



国家药监局关于发布个例药品不良反应收集和报告指导原则的通告 (2018年第131号)



发布时间: 2018-12-21

为规范持有人药品上市后不良反应监测与报告工作, 落实持有人直接报告药品不良反应主体责任, 遵循国际人用药品注册技术协调会 (ICH) 指导原则相关规定, 国家药品监督管理局组织制定了《个例药品不良反应收集和报告指导原则》, 现予发布。

特此通告。

附件: 个例药品不良反应收集和报告指导原则

国家药监局

2018年12月19日

国家药品监督管理局2018年第131号通告附件.doc

本站由国家药品监督管理局主办 版权所有: 国家药品监督管理局

Copyright © NMPA All Rights Reserved

网站标识码bm35000001 备案序号:京ICP备13027807号 京公网安备11010202008311号

地址: 北京市西城区展览路北露园1号 | 邮编: 100037 | [联系我们](#)



附件

个例药品不良反应收集和报告指导原则

为规范药品上市后个例不良反应的收集和报告,指导上市许可持有人开展药品不良反应报告相关工作,依据中共中央办公厅、国务院办公厅《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》(厅字〔2017〕42号)、《药品不良反应报告和监测管理办法》(卫生部令第81号)、《关于药品上市许可持有人直接报告不良反应事宜的公告》(国家药品监督管理局公告2018年第66号),参照国际人用药品注册技术协调会《上市后安全性数据管理:快速报告的定义和标准》(ICH E2D),制定本指导原则。

本指导原则适用于上市许可持有人(包括持有药品批准证明文件的生产企业,以下简称持有人)开展个例药品不良反应的收集和报告工作。

国务院卫生行政部门和药品监督管理部门对疫苗不良反应收集和报告另有规定的,从其规定。

本指导原则中个例药品不良反应是指单个患者使用药品发生的不良反应。

1 个例药品不良反应的收集

个例药品不良反应的收集和报告是药品不良反应监测工作的基础,也是持有人应履行的基本法律责任。

持有人应建立面向医生、药师、患者等的有效信息途径,主

动收集临床使用、临床研究、市场项目、学术文献以及持有人相关网站或论坛涉及的不良反应信息。

持有人不得以任何理由或手段干涉报告者的自发报告行为。

1.1 医疗机构

持有人可采用日常拜访、电子邮件、电话、传真等方式，定期向医务人员收集临床发生的药品不良反应信息，并进行详细记录，建立和保存药品不良反应信息档案。

持有人或其经销商在与医疗机构签订药品购销合同时，应让医疗机构充分知晓持有人的不良反应报告责任，鼓励医务人员向持有人报告不良反应。

1.2 药品经营企业

药品经营企业应直接向持有人报告不良反应信息，持有人应建立报告信息的畅通渠道。

持有人通过药品经销商收集个例不良反应信息，双方应在委托协议中约定经销商的职责，明确信息收集和传递的要求。持有人应定期评估经销商履行信息收集责任的能力，采取必要措施确保所收集信息的数量和质量。

持有人或其经销商应确保药品零售企业知晓向其报告不良反应的有效方式，制定信息收集计划，并对驻店药师或其他人员进行培训，使其了解信息收集的目标、方式、方法、内容、保存和记录要求等，以提高不良反应信息的准确性、完整性和可追溯性。

1.3 电话和投诉

药品说明书、标签、持有人门户网站公布的联系电话是患者

报告不良反应、进行投诉或咨询的重要途径。持有人应指定专人负责接听电话，收集并记录患者和其他个人（如医生、药师、律师）报告的不良反应信息。持有人应确保电话畅通，工作时间应有人接听，非工作时间应设置语音留言。电话号码如有变更应及时在说明书、标签以及门户网站上更新。持有人应以有效方式将不良反应报告方式告知消费者。

持有人应报告通过法律诉讼渠道获悉的不良反应，无论该报告是否已由其他报告人向监管部门提交。

1.4 学术文献

学术文献是高质量的药品不良反应信息来源之一，持有人应定期对文献进行检索，并报告文献中涉及的个例不良反应。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。

对于首次上市或首次进口五年内的新药，文献检索至少每两周进行一次，其他药品原则上每月进行一次，也可根据品种风险情况确定。检索的时间范围要有连续性，不能间断。

持有人应对广泛使用的文献数据库进行检索，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。国内外文献均要求至少要同时检索两个数据库。

有关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。文献来源的个例不良反应主要通过

检索不良反应个案报道（对单个患者的不良反应进行描述和讨论，如“XX 药致肝衰竭一例”）和不良反应病例系列（对多个患者同一性质的不良反应进行描述及讨论，如“XX 药致过敏性休克四例”）获得。对于其他类型文献报道（如以观察疗效为主要目的临床观察性研究）中的不良反应，一般不作为个例报告。

持有人应制定合理的检索策略，确保检索结果全面，减少漏检，例如关键词可使用药品的国际非专利名称（INN）/活性成分进行检索，或使用药品监督管理部门批准的药品通用名称、商品名称和别名组合进行检索。

1.5 互联网及相关途径

持有人应定期浏览其发起或管理的网站，收集可能的不良反应病例。原则不要求持有人搜索外部网站，但如果持有人获知外部网站中的不良反应，应当评估是否要报告。

持有人应利用公司门户网站收集不良反应信息，如在网站建立药品不良反应报告的专门路径，提供报告方式、报告表和报告内容指导，公布完整、最新的产品说明书。

由持有人发起或管理的平面媒体、数字媒体、社交媒体/平台也是个例药品不良反应的来源之一，例如利用企业微信公众账号、微博、论坛等形式收集。

1.6 上市后研究和项目

由企业发起的上市后研究（包括在境外开展的研究）或有组织的数据收集项目中发现的个例不良反应均应按要求报告，如临床试验、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。

上市后研究或项目中发现的不良反应，原则上应由持有人向监管部门报告，但持有人不得以任何理由和手段干涉研究或项目合作单位的报告行为。

1.7 监管部门来源

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。持有人应对反馈的报告进行处理，如术语规整、严重性和预期性评价、关联性评价等，并按照个例药品不良反应的报告范围和时限要求报告（参见 3.2 和 5.2）。

境外监管部门向持有人反馈的药品不良反应报告，符合境外报告要求的，应按境外报告处理流程向我国监管部门提交。

2 个例药品不良反应的记录、传递与核实

2.1 记录

持有人或其委托方第一位知晓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，包括患者情况、报告者情况、怀疑和并用药品情况、不良反应发生情况等。如果全面获取信息困难，应尽量首先获取四要素信息（参见 3.1）。

对各种途径收到的不良反应信息，如电子邮件、信函、电话、医生面访等均应有原始记录。除报告者外，也应记录提供病例报告信息的其他相关人员情况，保证信息提供者具有可识别性（参见 3.1）。记录应真实、准确、客观，并应妥善保存。原始记录可以是纸质记录，也可以是电子文档、录音或网站截屏等。电话记录、医生面访等常规收集途径应制定原始记录表格。

所有原始记录应能明确持有人或其委托方本次获得该药品不良反应的日期以及第一接收人的姓名及其联系方式。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。

对于监管部门反馈的数据，持有人应确保反馈数据及时下载，记录下载时间、数量、操作人员等信息。

2.2 传递

个例药品不良反应的原始记录由第一接收人传递到药物警戒部门的过程中，应保持记录的真实性和完整性，不得删减、遗漏。为确保报告的及时性，应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。持有人应制定有关缺失信息的处理规则，确保处理的一致性。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。

2.3 核实

持有人应对个例不良反应信息的真实性和准确性进行评估。当怀疑患者或报告者的真实性，或怀疑信息内容的准确性时，应尽量对信息进行核实。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。

药品不良反应如果来自持有人以外的合作方，如企业委托信息收集的单位、委托文献检索的机构、研究合作单位等，双方协议中应有约束规定，确保合作方收集的信息真实、准确。持有人

有责任对合作方提供的不良反应信息进行审核, 并对提交给监管部门的报告负责。

3 个例药品不良反应报告的确认

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。

3.1 有效报告

首先应确认是否为有效报告。一份有效的报告应包括以下四个元素 (简称四要素): 可识别的患者、可识别的报告者、怀疑药品、不良反应。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。

3.2 报告范围

患者使用药品发生与用药目的无关的有害反应, 当无法排除反应与药品存在的相关性, 均应按照“可疑即报”的原则报告。报告范围包括药品在正常用法用量下出现的不良反应, 也包括在超说明书用药情况下发生的有害反应, 如超适应症用药、超

剂量用药、禁忌症用药等，以及怀疑因药品质量问题引起的有害反应等。

应收集药物过量信息，并在定期安全性报告中进行分析，其中导致不良反应的药物过量应按个例药品不良反应进行报告。

出口至境外的药品（含港、澳、台）以及进口药品在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。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。

对于来自上市后研究或有组织的数据收集项目中的不良反应，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。其他来源的不良反应，包括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。

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。

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。

3.3 重复和未提交的报告

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。

4 个例药品不良反应的评价

药物警戒部门人员在收到个例药品不良反应报告后(包括监管部门反馈的报告)，应对该报告进行评价，包括对新的不良反应和严重不良反应进行判定，以及开展药品与不良反应的关联性评价。

4.1 新的药品不良反应的判定

当不良反应的性质、严重程度、特性或结果与本持有人说明书中的术语或描述不符，应当被认为是新的不良反应(或称非预期不良反应)。持有人不能确定不良反应是新的或已知的，应当按照新的来处理。

导致死亡的不良反应应当被认为是新的不良反应，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，例如：“与同类其他药品一样，药品 XX 也会发生以下不良反应。”或“同类药品,包括药品 XX 会引起...”。如果药品 XX 至今没有发生该不良反应的记录，说明书中可能出现如下描述：“已有报告同类其他药品会引起...”或“有报告同类药品会引起...，但至今尚未收到药品 XX 的报告。”在这种情况下，不应当认为该不良反应对于药品 XX 是已知的不良反应。

4.2 严重药品不良反应的判定

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/功能丧失；(5) 先天性异常/出生缺陷；(6) 导致其他重要医学事件，如不进行治疗可能出现上述所列情况的。

对于不良反应来说，“严重程度”和“严重性”并非同义词。“严重程度”一词常用于描述某一特定事件的程度（如轻度、中度或重度心肌梗塞），然而事件本身可能医学意义较小（如严重头痛）；而“严重性”则不同，是以患者/事件的结局或所采取的措施为标准，该标准通常与造成危及生命或功能受损的事件有关。严重药品不良反应是指其“严重性”而非“严重程度”。

死亡病例应理解为怀疑因药品不良反应（如室颤）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病（如癌症）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。

4.3 因果关系的判定

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，参考标准如下：

肯定：用药与不良反应的发生存在合理的时间关系；停药后

反应消失或迅速减轻及好转（即去激发阳性）；再次用药不良反应再次出现（即再激发阳性），并可能明显加重；同时有说明书或文献资料佐证；并已排除原患疾病等其他混杂因素影响。

很可能：无重复用药史，余同“肯定”，或虽然有合并用药，但基本可排除合并用药导致不良反应发生的可能性。

可能：用药与反应发生时间关系密切，同时有文献资料佐证；但引发不良反应的药品不止一种，或不能排除原患疾病病情进展因素。

可能无关：不良反应与用药时间相关性不密切，临床表现与该药已知的不良反应不相吻合，原患疾病发展同样可能有类似的临床表现。

待评价：报表内容填写不齐全，等待补充后再评价，或因果关系难以定论，缺乏文献资料佐证。

无法评价：报表缺项太多，因果关系难以定论，资料又无法获得。

以上 6 级评价可通过下表表示：

关联性评价	时间相关性	是否已知	去激发	再激发	其他解释
肯定	+	+	+	+	-
很可能	+	+	+	?	-
可能	+	±	±?	?	±?
可能无关	-	-	±?	?	±?
待评价	需要补充材料才能评价				
无法评价	评价的必须资料无法获得				

1. + 表示肯定或阳性； - 表示否定或阴性； ±表示难以判断； ? 表示不明。

2.时间相关性：用药与不良反应的出现有无合理的时间关系。

3.是否已知：不良反应是否符合该药已知的不良反应类型。

4.去激发：停药或减量后，不良反应是否消失或减轻。

5.再激发：再次使用可疑药品是否再次出现同样的不良反应。

6.其他解释：不良反应是否可用并用药品的作用、患者病情的进展、其他治疗的影响来解释。

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。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。

5 个例药品不良反应报告的提交

5.1 提交路径

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。

5.2 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。

境内严重不良反应在15个日历日内报告,其中死亡病例应立即报告;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。

对于持有人委托开展不良反应收集的,受托方获知即认为持有人获知;对于境外报告,应从境外持有人获知不良反应信息开始启动报告计时。

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。

6 个例药品不良反应报告质量控制

持有人应确保报告内容真实、完整、准确。持有人应真实记录所获知的个例药品不良反应,不篡改、不主观臆测,严禁虚假报告。要求尽量获取药品不良反应的详细信息,个例报告中各项目尽可能填写完整。

药品不良反应过程描述应包括患者特征、疾病和病史、治疗经过、临床过程和诊断,以及不良反应相关信息,如处理、转归、实验室证据,包括支持或不支持其为不良反应的其他信息。描述应有合理的时间顺序,最好按患者经历的时间顺序,而非收到信息的时间顺序。在随访报告中,应当明确指出哪些是新的信息。除了实验室检查数据外,尽量避免使用缩略语或英文首字母缩写。报告中应当包括补充材料中的关键信息,在描述中应当提及这些材料的可用性并根据要求提供。在描述中也应当概述任何有

关的尸体解剖或尸检发现。

药品名称、疾病名称、不良反应名称、单位名称应规范填写。药品通用名称和商品名称应准确填写，避免混淆颠倒。不良反应名称和疾病、诊断、症状名称应参照《WHO 药品不良反应术语集》(WHOART) 或《ICH 监管活动医学词典》(MedDRA) 及其配套指南，如《MedDRA 术语选择：考虑要点》来确定。体征指标、实验室检查结果应与原始记录无偏差。

对于文献报道中每一位身份可识别的患者都应该填写一份个例报告表，因此，如果一篇文献中涉及多名可识别的患者，应填写相应数量的报告表。文献的过程描述部分也应尽量包括患者特征、疾病和病史、治疗经过、临床过程、诊断以及不良反应相关信息。报告表中应提供文献的出版信息来源，原始文献应作为报告表的附件上传。

7 个例药品不良反应的随访和调查

随访和调查的目的是获取更详细、更准确的病例信息资料，便于对报告做出准确的评价，以及对药品的安全性进行深入分析。

7.1 病例的随访

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，或为新的不良反应的，缺失信息也应尽量随访。

随访的优先顺序为：(1) 新的且严重不良反应病例；(2) 其

他严重不良反应病例；(3) 新的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，如管理部门要求关注的，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。持有人可通过信函、电子邮件、电话、访视等适宜的方式对报告中缺失的信息进行追踪访问，并有完整的随访记录。随访记录应包括随访人（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。随访记录应妥善保存。为获取更有价值的信息，持有人应预设特定的问题，随访方法也可能需要调整。如果可能，应对提供的口述信息进行书面确认。

随访应在不延误首次报告的前提下尽快完成。如随访结果无法在首次报告时限内获得，应先将首次报告提交至监管部门，再提交随访信息。对病例的随访应尽快进行，以避免因时间过长而无法获取相关信息。随访报告也应按报告时限提交。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。

文献中报告的个例不良反应，持有人认为有价值的，在必要时可进行随访，以获取更全面的信息。

有以下情形之一的，可终止随访：(1) 从报告者处已获取充分信息；(2) 报告者明确没有进一步信息或拒绝随访；(3) 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；(4) 不同日期三次以上均联系不上报告者；(5) 邮件、信函被退回且没有其他可用的联系方式。

7.2 死亡病例调查

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。

8 个例药品不良反应数据管理

本指导原则中的数据是指与个例药品不良反应的收集与报告工作相关的所有数据，包括不良反应信息的原始记录(如面访记录、电话记录、电子邮件或截图、文献检索记录、原始报告表)、随访记录、已经提交的报告表、未提交的报告表、国家药品不良反应监测系统反馈的报告、死亡病例调查报告，以及其他报告相关的调查与沟通内容。根据数据的载体形式不同，分为电子数据和纸质数据。

数据管理应贯穿整个数据的生命周期，从数据的采集、记录、传递、处理、审核、报告、保存到销毁，应坚持真实、完整、安全、可追溯的管理原则。

个例药品不良反应信息应以数据库形式管理，便于查找、分析、评价等，如 Excel 表格，或持有人的药物警戒信息系统/平台。已提交的药品不良反应报告表应能追溯到原始记录、随访记录及调查报告。

为保证数据的安全性和保密性,应对数据库实行严格的访问控制,仅有经过授权的人员才能进行访问。登录的账号和密码应严格保密,同时应避免因人员更替而导致账号和密码的遗失。数据库中的数据应定期备份,并保存在性能良好的电脑、服务器或其他存储介质中,储存介质应进行维护,防止因为设备损坏或淘汰造成数据的丢失。

纸质数据的记录应清晰、可读,并可被理解。应做好纸质数据分类,建立目录,便于查找。应建立安全控制和归档规程,确保纸质数据在留存期内免于被故意或无意地更改或丢失。所有电子数据和纸质数据均应按照档案管理的要求进行存档。