

国际人用药品注册技术协调会

**ICH协调指导原则**

**上市后安全数据：个例安全报告管理和报告的定义和标准**

**E2D（R1）**

草案版本

签署于2024年2月5日

在ICH协调程序的第2步，ICH大会将经过相关ICH专家工作组同意的协调一致的文本或指导原则草案转交给ICH地区的监管机构，并根据国家或地区程序向内部和外部征求意见

**E2D（R1）**

**文件历史**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 编号 | 历史 | 日期 | 新编号  2005年11月 |
| E2D | 由管理委员会根据第2步程序批准，并发布供征询公众意见。 | 2003年7月18日 | E2D |
| E2D | 由管理委员会根据第4步程序批准，并建议三大ICH监管机构采用。 | 2003年11月12日 | E2D |

**E2D修订**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 编号 | 历史 | 日期 | 新编号 |
| E2D(R1) | ICH大会成员根据第2步程序批准并发布供征询公众意见。 | 2024年2月5日 | E2D(R1) |

**上市后安全数据：个例安全报告管理和报告的定义和标准**

**E2D(R1)**

ICH协调指导原则

**目 录**

[**1.** **引言** 5](#_Toc161132946)

[**2.** **定义和术语** 5](#_Toc161132947)

[**2.1 基本术语** 5](#_Toc161132948)

[**2.1.1 不良事件（AE）** 5](#_Toc161132949)

[**2.1.2 药品不良反应（ADR）** 5](#_Toc161132950)

[**2.1.3 严重AE/ADR** 5](#_Toc161132951)

[**2.1.4 非预期AE/ADR** 6](#_Toc161132952)

[**2.1.5 其他观察** 6](#_Toc161132953)

[**2.1.6 报告术语** 6](#_Toc161132954)

[**2.2 包括最低报告标准的个例安全报告（ICSR）** 6](#_Toc161132955)

[**2.3 快速报告** 7](#_Toc161132956)

[**2.4 原始来源** 7](#_Toc161132957)

[**2.5 医疗保健专业人员（HCP）** 7](#_Toc161132958)

[**2.6 消费者** 7](#_Toc161132959)

[**2.7 数字平台** 7](#_Toc161132960)

[**2.8 有组织的数据收集系统（ODCS）** 8](#_Toc161132961)

[**2.9 患者支持项目（PSP）** 8](#_Toc161132962)

[**2.10 市场研究项目(MRP)** 9](#_Toc161132963)

[**3.** **个例安全报告的类型** 9](#_Toc161132964)

[**3.1 自发报告** 9](#_Toc161132965)

[**3.2 征集报告** 9](#_Toc161132966)

[**4.** **个例安全报告来源** 9](#_Toc161132967)

[**4.1 HCP和消费者的沟通** 9](#_Toc161132968)

[**4.2 文献** 9](#_Toc161132969)

[**4.3 数字平台** 11](#_Toc161132970)

[**4.3.1 由MAH负责的数字平台** 11](#_Toc161132971)

[**4.3.2 不由MAH负责的数字平台** 12](#_Toc161132972)

[**4.4 患者支持项目（PSPs）** 12](#_Toc161132973)

[**4.5 市场研究项目(MRPs)** 13](#_Toc161132974)

[**4.6 监管机构来源** 13](#_Toc161132975)

[**4.7 其他来源** 14](#_Toc161132976)

[**5.** **报告标准** 14](#_Toc161132977)

[**5.1 应该报告什么？** 14](#_Toc161132978)

[**5.1.1 AEs/ADRs** 14](#_Toc161132979)

[**5.1.2 重要安全性发现** 14](#_Toc161132980)

[**5.1.3 其他观察** 14](#_Toc161132981)

[**5.1.3.1 缺乏疗效** 14](#_Toc161132982)

[**5.1.3.2 药物过量、滥用、误用、用药错误、职业暴露** 15](#_Toc161132983)

[**5.1.3.3 妊娠/哺乳期用药** 15](#_Toc161132984)

[**5.1.3.4 超说明书用药** 15](#_Toc161132985)

[**5.2 报告时限** 15](#_Toc161132986)

[**6.** **报告管理规范** 16](#_Toc161132987)

[**6.1 评估患者和报告者的可识别性** 16](#_Toc161132988)

[**6.2 文本描述的作用** 17](#_Toc161132989)

[**6.3 临床病例评价** 17](#_Toc161132990)

[**6.4 随访信息** 17](#_Toc161132991)

[**6.4.1 其他观察** 18](#_Toc161132992)

[**6.4.1.1 药物过量、滥用、误用、用药错误、职业暴露** 18](#_Toc161132993)

[**6.4.1.2 妊娠/哺乳期用药** 18](#_Toc161132994)

[**6.5 合同协议** 18](#_Toc161132995)

[**6.6 重复报告管理** 19](#_Toc161132996)

[**6.7 如何报告** 19](#_Toc161132997)

1. **引言**

为确保上市后安全信息的质量，并在可行的情况下使收集和报告信息的方式协调一致，建立一个国际标准化程序是很重要的。ICH E2D指导原则为上市后个例安全报告的定义和标准以及报告管理规范提供了指导。本指导原则最初基于ICH E2A指导原则的内容（该指导原则提供了上市前安全数据管理指导），并考虑了术语和定义应如何应用于产品生命周期的上市后阶段。ICH E2B指导原则提供了关于传输个例安全报告（ICSR）的具体结构、格式、标准和数据元素的详细指导。ICH E2C指导原则包括了对汇总安全数据的定期报告的指导。

鉴于ICH区域上市后安全报告要求的差异，本指导原则提供了尽可能协调的建议。在适用的情况下，本指导原则指出了国家和地区要求可能存在的差异，因此，上市许可持有人（MAH）应参考当地或地区监管机构的相关要求。

1. **定义和术语**

**2.1 基本术语**

**2.1.1 不良事件（AE）**

不良事件是指患者使用药品出现的任何不利的医学事件，且不一定与此治疗存在因果关系。不良事件可以是与使用药品有时间关联的、任何不利的且与用药目的无关的体征（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系。

**2.1.2 药品不良反应（ADR）**

根据国家和地区要求，药品不良反应关注对药品的有害的、与用药目的无关的反应。

“药物反应”一词指的是药品与不良事件之间至少可能存在合理的因果关系（参照ICH E2A指导原则）。与事件不同，反应是表明药品与事件之间存在可疑的因果关系。出于监管报告的目的，如果一个事件是自发报告的，即使因果关系并不清楚或未明确说明，也符合药品不良反应的定义（见第5.1.1节，AEs/ADRs）。

**2.1.3 严重AE/ADR**

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

* 导致死亡；
* 危及生命（注：“严重”定义中的“危及生命”是指患者在事件/反应发生的当时存在死亡风险，并不是指这个事件/反应进一步恶化才可能出现死亡）；
* 需要住院治疗或导致现有住院时间延长；
* 导致持续或严重残疾/功能丧失；
* 先天性异常/出生缺陷；
* 重要医学事件或反应。

其他情况是否应考虑为严重事件，必须运用医学和科学的判断来决定,如重要的医学事件可能并不立即危及生命、导致死亡或住院，但可能危害患者或需要干预以防出现上述定义中所列的结果。例如，使用药物出现需要在急诊室或在家中监护治疗的过敏性支气管痉挛、未导致住院的恶液质或惊厥、产生药物依赖或药物滥用损害等。

**2.1.4 非预期AE/ADR**

如果报告的AEs/ADRs未包含在国家/地区产品说明书中（例如，处方信息或产品特性摘要）中，MAH应将ICSRs中的AEs/ADRs视为非预期的。此外，ICSR中的AE/ADR的性质、严重程度或特性与国家/地区产品说明书中使用的术语或描述不一致，应当认为是非预期的。当MAH不能确定一个国家或地区的ICSR中的AE/ADR应被视为预期还是非预期时，该AE/ADR在该国家或地区应当按非预期处理。

在ICSR中报告的ADR出现死亡结果，即使国家/地区产品说明书中包含该ADR，也应当被认为是非预期的，除非说明书中明确该ADR可能与死亡结局有关。

产品说明书中可能包括与该药品所属同品类药品的不良反应相关的信息，这种情况通常被称为“类反应”。当“类反应”在其中一种药物的ICSR中被报告，不应自动被认为是“预期的”。在这种情况下，MAH应参考国家或地区的相关要求。

注：与“非预期”不同，术语“未列出”不适用于报告个例安全报告，而是用于根据公司核心安全信息来表征ADR（请参阅ICH E2C指导原则中的定义）。

**2.1.5 其他观察**

“其他观察”是指与药物使用相关的某些情况，包括：妊娠/哺乳期使用；缺乏疗效；药物过量、滥用、误用、用药错误、职业暴露；以及超说明书使用。在某些情况下，“其他观察”可能不伴有任何AE/ADR，在另一些情况下，也可能伴有AE/ADR。

**2.1.6 报告术语**

在本指导原则中，除非另有明确说明，否则“报告”是指MAH向监管机构提交ICSR（即监管报告），而不是MAH从原始来源接收或收集病例信息。

出于报告的目的，一些地区仅要求报告ADR，而其他地区要求报告AE。为简便起见，本指导原则中使用了AE（s）/ADR（s）一词。有关向各监管机构报告不良事件或药品不良反应的规范和要求，请参阅国家和地区要求。术语“AE（s）/ADR（s）”包括AE（s）/ADR（s）或其他观察，除非另有特别说明。

**2.2 包括最低报告标准的个例安全报告（ICSR）**

ICSR是对个例患者在特定时间点的AE/ADR或其他观察的描述。

报告ICSR的最低标准是：

* 至少有一个AE/ADR（见第5.1.1节）或其他观察（见第5.1.3节）
* 至少有一个可疑药品或存在相互作用1的药品
* 有可识别的患者（见第6.1节）
* 至少有一个可识别的报告者（见第6.1节）

“病例”是指MAH或监管机构收到的关于AE/ADR或其他观察的信息。缺少上述任何标准的病例不符合报告条件；应进行调查，以收集缺失的标准。

虽然这些标准是病例符合报告要求的最低标准，但根据国家和地区要求，监管机构可能有额外的报告标准。有关应报告内容的更多信息，请参阅第5节“报告标准”。

ICSR可以是至少一种AE/ADR的描述，或其他观察（见第5.1.3节，其他观察）的描述，或两者兼有。

**2.3 快速报告**

快速报告是指需要尽快报告的个例安全报告，但不迟于第0天后的15个日历日（见第5.2节，报告时限）。

**2.4 原始来源**

原始来源是指提供病例资料的人。原始来源通常被称为“报告者”，包括向MAH或监管机构提供病例资料的医疗保健专业人员和消费者。应将原始来源与从原始来源收集病例信息并将其传输（例如，MAH到监管机构）的发送者区分开来。可能会有多个来源（如医疗保健专业人员和/或消费者）提供同一份病例信息。出于监管目的，原始来源是首先提供病例资料的人（见ICH E2B）。对于文献原始来源就是作者。

**2.5 医疗保健专业人员（HCP）**

医疗保健专业人员定义为具有医学资格的原始来源，如医生、牙医、药剂师、护士、法医（如果受过医学培训），或国家或地区规定的其他人员。

**2.6 消费者**

消费者定义为非医疗保健专业人员的原始来源，例如患者、患者代理人（包括法律代表）、护理人员、患者的朋友或亲属。

**2.7 数字平台**

数字平台是用于实现用户之间信息传输的软件和技术（见第4.3节，数字平台）。

1术语“可疑药品”包括相互作用的药品。“相互作用”的药品是指报告者指出疑似与其他药品发生相互作用的产品。所有相互作用的药品均被视为可疑药品（见ICH E2B）。

**2.8 有组织的数据收集系统（ODCS）**

有组织的数据收集系统（ODCS）是一种有计划的收集数据的活动，从而能够对数据进行审查。

国家或地区监管机构可能要求某些类型的ODCS（即临床试验和非干预性研究）提供方案。此时方案是指描述临床试验或研究的目标、设计、方法、统计方法和组织的文件。

对于不按照方案（例如，市场研究项目、患者支持项目）进行的ODCS活动，MAH应具有描述以下内容的文件：

1.ODCS活动的目标

2.数据来源

3.由MAH收集或接收并审查的数据集，以实现第1项下详述的活动目标，包括数据所代表的时间区间

4.MAH用于审查数据集以满足活动目标的方法

5.可能被识别出的任何AEs/ADRs的收集和管理流程。

就本指导原则而言，ODCS不包括MAH对上市后自发AEs/ADRs和其他按自发报告管理的上市后AEs/ADRs的监测、接收、评估和报告的标准程序（即MAH对自发报告的常规药物警戒活动），见第4节。

本指导原则中ODCS的例子包括临床试验、非干预性研究（如药物流行病学、药物利用研究、登记）、患者支持项目和市场研究项目。其他例子包括：MAH使用数字平台上的患者论坛来评估患者对疾病治疗安全性看法的活动；以及MAH使用社交媒体网站上的帖子进行的消费者对产品正面或负面反馈的分析（即情绪分析）。

**2.9 患者支持项目（PSP）**

PSP是由MAH发起的ODCS，通过患者登记来支持他们使用MAH的药品或管理他们的疾病，其中包括MAH（或代表MAH的第三方）与患者或医疗保健专业人员之间的双向沟通机制。例如，依从性支持、疾病管理、某些报销和教育计划。有关更多详细信息，请参阅第4.4节，ICSRs的来源，PSP。

如果项目符合以下标准，则符合PSP的定义：1）项目征集有关患者使用药品的医学信息和/或 2）项目的设计使MAH（或代表MAH的第三方）能够预见会收到有关患者使用药品的医学信息（例如，当一个项目涉及HCP与患者的互动以管理药物或提供医疗建议时）。

MAH发起的不符合上述标准的项目（例如，将产品送到患者家中，提供代金券或优惠券），只要MAH没有要求提供有关患者使用药物的医疗信息，则不被视为PSP。PSP不包括：临床试验；非干预性研究，例如具有科学目的或检验假设的上市后安全性研究；所有形式的同情使用；以及指定患者供应。

**2.10 市场研究项目(MRP)**

MRP属于ODCS，是MAH出于营销和业务发展需要而开展的活动，用于有计划地收集医疗保健专业人员和/或消费者对药品和/或疾病领域的看法。

1. **个例安全报告的类型**

**3.1 自发报告**

自发报告是指HCP或消费者直接向MAH、监管机构或其他组织（如世界卫生组织乌普萨拉监测中心、区域药物警戒中心）提供的信息，描述患者暴露于一个或多个药品发生的一个或多个AE/ADR，并且这些信息不是从ODCS中收集的。

在某些情况下，就AE/ADR的公众沟通（例如，“致医疗保健专业人员”的沟通函、诉讼或媒体上的发布或报道）会引起激发报告（即原始来源报告的AE/ADR增加）。激发报告应被视为自发报告。

国家或地区的规定可能要求医疗保健专业人员向监管机构报告非通过ODCS收集的AEs/ADRs；这些报告也应作为自发报告进行管理。

**3.2 征集报告**

征集报告是来源于ODCS的报告（见第2.8节，ODCS）。出于报告的目的，征集的ICSR应按ICH E2B格式归类为“研究报告”，并应进行因果关系评估（见第5.1.1节，AEs/ADRs）。

1. **个例安全报告来源**

**4.1 HCP和消费者的沟通**

HCP和消费者的沟通是HCP或消费者向MAH、监管机构或其他组织（例如世界卫生组织乌普萨拉监测中心、区域药物警戒中心）提供的描述一个或多个AEs/ADRs的报告。这些报告可能是自发的，也可能是通过ODCS收集的。就ICSR报告而言，如果是自发的，则ICH E2B格式的“报告类型”应归类为“自发报告”。如果通过ODCS收集（即征集报告），则ICH E2B格式的“报告类型”应归类为“研究报告”。

**4.2 文献**

所有MAH都被鼓励（在某些地区是规定）使用覆盖范围广泛的大型参考数据库进行检索和文献审阅，定期监测全球科学文献中有关其产品的安全信息。MAH应遵守国家和地区关于其进行文献检索的义务和此类检索频率的要求。

MAH应评估科学文献中的AEs/ADRs（包括相关会议摘要和手稿）是否符合报告条件。是否要求将文献中的AEs/ADRs报告为ICSR取决于国家和地区要求。一旦决定提交文献ICSR，请遵循ICH E2B指导原则中关于“报告类型”的说明：如果文献中的病例来源于自发观察，则ICH E2B格式的“报告类型”应为“自发报告”；如果文献中的病例来自研究，则ICH E2B格式的“报告类型”应为“研究报告”。这里自发观察是指作者在其临床实践中对一名或一组患者的AEs/ADRs进行的描述（即个例病例报告或病例系列）。与之不同，来自研究的文献病例是指从作者发表的通过ODCS收集到的病例中发现的AEs/ADRs（例如，作者制定并实施一项数据集检索计划，按预先设置的标准检索符合条件的病例），参见第2.8节，ODCS。如果从文献报告中不清楚所引用的病例是否是自发观察或者是否来自研究，则应将报告类型归为“其他”。

当提交文献来源的ICSR时，应为每个可识别的患者提供一份具有相关医学信息的ICSR（见第6.1节，评估患者和报告者的可识别性）。参考文献应当包括在ICSR2中，并应将第一作者（或通讯作者，如有）作为原始来源；关于合著者的信息不需要记录。此外，监管机构可能要求（在某些地区是规定）MAH在ICSR中附上文章副本。鼓励（在某些地区是规定）MAH的文献检索范围包括本地区的或本地语言的科学期刊或其他出版物。

MAH可以自己进行文献检索，也可以利用外部服务（即代表MAH的第三方）进行文献检索。MAH和/或其第三方代表应当及时审查文献检索结果以确定AE/ADR，不得无故拖延。必要时应及时进行随访，以收集缺失数据从而达到报告最低标准，和/或获得额外的医学相关信息（见第2.2节，ICSR和6.4节，随访信息）。一旦MAH或其第三方代表获取足够的信息并满足ICSR报告标准（即报告的最低标准（参考第2.2节，ICSR和5.2节，报告时限）），ICSR报告的监管计时就开始了（即第0天），第0天不一定是科学文献的检索日期。如果需要随访以满足ICSR报告标准，则第0天是MAH收到足够随访信息以确定满足这些标准的日期。

在一些文献中，可疑药品只能识别出其活性物质，并且没有具体说明产品来源、商品或商标名称。除非地区要求另有规定，如果MAH能够根据国家、产品名称、活性物质名称、药物剂型、批号、上市状态或其他特征确定该产品不是MAH的产品，则MAH无需从文献中收集或提交ICSRs。如果无法做出这一决定，则MAH应假设该产品是MAH的产品，并酌情收集和报告ICSR。MAH应在其ICSR中注明商品名称不详。

文献病例可能与其他来源的信息不同，特别是关于因果关系的信息，因为作者可能提到许多事件和许多药品，作者可能不一定怀疑这些产品与文章中描述的事件有因果关系；MAH应在这种情况下考虑产品和事件之间的关系。如果作者在文章中明确指出某一事件与药物无关，或者该事件发生在患者暴露于该药物之前，MAH不应将其作为ICSR提交。

2文献引文使用的标准格式见ICH E2B：引文应以温哥华公约规定的样式提供，称为“温哥华样式”，由国际医学期刊编辑委员会制定。常规样式，包括特殊情况的样式，可参见以下参考文献：国际医学期刊编辑委员会。生物医学期刊投稿的统一要求。N Engl J Med 1997;336:309-15.

如果一篇文章中提到多个产品，只需由怀疑药品的MAH提交ICSR，怀疑药品由文章作者确定。（请注意，如果不只一个MAH的产品被怀疑与药品相关，则每个MAH都应提交一份ICSR）。

对于需要在ICSR中一并提交文献翻译的地区，如果文献的摘要或仅相关章节的翻译包含了ICSR的所有相关信息，包括至少四个最低报告标准，则应可接受（见第2.2节，ICSR），尤其是那些内容可能在很大程度上超出所涉病例范围的长篇文章。文章的全文翻译应当根据监管机构的要求提供。除非另有要求，应当翻译成英文。

发表的文章可能与既往MAH报告过的或监测机构通过其他方式（例如自发报告）收到过的报告重复，或提供了之前报告的随访信息。因此，如果文章来自科学文献，应当进行查重管理，以确定之前是否报告过该AE/ADR。参考文献2应充分记录在ICSR中；当多个MAH报告同一病例的ICSR时，这将有助于ICSR的接收者检测可能的重复报告（见第6.6节，重复报告管理）。如果文章涉及到既往病例中的信息，那么MAH应将该文章的引文以及其他相关的医学细节（如可能）添加到既往病例报告中，并酌情作为随访ICSR报告。出于报告目的，应与任何其他随访报告一样，对来自文献来源的新信息进行管理。

关于文章包含的病例是作者从监管机构公开的国家或地区AE/ADR数据库中获得的，参见第4.6节，监管机构来源

根据国家和地区的要求，呈现非干预性研究结果、荟萃分析或系统文献综述的文献可能被排除在ICSR报告之外。对于病例不符合ICSR报告条件，但代表新的或重要的安全性发现的文献，MAH应考虑（如适用）将这些发现纳入其下一次定期报告的文献部分。MAH还应遵循第5.1.2节“重要安全发现”中关于向监管机构沟通安全发现的建议。

**4.3 数字平台**

数字平台是用于实现用户之间信息传输的软件和技术。数字平台包括但不限于社交媒体、网站、互联网论坛、聊天室和软件应用程序（app）。

一般应区分由MAH负责的数字平台和不由MAH负责的数字平台。

**4.3.1 由MAH负责的数字平台**

MAH负责由其（或其代理人）拥有、控制或运营的数字平台中的内容以及通过该平台提供的信息交流。MAH向拥有数字平台的组织捐赠（财务或其他）并不一定意味着MAH负责该数字平台的内容以及通过该数字平台提供的信息交流，前提是MAH不控制该数字平台的任何内容以及通过该数字平台提供的信息交流。

MAH应定期筛查其负责的数字平台并监测AE/ADR。筛查频率应确保MAH在规定的报告时限内发现和报告AEs/ADRs（见第5.2节，报告时限）。MAH应根据其收到报告的方式来确定是按自发报告还是征集报告来管理AE/ADR：例如，患者在MAH产品网站的任何部分自发报告的AE/ADR均应按自发报告进行管理（见第3.1节“自发报告”）；在由MAH负责的数字平台上进行的ODCS中确定的AE/ADR应被视为征集报告（见第3.2节，征集报告），并根据描述ODCS活动的文件进行管理（见第2.8节，ODCS）。

**4.3.2 不由MAH负责的数字平台**

MAH不需要筛查或审阅不由其负责的数字平台来监测AE/ADR。

然而，如果MAH从不由其负责的数字平台筛查或访问数据，并且MAH的活动是以有计划、有组织的数据收集方式进行的，则MAH应将该活动视为ODCS（见第2.8节，ODCS）。

如果通过ODCS方式访问数字平台上的数据，MAH应具有第2.8节，ODCS，中详述的文件。ODCS文件中描述的数据来源应明确正在访问的数字平台。MAH开展活动（包括数据集审查）的时限也应在文件中规定。

在ODCS活动中，当从不由其负责的数字平台访问数据时，MAH不需要超出其文件规定的对收集的数据集进行有计划的审查活动来搜索AE/ADR。如果MAH在审查过程中发现AEs/ADRs，则应根据征集报告的相关要求（见第5.1.1节，AEs/ADRs）或国家/地区要求来记录、管理、评估（因果关系）、报告这些AEs/ADRs。

MAH（或其第三方代表）在审查访问的数据时，一旦识别出AE/ADR，并有足够的信息确定其符合报告标准（即第2.2节ICSR中定义的最低标准），报告的监管时钟就开始计时（第0天）；第0天不一定是访问数字平台数据的日期。如果进行了随访，则第0天是收到足以满足ICSR报告标准的随访信息的日期。有关报告时钟的其他指导，请参阅第5.2节“报告时限”。

如果通过ODCS从数字平台收集的AE/ADR符合向监管机构报告的要求，则ICH E2B中的数据元素“研究类型”应选择 “数字平台”以反映报告的来源。这样可以使此类ICSR与来自研究和其他ODCS的ICSR区分开来。注：如果AE/ADR是通过PSP或MRP收集的，则ICH E2B中的数据元素“研究类型”应为PSP或MRP，而不是数字平台（见第4.4节、PSP和4.5节、MRP），以适当地反映报告的来源。

如果MAH在不由MAH负责的数字平台上发现AEs/ADRs，并且是通过ODCS以外的方式收集的信息（例如，MAH员工正在查看网站以确定业务问题的答案/解决方案时，看到网上提到一例AE/ADR），则MAH应审查该安全信息并收集AEs/ADRs；尽管这些病例不是与MAH的直接沟通的，但除非国家或地区要求另有规定，否则应将其作为自发报告进行管理（有关报告标准和时限的信息，请参阅第5节“报告标准”）。

注：有关通过监管机构的数字平台向MAH提供的监管机构国家或地区AE/ADR数据库中的病例，请参见第4.6节“监管机构来源”。

**4.4 患者支持项目（PSPs）**

MAH应审查PSP中收到的所有AE/ADR信息。MAH在PSP中发现AE/ADR应作为征集报告进行管理，其中包括适当的因果关系评估（见第5.1.1节，AEs/ADRs ），或根据国家或地区的要求进行管理。

对于PSP的制定和实施，MAH应具备第2.8节ODCS中阐述的文件。

PSP的性质和设计各不相同。一项PSP可能是包括护理支持、聊天室和配送服务等活动的组合。组合项目中的每一项单独活动可能单独满足PSP的标准（见第2.9节，PSP），也可能不符合PSP的标准。例如，将产品送到患者家中的单一服务不符合PSP的标准（见第2.9节，PSP）。然而，如果一个项目包括配送服务和另一项符合PSP标准的活动（如护士帮助给药），则该组合项目被视为PSP。如果组合项目中的任何一项或多项单独活动确实符合PSP标准，则从项目的任何部分收到的AE/ADR应按照PSP的要求进行管理（即作为征集报告）。

如果PSP的AE/ADR符合报告要求，则ICH E2B中数据元素“研究类型”应选择“PSP”以反映报告的来源。这使来自PSP的ICSR与来自研究和其他ODCS的ICSR区别开来。MAH可以使用数字平台开展PSP，此时ICH E2B的数据元素应选择“PSP”。

从MAH单向交互活动（例如，配送服务、提供代金券或优惠券）中产生的AE/ADR应作为自发报告处理，如果此类活动不属于ODCS。此类独立活动并非PSP组合活动的一部分，不符合PSP的标准（即没有双向交互机制）。当MAH委托第三方服务提供商开展部分或全部PSP时，MAH应与其签订合同，以确保第三方服务提供商向MAH报告AE/ADR。

**4.5 市场研究项目(MRPs)**

MAH应审查MRP中收到的所有信息来收集AE/ADR。MAH在MRP中发现的任何AE/ADR应作为征集报告来管理，其中包括适当的因果关系评估（见第5.1.1节，AEs/ADRs），或根据国家或地区要求进行管理。

对于MRP的制定和实施，MAH应具备第2.8节，ODCS，中阐述的文件。

如果AE/ADR符合报告要求，则ICH E2B中的数据元素“研究类型”应选择“MRP”，以反映报告的来源，这使得来自MRP的ICSR能够与来自研究和其他ODCS的ICSR区分开来。MAH可以使用数字平台来进行MRP，此时ICH E2B数据元素应该选择“MRP”。

**4.6 监管机构来源**

来自监管机构的病例也属于MAH向其他监管机构报告的范围（根据国家和地区要求）。

MAH可能（直接或通过文献）从监管机构拥有或运营的国家或地区AE/ADR数据库中获得病例。MAH应在ICH E2B相关数据元素中填写监管机构的病例ID号（如果MAH可获得）来交叉引用该源报告。

除非国家或地区另有规定或MAH已从原始来源获得有关病例的新信息，否则无需向原监管机构再次提交ICSR。

**4.7 其他来源**

如果MAH从非医学来源（例如非专业媒体或其他媒体）获悉AE/ADR，尽管不是直接与MAH沟通，也应作为自发报告处理，除非国家或地区另有规定。MAH因诉讼而收到的报告亦应视为自发报告。

1. **报告标准**

**5.1 应该报告什么？**

**5.1.1 AEs/ADRs**

严重且非预期的AEs/ADRs病例应快速报告。以快速方式报告严重预期AEs/ADRs在国家或地区之间有所不同。非严重AEs/ADRs，无论是否预期，通常不需要快速报告，但也可能需要根据国家或地区的要求和时限报告ICSR。

出于报告目的，自发报告默认存在可疑的因果关系（见第2.1.2节，ADR）。

出于报告目的，征集报告在ICH E2B中被归类为“研究报告”，并应进行因果关系评估；只有当报告者或MAH评估药品和不良事件之间的因果关系至少存在合理的可能性时，才应提交征集报告。

仅有不良反应结果（例如死亡/住院）的病例可能需要根据国家或地区要求进行报告。

**5.1.2 重要安全性发现**

不符合ICSR报告条件且可能导致药品已知风险获益平衡变化和/或影响公众健康的安全性发现，应根据国家或地区要求尽快报告给监管机构。例如体外研究、动物试验、流行病学或临床研究中任何重大、意外的安全性发现，这些发现表明对人类存在重大的风险，如致突变、致畸、致癌、产生免疫原性或死亡率增加的证据。

**5.1.3 其他观察**

MAH可能会注意到以下与产品使用相关的某些观察，这些观察可能伴有AE/ADR，也可能不伴有AE/ADR。MAH应记录这些病例，并跟踪随访以获得评估病例所需的信息。

只有在国家或地区法规、指导原则或其他监管机构要求的情况下，才应在没有AE/ADR发生的情况下将此类观察按ICSR报告，并应在定期报告中根据ICH E2C指导原则进行讨论（如适用）。

**5.1.3.1 缺乏疗效**

无相关AE/ADR发生的缺乏疗效的报告仅在国家或地区法规、指导原则或其他监管机构要求下才作为ICSRs报告。请注意，在一些国家，根据当地或区域要求，缺乏疗效本身可能被视为AE/ADR。某些药品缺乏疗效但未发生AE/ADR，也可能需要根据国家或地区要求按照ICSR报告，例如危急情况下使用的药品或用于治疗危及生命的疾病的产品、疫苗和避孕药品。MAH应当参考当地产品说明书来判断病例是否认为是缺乏疗效。伴有AE/ADR的报告属于ICSR报告范围。

**5.1.3.2 药物过量、滥用、误用、用药错误、职业暴露**

与过量、滥用、误用、用药错误或职业暴露相关且无相关AE/ADR发生的报告，应仅在国家或地区法规、指导原则或其他监管机构要求下才作为ICSR报告。MAH应根据当地产品说明书和适应症判断病例是否认为是过量、滥用、误用、用药错误或职业暴露。伴有AE/ADR的报告属于ICSR报告范围。

**5.1.3.3 妊娠/哺乳期用药**

通过父母暴露于药品，例如在妊娠或哺乳期间使用药物，且父母或孩子没有发生相关AE/ADR的报告，应仅在国家或地区法规、指导原则或其他监管机构要求时才作为ICSR报告。如果发生AEs/ADRs，例如父母暴露后出现的异常结局，包括先天性异常、潜在的表观遗传反应、胎儿或儿童的发育障碍、胎儿死亡/自然流产，或是母亲或新生儿发生的AEs/ADRs，均属于ICSR报告范围。

**5.1.3.4 超说明书用药**

故意使用不符合上市获批条款且无相关AE/ADR的产品报告，仅在国家或地区法规、指导原则或其他监管机构要求时才作为ICSR报告。MAH应在参考当地产品说明书来判断病例是否认为是超说明书使用。伴有AE/ADR的报告属于ICSR报告范围。

**5.2 报告时限**

通常，满足国家或地区快速报告标准的ICSR（见第5.1节，应报告什么？）应尽快提交，但不迟于第0天后的15个日历日（见下文）。其他不符合当地快速报告标准但需要按ICSR报告的AEs/ADRs（包括非严重AEs/ADRs），其报告时限可能会根据国家或地区要求而有所不同，并可能需要按照非快速报告时限（超过15个日历日）提交。

监管报告计时是从MAH的任何人员（包括MAH第三方代表，如服务提供商和合同合作伙伴）获得足够信息并满足病例报告的最低报告标准的日期开始（见第2.2节，ICSR）。除非国家或地区另有规定，否则该日期应视为第0天。参考第4.2节和第4.3节，了解有关文献和数字平台病例报告第0天的具体信息。

当收到既往病例报告的额外医学信息时，报告时钟因提交随访报告再次开始计时，随访信息的第0天是MAH收到额外信息的日期。此外，最初被归类为非快速报告的病例，在收到表明该病例应重新分类（例如从非严重到严重）的随访信息后，则符合快速报告的标准，第0天是收到随访信息的日期。

在未收到额外信息的情况下提交对既往已提交的报告的修订内容（即基于MAH内部质量审查的更正）时，不应启动新的计时（第0天）。

1. **报告管理规范**

准确、完整和真实的信息对于MAH和监管机构识别和评估AE/ADR报告是非常重要的。双方都需要获取足够信息以确保报告是真实、准确、尽可能完整和不重复。

在ICSR报告过程中传输或重新传输信息时，MAH应遵守国家和地区保护个人数据隐私的要求，包括患者、报告者、HCP和其他人。

ICSR应包括报告者使用的原始描述或其准确的翻译。所有获知报告的MAH员工均应根据报告者提供的信息进行无偏差和无筛选的报告。虽然鼓励信息接收者积极询问报告者以获得尽可能完整的描述，但在提交报告时应避免推论和归因。然而，MAH应作出清楚确定的评价，这也是一些监管机构所要求的，并且应该记录在相关的ICH E2B数据元素中。

当从消费者处收到信息时，应保留他们对事件的描述。MAH应根据需要向消费者或相关HCP索取和随访信息，必要时要征得同意。

**6.1 评估患者和报告者的可识别性**

患者和报告者的可识别性对于避免病例重复、确保真实性以及促进病例随访非常重要。本文中术语“可识别性”是指确认患者和报告者（即原始来源；见第2.4节，原始来源）的存在。二手报告（即个人向MAH报告AE/ADR，但没有事件的一手资料）被认为是不完整的，在允许和可行的情况下，应努力确证是否存在可识别的患者和报告者。

当患者的下列一项或几项信息可获得时，默认患者可识别：年龄（或年龄组，如青少年、成年人、老年人）、胎龄、性别、姓名首字母缩写、出生日期、姓名或患者识别号码。

报告者的可识别性特征包括但不限于：姓名、姓名首字母缩写或地址（例如，报告者的组织、部门、街道、城市、州或省、邮政编码、国家、电子邮件、电话号码）、资质（例如，医疗专业人员、律师、消费者或其他非医疗专业人员）。对于报告者希望匿名的情况，只要知道报告者存在仍应报告ICSR。

仅提及患者数量但缺少符合要求的信息描述的报告不应当被认为是一个病例，直到其满足四个最低报告标准。例如“20位患者出现了……”或“几个患者出现了……”这样的报告应当在向监管机构报告之前进行随访，以获得可识别的患者资料。为了符合ICSR的报告要求，一个或多个AE/ADR应该可以与特定的可识别患者联系起来。

就数字平台的病例而言，报告者/患者的可识别性是指人物真实存在（即在允许和可行的情况下，可以努力确证患者和报告者的存在）。在数字平台中，用户名或用户帐号（即“网名”）如果缺少上述可识别性的特征，不足以确认存在真实的患者和/或报告者。此外，只有当提供信息的人经历了事件或掌握了有关事件的第一手资料时，MAH才应考虑将其认定为报告者。在随访可行的情况下，MAH应尝试获得真实患者和报告者存在的证据（例如，通过要求提供至少一个可识别的特征，如性别、年龄或年龄组来获得）。

**6.2 文本描述的作用**

文本描述的目的是汇总所有有关的临床信息及相关信息，包括患者特征、治疗经过、病史、合并疾病、事件的临床过程和诊断、AE(s)/ADR(s)相关信息。ADR相关信息包括结局、实验室数据（包括正常范围）、以及支持或否认其作为ADR的其他信息。描述应当是全面、独立的“医学叙述”。应当以合理的时间顺序描述信息；最好按照患者事件发生的时间顺序，而不是获得信息的时间顺序。在随访报告中，新的信息应当明确指出。

除了必要的实验室检查相关参数或计量单位外，应当避免使用缩略词和缩写。补充材料中的关键信息应当包括在报告中，并应在文本描述中说明补充材料的可获取性和相关ICH E2B数据元素，并根据要求提供。在文本描述中也应当概述任何有关的尸检或病理结果的发现，相关文件应根据国家或地区法规要求，并在当地数据隐私法规许可的情况下提供。

文本描述中的术语（如AE/ADR、适应症和疾病名称）应准确反映在适当的ICH E2B数据元素中。

**6.3 临床病例评价**

严谨的医学审查是为了确保正确的解读医学资料。如有可能，病例信息应当向直接参与患者诊治的HCP收集。对于任何来源的ADR报告，初始接收者都应当仔细审查医学报告信息的准确性和完整性。审查应包括但不限于以下内容：

* AE/ADR是否严重（根据第2.1.3节“严重AE/ADR”中的标准）？
* AE/ADR信息是否可能得出一个诊断？是否有证据支持诊断？
* 是否完成了相关的诊断程序？
* 是否考虑了AE/ADR的其他原因和/或混杂因素？
* 是否有关于药品和AE/ADR之间的时间关联性信息，以及关于结局的信息？
* 需要什么样的额外信息？

**6.4 随访信息**

最初的AE/ADR报告可能没有足够的信息用于临床病例评估，应努力获取报告的额外信息，包括二手报告中的AE(s)/ADR(s) （即报告者获知AE/ADR，但没有事件相关信息的一手病例资料）。

为了优化随访的价值，首先应考虑按重要性排列病例报告随访的优先次序。随访的最高优先级是严重且非预期的病例，优先级略低的是严重且预期病例、非严重且非预期病例。然而，除了严重性和预期性作为标准外，“特殊关注”病例（例如，应监管机构要求加强监测的AEs/ADRs）也应受到额外关注。

对随访信息的所有要求/尝试都应记录在案。MAH应提供其希望回答的具体问题。随访方法应针对缺失信息的收集进行优化。

鼓励采用有针对性的问卷/表格的形式以方便获得临床相关的完整信息，特别是在首次报告中。经过适当药物警戒培训和具有治疗专业知识的人员应参与所报告病例的随访。对于严重的AEs/ADRs，关键是要继续随访并报告新信息，直到患者临床结局明确或状况稳定为止。

在初次报告时收集并保留患者和报告者的详细信息对于随访非常重要，此过程应在当地数据隐私保护法规限制范围内进行。对于不由MAH负责的数字平台中的病例，MAH在对标记为私人的信息进行随访处理之前应谨慎，因为根据国家和地区隐私法规，这可能构成违反知情同意的行为。

**6.4.1 其他观察**

根据第5.1.3节“其他观察”，其他观察的报告（无AE）也应随访以获得完整信息，并确认是否发生了AE/ADR。

**6.4.1.1 药物过量、滥用、误用、用药错误、职业暴露**

此类报告应进行随访，以确保怀疑用药和事件发生情况的信息尽可能完整。

**6.4.1.2 妊娠/哺乳期用药**

对于所有妊娠报告，MAH均应向HCP或消费者进行随访，这些报告中胚胎/胎儿可能（通过母亲或父亲）暴露于药品。当活性物质或其代谢产物具有长半衰期时，应重点考虑胎儿是否受到暴露（例如，应当考虑妊娠期开始前是否服用药品）。MAH应收集有关妊娠结果、新生儿健康状况的信息，并适当（例如，根据监管机构的要求）收集有关儿童发育的信息。应考虑该产品是否专门用于妊娠期。

**6.5 合同协议**

许多药物的上市是通过两家或多家公司之间签订的合同进行的，这些公司可能在相同或不同的国家/地区销售一种或多种具有相同活性物质名称的产品。在公司间信息交换和监管责任方面，药物警戒的相关协议差异很大。

在协议中根据国家和地区要求明确ICSR的管理和报告（即安全信息交换流程，包括时限和向监管机构报告的责任）是非常重要的。应当制定程序确定责任（若适用），并避免向监管机构重复报告（例如，明确文献监测和ICSR报告的责任（包括从监管机构来源的报告））。

无论协议的性质如何，在规定的时间内报告的最终责任由MAH承担；因此，合同合作单位应尽量缩短数据交换期，以使MAH履行职责（见第5.2节，报告时限）。

**6.6 重复报告管理**

检测和处理重复报告是病例管理规范的一个重要组成部分。监管机构和MAH在审查药物警戒数据时应考虑并管理重复数据，因为重复数据会对信号检测产生负面影响。

重复报告的常见原因如下：

* 消费者和HCP报告相同的AE/ADR或其他观察
* 治疗同一患者的多个HCP报告了相同的AE/ADR或其他观察
* 原始报告者同时向MAH和监管机构报告AE/ADR或其他观察
* 多个MAH报告了相同的文献来源的AE/ADR或其他观察

MAH可能使用最适合其情况的重复报告管理策略。ICH E2B支持在检测到重复报告时采取的具体行动（即，将ICH E2B数据元素与已知病例的其他病例识别号进行组合，并提交无效/修正报告（如适用））。

重复报告检测依赖于高质量的数据，通常基于相似性，但应考虑ICSRs中的信息可能因报告者而异。

**6.7 如何报告**

根据ICH E2B指导原则，ICSR应使用ICH E2B格式进行电子传输。在尚未实施ICH E2B的国家/地区，可以使用其他格式（例如，CIOMS I）。ICH E2B使用监管活动词典（MedDRA，ICH M1）对医学信息进行编码。