

附件

临床试验中的药物性肝损伤识别、处理 及评价指导原则

2023年7月

目录

一、概述.....	1
(一) 药物性肝损伤的定义及特点.....	1
(二) 目的和适用范围.....	2
二、临床试验中的药物性肝损伤一般考虑.....	2
(一) 前期研究数据对药物性肝损伤风险的提示作用 .	2
(二) 临床试验风险控制.....	3
(三) 制定合理的药物性肝损伤监测、识别和处理策略	4
三、临床试验中的药物性肝损伤监测和识别.....	5
(一) 监测能够提示肝脏损伤的临床表现和实验室指标	5
(二) 药物性肝损伤的识别及与药物因果关系的评估 .	6
1、发现并确认肝损伤.....	6
2、药物性肝损伤临床诊断.....	7
3、肝损伤与试验药物因果关系的评估.....	8
四、临床试验中的药物性肝损伤个案的处理和报告.....	9
(一) 临床试验中的药物性肝损伤个案的处理.....	9
1、暂停用药.....	9
2、密切观察.....	10
3、再次用药.....	10

4、永久停药	11
(二) 临床试验中的药物性肝损伤报告	11
1、病例报告表关键信息	11
2、快速报告	11
五、对试验药物肝损伤的总体评价	12
(一) 关注药物代谢特征	12
(二) 肝脏相关不良事件的描述和评价	12
(三) 对可预测严重药物性肝损伤事件的评估	14
(四) 对试验药物导致肝损伤可能性的整体评估	14
六、对治疗肝脏疾病药物临床试验中的药物性肝损伤一般考虑	16
七、参考文献	18
附录	20
附表-1 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	21
附表-2 药物性肝损伤病例报告表关键信息	21
附表-3 符合海氏法则病例描述性总结	22

一、概述

（一）药物性肝损伤的定义及特点

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。

药物性肝损伤按发病机制可分为固有型、特异质型和间接型。固有型药物性肝损伤是由药物或其代谢产物对肝脏的直接损伤所致，其典型特征是具有剂量依赖性和可预测性、潜伏期较短（数小时至数日）和个体差异较小。特异质型药物性肝损伤仅在少数人群中发生，与宿主的特定体质相关，通常被认为与用药剂量和时间长短无明确对应关系，其特点是发生率低和不可预测。间接型药物性肝损伤，其机制不同于传统的固有型或特异质型药物性肝损伤，通常是因其药理作用而间接导致的肝损伤，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）或基础肝病加重（如糖皮质激素或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基础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）。

对于大多数具有肝毒性的药物，严重药物性肝损伤（致命或需要肝移植的不可逆的肝功能衰竭）的发生率也较低，一般情况下，上市前临床试验中几千例接受药物暴露的受试

者中很可能观察不到严重药物性肝损伤的病例。但是，如果能对临床试验的安全性数据进行恰当的分析，就有可能通过评估非严重药物性肝损伤病例，从而发现可能导致严重药物性肝损伤的相关证据或信号，并据此判断试验药物导致严重药物性肝损伤的潜在可能性。

（二）目的和适用范围

本指导原则主要用于指导药物临床试验中药物性肝损伤风险的临床评价，提出了药物性肝损伤的监测、评估及处理程序框架，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药物性肝损伤评价。

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、临床试验中的药物性肝损伤一般考虑

（一）前期研究数据对药物性肝损伤风险的提示作用

对药物性肝损伤风险具有提示作用的前期研究数据主要来源于药物的非临床数据、前期临床研究数据、上市后数据（如适用），以及相同作用机制药物信息等。

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药物性肝损伤风险有一定提示作用。常规的动物毒理学研究通常可以发现固有型肝损伤。但是，也有可能因为实验动物数量过少、药物系统暴露不足或种属差异等，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损伤。

值得注意的是，现有临床前毒理学实验方法无法预测特异质型肝损伤，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。然而，由于临床试验样本量的局限性，发生率很低的特异质型肝损伤多在上市后才被发现。

此外，还应关注试验药物的前期临床研究数据、上市后数据（如适用），以及相同作用机制药物信息等对肝损伤风险的提示作用，系统评估药物性肝损伤风险，结合临床试验风险控制措施，综合决策是否支持试验药物进入临床试验。

（二）临床试验风险控制

根据上述前期研究数据的相关风险提示，在开展临床试

验前应制定相应的风险控制措施。包括系统层面的措施，如研究者的选择、设施设备保障和标准操作规程等，以及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、安全性监测指标及监测频率、受试者个体剂量调整或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等。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，如慢性乙型肝炎、慢性丙型肝炎，酒精性肝病及非酒精性脂肪性肝病，以及肝硬化等。基于目标适应症和前期证据对肝损伤风险的提示作用，设置合理的入排标准。对于治疗非肝脏疾病的新药，早期临床试验一般考虑入选肝生化指标正常的受试者，并尽可能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）制定合理的药物性肝损伤监测、识别和处理策略

应基于目标适应症和试验药物的前期研究证据对潜在肝损伤风险的提示等，制定合理的药物性肝损伤监测、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

是适用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，同时根据情况对信号识别和停药决策阈值等进行针对性的调整。

对于治疗肝脏疾病药物的药物性肝损伤监测、识别和处理策略，详见第六部分“对治疗肝脏疾病药物临床试验中的药物性肝损伤一般考虑”。

三、临床试验中的药物性肝损伤监测和识别

（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）、凝血功能（PT、PTA 或 INR），并依据适应症和药物特点增加其他检查，如甲胎蛋白和肝脏超声等影像学检查。

在 I 期临床试验中，一般推荐在用药后第 1 天、第 7 天和结束时检查常规肝脏生化指标及凝血功能。如已有证据提示新药导致肝损伤的潜伏期可能较短或对于该类作用机制药物安全性所知甚少，建议增加用药后第 2 或第 3 天的监测。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）内未发现肝毒性信号，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，或受试人群存在更高的肝损伤的潜

在风险，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）的发生率显著升高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肝损伤的潜在风险，如同时伴有胆红素升高及凝血功能异常（PT 延长、PTA 降低或 INR 升高）是判断严重肝损伤的更可靠证据。

除定期检查肝脏生化指标外，还应观察相关症状和体征（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、瘙痒等），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可参考附表-1。

（二）药物性肝损伤的识别及与药物因果关系的评估

1、发现并确认肝损伤

对于基线肝生化指标正常的受试者，如果发现血清 ALT 或 AST 升高至正常值上限 3 倍以上，应关注受试者的

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

如果症状体征持续存在，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，判断是随时间的推移而改善还是继续恶化。

对于基线肝生化指标异常的受试者，应结合上述标准进行综合评估，制定针对性的识别策略。

2、药物性肝损伤临床诊断

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。收集家族史、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、放射性接触史。请肝脏病学专科医生会诊，一旦判断为可能的药物性肝损伤早期征象，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，如对判断和评价药物性肝损伤有参考意义的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。

根据 ALT 正常值上限倍数与 ALP 正常值上限倍数的比值，即 R 值，可将药物性肝损伤临床类型分为：肝细胞损伤型， $R \geq 5$ ；胆汁淤积性型， $R \leq 2$ ；混合型， $2 < R < 5$ 。也可根据新 R 值（nR），即 ALT 或 AST 正常值上限倍数（以

高者计)与 ALP 正常值上限倍数的比值,划分药物性肝损伤临床类型。有证据表明,与胆汁淤积型相比,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)有助于评估肝细胞损伤为主的严重肝损伤,具体包括以下三条:1)该药引起肝细胞型损伤,与无肝毒性的对照药物或安慰剂相比,ALT 或 AST 升高至 $3\times\text{ULN}$ 及以上的发生率更高;2)在氨基转移酶升高的受试者中,氨基转移酶通常远高于 $3\times\text{ULN}$,部分受试者同时有血清 TBil 升高至大于 $2\times\text{ULN}$,且基线未见胆汁淤积(血清 ALP 升高);3)无其他原因可以解释氨基转移酶与 TBil 的同时升高,如甲、乙、丙、戊型病毒性肝炎、或其他急性肝病,或同时应用了能引起肝损伤的其他药物。将新 R 值纳入海氏法则被认为可以更好的预测药物导致的急性肝衰竭、肝移植和死亡。

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、非酒精性脂肪性肝病、缺血或淤血性肝病、自身免疫性肝病、遗传代谢性肝病、胆道疾病及原发性或继发性肝癌等。其次,应排除合并用药引起的肝损伤。第三是排除居住或工作环境化学品暴露所引起的肝损伤和放射性肝损伤。

依据用药至肝损伤发生的时间、动态演变、药物剂量、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。可同时结合目前临床常用的 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)。推荐必要时由经验丰富的肝脏病临床专家进行综合评估, 可成立独立数据监查委员会。

四、临床试验中的药物性肝损伤个案的处理和报告

(一) 临床试验中的药物性肝损伤个案的处理

1、暂停用药

ALT 或 AST 一过性升高较常见, 而进展为严重肝损伤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, 继续用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、适应症特点及许多其他因素进行综合考虑。

通常, 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多($>5\%$)。

对于基线肝功能检查异常的受试者, 应根据疾病特点以及上述标准进行综合评估, 制定合理的停药标准, 保证受试者安全。

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。

对于发生药物性肝损伤者, 停用试验药物是最重要的处理措施。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, 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试验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。

3、再次用药

一般来说，出现肝损伤后决定再次用药应非常谨慎。对于基线肝功能检查正常的受试者，ALT 或 AST 显著升高（ $> 5 \times \text{ULN}$ ），且考虑与试验药物有合理相关性的，不应尝试再次用药。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用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用药。

4、永久停药

对于暂停用药且没有必要尝试再次用药的受试者，或再次用药后仍出现肝损伤的受试者，应永久停药。

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（如慢性肝损伤、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。

（二）临床试验中的药物性肝损伤报告

1、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-2。

2、快速报告

临床试验中的所有可疑符合海氏法则的病例均应参照 ICH E2A 指导原则的报告程序进行快速报告。报告应包括所有可获得的信息，尤其是评价事件严重性以及药物因果关

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。

五、对试验药物肝损伤的总体评价

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时），应基于已有信息对临床试验中所发生的可疑药物性肝损伤病例进行描述、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究决策。在临床试验过程中，后续处理措施可能包括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、暂停临床试验，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）关注药物代谢特征

药物代谢可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）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，肝损伤发生前需要一个最低暴露持续时间。因此，建议提供一定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 的发生率；胆红素升高、升高至 $>2\times$ ULN 甚至更高倍数的发生率；ALP $>1.5\times$ ULN 或更高倍数的发生率；AST 或 ALT 升高 ($>3\times$ ULN) 伴胆红素升高 ($>1.5\times$ ULN, $>2\times$ ULN) 的发生率；伴有恶心、呕吐、食欲减退、腹痛或乏力症状的 AST 或 ALT 升高的发生率；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，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肝损伤的风险。例如，可参照 eDISH (Evaluation of Drug-induced Serious Hepatotoxicity) 法作图。

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，并对组织学和再次用药数据加以描述。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。

应汇总分析整个临床试验数据库中肝脏相关不良事件的发生率，包括在 I 期或 II 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、种族、药物剂量或给药方案、伴随用药、以及基础疾病等对所见异常的影响。

（三）对可预测严重药物性肝损伤事件的评估

海氏法则是预测严重肝损伤的指标，并有一定的灵敏度和特异性。在临床试验中发现 1 例符合海氏法则的病例即值得关注；发现 2 例则高度提示有发生严重药物性肝损伤的可能性。临床试验中未发现符合海氏法则的病例，也不一定意味着没有发生严重药物性肝损伤的风险。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 升高至 > 3 倍 ULN 的发生率显著升高，可作为预测严重药物性肝损伤风险的灵敏指标，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的病例列表，以及每个病例的描述性总结，其关键信息可参考附表 -3。

（四）对试验药物导致肝损伤可能性的整体评估

在描述试验药物导致肝损伤的可能性时，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描述药物性肝损伤风险？

2. 是否存在可疑严重药物性肝损伤病例？

3. 是否存在发生药物性肝损伤的风险信号（如 ALT 或 AST 升高、符合海氏法则病例）？

4. 与肝损伤信号相关的暴露剂量和时间？

5. 临床试验信息是否足以对整体获益-风险进行评估？是否有必要进一步开展相关研究？

6. 是否有足够的药物暴露量和时间及适当的肝功能监测，以预估上市后严重药物性肝损伤发生风险的上限？

7. 估计严重药物性肝损伤的发生率（假定符合海氏法则病例的发生率约为严重药物性肝损伤发生率的 10 倍）或排除严重药物性肝损伤的概率（如 3000 例受试者中无符合海氏法则病例，则其发生率可能 $<1/1000$ ，因此严重药物性肝损伤的发生率可能 $<1/10000$ ）？

8. 是否需要通过相关症状或肝脏生化检查等对药物性肝损伤进行监测？通常仅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。9. 综合考虑其他提示药物

性肝损伤的证据：如作用机制和非临床研究信息等。

六、对治疗肝脏疾病药物临床试验中的药物性肝损伤一般考虑

对于治疗肝脏疾病的新药临床试验，药物性肝损伤的监测、识别和处理应根据具体肝脏疾病而定，对这类受试者，药物性肝损伤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药物性肝损伤。具体要求可参考相关的药物临床试验指导原则或临床诊疗指南。

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药物性肝损伤信号，可能会导致过早和不必要的停药。

（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.如果第二次筛查值比第一次筛查值高 50%以上，应考虑暂缓入组，并重新评估基础肝病的严重程度和是否仍然符合入排标准。

3. 通常，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触发点，如果基线 ALT 或 AST 未超过 $1.5\times\text{ULN}$ ，应以正常值上限的倍数作为触发点，对受试者采取密切观察、暂停用药或永久停药等处理。

4. 除了以基线值的倍数作为停药的触发点以降低受试者出现严重肝损伤的风险外，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、前期非临床和临床数据及相同作用机制药物信息等系统评估的试验药物导致肝损伤的潜在风险，以及受试者是否有进展期肝病或肝硬化等。

（二）治疗胆汁淤积性肝病（如原发性胆汁性胆管炎和原发性硬化性胆管炎）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。用药后，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药物性肝损伤风险的参考值，而非用药前的基线水平。试验过程中药物性肝损伤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、最低值的水平和 TBil 和 DBil 基线水平、肝脏或免疫相关的症状等综合判定。

七、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. EMA. Reflection paper on non-clinical evaluation of drug-induced liver injury (DILI)
6. 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.
7. 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.
8. 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

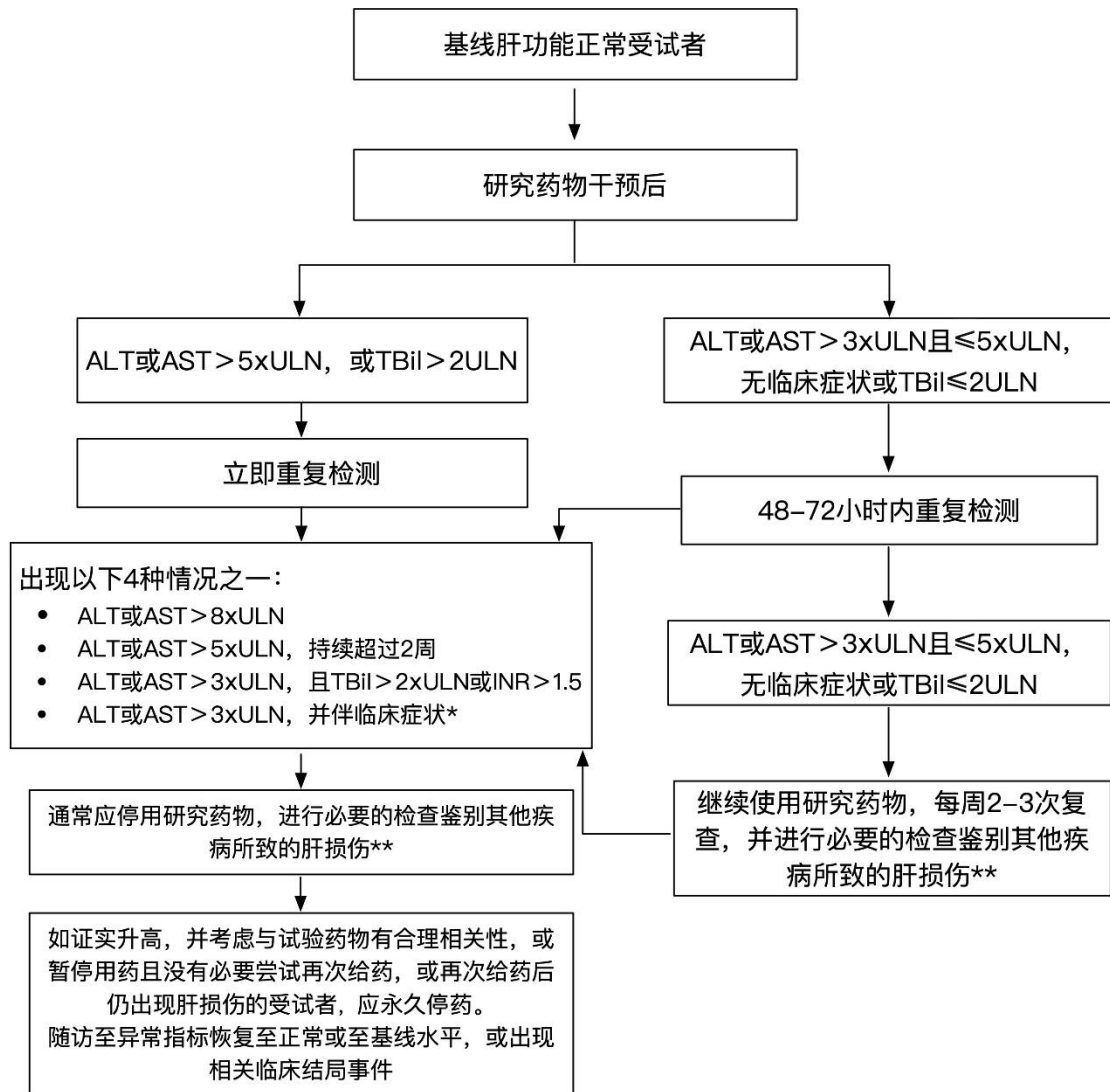
- and Adults with Cirrhosis Secondary to Hepatitis B, C and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Drug Saf.* 2021, 44(2):133-165.
9. Hayashi PH, Lucena MI, Fontana RJ, et al. A revised electronic version of RUCAM for the diagnosis of DILI. *Hepatology.* 2022, 76(1):18-31.
 10. 中华医学会肝病学会分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南. *临床肝胆病杂志.* 2015, 31(11): 1752-1769.
 11. 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, 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
TBil	Total Bilirubin, 总胆红素
ULN	Upper Limit of Normal, 正常值上限

附表-1 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



*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多 (>5%)。

**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。

附表-2 药物性肝损伤病例报告表关键信息

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）从开始用药至开始发病的时间和日期，停止用药或中断用药的时间和日期；
- （2）全身症状（如疲劳、食欲减退、恶心、呕吐、厌食、皮疹、发热等）、其他器官受累、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，如痊愈/恢复、导致住院、肝硬化、肝移植、死亡或药物性肝损伤治疗等；
- （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、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-3 符合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，如体检发现、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。