

附件

药物临床试验期间安全性数据快速报告 常见问题（2.0 版）

一、前言

为进一步推动 ICH《E2A：临床安全数据的管理：快速报告的定义和标准》《E2B(R3)：临床安全数据的管理：个例安全报告传输的数据元素》《个例安全性报告 E2B(R3)区域实施指南》落地实施，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，国家药品监督管理局药品审评中心（以下简称药审中心）根据最新工作要求和近年来快速报告存在的问题，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常见问题（1.0 版）》进行更新和完善，形成新版的常见问题与答复，供申请人和合同研究组织（Contract Research Organization, 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. 《药物临床试验期间安全性数据快速报告标准和程序》（以下简称《标准和程序》）提及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

试验药物发生的可疑且非预期严重不良反应（Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR）以及其他潜在严重安全性风险信息都应进行快速报告。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 期临床试验以及其他经过批准的临床试验（如增加适应症等临床试验申请），生物等效性（Bioequivalence, BE）试验，附条件批准药品需按要求完成的临床试验，以及上市许可批件中有特别要求的 IV 期临床试验。

以上临床试验期间，申请人从其他来源获得的 SUSAR 以及其他潜在严重安全性风险信息均应快速报告。

2. 上述“其他来源”通常包括哪些？

答：其他来源一般指来源于同一药物境内外的临床试验、自发报告、动物实验或体外实验及其他（如文献、监管机构、出版物）等。

来源于境内外的自发报告，不属于临床试验中所观察到的可疑不良反应，无需按快速报告要求进行个例报告。但申请人应审查所有来源的报告，定期评估累积数据，以更新安全信息并识别新的安全信号，必要时报告至药审中心。

3. “其他潜在严重安全性风险信息”是指哪些？通过申

请人之窗报告的时限和内容格式有哪些要求？

答：一般而言，对于明显影响药物风险获益评估的信息或可能考虑药物用法改变，或影响总体药物研发进程的信息，均可归属于“其他潜在严重安全性风险信息”，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）。

在上述情况下，需要快速报告的信息不是个例报告，但需在申请人确定为其他潜在严重安全性风险信息后的 15 日内进行快速报告。对于报告的内容格式没有强制性要求，可依据所报告的信息而定。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。

4. 如何对不良反应的预期性进行判断？

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。研究者手册通常作为判断某不良反应是否预期的主要参考文件，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》。

5. 2018 年 5 月 1 日前获得临床试验批件，但目前尚未完成临床试验，是否应按《标准和程序》执行？

答：自 2018 年 5 月 1 日起，正在进行的临床试验或实

施新的临床试验，均按《标准和程序》执行。

6. 同一药物在境外开展的不同用法（如药物剂量、剂型、给药途径）或用途（如适应症或适用人群）的临床试验是否需要快速报告？

答：需要报告。如一种药物的用法或用途出现了符合快速报告的不良反应，建议与该药物其他用法或用途进行相互报告参考。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），但却可以避免漏报。

7. 因果关系为“可能无关”“无法评价”“待评价”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，若经判断其与试验药物存在可能的因果关系，都可视为药物不良反应。

申请人作为责任主体应谨慎评估研究者评估为“可能无关”的因果关系，若有合理的证据支持存在可能的因果关系，需要按要求进行快速报告。

“无法评价”“待评价”表述在早期确定新的安全性问题时没有价值，如果研究者无法判断不良事件与试验药物的相关性，申请人应与研究者沟通并鼓励其对相关性进行评估。若研究者和申请人的因果关系判断均为“无法评价”“待评价”，应进一步明确是否存在可能的因果关系后再决定是否

需要快速报告。

8. 试验药物属于复方制剂，对其中某单一活性成分从其他来源获得的安全性信息如何报告？

答：对其中某单一活性成分从其他来源获得的属于其他潜在严重安全性风险信息的需求进行快速报告。

9. 进行个例报告时，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，应进行因果关系评价，属于SUSAR的才需要按照《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，申请人可只对个例进行紧急揭盲。在此过程中，仅由个别专门人员进行个例紧急揭盲，而对疗效结果进行分析和临床试验实施人员仍应保持盲态。通过合理的临床试验设计与管理，个例紧急揭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例紧急揭盲，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，需要进行个例紧急揭盲，符合快速报告标准的方可按要求进行个例报告。

10. 阳性对照药组发生的严重不良反应如何报告？

答：阳性对照药组发生的严重不良反应，应告知药品上市许可持有人和/或临床试验机构向国家药品评价中心进行报告。

11. 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无需进行个例快速报告，属于其他潜在严重安全性风险信息的需求进行快速报告。

三、关于快速报告时限的相关问答

12. 对于致死或危及生命的 SUSAR，申请人应在首次获知后尽快报告，但不得超过 7 日，并在随后的 8 日内报告、完善随访信息。随后的 8 日是指首次报告后的 8 日还是首次报告获知后 15 日内？后续再收到随访报告，时限如何？

答：对于致死或危及生命的 SUSAR，申请人应当在首次获知后尽快报告，但不得超过 7 日，并应在首次报告后的 8 日内提交信息尽可能完善的随访报告。

后续再以随访报告的形式报送新信息或对前次报告更改信息时，报告时限为获得新信息起 15 日内。

13. 对于国际多中心临床试验，快速报告从何时开始到何时结束？

答：以境内临床试验批准日期/默示许可日期开始，至境内获得该药物上市许可或在境内不再继续进行研发为止。

14. 对于附条件批准药品需按要求完成的临床试验、上市许可批件中有特别要求的 IV 期临床试验，快速报告从何时开始到何时结束？

答：以境内首例受试者签署知情同意书开始，至境内最

后一例受试者随访结束。

15. 通过申请人之窗以 XML 文件提交报告时，是否也会返回确认字符(Acknowledge character, ACK)? 如何对 7/15 日的时限进行界定?

答：通过申请人之窗以 XML 文件提交报告时，可以返回 ACK。申请人应及时查看返回 ACK 的内容，对于因报告本身问题导致上传失败的应及时修正，以最终导入成功的报告上传日期为准。

四、关于快速报告方式的相关问答

16. 目前个例报告的两传输方式（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。

17. 公司未建立药物警戒系统，可否通过其他方式进行个例报告，比如通过邮件/纸质/其他方式提交 CIOMS 表？

答：目前个例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/其他方式提交 CIOMS 表等。

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 文件方式提交个例报告的申请人，可

以委托第三方（如 CRO）进行报告。

18. 临床试验结束之后、获得审批结论之前发生的 SUSAR 以及其他潜在严重安全性风险, 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。

19. 对于临床试验用药为“联合用药”的 SUSAR 如何上报?

答: 获准开展药物临床试验的药物拟增加与其他药物联合用药的, 申请人应当提出新的药物临床试验申请, 经批准后方可开展新的药物临床试验。若联合用药均未上市, 建议由各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。若未上市药物联合已上市药物(增加适应症或者功能主治等需要申请开展新的药物临床试验的除外), 未上市药物发生的 SUSAR 上报至药审中心, 仅与已上市药物相关的严重不良反应, 应告知药品上市许可持有人和/或临床试验机构向国家药品评价中心进行报告。

20. 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: 无需撤销。首次报告后, 若在随访中发现该病例降级为非 SUSAR, 应在随访报告的 H.1(Case Narrative Including Clinical Course, Therapeutic Measures Outcome and Additional Relevant Information) 字段中说明降级原因及依据; 若在随访

中发现上报信息有误，应在随访报告中编码并填写在符合 E2B(R3) 业务规则的字段中，如在 C.1.11.1(Report Nullification/Amendment)字段中选择“无效 (Nullification) / 修正 (Amendment)”，同时在 H.1 字段中说明情况，如报告信息错误等。

21. 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 格式上报的个例报告是否需要以 R3 格式补报？

答：无需补报。自 2022 年 7 月 1 日后，仅接收符合区域实施指南要求的个例报告。

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

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

23. 个例报告中的受理号应如何填写？

答：I、II、III期临床试验以及其他经过批准的临床试验，填写 IND 受理号或补充申请受理号。BE 试验填写受理号或备案号。附条件批准药品需按要求完成的临床试验、上市许可批件中有特别要求的IV期临床试验，填写上市申请受理号。

来源于境内外的个例报告，均需在 G.k.CN.4 批准号/许可号项下填写该药物在境内获得的所有受理号。如适用，将本病例所属临床试验的受理号排列在第一位。

24. 同一临床试验中涉及该药物多个受理号，是否可以只提交一次个例报告？

答：同一临床试验中涉及该药物多个受理号（如某 I 期临床试验涉及试验药物多规格等），只提交一次个例报告，并在 G.k.CN.4 项下列出该药物所有受理号。

25. 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 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 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

26. 如果申请人拟委托第三方（如 CRO）协助提交个例报告，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。

27. 《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，不建议使用标点符号/特殊字符。

28. 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。目前可以委托 CRO/国内代理人，使用其申请人之窗账号通过 Gateway 方式或申请人之窗上传 XML 文件方式进行快速报告。

29. 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快速报告，是否可行？

答：根据目前申请人之窗账号注册管理规定，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。

30. 进行个例报告前，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 文件方式进行个例报告，申请人均需先提交测试报告，测试通过后再提交正式报告。

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

答：若申请人使用同一药物警戒系统和识别 ID，则不同的药物、试验方案无需分别测试；若代理机构为不同的申请人代理上报，即识别 ID 不同，则需要分别测试。

报告过程中若更换药物警戒系统，建议与药审中心重新申请测试。

32. 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 格式文件需通过专业的电子系统生成。

六、其他问题的相关问答

33. 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。

34. 进行快速报告时所使用的 MedDRA 词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 规定的时间进行两次更新，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。

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

答: 可通过以下途径和方法:

①电子邮箱: [ywjjxtwt@cde.org.cn](mailto:ywjxtwt@cde.org.cn)

②药审中心网站 (www.cde.org.cn) → 申请人之窗 → 交流与反馈

七、参考文献:

1. 国家市场监督管理总局.药品注册管理办法(国家市场监督管理总局令第27号). (2020-03-30)

2. 国家药品监督管理局.药物警戒质量管理规范(2021年第65号). (2021-05-13)

3. 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物临床试验期间安全性数据快速报告的标准和程序. (2018-04-27)

4. 国家药品监督管理局.个例安全性报告 E2B(R3)区域实施指南. (2019-11-22)

5. 国家药品监督管理局药品审评中心.药物临床试验期间安全性数据快速报告常见问答(1.0). (2019-04-11)

6. 国家药品监督管理局药品审评中心.研究者手册中安全性参考信息撰写技术指导原则. (2022-01-04)

7. 国家药品监督管理局药品审评中心.关于药品审评中

心网站开通“研发期间安全性相关报告递交”栏目的通知。
(2019-04-26)

8. ICH. Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting E2A. (1994-10-27)

9. ICH. Implementation Guide for Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports (ICSRs). (2016-11-10)

10. CIOMS. Report of CIOMS Working Group VI: Management of Safety Information from Clinical Trials. (2005)

11. FDA. Guidance for Industry and Investigators Safety Reporting Requirements for INDs and BA/BE Studies.(2012-12)

12. EMA. Communication from the Commission-Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse event/reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use (‘CT-3’). (2011/C 172/01)