



· 药事管理 ·

关于中药上市后的风险评估与风险管理的思考

余学庆^{1,2}, 谢雁鸣^{1*}, 王永炎¹

(1. 中国中医科学院 中医临床基础医学研究所, 北京 100700;

2. 河南中医学院 第一附属医院, 河南 郑州 450000)

[摘要] 药物的风险评估与管理是减少药物的不良反应, 增强人们用药安全性的重要措施。该文结合药品风险评估与风险管理的概念、国内外药品风险管理的现状, 对中药上市后的风险管理进行了探讨与分析。

[关键词] 上市后再评价; 风险评估; 风险管理; 中药

药物的风险评估与管理是减少药物的不良反应, 增强人们用药安全性的重要措施。近年来, 随着有关中药不良事件的频发, 导致人们对中药的安全性产生质疑, 中药的国际声誉也受到了负面影响, 严重阻碍了中医药的国际化进程, 中药的安全性评价与监测亟待加强。目前国际上一些国家和地区在药品的风险评估与风险管理方面积累了一些很好的经验, 对我国中药上市后的风险管理措施提供了值得借鉴的内容与方法。

1 药品风险评估与风险管理的含义

1.1 药品风险评估 药品风险是指药品使用过程中, 导致用药人群面临伤害或损失等不测事件的可能性; 或指药品使用过程中, 导致用药人群受到伤害或损失的一系列事件^[1]。药品的风险评估是指对药物不良事件发生的可能性和后果严重性进行系统分析的过程^[2]。任何一种药品的风险总是相对其所可能获得的利益而言的。在对一种药品进行风险评估时, 除了应深入研究风险的具体特征, 如严重性、持续性、可逆性、发生率等因素外, 还必须同时分析这种药品可能带来的利益。特别需要强调的是药物风险评估不是目的, 它是为了之后的“风险管理”和“风险交流”提供一个科学基础。药品风险评估要回答的最重要的问题就是药品与不良反应之间是否具有因果关系, 而因果关系的建立在很大程度上取决于证据的质量^[3]。

1.2 药物风险管理 在欧盟人用药品风险管理指南中, 将“风险管理”定义为: 与药物警戒相关的所有活动与干

预措施, 主要用于识别、描述、预防或最小化与药品相关的风险, 并对所采取的干预措施的有效性予以评价。药品风险管理的核心在于进行利益与风险分析, 并依据评估结果, 对上市后药品采取召回、撤销限制使用和修改说明书等处理手段, 以保障公众合理用药, 实际是对药品的风险/效益进行综合评价, 并采取适宜的策略与方法, 将药品安全性风险降至最低的一个管理过程, 它由发现信号、报告、评价、控制等4个环节组成, 4个环节逐一递进, 缺一不可^[4]。药品风险管理就是要实现患者用药收益最大化、风险最小化的目标。

2 国内外药物风险管理的现状

美国、欧盟和日本是目前国际上对于药品上市后进行风险管理较为成功的国家和地区。

日本通过制定药品上市后监测 (post-marketing surveillance, PMS) 制度进行风险管理。PMS 由药物不良反应监测报告制度、再审查制度、再评价制度组成。日本在 20 世纪 60 年代建立了药物不良反应报告制度。1988 年日本实施新的再评价制度, 采取“定期再评价”和必要时进行“临时再评价”双管齐下的方法, 根据再评价结果, 相应采取“撤销药品的生产批准”、“注册批准事项变更”等措施, 对药品实行监管。同年又提出了药品上市后监测管理规范 (good post-marketing surveillance practice, GPMS) 议案, 使制药企业能正确实施药品再评价, 确保再审查和再评价的可靠性^[5]。

美国是目前对药物风险管理最好的国家, 美国 FDA 出台了一系列法规对药品的风险进行检测和管理^[6-7]。在美国, FDA 与制药企业、医疗保健提供者、患者共同承担上市后药品风险管理的责任。每个参与者在监测、评价药品不良事件以及采取措施等方面都发挥了积极的作用。其中, FDA 和制药企业的责任是法律规定的, 而医疗保健提供者和患者则是自愿的。关于上市药物的风险评估计划, FDA 采取的主要的监测手段有: ①药品不良反应的自发报告系统, 包括不良事件报告系统、生物制品评价与研发中心的差错与事故报告系统、药品质量报告系统和医疗差错报告; ②疫苗不良事件

[稿件编号] 20110313005

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项 (2009ZX09502-030)

[通信作者] * 谢雁鸣, 研究员, 教授, 博士生导师, Tel: (010) 64014411-3302, E-mail: zhinanb2005@yahoo.com.cn

[作者简介] 余学庆, 副主任医师, Tel: 13525518843, E-mail: yxqshi@126.com



报告系统;③医疗器械不良事件自发报告系统;④血液及血液成分的不良事件自发报告系统;⑤上市后监测研究等。

欧盟在2005年11月发布和实施了《人用药品风险管理系统的使用指导原则》^[5],通过采取药品立法的修改加强药物警戒体系和药品监测,力求尽早发现重要的安全性信号;在组织运作上进一步改进欧盟的药物警戒体系;引入风险管理计划。主要包括安全性特征描述及药物警戒计划和风险最小化措施需求评估及风险最小化计划;要求上市许可持有人/上市许可申请人必须向管理当局提供其药物警戒和风险管理的方案等,已形成了较成熟的评价模式和标准。此后为了吸取TGN412事件的教训,降低首次人体临床研究中安全性风险,EMA立即又组织起草了《甄别和降低研究用药物首次人体临床试验风险的策略指导原则》,详细介绍了如何通过非临床评价(药物质量控制和临床前药理毒理评价)和临床评价来控制首次人体试验的安全性风险的主要思路 and 对策^[8]。

我国药物不良反应监测始于20世纪80年代末期卫生部在中国药品生物制品检定所成立了“药品不良反应监测中心”。1998年我国正式加入了WHO国际药品监测合作中心,并于1998年国家药品监督管理局成立以后,组建了专业技术机构——国家药品再评价中心,使得我国药物不良反应监测工作进入了快速发展阶段。1999年颁布的《药品不良反应监测管理办法(试行)》,标志我国正式实施药品不良反应报告制度。2001年建立国家药品不良反应信息通报制度和各地药品不良反应病例报告情况通报制度。2004年以卫生部和国家食品药品监督管理局(SFDA)联合令的形式发布了法规性文件《药品不良反应报告与监测管理办法》,就ADR报告的管理体系,执行主体、报告方式、范围、时间与程序都作了具体而明晰的规定,推动了我国药物警戒的发展和药品不良反应突发事件预警机制的建立。近年来,借助于建设全国性的药品不良反应监测网络信息系统,中国对于上市后药品进行风险再评估的基础设施条件逐渐得以建立,加强了风险管理的力度。

3 加强中药上市后风险评估与风险管理措施的思考

尽管近年来我国在中药上市后风险评估与风险管理方面取得了一些进展,但由于对中药不良反应长期存在认识上的不足,风险监测起步较晚和薄弱,以及缺少适合中药特点的不良反应监测系统和评价方法体系,中药上市后的风险评估与风险管理体系仍然存在着许多有待完善的地方。上市中药的风险管理必须根据我国上市中药临床使用的现实状况和实际,结合中药的自身特点并借鉴欧美等国家的经验,进行实施。

3.1 完善国家药品不良反应报告监测系统 建立完善的药物不良反应报告监测系统,是一个国家进行上市药物风险管理的基础条件。目前ADR网络信息系统在全国各省市已基本建立并在药物风险警戒和风险管理方面发挥了重大作用。

但在运行过程中仍存在一些问題,如大部分的ADR报告都是已经发生过的不良反应,质量有待提高;缺乏药品生产经营企业提供的ADR报告;ADR不良反应监测的相关内容尤其是针于中药不良反应的相关内容不足,造成许多中药药品的不良反应被忽视和漏报等。因此,应当继续完善国家药品不良反应报告监测系统,根据中药的特点补充相关内容,鼓励企业积极配合监管部门进行药品的风险管理。

3.2 提高企业及医疗机构自发报告的自觉性 药品生产企业同时也负有药品上市后的安全监管责任。在国外,政府监管部门与制药企业、医疗机构工作者、患者共同承担上市后药品风险管理的责任,其中法律上规定了药品生产经营企业在药品不良事件监测方面的责任。在我国,由于药品生产经营企业以及医疗机构对于医药产品不良反应上报存在偏见,缺乏药品监测的主动性和积极性,使药品不良反应监测报告几乎成为监管部门的独立工作,造成ADR报告存在诸多问題和不足。因此,不仅要积极宣传药品不良反应自发报告的重要性,同时还应当在法律上规定药品生产经营企业的责任,以完善和促进我国药品不良反应自发报告制度的开展。

3.3 加强上市后中药的不良反应集中监测研究 集中监测是药品不良反应和安全评估的主要方法之一。但目前中药上市后的不良反应监测多依靠自发呈报系统。自发呈报可以极早的发现潜在的ADR信号。对于罕见的ADR,自发呈报是唯一可行的方式,但是由于自发呈报系统自身存在的一些局限,具有漏报率高以及存在报告倚倚,无法计算发生率等问題。集中监测可以在某一时间内,对某一关注药品的不良反应进行前瞻性的大样本的统一监测,估计其不良反应的发生率,评价其安全性及影响ADR发生的危险因素。与自发呈报系统可以相互补充,是完善药品不良反应监测的重要手段。目前已开始在上市中药尤其是中药注射剂的安全再评价研究中使用,但有关集中监测的范围、研究设计、样本量,监测方法,监测内容及评价方法与模型等仍存在一些争论,有待进一步研究和规范。

3.4 应充分考虑上市中药的特点和使用现况 上市中药是基于中医药传统理论和功效,结合现代药物研究方法而研制生产的一种药品。其功效作用的发挥基于医者对中医药理、法、方、药的认识基础上进行临床正确应用,也就是说,大部分中药具有一定的主治症、证。正因如此,严格意义上讲,上市后中药的使用必须根据中医的诊治理论和特点才能更好的发挥其疗效,否则会导致药物功效降低,甚至产生不良反应。而目前在我国,上市后中药被盲目的不合理使用,由于人们具有中药毒副作用少和无副作用的传统认识,甚至达到了滥用的地步,尤其是中药注射剂,个别地方出现西医院的使用量远远大于中医院的情况。由于中、西医存在着理论认识上的差异,在许多不懂中医的医生难以从中医理论认识角度正确指导中药的使用,为中药不良反应的发生造成了极大的危险。因此,如何更好的方便指导医生正确使用中药是减



少中药风险的重要措施之一。同时在对中药的风险评估和管理中,应充分考虑上市中药的特点和使用现况,制定更为合理、科学的评估方法和管理措施。

3.5 重视药物流行病学研究结果 药物流行病学是一门应用流行病学原理与方法,研究药物在广大人群中的利用及效应的新兴学科。造成临床药品产生不良反应的因素十分复杂,包括药物自身固有的不良反应,药品生产质量缺陷,不合理用药以及药物所产生的非预期不良反应等等。而我国中药药品的审批均以动物实验、临床试验和上市后的观察结果为主要依据来决策,很难完全了解药品的不良反应以及造成药品不良反应的因素。药物流行病学采用科学的设计与方法,通过调查、比较,可以分析药品不良反应与相关因素间的关联关系,从而找出引起药品临床不良反应的真正原因,为药品上市后监测、上市药品再评价及临床合理用药提供决策依据。同时还可比较不同药物、不同剂型、剂量等因素对疗效和不良反应的影响情况,从具体单个病人角度为临床医师决定治疗、用药的方案提供科学依据,做到用药个体化,从而提高医师的合理用药水平,降低不良反应发生率或及时发现不良反应。因此,在进行上市中药的风险评估时应注重借助药物流行病学方法对药品使用的利弊做出客观评价。

3.6 建立和完善中药上市后风险评估的技术规范 鉴于我国开展上市药风险评估研究起步较晚,尤其是对于中药本身特点及安全性的认识不足,尚未建立完善的风险评估研究相关技术的规范(如怎样进行研究设计,发现风险信号方法、样本量的大小,风险与受益的评估模型选择,针对中药特点在研究中还应关注研究的内容等等),一定程度上影响了药物风险管理计划的完善与实施。借鉴国外欧美国国家相关研究规范制定我国中药上市后风险与安全评估研究技术规范,将有利于促进该项工作的进展,强化我国药品的风险管理。近期国家出台了《中药注射剂安全性再评价临床研究评价技术原则(试行)》,将为进一步开展该领域研究提供了重要基础。

3.7 合理选择风险评估方法 目前使用于药品上市后风险评估的方法多集中在风险信号的发现,对于药物的风险与受益进行综合评估的方法较少报道。对于中药的风险评估,除了要考虑中药的特点之外,还应注意选择合理的风评估方法,客观分析和评价中药的安全性和影响因素,为更好的进行风险管理提供科学依据。

总之,中药上市后的风险评估与管理是一项艰巨而重要的系统工程,需要投入大量的人、财、物,并得到包括监管部门、药品生产经营者、临床医护人员和广大患者的重视和支持才能获得好的效果。

[参考文献]

- [1] 颜敏,郭小昕,任经天,等. 药品上市后再评价技术规范及评价模式探讨[J]. 药物流行病学杂志,2003,12(6):286.
- [2] 李静,王靖飞,吴春艳,等. 高致病性禽流感发生风险评估框架的建立[J]. 中国农业科学,2006,39(10):2114.
- [3] 于丽. 风险评估、风险管理和风险交流三位成一体[J]. 中国处方药,2008,10(3):58.
- [4] 陈易新. 如何通过上市后药品安全性监测实现药品风险管理[J]. 中国药师,2007,10(4):375.
- [5] 魏水易. 药品上市后的再审查和再评价制度[J]. 药物流行病学杂志,1999,8(4):193.
- [6] U. S. Department of health and human services, Food and drug administration, Center for drug evaluation and research (CDER), center for biologics evaluation and research (CBER). Guidance for industry development and use of risk minimization action plans [S]. 2005.
- [7] U. S. Department of health and human services, Food and drug administration, Center for drug evaluation and research (CDER), Center for biologics evaluation and research (CBER). Guidance for industry premarketing risk assessment[S]. 2005
- [8] 蒯丽萍,陈盛新,裘雪友. FDA对医药产品上市后监测与再评价的方法及其启示[J]. 中国药事,2008,22(11):964.

Thinking on risk assessment and risk management of post-marketing Chinese medicine

YU Xueqing^{1,2}, XIE Yanming^{1*}, WANG Yongyan¹

(1. Institute of Clinical Basic Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

2. The first Affiliated Hospital of Henan College of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

[Abstract] Drug risk assessment and management is an important measure for reducing the adverse drug reaction and enhancing medication safety of the patient. Based on the concepts of drug risk assessment and risk management, and domestic and international drug risk management situation, this paper discusses the risk management of post-marketing Chinese medicine.

[Key words] post-marketing reevaluation; risk assessment; risk management; Chinese medicine

doi:10.4268/cjmm20120230

[责任编辑 张宁宁]