

[ICH E2F]
[DSUR 示例-III 期试验药物]

ZB3579
研发期间安全性更新报告#4

涵盖周期：2009年1月1日-2009年12月31日

注意：本报告包含揭盲的临床试验不良事件数据

Zoboryn Pharmaceuticals

Taylor Science Park

Five Ash Down

英国

TN22 3AN

批准人签名：

[姓名，职务]

批准日期：2010年2月21日

本文件含有商业秘密和机密的商业信息，在没有事先通知 Zoboryn 公司的情况下不得披露此类信息

Zoboryn 有权提出异议。

执行概要

- 本报告是ZB3579第4份年度DSUR报告，总结了Zoboryn制药公司自2009年1月1日至2009年12月31日收集到的安全性数据。

- ZB3579是一种 α -6-乙酰氢转移酶抑制剂，用于胃食管反流性疾病（GERD）的适应症开发，剂型为片剂，每日一次，一次10 mg-20 mg。

- 共有3800名患者和健康志愿者参加了ZB3579临床研发计划，其中约2900名受试者服用了ZB3579。本次报告时，ZB3579未在任何国家获得上市批准。

通过对新近已经完成的II期剂量探索试验安全数据的审核，确认可能与ZB3579相关的不良反应包括：头痛、恶心、腹痛、胃肠胀气、腹泻和皮疹。这些不良反应的程度通常为轻度。大部分不良事件即使继续给药仍可恢复，但在很多情况下，皮疹需要停药后才能恢复。据此，对研究者手册进行了相应更新。

- 最近完成的一项为期12个月的以犬为试验对象的研究提示存在轻度与剂量相关的肝脏炎性改变。尽管在I/II期试验中，ZB3579对肝脏不良影响的证据有限，仍对III期试验方案进行修订，增加了附加排除标准、加强对肝脏功能检查（LFT）的监测和停药原则，从而对试验受试者任何潜在的肝损伤风险进行管理。此外，建立数据监查委员会对进行中的安全性数据进行实时监督。

- 临床研发计划中共报告了3例胰腺炎。由于每一例胰腺炎都有似乎合理的其他解释，所以不能确定其与ZB3579的因果关系。

- 确认肝毒性、胰腺炎、严重皮肤反应为重要的潜在风险，需要在III期临床项目过程中进行密切监测。

- 考虑到对参加III期临床试验的患者已采取了风险最小化措施，与ZB3579能为GERD患者带来的预期获益相比，与ZB3579相关的已确定的潜在风险，可被合理的接受。

目录

- 1 前言
- 2 全球上市批准情况
- 3 报告周期内因安全性原因而采取的措施
- 4 安全性参考信息的变更
- 5 报告周期内正在进行和已完成的临床试验清单
- 6 估计的累计暴露量
 - 6.1 研发计划中的累计受试者暴露量
 - 6.2 上市后用药经验中的患者暴露量
- 7 行列表及汇总表中的数据
 - 7.1 参考信息
 - 7.2 报告周期内的严重不良反应行列表
 - 7.3 严重不良事件的累计汇总表
- 8 报告周期内临床试验中有意义的发现
 - 8.1 已完成的临床试验
 - 8.2 正在进行的临床试验
 - 8.3 长期随访
 - 8.4 试验药的其他治疗应用
 - 8.5 与联合治疗相关的新的安全性数据
- 9 非干预性研究的安全性发现
- 10 其他临床试验/研究的安全性信息
- 11 上市后的安全性发现
- 12 非临床数据
- 13 文献
- 14 其他 DSUR
- 15 缺乏疗效
- 16 区域特有信息
- 17 最新披露的信息
- 18 整体安全性评估
 - 18.1 风险评估

虚构材料，仅供演示

18.2 获益-风险考量

19 重要风险总结

20 结论

附件

- 1 研究者手册
- 2 重要监管要求汇总表
- 3 正在进行和已完成的临床试验的状态
- 4 人口统计学数据累计汇总表
- 5 严重不良反应行列表
- 6 严重不良事件累计汇总表
- 7 文献/论文摘要

区域附件

- R1: 严重不良反应的累计汇总表
- R2: 报告周期内死亡受试者列表
- R3: 报告周期内退出研究的受试者列表
- R4: 与美国 IND 相关的 I 期试验方案的重大修订
- R5: 重大生产变更
- R6: 与美国 IND 相关的下一年的总体研究计划概要
- R7: 与美国 IND 相关的未解决问题的记录

1 前言

本报告是Zoboryn制药公司编制的第4份DSUR，Zoboryn制药公司是正在进行的ZB3579临床研发计划的全球申办者；国际研发生日是2006年1月16日。本DSUR汇总了Zoboryn药物公司在2009年1月1日至2009年12月31日期间收集到的全球ZB3579临床研发计划所产生的安全数据，并根据ICH E2F（DSUR）指南进行编写。

ZB3579是 α -6-乙酰氢转移酶的强效和高选择性抑制剂， α -6-乙酰氢转移酶是参与胃酸分泌的细胞内酶。在临床药理学研究中，ZB3579片 10-40 mg每天服用一次可完全抑制所有参与试验的健康志愿者的胃酸水平。已经证实，降低胃酸水平在包括胃食管反流疾病（GERD）、胃炎和消化性溃疡等多种疾病中有积极的作用。

目前，正在研究的ZB3579的主要适应症为成人GERD。预计它将不同于现有疗法（质子泵抑制剂和H₂-拮抗剂），具有更快速、完全和持久的胃酸抑制作用，从而可提高GERD的治疗效果。

Zoboryn是ZB3579临床试验的唯一申办者。ZB3579未用于研究者申办的试验、同情使用或指定患者用药。

2 全球上市批准状态

在报告期间 ZB3579 尚未在任何国家获得上市许可。

3 报告周期内因安全性原因而采取的措施

根据为期12个月对犬的研究中肝脏炎症的证据（参见第12.2节；非临床数据-对肝脏的影响），相关监管机构和伦理委员会同意对正在进行的III期研究的试验方案进行修改，包括增加排除标准、停药规则和强化肝功能检查（LFT）监测。此外，对ZB3579研究者手册也进行了更新，患者签署了经修订的知情同意书以便继续进行研究，并且成立了数据监查委员会以审查来自正在进行的该项目的安全数据（见第18.1.3节；风险评估-肝脏发现）。

与ZB3579研发计划有关的重要监管要求汇总表见附录2。早期临床前研究显示ZB3579阻断hERG编码的钾离子通道，IC₅₀值为0.09 μ M，是在人体内每天给药一次ZB3579 40 mg观察到的C_{max}的约10倍。在II期临床试验开始之前，2007年10月完成“全面QT研究”。结果显示，单次ZB3579 400 mg给药后24小时内心室复极无影响，无受试者出现QTcF>500 msec，无受试者出现较基线QTcF>20 msec的改变。所有其他间期测量值均在生理范围内。然而，一名研究受试者在服用ZB3579 400mg 1小时内出现了3秒的窦性停搏。由于这一发现，美国FDA要求所有研究受试者在美国II期临床试验（3579DD/014）期间进行Holter监测-该监测的结果的总结见第8.1节。

4 安全性参考信息的变更

研究者手册(IB)提供了与该产品在人体受试者研究相关的临床和非临床数据的总结。本报告的安全性参考信息，即为在ZB3579 IB的第7章（研究者数据和指南的总结）中向研究者提供能帮助研究者清晰理解和ZB3579相关的可能风险、不良反应、具体的检查、观察结果及注意事项。

根据对已完成的II期研究的数据审查，确定在2009年8月的ZB3579 IB第7节应增加以下不良反应：恶心、腹痛、胃肠胀气、腹泻及皮疹。II期试验数据显示头痛和胃肠道反应的程度常较轻，即使继续给药症状也可消失，但是，虽然皮疹通常程度较轻且为斑丘疹，但是在很多情况下仍需要停药后症状才能消失。

IB在2009年12月进行了更新，提供了来自为期12个月犬研究的肝脏数据的细节，以及为降低正在进行的临床试验中研究受试者的潜在风险而采取的措施（进一步的细节，见第12.2节和第18.1.3节）。由于最新版本IB尚未提交给相关监管机构，本DSUR只提供了一份副本（附录1）。

5 报告周期内正在进行和已完成的临床试验清单

报告期间共完成2项II期剂量-效应研究。GERD患者接受5、10、20 mg或40 mg ZB3579（n=1665）或40 mg埃索美拉唑（n=409）每日一次给药治疗，持续最长6周。结果显示，ZB3579能有效抑制GERD患者的胃酸，改善内镜检查结果和症状，该结果支持进入III期研发的决定。因为II期研究显示，5 mg剂量仅部分有效，而40 mg剂量较20 mg剂量效果增加有限，且不良反应比例随剂量升高而增大，决定III期项目评估ZB3579每日一次的剂量为10-20 mg。

第一项III期临床试验于2009年8月2日开始。截至2009年12月31日，共1011名患者被纳入3项临床试验，这3项临床试验比较了ZB3579（10 mg每日1次，20 mg每日1次，持续最长12周）与埃索美拉唑或兰索拉唑在治疗GERD方面的疗效，根据随机分组方案，其中三分之二的患者接受ZB3579治疗。此外，在本报告期间开展了两项研究，以研究患者的肾功能和肝功能损害情况，另开展了第三项研究，以比较II期和III期制剂的生物利用度。

报告期间每项已完成和进行中的临床试验的细节详见附录3。

6 估计的累计暴露量

6.1 研发计划中受试者的累计暴露量

共有388名健康志愿者和3400多名患者被纳入ZB3579临床项目，其中约2900名受试者接受了ZB3579给药。总共有2074名患者参加了II期项目，超过1000名患者被纳入了III期研究。

健康志愿者接受ZB3579最长达7天的单次给药或多次给药。GERD患者在临床研发计划期间每天接受ZB3579 5-40 mg，时长从14天到12周不等。

表1根据已完成的研究的实际暴露数据和进行中的研究的入组/随机化方案提供了临床研究中的总体受试者暴露量估计。

表 1. ZB3579 临床研究中估计的受试者累计暴露量*

| 治疗 | 受试者数** |
|------------|--------|
| ZB3579 | 2938 |
| 埃索美拉唑/兰索拉唑 | 782 |
| 安慰剂 | 201 |
| 其他对照药 | 106 |

* 包括患者和健康志愿者，截至2009年12月31日。

** 包括在交叉研究中接受ZB3579和阳性对照治疗的受试者

ZB3579累计估计暴露量的年龄、性别和种族的分布情况，参见附录4。

根据I-II期临床研究的排除标准，育龄期女性使用ZB3579的经验有限。生殖毒性研究已经完成，结果显示ZB3579对大鼠或家兔的生育能力或胎儿发育没有不利影响。因此，目前允许育龄期女性进入III期研究，只要其使用有效的避孕手段——这将为此患者群体提供重要的经验。

6.2 上市后用药经验中的患者暴露量

在本报告生成时ZB3579尚未在任何国家获得上市许可。

7 行列表和汇总表中的数据

相关安全数据分别在附录5行列表（严重不良反应）和附录6的和累计汇总表（严重不良事件）中呈现。

7.1 参考信息

采用监管活动医学词典（MedDRA）第12.1版编码不良事件，行列表和汇总表按系统器官分类（SOC）和首选语（PT）级别的字母顺序排序。

鉴于本报告的目的，非预期不良反应是指与本DSUR周期开始时ZB3579的安全性参考信息不一致的不良反应，注意，ZB3579 IB在2009年6月进行了修订，包括以下不良反应：恶心、腹痛、胃肠胀气、腹泻和皮疹。

7.2 报告周期内严重不良反应行列表

在本报告期间，有82名患者被报告了94例严重不良事件（SAE），其中27例SAE被研究者和/或Zoboryn判定为可能与试验药相关。这27例严重不良反应的细节参见附录5。每个病例报告仅在行列表内出现一次，并根据Zoboryn判定，按照该病例最严重的不良反应在主要SOC中呈现。

包括揭盲结果的所有病例报告均应提供确定的药物名称。对于未揭盲的病例报告，药物被标记为“盲态”。

7.3 严重不良事件的累计汇总表

附录6为ZB3579临床研发计划期间，从开始到数据锁定点（2009年12月31日），报告的严重不良事件（SAE）数量的累计汇总表，按照SOC排序。附录R1为展示严重不良反应（即，“可能相关的SAE”）数量的类似的表格，星号表示该表中在MedDRA 首选语（PT）水平指定为“非预期”的术语。

两张表均按照如下的列标题记录SAE数量：试验药（ZB3579）、安慰剂、对照药以及“盲态”。当两个SAE具有同一个受试者编码以及同一个MedDRA PT时，在表格的PT级别记录为一次事件。

8 报告周期内临床试验中有意义的发现

8.1 已完成的临床试验

在本报告期间，Zoboryn分析了两个已完成的剂量-效应临床试验（3579DD/0013和3579DD/0014）的数据，这两个临床试验研究了ZB3579用药6周治疗 GERD。数据显示，ZB3579（10-40 mg，每日一次）可以有效地快速抑制胃酸水平、减轻症状、改善内镜检查结果，这些发现足以支持决定启动以埃索美拉唑和兰索拉唑为阳性对照的III期临床试验项目。

一名健康志愿者在“全面QT研究”期间出现3秒的窦性停搏（参见第3章），因此研究3579DD/0014的研究者在ZB3579（或阳性对照）开始给药后的第一周对所有受试者均进行Holter监测。无窦性停搏或症状性心动过缓的其他报告。在室上性心律失常或室性心律失常的发生情况方面，各治疗组之间没有差异，因此认为在III期试验中没有必要进行Holter监测。

2009年初，II期临床试验项目报告了两例胰腺炎。第一例报告为一名52岁女性，其病史包括GERD、背痛、裂孔疝、高脂血症、2型糖尿病和慢性阻塞性肺病（3579DD/013/002/023）。患者当时的合并用药包括二甲双胍和辛伐他汀。患者因急性上腹痛、恶心和呕吐住院，诊断为急性胰腺炎伴脂肪酶和淀粉酶中度升高（分别高达226 U/L和184 U/L）。值得注意的是，患者在前一周的数个聚会上饮酒。入院时，患者已服用ZB3579 20 mg每日一次持续8周；在住院时停止服用试验药。研究者认为该不良事件可能与试验药或辛伐他汀有关，于是患者退出了研究。该患者此后已完全恢复。

第二份报告（3579DD/013/011/008）为一位46岁女性，有GERD病史和原发性硬化性胆管炎，患者因进行性腹痛加重入院，诊断为急性胰腺炎伴脂肪酶和淀粉酶值升高（分别高达489 IU/L和733 U/L）。入院后停止服用试验药，患者退出试验——患者入院前共接受ZB3579 40 mg，每日1次，连续23天。患者已从此不良事件中恢复，研究者认为该事件与试验药不相关。

此外，值得注意的是，已确认皮疹为可能与ZB3579相关的不良反应，2009年2月期间报告了一例多形性红斑病例。一位67岁男性，有GERD及冠心病病史，在ZB3579 10 mg，每日一次，持续治疗5周后，出现颈部、臀部、上肢及背部瘙痒性丘疹性红斑（3579DD/014/007/014）。该患者的伴随用药包括氟茚二酮、鱼油胶囊和阿替洛尔。虽然没有进行特定的诊断性检查，患者被诊断为多形性红斑。在ZB3579停药并用非索非那定治疗15天后，症状消失。

8.2 正在进行的临床试验

除了2009年初收到的两份胰腺炎病例报告（见第8.1节）外，2009年12月还收到另一份胰腺炎病例报告。此病例为一位肥胖的58岁男性，有酗酒、GERD、肝硬化和既往胰腺炎的病史（3579DD/016/003/004）。患者两天前因腹痛、背痛、恶心和呕吐住院，诊断为急性胰腺炎，脂肪酶和淀粉酶升高（分别高达436 IU/L和689 U/L）。患者在发生该事件前接受了4周的试验药治疗。停用试验药后，患者在对症治疗完全恢复。研究者认为该不良事件与试验药无关，治疗编码未破盲，直到完成试验。

此外，在数据锁定点之后收到了1例“肝炎”的病例报告，目前正在通过随访以获得进一步的临床细节（见第17节；最新披露信息）。

8.3 长期随访

目前未对完成ZB3579研究的患者进行长期随访。

8.4 试验药的其他治疗应用

未启动ZB3579批准前患者用药项目。

8.5 与联合治疗相关的新的安全性数据

ZB3579用于单药治疗，因此本节不适用。

9 非干预性研究的安全性发现

在本报告周期内，未启动、进行、完成或报告ZB3579的观察性或流行病学研究。

10 其他临床试验/研究的安全性信息

未使用ZB3579进行其他研究。

11 上市后的安全性发现

ZB3579尚未在任何国家获得上市批准。

12 非临床数据

对近期完成的ZB3579大鼠6个月和犬12个月毒性研究数据进行了分析。相关的发现总结如下。

12.1 对胃部的影响

给予ZB3579的所有大鼠和犬的胃部均出现粘膜表面增厚和与高胃泌素血症的营养作用相关的形态学改变，其中高胃泌素血症是由受试物对胃酸分泌的长期且显著的抑制作用所导致。上述变化在前期的ZB3579大鼠和犬3个月毒性试验以及质子泵抑制剂的类似研究中已有充分阐明，并被认为是由于酸抑制而引起的放大的药理作用/适应性变化。

12.2 对肝脏的影响

临床检测结果显示，犬经口给予ZB3579 12个月后，所有剂量组（1、10和50 mg/kg/天）可见丙氨酸氨基转移酶（ALT）水平有小幅但持续性增加，这种增加具有时间和剂量依赖性且在恢复期可恢复。

此外，组织病理学检查可见肝脏存在轻微的炎症变化。所有犬（包括对照组）均表现为肝内散在的小叶中心炎症灶，严重程度为轻微。但是，中、高剂量组的犬还表现出与慢性炎症一致的变化，炎症的严重程度为轻微或轻度，且高剂量组雄性动物小叶中心炎症的发生率高于对照组。给药组动物肝脏中结缔组织数量也有所增加，这与慢性炎症相一致并且着色巨噬细胞中有脂褐素存在，表明细胞更新增加。

该发现与给药的犬中观察到的ALT水平升高有很强的相关性，因此ALT的持续升高可认为是在发生组织病理学改变之前肝损伤的可靠标志物。ALT在犬体内基本上是肝脏特异性的，其升高通常表明肝细胞损伤。ALT在犬体内的半衰期相对较短，因此在整个研究中所见ALT水平的升高与细微的较低程度肝细胞损伤相一致。

相比之下，大鼠给药6个月或犬给药3个月，ALT升高不明显且未观察到肝组织病理学改变。

上述发现的临床意义在本DSUR的第18.1.3节进行了讨论。

12.3 易激惹性

在之前进行的为期4周的毒理学研究中，ZB3579以最高剂量50 mg/kg/天经口给予雄性和雌性犬：在10 mg/kg/天和50 mg/kg/天剂量组观察到易激惹性。然而，在犬为期12个月的毒性试验中，用ZB3579以类似的剂量经口给予雄性和雌性犬，各组均未观察到易激惹性。这种差异的原因尚不清楚，但注意到上述研究的持续时间不同且在不同的合同实验室进行。

在短期或长期的大鼠研究中未观察到易激惹性。

13 文献

本次报告期间，没有发现引用ZB3579的文献。

2009年10月，对已上市抑酸剂的巢式病例对照研究结果发表（Smith J et al 2009）。该研究显示，目前使用的质子泵抑制剂，无论治疗时间长短，均增加细菌性胃肠炎的风险（相对风险：2.6；95%置信区间（CI）：2.1-3.2），在H2受体拮抗剂中未发现此类相关性（RR：1.2；95%CI：0.8-1.5）。

弯曲杆菌属（n=4253）和沙门菌属（n=1956）是在病例组中常见的引起胃肠炎的两个菌属。由于病例数有限（志贺氏菌，n=276；艰难梭菌，n=28），无法对与胃肠炎有关的其他细菌进行风险比计算。这项研究的结果反映了质子泵抑制剂药品说明书中已有的内容，使用降酸药物治疗可能导致胃肠道感染（如沙门菌属和弯曲杆菌属）的风险略有增加。

这些结果与ZB3579的相关性尚不清楚。然而，如果上述结果与有效减少酸分泌有关，可以预期，在使用ZB3579治疗的患者中到一定时间也会有类似的结果。

14 其他DSUR

Zoboryn未获知有任何其他组织正在进行ZB3579的任何临床试验。

15 缺乏疗效

由于ZB3579不用于治疗严重或危及生命的疾病，因此本节不适用。

16 区域特有信息

以下附录R1至R7提供了地区要求的信息：

R1：SAR累计汇总表

R2：报告周期内死亡受试者列表

R3：报告周期内因任何不良事件而退出临床试验的受试者列表

R4：与美国IND相关的对I期试验方案的重大修订

R5: 重大生产变更

R6: 与美国IND相关的下一年的总体研究计划概要

R7: 与美国IND相关的未解决问题的记录

17 最新披露的信息

本DSUR数据锁定点之后，Zoboryn收到一例“肝炎”的首次病例报告，1名57岁女性患者，服用ZB3579 20 mg每日一次治疗GERD达9周（3579DD/015/005/012）。该女性还在使用一种治疗高脂血症的他汀类药物（未指明）。研究者报告该事件可能与试验药相关。正在收集随访信息以阐明该事件中的临床细节以及ZB3579可能的作用。

18 总体安全性评估

18.1 风险评价

18.1.1 可能的不良反应

对已完成的II期研究进行分析后，确认了少数可能的不良反应（恶心、腹痛、胃肠胀气、腹泻和皮疹）；在I期项目中，已确认头痛为不良反应。这些不良反应为剂量相关，通常严重程度为轻度，但在健康志愿者的单次和多次递增剂量研究中，头痛常常严重到被认为是剂量限制效应。尽管而在某些情况下，皮疹需要停药才能得到缓解，但大部分的不良反应在未停药的情况下就得以缓解。

在收到一例多形性红斑的病例报告（见第8.1节）后，对III期临床试验数据中可能的重度皮肤反应报告进行了密切监测，并对任何此类报告进行详细随访以确定其临床特征。

18.1.2 易激惹性

之前的28天犬研究中观察到了易激惹性，但是在随后的本DSUR报告周期内进行的12个月的犬研究中没有观察到易激惹性（见第12.3节）。在已完成的临床剂量范围研究中，或在中枢神经系统效应的其他证据中，均无应激性报告。因此，不再认为“易激惹性”是对ZB3579给药的患者的潜在风险。

18.1.3 对肝脏的影响

最近开展了一项针对犬的为期12个月的动物研究，结果表明，ZB3579可能与犬肝脏的轻度炎症有关（参见第12.2节）。

在I期研究中，253名健康受试者接受了ZB3579单次给药（最高160 mg）以及最长达10天的多次给药（每日最高80 mg）。此外，286名患者接受了ZB3579（每日最高40 mg）给药14天。对这些研究中的肝功能检测（LFT）结果进行评价，没有发现任何可能是ZB3579导致的具有临床意义的LFT结果升高。在ZB3579组和安慰剂组的一些受试者中，

可观察到ALT和天冬氨酸氨基转移酶（AST）的相对轻微（<正常上限（ULN）的2倍）的可逆性升高，这些可逆升高归因于ZB3579暴露以外的因素。

在已完成的II期剂量-效应研究中，GERD患者每天给予ZB35795-40 mg或埃索美拉唑40 mg，最长6周。在给药期间的1、2周和6周以及完成试验后2周进行肝功能检测。在任何治疗组的治疗期间，可观察到LFT水平的波动，但没有观察到存在肝酶的总体升高趋势。8例服用ZB3579的患者ALT值 $>3 \times \text{ULN}$ ，胆红素水平无相应升高；2例服用埃索美拉唑的患者ALT值 $>3 \times \text{ULN}$ 。数据评价表明，在ALT $>3 \times \text{ULN}$ 的所有患者中，除了试验药外，还有其他合理的临床解释（例如，酒精摄入、传染性单核细胞增多症、伴随用药、服药前的检测值已经升高、连续服药期间的各种标准化值）。

虽然在I/II期临床试验期间的肝脏异常不明显，但大多数患者的治疗持续时间相对较短，因此可能无法确定肝脏方面的临床影响。在III期计划中，ZB3579给药时间预计长达12周，将提供关于ZB3579对人体肝脏任何影响的充分性数据，并将犬的结果纳入临床考虑范围。尽管如此，仍考虑到针对犬的实验发现，对III期试验方案进行了修改，以对试验参与患者的任何潜在风险进行管理：

1. 附加的排除标准：患者既往或目前有肝脏疾病，且患者ALT $>1.5 \times \text{ULN}$ 或胆红素 $>\text{ULN}$

2. 增加监测LFTs频率，并建立个体停药原则。在3项进行中的、为期12周的III期研究中，患者在第1、2、4、8和12周以及给药后2周检测LFT。此外，建议患者一旦出现任何提示肝脏疾病的症状或体征（例如，厌食、恶心、呕吐、右腹疼痛、疲乏、昏睡、流感样症状、瘙痒和黄疸），立即找研究者就诊。每个试验方案中的病例处理计划中，特别规定了任何患者出现ALT、AST或碱性磷酸酶（ALP）的升高 $>3 \times \text{ULN}$ ，中心试验室应向ZB3579研究项目组和研究者发送警报传真。这样，患者在获知检测结果后的3天内即可被召回，并行进一步的实验室筛查和持续监测、查体以及针对肝功能异常原因的相关病史追溯，或必要时进行进一步检查。如果患者ALT、AST或ALP $>5 \times \text{ULN}$ ，或总胆红素 $>2 \times \text{ULN}$ 合并ALT、AST或ALP的任意一项 $>3 \times \text{ULN}$ ，则立即停用试验药。

基于犬的临床前研究，ALT的持续升高似乎是在肝脏发生病理性改变之前的一项可靠的标志物。因此，应积极对升高的LFT实施处理计划，以确保试验进行中受试者的安全。

最后，Zoboryn成立了一个数据监查委员会，对参加III期临床试验患者的安全性进行监督。Zoboryn接收实验室和不良事件数据后，提供给委员会。委员会可查看自己的

随机化代码副本，以便能够以开放的方式评估正在收集的数据。委员会将每月向Zoboryn提供报告，描述是否存在对受试者肝脏不利影响的任何迹象。

数据监查委员会的活动，由ZB3579全球安全性医师和临床研究团队医师，对整个研究人群的肝功能实验室检查，进行每周在线评估来补充，并保持研究盲态。当内部审查发现无法解释的肝功能异常时，ZB3579临床小组将联系数据监查委员会，由数据监测委员会评估是否进一步揭盲。

18.1.4 胰腺炎

在ZB3579临床试验期间，现已收到三份胰腺炎病例报告，其中两份来自II期试验（见第8.1节），另一份来自进行中的III期试验（见第8.2节）。在这3个病例中，每一例报告都有似乎合理的替代解释，并且与ZB3579的因果关系尚未确定。然而，随着III期临床研究的进展，将持续评价这一风险，并及时关注任何有关胰腺炎的新增病例报告。

18.1.5 潜在相互作用

人体药物代谢研究表明，ZB3579对细胞色素P450酶没有作用，因此ZB3579的临床药代动力学不太可能受到P450诱导剂或抑制剂的影响。然而，在本报告周期之前进行的一项抗酸剂相互作用研究显示，联合应用抗酸剂可能降低ZB3579的生物利用度，而且，当前的临床试验方案要求ZB3579服用时间在服用抗酸剂之前或之后2小时以上。

许多GERD患者同时服用非甾体抗炎药（NSAID）治疗合并症。迄今为止，ZB3579与NSAID之间没有临床上显著的相互作用。虽然在这方面没有进行正式的相互作用研究，但与非甾体抗炎药相互作用的潜在可能将作为正在进行的III期临床试验计划的一部分进行评估。

18.2 获益-风险考量

目前正在研究将成人GERD作为ZB3579的主要适应症。预计其不同于现有的疗法（质子泵抑制剂和H₂-拮抗剂），将更快、更完全和更持久的抑制胃酸，从而提高治疗GERD的效果。

在报告周期内，Zoboryn分析了两项已完成的剂量-范围试验（3579DD/0013和3579DD/0014）的数据，这些临床试验考察了ZB3579给药6周对GERD进行治疗。数据表明，ZB3579有效抑制了GERD患者的胃酸，改善了内镜检查结果和症状，这足以支持决定以埃索美拉唑和兰索拉唑作为阳性对照启动III期临床试验项目。

将消化系统症状和皮疹确定为可能的不良反应，并不能影响ZB3579预期可以获得的，有利的，获益-风险评估，不需要对现有的临床研究方案或知情同意书进行任何修改。

药物对犬肝脏影响的最终临床意义尚未确定；参加ZB3579临床试验的个体患者的风险正在通过加强肝功能监测和停药原则来管理，同时通过数据监查委员会来监督正在进行的数据。

随着III期研究项目的推进，胰腺炎和严重皮肤反应已被确定为需要密切监测的项目。

19 重要风险总结

本章节总结了在执行ZB3579临床试验项目过程中已经认识到的重要已确认或潜在风险。在报告期内，下列各项已被认为是重要的潜在风险：

- 肝毒性
- 胰腺炎
- 重度皮肤反应

详见表2。

表2 此前和进行中的研究中的重要风险总结

| 潜在风险 | 临床前数据 | 临床数据 | 措施 |
|------|---|---|--|
| 易激惹 | 28 天犬研究：中剂量组犬出现易激惹。 12 个月犬研究：相同剂量未观察到易激惹。 大鼠研究：未观察到易激惹。 | I-II 期临床研究：未观察到易激惹。 <u>不再考虑其为潜在风险。</u> | 此潜在风险状态将通过正在进行的 III 期临床试验结果进行确认。 |
| 肝毒性 | 12 个月犬研究： ZB3579 可能与轻度肝脏炎症相关。 | I-II 期临床研究：未见肝损伤。 | 在 I/II 期研究中，治疗持续时间相对较短，这意味着需要更长时间的临床研究来验证犬研究中的发现。 III 期临床试验方案已被修订，以管理试验受试者的潜在肝损伤风险： <ul style="list-style-type: none"> • 附加的排除标准 • 强化 LFT 监测 • 停药原则 • 设立数据监查委员会 |

| | | | |
|--------|------|---|---|
| 胰腺炎 | 无发现。 | 三例胰腺炎病例报告。与 ZB3579 因果关系未确定-每例都有模棱两可的解释。 | 随着 III 期项目的进行，将持续对该风险进行审阅，并对任何新发报告及时关注。 |
| 重度皮肤反应 | 无发现。 | II 期试验表明患者在 ZB3579 给药时可能出现皮疹。 II 期试验中报告了一例多形性红斑病例。 | 对 III 期临床试验的重度皮肤反应报告进行密切监测（例如，多形性红斑、Stevens-Johnson 综合征、中毒性表皮坏死松解症），并对任何受累患者进行密切随访。 |

| 已确认的风险 | 临床前数据 | 临床数据 | 措施 |
|---------|-------|------|-----|
| 无已确认的风险 | 不适用 | 不适用 | 不适用 |

20 结论

根据对II期临床试验数据的审阅，确认头痛、恶心、腹痛、胃肠胀气、腹泻和皮疹为药物不良反应。

肝毒性、胰腺炎和重度皮肤反应已被确认为重要的潜在风险，随着III期临床项目的推进，将对其进行密切监测。

对III期试验方案进行了修订，以管理任何试验受试者肝损伤的风险，包括增加的排除标准、增强LFT监测、停药原则和数据监查委员会监督。

与 ZB3579 相关的潜在风险需要通过 GERD 患者的可能获得的预期获益进行判断。

虚构材料，仅供演示

附录1

研究者手册

以下为本DSUR的附件：

ZB3579 IB，日期：2009年12月1日

虚构材料，仅供演示

附录2

重要监管要求汇总表

| 日期 | 机构/国家 | 要求 | 状态 |
|-------------|--------|---|------------|
| 2007年11月25日 | FDA/美国 | 美国 II 期临床试验 (3579DD/014) 要求进行 Holter 监测 | 研究完成-无重大发现 |

附录3

正在进行的和已完成的临床试验状态

附录3A正在进行的临床试验

| 研究识别号 | 分期 | 国家 | 研究题目 | 研究设计 | 给药方案 | 研究人群 | FVFP* | 计划入组人数 | 受试者暴露量** |
|------------|-----|-----------|---------------------------|--------------------------|---|-------------------------------|----------|--|---|
| 3579DD/016 | III | 欧洲 | GERD 患者中安 全性和有效性评 价 | 随机, 双盲, 平行, 阳性对照 | ZB3579 10-20 mg 或埃索美拉唑 40 mg po od 12 周 | 男性/女性 年龄: 18-90 GERD 患者 | 2/8/09 | ZY 10 mg: 500 ZY 20 mg: 500 埃索美拉唑: 500 | ZY 10 mg: 136 ZY 20 mg: 136 埃索美拉唑: 136 |
| 3579DD/017 | III | 美国 加拿大 | GERD 患者中安 全性和有效性评 价 | 随机, 双盲, 平行, 阳性对照 | ZB3579 10-20 mg 或埃索美拉唑 40 mg po od 12 周 | 男性/女性 年龄: 18-90 GERD 患者 | 3/8/09 | ZY 10 mg: 500 ZY 20 mg: 500 埃索美拉唑: 500 | ZY 10 mg: 145 ZY 20 mg: 145 埃索美拉唑: 145 |
| 3579DD/018 | I | 英国 | 肾损伤研究 | 随机, 双盲, 平行 | ZB3579 10 mg od po 7 天 | 男性/女性 年龄: 18-65 肾损伤患者 | 4/12/09 | ZB3579: 18 | ZB3579: 12 |
| 3579DD/019 | I | 英国 | 肝损伤研究 | 随机, 双盲, 平行 | ZB3579 10 mg od po 7 天 | 男性/女性 年龄: 18-65 肝损伤患者 | 24/11/09 | ZB3579: 18 | ZB3579: 8 |
| 3579DD/020 | III | 欧洲 | GERD 患者中安 全性和有效性评 | 随机, 双盲, 平行, 阳性对照 12 周 | ZB3579 10-20 mg 或兰索拉唑 30 mg | 男性/女性 年龄: 18-90 | 13/9/09 | ZY 10 mg: 500 ZY 20 mg: 500 | ZY 10 mg: 56 ZY 20 mg: 56 |

虚构材料，仅供演示

| | | | | | | | | | |
|------------|---|----|----------------------------------|----------|--------------------------------------|----------------------------------|---------|------------|--------------------------------|
| | | | 价 | | po od 12 周 | GERD 患者 | | 兰索拉唑： 500 | 兰索拉唑： 56 |
| 3579DD/021 | I | 英国 | 生物利用度研究 (II 期 vs III 期制 剂) | 随机，双盲，交叉 | ZB3579 10-20 mg po sd (x2 制剂) | 男性 年龄： 18-45 健康志愿者 | 5/12/09 | ZB3579： 12 | ZY 10 mg： 6 ZY 20 mg： 6 |

* FVFP = 首位患者首次访视

** 基于截至 2009 年 12 月 31 日招募并执行随机分组计划的患者总数

虚构材料，仅供演示

附录3B 报告周期内已完成的临床试验

| 研究识别号 | 分期 | 国家 | 研究题目 | 研究设计 | 给药方案 | 研究人群 | 受试者暴露量 |
|------------|----|-----------|-------------------------|---------------------|--|-------------------------------|---|
| 3579DD/013 | II | 欧洲 | GERD 患者中有效性和安全性的剂量-效应研究 | 随机，双盲，平行，阳性对照 6周 | ZB3579: 5-40 mg po od 埃索美拉唑: 40 mg po od | 男性/女性 年龄: 18-90 GERD 患者 | ZY 5 mg: 224 ZY 10 mg: 236 ZY 20 mg: 228 ZY 40 mg: 219 埃索美拉唑: 225 |
| 3579DD/014 | II | 美国 加拿大 | GERD 患者中有效性和安全性的剂量-效应研究 | 随机，双盲，平行，阳性对照 6周 | ZB3579: 5-40 mg po od 埃索美拉唑: 40 mg 口服 od | 男性/女性 年龄: 18-90 GERD 患者 | ZY 5 mg: 186 ZY 10 mg: 192 ZY 20 mg: 182 ZY 40 mg: 198 埃索美拉唑: 184 |

附录4

人口统计学数据累计汇总表

表1 临床试验受试者ZB3579的估计累计暴露量（按年龄性别分类）*

| 年龄（岁） | 受试者数量 | | 总数 |
|---------|-------|-----|------|
| | 男性 | 女性 | |
| <18 | 0 | 0 | 0 |
| 18 - 65 | 1075 | 771 | 1846 |
| 66 - 75 | 169 | 211 | 380 |
| >75 | 6 | 12 | 18 |
| 合计 | 1250 | 994 | 2244 |

* 截至 2009 年 12 月 31 日已完成研究获得的数据

表 2 临床试验受试者ZB3579的估计累计暴露量（按照种族分类）*

| 人种 | 受试者人数 |
|-----|-------|
| 高加索 | 1779 |
| 黑人 | 392 |
| 亚裔 | 59 |
| 其他 | 14 |
| 未知 | 0 |
| 合计 | 2244 |

* 截至 2009 年 12 月 31 日已完成研究获得的数据

附录5 严重不良反应行列表

SOC: 免疫系统疾病

| 试验编号 [EudraCT # ¹] | 病例识别号/ 受试者# ² | 国家/ 地区 性别 年龄 | 严重药物不 良反应 (SAR) | 结局 ³ | 发生日期 ⁴ 到发生的时间 ⁴ | 可疑药 物 | 日剂量 给药途径 剂型 | 治疗日期 治疗持续时间 | 注释 |
|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------|--|----------|-------------------|---------------------------------|--|
| 3579DD/013 [2007-001234- 56] | 2009UK01234 013/012/005 | 英国 女性 56岁 | 过敏反应 皮疹 水肿 低血压 | 已恢复 | 2009年3月15日 14天 | ZB3579 | 20 mg po片剂 | 2009年3月2日- 2009年3月15日 14d | 住院。诊断为药物过敏。从首次给 药ZB3579到事件发生的时间为2 周。首次给药阿莫西林(胸部感染) 到事件发生的时间为3天。 研究者认为事件与ZB3579和/或阿 莫西林可能相关。 |

SOC: 代谢和营养

| 试验编号 [EudraCT # ¹] | 病例识别号/ 受试者# ² | 国家/地区 性别 年龄 | 严重药物不 良反应 (SAR) | 结局 ³ | 发生日期 ⁴ 到发生的时间 ⁴ | 可疑药物 | 日剂量 给药途径 剂型 | 治疗日期 治疗持续时间 | 注释 |
|--------------------------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------|--|--------|-------------------|--------------------------------------|--|
| 3579DD/014 [n/a] | 2009US04321 014/010/003 | 美国 女性 78岁 | 低钠血症 | 已恢复 | 2009年2月26日 24天 | ZB3579 | 10 mg po 片剂 | 2009年2月2日 - 2009年2月 26日 24天 | 住院。高胆固醇血症、高尿酸血症、 糖尿病病史。 多种伴随用药。 研究者认为ZB3579 和阿尔噻嗪/ 螺内酯为共同可疑药物。 |
| ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... |

1. EudraCT编号-如适用
2. 受试者编号: 研究/中心/患者
3. 病例水平(例如, 已恢复、死亡、改善、后遗症、未知)
4. 仅为“主要”严重ADR

虚构材料，仅供演示

附录6
严重不良事件累计汇总表

| <u>系统器官分类</u> | | 至 2009 年 12 月 31 日合计 | | | |
|------------------|--------|----------------------|------|-----|--|
| 首选语 | ZB3579 | 盲态 | 阳性对照 | 安慰剂 | |
| <u>血液及淋巴系统疾病</u> | | | | | |
| 血小板减少症 | 0 | 2 | 1 | 0 | |
| 白细胞减少症 | 1 | 0 | 1 | 0 | |
| <u>心脏器官疾病</u> | | | | | |
| 心绞痛 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| 心肌梗死 | 1 | 0 | 1 | 0 | |
| 室性心动过速 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| <u>胃肠系统疾病</u> | | | | | |
| 腹痛 | 3 | 2 | 2 | 0 | |
| 胰腺炎 | 2 | 1 | 0 | 0 | |
| ... | ... | ... | ... | ... | |

虚构材料，仅供演示

附录7

论文/文献摘要

本报告周期内，没有与ZB3579相关的论文/文献发表。

虚构材料，仅供演示

附录R1

严重不良反应的累计汇总表

| 系统器官分类 | 至 2009 年 12 月 31 日合计 | | | |
|-----------|----------------------|------|------|-----|
| 首选语 | ZB3579 | 盲态药物 | 阳性对照 | 安慰剂 |
| 血液及淋巴系统疾病 | | | | |
| 血小板减少症* | 0 | 1 | 1 | 0 |
| 胃肠道疾病 | | | | |
| 腹痛* | 1 | 2 | 1 | 0 |
| 胰腺炎* | 1 | 0 | 0 | 0 |
| ... | ... | ... | ... | ... |

*表示非预期术语

虚构材料，仅供演示

附录R2

报告期内死亡受试者列表

| 试验编号 [EudraCT # ¹] | 病例编号/ 受试者# ² | 国家 性别 年龄 | 死因 | 发生日期 ³ 至事件发生的时 间 ³ | 可疑药物 | 每日剂量 给药方式 剂型 | 给药日期 给药时长 | 备注 |
|------------------------------------|----------------------------|-----------------|------------------|--|--------|--------------------|---------------------------------|---|
| 3579DD/013 [2007-001234- 56] | 2009UK01256 013/034/019 | 英国 男性57 岁 | 心肌梗死 | 2009年3月18日 5周 | ZB3579 | 20 mg po | 2009年2月11日- 2009年3月18日 5周 | 购物时摔倒。2型糖尿病、高脂血症、冠心病病史。研究者认为该事件与试验治疗无关。 |
| 3579DD/015 [n/a] | 2009US02345 015/011/001 | 美国 女性62 岁 | 败血症 多器官衰 竭 | 2009年10月1日 4周 | 盲态 | 盲态 | 2009年9月3日 -2009年10月14日 6周 | 2009年9月12日诊断为乳腺癌。在乳腺癌根治术后出现伤口感染引起败血症及多器官衰竭。BMI 35 kg/m ² 。 研究者认为该事件与试验治疗无关。 |

1 EudraCT 编号-如适用

2 受试者编号：研究/中心/患者

3 仅为“主要”严重 ADR

附录R3

报告期内退出研究的受试者列表

在报告期间，与不良事件相关的脱落患者有68名。其中，55名接受ZB3579给药（5名剂量为5 mg，9名剂量为10 mg，11名剂量为20 mg，30名剂量为40 mg），另外13名患者接受埃索美拉唑给药。18名患者因严重不良事件退出研究，其中12名患者接受ZB3579给药，5名患者接受埃索美拉唑给药，1名患者接受兰索拉唑给药。

导致退出的最常见的不良事件在程度上为非严重，大部分为胃肠道症状、头痛或皮疹。

本审阅期间的导致退出研究的不良事件的细节见下表，SAE加粗显示。

表R3

报告周期内退出研究的受试者

SOC: 免疫系统疾病

| 试验编号 [EudraCT # ¹] | 病例编号/ 受试者 # ² | 国家 性别 年龄 | 不良事件 | 试验药 | 备注 |
|--------------------------------|----------------------------|----------------|-------------------------|--------|--|
| 3579DD/013 [2007-001234-56] | 2009UK01234 013/012/005 | 英国 女性 56岁 | 过敏反应 皮疹 水肿 低血压 | ZB3579 | 住院治疗。诊断为药物过敏。事件发生距离ZB3579首次给药2周，距离阿莫西林（胸部感染）首次给药3天。 研究者认为该事件与ZB3579和/或阿莫西林可能相关。 |

SOC: 胃肠道疾病

| 试验编号 [EudraCT # ¹] | 病例编号/ 受试者 # ² | 国家 性别 年龄 | 不良事件 | 试验药 | 备注 |
|--------------------------------|----------------------------|----------------|------|--------|--|
| 3579DD/013 [2007-001234-56] | 2009FR00154 013/002/023 | 法国 女性52岁 | 胰腺炎 | ZB3579 | 前一周可能饮酒过量。病史包括高脂血症和2型糖尿病。伴随用药包括辛伐他汀和二甲双胍。研究者认为该事件与ZB3579或辛伐他汀可能相关。 |
| ... | ... | ... | ... | ... | ... |

1.EudraCT 编号-如适用

2.受试者编号：研究/中心/患者

虚构材料，仅供演示

附录R4

与美国 IND相关的对I期试验方案的重大修订

报告期间，没有与美国 IND相关的I期试验方案的修订。

附录R5

重大生产变更

2009年，生产规模将会扩大，以便能够生产足够数量的ZB3579，用于III期临床试验项目。作为这一变更的一部分，必需添加甲基丙烯酸共聚物作为赋形剂，以便满足大规模临床试验以及预期上市所需的大批量生产。

预期加入甲基丙烯酸共聚物不会改变ZB3579的药代动力学或药效学性质。因为生产工艺变更的完成相对较晚，所以在启动III期临床项目之前不可能确认这一点。目前正在进行PK/PD生物利用度研究（3579DD/021），在健康志愿者中比较II期和III期制剂。

附录R6

与美国 IND相关的下一年的总体研究计划概要重大生产变更

三项III期临床试验（3579DD/016、3579DD/017和3579DD/020）的入组将在来年继续进行，预计入组将在2011年初完成。

三项I期研究将于2010年完成（3579DD/018 – 肾损伤；3579DD/019 – 肝损伤；3579DD/021 –生物利用度），随之完成相关临床研究报告。

我们计划于2010年底为ZB3579提交一份新IND，用于治疗消化性溃疡；并计划在不久的将来申请召开一个pre-IND会议。

虚构材料，仅供演示

附录R7

与美国IND相关的未解决问题的记录

没有申办者要求或期望得到回复、意见或会晤的与美国 IND 相关的尚未解决的问题。