

我国药品生产企业个例药品不良反应收集现状及其思考

杨月明¹,杨红玉¹,廖剑波¹,王丹²

(1. 辽宁省药械审评与监测中心,辽宁 沈阳 110036;

2. 国家食品药品监督管理总局药品评价中心,北京 100022)

摘要:分析我国药品生产企业个例药品不良反应监测能力不足、上报意识不强等现状,借鉴美国、欧盟药品生产企业收集个例药品不良反应方法和经验,探讨既符合我国法律法规要求,又适应国内药品生产企业实际情况,能够切实可行的提高生产企业个例药品不良反应收集水平的对策。

关键词:药物副反应报告系统;制药工业;登记;问题解决

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.10.047

ADR case report of the domestic pharmaceutical manufacturing enterprises: Status quo and reflections

YANG Yueming¹, YANG Hongyu¹, LIAO Jianbo¹, WANG Dan²

(1. Liaoning Center for Drug and Device Evaluation and Monitoring, Shenyang, Liaoning 110036, China;

2. Center for Drug Reevaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100022, China)

Abstract: This paper analyzed the present status of insufficient monitoring capacity and lack of a sense of ADR reporting in domestic pharmaceutical manufacturing enterprises, and by drawing on relevant good practices in EU and USA, this paper proposed a new methodology to improve the ADR case reporting level for domestic pharmaceutical manufacturers. The proposed methods are in conformity to the requirements of the laws and regulations in China, and are also practical to implement for the industries as well.

Key words: Adverse drug reaction reporting systems; Drug industry; Registries; Problem solving

我国的《药品不良反应报告和监测管理办法》虽然明确规定了药品生产企业应主动收集和上报

个例药品不良反应,但目前我国来自药品生产企业的个例药品不良反应报告数量偏低,这与“药品不良反应/事件”相关概念不明确;相关法规对药品生产企业具体工作内容规定的不够细化,可执行性差^[1];药品生产企业主动上报意识不强等因素有

通信作者:王丹,女,副主任药师,研究方向为药品不良反应监测与评价,E-mail: wangdan@cdr-adr.org.cn

- [6] 李丰. 苗药成销售额最大少数民族药[N]. 工人日报,2014-05-09(07).
- [7] 黄岚. 贵州民族药去年实现总产值 108 亿元[N]. 医药经济报,2009-04-06(A04).
- [8] 冉懋雄. 贵州苗药研究评价与中药现代化[J]. 中药材,2010,33(2):163-167.
- [9] 王军才,刘济明,文爱华,等. 贵州省苗药植物大果木姜子的研究进展[J]. 黑龙江农业科学,2015(5):157-160.
- [10] 唐丽,刘跃,黄勇,等. 离体外翻肠囊法研究头花蓼提取物中 5 个成分的肠吸收特性[J]. 中国药理学通报,2014,30(7):1031-1032.
- [11] 郭川英,汪毅. 汪毅教授采用苗药治疗类风湿性关节炎临床经验[J]. 亚太传统医药,2015,11(4):21-22.
- [12] 王沁,张丽娜,沈家国,等. 贵州省白花前胡规范化生产标准操作规程(SOP)初探[J]. 现代中药研究与实践,2014,28(5):13-16.
- [13] 范良丽. “双进”:苗药蝉蜕[N]. 经济信息时报,2015-05-13

- (003).
- [14] 乐萍. 目的论视角下贵州苗药翻译的教学研究[J]. 当代教育实践与教学研究,2015(7):77.
- [15] 贾敏如,张艺,严铸云,等. 中国民族药的品种和使用现状[J]. 世界科学技术-中医药现代化和民族医药,2015,17(7):1546-1550.
- [16] 王璐,孙兴,卢博礼,等. 贵州省中药民族药产业发展现状和展望[J]. 安徽农业科学,2015,43(5):78-79.
- [17] 刘维蓉,胡成刚,马四补,等. 贵州苗药产业化中苗药专利保护的现状调查及对策建议[J]. 华章,2011(14):14-15.
- [18] 何康,邹娟,杜江,等. “苗药学”本科人才注重“三实”能力培养的思考[J]. 中国民族民间医药,2014(13):1-3.
- [19] 胡成刚,刘维蓉,孙济平,等. 苗药产业化发展与资源保护问题浅谈[J]. 中国民族医药杂志,2011,17(6):33-35.
- [20] 杨辉. 苗药产业发展现状思考[J]. 中国药业,2014,23(6):15-16.

(收稿日期:2017-06-12,修回日期:2018-07-13)

关。本文针对我国药品生产企业在个例药品不良反应信息收集和报告中存在的不足,借鉴国外已有的药品生产企业不良反应报告和监测指南,探讨解决对策。

1 药品生产企业个例药品不良反应收集现状

药品生产企业主体责任未得到充分的落实,不良反应监测能力不足是目前我国药品生产企业的基本现状,根据国家食品药品监督管理总局发布的“国家药品不良反应监测年度报告(2016年)”,全国共收到药品不良反应/事件报告143万份,来自药品生产企业的报告仅占总体报告数的1.4%^[2],可见生产企业基本未主动收集监测数据。

2 制约药品生产企业收集个例药品不良反应的因素

2.1 法规规定的报告范围不明确

我们目前使用的报告表为“药品不良反应/事件报告表”这意味着不仅要上报药品不良反应,还应包括药品不良事件,但目前《药品不良反应报告和监测管理办法》仅对“药品不良反应”的概念进行了说明,而没有“药品不良事件”的定义,导致药品生产企业认为只有判定为药品不良反应的才进行报告,是导致漏报的原因之一。

人用药品注册技术要求国际协调会议(ICH)三方协调指导原则(E2D)中不良事件(Adverse Event, AE)定义为:“An adverse event is any untoward medical occurrence in a patient administered a medicinal product and which does not necessarily have to have a causal relationship with this treatment”^[3],是指任何发生在患者或药物临床研究受试者中的不利事件。它并不一定与药物治疗有因果关系。从药品不良事件的定义可以看出对于因果关系不确定的这部分报告也应进行上报,但目前我国很多本土制药企业都将这部分报告排除在外,未进行上报,而外资制药企业除了严格意义上的药品不良反应,对于无法完全排除关联性的可疑药品不良事件也进行上报。

2.2 报告收集途径不明确

《药品不良反应报告和监测管理办法》中要求药品生产企业应主动收集药品不良反应,但并未制定相应的指南或规范来指导生产企业如何进行收集,大部分国内生产企业缺乏对报告的收集途径的了解,导致报告渠道不畅^[4]。而欧盟和美国都发布了相关的指南,如欧洲药物管理局(EMA)的《药物警戒管理规范(GVP)指南》对报告的收集、报告的确认、报告的随访、数据管理、质量管理、特殊情况等内容都有详细的规定^[5];美国食品药品监督管理局(FDA)的《人用药

品和生物制品(含疫苗)企业上市后安全性报告指南》对报告什么、报告类别、特殊报告都进行了说明^[6],来指导企业进行药品不良反应的收集和上报。

2.3 生产企业上报意识不强、报告不主动

通过对国内部分生产企业进行调研,结合文献研究,发现除生产独家品种和高风险类药品的企业,大部分本土制药企业对药品不良反应监测认知度较低^[7],还未摆脱“报告多即产品有问题”的意识,主观上排斥药品不良反应的上报,担心影响产品的销售,而未认识到对上报数据的分析和利用,有利于企业掌握产品的风险,并及时采取有效的措施将风险最小化。此外,虽然新的《药品不良反应报告和监测管理办法》强化了生产企业在监测工作中的作用,对生产企业开展监测工作提出了更高的要求^[8],但本土制药企业尚不能达到要求。相对而言,外资制药企业内部人员有良好的不良反应报告意识,能够认识到开展上市后药品安全监管工作,首要任务是增加药品不良反应报告数量,只有病例数量达到一定程度,才有可能发现产品存在的安全性问题^[9]。

3 思考及启示

3.1 完善《药品不良反应报告和监测管理办法》相关内容

对比美国和欧盟的指南要求,都对不良事件进行了说明,并要求企业上报,如FDA的《人用药品和生物制品(含疫苗)企业上市后安全性报告指南》提到“不良事件是指与在人体使用人用药品或生物制品相关的任何不良事件,不论申请人是否将其视为与产品相关^[6]。”EMA的《药物警戒管理规范(GVP)指南》中要求“按照ICH-E2A指南,不良反应的定义表明在可疑药品和不良事件之间至少存在因果关系的合理可能性。相对于不良事件,不良反应的特征在于药品和所出现的反应之间疑似存在因果关系。出于监管报告的目的,如在ICH-E2D指南中详细说明的一样,对于自发报告的事件,即使因果关系不明确或未说明,也满足不良反应的定义。因此,由专业医护人员、患者或消费者提交的所有自发报告,都被视为疑似不良反应,因为他们传达了主要来源的怀疑,除非报告者特别指出,他们相信事件之间没有关联关系,或者相信可以排除因果关系^[5]。”

综上,可见国外的指南对于药品不良事件进行了界定和释义,明确的纳入了报告的范围。在我国为了防止漏报,早期发现风险、控制风险,实际工作中对于不良事件是采取“可疑即报”的原则,即不清楚是否和药品相关、不能排除和药品相关就要报

告,只是并未在《药品不良反应报告和监测管理办法》中进行明确规定,建议加入相关内容。

3.2 制定生产企业不良反应报告和监测指南性文件 指南性文件是上市后监测体系不可或缺的必要补充^[10]。我国应起草相关的指南和规范,指导生产企业开展个例药品不良反应收集和报告工作。指南中应明确个例药品不良反应收集途径,如最常见的通过销售人员拜访医生和患者收集,通过文献研究,上市后研究(如IV期临床试验、观察性流行病学研究、药品重点监测、患者支持项目、市场调研、患者教育活动等),热线电话,利用企业网站、企业公众微信账号、微博、论坛、病例分享会等方式进行收集,并对每种收集途径进行具体的规定和说明,如《药物警戒管理规范(GVP)指南》的附录2“关于科学和医学文献监测的详细指南”对何时开始和停止在科学和医学文献中进行检索,在哪里检索,查准率和查全率,检索词术语的选择都进行了说明^[5]。此外制定的指南还应对个例报告的确认过程,随访和调查方法、数据的管理和保存等《药品不良反应报告和监测管理办法》中提出但并未进行详细规定的内容进行阐述,以促进《办法》相关要求科学、准确、规范、有效的落实。

3.3 强化生产企业主体责任意识 随着国家对生产企业药品不良反应监测工作的重视,结合采取的一系列措施,如要求生产企业撰写PSUR报告,召开生产企业沟通会,对国家反馈数据的定期分析,开展的药品不良反应报告和监测检查工作等,可以看出,生产企业只有主动的开展监测工作,全面的了解产品的风险,牢固树立药品安全责任主体意识,积极探索和研究药物警戒工作模式,利用主动收集、自愿报告及国家反馈的本企业药品不良反应数据,深入挖掘潜在的药品安全风险和可能的药品质量风险,按照《药品说明书和标签管理规定》(局令

第24号)及时主动地完善药品说明书中的安全性信息,并对发现的问题采取有针对性的措施,才能减少和预防药品不良反应的重复发生。

参考文献

- [1] 董铎,孙利华.应用德尔菲法研究药品生产企业不良反应和报告指南[J].中国药物警戒,2013,10(9):523-526.
- [2] 国家食品药品监督管理局.增强风险预警能力 提升监测评价水平 2016年国家药品不良反应监测年度报告发布[R].2017-05-02.
- [3] Post-approval Safety Data Management: Definitions And Standards For Expedited Reporting E2D[EB/OL](2003-11-12)[2017-04-20]. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2D/Step4/E2D_Guideline.pdf.
- [4] 李嘉伟,刘佐仁,曾颖珊,等.广东省药品生产企业不良反应监测现状调查分析[J].中国药事,2015,29(5):552-557.
- [5] EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)[EB/OL](2012-06-22)[2017-04-20]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/04/WC500142010.pdf.
- [6] FDA. Guidance for Industry Post marketing Safety Reporting for Human Drug and Biological Products Including Vaccines[EB/OL].(2001-03-01)[2013-06-28]. <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/ucm092257.pdf>.
- [7] 余超,高菁,周鹏,等.江西省药品生产企业人员对药品不良反应监测认知情况的调查分析[J].中国药房,2014,25(12):1073-1076.
- [8] 杨延音,董志,夏永鹏.《药品不良反应报告和监测管理办法》下药品生产企业不良反应监测工作模式探讨[J].中国中药杂志,2012,37(21):3329-3333.
- [9] 苏敏实.外资制药企业在中国如何建立药品不良反应收集系统[J].中国药物警戒,2009,6(11):698-699.
- [10] 董铎,刘翠丽.美国药品生产企业上市后监测制度研究及启示[J].中国药物警戒,2013,10(8):456-459.

(收稿日期:2017-05-03,修回日期:2018-07-18)

◇ 编读往来 ◇

《安徽医药》杂志要求来稿中应规范统计结果的解释和表达

当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$)时,应说明对比组之间的差异有统计学意义,而不应描述为对比组之间具有显著性(或非常显著性)差别;应写明所用统计分析方法的具体名称(如:成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等),统计量的具体值(如 $t = 2.26$, $\chi^2 = 4.48$, $F = 8.89$ 等),应尽可能给出具体 P 值(如 $P = 0.032$);当涉及到总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,再给出95%可信区间。