

附件 2

**临床试验中药物性肝损伤的识别、处理
及评价指导原则
(征求意见稿)**

二〇二二年九月

目录

一、目的和适用范围.....	3
二、DILI 概述.....	3
三、临床试验中 DILI 的一般考虑.....	4
(一) 前期研究数据对 DILI 风险的提示作用.....	4
(二) 临床试验风险管理.....	5
(三) 制定合理的 DILI 监测、识别和处理策略.....	6
四、临床试验中 DILI 的监测和识别.....	7
(一) 监测能够提示肝脏损伤的临床表现和实验室指标.....	7
(二) DILI 的识别及与药物因果关系的评估.....	8
1、发现并确认肝损害.....	8
2、DILI 临床诊断.....	8
3、肝损伤与试验药物因果关系的评估.....	9
五、临床试验中 DILI 个案的处理和报告.....	10
(一) 临床试验中 DILI 个案的处理.....	10
1、暂停用药.....	10
2、密切观察.....	11
3、再次给药.....	12
4、退出试验.....	12
(二) 临床试验中 DILI 的报告.....	12
1、DILI 病例报告表关键信息.....	12
2、DILI 快速报告.....	12
六、对试验药物 DILI 的总体评价.....	13
(一) 对试验药物代谢的描述和评价.....	13
(二) 对照试验中肝脏相关不良事件的描述和评价.....	13
(三) 对临床试验数据库中肝脏相关不良事件的评估.....	14
(四) 对可预测严重 DILI 事件的评估.....	15
(五) 对试验药物导致 DILI 可能性的整体评估.....	16
七、对治疗肝脏疾病药物临床试验中 DILI 的一般考虑.....	17
八、参考文献.....	18

一、目的和适用范围

本指导原则的目的是指导评估药物临床试验中药物性肝损伤（Drug-Induced Liver Injury, DILI）的潜在可能性，适用于化学药品和生物制品。对于大多数肝毒性药物，严重 DILI 的发生率也较低，在上市前临床研发阶段，几千例接受药物暴露的受试者中很可能观察不到严重 DILI 的病例。但是，如果能对药物临床试验的安全性数据进行恰当的分析，就有可能通过评估那些本身并不太严重的 DILI 病例，从而发现可能导致严重 DILI 的相关证据或信号，并据此判断试验药物导致严重 DILI 的潜在可能性。

本指导原则提出了 DILI 的监测、评估及处理程序框架，主要用于指导药物临床试验中 DILI 风险的临床评价，目的在于保障受试者安全，同时获得安全性信息以评估试验药物的风险特征。本指导原则不涉及上市后应用阶段的 DILI 评价。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的认识和观点，不具有强制性法律约束力。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。

应用本指导原则时，还请同时参考药物临床试验质量管理规范（GCP）、国际人用药品注册技术协调会（ICH）和其他国内外已发布的相关指导原则。

二、DILI 概述

DILI 是指由各类化学药品、生物制品、传统中药及其代谢产物乃至辅料等所诱发的肝脏损伤。

DILI 按发病机制可分为固有型、特异质型和间接型。固有型 DILI: 由摄入体内的药物和(或)其代谢产物对肝脏产生的直接损伤所致, 因此有时也称为直接型 DILI, 其典型特征是具有剂量依赖性、可预测、潜伏期较短(数小时至数日)、个体差异较小。特异质型 DILI: 仅在少数人群中发生的药物不良反应, 其发生往往与服药时间长短、剂量大小无明确对应关系, 其特点是发生率低和不可预测, 是机体、环境和药物因素共同作用的结果, 包括免疫特异质和代谢特异质。由于临床试验样本量的局限性, 发生率很低的特异质型 DILI 多在上市后才被发现。间接型 DILI: 不是通过直接或特异质性毒理作用, 而是通过其药效而导致的继发性肝损伤, 例如: 通过改变机体免疫状态导致新发肝脏损伤(如免疫检查点抑制剂诱发免疫过度活化), 或导致基础肝病加重(如糖皮质激素等免疫抑制剂导致乙型肝炎病毒(HBV)再激活), 或通过干扰机体代谢而导致原有肝病加重或出现新的肝病(如某些激素类药物可引起或加重脂肪肝)。

三、临床试验中 DILI 的一般考虑

(一) 前期研究数据对 DILI 风险的提示作用

目前已知的药物相关风险因素包括: 药物剂量、肝脏代谢途径、亲脂性、与伴随用药的潜在相互作用、在体内产生

某些活性代谢产物、线粒体损害及肝胆转运抑制等。若前期研究数据提示存在以上潜在风险因素，则临床试验中需要更严格的风险管理措施。

应关注试验药物已有的非临床研究数据。临床前毒理学实验结果对 DILI 风险有一定提示作用。常规的动物毒理学研究可以发现固有型肝毒性。一般来说，动物与人体肝脏组织病理学之间的相关性高于血液肝脏生化检查指标之间的相关性。但是，也有可能因为实验动物数目过少、或因各种原因系统暴露不足，而出现假阴性结果，即动物毒理实验未出现肝毒性，而在后续临床试验中仍可能出现固有型肝毒性。

值得注意的是，现有临床前毒理实验方法无法预测药物是否会在临床试验中出现特异质型肝毒性，因为其发生和人体的免疫、代谢等遗传和非遗传因素有关。因此，目前只有通过临床试验才有可能发现是否会出现特异质型肝毒性。

此外，还应关注试验药物的前期临床研究数据、上市后数据以及相同作用机制药物信息等对 DILI 风险的提示作用，综合决策是否支持试验药物进入临床试验。根据上述前期研究数据的相关风险提示，在开展临床试验前应针对性地制定临床试验风险管理措施，并在临床试验过程中进行必要的动态调整。

（二）临床试验风险管理

对临床试验中可能出现的 DILI，应制定相应的风险管理

措施。系统层面的措施，如研究者的选择、设施设备保障和标准操作规程等。临床试验层面的措施，如受试者选择、剂量选择、合并用药限制、安全性监测指标和监测频率、受试者个体停药和研究终止标准等试验设计方面的考虑，设置独立数据监查委员会（IDMC），以及数据收集、记录和报告方面的措施。对于临床试验过程中新出现的肝毒性信号，应根据需要及时调整风险控制措施。

在受试者的选择方面，应通过病史和相关检查明确是否有基础肝脏疾病，至少应包括慢性乙型肝炎、慢性丙型肝炎，酒精性肝病及代谢相关性脂肪性肝病等。对于治疗非肝脏疾病的新药早期临床试验，应入选肝生化指标正常的受试者，并排除合并以上基础肝脏疾病者；后期临床试验中，基于目标适应症特点，在前期药代动力学和安全性等阶段性数据的支持下，可允许合并肝脏疾病但控制良好的患者参加，但应注意肝病治疗药物与试验药物之间是否有药物-药物相互作用。

（三）制定合理的 DILI 监测、识别和处理策略

应基于目标适应症和研究药物的前期研究证据对潜在 DILI 风险的提示等，制定合理的 DILI 监测、识别和处理策略。本指导原则提出的方法仅为一般性建议，并不是适应于所有情况的统一或唯一方法。如果前期研究证据提示试验药物引起肝损伤的潜在风险增加，则可能需要采用更密集的监

测模式、更保守的信号识别和停药决策阈值等。

四、临床试验中 DILI 的监测和识别

（一）监测能够提示肝脏损伤的临床表现和实验室指标

对于所有受试者，通常应在基线时检测常规肝脏生化指标（至少应包括 ALT、AST、ALP、GGT、TBil、DBil、ALB 等）、凝血功能（PT、PTA 或 INR）、甲胎蛋白和肝脏超声等影像学检查。

在 I 期临床试验中，推荐在给药后第 1 天、第 2 或第 3 天、第 7 天和结束时检查常规肝脏生化指标及凝血功能。在后续持续不超过 3 个月的临床试验中，应每 2-4 周检查常规肝脏生化指标及凝血功能。在长期试验中，如果在一定的暴露时间（如 3 个月）后未发现肝毒性信号，则监测间隔可延长至每 2-3 个月。如果前期研究证据提示试验药物引起肝损伤的潜在风险增加，则需要采用更密集的监测模式，包括增加监测频率、监测指标等。

上市前临床试验数据中，即使仅出现 1 例试验药物导致的严重肝功能损伤病例，也高度提示肝毒性的风险。更常见的情况是，没有发现严重肝损伤的病例，但存在不同程度的血清 ALT、AST 异常。ALT 或 $AST > 3 \times$ 正常值上限（ULN）是发生严重肝损伤的风险信号，其敏感性较高、特异性较低。ALT、AST 升高的程度可更好地判断导致严重 DILI 的潜在风险，如同时伴有胆红素升高及凝血功能减低（PT 延长、PTA

降低或 INR 升高) 是判断严重 DILI 的更可靠证据。

除定期检查肝脏生化指标外, 还应观察早期症状和体征 (如乏力、食欲减退、恶心、呕吐、右上腹不适、尿色加深、巩膜或皮肤黄染等), 因为这些临床表现也可能出现在发现肝脏生化指标异常之前。一旦发现这些临床症状或体征, 应立即进行肝脏生化检查。

一般情况下, 对无基础肝病的受试者异常肝脏检查的监测、识别和处理的指导流程见附表 3。

(二) DILI 的识别及与药物因果关系的评估

1、发现并确认肝损害

如果发现基线正常的受试者血清 ALT 或 AST 升高至正常值上限 3 倍以上, 或基线时已升高的受试者 ALT 或 AST 升高至基线值的 2 倍以上, 应关注患者症状和体征, 并在 48 ~ 72 小时内复查肝脏相关生化指标, 以确认并了解其变化趋势。

当 ALT、AST 远高于正常值上限的 3 倍以上或 TBil 远高于正常值上限的 2 倍以上时(如 ALT、AST 升高 $>5ULN$), 则应立即复查肝脏生化指标。

如果上述患者症状体征持续存在, 或重复检查表明确实存在肝脏生化异常, 则应继续密切观察, 以确定肝脏生化指标异常的变化趋势, 判断是随时间而改善还是继续恶化。

2、DILI 临床诊断

详细询问并记录肝损伤相关症状或体征的变化，以及目前或既往合并疾病等详细病史。收集合并用药史、饮酒史和特殊饮食史；收集居住、工作环境中化学品的暴露史。请肝脏病学专科医生会诊，一旦判断为可能的 DILI 早期征象，应立即开始密切观察。如果还进行了研究方案中规定项目之外的其他检查，如有关影像学及病理学检查，相应检查结果应记录到病例报告表中。

DILI 的常见临床类型包括：肝细胞损伤为主型，胆管损伤为主型，混合型。有证据表明，与胆管损伤相比，肝细胞损伤型进展为肝衰竭和致命结局的风险更高。

海氏法则 (Hy's law) 有助于评估严重肝功能损害。由于 AST 被认为是急性肝功能衰竭和肝移植的重要预测指标，因此在新海氏法则中，将新 R 值纳入考量，具体定义为：1) ALT 或 AST (以高者计) 升高至正常值上限 3 倍以上，同时血清 TBil 升高至大于 2 倍正常值上限；2) 新 R 值 (nR) 即 ALT 或 AST (以高者计) 正常值上限倍数/ALP 正常值上限倍数) ≥ 5 ；3) 无其他原因可以解释 ALT 和 AST 与 TBil 的同时升高，如甲、戊、乙或丙型病毒性肝炎、既往存在的或正在发生的其他急性肝病，或同时应用了能引起肝损伤的其他药物，并能排除肌源性 AST 升高。

3、肝损伤与试验药物因果关系的评估

首先需要鉴别其他疾病所导致的肝损伤，主要包括急

性病毒性肝炎（A-E）、非嗜肝病毒（如 CMV、EBV、HSV 等）感染、酒精性肝病、代谢相关性脂肪性肝病、缺血或淤血性肝病、自身免疫性肝病及遗传代谢性肝病等。其次，应排除合并用药所引起的肝损伤。第三是排除居住或工作环境化学品暴露所引起的肝损伤。

由研究者依据用药至肝损害发生的时间、动态演变、危险因素、有无其他肝损伤原因、伴随用药、药物既往肝损伤信息以及再次用药反应等因素综合判定试验药物与发生肝损伤因果关系的强度。推荐必要时由经验丰富的肝脏病临床专家进行综合评估，可成立独立安全性数据评判委员会。目前可采用临床常用的 Roussel-Uclaf 因果关系评估量表（RUCAM）或改良电子化因果关系评估量表（RECAM）。

五、临床试验中 DILI 个案的处理和报告

（一）临床试验中 DILI 个案的处理

1、暂停用药

ALT 或 AST 一过性升高较常见，而进展为严重 DILI 或急性肝衰竭者较少见。在大多数人，肝脏似乎能适应外来化学物质引起的损伤；但当出现 ALT 或 AST 显著升高，特别是伴有 TBil 和 DBil 明显升高（肝细胞性黄疸）及凝血功能异常时，继续给药将有可能发生肝衰竭甚至危及生命。因此，确定何时停用试验药物极为重要。

决定是否停药，应根据有关药物信息、既往积累的临

床经验、患者情况及许多其他因素进行综合考虑。对于基线肝功能检查正常的受试者,如果出现下列 4 种情况之一,应停用试验药物:

(1) ALT 或 AST $> 8 \times \text{ULN}$

(2) ALT 或 AST $> 5 \times \text{ULN}$, 持续超过 2 周

(3) ALT 或 AST $> 3 \times \text{ULN}$ 并且 (TBil $> 2 \times \text{ULN}$ 或 INR > 1.5)

(4) ALT 或 AST $> 3 \times \text{ULN}$, 并有严重疲劳、恶心、呕吐、右上腹痛或压痛、发热、皮疹或嗜酸性粒细胞增加。

如果前期研究证据提示试验药物引起肝损伤的潜在风险增加,则需要考虑更保守的停药阈值,以保护受试者安全。

对于发生 DILI 者,停用试验药物是最重要的治疗措施。根据具体情况还可选用包括针对肝细胞损害、胆汁淤积的对症支持治疗,针对急性肝衰竭的人工肝支持及肝移植等,其具体方法建议参考国内外相关临床诊疗指南。

2、密切观察

对于确认存在肝脏损伤的患者,应密切观察,包括收集更详细的病史和动态观察肝脏生化指标和凝血功能变化。视病情变化复查肝生化和凝血功能指标,开始时,每周复查肝功能检查 2 到 3 次。如果异常状况稳定或者研究药物已停用且受试者无症状,则重复检查的频率可降低为每周一次。应随访至所有异常指标恢复且稳定在正常或基线状态,

或出现相关临床结局事件（如慢性化、肝硬化、肝衰竭、肝移植、死亡等）。应注意，即使在停用相关药物后，肝损伤也仍有可能继续进展。

3、再次给药

一般来说，出现肝损伤后决定再次给药应非常谨慎。对 ALT 或 AST 显著升高（ $>5\times\text{ULN}$ ）的受试者，不应尝试再次给药。只能在受试者别无替代治疗，且从试验药物的潜在获益大于风险、预期风险可控的情况下，在详细告知受试者再次给药的潜在风险并取得其知情同意后，在密切监测下谨慎进行再次给药。

4、退出试验

对于暂停用药且没有必要尝试再次给药的受试者，或再次给药后仍出现肝损害的受试者，应退出临床试验。

（二）临床试验中 DILI 的报告

1、DILI 病例报告表关键信息

建议在临床试验中设计专门用于评估试验药物引起肝损伤的病例报告表，收集的关键信息可参考附表 1。

2、DILI 快速报告

临床试验中的所有可疑海氏法则（或新海氏法则）病例均应作为药物相关非预期严重不良事件（SUSAR）进行快速报告，SUSAR 的报告程序建议参照 ICH E2A 指导原则。报告应包括所有可获得的信息，尤其是评价事件严重程度以及

与药物因果关系的必要信息。同时，密切监测直至受试者完全恢复或出现相关临床结局事件，并收集完成补充信息。

六、对试验药物 DILI 的总体评价

在药物临床研发的关键节点（包括在临床试验过程中和上市申请前），应基于已有信息对临床试验中所发生的可疑 DILI 进行描述、总结和分析，做出对试验药物肝毒性风险的总体评价。基于获益-风险评估结果考虑后续临床研发决策。在临床试验过程中，后续处理措施可能包括暂停临床试验，修订临床试验方案和风险管理计划、更新研究者手册和知情同意书、充分告知研究者和受试者相关的潜在风险，以及终止临床试验。在上市申请前，需要考虑必要的上市后风险最小化措施。

（一）对试验药物代谢的描述和评价

药物代谢能显著影响药物的安全性。大多数肝毒性药物通过细胞色素 P450（Cytochrome P450, CYP）酶系被氧化代谢，但有些药物（如对乙酰氨基酚、三氟乙烷和异烟肼）可被代谢为肝毒性代谢产物。

（二）对照试验中肝脏相关不良事件的描述和评价

应提供在接受过至少一次试验药物治疗的受试者中观察到的肝脏相关不良事件发生率。对于许多药物来说，DILI 发生前需要一个最低暴露持续时间。因此，还应提供经历过最低暴露持续时间的受试者中肝脏相关不良事件的发生率

(例如,在暴露至少 1 个月的受试者中的发生率)。汇总数据应至少包括:AST 或 ALT 升高至 $> 3\times$ 、 $5\times$ 、 $10\times$ 和 $20\times$ ULN 的概率;胆红素升高、升高至 $> 1.5\times$ 、 $2\times$ ULN 甚至更高倍数的概率;ALP $> 1.5\times$ ULN 或更高倍数的概率;AST 或 ALT 升高 ($> 3\times$ ULN) 伴胆红素升高 ($> 1.5\times$ ULN, $> 2\times$ ULN) 的概率;可能与肝脏相关的死亡率以及与肝脏相关的停药率。

鼓励申请人使用图表的形式呈现肝脏生化结果,可参照 eDISH (Evaluation of Drug-induced Serious Hepatotoxicity) 法作图,以直观展示肝脏生化指标异常组合分布概况,从而有助于识别出潜在严重 DILI 的风险。

应该对上述病例进行详细描述,进行事件-时间关系分析,提供随访结果,并对任何组织学和再次给药数据加以描述。应该分别计算试验药物、安慰剂和阳性对照药物组肝脏相关不良事件的发生率,并提供所有检查项目的正常值范围。此外,还应探索性别、年龄、危险因素和药物剂量或给药方案等对所见异常的影响。

试验组中 ALT 或 AST 升高的发生率比对照组增加,以及伴胆红素升高(已排除病毒性肝炎等其它肝损害原因)特别是伴有凝血功能异常(排除了维生素缺乏症后),是预测药物引起严重肝毒性潜力的相对特异指标。

(三) 对临床试验数据库中肝脏相关不良事件的评估

应分析整个临床试验数据库中肝脏相关不良事件（ALT、AST、TBil、DBil、ALP、GGT 及凝血功能异常）的发生率，包括在 1 期或 2 期临床试验中，或在非对照、开放性、扩展试验中接受至少一次试验药物的受试者。应提供显著异常的事件-时间分析、死亡率、研究退出等数据，并探索性别、年龄和药物剂量或给药方案等对所见异常的影响。

（四）对可预测严重 DILI 事件的评估

海氏法则（或新海氏法则）是预测严重肝损伤的有用指标，并有一定的灵敏度和特异性。在临床试验中发现 1 例符合海氏法则（或新海氏法则）的病例即具有提示作用；发现 2 例则高度提示有发生严重 DILI 的可能性。临床试验中未发现符合海氏法则（或新海氏法则）的病例，也不一定意味着没有发生严重 DILI 的风险。尽管不同肝损伤信号的敏感性和特异性尚不清楚，以下指标有助于判断试验药物导致严重肝损伤的可能性：

（1）与对照组相比，试验组 ALT 或 AST 升高的发生率显著升高，而且升高至 > 3 倍 ULN 相对常见，可将其作为预测严重 DILI 风险的灵敏指标，但其特异性较低；

（2）试验组少数受试者出现 ALT 或 AST 明显升高（升高至 5 倍、10 倍或 20 倍 ULN 以上），而对照组中未观察到此现象或观察到的频率低得多。

(3) 发生 1 例或多例符合海氏法则（或新海氏法则）的病例，且试验组发生率高于安慰剂组。

递交的上市申请中应包括试验组符合海氏法则（或新海氏法则）的病例列表，以及每个病例的描述和总结，其关键信息见附表 2。

(五) 对试验药物导致 DILI 可能性的整体评估

在描述试验药物导致 DILI 的可能性时，应至少考虑下列内容：

1. 肝脏生化指标的监测频率和全面程度是否足以识别 DILI 风险？
2. 是否存在很可能的严重 DILI 病例？
3. 是否存在发生 DILI 的风险信号（如 ALT 或 AST 升高、海氏法则或新海氏法则病例）？
4. 与肝损伤信号相关的暴露剂量和时间？
5. 预期上市后轻度、中度和重度 DILI 的大致发生率？
6. 临床试验信息是否足以对整体获益-风险进行评估？
7. 是否存在足够的药物暴露例数和时间（即受试者例数和每例受试者的治疗时间）及适当的肝功能监测，以预估上市后严重 DILI 发生风险的上限？
8. 估计严重 DILI 的发生率（假定海氏法则病例的发生率约为严重 DILI 发生率的 10 倍）或排除严重 DILI 的概率（如 3000 例受试者中无海氏法则病例，则其发生率可能

<1/1000, 因此严重 DILI 的发生率可能<1/10000) ?

9. 是否需要通过相关症状或肝脏生化检查等对 DILI 进行监测? 通常仅在在有严重肝损伤证据或风险的情况下才考虑进行这样的监测。如果需要这种监测, 应讨论通过相关症状和实验室检测的有效性、监测间隔, 以及是否应在药品说明书中予以明确建议。

七、对治疗肝脏疾病药物临床试验中 DILI 的一般考虑

在慢性肝病肝生化指标异常和波动的受试者中, 如果采用与无基础肝病和肝生化指标正常的受试者相同的实验室标准来评价潜在 DILI 信号, 可能会导致过早和不必要的停药。对这类受试者, DILI 的诊断和监测更为复杂, 通常需要采用与无基础肝病受试者不同的肝脏生化异常阈值评估和处理可疑 DILI。

(一) 治疗慢性病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝病等以肝细胞损伤为主的肝病新药临床试验:

1. 不宜用 ALT、AST、TBil、ALP 的单个检测值来作为基线值, 应在第一次服用试验药物前的筛查中检测两次用于确定平均值, 来确定患者符合纳入标准, 并作为未来变化的基础参考值。

2. 如果基线 ALT 或 AST 超过 $1.5 \times \text{ULN}$, 应以受试者基线值的倍数作为加强监测 DILI 或暂停或停药的触发点。

3. 除了以基线值的倍数作为停药的条件以降低受

试者出现严重 DILI 的风险外，还要同时明确规定 ALT 和 AST 的最大阈值，使受试者在达到所规定的基线值倍数之前也可以触发停药。该最大阈值的确定应基于对每种特定慢性肝病中氨基转移酶和胆红素的常规波动性的了解，根据药物作用机制和临床前数据或同类其他药物数据所判断的研究药物导致 DILI 的潜在风险；以及受试者是否有进展期肝病或肝硬化。

（二）治疗胆汁淤积性肝病（如 PBC 和 PSC）的新药临床试验

受试者肝脏生化指标的监测和停药标准与肝生化指标正常的受试者或以肝细胞损伤为主的受试者不同。给药后，与用药相关的 ALP 和/或 ALT 稳定的最低值应作为后续监测和评估 DILI 风险的参考值，而非服药前的基线水平。试验过程中 DILI 风险的监测和停药标准应基于 ALP 或 ALT 正常值上限的倍数、基线和最低值的水平、TBil 和 DBil 基线水平、肝脏或免疫相关的症状等综合判定。

对于治疗肝脏疾病的新药临床试验，DILI 的监测、识别和处理应根据具体肝脏疾病而定，具体要求可参考相关临床试验指导原则或临床诊疗指南。

八、参考文献

1. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry; Drug-Induced Liver

Injury: Premarketing Clinical Evaluation. fda.gov.

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/drug-induced-liver-injury-premarketing-clinical-evaluation>. 2009.

2. Bessone F, Robles-Diaz M, Hernandez N, et al. Assessment of Serious Acute and Chronic Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury in Clinical Practice. *Semin Liver Dis.* 2019, 39(3):381-394.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol.* 2019, 70(6):1222-1261.
4. Devarbhavi H, Aithal G, Treeprasertsuk S, et al. Drug-induced liver injury: Asia Pacific Association of Study of Liver consensus guidelines. *Hepatol Int.* 2021, 15(2):258-282.
5. Regev A, Palmer M, Avigan MI, et al. Consensus guidelines: best practices for detection, assessment and management of suspected acute drug-induced liver injury during clinical trials in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019, 49(6):702-713.
6. Palmer M, Regev A, Lindor K, et al. Consensus guidelines: best practices for detection, assessment and management of suspected acute drug-induced liver injury occurring during clinical trials in adults with chronic cholestatic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020, 51(1):90-109.
7. Treem WR, Palmer M, Lonjon-Domanec I, et al. Consensus Guidelines: Best Practices for Detection, Assessment and Management of Suspected Acute Drug-Induced Liver Injury During Clinical Trials in Adults with Chronic Viral Hepatitis and Adults with Cirrhosis Secondary to Hepatitis B, C and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Drug Saf.* 2021, 44(2):133-165.
8. Hayashi PH, Lucena MI, Fontana RJ, et al. A revised electronic version of RUCAM for the diagnosis of DILI. *Hepatology.* 2022, 76(1):18-31.
9. 中华医学会肝病学会分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南. *临床肝胆病杂志.* 2015, 31(11): 1752-1769.

10. Drug-induced liver injury (DILI): Current status and future directions for drug development and the post-market setting. A consensus by a CIOMS Working Group. Deneva, Switzerland: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 2020.

附录

缩略词表

ALT	Alanine Aminotransferase, 丙氨酸氨基转移酶
AST	Aspartate Aminotransferase, 天门冬氨酸氨基转移酶
ALP	Alkaline Phosphatase, 碱性磷酸酶
ALB	Albumin, 白蛋白
GGT	γ -glutamyl Transpeptidase, 谷氨酰转肽酶
CMV	Cytomegalovirus, 巨细胞病毒
DBil	Direct Bilirubin, 直接胆红素
DILI	Drug-Induced Liver Injury, 药物性肝损伤
EBV	Epstein-Barr Virus, EB 病毒
GCP	Good Clinical Practice, 药物临床试验质量管理规范
HBV	Hepatitis B Virus, 乙型肝炎病毒
HSV	Herpes Simplex Virus, 生殖器单纯疱疹病毒
ICH	The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, 国际人用药品注册技术协调会
IDMC	Independent Data Monitoring Committee, 独立数据监查委员会
INR	International Normalized Ratio, 国际标准化比值
PT	Prothrombin Time, 凝血酶原时间
PTA	Prothrombin Activity, 凝血酶原活动度
SUSRA	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, 非预期严重不良事件
TBil	Total Bilirubin, 总胆红素

ULN	Upper Limit of Normal, 正常值上限
------------	------------------------------

附表-1 可疑 DILI 病例报告表

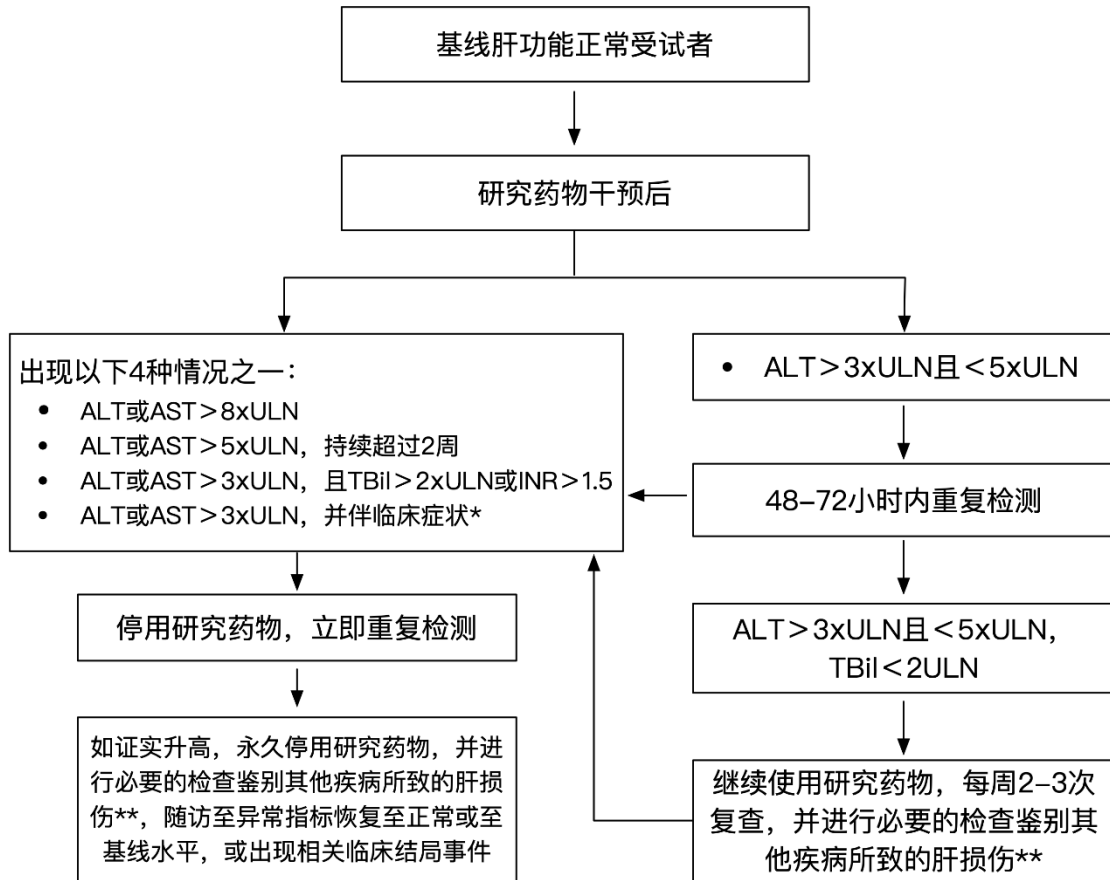
除收集关于实验室异常、临床症状和任何肝病的潜在原因外，肝损伤病例的病例报告表还应包括下列信息（包括发生这种损伤的对照受试者）：

- （1）从开始给药至开始发病的时间和日期，停止给药或中断给药的时间和日期；
- （2）完整的症状描述，包括全身症状、其他器官受累、皮疹、发热和嗜酸性粒细胞增多等；
- （3）用于描述病程的相关记录，包括肝脏生化指标、凝血功能等检查的日期、随时间的变化过程；
- （4）临床结局，如康复、导致住院、肝硬化、肝移植、死亡或 DILI 治疗等；
- （5）所有合并用药的使用，包括剂量、开始和结束日期、药物是否已知有肝毒性；
- （6）评估非药物原因：近期的甲、乙、丙、戊型肝炎病毒学结果、胆管梗阻迹象、急性酒精性肝炎（AST > 2×ALT），非酒精性脂肪性肝病相关危险因素（糖尿病、肥胖和高甘油三酯血症等）、近期严重低血压或充血性心衰或其它潜在的病毒性疾病病史等；
- （7）可疑药物的再激发和去激发信息、时间和剂量详情；
- （8）所有补充信息，包括当地实验室检查、计划外检查和体格检查报告、会诊报告、叙述信息和特殊研究。

附表-2 海氏法则病例描述性总结

对海氏法则病例的描述性总结应包含下列信息：1）受试者年龄、性别、体重和身高；2）与肝毒性相关的体征和症状，包括其类型、发生及持续时间；3）暴露时间、剂量与发生肝损伤之间的关系；4）相关病史；5）合并用药及其日期和剂量；6）相关检查结果，如实验室数据、肝活检结果和报告，并注明日期和正常值范围；7）氨基转移酶和胆红素升高的时程；8）已知的所有相关临床信息，包括：既往或当前饮酒史；既往或现症病毒性肝炎、NASH 或其他肝病的证据；症状及包括随访至消退的临床病程；特殊检查（如影像学）；9）所提供的治疗；10）已完成的停药（去激发）和恢复用药（再激发）结果；11）治疗结果和随访信息；12）出院小结、病理或尸体解剖报告副本。

附表-3 无基础肝病的受试者异常肝生化指标的监测、识别和处理的指导流程



*严重疲劳、恶心、呕吐、右上象限痛或压痛、发热、皮疹或嗜酸性粒细胞增加。

**应实施下文（项目 1-3）的完整检查。项目 4-5 可选，可根据具体情况进行考虑。

1. 完善肝损伤的详细病史，包括症状、体征、既往病史、饮酒史、合并用药史等。
2. 逐步完善血常规、凝血功能、病毒性肝炎血清学检查、自身抗体等其他实验室检测。
3. 完善肝脏超声检查，如必要需考虑进一步的影像学检查。
4. 必要时应考虑肝脏活检。
5. 如果适用，应获得出院总结、放射学、病理学和尸检报告的复印件。