

河北省药品监督管理局
北京市药品监督管理局
天津市药品监督管理局

文件

冀药监化药〔2024〕9号

河北省药品监督管理局等三部门
关于印发《京津冀药品上市许可持有人
药物警戒质量管理规范操作指南(试行)》的
通知

各有关单位：

为深入贯彻实施《药物警戒质量管理规范》《药物警戒检查指导原则》等有关规定，指导京津冀药品上市许可持有人规范开展药物警戒工作，消除药品安全风险，保护和促进公众健康，助推京津冀医药产业高质量发展，三地药品监管部门联合制定了《京津冀药品上市许可持有人药物警戒质量管理规范操作指南(试

行)》,现予以印发,请按照职责分工,认真抓好落实。

附件:京津冀药品上市许可持有人药物警戒质量管理规范操作指南(试行)



(信息公开类型:主动公开)

附件

京津冀药品上市许可持有人
药物警戒质量管理规范操作指南(试行)

2024年3月

前 言

本指南由河北省药品监督管理局发起并组织编写。

本指南由北京市药品监督管理局、天津市药品监督管理局、河北省药品监督管理局联合发布实施。

目 录

一、目的	1
二、适应范围	1
三、主要依据	1
四、其他说明	1
五、质量管理与文件记录	2
六、机构人员与资源	12
七、监测与报告	22
八、风险识别与评估	35
九、风险控制	45

一、目的

指导京津冀地区药品上市许可持有人规范开展药物警戒工作,促进 GVP 在京津冀落地实施,以实际行动助企纾困,帮助持有人解决实际困难,护航企业高质量发展。

二、适应范围

适用于京津冀区域药品上市许可持有人开展药物警戒工作,本指南仅针对上市后药物警戒活动提出建议。

疫苗 AEFI 相关内容请按照《中华人民共和国疫苗管理法》《全国疑似预防接种异常反应监测方案》执行。

三、主要依据

本指南的主要依据为《药物警戒质量管理规范》,此外还参考欧盟药物警戒质量管理规范和国内相关技术性文件(指南/指导原则),如《欧盟药物警戒质量管理规范》(国家药品监督管理局药品评价中心,天津科技翻译出版有限公司)《药物警戒检查指导原则》《药物警戒体系主文件撰写指南》《个例报告不良反应收集和报告指导原则》等。

四、其他说明

为指导企业落实 GVP,本指南对药物警戒体系建设、药物警戒活动的一些事项做了举例说明。举例仅为示例,仅供参考,不作强制要求。企业可参考本指南,根据实际情况制定内部的流程、标准和指标等,对 GVP 的相关要求进行细化和实施。

本指南发布后,国家药品监督管理局对部分工作另有新要求

的,从其要求,特此说明。

五、质量管理与文件记录

(一)质量管理

药物警戒体系包括与药物警戒活动相关的机构、人员、制度、资源等因素,并应与持有人的类型、规模、持有品种的数量及安全性特征等相适应。质量保证系统是药物警戒体系的重要组成部分,应当涵盖药物警戒体系的组织机构、人员、职责、程序/流程和设备设施等所需资源,并且应当包括适当的资源管理、合规管理和数据管理。

1. 质量保证系统

根据我国《药物警戒质量管理规范》要求,持有人应当制定药物警戒质量目标,建立质量保证系统,对药物警戒体系及活动进行质量管理,不断提升药物警戒体系运行效能,确保药物警戒活动持续符合相关法律法规要求。

(1)质量目标

持有人应当制定药物警戒体系的质量目标,建议包括:

遵守药品所上市国家和(或)地区有关药物警戒活动和职责的相关法律要求;

对于已获得上市许可的药品,预防在使用后出现的不良反应对用药人群的伤害,或因职业暴露产生的不良反应对被暴露者的伤害;

促进安全有效地使用药品,特别是通过向用药人群、专业医护

人员和公众及时提供有关药品的安全性信息,促进对用药人群及公众健康的保护。

(2) 质量保证系统的构成

持有人可以根据发展规模和复杂性,建立合理的组织结构以承担药物警戒质量保证职责。可以由持有人的质量管理部门统筹规划并建立,或在药物警戒部门设立专属的质量管理岗位或指定人员承担药物警戒质量管理,或在各职能结构的基础上建立独立的质量保证工作组。不论以哪种模式开展工作,各部门或人员间应有清晰的职责划分以合理运行质量保证系统。

根据我国《药物警戒质量管理规范》要求,持有人应当以防控风险为目的,将药物警戒的关键活动纳入质量保证系统中,重点考虑以下内容:

- ①设置合理的组织机构;
- ②配备满足药物警戒活动所需的人员、设备和资源;
- ③制定符合法律法规要求的管理制度;
- ④制定全面、清晰、可操作的操作规程;
- ⑤建立有效、畅通的疑似药品不良反应信息收集途径;
- ⑥开展符合法律法规要求的报告与处置活动;
- ⑦开展有效的风险信号识别和评估活动;
- ⑧对已识别的风险采取有效的控制措施;
- ⑨确保药物警戒相关文件和记录可获取、可查阅、可追溯。

(3) 质量控制指标

持有人对药物警戒活动的质量和执行情况进行持续监测,定期进行质量控制指标的监测和质量控制。

根据我国《药物警戒质量管理规范》要求,持有人应当制定并适时更新药物警戒质量控制指标,控制指标应当贯穿到药物警戒的关键活动中,并分解落实到具体部门和人员,包括但不限于以下几个方面:

①药品不良反应报告合规性,如:

报告上报录入正确率;

依据风险程度分别制定严重和一般个例药品不良反应报告处理时限,并明确及时率、完成率;

②定期安全性更新报告合规性,如:

安全性更新报告及其他报告,包括 PSUR/PBRER 以及其他安全性更新和总结报告的准时提交率;

监管部门评价一次通过率;

③信号检测和评价的及时性,如:

依据风险程度设置信号检测周期、评价时限,并明确检测及时率、信号评价的完成率;

视情况,依据不同品种风险程度,设置单品种检测周期;

④药物警戒体系主文件更新的及时性,如:

制定药物警戒体系主文件更新的条件,并明确更新时限,设置更新及时率。例如,至少每年进行更新,或如期间发生重大变动三个月内及时更新;

⑤ 药物警戒计划的制定和执行情况,如:

根据产品的风险特征,制定药物警戒计划,按要求执行风险控制措施,并依据风险特征必要时对措施的有效性进行评估。设置计划相关要求执行的完成率;

⑥ 人员培训计划的制定和执行情况,如:

明确培训计划的制定周期,并按计划完成。设置培训计划制定的完成率、人员培训完成率。

2. 内部审计

根据我国《药物警戒质量管理规范》第十一条到第十四条要求,持有人应针对药物警戒体系及活动制定内审计划,并定期开展内审。

2.1 内审范围

药物警戒体系中应有关于药物警戒内审的描述。药物警戒部、研发部、注册部、临床部、质量部、营销部、法务部、公共事务、人力资源部、IT 等参与药物警戒活动的有关部门,均应在检查审核范围内。

2.2 内审频率和形式

持有人根据风险管理原则,考虑实际情况,设定内部审计的频率,该频率也可以随业务发展进行调整。一般推荐每年开展一次全元素内部审计工作,以评价药物警戒体系的适宜性、充分性、有效性。当药物警戒体系出现重大变化时,应当及时开展内审。药物警戒质量体系的内部审计工作,可以和公司其他质量体系工作

审核合并开展,也可单独开展。内审工作可由持有人指定人员独立、系统、全面地进行,也可由持有人组织的具有相关资质的外部人员或专家进行。

2.3 内审流程

一般内审分为内审年度计划的制定、内审方案的制定、内审的实施三个方面。内审需独立、系统、全面,内审前应制定审核方案,方案可包括内审的目标、范围、方法、标准、审核人员、审核记录和报告要求等。

内审记录应完整,可包括审核日期、审核内容、审核发现问题、签字确认等。

对于内审发现的问题应进行风险分析,并确立缺陷风险等级,如严重缺陷、主要缺陷和一般缺陷,其风险等级依次降低。及时采取纠正和预防措施,并进行跟踪和评估。

对于内审相关的方案、记录、整改等文件,应统一存档。

缺陷的等级分为严重缺陷、主要缺陷和一般缺陷,其风险等级依次降低。重复出现前次检查发现缺陷的,风险等级可以升级。检查项目共 100 项,其中可判定为严重缺陷的 12 项、可判定为主要缺陷的 40 项,其余 48 项可判定为一般缺陷(详见《药物警戒检查指导原则》)。

严重缺陷:如持有人未建立药品安全委员会、未设置专门的药物警戒部门等。

主要缺陷:如药物警戒负责人的职务、专业背景、资质和工作

经历不符合相关要求,不熟悉相关法律法规等。

一般缺陷:如培训未覆盖参与药物警戒活动的全员等。

(二)制度和规程文件管理

1. 工作制度/规程文件基本要求

持有人应根据所建立的药物警戒体系制定完善的药物警戒制度和规程文件,持有人可单独制定各项与药物警戒相关的制度和规程文件,或部分制度和规程使用持有人质量管理体系下或其他体系下的现有文件,如文件管理、纠正与预防措施管理、变更管理、偏差管理等。但应确保质量管理体系下或其他体系下的现有文件适用于药物警戒工作,且能够保障现有文件与药物警戒文件之间的衔接性,并保证药物警戒部门至少参与该文件的审核。

药物警戒制度和规程应当按照持有人的文件管理操作规程进行起草、修订、审核、批准、分发、替换或撤销、复制、保管和销毁等,并有相应的分发、撤销、复制和销毁的记录。

药物警戒制度和规程应当标明名称、类别、编号、版本号、审核批准人员及生效日期等,内容描述应当准确、清晰、易懂,可操作性强并附有修订日志。

持有人应当对制度和规程文件进行定期审查,确保现行文件持续适宜和有效。制度和规程应当根据相关法律法规等要求及时更新。

2. 工作制度/规程文件的内容要求

药物警戒工作制度/规程文件应当对药物警戒关键活动进行

描述。药物警戒制度和规程根据内容可大体分为三大类：职责类、制度类、操作规程类，形成的具体文件类型可根据持有人的质量管理体系或药物警戒体系进行相应调整。

（三）药物警戒体系主文件

药物警戒体系主文件是对持有人的药物警戒体系及活动情况的描述，应当与现行药物警戒体系及活动情况保持一致，并持续满足相关法律法规和实际工作需要。

1. 药物警戒体系主文件内容要求

持有人在撰写药物警戒体系主文件时，可参照《药物警戒体系主文件撰写指南》执行。

药物警戒体系主文件应包含封面、目录、正文和附录四部分内容。

封面需包括持有人名称、药物警戒负责人姓名、审核批准人员姓名、药物警戒体系主文件版本号、生效日期等。目录应尽可能详细，一般包含三级目录。药物警戒体系主文件正文应至少包含组织机构、药物警戒负责人的基本信息、人员配备情况、疑似药品不良反应信息来源、信息化工具或系统、管理制度和操作规程、药物警戒体系运行情况、药物警戒活动委托、附录章节。附录部分可以根据撰写需要增加附录数量与内容。

2. 药物警戒体系主文件更新

持有人应结合法规要求与体系运行等情况，至少每年对药物警戒体系主文件进行更新维护。当药物警戒责任主体（持有人）、

药物警戒组织机构、药物警戒负责人、药物警戒活动委托等发生重大变化时,或者因监管部门检查、持有人内部审核等工作需要,持有人应当及时更新药物警戒体系主文件。

(四)记录与数据管理

1. 基本要求

持有人药物警戒活动(包括委托开展的药物警戒活动)中所产生的一切记录与数据,应及时填写、规范保存。记录与数据应当真实、准确、完整,保证药物警戒活动可追溯。关键的药物警戒活动相关记录和数据应当进行确认与复核,如:持有人转让药品上市许可的,应当同时移交药物警戒的所有相关记录和数据,确保移交过程中记录和数据不被遗失。

2. 数据管理

(1)纸质记录

产生的纸质记录应当字迹清晰、易读、不易擦除,定期进行归档,并建议保存在具有特定防潮、防火、带锁的文件柜中,由专人进行管理,确保记录的安全性和保密性。

纸质记录和数据至少保存至药品注册证书注销后十年,建议纸质数据采取其他有效措施,如复印备份或扫描成清晰电子稿,以防其在保存期间损毁、丢失。

(2)电子记录

依据企业情况,可应用电子记录。如涉及电子记录,应确保其来源的真实性和可溯性。如涉及使用电子记录系统对电子记录进

行管理,企业应当通过建立电子系统操作规程来最小化数据完整性的潜在风险。规程应涵盖系统安装、设置、权限分配、用户管理、变更控制、数据备份、数据恢复、日常维护与定期回顾等方面内容。企业应采取培训、监测等方式保证规程的实施,电子记录系统性能稳定、权限受控、数据可靠,电子记录的安全性和保密性。

安全性信息和数据的电子记录系统应当具备记录的创建、审核、批准、版本控制,以及数据的采集与处理、记录的生成、复核、报告、存储及检索等功能。其他电子文件和记录存储系统也应保证原始数据的创建、更改和删除可追溯。

电子记录和数据也至少保存至药品注册证书注销后十年,持有人应当建立业务操作规程,并建议采取定期备份、云端保存、灾难恢复等手段保证电子记录的不丢失、不遗漏、不损毁。

(五) 委托管理

持有人是药物警戒的责任主体,如根据工作需要委托开展药物警戒相关工作的,持有人仍为相应法律责任的承担主体。持有人对药物警戒工作进行自评,确定拟委托工作事项和需求,并向受托方提供委托开展药物警戒工作的相关文件和资料。

1. 受托方的遴选

持有人应当考察、遴选具备相应药物警戒条件和能力的受托方,并留存受托方遴选相关资料和记录。

(1) 受托方应当是具备保障相关药物警戒工作有效运行的中国境内企业法人。

(2) 受托方需具有可承担药物警戒受托事项的专业人员、管理制度、设备资源等工作条件,并能够配合持有人接受药品监督管理部门的延伸检查。

(3) 持有人在选择受托方时,应联合受托方对其受托内容、受托工作量可否有效完成等情况进行评价,并检查受托方可承接药物警戒工作的能力证明。

2. 委托协议

持有人委托开展药物警戒相关工作的,双方应当依据《药物警戒委托协议撰写指导原则(试行)》制定、签订委托协议,保证药物警戒活动全过程信息真实、准确、完整和可追溯,且符合相关法律法规要求。

集团内各持有人之间以及总部和各持有人之间可签订药物警戒委托协议,也可书面约定相应职责与工作机制,相应法律责任由持有人承担。

持有人和受托方药物警戒相关负责人(包括其授权人)及相关负责部门均应参与药物警戒委托协议的起草、制定和审批。

委托协议主要包含但不限于以下内容:委托开展药物警戒的范围、义务和责任、各环节分工、委托事项,设备和数据管理,变更控制,质量控制和监督考核,争议的解决,有效期和终止条款,保密条款和违约责任等。

3. 定期审计

持有人应当定期对受托方进行审计(含集团内部委托),要求

受托方充分了解其药物警戒的质量目标,确保药物警戒活动持续符合要求。

建议持有人将药物警戒委托工作纳入持有人质量管理体系,定期考核评定委托事项,必要时对受托方进行现场审核,根据审核结果可要求受托方对药物警戒相关工作进行纠正和预防,必要时解除委托关系,确保药物警戒工作持续符合要求。

(六) 信息注册与更新

1. 国家药品不良反应监测系统的注册和维护

持有人应当在取得首个药品批准证明文件后的 30 日内,在国家药品不良反应监测系统中完成信息注册。注册的用户信息和产品信息发生变更的,应当自变更之日起的 30 日内完成信息更新。持有人药物警戒负责人信息也应当在国家药品不良反应监测系统中登记,相关信息发生变更的,药物警戒负责人应当自变更之日起 30 日内完成更新。

六、机构人员与资源

(一) 组织机构

持有人应当建立药品安全委员会,设置专门的药物警戒部门,明确警戒部门与其他相关部门的职责,建立良好的沟通和协调机制,保障药物警戒活动的顺利开展。

1. 药品安全委员会

(1) 药品安全委员会的建立

药品安全委员会是为了保障药品安全而设置的专门组织,需

明确药品安全委员会的组成部门及人员。药品安全委员会应有相应的组织结构图,清晰标明委员会成员所在部门,委员会相关人员姓名、职位等信息可以列表的形式呈现。

(2) 药品安全委员会的组成

药品安全委员会一般由持有人的法定代表人或主要负责人(企业负责人)任主任或最高领导,建议药物警戒负责人、分管药品质量的副总、分管药品生产的副总任副主任或分管领导,其他相关部门负责人作为成员。其他与药物警戒有关部门的负责人,一般包括研发、注册、生产、质量、检验、销售、医学、市场等部门负责人。

(3) 药品安全委员会的职责

药品安全委员会负责重大风险研判、重大或紧急药品事件处置、风险控制决策以及其他与药物警戒有关的重大事项。持有人应当根据本企业产品安全风险特征以及对公众健康的影响判定是否为重大风险、重大或紧急药品事件等。主要职责举例如下:

组织对重大风险的研判;

组织对重大或紧急药品事件的调查、处置,如死亡事件、聚集性不良事件、重大舆情事件等;

根据调查、处置和风险研判结果,做出控制决策,包括暂停生产,暂停销售,召回,改进工艺,修订说明书、标签、包装,改变药品包装规格,改变药品管理状态,发布公告、撤市等;

审核药物警戒计划;

其他与药物警戒有关的重大事项的决策。

(4) 工作机制及工作程序

药品安全委员会相关制度或规程文件,内容建议包括委员会职责、工作机制、工作程序等。

药品安全委员会需建立相应的工作机制,如会议制度、报告制度、表决机制等,通过工作机制的有效实施,保证药品安全委员会职责的履行。会议制度建议明确会议的启动条件、召开频率、会议内容、会议的基本流程、处理要求等。报告制度建议明确需要进行报告的内容、形式等。建立决策表决机制时,可明确表决结果的采纳,是按少数服从多数,或按过半数人员的意见,还是由最高管理者做最终决策。制定其他工作机制的,需要明确该机制如何进行有效实施。

药品安全委员会需建立相关的工作程序,如重大或紧急药品事件处置程序、重要文件审核程序等。重大或紧急药品事件处置程序应规定各项处置工作的具体负责人或负责部门、完成时限等。重要文件审核程序应明确需要药品安全委员会进行审核的文件,如药物警戒计划、重大或紧急药品事件调查处置报告等;明确文件审核的方式,如召开会议、邮件分发等;明确文件审核的期限要求等内容。制定其他工作程序的,需要明确该程序如何进行有效实施。

药品安全委员会每年度至少召开一次工作会议,研判上一年度药品重大风险,研究风险控制决策以及年度药物警戒活动重大

事项。在日常发生重大风险、重大或紧急药品事件时,也应及时召开药品安全委员会会议,研究处置和控制决策,并组织实施。

(5) 工作记录

药品安全委员会的各种活动应有相应可供追溯的工作记录,如会议纪要、决策文件等。根据活动内容和方式,记录可包括活动通知、出席人员列表及签字记录、活动主题、讨论过程、表决情况、决策结论、部署安排等。

相关记录内容应真实、准确、规范、完整、可辨识、易查找,不得编造记录。

药品安全委员会作出的重大决策应发放至涉及到的所有部门负责人,各部门根据药品安全委员会会议作出决策所采取的处置措施和控制结果需向药品安全委员会报告,并有相应记录。

2. 药物警戒部门

(1) 基本要求

设置专门的药物警戒部门,制定相应的药物警戒部门职责文件和/或岗位职责文件,明确药物警戒部门的职责。文件应描述药物警戒部门的岗位设置、岗位要求、岗位职责等内容。

具有药物警戒体系组织结构图,能清晰地描述持有人内部与药物警戒活动有关的相关部门关系与层级(如果涉及集团持有人层面的药物警戒,图中应反映与集团中相关单位的关系),必要时制定药物警戒部门组织结构图,用于清晰明确部门内部责任分配。

(2) 主要职责

疑似药品不良反应信息的收集、处置与报告；

识别和评估药品风险,提出风险管理建议,组织或参与开展风险控制、风险沟通等活动；

组织撰写药物警戒体系主文件、定期安全性更新报告、药物警戒计划等；

组织或参与开展药品上市后安全性研究；

组织或协助开展药物警戒相关的交流、教育和培训；

其他与药物警戒相关的工作。

3. 其他相关部门

明确其他相关部门在药物警戒活动中的职责,如药物研发、注册、生产、质量、销售、市场等部门,确保药物警戒活动顺利开展。举例如下:

药物研发部门:药品上市后安全性研究方案的制定、实施等工作。

注册部门:向药物警戒部门提供上市前产品信息、产品上市后注册批件、说明书、质量标准等。

生产部门:生产过程调查,提供调查资料;提供产量数据等。

质量部门:产品质量调查,提供调查资料;留样/市场产品的检验等。

销售部门:疑似不良反应信息收集;不良反应的临床调查协助;提供销量数据;持有人需要对于产品采取如召回、暂停使用等控制措施时提供产品追溯数据等。

市场部门:指导临床安全用药;安全用药信息的传递与沟通;协助药物警戒计划的实施。

(二)人员

总体要求:持有人的法定代表人或主要负责人对药物警戒活动全面负责,指定药物警戒负责人,配备足够数量且具有适当资质的人员,提供必要的资源并予以合理组织、协调,保证药物警戒体系的有效运行及质量目标的实现。

1. 药物警戒负责人

(1) 资质要求

具有相应的聘任证明或岗位证明文件;

具备一定职务的管理人员;

具有医学、药学、流行病学或相关专业背景,相关专业包含生物科学、化工与制药等学科/专业等;

本科及以上学历或中级及以上专业技术职称;

三年以上从事药物警戒相关工作经历;(除一直从事药物警戒工作属于具备工作经验外,既往从事与药品安全性信息收集以及不良反应处理等工作的人员(例如不良反应监测专职人员)或岗位,也可考虑为具有相关工作经历。)

熟悉我国药物警戒相关法律法规和技术指导原则;

具备药物警戒管理工作的知识和技能。

(2) 主要职责

药物警戒负责人负责药物警戒体系的运行和持续改进,确保

药物警戒体系符合相关法律法规和本规范的要求。

需制定相应的药物警戒负责人岗位职责文件,职责应全面、清晰、合理,主要承担但不限于以下职责:

确保药品不良反应监测与报告的合规性,例如设定量化的质量控制指标。

监督开展药品安全风险识别、评估与控制,确保风险控制措施的有效执行,例如标准操作流程、合同安排、数据库操作、有关质量的合规数据、定期更新报告、审计报告、快速报告提交的完整性和及时性,为相关人员提供有关药物警戒的培训及委托管理等方面的功能负有监督责任。

负责药品安全性信息沟通的管理,确保沟通及时有效:例如为应对新出现的安全隐患而准备采取的监管行动提供意见和建议(例如变更、紧急安全限制以及与患者和专业医护人员沟通)等。

确保持有人内部以及与药品监督管理部门和药品不良反应监测机构沟通渠道顺畅。

负责重要药物警戒文件(如药品上市后安全性研究的书面研究方案,定期安全性更新报告等)的审核或签发。

(3) 登记及变更

药物警戒负责人应当在国家药品不良反应监测系统中登记。相关信息发生变更的,药物警戒负责人应当自变更之日起 30 日内完成更新。

2. 专职人员

(1) 总体要求

药物警戒部门应当配备足够数量并具备适当资质的专职人员,并制定专职人员岗位职责。

(2) 资质要求

具有聘用证明或岗位证明文件;

具有医学、药学、流行病学或相关专业知识;“相关专业”的范围与持有人产品的类别和特性有关,建议推荐具有产品涉及专业的学术背景人员担任专职人员;

接受过与药物警戒相关的培训;

熟悉我国药物警戒相关法律法规和技术指导原则;

具备开展药物警戒活动所需知识和技能。药物警戒知识包括但不限于:药物警戒法律法规,如涉及境外药物警戒业务,还需要了解全球其他国家/地区的相关法律法规;药物警戒技术指导原则;药物警戒体系构成要素,包含机构人员、制度、资源及相关要求;药物警戒术语;质量管理体系要求等。所需技能包括但不限于不良事件编码技能、文献检索技能、答复患者咨询技能、培训技能、沟通技能、项目管理技能、信息化系统使用技能(如药物警戒数据库及文件管理系统的使用)等。

(三) 培训

1. 培训计划

持有人应当开展药物警戒培训,根据岗位需求与人员能力制定适宜的年度药物警戒培训计划。培训计划可包括培训对象、所

属部门、培训时间、培训地点、培训内容、培训课时、培训方式等。

培训文件应描述培训计划制定的依据、时间、内容等要求,并明确培训计划审核的要求。文件附录中可制定培训计划表格。

2. 培训内容

(1) 参与人员

参与药物警戒活动的人员均应当接受培训,包括药品安全委员会、药物警戒部门及其他参与药物警戒活动的相关部门人员。

(2) 培训类型

包括内部培训(如新员工培训或转岗培训、岗位培训)和外部培训等。内部培训指持有人组织各相关部门人员开展药物警戒培训,根据不同部门在药物警戒活动中的职责分层次、分类开展培训,培训内容包括质量管理体系文件和相关知识培训。外部培训包含参加国家、省、市药品监督管理部门及第三方单位组织的药物警戒培训等。

(3) 基本要求和范围

培训内容和流程具有合理性,不仅包括药物警戒基础知识和法规的培训,还应包括岗位知识和技能等方面的培训。其中岗位知识和技能培训应当与其药物警戒职责和要求相适应,包括数据库和信息化系统的使用、药品不良反应病例报告的评价与处置、安全性更新报告的撰写、药品上市后安全性研究、相关术语的使用、信号的检测与评估、风险控制等。

3. 培训记录与效果

培训记录：可包括培训通知、培训时间、参加人员及签到表、培训材料（教材、法规、文件、PPT等）、授课老师及课时、考核记录、培训照片等。培训计划及培训记录都需存档进行管理。

应对培训效果进行评估，评判是否达到预期的培训目的和效果。例如采用笔试、口试、现场操作、相关负责人评价等模式，对培训进行考核。

（四）设备与资源

1. 设备与资源

药物警戒部门建议配备相应的设备与资源。

（1）独立的办公区域。

（2）专用的办公设施与设备。

（3）通畅的信息处理网络环境。

（4）专业的药物警戒信息化工具或系统（含外部委托方的相关药物警戒信息化工具或系统）。

（5）专业的医学词典和文献检索资源。

（6）有单独的原始数据和档案存储区域。

（7）有相关的安全保密措施等，例如，配置和实施用户访问控制、进行操作权限和用户登录管理、定期检查网络安全性等。

2. 管理与维护

设备与资源的管理与维护工作，能够确保药物警戒工作持续有效地进行。

（1）药物警戒的信息化工具或系统工作运行正常。应具备在

设计、安装、配置、验证、测试、培训、使用、维护等环节的相关管理规程或文件记录。

(2) 药物警戒的信息化工具或系统,应当能够不断完善功能、及时升级。能保证所有药物警戒工作的合规性以及药物警戒数据的完整性和可追溯性。

(3) 药物警戒信息化工具或系统和其他专用设备,应具备遭遇系统灾难的恢复计划及业务应急计划。当遇到例如火灾等系统灾难时,能够迅速恢复体系的运行。

3. 药物警戒信息化工具或系统需具有安全、保密功能的保障措施。

(1) 药物警戒信息化工具或系统应有数据的定期备份和应急恢复措施。

(2) 药物警戒信息化工具系统有可靠的安全保密措施,能够明确信息化工具或系统的安全管理级别及根据相应的安全管理级别选取访问控制、权限分配、审计追踪、授权更改、电子签名等控制手段。

七、监测与报告

(一) 信息收集途径

1. 全面信息收集途径的建立

按照《药物警戒质量管理规范》第三十二条至第三十九条,建立畅通、有效的药品安全性信息收集渠道,收集疑似药品不良反应及其他与用药有关的有害反应。

信息收集渠道可包括：

(1) 公开信息渠道

持有人可通过在药品说明书、包装标签、门户网站、公众号等公布电话、传真、电子邮件、填写报告表单等方式，收集患者和其他个人报告的疑似与公司产品有关的安全性信息。包含但不限于持有人建立 400 热线电话作为统一的对外信息入口，接听处理来自患者/客户反馈的所有信息；分别设置质量投诉、药物警戒反馈以及销售部门的咨询电话，分别处理不同类别的反馈信息；持有人也可通过委托第三方公司管理热线电话。

(2) 销售终端

持有人可采用电话、即时通讯软件、电子邮件、传真、日常拜访等方式，从医疗机构或药店等销售终端收集药品安全性信息。

(3) 受托企业

持有人应通过有委托关系或者合作关系的药品生产企业、药品经营企业收集药品安全性信息，确保其知晓并履行安全性信息报告责任。

(4) 学术文献

持有人应当配备合适的文献资源，定期对学术文献进行检索，制定合理的检索策略，根据品种安全性特征等确定检索频率，检索的时间范围应当具有连续性。

(5) 上市后研究和项目

持有人应报告在由其发起的上市后研究或有组织的数据收集

项目中发现的药品安全性信息,包括临床试验、非干预性研究、患者支持项目、其他市场推广项目等。

(6) 直报系统

按照《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)》的要求执行。

2. 自主信息收集途径的验证

持有人应确保各个信息收集渠道的畅通、有效,不得以任何理由或手段阻碍、干涉报告者的自发报告行为。

(1) 公开信息渠道

保证电话畅通,工作时间及时接听,非工作时间设置语音留言,传真设备应随时在线,安排专人及时查看电子邮箱、微信公众号、微博、官方网站等信息收集渠道。

(2) 销售终端/受托企业

建议持有人在合同和/或委托协议中约定医疗机构、药店、药品经营企业、药品生产企业等的信息收集职责,确保相关单位知晓不良反应报告的责任,鼓励医疗机构直接向持有人报告不良反应。

持有人在日常工作及各类上市后研究或数据收集项目中,对药品生产企业、药品经营企业、药店、合同研究组织、市场部门等相关人员开展培训,使其了解信息收集的目标、方法、内容和要求等,并评估各相关单位的信息收集能力,采取必要措施提高其所收集信息的数量和质量。

(3) 学术文献

持有人应制定文献检索规程,对文献检索的频率、时间范围、文献来源、文献类型、检索策略等进行规定。

持有人在制度与规程文件中明确学术文献检索周期。建议对于重点关注的品种,每两周进行一次,其他药品每月进行一次。

至少应包括中文、英文数据库各两个,如中国知网(CNKI)、维普网(VIP)、万方数据库等国内文献数据库和 PubMed、Embase、Ovid 等国外文献数据库。

检索策略应合理,确保全面不遗漏。检索的时间范围要有重叠连续性,不能间断。

3. 境外信息收集途径的建立

持有人所持有品种如在境外上市,或在境外开展研究,应建立境外安全性信息收集的渠道,收集境外发生的疑似药品不良反应信息。

持有人应在与境外委托或代理商签订的合同中,明确安全性信息收集的职责,确保其知晓不良反应报告的责任,并建立相关途径,如电子邮件、信息化系统对接等。

(二) 信息处置

1. 信息的记录

持有人应建立安全性信息收集的操作规程,设计相关记录表格,保证全流程可操作、各环节执行情况可追溯。根据记录载体不同,药物警戒活动中记录方式可以分为:纸质记录和电子记录。

持有人或受托方第一位知晓疑似个例不良反应的人员称为第

一接收人。第一接收人应尽可能全面获取不良反应信息,如确实无法全面获取,应尽可能首先获取四要素信息,即可识别的患者、可识别的报告者、怀疑药品和不良反应。

通过各种渠道收集的安全性信息,均应保留原始记录,记录应真实、准确、客观并妥善保存。原始记录的形式不限,可以是病历、报告表等纸质记录,也可以是通话录音、电子表单、即时通讯软件截图、电子邮件等。如有随访记录也应保存。

文献检索应记录检索日期、人员、检索策略等,保存检索获得的相关原始文献;如果未检索到相关信息也应记录。

持有人应安排专人定期查看直报系统的反馈报告模块,及时下载监管部门反馈的不良反应报告,并保留原始数据和下载记录,记录下载时间、数量、操作人员等信息。

2. 信息的传递

原始记录由第一接收人传递到药物警戒部门的过程中,应当保持信息的真实、准确、完整、可追溯,不得删减、遗漏。

为确保报告及时性,持有人应当对传递时限进行要求。所有对原始数据的改动均应进行备注说明。建议持有人根据报告递交监管部门的最终时限要求,针对严重报告和一般报告分别制定不同的时限要求。

药物警戒部门应对接收的所有个例不良反应报告进行编号,编号应有连续性,根据编号可追溯到原始记录。对于四要素不全的报告,持有人应制定处理规则,确保处理的一致性,此类报告也

应进行编号,但不需要上报直报系统,除非缺失的信息在随后的随访过程中被补充完整。建议持有人药物警戒部门将收到的个例药品不良反应信息汇总数据定期(如每月、每两周)与传递报告的药物警戒相关部门进行核对,以防止传递过程中报告漏报、迟报。

3. 随访

(1) 随访发起

首次收到的个例不良反应信息通常是不全面的,应对缺失的信息进行随访。持有人应对严重报告中缺失的信息进行随访,非严重报告中怀疑可能是严重病例,或为非预期的不良反应的,缺失信息也应尽量随访。

监管部门反馈的报告默认为具有真实性和准确性,但如果持有人认为该报告可能影响药品的整体安全性评估,也应尽量核实信息,开展随访工作。

随访的优先顺序为:

死亡病例;

非预期且严重不良反应病例;

其他严重不良反应病例;

非预期且非严重不良反应病例。

除此之外,一些具有特殊重要性的病例报告,如监管部门要求关注的,以及可能导致说明书修订的任何病例,也应作为优先随访的对象。

(2) 随访时间

随访应当在不延误首次报告的前提下尽快完成。如随访信息无法在首次报告时限内获得,可先提交首次报告,再提交跟踪报告。

随访应将信息尽可能收集完全,在首次随访无法完全收集信息的情况下可再次随访。死亡病例、非预期且严重的不良反应优先随访。

首次报告递交期限前未能完成随访的情况,持有人应对缺失信息尽量随访。建议持有人建立随访的程序,确定随访的方式、时限等,按程序开展随访工作。

(3) 随访执行

随访工作可由第一接收人和药物警戒专员完成,通过信函、电子邮件、电话、访视等形式均可,并保留完整的随访记录。随访记录应包括随访和被随访者、时间、地点、方式、内容、结果(例如随访获取的回函、电话或访谈记录等),随访失败还应记录失败原因。

(4) 随访终止

有以下情形之一的,可终止随访:

从报告者处已获取充分信息;

报告者明确没有进一步信息或拒绝随访;

两次随访之后没有新的信息,并且继续随访也无法获得更多信息;

不同日期三次以上均联系不上报告者;

邮件、信函被退回且没有其他可用的联系方式。

其他认为信息已经充分收集的情形。

对于收到的所有妊娠暴露病例,持有人应尽可能随访至妊娠终止,并明确记录妊娠结果。

(5) 随访信息处理

随访信息的录入、处理、评价、递交流程与首次报告一致,应报告为首次报告的跟踪报告。

4. 信息的调查

(1) 死亡病例

持有人应对获知的死亡病例进行调查,并在 15 个日历日内完成调查报告并提交。调查内容包括:对死亡病例情况、药品使用情况、不良反应发生及诊治等信息进行核实、补充和完善;向医疗机构了解药品存储和配液环境、类似不良反应发生情况等;如患者转院救治,应对转院治疗相关情况进行调查。此外,应根据实际情况收集患者的病历、尸检报告等资料。调查过程中还应对产品的质量进行回顾,必要时进行质量检验。

(2) 聚集性事件

持有人获知或发现同一批号(或相邻生产批号)的同一药品在短期内集中出现多例临床表现相似的疑似不良反应,呈现聚集性特点的,应当立即组织开展调查和处置,必要时应当采取有效的风险控制措施,并将相关情况向所在地省级药品监督管理部门报告。有重要进展应当跟踪报告,采取暂停生产、销售及召回产品等

风险控制措施的应当立即报告。委托生产的,持有人应当同时向生产企业所在地省级药品监督管理部门报告。

持有人可通过建立符合企业产品安全性特征的预警规则,实现聚集性事件的及时识别。该规则必须既能保证药品聚集性事件预警过程被发现,还能保证预警系统运行后,以往出现的各次重大安全事件类似的事件能够被发现。例如,可以将监测时间范围扩大,以规避因报告提交不及时而被忽略掉的预警信号,或降低严重病例预警触发限值,或补充关注的不良反应表现,以避免如报告类型填写错误等报告质量问题造成的预警信息遗漏。

5. 境外药品安全性举措的报告

如因药品不良反应原因被境外药品监督管理部门要求暂停销售、使用或撤市的,持有人应当在获知相关信息后 24 小时内报告国家药品监督管理部门和药品不良反应监测机构。

(三) 评价与报告

1. 报告核实

通过各种途径收集的个例药品不良反应,应进行确认。需要确认的内容主要包括:是否为有效报告、是否在报告范围之内、是否为重复报告等。经确认无需向监管部门提交的个例药品不良反应,应记录不提交的原因,并保存原始记录。

(1) 有效报告

首先应确认是否为有效报告。一份有效的报告应四要素齐全。如果四要素不全,视为无效报告,应补充后再报。“可识别”

是指能够确认患者和报告者存在。

当患者的下列一项或几项可获得时,即认为患者可识别:姓名或姓名缩写、性别、年龄(或年龄组,如青少年、成年、老年)、出生日期、患者的其他识别代码。

提供病例资料的初始报告人或为获得病例资料而联系的相关人员应当是可识别的。对于来自互联网的病例报告,报告者的可识别性取决于是否能够核实患者和报告者的存在,如提供有效的电子邮箱或者其他联系方式。

(2) 报告范围

持有人应当报告患者使用药品出现的怀疑与药品存在相关性的有害反应,其中包括可能因药品质量问题引起的或可能与超适应症用药、超剂量用药、禁忌症用药等相关的有害反应。此外,还包括药物滥用等。

境外发生的严重不良反应,无论患者的人种,均属于个例报告的范围。境外发生的非严重不良反应无须按个例报告提交,应在定期安全性更新报告中汇总。对于境外严重不良反应递交的个例安全报告,需满足三个标准:①不良反应发生在国外;②符合严重性的标准;③不良反应与公司产品存在相关性,若公司医学审评后的关联性评价结果与报告者不同,应以两者中最相关的评价结果进行报告。

对于来自上市后研究(包含在境外开展的研究)和项目中的不良反应,经报告者或持有人判断与药品存在可能的因果关系,应

该向监管部门报告。如临床试验(含研究者发起的研究)、非干预性流行病学研究、药品重点监测、患者支持项目、市场调研或其他市场推广项目等。

文献报告的不良反应,可疑药品如确定为本持有人产品,无论持有人是否认为存在因果关系,均应报告;如果确定非本持有人产品的则无需报告。如果不能确定是否为本持有人产品的,应在定期安全性更新报告中进行讨论,可不作为个例不良反应报告。有关药品不良反应的文献类型主要包括:个案报道、病例系列、不良反应综述等,此外临床有效性和安全性研究、荟萃分析等也可能涉及到药品的不良反应。

如果文献中提到多种药品,则应报告怀疑药品,由怀疑药品的持有人进行报告。怀疑药品由文献作者确定,通常在标题或者结论中作者会提及怀疑药品与不良反应之间的因果关系。如果报告人认为怀疑药品与文献作者确定的怀疑药品不同,可在报告的备注中说明。

其他来源的不良反应,包括患者自发报告及监管部门反馈的报告,无论持有人是否认为存在因果关系,均应向监管部门报告。

(3) 重复报告

为避免因收集途径不同而导致重复报告,持有人应对收到报告进行查重,剔除重复报告后上报。对于不能确定是否重复的报告,应及时上报。

2. 报告评价

(1) 严重性

存在以下损害情形之一的不良反应应当被判定为严重药品不良反应：①导致死亡；②危及生命；③导致住院或住院时间延长；④导致永久或显著的残疾或功能丧失；⑤先天性异常或出生缺陷；⑥导致其他重要医学事件，若不进行治疗可能出现上述所列情况的。

死亡病例应理解为怀疑因药品不良反应导致死亡的病例，而非只看病例结局本身。如果死亡病例的不良反应仅表现为轻度皮疹或腹痛，并不能导致死亡，患者死亡原因可能是原患疾病进展，则不能判定为严重药品不良反应，也不能归为死亡病例。

(2) 预期性

当药品不良反应的性质、严重程度、特征或结果与持有人药品说明书中的表述不符时，应当判定为非预期不良反应。

导致死亡的不良反应应当被认为是非预期的不良反应，除非说明书中已明确该不良反应可能导致死亡。

同一类药品可能存在某个或某些相同的不良反应，称之为“类反应”。仅当在说明书中已有明确描述时，类反应才能认为是已知的不良反应。

(3) 关联性

因果关系的判定又称关联性评价，是评价怀疑药品与患者发生的不良反应/事件之间的相关性。根据世界卫生组织(WHO)相关指导原则，关联性评价分为肯定、很可能、可能、可能无关、待评价、无法评价 6 级。

关联性评价的判定标准应参照《个例药品不良反应收集和报告指导原则》(2018年第131号)执行。

初始报告人(如报告的医生、药师)可能对报告进行了关联性评价,原则上持有人评价意见不应低于初始报告人。对于自发报告,如果报告者未提供关联性评价意见,应当默认药品与疑似不良反应之间存在关联性。

持有人与初始报告人评价意见不一致的,可在备注中说明。多种因素可能会干扰因果关系判断,如原患疾病、并用药品或药品存在可疑的质量问题等,评价人员应科学评估,不能盲目将这些因素作为排除药品与不良反应关联性的理由,从而不予上报。

3. 报告上报和及时性

(1) 报告方式

持有人应通过药品不良反应直接报告系统提交个例不良反应报告,并对系统注册信息进行及时维护和更新。

(2) 报告时限

药品不良反应报告应按时限要求提交。报告时限开始日期为持有人或其委托方首次获知该个例不良反应,且达到最低报告要求的日期,记为第0天。第0天的日期需要被记录,以评估报告是否及时提交。

文献报告的第0天为持有人检索到该文献的日期。

反馈报告的第0天为持有人直报系统反馈的日期。

境外报告的第0天为持有人境外相关方获知的日期。

境内严重不良反应在 15 个日历日内报告；其他不良反应在 30 个日历日内报告。境外严重不良反应在 15 个日历日内报告。

当收到报告的随访信息，需要提交随访报告时，应重新启动报告时限计时。根据收到的随访信息，报告的类别可能发生变化，如非严重报告变为严重报告，随访报告应按变化后的报告类别时限提交。

4. 反馈报告要求

境内监管部门向持有人反馈的药品不良反应报告，主要用于持有人对产品进行安全性分析和评价。

持有人应参照本文上述要求，对反馈报告开展处理与评价工作，包括但不限于对填写明显错误项进行修改、术语规整、严重性、预期性和关联性评价等，并按照个例药品不良反应的报告类别和时限要求在直报系统内进行再上报。

持有人原则上不应对原报告人上报的严重性和关联性评价降级，如确需降级，应有充分的理由和证据，并随报告一同上报。

如持有人根据报告中的信息认为需要对严重性进行升级，应当按照升级后的报告严重性类型的时限要求快速报告。

对于反馈报告中的错误信息，如批号不符合持有人规则，批准文号与药品名称不一致时，若无法排除为本持有人持有的，仍需再上报；如确定为非本公司产品，无需报告。

八、风险识别与评估

(一) 信号检测

1. 覆盖范围

持有人应当制定纳入信号检测品种的覆盖范围,其中安全性信号可能来自于多种途径,如来自个例药品不良反应报告、临床研究数据、文献报道、有关药品不良反应或疾病的流行病学信息、非临床研究信息、医药数据库信息、药品监管部门发布的相关信息等。持有人通过对收集的疑似药品不良反应信息开展信号检测,及时发现新的药品安全风险。

2. 检测方法

持有人应当根据自身情况及产品特点选择适当、科学、有效的信号检测方法。如果持有人药品安全数据库中病例报告的数量有限,或者只有一类或很少几类产品,计算机辅助信号检测会产生较大偏差,此时人工信号检测更有意义。

(1)人工信号检测:是发现安全性信号的主要方法。方法包括个例药品不良反应报告审阅、病例系列评价、病例报告汇总分析、文献审阅等。

(2)计算机辅助信号检测:主要指用于识别大型自发报告数据库中发生频率过高的药品-事件组合的计算或统计方法。目前国内外常用的信号检测方法是比例失衡法,如 ROR、PRR、BCPNN、MGPS 等。

通过计算机辅助信号检测发现的药品-事件组合,并不代表药品和不良事件之间具有关联性,仍然需要经过人工审阅分析,来判断不良事件和药品的关联性。

3. 检测频率

持有人应制定计划,定期审阅各种来源的安全性数据。根据药品上市时间、药品特点、风险特征等相关因素合理确定信号检测频率。结合普遍的实践情况,对于上市后药品信号检测频率可以每月、季度、半年或每年一次。对于新上市的创新药、改良型新药、省级及以上药品监管部门或药品不良反应监测机构要求关注的其他品种等,应当增加信号检测频率。

(二) 信号确认

对检测到的异常安全性数据进行初步分析,以验证是否有证据证实新的潜在关联性或已知关联性的新特性,以便进一步分析。

1. 未通过验证信号

通过信号验证过程,现有资料中有足够的证据表明不存在新的潜在关联性或已知安全性发生变化。未通过验证信号只需要记录未通过验证的原因,不需要书写信号评价文件。

2. 通过验证信号

通过信号验证过程,除未通过验证信号外的所有信号均需要进行信号评价,并记录评价过程,形成完整的信号评价文件。

(三) 信号重要性及优先级的判定

1. 重点关注的信号

(1) 药品说明书中未提及的药品不良反应,特别是严重的药品不良反应;

(2) 药品说明书中已提及的药品不良反应,但发生频率、严重

程度等明显增加的；

(3) 疑似新的药品与药品、药品与器械、药品与食品间相互作用导致的药品不良反应；

(4) 疑似新的特殊人群用药或已知特殊人群用药的变化；

(5) 疑似不良反应呈现聚集性特点,不能排除与药品质量存在相关性的。

此外,以下情形也需要关注,如超说明书用药、风险控制措施未达到预期效果的问题等。

2. 信号优先级的判定

持有人应对于其中可能会影响产品的获益 - 风险平衡,或对公众健康产生影响的信号予以优先评价。持有人可以根据信号的优先级,制定不同的时间表,完成信号评价。优先级的分类和具体时间要求,可以根据持有人的具体情况自行制定。优先级的判定和信号验证没有清晰的界限,通常可以一起完成。确定优先次序可考虑的内容:

(1) 药品不良反应的严重性、严重程度、转归、可逆性及可预防性；

(2) 患者暴露情况及药品不良反应的预期发生频率；

(3) 高风险人群及不同用药模式人群中的患者暴露情况；

(4) 中断治疗对患者的影响,以及其他治疗方案的可及性；

(5) 预期可能采取的风险控制措施；

(6) 适用于其他同类药品的信号。

另外,公众关注度较高的信号,新上市产品尤其是创新药和改良型新药的信号也要考虑优先进行评估。

(四)信号评价

作为信号管理过程的核心,信号评价是进一步评价已验证信号的过程,以确定是否存在与活性物质或药品相关的新风险,或已知风险的性质是否发生变化。

1. 基本内容

持有人应当尽可能全面地综合汇总所有来源信息,对检测出的信号开展评价,综合判断信号是否已构成新的药品安全风险。必要时,持有人可通过开展药品上市后安全性研究等方式获取更多信息。信号评价的汇总信息应尽可能完整,相关信息包括:个例药品不良反应报告(包括药品不良反应监测机构反馈的报告)、临床研究数据、文献报道、有关药品不良反应或疾病的流行病学信息、非临床研究信息、医药数据库信息、药品监管部门或药品不良反应监测机构发布的相关信息等。

针对以上收集并分析的数据,持有人还应汇总讨论有意义的发现。应注意,具体分析方法因信号不同而不同,因数据集的特点不同而不同。

2. 评价结论

信号经过评价,大致得出以下结论:信号被否定、信号不确定和信号被肯定。

(1)信号被否定:不良事件和药品间的关联性不能建立,无需

采取风险控制措施；

(2) 信号不确定：认为有依据怀疑信号与所关注药物之间可能具有相关性，但证据不足，尚不能证实，是药物的潜在风险。对于此类信号，需要持有人依据风险程度设置不同期限，定期对该信号进行检测、分析；

(3) 信号被肯定：经信号评估后确认与药品有关联的信号，应确定风险等级，并提出适当的风险控制措施。

3. 评价记录或报告

无论信号评价结论如何，持有人应当将信号评价过程记录在文件中并进行存档，并按要求决定是否需要向药品监管部门紧急报告。可将信号评价相关内容，在定期安全性更新报告进行汇总说明。

(五) 风险评估

1. 评估流程

持有人应当及时对新的药品安全风险开展评估，分析影响因素，描述风险特征，判定风险类型，评估是否需要采取风险控制措施等。评估应当综合考虑药品的获益 - 风险平衡。对于可能会影响产品的获益 - 风险平衡，或对公众健康产生不利影响的风险，持有人应当作为重要风险予以优先评估，同时还应当对可能构成风险的重要缺失信息进行评估。风险评估应当有记录或报告，其内容一般包括风险概述、原因、过程、结果、风险管理建议等。

2. 风险评估关键过程

(1)分析影响因素:分析可能引起药品安全风险、增加风险发生频率或严重程度原因或影响因素,如患者的生理特征、基础疾病、并用药品,或药物的溶媒、储存条件、使用方法等。中药、民族药持有人应当根据中医药、民族医药相关理论,分析处方特点(如炮制方式、配伍等)、临床使用(如功能主治、剂量、疗程、禁忌等)、患者机体等影响因素。

(2)描述风险特征:对药品风险特征的描述可包括风险发生机制、频率、严重程度、可预防性、可控性、对患者或公众健康的影响范围,以及风险证据的强度和局限性等。

(3)判定风险类型结果:风险类型分为已识别风险和潜在风险。已识别风险:有充分的证据表明与关注药品有关的风险。潜在风险:有依据怀疑与关注药品有关,但这种相关性尚未得到证实的风险。对于可能会影响产品的获益-风险平衡,或对公众健康产生不利影响的风险,应当作为重要风险予以优先评估。持有人还应当对可能构成风险的重要缺失信息进行评估。

(4)风险管理建议:持有人应当根据风险评估结果,对已识别风险、潜在风险等采取适当的风险管理措施,并记录于风险评估记录或者报告中。

3. 风险报告

持有人应当按要求对风险识别和评估过程中发现的风险进行报告。当持有人认为风险可能严重危害患者生命安全或公众健康的,应当立即采取暂停生产、销售及召回产品等风险控制措施,并

向所在地省级药品监督管理部门报告。

(六) 上市后安全性研究

药品上市后开展的以识别、定性或定量描述药品安全风险,研究药品安全性特征,以及评估风险控制措施实施效果为目的的研究均属于药品上市后安全性研究的范畴。药品上市后安全性研究一般是非干预性研究,也可以是干预性研究,一般不涉及非临床研究。干预性研究可参照《药物临床试验质量管理规范》的要求开展。

1. 研究目的

持有人应当根据药品风险情况主动开展药品上市后安全性研究,或按照省级及以上药品监督管理部门的要求开展。药品上市后安全性研究及其活动不得以产品推广为目的。

无论是持有人发起或监管部门要求开展的上市后安全性研究,研究目的应根据在药物警戒工作中发现并需要解决的安全性问题,或需要获取的风险信息来确定,可能包括(但不限于)以下一个或多个方面的目的:①量化并分析潜在的或已识别的风险及其影响因素(例如描述发生率、严重程度、风险因素等);②评估药品在安全性信息有限或缺失人群中使用的安全性(例如孕妇、特定年龄段、肾功能不全、肝功能不全等人群);③评估长期用药的安全性;④评估风险控制措施的有效性;⑤提供药品不存在相关风险的证据;⑥评估药物使用模式(例如超适应症使用、超剂量使用、合并用药或用药错误);⑦评估可能与药品使用有关的其他安

全性问题。

2. 研究方案和报告

持有人开展药品上市后安全性研究应当制定书面的研究方案。研究方案应当由具有适当学科背景和实践经验的人员制定，并经药物警戒负责人审核或批准。

研究方案中应当规定研究开展期间疑似药品不良反应信息的收集、评估和报告程序，并在研究报告中进行总结。持有人应当监测研究期间的安全性信息，发现任何可能影响药品获益 - 风险平衡的新信息，应当及时开展评估。

(七) 定期安全性更新报告/定期获益 - 风险评估报告

1. 撰写格式和内容

定期安全性更新报告(PSUR)需根据《药品定期安全性更新报告撰写规范》进行撰写，该规范规定了定期安全性更新报告需要包括的 11 部分具体内容。持有人也可以提交定期获益 - 风险评估报告(PBRER)代替定期安全性更新报告，其撰写格式和递交要求应符合国际人用药品注册技术协调会相关指导原则，其他要求同定期安全性更新报告。

2. 信息列表

持有人应当按照定期安全性更新报告相关要求定期对持有人所有产品进行梳理，制定年度递交计划，明确相关产品的定期安全性更新报告的汇总时间、数据截止日期等。例如：建立本企业产品的信息列表，列表内容可包括通用名称、批准时间、提交频率、国产

或进口、规格、成分、上一次提交时间、下一次数据截止点等。

3. 提交频率及时限

创新药和改良型新药应当自取得批准证明文件之日起每满 1 年提交一次定期安全性更新报告,直至首次再注册,之后每 5 年报告一次。其他类别的药品,一般应当自取得批准证明文件之日起每 5 年报告一次。药品监督管理部门或药品不良反应监测机构另有要求的,应当按照要求提交。

对于跨国企业,如果公司统一的报告撰写频率低于《规范》要求,持有人应当按照《规范》要求提交;如果撰写频率高于规范要求,可以依据公司统一的撰写频率提交。不要一次提交多份报告或将多份报告简单拼接成为一份报告提交。

如果撰写 PSUR,上报日期应当在数据截止日后 60 天内。如果撰写 PBERE,提交时限适用 ICH E2C(R2),即报告周期为 1 年或更短的 PBERE,应在数据锁定点后的 70 天内提交,报告周期 1 年以上的在 90 天内提交。

4. 数据覆盖期

定期安全性更新报告的数据汇总时间以首次取得药品批准证明文件的日期为起点计,也可以该药物全球首个获得上市批准日期(即国际誕生日)为起点计,应该在报告的文字中说明。定期安全性更新报告数据覆盖期应当保持完整性和连续性。

5. 报告的品种

除药品监督管理部门另有要求外,以下药品或按药品管理的

产品不需要提交定期安全性更新报告：原料药、体外诊断试剂、中药材、中药饮片。同一活性成分的药物（中药按同一处方组成的药物），可以只递交一份 PSUR。

6. 撰写流程

定期安全性更新报告的撰写需要多部门人员的共同参与，建议可包括药物警戒部门、医学部门、市场/销售部门、注册部门，如果有临床前或临床研究正在开展，还可包括临床前部门及临床运营部门。

持有人应在上报定期安全性更新报告前进行质量审核，并保存好审核记录和依据。定期安全性更新报告应当由药物警戒负责人批准同意后，通过国家药品不良反应监测系统提交。

对报告提交后的监管部门审核意见，持有人应当及时处理并予以回应。其中针对特定安全性问题的分析评估要求，除按药品监督管理部门或药品不良反应监测机构要求单独提交外，还应当在下一轮的定期安全性更新报告中进行分析评价。

九、风险控制

（一）风险控制措施的类型

持有人应当根据风险评估结果，对已识别风险、潜在风险等采取适当的风险控制措施。常规风险控制措施适用于所有已上市药品。大部分的药品风险可以通过常规风险控制措施来解决，常规风险控制措施包括修订说明书、标签、包装，改变药品包装规格，改变药品管理状态等。对于特定的重要风险需要制定特殊风险控制

措施。

(二) 特殊风险控制措施的制定

特殊风险控制措施应有明确的目标,即对特定风险的控制和对获益-风险平衡的优化。持有人应在明确的目标和有效性评估方案的指导下制定特殊风险控制措施。

在制定特殊风险控制措施时,应根据风险的发生频率,严重程度,对公众健康的影响和可预防程度来确定其优先级。应着重关注最为重要、可以预防的风险,同时需考量实施特殊风险控制措施对医疗体系、持有人、监管机构以及患者本人产生的负担与患者获益之间的关系。

(三) 风险控制措施的实施记录

1. 风险控制措施的实施

持有人应密切关注风险控制措施的执行情况和实施效果,确保风险控制措施按计划执行,并对其进行有效性评估。根据具体实施情况和有效性评估的结果决定是否需要对风险控制措施及相应的有效性评估方案做调整。

2. 风险控制措施的记录

持有人应对风险控制措施的实施情况进行记录。记录应确保真实、准确、完整、可追溯,相关记录和数据应当进行确认与复核。

(四) 风险沟通

持有人应当向医务人员、患者、公众传递药品安全性信息,沟通药品风险。持有人应当根据不同的沟通目的,采用不同的风险

沟通方式和渠道,制定有针对性的沟通内容,确保沟通及时、准确、有效。

1. 风险沟通的目的

为安全和有效地使用药品提供及时且准确的指导

优化药品临床实践(包括患者自使用)

改变药品使用相关的态度、决策和行为

辅助药品风险控制措施的实施

促进药品的合理使用

.....

沟通工作应当符合相关法律法规要求,出现下列情况的,应当紧急开展沟通工作

(1)药品存在需要紧急告知医务人员和患者的安全风险,但正在流通的产品不能及时更新说明书的;

(2)存在无法通过修订说明书纠正的不合理用药行为,且可能导致严重后果的;

(3)其他可能对患者或公众健康造成重大影响的情况。

2. 风险沟通的发起

当药品存在需要紧急告知医务人员和患者的安全性问题,但正在流通的产品不能及时更新说明书或者无法通过修订说明书纠正不合理的用药行为,可能导致严重后果,以及其他可能对患者或公众健康造成重大影响的情况出现时,需要进行风险沟通。

3. 风险沟通的内容

沟通内容需确保客观,不得包含任何广告或产品推广性质的内容。一般情况下,沟通内容应当基于当前获批的信息,可包含以下内容:

对已上市产品在使用过程中的获益-风险平衡产生影响的、新的重要安全风险

对医务人员和患者进行产品安全风险处置的指导

产品安全性信息(说明书,标签等)的变更情况

4. 沟通方式和渠道

(1)致医务人员的函:可通过正式信函发送至医务人员,或可通过相关医疗机构、药品生产企业、药品经营企业或行业协会发送,必要时可同时通过医药学专业期刊或报纸、具有互联网医药服务资质的网站等专业媒体发布。

(2)患者安全用药提示:可随药品发送至患者,或通过大众媒体进行发布,其内容应当简洁、清晰、通俗易懂。

(3)发布公告和召开发布会:公告和发布会的直接受众是媒体记者。通过公告和发布会传达的风险沟通信息必须和监管机构的科学评估结论保持一致。持有人须在沟通中申明其对所沟通的风险信息将持续保持关注。

(五)药物警戒计划

药物警戒计划作为药品上市后风险管理计划的一部分,是描述上市后药品安全性特征以及如何管理药品安全风险的书面文件,旨在实现对药品安全风险的有效控制。

1. 药物警戒计划的制定和审批

药物警戒计划原则上可按药品的活性成分来制定,即含有相同活性成分的药品可合并撰写一份药物警戒计划。如产品含多种活性成分可制定独立的药物警戒计划。

持有人应当根据风险评估结果,对发现存在重要风险的已上市药品制定并实施药物警戒计划,并根据风险认知的变化,如上市后监测或研究活动中发现的重要安全风险,及时更新。

在制定或更新药物警戒计划时,持有人所使用的数据必须全面、真实、可靠、可追溯。

2. 药物警戒计划的一般内容

(1) 药品安全性概述:主要描述药品的重要已识别风险、重要潜在风险和缺失信息等安全性特征,可参照 ICH E2E 指导原则中药品安全性章节要求撰写。

(2) 药物警戒活动:简述除不良反应报告和信号检测之外的常规药物警戒活动,如针对特殊不良事件随访问卷等;以及持有人开展的特殊药物警戒活动,如非临床、临床或流行病学研究(干预性或非干预性)。药物警戒计划中需详细记录开展活动的目的,如是为了阐述哪个或者哪类风险。

(3) 拟采取的风险控制措施和实施时间周期:简述持有人针对产品安全风险所采取的常规风险管理措施和特殊风险管理措施。

药物警戒计划应当报持有人药品安全委员会审核。

3. 药物警戒计划的实施

持有人应按计划执行经药品安全委员会批准的药物警戒计划。在执行时,须在持有人年度报告中予以描述。所执行的风险控制措施经有效性评估显示无法控制风险时,持有人应对风险控制措施进行优化并进行药物警戒计划的更新。

(六) 聚集性事件调查处置

1. 聚集性事件的定义和识别

药品不良反应聚集性事件是指同一批号(或相邻批号)的同一药品在短期内集中出现多例临床表现相似的疑似不良反应,呈现聚集性特点,且怀疑与质量相关或可能存在其他安全风险的事件。

持有人可综合不良反应术语、所涉批号、事件发生时间、报告数量、事件严重程度以及报告来源等维度,对聚集性事件进行监测。如企业自行制定有预警规则,应结合预警信息进行对聚集性事件进行监测。

2. 聚集性事件的调查分析

持有人获知或发现聚集性事件后,应当及时开展病例分析和情况调查。持有人应对聚集性事件所涉及到的个例报告进行逐例分析,了解药品不良反应的基本情况,包括报告来源、发生地区、患者的生理特征、基础疾病、既往病史、合并用药、药物的溶媒、储存条件、使用方式、不良反应过程情况、对怀疑用药的处置和不良反应转归等。基于了解的情况评估是否存在安全风险。如不排除质量

风险的,持有人生产部门对相应批次产品展开生产质量调查。

3. 聚集性事件的处置和上报

持有人发现或获知药品不良反应聚集性事件的,根据调查分析结果应当采取相应的风险控制措施,并将相关情况向所在地省级药品监督管理部门报告。有重要进展应当跟踪报告,采取暂停生产、销售及召回产品等风险控制措施的应当立即报告。委托生产的,持有人应当同时向生产企业所在地省级药品监督管理部门报告。

