

# **不良事件加急上报手册**

**美国国立卫生研究院 ( NIH ) DAIDS**

**于 2010 年 1 月发布**

**版本 2.0**

# 目录

<b>1.0</b>	<b>概述</b> .....	1
1.1	范围.....	1
1.2	目的.....	1
1.3	职责.....	1
<b>2.0</b>	<b>描述不良事件特征的关键要素</b> .....	2
2.1	严重性.....	2
2.2	与研究产品的相关性.....	2
2.3	预期的不良事件.....	3
2.4	严重程度.....	3
2.5	不良事件的严重性和严重程度.....	3
<b>3.0</b>	<b>需要加急上报的不良事件</b> .....	4
3.1	SAE ( 严重不良事件 ) 报告方式 ( 附件 A ) .....	4
3.2	可疑的未预期的严重不良事件 ( SUSAR ) 报告方式 ( 附件 B ) .....	5
3.3	其他方案定义的报告.....	5
<b>4.0</b>	<b>加急上报的其他要求</b> .....	6
4.1	报告周期.....	6
4.2	不需要加急上报给 DAIDS 的不良事件.....	6
4.3	加急上报不良事件更新信息的递交.....	6
4.4	加急上报反复出现的不良事件.....	6
<b>5.0</b>	<b>不良事件加急上报的方法与时限</b> .....	7
5.1	需要加急上报的不良事件的电子传输.....	7
5.2	不良事件加急上报给 DAIDS 的时限.....	7
5.3	现场研究者的评估与签名.....	7
<b>6.0</b>	<b>方案中定义的快速上报程序</b> .....	8

<b>附件 APPENDICES</b> .....	9
附件 A : SAE ( 严重不良事件 ) 报告方式流程图 .....	9
附件 B : 可疑的未预期的严重不良反应 ( SUSAR ) 报告方式流程图 .....	10
附件 C : DIADS 安全办公室联系信息 .....	12
附件 D : 名词定义.....	13
<b>参考文献</b>	<b>16</b>

## 1. 介绍

美国联邦法规 (CFR) 定义了美国食品药品监督管理局 (FDA) 对新的研究药物的管理程序和要求, 包括监察和报告严重不良事件 (21 CFR 312)。变态反应与传染性疾病研究所 (NIAID) 的艾滋病署 (AIDS) 作为 IND 申办者, 提供临床研究基金和长期服务。NIAID (DAIDS) 负责确保它支持和/或申办的研究依照上述法规、其他适用的联邦法规, 以及 FDA 和国际法规协会 (ICH) 指导文件进行。

本手册确定了申办者必须迅速向 DAIDS 上报不良事件 (AEs) 以履行监管义务。DAIDS 作为 IND 申办者, 必须按 21 CFR 312.32 向 FDA 提交 7 天和 15 天 IND 安全报告, 按 21 CFR 32.33 提交年度安全信息。向 DAIDS 安全办公室提交的两类将被使用的快速报告: 1) 严重不良事件 (SAE) 报告, 或 2) 可疑的、意料外的严重不良反应 (SUSAR) 报告。

### 1.1 范围

本手册适用于所有 DAIDS 支持和/或申办的临床试验, 除非 DAIDS 临床研究操作政策办公室 (OPCRO) 主任或被任命者授权向其他机构提交不良事件加急上报 (EAE) 报告 (例如, 药剂师或研究者-申办者)。

除外被取消的试验, 参与 DAIDS 资助和/或申办的研究的研究者和现场人员必须遵循本手册描述的向 DAIDS 上报快速不良事件报告的要求和程序。

### 1.2 目的

本手册的目的是:

- 定义不良事件特征的标准,
- 确定需要向 DAIDS 安全办公室加急上报的不良事件, 和

- 定义向 DAIDS 报告不良事件的方法和时限，以履行 FDA 规定的 DAIDS 作为申办者的监管要求，以及 DAIDS 作为行业合作者提供研究产品的义务。

### **1.3 职责**

现场研究者的首要职责是判断不良事件、完成文件、评估严重程度和与研究产品的关系。完成这些评估的临床医生必须直接参与研究项目的临床评估。

## 2. 描述不良事件特征的关键要素

不良事件的评估根据以下特征：严重性、不良事件与研究产品的相关性、不良事件的预期，和不良事件的严重程度。只完成不良事件与研究产品的预期评估仅为 SUSAR 报告。

### 2.1 严重性

ICH 指南“临床安全数据管理：快速报告的定义和标准”（ICH E2A）定义了严重不良事件（SAE）为在任何药物剂量时出现的以下不良事件：

- 导致死亡，
- 威胁生命，
- 需要住院治疗或延长住院时间，
- 导致永久性的或严重的残疾/丧失能力，
- 引起先天性畸形/出生缺陷，或
- 可能不会立刻威胁生命、导致死亡或者住院治疗，但是可能危害受试者、可能需要干预性治疗防止以上情况发生的重要的临床事件。

### 2.2 与研究产品的相关性

现场研究者负责评估不良事件与研究产品的相关性。现场研究者必须判定研究产品与严重不良事件是否可能相关。根据临床判断，相关性的评估包括如下：

- 不良事件与研究产品应用的时间相关性；
- 产品导致不良事件的可疑的生理机制；
- 其他可能导致不良事件的病因；

- 在同一等级中，与研究产品或其他产品相关的已经报告的类似不良事件，以及再激发后不良事件复发或去激发后的解决，如果适用。

以下术语用于评估事件与研究产品的相关性：

- 相关—不良事件的发生与研究产品之间有合理的可能性；
- 不相关—不良事件的发生与研究产品之间没有合理的可能性。

当严重不良事件被判定与研究产品“不相关”，应提供可供选择的病因、诊断或解释。如果有新的有用的资料，应该按需要再次评估并更新不良事件的相关性。

当研究产品是一种固定剂量的复合制剂时，归因的评估应考虑每一种成分和化合物。

### **2.3 预期**

预期的不良事件是指曾经在使用研究产品时观察到的不良事件，在药品说明书或研究者手册中已列出，而不是根据研究产品的药理性质预测的事件。

非预期不良事件是指在性质和严重程度与适用的产品信息（研究者手册、药品说明书，或产品特征概要）不相符的不良事件。

### **2.4 严重程度**

为了保持在临床试验与临床研究现场之间评估不良事件严重程度的一致，DAIDS 制定了常见临床症状与实验室结果不良事件表。艾滋病署成人与儿童临床症状与实验室检测结果不良事件分级表（DAIDS 不良事件分级表）可在

DAIDS 安全办公室网站 <http://rcc.tech-res.com> 上下载。表中列出的严重程度参数范围从 1 级（轻度）到 4 级（潜在危及生命）。死亡被定义为严重程度 5 级。除在特殊情况下，研究人员均需按 DAIDS 不良事件分级表判定不良事件的严重程度。一般方案将指定分级表用于试验。特定的方案中将包含附加或者修正的在 DAIDS 不良事件分级表里没有包括的分级标准。向 DAIDS 加急上报的所有事件必须进行严重程度分级。

## 2.5 不良事件的严重程度和严重性

术语“严重程度”是对特殊事件强度的描述。特殊事件的严重程度根据 DAIDS 不良事件分级表，分为轻度（1 级）、中度（2 级）、严重的（3 级）、潜在危及生命的（4 级）或死亡（5 级）。不良事件的严重程度与严重性的定义不同，严重程度侧重于与研究产品有相关性的那些威胁参加者生命或者机体功能的不良事件。

### 3. 需要加急上报的不良事件

方案将指定下列两种类别中的一种作为向 DAIDS 加急上报不良事件的报告。无论是报告种类 1 ) 所有严重不良事件，还是 2 ) 仅 SUSARs，都将被 DAIDS 认可。类别的选择基于临床试验的不同考虑，包括以下几点：是否研究产品被美国 FDA 认可用于试验进行评估，与研究产品有关的危险程度，和/或试验策略，等。

#### 3.1 严重不良事件报告方式 ( 附录 A )

使用研究产品之后出现以下所有不良事件均需报告：

( 1 ) 导致死亡

( 2 ) 危及生命 ( 术语“危及生命”是指在事件中参加者有死亡的危险；不是指假设如果事件更严重，可能导致死亡。 )

( 3 ) 需要住院或延长住院时间，( 按 ICH 严重不良事件定义，住院本身不是不良事件，但是一个事件的结果 )

*下列住院类型不需要加急上报 DAIDS：*

- *任何与不良事件无关的住院 ( 例如，分娩、整容手术、因缺乏睡觉处所行政或社会临时安置入院 )*
- *方案规定的住院 ( 例如，方案要求的程序 )，或*
- *在使用研究产品前已住院诊断或治疗，且临床研究者判断严重程度和发作频率没有增加。( 注意：在项目中，对已知 HIV 感染的出现新的 AIDS 定义事件将被认为是之前状态[HIV 感染]严重程度的增加，因此将被上报。 )*

(4) 导致永久性的或严重的残疾/丧失能力，

(5) 引起先天性畸形/出生缺陷

- 出生时临床无意义的查体发现，包括被认为是正常变异的情况，不作为报告标准。如果有意义的临床变异要报告，所有其他发现（包括无特殊意义的发现）应该包含在同一报告中。例如，一个单独的多指畸形（多手指或脚趾），或婴儿胎斑，无其他发现，将不作为严重不良事件报告。但是，多指畸形或婴儿胎斑与心脏缺陷同时发生，将包含在严重不良事件报告中上报。

- 关于先天性异常的信息可在疾病预防控制中心（CDC）网站上下载：

<http://www.cdc.gov/ncbddd/bd/monitoring.htm>—出生缺陷监督指南，国家出生缺陷预防网(NBDPN)，附录 3.1. 直接链接文档：

[www.nbdpn.org/current/resources/sgm/appendix3-1.pdf](http://www.nbdpn.org/current/resources/sgm/appendix3-1.pdf). 本网络清单不限制现场研究者认为申办者应该知道的重要异常情况报告。

(6) 可能不会立刻威胁生命、导致死亡或者住院治疗，但是会危害受试者，或可能需要干预性治疗防止以上情况发生的重要的医学事件。举例如下：过敏性支气管痉挛在急诊或家庭的强化治疗；不会导致住院的气血不调或抽搐；毒品依赖加重或滥用；等。

### 3.2 可疑的、意料外的严重不良反应 (SUSAR) 报告方式 (附录 B)

根据 DAIDS 的意见，某些非 IND 研究/试验使用美国 FDA 许可的产品和剂量用于典型人群，可以用 SUSAR 报告替代严重不良事件报告方式。使用研究产品后发生的严重不良事件符合以下标准将被报告：

- 相关的（见 2.2 章节），和

- 意料外的 ( 见 2.3 章节 )

### 3.3 其他方案所规定的报告

除上述指定的一种报告方式外，方案可以要求其他不良事件快速上报。在这种情况下，方案中将明确报告 DAIDS 的附加不良事件。

## 4. 快速上报的其他要求

### 4.1 报告周期

特定方案的报告周期从参加者入组开始，一直持续到随访结束。当方案要求在参加者随访结束后仍快速上报同一类别的不良事件，则方案必须明确附加报告的期限。

在方案规定的不良事件报告周期后，如果研究人员被动知道该事件（从公开的信息），仅 SUSARs 上报 DAIDS，除非另有说明。

### 4.2 不需要加急上报 DAIDS 的不良事件

- 在使用研究产品前发生的严重不良事件
- 免疫重建炎性综合征（IRIS），即使该事件在其他方面符合报告标准。IRIS 是一种 HIV 治疗引起的强烈免疫反应，是抗逆转录病毒治疗的预期事件。

### 4.3 加急上报不良事件更新信息的提交

现场必须追踪每件不良事件，直到不良事件解决或稳定。对每件报告给 DAIDS 的不良事件，一旦有重要的有价值的附加信息，要求现场向 DAIDS 提交一份更新的报告，下面是必须上报的例子：

- 一份证明不良事件稳定或解决的更新报告，除非最初的报告已包含最终结果，
- 不良事件严重程度等级评估或者不良事件与研究产品相关性的任何变化，或
- 已经报告的不良事件有附加的重要信息（例如，导致死亡，再接触研究产品的结果）

#### 4.4 复发不良事件的快速报告

- 对于已经上报DAIDS安全办公室的不良事件，如果不良事件得到解决然后重新发生并达到快速上报标准时，必须作为新的报告上报DAIDS安全办公室。

## 5. 快速报告的方法和时限

### 5.1 要求加急上报的不良事件的电子传输

一旦临床研究现场建立 DAIDS 不良事件报告系统(DAERS)，必须通过 DAERS 提交所有信息。

如果临床研究现场没有建立 DAERS，或者现场在报告不良事件时难以访问 DAERS，应使用 DAIDS 不良事件加急上报表 (EAE 表)。该表格可以在 DAIDS 安全办公室的网站 <http://rcc.tech-res.com> 上下载，EAE 表上的所有信息都要求提供，并传真表格或作为附件发电子邮件给 DAIDS 安全办公室。DAIDS 安全办公室的联系信息见附录 C。

### 5.2 不良事件加急上报给 DAIDS 的时限

向 DAIDS 进行不良事件上报的时限开始于临床研究现场认为不良事件已经达到方案规定的快速上报标准时。临床研究现场必须立即向 DAIDS 安全办公室提交不良事件报告，不能晚于现场发现需要加急上报不良事件之后的 3 个工作日 (周一到周五，见附录 D 的完成定义)。

### 5.3 现场研究者的评估和签名

在 IND 研究 FDA 1572 表或者非 IND 研究 DAIDS 责任研究者协议中列出的现场研究医师或研究者助理，必须检查核实已完成的 EAE 表或 DAERS 报告的准确性和完整性，然后在报告上签名。研究医师也要对研究产品与严重不良事件的相关性进行最终评估。

在少数无医生签名的事件中，现场可以提交无签名的需要加急上报的不良事件，以符合要求的报告时限。然而，包含签名、必要的修正或者附加内容的

完整 EAE 报告（无论 EAE 表或 DAERS 报告）必须在随后 3 个工作日内递交（见附件 D 中的定义）。责任研究者或被授权者有责任在现场的其他医师中至少指定一名能完成评估和签名的医师，以便对需要加急上报的不良事件提供持续的追踪。

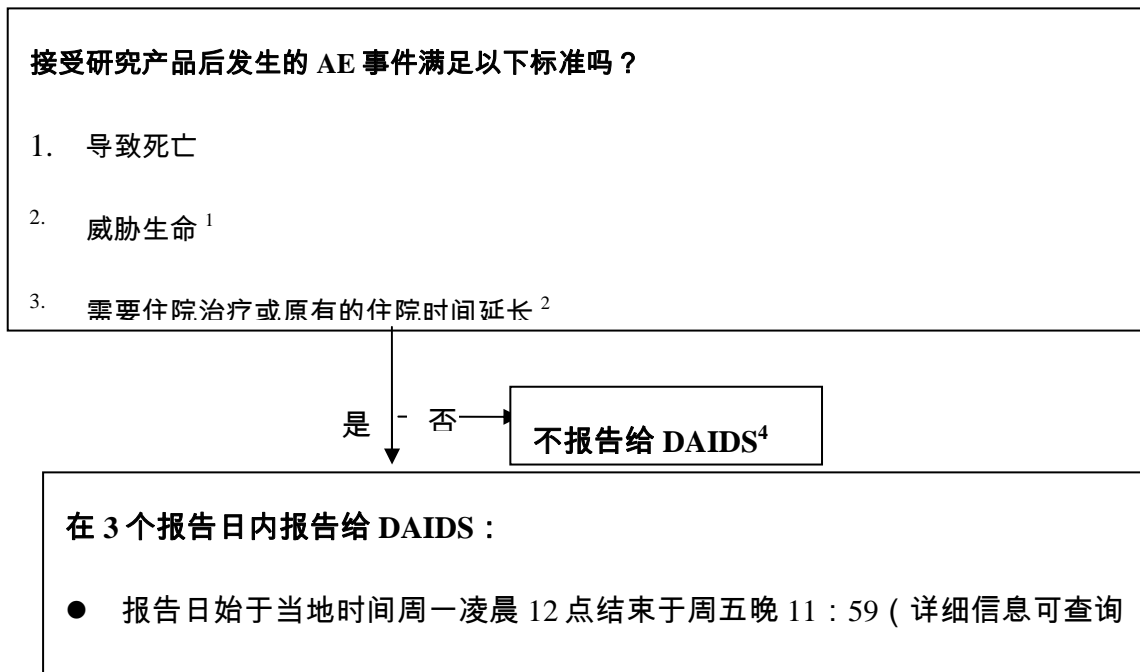
## 6. 方案规定的快速上报程序

为了详细说明临床试验快速报告的要求，方案文件将有如下明确说明：

- 两种不良事件报告方式的其中一种（即 SAE 或 SUSAR）和任何其他快速报告的不良事件，
- 要求评估研究产品与上报不良事件的相关性，特定研究产品可以包含临床试验以外提供的产品
- 方案规定的快速上报期限。方案将明确或者要求上报规定的不良事件报告种类直到每位参加者试验随访结束，或者在每位参加者随访结束后，报告周期延续到一个时间（在方案中被指明），方案也将明确在方案规定的报告期限后，如果研究人员被动知道该事件（从公开的信息），SUSARs 将被报告，以及
- DAIDS 成人与儿童不良事件分级表的版本号和用于临床试验的任何附加或修订的特定方案分级标准/表。

## 附件 APPENDICES

### 附件 A：SAE（严重不良事件）报告方式流程图



#### DAIDS 安全办公室联系方式：

网址：<http://rcc.tech-res.com> E-mail:RCCSafetyOffice@tech-res.com

办公室电话：1 - 800 - 537 - 9979（仅美国）或 + 1 - 301 - 897 - 1709

传真：1 - 800 - 275 - 7619（仅美国）或 + 1 - 301 - 897 - 1710（办公室电话和传真每天 24 小时可用）

地址：DAIDS Safety Office 6500 Rock Spring Drive, Suite 650, Bethesda, MD 20817

<sup>1</sup>“威胁生命”指事件发生时病人有死亡危险的事件。并不是指若事件更严重可能导致死亡；

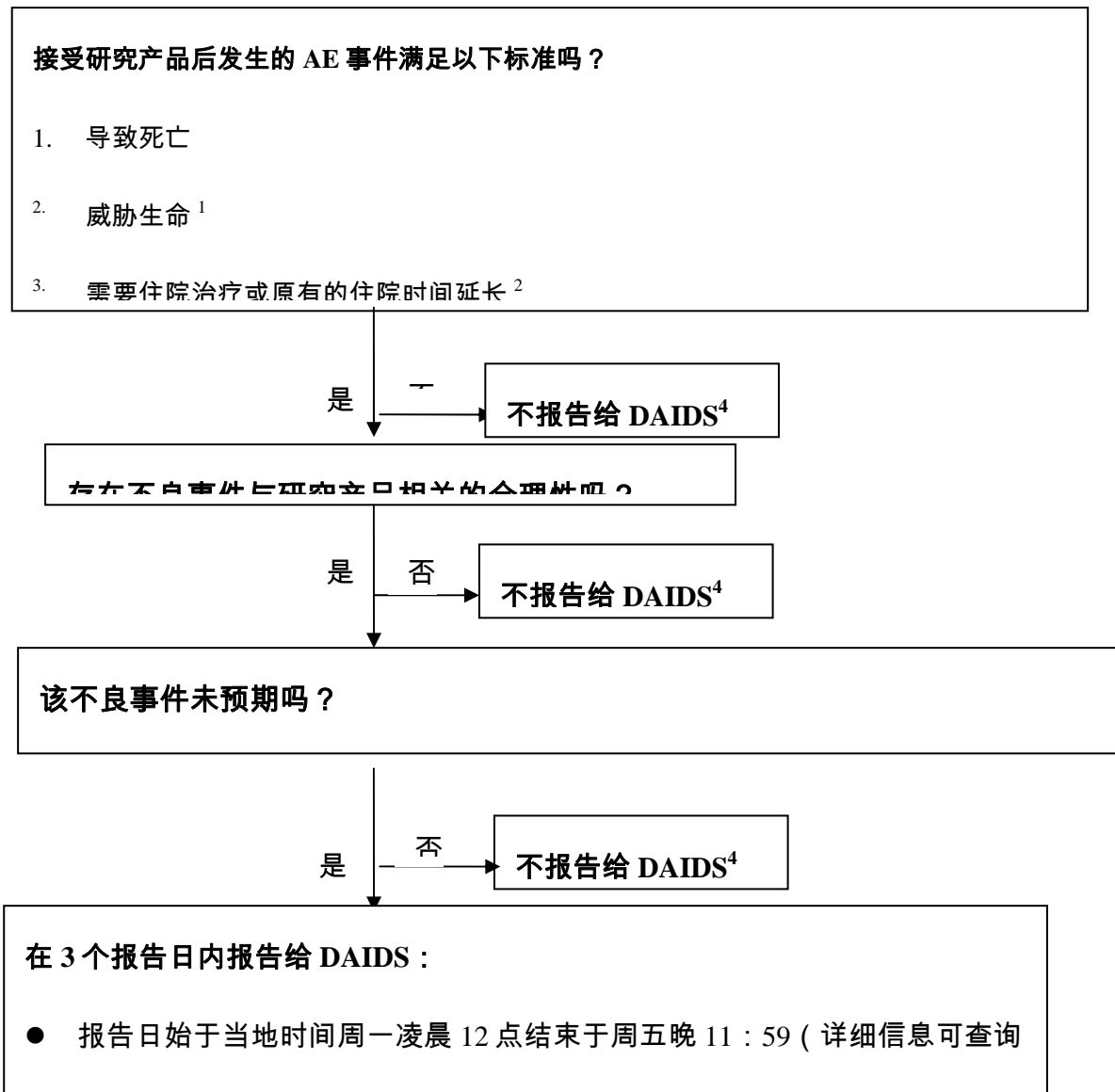
<sup>2</sup>经 ICH SAE 定义，住院治疗不是不良事件（AE），而是事件的结果。**不要报告**：任何无关于 AE 的病人住院（如，分娩、整容手术、因无家可归官方或社会上的临时安置）；方案规定的住院（如，按照方案要求的程序）；在接受研究产品前就存在的为了诊断或治疗

的住院和经由临床研究者判断在严重程度或频率上没有增加的住院；（注意：已知 HIV 感染的受试者发生的新的 AIDS 定义事件将被认为是之前存在情况的严重程度增加[HIV 感染]，该事件需报告。）

<sup>3</sup>分娩时无临床意义的体检发现包括那些被认为正常的波动而不满足报告标准的。如果临床上有意义的异常须报告，所有的发现（包括那些没有单独意义的发现）必须包括在同一报告里。例如，不报告婴儿的单独的多指（趾）畸形（多余的手指或脚趾）或胎斑，但是如果任一发现与主要的心脏缺陷同时出现，应在 SAE 报告中报告所有的发现；

<sup>4</sup>请确认符合任何其他的特定的方案报告要求。

## 附件 B：可疑的，未预期的严重不良反应（SUSAR）报告方式流程图



### DAIDS 安全办公室联系方式：

网址：<http://rcc.tech-res.com> E-mail:RCCSafetyOffice@tech-res.com

办公室电话：1 - 800 - 537 - 9979（仅美国）或 +1 - 301 - 897 - 1709

传真：1 - 800 - 275 - 7619（仅美国）或 +1 - 301 - 897 - 1710（办公室电话和传真每天 24 小时可用）

地址：DAIDS Safety Office 6500 Rock Spring Drive, Suite 650, Bethesda, MD 20817

<sup>1</sup>“威胁生命”指事件发生时病人有死亡危险的事件。并不是指若事件更严重可能导致死亡；

<sup>2</sup> 经 ICH SAE 定义，住院治疗不是不良事件（AE），而是事件的结果。**不要报告**：任何无关于 AE 的病人住院（如，分娩、整容手术、因无家可归官方或社会上的临时安置）；方案规定的住院（如，按照方案要求的程序）；在接受研究产品前就存在的为了诊断或治疗的住院和经由临床研究者判断在严重程度或频率上没有增加的住院；（注意：已知 HIV 感染的受试者发生的新的 AIDS 定义事件将被认为是之前存在情况的严重程度增加[HIV 感染]，该事件需报告。）

<sup>3</sup> 分娩时无临床意义的体检发现包括那些被认为正常的波动而不满足报告标准的。如果临床上有意义的异常须报告，所有的发现（包括那些没有单独意义的发现）必须包括在同一报告里。例如，不报告婴儿的单独的多指（趾）畸形（多余的手指或脚趾）或胎斑，但是如果任一发现与主要的心脏缺陷同时出现，在 SAE 报告中应报告所有的发现；

<sup>4</sup> 请确认符合任何其他的特定的方案报告要求。

### 附件 C : DAIDS 安全办公室联系信息

所有加急不良事件报告递交给 DAIDS 安全办公室。

有问题或者需要其他交流，请注意以下联系方式：

网址：	<a href="http://rcc.tech-res.com">http://rcc.tech-res.com</a>
办公室电话*：	<b>1-800-537-9979 (美国)或+1-301-897-1709</b>
办公室传真*：	<b>1-800-275-7619 (美国) 或+1-301-897-1710</b>
办公室邮箱：	<a href="mailto:RCC SafetyOffice@tech-res.com">RCC SafetyOffice@tech-res.com</a>
办公时间：	周一至周五，上午 8:30 至下午 5:00 (美国东部时间)
邮寄地址：	DAIDS Safety Office 6500 Rock Spring Drive Suite 650 Bethesda, MD 20817

\*办公室电话和传真每天 24 小时服务。

## 附件 D：名词定义

**不良事件 ( AE )**：指发生在接受研究产品的病人或者临床研究受试人员的任何不利的医学事件，可能与医药产品本身没有必然联系。因此不良事件可能是任何不利的以及意外的征候（包括反常的实验室检查结果）、症状或者疾病暂时与医药（研究）产品使用伴随出现，无论与医药（研究）产品是否相关。(ICH E2A) (同义词：不良体验)

**临床研究现场**：依照 GCP 具有专业做临床试验研究资格的分散的场所（如，医院，门诊，医疗维护机构，公共卫生中心，私有医院，诊所等）。（DAIDS）

**联合使用的产品（复方制剂）**：是一种复方产品（如拉米夫定/齐多夫定专有的药物联合）或者是为了获得理想的治疗效果一起使用的药品（地瑞纳韦与利托那韦一同使用）。

**DAERS**：DAIDS 的不良事件在线报告系统，是以网络为基础的，使 AEs 报告的递交和处理便利。

**DAIDS 安全办公室**：需要加急上报的不良事件递交的办公室。(ICH E6)

**EAE 表**：若 DAERS 系统无法使用，需填写的加急上报不良事件的纸制表格。

**IND**：研究新药的申请。（21 CFR 312）

**IND 安全报告：**IND 申办方撰写并向美国食品与药品管理委员会 ( FDA ) 和正在参与研究的现场研究者通报的严重和未预期的与研究产品 ( IND ) 相关的 AE 报告。

**研究者手册：**试验研究用产品在人体使用过程中的相关临床或者非临床数据。(ICH E6)

**非 IND 研究试验：**美国食品与药品管理委员会 IND 文件中没有记录的研究试验。( DAIDS )

**包装说明书：**被认可的已上市药物的包装内的说明书，其内容包括药物概述、临床药理学、注意事项和使用方法、禁忌证，警示，防范，不良反应，药物滥用和药物依赖，剂量和管理，如何获得药物，临床研究资料和参考文献。(21 CFR 201.57)

**报告日：**“报告日”是计算递交 EAE 报告给 DAIDS 的 3 天期限。报告日标准如下：

- 报告日始于凌晨 12 点，止于当地时间晚上 11：59。
- 被视为报告日的一天与知晓事件发生的时间无关。如果当日发生在报告日（即周一至周五），现场的当日是现场工作人员知道 EAE 满足报告标准将视为第一天。如果当天发生在非报告日（即周六或周日），那么下一报告日将视为第一天。
- 周一至周五为报告日。

- 周六和周日不被视为报告日。
- 任何在周一至周五的假期（美国或当地国内）均视为报告日。

**严重不良事件：**是指可发生在任何剂量的研究产品下的任何不幸的医学事件：死亡、危急生命、需要住院治疗或者延长住院期、永久或者严重的残疾/功能障碍，或者先天性异常/出生缺陷。也包括可能不会立即危及生命、引起死亡或者需要住院治疗，但是会危害患者或者需要干预以预防上述发生的严重医学事件。（ICH E6 和 E2A）

**现场研究者：**指在 IND 研究 FDA1572 表格中或者非 IND 研究的 DAIDS 责任研究者（IoR）协议中所列出的医师，负责评估加急报告给 DAIDS 的 AEs 与研究产品的相关性。

**研究产品：**研究方案中规定需要评估与向 DAIDS 快速上报的不良事件的相关性的药物、生物制品、药物和生物制品的组合产品，或者设备（被认可或被研究的）。特殊的研究产品亦可能包括那些临床试验外所提供的。

**SUSAR：**可疑的，未预期的严重不良反应，是一个事件：

- 严重的（见上述 SAE 定义）
- 相关的（即 AE 可能与研究产品相关有合理的可能性）
- 未预期的（见下述定义）

**非预期事件：**非预期事件是指事件的性质和严重程度与美国 FDA 许可的研究产品的说明信息（研究者手册，包装说明书或者产品特征概述）不相吻合的不良事件。(DAIDS)

## 参考文献

Code of Federal Regulations, Title 21, Part 201.57: Specific requirements on content and format of labeling for human prescription drugs.

[http://www.access.gpo.gov/nara/cfr/waisidx\\_05/21cfr201\\_05.html](http://www.access.gpo.gov/nara/cfr/waisidx_05/21cfr201_05.html)

Code of Federal Regulations, Title 21, Part 312.32: IND Safety Reports.

[http://www.access.gpo.gov/nara/cfr/waisidx\\_05/21cfr312\\_05.html](http://www.access.gpo.gov/nara/cfr/waisidx_05/21cfr312_05.html)

International Conference on Harmonisation Guideline for Industry: Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting (E2A).

<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA436.pdf>

International Conference on Harmonisation Guideline for Industry: Good Clinical Practice: Consolidated Guideline (E6).

<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA482.pdf>