美国药品主动监测系统中制药企业参与的机制、具体路径和行为准则研究及启示Δ

葛斯羿*，陈　炜，吴明洋，徐一鸣，梁　毅#（中国药科大学国际医药商学院，南京　211198）

中图分类号　R95　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2022）15-1799-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2022.15.02

摘　要　目的 为我国开展药物警戒工作和建设制药企业广泛参与的主动监测系统提供参考。**方法** 通过中国知网、PubMed等数据库和观测医疗结果合作项目（OMOP）官方网站检索相关的文献和资料，探究OMOP中制药企业参与的机制及其运行模式，并对制药企业参与主动监测系统建设的具体路径和行为准则进行分析，最后针对我国现实情况提出相应的建议。**结果与结论** OMOP中的制药企业通过公私合作伙伴（PPP）机制参与了项目建设和运行，并发挥了项目资助、项目治理和项目研究的作用；参与OMOP的制药企业需遵照广泛的合作、透明度和公开性、保护患者隐私的行为准则开展活动。在未来我国主动监测系统实践中，应当推进主动监测相关立法，强调制药企业的主动监测责任，建立产学研一体的PPP机制，形成良好的治理生态，并加强对患者隐私的保护。

关键词　主动监测系统；药物警戒；制药企业；观测医疗结果合作项目；公私合作伙伴

Study on the mechanism, specific path and code of conduct of pharmaceutical enterprises' participation in American active surveillance system and its enlightenment

GE Siyi, CHEN Wei, WU Mingyang, XU Yiming, LIANG Yi (School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To provide reference for developing pharmacovigilance and constructing an active surveillance system with extensive participation of pharmaceutical enterprises in China. **METHODS** Retrieving the literature and data from databases such as CNKI, PubMed, and the official website of observational medical outcomes partnership (OMOP), the mechanism of pharmaceutical enterprises' participation and its operation mode were investigated, while specific path and code of conduct for pharmaceutical enterprises to participate in active surveillance system were analyzed. Finally, the corresponding suggestions were put forward according to the actual situation of China. **RESULTS & CONCLUSIONS** Pharmaceutical enterprises in OMOP participated in project construction and operation through public private partnership (PPP) mechanism, and played the role of project funding, project governance and project research. Pharmaceutical enterprises participating in OMOP need to carry out activities in accordance with the code of conduct of extensive cooperation, transparency and openness and the protection of patient privacy. In the future practice of active surveillance system in China, it is necessary to promote the relevant legislation of active monitoring system, emphasize the responsibility of active surveillance of pharmaceutical enterprises, establish a PPP mechanism of industry-university-research integration, form a good governance ecology and strengthen the protection of patients' privacy.

KEYWORDS　active surveillance system; pharmacovigilance; pharmaceutical enterprise; observational medical outcomes partnership; public private partnership

药品不良反应监测是及时发现药品安全风险的重要手段。根据监测方法的不同，其可分为主动监测和被动监测。20世纪60年代"反应停"事件后，世界各国逐步建立起药品安全被动监测系统，即通过收集医疗机构和药品生产、经营企业提交的自发报告进行不良反应监测。进入21世纪后，新的药害事件（如"万洛"和"拜斯亭"事件等）暴露了被动监测系统在检测早期药品不良反应方面的局限性，世界各国开始探索建立主动监测系统作为被动监测的补充[1]。随着我国医药产业的迅速发展，药品安全监管形势和监管理念也发生了深刻的变化：一方面，持续提升主动监测能力已经成为药监部门和制药企业的共同需求。2021年6月国家药品监督管理局发布的《中国药品监管科学行动计划第二批重点项目》中要求药品监管司、器械监管司等相关部门建设药品医疗器械警戒自发报告和主动监测系统，持续提高警

Δ **基金项目** 国家社会科学基金资助项目（No.20CJY001）

* **第一作者** 硕士研究生。研究方向：药品国内外注册、药品质量管理与监督、药物警戒。电话：025-86185183。E-mail：gesiyi321@163.com

通信作者 教授，硕士生导师，博士。研究方向：药品国内外注册、药品质量管理与监督、药物警戒。E-mail：ly606@sohu.com

戒智能化和现代化监测评价能力[2]；2019年修订版《药品管理法》提出的药品上市许可持有人制度则明确了持有人作为药品安全第一责任人的地位，要求其对药品全生命周期的安全负责，建立药物警戒体系。另一方面，传统药品安全监管以药监部门为主导，采用许可、检查、处罚为主要手段的线性工作方式已无法满足当前的监管需要。2019年修订版《药品管理法》将社会共治列为药品监管的一大原则，鼓励药品监管部门向市场放权、向社会放权，构建政府、制药企业、医疗机构及其他组织共同参与的多元共治格局[3]。

我国国家药品不良反应监测中心从2016年开始探索建立覆盖全国的主动监测系统，该系统由国家药品不良反应监测哨点联盟（China ADR Sentinel Surveillance Alliance，CASSA）和中国医院药物警戒系统（China Hospital Pharmacovigilance System，CHPS）共同组成，通过收集哨点医院的电子医疗数据进行药品不良反应的主动监测。该系统由政府建设并实施管理，在其运行过程中，也未形成药品监管部门、医疗机构与制药企业共同利用主动监测系统开展主动监测的局面[4]。主动监测系统中制药企业的缺位，不仅与上市许可持有人作为药品安全第一责任人的理念和社会共治的药品监管原则相悖，也不利于我国整体主动监测能力的提高。

美国作为主动监测的先行者，从2007年起就开始探索建立了多个大型主动监测系统，其中观测医疗结果合作项目（observational medical outcomes partnership，OMOP）是由政府和制药企业参与共建的代表，该系统也在药品主动监测方面取得了显著成绩。本文以OMOP为研究对象，探究药品主动监测系统中制药企业参与的机制、具体路径和行为准则，以期为我国建设制药企业广泛参与的主动监测系统提供参考和借鉴。

1 OMOP中制药企业的参与机制

1.1 主动监测系统中的PPP机制

根据国际人用药品注册技术协调会（The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use，ICH）E2E中的定义，主动监测是指通过一种持续的预先组织的活动来确定不良事件数[5]。Robb等[6]将主动监测系统描述为："（其）包含一个系统，该系统可以使用常规收集的电子健康信息来支持对批准的医疗产品（包括药品、生物制品和医疗设备）近乎实时地主动监控"。由此可见，主动监测系统具备两大关键的功能：一是该系统能够完成对大量电子健康信息的收集和访问；二是其能够采用科学的方法对电子健康信息进行分析以满足安全监测的需要。这带来了资源、技术、管理方面的挑战。然而，作为主动监测行动发起者的药品监管部门往往很难同时拥有以上所有的资源，因此，许多国家在创建主动监测系统时引入了公私合作伙伴（public-private-partnership，PPP）机制，在该机制下，公共部门和私人部门建立合作伙伴关系，资源共享、优势互补、风险共担、利益分享，以向公众提供更佳的公共产品和服务为最终目标。以美国为代表的多个发达国家和地区在进行主动监测系统建设和运行过程中均引入PPP机制，并取得了良好的效果[7]。

1.2 OMOP中PPP机制建立的制度支撑

PPP机制的建立和实现，离不开制度的支撑。2007年美国国会颁布的《美国食品和药品管理修正法案》（*Food and Drug Administration Amendments Act*，FDAAA）提出要实施主动的上市后风险识别，开发一套上市后风险识别和分析的方法，建立上市后风险识别和分析系统[8]。该法案同时对主动监测系统中的各种要素做出了具体的要求（见表1）。

表1 FDAAA对于主动监测系统建设的要求

序号	要素	具体要求
1	开展形式	与公共、学术和私营实体合作
2	阶段性目标	1.法令颁布之日起2年内完成数据源访问方法的开发； 2.开发主动监测系统风险识别和分析方法用于链接多个来源的安全性数据，并保证在2010年7月1日前至少涵盖250 000 000名患者数据；到2012年7月1日，至少涵盖100 000 000名患者数据； 3.方法开发完成后1年内建立并维持一套主动监测系统
3	系统功能	1.基于电子健康数据进行风险识别和分析； 2.将分析结果以标准化形式进行不良反应报告； 3.识别与系统访问数据相关的某些趋势和模式； 4.提交有关不良反应趋势、不良反应模式、不良反应事件发生率和流行率的定期报告以及其他适当信息； 5.使程序能够以适合进一步汇总、统计分析和报告的形式导出数据
4	数据来源	1.联邦健康相关电子数据（如来自医疗保险计划和退伍军人事务部健康系统的数据）； 2.私营部门与健康有关的电子数据（如药品采购数据和健康保险索赔数据）； 3.建立健全系统以识别不良事件和潜在药物安全信号所需的其他数据
5	系统及数据要求	系统应确保及时、常规和系统地访问、分析和报告电子健康数据，同时要考虑数据完整性、编码、清洗、标准化分析和传输方面的需求

FDAAA的颁布，明确了主动监测系统的建设目标和形式，也提供了主动监测系统的功能设置和要求方面的指导。基于此，FDA于2008年5月启动了哨点计划（Sentinel Initiative），将其作为监测医疗产品安全的国家战略，并实施了以迷你哨点（Mini-sentinel）和OMOP为代表的多个主动监测系统的项目试点[1]。Mini-sentinel与OMOP均为公共和私营部门多方合作的产物，但与前者相比，OMOP由制药行业和政府部门联合发起，并在项目中纳入了更多的制药行业资源。

1.3 OMOP中PPP机制的运行模式

OMOP创立的初衷在于确定哨点计划的需求，并开发基本的方法和信息基础设施以满足利用医疗保健数据进行主动监测的需要。它由FDA、美国药品研究与制造商协会（Pharmaceutical Research and Manufacturers of America，PhRMA）和美国国立卫生研究院基金会（Foundation for the National Institutes of Health，FNIH）联合发起成立，并由FNIH进行资助和管理，其成员涉及制药企业、学术机构、非营利组织、FDA以及其他联邦

机构。OMOP项目试点从2008年开始一直持续到2013年6月，通过来自企业、政府和学术机构的研究者的共同努力，OMOP成功实现了其预定的目标。试点结束后，OMOP创建的研究实验室转入了里根-乌德尔基金会（Reagan-Udall Foundation），并组建了一个新的主动监测项目——医学证据开发和监测创新计划（Innovation in Medical Evidence Development and Surveillance，IMEDS），该项目被纳入到哨点计划中，以支持制药企业等私营实体利用基于哨点计划的系统开展药品主动监测活动[9]。

PPP机制的引入是OMOP取得成功的一个重要因素，根据所承担的职能不同，其运行模式可整体划分为一个包含领导、治理和执行功能的三层结构（图1）。

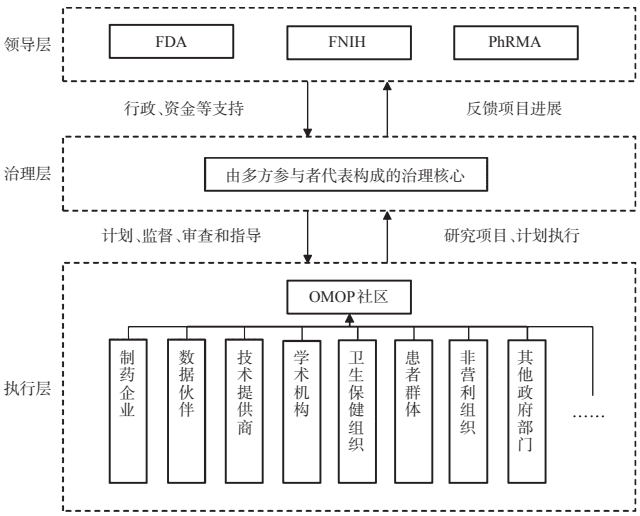


图1　OMOP中PPP的运行模式

FNIH、FDA和PhRMA构成了项目的领导层，他们不仅是项目的发起者，更是参与者和监管者，为整个项目提供行政和资金方面的支持，同时拥有最终的决定权。领导层并不直接对项目的具体事务进行管理，而是选派专人进入治理层并担任相应的职务。治理层由参与OMOP的制药企业、学术机构、非营利组织、FDA以及其他联邦机构选派的代表构成，这一定程度上保障了参与OMOP中参与方对项目的知情权，同时也有利于集合各方的专业知识，增强决策的科学性。治理层承担OMOP项目的日常管理、决策、计划拟订以及研究项目管理的职能，同时对领导层负责，需要及时反馈项目的进展和情况。治理层的决策和计划由执行层负责实施，其核心是由制药企业、数据伙伴、技术提供商、学术机构、非营利组织以及其他政府部门组成的OMOP社区，各参与主体通过订立合同、接受项目资助或自愿等方式进入其中。在OMOP社区内，各主体进行资源互换和合作以完成各种研究项目，并接受治理层的监督、审查和指导。

2　制药企业参与OMOP的具体路径

通过建立符合项目特点的PPP机制的运行模式，参与OMOP的私人部门得以与政府机构达成合作以支持项目的开展。制药企业在OMOP项目的多个环节发挥了举足轻重的作用，与图1中的结构相对应，制药企业通过3种途径参与到OMOP的建设与运行当中，分别是项目资助、项目治理和项目研究。

2.1　项目资助

主动监测系统需要先进的信息技术设施来对数据进行存储、处理和分析，这带来了大量的资金需求。作为一项以促进公共利益为最终目标的项目，大多数国家将其列为政府资助项目，或由国家建立专项拨款以维持项目运行。例如FDA向哈佛朝圣者医疗保健研究所（Harvard Pilgrim Health Care）支付了7 200万美元来支持Mini-sentinel系统的开发；欧盟的主动监测项目——探索与理解药品不良反应系统（The Exploring and Understanding Adverse Drug Reactions，EU-ADR）的资金则来源于欧盟“第七研发框架计划（Seventh Framework Programme，FP7）”和“地平线2020计划（Horizon 2020）”的专项拨款[1]。

名义上OMOP的主要资金由FNIH拨付，实际上其资金主要来源于16家制药企业和制药行业的非营利机构，FNIH主要执行的是对于资金的管理权。在项目运行期间，制药行业企业和非营利组织分2个阶段以资金和实物捐赠的方式向OMOP提供了资助。

2.2　项目治理

OMOP的治理核心管理着项目的运行，需要同时具备治理和监督、研究领导、项目管理、维持伙伴和合作关系的功能。基于此，OMOP创建了如图2所示的治理结构。制药行业的代表通过进入治理核心中的执行委员会、科学咨询委员会和项目管理办公室，来承担不同的治理职能。

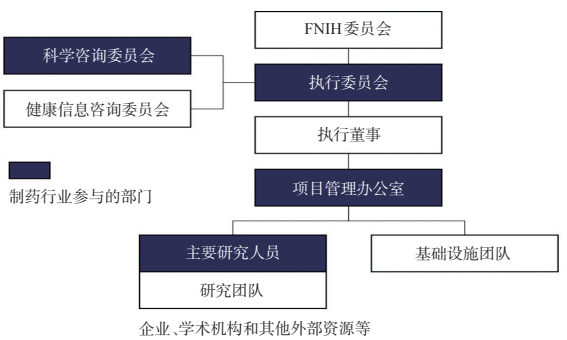


图2　OMOP的治理结构

治理核心中的执行委员会是参与OMOP的多方利益相关者组成的团体，最初由10名成员组成，除2名制药行业代表外，其他成员来自监管机构、学术机构、医疗服务提供方、医疗保健付款人和患者利益团体，他们代表各自利益相关者群体的观点。由FNIH选派人员组成的委员会与执行委员会合作进行OMOP的管理，两者存在结构上的上下级隶属关系，但从实际权力来看，执行

委员会才是OMOP治理结构的核心，OMOP的活动均在执行委员会的监督下进行。作为执行委员会成员，制药企业代表需要监督其他成员对OMOP操作原则的遵守情况和任务的完成情况，参与科学审查过程，评估预算、合同和拨款，以及针对具体的科学技术和政策问题制订相应的计划。

科学咨询委员会和健康信息咨询委员会给OMOP提供了技术上的监督。制药企业、学术机构、政府部门和消费者联盟的科学家组成的科学咨询委员会为OMOP科学方面的活动提供审查和专家意见；由政府、学术机构、服务提供商、技术公司的专家组成的健康信息咨询委员会则负责给予OMOP隐私安全、术语和编码、数据和数据模型方面的决策帮助。

研究项目的管理是治理结构的关键功能之一。研究项目管理的职能由项目管理办公室承担，包括对由制药企业、学术机构等组织和部门组成的研究团队以及基础设施团队的管理。其中，来自制药行业、学术机构和政府部门的6名科学家作为主要研究人员指导并参与了所有项目阶段的研究。

2.3 项目研究

OMOP所有计划和研究项目都通过一个二级结构的研究社区来实施（图3），制药企业等利益相关者也在研究社区内达成合作。研究社区的内部是一个负责设计、开发方法和执行已批准研究提案的研究核心（Research Core），包括1个负责对多个数据源数据进行分析的研究实验室和5个负责在各自数据库内运用OMOP方法与模型的分布式数据伙伴；研究社区的外部是由制药行业、学术机构、政府、非营利组织等利益相关成员构成的扩展联盟（图中外围的圆柱体所示），他们运用OMOP的工具开展研究并分享成果和经验。在OMOP的不同阶段，制药企业作为社区的一员主导或参与了多方面的研究，概括下来，主要有以下3种。

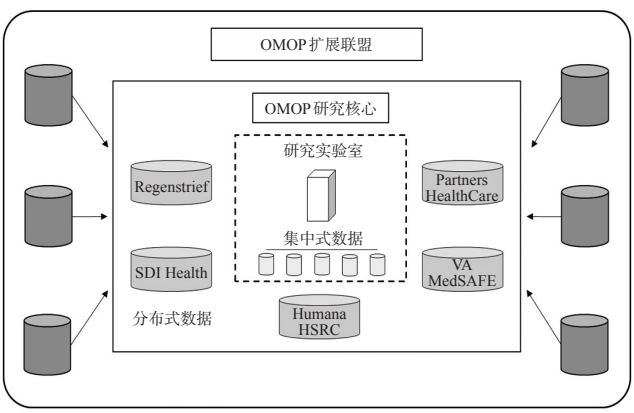


图3 OMOP社区结构图

2.3.1 技术基础设施建设 OMOP的技术基础设施，即指为实现OMOP各项功能，由技术要素和非技术要素构成的设施和服务的总称。研究实验室作为OMOP的方法研究发展中心，是OMOP技术基础设施的代表[10]。实验室的设计和建设由政府、制药行业、学术机构、信息技术、医疗保健和药物研究组织的技术专家组成的工作组完成，制药企业参与研究实验室建设的一个案例是通用数据模型（common data model，CDM）的开发、评估和验证。CDM能够将不同数据源数据转换为统一格式，以支持跨数据源的统一分析。例如葛兰素史克公司参与了由ProSanos公司发起的一项CDM的开发和效用评估的工作，他们创建了一个CDM，并将其应用于两个数据库中，然后通过对转化结果的描述性统计分析，评估了转换过程对数据本身的影响。此外，他们还开发了一个符合CDM格式的程序，用以评估利用CDM进行药物安全性分析的性能[11]。此项研究证实了CDM是对不同医疗数据源进行系统分析的有效方法，同时为利用CDM开展其他类型研究提供了理论和实践基础。

2.3.2 监测方法开发 为了识别药物风险，OMOP需要对不同来源的健康数据进行有效分析，这给数据分析方法带来了挑战，为了应对这些挑战，OMOP选定并资助了一批参与者作为方法合作伙伴专门从事监测方法的开发，其成员包括学术机构、制药企业和数据提供商等。针对两种不同的监测场景，即识别已知的（或怀疑的）药物-结果相关性和识别以前未被怀疑的药物-结果相关性，方法合作伙伴开发并选定了15种监测方法，并将其纳入OMOP的方法库。参与OMOP的部分制药企业以方法合作伙伴的身份完成了3个监测方法的开发，其中2个为独立完成，另外1个为与学术机构合作开发完成（具体见表2）。

表2 OMOP监测方法及方法合作伙伴

方法名称	方法合作伙伴
比例失衡分析（disproportionality analysis）	哥伦比亚大学（Columbia University）
比例失衡分析：贝叶斯方法（disproportionality analysis；Bayesian method）	默沙东（Merck & Co.）
时序模式识别（temporal pattern discovery）	乌普萨拉监测中心（Uppsala Monitoring Centre）
多组病例对照评估方法（multiset case-control estimation）	哥伦比亚大学（Columbia University）、葛兰素史克（GlaxoSmithKline）
病例对照监测（case-control surveillance）	礼来公司（Eli Lilly and Company）
自身对照病例系列设计（self-controlled case series）	哥伦比亚大学（Columbia University）
病例交叉设计（case-crossover）	犹他大学（University of Utah）
观察性筛查（observational screening）	ProSanos公司（ProSanos）
高通量筛选（high-throughput screening）	Regenstrief研究所（Regenstrief Institute）、印第安纳大学医学院（Indiana University School of Medicine）
高维倾向评分（high-dimensional propensity scoring）	北卡罗来纳大学教堂山分校（University of North Carolina at Chapel Hill）、赛仕软件研究所（SAS Institute）
就地控制（local control）	风险-收益统计数据公司（Risk-Benefit Statistics）
最大序贯概率比检验（MaxSPRT）	哈佛朝圣者医疗保健研究院（Harvard Pilgrim Health Care）、团体卫生合作社（Group Health Cooperative）
条件序贯抽样过程（CSSP）	哈佛朝圣者医疗保健研究院（Harvard Pilgrim Health Care）
贝叶斯逻辑回归（Bayesian logistic regression）	哥伦比亚大学（Columbia University）
统计关系学习（statistical relational learning）	威斯康星大学（University of Wisconsin）

2.3.3　方法及模型应用　随着OMOP设施和监测技术的成熟和完善，更多的制药企业加入其中，以拓展联盟成员的身份将OMOP的方法和模型应用到真实世界的药品安全监测中。例如，辉瑞制药将CDM应用于英国健康信息网（The Health Improvement Network，THIN）数据库，评估CDM-THIN在药物安全性和药物流行病学研究中的实用价值，并为OMOP社区提供更多的应用资料[12]；杨森制药的研究人员使用OMOP标准词汇表和分类系统用于在观测医疗数据库中识别阿片类药物的暴露情况，并评估了OMOP词汇在不同观测医疗数据库中的使用情况[13]。

3　OMOP中制药企业的行为准则

PPP机制为药品安全监测的利益相关方参与其中创造了机会，而为了支持不同的参与主体能够开展有效的合作和清晰的治理，OMOP建立了相应的行为准则[14]。就制药企业而言，需要与其他参与者进行广泛合作，并保证过程的透明度与结果的公开性，同时关注患者隐私保护。

3.1　广泛的合作

合作是PPP机制的内在要求，同时，OMOP创建的初衷也是通过广泛开展公私部门的合作，促进国家药品安全监测的开展。通过结合利益相关方的专业知识，进行互补性的资源共享，能够产生协同效应，使OMOP覆盖更大数量的人群并产生更为有利的结果[15]。制药企业作为拥有大量OMOP所需资源的参与方，其参与合作的深度与广度，对项目能否达到预期目标有着深刻的影响。

制药企业的合作行为与其他参与主体有一定程度上的差异。从形式上看，合作伙伴合作关系的建立主要有委托、合同订立、协商、行政奖励、行政补贴等形式[3]。在OMOP中，观测数据库、数据服务提供商、学术机构等主体多由管理层选定，以订立合同或行政补贴的方式达成合作关系，并从事相应领域的技术性工作；而制药企业更多是基于资源交换的动因以自愿原则加入其中，在多个领域发挥作用。除OMOP委派的任务，如监测方法的开发，其他合作的达成更加依赖制药企业的主动性与积极性，如在拓展联盟内与其他主体合作开展的项目。基于切身利益的实现与共同目标达成的考虑，制药企业应当就项目运行中的问题，主动与相关参与方开展广泛、深入的合作，充分发挥自身的优势。

3.2　透明度和公开性

成员之间的透明度要求来源于解决潜在或实际利益冲突的需要。作为OMOP项目参与者，尽管该项目的最终目标均为改善药品安全性监测，但所代表的利益仍有不同。为避免出现对项目公正性的质疑，同时保证各方参与项目并从中受益，需要项目以高度透明的方式运作[16]。透明度要求的内容包括披露关键决策及其原理，研究的选择、设计和实施，以及对结果的解释。作为决策的参与者，制药企业需要与其他利益相关方在积极开展对话的前提下进行决策，形成平衡的意见，避免某一参与者获得与其他方不对等的竞争优势。在项目执行过程中，应当进行信息交流和共享，利用OMOP创建的交流与合作平台，将基于CDM的数据结果分享到多中心的合作组织，以打破合作的阻碍，并通过研究者之间的讨论和审阅提高研究质量[17]。

改善药品安全性监测是为了促进公共卫生，因此，OMOP也需要保证公众对其项目和研究的完整性及可信性的信心，这要求主动建立与公众沟通的渠道和及时将项目的成果公布。基于公开性的要求，制药企业需要通过OMOP指定的渠道公示项目的进程和结果，例如将项目成果和进展在OMOP网站（http://omop.fnih.org/）公布，参与OMOP组织的联席会议分享成果和经验，将项目产出的报告和著作以OMOP规定的程序向同行评审的期刊提交审理发表等。

3.3　患者隐私保护

处理大规模的电子健康数据带来了隐私方面的问题和考虑。OMOP规定，制药企业在收集和使用患者健康数据时，必须遵守所适用的联邦和各州隐私相关的法律法规，其中最具代表性的是《健康保险流通与责任法案》（*Health Insurance Portability and Accountability Act*，HIPAA），该法案于1996年签署生效，是美国患者隐私的主干法。HIPAA建立了保护患者隐私的法律框架和法律标准，规定个人健康信息属本人所有，受联邦法律保护，并规定了隐私保护的内容、取用方法、披露程度等[18]。此外，OMOP还创建了有效的隐私保护机制，通过运用行政和技术手段确保电子健康信息的机密性和安全性：首先，制药企业参与数据分析处理活动必须遵守OMOP规定的政策和程序，并接受科学咨询委员会和健康信息咨询委员会中患者代表和数据隐私专家的监督；其次，OMOP建立了分布式和集中式并存的数据处理模式，集中式数据被保存于研究实验室内且只对部分授权的成员开放，分布式数据合作伙伴只向研究核心提供取消识别患者个人数据的汇总结果，降低数据传输过程中的安全隐患并保证数据归属权。制药企业需要通过OMOP创建的一个基于网络的文件共享系统来支持对集中式数据源和分布式数据源的安全访问[19]。

4　美国OMOP经验对我国的启示

从OMOP的成功经验看，一个“制药企业广泛参与的主动监测系统”能够极大提高主动监测系统的建设水平和监测能力，因此有必要充分学习和借鉴OMOP项目的思路，以推进我国主动监测系统的建设和发展。同时应该意识到的是，我国的药品监管政策环境以及医药产业发展水平与美国存在着较大差异，建设“制药企业广泛参与的主动监测系统”既需要有合理的机制作为保

证，也需要有制药企业的积极配合，因此并非通过某一主体或环节的努力或改善就能达成，而需要在结合我国实际国情的前提下，从国家、监管部门以及制药企业等多个层面共同努力。

4.1 出台有关主动监测的法规和指导原则

当前我国正处于由药品不良反应监测向药物警戒过渡的时期，主动监测的实践仍处于一种探索的姿态。从战略上看，我国高度重视主动监测在药品安全监管中的作用，在《“十三五”国家药品安全规划》和《“十四五”国家药品安全及促进高质量发展规划》中均提出了建设主动监测系统、开展主动监测工作的目标。但是我国当前并无法律或规范介绍主动监测的概念和方法，也没有主动监测系统相关的技术指导原则。

与我国相比，2005年美国颁布的《药物警戒管理规范和药物流行病学评估技术指导原则》明确将主动监测纳入药物警戒方法当中，并说明了实施主动监测的3种模式，本文介绍的OMOP项目则是在其国会颁布的FDAAA法案支持下进行。为了推进我国未来的主动监测系统相关实践，首先要做的就是以法律或规范的形式将主动监测纳入我国的药品安全监管体系当中，为主动监测活动的开展提供法律依据。同时有必要出台专门的指导原则，以解决系统建设中面临的合作方式、数据来源、监测方法等关键问题，为系统中的各方提供行动层面的具体技术路线指导。

4.2 制药企业应积极承担主动监测的责任

药品上市许可持有人是药品安全的首要责任人，我国药物警戒制度的确立和实施标志着持有人在不良反应中监测的义务已经不再局限于过去的不良反应收集和上报，开展药物警戒工作已成为了必然的趋势。主动监测作为药物警戒方法的一个重要组成部分，是未来药品上市许可持有人开展更加深入的药物警戒工作的一大努力方向。

由于我国的大部分制药企业仍以生产仿制药为主，这些药品安全性已经在长期使用中得到了充分的验证，因此仿制药企业往往开展主动监测的需求不高、意愿不强。而头部的创新药企业因为所生产药品可能存在未知、严重的不良反应，因此有开展主动监测的必要性。从OMOP的案例来看，参与主动监测系统不仅是制药企业自身社会责任的履行，从长远讲，也利好企业的发展。因此，我国的头部创新药企业应当把握我国药品监管政策方向，主动开展主动监测实践，不断强化自身监测能力建设；同时应积极探求与监管部门合作进行主动监测的机会，充分发挥企业的人力、技术和资源优势，为我国主动监测系统建设贡献力量。

4.3 建立产学研一体的PPP机制

主动监测系统建设不仅需要大量人力物力资源的投入，也是一个知识密集型的项目，从这个角度上，OMOP也可看作一个产学研一体化的公私合作平台，其中制药企业提供主要的资金，而高校和研究机构则负责提供知识和技术上的帮助，通过与其他主体的紧密配合、充分发挥各自优势促成了项目的成功。我国主动监测系统采取政府直接管理的模式，只有医疗机构与监管部门建立了长期的合作与交流关系，而学术机构和私营企业只在系统开发阶段承担了相应的工作[20]。因项目纳入主体较少，单纯依靠政府财政导致先期投入不高，所以在系统规模和功能层面较OMOP仍有较大的差距；同时，由于并未与其他高校和研究机构建立学术方面的长期合作，我国主动监测系统在主动监测技术方面的研究不多。

未来，为了建设规模更大、参与主体更多的主动监测系统，应当转变思维，不再将主动监测系统建设单纯看作政府部门的责任，而是发挥社会的力量，鼓励制药企业等私人部门的参与。同时，应重视学会、基金在开展研究方面的重要作用，建立产学研一体的PPP机制，以不断将学术成果转化为实际的监管能力。

4.4 形成良好治理生态

OMOP得以顺利开展的一个重要因素是创立了一个科学且高效的治理结构，该治理结构使得项目中的各方井然有序地开展合作，并在相互监督中共同推进项目运行。根据社会共治的药品监管原则，将PPP机制运用到我国未来的药品安全监管中是必然趋势，协调各参与方的利益平衡，包括资金来源、权力分配、责任归属等是其关键所在[21]。近年来我国虽然已经在药品监管领域进行了一定公私合作的探索，如药品电子监管码、智慧药监平台等，但其合作参与方的多样性、项目的复杂程度仍与药品主动监测系统相距甚远。为了保证主动监测系统建设和运行中各方能够有序地合作并从中受益，应当基于我国药品领域公私合作的成功案例，结合国外已有经验开发符合我国药品行业特点的治理结构，厘清在主动监测系统中的政府与私人部门的角色，明确不同角色在系统中的权利和义务，形成良好的治理生态，以提高主动监测系统运行的效率。

4.5 加强数据隐私保护

近年来，国家从战略层面高度重视大数据的应用和发展。2015年8月，国务院印发了《促进大数据发展行动纲要的通知》，正式提出要发展健康医疗大数据；2016年6月国务院审议通过了《国务院办公厅关于促进和规范健康医疗大数据应用发展的指导意见指导意见》，真正将我国健康医疗大数据应用发展纳入国家大数据战略布局[22]。主动监测系统通过访问和分析海量健康医疗数据来进行药品安全风险监测，不失为大数据思维在药品监管领域的重大应用，但是主动监测系统的建设与应用也会带来数据隐私保护的问题。相较于美国拥有以HIPAA为主导的健康数据隐私保护法律体系，我国当

前并无针对健康医疗数据的专门法律法规，对于健康医疗数据的保护主要体现在一些法律、法规及规范的分散条款中[23]。

为了推进主动监测行动的开展，我国急需一部针对性、系统性的健康医疗大数据法律，确保健康医疗大数据采集、共享、利用等有法可依，有章可循。不仅如此，我国还应当针对主动监测系统建设的现实需求，集中研究力量，探索并建立一套有效的主动监测系统数据使用方法和隐私保护机制，在充分保护患者隐私的前提下，促进医疗健康数据在主动监测系统方面的共享和应用，提高监管效能。

参考文献

[1] 杨莉，田丽娟，罗刚.全球视角下上市后药品安全主动监测系统比较研究及启示[J].科技管理研究，2017，37(7)：182-190.

[2] 国家药品监督管理局.国家药监局关于实施中国药品监管科学行动计划第二批重点项目的通知：国药监科外〔2021〕37号[EB/OL].(2021-06-28)[2021-11-30]. https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20210628172854126.html.

[3] 杨莉，吴迪.我国药品安全社会共治的基本模式、核心机制及实践路径研究[J].沈阳药科大学学报，2021，38(9)：964-968.

[4] 张晓敏，徐梦丹，陈文戈，等.基于CHPS的全国药品不良反应监测哨点联盟的研究[J].中国药事，2019，33(2)：137-142.

[5] ICH. Pharmacovigilance planning (E2E) [EB/OL]. (2004-11-18) [2021-11-30]. http://www.ich.org/cache/compo/475-272-1.html.

[6] ROBB M A，RACOOSIN J A，SHERMAN R E，et al. The US Food and Drug Administration's Sentinel Initiative：expanding the horizons of medical product safety[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf，2012，21(Suppl 1)：9-11.

[7] 毛庆祥，潘高. PPP模式在国外医药卫生领域应用概述[J].合作经济与科技，2012(18)：34-36.

[8] FDA. Food and Drug Administration Amendments Act of 2007[EB/OL]. (2007-09-27)[2021-11-30]. http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAct/SignificantAmendmentstotheFDCAct/FoodandDrugAdministrationAmendmentsActof2007/FullTextofFDAAALaw/default.htm.

[9] 王玲.美国观察医疗结果合作项目中数据组织及通用数据模型的应用研究[J].中国药物警戒，2015，12(6)：341-346.

[10] STANG P E，RYAN P B，RACOOSIN J A，et al. Advancing the science for active surveillance：rationale and design for the Observational Medical Outcomes Partnership[J]. Ann Intern Med，2010，153(9)：600-606.

[11] REISINGER S J，RYAN P B，O'HARA D J，et al. Development and evaluation of a common data model enabling active drug safety surveillance using disparate healthcare databases[J]. J Am Med Inform Assoc，2010，17(6)：652-662.

[12] ZHOU X F，MURUGESAN S，BHULLAR H，et al. An evaluation of the THIN database in the OMOP Common Data Model for active drug safety surveillance[J]. Drug Saf，2013，36(2)：119-134.

[13] DEFALCO F J，RYAN P B，SOLEDAD CEPEDA M. Applying standardized drug terminologies to observational healthcare databases：a case study on opioid exposure[J]. Health Serv Outcomes Res Methodol，2013，13(1)：58-67.

[14] TORCEL-PAGNON L，BAUCHAU V，MAHY P，et al. Guidance for the governance of public-private collaborations in vaccine post-marketing settings in Europe[J]. Vaccine，2019，37(25)：3278-3289.

[15] WIKTOROWICZ M，LEXCHIN J，MOSCOU K. Pharmacovigilance in Europe and North America：divergent approaches[J]. Soc Sci Med，2012，75(1)：165-170.

[16] REAGAN-UDALL FOUNDATION. IMEDS Policies and Procedures[EB/OL].(2020-09-01)[2021-11-30]. https://reaganudall.org/sites/default/files/2021-03/IMEDS%20Policies%20and%20Procedures%20September%202020.pdf.

[17] 宋佳芳，朱贺，韩晟. OHDSI/OMOP CDM在药品不良反应监测中的应用[J].医药导报，2019，38(1)：54-58.

[18] 谷丽华，徐玲，孟群.欧美国家健康信息隐私保护立法情况探析及对我国立法的启示[J].中国卫生信息管理杂志，2013，10(6)：520-524.

[19] GINI R，SCHUEMIE M，BROWN J，et al. Data extraction and management in networks of observational health care databases for scientific research：a comparison of EUADR，OMOP，mini-sentinel and MATRICE strategies[J]. EGEMS (Wash DC)，2016，4(1)：1189.

[20] 舒婷，陈文戈，侯永芳，等.基于HIS的哨点医院药物警戒系统的研究与应用[J].中国药房，2017，28(25)：3468-3471.

[21] 杨莉，张禧林. FDA药品安全监管的PPP机制研究及启示[J].中国药事，2017，31(12)：1381-1385.

[22] 王艳，江自云，蒲川.我国健康医疗大数据信息安全的现状、问题及对策研究[J].现代医药卫生，2021，37(17)：3036-3039.

[23] 相丽玲，陈琬珠.个人健康医疗信息保护的研究进展与未来趋势[J].情报科学，2020，38(6)：170-177.

（收稿日期：2022-02-20　修回日期：2022-06-20）

（编辑：刘明伟）