

临床试验药物不良反应快速通报及安全性更新报告须知及注意事项

I. 一般原则

- 1.1. 根据药物监督管理局第 5/ISAF/2024 号批示《药物临床试验质量管理规范 (GCP)》，申办者应快速向药物监督管理局通报所有非预期且严重的药物不良反应 (以下称“非预期严重不良反应”)，以及定期提交研发期间安全性更新报告 (DSUR)；
- 1.2. 除非另有规定，快速通报及 DSUR 应分别符合 ICH E2A《临床安全性数据管理指导原则：快速报告的定义和标准》及 ICH E2F《研发期间安全性更新报告》的要求。

II. 临床试验药物不良反应快速通报

2.1. 术语及其定义

2.1.1. 严重的药物不良反应：是指以下任一情况：

- 导致死亡；
- 危及生命；
- 导致住院或住院时间延长；
- 导致永久或显著的残疾或功能丧失；
- 先天性异常或出生缺陷；
- 不会立即危及生命、死亡或住院的其他重要医学事件，但需要采取医学措施来预防上述任一情况的发生；

2.1.2. 非预期的药物不良反应：是指性质或严重程度与现有药物资讯 (如未批准上市的试验用药物的研究者手册或已上市药物的仿单/药物特性摘要) 不同的药物不良反应。

2.2. 通报准则

2.2.1. 以下任一情况，申办者应向药物监督管理局作出快速通报：

- 临床试验期间在本地及外地发生的所有与试验用药物相关或可疑的非预期严重不良反应 (个例安全报告，ICSR)；

- 其他明显影响药物风险效益评估、导致考虑改变药物用法或影响总体药物研发实施的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）；
- 从其他来源获得与试验用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信息。其他来源包括本地或外地的临床或流行病学研究报告、自发报告^注、动物实验或体外实验及其他（例如监管机构、文献、出版物）等。报告的来源应详细说明。

注：不属于临床试验中所观察到的可疑不良反应，无需按快速通报要求进行个例报告。但申办者应审查所有来源的报告，定期评估累积的数据，以更新安全信息并识别新的安全信号，必要时向药物监督管理局作出通报。

2.2.2. 以下情况一般不适用于快速通报：

- 严重但属预期的不良反应；
- 非严重的不良反应，无论是否属预期；
- 与试验用药物无关的严重不良事件，无论是否属预期。

2.3. 通报时限

- 2.3.1. 对于致死或危及生命的非预期严重不良反应，申办者应在首次获知翌日起计 7 日内尽快通报，并在随后的 8 日内递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日起计 15 日内；
- 2.3.2. 对于其他非预期严重不良反应，申办者应在首次获知翌日起计 15 日内尽快通报，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日起计 15 日内；
- 2.3.3. 对于其他潜在严重安全性风险信息，申办者应在确定有关信息日起计 15 日内尽快通报，并应对有关的风险信息及采取的风险控制措施进行详细说

明及提供相关资料。

2.4. 通报方式

- 2.4.1. 非预期严重不良反应通报应使用 CIOMS-I 表格；其他潜在严重安全性风险信息通报的内容格式没有强制性要求；
- 2.4.2. 非预期严重不良反应及其他潜在严重安全性风险信息通报应透过电邮方式递交 (fv@isaf.gov.mo)。

2.5. 快速通报的持续时间

- 2.5.1. 快速通报的开始时间为临床试验批准的日期，结束时间为本地最后一名受试者随访结束的日期；
- 2.5.2. 临床试验结束或随访结束后至获得审评结果前发生的非预期严重不良反应，也应进行快速通报；
- 2.5.3. 对于国际多中心临床试验，快速通报由本地临床试验批准日期开始，至本地获得该药物上市许可或在本地不再继续进行研发为止；
- 2.5.4. 对于附条件批准药物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，快速通报由本地首名受试者签署知情同意书开始，至本地最后一名受试者随访结束。

III. 研发期间安全性更新报告 (DSUR)

3.1. 报告格式及内容

DSUR 的准备和撰写应参照 ICH E2F《研发期间安全性更新报告》的要求。

3.2. 报告周期及数据锁定点

- 3.2.1. 报告周期的起始日期为“国际研发誕生日” (DIBD) 的月和日。DIBD 是临床试验在全球任何国家首次获得实施许可的日期；
- 3.2.2. 数据锁定点为一年报告周期的最后一日。如果申办者需要，数据锁定点可以指定为 DIBD 月份前一个月的最后一日。

3.3. 递交时限及方式

数据锁定点后 60 日内透过电邮方式递交 (fv@isaf.gov.mo)。

3.4. 递交的持续时间

- 3.4.1. DSUR 应持续递交至该药物在本地最后一个上市许可申请提交，或在本地不再继续进行研发时为止；
- 3.4.2. 最后一次递交时应说明该次报告为在本地最后一份 DSUR，并说明申办者是否还在其他国家或地区继续进行该药物的临床试验。