

国外药品风险管理案例对制定中药注射剂上市后风险管理计划启示

黎元元 谢雁鸣

(中国中医科学院中医临床基础医学研究所,北京,100700)

摘要 随着中药注射剂的广泛应用,其不良反应也日渐引起重视。本文通过分析中药注射剂风险来源因素,以国内外药品风险管理的案例为借鉴,引入风险管理可以促进药品全过程安全管理的规范化与标准化,最大化药品的收益,最小化药品的风险,从而最终达到风险最小化的目的。

关键词 中药注射剂;风险管理;风险管理计划;案例

Risk Management of the Postmarketing Chinese medicine Injections

Li Yuanyuan, Xie Yanming

(Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

Abstract Extensive use of traditional Chinese medicine injections has draw people's eye toward adverse reactions, that is the reason in this research we analyzed various risk factors of traditional Chinese medicine injections, took examples from domestic and foreign drug risk management, and concluded introducing risk management can enhance safety control of a drug during the whole process of maximizing the drug benefits while minimizing various risks.

Key Words Chinese medicine injection; Risk management; Risk management plan; Case

中图分类号:R283.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2014.09.004

中药注射剂是指以中医药理论为指导,采用现代科学技术和方法,从中药或天然药物的单方或复方中提取的有效物质制成的无菌溶液、混悬液或临用前配成溶体的灭菌粉末供注入体内的制剂^[1]。目前,我国有中药注射剂品种 141 个,现有已上市中药注射剂品种主要分布在心脑血管治疗和上呼吸道疾病以及肿瘤的辅助治疗等领域。随着中药注射剂的广泛应用,其不良反应也日渐引起重视。根据国家食品药品监督管理局(CFDA)2014 年 5 月发布的《国家药品不良反应监测年度报告(2013 年)》^[2],2013 年全国药品 ADR 监测网络收到《药品 ADR/ADE 报告表》131.7 万份,其中化学药占 81.3%、中药占 17.3%、生物制品占 1.4%。尽管相对化学药品,中成药的不良不良反应不高,但在中成药的不良不良反应中,中药注射剂占据了最大的比例。中药注射剂 ADR/ADE 报告 12.1 万例次,其中严重报告占 5.6%;报告前十位的药品为:清开灵注射剂、参麦注射剂、丹参注射剂、双黄连注射剂、香丹注射剂、血塞通注射剂、脉络宁注射剂、舒血宁注射剂、生脉注射剂和黄芪注射液。

1 中药注射剂风险管理相关政策法规

2010 年 10 月 CFDA 印发的《中药注射剂安全性再

评价生产工艺评价等 7 个技术指导原则》(以下简称技术指导原则)^[3],2011 年国家卫生部发布《药品不良反应报告和监测管理办法》(卫生部令第 81 号)^[4],对 ADR 报告的管理体系,执行主体、报告方式、报告范围、报告时间与程序都作了更加具体而明晰的规定。

2 中药注射剂风险来源分析

2.1 天然风险 药品的天然风险是指药品自身属性带来的安全风险,即经典意义上的药品不良反应,又可分为已知的不良反应和未知的不良反应^[5]。中药注射剂发生不良反应的原因多样化,首先中药注射剂组成复杂,有几乎半数的中药注射剂是由 1 种以上的药物组成,而即使仅仅是 1 种药物组成,也可能还有多种成分,如黄芪注射液^[6]的已知有效成分就有包括皂苷类、多糖类、黄酮类和氨基酸类等几十种化学成分。由于中药注射剂成分复杂,某些大分子多肽及多糖成分本身可以引起免疫应答反应。其二有些中药注射剂含有有毒药材组分,特别是治疗皮肤病和肿瘤的中药注射剂如狼毒注射液、蟾酥注射液,目前 CFDA 专门发布了《关于修订含毒性中药饮片中成药品种说明书的通知》,要求在说明书成分下表明并增加警示语。

2.2 人为风险

2.2.1 药品生产环节风险 包括生产领域的质量风险如假药、劣药。

2.2.2 用药环节风险 可分为医疗源性和患者源性的用药风险。医疗源性的用药风险常由于医务人员的不合理处方或用药失误而产生,如用药不对症、不合理的药品选择、超剂量、药物相互作用,药物配伍不当,用药后监测不力等。患者源性的用药风险涉及到患者的用药风险认知水平和用药的依从性,包括自行减少或加大药品剂量、错服、漏服、随意停药等。

2.2.3 流通环节风险 药品供应流通环节过程中产生的药品质量风险,与药品的进货途径、储存环境和出库管理有关。

3 国内外药品风险管理案例

3.1 美国 FDA 迄今为止,美国 FDA 已对 10 余个药品采取了特殊风险管理措施,包括异维 A 酸、芬太尼、氯氮平、阿洛司琼、米非司酮、沙利度胺、多非特利、伯森坦、甲磺酸曲伐沙星、羟丁酸钠。

3.1.1 异维 A 酸^[7]的风险管理 异维 A 酸最严重的安全性问题是致畸和导致患者自杀或产生自杀企图,在美国,异维 A 酸被列为 X 类药物,即孕妇禁用。为了根本杜绝此类严重问题的发生,FDA 于 2006 年 3 月正式实施了一项名为 iPLEDGE 的风险管理措施:1) 所有患者在用药之前都要知道异维 A 酸存在出生缺陷的风险,育龄妇女需签署知情同意书;2) 患者必须登记才能得到药品;3) 育龄妇女应在用药期间和停药后 1 个月内采取有效的避孕措施;4) 患者服药期间和停药 1 个月内不能献血。同时对供药方面也采取了相应措施:批发商每年需要在 iPLEDGE 系统注册并遵守相关要求,才能销售异维 A 酸;医生和药师需要在 iPLEDGE 系统注册并遵守相关要求,才能为患者开处方和发药。iPLEDGE 还包括强制培训、强制监测和上市后评价。

3.1.2 阿洛司琼的风险管理^[8] 阿洛司琼于 2000 年 2 月 9 日被美国 FDA 批准用于治疗妇女肠易激综合征。FDA 于 2000 年 6 月收到 7 例致严重便秘报告,8 例缺血性结肠炎报告,据此,FDA 要求厂家修改说明书,并告诫医生、药师和患者应用该药的风险。2000 年 11 月 28 日,FDA 和葛兰素公司举行会议,讨论了风险的处理意见,即限制该药品在市场的销售或从市场收回。最终葛兰素公司自愿收回市场上的阿洛司琼。2001 年 12 月,葛兰素公司就本品提出了一份新药增补申请,FDA 专家小组以 14 票对 2 票支持该药重返美国市场,但伴有严格的控制措施:产品说明书上示以严重警告和患者用药指南;对患者和合格开处方者加以限

制;为患者就治疗的利益和风险进行强制性咨询;对患者主动进行随访的说明与指导。

3.1.3 甲磺酸曲伐沙星风险管理 曲伐沙星为第四代喹诺酮类药物,美国 FDA 于 1997 年 12 月批准其用于许多不同类型的感染,1998 年 2 月上市。几个月后,FDA 就陆续收到因应用曲伐沙星而引起转氨酶升高或肝炎症状的病例报告,还收到 14 例与应用该药密切相关的急性肝衰竭病例报告。基于曲伐沙星安全性问题,FDA 建议该药只用于严重和有生命威胁的感染,包括院内获得性肺炎,社区获得性肺炎,复杂的腹内感染如术后感染,妇科和骨盆感染,复杂的皮肤和皮肤组织感染如糖尿病引起的脚部感染。此外,FDA 要求该药只能直接销售到住院药房,医生要进行培训,药品要进行上市后评价。

3.2 欧盟对沙利度胺的风险管理^[9] 沙利度胺对人类具有致畸作用,20 世纪 50 至 60 年代,沙利度胺曾作为镇静剂处方给孕妇用于缓解妊娠期间的恶心和呕吐。结果导致 1 万~1.2 万名儿童在出生时便带有严重缺陷,于 1961 年撤市。此后医学界并未停止对沙利度胺的研究,并发现了沙利度胺对多发性骨髓瘤等疾病的治疗作用。2008 年 4 月 16 日,欧洲委员会批准 Cilgene 公司的沙利度胺 50 mg 硬胶囊在欧洲上市,与美法仑、泼尼松联合使用,作为 65 岁以上或不能接受高剂量化疗的多发性骨髓瘤患者(未曾接受过治疗的)的一线治疗药物。“沙利度胺妊娠防范计划”(Thalidomide Pharmion Pregnancy Prevention Programme,PPP)包括处方和分发沙利度胺的详细规定:1) 沙利度胺 50 mg 硬胶囊不得在怀孕期间使用,同时所有男性和女性患者都必须符合“沙利度胺妊娠防范计划”中的所有条件。2) 开始服用沙利度胺前:应让所有患者充分了解沙利度胺的致畸作用,并告知患者不可把沙利度胺送给其他人,应将未服用的胶囊退还药房。在服药后 1 周内不宜献血。3) 应对所有患者进行评估,并分为以下三类:具备生育能力的女性患者、不具备生育能力的女性患者以及男性患者。所有患者应针对他们的风险类别填写治疗初始表。处方人员向所有患者发放患者信息手册,该手册概括了要遵从 PPP 概述和安全信息。4) 对具有生育能力的女性、不具有生育能力的女性和男性患者分别提出特殊要求。

3.3 我国对龙胆泻肝丸风险管理 1993 年,比利时通报了该国一些妇女因服用含广防己的减肥丸导致肾病时间,并将此称为“中草药肾病”,此后在法国、英国、美国又有类似事件报道,在国际引起轩然大波。美国 FDA 于 2001 年决定:禁止进口和全面回收市场上

含马兜铃酸的植物制品,敦促医师在开具植物药处方时,去除含马兜铃酸成分的制品。加拿大、英国、西班牙等十几个国家也作出禁止进口和销售含马兜铃酸成分的植物制品的决定。2002年7月,CFDA已经通过“药品不良反应信息通报”,向有关部门通报这个情况。风险管理行动:CFDA 2003年4月发出通知,用木通替代关木通,取消关木通药用标准(国药监注[2003]121号),加强对龙胆泻肝丸监督管理(国药监安[2003]79号),加强含关木通中药制剂监督管理(食药监市函[2004]34号)。按处方药品管理,修改药品说明书,提示用药风险。鼓励开展药材代用品研究(国食药监注[2004]379号)。

4 制定中药注射剂风险管理计划的流程

根据指导原则附件之一《中药注射剂风险管理计划指导原则(试行)》,药品风险管理计划包括品种的风险梳理、启动风险最小化行动计划必要性评估、制定风险最小化行动计划、风险最小化行动计划的后效评估、风险管理计划的其他要求五部分。

4.1 品种的风险梳理

4.1.1 药品基本信息描述 药品基本信息,包括药品名称(商品名、通用名)、批准文号、生产企业名称、中国首次上市销售的时间、药品药物类别与作用机制简述、适应证(或功能主治)、用法用量、剂型、规格、简要的药品历史沿革,简要的研发情况与生产情况、以及目前所执行的国家标准等信息。

4.1.2 非临床安全性特征描述 非临床安全性特征描述包括:1)药学研究综述。2)毒理学研究综述,如重复给药毒性、生殖/发育毒性、肝肾毒性、遗传毒性等研究综述。3)一般药理学,如心血管药理(包括QT间期延长)、神经系统药理等研究综述。4)其他研究综述,如药物相互作用机制研究、药品在特殊人群使用的非临床研究以及与用药安全有关的其他研究。

4.1.3 临床安全性特征描述 1)临床试验综述。包括上市前和上市后临床试验综述。重点在不良反应/事件的描述以发现药品风险。2)流行病学研究综述。采用描述性研究方法,逐一梳理每一研究的研究类型、研究人群、研究周期(用药时间)、用药人数、人时等信息。3)上市后使用资料综述。根据不同适应证,分别按照年龄性别、剂量水平总结用药人数、人年(或包装)等药品上市后的使用数据(如果用销售数据推算使用人数时应提供计算的具体情况及其理由),总结与说明书不同(包括超说明书使用)的实际使用情况。4)未经上市研究的人群。重点讨论:a.未列入药品禁忌证但在研究中被排除的患者的用药情况。b.特殊人群

的用药安全,包括儿童、老人、孕妇或哺乳期妇女、患有相关疾病者(如心肝肾功能不全者)、与上市前临床试验病情严重程度不同的患者、具有遗传多态性的亚组人群、不同种族和/或人种。

4.1.4 不良反应/事件监测资料综述 1)药品不良反应/事件。包括两方面的内容:a.不良反应/事件文献报道总结;b.自发呈报系统不良反应/事件数据库分析总结。分析风险的严重程度与结局、风险的性质和严重性、风险因素、可能的发生机制、可预防性、该事件对公众健康的潜在影响、证据来源以及所采取的管理措施等。2)同类药品的不良反应/事件信息。如果该药品具有相同药理学作用同类药品,可以总结同类药品发生同一不良反应/事件的数量,并讨论该风险是否是同类药品所共有的风险。3)适应证和严重不良反应的流行病学资料。总结每一适应证目标人群和发生严重不良反应的目标人群的人口学特征、发病率、患病率、死亡率以及重要并发症。

4.1.5 安全性问题总结 总结重要的已确认风险,重要的潜在风险,重要的可能遗漏应该被关注的安全信息,在药品不良反应、注意事项、禁忌等项目补充哪些安全性信息。

4.2 启动风险最小化行动计划必要性评估 基于风险梳理总结出来的突出安全性问题,评估每一个突出安全性问题是否有必要实施风险最小化措施。

逐一评判药品标准、药品说明书和标签的相关内容是否已经足以控制某一具体突出安全性问题,是否有必要实施其他风险最小化措施。如果企业认为某一突出安全性问题不需要采取风险最小化措施,需要有充分的证据支持。对于潜在风险与高危人群,企业在开展启动风险最小化行动计划必要性评估的同时,需要制定进一步的主动监测和研究方案。

4.3 制定风险最小化行动计划

4.3.1 对药品标准、药品说明书和标签的修订 根据风险最小化需求,及时增加药品不良反应警示内容,增改注意事项、禁忌项内容,给临床安全用药提供指导。

4.3.2 有针对性的药品安全宣传教育 1)致医生的信件;2)针对医务工作者/患者的培训项目、针对药品的医务工作者继续教育项目;3)针对专业人员的通告或者针对公众的通告;4)给患者提供药物治疗指南;5)直接面向消费者的突出合理用药的宣传;6)患者企业相互交流与培训系统等。

4.3.3 药品获得各环节的提醒 是在处方、配药、拿药或使用过程中,通过处方时提示、配药拿药时提醒、双重核对或其他指导医药专业人员以使风险最小化的

措施。1)患者教育,例如患者的知情同意;2)医务工作者培训,例如通过测试或其他方法反映医师的知识和理解力;3)医生、药店和患者的注册登记;4)控制单一处方剂量或处方量;5)设计特殊产品包装来促进药品的安全使用;6)其他的有效方法,如处方的不干胶说明、医师能力的证明等。

4.3.4 限制药品使用 对于特殊患者群体或者在特殊情况下,药品有显著的、无可替代的疗效,但是也具有不同一般的重大风险,如无法治愈的残疾或死亡等;同时,已经采取的上述风险最小化措施均不足以实现药品风险最小化,这时应当限制药品使用。1)用药人群限制,明确各种限制条件;2)建立用药登记制度;3)增加用药患者使用过程中的生物指标监测等。

4.4 风险最小化行动计划的后效评估 在制定风险最小化行动计划时,应当针对每一个突出安全性问题的风险最小化措施,制定评估计划,并在风险最小化行动计划实施一段时间后,进行后效评估。风险最小化措施后效评估计划应当根据品种以及风险的具体情况而定,主要为考察是否实现了药品风险最小化行动的目标。

5 小结

中药注射剂的风险管理是生产企业,临床医疗机

构和监管部门都要面临的挑战,总体思路应该综合科学性、管理要求(包括相关法规和技术指导原则)并结合国情来全面考虑。把握指导原则的基本要求和思路,并结合品种特点具体问题具体分析,从而达到风险最小化的目的。

参考文献

- [1]赵新先.中药注射剂学[M].广州:广东科技出版社,2000:1.
 - [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(2013年)[Z].<http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0078/99794.html>.
 - [3]国家食品药品监督管理局.关于印发中药注射剂安全性再评价生产工艺评价等7个技术指导原则的通知[Z].国食药监办[2010]395号,2010.
 - [4]国家食品药品监督管理局.药品不良反应报告和监测管理办法[Z].卫生部令第81号,2011.
 - [5]武志昂,毕开顺.药品风险管理之风险的起因分析——关于药品天然风险[J].中国处方药,2008,7(1):5-7.
 - [6]窦辉,付铁军,张帆,等.黄芪注射液的化学成分[J].天然产物研究与开发,2002,14(6):14-17.
 - [7]边博洋,常峰,邵蓉.美国药品安全风险管理最终指南对我国药品安全风险管理的启示[J].中国药事,2007,21(12):956-960.
 - [8]魏晶,潘卫三,杨悦.药品风险管理手段在阿洛司琼案例中的应用[J].中国新药杂志,2009,18(13):1190-1193.
 - [9]王永炎,谢雁鸣.中药上市后临床再评价设计方法与实施[M].北京:人民卫生出版社,2012:432.
- (2014-08-06 收稿 责任编辑:洪志强)
- (上接第1123页)
- [2]王永炎,杜晓曦,谢雁鸣.中药注射剂临床安全性评价技术指南[M].北京:人民卫生出版社,2013:487.
 - [3]李志强,詹军,常艳鹏,等.苦碟子注射液安全性再评价中的急毒及中毒研究[J].中国中药杂志,2012,37(18):2828-2830.
 - [4]周晓棉,金文淑,曹春阳,等.苦碟子注射液对急性心肌梗死的保护作用[J].时珍国医国药,2007,18(1):122-124.
 - [5]翟玉荣,于小风,曲绍春,等.苦碟子总黄酮对大鼠心肌缺血/再灌注损伤的保护作用[J].中国药理学通报,2010,26(2):276-277.
 - [6]何晓静,王彩霞,曹水娟,等.苦碟子对急性心肌梗死的保护作用[J].广东药学院学报,2005,21(5):555-562.
 - [7]贾德武,罗胜勇,叶寿山,等.苦碟子总黄酮对脑缺血性损伤保护作用的实验研究[J].中国临床药理学与治疗学,2011,16(6):616-620.
 - [8]白文,杨嘉颐.苦碟子注射液对急性脑缺血大鼠脑组织 ROK α 表达的影响[J].微循环学杂志,2011,21(2):79.
 - [9]崔元孝,冯肖亚.苦碟子注射液对脑缺血的保护作用[J].中华老年心脑血管病杂志,2007,9(12):851-853.
 - [10]王彩霞,何晓静,刘玉兰.注射用苦碟子的抗凝与纤溶活性[J].沈阳药科大学学报,2005,22(6):441-443.
 - [11]卫蓉,张雅丽,齐敏友,等.苦碟子注射液对血瘀证动物模型血液流变学及血管内皮素的影响[J].贵阳中医学院学报,2002,24(2):57-58.
 - [12]宋光熠,张建军,李屹,等.苦碟子对高同型半胱氨酸血症血管内皮的保护作用[J].辽宁医学杂志,2008,22(1):25-26.
 - [13]赵艳威.苦碟子皂苷对大鼠实验性高血脂血症的保护作用[D].长春:吉林大学,2003.
 - [14]姜俊杰,谢雁鸣.建立中药注射剂医院集中监测质量控制体系初探[J].中国中药杂志,2012,37(18):2689-2691.
 - [15]廖星,曾宪斌,谢雁鸣,等.基于苦碟子注射液 HIS 数据临床实效研究[J].中国中药杂志,2012,37(18):2723-2726.
 - [16]廖星,曾宪斌,谢雁鸣,等.运用倾向性评分方法探索真实世界苦碟子注射液治疗冠心病的疗效[J].中国中药杂志,2013,38(18):3172-3179.
 - [17]廖星,曾宪斌,谢雁鸣,等.回顾分析真实世界中苦碟子注射液治疗冠心病和脑梗死的联合用药[J].中国中药杂志,2013,38(18):3110-3115.
 - [18]常艳鹏,李霖,谢雁鸣,等.苦碟子注射液治疗脑梗死疗效的实效研究[J].中国中药杂志,2013,38(18):3155-3160.
 - [19]廖星,张辉,谢雁鸣,等.真实世界中苦碟子注射液不同疗程对肝功能指标变化影响的分析[J].中国中药杂志,2013,38(18):3084-3091.
 - [20]常艳鹏,谢雁鸣.基于文献的苦碟子注射液(苦碟子)安全性分析[J].中国中药杂志,2012,37(18):2800-2803.
- (2014-08-06 收稿 责任编辑:洪志强)