

药物上市申请临床评价技术指导原则
（征求意见稿）

国家药品监督管理局药品审评中心

2025年9月

目录

一、概述	1
二、适用范围	1
三、申报背景信息.....	2
(一) 申报信息	2
(二) 注册监管历史信息	3
四、临床评价	4
(一) 伦理和临床试验规范.....	4
(二) 临床试验数据源.....	6
(三) 其它学科与安全性和有效性相关的重要问题.....	9
(四) 有效性评价.....	11
(五) 安全性评价.....	19
(六) 上市后经验 (如有)	49
(七) 获益-风险评价.....	49
(八) 说明书审核.....	51
五、总体评价	52
(一) 适应症及现有治疗简述	52
(二) 有关临床试验的简述.....	53
(三) 关键发现及问题.....	53
(四) 获益与风险评估总结	53

六、参考文献	53
--------------	----

1 一、概述

2 药物上市申请临床评价是创新药全生命周期获益-风险
3 评估的关键内容。为更好地指导评价者对药物上市申请中临
4 床安全性、有效性、获益-风险进行科学、规范、高效的评价，
5 让申请人了解临床评价的关键考虑，指导申请人科学研究，
6 以期促进有临床价值的新药研发上市。本指导原则提供了不
7 同疾病领域在探索其未被满足的临床需求时所遵循的共同
8 原则，将药物上市所必须开展的有效性、安全性评价的循证
9 逻辑链加以结构化，并把各个结构单元采集、分析数据和相
10 关信息的要求以及相关的关系加以明确。

11 本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认知。随
12 着医学科学和临床试验的发展，本指导原则中的相关内容将
13 不断完善与更新。如有未能涵盖的问题，可与监管机构进行
14 沟通。

15 二、适用范围

16 本指导原则适用于化学药品、治疗用生物制品的药物上
17 市申请临床专业评价工作，包括完整评价报告的结构、内容、
18 方法和标准。

19 应用本指导原则的同时，请参考药物临床试验质量管理

20 规范 (Good Clinical Practice, GCP)、国际人用药品注册技术
21 协调会 (International Council for Harmonisation of Technical
22 Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) 和其他
23 国内已发布的相关指导原则。

24 三、申报背景信息

25 (一) 申报信息

26 简述适应症及目标人群的流行病学特征, 包括发病率和
27 流行病学、目标人群人口统计学特征 (年龄、性别、民族/种
28 族来源等)、地理特征、疾病的危险因素、死亡率等。简述所
29 申报适应症的现有治疗方法及未被满足的临床需求, 简要说
30 明中国当前推荐的标准治疗方案, 其与全球标准治疗有无不
31 同。

32 简述研究药物基本信息, 包括通用名 (化学名或/和 INN
33 名) 和商品名 (或拟用的商品名)、药物分类 (新的分子实体、
34 新的剂量规格/剂型、新的复方制剂等)、药理学分类、药物
35 剂型和规格、给药途径和频率。

36 简述相同活性成份药物上市使用情况。如国内已有含相
37 同活性成份的其它药品上市的, 需说明该药品上市相关信息
38 (适应症、重要安全性信息等); 如果拟上市药物是新分子实

39 体 (NME), 请说明该药物尚未在本国上市。如果该新分子实
40 体已在其他国家上市, 请简要说明其国外上市信息 (上市时
41 间、国家、商品名、适应症、剂型、规格、用法用量等)。

42 应关注与其它相关药物的重要问题, 包括那些与所申报
43 药物具有相同药理学分类、相同代谢途径、相同药物类别的
44 药物 (无论其是否已上市), 应说明该药物安全性、有效性相
45 关的重要问题。

46 列明注册申请人及注册代理机构。说明注册分类、附加
47 申请事项 (如有)、受理日期、承办日期, 以及执行的审评审
48 批程序 (突破性治疗药物、优先审评审批、附条件批准、特
49 别审批程序等)。

50 说明是否已完成临床试验现场核查。

51 (二) 注册监管历史信息

52 简要总结与本次新药上市申请有关的注册监管情况, 包
53 括申请人与监管机构正式的沟通交流及所形成的会议纪要
54 等。按时间顺序罗列以清晰说明双方在临床研发过程的互动
55 情况。这些事件至少应包括下述几点:

56 1. 申报前: 临床试验设计, 重大研究方案的修订, 关键问
57 题, 与安全性或/和当地相关的特殊研究;

58 2.与申请人的主要磋商/重要的里程碑会议（例如：新药
59 申报 IND 前会议，二期临床试验结束时会议，申报新药上市
60 申请前会议等）；

61 3.双方达成的重要共识的要点。

62 如有，需简述其它相关背景信息，包括：申请人在其它
63 国家与药监部门的主要磋商/会议及其会议纪要；在其它国家
64 （或多个国家）获批的药品说明书信息。

65 简述评价过程中的补充资料和会议讨论情况。

66 **四、临床评价**

67 **（一）伦理和临床试验规范**

68 评价者应确保申报材料中所有临床试验的设计、实施和
69 报告都必须遵循临床研究的规范和准则。评价者尤需重点关
70 注以下三个方面：申报材料的质量和完整性，遵守药物临床
71 试验质量管理规范，遵守其它相关法律法规。

72 1.申报材料质量及完整性

73 评价者应就总体申报材料的质量，针对以下几个方面提
74 出意见：

75 1.1 申报资料是否结构清晰，易于查找，是否有助于评价

76 者高效评价；

77 1.2 申报资料是否完整，是否需要向申请人提出补充材
78 料要求，包括最终的临床研究报告，数据集或数据文件，补
79 充分析等。

80 1.3 缺失数据：简要总结申报资料中所缺失的临床试验
81 数据，明确缺失数据的价值。

82 2. 临床试验规范的遵守情况

83 根据临床试验现场核查报告，对临床试验规范的遵守情
84 况进行简要说明，包括临床试验各相关方是否都遵守了临床
85 试验规范，伦理委员会批件、知情同意书、利益冲突回避、
86 违背方案情况、研究中心具体问题等。

87 3. 临床试验现场核查发现的问题及评价

88 简要描述国家药品监督管理局核查中心出具的临床试
89 验现场核查报告结论，以及发现的需评价者关注的问题。简
90 要总结核查过程中的有价值的阳性发现：与有效性和安全性
91 有关的数据完整性问题，或影响数据完整性的参与者保护问
92 题；与临床试验监查相关的影响数据完整性的问题。

93 评价者应评估核查提出需评价关注的问题是否与临床

94 有效性和安全性评价相关，并评价其对安全性和有效性评价
95 结果的影响，并用于研究药物的总体临床获益/风险评价。

96 通常通过常规临床试验现场核查核实申报数据的真实
97 性，但对于评价过程中发现的下述情况可能需要有因核查：
98 评价过程中发现某一个临床研究机构出现异常安全性问题
99 而引起安全性关注。评价过程中发现与研究机构相关的有效性
100 数据异常而引起的有效性关注。在审查方案违背、临床试
101 验中止、或安全有效性结果时，怀疑某些研究机构科学行为
102 不端时。

103 根据临床试验现场核查报告，对遵守其它相关法律法规
104 （如相关）情况进行说明。

105 **（二）临床试验数据源**

106 简要描述用于支持研究药物上市申请的临床试验概况，
107 包括完成的 I、II、III 期临床试验简要情况（研究数量、目的、
108 设计、样本量等），以清晰呈现关键的支持性证据链。如有其
109 它相关数据，可简要说明。

110 临床试验数据源包括所有用于评价分析的数据资料以
111 及参考文献，包括：此次新药上市申请的临床试验数据；申
112 请人进行的其他类似药物的临床试验，或该药物进行的其他

113 适应症的临床试验；由第三方开展的非注册目的的临床试验；
114 中国以外其它国家收集的上市后安全性数据（诸如其它国家
115 的上市后要求或上市后承诺临床试验）；文献报道；任何其它
116 可用于评价但不包括在申报资料中的内容。

117 1. 临床试验/研究总结表

118 应将申报资料中提供的所有临床试验以表格形式列出
119 并加以讨论。表格可以根据研究的特点（如果适合）而设计
120 成不同的格式。其中的内容应能清晰地描述申报资料中的每
121 个试验，但同时必须包含以下内容：

122 研究区域：国际多中心临床试验或中国多中心临床试验；
123 临床试验的类型：研究阶段，药代（PK）、药动（PD）、安全
124 性、有效性等；临床试验设计：I期剂量研究、传统药代（PK）
125 或群体药代（PPK）研究、随机研究、盲法研究、阳性对照
126 研究、安慰剂对照研究、单臂研究、剂量-反应研究等；参加
127 研究的中心数；入组参与者样本量；如果试验或研究在儿童
128 中开展，应包括入组儿童参与者数和其它在儿童人群中开展
129 的研究设计。

130 2. 单个临床试验/研究的讨论

131 需对于每个单独的试验或研究进行总结和讨论。如果有

132 多个设计相类似的试验，可将这些试验归为一类，对其中一
133 个试验作具体描述，再通过列表来说明各类似设计的试验之
134 间的区别(如：入选和排除标准、治疗持续时间、样本量等。)

135 总结和讨论通常需包括以下几个方面：

136 试验(或研究)名称；方案中特别预先指出的用以筛选
137 参与者的特殊诊断，包括诊断试剂盒，所用实验室类型(地
138 方或中心)，如果用中心实验室，应提供中心实验室的信息
139 (名字、地址等)；试验设计；试验药物的给药及时间；研究
140 终点：重点关注主要终点和次要终点；入选和排除标准；治
141 疗持续时间；研究终点(主要和次要)评估(分析)，如果进
142 行的亚组人群分析，须提供相关资料并加以讨论；方案设计
143 偏差以及因此对试验结果和结论产生的影响；终止治疗的
144 主要原因以及因此对试验结果产生的影响；主要的方案修改：
145 如果适合，评价者应提供其对修改内容的意见。

146 此部分内容主要是针对临床试验设计的讨论，与“(四)
147 有效性评价”或“(五)安全性评价”的信息应可相互印证和参
148 考，以保证数据评价、分析及解读的清晰、简洁、统一而准
149 确，同时注意避免数据的重复使用。

150 **（三）其它学科与安全性和有效性相关的重要问题（如**
151 **适用）**

152 基于药学、药理毒理、临床药理学评价，简要总结相关
153 学科发现的与临床安全性和有效性评价相关的重要问题，说
154 明可能解决问题的办法，或因未能解决问题而需采取的应急
155 措施及核心内容讨论。

156 **1.药学方面**

157 参考药学评价，简要讨论任何对于临床试验的结果解读
158 可能具有重要影响的药学相关问题。

159 **2.临床微生物学**

160 应提供原料与制剂微生物学信息。

161 **3.非临床药理学和毒理学**

162 简要描述药理学/毒理学评价中发现的，所有可能影响人
163 类安全性评估的重要信息（诸如：致癌性、生殖毒性或药物
164 对 QT 间期的影响等信息）。

165 **4.临床药理学**

166 应基于药物作用机制研究、药物临床试验中发现的可以
167 相互印证的各种结果，对临床药理学进行详细探讨。

168 对所有临床试验呈现的关键临床药理学发现和结论进
169 行概述。简要并清晰阐述整个药物临床研发过程中所评价的
170 剂量范围，以及用于分析的方法。概述应包括 PK、PD、药
171 物剂量-暴露-反应关系以支持所研究人群中的剂量选择和剂
172 量调整，以及其他任何用于参与者其它伴随疾病的伴随治疗
173 结果。

174 作用机制：简要总结在人体上获得的药物作用机制信息，
175 包括在细胞水平、受体、细胞膜、靶器官以及整个机体。应
176 简要讨论需重点关注的药物不良反应的作用机理。

177 药效动力学 (PD)：重点评估已知和潜在安全性风险相
178 关的 PD 终点（如 QT 间期延长）和 PK/PD 关系。结合 PK
179 等相关临床数据，讨论特殊安全性问题。

180 药代动力学 (PK)：应重点关注关键 PK 特征的讨论，包
181 括：药物暴露（最大浓度和最小浓度以及曲线下面积）、半衰
182 期、剂量比例、处置和吸收、分布、代谢、排泄 (ADME)。
183 应简要描述并讨论其它可能影响药物安全性特征的信息，包
184 括：药物-人群关系、药物-疾病关系、药物-药物关系。简要
185 讨论与药物暴露-反应相关的 PK 信息。

186 (四) 有效性评价

187 有效性评价主要基于单个适应症。

188 有效性评价时应注意：(1) 此部分应为整合后有效性结
189 果(如, 从多个临床试验中整合有效性数据)。(2) 申请人应
190 提交一个完整的有效性总结; 评价者应对试验结果和结论做
191 深入评价, 而非简单重复申请人的讨论。当对有效性进行准
192 确评价时, 统计评价的意见非常有价值。(3) 不应包括不能
193 贡献高质量数据的临床试验(例如: 阳性对照试验不是设计用
194 来显示优效性、非劣效或等效性), 除非它是申请人据此来证
195 明有效性的临床试验。

196 1. 有效性概述

197 应对所有关键临床试验中的有效性数据进行总结。概述
198 要有足够数据, 又要有核心逻辑框架, 以便很好地理解这些
199 结论。

200 简要描述与有效性评价相关的关键性临床试验, 优先介
201 绍影响评价决策的最重要的信息(如主要终点和重要的次要
202 终点等); 简要描述有效性临床试验设计的关键要素, 包括终
203 点选择、对照选择、盲法、临床试验实施、统计分析合理性
204 等。分析现有数据的局限性, 如: 剂量探索的充分性、研究

205 人群和研究周期的局限性、以及缺失数据处理的科学性；说
206 明研究药物在所申报的适应症中的治疗地位，应包括与其它
207 药物比较的临床研究信息（如果有）。

208 除了申请人提交的支持此次申报的试验数据外，评价者
209 还应找出可能影响决策的申请人未提供的相关数据，或信息
210 不充分的相关领域。应对任何相互冲突的结果数据进行权衡
211 分析，对有效性阳性发现的临床意义进行讨论。

212 此部分不讨论申请人提出的探索性研究终点，相关内容
213 可在“其它有效性问题和分析”中加以探讨。

214 2.适应症

215 清晰准确描述所申报的适应症。如果此次申报有超过一
216 个以上的适应症，则应清晰陈述每个适应症。

217 3.疗效数据分析

218 3.1 方法

219 应描述临床疗效整合数据分析的方法学。提供关于研究
220 设计和/或每个研究方法学的总体描述（如：随机、安慰剂对
221 照）。对研究设计的相关问题进行讨论。同时，可简要描述统
222 计学方法。

223 3.2 人口统计学

224 总结并讨论所有关键临床试验的整体人口统计学结果。
225 总结表应包括人口统计学基线资料和疾病特征，试验前的治
226 疗（尤其是试验前治疗次数（如有））等。

227 3.3 参与者

228 可采用表或流程图等方式来呈现参与者及流向情况。必
229 须包含以下信息：（1）如果需要，有效性和安全性的参与者
230 人群可以分别呈现；（2）筛选失败；（3）随机（入到哪一组）；
231 （4）接受的治疗（进行中或已经完成的）；（5）停药（依原
232 因分类）；（6）失访（依原因分类，如果可能）；（7）从分析
233 中被剔除；（8）疗效分析。

234 与常规分析相比，评价者要重点关注那些被剔除或是失
235 访的参与者，并提出自身的意见。应分析失访原因，分析其
236 在各治疗组的分布，并就参与者失访可能及如何对最终试验
237 结果产生影响提出意见（是否因参与者丢失而产生分布不平
238 衡）。应对参与者筛选失败提出分析和意见，并探讨如果因排
239 除标准的局限性而可能对总体发现产生的影响。

240 3.4 主要终点分析

241 描述所申报适应症的主要终点。应详细审核用以支持适

242 应症的数据，以及不支持的数据的分析和结果。应提供以下
243 内容及评价：

244 (1) 主要终点设定的合理性，包括注册监管过程终点
245 的设定和验证情况；

246 (2) 通过科学理性判断来解读临床获益；

247 (3) 研究终点的局限性；

248 (4) 是否/或如何对研究终点做调整(校正)和评估，
249 如果有数据监察委员会(DMC)参与，应提供对所用的 DMC
250 的描述和判断；

251 (5) 描述支持目标适应症有效性评价的临床试验设
252 计。说明该试验是否为充分的、有良好对照的临床试验；该
253 试验设计是否能进行获益评估；

254 (6) 就充分的、有良好对照的临床试验，评价者应考
255 虑下述因素：①偏倚最小化(盲法、随机、终点判定委员会、
256 统计分析计划事先确定、终点确认)；②对照组选择和各种选
257 择局限性，尤其是历史对照或非劣效临床试验。

258 (7) 评价者对治疗药物获益的判断：

259 ① 入选标准(疾病严重程度和分期等)和排除标准是否

260 具有广泛人群代表性；

261 ② 对照临床试验的研究周期是否足够；

262 ③ 早期临床试验阶段(I、II)的剂量探索是否充分，
263 能否为关键性临床试验推荐出合适的用法和剂量；

264 ④ 应对所有可为有效性评价提供支持的临床试验(II
265 期或III期)进行详细描述。

266 (8) 来自统计学评价和疗效数据分析的关键发现的
267 整合分析。

268 3.6 次要终点分析

269 描述次要终点数据及其对有效性评价的潜在支持作用。

270 评价者应就下列方面提出自身的意见：

271 (1) 是否预先提出了次要终点的分析计划，尤其当主
272 要终点未能达到研究目标时。

273 (2) 当主要终点未能达到统计学显著意义时，是否需
274 要对次要终点进行任何判断和/或分析。

275 (3) 如果次要终点是替代终点，请简要阐明替代终点
276 的验证过程。

277 (4) 如果需要，评价者应从医学和统计学角度来看待

278 分析方法的合理性。

279 3.7 其它研究终点分析

280 对于申报适应症的有效性评价，由于经验性或探索性研
281 究终点并未得到过临床验证，不鼓励其作为申报资料的一部
282 份。但是，某些探索性研究终点，可能需要在未来的研究中
283 做进一步验证。所以，在某些情况下，其研究结果可以用表
284 格来简单呈现并确保数据呈现的一致性。

285 3.8 亚组人群分析

286 如果进行了亚组人群治疗效果的比较，评价者应描述相
287 关结果。应包括：

288 (1) 是否在临床试验方案和统计分析计划中预先对
289 亚组人群分析进行了定义；

290 (2) 声称的疗效是否在所有亚组人群间一致；

291 (3) 基于怎样的考虑将药物暴露于这些亚组人群；

292 (4) 是否在多国的临床试验中发现了地区性的差别；

293 (5) 哪些主要的人口统计学因素（如：年龄、种族、
294 疾病严重程度、之前的治疗、传染性疾病或治疗（用其他药
295 物）、遗传差异、肾脏或肝脏功能不全等）在研究中进行了比

296 较;

297 (6) 其他任何来自药物药理学方面的感兴趣的特殊
298 影响因素(如:亚组人群中看到的不同的药物剂量-效应关系)。

299 如果整合后数据和每个具体数据均一致提示亚组人群
300 中间治疗反应存在差异,应对这些发现进行详细的分析及讨
301 论。

302 3.9 与推荐剂量相关的临床信息分析

303 分析所有与推荐剂量相关的数据(包括但并不局限于单
304 独的剂量-效应试验,临床药理学试验,与剂量-效应或剂量-
305 浓度-效应关系相关的组群分析,因为这些关系可能与不同时
306 间血浆浓度的临床反应相关,它们能提供剂量选择的重要信
307 息),对推荐剂量进行评价。应陈述:

308 (1) 支持剂量推荐的结果(来自剂量-反应临床试验,
309 临床药理学试验);

310 (2) 推荐的起始剂量和最大剂量,剂量调整及方法;

311 (3) 对个体化用药的说明;

312 (4) 对与剂量-效应或剂量-浓度-效应相关的数据进
313 行整合分析;

314 (5) 甄别由于非线性药代 (PK)、延迟效应、耐受性
315 和酶诱导等造成的偏差;

316 (6) 识别数据的局限性 (例如爬坡设计);

317 应鼓励有关临床药理学的讨论以便更深入理解相关的
318 问题并合理解读。

319 **3.10 疗效持续性和/或耐受性**

320 对某些适宜的疾病情况, 应评估有关疗效持续时间和/或
321 耐受性的证据。相关判断应包括: 起效时间; 疗效随时间的
322 变化情况 (是否与剂量相关); 从给药到起效的时间是相对一
323 致还是不规则的; 对治疗的耐受性 (例如治疗受到不良事件
324 或中断治疗的影响); 耐药性的产生 (治疗效果随着时间而消
325 失)

326 评价总结应包括那些具备较长时间疗效资料和药物暴
327 露的剂量/持续时间资料的参与者的人数。对于任何比较明显
328 的不同时间的剂量变化和对于长期疗效之间关系的讨论也
329 应包括在总结之中。

330 **3.11 其它有效性问题和分析**

331 应描述任何影响临床试验疗效的局限性 (例如研究设计

332 和/或研究实施的问题，如：未计划的亚组分析，次要终点的
333 使用，基线特征不均衡，丢失资料和脱落的处理等）和解决
334 方法。

335 适当时，可包含与其它同一适应症的药物疗效的比较信
336 息。相关比较的陈述和讨论应直接基于数据而不是评价者的
337 意见。

338 (五) 安全性评价

339 安全性评价最重要的原则是判断申请人所提供的安全
340 性评价资料是否充分。只有在此基础上，才能针对所拟定的
341 适应症及其所代表的潜在的、广泛人群使用情况下，判断所
342 报告的不良事件的重要性，并评估是否已建立起有效的风险
343 和获益管控措施，以及这些措施是否充分。

344 在安全性评价之前、过程中及下结论时，应尽力确保：

345 (1) 确认、汇总并审查所有与安全性评价相关的资料（如：
346 通用技术文件（CTD）中关于安全性的章节，申报资料中所
347 有的安全性相关表格、列表、病例报告表（CRFs），死亡总结
348 列表，严重不良事件（SAEs），以及因不良事件（AEs）的脱
349 落，临床药理学的评价报告，申报资料中任何其它安全性相
350 关的信息等）。(2) 确保使用了清晰并一致的与安全性相关的

351 定义和术语。(3) 确定事件报告的编码的正确性和一致性。

352 值得指出的是，在安全性评价中，评价者应区别是自身
353 的分析和结论还是申请人提出的分析和结论。可以使用申请
354 人提供的表格和图标，但评价者必须清晰描述自身的意见。

355 1.安全性概述

356 应总结安全性相关的所有数据，包括来自每个单一临床
357 试验的安全性报告，来自多个临床试验的整体分析，以及其
358 它相关的安全性报告。

359 应对以下各方面进行安全性评价和讨论：

360 (1) 药物暴露(暴露的程度、剂量、持续时间、参与者
361 数等)：评价受试患者群的总体安全性。列表说明所有可提供
362 安全性数据的临床试验。从这些试验中组成的安全性数据合
363 理组群。概述有关非临床药理学/毒理学数据，以助于对安全
364 性评价。

365 (2) 确认、分类并总结常见不良事件和实验室数据变化
366 情况。

367 (3) 总结试验中出现的严重不良事件及其它重要的不
368 良事件(尤其是与受试药物相关的不良事件)，总结其在不同

369 时间的发生频率，尤其是当药物需要长期慢性应用时。

370 (4) 所确认的安全性事件是否呈现出与受试人群的人
371 口统计学或其它特征方面存在潜在关系（例如在控制试验的
372 各人口统计学组相对药物暴露与总体暴露的区别）。

373 (5) 除了申报药物外，有无其它原因可能引起这些事件。

374 (6) 有无其它原因能排除因药物引起的事件。

375 (7) 再次使用药物的结果（如有）。

376 可考虑用表格总结关键的安全性问题并对此进行详细
377 讨论。这些问题可能会：（1）影响评价结论；（2）可能采取
378 风险最小化措施；（3）纳入到药物说明书中；（4）作为上市
379 后要求收集进一步安全性数据；（5）要求批准后监测。

380 药物安全性的总体结论应包括：（1）可获得的安全信息
381 是否满足充分的总体评估；（2）可获得的信息的局限性以及
382 对分析可能的影响；（3）是否需要补充安全性信息（例如，
383 补充分析及补充试验）；（4）比较申报药物的安全性与相同适
384 应症其它药物的安全性；（5）是否需要风险管理计划并说明
385 理由。

386 2.分析方法

387 2.1 评估安全性分析的数据源

388 需评估用于安全性分析的数据源的质量和准确性。建议
389 通过清晰地界定数据源（例如一级安全性数据源和二级安全
390 性数据源）来进行审核和评价。一级安全性数据源是由药物
391 研发项目中产生的数据库组成，这些数据库应是高质量的、
392 并且在整个研发过程中受到密切监控和管理。二级安全性数
393 据源包括的安全性信息从临床角度来讲可能是重要的，但可
394 能不像一级安全性数据源那样被密切监控和管理，甚至可能
395 在药物申报时还没有完成。如使用二级安全性数据源，则应
396 阐述该数据源的背景并说明评价使用的理由、局限性及可能
397 的影响。

398 2.2 单独临床试验/研究中获得的安全性数据

399 应阐述相关的安全性数据的来源，分析这些数据是来自
400 临床试验中的相似参与者还是不同参与者，进而合理评价这
401 些安全性数据。

402 如临床试验/研究中发现了大量不良事件，应对不良事件
403 发生率和/或严重程度进行分别说明，同时还应分析不同情形
404 （如：受试人群、剂量、AEs 的收集和分析方法）下这些不
405 良事件产生的原因，并提供基于数据分析的评价意见。

406 2.3 汇总安全性数据

407 为提高不良事件发生率估计的准确性，并敏感区分发生
408 率的差别（特别是针对那些不常见的事件），应汇总安全性数
409 据并进行合理评价。汇总数据能提供一个更大的数据库，以
410 获得或评价可能的药物-人群或药物-疾病在亚组人群中的不
411 同。总体来讲，汇总数据时应考虑下几个方面：

412 （1）从相似设计的临床试验/研究（如：相似的患者群、
413 相似的剂量或强度或特别的伴随治疗、药物暴露的持续时间、
414 相似的对照组选择）中进行数据汇总。如果汇总的试验/研究
415 是设计相似而在治疗持续时间存在区别，则评价药物暴露持
416 续时间以及探寻时间依赖性事件可能很关键。

417 （2）探索不同研究或不同地区间事件发生率的范围。

418 （3）如果观察到不同的试验/研究中存在发生率的不同，
419 应从试验/研究的亚组中确定一致的事件发生率。

420 （4）如果汇总的各研究间某个特定的不良事件的发生
421 率有明显不同，则汇总处理的意义较低，因此不应在评价中
422 被采用。

423 （5）通过汇总不同试验/研究的数据可以确定某亚组人
424 群可能的离群值。

425 评价者应和统计学评价者来讨论对安全性数据汇总所
426 采用的方法的合理性，来确定目前采用的针对特定试验/研究
427 的汇总方法是否合理。

428 2.4 不良事件的分类

429 安全性数据的合理编码对于安全性分析和评价的准确
430 性和一致性，以及对本次申报的药物作出安全性评价至关重
431 要。因此，评价者应确保：

432 （1）在每个单独试验/研究中使用统一的编码字典（如
433 MedDRA）及其同一版本。

434 （2）尽可能使原始记录术语（由研究者或参与者报告）
435 与首选术语（由分类者设定）的编号相近。

436 （3）尤其要重视那些会引起治疗变化（或剂量调整）的
437 事件，或停药和脱落的事件。尽管每个试验的总体中断率会
438 有帮助，但具体说明某个特定的不良事件引起的停药更加重
439 要。总体的规则是在陈述不良事件时应采用首选的术语并按
440 发生率降低的顺序报告。

441 3.安全性评价的充分性

442 评价者应确定在药物研发的过程中，药物暴露和安全性

443 数据是否充分。此外，可能需要讨论并概述以下内容：（1）
444 特殊的非临床研究发现的药物潜在不良反应（非临床药理学
445 /毒理学参考数据）；（2）常规的体外和体内评判药物代谢、
446 清除和相互作用的方法（临床药理学的参考数据）。评价者可
447 能需针对药物清除的主要途径以及对这些途径抑制的影响，
448 药物对于 CYP450 酶/或转运蛋白的影响，药物的 PK 的影响，
449 以及主要的以药物-药物相互作用而引起的潜在安全性问题
450 进行评价。

451 3.1 药物暴露的总体程度

452 应参考 ICH 相关指导原则，以及国际监管机构和工业界
453 针对上市前风险判断的基本共识，评价临床试验中药物暴露
454 程度和持续时间的充分性。

455 评价者尤其应关注以下几点：

456 （1）药物暴露的参与者人数是否充分（包括不同地区亚
457 组、和恰当的风险因素的亚组）；

458 （2）药物剂量和暴露持续时间能否评价预期药物使用
459 的安全性；

460 （3）试验/研究中被排除的参与者是否会影响安全性评
461 价，尤其是预期药物将在更广泛的人群中使用时；

462 (4) 非临床数据所建议的安全性问题是否被充分地判
463 断和评价(如: QT 间期延长或肝细胞毒性等);

464 (5) 试验/研究设计是否合理并且能充分回答重要的安
465 全问题。

466 应列表总结并恰当描述, 以评价药物研发过程中来自各
467 期临床试验/研究的总体药物暴露程度, 包括每个临床试验/
468 研究中, 暴露于不同剂量、途径和持续时间的参与者人数。
469 如果合适的话, 每个参与者的药物暴露水平可能是从参与者
470 获得的最大剂量、最长暴露持续时间、和/或每天(日)平均
471 剂量。

472 此外, 暴露剂量和暴露时间之间的潜在关系(或剂量-反
473 应)也应进行探讨和描述。可采用平均值、中位值、最大值、
474 组合剂量及持续时间来总结剂量-暴露的评价意见。

475 提供表格总结以及对试验药物、阳性对照、安慰剂(如
476 有)的最大剂量、示范剂量、血浆浓度(如有)、不同亚组(如:
477 年龄、性别)以及总的人体暴露时间的资料的判断是有价值
478 的。

479 3.2 在推荐的暴露剂量和周期下目标人群的人口统计学
480 特征

481 应关注疾病亚组（例如疾病严重程度，肾功能不全或肝
482 功能不全，伴随的疾病）、接受其它与安全性问题相关的伴随
483 治疗的参与者亚组人群，以及不同地域间的差异。评价者应
484 陈述这些特征在每个临床试验/研究中的分布是否有所不同。
485 可采用表格描述每期临床试验/研究的总体的人口统计学特
486 征。

487 3.3 评价同类相似药物潜在的不良事件

488 应评价相似的同类药物的潜在不良事件，也应判断申请
489 人是否在申报资料中包含了这些信息。以下列举一些潜在的
490 不良事件、药物和治疗学类别，供评价者参考：

- 491 • 自杀倾向（抗抑郁药、抗精神分裂药）
- 492 • 肝细胞毒性（非甾体类抗炎药、噻唑烷二酮类 PPAR γ
493 激动剂）
- 494 • 胰腺毒性
- 495 • QT 间期延长（任何抗心率失常药、抗精神分裂药、抗
496 组胺药、氟喹诺酮类药）
- 497 • 血管扩张作用，例如低血压（ α 受体阻滞剂）或水肿（二
498 氢吡啶类钙离子通道阻滞剂）

- 499 • 戒断效应 (β 受体阻滞剂、中枢 α 激动剂、麻醉药)
- 500 • 体位性低血压 (任何抗高血压药物、抗精神分裂药物)
- 501 • 高血压 (任何拟交感类药、磷酸二酯酶抑制剂)
- 502 • 心动过速
- 503 • 中性粒细胞减少 (与三氯吡啶相关的药物、普鲁卡因胺、
- 504 氯氮平)
- 505 • 出血 (任何有抑制凝血或血小板功能的药物、非甾体类
- 506 抗炎药)
- 507 • 再生障碍性贫血
- 508 • 凝血时间延长
- 509 • 肌损伤 (任何他汀类或其它降脂药物)
- 510 • 嗜睡 (任何精神类药物)
- 511 • 中枢神经刺激
- 512 • 抗胆碱能作用
- 513 • 过敏反应
- 514 • 性功能障碍 (任何抗抑郁药、安眠药)
- 515 • 眼内压升高

- 516 • 白内障
- 517 • 视网膜病变
- 518 • 糖耐量异常/糖尿病恶化（利尿剂、非典型抗精神分裂
- 519 药）
- 520 • 房性心律不齐作用及死亡率上升（大多数非 β 阻滞剂
- 521 类抗心率失常药）
- 522 • 增加充血性心力衰竭（CHF）和死亡率（任何肌松剂、
- 523 某些负性肌力药物如钙离子通道阻滞剂）
- 524 • 肾病（非甾体类抗炎药）

525 另外，评价者应对阴性发现（或缺乏发现）进行讨论。

526 4.主要安全性结果

527 评价者应详细分析影响下述判断的重要的安全性结果：

528 （1）可能影响药物评价结论；（2）可能需要在药品说明书中

529 增加警告项和注意事项内容，或对说明书进行重大变更的。

530 应参考 ICH 指南及其它相关法规要求进行安全性结果

531 评价。

532 应讨论和评价主要的安全性结果，包括死亡、严重不良

533 事件、重要不良事件、脱落和/或中断以及涉及到申报相关的

534 首要安全性问题。

535 安全性评价中至关重要但很困难的工作之一是，确定哪
536 些重要的不良事件与被研究药物存在因果关系。判定某个单
537 一事件是否与药物有密切关联的因果关系应从以下几方面
538 考虑：（1）事件是否与常见的药物暴露相关，例如继发性中
539 性粒细胞减少诱发与细胞周期抑制剂（例如 G1 期停滞）；中
540 性粒细胞减少的程度是否与剂量和治疗持续时间相关；（2）
541 事件与药物暴露的相关性有无令人信服理由来解释，如①不
542 良事件是否符合试验药物的药理作用机制；②减量或停药后，
543 不良事件是否减轻或消失；（3）药物是否属于已知的与不良
544 事件有因果关系的药物种类；（4）当药物重新使用时，不良
545 事件是否再次发生。

546 此外，评价者还应评价这些不良事件是否是可监测的或
547 是可恢复的。对于可监测的不良事件，在早期阶段可及时发
548 现并加以控制；对于可恢复者，既包括不需要医疗干预恢复
549 者，也包括需要适当的医疗干预并在可接受的时间范围内恢复
550 者，可在发现后及时停药和/或干预。

551 死亡

552 评价者必须审核、分析和讨论在研发中发生的所有死亡

553 事件。应通过一级资料及二级资料专门就以下各点进行评价：

554 （1）死亡时间：①早期死亡事件（在接受第一个药物剂
555 量治疗的 30 天内发生）；②在停药后发生（尤其当治疗中断
556 是由治疗毒性引起时）。

557 （2）预期的（如：研究终点、尤其是死亡、疾病进展、
558 长时间的并发疾病）和非预期的（未用药物治疗情况下的非
559 常见情况）死亡。对非预期的死亡事件，评价者应详细评价
560 和讨论每一个与死亡相关的事件。

561 （3）在申报资料中报告的发生率与总体人群中发生频
562 率的关系（未用药情况下，在大的人群数据库中所预期的死亡
563 发生率）。

564 （4）与对照组中的死亡事件比较（如果有，无论什么原
565 因），尤其应明确试验药组的死亡事件发生率有无增加。

566 评价者在进行死亡率分析前和分析过程中应考虑以下
567 几点：

568 （1）数据分析（单独的临床试验/研究或自组群数据）：
569 如果可能，必须考虑将相关数据分组群分析。当然，在数据
570 无法分组群的情况下，评价者应将单个数据库分析，然后将
571 单一分析结果综合评价和讨论。

572 (2) 评价关键点是总的死亡率分析必须包括所有的各
573 期试验/研究和治疗组。应对特殊原因的死亡率与药物暴露的
574 程度进行评估, 即使此评估的困难程度很大。

575 (3) 申请人应提供个人-时间资料。当用个人-时间来计
576 算死亡率时发现药物暴露的差异, 应给予合理校正。如果药
577 物暴露的个人-时间资料在评价时还不具备, 评价者应在评价
578 时说明。

579 (4) 如有可能, 评价者应将死亡率与类似患者群或同类
580 药物的数据库进行比较分析。

581 评价者应就申报者对死亡事件的判断提供自身的评价。
582 评价应包括: 采用应包括新药上市申请中的死亡事件的标准、
583 采用的分类方法、采用的分析总体死亡率及特殊原因死亡率
584 的方法, 以及评价者对于申报材料中的死亡因果关系的判断。

585 评价者应提供自身对于死亡事件的判断, 包括: (1) 分
586 析每期临床试验/研究中所有治疗组药物暴露的总体死亡率;
587 (2) 分析所有治疗组的特殊原因死亡率; (3) 讨论每一个可
588 能与药物有关的事件; (4) 其它相关分析, 例如剂量-反应、
589 特殊亚组人群中的死亡率、药物间相互作用等; (5) 研究人
590 群中的最佳可获得的死亡率估计, 特别当死亡事件发生在非

591 对照临床试验中时；（6）死亡事件是否相对频繁。

592 评价者应对与死亡相关的医学事件的致死性进行总体
593 判断。如果评价与申请人提供的评价有区别，应对产生不同
594 的原因和理由进行讨论。

595 严重不良事件

596 严重不良事件（SAEs）是指，根据 ICH 或相关指南定义
597 的所有的非致死性 SAEs。评价者应确保申报中的所有 SAEs
598 都符合 ICH 或 NMPA 的定义。如果在评价中发现对一个或
599 多个 SAEs 的解读出现差异（例如，事件不符合上述的定义，
600 但研究者认为是严重的事件），评价者应明确申请人是否提
601 供了这些事件的分类标准并将此差异记录在此部分中。

602 应确保对下列信息进行了评价：

603 （1）数据源：包括 SAE 总结表、列表、单独事件的记
604 述、在此次申报中的所有的临床试验/研究的 CRF 表（必要
605 时）；

606 （2）申请人分析的总体 SAEs 发生率；

607 （3）根据特别需要分析特殊 SAEs 的发生率，包括但不
608 局限于预先定义的亚组中每一个治疗组的发生率（例如根据

609 人口统计学特点、疾病严重程度、伴随的治疗等进行分类);

610 (4) 治疗药物不同剂量水平和药物暴露中位时间的分
611 析。

612 评价者应确定并讨论:

613 (1) 不同组间的持续药物暴露是否存在差异, 如存在,
614 则需计算发生率;

615 (2) 应分析可用于解释引发 SAEs 的其他非药物因素
616 (例如当前的疾病或被研究人群常见的疾患);

617 (3) 判定与药物相关的单个事件及任何与死亡相关的
618 反应;

619 (4) 判定与药物不太可能相关的 SAEs, 可用表格或文
620 字描述这些事件。

621 评价者应确保评价不受申请人影响, 尤其是对 SAE 事件
622 的因果关系判定。如果评价者和申请人间观点不同, 评价者
623 应独立作出评价, 并对不同点作出说明。

624 重要不良事件

625 应识别出那些没有达到 SAE 标准但属于临床治疗的重
626 要不良事件。这些不良事件可能包括: 重要的实验室检查异

627 常、需要进行重要的临床调整的任何事件（如：药物减量、
628 额外的附加治疗等）。如果此事件导致了过早的停药，则应在
629 “脱落和/或停药”部分进行讨论。

630 脱落和/或停药

631 分析试验中脱落和停药情况是安全性评价的关键内容。
632 评价以下内容至关重要：（1）“脱落”和“停药”的定义；（2）
633 分析事件所采用的方法；（3）申请人是否提供了足够的理由；
634 （4）申请人是否采取了充分的跟进措施，并且；（5）所提供
635 的事件叙述的质量；如果质量较差，评价者应考虑要求 CRF
636 表和/或任何补充的资料，以便能更详细的了解那些被认为与
637 研究药物相关事件。

638 临床试验脱落事件可以根据脱落的原因来分组。评价者
639 应仔细检查：

640 （1）不同治疗组或选择性的亚组人群（通过疾病或人口
641 统计学特征来选择）之间的脱落发生率是否有差别；

642 （2）在各个临床试验/研究中，分析每一个治疗组的累
643 计脱落发生率，尤其是在评价可能造成脱落的风险因素时，
644 区分累计脱落率的不同类型；

645 （3）检查申请人的脱落分类（根据脱落原因）是否与研

646 究者的一致。如果存在差异(签注的脱落原因与研究者的 CRF
647 表中的不同),评价者应记录这些重新分配的原因,并且提供
648 自身对于这些重新分配的决定是否合理的意见;

649 (4) 如果脱落由不良事件引起,相关 CRF 表要上报以
650 便作进一步的分析;

651 (5) 检查脱落的数目和分布以确认临床试验执行和/或
652 分析中存在的潜在问题(例如,由于失访导致的大量脱落,
653 或某个试验点有不成比例的高脱落率)。应特别注意早期脱
654 落(因其可能影响到对疗效的分析)。

655 对与不良事件相关的脱落的分析至关重要,因为:

656 (1) 确认不良事件的类型和频度,这些不良事件可能象
657 征着临床试验中与选择剂量相关的人群中的耐受性。治疗组
658 相对较高的脱落率很可能归因于研究药物,因此评价应更关
659 注事件总体的频率和重要性而不是单独事件的分析。

660 (2) 与不良事件相关的脱落事件可为那些意料外及重
661 要的不良事件提供线索,而这些不良事件往往被误认为其它
662 的伴随疾病。这类事件的发生频率往往比较低。无论这些事
663 件是否归因于试验药物,对于这些导致在临床试验中停药
664 的不良事件的分析,对于评价均很重要。

665 (3)对那些引起停药的更常见的不良事件,应评价①与
666 脱落相关的不良事件发生率;②事件是否与药物相关(可能
667 需要比较不同的治疗组,而这些事件的总体的发生率也是很
668 重要的);以及③剂量反应和时间依赖的脱落。

669 (4)对于少见的不良事件,评价应确定其是否与药物相
670 关。这些事件可能需要单独讨论和评述。

671 可以通过表格和列表形式描述评价所用的信息。特殊事
672 件的叙述可能是有必要的。评价者应提供自身对于这些事件
673 是否与药物相关的判断。

674 与申报药物相关的主要安全性问题

675 某些特殊的与药物相关的安全性问题可能不符合严重
676 不良反应的法规定义。但是这些事件可能足以影响评价决策
677 和药物说明书制定,故有必要进行讨论。

678 通常药物与非常见的严重不良事件之间的因果关系可
679 以通过临床试验数据库中更常见的但严重程度较轻的不良
680 事件来证实,例如数量较少的肝毒性能通过经常发生的肝酶
681 上升来进一步确定,其他例子如免疫原性或QT间期延长的
682 问题可能影响长期的生物制剂或某个药物的使用。尽管这些
683 事件可能还没有严重到符合法规对于严重不良事件的定义,

684 但它们仍会在更广泛的人群中使用时产生安全性的问题。

685 5.其它安全性结果

686 其它安全性结果，包括常见的不良事件、某些较少见的
687 不良事件、生命体征、实验室数据异常、心电图（ECGs）异
688 常对于一个完整的安全性评价来说仍很重要。

689 5.1 常见不良事件

690 判断和评价常见不良事件应考虑以下内容：

691 （1）确立常见不良事件谱，这点相当重要，因为这些被
692 确认的不良事件会被纳入药品说明书中。应识别那些在基线
693 检查中不存在的不良事件，或原先已经存在但在治疗中严重
694 程度发生改变的事件。可采用合理的临界点（例如 $\geq 5\%$ 的发
695 生率）来列表总结这些不良事件。

696 （2）无论在单独的临床试验中还是在多个临床试验的
697 组群分析中，均应描述报告不良事件发生率的方法。应讨论
698 人群中（组群数据）或单一试验中的与药物有关的事件发生
699 率的显著差异。

700 （3）如果没有对照资料，可以用单臂的临床试验的数据
701 来指示在对照研究中观察的发生率（假设对照试验是在严谨

702 的把控下进行的)。

703 (4) 不良事件发生率: ①应比较药物治疗个体或人群与
704 对照组的事件发生频率。②采用同样的对照和相似的治疗持
705 续时间的临床试验进行数据编组。③在比较药物在不同剂量
706 下的事件发生率时, 评价者应对组群数据(所有的剂量组)
707 以及个体的剂量组进行分析。④事件发生率可能来自总数据
708 库中较小的部分, 因此评价者要确保对取自于这些较小数据
709 库的相似事件一起分析(而不是进一步将数据分类而降低了
710 事件的效应)。⑤在解释来自一个小的亚组人群极高频率的
711 不良事件时, 应对这一亚组人群的数据源进行确认。⑥确定
712 不同时间的事件发生率(在每一个暴露阶段的事件发生率,
713 即便在不同时间的事件发生率相对一致)。

714 (5) 因果关系判断: ①如果临床试验的治疗组和对照组
715 在几个试验中均呈现一致性的差别, 这就提示了有以人群为
716 基础的剂量-反应证据存在。需要从以下角度进一步分析对这
717 一证据的产生会有影响的相关因素, 包括: 剂量、用药方法、
718 总剂量、治疗持续时间、人口统计学特征(年龄、性别、种
719 族等)、其它伴随治疗药物、其它基线信息(肝肾功能)以及
720 那些药物相关的事件发生的时间等。②当考虑潜在的药物相
721 关性时, 对因果关系的判断应基于比较治疗组和对照组之间

722 的发生率。③如果是在药物的治疗过程中，多发的较为严重
723 的不良事件更可能与药物相关。

724 5.2 少见不良事件

725 确认并评价相对少见但临床存在明显顾虑的不良事件，
726 必须检查临床试验的整个数据库的不良事件发生情况。将那
727 些在自然情况下较为少见的不良事件按其发生率递减的顺
728 序归类有助于解读。建议用表格或列表形式描述安全性信息。

729 5.3 实验室发现

730 评价者应检查和讨论药物治疗时出现的实验室数值的
731 改变。应概述临床试验中主要的实验室数值改变，以明显改
732 变、较明显改变、无明显改变为顺序，包括：血液学、生化
733 学、尿液以及其他的实验室检查。分析和讨论应重点关注在：
734 （1）计划分析和实际分析之间的差异；（2）评价实验室异
735 常数据的方法；（3）非计划随访日程的实验室检查以及关键
736 分析结果。

737 应分析所有暴露于研究药物并具有基线和随访检查的
738 参与者。实验室数据的分析标准应包括以下三个层面，并重
739 点关注重要的改变而非 p 值：

740 （1）中心趋势：对所有治疗组比较自基线的平均或中位

741 变化值。某些实验室数平均值的变化可能是安全性的风险信
742 号，无论是在既定的人群还是在试验的不同剂量水平或有潜
743 在的重要作用的时间点。这些分析应包括所有来自药物临床
744 试验（尤其是 II 期和 III 期研究）的整个数据库的实验室测
745 定。分析可以表格形式描述并且应该讨论所有这些变化的指
746 征。

747 (2) 从正常值到异常值及变化的分析：分析和讨论应重
748 点关注与参考值范围相比，有明显差异的实验室数值。应对
749 所有治疗组中有异常数值的数值范围和参与者人数进行检
750 查，特别是他们在药物治疗中出现与正常值相比有一项或多
751 项实验室测试或参数异常，而这些异常有着潜在的临床意义
752 时。尤其是：①只要有可能，就应与对照组进行分析比较；
753 ②事先设定了用于分析的正常和异常的临界值；③确定异常
754 值的方法——只要可能，就应避免极端异常值或取于不够大
755 的数据库，以避免分析不合理；④通过组间比较发现组间差
756 异，从而分析：累计或分布；参与者有较大的正常范围内的
757 数值变化；参与者有一项以上的异常值；参与者存在持续的
758 异常值。

759 (3) 导致停药的显著异常值：应分析每个有临床重要价
760 值的异常值，包括导致中断药物治疗和/或中断临床试验的异

761 常值。评价者应检查实验室数据的变化是否有显著差异及其
762 与治疗可能的关系(如:与剂量的关系、与药物浓度的关系、
763 与暂停用药或重新给药的正相关、以及伴随治疗的原因)

764 当考虑因实验室异常而造成的停药时,特别在对比治疗
765 组时考虑治疗的持续时间及因特定试验室异常而导致停药
766 的发生率很有价值。评价者应对每一个在试验中因显著的实
767 验室数据异常而造成的停药的参与者进行评价。

768 5.4 生命体征和心电图(ECG)异常

769 检查、分析和讨论有关生命体征和心电图异常的方法与
770 实验室检查的分析方法相似。应对包括中心趋势、异常值分
771 析及导致停药的显著异常值在内的标准分析。

772 对于心电图异常的分析 and 讨论,评价者应参考 ICH 的
773 E14 针对非抗心律失常药物的 QT/QTc 间期延长的临床评价
774 指导原则。应总结针对 QT 间期影响而特别设计的临床试验
775 结果。

776 5.5 药物诱导肝损伤

777 药物诱导肝损伤(DILI),是截止目前为止药物撤市的最
778 常见原因。有多种机制可以造成 DILI,表现为谷丙转氨酶
779 (ALT)和谷草转氨酶(AST)升高。但是,肝酶升高并不足

780 以作为药物诱导肝损伤的指示信号。所以，评价者当怀疑有
781 DILI 发生时，应对下述因素进行分析。

782 (1) 与肝损伤相关的潜在信息，至少应包括：所有相关的
783 的实验室检查；基线信息，包括但不限于有相关肝病病史（尤
784 其是肝脏异常或疾病—病毒性肝炎，自身免疫性肝病，酒精
785 性肝病），以及已知与肝毒性相关的合并用药等。

786 (2) 海氏法则必须满足下列要求：①与基线或/和对照
787 组比较，ALT 或 AST \geq 3ULN；②基线没有胆汁淤积（以血清
788 ALP 升高为判断标准），总胆红素升高 \geq 2ULN；③没有其他
789 原因可以解释同时有 ALT/AST 和总胆红素升高。

790 (3) 需要考虑的其他潜在因素：①血浆凝血酶时间延长
791 （PT）或国际标准化比值（INR）升高可能提升有潜在严重
792 肝损害；②既往有肝胆疾病，且表现为 ALP 升高；③既往有
793 可以影响肝脏功能的心血管疾病（缺血性肝病）。

794 对安全性信息进行分析以判断是否有 DILI 发生时，评
795 价者应当对药物代谢，以及所有临床试验中暴露出的肝脏相
796 关的不良事件（包括符合海氏法则病例）进行评价。

797 6.其它安全性问题

798 6.1 免疫原性

799 应讨论药物研发项目中获得的受免疫原性影响的数据，
800 包括安全性、疗效、临床药理学（PK/PD）。尤其要关注那些
801 含有治疗性蛋白质的药物（如抗体）。已知含有治疗性蛋白质
802 的药物可能会引起抗体反应，这样的反应可能有潜在的严重
803 结果，例如危及生命的高血压反应或药物疗效的减低。

804 评价者应评判可能会增加免疫反应的因素：（1）这些蛋
805 白质的种类是否是与人类蛋白质高度保守的；（2）给药途径
806 （例如皮下注射）；（3）药物使用的持续时间（例如长期使
807 用）。

808 6.2 剂量依赖性

809 应分析参与者接受固定剂量或固定的剂量范围的临床
810 试验数据，以发现潜在的剂量依赖的不良事件的证据。剂量
811 依赖性的分析可以通过检查不同剂量组或不同体重/体表面
812 积校正剂量组的发生率来进行。如果数据来自于研究不同剂
813 量水平的安慰剂对照试验，分析仅需简单地关注与不同剂量
814 组之间的比较。在对剂量依赖性不良事件进行分析并提出建
815 议时，评价者应考虑以下方面：

816 （1）不同时间的剂量依赖：很多不良事件表现出在某个
817 剂量或多个剂量下存在时间依赖性特点（例如早期发生和晚

818 期发生), 因此剂量与事件之间的关系经常与持续时间混在
819 一起, 尤其当剂量随着时间在递增时。当药物(或几个药物)
820 表现出延迟的治疗作用时, 对不良事件的分析应集中在剂量
821 或累积剂量上, 特别是在事件发生前, 可能提示与剂量相关
822 的毒性内在信息。

823 (2) 累积剂量依赖性: 这可能对于长期使用的药物更为
824 有用。评价者可能可以确定累积剂量与事件发生之间的关系。

825 6.3 时间依赖性

826 当一个事件或多个事件表现出较为明显的不良事件与
827 用药时间的依赖性, 评价者应检查有时间依赖性的不良事件
828 的发生时间和持续时间。

829 (1) 发生时间: 当事件发生在治疗早期时, 可以通过原
830 始的发生率来进行分析(事件数/暴露数)。当事件发生在治
831 疗晚期时, 可以进行以下时间依赖性事件的分析: ①描述作
832 为暴露持续时间作用的风险-在生命表中累计发生率; ②不同
833 时间的风险变化-整个观察阶段的时间间隔(风险度曲线);
834 ③经个体-时间事件发生率校正的药物暴露持续时间(等于所
835 有接受药物的参与者总汇的药物暴露持续时间)。

836 (2) 事件持续时间: 这种分析可能对于那些发生率随着

837 时间而频率下降的事件更为有用，尤其是对在长期使用的药
838 物。因此，评价者应确定事件的频率下降的根本因素，比如
839 是否发生率的下降是因不良反应引起的停药，或简单的反映
840 出参与者对于药物的适应或随着时间对药物的耐受性增强。
841 除了不良事件持续时间，评价者也应评价不良事件的严重程
842 度。这对于细胞毒性类的药物尤为重要（比如某些化疗药）。

843 6.4 药物相互作用

844 药物的相互作用可以通过很多不同的途径来进行分析，
845 建议重点检查以下几个方面：

846 （1）药物-人口统计学的关系（或固有因素）：在药物研
847 发过程中，经常观察到涉及到不同人口统计学亚组的安全性
848 因素，诸如：年龄、性别、种族或体重等。这些因素影响到
849 安全性结果的分析，应结合相关 PK 及其它相关信息进行总
850 结。分析和讨论时应考虑：

851 ①对于常见事件或者来自足够大样本的临床试验数据，
852 应对不同亚组进行正式分析（如：性别-种族、性别-体重）。
853 应提供清晰的定义（例如：常见事件为发生率不低于 5%的事
854 件）；②对于频率较低的事件或来自小样本的临床试验数据，
855 组群数据可能对这类分析更为有用，因为这可以避免组间的

856 差别未被发现。在绝大多数情况下，分析的方法通常是描述
857 性的。当存在不良事件控制率存在组间差异时，评价者可以
858 考虑：分析相对风险（治疗药物的累积风险/对照药物或安慰
859 剂的累积风险），以提供药物作用差异的定量估计；分析归因
860 风险（治疗药物的累积风险/对照药物或安慰剂的累积风险），
861 以提供更好的对于这些亚组的风险的重要性的估计。

862 （2）药物-疾病相互作用：分析因同时存在的疾病所引
863 起对于药物不良反应谱的作用是很重要的（例如：肾功能异
864 常可能导致药物清除的异常；肝脏疾病可能导致代谢异常，
865 还有高血压、糖尿病、心脏病等）。大多数情况下，在这些疾
866 病组中的 PK 研究有助于分析和解读这些事件。另外，药 PD
867 的差异可能提示对不良事件易感性的真实差异。评价者在对
868 这些亚组的分析时，应将所有不良事件列表或陈述来交叉参
869 照。

870 （3）药物-药物相互作用：与药物-疾病相互作用相类似，
871 潜在的药物-药物相互作用也可能影响药物的安全性特征，或
872 表现为 PK 的差异（影响药物的 ADME），或表现为 PD 的差
873 异。无论哪种情况，在接受或不接受伴随药物的亚组，不良
874 事件的发生率都会不同。出于对特定的药物-药物相互作用的
875 兴趣，申请人可能提供 PD 研究中 CYP450 酶的信息。

876 7.其它安全性关注

877 应对药物在人类致癌性、生殖和怀孕、过量用药、潜在
878 的药物滥用、戒断和反跳以及在儿童生长等发方面的安全性
879 影响进行总结，尤其当申报资料中提供了一些特殊的安全性
880 数据时。

881 用药过量：应评价和讨论所有与剂量过量相关的信息，
882 包括生命体征、症状和体征、实验室发现（包括抗体）以及
883 治疗性的检查和治疗。

884 潜在的药物滥用：必须总结任何有关药物在动物和人的
885 潜在的依赖性的信息，并结合非临床发现进行总结。特别应
886 识别被怀疑的人群。

887 戒断和反跳：应总结任何可获得的能恰当反应反跳效应
888 数据的安全性信息。对那些在中断药物治疗或中断临床试验
889 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
890 药物戒断的关联。

891 对儿童生长的作用：目前已知，药物对于儿童的生长的
892 作用是在一个长期的过程中发生的。在临床试验中收集到的
893 信息（例如身高体重）并不能充分反应未来的结果。然而，
894 对于某些参数的分析，诸如：身高、体重、某些实验室数据

895 的中心变化趋势和异常变化还是能用作评价的一部分。必须
896 指出的是，从这些分析得到的结果并不能提供药物对于生长
897 的确切证据，而是可以帮助鉴别高风险的儿童人群，以便进
898 一步开展有关药物对于儿童生长的前瞻性临床试验

899 (六) 上市后经验 (如有)

900 如果药物在其它国家已经被获准上市，应总结所有相关
901 的、可获得的国外上市后的数据。

902 如果药物在中国以外的国家获准上市，评价者应评价所
903 有来自这些国家的上市后数据。应提供所估计的暴露于药物
904 的参与者人数的具体信息，并按照适应症、剂量、给药途径、
905 治疗持续时间以及地理区域进行合理分类。评价者应讨论用
906 于估计暴露于药物的参与者人数的方法。

907 如果药物已在中国被批准，此次申报的适应症为新适应
908 症，应总结和评价与上述描述相类似的信息。应分析和描述
909 任何上市后来自亚组人群地发现。

910 (七) 获益-风险评价

911 获益-风险评价对于新药上市申请至关重要，是药物临床
912 研发、上市申请和上市后监管决策的重要考虑因素。评价者
913 应在做出评价建议前已经就申报资料中的安全性和疗效的

914 结果进行过严谨的评价和权衡。获益-风险评价非常复杂，需
915 要来自临床试验的充足的数据和所有不同方面（申请人、研
916 究者、评价者）的沟通交流。建议使用获益-风险评估框架进
917 行评估，以确保评估的相对可靠性和一致性。获益-风险评估
918 框架作为一种相对结构化的定性方法，包括了获益-风险评估
919 中的重要考虑因素、支持性证据和不确定性。

920 必要时，申请人应提供一份良好的风险管理计划（通常
921 在新药上市申请前讨论中已经与评价机构达成共识），其中
922 包括已发现或潜在的风险和管理风险的流程。这一计划主要
923 由以下部分组成（除了在此次评价中已经具体讨论过的临床
924 试验）：

925 （1）对于未被研究过的人群，重点关注在临床研发计划
926 中检测不良反应的局限性，临床试验计划中排除标准的影响，
927 临床试验计划中样本量不足的人群所带来的局限性等。

928 （2）批准后应用，包括应用在临床试验中没有被研究的
929 人群，以及批准后的非适应症使用。

930 （3）风险控制措施应考虑：药物警戒中是否需要增加额
931 外的方法以有效最小化风险。详细阐述并总结形成良好的药
932 物警戒计划。

933 (4) 疗效: 包括批准后的药物疗效试验, 可以表格方式
934 描述。

935 (5) 降低风险的监察: 包括有关安全性顾虑的常规监察
936 指标和附加监察指标。应讨论, 用以判断控制风险成功与否
937 的指标和标准的有效性, 监察计划时间, 监察有效性的结果,
938 以及对降低风险的作用。

939 对于一些情况, 评价可能要求申请人进行上市后研究,
940 应进行简要讨论。包括上市后要求和上市后承诺, 前者为监
941 管机构要求, 后者为申请人自我要求。

942 **(八) 说明书审核**

943 药品说明书是承载上市新药的系统研究数据获得的安
944 全性和有效性信息、以及使用风险控制措施的专业性文件。
945 从法规角度, 说明书是具有法律责任约定性文件。从科学角
946 度, 新药上市说明书既是对一个已经完成的临床研究过程的
947 阶段总结, 也是药品上市后在广泛人群使用时启动的新探索
948 过程的起点。评价者应对说明书中各个项目、各个项目的目
949 的和作用、各个项目现有循证数据的充分性和局限性、各个
950 项目所连接的数据链和评价意见有着清晰、准确的理解与把
951 握。在此评价者应注意并讨论以下问题:

952 (1)说明书中表述的与药物治疗作用相关的、本治疗领
953 域最新出现的概念、方法;

954 (2)说明书中表述的与有效提醒、提示、控制药物使用
955 风险相关的,容易被处方者、使用者忽略的相关信息和内容;

956 (3)因种族因素和/或临床实践的差异,与该药在其它
957 上市国家和地区的说明书中核心内容不一致的部分;

958 (4)本药品所特有的信息和内容;

959 (5)与上市后风险控制计划密切相关的内容;

960 (6)其它评价者认为需要强调和讨论的内容。

961 **五、总体评价**

962 应对总体评价进行综述。该综述必须是一个简明扼要的
963 总结,评价者应厘清与注册申请事项相关的关键信息,并对
964 评价结论及处理建议进行简要阐述。如有必要,可以采用包
965 括表格、图表、图片等描述。综述应当包含以下几个方面的
966 内容:

967 **(一)适应症及现有治疗简述**

968 除基本信息外,简述应着重描述所申报适应症的特征,
969 诸如:是否存在有关适应症的地区及种族差异的报道,是否

970 已有全球或区域的标准治疗方案（这可能更加重要）。

971 **（二）有关临床试验的简述**

972 对支持药物上市申请的关键临床试验信息进行概述。概
973 述必须清晰、重点突出而且简明扼要，以便迅速地获取所需
974 要的关键临床试验信息（诸如：研究阶段、目标人群、主要
975 研究终点等）。

976 **（三）关键发现及问题**

977 围绕关键的安全性及有效性问题，以及处理建议进行介
978 绍及讨论。另外，应对申报材料中任何药理学方面的发现及
979 其可能的机理进行必要的解释。评价者提供索引，使其能在
980 之后不同章节中找到详细的相关信息。评价者也应讨论任何
981 尚未解决的问题，以及解决此问题所需采取的措施。

982 **（四）获益与风险评估总结**

983 依据申报材料所提供的数据，并基于所申报适应症和目
984 标人群，来权衡获益与风险，并做出评价结论。

985 **六、参考文献**

986

- 987 [1] ICH. E1: The extent of Population Exposure to Assess Clinical
988 Safety for Drugs Intended for Long-term Treatment of Non-life-
989 threatening Conditions.
- 990 [2] ICH. E2C(R2): Periodic Benefit-Risk Evaluation Report.
- 991 [3] ICH. E8(R1): General Considerations for Clinical Trials.
- 992 [4] ICH.E9: Statistical Principles for Clinical Trials.
- 993 [5] ICH E10: Choice of Control Group and Related Issues in
994 Clinical Trials.
- 995 [6] ICH E14/S7B: Clinical and Nonclinical Evaluation of
996 QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential
997 Questions and Answers.
- 998 [7] ICH E17: General principle on planning and Designing Multi-
999 Regional Clinical Trials.
- 1000 [8] 国家药品监督管理局. 《新药获益-风险评估技术指导原
1001 则》 [EB/OL]. 2025 年 6 月. [https://www.cde.org.cn/main/
1002 news/viewInfoCommon/cf70af12d88f6068a9fcbb11b7d8db6b.](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/cf70af12d88f6068a9fcbb11b7d8db6b)

- 1003 [9] 国家药品监督管理局. 《新药临床安全性评价技术指导
1004 原则》.2023 年 12 月. [https://www.cde.org.cn/main/news/
1005 viewInfoCommon/82a8d924630f4a087295bb6a270db1cd.](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/82a8d924630f4a087295bb6a270db1cd)
- 1006 [10] 国家药品监督管理局. 《药物暴露-效应关系研究技术
1007 指导原则》.2025 年 7 月. [https://www.cde.org.cn/main/news/
1008 viewInfoCommon/a42477dc1f21eefa630909030d2fd71a.](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/a42477dc1f21eefa630909030d2fd71a)