

抗肿瘤药物临床试验中 SUSAR 分析与处理 技术指导原则

目录

一、背景.....	1
二、完善研究者手册.....	3
三、基于抗肿瘤药物 SUSAR 的安全性信号识别和分析.....	5
1、 SUSAR 报告的分析维度.....	5
2、安全性信号的识别、分析与处理.....	9
四、特别关注的问题.....	12
1、药物高创新性所带来的风险.....	12
2、联合用药中的 SUSAR 分析.....	13
3、以 SUSAR 进行安全性信号识别的局限性.....	14
五、关注与监管机构的沟通.....	15
参考文献.....	16

一、背景

药物的安全性信号是药物从一个或多个来源产生的、且有必要开展进一步评估的安全性信息，提示试验药物与某个或某类、不良或有利事件之间存在一种合理的相关性，或某已知关联的新发现。药物的安全风险是指导药物研发决策和风险管理的重要依据。临床试验中发生的可疑且非预期严重不良反应（Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR）是临床试验过程中产生并用于识别试验药物安全性信号和风险的重要数据来源之一。

抗肿瘤药物是当前全球新药研发的热点，随着新药研发的进展，肿瘤治疗手段不断增多、总体疗效逐渐提高。在抗肿瘤药物的临床研发过程中，申请人在进行获益风险的考量时往往更关注药物的有效性，而对于风险的接受度更高。但是，试验药物的安全性也是药物研发决策中的重要考量点，更是影响肿瘤患者最终生存获益的重要因素。

肿瘤患者通常耐受性较差，抗肿瘤药物的毒性往往较其他疾病治疗药物更高，而随着肿瘤治疗领域里联合治疗的增多，可能会进一步加剧抗肿瘤药物的毒性。此外，抗肿瘤治疗领域新兴靶点、疗法不断出现，但这些新兴抗肿瘤药物已披露的安全性信息却相对有限。上述这些原因导致抗肿瘤药物临床试验中产生和收集到的 SUSAR 报告相较于其他治疗领域更多。另一方面，抗肿瘤药物临床研发进程的推进速度

往往较快，因此需要申请人对收集到的 SUSAR 报告进行更快速、准确的总结分析，结合总体的安全性数据，及时地识别安全性信号，进而确认试验药物安全风险，并对试验药物的安全风险进行有效地管控，如及时修订风险管理措施，最大程度保障受试者的安全，或及时地调整研发策略（包括制定研发决策）。此外，通过临床试验积累识别和处理不良反应的经验，也有助于药物上市申请时药物说明书中相关内容的撰写，以及上市后的用药安全。

本指导原则旨在对抗肿瘤药物临床试验进行试验药物安全性分析监测过程中，如何对 SUSAR 进行科学分析，以协助发现、识别药物安全性信号，从而助力后续开展试验药物的安全风险评估，为后续临床研发和风险管理提供思路和建议。本指导原则不影响申请人对发现的其他安全性信号，如特别关注不良事件(Adverse Event of Special Interest, AESI)、已知药物不良反应(Adverse Drug Reaction, ADR)发生率的升高以及研究人群背景事件发生率的升高等进行的分析。

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。应用本指导原则设计和实施研究时，请同时参考药物临床试验质量管理规范(Good Clinical Practice, GCP)、人用药品技术要求国际协调理事会(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。

二、完善研究者手册

研究者手册 (Investigator's Brochure, IB) 是由申请人所撰写的, 其中安全性参考信息 (Reference Safety Information, RSI) 是用于判断严重不良事件 (Serious Adverse Event, SAE) 的预期性, 从而进一步判断是否为 SUSAR 的重要参考资料。

RSI 是 IB 的重要组成部分, 通常是 IB 中预期严重不良反应的列表。IB 中 RSI 的全面性、科学性是临床试验过程中能否准确判断并上报 SUSAR 的基础。当 IB 中的 RSI 制定范围和医学定义过于狭义, 可能导致临床试验过程中 SUSAR 的过度产生, 从而干扰对真正有意义的、提示风险的 SUSAR 的监测、识别和分析; 另一方面, 如果 RSI 中的预期严重不良反应范围过大, 则又可能导致 SUSAR 的报告减少, 致使遗漏重要的 SUSAR, 从而影响临床试验期间相关安全性信号的发现和安全风险的暴露。

申请人应基于当前对药物的认识、同类药物安全性信息、临床试验中合并用药情况、疾病、并发症等信息全面地、科学地、合理地制定药物的 RSI, 并随着获知药物安全性特征信息的增多、认识的深入, 及时、科学合理地完善研究者手册中 RSI 内容。随着对 RSI 的补充完善, 一些“非预期”的严重不良反应 (Serious Adverse Drug Reaction, SADR) 可能

变为“预期”，从而当再发生该类可疑严重不良反应时，不会再将“预期”的 SADR 按照 SUSAR 上报，从而使临床研发中对于安全性的关注点更为聚焦。需注意的是，一般情况下，申请人不应预期试验药物会出现致死和/或危及生命的严重不良反应。因此，即使之前临床试验中发生过致死和/或危及生命的 SADR，这些 SADR 通常仍被认为是“非预期”的，而需要作为 SUSAR 上报。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。对于已上市药物，如其说明书中载明致死的 SADR，则该 SADR 可作为预期严重不良反应；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率。

在抗肿瘤药物领域的试验药物具有创新性较高的特点，一些创新性高的品种，如全球首创（First in class）类药物，试验药物在首次进行人体试验时，在缺乏人体临床试验的安全性数据的同时，也往往缺少可参考的同靶点/同机制产品的安全性信息，因此更需要申请人开展充分的非临床研究；在临床研发的过程中，当发现安全性信号时，需要进一步评估和明确与药物的相关性，必要时可考虑开展有针对性的安全性机制研究，并将这些信息及时地补充进入 IB，增加药物研发相关人员对试验药物的安全性特征的了解，最大程度的确保受试者的安全。

申请人应参考《研究者手册中安全性参考信息撰写技术指导原则》及时对研究者手册进行审查和修订。

三、基于抗肿瘤药物 SUSAR 的安全性信号识别和分析

药物的临床研发是一个循序渐进的过程，对于药物安全性的认识也会经历从不足到充分。作为试验药物安全性信号分析监测的重要方法之一，对包括 SUSAR 在内的安全性信息及时、科学、合理地分析，是早期帮助识别安全风险，助力药物获益风险动态评价的基础，同时也是对药物安全性特征认识不断完善的过程。

在识别安全性信号和 risk 的同时，一些未被识别的“非预期”的 SADR，在对其相关性、严重性、可预防性、可治疗性深入了解评估的基础上，可能将其合理地更新为“预期”的 SADR，必要时申请人应提出风险管理措施，有效地管理临床试验期间的安全风险；在保护受试者安全的同时，必要时合理地修订 RSI，从而使后续临床试验中上报的 SUSAR 更加精准。

申请人同时可参考《新药临床安全性评价技术指导原则》和《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）》，对 SUSAR 进行分析评估。

1、SUSAR 报告的分析维度

为了更高效地基于 SUSAR 识别安全性信号，及时发现和识别严重的安全风险，建议在对抗肿瘤药物的 SUSAR 进

行分析时重点关注以下四个维度：

1.1 累积数量/发生率

个例 SUSAR 的发生有其偶然性，因此单个 SUSAR 往往很难单独形成安全性信号。因此，某个单一类别或某个单一特定医学定义的 SUSAR 报告累积发生情况（累积数量/发生率）是用于评价其是否为安全性信号的重要依据之一。

在药物临床研发早期，因整体试验药物的暴露量有限，某个单一类别或某个单一特定医学定义的 SUSAR 的发生率可能随着试验药物暴露量的增加而发生较大波动，此时应重点关注 SUSAR 累积的绝对例数；通常单一种类或某个单一特定医学事件定义的同个（相同首选术语）SUSAR 累积发生 2 例，尤其是达到 3 例或以上时，建议予以高度关注，并分析识别和确认其是否为试验药物的安全性信号，必要时应对其安全风险的评估。随着临床研发的推进，暴露量增加，此时除了关注 SUSAR 的绝对例数外，还需着重分析同个/同类 SUSAR 的发生率。

如果某个 SUSAR 所涉及的不良事件是特别需要注意的 ADR（例如符合特定医学事件定义）或者基于药物的作用机制和/或前期研究数据（例如非临床研究）考虑和药物的使用存在比较强的相关性，即便只有 1 例，也应予以高度关注。

1.2 严重性及转归

不良事件的严重性分为 6 类：导致死亡、危及生命、导

致住院或现有住院时间延长、导致永久或显著的残疾/功能丧失，或是先天性异常或出生缺陷以及其他重要医学事件。重要医学事件可能不会立即危及生命、导致死亡或住院，但可能危及患者或需要采取医疗措施来预防上述任一情况的发生，也通常被视为是严重的。不良事件的转归包括痊愈、好转、未好转、痊愈伴有后遗症、致死和未知。

SUSAR 的严重性和转归事关患者预后转归、生活质量、及总体生存期的获益，是影响获益风险评价的重要因素。为了更高效、快速地识别重要的安全性信号，当评估 SUSAR 报告时，建议优先重点关注导致死亡和危及生命的 SUSAR，并及时进行全面分析，评估是否构成风险，评估现有风险控制措施是否足够，以及判断所暴露的风险是否影响试验药物的获益风险评价；同时注意对 SUSAR 的转归随访，随访时应优先重点关注加重、未好转的严重不良反应。

此外还需关注导致停药的 SUSAR 报告，因为这些 SUSAR 可能影响药物的有效性。

1.3 特殊性

抗肿瘤药物普遍存在不良反应，其中一些在抗肿瘤药物中较为常见，例如恶心、呕吐、腹泻、呼吸道感染等，通常而言，这类不良反应在抗肿瘤药物中较为常见，临床实践中有较为成熟的治疗、处理措施，且这类不良反应通常不影响抗肿瘤药物的获益风险评价。这些不良反应可能在临床研发

初期因暴露量较少、或对药物安全性特征认知不足，未被视为预期的严重不良反应，而导致在临床试验期间作为 SUSAR 上报。在经申办者充分和全面评估，有合理证据证实其与试验药物存在因果关系后，可考虑适时将这类严重不良反应列入 RSI。需注意的是，如此类不良反应达到危及生命及导致死亡时，或导致严重后果（例如导致残疾），或者可能影响药物的获益风险评价时则需予以特别关注，及时进行分析，如确认为安全性信号，应开展试验药物的风险评估，根据分析结果以进一步指导药物研发决策和/或风险控制措施的制定。

还有一部分不良反应/不良事件，在抗肿瘤药物中相对少见（不良反应/不良事件本身少见，或在特定肿瘤治疗领域少见，或在特定靶点/机制的产品中少见）。因这一类不良反应/不良事件相对少见，临床中的处理经验可能有限，临床试验中对其有针对性的风险控制措施也可能有限，同时对其发生机制的研究可能相对不足，导致不良事件归因更有难度或归因不准确。

当某个试验药物发生某个相对少见的 SUSAR 时，应深入分析判断，一方面可能需要考虑在必要时开展机制相关的研究，如补充相关非临床研究；另一方面需进一步确定其是否可能是药物此前未知的安全风险，如经评估确定为已识别风险或重要潜在风险，可能需要在临床试验期间和药物上市后对其采取有针对性的风险控制措施。

1.4、与药物相关性的合理分析

SUSAR 是非预期的、严重的不良反应，将某个非预期的严重不良事件判定为 SUSAR 的前提是判断与药物相关性。根据 ICH E2A 的要求，临床研究中发生的致死或危及生命的非预期严重不良反应，申请人在首次获知后不能晚于 7 天报告药品监管机构；死亡和危及生命之外的其他的、非预期严重不良反应应在首次获知后不晚于 15 天报告药品监管机构。

对于临床试验中不良事件的相关性分析，原则上应参考《药物临床试验不良事件相关性评价技术指导原则》。然而在较短的上报时限要求下，可能缺乏充分的不良事件发生原因/机制分析；在首次上报时，缺乏后续随访信息，这些因素可能导致在对 SUSAR 个例与药物相关性进行分析时，依据相对薄弱，例如仅仅考虑到存在时间上的关联性，就判断为有关；可考虑进行相似性事件分析(Analysis Of Similar Events, AOSE)，以协助对不良事件的归因，并及时跟踪 SUSAR 转归随访情况、必要时开展机制分析研究，还可以综合考虑药物机制（包括同类产品的安全性特征）、靶点、肿瘤本身疾病特征、非临床安全性数据等方面综合分析判断与药物的相关性，必要时对相关性和进行修正。

2、安全性信号的识别、分析与处理

基于 SUSAR 识别安全性信号的目的在于开展有效的风险控制并对试验药物开展动态的获益风险评价。累积发生情

况（累积数量/发生率）情况是识别 SUSAR 是否可能形成安全性信号的依据之一。当认为收集到的某一类 SUSAR 及 SAE 累积发生情况可能提示形成安全性信号时，则需进一步综合考虑评估该类事件的严重性、转归情况以及其他特殊性，评估是否为药物安全风险，并指导后续风险管理措施的制定。

2.1 进行适时的汇总分析

SAE 术语可能影响 SUSAR 的判断与上报，因此在进行安全性信号分析时，建议必要时将临床试验中所观察到的具有相同医学概念的类似不良事件/不良反应同步予以分析，可考虑使用高层级的监管活动医学词典（MedDRA）医学编码、标准 MedDRA 分析查询（SMQ）或者申请人自定义的医学术语概念集。例如，静脉输注的治疗用生物制品在 IB 中已列举“输液反应”为预期严重不良反应，但未列举“过敏性休克”，当在临床试验中发生多例过敏性休克 SUSAR，则建议同时将“输液反应”、“速发过敏反应”等医学相关的术语上报的不良事件/不良反应予以总结分析，以协助后续风险识别和管理，例如试验药物的输液反应是否高于同类产品，针对试验药物的输液反应特征（如高发时间、发生时的输液速度、接受试验治疗人群的高危因素等）进行针对性风险控制（如在输液反应集中发生的治疗周期予以预防治疗，或减缓输液速度等）。此外需要结合同类药物相关安全性数据，文献报告等其他数据来源，进一步全面分析，必要时进行多部门共同审

核评估，甚至公司药物安全委员会商议，确定产品安全风险。

申办方可参考《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）》对临床试验期间的安全性信息如SUSAR、SAE、AESI及其他潜在的严重安全风险信息等进行汇总分析，结合各临床试验中的医学监测结果，对产品临床试验阶段的安全风险进行识别，并开展有效的风险控制措施。

2.2 基于安全性信号或风险完善风险控制措施

经评估，当安全性信号确认为产品风险后，应及时考虑补充或调整风险控制措施；基于发生时间规律，增加访视或相关实验室检查，修订临床试验方案、知情同意书、研究者手册等文件，对相关风险予以提示告知等。修改临床试验期间风险控制计划，也是为未来上市后临床风险管理计划打下基础，二者的延续是实现药物全生命周期管理的保障。

2.3 进行动态的获益风险评价

进行获益风险评价时，同时需与同类药物、或与现有治疗手段相比，结合适应症治疗背景等信息综合考虑，可参考《新药获益-风险评估技术指导原则》。当风险可能高于试验药物的潜在获益，或者当前风险控制措施的运行未能有效地控制风险，必要时可能需要调整研发策略（例如暂停临床研究，先完善安全风险的原因分析与控制措施）或进行研发决策调整（如终止临床研究）。

SUSAR 的分析及安全性信号的识别是一个综合评价的

过程，随着临床研发的推进、新的临床试验数据的累积、对疾病/靶点机制等科学问题认知的丰富，可能会发生动态变化。例如，最初分析认为与药物相关的不良事件，在经过深入分析后，可能发现与疾病更为相关，而与药物机制无关；再如，最初一些不良反应可能缺乏有效的风险控制措施，而影响了药物风险获益评价，但随着不良反应发生原因的进一步厘清，可能提出更有针对性、更有效的风险控制措施，从而改变药物的获益风险评价。

四、特别关注的问题

在对抗肿瘤药物 SUSAR 的分析和安全性信号识别过程中，有以下问题建议申请人予以关注：

1、药物高创新性所带来的风险

在抗肿瘤治疗领域，药物创新性较强。创新性越高的产品，同类产品可参考的安全性信息越有限，未知风险也更高，因此当出现 SUSAR 时更需谨慎分析，及时识别安全性信号和风险。

在抗肿瘤药物的临床研发过程中，申请人往往更关注有效性，特别是在早期有效性替代终点显示试验药物有效性突出的情况下，临床研发进程往往推进更快，以期更有效的药物及早上市满足患者需求。总体生存期(overall survival, OS)是评价抗肿瘤药物临床获益的金标准，而 OS 的本质是反映有效性与安全性的综合性终点，因此在临床研发快速推进的

同时，更有必要对 SUSAR 及其形成的安全性信号进行及时而充分的分析评估，特别是创新性高的产品，安全风险未知性相对更高，及早地明确产品风险，从而及时地通过风险控制措施减少不良反应对 OS 的潜在影响，有助于实现药物的临床获益最大化。

2、联合用药中的 SUSAR 分析

由于肿瘤的复杂性，不同机制、不同靶点的药物联合治疗是提高疗效和克服耐药的重要手段。在联合用药的临床试验中发生 SAE 时，往往是基于该 SAE 是否为各单药预期的 SADR 来判定是否为 SUSAR。

在联合治疗中，单药的不良反应可能叠加，也可能因为不同机制药物间的相互影响，而产生新的不良反应。因此联合用药中可能产生在单药中非预期的不良反应。联合用药在不良事件的归因分析时，较单药也更为复杂，干扰因素更多。例如，在多次接受联合用药（以 A 药联合 B 药为例）后发生 SUSAR 时，可能根据时间相关性，将不良事件判定与 A 药有关，而与 B 药无关，但存在因受试者前期暴露 B 药的累积效果，而导致在接受 A 治疗时发生 SUSAR，此时 SUSAR 可能并不与其中某个单药相关，而是与 A 药联合 B 药的整体治疗方案相关。

在联合用药中发生 SUSAR 时，一方面需要加强机制研究分析，尽可能深究与药物/联合治疗方案的相关性，此外更

需关注的是采取有效的安全风险控制措施。联合用药的安全性特征可能与单药的安全性特征不完全相同，已有的针对单药的风险控制措施可能不足以应对联合用药过程中的安全风险。SUSAR 是发现联合用药所特有的安全特征重要途径之一，加强对 SUSAR 及相关事件的积累分析，将有利于加强抗肿瘤药物联合用药的风险评估和控制，和动态获益风险评估。

3、以 SUSAR 进行安全性信号识别的局限性

临床试验中的 SUSAR 是发现一些较严重的安全性信号来源之一，但在药物研发的过程中，常常受到以下情况的影响，使得其对药物临床开发过程中安全性信号检测和风险评估存在不足，原因包括但不限于：①临床试验期间 SUSAR 的判断是一个动态的过程，随着数据的积累和对事件与药物相关性理解的逐步加深，非预期 SADR 可能变为预期的 SADR，因此仅以 SUSAR 来进行分析可能不利于针对某一类事件的持续跟踪分析。SUSAR 被视为安全性报告中的一部分，应基于更全面的安全性数据对于某一类事件进行分析评估。②对于进行中的双盲试验，安全分析团队（如企业的药物警戒部门）可能处于盲态，无法及时获知不良事件是否发生在试验药物组。③通常仅依赖 1-2 例的个例 SUSAR 很难判断是否可能为安全性信号。

因此虽然 SUSAR 是识别安全性信号的重要依据之一，

但是同时应关注到 SUSAR 在识别安全性信号中的局限性，当通过 SUSAR 识别出某个安全性信号时，更重要的是对该安全性信号进行深入的分析，以确定是否形成潜在或已识别的风险，以便更合理地指导临床试验期间的风险管理。

五、关注与监管机构的沟通

申请人对临床试验安全性风险管理负有主要责任，是临床试验期间 SUSAR 快速报告的责任主体。申请人在对 SUSAR 和其他来源的安全性信息分析过程中，确认了已识别风险和重要潜在风险后，应主动更新研究者手册，并适时更新 RSI 和/或修改临床研究方案、知情同意书等，增加必要的风险控制措施，针对可能影响试验药物获益风险比的重大安全性风险，应将相关信息通过快速报告途径（即“其他潜在的严重安全性风险信息”途径）报告监管机构，或根据需求申请召开沟通交流会。

药审中心在对 SUSAR 及其所形成的安全性信号进行分析后，如确认存在安全风险，将依据《药品审评中心药物临床试验期间安全信息评估与风险管理工作程序（试行）》，与申请人召开沟通交流会，或根据风险程度，发送风险管理告知书、一般风险管理通知书、暂停临床试验通知书、或终止临床试验通知书。

参考文献

1. ICH E2A: Clinical safety data management: Definitions and standards for expedited reporting
2. 《药物临床试验期间安全性数据快速报告标准和程序》
3. 《研究者手册中安全性参考信息撰写技术指导原则》
4. 《新药临床安全性评价技术指导原则》
5. 《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）》
6. 《新药获益-风险评估技术指导原则》
7. 《药物临床试验不良事件相关性评价技术指导原则》
8. 《药品审评中心药物临床试验期间安全信息评估与风险管理程序（试行）》