

上市后中成药临床安全性再评价的现状、问题与展望

郑文科

(循证医学教育部网上合作研究中心天津分中心,天津 300193)

摘要: 文章对目前我国中成药临床安全性评价现状进行了客观阐述。中成药安全性问题已经引起社会的广泛关注,既往的中成药临床安全性评价存在各种局限性,缺乏科学证据,因此,上市后中成药临床安全性评价工作刻不容缓。目前,国家监管部门、科研院所、医药企业等各方面正积极探索,开展相关工作,取得了可喜成绩。但其中仍存在诸如相关规范、顶层设计、质量控制、利益相关性等各方面的问題,需要进一步完善中成药安全性评价体系。

关键词: 临床评价;安全性;中成药;上市后

中图分类号: R2-03

文献标志码: A

文章编号: 1673-9043(2017)05-0333-04

我国应用中成药防治疾病历史悠久,随着部分中成药走入欧盟^[1],进入美国食品与药品监督管理局(FDA)视野,其影响力正逐渐波及全球^[2],但中成药的逐步现代化、国际化,也对其提出了更高要求。尤其是近年来,中药安全事件屡见报端,人们从“中药安全无毒”的片面认识走入了“中药谋财害命”的另一个片面认识,其安全性问题成为医药界乃至社会各界所关注的热点^[3-5]。

此外,药物不良反应的发现与风险控制存在时滞现象^[6]。这也是包括化疗药在内所有药物安全性评价面临的问题。因此,大部分中成药在临床广泛使用的同时,其安全性缺乏科学的临床证据,上市后临床安全性再评价工作刻不容缓^[7]。

1 现状与问题

目前,国家监管部门及中医药行业针对中成药上市后安全性再评价开展了大量工作,取得了可喜成绩。

国家层面,国家食品药品监督管理局于2009年出台了359号文件,要求对中药注射剂进行安全性再评价,于2010年出台的395号文件发布了中药注射剂安全性再评价7个指导原则;并先后要求对双黄连、参麦、鱼腥草、鱼金等4个注射剂品种开展安全性再评价工作,提升了中药注射剂行业标准^[8],同时使其他品种生产企业增加了紧迫感;丹红注射

液、热毒宁注射液等品种的临床安全性评价研究被列入了国家科技计划并已开始实施。2017年2月,国家食品药品监督管理总局毕井泉再一次指出,要启动中药注射剂药品安全性、有效性的再评价工作^[9]。

中医药界也立足于行业,对中药安全性再评价的方法学开展顶层设计。研究者借鉴美国、英国、欧盟等国家和地区的药物安全性评价理念,结合中国中药特点,逐渐引入药物警戒方法以及数据挖掘技术^[10-15],并在实践中不断完善;引入代谢组学、层次分析法等现代方法和技术进行中药安全性评价^[16-18];病证毒理学的提出,为评价中药在临床应用中可能表现出的特异质毒性提供了安全性评价新思路^[19];开展平台建设,包括医院信息系统(HIS)、实验室信息系统(LIS)等的使用及数据管理、数据挖掘工具的研发^[20-21]。目前,不良反应监测是中药临床安全性评价的重要方法之一,被越来越多的应用于中成药安全性评价当中,其体系也正不断完善^[22]。2015年,国家食品药品监督管理总局通过全国药品不良反应监测网络收到国家基本药物中成药共203个相关品种的报告98 176例次,其中严重报告5 480例次,占5.6%。中药注射剂安全状况与全国整体情况基本一致。2015年全国药品不良反应监测网络共收到中药注射剂报告12.7万例次,其中严重报告9 798例次(7.7%)。2015年中药不良反应/事件报告中,注射剂占比例为51.3%^[23]。

作者简介: 郑文科(1982-),男,博士,助理研究员,研究方向为中医药临床评价。

中国中医科学院的研究团队在安全性再评价方法的建立方面进行了有益探索^[24-26],并整理出版了安全性再评价专著^[27-28],提出建立中药上市后安全性评价证据体的概念^[29],为研究者与企业提供了方法学借鉴;广东省不良反应监测中心对参芪扶正注射剂开展了16 000例的不良反应集中监测研究^[30-31],为其他中成药品种的安全性再评价主动监测起到了引领作用。

上海不良反应监测中心对中药注射剂进行安全性评价,在自发呈报系统的应用方面进行了实践^[32]。此外,广西梧州制药等部分企业积极开展各自中药品种的安全性评价主动监测,并制定品种风险管理计划。

目前,天津中医药临床评价研究所承担了热毒宁、血必净、血塞通、舒血宁等中成药品种的安全性评价工作。应用循证医学理念和方法,对特定品种进行系统的文献研究,并根据文献研究结果、品种特点进一步明确原始研究的评价目的,科学顶层设计,组织专家优化方案,遴选各级医院开展大规模(10 000~30 000例)的医院集中监测,并不断完善安全性评价方法,做到精细化的过程管理,加强第三方稽查和评价,确保研究实施的质量。同时联合国家药监部门,制定中药上市后临床安全性评价技术指导原则,希望对今后中药的安全性评价有所促进。

总体来说,中国在中药安全性评价方面取得了长足进步,但是仍然存在较突出的问题。

1)缺乏公认的中药上市后临床安全性评价规范,科研单位以及企业在安全性再评价工作中无章可循,操作过程的质量难以控制。基于此,相关的科研团队积极探索,已经取得了一定成绩。中华中医药学会制定了“中成药上市后安全性医院集中监测技术规范”的团体标准,张俊华等^[33]组织领域内的专家学者形成了“中药注射剂临床安全性集中监测研究设计与实施专家共识”,两者均从科学性和操作层面进行了规范,但由于发布时间较晚,行业内重视程度不够,尚待进一步推广。

2)目前中药临床安全性评价以二次研究为主,原始研究不多。而原始研究中,中成药的临床安全性评价,多集中在注射剂,对于口服制剂,由于社会关注度以及企业意识薄弱,开展安全性评价的品种并不多见。同时,由于并无统一规范,多数研究质量不高,严重影响了评价结果的客观性。

3)安全性评价与有效性评价不同。有效性评价多采用随机对照方法,证据级别较高,而安全性研究,少有单独研究者,多为散见的病例报道,通过查阅文献发现,病例报道的存在不规范、信息不全、重要信息缺失,难以准确进行不良反应的风险因素分析;缺乏大规模的全面系统性研究,难以发现药品在不良反应发生率、严重程度特殊人群、合并用药等危险因素方面的信息。

4)以不良反应监测为主的自发呈报系统中,漏报现象严重^[23]。自发呈报系统是中药临床安全性事件评价的重要手段之一,可广泛收集药品不良反应信息,然而,由于该方法需要临床医务工作者自发上报系统,无强制性要求,因此,对于哪些可以上报,哪些不必上报,其决策权在于上报者。临床医务人员鉴于工作繁忙,或限于个人对不良事件存在不同看法,往往选择不报,而这严重影响药物安全性评价的真实性。

5)临床研究中,中医药特色体现不明显,对中西药联合使用的风险分析不足,而中西药联用可能是导致不良反应的主要因素之一,但由于干预措施较多,其关联性难以判断^[34],需要在临床安全性评价方法学上有所突破。

6)安全性评价结论过于简单或含混不清,如仅通过少量病例的临床对照观察,即得出所观察药物是安全的^[35],中成药不良事件发生的原因简单归为未在中医理论指导下应用、未经辨证论治等。该类研究,不但浪费大量有用数据,没有做到深度挖掘,而且可能会对药物安全性做出错误判断,为安全用药埋下隐患。

7)以企业为主导的临床研究,可能存在利益相关等因素的影响。由于在观念上对药品安全性存在误区,认为没有发现药品不良事件或者不良事件发生数少即为安全,这是错误的。药物最大的危险在于不知道其危险在哪。由企业主导的临床安全性研究,可能存在利益相关而掩盖大量不良事件,进而影响其客观评价。

2 待开展工作

基于以上存在的问题,建议目前开展以下工作。

1)根据目前已经开展的工作,结合实践经验和国内外化药临床安全性评价成功范例,制定符合中成药特点的上市后临床安全性再评价技术指导原则,由国家权威部门发布,并进行推广。中药临床安全性评价有法可依,进而保证研究质量,也利于同

类药物研究间的数据比较或合并。提高研究质量,降低研究成本,减少不必要的研究投入。

2)针对目前多数原始研究质量不高,数量不多的现象,建议开展高质量的中成药上市后临床安全性再评价原始研究,为今后原始研究提供范例,也为二次研究提供高质量的数据资料。安全性是每一种药物都要明确的,不仅仅是中药注射剂,口服制剂也应当开展。

3)对待评价的中药品种进行科学规划、全面收集中药品种相关信息,根据品种特点进行有针对性的、有系统的评价,选择合适的评价方法,制定科学严谨的顶层设计。研究方法包括对照试验研究,也包括真实世界研究,根据具体的研究目的可以选择相应的研究方法。

4)尽快制定中成药不良事件/反应报告规范,按照严重程度、不良反应类型等进行明确分类,并正确区分中成药正常作用与不良反应。做好安全性评价的顶层设计是把好入口关,而对相关报告进行规范,则是把好出口关。报告中做到不漏掉每一个安全性评价的关键指标,对后期的二次研究做好基础工作。

5)由于真实世界研究样本量大,质量控制是难点。因此,必须制定严格的临床安全性再评价研究质量控制标准,如多级质量控制,三级监查,第三方稽查等,从而保证良好的研究方案得以成功实施。

6)在方案制定过程中,需注重多学科交叉,引入其他学科先进的科学技术和方法,如电子化数据管理系统,大数据采集技术,数据挖掘方法等,创新中成药安全性评价方法与手段。

7)药物安全性评价是一项系统工程,包括对企业人员、医务人员、患者、媒体等多方面的药物安全性知识普及,明确不良反应与不良事件的区别,了解不良事件与药物相关性的判断标准,以及对药物安全性的正确观念,不瞒报、不谎报,客观评价药物安全性,人人参与,是对药物负责,对自身负责,也是对社会负责。注意政、产、学、研、用,多方合作,加强药物不良反应监测,完善监测体系,最终实现药品风险最小化。

3 前景与展望

在国内广泛开展上市后中成药临床安全性再评价工作过程中,可能会遇到一些困难,如中成药成分复杂,中药安全性再评价尚无国际先例,只能参考化学药物的国际相关法规或规范,结合中药特

点与中国国情,探索性地制定技术规范,难免有疏漏和不足之处;与有效性评价以及化药的评价相比,国内中药安全性评价方面的人才匮乏;由于生产质量标准问题,中药安全性再评价目前仅限于上市中成药,在安全性评价体系不断完善的同时,可以考虑扩大评价范围,对中药饮片、院内制剂等其他临床应用的中药进行安全性评价。

此外,在中药安全性评价过程中,还需要转变观念,改变中药安全性评价唯成分论的做法,积极主动地抑毒减毒,严格控制适应症,减少不合理用药,加强临床监测与研究,促进中药安全性评价的不断深入与完善^[36]。

随着中国政府、企业、科研机构等各界人士的共同努力,已有部分成果,如相关的规范的征求意见稿^[37],相信中药的上市后安全性评价体系将不断完善,中药质量不断提升,中医药的现代化,国际化终将实现。

参考文献:

- [1] 张伯礼,陈传宏. 中药现代化二十年:1996-2015[M]. 上海:上海科学技术出版社,2016.10
- [2] 复方丹参滴丸成为全球首个圆满完成美国FDA三期临床试验的复方中药[OL]. 新华网 http://news.xinhuanet.com/food/2016-12/24/c_1120180357.htm.
- [3] 中药注射液: 尽管谋财, 请勿害命! 冰川观察 <http://business.sohu.com/20170118/n478992904.shtml>.
- [4] 饶毅. 中药注射剂是伪科学是谋财害命[OL]. <http://www.cn-healthcare.com/article/20170116/content-488886.html> appfrom=jkj&from=groupmessage.
- [5] 刘兆平,汪怀山. 中药注射剂安全性现状与挑战[J]. 临床药物治疗,2009,7(2):18-22+62.
- [6] 李廷谦,王刚,王蕾. 循证医学与中药上市后的再评价[J]. 中国循证医学杂志,2004,4(4):217-221.
- [7] 马飞. 谢雁鸣:上市后再评价提升中成药价值[N]. 医药经济报,2016-11-28(015).
- [8] 颜敏. 中药注射剂安全性再评价工作进展[J]. 中国食品药品监管,2012,9(6): 62.
- [9] 毕井泉. 要启动中药注射剂再评价,争取年底实行电子申报和审评[OL]. 医药经济报 mp. <http://health.sohu.com/20170227/n481813718.shtml>.
- [10] 朱艳. 中药安全性监测评价新方法对降低中药不良反应的影响[J]. 中国实用医药, 2012,4(5): 134-135.
- [11] 童元元,杨金生,李长虹,等. 基于数据挖掘的中药安全性研究与思考[J]. 中国中药杂志,2011,36(21):3047-3050.
- [12] 陆荣展,相秉仁,徐建平. 决策树算法在药品GSP预警管理中的应用[J]. 医学信息学杂志,2009,30(5):29.
- [13] 傅政. Bayes方法筛选药物不良反应信号及利益风险研

- 究[D].上海:第二军医大学,2008.
- [14] 陈炯华,魏永越,孙 骏,等.基于数据挖掘的预警方法在双黄连注射剂不良反应监测中的应用研究[J].中国中药杂志,2010,35(3):308.
- [15] 于 静.基于期刊病例报告文献的补益中药安全性及影响因素研究[D].北京:中国中医科学院,2009.
- [16] 陆益红,黄 青,樊夏雷,等.代谢组学在中药安全性评价中的应用[J].药学进展,2010,57(9):406-410.
- [17] 郭 慧,崔 扬,王秋红,等.基于代谢组学技术的中药复方研究近况[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(1):213-219.
- [18] 袁继勇,李 炜,葛 斌,等.基于层次分析法的中药注射剂安全性评价[J].兰州大学学报(医学版),2012,55(4):23-26.
- [19] 王伽伯,崔鹤蓉,柏兆方,等.精准医学下的中药安全性评价策略和方法:病证毒理学[J].药学学报,2016,64(11):1681-1688.
- [20] 庄 严,谢邦铁,翁盛鑫,等.中药上市后再评价 HIS“真实世界”集成数据仓库的设计方法探讨[J].中国中药杂志,2011,36(10):2880-2882.
- [21] 杨 薇,谢雁鸣,王永炎.中医药临床实效研究——中药注射剂注册登记式医院集中监测方案解读[J].中国中药杂志,2012,37(12):2683-2685.
- [22] 宋海波,杜晓曦,任经天,等.不良反应监测对中药安全性评价的启示[J].中国中药杂志,2015,40(8):1620-1623.
- [23] 国家食品药品监督管理总局.国家药品不良反应监测年度报告(2015年)[OL].<http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0844/158940.html>
- [24] 陆 芳,高 蕊,唐旭东,等.如何制定临床试验的数据和安全监察计划[J].中国临床药理学与治疗学,2010,15(5):584-587.
- [25] 寇秋爱,赵素萍,冯国双,等.中药上市后安全性再评价方法探讨[J].中国中药杂志,2011,36(20):2771-2775.
- [26] 周 霁,连凤梅.中药上市后特殊人群有效性及安全性评价的若干思考[J].中国中药杂志,2011,36(20):2776-2778.
- [27] 王永炎,吕爱平,谢雁鸣.中药上市后临床再评价关键技术[M].北京:人民卫生出版社,2011.
- [28] 王永炎,杜晓曦,吕爱平.中药上市后临床再评价设计与实施[M].第1版.北京:人民卫生出版社,2012.
- [29] 廖 星,谢雁鸣.构建中药上市后安全性评价证据体的思考[J].世界中医药,2014,9(9):1141-1144.
- [30] 于 丽.科学评价中药注射剂的安全性[J].中国处方药,2009,7(1):43-45.
- [31] 钟振华.中药注射液首次启动 16000 例大样本安全性再评价[J].中国处方药,2009,7(3):175.
- [32] 姜慧芳,程能能,杜文民,等.2004-2008 年上海市中药注射剂不良反应报告分析[J].中国临床药学杂志,2011,20(2):108-111.
- [33] 张俊华,任经天,胡镜清,等.中药注射剂临床安全性集中监测研究设计与实施专家共识[J].中国中药杂志,2017,42(1):6.
- [34] 宋海波,韩 玲.中药肝损伤的流行特点、风险因素及评价[J].中国药理学与毒理学杂志,2016,30(4):291-305.
- [35] 杨 涛,陈丁丁.射干口服液的安全性评价[J].湖北中医杂志,2011,33(8):77-78.
- [36] 罗超应,罗磐真,李锦宇,等.基于复杂性科学探讨中药安全性评价[J].中国中医药杂志,2016,22(8):2929-2932.
- [37] 谢雁鸣,廖 星,赵玉斌,等.中药上市后安全性医院集中监测技术规范(征求意见稿)[J].中国中药杂志,2013,38(18):2919-2924.

(收稿日期:2017-04-21)

Present status, problems and outlook of safety evaluation for the proprietary Chinese medicine

ZHENG Wen-ke

(Tianjin Branch of the Ministry of Education Virtual Research Center for Evidence-Based Medicine,
Tianjin 300193, China)

Abstract: The article objectively discusses the present status of safety evaluation for the proprietary Chinese medicine in China. Traditional Chinese medicines' security issues have been caused extensive concern by society, there are many limitations of proprietary Chinese medicine in safety evaluation, for lack of scientific evidence, the post-marketing safety evaluation work of TCM is urgently needed. At present, the government, institutes, pharmaceutical companies of TCM and so on are actively exploring and carrying out related works, and have made gratifying achievements. But there still exist various aspects of related questions, such as the relevant specification, the top-level design, quality control, benefit and so on. There are some more work for further improving the safety evaluation system of proprietary Chinese medicine.

Key words: clinical assessment; safety; Chinese patent medicine; post-marketing