

综述

美国药品风险管理指南与案例分析

竟永华, 郭剑非, 李行

(美国辛辛那提大学药学院, 美国 辛辛那提 45267)

中图分类号:R95(712)

文献标识码:A

文章编号:1672-8629(2005)04-0193-04

摘要: 目的 简介药品风险管理的概念和方法, 并附实例说明。方法 利用文献资料采取综述的方法, 介绍药品风险管理概念在美国、欧盟的发展和药品风险管理的内容。结果 药品的风险管理是一个运用多学科方法来记载、监控、评价和干预药品不良反应的科学系统方法。它适用于药品从前体化合物筛选、新药审批、上市后监控直至撤出市场的整个生命周期。结论 国际药品风险管理的经验对我国药品安全管理工作具有借鉴意义, 我国在药品风险管理方面应逐步与国际接轨, 提出符合我国国情的药品风险管理指导方案以进一步改善药品安全管理。

关键词: 风险管理; 药品安全; 药物警戒

Risk Management Guidances and Case Studies for Drug Administration

JING Yong-hua, GUO Jian-fei, LI Xing

College of Pharmacy, University of Cincinnati (Cincinnati, Ohio 45267, USA)

Abstract: The risk management for pharmaceutical products is a multidisciplinary method to document, monitor and evaluate adverse drug events (ADEs), and plan interventions. It applies to the life of a drug from Investigational New Drug (IND), New Drug Application (NDA), post-marketing, and even removal from marketing. In this article we reviewed the recently released FDA risk management guidances and used three cases to illustrate the concept and methods of the risk management. At the end we also briefly review the development of risk management in European and suggested China should review the risk management strategies and improve drug safety using some experiences from USA and European countries.

Key words: Risk management; Drug safety; Pharmacovigilance

2004 年 9 月美国默克公司决定自愿召回其用于治疗关节炎和急性疼痛的药物罗非昔布(Vioxx,万络), 原因是该公司的一项临床试验显示, 在服用该药 18 个月后, 患者心脏病发作和卒中的风险比服用萘普生(一种传统抗炎镇痛药物)的患者明显增加。而在此之前, 全球约有 8000 万患者服用过此药, 罗非昔布的 2003 年销售额高达 25 亿美元^[1]。罗非昔布的撤出市场, 以及随后公众对 COX-2 酶抑制剂类药物安全性问题的关注, 促进了目前制药业和药物监管机构对上市后药品风险与效益评价工作的深入, 加强了对现行药品安全监管政策改革的呼声。

罗非昔布事件 6 个月后, 2005 年 3 月美国食品药品管理局(FDA)发布了关于药品风险管理的 3 个最终指南^[2]。这 3 个指南分别为:①上市前风险评估; ②风险最小化执行方案的制定与应用; ③药物警戒规范与药物流行病学评估。药品风险包括药物已知和未知的不良反应, 不良用药以及药品变质等。在指南中风险管理被定义为一个反复对被监管药品进行评估以达到风险效益比最佳的过程。根据 FDA 风险管理的过程包括四个步骤:①评价药品的风险效益比; ②发现和实施一定的措施以保证药品的疗效, 并降低药品的风险; ③评价执行手段的有效性并重新评价药品的风险效益比; ④对风险管理的手段进行调整以进一步改善风险效益比。

1 上市前风险评估指南^[3] (Premarketing Risk Assessment)

该指南以改善提供药品安全性的背景数据

作者简介: 竟永华(1980-), 男, 美国俄亥俄州医科大学硕士, 美国辛辛那提大学在读博士, 药物流行病与药物经济学。

和临床试验的准确性为目标,关注上市前药品安全数据的产生、获得和公布等方面。该指南为如何进行药品临床试验提供了一系列颇有新意的建议,包括何时增加安全数据的内容,如何使用长期临床对照试验的数据,如何使受试人群多样化,在临床试验中观测剂量的影响和检测非预期的药物相互作用,以及如何发展可比较数据等。这个指南也涉及了药品风险管理方面的一些特殊考虑,比如如何评估和减少用药错误的可能性,进行数据分析和发布的程序,确定受试对象退出临床试验的原因,长期跟踪临床试验,运用多中心数据进行风险评估。总的来说,这个指南关注企业在药品临床开发所有阶段可能考虑到的问题。

2 药物警戒规范与药物流行病学评估指南^[4] (Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment)

该指南建议了安全报告推荐的格式和规范,以监控医疗产品在上市后使用中的安全性问题。该指南的主要内容包括:

(1)描述了药物警戒在药品风险管理中的应用。FDA 认为,药物警戒以将药品不良反应降低到最低目标,涉及对上市后药品不良反应的发现、评估和发生机制等各方面所进行的科学的研究和数据收集活动;

(2)从识别和描述药品不良反应安全性信号,到案例之外的安全性信号的调查,并以风险管理术语解释安全信号,该指南很好的描述了药物警戒规范的要素;

(3)如何为安全信号异常的产品制定药物警戒计划,促进药品安全信号的获得。

这个指南详细讨论了用于药物警戒的 3 种研究方法^[4]。

2.1 药物流行病学方法(Pharmacoepidemiologic Studies)

一些常用的药物流行病学方法如队列研究(cohort study)、病例对照研究(case-control)、病例交叉对照(case-crossover) 等可以被用于评估药品安全性危险因素。药物流行病学研究结果可以用于特征性描述一个药品的一个或多个安全信号,也可以用于观察疾病发展史和药品使用情况。

2.2 使用登记记录(Registries)

通过使用登记记录系统,建立者可以评价从自发性报告案例、文献报道等方面识别出的安全性信号,评价影响不良反应的因素如剂量、服药时间、患者特征等。使用登记记录系统在收集医疗自动数据库所没有记录的数据或需要多渠道收集的信息(如医生记录、医院总结、病理

报告等一些关键统计数据)方面特别有用。

2.3 问卷调查(Surveys)

对患者或医务人员的问卷调查可以用来评价他们对说明书标明的不良反应的熟悉程度,对药品风险管理方案的执行情况,以及在药品使用中是否按照药品说明书正确使用药品,是否将一些名字或外观相近的药品相混淆。

3 风险最小化执行方案的制定与应用指南 (Development and Use of Risk Minimization Action Plans)^[5]

风险最小化执行方案 (Risk Minimization Action Plan, RiskMAP) 描述了企业如何解决与药品风险管理相关的特定目标和任务。该指南也具体提出了使药品和生物制品风险最小化的手段。FDA 在指南中描述了 RiskMAP 的定义^[5]: RiskMAP 是在保证药品疗效的前提下,以降低药品已知风险为目标,运用安全管理策略来达到一定具体要求的项目。一个风险最小化执行方案应运用一种或多种手段进行干预以达到一个或多个与安全相关的健康指标或特定目标。FDA 建议 RiskMAP 的目标应以绝对的语气进行陈述。FDA 在指南中给出了 RiskMAP 目标的两个具体例子:“患者在服用 X 药的同时不应给予 Y 药的处方”和“妊娠期间不应服用 Z 药”。

3.1 RiskMAP 的主要内容^[5]

该指南的主要内容包括:①统一规范风险最小化执行方案的术语和概念框架,建立专门的系统和执行规范来确保产品的效益大于风险;②在确定是否应开始、修订、终止风险最小化干预的时候,加强患者、医疗服务专业人士和公众的参与;③评价 RiskMAP 的实施情况,以确保用于该方案的可行性。

3.2 RiskMAP 的主要手段^[5]

许多手段被用于 RiskMAP,这些手段大体可分为 3 类。

3.2.1 目标教育及外展计划(Targeted Education and Outreach) 通过对关键人群(医务人员和患者)进行关于药品风险的特殊教育来增加这些人群对药品风险的了解,以达到减少或预防产品的危害。这个范畴的例子包括:
①给医务人员的信件;②针对医务人员开展的培训项目和继续教育;③公告和警告,改变药品标签如用药指南和说明书,利用针对顾客的广告等促销技巧来促进患者合理用药和对药品风险的了解;④建立患者疾病与用药管理系统,对病人购药采取控制。

3.2.2 备忘系统(Reminder Systems) 包括在指导医务人员和患者在处方、分发、接受和使用药品方面能够起到促

进、提醒、双重核对等作用,从而促进药品合理使用,降低风险的各种环节。这个范畴的例子包括:①患者教育中需要患者签署书面文件,来确保患者阅读了药品使用说明,并会按说明书用药;②在医务人员的培训中利用考试或书面文件来记录医生对药品正确使用的理解和掌握;③利用特殊的数据搜集系统来登记医生、药店和患者;④对药品的处方数目或单一处方剂量进行控制;⑤使用特殊的包装来促进产品的安全使用;⑥利用特殊的系统或记录来确保安全防范措施得以实施。

3.2.3 与使用情况动态链接的系统 (Performance Linked Access Systems) 该方法常常将药品的获得与试验检查结果或其他资料相链接。这类措施比较耗费精力,可能会干扰对患者的医疗服务。只有在某些医疗产品对特殊人群或特殊疾病有显着或独特的好处,但这些产品有严重的副作用可导致非逆转性的残疾或死亡,并且常规的风险最小化手段已知或可能不足减少产品的风险时,才考虑使用这些手段。采取这类措施的例子包括:①生产商的强制备忘系统;②只有资格认证的药店和医务人员才有处方的权利;③只有资格认证的药店和医务人员才能参与医疗产品的分发;④该类医疗产品只能用于有书面材料(比如试验检查结果)证明其符合安全使用条件的患者。

4 风险管理案例分析 (Case Studies in Risk Management)

随着药品安全监管的发展,人们在药品安全管理的实践中学到了许多有益的经验。药品风险管理概念的提出与发展,正是建立在这些实践经验的基础上的。本文将讨论药品风险管理的 3 个典型案例。

4.1 特非那定(商品名:Seldane, 通用名:Terfenadine)

特非那定在 1985 年进入美国市场,是当时第一个有效治疗过敏性鼻炎而没有困倦等不良反应的处方药。特非那定上市几年后,人们发现当特非那定与影响其代谢的药物合用时会导致心律不齐。因为特非那定是当时唯一的可以有效解除病人鼻塞、打喷嚏和流鼻涕等症状,而不导致病人困倦的药品,并且特非那定的不良反应多与不正确使用有关。FDA 认为特非那定的效益大于风险,因此他们只是要求特非那定的生产商修改特非那定的说明书,添加相关警告标示,特非那定仍然获准在市场上销售。1996 年 FDA 批准了非索非那定(fexofedine, Allegra),非索非那定为特非那定的活性代谢产物,可以用于治疗过敏性鼻炎,可免受特非那定药酶代谢时对人体心脏毒性。非索非那定提供了特非那定几乎所有的优点,而且与

其它常见药物联用时也不会引起心脏毒性。在非索非那定上市后 FDA 认为特非那定的风险大于其效益,FDA 决定特非那定应该被撤出市场。同时 FDA 建议服用特非那定的患者应咨询他们的药师,及时换用其他药物进行治疗^[6]。

4.2 阿洛司琼(商品名: Lotronex, 通用名: Alosetron hydrochloride)

阿洛司琼是第一个用于治疗肠易激综合征的药物。由于其严重不良反应(如严重腹泻及缺血性结肠炎),于 2000 年被撤出市场。但阿洛司琼是当时唯一的治疗肠易激综合征的有效药物,此后的两年时间,FDA 接到了全国各地大量患者写来的信,内容都是强烈呼吁对该药解禁。2002 年,阿洛司琼得以重返市场,但美国 FDA 增添了诸多使用限制。除了常规的更改说明书,发布不良反应警示、改变治疗适应证等药品安全监管的手段,FDA 要求其生产商建立一个阿洛司琼的风险管理系统^[7]。

阿洛司琼的风险管理系统的具体内容^[8]: ①更新药品说明书的警告,添加一个患者用药指南,详细介绍患者在出现便秘或缺血性结肠炎等不良反应症状后应如何应对;②批准使用更低的起始剂量;③建立医生处方项目系统,只有参加处方项目系统的医生才有处方阿洛司琼的权利;④患者在用药前必须签署协议来证明他们知道阿洛司琼的风险和效益并同意严格遵循医嘱用药;⑤在阿洛司琼的处方上贴上特殊标示以提醒药师开处方的医生是属于阿洛司琼处方项目系统的医生;⑥对具备处方阿洛司琼资格的医生提供指导,以便对患者的治疗进行积极的跟踪和管理。

4.3 异维甲酸(商品名: Isotretinoin, 通用名: Tretinoin)

异维甲酸是一种治疗重度粉刺的药品,其最主要的不良反应为致畸和胚胎毒性。异维甲酸是一种较早运用风险管理概念的药品。在 1998 年异维甲酸的生产商和 FDA 推出异维甲酸怀孕预防项目 (Accutane Pregnancy Prevention Program, PPP) 以增加妇女对该药致畸作用的理解,并加以预防。在推行 PPP 项目后,异维甲酸的药品不良反应病例发生率虽有所下降,还是时有发生。因此在 2002 年 FDA 启动了更严格的异维甲酸相关的致畸作用管理系统 (System to Manage Accutane Related Teratogenicity, SMRT) 替代 PPP 项目,以更好的预防异维甲酸造成的畸胎。在 2004 年 11 月 23 日,FDA 宣布加强对异维甲酸及其通用名等价产品 (generic equivalent) 的 RiskMAP。异维甲酸的 RiskMAP 体现了 FDA 在 RiskMAP 指南中的许多建议^[9, 10]。根据新项目,生产商不

仅要求处方者进行登记，而且还要求那些配药的药房 (dispensing pharmacies) 以及使用异维甲酸的患者进行登记。该项目还要求有生育能力的妇女在给予异维甲酸之前必须提供怀孕测试阴性的证明文件。该登记系统还将建立患者的身份证件系统，以加强保护患者的隐私。异维甲酸的 RiskMAP 目标是通过确保孕妇不使用异维甲酸疗法和确保妇女在使用异维甲酸期间不受孕，以避免畸胎的产生。新项目基本内容如下^[9,10]：

(1) 所有的处方者、患者以及配药的药房的相关登记信息，都将被登记到一个单一的集中式“交换所”(clearinghouse)。

(2) 已登记的药房在给特殊患者配药之前，将完成以下程序：①处方者须完成对患者的如何用药相关知识的教育；②在配药之前，女性患者要具备妊娠试验性的证明；③由患者签署的知情同意书(informed consent)、接受教育和了解风险管理内容。

(3) 对于所有的后续处方，每月将完成以下程序：①处方者将继续对患者进行教育；②在分配药品之前，在专门指定的医院再次接受怀孕测试，以确保使用者的测试结果为阴性；③患者接受教育并了解风险管理内容。

在确定已强化的异维甲酸 RiskMAP 的执行中，异维甲酸的生产商起了很大的作用。除发货给经过授权的销售商之外，他们还同意执行以下任务：①建立和维护“交换所”；②监督那些已获批准的销售渠道以外的药品销售，包括网络销售；③制订用于监督和评价 RiskMAP 的程序；④评价该项目在降低和限制怀孕期间对异维甲酸的暴露的有效性。

5 指导方案的影响

目前药品安全监管的核心还是围绕着药品不良反应报告。在美国药品不良反应报告的主要来源是药品生产商。药品生产商通过多种渠道收集药品不良反应信息，然后报告给 FDA (新的严重药物不良反应必须在 15 天内报告，其他药品不良反应资料应在总结后分阶段报告给 FDA)。另一方面，FDA 也直接从医务人员(医生、药师)直接收集药物不良反应报告。FDA 药物安全评审委员会评价他们收集到的不良反应报告，如果 FDA 或药厂确定某种药品存在明显的不良反应，FDA 或药厂将讨论可能实施的措施，比如变更药品说明书，添加警告标示，更严重的药品不良反应还会以“给医务人员的一封信”的形式直接对与药物使用相关的医务人员进行警告，其他监管措施还包括要求药品生产商对药品进行药物流行病学研究，以量化产品风险和特征化风险因素，对药品适应证进

行限制或将药品撤出市场。

这 3 个指导方案出台后，FDA 目前并不强制生产企业采取任何风险评价和最小化的行动。FDA 希望这 3 个指南能够介绍 FDA 关于医药产品风险管理的一些观念和信息，使生产企业在准备审批材料，建立风险管理项目，审查药品批准后安全数据等方面有所帮助。FDA 认为这 3 个指导方案将会促进 FDA 与生产企业在医药产品安全问题方面的讨论和合作。这 3 个指导方案独立于 FDA 关于药品报批和安全的常规管理的要求(比如监控与报告药品不良反应)之外。虽然这 3 个指南目前还没有法律上的意义，但是这 3 个指导方案表达了 FDA 对当前药品安全管理的一些建议，必将对 FDA 的药品监管有着深远的影响。

药品风险管理的概念在欧盟也在发展之中。在欧盟药品监管局和欧盟成员国的药品监管机构的共同努力下，欧盟在 2005 年 5 月出版了关于药品风险管理的两个核心文件——工作组关于实施欧盟风险管理策略的进展报告 (Progress report of the ad hoc working group on the implementation of the European Risk Management Strategy) 和促进欧盟风险管理策略实施的执行计划(Action plan to further the European risk management strategy)^[11,12,13]。欧盟风险管理策略的目标为最大化医药产品的效益和最小化医药产品风险，从而更好保护欧盟的公共卫生安全。欧盟风险管理方法着重解决四方面的问题：①风险检测；②风险评价；③风险最小化；④风险交流。

在风险检测方面欧盟药品监管局会利用 Eudra Vigilance 数据库的数据。在不久的将来，这个系统也会从药物临床试验中收集可疑和罕见的严重药品不良反应，这将会在欧盟范围内在药物的整个生命周期中解决药品不良反应问题提供独特的机会。

欧盟风险管理策略建议组成专家委员会在药品的整个生命周期中的安全管理给出建议。这个专家委员会将由药物警戒、药品临床安全、流行病学、生物统计、临床治疗等各个专业领域的专家组成。在建立专家网络以外，欧盟还将会出台法规将医药产品风险管理概念与药物的专利审批联系起来。

6 对我国药品安全管理的启示

在药品安全监管方面我国政府从法规完善到监测实施，做了大量有成效的工作^[14]。1998 年我国成立了国家药品不良反应监测中心。从 2001 年 11 月起国家食品药品监督管理局(SFDA)不定期向社会公开发布《药品不良反应信息通报》。2004 年 3 月，SFDA 和 (下转第 200 页)

应发生可能性。

另外制作穿心莲注射剂所需的辅料亚硫酸氢钠和琥珀酸酐也是值得关注的问题。笔者检索国外文献发现有亚硫酸盐引起过敏性哮喘样反应的报道。亚硫酸盐引起过敏反应的病理机制尚不清楚,但4例患者皮试阳性反应提示患者可能存在超敏现象^①。Nair B, Elmore AR对包括亚硫酸氢钠在内的亚硫酸盐进行安全性评估实验,结果表明,口服剂量的亚硫酸氢钠可引起胃粘膜增生^②。国外毒理研究表明,琥珀酸酐可引起小鼠死亡、上呼吸道炎症和胃损伤^③。因此考虑这两种辅料可能是穿心莲注射剂发生不良反应的原因之一。

总之,穿心莲注射剂引起不良反应的机制目前尚不明确,推测与患者过敏体质、给药剂量、药液滴速及药物本身的纯度、生产工艺、制剂等因素有关。建议药品生产厂家加强对产品质量及特异性毒理的分析研究,医护人员在使用穿心莲注射剂前应详细询问患者的药物过敏史;加强用药过程中的观察,注意谨慎合并用药,以减少不良反应的发生。

参考文献:

- [1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典(一部)[M].北京:化学工

(上接第196页) 卫生部联合颁布了《药品不良反应报告和监测管理办法》,并建立了药品不良反应监测信息网络系统;这些措施对公众的合理使用药品和保障用药安全起到了警示和指导的作用。但目前我国药品安全监管还应继续完善,及时借鉴先进国家的经验,跟踪国际药物监管动态,建立适合我国国情的相关的药品风险管理指导方案必将促进我国药品安全监管的发展。

参考文献:

- [1] Waxman, Henry A. The Lessons of Vioxx -- Drug Safety and Sales[J]. N Engl J Med 2005;352:2576-2578.
- [2] FDA Issues Final Risk Minimization Guidances [EB/OL]. <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2005/NEW01169.html>, 2005-07-20.
- [3] Premarketing Risk Assessment[EB/OL]. <http://www.fda.gov/cder/guidance/6357fnl.htm>, 2005-07-20.
- [4] Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment[EB/OL]. <http://www.fda.gov/cder/guidance/6359OCC.htm>, 2005-07-20.
- [5] Development and Use of Risk Minimization Action Plans[EB/OL]. <http://www.fda.gov/cder/guidance/6358fnl.htm>, 2005-07-20.
- [6] FDA[EB/OL]. <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/ANS00843.html>, 2005-07-20.

业出版社,2000,220-221.

- [2] 吴惠妃.穿心莲制剂的不良反应[J].中国药业,2001,10(8):63.
- [3] 彭六保,谭汝虹,周亚辉.穿琥宁注射液引起可逆性血小板下降[J].中国医院药学杂志,2002,22(1):63.
- [4] 胡安梅,邵杰,董志远.穿琥宁注射液引起血小板减少5例分析[J].河北医药,2003,25(11):867.
- [5] 王晓燕,吴学新,李君.穿琥宁引起的不良反应及病例分析[J].中国药事,2003,17(7):453.
- [6] 李爱珍,王德才.穿琥宁注射剂不良反应分析[J].中国中医药信息杂志,2003,10(2):70.
- [7] Wuthrich B, Huwyler T. Asthma due to disulfites Schweiz Med Wochenschr[J]. 1989 Sep 2;119(35):1177-84.
- [8] Nair B, Elmore AR; Cosmetic Ingredients Review Expert Panel. Final report on the safety assessment of sodium sulfite, potassium sulfite, ammonium sulfite, sodium bisulfite, ammonium bisulfite, sodium metabisulfite and potassium metabisulfite [J]. Int J Toxicol. 2003;22 Suppl 2:63-88.
- [9] National Toxicology Program . NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Succinic Anhydride (CAS No. 108-30-5) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies)[J]. Natl Toxicol Program Tech Rep Ser. 1990 Jan;373:1-173.

(收稿日期:2005-07-15)

[7] FDA[EB/OL]. http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/lotronexqa_0602.htm, 2005-07-20.

[8] Prescribing Program for Lotronex [EB/OL]. <http://www.lotronex.com/approvalpopup.htm>, 2005-07-20.

[9] FDA Announces Enhancement to Isotretinoin Risk Management Program[EB/OL]. <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2004/ANS01328.html>, 2005-07-20.

[10] 张艳萍,唐之康.FDA宣布增强Accutane风险管理项目[EB/OL]. 国际食品药品化妆品网. http://www.fdc-intl.com/detail_info/detail_878.html, 2005-07-20.

[11] European Risk Management Strategy:Progress to date and next steps [EB/OL].<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/phv/13625305en.pdf>, 2005-07-20.

[12] Progress report of the ad hoc working group on the implementation of the European Risk Management Strategy[EB/OL]. http://heads.medagencies.org/heads/docs/HMA_2ndreport_20050511.df, 2005-07-20.

[13] Action Plan to further progress the European Risk Management Strategy [EB/OL].<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/phv/11590605en.pdf>, 2005-07-20.

[14] 国家食品药品监督管理局药品评价中心.全国第二次药品不良反应监测工作会议资料汇编. 2004.

(收稿日期:2005-07-28)