药物临床试验期间安全性数据快速报告标准和程序

     为落实原国家食品药品监督管理总局《关于适用国际人用药品注册技术协调会二级指导原则的公告》（2018年第10号）的要求，我中心依据ICH药物警戒相关指导原则【E2A、E2B（R3）和M1】，起草了《药物临床试验期间安全性数据快速报告标准和程序》（以下称“本标准和程序”），具体如下：

     一、 申请人获准开展药物（包括化药、中药及生物制品）临床试验后，对于临床试验期间发生的（包括中国境内和境外）所有与试验药物肯定相关或可疑的非预期且严重的不良反应（以下简称“非预期严重不良反应”），以及本标准和程序规定的其它情形，都应按照本标准和程序在规定的时限内向国家药品审评机构进行快速报告。

    二、 严重不良反应指以下情形之一：（1）导致死亡；（2）危及生命，指严重病人即刻存在死亡的风险，并非是指假设将来发展严重时可能出现死亡；（3）导致住院或住院时间延长；（4）永久或显著的功能丧失；（5）致畸、致出生缺陷；（6）其他重要医学事件：必须运用医学和科学的判断决定是否对其他的情况加速报告，如重要医学事件可能不会立即危及生命、死亡或住院，但如需要采取医学措施来预防如上情形之一的发生，也通常被视为是严重的。例如在急诊室的重要治疗或在家发生的过敏性支气管痉挛，未住院的恶液质或惊厥，产生药物依赖或成瘾等。

    三、 非预期不良反应指不良反应的性质、严重程度、后果或频率，不同于试验药物当前相关资料（如研究者手册等文件）所描述的预期风险。研究者手册作为主要文件提供用以判断某不良反应是否预期或非预期的安全性参考信息。如：（1）急性肾衰在研究者手册中列为不良反应，但试验过程中出现间质性肾炎，即应判断为非预期不良反应，（2）肝炎在研究者手册中列为不良反应，但试验过程中发生急性重型肝炎，即应判断为非预期不良反应。

   四、 申请人在药物临床试验期间，判断与试验药物肯定相关或可疑的非预期且严重的不良反应，均需要按本标准和程序以个例安全性报告的方式快速报告。

   申请人和研究者在不良事件与药物因果关系判断中不能达成一致时，其中任一方判断不能排除与试验药物相关的，也应该进行快速报告。

   五、 以下情况一般不作为快速报告内容：（1）非严重不良事件；（2）严重不良事件与试验药物无关；（3）严重但属预期的不良反应；（4）当以严重不良事件为主要疗效终点时，不建议申请人以个例安全性报告（ICSR）形式向国家药品审评机构报告。

   六、阳性对照药相关的严重不良反应，申请人有责任决定是否向其他的药品生产商和/或直接向国家药品监督管理部门报告。申请人必须向药品生产商或直接向国家药品监督管理部门报告该类事件。与安慰剂相关的不良事件一般不符合不良反应的标准而快速报告。

   七、非预期严重不良反应个例安全性报告内容应按照ICH 《E2B（R3）：临床安全数据的管理：个例安全性报告传输的数据要素》相关要求报告。相关术语应采用ICH《M1：监管活动医学词典（MedDRA）》进行编码。

   八、 申请人是药物临床试验安全性信息监测与非预期严重不良反应报告的责任主体。申请人应指定专职人员负责临床试验安全性信息监测与严重不良事件报告管理；应制订临床试验安全性信息监测与严重不良事件报告标准操作规程，并对所有相关人员进行培训；应掌握临床试验过程中最新安全性信息，及时进行安全风险评估，向试验相关方通报有关信息，并负责对非预期严重不良反应进行快速报告。

   九、 申请人获知严重不良事件后，应立即对严重不良事件进行全面分析、评估和判断。根据严重不良事件的性质（类别）按以下时限向国家药品审评机构快速报告：

   （一）对于致死或危及生命的非预期严重不良反应，申请人应在首次获知后尽快报告，但不得超过7天，并在随后的8天内报告、完善随访信息。

    注：申请人首次获知当天为第0天。

   （二）对于非致死或危及生命的非预期严重不良反应，申请人应在首次获知后尽快报告，但不得超过15天。  
   十、 快速报告开始时间为临床试验批准日期/国家药品审评机构默示许可开始日期，结束时间为国内最后一例受试者随访结束日期。临床试验结束或随访结束后至获得审评审批结论前发生的严重不良事件，由研究者报告申请人，若属于非预期严重不良反应，也应进行快速报告。

     十一、 申请人在首次报告后，应继续跟踪严重不良反应，以随访报告的形式及时报送有关新信息或对前次报告的更改信息等，报告时限为获得新信息起15天内。

    十二、 国家药品审评机构以符合ICH E2B（R3）的电子传输方式接收申请人提交的药物临床试验期间个例安全性报告后，进行分析评估，必要时按相关标准提出修改试验方案、暂停或终止药物临床试验等意见。

    十三、　除了非预期严重不良反应的个例安全性报告之外，对于其他潜在的严重安全性风险信息，申请人也应尽快向国家药品审评机构报告，同时需对每种情况做出医学和科学的判断。一般而言，对于明显影响药品风险获益评估的信息或可能考虑药品用法改变，或影响总体药品研发进程的信息，均属于此类情况，例如：(1)对于已知的、严重的不良反应，其发生率增加，判断具有临床重要性；(2)对暴露人群有明显的危害，如在治疗危及生命疾病时药品无效；(3)在新近完成的动物试验中的重大安全性发现(如致癌性) 。

    十四、 申请人从其它来源获得的与试验药物相关的非预期严重不良反应及其他潜在严重安全性风险的信息也应当向国家药品审评机构进行快速报告。

    十五、 无论境内、境外的个例安全性报告及其他潜在严重安全性风险报告均应采用中文报告。

    十六、 个例安全性 报告及其他潜在严重安全性风险报告中均应清楚标明药物申请临床试验的受理号。

    个例安全性报告中，申请临床试验的受理号填写在数据元素G.k.3.1批准号/许可号（G.k.3.1 Authorisation / Application Number）项下。

    十七、个例不良反应电子传输方式：

 1．GATEWAY方式提交

 申请人申请GATEWAY账号并进行电子传输测试，测试成功后，进行正式提交。

 2．XML文件方式提交

 申请人登陆国家药品审评中心官方网站（[www.cde.org.cn](http://www.cde.org.cn/)），在“申请人之窗”注册账号，在左侧菜单栏下的“药物警戒提交”提交XML格式文件。

        以上两种方式可任选其一。具体方法详见附件。

    十八、其它潜在严重安全性风险信息的快速报告，可通过电子邮件的方式发送到：[lcqjywjj@cde.org.cn](mailto:lcqjywjj@cde.org.cn)。

     附件： 符合ICH E2B（R3）要求的个例安全性报告电子传输技术文档