

附件

## 药物上市申请临床评价技术指导原则

国家药品监督管理局药品审评中心

2026年4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) 其他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.....	50
(八) 说明书审核.....	51
五、总体评价 .....	52
(一) 适应症及现有治疗简述 .....	53
(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 .....	54

六、参考文献 .....	54
--------------	----

## 一、概述

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

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认知。随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不断完善与更新。如有未能涵盖的问题，可与监管机构进行沟通。

## 二、适用范围

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

应用本指导原则的同时，请参考药物临床试验质量管理

规范（Good Clinical Practice, GCP）、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）和其他国内已发布的相关指导原则。

### 三、申报背景信息

#### （一）申报信息

简述适应症及目标人群的流行病学特征，包括发病率和流行病学、目标人群人口统计学特征（年龄分布、性别构成、民族/种族来源等）、地理区域特征、疾病的危险影响因素、死亡率等关键信息。同时，简述所申报适应症的现有治疗方法及未被满足的临床需求，简要说明中国当前推荐的标准治疗方案，以及该方案与全球标准治疗方案之间有无差异。

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

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

实体 (NME), 请说明该药物尚未在我国上市; 请简要说明在国外监管机构申报注册状态; 如果该新分子实体已在其他国家上市, 请简要说明其在国外上市的信息 (上市时间、上市国家、商品名、适应症、剂型、规格以及用法用量等)。

应关注与其他相关药物的重要问题, 包括与所申报药物具有相同药理学分类、相同代谢途径、相同药物类别的药物 (无论其是否已上市), 应说明该药物有效性、安全性相关的重要问题。

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

说明是否已完成临床试验现场核查。

## (二) 注册监管历史信息

简要总结与本次新药上市申请有关的注册监管情况, 包括申请人与监管机构之间正式的沟通交流, 以及所形成的会议纪要等资料。按时间顺序依次罗列, 以清晰说明双方在临床研发过程的互动情况。这些事件至少应包括下述几点:

1. 申报前准备: 临床试验设计、重大研究方案的修订、关

键问题，以及与安全性和/或区域相关的特殊研究；

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

3.双方达成的重要共识的要点。

如有，需简述其他相关背景信息，包括：申请人在其他国家与药监部门的主要磋商/会议及其会议纪要；在其他国家（或多个国家）获得批准的药品说明书信息。

此外，简述评价过程中的补充资料和会议讨论情况。

## 四、临床评价

### （一）伦理和临床试验规范

评价者应确保申报材料中所有临床试验的设计、实施和报告都必须遵循临床研究的规范和准则。评价者尤其需要重点关注以下三个方面：申报材料的质量和完整性，药物临床试验质量管理规范遵循情况，以及其他相关法律法规遵守情况。

#### 1.申报材料质量及完整性

评价者应就总体申报材料的质量，针对以下几个方面提

出意见:

1.1 申报资料结构清晰性和易查性: 结构是否清晰合理、易于查找, 是否有助于评价者高效评价。

1.2 申报资料完整性: 是否需要向申请人提出补充材料的要求, 包括最终的临床研究报告, 数据集或数据文件, 以及补充分析等。

1.3 缺失数据: 简要总结申报资料中所缺失的临床试验数据, 明确缺失数据的价值和评价的影响。

## 2. 临床试验规范的遵守情况

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

## 3. 临床试验现场核查发现的问题及评价

简要描述国家药品监督管理局核查中心出具的临床试验现场核查报告结论, 以及报告中发现的需评价者关注的问题。同时, 简要总结核查过程中的有价值的阳性发现: 包括与有效性和安全性相关的数据完整性问题, 或影响数据完整

性的试验参与者保护问题；与临床试验监查相关的影响数据完整性的问题。

评价者应评估核查提出需评价关注的问题是否与临床有效性和安全性评价相关，并评价其对有效性和安全性评价结果的影响，并用于研究药物的总体获益-风险评价。

通常通过常规临床试验现场核查核实申报数据的真实性，但对于评价过程中发现的下述情况可能需要有因核查：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而引起的安全性关注。评价过程中发现与研究机构相关的有效性数据异常而引起的有效性关注。在审查方案违背、临床试验中止、或安全性/有效性结果时，怀疑某些研究机构存在科学不端行为时。

根据临床试验现场核查报告，对遵守其他相关法律法规（如适用）情况进行说明。

## （二）临床试验数据源

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

临床试验数据源包括所有用于评价分析的数据资料以及参考文献，包括：此次新药上市申请的临床试验数据；申请人开展的其他类似药物（例如同靶点、同机制）的临床试验，或该药物进行的其他适应症的临床试验；由第三方开展的非注册目的的临床试验；中国以外其他国家收集的上市后安全性数据（诸如其他国家的上市后要求或上市后承诺临床试验）；文献报道；任何其他可用于评价，但不包括在申报资料中的内容。

### 1. 临床试验/研究总结表

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

研究区域：国际多中心临床试验或中国多中心临床试验；  
临床试验的类型：研究阶段，耐受性和安全性、药代动力学（PK）、药效动力学（PD）、有效性、安全性等；  
临床试验设计：I期单次和多次给药剂量递增研究、药代动力学（PK）或群体药代动力学（PPK）研究、剂量-暴露-效应研究、随机对照试验、盲法试验、阳性对照试验、安慰剂对照试验、单

臂试验等；参加研究的中心数；入组试验参与者的样本量；如果试验或研究在儿童人群中开展，应包括入组儿童参与者的数量。

## 2.单个临床试验/研究的总结和讨论

需对于每个单独的试验或研究进行总结和讨论。如果有多个设计相类似的试验，可将这些试验归为一类，对其中一个试验作具体描述，再通过列表来说明各类似设计的试验之间的区别(如：入选和排除标准、治疗持续时间、样本量等。)

总结和讨论通常需包括以下几个方面：

试验（或研究）名称；方案中预先特别指出的用以筛选试验参与者的特殊诊断，包括诊断试剂盒，以及开展检测的实验室类型（地方实验室或中心实验室），如果用中心实验室，应提供中心实验室的信息（名字、地址等）；试验设计；试验药物的给药方案（剂量和用法）；研究终点：重点关注主要终点和次要终点；入选和排除标准；治疗持续时间；研究终点（主要和次要）评估（分析），如果进行的亚组人群分析，须提供相关资料并加以讨论；方案设计偏差以及因此对试验结果和结论产生的影响；终止治疗的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：如果适合，评价者应提

供其对修改内容的意见。

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

（三）其他学科与安全性和有效性相关的重要问题（如适用）

基于药学、药理毒理、临床药理学评价，简要总结相关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措施及核心内容讨论。

### 1. 药学方面

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

### 2. 临床微生物学

应提供原料与制剂微生物学信息。

### 3. 非临床药理学和毒理学

简要描述药理学/毒理学评价中发现的，所有可能影响人

体安全性评估的重要信息（诸如：致癌性、生殖毒性或药物对 QT 间期的影响等信息）。

#### 4.临床药理学

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

对所有临床试验呈现的关键临床药理学发现和结论进行概述。简要并清晰阐述整个药物临床研发过程中所评价的剂量范围，以及用于分析的方法。概述应包含健康和/或患者试验参与者的 PK、PD 和 PK/PD 关系的研究结果，以及内在和外在因素对 PK 和 PK/PD 关系的影响，以支持所研究人群中的剂量选择和剂量调整，以及其他任何用于试验参与者其他伴随疾病的伴随治疗结果。

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

药效动力学（PD）：重点评估已知和潜在安全性风险相关的 PD 终点（如 QT 间期延长）和 PK/PD 关系。结合 PK 等相关临床数据，讨论特殊安全性问题。评价在探索性临床试验中不同给药方案的关键研究结果，以及确证性临床试验

最佳给药方案的设计的科学依据。

药代动力学 (PK): 应汇总临床研发阶段各项研究中的关键 PK 数据, 结合 PK 参数完整阐述药物在人体内的药物暴露 (最大浓度和最小浓度以及曲线下面积)、半衰期、剂量比例、吸收、分布、代谢、排泄的药动学特征, 综合分析影响药物 PK 特征的内在因素和外在因素, 包括但不限于年龄、性别、体重、种族、药物相互作用、生理状态等。应对临床研究中各阶段、各人群中的 PK 数据, 简要描述和讨论药物在人体内可能产生疗效差异性的影响, 包括: 药物-人群关系、药物-疾病关系、药物-药物关系。简要讨论与药物暴露-效应相关的 PK 信息。

#### (四) 有效性评价

有效性评价主要基于单个适应症。

有效性评价时应注意: (1) 此部分应为整合后的有效性结果 (如, 从多个临床试验中整合有效性数据)。(2) 申请人应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深入评价, 而非简单重复申请人的讨论。当对有效性进行准确评价时, 统计评价的意见非常有价值。(3) 不应包括不能贡献高质量数据的临床试验 (例如: 阳性对照试验的目的不

是用于显示优效性、非劣效或等效性), 除非该试验是申请人据此来证明有效性的临床试验。

## 1. 适应症

清晰准确描述所申报的适应症。如果此次申报有超过一个以上的适应症, 则应清晰陈述每个适应症, 并分别概述每一个适应症的有效性数据。

## 2. 有效性概述

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

简要描述与有效性评价相关的关键性临床试验, 优先介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终点等); 简要描述有效性临床试验设计的关键要素, 包括终点选择、对照选择、盲法、临床试验实施、统计分析合理性等。分析现有数据的局限性, 如: 剂量探索的充分性、研究人群和研究周期的局限性、以及缺失数据处理的科学性; 说明研究药物在所申报的适应症中的治疗地位, 应包括与其他药物比较的临床研究信息(如果有)。

除了申请人提交的支持此次申报的试验数据外，评价者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分析，对有效性阳性发现的临床意义进行讨论。

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

### 3. 疗效数据分析

#### 3.1 方法

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

#### 3.2 人口统计学

总结并讨论所有关键临床试验的整体人口统计学结果。总结表应包括人口统计学基线资料和疾病特征，以及试验前的治疗（特别是若存在试验前治疗，需明确治疗所用药品的用法用量及次数）等。

#### 3.3 试验参与者

可采用表或流程图等方式来呈现试验参与者及流向情况。必须包含以下信息：（1）如果需要，有效性和安全性的试验参与者人群可以分别呈现；（2）筛选失败；（3）随机分组（4）接受的治疗（进行中或已经完成的）；（5）停药（依原因分类）；（6）失访（依原因分类，如果可能）；（7）从分析中被剔除；（8）疗效分析。

与常规分析相比，评价者要重点关注那些被剔除或是失访的试验参与者，并提出意见。应分析失访原因，分析其在各治疗组的分布，并就试验参与者失访可能及如何对最终试验结果产生影响提出意见（是否因试验参与者脱落而产生分布不平衡）。应对试验参与者筛选失败提出分析和意见，并探讨如果因排除标准的局限性而可能对总体发现产生的影响。

### 3.4 主要终点分析

描述所申报适应症的主要终点。应详细审核用以支持适应症的数据，以及不支持的数据的分析和结果。应提供以下内容及评价：

（1）主要终点设定的合理性，包括注册监管过程终点的设定和验证情况；当采用替代终点时，应按验证证据等级（生物学合理性、流行病学一致性、干预随机证据等）分级阐述

并说明不确定性对结论的影响。

(2) 通过科学理性判断来解读临床获益；

(3) 研究终点的局限性；

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

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

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

(7) 评价者对治疗药物获益的判断：①入选标准(疾病严重程度和/或分期等)和排除标准是否具有广泛人群代表性；②对照临床试验的研究周期是否足够；③早期临床试验阶段(I期、II期)的剂量探索是否充分, 能否为关键性临床试验推荐出合适的用法和剂量；④应对所有可为有效性评价提供支持的临床试验(II期、III期等)进行详细描述。

(8) 对来自统计学评价和疗效数据分析的关键发现进行整合分析。

### 3.5 次要终点分析

描述次要终点数据及其对有效性评价的潜在支持作用。评价者应就下列方面提出自身的意见：

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

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

(3) 如果次要终点是替代终点，请简要阐明替代终点的  
验证过程。

(4) 如果需要，评价者应从医学和统计学角度来看待分  
析方法的合理性。

### 3.6 其他研究终点分析

对于申报适应症的有效性评价，由于经验性或探索性研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份。但是，某些探索性研究终点，可能需要在后续研究中做进一步验证。所以，在某些情况下，其研究结果可以用表格

来简单呈现，并确保数据呈现的一致性。

### 3.7 亚组人群分析

如果进行了亚组人群治疗效果的比较，评价者应描述相关结果。应包括：

(1) 是否在临床试验方案和统计分析计划中预先对亚组人群分析进行了定义；

(2) 基于怎样的考虑将药物暴露于这些亚组人群；

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

(4) 声称的疗效是否在所有亚组人群间一致；

(5) 是否在多区域的临床试验中发现了区域间的差异；

(6) 是否存在其他与药物药理学特性相关的特殊影响因素（如：亚组人群中观察到的不同的药物剂量-效应关系）。

如果整合后数据和每个具体数据均一致提示亚组人群间存在治疗反应差异，应对这些发现进行详细的分析及讨论。

### 3.8 与推荐剂量相关的临床信息分析

分析所有与推荐剂量相关的数据（包括但并不局限于单独的剂量-效应试验，临床药理学试验，与剂量-效应或剂量-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间血药浓度的临床反应相关，能够为剂量选择提供重要信息），对推荐剂量进行评价。应陈述：

（1）支持剂量推荐的结果（来自剂量-效应临床试验，临床药理学试验）；

（2）推荐的起始剂量和最大剂量，剂量调整及方法；

（3）对个体化用药的说明；

（4）对与剂量-效应或剂量-暴露-效应相关的数据进行整合分析；

（5）甄别由于非线性药代动力学、延迟效应、耐受性和酶诱导等造成的偏差；

（6）识别数据的局限性（例如试验采用剂量滴定设计而非固定剂量设计时）；

应鼓励有关临床药理学的讨论，以便更深入理解相关的问题并合理解读。

### 3.9 疗效持续性和/或耐受性

对某些适宜的疾病情况，应评估有关疗效持续时间和/或耐受性的证据。相关判断应包括：起效时间；疗效随时间的变化情况（是否与剂量相关）；从给药到起效的时间是相对一致还是不规则的；对治疗的耐受性（例如治疗是否受到不良事件或中断治疗的影响）；耐药性的产生（治疗效果随着时间而消失）

评价总结应包括具备较长时间的疗效资料和药物暴露的剂量/持续时间资料的试验参与者的人数。对于任何比较明显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应包括在总结之中。

### 3.10 其他有效性问题和分析

应描述任何影响临床试验疗效的局限性（例如研究设计和/或研究实施的问题，如：未计划的亚组分析、次要终点的使用、基线特征不均衡、缺失数据和脱落情况的处理等）和解决方法。

适当时，可包含与同适应症的其他药物疗效的比较信息。相关比较的陈述和讨论应基于数据，而非基于评价者的意见。

### （五）安全性评价

安全性评价的首要原则是判断申请人所提供的安全性

评价资料是否充分。只有在此基础上，才能针对所拟定的适应症及其所代表的潜在的、广泛人群使用情况下，判断所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控制措施，以及这些措施是否充分。

在安全性评价之前、过程中及下结论时，应尽力确保：

- (1) 确认、汇总并审查所有与安全性评价相关的资料（如：通用技术文件（CTD）中关于安全性的章节，申报资料中所有的安全性相关表格、列表、病例报告表（CRFs），死亡总结列表，严重不良事件（SAEs），因不良事件（AEs）的脱落以及因不良事件终止治疗，临床药理学的评价报告，申报资料中任何其他安全性相关的信息等）。
- (2) 确保使用了清晰并一致的与安全性相关的定义和术语。
- (3) 确定事件报告的编码的正确性和一致性。

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

## 1. 安全性概述

应总结安全性相关的所有数据，包括来自每个单独的临床试验的安全性报告，来自多个临床试验的整体分析，以及

其他相关的安全性报告。

应对以下各方面进行安全性评价和讨论：

(1) 药物暴露(暴露的程度、剂量、持续时间、试验参与者数等)：评价受试患者群体的总体安全性。列表说明所有可提供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理组群。概述有关非临床药理学/毒理学数据，以助于对安全性评价。

(2) 确认、分类并总结常见不良事件和实验室数据变化情况。

(3) 总结试验中出现的严重不良事件及其他重要不良事件(尤其是判定与受试药物相关的不良事件)，总结其在不同时间的发生频率，尤其是当药物需要长期应用时。

(4) 所确认的安全性事件是否呈现出与受试人群的人口统计学或其他特征方面存在潜在关系(例如在对照试验的各人口统计学相对药物暴露与总体暴露的区别)。

(5) 除了申报药物外，有无其他原因可能引起前述事件发生。

(6) 有无其他原因能排除因药物引起的事件。

(7) 再次使用药物的结果 (如有)。

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

药物安全性的总体结论应包括: (1) 可获得的安全信息是否满足充分的总体评估; (2) 可获得的信息的局限性以及对分析可能产生的影响; (3) 是否需要补充安全性信息 (例如, 补充分析及补充试验); (4) 比较申报药物的安全性与相同适应症其他药物的安全性; (5) 是否需要额外的风险管理计划并说明理由。

## 2. 分析方法

### 2.1 评估安全性分析的数据源

需评估用于安全性分析的数据源的质量和准确性。建议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性数据源) 来进行审核和评价。一级安全性数据源是由药物研发项目中产生的数据库组成, 这些数据库应是高质量的、并且在整个研发过程中受到密切监控和管理。

二级数据源通常是指以下来源的数据：从临床试验/研究中产生的数据，但并不是本次申报的一部分；在其他国家获得的上市后安全性数据；从研究者发起的临床试验/研究获得的安全性数据；从其他方面获得的数据。二级安全性数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，甚至可能在药物申报时还没有完成。如使用二级安全性数据源，则应阐述该数据源的背景并说明评价使用的理由、局限性及可能的影响。

## 2.2 单独临床试验/研究中获得的安全性数据

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

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

## 2.3 汇总安全性数据

为提升不良事件发生率估计的准确性，并敏感区分发生率的差别（特别是针对那些不常见的事件），应汇总安全性数据并进行合理评价。汇总数据能提供一个更大的数据库，以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同。总体而言，汇总数据时应考虑下几个方面：

（1）从相似设计的临床试验/研究（如：相似的患者群、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、相似的对照组选择）中进行数据汇总。如果汇总的试验/研究是设计相似的，但是在治疗持续时间存在区别，则评价药物暴露持续时间以及探寻时间依赖性事件可能很关键。

（2）探索不同研究或不同区域间事件发生率的范围。

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

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

（5）受试者的实验室检查结果出现极端异常值（离群值），可能有助于确定那些对某些特定不良事件具有特殊风险的亚组。

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

## 2.4 不良事件的分类

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

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

(2) 尽可能使原始记录术语（由研究者或试验参与者报告）与首选术语（由分类者设定）相近。

(3) 尤其要重视会引起治疗变化（或剂量调整）的事件，以及导致停药和脱落的事件。尽管每个试验的总体中断率会有帮助，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发生率降低的顺序报告。

## 3. 安全性评价的充分性

评价者应确定在药物研发的过程中，药物暴露和安全性

数据是否充分。此外，可能需要讨论并概述以下内容：

(1)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/毒理学参考数据)；

(2)常规的体外和体内评判药物代谢、清除和相互作用的方法(临床药理学的参考数据)。评价者可能需针对药物清除的主要途径、抑制这些途径所产生的影响，包括但不限于药物对于 CYP450 酶和/或转运蛋白的影响，对于药物药代动力学的影响，以及主要的因药物-药物相互作用而引起的潜在安全性问题进行评价。

### 3.1 药物暴露的总体程度

应参考 ICH 相关指导原则，以及国际监管机构和工业界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程度和持续时间的充分性。

评价者尤其应关注以下几点：

(1)药物暴露的试验参与者人数是否充分(包括不同区域亚组和恰当的风险因素的亚组)；

(2)药物剂量和暴露持续时间能否评价预期药物使用的安全性；

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

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

(5) 试验/研究设计是否合理并且能充分回答重要的安全问题。

应列表总结并恰当描述，以评价药物研发过程中来自各期临床试验/研究的总体药物暴露程度，包括每个临床试验/研究中，暴露于不同剂量、给药途径及持续时间的试验参与者人数。如适用，每个试验参与者的药物暴露水平可能是从试验参与者获得的最大剂量、最长暴露持续时间、和/或每天（日）平均剂量。

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

提供表格总结以及对试验药物、阳性对照、安慰剂（如有）的最大剂量、拟用剂量、血药浓度（如有）、不同亚组（如：年龄、性别）以及总的人体暴露时间的资料的判断是有价值的。

### 3.2 在推荐的暴露剂量和周期下目标人群的人口统计学特征

应关注疾病亚组（例如疾病严重程度，肾功能不全或肝功能不全，伴随的疾病）、接受其他与安全性问题相关的伴随治疗的试验参与者亚组人群，以及不同区域间的差异。评价者应陈述这些特征在每个临床试验/研究中的分布是否存在差异。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征。

### 3.3 评价同类相似药物潜在的不良事件

应评价相似的同类药物的潜在不良事件，也应判断申请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不良事件、药物和治疗学类别，供评价者参考：自杀倾向（抗抑郁药、抗精神分裂药）；肝细胞毒性（非甾体类抗炎药、噻唑烷二酮类 PPAR $\gamma$  激动剂）；胰腺毒性；QT 间期延长（任何抗心率失常药、抗精神分裂药、抗组胺药、氟喹诺酮类药）；血管扩张作用，例如低血压（ $\alpha$  受体阻滞剂）或水肿（二氢吡啶类钙离子通道阻滞剂）；戒断效应（ $\beta$  受体阻滞剂、中枢  $\alpha$  激动剂、麻醉药）；体位性低血压（任何抗高血压药物、抗精神分裂药物）；高血压（任何拟交感类药、磷酸二酯酶抑制

剂); 心动过速; 中性粒细胞减少(与三氯吡啶相关的药物、普鲁卡因胺、氯氮平); 出血(任何有抑制凝血或血小板功能的药物、非甾体类抗炎药); 再生障碍性贫血; 凝血时间延长; 肌损伤(任何他汀类或其他降脂药物); 嗜睡(任何精神类药物); 中枢神经刺激; 抗胆碱能作用; 过敏反应; 性功能障碍(任何抗抑郁药、安眠药); 眼内压升高; 白内障; 视网膜病变; 糖耐量异常/糖尿病恶化(利尿剂、非典型抗精神分裂药); 房性心律不齐作用及死亡率上升(大多数非 $\beta$ 阻滞剂类抗心率失常药); 增加充血性心力衰竭(CHF)和死亡率(任何肌松剂、某些负性肌力药物如钙离子通道阻滞剂); 肾病(非甾体类抗炎药)。

另外, 评价者应对阴性发现(或结果缺失的情况)进行讨论。

#### 4.主要安全性结果

评价者应详细分析影响下述判断的重要的安全性结果:  
(1)可能影响药物评价结论;(2)可能需要在药品说明书中增加警告项和注意事项内容, 或对说明书进行重大变更的。

应参考 ICH 指南及其他相关法规要求进行安全性结果评价。

应讨论和评价主要的安全性结果，包括死亡、严重不良事件、重要不良事件、脱落和/或中断以及涉及到申报相关的首要安全性问题。

确定不良事件与被研究药物之间是否存在因果关系至关重要。判定某个单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考虑：（1）开始用药的时间与不良事件的发生时间是否存在合理的时间关系。（2）事件是否与常见的药物暴露相关，例如继发性中性粒细胞减少诱发与细胞周期抑制剂（例如 G1 期停滞）；中性粒细胞减少的程度是否与剂量和治疗持续时间相关。（3）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，不良事件是否减轻或消失；③不良事件能否用受试者的伴随疾病，合并用药或其它原因解释。（4）药物是否属于已知的与不良事件有因果关系的药物种类。（5）当药物重新使用时，不良事件是否再次发生。

此外，评价者还应评价这些不良事件是否是可监测的或是可恢复的。对于可监测的不良事件，在早期阶段可及时发现并加以控制；对于可恢复者，既包括不需要医疗干预恢复者，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者，可在发现后及时停药和/或干预。

## 死亡

评价者必须审核、分析和讨论在研发中发生的所有死亡事件。应就以下各点进行评价：

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

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

(3) 在申报资料中报告的死亡事件发生率与总体人群中发生频率的关系（即在未用药情况下，总体人群数据库中所预期的死亡发生率）。

(4) 与对照组中的死亡事件比较（如果有，无论是什么死亡原因），尤其应明确试验药组的死亡事件发生率有无增加。

评价者在进行死亡率分析前和分析过程中应考虑以下几点：

(1) 数据分析 ( 单独的临床试验/研究或自组群数据 ): 如果可能, 必须考虑将相关数据按组群划分并分析。当然, 在数据无法分组群的情况下, 评价者应分析单个数据库, 然后将单一分析结果进行综合评价和讨论。

(2) 评价关键点是总的死亡率分析必须包括所有的各期试验/研究和治疗组。应对特殊原因的死亡率与药物暴露的程度进行评估。

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

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

评价者应就申请人对死亡事件的判断提供自身的评价。评价应包括: 新药上市申请中的死亡事件的判定标准、分类方法、分析总体死亡率及特殊原因死亡率的方法, 以及评价者对于申报材料中的死亡因果关系的判断。

评价者应提供自身对于死亡事件的判断, 包括: (1) 分析每期临床试验/研究中所有治疗组药物暴露的总体死亡率;

(2) 分析所有治疗组的特殊原因死亡率; (3) 讨论每一个可能与药物有关的死亡事件; (4) 其他相关分析, 例如剂量-效应、特殊亚组人群中的死亡率、药物间相互作用等; (5) 研究人群中的最可靠的可获得的死亡率估计, 特别当死亡事件发生在非对照临床试验中时; (6) 死亡事件是否相对频繁发生。

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

### **严重不良事件**

评价者应确保申报中的所有 SAEs 都符合 ICH 或 NMPA 的定义。如果在评价中发现对一个或多个 SAEs 的解读出现差异 (例如, 事件不符合上述的定义, 但研究者认为是严重的事件), 评价者应明确申请人是否提供了这些事件的分类标准并将此差异记录在此部分中。

应确保对下列信息进行了评价:

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

(2) 申请人分析的总体 SAEs 发生率；

(3) 根据特别需要，分析特殊 SAEs 的发生率，包括但不限于预先定义的亚组中每一个治疗组的发生率（例如根据人口统计学特征、疾病严重程度、伴随的治疗等进行分类）；

(4) 治疗药物不同剂量水平和药物暴露中位时间的分析。

评价者应确定并讨论：

(1) 不同组间的持续药物暴露是否存在差异，如存在，则需计算相应的发生率；

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

(3) 判定与药物相关的单个事件及任何与死亡相关的反应；

(4) 判定与药物不太可能相关的 SAEs，可用表格或文字描述这些事件。

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

## 重要不良事件

应识别出那些没有达到 SAE 标准但属于采用了干预措施的重要不良事件。这类不良事件可能包括：重要的实验室检查异常、需要进行重要干预措施的任何事件（如：提前停止研究药物、药物减量、额外的附加治疗等）。如果此事件导致了过早的停药，则应在“脱落和/或停药”部分进行讨论。

## 脱落和/或停药

分析试验中脱落和停药情况是安全性评价的关键内容。评价以下内容至关重要：（1）“脱落”和“停药”的定义；（2）分析事件所采用的方法；（3）申请人是否提供了足够的理由；（4）申请人是否采取了充分的跟进措施；（5）所提供的事件叙述的质量；如果质量较差，评价者应考虑要求 CRF 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研究药物相关事件。

临床试验脱落事件可以根据脱落的原因来分组。评价者应仔细检查：

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

（2）在各个临床试验/研究中，分析每一个治疗组的累

计脱落发生率，尤其是在评价可能导致脱落的风险因素时，区分累计脱落率的不同类型；

(3) 检查申请人的脱落分类(根据脱落原因)是否与研究者的一致。如果存在差异(签注的脱落原因与研究者的 CRF 表中的不同), 评价者应记录这些重新分配的原因, 并且提供自身对于这些重新分配的决定是否合理的意见;

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

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

对与不良事件相关的脱落的分析至关重要, 因为:

(1) 确认不良事件的类型和频度, 这些不良事件可能象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, 因此评价应更关注事件总体的频率和重要性而不是单独事件的分析。

(2) 与不良事件相关的脱落事件可为那些意料之外及重要的不良事件提供线索, 而这些不良事件往往被误认为其

他的伴随疾病。这类事件的发生频率往往比较低。无论这些事件是否归因于试验药物，对于这些导致在临床试验中停药的不良事件的分析，对于评价均很重要。

(3) 对那些引起停药的更常见的不良事件，应评价①与脱落相关的不良事件发生率；②事件是否与药物相关（可能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重要的）；以及③是否存在剂量反应和时间依赖的脱落。

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

可以通过表格和列表形式描述评价所用的信息。特殊事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是否与药物相关的判断。

### **与申报药物相关的主要安全性问题**

某些特殊的与药物相关的安全性问题可能不符合严重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和药物说明书制定，故有必要进行讨论。

通常，药物与非常见的严重不良事件之间的因果关系可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事件来证实，例如：肝毒性发生的数量较少时，可通过经常

发生的肝酶上升来进一步确定；免疫原性或 QT 间期延长的问题可能影响生物制剂或某个药物的长期使用。尽管这些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，但它们在更广泛的人群中使用时仍会产生安全性的问题。

## 5.其他安全性结果

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

### 5.1 常见不良事件

判断和评价常见不良事件应考虑以下内容：

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

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

率的显著差异。

(3) 如果无法获得同期对照数据, 具有良好监测的单臂临床试验数据的总体发生率, 也可用于提示在接受治疗的受试者中观察到的发生率。

(4) 不良事件发生率: ①应比较药物治疗个体或人群与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下的事件发生率时, 评价者应对组群数据(所有的剂量组)以及各单独的剂量组进行分析。④事件发生率可能来自总数据库中较小的部分, 因此评价者要确保对取自于这些较小数据库的相似事件一起分析(而不是进一步将数据分类, 从而降低了事件的效应)。⑤在解释来自一个小的亚组人群极高频率的不良事件时, 应对这一亚组人群的数据源进行确认。⑥确定不同时间的事件发生率(在每一个暴露阶段的事件发生率, 即便在不同时间的事件发生率相对一致)。

(5) 因果关系判断: ①如果临床试验的治疗组和对照组在多个试验中均呈现一致性的差别, 这就提示了有以人群为基础的剂量-效应证据存在。需要从以下角度进一步分析对这一证据的产生会有影响的相关因素, 包括: 剂量、用药方法、

总剂量、治疗持续时间、人口统计学特征（年龄、性别、种族等）、其他伴随治疗药物、其他基线信息（肝肾功能）以及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的发生率。③如果是在药物的治疗过程中，多发的较为严重的不良事件更可能与药物相关。

## 5.2 少见不良事件

确认并评价相对少见但临床存在明显顾虑的不良事件，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。

## 5.3 实验室发现

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

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

(1) 中心趋势：对所有治疗组比较自基线的平均或中位变化值。某些实验室平均值的变化可能是安全性的风险信号，无论是在既定的人群还是在试验的不同剂量水平或有潜在的重要作用的时间点。分析应包括所有来自药物临床试验（尤其是 II 期和 III 期研究）的整个数据库的实验室测定。分析可以通过表格形式描述并且应该讨论所有这些变化的指征。

(2) 从正常值到异常值及变化的分析：分析和讨论应重点关注与参考值范围相比，存在明显差异的实验室数值。应对所有治疗组中有异常数值的数值范围和试验参与者人数进行检查，特别是他们在药物治疗中出现与正常值相比有一项或多项实验室测试或参数异常，而这些异常具有潜在的临床意义时。尤其是：①如适用，就应与对照组进行分析比较；②事先设定了用于分析的正常和异常的临界值；③确定异常值的方法——只要可能，就应避免采用极端异常值或取于样本量较小的数据库，以避免分析不合理；④通过组间比较发现组间差异，从而分析：累计或分布；试验参与者有较大的

正常范围内的数值变化；试验参与者有一项以上的异常值；试验参与者存在持续的异常值。

(3) 导致停药的显著异常值：应分析每个有临床重要价值的异常值，包括导致中断药物治疗和/或退出临床试验的异常值。评价者应检查实验室数据的变化是否有显著差异及其与治疗可能的关系（如：与剂量的关系、与药物浓度的关系、与暂停用药或重新给药正相关、以及伴随治疗的原因）

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

#### 5.4 生命体征和心电图（ECG）异常

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

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

## 5.5 药物诱导肝损伤

药物诱导肝损伤(DILI),是截止目前为止导致药物撤市的最常见原因。有多种作用机制可以造成DILI,主要表现为谷丙转氨酶(ALT)和谷草转氨酶(AST)升高。但是,肝酶升高并不足以作为药物诱导肝损伤的指示信号。所以,当评价者怀疑有DILI发生时,应对下述因素进行分析:

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

(2)海氏法则必须满足下列要求:①与基线或/和对照组比较,ALT或AST $\geq 3$ 倍正常上限值(ULN);②基线时没有胆汁淤积(以血清碱性磷酸酶ALP升高为判断标准),总胆红素升高 $\geq 2$ 倍正常上限值(ULN);③没有其他可以解释同时有ALT/AST和总胆红素升高的原因。

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

对安全性信息进行分析以判断是否有 DILI 发生时，评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关的不良事件（包括符合海氏法则病例）进行评价。

## 6.其他安全性问题

### 6.1 免疫原性

应讨论药物研发项目中获得的受免疫原性影响的数据，包括安全性、疗效、临床药理学（PK/PD）。尤其要关注那些含有治疗性蛋白质的药物（如抗体）。已知含有治疗性蛋白质的药物可能会引起免疫反应，这样的反应可能有潜在的严重后果，例如药物疗效的减低。

评价者应评判可能会增加免疫反应的因素：（1）抗原种类是否是与人蛋白质高度保守的；（2）给药途径；（3）药物使用的持续时间（例如长期使用）。

### 6.2 剂量依赖性

应分析试验参与者接受固定剂量或固定的剂量范围的临床试验数据，以发现潜在的剂量依赖的不良事件的证据。剂量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议时，评价者应考虑以下方面：

(1) 不同时间的剂量依赖：很多不良事件表现出在某个剂量或多个剂量下存在时间依赖性特点（例如早期发生和晚期发生），因此剂量与事件之间的关系经常与持续时间混在一起，尤其当剂量随着时间在递增时。当药物（或几个药物）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或累积剂量上，特别是在事件发生前，可能提示与剂量相关的毒性内在信息。

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

### 6.3 时间依赖性

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

(1) 发生时间：当事件发生在治疗早期时，可以通过原始的发生率来进行分析（事件数/暴露数）。当事件发生在治

疗晚期时，可以进行以下时间依赖性事件的分析：①描述作为暴露持续时间作用的风险-在生命表中累计发生率；②不同时间的风险变化-整个观察阶段的时间间隔（风险度曲线）；③经个体-时间事件发生率校正的药物暴露持续时间（等于所有接受药物的试验参与者汇总的药物暴露持续时间）。

（2）事件持续时间：这种分析可能对于那些发生率随着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物。因此，评价者应确定事件的频率下降的根本因素，比如是否发生率的下降是因不良反应引起的停药，或简单的反映出试验参与者对于药物的适应或随着时间对药物的耐受性增强。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度。这对于细胞毒性类的药物尤为重要（比如某些化疗药）。

## 6.4 药物相互作用

药物的相互作用可以通过很多不同的途径来进行分析，建议重点检查以下几个方面：

（1）药物-人口统计学的关系（或固有因素）：在药物研发过程中，经常观察到涉及到不同人口统计学亚组的安全性因素，诸如：年龄、性别、种族或体重等。这些因素影响到

安全性结果的分析，应结合相关药代动力学及其他相关信息进行总结。分析和讨论时应考虑：①对于常见事件或者来自足够大样本的临床试验数据，应对不同亚组进行正式分析（如：性别-种族、性别-体重）。应提供清晰的定义（例如：常见事件为发生率不低于5%的事件）；②对于频率较低的事件或来自小样本的临床试验数据，组群数据可能对此类分析更为有用，因为这可以避免组间的差别未被发现。在绝大多数情况下，分析的方法通常是描述性的。当存在不良事件控制率存在组间差异时，评价者可以考虑：分析相对风险（治疗药物的累积风险/对照药物或安慰剂的累积风险），以提供药物作用差异的定量估计；分析归因风险（治疗药物的累积风险/对照药物或安慰剂的累积风险），以提供更好的对于这些亚组的风险的重要性的估计。

（2）药物-疾病相互作用：评价者应了解伴随疾病影响药物不良反应的概率（即药物-疾病相互作用）。这种相互作用可能来自排泄或代谢功能异常（如肾脏或肝脏疾病）。在大多数情况下，应对患有肝脏或肾脏疾病的受试者进行药代动力学临床试验，以确定发生这种反应的可能性。此外，药效动力学的差异可能提示对不良事件敏感性的差异

（3）药物-药物相互作用：与药物-疾病相互作用相类似，

潜在的 药物-药物相互作用也可能影响药物的安全性特征，或表现为 PK 的差异（影响药物的 ADME），或表现为 PD 的差异。无论哪种情况，在接受或不接受伴随药物的亚组，不良事件的发生率都会不同。出于对特定的药物-药物相互作用的兴趣，申请人可能提供 PK 研究中关于细胞色素 P450（CYP450）酶的信息。

## 7.其他安全性关注

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

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

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

**戒断和反跳：**应总结任何可获得的能恰当反应反跳效应

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，都应进行评价其与药物戒断的关联。

对儿童生长的作用：目前已知，药物对于儿童的生长的影响是在一个长期的过程中发生的。在临床试验中收集到的信息（例如身高体重）并不能充分反应未来的结果。然而，对于某些参数的分析，诸如：身高、体重、某些实验室数据的中心变化趋势和异常变化还是能用作评价的一部分。必须指出的是，从这些分析的结果并不能提供药物对于生长的确切证据，而是可以帮助鉴别高风险的儿童人群，以便进一步开展有关药物对于儿童生长的前瞻性临床试验。

#### （六）上市后经验（如有）

如果药物已在其他国家已经被获准上市，应总结所有相关的、可获得的国外上市后的数据。

如果药物在中国以外的国家获准上市，评价者应评价所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的试验参与者人数的具体信息，并按照适应症、剂量、给药途径、治疗持续时间以及地理区域进行合理分类。评价者应讨论用于估计暴露于药物的试验参与者人数的方法。

如果药物已在中国被批准，此次申报的适应症为新适应症，应总结和评价与上述描述相类似的信息。应分析和描述任何上市后的新发现。

### （七）获益-风险评价

获益-风险评价对于新药上市申请至关重要，是药物临床研究、上市申请和上市后监管决策的重要考虑因素。评价者应在做出评价建议前已经就申报资料中的有效性和安全性的结果进行过严谨的评价和权衡。获益-风险评价非常复杂，需要来自临床试验的充足的数据和所有不同方面（申请人、研究者、评价者、试验参与者）的沟通交流。建议使用获益-风险评估框架进行评估，以确保评估的相对可靠性和一致性。获益-风险评估框架作为一种相对结构化的定性方法，包括了获益-风险评估中的重要考虑因素、支持性证据和不确定性。

申请人应提供一份良好的风险管理计划（通常在新药上市申请前的讨论中已经与评价机构达成共识），其中包括已识别或潜在的风险和管理风险的流程。这一计划主要由以下部分组成（除了在此次评价中已经具体讨论过的临床试验）：

（1）对于未被研究过的人群，重点关注在临床研发计划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，

临床试验计划中样本量不足的人群所带来的局限性等。

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

(3) 风险管理计划应考虑：药物警戒中是否需要增加额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物警戒计划。

(4) 疗效：包括批准后的药物疗效试验，可以表格方式描述。

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

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

#### (八) 说明书审核

药品说明书是承载上市新药的系统研究数据获得的安全性和有效性信息、以及使用风险控制措施的专业性文件。

从法规角度，说明书是具有法律效力的约定性文件。从科学角度，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过程的起点。评价者应对说明书中各个项目的内容、目的和作用、现有循证数据的充分性和局限性、相关数据链和评价意见有着清晰、准确的理解与把握。在此评价者应注意并讨论以下问题：

（1）说明书中表述的与药物治疗作用相关的、本治疗领域最新出现的概念、方法；

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

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

（4）本药品所特有的信息和内容；

（5）与上市后风险控制计划密切相关的内容；

（6）其他评价者认为需要强调和讨论的内容。

## 五、总体评价

应对总体评价进行综述。该综述必须是一个简明扼要的

总结，评价者应厘清与注册申请事项相关的关键信息，并对评价结论及处理建议进行简要阐述。如有必要，可以采用包括表格、图表、图片等描述。综述应当包含以下几个方面的内容：

### （一）适应症及现有治疗简述

除基本信息外，简述应着重描述所申报适应症的特征，诸如：是否存在有关适应症的地区及种族差异的报道，是否已有全球或区域的标准治疗方案（这可能更加重要）。

### （二）临床试验简述

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

### （三）关键发现及问题

围绕关键的有效性及其安全性问题，以及处理建议进行介绍及讨论。另外，应对申报材料中任何药理学方面的发现及其可能的机理进行必要的解释。评价者提供索引，使其能在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尚未解决的问题，以及解决此问题所需采取的措施。

#### （四）获益与风险评估总结

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

## 六、参考文献

[1] FDA. Good Review Practice: Clinical Review Template. 2012.

[2] ICH. 《M4E(R2):人用药品注册通用技术文档：有效性》. 2016.

[3] 国家药品监督管理局. 《新药获益-风险评估技术指导原则》. 2023年6月.

[4] 国家药品监督管理局. 《新药临床安全性评价技术指导原则》2023年12月.

[5] 国家药品监督管理局. 《药物暴露-效应关系研究技术指导原则》. 2025年7月.