

前 言

本文件按照 GB/T1.1-2000《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。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由淄博市药物警戒中心提出。

本文件由淄博市质量协会归口。

本文件起草单位：

本文件主要起草人：

药品不良反应风险信号检测技术规范

1 范围

本文件规定了各级药品不良反应监测机构、医疗机构、药品上市许可持有人开展药品不良反应风险信号检测工作的基本要求和考虑要点。

本文件适用于各级药品不良反应监测机构、医疗机构、药品上市许可持有人开展药品不良反应风险信号检测、信号验证和信号评价的过程。

2 规范性引用文件

本文件没有规范性引用文件。

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1 信号 signal

来自于一个或多个来源的，提示药品与事件之间可能存在新的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。

3.2 信号验证 signal validation

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。

3.3 信号评价 signal assessment

利用主动监测数据及其他可获得的数据资源对风险信号进行评价，综合判断信号是否已构成新的药品安全风险。

3.4 病例系列评价 case series evaluation

是指对一组相同或类似药品不良反应/事件报告或个例报告审阅后认为可能为潜在信号的报告，定期进行回顾性病例系列评价。

3.5 病例报告汇总分析 aggregate analysis of case reports

是指定期对收到的药品不良反应报告进行全面分析，是数据库的简单

定量分析。

3.6 严重药品不良反应 serious adverse drug reaction

符合以下情形之一的应当评价为严重药品不良反应：导致死亡；危及生命；导致住院或住院时间延长；导致永久或显著的伤残或者功能丧失；导致先天性异常或出生缺陷；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。

3.7 指定医学事件 designated medical event

指严重且罕见的医学事件，通常与多种药理或治疗类别的药物有因果关系。

4 工作流程

4.1 信号检测

4.1.1 通过人工检测方法（如个例报告审阅、病例系列评价、病例报告汇总分析）和计算机辅助检测方法（如数据挖掘方法等）等进行信号检测，提出信号假设。目前计算机辅助检测方法仅是一种辅助方法，是人工检测方法的补充，不能完全替代人工信号检测。

4.1.2 检索国家药品不良反应监测中心网站，如果信号涉及怀疑药品已发布修订说明书公告，并增加了该风险提示，则关闭信号。

4.1.3 查询信号涉及怀疑药品最新版说明书，判断药品不良反应预期性，如果是说明书已载明的不良反应，且发生频率、严重程度未明显增加的，则关闭信号。

4.2 信号验证

4.2.1 对初步检出信号进行验证，重点对信号的个例报告中药品不良反应的严重性、与药品的关联性进行分析，并扩大报告检索时间范围，排除假的或无价值的信号。

4.2.2 确认药品不良反应的严重性、严重程度，可参考美国卫生及公共服

务部发布的《常见不良事件评价标准》（CTCAE），不仅要考虑对患者个体的损害，还应包括对群体（公众健康）的损害。

4.2.3 确认药品不良反应与怀疑药品的关联性。结合病例分析用药与不良反应的出现有无合理的时间关系，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，去激发、再激发，不良反应是否已知。

4.2.4 检索近5年国家药品不良反应监测系统、医院HIS系统或药品上市许可持有人直报系统等数据库中信号所涉及怀疑药品的ADR报告情况，尤其是同类药品不良反应典型病例数量。

4.3 信号评价

4.3.1 对经验证的信号开展进一步评价，必要时可以邀请临床医生、药师或药品上市许可持有人等外部专家开展风险会商。评价时应主要考虑患者因素（年龄、原患疾病及其进展情况等）、药品因素（用法用量、合并用药等）、其他因素（储存条件、使用方式、医疗器械等），综合判断信号是否构成新的药品安全风险。

4.3.2 对药品说明书进行分析。通过合理用药信息支持系统、纸质说明书等途径，查阅不同药品上市许可持有人最新版说明书，对比分析信号所涉及的安全性信息在不同药品上市许可持有人说明书中刊载情况，尤其是原研药/参比制剂说明书中相应情况。

4.3.3 检索国内外文献数据库。国内文献数据库可检索中国知网、维普网、万方数据等，建议首选中国知网；国外文献数据库可检索PubMed、Embase、Ovid等，建议首选PubMed。检索信号涉及怀疑药品相关科学文献中是否有类似不良反应报道，重点检索不良反应个案报道和病例系列。还可查询FAERS、VigiAccess等国外数据库报告情况，以及与怀疑药品相关的临床诊疗指南或专家共识等。

4.3.4 用中医药理论指导中药信号评价。对于中药、民族药，应根据中医药、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。

4.4 信号提报及风险控制措施

综合汇总所有信息，对信号进行分析评价后，认为信号与怀疑药品之间可能具有相关性，但证据不足，尚不能证实是否是药品的潜在风险的信号关闭并继续监测；认为风险等级高的信号撰写风险信号分析报告，需包含药品基本情况、说明书分析情况、监测数据情况、典型病例、文献检索情况等内容，提交所在地药品不良反应监测机构，并提出风险控制措施。

药品上市许可持有人应根据信号评价结果，对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重要风险，应采取适当的风险管理措施，如修订说明书、限制使用、暂停销售使用、召回、开展重点监测等。

5 重点关注的情形及药品

5.1 重点关注的情形

重点关注涉及非预期且严重的不良反应的信号。

a) 过敏性休克、严重皮肤黏膜损害、严重的肝损伤、心血管损害、肾损害、血液系统损害、神经系统损害；

b) 说明书中已提及的严重不良反应，但发生频率、严重程度等明显增加的；

c) 指定医学事件（DME）清单中提及的严重不良反应。

d) 涉及药物相互作用、配伍禁忌等严重后果的。

e) 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。

5.2 重点关注的药品

a) 创新药、改良型新药、附条件批准药品、国家集采药物、独家品种；

b) 涉及儿童、老年人、孕妇及哺乳期女性等特殊人群使用的药品；

c) 涉及持有人数量多、药品应用广泛，可能引起社会关注的药品；

d) 含有对心脏、肾脏、肝脏等脏器官造成损害的中药材的药品，及含毒性药药材的药品。