附件

四川省药品不良反应报告和监测检查细则（试行）

| 序号 | 检查项目 | 检查内容 | 检查要点 |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 | 组织机构 | 1.1设立专门机构开展药品不良反应报告和监测工作，具有清晰的组织机构图。 | **\*1.1.1 持有人应当设立专门机构开展药品不良反应报告和监测工作。** |
| 1.1.2 应当绘制组织结构图。 |
| 1.1.3 组织机构图应包含公司结构、层级关系、ADR监测部门等。 |
| 1.1.4 ADR监测部门应有明确的名称。 |
| 1.2专门机构具有明确的工作职责，包括制定药品不良反应报告和监测制度并监督实施；收集药品不良反应相关信息；死亡、群体以及其他影响较大事件的调查；组织药品不良反应相关教育和培训等。 | **\*1.2.1** **应有文件明确规定ADR监测机构的工作职责。** |
| 1.2.2 ADR监测机构职责应包含制定药品不良反应报告和监测制度并监督实施。 |
| 1.2.3 ADR监测机构职责应包含收集、上报、调查、分析、评价ADR报告。 |
| 1.2.4 ADR监测机构职责应包含死亡、群体及其他重大事件的调查。 |
| 1.2.5 ADR监测机构职责应包含开展ADR教育和培训。 |
| 1.3建立清晰明确的药品安全问题处理机制，例如可以建立由多个部门参与的药品安全委员会或类似机构，研究处理有关安全性问题。 | **\*1.3.1** **持有人应建立药品安全问题处理机制。** |
| 1.3.2 应设立药品安全委员会或类似机构。 |
| 1.3.3药品安全委员会或类似机构应建立制度，明确其组织结构、涉及的部门及其主要工作人员、职责、工作机制等内容。 |
| 1.3.4 应召开专题会议研究药品安全性问题，并保留会议记录。 |
| 2 | 人员管理 | 2.1配备专职人员开展药品不良反应报告和监测工作。 | **\*2.1.1 持有人应指定药品不良反应监测负责人。** |
| 2.1.2 不良反应监测负责人应当具有一定的领导职务，具备多年从事药品不良反应监测的工作经验，熟悉相关法律法规和政策。 |
| **\*2.1.3** **持有人应配备ADR监测专职人员。**  |
| 2.1.4 市场（销售）等部门应配备人员监测ADR。  |
| 2.1.5 各相关部门ADR监测人员应有聘书。  |
| 2.1.6应有各相关部门ADR监测人员联系方式登记表，随机抽查联系方式是否可用。 |
| 2.2药品不良反应监测部门工作人员具有明确的工作职责，包括收集、核实、分析、评价和按规定上报各类药品不良反应/事件；管理和维护药品不良反应监测数据；提供药品不良反应监测相关技术指导等。 | **\*2.2.1** **ADR监测岗位应有明确的工作职责。** |
| 2.2.2 各岗位应确定具体的监测人员。 |
| 2.2.3 岗位职责中应包含收集、核实、分析、评价和按时上报各类ADR/ADE和PSUR等。 |
| 2.2.4 岗位职责中应包含管理和维护ADR监测数据。 |
| 2.2.5 岗位职责中应包含提供ADR监测相关技术指导、开展教育培训。 |
| 2.3药品不良反应监测部门工作人员具有医学、药学、流行病学或者统计学等相关专业背景。 | **\*2.3.1** **ADR监测部门人员应有医学、药学、流行病学或者统计学等相关专业背景，查看相关资质证明材料是否符合专业要求，包括学历、学位、职称等。** |
| 2.4药品不良反应监测部门工作人员接受过药品不良反应报告和监测专业技能培训，具备科学分析评价药品不良反应的能力。 | **\*2.4.1** **ADR监测部门工作人员应接受药品不良反应报告和监测专业技能培训。** |
| 2.4.2 应制定ADR监测部门工作人员培训计划，包括人员、职位、人数、培训内容、培训时间等。 |
| 2.4.3 应保留ADR监测部门工作人员的培训记录，包括培训时间、培训内容、教材、签到表、参加人员、人数、员工反馈情况等。 |
| 2.4.4 培训应做好考核工作，确认监测人员具备科学分析评价药品不良反应的能力。 |
| 2.5药品不良反应报告相关部门（销售部、市场部、医学部等）人员，接受过药品不良反应监测相关培训，熟悉本单位报告程序及要求。 | 2.5.1 ADR监测相关部门工作人员应接受药品不良反应监测相关培训。 |
| 2.5.2 应制定ADR监测相关部门工作人员培训计划，包括人员、职位、人数、培训内容、培训时间等。 |
| 2.5.3 应保留ADR监测相关部门工作人员培训记录，包括培训时间、培训内容、教材、签到表、参加人员、人数、员工反馈情况等。 |
| 2.5.4 培训应做好考核工作，确认监测相关部门人员熟悉本单位报告程序及要求。 |
| 3 | 质量管理体系 | 3.1制定药品不良反应报告和监测工作制度，并符合法规要求，如报告和监测管理、培训管理、资料管理等。 | **\*3.1.1 持有人应制定ADR报告和监测工作制度，包括报告和监测管理、培训、考核、资料管理等，内容设置应合规合理。** |
| 3.2制定药品不良反应报告和监测工作程序，并符合法规要求，如个例药品不良反应、药品群体不良事件、境外严重药品不良反应、定期安全性更新报告（PSUR）、药品重点监测、评价及控制等。 | 3.2.1相应文件应包括：题目、编号、制定人、制定日期、审核人、审核日期、批准人、批准日期、颁发部门、生效日期、分发机构或部门、标题、正文等。 |
| **\*3.2.2** **应制定个例ADR报告处理程序，包括不同来源的个例ADR的收集、审核、重复病例筛选、随访或检查、评价、上报，尤其关注新的严重、死亡病例以及文献病例的处理等，内容设置应合规合理。** |
| **\*3.2.3应制定药品群体不良事件处理程序，包括不同来源的药品群体不良事件的收集、审核、调查、评价、上报等，重点关注处理程序中报告途径与方式是否正确，如何展开调查、调查报告完成时限、调查后处理等，内容设置应合规合理。** |
| 3.2.4 应制定境外发生的严重ADR处理程序，包括不同来源的境外个例ADR的收集、审核、重复病例筛选、随访、评价、上报等；境外药品撤市、暂停信息的收集、评估、上报、跟踪等，内容设置应合规合理。 |
| **\*3.2.5** **应制定定期安全性更新报告（PSUR）程序，包括PSUR的准备、撰写、质量控制、评估、上报等，内容设置应合规合理。** |
| 3.2.6 应制定药品重点监测程序，包括计划、启动、实施、跟踪、评估、上报等，内容设置应合规合理。 |
| 3.2.7 应制定药品安全性信号检测处理程序，包括定期分析数据、评估，明确信号检测的来源、方法等，内容设置应合规合理。 |
| 3.2.8 应制定说明书更新程序，包括计划、实施、跟踪、审批、上报等，内容设置应合规合理。 |
| 3.2.9 应制定应对药品监管机构监管要求的处置程序，包括记录、实施、上报等，内容设置应合规合理。 |
| 3.2.10 应制定处理医学咨询和投诉程序，包括记录、实施、审批、评价、上报等，内容设置应合规合理。 |
| **\*3.2.11** **应制定文献检索程序，包括检索范围、时限、报告等，内容设置应合规合理。** |
| **\*3.2.12 应制定风险信号评价与控制程序，包括信号发现、评估、跟踪、上报、风险沟通、风险控制等，内容设置应合规合理。** |
| 3.2.13 应制定数据处理程序，包括数据收集、整理，如有电子收集系统，应描述系统版本、系统的支持和维护等，内容设置应合规合理。 |
| 3.2.14 应制定资料存档程序，包括文件（含电子文档）的归档和存储程序，内容设置应合规合理。 |
| 3.2.15 应制定工作考核程序及监督程序，内容设置合规合理。 |
| 3.2.16 应制定文件更新程序，内容设置合规合理。 |
| 3.3开展质量管理体系内部审核或外部审核。 | 3.3.1应将ADR监测纳入质量管理体系文件。 |
| 3.3.2 应对ADR监测制度及程序开展内审、外审，并保留记录。 |
| 4 | 个例药品不良反应报告 | **检查依据《个例药品不良反应收集和报告指导原则》，从直报系统中随机抽取持有人1年内上报的部分新的、一般、严重报告，5年内的死亡报告，并检查其相关原始记录等纸质材料；疫苗品种参考《全国疑似预防接种异常反应监测方案》检查。** |
| 4.1主动收集药品不良反应信息并按规定上报。收集途径应广泛，包括销售渠道、投诉、热线电话、文献、上市后研究、互联网及相关途径等。 | **\*4.1.1 持有人应建立ADR信息主动收集途径。** |
| 4.1.2主动收集途径应包含销售渠道、投诉、热线电话、文献、上市后研究、互联网等。查看退货记录、投诉记录、ADR登记表等资料，了解持有人主动收集ADR情况。 |
| **\*4.1.3** **主动收集途径应有效，可随机询问员工是否了解本单位不良反应报告程序，拨打对外公布的投诉电话是否可用，官方网站公布的相关渠道是否可用等方式验证。** |
| 4.1.4 应开展定期文献检索与报告工作，保留文献检索记录，记录包含文献检索时间、数据库、关键词、原始文献等。 |
| 4.2 《药品不良反应/事件报告表》信息有效，至少包括患者信息、药品信息、不良反应信息、报告人信息等。 | **\*4.2.1 持有人应制定ADR登记表、ADR信息记录表等内部简表，并对收集到的ADR信息进行记录。** |
| 4.2.2 报告表/内部简表应包括患者信息（姓名、年龄、性别、原患疾病、用药原因等）、药品信息（通用名称、生产企业、批号、剂量、用法用量、使用过程、用药时间等）、不良反应信息（用药前诊断、用药过程中表现、不良反应名称及诊断、救治过程、不良反应结果、不良反应转归、如果后遗症应说明情况、死亡应说明原因）、报告人信息（姓名、联系方式、单位）等。 |
| 4.3持有人在直报系统中上报的ADR报告填写规范，药品名称、药品不良反应名称、原患疾病、用药原因等术语准确。 | 4.3.1 ADR名称应参照WHOART或MedDRA进行规范填写，并提供《WHOART术语集》、MedDRA、国家疾病代码（ICD）等国际通行的术语名称数据库。 |
| 4.3.2 原患疾病和用药原因应参照国家疾病代码（ICD）、MedDRA进行规范填写。 |
| 4.3.3 药品名称应参照药品说明书进行规范填写。 |
| 4.4 《药品不良反应/事件报告表》报告类型 、药品不良反应结果、关联性评价等评判情况。 | 4.4.1 持有人应按照工作程序要求对《药品不良反应/事件报告表》进行评价。  |
| 4.4.2 报告类型判定应准确合理，符合《个例药品不良反应收集和报告指导原则》要求。 |
| 4.4.3 ADR结果、关联性评价评判应客观、合理，符合《个例药品不良反应收集和报告指导原则》要求。 |
| 4.5上报时限：获知严重的《药品不良反应/事件报告表》在15日内报告，死亡病例立即报告；其他药品不良反应在30日内报告。 | **\*4.5.1** **获知严重ADR应于15日内通过直报系统上报。** |
| 4.5.2 获知一般、新的一般ADR应于30日内通过直报系统上报。 |
| **\*4.5.3 获知死亡病例应立即（24小时）通过直报系统上报。** |
| 4.6对获知的死亡病例进行调查，详细了解死亡病例的基本信息、药品使用情况、不良反应发生及诊治等情况，在15日内完成调查报告，报省级药品不良反应监测机构。 | 4.6.1死亡病例应进行调查，并保留调查记录。 |
| 4.6.2调查内容应全面，包括死亡病例的基本信息、药品使用情况、不良反应发生及诊治、药品存储和配液环境、类似不良反应发生情况等。 |
| **\*4.6.3** **死亡病例应于15天内撰写调查报告并上报省ADR监测中心。** |
| 4.6.4 调查报告应符合要求，内容包括本次死亡病例调查情况：患者情况、用药情况、器械情况、ADR、药品流通情况、药品储存条件，本品种和本批次ADR调查情况，自查情况：本批次生产情况、风险分析、检验是否合格，分析内容应包括：ADR发生原因、死亡原因，附件：药品说明书、检验报告、产品质量标准。 |
| 5 | 药品群体不良事件报告 | **抽取5年内该持有人药品群体不良事件资料进行检查；如5年内未发生药品群体不良事件，不检查该部分内容。** |
| 5.1获知或发现药品群体不良事件信息后，立即通过电话或者传真等最快方式向相关药品监督管理部门、药品不良反应监测机构报告。 | **\*5.1.1 获知或发现药品群体不良事件信息后，应立即报告药品监督管理部门、药品不良反应监测机构。**  |
| 5.1.2 应保留向药品监督管理部门或药品不良反应监测机构报告的记录。 |
| 5.2规范填写《药品群体不良事件基本信息表》、《药品不良反应/事件报告表》，通过直报系统报告。 | **\*5.2.1** **发生群体事件应通过直报系统上报《药品群体不良事件基本信息表》和《药品不良反应/事件报告表》。** |
| 5.2.2 不良反应/事件报告表应符合4.2～4.4的要求。 |
| 5.3立即开展调查，详细了解药品群体不良事件的发生、药品使用、患者诊治以及药品生产、储存、流通、既往类似不良事件等情况。在7日内完成调查报告，向所在地省级药品监督管理部门和药品不良反应监测机构报告。 | 5.3.1发生群体事件应立即开展调查。 |
| 5.3.2调查内容应包括药品群体不良事件的发生、药品使用、患者诊治以及药品生产、储存、流通、既往类似不良事件等情况。 |
| **\*5.3.3** **群体事件应于7日内完成调查报告并上报省局和省ADR监测中心。** |
| 5.4迅速开展自查，分析事件发生原因，必要时暂停生产、销售、使用和召回相关药品，并报所在地省级药品监督管理部门。 | **\*5.4.1 发生群体事件应立即开展自查。** |
| 5.4.2 发生群体事件应分析原因，并保留相关记录。 |
| **\*5.4.3发生群体事件应采取必要的措施，如：暂停生产、销售、使用和召回相关药品，并保留相关记录。** |
| 6 | 境外发生的严重药品不良反应报告 | **如持有人未代理进口药品或未有产品在境外上市销售，不检查该部分内容。** |
| 6.1收集进口药品和/或国产药品在境外发生的严重药品不良反应，信息来源包括自发报告、上市后临床研究、文献报道等。 | **\*6.1.1 持有人如有进口药品或在境外上市的药品，应主动收集其在境外发生的药品不良反应，包括自发报告、上市后临床研究或文献报道等。** |
| 6.2境外发生的严重《药品不良反应/事件报告表》填写规范；报告时限符合要求，即自获知之日起15日内填报至直报系统。 | 6.2.1 持有人获知境外发生的严重ADR应于15日内填报至直报系统。 |
| 6.2.2 报告表填写内容应包括ADR名称、发生时间、用药开始时间、用药结束时间、用法用量、用药原因、年龄、性别、报告来源、国内接收日期等。 |
| 6.3对于国家药品不良反应监测中心要求提供原始报表及相关信息的，持有人在5日内提交。 | 6.3.1 国家ADR监测中心要求持有人提供境外发生的ADR原始报表，应于5日内提交。 |
| 6.4药品在境外因药品不良反应被暂停销售、使用或者撤市的，持有人在获知后24小时内书面报国家药品监督管理局和国家药品不良反应监测中心。 | **\*6.4.1药品在境外因ADR被暂停销售、使用或者撤市的，持有人在获知后应在24小时内书面报国家局和国家ADR监测中心。** |
| 7 | 定期安全性更新报告 | **登录持有人直报系统账号，随机抽取部分品种的PSUR，查看是否按规定提交；抽取部分品种最近一次PSUR，查看内容是否符合《药品定期安全性更新报告撰写规范》要求。** |
| 7.1国产药品和进口药品PSUR提交时限：设立新药监测期的国产药品，应当自取得批准证明文件之日起每满1年提交一次PSUR，直至首次再注册，之后每5年报告一次，其他国产药品，每5年报告一次；首次进口的药品，自取得进口药品批准证明文件之日起每满一年提交一次PSUR，直至首次再注册，之后每5年报告一次。 | **\*7.1.1 持有人应当对所持品种的不良反应报告和监测资料进行定期汇总分析，并撰写提交定期安全性更新报告。** |
| **\*7.1.2 设立新药监测期的国产药品或首次进口5年内的药品，应当自取得批准证明文件之日起每满1年提交一次PSUR，直至首次再注册。** |
| **\*7.1.3** **其他国产药品或进口满5年的药品，应当每5年报告一次PSUR。** |
| 7.2 PSUR汇总时间：即以取得药品批准证明文件的日期为起点计，上报日期应当在汇总数据截止日期后60日内。 | 7.2.1 PSUR汇总时间应当以取得药品批准证明文件的日期为起点。 |
| 7.2.2 PSUR上报时间应当在汇总数据截止日期后60日内。 |
| 7.3 PSUR撰写内容：符合《定期安全性更新报告撰写规范》。 | 7.3.1 PSUR的撰写内容应包括：药品基本信息、国内外上市情况、因药品安全性原因而采取措施的情况、药品安全性信息变更情况、用药人数估算资料、ADR报告信息、安全性相关研究、其他信息、药品安全性分析评价结果、结论、附件（批准证明文件、说明书、质量标准）11项内容。 |
| 7.3.2 分析内容应包括：已知ADR的特点是否发生改变、已知ADR的报告频率是否增加、新的且严重ADR对总体安全性的影响、新的非严重ADR对总体安全性的影响、药物相互作用或误用等。 |
| 7.3.3 持有人提交PSUR前应进行质量审核，并保留相关审核记录。 |
| 8 | 药品重点监测 | 8.1对新药监测期内的药品和首次进口5年内的药品，开展重点监测。 | **\*8.1.1 新药监测期内的药品或首次进口5年内的药品应开展重点监测，并保留相关重点监测资料。**  |
| 8.2根据省级以上药品监督管理部门要求，对特定药品进行重点监测。 | **\*8.2.1 监管部门要求对特定品种开展重点监测的，持有人应按照求开展，并保留相关资料。**  |
| 8.3对持有的其他药品，根据安全性情况主动开展重点监测。 | 8.3.1 持有人应根据药品安全性情况主动开展重点监测，并保留相关资料。 |
| 8.4对重点监测数据进行汇总、分析、评价和报告。 | 8.4.1 持有人应对重点监测收集到的数据建立数据库。 |
| 8.4.2对重点监测收集到的数据应开展汇总分析（包括：不良反应具体情况、不良反应发生率、药品风险情况、结论）。  |
| **\*8.4.3 重点监测中发生的不良反应/事件应按规定上报，并保留相关记录。** |
| 8.4.4 重点监测实施方案及监测报告应上报省级药品不良反应监测机构。 |
| 9 | 评价与控制 | 9.1定期对收到的病例报告进行回顾分析，发现药品安全信号。 | **\*9.1.1 持有人应定期对收集到的病例进行汇总、分析，持续评估药品的风险与获益。并按照《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》规定提交年度总结报告。** |
| 9.1.2 应对收集的ADR数据开展信号检测，并保留相关记录。 |
| 9.1.3 开展信号检测的程序应符合工作程序规定。 |
| 9.2有安全信号提示时，对信号做进一步的调查和病例分析。 | **\*9.2.1** **持有人如出现或发现过药品安全信号，应做进一步的调查，并保留相关记录。** |
| 9.2.2调查后，持有人应从以下内容对病例进行汇总分析：临床表现和实验室表现，事件的进程、患者的人口统计学特征（年龄、性别、种族）、用药持续时间、用药剂量、给药途径、伴随用药、伴随疾病、批号、年度或产品生命周期中的不良事件报告率的变化等。 |
| 9.3主动开展药品安全性研究，例如观察性药物流行病学研究、临床试验、Meta分析、动物安全性研究、实验室的安全性研究等。 | 9.3.1 持有人如主动开展药品安全性研究，应保留相关记录。 |
| 9.3.2 研究应按照制定的方案开展。 |
| **\*9.3.3 研究中发生的不良反应/事件应按规定上报，并保留相关记录。** |
| 9.4风险控制：对已确认发生严重不良反应的药品，通过各种有效途径将药品不良反应、合理用药信息及时告知医务人员、患者和公众；采取修改标签和说明书，暂停生产、销售、使用和召回等措施。 | **\*9.4.1 对已确认发生严重ADR的药品，持有人应制定风险管理计划。** |
| 9.4.2 风险管理计划应规定与患者、医务人员进行沟通的各种途径。 |
| 9.4.3 风险管理计划应明确沟通内容，应包括ADR信息、合理用药信息等。 |
| 9.4.4风险管理计划中应制定风险管理措施，如修改标签和说明书，暂停生产、销售、使用和召回，以及对不良反应大或其他原因危害人体健康的药品主动申请注销其批准证明文件等。 |
| 9.4.5 持有人应按照既定风险管理计划执行。 |
| 10 | 检查结论 | 在持有人药品不良反应报告和监测检查中，检查组应当依据《药品不良反应报告和监测管理办法》、《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》及其相关配套文件对现场检查结果出具结论，分为“符合”、 “不完全符合”、“不符合”当前监测工作要求三种情况。1.符合：检查中未发现持有人有不符合的项目。2.不完全符合：检查中发现仅有一般项目不符合要求，且数量＜10个，同时也不对公众用药安全产生直接影响的。3.检查中发现以下任一情况，结论为不符合：（1）有关键项目不符合要求的；（2）虽然仅有一般项目不符合要求，但其数量≥10个的；（3）其他可能对公众用药安全产生直接影响的。 |

**备注：本《细则》中检查要点共有114项，其中标识“\*”项为关键项目，共计37项；未标识“\*”项为一般项目，共计77项。**