

E2a

人用药品注册技术要求国际 协调会 ICH 三方协调指导原 则

临床安全性资料的管理：
加速报告的定义与标准

（中文版：征求意见稿）

ICH 指导委员会 1994 年 10 月 27 日
ICH 进程第四阶段推荐采纳

该指导原则由相应的 ICH 专家小组制定，按照 ICH 进程，已递交管理部门讨论。在 ICH 进程第四阶段，最终草案被推荐给欧盟、日本和美国的管理机构采纳。

临床安全性资料的管理：加速报告的定义与标准

ICH 三方协调指导原则

在 1994 年 10 月 27 日的 ICH 指导委员会会议上已达到 ICH 进程第四

阶段，该指导原则建议最终草案被推荐给三个管理机构采纳。

I. 介绍

规范临床研发过程中收集临床安全性资料，如果必要，采取措施是非常重要的。因此，统一的定义和命名、统一的方法，是在这一领域建立统一 GCP 标准的保证。创建者们已经通过 CIOMS-1 和 CIOMS-2 工作组对上市后的药品加速报告和定期更新的安全报告进行报告，都是重要的先例和示范。然而，也存在一些特殊的情况可以影响药品的研发，尤其在早期阶段和上市后经验获得之前。不同的是，必须认识到药品在研发中不同阶段，在不同国家上市和它上市后的安全性资料。那些仍处于药品研究阶段(阶段 1、2 或 3)的国家中药政机构管理者们普遍对上述资料感兴趣。正因如此，市场上市前、后的临床安全性报告，从概念和实践上来说相互依存的；而由于产品的阶段不同(研究或上市阶段)，临床安全性的责任可能归属于不同的部门。

此次就临床安全资料管理科目中的两个内容进行协调：

- (1) 为临床安全报告制定标准的定义和术语；
- (2) 在研发阶段（如批准上市前）建立适当的加速报告体系。

这一指导原则的规定应和其他的 ICH-GCP 准则相结合。

II. 临床安全性有关的定义和术语

A. 基本术语

经过 30 多个世界卫生组织下属的国际药品监测中心(乌普萨拉, 瑞典)的协调, 已经就不良事件, 不良反应和未预期的不良反应达成一致的定義。虽然那些定义适用于临床研究, 但仍然需要一些小的改动, 尤其是为了适应药品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)

指的是任何发生在病人或药物临床研究受试者中的不利事件。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良的未预期的征象(例如, 包括异常的实验室检查等)、症状或与药品使用中有时时间相关性的疾病, 不考虑是否同药品有因果关系。

2. 不良药品反应(ADR)

新药在获准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，任何有害和未预期的药品反应(任何剂量)都认为是药物不良反应。

“药物反应”一词指的是其与不良事件存在至少可能相关。

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、治疗或改善生理功能时出现的有害和未预期的对药品的反应。

过去常常在各种场合使用“副作用”一词来描述药品的不良作用，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. 未预期的药品不良反应

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(比如在一个未获批准的药物的临床研究中的研究者手册)。(见第 III 章 C)

B. 严重的不良事件或不良反应

在临床研究过程中，如不良事件可以是，如果怀疑与药品相关(药品不良反应)，也可以是非常显著足以导致药品研发上的重大改变(如在剂量、人群、需要监测、知情同意等方面的改变)。当反应表现最严重时，危及生命或功能时尤其重要。这类不良反应必须立即向管理部门汇报。

因此，必须有特殊的医学或管理的标准来定义不良反应，或者由它的性质(严重性)或者它们带来的，显著的，未预期的信息进行定义，来决定是否为加速报告。

为了确保“危重”和“严重”两词不产生混淆或误解，特解释如下：

“危重”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(如严重头痛)；而“严重”则不同，它往往是在病人/事件结局或采取措施干预可造成危及生命或功能的结果的基础上。严重性(不是“危重性”)可以作为界定向药政管理部门报告的准则。

对目前使用的或正在讨论的各种定义和规则的回顾，总结如下：

严重不良事件或反应是指以下未预期的医学事件(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。)

- ❖ 需要住院或现有住院时间延长；
- ❖ 永久或显著的功能丧失，或是
- ❖ 先天性畸形或出生缺陷。

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，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。

药品不良反应的预期

加速报告的目的是使管理者、研究者和其他有关人员意识到有关严重的、新的、重要的不良反应。因此，报告应广泛包括以前未发现或未记录的不良事件，必须建立标准来定义“未预期”或“预期”。（非预期是指以前未观察到的，是指不能根据药物的药理学特性来预测的）。

正如上文所述，一个“未预期”不良反应的性质或严重程度不同于有关的原始材料所述。对不良反应的其它伴随事件也要求加速报告，直至原始材料修改。

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，公司的研究手册将作为原始材料。（见 III.F 章和 ICH 指导原则中研究者手册部分）

(2)如已知的，已记录的不良反应的特异性或严重性出现明显改变，这方面的重要信息仍作为“非预期”事件，例如，一个事件比研究手册中描述的更具特异性和严重性就可视为“非预期”。特殊例子，如①急性肾衰已列为不良反应，但新报导时有间质性肾炎；②肝炎在第一次报告时是暴发性肝炎。

III. 加速报告的标准

A. 什么需要报告？

1. 严重的、非预期的不良反应个例

所有严重和非预期的不良反应都是快报的对象，这适用于报告来自自发系统或来自于任何临床或流行病学研究，这与研究的设计或目的无关；它也用于未直接向申办者或制药企业报告的个例（例如：在药政机构生成不良反应时或在出版物中出现）。报告的来源（调研，自发报告，其他）要求详细说明。

加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产品无关的话，不管事件是否属预期的，也不适合加速报告。同样，非严重不良反应，无论是否预期，也不作为快报内容。

如果符合快报最低标准，申办者或制药企业获得各种来源的严重的、非预期的报告必须以加速报告的形式提呈合适的管理机构。见 III. B. 章节。

因果关系的评价对于临床研究的报告是要求的，所有由医疗健康专业人员或由申办者报告的病例，若经其判断与研究药品存在可能因果关系的话，都可视为 ADR。出于报告的目的，上市药品的不良反应报告，通常暗示因果关系。许多词表和评分用于描述药品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“似乎可能相关”，“疑似相关”，或“因果关系不能除外”，也用于描述因果关系。“合理的因果关系”一般而言指事实（迹象）或论点建议存在因果关系。

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药政管理机构通报；同时需对每种情况作出医学和科学的判断。一般而言，对于明显影响药品的风险利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的实施的资料，都应如此，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) 在新近完成的动物实验中重大安全性发现的(如致癌性)。

B. 报告时限规定

1. 致命的或生命威胁的非预期不良反应

对于那些未获准上市药品，一旦出现某些不良反应就必须警惕以尽快通知有关该药品或适应症未被批准，或剂型，使用人群未批准的国家的药品管理机构，因为这些报告可使他们考虑暂停或限制临床研究项目。致命的非预期不良反应符合加速报告。申办者在首次获知后7天内，应尽快（通过电话、传真、书面等）通知药品管理机构。在随后的8天内跟踪报告尽可能完

善。报告应包括重要性，发现指征的评价，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

严重的非预期无死亡和生命威胁的不良反应，假如符合加速报告要求的话，申办者应在首次获知后 15 天内备案。

3. 报告的最低要求

有关报告的最终的描述和评估可能在要求报告的时限内无法得到，尽管如此出于管理的目的，初始报告在规定的时限内必须做到以下几点：①可确认的患者；②怀疑药品；③确定的报告来源；④不良事件或结局：可认定是严重和非预期、在临床研究中的，与用药有合理因果关系。应该积极获取随访的信息并及时上报。

C. 如何上报

CIOMS-I 表格已被广泛接受用于不良事件的加速报告。然而，不管是何种表格或形式，不管是列表式或叙述性的形式，包括获得的基本信息或数据是非常重要的。

附录 1 列出要求的数据条目，如果在加速报告时未获得，需

尽量去获取这方面消息。

所有的报告必须送达正研发药品的国家中有关管理部门和其他行政机构。

D. 盲治疗报告的管理

当申办者和研究者对每个病人的治疗处于盲态时(包括双盲研究)：发生严重不良事件需要作决定是否对个别病人破盲。

如果研究者破盲，就可认为申办者已知道病人接受何种治疗。

尽管在最后的研究报告分析之前对所有病人保持“盲”有好处，但当严重不良反应需加速报告时，建议申办者只对特例进行“破盲”即便研究者并未“破盲”。同样也建议，当合适或可能时，对一些工作人员，如生物统计员(负责对研究结果进行分析和阐述的人员)保持“盲”。

在以上情况仍保持“盲”仍有些许缺点，弊大于利。保持“盲”安慰剂和对照组(通常为上市后药品)往往被不必要地归档，当“盲”最终开放时，往往已是在上报药政部门几周或几个月后，必须确使公司或管理者的数据被更新。如果事件是严重、新发的和可能同药品有关的话，尽管研究者手册得到更新，盲目地向有关机构通知是不恰当的并可能引起误解；更重要的是，个别病例“破盲”，对于临床研究的实施或最终报告分析的进行并无显著的影响。

然而，当出现致命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。如果双盲打破的话，在这些或相似情况下，最好是可先同管理机构达成一致，并将其作为疾病相关治疗而不作为常规加速报告。

E. 其他项目

1. 与活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活性对照药的不良反应向其他药品生产者和/或直接向有关药政管理机构汇报。申办者必须向活

性对照药的生产商和有关药政管理机构汇报上述情况。与安慰剂相关的不良反应一般不符合不良反应的标准而快报。

2. 有一个以上用途或用法的产品

为了避免模棱两可，符合快报条件的不良反应必须按照每一个药品的一个用法(如药物剂量，剂型，给药途径)或药品适应症(如某种适应症或适用人群)具体上报，或作为其他药品用法用量的参考向药政管理机构备案。

药品有多种剂量，用法在进行研究或已投放市场的情况并不少见，在临床安全性方面表现可有显著的差异。同样，在不同指征下使用药物，(单个剂量或慢性长期治疗)也是有差别的，因此，“预期”是有特异性，可使用不同的研究手册，而这样文件被希望包括所有药品使用情况的不良反应信息。若有关的话，关于药品的各个用途用法的安全性的讨论都应包括在内。

出现符合加速报告的不良反应反应建议观察一种剂量或参照关于其他剂量的管理记录。

这可以导致某种程度的过度报告或不必要的报告。然而，在明显的情形(如在只用口服剂量的国家有报导静脉给药发生的静脉炎)，漏报可以完全避免。

研究后事件

虽然这类资料不常规由申办者收集和探及，但危急的不良反应若发生在临床研究完成后则可能需要由研究者向申办者汇报，这样病例可视为加速报告目的，虽然他们是研究报告。因

此，因果关系的价值和预期的决定，对于是否决定作为加速报告是必要的。

研究者和道德委员会机构回顾新的安全信息

这些交流在 ICH-GCP 指导原则里已讨论，包括制定研究手册

的补遗等。一般说，申办者的研究按需修正研究手册，并符合当地的管理要求来始终保持最新安全信息的描述。

附录 1 严重不良药品反应中符合加速报告条件的关键条目

以下表格的条目是建立在先前的机构(包括 CIOMS-IWHO 国际药品监测中心和各种管理机构)的表格和指导文件的基础上。加速报告的最低要求是：具体的病人，可能的药品名称，明确的报告来源，临床病例中可视为严重和未预期的事件与结果，必须有一定的因果关系，要尽量获取表上其他与病例有关的项目的信息。

1. 病人详细资料

姓名

其他有关的标识(如临床调查号码)

性别

年龄或出生日期

体重

身高

2. 可能的药品

商标名

国际通用名

药品批号

药品使用指征

剂量表和浓度

每日剂量和处方(特别是每毫克、每毫升多少单位等)

给药途径

开始时间和日期

停药时间或治疗间期

3. 其他治疗

对于同时使用的药物(包括非处方药)和非药物疗法, 必须提供同样的信息内容。

4. 可能的药物不良反应的详细资料

对反应作全面的描述包括身体的部位和严重程度作为严重报告的标准。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。

反应开始发生的日期和时间

发生场合(如医院、门诊、家、护理室)

结果: 恢复和后遗症的资料, 何种已进行的检验和治疗以及它们的结果。若是致命的结果, 必须提供死亡的原因和与反

应之间的关联性。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)、吸毒史、家族史和特殊检查发现等。

5. 报告人的资料

姓名

地址

电话号码

职业(专业)

6. 行政和申办者/公司的详细资料

报告来源：是随发的还是通过临床调查过程发现的(提供细节)或是文献报道来的(提供复印件)?还是其他?

申办者/厂商第一次收到报告的日期

在何国家发生的

报告的类型(是首次或随访后的)

申办者/厂商/公司的名称和地址

公司中报告的经办者的姓名、地址、电话和传真号。统一的管理号码或市场化认可材料档案号码和相符的临床调查程序。

申办者厂商对比病例的识别编号(此号码必须同最初和随后的报告始终针对同一病例)