

对《医疗机构制剂注册管理办法(试行)》有关问题的探讨[△]

沈小莉*(广东食品药品职业学院科研处,广州 510520)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)25-3471-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.25.05

摘要 目的:为完善医疗机构制剂注册法规、促进医疗机构制剂发展提供参考。方法:通过对《医疗机构制剂注册管理办法(试行)》内容进行梳理、总结和归纳,针对其在医疗机构制剂定义等方面存在的不足,提出相应的完善建议。结果与结论:《医疗机构制剂注册管理办法(试行)》自2005年颁布至今已12年,存在医疗机构制剂定义范畴过宽、注册申报材料要求不甚严谨、临床研究规定模糊不清、临床应用再评价工作不足、不予批准情形缺失等方面的不足。针对上述不足,笔者提出缩小医院制剂定义范畴、修改注册申报材料要求、明确临床研究规定、增加新制剂监测期及增订不予批准的情形等建议,从而完善医疗机构制剂注册法规、促进我国医疗机构制剂发展。

关键词 医疗机构制剂注册管理办法;医疗机构制剂;注册申报;不足;建议

Discussion on Relevant Issues of Medical Institution Preparation Registration Management Approach (Trial)

SHEN Xiaoli (Scientific Research Department, Guangdong Food and Drug Vocational College, Guangzhou 510520, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for improving registration regulation of medical institution preparation and promoting the development of it. METHODS: According to sorting out and summarizing the *Medical Institution Preparation Registra-*

4 讨论

本项目组通过文献研究与现状调查,发现目前我国药物警戒及ADR上报/监测工作中存在的问题,在HIS的基础上研发了一套哨点医院药物警戒系统,该系统由广东工业大学、广东省ADR监测中心及CFDA药品评价中心联合研发完成,具有药品数据规整、ADR辅助上报、主动监测、药物警戒信息查询、监测预警与统计分析等功能。该系统不仅提高了哨点医院ADR上报的效率及报告质量,还通过主动监测功能实现了国家及医院内关注品种的重点监测,及时发现医院EMR中潜在的、漏报的ADR,充分发挥了医院一线医务工作人员在ADR上报/监测工作中的作用。此外,该系统通过药物警戒信息和监测预警与统计分析功能,提高了我国ADR信息的传递速度及医院ADR的预警分析能力。

综上所述,哨点医院药物警戒系统的应用提高了医院ADR监测管理水平,为我国医院药物警戒工作的进一步发展提供了有力技术手段。但是药物警戒不完全等同于ADR监测,仅仅建立起一个主要用于ADR上报与监测以及药物警戒信息查询、反馈与预警的系统是不能满足药物警戒需求的。鉴于医院及药物临床应用监测数据在药物警戒中的重要作用,笔者及其团队未来的研究方向是在哨点医院药物警戒系统基础上,建立药品再评价体系,以进一步提高我国药物警戒工作水平。

△基金项目:广东省卫生和计划生育委员会广东省医学科研基金项目(No.A2016167);广东食品药品职业学院院级课题一般项目(No.2015YR008)

*主管药师。研究方向:药品研发、药品注册法规。电话:020-28854911。E-mail:shenxiaoli1222@163.com

参考文献

- [1] 彭丽丽,王丹,沈璐,等.药物警戒的起源与发展[J].中国药物警戒,2016,13(7):410-413.
- [2] 黄帮华.我国医疗机构开展药物警戒工作的现状与建议[J].医药导报,2011,30(3):407-409.
- [3] 朱豫.基层医疗机构开展药物警戒工作的必要性[J].医药导报,2010,29(8):1114-1115.
- [4] 黄莉婷,陆世娟,陆朝甫.我国药物警戒体系建设的现状与发展趋势[J].药学与临床研究,2014,22(1):96-99.
- [5] 杨峰,闫保华,李增运.药物警戒作为基层临床药学工作重点的实践[J].西南国防医药,2011,21(3):316-317.
- [6] 苏玉科.关于我国药物警戒体系的探讨[J].天津药学,2013,25(1):61-63.
- [7] 杜华霜,刘激扬.药品不良反应监测现状及对武警部队药品监测工作的启示[J].武警后勤学院学报:医学版,2015,24(8):654-656.
- [8] 王玲.基于医院信息系统开展药品不良反应监测研究[J].中国药物警戒,2015,12(4):229-231.
- [9] 孙培红,刘晓,梁雁.我院开展药物警戒工作的模式与经验探讨[J].中国药房,2011,22(34):3169-3171.
- [10] 余超,徐玉茗,李馨龄,等.我国医院信息系统与国家药品不良反应监测系统对接的需求调研[J].中国药物警戒,2016,13(3):154-158.
- [11] 耿魁魁,刘圣,沈爱宗.基于医院信息系统开展药物警戒的探索[J].中国药物警戒,2012,9(2):77-80.
- [12] 国家食品药品监督管理总局.国家药品不良反应监测哨点(医疗机构)联盟规则:草案[S]. 2016-08-18.

(收稿日期:2016-12-05 修回日期:2017-01-30)

(编辑:刘萍)

tion Management Approach (trail) contents, for its shortcomings in terms of medical institution preparation definitions, related improvement suggestions were put forward. RESULTS & CONCLUSIONS: The Medical Institution Preparation Registration Management Approach (trail) has promulgated for 12 years from 2005 till now, existing shortcomings were that the definition of medical institution preparations was too wide, requirement on data of application and registration was less rigorous, regulation of clinical research was vague, clinical application re-evaluation was inadequate, disapproved case was lacked. In view of the above shortcomings, it is suggested to narrow the definition of medical institution preparations, modify the requirement on data of application and registration specify the regulation of clinical research, add monitoring period for the new preparation and update the disapproved case, so as to improve the registration regulation of medical institution preparations and promote the development of preparations in medical institutions.

KEYWORDS Medical Institution Preparation Registration Management Approach; Medical institution preparation; Application and registration; Shortcoming; Suggestions

医疗机构制剂(以下简称医院制剂)是指医疗机构根据本单位临床需要经批准而配制、自用的固定处方制剂^[1]。医院制剂作为药品的一种特殊补充形式,已成为临床用药的有益补充,长期以来,因其便捷、有效等特点在临床诊疗服务中发挥着重要作用。医院制剂在生产落后、制药工业不发达时期对人民群众的健康事业做出过积极贡献^[2-3]。医疗机构中药制剂是中药新药研发的摇篮,从中已成功研发出当今市场的一些大品种,如复方丹参滴丸、三九胃泰等。随着社会的进步、科技的发展,人民群众获取药品相关知识的途径越来越丰富,对药品质量、疗效要求越来越高,对药品安全性的关注度也越来越高^[4]。但是,部分医院制剂仍存在组方不甚合理、质量标准水平较低(如检测指标标准过低、检测方法专属性较差)等问题,制约着医院制剂的健康、快速发展^[5-6]。本文旨在对我国医疗机构制剂注册管理办法概况、存在的不足进行分析,为规范医院制剂注册管理、促进医院制剂的规范化发展提供决策建议,进而促进医疗机构为公众提供更加安全、有效的医院制剂。

1 我国医疗机构制剂注册管理办法概况

2005年8月1日,原国家食品药品监督管理局(SFDA)颁发实施的《医疗机构制剂注册管理办法(试行)》(以下简称《办法》),是建国以来国家层面第一次针对医院制剂注册管理的部门规章,其使医院制剂的注册、再注册、补充申请、调剂事项的申报、审批实现了规范化和科学化,同时也为医院制剂的发展奠定了良好的法规依据及支持。2010年8月,原卫生部发布的《关于印发加强医疗机构中药制剂管理意见的通知》^[7]中对“传统工艺配制”和“5年使用历史”作出的进一步解释,是对《办法》的补充。除此之外,各省按照《办法》要求,根据自身情况分别制定了《医疗机构制剂注册管理办法实施细则》,以细化实施医院制剂注册工作。

2 我国医疗机构制剂注册管理办法存在的不足及对医院制剂造成的影响

在笔者等^[8]进行的前期研究中发现,《办法》在医院制剂医疗用毒性药品使用、配制现场检查、委托配制等方面都存在一定程度的不足。笔者将在本文中就对医院制剂的定义范畴、注册申报资料要求、临床研究规定、临

床使用再评价工作、不予批准情形等方面继续分析《办法》存在的不足及对医院制剂造成的影响。

2.1 医院制剂定义范畴过宽及其影响

按照《办法》规定,医疗机构配制的制剂应当是市场上没有供应的品种。市场上已有供应的品种、含有未经SFDA批准的活性成分的品种、除变态反应原外的生物制品、中药注射剂、中药与化学药组成的复方制剂、麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品、放射性药品、其他不符合国家有关规定的制剂等10类情形均不属于医院制剂定义范畴,不得作为医院制剂申报。其中“市场上已有供应的品种”字面理解为:中药品种应为市场上销售的处方相同、功能主治相同、剂型相同的药品;化学药品种应为市场上销售的活性成分种类相同、规格相同、剂型相同的药品。上述规定造成的影响有:部分药品研发企业与医疗机构合作,只需将已上市药品处方中的药物种类、用量稍微删减、替换,或改变剂型等就变成属于医院制剂定义范畴、符合医院制剂申报资格的医院制剂,就不再需要经过严格的、较长周期的国家药品研发申报评审审批程序,使在临床使用上没有优势或疗效不确切的、无法通过审评批准的药品品种以医院制剂的身份在医疗机构销售使用。

2.2 注册申报资料要求不甚严谨及其影响

按照《办法》附件一“医疗机构制剂注册申报资料要求”,需提交以下资料来说明注册申报该医院制剂的目的、处方来源及使用背景等情况:申报资料第2项“立题目的以及该品种的市场供应情况”;申报资料第5项“处方组成、来源、理论依据以及使用背景情况”。上述规定造成的影响有:申报资料第2项和第5项均没有强调选题依据,以及立题的可行性、合理性和临床使用的必要性等,以致申报单位误以为开发医院制剂在立项前不需要论证其立题可行性、剂型合理性和临床优势,因此将市场上部分已淘汰品种或市场上已有数量众多的同质可替代品种进行简单的处方调整(如不改变君臣药用量,仅调整佐药与使药种类、用量等)、剂型改变(如胶囊剂改片剂等)后申报医院制剂注册。这种无任何创新、无临床优势、较为盲目的仿制造成了低水平重复及资源浪费的情况时有发生。

2.3 临床研究规定模糊不清及其影响

《办法》规定:医疗机构制剂的临床研究,应当在本医疗机构按照临床研究方案进行,受试例数不得少于60例。上述规定造成的影响有:临床试验的最低受试病例数为60例(受试病例数=试验组病例数+对照组病例数),但目前法规没有明确规定试验组病例数、对照组病例数各是多少,造成申报单位与审评审批部门无所适从、无法可依。另外,最低受试病例数60例是否符合统计学要求,也存在较大争议。

2.4 新制剂临床使用再评价工作不足及其影响

《办法》第三十五条规定:配制和使用制剂的医疗机构应当注意观察制剂的不良反应,并按照SFDA的有关规定报告和处理;附件三“医疗机构制剂再注册申报资料”第2项要求提交3年内制剂临床使用情况及不良反应情况总结。根据上述要求,新制剂在获得制剂批准文号后,仅需在下一个再注册周期(3年)期满时提交3年内临床使用情况及不良反应情况总结即可。上述规定造成的影响有:对于符合《关于印发加强医疗机构中药制剂管理意见的通知》中免临床试验研究条件获批准的新医院中药制剂品种,由于无需开展临床试验研究,药品监督管理部门无法获悉这部分医院制剂品种获批后在临床上使用的疗效评价信息,因此无法准确作出是否批准其再注册、继续在临床使用的决定。另外,因有的医院制剂配制批量小、批次少,其配制工艺、产品质量是否稳定等情况在制剂研发环节也不能完全表现出来,即无法实现对新获批的医院制剂的再评价工作。

2.5 不予批准情形缺失及其影响

《办法》没有明确规定在何种情形下,医院制剂注册审批部门可以依法作出不予批准的行政决定。如此造成的影响有:医院制剂注册审批部门在执行《办法》规定时存在困惑,究竟在何种情形下才能作出不予批准的决定,作出的行政决定才不会引起申报单位对受理单位产生无法可依、自由裁量权过大的质疑。

3 对策与建议

3.1 缩小医院制剂定义范畴

从“医院制剂是上市药品的有益补充”的定位来考虑,建议进一步缩小医院制剂定义范畴,在现有10种不得申报医院制剂情形下,增加下列情形:市场上销售处方相似(如处方中君药、臣药相同,只是佐药或使药等药味有所加减)、功能主治相同的中成药或市场上销售主药(原料药)种类相同、规格相同的化学药品的改剂型品种;注射剂(注射液、注射用无菌粉末、注射用浓溶液等)等高风险制剂;缓控释制剂等特殊剂型制剂;抗肿瘤化学药复方制剂;抗高血压化学药复方制剂等。

3.2 修改注册申报资料要求

建议将申报资料第2项“立题目的以及该品种的市场供应情况”、第5项“处方组成、来源、理论依据以及使用背景情况”等2项申报资料项合并为申报资料第2项“立题目的与依据”。在立题目的与依据资料中,中药制

剂需要提供处方组成、处方来源、有关传统中医药的理论依据及古籍文献资料综述、选题依据、功能主治相同中成药的国内生产与使用情况综述、与功能主治相同中成药的比较、申报品种的剂型合理性和临床优势等;化学药制剂需要提供处方组成、处方来源、有关药物治疗的理论依据及文献资料综述、选题依据、国内外该品生产与上市销售现状、与市场销售化学药品的比较、申报品种的剂型合理性、临床优势和可行性等。

3.3 明确临床研究规定

建议参照《药品注册管理办法》^[9]中对中药9类仿制药临床试验例数的规定,将临床研究受试例数修改为不得少于100对(“对”是指包括试验组和对照组,即受试病例至少200例);具有多个主治病证或适应证的,每个主要适应证的临床试验的最低受试病例数为60对,且受试例数的选择应具有统计学意义。

3.4 增加新制剂监测期

建议参照《药品注册管理办法》^[9]中关于“新药监测期”的规定,对批准配制的新制剂品种设立为期3年的监测期,此监测期自新制剂批准配制之日或组织配制之日计算。申报单位在监测期内对新制剂的配制工艺、质量、稳定性、疗效及不良反应等情况进行考察,每12个月向省级药品监管部门报告1次。

3.5 增订不予批准的情形

为使申报单位与医院制剂注册审批部门信息对等,双方都清楚在何种情形下会作出不予批准的行政决定,同时避免注册审评审批部门自由裁量权过大的情况发生,建议参考《药品注册管理办法(修订稿)》^[10]增订以下不予批准的情形:(1)申报资料显示其申请制剂安全性、有效性、质量可控性等存在严重缺陷的(如毒理学实验结果不合格或化学药质量标准中的杂质研究不充分等情形);(2)不同申请人提交的研究资料、数据相同(完全一致)或者雷同(部分一样),且无正当理由的;(3)在注册过程中发现申报资料不真实(如弄虚作假、伪造研究数据,致使资料不能溯源等),申请人不能证明其申报资料真实的;(4)研究项目设计和实施不能支持对其申请制剂的安全性、有效性、质量可控性进行评价的(如申报局部用药制剂的毒理研究资料中缺少皮肤过敏性或刺激性实验项目等);(5)对改变剂型和给药途径等注册申请,申请人无法证明其临床价值与原品种比较具有明显优势的;(6)制剂处方药味中含濒危药材,无法保证资源可持续利用的;(7)现场检查或者样品检验(药品检验所对样品进行检验)结果不符合规定的;(8)其他不符合风险与受益评价要求的情形(如申报治疗感冒的制剂,若该制剂在治疗的同时会引起恶心、呕吐、骨髓抑制、脱发等不良反应,这种情形就是风险明显大于受益)。

4 结语

我国现行的医院制剂注册管理法规基本适合我国的医院制剂现状,在过去较长一段时期为医院制剂规范化和科学化管理提供了法律依据,促进了医院制剂的较

我院药物临床试验实施中方案偏离的回顾性研究^Δ

刘金华^{1*}, 刘敏^{2#}, 刘雨村¹, 段均¹, 鲁毅¹(1.重庆医科大学附属第一医院呼吸科, 重庆 400016; 2.四川大学华西口腔医院正畸科, 成都 610041)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)25-3474-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.25.06

摘要 目的:研究药物临床试验实施中方案偏离的影响要素,为提高药物临床试验的质量提供参考。方法:对重庆医科大学附属第一医院2010—2016年开展的药物临床试验项目进行质量核查,对各年度方案偏离进行回顾性研究并归类分析,探讨方案偏离的类别、例数,并比较国际与国内试验项目以及是否有专职研究护士参与试验管理后方案偏离的差异,并提出改进措施。结果:我院2010—2016年开展药物临床试验27项涉及949例病案,方案偏离发生176例,占比18.55%;7年间方案偏离发生比例逐年降低。发生的方案偏离类别主要为观察/评价记录不全(30.11%)、检查漏项/“超窗”(28.41%)、不良事件及合并用药不当(14.20%)和药物管理存在疏漏(11.93%);有专职研究护士参与的项目方案偏离发生比例低于没有专职研究护士参与的项目(11.11% vs. 28.67%, $P < 0.01$);国际多中心项目方案偏离发生比例低于国内项目(6.60% vs. 28.84%, $P < 0.01$)。结论:建议应有针对性地加强药物临床试验中的薄弱环节,如临床试验机构应建立临床试验数据留存制度,电子数据及时异地备份等。此外,临床试验机构应尽量配备各专业专职研究护士,学习和借鉴国际多中心临床试验项目试验设计严谨科学、操作流程标准化及数据处理真实等做法,以切实减少方案偏离的发生,提高药物临床试验的质量。

关键词 药物临床试验;方案偏离;例数;类别;专职研究护士;国际多中心临床试验

Retrospective Study on the Protocol Deviation in Drug Clinical Trial Implementation of Our Hospital

LIU Jinhua¹, LIU Min², LIU Yucun¹, DUAN Jun¹, LU Yi¹(1.Dept. of Respiratory, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2.Dept. of Orthodontics, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

快发展,为公众提供了因有效期短而在市场上不易获得的或可满足地方疾病治疗需求以及一些名老中医依据多年行医经验而拟出的协定处方的制剂。但是《办法》自2005年颁布至今已12年,有些规定已经不能适应当前“最严谨的标准、最严格的监管、最严厉的处罚、最严肃的问责”(四个“最严”)的药品监督体系新形式的发展,或者存在的不足已经成为部分药品研发企业绕开严格药品注册审评审批体系的捷径。本文基于对我国医疗机构制剂注册管理办法概况、存在的不足进行分析,从政策层面为规范医院制剂注册管理、促进医院制剂的规范化发展提供个人建议,希望以此抛砖引玉,引起学者及相关部门的注意,为进一步完善我国的医疗机构注册管理法规建言献策,进而为公众提供更加安全、有效的制剂产品。

(注:以上探讨仅代表笔者个人看法,所引用文件及文献数据仅供参考,若与最新文件或文献精神相悖之处,请以最新文件或文献要求为准)

参考文献

^Δ 基金项目:重庆医科大学附属第一医院护理科研基金项目(No. HLJJ2014-08)

* 主管药师。研究方向:新药临床试验及呼吸系统慢病管理。电话:023-89012833。E-mail: Cqmu_liujinhua@126.com

通信作者:主管药师。研究方向:口腔正畸。电话:028-85503477。E-mail:736919585@qq.com

- [1] 国家食品药品监督管理局. 医疗机构制剂注册管理办法: 试行[S]. 2005-08-01.
- [2] 宋兴发. 浅谈医院制剂的现状与今后发展[J]. 海峡药学, 2014, 26(9): 274-275.
- [3] 李颖, 纪莎, 郑笈. 医疗机构制剂管理的问题与对策[J]. 现代医院, 2014, 14(1): 102-104.
- [4] 申琳, 陈旭, 于震, 等. 北京市医疗机构制剂现存问题分析及对策研究[J]. 中国医院, 2015, 19(4): 57-59.
- [5] 陈家润, 江映珠, 王晓英. 广东省医疗机构制剂质量标准修订有关问题研究[J]. 今日药学, 2015, 25(7): 541-544.
- [6] 黄森, 胡春丽, 汪丽, 等. 辽宁省医疗机构制剂注册中存在的问题及对策探讨[J]. 中国药房, 2015, 26(19): 2608-2610.
- [7] 卫生部, 国家中医药管理局, 国家食品药品监督管理局. 关于印发加强医疗机构中药制剂管理意见的通知[S]. 2010-08-24.
- [8] 沈小莉, 陈家润. 对我国医疗机构制剂注册法规的思考[J]. 广东药学院学报, 2016, 32(2): 235-237.
- [9] 国家食品药品监督管理局. 药品注册管理办法[S]. 2007-07-10.
- [10] 国家食品药品监督管理局. 药品注册管理办法: 修订稿 [EB/OL]. [2016-07-22]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0778/160300.html>.

(收稿日期:2016-12-24 修回日期:2017-04-02)

(编辑:刘萍)