

**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)**

2023年3月

# 目 录

一、概述.....	2
二、个例安全性事件的评价和报告 .....	3
三、安全性信息的汇总分析 .....	4
(一) 信息来源 .....	4
(二) 汇总分析计划 .....	5
(三) 汇总分析方 .....	6
(四) 分析频率 .....	7
(五) 揭盲方法 .....	8
(六) 注意事项 .....	10
四、严重安全性风险信息报告 .....	12
(一) 快速报告的情形和方式 .....	12
(二) 快速报告的内容 .....	12
五、参考文献.....	14

## 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，对药物临床试验期间的安全风险承担主体责任。申办者应全面收集药物临床试验期间的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。

申办者对药物临床试验期间的安全性评价应至少包括个例安全性事件的评价和安全性信息的汇总分析。个例安全性事件是指临床试验期间个体受试者发生的可能与药物作用相关的不良事件和其他安全性相关的风险事件。安全性信息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及其他安全性相关的风险事件进行综合分析，以持续进行安全性信息的监测和评估。对药物临床试验期间的安全性信息持续进行评估，对于及早发现严重的安全性风险从而保护受试者安全具有重要的意义。

为更好的推动和指导申办者对与注册相关的药物临床试验期间的安全性风险信息及时评价和报告，明确评价方法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。本指导原则侧重

指导申办者对与注册相关的药物临床试验期间的严重不良事件（Serious Adverse Event, SAE）以及其他潜在的严重安全性风险信息持续评价和及时报告，为药物临床试验期间安全性评价和安全性报告的基本考虑，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。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，随着科学研究的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。

## 二、个例安全性事件的评价和报告

个例安全性事件是药物临床试验期间安全性评价的基础，是安全性信息汇总分析的重要数据来源。临床试验期间，申办者对个例安全性事件特别是对 SAE 进行及时的审查、分析并评价，对评估可能与药物相关的重要安全性风险并及时采取有效的风险控制措施具有重要意义。

申办者应与研究者充分沟通，尽可能获得该个例安全性事件受试者的完整信息。个例安全性事件评价时申办者应仔细审查受试者的基本信息，包括家族史、相关病史、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）、药物过敏史等，以充分了解可能影响个例安全性事件评价的因素。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、药物

已知风险以及其他相关因素。

申办者应按照我国已发布的相关指导原则审慎评价个例安全性事件，必要时按照《药物临床试验期间安全性数据快速报告标准和程序》要求向监管部门进行快速报告。

### 三、安全性信息的汇总分析

药物临床试验期间安全性信息的汇总分析是对个例安全性事件评价的重要补充，有助于及时发现并识别重要风险信号。药物临床试验期间安全性信息汇总分析的情形包括但不限于：（1）汇总试验药物单用或与合并治疗有关的预期 SAE 的发生率，分析试验人群的发生率是否高于同类人群背景发生率，为判定 SAE 与试验药物的因果关系提供依据；（2）通过分组汇总分析比较不同试验组间某些 SAE 发生率的差异，为判定 SAE 与试验药物的因果关系提供依据；（3）通过汇总分析发现试验药物的某些预期严重不良反应、可疑非预期严重不良反应（Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR）或特别关注不良事件（Adverse Event of Special Interest, AESI）发生率的增加具有重要临床意义等。

#### （一）信息来源

汇总分析安全性信息的来源包括但不限于：所有与注册相关的该药物已完成和正在进行的临床试验的安全性数据，

以及其他重要安全性信息，如：非临床研究数据、非干预性研究的安全性发现、国内外监管机构报告、上市后的安全性发现、科学文献等。

## （二）汇总分析计划

申办者应建立安全性信息汇总分析计划，以便及时分析所有已完成和正在进行的临床试验的安全性数据及其他安全性相关的风险事件。制定汇总分析计划时，应重点关注药物临床试验期间发生的 SAE、SUSAR、AESI 等，以及其他潜在的严重安全性风险信息。

安全性信息汇总分析计划应至少包括：

- 1、分析的内容和指标，如 SAE、SUSAR、AESI 的发生率；
- 2、安全性数据审查和分析方的职责；
- 3、汇总分析的频率和依据；
- 4、安全性数据的更新计划，如非临床研究的重大安全性新发现；
- 5、汇总分析拟采用的统计学方法、图形或表格形式；
- 6、盲态试验拟采用的揭盲条件、方法和流程。

申办者应根据已获得的药物安全性信息和临床研究进展及时更新临床试验期间安全性信息汇总分析计划。

### （三）汇总分析方

对于盲态试验，为保持临床试验实施团队的盲态，申办者可以委托其他组织或个人作为安全性信息的独立汇总分析方，负责审查和评价药物临床试验期间累积的安全性数据和其他安全性相关的风险事件并进行汇总分析。对于非盲态试验，在不影响试验完整性的前提下，申办者可根据试验进展自行设置汇总分析方。

#### 1、基本要求

汇总分析方应了解试验药物基本信息、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，汇总分析方应根据需要增加相关专业的人员。

需要注意的是，对于盲态试验汇总分析方应具有一定的独立性。为保持试验的完整性，汇总分析方不应参与临床试验的实施，并应始终保持参与临床试验实施人员的盲态。除了指定的参与安全性数据揭盲或对揭盲数据进行审核、分析的人员外，汇总分析方其余内部或外部人员均不得接触揭盲的安全性数据。当认为确有必要对药物进行“获益-风险”评估时，汇总分析方可以查看部分有效性数据。

#### 2、汇总分析方的构成

如果申办者已建立独立数据监查委员会（Independent Data Monitoring Committee, IDMC），可由 IDMC 定期对安

全性数据进行审阅和汇总分析。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；当认为有必要进行“获益-风险”评估时，IDMC可以同时查看部分有效性数据。如果经汇总分析发现正在进行的临床试验存在严重的安全性风险，IDMC可向申办者提出暂停/终止临床试验的建议，并及时采取必要的风险控制措施以充分保护受试者。

如果不使用 IDMC 作为汇总分析方，申办者也可委托其他组织或个人对安全性数据进行汇总分析。对于盲态试验，可以考虑分开审核的方法，如由申办者确定揭盲的条件和方法，委托其他组织或个人进行揭盲并对揭盲后的安全性数据进行审查和汇总分析。

#### （四）分析频率

汇总分析的频率视情况而定，应考虑对试验药物安全性特征的了解程度、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，或按照安全性风险情况决定汇总分析频率。一般情况下，申办者可根据累积的安全性数据、完成招募的受试者数量（如每达到 25% 的拟招募数量）、预期 SAE 的发生率的变化等定期进行汇总分析。如果出现新的严重的安全性风险信息，可根据需要修改汇总分析的频率。

## （五）揭盲方法

对于正在进行的临床试验，申办者应预先制定详细的盲态安全性数据审核标准和汇总分析流程，汇总分析方应掌握并严格执行。汇总分析方对临床试验期间安全性数据盲态汇总分析后怀疑可能存在严重的风险，认为确有必要揭盲时才能对安全性数据进行揭盲。申办者应预先制定详细的揭盲标准和操作规程，明确指定可参与揭盲的人员。揭盲人员应掌握并严格执行揭盲标准和操作规程，保留相关记录以确保揭盲过程可追溯。

汇总分析时主要涉及以下揭盲情形：

### 1、触发阈值揭盲

触发阈值揭盲适用于可预先设定试验人群某些不能排除与试验药物因果关系的 SAE 背景发生率的情形，当盲态汇总分析结果表明总试验人群的发生率显著超过人群背景发生率时触发揭盲。如，预先设定老年人群中心肌梗死的发生率为触发揭盲的阈值，如果盲态安全性数据汇总分析时发现总试验人群心肌梗死的发生率超过预先设定的揭盲触发率阈值，则可对心肌梗死相关安全性数据进行分组揭盲，比较试验组和对照组心肌梗死组间发生率的差异，以及时判断差异是否具有临床意义。

申办者应尽量全面综合现有数据以预先确定拟入组的总试验人群中某些不能排除与试验药物因果关系的 SAE 的

背景发生率。如，参考同类药物的安全性数据、现有流行病学或特定疾病监测数据、文献报道等。

## 2、分组分析揭盲

当无法预先设定试验人群某些不能排除与试验药物因果关系的 SAE 的背景发生率时，对于临床前研究或现有临床数据提示安全性风险较高的试验药物，申办者可考虑使用定期分组汇总分析。

汇总分析方可采用分级揭盲法进行揭盲，对不能排除与试验药物因果关系的 SAE 按试验分组定期进行汇总分析。通过汇总分析比较各试验组间此类 SAE 的发生率或数量的差异，确定是否需要进一步揭盲后评估，以尽早识别安全性风险。如，对采用阳性药物对照设计的试验，若不同试验组某一 SAE 发生数量的差异累积达到三或四例以上，则提示随试验进展该 SAE 组间发生率可能存在一定差异，汇总分析方可考虑对该 SAE 进行定期分组汇总分析。

临床试验期间安全性数据揭盲可能对试验完整性造成重大影响，申办者需要周密计划、加强过程记录和控制措施以保护临床试验数据的完整性。

## （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，应基于医学知识对汇总分析的结果进行综合评价。药物临床研发早期，积累的安全性数据较少，通常不能用试验组和对照组发生率的差异无统计学意义来排除 SAE 和试验药物的因果关系。因此，申办者需要对药物临床试验的安全性数据和其他来源的安全性信息进行综合评估，如 SAE 的发生时间、已获得的药理学数据、同类药物类似严重不良反应的发生情况和非临床研究的发现。此外，申办者还应结合同一医学系统分类的其他 SAE 进行综合评价，如申办者进行针对肺栓塞不良事件的评价时，还应结合临床试验中累积的其他血栓栓塞性事件（如深静脉血栓形成）进行综合分析。

当有证据提示该 SAE 与试验药物存在潜在的因果关系时，申办者应及时采取必要的风险控制措施以充分保护受试者。

## 2、采用适宜的标准分类汇总

申办者应根据药物不同临床试验的目的和设计采用适宜的方法对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。通常可根据药物适应症、受试者基线特征、不同给药计划等分别进行汇总。

## 3、保持试验的完整性

为保持试验的完整性，申办者应预先制定详细的盲态保持标准操作规程，无论是盲态保持人员还是非盲态保持人员均应掌握并严格执行。申办者应采取严格措施在盲态保持和

非盲态保持人员之间设定“防火墙”，进行揭盲审查或参与安全性汇总分析报告递交的人员不应参与试验的实施或结果分析。如果需要 IDMC 之外的组织审查汇总安全性数据，该组织应仅能审查与汇总分析相关的安全性揭盲数据，而非有效性数据以及与汇总分析数据无关的其他试验数据。

若汇总分析发现试验药物存在潜在的严重安全性风险，申办者应及时和研究者沟通，以充分保护受试者。申办者向研究者提交汇总分析报告时存在揭盲的担忧，可仅向研究者递交汇总分析报告的描述和总结。申办者可以通过致研究者的函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，以及计划更新的风险控制措施，如修改方案、知情同意、研究者手册等。

#### 4、采用正确的监管活动医学词典（Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA）编码

申办者应在试验开展前仔细审查方案中不良事件概念的描述与 MedDRA 医学术语的一致性，在研发过程中重点审查 SAE 报告术语的准确性，并进行正确的 MedDRA 编码。如，对于医学事件肾功能衰竭，首选语（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等多个概念，申办者应根据不良事件的具体情况进行准确的编码。

在汇总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对同一类SAE进行汇总分析。

## 四、严重安全性风险信息的报告

### (一) 快速报告的情形和方式

对于汇总分析发现的明显影响试验药物“获益-风险”评估的信息,或可能考虑用法改变、或影响药物总体研发进程的临床试验期间的其他潜在的严重安全性风险信息,申办者应与药品审评中心及时沟通,撰写汇总分析报告,并按快速报告相关要求向药品审评中心进行报告。

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,同时应采取严格措施在报告提交人和临床试验实施团队间设定“防火墙”,以避免意外破盲。

### (二) 快速报告的内容

快速报告的内容应至少包括对SAE/SUSAR等关键目标事件的汇总分析结果,并列出汇总分析所使用的所有SAE/SUSAR个例不良事件的信息。如果汇总分析所使用的SAE已按照SUSAR进行快速报告,则需列出每个SUSAR个例的全球唯一病例识别码(C.1.8.1)。

汇总分析报告内容应至少包括:

1、汇总分析所涉及的受试者信息和个例不良事件的描述。包括：受试者性别、年龄、症状、家族史、相关病史、相关检查检验结果、合并治疗以及 SAE/SUSAR 发生的时间、药物暴露与 SAE/SUSAR 的因果关系等。

2、汇总分析方法和结果的描述。包括：汇总分析安全性信息的来源、汇总分析方、分析方法、结果和结论、临床试验相关文件的变更（如知情同意书、研究者手册），以及计划开展的风险控制措施等。

## 五、参考文献

- [1] ICH. E2A: Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting. 1994.
- [2] ICH. E2B(R3) : Implementation Guide for Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports (ICSRs) - Data Elements and Message Specification. 2016.
- [3] ICH. E2F: Development Safety Update Report. 2010.
- [4] CIOMS. Management of Safety Information from Clinical Trials - Report of CIOMS Working Group VI. 2005.
- [5] FDA. Guidance for Industry. Premarketing Risk Assessment- Guidance for Industry. 2005.
- [6] 国家药品监督管理局.《药物警戒质量管理规范》.2021
- [7] 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.
- [8] 国家药品监督管理局药品审评中心.《药物临床试验数据监查委员会指导原则（试行）》.2020.
- [9] 国家药品监督管理局药品审评中心.《药物临床试验盲法指导原则（试行）》.2022.
- [10] FDA. Sponsor Responsibilities -Safety Reporting Requirements and Safety Assessment for IND and Bioavailability/Bioequivalence studies (Draft Guidance) - Guidance for Industry. 2021.
- [11] Xia HA, Crowe BJ, Schriver RC, et al. Planning and core analyses for periodic aggregate safety data reviews. Clinical Trials. 2011; 8(2): 175-182.
- [12] Ball G, Hendrickson BA, Freedman AL, et al. Interdisciplinary Safety Evaluation for Learning and Decision-Making. Therapeutic Innovation & Regulatory Science. 2021; 55(4): 705-716.
- [13] 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): 717-732.