国际人用药品注册技术协调会

ICH三方协调指导原则

临床安全性数据的管理：快速报告的定义和标准

E2A

ICH进程第四阶段推荐采纳

1994年10月27日

该指导原则由相应的 ICH 专家工作组制定，按照 ICH 进程，已递交监管部门讨论。在 ICH 进程第四阶段，最终草案被推荐给欧盟、日本和美国的监管机构采纳。

E2A

文件历史

首次编码	历史	日期	新编码 2005 年 11 月
E2A	指导委员会批准进入第二阶段,并公开征求意见。	1993 年 6 月 24 日	E2A

现行第四阶段版本

E2A	指导委员会批准进入第四阶段，并推荐给 ICH 三方监管机构采纳。	1994 年 10 月 27 日	E2A

临床安全性数据的管理：快速报告的定义和标准

ICH 三方协调指导原则

在 1994 年 10 月 27 日的 ICH 指导委员会会议上进入 ICH 进程第四阶段，该指导原则被推荐给 ICH 三方监管机构采纳。

Ⅰ. 介绍

对于在临床研发过程中发现的重要安全性信息，规范收集方式及必要时采取措施是非常重要的。因此，统一的定义和术语、统一的方法，是在这一领域建立统一 GCP 标准的保证。发起者们已经通过 CIOMS-1 和 CIOMS-2 工作组对上市后药品的快速报告和定期的安全性更新报告进行要求，都是重要的先例和示范。然而，也存在一些药物研发阶段的特殊的情况，尤其在研发的早期阶段和上市后经验获得之前。不同的是，必须认识到一个药物会在不同国家有不同研发阶段或上市阶段，那些来自该药物仍处于研究阶段（1、2 或 3 期）的国家的监管者们普遍会对其上市后的安全性数据感兴趣。正因如此，上市前、后的临床安全性报告，从概念和实践上来说是相互依存的；而由于产品的阶段不同(研究或上市阶段)，在监管机构和企业内部，临床安全性的责任可能归属于不同的部门。

此次就临床安全性数据管理中的两个内容进行协调:

(1) 为临床安全性报告制定标准的定义和术语;

(2) 在研发阶段（即批准上市前）建立适当的快速报告体系。

本指导原则的规定应和其他的 ICH- GCP 指导原则结合使用。

Ⅱ.临床安全性有关的定义和术语

A.基本术语

经过世界卫生组织国际药品监测中心(乌普萨拉，瑞典)的 30 多个合作中心的协调，已经就不良事件、不良反应和非预期的不良反应达成一致的定义。[Edwards, I.R., et al, Harmonisation in Pharmacovigilance. Drug Safety 10(2): 93-102, 1994.] 虽然那些定义适用于临床研究，但仍然需要一些小的改动，尤其是为了适应药物获准上市前的研发工作。

以下的定义是由世界卫生组织合作中心制定并获通过。

1.不良事件（AE）

指的是任何发生在患者或药物临床研究受试者的不利的医学事件。它并不一定同药物治疗有因果关系。

不良事件可以是一种不利的、与用药目的无关的体征(也包括异常的实验室检查等)、症状或疾病，与药物使用有时间相关性，不考虑是否同药物有因果关系。

2. 药物不良反应（ADR）

新药在获得批准前的临床研究中或新适应症批准之前，尤其治疗剂量未建立之前:

任何剂量下发生的，所有有害的、与用药目的无关的药物反应都被认为是药物不良反应。

“药物反应”一词指的是药物与不良事件至少存在合理的可能性，即因果关系无法排除。

对于已上市的药品，药品上市后不良反应的定义已被广泛接受，并已在 WHO 技术报告 498[1972]中描述如下:

在人体上使用正常剂量来预防、诊断、治疗疾病或改善生理功能时出现的有害的、与用药目的无关的药物反应。

过去常常在各种场合使用“副作用”一词来描述药物的不良作用，也包括其有利作用，目前这一词已建议不再使用，特别是不能看成是不良事件或不良反应的同义词。

3. 非预期的药物不良反应

指的是不良反应的性质和严重程度同已有的药品资料不符（ 如对于未获批准的研究药物，指的是研究者手册 ）。（见第Ⅲ.C.章）

B. 严重的不良事件或不良反应

在临床研究过程中发生的不良事件，如果怀疑与药物相关（药物不良反应），可能非常显著而导致药物研发上的重大改变（如在剂量、人群、必要的监测、知情同意等方面的

变化）。对那些程度最重时可危及生命或影响功能的不良反应尤为如此。这类不良反应必须立即向监管部门报告。

因此，必须有特殊的医学或管理的标准来定义不良反应，由它的性质（“严重的”）或者它们带来的显著的、非预期的信息进行定义，来决定是否作为快速报告。

为了确保“严重的”和“重度”两词不产生混淆或误解，特解释如下：

“重度”一词常用于描述某一特定事件的程度（严重程度）（如轻度、中度或重度心肌梗塞），然而事件本身可以在医学上意义较小（如重度头痛）；而“严重的”则不同，它往往基于患者/事件结局或采取措施干预可造成危及生命或功能的结果。严重（而不是“重度”）可以作为界定向药监部门报告的准则。

对目前使用的或正在讨论的各种定义和规则进行回顾后，提炼总结如下：

严重不良事件或反应是指以下不利的医学事件（在任何剂量下）：

- 导致死亡；
- 危及生命；

（注意：严重中的“危及生命”的定义是指患者在不良事件发生时即刻存在死亡的风险，并非是指假设将来发展严重时可能导致死亡。）

- 导致住院或现有住院时间延长;
- 导致永久或显著的残疾/功能丧失，或是
- 先天性异常或出生缺陷。

必须运用医学和科学的判断决定是否对其它的情况快速报告，如重要医学事件可能不会立即危及生命、死亡或住院，但可能危及患者或需要采取医疗措施来预防如上情况之一的发生，也通常被视为是严重的。

例如，针对过敏性支气管痉挛在急诊室或在家进行了强化治疗，未住院的恶液质或惊厥，产生药物依赖或成瘾。

C. 药物不良反应的预期性

快速报告的目的是使监管者、研究者和其他有关人员意识到有关严重不良反应的新的、重要的信息。因此，报告应广泛包括以前未发现或未记录的不良事件，并且必须建立标准来定义“非预期”或“预期”。(非预期或预期是指以前是否观察到，而不是根据药物的药理学特性来预测是否可能发生)。

正如上文所述，一个“非预期”不良反应的性质或严重程度不同于有关的源文件所述。对不良反应的其它伴随事件也要求快速报告，直至源文件修改。

以下材料或情况用于决定不良反应是否属于预期:

(1) 对于该药品未获准进入市场的国家，公司的研究者手册将作为源文件。（见第Ⅲ.F.章和 ICH 指导原则中研究者手册部分）

(2) 如已知的、已记录的严重不良反应的特异性或严重程度出现明显改变，作为“非预期”事件。例如，一个事件比研究者手册中描述的更具特异性或严重程度更高时应被视为“非预期”。例如①急性肾衰已列为不良反应，但新报告有间质性肾炎；②肝炎已列为不良反应，但暴发性肝炎是第一次报告。

Ⅲ.快速报告的标准

A.什么需要报告?

1.严重的、非预期的不良反应个例

所有严重的非预期的不良反应都是快速报告的对象，这适用于自发来源或来自于任何临床或流行病学研究的报告，与研究的设计或目的无关；也适用于未直接向申办者或制药企业报告的病例（例如：在监管机构生成不良反应登记信息时或在出版物中出现的）。报告的来源（研究，自发，其他）应详细说明。

快速报告那些严重但属预期的反应，一般认为是不适当的。同时临床研究中出现的那些严重事件如果与研究药物无关的话，不管事件是否属预期的，也不适合快速报告。同样，非严重不良反应，无论是否预期，也不需要快速报告。

申办者或制药企业获得各种来源的严重的非预期的报告，如果符合快速报告最低标准，必须以快速报告的形式递交至相应的监管机构。见第Ⅲ.B.章。

对于临床研究的病例报告应进行因果关系的评价。所有由报告的医务人员或由申办者判断与研究药物存在可能的因果关系，都可视为 ADR。基于报告的目的，已上市药品的不良事件报告（自发报告），通常暗示相关性。

许多术语和评分用于描述药物与发生的不良事件因果关系的程度，例如：确定相关，肯定相关，很可能相关，可能相关或也许相关，无关。短语如“似乎相关”、“疑似相关”或“因果关系不能排除”，也用于描述因果关系。但目前并没有一个标准的国际命名法则。“合理的因果关系”一般而言指事实（证据）或论据提示存在因果关系。

2. 其他观察

除“严重”不良事件或反应的个例报告之外仍有一些情况需尽快向监管机构通报；同时需对每种情况作出医学和科学的判断。一般而言，对于明显影响药物的风险获益评估的信息，或导致考虑改变药物用法的信息，或影响总体药物研发实施的信息，都应快速报告。例如：

（1） 对于已知的、严重的不良反应，其发生率增加且判断具有重要临床意义；

（2）对暴露人群有明显的危害，如在治疗危及生命疾病时药物缺乏疗效;

（3）在新近完成的动物实验中有重大安全性发现 (如致癌性)。

B. 报告时限

1. 致死或危及生命的非预期不良反应

对于那些未获准上市药物，一旦出现某些不良反应就必须警惕，以尽快通知有关该药物或适应症未被批准，或剂型、使用人群未被批准的国家的药监机构，因为这些报告可使他们考虑暂停或限制临床研究项目。临床研究中发生的致死或危及生命的非预期不良反应需要更快速报告。申办者应在首次获知后尽快报告，不能晚于 7 天，应尽快（通过电话、传真、书面等）通知监管机构，在随后的 8 天内递交信息尽可能完善的随访报告。报告应包括对该发现的重要性及意义的评价，包括有关同类或相似药品的先前经验的资料。

2. 所有其他严重的、非预期的不良反应

死亡和危及生命之外的其它非预期严重不良反应，假如符合快速报告要求，申办者应在首次获知后尽快报告，不能晚于 15 天。

3. 报告的最低要求

有关报告的最终的描述和评估可能在上述要求的报告时限内无法获得，尽管如此，出于监管的目的，只要满足以

下最低标准就应在规定的时限内递交首次报告：可确认的患者；可疑的药物；明确的报告来源；不良事件或结局：可认定是严重和非预期、在临床研究中发生的、与用药有合理的可疑的因果关系。应该积极获取随访信息并及时上报。

C.如何上报

CIOMS-I 表格已被广泛接受用于不良事件的快速报告。然而，不管采用何种形式或格式，是列表式或是叙述性的呈现方式，包含获得的基本信息或数据元素是非常重要的。

附录 1 列出要求的数据元素，如果在快速报告时未获得这些信息，需尽量去获取。（见第III.B.章）

所有的报告必须送达该药物正处于研发阶段的国家的相关监管部门或其他行政机构（视当地情况而定）。

D.盲态治疗报告的管理

当申办者和研究者对每个患者的治疗处于盲态时(例如双盲研究)，发生严重不良事件需要决定是否对个别病例破盲。如果研究者破盲，就可认为申办者已获知患者接受何种治疗。

尽管在最后的研究分析之前最好对所有患者保持盲态，但当严重不良反应需快速报告时，建议申办者只对该个例进行破盲，即便研究者并未破盲。同样也建议，如可能且合适，对一些工作人员，如生物统计人员（负责对研究结果进行分析和阐述的人员）保持盲态。

在以上情况下仍保持盲态有一些缺点，弊大于利。如保持盲态，安慰剂和对照药物（通常为上市后药品）的报告往往被不必要地递交，而最终揭盲，往往已是在上报药监部门若干周或若干月后，必须确保公司或监管机构的数据库随之更新。如果事件是严重、新发的且可能与药物有关的话，尽管研究者手册得到更新，在保持盲态的状况下通知有关机构是不恰当的并可能误导；更重要的是，个别病例破盲，对于临床研究的实施或最终临床研究数据的分析并无显著的影响。

然而，当致死或其他严重结局是主要疗效终点时，一旦破盲，临床研究的完整性将无法保全。在这些或相似情况下，最好是先同监管机构达成一致，并将其作为疾病相关而不纳入常规快速报告。

E. 其他

1. 与阳性对照或安慰剂治疗有关的不良反应

申办者有责任决定是否把阳性对照药的不良反应向其他药品生产商和/或直接向有关监管机构报告。申办者必须向阳性对照药的生产商或有关监管机构报告上述情况。与安慰剂相关的不良事件一般不符合不良反应的标准，因而也不符合快速报告的标准。

2. 有一个以上用法或用途的产品

为了避免模棱两可，符合快速报告条件的不良反应必须按照药物的每一个用法（如剂型，处方，给药途径）或用途(如某种适应症或适用人群）进行报告，并应作为该药物其他用法和用途的参考向药监机构备案。

同一药物在进行研究或已上市时，可能有多种剂型、处方、或给药途径（口服，肌注，静脉注射，外用等），在临床安全性方面可能有显著的差异。同样，药物在不同适应症或不同人群使用（如单剂量给药或长期给药)，临床安全性也是有差别的。因此，“预期性”是有产品及产品用法特异性的，可能需要使用不同的研究者手册。然而，这样的文件又期望能涵盖该药物所有用法和用途下的不良反应信息。必要时，还需对相关特定产品或特定用途的安全性信息进行单独讨论。

如果一种药物的剂型或用途下出现了符合快速报告的不良反应，建议该药物其他剂型或用途的报告中相互参考。这虽可以导致某种程度的过度报告或不必要的报告(如向只有口服剂型在研或上市的国家报告静脉给药发生的静脉炎），但却可以完全避免漏报。

3. 研究后事件

严重的不良事件可能发生在临床研究结束（包括方案要求的治疗后随访）后，通常申办者不主动收集这类不良事件，但研究者可能向申办者汇报。这种报告仍应被视为

研究中的报告。因此，需要评估因果关系和确定预期性以决定是否进行快速报告。

F. 向研究者和伦理委员会/机构审查委员会通报新的安全性信息

有关这些通报的国际标准在 ICH-GCP 指导原则（包括“研究者手册指南”的附录）里已讨论。

一般而言，研究申办者应按照需要和当地的法规要求修改研究者手册，以保持安全性信息的持续更新。

附录 1

药物严重不良反应快速报告中需包含的关键数据元素

以下所列条目是建立在其他机构已有的一些表格和指导文件的基础上，这些机构包括 CIOMS-I 、WHO 国际药品监测中心和各监管机构。不同情形下，有些条目可能不相关。快速报告的最低要求是：可确认的患者，可疑药物的名称，明确的报告来源，不良事件或结局：可认定是严重和非预期、在临床研究中发生的、与用药有合理的可疑的因果关系。应尽量设法获取所列其他与病例相关条目的随访信息。

1.患者详细资料

姓名缩写

其他有关的标识（ 如临床试验编号 ）

性别

年龄和/或出生日期

体重

身高

2.可疑的药物

商品名

国际通用名

药物批号

适应症

剂型和规格

每日剂量和给药方案（注明单位，如 mg，ml，mg/kg）

给药途径

开始日期和时间

停药日期和时间，或治疗持续时间

3.其他治疗

对于合并用药(包括非处方药)和非药物疗法，应提供与可疑药物同样的信息内容。

4.可疑的药物不良反应的详细资料

应该对不良反应作全面的描述，包括发生的身体部位和严重程度，以及作为严重的不良反应报告的标准。除了报告体征和症状外，可能的话，尽量对不良反应给予明确的诊断。

不良反应开始发生的日期（和时间）

不良反应结束的日期（和时间），或反应持续时间

去激发和再激发的情况

发生场合(如医院、门诊、家、护理室)

不良反应的结局：恢复和是否有后遗症的信息，进行了何种检验和/或治疗以及它们的结果；对于死亡病例，必须提供死亡的原因和与反应之间的关联性。如果有尸检报告或其他验尸发现（包括验尸报告）也应该提供。其他的

信息：一切有利于病例评估的资料如病史(包括过敏史、药物或酒精滥用）、家族史和特殊检查发现等。

5.事件（可疑 ADR）报告人的详细资料

姓名

地址

电话号码

职业(专业)

6. 管理和申办者 / 公司的详细资料

报告来源：自发、临床研究(提供细节)、文献报道 (提供复印件)或其他

申办者/生产厂商第一次收到报告的日期

事件发生的国家

报告的类型：初始报告或随访报告(第一次，第二次，等)

申办者/生产厂商/公司的名称和地址

报告的公司或机构的联系人姓名、地址、电话和传真号

可疑药物的监管识别码或上市许可号码或临床研究编号（如 IND 或 CTX 号码，NDA 号码）

申办者/生产厂商对此病例的识别编号(同一病例的初始报告和随访报告的识别编号须一致）。