

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 年 7 月

目 录

一、概述.....	2
二、个例安全性报告的评价.....	3
三、安全性数据的汇总分析.....	4
（一）数据来源.....	4
（二）监测计划.....	4
（三）汇总分析方.....	5
（四）分析方法.....	6
（五）分析频率.....	7
（六）注意事项.....	7
四、汇总分析结果的报告.....	9
（一）报告形式和内容.....	9
（二）报告情形和方式.....	10
五、参考文献.....	11

一、概述

随着《药物警戒质量管理规范》的发布和实施，申办者应建立完善的药物警戒体系，对临床试验期间的安全风险承担主体责任。申办者应全面收集安全性信息并开展风险监测、识别、评估和控制，及时发现存在的安全性问题，主动采取必要的风险控制措施，并评估风险控制措施的有效性，确保风险最小化，切实保护好受试者安全。

临床试验期间的安全性评价包括个例安全性报告（**Individual Case Safety Report, ICSR**）的评价和安全性数据的汇总分析评价。**ICSR** 是描述临床试验中个体受试者发生的不良事件信息的报告。安全性数据的汇总分析是通过定期对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（包括 **ICSR**）及其他相关安全性信息进行综合分析，以持续动态进行安全性信息的监测和评估。为更好的推动和指导申办者对与注册相关的临床试验期间的安全性信息及时评价和报告，明确技术标准和向监管机构报告的要求，我们遵照国内法律法规要求，同时借鉴国际相关技术指南制定本指导原则。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，不具有强制性的法律约束力。随着科学研究的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。本指导原则为与注册相

关的临床试验期间安全性评价和安全性报告的一般考虑，尚不能涵盖所有情形。如有未能阐明的个性化问题，可与药品审评中心进行沟通。

二、个例安全性报告的评价

ICSR 是临床试验期间试验药物安全性评价的基础。临床试验期间，申办者对 ICSR 特别是对严重不良事件（**Serious Adverse Event, SAE**）进行审查，对了解试验药物的基本安全性特征并及时采取有效的风险控制措施具有较大的意义。

申办者应与研究者充分沟通以确保研究者提供该例 ICSR 受试者的完整信息。ICSR 评价时申办者应仔细审查受试者基本信息，包括家族史、合并疾病、合并治疗（处方药、非处方药、中药、特殊饮食、手术、物理治疗、膳食补充剂和其它替代药物）等，以充分了解可能影响 ICSR 评价的因素，如“药物-药物”、“药物-疾病”的相互作用及其它潜在因素。此外，申办者还应充分考虑受试者的群体特征、药物适应症、疾病自然史、现有治疗方法、以及其它与获益-风险评价相关的因素。

申办者应谨慎评价 ICSR，必要时应遵循国际人用药品注册技术协调会（**International Conference on Harmonization, ICH**）和我国已发布的相关指导原则，向监管部门进行快速报告。

三、安全性数据的汇总分析

（一）数据来源

安全性数据的来源包括但不限于：所有已完成和正在进行的临床试验的安全性数据（尤其是 SAE），以及其他重要安全信息，如非临床研究、临床或流行病学研究、科学文献、学术会议报告、国内外监管机构报告、商业营销报告等。

（二）监测计划

申办者可建立安全性数据监测计划，以系统地监测所有已完成和正在进行的临床试验的安全性数据（尤其是 SAE），以及其他重要安全性信息。

安全性数据监测计划应至少包括：

- 1、数据审查和分析方的职责；
- 2、定期审查 SAE 和其他重要安全信息的计划；
- 3、安全性数据的汇总分析，包括但不限于：
 - 监测 SAE 发生率的计划；
 - 汇总分析的频率和依据；
 - 当获知新的安全信息时对所有安全性数据进行评价的计划（如同类药物发生的严重不良反应、非临床研究安全性新发现）；
 - 评价安全性数据的方法，如统计方法、图形或表格；

— 揭盲的方法和流程。

申办者应随着研发进展和试验药物的整体安全性概况及时更新安全性数据监测计划。

（三）汇总分析方

为保持申办者盲态，申办者可以委托一个/多个组织或个人作为汇总分析方，负责审查药物临床试验期间累积的安全性数据并进行汇总分析。

1、基本特征和要求

汇总分析方应了解试验药物、适应症、试验人群特征，从而对试验药物的安全性做出科学的评价。当出现新的安全性风险信息时，应根据需要增加相关专业的人员。需要注意的是，汇总分析方不应参与试验的实施和接触有效性数据。

2、汇总分析方的构成

如果申办者已建立数据监查委员会（**Data Monitoring Committee, DMC**），可由 **DMC** 定期对安全性数据进行汇总分析，并在 **DMC** 章程中明确该项内容。**DMC** 通常对揭盲后的安全性数据进行汇总分析，因此需尽量利用现有的控制措施维持试验的完整性。与定期进行获益-风险评估不同，定期安全性数据汇总分析仅侧重于识别和描述试验药物的安全性风险，不涉及有效性评价。

如果不使用 **DMC**，申办者可在内部或外部指定其他组

织或个人定期对安全性数据进行汇总分析。申办者也可以考虑分开审核的方法，如由申办者确定试验人群中揭盲的条件和方法，揭盲后的安全性数据审查和汇总分析则由内部或外部的其他组织或个人进行。

（四）分析方法

汇总分析方可使用以下方法进行安全性数据汇总分析。

1、触发揭盲法

采用触发揭盲法时，需预先设定试验人群中 SAE 的背景发生率即揭盲触发率。如，预先设定老年人群中心肌梗死的发生率。如果盲态下试验组和对照组总试验人群 SAE（心肌梗死）的发生率超过预先设定的揭盲触发率，则需对安全性数据进行揭盲，比较组间 SAE 发生率的差异。

触发揭盲法适用于可预先设定试验人群 SAE 发生率的情形。若试验人群中某些 SAE 发生率的数据是不可获知的，如，虽然可以查阅 40~70 岁普通人群心血管事件发生率的数据，但可能无法获知相同年龄阶段类风湿性关节炎人群心血管事件发生率的数据。申办者应综合所有数据，包括对照药物数据、文献报道、流行病学数据和特定疾病监测研究等，以预先设定试验人群中的揭盲触发率。

2、定期揭盲法

当无法预先设定试验人群 SAE 发生率时，可使用定期揭

盲法。定期揭盲法是按试验组定期分析揭盲后的安全性数据，评估试验组 SAE 的发生率是否明显高于对照组。

可按试验组定期汇总分析所有 SAE，或至少是对三或四例以上 SAE（可能引起关注的发生率或数量差异的临界值）进行定期汇总分析，比较各试验组上述 SAE 的发生率或数量，确定是否需要进一步评估，以识别安全性风险信号。

使用定期揭盲法进行汇总分析时，需要加强过程记录和控制措施以保护临床试验数据的完整性。

（五）分析频率

汇总分析的频率视情况而定，应考虑试验药物现有的安全性特征、适应症、试验人群和受试者入组速率等。如，每 6 个月进行一次汇总分析或更频繁。一般情况下，申办者可根据累积的安全性数据、受试者数量（如每达到 25% 的招募数量）、SAE 的发生率定期进行汇总分析。如果出现新的安全信息，可根据需要修改汇总分析的频率。

（六）注意事项

1、基于医学的综合评价

由于试验组和对照组 SAE 发生率的差异可能存在偏倚，因此基于医学知识的综合评价对汇总分析非常重要。对于安全性数据较少的临床试验，解释 SAE 发生率的差异具有一定

的困难。某些情况下，即使试验组和对照组的发生率差异无统计学意义，也不能完全排除 SAE 和试验药物的相关性。因此，需要对临床试验的安全性数据和其他安全性信息进行综合的评估，如 SAE 的发生时间、药理学、同类药物类似不良反应和非临床发现。当有证据提示存在潜在的因果关系，若仍继续试验，等待 SAE 进一步积累至发生率差异出现统计学意义时，可能会影响风险控制的及时性。

2、应用科学的汇总方法

申办者应采用科学的方法对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进行汇总分析，包括来自不同人群、不同试验设计（不同的给药计划、随访时间、适应症）的安全性数据。如果汇总不同试验的 SAE 发生率存在困难，建议记录评价的过程并参考相关指南¹。

3、保持试验的完整性

为保持试验的完整性，进行揭盲审查的内部人员不应参与试验的实施或结果分析。如果需要 DMC 之外的组织审查汇总安全性数据，该组织应仅能审查 SAE 相关的揭盲数据，而非研究终点、有效性数据以及与 SAE 无关的其他数据。

申办者向研究者提交安全性报告时存在揭盲的担忧，建议仅向研究者递交汇总分析的总结报告，以告知所有参与试验的研究者试验药物潜在的严重安全性风险。

¹ 《抗肿瘤药物说明书不良反应数据汇总指导原则》

4、正确的 MedDRA 编码

申办者应在试验开展前对不良事件术语的医学概念进行定义，仔细审查 SAE 的报告术语，并进行正确的 MedDRA 编码。如，对于肾功能衰竭的医学概念，首选术语（Preferred Terms, PT）可能包括肾衰、急性肾损伤、肾功能损害、氮质血症、尿排出量降低、手术后肾衰和其他相关术语。在分析时应采用标准化 MedDRA 查询（Standardized MedDRA Query, SMQ）、高位语（High Level Term, HLT）或申办者定义的医学概念集。

四、汇总分析结果的报告

（一）报告形式和内容

汇总分析结果的报告可以总结报告的形式体现。总结报告应包括对 ICSR 的评价，并列出汇总分析所使用的所有 ICSR。如果 ICSR 已报告 SUSAR，则需列出其全球唯一病例识别码。

汇总分析报告内容应至少包括：

1、病例信息及可疑严重不良反应的描述。包括：性别、年龄、症状、合并疾病、既往病史、相关检查检验结果、伴随用药以及药物暴露与 SAE 发生的时间、因果关系等。

2、汇总分析方法和结果的描述。包括：数据的来源、

分析人员、分析方法、试验相关文件的变更（如知情同意书、研究者手册），以及计划进行的风险控制措施等。

此外，申办者还应结合其他相关不良事件或安全性信息进行汇总分析。例如，申办者提交肺栓塞的安全性报告时，还应结合其他血栓栓塞性事件（如深静脉血栓形成）进行综合分析。

（二）报告情形和方式

一般而言，对于明显影响药品风险获益评估的信息或可能考虑药品用法改变、或影响总体药品研发进程的临床试验期间的安全性信息，申办者需向药品审评中心报告。如，经汇总分析认为具有临床意义的已知或潜在的严重不良反应发生率显著增加。对于符合《药物临床试验期间安全性数据快速报告标准和程序》的情形，应根据要求按时限进行报告。

申办者可通过“*申请人之窗—其他潜在的严重安全性风险信息递交栏*”提交汇总分析报告。

五、参考文献

- [1] FDA. Guidance for Industry. Sponsor Responsibilities -Safety Reporting Requirements and Safety Assessment for IND and Bioavailability/Bioequivalence studies.
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/sponsor-responsibilities-safety-reporting-requirements-and-safety-assessment-ind-and->
- [2] CIOMS. Report of CIOMS Working Group. Management of Safety Information from Clinical Trials.
https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/Mgment_Safety_Info.pdf.
- [3] CDE. 关于《药物临床试验期间安全性数据快速报告标准和程序》有关事项的通知.
<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/1293f7c3d511225fadbab12a209d152c>.
- [4] CDE. 国家药监局药审中心关于发布《抗肿瘤药物说明书不良反应数据汇总指导原则》的通告.
<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ba1a3e96f3ab0dc18a18416be7345f2f>.
- [5] FDA. Guidance for Industry. Premarketing Risk Assessment.
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pre-marketing-risk-assessment>.
- [6] Tan XL, Kern DM, Cepeda MS. Identifying Anticipated Events of Future Clinical Trials by Leveraging Data from the Placebo Arms of Completed Trials. Therapeutic Innovation & Regulatory Science. 2021; 55(2): 454-61.
- [7] Yao B, Zhu L, Jiang Q, et al. Safety Monitoring in Clinical Trials. Pharmaceutics. 2013; 5(1): 94-106.
- [8] Xia HA, Crowe BJ, Schriver RC, et al. Planning and core analyses for periodic aggregate safety data reviews. Clinical Trials. 2011; 8(2): 175-82.
- [9] Hendrickson BA, Wang W, Ball G, et al. Aggregate Safety Assessment Planning for the Drug Development Life-Cycle Therapeutic Innovation & Regulatory Science. 2021; 55(4): 705-16.
- [10] Ball G, Hendrickson BA, Freedman AL, Bal G, et al. Interdisciplinary Safety

Evaluation for Learning and Decision- Making. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. 2021; 55(4): 717-32.