

目 录

1	药物安全性监测发展综述	(1)
2	欧盟药物警戒监测体系介绍	(5)
2.1	欧洲联盟	(5)
2.2	欧洲药品局	(6)
2.3	欧洲药物警戒相关国际组织	(8)
2.3.1	药物警戒研究集团	(8)
2.3.2	国际药物警戒协会	(8)
2.4	药物警戒	(9)
2.5	欧盟药物警戒法规适用范围	(9)
2.6	欧洲药品局组织结构图	(10)
3	欧盟药物警戒监测体系综述	(11)
3.1	主要机构设置及职能	(11)
3.1.1	欧洲委员会	(11)
3.1.2	欧洲药品局	(11)
3.1.3	成员国主管当局	(12)
3.2	药品不良反应报告体系	(13)
3.2.1	可疑药物不良反应	(16)
3.2.2	严重药物不良反应	(16)
3.2.3	自发报告程序	(17)
3.2.4	世界各地文献中的案例报告	(19)
3.2.5	许可后的研究报告	(20)
3.2.6	药物不良反应对产品整体安全性产生影响的情况	(20)
3.3	特殊情况下药品不良反应的报告	(21)
3.3.1	提交上市许可申请到授予上市许可期间的报告	(21)
3.3.2	妊娠期间用药的不良反应报告	(22)

3.3.3	来自其他上市后研究的相关药物不良反应报告	(22)
3.3.4	人道主义用药/指定患者用药	(22)
3.3.5	药效不足	(23)
3.3.6	过量用药和滥用药物的报告	(23)
3.3.7	药物误用的报告	(23)
3.3.8	其他不良事件	(25)
3.4	定期安全性更新报告	(25)
3.5	公司开展的上市后安全研究	(27)
3.6	上市后药品的持续性风险-利益评估	(29)
4	欧盟各国药物警戒监测体系特点	(32)
4.1	法国	(32)
4.1.1	药物警戒系统简介	(32)
4.1.2	相关机构设置	(33)
4.1.3	组织结构与工作流程	(35)
4.1.4	药物警戒系统的特点	(35)
4.2	英国	(38)
4.2.1	药物警戒系统简介	(38)
4.2.2	相关机构设置	(40)
4.2.3	组织结构与工作流程	(40)
4.2.4	药物警戒系统的特点	(40)
4.3	瑞典	(42)
4.3.1	药物警戒系统简介	(42)
4.3.2	相关机构设置	(42)
4.3.3	组织结构与工作流程	(43)
4.3.4	药物警戒系统的特点	(44)
4.4	西班牙	(44)
4.4.1	药物警戒系统简介	(44)
4.4.2	相关机构设置	(45)
4.4.3	组织结构与工作流程	(46)

4.4.4 药物警戒系统的特点	(47)
4.5 爱尔兰	(47)
4.5.1 药物警戒系统简介	(47)
4.5.2 相关机构设置	(48)
4.5.3 组织结构	(49)
4.5.4 药物警戒系统的特点	(49)
4.6 荷兰	(50)
4.6.1 药物警戒系统简介	(50)
4.6.2 相关机构设置	(52)
4.6.3 组织结构与工作流程	(52)
4.6.4 药物警戒系统的特点	(53)
4.7 比利时	(53)
4.7.1 药物警戒系统简介	(53)
4.7.2 相关机构设置	(55)
4.7.3 组织结构与工作流程	(55)
4.7.4 药物警戒系统的特点	(57)
4.8 丹麦	(57)
4.8.1 药物警戒系统简介	(57)
4.8.2 相关机构设置	(58)
4.8.3 组织结构	(58)
4.8.4 药物警戒系统的特点	(58)
4.9 意大利	(59)
4.9.1 药物警戒系统简介	(59)
4.9.2 相关机构设置	(60)
4.9.3 组织结构	(60)
4.9.4 药物警戒系统的特点	(61)
4.10 德国	(61)
4.10.1 药物警戒系统简介	(61)
4.10.2 相关机构设置	(61)

7.13	西班牙：人用药品药物警戒问题的报告程序 第 15/2002 号通知	(400)
7.14	爱尔兰：爱尔兰的药物警戒指南	(427)
7.15	荷兰：药物警戒的介绍及报告程序	(435)
7.16	比利时：SPF 公共卫生、食物链安全和环境	(446)
7.17	比利时：药品警戒通报 编号 IP/PHV/TR	(458)
7.18	丹麦：医药立法	(461)
7.19	意大利：卫生部政令 对药物和疫苗不良反应的新 通报形式	(473)
7.20	德国：药物警戒法规	(486)
7.21	德国：联邦司法部公报	(488)
7.22	法国：药物警戒实践规范	(529)
8	附录	(573)
8.1	欧盟药物警戒常用术语中外文对照表	(573)
8.2	药物警戒监测系统术语表	(578)
8.3	药物损害重大历史事件	(584)
8.3.1	国外重大药物损害事件	(584)
8.3.2	国内重大药物损害事件	(589)
8.4	欧洲部分国家药物警戒相关网站	(591)
8.5	欧盟及部分欧盟国家药物警戒报告/表格形式	(598)
8.5.1	欧盟	(598)
8.5.2	法国	(605)
8.5.3	英国	(609)
8.5.4	爱尔兰	(612)
8.5.5	意大利	(613)
8.5.6	丹麦	(616)
8.5.7	西班牙	(618)
9	参考资料	(621)

1

药物安全性监测发展综述

药物警戒是药物安全的一个重要组成部分，它的历史和发展与药物安全性监测的发展密不可分，从本世纪药物安全性监测的发展历史可以窥视药物警戒的相关发展历程。

药物是一把双刃剑，它既能治病也能致病。从人们开始认识到药物安全的重要性，到建成完备的科学性监测系统，经历了一个漫长的过程，用“每一步都凝结着血与泪的教训”来形容毫不过分。

人类使用化学性药物的历史，要从 1935 年生物学家格哈特·多马克发现磺酰胺的抑菌特性说起。作为第一个现代化学疗法化合物，磺酰胺的前体物红色百浪多息已经应用于临床 10 余年。1937 年，美国的 Massengill 公司注意到使用多年且疗效很好的磺胺药片不易让儿童服用，就在磺胺中加入甜味剂有机溶媒二甘醇，制成磺胺酞剂，并将剂型从片剂改为口服滴剂。由于当时没有任何规定要求药品上市前进行安全性试验，剂型更改后的磺胺酞剂被直接用于临床。许多儿童服用后，常发生恶心、呕吐、严重腹痛和肾脏衰竭，甚至发生了服用儿童死亡的事件。在发现问题后，美国 FDA（美国食品药品监督管理局）既未采取强制性措施阻止此口服滴剂的生产，也未要求对市场上出售的药物进行迅速回收，1 年间导致了 100 多个孩子中毒死亡。接受这一事件的教训，1938 年美国国会通过了食品、药品及化妆品的有关法案，由 FDA 强制实施。这一法案规定，药品上市前必须进行安全性临床试验，并通过“新药审批”程序提交安全性临床试验的结果证据，同时规定任何药品的任何改动都必须重新做临床试验，然后经 FDA 批准。然而，这一法案对药品的有效性评价及临床试验方法的科学性，都没有做出具体明确的规定。100 多名孩子生命的逝去，换来了

药品临床试验和管理体系迈上安全性建设征途的第一步。

大约过了 20 年，一种降低妊娠反应的镇静止吐新药——“反应停”开始风靡欧洲。该药上市后的 1960~1961 年间，一名小儿科医生连续接诊了几个短肢畸形的婴儿（俗称“海豹儿”）。他意识到这些患儿也许是由于同一种原因致残，就进行了推导性调查，结果发现这些短肢畸形儿的母亲无一例外地在妊娠期间服用了“反应停”。

“反应停”是在1953年由原联邦德国格仑南苏制药厂作为抗生素合成的，合成后发现它并无抗生素活性，却有镇静作用，尤其是能够有效地阻止女性妊娠早期的呕吐，于是这种声称能治疗妊娠反应的镇静药 Thalidomide（又称反应停、沙利度胺、酞咪哌啶酮）于1957年作为镇静催眠剂上市。厂商吹嘘它没有任何副作用，不会上瘾，用于治疗晨吐、恶心等妊娠反应十分安全，胜过了市场上所有安眠药，是“孕妇的理想选择”（当时的广告语）。“反应停”很快风靡欧洲各国和加拿大，据说光是前联邦德国1个月就卖出了1吨。

当时的欧洲各国对药品临床试验没有严格的要求和管理，所以该药在上市后到广泛被孕妇使用之前，并未经过临床试验。数千名服用这种药品的妊娠妇女在几年间生出了相同的畸形胎儿，然而却未能引起注意，该药出售后的 6 年间，先后在原联邦德国、澳大利亚、加拿大、日本以及拉丁美洲、非洲的共 28 个国家，发现畸形胎儿 12 000 余例（其中西欧就有 6000~8000 例，日本约有 1000 例）。患儿无肢、短肢、肢间有蹼、心脏畸形等先天性异常，呈海豹肢畸形（phocomelia）。后研究发现，这种具有安眠作用的药物在控制妊娠期精神紧张，防止孕妇恶心的同时，严重妨碍了孕妇对胎儿的血液供应，从而导致大量“海豹肢畸形儿”出生，是一种致畸胎药。畸胎事件引起公愤，患儿父母联合向法院提出控告。“反应停”事件被称为“20 世纪最大的药物灾难”。接受了磺胺酞剂教训的美国，在审查该药时发现其缺乏足够的临床试验数据而拒绝授予上市许可，欧洲出现数千例海豹畸形儿的时候，该药正在 FDA 监督管理下进行临床试验，仅仅由于私人从国外携药在美国大陆造成了 9 例畸形儿。造成惨案的原因，除了“反应停”未经过严格的临床前药理实验之外，还因为格仑南苏

制药厂隐瞒了他们收到的 100 多例“反应停”不良反应的报告，并将反应停改头换面，在不同国家继续造成危害。

这一震惊世界的惨案，引起了世界各国的不安，使得各国政府充分认识到必须通过立法来要求药品上市前必须经过安全性评价和有效性临床试验，同时赋予药品监督管理部门审批新药的权力。各国政府意识到赋予药品监督管理部门行使强制性监督检查职能的重要性，这一惨案也激起公众对药品监督和药品法规的普遍兴趣。

美国国会于 1962 年对《食品、药品和化妆品法》做出重大修改，修正案明显加强药品法的作用，具体有以下三个方面：

(1) 要求制药企业不仅要证明药品是有效的，而且要证明药品是安全的；

(2) 要求制药企业向 FDA 报告药品的不良反应；

(3) 要求制药企业实施药品生产和质量管理规范。

在欧洲，1965 年的法律规定，药品上市必须满足三个条件：第一是质量，第二是安全，第三是有效。药品上市的程序为：

(1) 制药企业提交全部申请文件；

(2) 主管部门评估，提供一个评估文件；

(3) 申请过程中或上市后，若药品的成分、功能等方面发生改变，企业必须重新提交申请，并说明功能等的变化情况；

(4) 主管部门有权终止和吊销制药企业的生产执照。

国际上对上市药品安全性问题关注的结果，建立了旨在收集药品不良反应信息、尽早检出药品安全性隐患的 WHO 国际药品监测合作计划组织。

1968 年 WHO 药品监测合作计划组织成立时，药品不良反应的定义是：“预防、诊断、治疗或调节生理功能的药品在正常用法用量情况下出现的预期的或非预期的有害反应”。同年，一项有 10 个国家参加的国际药物监测合作试验计划——收集和交换药物不良反应报告，制定药物不良反应报表、药物不良反应术语、药品目录，发展计算机报告管理系统开始筹建。1970 年世界卫生组织大会认为该合作试验计划已取得成功，决定在

日内瓦设立一个永久性的组织，命名为 WHO 药物监测中心（WHO Drug Monitoring Centre）。该中心于 1971 年全面开始工作，1978 年迁至瑞典的东部城市乌普萨拉（Uppsala），更名为世界卫生组织国际药物监测合作中心（WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring）。1997 年 WHO 国际药物监测合作中心再次更名并调整了内部组织机构，乌普萨拉监测中心（Uppsala Monitoring Centre, UMC）的名字从 1997 年使用至今。

截至 2005 年 9 月，全球有 75 个国家先后参加了 WHO 国际药物监测合作计划，中国已于 1998 年成为该计划的正式成员国。UMC 已收到来自这 75 个正式成员国的药物监测报表 300 余万份。这些报表已成为了解和评价药物安全性的重要依据之一。

2

欧盟药物警戒监测体系介绍

2.1 欧洲联盟

欧洲联盟（European Union，简称欧盟，EU）是由欧洲共同体（European communities）发展而来的，是一个集政治实体和经济实体于一身、在世界上具有重要影响的区域一体化组织。欧洲联盟的概念是 1950 年 5 月 9 日，由当时的法国外长罗伯特·舒曼在演讲中正式提出的，这就是此后每年 5 月 9 日被定为“欧洲日”的由来。

欧洲联盟建立在四项条约的基础上：

- 《欧洲煤钢共同体条约》于 1951 年 4 月 18 日在巴黎签署，1952 年 7 月 23 日生效，2002 年 7 月 23 日满期；

- 《欧洲经济共同体条约》于 1957 年 3 月 25 日在罗马签署，1958 年 1 月 1 日生效；

- 《欧洲原子能共同体条约》与《欧洲经济共同体条约》一道在罗马签署。这两项条约常常被称为“罗马条约”。当使用“罗马条约”的时候，仅指《欧洲经济共同体条约》；

- 《欧洲联盟条约》通称《马斯特里赫特条约》（简称《马约》）于 1992 年在马斯特里赫特签署，1993 年 11 月 1 日生效。

《马约》的正式生效标志着欧盟正式诞生。自 2004 年 1 月起，欧盟扩大到 25 个成员国和 4.56 亿人口，总部设在比利时首都布鲁塞尔。

欧盟示意图如图 2.1 所示。



图 2.1 欧盟示意图

2.2 欧洲药品局

欧洲药品局（European Medicines Agency, EMA）前身为欧洲药品评价局（European Medicines Evaluation Agency, EMEA），由 1993 年 7 月 22 日发布的欧洲经济共同体第 2309/93 号理事会章程发起，并于 1995 年正式成立，同年 2 月 1 日正式投入运转。总部位于伦敦最东头的金丝雀码头地区（图 2.2）。于 2004 年 5 月更名为欧洲药品局。

欧洲药品局的主要责任是通过对人用药物和兽用药物的评估和监督，来保护和促进公众和动物的健康，并协调欧盟国家医药产品的评估和监督。欧洲药品局将 25 个欧盟成员国 42 个相关主管当局的科学资源整合成

一个网络，并与国际伙伴紧密合作，加强欧盟对全球性协调的贡献。欧洲药品局由执行总监领导，截止 2004 年，欧洲药品局秘书处成员达到 360 名，其监督机构——管理理事会负责医药局的整体预算。1995 年欧洲药品局被宣布为欧洲医药产品的准入系统，负责药物上市的集中授权，并协调各国药品上市许可授权的多边互认过程。欧洲药品局在以上两个方面都发挥着重要的作用，其日常工作主要为药物上市的集中授权。药物上市的集中授

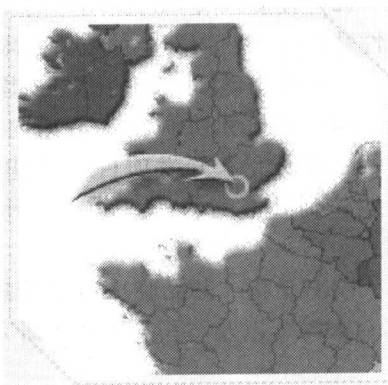


图 2.2 EMA 地点示意图

权过程要求制药公司向欧洲药品局递交上市许可授权的应用，由人用药委员会（CHMP）或兽用药委员会（CVMP）做出评估。如果相关的委员会认为医药产品的质量、安全性和有效性能得到充分证明，它将给出一个肯定的评估结果并将最终结论递交到欧洲委员会，由欧洲委员会最终决定是否批准提交申请的药物在所有欧盟国家范围内上市销售，批准后将授予该药品在整个欧盟境内上市的合法许可。

2001 年罕见疾病医药产品委员会（COMP）成立了。该委员会负责评审来自个人或者公司，关于开发治疗罕见疾病的药物（orphan drugs）计划的特定申请。草本医药产品委员会（HMPC）于 2004 年建立，提供传统草药治疗的相关科学建议。

大约 3500 位欧洲专家组成的网络支持着欧洲药品局及其委员会的科学工作。

欧洲药品局的使命如下：在持续全球化的进程中，通过下列途径来保护和促进公众和动物健康。

（1）建立高效率和透明的程序，为用户提供一个加速申请通道，使得安全药品、有效创新的药品、非专利药和非处方药得以获得惟一合法的欧洲市场授权；

(3) 推动创新、鼓励研究,提高欧盟制药产业的竞争性;

GXP 是指“药品临床试验管理规范 (GCP)”、“药品生产质量管理规范 (GMP)”以及“药品非临床研究质量管理规范 (GLP)”的集合。

2.3.1 药物警戒研究集团

2.3.2 国际药物警戒协会

国际药物警戒协会 (ISoP) 是一个最初由欧洲发起的国际性组织，成立的主要目的在于对药物警戒的科学概念、方法进行探讨，对临床医生、医学院学生进行药物不良反应知识的培训，提高公众对不良反应的认识。任何国家、企业、组织、团体以及对药品不良反应关心的个人都可以参加。到目前为止，其成员已覆盖到 5 个洲的 40 个国家。ISoP 从 1993 年起每年召开一次年会，会议上除开展培训之外，还就一些热门话题和共同关心的问题进行讨论。

2.4 药物警戒

非常凑巧的是欧盟概念的提出源自法国，药物警戒——Pharmacovigilance 一词也来源于法国，该词由构词成分 pharmaco- 和名词 vigilance 组合构成。Pharmaco- 意为药、药学，vigilance 意为警戒、警惕。因此，pharmacovigilance 通常译为药物警戒。根据最近 WHO 国际药物监测合作中心关于 pharmacovigilance 的定义，可对其作如下理解：药物警戒为上市药品安全保障体系，对药物不良反应进行监测、评价和预防。由此可见，药物警戒不等同于传统的药物安全性监测，其范围包括临床前、临床及上市后全过程的监测，还包括用药错误和治疗失败，最终目的是提高临床合理、安全用药水平，保障公众用药安全。为正确理解药物警戒一词，现将 WHO 关于 pharmacovigilance 的定义和目的抄录如下：

Pharmacovigilance is concerned with the detection, assessment and prevention of adverse reactions to drugs. The ultimate goals of pharmacovigilance are:

- The rational and safe use of medical drugs.
- The assessment and communication of the risks and benefits of drugs on the market.
- Educating and informing of patients.

2.5 欧盟药物警戒法规适用范围

目前共有 28 个国家遵从欧盟药物警戒法规，其中包括 25 个欧盟国家（奥地利、比利时、荷兰、卢森堡、塞浦路斯、捷克、德国、丹麦、爱沙尼亚、希腊、西班牙、芬兰、法国、英国、匈牙利、爱尔兰、意大利、立陶宛、拉脱维亚、马耳他、波兰、葡萄牙、瑞典、斯洛文尼亚、斯洛伐克）和冰岛、列支敦士登以及挪威 3 个非欧盟成员国。

2.6 欧洲药品局组织结构图

欧洲药品局组织结构图如图 2.3 所示 (<http://www.emea.eu.int/hums/aboutus/organigramme.htm>)

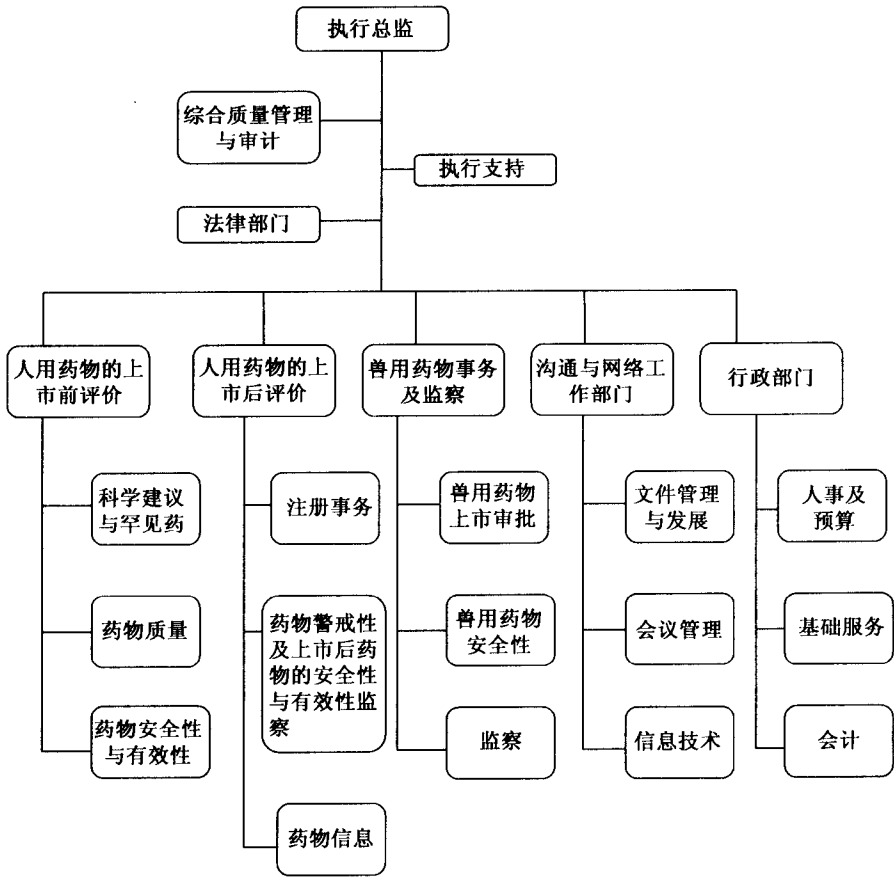


图 2.3 欧洲药品局组织结构图

3

欧盟药物警戒监测体系综述

欧盟的药物警戒监测主要由：不良反应报告，定期安全性更新报告，上市后安全研究和持续性利益 – 风险评估四个部分组成。各部分相互补充，互相支持和联系，形成了一套完备的科学监测体系。

欧盟不仅详细规定和解释了不同类型不良反应常规报告，以及加速报告的上报时限和上报流程，还对一些特殊情况下发生的不良反应的上报方式做出了详细的规定，并给予了明确解释，例如：如何上报发生于药品上市许可申请阶段的不良反应，妊娠期间用药发生的不良反应，药效不足的情况，药物误用、滥用、过量使用造成的药物反应，人道主义用药/患者指定用药时发生的不良反应，以及来自其他上市后研究的不良反应等。

下文将对欧盟药物警戒相关机构设置及各主要组成部分做出详细叙述。

3.1 主要机构设置及职能

3.1.1 欧洲委员会

欧洲委员会是授予药品在全部欧盟范围上市许可的权利当局。在欧洲药品局批准人用药委员会或兽用药委员会关于药品上市许可的集中授权，或是有约束条件的上市许可授权后，欧洲委员会可批准该药品是否可以在所有欧洲联盟国家销售。

3.1.2 欧洲药品局

欧洲药品局成立于 1995 年，设立于英国伦敦。欧洲药品局的职责是

帮助、保护和促进欧洲公众的健康，对人用和兽用药品进行评估。并负责将所有欧洲联盟国家的科学专业知识汇集在一起。药品经过欧洲药品局的仔细研究之后才有可能在欧洲联盟范围内销售。由单个欧洲联盟国家授权销售的药品，需欧洲药品局协调使授权在这些国家得到相互承认。

3.1.2.1 秘书处

欧洲药品局秘书处的主要作用是协调欧盟各成员国药品上市许可的授予过程，监管已上市的药品，与集中授权药品的上市许可持有者进行沟通，协调与监督上市许可持有者履行药物警戒义务。通过分析不良反应数据库的相关数据，评估有关药品的不良反应信息，向各成员国提供药物警戒的建议，不断提高药品的安全性和有效性。

3.1.2.2 欧洲人用药委员会及其药物警戒工作组

人用药委员会（Committees for Human Medicinal Products, CHMP），前身为 1975 年成立的欧洲专利药品委员会（Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP），委员会承担着欧盟药物警戒的职责。其主要目标之一是为患者、医务人员提供更完善的关于药品使用的正确信息，以达成促进公众健康的最终目的。

欧洲药品局的人用药委员会，在药物警戒工作组（PhVWP）的协助下，对向其申请上市许可授权的药物进行评估，形成一致意见，并最终出具评估报告。对于已经获得集中授权上市许可的药品，当出现新的药物安全性问题，人用药委员会也负责对新的证据进行评估，并形成最终意见。

欧洲药品局下设多个工作组，药物警戒工作组即是其中之一。人用药委员会药物警戒工作组的主要职权是：为欧盟各成员国提供关于药物警戒的对话论坛，并按照人用药委员会的要求，审查获得集中授权上市许可药品的安全性，并提出药物安全性方面的建议。该工作组每 1~2 个月召集一次为期 2~3 天的会议，在会议上，药物警戒工作组的一大重要任务是统一各成员国药物警戒的相关评价标准，就药物警戒方面的问题形成统一的原则和程序，制定药物警戒指导规范，统一术语。

3.1.3 成员国主管当局

成员国主管当局负责监督各自领域内获得上市许可药品的生产和使