



持有人开展不良事件监测工作指导原则

广东省药品不良反应监测中心



目录

The background of the top section features a blurred image of a medical professional's hands holding a stethoscope. Overlaid on this are several blue hexagonal icons: a heart, a person silhouette, and a house. Text elements include 'MEDICAL' in a bold font, and a list of medical roles: 'Health Care', 'Doctor', 'Hospital', 'Pharmacist', 'Nurse', 'Dentist', 'First Aid', 'Surgeon', and 'Emergency'.

01 我省不良事件监测工作现状

02 持有人责任和义务

03 不良事件报告、评价和处置

04 重点监测和再评价

05 风险控制



01

我省不良事件监测工作现状

中国不良事件法规的发展历程(2008-2018)

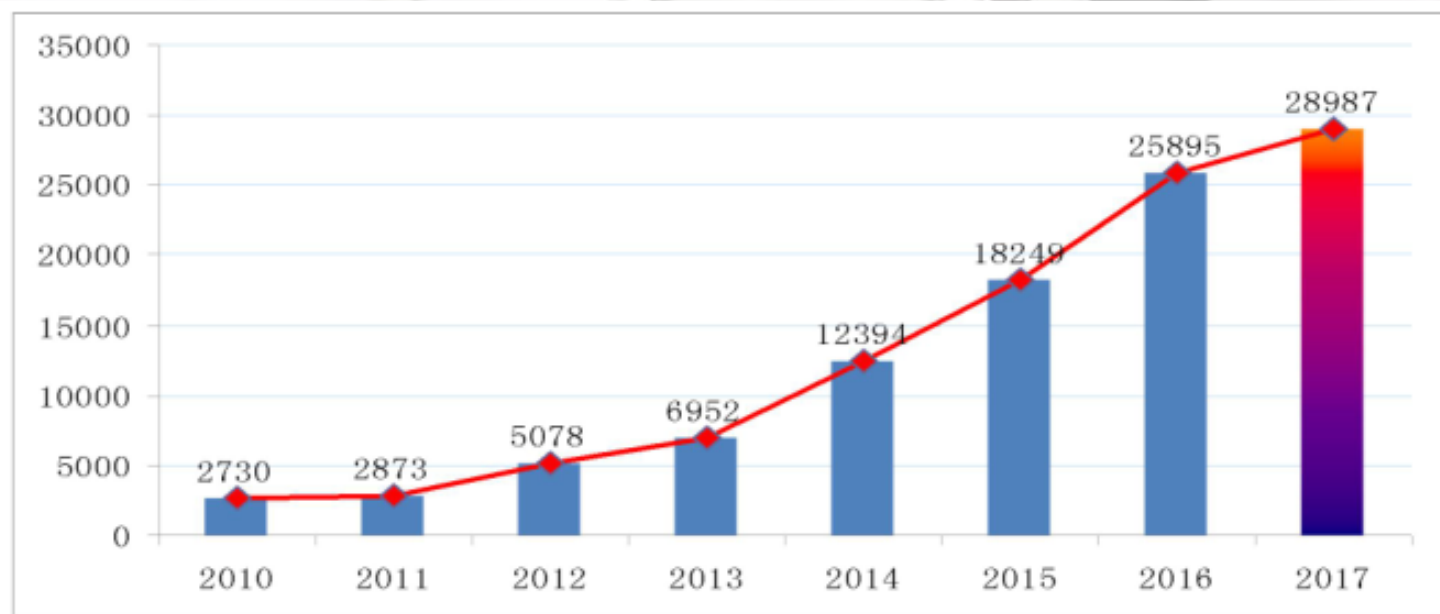


规范性文件



部门规章

我省不良事件报告现状



2010-2017年全省可疑医疗器械不良事件报告情况

- ➕ 2017年28987份，排全国第三，百万人口报告数278份
- ➕ 医疗机构报告占98%，持有人（生产企业）仅占1-2%
- ➕ 涉及我省产品的不良事件报告占19%

管理办法的主要变化



不良事件监测模式更加切合医疗器械风险管理的科学要求



突出上市许可持有人持续开展产品上市后安全研究的责任和义务



进一步强化监测和监管要求

法规要求（第三条）



01

应当具有保证医疗器械安全有效的质量管理能力和相应责任能力

02

建立医疗器械不良事件监测体系

03

向医疗器械不良事件监测技术机构（以下简称监测机构）直接报告医疗器械不良事件

04

由持有人授权销售的经营企业、医疗器械使用单位应当向持有人和监测机构报告医疗器械不良事件

05

持有人应当对发现的不良事件进行评价

06

根据评价结果完善产品质量，并向监测机构报告评价结果和完善质量的措施

07

需要原注册机关审批的，应当按规定提交申请

08

境外持有人指定的代理人应当承担境内销售的进口医疗器械的不良事件监测工作，配合境外持有人履行再评价义务

法规要求

第十四条 持有人应当对其上市的医疗器械进行持续研究，评估风险情况，承担医疗器械不良事件监测的责任，根据分析评价结果采取有效控制措施，并履行下列主要义务：

- （一）建立包括医疗器械不良事件监测和再评价工作制度的医疗器械质量管理体系；
- （二）配备与其产品相适应的机构和人员从事医疗器械不良事件监测相关工作；
- （三）主动收集并按照本办法规定的时限要求及时向监测机构如实报告医疗器械不良事件；
- （四）对发生的医疗器械不良事件及时开展调查、分析、评价，采取措施控制风险，及时发布风险信息；
- （五）对上市医疗器械安全性进行持续研究，按要求撰写定期风险评价报告；
- （六）主动开展医疗器械再评价；
- （七）配合药品监督管理部门和监测机构组织开展的不良事件调查。

第十五条 境外持有人除应当履行本办法第十四条规定的义务外，还应当与其指定的代理人之间建立信息传递机制，及时互通医疗器械不良事件监测和再评价相关信息。



02 不良事件监测体系建设

不良事件监测体系

管理制度

1. 医疗器械不良事件监测部门及人员岗位职责；
2. 医疗器械不良事件收集、调查、分析、评价、上报、控制等工作程序；
3. 医疗器械群体不良事件应急处理程序；
4. 医疗器械产品上市后定期风险评价制度；
5. 医疗器械重点监测工作程序；
6. 医疗器械不良事件监测培训制度；
7. 医疗器械不良事件监测记录和档案管理制度；
8. 医疗器械数据库维护工作制度；
9. 其他相关制度。

不良事件监测体系



部门设置

应**设立或指定部门**负责医疗器械不良事件监测工作，配备**办公场所、设备和经费**

应配备**数量与其规模相适应的不良事件监测人员**，（Ⅲ类医疗器械上市许可持有人原则上应当配备**专职人员**，Ⅱ类医疗器械上市许可持有人应当配备**相对稳定的人员**）。

监测人员应经过相关专业培训并具备以下基本条件：

- **熟悉**医疗器械不良事件监测**相关法规**；
- **熟悉**所持有的医疗器械**产品**；
- 具有较好的**沟通协调能力**。



人员配备

不良事件监测体系

- 1.承担医疗器械不良事件监测主体责任
- 2.建立医疗器械不良事件监测制度

- 3.主动收集、调查、分析、评价、上报、控制医疗器械不良事件
- 4.维护持有人所持有的医疗器械产品在信息数据库中的数据

- 5.配合医疗器械监管部门和监测机构开展的不良事件调查工作
- 6.对上市医疗器械安全性进行持续研究，按要求撰写定期风险评价报告

- 7.按要求开展医疗器械产品的重点监测工作
- 8.开展医疗器械不良事件监测相关法规的宣传培训



工作职责

不良事件监测体系

信息系统注册与维护



新的医疗器械不良事件监测系统将于2019年1月1日上线运行



登录系统进行注册和维护信息（联系方式一定要及时、准确、有效）



信息更新：持有人在首次获得产品注册或备案证明文件后**30日**内，应将产品的相关信息录入本企业用户数据库



延续注册或变更其他信息等，应在**45日**内将产品的相关信息录入本企业用户数据库

企业不良事件监测体系

应保存医疗器械不良事件监测制度与记录，建立本企业监测档案

如《医疗器械不良事件报告表》、《严重伤害及死亡医疗器械不良事件调查报告》、《XX产品风险评价报告》、《医疗器械定期风险评价报告》、《重点监测风险评价报告》、《群体医疗器械不良事件调查报告》等。



纪录应保存至医疗器械有效期后2年且不少于5年，无有效期的不得少于5年

植入类和大型有源类医疗器械的监测记录应永久保存

持续开展产品上市后风险研究





03 不良事件报告报告、评价和处置

不良事件的定义

定义	新管理办法	原管理办法
上市许可持有人	指医疗器械注册证书和医疗器械备案凭证的持有人，即医疗器械注册人和备案人。	无定义
医疗器械不良事件	指已上市的医疗器械，在正常使用情况下发生的，导致或者可能导致人体伤害的各种有害事件。	是指获准上市的质量合格的医疗器械在正常使用情况下发生的，导致或者可能导致人体伤害的各种有害事件。
群体医疗器械不良事件	指同一医疗器械在使用过程中，在相对集中的时间、区域内发生，对一定数量人群的身体健康或者生命安全造成损害或者威胁的事件。	无定义
医疗器械不良事件监测	指对医疗器械不良事件的收集、报告、调查、分析、评价和控制的过程。	指对医疗器械不良事件的发现、报告、评价和控制的过程。

不良事件报告收集

不良事件的信息来源：

- **医疗器械经营企业：**持有人应与其授权的经营企业，签订收集不良事件收集协议和进行培训；持有人应定期评估经营企业履行信息收集责任的能力，采取必要措施确保信息收集质量。
- **使用单位（医疗机构）：**持有人应**指定人员**，通过日常拜访使用单位的使用者、维修人员，或通过电子邮件、传真等方式，收集在使用单位发生的不良事件信息。上述沟通应定期开展，进行准确记录并保存。持有人或其经销商与使用单位签订医疗器械购销合同时，应让使用单位充分知晓持有人的不良事件报告责任，鼓励使用单位向其报告不良事件，共同制定不良事件信息在使用单位的收集方案。
- **患者：**持有人在医疗器械说明书、标签中公布的**联系电话**是患者报告不良事件、进行投诉或咨询的重要途径。鼓励持有人设立专门的不良事件报告电话（如400热线电话），持有人应以有效方式将此电话及其功能告之公众。

不良事件报告收集

- **学术文献：**持有人应报告文献检索发现的不良事件。持有人应制定文献检索规范或程序，对检索频率、时间范围、文献来源、文献类型、检索策略等进行规定。持有人应对广泛使用的文献检索数据库进行系统回顾。国内常用数据库包括中国知网、维普网、万方数据库等，国外数据库可使用PubMed、Embase、Ovid等。涉及不良事件的文献类型主要包括：个案报道、病例系列、不良事件综述等，此外临床有效性和安全性研究、荟萃分析等也可能包含不良事件信息。持有人应制定合理的检索策略，确保检索结果的全面性、准确性，检索的时间范围应具有连续性。对于首次上市、创新、高风险以及其他关注的医疗器械，持有人应增加检索频率以及检索的数据库范围。
- **上市后研究：**以了解医疗器械安全性、有效性为主要目的或市场推广为主要目的的上市后研究，持有人及合同研究单位均可报告不良事件，原则上报告主体为持有人，持有人不得以任何理由和手段干涉研究单位（者）的报告行为。
- **其他途径：**如互联网及相关途径，持有人应利用公司网站收集不良事件信息，可在网站建立报告不良事件的专门路径，提供报告方式、报告表和报告指导等。其它如持有人发起的企业公众微信账号、微博、论坛等。

不良事件记录

不良事件记录内容

包括不良事件发生情况、器械使用情况、患者情况、怀疑及并用药械情况等。间接获知的不良事件，持有人应进行原始记录，记录内容除不良事件信息外，还应包括记录日期、报告人、其他信息提供人等。

对于文献检索获知的不良事件，则应记录检索日期、人员、检索策略等信息，保存检索获得的原始文献。

未提交报告的处理

经确认无需向监管部门提交的不良事件，持有人应记录不提交的原因，并保存原始记录。



不良事件记录的要求

医疗器械有效期后2年，至少5年，植入性医疗器械应当永久保存

- 传递：保证在企业内部各个相关部门流转的时效和责任。
- 核实：持有人应对不良事件信息的真实性和准确性进行审核。
- 确认：是否为有效报告、是否在报告范围之内、是否为重复报告

不良事件报告原则

报告系统： 国家医疗器械不良事件监测信息系统

可疑即报

严重事件
必须报告

一般事件
可以报告

若无法判定
严重程度则
应当报告

不良事件报告范围

必须报告的不良事件：

1.导致严重伤害或者死亡的医疗器械不良事件



2.可能导致严重伤害或者死亡的医疗器械不良事件



3.医疗器械故障，虽然没有导致死亡或严重伤害，但是如果故障再次发生，可能导致死亡或严重伤害



4.创新医疗器械在首个注册周期内所有医疗器械不良事件



5.进口医疗器械的境外持有人和在境外销售国产医疗器械的持有人，其产品在国外发生的导致或者可能导致严重伤害或者死亡的医疗器械不良事件，也属于向监管部门报告的范围。

不良事件报告范围

(一) 导致或可能导致死亡或严重伤害的事件

由于医疗器械上市前临床例数和确认方法的限制，设计、材料、不符合其注册时的技术要求、使用错误和说明书缺陷等因素导致的风险，可能在上市前阶段没有被完全识别，在正常使用过程中会导致或可能导致死亡或严重伤害的事件。

不良事件报告范围

- 1.某人工膝关节的连接点处设计不合理，导致人工膝关节过早因受力疲劳而损坏，患者进行二次手术翻修。（设计因素）
- 2.患者植入聚乙烯作为髌臼材料的人工髋关节。术后8年，聚乙烯材料磨损严重，导致骨溶解和假体松动，患者进行二次手术翻修。（材料因素）
- 3.某批次眼用全氟丙烷气体内的材料成分，在生产过程中因含有毒性杂质，与其注册时成分指标不一致，导致患者眼部严重感染和失明。（不符合技术要求）
- 4.X射线诊断系统的检查床操作界面，因两不同功能的操作按钮距离太近，致使操作者误操作，检查床未停在预期位置，导致患者从检查床上跌落。（设计缺陷导致使用错误）

不良事件报告范围

5.子宫填塞球囊导管的使用说明书未提示，“在充盈球囊前，应确保子宫切口已牢固缝合”。医生边缝合边充盈球囊，缝针刺破球囊，止血失败。（说明书缺陷导致使用错误）

6.组织粉碎器的无菌吸引管的连接方向指示标签不明显，使用者把吸引管接反，导致气体被倒吸到刀头部位。（标签缺陷导致使用错误）

7.体外诊断试剂由于在运输或储藏等过程中失效，使得对患者某一生理指标化验错误，导致医生的治疗决策失误，可能对患者造成严重伤害。（性能下降）

不良事件报告范围

(二) 医疗器械故障，虽然没有导致死亡或严重伤害，但是如果故障再次发生，可能导致死亡或严重伤害。

医疗器械故障是指部分元器件功能失效而导致整个医疗器械功能恶化的事件：

- 1.呼吸机在ICU抢救过程中，突然一部件发生故障，呼吸机停止运行，可能导致人员死亡或严重伤害。
- 2.在进行介入手术过程中，血管造影机突然不能曝光，医生在无影像指引状态下完成手术。

不良事件报告范围

豁免报告范围：

- (一) 未按照说明书、标签、警示信息使用医疗器械**
- (二) 超出使用寿命或有效期使用医疗器械**
- (三) 患者自身疾病进展导致的事件**
- (四) 使用者在使用前发现医疗器械缺陷**
- (五) 医疗器械保护措施正常发挥作用**
- (六) 可预料的副作用**
- (七) 已发布召回通知的不良事件**

报告和处置时限流程



不良事件调查和分析

不良事件调查要点：

- 1、真实性核实
- 2、产品信息核实
- 3、不良事件事件经过
- 4、不良事件的结果和转归

不良事件分析：严重程度和原因分析

不良事件的发生原因可能与以下因素有关：产品设计、原材料、生产工艺、产品质量、运输储存、临床使用、患者疾病进展、并用药械等。

持有人应广泛收集不良事件信息，如现有信息无法完成原因分析，持有人可先行填写初步分析结论或说明，待完成相关调查跟踪及资料汇总后，提交最终结论。

不良事件关联性评价

□ 与产品有关

医疗器械的使用与不良事件的发生存在合理的时间关系，从产品的机理、使用过程等进行综合分析，初步确认事件与产品存在联系。

□ 与产品无关

医疗器械的使用与不良事件的时间相关性不密切，不良事件表现与医疗器械预期用途不相吻合。

□ 无法确定

不良事件重要信息不齐全或无法获得，不能判断医疗器械与不良事件的相关性，或医疗器械与事件因果关系难以根据填报内容予以明确，无文献资料佐证等。

不良事件初始报告人（如报告不良事件的医生、维修人员等）可能会做出关联性评价。如果持有人的评价结果与初始报告人不一致，应以最严格的评价结果，持有人的不一致意见可在报告中备注说明。关联性的判断受多因素影响如原患疾病、并用医疗器械、临床操作因素等，持有人应科学、客观的进行评价，不能盲目将这些因素作为排除医疗器械与不良事件关联性的理由。

风险评价报告

风险评价报告：

根据不良事件监测情况，对产品可能存在的某种潜在风险信号进行分析。

风险评价报告启动的条件：

- 1、集中出现的产品批次性不良事件（聚集性信号）
- 2、产品出现多例表现相同或相似的故障或伤害
- 3、国家不良事件监测信息系统提示的风险信号
- 4、不良事件原因与产品设计不合理的个例不良事件
- 5、监测技术机构反馈要求开展风险分析的不良事件

风险评价报告要点：

风险发生的原因、风险可接受性（风险受益）、风险控制措施

群体医疗器械不良事件

持有人

12小时上报，并立即暂停生产、销售、使用，开展调查与自查

经营、使用单位

12小时上报并告知持有人，配合持有人开展调查与自查

会同事发地同级卫生行政部门
开展现场调查

事发地省药监局

应向持有人所在地省局通报信息；开展现场调查；调查结果上报国家局、抄送持有人所在地省局

结果报国家药品监督管理局和国务院卫生行政部门

持有人所在地省药监局

应配合现场调查；可对持有人开展现场检查

群体医疗器械不良事件

群体不良事件处置：

- 1、持有人立即暂停生产、销售，通知使用单位暂停使用相关医疗器械
- 2、同时开展调查及生产质量管理体系自查，报告省级药品监督管理部门和监测机构。
- 3、调查应当包括产品质量状况、伤害与产品的关联性、使用环节操作和流通过程的合规性等。
- 4、自查应当包括采购、生产管理、质量控制、同型号同批次产品追踪等。
- 5、分析事件发生的原因，及时发布风险信息，将自查情况和所采取的控制措施报所在地及不良事件发生地省级药品监督管理部门，必要时应当召回相关医疗器械。
- 6、所在地省级药品监管部门可以组织对持有人开展现场检查。

定期风险评价报告

持有人

目的：产品上市后安全性持续研究。

资料来源：不良事件报告、监测资料和国内外风险信息

内容：评价产品的风险与受益，记录采取的风险控制措施

提交：一证一报告

首次注册周期内一年一次

延续注册周期五年一次



省级监测机构

对收到的二类产品的报告进行审核，必要时，应将审核意见反馈持有人

每年5月1日前将上年度定期风险评价报告统计情况和分析评价结果上报国家监测机构和省局



国家监测机构

对三类和进口产品的报告审核

每年7月1日将上一年度上市后定期风险评价报告统计情况和分析评价结果报告国家局



04

重点监测和再评价

医疗器械不良事件重点监测

国家药品监督管理局

会同国务院卫生行政部门确定医疗器械重点监测品种，组织制定重点监测工作方案，并监督实施

省级药品监督管理部门

可以根据监管需要，参照相关规定，对本行政区域内的**I类和II类**器械开展重点监测工作；可以指定具备一定条件的单位作为监测哨点，主动收集重点监测数据。

持有人

按照重点监测工作方案的要求开展工作，主动收集其产品相关风险信息，撰写风险分析评价报告，并报送至重点监测工作组织部门；**创新医疗器械持有人**应当加强对创新医疗器械的主动监测制定产品监测计划。



医疗器械再评价

持有人**主动开展**再评价，需采取控制措施的应提交再评价报告

需采取控制措施的或被监管部门责令开展再评价的，应提交**再评价报告至省级以上监测机构**。监测机构将审核意见报**监管部门**

持有人被**责令**开展再评价，应提交再评价方案和报告

省局可责令开展再评价；必要时可直接开展再评价；注销注册证

国家局可责令开展再评价；必要时可直接开展再评价；注销注册证；决定品种淘汰



05

风险控制

医疗器械产品风险的分类



合理风险

经过风险受益分析后认为可接受的产品风险

- 1、已知的副反应和并发症（固有风险）
- 2、使用说明书中已经标明的产品可能存在的风险（产品固有的风险）
- 3、已有风险防护措施，并且能够降低风险发生几率或者减轻危害。

通过监测发现产品新的风险，经过风险受益评估认为不可接受。

- 1、使用过程中发现产品的材料、设计缺陷
- 2、产品批次性的质量缺陷
- 3、使用标签、说明书未标记的风险
- 4、使用环境变化导致产品可能出现新的风险
- 5、技术进步导致原有的风险可以降低或消除
- 6、经过上市后临床研究和不良事件监测，认为上市前估计的产品风险发生率或者严重程度明显升高



不合理风险

风险控制措施

- (一) 停止生产、销售相关产品；
- (二) 通知医疗器械经营企业、使用单位暂停销售和使用；
- (三) 实施产品召回；
- (四) 发布风险信息；
- (五) 对生产质量管理体系进行自查，并对相关问题进行整改；
- (六) 修改说明书、标签、操作手册等；
- (七) 改进生产工艺、设计、产品技术要求等；
- (八) 开展医疗器械再评价；
- (九) 按规定进行变更注册或者备案；
- (十) 其他需要采取的风险控制措施。

与用械安全相关的风险及处置情况，持有人应当及时向社会公布。



感谢



医课汇
公众号
专业医疗器械资讯平台
WECHAT OF
HLONGMED



hlongmed.com
医疗器械咨询服务
MEDICAL DEVICE
CONSULTING
SERVICES



医课培训平台
医疗器械任职培训
WEB TRAINING
CENTER



医械宝
医疗器械知识平台
KNOWLEDG
ECENTEROF
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM
医械云专业平台
KNOWLEDG
ECENTEROF MEDICAL
DEVICE