

人用药物注册技术要求国际协调会

ICH统一指导原则

定期利益-风险评估报告（PBRER）

E2C（R2）

当前流程第4步的版本

日期2012年12月17日

本指导原则由适当的ICH专家工作组制定，并经监管机构根据ICH流程进行磋商。在流程第4步，推荐欧盟、日本和美国的监管机构采纳该最终草案。

目录

1	介绍	6
1.1	背景	6
1.2	目的	8
1.3	PBRER 的范围	8
1.4	PBRER 与其它 ICH 文件的关系	9
2	一般规则	10
2.1	活性成分的单个 PBRER	10
2.2	固定剂量联用产品的 PBRER	10
2.3	多家公司制造和/或销售的产品	11
2.4	参考信息	11
2.5	PBRER 中的详细程度	12
2.6	有效性/疗效	12
2.7	利益-风险评估	13
2.8	定期和 PBRER 的数据锁定点	13
2.8.1	国际誕生日和数据锁定点	13
2.8.2	不同频率的 PBRER 提交的管理	13
2.8.3	数据锁定点与提交之间的时间间隔	15
2.9	PBRER 的格式及展示	16
2.9.1	格式	16
2.9.2	展示	16
3	PBRER 内容指南	18
3.1	介绍	19
3.2	全球上市批准状况	19
3.3	在报告期内因安全性原因而采取的行动	19
3.4	参考安全性信息的变更	20
3.5	估计暴露量和使用模式	21
3.5.1	临床试验中的累积学科暴露	21
3.5.2	营销经验累积和间隔时间患者暴露	22
3.6	总结表中的数据	23
3.6.1	参考信息	23
3.6.2	临床试验中的严重不良事件的累积总结表	23
3.6.3	上市后数据来源的累积和时间段总结表	24
3.7	报告期内临床试验重大安全性发现的总结	25
3.7.1	已完成的临床试验	25
3.7.2	正在进行的临床试验	26
3.7.3	长期随访	26
3.7.4	药品的其它治疗用途	26
3.7.5	与固定联合治疗相关的新安全性数据	26
3.8	从非干预性研究得出的发现	26
3.9	来自其它临床试验和来源的信息	27

3.9.1	其它临床试验.....	27
3.9.2	给药错误.....	27
3.10	非临床数据.....	27
3.11	文献.....	28
3.12	其它定期报告.....	28
3.13	对照临床试验中的缺乏有效性.....	28
3.14	最新的信息.....	28
3.15	信息总览：新的，正在进行中的，或关闭的.....	29
3.16	信号和风险评估.....	30
3.16.1	安全性问题总结.....	31
3.16.2	信号评估.....	31
3.16.3	风险和新信息的评估.....	33
3.16.4	风险特征.....	34
3.16.5	风险最小化措施的有效性（如果适用）.....	35
3.17	利益评估.....	35
3.17.1	重要的基线有效性/疗效信息.....	35
3.17.2	关于有效性/疗效的新确定信息.....	35
3.17.3	利益的表征.....	36
3.18	综合受益风险分析.....	36
3.18.1	利益-风险背景 - 医疗需求和重要替代疗法.....	37
3.18.2	利益-风险分析评估.....	37
3.19	结论和行动.....	38
3.20	PBRER 的附录.....	38
4	本指导原则的附录.....	38
附录 A	术语表.....	39
附录 B	总结表的示例.....	42
附录 C	报告期内正在进行中或关闭的安全性信号的总结表示例.....	45
附录 D	可以与其它法规文件共享的 PBRER 章节列表.....	47
附录 E	在准备 PBRER 过程中可能使用的信息的可能来源的示例.....	49
附录 F	将信号和风险映射到 PBRER 章节.....	50

E2C (R2) 文件历史

首次编 纂	历史	日期	新的编纂 2005 年 11 月
母指导原则：临床安全性数据管理：已上市药物的定期安全性更新报告			
E2C	在第 2 步被指导委员会批准并发布以征求公众意见	1995 年 11 月 30 日	E2C
E2C	在第 4 步被指导委员会批准并推荐三个 ICH 监管团体采纳	1996 年 11 月 6 日	E2C
母指导原则的补遗			
V1	在第 2 步被指导委员会批准并发布以征求公众意见	2002 年 11 月 11 日	在 E2C(R1) 中
E2C 补 遗	在第 4 步被指导委员会批准并推荐三个 ICH 监管团体采纳 指导委员会同意本文件（暂时称为 V1）作为 E2C 的补遗	2003 年 2 月 6 日	在 E2C(R1) 中
E2C (R1)	因为补遗被加入到母指导原则中，所有该母指导原则被重新命名为 E2C	2005 年 11 月	E2C (R1)
E2C (R2)	在第 2 步被指导委员会批准并发布以征求公众意见	2012 年 2 月 20 日	E2C (R2)
当前第 4 步版本			
E2C (R2)	在第 4 步被指导委员会批准并推荐三个 ICH 监管团体采纳	2012 年 11 月 15 日	E2C (R2)
E2C (R2)	第 5 页章节 1.4 最后一个项目符号作了勘误表，删除了不必要的参考文献	2012 年 12 月 17 日	E2C (R2)

法律声明： 本文件受版权保护，只要在文件中始终承认 ICH 的版权，则可以随时使用、转载、并入其它作品、改编、修改，翻译或分发。在文件的任何改编、修改或翻译的情况下，必须采取合理步骤，明确标记、界定或以其它方式识别该更改是根据原始文件进行的。必须避免对原始文件的改编、修改或翻译是由 ICH 认可或赞助的任何印象。

该文件按“原样”提供，不提供任何形式的保证。在任何情况下，ICH 或原始文件的作者对因使用本文档而引起的任何索赔、损害赔偿或其它责任概不负责。

上述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的文件，必须从该版权所有者获得复制许可。

定期利益-风险评估报告（PBRER）

ICH 统一指导原则

在 2012 年 11 月 15 日召开的 ICH 指导委员会会议上已达到了 ICH 程序的第 4 步，ICH 建议三个监管团体采纳本指导原则

目录

定期利益-风险评估报告（PBRER）

1 介绍

本指导原则中描述的定期利益-风险评估报告（PBRER）旨在成为 ICH 区域已上市产品（包括正在进一步研究的批准药物）的定期利益-风险评估报告的通用标准。

本指导原则定义了 PBRER 的推荐格式和内容，并提供了准备和提交中要考虑的要点。

指导原则中使用的许多技术术语的定义包含在词汇表（附录 A）中；指导原则中首次提及的术语用星号（*）表示。

1.1 背景

当一种新药被批准上市时，安全性和有效性的证明一般是基于有限数量的患者的数据，部分是在受控的随机试验条件下进行研究。通常，高危亚组和需要使用其它药物的伴随疾病的患者被排除于临床试验，长期治疗数据有限。此外，试验中的患者被密切监测不良事件的证据。在临床实践中，监测不太密集，治疗患者的范围更广泛（年龄，并存疾病，药物，遗传异常），并且可能观察到临床试验中由于太罕见而没有出现的事件（例如严重的肝损伤）。这些因素是需要在医药产品的整个生命周期中持续分析相关安全性、有效性¹、疗效¹信息的一个重要因素 - 并且周期性地 - 以允许对累积数据进行全面评估。虽然大多数新信息将与安全性相关，但关于疗效、使用限制、替代治疗以及药物在治疗中的其它方面的新信息可能与其利益-风险评估有关。

ICH 指导原则 E2C，临床安全数据管理：已上市药物的定期安全更新报告于 1996 年实现了第 4 步，旨在将定期报告要求与监管机构协调一致，并以通用格式、在批准后的定义时间内提供该药用产品的全球性时间间隔的安全经验。当时，“定期安全性更新报告”（PSUR）的重点是在患者用药的背景下提供相关的新安全性信息，以确定参考安全性信息*（RSI）是否需要更改，以优化该产品的持续安全使用。为了提供必要的澄清、指导和灵活性，指导原则于 2003 年进行了修订。

药物警戒环境自此发生演变，促使重新评估了 PSUR 在向管理机构提交的安全性文件的范围内的作用。这一重新评估强调了若干因素并导致达成修订和

¹ 术语“有效性”和“疗效”并未标准化，在一些区域有不同的含义。见章节 2.6。

重新定位指导原则的共识，以便根据该领域的进展来增强其有用性：

- 在药物警戒技术和科学方面取得重大进展，包括向管理机构电子提交个例病例安全报告（ICSR），自动化数据挖掘技术，以及对利益-风险评估的更多关注；
- 更加强调积极和文件化的风险管理规划；
- 越来越多地认识到在医药产品利益的背景下对重要的新风险信息进行有意义的评估；和
- 与药物警戒文件相关的 ICH 指导原则内容重叠。

如上所述，PSUR 的主要目的是全面了解经批准的药品的安全性。认识到鉴于一个药品的利益考虑进行风险评估是最有意义的，所提出的报告将比 PSUR 更为重视利益，特别是当风险估计发生重要变化时。在这种情况下，需要对利益-风险进行全面的明确评估。因此，拟议报告的名称为“定期利益-风险评估报告”（PBRER）。PBRER 还将更加强调关于药品的累积知识，同时将重点放在新信息上。

PBRER 的一个新特征是对利益的正式评估；然而，认为进行简单的利益讨论通常已足够，除非安全性或利益 - 风险特征在报告期内有重大变化。因此，PBRER 的某些章节提供的详细程度（例如安全性和有效性数据的评估，安全信号的评估，*和利益-风险评估）应与药品的已知或新出现的重要风险、与新发现的重要利益的证据成比例。

由于 PBRER 的范围已经扩展到包括利益和安全性，报告的参考信息也需要考虑到这个新因素。销售许可证持有人（MAHs）通常具有以下一种参考信息来源：

- 包括有助于利益-风险评估的所有参数（即利益，有效性/疗效，适应症和安全性信息）；
- 所有 ICH 区域都很常见；并且
- 所有情况（例如，仿制药，仅在一个国家许可的产品）的解决结果。

因此，本指导原则提出了更多实际的选择，MAH 可以在为 PBRER 选择最合适的参考产品信息时考虑。这些提议包含对参考安全性信息的原始 ICH E2C 概念（如公司核心安全信息* [CCSI]），并添加了已批准的产品适应症。该参考产品信息可能是公司核心数据表*（CCDS）或 MAH 提出的其它文件（见章节 2.4）。

无论 MAH 使用的参考产品信息如何，PBRER 章节 17.1 总结的重要基线有效性和疗效信息将构成利益评估的基础（或“参考”）。

向管理机构提交报告的频率需遵守国家或区域的监管要求，并可能会因许多因素而有所不同。该指导原则中包括了在不同区域管理 PBRER 提交的不同频率的建议。

修订 ICH E2C（R1）指导原则之一的动机之一是希望通过减少编制各种法规文件所需的重复工作来提高效率。因此，本指导原则的制定，使得 PBRER、药物开发安全性更新报告（DSUR，ICH E2F）和风险管理计划（ICH E2E）的安全性规范的相应章节内容可以相同（另见章节 1.4，PBRER 与其它 ICH 文件的关系）。

1.2 目的

PBRER 的主要目的是对关于药品风险的新的或新出现的信息及其对已批准的适应症的益处进行全面、简明和批判性的分析，以便对产品的总体利益-风险特征进行评估。在累积信息的背景下，PBRER 应包含与报告期内 MAH 可获得的药品相关新信息的评估，该评估通过以下方式进行：

- 总结可能对药品的利益-风险特征有影响的相关新安全性信息；
- 总结在报告期内获得的任何重要的、新的有效性/疗效信息；
- 检查报告期内 MAH 获得的信息是否符合以前对药品利益和风险特征的了解；以及
- 在出现重要的新安全性信息的情况下，对已批准的适应症进行综合利益-风险评估。

在适当情况下，PBRER 应包括旨在优化利益-风险特征的提议行动。

紧急安全性信息应通过适当的机制报告；PBRER 不是用于提供重要的新安全性信息的初步通知，也不是提供检测到新的安全性问题*的方法。

1.3 PBRER 的范围

每个 PBRER 的主要重点是²在自国际誕生日*（IBD，在世界上任何国家的首次上市批准）或药物开发的国际誕生日（DIBD，在任何国家进行干预性临床试验的首次授权日期）起可能获得的任何相关有效性/疗效信息的背景下，从可

² 在本文件中，术语“授权”和“经授权”指的是临床试验，术语“批准”和“经批准”指的是上市申请。

用数据来源对相关的新的安全性信息进行评估。³在报告内发现的所有相关新的安全性和有效性/疗效信息³应在 PBRER 的适当章节进行讨论。

在本指导原则中，可用信息来源是指与药品、MAH 可合理预期获得的药品中包含的活性物质相关并且与安全性或利益-风险特征评估相关的数据（另见附录 E，PBRER 准备中可能使用的信息来源的示例）。例如，与 MAH 是创新者的产品相比，MAH 关于仿制药的信息可能较少，只有非该 MAH 申办的临床试验的已发布报告可以访问。另一方面，对于 MAH 申办的临床试验，MAH 可以获得患者水平的数据来评估产品的利益-风险。如果 MAH 要求，可以提供用于准备 PBRER 的信息来源清单作为报告的附录。

PBRER 应包括产品的累积知识，同时将重点放在新信息上，即整体安全性评估和综合利益-风险评估将考虑累积信息。由于药物的临床开发在其上市批准后经经常继续进行，上市后研究的相关信息或未经批准的适应症或人群的临床试验的相关信息也应包括在 PBRER 中。同样，由于对药品安全性的了解可能来源于与批准适应症之外的用途相关的数据的评估，这些知识将在相关和适当的情况下反映在风险评估中。

1.4 PBRER 与其它 ICH 文件的关系

目前，一些 ICH 国家和区域接受提交单独类型的定期报告来达到在批准后阶段的国家和区域要求：定期报告已批准药品的安全性的 PSUR（ICH 指导原则 E2C（R1）），定期报告仍处于临床开发中药品的安全性的 DSUR（ICH 指导原则 E2F），以及在上市申请和/或 PSUR 提交时可能提交的 ICH 指导原则 E2E 的安全性规范章节，以协助药物警戒活动的规划。由于这些文件具有不同的监管目的、不同的周期性，并且可以在单一监管机构内的不同部门进行审查，因此每个文件都需要自己的权限内完成，相当于一个可以独立使用的综合文件。然而，DSUR、PSUR 和安全性规范的内容之间的重叠和不一致会导致 MAH 生成文件的效率低下。

模块化方法

本指导原则旨在通过鼓励使用多个报告共同的单个章节（可以用于不同监管机构和不同目的的“模块”）来促进灵活性。因此，PBRER 的开发方式使得可以将多个章节的内容用于其它文件的章节，作为模块化方法的基础。例如，如果药品的 DSUR 的 DIBD 与 ICH E2F 中建议的同一产品的 PBRER 的 IBD 一致，只要数据锁定点（DLP）是相同的，即当每个报告覆盖基于 IBD 的一年间

³ 本指导原则不应限制在评估药品利益-风险方面提供的信息范围。请参考待提交 PBRER 的国家和区域适用的法律法规。

隔时，则 DSUR 的多个章节的内容也可以在 PBRER 中使用。

本指导原则的附录 D 列出了可以与 DSUR（ICH E2F）或风险管理计划的安全性规范（ICH E2E）共享的 PBRER 章节（如果适用）。

将 PBRER、DSUR 和安全性规范中的通用章节用作模块化方法使用具有许多优点：

- 最大限度地提高模块在多个法规文件中的疗效；
- 促进 PBRER、DSUR 和安全性规范之间的一致性；
- 避免不必要的重复工作；
- 预期可以提高 MAH 准备这些文件的效率；
- 便于灵活利用现有的章节（模块），例如，当 PBRER 覆盖的时间间隔不同或需要在不同时间向多个不同的机构提交时。在这种情况下，在提交 PBRER 时，只需要更新包含新信息或新评估的模块。

虽然目前不在 ICH E2C（R2）的范围之内，但是可以设想，根据各种文件中的共同章节提出的模块化方法将最终促进电子模块的开发，以供将来在监管文件提交中使用。

2 一般规则

2.1 活性成分的单个 PBRER

PBRER 应提供有关活性物质的所有已批准适应症、剂型和给药方案的信息，并提供单一 DLP。在某些情况下，通过适应症、剂型、给药方案或人群（例如，儿童与成年人）在 PBRER 的相关章节内呈现数据是合适的。在特殊情况下，提交单独的 PBRER 可能是适当的，例如，用于全身和局部给药的两剂型中的活性物质完全不同。在这种情况下，应通知监管部门，并最好在批准之前征得同意。

2.2 固定剂量联用产品的 PBRER

对于单独销售的物质的联用产品，固定联用的信息可以按单独的 PBRER 报告，或根据具体情况在某个物质的报告中单独展示。认为列出相关的 PBRER 十分重要。

2.3 多家公司制造和/或销售的产品

每个 MAH 负责为自己的产品提交 PBRER。

当公司涉及合同关系（例如许可方-被许可方）时，应在书面协议中明确规定向监管机构准备和提交 PBRER 的各自职责。

如果从合作伙伴公司收到的数据可能对安全性、利益和/或利益-风险分析评估有意义并影响报告公司的产品信息，这些数据应该包含在 PBRER 中并讨论。

2.4 参考信息

PBRER 的目标是评估在报告期内获得的信息是否符合以前关于产品的利益和风险特征的知识，并指出是否应对参考产品信息进行更改。拥有可以在三个 ICH 区域应用的一个参考信息来源将有助于对利益-风险评估采用实用、有效和一致的方法，并使 PBRER 成为所有国家和区域接受的独特报告。

PBRER 的参考产品信息将包括“核心安全性”和“批准的适应症”章节。为了方便利益和利益-风险的评估，参考产品信息文件应列出 ICH 国家或区域的所有已批准适应症。这些适应症很可能也适用于其它国家或区域。然而，当 PBRER 也要提交给具有当地批准的其它适应症的国家时，这些适应症可以被添加到参考产品信息中，或作为 MAH 认为最适合的区域附录来处理。利益评估的基础应该是 PBRER 章节 17.1 总结的基本重要有效性/疗效信息。

MAH 在为 PBRER 选择最合适的参考产品信息时可以考虑以下可能的选项：

- 公司核心数据表

根据 ICH E2C (R1) 的建议，MAH 准备自己的 CCDS 是常见的做法，其中包括关于药品的安全性、适应症、给药、药理学和其它信息的章节。CCDS 中包含的核心安全信息被称为 CCSI。一个实际的选择是 MAH 使用在报告期结束时生效的最新 CCDS 作为 PBRER 的风险章节的参考产品信息以及评估利益的主要批准适应症。

当药品的 CCDS 不包含已批准适应症的信息时，MAH 应明确指定哪一份文件用作 PBRER 中已批准适应症的参考信息。

- 参考产品信息的其它选择

如果产品没有 CCDS 或 CCSI，例如产品仅在一个国家或区域获得批准，或

是已普遍使用多年的仿制药，则 MAH 应明确说明所使用的参考信息。这可能包括国家或区域的产品信息，如美国药品说明书（USPI）或欧洲产品特性摘要（SmPC）或日本药品说明书。利益评估的基础应该是 PBRER 章节 17.1 总结的基本重要有效性/疗效信息。

如果已批准适应症的参考信息是 RSI 的单独文件，则应在附录 1 中列出 PBRER 的 DLP 时的版本。

在整个报告期间，如果获得新的安全信息，MAH 应不断评估是否需要参考产品信息/RSI 进行任何修订。在该时间段内作出的参考产品信息/RSI 的重大变化应在 PBRER（“参考参考安全信息的更改”）的章节 4 中描述，并包括：

- 对 RSI 的警告/注意事项章节中的禁忌的变更；
- 添加的不良反应（ADR）和相互作用；
- 添加的关于药物过量的重要新资料；以及
- 由于安全性或缺乏有效性的原因而删除的适应症或其它限制。

如果可行，在 DLP 之后但在提交 PBRER 之前的 RSI 重大变更应包括在报告的章节 14（最新信息）中。

如果符合适用的区域要求，MAH 应在区域附录中提供关于国家或地方授权产品信息的任何最终、正在进行中或提议的变更信息。

2.5 PBRER 中的详细程度

在 PBRER 的某些章节提供的详细程度应取决于药品已知或新出现的重要利益和风险。该方法适用于对安全性数据，有效性/疗效数据、安全性信号和利益-风险进行评估的 PBRER 章节。因此，在这些 PBRER 章节中提供的信息的范围将在各个 PBRER 之间变化。

例如，当获得重要的新的安全信息时，应该包括该信息的详细介绍，加上相关的利益信息，以便促进有效的风险分析。相反，在报告期内几乎没有新的安全信息可用的情况下，基本的利益信息的简要总结应该是足够的，而利益-风险评估主要包括对更新的时间段内安全性数据的评估。

2.6 有效性/疗效

在本指导原则中，应报告在临床试验和日常医疗实践中的利益的证据。由于这些术语在各个区域之间并不统一，本指导原则中使用术语“有效性/疗效”来阐明临床试验和日常医疗实践中的信息是否属于需包括在 PBRER 中的利益信

息的范围。在一些区域，有效性指的是对照临床试验受益的证据，而疗效指的是用于日常医疗实践。相反，在其它区域，这个区别是没有的。

2.7 利益-风险评估

当药物被批准上市时，已经得出结论，当按照批准的产品信息使用时，其利益超过其风险。随着销售经验中出现的关于药物的新信息，应进行利益-风险评估，以确定利益是否继续超过风险，并考虑是否需要采取措施以通过风险最小化措施来提高利益 - 风险平衡，例如，标签变更，与处方者的沟通或其它步骤。

2.8 定期和 PBRER 的数据锁定点

2.8.1 国际誕生日和数据锁定点

每种药品都应具有 IBD：IBD 是指任何公司的任何含有活性物质的药品在世界上任何国家/区域被首次批准上市销售的日期。当报告中包含有关不同剂型、剂型或用途（适应症，给药途径和/或人群）的信息时，任何各种授权的首个上市批准日期应被视为 IBD，因此需要为 PBRER 指定 DLP。DLP 被指定为是将包括在 PBRER 中的数据截尾日期。通过基于通用 IBD 的协调 DLP 编制的 PBRER，可以由不同的监管机构全面审查相同的更新的安全性和利益-风险信息。

当为固定剂量联用产品准备单独的 PBRER（见章节 2.2）时，该 PBRER 的 DLP 可以基于其中某个组分的活性物质的最早 IBD 或这一固定剂量联用在世界上的首次上市批准的 IBD。

如果在获得上市批准后继续进行该药的临床开发，如果申办方/MAH 希望，DSUR 报告间隔的开始可以与基于 IBD 的周期同步，以便 DSUR 和 PBRER 可以使用相同的 DLP，同时准备。这种方法将有助于在每年提交的时候使用 PBRER 和 DSUR 的提议通用章节/模块（见附录 D）。

2.8.2 不同频率的 PBRER 提交的管理

向监管机构提交 PBRER 的需要和提交报告的频率需要遵守国家或区域监管要求，通常取决于批准日期、产品在市场上的时间长短、对产品的利益 - 风险特征的了解程度等因素。PBRER 格式和内容旨在适用于报告期为 6 个月或更长的定期报告。一旦药物已经上市了好几年，国家或区域的法规可能允许提交的频率延长到更长的时间间隔，例如，对于被认为具有既定和可接受的特征或被认为是低风险的产品，时间间隔可以超过一年；然而，其它区域可能继续需

要提交更频繁的 PBRER。因此，MAH 可能会遇到以下情况：

- 可能需要在不同区域同时提供每 6 个月、每年和频率更低的提交时间表的 PBRER。
- 报告频率的变化也可能在添加了重要信息或在临床使用出现变更之后适用（如新的适应症和/或新人群）。在这种情况下，报告间隔将可能缩短，即使对于先前已降低 PBRER 频率的更老产品。
- 监管机构可能会要求提供特别 PBRER（见本指导原则的章节 2.8.2.1）。

与报告所覆盖的时间段无关：

- 每个 PBRER 应该是独立的，并反映当前 MAH 可获得的新的和累积的信息。
- 监管机构通常会接受使用 IBD 来确定 PBRER 的 DLP。如果国家或区域的要求与此不同，则 MAH 可能希望与相关监管机构进行讨论。每个产品使用单个统一的 IBD 和 DLP 十分重要，这样可以减少准备 PBRER 所涉及的工作负担，并尊重 PBRER 的原始目的 - 为可以提交给不同监管部门的产品准备一份全球性总结。
- 对于新批准的产品，6 个月的周期性适用于许多区域，至少在批准后的前 2 年是如此。
- 对于常规/定期提交的 PBRER，报告应基于累积数据，间隔数据集为 6 个月，或其倍数。
- 提供间隔信息的章节可能需要根据每个 PBRER 进行更新，在自准备最近一期 PBRER 以来没有出现新信息的章节的情况下，如果适当，可以对前期 PBRER 中使用的内容进行审查并重新使用。经审查，如果内容保持最新的当前信息，则可以确定提供累积数据评估的章节无需更新。见图 1。
- 在 MAH 正在为不同监管机构按 6 个月和一年的周期准备 PBRER 的情况下，需要 6 个月周期的 PBRER 的监管机构可以接受含有 12 个月间隔数据的 PBRER。请参见图 2。MAH 应讨论此方法与相关监管机构的可接受性。

图 1 基于相同的数据锁定点但报告期不同的 PBRER 的提交

阴影表示间隔期的数据。

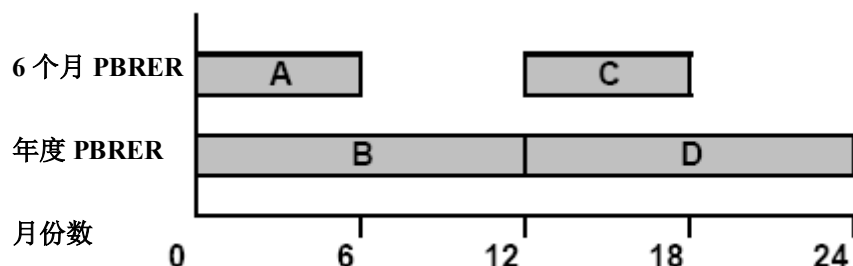
在所有报告中，累积数据应反映自 IBD/DIBD 起的所有数据**。



* 根据适当情况更新最新的累积和时间段数据

** 仅适用于临床试验严重不良事件&临床试验暴露数据的累积总结表

图 2：6 个月和年度 PBRER 的提交



区域 1 要求提交 6 个月的 PBRER，接收 PBRER A、B、C 和 D（假定已与相关监管机构达到一致）。

区域 2 地求提交年度 PBRER，接收 PBRER B 和 D。

2.8.2.1 特殊（“有因”）PBRER

特殊 PBRER 是常规报告要求之外的报告，可能一些监管当局会要求。如果要求提交特殊报告，并且 PBRER 好多年没有准备，则可能需要由 MAH 编写一份全新的报告。

2.8.3 数据锁定点与提交之间的时间间隔

由于 PBRER 的范围扩大，DLP 与提交 PBRER 之间的时间间隔应如下：

- 覆盖 6 个月或 12 个月的期限的 PBRER：70 个日历日内；
- PBRER 的间隔时间超过 12 个月：在 90 个日历日内；
- 特殊 PBRER：90 个日历日，除非在特别申请中另有规定。

DLP 的日期是 DLP 和报告提交之间的 70 天或 90 天日历日间隔的第 0 天。

如果国家或区域要求与上述不同，则 MAH 应与相关监管机构讨论提交的时间表。

2.9 PBRER 的格式及展示

2.9.1 格式

下面列出了 PBRER 的推荐格式和内容，包括目录、章节编号和每个章节的内容。

所有 PBRER 应使用完整的 ICH 指导原则 E2C（R2）格式。当没有相关信息可用或 PBRER 章节不适用时，应该说明。PBRER 的特定章节可以与其它监管报告（例如 ICH 指导原则 E2E 和 E2F 中描述的文件）共享内容。MAH 可能利用 PBRER 的模块化方法（即可以单独分离和提交的章节或与其它文档组合的章节），以促进此类监管需求，最大限度地发挥内容的效用，并减少重复工作。

2.9.2 展示

推荐的目录，包括 PBRER 的章节编号如下：

封面

执行摘要

目录

1.介绍

2.全球上市批准状况

3.报告期内因安全性原因而采取的行动

4.参考安全性信息的变更

5.预计药物暴露和使用模式

5.1 临床试验中的累积受试者暴露

5.2 销售经验中的累积和时间段内患者暴露

6.总结表中的数据

6.1 参考信息

6.2 临床试验中的严重不良事件的累积总结表

6.3 上市后数据来源的累积和时间段总结表

7.报告期内临床试验重大发现的总结

7.1 已完成的临床试验

7.2 正在进行的临床试验

7.3 长期随访

7.4 药品的其它治疗用途

7.5 与固定联用治疗有关的新安全性数据

8.非干预性研究的结果

9.其它临床试验和来源的信息

10.非临床数据

11.文献

12.其它定期报告

13.对照临床试验中缺乏有效性

14.最新的信息

15.信号概述：新的，正在进行中或关闭

16.信号和风险评估

16.1 安全性问题概要

16.2 信号评估

16.3 风险和新信息的评估

16.4 风险特征

16.5 风险最小化措施的有效性（如适用）

17.利益评估

17.1 重要的基线有效性/疗效信息

17.2 新确定的有效性/疗效信息

17.3 利益的表征

18.批准适应症的综合利益-风险分析

18.1 利益-风险背景 - 医疗需求和重要替代疗法

18.2 利益-风险分析评估

19.结论和行动

20.附录

3 PBRRR 内容指南

所有章节都应该完成，如果没有获得信息，应该说明。请注意，本指导原则章节“3.N”提供了有关 PBRRR 章节“N”的内容指南。例如，本指导原则的章节 3.6.1 所述的“参考信息”对应于 PBRRR 的章节 6.1。

标题页

PBRRR 的标题页应包括以下信息：

- 报告日期；
- 药品；
- IBD；
- 报告期；
- MAH 名称和地址；以及
- 关于 PBRRR 中包含的信息的机密性的任何声明。

执行摘要

本章节应简要介绍报告中最重要信息。

执行摘要中应包括以下信息：

- 介绍；
- 报告期；
- 药品 - 作用方式，治疗分类，适应症，剂量，给药途径，剂型；
- 预计临床试验受试者的累积暴露量；时间段和累积的批准后暴露量；
- 药品批准的国家数量；

- 总体利益-风险评估摘要（基于 PBRER 章节 18.2）；
- 出于安全性原因而采取或提出的行动，例如参考产品信息的重大变化，其它风险最小化措施；和
- 结论。

目录

3.1 介绍

PBRER 的章节 1 应包括：

- IBD；
- 报告期；
- 药品 - 作用方式，治疗分类，剂量，给药途径，剂型；
- 对已批准的适应症和人群的简要说明；
- 简要说明和解释任何尚未包含在该 PBRER 中的信息；以及
- 如果适用，提交药品的多种 PBRER 的理由。

3.2 全球上市批准状况

PBRER 的章节 2 应提供简要的叙述概述，包括首次批准日期、适应症、已批准的剂量、以及批准的国家/区域（如适用）。

3.3 在报告期内因安全性原因而采取的行动

PBRER 的章节 3 应包括在报告期内采取的与安全性有关的重大行动的描述，涉及 MAH 的研究使用或销售经验、临床试验的申办方、监管机构、数据监测委员会或伦理委员会采取的具有以下特征的行动：

- 对经批准的药品的利益-风险特征有重大影响；和/或
- 对特定临床试验或总体临床开发计划有影响。

应提供每项行动的原因（如果知道），并在适当的时候提供额外的相关信息。本节还应总结对既往采取的行动的相关更新。因安全性原因而采取的重大行动的示例包括：

与试验药物有关的行为： *

- 因伦理或安全性原因而拒绝批准临床试验；

- 由于安全性发现或缺乏有效性，部分⁴或完全地临床试验暂停或提前终止正在进行的临床试验*；
- 召回试验药物或参比药物；
- 经过试验的适应症未能获得上市批准，包括自愿撤销上市申请；
- 风险管理活动，包括：
 - 由于安全性或有效性问题而修改方案（例如，剂量变化，研究的入选/排除标准的变化，受试者监测的加强，试验持续时间的限制）；
 - 研究人群或适应症的限制；
 - 有关安全性问题的知情同意书变更；
 - 剂型变更；
 - 监管机构增加特殊的安全性相关报告要求；
 - 向研究者或医护人员发出通告；以及
 - 计划进行新的研究来解决安全性问题。

与已上市药物有关的行为：

- 未能获得或申请上市许可证的更新；
- 撤销或暂停上市许可证；
- MAH 暂停供应；
- 风险管理活动包括：
 - 对分配或引入其它风险最小化措施的重大限制；
 - 可能影响开发计划的标签文件的重大安全性相关变更，包括使用限制或治疗人群；
 - 与卫生保健专业人员的沟通；和
 - 监管机构施加的新的上市后研究要求。

3.4 参考安全性信息的变更

在报告期内，PBRER 的章节 4 应列出参考安全性信息的任何重大变化。这

⁴ “部分暂停”可能包括多个行动（如暂停重复剂量研究，但继续进行单次剂量研究；暂停某个适应症的试验，但继续进行其它适应症的试验，和/或暂停试验中特定的给药方案，但其它剂量的试验继续进行）。

些变化可能包括有关禁忌症、警告、预防措施、ADR、药物过量和相互作用的信息；正在进行和已完成的临床试验的重要发现；*和重要的非临床发现（如致癌性研究）。与这些变化相关的具体信息应在 PBRER 的适当章节中提供。

在 PBRER 的 DLP 时最新的参考文件的誉清版本应该包含在附录 1 中。不需要参考信息的修订标记版。

3.5 估计暴露量和使用模式

PBRER 的章节 5.1 和 5.2 应提供暴露于药品的人群大小及性质的估计。PBRER 的章节 5.1 应提供临床试验中累积暴露的信息。章节 5.2 应提供在市场环境中的累积和时间段暴露量。应提供用于估计受试者/患者暴露的方法的简要描述及其限制。在同一产品的 PBRER 中应使用一致的计算患者暴露的方法。如果方法的改变是适当的，则应在引入变更的 PBRER 中提供方法和计算。

3.5.1 临床试验中的累积学科暴露

PBRER 的章节 5.1 应包括以表格格式呈现的以下信息（见附录 B，表 1-3）：

- 自 DIBD 以来，暴露于试验药物、安慰剂和/或活性参比药物的正在进行和已完成的临床试验的受试者累积数量。已认识到，对于较老的产品，可能无法获得精确的数据。
- 应提供临床试验中更详细的累积受试者暴露情况，如果有的话，例如按照年龄、性别和人种/种族对整个开发计划进行分组。
- 剂量、给药途径或患者群的试验之间的重要差异可以在表格中注明，如果适用，或者考虑单独的表格。
- 如果在特殊人群（例如孕妇，肾脏、肝脏或心脏功能受损患者或具有相关遗传多态性的患者）已进行或正在进行临床试验，则应酌情提供暴露数据。
- 当随机分配到研究药物或参比药物的受试者之间的暴露持续时间或临床试验之间的药物暴露持续时间存在显著差异时，用受试者-时间（研究者-日，-月或-年）表示可能有用。
- 健康志愿者的试验药物暴露可能与总体安全性相关，这取决于不良反应的类型，尤其是当受试者暴露于单次剂量时。该类数据可以分开展示，并作适当的说明。

- 如果临床试验中的严重不良事件（SAE）通过总结表中的适应症来展示，那么患者的暴露量也应按适应症提供。
- 对于特别重要的个体试验，应分开提供人口统计学特征。

3.5.2 营销经验累积和间隔时间患者暴露

应提供时间段内暴露量的单独估计（自前一期 PBRER 的 DLP 之后）和可能的累积暴露（自 IBD 以来）。有关示例，请参见附录 B 的表 4 和表 5。应尽可能地提供暴露患者的估计数量，以及用于确定估计的方法。如果无法获得对患者人数的估计，则应提供其它估计的暴露量，以及用于推导该估计暴露量的方法（如果有的话）。暴露量替代指标的示例包括暴露的患者-日和处方数。只有无法获得这些测量结果的时候才可以使用药品销售量作为测量，如吨或剂量单位。定义的每日剂量的概念也可用于估计患者暴露。

数据应根据以下分类展示：

1. 批准后（非临床试验）暴露：

应提供患者暴露的总体估计。

此外，如适用，数据应按适应症、性别、年龄、剂量、剂型和区域进行常规展示。

根据产品，其它变量可能也是相关的，例如疫苗接种次数、给药途径和治疗持续时间。

如果报告模式显示有安全性信号，如果可能，应显示相关亚组内的药物暴露数据。

2. 在特殊人群中的批准后使用：

如果是特殊人群的批准后使用，应提供有关暴露的累积暴露患者人数及其计算方法。这些数据的来源包括旨在获取此信息的非干预性研究，包括登记研究。要考虑讨论的人群包括但不限于：

- 儿科人群；
- 老年人群；
- 孕妇或哺乳期妇女；
- 肝和/或肾功能受损患者；
- 患有其它相关并发症的患者；

- 疾病严重程度不同于临床试验研究的患者；
- 携带相关遗传多态性的亚人群；和
- 人种和/或种族不同的患者。

3. 其它批准后使用

如果 MAH 意识到与安全性数据的解读相关的药品使用模式，请提供其简要说明。这种使用模式的示例可包括药物过量、药物滥用、误用和超过参考产品信息推荐用途（例如，用于神经性疼痛和/或预防偏头痛的抗癫痫药物）。这种模式可能是区域性的。如果知道，MAH 可能会简要评论超出参考产品信息中的推荐用途是否得到临床指南、临床试验证据的支持或没有认可的替代治疗。应提供定量使用信息（如有）。为了鉴别使用模式是否超出参考产品信息的条款，MAH 应使用在 PBRER 的 DLP 时有效的参考产品信息的适当章节（例如，批准的适应症，禁忌）。

3.6 总结表中的数据

PBRER 章节 6.1 至 6.3 应列出自 DIBD 以来已经向 MAH 报告的来自临床试验和上市后来源的 SAE 累积总结表。图形显示可用于说明数据的具体方面，以便增强理解，这由 MAH 自行决定。

3.6.1 参考信息

PBRER 的章节 6.1 应说明用于不良反应分析的编码字典的版本。

3.6.2 临床试验中的严重不良事件的累积总结表

PBRER 的章节 6.2 应提供附录的背景，该附录提供了 MAH 临床试验报告的 SAE 的累积总结表，覆盖的时间段从 DIBD 到当前 PBRER 的 DLP。MAH 应解释任何缺失的数据（例如，已销售多年的产品可能无法获得临床试验数据）。表格应按系统器官分类（SOC）整理，包括试验药物以及临床开发计划中使用的参比药物（活性参比药物，安慰剂）。可以融合整个计划中的数据。或者，如果有用且可行，可以通过试验、适应症、给药途径或其它变量来展示 SAE 的表格。本节不应提供基于 SAE 的分析或结论。

本指导原则附录 B 中的表 6 提供了临床试验中 SAE 总结表的一个示例。应考虑以下几点：

- 一般来说，临床试验中 SAE 的列表应仅包括用于将病例定义为严重的术语；不应该包括非严重的事件。

- 当药事管理的医学术语集（MedDRA）术语用于编码不良事件/反应的术语时，在总结表中应显示首选术语（PT）分组和 SOC。
- 表格应包括盲态和非盲态的临床试验数据。未编盲的 SAE 可能来自自己完成的试验以及因安全性相关的原因（例如，快速报告）而被揭盲的个体病例（如适用）。申办方/MAH 不应该为编制 PBRER 的具体目的而揭盲数据。
- 临床试验中的某些不良事件可以从临床试验总结表中排除，但这种排除应在报告中解释。例如，可以排除在方案中被定义为“豁免”特定信息收集和进入安全性数据库的不良事件，因为它们在患者群中是预期事件，而代表研究终点的那些事件可能被排除（例如，充血性心力衰竭药物并且全因死亡率是主要有效性终点的试验中报告的死亡，癌症试验中报告的疾病进展）。
- 因果关系评估用于评估个体罕见的 ADR 通常是有用的。个人情况因果关系评估在总体数据分析中的价值较小，此时或许可进行比率的分组对比。因此，总结表应包括试验药物、活性对照药和安慰剂的所有 SAE。按剂量整理比率可能是有用的。

3.6.3 上市后数据来源的累积和时间段总结表

PBRER 章节 6.3 应提供附录的背景，提供从 IBD 到当前 PBRER 的 DLP 的不良反应的累积和时间段总结表。如 ICH 准则 E2D 所述，对于已上市药品，自发报告的*不良事件通常至少包括报告者怀疑存在因果关系的不良事件，并且出于监管报告目的而视为不良反应。表格应包括：

- 自发性 ICSR 中的严重和非严重的药物不良反应，包括医疗保健专业人员、消费者、科学文献和监管机构的报告；
- 非干预性研究的严重不良反应；和
- 严重不良反应的征集报告*。

表格应包括并列呈现的时间段和累积数据（见附录 B，表 7），应按 SOC 整理。

对于特殊问题或疑虑，可以通过适应症、给药途径或其它变量来呈现不良反应的其它表格。本章节不提供基于所展示的数据进行的分析或结论。

3.7 报告期内临床试验重大安全性发现的总结

PBRER 的这一章节应简要总结在报告期内从 MAH 申办的临床试验获得的临床重要的新发现的有效性/疗效和安全性结果。来自临床试验来源的安全性信号应列于 PBRER 的章节 15。在报告期内关闭的信号（无论是否被归类为驳回的信号或潜在*或已确定的风险*）的评估应在 PBRER 的章节 16.2 中展示。关于任何以前已知的潜在或确定的风险并且认为不属于新的已鉴定信号的新信息应分别在章节 16.3 和 16.4 中进行评估和表征。非 MAH 申办的临床试验的结果应在 PBRER 的相关章节中进行描述。

在与利益-风险评估相关的情况下，本章节还应总结临床试验中用于治疗经批准的适应症的非危及生命的疾病时缺乏有效性的信息。有关临床试验对旨在治疗或预防严重或危及生命的疾病的产品缺乏有效性的信息应在 PBRER 章节 13 中进行总结。

在可能和相关的情况下，应列出按性别和年龄（特别是儿童与成年人）、适应症、剂量和区域分类的数据。

任何 MAH 申办的其主要目的是确定、表征或量化安全隐患，或确认在报告期内已完成或正在进行的药品安全性特征的上市后干预性试验的列表应包括在附录中。列表应包括每个试验的以下信息：

- 研究 ID（例如，方案编号或其它标识符）；
- 研究标题（缩写的研究标题，如适用）；
- 研究类型（例如随机临床试验，队列研究，病例对照研究）；
- 人群研究（包括国家和其他相关人群描述符，例如儿科人群或肾功能受损的试验受试者）；
- 研究开始（由 MAH 定义）和预计完成日期；
- 状态：
 - 正在进行（临床试验已经开始）；
 - 已完成（临床研究报告定稿）。

3.7.1 已完成的临床试验

PBRER 章节 7.1 应简要总结从报告期内完成的临床试验获得的临床重要的

新出现的有效性和安全性结果。这些信息可以是叙述格式或作为摘要展示。⁵它可以包括支持或驳回先前确定的安全性问题的信息，以及新的安全信号的证据。

3.7.2 正在进行的临床试验

如果 MAH 意识到正在进行的临床试验产生的临床重要信息（例如通过中期安全性分析或由于不良事件的受试者的揭盲），本节应简要总结一些问题。它可以包括支持或驳斥先前确定的安全性问题的信息，以及新的安全性信号的证据。

3.7.3 长期随访

在适用的情况下，本章节应提供来自试验药物临床试验，特别是晚期治疗药品的受试者长期随访的信息。

3.7.4 药品的其它治疗用途

PBRER 的这一章节应包括 MAH 按特定方案进行并根据 ICH 指导原则 E2D 进行征集报告的其它项目得出的临床重要安全性信息（例如，扩大供药项目，同情使用项目，特定患者使用，单例患者试验性新药申请[IND]，治疗 IND 和其它有组织的数据收集）。

3.7.5 与固定联合治疗相关的新安全性数据

以下选项可用于展示联合治疗的数据，除非国家或区域监管要求另有规定：

- 如果作为 PBRER 主题的产品也被批准或正在开发作为固定联用产品或多药治疗方案的组成部分，本章节应总结使用联合治疗的重要安全性。
- 如果此 PBRER 针对固定联用产品，则本章节应概述各个组份得出的重要安全性信息。

该联合治疗特定的信息可以并入该联合治疗中的一个或所有单个组份的 PBRER 的单独章节中。

3.8 从非干预性研究得出的发现

本章节应从报告期内获得的、MAH 申办的非干预性研究（例如观察性研

⁵ 摘要的举例在 ICH E3 和 CIOMS VII 中提供。

究，流行病学研究，登记研究和主动监测计划）总结有关安全性信息或对利益或风险评估具有潜在影响的信息。这应包括适用于多个区域的药物利用研究的相关信息。

任何 MAH 申办的其主要目的是确定、表征或量化安全隐患，或确认药品的安全性特征，或测量在报告期内已完成或正在进行的风险管理措施的有效性的上市后非干预性研究的列表应包括在附录中（关于列表中应包括的信息，参见本指导原则章节 3.7）。

在上述段落中提到的研究报告期内完成的最终研究报告也应列入报告中区域要求规定的区域性附录。

3.9 来自其它临床试验和来源的信息

3.9.1 其它临床试验

本章节应总结 MAH 通过合理和适当的努力从任何其它临床试验/研究来源获得的信息，包括来自随机临床试验的汇总分析或荟萃分析的结果，以及共同开发合作伙伴或研究者启动的试验提供的安全性信息。

3.9.2 给药错误

本章节应总结有关给药错误和潜在给药错误的模式的相关信息，即使该错误没有发生不良结局。潜在的给药错误是识别可能导致给药错误的情况，这可能涉及或可能不涉及患者。这些信息可能与安全性数据的解读或药品的整体利益-风险评估有关。在药物使用过程的任何阶段都可能出现给药错误，可能涉及患者、消费者或医疗保健专业人员。

该信息可能由 MAH 通过自发报告系统、医疗信息查询、客户投诉、数字媒体筛选、患者支持程序或其它可用信息来源收到的。

从任何信息来源和/或报告类别确定的信号或风险，应在 PBRER 相关章节中展示和评估。

3.10 非临床数据

本章节应总结在报告间隔期内正在进行或已完成的非临床体内和体外研究（例如致癌性，生殖或免疫毒性研究）的主要安全性发现。从旨在解决具体安全性问题的研究中得出的结果应包括在 PBRER 中，不管研究结局如何。

PBRER 章节 10 中提出的发现的影响应在报告中的相关评估章节中讨论。

3.11 文献

本章节应总结新出现且重要的安全性发现，无论是发表在同行评议的科学文献中，或是作为未发表的手稿提供，只要与报告期内 MAH 获悉的批准药品相关。PBRER 的文献检索的范围应该大于个别不良反应病例，并包括接受试者分组报告安全性结局的研究。如果有关，应考虑同一类活性物质的信息。

3.12 其它定期报告

除非国家或区域监管要求另有规定，否则 MAH 应为单一活性物质准备单一的 PBRER。然而，如果 MAH 为单一活性物质准备多个 PBRER（例如覆盖不同的适应症或剂型），则本章节应总结其它定期报告的重要发现，如果该报告不在本报告中的其它部分展示。

如果可获得，根据合同协议，MAH 应总结其它方（例如，申办方，MAH，其它合同伙伴）在报告期内提供的定期报告的重大发现。

3.13 对照临床试验中的缺乏有效性

来自旨在治疗或预防严重或危及生命的疾病的产品的临床试验的表明缺乏有效性、或相对于现有疗法缺乏有效性的数据（例如，用于急性冠状动脉综合征的新的抗血小板药物试验中发生的过量心血管不良事件）可能反映了治疗人群的重大风险，应在本章节中总结。

3.14 最新的信息

本章节应总结有关 DLP 之后、但在 PBRER 准备期间产生的潜在重要安全性和有效性/疗效发现的信息。示例包括临床上重要的新发表文献、重要的随访数据、临床相关的毒理学发现以及 MAH、数据监测委员会或监管机构因安全原因而采取的任何行动。不应包括新的个例报告，除非它们被认为属于一个重要的指标病例（即重要事件的首例）、一个重要的安全性信号、或者它们可以为评估 PBRER 中已展示的安全性问题添加信息（例如，已知可能会伴随骨髓不良反应的药品发生有充分证据的和无混淆因素的再生障碍性贫血病例报告）。

在报告的 DLP 之后但提交之前发生的参考产品信息的所有重大变更也应在可行的情况下包括在本章节中。这种变化可能包括新的禁忌、警告/预防措施或新的药物不良反应。

在评估风险和新信息时，也应考虑本章节展示的数据（见本指导原则章节 3.16.3）。

3.15 信息总览：新的，正在进行中的，或关闭的

在 PBRER 中展示信号和风险信息的一般位置见本指导原则附录 F 所示。PBRER 章节 15 的目的是提供在报告期内关闭（即评估完成）的安全性信号以及在报告期结束时正在进行评估的持续信号*的高级总览。为了 PBRER 的目的，一个信号一旦经过初步筛选或澄清步骤并且 MAH 决定进行进一步评估，就应该纳入该信号。应该注意的是，安全性信号与特定药物/事件组合的报告统计数据不成比例并不等同，因为需要验证步骤。信号可能是定性的（例如，关键个体安全性病例报告，病例系列）或定量的（例如，不相称的评分，临床试验或流行病学研究的发现）。信号可能以监管机构的安全性问题的信息请求或查询的形式出现。

关于这些信号的后续分类的决定和评估结论需要医学判断和可用数据的科学解读，这在 PBRER 的章节 16 中介绍。

新信号是在报告期内 MAH 获悉的信号。先前关闭的信号*在 PBRER 的报告期内获得新的临床重要信息（即先前驳回的信号的新方面或可能需要采取进一步行动去验证的已认定风险）也属于新信号。根据 PBRER DLP 信号评估的状态，新信号可能被分类为关闭或正在进行中。示例将包括以前的新信息：

- 已关闭但被驳回的信号，这将导致信号被重新打开；
- 已确定的风险的风险严重程度出现临床显著性差异，例如短暂的肝酶升高是一个已确定风险，收到表明更严重结局（例如肝衰竭）的新信息；中性粒细胞减少是一个已确定的风险，收到了证据充分且无混淆因素的粒细胞缺乏症病例报告。
- 新发现风险频率升高的已确定风险，例如在亚人群中；以及
- 潜在风险*如果得到确认，则需要提供新的警告、预防措施、新的禁忌或适应症/人群限制或其它风险最小化措施。

在本章节中或作为附录，列出了 PBRER 的 DLP 时正在进行或关闭的所有信号的列表。该表应包括以下信息：有关示例，请参阅附录 C。

- 信号的简要描述；
- MAH 获悉的信号日期；
- 信号状态（DLP 关闭或正在进行）；
- 信号关闭的日期（如果适用）；

- 信号来源；
- 关键数据简要总结；
- 进一步评估的计划；和
- 采取或计划的行动。

关闭信号的详细信号评估不包括在本章节中，而是在 **PBRER**（信号评估）的章节 16.2 中展示。应在 **PBRER** 的章节 16.3（风险和新信息的评估）中提供与任何以前已知的和潜在的风险相关的但不被认为是新确定的信号*的新信息的评估。

当监管机构要求在 **PBRER** 中监测和报告某一特定课题（不被视为信号）时，如果该课题是阴性的，MAH 应在 **PBRER** 章节 15 中总结分析结果。如果特定课题成为信号，请将其包含在信号列表中，并在 **PBRER** 章节 16.2 中进行讨论。

3.16 信号和风险评估

PBRER 的章节 16 的目的是提供：

- 简要介绍在报告覆盖的时间段开始时重要的已确定和潜在风险以及重要的缺失信息*（16.1）；
- 对所有报告期内关闭的信号进行评估（16.2）；
- 对先前认可的已确定和潜在风险的新信息进行评估（16.3）；
- 在适用的情况下更新对重要潜在和已确定的风险的描述（16.4）；以及
- 可能在其它国家或区域有效的任何国家或区域的风险最小化措施的有效性总结（16.5）。

本指导原则的附录 F 提供了一副流程图来阐明映射到 **PBRER** 特定章节的信号和风险。

评估亚章节不应该总结或重复 **PBRER** 以前各章节中提供的信息，而应提供对信息的解读，以便将被评估的风险描述为重要。作为一般规则，没有必要在 **PBRER** 的评估章节中纳入个体病例叙述；但是，如果是对信号或风险进行科学分析的一部分，应提供对关键或说明性病例的临床评估（例如，属于已知与该不良反应相关的同一类活性物质的首例可疑粒细胞缺乏症）。

3.16.1 安全性问题总结

本章节的目的是提供在报告期开始时的安全性问题的总结，从而可以对其添加新的信息并进行评估。这些包括：

- 重要的已确定风险； *
- 重要的潜在风险； *和
- 重要的缺失信息。

在确定风险是否重要时应考虑以下因素：

- 风险的医学严重性，包括对个体患者的影响；
- 其频率、可预测性、可预防性和可逆性；
- 对公众健康的潜在影响（频率，治疗人群的大小）； 和
- 由于公众对风险的认识，避免使用具有预防作用的医疗产品的可能性。

对于具有现有安全性规范的产品，本章节可以与当前 PBRER 的报告期开始时的安全性规范摘要（根据 ICH 指导原则 E2E）相同或来源于此。对于没有现有安全性规范的产品，本部分应根据批准前后的经验，提供与使用产品相关的重要已确定和潜在风险以及重要缺失信息。重要的已确定和潜在风险可能包括，例如：

- 重要不良反应；
- 与其它药品的相互作用；
- 与食物和其它物质的相互作用；
- 给药错误；
- 职业暴露的影响； 和
- 药理学类效应。

关于重要缺失信息的总结应考虑到在对具体安全性问题或使用该药品的人群的知识方面是否存在严重差距。

3.16.2 信号评估

PBRER 章节 16.2 应总结在报告期内关闭的所有安全性信号（无论是否被归类为重要信号）的评估结果。在经过评估后被驳回或者因为它被确定为潜在

的或已确定的风险后，安全性信号可以关闭。因此，本章节包含的两个主要类别有：

1. 经过评估，基于医学判断和对现有信息的科学评估，这些信号作为“虚假”信号被驳回。
2. 评估后的这些信号被分类为潜在的或已确定的风险，包括缺乏有效性。

对于这两种类型的关闭信号，应包括对每个信号评估的简明描述，以便向监管机构提供信号被 MAH 驳回或认为是潜在已确定的风险的依据。

建议信号评估说明中提供的细节水平与信号的医学意义、公众健康重要性以及现有证据的范围成正比。当两个类别的关闭信号都包含多个评估时，它们可以按以下顺序展示：

- 关闭和驳回的信号；
- 被归类为重要的潜在风险的关闭信号；
- 被归类为重要的已确定风险的关闭信号；
- 没有被归类为重要潜在风险的关闭信号；和
- 没有被归类为重要已确定风险的关闭信号。

如果适用，对关闭信号的评估可以通过适应症或人群来展示。

信号评估的描述可以包括在 PBRER 的这一章节或附录中。每个信号评估应包括以下信息：

- 信号来源；
- 评估背景；
- 评估方法，包括数据来源，检索标准（适用时，特定的 MedDRA 术语 [例如 PT，HLT，SOC 等]或经审查的标准 MedDRA 查询[SMQ]）和分析方法；
- 结果 - 信号评估中考虑的数据的总结和批判性分析；对于评估的组成部分，这可能包括病例系列或 ICSR 的描述，例如有充分证据的粒细胞缺乏症或 Stevens Johnson 综合征的指标病例；
- 讨论；和
- 结论。

3.16.3 风险和新信息的评估

本章节应对 PBRER（信号评估）章节 16.2 中尚未包含的先前已认可风险的新信息进行重要评估。

关于先前已认可的风险或先前驳回的信号构成信号的新信息应在附录 C 的总结表中提供，并在 PBRER 的章节 16.2 中进行评估，如果该信号也在 PBRER 的时间段内被关闭。

本章节中应包含先前已认可的不属于风险的更新信息。示例包括确认潜在风险作为已确定风险的信息，或允许进一步表征先前已认可风险的信息。

新信息可以组织如下：

1. 重要潜在风险的新信息；
2. 重要已确定风险的新信息；
3. 关于其它未被归类为重要的潜在风险的新信息；
4. 关于其它未被归类为重要的已确定风险的新信息；
5. 重要缺失信息的更新。

评估的重点是在报告期内出现的新信息。这应该简明扼要地解释对风险的理解和表征的影响（如果有）。在适用的情况下，评估将作为报告的章节 16.4 中重要潜在和已确定风险的更新特征的基础。建议本章节所述评估的细节水平应与风险及其医学意义和公众健康的现有证据成正比。

新信息的评估和缺失的信息更新可以包括在 PBRER 的本章节或附录中。每次评估应酌情包括以下信息：

- 新信息的来源；
- 与评估相关的背景；
- 评估方法，包括数据来源、检索标准和分析方法；
- 结果 - 风险评估中考虑的数据的总结和批判性分析；
- 讨论；和
- 结论，包括评估是否支持更新 PBRER 章节 16.4 中任何重要潜在和已确定的风险的特征。

在本节中，应严格评估有关暴露人群或所产生的数据以解决先前缺失信息

的任何新信息。应该承认未解决的问题和不确定性。

3.16.4 风险特征

本章节将基于累积数据（即不局限于报告期）来描述重要的已确定风险和重要的潜在风险，并描述重要的缺失信息。

根据数据来源的性质，如果适用，风险的描述可能包括：

- 频率；
- 病例数（分子）；考虑到数据来源的估算精度；
- 表示为患者数量、患者时间等的使用程度（分母）和估算精度；
- 相对风险估算；估算精度；
- 绝对风险估算；估算精度；
- 对个体患者的影响（对症状，质量或生命数量的影响）；
- 对公众健康的影响；
- 与风险相关的患者特征（例如年龄，怀孕/哺乳期，疾病严重程度，肝/肾损伤，相关并发症，遗传多态性）；
- 剂量，给药途径；
- 治疗时间，风险期；
- 可预防性（即可预测性，监测“哨兵”不良反应或实验室标志物的能力）；
- 可逆性；
- 潜在机制；和
- 证据的强度及其不确定性，包括分析冲突证据（如适用）。

当缺少信息可能构成重要风险时，应将其作为安全性问题。应该讨论安全性数据库的限制（关于研究的患者人数、累积暴露量或长期使用等）。

对于具有几种适应症、剂型或给药途径的产品的 PBRER，其中已确定和潜在的风险可能存在显著差异，可能适合通过适应症、制剂或给药途径来展示风险。可以考虑的标题包括：

- 与活性物质有关的风险；

- 与具体剂型或给药途径相关的风险（包括职业暴露）；
- 与特定人群相关的风险；和
- 与非处方使用相关的风险（针对可作为处方药和非处方药使用的物质）。

3.16.5 风险最小化措施的有效性（如果适用）

本报告应概述有关在报告期内可用的重要已确定风险的具体风险最小化措施的有效性和/或限制的相关信息。

在其它国家或区域可能具有效用的任何国家或区域的风险最小化措施的有效性的见解是特别有意义的。信息可以按区域进行总结，如果适用和相关。

在 PBRER 中需要报告的情况下，应在区域附录中提供在报告期内获得的仅与该区域相关的评估结果。

3.17 利益评估

PBRER 章节 17.1 和 17.2 提供了支持章节 17.3 所述利益表征的基线（17.1）和新确定的（17.2）利益信息，这反过来支持章节 18 中的利益-风险评估。

3.17.1 重要的基线有效性/疗效信息

本章节总结了报告期开始时药品的有效性/疗效信息，为利益评估提供依据。该信息应与参考产品信息中列出的药品批准适应症相关（见章节 2.4）。

对于具有多种适应症、人群和/或给药途径的药品，应根据这些因素在有关情况下分别确定该利益。

本章节中提供的详细程度应足以支持章节 17.3 中的利益表征和章节 18 中的利益-风险评估。

3.17.2 关于有效性/疗效的新确定信息

在本章节中，应介绍在报告期内可能已获得的关于已批准适应症的有效性/疗效的新信息。对于已批准的适应症，在实际使用条件下的有效性/疗效的新信息（如果有）也应在本章节中描述。不包括除了已批准的适应症之外的其它用途的有效性/疗效的新信息，除非与已批准适应症中的利益-风险评估相关。在报告期内批准的适应症的信息也应包括在本章节中。本章节中提供的详细程度应足以支持章节 17.3 中的利益表征和章节 18 节中的利益-风险评估。

关于有效性/疗效的新信息还可以包括治疗环境中的变化，其可能随着时间影响有效性/疗效，例如疫苗、抗感染剂出现耐药性。

3.17.3 利益的表征

PBRER 章节 17.3 提供了在报告期内获得的关于已批准适应症的基线利益信息（见章节 3.17.1）和任何相关新的利益信息（见章节 3.17.2）的整合。

本章节应对有效性/疗效证据的优点和限制进行简明但批判的评估，需考虑到以下情况：

- 简要说明利益证据的强度，考虑参比药物、作用大小、统计严谨性、方法优势和缺陷、以及试验/研究结果的一致性；
- 如果挑战替代终点的有效性的新信息；
- 作用大小的临床相关性；
- 整个指定患者群的治疗反应的可概括性，例如在亚人群中表现出缺乏治疗效果的信息；
- 剂量反应表征的充分性；
- 作用持续时间；
- 比较有效性；和
- 确定临床试验的有效性结果在多大程度上可推广到在医疗实践中治疗的患者群。

章节 17.3 中提供的详细程度应足以支持章节 18 中的利益-风险分析。

当没有新的相关利益数据时，本章节应提供 PBRER 章节 17.1 中的信息的表征。

当该报告期内存在新的积极利益信息并且风险状况没有显著变化时，这一章节的基线和新信息的整合应简洁明了。

3.18 综合受益风险分析

鉴于章节 16.4 和 17.3 分别展示了风险和利益，章节 18 应提供对这些章节中关键信息的整合和批判性分析，如下所述。章节 18 提供利益-风险分析，不应简单地复制章节 16.4 和 17.3 中所述的利益和风险表征。

3.18.1 利益-风险背景 - 医疗需求和重要替代疗法

本章节应简要说明药品在批准适应症中的医疗需求，并概述替代疗法（药物，外科手术或其它方法，包括不治疗）。

3.18.2 利益-风险分析评估

利益-风险特征是根据适应症和人群特定的。对于批准用于多个适应症的产品，应对每个适应症进行单独评估和展示利益-风险特征。如果适应症中的人群之间的利益 - 风险特征存在重大差异，则尽可能由按人群展示利益 - 风险评估。应以便于比较利益和风险的方式展示和讨论评估，并应考虑到以下几点：

- 鉴于前面的章节将包括所有重要的利益和风险信息，但并不是所有的利益和风险都对整体利益 - 风险评估有重要作用。因此，应该说明评估中考虑的关键利益和风险。之前的利益和风险章节中提供的关键信息应该结合在利益-风险评估中。
- 考虑使用药品的背景：需治疗、预防或诊断的病症；其严重程度和严重性；和待治疗的人群。
- 关于关键的利益，需考虑其性质、临床重要性、持续时间和可推导性，以及对其它疗法和替代疗法的非缓解者的有效性证据。考虑作用大小。如果有个体利益元素，请考虑所有（例如，关节炎治疗：减轻症状和抑制关节损伤的影像学进展）。
- 关于风险，请考虑其临床重要性，例如毒性的性质、严重性、频率、可预测性、可预防性、可逆性、对患者的影响、以及它是否源于标签外使用、新用途或误用。
- 在制定利益-风险评估时，应考虑证据的强度、不足和不确定性。描述利益和风险的不确定性如何影响评估。应讨论评估的局限性。

明确说明用于制定利益-风险评估的方法及其原因：

- 支持利益-风险评估结论的假设、考虑因素、判断或权重应该是明确的。
- 如果提供了对利益-风险进行的正式的定量或半定量评估，则应包括方法的总结。

经济考虑（例如成本-效果）不应包括在利益-风险评估中。如果有重要的新信息或要求提供特别 PBRER 时，需要进行详细的利益-风险分析。

相反，在报告期内几乎没有获得新信息的情况下，利益-风险评估的主要重点可能包括更新的时间段内安全性数据的评估。

3.19 结论和行动

本章节应提供关于报告期内出现的任何新信息对每个已批准适应症的整体利益 - 风险评估以及相关亚组（如果适当）的影响的结论。

根据对累积安全性数据和利益-风险分析的评估，MAH 应评估对参考产品信息进行进一步更改的必要性，并酌情提出变更。

此外，如适用，结论应包括优化或进一步评估利益 - 风险的初步建议，以便与相关监管机构进一步讨论。这可能包括关于额外风险最小化措施的建议。

还应考虑将这些建议纳入适当的风险管理计划，如 E2E 药物警戒计划和/或风险最小化计划。

如果适用的区域法律法规要求，MAH 应在区域附录中提供关于国家或区域授权产品信息的最终、正在进行中或提议的变更的信息。

3.20 PBRER 的附录

PBRER 应根据适当情况伴随以下附录，编号如下：

1. 参考信息；
2. 临床试验中的严重不良事件的累积总结表和上市后使用经验中的时间段/累积总结表
3. 安全性信号的总结表（如果没有被包括在报告正文中）；
4. 主要目的是授权后安全性监测的干预性和非干预性研究的列表；以及
5. 用于准备 PBRER 的信息来源的列表（如果 MAH 希望提供）。

根据需要，PBRER 还可能伴随区域性附录，以达到国家和区域的要求。

4 本指导原则的附录

附录 A - 术语表

附录 B - 总结表的示例

附录 C - 报告期内正在进行中或关闭的安全性信号的总结表示例

附录 D - 可以与其它法规文件共享的 PBRER 章节列表

附录 E - 在准备 PBRER 过程中可能使用的信息的可能来源的示例

附录 F - 将信号和风险映射到 PBRER 章节

附录 A 术语表

工作组会议尽可能使用已经在其它 ICH 指导原则中使用的术语，或者是国际医学组织理事会（CIOMS）工作组提议的术语。通常，除了对 PBRER 特别重要的术语外，之前在 ICH 文件定义的术语的定义在本词汇表中不再重复。

编号	术语	定义的来源	定义/评论
1.	关闭的信号	ICH 指导原则 E2C(R2)	在报告期内完成评估的信号。
2.	公司核心数据表 (CCDS)	ICH 指导原则 E2C	由 MAH 编写的文件，除了安全性信息外，还包含与适应症相关的材料、剂量、药理学和其它有关该产品的信息。
3.	公司核心安全性信息 (CCSI)	ICH 指导原则 E2C	CCDS 中包含的由 MAH 编写并要求在公司销售该药物的所有国家/区域列出的所有相关的安全性信息，除非当地监管机构具体要求修改。在已上市产品的定期报告中通过已列入和未列入该参考信息来判断，但不能通过预期和非预期来判断是否需要加速报告。
4.	已完成的临床试验	ICH 指导原则 E2F	已获得最终研究报告的临床试验。
5.	已确定的风险	ICH 指导原则 E2F	有充分证据显示与所关注的药品有关联的不良事件。 已确定风险的示例包括： ● 非临床研究中充分显示并经临床资料确认的不良反应； ● 在设计良好的临床试验或流行病学研究中观察到的不良反应，与比较组（安慰剂或活性物质）相比在某个关注参数上的差异程度表明有因果关系；和 ● 由许多证据充分的自发性报告中提出的不良反应，其中时序关系和生物学合理性强烈地支持因果关系，如过敏反应或应用部位反应。

编号	术语	定义的来源	定义/评论
6.	重要的已确定风险，重要的潜在风险	ICH 指导原则(R2)	可能会影响产品的风险-利益特征或对公众健康产生影响的已确定风险或潜在风险。是否属于重要风险将取决于多个因素，包括对个人的影响、风险的严重性以及对公众健康的影响。通常，有可能被纳入产品标签中的禁忌，警告和注意事项章节的任何风险都应该被认为是重要的风险。
7.	重要的缺失信息	ICH 指导原则(R2)	在已上市产品的使用的特定安全性问题或人群的知识方面存在重大差距。
8.	国际誕生日(IBD)	ICH 指导原则 E2C	任何公司的任何含有活性物质的药品在世界上任何国家/区域被首次批准上市销售的日期。
9.	试验药物	ICH 指导原则 E2F	本指导原则中使用的术语-试验药物仅表示正在研究或开发的研究产品。注意：这个术语比包括参比药和安慰剂的“试验用药品”更具针对性。
10.	新确定的信号	ICH 指导原则 E2C(R2)	在报告期内首先确定，并促使采取进一步的行动或评估的信号。该术语也适用于在报告期内获得了新信息并促使采取进一步的行动或评估的先前关闭信号。
11.	正在进行的临床试验	ICH 指导原则 E2F	入组已开始，无论是否暂停或分析已完成，但是没有获得最终的临床研究报告的试验。
12.	正在进行中的信号	ICH 指导原则 E2C(R2)	在 DLP 时仍在评估中的信号。
13.	潜在风险	ICH 指导原则 E2F	有一定的依据怀疑与所关注的药品有关但是未能确认的不利事件。潜在风险的示例包括： ● 在临床研究中尚未观察或解决的非临床安全性问题； ● 在临床试验或流行病学研究中观察到的不良事件与对照组（安慰剂或活性物质或未暴露组）相比，在所关注的参数方面的差异程度引起怀疑，但不足以提示因果关系； ● 已知与相同类别的其它产品相关的或可基于药品的性质预期会发生的事件。
14.	参考安全性信息(RSI)	ICH 指导原则 E2C(R2)	参考产品信息（CCDS）中包含的由 MAH 编写并要求在公司销售该药物的所有国家/区域列出的所有相关的安全性信息，除非当地监管机构具体要求修改。它是 MAH 用于 PBRER 的参考产品信息中包含的信

编号	术语	定义的来源	定义/评论
			息的一个子集。参考产品信息为公司核心数据表（CCDS）时，参考安全性信息为公司核心安全性信息（CCSI）。
15.	安全性问题	ICH 指导原则 E2C(R2)	重要的已确定风险，重要的潜在风险或重要的缺失信息。
16.	信号	ICH 指导原则 E2C(R2)	来自一个或多个来源（包括观察和实验）的信息，其表明干预与事件或一组相关事件之间有新的潜在因果关联或已知关联的新方面，无论是不利或有益的，被认为有足够的可能性证明需采取进一步的行动来验证。出于 PBRER 章节 16.2 的目的，信号与不良作用有关。
17.	征集报告	ICH 指导原则 E2D	征集报告来自于有组织的数据收集系统，包括临床试验、登记机构、批准后的指定患者供药项目、其它患者支持和疾病管理项目、患者或医疗保健提供者的调查或收集有效性或患者依从性的信息。
18.	自发报告或自发通告	ICH 指导原则 E2D	描述接受一种或多种药品的患者发生的 ADR，致公司、监管机构或其它组织的非征集性沟通，它不来源于研究或任何有组织的数据收集方案。

附录 B 总结表的示例

备注：适当时，MAH 可以修改这些示例以适当特定的情况。

表 1 临床试验中的累积受试者暴露量估计

根据已完成的临床试验的实际暴露数据和正在进行的试验的入组/随机计划，估算累积受试者暴露量。

治疗	受试者人数
药品	
参考药	
安慰剂	

表 2 来自已完成的临床试验的试验药物的累积受试者暴露量，按年龄和性别整理*

	受试者人数		
年龄范围	男性	女性	总计

*数据来自于截至 { 日期 } 的已完成的试验。

表 3 来自已完成的临床试验的试验药物累积受试者暴露量，按人种分组整理

人种分组	受试者人数
亚洲人	
黑人	
高加索人	
其他	
不详	
总计	

*数据来自于截至 { 日期 } 的已完成的试验。

表 4 来自上市后使用经验的累积暴露量

适应症	性别		年龄(岁)				剂量(mg/日)			剂型		区域				
	男	女	2-16	>16至65	>65	不详	<40	≥40	不详	IV	口服	欧盟	日本	墨西哥	美加	其它
总计																
抑郁																
偏头痛																

表 4 包括从 X 年 X 月 X 日直至 X 年 X 月 X 日的累积数据。

表 5 来自上市后使用经验的时间段暴露量

适应症	性别		年龄(岁)				剂量(mg/日)			剂型		区域				
	男	女	2-16	>16至65	>65	不详	<40	≥40	不详	IV	口服	欧盟	日本	墨西哥	美加	其它
抑郁																
偏头痛																

表 5 包括从 X 年 X 月 X 日直至 X 年 X 月 X 日的累积数据。

表 6 来自临床试验的严重不良事件的总结表

系统器官分类 首选术语	试验药物	盲态	活性参比药物	安慰剂
检查结果异常				
谷丙转氨酶升高				
谷草转氨酶升高				
神经系统疾病				
晕厥				
头痛				

表 7 来自上市后使用经验的药物不良反应的数量

	自发报告，包括监管机构和文献					非干预性上市后研究以及来自其它征集来源的报告*	
	严重		非严重		总自发报告	严重	
	时间段	累积	时间段	累积	累积	时间段	累积
SOC1							
MedDRA PT							
MedDRA PT							
MedDRA PT							
SOC2							
MedDRA PT							
MedDRA PT							
MedDRA PT							
MedDRA PT							

*这并不包括干预性临床试验

附录 C 报告期内正在进行中或关闭的安全性信号的总结表示例

报告期：X 年 X 月 X 日直至 X 年 X 月 X 日

信号术语	检测到的日期	状态(正在进行中或关闭)	关闭日期(针对关闭的信号)	信号来源	评估原因及关键数据总结	信号评估方法	采取或计划采取的行动
卒中	年月	正在进行中	年月	荟萃分析(已发表的试验)	频率出现统计学显著上升	审查荟萃分析及获得的数据	未定
SJS	年月	关闭	年月	自发病例报告&一例在 IV 期试验中发生的病例报告	皮疹已经是已确定的风险。SJS 在批准前的临床试验中未曾报告。在批准后 6 个月内发生了 4 例明显无混杂因素的报告；至事件发生的时间合理	对一家医院进行研究中心访视得出的定向随访报告。由 MAH 皮肤科专家和文献检索进行完整的病例审查	RSI 更新了警告和注意事项。向肿瘤科医生发出 DHPC。计划在 DHPC 后 6 个月进行疗效调查。更新 RMP

阐述性备注：

● 信号术语

信号的医学概念的简要描述性名称。随着信号的评估，描述可能会演变并进行细化。根据信号来源，概念和范围可能限于或者不限于具体的 MedDRA 术语。

● 检测到的日期（年月）

MAH 获悉信号的年月。

● 状态

正在进行中：在 PBRER 的 DLP 时正处于评估的信号。如果已知，请提供预期完成日期。

关闭：在 PBRER 的 DLP 之前完成评估的信号。

备注：根据在 PBRER 的 DLP 时信号评估的状态，在报告期内 MAH 获悉的新信号可能被归类为关闭或正在进行中。

- **关闭日期（年月）**

完成信号评估的年月。

- **信号来源**

发出信号的数据或信息来源。示例包括但不限于自发性不良事件报告、临床试验数据、科学文献、非临床研究结果或监管机构的信息请求或查询。

- **评估原因**

简要总结关键数据及进行进一步评估的原因。

- **采取或计划采取的行动**

说明是否对已经被归类为潜在或已确定的风险的所有关闭信号采取或计划采取具体行动。如果对在 DLP 时处于评估的新确定或之前确定的信号采取任何进一步行动，则应列出这些信号。否则对正在进行中的信号留空。

附录 D 可以与其它法规文件共享的 PBRER 章节列表

		可能共享的模块
1	介绍	
2	全球上市批准状态	E2F
3	在报告期内因安全性原因而采取的行动	对于 E2E 和 E2F 可能是相同的
4	参考安全性信息变更	
5	估计暴露量及使用模式	
5.1	临床试验中的累积受试者暴露量	E2E 和 E2F
5.2	上市后使用经验中的累积和时间段患者暴露量	E2E 和 E2F (累积)
6	总结表中的数据	
6.1	参考信息	
6.2	来自临床试验的严重不良事件的累积总结表	E2F
6.3	来自上市后数据来源的累积和时间段总结表	
7	报告期内来自临床试验的重大发现的总结	
7.1	已完成的临床试验	E2F
7.2	正在进行中的临床试验	E2F
7.3	长期随访	E2F
7.4	药品的其它治疗用途	E2F
7.5	与联合治疗有关的新安全性数据	E2F
8	来自非干预性研究的发现	E2F
9	来自其它临床试验和来源的信息	E2F
10	非临床数据	E2F
11	文献	E2F
12	其它定期报告	
13	在对照临床试验中缺乏有效性	E2F
14	新出现的信息	E2F, 如果报告覆盖的时间段相同并且同时提交
15	信号总览: 新出现的, 正在进行中, 或关闭	
16	信号和风险评估	
16.1	安全性问题总结	
16.2	信号评估	
16.3	风险和新信息的评估	
16.4	风险的表征	

16.5	风险最小化措施的有效性（如果适用）	
17	利益评估	
17.1	重要的基线有效性/疗效信息	
17.2	关于有效性/疗效的新确定信息	
17.3	利益的表征	
18	已批准适应症的综合利益-风险分析	
18.1	利益-风险背景 – 医疗需求及重要替代疗法	
18.2	利益-风险分析评估	
19	结论和行动	E2F
20	PBRER 的附录	

附录 E 在准备 PBRER 过程中可能使用的信息的可能来源的示例

此列表不是全包括性的；MAH 可以使用额外的数据源来展示 PBRER 中的安全性和有效性/疗效数据，并根据产品及其已知和重要的新发现的利益和风险评估利益-风险特征（另见介绍章节 1.3，PBRER 关于可用信息来源的范围）。

如果有必要，在 PBRER 中应使用与评估利益和风险有关的信息来源的例子，包括但不限于：

- 非临床研究；
- 临床试验，包括未经批准的适应症或人群的研究；
- 自发报告（例如在 MAH 安全性数据库中的）；
- MAH 申办的网站（有关其它信息，请参阅 ICH E2D 指导原则，批准后的安全性数据管理：快速报告的定义和标准）；
- 观察性研究，如登记机构；
- 产品使用数据和药物使用信息；
- 发表的科学文献或摘要报告，包括在科学会议上提供的信息；
- 未发表的手稿；
- 主动监控系统（例如，前哨站点）；
- 系统评价和荟萃分析；
- 许可合作伙伴，其它申办方或学术机构/研究网络产生的信息；
- 患者支持计划；
- 产品质量研究；和
- 来自监管机构的信息。

附录 F 将信号和风险映射到 PBRER 章节

