药品生产企业药物警戒系统建立中存在的问题与建议

Problems and Suggestions in the Establishment of Pharmacovigilance Systems in Pharmaceutical Enterprises

于 泳[1]，闫 军[1]，朱咏安[1]，陈柏杨[2]，胡舒霞[2]，徐一鸣[2]

（1. 东南大学成贤学院制药与化学工程学院，江苏南京 210088；2. 中国药科大学国际医药商学院，江苏南京 211198）

YU Yong[1], YAN Jun[1], ZHU Yongan[1], CHEN Baiyang[1], HU Shuxia[1], XU Yiming[2]

（*1. School of Pharmaceutical and Chemical Engineering, Southeast University Chengxian College, Nanjing 210088;*

2. School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198）

摘要：药物警戒对加强药品安全具有重要意义，文章探讨了如何建立健全药品生产企业的药物警戒体系。设计了民众与企业的自填式问卷并同时发放。民众问卷的对象为不同年龄段的多层次人群，采用线上线下相结合的方式进行发放与回收；企业问卷采用线上投递方式，从全国 6 000 余家药品生产企业中抽取 63 家企业发放问卷进行调查。对问卷进行回收整合，以企业问卷的结果为主要研究对象，将民众问卷的反馈作为补充；根据企业问卷的结果制定企业的分类标准并将企业分为 4 类，选取具有代表性的企业预约访谈。结合企业的问卷调查结果、预约访谈结果与民众的问卷反馈，分析药品生产企业药物警戒体系建立的现状及问题，并提出建议。目前部分企业药物警戒体系的构建仍存在空白和短板，依然有较大的补充和完善空间。

关键词：药品生产；药物警戒；药品安全；社会管理药学

中图分类号：R951 **文献标志码**：C **文章编号**：1001-8255(2022)05-0735-05

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.021

药物警戒（pharmacovigilance，PV）是指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[1]。新修订的《药品管理法》首次从国家立法角度提出建立药物警戒制度，并将其作为我国药品管理的基本制度之一。新颁布的《药物警戒质量管理规范》规定药品上市许可持有人和获准开展药物临床试验的药品注册申请人应当建立并持续完善药物警戒体系，规范开展药物警戒活动[2]。贯穿于药品全生命周期的药物警戒体系，是在承接和延续药品不良反应监测体系的基础上，以风险管理作为监测核心进行的多方位整体化的拓展升级。在此背景下，药品生产企业作为药品安全有效的第一责任人且兼为药物警戒责任主体之一[3]，其药物警戒体系的建立与完善极具现实意义。

新法新要求，要切实落实到药物警戒工作的各个方面。政府层面多措并举，多数药品生产企业的整体意识和能力也显著提升，但当前工作仍有部分缺陷和空白需要填补[4]。目前，各规模企业多以借鉴和套用国外模式及经验为主，在建设层面和运行操作层面没有具体规定及实施措施，虽已与国际接轨，但建立和完善适合本企业的药物警戒体系仍是一个亟待解决的问题。本研究从药品生产企业药物警戒系统建立的现状出发，通过对民众、从业人员及各规模企业进行多视角多层面调研，探讨如何建立健全药品生产企业药物警戒体系并使之高效规范运行，希望为我国药品生产企业提供可借鉴的参考。

1 调研方法和内容

1.1 调研方法

本次调研采用了文献查阅、问卷发放和预约访谈 3 种调研方法。首先，在中国知网、维普网、

收稿日期：2021-09-24

作者简介：于 泳(1988—)，女，讲师，从事药事管理、国内外药品注册、质量管理与监督工作。

E-mail：crystalyyyl@163.com

Springer-Verlag 及 Elsevier Science Direct(SDOS) 等数据库中以“药物警戒”“pharmacovigilance”及相关词为主题词检索，以调研目的相关性和文献实用性作为文献纳入与排除的标准，进行系统总结分析。在此基础上，针对不同目标人群分别设计民众与企业自填式问卷并同时发放。为确保数据的真实性、全面性及可信度，民众问卷采用线上线下相结合的方式，对不同年龄段多层次人群进行发放回收。与此同时，从全国 6 000 余家药品生产企业中抽取 1% 的目标数量线上投递企业问卷。最终，根据企业问卷回收情况及数据分析，对企业进行分类，结果见表 1，并从已分类企业中选取代表进行预约访谈。

表 1　企业分类

Tab.1　Classification of Enterprises

企业分类	数量/家
无自身药物警戒数据库，无第三方委托	23
无自身药物警戒数据库，有第三方委托	10
有自身药物警戒数据库，无第三方委托	24
有自身药物警戒数据库，有第三方委托	6

1.2　调研内容

切实立足于药品全生命周期并将其作为贯穿基线，从中截取以药品生产企业为代表的生产和以最终消费民众为代表的使用两大环节（图 1），同时出发、相向而行，使所得信息能更直接地无缝交互，从而大大提高本项研究的现实意义。对于药品生产企业而言，调研内容主要由药物警戒体系建设情况、药品安全性监测情况和药品风险管理情况 3 大模块组成，在此基础上进一步细化，深入探讨了组织机构、人员培训、数据库建设、第三方委托、电子监管等问题。对于一般民众而言，调研内容包括了药品包装及药品说明书两方面，选取该角度为切入点，旨在更贴近公众用药过程中的真实情况，从而客观反映出药品生产企业中药物警戒体系所存在的共性问题，倒推企业实现自我查漏补缺。从药品生产企业和民众双方的角度出发，将所得信息互通用以分析，可使得调研信息更具全面性和真实性。

2　结果和分析

本次调研共覆盖了江苏、广东、山东、海南等

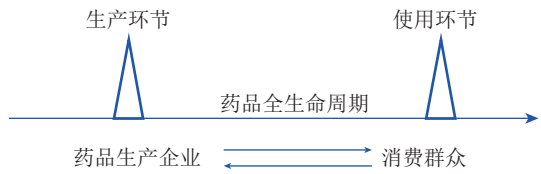


图 1　信息交互环节

Fig.1　Link Interaction of Information

18 个省市 63 家药品生产企业，见图 2。企业调查时共发放问卷 63 份，回收 63 份，回收率 100%。回收问卷涵盖了全国 1% 的药品生产企业，问卷总体质量较好，被调查企业按规模统计，大型企业共有 46 家（73%），中型企业 5 家（8%），小型企业 12 家（19%）。根据企业规模，从 63 家企业中选取 3 家代表企业进行预约访谈，进一步明晰药物警戒系统的建立现状。民众调查问卷自主填报共 208 份，线上收集 112 份，线下收集 96 份。填报人群按年龄统计，覆盖层次较全面，以 18 ～ 40 岁年龄段的青壮年人群为主（66.35%），其次 40 ～ 60 岁的人群占比 27.88%，60 岁以上和 18 岁以下分别占比 4.81% 和 0.96%。以下分别从药品生产企业和民众 2 个角度分析当前存在的现实问题。

2.1　药品生产企业

2.1.1　组织机构

组织机构方面，仅有 45 家（71.43%）企业建立了药物警戒机构，另有 18 家（28.57%）企业并未建立，其中包括 2 家注册资本超过 5 000 万元人民币的大型企业。尚有 7 家企业组织机构不完善，构建模式存在很大的差距。由此可以看出，在运作过程中处理各项事务的流程存在不确定性，药品生产企业之间对于如何开展药物警戒工作存在着明显差异，严重阻碍了药物警戒工作的推进。

2.1.2　人员培训

人员培训方面，有效填写人次为 45 人，药物警戒专职人员仅有 26 人（57.78%），非专职人员有 19 人（42.22%）。可见专业的药物警戒专职人员缺口依然很大，同时也存在职能定位不明确、职责模糊等问题，这极大地影响了药物警戒工作开展的积极性和主动性。能否有效地开展监测工作以达到保

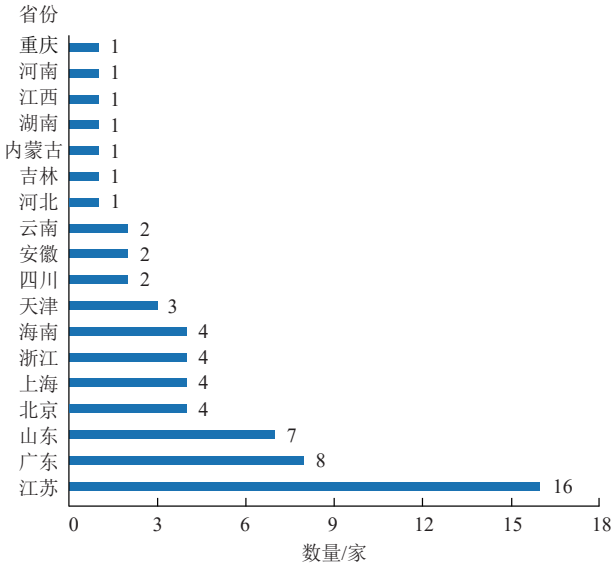


图 2 药品生产企业调研覆盖范围

Fig.2 Research Coverage of Pharmaceutical Manufacturers

障公众用药安全的目的，成为亟待弥补的一大缺陷。

2.1.3 数据库建设

对药物不良反应（adverse drug reaction，ADR）数据库建设情况的调查结果显示，此项调查有效填写企业为 47 家，仅有 28 家（59.57％）企业开展相关建设工作，其数据来源同时有医疗机构（92.86％）、药房（60.71％）、患者（78.57％）和监测机构（89.29％），但仍有 19 家（40.43％）企业并无相关建设。同时，对药物警戒数据库的建设情况展开调查，在此项调查中，有效填写企业为 45 家，其中 15 家（33.33％）企业并无相关建设。在这种 ADR 数据库和药物警戒数据库建设仍存在空白的情况下，数据的可用性和分析方法必然存在漏洞。数据库是风险管理体系和生产质量管理体系的依托，能为药企提供良好的信息。如无此基础，药物的安全性监测会受到影响，其有效性需要考量。

2.1.4 第三方药物警戒委托

在所调研的 63 家药品生产企业中，有 16 家企业实施药物警戒委托。其中高达 15 家企业（93.75％）的受托方有完整的药物警戒数据库建设，且数据来源的丰富程度不亚于企业自身所建立的信息收集渠道。同时受托方也为企业风险管理体系或生产质量管理体系的建立给出了相应的支持，这强有力地说明了第三方药物警戒委托的专业化程度。但从企业自身来看，实行第三方药物警戒委托必然涉及与合作伙伴协同发展的问题，如角色、职责、法规要求的实现、保密性、数据所有权、信息交换等。这些问题可能发生在产品生命周期的中后期，其复杂性和潜在影响往往被低估。在达成合作之前，双方遵守情况的持续监督、控制机制的制定、应急预案的准备都有待权衡。

2.1.5 药品追溯

79.37％的企业认为电子监管码可有效实现药品风险控制，见表 2。虽较传统的监管手段，使用信息化的手段保障药品质量安全效果更佳，但因实施费用高、技术门槛高等问题，一定程度上增加了企业的成本负担，企业的利润空间进一步缩小。同时有高达 42.86％的企业认为其数据不够开放，没有为公众提供服务，透明公开程度有待商榷，见表 3。

表 2 实施电子监管码的优势调查情况

Tab.2 Investigation on Advantages of Implementing Electronic Supervision Code

企业实施电子监管码过程中的优势	比例/%
预防假药流通	73.02
便于追溯和召回	79.37
防止窜货	65.08
防止回流药进入市场	50.79
防止套取医保药	26.98
有利于降低药品价格	9.52
其他	20.63

表 3 药品电子监管系统中现存问题的调查情况

Tab.3 Investigation of Existing Problems in Drug Electronic Supervision System

药品电子监管系统中现存的问题	比例/%
没有全流程覆盖	25.40
数据不够开放，没有为公众提供服务	42.86
实施费用过高、技术门槛高	14.29
系统重复建设	3.17
其他	14.29

2.2 民众

2.2.1 药品包装

在非处方药（over-the-counter，OTC）药品包装改进方向的意向调查中，有 94 人（45.19％）选择

图案、色彩，112 人（53.85％）选择外包装上附说明，108 人（51.92％）选择防伪标志，高达 141 人（67.79％）选择药物安全信息。药品包装的目的之一即为促进患者安全用药，药品包装上药物安全信息的及时补充与更新成为民众关注的焦点，企业也应重新审视这一问题。同时，为了方便患者明晰用药，恰当的药品包装模式也有待探索，在这个模式探索中融入便于理解、有吸引力的药品包装设计理念，以发挥药品包装的双向沟通作用，也是值得考量的一个问题。

2.2.2 药品说明书

药品说明书与患者的用药过程紧密相关，直接影响着公众用药安全，但当前药品说明书中各项内容的书写规范性仍存在问题，准确性和全面性尚有不足。药品说明书修订所变更的多重重要信息存在着无法引起公众切实关注的情况，71.15％的公众常以经验购药，56.25％的公众因遵医嘱购药用药而未仔细阅读药品说明书，进而忽略了信息的更迭。其次，盲人、老年人等特殊人群的生理心理特点不同于一般人群，用药不便、用药不当即会产生问题。因该类人群的风险性与特殊性，药品说明书对其安全用药应予以特殊关注。综上所述，无论是从说明书本身角度还是从用药受众角度来看，其落实情况和关注度仍有待提高。

3 建议

3.1 完善组织机构、明确职能定位，实现各领域协同合作

结合企业自身情况，选取具有相应专业背景的成员，以人为核心，联动企业各相关部门，明确职能定位、划分权责范围，以完善药物警戒组织体系。培训或招募专业监测、分析人员，以技术支持为中坚，建设药物警戒活动平台，深入挖掘信号、进行统计分析并给予技术建议，以完善药物警戒技术体系。建立药物警戒相关的工作制度及操作规程，并以此指导日常工作的开展及工作流程的规范，从而规避风险，完善药物警戒制度体系。在此基础上，因药物警戒本身涵盖了多个专业领域的知识、方法、实践和经验，所以在搭建组织架构时企业需考虑多方参与的内外部跨专业领域的工作网络构建[5]。多功能部门协同运转，将这一思维模式合理运用在药物警戒活动流程中的各重要环节，那么药物警戒体系整体构建的严密性将大大提升。

3.2 组建复合型人才药物警戒工作专业化团队

加强人才建设工作的投入，打造一支企业自身的高素质药物警戒工作团队[6]，发挥团队力量。人才培养应该以全面性、专业性和联动性为准则，设专人专岗工作责任制度，发展既可纵向深度挖掘履行本职工作又可横向联动配合完成协同任务的复合型人才。同时通过“走出去引进来”行业对口人才的方法，联合专业学会及行业组织加强药物警戒专业人才流动，协力推进整体行业的发展。此外，企业需根据自身发展情况和战略调整，制定相应的后备人才储备计划，为药物警戒体系的构建做出长远规划。

3.3 建立健全药物警戒数据库，同步发展数据分析工具

在当前云计算、人工智能等现代科技的助力下，以全面性和完整性为出发点[7]，建立药物警戒大数据库，强化信息平台的建设，拓宽渠道丰富信息来源。然而，数据本身是无用的，要使之有用就必须要进行正确分析和解释，因此数据分析工具的发展与数据库的建设也要同步进行。在此基础上，科学制定风险管理及质量管理预案，在实施过程中要以数据库所得的分析解释为参考，实时调整校正偏差，提升数据利用率，切实防范用药风险。

3.4 以法律明确权责发展合作伙伴

发展汇集具有必要专业知识的伙伴是绝不可忽视的。药物警戒是一项协作性的工作，必须建立伙伴关系来弥补专业知识能力的欠缺，以完成对药物安全性的全面监测和调查[8]。充分发挥各个合作伙伴的优势，做到优势互补，实现共赢。关键方面的权责问题，则需要从法律层面以签订合同契约的方式保证绝对的合法权益。此外，企业可培养属于自己的数据处理和合作对接的专业人才，对企业所有的关键数据进行加密处理分析，以保障企业的数据安全，并实现双赢目标。

3.5 实现药品来源去向可追溯

建立健全药品追溯体系、与药物警戒数据库互联互通、推进追溯信息互通互享，可实现药品风险控制、问题药品及时召回等功能，同时还可以适当开放访问权限以供公众查询。再者，建议有关部门对在相关流通、使用环节认真实施药品电子监管系统的生产企业给予相应的政策支持，如相应政策补贴，组合资源，避免监管码相关设备生产商和供应商坐地起价、联手控价等。

3.6 药物警戒中的自动化机会

智能自动化技术是未来一体化产业发展的必然趋势，也是实现双向交流的有效途径。智能自动化技术包括光学字符识别（optical character recognition，OCR）、机器人过程自动化（robotic process automation，RPA）、自然语言处理（natural language processing，NLP）、自然语言生成（natural language generation，NLG）、人工智能（artificial intelligence，AI）、机器学习（machine learning，ML）等[9]。药品的智能包装便是极具潜力的发展方向之一，随着技术的不断发展和成熟，它可以提高信息处理过程中的正确率和一致性，有效降低成本。为密集的任务开发技术解决方案，确保企业的收益可以大于药物带来的相关风险，同时存在着平衡努力、风险和收益的重大机会。

3.7 切实落实药品说明书修订执行情况

当前多数企业为应对监管部门要求，在风险控制措施方面采取以“提出说明书修订措施”为主的方法。因此在撰写和及时修订药品说明书时用词应规范、主要内容应表达详尽、语言描述应简明易懂等，切实落实书写规范的要求。同时药品生产企业应当将修改的内容及时告知相关药品经营企业、使用单位及其他部门，并按要求及时使用修订后的说明书和标签[10]，使说明书修订达到保护公众健康和指导正确合理用药的目的。

4 结语

本次调查研究的主要对象为药品生产企业，结合民众反馈以补充企业在药物警戒工作中的现状和存在的主要问题。结果显示，部分企业药物警戒工作的推行还不到位，药物警戒体系的构建仍有空白和短板。从体系、制度和技术的整体建立情况来看，依然有较大的补充和改进空间。

本次调研方法上还存在一定的局限性，如调研覆盖范围不全，多偏重于东部地区，可能会存在一定的调研偏差。此外，由于我国药物警戒正处于起步阶段，因此本次仅对其中部分关键问题进行调研，并未涉及全部药物警戒工作。尽管调研结果可能存在一定程度的偏差，但总体反映了当前亟待解决的问题，并给出相应方法及建议，可为后续进一步发展完善提供参考。

参考文献：

[1] 殷晓建. 加强药物警戒, 保障药品安全[N]. 中国医药报, 2019-12-05(003).

[2] 佚名. 药物警戒质量管理规范[N]. 中国医药报, 2021-05-17(003).

[3] 张 坤, 刘巧丽, 耿 炤. 药品生产企业药物警戒实践与探讨[J]. 中国药事, 2019, **33**(12): 1341-1347.

[4] 王佳域, 柳鹏程, 陈巧云, 等. 江苏省不同规模药品生产企业药物警戒工作现状对比研究[J]. 中国药房, 2020, **31**(17): 2070-2075.

[5] 王欣昊, 鲁先平. 建立跨专业领域药物警戒体系的思考[J]. 中国药物警戒, 2020, **17**(3): 154-156.

[6] 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.

[7] 胡歆雅, 梁玉清, 曾亚莉, 等. 中欧药物警戒制度的比较研究[J]. 中国合理用药探索, 2020, **17**(1): 19-23.

[8] DAL PAN G L. Ongoing challenges in pharmacovigilance [J]. *Drug Saf*, 2014, **37**: 1-8.

[9] GHOSH R, KEMPF D, PUFKO A, *et al*. Automation opportunities in pharmacovigilance: an industry survey [J]. *Pharma Med*, 2020, **34**(6): 7-18.

[10] 刘艳秋, 王重娟, 梁月琴. 2015—2019年我国药品说明书修订通告发布情况及相关现状分析[J]. 中国药房, 2019, **30**(21): 2903-2908.