

人用药品注册技术要求国际协调会

**ICH 三方协调指导原则**

上市后安全数据管理：快速报告的定义和标准

**E2D**

(中文版：征求意见稿)

ICH 指导委员会  
2003 年 11 月 12 日  
ICH 过程第四阶段推荐采用

本指导原则由相应的 ICH 专家工作组制定，并按照 ICH 程序，已通过管理部门讨论。  
在 ICH 进程第四阶段，最终草案被推荐给欧盟、日本和美国的监管机构采纳。

**上市后安全数据管理：  
快速报告的定义和标准  
ICH 三方协调指导原则**

本指导原则在 2003 年 11 月 12 日的 ICH 指导委员会会议上已达到 ICH 进程第四阶段，推荐 ICH 三方管理部门采纳本指导原则的最终草案。

目录

1. 引言
2. 与上市后药物安全性经验关联的定义和术语
  - 2.1 不良事件 (AE)
  - 2.2 药物不良反应 (ADR)
  - 2.3 严重 AE/ADR
  - 2.4 非预期 ADR
  - 2.5 卫生保健专业人员
  - 2.6 消费者
3. 个体病例安全性报告来源
  - 3.1 主动提供的来源
    - 3.1.1 自发报告
    - 3.1.2 文献
    - 3.1.3 互联网
    - 3.1.4 其他来源
  - 3.2 要求提供的来源
  - 3.3 合同
  - 3.4 管理部门资源
4. 快速报告的标准
  - 4.1 什么应该报告？
    - 4.1.1 严重 ADRs
    - 4.1.2 其他观察资料
      - 4.1.2.1 缺乏疗效
      - 4.1.2.2 用药过量
  - 4.2 报告的最低要求
  - 4.3 报告时间框架

- 4.4 非严重 ADRs
- 5. 案例管理规范
  - 5.1 评价病人和报告的可识别性
  - 5.2 叙述的作用
  - 5.3 临床案例评价
  - 5.4 随访资料
    - 5.4.1 妊娠暴露
  - 5.5 如何报告

参考资料

附件

## 上市后安全性数据管理：快速报告的定义和标准

### 1. 引言

为改善上市后安全性资料的质量和协调收集与报告资料的方式，建立国际标准程序非常重要。ICH E2A 指导原则对批准前安全性数据管理提供了指南。虽然许多药品安全涉及者已经将 ICH E2A 概念应用在上市后阶段，仍有必要对上市后快速报告的定义和标准提供进一步指导。本指南以 ICH E2A 指导原则为基础，考虑术语和定义如何应用于产品生命周期的上市后阶段。

### 2. 与上市后药物安全性经验关联的定义和术语

#### 2.1 不良事件（AE）

不良事件是在用药病人中发生的任何不利的医学事件，它并不一定与用药有因果关系。因此，不良事件可以是在时间上与使用药品有关联的任何不利的和非预期的体征（如异常实验室结果），症状，或疾病，无论其是否与该药品有因果关。

#### 2.2 药物不良反应（ADR）

药物不良反应，如地方管理规定、指导原则以及实践所确定的，关注对药品的有害和非预期反应。

惯用语“对药品的反应”是指一个药品和一个不良事件之间的因果关系至少有一个合理的可能性（常见 ICH E2A 指导原则）。

与事件不同，一个反应是通过药物与被怀疑的事件之间的因果关系的事实来表征的。出于监管报告的目的，如果一个事件是自发报告的，即使关系并不清楚或未明确说明，它符合药物不良反应的定义。

### 2.3 严重 AE/ADR

根据 ICH E2A 指导原则，严重不良事件或反应是在任何剂量下发生的不利医学事件：

- \* 导致死亡；
- \* 危及生命；

（注意：在“严重的”定义中，术语“危及生命”指病人在事件/反应当时处于死亡危险；它并不是指假设将来更严重时可能引起死亡的事件/反应）。

- \* 需要住院或导致延长目前的住院治疗；
- \* 导致永久的或明显的残疾/无能力；
- \* 先天异常/出生缺陷；
- \* 医学上重要的事件或反应。

必须运用医学和科学的判断来决定其他情况是否应当被考虑为严重事件，如重要的医学事件，这些事件可能并不立即危及生命、导致死亡或住院，但可能危及病人或需要干预以防止发生上述定义中所列的结果。这类事件的例子是在急诊室的急救治疗或在家中治疗过敏性支气管痉挛、未住院的恶液质或惊厥，或出现药物依赖或药物滥用。

### 2.4 非预期 ADR

一个 ADR 其本质、严重性、特性、或结果与地方/区域性说明书处方资料（如，使用说明书使用说明书或产品特征概要）中所用的术语或描述不一致的，应当被认为是非预期的。上市许可证持有者（MAH）不能确定一个 ADR 是预期的或非预期的，该 ADR 应当按非预期处理。

一个有致命结果的预期 ADR 应当被考虑是非预期的，除非地方/区域性说明书特别声明该 ADR 可能与致命结果有关联。

“ADRs 类”不应当自动地认为对于药物是预期的。只有产品在地方/区域性处方资料中所特定描述时，“ADRs 级”被认为是预期的。这可用下面的例子说明：

- “与这一类的其他药物一样，药物 X 发生以下不良作用。”
- “这类药物，包括药物 X，会引起……”

如果药物 X 至今没有该 ADR 记录，在地方/区域性说明书中可能出现如下陈述：

- “已有报告这一类的其他药物会引起……”
- “有报告这一类药物会引起……但至今尚未收到有关药物 X 的报告。”

在这些情形，不应当认为该 ADR 对于药物 X 是预期的。

注意：术语“未列出的”不适用于快速报告，但是根据公司核心安全性资料（参见 ICH E2C 指导原则的定义）应用于表征 ADR。

## 2.5 卫生保健专业人员

卫生保健专业人员定义为有医学资格的人员，如医生，牙医，药剂师，护士，法医，或地方法规指定的其他人员。

## 2.6 消费者

消费者定义为非卫生保健专业人员的个人，如病人、律师、友人，或病人的亲戚。

## 3. 个例安全性报告的来源

### 3.1 主动提供的来源

#### 3.1.1 自发报告

自发报告是卫生保健专业人员或消费者向公司、管理部门或其他机构（如 WHO 地区中心，毒品控制中心）主动提供的信息，信息描述 1 个病人服用 1 个或多个药品所发生的 1 个或数个药物不良反应，并且这些信息不是从某个研究或有组织的数据收集得到。

在某些情况，如通过“致卫生保健专业人员”信件告示，印刷中的出版物，或公司代表质询卫生保健专业人员，这些报告应当被认为是自发的。

不考虑其后续的“医学证实”，消费者报告的不良反应应当按自发报告处理。对于快速报告的目的，管理部门可能要求医学证实。重点应放在报告的质量而非其来源。即使收到的来自消费者的报告不符合管理报告要求，案例也应当保留。

#### 3.1.2 文献

每个 MAH 应当规律地定期筛查全世界广泛使用的系统文献检查或参考资料数据库。文献检索的频度可依据地方要求或至少每 2 周 1 次。科学和医学文献中的 ADRs 案

例，包括相应出版的会议摘要和草稿，可能符合快速报告。应当为每 1 例可确定的病人提供带有相关医学信息的监管报告表。提供出版的文献资料作为报告来源；加上地方管理部门可能要求报告附文章复印件。鼓励所有公司办公室留心地方杂志上的出版物，并适当引起公司安全部门的注意。

向药监部门报告的时限自 MAH 发现案例符合报告的最低标准时开始计时。

如果产品来源、商标或商品名没有说明，MAH 应当假定这是它的产品，尽管报告应当指出具体的商标尚不能确定。

如果文章中提到多个产品，只需受怀疑产品的申请者提交报告。可疑产品是文章作者确定的产品。

### 3.1.3 互联网

MAHs 要定期检查他们管理的或负责的网站收集可能的 ADR 案例报告。并不期待 MAHs 筛查外部网站的 ADR 信息。但是，如果 MAH 知道在不受其控制的网站上的一个不良反应，MAH 应当核查该报告并决定是否需要报告。

MAHs 应当考虑利用他们的网站帮助 ADR 数据收集，例如，提供报告用的 ADR 表，或提供适当的联系详细资料以便直接交流。

互联网上主动提供的报告应当作为自发报告处理。要确定是否需要报告，采用与其他途径提供的报告同样的标准。

有关来自互联网的这些案例，如电子邮件，报告者的可识别涉及一个真实的人是否存在，即核实病人和报告者存在的可能性。

### 3.1.4 其他来源

如果 MAH 知道报告来自非医学来源，如世俗出版物和其它媒体，应按自发报告处理。采用与其他报告同样的标准决定是否需要报告。

## 3.2 被动要求的来源

被动要求的报告得自有组织的数据收集系统，包括临床试验，注册，上市后指定的病人使用计划，其他病人支持和疾病管理计划，病人或卫生保健提供者问卷，或收

集的有关疗效或病人依从性的信息。从其中任何一个得到的不良事件报告不应当被认为是自发的。

为了药品安全性报告的目的，被要求的报告应当分为研究报告，因此由卫生保健专业人员或 MAH 进行适当的因果关系评价。与研究有关问题的指南，如盲法治疗病例的管理，可参见 ICH E2A 指导原则。

### 3.3 合同

在同一或不同国家/地区销售相同产品的两个或多个公司之间的药物合同销售日益增多。关于公司间沟通和管理责任的安排相当多样化。总之，这是一个复杂的问题。

在这种关系中，明确的专利使用权/合同非常重要，合同详细描述安全性信息的交换和报告程序，包括时间要求和向管理当局报告的职责。任何合同的形成从一开始就应当有药品安全人员参与。程序应当合适以避免向管理当局重复报告，例如指定一个公司负责文献筛查。

无论什么样的合同，MAH 负有管理报告的最终责任。因此，合同各方都应作出合理的努力来缩短数据交换周期，以促进遵守 MAH 的职责。

### 3.4 药政管理部门来源

源自外国药品监管部门的个例非预期严重药物不良反应报告是以各个 MAH 向其他管理机构的快速报告为条件的。如果没有新的资料，一般没有必要向原来的管理部门再提交严重 ADR 案例，除非地方管理部门另有说明。

## 4. 快速报告标准

### 4.1 什么应当报告？

#### 4.1.1 严重 ADRs

严重的和非预期的药物不良反应案例属于快速报告。以快速方式报告严重非预期反应在国家之间有所不同。非严重不良反应，不论是预期的或是非预期的，通常不属于快速报告。

对来自研究和其他被要求的报告，经过报告的卫生保健专业人员或 MAH 判断与药品有可能的因果关系的应定为 ADRs。为了报告目的，与已上市后药物有关联的自发报告意指可疑的因果关系。

#### 4.1.2 其他观察

除单个病例报告外，得自可能改变产品风险—利益评价的其他观察的任何安全性资料应当按照地方规定尽快与管理部 门交流。例子包括来自体外、动物、流行病或临床研究的重要的未曾预料的安全性发现，它提示重要的人类风险，如致突变、致畸、致癌的证据，或用于治疗危及生命的或严重疾病的药物缺乏疗效。

##### 4.1.2.1 缺乏疗效

缺乏疗效的证据通常不作快速报告，应当在有关的定期安全性更新报告中加以讨论。但是，在某些场合和在某些地区，缺乏疗效的个例报告被认为属于快速报告。用于治疗危及生命和严重疾病的药物，疫苗和避孕药是缺乏疗效应当考虑快速报告的例子。临床判断应当用于报告中，同时考虑地方说明书处方资料和所治疗的疾病。

##### 4.1.2.2 药物过量

与不良事件结果无关联的药物过量报告不应当作为不良反应报告。与严重不良反应关联的案例考虑属于快速报告，除非地方法规另有规定。对他们应进行常规随访以保证关于症状、治疗和结果等资料尽可能完整。MAH 应当收集所有现有的与其产品有关的药物过量信息。

#### 4.2 报告的最低要求

建议在最初报告时收集尽可能多的信息。但是，出于管理报告的目的，ADR 病例的最少数据要素包括：可确认的报告者，可确认的病人，不良反应，和可疑产品。这 4 个要素缺了任何一个都被认为案例是不完整的；期待 MAHs 作适当的努力去收集缺失的数据要素。

#### 4.3 报告期限

通常，严重和非预期 ADRs 的快速报告要尽可能迅速，但是不能迟于 MAH 最初收到信息后的 15 个日历日。其他类型严重事件报告的期限在国家之间不同，取决于来源、预期要求和结果。

在 MAH 的任何一名职员首次接到符合最低标准和快速报告标准的病例报告的这一天，启动向药监部门报告的计时。通常，这天考虑为第 0 天。

当收到先前所报告病例的其他医学相关资料时，报告时钟为了提交随访报告再次开



启。此外，一个最初分类为非快速报告的病例，根据收到的随访资料可能具有快速报告的资格，表明该病例应当重新分类（例如从非严重到严重）。

#### 4.4 非严重 ADRs

非严重 ADRs 病例，无论是预期的和非预期的，通常都不考虑快速报告。根据 ICH E2 指导原则，非严重 ADRs 应包括在定期安全性更新报告内。

### 5. 报告管理规范

准确、完整、真实的资料对于 MAHs 和管理部门识别和评价 ADR 报告是非常重要的。双方都面临需要得到足够多的资料以保证报告是权威性的、准确的、尽可能完整和不重复。

#### 5.1 评价病人和报告者的可确定性

病人和报告者的可确定性对于避免病例重复、检测欺诈和促进合适案例的随访很重要。本文中术语可确定性是指核实病人和报告者的存在。

适用关于病人和报告者可确定性的当地数据保密法律。

下列 1 项和几项应自动证明一个病人是可确定的：年龄（或年龄分组，如青少年，成人，老年人），性别，姓名首字母，出生日期，姓名，或病人号码。此外，如为二手报告，应当作出合理的努力来确证可确定的病人和报告者存在。

提供病例资料或为获得病例资料的各方应当是可确定的：不仅是最初的报告者（最初接触病例的人），还包括提供资料的其他人。

缺乏具有资质的描述者时，有关明确病人数量的报告不应当认报告直至符合最少 4 个报告标准。例如，“两位病人出现了...”或“少数病人经历了”在向管理部门报告之前应当跟踪以获得可确定的病人资料。

#### 5.2 叙述的作用

叙述的目的是摘要所有相关的临床和有关信息，包括病人特征，治疗详细资料，病史，事件的临床过程，诊断；ADRs 包括结果、实验室证据（包括正常范围），以及支持或反驳一个 ADR 的任何其他资料。叙述应当是一个全面的、独立的“医学叙述”。资料应当以一种合理的时间顺序介绍；理论上应当按病人经历的时间，而不是收到

资料的时间呈现。在随访报告中，新资料应当有清楚标识。

应当避免缩写和只取首字母的缩写，实验室参数和单位可能是例外。报告中应当包括增补记录中的关键资料，在叙述中应当提及这些资料的可用性并根据要求提供。在叙述中也应当摘要任何有关的尸体解剖和尸检发现，并根据地方法规和在地方数据保密法许可情况下提供相关文件。

叙述中的术语（如 AEs/AERs，指征，和医学状况）应当在适当的数据栏中得到准确反映。

### 5.3 临床案例评价

仔细的医学审查的目的是保证正确解释医学资料。案例的资料最好直接向参与病人诊治的卫生保健专业人员收集。不管 ADR 报告来源那里，接收者应当仔细评价报告的医学资料质量和完整性。审评应包括，但不限于以下考虑：

- 诊断有可能吗？
- 是否已经完成相关的诊断程序？
- 是否考虑了反应的其他原因？
- 必须有什么样的附加资料？

使用 ADR 术语应当始终如一，可能的话与推荐的诊断标准一致。报告应当包括报告者使用的逐字术语，和它的准确翻译。收到报告的公司人员应当根据报告者资料提供一个无偏差的和未滤过的报告。虽然鼓励报告收件人积极地质询报告者以得出最全面的可能理由，在提交报告中应当避免推论和归咎。但是，由 MAH 作出清楚的确定评价被认为是合适的，也是某些管理部门所要求的。

当案例是由消费者报告时，应当保留他或她对事件的描述，也应当收集和包括来自相关的卫生保健专业人员的确证的或附加的资料。

### 5.4 随访资料

首次收到的 ADR 案例资料通常是不完全的。理论上，所有案例都可以得到全面的资料，但实际上应当作出努力去寻找所选择报告的额外资料，包括二手报告（见本指导原则附录，推荐的关键数据要素）。

在优化随访的计划中，首先考虑的应当是根据重要性区分病例报告的优先次序。随访的优先权应当是：病例的 1) 严重的和非预期的，2) 严重的和预期的，以及 3)

非严重的和非预期的。除了严重性和预期性作为标准外，“具有特殊重要性的”案例也应作为高度优先受到额外关注（如，管理部门要求的主动监测下的 ADRs），以及可能导致说明书改变的任何案例。

应当通过电话询问和/或现场访问和/或书面要求获得随访资料。公司应当准备可能得到回答的明确的问题。随访的方法应当针对使得收集缺失资料最佳化而制定。只要可能，应当得到口述的详细情况的书面资料。在例外场合，如果所要求的资料被报告者拒绝，管理部门可以协助 MAH 获得随访数据。

为促进获得临床上相关的和完整的资料，鼓励采用问卷/细节表（questionnaire/specific form）。理论上，应当有经过药物警戒学充分培训的卫生保健专业人员和治疗专家参与所报告病例（特别是有医学重要性的案例）的资料收集和直接随访。对于严重的 ADRs，重要的是继续随访并报告直到结果被确定或状况稳定为止的新资料。对这些案例随访多久有一个判断问题。

在最初报告时，在地方数据保密法的约束条件内收集并保留病人和报告者的足够详细的资料对于保证将来的研究非常重要。

#### 5.4.1 妊娠暴露

要求 MAHs 随访来自卫生保健专业人员和消费者的所有妊娠报告，在这些报告中胚胎/胎儿可能已经暴露它的一个产品。当一个活性物质，或它的一个代谢物具有长半衰期时，在考虑胎儿是否受到暴露时应当重视这一点（举例来说，如果在受孕期前服用药品，应当考虑）。

#### 5.5 如何报告

CIOMS I 表已经是不良事件快速报告的一个广泛接受标准。但是，无论采用什么样的表格或格式，无论是采取列表或叙述的方式表达，重要的是将所有的某些基本的信息/数据要素包括在快速报告中。建议采用管理活动医学词典（MedDRA）进行医学信息编码。根据 ICH E2B/M2 指导原则，应当执行个体案例安全性报告（ICSRs）的电子提交标准。

本指导原则附录的列表说明哪些数据要素是值得要的；如果所有相关要素在快速报告时不能获得，应当作出努力去得到它们。

## 参考文献

1. Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches (Report of CIOMS Working V), Geneva 2001
2. Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 9, PHARMACOVIGILANCE: Medicinal Products for Human Use, 2001  
<http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-9/home.htm>
3. Guidance for Industry: Postmarketing Safety Reporting for Human Drug and Biological Products Including Vaccines, Food and Drug Administration, March 2001 (draft) <http://www.fda.gov/cder/guidance/4153dft.pdf>
4. Safety Reporting Requirements for Human Drug and Biological Products, Proposed Rule, Food and Drug Administration, March 2003
5. Notification No 421 on Enforcement of the Law Revising Partially the Pharmaceutical Affairs Law, the Director General, Pharmaceutical Affairs Bureau, Ministry of Health and Welfare, March 1997

## 附录

### 对在严重药物不良反应快速报告中包含的关键数据要素建议

某些数据要素可能并不相关，随情况而定。应当作出努力以得到与病例有关的许多其他所列条目随访资料。参照 ICH E2B/M2 指导原则中电子传送 ICSRs 的详细数据要素。

#### 1、病人详细资料

- 首字母
- 其他有关的确定标识（例如，病人号码）
- 性别
- 年龄，年龄分组（例如，青少年，成年，老年），或出生日期
- 伴随疾病情况
- 病史
- 相关家族史

#### 2、可疑的药品

- 报告的商标名
- 国际非专利名（INN）
- 批号
- 适应症，处方或检测可疑药品的指征
- 剂型和规格
- 每日剂量（说明单位一如，mg，mg/kg）和给药方案
- 给药途径
- 开始日期和时间
- 停止日期和时间，或治疗持续时间

#### 3、其他治疗

以下应当提供与第 2 项同样的资料：

- 伴用药品  
（包括无处方，非处方药品，草药，饮食补充，补充治疗和替代治疗，等）
- 有关的医疗器械

#### 4、药物不良反应的详细资料（所有可得到的）

- 反应的详尽描述，包括身体部位和严重程度
- 关于报告作为严重的标准
- 描述所报告的体征和症状

- 反应的具体诊断
- 反应的开始日期（和时间）
- 反应的停止日期（和时间）或持续时间
- 撤药和再给药资料
- 有关的诊断性检查结果和实验室数据
- 场所（例如，医院，门诊，家里，疗养院）
- 结局（痊愈和任何后遗症）
- 对于致命的结果，陈述死亡原因
- 有关尸体解剖和死后的发现
- 产品与反应/事件的关联

#### 5、ADR 报告者的详细情况

- 姓名
- 通信地址
- 电子邮件地址
- 电话和/或传真号码
- 报告者类别（消费者，卫生保健专业人员，等）
- 职业（专业）

#### 6、管理和 MAH 详细情况

- 报告来源（自发的，流行病学研究，病人调查，文献，等）
- 生产厂商/公司首次收到事件报告的日期
- 发生事件的国家
- 报告给当局的病例资料的类型（最初的或随访）和次序（第一次，第二次，等）
- MAH 的姓名和地址
- MAH 联系人的姓名，地址，电子邮件，电话号码和传真号码
- 管理识别码和上市授权批准号
- 公司/厂商给病例的确定号码（对于同一病例的最初报告和随访报告须采用同一号码）