|  |  |
| --- | --- |
| ICS | 03.120.10 |
| CCS | X01 |

|  |
| --- |
| 13 |

河北省地方标准

DB13/TXXXX—XXXX

医疗机构药物警戒技术规范

XXXX-XX-XX发布

XXXX-XX-XX实施

河北省市场监督管理局  发布

1. 前言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件由河北省药品监督管理局提出并归口。

本文件起草单位：河北省药物警戒中心、承德市药品不良反应监测中心、河北医科大学第三医院、河北省胸科医院、承德市标准化所、承德医学院附属医院。

本文件主要起草人：略

医疗机构药物警戒技术规范

* 1. 范围

本文件规定了医疗机构药物警戒工作的基本要求、工作制度和程序、操作流程和持续改进等。

本文件适用于指导和规范二级及以上医疗机构的药物警戒工作，包括上市前、上市后药物警戒工作。本文件核心思想和相关原则也适用于其他医疗机构。

本文件不适用于疫苗疑似预防接种异常反应、药物滥用。疫苗疑似预防接种异常反应按照《全国疑似预防接种异常反应监测方案》规定、药物滥用按照国家药品监督管理局《关于加强药物滥用监测工作的通知》要求开展工作。

* 1. 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

DB 13/T 5482 药品不良反应快速报告导则

《药品管理法》

《药品不良反应报告和监测管理办法》

《药物警戒质量管理规范》

《药物临床试验质量管理规范》

《个例药品不良反应收集和报告指导原则》

* 1. 术语和定义

DB 13/T 5482界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

医疗机构

依据《医疗机构管理条例》和《医疗机构管理条例实施细则》的规定，经登记取得《医疗机构执业许可证》的机构。

药物警戒

药物警戒是与发现、评估、理解和预防药品本身固有缺陷(不良反应、疗效缺乏)、药品的质量问题、与其他药物的相互作用等药品使用风险的活动。

药物警戒活动

是指对药品不良反应及其他与用药有关的有害反应进行监测、识别、评估和控制的活动。

药品不良反应

是指合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的有害反应。

疑似不良反应

是指使用药品出现怀疑与药品相关的有害反应，包括药品不良反应及其他与用药有关的有害反应。

非预期药品不良反应

是指药品说明书中未载明的不良反应。说明书中已有描述，但不良反应发生的性质、程度、后果或者频率与说明书描述不一致或者更严重的，按照非预期药品不良反应处理。

严重药品不良反应

是指因使用药品引起以下损害情形之一的反应：

1. 导致死亡；
2. 危及生命；
3. 导致住院或者住院时间延长；
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。
7. 其他与用药有关的有害反应的严重性可参考严重药品不良反应进行判定。

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。

1. 同一药品指同一生产企业生产的同一药品批准文号、同一剂型、同一规格的药品。

信号

是指来自一个或多个来源的，提示药品与事件之间可能存在非预期关联性或已知关联性出现变化，且有必要开展进一步评估的信息。

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。

报告范围

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，其中包括可能与超说明书用药、误用或因标签、说明书标示等药品问题导致的用药错误等引起的有害反应。

1. 用药错误是指由于药品的某些因素导致错误地使用药品，不包括滥用、超说明书使用、故意误用。
2. 误用是指由于药品的某些因素意外地使用了不应使用的药品。
3. 滥用是指出于非医疗目的反复、大量地使用具有依赖性的药品。
4. 超说明书用药是指不按照药品说明书的信息使用药品，主要包括适应症、给药途径、用法用量、用药人群等。

报告时限

严重不良反应尽快报告，不迟于报告人获知信息后的15日，非严重不良反应不迟于报告人获知信息后的30日。跟踪报告按照个例药品不良反应报告的时限提交。

1. 报告时限的起始日期为医疗机构首次获知该个例药品不良反应且符合最低报告要求的日期。

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。

重复报告

是指同一患者使用同一药品在同一时间发生的同一不良反应的不同报告。

药品上市许可持有人

是指取得药品注册证书的企业或者药品研制机构等，简称MAH。

报告人

是指填写《药品不良反应/事件报告表》的人。医疗机构的任何工作人员，包括医生、药师、护士等，接收到疑似不良反应信息，均可作为报告人。

临床试验

指以人体（患者或健康受试者）为对象的试验，意在发现或验证某种试验药物的临床医学、药理学以及其他药效学作用、不良反应，或者试验药物的吸收、分布、代谢和排泄，以确定药物的疗效与安全性的系统性试验。

药物临床试验质量管理规范

药物临床试验质量管理规范是药物临床试验全过程的质量标准，包括方案设计、组织实施、监查、稽查、记录、分析、总结和报告，简称GCP。

* 1. 基本要求
     1. 组织机构与人员

医疗机构药事管理与药物治疗学委员会下设由分管院长担任组长的药物警戒工作管理组织（简称工作组），成员包括药学、医务、护理、信息和临床科室等相关部门。

医疗机构药物警戒工作组应明确药物警戒日常工作由药学部门负责。三级医疗机构药物警戒负责人应有副高级（含）以上专业技术职称；二级医疗机构药物警戒负责人应有中级（含）以上专业技术职称，其他医疗机构药物警戒负责人至少具有药物警戒工作经历2年。

各临床科室设置与科室规模相适应的药物警戒联络员，联络员应具有良好的沟通、协调能力，并接受过系统的药物警戒及用药安全知识培训。

医疗机构的任何工作人员作为药物警戒活动的报告人，自觉履行报告义务。

* + 1. 职责
       1. 药物警戒工作组的职责

药物警戒工作组承担以下主要职责：

1. 组织建立本机构药物警戒管理制度，指定具备一定职务的管理人员担任药物警戒负责人，设立或者指定药物警戒工作日常负责部门并配备专（兼）职人员开展药物警戒活动；
2. 严格执行国家和省市有关药物警戒的各种政策法规；
3. 完成上级主管部门交办的有关任务；
4. 负责组织制定本机构药物警戒工作计划和方案，并监督实施；
5. 依法依规处置需紧急处理的事件如药品不良反应聚集性事件，积极救治患者、迅速开展临床调查，分析事件发生的原因，必要时可采取暂停药品的使用等紧急措施；
6. 通报医疗机构药品不良反应报告和监测情况；
7. 与各级药品监督管理部门、药品上市许可持有人的沟通与协调，接收并传达药品质量公告、药物警戒讯息等。
   * + 1. 药物警戒工作日常负责部门职责

药物警戒工作日常负责部门承担以下主要职责：

1. 组织开展本机构药物警戒的报告收集和上报、宣传、培训、档案、质量控制、保密及其他技术工作；
2. 对药品不良反应进行确认，根据不良反应的严重程度、后果进行及时处理，做出综合判断，提出分析评价意见后按照有关规定及时报告；
3. 对需要予以紧急处置的事件，如药品不良反应聚集性事件,按有关规定及时报告，配合上级主管部门对相关事件的调查处置，并提供所需的相关资料。
   * + 1. 药物警戒负责人的职责

药物警戒负责人承担以下主要职责：

1. 确保药品不良反应监测与报告的合规性；
2. 配合药物警戒工作组开展相关工作；
3. 指导医疗机构相关人员收集上报药物警戒相关信息,并落实药品不良反应/事件分析、识别、评价、上报、反馈及质量控制等日常监测管理；
4. 负责药品不良反应/事件报表的审核、上报等日常工作；
5. 负责药品安全性信息沟通的管理，及时通告关于药品的安全性动态，以达到促进临床安全、合理用药的目的，确保沟通及时有效；
6. 对收集到的药品不良反应/事件报告和监测资料进行初步调查、分析和评价，因果关系明确的按规定时限直接上报国家药品不良反应监测中心；复杂病例及时报告药物警戒工作组；
7. 确保医疗机构内部以及与药品监督管理部门、卫生健康主管部门、药物警戒机构沟通渠道顺畅。
   * + 1. 药物警戒联络员的职责

负责本科室人员收集药物警戒相关信息,并落实分析、识别、评价、上报和反馈等日常监测管理。

* + - 1. 报告人的职责

报告人发现疑似不良反应后，收集信息并做好记录，填写《药品不良反应/事件报告表》，对疑似不良反应的预期性、严重性进行评价，以及对药品与疑似不良反应之间的关联性进行科学、客观地评价，确保上报信息真实和完整并按照规定时限进行上报，配合有关部门对疑似不良反应的核实、调查等工作。

* + 1. 设施设备

医疗机构应当配备满足药物警戒活动所需的设施设备,包括但不限于安全稳定的网络环境、数据存储设备、智能终端与设备、信息化工具或系统、文献资源以及办公区域和设施等，并对这些资源与设备进行管理和维护。

* + 1. 工作制度
       1. 工作管理制度

制定药物警戒工作管理制度，明确监测工作部门、人员及职责。应至少涵盖以下内容。

* + - 1. 宣传培训

加强药物警戒宣传与培训，包括但不限于以下内容：制定分层分级宣传培训及考核计划，定期组织全员药物警戒培训并组织考核（线上/线下），宣传培训内容包括法律、法规、规定、专业知识及职业道德等。应留存宣传培训记录，如时间、人员、人数、内容(教材)、考核等。

* + - 1. 督查与反馈

落实药物警戒督查，规定负责部门、督查内容、结果通报及整改要求等，督促相关科室有效开展药物警戒工作，及时发现和改进工作中存在的问题。

建立药物警戒定期反馈机制，将警戒工作中发现的药品风险、使用风险、药品质量公告、药物警戒讯息等按时反馈临床，形成药品不良反应/事件来源于临床，服务于临床的良性循环。

* + - 1. 沟通

加强与各级药品监督管理部门沟通，了解药物警戒工作最新动态与要求。加强与药品上市许可持有人沟通，开展药品不良反应/事件监测与调查。加强与临床沟通，开展药品不良反应/事件监测与分析，便于指导临床安全用药。

* + - 1. 年度考核

将药物警戒工作纳入医疗机构质量安全管理重点工作考核内容，应规定考核部门、时间、内容、结果通报、奖励与问责。

* + - 1. 档案管理

规范药物警戒相关监测文件、记录的管理工作，建立工作档案及管理要求，包括档案的整理、保存、查阅、使用、销毁、保存年限和保密要求等。

* + - 1. 药品质量监测管理制度

加强药品质量监测管理，制定管理制度及监测流程，要求发现药品质量问题，应采取措施积极救治患者、必要时封存问题药品并上报药物警戒工作组，配合药品监督管理部门调查，做好追溯、评估及反馈。

* + 1. 药物警戒操作规程
       1. 药品不良反应报告与监测操作规程

明确疑似不良反应收集和记录、传递和核实、确认、评价、提交、处理流程和时限。主要包括:药品不良反应报告和监测工作程序，非预期、严重药品不良反应工作程序，药品不良反应调查、处理工作程序，药品不良反应聚集性事件调查处理程序，药品不良反应信息利用管理工作程序等。

* + - 1. 风险管理操作规程

加强药物警戒活动中风险信号搜集与管理，制定风险管理工作程序，明确风险信号的信息收集、信号检测、信号验证、信号评价和风险控制流程。

* + - 1. 上市前药品安全性监测操作规程

加强上市前药品安全性监测管理，遵照《药物临床试验管理规范》要求，制定相关工作程序。

* + - 1. 用药错误报告与监测操作规程

加强药品安全监测管理，制定用药错误报告与监测工作程序，要求包括但不限于：发现用药错误产生有害反应，应积极救治患者，收集相关患者和药品信息，通过国家药品不良反应监测系统上报疑似不良反应，并将信息预警临床。

* 1. 疑似不良反应报告和监测工作流程
     1. 工作流程

疑似不良反应报告和监测工作流程包括信息的收集和记录、传递和核实、确认,报告的评价和提交，随访与调查，定期分析等环节，详见附录A。

* + 1. 工作内容
       1. 信息收集和记录

报告人遵循“可疑即报”原则,应主动向药物警戒联络员报告疑似不良反应，即药品不良反应和其他与用药有关的有害反应，对日常诊疗活动中获取的疑似不良反应信息进行详细记录，至少包括患者情况、怀疑和并用药品情况、不良反应发生情况等方面的信息，填写药品不良反应/事件相关报告表。

1. 信息收集范围为疑似不良反应，既包括药品不良反应，也包括其他与用药有关的有害反应，如可能与超说明书用药、误用或因标签、说明书标示等药品问题导致的用药错误引起的有害反应，均属于报告范围。
2. 重点关注的药品有：创新药、改良型新药、大量应用于临床试验缺失人群的药品、特殊程序批准的药品（如突破性治疗、附条件批准、优先审评审批、特别审批的药品）、可能引起社会关注的药品、含有毒性药材的药品、高警示药品。

注：卫生健康监管部门对用药错误、超说明书用药、药品质量监测有要求的，医疗机构应从其规定，对以上情形涉及的与用药有关的有害反应应当收集信息并报至国家药品不良反应监测系统。详见附录B。

* + - 1. 信息传递和核实

药物警戒联络员应督促报告人及时将疑似不良反应信息传递到药物警戒工作日常负责部门，由药物警戒工作日常负责部门对接收的所有疑似不良反应信息进行登记编号，确保其可追溯性。药物警戒工作日常负责部门应当对收集到信息的真实性、准确性和完整性进行审核、评估，当信息存疑时，应当核实。

* + - 1. 信息确认

药物警戒工作日常负责部门应对收集的疑似不良反应信息进行确认，确认的内容至少应包括:

1. 所收集信息应为有效信息，虚假信息、主要信息缺失的应核实、补充完善或删除；
2. 所收集信息应在报告范围之内；
3. 应对所收集到的信息进行查重，剔除重复信息后上报。

经确认无需进一步评价和提交的信息，应记录原因，并保存原始记录。

* + - 1. 报告评价

报告人应对疑似不良反应报告进行评价，包括对疑似不良反应的预期性、严重性进行评价，以及对药品与疑似不良反应之间的关联性进行科学、客观的评价。药物警戒工作日常负责部门工作人员代表报告单位同时对以上内容进行审核评价。

* + - 1. 报告提交

药物警戒工作日常负责部门应通过国家药品不良反应监测系统提交疑似不良反应报告。

应当按规定时限提交。严重不良反应尽快报告，不迟于获知信息后的15日，非严重不良反应不迟于获知信息后的30日。

对于不良反应情况和分析评价结果等有新的发现或者认知的，应当及时按照个例药品不良反应报告的时限提交跟踪报告。

* + - 1. 随访与调查

对于已按时限提交但信息不全面的个例不良反应报告，应对缺失的信息进行随访。随访的优先顺序为:

1. 非预期且严重不良反应病例；
2. 其他严重不良反应病例；
3. 非预期且非严重不良反应病例。
4. 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。

医疗机构应配合药品监督管理部门、卫生健康主管部门和药品不良反应监测机构对疑似不良反应或者药品不良反应聚集性事件的调查，并提供调查所需的资料。

* + - 1. 定期分析及反馈

药物警戒工作日常负责部门应定期认真统计分析疑似不良反应报告和监测资料，提出针对性改进目标，及时反馈临床，采取有效措施减少和防止不良反应的重复发生，具体内容应包括患者情况、品种情况、不良反应累及系统及表现等。

* 1. 药物警戒风险监测工作流程
     1. 工作流程

药物警戒风险监测包括安全性信息收集、信号检测、信号验证、信号评价和风险控制，详见附录C。

* + 1. 工作内容
       1. 安全性信息收集

药物警戒工作日常负责部门应主动、全面收集本机构使用的药品相关安全性信息，包括疑似不良反应报告、药物临床试验和文献等信息。

* + - 1. 信号检测

药物警戒工作日常负责部门应当对收集的疑似不良反应信息开展信号检测，及时发现新的药品安全风险。

信号检测包括但不限于以下范围:药品不良反应、其他与用药有关的有害反应和文献等。检测方法包括人工信号检测方法和计算机辅助信号检测方法。

1. 主要考虑因素包括对患者的影响(严重性、可逆性、可预防性等)，支持关联性关系的证据(数据来源、报告数量、报告比例失衡、用药环境、人群差异等)，已知不良反应发生频率或严重性的变化程度，重要安全性缺失信息。
2. 主要识别内容包括但不仅限于典型药品不良反应个例病历、能够获取的药品不良反应监测数据分析、药品和事件的关联性分析、风险点分析、文献信息、信号处理情况反馈。
   * + 1. 信号验证

药物警戒工作日常负责部门结合相关安全数据资料、疾病知识、生物学基础、其他可能致病原因等综合考量，对风险信号进行验证评估，必要时可邀请专家参加。对未通过的信号应继续进行安全性数据收集。

* + - 1. 信号评价

依据既往不良反应报告、流行病学信息、文献、医药数据等信息对信号进行评价，确定信号的重要性并评估优先级。评价结果为:肯定、否定、不确定。

* + - 1. 评价建议

评价结果为肯定的，建议采取风险控制措施；评价结果为不确定的，信号有潜在风险，建议继续监测；评价结果为否定的，无需采取措施，建议信号关闭。

* + - 1. 风险控制措施

药物警戒工作组应对被肯定的风险信号采取控制措施，形成风险信息反馈给临床，必要时限制使用，保障患者用药安全。

药物警戒工作组应将相关情况向所在地药品监督管理部门报告，同时向药品上市许可持有人进行反馈，如药品上市许可持有人采取召回产品等控制措施，医疗机构应积极配合。

药物警戒工作组应对风险控制措施的执行情况和实施效果进行评估，并根据评估结论决定是否采取进一步行动。

* 1. 持续改进
     1. 质量管理

将药物警戒质量管理情况纳入医疗机构科室绩效考核指标，进行定期考核评估与管理。考核方式可以依据质控指标项目进行评分。得分结果计入科室绩效考核和年终考核。

将个人上报药物警戒信息数量和质量与职称评定、绩效考核等相结合，增强医务人员上报意识，提高上报积极性，促进药物警戒信息的收集和上报。

* + 1. 评估

医疗机构应每年开展对药品不良反应监测、药物警戒风险管理等工作的质量评估，提出改进措施与建议，以实现监测、评估、预警、改进的良性干预机制，达到药物警戒工作的持续改进，并根据以下情况，及时更新相关内容：

1. 法律、法规、规章、标准、规范性文件等增减、修订变化所引起工作要求较大改变的；
2. 组织机构发生重大调整；
3. 国际药物警戒相关制度的调整。
   * 1. 信息化

鼓励利用信息化、智能化手段开展药物警戒活动，提高工作质量和效率。

2. （资料性）  
   疑似不良反应报告和监测工作流程图

收集和记录

传递和核实

确认

评价

提交

定期分析及反馈

信息缺失

准确性、完整性存疑

* 1. 疑似不良反应报告和监测工作流程图

1. （资料性）  
   可能与用药有关的有害反应的情形和有关要求
   1. 用药错误监测

药物警戒联络员在本科室发生用药错误时，应督促相关人员收集患者和药品信息，及时填写用药错误报告表，报告至药物警戒工作日常负责部门。

因用药错误导致伤害的,需按照附录A进行上报。

药物警戒工作日常负责部门对用药错误信息进行分析、评价并报药物警戒工作组，药物警戒工作组及时发布预警信息，提高医务人员的辨识和防范能力。

* 1. 超说明书用药监测

医疗机构应建立超说明书用药备案申请流程，即临床使用科室提交具有充分循证医学证据的申请报告，经药物警戒工作组和/或伦理委员会审核后,提交医院药事管理与药物治疗学委员会批准、备案，建立本机构超说明书用药目录。

因超说明书用药导致伤害的,需按照附录A进行上报。

* 1. 药品质量监测

药物警戒工作日常负责部门发现药品质量问题导致了有害反应时，需按照附录A进行上报。

对严重的质量问题及风险或由此引发的伤害，医疗机构应采取应急措施，及时召回问题药品，讨论解决方案及替代品种。

医疗机构需及时向上级药品监督管理部门及卫生管理部门上报。

* 1. 信号检测与识别

药物警戒工作日常负责部门应对上报的可能与用药有关的有害反应积极进行信号检测与识别,按照附录C进行监测上报。

1. （资料性）  
   药物警戒风险监测工作流程图

通过

未通过

否定

不确定

肯定

信号评价

信号验证

安全性数据收集

采取风险控制措施

信号关闭

潜在风险

评价建议

信号检测

* 1. 药物警戒风险监测工作流程图

