

## · 国外药事 ·

## 国外药物警戒体系建设现状探究及启示

林翼旻, 张纾, 张玲萍, 黄榕珍\* (福建省药品审评与监测评价中心, 福州 350003)

**摘要** 目的: 探讨欧盟、美国、韩国、日本和中国的药物警戒体系建设现状, 为我国医疗机构药物警戒体系建设提供建议与参考。方法: 对欧盟、美国、韩国和日本药物警戒体系建设现状进行分析, 并与我国医疗机构药物警戒体系建设进行对比, 提出我国的医疗机构药物警戒建设建议。结果与结论: 药物警戒是药品安全监管的重要内容, 贯穿药品全生命周期, 我国应充分利用医疗机构报告主渠道优势, 建立具有我国特色的医疗机构药物警戒体系, 并强化风险监测和预警, 促进临床安全用药。

**关键词:** 欧盟; 美国; 韩国; 日本; 医疗机构; 药物警戒; 体系建设

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2024)01-0105-006

doi:10.16153/j.1002-7777.2024.01.014

## Exploration and Inspiration on the Current Situation of Pharmacovigilance System Construction in the Foreign Countries

Lin Yimin, Zhang Shu, Zhang Lingping, Huang Rongzhen\* (Fujian Center for Drug Evaluation and Monitoring, Fuzhou 350003, China)

**Abstract Objective:** To explore the current situation of pharmacovigilance system construction in the European Union, the United States, South Korea, Japan, and China, and to provide suggestions and references for the construction of pharmacovigilance system in medical agencies in China. **Methods:** The current situation of pharmacovigilance system construction in the European Union, the United States, South Korea, and Japan was analyzed, and the construction of pharmacovigilance system in medical agencies in China was compared with that. The suggestions for pharmacovigilance construction in medical agencies in China were put forward. **Results and Conclusion:** Pharmacovigilance is an important aspect of drug safety supervision, which runs through the entire lifecycle of drugs. China should fully utilize the advantages of the main reporting channel of medical agencies, establish a pharmacovigilance system of medical agencies with Chinese characteristics, and strengthen risk monitoring and early warning to promote safe use of drugs in clinical settings.

**Keywords:** the European Union; the United States; South Korea; Japan; medical agencies; pharmacovigilance; system construction

基金项目: 福建省药品监督管理局科技项目 (编号 2022006)

作者简介: 林翼旻 Tel: (059) 187602673; E-mail: 374030226@qq.com

通信作者: 黄榕珍 Tel: (059) 187602673; E-mail: anding7512@163.com

“药物警戒”（Pharmacovigilance）的词根来源于古希腊语 Pharmko（药物）及拉丁词 Vigilare（警戒），词源意思为警惕药物使用可能产生的风险<sup>[1-2]</sup>。世界卫生组织（World Health Organization, WHO）对药物警戒的定义是与发现、评价、理解和预防不良反应或其他任何可能与药物有关问题的科学研究与活动<sup>[3]</sup>。2019年12月1日起正式施行的《中华人民共和国药品管理法》<sup>[4]</sup>首次将药物警戒提升到国家制度层面，强调“国家要建立药物警戒制度，对药品不良反应及其他与用药有关的有害反应进行监测、识别、评估和控制”。药物警戒的概念有别于药品不良反应监测<sup>[5]</sup>，它是贯穿药物全生命周期的活动，所涵盖的范围既包括药品不良反应，也包括药品质量问题和不合理用药等，其核心思想是防控用药风险，保障公众用药权益。本研究通过分析欧盟、美国、韩国和日本的药物警戒体系建设现状，与我国医疗机构药物警戒体系建设进行比较，提出我国应充分利用医疗机构报告主渠道优势，建立具有我国特色的医疗机构药物警戒体系，并强化风险监测和预警，促进临床安全用药，保障患者健康权益。

## 1 药物警戒的产生背景

医疗机构是药品使用的主要场所，临床医护人员是发现和处置药品不良反应的关键一环。1848年，药物不良反应的重要性首次被强调，是因为一位来自英国的女孩在使用氯仿麻醉后去世，出于对使用麻醉剂安全性的担忧，《柳叶刀》成立了一个委员会来解决这个问题，鼓励医生报告麻醉导致的死亡<sup>[6]</sup>。1961年，来自澳大利亚的产科医生麦克布里德写信给《柳叶刀》，报告了怀孕期间摄入沙利度胺可能导致婴儿先天畸形增加。沙利度胺事件突出了药品上市后安全监测的重要性，加速了药物安全监测工作在全球的发展，成为WHO制定国际药物监测计划及其加强药物安全监管框架的催化剂。1973年，药物警戒的提法在法国问世<sup>[7]</sup>，其概念经过多年的演变和发展，已涵盖药品的全生命周期管理。

## 2 国外药物警戒的研究现状

### 2.1 欧盟药物警戒研究现状

欧盟药物警戒发展较为完善<sup>[8-13]</sup>，已建立较为完备的药物警戒法规体系、组织体系和技术支撑体系。欧盟的药物警戒体系于2012年进行了重大

改革，欧盟委员会发布了药物警戒法规的实施方案，主要变化包括扩大了ADR的定义，统一了几种基于风险的上市后监测方法，同时配套制定了一套指南性文件，即药物警戒质量管理规范（Good Pharmacovigilance Practices, GVP），GVP由16个模块组成，每一个模块都是药物警戒活动的一个主要过程<sup>[14-15]</sup>。欧洲药物流行病学中心和药物警戒中心还将80多个具有药物流行病学专业知识的研究机构联系起来，强化了药物警戒研究能力<sup>[16]</sup>。在欧盟，药品不良反应监测报告的主体是上市许可持有人，持有人要承担主动监测的责任，接受医疗工作者、公众和其他社会组织的自愿报告<sup>[11]</sup>。2014年，欧盟的创新药物倡议组织和WHO与乌普萨拉监测中心合作，启动了允许医疗工作者甚至患者直接网络填报药品不良反应的项目，并在英国、荷兰和克罗地亚试点<sup>[17-19]</sup>，扩大了药品不良反应报告途径，提高了报告率。

近年来，欧盟在新药品法规框架下，通过不断修订GVP建立新的药物警戒工作制度，要求监管机构和持有人建立和维护药物警戒系统和药物警戒质量体系，保证上市药品安全处于有效监测、持续评估、信息畅通和风险可控的状态，但只是从建立风险管理计划、强化Euadra Vigilance数据库、建立补充监测制度、简化药物警戒程序减轻责任主体负担与建立欧洲药品监管机构门户网站以提高监管透明度等方面进行，建立了较为完善的监管机构和持有人药物警戒质量体系，对医疗机构的药物警戒体系建设仍需进一步探索。

### 2.2 美国药物警戒研究现状

美国是WHO国际药物监测计划的10个创始成员之一，有着较为完备的药物警戒法规体系、多样化的信息系统，通过构建卓越的医学科学、卓越的操作规程、知识共享和专家发展三大支柱来搭建全球药物警戒系统框架<sup>[20]</sup>。美国单独设立国家机构，不设置地方药物警戒机构，美国药物警戒负责单位为美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA），FDA建立药品不良反应报告系统，该系统收集了制药公司的药品不良反应数据<sup>[21]</sup>，并允许医护人员、消费者通过系统上报。为方便医护人员和消费者报告药品不良反应，美国于2012年推出了一款移动应用程序，提高了报告效率<sup>[22-23]</sup>。为保障药品安全，美国的药物警戒法律

体系从法律、法规和指南文件等方面,对药物警戒作了规定:①要求卫生和公众服务部部长研究上市后风险识别和分析方法,建立上市后风险识别和分析体系;②要求生产企业在药品生命周期的任何阶段制定风险评估与降低策略,并在规定时间内提交方案;③对上市后药品不良反应报告的类型和时限作了规定;④发布了近30个关于上市后安全工作指南,强化药品风险管理。

美国的药物警戒工作走在世界前列,其针对生产企业(持有人)的药物警戒相关法律、法规和指南文件较为完善,可供我国借鉴,但其对医疗机构的药物警戒体系建设,也还需要进一步探索。

### 2.3 亚洲药物警戒研究现状

亚洲药物警戒工作较为突出的是韩国和日本。在韩国<sup>[24-26]</sup>,1989年建立了药品不良反应报告制度,2006年以来韩国食品药品监督管理局(Korea Food and Drug Administration, KFDA)建立了28个区域药物警戒中心(Regional Pharmacovigilance Center, RPVC),2009年KFDA启动药物警戒研究网络项目,2012年建立药品安全与风险管理研究所(Korea Institute of Drug Safety and Risk Management, KIDS)并建立不良事件报告系统(Korea Adverse Drug Event Reporting System, KAERS),2016年食品和药物安全部(Ministry of Food and Drug Safety, MFDS)联合KIDS开发了基于电子医疗记录通用数据的主动药物警戒系统,在9家医院设立监测哨点,提高监测效率。在药物警戒法律法规体系方面,韩国《药事法》要求持有人应聘请医生、药师或韩药师履行上市后安全控制职责,从再审查制度、再评价制度、风险管理计划制度等对持有人的药物警戒工作作了规定。在日本<sup>[27]</sup>,1979年就以法律形式确立了药品上市后监测制度,由厚生劳动省(Ministry of Health, Labour and Welfare, MHLW)及其下属机构承担药物警戒工作,收集医药企业、医务人员、患者的不良反应报告,日本是国际人用药品注册技术协调会(International Conference on Harmonization, ICH)的发起国之一,与美国、欧盟一起统一了药物警戒相关规范,对于药品上市后的药物警戒,日本会根据药品上市时的申请材料,以再审核与再评价的方式进行核查。在法律法规方面,日本药物警戒的法律法规体系是以《药品和医疗器械法》为核心,相

关法规作为扩展和补充,形成衔接紧密的系统<sup>[28]</sup>,并配套一系列规范指南。

韩国、日本从组织体系、法律法规等方面,要求企业、医务人员报告发现的药品不良反应,并定期向WHO报告药品不良反应信息,通过再审查、再评价制度,要求持有人对产品进行风险评估,撰写风险管理计划,按照GVP实施药物警戒活动,控制可能存在的安全风险。韩国、日本有建立主动监测系统搜集来自医务人员的报告,但对医疗机构药物警戒体系建设并未明确规定。

### 3 我国医疗机构药物警戒体系建设现状

我国药物警戒实践探索历史悠久,但在2019年才以法律形式予以明确,成为我国药品管理的基本制度之一。2019年新修订的《药品管理法》首次将药物警戒制度提升到国家层面,并将药物警戒制度写入总则<sup>[2]</sup>。近年来,随着药品审评审批制度改革,我国药物临床试验期间的药物警戒发展迅速,与ICH等接轨,国家药品监督管理局先后发布了《个例安全性报告E2B(R3)区域实施指南》《药物警戒质量管理规范》《药物警戒检查指导原则》等重要指导文件,要求药品上市许可持有人建立并持续完善药物警戒体系,规范开展药物警戒活动,规定申办者应当建立药物警戒体系,全面收集安全性信息并开展风险监测、识别、评估和控制,从质量管理、机构人员与资源、监测与报告、风险管理等多方面入手,做好临床试验期间个例安全性报告、信号管理、风险控制等。

对于上市后药物警戒,2020年国家药品监督管理局在《关于进一步加强药品不良反应监测评价体系和能力建设的意见》中指出,要加快构建以药品不良反应监测机构、持有人和医疗机构依法履行相关责任的“一体两翼”工作格局。根据国家药品不良反应监测中心2020-2022年的药品不良反应监测年度报告,来自医疗机构的报告占比分别为85.4%、86.3%、87.6%,来自持有人的占比分别为3.9%、4.1%、4.2%,这与我国药品上市持有人制度实施起步晚有一定关系。但在制度层面上,针对持有人的药物警戒管理要求已陆续出台。而现阶段,我国医疗机构药物警戒体系仍停留在药品不良反应监测上,国内一些药物警戒领域专家学者已关注到这个问题,组织编写了《医疗机构药物警戒体系建设专家共识》<sup>[29]</sup>,提出了医疗机构药物警戒体

系建设的原则与方法,但针对医疗机构的药物警戒体系建设要求尚未正式出台。在我国,绝大部分医疗机构的药品不良反应监测工作由药学部、药剂科等药学相关部门的工作人员兼任,在承担部门药事服务的任务之余上报药品不良反应报告,造成突击报告现象严重,不利于药品风险信号的发现和处置。其次,各医疗机构水平不一,报告质量参差不齐,部分医疗机构习惯于上报已知常见不良反应报告,造成数据利用率低的现象,不利于药品不良反应监测报告的有效利用和服务临床实践。

## 4 对我国医疗机构药物警戒体系建设的启示

### 4.1 体系建设的必要性

国外监测报告来源的主体为上市许可持有人,虽有自发报告系统,医护人员和患者都可通过系统报告不良反应,但医疗机构呈报的报告数量总体上仍然较低,医疗机构药物警戒工作较持有人而言,还有较大的进步空间,对我国的医疗机构药物警戒体系建设可供借鉴的经验有限。而医疗机构是药品使用的主要场所,是药品使用的核心环节,是直接发现并处置药品不良反应的第一现场,有分析、研判、处置药品不良反应的专业能力,医疗机构作为“两翼”的重要组成部分,是我国监测报告的主要来源,是药物警戒工作的关键参与方<sup>[30]</sup>,作为药物警戒系统不可分割的一部分,医疗机构药物警戒体系建立是国家药物警戒制度建设的重要一环,其药物警戒体系构建对保护患者生命健康,保障安全用药权益有着重要意义。

目前,我国尚未建立医疗机构药物警戒体系,而体系建设能够将无序工作变为有序,从而保证工作的健康持续发展。面对我国医疗机构药物警戒能力不足、监测报告质量不一、突击报告现象严重等问题,可适当参考国内外的持有人药物警戒质量管理体系<sup>[31]</sup>,借鉴其GVP对持有人的体系建设要求,把药物警戒活动相关的组织机构、人员、制度、资源等要素,融入到我国医疗机构药物警戒工作中,建立适合我国国情并与医疗机构药事活动规模相适应的医疗机构药物警戒体系,从而促进我国医疗机构药物警戒可持续发展。

### 4.2 加强药物警戒宣传

药物警戒体系建设涵盖多个部门、多种领域,对药品全生命周期管理至关重要,因此要加强药物警戒宣传,推动政府部门、持有人、医疗机

构、科研院所等社会各方主动参与药物警戒活动,构建社会共治的药物警戒格局<sup>[32]</sup>,提升社会对药物警戒的认知度,建设药物警戒生态环境,营造全民用药安全的良好氛围。

### 4.3 建立体系指标的初步考虑

#### 4.3.1 组织机构

要设立与医疗机构药物警戒工作相适应的组织机构,明确药物警戒组织机构职责,并能够有效开展药品不良反应/事件监测、分析、报告工作,建立医疗机构内部科室、部门间的良好沟通和协调机制,保障药物警戒活动的顺利开展。

#### 4.3.2 人员资源

充足的人力资源是工作顺利开展的保证,医疗机构要配备足够数量的人员从事药物警戒工作。从事药物警戒工作的人员应当具备医学、药学、流行病学或相关专业背景,定期接受药物警戒相关的培训,熟悉我国药物警戒相关法律法规。

#### 4.3.3 设备资源

医疗机构要配备满足药物警戒活动所需的设备与资源,包括办公区域和设施、安全稳定的网络环境、纸质和电子资料存储空间和设备、信息化工具或系统等,并能为医疗机构药物警戒工作提供必要经费保障。

#### 4.3.4 体系制度与运行

医疗机构要建立药物警戒制度,制定可操作性的药物警戒工作相关程序、奖惩措施,并有效运行主体文件,通过体系的有效运行和维护,监测、识别、评估和控制药品不良反应及其他与用药有关的有害反应。

### 4.4 绩效管理与考核

医疗机构要根据药物警戒体系建设中有关药物警戒职能和工作要求,完成年度监测工作指标任务,提高监测报告数量和质量。

## 5 展望

我国的药品不良反应报告主要来源是医疗机构,其报告占比远超持有人。药品监管部门和卫生健康管理部门越来越重视临床用药安全,一些省份已将药品监测工作纳入医院院长考核指标,国家也要求各省加强哨点医院建设。通过比对国内外药物警戒制度和体系建设情况可以发现,我国医疗机构药物警戒体系亟待建设,建立具有中国特色的医疗机构药物警戒体系是“健康中国”建设的必然趋

势,也是我国中医药振兴重大工程的要求。医疗机构通过药物警戒体系建设,可以强化药品使用风险监测和预警,做到药品不良反应和临床不合理用药的早发现、早治疗,而监测的成果也可以反向促进临床安全、合理用药,防范药物使用风险,更好保障患者健康权益。

#### 参考文献:

- [1] Jimmy Donal Wales. Wikipedia (Online Encyclopaedia). Pharmacovigilance[EB/OL]. (2016-02-10) [2023-07-19]. <http://en.wikipedia.org/wiki/pharmacovigilance>.
- [2] 彭丽丽,王丹,沈璐,等. 药物警戒的起源与发展[J]. 中国药物警戒, 2016, 13(7): 410-413.
- [3] World Health Organization. The Importance of Pharmacovigilance: Safety Monitoring of Medicinal Products[EB/OL]. (2002-01-01) [2023-07-19]. <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4893e/s4893e.pdf>.
- [4] 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) [2023-07-19]. [https://www.gov.cn/xinwen/2019-08/26/content\\_5424780.htm](https://www.gov.cn/xinwen/2019-08/26/content_5424780.htm).
- [5] 王丹,彭丽丽,刘翠丽,等. 药物警戒解析及与药品不良反应监测的区别[J]. 中国药物警戒, 2017, 14(3): 150-152, 157.
- [6] Fornasier G, Francescon S, Leone R, et al. An Historical Overview Over Pharmacovigilance[J]. Int J Clin Pharm, 2018, 40(4): 744-747.
- [7] 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).
- [8] European Commission. The EU Pharmacovigilance System[EB/OL]. (2012-09-16) [2023-07-19]. [http://ec.europa.eu/health/-/human-use/pharmacovigilance/index\\_en.htm#geninf](http://ec.europa.eu/health/-/human-use/pharmacovigilance/index_en.htm#geninf).
- [9] 董铎,吴桂枝,程刚. 欧盟新法规下的药物警戒制度简介[J]. 中国药物警戒, 2012, 9(11): 662-665.
- [10] 柳鹏程,王佳域,陈锦敏,等. 欧美药物警戒政策研究及对我国的启示[J]. 中国药物警戒, 2020, 17(12): 877-882.
- [11] 张桂菊,初晓艺,田月洁,等. 欧盟药物警戒体系对我国的启示[J]. 中国药物警戒, 2015, 12(10): 593-596.
- [12] 宋洋,杨悦. 欧盟药物警戒体系建立运行与实施进展[J]. 中国药物警戒, 2014, 11(7): 401-406.
- [13] 王晓燕,杨悦. 欧盟新的药物警戒法规简介与启示[J]. 中国药物警戒, 2013, 10(7): 396-399.
- [14] Borg JJ, Aislaitner G, Pirozynski M, et al. Strengthening and Rationalizing Pharmacovigilance in the EU: Where is Europe Heading to? A Review of the New EU Legislation on Pharmacovigilance[J]. Drug Saf, 2011, 34(3): 187-197.
- [15] Steurbaut S, Hanssens Y. Pharmacovigilance: Empowering Healthcare Professionals and Patients[J]. Int J Clin Pharm, 2014, 36(5): 859-862.
- [16] Wiktorowicz M, Lexchin J, Moscou K. Pharmacovigilance in Europe and North America: Divergent Approaches[J]. Soc Sci Med, 2012, 75(1): 165-70.
- [17] Bahk CY, Goshgarian M, Donahue K, et al. Increasing Patient Engagement in Pharmacovigilance Through Online Community Outreach and Mobile Reporting Applications: An Analysis of Adverse Event Reporting for the Essure Device in the US[J]. Pharmaceut Med, 2015, 29(6): 331-340.
- [18] Madhushika MT, Weerarathna TP, Liyanage PLGC, et al. Evolution of Adverse Drug Reactions Reporting Systems: Paper Based to Software Based[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2022, 78(9): 1385-1390.
- [19] Oosterhuis I, Taavola H, Tregunno PM, et al. Characteristics, Quality and Contribution to Signal Detection of Spontaneous Reports of Adverse Drug Reactions Via the WEB-RADR Mobile Application: a Descriptive Cross-sectional Study[J]. Drug Saf, 2018, 41(10): 969-978.
- [20] Kugener VF, Freedland ES, Maynard KI, et al. Enhancing Pharmacovigilance from the US Experience: Current Practices and Future Opportunities[J]. Drug Saf, 2021, 44(8): 843-852.
- [21] Waller PC, Coulson RA, Wood SM. Regulatory Pharmacovigilance in the United Kingdom: Current Principles and Practice[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 1996, 5(6): 363-375.
- [22] Harpaz R, Dumouchel W, LePendu P, et al. Performance of Pharmacovigilance Signal-detection Algorithms for the FDA Adverse Event Reporting System[J]. Clin Pharmacol Ther, 2013, 93(6): 539-546.
- [23] Food and Drug Administration. Adverse Events Reporting

- System (FAERS) Public Dashboard[EB/OL]. (2020-06-26) [2023-07-19]. <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb494e-4cd2-82e4-0135608dde13/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa6d3021737452/state/analysis>.
- [24] Son N, Kim B, Chung S, et al. Korean Pharmacovigilance System Based on EHR-CDM[J]. *Stud Health Technol Inform*, 2019, 264: 1592-1593.
- [25] 张雅娟, 江阳. 韩国药物警戒体系介绍及启示[J]. *中国药物警戒*, 2022, 19(10): 1082-1086.
- [26] Shin JY, Jung SY, Ahn SH, et al. New Initiatives for Pharmacovigilance in South Korea: Introducing the Korea Institute of Drug Safety and Risk Management (KIDS) [J]. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2014, 23(11): 1115-1122.
- [27] 林泉, 伍红艳, 黄艳, 等. 日本药物警戒制度研究及对我国的启示[J]. *中国新药与临床杂志*, 2022, 41(5): 280-285.
- [28] 张绚绚, 邵蓉. 日本药品质量规制及对我国的启示[J]. *中国医药工业杂志*, 2014, 45(1): 88-94.
- [29] 柳鹏程, 朱珠, 刘芳. 医疗机构药物警戒体系建设专家共识[J]. *中国药物应用与监测*, 2022, 19(3): 135-144.
- [30] Van Hunsel F, Harmark L, Pal S, et al. Experiences with Adverse Drug Reaction Reporting by Patients: An 11-country Survey[J]. *Drug Saf*, 2012, 35(1): 45-60.
- [31] 陈新, 温宝书. 《药品管理法》中药物警戒制度实施的思考[J]. *中国药事*, 2019, 33(11): 1217-1221.
- [32] 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.

(收稿日期 2023年8月22日 编辑 李亚徽)