

附件 4

《临床试验中药物性肝损伤的识别、处理及评价指导原则（公开征求意见稿）》起草说明

一、起草目的

药物性肝损伤（Drug-Induced Liver Injury, 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。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。

二、起草过程

（一）起草前期调研论证情况

美国 FDA 2009 年发布的行业指导原则《Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation》。

本指导原则起草前还调研了 IQ-DILI 及 CIOMS 最新专家共识，《药物性肝损伤诊治指南》及其他国内外相关临床诊疗指南，发生 DILI 事件的药物研发经验。

（二）指导原则制定、修订情况

本项工作自 2022 年 2 月启动，2022 年 7 月形成初稿，2022 年 8 月 12 日召开专家初稿会讨论修订，2022 年 8 月

22日-8月26日征求药审中心内部相关专业意见。2022年9月5日部门技术委员会审议通过，形成征求意见稿。

（三）征求意见采纳情况

药审中心内部征求意见未收到意见或建议。

三、起草思路

结合以下资料起草本指导原则：FDA 2009年发布的行业指导原则《Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation》，IQ-DILI及CIOMS最新专家共识，《药物性肝损伤诊治指南》及其他国内外相关临床诊疗指南。

四、主要内容

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。仅作为推荐性建议。主要包括DILI概述，临床试验中DILI的一般考虑，临床试验中DILI的监测和识别，临床试验中DILI的处理和报告，对试验药物DILI的总体评价，以及对治疗肝脏疾病药物临床试验中DILI的一般考虑。

本指导原则适用于化学药品和生物制品。

五、需要说明的问题

本指导原则在美国FDA 2009年发布的行业指导原则《Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation》的基础上，参考IQ-DILI及CIOMS最新专家共识，并经过专家研讨会的深入讨论后，接受将新海氏法则作为严重肝功

能损伤的重要评估依据。

对评估试验用药与肝损伤的因果关系方面，本指导原则提出由研究者依据使用药物至肝损伤发生的时间、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用药反应等因素，结合 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 量表）综合判定。

本指导原则建立了无基础肝病受试者异常肝生化指标的监测、评估和评价的指导流程图，以清晰指导药物临床试验中可疑 DILI 评估和处理。

本指导原则梳理了治疗肝脏疾病的药物临床试验中 DILI 的监测、识别和处理的原则，并听取临床专家、业界专家的建议，提出针对此类受试者，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。