

[ICH E2F]

[DSUR 示例 – III 期试验药]

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。

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日收到的安全性数据。
- ZB3579是一种 α -6-乙酰氢转移酶抑制剂，研发用于治疗胃食管反流性疾病（GERD），口服片剂10 -20 mg，每日一次。
- 共招募3800名患者和健康志愿者进入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。
- 对近期完成的II期剂量-范围试验数据进行回顾性分析，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改善，但在很多情况下，皮疹需要停药后才能消退。据此，对研究者手册进行了相应更新。
- 一项近期完成的在犬体内开展的为期12个月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，追加了排除标准、强化对肝脏功能检查（LFT）的监测并建立停药原则，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，进而不能确定其与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。
- 考虑到对参与III期临床试验患者已采取的风险最小化措施，与ZB3579相关的潜在风险可以通过GERD患者可能的预期获益来证明。

目录

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

18	总体安全性评估	18
18.1	风险评价	18
18.2	获益-风险考量	23
19	重要风险总结	23
20	结论	25
	附录	26
	附录1 研究者手册	26
	附录2 重要监管要求汇总表	27
	附录3 正在进行和已完成的临床试验情况	28
	附录4 人口统计学信息的累计汇总表	30
	附录5 严重不良反应行列表	31
	附录6 严重不良事件累计汇总表	32
	附录7 文献/论文摘要	33
	区域附录	34
	附录R1 严重不良反应的累计汇总表	34
	附录R2 报告周期内死亡受试者列表	35
	附录R3 报告周期内退出研究的受试者列表	36
	附录R4 与美国IND相关的对I期试验方案的重大修订	38
	附录R5 重大生产变更	39
	附录R6 与美国IND相关的下一年总体研究计划概要	40
	附录R7 与美国IND相关的未解决问题的记录	41

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；国际研发诞生日是2006年1月16日。本DSUR总结了全球范围ZB3579临床研发计划在2009年1月1日至2009年12月31日之间收到的安全性数据，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，每天一次的ZB3579 10-40 mg片剂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。预计其将不同于现有疗法（质子泵抑制剂和H₂受体-拮抗剂），其具有更快速、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个月犬研究中肝脏炎症的证据（参见第12.2节；非临床数据-肝脏发现），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，受试者签署了已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性数据（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 μM，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）提供了在人类中开展的药物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与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，确定应增加以下不良反应至2009年8月的ZB3579 IB的第7章：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退。

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

健康志愿者接受ZB3579单次给药或最长达7天的多次给药。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

按年龄、性别和种族分列的ZB3579累计暴露量估计参见附录4。

根据I-II期临床研究的排除标准，具有生育潜力（或能力）的女性使用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，目前允许具有生育潜力（或能力）的女性进入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曾在2009年6月被修改为包括以下不良反应：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例受试者报告了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，按照Zoboryn判定该病例最严重的不良反应在主要SOC中呈现。

所有病例报告均提供药物标识，包括揭盲数据。对于尚未破盲的病例报告，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MedDRA PT水平分配为“非预期”的术语。

两张表均按照以下标题记录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3579DD/0014研究的研究者在ZB3579（或阳性对照）开始给药后的第一周对所有试验参与者均进行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期试验中无需再进行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）。当时她的合并用药包括二甲双胍和辛伐他汀。她因急性上腹痛、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。该患者此后已完全康复。

第二份报告（3579DD/013/011/008）为一位46岁女性，有GERD和原发性硬化性胆管炎病史，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康复，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。该病例关于一位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）。该受试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调查，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，事件恢复。

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）。患者因腹痛、背痛、恶心和呕吐2天住院，诊断为急性胰腺炎伴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，患者在对症治疗后完全恢复。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ZB3539上市前的患者用药项目。

8.5 与联合治疗相关的新的安全性数据

ZB3579为单独治疗用药，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个月研究数据进行了分析。相关的发现总结如下。

12.1 对胃的影响

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抑制引起的。上述变化在前期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，并被认为是由于胃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

临床病理学检测结果显示，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）水平有轻度但持续性升高，这种升高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性炎症灶，严重程度为轻微。但中、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性炎症的发生率高于对照组。给药组动物肝脏中结缔组织增多，这与慢

性炎症相一致并且色素沉着的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。在犬体内ALT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水平的升高与轻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个月后，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 应激性

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/天剂量组观察到应激性。然而，在犬的12个月毒性试验中，用ZB3579类似的剂量经口给予雄性和雌性犬，各组均未见应激性。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应激性。

13 文献

本次报告期间，未发现引用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：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，使用抑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胃酸分泌有关，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尚未获知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未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提供了区域要求的信息：

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

17 最新披露的信息

本DSUR数据锁定点之后，Zoboryn收到一例“肝炎”的初始病例报告，1例57岁女性，服用ZB3579 20 mg每日一次治疗GERD达9周（3579DD/015/005/012）。该女性合并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。这些不良反似乎为剂量相关，程度通常为轻度，尽管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。大部分不良反应即使继续给药仍会恢复，但在一些情况下皮疹需要停药才能恢复。

在收到一例多形性红斑的病例报告（见第8.1节）后，对III期临床试验数据进行了密切监测，监测可能的严重皮肤反应，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 应激性

之前的28天犬研究中观察到了应激性，但是在随后的本DSUR报告周期内进行的12个月的犬研究中未观察到应激性（见第12.3节）。在已完成的临床剂量范围研究或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“应激性”是对给予ZB3579给药的患者的潜在危险。

18.1.3 肝脏发现

最近完成的一项针对犬的为期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例患者接受了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，没有发现任何可能由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，这些可逆性升高归因于ZB3579暴露以外的因素。

在已完成的II期剂量-确定研究中，GERD患者每天给予ZB3579 5-40 mg或埃索美拉唑40 mg，最长6周。在给药期间的第1、2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，但未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倍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倍ULN。数据评价表明，在ALT>3倍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、连续服药期间的多种标准化值。

虽然肝脏异常在I/II期临床试验期间不明显，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，仍考虑到犬实验发现，对III期试验方案进行了修改，以对试验受试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倍ULN或胆红素>ULN

2. 强化监测LFT，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），立即联系研究者就诊。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，并进行进一步的实验室筛查和持续监测、体格检查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的持续升高可能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。委员会将向Zoboryn提供每月报告，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小组医师，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，每一个都有可能的其他解释，并且尚未确定与ZB3579的因果关系。然而，随着III期项目的进展，这一风险将继续受到审核，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酶无作用，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抑酸剂相互作用研究显示，联合应用抑酸剂可能降低ZB3579的生物利用度，而且，当前的临床试验方案要求ZB3579服用时间在服用抑酸剂之前或之后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受体-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ZB3579给药6周治疗GERD的剂量-范围试验（3579DD/0013和3579DD/0014）的数据。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活性对照启动III期临床试验项目。

确认胃肠道症状和皮疹为可能的不良反应并不影响ZB3579预期有利的获益风险性质，且不需要对目前已有的临床研究方案或知情同意书进行任何修订。

犬肝脏发现的最终临床意义尚待确定；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

严重皮肤反应

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
应激性	28 天犬研究：犬中剂量组出现应激性。 12 个月犬研究：相同剂量未观察到应激性。 大鼠研究：未观察到应激性。	I-II 期临床研究：未观察到应激性。 <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 期临床试验结局进行确认。
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： • 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-每例都有其他可能的解释。	随着 III 期项目的进行，将持续对该风险进行审核，并对任何新发报告及时关注。
严重皮肤反应	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 期临床试验的严重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、胰腺炎和严重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，包括附加的排除标准、强化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来证明。

附录

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

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 正在进行和已完成的临床试验情况

附录3A 进行中的临床试验

研究编号	阶段	国家	研究题目	研究设计	给药方案	研究人群	FVFP*	计划入组	患者暴露量**
3579DD/016	III	欧洲	GERD 患者中安全性和有效性评价	随机，双盲，平行，活性对照	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，活性对照	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	肾损害研究	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	肝损害研究	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价	随机，双盲，平行，活性对照 12 周	ZB3579 10-20 mg 或兰索拉唑 30 mg po od 12 周	男性/女性 年龄：18-90 GERD 患者	13/9/09	ZY 10 mg: 500 ZY 20 mg: 500 兰索拉唑: 500	ZY 10 mg: 56 ZY 20 mg: 56 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 日招募并执行随机方案的患者总数

附录3B 报告期间完成的临床试验

研究编号	阶段	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，活性对照 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，活性对照 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: 186 ZY 10 mg: 192 ZY 20 mg: 182 ZY 40 mg: 198 埃索美拉唑: 184

附录4 人口统计学信息的累计汇总表

表1 所有临床研究中患者的ZB3579累计暴露量估计（按年龄、性别列出）*

年龄（岁）	受试者数量		合计
	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

* 数据来自截至 2009 年 12 月 31 日完成的研究

表 2 所有临床研究中患者的ZB3579累计暴露量估计（按种族列出）*

种族	受试者数量
高加索	1779
黑人	392
亚裔	59
其他	14
未知	0
合计	2244

* 数据来自截至 2009 年 12 月 31 日完成的研究

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]	病例编号/ 受试者# ²	国家 性别 年龄	严重ADR	结局 ³	发生日期 ⁴ 至事件发生的时 间 ⁴	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]	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]	病例编号/ 受试者# ²	国家 性别 年龄	严重ADR	结局 ³	发生日期 ⁴ 至事件发生的时 间 ⁴	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/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

附录6 严重不良事件累计汇总表

系统器官分类	至 2009 年 12 月 31 日合计			
首选语	ZB3579	盲态物	活性对照	安慰剂
<u>血液及淋巴系统疾病</u>				
血小板减少	0	2	1	0
白细胞减少	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
...	...	...	...	...

附录7 文献/论文摘要

无本报告周期内与ZB3579相关的科学文献。

区域附录

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	盲态物	活性对照	安慰剂	
血液和淋巴系统疾病					
血小板减少*	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

附录R2 报告周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。合并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并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 报告周期内退出研究的受试者列表

在报告期间，与不良事件相关的退出研究的患者有68名。其中，55例接受ZB3579给药（5例剂量为5 mg，9例剂量为10 mg，11例剂量为20 mg，30例剂量为40 mg），另外13例患者接受埃索美拉唑给药。18例患者因严重不良事件退出研究，其中12例患者接受ZB3579给药，5例患者接受埃索美拉唑给药，1例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。

本回顾周期内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列表

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

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相关的对I期试验方案的重大修订。

附录R5 重大生产变更

2009年，ZB3579的生产工艺被“放大”，以便能够为III期临床试验项目生产足够数量的ZB3579。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相关的下一年总体研究计划概要

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期间完成（3579DD/018 – 肾损害；3579DD/019 – 肝损害；3579DD/021 –生物利用度）并提供相应的临床研究报告。

我们计划于2010年底为ZB3579提交一份新的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。

附录R7 与美国IND相关的未解决问题的记录

没有与美国IND相关的未解决问题需要申办者要求或期待回复、评论或会议。