

ICH E2F

**藥品研發安全性更新報告
(Development Safety Update Report)**

(草案)

**衛生福利部食品藥物管理署
中華民國 111 年 月**

目錄

1. 前言	1
1.1 背景	1
1.2 目的	1
1.3 DSUR 之適用範圍	2
1.4 DSUR 與定期安全性更新報告的關係	3
1.5 DSUR 通報收受者	3
2. 一般原則	4
2.1 針對同一活性成分的單份 DSUR	4
2.2 報告週期與 DSUR 數據鎖定時間*	4
2.3 繳交 DSUR 之時限	4
2.4 準備及繳交 DSUR 的職責	5
2.4.1 試驗委託者的職責	5
2.4.2 試驗委託者有數人的職責	5
2.5 合併治療之 DSURs	5
2.6 參考的安全性資料	6
2.7 DSUR 的格式與編排	7
2.7.1 格式	7
2.7.2 編排	7
3. DSUR 內容之指引	8
3.1 簡介	9
3.2 全球上市許可狀態	9
3.3 報告期間基於安全理由所採取的措施	9
3.4 參考的安全性資料之變更	11
3.5 在報告期間執行中及已結案的臨床試驗案清單	11
3.6 估計累積暴露值	122
3.6.1 受試者在研發計畫中的累積暴露值	122
3.6.2 上市後使用經驗的病人暴露值	122
3.7 條列清單與摘要表格之數據	133
3.7.1 參考資料	13

3.7.2 在報告期間嚴重不良反應事件之條列清單.....	13
3.7.3 嚴重不良事件之累積摘要表格.....	144
3.8 在報告期間於臨床試驗的重大發現.....	144
3.8.1 已結案的臨床試驗.....	144
3.8.2 執行中的臨床試驗.....	155
3.8.3 長期追蹤.....	155
3.8.4 試驗藥品之其他治療應用.....	15
3.8.5 合併療法相關之新的安全性數據.....	155
3.9 非介入性研究之安全性發現.....	155
3.10 其他臨床試驗／研究之安全性資料.....	15
3.11 從上市後使用經驗得到的安全性發現.....	155
3.12 非臨床數據.....	166
3.13 文獻.....	16
3.14 其他 DSURs.....	166
3.15 缺乏療效.....	166
3.16 區域特性資料.....	166
3.17 新的資料.....	17
3.18 整體安全性評估.....	17
3.18.1 風險評估.....	18
3.18.2 效益-風險考量.....	18
3.19 重要風險摘要.....	19
3.20 結論.....	19
3.21 DSUR 附件.....	19
四、本指引之附錄.....	20
附錄 A 詞彙表.....	211
附錄 B 臨床試驗案列表之表格與表格標題範例.....	244
附錄 C 重要風險摘要之範例.....	28

1. 前言

本指引所規定之研發安全性更新報告(Development Safety Update Report，以下簡稱 DSUR)旨在成為在國際醫藥法規協會(以下簡稱 ICH)適用區域內，定期對研發藥品(包括已上市藥品的進一步研究)繳交報告的共同標準。本指引規定 DSUR 之建議內容與格式，並概述在編寫和繳交過程中應考慮的要點。本指引所使用的技術性名詞定義收錄於詞彙表(附件 A)；指引中第一次提及該技術性名詞時，將以星號(*)標示。

1.1 背景

在試驗藥品^[1]的臨床研發過程中，定期分析安全性資料以持續評估對試驗受試者的風險是很重要的^{[2][3]}。定期向主管機關及其他利害關係人(例如：研究倫理委員會)通報此類分析的結果、試驗藥品的安全性概況變化，以及針對安全性疑慮提出或採取的解決措施也同樣重要。目前，部分 ICH 國家及區域規定須向主管機關繳交定期報告，以提供上述資料。然而，此等報告的內容、格式與繳交時程有很大差異，突顯出一個通用報告標準的重要性，有助於促進一致性並提高效率。

某些國家及區域性法令要求的定期報告，其內容更要求說明個別試驗的進行狀況、製程變更及整體研發狀況和計畫。為使 DSUR 更為廣泛使用，除安全性資料外，DSUR 亦應包含此類資料。定期安全性報告的內容、格式與繳交時程的整合，將有助於確保三個 ICH 區域(美國、歐盟及日本)的主管機關皆可收到具有一致性、高品質且完整的報告。

1.2 目的

DSUR 的主要目的是透過以下方式來確保通報期間所收到的試驗藥品(無論上市與否)相關安全性資料，呈現一個詳盡的、考慮周全的年度檢視與評估。(1)審視試驗委託者在通報期間所得到的資料是否與試驗藥品先前已知的安全性資料相符；(2)說明可能對於臨床試驗受試者保護造成影響之新的安全問題；(3)總結目前對於已被辨認的風險及潛在風險*的認知與處理方式；及(4)提供臨床研發計畫及研究結果的現況更新。

DSUR 應簡明扼要，並提供的資料內容能使主管機關確認試驗委託者對於試驗藥品的安全性概況變化已進行充分地監測與評估。DSUR 本文應對通報期間發現的所有安全性問題進行討論；然而，DSUR 不應作為新的重要安全性資料的初次通報之用，或是用以說明新偵測到的安全性資料。

¹ 本指引所稱「試驗藥品」僅指被研究或研發的實驗性產品。

² 詳細討論請參閱：研發安全性更新報告(DSUR)：臨床試驗期間定期安全性報告之格式與內容之調合：CIOMS 第 VII 工作小組報告，日內瓦，2007 年。

³ ICH E6 藥品優良臨床試驗指引。ICH Topic E6. Guideline for Good Clinical Practice.

1.3 DSUR 之適用範圍

DSUR 主要著重於試驗用藥品及生物製劑(不論有無上市許可)的介入性臨床試驗*(以下簡稱為「臨床試驗」)所得之數據與發現。由於藥品的臨床研發通常持續到取得上市許可^[4]之後，因此 DSUR 亦應包含上市後研究的相關資料。DSUR 應著重於試驗藥品，只有當資料與試驗受試者的安全有關時，才提供對照品 (組)的資料。

DSUR 應該提供的安全性資料，包括來自所有正在進行的臨床試驗，和通報期間廠商正在或已經完成的其他研究，包括：

- 使用試驗藥品之臨床試驗(亦即人體藥理學、療效探索性及療效確認性試驗(第 I–III)期)^[5]；
- 臨床試驗使用已上市藥品於已核准適應症(亦即治療性試驗(第 IV 期))；
- 試驗藥品之治療性使用(例如：擴展使用計畫、恩慈療法計畫、特定病人使用、單一病人 INDs 與治療 INDs)；以及
- 為了支持藥品製程改變而進行之臨床試驗。

DSUR 亦應包括與試驗藥品安全性有關的其他重大發現，包括來自下列各事項之發現：

- 觀察性或流行病學研究；
- 非臨床研究(毒理學及體外研究)；
- 相關的 DSURs，若可適用於試驗藥物；
- 製造或微生物學變化；
- 近期發表於期刊之研究；
- 臨床試驗結果顯示缺乏療效，而可能直接影響受試者安全(例如：疾病惡化，若試驗藥品的適應症是嚴重或威脅生命的病症)；
- 相同治療類別的藥品(產品)的任何其他相關安全性發現；
- 由共同研發夥伴執行的臨床試驗，若經契約協議允許。

⁴ 基於本文目的，本文使用「核可」一詞來表示臨床試驗審查通過，「許可／上市許可」一詞表示通過上市查驗登記。

⁵ 關於臨床試驗的分類，參閱 ICH E8 臨床試驗的一般考量。目前版本為第 5 階段，1997 年 7 月 17 日。

1.4 DSUR 與定期安全性更新報告的關係

目前，部分 ICH 國家及區域接受繳交定期安全性更新報告(以下簡稱 PSUR)，以符合國家及區域性規定所要求的定期通報上市藥品之安全性。雖然 DSUR 著重在於試驗藥物，但 DSUR 和 PSUR 的內容可能有重疊之處，而且可預期會有一些重複。例如，上市後經驗的資料(在 PSUR 報告中通報)可能與臨床研發有關，因此也會在 DSUR 中通報。上市藥品的臨床試驗的安全性發現，會納入 DSUR 中，但與上市後安全也有關，而會在 PSUR 中通報。DSUR 和 PSUR 兩者各應完整而獨立，因其著重於不同主題，通報的週期與收受者亦不同。

1.5 DSUR 通報收受者

DSUR 旨在作為向主管機關繳交的年度報告。若國家或區域性法令已規定應向研究倫理委員會繳交試驗藥品之年度安全性報告，則可繳交 DSUR 執行摘要，並如實檢附嚴重不良反應^[6](以下簡稱 SAR)的條列清單。

⁶ 「嚴重不良反應」、「嚴重不良事件」及「藥品不良反應」之定義，參閱 ICH E2A 臨床安全數據管理：加速通報之定義與標準。1994 年 10 月。

2. 一般原則

2.1 針對同一活性成分的單份 DSUR

為了促進試驗藥品安全性概況之完整分析與呈現，試驗委託者應盡可能準備單份 DSUR，納入所有劑型及劑量、所有適應症和所有試驗病人群的相關數據。若無法提供時(例如試驗委託者尚未取得數據時)，應於 DSUR 前言段加以說明。

若藥品研發涉及一位以上的試驗委託者，特別是在共同研發或其他契約協議下，可繳交單份 DSUR(參閱第 2.4.2 節)。

2.2 報告週期與 DSUR 數據鎖定時間*

「研發國際起始日」*(Development International Birth Date，以下簡稱 DIBD)是用來決定 DSUR 年度報告周期的起始日期。該日期是試驗委託者在全球任一國家首次獲得執行臨床試驗核准的日期。DIBD 的月份和日期就是 DSUR 的年度週期起始日期。

當試驗委託者的首次臨床試驗是在沒有正式核准程序的國家執行時，試驗委託者應指定一個適當日期作為首次臨床試驗的起始日期。若某個臨床試驗正在一個國家執行時，後續又在另一國家發起臨床試驗，應維持使用原先最初的 DIBD，並提供給所有國家。

DSUR 的數據鎖定時間為一年報告期間的最末日。為了行政便利，如試驗委託者有需要時，可將 DSUR 數據鎖定点指定為 DIBD 月份前一個月的最末日。

當試驗藥品在全球任一國家取得上市許可之後，仍繼續臨床研發，便應依照國家或區域性法令規定繳交 PSUR 與 DSUR。如試驗委託者有需要時，可依據 PSUR 之國際起始日(以下簡稱 IBD)準備 DSUR，使 DSUR 和 PSUR 的時間同步。當 DSUR 和 PSUR 數據鎖定时點同步後，下一份 DSUR 的涵蓋報告時間不應超過一年。

繳交 DSUR 給所有相關主管機關的時間不得晚於 DSUR 數據鎖定时點後 60 個日曆日。

2.3 繳交 DSUR 之時限

應依國家或區域性法令規定的時限，持續繳交 DSUR^[7]。當個別國家或區域不再要求繳交年度報告時，試驗委託者應在最後一份 DSUR 敘明該份 DSUR 為該試驗藥品在該國家或區域的最後一份年度報告。試驗委託者亦應敘明是否於其他地區持續執行臨床試驗。

⁷ 例如，在美國，試驗委託者可能維持 IND 的開放狀態，雖然沒有在執行或規畫要執行臨床試驗。只要 IND 維持開放狀態，就需繳交年度報告。

2.4 準備及繳交 DSUR 的職責

2.4.1 試驗委託者的職責

臨床試驗的委託者*須負責 DSUR 的準備、內容與繳交。試驗委託者可委託第三人(例如受託研究機構)準備 DSUR。

若試驗委託者無法取得特定章節應納入的資料(例如：在以研究者擔任試驗委託者所發起的臨床試驗，可能沒有關於製造的問題、非臨床實驗數據與上市狀態的資料)，應於 DSUR 中說明。

2.4.2 多位試驗委託者的職責

當臨床試驗或藥品研發計畫有超過一位的試驗委託者時，試驗委託者各方應盡可能準備單份 DSUR。上述情況包括一個試驗委託者與另一方或多方有正式的共同研發或專利授權關係，或者臨床試驗案或藥品研發計畫涉及公立或私立機構、商業夥伴或其他單位之間的合作。此時應有書面協議規定試驗數據將如何交換，並詳細敘述準備與繳交 DSUR 的職責。

若無法只準備單份 DSUR 時，各試驗委託者可協議將相同成分之試驗藥品準備數份不同的 DSURs。此種情形可能發生於不同的試驗委託者分別研究不同的適應症、給藥途徑或藥品劑型。在此情形下，各份報告均應說明分開準備 DSUR 的合理性。

2.5 合併治療之 DSURs

有鑒於臨床研發涉及合併治療的潛在複雜性，本指引難以對所有的情形來提供指導。試驗委託者應基於病人族群、適應症、藥品劑型等，以及執行臨床試驗的情境、國家或區域性法令等因素進行判斷而做出最適當的選擇。報告中應說明做此決定的合理性。

一般而言，固定複方製劑藥品(亦即複方中含有至少兩種活性成分，且劑量固定而以單一劑型施予的藥品)的臨床試驗應準備單份 DSUR。若試驗委託者有另外對固定複方製劑藥品的各個成分分別執行臨床試驗，則每種成分均應提交獨立的 DSUR。各份 DSUR 的相關發現均應總結在其他 DSUR(s)的第 8.5 節。

對於多種藥品合併治療之臨床試驗，如非複方製劑，試驗委託者可準備：

(1)為多種藥品合併治療準備單份 DSUR；或

(2)準備針對一種或多種單一成分之多份 DSUR(s)；在此情況下，多種藥品合併治療之資料應納入一個或全部成分的 DSURs 當中。

下表為多種藥品合併治療 DSUR 的準備方法：

臨床試驗使用多種藥品治療	DSUR
試驗藥品 (A) + 已上市藥品 (X、Y、Z)	可針對(A+X+Y+Z)之單份 DSUR 或針對 (A) 之單份 DSUR 並包含多種藥品合併治療的數據
兩種試驗藥品 (A) + (B)	可針對(A+B)之 DSUR 或針對(A)和(B)獨立之 DSUR，且每份都包含多種藥品合併治療的數據
以兩種(或更多種)已上市藥品作為試驗藥品組合 (X、Y、Z)	僅需針對多種藥品合併治療(X + Y + Z) 之 DSUR

2.6 參考的安全性資料

在報告期間開始時，有效版本的主持人手冊(以下簡稱 IB)可作為安全性參考資料，以確定在報告期間所收集的資料是否與先前的試驗藥品安全性數據一致。DSUR 第 7.1 節應敘明所使用的 IB 版本編號與日期。若國家或區域性法規規定不要求提供 IB 時，則可以合適的國家或區域性藥品說明書^[8]作為比對的安全性參考資料。

通常，應只使用單一文件作為比對的安全性參考資料。然而，在某些特定情況下，可使用一份以上參考文件來支持 DSUR(例如：DSUR 的資料包含試驗藥品使用於合併療法及單一療法)。

若 IB 在報告期間曾被修訂且先前未曾繳交給相關主管機關，則試驗委託者應檢送現行版本 IB 作為 DSUR 的附件。

⁸ 在歐盟的產品標籤為「產品特性摘要」(SmPC)；在日本的產品標籤為「日本藥品仿單」；而在美國則為「美國藥品仿單」。

2.7 DSUR 的格式與編排

2.7.1 格式

以下條列 DSUR 之建議格式與內容，包括目錄、章節編號及各章節內容。

對於各章節，若已取得相關資料，應精簡呈現；若無相關資料，或該章節不適用，應予以說明。

若試驗委託者欲以 eCTD 格式繳交 DSUR，應詢問相關主管機關以適當的 eCTD 格式呈現 DSUR。

2.7.2 編排

DSUR 之建議目錄，包括章節編號，如下：

封面

執行摘要

目錄

1. 簡介
2. 全球上市許可狀態
3. 報告期間基於安全性原因所採取的措施
4. 安全性參考資料之變更
5. 在報告期間執行中及已結案的臨床試驗案清單
6. 估計累積暴露值
 - 6.1 受試者在研發計畫中的累積暴露值
 - 6.2 上市後使用經驗的病人暴露值
7. 條列清單與摘要表格中的數據
 - 7.1 參考資料
 - 7.2 在報告期間嚴重不良反應之條列清單
 - 7.3 嚴重不良事件之累積摘要表格
8. 在報告期間於臨床試驗的重大發現
 - 8.1 已結案的臨床試驗
 - 8.2 執行中的臨床試驗
 - 8.3 長期追蹤
 - 8.4 試驗藥之其他治療使用
 - 8.5 合併療法相關之新的安全性數據
9. 非介入性研究之安全性發現

- 10.其他臨床試驗／研究之安全性資料
 - 11.從上市後使用經驗得到的安全性發現
 - 12.非臨床數據
 - 13.文獻
 - 14.其他 DSURs
 - 15.缺乏療效
 - 16.區域特性資料
 - 17.最新資料
 - 18.整體安全性評估
 - 18.1 風險評估
 - 18.2 效益-風險考量
 - 19.重要風險摘要
 - 20.結論
- DSUR 附件

3. DSUR 內容之指引

所有章節均須撰寫完成；若無可用的資料，應加以說明。

封面

DSUR 書名頁應包含下列資料：

- DSUR 編號(各份報告應依序編號)；
- 試驗藥品；
- 本份報告涵蓋的期間；
- 報告日期；
- 試驗委託者名稱及地址；
- 有關 DSUR 內資料的機密性的聲明；
- 本份 DSUR 包含解盲資料的提醒聲明(若適用時)。

執行摘要

本節應提供 DSUR 中重要資料的簡要說明。若國家或區域性法規有要求，本節連同封面可作為一份「獨立」文件繳交給研究倫理委員會與其他利益關係人。執行摘要應包含下列資料：

- 簡介-報告編號與報告涵蓋的期間；

- 試驗藥品—作用機轉、治療類別、適應症、劑量、給藥途徑、劑型；
- 臨床試驗受試者之估計累積暴露量；
- 有無上市許可？(有/無)—若有，已取得多少國家之許可；
- 整體安全性評估摘要(依據本份 DSUR 第 18 章)；
- 重要風險摘要(依據本份 DSUR 第 19 章)；
- 基於安全性理由所採取的措施，包括 IB 的重要變更；
- 結論。

目錄

3.1 簡介

本節應包含：

- DIBD 或 IBD(如適用)；
- 通報涵蓋期間與報告依序編號；
- 試驗藥品—作用機轉、治療類別、劑量、給藥途徑、劑型；
- 簡述研究的適應症及族群；
- 簡要說明本份報告涵蓋的臨床試驗範圍(例如：試驗藥品的所有試驗、針對某適應症的試驗、使用複方藥品進行的試驗)；
- 簡述及說明本份 DSUR 所未納入的任何資料(例如：與夥伴公司約定不交換所有安全性數據的書面協議)；
- 為試驗藥品繳交多份 DSUR 的合理性(若適用時)。

3.2 全球上市許可狀態

若適用時，本章節應提供簡短概述全球上市許可狀態，包含：首次上市許可日期、適應症、許可劑量及許可上市之國家/地區。

3.3 報告期間基於安全理由所採取的措施

本章應描述在報告期間試驗委託者、主管機關、數據監測委員會^{*}(以下簡稱 DMC)或研究倫理委員會，所採取之與安全性相關，且對特定臨床試驗之執行或整體臨床研發計畫造成影響的重大措施。本章節也應提供採取措施的理由，並更新先前總結之已採取措施的情況，(例如：臨床試驗於中止後重啟)。

主持人手冊的變更應另外於「安全性參考資料之變更」說明討論，參閱第 3.4 節。

基於安全性理由所採取的重大措施，舉例如下：

與試驗藥品有關的措施：

- 基於倫理或安全理由，拒絕核准臨床試驗；

- 因安全性發現或缺乏療效，而完全或部分中止^[9]臨床試驗，或提早終止執行中的臨床試驗(參閱第 3.15 節)；
- 回收試驗藥品或對照品 (組)；
- 未能取得研究適應症的上市許可，包括主動撤回上市申請；
- 風險管理措施，包括：
 - 基於安全或療效的疑慮，變更試驗計畫書(例如：劑量變更、變更試驗納入／排除條件、加強監測受試者、限制試驗執行期間)；
 - 限制研究族群或適應症；
 - 受試者同意書的修訂是與安全議題有關；
 - 變更藥品劑型；
 - 增加主管機關要求之特定安全性相關通報；
 - 對試驗主持人或醫療照護人員發出通知；
 - 針對安全性問題之新的研究計畫。

與上市藥品有關的措施：

- 未能獲得藥品許可證效期展延；
- 撤銷或中止上市許可；
- 風險管理活動包括：
 - 對藥品運銷的重大限制或導入其他風險最小化措施；
 - 對藥品仿單及標籤做重大的安全性相關變更，而可能影響研發計畫，包括限制用途或治療族群；
 - 給醫療照護人員的通知；
 - 主管機關要求新增上市後研究。

本章亦應總結主管機關對目前或未來研發之具體限制要求(例如：要求在發起長期臨床試驗前，先執行長期動物實驗、針對需評估之最大劑量的說明、要求在發起兒童試驗前先提供特定安全性數據)。請以彙整總表列出主管機關的此類要求，並包含任何更新內容(若適用時)。可於附件或於本章中，使用表格呈現之。

⁹ 「部分中止」可能包括多種行動(例如：中止重複劑量研究，但持續單次劑量研究；中止某適應症的試驗，但持續另一適應症的試驗及／或中止特定劑量療法，但持續其他劑量)。

3.4 參考的安全性資料之變更

本章應列出在報告涵蓋期間，對 IB 或其他參考的安全性資料之任何與安全性有關的重要變更。此種變更可能包含與下列有關的資料：排除條件、禁忌症、警語、注意事項、嚴重藥品不良反應、特殊不良事件*、交互作用、及來自非臨床研究(例如：致癌性研究)的任何重要發現。與這些變更有關的特定資料應列入於 DSUR 的適當章節。

3.5 在報告期間執行中及已結案的臨床試驗案清單

本章應簡短概述試驗委託者於報告期間執行中與已完成的臨床試驗案，並以附件檢附詳細資料列表(範例參閱原文指引附錄 B 表 1)。在適當情況下，可依照適應症、藥品劑型和試驗族群提供不同表格。此外，應依國家或區域性的法規，提供試驗藥品在報告期間使用於其他治療用途之類似資料。上述表格應包含各臨床試驗案之下列資料：

- 試驗案編碼(例如：計畫書編號或其他識別碼)；
- 期別(第 I、II、III 或 IV 期)；
- 狀態：
 - 執行中(臨床試驗已開始；已開始但目前暫停；已結束但臨床研究報告尚未完成)；
 - 已結案(臨床研究報告已完成)；
- 至少包括一家試驗機構的國家或地區；
- 簡要的試驗名稱；
- 試驗設計(非對照、對照、開放、單盲、雙盲、平行分組、交叉設計等，包括治療組)；
- 試驗藥品與對照藥品之劑量及治療方案；
- 試驗族群之相關資料(年齡；性別；適應症；特定病人群，例如：腎功能不全之受試者或對治療無反應之受試者)；
- 臨床試驗起始日[試驗委託者確定，例如首位病人首次就診日(First visit of first patient，以下簡稱 FVEP)]；
- 整體預計收納情形；
- 估計各治療組接受暴露之累積人數(若有此資料)。執行中或已結案之試驗案應提供實際收案人數，及/或盲性試驗之隨機分配方案所預估人數。

本指引之附錄 B 表 1 提供此類表格之欄位標題範例。

3.6 估計累積暴露值

DSUR 第 6.1 和 6.2 節應分別提供臨床試驗與上市後臨床使用之累積暴露資料。

對受試者累積暴露值進行估計，有助於提供背景資料，用以製作嚴重不良事件(以下簡稱 SAEs)之彙總表及總體安全性評估。對臨床試驗暴露量進行估計的準確度可能會受限於若干因素，包括招募受試者的進度及治療分組未解盲且尚在進行的試驗數量。

呈現數據的最佳方式將取決於一些因素，在準備這部分時，應考量下列要點：

- 數據應以表格呈現；
- 當不同試驗間的劑量、給藥途徑或病人族群有重大差異時，可於表格註明，或考慮區分不同表格；
- 若 SAEs 摘要表格是以不同適應症來呈現，則在可行的情況下，暴露數據亦應以不同適應症呈現；
- 若隨機分配到試驗藥與對照品(組)的受試者之間的暴露時間存在顯著差異，或是不同臨床試驗之間的暴露時間不同時，可利用受試者(人)-時間(例如人-日、人-月或人-年)表示暴露數據；
- 健康受試者的試驗藥品暴露值可能與整體安全性概況較不相關，尤其是當受試者僅暴露於單一劑量時。若合適的話，此類數據可分別呈現並搭配說明；
- 已上市藥品的臨床研究，可能無法或無須取得精確的臨床試驗累積暴露數據，例如：當藥品已上市多年及／或有很多適應症時。此時試驗委託者應提供說明。

3.6.1 受試者在研發計畫中的累積暴露值

本節應以表格列出下列資料(參閱本指引之附錄 B 表 2-4 範例)：

- 執行中與已結案之臨床試驗案的累積受試者人數；自 DIBD 起，暴露於試驗藥品、安慰劑及／或活性對照品之人數 (備註：當治療分配是盲性時，可根據隨機分配方案估算出人數。)
- 在可取得數據的情況下，以本研發計畫的年齡層、性別及種族分類，列出執行中與已結案之臨床試驗案的累積受試者人數；
- 若某一試驗特別重要(例如：樞紐性第 III 期試驗)，該試驗之人口學特性。

具體年齡層分類可能取決於受試者族群與適應症。

本節亦應包含試驗委託者說明，基於上述需考量事項，從而選擇受試者暴露值估算方法的合理性及該方法的限制。

3.6.2 上市後使用經驗的病人暴露值

若試驗藥品已由試驗委託者上市，DSUR 應包含對上市臨床使用之累積病人暴露值的估計，及說明其估計方法。此資料可根據最新的 PSUR 或其他合適的資料來源。

3.7 條列清單與摘要表格之數據

DSUR 第 7.1–7.3 節應以下列方式呈現重要的臨床安全性資料：

- 在 DSUR 涵蓋期間，通報給試驗委託者的 SARs，分時段條列；及
- 自 DIBD 起，通報給試驗委託者的嚴重不良事件之累積摘要表格。

雖然因果關係評估通常有助於評估個案罕見藥品不良反應(以下簡稱 ADRs)及做出快速通報的決策，然而在各組別間比較發生率的條件下，個案的因果關係評估在綜合數據分析中的價值較低。因此，DSUR 的摘要表格應包含所有 SAE，而不僅是試驗藥品和對照藥品 (組)所引起的 SAR。

條列清單與表格應納入未解盲及解盲的臨床試驗數據。解盲數據可能源於已結案之臨床試驗案，以及因為安全相關理由(例如：快速通報)而解盲之個案(若適用)。試驗委託者不應專門為了準備 DSUR 而解盲數據。

依試驗委託者的裁量，若有助於促進理解時，可使用圖形顯示來闡述數據的特殊面向。

若使用國際醫學用語辭典(Medical Dictionary for Regulatory Activities，以下簡稱 MedDRA) 之術語為不良事件／反應之譯碼，則其優先術語等級應明列於條列清單與摘要表格。

一般而言，SAEs 的表格應只納入被定義為嚴重不良事件；不應納入非嚴重事件。

條列清單與摘要表格可排除某些不良事件，但是報告中應說明此類排除事件。例如：試驗計畫書規定「免除」特殊收集及輸入安全性數據庫之不良事件，以及作為療效指標之不良事件，可被排除 [例如：以全因(all-cause)死亡率為主要療效指標的鬱血性心衰竭藥品之臨床試驗出現的死亡報告，癌症試驗中的疾病進展等]。

3.7.1 參考資料

DSUR 的此節應敘明譯碼的辭典版本。當國家或區域法令有此規定，而情況適用時，本節亦應敘明作為判斷表格預期性的安全性參考資料之文件及版本，以便確定表格的預期性。

3.7.2 在報告期間嚴重不良反應事件之條列清單

DSUR 的此節應總結個案報告如何被選擇納入條列清單。本節不是用來提供對 SARs 之分析或結論。條列清單應放在於附件(參閱本指引之附錄 B 表 5)。條列清單應提供所有 SARs(未解盲與解盲)的重要資料，這些 SARs 是在報告期間由試驗委託者的各臨床試驗所通報的。資料應先依試驗案編排，再依照系統器官類別(以下簡稱 SOC)編排。如果同一個受試者通報多個 SAR，條列清單中該受試者盡可能只顯示一次。若受試者有超過一種的不良反應，則應全部敘明，並將案例列在依試驗委託者判斷最嚴重的不良反應(徵象、症狀或診斷)項下。同一位受試者在不同時間(例如：在臨床試驗過程中間隔數週)出現不同的 SAR，此情況下，SARs 可分別列出，該位受試者亦可列入條列清單超過一次。

條列清單應包含下列資料：

- a) 研究計畫編號及適用之 EudraCT 號碼^[10]；
- b) 受試者臨床試驗識別碼；
- c) 試驗委託者的不良反應個案參考編號；
- d) 發生個案的國家；
- e) 試驗受試者的年齡與性別；
- f) 治療組別；若尚未解盲則註明「盲性」；
- g) 試驗藥品之劑量與給藥間隔(若有關聯時，亦應包含劑型與給藥途徑)；
- h) 發生日期及／或用藥後到發生最嚴重不良反應的時間；
- i) 治療日期及／或對治療期間的最佳估計；
- j) 嚴重不良反應；使用 MedDRA 時，應敘明優先術語；
- k) 結果(例如：例如：痊癒、致死、改善、後遺症、未知)。本欄位應敘明病人不良反應的結果，對於多種反應的不同結果，採最嚴重者。
- l) 相關備註(例如：試驗委託者與通報者因果關係評估不一致；併用藥品疑似直接或是藉由交互作用導致不良反應；可疑藥品的適應症；停止給藥／再次用藥結果(若可取得)。

本指引之附錄 B 表 5 提供條列清單之標題範例。

3.7.3 嚴重不良事件之累積摘要表格

本節應關連到附件提供之 SAE 累積摘要表格，這些 SAEs 是通報自試驗委託者的臨床試驗案，從 DIBD 起到本份 DSUR 數據鎖定時點為止。試驗委託者應說明任何數據遺漏(例如：上市多年的產品，或透過企業併購取得的產品，可能無法取得臨床試驗數據)。研發計畫使用之試驗藥品與各對照組(活性對照藥品、安慰劑、以及因盲性而未知治療組)之表格應按照 SOC 編排。研發計畫中各試驗的數據可整合。或者，在有用且可行的情況下，可依據試驗案、適應症、給藥途徑或其他變數，呈現各 SAE 表格。

不需要在本節提供對 SAE 之分析或結論。

本指引之附錄 B 表 6 提供一個範例。

3.8 在報告期間於臨床試驗的重大發現

在適當情況下，可以按照適應症來提供本章資料，並應包括下列主題：

3.8.1 已結案的臨床試驗

在 DSUR 本節中，簡要說明於 DSUR 報告期間內，已完成的臨床試驗中所獲得之新增重要療效及安全性的發現。此資料可採敘述格式或以綱要呈現^[11]。本章節可納入對先前已確認的安全性問題之支持或反對資料，以及新的安全性訊號*之證據。

¹⁰ EudraCT 號碼是在歐盟地區被授予的試驗的獨特識別碼。。

¹¹ 綱要的範例可參閱 ICH E3 與 CIOMS VII。

3.8.2 執行中的臨床試驗

本節應簡要總結試驗委託者從執行中臨床試驗案得知具有臨床重要性的資料(例如：透過期中安全性分析得知，或是對於發生不良事件的受試者進行解盲而獲得之訊息)，本節應簡短總結此類問題。本節可納入對先前已確認出來的安全性問題之支持或反對資料，以及新的安全性訊號之證據。

3.8.3 長期追蹤

若情況適用時，本節應提供對試驗藥品之臨床試驗受試者進行長期追蹤之資料，尤其是再生醫療製劑產品(例如：基因治療、細胞治療產品及組織工程產品)。當臨床試驗計畫完成，而長期追蹤是唯一的執行中活動可產生數據提供給 DSUR 時，本節可能是報告中唯一呈現新資料的地方。

3.8.4 試驗藥品之其他治療應用

DSUR 的本節應包含試驗委託者所執行之其他計畫，所得出之具有臨床重要性的安全資料；該等計畫係依循特定計畫書，並依照 ICH E2D 徵求蒐集報告(例如：擴展使用計畫、恩慈使用計畫、特定病人使用、單一病人 INDs 與治療 INDs)。

3.8.5 合併療法相關之新的安全性數據

如果 DSUR 所針對的試驗藥品，正在進行研發的某一個固定複方製劑或合併治療中的一個成分，本節應從合併治療 DSUR 中摘錄重要安全性發現。相反地，若 DSUR 針對的是多種藥品合併療法或固定複方製劑藥品，本節應摘錄個別成分藥品所獲得之重要安全性資料。或者，將合併治療之資料列入 DSUR 的另外章節，以說明合併治療的一個或所有個別成分。第 2.5 章「一般原則」，對準備複方藥品之 DSUR，有額外的指引。

3.9 非介入性研究之安全性發現

本章應總結試驗委託者在報告期間從非介入性研究*獲得之相關安全性資料(例如：觀察性研究、流行病學研究、登錄性研究*與主動監測計畫)。

3.10 其他臨床試驗／研究之安全性資料

本章應總結試驗委託者在報告期間從任何其他臨床試驗／研究來源獲得之相關安全性資料(例如：隨機分派的臨床試驗案之合併分析或統合分析結果，由共同研發夥伴提供或研究者發起試驗獲得之安全性資料)。

3.11 從上市後使用經驗得到的安全性發現

若試驗藥品已取得任何國家之上市許可，本章應精簡總結試驗委託者在報告期間從上市經驗獲得重要安全性發現，尤其是，如果此類發現導致產品仿單、主持人手冊、受試者同意書等之變更，或產品風險管理計畫之修正。這不僅包含與已核准適應症相關之安全性發現，也包括適應症外使用、特殊族群用藥(例如：孕婦)、用藥錯誤、過量及藥品濫用。

3.12 非臨床數據

本章應總結於報告期間來自執行中及已結案之非臨床體內與體外研究(例如：致癌性、生殖或免疫毒性研究)之主要安全性發現。這些發現的影響應於「整體安全性評估」中進行討論(參閱本指引第 3.18 節)。

3.13 文獻

本章應總結試驗委託者在報告期間獲得發表在科學文獻或未出版之原稿中，與試驗藥品相關之新增且有重大的安全性發現。本章應包含來自非臨床與臨床研究的資料，以及同類藥品的相關可用資料。本章亦應總結發表於科學會議和已發表摘要中有重大且新的安全資料；若有可能，試驗委託者應提供摘要影本。

3.14 其他 DSURs

試驗委託者對單一試驗藥品只需準備單份 DSUR。然而，若試驗委託者為單一試驗藥品準備多份 DSUR(例如：涵蓋不同的適應症、研發計畫或劑型)，應於本章總結其他份 DSURs 的重要發現，若這些發現尚未於本報告其他章節呈現。在可取得資料的情況下，試驗委託者應總結其他試驗委託者在報告期間使用同一試驗藥品執行臨床試驗所提出 DSURs 的重要發現。

3.15 缺乏療效

對於治療嚴重或危及生命疾病的試驗藥品，數據顯示缺乏療效，或是相較於現有治療缺乏療效(例如：在新抗血小板藥物治療急性冠狀動脈症候群的試驗中，心血管不良事件增加)，可能反映出對臨床試驗受試者有顯著風險，應於本章予以總結。

3.16 區域特性資料

本章資料可用於符合國家或區域性規定，並可使用 DSUR 附件來提供。試驗委託者應參考國家或區域性規定來決定應包含下列哪些項目，以及這些項目應涵蓋之臨床試驗範圍，舉例如下：

- 嚴重不良反應之累積摘要表

這個 SARs 之累積摘要表應依照下列分類敘明 SARs 的數目：a) 系統器官分類 SOC，b) 不良反應用詞及 c) 治療組別(如適用)。未預期的不良反應用語應予註明。

- 報告期間死亡之受試者清單

參與臨床試驗期間死亡之受試者清單至少應包含以下資料：受試者編碼、被分配的治療組(可能尚未解盲)以及每位受試者的死因。從評估死亡案例而發現的任何安全性問題均應適度於 DSUR 第 18 章中說明。

- 報告期間因為不良事件而退出臨床試驗之受試者清單

本清單應包含所有在報告期間因為不良事件而退出臨床試驗的受試者，無論是否被認為與藥品有關。從檢視退出試驗之案例中，確認的任何安全性問題均應適度於 DSUR 第 18 章中說明。

- 第 I 期試驗計畫書之重大變更

依據美國聯邦法規的規定，若先前未提交計畫書變更，對於報告期間內第 I 期試驗計畫書的重大變更，則應在本節中描述。

- 重要製造變更

若有適用的話，本章應納入一段總結說明在報告期間有關製造或微生物學的重大改變，並於 DSUR 第 18 章討論這些改變造成的潛在安全性問題^[12]。

- 概述下一年度試驗計畫

本節應概述試驗計畫以取代前一年所提交者。美國 IND 持有者應參考美國聯邦法令規定^[13]。

- 關於美國 IND 的待辦事項清單

若試驗委託者需要，可於本章表明試驗委託者對於與美國 IND 相關之尚未解決的問題，要求或期望得到回覆、評論或舉行會議。

3.17 新的資料

本章應總結，在數據鎖定點之後，但於準備 DSUR 期間，所出現具有潛在重要性的安全性發現。例如包括具有臨床重要性的新案例報告、重要追蹤數據、具有臨床相關性的毒理學發現，以及試驗委託者、DMC 或主管機關基於安全性理由所採取的任何行動。「整體安全性評估」(參閱第 3.18 章)亦應考量這些新數據。

3.18 整體安全性評估

整體安全性評估是相對於先前對試驗藥品的認知，對於報告期間獲得所有新的有關臨床、非臨床與流行病學資料進行精簡的綜合評估。在評估時，須考量到累積的經驗、在 DSUR 期間收集到的新資料、及針對已取得上市許可的試驗藥品，具有臨床重要性的上市後數據。本章內容不應總結或重複已呈現於 DSUR 其他章節之資料，而是解釋這些資料，並說明對於臨床試驗族群和研發計畫的影響。若適合的話，可依據治療領域、給藥途徑、劑型及/或適應症分別提供評估報告。

¹² 此外，美國 IND 持有者應參考：FDA 給業界指引：第 2 期和第 3 期試驗 INDs—化學、製造與管制的資料，2003 年 5 月。

¹³ US Code of Federal Regulations 21 CFR 312.23(a)(3)(iv); revised April 2009.

3.18.1 風險評估

評估風險時，應特別關注與新確認的安全性問題之相關數據，或是為已確認的安全性問題提供重要新資料數據的解釋。要考量的相關要點包括(依適用情況決定)：

- 新確認的安全性問題(不良事件或反應的詳細描述；相關檢驗值；風險因子；與劑量、給藥期間、療程的關係；可逆性；可用來預測或預防反應之因素)；
- 已確認的安全性問題之有意義變化(例如：發生頻率或嚴重程度增加、結果、特定風險族群)；
- 新辨認出來與先前辨認出來具臨床重要性的毒性之症狀、徵兆與檢驗證據，例如：
 - 肝毒性；
 - 心血管影響，包括 QT 間隔延長以及 QT/QTc 詳細檢查之結果；
 - 骨髓毒性；
 - 肺毒性；
 - 腎毒性；
 - 中樞神經系統毒性；
 - 致免疫性與過敏；
- 不良事件引起之死亡；
- 因為不良事件導致停用試驗藥品，包括檢驗值或檢查異常；
- 藥品與藥品間交互作用及其他交互作用；
- 重要的非臨床安全性發現；
- 可能影響風險的製造問題；
- 缺乏療效而可能讓受試者面臨風險；
- 與特殊族群有關之任何特定安全性問題，例如：老人、兒童、肝或腎功能不全的病人或任何其他風險族群(例如：代謝緩慢或快速者)；
- 懷孕期與哺乳期暴露及結果；
- 長期治療經驗中獲得之安全性發現；
- 具有臨床重要性之用藥錯誤證據；
- 病人順從性欠佳之證據；
- 用藥過量及其處置的經驗；
- 藥品誤用與濫用事件；
- 任何安全性問題源自試驗計畫書規定之程序(例如：支氣管鏡、切片、置放中心導管)，或是與特定研究案之執行或設計有關(例如：受試者監測排程不足、沒有活性治療的時間太長)；以及
- 使用其他同類藥品治療發現有意義之新的安全問題的潛在影響。

3.18.2 效益-風險考量

本節應對累積安全性數據所辨認出之風險與預期療效／利益^{*}之間平衡關係進行簡要說明，並應註明自前一份 DSUR 至今，此平衡有無任何變化。本節的目的並非對試驗藥品的利益-風險進行全面評估。

3.19 重要風險摘要

本節應簡要說明重要的已確認的和潛在風險，基於各個風險列出累計變化，例如：這些風險可能導致納入藥品仿單的警語、注意事項或禁忌症。這些風險可能包括已知與特定分子結構或藥品類別有關的毒性，或是基於非臨床或臨床累積數據所發現的問題。每項風險須依目前掌握的知識，每年適度重新評估與再次總結。應強調新的資料。資料的詳細程度很可能取決於藥品研發階段。例如，對藥品早期研發之摘要可包含個案資料，然而在研發後期，由於掌握較多知識與見解，每項風險的資料則不會特別詳細。

本章資料可作為風險管理計畫之安全性描述的基礎(ICH E2E)。

同時保留已完全明確或解決的風險，並予以簡要說明，例如：未得到後續臨床數據證實的毒理學研究或早期臨床試驗中之發現。

資料可採用敘述或表格格式來提供(兩種格式之範例可參閱本指引之附錄 C)。

3.20 結論

結論應簡要說明，自前一份 DSUR 以來所獲得的資料，使得原有的有效性及安全性資料出現任何改變。同時需概述為解決臨床研發計畫中新出現的安全性問題已經或將要採取的措施。

3.21 DSUR 附件

DSUR 應酌情檢附下列附件，並如下編號：

1. 主持人手冊(若被國家或區域性法規要求)；
2. 主管機關重要要求之彙總表；
3. 執行中與已結案臨床試驗案的狀態；
4. 人口統計學數據之累計彙總表；
5. 嚴重不良反應之條列清單；
6. 嚴重不良事件之累計彙總表；
7. 科學文獻摘要(若相關)。

DSUR 亦應酌情檢附下列區域性附件(參閱第 3.16 章)：

- 嚴重不良反應之累計彙總表；
- 報告期間死亡之受試者清單；
- 報告期間退出試驗之受試者清單；
- 美國 IND 的第 I 期試驗計畫書之重大變更；
- 重大製造變更；
- 美國 IND 的下一年度整體試驗計畫概要；
- 美國 IND 的待辦事項清單。

四、本指引之附錄

附錄 A 詞彙表

附錄 B 臨床試驗數據之表格與表格標題範例

附錄 C 重大風險摘要範例

附錄 A 詞彙表

工作小組在本指引之中使用了先前由 ICH 及其他單位(如 CIOMS)所定義的詞彙。整體而言，本詞彙表並未重複列出 ICH 文件先前曾定義過的詞彙。然而，本詞彙表納入數個對 DSUR 特別重要的 ICH 詞彙，以及由 CIOMS 與其他單位定義之詞彙。

項目	詞彙	定義來源	定義／註釋
1.	特殊不良事件	根據 CIOMS VI	特殊不良事件(嚴重或非嚴重)是試驗委託者的產品或計畫特有的科學與醫學問題之一，對此持續監測且主持人向試驗委託者快速通報即屬適當。此種事件可能需進一步的調查，以定性並理解它。依事件的性質，試驗委託者可能亦須快速通報其他人(例如主管機關)。
2.	預期療效／利益	根據 CIOMS VI 對預期風險之定義	試驗藥品尚未被確立之療效／利益，但是根據對同類藥的知識或是先前臨床試驗或非臨床研究的數據而可預期者。
3.	臨床研發計畫	ICH E2F	指使用同一試驗藥品進行的所有臨床試驗，無論其適應症或劑型。
4.	已結案之臨床試驗	CIOMS VII	可取得最終臨床試驗報告之研究。註：為了 DSUR 之目的，任何已開始收案但尚未無最終臨床試驗報告之臨床試驗，均視為執行中之臨床研究(參閱「執行中之臨床試驗」定義)。
5.	數據鎖定點	CIOMS VII	被指定之日(月與日)作為 DSUR 納入數據之截止點。其依據為研發國際起始日(DIBD)。
6.	資料監測委員會(同義詞：獨立資料監測委員會、資料與安全監測委員會)	ICH E6	試驗委託者可設立獨立資料監測委員會，以定期評估臨床試驗的進展、安全性數據、重要療效指標，並建議試驗委託者是否該繼續、修正或停止一個試驗。
7.	研發國際起始日	CIOMS VII	首次在任一國家獲得許可(或授權)執行一個介入性臨床試驗的日期。
8.	已被辨認的風險	歐盟藥品管制法規第 9A 冊	一起不良事件有適當證據顯示與可疑藥品的相關性。 已被辨認的風險範例包括：

			• 於非臨床研究充分顯示並由臨床數據確認之不良反應； • 於設計良好的臨床試驗或流行病學研究中觀察到的不良反應，經與對照組(安慰劑或活性物質)比較，其差異程度基於特定參數，顯示具有因果關係； • 多份有據可查的自發性報告所建議的不良反應，其中因時間關係與生物可能性而強烈支持其因果關係，例如嚴重過敏性反應或塗藥部位反應。
9.	重大的已被辨認的風險；重大的潛在風險	歐盟藥品管制法規第 9A 冊	可能影響產品的風險-效益平衡，或對民眾健康有影響的，已被辨認的風險或潛在風險。
10.	介入性臨床試驗	CIOMS VII	介入性臨床試驗為任何研究前瞻性分配人們接受一或多個與健康有關的介入措施(例如：預防性照護、藥品、手術、行為治療等)，以評估對健康相關結果之效果。
11.	試驗藥品	CIOMS VII	本指引所稱「試驗藥品」僅指所研究或研發的實驗性產品。註：此用詞較「試驗醫藥產品」更為特定，後者包含對照品與安慰劑。
12.	非介入性臨床研究	歐盟關於臨床試驗的指令	一個研究中，藥品依一般方式處方而符合上市許可之規定。病人被選定某一特定治療策略，並非以試驗計畫書事先決定，而是屬於現行臨床作業，且處方藥品，與決定將病人納入研究，有清楚區隔。沒有額外的診斷或監測程序施予病人，所收集的數據以流行病學方法分析。
13.	執行中臨床試驗	CIOMS VII	已開始收案之試驗，無論是否暫停或已完成分析，但尚未有最終臨床試驗報告。
14.	潛在的風險	歐盟藥品管制法規第 9A 冊	一起不良事件有一些理由可以懷疑與可疑藥品有關連，但其相關性尚未被確認。潛在的風險範例包括： • 非臨床安全性問題，於臨床研究尚未觀察到或解決者； • 由臨床試驗或流行病學研究觀察到的不良事件，經與對照組(安慰劑或活性物質，或未受暴露組)比較，基於特定參數，其差異程度引發懷疑，但沒有大到足以顯示具有因果關係； • 源於自發性不良反應事件通報系統之信號；

			一個事件已知與同類藥的其他藥品有相關性，或者基於藥品性質可預期發生者。
15.	登錄資料庫	ICH E2E	登錄資料庫指的是具有相同特性的病人清單。此特性可能是疾病(疾病登錄資料庫)或是特定暴露(藥品登錄資料庫)。此兩種登錄資料庫，僅病人資料類別不同，皆可利用標準化問卷前瞻性收集許多資料。註釋：暴露(藥品)登錄資料庫收集的是暴露於特定藥品之族群及／或特殊族群的長期資料。病人可被納入世代研究，利用標準化問卷，收集不良事件數據。登錄資料庫有助於放大信號，尤其是對罕見結果而言。
16.	訊號	CIOMS VI	一個事件的一個或數個報告，未知其與治療之間的因果關係，而被認為值得進一步探討與持續監測者。
17.	試驗委託者	ICH E6 (R1)	個人、公司、機構或組織，負責臨床試驗的啟動、管理與\或財務。
18.	試驗委託者-試驗主持人	ICH E6	單獨或與其他人共同開始與執行臨床試驗的個人。在其直接指示下，試驗藥品可供應、調劑或給受試者使用。試驗委託者-試驗主持人並不包括任何非單獨個體 (例如：不包括企業或政府機構)。其必須同時負起試驗委託者和試驗主持人的責任。

附錄 B 臨床試驗案列表之表格與表格標題範例

表 1. 執行中與已結案之臨床試驗案狀態

執行中之研究案概況〔試驗藥品〕

研究案編碼	研究分期	所在國家	研究案名稱	研究設計	給藥方案	研究族群	首位病人首次就診日期 FVFP†	收案規劃	受試者暴露值‡

† FVFP = 首位病人首次訪視之日期

‡ 根據〔日期〕為止招募的病人總人數與使用的隨機分配方案

在 DSUR 報告期間已結案之研究案概況〔試驗藥品〕

研究案編碼	研究分期	所在國家	研究案名稱	研究設計	給藥方案	研究族群	各治療組之受試者／病人暴露值(男／女)

表 2 -估計受試者累積暴露值

估計受試者累積暴露值，根據已結案之臨床試驗之實際暴露數據以及執行中試驗之收案／隨機分配方案。

治療	受試者人數
藥品	
對照品	
安慰劑	

表 3 - 依年齡和性別區分已結案之臨床試驗中受試者對試驗藥品之累積暴露值*

	受試者人數		
年齡層	男性	女性	總人數

* 數據取自〔日期〕為止之已結案試驗案

表 4－ 依種族區分已結案之臨床試驗中受試者對試驗藥品之累積暴露值*

種族	受試者人數
亞洲人	
黑人	
高加索人	
其他	
不明	
總計	

* 數據取自〔日期〕為止之已結案試驗案

表 5- 嚴重不良反應之間隔條列清單標題範例

嚴重不良反應之間隔表列清單

研究案編碼 EudraCT 號碼	個案編號/ 受試者 編號†	國家 性別 年齡	藥品嚴重 不良反應	結果	發生日期‡ 給藥到發 生的時間‡	可疑藥品	每日劑量 給藥途徑 劑型	治療日期 治療期間	備註
	----- -----	----- -----	----- -----	----- -----	----- -----	----- -----	----- -----	----- -----	----- -----

† 研究案／中心／病人

‡ 僅「主要」SAR

表 6 - 嚴重不良事件之累積表格範例

嚴重不良事件(SAE)之累積摘要表格

系統器官類別		合計至 2009 年 12 月 31 日		
建議名稱	〔研究藥品〕	盲性	活性對照藥品	安慰劑
調查	18	4	7	2
丙胺酸轉胺酶升高	9	2	4	1
天門冬胺酸轉胺酶升高	9	2	3	1
神經系統異常	2	2	4	7
暈厥	2	2	4	7

附錄 C 重要風險摘要之範例

本附錄描述虛構範例，於 2012 年到 2014 年連續三年準備的重要風險摘要。重要風險摘要可採敘事(附錄 C1)或表格(附錄 C2)格式提供。

附錄 C1：敘事格式

2012 年的 DSUR

19 重要風險摘要

新風險或更新風險以星號註記。

1. 腎毒性

藥品 Z 是一種對胺基甘醇酸鹽，結構近似於胺基糖苷，目前正研發用於改善穩定冠狀動脈疾病病人的心絞痛。此類藥的其他藥品已知有腎毒性，並有大鼠和兔子的腎毒性證據，分別在劑量 20 和 60 毫克/公斤/天。

第 I 期試驗在健康受試者，30 位受試者接受藥品 Z 的最高劑量(100 毫克，每天口服一次，連續 7 天)，其中有 2 位(6.7%)出現短暫血清肌酸酐升高合併蛋白尿：編號 0127 受試者的肌酸酐從基線 0.9 毫克/100 毫升，上升至第 7 天 1.8 毫克/100 毫升；編號 0139 受試者的肌酸酐從基線 1.0 毫克/100 毫升，上升至第 7 天 1.9 毫克/100 毫升。兩位受試者均有輕微蛋白尿(尿液試紙檢測為 2+，未定量 24 小時尿蛋白)，尿液分析結果均為無異常(細胞數甚低；無圓柱體)。到第 21 天時，兩位受試者的血清肌酸酐已恢復基線水準，蛋白尿也已消退(詳細資料可參閱第 8.2 章與第 18.1 章)。其他 28 位健康受試者每日接受 100 毫克藥品 Z，以及 119 位受試者接受較低劑量藥品 Z(50 毫克或以下，其中 72 位受試者有冠狀動脈疾病)，皆無人有蛋白尿或肌酸酐明顯升高。

接受藥品 Z 最高劑量(每天 100 毫克)的健康受試者出現肌酸酐明顯升高，被認為很可能與藥品有關，某程度是因為該類藥有已知的腎毒性。因此，第 II 期試驗決定將藥品 Z 的最大劑量降低為 50 毫克。此外，受試者被加強監測：現在於基線期、第 1、2、4、8、16 及 24 週均執行血清肌酸酐、eGFR、白蛋白/肌酸酐比值、尿素氮與尿液分析。任何受試者經尿液試紙檢驗有蛋白尿，須檢驗二十四小時尿蛋白排出量。受試者肌酸酐升高 0.5 毫克/100 毫升(肌酸酐升高 30%)或 eGFR 降低 25%(在 3 日間重複驗 2 次)須停止使用試驗藥品。試驗計畫書、受試者同意書及主持人手冊等已依此修訂。

2. 肝毒性

在 KR-102 大鼠研究中，最高劑量組(60 毫克/公斤/天)中 8 隻大鼠有 2 隻出現肝臟傷害，有肝小葉中心壞死。接受較低劑量的大鼠皆無肝毒性的證據，而且接受 60 毫克/公斤/天劑量的兔子也未出現肝毒性。

102 試驗中有一位冠狀動脈疾病的受試者(編號 102-037)在每日口服一次 50 毫克藥品 Z 後，於第 14 天出現丙胺酸轉胺酶(ALT)和天門冬胺酸轉胺酶(AST)中度升高(分別為正常值上限的 2.7 和 2.3 倍)，鹼性磷酸酶或膽紅素則未升高(詳細資訊可參閱第 8.2 章與第 18.1 章)。受試者在第 16 天停止服用藥品 Z，在第 28 日之前轉胺酶恢復正常。此位受試者否認飲酒，且所有血清學均為陰性。受試者在收案前長期服用藥品 X 和 Y 逾 2 年。這兩種藥品均未被懷疑造成這次的轉胺酶升高。在此不良事件期間，這兩種藥品仍持續被服用，使得這兩種藥品非常不可能是造成轉胺酶升高的原因。值得注意的是，編號 102-037 受試者的藥品 Z 濃度(Cmax)高於 50 毫克劑量組的平均值約 8 倍，暗示其無法代謝藥品 Z。此種可能性仍在調查中。額外有 148 位受試者在第 I 期計畫中服用藥品 Z，無人出現轉胺酶升高。

有鑒於大鼠研究的發現及編號 102-037 受試者出現轉胺酶升高，第 II 期試驗已執行更頻繁的監測。在第 4 週和第 16 週增加評估，因此受試者現在於基線期、第 1、2、4、8、16 及 24 週接受 ALT、AST、膽紅素與鹼性磷酸酶等評估。試驗計畫書、受試者同意書及主持人手冊等已依此修訂。

2013 年 DSUR

19 重大風險摘要

新風險或更新風險以星號註記。

1. 腎毒性*

藥品 Z 是一種對胺基甘醇酸鹽，該類藥結構近似於胺基糖苷，已知有腎毒性。在第 I 期計畫中，每天口服一次 100 毫克藥品 Z 的 30 位健康受試者中有 2 人(6.7%)出現血清肌酸酐短暫升高與輕微的蛋白尿現象(經尿液試紙檢驗判定)，因此後續研發已調降劑量。在針對冠狀動脈疾病與穩定性心絞痛病人服用藥品 Z、已結案之第 II 期試驗(201 研究)中，50 毫克劑量組的 60 位受試者中有 5 人(8.3%)、25 毫克劑量組的 62 位受試者中有 5 人(8.1%)、10 毫克劑量組的 59 位受試者中有 3 人(5.1%)以及 61 位安慰劑組受試者中的 6 人(10%)，均有觀察到肌酸酐升高至基線值的 1.25 倍至 1.5 倍之間的情形。以上受試者皆繼續服用試驗藥品(按照試驗計畫書)，血清肌酸酐在 2 週內恢復基線水準。此外，50 毫克劑量組的 60 位受試者中有 1 人(1.7%)、25 毫克劑量組的 62 位受試者中有 0 人、10 毫克劑量組的 59 位受試者中有 1 人(1.7%)以及 61 位安慰劑組受試者中的 2 人(3.3%)，觀察到肌酸酐升高至大於基線值 1.5 倍的情形。以上受試者皆停止服用試驗藥品(按照試驗

計畫書)，血清肌酸酐在 2 週內恢復基線水準。如第 8.2 章與第 18.1 章之說明，繼續服用與停止服用試驗藥品的受試者的肌酸酐「恢復正常的情形」(亦即肌酸酐的斜率相對於時間的關係)並無差異，表示無特定藥品作用。重要的是，4 位服用藥品 Z 並出現肌酸酐升高的受試者中，有 3 人同時服用利尿劑。進行之 202 及 204 試驗將於基線期、第 1、2、4、12、24 及 48 週時持續監測血清肌酸酐、eGFR、尿素氮與尿液分析。經尿液試紙檢驗判定有蛋白尿的受試者均須測量 24 小時尿蛋白排出量。

2. 肝毒性*

對大鼠施以藥品 Z 的最高測試劑量(60 毫克／公斤／天)會造成大鼠的肝小葉中心區壞死(儘管沒有證據指出此劑量會對兔子造成肝臟傷害)。第 I 期計畫的 149 位受試者中，有一位(0.7%)在第 14 天時因為不明原因導致 ALT 和 AST 升高至約正常值上限的 2.5 倍，停藥後即恢復正常。在已結案之第 II 期編號 201 試驗中，有兩位服用藥品 Z 的受試者(2／181，1.1%)出現輕微且短暫的轉胺酶升高(參閱第 8.2 章)，安慰劑組則有一位受試者(1／61，1.6%)出現較為嚴重的升高。根據這些資訊，目前的監測計畫應屬適當，試驗計畫書、主持人手冊或受試者同意書皆無更動。值得注意的是，其中一位轉胺酶升高的受試者(編號 102-037)Cmax 異常升高；不過，此數值後續判定為檢驗錯誤。

3. 昏厥*

藥品 Z 被認為是一種溫和的一氧化氮(NO)依賴型血管擴張劑，這對其所具備的抗心絞痛作用有部分貢獻。在這段期間，編號 201 試驗發生了 2 例昏倒事件(2/81，1.1%)，主持人認為事件與藥品 Z 之間存在因果關係(編號 201-119 及 201-212 受試者)。這兩位受試者所接受的藥品 Z 劑量分別為 10 和 25 毫克，儘管這兩位受試者原先皆有昏厥傾向(一人明顯呈現脫水狀態，另一人則有長期昏厥病史)，然而情況具有機械可能性，我們將會持續關注昏厥作為可能發生的藥品相關副作用。監測計畫並未因為這些不良事件而進行特定變更。

2014 年 DSUR

19 重要風險摘要

新風險或更新風險以星號註記。

1. 腎毒性*

藥品 Z 是一種對胺基甘醇酸鹽，此類藥品的結構近似於胺基糖苷類，已知具有腎毒性。第 I 期試驗探討的 100 毫克劑量，因為正常受試者出現肌酸酐升高與蛋白尿現象，已於後續研發過程調降。在第 II 期計畫中，相較於安慰劑組的 6.3%，50 毫克、25 毫克和 10 毫克治療組分別都有觀察到 7.8%、6.8%和 5.8%的受試者出現肌酸酐升高至基線值的 1.25 倍至 1.5 倍之間的情形。另外，相較於安慰劑組

的 2.7%，50 毫克、25 毫克和 10 毫克治療組亦分別觀察到 1.5%、0.5%和 1.9%的受試者出現肌酸酐升高至大於基線值 1.5 倍的情形。如第 8.2 章與第 18.1 章所述，肌酸酐上升似乎與脫水及利尿劑使用有關。此外，有多名肌酸酐相較於基線值上升超過 50%的受試者，基線值均異常偏低(意即低於 0.6 毫克/100 毫升)。此現象之臨床意義不明。

進行之第 III 期試驗(301 研究)會在基線期、第 1、4、12 及 48 週時監測血清肌酸酐、eGFR、尿素氮與尿液分析。經尿液試紙檢驗判定患有 3+以上蛋白尿的受試者均須測量 24 小時尿蛋白排出量。

2. 肝毒性*

對大鼠施以藥品 Z 的最高劑量會造成大鼠的肝小葉中心壞死。第 I 期和第 II 期試驗皆已頻繁監測 ALT、AST、鹼性磷酸酶與膽紅素，並未出現檢驗異常的一致性模式而顯示有肝臟傷害。

進行之第 III 期試驗(301 研究)會在基線期、第 1、4、12 及 48 週時監測以上有關肝臟傷害之檢驗項目。

3. 昏厥*

藥品 Z 被認為是一種一氧化氮(NO)依賴型血管擴張劑，這對其所具備的抗心絞痛作用有部分貢獻。相較於安慰劑組發生的 3 例昏倒事件(1.4%)，研發計畫中接受藥品 Z 的受試者目前已經發生 21 例昏倒事件(21/632，3.3%)，大多數病例都是姿勢性昏倒及/或與同時服用硝酸鹽或血管擴張劑有關。第 III 期計畫會為受試者提供有關同時服用血管擴張劑(例如硝酸鹽、dihydropyridine 類鈣離子通道阻斷劑)的建議，以及關於姿勢性暈眩的一般注意事項。試驗計畫書、受試者同意書及主持人手冊均已納入此項風險。

4. 胰臟炎*

在已結案之第 II 期與執行中之第 III 期試驗的受試者當中，共有三起胰臟炎病例報告(分別參閱第 8.1 章和第 8.2 章)。儘管各病例均有可能的替代解釋，我們仍將透過檢驗監測，仔細探查胰臟炎的證據：所有參與第 III 期試驗(301 研究)的受試者均須接受脂酶與澱粉酶之篩檢評估，並於第 1 週和第 4 週重複評估。

附錄 C2：表格格式

19 重要風險摘要

本章總結在執行藥品 Z 臨床研發計畫期間所發現的重要的已被辨認的或潛在的風險。目前關於使用藥品 Z 之風險，全數皆屬潛在的風險，尚無特定項目被歸納為已被辨認的風險。

下列是報告期間被認知的重要潛在風險：

- 腎毒性
- 肝毒性
- 昏厥
- 胰臟炎

詳細資訊提供於下表 X：

表 X 重要風險摘要

新風險或更新風險以星號註記。

風險	非臨床數據	臨床數據	因應措施
腎毒性*	劑量為 20 和 60 毫克/公斤/天時會分別引發大鼠和兔子的腎毒性	藥品 Z 是一種對胺基甘醇酸鹽，此類藥品的結構近似於胺基糖苷類。腎毒性已充分理解。 第 I 期：原先使用的 100 毫克劑量因為正常受試者出現肌酸酐升高與蛋白尿，已於後續研發過程調降。 第 II 期：相較於安慰劑組的 6.3%，50 毫克、25 毫克和 10 毫克治療組分別都有觀察到 7.8%、6.8%和 5.8%的受試者出現肌酸酐升高至基線值的 1.25 倍至 1.5 倍之間的情形。 相較於安慰劑組的 2.7%，50 毫克、25 毫克和 10 毫克治療組亦分別觀察到 1.5%、0.5%和 1.9%的受試者出現肌酸	第 III 期試驗(301 研究)會在基線期、第 1、4、12 及 48 週時監測血清肌酸酐、eGFR、尿素氮與尿液分析。 經尿液試紙檢驗判定高於 2+蛋白尿的受試者均須測量 24 小時尿蛋白排出量。

		酐升高至大於基線值 1.5 倍的情形。 肌酸酐上升似乎與脫水及利尿劑使用有關。此外，有多名肌酸酐相較於基線值上升超過 50% 的受試者，基線值均異常偏低(亦即低於 0.6 毫克/100 毫升)。此現象之臨床意義不明，請參閱 DSUR 第 8.2 章和第 18.1 節。	
肝毒性*	KR-102 大鼠研究：接受最高劑量(60 毫克/公斤/天)的 8 隻大鼠有 2 隻呈現肝小葉中心壞死，接受較低劑量的大鼠皆未出現肝毒性證據。 接受劑量低於 60 毫克/公斤/天的兔子也未呈現肝毒性。	第 I 期和第 II 期試驗皆已頻繁監測 ALT、AST、鹼性磷酸酶與膽紅素，檢驗異常情況並未出現一致性模式顯示具有肝臟傷害。	進行之第 III 期試驗(301 研究)的例行性監測：在基線期、第 1、4、12 及 48 週時監測 ALT、AST、鹼性磷酸酶與膽紅素。
昏倒*	已發表之研究：藥品 Z 在犬科模式是一種一氧化氮(NO)依賴型血管擴張劑。	相較於安慰劑組發生的 3 例昏厥事件(1.4%)，研發計畫中接受藥品 Z 的受試者目前已經發生 21 例昏倒事件(21/632，3.3%)，大多數病例都是姿勢性昏厥及/或與同時	第 III 期計畫會為受試者提供有關同時服用血管擴張劑的建議，以及關於姿勢性暈眩的一般注意事項。試驗計畫書、受試者同意書及主持人手冊均已納入此項風險。

		服用硝酸鹽或血管擴張劑有關。	
胰臟炎*	無發現。	在已結案之第 II 期與執行中之第 III 試驗的受試者當中，共有三起胰臟炎病例報告。與藥品 Z 之間的因果關係無法確定—每一個案均有可能的替代解釋。	參與第 III 期試驗 (301 研究) 的受試者均須接受脂酶與澱粉酶之篩檢評估，並於第 1 週和第 4 週重複評估。