

上海市15家药品上市许可持有人的药物警戒体系存在问题与对策[△]

方乐敏*, 胡骏[△](上海药品和医疗器械不良反应监测中心, 上海 200040)



中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)05-0519-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.05.02

摘要 目的 为地方药品上市许可持有人(MAH)落实其药品全生命周期监管的主体责任和即将正式发布的《药物警戒检查指导原则》提供决策参考。方法 以接受药物警戒检查的15家上海市MAH为研究对象,对检查结果采用社会网络分析方法探索MAH企业属性与检查问题项之间的逻辑关系,总结发现的问题并分析原因,同时提出相应对策。结果与结论 本次药物警戒检查中发现问题主要集中在组织机构、人员管理、质量管理体系、报告质量等方面。造成这些问题的原因包括处罚力度轻导致企业管理层对药物警戒制度不重视、问题处理和风险管控机制不明确、质量管理体系文件不完善、人员培训工作不到位等。据此,MAH需要提高对药物警戒工作的重视程度,配置相应的人力和资源,不断完善药物警戒质量管理体系,提升药物警戒体系的可行性和有效性。同时建议政府部门加大政策引导和宣贯力度,结合行业协会等第三方机构平台,推动MAH顺利实施《药物警戒质量管理规范》。

关键词 药物警戒质量管理规范;药品上市许可持有人;药物警戒;药物警戒检查指导原则

Problems and countermeasures on pharmacovigilance system of 15 marketing authorization holders in Shanghai

FANG Yuemin, HU Jun (Shanghai Center for Adverse Drug and Medical Device Reaction Monitoring, Shanghai 200040, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To provide policy reference for local marketing authorization holder (MAH) to implement their main responsibility of drug life cycle supervision and the *Guiding Principles of Pharmacovigilance Inspection* to be officially released. **METHODS** Taking 15 MAH in Shanghai who recently underwent pharmacovigilance inspection as the research objects, the social network analysis was used to explore the logical relationship between MAHs' enterprise attributes and inspection problems, summarize the problems found, analyze the causes, and put forward corresponding countermeasures. **RESULTS & CONCLUSIONS** The problems found in this pharmacovigilance inspection were mainly in aspects of organization, personnel management, quality management system, report quality and so on. The reasons for these problems included light punishment, which lead to the enterprise management's lack of attention to the pharmacovigilance system, unclear problem handling and risk control mechanism, imperfect quality management system documents, inadequate personnel training, etc. MAH needs to pay more attention to pharmacovigilance, allocate corresponding human and resources, constantly improve the pharmacovigilance quality management system, and improve the enforceability and effectiveness of the pharmacovigilance system. At the same time, it is suggested that government departments should strengthen policy guidance, publicity and implementation, and combine with third-party institutional platforms such as industry associations to promote the smooth implementation of *Good Validation Practice*.

KEYWORDS *Good Validation Practice*; MAH; pharmacovigilance; *Guiding Principles of Pharmacovigilance Inspection*

2019年新修订的《药品管理法》首次确立了“药物警戒制度”^[1],并明确药物警戒是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、评估和控制的工作;与2011年原卫生部颁布的《药品不良反应报告和监测管理办法》要求建立“药品不良反应报告和监测体系”相比^[2],药物警戒制度监测的对象范围扩展到与用药有关的有害反应、时间延展到药品全生命周期、形式扩展

到主动监测级。世界卫生组织也明确了药物警戒不仅包括药品不良反应监测,还涉及用药错误、使用假冒伪劣药品、药物效力缺失、药物滥用、药物间相互作用等^[3],因此,药物警戒的概念包括且大于药品不良反应监测的概念。2021年5月13日,《药物警戒质量管理规范》(*Good Pharmacovigilance Practices, GVP*)正式颁布^[4],并于2021年12月1日起正式施行,这是我国首个有关药品上市许可持有人(marketing authorization holder, MAH)实施药物警戒制度的技术规范^[5]。GVP承载着药品全生命周期监管的理念,它要求MAH建立并有效运行和维护药物警戒体系,同时也规定了MAH实施药物

△ 基金项目:2021年中国药品监督管理局研究会研究课题

* 主管中药师,硕士。研究方向:药物警戒。电话:021-62101132。

E-mail: diy430@163.com

通信作者:高级工程师,博士。研究方向:药械化监管。电话:

021-52185393。E-mail: hujun@smda.sh.cn

警戒制度时的必要要素,包括与MAH类型、规模、品种相适应的机构、人员、制度和资源等^[4]。

药物警戒检查是药品监督管理部门督促MAH落实药品全生命周期企业主体责任的有力手段。此前,江苏、山东等地均通过药品不良反应报告和监测检查,探索了当地生产企业开展药品不良反应报告与监测工作存在的问题和对应的措施^[6-7]。基于GVP刚刚正式实施的事实,以及与之相关的《药物警戒检查指导原则》尚在征求意见阶段,因此对MAH的GVP质量体系检查尚未正式开展。同时,新发布的《药品检查管理办法(试行)》^[8]和《药物警戒检查指导原则(征求意见稿)》^[9]均未纳入药品上市前检查的内容,因此贯穿全生命周期的药物警戒监管方式尚处于探索阶段。本文基于上海药物警戒检查实践,在GVP正式发布但尚未正式实施(笔者成文时)的过渡阶段,以2015年原国家食品药品监管总局发布的《药品不良反应报告和监测检查指南(试行)》^[10]为基本要求,兼顾GVP的相关内容,对上海市部分MAH的药物警戒体系建立情况及其上市后药物警戒工作开展情况进行阐述。本次检查内容包括组织机构、人员管理、质量管理体系、报告质量、评价与控制等,并针对检查中发现的问题,采用聚类和相关性分析方法探索其形成原因,提出相关的改进建议,旨在为地方MAH落实其药品全生命周期监管的主体责任和即将正式发布的《药物警戒检查指导原则》提供决策参考。

1 上海市MAH基本情况

为更好探索GVP的落实情况,本研究重点选择了上海市15家MAH(以字母A~O表示),企业类型包括药品生产企业和药品研制机构、内资和外资/中外合资,规模覆盖大中小微型企业,集团公司性质覆盖集团母公司、集团子公司和非集团公司(表1)。采用社会网络分析法,利用Pajek软件作图直观显示企业属性间的关系,例如多家MAH具有药品生产企业、内资、小型、集团子公司以及自建机构以满足药物警戒工作开展需求等属性(图1)。15家MAH中有3家为新获得药品生产许可证的企业,尚未有上市产品,因此对于这3家企业的检查内容仅包含其药物警戒组织机构建设、人员管理及质量管理体系建立情况,未对相关制度执行、报告质量及药品风险评价控制的落实情况进行检查。

2 GVP检查中发现的问题项汇总

2.1 问题总体概况

根据《药品不良反应报告和监测检查指南(试行)》^[10]附件1《药品不良反应报告和监测检查要点》(以下简称《检查要点》)中的条款项目和实际检查发现的问题,采用社会网络分析方法,利用Pajek软件进行处理,生成问题项与MAH之间的聚类关系图(图2)。结果显示,MAH存在的问题主要集中在组织机构、人员管理、

表1 上海市15家MAH的基本情况

项目	分类	占比/%
企业类型	药品生产企业	86.7
	药品研制机构	13.3
所有制类型	内资	66.7
	外资/中外合资	33.3
企业规模 ^a	大型	13.3
	中型	33.3
	小型	46.7
	微型	6.7
集团公司性质	集团母公司	13.3
	集团子公司	53.4
	非集团公司	33.3
药物警戒工作开展方式	MAH自建	73.3
	集团内委托	20.0
	委托第三方	6.7

a:企业规模按照《关于印发中小企业划型标准规定的通知》^[11]中“工业行业”的划分标准分类——从业人员1000人以下或营业收入40000万元以下的为中小微型企业(其中,从业人员300人及以上且营业收入2000万元及以上的为中型企业,从业人员20人及以上且营业收入300万元及以上的为小型企业,从业人员20人以下或营业收入300万元以下的为微型企业);除此之外的为大型企业

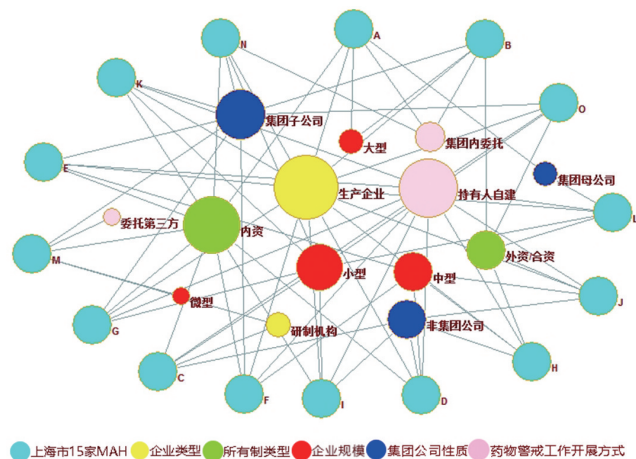


图1 上海市15家MAH基本情况的社会网络分析图

质量管理体系、报告质量[包括药品不良反应个例报告、药品群体不良事件报告、境外发生的严重药品不良反应报告、定期安全性更新报告(periodic safety update reports, PSUR)的质量]4个方面(表2)。问题项出现率最高的是“MAH药物警戒工作程序缺乏全面性、可操作性不强”(《检查要点》中的“3.2”项),这正是GVP的核心要求所在——药物警戒质量管理体系的有效运转要求药物警戒所有关键活动均需明确相关质量控制指标。另外,有一半以上的MAH都存在“未建立专门药物警戒机构,没有清晰的组织机构图”(《检查要点》中的“1.1”项)、“未建立清晰明确的药品安全问题处理机制”(《检查要点》中的“1.3”项)、“药物警戒部门工作人员及其他相关人员培训不能满足监测工作需要”(《检查要点》中的“2.4”“2.5”项)等问题。所以,要实现药物警戒质量管理体系的高质量运转,“人机料法环”这5个主要因素缺一不可。

其他相关部门;未明确药品安全委员会涉及部门、主要工作和职责等。

2.3 人员管理方面存在的问题

人员管理是GVP实施的核心要素,本次检查中发现了包括药物警戒专职人员基本条件不符合以及缺乏有效培训等问题共22项,占总问题数的24.7%。具体来说:一是未配备符合要求的专职人员开展药物警戒工作。部分MAH无法提供药物警戒负责人及工作人员的任命书、转岗调任记录及转岗培训等证明材料;部分MAH配备的专职人员不具有医学、药学、流行病学或统计学等相关专业背景;还有岗位聘用为专职人员但实际为兼职人员的情况。二是药物警戒培训不全面、不到位。部分MAH尚未开展对药物警戒部门工作人员及其他相关工作人员的培训且未制订相关计划;部分MAH开展培训的全面性、适宜性及针对性不足。

2.4 质量管理体系方面存在的问题

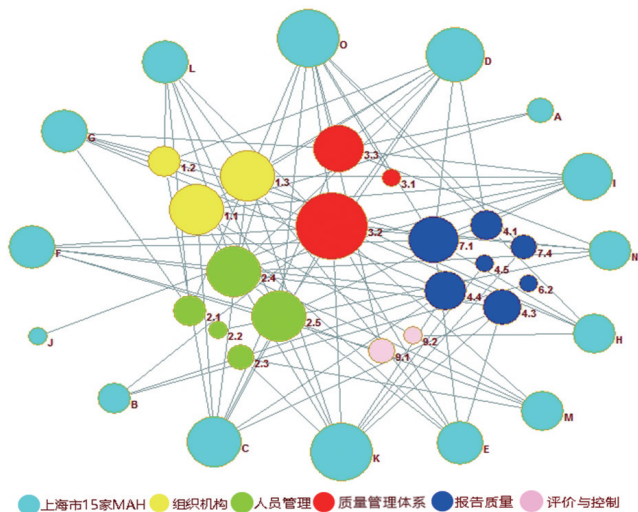
依据GVP相关规定,本次检查发现MAH存在工作流程适用性不强和未开展内部审计或外部审核工作等问题共22项,占总问题数的24.7%。具体来说:一是药物警戒制度及工作流程建立不完善、可操作性不强。接受本次检查的MAH几乎都存在药品不良反应报告和监测工作程序不完善、可操作性不强的问题;另有部分MAH还存在部分药物警戒制度及工作程序未建立,各部门职责不明确、工作流程不清晰,部分工作未按相关标准作业程序(standard operating procedure, SOP)要求执行等问题。二是未开展质量管理体系内部审计或外部审核。部分MAH未制定内部或外部审核SOP;部分MAH无法提供审核记录及报告等相关材料。

2.5 报告质量方面存在的问题

药品安全性数据由药品不良反应个例报告组成,因此个例报告的质量是推动GVP实施的基石,而撰写PSUR更是风险识别的基本要求。本次检查发现,部分MAH存在未主动收集药品安全性数据、报告上报不规范等问题共23项,占总问题数的25.8%。具体来看:一是药品安全性信息收集途径不全面。部分MAH未建立医疗机构、药品经营企业、电话投诉、学术文献等相关途径收集药品安全性信息。二是药品不良反应个例报告上报不规范。本次检查发现部分MAH上报的个例报告中存在的问题包括术语使用不规范、“三性”(严重性、可预期性、关联性)判断不合理;另外,还存在漏报、超时限上报的现象。三是PSUR上报不规范。本次检查发现部分MAH超时递交PSUR;部分MAH提交的PSUR内容不符合《药品定期安全性更新报告撰写规范》^[12]要求,如报告期超过5年、未对上市后已发表研究与药品安全有关的信息进行汇总分析等。

2.6 评价与控制方面存在的问题

本次GVP检查发现评价与控制方面的问题共3项,占总问题数的3.4%,相较于其他方面而言占比较低,但



图中数字为《检查要点》中的编号

图2 问题项与MAH的社会网络分析图

表2 本次GVP检查中发现的主要问题

类别	《检查要点》中的编号	具体描述	问题出现率/%
组织机构	1.1	未建立专门药物警戒机构,没有清晰的组织机构图	53.3
	1.3	未建立清晰明确的药品安全问题处理机制	53.3
人员管理	2.4	药物警戒部门工作人员培训不能满足监测工作需要	53.3
	2.5	其他相关部门人员培训不能满足监测工作需要	53.3
质量管理体系	3.2	药物警戒工作程序缺乏全面性、可操作性不强	93.3
报告质量	7.1	PSUR 提交时限不符合要求	46.7

a: 问题出现率=问题出现次数/MAH总数×100%

2.2 组织机构方面存在的问题

本次检查发现,MAH的药物警戒组织机构方面存在着药物警戒机构未建立,组织结构图、职责描述不全和药品安全问题处理机制不明确等问题共19项,占总问题数的21.3%。具体来说:第一,MAH未建立专门的药物警戒组织。常见情况包括:仅有开展药物警戒相关工作的人员,但未设立专门的药物警戒部门或机构,药物警戒工作人员的隶属关系归于其他部门;另有部分MAH设置了专门药物警戒机构,但无法提供正式的成立文件及相关证明材料。第二,无清晰的组织机构图。部分MAH无法提供包含专门药物警戒机构的组织机构图和/或部门内设机构图;部分MAH提供的组织机构图不清晰,如集团公司内部以子公司为MAH时将母公司的职能部门纳入药物警戒体系但未能明确集团内部各职能部门的职责、组织机构中涉及的相关部门在其岗位职责中未能体现,存在矛盾的情况。第三,药物警戒部门和/或负责人职责描述不全面。较为常见的是缺少死亡事件、群体性事件和其他影响较大事件的调查,以及组织药物警戒教育和培训等相关职责。第四,未建立清晰明确的药品安全问题处理机制。检查过程中发现超过半数的MAH都未建立清晰明确的药品安全问题处理机制。常见问题包括:无法提供药品安全委员会成立文件;药品安全委员会成员未覆盖除药物警戒部门以外的

是对药品安全风险的识别、评价与控制,是GVP相较于药品不良反应监测更加强调的内容。GVP将药品风险分为风险识别评估和风险控制2个章节,更加体现了新修订《药品管理法》明确的“风险管理”的立法宗旨,其实施重点在于企业风险管理思维的形成。检查中发现MAH主要存在对现有药品安全性数据未进行回顾评价、未实施评价和控制措施等问题。具体来说:一是部分MAH未定期对收到的病例报告进行回顾分析;二是部分MAH发现了风险信号,但未进行后续的评价与控制,未形成风险管理闭环。

3 问题原因分析及对策

针对上述GVP检查中所发现的组织机构、人员管理、质量管理体系、报告质量、评价与控制等问题,经进一步调研分析发现,其问题可归因于MAH领导层对企业文化、激励处罚、应急处置和员工培训等不重视,以及尚未建立合规有效的企业管理制度等,造成企业药物警戒体系建设进程中诸多不规范或违规现象。

3.1 处罚力度轻导致企业管理层重视程度不够

本次GVP检查中所反映出的组织机构和人力资源配备等问题,源于行政处罚力度轻、企业管理者不重视的现状。新修订《药品管理法》明确建立国家药物警戒制度,其中第一百三十四条明确规定“药品上市许可持有人未按照规定开展药品不良反应监测或者报告疑似药品不良反应的,责令限期改正,给予警告;逾期不改正的,责令停产停业整顿,并处十万元以上一百万元以下的罚款”^[1]。企业药物警戒体系的不健全,是产生药害事件和伪劣药品的根源,仅仅依靠行政处罚手段远远不足以起到警示和促合规作用。对比2011年《药品不良反应报告和监测管理办法》^[2]中“处5 000元以上3万元以下的罚款,严重者可对相应药品不予再注册”的行政处罚规定,虽提高了罚款金额,但总体来说经济处罚数额也不大,不能引起企业管理层的足够重视。此外,当前部分MAH仅仅满足于成立药物警戒机构、配备人员、制定制度,而不注重GVP质量管理体系是否能有效运转,忽视了药物警戒人员资质、制度程序和经费支持等。因此,需要进一步加大处罚力度,提升MAH对药物警戒工作的重视程度,落实其药物警戒主体责任。

3.2 问题处理和风险管控机制不明确

GVP体现了药品全生命周期监管的理念,凸显了建立药品安全委员会的重要作用。本次GVP检查发现,超过半数的MAH都未能建立清晰明确的药品安全问题处理机制,这源于部分MAH未建立药品安全委员会或由于运行机制不畅导致其未起到实质性作用。2015年《药品不良反应报告和监测检查指南(试行)》提出建立清晰明确的药品安全问题处理机制,例如建立药品安全委员会以推动药品不良反应监测体系建设^[10]。而GVP更加明确地规定了MAH应当建立药品安全委员会,同时规定了其职责、成员组成范围,并规定药品安全委员会是

负责与药物警戒有关重大事项决策的重要组织。因此,在药物警戒体系的搭建过程中,管理者重视和企业质量管理顶层设计显得尤为重要,药品安全委员会的组织力将成为药物警戒工作和政府GVP体系检查的保障。各MAH应根据自身特点形成具有本企业特色的管理模式,设立合理的组织架构并确保其高效运转。在药品安全风险管控方面,虽然在本次检查过程中发现的评价与控制方面问题项较少,但原因是目前对信号监测及风险管理的工作尚在起步阶段。而英国药品和保健品管理局(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA)在GVP检查中发现风险管理和持续安全性评估部分的问题项数量位列第2、3位,仅次于质量管理体系^[13]。因此,相信未来根据GVP的要求,风险的识别、评估和控制将会是药物警戒工作的重头戏,MAH的风险意识、工作方法和分析技术也需要相应提升。

3.3 质量管理体系文件不完善

GVP质量管理体系,是MAH药物警戒体系有效运行的基础。GVP规定MAH应当建立药物警戒体系以体现药品全生命周期监管的理念,应当制定药物警戒质量目标,建立质量保证系统,并应当以防控风险为目的将药物警戒的关键活动纳入质量保证系统中,制定并适时更新药物警戒质量控制指标。实际检查发现,接受检查的MAH几乎都存在药物警戒工作程序不完善、可操作性不强的问题。经深度调研和访谈发现,造成这一问题的原因是由于MAH未能制定合理合规的质量控制指标,或者指标的细化程度及可执行程度不高,且未开展内部审核和外部审核工作,不能及时发现问题。MHRA在GVP检查中发现与质量管理体系相关的问题项占比最高^[13]。因此,要完善药物警戒质量管理体系,MAH应保持常学常新的态度和作风,不断遵照新出台的法律法规及时完善现有体系文件,运用计划-实施-检查-行动循环法推进GVP合规管理,提高企业员工参与度,共同完成GVP质量体系的制修订。

3.4 人员培训工作不到位

药物警戒培训不全面、不到位,是造成MAH出现问题的重要原因之一。GVP要求药物警戒负责人应当熟悉我国药物警戒相关法律法规和技术指导原则,具备药物警戒管理工作的知识和技能;企业则要成立药物警戒部门并配备适当资质的专职人员;专职人员应当具有医学、药学、流行病学或相关专业背景,接受过与药物警戒相关的培训等。而实际在本次GVP检查时,通过与药物警戒负责人和工作人员的深度沟通后发现,报告上报不规范等报告质量问题是由于工作人员对法规不熟悉造成的,企业药物警戒体系中普遍存在药物警戒制度互相矛盾、工作流程不清晰等问题。因此,做好人员药物警戒培训和继续教育迫在眉睫。

GVP规定了药物警戒工作人员须具备相应专业背景的要求,实则强调了专业人员的重要地位,同时专业

人员也是MAH建立起合规的药物警戒质量管理体系的根本保障。首先,由相关专业背景的人员来从事这项工作能够更快上手,并更好地履行MAH主体责任。其次,要发挥MAH的主观能动性,就要加强药物警戒部门人员及其他相关人员培训,制订有针对性的培训计划,并融入企业GVP关键指标中去。再者,MAH可以借助专业的第三方机构(如行业协会)知识平台,针对在药物警戒工作开展中遇到的痛点、难点逐一突破,对MAH进行专业化、个性化辅导。

3.5 加大政策引导和宣贯力度

江丹娜等^[14]认为构建集团化的药物警戒体系有利于集团公司实现资源利用最大化,集团公司可结合自身情况考虑建立集团化药物警戒体系。而在MAH属性的关系图中可以看到(图1、图2),本次检查中发现问题项最多的2家MAH均为集团公司的小型子公司,表明部分企业集团化管理模式存在疏漏,因此推进集团内资源调配和优势整合势在必行。另有部分MAH存在的问题涉及全部4大类别的问题,而这类MAH则代表着一批非集团化的内资中小型企业,在落实GVP的过程中遇到了更大困难,也意味着他们更加需要政府部门加大政策引导和宣贯力度,同时成立如行业协会的企业药物警戒专业委员会等社会团体以帮助他们顺利实施GVP。

当前,国家药品监管部门和药物警戒科研机构也在借鉴欧美等发达国家的工作经验和思路,推动国际人用药品注册技术协调会指导原则的转化适用工作,探索适合我国国情的GVP工作要求,促进我国药物警戒体系的建立健全^[15-17]。在当前GVP已发布但尚未正式实施(笔者成文时)的过渡阶段,搭建体系是MAH要执行的首要任务^[5]。越来越多的MAH独立设置药物警戒部门、配备专业的药物警戒工作人员、完善药物警戒质量管理体系,落实新修订的《药品管理法》中“全程管控、风险管理”的立法宗旨。然而,各省市对MAH开展药物警戒专项检查仍处于摸索阶段,本文的分析尚不能全面反映全国范围内MAH开展药物警戒工作的实际情况。随着GVP的出台,MAH将逐步开始接受药物警戒贯穿药品全生命周期的理念^[3],逐步意识到药物警戒工作的重要性,并根据GVP指导要求更好地开展药物警戒相关工作;同时,GVP也将成为MAH合规管理和风险管理的基本保障。

参考文献

[1] 全国人民代表大会.中华人民共和国药品管理法[S]. 2019-08-26.

[2] 卫生部.药品不良反应报告和监测管理办法:卫生部令81号[EB/OL]. (2011-05-24) [2021-09-13]. <http://www.nhc.gov.cn/fzs/s3576/201105/ac4ab24c135a43379f2af169445-7f65e.shtml>.

[3] 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.

[4] 国家药品监督管理局.国家药监局关于发布《药物警戒质量管理规范》的公告[EB/OL].(2021-05-13)[2021-09-13]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/gggt/qtgggtg/2021051315-1827179.html>.

[5] 王丹,王涛,夏旭东,等.《药物警戒质量管理规范》对持有人实施药物警戒制度的启示[J].医药导报,2021,40(10):1303-1306.

[6] 沈梦秋,李明,马丹华,等.2016年江苏省药品不良反应报告和监测检查缺陷分析[J].药学与临床研究,2017,25(6):553-556.

[7] 桑媛,吴世福,路长飞,等.检查视角下生产企业药品不良反应报告与监测的问题及思考[J].中国药物警戒,2019,16(4):215-218.

[8] 国家药品监督管理局.国家药监局关于印发《药品检查管理办法(试行)》的通知:国药监药管〔2021〕31号[EB/OL].(2021-05-28) [2021-12-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyjp/20210528171603115.html>.

[9] 国家药品监督管理局综合司.国家药监局综合司公开征求《药物警戒检查指导原则(征求意见稿)》意见[EB/OL].(2021-12-01)[2021-12-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjyjp/20211201171032177.html>.

[10] 国家食品药品监管总局.食品药品监管总局关于印发药品不良反应报告和监测检查指南(试行)的通知:食药监药化监〔2015〕78号[EB/OL].(2015-07-02)[2021-09-13]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyjp/20150702120001584.html>.

[11] 工业和信息化部,国家统计局,国家发展和改革委员会,等.关于印发中小企业划型标准规定的通知:工信部联企业〔2011〕300号[EB/OL].(2011-07-04) [2021-12-12]. http://www.gov.cn/zwgk/2011-07/04/content_1898747.htm.

[12] 国家食品药品监督管理局.国家食品药品监督管理局关于印发药品定期安全性更新报告撰写规范的通知:国食药监安〔2012〕264号[EB/OL].(2012-09-06)[2021-09-13]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyjp/20120-906145901535.html>.

[13] MHRA. Pharmacovigilance inspection metrics report: April 2020-March 2021[EB/OL].(2021-12-16) [2021-12-29]. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1041812/MHRA_GPvP_Inspection_metrics_2020-21.pdf.

[14] 江丹娜,赖文健,赵希平,等.药物警戒制度下制药集团公司建立药物警戒体系的思考[J].中国药物警戒,2021,18(6):504-506,513.

[15] 王涛,王丹,董铎,等.美国药物警戒体系浅析及对我国的启示[J].医药导报,2017,36(4):361-365.

[16] 吴文奇.我国药品不良反应监测管理模式研究[D].南京:东南大学,2015.

[17] 杨悦.我国药物警戒制度实施与ICH药物警戒指导原则转化适用[J].中国药物警戒,2020,17(2):65-71.

(收稿日期:2021-09-14 修回日期:2022-01-20)

(编辑:刘明伟)