药物临床试验期间安全性数据快速报告常见问答

（2.0版）

一、前言

在我国加入国际人用药品注册技术协调会（ICH）后，国家药品监督管理局药品审评中心（以下简称药审中心）于2018年4月发布《药物临床试验期间安全性数据快速报告的标准和程序》（以下简称《标准和程序》），并于2019年4月发布《药物临床试验期间安全性数据快速报告常见问答（1.0版）》，对业界热点咨询问题进行统一解释和澄清。为实施《个例安全性报告E2B(R3)区域实施指南》（以下简称区域实施指南），药审中心于2022年1月发布《药审中心药物临床试验期间个例安全性报告适用E2B(R3)区域实施指南的通知》，指出申请人应及时完成系统配置，并按照区域实施指南要求实施E2B(R3)，时间不得晚于2022年7月1日。

为进一步促进药物临床试验期间安全性数据快速报告标准统一，提升数据质量，药审中心根据近年来收集的快速报告存在问题和最新工作要求，对各项问题进行分类汇总，逐一进行讨论确认，经系统梳理后对药物临床试验期间安全性数据快速报告问题进行更新和完善，形成新版的常见问题与答复，供申请人和 CRO参考。

本问答是基于当前认知，后续仍将不断增补或更新。在参照使用过程中，需注意参考最新的版本。

二、关于快速报告范围的相关问答

1．《标准和程序》中“申请人获准开展药物(包括中药、化药及生物制品)临床试验后，对于临床试验期间发生的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都应向国家药品审评机构进行快速报告”。药物及临床试验范围都包含哪些？疫苗是否包含在内？

答：药物包含与注册申请有关的中药、化药、生物制品。疫苗属于生物制品，因此，疫苗也需按照《标准和程序》进行快速报告。临床试验包含与注册申请有关的Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期临床试验，按照IND（Investigational New Drug）申请批准开展的生物等效性试验（BE）,批件中有特别要求的Ⅳ期临床试验，附条件批准药品需按要求完成的临床试验，需要开展临床试验的已上市产品申请增加新的人群或新的适应症，以及需要开展临床试验的已上市产品的重大改变（如，新剂型，新给药途径，新生产工艺），等。

以上临床试验期间，申请人从其他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。

2.“对于临床试验期间发生的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都应向国家药品审评机构进行快速报告”。如何判断不良反应属于非预期不良反应？

答：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。具体可参考《研究者手册中安全性参考信息撰写技术指导原则》。

3. 2018年5月1日前获得临床试验批件，但目前尚未进行的临床试验，是否应按《标准和程序》执行？

答：2018年5月1日前获得药物临床试验批件，尚未开展临床试验或已开展部分临床试验的，对于目前准备进行、尚未实施的临床试验，均应按《标准和程序》执行。

实施的标志为首例受试者签署知情同意书。

4．同一试验药物的不同临床试验、不同用法（如药物剂量、剂型、给药途径）或用途（如适应症或适用人群），是否需要进行快速报告？

答：需要报告。如果一种药物的剂量或用法出现了符合快速报告的不良反应，建议与该药物其他剂量或用法进行相互报告参考。这可能导致某种程度的过度报告或不必要的报告(如向只用口服剂型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。

5. 因果关系为“无法评价”、“未知”、“可能无关”的病例，是否需要快速报告？

答：因果关系的评价对于快速报告是至关重要且必要的。对于所有经研究者或申请人报告的不良事件，若经判断其与研究药物存在可能因果关系，都可视为药物不良反应。若试验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，应评估为可疑不良反应。 “无法评价”、“未知”表述在早期确定新的安全性问题时没有价值，应进一步明确是否无法排除因果关系。申请人应谨慎评估“可能无关”的因果关系。若无法除外相关性，需要按照SUSAR快速报告。

6. 试验药物属于复方制剂，对于单一活性成分的SUSAR是否上报？

答：仅上报复方制剂的SUSAR。

7. SUSAR快速报告时，是否可以仍然保持盲态而不明确使用的是试验药物、阳性对照药还是安慰剂？

答：发生严重不良事件时，应进行因果关系分析，与试验药物相关或可疑的非预期的严重不良反应才需要按照《标准和程序》进行快速报告。

盲法试验中发生非预期严重不良事件时，为便于判断严重不良事件与试验药物的相关性，申请人可只对个例进行“破盲”。在此过程中，仅由个别专门人员进行个例破盲，而对疗效结果进行分析和阐述的人员仍应保持“盲态”。通过合理的临床试验设计与管理，个别病例的破盲通常不会影响临床试验的实施或最终结果的分析。

如保持“盲态”而不进行个别病例“破盲”，不能及时明确试验药、对照药还是安慰剂，将不利于药物临床试验中的风险控制与受试者保护。因此，需要进行个例破盲，符合《标准和程序》规定的方可按照SUSAR进行快速报告。

8.阳性对照药组发生的严重不良反应如何报告？是否需要向药品审评中心进行快速报告？

答：阳性对照药组发生的严重不良反应，应向阳性对照药的生产商和/或由临床机构直接向国家药品评价中心进行报告，不需要向药品审评中心进行快速报告。

9.安慰剂组发生的严重不良事件是否需要快速报告？

答：安慰剂组发生的严重不良事件不需要快速报告。

10. “其他潜在严重安全性风险信息的快速报告”是指哪些？通过申请人之窗报告的内容和格式有哪些要求？

答：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，但不是个例的病例报告，均可归属于“其他潜在严重安全性风险”，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) 。

对于报告的格式没有强制性要求，可依据所报告内容而定。一般应对其他潜在严重安全性风险及采取的风险控制措施进行详细说明并提供相关资料。

三、关于快速报告时限的相关问答

11.《标准和程序》中“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。”随后的8天是指首次报告后的8天还是15天内？后续再收到随访报告，时限如何？

答：对于致死及危及生命的严重不良反应，申请人应及时分析、评估并报告，首次报告在获知后不应超过7天，后续及时跟进，获得更多随访信息并上报，若首次报告后未获得任何新的随访信息，则无需将与首次报告完全一致的信息作为随访报告。后续若以随访报告的形式报送新信息或对前次报告的更改信息时，报告时限为获得新信息起15天内。

12.对于国际多中心临床研究SUSAR快速报告从何时开始到何时结束？

答：以临床试验批准日期/国家药品审评机构默示许可开始日期开始，至境内获得该药物最后一个NDA上市批准或在境内不再继续进行研发为止。

13.上市批准后NDA批件中要求开展的IV期、附条件批准药品需按要求完成的临床试验等SUSAR快速报告从何时开始到何时结束？

答：以NDA上市批准日期开始，至境内最后一例受试者随访结束。

14.通过申请人之窗以XML文件提交时，是否也会返回ACK？如何对7/15天的时限进行界定？

答：通过申请人之窗以XML文件提交时，可以返回ACK。以申请人上传至申请人之窗的显示日期为准。

四、关于快速报告方式的相关问答

15. 目前两种传输方式（Gateway方式和申请人之窗上传XML文件方式）是二选一吗？是否可以中途变更提交方式？

答：申请人可自行选择上述任一种传输方式；中途可以变更提交方式。推荐以Gateway方式传输。

16.公司未建立药物警戒系统，可否通过其他方式进行报告，比如通过邮件/纸质/或其他方式递交CIOMS表？

答：目前SUSAR快速报告传输方式仅限于Gateway方式和申请人之窗上传XML文件方式，不接受以邮件/纸质/或其他方式递交CIOMS表等其他方式。

对于尚未建立药物警戒系统、无法通过Gateway方式和申请人之窗上传XML文件方式提交SUSAR个例报告的申请人，可以采用购买第三方（如CRO）服务的方式。

17.临床试验结束之后、获得审批结论之前发生的非预期严重不良反应，申请人应通过何途径上报？与试验结束之前的快速报告方式一致么？

答：与试验结束之前的快速报告方式一致。

18.对于临床试验期间“联合用药”发生的SUSAR如何上报？

答：若联合用药均未上市，建议由双方申请人协商确认由一方负责上报，以使SUSAR不要重复报告和漏报。填写清楚所有试验药物境内受理号。

若联合已上市药物，与未上市药物肯定相关或可疑的SUSAR上报至药审中心；与未上市药物肯定无关、仅与已上市药物相关的SUSAR按上市后要求上报。

19.首次报告后，随访报告发现该病例不属于SUSAR或首次上报信息有误等情况，应如何报告？是否需要撤销？

答：在随访报告中编码或填写在符合E2B(R3)业务规则的字段中，如在C.1.11.1字段中选择“无效”。同时，在随访报告的H.1字段中说明情况，如报告降级、错误更正等。

20.申请人应及时完成系统配置,并按照区域实施指南要求实施E2B(R3)，时间不得晚于2022年7月1日。那么此前以R2格式上报的SUSAR是否需要以R3格式补报？

答：无需补报。2022年7月1日后仅接收符合区域实施指南要求的SUSAR报告。

21.E2B(R3)中G.k.2.2(Medicinal Product Name as Reported by the Primary Source)，以上数据元素中如涉及多个药物，应如何排列顺序？

答：为方便统一管理，应将试验药物填写在第一位，其余药物按照可疑程度由高到低的顺序依次排列。药物名称需填写该药物在中国申请IND时的药物名称。

22.SUSAR快速报告中的受理号应如何填写？

答：I、Ⅱ、Ⅲ期临床试验填写境内IND受理号。

上市批准的批件中特别要求的Ⅳ期临床试验、附条件批准药品需按要求完成的临床试验，填写境内NDA受理号。

补充申请的临床试验填写境内补充申请受理号。

23.同一药物不同的受理号，是否可以只提交一次SUSAR报告？

答：同一药物不同的受理号，只提交一次SUSAR报告，但应在其中列出该药物所有的境内受理号，并将本病例所属临床试验的受理号排列在第一位。

24.按照E2B(R3)区域指南要求，受理号应填写在数据元素G.k.CN.4批准号/许可号项下。如果涉及的受理号太多，该项下字符数无法满足，如何处理？

答：如果G.k.CN.4项下字符数无法满足，可填写在数据元素H.1(Case Narrative Including Clinical Course,Therapeutic Measures Outcome and Additional Relevant Information)项下。

五、关于快速报告主体、账号管理及测试问题的相关问答

25. 如果申请人拟采取购买第三方服务方式，由CRO公司协助提交临床期间SUSAR个例报告，如何进行报告主体的识别？

答：申请人与CRO公司签订服务合同，但是，作为药物研发及注册申办方，申请人仍然是临床试验期间安全性监管及报告的责任主体。无论采用Gateway方式还是申请人之窗上传XML文件方式，企业识别ID必须为申请人的识别ID。

26.《ICSR电子传输账户申请表》中要求填写“在电子传输信息中企业的识别ID”，请问识别ID是否有编制规范？

答：企业识别ID为申请人自行定义，无严格的编制规范，可使用单位名称的英文名称或缩写、汉语拼音或缩写等。

27.申请人为外籍公司，目前在中国没有实体或办事机构，也没有企业统一社会信用代码，如何申请申请人之窗账号？

答：此种情况涉及的外籍公司数量不多，情况较为特殊。目前可以由CRO代理申请申请人之窗帐号，然后选择Gateway方式或申请人之窗上传XML文件方式进行快速报告。

28.公司注册部门已有一个申请人之窗账号，现想再申请一个账号专用于SUSAR上报，是否可行？

答：根据目前申请人之窗账号注册规定，一个法人实体只能注册一个申请人之窗主账号；主账号下可分设不同的子账号，以满足同一公司内部不同部门或不同事务的需求。

29.申请人递交正式SUSAR报告前，是否需要提前测试？

答：无论选择Gateway方式还是申请人之窗上传XML文件方式进行快速报告，申请人均需先提交测试报告，测试通过后再递交正式报告。

30.在与药审中心药物警戒系统进行测试时，不同的药物、试验方案是否需要分别测试？

答：同一申请人同一识别ID无需分别测试；若代理机构为不同的申请人代理上报，则需要分别测试。

31.通过“申请人之窗”提交的XML格式文件是通过何种途径生成的？

答：可扩展标记语言（XML）是一种标记语言，它定义了一组规则，用于以人类可读和机器可读的格式编码文档。符合E2B(R3)要求的XML格式文件必须通过专业的电子系统生成。

六、其他问题的相关问答

32.MedDRA词典通过什么途径或方式购买？如何支付费用？

答：MedDRA词典需要通过MedDRA官方网站进行订阅，详细的订阅方式、收费方式等信息可登录MedDRA官方网站进行了解。

33.进行SUSAR报告时所使用的MedDRA字典是否需要及时更新？是否仅支持最新版？

答：药审中心每年会按照MedDRA规定时间进行两次更新，支持最新版和上一版。建议申请人始终使用最新版进行编码。

34.日常遇到关于药物临床试验期间SUSAR快速报告相关的疑问，有哪些咨询途径和方法？

答：通常可通过以下几种途径和方法：

①电子邮箱：ywjjxtwt@cde.org.cn

②药品审评中心网站（www.cde.org.cn）→申请人之窗→交流与反馈