

· 特约稿 ·

世界卫生组织药物警戒指标及其应用

曾繁典

(华中科技大学同济医学院, 武汉 430030)

摘要 药物警戒是保障药品安全的重要手段。随着我国医药卫生事业的迅速发展,药品安全监管体系正逐步完善,涉及药物警戒的相关法规制度亦在逐步建设。为加速建立完善统一的药品安全监管体系,推动我国药物警戒工作与国际接轨,该文系统介绍 2015 年颁布的世界卫生组织(WHO)药物警戒指标的定义、功能、特点、分类以及该指标在建设药品安全监管体系中的重要意义。强调 WHO 药物警戒系列指标对我国建设高效规范的药品安全监管体系具有重要的参考价值。

关键词 药物警戒;药物警戒指标;药品监管

中图分类号 R95

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2016)11-1159-05

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2016.11.001

World Health Organization Pharmacovigilance Indicators and Their Application

ZENG Fandian (Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

ABSTRACT Pharmacovigilance is an important means to ensure drug safety. With the rapid development of the pharmaceutical and healthcare fields, the drug safety monitoring system is continuously improving and the laws and regulations related to pharmacovigilance are gradually building in China. To establish a perfect unity of drug safety monitoring system and implement pharmacovigilance activities to be in line with international standards, this article introduces the definition, functions, characteristics and classification of WHO pharmacovigilance indicators (issue date: 2015) and its important values for the drug safety monitoring system in details. It is emphasized that the series of pharmacovigilance indicators in WHO are especially significant values for constructing the efficient and normative drug safety monitoring system in China.

KEY WORDS Pharmacovigilance; Pharmacovigilance indicators; Drug safety monitoring

药品安全事关公众生命健康,一直受到社会高度关注。药物警戒是保障药品安全的重要手段。随着我国医药卫生事业的迅速发展,我国药品监督管理水平不断提高,药品安全监测体系不断完善,涉及药物警戒的相关法规制度亦在逐步建设。我国药品风险管理的经验正在逐步积累,并不断加强与国际相关领域的合作^[1]。全社会都乐见我国医药监管工作的进步。2013 年,党中央根据我国改革开放事业发展的新形势,作出全面深化改革若干重大问题的决定,在涉及健全公共安全体系问题方面,强调建立完善统一权威的食品药品安全监管机构,建立最严格的覆盖全过程的监管制度,据此保障食品药品安全^[2]。为有利我国建立完善统一的药品安全监管体系,实现药物警戒工作与国际接轨,笔者系统介绍世界卫生组织(WHO)药物警戒指标及其应用,供我国建设高效规范的药品安全监管体系参考。

1 药物警戒的定义与范围

WHO 定义药物警戒为“发现、评估、认识和防范药物不良作用或任何其他药物相关问题的科学和实践活动”。药物警戒的范围不仅包括药物不良反应(adverse drug reaction, ADR),还涉及用药错误、假冒伪劣药品、药物效力缺失、药物滥用、药物间相互作用等。药物警戒工作不仅涉及化学药品,还包括传统药品及辅助性药品、生物制品、疫苗、血液制品和医疗设备^[3]。WHO 药物警戒定义确定,可视作国际上对有关药物安全监管的重点,从 20 世纪下半叶专注 ADR 即药品本身对人体所致的伤害,转向关注包括 ADR 在内的各类不同性质的药物相关问题(drug related problems, DRPs)对人体带来的伤害与风险。这种转变,体现药物安全监管更全面有效地保障民众用药安全。据此,欧盟药物警戒规范(guideline on good pharmacovigilance practices, GVP, 2012)将 ADR 定义为药品所致有害的、且非预期的反应,其中包括按已批准上市药品说明书规定的使用条件下的有害反应,超过上市药品说明书规定的使用,如超剂量用药、超说明书

收稿日期 2016-05-22 修回日期 2016-06-23

作者简介 曾繁典(1939-),男,湖北京山人,教授,博士生导师,主要从事安全用药与合理用药研究。E-mail: fdzeng@163.com。

范围用药、误用、药物滥用及用药错误,还包括药品职业性暴露所致伤害等^[4]。此定义将各类 DRPs 对人体所致的伤害均纳入药物警戒范畴,符合整体提高医药学水平,全面保障广大民众用药安全的实际需要。

2 WHO 药物警戒指标的定义及功能

药物警戒指标是用于评估药物警戒系统的基础状况和发展进程的客观工具。这套指标亦用于评价实施药物警戒干预措施所产生的实际效果,或衡量实施药物警戒计划所达到的实际程度。这套指标应用于检测药物警戒系统的主要架构及其功能执行的过程,展示药物警戒系统的工作成绩,发现系统呈现的优势或缺陷,并用于衡量药物警戒系统实现既定战略目标所达到的程度^[5]。

3 WHO 药物警戒指标的特点

所设置的药物警戒指标应简明易懂,具备基本专业知识即可正确理解并使用,可供具有不同专业背景研究人员使用,且衡量结果应具有可重复性。指标还应具有特异性和敏感性,能够检测药物警戒所关注的问题以及药物警戒系统的动态变化。按此要求设置的指标,应有明确具体(specific)、可量化(measurable)、可获得(attainable)、有关联性(relevant)并具时限性(timebound)的特点,故称为药物警戒指标的 SMART 特征^[5]。

4 WHO 药物警戒指标的分类

WHO 药物警戒指标按功能及特征分类如下。

4.1 药物警戒指标按功能分类 根据药物警戒指标的功能,将其分为两大类,即核心指标和补充指标。另有一组指标专用于实施公共卫生计划的药物警戒检测。

4.1.1 核心指标(core indicators) 是用于表征药物警戒系统基本结构和核心功能的重要指标。

4.1.2 补充指标(complementary indicators) 是用于表征药物警戒系统相关内容的辅助测量指标。这些指标有助表征在特定情况下药物警戒的实施现状,因此并不需要在所有情况下均于使用。

4.1.3 公共卫生计划的药物警戒指标(pharmacovigilance indicators for public health programmes) 药品在公共卫生计划大范围人群中应用,意味着大量人群将暴露于所用药品。公共卫生实施方案中可能计划使用某种新的药品,其安全性特性并未被充分认知,甚至一些老药在大量人群中使用的毒性特征亦可能未被充分认知。因此,药物警戒系统是保障民众健康,确保这些药品在实施公共卫生计划中得以安全使用的必备系统。

4.2 药物警戒指标亚组 各大类药物警戒指标又根据指标特征分为结构指标、过程指标和结果或影响指标 3 组。

4.2.1 结构指标(structural indicators) 用于评价受检测范围内药物警戒系统设置的主要构架以及系统运作的机制。药物警戒系统的基本设施属系统硬件,这些可被使用的基本设施是保证药物警戒工作有效运行的基础。结构指标还包括可用于定性评估保障药物警戒有效工作所必须的政策和监管框架。

4.2.2 过程指标(process indicators) 用于检测药物警戒的系列工作,如对 ADR 病例报告信息的收集、核查、分析、评价等。还用于检测影响上述工作的其他各类因素,据此直接或间接评估药物警戒系统的运作情况。

4.2.3 结果(outcome)和影响(impact)指标 检测药物警戒工作所带来的结果和变化,据此衡量药物警戒工作为实现保障民众用药安全的预期目标所取得的成果。

5 WHO 药物警戒核心指标

核心指标共 27 个。其中结构指标 10 个,过程指标 9 个,结果或影响指标 8 个。

5.1 结构核心指标 ①设置有一个配备标准工作条件的药物警戒中心(部门或单位);②有为药物警戒工作设置的法规条例(国家政策、立法);③有实施药品监管工作的法定机构;④药物警戒中心有法定预算的工作经费保证;⑤药物警戒中心有执行其正常职能的人力资源;⑥设置有标准的药品不良反应报告表。供报告使用的标准报告表应具备下列子指标集:a.疑似用药错误,b.涉嫌假冒或不合格药品,c.治疗无效,d.涉嫌误用、滥用或药物依赖,e.由公众成员报告的药品不良反应;⑦具有收集、记录和分析药品不良反应报告的适当操作程序;⑧将药物警戒专业内容编入各种医药卫生专业全国性教程,含下列子指标:a.医师,b.牙医,c.药师,d.护士或助产士,e.其他特定人员;⑨具有供药物警戒信息传播的新闻通讯、信息公告或网站;⑩具有能为不良反应监测或药物警戒工作提供药物安全咨询的国家顾问委员会或专家委员会。

5.2 过程核心指标 ①前一日历年收到的 ADR 报告总数(亦可表述为每 10 万人 ADR 报告数);②国家、区域或本地 ADR 数据库中积累的 ADR 报告总数;③年度总报告中告知报告已收悉和(或)对病例报告发出反馈信息的百分数;④在前一日历年中总报告病例中进行因果关系评估的病例数所占百分比;⑤在前一日历年中完成并提交给国家药物警戒中心的报告数占

年度总报告数的百分比。子指标包括:a.已提交国家药物警戒中心报告中,向 WHO 数据库报告的百分数;⑥在前一日历年中,归因于“治疗无效”的报告病例数占总报告病例数的百分比;⑦在前一日历年中,报告用药错误病例数占总报告病例数的百分比;⑧已登记注册的制药公司中,药物警戒系统已开展工作的公司数所占比例;⑨在过去 5 个日历年中,已发起、正在进行或已完成的药物 ADR 主动监测项目的数量。

5.3 测定结果或影响的核心指标 ①过去 5 年中,通过药物警戒中心检测发现的信号数(signals);②在上一年内,根据国家药物警戒工作的结果而采取监管措施的数量,包括:a.药品说明书修改的品种数量,b.向医药专业人员或一般公众发出药品安全警示的数量,c.被撤市的药品数量,d.对药品使用作出其他相关限制的品种数量;③每 1 000 例住院患者因 DRPs 入院的患者数;④医院收治病例每年每 1 000 例中因 DRPs 致死病例数;⑤人群每 10 万人中因 DRPs 致死病例数;⑥处置 DRPs 所致疾病的平均成本;⑦DRPs 所致平均住院延长天数;⑧DRPs 所致住院平均消费成本。

6 WHO 药物警戒补充指标

补充指标共 36 个。其中结构指标 11 个,过程指标 13 个,结果或影响指标 12 个。

6.1 补充结构指标 ①具有供药物警戒系统工作的专用计算机;②具有获取药品消费与处方数据的信息来源;③药物警戒中心具有可使用的便捷通讯设备;④具有药品安全信息库或其他参考信息源;⑤具有数字化的病例报告管理系统(a computerized case-report management system);⑥具有用于监测药品质量的实施方案和工作程序(包括实验室计划),含子指标:具有监测药品质量实施方案和工作程序(包括实验计划)与药物警戒计划的协调安排;⑦有正在使用的基本药物表列(essential medicines list);⑧编制主要标准治疗指南(main standard treatment guidelines)时,系统参考相关药物警戒数据;⑨药物警戒中心组织培训课程,包括:a.医药卫生专业人员,b.社会大众;⑩有可供使用的以网络为基础的药物警戒培训工具,对象包括:a.医药卫生专业人员,b.社会大众。⑪具有对药品上市许可持有人(market authorization holders)提交药品定期安全性更新报告(periodic safety update reports)的强制要求。

6.2 补充过程指标 ①在过去一年内,已行使药物警戒职能(即向药物警戒中心提交 ≥ 10 份 ADR 报告)的医疗机构所占百分比;②在过去一年内,由不同的相关工作报送的 ADR 报告各占总报告的百分比,包括:

a.由医生,b.由牙医,c.由药师,d.由护士或助产士,e.由公众,f.药品制造商;③每百万人口每年收到的 ADR 报告总数;④每一年医药卫生工作者每人的平均报告数量,包括:a.由医生,b.由牙医,c.由药师,d.由护士或助产士;⑤每一医疗单位知晓 ADR 工作的医药卫生工作者的百分比;⑥从医疗机构出院患者中知晓 ADR 工作的患者所占百分比;⑦在过去一年内,药物警戒单位所组织的面对面培训班数量,包括:a.医药卫生专业人员,b.社会大众;⑧在过去一年内,接受药物警戒面对面培训的人员数量,包括:a.在过去一年内培训的医药卫生专业人员数量,b.在过去一年内接受培训的公众人员数量;⑨来自医药企业的特定产品,以国内每个销售量(per volume of sales)为计,向国家报告的 ADR 总数量;⑩国内上市许可持有人具有药物警戒计划和(或)风险管理策略的产品数量,包括子指标:国内药品上市许可持有人中具有药物警戒计划和(或)风险管理策略的注册产品所占产品数量百分比;⑪定期向国家规定监管机构提交药品定期安全性更新报告的上市许可持有人的百分比;⑫因药品安全性问题在前一年内由药品上市许可持有人自愿撤回的产品数量,包括子指标:因药品安全性问题在前一年内由药品上市许可持有人对产品说明书进行更新的产品数量;⑬前一年内药物警戒中心从每个注册制药公司收到的 ADR 报告数。

6.3 补充的结果或影响指标 ①上一年 ADR 报告病例总数中可预防 ADR 报告病例数的百分比;②每 10 万名新生儿中药物相关的先天性畸形数;③在过去 5 年中,发现有可能导致新生儿先天畸形的药物数量;④在药品市场中,假劣药品所占比例;⑤在过去一年中,每 1 000 例住院患者受用药错误影响的患者数量;⑥由于药品相关问题导致民众不能工作或上学的平均天数;⑦因药物警戒工作而节约的经费;⑧药物警戒对年度卫生预算的影响。

涉及合理用药的指标:⑨每张处方内平均药品数量;⑩处方使用剂量超过药品说明书推荐量的处方所占比例;⑪可能导致潜在药品相互作用的处方所占百分数;⑫接受到药品使用信息和与所用品品相关的潜在不良反应信息的患者百分数。

7 WHO 药物警戒公共卫生项目指标

为公共卫生项目设置的药物警戒指标共 9 项,包括①公共卫生项目操作文件包含药物警戒工作内容;②公共卫生项目中所用的主要治疗指南或治疗方案均充分考虑到药物警戒工作的内涵;③在公共卫生项目中设有标准 ADR 报告表。为报告设置的标准报告表

应包括以下项目:a.疑似用药错误,b.疑似假药或不合格药品,c.药物治疗无效,d.涉嫌误用、滥用或药物依赖;④上一年度公共卫生项目内收集的 ADR 报告总数;⑤上一年度公共卫生项目中,每 1 000 例使用药品的人员中 ADR 报告总数;⑥在上一年度治疗无效病例报告的总数;⑦上一年度,提交国家药物警戒中心的完整报告的百分比,其子集指标:提交国家药物警戒中心的完整报告中,上报 WHO 数据库的百分比;⑧上一年度公共卫生项目中,每 1 000 例使用药品的人员因药物相关问题住院的人数;⑨上一年度公共卫生项目中,每 1 000 例使用药品的人员因药物相关问题死亡人数。

8 WHO 药物警戒指标的应用

8.1 WHO 药物警戒指标是一套用于检测药物警戒工作的实用指标 WHO 药物警戒指标可为医药卫生工作者和医药卫生监管人员所理解和运用。这套指标并非针对某类具体的药品,而适用于药物警戒范畴内可影响人体生理系统或病理状态的各类物质,包括化学药品、传统药品、辅助性药品、生物制品、疫苗、血液制品和医疗设备。充分保障患者使用这些医用物质的安全,是医药卫生事业的基本目标。运用 WHO 药物警戒指标,对药物警戒系统工作予以量化评价,有助于促进各国药物警戒系统的建设,促进各国药物警戒系统运作的规范。更有助于发展中国家在国家水平进行药品安全监管法规的顶层设计,实现与国际规范相一致的藥物警戒系统的建设。WHO 药物警戒指标可作为参照标杆,用于各地区或各具体医疗卫生单位,按地区或单位所处发展阶段的特点,制定适合自身条件的药物警戒计划和评价指标,开展和评估自身药物警戒工作,据此促进药品风险管理和合理用药。

8.2 他山之石,可以攻玉 我国于 1999 年由原国家药品监督管理局会同原卫生部组织制定颁布《药品不良反应监测管理办法(试行)》,2004 年经修订并正式颁布《药品不良反应报告和监测管理办法》,经过 8 年实践,于 2011 年颁布实施新修订的《药品不良反应报告和监测管理办法》^[6]。新办法进一步明确了省级以下监管部门和监测机构的职责,规范了 ADR 的报告和处置程序,提高了对 ADR 评价工作的技术要求,增加了对群体不良事件的调查、核实及处置要求,增加了 ADR 信息管理的内容,强化了药品生产企业在监测工作中的作用,并对药品使用机构 ADR 监测工作提出了更明晰的要求。新办法是我国多年实施 ADR 报告和监测管理经验的结晶,新办法的实施对加强我国药物警戒建设和药品风险管理发挥着积极作用。但新办法

沿用首部《药品不良反应监测管理办法》中有关药品不良反应定义,即“药品不良反应,是指合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的有害反应”。并规定“药品不良反应报告和监测,是指药品不良反应的发现、报告、评价和控制的过程”^[6]。这一规定给新办法有关 ADR 报告和监测功能带来一定的局限性,也不完全符合保障药品安全的现实需要。为弥补现有《药品不良反应报告和监测管理办法》文本中缺失对用药错误(medication error)^[7]这一重要用药风险的监测,我国合理用药国际网络(INRUD)中国中心组、临床安全用药工作组、中国药理学学会药源性疾病专业委员会、中国药学会医院药专业委员会等组织于 2014 年提出《中国用药错误管理专家共识》^[8],并倡导医疗机构建立临床用药错误监测报告制度,建立全国临床安全用药监测系统(网)。这固然是一项有意义的工作,但从长远看,我国须尽快协调此项工作与现有 ADR 报告和监测的关联性,构建全国统一的药物警戒体系。他山之石,可以攻玉。WHO 药物警戒指标体现的药品安全监测管理理念,是将各类 DRPs 所致药品安全问题均列入 ADR 的管理和报告范畴,构建统一的药物警戒体系^[9-10]。我国药品安全监管措施应与 WHO 药物警戒定义内涵相呼应,全面收集 DRPs 信息,据此真实反映药品安全风险源的多元性。这必将有利于我国统一全面的药物警戒体系的建设,有利于及早发现各类新型药品的内在风险,为上市新药安全把关,又能及时发现假劣药品,净化药品市场,杜绝药品人为风险,并为促进药品企业提高药品质量提供信息依据。统一全面的药物警戒体系有利及时发现用药错误及不合理用药风险,促进临床合理用药,保证用药安全^[11]。近期,我国医药界、食品药品监管部门及互联网专业机构正在研讨加速药品安全大数据系统建设,开展药品安全大数据主动监测的条件正在逐步成熟,这些都将为我国构建统一高效的药物警戒体系提供有力的技术支持^[12-13]。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国务院办公厅.中国的药品安全监管状况白皮书[R].北京,2008.
- [2] 中共中央关于全面深化改革若干重大问题的决定[EB/OL].2013-11-15[2016-05-21].<http://news.xinhuanet.com/2013-11/15c-118164235.htm>.
- [3] WHO. Collaborating centre for international drug monitoring; the importance of pharmacovigilance(safety monitoring of medicinal products) [R]. Geneva: World Health Organization, 2002.
- [4] The European Medicines Agency. Guideline on good phar-

- macovigilance practices(GVP).Module VI - Management and reporting of adverse reactions to medicinal products European Medicines Agency [EB/OL]. 2016 - 05 - 20 [2016-05-20].http: www.ema.europa.eu.
- [5] WHO.Pharmacovigilance indicators; a practical manual for the assessment of pharmacovigilance systems [R]. Geneva: World Health Organization, 2015.
- [6] 药品不良反应报告和监测管理办法 [S]. 卫生部令第 81 号, 2011.
- [7] WHO.Reporting and learning systems for medication errors; the role of pharmacovigilance centres [R]. Geneva: WHO Press. 2014.
- [8] 合理用药国际网络 (INRUD) 中国中心组临床安全用药工作组, 中国药理学会药源性疾病专业委员会, 中国药学会医院药专业委员会, 等. 中国用药错误管理专家共识 [J]. 药物不良反应杂志, 2014, 16 (6): 321-326.
- [9] 曾繁典. 临床药学与药学服务的核心价值与实践 [J]. 医药导报, 2016, 35 (1): 1-3.
- [10] 曾繁典. 药物警戒与临床药学服务 [J]. 药物流行病学杂志, 2014, 23 (12): 718-721.
- [11] WHO.The WHO collaborating centre for international drug monitoring [J]. WHO Drug Information, 2016, 30 (1): 24-34.
- [12] 王玲. 基于医院信息系统开展药品不良反应监测研究 [J]. 中国药物警戒, 2015, 12 (4): 229-231.
- [13] 杨羽, 詹思延. 上市后大数据药品安全主动监测模式研究的必要性和可行性 [J]. 药物流行病学杂志, 2016, 25 (7): 401-404.

2017 年全国医药学术交流会暨 临床药学与药学服务研究进展培训班征文通知

2016 年 8 月习近平主席在全国卫生与健康大会上强调,要坚持正确的卫生与健康工作方针,以基层为重点,以改革创新为动力,预防为主,中西医并重,将健康融入所有政策,人民共建共享。习近平主席的讲话使广大医药卫生工作者对健康中国建设充满信心。在习主席重要讲话精神指引下,我们将进一步坚定改革的信心和决心,深化医药卫生体制改革。当下,以患者为中心的药学服务逐渐成为医院药学的核心工作。进一步明确药师职业定位,努力提升药师专业服务技能成为行业的当务之急,也是医院药学工作者坚持正确的卫生与健康工作方针的实际行动。为此,中国药理学会和《医药导报》编辑部研究决定,于 2017 年 5 月下旬在江苏泰州举办 2017 年全国医药学术交流会暨临床药学与药学服务研究进展培训班。会议主题为“新时代医院药学的机遇与挑战:改革与信心”。会议由中国药理学会主办,《医药导报》编辑部承办。届时将邀请国内专家学者就会议主题作专题报告,并进行学术交流和研讨,参加会议代表均可获得国家继续医学教育学分 10 分。现将征文内容及有关事项通知如下。

1 征文内容

①“互联网+”时代药学信息服务的机遇与挑战;②新型媒体平台在药学服务中的应用研究;③大数据时代药物安全信号的发现与评价;④药品零加成后的医院药学管理与建设实践;⑤精准医学背景下的个体化用药研究;⑥循证药学与合理用药研究;⑦临床药师进行药学服务典型案例分析;⑧用药差错的表现与防范措施;⑨药品不良反应监测与药源性疾病研究;⑩抗菌药物专项整治的效果评价;⑪与会议主题相关的其他内容。

2 征文要求

未公开发表的论文均可作为本次征文稿件,来稿全文在 4 000 字以内(论文撰写格式请参照《医药导报》2016 年第 1 期第 VII 页投稿须知或登陆《医药导报》网站首页查看),综述不超过 5 000 字。论文请通过《医药导报》网站(网址:www.yydbzz.com 或 www.yydb.cn)在线投稿,并在论文首页右上角注明“会议征文”。与会代表提交的论文将作为大会交流材料,经大会学术组研究通过,优秀论文可作大会发言。征文经有关专家审阅通过后,可在《医药导报》正刊或增刊上发表。征文截止时间:2017 年 3 月 30 日。会议具体时间地点将另行通知。

编辑部地址:武汉市解放大道 1095 号同济医院《医药导报》编辑部,邮编:430030,电话:027-83643083, 83666619(fax), E-mail:yydbzz@163.com。