

【审评规范】

FDA对研究者在新药和医疗器械临床研究期间安全性报告的要求

萧惠来

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 上市前药物和医疗器械安全性信息主要来自临床试验, 而观察受试者对试验药物和器械反应的是研究者, 因此, 研究者的不良事件报告至关重要。为帮助研究者确认临床研究期间非预期的安全性信息并遵守安全性报告要求, 美国食品药品监督管理局(FDA)于2021年9月发布了“研究者职责-研究性药物和器械的安全性报告”指导原则(草案), 详细说明了研究者在IND和IDE研究中向申请人和伦理委员会报告的要求。我国目前还没有类似的指导原则, 详细介绍FDA的该指导原则, 以期对我国新药和新医疗器械研究者在临床研究期间识别非预期的安全信息并按要求及时报告有帮助并对该方面的监管有所启示。

关键词: 美国食品药品监督管理局; 研究者; 药物; 医疗器械; 临床研究; 安全性报告; 指导原则

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)01-0030-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.01.004

FDA requirements for investigators' safety reports during clinical investigation of new drugs and medical devices

XIAO Huilai

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

Abstract: The safety information of drugs and medical devices prior to marketing mainly comes from clinical trials, and it is the investigators who observe the subjects' responses to the investigational drugs and devices. Therefore, adverse event reports from investigators are critically important. To help investigators identify unanticipated safety information during clinical investigation and comply with safety reporting requirements, FDA issued the *Investigator Responsibilities — Safety Reporting for Investigational Drugs and Devices Guidance for Industry (Draft)* in September 2021. The requirements for investigators to report to the sponsors and institutional review boards in IND and IDE studies are described in detail. At present, there is no similar guidance in China. The guidance of FDA is introduced in detail, which is expected to be helpful for Chinese investigators of new drugs and new medical devices to identify unanticipated safety information during clinical research and report it in time as required, and also to enlighten China's supervision in this regard.

Key words: FDA; investigator; drug; medical device; clinical investigation; safety reporting; guidance

2021年9月,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)发布了由药物评价和研究中心的医疗政策办公室与生物制品评价和研究中心以及器械和放射卫生中心合作编写的“研究者职责-研究性药物和器械的安全性报告”供企业用的指导原则(草案)^[1],目的是帮助研究者在新药和新医疗器械临床研究期间以及研究性新药申请(investigational new drug application, IND)豁免的

生物利用度(bioavailability, BA)/生物等效性(bioequivalence, BE)研究中,确认涉及人体受试者或其他人风险的非预期的安全信息并遵守其安全性报告要求,包括报告时限要求。

中国目前还没有类似的专门针对研究者的安全性报告要求的指导原则。本文详细介绍FDA该指导原则主要内容,期待对中国新药和新医疗器械研究者在临床研究期间识别非预期的安全信息并

收稿日期: 2021-11-11

第一作者: 萧惠来,男,教授,主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

按要求及时报告有帮助,并期待对我国这方面的监管也有所启示。

1 该指导原则的前言

该指导原则旨在帮助临床研究者遵守下列研究的安全性报告要求:(1)根据美国联邦法规21篇§312.64(b)节[21 CFR 312.64(b),简称§312.64(b),下同]的IND研究^[2];(2)根据美国联邦法规21篇812.150部(21 CFR 812.150)研究性器械豁免(investigational device exemption, IDE)研究。此外,该指导原则还为根据§320.31(d)(3)的IND豁免的BA/BE研究,报告严重不良事件(serious adverse event, SAE)的企业提供了相关信息。

该指导原则提出建议,帮助研究者做出下列确认:(1)对于药物,确认被认为是涉及人体受试者或其他人员风险的非预期问题的安全性信息,因此需要根据§312.66及时向伦理审查委员会(institutional review board, IRB)报告;(2)对于医疗器械,确认符合根据§812.150(a)(1),向申请人和IRB报告,非预期的器械不良反应(unanticipated adverse device effect, UADE)要求的安全性信息。

该指导原则纳入了“INDs和BA/BE研究的研究者安全性报告要求”供企业和研究者用的指导原则(2012年12月)(2012年最终指导原则)^[2]和“向IRBs报告的不良事件-改善人体受试者保护”供临床研究者、申请人和IRBs用的指导原则(2009年程序最终指导原则)^[3]中,所述的有关研究者对不良事件报告责任的概念。

最终确定后,该指导原则将取代2012年最终指导原则和2009年程序性最终指导原则中的相应章节。然而,2012年最终指导原则和2009年程序性最终指导原则,仍然代表FDA关于研究者对研究性医疗产品安全报告责任的当前看法。

对于21 CFR 3.2(e)中定义的组合产品,IDE或IND项下的安全性报告应包括,根据可用信息对整个组合产品相关事件的完整讨论,包括产品的每个组成部分(视情况而定)。如果与研究性药物的安全性报告有疑问,可联系IND或IDE的牵头评审部门。如需进一步帮助,还可以通过下列网址与组合产品办公室联系:combination@fda.gov。

该指导原则的内容不具有法律效力,不以任何方式约束公众,除非明确纳入合同。该文件旨在向公众明确法律规定的现有要求。FDA的指导原则文件(包括该指导原则)应仅视为建议,除非引用具体的监管或法定要求。在FDA指导原则中使

用“should”一词是指“建议”或“推荐”,而不是“规定”。

2 该指导原则出台的背景

在2010年9月29日的《联邦公报》(75 FR 59935)中,FDA发布了1项最终规则(在该指导原则中称为2010年IND安全性报告规则),根据§312.32修订了IND安全性报告要求,并增加了针对按照§320.31进行BA和BE研究人员的安全性报告要求。随后,发布了2012年最终指导原则,以帮助申请人和研究者遵守IND和IND-豁免BA/BE研究的安全性报告要求^[2]。

最近,2012年最终指导原则中提供的对研究者的建议被更新和合并。并且为了通告和评论,在“申请人职责-IND和生物利用度/生物等效性研究的安全性报告要求和安全性评价”供企业用的指导原则草案(2021年6月)(合并后的2021年指导原则草案)^[4]中发布。然而,合并后的2021年指导原则草案不包括,2012年最终指导原则中所包含的关于研究者职责的建议,这类关于研究者职责的建议是本文介绍的指导原则的主要重点。

§312.32中的IND安全性报告要求适用于申请人,而非研究者。然而,研究者可发觉,了解申请人关于IND安全性报告要求的总体职责,是有帮助的。§312.32(c)(1)中规定,要求申请人在IND安全报告中尽快通知FDA和所有参与的研究者(即申请人根据申请人的IND或任何申请人-研究者的IND,向其提供药物的所有研究者),临床试验或任何其他来源确定的潜在严重风险,但在任何情况下不得迟于申请人确定信息符合§312.32(c)(1)(i)至(iv)的报告后的15个日历日,其中包括下列任何一项:(1)严重和非预期的可疑不良反应[注意,如果可疑不良反应是致命或危及生命的,则要求尽快报告,而且不得迟于申请人首次收到其信息后的7个日历日(见§312.32(c)(2))];(2)流行病学研究、多项研究的综合分析或临床研究结果表明,暴露于该药物的人体有很大风险;(3)动物或体外试验的结果表明,暴露于该药物的人体有很大风险;(4)严重可疑不良反应发生率在临床上明显超过方案或研究者手册。

对于IND豁免的BA/BE研究,§320.31(d)(3)规定,“进行研究的人员,包括任何合同研究组织(contract research organization, CRO),必须将在研究过程中观察到的§312.32(a)中定义的任何严重不良事件,尽快通知FDA和所有参与研究者,但在

任何情况下都不得迟于意识到其发生后的15个日历日。”

§320.31(d)(3)还要求进行研究的人员(包括任何CRO)尽快通知FDA,任何“研究中出现的致命或危及生命的不良事件,但在任何情况下不得迟于意识到其发生后的7个日历日。”然而,该规定并未要求所有研究者在该时间范围内都收到这类事件的通知。

对于根据IDE的器械研究,§812.150(a)(1)中的规定,要求研究者尽快向申请人和审查的IRB,提交研究期间发生的任何UADE的报告,但不得迟于研究者首次获悉这种反应后的10个工作日。此外,§812.46(b)和§812.150(b)(1)中的规定,要求申请人对任何UADE进行评价,并在申请人首次收到这种反应通知后10个工作日内,向FDA、所有审查IRBs和所有参与研究者报告结果。

3 定义

3.1 药物

2010年IND安全报告规则中定义了许多与安全报告相关的术语。尽管§312.32中定义的术语指的是申请人的报告职责,但FDA在该指导原则中讨论的药物的研究者报告要求中,始终使用这些术语。这些定义以及进一步的解释和示例也可在合并的2021年指导原则草案中找到。为便于参考,该指导原则也包括§312.32(a)中的下列定义,以及对这些术语含义的其他看法。在该指导原则中,药品或药物产品是指人用药品和按药品监管的人用生物制品。

3.1.1 不良事件[21 CFR 312.32(a)] 不良事件(adverse event, AE)是指“与人体使用药物相关的任何异常医疗事件,无论是否与药物相关”[§312.32(a)]。

FDA认为“不良事件”[也称为不良经历(adverse experience)]包括与试验药物、阳性对照或安慰剂的使用暂时相关的任何不良信号(如异常实验室发现)、症状或临床结果,无论该事件是否被认为与药物相关。在任何药物或生物制品的使用过程中(如用于FDA批准的适应症以外的目的或与另一种药物合用)以及使用任何给药途径、制剂或剂量(包括过量)都可能发生不良事件。

3.1.2 不良反应和可疑不良反应[21 CFR 312.32(a)] “不良反应(adverse reaction)”是指由药物引起的任何不良事件。“可疑不良反应(suspected adverse reaction)”是指“任何有合理可能性(reasonable possibility)的药物引起的不良事

件。就IND安全报告而言,合理可能性是指有证据表明药物与不良事件之间存在因果关系。可疑不良反应意味着因果关系的确程度低于不良反应……”(增加强调)[§312.32(a)]。

就处方药说明书而言,术语“不良反应”定义为“与药物使用合理相关的不良反应(undesirable effect),可能作为药物药理作用的一部分出现,或其发生可能不可预测(unpredictable)。该定义不包括在药物使用过程中观察到的所有不良事件,仅包括那些有一定依据,认为药物与不良事件发生之间存在因果关系的不良事件。”[21 CFR 201.57(c)(7),另见21 CFR 201.80(g)]。

不良反应和可疑不良反应都需要药物和不良事件之间因果关系的证据[§312.32(a)]。因此,如果未给予任何药物,则根据IND安全性报告规定,不得报告不良事件。然而,对于涉及非因参与试验而不会发生的侵入性操作的临床研究(如肝内动脉给药或肾活检),FDA可要求申请人也报告与该操作相关的严重不良事件,即使未给试验药物。

安全性报告规定[§312.32(c)(1)(i)]中提供的下列示例,说明了确定药物与不良事件之间可能因果关系的合理可能性的含义:(1)一次出现的罕见且已知与药物暴露密切相关的事件(如血管性水肿、肝损伤、Stevens-Johnson综合征)。(2)一次或多次出现,通常与药物暴露无关,但在药物暴露人群中不常见的事件(如肌腱断裂)。(3)对临床试验中观察到的特定事件的汇总分析,表明这些事件在药物治疗组比在同期或历史对照组,更频繁地出现。这些事件可能是已知的基础疾病或状态的后果,或在研究人群中经常发生的与药物治疗无关的事件。这类事件也可能与作为疾病标准治疗的干预或治疗有关(如背景治疗)。

为了确定不良事件是否应归类为可疑不良反应或不良反应,申请人必须评价现有证据[§312.32(b)]并对药物引起不良事件的可能性做出判断。

3.1.3 严重的[21 CFR 312.32(a)] 应视为“严重的(serious)”不良事件、不良反应或可疑不良反应是指,如果研究者或申请人认为,它导致以下任何情况:死亡、危及生命的不良事件、住院治疗或延长现有住院时间、持久或严重的残疾或严重干扰正常生活能力,或先天性异常或出生缺陷。如果根据适当的医学评价,可能危及患者或受试者,并且可能需要内科或外科干预,以防止该定义中列出的结果之

一,则可能不导致死亡、不危及生命、不需要住院治疗的重要医疗事件,可能被视为严重事件。这类医疗事件的例子包括,需要在急诊室或家中进行强化治疗的过敏性支气管痉挛、不导致住院的血液失调(blood dyscrasias)或惊厥,以及产生药物依赖性或滥用[§312.32(a)]。

申请人和研究者必须评价事件是否符合严重性的定义,见§312.32(c)(1)(i)和§312.64(b)。由于识别严重不良事件(serious adverse event, SAE)对于评价潜在的重大安全问题至关重要,FDA认为考虑研究者和申请人的评估非常重要。因此,如果申请人或研究者认为该事件是严重的,则该事件必须被视为严重事件,并且必须由申请人评价,快速报告[§312.32(a)和§312.32(c)(1)]。

3.2 器械

3.2.1 非预期的器械不良反应[21 CFR 812.3(s)] “非预期的器械不良反应”(unanticipated adverse device effect, UADE)是指对健康或安全造成的任何严重不良反应,或由器械引起或与器械相关的任何危及生命的问题或死亡,前提是其反应、问题或死亡的性质、严重程度或发生程度在试验计划或申请资料(包括补充计划或申请)中事先未被确定,或与受试者权利、安全或福利相关的器械相关的任何其他非预期的严重问题[§812.3(s)]。

3.2.2 严重的 在UADE定义中使用的严重不良反应的限定条件是,特定的器械及其使用或试验的研究。一般来说,严重不良反应是指研究者或申请人确定为危及生命、需要住院治疗、导致残疾或永久性损伤、导致先天性异常或出生缺陷、或需要干预以防止永久性损害或损伤的不良反应。在方案中,申请人应包括有关不良反应的信息,以帮助研究者确定哪些是严重不良反应。可能被认为严重的不良反应,包括器官穿孔和主动脉血管内移植物内的血栓形成。

4 研究者在IND研究中向申请人的报告

本节提供的指导也适用于,遵照§320.31(d)(3)进行IND-豁免的BA/BE研究的公司。

上市前药物安全性的大部分信息来自临床试验。因此,研究者的不良事件报告至关重要,因为观察受试者对试验药物反应的是研究者。研究者必须立即向申请人报告任何严重不良事件,无论研究者是否认为严重不良事件与药物有关[§312.64(b)]。该要求包括:(1)安全监督方案中列

出的预期在研究人群中出现的与药物暴露无关的严重不良事件;(2)研究者手册中列出的预期用药出现的严重不良事件。该要求的一个例外(将在“4.1”节讨论)涉及同样属于严重不良事件的研究终点(如在评价拟用于治疗心血管疾病药物的试验中,心肌梗死、卒中或死亡),这“必须按照方案报告,除非有证据表明药物与事件之间存在因果关系……在这种情况下,研究者必须立即向申请人报告该事件”[§312.64(b)]。非严重不良事件必须按照方案中规定的报告时间表报告[§312.64(b)]。

就该指导原则目的而言,FDA解释“立即(immediately)”是指在研究者确认事件为SAE并为申请人获得相关信息后,尽快报告。这类信息通常包括特定受试者、可疑药物(如有)、报告来源(如不是研究者本人)和事件的临床描述,包括对药物引起该事件是否存在合理可能性的评估。尽管以后可收集并提交更多数据,但必须尽快提交初始报告[§312.64(b)]。FDA建议在方案中还要规定提交这类初始信息的时间范围,预计一般不超过1个日历日。研究者无需确定事件是否为“非预期的”;而这种确定是申请人的职责[见§312.32(c)(1)(i)]。“如果不良事件或可疑不良反应未在研究者手册中列出,或未在观察到的特异性或严重性中列出;或者,研究者手册没有要求或不要求提供,与一般研究方案中或在修订的现有申请的其他处描述的风险信息不一致,则视为“非预期的(unexpected)””。该定义中使用的“非预期的”也指研究者手册中提到的与某类药物有关的,或根据药物的药理学特性预期发生的不良事件或可疑不良反应,但未特别提到与正在研究的特定药物有关[§312.32(a)]。

4.1 因果关系评估

FDA认为确定SAE是否应归类为可疑不良反应,申请人通常比个体研究者处于更有利的地位。对于可能需要分析多个单一事件,确定任何事件是否可能与药物相关,尤其如此,因为申请人可以查阅,多个研究地点和多项研究的SAE报告,并能汇总和分析这些报告。此外,申请人可能更熟悉药物的作用机制、类别效应和其他信息。为了确定SAE是否符合可疑不良反应的定义,申请人必须评价现有证据[按照§312.32(b)的单独要求],并对药物确实引起不良事件的可能性做出判断。出于这些原因,除大多数研究终点外,研究者必须立即向申请人报告任何SAE(如前所述),无论研究者是否认为

该事件与药物相关[§312.64(b)]。

虽然申请人最终负责确定SAE是否应该归类为可疑不良反应,但申请人在评估药物的安全性并决定是否迅速向FDA报告事件时,慎重考虑研究者的观点是很重要的。监测受试者对药物反应的研究者熟知受试者的临床状态(如病史、合并用药、症状、相关检查结果、与药物暴露相关的事件时间)。因此,研究者可能对区分可能与研究药物暴露相关的事件与基础疾病过程和(或)合并治疗引起的事件很敏感。

出于这些原因,研究者必须在提交给申请人的报告中,评估是否存在药物引起事件的合理可能性[§312.64(b)]。就§312.64(b)而言,FDA将“合理可能性(reasonable possibility)”解释为有证据表明药物与不良事件之间存在因果关系。这种解释与§312.32(a)中的“可疑不良反应(suspected adverse reaction)”定义一致。做因果关系评估时应考虑的因素包括但不限于,事件与给药的时间关系;生物合理性,基于药物或同类类似药物的作用机制;非临床证据;以及去激发-再激发信息。

4.2 研究终点

在试验终点符合SAEs(如心肌梗死或死亡)标准的研究中,研究者必须根据方案将其作为终点报告,而不是作为SAEs报告给申请人[§312.64(b)]。但是,这一要求的1个例外是,有证据表明药物与事件之间存在因果关系(如暴露后过敏反应而死亡)。即使这类事件是终点的组成部分(如全因死亡率),符合该标准的严重不良事件,必须立即报告给申请人[§312.64(b)]。

4.3 非严重不良事件

研究者必须记录非严重不良事件,并根据方案中规定的时间表[§312.64(b)]报告给申请人。在整个研究过程中,通常记录非严重事件并提交给申请人,而且定期审查。

5 研究者在IND研究中向伦理审查委员会的报告

本节提供的指导也可用于按照§320.31(d)(3)进行的IND豁免的BA/BE研究。

要求研究者“立即向IRB报告……所有涉及人体受试者或其他人风险的非预期问题”(§312.66),包括代表非预期问题的不良事件。注意§312.32项下的IND安全报告要求,并未涉及研究者向IRB的安全报告。

5.1 必须向IRB报告的作为非预期问题的不良事件

§312.66要求研究者向IRB报告所有“涉及人体

受试者或其他人风险的非预期问题”。FDA认为根据§312.32,符合申请人向FDA和IND安全报告中所有研究者报告标准的严重和非预期不良事件,是涉及人体受试者或其他人风险的非预期问题,因此研究人员必须向IRB报告。一般来说,在BA/BE研究中,出现SAE很罕见,因为纳入的受试者数很少,受试者通常是健康志愿者,药物暴露时间通常很短,但往往是最大允许用量。出于这些原因,FDA认为在受IND约束的BA/BE研究中任何SAE的出现,是涉及人体受试者风险的非预期问题。因此,属于IND的BA/BE研究的研究者必须向IRB报告研究中出现的任何SAE(21 CFR 312.66)。

IND安全性报告和IND豁免的BA/BE研究的SAE报告,为FDA和参与的研究者提供,与接受研究性药物的人体受试者安全性相关的重要信息。IND安全性报告提供潜在严重风险的信息,包括非预期的SAE(研究性药物有引起该SAE合理的可能性)。IND豁免的BA/BE研究的SAE报告,提供这些研究中出现的SAE的信息,所有这些信息对于考虑保护人体受试者,都是很重要的,因为SAEs在IND豁免的BA/BE研究中的出现是不常见的:纳入的受试者的数量很少,受试者通常是健康志愿者,药物暴露通常是短暂的,但往往是最大允许用量。

审评IND安全性报告和IND豁免的BA/BE研究的SAE报告,对于保护受试者的安全至关重要,因为每份报告都是有关研究性药物的重要安全信息。FDA认为审评这些报告,对履行§312.60(21 CFR 312.60)的研究者保护受试者安全责任,至关重要。出于这些原因,研究者必须审查所有IND安全报告以及收到的IND豁免的BA/BE研究的安全性信息报告(见§312.60)。此外,研究者必须向IRB提交这些报告,因为这些报告描述了涉及人体受试者或其他人风险的非预期问题的重要安全性信息(§312.66)。许多研究方案规定,申请人将代表研究者向IRB提交IND安全性报告。在这些情况下,如果研究者收到报告已发送给IRB的确认(如研究者在申请人发送给IRB的报告上复印),FDA将不要求研究者向IRB提供报告的副本。

5.2 需要向IRB报告的其他非预期的问题

一些不符合IND安全性报告或BA/BE研究上市前SAE报告标准的事件,仍将被视为涉及人体受试者或其他人风险的非预期问题,并且根据§312.66,将要求研究者向IRB报告。这类事件可出现在受试者、现场和(或)研究水平。一些可能的例

子可包括用药错误报告(如接受错误剂量或污染的研究药物)、侵犯隐私/保密性(如披露个人身份信息)、过早销毁研究记录以及其他情况。研究者必须报告任何涉及人体受试者或其他人风险的非预期问题。无论非预期问题是与研究药物有关还是与研究程序有关,该要求均适用。这类非预期问题可能包括在给受试品之前或洗脱期出现的严重非预期不良事件,或可归因于检查方法(如接受造影剂后的肾功能衰竭)。

最后,IRB的书面程序或伦理原则可要求,研究者向IRB提交,除§312.66规定需要报告的问题以外的其他非预期问题。研究者应熟悉并遵守IRB的书面程序,向IRB报告涉及人体受试者或其他人风险的非预期问题[见21 CFR 56.108(b)(1)]。此外,作为临床试验监测责任的一部分,FDA了解到申请人通常要求研究者也向申请人报告这类非预期问题。

6 研究者在IDE研究中向申请人和伦理审查委员会的报告

IDE法规要求研究者向申请人和IRB报告UADE。与上述对IND研究的SAE处理相似,FDA认为鉴于申请人可从多个研究地点和多项研究中获得UADE报告,并且能够汇总和分析这些报告,申请人评估UADE,通常比个体研究者处于更有利的地位。因此,UADE报告对流程至关重要,IDE法规不仅要求研究者及时报告,而且要求申请人及时评价:(1)对于器械研究,研究者需要尽快向申请人和负责审查的IRB提交UADE报告,但无论如何不得迟于研究者首次获悉这种不良反应后的10个工作日[§812.150(a)(1)];(2)申请人必须立即进行UADE的评价,并且必须在申请人首次收到这种不良反应通知后的10个工作日内,向FDA、所有审评的IRBs和所有参与的研究者,报告评价结果[§812.46(b)和812.150(b)(1)]。

UADE标准预计可因具体器械和研究中使用器械的方式而有所不同。因此,要求申请人在研究方案中包括风险信息,这可能有助于研究者识别和评估潜在的UADE[§812.25(c)和812.45]。

除了报告UADE外,根据§812.150(a)(3),研究者还应定期向申请人、监查员和IRBs提供进度报告,且不少于每年1次。这类报告应向申请人提供有关预期和非预期器械不良反应信息。

医疗器械研究中的研究者(investigator)是指实际进行临床研究的个人,即在其直接指导下,给予或分发受试者供试品,或使用供试品时,涉及受试

者,或在由小组进行研究的情况下,是该小组的负责人。其申请人(sponsor)是指发起但非实际进行研究的人,即在他人的直接指导下给予、分发或使用研究性器械。申请人是使用1名或多名员工开展其发起研究的个人以外的人,而不是申请人-研究者,而且员工是研究者。其监查员(monitor)是指申请人或合同研究组织指定的监督研究进展的个人。监查员可以是申请人的雇员或顾问,也可以是合同研究组织的雇员或顾问。其伦理审查委员会(institutional review board, IRB)是指正式指定的审查涉及受试者的生物医学研究的任何委员会或其他小组(§812.3)。

7 结语

FDA“研究者职责-研究性药物和器械的安全性报告”供企业用的指导原则(草案)包含下列一些安全报告的相关术语:药物不良事件、不良反应、可疑不良反应以及严重的不良事件、不良反应或可疑不良反应;非预期的医疗器械不良反应、严重的医疗器械不良反应。

该指导原则详细说明了对研究者在IND研究中给申请人报告的要求。指出研究者必须立即(一般不超过1个日历日)向申请人报告任何严重不良事件,无论研究者是否认为严重不良事件与药物有关,也无需确定事件是否为“非预期的”。报告内容通常包括特定受试者、可疑药物、报告来源和事件的临床描述,以及对药物引起该事件是否存在合理可能性的评估。非严重不良事件必须按照方案中规定的报告时间表报告。

该指导原则详细说明了对研究者在IND研究中给IRB报告的要求。指出研究者要立即向IRB报告所有涉及人体受试者或其他人风险的非预期问题,包括代表非预期问题的不良事件。

该指导原则详细说明了对研究者在IDE研究中给申请人和IRB报告的要求。指出研究者要向申请人和IRB报告UADE。研究者还应定期向申请人、监查员和IRBs提供进度报告,且不少于每年1次。这类报告应向申请人提供有关预期和非预期器械不良反应信息。

FDA该指导原则中值得我国药物临床研究者和监管部门特别关注的内容总结为如下3点:

(1)FDA制定专门针对临床药物研究者在IND期间的安全性报告要求指导原则。本文介绍的FDA指导原则主要是专门写给临床药物研究者的。上市前药物安全性的大部分信息来自临床试验,而

观察受试者对试验药物反应的是研究者,因此,研究者的不良事件报告至关重要。为临床药物研究者制定相应的指导原则文件,具体、深入、细致地指导安全性研究和报告,而不仅仅是原则性地说教。可提高IND期间安全性研究和报告的质量和规范化,确保受试者安全,准确评价药物安全性。而我国目前尚无类似的指导原则。

(2)FDA的IND期间的安全性报告时限用“日历日”表示。例如,研究者要在7个日历日内向FDA报告,致命或危及生命的不良事件;在15个日历日内向FDA报告严重不良事件。而我国有的文件用“日”^[5-6]表示这种时限。例如,“对于致死或危及生命的可疑且非预期严重不良反应,申办者应当在首次获知后尽快报告,但不得超过7日;对于死亡或危及生命之外的其他可疑且非预期严重不良反应,申办者应当在首次获知后尽快报告,但不得超过15日^[6]。”“日”有日历日和工作日之别。用“日”表示,不够准确。

(3)确定药物与不良事件之间可能因果关系的合理可能性的示例。下列示例,说明了确定药物与不良事件之间可能因果关系的合理可能性:①一次出现的罕见且已知与药物暴露密切相关的事件;②一次或多次出现,通常与药物暴露无关,但在药物暴露人群中不常见的事件;③临床试验中观察到的特定事件汇总分析,表明这些事件在药物治疗组比在同期或历史对照组,更频繁地出现。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] FDA. Investigator Responsibilities — Safety Reporting for Investigational Drugs and Devices Guidance for Industry (Draft) [EB/OL]. (2021-09-29) [2021-11-01]. <https://www.fda.gov/media/152530/download>.
- [2] FDA. Guidance for Industry and Investigators Safety Reporting Requirements for INDs and BA/BE Studies [EB/OL]. (2012-12-20) [2021-11-01]. <https://www.fda.gov/media/79394/download>.
- [3] FDA. Guidance for Clinical Investigators, Sponsors, and IRBs Adverse Event Reporting to IRBs—Improving Human Subject Protection [EB/OL]. (2009-01-14)[2021-11-01]. <https://www.fda.gov/media/72267/download>.
- [4] FDA. Draft Guidance for Industry Sponsor Responsibilities—Safety Reporting Requirements and Safety Assessment for IND and Bioavailability/Bioequivalence Studies [EB/OL]. (2021-06-25)[2021-11-01]. <https://www.fda.gov/media/150356/download>.
- [5] 国家药品监督管理局. 关于药品上市许可持有人直接报告不良反应事宜的公告(2018年第66号) [EB/OL]. (2018-10-10) [2021-11-01]. https://www.cdr-adr.org.cn/drug_1/zcfg_1/zcfg_zdyz/201810/t20181010_40432.html. National Medical Products Administration. Announcement on direct reporting of adverse reactions by drug marketing license holders (2018 No. 66) [EB/OL]. (2018-10-10) [2021-11-01]. https://www.cdr-adr.org.cn/drug_1/zcfg_1/zcfg_zdyz/201810/t20181010_40432.html.
- [6] 国家药品监督管理局. 药物警戒质量管理规范 [EB/OL]. (2021-05-13) [2021-11-01]. https://www.cdr-adr.org.cn/drug_1/zcfg_1/zcfg_zdyz/202105/t20210513_48592.html. National Medical Products Administration. Pharmacovigilance quality management standard [EB/OL]. (2021-05-13) [2021-11-01]. https://www.cdr-adr.org.cn/drug_1/zcfg_1/zcfg_zdyz/202105/t20210513_48592.html.

[责任编辑 李红珠]