

## 【 审评规范 】

## FDA “IND 安全性报告的安全性评估指导原则” 介绍

黄芳华, 王 骏, 萧惠来\*

国家食品药品监督管理总局 药品审评中心, 北京 100038

**摘 要:** 美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2015 年 12 月发布了“IND 安全性报告的安全性评估指导原则(草案)”, 包括前言、背景、安全评估组织结构、安全性评估实践、前瞻性计划等 5 个部分。该指导原则为按新药临床研究 (IND) 开发的人用药物和生物制品 IND 安全性报告的系统方法提供指导, 对 IND 安全性报告的安全性评估从程序、组织架构、具体操作等方面提供了较为详细的描述。我国目前尚无这类指导原则, 了解该指导原则对于新药研究者对临床试验严重不良事件和不良反应的评估和判断有所帮助, 简介其主要内容。

**关键词:** 美国食品药品监督管理局; 安全性评估; IND 安全性报告; 不良事件; 不良反应

**中图分类号:** R954      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1674-6376 (2016) 04-0513-09

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.04.003

Introduction of FDA “*Safety Assessment for IND Safety Reporting Guidance for Industry*”

HUANG Fang-hua, WANG Jun, XIAO Hui-lai

Center for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100038, China

**Abstract:** FDA issued “*Safety Assessment for IND Safety Reporting Guidance for Industry(Draft)*” in December 2015, including introduction, background, safety assessment organization structure, safety assessment practices, and prospective planning. The document provides guidance to sponsors on developing a systematic approach for investigational new drug application (IND) safety reporting for human drugs and biological products developed under an IND, and describes the procedure, organization structure, and practices for safety assessment of IND safety reporting in details. However, there is no similar guidance in China at present. Understanding the guidance are helpful for assessment and judgement of adverse events and adverse reaction in clinical trial, therefore the main content is introduced.

**Key words:** Food and Drug Administration(FDA); safety assessment; IND safety reporting; adverse events ; adverse reaction

药物的属性是安全、有效、质量可控, 临床试验的目的是确定试验药物的疗效与安全性<sup>[1]</sup>, 安全性评价是药物临床试验的重要组成部分。试验过程中如发现严重不良事件, 研究者应向相关部门和人员进行报告。因此, 当发生严重不良事件时, 如何评估与药物相关性、是否需要进行安全性报告非常重要。

美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2015 年 12 月发布了“IND 安全性报告的安全性评估指导原则(草案)”<sup>[2]</sup>, 旨在提供制定按新药临床研究 (investigational new drug, IND) 申请开发的人用药

物和生物制品 IND 安全性报告的系统方法的指导。该指导原则是 FDA 于 2012 年发布的“INDs 和 BA/BE 的研究者安全性报告要求指导原则”<sup>[3]</sup>的后续, 并向申请人提出如何能识别和评估重要安全性信息的建议, 而这些信息按照 FDA 颁布的 21 CFR 312.32 (简称为 § 312.32) “IND 安全性报告”的规定<sup>[4]</sup>必须提交给 FDA 和所有参与的研究者。

该指导原则除了简要概述 IND 安全性报告要求外, 主要包括以下 5 个方面的建议: (1) 安全评估委员会的组成和作用, (2) 各治疗组不良事件发生率比较的综合分析, (3) 设计的安全数据揭盲,

收稿日期: 2015-06-10

作者简介: 黄芳华, 女, 博士, 主要从事新药药理毒理审评工作。Tel: (010) 68921470 E-mail: huangfh@cde.org.cn

\*通信作者 萧惠来, 男, 教授, 研究方向为药品审评。E-mail: penglai8051@aliyun.com

(4) IND 安全性报告的报告阈值, (5) 安全监督计划的制定。国内对临床试验的安全性评估尚未提出明确的要求或指导原则, 因此现介绍该指导原则的主要内容, 为国内新药研发者提供参考。

### 1 IND 安全性报告要求概述

§ 312.32 中说明了对按 IND 正在研究的人用药物和生物制品 IND 安全性报告的要求, 而 FDA 的“INDs 和 BA/BE 研究安全性报告要求指导原则”描述和提出了遵守这些要求的建议。

有关 IND 安全性报告的法规描述了申请人对评价受试药品安全性相关信息的责任, 以及向 FDA 和所有参与的研究者报告在 IND 安全性报告中潜在的严重风险的责任。该规定要求申请人提交严重的、非预期的可疑不良反应, 确定了单一、少数的严重非预期的不良事件必须作为严重的、非预期的可疑不良反应进行报告的情况, 并且举例说明了根据单一、少数的不良事件可判断为严重不良事件的类型。一些实例包括血管性水肿、肝损伤、史蒂文斯-约翰逊综合征 (Stevens-Johnson Syndrome)、肌腱断裂、粒细胞缺乏症和急性肝功能衰竭。然而, 大多数严重的不良反应不要轻地解释为单一事件。可疑的不良反应被定义为有理由怀疑是药物引起的不良事件。那些不太可能代表可疑不良反应或是研究终点的严重不良事件, 一般不应作为 IND 安全性报告提交给 FDA。

为了满足 IND 安全性报告规定的要求, 申请人应定期评价从多项研究 (已完成的和正在进行的) 和其他来源收集积累的安全性数据, 汇总分析这些数据, 并对药物引起任何严重不良事件的可能性做出判断。IND 安全性报告规定的无法解释为单一或少数事件的那些事件, 特别依赖于 IND 安全性报告的安全性监测的系统方法包括: (1) 在临床试验中观察到的特殊事件的数据汇总分析表明, 这些事件的发生频率, 药物治疗组高于同期或历史对照组; (2) 要求报告任何方案或研究者手册中所列的严重可疑不良反应发生率临床上明显的增加。

“INDs 和 BA/BE 研究安全性报告要求指导原则”建议, 申请人要有遵守 IND 安全性报告要求和提高安全性报告整体质量的安全性监测系统方法。这种方法应该包括审查、评估和管理整个临床试验数据库的严重不良事件累积数据的过程。该过程应包括比较各治疗组事件的发生率, 如需要, 可检测临床上发生率明显增加的严重的、非预期的可疑不

良反应和以前公认的严重不良反应。这种方法的一个重要组成部分是对严重不良事件的前瞻性识别, 这种严重不良事件可以被申请人预见, 在所研究患者人群、疾病或两者中以一定频率出现 (与受试药物暴露无关), 即预期的严重不良事件。

若发现下列任何信息, 申请人还应该评估和管理程序并且必须尽快且不迟于确定可报告后 15 个日历日进行报告: (1) 流行病学研究, 对多项研究或临床研究 [除了按 § 312.32(c)(1)(i) 已经报告的那些之外], 无论是否按 IND 进行的或由申请人所做, 合并分析 (pooled analysis) 结果提示人暴露于药物有明显风险; (2) 动物或体外试验, 无论是否由申请人所做, 显示人暴露于药物有明显风险。

在美国按 IND 对已上市或批准药物进行临床试验的申请人, 也必须按有关上市后安全性报告的相关要求提交临床试验的安全性资料。对于通常纳入健康受试者 (每人接受单次给药或少数几次给药) 的疫苗试验, 大多数严重不良事件可能符合 § 312.32(c)(1)(i)(B) 的 IND 安全性报告标准, 申请人应与 CBER 讨论这种试验 IND 安全性报告的方法。

申请人应不间断地进行安全性评价。这种评价应包括对整个安全数据库的定期审核和分析, 不仅是为了 IND 安全性报告, 而且也是为了更新研究者手册、方案和新安全性信息的知情同意书。此外, 如果有必要, 申请人应该按要求采取行动, 以消除对受试者不合理和严重的风险。

申请人尽早发现和报告临床发生率明显升高的、严重非预期的可疑不良反应和以往认识到的严重不良反应, 这点极其重要。这种不良反应的早期发现将使申请人尽到监控研究进展的责任, 而当必要时可采取措施保护受试者 (如, 改变剂量、选择受试者、监测受试者), 以便尽管有潜在的风险也能安全地开发所研究的药物。早期发现也可使申请人尽快在 IND 安全性报告中向 FDA 和所有参与的研究者报告有意义的安全性信息。

及时报告有意义的安全性信息, 使得 FDA 能考虑是否采取超出申请人最初设想的任何试验实施的改变, 并使研究者可做出保护受试者所需的任何改变。然而, 简单地报告所有严重不良事件, 包括那些很少有理由认为它们是可疑的不良反应 (即那些有理由认为可能由药物所引起的), 不符合这一目的, 因为它可能掩盖与受试药物相关的安全性信息。申请人的安全监测系统方法的有效程序,

再加上给 FDA 和所有参与的研究者 IND 安全性报告（以及随后给有关机构审查委员会的报告），可使各方关注重要的安全性问题并采取措施把受试者参加临床试验的风险最小化。

本指导原则提供旨在帮助申请人尽到§312.32规定责任的建议。FDA 建议申请人建立一个安全评估委员会，并制定一个安全监测计划作为安全监测系统方法的关键元素。安全评估委员会是由申请人选择的一组人组成，对开发方案的安全性资料进行评价，其任务是向申请人就安全性信息是否必须在 IND 安全性报告中提出建议。安全监测计划应描述评估严重不良事件和其他重要安全性信息的过程和程序。

## 2 安全评估委员会

FDA 建议申请人使用安全评估委员会。本指导原则中 FDA 建议的重点是申请人为 IND 安全性报告而评价一个开发方案中的安全性资料（即，所有试验、INDs 和其他来源）所选择的这个机构的成员。为支持和实施预先制定的安全监测计划所必需的申请人的该组织机构规模将随开发方案不同而异。这些建议适用于由申请人管理的安全评估委员会以及由合同研究组织管理的安全评估委员会。

### 2.1 安全评估委员会的职能

安全评估委员会应该通过适当时间间隔评价开发方案中所有试验累积的严重不良事件以及其他可获得的重要安全性信息（如，流行病学研究以及动物或体外试验的发现），并且必要时要进行研究组和对照组事件发生率的揭盲比较，来监督研究药物的不断进展的药物安全性特点，使得可以符合§ 312.32(b)和(c)规定责任的要求。安全评估委员会的主要职责是定期评价重要的安全性信息，必要时进行其他评价，并向申请人提出建议，以帮助申请人确定一个事件或一组事件是否符合 IND 安全性报告的标准。安全评估委员会也可能与其他组织，如指导委员会、数据监查委员会（DMC）一起参与决定试验实施是否应该修改（如改变合格标准、修订知情同意书）。安全评估委员会和安全评估委员会成员的作用和责任应明确界定，并与其他组织的作用区分开。

**2.1.1 安全评估委员会评价的信息** 安全评估委员会应定期审评所有试验累积的严重不良事件。安全评估委员会还应审评，除§ 312.32(c)(1)(i)规定报告的严重不良事件、流行病学研究和多项研究的合

并分析（pooled analyses）（§ 312.32(c)(1)(ii)）之外的任何临床研究结果。同样，安全评估委员会应审评，可能提示人体暴露于受试药物有重大风险的动物或体外试验的任何发现（§312.32（c）（1）（iii））。安全评估委员会需要获得开发方案（即，已完成和正在进行的）中所有的安全性信息，因为这些数据可能有助于评估严重不良事件。

**2.1.2 安全评估委员会提出的建议** 申请人在考虑安全评估委员会或其他组织（当适用时）的建议后，必须决定单一和少量的事件是否符合 IND 安全性报告标准。对于单一和少量事件，申请人可能更愿意向一个组织，而不是安全评估委员会提出是否符合 IND 安全性报告标准要求的问题。如果观察到非预期的和安全监测计划中事先设定的严重不良事件，安全评估委员会应分析汇总数据（如合适）。然后，安全评估委员会应向申请人提出揭盲后的发生率在数值上的不均衡是否符合 IND 安全性报告标准的建议。

对安全监测计划预先设定的、而且在方案或研究者手册中已列出的预期的或先前认识的严重不良反应，安全评估委员会应分析其汇总数据，并向申请人提出关于这些事件是否符合 IND 安全性事件报告标准的建议。安全评估委员会还应该向申请人提出建议，关于来自于临床研究而不是根据§ 312.32(c)(1)(i)报告、流行病学研究、多项研究的合并分析，或者动物或体外试验的发现，是否提示对暴露于受试药的人群有重大风险，并说明是否需要进行 IND 安全性报告。

**2.1.3 安全评估委员会会议频率** 申请人必须考虑安全评估委员会或其他组织（当适用时）的建议，迅速处理那些判断为单一事件或少量事件的严重的非预期可疑不良反应，以便申请人履行其职责，尽快报告这些潜在的严重风险，不迟于确定该信息符合 IND 安全性报告后的 15 个日历日。评估那些需要数据汇总分析的严重不良事件的日常安全评估委员会会议的频率，可能取决于数个因素，包括受试药物的经验、所研究的疾病、受试人群以及入组率和数据采集率。如，在开发早期，当出现安全性担忧或有一个高的入组率时，评价累积安全性数据的会议较频繁可能是重要的。对于一个已公认安全特点的已批准产品的研究，对其累积安全性数据进行评价的会议频率较低通常是合适的。申请人应及时制定评价重要安全性信息专题会议的程序。

**2.1.4 安全评估委员会和数据监查委员会的区别** 安全评估委员会不同于 DMC，并且有不同的作用和操作规范。申请人可选择使用 DMC 的专家意见以及由 DMC 起草的供 DMC 使用的报告或由 DMC 为便于安全评估委员会工作起草的报告。然而，FDA 建议申请人在限制揭盲数据进入那些评价事件所必需的数据之前应建立一个程序（如，为排除有效性数据而修改报告，管理到位以防止申请人的工作人员无意揭盲）。

在大多数情况下，现有的 DMC（如果不调整）不能替代安全评估委员会的作用，这一点已得到公认，因为 DMC 碰头太少并且通常只关注单一试验，而不是整个安全性数据库。当由于受试药无效或在明确显示一个重要的安全性终点有不良反应，而修改或停止研究时，DMC 也向申请人提出建议。相反，安全评估委员会的作用是评价累积的安全性数据，以确定何时建议申请人向 FDA 和所有参与的研究人员提交 IND 安全性报告。DMC 向申请人报告安全性问题通常所采用的阈值，一般高于从 IND 安全性报告汇总数据所获得的潜在严重风险的阈值。

## 2.2 安全评估委员会的组成

安全评估委员会规模和结构各异，这取决于受试药特点、受试人群、临床试验特点和开发方案的大小。FDA 认为各种安全评估委员会的组成和组织结构可以提供持续的安全性评估。对安全评估委员会组成和考虑的问题建议如下。

**2.2.1 学科** 安全评估委员会应该是多学科的。至少应该包括一名熟悉正在开发的受试药物治疗领域的医生，以及一些有一般或特殊（如心脏病、肝病、神经病学）安全性经验的临床医生。基于常规或特殊需要时也应考虑其他学科（如，流行病学、临床药理学、毒理学、化学、生物统计学）。

鉴定新的安全性信息可能使安全评估委员会内需要其他专家（如，眼毒性、肾毒性）。对已上市药品的研究应包括一个参与药品上市后安全性评价的人。通常情况下安全评估委员会不应包括直接负责该开发方案中实施或分析试验的人。

安全评估委员会成员应了解受试药物、疾病的流行病学和受试人群特点（如，正在治疗疾病的自然史、预期的严重不良事件的背景发生率、安慰剂经验）。安全评估委员会成员应通过培训和参与安全评估获得资质，并应定期或临时参与评价安全性信息。

**2.2.2 隶属关系** 安全评估委员会可以是申请人

机构内的一个组，并且是兼有申请人代表和大量外部代表的一个特殊的独立委员会，或者是一个可用于为多个申请人评估许多不同药品的外部组。申请人应考虑安全评估委员会对特殊的外部专家意见或外部观点的必要性。需要注意的是，不论其安全评估委员会组成如何，申请人要对 IND 安全性报告负责以及承担 FDA 规章其他部分所描述的责任（如，§312.50）。

## 3 安全性评估实践

### 3.1 预期的严重不良事件

安全监测系统方法的一个重要组成部分是前瞻性地识别预期的严重不良事件。就 IND 安全性报告的目的来讲，预期的严重不良事件是指申请人可预见的、在研究中的一般患者人群和某种疾病的患者（或两者兼有）以一定频率发生（不依赖于受试药物的暴露）的严重不良事件。预期的严重不良事件的实例包括以下 3 个：（1）研究情况下的基础疾病或状态的已知后果（如，试验中观察到癌症患者的非急性死亡、慢性阻塞性肺病患者的肺炎、糖尿病治疗试验中的糖尿病酮症酸中毒）；（2）研究人群中不可能与研究情况下基础疾病或状态相关的常见事件（在老年人群的心血管事件、老年人群的髌骨骨折、透析人群的容量超负荷或肺水肿）；（3）作为治疗背景方案一部分的给药所发生的已知事件（抑制骨髓的化疗药物的中性粒细胞减少、抗凝剂的颅内出血、免疫抑制治疗方案的巨细胞病毒结肠炎）。

除了可以识别整个研究人群所预期的严重不良事件外，也可预见研究人群亚群的（如，预先确定的老年人群、特定地理区域的受试者）一些严重的不良事件。如，在 18~75 岁的受试者人群的试验中，申请人可以确定 65 岁以上受试者的卒中是预期的严重不良事件，可不作为个体事件报告。相反，在没有包括在被确定的亚群的受试者（如，一个 30 岁的受试者）中发生卒中，如果申请人根据 § 312.32 规定确定该事件是严重的非预期的可疑不良反应，则应作为个案报告。

基础疾病的后果或研究人群常见事件的预期严重不良事件符合 § 312.32(a) 的非预期不良事件的定义，因为他们没有列入研究者手册或 § 312.32(a) 规定的其他之处。然而，这些事件没有理由以个案进行 IND 安全性报告，因为不可能以单一案例为依据来判断受试药引起事件的合理的可能性。因此，

这些事件不符合可疑不良反应的定义。然而,如果数据汇总分析表明药物治疗组的这些事件的发生比对照组更频繁,这些事件可以根据 § 312.32(c)(1)(i)(C) 进行报告。

在制定方案时,申请人应在安全监测计划中确定预期的严重不良事件不在 IND 安全性报告中单独报告,而与监测事件一起报告。

在决定哪些严重不良事件是预期的事件时,考虑的因素包括:研究人群的特点,疾病的自然进展,背景事件发生率,背景药物治疗,合并其他疾病情况,类似人群的既往经验。申请人应把鉴定的预期严重不良事件限定为那些无法解释而且需要全面分析的个体事件。如果数据汇总分析表明药物治疗组的这些事件的发生比对照组更频繁,安全评估委员会应在受试药物开发期间,以适当的时间间隔监测鉴定的预期事件,并向申请人提出有关提交 IND 安全性报告的建议。

### 3.2 安全性数据的数据汇总分析 (Aggregate Analyses)

如果有证据提示药物与不良事件之间有因果关系,包括当在临床试验中观察到的特定事件的数据汇总分析表明,这些不良事件在药物治疗组发生的频率比平行或历史对照组更多时,要求在 IND 安全性报告中作为严重的非预期可疑不良反应进行报告。此外,要求在 IND 安全性报告中报告先前认识的严重不良反应发生率在临床上明显增加。一般应在同一申请人进行的该 IND 的多个研究中以及合适时对其他 IND 的多个研究中进行数据汇总分析,以便确定是否符合 IND 安全性报告标准。此外,个体研究的评价将有助于申请人寻找与受试者特点相关的一致性和可能的差异以及判断这类事件的发生率是否确实增加。

申请人不得提交那些前瞻性地鉴定为预期会在研究人群中发生的严重不良事件的 IND 安全性报告,除非有证据表明药物与该事件之间有因果关系。虽然个案 IND 安全性报告的依据(如,史蒂文斯-约翰逊综合征、粒细胞缺乏症)有时可能会在临床研究早期出现,但是这类以汇总数据为依据的安全性信息随着开发进程和数据库容量的增大而变得更加丰富。

当汇总的安全性数据提供的证据提示药物和严重的非预期的不良事件有因果关系,或显示先前认识的严重不良反应发生率临床上明显增加,超

过了方案或研究者手册中所列发生率时,做出决定是一种复杂的判断,即在大多数情况下不是计划好的统计分析的简单应用。

**3.2.1 安全性数据的数据汇总分析** 与疗效测定不同(疗效测定采用事先设定的终点和计划分析进行检验),安全性测定几乎总是涉及可能相关的多个终点,除非基于相关药物、临床前研究结果或以前的临床试验已存在安全性的担忧。

临床试验转化倡议合作组织(Clinical Trials Transformation Initiative, CTTI)在2011年进行了一个安全性报告实践的调查。结果表明,所调查的大多数申请人安全性工作组对正在进行的试验中的整个研究人群的总体不良事件发生率与历史对照进行了对比,大概报告的总体人群发生率高于历史平均值进行数据汇总分析时,申请人依靠以往的经验 and 外部对照(如,历史数据、现有的登记、同类标签)建立所观察到的不良事件发生率的参照。

一些申请人报告了采用特定的方法进行这种数据汇总分析,如,分数报告比率(fractional reporting ratios)、标准化发生率、网络荟萃分析、数据可视化工具、多项伽玛泊松分布缩减法(multi-item gamma poisson shrinker, MGPS)、不均衡性分析(disproportionality analyses),而其他申请人在对试验人群的发生率与外部人群所预测的发生率之间做比较时则依靠描述性统计。大多数申请人报告对于正在进行的盲法试验中给药组之间事件发生率的不均衡,并不评价揭盲后的数据。

FDA 建议揭盲进行比较各治疗组之间事件发生率和检测数值的不均衡,以便确定重要的安全性信息。安全评估委员会应定期揭盲比较各治疗组上市前安全监测计划预先规定的各治疗组严重不良事件发生率,这些严重不良事件在方案或研究者手册中作为预期的严重不良事件或先前认识的严重不良事件被列出,只要采取措施保持整体研究的盲法。这种方法可更迅速地识别重要的安全性信息。

当某一特定的严重不良事件在所有治疗组的总发生率均大大高于预期发生率时,一些申请人采用替代方法进行各治疗组间事件发生率的揭盲对比(这里严重不良事件是指预先在安全监测计划中作为预期的严重不良事件或先前认识的严重不良反应,在方案或研究者手册中已被列出)。然而,鉴于在任何特定人群预期发生率的不确定性和确定所有事件的预期发生率的巨大挑战,首选的方法

是定期进行揭盲比较。

替代方法之后, 申请人应在安全监测计划中, 事先设定预期的严重不良事件和在方案和研究者手册中列出的先前认识的严重不良反应的预期发生率, 以及提出对所观察到的超过预期的发生率的指南并提供确定该事件因果关系的信息。申请人应该使用所有可获得数据(包括安慰剂数据库、类别信息、历史数据、文献、外部流行病学数据库和特定疾病的登记)估计预期严重不良事件的发生率。先前认识的该受试药引起的严重不良反应的预期发生率应以该受试药以往经验为依据。

那些无法解释为个体或少量事件的大多数严重不良事件, 通常是预期的或先前认识的严重不良反应的严重不良事件。然而, 在安全监测计划中没有规定的非预期的严重不良事件, 而且又不能解释为单一事件的, 可能要求进行观察并评价, 以便决定这些事件是否必须作为§ 312.32(c)(1)规定的严重的非预期可疑不良反应进行报告。有时, 未能确定一些事件为预期的事件可能是错误的。因此, 除了对预期的严重不良事件与先前认识的严重不良反应的数据汇总分析之外, 安全评估委员会还应对任何所观察到的这种非预期的严重不良事件进行数据汇总分析(如适用), 除非他们已经获得按照§ 312.32(c)(1)(i)(A)和(c)(1)(i)(B)规定的需要报告的资格。这些事件揭盲并比较各治疗组的事件发生率, 对确定这些事件是否符合§ 312.32(c)(1)(i)(C)规定的IND安全性报告的要求, 可能是必要的。

主要的汇总分析应该是对已完成和正在进行试验的严重不良事件的合并分析, 但个体研究的检测通常被关注, 以确定各研究的发现是否具有一致性和与受试者特点相关的差异性。大多数数据汇总分析的相关数据将来自于对照试验, 一般包括安慰剂和阳性对照试验(假定阳性对照不引起关注的不良事件)。定期数据汇总分析的频率应该预先确定并取决于数个因素, 包括该药的经验、所研究的疾病、受试人群、入组率和数据采集率。

**3.2.2 标准化编码的重要性** 准确和标准化的严重不良事件编码可使事件能进行分析, 并最大可能地检测到重要的安全性信息。作为申请人责任的一部分, 迅速审查所有获得的与药物安全性相关的信息, 申请人应审查研究者提交的严重不良事件, 并验证事件的准确性和严重性。申请人应记录下他们对研究者所用术语的任何更改。FDA 建议申请人确

保每个研究者对严重不良事件逐字术语要采用标准化编码, 首选编码规则或字典中定义好的术语, 以便即使采用不同语言描述的类似事件能进行合适的分组。关于编码的进一步讨论参见FDA“上市前风险评估指导原则”。

### 3.3 揭盲的安全性数据

提交给FDA 和所有与研究者的IND 安全性报告应是揭盲的。应考虑两种不同的情况。

首先, 有如IND 安全性报告规定所提示的那样, 一些严重的非预期不良事件被解释为单一的或少数不良事件。对于这些事件, 所接受治疗的知对解释这些事件是必需的, 可能对受试者的医疗管理也是必不可少的, 并可能提供关于正在进行试验中所潜藏的受试药物关键的安全性信息(如, 监测、知情同意书)。这对于IND 安全性报告的目的[了解严重的非预期的不良事件(如粒细胞缺乏症、史蒂文斯-约翰逊综合征)是否在药物组或安慰剂组的受试者发生]也是关键的。

第二种情况是仅通过检测治疗组和对照组不良事件的发生率确定某一特定的严重不良事件在药物治疗组是否更频繁地发生, 或特定的先前认识的严重不良反应发生率在临床上是否明显增加, 来解释不良事件。对没有解释为个案的这些不良事件, 并采用适当的控制措施限制揭盲, 应该对研究的完整性具有最小的担忧, 因为仅仅要评价严重不良事件的数据需要揭盲。而且, 为临床试验中DMCs 监测研究终点(关于揭盲最重要担忧的事件)准备资料访问试验数据库有很长的历史, 为安全评估委员会审查准备资料的相似过程不应对研究的完整性构成风险。

FDA 认识到, 因为对试验完整性的看法可能受到不利影响的担忧, 申请人如何为安全评估委员会揭盲安全性数据可能具有可变性。申请人对于如安全监测计划中所描述的, 为了评价IND 安全性报告而对安全性数据揭盲应有适当的程序控制和过程。这种控制应包括限制进入揭盲数据的个体数量的机制(安全评估委员会)以及仅对那些评价事件所必需的数据[在评价中经受严重不良事件的受试者的治疗分配、可能与事件相关的临床数据(急性肾损害严重不良事件的血清肌酐)]进行揭盲的计划。研究终点、疗效数据和其他从试验中收集的与不良事件不相关的数据不应揭盲。此外, 揭盲应局限于可作为IND 安全性报告的严重不良事件, 即那些严

重的非预期的可疑不良反应和先前认识的严重不良反应在临床上发生率明显增加,如果这些事件符合 IND 安全性报告标准。而且,申请人应该有由申请人或其代表制定的任何需要紧急揭盲的程序以及任何意外揭盲的程序。

FDA 建议参与研究实施或分析的人员(如,研究的临床医生、统计学家、医疗总监、临床研究助手)对总体数据仍然保持盲法状态,尽管在严重不良事件的个案中,适当的医疗处理需要揭盲。

已将揭盲对试验完整性影响降到最低的 § 312.32 规定,包括要求仅报告一部分严重不良事件,并考虑到研究终点一般不作为 IND 安全性报告进行报告。此外,遵守申请人的监测预期的严重不良事件的计划,是使揭盲对试验完整性影响降到最低的一个重要组成部分。

如果申请人对某一具体研究的严重不良事件的揭盲担忧,申请人可提出保持盲法的替代的报告形式。如果申请人提出并采用与 § 312.32(c) 要求不同的报告形式,必须事先获得 FDA 负责审评该 IND 的审评部门主任同意。

为了解决申请人对提交汇总报告时向研究者揭盲大量受试者的担忧,FDA 认为将基于汇总数据的 IND 安全性报告的叙述性部分,送交所有参与研究的人员是可以接受的,而不是送交每一案例的完整的 FDA 3500A 格式。

### 3.4 IND 安全性报告的报告阈值

如前所述,就 IND 安全性报告而言,合理的可能性是指有证据表明药物与不良事件之间有因果关系。在一个严重的非预期不良事件作为严重的非预期的不良反应报告之前必须做出这种决定。关于证据性质的确定需要临床判断,尤其是下列案例:在临床试验中观察到的特殊事件的数据汇总分析显示,这些事件在药物治疗组发生更加频繁;观察到严重可疑不良反应发生率高于方案或研究者手册中所列的发生率,被确定为临床上重要的增加。

作出这种判断时要考虑的因素包括:试验组和对照组之间发生频率差异的大小;多个试验一致增加;支持其发现的临床前证据;剂量反应的证据;合理的作用机制;已知的类别效应;其他相关不良事件的发生(如,卒中和短暂性脑缺血发作)。

FDA 建议安全评估委员会定期审议安全信息,以便使申请人履行 § 312.32(b) 和 (c) 规定的义务。可以预计,安全评估委员会对某些不良事件不会触发

对申请人要求,根据数据汇总分析将这些不良事件作为报告严重的非预期可疑不良反应或先前认识的严重不良反应发生率临床上明显的增加进行报告的观点,可能随着时间和数据累积而改变。在每次会议上,安全评估委员会应重新评估以前安全评估委员会向申请人建议根据规定不需要报告的揭盲事件的更新的发生率,以便确定任何新的信息是否提示一个事件作为 IND 安全性报告的合理性。

通常,研究终点指的是申请人用于测定临床疗效的结果。申请人必须向 FDA 报告方案所述的研究终点,并且通常不作为 IND 安全性报告来报告研究终点,除非事件是严重的非预期不良事件而且有证据表明药物与事件之间有因果关系。如,在一个设计比较接受药物治疗或安慰剂的受试者的全因死亡率的试验中,在 IND 安全性报告中,死亡通常不作为个案报告。另一方面,在这样的试验中,如果死亡作为过敏反应的结果,与药物的初始暴露恰好一致,或作为致命性肝坏死的结果,这种死亡必须在 IND 安全性报告中作为个案报告,因为在这些情况下证据表明药物和事件之间有因果关系。必要时,应由 DMC (而不是安全评估委员会) 收集、跟踪、监测终点信息。

### 3.5 随访信息 (Follow-Up Information)

FDA “INDs 和 BA/BE 研究的安全性报告要求的指导原则”描述了基于个案、汇总数据和其他来源数据(即,其他研究的结果、动物或体外试验的结果)的 IND 安全性报告的内容,也描述了需要随访的 IND 安全性报告的信息。

一旦信息可获得,与 IND 安全性报告的相关随访信息即应提交。为帮助申请人确定随访信息是否与 IND 安全性报告相关,在本部分 FDA 提供通常可能要求随访 IND 安全性报告的这些信息类型的附加指导。

作为 § 312.32(c)(1)(i)(A) 和 (c)(1)(i)(B) 规定的 IND 安全性报告提交的个案来讲,引发随访 IND 安全性报告要求的信息类型的实例包括以下 4 个:(1) 不良事件诊断的改变,(2) 作为不良事件结果的死亡,(3) 尸检结果,(4) 明显影响因果关系评价的其他新信息。作为 IND 安全性报告提交的汇总数据来说,引发随访 IND 安全性报告要求的信息类型的实例包括:在汇总中,该不良事件的进一步出现提示最初汇总报告中的发生率有明显增加;组成汇总报告的个体事件信息明显影响因果关系的评估。以

下信息一般不会引发随访 IND 安全性报告的要求：非研究的治疗变化，非争议的不良事件的更新信息，与评估因果关系无关的其他病史或治疗史。

#### 4 前瞻性计划：制定安全监测计划

前瞻性制定一个评估严重不良事件和其他重要安全性信息的计划是 IND 安全性报告上市前安全系统的一个关键组成部分。申请人应制定一个安全监测计划，该计划描述评估严重不良事件和其他重要安全性信息的过程和程序。

IND 安全性报告的安全监测计划制定中考虑的问题包括：确定安全评估委员会需要的专家（如，心脏病专家、肝脏病专家、临床药理学专家）；安全评估委员会审查严重不良事件，如需要，其他重要安全性信息（如，非临床数据、流行病学数据、观测数据）的计划；确保正在进行试验中的所有严重不良事件和其他重要信息提供给安全评估委员会进行常规评估，以及如需要，进行及时特设评估；揭盲方法。

IND 安全性报告的安全监测计划应包括下列要素的描述：（1）明确确定安全评估委员会和参与人员以及有责任向安全评估委员会报告安全性信息或进行任何资料分析的任何一方的作用和责任；（2）那些因为事件预期在研究人群或研究人群亚群出现，所以申请人没有计划单独快速报告的严重不良事件的清单；（3）申请人正在监测的临床上明显超过方案或研究者手册中列出的发生率的先前认识的严重不良反应（或参考方案或研究者手册中预期的事件）的清单；（4）安全评估委员会常规和及时地评估严重不良事件和其他重要安全性信息的过程，包括常规评价的频率和临时评价的过程；（5）定期汇总安全性评价指导性原则，尤其是描述当安全评估委员会将进行各治疗组间事件发生率的揭盲比较时的原则；（6）任何预先定义的报告阈值和评价一组事件是否符合 IND 安全性报告要求的过程；如果全部观察到的严重不良事件发生率与预期发生率的比较引发安全评估委员会揭盲，预期的严重不良事件和以前认识的严重不良反应的预期发生率（即预期事件）。

安全监测计划应当由申请人维护，如果创建，根据§ 312.58(a)要求必须可获得以供 FDA 检查。FDA 建议，申请人在 2 或 3 期试验启动前以 IND 的形式提交安全监测计划的一部分。具体来说，申请人应提交预期的严重不良事件和先前认识的严

重不良反应的清单和定期汇总安全性评价的指导性原则。

FDA 建议，申请人在方案中包括其安全监测计划的摘要及参考。持其方案应包括安全性监测计划的任何研究特异性差异，其中包括对监测汇总的特定预期严重不良事件的任何研究特异性计划。

#### 5 结语

关于临床试验安全性报告，FDA 发布了一系列指导原则，显示对此问题极其关注。本指导原则提供了按 IND 开发的人用药物和生物制品 IND 安全性报告的系统方法的指导，包括安全性评估的组织程序和程序（其中重点阐述了安全评估委员会的职能、所评价的信息和提出建议、会议频率、委员会的组成等），并详细描述了安全性评估的实践（包括预期的严重不良事件的定义和范围，如何结合各方面信息对安全性数据进行评估，如何控制揭盲对整个试验数据完整性的影响、安全性报告的报告阈值以及随访的要求等），并简要阐述了前瞻性制定安全监测计划的要求。

通过临床试验进行药物安全性评价，确定药物可能的不良反应或不良事件，并提示在说明书中，对于保障药物上市后安全用药提供极为重要的指导信息。我国关于安全性报告的安全性评估的要求主要体现在药物临床试验相关管理要求中，包括“药物临床试验质量管理规范”<sup>[1]</sup>及相关技术指导原则，如“药物临床试验的生物统计学指导原则”<sup>[5]</sup>、“化学药物临床试验报告的结构与内容技术指导原则”<sup>[6]</sup>等，对临床试验过程中发生的不良事件（尤其是严重不良事件）如何记录、如何报告等进行了要求，但是对如何进行安全性评估、如何进行安全性报告的要求不够细致，也没有提及安全性评估委员会。而 FDA 的该指导原则对临床试验安全性评估从组织程序和具体操作方面提供了较为详细的方法，因此有必要借鉴 FDA 的该指导原则，制定我国这方面的要求细则，以确保临床试验受试者和药物上市后患者的用药安全。

#### 参考文献

- [1] CFDA. 药物临床试验质量管理规范 [EB/OL]. (2003-08-06) [2016-06-18]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0053/24473.html>.
- [2] FDA. Safety Assessment for IND Safety Reporting Guidance for Industry (draft) [EB/OL]. (2015-12-14) [2016-05-10].

- <http://119.90.25.48/www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm477584.pdf>.
- [3] FDA. Guidance for Industry and Investigators Safety Reporting Requirements for INDs and BA/BE Studies [EB/OL]. (2012-12-19) [2016-05-10]. <http://119.90.25.44/www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm227351.pdf>.
- [4] FDA. 21CFR312.32 IND safety reporting [EB/OL]. (2015-04-01) [2016-05-10]. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=312.3>.
- [5] CFDA. 药物临床试验的生物统计学指导原则 [EB/OL]. (2016-06-03) [2016-05-10]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/154780.html>.
- [6] CFDA. 化学药物临床试验报告的结构与内容技术指导原则 [EB/OL]. (2005-03-18) [2016-05-10]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL1616/83422.html>