 内，否则将这些试验数据纳入汇总分析不会增加统计学把握
17 度或增加风险估计的精确度。纳入这些试验数据可能因为纳
18 入几乎或完全不可能发生不良反应的人群降低了风险的明
19 显程度；或由于与药物无关的显著基线症状而增加了风险的
20 明显程度。

21 从汇总分析中排除某些安慰剂对照试验或在汇总分析中
22 添加其他类型试验（如阳性对照试验或开放性试验），具体

1 取决于分析的目的。应评估临床开发中的所有安慰剂对照试
2 验是否适合纳入汇总分析。

3 汇总分析应针对关注的安全性结局风险，以总人数-时间
4 （暴露持续时间）为参考进行表述或采用至不良事件发生时
5 间的分析进行评估。如果汇总分析中纳入的个体受试者的药
6 物暴露持续时间发生变化时，不应仅以不良事件发生率表述
7 风险（即，使用人数作为分母）。使用人数-时间方法需要假
8 设试验期间的风险保持一致。如果存在风险的不一致性，可
9 以开展至不良事件发生时间的对数秩分析，因为该方法即使
10 在风险随时间变化的情况下仍然非常稳健。

11 汇总分析中的患者人群在可能影响关注的安全性结局的
12 因素（例如，接受的剂量、治疗持续时间）方面应相对均一。
13 汇总分析的样本量应足以进行人口统计学亚组分析（性别、
14 年龄、人种、地理位置）。汇总分析中纳入的试验应采用相
15 似的不良事件确定方法，包括确定脱落原因。如果不良事件
16 病例的确定存在差异，应比较特定不良事件的发生率。由于
17 预期存在试验之间差异，因此很难区分可能的病例确定差异
18 和试验之间差异。

19 在某些情况下汇总可能相对简单。例如，对设计类似的 3
20 期研究的汇总分析可用于确定常见不良事件。这种类型的分
21 析通常不存在上述讨论的问题，原因是：（1）研究的设计和
22 患者人群相似，（2）分析通常是描述性的，而不是定量的。

1 2.不良事件的相关分析

2 (1) 不良事件的时间关系分析

3 药物暴露与不良事件之间的时间关系是评估潜在因果关
4 系的关键环节。时间关系分析包括不良事件的时间进程，即
5 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
6 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。

7 在对照临床试验中，对两个（或更多）治疗组之间的不良
8 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
9 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
10 异的相对重要性、有助于评估潜在因果关系、适应性和耐受
11 性。药物的药代动力学和药效学特征，以及研究人群生理、
12 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
13 发生时间很重要。如果既往经验（例如，同类药物的经验）
14 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
15 间相关性特别重要。

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

1 生率的表面差异。

2 对于发生率在时间上不稳定的重要不良事件以及有风险
3 人群数量（分母）随时间变化的试验，可以采用生命表或
4 **Kaplan-Meier** 方法评估不良事件的风险。临床重要事件（例
5 如，即使是发生病例数不多的重要事件）特别值得关注，例
6 如冠状血管成形术后再狭窄、心脏毒性和惊厥发作。

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

11 对于发生率随时间降低的事件，如果发现与开始治疗相
12 关，可以增加补充分析以排除其他原因，如适应症、耐受性、
13 剂量降低、对症治疗、减少报告、剔除患者和受试者脱落。

14 （2）不良事件的剂量-效应分析

15 对于可能与药物相关的临床重要不良事件，以及基于药
16 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
17 不良事件的发生率。

18 对于评估剂量范围的研究，按给药剂量分析不良事件的
19 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
20 与剂量之间的正相关性，以及亚组分析中出现的信号。如果
21 可能，应评估这种相关性在不同试验之间的一致性。

22 可按体重调整或体表面积调整的剂量来分析不良事件发

1 生率，特别是大多数患者没有考虑体重或体型的情况下接受
2 了相同的剂量。根据受试者的体重或体表面积调整剂量时，
3 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
4 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
5 药物，可根据累积剂量分析不良事件的发生率。

6 此外，如果特定人口统计学或基线疾病相关亚组发生不
7 良事件的风险特别高，应按亚组探索剂量-效应关系。亚组分
8 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
9 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
10 随着分析次数的增加而增加。

11 来自固定剂量设计的试验通常可提供较为可靠的剂量
12 效应数据。此外，剂量调整设计的试验以及不良事件与血浆
13 药物浓度之间的相关性分析也可提供有用信息。

14 对于剂量调整或可变剂量设计的试验，通常评估不良事
15 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
16 试者在发生事件时接受的累积剂量之间的关系。应根据药物
17 的作用机制、药代动力学和药效学等选择具体的分析方法。

18 对于涉及调整剂量给药方案的药物（即，根据年龄或体重
19 的剂量递增），可能在临床开发的较早期就确定了剂量调整
20 的实际临界点。对高于和低于这些临界点的患者进行安全性
21 （和疗效）评估是有必要的。例如，如果体重 $< 80 \text{ kg}$ 和 ≥ 80
22 kg 患者，给药剂量分别为 100 mg 和 150 mg ，则需要分析比

1 较体重为 75-79.9 kg 和 80-84.9 kg 的患者的安全性特征。

2 (3) 严重不良事件的叙述性摘要

3 提供对于死亡以及其他严重不良事件的详细叙述性摘要，
4 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
5 有可用临床数据进行全面的整合，并对病例进行讨论，以便
6 详细了解患者经历的事件。

7 叙述性摘要通常应包含下列要素：患者年龄和性别；不良
8 事件相关的体征和症状；暴露持续时间与不良事件之间的关
9 系；相关病史；相关联合用药情况；相关体格检查结果；相
10 关检查结果（例如，实验室数据、ECG 数据、活检数据、成
11 像结果、心导管插入术、超声心动图等）；讨论现有临床数
12 据支持的诊断；对于未明确诊断的事件，列出鉴别诊断；接
13 受过的治疗；再次给药的结果（如适用）；临床结局和随访
14 信息。

15 (4) 脱落或退出试验

16 可能导致受试者脱落或退出临床试验的原因包括：认为
17 疗效缺乏、不良反应、严重不良事件或自己不愿意继续参加
18 研究。脱落的原因并不总是明确。缺乏信息的情况可能与重
19 要安全性问题基本没有关系（例如，由于移居而终止研究），
20 亦可能提示重要安全性问题（例如，卒中）。无论退出试验
21 的原因如何，都应对所有脱落病例进行详细解释说明。

22 应尽量确定导致受试者脱落或退出试验的原因，特别是

1 退出试验的原因可能包括安全性问题。

2 不应仅简单记录“撤回同意”、“未返回研究中心”、“管理
3 性撤药”或“失访”等模糊解释。

4 应对因严重或重要安全性问题而退出试验的受试者进
5 行密切随访，直至不良事件完全长期消退或稳定（如果预期
6 不会完全消退），并将随访数据记录在病例报告表中。

7 应对退出试验的患者（因未发生不良事件情况下撤回知
8 情同意以外的原因）进行随访获取信息。

9 如果无法获取信息，建议在临床安全性分析中记录为获
10 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
11 行探讨。

12 应鼓励已撤回知情同意的患者提供原因和相关信息，说
13 明撤回知情同意的原因是否为严重或重要安全性问题。

14 一些患者因异常实验室检查值、生命体征或 ECG 结果
15 （并未描述为不良事件）而退出试验。应提供此类退出试验
16 的相关信息。

17 3. 其他安全性考虑

18 特殊人群安全性：

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

21 人体生殖与妊娠：

22 总结临床开发期间获得的或其他来源的妊娠期或哺乳

1 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。
2 如果孕妇没有暴露和/或哺乳期女性没有暴露，需进行确认。

3 药物相互作用：

4 评估试验药物是否为相互作用的底物或为其他药物清
5 除作用的诱导剂或抑制剂。必要时，参照相关指导原则的要
6 求开展适当的药物相互作用研究。根据药代动力学、药效学
7 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
8 评价分析临床试验的联合用药中获得的安全性相关数据。

9 免疫原性：

10 药物的免疫原性是指药物和/或其代谢物诱发对自身或
11 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
12 性蛋白质、多肽及其衍生物等药物，应参照相关指导原则，
13 评估免疫原性及其对安全性的可能影响。通常，应检测抗药
14 抗体的发生率以及相关数据，并分析其与药代/药效动力学、
15 疗效、以及安全性之间的相关性。如果观察到临床相关的免
16 疫反应，应对其潜在机制进行研究，并确定关键的影响因素。

17 按人口统计学亚组进行安全性分析：

18 在需要评估不同亚组人群的安全性差异且具有足够样
19 本量的情况下，可按人口统计学特征（如年龄、性别、种族
20 或地理区域）定义的亚组人群、以及按疾病严重程度、伴随
21 疾病，合并用药或遗传多态性等其他因素定义的亚组人群，
22 探讨安全性风险与人口统计学特征的相互作用，分析其对安

1 全性（例如不良事件发生率）的影响。

2 人体致癌性或肿瘤发生：

3 评估与人体致癌性或肿瘤发生有关的潜在问题。评估药
4 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
5 验中报告的人体肿瘤发生情况进行评估，特别是持续时间很
6 长（即超过一年）的试验。在这种情况下，对死亡、严重不
7 良事件、因不良事件而停药、以及 MedDRA SOC 中“良性、
8 恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）”项下的不良事
9 件进行评价，以综合评估恶性肿瘤发生率增加的信号。

10 长期随访

11 在某些情况下，建议对所有受试者随访至研究结束或甚
12 至在研究正式结束后，例如：药物半衰期很长，沉积在骨骼
13 或大脑等器官中，或有可能引起不可逆的作用（如癌症）。在
14 长期治疗和临床结局研究中，为确定相关重要安全性事件，
15 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
16 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
17 提前完成研究的受试者。随访的持续时间取决于具体情况。

18 用药过量：

19 总结所有人体用药过量经验，描述并评价与用药过量相
20 关的临床信息，包括体征、症状、实验室检查、解毒剂或治
21 疗、临床结局。如果有具体解毒剂和透析的有效性信息，应
22 在此阐述。

1 潜在的滥用:

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

4 撤药和反跳:

5 总结与反跳有关的任何信息或研究结果。对在中断药物
6 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
7 度加重, 都应进行评价其与药物戒断与反跳的关联。如适用,
8 关注旨在为评估撤药和/或反跳作用而设计的研究。

9 儿科用药以及对儿童生长的影响:

10 如果在儿童患者中针对某一产品开展研究, 应考虑特殊
11 安全性问题。例如, 如果用于幼儿/婴儿, 需要关注对生长和
12 神经认知发育的影响, 还要注意辅料的安全性等。药物对于
13 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
14 中收集到的信息(例如身高、体重)并不能充分反应未来的
15 结果。然而, 对于这些参数的分析(身高、体重、某些实验
16 室数据的变化)可作为评价的一部分内容。

17 安全性研究:

18 为评价特定安全性问题而进行的临床试验/研究的安全
19 性数据以及评价。

20 上市后经验:

21 如果药物已经上市, 应将所有可获得的上市后安全性信
22 息数据(已公开发表的和未发表的, 应包括定期安全更新报

1 告) 进行总结, 评价基于上市后经验确定的安全性问题。

2 七、附录

3 附录是对本指导原则所涉及重要术语的定义与解析。

4 1. 不良事件 (adverse event, AE)

5 指受试者接受试验用药品后出现的所有不良医学事件,
6 可以表现为症状体征、疾病或者实验室检查异常, 但不一定
7 与试验用药品有因果关系。

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

9 指临床试验中发生的任何与试验用药品可能有关的对人
10 体有害或者非期望的反应。试验用药品与不良事件之间的
11 因果关系至少有一个合理的可能性, 即不能排除相关性。

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

13 可疑不良反应是指存在合理的可能性将其视为由药物
14 引起的不良事件。合理可能性指有证据表明药物和不良事件
15 之间具有因果关系。

16 4. 非预期的 (unexpected)

17 非预期是指不良事件或可疑不良反应的性质和严重程
18 度同已有的试验药物资料不符。

19 例如, 如果不良事件没有在研究者手册中列出; 或者,
20 研究者手册不需要或不可用的情况下, 与当前的研究方案或
21 其它地方所描述的风险不一致, 该不良事件或可疑不良反应
22 可认为是“非预期的”。

1 又如，一个事件比研究手册所描述的预期严重不良反应
2 更具特异性和严重性就可视为“非预期”。举例：如果研究者
3 手册只列入肝酶升高或肝炎，如果发生肝坏死的严重不良事
4 件就属于非预期的（更严重的后果）。如果研究者手册只列入
5 脑血管意外，如果发生脑血栓栓塞和大脑血管炎的严重不良
6 事件就是非预期的（更高的特异性）。

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

8 指受试者接受试验用药品后出现死亡、危及生命、永久
9 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
10 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。

11 重要不良事件可能不会立即危及生命、死亡或住院，但
12 如需要采取医疗措施来防止发生死亡、危及生命或住院，通
13 常也被视为是严重的。例如，在急诊室的重要治疗或在家发
14 生的过敏性支气管痉挛，未住院的恶液质或惊厥、产生药物
15 依赖或成瘾。

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

18 是对严重不良事件的前瞻性预见。可预见在研究人群中
19 不依赖于药物暴露、会以一定频率发生的严重不良事件，通
20 常与基础疾病、研究疾病、或背景治疗药物有关。

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

22 预期严重不良反应为已完成和正在进行的药物临床试

1 验中观察到的至少发生过一次的严重不良事件，经申办者充
2 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
3 系。通常研究者手册中的安全性参考信息（Reference Safety
4 Information, RSI）提供正在进行临床试验药物的预期严重不
5 良反应信息。

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

8 SUSAR 应同时满足下列定义：严重的、非预期的、可疑
9 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
10 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
11 料信息的可疑严重不良反应。

12

13 主要参考文献

14 1. FDA. Sponsor Responsibilities-Safety Reporting
15 Requirements and Safety Assessment for IND and
16 Bioavailability/Bioequivalence studies : Draft Guidance for
17 Industry. [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/sponsor-responsibilities-safety-reporting-requirements-and-safety-assessment-ind-and.2021)
18 [fda-guidance-documents/sponsor-responsibilities-safety-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/sponsor-responsibilities-safety-reporting-requirements-and-safety-assessment-ind-and.2021)
19 [reporting-requirements-and-safety-assessment-ind-and.2021.](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/sponsor-responsibilities-safety-reporting-requirements-and-safety-assessment-ind-and.2021)

20 2. FDA. Premarketing Risk Assessment: Guidance for Industry.
21 [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/premarketing-risk-assessment.2005)
22 [guidance-documents/premarketing-risk-assessment.2005.](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/premarketing-risk-assessment.2005)

23 3. 国际人用药品注册技术协调会（ICH）. 《M4E(R2): 人

- 1 用 药 物 注 册 通 用 技 术 文 档 ： 有 效 性 》 .
2 <https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/4/0.2016>.
- 3 4. 国家药品监督管理局药品审评中心. 《研究者手册中安全
4 性 参 考 信 息 撰 写 技 术 指 导 原 则 》 .
5 [https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/7a46f5d5
6 26a64bb53c53e50c6afb9215.2022](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/7a46f5d526a64bb53c53e50c6afb9215.2022).
- 7 5. 国家药品监督管理局药品审评中心. 《申办者临床试验期
8 间安全性评价和安全性报告技术指导原则（征求意见稿）》 .
9 [https://www.cde.org.cn/zdyz/opinioninfopage?zdyzIdCODE=5e
10 da67f9ea91ee99b7535e519c17e1da.2022](https://www.cde.org.cn/zdyz/opinioninfopage?zdyzIdCODE=5eda67f9ea91ee99b7535e519c17e1da.2022).