



人用药品技术要求国际协调委员会

ICH统一的指导原则

安全性数据收集的优化

**E19**

草稿

2019年04月03日核准

*目前公开征求意见*

*依据ICH工作流程的第2步，对于共同商定的草案或指导原则，先由相应ICH专家工作组审议达成一致意见后，再由ICH代表大会根据各国或地区程序将文件传送至ICH地区中的各监管机构以供内部和外部磋商。*

## E19

### 文件历史

编码	历史	日期
E19	按照第2步，经ICH代表大会成员核准，并且发表公开征求意见稿（文件日期：2019年02月28日）。	2019年04月03日

#### **法律声明：**

本文件受版权保护，在所有文件中承认ICH拥有版权的前提下，除了ICH商标外，文件可以在其他作品中使用、复制、并与其他作品合并，同时也可以按照公共许可条约进行改编、修改、翻译或传播。如果对本文件进行任何改编、修改或翻译，则必须采取合理步骤明确标注说明、区分或以其他方式显示对原始文件作出的变更或基于原始文件的变更内容。必须避免出现认为对原始文件进行任何改编、变更或翻译是得到ICH认可或发起的印象。

本文件“按实际内容”提供，没有任何形式的保证。在任何情况下，ICH或原始文件作者均不会对因使用本文件而引起的任何索赔、损害或其他债务承担责任。

上述许可权限不适用于第三方提供的内容，因此，对于版权归属于第三方之文件，必须经该版权所有者许可方可复制。

# ICH统一的指导原则

## 安全性数据收集的优化

### E19

#### 目录

1	引言	4
1.1	指导原则的目的	4
1.2	背景	4
1.3	指导原则的范围	4
2	基本原则	5
2.1	选择性收集安全性数据可能适用的数据类型	5
2.1.1	在适当情况下可以考虑限制或停止收集的安全性数据类型	5
2.1.2	一般应在所有情况下收集的安全性数据类型	5
2.1.3	基线数据	5
2.2	何时可考虑选择性收集安全性数据?	6
2.2.1	获益-风险考察因素对选择性收集安全性数据的影响	6
2.2.2	暴露程度	6
2.3	可考虑进行选择性收集安全性数据的实例	7
2.4	确保研究中患者的安全性	7
2.5	安全性数据收集方法的变更	7
2.6	与药政监管部门的早期咨询	7
3	实施方法	8
3.1	对研究中所有患者选择性收集安全性数据	8
3.2	针对特定亚组人群全面收集安全性数据, 针对其他患者选择性收集安全性数据	9
3.3	针对代表性亚组人群全面收集安全性数据, 针对其他患者选择性收集安全性数据	9
3.4	针对研究初始部分全面收集安全性数据, 之后为选择性收集数据	9
4	与其他指导原则/法规的关系	9

# 1 引言

## 1.1 指导原则的目的

本指导原则的目的是在药物的安全性特征已被充分描述的情况下，在某些上市前后期研究或上市后研究中提供安全性数据收集的优化方法的国际统一指导原则。使用选择性方法优化安全性数据收集可以提高临床研究的效率，同时减轻研究参与者的负担。采用国际统一的方法选择性收集安全性数据可以促进全球参与临床研究。

## 1.2 背景

监管机构和行业共同关注的是减轻研究参与者的负担，同时促进研究的进行，从而获取重要的新的医学知识并且促进公共健康。尽管在临床研究期间对患者进行安全性监测仍然至关重要，但不必要且繁重的数据收集可能会阻碍患者参与临床研究，例如频繁和耗时的患者访视、实验室检查和/或体检。

随着安全性数据的积累，有关药物安全性特征的认识也在不断增加。在整个药物研发过程中，以及药物上市后，申办方收集了大量的安全性相关数据，包括所有生命体征、实验室数据和不良事件。在药物研发的后期阶段，如果对安全性特征有充分的了解和记录，对所有安全性数据的全面收集可能仅能提供有限的额外临床重要信息。在这种情况下，只要研究目标和研究参与者的权益不受影响，一种更具选择性的收集安全性数据的方法可能是充分和最佳的。

重要的是，申办方和研究者应确保本指导原则中概述的选择性收集安全性数据的方法不会影响患者的常规治疗。众所周知，安全性监测有助于保护研究参与个体并将继续按照标准疗法进行。

## 1.3 指导原则的范围

本指导原则适用于药物研发后期的干预性和非干预性研究中的安全性数据收集，应用于上市后，特定情况下也适用于获批前。

在上市前，需要进行全面的安全性数据收集，以阐明不良事件的发生频率、严重程度、严重性和剂量-反应关系，包括各亚组（如人口学、伴随疾病和/或合并治疗）间的潜在差异。但是，即使在新药获批之前，如果与监管部门达成共识，即已有足够的安全数据可用，或在正在进行的后期研究中正在收集，那么选择性收集安全性数据则可以适用于某些研究。

遵循本指导原则，选择性收集安全性数据不会改变当地/地区的安全性报告要求。

## 2 基本原则

### 2.1 选择性收集安全性数据可能适用的数据类型

#### 2.1.1 在适当情况下可以考虑限制或停止收集的安全性数据类型

1. 非严重不良事件
2. 常规实验室检查
3. 合并用药信息
4. 体检（包括生命体征）
5. 心电图

#### 2.1.2 一般应在所有情况下收集的安全性数据类型

对于以下类型的事件/数据，通常应提供全面的详细资料以对事件/数据进行充分评估，例如病史、相关不良事件、相关实验室检测值、合并用药、生命体征和/或随访结果。

1. 死亡
2. 严重不良事件
3. 导致干预的重大不良事件，包括停止研究用药物或减少剂量或增加合并治疗。
4. 显著实验室异常值（符合严重定义的除外）
5. 药物过量
6. 妊娠
7. 特别关注的不良事件（如有规定）。上述不良事件需对整个研究人群进行额外信息的收集，以便更好地描述这些不良事件（例如，特定的实验室参数、生命体征、风险因素、合并治疗和/或伴随疾病）。例如，如果胃肠出血是特别关注的不良事件，则可能需要主动收集整个研究人群中的抗血栓合并治疗信息
8. 特别关注的实验室数据、生命体征、心电图（如有规定）

#### 2.1.3 基线数据

使用选择性收集安全性数据的方法不会改变对基线数据收集的考虑因素。需提供基线数据，以确定受试者符合研究的入选和排除标准，并且基线数据在安全性评估中具有重要意义。例如，在根据人口统计学、基线疾病特征、共存疾病或合并治疗定义的亚组中，特定的严重不良事件可能发生更为频繁；对此类信息的分析对于考虑药物的风险-获益特征十分重要。

## 2.2 何时可考虑选择性收集安全性数据？

当申办方选择在一项临床研究中采用选择性收集安全性数据时，应提供科学依据。有助于确定选择性收集安全性数据是否合适的因素包括：

1. 药物用于正在研究的适应症已获得监管部门的上市许可
2. 具有批准后的安全性数据和结果
3. 既往开展的研究中使用的剂量、给药方案、剂型、给药途径和疗程与拟定研究中计划使用的药物具有可比性。
4. 既往开展的研究中的患者人群可代表计划研究中受试者的人口学特征、基础医学疾病、合并用药和其他重要因素（例如细胞色素P450酶（CYP）代谢型状态）。
5. 既往开展的（或正在进行中，如适用）研究中有助于整个安全性数据库的暴露，即暴露于药物的次数、治疗持续时间
6. 既往研究中具有一致性的安全性特征
7. 既往研究的特征，例如研究设计、研究实施、安全性监测/安全性数据收集的充分性、试验方案的可用性、统计分析计划和/或访问数据
8. 了解所研究药物的作用机制
9. 了解相同药理学分类中已批准药物的安全性特征

在确定药物的安全性是否已充分描述时，应考虑上述因素，以便在拟定研究中提供选择性收集安全性数据的依据。

在批准上市前，如果能够从已完成研究中获得足够的安全性数据，则选择性收集安全性数据可能是合理的。此外，当一项或多项正在进行的后期研究将提供足够的安全性数据时，选择性收集安全性数据可能适用于同时进行的批准上市前启动的研究。

### 2.2.1 选择性收集安全性数据的获益-风险考虑因素

应该认识到，非严重不良事件对药物获益-风险特征的作用可能因用药适应症和患者特征（例如年龄和/或心血管风险因素）不同而产生差异。在接受患者人群的可比性和选择性收集安全性数据的适用性时，应考虑上述因素。例如，即使一种药物的安全性在晚期疾病患者人群中已充分确定，但在较轻疾病患者人群中仍可能需要全面收集安全性数据，以确保在受累较轻的人群中获益大于风险。

### 2.2.2 暴露程度

对于采用比既往研究更低剂量和/或更短持续时间的研究，可考虑选择性收集安全性数据。与之相反，如果计划采用比既往研究更高的剂量和/或更长的治疗持续时间，则选择性收集安全性数据通常是不可接受的。尽管如此，即使在计划的研究中暴露量更大，但在某些情况下，选择性收集安全性数据仍可能是适用

的，例如，一项旨在描述与药物长期用于说明书中适应症有关的不常见的严重不良事件（如肾毒性；心肌梗死；和/或中风）的研究；一项1年研究已完成后的计划的5年研究。

### 2.3 可考虑进行选择收集安全性数据的实例

在评价以下目标的研究中，选择性收集安全性数据可能是适用的。但这些并不是可能适合选择性收集安全性数据的所有情况。

1. 已批准药物的新适应症
2. 研究其他终点，例如患者报告的症状改善结果；生活质量；和/或结局研究（如，死亡率、发病率、和/或特殊安全性问题）
3. 有效性/疗效比较研究
4. 当已证明非劣效时，证明其优效性
5. 特别关注的不良事件的特性描述
6. 为了满足批准后要求，基于注册登记处或电子健康记录收集数据的注册后安全性研究
7. 在大型人群中进行上市前的后期结局研究

应用选择性收集安全数据的其他实例和情况可参见第3节实施方法。

### 2.4 确保研究中患者的安全性

患者安全监测有两个目的：1) 保护各个研究参与者的权益；和2) 积累安全性信息用于评估拟定适应症的获益-风险。本指导原则中的建议并不排除需要监测以保护个体患者权益。在确定选择性收集安全性数据适用时，虽然某些安全性数据（如非严重不良事件）不需要记录在病例报告表（CRF）中，但方案应规定按照标准疗法对患者进行监测。例如，对于一种已知会引起高血糖的药物，如果其说明书中建议进行常规血糖监测，则应监测参与研究患者的血糖。如果已充分确定该药物可导致高血糖，在采用选择性收集安全性数据方法的研究中，则无需在CRF中记录或向申办方报告血糖数据。除非方案中有规定，应在CRF中记录并向申办方报告血糖水平，如与严重不良事件相关的特别关注的不良事件。

### 2.5 安全性数据收集方法的变更

研究期间出现非预期安全性问题时，如上市后安全性信号；非临床研究发现；退出率高于预期；和/或数据监测委员会的担忧；可能需要变更选择性收集安全性数据方法，例如，出现新的特别关注的不良事件；和/或恢复为全面收集安全性数据。

### 2.6 与药政监管部门的早期咨询

研究必须根据当地和地区的法律法规要求进行。当申办方考虑在干预性研究中采用选择性收集安全性数据时，在启动研究前，应与药政监管部门讨论其科学

依据和计划的方法。这同样适用于为满足药政监管部门要求而进行的非干预性研究。

如果产品的安全性特征被认为已充分描述,并且所有药政监管部门均同意计划的方法,则可以采用选择性收集安全性数据的方法在单一方案下进行多地区的临床研究。一项根据本指导原则要求而设计的多中心临床研究,将有助于申办者与多个地区的药政监管部门达成一致意见(见ICH E17-多地区临床试验的规划和设计的基本原则)。

### 3 实施方法

当考虑了第2节基本原则中概述的原则之后,在可能限制或停止收集某些类型的安全性数据适当的情况下,可考虑采用多种方法选择性收集安全性数据。

使用选择性收集安全性数据可能会在研究实施和安全性分析中引入重要的复杂性因素。参照本指导原则,应仔细规划具体方法,并在相关的研究文件中加以明确界定,例如,方案、监测计划、和/或统计分析计划。

无论选择哪种方法,都必须确保患者安全并遵守当地和地区的法律法规。当临床研究采用选择性收集安全性数据方法时,在报告安全性结果时,应在相应文件中说明该方法,如临床研究报告(CSR)、研发阶段安全性更新报告(DSUR)、定期获益-风险评价报告(PBRER)、定期安全性更新报告(PSUR)、和/或通用技术文件(CTD)。

以下实施方法的例子并不意味着包括全部,这些方法可以应用于批准前和批准后,需要科学论证和理论依据。支持这些方法的数据更可能在批准后获得,而不是在批准前。

#### 3.1 对研究中所有患者选择性收集安全性数据

对于研究中的所有患者,在整个研究过程中收集第2.1.2节基本原则中列出的以下参数,如严重不良事件、特别关注的不良事件、和/或死亡。与之相反,不收集第2.1.1节基本原则中列出的下列参数,如非严重不良事件、常规实验室检测值、合并用药、体检数据、生命体征、和/或心电图。

在批准后的情况下,当其他方面的安全性特征已被充分描述后,这种方法可能有助于说明特殊安全性问题,例如,满足获批后承诺。

批准前,也可以使用该方法。例如,考虑一项降血脂药物的研发项目,其中低密度脂蛋白(LDL)胆固醇的降低将作为批准的基础,但正在进行对心血管风险的影响研究。除已完成的2期临床试验外,两项以LDL胆固醇为主要终点的3期临床研究正在进行中,这些研究将提供足够的暴露量,以充分评估安全性。申办方希望启动第三项以主要心血管不良事件为主要终点的研究。对于第三项研究,



考虑到根据上述原则获得的数据，选择性收集安全性数据方法可能是合理的。

### **3.2 针对特定亚组人群全面收集安全性数据，针对其他患者选择性收集安全性数据**

针对某一特定亚组患者人群全面收集安全性数据，因为某些补充信息非常重要；而对于其他患者，选择性收集安全性数据。例如，如果既往研究中的患者人群包括少数65岁以上的患者，在相同适应症或相关适应症的新研究中收集该人群的完整数据可能是有价值的。特定亚组的其他例子包括基于地理位置、种族、性别、基线疾病状态（肾/肝损害）、CYP状态、或者遗传学。

### **3.3 针对代表性亚组人群全面收集安全性数据，以及针对其他患者选择性收集安全性数据**

在某些情况下，为了达到足够的统计把握度，疗效研究必须纳入成千上万的患者。在这种情况下，如大型临床结局研究，计划入选的患者数量可能大大超过充分评估非严重不良事件所需的数量。在这种情况下，可以只在具有代表性的患者亚组全面收集安全性数据，例如，可以在随机选择的研究中心进行完整数据收集。

### **3.4 针对研究初始部分全面收集安全性数据，之后为选择性收集数据**

从研究基线开始到预先确定的时间间隔处全面收集安全性数据，之后进行选择性安全数据收集。数据监测委员会会考量安全性数据，并为研究的后续部分提供选择性收集安全性数据的协议。这些方法可用于评价重要的长期药物作用的研究，通过全面收集安全性数据，在研究的早期阶段（如一年）将会对安全性特征进行充分描述。例如，考虑预防痴呆、终末期肾脏病和/或肝功能衰竭等重要结局的研究。假设需要三年的时间才能收集足够的事件以达到足够的统计把握度以进行疗效分析，一旦对所有患者随访1年的数据进行分析并且认为非严重不良事件已被充分描述，就可以采用选择性收集安全性数据的方法。选择性方法将停止收集非严重不良事件、生命体征、实验室检查等，并使用频率较低的研究访问间隔。在变更为选择性收集安全性数据之前，方案应包括数据监测委员会同意的前瞻性计划。

## **4 与其他指导原则/法规的关系**

本指导原则应与实施临床研究和临床安全性数据管理相关的其他ICH指导原则一起进行综合考虑，如E2A（临床安全性数据管理：速报的定义与标准）、E2F（研发阶段安全性更新报告）、E3（临床研究报告的结构与内容）、E6（R2）（药品临床试验质量管理规范：ICH E6（R1）综合增补版）、E8（临床试验的一般考虑）、和/或E17（多地区临床试验的规划和设计的基本原则）。对通过批准后药物警戒性活动产生的信息进行评价，对于确保所有产品的安全使用也很重要，例如E2E（药物警戒计划）、E2D（批准后安全数据管理：快速报告的定义与标

准)、和E2C (R2) (定期获益-风险评价报告)。