

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.09.003

药品生产企业相关人员对药品不良反应监测管理的质性研究*

陈孟基¹, 陈家进², 廖新兴³, 杨苗苗¹, 唐少文^{1△}

(1. 南京医科大学公共卫生学院, 江苏 南京 211166; 2. 南京同仁堂药业有限责任公司, 江苏 南京 211800; 3. 回春堂药业股份有限公司, 湖南 娄底 417000)

摘要:目的 为进一步改进药品不良反应(ADR)监测与上报工作提供参考。方法 实施《关于药品上市许可持有人直接报告不良反应事宜的公告》(简称《公告》)后,对3家药品生产企业的管理者和 ADR 监测相关人员共 56 人以半结构化、一对一深入访谈的方式获取资料,采用 QSR Nvivo 8.0 软件和 Colaizzi 七步法进行分析、整理,提炼药品生产企业执行情况与执行效果,并分析存在的问题与挑战。结果 药品生产企业对 ADR 监测与上报的重视程度显著提高,能针对性地梳理存在的问题,组建 ADR 监测体系,建立内部考核机制,定期评价药品的安全性,ADR 监测效率明显提升。药品生产企业担心 ADR 会激发与患者的矛盾,导致运营成本上升,更加重视 ADR 监测与上报规范化管理。结论 药品生产企业对《公告》的执行进一步强化了其主体责任意识,推动了 ADR 的上报工作,但国家需制定和完善 ADR 监测上报指南,并对患者进行安全用药知识普及,尽快建立 ADR 救济相关的法律法规;药品生产企业应加强人员的培训,确保持续性地做好 ADR 监测与上报工作。

关键词:药品生产企业;药品不良反应监测;质性研究

中图分类号:R95

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)09-0008-04

Qualitative Research on the Monitoring and Management of Adverse Drug Reactions Among the Relevant Personnel in Pharmaceutical Enterprises

CHEN Mengji¹, CHEN Jiajin², LIAO Xinxing³, YANG Miaomiao¹, TANG Shaowen¹

(1. School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, China 211166; 2. Nanjing Tongrentang Pharmaceutical Co., Ltd., Nanjing, Jiangsu, China 211800; 3. Huichuntang Pharmaceutical Co., Ltd., Loudi, Hunan, China 417000)

Abstract: Objective To provide a reference for the further improvement of adverse drug reaction(ADR) monitoring and reporting.

Methods The data were collected by semi-structured, one-on-one in-depth interviews with the managers and related personnel of ADR monitoring(a total of 56 people) in three pharmaceutical enterprises after the implementation of the *Announcement on Direct Reporting of Adverse Drug Reactions by Marketing Authorization Holders*(herein after referred to as the *Announcement*). The interview content was analyzed by using QSR Nvivo 8.0 software and Colaizzi seven step method to obtain the implementation situation and effect of pharmaceutical enterprises, as well as the existing problems and challenges. **Results** The pharmaceutical enterprises paid more attention to ADR monitoring and reporting, they had sort out the existing problems, established ADR monitoring system and internal assessment mechanism, regularly evaluated drug safety, and significantly improved ADR monitoring efficiency. Pharmaceutical enterprises paid more attention to the standardized management of ADR monitoring and reporting because they were worried that ADR would trigger conflicts with patients and lead to an increase of operating costs. **Conclusion** The implementation of the *Announcement* further strengthens the main responsibility consciousness of pharmaceutical enterprises and promotes ADR reporting. However, the state should formulate and improve the guidelines for ADR monitoring and reporting, popularize the knowledge of safe drug use for patients, and establish laws and regulations related to ADR relief as soon as possible. Pharmaceutical enterprises should also strengthen the training of ADR monitoring personnel to ensure the sustainability of ADR monitoring.

Key words: pharmaceutical enterprises; adverse drug reactions monitoring; qualitative research

药品不良反应(ADR)监测是我国有效收集 ADR 的方法,通过对上市药品进行系统上报收集,并对监测数据进行科学评价,以挖掘 ADR 的信号^[1-2]。2011 年 7 月 1 日施行的《药品不良反应报告和监测管理办法》中明确规定,药品生产企业(包括进口药品的境外制药厂商)、药品经营企业、医疗机构应按照规定报告所发现的

ADR^[3]。所有上报渠道来源中,药品生产企业在 ADR 监测方面具有较大优势。现阶段,我国药品生产企业的 ADR 监测工作相对滞后,生产企业存在 ADR 报告意识不强、报告主体责任尚未完全落实等问题^[4]。为更好督促药品生产企业开展 ADR 监测工作,2015 年 7 月 2 日,原国家食品药品监督管理总局发布了《药品不良反应报

*基金项目:国家自然科学基金[82073614];江苏高校品牌专业建设工程资助项目[PPZY2015A067]。

第一作者:陈孟基,男,硕士,研究方向为药物流行病学,(电子信箱)185215518@qq.com。

△通信作者:唐少文,男,博士,副教授,研究方向为药物流行病学,(电子信箱)tomswn@njmu.edu.cn。

告和监测检查指南(试行)》,开始规范对药品生产企业开展ADR监测工作情况的检查^[5]。2018年9月29日,国家药品监督管理局发布《关于药品上市许可持有人直接报告不良反应事宜的公告》(2018年第66号,以下简称《公告》),于2019年1月1日开始实施,进一步明确了药品上市许可持有人在ADR监测与上报中的主体职责,要求药品上市许可持有人依法对药品研制、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,药品上市许可持有人应当开展药品上市后的ADR监测,主动收集、跟踪、分析疑似ADR信息,对已识别风险的药品及时采取风险控制措施^[6-7]。《公告》实施以来,药品生产企业已按要求对ADR监测及上报工作进行了规范及管理。为了解药品生产企业对《公告》的实施情况及实施过程中存在的问题和挑战,以便进一步优化和改进ADR监测的管理和执行,本研究中选择2家中成药及1家西药生产企业管理层及ADR监测相关人员,采用质性研究方法开展了相关调查。现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取正在执行《公告》要求的2家中成药生产企业和1家西药生产企业管理层及ADR监测相关人员,管理人员包括党委书记、质量副总、生产副总、研究所所长、市场管理中心负责人、销售中心负责人等17人,ADR监测相关人员包括监测专员(16人)、生产技术人员(10人)、注册主管(3人)、质量部专员(10人),共39人,合计56人。其中,男40人,女16人;平均年龄37岁;平均工作年限12年。

1.2 研究方法

基于质性研究方法,于2019年11月底采用半结构化、一对一深入访谈的方式收集资料。访谈前与受访对象沟通,说明研究目的、研究方法、信息保密和匿名原则,以笔录和录音2种方式进行记录,每个访谈时间控制在30 min以内。

1.3 质量控制

访谈结束后将录音转换为文字,结合访谈笔记,采用QSR Nvivo 8.0软件,借助Colaizzi七步法进行分析,包括仔细阅读所有记录,析出有重要意义的陈述,对反复出现的观点进行编码,将编码后的观点汇集,写出详细无遗漏的描述,辨别相似观点,返回参与者处求证等,梳理药企业相关人员对ADR监测的看法,并分析其原因。

2 结果与分析

2.1 《公告》执行情况及效果

重视程度明显提高:《公告》执行以来,被称为药品生产企业最严格的ADR强制措施,不仅对企业ADR监

测体系有要求,对上报时限和ADR结果分析也同样有明确要求,要求严厉查处药品上市许可持有人不履行直接报告责任的行为。《公告》执行给药品生产企业带来了压力,一是害怕因为ADR监测上报不合要求带来的严厉处罚,二是担心由于ADR带来药品面临禁售或停产整顿的风险。因此,被访3家药品生产企业均在各自公司开展了不同规模、不同层次的《公告》培训会,要求各级各部门重视ADR监测和上报工作,为《公告》执行奠定了思想基础。

有针对性地梳理问题:根据被访谈者反馈,从药品生产企业接到《公告》要求以来,对要求中明确提到的内容进行全面自查,其中被访者提及的药品生产企业ADR监测上报工作存在较大的问题主要包括既往上报主体意识薄弱,刻意忽视ADR事件,不主动进行上报;前期相关部门对于ADR监测工作未达成统一标准和要求,无相关惩处措施,敷衍了事;缺乏专业专职人员,由办公室无专业能力人员兼职ADR监测与上报工作等。企业在梳理出问题后,主动改进,针对性地进行相关优化工作。

组建ADR监测体系:药品生产企业ADR监测体系是《公告》执行的有效保障,是ADR监测有效履行的一套完整系统,其核心是机构、人员、制度。被访企业有2家成立了专门机构,并配备具有医学、药学、流行病学或医学统计学等相关专业知识的专职人员,主要承担ADR报告、收集和分析评价等工作,其中1家企业指定公司副总经理作为ADR监测负责人;在负责人的领导下,建立并完善了ADR信息收集、报告和处置等管理制度,建立了药品风险识别、评估和控制制度。

建立内部考核机制:为了让《公告》能在企业顺利执行,被访药品生产企业都建立起了不同程度的专项工作考核机制,将责任和工作落实到人,对于ADR监测与上报工作进行日常工作考核,与薪酬和晋升挂钩。其中,1家被访企业规定某一环节出了问题,处罚相关人员,若3次考核不合格,将影响相关人员的职位晋升;给予突出贡献的员工相应奖励。此机制不仅提高了相关工作的积极性,也保障了《公告》更顺畅地执行。

监测效率有所提升:《公告》要求药品上市许可持有人应当及时报告ADR,建立面向医师、药师和患者有效信息的收集途径。其中,1家被访企业为了提升监测效率,利用遍及全国的营销网络,让营销人员主动向医师、药师和患者收集ADR/不良事件(ADE),ADR报告通过营销人员统一、集中向企业相关部门反馈,监测效率得到了提升。2018年,该企业上报ADR为2例;2019年1月至11月,已上报22例。另外,2家企业要求监测上报部门主动收集临床使用、临床研究、市场项目、学术文献,以及相关论坛涉及本企业的ADR信息。

定期评价药品安全性:其中1家西药生企业已具备较完善的药品安全性评价系统;2家中成药企业安全性评价工作相对较缺乏,为了减少ADR的发生,《公告》实施后主动开展ADR监测数据定期的分析评价工作,开展药物警戒研究,及时发现新的或严重的ADR、报告数量异常增长或出现批号聚集性趋势等,启动预警机制,组织专家分析原因,并给予重点关注。此外,企业还准备开展药品上市后主动监测,启动相关注册登记研究项目,持续评估药品风险。

积极应对上级主管部门的监督和检查:如配合省级药品监督管理部门对企业直接报告ADR工作的检查,支持年度省局监督检查,接受相关部门日常监管,对发现存在的安全隐患和违规行为进行积极整改。

2.2 存在的问题及挑战

ADR监测与上报仍待规范化管理:药品生产企业在推进实施《公告》过程中,前期处于观望状态;在组建ADR监测体系后,因相关工作人员无监测与上报经验,ADR知识水平也较薄弱,操作流程欠规范,这与《公告》的要求存在一定差距。药品生产企业相关人员希望政府能出台ADR监测与上报具体的指南性文件^[8]。

运营成本上升:为了符合《公告》要求,药品生产企业不仅配备了具有专业知识的专职人员,搭建了ADR监测上报机构,增加了人力成本和时间成本。此外,定期的药物安全性评估及分析,更是需要委托第三方进行,无形中增加了企业的投入。在国家降低药价的大前提下,上升的费用无疑增加了成本压力,对药品生产企业长期执行《公告》的积极性可能会有影响。

激发与患者的矛盾:《公告》扩大了ADR上报的范围,规定药品上市许可持有人应报告获知的所有ADR,应按照“可疑即报”原则,报告范围包括患者使用药品出现的与用药目的无关且无法排除与药品存在相关性的所有有害反应^[9-10]。如果患者对于ADR认知程度不高,可能会把所有ADR都归结为药品质量问题,向企业索赔。目前,国内ADR救济的相关制度不完善^[11],势必会造成不必要的矛盾和麻烦,进一步激发与患者的矛盾。

3 讨论

3.1 实施《公告》的促进作用

药品生产企业最了解药品的质量研究、生产工艺、质量标准、稳定性、储运条件及包装等信息,可直接从源头上判断、分析ADR发生的原因,因此在ADR监测上具有至关重要的作用^[12]。我国药品生产企业的ADR监测工作相对滞后^[13],生产企业存在ADR报告意识不强、报告主体责任尚未完全落实等问题^[14-15]。本研究中也发现了此类现象。《公告》的全面实施对药品生产企业ADR监测体系、报告范围、报告时限等有了更加明确的

要求,同时在管理方面更为严格,要求省级药品监督管理部门进行日常检查,严厉查处药品上市许可持有人不履行直接报告ADR主体责任的行为。这些要求及监管也进一步强化了药品生产企业的主体责任意识,推动了药品生产企业直接上报ADR工作,也为药品安全的提升打下了基础^[16]。本研究中提示,《公告》实施后,药品生产企业在ADR监测与上报中的态度积极,也制定了一系列推进措施。

3.2 企业的应对措施

本研究中发现,药品生产企业在积极配合ADR监测与上报工作的同时,也发现了存在的问题和挑战,如缺少相关指南性文件、增加企业运营成本、激发患者矛盾等^[17]。公告的权威性和强制性已达到一定效果,但从国家或企业角度,仍需出台相关政策或规章制度,以便进一步完善药品生产企业ADR监测工作。具体表现在以下几个方面。

一是国家应制定和完善ADR监测与上报指南,给药品生产企业更清晰的指引,配套更多的激励措施,如对ADR监测有突出贡献的企业,给予在药品招投标方面的加分优势等,促进企业积极、主动、长期地做好该项工作。

二是对患者安全用药方面的知识普及,尽快建立ADR救济相关的法律法规,让药品生产企业和患者在发生ADR时,有据可依,有法可循,减少不必要的矛盾,消除药品生产企业在ADR监测与上报工作方面的后顾之忧。

三是国家行政部门或药企应继续加强对ADR监测相关人员的培训,提高其业务水平,强化报告质量,提高病例报告的完整性、准确性和时效性,并协助企业做好监测数据的分析、开发,从而更好地为ADR监测服务^[18-19]。

3.3 本研究的不足

本研究中,基于中成药与西药企业管理者和ADR监测相关人员进行ADR监测与上报的质性研究,发现了存在的问题,这为药品生产企业进一步完善ADR监测具有一定提示作用。本研究中仅选择了3家药品生产企业,研究结果可能存在一定片面性。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 朱 磊,黄 萍,李 颖.我国药品不良反应监测现状及存在问题[J].中国药事,2016,30(7):729-734.
- [3] 孙 骏,魏 臻,李 明.药品生产企业建立药品不良反应报告和监测管理制度的现状及思考[J].中国药物警戒,2014,11(1):8-11.
- [4] 巴 特.药品不良反应监测面临的问题与改进方向[J].临床医药文献电子杂志,2019,6(38):198.
- [5] 庞 敏.我国药品不良反应监测工作中存在的问题及对策[J].中国科技纵横,2019(9):181-182.