



## 药品上市后的监测

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)02-0123-06

人类经历了多次药害事件后,许多国家均相继建立了各种不同的上市后药品监测(Post-Marketing Surveillance, PMS)体系,其目的都是保证药品的安全性和有效性,如著名的黄卡、兰卡和红色报警卡,并相应设立了药物安全评价或咨询机构。1970年国际药物监测合作中心在瑞典的乌普萨拉(Uppsala)成立。1989年新建国际药物流行病学学会(ISPE)和学术专刊。国际间的合作局面推动了药物上市后监测工作的开展。美国食品药品监督管理局(FDA)倡导和发展了医生自愿报告制度、联动记录系统和制造商的上市后药物监测制度。最近,FDA又批准了医药品安全监测制度法。有关药品效应,特别是药品不良反应的文献报道也是药物上市后监测的重要信息来源。数十年来,这些方法在药品安全性监测中取得了重大的成绩,但也存在一些明显的缺陷。

世界卫生组织(WHO)关于药物不良反应(Adverse Drug Reaction, ADR)的定义是:在诊断、预防或治疗的通常剂量下,任何有害的、不希望有的反应,但不包括未达到预期目的的效应。美国FDA的定义是,用药后出现的不论是否与该药物有关的任何经历,包括任何副作用、损伤、过敏反应、期望的药理作用落空。国际医药工业联合会的定义是,与用药有关的、无意中非期望的不良事件。我国药品监督管理部门确定的含义是,主要是指合格药品在预防、诊断、治疗疾病过程中,正常用法用量情况下出现的与用药目的无关的,或意外的有害反应。这里强调了正常用法用量的情况下与用药目的无关的有害反应;也有的只将其用来表示有害的、引起严重不适的,需要减量或停药的和预示以后用药有险的药物反应。但通常包括副作用、毒性反应、变态反应、药物依赖性和特异性遗传素质等。其中,A型(量变型)ADR是因药物的药理作用增强所致。其特点是:可预测,常与用药剂量和血药浓度有关,发生率

高(80%~90%),绝大部分是因临床用药不合理所致。因此,临床医生只要重视合理用药则可尽量减少或完全避免大多数A型反应。B型(质变型)ADR是与正常药理作用完全无关的异常反应。其特点是:难预测,常因药物或病人异常所致,发生率低,但常危及生命,因而是ADR监测工作的重点之一。

Edlaritch教授在《药物流行病学》的序言中应用了“药物非预期作用”(Unintended Drug Effects, UDEs)一词,其含义是指药物使用过程中伴随发生的并非期望的有益或无益的效果,也就是说药品的监测工作中不仅包括药物的有害作用,还包括有益作用。无益的是指进行药物治疗时,任何不受欢迎的临床事件都可以被看作是不利的或有害作用,其中的有害作用还应包括病人滥用药物成瘾,对完全可预期的副作用不耐受,甚至因此中断了治疗。

ADR监测工作的意义是加强药品管理,提高药品质量,促进医疗水平提高,保障人民健康的重要手段之一。药品上市后的监测应解决的问题是:①发现该药品的慢性的或隐伏的作用(或副作用);②发现罕见的作用(或副作用);③确定该药在通常惯用的及新适应证的效果;④鉴别一种药物效果的修饰作用。药物上市后ADR的监测应该尽可能做到早期监测,通常不以一般性的,与剂量相关的ADR为重点,而主要监测罕见的,严重的,与特定因素有关的ADR。监测工作不仅要鉴别ADR,而且要调查它对个人和公众健康的重要性,判断因果关系的依据,发生率大小,影响ADR的因素和可能的预防措施等。所有这些问题都需要在人群中来进行调查,要了解用药人数或药品销售量(作分母),所有这些都属于药物上市后ADR监测的重要范畴。

### 1 世界上药品安全性监测工作发展现状

1968年,WHO以澳大利亚、美国、英国和瑞典等10个国家为基础,开始实施WHO国际药品监测

计划,并设立世界卫生组织国际药物监测合作中心(World Health Organization International Collaborating Center for Drug Monitoring),即现乌普萨拉监测中心,简称 UMC,参加国现有 59 个正式成员国,6 个非正式成员国,覆盖了全球 85% 以上人口。主要的工作是收集全球的 ADR 报告,并维护和使用该国际数据库,分发信息以及国际协调等。迄今该中心已累计收到近 200 万 ADR 病例报告(每年增加 15~20 万份),涉及约 3 万多种药品。成员国有权免费定期获得该中心的各种 ADR 汇总资料和其他有关出版物,通过互联网随时查询该中心及其他成员国数据库中的 ADR 信息,可以参加该组织的年会及其他活动。1998 年,贝叶斯神经网络系统在该中心投入使用,可以对数据库中的药物与 ADR 之间的“联系强度”进行定量测量,并形成“联系”数据库。

该中心与世界相关组织有许多合作项目,例如曾与国际医学统计学会(IMS)合作,分析不同国家、地区间医疗制度人口学特征、用药适应证等因素对 ADR 报告资料的影响。例如,对澳大利亚、法国、德国、瑞典、英国、美国等国地高辛致可疑不良反应报告及 IMS 药物利用资料的分析,表明澳大利亚和法国老年人药物不良反应的发生、报告率与人口统计学特征具有相关性。此外,该中心还与总部设在丹麦哥本哈根的 WHO 药物利用组欧洲处以及挪威奥斯陆的 WHO 药品统计方法学合作中心协作,对药品的 DDD 值及其影响因素进行了评估和分析(DDD 是药物消耗测量的通用单位,即限定的日剂量 Defined Daily Dose 的缩写)。

国际医学科学组织理事会(Council on International Organizations in Medical Science, CIOMS)是 WHO 和联合国科教文组织(UNESCO)共同资助成立于 1949 年的一个非政府机构。它对 ADR 监测工作的重要贡献在于它致力于促使制药企业的 ADR 报告和报告的标准化方面所作出的努力,补充了 WHO 报告制度的不足。它的 ADR 报告体系主要特点是:主要依靠制药企业进行报告,有一定强制性,而且还要向药品销售国的药品监督管理部门报告。由于企业的产品在不同时间和地区的销售量,进而可以调查、分析和估计各种药品的 ADR 发生率。现在参加这个报告制度的已有美国、英国、加拿大、德国、澳大利亚、法国等 31 个国家的药品管理部门、65 个国际组织和一些大型跨国制药企业。该组织还分别制定了制药工业个例 ADR 报告标准表(CIOMS - I, 1989)、制药工业药品周期性安全性更新表(CI-

OMS - II, 1992)、呈报药物临床安全性信息指南(CIOMS - III)等指导性规范。目前已经在制定 CIOMS - V 中。

ICH 是“人用药品注册技术要求国际协调会议”(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)的简称,是 1990 年 4 月由欧盟、美国、日本共同发起的,对人用药品注册技术规定的现存差异进行协调和统一的国际组织。ICH 本身不是常设机构或组织,也没有单独建立上市后药品的 ADR 报告系统。它的目的是针对现存不统一规定和认识,通过协调取得一致,制定统一的国际性指导标准,以保证药品在安全有效的原则下,减少资源浪费,避免重复工作,如加快新药在全球范围内上市周期,促进药品信息在世界范围内传播、交流和使用。科学规范的统一标准还可进一步保证上市药品的质量、安全性和有效性,从而更好地履行保护公众健康的责任。ICH 迄今已做了大量工作,也得到了 WHO 和 CIOMS 的认同,在召开大会期间,主要活动涉及药品研究、审批和上市后管理的各个环节。协调活动曾进行过 45 个议题,其中与药品安全性监测有关者为:①E2a,临床安全性数据管理:快速报告的定义和标准;②E2b,临床安全性数据管理:个案 ADR 报告传送的数据要素;③E2c,临床安全性数据管理:定期安全性更新报告;④E6,药品临床试验管理规范指南;⑤M1,医学术语;⑥M2,信息资料传送的电子标准,均已完成协调过程作为三方统一的指导原则发布。现仅就 E2a 指导原则的主要内容分述如下,本原则对安全性报告主要内容所使用的定义和术语进行了统一,并建立了处于临床试验阶段的药品不良反应快速报告的处理机制。该工作建立在针对上市药品 CIOMS 报告体系的工作基础上。在定义和术语方面统一规定了“不良事件”、“药品不良反应”、“严重药品不良反应”、“非预期药品不良反应”等的定义。严重 ADR 是指:①导致死亡;②危及生命;③需要住院或延长住院时间;④导致持久或严重的残疾或机能不全;⑤导致先天异常或出生缺陷。非预期 ADR 是指:其性质或严重度与现有产品资料不一致的不良反应。另外在 E2a 文件中,还规定了快速报告的范畴和时限要求以及快速报告的最低标准和数据要素。

美国是建立报告制度比较早的国家,美国医学会于 1954 年建立 ADR 监测报告系统,主要收集某些药品,特别是氯霉素引起血液系统、造血器官的

ADR。以后随着药害事件的发生,ADR 监测系统不断加以改进和完善。例如 1985 年 FDA 根据美国法律的有关条款,再次规定:药品生产企业必须报告本企业产品的 ADR,企业如不按规定的时间报告即被认为是违法,FDA 有权给予相应的处罚。

1987 年,FDA 对企业报告进一步做出了具体规定:①所有严重的、药品使用说明书没有的 ADR,无论发生在国内或国外,药品生产企业必须在 15 天内报告给 FDA。②对于程度不严重,说明书上已经列入,并且报告率没有明显增加的 ADR,药品生产企业也必须定期提供汇总报告,新药审批后的 3 年里每季度 1 次,3 年后每年 1 次。

日本于 1967 年开始建立药品不良反应报告制度,同年成立了全国性的药品监测系统,1992 年加入 WHO 国际药品监测合作计划,并于 1987 年与该中心的计算机系统实现联机,可以及时利用该中心数据库中的记录和有关信息。由于日本参加了 CIOMS 的规定企业报告制度,1979 年立法确定了制药企业报告制度,成为日本药品上市后再评价体系的重要组成部分。因为日本参加了 ICH 的国际组织,也执行该组织制定的统一国际性指导标准,例如 E2c(即临床安全性数据管理:定期安全性更新报告)决议文件,日本 1997 年 3 月以 PAB/PSD 第 32 号公告颁布。由于上市前研究的局限性,往往难以对药品的安全性做出全面评价。因而各国除相继对严重非预期的 ADR 实行快速报告外,还由生产商负责“定期安全性更新报告”(简称 PSUR)。E2c 指导原则规定了 PSUR 的基本格式和内容。除上述监测工作的特点外,日本建立了三种报告制度:①1978 年开始推行药房(公共药房)监测制度,主要通过药房的药师与购药者交谈,收集和报告非处方药引起的可疑不良反应事件。在 36000 家药房中指定 2700 多家作监测药房。②监测医院报告制度,目前监测医院已增加到 2900 多家,重点报告严重的和新的不良反应。③企业报告制度,1979 年新的药事法规定,一旦制药企业了解到与本企业生产的药品有关的未预期或严重的不良反应,必须在规定时限内向厚生省报告,其中对严重非预期 ADR 时限为 15 天,对严重的预期的和非预期的中、重度则为 30 天。

欧洲联盟(EU)现有 15 个成员国,拥有 3.5 亿人口的药品消费市场。在这市场内,药政管理和药品安全性监测工作,是根据 EU75/319/EEC 和 87/22/EEC 条例,主要由欧盟专利医药产品委员会(CPMP)负责。该委员会则通过制定和发布一系列

药政管理和药品安全性监测工作条例来监督和协调各成员国之间的工作,其中 EU 条例 65/65/EEC 主要用于各国政府间药品安全性监测工作的协调,而由 CPMP 制定的指南 III/3174/93-EN 则主要用于规范制药企业的监测工作,后者已于 1994 年 1 月 1 日开始实施。此外,由 CPM 直接领导,包括每个成员国至少 1 名专家参与的欧盟药品安全性监测工作组(WGPV)也于 1989 年成立并开始履行其职责。WGPV 要求各成员国均应建立药品安全监测系统,以收集有关人用医药产品的 ADR 信息,并对这些信息进行评估,以便根据自发报告结果产生有关药品安全性问题的警戒信息,并进一步组织对其进行系统评估。事实上,建立正式的自发不良反应报告制度已成为 EU 对各成员国政府药政管理的最基本要求。利用这些自发报告资料产生的 ADR 假设和药品安全性警戒信息,已使欧盟乃至世界各国患者受益。但不同国家,现行上市后药品监测系统及其所采用的因果关系评估标准尚不一致,其中法国以地区 ADR 监测中心为基础的区域化药品安全性监测制度为未来欧洲统一的药品安全性监测工作制定了蓝图。

法国于 1973 年建立“药品安全性监测系统”(Franch Pharmacovigilance System, FPS),1982 年政府颁布药品警戒法令,1984 年政府通过强制报告 ADR 的法令。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。它是以 31 个地区中心为主体组成的监测报告系统。同时也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。另外,国家还设有顾问委员会,承担各中心技术协调和为政府决策提供咨询。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 ADR 报告,因为医师的报告是强制性的,凡是自己的处方引起的 ADR,必须向地区中心报告,所以 ADR 报告 98% 来自处方医师。各地区中心对所收集到的 ADR 报告在正式登记前均采用统一方法进行因果关系评价,然后将结果存贮到中心数据库,同时也将结果报告呈送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。据统计,约 50% 病例报告在填写前曾经向地区中心做过咨询。这些中心每年约收到 1 万例 ADR 病例报告,并接受至少 2.3 万人次专业咨询。FPS 的另一个特点是各地区中心均由临床药理学家和具有教

学工作的大学科、系负责组织和管理,不同地区中心均按统一的、严格的标准进行病例评估,并将合格的病例资料输入中心数据库,克服了大多数自发报告系统病例信息不全的缺点,为病人随访和进一步研究提供了必要的临床资料。法国还起草了“药品警戒管理规范”(GPP),规定了报告人、地区中心、制药企业、政府部门各自的责任。

英国于1964年成立药品安全委员会,建立了ADR报告系统。通过已建立的数据库系统,已能方便地检索到应用不同观察性方法获得的药物在人群利用、效果和不良反应信息。英国在监测工作中建立了两种制度。第一,黄卡制度,即ADR报告表为黄色卡片而得名;第二,绿卡制度,由于ADR报告漏报率和不能计算ADR发生率等原因,1980年南安普敦大学在该国卫生社会福利部以及药品生产企业支持下,设立了药品安全性研究中心(DSRU),建立了处方-事件监测制度(PEM)。因监测中所使用的调查表为绿色卡片故得名绿卡制度。

1994年,英国药品管理局(MCA)联合英国制药协会、英国医学会、药品安全委员会和皇家全科医师协会,制定颁布了“上市药品安全性评估指导原则”,强化了安全性评估而非仅仅监测的概念,规定企业在研究开始前至少1个月向MCA呈交研究计划,研究开始后至少每6个月呈交1份进展报告。其中严重ADR必须按快速报告要求(15天)报告,轻微的ADR可写入总结报告中。英国的药品监测特点是对处方-事件进行专门调查和上市后的药品进行安全性评估。

瑞典的ADR监测报告制度始于1965年,到1975年就要求医师强制报告,主要收集严重的、致死的和说明书上没有列入的ADR为主。20世纪90年代初才开始建立地区中心系统。瑞典的药物监测工作有两个制度比较有特点。一是药品销量登记制度。可定期公布上市后药品在不同地区、不同性别、不同年龄组人群中的使用量,来估计用药人数,可预测ADR的发生率;二是药房处方留样制度。当需要了解某药的ADR时,可将处方抽出,并与一张ADR调查表一同寄给处方医师,调查该药的ADR情况。

事实上,欧洲、美国和日本等发达国家已正式将PMS列为新药审批过程的重要部分。许多制药企业纷纷设立了药物流行病学部,专门负责考察本企业研制和生产的药品投入市场后的安全性。如上所述,欧盟还建立了区域性的安全监测体系(Pharmacovigilance System),并责成其成员国成立相应的机

构专门收集和评价药物不良反应事件。另外,国外不少制药企业或研究人员为了维护自创新药的声誉,不惜耗巨资进行长达数十年的或者世界范围的前瞻性或回顾性药物流行病学研究,用经得起验证的科学结论澄清少数个案报道引起的误解。

我国加入WTO的谈判已获成功,复关以后,我国将进一步与国际接轨,经济贸易活动必须按照国际惯例行事,药品的开发、研制、生产、销售和使用也不例外。但是,我国在目前尚存在着对上市药品只抓质量管理,没有进行安全性和有效性的审查和再评价,纯粹由市场择优汰劣的局面不能再维持下去。如果不尽快建立与国外类似的药物安全性监测体系,不仅我国研制的药品走不出国门,就是在国内也无法与进口药品或合资企业生产的药品同等竞争。为此,早在1984年我国就颁布了药品管理法,规定药品管理部门、卫生行政部门、药品生产企业、药品经营企业和医疗机构要经常考察并组织调查药品的质量、疗效和不良反应。将药品不良反应监测工作列为药品生产、经营、使用单位和监督管理部门的法定任务,使ADR的监测工作有法可依。1988~1990年,卫生部在北京、上海、广东、湖北、黑龙江等省市及解放军总医院共14个医疗单位进行ADR监测报告工作试点,取得了较成功的经验。1989年,我国成立了国家药品不良反应监测中心,随后在北京、湖北、湖南、浙江、天津、辽宁、河北、福建、甘肃、上海等10省市也相继成立了药品不良反应监测中心,总后卫生部也成立了全军药品不良反应监测中心,至2001年底全国各省都已建立了本省的ADR监测中心。几年来,国家中心共收集来自药品生产、经营、使用单位以及60多种医药期刊的ADR病例报告3万余份,涉及500多种药品。1998年3月我国正式加入WHO国际药品监测合作计划,成为迄今为止59个成员国之一,并向WHO报告ADR病例417份。自1998年以后,国家药品监督管理局担负着对全国药品的研究、生产、经营、使用全过程进行监督管理的职责,ADR监测工作是药品监督管理的一个重要组成部分,其中药监局已开始建立“国家ADR监测信息网”。该网将覆盖全国,为在国内和国际间信息交流与技术合作提供有效手段。另外,药监局与卫生行政部门于1999年11月联合发布《药品不良反应监督管理办法(试行)》。国家药品监督管理局令第2号,1999年5月1日起施行的《新药审批办法》中,增加了IV期临床试验,即新药上市后的监测和评价,在广泛使用条件下考察疗效和ADR。

从以上所述可以看出,我国在 ADR 监测工作方面做了一些努力,也取得一定成绩,但进展比较缓慢,总体水平不高,与国际先进管理要求相比、与我们的用

药要求相比,还存在不小的差距。(待续)

收稿日期:2003-02-10

## 药品上市后的监测 试题

- WHO 关于药物不良反应的定义是:
  - 药物使用过程中伴随发生的非期望的有益或无益的效果
  - 任何有害的、不希望有的反应
  - 与用药有关的、无意中非期望的不良事件
  - 在正常用法用量情况下出现的与用药目的无关的有害反应
  - 需要减量或停药的和预示以后用药有险的药物反应
- 1970 年国际药品监测合作中心在哪个城市成立
  - 英国的安普敦
  - 挪威的奥斯陆
  - 瑞典的乌普萨拉
  - 丹麦的哥本哈根
  - 美国的辛辛那提
- 药品上市后监测应解决的问题是:(多选)
  - 鉴别一种药物效果的修饰作用
  - 个案 ADR 报告的传送
  - 临床安全性数据的定期更新管理
  - 确定药物在通常惯用的及新适应症的效果
  - 发现药品的慢性的或隐性的作用
- A 型药物不良反应的特点是:(多选)
  - 与药物的药理作用增强有关
  - 难预测
  - 发生率高
  - 与用药剂量和血浓度有关
  - 一般不危及生命
- 目前世界上加入世界卫生组织的国际药物监测合作中心的国家有多少个
  - 6 个
  - 15 个
  - 31 个
  - 59 个
  - 65 个
- 国际药物监测合作中心曾对地高辛的可疑不良反应报告进行分析,发现
  - 美国和英国老年人的药物不良反应发生与人口统计学特征有关
  - 瑞典和德国老年人的药物不良反应发生与人口统计学特征有关
  - 法国和澳大利亚老年人的药物不良反应发生与人口统计学特征有关
  - 澳大利亚和法国老年人的药物不良反应发生与药物消耗量有关
  - 美国和英国老年人的药物不良反应发生与药物消耗量有关
- 国际医学科学组织理事会 ADR 报告体系的特点是
  - 强制要求医师自愿报告
  - 强制要求病人自愿报告
  - 强制要求制药企业报告
  - 强制要求向药品销售国的药品监督管理部门报告
  - 强制要求药品经销商报告
- 人用药品注册技术要求国际协调会议的简称是
  - CIOMS
  - UNESCO
  - EU
  - IMS
  - ICH
- 根据人用药品注册技术要求国际协调会议的术语规定,严重 ADR 是指(多选)
  - 导致死亡
  - 危及生命
  - 出现与药品说明书不一致的不良反应
  - 出现非预期药品不良反应
  - 导致持久或严重的残疾或机能不全
- FDA 对药品生产企业报告 ADR 规定的时限是
  - 10 天
  - 15 天
  - 20 天
  - 25 天
  - 30 天
- 日本药品不良反应报告制度的特点是包括了多种报告制度,其中有(多选)
  - 药房监测制度
  - 监测医院报告制度
  - 企业报告制度
  - 医师报告制度
  - 药品监督管理部门公告制度