

新药临床试验期间药物警戒和风险控制研究三： 药物临床试验期间个例安全性报告监管要求研究

冯红云¹, 周凌芸², 李浩³, 邵颖⁴, 吕心欢⁴, 杨建红⁴, 左晓春⁴ [1. 北京斯丹姆赛尔技术有限责任公司, 北京100045; 2. 赛诺菲(中国)投资有限公司上海分公司, 上海 200040; 3. 康龙化成(成都)临床研究服务有限公司, 成都 610041; 4. 沈阳药科大学亦弘商学院, 北京 100055]

摘要 目的：通过比较分析国内外关于临床试验期间个例安全性报告的相关法规和指导原则要求的异同点，为加强我国药物警戒监管体系中个例安全性报告的监管要求提供理论依据。方法：通过分析ICH、美国及欧盟临床试验期间个例安全性报告相关的法规以及指导原则情况，与我国相应的监管要求进行比较，研究各国家/地区对试验用药物临床试验期间个例安全性报告监管要求的差异。结果与结论：与其他国家、组织相比，我国已初步建立了临床试验中个例安全性报告快速报告的制度和程序，相应的指导原则内容全面，基本涵盖了国际指导原则的核心技术要求，其中基本原则要求一致，但操作细节方面尚缺少详细的指导意见。

关键词：个例安全性报告；临床试验；药物警戒；指导原则；监管要求

中图分类号：R95 文献标识码：A 文章编号：1002-7777(2022)06-0630-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.06.005

Research III on Pharmacovigilance and Risk Control During Clinical Trials of New Drugs: On Regulatory Requirements for Individual Case Safety Reports in Clinical Trials of Drugs

Feng Hongyun¹, Zhou Lingyun², Li Hao³, Shao Ying⁴, Lü Xinhuan⁴, Yang Jianhong⁴, Zuo Xiaochun⁴ [1. Beijing Stem Technology Co., Ltd., Beijing 100045, China; 2. Shanghai Branch, Sanofi (China) Investment Co., Ltd., Shanghai 200040, China; 3. Pharmaron (Chengdu) Clinical Service Co., Ltd., Chengdu 610041, China; 4. Yeehong Business School, Shenyang Pharmaceutical University, Beijing 100055, China]

Abstract Objective: By comparing and analyzing the similarities and differences between domestic and foreign regulations and guidelines on individual case safety reports during clinical trials, this research is to provide theoretical references for strengthening the regulatory requirements for individual case safety reports in China's pharmacovigilance regulatory system. **Methods:** The regulations and guidelines for individual case safety reports during clinical trials in ICH, the United States and European Union were analyzed and compared with the relevant regulatory requirements in China. The differences of regulatory requirements for individual case safety reports in various countries/regions during clinical trials of investigational drugs were studied. **Results and Conclusion:** Compared with other countries and organizations, our country has preliminarily established the regulations

of rapid reporting of individual case safety reports during clinical trials and the working procedures. The corresponding guiding principles are comprehensive in content and basically meet the core technical requirements of the international guidelines, of which the basic principles and core technical requirements are consistent, but there is still a lack of detailed guidelines in terms of specific operations.

Keywords: individual case safety reports (ICSR); clinical trials; pharmacovigilance(PV); guidelines; regulatory requirements

个例安全性报告 (Individual Case Safety Reports, ICSRs) 是新药临床试验中药物警戒的关键要素, 其收集、记录和报告是药物警戒活动的基础内容。个例安全性报告作为药物安全性信号的主要来源之一, 已成为识别和评估试验药物安全性的重要依据。报告责任主体包括研究者和申办者, 伦理委员会和监管部门应定期审核收到的个例安全性报告, 对临床试验的开展进行评估。发展至今, 各国家/地区均出台了相应的法律法规及指导原则, 以规范药物警戒中个例安全性报告的收集、记录以及上报工作。本文通过比较分析国内外关于临床试验期间个例安全性报告的相关法规和指导原则要求

的异同点, 为加强我国临床试验期间个例安全性报告的管理提供理论依据。

1 个例安全性报告法规概述

国际人用药品注册技术协调会 (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)、美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA)、欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA), 以及我国药品监督管理局涉及到临床试验期间个例安全性报告的法规和指导原则详见表1。

表1 不同国家/地区涉及临床试验期间个例安全性报告的法规和指导原则

国家 / 地区	个例安全性报告相关法规
ICH	<p>1. ICH E6 (R2) Integrated Addendum to Good Clinical Practice (GCP)^[1] (ICH E6 药物临床试验管理规范综合附录, GCP):</p> <ul style="list-style-type: none"> √ 3.3.8 Specifying that the Investigator Should Promptly Report to the IRB/IEC (明确研究者应立即向 IRB/IEC 报告) √ 4.11 Safety Reporting (安全报告) √ 5.17 Adverse Drug Reaction Reporting (药品不良反应报告) √ 5.2.4 All References to a sponsor in this guideline also apply to a CRO to the extent that a CRO has assumed the trial related duties and functions of a sponsor. [如果合同研究组织 (Contract Research Organization, CRO) 承担了与临床试验相关的申办方的责任和职能, 则指南中对申办方的所有要求条款也适用于 CRO。] <p>2. ICH E2A—Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting^[2] (ICH E2A—临床安全性数据管理: 快速报告的定义和标准)</p> <p>3. ICH E2B (R3) —Implementation Guide for Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports (ICSRs)^[3] (电子传输个例安全性报告实施指南)</p>

续表 1

国家 / 地区	个例安全性报告相关法规
美国	<p>1. FDA 21 CFR 312 – Investigational New Drug Application^[4] [试验用新药 (IND) 临床试验申请]:</p> <ul style="list-style-type: none"> √ 312.32 IND Safety Reporting (试验用新药安全性报告) √ 312.42 Clinical Holds and Requests for Modification (临床暂停和修改请求) √ 312.44 Termination (终止) √ 312.53 Selecting Investigators and Monitors (选择研究者和监查员) √ 312.55 Informing Investigators (通知研究者) √ 312.64 Investigator Reports (研究者报告) <p>2. FDA Guidance for Industry and Investigators Safety Reporting Requirements for INDs and BA/BE Studies^[5] (FDA 关于在 IND 和 BA/BE 研究中的安全性报告要求的行业和研究者指南)</p> <p>3. FDA Safety Assessment for IND Safety Reporting^[6] (FDA 试验用新药临床申请安全性报告的安全评估)</p>
欧盟	<p>1. Regulation (EC) No 726/2004^[7]–Title II Authorisation and Supervision of Medicinal Products for Human Use–Chapter 3 Pharmacovigilance [法规 (EC) 726/2004 号 – 第 2 部分 人用药品的审批和监督 – 第 3 章 药物警戒]</p> <p>2. Directive 2001/83/EC on the Community Code Relating to Medicinal Products for Human Use^[8] (指令 2001/83/EC 欧洲共同体关于人用药品的规则)</p> <ul style="list-style-type: none"> √ Article 102 (第 102 条) √ Article 107 (第 107 条) √ Article 107a (第 107a 条) <p>3. Regulation (EU) No 536/2014^[9]–Chapter VII Safety Reporting in the Context of a Clinical Trial [法规 (EU) 536/2014 号 – 第 7 章 临床试验过程中的安全性报告]</p> <ul style="list-style-type: none"> √ Article 40 Electronic Database for Safety Reporting (第 40 条 安全性报告的电子数据库) √ Article 41 Reporting of Adverse Events and Serious Adverse Events by the Investigator to the Sponsor (第 41 条 研究者向申办者报告不良事件和严重不良事件) √ Article 42 Reporting of Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions by the Sponsor to the Agency (第 42 条 申办者向监管机构报告可疑非预期严重不良反应) <p>4. 2011/C 172/01 (CT3) 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')^[10][2011/C 172/01 (CT3) 关于人用药品临床试验产生的不良事件/反应报告的收集、确认和提交的详细指南 ('CT-3')]</p>
中国	<p>1. 《药品注册管理办法》第四十一条、第四十二条、第四十三条^[11]</p> <p>2. 《药物临床试验质量管理规范》第十条、第二十五条、第二十六条、第四十条^[12]</p> <p>3. 《药物临床试验期间安全性数据快速报告标准和程序》^[13]</p> <p>4. 《国家药品监督管理局关于调整药物临床试验审评审批程序的公告》(2018 年第 50 号) 第十六条^[14]</p> <p>5. 《药物临床试验期间安全信息评估与管理规范 (试行) 》^[15]</p>

2 各国在新药临床试验期间个例安全性报告的要求

2.1 报告要求及各相关方的职责

在ICH指南中, E6 (R2)^[1] (ICH GCP) 分别对研究者和申办者的安全性报告相关要求进行了规范。其中规定, 研究者除了试验方案或其他文件(如研究者手册)认为不必及时报告的那些严重不良事件(Serious Adverse Event, SAE)以外, 所有SAE都应当立即向申办者报告。研究者还应当遵从关于向监管机构和机构审查委员会(Institutional Review Boards, IRB)/独立的伦理委员会(Independent Ethics Committee, IEC)报告非预期的药物严重不良反应的适用管理要求。在试验方案中规定的对安全评估至关重要的不良事件和/或实验室异常, 也应按照报告要求, 并在方案中规定的时限内向申办者报告。ICH GCP中同时也规范了申办者对安全性报告的相关要求, 申办者应当立即向所有相关研究者/研究机构、相关IRB/IEC、监管机构报告所有严重的和非预期的药物不良反应。对于所报告的死亡事件, 研究者应当向申办者和IRB/IEC提供所需要的全部附加资料。

FDA在21CFR 312.32^[4]的试验用新药(Investigational New Drug, IND)安全性报告部分中, 要求申办者必须及时审查任何来源的与药物安全性相关的所有信息, 包括任何临床或流行病学研究、动物研究、上市后经验、科学文献报告、未出版科学论文以及申办者之前未向FDA报告的国外监管机构来源的所有信息。

在欧盟范围内, Regulation (EU) No 536/2014^[9]第7章为临床试验过程中的安全性报告, 也规定了关于药物不良事件的相关报告要求。第40条规定, 根据Regulation (EC) No 726/2004建立的欧洲药品管理局应建立并维护报告不良事件和严重不良事件以及可疑非预期严重不良事件(Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions, SUSAR)的电子数据库, 该数据库应是Regulation (EC) No 726/2004第24条所述数据库的一个模块。EMA应与成员国合作, 制定一种基于网络的标准结构化表格, 以便申办者向数据库提交上述安全性报告。第41和42条规定了研究者和申办者对安全性报告的职责以及报告范围, 上述要求均与ICH的要求一致。第42条规定, 在申办者因为缺乏资源的情况下, 没

有向第40条(1)中规定的电子数据库报告的可能性, 在成员国同意后, 申办者可以直接向成员国监管部门报告, 由成员国监管部门协助向欧盟电子数据库进行递交。第2011/C 172/01号指南^[10]详细规范了关于人用药品临床试验期间产生的不良事件/不良反应报告的收集、确认和递交等活动的各方职责和具体工作流程。

在我国, 《药品注册管理办法》^[11]第二十八条规定, 对于药物临床试验期间出现的SUSAR和其他潜在的严重安全性风险信息, 申办者应当按照相关要求及时向药品审评中心报告。《药物临床试验质量管理规范》^[12]第二十六条和第四十八条分别对研究者和申办者的安全性报告要求进行了明确的规定, 相关要求与ICH GCP内容基本一致。

2.2 报告范围

ICH GCP中规定快速报告应当符合ICH E2A和ICH E2B的适用要求。ICH E2A^[2]指南中指出, 在临床试验期间, 符合(1)严重非预期的药物不良反应的个例安全性报告, 和(2)其他发现情况, 即除“严重”不良事件或不良反应的个例安全性报告之外, 仍有一些情况需尽快向监管机构通报; 同时需对每种情况作出医学和科学的判断。例如①对于已知的严重不良反应, 其发生率增加且判断具有重要临床意义; ②对患者人群有明显的危害, 比如用于治疗危及生命的疾病时药物缺乏疗效; ③在近期完成的动物实验中有重大安全性发现(如致癌性); 均需要快速报告。

FDA对报告范围的要求与ICH一致。

在欧盟, Regulation (EU) No 536/2014^[9]第41条规定研究者应向申办者报告不良事件和严重不良事件, 并继续随访及提交随访报告, 以利于申办者及时评估该严重不良事件是否会影响临床试验的风险获益平衡。申办者应详细记录研究者向其报告的所有不良事件。第42条规定了申办者向监管部门递交SUSAR的要求, 如果申办者在欧盟范围内多个国家开展了临床试验, 应向所有开展临床试验的监管部门递交该临床试验中发生的SUSAR; 在临床试验中发生的所有SUSAR, 无论是发生在欧盟范围内还是其他国家的临床试验现场, 只要是申办者或者与申办者同属一个集团公司或者是其他共同开发伙伴赞助的试验, 包含与试验用药物同一活性物质的所有药物临床试验中发生的SUSAR, 无论其剂型和剂

量或研究适应症如何,均应在规定的时限内向监管部门电子递交。上述关于研究者记录和报告不良事件和严重不良事件,以及申办者递交SUSAR的要求,与ICH GCP相关要求基本一致。

在我国,根据《药物临床试验质量管理规范》^[12]及《药物临床试验期间安全性数据快速报告标准和程序》^[13],除试验方案或者其他文件(如研究者手册)中规定不需立即报告的严重不良事件外,研究者应当立即向申办者书面报告所有严重不良事件(含SUSAR)及随访报告。试验方案中规定的、对安全性评价重要的不良事件和实验室异常值,应当按照试验方案的要求和时限向申办者报告。申办者应当立即分析安全性信息,以个例安全性报告的方式将SUSAR快速报告给研究者、临床试验机构、伦理委员会。即便对SUSAR的判断,申办者与研究者不一致,也需要快速报告。研究者需及时向伦理委员会报告由申办方提供的SUSAR报告。涉及死亡事件的报告,研究者应当向申办者和伦理委员会提供其他所需要的资料,如尸检报告和最终医学报告。

2.3 报告时限

ICH E2A中对报告时限也进行了规范,对于致死或危及生命的非预期药品不良反应,申办者应在首次获知后尽快告知监管机构(如通过电话、传真或书面材料),最晚不超过7日;在随后的8日内跟踪报告尽可能完善。对于其他非致死或不危及生命的严重非预期不良反应,假如符合快速报告要求,申请人应在首次获知后15日内报告^[2]。

FDA 21 CFR 312.32^[4]规定申办者在获知需要报告的安全性报告后,必须尽快(任何情况下均不能超过获悉后15天)通知FDA和所有研究人员,对于致死或危及生命的非预期严重不良反应报告,申办者应在最晚不超过获悉后7天内通知FDA。申办者必须及时调查收到的所有安全性信息,并提交随访报告;如果在调查过程中确认之前不符合快速报告的安全性信息需要进行快速报告,应在确认后15天内提交报告。对于安全性报告的因果关系判定,FDA认为申办者对研究用药物最为了解,因此是否满足SUSAR报告,申办者可以不认同研究者的因果关系判定,仅申办者认为符合与研究用药有关的严重不良事件才需要进行快速报告^[5]。

在欧盟,Regulation (EU) No 536/2014^[9]第41

条规定,研究者应在获知后24小时内向申办方报告严重不良事件。第42条中,关于申办者向监管部门递交SUSAR的时限,与ICH GCP相关要求基本一致。欧盟第2011/C 172/01号指南^[10]第7节,还对个例安全性报告的随访提出了更细节的要求,对最初不符合快速报告要求的报告或不符合致死或危及生命要求的报告,在随访后转变为符合快速报告要求或符合致死或危及生命要求的报告时,应将获知信息之日确定为第0天,按照Regulation (EU) No 536/2014^[9]第42条规定中的报告时限要求进行快速提交。

在我国,SUSAR报告时限同样与ICH GCP保持了一致,对于致死或危及生命的SUSAR向监管部门递交的时限不得超过7天,并在随后的8天内报告、完善随访信息。非致死或危及生命的SUSAR,应在首次获知后尽快报告,但不得超过15天。

2.4 报告形式

ICH E2A^[2]中规定快速报告的内容应标准化,任何一个符合快速报告的药物不良反应,在进行快速报告时,其内容(最低标准)必须满足以下基本要求:①可确认的患者;②怀疑药物;③确定的报告来源;④严重且非预期的不良事件或结局;对于临床试验来源的安全报告,还应包括⑤因果关系的初步评价^[2]。之后可继续收集信息,有新的信息时需继续提交随访报告。目前,CIOMS I表格是被广泛接受的报告表格形式。但无论采取何种报告表格,均应包括满足快速报告的基本信息和元素。而在ICH E2B (R3)中对不同类型ICSR电子传输中使用的数据元素、元素编码规则、元素间逻辑校验关系等内容进行了标准化定义,使得数据规范化^[3]。

FDA 21 CFR 312.32规定,在美国发生的严重不良事件,对于报告形式,发起人必须以叙述格式或FDA 3500A表格或FDA可以处理的电子形式提交IND安全性报告。同时应在提交至FDA的告知信的显著位置注明其内容,即“IND安全性报告”。在FDA提出相关要求后,发起人应在收到要求后15个日历日内,尽快提交更多的信息或FDA认为有必要的信息。对于在境外发生的严重不良事件,FDA接受CIOMS I表格。但如果FDA认为需要要求申办者提交不同于FDA 21 CFR 312.32章节规定的报告形式和频率的其他安全性报告,申请人也应该遵从相

关要求^[4]。

在递交方式上,持有人或申办方可以按照E2B(R3)实施指南通知以XML的格式进行报告,报告内容需要符合E2B的规范要求。FDA在采纳所有的ICH数据元素基础上,增加了本国监管所需的数据元素。同样,在欧盟的区域指南文件中,均花费较大篇幅描述了区域元素要求,包括对ICH规定的数据元素的理解以及在本地的适用方法。我国也已参考ICH E2B(R3)对报告的数据元素进行了相应的要求^[16]。

3 总结

在临床试验用药品临床试验期间的个例安全性报告的管理和递交方面,FDA、欧盟及我国均对临床试验申办者提出了明确要求。在个例安全性报告的各方职责、报告范围和流程、报告时限、报告形式等方面基本上与ICH GCP要求一致。

我国从2018年开始实施ICH E2A指导原则以来,经过近几年来监管要求的不断提升,已基本构建了相应的制度与框架,建立了临床试验中个例安全性报告快速报告的工作程序和相关要求。但在操作细节方面尚未有明确的指导原则,如个例安全性报告的因果关系评价、SUSAR的判断原则、潜在SUSAR的揭盲流程等工作所涉及的相关方和职责等。

本研究还开展了针对临床试验期间个例安全性报告存在问题的调研,以及针对临床试验期间个例安全性报告监管的完善建议,详见本系列文章第五部分和第六部分。

致谢:本文来自亦弘商学院组织开展的“新药临床试验期间药物警戒和风险控制研究”课题。感谢研究期间课题支持单位及业界专家同仁给予的大力支持。

参考文献:

- [1] ICH. E6 (R2) Integrated Addendum to ICH E6 (R1) Guideline for Good Clinical Practice[EB/OL]. [2021-11-10]. https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf.
- [2] ICH. E2A Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting[EB/OL]. [2021-11-10]. https://database.ich.org/sites/default/files/E2A_Guideline.pdf.
- [3] ICH. E2B (R3) Implementation Guide for Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports (ICSRs) [EB/OL]. [2021-11-10]. https://admin.ich.org/sites/default/files/inline-files/E2B%28R3%29_IC_Complete_Package_v1_08.zip.
- [4] FDA. FDA 21 CFR 312 Investigational New Drug Application[EB/OL]. [2021-11-10]. <https://ecfr.federalregister.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-D/part-312>.
- [5] FDA. Guidance for Industry and Investigators Safety Reporting Requirements for INDs and BA/BE Studies FDA[EB/OL]. [2021-03-25]. <https://www.fda.gov/media/79394/download>.
- [6] FDA. Safety Assessment for IND Safety Reporting[EB/OL]. [2021-11-10]. <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Safety-Assessment-for-IND-Safety-Reporting-Guidance-for-Industry.pdf>.
- [7] EMA. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004, Laying Down Community Procedures for the Authorisation and Supervision of Medicinal Products for Human and Veterinary Use and Establishing a European Medicines Agency- Chapter 3 Pharmacovigilance[EB/OL]. [2021-11-10]. https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_en.pdf.
- [8] EMA. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community Code Relating to Medicinal Products for Human Use (OJ L 311, 28.11.2001, p 85) [EB/OL]. [2021-11-10]. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials-human-medicines>.
- [9] EMA. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use, and Repealing Directive 2001/20/EC Text with EEA Elevance[EB/OL]. [2021-11-10]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32014R0536>.
- [10] EMA. 2011/C 172/01 (CT3) 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) [EB/OL]. [2021-11-10]. <https://>

- eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2011:172:0001:0013:EN:PDF.
- [11] 国家药品监督管理局. 药品注册管理办法(2020年第27号)[EB/OL]. [2021-11-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20200330180501220.html>.
- [12] 国家药品监督管理局. 药物临床试验质量管理规范(2020年第57号)[EB/OL]. [2021-11-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/20200426162401243.html>.
- [13] 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标准和程序[EB/OL]. [2021-11-10]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=90755b9d6035c1b4>.
- [14] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局关于调整药物临床试验审评审批程序的公告(2018年第50号)[EB/OL]. [2021-11-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ywlchshyjrdgg/20180727172901286.html>.
- [15] 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信息评估与管理规范(试行)(2020年第5号)[EB/OL]. [2021-11-10]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=viewInfoCommon&id=938b81c153eaf85e>.
- [16] 国家药品监督管理局药品审评中心. 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[EB/OL]. [2022-04-20]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/42e09b0e50e86c46b38f1f93f983222c>.

(收稿日期 2021年11月24日 编辑 王雅雯)