



药品上市后的监测(续)

郑国民(上海新兴医药股份有限公司, 上海 200135)

中图分类号: R181.3⁺5

文献标识码: B

文章编号: 1006-0111(2003)03-0186-07

2 药品上市后 ADR 监测方法

药品不良反应(ADR)的监测,在欧洲国家也习惯称为“上市后药物监测”,以1964年英国黄卡制度(Yellow Card System)的问世而宣告诞生。ADR的监测方法有自发报告系统(Spontaneous reporting system, SRS)、集中(或特殊)报告系统(Intensive Reporting System)、建立数据库和流行病学研究方法等多种方式。由于SRS一直是ADR监测的基本方式,近年来似乎已习惯于把一般的ADR监测看作是SRS。从历史上看,SRS一直是欧洲药政机构药物安全工作的重点,而美国、加拿大药政机构倾向于应用流行病学及数据库的方法,但近年也有变化,欧洲有发展数据库与流行病学方法的趋势,而美国则致力于提高SRS的数量和质量。

2.1 自发报告系统 美国的SRS是由美国食品与药品管理局负责管理。FDA自20世纪60年代初期开始收集ADR自发报告,从1983年起每年大约4万份。现在规定所有已批准新药产品的药厂必须15天内按规定的表格呈报有关药品的应用情况和不良反应事件,不管是否被认为与药品有关。应报告的范围包括:各种新的不良反应和不常见的、严重的不良反应以及不良反应率增加的药品。新的、意外的和严重的不良反应,将制成备忘录在FDA的管理人员中传阅,或以单行本——“药品不良反应集锦”在FDA内部发行。自发报告中得到的ADR资料最后集中到WHO的药品监测中心。为完善自发报告制度,美国又建立了几种有关ADR的登记制度,设立了ADR登记处,放射性药品登记处,药源性肝病登记处,药源性视觉损害登记处,药源性皮肤病登记处等。

法国以地区ADR监测中心为基础的区域化的药品安全性监测制度可能成为欧洲统一的药品安全性监测工作的样板。法国药品安全监测系统(Franch Pharmacovigilance System, FPS)建于1973年。1984年ADR报告成为法国医务工作者的法定

义务。FPS以地区ADR监测中心为主体组成的全国性ADR监测系统。目前,该系统由全国各地31个区域化中心组成系统网络,并接受法国国家药政局药品安全性监测协调委员会的技术指导。各地区中心负责收集本地区个体开业医师或医院专科医师的可疑ADR报告,并负责对这些报告进行科学评估,然后将评估结果同时报告至国家中心和反馈给报告者。此外,各地区中心还作为药品信息中心,负责答复各级医师提出的有关药品安全性问题,反馈相关药品不良反应信息。

我国ADR监测管理办法已于1999年颁布,标志着我国ADR报告制度已经开始实行。过去由于没有相应的要求,即使发现ADR,也存在有的报告,有的不报告的现象,不报告也不追究,结果既不了解某个药品是否真正安全,也无法对其安全性进行再评价。现在我们有了法规,而且新修订的《药品管理法》也明确增加了“国家实行药品不良反应报告制度”的条款,此举将进一步明确国家实行ADR报告制度的地位。将药品不良反应报告制度纳入法规管理轨道是一大进步,同时也是对ADR报告制度提出了更高要求。

实施ADR报告制度应该明确谁是ADR报告的责任者?①药品生产企业是研究、生产药品的单位,应是实施报告ADR的主体。我国《药品生产质量管理规范》中明确规定了投诉与不良反应报告制度。新药上市前,ADR的发现应该是该药研制单位的责任,它应该提供足够的ADR文件,但在新药审批中,常发现申报单位存在淡化ADR的倾向。Stephen认为新药上市后向处方方收集、评价、通报新药的主要责任应该是该药的主要研制单位与首家制药企业。多数国家对制药企业要求强制性报告。一般新的、严重的ADR要求限时快速报告,对一般ADR要求定期汇总报告。约25个国家,如美国、日本和欧盟国家,规定向政府报告所发现的ADR是制药企业应尽的责任和义务。主要从制药企业获得

ADR 信息的国家有德国、意大利、美国等。②药品经营企业应承担售出药物的 ADR 反馈信息的收集、报告义务,尤其是大众自行购用的非处方药物发生的不良反应,用药者首先找的是销售单位。所以药品经营企业也有责任将收集到的反馈信息按规定报告。③多数国家对卫生专业人员主要采用自愿报告方式,一些国家则是强制性报告。约有 10 个国家,如法国、德国、奥地利、西班牙、瑞典、挪威、葡萄牙、匈牙利等,规定医师必须报告所发现的可疑严重 ADR 病例。主要从医院和门诊医师直接获得报告的国家,如澳大利亚、法国、爱尔兰、荷兰、新西兰、北欧、西班牙、泰国、英国等。主要从住院医师获得 ADR 信息的国家,如日本、印度、罗马尼亚、保加利亚等。一些国家还接受来自药师、护士和消费者的报告。

哪种 ADR 要报告:多数国家对新药要求报告所有的 ADR,对老药则仅要求报告严重的、新的以及发生率增加的 ADR。为此,一些国家明确列出需要密切监测的新药品种。例如英国将这样的产品在国家处方集中标以黑三角,同时建议生产企业在药品说明书和广告中申明。新西兰和爱尔兰则选择一些品种列入重点报告计划中。

报告 ADR 的时限要求:约 18 个国家规定,严重的、新的 ADR 必须在指定时间内报告,当然规定的时限各国不同。例如,德国、法国、奥地利、芬兰、瑞士、韩国规定发现后要立即报告,英国规定要立刻报告,瑞典、挪威规定要迅速报告,南非规定为不许耽搁,澳大利亚为 72h,美国、日本、加拿大、意大利、巴基斯坦规定为 15d。对于程度不严重的和已知的 ADR,制药企业定期进行汇总报告,但各国的规定不完全相同。例如,澳大利亚规定新药上市后头 3 年必须每年汇总上报 1 次,法国规定上市后 2 年内每半年报告 1 次,以后 2 年每年 1 次,再之后每 5 年报告 1 次;德国规定上市后 2 年、5 年各汇总报告 1 次,此后每 5 年 1 次;美国规定上市后 3 年内每季度 1 次,以后每年 1 次。

病例报告因果关系评价方法:目前尚没有国际公认的方法。一般来说,多数国家目前对每份病例报告首先采用临床药理学方法进行个案审查来确定因果关系。由于临床药物引起的不良反应多种多样,因此经常造成因果关系的判断困难。例如,许多药物可引起皮疹,而有些食物也可使某些个体发生皮疹;头痛、震颤、精神改变是多种疾病所共有的症状;药物可以致畸,而多种物理化学因子也有致畸作

用;血液和神经毒发展甚慢,间隔时间较长,不容易辨认与药物之间的联系;有些药物在使用的末期才出现不良反应,甚至药物已排出体外后仍可引起异常反应;有的药物肝脏贮积后逐渐释放到体循环和其他部位后才表现毒性作用,尤其是药物不良反应又常与合并用药有关。所有在这些情况下,判断因果关系仅用病例报告的个例调查分析是很困难的,应在群体水平上进行流行病学研究(见药物流行病学研究方法),才能阐明问题所在。因此,有些国家主要采用统计学或流行病学方法进行分析评价。目前采用个案审查来确定因果关系的方法是用 Karch 和 Lasagna 所提出的标准:不良反应是在服药后还是在服药同时发生的;是否符合该种药物的不良反应类型;停药后是否有所改善;再次使用时是否重复出现和得到再次治疗;反应能否用已知疾病的特征和其他治疗解释。将符合以上五项条件的多少,判断为“肯定”、“很可能”、“可能”、“可疑”和“否定”见表 1。

表 1 药物不良反应的判断标准

标准	肯定	很可能	可能	可疑 ¹⁾
合理的时间顺序	是	是	是	是
已知药物反应类型	是	是	是	否
去除原因可以改善	是	是	是或否	是或否
再次给药可重复出现	是	? ²⁾	? ²⁾	? ²⁾
反应可有另外解释	否	否	是	否

注:1)有待进一步观察再分类;2)因医德所限不允许再重复。

自发报告系统(SRS)的长处:SRS 可以从新药一上市后即被置于被监测之下,同时也可对老药和许多不常用的药物进行监测。施行起来具有经济、简便的特点,观察范围可包括所有药品的全部用药人群,因为该监测方法可不分地区、单位,具有覆盖面大的特点。它的效用是既可揭示人群中某些罕见的 ADR,又可发现药品在整个市场使用周期出现的 ADR,特别是 SRS 可以对严重的 ADR 起到早期警报作用。Rossi 等^[1]曾对 1970 年收到的自报资料及其对药物标签修改所产生的影响进行过核查。以美国为例,FDA 于该年从所有收到的近 18 000 份报告(来源于医院、药厂、医生或其他专业人员)中,有 17 份的非预期作用(UDes)最后编入了 1980 年《医方案头参考》(Physicians' Desk Reference, PDR)的药物标签说明书中。从厂家于 1970 年上报的 10 000 份报告中,有 7 份导致 PDR 修改了标签资料;而医院工作人员该年上报的 7 500 份报告,导致标签修改者占 35%。虽然这只代表 1970 年收到的所有自报的 1%,但通过医生和其他专业人员的直接报告

却占 1980 年 PDR 中所有标签修改的 24%。仅就此项研究就可以看出 SRS 的重要意义及其对以后的安全用药所起到的重大作用。另外, SRS 也确实是在早期发现严重医学事件的最有效途径^[2]。为了使 SRS 达到有效的作用, 必须对收集的资料进行选择。首先应选择导致新入院或迄今已住院很久患者的 UDEs 上, 而且这些 UDEs 是与先天性异常、致癌和致死有关的。

SRS 的现存问题: 由于该报告制度本质上是自愿的, 所以在报告中存在一定的随意性, 许多人在报告时重视潜伏期短的, 忽视潜伏期长的; 重视重反应重的, 忽视反应轻的; 重视新上市的药品, 忽视老药, 而且容易出现一轰而上、一轰而下的情况, 报告的多少与实际发生的多少常不一致。在贯彻 SRS 的运转过程中, 会发生有意漏报的现象, 因为可能会使用药者把这种 ADR 误解为用药不当所引起的医疗事故。也有人可能会认为填表上报后会招来一些麻烦, 如对病例的审查和对细节的回顾等。另外, 许多国家规定药品生产企业必须收集、报告本企业产品的不良反应, 但不同企业的认真负责程度不同。认真负责的, 往往报告得越多, 似乎其产品的不良反应也就越多; 而不太认真负责的, 报告得就少, 似乎其产品的不良反应也少。这些都可能是 ADR 不能充分收集的原因。我国正在推动此项工作, 尤应引起管理部门高度重视。严格地说, 每一项严重的 ADR 都应及时报告, 不管这种严重 ADR 是否已由文献证实过, 因为任何医生都不能从自己发现的这一 ADR 中找到罕见事件的性质和频率的趋势; 也就是说, 只有在较多的同类型罕见事件报告汇集在一起之后, 才有可能弄清此罕见事件的性质和发生频率。因此, 要想 SRS 得以正常而有效运转, 不仅需要管理部门、医师和药师的通力合作, 而且也需要护理人员提供的观察情况。另外, 在所患疾病与不良反应的鉴别上也常存在业务技术上的不足, 再加上某些医务工作者参与此项工作不够热心等等原因, 导致漏报率较高。在人们可能见到的所有不良事件中, 实际上仅有 1%~5% 得到报道, 即使最敏感的 SRS 亦是如此。欧美各国都非常重视 SRS, 例如 1982 年, 美国的 ADR 上报率为 1000 名医生的 57.6 件, 但仅及加拿大、新西兰、英国、瑞典、丹麦的 1/3~1/2^[3]。经核查, 美国少报的原因是很少遇到其他国家所遇到的疾病, 并非人为的少报。最后的问题是往往在报告中不少达不到标准要求, 如内容繁杂、重点难定; 描述含糊、论断不确、剂量不明, 甚至还有不少题

外之言。国外学者把这类报告称之为“轶事般的报告”。在这类报告中, 有不少只不过是些假阳性而已, 需要进一步追询和核实资料。当然, 由于病人病情复杂, 用药情况千变万化, 大部分病例的用药与可疑不良反应之间的因果关系难以确定, 因而既或已确定了因果关系也难免发生错误。例如, 法国药品安全监测系统 (FPS) 因果关系评价结果采用的是极可能 (very likely, 14)、很可能 (likely, 13)、可能 (plausible, 12)、可疑 (possible/dubious, 11) 和不可能 (unlikely, 10) 五种结论, 每种结论均有明确的定义和标准。但最近一项研究, 由临床药理学家根据现有标准判断方法, 对 2 个月某地区开业医师报告的 75 个 ADR 病例采用盲法进行再分析, 结果发现临床医师判断为极可能或很可能占 60%, 而 32% 则被判断为不可能或可疑, 而根据现有标准, 特别是再激发试验结果, 89% 病例应为因果关系不明确或可疑, 而 11% 病例为很可能或极可能, 仅 6% 病例两者判断结果是完全一致的, 提示提高 SRS 报告病例质量的必要性。

尽管 SRS 存在着上述一些限定因素, 但对早期发现罕见而严重的 ADR 来说, 仍然值得推广并逐渐予以完善。我国已在很多地区试行过药物不良反应的上报制度, 国外的经验也值得借鉴, 出现的问题应该及早防范。因此, 有必要在医务界和制药企业中开展宣教运动, 普及自报的知识和认识, 特别是在制药和销售企业以及医务人员中进行短期培训, 使其对国家规定的报告制度获得统一认识、具有敏锐的识别能力和高度的安全责任感, 成为我国对上市后药品进行监测工作的骨干力量, 从而加大医药界对药物流行病学的充分认识, 同时, 还要进一步建立健全 ADR 监测法规体系, 完善 ADR 监测工作, 可以借鉴国外经验建立一定的强制性报告制度, 并引入一定的处罚机制。例如, 对未能遵守 ADR 报告制度的制药企业及其责任人给予一定的惩罚。例如, 英国规定可以处罚金 (无数额限制) 和最高 2 年监禁, 美国可采取多种方式, 如警告信、禁令、传讯、起诉等, 日本对制药公司处以罚金 30 万日元, 并从 NHI 药价目录中删除, 直至撤销产品许可证, 南非对个人处罚金 100 万兰特 (约相当于 1.5 万美元) 或最高 10 年监禁。完善我国 ADR 监测制度的目的是使成千上万患者早日获得比现今更安全的用药保障。

2.2 医院集中监测系统 该系统是指在一定时间 (数月、数年)、一定范围 (某一医院、几个医院或一个地区) 详细登记药物和 ADR 发生的情况, 即把监

测范围内的所有资料建立数据库,其中储有大量的病人治疗记录,除了出院病史上的诊断、专科疾病、手术与临床检验数据外,还有处方、混杂因素、以往史等回顾性记录资料,以此研究 ADR 发生规律。典型的是英国的 GPRD (General Practice Research Database),已建立了 10 余年,存有 500 余万例病人资料^[4]。由于资料详尽,该数据已被数次论证具有功能大的特点。另外,医院集中监测方法根据监测对象不同可分为住院病人和门诊监测,根据研究目的分为病源性(patient-oriented)和药源性(drug-oriented)监测;根据资料收集方法不同,分为前瞻性和回顾性。

医院集中监测的特点是同时收集有关药物暴露程度和 ADR 信息,所以在研究急性和相对较普通的 ADR 时是有用的。可掌握医院用药基本情况,例如有关药物利用类型的可靠信息,故基本上可实行定量监测。另外,除可获得医院 ADR 发生的详细资料外,还可探讨 ADR 发生的易感因素,例如年龄、肝肾功能、实验室检查结果与药物不良反应的关系,了解住院期间威胁生命事件的概况,确定住院前用药与住院关系等。在资料累积的基础上,使用药物流行病学方法可对较老的、已较了解的药品或药物种类进行 ADR 假设以及危险因素的研究,提供准确的又可重复利用的数据库。此监测方法的局限性一般多以住院病人为主要对象,不能充分研究主要用于门诊病人的药物,随访期也较短(受有限的住院时间制约),单一医院病人样本较小,特别是使用新上市药物的病人更少。对于非处方药的研究几乎不可能。

国内具有较大规模的医院集中监测已在上海等地进行,其监测概况及成果已在杂志上公开发表。国内医院集中监测及微机处理系统,在内容设计方面有些参考了 WHO 国际医学科学理事会(CIMS)及医院集中监测最成功的波士顿药物监测协作计划(Boston Collaborative Drug Program, BCDS)有关资料收集、登记和报表等内容和方法,微机处理系统是利用数据库应用软件 Foxbase2.1 版本开发的。

国外医疗记录联动系统在收集资料方面有扩大的发展,不仅将特定病人的可用医疗及药物记录联接起来,还通过计算机技术将人一辈子的大量生命事件(vital events)和医疗事件(medical events)如出生、结婚、死亡、服用药品、预防注射、住院等资料,用一个号码把所有这些信息紧密地联系起来,以利于研究。从监测 ADR 角度发出,可从联动系统获得多

项参数数据:特定卫生保健系统内患者的医疗和药物处方记录收集、分析的计算机化;特定保健计划中特定个人的住院资料和处方的连接;医疗与药品费用帐单的连接。用此法能以其他方法不能做到的方式对远期和近期 ADR 进行充分客观的研究。特别是由于用药及 ADR 出现之间可能有相当的时间间距,特别是癌症、后代癌症等,仅用前几种监测方法可能是不易查明的。

2.3 医疗补助药品分析和监测系统 美国的“社会保险法”于 1965 年规定,政府向某些低收入的个人或家庭提供医疗补助(medicaid)。1978 年以后,在一些州建立了医疗补助计划中的计算机联机医疗药物分析和监测系统(Computerized On-line Medical Pharmaceutical Analysis and Surveillance System, COMPASS)。在 20 世纪 60 年代后期,药物利用研究(DUR)计划将医疗补助方案的数据与药品利用调查相联系,可以发现不合理用药事件。到 70 年代中期大约 15 个州通过医疗补助管理信息系统(Medicaid Management Information System, MMIS),使门诊病人用药情况与住院或门诊病人的诊断情况相联系。COMPASS 是以一个大规模的 MMIS 医疗补助帐单的数据库,它使门诊病人用药情况与病人的疾病相联系,COMPASS 是以人口为基础的药品上市后监测系统,在美国它目前覆盖面在 10 个州约 600 万人口,通过 COMPASS 已研究非甾体抗炎药(NSAIDs)与肠出血的关系,如布洛芬、消炎痛和保泰松等。COMPASS 的主要优点是包括了大量人口,以人口为基础,因此可以进行发病率的统计,它包含的数据不依赖回忆,也不受调查员偏见的影响;它收集资料是连续性的;可以直接统计危险度和相对发生率,选择性偏倚可以减少到最低限度。其缺点是不能用于不常用药品或罕见 ADR 进行研究;由于只包括医疗补助的病人(大都是穷人与老人)其结论对其他人可能不适合。

与 COMPASS 类似的由医疗保险公司创建的计算机记录联动系统还有加拿大萨斯喀彻温(Saskatchewan)省卫生保健数据库。该数据库已储有 20 年来省内 110 万人的资料,可与死亡或癌症登记以及住院记录连接,为此很适合于观察一些暴露于常见危险因素(如癌、非甾体抗炎药)的远期后果。另外还有北美的健康维护组织(HMOS),苏格兰的 MEMO 等计算机记录联动系统的数据库。这些数据库一般都是由医疗保险公司创建的,仅储有报销费用(药费、住院费等)方面资料,有时还附有诊断,

但很少有其他同时的暴露(如非处方药物的使用)及混杂的信息。数据库往往由于其数据的非医疗性质而应用受限,因此需与其他数据资料(如住院病例)库相连接,才可获取有用的信息。另外有些数据库没有包括所辖地区全部人口,且有人口分布的偏倚(如 COMPASS 仅包括穷人和老人, HMOS 只限于参加者,我国的医疗保险也不是包括全部人口),由此,可能产生暴露于所研究药物的对象相对较少,以及由于医疗保险允许使用的药品有一定范围,因而使用的机会更少,因而更适合于较老的、已较了解的药品或药物种类的研究。

2.4 处方事件的监测(Prescription Event Monitored, PEM) 英国在 1977 年根据 Inman 等关于新药出售条件和记录、监控或者登记等条例的发布,提出了处方事件监测(PEM)的原始概念和方法。1980 年设立了药物监测调查机构(Drug Surveillance Research Unit, DSRU),以后又改为药物安全调查机构(Drug Safety Research Unit),开始了药物处方事件监测。但直到今天,仍还未进入医师的处方模式中,其实际业务仍由政府担当。“处方事件”指的是一种新诊断,需要就诊或住院(即手术、意外事件或怀孕),并发病的意外恶化或改善,任何可疑的药物不良反应,或者任何其他被认为重要的、应在病历中记录的症状。DSRU 据国内外药品不良反应监测报告工作中得到的线索,提出要研究的药品及处方。根据处方资料向有关医生发出内容比较详细的调查,了解病人用药后的情况。迄今已对 42 种重要新上市药品安全性进行监测。平均每种药品监测使用 1 万人次

以上,至少有 29 000 名英格兰(占全英格兰 80%)全科医生(GPs)参与了这一项工作。现已发表 10 份 PEM 监测报告,对尼卡地平、特罗地林等 10 种药品的安全性,指导临床合理应用起了重要作用。目前,PEM 尚在监测中的药品共 18 种,分别为班布特罗、培哌普利、莫瑞西嗪、法昔洛韦、阿卡波糖、拉莫三嗪、氟伐他丁、替勃龙、吗氯贝胺、氟司喹喃、磷霉素、加巴喷丁、非那利得、瑞司哌酮、氨己烯酸、沙美特罗、阿齐霉素和斯伐他汀。确定的事件包括 24 类 108 个分级条目以及 1 197 条次级术语。

2.5 流行病学研究方法 药物上市后的监测往往需要的样本较大,所以在监测方法中常使用流行病学研究方法。它不仅可用于描述性和观察性监测,还可以用于实验性的监测,目的是对药物不良反应提出病因假设、验证以及最后作出病因结论。具体方法将在药物流行病学研究方法中加以介绍。

参考文献:

- [1] Rossi AC, Knapp DE. Discovery of new adverse drug reactions: a review of the Food and Drug Administrations spontaneous reporting system[J]. JAMA, 1984, 252: 1030.
- [2] Milstien JB, Faich GA, Hsu JP, et al. Factors affecting physician reporting of adverse drug reactions[J]. Drug Inf J, 1986, 20: 157.
- [3] Griffin JP, Webev JC. Voluntary system of adverse reporting part II[J]. Adverse Drug React Acute Poisoning Rev. 1986, 5: 23
- [4] Luis A. Garcia Rodriguez, Susanne Perez Guethann. Use of the UK general practice research database for pharmacoepidemiology [J]. BJCP, 1998, 45(5): 419.

收稿日期: 2003-04-10

药品上市后的监测(续) 试题

1. 药品不良反应自发报告系统的英文缩写是
A. YCS B. ADR C. SRS
D. FDS E. GCS
2. 根据本文,药品不良反应监测的主要方法有(多选)
A. 自发报告系统 B. 医院集中报告系统 C. 数据库管理系统
D. 医疗补助药品分析和监测系统 E. 处方事件监测
3. 美国 FDA 规定,上市后新药发生不良反应,生产厂家必须在多少时间内上报 FDA。
A. 1 天 B. 3 天 C. 5 天 D. 10 天 E. 15 天
4. 中国药品不良反应监测管理办法是哪年颁布的?
A. 1993 年 B. 1995 年 C. 1997 年 D. 1999 年 E. 2001 年
5. 根据本文,药品不良反应报告的首要责任者应是
A. 药品生产企业 B. 药品研制机构 C. 药品经营企业