

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

边博洋，常 峰，邵 蓉（中国药科大学国际医药商学院，南京 210009）

摘要：从“万络事件”和“欣弗事件”中，探寻中美两国对药品风险管理手段的差异，从中为我国药品安全管理提出可行性建议。通过例证法分析两国在药品风险管理手段中的不同。我国在药品风险管理中主要采取行政手段进行管理。而在新的形势下，一方面在重视行政监管的同时加强对企业的技术性支持；另一方面在保证原有审查方式的同时，应当重视药物流行病学研究结果。

关键词：药品风险管理；万络；欣弗；药物流行病学

中图分类号： 文献标识码： 文章编号：1002-7777(2007)12-0956-05

The Enlightenment of FDA's Drug Safety Risk Management Final Guidelines to Drug Safety Risk Management in China

Bian Boyang, Chang Feng and Shao Rong (China Pharmaceutical University the International Pharmacy Business School, Nanjing 210009)

ABSTRACT From “VIOXX accendent” and “Xinfu accendent”, we want to find the difference of tool for the drug risk management and make some feasible suggestions for drug safety management in China. We use the case study on two drug safety accedents on China and USA to analysis the difference of drug safety managements between two countries. In china, SFDA used administrative means in drug safety managements. In future, SFDA should emphasise in two aspects: First, give technical guideline for enterprises while still pay attention to administrative management. Second, SFDA should emphasise on the research results of pharmacoepidemiology.

KEYWORDS drug risk management; VIOXX; Xinfu; pharmacoepidemiology

药品上市后，人们在接受药物治疗时都希望药品安全有效，但药品安全并不意味着药品的不良反应为零，安全的药品意味着以合理的风险最大限度的获得预期的治疗利益。药品上市后的风险管理一直是各政府部门监管的重要环节，其目的就是要尽最大的可能，预防潜在的风险，并且在发现潜在的风险信号时，及时采取有效的措施，在最短的时间内将药品风险的发生率和损伤程度降到最低。

在2004年美国发生的“万络事件”和2006年我国发生的“欣弗事件”过程中，两国药品监督管理部门分别采取了不同的措施，使得药害事件的影响得到降低。我国对于“欣弗事件”的处理是属于通过行政手段进行的事后管理。而美国FDA在“万络事件”后所采取的药品安全风险管理模式则

是依靠技术支持、合理利用和新的科技手段对药品安全风险进行控制，其中的一些尝试和成果是非常值得我国药品监督管理部门学习借鉴的。

1 美国“万络事件”及FDA风险管理指南

1.1 “万络事件”发生始末

1996年11月，Merck公司的研究者就开始严肃地讨论罗非昔布的潜在风险。1999年5月，罗非昔布在美国上市。2000年10月公布的VIGOR研究（即Vioxx胃肠反应研究）意外发现罗非昔布组心肌梗死发生率“异常”^[1]。2001年2月，FDA召开的咨询委员会议认为，罗非昔布的利大于弊，建议修改说明书^[2]。2002年7月，FDA批准修订的罗非昔布说明书：不推荐大剂量（50mg/d）长期应用；同时批准罗非昔布（25mg/d）新的

适应症类风湿关节炎。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^[3]。

1.2 “万络事件”中暴露出的问题

虽然 FDA 对罗非昔布的不良反应报告给予一定的关注，并部分资助了一项 2001 年开始的利用健康维持组织 (HMO) 的医疗管理数据库开展的流行病学研究 (Kaiser 研究)。但由于 FDA 不重视有关流行病学研究，还因为内部审阅的“作梗”而使 Kaiser 研究没能在罗非昔布撤市前及时地公布全文^[4]。FDA 在撤市后听证会上的说明中指出：自罗非昔布上市后，所有涉及长期应用的临床试验都安排了心血管安全问题的内容，包括安全监察员对数据的监测和专家对心血管事件的盲法评估；由于需要严格地、恰当地考虑许多重要的风险因素的作用，在现实的患者人群中，对心脏急症或中风的药物因素进行流行病研究不大容易，且其结果也很难解释。但有学者指出虽然有关流行病学研究存在局限性，但应该注意到许多独立的研究重复证明罗非昔布心血管毒性的事实，所以有必要了解流行病学研究在发现和验证这类不良反应中的作用，考虑实行前瞻性队列研究的可能性^[5]。

1.3 FDA 风险管理指南介绍

为改正自身在药品风险管理中存在的问题，在罗非昔布事件 6 个月后 FDA 发布了关于药品风险管理的 3 个最终指南^[6]。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。

这 3 个指南从上市前、上市后、企业自身控制 3 个角度对药品风险管理提出建议。在上市前后的试验和药物警戒方面^[7-8]，FDA 吸取了“万络事

件”中对于药物流行病学研究不够重视的教训，增加了一系列用于评价药品安全性危险因素的药物流行病学常用方法，并利用登记记录系统和问卷调查从多渠道收集信息，从文献报道、医师记录等多方面识别安全信号，评价影响不良反应的各个因素。

其中最为特殊的风险最小化执行方案制定与应用指南^[9]，则从企业角度出发制定有效的风险管理措施，以应对突发的药品安全事故。在该指南中，FDA 建议企业制定适于其自身的风险最小化执行方案 (Risk Minimization Action Plan, RiskMAP)^[9] 用以应对那些常规过程中无法解决的问题。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。RiskMAP 主要手段有 3 种，分别为：(1) 目标教育及外展计划 (Targeted Education and Out-reach) 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；(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；(3) 绩效相关评价系统 (Performance Linked Access Systems) 该方法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。

FDA 对企业制定的 RiskMAP 手段评价提出建议。FDA 建议 RiskMAP 评价计划应当根据特定产品而制定，并设计对其目的是否可以通过 RiskMAP 组成目标和工具而达成，并在指南中给出了范例。同时 FDA 要求企业分析评价结果和报告以下数据：(1) 数据；(2) 所有分析；(3) 关于 RiskMAP 有效性的结论；(4) RiskMAP 改进意见。然后 FDA 将根据其对该领域及其他风险评估指南对该 RiskMAP 进行评估。最后，FDA 计划旨在帮助企业建立自身的 RiskMAP 而开设 RiskMAP 网站，在其上公布现今所有已实施的 RiskMAP 及其工具和相关信息，并以概要形式公

布其他已讨论或存在的关于以风险最小化为目标的 RiskMAP 工具的有效性。这些概要将可能来源于 FDA 顾问委员会会议中对特定 RiskMAP 有效性进行讨论和改进的材料。这种尝试可以被认为是 FDA 作为药品监督管理部门在行使药品监督管理权力的同时，对企业提供技术支持的一个重要表现。

1.4 FDA 风险管理指南的实施

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执行行动。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，仍然对 FDA 的药品监管有着深远的影响。

基于 3 个指南的精神，FDA 在 2006 年 3 月 1 日启动异维 A 酸的风险管理计划，称之为 iPLEDGE。该计划旨在防止怀孕妇女使用可能会造成新生儿出生缺陷的异维 A 酸。FDA 则与生产者和 iPLEDGE 系统开发商紧密合作，为生产者提供技术支持。其合力开发出的 iPLEDGE 系统贯穿于异维 A 酸流通使用的各个环节——批发商、医生、药店、患者。该登记系统还建立患者的身份证系统，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。只有在取得妇女孕检阴性结果后才能给患者开具处方或出售该药品，以此达到在保证药品疗效的前提下，降低异维甲酸的已知风险。

2 中国“欣弗事件”及 SFDA 处理结果

在 2006 年的夏，一种商品名为“欣弗”的克林霉素磷酸酯葡萄糖注射液成为了举国瞩目的焦点。患者静脉点滴输入“欣弗”注射液后，出现了胸闷气短症状，并伴有抽搐、哆嗦、呕吐。重症者直接导致死亡或引起过敏性休克、肝肾功能损害等严重不良反应。截至 2006-08-17，它在我国已造成了 99 例不良反应事件，其中 10 人死亡。

2.1 “欣弗事件”始末

2006-07-22，青海省药品不良反应中心得到有关“欣弗”注射液的不良反应报告。7 月 27 日，国家食品药品监督管理局（SFDA）在其网站上发布“欣弗”注射剂的不良反应警告。7 月 28 日，SFDA 派遣调查组奔赴安徽调查事故原因^[10]。8 月 4 日，SFDA 要求在全国范围内召回“欣弗”注射液。8 月 14 日，超过 120 万瓶“欣弗”注射液被召回，173007 瓶在召回途中，另有 403170 瓶被异地封存^[11]。8 月 15 日，调查组发现事故原因是企业擅自缩短灭菌时间而引起细菌污染，造成 6—7 月间的 5 批产品出现问题。在整个调查过程中，卫生部与 SFDA 通力合作，于 7 月 29 日派出调查组奔赴哈尔滨，并在两天后公布针对“欣弗事件”的医疗应对措施。8 月 3 日，卫生部针对“欣弗事件”启动紧急报告系统。

2.2 “欣弗事件”中 SFDA 的表现

在处理“欣弗事件”中，我国不良反应监测报告体系及药监系统所表现出来的效率是非常高的。相比于国外处理突发药害事件的速度和效率而言，我国这次对“欣弗事件”的行政效率之高甚至为国外学者所称道。据笔者了解，有国外学者在对我国“欣弗事件”进行研究并发表论文过程中，美国《药物流行病学和药品安全》杂志的编辑曾对其文中我国处理“欣弗事件”的进度感到质疑，认为可能存在不实之处。后经过证明后，该刊编辑称赞我国处理突发药害事件的效率之高实在令人称道。

这一切结果的取得与近年来我国药监部门对药品不良反应监测和事故通报措施的极大重视是分不开的。一方面，我国近年来在全国开始实施传统中药和化学药品的系统性不良反应监测报告制度。使我国药品不良反应报告数量逐年上升，从 2000 年的 4708 例到 2005 年的 17300 例^[12]。另一方面，经历了“非典”的我国政府意识到对公共卫生突发事件的及时报告制度的重要性。在“欣弗事件”中，我国卫生部于 8 月 3 日启动紧急通报系统，向社会各界及时通报 SFDA 和卫生部对“欣弗事件”的调查进度和不良反应的表现及治疗方案。这次事件中政府和社会公众之间的及时交流使得政府在突发事件下依然保持良好和稳定的社会秩序。

3 我国药品风险管理的健全和完善

任何药品都可能存在风险，对于药品风险管理的目的就是从各个方面出发避免和控制药害事件。我们应该看到我国药品监督管理部门在处理突发事件中取得的长足进步。这是我国药品监督部门多年

工作付出努力所换来的成果。然而仅仅在行政监管工作上的努力并应用行政行为对突发性事件进行事后管理，对于我国药品安全风险管理的发展仍然是不够的。而美国对于风险管理的经验可以给我国带来非常大的启示：一方面，在重视行政监管的同时加强对企业的技术性支持；另一方面，在保证原有审查方式的同时，应当重视药物流行病学研究结果。

3.1 加强对企业的技术性支持

从 3 个最终指南中我们不难看出，FDA 对于药品安全风险管理除了实施监督管理职能之外还开始对企业进行一定的技术性支持。FDA 建议企业根据自身特定产品的情况制定相应的 RiskMAP，并设计相应的控制手段（FDA 将其称之为“工具”）。FDA 欢迎企业就各种实施方案向 FDA 征询意见，FDA 下设的 CDER 的药品安全办公室（ODS），CBER 的生物统计和流行病学办公室，或 CDER 的仿制药办公室等部门会帮助企业改进 RiskMAP。企业也可以就 RiskMAP 与 FDA 在预定会议上（例如 II 期临床结束时）进行讨论。为了使企业在与 FDA 的会议中得到最大的成果，FDA 明确要求企业提交包括 RiskMAP 的基本原理和数据等背景信息和讨论问题并就此在指南中给出范例。CDER 和 CBER 的工作中也都针对 RiskMAP 的评审制定政策和程序手册（MaPPs）或标准操作规程（SOPs）^[9]。同时 FDA 计划旨在帮助企业建立自身的 RiskMAP 而开设相应的 RiskMAP 网站，在其上公布现今所有已实施的 RiskMAP 及其工具和相关信息，并通过概要形式公布一些已存在的 RiskMAP 工具的有效性。这些概要将可能来源于 FDA 顾问委员会会议中对特定 RiskMAP 有效性进行讨论和改进的材料。这种尝试也是 FDA 作为药品监督管理部门在行使药品监督管理权力的同时，对企业提供技术支持的一个重要表现。

我国药品监督管理部门在长期的监管过程中，由于人员和条件的限制，一直以来主要是以行政监管为主，没有机会对医药企业提高有效药品安全风险管理的技术性指导和支持。这种技术性支持包括为企业风险管理执行方案提供咨询，为企业风险管理手段提供范本等等，在这一方面药监部门可以广泛的同从事这一领域研究的高校和科研院所进行交流与协作，共同开办药品风险管理方案研究小组，依靠高校和科研院所的实力开发有效的执行方

案和具体的控制手段。

3.2 重视药物流行病学研究结果

药物流行病学（pharmacoepidemiology，PE）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。它是临床药理学与流行病学相互渗透而发展形成的一门交叉学科。在实际应用中，药物流行病学为社会提供大范围人群的药物使用信息，提供有关药物在人群应用中的利弊分析（risk—benefit ratio）信息，为药品上市后监测（post—marketing surveillance）、上市药品再评价（reevaluation）及临床合理用药（national drug use）提供决策依据^[13]。

临床实践中造成对患者的药源性损害的因素十分复杂，有药物不良反应，临床用药错误，药品质量缺陷，不合理的合并用药以及药物用于特殊人群所产生的非预期不良反应，甚至还有假药、劣药造成的临床伤害。迄今为止，我国几乎所有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，很少根据药物流行病学研究结果。事实上根据前者决策的上市药品在结果观察中仍然可发现不良反应。而药物流行病学除宏观上指导临床合理用药外，也可通过调查、分析，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。因此为了提高药品监管部门的水平，就应当在重视原有规定的基础上，注意借助于药物流行病学方法，调查不良反应与药品的因果联系和不良反应的发生率，对药品使用的利弊做出客观评价。

参考文献：

- [1] Merck & Co, Inc. Merck announces voluntary worldwide withdrawal of VIOXX [EB/OL]. 2004-09/2004-12. www.merck.com,
- [2] Kweder S. Drug regulation in controversy: Vioxx [EB/OL]. 2004-11-10/2004-12. www.fda.gov/cder/drug/infopage/vioxx/vioxx-kweder-20041110.ppt.
- [3] Waxman, Henry A. The lesson of Vioxx—drug safety and sales [J]. N Engl J Med, 2005, 352: 2576
- [4] Tanne J H. FDA will increase post marketing surveillance of drugs [J]. BMJ, 2004, 329: 1203
- [5] Topol E J. Falling the public health—rofecoxib, Merck and FDA [J]. N Engl J Med, 2004, 卷(期): 1707

(下转第 985 页)

表 1 盐酸纳洛酮中各有关物质的测定结果

批号	去甲氧吗啡酮 (%)	Δ^7 -纳洛酮 (%)	2,2'-双纳洛酮 (%)	总杂质 (%)
020121	0.02	0.06	0.03	0.38
030901	未检出	0.02	0.02	0.10
000816	0.02	0.03	0.03	0.23

表 2 盐酸纳洛酮注射剂中有关物质的测定结果

批号	杂质 2,2'-双纳洛酮(%)	总杂质(%)
0312191	0.2	1.2
0412301	0.5	2.3
0512261	0.3	0.9

3 讨论

3.1 有关杂质的测定

杂质去甲吗啡酮和 Δ^7 -纳洛酮为生产过程中引入的杂质,而杂质 2,2'-双纳洛酮为降解杂质,所以盐酸纳洛酮原料药对以上 3 种有关物质均进行了测定,而注射液只测定了降解杂质 2,2'-双纳洛酮。

3.2 色谱柱的选择

参考英国药典,实验中曾试用了 C₈ 柱(如 Zorbax Eclipse XDB-C₈ 和 Inertsil C₈ 柱),通过调节流动相梯度,同样也可达到良好的分离效果。但杂质 2,2'-双纳洛酮在某些品牌的 C₈ 柱(如 Spherisorb C8 柱)上拖尾十分严重,影响检测。而且考虑到 C18 柱使用更为普遍,选择范围大,因此本文最终选用了 C₁₈ 柱。

3.3 有关杂质的定位

杂质 Δ^7 -纳洛酮和 2,2'-双纳洛酮对照品均较难得到。在缺少杂质 Δ^7 -纳洛酮对照品的情况下,通过试用不同品牌的 HPLC 色谱仪和色谱柱证明,只有杂质去甲吗啡酮和纳洛酮色谱峰的分离度不小于 7.0 时,盐酸纳洛酮和 Δ^7 -纳洛酮才能完全分离。另外杂质 2,2'-双纳洛酮的保留时

(上接第 959 页)

- [6] FDA. FDA issues final risk minimization guidances [EB/OL]. 2005-07-20. http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2005/NEW_01169.html.
- [7] FDA. Premarketing risk assessment [EB/OL]. 2005-07-20. <http://www.fda.gov/cder/guidance/6357frd.html>.
- [8] FDA. Good pharmacovigilance practices and pharmacoepidemiologic assessment [EB/OL]. 2005-07-20. <http://www.fda.gov/cder/guidance/6359OCC.html>.
- [9] FDA. Development and use of risk minimization action plan [EB/OL]. 2005-07-20. <http://www.fda.gov/cder/guidance/6358fn1.html>.

间较长,必须对其色谱峰进行定位,避免其未流出时梯度洗脱程序已结束而造成杂质漏检。2,2'-双纳洛酮色谱峰的定位可通过以下方法进行^[5]:取盐酸纳洛酮对照品适量,加 0.1 mol·L⁻¹ 的盐酸溶液溶解,制成每 mL 含 1 mg 的溶液,量取该溶液 5 mL 置 25 mL 量瓶中,加 0.1 mL 三氯化铁试液,置沸水浴中加热 10 分钟,冷却至室温,用水定容至刻度,摇匀,同法测定后可确定 2,2'-双纳洛酮色谱峰的位置。最后在计算时引入相对响应因子(2,2'-双纳洛酮和 Δ^7 -纳洛酮的相对响应因子分别为 2.16 和 1.83),采用自身对照法测定盐酸纳洛酮及其注射液中的有关物质。

3.4 流动相的比例调节

2,2'-双纳洛酮出峰时间较晚,较容易造成峰形展宽,所以原料及注射液进行有关物质检查时,需调节流动相中水相与有机相的比例或调节梯度洗脱程序,使 2,2'-双纳洛酮的出峰时间适宜。

3.5 pH 调节

盐酸纳洛酮及其注射液有关物质检查时,流动相的 pH 对 3 种杂质的分离有很大影响。随着 pH 值的增大,各杂质的出峰时间变小,而且与主峰盐酸纳洛酮之间的分离度也变小。试验表明,在 pH 2.0 时峰的对称性和分离度均最好。

参考文献:

- [1] 中国药典 [S]. 二部, 2000: 620
- [2] 胡宏刚, 张俊, 赵庆杰, 等. RP-HPLC 法测定盐酸纳洛酮原料药含量及相关物质 [J]. 药学服务与研究, 2006, 6 (1): 57
- [3] 刘亚琴, 高永良. HPLC 法测定盐酸纳洛酮鼻腔喷雾剂的含量及有关物质 [J]. 解放军药学学报, 2004, 20 (3): 181
- [4] EP [S]. 5ed. 2004: 2080
- [5] USP [S]. 28ed. 2005: 1329
- [10] China Daily. Drug that has sickened dozens banned [EB/OL]. China Daily. 2006-08-04 [2007-4-8] http://www.chinadaily.com.cn/china/2006-08/04/content_657281.htm
- [11] 国家食品药品监督管理局. 关于安徽安源制药厂生产的克林霉素磷酸酯葡萄糖注射液调查结果 [EB/OL]. <http://www.sFDA.gov.cn/cmsweb/webportal/W4291/A64013316.html>
- [12] Zhou Y, Miller V, Hogan M, et al. An overview of adverse drug reaction monitoring in China [J]. Int J Pharm Med, 2006, 20 (2): 79
- [13] 曾繁典. 药物流行病学与药物警戒 [J]. 中国流行病学杂志, 2004, 13 (6): 285