

研究者手册中安全性参考信息撰写技术

指导原则

(征求意见稿)

2021年7月

目录

一、概述	1
二、RSI 的内容.....	2
(一) 预期严重不良反应.....	2
(二) 致死和/或危及生命的严重不良反应	2
(三) 因特异性和/或严重性视为非预期的情形	3
三、RSI 的表现形式.....	4
(一) 位置	4
(二) 表格形式	4
(三) 预期严重不良反应的术语	6
(四) 无预期严重不良反应的 RSI 的撰写	7
四、RSI 的版本.....	7
五、RSI 的修订.....	8
六、RSI 的质量管理体系	8
七、RSI 参考已上市药品说明书中不良反应的情形	9
八、参考文献.....	9

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19

一、概述

安全性参考信息（Reference Safety Information, RSI）是研究者手册（Investigator’s Brochure, IB）中的一个单独小节，多是一个预期严重不良反应的列表。申办者应根据 RSI 评估临床试验期间发生的所有可疑严重不良反应的预期性，确定其是否属于可疑且非预期严重不良反应（suspected unexpected serious adverse reactions, SUSAR）向国家药品监督管理局药品审评中心（Center for Drug Evaluation, CDE）进行快速报告。

本指导原则旨在指导获准开展药物（包括中药、化学药及生物制品）临床试验的 IB 中 RSI 的撰写。应用本指导原则时，请同时参考国际人用药品注册技术协调会（International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH）《E2A: 临床安全性数据的管理：快速报告的定义和标准》、《E2F: 研发期间安全性更新报告》指导原则。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，不具有强制性的法律约束力。随着科学研究的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。

20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39

二、RSI 的内容

(一) 预期严重不良反应

预期严重不良反应为已完成和正在进行的临床试验中观察到的严重不良反应，经评估后，有合理证据证实其与试验药物存在因果关系，如根据临床试验中严重不良事件发生率的比较和/或个例安全性报告中因果关系的评估来确认。基于药理学特性预期发生的、同类其它药品已经发生的严重不良反应不能作为该试验药物的预期严重不良反应。

一般情况下，不能认为发生过一次的严重不良反应是预期严重不良反应，除非基于医学的判断，有合理证据证实其与试验药物存在很强的因果关系。同样，并不是所有发生超过一次的严重不良反应均可作为预期严重不良反应增加到 RSI 中。

(二) 致死和/或危及生命的严重不良反应

一般情况下，申办者不应预期试验药物会出现致死的严重不良反应。同时，除非有明确的证据证实获益大于风险，否则不应将危及生命的严重不良反应作为试验药物的预期严重不良反应。因此，致死和/或危及生命的严重不良反应通常应被认为是非预期的。

如果 RSI 包括危及生命的预期严重不良反应，则应在列

40 表中单独列出此类严重不良反应的数量。

41 (三) 因特异性和/或严重性视为非预期的情形

42 根据 ICH E2A 指导原则, 如果严重不良反应的特异性和
43 /或严重性与 RSI 中预期严重不良反应不同, 则该严重不良反
44 应应视为非预期 (参见表 1)。

45 表 1 SUSAR 举例及其报告原因

RSI 中列出的 SARs	个例安全性报告中的 SARs	因特异性和/或严重性视为非预期
急性肾损伤	间质性肾炎	特异性
肝炎	爆发性肝炎	严重性
脑血管意外	脑血栓栓塞	特异性
剥脱性皮炎	Stevens-Johnson 综合征	严重性和特异性
肝脏功能检查值短暂升高	肝功能检测值升高持续数月	严重性
高血压	高血压危象	严重性
带状疱疹	多发性皮肤带状疱疹	严重性
脓毒症	脓毒性休克	严重性
室上性心律不齐	房颤	特异性

46 注: SUSAR 可疑且非预期严重不良反应; RSI 安全性

47 参考信息； SAR 严重不良反应

48 建议由经过培训的专业人员对严重不良反应的特异性
49 和/或严重性进行医学/科学的评估。

50 三、RSI 的表现形式

51 （一）位置

52 RSI 应为 IB 中一个单独的小节，标题为“评估严重不良
53 反应预期性的安全性参考信息”，位于或邻近“数据概要和研
54 究者指南”章。

55 申办者应明确指出 RSI 以向监管部门报告 SUSAR 为目
56 的，总结了试验药物的预期严重不良反应，且 RSI 并未全面
57 概述试验药物的安全性特征。

58 （二）表格形式

59 预期严重不良反应以表格形式呈现，按照系统器官分类
60 （System Organ Class, SOC）列出，使用《监管活动医学词典》
61 （Medical Dictionary for Regulation Activities, MedDRA）最新
62 版本的首选术语（Preferred Terms, PTs）。

63 RSI 应包括预期严重不良反应的性质、频率和严重程度。
64 通常情况下，性质和严重程度使用 PT 来描述。预期严重不
65 良反应的频率为已完成和正在进行的临床试验累计的严重
66 不良反应的发生率，可参考说明书中不良反应的分类标准

67 (如十分常见、常见、偶见等)。如果暴露于试验药物的受试
 68 者数量较少(如药物研发早期),则应提供每个预期严重不良
 69 反应的发生数量,以及总的受试者暴露量(参见表2)。

70 表2 以安全性报告为目的的试验药物的预期严重不良
 71 反应

SOC	SARs	受试者暴露数量 (N) =328		
		所有 SARs	致死 SARs 发生率	危及生命 SARs 发生率
		n (%)	n (%)	n (%)
胃肠道疾病	腹泻	25 (7.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆系统疾病	丙氨酸氨基转移酶升高	12 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	天门冬氨酸氨基转移酶升高	9 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
心脏器官疾病	心肌炎	33 (10.0)	0 (0.0)	2 (0.6)

72 注: SOC 系统器官分类; SARs 严重不良反应; n 发生
 73 SAR 的受试者数量

74 如果试验药物正在进行不同适应症的研发，即预期严重
75 不良反应可能是不一样的（如肿瘤和非肿瘤疾病），则可按适
76 应症分别列出。

77 （三）预期严重不良反应的术语

78 预期严重不良反应不应使用广义的医学术语或非特定
79 术语，如“皮疹”、“感染”或“心律失常”。应使用 MedDRA 的
80 PTs，如剥脱性皮炎、荨麻疹、带状疱疹、感染性肺炎、脓毒
81 症、房颤。如果一个 PT 包含多个低位语术语(Low Level Term,
82 LLT)，则多个 LLT 均属于预期（如 RSI 包括 PT 低磷酸血
83 症，则 LLT 血磷酸盐过少也为预期）。已知免疫抑制的药物
84 可能导致感染，但不能认为所有类型的感染都是预期的。除
85 非 RSI 列出具体感染类型的 PT，否则均应被视为非预期。

86 RSI 中允许使用同义医学术语来表示同一医学现象，如
87 镇静、嗜睡、昏昏欲睡。但对于同一种医学现象的不同类型，
88 如不同类型的皮疹，全身皮疹、斑丘疹、丘疹样皮疹、脓疱
89 疹等，须使用特定 PTs（参见表 3）。

90 表 3 同义医学术语举例

RSI 中预期 SARs PTs 列表	同义医学术语可疑 SARs
感染性肺炎	右上叶肺炎
胃肠出血	黑便
低磷酸血症	血磷酸盐减少

91 注：RSI 安全性参考信息； SAR 严重不良反应； PTs
92 首选术语

93 (四) 无预期严重不良反应的 RSI 的撰写

94 在某些情况下，预期试验药物不会引起任何严重不良反
95 应，如：(1) 在药物研发早期，当受试者暴露数量较少时，
96 可能暂无严重不良反应发生；(2) 在药物研发晚期，可能会
97 出现一些严重不良反应，但评估后申办者认为不属于预期严
98 重不良反应；(3) 在临床试验任何阶段，应用某些试验药物
99 都不会导致严重不良反应的发生。

100 在上述情况下，IB 中仍应有一个单独的小节来撰写 RSI，
101 简短说明为了快速报告 SUSAR 和在研发期间安全性更新报
102 告（Development Safety Update Report, DSUR）的“严重不良
103 反应累计汇总表”中确认 SUSAR，申办者认为无预期严重不
104 良反应。

105 示例如下：

106 为了快速报告 SUSAR，并在 DSUR 的“严重不良反应累
107 计汇总表”中确认 SUSAR，申办者认为无预期严重不良反应。

108 四、RSI 的版本

109 应使用严重不良反应发生时的现行 RSI 版本评估其预期
110 性，随访报告使用与初始报告一致的 RSI 版本。

111

五、RSI 的修订

112

113

114

115

116

117

118

119

药物临床试验期间发生 RSI 的修订（如增加预期严重不良反应），申办者应当按照规定，充分评估对受试者安全的影响。可能增加受试者安全性风险的，应当提出补充申请，新修订的 RSI 经同意后才能使用。提交补充申请的同时，应提交变更的试验方案（包括但不限于获益-风险分析、风险最小化措施）等相关文件。若评估不影响受试者的安全，申办者可自行对 RSI 进行修订，并使用修订后的 RSI 评估严重不良反应的预期性。

120

121

122

123

124

建议在 DSUR 数据锁定点之后，即在准备 DSUR 时（DSUR 年度报告期后 60 天内），每年修订一次 IB 的 RSI 小节（如有必要）。DSUR 可包括用于 RSI 修订的支持数据，如可参考 DSUR 中的列表或其他数据，以支持在 RSI 中增加预期严重不良反应。

125

六、RSI 的质量管理体系

126

127

128

申办者是临床试验期间 SUSAR 快速报告的责任主体，负责对接收的严重不良反应的预期性进行评估，以决定其是否符合 SUSAR，并向 CDE 快速报告。

129

130

申办者的质量管理体系（Quality Management System, QMS）或药物警戒体系主文件应明确 RSI 的实施及修订管理

131 程序（包括但不限于清晰的修订管理及追溯流程，RSI 的实
132 施时间等）并保留相关文件记录。此外，应评估 MedDRA 版
133 本的更新对 RSI 产生的影响。

134 七、RSI 参考已上市药品说明书中不良反应的情形

135 境外已上市境内未上市或境内已上市增加新适应症的
136 临床试验的 RSI，若适应症与已批准适应症一致，可参考已
137 上市药品说明书的不良反应（如欧盟产品特性摘要第 4.8 节）。
138 若适应症与已批准适应症不同，申办者仍使用已获批适应症
139 说明书中不良反应作为 RSI，应说明其合理性。

140 仿制药/生物类似药临床试验发生的严重不良反应，在尚
141 未证实与参照药具有一致性/生物相似性的情况下，应被认为
142 是非预期的。若有证据证实其与参照药具有一致性/生物相似
143 性，RSI 可参考已上市参照药说明书中的不良反应。

144 应考虑说明书中不良反应与 IB 中 RSI 之间可能存在的
145 差异，如说明书包括了所有不良反应，而 RSI 仅包含严重不
146 良反应。

147 八、参考文献

148 [1]CTFG. Q&A document – Reference Safety Information.

149 [https://www.famhp.be/en/news/publication_of_the_updated_](https://www.famhp.be/en/news/publication_of_the_updated_ctfg_qa_reference_safety_information_rsi_document)
150 [ctfg_qa_reference_safety_information_rsi_document.](https://www.famhp.be/en/news/publication_of_the_updated_ctfg_qa_reference_safety_information_rsi_document)

- 151 [2] ICH Clinical Safety Data Management: Definitions and
152 Standards for Expedited Reporting E2A.
153 https://database.ich.org/sites/default/files/E2A_Guideline.pdf
154 .
- 155 [3] ICH Development Safety Update Report E2F.
156 https://database.ich.org/sites/default/files/E2F_Guideline.pdf.
- 157 [4] CDE. 关于发布《药物临床试验期间安全性数据快速报
158 告的标准和程序》的通知。
159 <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=3144>
160 49.
- 161 [5] CDE. 关于发布《研发期间安全性更新报告管理规范
162 (试行)》的通告。
163 <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=3cad3>
164 925b893ab31.
165