

## 关于发布个例药品不良反应收集和报告指导原则的通告

### "Guidelines for the Collection and Reporting of Individual Adverse Drug Reactions"

<https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20181221172901438.html>

首 页 : 中心简介 : 药械安全警示 : 政策法规 : 办事指南 : 信息通报 : 警戒快讯 : <<中国药物警戒>>杂志  
药品监测 : 医疗器械监测 : 宣传培训 : 通知公告 : 专题专栏 : 下载中心 : 规范性文件 : 信息公开

>> 当前位置: 首页 >> 新闻

**关于发布个例药品不良反应收集和报告指导原则的通告**

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

设为首页 | 加入收藏

地址: 中国, 北京市朝阳区建国路128号8层 邮编: 100022 电话: 8610-85243700 传真: 8610-85243766  
Copyright 2004-2019 国家药品监督管理局药品评价中心  
All rights reserved. 京ICP备16043083号-3

## 关于发布个例药品不良反应收集和报告指导原则的通告

- 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

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，并报告文献中涉及到的个例不良反应。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报告要求, 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用于药品 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(即去激阳性);再次用药不良反应再次出现(即再激阳性),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、并用药剂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。

**[Japanese] updated on 29-Aug-2018**

## 医薬品有害事象の収集と報告に関するガイドラインの発行に関する通達

本ガイドラインは、製造販売業者が副作用報告に関する業務を行う際に、製造販売後の医薬品について、個々の副作用の収集及び報告を規制することを目的としたものである。本ガイドラインは、中国共産党中央委員会、国務院総局(医薬品・医療機器のイノベーションを促進するための審査・承認制度改革の深化に関する意見)(第 42 区[2017])、「副作用報告・モニタリングの管理方法」(厚生省令第 81 号)によって作成された。「製造販売業者による副作用の直接報告に関するお知らせ」(医薬品局告示第 66 号[2018])(ICH E2D)を参照。

本指針は、個々の副作用の収集及び報告を行う製造販売業者「当該医薬品の製造販売承認業者を含む（以下「製造販売業者」という。）に適用される。

ワクチンの副反応の収集と報告については、国務院衛生管理局および医薬品規制局にも規定がある。ワクチンの報告については、これらの規定に従うこと。

本ガイドラインにおける個々の副作用とは、医薬品を使用した一人の患者において発現した副作用を指す。「副作用症例報告」とは、副作用の内容等をまとめた表又は資料であって、規制当局の要求に応じた作成したものをいう。

**1. 個々の副作用の収集**

個々の副作用の収集と報告は、最も基本的な医薬品安全性監視活動であり、製造販売業者が果たすべき基本的な法的責任である。

製造販売業者は、医師、薬剤師及び患者が以下のことを行うための効果的な情報チャンネルを確立すべきである。

臨床使用、臨床研究、市場プログラム、学術文献、関係するウェブサイトやフォーラムから副作用を積極的に収集すること。

製造販売業者は、いかなる理由又は方法によっても、報告者の自発的な報告行動を妨害してはならない。

**1.1 医療機関**

製造販売業者は、医療従事者から、日常的な訪問、電子メール、電話、ファックス等により、臨床上発生した副作用を定期的に収集し、詳細な記録を作成し、副作用情報ファイルを保管することができる。

医療機関との間で医薬品の売買契約を締結する際には、医療機関が副作用報告の責任を十分に理解した上で、医療関係者が副作用報告を行うように働きかけること。

## 1.2 医薬事業

製薬企業は副作用情報を直接製造販売業者に報告すべきであり、製造販売業者は情報を報告するための円滑な経路を確立すべきである。

製造販売業者は医薬品の販売業者から個々の副作用情報を収集し、両者は委託契約書に販売業者の責任を明記し、情報の収集と伝達の要件を明記すべきである。

製造販売業者は、販売業者が副作用情報の収集責任を果たす能力を定期的に評価し、収集した情報の量と質を確保するために必要な措置を講じるべきである。

## 1.3 電話と苦情

医薬品使用説明書、医薬品ラベル及び製造販売業者のポータルサイトに掲載されている連絡先電話番号は、患者が副作用を報告し、苦情や相談を行うための重要な手段である。製造販売業者は、電話に出て、患者又は他の個人から報告された副作用情報を収集し、記録する責任者(例えば、医師、薬剤師、弁護士)を指名しなければならない。電話は常に受信可能なようにしておき、勤務時間中に電話に出るようにしなければならない。伝言メッセージは、営業時間外に設定すること。電話番号が変更された場合には、医薬品使用説明書、医薬品ラベル及び製造販売業者のポータルサイトにおいて、速やかに番号を更新すること。製造販売業者は消費者に対し、副作用報告の方法を効果的に周知すべきである。

患者から報告された副作用情報を収集し記録する責任がある。製造販売業者は、電話とその機能を効率的な方法で消費者に通知しなければならない。

また、報告が他の報告者によって規制当局に提出されているか否かにかかわらず、製造販売業者は法的な報告経路からの副作用も報告すべきである。

## 1.4 文献

文献は薬物有害反応に関する質の高い情報源の一つである。製造販売業者は定期的に文献を検索し、文献からの副作用を報告すべきである。製造販売業者は、文献調査の頻度、時間範囲、文献の出所、文献の種類及び調査戦略を定義する文献調査手順を確立しなければならない。

新発売医薬品又は5年未満の輸入医薬品については、少なくとも2週間に1回は文献調査を行うこと。その他の医薬品については、原則として月1回文献調査を行い、品種リスクの状況に応じて調査頻度を決定することとする。探索の時間範囲は連続的で、中断されてはならない。

製造販売業者は、CNKI, VIP, Wanfang データベースのような国内文献データベースや PubMed, Embase, Ovid のような外国文献データベースを含む広く使用されている文献データベースを系統的に検索すべきである。国内文献と外国文献の両方を少なくとも2



つのデータベースで同時に検索する必要がある。

主な副作用文献としては、個々の症例報告、症例集積研究、副作用の検討等があり、また、有効性及び安全性に関する臨床試験、メタアナリシス等がある。文献から得られた個々の副作用は、主として個々の症例報告(〇〇剤による肝障害の 1 例)及び症例集積研究(〇〇剤によるアナフィラキシーショック 4 例等、複数の患者における同様の副作用について記述し、考察すること。)から得られた。それ以外の文献(治療効果の観察を主目的とした臨床観察研究等)で報告された副作用については、個々の症例として報告されることは少ない。

製造販売業者は、検索結果の包括性を確保し、見逃した報告を減らすための合理的な検索戦略を策定すべきである。例えば、検索キーワードには、当該医薬品の医薬品国際一般名称(INN)/有効成分又は当該医薬品の規制当局により承認された一般名、製品名若しくは別名の組合せを使用すること。

#### 1.5 インターネットおよび関連する方法

製造販売業者は、起こりうる有害事象を収集するために、製造販売業者が始めた、または管理しているウェブサイト定期的に訪問すべきである。外部のウェブサイトを検索する必要はないが、外部のウェブサイトで副作用を知っている場合は、報告が必要かどうかを評価すべきである。製造販売業者は、企業の公式ウェブサイトを利用して、自発的副作用報告を収集すべきである。例えば、ウェブサイト上に副作用報告専用の経路を設け、報告方法、報告様式及び報告内容に関するガイダンスを提供し、製品に関する完全かつ最新の指示を公表することである。印刷メディア、デジタルメディア、製造販売業者が始めたりホストしたりするソーシャルメディア/プラットフォームもまた、企業の公開 WeChat アカウント、Weibo、フォーラム、症例共有セッションの利用などの副作用の原因の一つである。

#### 1.6 市販後調査及び計画

製造販売業者が実施した製造販売後調査(外国における研究を含む)又は製造販売業者が実施した臨床試験、非介入疫学調査、集中的なモニタリング、患者支援プログラム、市場調査その他の製造販売促進のためのプログラムにおいて認められた個々の副作用等について報告すること。製造販売後調査等において認められた副作用等については、原則として製造販売業者からの報告が必要である。ただし、製造販売業者は、いかなる理由または手段によっても、研究パートナーまたはプログラムパートナーの報告行動に干渉してはならない。

#### 1.7 規制当局の情報源

国内規制当局から製造販売業者へ報告された副作用報告は、主に製造販売業者による製品の安全性解析及び評価に用いられる。製造販売業者は、用語の規則化、重症度

及び期待値の評価などの関連する要件に従ってフィードバック報告書进行处理し、個々の副作用の報告範囲及び報告期限の要件に従って報告しなければならない。(3.2、5.2 参照)。

外国の規制当局が保有者に報告した副作用報告が、外国における報告の要件を満たしている場合には、外国における報告の流れに沿って規制当局に報告すること。

## 2. 副作用の管理

### 2.1 記録

個々の副作用を製造販売業者又は指定された依頼者から最初に知らされた製造販売業者又はその指定された依頼者が最初の受領者となる。初回報告では、患者情報、報告者情報、被疑薬・併用薬、副作用の発現状況等をできる限り総合的に把握すること。より多くの情報を得ることが困難な場合、最初の受領者は最初に四つの情報要素(3.1 参照)を得るべきである。電子メール、手紙、電話、医師の診察など様々な方法で得られた副作用は、原資料として記録すべきである。情報提供者が特定できることを保証するために、報告者に加えて症例報告情報を提供した他の関係者も記録すべきである(3.1 参照)。記録は、真実、正確かつ客観的であり、安全な場所に保管されるべきである。元のレコードは紙のレコードでも、電子ドキュメント、レコード、または Web サイトのスクリーンショットでも良い。有害事象収集フォームは、電話記録や医師の診察などの日常的な収集方法のために作成すべきである。全ての記録原本には、製造販売業者又はその依頼者が副作用を発現した日付、最初の受領者の氏名及び連絡先を明確に記載すること。文献検索日、担当者、検索戦略などを記録し、検索によって得られた元の文書を保存する。;関連する情報が検索されない場合は、それを記録する。規制当局から受領したデータについては、製造販売業者は、フィードバックデータが適時にダウンロードされ、フィードバック時間、ダウンロード時間、量、データをダウンロードした人の名前及びその他の関連情報が記録されていることを確実にすべきである。

### 2.2 配信

個々の副作用の記録は、最初の受領者により医薬品安全性管理部門に転送され、真正性及び完全性が維持されるものとし、削除又は省略してはならない。報告の適時性を確保するために、伝達のための時間制限が要求されるべきである。不足している情報や元のデータへの変更はすべてコメント付きで注記する必要がある。製造販売業者は、一貫性を確保するため、欠落した情報を処理するための規則を定めなければならない。医薬品安全性管理部門は、受理した副作用記録の原本に番号を付すものとする。番号は連続していなければならない、これによって原資料にまでさかのぼることができる。

### 2.3 検証

製造販売業者は個々の副作用情報の信頼性及び正確性を評価すること。患者又は報告者の実在が疑われる場合、又は情報の正確性が疑われる場合には、可能な限り検証すること。規制当局からのフィードバック報告は、真実かつ正確であることがデフォルトとされているが、その報告が医薬品の全体的な安全性評価に影響を与える可能性があるとして製造販売業者が信じる場合には、可能な限り検証されるべきである。

情報収集を委託している企業、文献検索を委託している企業、研究協力を委託している企業等、製造販売業者以外のパートナーからの副作用が生じた場合には、当該パートナーが収集した情報が真実かつ正確であることを確保するため、当事者間の合意に拘束力のある規定を設けるべきである。パートナーから提供された副作用情報を確認又は検討するのは製造販売業者の責任であり、規制当局に提出される報告書の品質についても製造販売業者の責任である。

### 3. 個々の副作用の確認

様々な方法で収集された副作用は、規制当局に報告する必要があるかどうか確認されるべきである。確認が必要な内容は、主に有効な報告書かどうか、報告書の範囲内かどうか、重複報告書かどうかなどである。

#### 3.1 有効なレポート

まず、それが有効な報告書かどうかを確認しなければならない。有効な報告には、識別可能な患者、識別可能な報告者、被疑薬及び副作用の4つの要素を含めるべきである。4つの要素が不完全な場合は、無効な報告とみなされ、補足して報告されるべきである。「特定可能」とは、患者及び報告者の存在を確認できることをいう。患者の年齢(青年期、成人、高齢者などの年齢層)、生年月日、性別、氏名またはイニシャル、および患者を特定するためのその他の識別コードなど、患者の情報が入手可能な場合は、その患者を特定できると考えられる。症例情報を提供した関係者又は症例データを入手するために連絡を取った関係者は、最初の報告者だけでなく、情報を提供した他の者も特定できるようにすべきである。インターネットからの症例報告の場合、報告者が特定できるかどうかは、実在の人物がいるかどうか、すなわち有効な電子メールやその他の連絡先情報を提供できるかどうかにかかっている。

#### 3.2 レポートの範囲

患者がその薬物を使用すると、薬物投与の目的とは関係のない有害反応が生じる。副作用と医薬品との関連性が否定できない場合には、「疑わしい場合の報告」の原則に従って報告すること。報告の対象範囲は、通常の用法・用量で発現する副作用のほか、適応外使用、過量投与、禁忌への使用、副作用につながる医薬品の品質上の問題が疑われる場合等の適応外使用における有害事象である。

全ての医薬品の過量投与に関する情報を収集し、定期的な安全性最新報告書において考察すること。この報告書では、副作用の原因となる医薬品の過量投与を単一の副作用として報告すること。

外国に輸出された医薬品(香港、マカオ、台湾を含む)の副作用及び外国で発生した輸入医薬品の副作用については、患者の人種等にかかわらず、個別に行政への報告の対象としている。重篤でない副作用は個々の症例として報告する必要はないが、定期的な安全性最新報告に要約すべきである。

市販後調査や組織的なデータ収集等の副作用については、当該医薬品との因果関係が否定できないと判断した場合には、規制当局に報告すること。規制当局からの報告のフィードバックを含め、その他の情報源からの副作用は、製造販売業者が因果関係があると考えているかどうかにかかわらず、規制当局に報告すべきである。文献報告による副作用は、文献報告に記載された被疑薬が製造販売業者の製品であると判断された場合には、製造販売業者が因果関係を有すると考えているか否かにかかわらず報告すること。製造販売業者でないと判断された場合は、届出の必要はない。製造販売業者の製品か否か不明な場合には、製造販売業者の製品であると判断し、定期的な安全性最新報告の対象とすること。

複数の医薬品が文献に記載されている場合は、被疑薬の製造販売業者が被疑薬を報告しなければならない。被疑薬は文献の著者が決定するが、通常、著者は被疑薬と副作用との因果関係を表題や結論の中で言及する。被疑薬が文献の著者により特定された被疑薬と異なると報告者が信じる場合は、報告書の備考にその旨を記載することができる。

### 3.3 重複するレポートと非送信レポート

収集元の違いによる報告の重複を避けるために、製造販売業者は受け取った報告書を確認し、重複した報告書を削除する必要がある。重複しているかどうかかわからない場合は、報告すること。

## 4. 個々の症例における副作用の評価

医薬品安全性管理部門の職員は、個々の副作用報告(規制当局からの報告を含む)について評価を行い、副作用の大きさや重篤度: Seriousness の判断、医薬品と副作用との因果関係の評価を行う。

### 4.1 新医薬品副作用の判定

副作用の性質、重症度(Severity)、特徴又は結果が規格及び試験方法の用語又は添付文書の記述に適合しない場合には、新たな副作用(または予期しない副作用)とみなす。副作用が添付文書に記載されているか否かを製造販売業者が確信できない場合には、新規として取り扱うべきである。



致命的な副作用が発現した場合には、その副作用が致命的なものとなる可能性が添付文書や概要書において明らかでない限り、新規の副作用とみなすべきである。

同種の医薬品には、同一の副作用が複数存在することがある。そのような場合を「クラスの反応。」といい、「同類の他の医薬品と同様に、XX においても次のような副作用があらわれることがある。」、「XX という薬を含む同様の薬は...」「XX 剤に特定の副作用の発生が記録されておらず、医薬品の添付文書に次のように記載されている場合:」等のように、医薬品の添付文書等に明確に記載されていない限り、類薬は既知の副作用とはならない。「または似たような薬が原因の報告があります...」。この場合、当該副作用は当該医薬品の新たな副作用とみなすべきではない。

#### 4.2 副作用の重篤度: Seriousness の判定

次のような有害事象が発現した場合は重篤な副作用と判断すること。(1)死亡 (2)致命的な (3)入院または長期入院 (4)永続的または重大な障害/機能の喪失 (5)先天異常・先天異常 (6)治療を行わなければ、他の重要な医学的事象が上記のような状態に進展する。

「重症度: Severity」及び「重篤度: Seriousness」は副作用と同義ではない。「重症度: Severity」という用語は、特定の事象(軽度、中等度、重度の心筋梗塞など)の程度を表すためにしばしば用いられるが、その事象自体は医学的にあまり意味がない(激しい頭痛など)。「重篤度: Seriousness」とは異なります。これは、患者/事象の転帰、又は通常、生命を脅かす又は機能障害をもたらす事象に関連してとられる措置に基づく。重篤な副作用とは、「重篤度: Seriousness」ではなく、「重症度: Severity」を指す。

死亡症例は、単に症例の転帰そのものではなく、医薬品の副作用(心室細動など)によるものと理解すべきである。致命的な症例の副作用が軽い発疹や腹痛だけであれば、致命的なものにはならない。死亡の原因は、原疾患(癌など)の進行によるものと考えられ、重篤な副作用とは判断できず、死亡には分類できない。

#### 4.3 因果関係の判定

因果関係の判定は、因果関係評価とも呼ばれ、被疑薬と患者に発現した副作用・事象との相関評価である。WHO ガイダンスによれば、因果関係評価は確実性、可能性、可能性、可能性、条件付き、評価不能の 6 段階に分けられる。参照基準は次のとおりです。一定: 医薬品と副作用の発現との間には合理的な時間的關係がある。;薬物を中止すると、反応は消失するか、または急速に軽減し、改善する(すなわち、投与中止陽性);再投与により副作用(すなわち、再チャレンジ陽性)が発現し、重篤化するおそれがある;文献によって支持されている;基礎疾患など他の交絡因子は除外されている。

おそらく、薬物再導入歴がないことを除いて、「特定の」と同じ基準である。又は併用薬はあるが、基本的には併用薬による副作用の可能性を否定できる。

可能性としては、反応の発現は薬物摂取と妥当な時間的關係があり、文献的裏付けがある;副作用の原因となる薬剤が複数あるか、原疾患の病勢進行が否定できない。

考えにくい:副作用は薬物摂取時間と密接に関連しておらず、臨床症状は既知の副作用と一致しない。基礎疾患の発症も同様の臨床症状を示すことがある。

条件付:報告書の内容が完全ではなく、補足を待ってから評価するか、因果關係を判断するのが困難な場合、文献の裏付けがない場合。

The above 6 levels of evaluation can be expressed by the following table:

	Temporal relationship	Listed or not	De-challenge	Re-challenge	Other explanations
Certain	+	+	+	+	-
Probable	+	+	+	?	-
Possible	+	±	±?	?	±?
Unlikely	-	-	±?	?	±?
Conditional	Need more supplemental data to evaluate				
Unassessable	It is unavailable to get the required material for evaluation				

1. +は「はい」または「正」を示す。;- no または negative を示す。;±判定困難;?不明瞭であることを示す。
2. 時間的關係:医薬品の使用と副作用との間に合理的な時間的關係があるか。
3. 記載の有無:既知の副作用の種類と一致するかどうか。
4. 投与中止:中止または減量後に副作用が消失するか、軽減するか。
5. 再投与:被疑薬を再び使用し、同じ副作用が再び起こるかどうか。
6. 他の説明:副作用が併用薬の効果、患者の状態の進行、他の治療の効果によって説明できるかどうか。

最初の報告者(報告した医師、薬剤師等)は、報告書について因果關係評価を行うことがある。原則として、製造販売業者の見解は、最初の報告者の見解より低くすべきではない。製造販売業者が最初の報告者の意見と一致しない場合は、報告書の備考に記載することができる。原疾患、併用薬、品質に問題のある医薬品等、因果關係の判断を阻害する要因は多岐にわたるため、評価者は、医薬品と副作用との因果關係を科学的に評価し、これらの要因を安易に医薬品と副作用との因果關係を否定し、副作用を報告しないことができる。

## 5. 個々の副作用報告の提出

### 5.1 送信パス

製造販売業者は、医薬品副作用報告制度を利用して、個々の副作用報告を行わなければならない。製造販売業者は、登録関連情報を速やかに保管し、適時に更新しなければならない。

## 5.2 報告期限

副作用報告は、必要に応じ期限内に提出すること。報告開始日とは、製造販売業者又はその依頼者が個々の副作用を最初に報告し、その症例が有効な報告基準（第0日）を満たした日をいう。報告が適時に行われたか否かを評価するためには、第0日を記録する必要がある。文献報告書の0日目は、製造販売業者が文献を検索した日付である。中国における重篤な副作用は15暦日以内に報告すること。死亡例は直ちに報告し、その他の副作用は30暦日以内に報告すること。中国国外で発生した重篤な副作用については、15暦日以内に報告すること。

製造販売業者が副作用報告の収集を委託している場合は、委託先が受領した日を製造販売業者の受領日とする；国外報告の場合、0日目は外国製造販売業者が副作用情報を入手した日である。

提出すべきフォローアップ情報を受領した後、報告期間の計算を再開すべきである。得られたフォローアップ情報に基づき、報告の種類が変更されることがある。例えば、重篤でない報告が重篤になった場合には、変更された報告の種類の出発期間に応じてフォローアップ報告を提出する。

## 6. 個々の副作用報告の品質管理

製造販売業者は、報告内容が真実、完全かつ正確であることを保証すべきである。受け取った個々の副作用は、改ざんすることなくリアルタイムで記録すべきであり、主観的な推測や虚偽の報告は厳に禁じられる。副作用については、できる限り詳細な情報を得ることが求められており、個別症例報告書の記載事項は可能な限り記載すること。

副作用の記述には、患者の特徴、疾患及び病歴、治療歴、臨床経過及び診断、並びに副作用を裏付ける又は支持しないその他の情報を含む治療、転帰、臨床検査値等の副作用関連情報を含めること。説明は、情報の入手順ではなく、患者の経験順であることが望ましい。フォローアップ報告では、どちらが新しい情報を明確に記載すべきである。臨床検査データを除き、略語や英語の頭文字の使用は避けるべきである。報告書には、要求事項ごとに提供すべき主要な情報を補足資料に含めるべきであり、情報の入手可能性は説明の中で言及すべきである。関連する剖検又は剖検所見についても、記述の中で概説すること。

薬剤名、疾患名、副作用名、会社名を統一する。混乱を避けるため、医薬品の一般名及び商品名を正確に記載すること。副作用名、疾患名、診断及び症状は、<<WHO 副作用用語>>(WH OART)又は<<ICH 医学用語辞書>>(MedDRA)及び<<MedDRA 用語の選択>>等の関



連指針を参照すること。身体的指標、臨床検査結果は元の記録と一致していなければならない。文献報告で同定可能な患者ごとに症例報告書に記入すべきであり、文献が複数の患者を含んでいる場合には、適切な数の報告書に記入すべきである。文献の記述には、患者の特徴、疾患及び病歴、治療歴、臨床経過、診断及び有害事象の関連情報を含めること。公表された文献情報の出典を報告書の様式に記載し、報告書の様式に原本を添付してアップロードする。

## 7. 個々の副作用の追跡調査

フォローアップ及び調査の目的は、より詳細かつ正確な症例情報を得ることであり、報告書の正確な評価及び医薬品の安全性プロファイルに関する詳細な解析を行うことができる。

### 7.1 症例経過観察

個々の副作用情報の最初のバージョンは通常不完全であり、不足している情報がないかフォローアップを行うべきである。追跡調査の優先順位は、(1) 未記載の重篤な有害事象報告、(2) その他の重篤な有害事象報告、(3) 未記載の重篤でない有害事象報告である。さらに、管理部門が要求するようないくつかの特別な輸入事例報告書、及び表示の改訂につながる可能性のある全ての事例報告書も、フォローアップのために優先順位をつけるべきである。製造販売業者は、報告書に記載されていない情報を、手紙、電子メール、電話、訪問などで追跡し、完全な追跡記録を得ることができる。フォローアップ記録には、フォローアップ担当者(追跡調査を行う人と追跡調査を受ける人)、時間、場所、方法、内容、結果(例えば、フォローアップの対応、電話やインタビューの記録など。)を含めること。また、フォローアップの失敗も失敗の理由を記録する必要がある。フォローアップ記録は安全な場所に保管すべきである。より有益な情報を得るために、製造販売業者は具体的な質問事項を事前に設定し、フォローアップ方法を調整する必要がある。可能であれば、指示情報を記載した文書を入力すべきである。

フォローアップは、最初の報告までの期間を遅らせることなく、できるだけ早く完了すべきである。最初の報告期間内にフォローアップ結果が得られない場合には、最初の報告書をまず規制当局に提出し、その後フォローアップ情報を提出すべきである。長期間のために関連情報を得ることができないことを避けるために、フォローアップはできるだけ早く行われるべきである。フォローアップ報告も報告スケジュールに従って提出すること。全ての妊娠曝露症例について、製造販売業者は妊娠が終了するまで可能な限りフォローアップを行い、妊娠の結果を明確に記録すべきである。

製造販売業者が有用と判断した文献報告の個々の副作用;より包括的な情報を得るために必要であれば追跡調査を実施することができる。

フォローアップは以下のいずれかの状況で終了することがある。(1)報告者から得られた情報で十分である。(2)報告者はそれ以上の情報を持たないか、フォローアップを拒否する。(3)二度目のフォローアップ後に新たな情報はなく、継続的なフォローアップによってさらなる

情報を得ることはできない (4)報告者は、異なる日に三回以上連絡を取ることはできない。(5)メールと手紙が返信される。他の連絡方法はない。

## 7.2 死亡事故調査

製造販売業者は、受理した死亡症例について調査を行い、死亡調査報告書を作成し、15 暦日以内に提出すること。調査内容は、死亡症例の一般情報の検証、補完・補完、医薬品の使用、副作用の発生状況、診断・治療等である。医薬品の保存・流通環境、類似の副作用情報等の把握。;他院へ転院した場合は、他院の治療情報を調査すること。また、患者の病歴、剖検報告その他の情報は、実際の状況に応じて収集すべきである。製品の品質についても調査中に検討し、必要に応じて品質調査を実施すること。

## 8. 個々の副作用のデータ管理

本ガイドラインにおけるデータとは、副作用情報の原記録(インタビュー記録、電話記録、電子メールまたはスクリーンショット、文献検索記録、報告書原本など)、フォローアップ記録、提出報告書、未提出報告書、国の副作用モニタリングシステムからのフィードバック報告書、死亡事故調査報告書、その他の調査・連絡に関する報告書等、個々の副作用の収集・報告に関する全てのデータを指す。データキャリアの形式によって、電子データと紙データに分けられる。

データ管理は、データの収集、記録、伝送、処理、レビュー、報告、保管から破棄に至るまで、データのライフサイクル全体を通じて行われるべきであり、真実性、完全性、セキュリティ、およびトレーサビリティの原則に従うべきである。

個々の副作用情報については、調査、解析、評価等を容易にするため、Excel シート等のデータベース又は医薬品安全性監視情報システム・プラットフォーム等で管理し、報告書の作成に当たっては、原記録、追加記録及び調査報告書へのトレーサビリティを確保すること。

データのセキュリティと機密性を確保するために、厳格なアクセス制御をデータベースに実装し、許可された担当者のみがアクセスできるようにする必要がある。ログインアカウントとパスワードは極秘にすること。同時に、アカウントとパスワードの紛失は、人事異動によって避けるべきである。データベース内のデータは定期的にバックアップし、パフォーマンスの良いコンピュータまたは記憶媒体に保存する必要がある。コンピュータは、機器の損傷や旧式化によるデータの損失を防ぐために保守する必要がある。

紙データの記録は、明確で、読みやすく、理解しやすいものでなければならない。紙データの分類を行い、検索しやすいように目次を作成する。保存期間中に紙のデータが意図的に、または意図せずに改ざんまたは紛失されないように、安全管理および保管手順を確立する必要がある。すべての電子データおよび紙データは、ファイル管理の要件に従ってアーカイブする必要がある。

### Reference:

<https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20181221172901438.html>

本ドキュメントで掲載している翻訳は、正文ではなく、最終改正版でない法令・通知も含まれています。法的効力を有するのは中国語語の法令・通知自体であり、翻訳はあくまでその理解を助けるための参考資料です。

本ドキュメントの利用に伴って発生した問題について、一切の責任を負いかねますので、法律上の問題に関しては、中国政府と規制当局に掲載された中国語の法令・通知を参照してください。

The translations provided in this document are not the original text and include laws and notices that are not final revisions. It is the Chinese language laws and regulations and notifications themselves that have legal effect, and the translation is just a reference material to help understanding them. We are not responsible for any problems that may arise from the use of this document. Please refer to the Chinese language statutes and notices posted by the Chinese government and regulatory authorities for legal issues.

## [in English]

### Annex

#### **Guidelines for the Collection and Reporting of Individual Adverse Drug Reactions**

This guideline is intended to regulate the collection and reporting of individual adverse reactions for post-marketing drugs, the marketing authorization holders to conduct relevant work about reporting of adverse drug reaction reports. This guideline is developed according to the Central Committee of the Communist Party of China, General Office of the State Council (Opinions on Deepening the Reform of the Examination and Approval System to Encourage the Innovation of Pharmaceutical Drug and Medical Devices ) (District No. 42 [2017]), "*Management methods of Adverse Drug Reactions Reporting and Monitoring*" (Order No. 81 of the Ministry of Health ). "*Announcement on Direct Reporting of Adverse Reactions by Marketing Authorization Holders*" (Announcement No. 66 [2018] of National Medical Products Administration), referring to the International Council for Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, *Post-Approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting*" (ICH E2D).

This guidance is applicable to marketing authorization holders (including the manufacturers holding the drug approval license, hereinafter referred to as the holders) to conduct the collection and reporting of individual adverse drug reactions.

Health Administration Department of the State Council and Drug Regulatory Department has other provisions on the collection and reporting of adverse reactions of vaccines. For vaccine reports, comply with those provisions.

Individual adverse drug reactions in this guideline refer to adverse reactions that occur in a single patient using a drug. A case report of adverse drug reactions refers to a table or collection of elements of adverse drug reactions and related information that the holder has filled out in accordance with the requirements of the regulatory authorities.

#### **1. Collection of individual adverse drug reactions**

The collection and reporting of individual adverse drug reactions is the most basic Pharmacovigilance activity and the fundamental legal liabilities to be fulfilled by the holders. Holders should establish effective information channels for doctors, pharmacists, and patients, to actively collect adverse reactions from clinical use, clinical research, market programs, academic literatures and relevant websites or forums of the holders.

The holders shall not interfere with the spontaneous reporting behavior of the reporter for any reason or method.

### **1.1 Medical institutions**

The holders can regularly collect clinical happened adverse drug reactions from health care professionals through daily visits, e-mails, telephones, faxes, etc, detailed record and establish and archive adverse drug reactions information files.

When signing a drug purchase and sales contract with a medical institution, the holder or its distributor should let the medical institution fully understand the holder's responsibility for adverse reaction reporting and encourage health care professionals to report the adverse reaction to the holder.

### **1.2 Pharmaceutical business**

Pharmaceutical business should directly report adverse reactions information to holders and the holders should establish a smooth channel for reporting information. .

Holders collect individual adverse drug reaction from drug distributors and both parties should stipulate the responsibilities of distributors in the entrustment agreement, and specify the requirements of information collection and transmission.

The holder should regularly assess the ability of the distributors on fulfilling the responsibility of adverse drug reactions information collection responsibility and take necessary measures to ensure the quantity and quality of the collected information.

### **1.3 Phone and complaint**

The contact phone number published in the drug instruction, drug label and holder portal website is an important way for patients to report adverse reactions, make complaints or consultations. The holder shall designate a person responsible for answering the call, collecting and recording adverse reaction information reported by the patient or other individual (for example, doctor, pharmacist, and lawyer). The phone should be kept unblocked, and people should answer the phone during working hours. Voice messages should be set during non-working hours. If the phone number is changed, number should be updated in the drug instruction, drug label and holder portal website in a timely manner. Holders should inform the consumers of adverse reaction reporting ways in an effective manner. 3

Encourage the holder to set up a special adverse reaction report phone, the designated person is responsible for answering the call, collecting and recording the adverse reaction information reported by the patient. The holder shall inform the consumer of the phone and its function in an efficient manner.

The holder should also report adverse drug reactions from legal channels, whether the report has been submitted by other reporters to the regulatory authorities or not.

#### **1.4 Literature**

Literature is one of the sources of high-quality information on adverse drug reactions. Holders should regularly search the literature and report adverse reactions from the literature sources. The holder shall establish a literature search procedure to define the frequency, time range, source of the literature, type of document, and search strategy of the literature search.

For new launched drugs or imported drugs on market less than 5 years, the literature search should be conducted at least once every two weeks. For other drugs, literature search should be conducted once per month in principle and the frequency of searches may be determined according to the variety risk situation. The time range of the search should be continuous and not interrupted.

Holders should systematically search the widely used literature databases, which include domestic literature databases such as CNKI, VIP , Wanfang database, as well as foreign literature databases such as PubMed, Embase, and Ovid . Both domestic and foreign literatures need to be retrieved in at least two database at the same time.

The types of literature on adverse reactions mainly include: individual case reports, case series, review of adverse reactions, etc. In addition, clinical efficacy and safety studies, meta-analyses, etc. may also involve adverse drug reactions. Individual Adverse reactions from sources of literature were obtained primarily by searching of individual case reports (describe and discuss adverse reactions in individual patient, for example: A Case of Liver Failure Caused by XX Drug) and case series (describe and discuss adverse reactions of the same nature in multiple patients, for example: Four cases of anaphylactic shock induced by XX drugs). For adverse reactions reported in other types of literature (such as clinical observational study with observing therapeutic effect as the main purpose), are generally not reported as individual cases.

Holders should develop a reasonable search strategy to ensure the comprehensiveness of the search results and reduce missed reports. For example, the searched keywords should use the international non-Proprietary name (INN)/active ingredient of the drug, or the drug generic name, product name, or alias combination approved by the drug regulatory authority.

### **1.5 Internet and related ways**

Holders should regularly visit websites initiated or managed by the holders to collect possible adverse events. There is no need for holders to search for external websites, but if the holder is aware of an adverse reaction in the external website, they should assess whether the report need to be reported or not.

Holders should use the company's public website to collect spontaneous adverse reaction reports, such as creating a dedicated path for adverse drug reaction reports on the website, providing reporting methods, reporting forms, and guidance on reporting content, publishing the full and up-to-date product instructions.

Print media, digital media, and social media/platform initiated or hosted by the holders are also one of the sources of adverse drug reactions, such as the use of corporate public WeChat accounts, Weibo, forums, and case- sharing sessions.

### **1. 6 Post-marketing studies and programs**

Individual adverse drug reactions found in post-marketing studies (including studies conducted abroad) initiated by holders or data collected programs organized by holders, such as clinical trial, non-interventional epidemiological studies, drug intensive monitoring, patient support programs, market research or other marketing promotion programs were all should be reported as requirement.

Adverse reactions found in post-marketing studies or programs needed to be reported to the regulatory authorities by the holders in principle. But the holders must not interfere with the research or program partners' reporting behaviors for any reason or means.

### **1. 7 Regulatory authority sources**

The report of adverse drug reactions reported by the domestic regulatory authorities to the holders is mainly used for the safety analysis and evaluation of the products by the holders. The holder shall process the feedback report according to relevant requirements, such as terminology regularization, severity and expectation evaluation, and report them according to the reporting scope and time limit requirements of individual adverse drug reaction. (Refer to section 3.2 and 5.2).

If the report of adverse drug reactions reported by the overseas regulatory authorities to the holders meets the requirements of overseas reporting, it shall be submitted to the regulatory authorities in accordance with the processing flow of overseas reports.

## **2. Management of adverse drug reactions**



## 2.1 Record

The first person of the holder or its designated client who is notified of the individual adverse reactions by the holder or designated client acts as the first recipient. The first recipient should obtain comprehensive information on adverse reactions as much as possible, including the patient's information, the reporter's information, the suspected drugs and concomitant medications, and the occurrence of adverse reactions. If it is difficult to get more information, the first recipient should firstly obtain four elements of information (see 3.1).

The adverse drug reactions received by various ways e.g. e-mail, letter, telephone, doctor visit, etc. should be recorded as original source data. In addition to the reporter, other relevant personnel who provide case report information should also be recorded to ensure that the information provider is identifiable (see 3.1). Records should be truthful, accurate and objective and should be kept in a safe place. The original record can be a paper record, or it can be an electronic document, a recording, or a screenshot of a website. The adverse event collection form should be developed for routine collection methods such as telephone records and doctor visit.

All original records should clearly document the date on which the holder or its client obtained the adverse drug reaction and the name of the first recipient and their contact details. The Literature retrieval date, personnel, search strategy, etc. shall be recorded and save the original documents obtained by the search; if the relevant information is not retrieved, it shall be recorded.

For data received from the regulatory authorities, the holder should ensure that the feedback data is downloaded in a timely manner, recording the time of feedback, download, quantity, name of person downloading data and other relevant information.

## 2.2 Delivery

The original record of individual adverse drug reaction is transferred to the pharmacovigilance department by the first recipient, the authenticity and integrity shall be maintained and shall not be deleted or omitted. In order to ensure the timeliness of the report, the time limit for transmission should be required. All missing information and changes to the original data should be noted with comments. The holder shall establish rules for dealing with the missing information to ensure consistency. The Pharmacovigilance Department shall number the original adverse reaction records received, and the number shall be continuous, by which may trace back to the original record.

## 2.3 Verification

The holder should evaluate the authenticity and accuracy of the individual adverse reaction

information. When it is suspected that the patient or reporter actually exists, or suspects the accuracy of the information, the information should be verified as much as possible. Reports from regulatory feedback are defaulted to be true and accurate but if the holder believes that the report may affect the overall safety assessment of the drug, it should also be verified as far as possible.

If the adverse drug reaction comes from partners other than the holder, such as enterprises entrusted information collection units, entrusted literature retrieval agencies, research cooperation units, etc., there should be binding provisions in the agreement between the parties to ensure that the information collected by the partner is true and accurate. It is the holder's responsibility to check or review the adverse reaction information provided by the partner and the holder is responsible for the quality of the report submitted to the regulatory authorities.

### **3 Confirmation of Individual Adverse Drug Reactions**

Adverse drug reactions collected through various means should be confirmed whether they need to be submitted to the regulatory authorities. The content that needs to be confirmed mainly includes: whether it is a valid report, whether it is within the scope of the report, whether it is a duplicate report, etc.

#### **3.1 Valid Report**

First, it should be confirmed whether it is a valid report. A valid report should include the following four elements: identifiable patient, identifiable reporter, suspected drug, and adverse reaction. If the four elements are incomplete, they are regarded as invalid reports and should be supplemented and then reported.

“Identifiable” means being able to confirm the presence of the patient and the reporter. When the patient's one or more of the following are available, the patient is considered identifiable: age (or age group, such as adolescent, adult, elder), date of birth, gender, name or initials, and other identification codes for the patient. Relevant personnel who provide case information or who were contacted to obtain case data should be identifiable: not only the first reporter but also other persons who provide information. For case reports from the Internet, the reporter's identifiability depends on the presence of a real person, ie to provide a valid e-mail or other contact information.

#### **3.2 Reporting scope**

The patient's use of the drug has a harmful reaction that is not related to the purpose of the drug administration. When the correlation between the reaction and the drug cannot be ruled

out, it should be reported in accordance with the principle of “reporting when suspicious”. The scope of the reporting includes adverse reactions of the drug under normal usage and dosage, as well as harmful reactions that occur in the case of off-label use, such as use for unapproved indication, overdose, use for contraindications, and suspected drug quality problems that lead in harmful reactions, etc.

All drug overdose information should be collected and discussed in the periodic safety update report, where the drug overdose that causes adverse reactions should be reported as a single adverse drug reaction.

The adverse reactions of drugs that are exported to overseas (including Hong Kong, Macao and Taiwan) and the adverse reactions of imported drugs which occur in foreign countries, regardless of the ethnicity of the patients, are in the scope of individual case reporting to the regulatory authorities. Non-serious adverse reactions need not be reported as an individual case, but should be summarized in periodic safety update reports.

Adverse reactions from post-marketing research or organized data collection projects should be reported to regulatory authorities after the reporter or holder judges that there is a possible causal relationship with the drug. Adverse reactions from other sources, including reports feedback from regulatory authorities, should be reported to regulatory authorities regardless of whether the holder considers that there is a causal relationship.

For adverse reactions from Literature, if the suspect drug mentioned in the literature report is determined to be the holder's product, it should be reported regardless of whether the holder believes that there is a causal relationship; if it is determined that the product is not the holder, it is not required to report. If it is not certain whether it is a holder's product, it should be assumed that it is holder's product and is discussed in the periodic safety update report, it may not be reported as a case of adverse reaction.

If multiple drugs are mentioned in the literature, suspected drugs should be reported and reported by the holder of the suspected drug. Suspected drugs are determined by the author of the literature, and usually the author mentions the causal relationship between suspected drugs and adverse reactions in the title or conclusion of the article. If the reporter believes that the suspected drug is different from the suspected drug identified by the author of the literature, it can be noted in the remarks of the report.

### **3.3 Duplicate and non-submission reports**

In order to avoid repeated reports due to different collection sources, the holder should check the received reports and get rid of the duplicated reports. If you are not sure whether it is duplicated, you should report it.

#### 4. Evaluation of adverse drug reactions in individual cases

The Pharmacovigilance Department staff should evaluate the individual adverse drug reaction report after receiving it (including reports from regulatory authorities), the evaluation includes the judgment of listedness and seriousness of adverse reactions, and causal relationship assessment between drugs and adverse reactions.

##### 4.1 Determination of new adverse drug reactions

When the nature, severity, characteristics, or result of an adverse reaction does not conform to the terminology or description in the specification, it should be considered as a new adverse reaction (or unsuspected adverse reaction). If the holder cannot be certain that the adverse reaction is listed or not, it should be treated as new.

Adverse reactions leading to Fatal should be considered as a new adverse reaction unless it is clear in the specification that the adverse reaction may result in Fatal.

The same class of drug may have one or several of the same adverse reactions, called "class reactions." Class reactions should not default to be known adverse reactions, unless they are clearly described in the drug label, for example: "As with other drugs of the same class, drug XX may also have the following adverse reactions." or "similar drugs, including drugs XX will cause ...". If Drug XX has no record of the incidence of a particular adverse reaction, and in the drug label may appear as: "It has been reported that other drugs in this class may cause ..." or "there are reports of similar drugs can cause ..., but has not yet received reports of the drug XX." In this case, the particular adverse reaction should not be considered to be a new adverse reaction to drugs XX.

##### 4.2 Determination of seriousness of adverse drug reactions

Adverse reactions that are in one of the following damaging conditions should be judged as serious adverse drug reactions: ( 1 ) Fatal; ( 2 ) life-threatening; ( 3 ) hospitalization or prolonged hospitalization; ( 4 ) permanent or significant disability / Loss of function; ( 5 ) Congenital anomalies /birth defects; ( 6 ) Lead to other important medical events, without treatment will develop to those conditions listed above.

"Severity" and "Seriousness" are not synonymous with adverse reactions. The term "severity" is often used to describe the extent of a particular event (such as mild, moderate, or severe myocardial infarction), but the event itself may be less medically meaningful (such as severe headache); the "seriousness" is different. It is based on the outcome of the patient / event or the measures taken, which are usually associated with events that result in life-threatening or impaired function. Serious adverse drug reactions refer to their "seriousness" rather than "severity".

Fatal cases should be understood as cases that the suspected Fatal is due to adverse drug reactions (such as ventricular fibrillation), rather than just the case outcome itself. If the adverse reaction of the Fatal case is only mild rash or abdominal pain, it cannot lead to Fatal. The cause of Fatal may be due to the progress of the original disease (such as cancer), it can't be judged as serious adverse drug reactions, and can't be classified as Fatal.

### 4.3 Determination of causal relationship

The determination of causal relationship, also known as causality evaluation, is the correlation evaluation between the suspected drug and the adverse reactions/events occurred in patient. According to the WHO guidance, the causality evaluation is divided into 6 levels as certain, probable, possible, unlikely, conditional, and unassessable. The reference criteria are as follows:

**Certain:** There is a reasonable time relationship between the drug and the occurrence of adverse reactions; after the drug is stopped, the reaction disappears or is quickly relieved and improved (ie, dechallenge positive); the adverse drug reaction reappears when drug is reintroduced (ie, rechallenge positive), and may be significantly aggravated; It is supported by literature; it has ruled out other confounding factors such as the underlying disease.

**Probably:** the same criteria as that of "Certain" except no drug reintroduction history. Or although there are concomitant medications, but basically can rule out the possibility of adverse reactions caused by concomitant medications.

**Possibly:** the onset of the reaction is with reasonable time relationship to drug intake, and there is literature support; but there is more than one drug that causes adverse reactions, or the disease progression of the underlying disease cannot be excluded.

**Unlikely:** the adverse reaction is not closely related to the time of drug intake, and the clinical manifestations are not consistent with the known adverse reactions of the drug. The development of the underlying disease may also have similar clinical manifestations.

**Conditional:** the content of the report is not complete, wait for the supplement and then evaluate, or the causal relationship is difficult to determine, lack of literature support.

The above 6 levels of evaluation can be expressed by the following table:

	Temporal relationship	Listed or not	De-challenge	Re-challenge	Other explanations
Certain	+	+	+	+	-
Probable	+	+	+	?	-
Possible	+	±	±?	?	±?
Unlikely	-	-	±?	?	±?
Conditional	Need more supplemental data to evaluate				
Unassessable	It is unavailable to get the required material for evaluation				

1. + indicates yes or positive; - indicates no or negative; ± indicates difficult to judge; ? indicates unclear.
2. Temporal relationship: Whether there is a reasonable time relationship between the use of drugs and adverse reactions.
3. Listed or not: Whether the adverse reaction is consistent with the type of adverse reaction known to the drug.
4. Dechallenge: Whether the adverse reactions disappear or are alleviated after stopping or reducing the dose.
5. Rechallenge: Whether the suspected drug is used again and the same adverse reaction occurs again.
6. Other explanations: Whether the adverse reactions can be explained by the effects of the concomitant medications, the progress of the patient's condition, and the effects of other treatments.

The initial reporter (such as the doctor, pharmacist who reported the case) may make a causality evaluation on the report. In principle, the MAH's opinion should not be lower than the initial reporter. If the MAH is inconsistent with the initial reporter's opinion, it can be stated in the remarks of the report. A variety of factors may interfere with the judgment of causality, such as the underlying disease, concomitant medications or drugs with suspicious quality problems, etc., the evaluator should scientifically assess the causal relationship between drugs and reactions, can't blindly use these factors as an excuse to rule out the causality between drug and adverse reactions and not to report the adverse reactions.

## **5. Submission of individual adverse drug reaction reports**

### **5.1 Submission path**

MAH shall submit individual adverse drug reaction reports through the Drug Adverse Event Reporting System. The MAH shall promptly maintain the registration related information and update it in a timely manner.

### **5.2 Report Timeline**

Adverse drug reaction reports should be submitted within timeline as required. The reporting start date is the date on which the MAH or its client receipt of the individual adverse reaction at the first time and the case meets the valid reporting criteria, also known as day 0. The date of day 0 needs to be recorded to evaluate whether the report is submitted in a timely manner. The day 0 of the literature report is the date on which the MAH retrieves the literature. Serious adverse drug reactions occurred within the territory of China shall be reported within 15 calendar days. Fatal cases shall be reported immediately, and other adverse drug reactions

shall be reported within 30 calendar days. Serious adverse drug reactions occurred outside the territory of China shall be reported within 15 calendar days.

If the MAH entrusts commissioned party to collect adverse reactions, the date receipt by commissioned party is regarded as the receipt date of MAH; for the overseas reports, the day 0 is the date of foreign MAH receipt of adverse reaction information.

After receiving the follow-up information which should be submitted, the reporting timeframe calculation should be re-started. Based on the follow-up information received, the report type may change, e.g. If the non-serious report becomes serious, the follow-up report should be submitted according to the changed report type submission timeframe.

## **6. Quality control of individual adverse drug reaction report**

The MAH should ensure that the report content is true, complete and accurate. The received individual adverse drug reaction should be recorded in real time, without tampering, subjective speculation, and false reports are strictly prohibited. It is required to obtain detailed information on adverse drug reaction as much as possible, and the items in the individual case report form should be filled out as much as possible. The narrative description of adverse drug reaction should include patient characteristics, disease and medical history, treatment history, clinical course and diagnosis, and adverse reaction-related information such as treatment, outcomes, laboratory evidence, including other information supporting or not supporting adverse reaction. . The description should be in a reasonable chronological order, preferably in the order of the patient's experience, rather than the chronological order of information receiving. In the follow-up report, it should be clearly stated which is new information. Except for the laboratory data, the use of abbreviations or English acronyms should be avoided. The report should include key information in the supplemental materials, which should be provided per requirement and the information availability should be mentioned in the narrative description. Any relevant autopsy or autopsy findings should also be outlined in the narrative description.

The name of the drug, disease, the adverse reaction, and the company should be filled in standardized. The generic name and trade name of the drug should be accurately filled out to avoid confusion. The name of the adverse reaction and the disease, diagnosis and symptom should refer to the <<WHO Adverse Reactions Terminology>> (WHOART) or << ICH Medical Dictionary for Regulatory Activities >>(MedDRA) and its Companion guidelines, such as << MedDRA term selection: points to consider>>. Physical indicators, laboratory results should be consistent with the original records.

For each identifiable patient in the literature report, a case report form should be filled out, so if a literature involves multiple patients, the appropriate number of report forms should be



filled out. The narrative description of the literature should include related information of patient characteristics, disease and medical history, treatment history, clinical course, diagnosis, and adverse events. The source of published information of the literature should be provided in the report form, and the original literature should be uploaded as an attachment to the report form.

## **7. Follow-up and investigation of individual adverse drug reaction**

The purpose of follow-up and investigation is to obtain more detailed and accurate case information, so that an accurate evaluation can be made for the report and an in-depth analysis can be conducted on the safety profile of the drug.

### **7.1 Case follow-up**

The initial version of the individual adverse reaction information is usually incomplete and should be followed up for missing information. The priority of follow-up is: (1) unlisted and serious adverse event report, (2) other serious adverse event report, (3) unlisted and non-serious adverse event report. In addition, some special import case reports, such as those required by administrative department, and any case report that may lead to revision of the label, should also be prioritized to follow up. The MAH can track the missing information in the report by letter, email, phone, visit, etc., and have complete follow-up records. Follow-up records should include follow-up person (the person performing the follow-up and the person being followed up), time, location, method, content, results (eg, follow-up response, telephone or interview records, etc.). And follow up failures should also record the reason of the failure. Follow-up records should be kept in a safe place. In order to obtain more valuable information, the MAH should preset specific questions and follow-up methods may need to be adjusted. If possible, a written documentation of the provided dictating information should be obtained. Follow-up should be completed as soon as possible without delaying the timeframe for initial reporting. If the follow-up results are not available within the initial reporting timeframe, the initial report should be submitted to the regulatory authority first, then submit follow-up information. Follow-up should be done as soon as possible to avoid the inability to obtain relevant information due to the long time. Follow-up reports should also be submitted in accordance with the reporting timeline. For all received pregnancy exposures cases, the MAH should follow up as much as possible until the termination of pregnancy and clearly record the pregnancy outcome.

The individual adverse reaction reported in the literature, which the MAH deems valuable; follow-up may be performed if necessary to obtain more comprehensive information.

Follow up may be terminated in one of the following situations: ( 1 ) the information obtained

from the reporter is sufficient; ( 2 ) the reporter has no further information or refuses to follow up; ( 3 ) there is no new information after twice follow up, and no further information can be obtained by continuing follow-up; ( 4 ) The reporters cannot be contacted more than three times on different dates; ( 5 ) The mail and letter are returned and there are no other available contact methods.

## 7.2 Fatal Case Investigation

The MAH shall investigate the received fatal cases, complete the fatal investigation report and submit it within 15 calendar days. The investigation includes: verifying, supplementing and perfecting the general information of the fatal case, drug use, adverse reaction occurrence, diagnosis and treatment, etc.; understanding the drug storage and liquid distribution environment, similar adverse reactions information, etc.; If the patient was transferred to another hospital, the relevant treatment information in another hospital should be investigated. In addition, the patient's medical history, autopsy report and other information should be collected according to the actual situation. The product quality should also be reviewed during the investigation and quality investigation should be carried out if necessary.

## 8. Data management of individual adverse drug reaction

The data in this guideline refers to all data related to the collecting and reporting of individual adverse drug reaction, including the original records of adverse reaction information ( such as interview records, telephone records, emails or screenshots, literature search records, original report form ) , follow-up records, submitted report forms, non-submitted report forms, feedback reports from national adverse drug reaction monitoring systems, Fatal investigation reports, and other reports related investigations and communication. According to the form of the data carrier, it is divided into electronic data and paper data.

Data management should run through the entire life cycle of data, from data collection, recording, transmission, processing, review, reporting, storage to destruction, and should adhere to the principles of truthfulness, integrity, security, and traceability.

Information on individual adverse drug reaction should be managed in database to facilitate searching, analysis and evaluation, etc., e.g. Excel sheet, or the pharmacovigilance information system / platform of MAH. The submitted adverse drug reaction report form should be traceable back to the original record, follow-up record and investigation report.

In order to ensure the security and confidentiality of the data, strict access control should be implemented on the database, and only authorized personnel can access it. The login account and password should be kept strictly confidential. At the same time, the account and password lost should be avoided due to personnel turnover. The data in the database should be backed

up regularly and stored in a computer or storage medium with good performance. The computer should be maintained to prevent data loss due to equipment damage or obsolescence.

The recording of paper data should be clear, readable and understandable. Paper data classification should be done and table of contents should be established for easy searching. Safety control and archiving procedures should be established to ensure that paper data is protected from being altered or lost intentionally or unintentionally during the retention period. All electronic data and paper data should be archived in accordance with the requirements of file management.

Reference:

<https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20181221172901438.html>

©2019 by HiroPharmaConsulting® and DeltaMed

HiroPharmaConsulting

16-12-703, Kikawa-Higashi, 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-city, Osaka, 532-0012, Japan

<https://www.hiropharmaconsulting.com/>

DeltaMed (Hangzhou) Co., Ltd

Room D3205, 3rd Floor, Building 1(North), No. 368 Liuhe Road, Puyan Street, Binjiang District, Hangzhou, Zhejiang, China

<http://www.deltacro.com/>

本ドキュメントで掲載している翻訳は、正文ではなく、最終改正版でない法令・通知も含まれていません。法的効力を有するのは中国語語の法令・通知自体であり、翻訳はあくまでその理解を助けるための参考資料です。

本ドキュメントの利用に伴って発生した問題について、一切の責任を負いかねますので、法律上の問題に関しては、中国政府と規制当局に掲載された中国語の法令・通知を参照してください。

The translations provided in this document are not the original text and include laws and notices that are not final revisions. It is the Chinese language laws and regulations and notifications themselves that have legal effect, and the translation is just a reference material to help understanding them. We are not responsible for any problems that may arise from the use of this document. Please refer to the Chinese language statutes and notices posted by the Chinese government and regulatory authorities for legal issues.