

# 国际人用药品注册技术协调会

## ICH 三方协调指导原则

### 研发期间安全性更新报告

#### E2F

#### (中文翻译公开征求意见稿)

当前第 4 阶段版本

日期：2010 年 8 月 17 日

该指导原则由相应的 ICH 专家小组制定,按照 ICH 进程,已递交管理部门讨论。在 ICH 进程第四阶段,最终草案被推荐给欧盟、日本和美国的管理机构采纳。

## E2F

### 文件历史

编码	历史	日期
E2F	指导委员会批准进入第二阶段，并发布以公开征询意见。	2008年6月5日

### ICH 进程第四阶段

编码	历史	日期
E2F	指导委员会批准进入第四阶段，并推荐给 ICH 三方的监管机构采纳。	2010年8月17日

# 研发期间安全性更新报告

## ICH 三方协调指导原则

在 2010 年 8 月 16 日进入 ICH 进程第四阶段，  
本指导原则已被推荐给 ICH 三方的监管当局采纳。

## 目录

1. 简介.....	1
1.1 背景 .....	1
1.2 目的 .....	2
1.3 DSUR 的范围.....	3
1.4 DSUR 与定期安全性更新报告的关系.....	4
1.5 DSUR 的接收单位.....	4
2. 一般原则.....	5
2.1 针对同一活性成分的单个 DSUR .....	5
2.2 报告周期及 DSUR 数据锁定日 .....	5
2.3 DSUR 的报告期.....	6
2.4 准备和递交 DSUR 的责任 .....	7
2.4.1 申办者的责任.....	7
2.4.2 各方的责任.....	7
2.5 联合治疗的 DSUR.....	7
2.6 安全性参考信息.....	9
2.7 DSUR 的格式和内容 .....	10
2.7.1 格式 .....	10
2.7.2 内容 .....	10

3. DSUR 内容指导 .....	12
3.1 前言 .....	13
3.2 全球上市批准情况.....	14
3.3 报告周期内因安全性原因采取的措施 .....	14
3.4 安全性参考信息的变更.....	16
3.5 报告周期内正在进行和已完成的临床试验清单...	16
3.6 估计的累计暴露量.....	18
3.6.1 研发项目中受试者的累计暴露量 .....	19
3.6.2 上市后用药经验中的患者暴露量 .....	19
3.7 行列表和汇总表中的数据.....	20
3.7.1 参考信息.....	21
3.7.2 报告周期内严重不良反应行列表 .....	21
3.7.3 严重不良事件的累计汇总表 .....	23
3.8 报告周期内临床试验中有意义的发现 .....	23
3.8.1 已完成的临床试验 .....	23
3.8.2 正在进行的临床试验 .....	24
3.8.3 长期随访.....	24
3.8.4 研究药物的其他治疗应用 .....	24
3.8.5 与联合治疗相关的新的安全性数据 .....	25
3.9 非干预性研究的安全性发现.....	25
3.10 其他临床试验/研究安全性信息.....	25
3.11 上市后的安全性发现.....	25
3.12 非临床数据 .....	26
3.13 文献 .....	26

3.14 其他 DSUR.....	26
3.15 缺乏疗效 .....	27
3.16 区域特有信息 .....	27
3.17 最新披露的信息.....	28
3.18 整体安全性评估.....	29
3.18.1 风险评估.....	29
3.18.2 获益-风险考量 .....	31
3.19 重要风险总结 .....	31
3.20 结论 .....	32
4. 附录.....	34
附录 A 术语集.....	34
附录 B 临床试验清单表格及表格标题示例.....	41
附录 C 重要风险总结示例 .....	47

## 1. 简介

本指导原则提出的研发期间安全性更新报告(DSUR),旨在为 ICH 区域内处于研发阶段的药物(包括已上市但仍在进一步研究的药物)定期报告提供统一标准。美国和欧盟监管机构认为每年递交的 DSUR 可以满足现有国家和地区的要求,并可取代现行的美国 IND 年度报告和欧盟年度安全性报告<sup>1</sup>。

本指导原则中推荐了 DSUR 的内容和格式,并提供了准备和递交报告时需要考虑的要点。

本指导原则使用的技术术语定义可参见术语表(附录 A);第一次提及术语时会标注星号(\*)。

### 1.1 背景

为了在研究药物\*<sup>2</sup>的临床研发过程中对受试者的风险进行持续评估,进行定期安全性信息分析非常关键。<sup>3,4</sup>向监管机构和其他相关方(如伦理委员会)定期报告分析结果、研究药物的安全性,以及针对安全性问题提

---

<sup>1</sup> 在实施 DSUR 时,日本将会考虑到现有定期安全性报告的规范。

<sup>2</sup>术语“研究药物”在本指导原则中仅表示处于研究或研发阶段的试验用药品。

<sup>3</sup> 详细讨论见:研发期间安全性更新报告(DSUR):临床试验期间定期安全性报告格式和内容的一致化:CIOMS 第 VII 工作组报告,日内瓦 2007。

<sup>4</sup> ICH E6 (R1)《药物临床试验质量管理规范》 <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA482.pdf>

出或采取的解决措施也非常重要。当前，一些 ICH 国家和地区的法律法规要求向监管机构递交定期报告以提供此类信息。但是，这些报告在内容、格式和时限方面存在显著差异，凸显了统一报告标准在提高一致性和效率方面的重要性。一些国家和地区还要求在定期报告中阐述正在进行的各个研究的进展情况、生产变更、以及总体研发计划和进展。为广泛应用，除了安全性相关的信息，DSUR 中还应包括上述信息。定期安全性报告的内容、格式和时限的协调统一将有助于确保 ICH 地区的监管机构收到统一、高质量和全面的报告。

## 1.2 目的

DSUR 的主要目的是对报告周期内收集到的与在研药物（无论上市与否）相关的安全性信息进行全面深入的年度回顾和评估。通过以下方面完成：1.检查申办者在报告期间获得的信息与该研发药物之前的安全方面信息是否一致；2.描述新的可能对临床试验受试者的保护造成影响的安全性问题；3.总结当前对已确认的和潜在风险\*的认识和处理；4.临床研究/项目的进展状况和研究结果进行更新。

DSUR 应简明扼要，并且提供的信息应使监管机构确信申办者对研究药物的安全性进行了充分的监测和评估。在 DSUR 中应讨论报告周期内发现的所有安全性问题；然而，DSUR 不应作为新的重要安全信息的初始报告途径，也不应作为新的安全问题的检出途径。

### 1.3 DSUR 的范围

DSUR 主要关注在研药物（无论是上市与否）的干预性临床试验\*（以下简称“临床试验”）中的数据和发现。由于获得上市批准后通常还会继续进行临床研发，<sup>5</sup>因此 DSUR 中也应该包含上市后研究中的相关信息。DSUR 应侧重于研究药物，只有当对照药物与临床试验受试者的安全相关时，才需提供对照药物的信息。

DSUR 应当提供报告周期内所有申办者正在实施或已完成的其他研究的安全性信息，其中包括：

- 使用研究药物的临床试验（即，临床药理学、探索性及确证性试验[□-□期]）；<sup>6</sup>
- 已批准适应症的上市药物进行的临床试验（即，治疗应用研究□期）；
- 研究药物的其他治疗应用（例如：扩大使用项目，同情使用项目，特殊患者应用，单个患者 IND 和治疗 IND）；
- 支持药品生产工艺变更的临床试验。

DSUR 还应包括与研究药物安全性相关的其他重要结果，这些结果可来自：

---

<sup>5</sup> 在本文件中，术语“许可/授权”代表临床试验审批，“批准/销售许可”代表上市许可。

<sup>6</sup> 关于临床试验分类，请参见 ICH E8 临床试验的一般考虑因素。当前处于第 5 阶段，1997 年 7 月 17 日。  
<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA484.pdf>



- 观察性研究或流行病学研究；
- 非临床研究（毒理和体外研究）；
- 相关 DSUR，如对研究药物适用；
- 生产或微生物方面的变更；
- 最近发表的文献研究；
- 结果表明缺乏疗效，并可能由此对受试者的安全造成直接影响的  
临床试验（例如：若适应症严重或危及生命，基础病情出现恶化）；
- 同类药物的其他相关安全性发现；
- 共同开发方实施的临床试验（如果合同协议允许）。

#### 1.4 DSUR 与定期安全性更新报告的关系

目前，一些 ICH 国家和地区接受递交定期安全性更新报告（PSUR）以满足国家和地区对已获批上市药物的安全性进行定期报告的要求。虽然 DSUR 侧重于研究药物，但是，DSUR 和 PSUR 的内容很有可能会重叠，并有一定的重复。举例来讲，上市后的信息（PSUR 中的内容）可能会与临床研发相关，因此，应在 DSUR 中进行报告。DSUR 中可能会包含已上市药物在临床试验中获得的安全性结果，这同时属于上市后安全性信息，也应在 PSUR 中进行报告。DSUR 和 PSUR 都应该是全面、独立的，因为他们侧重于不同的方面，有不同的周期和接收单位。

#### 1.5 DSUR 的接收单位

DSUR 的目的是作为年度报告递交给监管机构。如果国家或当地的法

律法规要求向伦理委员会/机构审查委员会递交研究药物的年度安全性报告，可以使用 DSUR 的执行概要，并按相应要求补充递交严重不良反应<sup>7</sup>（SAR）的列表。

## 2. 一般原则

### 2.1 针对同一活性成分的单个 DSUR

为了全面分析和呈现研究药物的安全性特征，申办者在准备 DSUR 时，需要包含与所有剂型和规格、所有适应症以及研究中接受研究药物临床试验中所有患者人群相关的数据（如可行）。如果相关信息无法获得（例如：申办者无法获得数据），应在 DSUR 的前言部分予以解释说明。

此外，当多个申办方参与开发，特别是联合研发或其他合同协议开发时，应只递交一份 DSUR（参见 2.4.2 章节）。

### 2.2 报告周期及 DSUR 数据锁定日

使用“国际研发誕生日”\*（DIBD）作为 DSUR 报告周期的起始日期。该日期是申办者在全球任何国家首次获得临床试验实施许可的日期。DSUR 年度报告周期的起始日为 DIBD 的月和日。如果首个临床试验实施的国家没有正式许可流程，申办者应指定一个适当的日期作为该试验的开

---

<sup>7</sup> “严重不良反应”、“严重不良事件”和“药物不良反应”的定义可参见 ICH E2A 临床安全性数据管理：

快速报告的定义与标准，1994 年 10 月。<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA436.pdf>

始日期。如果某个临床试验正在一个国家进行，随后在另一个国家也启动了该试验，则在准备所有国家的 DSUR 时均应保持和使用最初的 DIBD。

DSUR 的数据锁定日应该是该 DSUR 一年报告周期的最后一天。如果申办者要求，DSUR 的数据锁定日可以指定为 DIBD 月份前一个月的最后一天。

如果药品在任何一个国家获得上市批准后继续进行研发，那么应当依据国家或地区的法律法规递交 DSUR 和 PSUR。如果申办者需要，可以与监管机构协商，在 PSUR 国际誕生日（IBD）的基础上准备 DSUR，以便二者保持同步。两份报告数据锁定日同步后，下一次 DSUR 递交周期不应超过一年。

DSUR 应当在其数据锁定日后 60 个日历日内递交至监管机构。

### 2.3 DSUR 的报告期

若当地法律法规有明确要求，则应按照规定持续递交 DSUR。<sup>8</sup>如果某个国家或地区无需再递交年度报告，申办者应说明最后一次递交的 DSUR 作为研究药物在该国家或地区的最后一份年度报告。申办者还应说明是否在其他地方继续进行临床试验。

---

<sup>8</sup> 举例来讲，在美国，即使在没有正在进行的或计划开展的临床试验时，申办方仍保持 IND 处于开放（open）状态，并持续递交年度报告。

## 2.4 准备和递交 DSUR 的责任

### 2.4.1 申办者的责任

临床试验的申办者\*应负责准备、撰写和递交 DSUR。申办者可以委托第三方（例如，合同研究组织）进行 DSUR 的准备工作。

如果申办者无法获得某些章节中的信息，（例如，申办者-研究者\*可能没有关于生产问题、非临床数据和上市状况等方面的信息）则应在 DSUR 中予以说明。

### 2.4.2 各方的责任

如果一项临床试验或药物研发项目的申办者不止一个，则这些申办者应尽量准备一份 DSUR。这类情况包括：申办者与一个或多个合作伙伴有正式合作研发或许可关系，或者某项临床试验或药物研发项目中涉及了与公立或私立研究机构、商业伙伴或其他各方的合作。书面协议中，应明确安全性数据如何交换，并详细说明 DSUR 准备与递交方面的责任。

如果无法只准备一份 DSUR，各个申办者应就分别撰写针对同一研究药物的 DSUR 这一事项达成共识。在合作各方研究的适应症、给药途径或剂型不同时，可以采用这种方式。在此情况下，每份报告中应当说明分别撰写 DSUR 的原因。

## 2.5 联合治疗的 DSUR

由于临床研发中联合治疗的复杂性，因此不可能为所有情况给出指导。申办者应考虑基于受试人群、适应症和剂型，以及所开展临床试验的环境、

法律法规和监管要求等因素做出最适当的选择，并在 DSUR 中给出相应的理由。

通常，固定组成复方制剂（例如，复方中至少含有两种固定剂量活性成分，并以单一剂型给药）的临床试验仅需递交一份 DSUR。如果申办者也同时在对固定复方制剂的各个成分进行临床试验，应为每个成分分别递交 DSUR。在 DSUR 的“与联合治疗相关的新的安全性数据”中简要说明来自其他每个 DSUR 的相关结果。对于涉及多种药物联合治疗的试验，例如，非固定联合用药，申办者可以：

1.只准备一份 DSUR;

2.准备针对一个或多个成分的一份或多份 DSUR; 在此情况下，多种药物联合治疗试验的信息应均应纳入其单个或所有组分的 DSUR 中。

下表中举例说明了多种药物联合治疗 DSUR 的准备方法。

临床试验中使用的多种药物联合治疗	DSUR
研究药物（A）+已上市的药物（X，Y，Z）	可以是针对（A+X+Y+Z）的一份 DSUR，或者，针对（A）的一份 DSUR 并包含该多种药物治疗的数据

两种研究药物 (A) + (B)	可以是针对 (A+B) 的一份 DSUR, 或者, 针对 (A) 和 (B) 的独立的 DSUR, 并且每份都包含该多种药物治疗的数据
两种 (或两种以上) 已上市的药物作为联合应用的研究药物 (X, Y, Z)	只需针对该治疗的一份 DSUR (X+Y+Z)

## 2.6 安全性参考信息

在报告周期开始时, 有效版本的研究者手册 (IB) 可以作为安全性参考信息, 以确定报告周期内得到的信息是否与该研究药物先前的安全性特征一致。DSUR 的“参考信息”一节中应明确指出 IB 的版本号和版本日期。如果当地法律法规不要求提供 IB, 则可以使用当地药品说明书<sup>9</sup>作为安全性参考信息。

通常, 应只使用一个文件作为安全性参考信息。但是, 在某些情况下, 为支持 DSUR, 使用一个以上的参考文件可能更为合适。(例如: 在一份 DSUR 中同时提供研究药物单独以及联合用药的信息。)

---

<sup>9</sup> 在欧盟即为产品特性概要 (SmPC); 在日本为日本药品说明书; 在美国则是美国药品说明书。

如果在报告周期内修订了 IB，并且尚未提交给相关的监管机构，申办者应在 DSUR 的附件中提供一份最新修订版的 IB 副本。

## 2.7 DSUR 的格式和内容

### 2.7.1 格式

下文中规定了推荐的 DSUR 的格式和内容，包括目录、章节编号和每个章节的内容。对于每个章节，如果有相关信息，那么应进行简要说明；如果没有相关信息，或者章节不适用，则应予以说明。

如果申办者希望以 eCTD 的形式递交 DSUR，应咨询监管机构，了解如何按照 eCTD 的结构准备 DSUR。

### 2.7.2 内容

推荐的 DSUR 目录如下，包括章节编号：

封面

执行概要/摘要

目录

1. 前言

2. 全球上市批准情况

3. 报告周期内因安全性原因而采取的措施

4. 安全性参考信息的变更

5. 报告周期内正在进行和已完成的临床试验清单

6. 估计的累计暴露量

- 6.1 研发项目中的累计受试者暴露量
- 6.2 上市后用药经验中的患者暴露量
7. 行列表及汇总表中的数据
  - 7.1 参考信息
  - 7.2 报告周期内的严重不良反应行列表
  - 7.3 严重不良事件的累计汇总表
8. 报告周期内临床试验中有意义的发现
  - 8.1 已完成的临床试验
  - 8.2 正在进行的临床试验
  - 8.3 长期随访
  - 8.4 研究药物的其他治疗应用
  - 8.5 与联合治疗相关的新的安全性数据
9. 非干预性研究的安全性结果
10. 其他临床试验/研究的安全性信息
11. 上市后的安全性发现
12. 非临床数据
13. 文献
14. 其他 DSUR
15. 缺乏疗效
16. 区域特有信息



17. 最新信息

18. 整体安全性评估

18.1 风险评估

18.2 获益-风险考量

19. 重要风险总结

20. 结论

DSUR 附件

### **3. DSUR 内容指导**

本部分中所包含内容在定期报告中均需完成,如没有相关信息需加以说明。

#### **封面**

DSUR 的封面中应包含以下信息:

- DSUR 编号 (报告应按顺序编号);
- 研究药物的名称;
- 报告周期;
- 报告日期;
- 申办者的名称和地址;
- DSUR 中信息的保密声明;
- 若 DSUR 中包含揭盲信息,则需提供警示声明。

#### **执行概要**

本章节应提供 DSUR 中重要信息的简要说明。如果当地法律法规要求，执行概要连同标题页，可以作为一个“独立”的文件递交给伦理委员会和其他相关机构。执行概要中应包含下列信息：

- 简介-报告编号和报告周期；
- 研究药物-作用机理、治疗分类、适应症、剂量、给药途径、剂型；
- 临床试验受试者的估计累计暴露量；
- 是否获得上市批准？（是/否）如果是，获得批准的国家数量；
- 整体安全性评估的总结（以 DSUR 的第 18 节为基础）；
- 重要风险总结（以 DSUR 的第 19 节为基础）；
- 因安全性原因而采取的措施，包括对 IB 的重大修改；
- 结论。

## 目录

### 3.1 前言

前言中应包括：

- DIBD 或 IBD（如适用）；
- 报告周期和报告序列号；
- 研究药物-作用机理、治疗分类、剂量、给药途径及剂型；
- 简要说明研究的适应症和人群；
- 简要说明临床试验的涵盖范围（例如，使用了研究药物的所有试验，针对特定适应症的试验，联合用药试验）；

- 简要说明并解释 DSUR 中未包含的信息(例如,当与合作公司书面协议商定不提供安全性数据交换时);

- 对单个研究药物递交多个 DSUR 的理由(如适用)。

### 3.2 全球上市批准情况

本章节中,应简要总结以下信息,包括首次批准日期,适应症,批准的剂量和批准国家/地区(如适用)。

### 3.3 报告周期内因安全性原因采取的措施

本章节中,应简要说明 DSUR 报告周期内申办者、监管机构、数据监查委员会\*(DMC)或伦理委员会采取的与安全性相关的,并对具体临床试验或整体临床研发计划\*造成影响的重大措施。应提供采取措施的简要理由及已采取措施的更新情况(例如,临床试验暂停后重新开始)。

研究者手册的变更应在“安全性参考信息变更”部分进行单独讨论。

见 3.4 出于安全性原因而采取的重大措施举例如下:

与研究药物相关的措施:

- 由于伦理或安全性原因而驳回临床试验许可;
- 由于安全性问题或缺乏疗效,部分<sup>10</sup>或完全暂停临床试验,或提前

---

<sup>10</sup> “部分暂停”可以包括几种情况(例如:暂停重复剂量研究,但继续进行单剂量研究;暂停一种适应症的试验,但继续进行另一种适应症的试验;和/或暂停试验中的特定剂量方案,并继续进行其他给药剂量方案)。

终止正在进行的临床试验（参见 3.15 章节）；

- 研究药物或对照药物的召回；
- 国内外完成目标适应症的临床试验，但未获得上市批准情况，包括主动撤回上市申请；
- 风险管理措施，包括：
  - 因安全性或有效性考虑的试验方案修订（例如：调整剂量，修订试验的入选/排除标准，加强受试者监测，对临床试验期间的限制）；
  - 对研究人群或适应症的限制；
  - 知情同意书中关于安全性问题的变更；
  - 剂型/制剂处方变更；
  - 监管机构增加了特定/特殊的安全性相关的报告要求；
  - 向研究者或医护人员发布的沟通信；
  - 针对安全性问题的新的研究计划。

与已上市药物相关的措施：

- 上市后再注册未获得批准；
- 撤销或暂停上市批准；
- 风险管理措施，包括：
  - 对销售分布范围的严格限制或引入其它风险最小化措施；
  - 可能影响研发计划的说明书的重大安全性变更，包括使用限

制和治疗人群限制；

- 与医护人员的沟通；
- 监管机构强制要求进行的新的上市后研究。

本章节中还应简要总结监管机构对当前和未来研发的具体限制要求（例如，要求在启动长周期临床试验前进行长期动物试验；对于将要评估的最大剂量的说明；启动儿科临床试验之前所要求的特定安全性数据）。应在本章节或在附件中，提供监管机构此类要求内容的汇总表（包含任何适用的更新）。

### 3.4 安全性参考信息的变更

列出 DSUR 报告周期内研究者手册及其他安全性参考信息的重大安全性相关变更。此类变更可包括：排除标准、禁忌症、警告、注意事项、严重药物不良反应、特殊关注的不良事件\*、相互作用等，以及任何重要的非临床研究（例如：致癌性研究）结果。在 DSUR 的有关章节中应提供此类变更相关的具体信息。

### 3.5 报告周期内正在进行和已完成的临床试验清单

简要说明 DSUR 报告周期内申办者正在进行中和已完成的临床试验，细信息通过附件表格显示（参见本指南附录 B 表 1 中的举例）。在适当情况下，可分别按照适应症、剂型和研究人群制作表格。此外，还应根据当地法律法规，提供研究药物在 DSUR 报告周期内应用于其他治疗的类似信息。每项临床试验的表格中应包含下列信息：

- 试验编号（例如：方案编号或其他试验识别码）；
- 试验分期（□，□，□或□期）；
- 研究状态：
  - 正在进行中（临床试验已经开始；临床试验已经开始但处于暂停状态；临床试验已经结束但临床研究报告尚未定稿）；
  - 已完成（临床研究报告已定稿）；
- 至少包括了一个研究中心的国家/地区；
- 简要的研究题目；
- 研究设计（非对照、对照、开放性、单盲、双盲、平行、交叉等，包括治疗组）；
- 研究药物和对照药物的给药剂量和给药方案；
- 研究人群（年龄、性别、适应症、特定患者，如：肾功能受损的试验受试者或对治疗耐药的受试者）；
- 临床试验的开始日期（由申办者确定，例如：首个患者的首次访视（FVFP））；
- 整个研究的计划入组情况；
- 估计的各治疗组中暴露受试者的累计人数。应提供进行中或已完成的临床试验中的实际入组人数，以及/或盲态试验中根据随机方案估计的暴露人数。

本指导原则附件 2，表 1 中提供了相关表格的列标题示例。

### 3.6 估计的累计暴露量

本章节中的两个子章节中应分别提供药品在临床试验和上市后的累计暴露量情况。

受试者累计暴露量的估计，是严重不良事件（SAE）汇总表和总体安全性评估的背景和基础。对临床试验暴露量估计的准确度可受多种因素限制，包括招募受试者的速度和正在进行中的未揭盲试验的数量。

数据呈现的最佳方法取决于多个因素，在撰写此部分时，需要考虑如下要点：

- 应以表格形式呈现数据；
- 如果试验的剂量、给药途径或患者人群方面存在重要差异，应在表格中说明这些差异，亦可单独列表说明；
- 如果按适应症撰写 SAE 汇总表，在可能的情况下也应按适应症呈现暴露量数据；
- 如果随机接受研究药物和对照药物的受试者的暴露时间存在显著差异，或者不同临床试验间的暴露时间长短不同，则推荐使用受试者-时间的形式来描述暴露数据（受试者-天，-月，或-年）；
- 健康志愿者中的试验药物暴露可能与整体安全性相关性弱，尤其是当志愿者仅暴露于单剂量药物时。适当时，这种数据可以单独提供并附以解释；
- 对于正在进行临床研究的已上市药物，可能得不到准确的临床试

验累计暴露数据，例如：药物上市年限较长且/或适应症较多。这种情况下，申办者应予以解释说明。

### 3.6.1 研发项目中受试者的累计暴露量

以表格形式提供以下信息（表格示例参见附录 B，表 2-4）：

- 自 DIBD 起，正在进行中的和已完成的临床试验中的累计受试者数量；暴露于研究药物、安慰剂和/或活性对照药物的受试者数量（注：当治疗方案为盲态时，可以根据随机方案估算受试者的数量）；

- 对于正在进行中的和已完成的临床试验，暴露于研究药物的累计受试者数量，并根据研发项目，按照年龄范围、性别和种族对数据进行分组；

- 对于特殊重要的试验（如关键□期试验），还应说明该试验的人口学特征。

年龄的具体分类可取决于受试者人群和适应症。

本章节还应基于上述各点说明申办者选择这种方法估计受试者暴露量的原因，以及该方法的局限性。

### 3.6.2 上市后用药经验中的患者暴露量

如果研究药物由申办者销售，DSUR 应提供上市后累计患者暴露量的估算值，应基于最新的 PSUR 或其他适当的数据来源，并说明确定该估算值的方法。



### 3.7 行列表和汇总表中的数据

本章节通过以下两种列表说明重要临床安全性信息：

- DSUR 报告周期间内报告给申办者的严重不良反应（SAR）的行列表；

- 自 DIBD 起，报告给申办者的严重不良事件（SAE）的累计汇总表；

虽然因果关系评估通常有助于评价个别罕见的药物不良反应（ADR）以及制定快速报告决策，但是，在可组间比较发生率的条件下，个案因果关系评估在综合数据分析中的价值较低。因此，本 DSUR 汇总表中应包括所有的严重不良事件（SAE），而不仅是研究药物和对照药物的严重不良反应（SAR）。

行列表和汇总表中应包括盲态和非盲态临床试验数据。非盲态数据可能来自于已完成的试验和由于安全原因而揭盲的个案（例如，快速报告）。申办者不得为撰写 DSUR 而揭盲数据。

申办者可以自行考虑是否使用图示来展示具体的数据，以便增强理解。

申办者如果使用监管活动医学词典（MedDRA）术语对不良事件/不良反应术语进行编码，那么行列表和汇总表中应使用首选术语（Preferred Term level）来呈现数据。

通常，SAE 表格中应该只包括这些被定义为严重的事件，而不应包括非严重不良事件。

特定不良事件可以不列入行列表和汇总表中，在报告中需解释未列入

的原因。例如，研究方案中定义的特殊收集中“免除”收集的不良事件、输入安全性数据库的不良事件和作为疗效终点的部分不良事件。（例如，以全因死亡为主要疗效终点的充血性心力衰竭药物的临床试验出现的死亡报告，或癌症试验中的疾病进展）。

### **3.7.1 参考信息**

在 DSUR 的这个章节中，应明确所使用的编码辞典版本。如果适用，应依照所在国家或地区的法律法规的要求，指明作为安全性参考信息的文件及版本，以便确定表格的预期性。

### **3.7.2 报告周期内严重不良反应行列表**

在 DSUR 的这个章节中，申办者需简要说明行列表中纳入病例报告的标准。本章节中不应提供基于 SAR 的分析或结论。行列表应列于 DSUR 的附件中（行列表示例参见附录 B 表 5）

行列表中应包含报告周期内申办者获批临床试验中报告的所有 SAR 的关键信息（盲态和非盲态）。这些数据应先按照试验归纳，随后按照系统器官分类（SOC）进行分类。

如果同一受试者报告多个 SAR，行列表中该受试者应尽可能只显示一次。如果有一个以上的不良反应，都应予以报告，但是应根据申办者的判断，依次列于最严重的不良反应（体征、症状或诊断）之后。若同一受试者在不同时间（例如：临床试验过程中间隔的几周）出现了不同的 SAR，此类情况下，可以分别列出 SAR，同一受试者出现在列表中的次数可以超

过一次。

行列表中应包括下列信息：

- a) 研究识别编号和 EudraCT 编号<sup>11</sup>（如适用）；
- b) 受试者临床试验识别编号；
- c) 申办者的不良反应病例索引编号；
- d) 不良反应发生国家；
- e) 受试者的年龄和性别；
- f) 治疗组，如果尚未揭盲，应标记为“盲态”；
- g) 研究药物的剂量和给药间隔（以及相关的剂型和给药途径）；
- h) 最严重不良反应发生的日期和/或从用药到该不良反应发作的时间；
- i) 治疗日期和/或对治疗持续时间估计；
- j) 严重不良反应；如果使用了监管活动医学词典（MedDRA），应提供首选术语；
- k) 结局（例如：痊愈，致死，改善，后遗症，未知），此栏应注明患者不良反应的结局，如果有多个不良反应，按照最严重的结局报告；
- l) 注释（例如：申办者与报告者因果关系评估不一致；伴随用药可能

---

<sup>11</sup> EudraCT 编号是欧洲经济区域试验许可的唯一识别标志。

直接或通过相互作用导致了不良反应发生；可疑药物治疗的适应症；停止用药/再次开始用药的结果等）

本指导原则附录 B 表 5 提供了行列表标题的示例。

### **3.7.3 严重不良事件的累计汇总表**

本章节内容应以表格形式在附件中提供从 DIBD 到当前 DSUR 数据锁定日期间临床试验中 SAE 累计汇总表。对于省略的任何数据，申办者应予以解释（例如，由于产品已上市多年或者该产品是通过并购获得，因而无法获得临床试验数据）。对于项目中用到的研究药物组以及对照组（阳性对照组、安慰剂组和因设盲而尚未知晓的治疗组）应按照系统器官分类（SOC）撰写表格。可以将多个研发项目中的数据整合在一起。或者，在有用且可行的条件下，可以按照研究方案、适应症、给药途径或其他变量来撰写 SAE 表。

不需在本节中提供基于 SAE 的分析或结论。示例参见附录 B 表 6。

## **3.8 报告周期内临床试验中有意义的发现**

在适当情况下，可以按照适应症来提供本章节中的信息，并应包含下列内容：

### **3.8.1 已完成的临床试验**

在 DSUR 的这个章节中，简要说明在 DSUR 报告周期内已完成临床试验中获得的新增临床有效性和安全性的重要发现。可以使用叙述格式或

大纲。<sup>12</sup>此章节可以包括支持或否定已确认的安全性问题的信息，以及新的安全性信号\*的证据。

### **3.8.2 正在进行的临床试验**

简要说明申办者已获知的正在进行的临床试验中的重要信息(例如:通过中期安全性分析或者不良事件受试者揭盲而获知的信息),可以包括支持或否定已确认的安全性问题的信息,以及新的安全性信号的证据。

### **3.8.3 长期随访**

简要说明研究药物临床试验受试者的长期随访信息,尤其是先进治疗产品(例如:基因治疗,细胞治疗产品和组织工程产品)。如果研发项目完成且长期随访是唯一正在持续进行,并且生成 DSUR 数据的活动,则本章节是唯一可以提供新信息的章节。

### **3.8.4 研究药物的其他治疗应用**

简要说明申办者按照具体方案实施并按照 ICH E2D 进行征集报告 (Solicited Reporting) 的其他项目中具有临床重要性的安全性信息(例如:扩展用药项目,同情用药项目,特殊患者用药,单个患者 IND 以及治疗 IND)。

---

<sup>12</sup> 大纲示例可参见 ICH E3 和 CIOMS VII

### 3.8.5 与联合治疗相关的新的安全性数据

如果 DSUR 正在进行研发中的研究药物是固定复方或多药治疗中的一个组分，应简要说明联合治疗 DSUR 中的重要安全性发现。

与之相反，如果 DSUR 中的研究药物是多药治疗或固定复方，则应简要说明试验中单个成分的重要安全性信息。

或者，联合治疗中的一个或所有成分的具体安全信息可以在 DSUR 的另一个独立章节中体现。

一般原则中“联合治疗”一节提供了为联合治疗 DSUR 编写的额外指导。

### 3.9 非干预性研究的安全性发现

简要说明申办者在 DSUR 报告周期内获得的非干预性研究\*相关安全性信息（例如：观察性研究，流行病学研究，注册登记研究\*和主动监测项目）。

### 3.10 其他临床试验/研究安全性信息

本章节中应简要总结申办者在报告周期内获得的其他临床试验/研究相关的安全性信息（例如：临床试验的合并分析或荟萃分析的结果，共同研发合作者或研究者发起试验的安全性信息）。

### 3.11 上市后的安全性发现

如果药物已在任何国家批准上市，本章节中应简要总结上市后在报告周期内获得的主要安全性发现，尤其是导致产品说明书、研究者手册或知

情同意文件发生变更，或者修订产品风险管理计划的发现。其中不仅包括与已审批用途相关的安全性发现，还包括超说明书用药，对特殊人群的给药（例如：孕妇），用药错误、过量和滥用。

### 3.12 非临床数据

本章节中应对报告周期内正在进行中或已完成的非临床体内和体外研究（例如：致癌性、生殖或免疫毒性研究）的主要安全性结果进行总结。同时，应在整体安全性评估（参考本指导原则 3.18 章节）中对这些研究结果的意义进行讨论。

### 3.13 文献

简要说明申办者在报告周期内获得的与研究药物相关的新增且有意义的的结果，无论发表在科学文献或呈现在未发表的科学文稿中。应包括非临床和临床研究信息，以及同类药物的相关可用信息。同时还应概述科学会议和已发表摘要中有意义的新的安全性信息；如可能，申办者应提供一份摘要副本。

### 3.14 其他 DSUR

申办者对单个研究药物只需准备一份 DSUR。但是，如果申办者对单个研究药物准备了多份 DSUR（例如，为了不同的适应症、研发项目或剂型），则应在本章节概述其他 DSUR 中有意义的结果（如果本报告中其他章节没有提及）。

在可行的情况下，申办者应概述报告周期内其他申办者针对相同研究

药物开展的临床试验的 DSUR 中有意义的发现。

### 3.15 缺乏疗效

对于治疗严重或危及生命疾病的研究药物，表明缺乏疗效，或相比于现有治疗缺乏疗效（例如：在新抗血小板药物治疗急性冠状动脉综合征的试验中，心血管不良事件增加），反映出对临床试验受试者具有重大风险的数据，应在本章节予以总结说明。

### 3.16 区域特有信息

本章节中的信息应符合国家或地区要求，并且可在 DSUR 的附件中提供。申办者应参照国家或地区的要求，确定应包括以下哪些部分，以及这些部分应涵盖的临床试验的范围。举例如下：

- SAR 累计汇总表

所有 SAR 的累计汇总表中应指明 SAR 的数量，需按照下列方式分类：（1）系统器官分类（SOC），（2）不良反应术语；（3）治疗组（如适用）。同时应对非预期的不良反应术语加以标注。

- 报告周期内死亡受试者列表

临床试验过程中死亡受试者列表应至少包括：受试者编号、治疗方案（可能仍处于盲态）以及每例受试者的死因。若在对受试者死亡进行的评估中发现任何安全性问题，应根据具体情况在整体安全性评估章节中进行说明。

- 报告周期内因任何不良事件而退出临床试验的受试者列表

该列表应包括报告周期内因任何不良事件而退出临床试验的所有受



试者，无论是否与药物相关。若在对受试者退出进行的评估中发现了任何安全性问题，应根据具体情况在整体安全性评估章节中进行说明。

- 对 I 期方案的重大修订

根据美国联邦法规法典的规定，对于在报告期内的 I 期方案的重大修订，如之前没有递交过方案修订，则应在本章节描述。

- 重大生产变更

如果适用，本章节中应概述报告期内的重大生产或微生物变更，并在 DSUR 整体安全性评估章节中讨论此类变更引起的潜在安全性问题。<sup>13</sup>

- 下一年的总体研究计划概要

本章节应列出研究计划的概要，以替换上一年递交的内容。美国 IND 持有者应参见美国联邦法规法典。<sup>14</sup>

- 与美国 IND 相关的未解决问题的记录

如果申办者需要，可在本章节表明申办者要求或期望得到回复、意见或会晤的与美国 IND 相关的尚未解决的问题。

### 3.17 最新披露的信息

本章节中应概述数据锁定日之后、但仍然在本 DSUR 准备期间出现的潜在重要安全性发现。包括但不限于有临床意义的新病例报告、重要的

---

<sup>13</sup> 此外，美国 IND 持有者参见：FDA 行业指南：II 期和 III 期研究 IND -化学、生产和控制信息，2003 年 5 月。 [http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidance s/ucm070567.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidance%20s/ucm070567.pdf)

<sup>14</sup> 美国联邦法规法典 21 CFR 312.23 (a) (3) (iv); 修订于 2009 年 4 月。

随访数据、临床相关的毒理学发现，以及申办者、伦理委员会、DMC 或监管机构因安全性原因而采取的所有措施。整体安全性评估中（参考 3.18 章节）也应纳入这些更新信息。

### 3.18 整体安全性评估

整体安全性评估应为 DSUR 报告周期内，相对之前对研究药物的认识，获得的新的相关的临床、非临床、流行病学信息所进行的简明完整的评估。评估风险时，要考虑到既有经验、DSUR 报告周期内新增的信息，并且对于在海外市场已经获批上市的药物，还应考虑到具有临床意义的上市后数据。本章节不应是对前述信息的简单总结或重复，而应提供对信息的解释说明及其对临床试验人群和研发项目的影响。在适当情况下，可以按照治疗领域、给药途径、剂型和/或适应症分别进行评估。

#### 3.18.1 风险评估

在评估风险时，应特别关注对新安全性问题相关数据的解释，或者针对已确认的安全性问题提供重要的新信息。需要考虑的相关要点包括但不限于以下内容（如适用）：

- 新识别出的安全性问题（不良事件/反应的详细描述；相关的实验室数值；风险因素；与剂量的关系；事件持续时间；治疗持续时间；可逆性；有助于预测或避免不良反应的因素）；
- 之前已确认的不良反应有意义的改变（例如：频率或严重程度的增加、转归、特殊风险人群）；

- 新的和已确认的有临床意义的毒性反应，包括：症状、体征和实验室证据；例如：

- 肝毒性；
- 心血管影响，包括 QT 间期延长以及 QT/QTc 的全面研究结果；
- 骨髓毒性；
- 肺毒性；
- 肾毒性；
- 中枢神经系统毒性；
- 免疫原性和超敏反应；

- 不良事件导致的死亡；

- 由于不良事件而停用研究药物，包括实验室检验值异常或检查结果异常；

- 药物间相互作用和其他相互作用；

- 重要的非临床安全性发现；

- 可能影响风险的生产问题；

- 缺乏疗效，而使得试验参与者面临风险；

- 特殊人群相关的任何特殊安全性问题，例如：老人、儿童、肝/肾功能不全患者、或其他风险人群（例如，代谢过缓或过快者）；

- 妊娠期和哺乳期的暴露和结果；

- 长期治疗经验中获得的安全性发现；

- 有临床意义的错误给药的证据;
- 患者缺乏依从性的证据;
- 药物过量及其治疗方面的经验;
- 药物误用和滥用事件;
- 试验方案要求的操作导致的任何安全性问题, (例如: 支气管镜, 活检, 中心静脉导管置入), 或者与特定研究实施或设计相关的问题 (例如: 受试者监测计划不完善, 没有活性药物治疗的间期过长);
- 使用其他同类药物治疗发现的有意义的新的安全性问题的潜在影响。

### 3.18.2 获益-风险考量

简要说明通过累计安全性数据识别出的风险与预期疗效/获益之间的平衡, 并说明上一次 DSUR 后该平衡是否出现了变化。本章节的目的不是对研究药物的获益-风险进行全面评估。

### 3.19 重要风险总结

本章节中应简要说明重要的已确认和潜在风险\*, 基于各个风险列出累计变化, 例如: 可导致纳入药品说明书中作为警告、注意事项或禁忌症项下内容的风险。此类风险可能包括, 已知的与特定分子结构或药物类别有关的毒性, 或者基于非临床或临床累计数据所发现的问题。每年应根据当前了解情况对每个风险进行重新评估及再次总结。应突出强调新信息。细节程度则取决于药物研发阶段。例如, 处于早期研发阶段的药物概述可

能会包含单个病例信息，而处于研发阶段后期的药物概述，由于获得了更多知识和观察，每个风险的信息则不会特别详细。

本章节中的信息可以作为风险管理计划中安全性描述的基础（ICH E2E）。

同时保留已完全明确或解决的风险，并予以简要说明。例如：未得到后续临床数据证实的毒理学研究或早期临床试验中的发现。

可以使用叙述格式或表格的形式对风险进行表述（示例可参见本指导原则附录 C）。

### 3.20 结论

简要说明 DSUR 报告周期内，获得的有效性和安全性信息的任何变更及已经采取或将要采取的解决临床研发项目中新出现的安全性问题的措施。

#### 附件

DSUR 应附有下列附件（按下述编码）：

- 1.研究者手册（如国家或地区法律法规要求）；
- 2.重要的监管要求汇总表；
- 3.正在进行和已完成的临床试验的情况；
- 4.人口统计学信息的累计汇总表；
- 5.严重不良反应行列表；
- 6.严重不良事件的累计汇总表；

7. 论文摘要（必要时）。

DSUR 还应视情况附上下列区域附件（参见 3.16 章节）

- 严重不良反应的累计汇总表；
- 报告周期内死亡受试者列表；
- 报告周期内退出研究的受试者列表；
- 与美国 IND 相关的对 I 期方案的重大修订；
- 重大生产变更；
- 与美国 IND 相关的下一年的总体研究计划概要；
- 与美国 IND 相关的未解决问题的记录。

## 4. 附录

附录 A 术语集

附录 B 临床试验数据表格及表格标题示例

附录 C 重要风险总结示例

附录 A 术语集

本指导原则中，工作小组使用了之前由 ICH 或其它组织（例如，CIOMS）定义的术语。本术语表不包括之前 ICH 文件中定义的术语，但是包括某些对 DSUR 非常重要的 ICH 术语，以及 CIOMS 和其他组织定义的术语。

项目	术语	定义来源	定义/注释
1.	特别关注的不良事件	根据 CIOMS □	特别关注的不良事件(严重或非严重)是一类特别对申办者药品或研究项目在科学和医学上关注的事件，且对其应采取持续性监测，同时应在研究者和申办者之间就此建立快速沟通机制。这类事件通常需要进一步研究以便描述其特征并进行理解。考虑到事件的性质，还应确保试验申办者同其它各方（例如，监管机构）进行快速沟通。
2.	预期有效性/获益	基于 CIOMS □ 中预期风险的 定义	研究药物的有效性/获益尚不明确，但是可以基于同类药物知识或者既往临床试验或非临床研究的数据进行预测。

项目	术语	定义来源	定义/注释
3.	临床研发项目	ICH E2F	指使用相同研究药物实施的所有临床试验，不考虑适应症和剂型。
4.	已完成的临床试验	CIOMS □	临床研究报告已定稿的研究。注：对于 DSUR，已经开始招募受试者，但没有最终临床研究报告的临床试验，则被视为正在进行（参见“正在进行的临床试验”的定义）。
5.	数据锁定日	CIOMS □	是指包括在 DSUR 中的数据截止日期（月和日）。基于国际研发誕生日（DIBD）。
6.	数据监查委员会 （同义词：独立的数据监查委员会、数据与安全性监查委员会）	ICH E6	由申办者设立一个独立的数据监查委员会，它定期对研究进展、安全性数据和关键疗效终点进行评估，向申办者建议是否继续、调整或停止试验。
7.	国际研发誕生日 （DIBD）	CIOMS □	临床试验在任何国家首次获得批准（或授权的）的日期。



项目	术语	定义来源	定义/注释
8.	已确认的风险	欧盟药品管理条例第 9A 卷	<p>有充足证据证实与研究药物存在相关性的不良事件。</p> <p>已确认的风险包括：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-在非临床研究中充分显现并经临床数据证实的不良反应；</li> <li>-在充分设计的临床试验或流行病学研究中观察到的不良反应，且与对照组（安慰剂或活性成分组）相比，检测参数的差异程度足以证明因果关系的存在；</li> <li>-大量记录完整的自发性报告中提示的不良反应，在时间相关性和生物合理性方面强烈提示具有因果关系，诸如过敏反应或给药部位反应。</li> </ul>

项目	术语	定义来源	定义/注释
9.	重要的已确认的风险；重要的潜在风险	欧盟药品管理条例第 9A 卷	能影响药品获益-风险平衡或可能影响公共健康的已确认的或潜在风险。

项目	术语	定义来源	定义/注释
10.	干预性临床试验	CIOMS □	干预性临床试验是前瞻性研究，为受试者分配一个或多个与健康有关的干预措施（例如，预防保健，药物，外科手术，行为治疗等），以评估其对健康相关结果的影响。
11.	研究药物	CIOMS □	本指南中使用的术语“研究药物”仅指用于临床试验或处于研发阶段的研究药物。注释：该术语比“研究用医药产品(Investigational medical product)”更为具体，因为后者包括了对照药物和安慰剂。
12.	非干预性临床研究	EU 的临床试验指令 2001/20/EC	按照上市批准条件处方，常规使用药品的研究。患者不依据既定的研究方案分配治疗方案，而是依照当前治疗实践，同时，药物的处方，与患者是否入选试验无关。对这类患者不进行额外诊断或监测，仅用流行病学方法对收集的数据进行分析。
13.	正在进行的临床试验	CIOMS □	已经开始招募受试者，但是没有最终临床研究报告的临床试验，无论是否处于暂停状态或者已完成分析。

项目	术语	定义来源	定义/注释
14.	潜在风险	欧盟药品管理条例第 9A 卷	<p>存在某些证据怀疑与药品相关但未经证实的不良事件。</p> <p>潜在风险包括：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 在临床研究中未发现或未解决的非临床安全性问题；</li> <li>● 临床试验或流行病学研究中观察到的不良事件，且与对照组（安慰剂或活性成分或非暴露组）相比，检测参数的差异程度可以怀疑，但不足以提示存在因果关系；</li> <li>● 自发性不良事件报告系统获得的信号；</li> <li>● 同类其它药品已知相关的不良事件或根据药品特性预期会发生的不良事件。</li> </ul>

项目	术语	定义来源	定义/注释
15.	注册登记项目	ICH E2E	注册登记项目是相同特征患者的名单。相同特征可能是疾病（疾病登记项目）或特殊药物暴露（药物登记项目）。两类登记都以前瞻性方式采用标准化问卷来收集信息，仅患者数据类型存在差异，。注释：暴露（药物）登记采集人群随着时间的药物暴露情况和/或特定人群的信息。可将患者纳入队列研究，以采用标准化问卷来收集有关不良事件的数据。这有对于罕见结果的信号放大非常有效。
16.	信号	CIOMS □	与治疗因果关系不明的一份或多份事件报告，需要进行一步探索和持续监控。
17.	申办者	ICH E6（R1）	负责发起、管理和/或资助临床试验的个人、公司、机构或组织。
18.	申办者-研究者	ICH E6	单独或与其他人一起，发起并实施一个临床试验的个人。在他（们）的直接指示下，给受试者服用、发给受试者或由受试者使用试验用药品。该术语并不包括除了个人以外的任何人（如不包括一个公司和一个机构）。申办者-研究者同时履行申办者义务和研究者义务。

附录 B 临床试验清单表格及表格标题示例

表 1.正在进行中和已完成临床试验状况

正在进行中研究综述[研究药物]

研究识 别号	分期	国家	研究题目	研究设计	给药方案	研究人群	FVFP*	计划入组人 数	受试者暴 露量**

\*FVFP-首位患者首次访视

\*\*根据截止（日期）入组的受试者以及进行随机的总人数

报告周期内已完成研究综述[研究药物]

研究识别号	分期	国家	研究题目	研究设计	给药方案	研究人群	每个治疗组 受试者/患 者暴露量

表 2. 估计的受试者累计暴露量

基于已完成的临床试验以及正在进行的试验的招募人数/随机计划，估计得到的受试者的累计暴露量。

治疗	受试者人数
药物	
对照药物	
安慰剂	

表 3. 已完成临床试验中受试者研究药物的累计暴露量（按年龄性别分类）\*

年龄范围	受试者人数		
	男性	女性	总数

\*截止（日期）已完成研究中获得的数据



表 4. 已完成的临床试验中受试者对研究药物的累计暴露量（按照种族分类）\*

人种	受试者人数
亚裔	
黑人	
白种人	
其他	
未知	
总计	

\*截止（日期）已完成研究中获得的数据

表 5.报告周期内严重不良反应（SAR）列表示例

报告周期内严重不良反应的报告列表

研究识别号 EudraCT号	病例识别号/受试者编号*	国家/地区、性别、年龄	严重药物不良反应（SAR）	结局	发生日期** 到发生的时间**	可疑药物	日剂量 给药途径 剂型	治疗日期 治疗周期	注释
	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

\*试验/研究中心/患者

\*\*指“主”SAR

表 6.严重不良事件 (SAE) 累计汇总表示例

严重不良事件累计汇总表 (SAE)

<u>系统器官分类</u>	截至 2009 年 12 月 31 日			
首选术语	研究药物	盲态	阳性对照	安慰剂
<u>实验室检查</u>	<b>18</b>	<b>4</b>	<b>7</b>	<b>2</b>
ALT 升高	9	2	4	1
AST 升高	9	2	3	1
<u>神经系统疾病</u>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>7</b>
晕厥	2	2	4	7

---

## 附录 C 重要风险总结示例

本附录描述了自 2012 年至 2014 年连续三年制定的重要风险总结的虚构示例。重要风险总结可以以叙述格式（附录 C1）或表格格式（附录 C2）提供。

### 附录 C1: 叙述格式

#### **DSUR 2012**

#### **19 重要风险总结**

新发现的风险或更新的风险都以星号标注。

##### 1. 肾毒性

药物 Z 是一种对氨基乙醇酸盐，其结构与氨基糖甙类药物相似，目前正处于研发过程中，用于改善稳定型冠状动脉疾病患者的心绞痛。已知该类别的其他药物具有肾毒性，并分别在 20 和 60mg/kg/d 剂量下证实对大鼠和家兔具有肾毒性。

在健康受试者进行的 I 期临床试验中，服用药物 Z 最高剂量（口服 100mg，每日一次，连续 7 日）的 30 名受试者中，有 2 名受试者（6.7%）出现了伴有蛋白尿的血清肌酐一过性升高：受试者 0127 肌酐从基线的 0.9mg/dL 升高到第 7 天的 1.8mg/dL；受试者 0139 从基线的 1.0mg/dL 升高到第 7 天的 1.9mg/dL。这两名受试者均出现轻度的蛋白尿（试纸检测结果为 2+，24 小时尿蛋白未定量）。对这两名受试者的尿液分析未发现显著异常（极少细胞；未见管型）。到第 21 天，两名受试者的血清肌酐都恢

---

复到基线水平，并且蛋白尿症状已缓解（详情请参见章节 8.2 和 18.1）。每日接受药物 Z 100mg 的其他 28 名健康受试者和接受较低剂量（50mg 或以下，包括 72 名冠状动脉疾病患者）的 119 名受试者中均未出现蛋白尿或肌酐显著升高。

接受最高剂量药物 Z（100mg，QD）的健康志愿者中出现的肌酐升高可能与药物相关，部分原因是该类药物存在已知的肾毒性。因此，在 II 期试验中将药物 Z 的最高剂量降低到 50mg 并加强了对受试者相关指标的监测：需在基线和第 1、2、4、8、16、24 周检测血清肌酐、eGFR、白蛋白/肌酐比值、尿素氮和尿液分析。对于试纸检测出蛋白尿的任何受试者，将测定其 24 小时尿蛋白排泄量。如果受试者的肌酐升高 0.5mg/dL（即 30%）或者 eGFR 降低 25%（三天内重复测量两次），则停止研究药物给药。此外，对试验方案、知情同意书和研究者手册进行了相应的修订。

## 2.肝毒性

在大鼠研究 KR-102 中，在接受最高剂量（60mg/kg/d）的 8 只大鼠中有 2 只出现了肝损伤，伴随肝小叶中心坏死。接受较低剂量的大鼠均未出现肝毒性，在剂量高达 60mg/kg/d 下家兔中未见肝毒性。

在研究 102 中，一名患有冠状动脉疾病的受试者（102-037）每日一次口服药物 Z 50mg 第 14 天后出现中度谷丙转氨酶（ALT）和谷草转氨酶（AST）升高（分别比正常上限高出 2.7 和 2.3 倍），碱性磷酸酶和胆红素未见升高（详情请参见章节 8.2 和 18.1）。第 16 天时停止用药，在第 28 天

---

受试者转氨酶恢复正常。该受试者否认饮酒，且所有血清学结果均为阴性。在入组前，受试者在长达两年多的时间内一直接受药物 X 和药物 Y 合并给药。这两种药物应该没有引起转氨酶升高的可能性。由于在不良事件期间继续用药，因此不太可能是这两种药物导致的转氨酶升高。值得注意的是，受试者 102-037 的药物 Z 浓度 ( $C_{max}$ ) 比 50mg 组受试者的平均水平高 8 倍，提示其对药物 Z 代谢能力较低，这种可能性仍在研究中。另有 148 名受试者在 I 期临床研究中服用药物 Z，均未出现转氨酶升高。

考虑到大鼠中的结果以及受试者 102-037 转氨酶升高的情况，在 II 期研究中进行了更为密切的监测。新增了第 4 周和 16 周的监测，因此受试者会在基线和第 1、2、4、8、16、24 周进行 ALT、AST、胆红素和碱性磷酸酶监测。相应地，已对试验方案、知情同意书和研究者手册进行修订。

---

## **DSUR2013**

### **19 重要风险总结**

新发现的风险或更新的风险都以星号标注。

#### **1. 肾毒性\***

药物 Z 是一种对氨基乙醇酸盐，是一类具有与氨基糖甙类相似结构的药物，已知具有肾毒性。I 期临床试验中，服用药物 Z 最高剂量（口服 100mg，每日一次）的 30 名健康受试者中有 2 名受试者（6.7%）出现了与轻度蛋白尿（试纸检测）有关的血清肌酐一过性升高，因此后续研究中

取消了 100mg 剂量。在已完成的 II 期试验中（研究 201），冠状动脉疾病和稳定型心绞痛患者接受药物 Z，下列受试者出现了肌酐大于基线值 1.25 倍但小于基线值 1.5 倍的情况：50mg 组，5/60 名受试者（8.3%）；25mg 组，5/62 名受试者（8.1%）；10mg 组，3/59 名受试者（5.1%）；安慰剂组，6/61 名受试者（10%）。对于上述所有受试者，继续用药（按照方案），在两周内肌酐恢复到基线水平。下列受试者出现了肌酐大于基线值 1.5 倍的情况：50mg 组，1/60 名受试者（1.7%）；25mg 组，0/62 名受试者（0%）；10mg 组，1/59 名受试者（1.7%）；安慰剂组，2/61 名受试者（3.3%）。对于上述所有受试者，停止用药（按照方案），在两周内肌酐恢复到基线水平。如章节 8.2 和 18.1 中所述，继续使用研究药物和停止用药的受试者中，肌酐“恢复”到正常水平（即：肌酐与时间关系的曲线斜率）的情况相同，表明并非是药物特异性影响。值得注意的是，在接受药物 Z 治疗并出现肌酐升高的 4 名受试者中，有 3 名受试者使用了利尿剂。正在进行的研究 202 和 204 中，继续在基线和第 1、2、4、12、24、48 周监测血清肌酐、eGFR、尿素氮和尿液分析。对于试纸检测出蛋白尿的任何受试者，将测定 24 小时尿蛋白排泄量。

## 2. 肝毒性\*

在大鼠接受最高剂量（60mg/kg/d）的研究中，药物 Z 引起了肝小叶中心坏死（尽管该剂量下，在家兔中未发现肝损伤的证据）。在 I 期临床研究的 149 名受试者中，有一名受试者（0.7%）第 14 天出现了原因不明

---

的 ALT 和 AST 升高，比正常上限高出接近 2.5 倍；停药后恢复。在已完成的 II 期临床研究#201 中，有两名接受药物 Z 治疗的受试者（2/181，1.1%）出现转氨酶升高（参见章节 8.2），但是均属于轻微、一过性的升高；而在安慰剂组中一名受试者（1/61，1.6%）出现较为严重的转氨酶升高。基于这些信息，目前的监测计划是合适的，未对试验方案、研究者手册或知情同意书进行修订。值得注意的是，转氨酶升高的一名受试者（102-037）C<sub>max</sub> 非常高；但是，后来确认为实验室错误。

### 3. 晕厥\*

药物 Z 是一种一氧化氮（NO）依赖性血管扩张剂，是其可能具有抗心绞痛作用的部分原因。在此期间，研究#201 中报告了两例晕厥（2/81，1.1%），研究者认为与药物 Z 具有因果关系（受试者 201-119 和 201-212）。受试者曾分别接受 10 和 25mg 的药物 Z 给药。尽管这两名受试者均属于易于晕厥的病例（一名受试者明显非常缺水；另一名受试者有晕厥的长期病史），但是存在机制合理性，我们将继续关注晕厥可能是药物相关的副作用。没有针对这些不良反应事件而对监测计划进行特别变更。

---

## DSUR 2014

### 19 重要风险总结

新发现的风险或更新的风险都以星号标注。



## 1. 肾毒性\*

药物 Z 是一种对氨基乙醇酸盐，是一类具有与氨基糖甙类相似结构的药物，已知具有肾毒性。由于在 I 期临床研究中，健康受试者服用 100mg 剂量药物后出现肌酐升高和蛋白尿，后续的研究中取消了 100mg 剂量。在 II 期临床研究中，在 50、25 和 10mg 治疗组以及安慰剂组，分别有 7.8%、6.8% 和 5.8% 以及 6.3% 的受试者出现肌酐升高至大于基线值的 1.25 倍但小于基线值的 1.5 倍。在 50、25 和 10mg 治疗组以及安慰剂组，分别有 1.5%、0.5% 和 1.9% 以及 2.7% 的受试者出现肌酐升高至大于基线值的 1.5 倍。如章节 8.2 和 18.1 中所述，肌酐升高可能与脱水和利尿剂的使用有关。此外，有很多受试者肌酐升高幅度高于基线值的 50%，其肌酐水平的基线值通常很低（如， $<0.6\text{mg/dL}$ ）。尚不清楚该现象的临床意义。正在进行的 III 期临床试验（301）中，在基线和第 1、4、12、48 周监测血清肌酐、eGFR、尿素氮和尿液分析。对于试纸检测出蛋白尿为 3+ 或以上的任何受试者，将测定其 24 小时尿蛋白排泄量。

## 2. 肝毒性\*

在大鼠接受最高剂量的研究中，药物 Z 引起了肝小叶中心坏死。在 I 期和 II 期临床试验期间对 ALT、AST、碱性磷酸酶和胆红素进行了密切的监测，未出现提示肝损伤的实验室检测数据的一致性改变。正在进行中的 III 期试验（301）在基线和第 1、4、12、48 周进行了上述肝损伤指标的实验室检测。

---

### 3. 晕厥\*

药物 Z 是一种一氧化氮 (NO) 依赖性血管扩张剂, 可能部分具有抗心绞痛的作用。截至目前的研究中, 接受药物 Z 给药的受试者共报告了 21 例晕厥( 21/632, 3.3%); 接受安慰剂的受试者中报告了 3 例晕厥( 1.4%)。大多数事件是体位性的, 和/或与硝酸盐或血管扩张剂的联合用药有关。III 期临床研究中, 建议受试者不要同时使用血管扩张剂(如硝酸盐、二氢吡啶类钙通道阻断剂), 同时提供预防体位性眩晕的一般注意事项。已对试验方案、知情同意书和研究者手册进行了修订, 纳入该风险。

### 4. 胰腺炎\*

在已完成的 II 期临床试验和正在进行的 III 期临床试验中, 报告了三例胰腺炎(分别参见章节 8.1 和 8.2)。尽管每例事件都有似乎合理的替代解释, 但应该通过实验室监测认真搜寻胰腺炎的证据: III 期临床试验(301) 中招募的所有受试者都接受了脂肪酶和淀粉酶的筛检评估, 并在第 1 周和第 4 周进行重复评估。

---

## 附录 C2: 表格形式

### 19 重要风险总结

本章节中总结了药物 Z 临床研发项目中重要的已确认或潜在的风险。目前尚无与药物 Z 的给药相关的确定性风险的描述，所有风险都被认为是潜在的。下列各项已被确认为报告周期内的重要潜在风险：

- 肾毒性
- 肝毒性
- 晕厥
- 胰腺炎

更多详细情况可参见下表 X：

#### 表 X 重要风险总结

新风险或更新的风险都以星号标注。

风险	非临床数据	临床数据	措施
肾毒性*	大鼠和兔肾毒性的剂量分别为 20 和 60mg/kg/d。	<p>药物 Z 是一种对氨乙醇酸盐，与氨基糖甙类的药物结构相似，已知具有肾毒性。</p> <p>I 期临床：由于正常志愿者中出现肌酐升高和蛋白尿的情况，在后续研究中取消了 100mg 剂量。</p> <p>II 期临床：在 50, 25 和 10mg 治疗组中，分别有</p>	<p>在□期临床 (301) 中，于 1, 4, 12 和 48 周对血清肌酐、eGFR, 尿素氮, 和尿分析进行基线监测。</p> <p>对于试纸检测蛋白尿结果 &gt; 2+ 的受试者, 要求 24 小时尿蛋白定量。</p>

风险	非临床数据	临床数据	措施
		<p>7.8%，6.8%和5.8%受试者观察到肌酐水平增长达到1.25~1.5倍基线，而安慰剂组为6.3%。</p> <p>在50, 25和10mg治疗组中，分别有1.5%，0.5%和1.9%受试者观察到肌酐水平增长达到&gt;1.5倍基线，而安慰剂组为2.7%。</p> <p>肌酐升高可能与脱水和利尿剂的使用相关。此</p>	

风险	非临床数据	临床数据	措施
		<p>外，许多肌酐水平增幅达50%以上的受试者具有异常的基线值（即：<math>\leq 0.6\text{mg/dL}</math>）。此现象临床意义尚不清楚。</p> <p>参见章节 8.2 和 18.1</p>	
肝毒性*	大鼠研究 KR-102: 在最高剂量组（60mg/kg/d）的 8 只大鼠中有 2 只出现了肝小叶中心坏死。其余低剂量组大鼠均未见肝毒性	在 I 期和 II 期试验期间对 ALT、AST、碱性磷酸酶和胆红素频繁监测，未出现提示肝脏损伤的实验室异常连续模式。	在进行中的 III 期试验（301）中的常规监测：于 1, 4, 12 和 48 周对 ALT、AST、碱性磷酸酶和胆红素水平进行基线监测。

风险	非临床数据	临床数据	措施
	<p>迹象。</p> <p>在 ≤ 60mg/kg/d 剂量组的家兔中未见肝毒性。</p>		
晕厥*	<p>已发表的研究：在犬模型中，药物 Z 是一种一氧化氮 (NO) 依赖性血管扩张剂</p>	<p>迄今为止，研发项目中接受药物 Z 给药的受试者共报告 21 例晕厥 (21/632, 3.3%); 安慰剂组为 3 例晕厥 (1.4%)。大多数昏厥为直立性，且/或与硝酸盐或血管扩张剂的合并给药有关。</p>	<p>在 III 期研究项目中，建议受试者不要同时使用血管扩张剂，并提供预防直立性眩晕的一般注意事项。对方案、知情同意文件和研究者手册进行了修订，以纳入该风险。</p>

风险	非临床数据	临床数据	措施
胰腺炎*	无发现。	在已完成的 II 期试验和正在进行的 III 期试验中，报告了三例胰腺炎报告。未确定与药物 Z 的因果关系——每个病例都有合理的其他解释。	III 期试验（301）中招募的所有受试者都接受了脂肪酶和淀粉酶的筛检评估，并在第 1 周和第 4 周进行重复评估。