

对我国药品上市后再评价工作的文献分析

班雅倩*,常新义,袁晓龙,孙建勋*(河南大学药学院,河南开封 475004)

中图分类号 R952 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)09-0859-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.09.32

摘要 目的:了解我国药品上市后再评价的研究状况,为药品再评价工作开展提供参考。方法:采用文献研究、类比等方法,以“药品上市后安全性再评价”“药品再评价”等为关键词,对中国期刊全文数据库和万方数据库中1999年1月—2013年4月的有关药品上市后再评价的文献进行统计分析,概述我国药品上市后再评价研究现状并与国外相关工作进行比较,分析我国药品上市后再评价工作的不足之处。结果与结论:与美国、英国、日本等比较,我国药品上市后再评价相关工作起步较晚,虽已有部分法规但仍存在相关法律法规不健全、研究方法缺乏权威性和规范性、再评价责任主体不清等问题。亟需制订统一规范的药品上市后再评价管理办法等,明确药品企业在药品上市后再评价中的责任主体地位,正确区分药品不良反应监测、药品上市后研究与药品上市后再评价的关系。

关键词 药品上市后再评价;中国;文献分析

Literature Analysis of Post-marking Drug Reevaluation in China

BAN Ya-qian, CHANG Xin-yi, YUAN Xiao-long, SUN Jian-xun (School of Pharmacy, Henan University, Henan Kaifeng 475004, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the status quo of post-marking drug reevaluation in China, and to provide reference for carrying out drug reevaluation. **METHODS:** By the methods of literature study and analogy, the literatures about post-marking drug reevaluation during Jan. 1999—Apr. 2013 from CNKI and Wanfang database were analyzed statistically, using keywords as “post-marking drug safety reevaluation” “drug reevaluation”, etc. The status quo of post-marking drug reevaluation in China was reviewed and compared with foreign ones. The deficiency of post-marking drug reevaluation in China was analyzed. **RESULTS & CONCLUSIONS:** Compared with United States, Britain, Japan, etc., the work of post-marking drug reevaluation have developed late in China; there are some problems, such as relevant laws and regulations are not sound; authoritative and normative research methods are absent; the subject of responsibility is not clear. It is urgent to formulate uniform reevaluation method of post-marking drugs, confirm the dominant place of pharmaceutical enterprises after post-marking drugs, identify the relationship of ADR monitoring and post-marking drugs study with post-marking drugs reevaluation.

KEYWORDS Post-marking drug reevaluation; China; Literature analysis

药品是一把双刃剑,在治疗疾病的同时也存在一定的风险。对药品的管理应该贯通于药品研制、生产、流通、使用、储存等各个环节。每种药品获得批准上市后,并不意味着对其评价的结束,而是表明已具备在社会范围内对其更深入研究的条件^[1]。近年来,一系列的药害事件,如“齐二药”“欣弗”“鱼腥草注射液”“双黄连注射液”“毒胶囊”等引起了人们对药品安全问题的关注,同时也对我国药品上市后的安全监管工作带来了巨大的挑战。由于我国的药品上市后再评价工作起步较晚,第一篇关于药品上市后再评价的文献是于1994年发表在《中国药房》上的《上市后药物再评价的现状与展望》,故本文以中文期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库为数据统计源,对1999年1月—2013年4月发表的有关药品上市后再评价的文献进行统计分析,借此了解我国药品上市后再评价的研究状况,为药品再评价提供参考。

* 硕士研究生。研究方向:药剂学、药事管理与法规。E-mail: yaqianban@163.com

通信作者:副教授。研究方向:药剂学、药事管理与法规。电话:0378-3880680。E-mail: lysjx@sina.com

1 我国药品上市后再评价文献计量学分析

1.1 文献来源

以“药品上市后安全性再评价”“药品再评价”等为关键词,对CNKI和万方数据库中1999年1月—2013年4月发表的相关文献进行检索。CNKI中共检索出463条记录,万方数据库中检索出402条记录,剔除会议论文、报告、通知以及重复论文等,共得到有效文献267篇。对有效文献的时间分布、来源机构、主要研究内容等方面进行统计分析,以了解我国药品上市后再评价的状况。

1.2 文献时间分布

文献发表时间分布见图1。

由图1结果显示,我国药品上市后再评价的相关文献主要集中在2008—2012年间,占总篇数的58.8%。

1.3 文献的作者来源机构

我国药品上市后再评价相关文献作者主要来源于医疗机构、政府机构、国内外高校,其分布情况见图2。

由图2结果显示,有效文献中来源于医疗机构的占总篇数的39.7%,而本应该作为再评价责任主体的医药企业仅占总篇

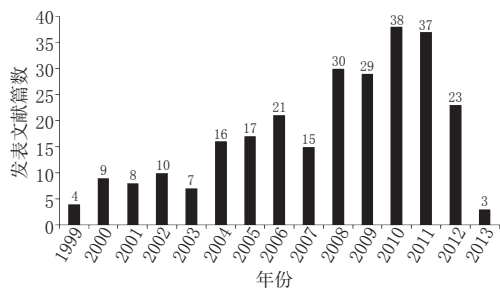


图1 文献发表时间分布图

Fig 1 Distribution of publishing time of literature

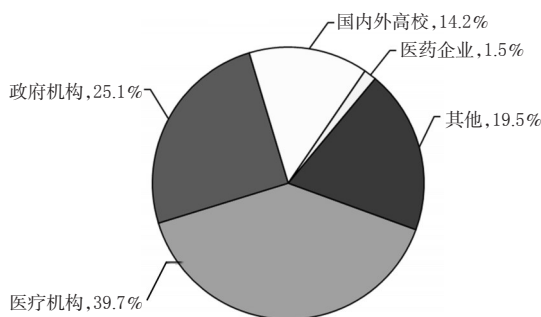


图2 文献作者来源机构分布图

Fig 2 Distribution of author source in literatures

数的1.5%。由此可见,我国医药企业在药品上市后再评价方面的工作亟需加强。我国已有多所高校开设药事管理课程,为此,笔者对药品上市后再评价相关文献作者来源于高校的文獻进行统计,结果见表1。

表1 作者来源于高校的文獻分布情况

Tab 1 Distribution of literatures of which authors from colleges and universities

学院	篇数	百分比,%
中国药科大学	7	18.42
沈阳药科大学	7	18.42
四川大学华西药学院	4	10.53
武汉大学	2	5.26
成都中医药大学	2	5.26
其他(各发表1篇)	16	42.11
合计	38	100

据相关文献^[2]报道,我国有几百多所高校开展药事管理课程,药事管理专业的硕士研究生也在逐年增加,而作者来自于高校的有关药品上市后再评价文獻仅38篇,可见高校对药品上市后再评价的研究还处于初步阶段。

1.4 文獻的研究内容分布

结果显示,267篇有效文獻的内容主要涉及到国内外再评价体系与相关法律法规、我国药品再评价的现状与进展、安全性再评价、有效性再评价、经济学再评价、质量再评价等方面,其分布情况见图3。

由图3结果显示,关于安全性再评价的文獻占总篇数的49.81%,其中大多数都是药品不良反应报告。可见,我国目前药品上市后再评价工作还处于初步阶段,没有与上市前的审评很好地衔接。

2 药品上市后再评价概念和内容

2.1 药品上市后再评价概念

《欧盟人用药品风险管理制度指南》明确指出:“上市后再

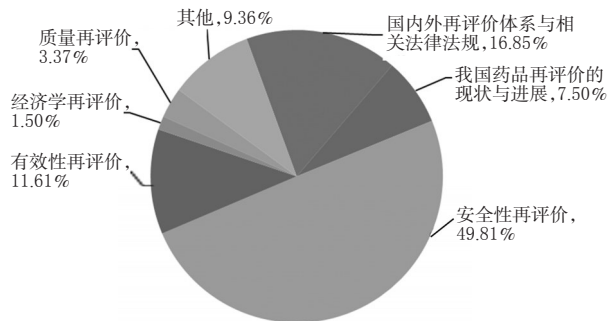


图3 文獻研究内容分布图

Fig 3 Distribution of literature research content

究的目的是为了确定前期未了解的安全性问题,调查可能的危险性,或确认某一药品在上市后预期会发生的安全性问题^[3]。而国内对药品上市后再评价第1次系统性定义出现在1999年颜敏等发表在《中国新药杂志》上的《药品上市后再评价工作的现状与思考》一文中,其将药品上市后再评价定义为:“依据医药学的最新水平,从药理学、药剂学、临床医学、药物流行病学、药物经济学、药物政策学等方面对已经批准上市的药品在社会人群中的疗效、不良反应、费用问题、是否安全、有效、经济合理的用药原则做出科学的评价”^[4]。另外一种释义是指“国家药品监督管理部门按照法定程序,根据上市后研究结果,进行分析评价并依据评价结论采取相应的风险控制措施。主要监管措施有修改药品说明书;暂停相关品种的生产、销售、使用;撤销相关批准文件”^[5]。

2.2 药品上市后再评价内容

我国药品上市后再评价主要包括3个方面的内容^[6]:①有效性评价,其是研究药品上市后再在扩大人群使用中的有效性、长期效应、新的适应证以及临床应用影响药品疗效的因素。有效性评价是药品上市后再评价的重要内容。②安全性评价即不良反应评价,其是考察药品在广大人群中发生的新的、严重的不良反应,以及在长期使用条件下发生的不良反应,同时研究不良反应的影响因素、发生率以及特殊人群的用药情况。安全性评价是药品上市后再评价的主要内容。③经济性评价,其是从社会角度出发,运用药物经济学的理论和方法,通过成本与效益来衡量效价关系,从而制订最佳医疗方案,合理利用医药资源。

此外,宋华妮等^[7]还提出了药品的质量评价也是上市后再评价的重要内容。药品的质量直接与药品不良反应息息相关,一方面主要通过制订质量控制标准和检测方法来控制药品的生产质量,另一方面应记录药品在运输和储存过程中的条件及非正常条件的发生情况,以此来控制药品在运输储存过程中的质量。

3 国外药品上市后再评价概况

魏水易^[8]介绍了日本药品上市后再评价也被称为药品上市后监测(Post-marketing surveillance, PMS)的情况。药品上市后监测的目的是收集上市药品的情报,以掌握已知的有效性和副作用,发现新的功效、适应证和副作用等,并将最新情报迅速提供给医务人员,同时反馈给研发人员。日本要求企业开展的药品上市后监测内容主要分为3个部分:(1)药品不良反应监测制度;(2)再审查制度;(3)再评价制度。

陈永法等^[9]对美国的药品上市后再状况做了介绍,《美国联

邦法》314章中详细规定了药品上市后报告的相关要求,主要内容有:(1)新药申请的警戒报告;(2)年度报告;(3)广告和促销说明书;(4)撤销上市药品。

田少雷^[10]报道英国于1964年成立了药品安全委员会,建立了药品上市后监测制度。1993年11月,英国药品管理局制定了《英国上市后药品安全评价的指导原则》,其主要内容有:(1)上市后药品安全性再评价的界定;(2)上市后药品安全性评价研究的范围与目的;(3)研究设计评价。

另外,瑞典、德国、法国、西班牙等国家也都建立了各自的药品上市后监测管理方法和评价指南,已经形成了较成熟的评价模式和标准。

4 我国药品上市后再评价现状

4.1 相关法规

1999年,原国家药品监督管理局发布了《药品不良反应监测管理办法(试行)》(国药管安[1999]401号),标志着我国正式实施药品不良反应报告制度;2009年,原国家食品药品监督管理局发布了《中药注射剂安全性再评价工作方案》(国食药监办[2009]28号)和《中药、天然药物注射剂基本技术要求》,附载了中药注射剂安全性再评价质量控制要点、基本技术要求以及资料报送要求,并决定在全国范围内开展中药注射剂安全性再评价;2010年,原国家食品药品监督管理局发布了《关于印发中药注射剂安全性再评价生产工艺评价等7个技术指导原则的通知》,以加强中药注射剂上市后再评价工作,保证中药注射剂的产品质量;2011年5月4日,原卫生部、原国家食品药品监督管理局颁布并实施了《药品不良反应报告和监测管理办法》(卫生部令第81号),推动了我国药物警戒的发展和药品不良反应突发事件预警机制的建立。

4.2 发展状况

目前,我国药品上市后再评价工作主要围绕以下4个方面^[11]开展:①药品的淘汰工作;②新药第Ⅳ期临床试验工作;③药品不良反应监测工作;④药品临床再评价工作。随着一系列药品上市后再评价法律法规的不断完善以及相关部门对上市后再评价工作的逐渐重视,获得了一些阶段性的成果。2001年建立的《药品不良反应信息通报》,面向业内和公众通报有严重安全隐患的药品,目前已经发布第54期,涉及91个品种;2005年建立的《药物警戒快讯》,介绍国内外的药品重要警示信息,已经发布121期;至2013年6月,国家食品药品监督管理局已经撤销约46个药品批准文号,责令修改说明书的涉及74个药品,召回7个药品品种。

我国从1988年开始进行药品不良反应的监测试点工作,1998年加入“世界卫生组织国际药品监督合作中心”,目前已有31个省(市、区)建立了药品不良反应监测中心,不良反应报告信息网络建设也覆盖全省(市、区),从而大大增加了药品不良反应报告数量。现对2002—2012年我国药品不良反应报告进行统计,结果见图4。

由图4结果显示,我国药品不良反应报告数量呈逐年上升趋势。

5 我国药品上市后再评价存在的问题

5.1 相关法律法规不健全

我国药品上市后再评价虽然已有相关法律法规,但是缺乏统一性、规范性的药品上市后再评价技术指导原则以及相关的评价标准,尤其是中药的再评价工作在没有国外经验可

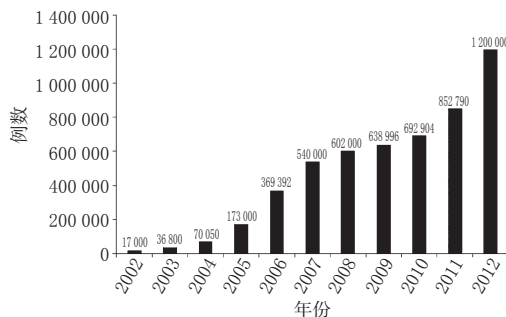


图4 我国药品不良反应报告数量分布图

Fig 4 Distribution of the number of ADR reports in China

循的前提下,致使各单位的工作存在较大的差异。

5.2 药品上市后再研究方法缺乏权威性和规范性

药品上市后的研究针对不同的药品、不同的研究目的所使用的研究方法不同,而我国尚未出台具体的药品上市后再评价管理办法以及技术标准,致使不同的发起者再评价的实施模式和研究方法缺乏统一的规范和标准,其研究结果也会相差甚远。目前,针对安全性再评价较为规范且较为广泛使用的模式是广东省药品不良反应监测中心所实施的医院集中监测模式,其研究方法采用嵌入式病例对照研究^[12]。而药品上市后的有效性和经济性再评价,尚未有较为规范的研究模式和方法。

5.3 再评价责任主体不清

药品上市后再评价可以由政府发起,也可以由医药企业、药品使用单位或者学术机构发起,其组织实施形式也可以多样性,但是再评价的责任主体应是医药企业。医药企业对其产品的有效性、安全性负有必要的责任,应不断对本企业生产的产品进行监测与追踪。政府应发挥其宏观指导、合理导向并对各种发起单位实施的再评价进行监督与结果的综合评价的职能。而我国现阶段再评价实施主体也比较复杂,不仅有医药企业、学术机构,还有药品监管部门,这样政府就办起了既做“运动员”又做“裁判员”的角色^[3,13]。

6 建议

我国药品上市后再评价工作虽然从以上各方面做了一些工作,但与国外相比,工作的开展还很滞后。笔者提出以下几点建议,为我国药品上市后再评价工作提供参考。

(1)亟需制订统一规范的药品上市后再评价管理办法以及相应的技术指导原则、评价标准以及结果的处理等相关规定,以保证药品上市后再评价工作有据可依。

(2)明确医药企业在药品上市后再评价中的责任主体地位,企业应重视上市后药品再评价工作,不能将其视为一种负担。政府监管部门主要负责对药企、医疗机构的监管工作。

(3)正确区分药品不良反应监测、药品上市后再研究与药品再评价的关系。药品不良反应监测的是药品在广泛人群的使用中,在药品的真实世界中发生的不良反应/事件,是药品再评价安全性“信号”的挖掘来源,是药品安全性再评价的重要组成部分,但不能等同于药品再评价。药品上市后再研究是运用规范的方法学对已经批准上市的药品在广泛人群中的有效性、安全性、经济性进行研究,可以由各部门发起实施,其研究结果为药品再评价提供评价依据。而药品再评价是国家药品监督管理部门按照法定程序,根据上市后研究结果,进行分析评价并依据评价结论采取相应的风险控制措施,如修改药品说明

PIVAS 审方药师岗前培训内容分析

黄晓英^{1*}, 赵 华¹, 黄义洪²(1.重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014; 2.重庆长江医院, 重庆 400069)

中图分类号 R952 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)09-0862-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.09.33

摘要 目的:分析静脉药物配置中心运行前审方药师的岗前培训要点。方法:通过座谈和问卷调查的方式,对我院静脉药物配置中心审方药师的岗前培训内容进行分析。结果与结论:审方药师上岗前应主要从静脉药物溶媒或载体的适宜性、调配后药物的稳定性、不合理用药、避光药物、配伍的适宜性、药物给药速度、慎用或禁用药物等方面进行培训,合格后方可上岗。

关键词 静脉药物配置中心;审方药师;岗前培训内容

Analysis of Pre-service Training Content for Prescription-checking Pharmacists in PIVAS

HUANG Xiao-ying¹, ZHAO Hua¹, HUANG Yi-hong²(1.The Affiliated Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China; 2.Chongqing Yangtze River Hospital, Chongqing 400069, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To analyze the points of pre-service training for prescription-checking pharmacists before the operation of pharmacy intravenous admixture services (PIVAS). METHODS: By interview and questionnaire survey, pre-service training for prescription-checking pharmacists in PIVAS were summarized and analyzed. RESULTS & CONCLUSIONS: Pre-service training for prescription-checking pharmacists can be carried out from suitability of intravenous drug solvent and carrier, stability of drugs after dispensing, irrational drug use, light-proof drugs, suitability of drug compatibility, dose rate, forbidden drugs, drug to be used cautiously, etc.; they should be certified before taking a post.

KEYWORDS Pharmacy intravenous admixture services; Prescription-checking pharmacists; Pre-service training content

我院为西南地区最大的一家儿童医院,有住院科室27个,每天静脉用药量较大,静脉药物配置工作分散在各个临床科室。虽然每个临床科室都安装了水平层流装置,但是药品调配绝大多数并未在密闭环境里进行。为保障患儿用药安全、有效,我院特成立了静脉药物配置中心(PIVAS)。随着我院PIVAS的逐步建立,静脉药物配制各项准备事宜迫在眉睫,其中医嘱审核是静脉药物配制最关键的第一步。把好医嘱审核关,审方药师必须熟悉医院的用药情况和药品的各种性能;熟练掌握药品使用的溶媒、溶媒体积、常用剂量、最大浓度、配伍禁忌、滴速、调配后药物的稳定性等情况。现笔者结合药品说明书及对专业书籍的研究,总结出PIVAS审方药师岗前培训

需要注意的要点,供相关人员参考。

1 资料与方法

对我院2013年8—11月各临床科室的医嘱用药情况进行调查,并结合参观学习的两家医院PIVAS的医嘱审核调研情况。我院临床科室采取座谈方式收集医嘱审核注意事项,每座谈一次整理一份资料,共整理资料54份;实地参观学习两家医院静脉药物配置中心的流程,采取问卷调查征询并收集药师审方建议和审方经验,共收集调查问卷10份。通过上述方式共收集资料64份,其中每份资料中包含一份或多份建议。

书、撤销相关批准文件等。再评价的职能主体只能是国家药品监督管理部门。

参考文献

- [1] 曹立亚,张承绪,郭晓昕,等.关于我国药品上市后再评价技术工作的思考[J].中国药物警戒,2006,3(1):1.
- [2] 吴蓬,杨世民.药事管理学[M].北京:人民卫生出版社,2008:7.
- [3] 李少丽,王兰明,颜敏.关于在我国建立药品上市后再评价制度的探讨[J].中国新药杂志,2001,10(4):241.
- [4] 颜敏,吴晔,王兰明,等.药品上市后再评价工作的现状与思考[J].中药新药杂志,1999,8(7):433.
- [5] 刘佳,吴晔,武志昂.药品再评价概念辨析[J].药物流行病学杂志,2007,16(3):133.
- [6] 钟素艳,代圆圆,杨剑生.完善我国药品上市后再评价体

- 系[J].中国卫生事业管理,2004(2):125.
- [7] 宋华妮,李汝霖,毛宗福,等.关于我国药品上市后再评价制度的探讨[J].中国新药杂志,2005,14(3):259.
- [8] 魏水易.药品上市后的再审查和再评价制度[J].药物流行病学杂志,1999,8(4):193.
- [9] 陈永法,刘平羽,张成绪.建立与完善我国药品上市后再评价体系[J].西北药学杂志,2005,20(3):132.
- [10] 田少雷.英国上市后药品安全性评价指导原则[J].中国医药导刊,2002,16(1):75.
- [11] 柯昌毅.我国药品上市后再评价研究进展[J].中国药房,2010,21(21):2001.
- [12] 邓剑雄.药品上市后再评价模式探索[J].今日药学,2009,19(12):7.
- [13] 何文君.药品上市后再评价:监管思想的新风向[J].首都医药,2009,16(5):25.

* 主管药师。研究方向:静脉药物集中调配。电话:023-63630481。E-mail:554501936@qq.com

(收稿日期:2013-08-16 修回日期:2013-09-20)