

**抗肿瘤药物临床试验中 SUSAR 分析与处理
技术指导原则
(征求意见稿)**

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.....	4
1、SUSAR 报告的分析维度.....	5
2、安全性信号的识别及处理.....	8
四、特别关注的问题.....	10
1、与药物相关性的合理分析.....	10
2、药物高创新性所带来的风险.....	11
3、联合用药中的 SUSAR 分析.....	12
4、以 SUSAR 进行安全性信号识别的局限性.....	13
5、关注与监管机构的沟通.....	14
参考文献.....	14

1 一、背景

2 药物的安全性信号是药物从一个或多个来源产生的安全方面的
3 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新
4 的潜在相关性，或某已知关联的新发现。药物的安全风险是指导药物
5 研发决策和风险管理的重要依据。

6 临床试验中发生的可疑且非预期严重不良反应（Suspected
7 Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR）是指临床试验中观察到
8 的临床表现的性质、严重程度、后果和频率，超出了试验药物研究者
9 手册所限定的医学定义范畴的与试验药物肯定相关或可疑的严重不
10 良反应。SUSAR 是临床试验过程中产生并用于识别试验药物安全性
11 信号和风险的重要数据来源之一。

12 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，
13 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
14 发过程中，基于对获益风险的考量，申请人往往更关注药物的有效性，
15 而对于安全性的接受度更高。但是，试验药物的安全性也是药物研发
16 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。

17 肿瘤患者通常耐受性更差，抗肿瘤药物较其他疾病治疗药物的毒
18 性往往更高，而随着肿瘤治疗领域联合治疗的增多，进一步加剧了抗
19 肿瘤治疗的毒性。此外，抗肿瘤治疗领域新兴靶点、疗法不断出现，
20 但申办者、研究者对这些新兴的抗肿瘤药物的安全性了解却较少。上
21 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
22 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

23 进速度往往更快，因此需要申请人对收集到的 SUSAR 报告进行更及
24 时、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
25 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
26 行有效地管控，如修订风险管理措施，最大程度保证受试者的安全，
27 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
28 积累对于不良反应的识别和处理经验，也有助于药物上市申请时药物
29 说明书中相关内容的撰写，以及上市后的用药安全。

30 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
31 析监测过程中，如何合理收集 SUSAR，并进行科学分析，以协助发
32 现、识别药物安全性信号，从而助利于后续开展试验药物的安全风险
33 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
34 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
35 Event of Special Interest, AESI）、已知不良反应（Adverse Drug Reaction,
36 ADR）频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
37 析。

38 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
39 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。
40 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
41 理规范（Good Clinical Practice, GCP）、人用药品技术要求国际协调
42 理事会（International Council for Harmonisation of Technical
43 Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）和其他国内已
44 发布的相关指导原则。

45 二、完善研究者手册

46 已上市药品的说明书中的不良反应章节是上市产品在已获批适
47 应症中用于判断严重不良事件是否为 SUSAR 的参考信息。研究者手
48 册（Investigator’s Brochure, IB）是由申请人撰写的、用于判断严重
49 不良事件（Serious Adverse Event, SAE）的可预期性，从而进一步判
50 断是否为 SUSAR 的重要参考资料。

51 安全性参考信息（Reference Safety Information, RSI）是 IB 的
52 一个重要组成部分，通常是 IB 中预期严重不良反应的列表。RSI 是
53 研究者和申请人评估临床试验期间发生的所有 SAE 是否为 SUSAR
54 的重要参考依据。因此 IB 中 RSI 的全面性、科学性是临床试验过程
55 中能否准确判断并上报 SUSAR 的基础。当 IB 中的 RSI 制定范围和
56 医学定义过于简单、宽泛，可能导致临床试验过程中 SUSAR 的过度
57 产生，从而干扰对真正有意义的、提示风险的 SUSAR 的监测、识别
58 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
59 可能导致 SUSAR 的报告减少，致使遗漏重要的 SUSAR，从而影响临
60 床试验期间相关安全性信号的发现和安全风险的暴露。

61 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
62 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
63 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，
64 及时、科学合理地完成研究者手册中 RSI 内容。随着对 RSI 的补充完
65 善，一些“非预期”的严重不良反应（Serious Adverse Drug Reaction,
66 SADR）可能变为“预期”，从而当新发生该类可疑严重不良反应时，

67 不会再将已“预期”的 SADR 按照 SUSAR 重复上报，从而使临床研发
68 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
69 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，
70 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
71 通常仍被认为是“非预期”的，而需要作为 SUSAR 上报。对于尚未上
72 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
73 物，如其说明书中载明致死的 SADR，则该 SADR 可作为预期严重不
74 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，
75 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。

76 在抗肿瘤药物领域的试验药物具有创新性更强的特点，一些创新
77 性高的品种，如全球首创（First in class）类药物，试验药物在首次进
78 入人体试验时，在缺乏人体的安全性数据的同时，也往往缺少可参考
79 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
80 非临床研究；在临床研发的过程中，当发现严重影响获益风险评价的
81 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
82 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，
83 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
84 确保受试者的安全。

85 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》
86 及时对研究者手册进行审查和修订。

87 三、基于抗肿瘤药物 SUSAR 的安全性信号识别和分析

88 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

89 也会经历从无到有，从不足到充分。作为试验药物信号分析监测的重
90 要方法之一，对包括 SUSAR 在内的安全信息及时、科学、合理地分
91 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，
92 同时也是对药物安全性特征认识不断完善的过程。

93 在识别安全性信号和 risk 的同时，一些未被识别的“非预期”的
94 SADR，在对其严重性、可预防性、可管控性、可治疗性深入了解评
95 估的基础上，可能将其合理地更新为“可预期”的 SADR，此时申请人
96 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
97 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
98 上报的 SUSAR 更加精准。

99 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
100 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
101 SUSAR 进行分析评估。

102 1、SUSAR 报告的分析维度

103 为了更高效地基于 SUSAR 识别安全性信号，及时发现和识别严
104 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
105 以下三个维度：

106 1.1 累积数量/发生率

107 个例 SUSAR 的发生有其偶然性，因此单个 SUSAR 往往很难单
108 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
109 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
110 安全性信号的重要依据之一。

111 在药物临床研究早期，药物因整体试验药物的暴露量有限，某个
112 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
113 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
114 绝对例数；通常单一类别或某个单一特定医学定义的同个 SUSAR 累
115 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
116 确认和识别其是否为试验药物的安全性信号，必要时应对其进行安全
117 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
118 SUSAR 的绝对例数外，还需着重分析同个/同类 SUSAR 的发生率。

119 如果某个 SUSAR 所涉及的不良事件是特别需要注意的 ADR(例
120 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
121 数据(例如早期非临床研究)考虑和药物的使用存在比较强的相关性，
122 即便只有一例，也应予以高度关注。

123 1.2 严重性及转归

124 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
125 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
126 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
127 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
128 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
129 括痊愈、好转、未好转、痊愈伴有后遗症、致死和未知。

130 SUSAR 的严重性和转归事关患者预后转归、生活质量、及总体
131 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
132 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

133 注导致死亡和危及生命的 SUSAR，并及时进行全面分析，评估现有
134 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
135 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
136 关注加重、未好转的严重不良反应。

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

139 1.3 SUSAR 的特殊性

140 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
141 见，例如恶心、呕吐、腹泻、呼吸道感染等，这些不良反应可能在临
142 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
143 预期的不良反应，而导致在临床试验期间作为 SUSAR 上报。考虑到
144 这类不良反应在抗肿瘤药物中普遍存在，临床研究者可以很好地对上
145 述的不良反应进行管控治疗处理，这类不良反应且通常不影响抗肿瘤
146 药物的获益风险评价，在经申办者充分和全面评估，有合理证据证实
147 其与试验药物存在因果关系后，可考虑适时将 CTCAE 3 级及以下的
148 这类不良反应列入 RSI。需注意的是，如此类不良反应达到危及生命
149 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
150 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
151 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
152 药物研发决策和/或风险管控措施控制的制定。

153 还有一部分不良反应/不良事件，在抗肿瘤治疗中相对少见（不良
154 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

155 /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
156 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
157 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
158 更有难度或归因不准确。

159 当某个试验药物发生某个相对少见的 SUSAR 时，应深入分析判
160 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
161 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
162 全风险,如经评估确定为已知风险或重要潜在风险，可能需要在临床
163 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。

164 2、安全性信号的识别及处理

165 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
166 对试验药物开展动态的获益风险评价。累积发生/发生率情况是识别
167 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
168 类 SUSAR 及 SAE 累积发生情况可能提示形成安全性信号时，则需
169 进一步综合考虑评估 SUSAR 的严重性、转归情况以及其他特殊性，
170 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。

171 2.1 进行必要的汇总分析

172 SAE 术语可能影响 SUSAR 的判断与上报，因此在进行安全性信
173 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内涵的
174 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
175 动医学词典（MedDRA）医学编码或者标准 MedDRA 分析查询
176 （SMQ）。例如，静脉输注的治疗用生物制品在 IB 中已列举“输液反

177 应”为预期不良反应，但未列举“过敏性休克”，当在临床试验中发生
178 多例过敏性休克 SUSAR，则建议同时将以“输液反应”、“速发过敏反应”
179 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
180 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，
181 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
182 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
183 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
184 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
185 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
186 商议，确定产品安全风险。

187 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
188 导原则（试行）》对临床试验期间的安全性信息如 SUSAR、SAE、AESI
189 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
190 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
191 有效的风险控制措施。

192 2.2 基于安全性信号或风险完善风险控制措施

193 经评估，当安全性信号确认为产品已知风险或重要潜在风险时，
194 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
195 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
196 文件，对相关风险予以提示告知等。修改临床试验期间风险管理计划，
197 也是为未来上市后风险控制计划打下基础，二者的延续是实现药物全
198 生命周期管理的保障。

199 2.3 进行动态的获益风险评价

200 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
201 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
202 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
203 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
204 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）
205 或进行研发决策调整（如终止临床研究）。

206 SUSAR 的分析及安全性信号的识别是一个综合评价的过程，随
207 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
208 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
209 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，
210 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
211 制措施，而影响了药物获益评价，但随着不良反应发生原因的进
212 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
213 药物的获益风险评价。

214 四、特别关注的问题

215 在对抗肿瘤药物 SUSAR 的分析和信号识别过程中，有以下问题
216 建议申请人予以关注：

217 1、与药物相关性的合理分析

218 SUSAR 是非预期的、严重的不良反应，将某个非预期的严重的
219 不良事件判定为 SUSAR 的前提是判断与药物相关性。根据 ICHE2A
220 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，

221 申请人在首次获知后不能晚于 7 天报告药品监管机构；严重的非预期
222 无死亡或其他非预期严重不良反应应在首次获知后不晚于 15 天报告
223 药品监管机构。

224 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
225 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
226 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，
227 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
228 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，
229 就判断为有关；可考虑进行相似性事件分析（Analysis Of Similar
230 Events, AOSE），以协助对不良事件的归因，并及时跟踪 SUSAR 转
231 归随访情况、必要时开展的机制分析研究，还可以综合考虑药物机制
232 （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
233 安全性数据等方面综合分析判断与药物的相关性，必要时对相关性进
234 行修正。

235 2、药物高创新性所带来的风险

236 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
237 产品可参考的安全性信息更为有限，未知风险也更高，因此当出现
238 SUSAR 时更需谨慎分析，及时识别安全性信号和风险。

239 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
240 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
241 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。
242 总体生存期（overall survival, OS）是评价抗肿瘤药物临床获益的金

243 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
244 床研发快速推进的同时，更有必要及时对 SUSAR 及其形成的安全性
245 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
246 的未知性相对更高，及早地明确产品风险，从而及时地通过风险控制
247 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
248 大化。

249 3、联合用药中的 SUSAR 分析

250 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
251 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，
252 往往是基于该 SAE 是否为各单药所预期的 SADR 来判定是否为
253 SUSAR。

254 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
255 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
256 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
257 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
258 药联合 B 药为例）后发生 SUSAR 时，可能根据时间相关性，将不良
259 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
260 药的累积效果，而导致在接受 A 治疗时发生 SUSAR，此时 SUSAR
261 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
262 案相关。

263 在联合用药中发生 SUSAR 时，一方面需要加强机制研究分析，
264 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

265 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
266 性特征不同，已有的针对单药的风险控制措施可能不足以应对联合用
267 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
268 要途径之一，加强对 SUSAR 的积累分析，将有利于加强抗肿瘤药物
269 联合用药的风险评估和控制，和动态获益风险评价。

270 4、以 SUSAR 进行安全性信号识别的局限性

271 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，
272 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
273 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
274 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
275 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
276 为预期的 SADR，因此仅以 SUSAR 来进行分析可能不利于针对某一
277 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
278 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
279 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
280 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-
281 2 例的个例 SUSAR 很难判断是否可能为安全性信号。

282 因此虽然 SUSAR 是识别安全性信号的重要依据之一，但是同时
283 应关注到 SUSAR 在识别安全性信号中的局限性，当通过 SUSAR 识
284 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，
285 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
286 间的风险管理。

287 5、关注与监管机构的沟通

288 申请人在对 SUSAR 和其他来源的安全性信息分析过程中，确认
289 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
290 新 RSI 和/或修改临床研究方案，增加必要的风险控制措施，针对可
291 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
292 速报告途径（即“其他潜在安全信息”途径）报告监管机构，或根据
293 需求申请召开沟通交流会。

294 药审中心在对 SUSAR 及其所形成的安全性信号进行分析后，如
295 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
296 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
297 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
298 床试验通知书、或终止临床试验通知书。

299

300 参考文献

301 1. ICH E2A

302 2. 《研究者手册中安全性参考信息撰写技术指导原则》

303 3. 《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
304 全性信息汇总分析和报告指导原则（试行）》

305 4. 《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）》

306 5. 《新药获益-风险评估技术指导原则》

307 6. 《药物临床试验不良事件相关性评价技术指导原则》

308 7. 《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

