

国家药监局药审中心关于发布《研究者手册中安全性参考信息撰写技术指导原则》的通告（2021 年第 60 号）

发布日期：20220104

为配合《药品注册管理办法》《药物警戒质量管理办法》的实施，规范申办者报告临床试验期间发生的可疑且非预期严重不良反应，在国家药品监督管理局的部署下，药审中心组织制定了《研究者手册中安全性参考信息撰写技术指导原则》（见附件）。根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》（药监综药管〔2020〕9 号）要求，经国家药品监督管理局审查同意，现予发布，自发布之日起施行。

特此通告。

附件：研究者手册中安全性参考信息撰写技术指导原则

国家药监局药审中心

2021 年 12 月 23 日

研究者手册中安全性参考信息撰写 技术指导原则

2021 年 12 月

目录

一、概述	1
二、安全性参考信息的内容	1
（一）预期严重不良反应	1
（二）致死和/或危及生命的严重不良反应	3
（三）因特异性和/或严重程度视为非预期的情形	3
（四）安全性参考信息中不应包含的安全性信息	5
三、安全性参考信息的呈现形式	5
（一）位置	6
（二）呈现形式	6
（三）预期严重不良反应的术语	8
（四）尚未发现预期严重不良反应的安全性参考信息	9
四、安全性参考信息的适用版本	9
五、安全性参考信息的变更	9
六、安全性参考信息的质量管理体系	10
七、安全性参考信息参考已上市药品说明书中不良反应的情形	10
八、联合用药的安全性参考信息	11
九、参考文献	11
十、示例	13

一、概述

安全性参考信息（Reference Safety Information, RSI）通常是研究者手册（Investigator's Brochure, IB）中的一个预期严重不良反应的列表。申办者应根据 RSI 评估临床试验期间发生的所有可疑严重不良反应的预期性。

本指导原则旨在指导获准开展药物（包括中药、化学药及生物制品）临床试验的 IB 中 RSI 的撰写。应用本指导原则时，请同时参考国际人用药品注册技术协调会（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）《E2A：临床安全性数据的管理：快速报告定义和标准》、《E2F：研发期间安全性更新报告》指导原则等。

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。本指导原则为撰写安全性参考信息的一般考虑，尚不能涵盖所有情形。如有未能阐明的个性化问题，可与药审中心进行沟通。

二、安全性参考信息的内容

（一）预期严重不良反应

预期严重不良反应为已完成和正在进行的药物临床试

验中观察到的至少发生一次的严重不良事件，经申办者充分和全面评估后，有合理证据证实其与试验药物存在因果关系，如通过比较临床试验中严重不良事件的发生频率，或对个例报告的因果关系进行充分的评估。仅基于药理学特性预期可能发生，但尚未在试验药物中观察到的不良反应不作为预期不良反应，可参见 IB 的其它章节（如“人体内作用”或“数据概要和研究者指南”）。

一般情况下，仅发生过一次的可疑严重不良反应不足以列入 RSI，除非基于申办者的医学判断，存在有力的证据证实其与试验药物存在明确的因果关系，且需提供相关支持证据。并且，不是所有发生超过一次的可疑严重不良反应均可作为预期严重不良反应列入 RSI，需由申办者进行充分和全面的评估，在增加预期严重不良反应的同时提供相关支持证据。

考虑目前存在多种因果关系评价方法，允许使用一种或多种方法评价临床试验中发生的不良事件与试验药物是否存在因果关系。根据 ICH E2A，药物不良反应是试验药物与不良事件至少存在合理的可能性，即因果关系无法排除。因此，应谨慎评估“可能无关”的因果关系。如果研究者无法判断不良事件与试验药物的相关性（即“无法评价”），申办者应与研究者沟通并鼓励其对相关性进行评估。如果判断结果仍然为“无法评价”，该严重不良事件应被认为与试验药物相关

并报告为可疑且非预期严重不良反应（Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR）。但是，不支持将“无法评价”的严重不良事件作为预期严重不良反应列入 RSI。

（二）致死和/或危及生命的严重不良反应

一般情况下，申办者不应预计试验药物会出现致死和/或危及生命的严重不良反应。因此，即使之前发生过致死和/或危及生命的严重不良反应，其通常被认为是非预期的。但已上市药品的说明书中载明致死的严重不良反应可作为预期严重不良反应。因此，对于尚未上市的试验药物，RSI 中不应包含致死的严重不良反应。

如果 RSI 中包含致死和/或危及生命的预期严重不良反应，应在列表中单独列出此类严重不良反应的数量和发生频率。其它被视为非预期的致死和/或危及生命的可疑严重不良反应可参见 IB 中“人体内作用”或“数据概要和研究者指南”章节。

（三）因特异性和/或严重程度视为非预期的情形

不强制要求在 RSI 中使用不良事件通用术语标准（Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE）进行严重程度分级。但是，如果个例报告中可疑严重不良反应的特异性和/或严重程度与 RSI 中预期严重不良反应不同，

即可疑严重不良反应比 RSI 中预期严重不良反应更具特异性和/或严重程度更高时，该可疑严重不良反应被认为是非预期的（参见表 1）。

表 1 SUSAR 举例及其报告原因

RSI 中列出的严重不良反应	个例报告中的可疑严重不良反应	因特异性和/或严重程度视为非预期
急性肾衰竭	间质性肾炎	特异性
肝炎	暴发性肝炎	严重程度
脑血管意外	脑血栓栓塞	特异性
剥脱性皮炎	史蒂文斯-约翰逊综合征	严重程度和特异性
肝脏功能检查值短暂升高	肝脏功能检查值升高持续数月	严重程度
高血压	高血压危象	严重程度
带状疱疹	多发性皮肤带状疱疹	严重程度
脓毒症	感染性休克	严重程度
室上性心律失常	房颤	特异性

注：上述举例仅阐述更具特异性和/或严重程度更高的情形，非 RSI 中预期严重不良反应的首选语（Preferred Term, PT）。

如果可疑严重不良反应的发生频率高于 RSI 中预期严重

不良反应的发生频率，该可疑严重不良反应视为非预期。

建议由申办者经过培训的专业人员对可疑严重不良反应的特异性和/或严重程度进行医学和科学的评估。

（四）安全性参考信息中不应包含的安全性信息

以下安全性信息不应包含在 RSI 中，但可参见 IB 中“人体内作用”或“数据概要和研究者指南”章节。

例如：

（1）研究者和申办者均认为与试验药物无关的不良事件，包括严重不良事件和非严重不良事件；

（2）非严重的不良反应；

（3）非预期的严重不良反应；

（4）仅发生过一次的严重不良反应，且无法提供基于医学判断的有力证据证实其与试验药物存在明确的因果关系；

（5）试验方案中，死亡事件和严重不良事件常作为疗效终点，被认为与疾病相关，不作为 SUSAR 报告。但是，如果试验药物增强了不良事件的严重程度，或增加了不良事件的发生频率，应谨慎评估；

（6）基于药理学特性预期发生的、同类其它药物已经发生的，但尚未在本试验药物中观察到的严重不良反应。

三、安全性参考信息的呈现形式

（一）位置

RSI 的标题为“安全性参考信息”，位于“数据概要和研究者指南”章，或单独作为一章置于“数据概要和研究者指南”章之后。

申办者应明确指出 RSI 以向监管部门报告为目的，总结了试验药物当前的预期严重不良反应，且 RSI 并未全面概述试验药物的安全性特征。

（二）呈现形式

RSI 应以表格形式呈现，使用监管活动医学词典（Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA）最新版本的系统器官分类（System Organ Class, SOC）和 PT 来描述“预期严重不良反应”的性质。汇总先前观察到的可疑严重不良反应，计算其发生频率。发生频率类别可参考说明书中不良反应发生频率的分类（如十分常见、常见、偶见等）。当暴露于试验药物的受试者数量较少，无法进行分类或观察到的预期严重不良反应的数量较少时，应提供每个“预期严重不良反应”的数量以及暴露的受试者数量（参见表 2）。

RSI 中可包含上市后观察到的严重不良反应，但发生频率不应填写“未知”。由于上市后无法获知真实的发生频率类别，因此，应提供每个严重不良反应的报告数量，也可按照

自发报告不良反应指南中的方法提供发生频率类别¹(参见表 2)。

表 2 以安全性报告为目的的试验药物的预期严重不良反应

SOC	SARs	暴露的受试者数量 (N) =328		
		所有 SARs	致死 SARs ¹	危及生命 SARs ¹
		n (%)	n (%)	n (%)
胃肠道疾病	肠穿孔	9 (2.7)	3 (0.9)	6 (1.8)
各类检查	丙氨酸氨基转移酶升高	12 (3.6)	NA	NA
	天门冬氨酸氨基转移酶升高	9 (2.7)	NA	NA
心脏器官疾病	心肌炎	33 (10.0)	NA	2 (0.6)
	心动过缓	(罕见) ²	NA	NA

注：SOC 系统器官分类；SARs 严重不良反应；n 发生 SAR 的受试者数量；NA 不适用

注 1：在特殊情况下，如果认为试验药物存在致死和/或

² 产品特性概要 (SmPC) 指南，2009 年 9 月，第二版

https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-2/c/sumpc_guideline_rev2_en.pdf

危及生命的预期严重不良反应，应在表中明确列出。其它的非预期的致死和/或危及生命严重不良反应（行），可填写“不适用”，并在脚注中说明非预期的致死和/或危及生命的严重不良反应可参考 IB 的其它章节。如果认为试验药物无致死和/或危及生命的预期严重不良反应，则需在 RSI 的文字部分单独说明，表格中无需列出相应的列。

注 2：心动过缓来源于上市后安全性信息，根据自发报告不良反应指南中的方法提供发生频率类别。

如果申办者正在针对试验药物进行不同适应症（如肿瘤、非肿瘤疾病）或不同人群（如成人、儿童）的临床开发，若其预期严重不良反应不同，应按适应症或人群单独列出 RSI。

（三）预期严重不良反应的术语

预期严重不良反应不应使用广义的医学术语或非特定的术语，如“皮疹”、“感染”或“心律失常”。应使用 MedDRA 的 PT，如剥脱性皮炎、荨麻疹、带状疱疹、感染性肺炎、脓毒症、房颤。如果 RSI 中的 PT 包含多个低位语（Lowest Level Term, LLT），则多个 LLT 均视为预期（如 RSI 包含 PT 低磷酸血症，则 LLT 血磷酸盐过少也视为预期）。已知免疫抑制的药物可能导致感染，但不能认为所有类型的感染都是预期的。除非 RSI 列出具体感染类型的 PT，否则均应被视为非预期。

同义医学术语表示同一医学现象，如果 RSI 包含一个术语，其它同义医学术语均视为预期。但对于同一种医学现象的不同类型，如不同类型的皮疹，即普通皮疹、斑丘疹、丘疹样皮疹、脓疱疹等，须使用特定的 PT。

（四）尚未发现预期严重不良反应的安全性参考信息

在某些情况下，试验药物预计可能不会导致任何严重不良反应（如在试验药物临床开发早期，暴露的受试者数量较少时），但 IB 中仍应有一个单独的 RSI 章节，其可以是一段简要的描述，说明为了向监管部门快速报告 SUSAR，并在研发期间安全性更新报告（Development Safety Update Report, DSUR）的“严重不良反应累计汇总表”中识别 SUSAR，截止到目前，申办者认为尚未发现预期严重不良反应。

四、安全性参考信息的适用版本

应使用可疑严重不良反应发生时的现行版 RSI 判断其预期性。随访报告使用与初始报告相同版本的 RSI，申办者不应以更新版 RSI 为依据降低 SUSAR 的等级。

五、安全性参考信息的变更

药物临床试验期间发生 RSI 的变更，申办者应当按照规定，充分评估对受试者安全的影响，认为不影响受试者安全

的，可以直接实施并在 DSUR 中报告。

可根据 DSUR 的年度报告周期每年更新一次 IB 的 RSI。为了在 DSUR 的“严重不良反应累计汇总表”中识别 SUSAR，申办者应使用在年度报告周期开始时的现行版 RSI。

在某些情况下，申办者或监管部门可能认为需要紧急更新 IB 中的安全性信息，可在 IB 的其它章节（如“人体内作用”或“数据概要和研究者指南”）对安全性信息进行紧急更新。RSI 的变更可考虑在准备和撰写 DSUR 时（对 SUSAR 进行分析和评估后）进行，而非在报告周期内进行多次更新。

六、安全性参考信息的质量管理体系

申办者应明确 RSI 的实施及变更管理程序（包括但不限于清晰的变更管理及追溯流程，RSI 的实施时间等）并保留相关文件记录。此外，应评估 MedDRA 版本的更新对 RSI 产生的影响。

七、安全性参考信息参考已上市药品说明书中不良反应的情形

境外已上市境内未上市药物临床试验的 RSI，若适应症与境外已批准适应症一致，可参考已上市药品说明书中的严重不良反应。若适应症与境外已批准适应症不同或境内已上市药品增加新适应症的，如申办者仍使用已批准适应症说明

书中的严重不良反应作为 RSI，应说明其合理性。

对于仿制药/生物类似药，若有证据证实其与参照药具有一致性/生物相似性，可参考参照药的 RSI。

八、联合用药的安全性参考信息

在联合用药临床试验中，申办者可以根据先前试验中相同活性药物联合用药的经验制订新的 RSI，或参考各单药的 RSI。

九、参考文献

- [1] EU. Clinical Trials Regulation (EU) NO 536/2014 Draft Questions & Answers Version 4.1. https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-10/regulation5362014_qa_en.pdf.
- [2] CTFG. Q&A document – Reference Safety Information. https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2017_11_CTFG_Question_and_Answer_on_Reference_Safety_Information_2017.pdf.
- [3] ICH. Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting E2A. https://database.ich.org/sites/default/files/E2A_Guideline.pdf.
- [4] ICH. Development Safety Update Report E2F. https://database.ich.org/sites/default/files/E2F_Guideline.pdf.
- [5] CDE. 关于发布《药物临床试验期间安全性数据快速报告的标准和程序》的通知. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/f86be6d655db5c711fe660bef22c3bfl>.
- [6] CDE. 关于发布《研发期间安全性更新报告管理规范（试行）》的通告. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/afced30f3c45431f04b47a7f3faee971>.

- [7] EC. A Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC). https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf.

示例：本示例仅是 RSI 的一种呈现形式，申办者可在符合指导原则的基础上酌情调整相关内容和格式。

安全性参考信息

本章/节仅概述了以向监管部门快速报告 SUSAR，并在 DSUR 的“严重不良反应累计汇总表”中识别 SUSAR 为目的的预期严重不良反应，并未全面概述试验药物 X 的安全性特征，更多安全性信息详见第 X 章。

试验药物 X 所有致死和危及生命的严重不良反应均视为非预期，将作为 SUSAR 递交。

表 1 以安全性报告为目的的试验药物 X 的预期严重不良反应

SOC	SARs	发生频率类别 ¹	暴露的受试者数量 (N) ² =328
			所有 SARs
			n (%)
胃肠系统疾病	肠穿孔	常见	9 (2.7)
各类检查	丙氨酸氨基转移酶升高	常见	12 (3.6)
	天门冬氨酸氨基转移酶升高	常见	9 (2.7)
心脏器	心肌炎	十分常	33 (10.0)

官疾病		见	
	心动过缓	罕见	(罕见) ³

SOC 系统器官分类； SARs 严重不良反应； n 发生 SAR 的受试者数量

注 1: 发生频率类别: 十分常见 ($\geq 1/10$); 常见 ($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$); 偶见 ($\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$); 罕见 ($\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$); 十分罕见 ($< 1/10,000$)。

2: 包含研究 1、研究 2.....。

3: 心动过缓来源于上市后安全性信息, 根据自发报告不良反应指南中的方法提供发生频率类别。

MedDRA 版本 24.0, 数据锁定日期 2021 年 5 月 1 日, 基于全球安全性数据库。