

# 药品生产企业药物警戒实践与探讨

张坤, 刘巧丽, 耿焯\* (江西汇仁药业股份有限公司, 南昌 330052)

**摘要** 目的: 探讨如何构建有效的药品生产企业药物警戒体系。方法: 通过回顾药物警戒体系的现状和要素, 结合本企业药物警戒工作, 从组织机构、制度与文件、日常实施、关键指标设计和信息挖掘等方面进行实例分析与探讨。结果与结论: 药品生产企业应主动实施药物警戒体系建设工作, 可将企业生产信息与药物警戒信息关联设计药物警戒信号指标, 从而获得药品真实世界的警戒能力; 建议相关监管机构能够提供和共享更多的药物警戒信息。

**关键词:** 药品生产企业; 药物警戒; 药品不良反应监测; 百批不良反应发生率

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2019)12-1341-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2019.12.002

## Practice and Discussion on Pharmacovigilance in Drug Manufacturers

Zhang Kun, Liu Qiaoli, Geng Zhao\* (Jiangxi Huiren Pharmaceutical Co. Ltd, Nanchang 330052, China)

**Abstract Objective:** To discuss how to construct an effective pharmacovigilance(PV) system in drug manufacturing. **Methods:** Cases were analyzed from the following aspects, such as organization, system and documents, daily implementation, key index design and information mining through reviewing current status, key elements of PV system and the PV practice. **Results and Conclusion:** Drug manufacturers should take the initiative to implement the construction of PV system, which can correlate production information with PV information to design alert PV signal indicators so as to obtain the PV ability. It is recommended that more PV information should be provided and shared by regulators timely.

**Keywords:** drug manufacturer; pharmacovigilance; ADR monitoring; ADRs/100Batch

药品生产企业是药品安全有效的第一责任人。药物警戒则是围绕药物安全开展的, 监测、识别、评估和控制药物不良反应或其他任何可能与药物安全有关问题的的工作, 贯穿药品生命整个周期。与不良反应监测工作相比, 药物警戒工作更强调主动性和全面性, 从临床试验阶段到产品试验结束成功上市后, 都需要连续监测和分析药品的安全性; 通过收集安全性数据后进行分析和评价, 发现潜在的安全风险并及时反馈给社会和患者, 或修订说明书, 最终保障患者的安全和权益。1974年, 法国

人首先提出了“药物警戒”(Pharmacovigilance, PV)的概念<sup>[1]</sup>。相比国外药品生产企业, 我国药物警戒工作比较滞后。药物警戒大约于2000年以后在我国兴起, 发展到今天, 也不过十几年的历程, 初期主要是大型外资企业才有药物警戒的专职人员从事该项工作, 其他企业大部分没有设立专职的药物警戒部门和招聘专职的药物警戒人员。之后, 胡军等<sup>[2]</sup>借鉴全面质量管理中“人、机、料、法、环”五大要素, 介绍了建立药物警戒体系的迫切性, 提出了我国药品生产企业如何开展和建立药物警戒体

作者简介: 张坤, 硕士, 中级工程师; 研究方向: 药物化学

通信作者: 耿焯, 博士, 高级工程师; 研究方向: 中药学、产品质量研究; E-mail: geng.zhao@huiren.cn

系的相关建议。2019年8月，新修订的《药品管理法》明确了国家需建立药物警戒制度。本文从药品生产企业的药物警戒工作实践出发，探讨如何实现药物警戒体系的高效规范运行并提出相关建议。

## 1 建立药品生产企业药物警戒组织机构与制度文件

本公司于2017年设立独立机构开展不良反应监测工作，建立了以国家药品不良反应（ADR）报告平台、文献数据库及常态化公司上市产品质量调研（含话务中心和销售人员反馈的消费者信息）为三个主要监测信息来源的不良反应监测工作平台。

根据国家颁布的《药品不良反应报告和监测管理办法》，参考国外药品生产企业药物警戒工作现状，为落实公司关于加强药物警戒工作的有关意见，成立了统筹开展包括不良反应基础监测工作的药品安全委员会（药物警戒工作领导小组），指导公司药物警戒工作，其核心职责是落实国家《药品不良反应报告和监测管理办法》及公司相关要求，落实药品安全、有效、稳定、均一及消费者满意的高品质要求，建立健全并监督药品安全问题处理机制，本公司初步建成了比较完整的药物警戒组织体系和制度体系。如表1、图1。

表1 药物警戒组织体系

级别	机构名称	核心职责	主要成员
公司	药品安全委员会 / 药物警戒工作领导小组	明确公司及各部职责、制度设计、资源协调、考核	主管副总裁、各部门总监（质量、技术、生产、市场、研发、销售、法务等）
部门	药物警戒部（药品安全委员会 / 药物警戒工作领导小组办公室）	平台和制度建设、运行，实施 ADR 和药物警戒活动，统计分析、信号挖掘与技术建议	药物警戒部经理、不良反应监测员、数据分析师

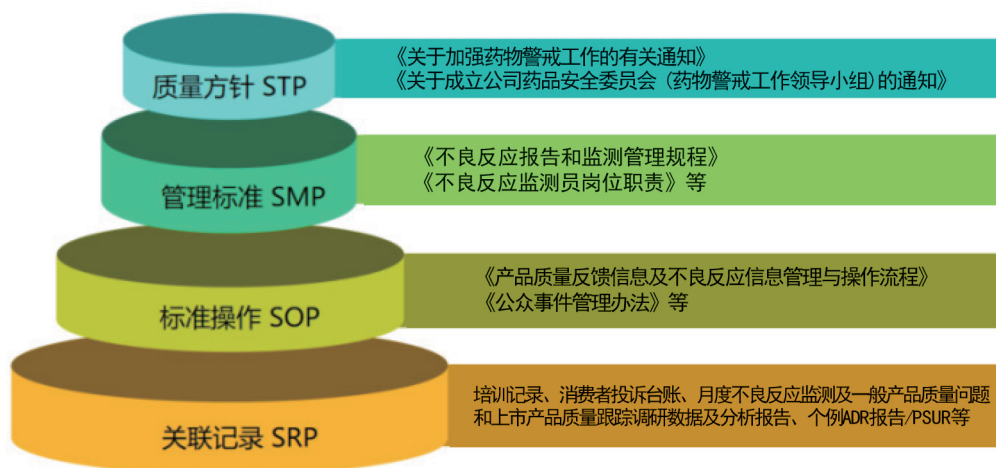


图1 药物警戒文件制度体系

在制度层面，以成立公司“药品安全委员会/药物警戒工作领导小组”为标志，明确了制造、质量、市场、销售、研发、技术、法务等相关部门作为公司药物警戒体系成员。药物警戒部是开展具体业务工作的日常部门。药物警戒部负责人兼任“药品安全委员会/药物警戒工作领导小组”办公室主任，同时，接受公司技术中心的技术支持。药物警

戒部成员包括部门经理/副经理、不良反应监测员和数据分析师，主要成员要求具有相应的专业背景，并要求参加各级ADR和药物警戒技术培训，同时开展对内培训。

## 2 开展日常药物警戒工作

在不良反应监测中心基础上成立药物警戒部，负责开展日常药物警戒工作，包括公司各产品

不良反应的信息收集（包括公司内外各单位反馈数据，文献报道等汇总、整理和分析及个案跟踪）；负责不良反应报告的撰写、审核和上报；负责消费者的产品反馈信息（产品质量研究信息）的汇总整理分析；负责与药品监督管理部门不良反应监测中心的日常联系；协助召集和组织相关会议；关注和学习医药法规政策，编写学习材料进行相关培训；开展部门内外专业技术支持，包括产品不良反应知识的宣传和培训等工作。

### 2.1 药物警戒信息的监测与识别

药物警戒信息的监测与识别，是药物警戒工作起始的两个衔接紧密的过程，是后续评估和控制工作的基础。药物警戒信息来源包括企业业务信息（制造过程产品相关信息等）、专业机构（包括国家ADR中心平台、专业学术期刊数据库）、一般媒体，结合企业生产和技术信息形成定期（月度）专业分析和处理报告，其操作流程如图2。

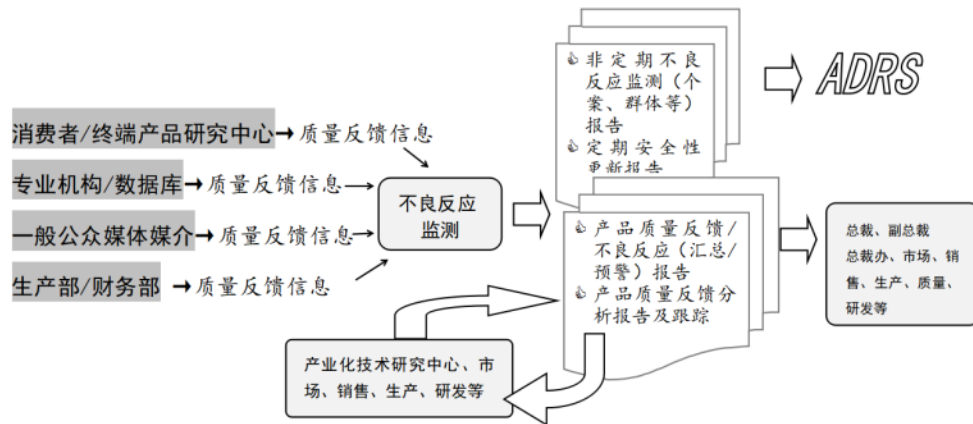


图2 药物警戒信息管理与操作流程

为了规范地收集各种相关信息，企业建立了基于不良反应报告规范要求和一般质量信息投诉及建议的标准记录工具，采用网络调研手段（问卷星，wjx.cn），用于直接收集消费者、公司市场和销售人员对产品质量的反馈信息。该工具可以通过

手机或PC进行填报（如图3），极大地提高了企业产品相关信息反馈效率，在第一时间保证了收集信息的规范性。该工具后台具有数据分析功能，可以直接进行数据预处理，形成了与国家ADR中心平台数据互补的信息源。



图3 手机和PC端产品质量问题反馈表

药物警戒信息的识别在监测信息汇总过程中同步实施,重点是提取国家ADR平台反馈报告、公司接收的直接投诉的有效信息。对国家ADR平台反馈信息的提取,主要包括对ADR报告各要素的复核,剔除非本企业产品、错误产品信息,并及时通过平台反馈。

除国家ADR中心平台数据外,消费者的直接投诉也是一个主要的不良反应信息来源,但其中同样包含大量庞杂信息。其处理流程是根据实际需要,将包括不良反应在内的投诉进行分类:1)常规问题(参考现有标准可回答的投诉);2)非常规问题(参照现有的标准无法回答的问题)。对于常规一般问题,市场部话务中心在接到投诉时都能给予回复和解决,而对于参照现有标准无法回复的非常规问题,又会根据问题的属性,分为产品力问题和质量问题。由产品研发及设计本身带来的(如剂型),或者药品的自身性质带来的(如不良反应),称之为产品力问题,此类问题将转经研发部门进行识别并形成相关报告。质量问题一般指产品生产及流通过程中带来的药品缺陷(如产品包装破损、少板少粒等),该类问题将转经质量部进行核实,形成相关报告。药物警戒部门将对其进行信息识别和收集。

药物警戒工作以《个例药品不良反应报告》《定期安全性更新报告》两个基础性报告作为日常工作输出内容。同时,在相关信息收集和预处理的基础上,进行信息分析和信号挖掘,完成月度药物警戒报告,提交公司副总裁、市场、生产、质量、研发等部门。

## 2.2 药物警戒信息的评估

适合产品特征的药物警戒信息挖掘和关键指标设计是需要持续开展的探索性工作,也需要结合市场同类产品的监测信息进行。目前,开展的工作主要包括时间及空间上的产品ADR发生率总体分析、ADR主要发生因素分析、人群基本特征相关分析、制造因素相关性分析。

### 2.2.1 药品ADR发生率分析

目前,较多的不良反应文献分析多是一定期间和范围内不良反应发生种类、比例、特点和规律分析,包括不同功能主治制剂的ADR发生率,

常见不同给药途径中、西药的ADR发生率(不是占已发生ADR的比例,而是具体以剂型为分母的发生数量)<sup>[3-7]</sup>。从药品质量设计和生产角度,没有提供更多价值。

除了根据时间轴对比同一品种的不良反应发生率变化以评价本药品不良反应发生率状态外,还应当横向分析不同厂家同一品种,甚至同类药品的不良反应发生率,以提供更加全面的信息。但目前除了药品生产企业自身,其他企业无法获得该数据。因此,只能根据国际医学科学组织委员会(CIOMS)推荐的不良反应发生率表示方法进行判断:十分常见( $\geq 10\%$ ),常见( $1\% \sim 10\%$ ,含 $1\%$ ),偶见( $0.1\% \sim 1\%$ ,含 $0.1\%$ ),罕见( $0.01\% \sim 0.1\%$ ,含 $0.01\%$ ),十分罕见( $< 0.01\%$ )。例如,本公司某片剂产品,其不良反应发生率为十万分之二,属于十分罕见。这似乎可以为该片剂说明书的不良反应事项修改提供依据。但这仍旧是比较粗糙的结论,需要与同类品种进行对比分析。如果同类品种的不良反应发生率偏高或偏低,则有必要进一步开展安全性评估,分析和研究其中的影响因素,进而说明本企业该品种安全性有别于同品种其他企业的原因。这一项工作具有更加重要的意义。

### 2.2.2 药品ADR发生时间和发生地域聚集性

药品ADR发生时间和发生地域聚集性的分析,目的是发现药品ADR的时空聚集性信号和风险。例如,通过统计某品种ADR发生率,发现不良反应发生的高发区,进而和药品的特性相关联,以便更好地理解不良反应,如图4(横坐标代表不良反应发生率,纵坐标表示省份)。图5以生产年月为横坐标,收集到的该月的不良反应数为纵坐标,对不良反应数量和生产年月的相关性进行聚类分析,以发现不良反应在药品生产时间上的聚集规律。

### 2.2.3 药品ADR严重程度、相关性分析

药品ADR严重程度、相关性分析的目的在于了解药品ADR的危害程度和相关程度,进行药品风险-效益分析,为药物警戒行动提供依据。如图6,通过分析某药品ADR发生程度的比例,对药品可能带来的潜在风险保持警惕。

不良反应-地区发生率TOP10

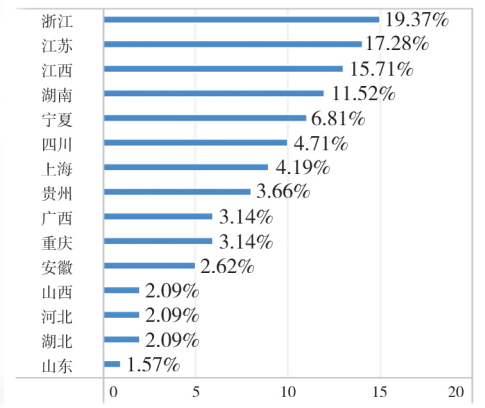


图4 不良反应发生率-地区聚集性

不良反应数量-生产年月相关性

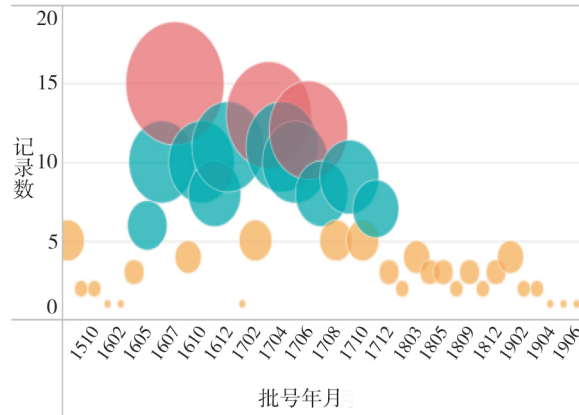


图5 不良反应发生数-生产年月聚类分析

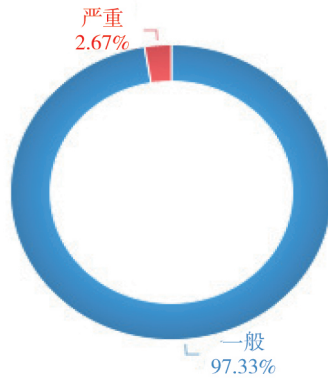


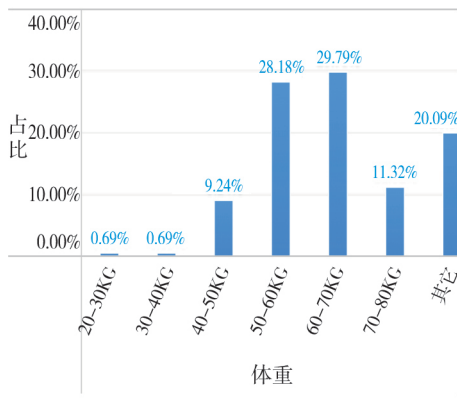
图6 不良反应严重程度占比

2.2.4 药品不良反应发生的人群特征

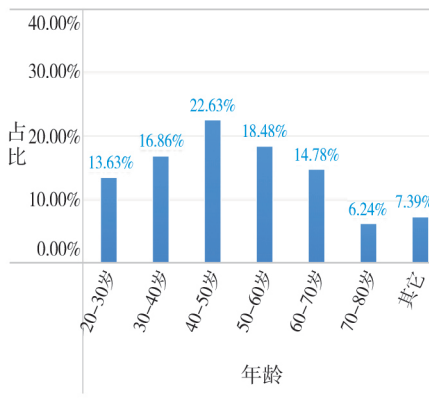
选取我公司搜集的某品种（含国家不良反应监测中心反馈数据）报告为观察对象，从来源、

患者年龄、性别、给药途径以及所累及的器官/系统等 方面进行回顾性分析，找出ADR发生机制和发生特点。如图7。

不良反应-体重分布



不良反应-年龄分布



不良反应性别占比

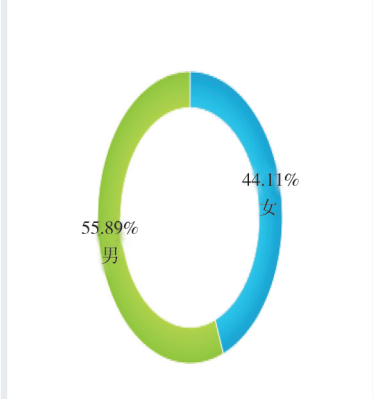


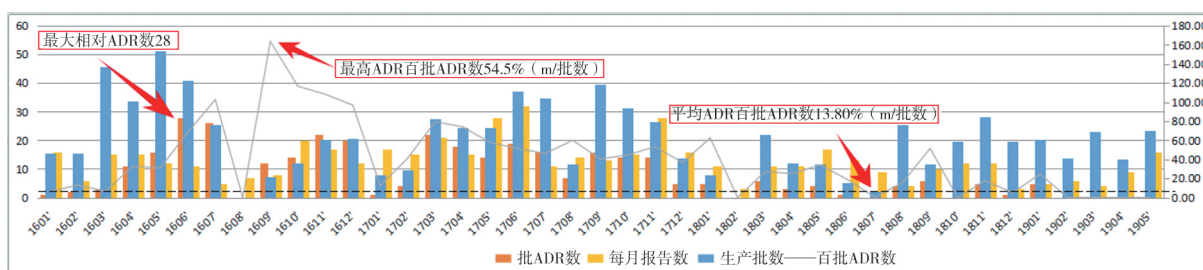
图7 ADR-人群特征分析

### 2.2.5 结合生产信息的药品不良反应发生率分析

药物警戒信息除了包括一般意义上的药品安全性信息,还包括其他影响药品产生预期效果的信息,如何充分利用这些信息,是企业药物警戒工作的重点之一。本企业建立“百批ADR数”(ADR<sub>s</sub>/100Batch)概念作为开展药物警戒信息应用的基础。

百批ADR数=(某月生产批次药品的不良反应报告数/该月生产批数)×100

此定义将生产的时段信息与不良反应关联起来,是进一步分析不良反应信息与生产制造信息之间相关或因果的桥梁。如,对某片的不良反应发生率分析,发现其201609\*\*\*批次的“百批ADR数”最高,并且与其产量具有明显的负相关,见图8。该结果提示,药品产量的波动可能通过某些中间环节影响了产品的不良反应敏感因素,间接影响了不良反应。因此,药品生产应当保证产量的稳定性。



注:横坐标表示生产年月;纵坐标左轴表示批ADR报告数(对应生产批号)、每月报告数、百批ADR数,右轴表示生产批数。

图8 不良反应数与产量之间的关系分析

## 2.3 药物警戒行动

药物警戒信息经过评估之后,进入控制阶段,即药物警戒行动,包括现场(临场)处理、药品安全性信息升级、上市后安全性研究等。

### 2.3.1 药品安全问题的现场(临场)处理

药物警戒工作过程中,针对各类突发或需要前往现场处理的问题,由公司相关部门(包括总裁办、市场部、质量部、研发部等)根据上文“1”项所述制度和文件,在职权范围内进行现场处理,如派员立即专访用户,按规定取样,必要时封样,向当事人了解并核实情况,询问用药或联合用药与不良反应状况,索要致使发生不良反应的药品实物或包装残盒,必要时与患者的见证医生联系,采取适宜的医疗措施。对涉及公众事件的,由总裁办依据公司《公众事件管理办法》协调公司销售、法务、临床等相关部予以处理。在特定情况下,根据风险或国家行政指令要求实行药品的召回。

同时,对发现的ADR波动相关时间段批生产进行回顾分析,寻找相关因素,制订措施并跟踪效果。

### 2.3.2 药物安全性信息升级

根据药品常见的适应症、适用人群、用药方

法、注意事项等相关的安全性问题,质量、研发部门制定手册、规范,在开展内部药品安全性教育的基础上,为销售部门提供指导,对药品各环节进行把关,减少处方开具和用药的风险,提高药店、药房人员药品销售行为和指导用药的合理性和准确性。

同时,依据ADR分析结果,质量中心对药品标准、药品说明书和标签进行修订,及时增加药品不良反应警示内容、注意事项和禁忌项。

### 2.3.3 产品上市后安全性研究

企业根据药品特点,开展产品上市后临床研究。如:2013年8月至2014年8月期间,我公司开展了某中药片剂品种上市后临床再评价试验。同时,由于关注到有关中药材的安全性报告,也与相关研究所合作开展该片剂有关药材及复方的安全性研究。该研究目前正在实施中。

### 2.3.4 将药物安全性信息纳入产品品质评价综合指标体系

企业将产品安全性信息、一般质量问题量化,并纳入企业建立的产品品质指数指标当中,与产品的批制造过程工艺信息、风险监测信息、批产品生命周期信息(原料-中间产品-成品及其留样

等)统一评价产品品质的可控性,为利用大数据进一步分析批产品安全性与批制造的相关性提供了基础。相关探索性应用结果将另文报告。

### 3 结语

目前的药物警戒和不良反应监测文献多从政策、监管和临床角度开展分析<sup>[8]</sup>,对生产企业从制造角度开展具体品种针对性分析的帮助有限。药品上市之后,其安全性和有效性的保证是由生产企业承担的,这也是近年来国家要求加强企业开展药物警戒和不良反应监测工作的原因之一。孙骏、董铎等<sup>[9-10]</sup>提出了药品生产企业开展药物警戒监测的方法建议,为药物警戒监测信号评价与控制提供了思路。本文介绍了本企业的一些实践经验,提出开展基于具体品种的时间、空间不良反应发生率的分析 and 统计方法,提供了制剂优化、生产、二次开发的间接评价手段。为进一步提高药物警戒工作的效能,建议国家ADR中心平台能够采用适当的方法进行数据共享,比如在签署互相保密协定的前提下实现数据共享。

#### 参考文献:

- [1] 刘巍,陈易新.药物警戒的概念和起源[J].中国执业药师,2008,5(7):16.
- [2] 彭丽丽,范燕,胡军,等.探讨药品生产企业如何建立药物警戒体系[J].中国药物警戒,2017,14(11):666-670.
- [3] 王昆,李飞,刘屏,等.我院住院病人65535例次中药制剂应用及不良反应报告分析[J].中国药物应用与监测,2010,7(2):97-99.
- [4] 姚佳晨,胡晋红,王卓,等.797例中药不良反应报告分析[J].药学服务与研究,2007(2):130-132.
- [5] 沙建萍,胡晋红,王卓,等.上海市药品不良反应监测系统中4491份有效报告的分析[J].药学实践杂志,2007,25(4):257-260.
- [6] 丛骆骆,吴彬,郭洪祝,等.抗生素药品不良反应发生率与杂质总量的数据挖掘与关联分析[J].中国新药杂志,2016,25(9):964-967.
- [7] 齐武强,王明昭.复方甘草片吞服与含服的疗效和不良反应发生率分析[J].临床医学研究与实践,2017,2(12):25-26.
- [8] 李利军,胡晋红,王卓,等.药品不良反应严重程度分级评分标准的制定及药品不良反应严重度指数的应用[J].药学服务与研究,2008,(1):9-13.
- [9] 孙骏,黄倩倩,甘戈,等.药品生产企业应对药品不良事件聚集性信号的策略探讨[J].中国药物警戒,2017,14(11):671-673.
- [10] 董铎,孙利华.应用德尔菲法研究药品生产企业不良反应报告和监测指南[J].中国药物警戒,2013,10(9):523-526.

(收稿日期 2019年8月21日 编辑 王雅雯)