

· 不良反应 ·

# 无锡市医疗机构与 MAH 沟通药品不良反应信息的现状调查与分析

赵霞<sup>1</sup>, 冷美玲<sup>2</sup>, 席晓宇<sup>2</sup>, 王朋<sup>1</sup>, 曹璐娟<sup>1</sup>, 彭楠<sup>2</sup> (1. 无锡市药品不良反应监测中心, 无锡 214000; 2. 中国药科大学, 南京 211198)

**摘要** 目的: 对无锡市医疗机构与药品上市许可持有人(MAH)沟通药品不良反应(ADR)信息的现状进行调查与分析, 为推动直报制度实施提供现实依据。方法: 对医疗机构和MAH分别展开问卷调查, 从无锡市正常开展ADR报告的医疗机构中抽取46家, 从江苏省MAH中抽取15家, 调查对象为各级各类监测人员, 共发放问卷413份, 对回收问卷进行统计分析, 并对药物警戒各领域专家进行深度访谈。结果: 目前, MAH从医疗机构获取ADR信息的整体水平并不高, 无论是收集信息的类型还是途径均有进一步提升空间, MAH与医疗机构双方都应该做出改进。结论: 为促进MAH切实履行ADR报告的主体责任, 医疗机构、MAH和政府部门均应采取相应措施, 共同推动直报制度顺利落地实施。

**关键词:** 药品上市许可持有人; ADR; 直报制度; 医疗机构; 现状调查

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2019)06-0717-08

doi:10.16153/j.1002-7777.2019.06.017

## Investigation and Analysis into the Current Status of Communications on Adverse Drug Reaction Information Between Medical Institutions in Wuxi and MAHs

Zhao Xia<sup>1</sup>, Leng Meiling<sup>2</sup>, Xi Xiaoyu<sup>2</sup>, Wang Peng<sup>1</sup>, Cao Lujuan<sup>1</sup>, Peng Nan<sup>2</sup> (1. Wuxi ADR Monitoring Center, Wuxi 214000, China; 2. China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

**Abstract Objective:** To investigate and analyze the current status of communications on adverse drug reaction (ADR) information between medical institutions in Wuxi and marketing authorization holders (MAHs), so as to lay a realistic basis for promoting the implementation of direct reporting system. **Methods:** Questionnaire surveys were conducted among medical institutions and MAHs respectively. 46 medical institutions that normally performed ADR reporting tasks in Wuxi were selected, and 15 MAHs were selected from Jiangsu Province. The survey targets were various types of monitoring personnel at all levels. A total of 413 questionnaires were distributed. Questionnaires were recovered and analyzed statistically. At the same time, in-depth interview with experts in various fields of pharmacovigilance was conducted. **Results:** Currently, the overall level of MAHs' access to ADR information from medical institutions is not so optimistic. There is room for further improvement, either in the type of information collected or the way of collecting information. Both MAHs and medical institutions should make improvements. **Conclusion:** In order to promote MAHs to fulfill their substantial responsibilities for ADR reporting, medical institutions, MAHs and government departments should take

基金项目: 江苏省食品药品监督管理局 2017-2018 年度科研项目(编号 20170109); 2018 年度药品不良反应监测中心委托项目《药品上市许可持有人从医疗机构获取药品不良反应信息的现状调查和对策研究》(编号 20180801)

作者简介: 赵霞, 主任药师, 主要从事上市后药品安全监测; E-mail: 992296291@qq.com

corresponding measures to jointly promote the smooth implementation of the direct reporting system.

**Keywords:** marketing authorization holder; adverse drug reaction(ADR); direct reporting system; medical institution; investigation of current status

近年来,我国药品安全监管形势面临较大的发展和改革。从2015年提出试点建立药品上市许可持有人制度,到2018年发布《关于药品上市许可持有人直接报告不良反应事宜的公告》,药品上市许可持有人(MAH)直接报告药品不良反应已成为我国药品不良反应监测的新态势,药物警戒逐步向国际接轨。药物警戒贯穿于药物发展全过程,对于可能发生的药品不良反应,人们在药品上市前的认识和研究总是不完全的,难免存在一定的局限。因此,在药品上市后继续开展药物警戒工作显得尤为重要。MAH直接报告不良反应是上市后药物警戒工作的重要组成内容,其重要性不言而喻。

目前,我国药品不良反应监测仍以医疗机构主动上报为主。长期以来,我国药品上市许可持有人(MAH制度试点以前主要指药品生产企业)主动报告不良反应数量非常少,对ADR报告和监测的主体责任履行不到位,从临床收集和主动报告药品不良反应的能力十分欠缺。MAH开展上市后药物警戒工作的一个重要挑战就在于如何收集上市后药物的安全性数据,尤其是如何能够从医疗机构获取有效的药品不良反应信息,从而发现、控制药物可能的风险,防微杜渐,保障用药安全。在我国,药品上市许可持有人与医疗机构之间存在地位不对等、沟通机制欠缺等诸多问题。MAH如何从医疗机构获取药品不良反应信息?医疗机构在此过程中的态度和表现如何?影响MAH信息收集的主要因素有哪些?如何提高MAH不良反应收集与报告的能力?当下亟需探究清楚。围绕这些问题,本文将通过问卷调查和专家访谈,对医疗机构与MAH沟通药品不良反应信息的现状进行调查与分析,研究提高MAH报告能力的对策建议,为推动直报制度落地与实施提供现实依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 调研对象

为了更全面、客观地收集数据资料,提高资料的丰富性和多样性,本次问卷调查既面向医疗机构,也包含药品上市许可持有人。

医疗机构调查样本来自无锡市近三年按要求

正常开展ADR监测和报告的168家医疗机构,在综合考虑各级别医疗机构比例和药品不良反应监测水平差异后,最终抽得三级医疗机构13家,二级医疗机构15家,一级医疗机构(含社区卫生服务中心)18家,共46家单位。每家医疗机构的调查对象包括医院管理人员(院领导、药学部门负责人)和医院专技人员(医生、药师、护士)。医疗机构共发放问卷368份。

MAH调查样本从江苏省内的MAH中抽取,样本来源为正常开展ADR报告的157家药品生产企业和正在申请MAH的19家药品研发机构,在综合考虑MAH类别和药品不良反应报告能力差异等因素后,最终抽得MAH共15家。每家MAH机构的调查对象包括企业负责人、警戒部门负责人和专兼职监测人员。MAH共发放问卷45份。

深度访谈的对象为药物警戒各工作领域的省内知名专家、学者,包括中国药科大学学者、药品不良反应监测专家、药品监督管理部门专家、卫生行政部门管理专家、医院管理专家、企业管理专家等10名专家。

### 1.2 调研内容

调查问卷按调查对象不同分为医疗机构调查问卷(A卷)和MAH调查问卷(B卷)。通过查阅国内外MAH上市后药品不良反应监测与报告的相关文献资料,结合预调研收集的意见与建议,设计并完善调查问卷。问卷内容主要包括医疗机构/MAH对直报制度的认识和意愿、MAH从医疗机构收集ADR信息现状相关问题、影响直报制度实施的因素及改进措施,主要以选择题(单选、多选两种类型)的形式作答。经过专家咨询和论证,表明调查问卷较为科学、合理,能够反映出被调查者的真实想法和实际做法。

专家访谈的内容主要是对调查问卷的高度概括,将选择题凝练成6个开放式的问题,由专家以论述的形式回答,挖掘调查问卷收集不到的更多更广泛的信息,能够很好地对问卷研究结果进行补充。

### 1.3 数据收集与统计

问卷的发放和回收由被调研单位联络员实施

完成。课题组事先确定每家调研单位的联络员，然后统一对其进行培训，再由这些联络员负责各自所在单位的问卷发放，最后研究人员统一回收整理。问卷所得数据通过SPSS软件和Excel软件进行处理和分析。专家访谈结果将作为研究结果的重要补充和参考，在本文的第3、4部分予以体现。

## 2 结果

发放医疗机构问卷368份，回收有效问卷368份，有效回收率为100%；发放MAH问卷45份，回收有效问卷36份，有效回收率为80%。问卷总有效回收率为97.82%。

### 2.1 对直报制度的认识与态度

对现阶段我国建立以MAH为责任主体的不良反应直报制度，93.21%的医务人员认为很有必要，4.35%认为可有可无，2.45%认为没有必要。对是否愿意在保持医疗机构原途径报告的情况下将药品不良反应报告给MAH，81.25%的医务人员表示愿意，12.77%的医务人员愿意但存在顾虑，5.98%的医务人员表示不愿意。

根据MAH调查问卷，100%被调查人员认为现阶段我国建立以MAH为责任主体的不良反应直报制度很有必要，能够体现企业的社会责任；并且在直报制度下，MAH愿意主动联系医疗机构从临床获取药品不良反应信息，其中47.22%认为虽愿意主动去做但有困难。

### 2.2 ADR监测部门与人员

根据医疗机构调查问卷，84.78%的医疗机构由药学部门负责药物警戒/药品不良反应监测工作，15.22%由医务部门负责。52.17%的医疗机构设置了专门部门接待MAH代表，其中由药学部门专门接待（41.30%），由医务部门专门接待（6.52%），其他部门接待（4.35%）；47.83%未设置专门部门。医疗机构规定可以报告ADR给MAH的人员包括：药学部门的指定人员（54.35%），医生、药师和护士（23.91%），任何人均可（10.87%），任何人均不可（10.87%），未作规定（10.87%）。

根据MAH调查问卷，75%的MAH有开展药物警戒/药品不良反应监测工作的独立部门，25%有开展该项工作的依托部门。所有的MAH都配备有开展药物警戒/药品不良反应监测工作的专兼职人员，其中有专职人员的单位占83.33%。

### 2.3 MAH收集报告的主动性、频率与途径

由医疗机构问卷调查可知，88.32%的医务人员认为基于ADR信息沟通的发起方以医务人员居多，73.37%的医务人员认为近两年来未曾有MAH就药品不良反应主动沟通医疗机构，少数主动与医疗机构沟通的MAH多为国有、大型企业。从MAH代表主动与医务人员沟通的频率来看，基本不主动沟通占61.14%，即时沟通占12.23%，每季度沟通一次占8.15%，每月沟通一次占7.85%，每年沟通一次或更少占6.25%，每半年沟通一次占2.45%，每周沟通一次占1.90%。MAH目前从医疗机构收集不良反应报告的途径主要为临床发生ADR后由医务人员主动告知，其他由MAH主动收集的途径如上市后临床试验、安全性研究，MAH发起的各类学术培训交流会议较少。

由MAH问卷调查可知，83.33%的MAH安排了代表到医疗机构收集ADR信息，其中70%安排的代表为药物警戒部门、医学部门、质量部门等非市场销售人员，30%为市场销售代表；58.33%安排的是兼职人员，16.67%安排的是专职人员，8.33%既有兼职又有专职人员。目前还未有MAH委托第三方开展ADR信息收集工作。其中50%的MAH所派代表仅为市场部门人员，8.3%仅为药物警戒部门人员，25%所派代表为来源于两个以上部门的人员。MAH派出的代表通常会与医疗机构的医生（86.11%）、护士（50.00%）、药学部门指定人员（41.67%）、药师（36.11%）以及其他人员，如麻醉师、患者等（22.22%）进行沟通。MAH方面调查结果也显示MAH从医疗机构收集不良反应报告的途径主要为临床发生ADR后由医务人员主动告知（91.67%）。

### 2.4 MAH从医疗机构获取的ADR信息情况

从所提供的ADR信息类型来看，列前三位的分别是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信息（个案百分比89.33%，个案百分比指的是选择某一选项的人次占总人次的比例，用于多选题的数据结果描述，以下同）；可能因药品质量问题引起的不良事件信息（个案百分比79.49%）；可能因超适应症用药、超剂量用药、禁忌症用药、用药错误等导致的不良事件信息（个案百分比37.64%）。

从所提供的ADR信息质量来看，39.13%的医

务人员认为信息虽不全面,但已包含四要素(可识别的患者、可识别的报告者、怀疑药品、不良反应),可以形成有效报告;38.86%认为信息比较全面,质量较高;1.63%认为其中关键性信息缺失严重,无法形成有效报告;还有20.38%认为医疗机构不提供相关信息。

此外,至于医疗机构是否愿意与MAH网络共享ADR病例报告并在之后接受其随访,调查结果显示,48.64%的医务人员认为医疗机构愿意在删除患者相关保密信息后与MAH共享并接受MAH的随访;34.24%认为医疗机构愿意共享全部信息并接受随访;16.03%认为医疗机构愿意共享部分信息(删除患者相关保密信息)但不接受随访;还有1.09%认为医疗机构既不愿意共享信息,也不接受随访。

MAH问卷调查结果中,MAH从医疗机构获取的ADR信息类型与质量与医疗机构问卷所反映内容大体一致,故不再赘述。

## 2.5 MAH向医务人员提供药物安全信息情况

尽管本研究调查的是MAH从医疗机构获取ADR信息的情况,但MAH与医疗机构之间围绕ADR信息进行沟通是一个双向的过程,MAH向医疗机构提供药物安全信息的情况一定程度上能够反映双方沟通的效果和价值。调查发现,相当一部分医务人员认为MAH基本不提供任何药物安全信息(个案百分比35.69%);医务人员认为能提供安全性信息的MAH目前主要是提供新的药品安全性信息或已知信息的新变化(个案百分比57.49%)和促进合理用药的信息(个案百分比42.23%)。

## 2.6 共同制定ADR信息收集方案情况

调查结果显示,16.67%的MAH会在与医疗机构签订药品购销合同时,让医疗机构充分知晓MAH的ADR报告责任并共同制定信息收集方案;75.00%的MAH目前没有这样做,但觉得有必要,今后会这样做;8.33%的MAH目前没有这样做,今后也没有考虑是否这样做。

## 2.7 影响MAH从医疗机构获取ADR信息的因素

导致医疗机构不愿意将不良反应直接报告给MAH的原因既存在于医疗机构方面,也存在于MAH方面。

根据医疗机构问卷调查结果,医疗机构方

面的原因主要有担心患者信息泄露而引起医患矛盾和不必要的纠纷(个案百分比77.99%);医务人员工作繁忙,没有时间和精力(个案百分比65.76%);医疗机构不提倡甚至不允许医务人员与MAH代表接触(个案百分比51.36%);

根据MAH问卷调查结果,MAH方面的原因包括缺少主动宣传,医务人员没有MAH信息,不知道其联系方式(个案百分比50.00%);MAH代表只关心销售量,不关心不询问ADR信息(个案百分比47.22%);MAH代表无医药学专业背景,医务人员不愿意与之交流(个案百分比44.44%);不愿意投入人力财力,没有安排收集信息的专人代表(个案百分比30.56%)。

此外,根据MAH问卷调查结果,影响其积极性的内在因素包括:对药物警戒工作投入相对有限(44.44%);担心产品安全性不被信任(27.78%);报告意识不足(2.78%);其他(25.00%)。外部因素包括:法律责任不清晰(55.56%);技术指导不到位(27.78%);政府监管不到位(5.56%);其他(如无有效渠道,11.11%)。

## 2.8 促进MAH从医疗机构获取ADR信息的改善措施

根据医疗机构问卷,医疗机构应采取的改善措施主要包括:制定并完善相关岗位职责、工作制度、激励制度(个案百分比83.15%);安排专职人员负责监测并向MAH直接报告(个案百分比67.66%);加大培训力度,明确医务人员直接报告的法定责任和重要意义(个案百分比58.97%);鼓励临床医务人员随时向MAH直接提供ADR信息(个案百分比55.16%);规定接待日、接待部门与MAH沟通ADR信息(个案百分比55.16%)。

根据MAH问卷,MAH可采取的改善措施主要包括:主动宣传,使医务人员知晓MAH代表及其联系方式(个案百分比66.67%);投入经费、安排有相关专业背景的专人代表访问医院(个案百分比61.11%);定期发起学术交流会议,联络医务人员参与学术研讨(个案百分比61.11%);开展上市后研究,以研究项目促进沟通(个案百分比58.33%);MAH代表应与医院签订保密协议,以防将患者信息泄露(个案百分比47.22%);委托有资质的第三方机构开展此项工作(个案百分比

30.56%)；MAH代表应遵守医院具体规定，并在当地监管部门备案（个案百分比27.78%）。

对于政府应采取的配套措施，医疗机构调查和MAH调查结果均排名较前的为①药品监管部门及时发布相关法规、配套文件和指南；②卫生行政部门有相应通知或发文，确保医疗机构能够知晓配合；③对MAH和医疗机构开展国家、省级相关培训；④对引入的第三方监测机构有配套的文件要求。

### 2.9 建立MAH直报制度的机遇与挑战

建立MAH直报制度意味着改变现有的ADR监测与报告机制，督促MAH履行药品安全警戒责任，这无论对于MAH、医疗机构还是药品不良反应监测工作本身而言，都将是机遇与挑战并存。

对MAH来说，通过建立MAH直报制度，MAH可以及时收集ADR信息从而尽快发现药品风险（个案百分比83.33%），同时也方便MAH及时、准确了解自身产品上市后安全性情况（个案百分比80.56%）。但另一方面，MAH对于获取ADR信息存在困难（个案百分比52.78%），及时报告ADR信息存在困难（个案百分比83.33%）。

对医疗机构而言，通过与MAH的信息沟通，有利于提高临床用药的安全性与合理性（个案百分比73.64%）。但与此同时，可能会增加医务人员工作量（个案百分比70.11%），或发生患者信息泄露而引起医患矛盾和不必要的纠纷（个案百分比69.02%），甚至可能有部分医药代表借此名义公关医生，以提高产品销量（个案百分比45.11%）。

## 3 MAH从医疗机构获取ADR信息的现状和存在的问题

在问卷调查结果的基础上，同时结合专家访谈的内容，本文对目前医疗机构与MAH沟通ADR信息的总体情况进行了现状分析，以下分别从医疗机构、MAH、外部环境三个角度进行阐述。

### 3.1 医疗机构方面

#### (1) 对报告人员的规定不明确

调查结果显示，超过半数的医疗机构未设置专门部门接待MAH代表，而设置接待部门的医疗机构中又多以药学部门接待为主。从向MAH提供ADR报告的人员来看，也主要是药学部门指定人员和医务人员；近三分之一的医疗机构尚未对报告人

员进行明确规定。各医疗机构对于哪些人员可以将ADR信息直接报告给MAH规定尚不统一和明确，这种权责不明的现状一定程度上不利于医疗机构与MAH的沟通。

#### (2) 提供ADR信息内容有限

从医疗机构提供给MAH的ADR信息类型来看，除了一般的药品不良反应和因药品质量问题引起的不良事件外，医疗机构对可能因超适应症用药、超剂量用药、用药错误等导致的不良事件和与死亡病例或疑似群体事件现场调查相关的资料以及需跟踪病例的随访信息的提供相对较少。对于所提供的ADR信息质量，医疗机构调查结果显示基本上都能形成有效的不良反应报告，但MAH调查表明仍存在关键性信息缺失导致无法形成有效报告的问题。此外，医疗机构在与MAH共享ADR病例报告时存在对患者相关信息被泄露的顾虑。

#### (3) 阻碍医疗机构向MAH提供ADR信息的因素

由前述调查结果可知，医疗机构对于将不良反应直接报告给MAH其实是存在诸多顾虑的。首先，担心患者信息泄露而引起医患矛盾和不必要的纠纷，当前我国医疗环境较为严峻，医患关系并不乐观，医务人员在将不良反应病例等信息提供给企业人员的同时，不可避免会牵涉到患者的隐私和个人信息，若需事先让患者知情并经其同意又将增加MAH收集ADR信息的难度和复杂性。其次是影响医疗机构工作秩序，医务人员平时工作本就繁重，且不说是否有时间和精力主动与MAH代表进行沟通和交流，单是MAH代表的频繁到访就可能已经扰乱了他们的正常工作安排，增加他们的工作量。此外，在我国现阶段国情背景下，相当一部分医疗机构不提倡甚至不允许医务人员与MAH代表接触，医务人员若想将ADR信息直接传递给MAH，还需要医院有关部门或领导的审核、批准，给予其相应的权限。医院的种种规定以及对自身声誉的保护意识，使得医务人员在主动报告ADR信息给MAH代表时瞻前顾后、顾虑重重。

### 3.2 MAH方面

#### (1) MAH获取信息的主动性有待提高

研究表明，近两年较少有MAH主动与医疗机构就药品不良反应进行沟通，沟通发起方以医务人员居多。医疗机构调查显示MAH主动沟通的

频率主要为基本不主动沟通(58%),而MAH调查结果则相对乐观一些(即时沟通占58.33%,每月沟通一次占25.00%)。这可能与医疗机构和MAH对主动和即时沟通的认识存在差异或对自身评定不客观有关。由此也反映出双方尚未建立定期沟通机制,没有默契与共识,沟通频率不稳定。从收集报告的途径来看,MAH较少通过发起各类学术会议、上市后临床试验/安全性研究等定期反馈交流等形式主动联系医疗机构,获取信息的主动性较差。

### (2) ADR报告主体意识有待加强

研究结果显示,仅有不到五分之一的MAH在完成药品交易的同时意识到其对自身产品不良反应监测的主体责任,事先约定收集ADR信息事宜。如果MAH具有充分的ADR报告主体意识,当不会错失这一与医疗机构建立信息沟通机制的大好机会。根据研究结果,MAH对药物警戒工作投入相对有限、担心报告数量多会使产品安全性不被信任以及报告意识不足,是影响MAH收集和报告不良反应积极性的主要内在因素。积极性不高,不愿投入,担心影响产品销量,都是缺乏足够的觉悟和没有做好承担主体责任准备的表现。MAH的报告意识不足还体现在对医疗机构缺少主动宣传,医务人员常常没有MAH的ADR负责人的联系方式,往往在发生了药品不良反应后不知道应该与谁联系,有些甚至通过经销商在联系到相关人员的情况下,MAH也会因各种借口有意回避,拒不接受医疗机构的信息反馈。

### (3) 派出的代表不够专职、专业

研究结果表明,大部分MAH安排了相关人员到医疗机构去收集不良反应信息,其中有市场销售代表,也有非市场销售代表。非市场销售代表又分为专职和兼职,目前兼职人员相对较多。MAH所派出的代表隶属部门不一,以市场部门为主,其次为药物警戒/药品不良反应监测部门、医学部门、质量部门等。根据影响MAH从医疗机构获取ADR信息的MAH方面因素,MAH不重视药品不良反应监测,不愿意投入人力财力,没有安排收集ADR信息的专人代表;也未开展相关人员培训,没有相应的岗位职责要求;以及MAH代表只关心企业产品销售量,较少关心和询问ADR信息,是导致医疗机构不愿意将不良反应直接报告给MAH的主要原因

之一。

### (4) MAH向医务人员提供药物安全信息较少

研究结果表明,目前MAH代表较少主动向医务人员提供药物安全信息,从提供的信息类型来看,目前提供较多的是促进合理用药的信息以及新的药品安全性信息或已知信息的新变化,但对于药品上市后安全性研究相关信息、促进风险最小化措施执行的相关信息以及药品说明书更新信息,MAH对医疗机构提供相对较少甚至不提供。但医务人员表示,以上药物安全信息希望MAH都能不吝提供、分享,以便临床上合理使用药物。影响MAH从医疗机构获取ADR信息的因素中,MAH代表从不或较少向医务人员提供关于其产品的安全性信息以指导临床合理用药,可能也是导致医疗机构不愿意将不良反应直接报告给MAH的原因之一。

## 3.3 政策环境

MAH要想从医疗机构更顺利获取药品不良反应信息、完成不良反应/事件报告,离不开政策环境的支持与助推。

### (1) 缺少细化的指导文件

研究结果显示,在影响MAH从医疗机构收集和报告不良反应积极性的外部因素中,MAH法律责任不清晰、缺乏有效的技术指导是主要的制约因素。我国目前关于MAH开展个例药品不良反应收集和报告的指南较少,缺少细化的指导文件。2011年7月起正式施行的《药品不良反应报告和监测管理办法》<sup>[1]</sup>虽然规定了生产企业需要报告的几种类型,但是对于每条法规的正确解读与要求、MAH获取安全性数据的来源没有更加细化的说明。《药品不良反应报告和监测检查指南》<sup>[2]</sup>中载明了检查企业监测工作的要点项目,MAH可以通过检查项目获知不良反应监测需要完成的工作,但是,在指南中对于MAH如何开展监测工作的有些要点缺少详细的说明,例如在风险控制方面并没有说明如何制定风险管理计划。2018年12月,国家药品监督管理局发布《个例药品不良反应收集和报告指导原则》<sup>[3]</sup>,向社会广泛征求意见,用以规范和指导MAH开展药品上市后个例不良反应的收集和报告。这一政策文件的出台能够为MAH开展药品不良反应报告工作提供良好的发展环境。

### (2) 相关惩罚力度不够

此外,我国对MAH不履行直接报告责任的

处罚力度不够, MAH未按规定履行ADR监测义务的, 仅在法规层面上进行了规定, 尚未上升到法律层面。目前, 《药品不良反应报告和监测管理办法》及《药品管理法》<sup>[4]</sup> (第71条) 是我国关于ADR监测的主要法规。在《药品管理法》中, 仅有对ADR报告制度的要求, 无相应的处罚条款; 而《药品不良反应报告和监测管理办法》对药品生产企业不按照规定进行ADR监测上报的行为处罚力度很轻, 视情节严重程度, 予以责令改正、通报批评或警告, 并可处以一千元以上、三万元以下的经济罚款, 并没有追究相关责任人的刑事处罚。到目前为止, 我国几乎还没有MAH因为开展ADR监测工作不到位而受到有力的处罚。相关制度、法律的威慑力和执行力不足, 对MAH的约束力不强, 不足以引起MAH的重视。

#### 4 促进MAH从医疗机构获取ADR信息的措施与建议

依据问卷调查和专家访谈的结果, 并围绕医疗机构与MAH沟通ADR信息现状中存在的主要问题, 本文最后提出了促进MAH从医疗机构获取ADR信息的建议措施。

##### 4.1 医疗机构方面

为保证MAH能从医疗机构获取药品不良反应信息, 首先医疗机构自身的ADR监测工作应该能够合规地开展。这体现在ADR监测组织机构的建立健全和工作运行机制的完善上, 包括成立专门的监测机构, 医院领导的充分重视和对资金、人力等的支持, 建立合理的医院内ADR监测网络, 具备专业的ADR监测业务技术指导等。为提高医务人员报告不良反应的积极性, 医疗机构可将ADR监测纳入考核, 建立奖惩机制, 对积极发现、上报的科室和人员给予激励与表彰, 组织开展经验交流会; 对工作开展不力、隐瞒不报、弄虚作假的科室和人员进行惩罚和通报批评。

针对向MAH提供与报告ADR信息的人员规定尚不明确、不统一的情况, 医疗机构应安排专职人员负责监测并向MAH直接报告, 有条件的话还可规定专门的接待日和接待部门定期与MAH就ADR信息进行沟通, 并对沟通内容进行限定。研究还发现部分医务人员不能正确认识和对待ADR, 对此医疗机构应积极开展宣传和培训, 让医务人员认识到其对发现和报告ADR、并配合监测部门或MAH进

行相关调查的法定责任和重要意义; 通过制定相应的管理规定引导与鼓励医务人员随时向MAH报告临床发生的ADR信息, 确保提供的信息质量合格、要素齐全。

针对医务人员担心患者信息泄露而不愿意提供ADR病例信息给MAH的问题, 建议医疗机构在采购药品时即与MAH、经销商、商业公司、第三方机构等签订医务人员报告不良反应信息的保密协议, 约定不良反应信息的内容仅可供MAH用于向国家药品不良反应监测系统上报、产品上市后安全性分析和再评价、指导合理用药等, 而不得作为医疗纠纷、医疗诉讼以及处理药品质量问题事故的依据。针对病例中涉及的患者私人信息, MAH不得泄露, 也不应私自联系患者询问与药品不良反应无关的信息。医疗机构还可通过为医务人员购买医疗责任险的方式来防范医疗风险, 在因医疗责任发生经济赔偿或法律费用时, 保险公司可依照事先约定承担赔偿责任, 为医务人员减少救治、报告不良反应的后顾之忧。

##### 4.2 MAH方面

针对MAH收集和报告不良反应的主动性较差、主体责任意识不强的问题, 必须要靠MAH自身转变理念, 从产品全生命周期管理的角度出发, 认识到ADR监测工作与企业发展、产品质量的密切关系, 自上而下地提高对ADR监测工作的重视程度, 主动探索监测的工作模式。通过整合相关资源、投入经费、安排专业人员规范开展报告收集和上报工作, 提高ADR监测水平和能力<sup>[5]</sup>。

规范的监测制度体系和专业的监测人员队伍, 是保证MAH不良反应监测工作有效开展的重要条件。MAH应建立符合法规要求的个例药品不良反应收集的质量管理体系, 制定配套考核文件, 让制度真正落地执行。建立具有医学、临床药学、流行病学、统计学等相关专业背景的专业团队, 由其具体负责药品不良反应监测工作。加强对ADR相关负责人的定期专业培训, 针对性地提升其在多途径收集信息、多角度提取分析、综合评价安全风险、及时主动采取有效措施等方面的技能。委派有专业背景的专职代表进入医疗机构开展ADR信息收集工作, 并定期对其进行培训与考核<sup>[6]</sup>。MAH代表在入院收集ADR信息前, 应在监管部门备案, 持证上岗, 并遵守医院的相关规定, 不得借机营

销。MAH代表团队最好能与营销团队职能、人员分离。

研究发现MAH与医疗机构沟通途径比较单一,一些较好的ADR信息收集途径尚未得到充分利用和发展。建议MAH积极开展药品上市后临床试验、安全性研究、重点监测等项目,通过研究项目促进ADR信息的沟通与收集;或定期发起学术会议,联络医务人员参与研讨<sup>[7]</sup>。此外,MAH在从医疗机构收集产品不良反应信息的同时也应主动提供用药信息,促进双向交流,建立稳定关系。MAH还可尝试发展由患者进行反馈的ADR信息收集渠道,借助网络平台构建信息传递网络。

对于规模较小的内资生产企业,在人员、资金配备有限的情况下,委托有资质的第三方机构开展ADR监测工作不失为一种较为可取的方式。但MAH需与第三方机构签订书面合同及相关协议,明确规定双方职责、工作内容及相关事项,并按照相关法律法规、约定的要求开展相关工作。MAH还应对第三方资质进行审核,对其工作条件、技术水平、药物警戒体系进行考察,并对其开展药物警戒工作的全过程进行监督,定期审计或评价,确保其持续具备相应能力、符合相关要求。

#### 4.3 政府层面

调查结果显示,医务人员和企业人员普遍认为政府部门在推动直报制度实施、促进MAH提高ADR报告能力中应发挥至关重要的作用。药品监管部门作为ADR监测工作的管理者,应及时发布相关法规、配套文件和指南,为MAH直接报告药品不良反应制度的实施提供规范化指导和督促,比如帮助MAH与医疗机构建立有效的ADR信息沟通机制。卫生行政部门也应有相应的通知或发文,确保医疗机构能够知晓配合。比如药监部门可与国家卫生健康委员会联合发文,出台相应政策,从部门、人员、职责等方面明确医疗机构与MAH就ADR信息沟通方面的工作要求,提高医院领导层的重视,以便于工作的开展。

其次,监管部门应利用宣传、培训等手段加强MAH、医务人员的药品不良反应监测和报告意识,通过定期组织医疗机构、MAH开展药品不良反应监测工作专项培训,提高医务人员、企业人员发现、收集和报告ADR的能力,提升监测和报告工

作水平。

再次,加大对MAH不履行直接报告责任的处罚力度,提高MAH违法成本。各级监管部门应从法规上明确MAH主动报告的要求,加大报告的强制力度,通过详细、明确的罚则来提高不良反应的报告率。一旦发现MAH有瞒报、漏报或未主动开展药物警戒工作,应及时采取相应的处罚措施,形成强有力的法律约束网,深化MAH的法律与责任意识。

最后,探索建立药害救济与赔偿制度。现实中,药品不良反应的发生是客观存在和必然的。但由于药品质量缺陷、不良反应等造成的损害,政府部门应通过建立相应的制度机制解决其救济和赔偿问题,消除MAH监测与报告药品不良反应的后顾之忧。如借鉴中国台湾省的药害事故救济制度,建立药物损害救济基金。

#### 参考文献:

- [1] 卫生部. 卫生部令81号 药品不良反应报告和监测管理办法[S]. 2011.
- [2] 国家食品药品监管总局. 关于印发药品不良反应报告和监测检查指南(试行)的通知[EB/OL]. (2015-07-02) [2019-04-11]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0844/124221.html>.
- [3] 国家药品监督管理局. 关于发布个例药品不良反应收集和报告指导原则的通告 2018年第131号[EB/OL]. (2018-12-19) [2019-04-11]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/334011.html>.
- [4] 国家食品药品监管总局. 中华人民共和国药品管理法[EB/OL]. (2015-04-24) [2019-04-11]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2076/300564.html>.
- [5] 彭丽丽, 范燕, 李馨龄. 浅议生产企业如何履行药品上市后安全第一责任人的职责[J]. 中国药物警戒, 2016, 13(3): 159-161.
- [6] 沈梦秋, 李明, 马丹华, 等. 2016年江苏省药品不良反应报告和监测检查缺陷分析[J]. 药学与临床研究, 2017, 25(6): 553-556.
- [7] 张雪梅, 郭佳栋, 冯变玲, 等. 药品生产企业药品不良反应工作的调查研究[J]. 医药导报, 2016, 35(8): 902-905.

(收稿日期 2019年1月8日 编辑 邹宇玲)