

药品上市许可持有人开展药物警戒工作的现状及建议

廖辉军, 袁兴东*, 杜传龙, 喻文进, 王子千, 刘良玉 (江西省药品检查员中心, 南昌 330001)

摘要 目的: 为我国药品上市许可持有人开展药物警戒工作提供建议和参考。方法: 结合现行的法律法规, 对我国药品上市许可持有人开展药物警戒工作存在的问题进行归纳分析, 提出相应建议。结果: 我国药物警戒的法规体系日趋完善, 信息监测系统逐步成体系, 但部分药品上市许可持有人认识不到位, 未设立专门的药物警戒机构, 未配备人员。结论: 药品上市许可持有人的药物警戒体系建设仍需加强。

关键词: 上市许可持有人; 药物警戒; 不良反应; 现状; 建议;

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2021)12-1335-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2021.12.002

Status and Suggestions of Pharmacovigilance Carried out by Marketing Authorisation Holder

Liao Huijun, Yuan Xingdong*, Du Chuanlong, Yu Wenjin, Wang Ziqian, Liu Liangyu (Jiangxi Drug Inspection Center, Nanchang 330001, China)

Abstract Objective: To provide suggestions and references for marketing authorization holders (MAH) during the pharmacovigilance. **Methods:** Combined with the current laws and regulations, the issues existing in pharmacovigilance work of MAH in China were summarized and analyzed, and corresponding suggestions were put forward. **Results:** The legal system of pharmacovigilance in China is becoming increasingly perfect, and the information monitoring system has gradually become a system. But some MAH still don't have a good understanding of pharmacovigilance, and there is no special pharmacovigilance institution and relevant personnel. **Conclusion:** The construction of the pharmacovigilance system for MAH still needs to be enhanced.

Keywords: marketing authorisation holder(MAH); pharmacovigilance; adverse reactions(ADR); status; suggestions

新《药品管理法》(以下简称新药管法)已于2019年12月1日起实施,首次以法律形式明确我国建立药物警戒制度^[1],对药品不良反应(Adverse Reactions, ADR)及其他与用药有关的有害反应进行监测、识别、评估和控制。2020年7月1日起施行的《药品生产监督管理办法》^[2]第四十一条、第

五十三条规定,药品上市许可持有人(Marketing Authorisation Holder, MAH)应当建立药物警戒体系,按照国家药品监督管理局(以下简称国家药监局)制定的药物警戒质量管理规范开展药物警戒工作,并要求监管部门将MAH实施药物警戒质量管理规范作为药品监督检查的主要内容之一。

基金项目: 江西省药品监督管理局科研项目(编号 2021KY27)

作者简介: 廖辉军, 本科; 研究方向: 药品监管; E-mail: 342060418@qq.com

通信作者: 袁兴东, 硕士, 主管中药师; 研究方向: 药品监管; E-mail: 113202897@qq.com

1 药物警戒的概念

法国科学家于1974年首次提出药物警戒的概念^[3]，2002年世界卫生组织（World Health Organization, WHO）明确了药物警戒的定义^[4]，药物警戒是发现、评估、理解和预防药品不良反应或任何其他与药品相关问题的科学与活动，是药品监管的重要组成部分，能提高用药安全性，促进MAH履行药品安全“第一责任人”责任，提高药品监管效能^[5]。ADR是药物警戒的重要内容，但是药物警戒并非单指ADR，还包括劣药、假药存在的用药风险，以及不合理用药等内容^[6]。

2 药物警戒的发展历史

美国最早在1954年便建立了药品不良反应制度，开始收集药品不良反应报告。反应停事件后^[7]，英国、瑞典、日本等国家也分别建立了不良反应制度。1964年英国开始实行药品不良反应监测自发呈报制度；日本于1969年开始使用药品上市后监测系统；随后，法国开始建立医院的不良反应监测中心并于1973年正式启用了药物警戒系统^[8]。1992年国际药物警戒协会成立^[9]，2010年欧盟通过了药物警戒立法^[10]，并制定了《药物警戒质量管理规范》（Good Pharmacovigilance Practices, GVP），率先建立了药物警戒管理体系。

我国的药物警戒工作起步较晚，1989年由卫生部组建了药品不良反应监察中心^[5,11]；1998年加入WHO国际药品监测合作计划组织；次年，国家药品监督管理局在药品不良反应监察中心的基础上建立国家药品不良反应监测中心，并与原卫生部联合发布了《药品不良反应监测管理办法（试行）》^[12]。自此，我国药物警戒工作步入了机构和法制建设快速发展的时期。

3 我国药物警戒工作的现状

3.1 法律法规日趋完善

《药品不良反应监测管理办法（试行）》^[12]的发布，使得我国药品不良反应监测工作有了法规依据，后经2004年、2010年2次修订，修订后的《药品不良反应报告和监测管理办法》^[13]（卫生部令第81号）于2011年7月1日起实施。新药管法对药物警戒提出新的要求，为规范和指导药品上市许可持有人和药品注册申请人的药物警戒活动，国家药监局组织制定了《药物警戒质量管理规范》^[14]，标志着我国药物警戒制度进入一个新的时代。

3.2 信息系统逐步成体系

信息系统的建立可以给不良反应报告的收集、评价、数据分析带来更多的便利，极大提高效率，降低出错率。2001年国家药品不良反应监测中心正式开通药品不良反应网络信息系统^[15]，经多次升级，目前使用的国家药品不良反应监测系统发展成为由1个国家中心、34个省级中心和超过400个市级中心组成的自发报告系统^[16]，属于被动监测系统。2016年建立了中国医院药物警戒系统（China Hospital Pharmacovigilance System, CHPS），这是我国探索建立的第一个主动监测系统，通过监测医疗机构的数据库从而实现药品不良反应风险信号主动监测，以进一步推进不良反应报告、监测和分析工作。

3.3 MAH报告占比多年未增长

国家药监局发布的2020年《国家药品不良反应监测年度报告》^[17]显示，全国共收集到药品不良反应/事件报告167.6万份，较2019年增长10.7%，已经连续近20年呈现增长态势。严重药品不良反应/事件报告占同期报告总数的10.3%，已经连续上涨了7年。来自MAH的报告占同期报告总数的5.2%，一直以来没有明显的增长。

3.4 MAH不良反应监测工作存在的问题

3.4.1 “第一责任人”意识有待提高

我国的不良反应监测工作开展相对较晚，MAH主动收集不良反应并报告的意识不足，不能够按照新药管法的要求彻底落实药品安全“第一责任人”意识，对于新的、严重的不良反应报告和聚集性信号关注和析的能力有限。

3.4.2 药物警戒体系建设有待加强

MAH应当建立药物警戒体系，药物警戒体系的要素包括与药物警戒活动相关的机构、人员、制度、资源等，要求与持有人类型、规模、品种数量及安全性特征等相适应。王丹等^[18]2019年对全国MAH的抽样调研结果显示，有约10%的MAH未设立专门的药物警戒机构，65.8%的MAH将药物警戒机构设置在了质量部门，仅有24.3%的MAH设置了独立的机构。刘颖等^[19]对天津市MAH药物警戒现状的研究发现，40.35%的药物警戒机构是非独立设置的，52.63%的MAH认为已有的药物警戒体系能够保障工作的有效开展，47.37%认为药物警戒体系仍需加强和改善。

3.4.3 人员配备不足

MAH出于对成本的控制,没有按照企业的规模配备足额的专职人员,王丹等^[18]的研究显示,有14.2%的MAH未配备人员从事药物警戒工作,配备了人员的MAH平均每家专职人员1.46名,兼职人员4.3名。

4 MAH开展药物警戒工作的建议

4.1 建立药物警戒体系

《国家药品监督管理局关于药品上市许可持有人直接报告不良反应事宜的公告》^[20]要求MAH应当建立健全药品不良反应监测体系;《药物警戒质量管理规范》提出MAH应当建立药物警戒体系,并将药物警戒的关键活动纳入质量保证系统中,定期审查各项制度及其执行情况,评估药物警戒体系及活动的适宜性、充分性和有效性。药物警戒体系的建立,有利于MAH整体规划自身体系建设,MAH应尽快从机构、人员、制度等方面建立和完善药物警戒体系,主动收集不良反应和不良事件,以及不合理用药等内容,加强数据分析利用,采取有效措施将药品安全风险控制在最小范围。

4.2 建立药品安全委员会等组织机构

《药品不良反应报告和监测管理办法》第十三条要求药品生产企业应当设立专门机构开展药品不良反应报告和监测工作。《药物警戒质量管理规范》要求MAH应当建立药品安全委员会,设置专门的药物警戒部门开展药物警戒活动。药品安全委员会主任一般应由MAH法定代表人或主要负责人担任,药物警戒负责人应是具备一定职务的高级管理人员,能独立履行药物警戒职责,具有相关的专业背景,具备3年以上药物警戒相关工作经历,熟悉我国药物警戒相关法律法规和技术指导原则,具备管理药物警戒工作的知识和技能。药品安全委员会应按照相关的工作机制和工作程序,负责重大风险研判、重大或紧急药品安全性事件处置、风险控制决策以及其他与药物警戒有关的重大事项。药物警戒部门的设置要求独立于质量、市场、销售、医学、研发、注册、生产等部门,直接受药物警戒负责人领导,主要履行药品不良反应信息的收集、处置与报告,药品风险的识别和评估,提出风险管理建议,配合开展风险控制、风险信息沟通,提交药物警戒体系主文件、定期安全性更新报告、药物警戒计划等职责。

4.3 配备专职人员

《药品不良反应报告和监测管理办法》和《药物警戒质量管理规范》均提出MAH要配备专职人员承担本单位的药品不良反应报告和监测工作。药物警戒部门应当配备足够数量并具备适当资质(含学历、培训和实践经验)的专职人员。专职人员应当具有医学、药学、流行病学、生物医学工程或相关专业知识,接受过与药物警戒相关的培训,熟悉我国药物警戒相关法律法规和技术指导原则,具备开展药物警戒工作所需知识和技能。专职人员的配备数量和资质应与MAH的产业规模和产品特性相适宜,并提供必要的资源予以合理组织、协调,监督药物警戒体系的有效运行。

4.4 主动、全面收集和上报不良反应报告

MAH应当主动、全面地收集药品使用过程中的疑似药品不良反应,包括来源于自发报告、上市后安全性研究及其他有组织的数据收集项目、学术文献和MAH相关网站等涉及的信息,按照可疑即报原则及时上报,为及时控制和消除风险赢得时间。

4.5 加强报告评价和聚集性信号分析

MAH应对不良反应报告的关联性、预期性和严重性进行评价,并定期对药品不良反应数据、资料等进行汇总评价分析,如发现非预期且严重不良反应、报告数量异常增长或者出现批号聚集性趋势等,应当予以重点关注并及时报告药品不良反应监测机构。MAH对获知或者发现疑似药品不良反应呈现聚集性特点的,应当立即开展调查分析。不能排除药品存在质量问题的,应当立即组织开展风险原因调查;对造成严重人身伤害或者死亡的,应当按照相关应急处置程序进行处理,并向所在地省级药品监督管理部门和药品不良反应监测机构报告。有重要进展应当跟踪报告,若采取暂停销售、使用或召回产品等措施应当立即报告。

4.6 定期开展产品风险评估并采取相应的风险控制措施

MAH应定期全面评价药品的安全性,识别药品潜在风险,研究风险发生机制和原因,主动开展上市后研究,持续评估药品的获益与风险情况。MAH应当根据风险评估结果,对已识别风险、潜在风险采取适当的风险管理措施,撰写年度汇总报告,报告应包括企业年度药品不良反应监测体系

运行情况、不良反应报告情况、风险识别与控制情况、上市后研究情况等信息,并向省级药品不良反应监测机构报告。此外,MAH还应当按规定要求做好药品定期安全性更新报告的撰写及上报工作。

4.7 允许开展药物警戒委托工作

MAH委托开展药物警戒工作的,相应法律责任由MAH承担,双方应当遵守有关法律法规、标准规范,按照《药物警戒委托协议撰写指导原则(试行)》^[21]要求签订委托协议,委托协议需明确委托范围、内容和责任分工,内容完整、层次清晰、表述准确。双方严格履行协议约定的责任和义务。MAH应当考察遴选具备相应药物警戒条件和能力的受托方,确保受托方充分了解其药物警戒的质量目标和要求,定期对受托方进行审计。受托方应当具备保障工作有效运行的组织机构,具有可承担药物警戒委托事项的专业人员、管理制度、设备资源等工作条件和相应的工作能力,且应配合MAH接受药品监管部门的延伸检查。

5 结语

新药管法明确MAH对药品研制、生产、经营、使用全过程中药品的安全性、有效性和质量可控性负责,对于MAH未按照规定开展药品不良反应监测或者报告疑似药品不良反应的,责令限期改正,给予警告;逾期不改正的,责令停产停业整顿,并处十万元以上一百万元以下的罚款。未来,药物警戒质量管理规范现场检查指导原则也将发布,MAH应尽快开展药物警戒工作、落实药物警戒各项要求。

参考文献:

- [1] 十三届全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国药品管理法[EB/OL]. (2019-08-26) [2021-11-08]. <http://www.nhc.gov.cn/fzs/s3576/201909/345adc3c39e74a348b45cc29ee87a7c9.shtml>.
- [2] 国家药品监督管理局. 药品生产监督管理办法[EB/OL]. (2020-03-30) [2021-11-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/fgwj/bmgzh/20200330182901110.html>.
- [3] 祝眉娜. 我国药物警戒体系建设的研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2008.
- [4] World Health Organization. Pharmacovigilance: Ensuring the Safe Use of Medicines[EB/OL]. (2004-10-21) [2021-

11-09]. <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6164e/s6164e>.

- [5] 何昕桢, 梁毅. 国内外药物警戒制度的比较研究[J]. 中国药物评价, 2021, 38(3): 250-254.
- [6] 祝晓雨, 张伟光, 孙树森, 等. 中国药物警戒的发展及文献计量分析[J]. 医药导报, 2019, 38(6): 820-825.
- [7] 袁林, 高燕, 路长飞. 我国建立药物警戒制度的初步思考[J]. 中国药物警戒, 2020, 17(11): 749-752.
- [8] 施文. 各国药物不良反应监测的发展和现状[N]. 医药经济报, 2002-8-9(6).
- [9] 葛楠, 罗兴洪. 我国药物警戒体系建设的发展与未来[J]. 中国食品药品监管, 2019(2): 21-25.
- [10] EMA. Good Pharmacovigilance Practices (GVP Modules I to XVI) [EB/OL]. (2010-01-22) [2021-11-08]. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>.
- [11] 陈珂. 卫生部药品不良反应监察中心成立[J]. 中国药房, 1990(1): 24.
- [12] 国家药品监督管理局. 局令第7号 药品不良反应报告和监测管理办法[EB/OL]. (2004-03-04) [2021-11-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20040304010101771.html>.
- [13] 国家卫生部. 卫生部令81号 药品不良反应报告和监测管理办法[EB/OL]. (2011-05-24) [2021-11-08]. <http://www.nhc.gov.cn/fzs/s3576/201105/ac4ab24c135a43379f2af1694457f65e.shtml>.
- [14] 国家药品监督管理局. 药物警戒质量管理规范[EB/OL]. (2021-05-13) [2021-11-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20210513151827179.html>.
- [15] 李莉莉. 国家药品不良反应监测信息网络系统正式开通[J]. 中国药事, 2001(4): 21.
- [16] 刘玉龙, 孙燕, 张明霞, 等. 我国药品不良反应监测发展现状与展望[J]. 中国药业, 2019, 28(4): 76-79.
- [17] 国家药品监督管理局. 国家药品不良反应监测年度报告(2019年)[EB/OL]. (2021-03-26) [2021-11-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjjsh/yplfytb/20200413094901811.html>.
- [18] 王丹, 李馨龄, 董铎, 等. 药品生产企业直接报告不良反应能力调查研究[J]. 中国药物警戒, 2019, 16(11): 654-661.

- [19] 刘颖, 谢言, 宋立刚. 天津市药品上市许可持有人上市药物警戒现状与探讨[J]. 天津药学, 2021, 33(1): 11-14.
- [20] 国家药品监督管理局. 2018年第66号 国家药品监督管理局关于药品上市许可持有人直接报告不良反应事宜的公告[EB/OL]. (2018-09-30) [2021-11-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20180930174301286.html>.
- [21] 国家药品不良反应监测中心. 药物警戒委托协议撰写指导原则(试行)[EB/OL]. (2020-06-04) [2021-11-08]. https://www.cdr-adr.org.cn/drug_1/zcfg_1/zcfg_zdyyz/202006/t20200604_47472.html.

(收稿日期 2021年8月24日 编辑 肖妍)