基于ADR报告数据的MAH生产线风险预警系统的研发与应用Δ

雷保环[1*]，徐梦丹[1,2#]，邓剑雄[3]，杨　悦[4]，陈文戈[5]，朱　鑫[6]（1.广东药科大学临床药学院，广州　510006；2.国家药品监督管理局药物警戒技术研究与评价重点实验室，广州　510006；3.广东省药理学会，广州　510080；4.清华大学药学院，北京　100084；5.广东工业大学机电工程学院，广州　510090；6.广州市品毅科技有限公司，广州　510095）

中图分类号　R95　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2021）08-0904-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2021.08.02

摘　要　目的：为药品上市许可持有人（MAH）有效利用药品不良反应（ADR）报告数据，对生产质量风险进行主动监测与控制、开展药品生产风险管理提供技术方法。方法：通过建立三维风险矩阵、风险趋势模型，设计研发了基于ADR报告数据的MAH生产线风险预警系统，并根据某企业的ADR报告数据对系统的主要功能进行实例应用分析。结果：初步建立了MAH生产线风险预警系统，其主要框架包括数据来源与处理、模型构建（三维矩阵模型包括可能性指标、严重程度指标和敏感性指标等3个维度，风险趋势模型则根据产品生产批号编制原则设置）、结果输出与分析等三大模块，主要包含系统配置、生产线信号检测、可视化统计预警、ADR报告管理、标准数据管理等五大功能模块。通过某企业ADR报告数据的应用分析显示，该系统可实现对其生产线风险及时、主动地检测及预警，能较直观地反映其高风险生产线、品种及批号，与该企业品种的实际安全性情况相吻合。结论：该系统可帮助MAH利用ADR报告数据及时、主动地监测药品生产质量风险，排查高风险生产线、高风险品种、高风险批号的风险因素，辅助决策风险排查方向。

关键词　药品不良反应报告；药品上市许可持有人；生产线；风险预警系统

Development and Application of MAH Production Line Risk Warning System Based on ADR Report Data

LEI Baohuan[1], XU Mengdan[1,2], DENG Jianxiong[3], YANG Yue[4], CHEN Wenge[5], ZHU Xin[6] (1. School of Clinical Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China; 2. NMPA Key Laboratory for Pharmacovigilance Technology Researoh and Evaluation, Guangzhou 510006; 3. Guangdong Pharmacological Society, Guangzhou 510080, China; 4. School of Pharmacy, Tsinghua University, Beijing 100084, China; 5. School of Mechanical and Electrical Engineering, Guangdong University of Technology, Guangzhou 510090, China; 6. Guangzhou Pinyi Technology Co., Ltd., Guangzhou 510095, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE: To provide technical methods for marketing authorization holder (MAH) to effectively use the data of adverse drug reaction (ADR), actively monitor and control the production quality risk, and carry out drug production risk management. METHODS: Through establishing three-dimensional risk matrix and risk trend model, the risk early warning system of MAH production line based on ADR report data is designed and developed; the main functions of the system were applied and analyzed according to the actual ADR report data of a certain company. RESULTS: MAH production line risk warning system was established preliminarily. The main framework included data source and and processing module, model construction module (three-dimensional matrix model included possibility index, severity index and sensitivity index, risk trend model was set according to the principle of product production batch number preparation), and result output & analysis module. Five major functional modules included system configuratio, production line signal detection, visual statistical early warning, ADR report management and standard data management. The application and analysis of ADR report data of a certain company showed that the system could realize detection and warning of the company's production line risk, which intuitively reflected its high-risk production lines, varieties and batch numbers. It was consistent with the actual safety situation of the company's varieties. CONCLUSIONS: The system can help MAH make use of ADR report data to actively monitor drug production quality risks in a timely manner, investigate risk factors for high-risk production lines, high-risk varieties and high-risk batch numbers, and assist in decision-making on the direction of risk investigation.

KEYWORDS　Adverse drug reaction report; Marketing authorization holder; Production line; Risk warning system

Δ 基金项目：广东省省级科技计划项目（No.2016A040403078）；广东省药品监督管理局2020年科技创新项目（No.2020ZDB19，No.2020JDB05）；广东省普通高校重点科研平台和项目（No.2019WZDXM023，No.2018WTSCX054）

＊硕士研究生。研究方向：药事管理。电话：020-39352118。E-mail：614745607@qq.com

＃通信作者：副教授，硕士生导师，博士。研究方向：药事管理。电话：020-39386054。E-mail：xmd_716@126.com

近年来，我国每年药品不良反应（ADR）报告的上报数量呈快速增长趋势，ADR报告数量由2009年的63万份增长至2019年的近151.4万份，增长率约为140%[1-2]。而ADR/不良事件既可源于药品有效成分本身、药用辅料的不可控因素，也可源于生产过程中的可控质量因素，如“亮菌甲素注射液事件”“黄柏胶囊事件”“克林霉素磷酸酯葡萄糖注射液（欣弗事件）”等因药品质量问题导致的不良事件[3]。药品质量问题导致的不良事件通常影响范围较广、受害人群较多，常会给企业带来巨大的损失甚至导致其破产。2019年新修订的《药品管理法》规定我国实行药品上市许可持有人（MAH）制度和药物警戒制度，要求MAH对药品全生命周期的质量安全负责。目前，结合笔者工作实际发现，MAH对药品生产质量的管理与临床使用安全风险的识别较为割裂和被动，因此为帮助MAH有效利用临床ADR报告数据对生产质量风险进行主动监测与控制，本文通过建立三维风险矩阵、风险趋势模型，设计研发了基于ADR报告数据的MAH生产线风险预警系统，使MAH能及时、主动地识别生产线风险并通过个性化风险评价方案分析生产线风险影响因素，辅助MAH制定风险控制措施，以期为MAH开展药品生产风险管理、保证临床用药安全提供一种新的技术方法。

1　国内外药品安全风险信号挖掘研究现状

目前国内外常用比例失衡法、聚类计算法、关联规则法、决策树法等对ADR报告数据进行风险信号的挖掘[4-10]，此类研究主要关注药物本身固有的ADR发生情况或影响因素，以评估其上市后使用的安全性。孙怡园等[11]构建了改进的加权Apriori关联模型，通过ADR报告数据验证了该模型对生产风险的监测与预警作用。杨悦等[12]创新性地使用三维风险矩阵模型设计了基于ADR报告数据进行药品生产风险识别的方法与自动预警系统，使药品监督管理部门可以监测药品生产企业的生产风险。林伟强等[13]选取Apriori、马尔科夫链模型、3σ-层次分析法、CV-SES等算法建立了基于药品监督管理部门抽验数据的药品质量风险预警模型。以上对药品质量风险监测的研究，均为基于药品监督管理部门角度的对既往数据的回顾性被动监测，尚未见基于MAH角度的生产线风险监测预警研究，也未见信息化监测平台的构建和应用研究。

2　MAH生产线风险预警系统设计框架

Paul等[14]认为，风险发生的可能性和风险后果的严重性决定了风险程度，即风险程度＝风险概率×损失程度。由于用药基数的不确定导致风险概率难以计算，因此本文将药品单批号风险划分为风险发生的可能性指标、严重程度指标、敏感性指标等3个维度来构建三维风险矩阵模型；同时，通过设置生产线识别机制、信号组批规则、风险等级划分标准与风险信号标识构建批号风险趋势模型，基于以上2个模型运算药品生产批号风险趋势（具体运算方法详见后文）。根据生产线每日新增报告运算生产线风险等级与R值（可能性指标，详见后文叙述），并完成可视化风险趋势分析与信号预警。本系统主要框架包括数据来源与处理、模型构建、结果输出与分析等三大模块，如图1所示。

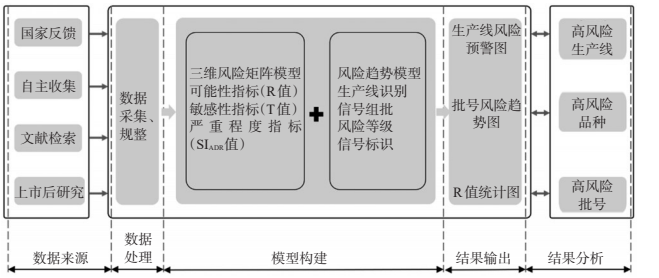


图1　MAH生产线风险预警系统框架

Fig 1　Framework of MAH production line risk warning system

2.1　数据来源与处理

目前，MAH的ADR报告数据来源主要包括国家ADR直接报告系统的反馈、MAH自主收集、文献检索、上市后临床研究等，由以上数据导入后形成ADR报告数据集。但由于以上原始ADR报告数据存在药品或ADR信息缺漏、错误、不规范等问题，故为保证数据结果分析的正确性、完整性和规范性，本研究在该系统设计时建立了包含国际通用医学术语集世界卫生组织不良反应术语集（WHO-art）或监管活动医学词典（MedDRA）与MAH药品信息的标准数据库，作为ADR报告信息规整的数据来源，对ADR报告数据进行规整。

2.2　模型构建

2.2.1　三维风险矩阵模型

药品单批号综合风险程度计算分为3个维度，即可能性指标（设为R值）、严重程度指标（设为SI_{ADR}值）、敏感性指标（设为T值），确立风险评估指标集为{R，SI_{ADR}，T}，构建出三维风险矩阵模型。每个指标具体的算法如下：

①R值——可能性指标。根据药品生产日期、有效期、出厂销售时间等可估算某批次药品ADR的发生时间，即ADR报告数据范围。本文以ADR报告数据范围作为选定生产线风险分析的数据范围，以计算单批号的R值，计算公式为：$R=\frac{a+c}{b}$（式中，a为同品种同批号药品发生ADR的数量；b为同品种所有批号药品的ADR总数；c为同品种药品发生ADR的所有批号数）。

②SI_{ADR}值——严重程度指标。生产线风险包括热

原、可见异物，此类风险可导致热原反应、肝肾功能损害、过敏性休克等不良事件的发生。本文通过制定目标事件涉及ADR的严重程度分级标准，按1～6级分别赋予1～6分的权重分值，以计算单批号的风险严重程度SI_{ADR}值。ADR在目标事件中的严重程度或关注度越高，权重分值越大。考虑到不同剂型（或品种）生产线的生产工艺不同，风险原因也会有所差别，因此目标事件中ADR的选择、权重分值的大小可根据产品的特点并结合临床专家经验进行自行设置。SI_{ADR}值的计算公式为：$SI_{ADR}=\frac{\sum x}{n}$（其中，$x$为同批号药品每份ADR报告中ADR的权重分值；$n$为同批号药品的ADR报告总数）。

③T值——敏感性指标。首先，同批号药品的ADR报告按ADR发生时间进行排序，以统计相邻ADR报告的时间距离。通过对时间权重的设置以计算风险发生的敏感性T值，相邻ADR发生间隔时间越近意味风险发生的敏感性越强，权重分值越高，具体详见表1。根据各时间距离组的批号数量计算T值，计算公式为：$T=\frac{\sum(X_i\cdot Y_i)}{n}$（其中，$i$为时间距离组中分组类别，取值为0，1，2，3，4，5，6，7；X为每个分组类别所赋的分值；Y为分组中的时间差值；n表示同批号药品的批数）。

表1　ADR发生时间的权重分值

Tab 1　Weight scoring of ADR occurrence time

ADR发生时间，天	权重分值
0	7
1～3	6
4～7	5
8～15	4
16～30	3
31～90	2
>90	1

为进一步识别单批号的风险程度，根据各风险指标值大小将综合风险程度{R，SI_{ADR}，T}划分成Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ等4个等级，详见表2。

表2　各级风险判定标准

Tab 2　Classification standard of group batch signal risk level

风险等级	R	SI_{ADR}	T
Ⅰ级风险	1.5<x≤3	4≤x≤6	x>4.5
	4.5<x	3≤x<4	3<x≤4.5
	3<x≤4.5	3≤x<4	4.5<x
	3<x≤4.5	4≤x≤6	3<x≤4.5
	3<x≤4.5	4≤x≤6	x>4.5
	x>4.5	2≤x<3	x>4.5
	x>4.5	3≤x<4	3<x≤4.5
	x>4.5	4≤x≤6	1.5<x≤3
	x>4.5	4≤x≤6	3<x≤4.5
	x>4.5	4≤x≤6	x>4.5
Ⅱ级风险	3<x≤4.5	2≤x<3	x>4.5
	0≤x≤1.5	3≤x<4	x>4.5
	0≤x≤1.5	4≤x≤6	3<x≤4.5
	0≤x≤1.5	4≤x≤6	x>4.5
	1.5<x≤3	2≤x<3	x>4.5
	1.5<x≤3	3≤x<4	3<x≤4.5
	1.5<x≤3	3≤x<4	x>4.5
	1.5<x≤3	4≤x≤6	1.5<x≤3
	1.5<x≤3	4≤x≤6	3<x≤4.5
	3<x≤4.5	1≤x<2	x>4.5
	3<x≤4.5	2≤x<3	3<x≤4.5
	3<x≤4.5	3≤x<4	3<x≤4.5
	3<x≤4.5	3≤x<4	1.5<x≤3
	3<x≤4.5	4≤x≤6	0<x≤1.5
	3<x≤4.5	4≤x≤6	1.5<x≤3
	x>4.5	1≤x<2	3<x≤4.5
	x>4.5	1≤x<2	x>4.5
	x>4.5	2≤x<3	1.5<x≤3
	x>4.5	2≤x<3	3<x≤4.5
	x>4.5	3≤x<4	0<x≤1.5
	x>4.5	3≤x<4	1.5<x≤3
	x>4.5	4≤x≤6	0<x≤1.5
	x≥6	1≤x<2	0<x≤1.5
	0≤x≤1.5	5≤x≤6	0<x≤1.5
	x≥6	1≤x<2	1.5<x≤3
	0≤x≤1.5	5≤x≤6	1.5<x≤3
Ⅲ级风险	0≤x≤1.5	1≤x<2	x>4.5
	0≤x≤1.5	2≤x<3	3<x≤4.5
	0≤x≤1.5	2≤x<3	x>4.5
	0≤x≤1.5	3≤x<4	1.5<x≤3
	0≤x≤1.5	3≤x<4	3<x≤4.5
	0≤x≤1.5	4≤x<5	0<x≤1.5
	0≤x≤1.5	4≤x<5	1.5<x≤3
	1.5<x≤3	1≤x<2	3<x≤4.5
	1.5<x≤3	1≤x<2	x>4.5
	1.5<x≤3	2≤x<3	1.5<x≤3
	1.5<x≤3	2≤x<3	3<x≤4.5
	1.5<x≤3	3≤x<4	0<x≤1.5
	1.5<x≤3	3≤x<4	1.5<x≤3
	1.5<x≤3	4≤x≤6	0<x≤1.5
	3<x≤4.5	1≤x<2	1.5<x≤3
	3<x≤4.5	1≤x<2	3<x≤4.5
	3<x≤4.5	2≤x<3	0<x≤1.5
	3<x≤4.5	2≤x<3	1.5<x≤3
	3<x≤4.5	3≤x<4	0<x≤1.5
	4.5<x<6	1≤x<2	0<x≤1.5
	4.5<x<6	1≤x<2	1.5<x≤3
	x>4.5	2≤x<3	0<x≤1.5
Ⅳ级风险	0≤x≤1.5	1≤x<2	0<x≤1.5
	0≤x≤1.5	1≤x<2	1.5<x≤3
	0≤x≤1.5	1≤x<2	3<x≤4.5
	0≤x≤1.5	2≤x<3	0<x≤1.5
	0≤x≤1.5	2≤x<3	1.5<x≤3
	0≤x≤1.5	3≤x<4	0<x≤1.5
	1.5<x≤3	1≤x<2	0<x≤1.5
	1.5<x≤3	1≤x<2	1.5<x≤3
	1.5<x≤3	2≤x<3	0<x≤1.5
	3<x≤4.5	1≤x<2	0<x≤1.5

续表2

Continued tab 2

2.2.2　风险趋势模型

目前，国内外尚未见对生产线进行过具体定义，但其有着确定的内涵及丰富的外延[15]。产品相关的生产环境、设备设施、特定生产线的批量范围、工艺规程、批生产记录要求等均属于生产线的范围。同一条生产线可同时生产几个不同的品种，即共线生产，因此生产线风险监测（详见“2.3”项下叙述）首先需要识别ADR报告中药品对应的生产线。本文通过ADR报告中生产批号、产品规格或批准文号信息，根据产品生产批号编制原则，设置生产线在生产批号中的标识位置来实现生产线的识别。以某企业8位数字的生产批号（图2）为例，该生产批号前4位代表生产年份、月份，第5位表示规格，第6位表示生产线，最后2位表示流水号，因此该生产线的标识为第6位数字“2”，标识字符个数为“1”，即生产线可表示为“2[6-1]”。若生产批号中无生产线标识字符，也可根据各企业产品规格、批准文号对应的生产线规则识别生产线。

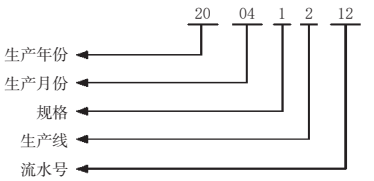


图2　某企业生产批号编制原则与生产线识别

Fig 2　Production batch number compiling principle and production line identification of a company

由于药品风险影响因素较多，单批号风险等级偏高具有偶然性，因此本文以相邻的3个批号作为一组，根据3个单批号的综合风险程度形成一个组批信号，如图3所示：1704201、1704202、1704205这3个相邻批号综合风险程度组合成一个A1级组批信号。组批信号根据相邻单批号综合风险程度从高到低依次划为A1、A2、A3、B1、B2、B3、C1、C2、D1共计9个等级，划分标准详见表3。分别以不同的几何形状在可视化风险趋势图上予以标识，如图3所示。为识别批号聚集的高风险区域，将组批风险划分成4个等级区域，从高到低分别用红色（A1～A3）、橙色（B1～B3）、黄色（C1～C2）、蓝色（D1）标识。本文将高风险组批信号划分规则确定为出现A3以上预警信号，生产批号R值＞5。关于高风险组批信号的划分，企业可根据具体产品的风险特点、关注程度进行自定义设置。

2.3　结果输出与分析

利用E-charts图表插件来展示预警数据，如以信号检测时间范围为横坐标，以信号级别、R值、新增报告数为纵坐标，生成生产线风险监测预警图，可快速识别高风险生产线信号及变化趋势；以相邻3个批号中最早发生ADR的日期为横坐标，以其组批风险等级为纵坐标，绘制不同阶段、相邻批号的组批信号风险趋势图，可快速识别高风险批号聚集区域、高风险品种。同样，通过E-charts图表插件展示风险信号相关ADR数据、涉及品种、风险批号信息等，利用信号形状标记及预警颜色标记可达到预警的目的。

表3　组批信号风险等级划分标准

Tab 3　Classification standard of group batch signal risk level

组批风险信号等级	单批号风险组合
A1	（Ⅰ，Ⅰ，Ⅰ）、（Ⅰ，Ⅰ，Ⅱ）、（Ⅰ，Ⅱ，Ⅱ）
A2	（Ⅰ，Ⅱ，Ⅲ）、（Ⅰ，Ⅲ，Ⅲ）
A3	（Ⅰ，Ⅲ，Ⅳ）、（Ⅰ，Ⅳ，Ⅳ）
B1	（Ⅱ，Ⅱ，Ⅱ）、（Ⅱ，Ⅱ，ⅲ）、（Ⅱ，Ⅲ，Ⅲ）
B2	（Ⅱ，Ⅱ，Ⅳ）、（Ⅱ，Ⅲ，Ⅳ）
B3	（Ⅱ，Ⅳ，Ⅳ）
C1	（Ⅲ，Ⅲ，Ⅲ）、（Ⅲ，Ⅲ，Ⅳ）
C2	（Ⅲ，Ⅳ，Ⅳ）
D1	（Ⅳ，Ⅳ，Ⅳ）

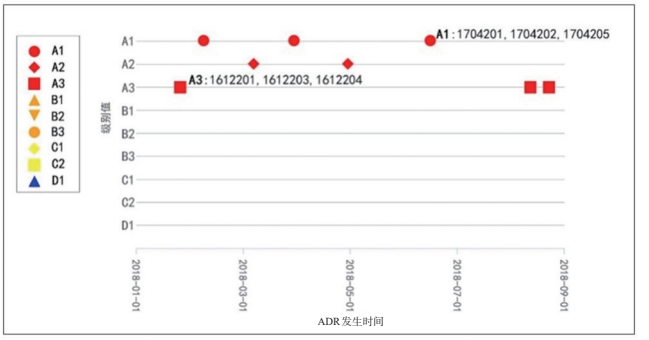


图3　组批信号示意图

Fig 3　Sketch map of group batch signal

3　MAH生产线风险预警系统的实现

企业生产线风险预警系统从技术体系上选用J2EE技术，采用Browser/WebServer/DataBaseServer三层结构进行应用系统的开发。结合实际工作的需求，遵循模块化设计的思想，基于前文系统框架完成MAH生产线风险预警系统的整体设计，其主要功能分为5个部分，如图4所示。

3.1　系统配置

系统配置包含用户管理、部门定义、岗位定义、角色定义、权限分配等的配置。

3.2　生产线信号检测

生产线信号检测主要包括模型标准管理、评价方案管理、评价任务管理、风险评估与监测等4个模块。模型标准管理是对生产线识别规则、风险等级划分标准等的设置；评价方案管理及评价任务管理主要为根据风险检测目标设置个性化风险评价方案，包括任务执行模式、执行时间、选定ADR报告数据范围、目标事件等参数的

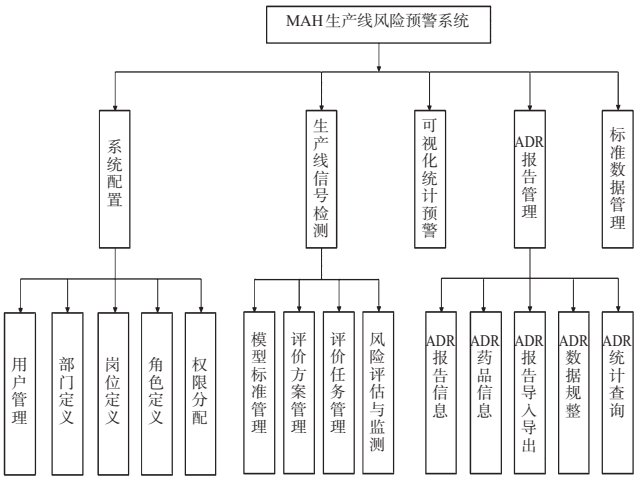


图4　MAH生产线风险预警系统功能树

Fig 4　Function tree of MAH production line risk warning system

设置；风险评估与监测可实现批号风险值的计算与组批信号标识及生产线风险信号的更新预警。

3.3　可视化统计预警

使用E-charts图表插件对运算出的预警数据进行展示，通过警戒线和颜色标记达到预警的目的。

3.4　ADR报告管理

ADR报告管理可为MAH提供丰富的ADR报告信息及MAH持有品种的药品信息存储、检索、更新和ADR报告导入导出、规整及ADR报告数据统计查询功能。

3.5　标准数据管理

标准数据管理可实现对药品生产厂家、药品剂型、ADR术语集以及其他基础分类信息的添加、删除、更新、审核等操作，为规整ADR报告数据提供基准。

4　系统应用及结果分析

4.1　ADR报告数据准备

本文以某企业为例，以ADR发生时间“2018年1月1日－2019年12月30日”为筛选条件，选择该企业的ADR报告数据，对本系统的主要功能进行实例应用分析。该企业该时间段内共收集到3 109例ADR报告，均为来自国家ADR直接报告系统的反馈报告，共涉及17个品种，包括口服制剂和注射剂。其中，X、Y、Z等3个共线品种注射液的ADR报告共2 939例，占该时间段内总ADR报告数的94.53%。由于这3个品种注射液ADR报告数占比较大，且为共线产品，故本文以注射剂型生产线为例，回顾性分析该企业该时间段内3个品种的生产线风险情况。系统导入以上数据后，对ADR报告中的ADR、产品信息等内容进行规范化处理，本系统自动生成规整后的ADR报告数据集，作为生产线风险检测的数据来源。

4.2　风险评价方案及任务设置

风险评价方案的设置是系统使用过程中的关键步骤，也是风险识别模型的建立基础。根据前文风险检测目标，该风险评价方案主要参数设置如表4所示：注射液生产线为2[5-1]；目标事件设置为热原反应，并对热原反应相关ADR严重程度进行权重赋分；时间权重配置如前文表1所示。

表4　某企业注射液生产线风险评价方案设置

Tab 4　Setting of risk assessment plan for injection production line of a company

参数名称	参数值
ADR时间	2018年1月1日－2019年12月30日
生产线标识	标识开始位置为5，标识延续位置为1，标识为2
目标事件配置	热原反应：寒战(6例)、发热(6例)、高热(6例)、恶心(5例)、呕吐(5例)、头痛(5例)、脉速(5例)、死亡(6例)、休克(6例)、昏迷(6例)、血压下降(5例)
时间权重配置	见表1
剂型	注射剂

4.3　批号风险趋势结果分析

系统基于三维风险矩阵模型、风险趋势模型进行生产线风险分析，并生成生产线风险图、批号风险趋势图。生产线风险监测图为根据每日新增报告数更新指定ADR报告数据周期内的各生产线风险等级及R值，点击生产线风险监测图，可进入新的界面，查看该生产线上批号的风险趋势图、生产批号R值统计图，以详细分析生产线风险信号情况。

基于以上风险评价方案设置，该企业“2[5-1]”生产线风险趋势分析结果如图5所示，3个品种各自的批号风险趋势图如图6所示。

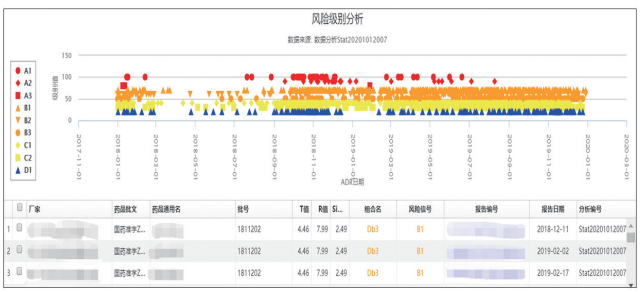


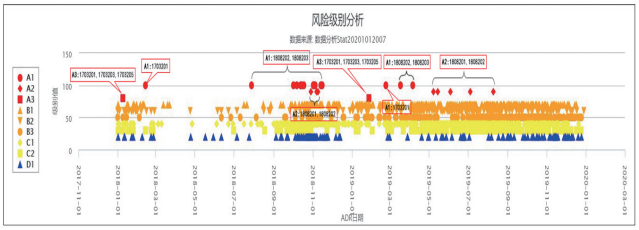
图5　某企业2018年1月1日－2019年12月30日“2[5-1]”生产线风险趋势图

Fig 5　Risk trend chart of production line “2[5-1]” in a company from Jan. 1st, 2018 to Dec. 30th, 2019

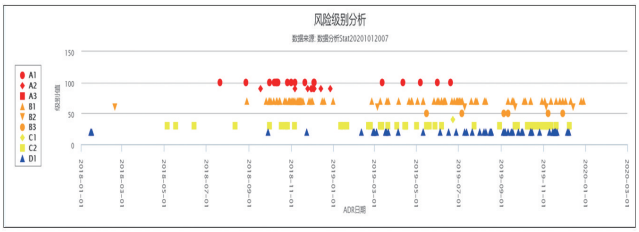
4.3.1　风险信号整体情况

①信号级别——2018－2019年，该生产线3个品种共生成1 807个信号，A1～D1级信号均有涉及。其中，主要以B、C级信号最为密集，高风险A级信号也为数不少，这提示该条生产线存在较高风险，企业需进一步筛查信号涉及各品种的风险情况。若出现单品种风险居高，应优先排查单品种生产线风险，如重点排查该品种生产工艺风险；若风险高低无明显品种差异，应对整条

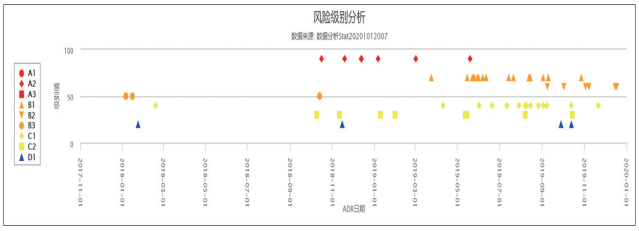
生产线的原辅料、生产环境、机器设备、工艺等进行全面排查。



A. X品种批号风险趋势图



B. Y品种批号风险趋势图



C. Z品种批号风险趋势图

图6　某企业X、Y、Z品种的批号风险趋势图

Fig 6　Batch number risk trend charts of variety X, Y, Z in a company

②信号聚集——该生产线批号信号主要聚集在2018年1月1日－3月1日、2018年9月1日－2019年1月1日、2019年3月1日－2020年1月1日这3个时间段，即2019年风险信号最为密集。而其中高风险批号主要聚集在2018年9月－2019年1月，提示企业需排查该时间段内ADR的发生是否存在时间、地区聚集性，以排除医院用药、运输及储存等影响因素，进一步锁定对内或对外风险排查方向。

③单品种风险信号——通过品种筛选功能，分别查看3个品种的风险信号趋势。如图6所示，“2[5-1]”生产线上以X品种风险信号最为密集，这提示企业应重点关注X品种生产线风险的排查；Y品种存在A级信号聚集及较高频次的B级信号。

考虑文章篇幅，本文仅以高风险的X品种为例，对该品种的信号聚集、高风险批次产生因素进行分析。

4.3.2　高风险品种分析

①信号聚集与ADR分析——该企业X品种在该时间段内为高风险品种，其批号风险信号主要集中在2018年1月1日－3月1日、2018年9月1日－2019年1月1日、2019年3月1日－2020年1月1日3个时间段，说明信号涉及批号产品的ADR主要发生在该时间段内。通过信号聚集区域生产批号，于ADR报告数据库中查询相关ADR报告的发生时间与上报地区，结果显示，X品种ADR的发生未见单批号或相邻批号ADR时间与区域聚集性，故不考虑医院用药、药品运输、储存等外在影响因素。

②高风险批号分析——由于R值与批号综合风险程度成正相关，故本文通过设置R值＞5以进一步筛查X品种高风险生产批号及风险信息（结果见图7、表5）。同时，对A级信号所涉及的生产批号进行统计（结果见表6），以综合分析高风险批号，锁定生产线质量自检的高风险产品批号。综上，X品种出现连续生产批号存在R值＞5，如1811201、1811202、1811204、1811205批号，且均为B1信号，涉及ADR报告数达65份；连续批号1808201、1808202、1808203、1808204信号发生频次较高，且包含A级信号；1812203、19062011批号的信号频次及ADR报告数均较高。以上信息提示，针对该品种“2[5-1]”生产线风险，可优先排查这些高风险批号的生产质量问题。

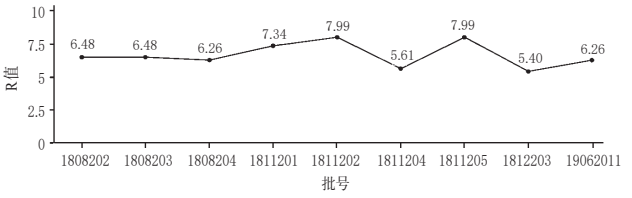


图7　某企业X品种高风险生产批号R值统计图（R值＞5）

Fig 7　R value statistical chart of production batch number of variety X (R value＞5)

表5　某企业X品种高风险信号信息（R值＞5）

Tab 5　High risk signals of variety X (R value＞5)

信号级别	生产批号	信号频次	ADR报告数
A1	1808202	14	2
B1	1808203、1808204	25	6
B1	1811201、1811202、1811204、1811205	65	53
B1	1812203	21	25
B1	19062011	12	13
合计		137	99

表6　某企业X品种A级信号所涉及的生产批号

Tab 6　Production batch number of variety X related to A-level signal

信号级别	组批信号	信号频次
A1	1703201	2
A3	1703201、1703203、1703205	2
A1	1808202、1808203	10
A2	1808201、1808202	8
合计		22

综上，根据生产线风险预警系统的信号检测，显示某企业该数据时间范围内X产品可能存在生产线热原

风险，且高风险批次主要集中在2018年的生产批号。对于高风险信号批次，企业可权衡后采取相关控制措施，如针对高风险品种、批号以及相邻批号开展相关质量自检，查找质量风险影响因素。对于A级信号但信号频次及ADR报告数较低的生产批号，企业可予以持续监测、重点关注。

经生产质量检查专家建议及企业调查评估结果，结合风险因素及公众用药安全，该企业X品种已于2020年停止生产。

5 结论与展望

药品生产质量安全一直是监管部门及企业十分注重的问题，既往药品生产企业很大程度上依赖于药品监督管理部门的飞行检查、产品抽验等方式发现风险，处于被动状态，存在滞后性。本文从MAH承担生产质量安全责任的角度出发，研发了一套基于ADR报告数据的MAH生产线风险预警系统，具有ADR报告数据规整、生产线风险趋势分析及信号预警等功能，并基于某企业2018－2019年3种共线品种的ADR报告数据验证了该系统的风险信号检测等功能。回顾性分析结果显示，该企业因质量风险已自行停产的X品种为高风险品种，这也验证了该系统可帮助MAH充分利用ADR报告数据监测产品的生产质量风险，排查高风险生产线、高风险品种、高风险批号的风险因素，辅助决策风险排查方向。

综上，MAH生产线风险预警系统的应用可提高MAH及时、主动、动态监测产品生产线风险的效率，避免或降低生产质量风险对公众健康、MAH自身发展造成的损害。本系统目前已应用于20多家企业，由于目标事件配置属于自定义方式，尚不明确其自定义配置的不同对风险信号检测结果的影响，故未来笔者将通过专家咨询等方法，根据医学专家的理论知识及临床经验设置热原反应、肝肾功能损害、过敏性休克、可见异物等目标事件的相关ADR及权重配置的固定模板，确保目标事件中ADR及权重的相对专业性、全面性、准确性，从而提高风险信号检测的灵敏度。

参考文献

[1] 王丹，任经天，董铎，等.药品不良反应监测年度报告十年趋势分析[J].中国药物警戒，2020，17(5)：276-283.

[2] 国家食品药品监督管理局.国家药品不良反应监测年度报告：2019年[EB/OL]. (2020-04-13)[2020-10-02].https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjjsh/ypblfytb/20200413094901-811.html.

[3] 侯珂露，黄琳，封宇飞.我国药品质量相关的药害事件的回顾性分析[J].中国医院药学杂志，2020，40(6)：640-643.

[4] YOGIT A，SANGMA J W，ANAL S R N，et al. Clustering-based hybrid approach for identifying quantitative multidimensional associations between patient attributes，drugs and adverse drug reactions[J]. Interdiscip Sci Comput Life Sci，2020，12(3)：237-251.

[5] IMAI S，YAMADA T，KASASHI K，et al. Construction of a flow chart-like risk prediction model of ganciclovir-induced neutropaenia including severity grade：a data mining approach using decision tree[J]. J Clin Pharm Ther，2019，44(5)：726-734.

[6] ZHANG D，LV J，ZHANG B，et al. The characteristics and regularities of cardiac adverse drug reactions induced by Chinese materia medica：a bibliometric research and association rules analysis[J]. J Ethnopharmacol，2020，252：112582.

[7] 唐学文，贾运涛，田晓江，等.基于报告比值比法对利奈唑胺安全警戒信号的挖掘与评价[J].中国药房，2017，28(20)：2779-2783.

[8] 朱正怡，倪映华，高鹏，等.基于FDA不良事件报告系统的氯喹及羟氯喹不良反应分析与评价[J].中国医院药学杂志，2020，40(17)：1805-1810.

[9] CHAKRABORTYB S. Pharmacovigilance：a data mining approach to signal detection[J]. Indian J Pharmacol，2015，47(3)：241-242.

[10] 张婧媛，白羽霞，韩晟，等.数据挖掘方法检测药品不良反应信号的应用研究[J].药物不良反应杂志，2016，18(6)：412-416.

[11] 孙怡园，邓剑雄，杨悦.改进的加权关联规则算法在识别企业生产风险的应用[J].中国药物警戒，2017，14(6)：346-349.

[12] 杨悦，邓剑雄，孙怡园，等.一种药品生产企业的生产风险识别的方法及自动预警系统：中国，201611081205.2[P]. 2018-06-05.

[13] 林伟强，郭晓敏，周宗梁，等.基于检验数据的药品质量风险预警模型研究[J].软件，2018，39(12)：127-130.

[14] PAUL R，GARVEY P R，LANSDOWNE Z F. Risk matrix：an approach for identifying，assessing，and ranking program risks[J]. Air Force J Logist，1998，25(3)：16-19.

[15] 龚青，田洁.我国化学药品申报资料中关于生产线相关要求的审评考虑[J].中国药学杂志，2020，55(3)：239-244.

（收稿日期：2020-10-30　修回日期：2021-01-24）

（编辑：刘明伟）