



当前位置：新闻中心>>工作动态>>通知公告>>新闻正文

## 关于发布《药物临床试验期间安全性数据快速报告的标准和程序》的通知

发布日期：20180427

为落实原国家食品药品监督管理总局《关于适用国际人用药品注册技术协调会二级指导原则的公告》（2018年第10号），我中心按照ICH技术指导原则要求，组织制定了《药物临床试验期间安全性数据快速报告标准和程序》（简称“本标准和程序”），现予以发布。2018年5月1日后开始实施的临床试验，按照本标准和程序执行。2018年5月1日前已经进行的临床试验，鼓励按照本标准和程序执行。

如有问题可发送电子邮件至：[ywjxtwt@cde.org.cn](mailto:ywjxtwt@cde.org.cn)。

附件：药物临床试验期间安全性数据快速报告标准和程序

药品审评中心

2018年4月27日

### 相关附件

| 序号 | 附件名称                                       |
|----|--------------------------------------------|
| 1  | <a href="#">药物临床试验期间安全性数据快速报告标准和程序.doc</a> |

## 药物临床试验期间安全性数据快速报告标准和程序

为落实原国家食品药品监督管理总局《关于适用国际人用药品注册技术协调会二级指导原则的公告》(2018 年第 10 号) 的要求, 我中心依据 ICH 药物警戒相关指导原则【E2A、E2B (R3) 和 M1】, 起草了《药物临床试验期间安全性数据快速报告标准和程序》(以下称“本标准和程序”), 具体如下:

一、 申请人获准开展药物 (包括化药、中药及生物制品) 临床试验后, 对于临床试验期间发生的 (包括中国境内和境外) 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 (以下简称“非预期严重不良反应”), 以及本标准和程序规定的其它情形, 都应按照本标准和程序在规定的时限内向国家药品审评机构进行快速报告。

二、 严重不良反应指以下情形之一: (1) 导致死亡; (2) 危及生命, 指严重病人即刻存在死亡的风险, 并非是指假设将来发展严重时可能出现死亡; (3) 导致住院或住院时间延长; (4) 永久或显著的功能丧失; (5) 致畸、致出生缺陷; (6) 其他重要医学事件: 必须运用医学和科学的判断决定是否对其他的情况加速报告, 如重要医学事件可能不会立即危及生命、死亡或住院, 但如需要采取医学措施来预防如上情形之一的发生, 也通常被视为是严重的。例如在急诊室的重要治疗或在家发生的过敏性支气管痉挛, 未住院的恶液质

或惊厥，产生药物依赖或成瘾等。

三、 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。如：（1）急性肾衰在研究者手册中列为不良反应，但试验过程中出现间质性肾炎，即应判断为非预期不良反应，（2）肝炎在研究者手册中列为不良反应，但试验过程中发生急性重型肝炎，即应判断为非预期不良反应。

四、 申请人在药物临床试验期间，判断与试验药物肯定相关或可疑的非预期且严重的不良反应，均需要按本标准和程序以个例安全性报告的方式快速报告。

申请人和研究者在不良事件与药物因果关系判断中不能达成一致时，其中任一方判断不能排除与试验药物相关的，也应该进行快速报告。

五、 以下情况一般不作为快速报告内容：（1）非严重不良事件；（2）严重不良事件与试验药物无关；（3）严重但属预期的不良反应；（4）当以严重不良事件为主要疗效终点时，不建议申请人以个例安全性报告（ICSR）形式向国家药品审评机构报告。

六、 阳性对照药相关的严重不良反应，申请人有责任决定是否向其他的药品生产商和/或直接向国家药品监督管理

部门报告。申请人必须向药品生产商或直接向国家药品监督管理部门报告该类事件。与安慰剂相关的不良事件一般不符合不良反应的标准而快速报告。

七、非预期严重不良反应个例安全性报告内容应按照 ICH 《E2B (R3): 临床安全数据的管理: 个例安全性报告传输的数据要素》相关要求报告。相关术语应采用 ICH《M1: 监管活动医学词典 (MedDRA)》进行编码。

八、 申请人是药物临床试验安全性信息监测与非预期严重不良反应报告的责任主体。申请人应指定专职人员负责临床试验安全性信息监测与严重不良事件报告管理; 应制订临床试验安全性信息监测与严重不良事件报告标准操作规程, 并对所有相关人员进行培训; 应掌握临床试验过程中最新安全性信息, 及时进行安全风险评估, 向试验相关方通报有关信息, 并负责对非预期严重不良反应进行快速报告。

九、 申请人获知严重不良事件后, 应立即对严重不良事件进行全面分析、评估和判断。根据严重不良事件的性质 (类别) 按以下时限向国家药品审评机构快速报告:

(一) 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。

注: 申请人首次获知当天为第 0 天。

(二) 对于非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 15 天。

十、 快速报告开始时间为临床试验批准日期/国家药品审评机构默示许可开始日期，结束时间为国内最后一例受试者随访结束日期。临床试验结束或随访结束后至获得审评审批结论前发生的严重不良事件，由研究者报告申请人，若属于非预期严重不良反应，也应进行快速报告。

十一、 申请人在首次报告后，应继续跟踪严重不良反应，以随访报告的形式及时报送有关新信息或对前次报告的更改信息等，报告时限为获得新信息起 15 天内。

十二、 国家药品审评机构以符合 ICH E2B (R3) 的电子传输方式接收申请人提交的药物临床试验期间个例安全性报告后，进行分析评估，必要时按相关标准提出修改试验方案、暂停或终止药物临床试验等意见。

十三、 除了非预期严重不良反应的个例安全性报告之外，对于其他潜在的严重安全性风险信息，申请人也应尽快向国家药品审评机构报告，同时需对每种情况做出医学和科学的判断。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，均属于此类情况，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)。

十四、 申请人从其它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。

十五、 无论境内、境外的个例安全性报告及其他潜在严重安全性风险报告均应采用中文报告。

十六、 个例安全性 报告及其他潜在严重安全性风险报告中均应清楚标明药物申请临床试验的受理号。

个例安全性报告中，申请临床试验的受理号填写在数据元素 G.k.3.1 批准号/许可号 (G.k.3.1 Authorisation / Application Number) 项下。

十七、个例不良反应电子传输方式：

#### 1. GATEWAY 方式提交

申请人申请 GATEWAY 账号并进行电子传输测试，测试成功后，进行正式提交。

#### 2. XML 文件方式提交

申请人登陆国家药品审评中心官方网站 (www.cde.org.cn)，在“申请人之窗”注册账号，在左侧菜单栏下的“药物警戒提交”提交 XML 格式文件。

以上两种方式可任选其一。具体方法详见附件。

十八、其它潜在严重安全性风险信息的快速报告，可通过电子邮件的方式发送到：lcqjywjj@cde.org.cn。

附件：符合 ICH E2B (R3) 要求的个例安全性报告电子  
传输技术文档

药品审评中心

2018 年 4 月 27 日

附件：

## 符合 ICH E2B (R3) 要求的个例安全性报告的 电子传输技术文档

### 一、个例安全性报告（ICSR）的发送方准备

1.用户首先需要登陆国家药品审评中心（以下简称药品审评中心）官网（[www.cde.org.cn](http://www.cde.org.cn)）注册申请人之窗账号。

2.注册账号后，用户可以采用以下两种方式之一提交 ICSR 报告：网关对网关（gateway to gateway）；申请人之窗上传 XML 文件。

3.两种方式均需要用户执行相应的测试步骤，以保证正式递交的 ICSR 符合 ICH E2B (R3) 和药品审评中心的相关规范。

### 二、个例安全性报告（ICSR）的提交

依照 E2B (R3) 的指导，ICSR 的电子化传输和递交应提供规定的元素。电子化传输和递交依赖于 XML 模式的信息标准，以实现在药品的整个生命周期内、临床试验研

究期间以及持续进行的安全性监测。

注：如果初始的 ICSR 以纸质提交，而后续的 ICSR 以电子形式提交，则应在后续电子提交的 ICSR 叙述部分声明其首次报告曾经通过纸介质提交。

### **方式一：通过 Gateway to Gateway 提交步骤**

#### **1.提交测试报告:**

(1) 填写《ICSR 电子传输账号申请表》，发送至 E2Btest@cde.org.cn，注册用于个例安全性报告的电子传输测试账号。详见附表。

(2) 药品审评中心工作人员收到邮件申请后，将回复如下信息供企业和药品审评中心建立电子传输链接：

①药品审评中心的联系方式（针对 ICSR 电子传输相关事宜，使用 E2Btest@cde.org.cn 邮件联系）；

②药品审评中心接收测试报告的 URL，企业需配置 URL 在发送方药物安全数据库的电子数据交换（electronic data interchange, EDI）模块中；

③药品审评中心的数字证书，企业需将其配置到发送方

EDI 模块所在服务器上；

④药品审评中心在电子传输过程中的识别 ID，这个 ID 对应的是 E2B（R3）规范中的元素 N.2.r.3 信息接收者标识符，企业需要将此 ID 配置入发送方的 EDI 模块中，用于标识传输文件的接收方为药品审评中心。

(3)用户发送一份测试的 ICSR 报告，验证模块间的对接有效且可以传输符合 E2B（R3）要求的电子文档，当收到药品审评中心确认测试报告有效的电子回执后，即成功建立正式传输 ICSR 的数据连接。

## 2.提交正式报告:

(1)填写《ICSR 电子传输账号申请表》，发送至 E2Btest@cde.org.cn，注册用于个例安全性报告的电子传输的正式账号。详见附表。

(2) 药品审评中心工作人员收到邮件申请后，将回复如下信息供企业和药品审评中心建立电子传输链接：

①药品审评中心的联系方式（针对 ICSR 电子传输相关事宜，使用 E2Btest@cde.org.cn 邮件联系）；

②药品审评中心接收正式报告的 URL, 企业需配置 URL 在发送方药物安全数据库的电子数据交换 (electronic data interchange, EDI) 模块中;

③药品审评中心的数字证书, 企业需将其配置到发送方 EDI 模块所在服务器上;

④药品审评中心在电子传输过程中的识别 ID, 这个 ID 对应的是 E2B (R3) 规范中的元素 N.2.r.3 信息接收者标识符, 企业需要将此 ID 配置入发送方的 EDI 模块中, 用于标识传输文件的接收方为药品审评中心。

(3)用户收到邮件后发送一份正式的 ICSR 报告, 验证模块间的对接有效且可以传输符合 E2B (R3) 要求的电子文档, 当收到药品审评中心确认正式报告有效的电子回执后, 即成功建立正式传输 ICSR 的数据连接。

## **方式二：通过申请人之窗上传 XML 文件提交步骤**

### **1.提交测试报告**

(1)用户在其药物安全数据库中生成一份 XML 格式的测试 ICSR。

(2)注册药品审评中心的申请人之窗账号。

(3) 将上述 ICSR 作为邮件附件发送到 E2Btest@cde.org.cn，邮件主题标明“E2B（R3）测试报告”，邮件正文中声明是测试用途的报告，并且提供：

①XML 文件中企业的唯一的识别 ID（这个 ID 对应的是 E2B（R3）规范中的元素 N.2.r.2 信息发送者标识），药品审评中心将会把此 ID 配置入系统接收模块中，作为正式递交时对企业唯一标识；

②企业名称、申请人之窗的账号和企业性质（是否为合同研究组织或者药物安全数据库供应商）。

③ICSR 电子传输账号申请表。

## 2.提交正式报告

(1)用户在其药物安全数据库中生成一份 XML 格式的正式 ICSR。

(2) 将如下信息作为邮件附件发送到 E2Btest@cde.org.cn，邮件主题标明“E2B（R3）正式报告”，邮件正文中声明是正式的报告，并且提供：

①XML 文件中企业的唯一的识别 ID (这个 ID 对应的是 E2B (R3) 规范中的元素 N.2.r.2 信息发送者标识), 药品审评中心将会把此 ID 配置入系统接收模块中, 作为正式递交时对企业的唯一标识;

②企业名称、申请人之窗的账号和企业性质 (是否为合同研究组织或者药物安全数据库供应商)。

③ICSR 电子传输账号申请表。

(3)登陆申请人之窗, 在相应栏目内提交正式的 ICSR。

三、药品审评中心对 ICSR 进行接收并校验

药品审评中心收到企业传输来的 ICSR 后, 会发送第一个回执, 表明用户传输成功且药品审评中心已收到该报告。下一步, 系统将对 ICSR 进行二次校验以确定是否满足 E2B (R3), 并且药品审评中心将根据二次校验结果返回第二个关于 ICSR 合规性的回执; 对文件中 E2B (R3) 要求的一些可容性缺失或错误, 药品审评中心的回执中也将列明。

对于不满足 E2B (R3) 最基本要求报告, 系统将拒绝接收, 并发送拒收的回执给发送方。

#### 四、药品审评中心对测试 ICSR 发送回执

1.用户如递交后 24 小时内并未收到药品审评中心的任何回执，则说明网络连接失效，需测试和药品审评中心的网络连接是否断开。

2.用户如果递交后收到拒收的回执，则应该参考回执中指出的 E2B (R3) 传输错误内容修改案例，在相关法规规定的案例递交时限内再次递交；并且再次递交时必须采用一个新的唯一的文件标识符（而非案例标识符）重新提交 ICSR。

#### 五、注意事项

1.药品审评中心所接收的 ICSR 传输是基于 AS2 (HTTPS)传输协议。

2.ICSR 文件附件：在一个 ICSR 中，可以提供多个文件标题 (C.1.6.1.r) 和文献标题 (C.4.r.1) 以及相关材料。ICSR 附件可被看作是采用 base 64 编码的嵌入式文件，药品审评中心允许的文件附件格式为 PDF。

3.若用户在 ICSR 电子传输账号申请表中填写的信息与药品审评中心申请人之窗的信息不一致，药品审评中心将拒

收其 ICSR 电子传输账号申请表。

## 附表

### ICSR 电子传输账号申请表

| 用户认证信息                                                                |                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 企业名称                                                                  |                                       |
| 企业统一社会信用代码                                                            |                                       |
| 申请人之窗账号                                                               |                                       |
| 申请人之窗联系人姓名                                                            |                                       |
| 申请人之窗联系人电话                                                            |                                       |
| 申请人之窗电子邮件                                                             |                                       |
| ICSR 电子传输联系人信息                                                        |                                       |
| 主联系人姓名<br>(用于联系 ICSR 电子传输相关事宜)                                        |                                       |
| 主联系人电话<br>(须保持畅通)                                                     |                                       |
| 主联系人电子邮件<br>(须保持畅通)                                                   |                                       |
| 备用联系人姓名                                                               |                                       |
| 备用联系人电话                                                               |                                       |
| 备用电子邮件                                                                |                                       |
| 电子传输参数                                                                |                                       |
| 发送测试报告的 URL，以及收到国家药品审评中心电子回执的 URL 地址<br>(通常可以从企业药物安全数据库的 EDI 模块中找到)   |                                       |
| 在电子传输信息中企业的识别 ID<br>(这个 ID 对应的是 E2B R3 规范中的元素 N.2.r.2 信息发送者标识)        |                                       |
| 对所传输的报告进行数字签名和加密的数字证书信息                                               | (要求在邮件中以附件的形式提交电子数字证书，例如后缀为 .cer 的证书) |
| 企业防火墙信息：<br>1) 如果有 SSL 信息，请提供包括用户名和密码的信息<br>2) 如果使用了代理服务器，提供代理服务器相关信息 |                                       |

注：通过申请人之窗上传 ICSR 时，不需填写“用户必须提供的电子传输参数”。而通过 Gateway to Gateway 的方式提交，则必须填写电子传输参数。