

中药注射剂上市后临床安全性评价研究的过程质量控制技术规范(征求意见稿)*

郑文科¹, 张俊华^{1**}, 翟静波¹, 王 辉¹, 刘春香¹, 任经天², 杜晓曦³,
王保和⁴, 黄宇虹⁴

(1. 天津中医药大学循证医学中心 天津 300193; 2. 国家食品药品监督管理总局药品评价中心
北京 100045; 3. 国家食品药品监督管理总局 北京 100053; 4. 天津中医药大学
第二附属医院 天津 300150)

摘 要: 目前, 中药注射剂上市后临床安全性评价研究水平参差不齐, 过程质量难以保证, 因此亟需相关技术指导。本课题组通过借鉴国际药品上市后安全性评价的经验和方法, 结合中药注射剂的特点, 从研究准备、实施及总结 3 个阶段, 提出中药注射剂上市后临床安全性评价过程质量控制技术规范, 具体包括科学性、伦理、透明、数据管理、统计分析、规范报告等方面, 全面介绍保证研究质量有必要采取的技术和方法, 为中药注射剂上市后临床安全性评价研究提供借鉴。

关键词: 中药注射剂 安全性再评价 质量控制 关键技术

doi :10.11842/wst.2016.12.010 中图分类号 :R288 文献标识码 :A

药物上市后临床安全性评价是药物上市后研究的重要内容,也是推进临床合理用药、控制用药风险的基本要求。近年来,由于中药使用量不断增长,加上中西药合并用药现象日益增加,中药上市后临床安全性评价研究亟待加强。中药注射剂属于三级风险分类中的特级风险品种^[1],必须系统开展临床安全性再评价研究,以实现临床用药风险的可知、可控,这也是提升中药注射剂安全性的内在要求^[2]。

然而,对于如何开展中药注射剂上市后临床安全性评价,评价的过程质量如何控制,目前尚无相应的规范。虽然,国家食品药品监督管理局先后发布了《中药注射剂安全性再评价基本技术要求》(以下简称“《技术要求》”)以及中药注射剂安全性再评价

生产工艺评价等 7 个指导原则(以下简称“《指导原则》”),其中均包括临床评价内容,但由于原则性过强,对实施的具体环节涉及内容不多,指导性偏于弱化,中药注射剂的临床安全性评价过程中,研究质量参差不齐,亟需形成一个成熟、详尽的技术规范。

中药注射剂临床安全性评价应当根据研究目的,有针对性地制定科学的研究方案,通过严格实施,获取真实、连续、有价值的研究数据,为统计分析和正确结论提供保障。上市后临床安全性评价涉及多个环节,每个环节的执行质量都对研究的总体质量产生影响。本课题组根据前期工作基础,数轮征询专家意见,并参考国外相关指南,最终制定了中药注射剂临床安全性评价不同研究阶段所应遵循的基本原则以及关键技术,为今后相关研究提供参考(关键技术示意图见图 1),本文仅就《技术要求》及《指

收稿日期 2016-12-20

修回日期 2016-12-20

* 科学技术部“十二五”重大新药创制“科技重大专项”课题(2011ZX09304-08)大品种药物 期临床试验及新药临床试验审评研究技术平台,负责人:杜晓曦,天津市卫生和计划生育委员会中医中西医结合科研课题(2015073):中药注射剂致变态反应特征与危险因素的文献分析,负责人:郑文科。

** 通讯作者:张俊华,副研究员,博士生导师,主要研究方向:中医药临床循证评价方法学研究。

导原则》中未涉及的内容以及不足之处提出探索性建议,并供同道讨论。

1 准备阶段

1.1 方案科学性

《指导原则》规定,对于上市后中药注射剂临床安全性再评价范围,应在所批准的功能主治/适应症、用法用量及疾病人群范围内;不包括未批准的特殊人群:如儿童、孕妇或哺乳期妇女等,不包括用法用量、疗程等的改变。而中药注射剂上市后的临床实际使用情况与上市前完全不同,由于其中药属性,经辨证后使用,功能主治、适应症等往往超出所批准的范围,如无这方面的研究证据,则存在严重安全隐患。中药注射剂安全性再评价研究应当符合中药注射剂临床使用情况、关注中药注射剂量-效关系以及长期用药情况,充分说明中药注射剂上市后临床使用范围、用法用量、疗程、合并用药等情况,充分考虑中药注射剂与西药合用、特殊人群等特点,重视超出说明书适应症、超目标人群的情况。流行病与卫生统计学专业人员根据中药注射剂上市后临床安全性评价的不同目的与研究设计类型,原则上通过统计学计算确定样本量,并制定统计分析计划。

研究方案应当明确不良反应(Adverse Drug Reaction, ADR)/不良事件(Adverse Event, AE)的收集严重 ADR/AE 的报告要求、相应的处理措施、ADR/AE 的转归及随访。对于 ADR/AE 收集和报告细节,目前尚无统一规定。为了保证研究方案的科学性、合理性,应当有临床专业人员、流行病与卫生统计学专业人员共同参与研究方案的制定与信息收集表的设计。

1.2 伦理审查

按照《指导原则》以及 GCP 的规定,中药注射剂上市后临床安全性评价应当遵循《赫尔辛基宣言》及《涉及人的生物医学研究伦理审查办法(试行)》等相关法规文件要求,在研究启动前获得伦理委员会的批准。但是,中药注射剂上市后临床安全性评价,又有自己的特点。一味的强制要求签署知情同意书,

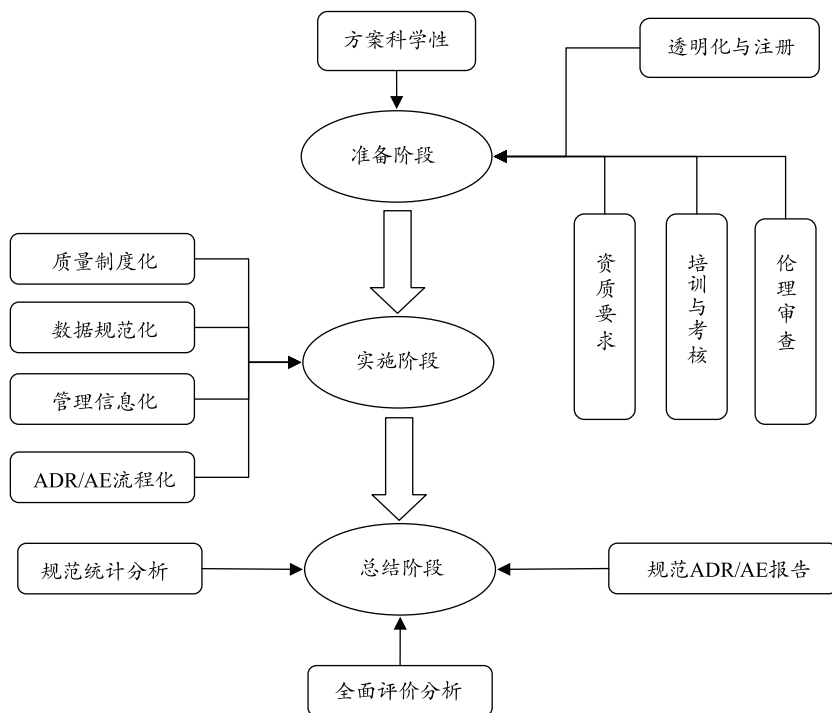


图1 保证中药注射剂上市后临床安全性评价研究过程质量控制的关键技术示意图

不但在操作层面阻力重重,而且对研究的客观真实性也有影响。

中药注射剂上市后临床安全性评价针对已上市药品。如果采用不干涉临床诊疗实践的观察性研究方案(如集中监测研究),一般不增加患者的用药风险;如果研究不涉及采集患者检查等信息,可以向伦理委员会申请豁免签署知情同意书;是否签署知情同意书由伦理委员会批准决定。试验性研究或者可能额外增加患者用药风险的其他研究必须获得患者的知情同意。

1.3 透明化与注册

循证医学的兴起,对临床证据的质量提出了更高的要求。如何避免临床研究的发表偏倚,在之前的文件要求中并未涉及。因此,在今后的研究中,鼓励前瞻性中药注射剂上市后临床安全性评价实现研究过程透明化。在研究开展之前,牵头单位可以在相关机构注册。如世界卫生组织国际临床试验注册平台(<http://www.who.int/ictrp/en/>)、美国临床试验网(<https://clinicaltrials.gov/>)、欧盟临床试验注册网(<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>)、中国临床试验注册中心(<http://www.chictr.org.cn/index.aspx>)等。为了提高中药安全性研究注册的效率和可操作性,

天津中医药大学建立了中药安全性研究注册系统,目前该系统已经上线运行。

1.4 明确人员资质要求

在既往文件中,安全性评价临床研究参与人员资质并无明确规定。对于中药注射剂临床安全性评价,研究者应当具有相关专业学科背景和从事临床试验的经验,具有参加研究的主动性和责任心,能够及时、准确、完整地记录相关数据;监查员应当具有适当的医学、药学或相关专业学历,经过必要的训练,熟悉药品管理有关法规,熟悉所研究药物的临床前和临床研究信息、研究方案以及相关文件,能够按照相关规范文件进行监查;稽查员应当不直接涉及该研究,经过严格的训练并获得相应的资格或资历,能够发现问题并提出建议。

1.5 开展培训与考核

研究质量的过程控制十分关键。在研究启动前,明确研究者、监查员、稽查员各方职责,对相关研究人员采取不同形式的培训也至关重要。各研究单位在启动研究前,应当组织所有参与中药注射剂上市后临床安全性评价的参与者进行集中培训,使每位研究人员都熟悉相关操作规程(SOP),确保研究数据真实、准确、完整、及时地载入病历、信息收集表 & 电子数据管理系统。应当对所有参加培训的人员进行考核,以保证掌握研究内容和要求,能够履行其在研究中的职责。考核结果与相关记录是研究文件的重要组成部分,应当存档。

2 研究实施阶段

2.1 质量保证制度化

中药注射剂上市后临床安全性评价研究各方应当履行职责,严格遵循方案,按照 SOP 在研究各阶段进行质量控制,保证数据的准确、完整、真实、可靠。

2.1.1 质控责任分级制度

根据数据的采集、录入、传输、核查、修订和分析等各个环节,建立质控体系。研究项目的牵头单位、各实施中心、监查员、核查员、稽查员、数据管理员及统计者均应具备操作规程,同时应执行多级质控体系,以保障数据质量。

2.1.2 第三方稽查制度

安全性评价中普遍存在 ADR/AE 漏报现象,且严重影响研究结果的真实性。通过第三方稽查以评价研究的实施、数据的记录和分析是否与研究方案、

SOP 以及相关法规要求相符,可大幅度提高研究质量水平。稽查组可以是专门的合同研究组织,也可以是不直接涉及研究的临床或科研人员所组成的临时性组织。

2.1.3 ADR/AE 分级评价制度

关联性评价是研究的重点,必须慎重。研究项目牵头单位应当成立研究相关的安全性评价专家委员会。当实施单位的研究人员在发现 ADR/AE 时,应当按照既定流程及时、妥善地处置 ADR/AE,并及时填报。各医院研究负责人和项目安全性评价专家委员会对 ADR/AE 进行关联性审核,分清不良反应和其他不良事件。

2.2 数据管理规范化

数据管理的目的是保障研究数据及时、完整、准确获取并供统计分析,所有涉及数据管理的各种步骤均需要操作标准和规范,数据管理员须按照 SOP 进行数据管理。

2.2.1 数据录入

应当由专门的数据管理员完成,要求双录入,这也是一般临床研究的要求。

2.2.2 数据核查

发现问题应当及时与监查员沟通,要求研究者提供更为详细的资料,并且所有沟通应当有书面记录,以保证其可溯源性。

2.2.3 数据修改

所有修改应当规范,并保留修改痕迹。

2.2.4 数据保存

应当有数据备份和数据安全保障机制。

2.2.5 数据锁定

在保证研究数据的真实、准确、完整以及可溯源的基础上,将数据锁定并记录锁定时间。

2.3 研究管理信息化

电子数据管理系统是近年来新引进的技术,在安全性评价领域应用比较成熟。通过该系统,可以及时发现数据缺陷,提醒研究者及时填报、修改并完善,保证研究质量。尤其是在以集中监测为主的安全性评价中,样本量大,监测中心多,整体研究的工作量繁重,应用电子数据管理系统可以大幅度提高工作效率。同时,医院信息系统(Hospital Information System, HIS)与实验室信息管理系统(Laboratory Information Management System, LIMS)已经将患者检查和诊疗过程电子化,并且各项数据均有相应的

时间标记,通过合理的检索策略和数学模型可以及时、准确地获取相关数据。

2.4 ADR/AE 收集与报告流程化

发现 ADR/AE 是中药注射剂上市后临床安全性评价的重要目的。在中药注射剂上市后临床安全性评价中,应当确定 ADR/AE (含实验室检查结果异常)药品不良反应以及严重 ADR/AE 的定义。各级研究人员按照 SOP 开展 ADR/AE 的收集与报告。

研究人员在发现 ADR/AE 时,应当及时、妥善地处置 ADR/AE,保证患者得到及时、适当的治疗,并向本单位的研究负责人报告,将 ADR/AE 记录在案,初步分析药物事件间的关联性。实施单位的相关医务工作人员可以根据自己对 ADR/AE 个案的认识,认为与研究药品存在“可能相关”以上的不良事件,应当通过国家药品不良反应监测系统在线报告。

研究安全性评价专家委员会对上报的不良事件进行判定,药物事件间关联性与处置情况等评价意见应当记录在案;如果严重 ADR/AE 影响到中药注射剂上市后临床安全性评价继续进行的,应当及时报告伦理委员会,必要时暂停研究。

生产企业应当根据临床研究管理相关规定向研究监督管理部门报告研究中发现的 ADR/AE。在发现或者获知新的、严重的不良反应时,应当按照《药品不良反应报告和监测管理办法》(卫生部令 81 号)的要求在 15 日内报告,其中死亡病例须立即报告;其他不良反应在 30 日内报告。

3 研究总结阶段

3.1 规范统计分析

流行病与卫生统计学专业人员应当全程参与中药注射剂上市后临床安全性评价,熟悉研究目的、研究设计时的相关考虑以及研究实施过程中的问题,

为顺利完成统计分析奠定良好的基础。中药注射剂上市后临床安全性评价应当有统计分析计划,并在正式统计分析前加以确认和细化。中药注射剂上市后临床安全性评价应当采用规范的统计学方法进行统计分析及其结果表达,应当说明统计分析所选用的数据集、统计方法的合理性说明等。

3.2 规范 ADR/AE 报告^[3-7]

应当按照统计分析计划书的要求对 ADR/AE (含实验室检查结果异常)进行分析与报告。应当分别报告中药注射剂不良事件与不良反应的数量、临床表现、类型与发生率。应当充分利用报告所提供的全部信息(包括实验室数据),规范药品不良反应名称,并进行关联性评价。鼓励将研究成果在学术期刊上发表,可参照相关发表规范^[8]。研究总结报告应该提交药品评价管理部门,并启动说明书修改完善程序,实现研究成果的转化。

3.3 全面评价研究

全面评价本研究已经说明的科学问题以及证据强度,探讨影响本研究内部真实性与外部真实性的因素,提出本研究存在的缺陷与不足以及下一步的研究方向。

4 总结

目前,中药注射剂上市后临床安全性评价尚缺乏具体规范或指南,研究方案的制定与质量控制措施的实施还缺乏完善的流程,故研究质量难以保证,研究结果的实际价值受到影响。因此,及时形成并公布切实可行的中药注射剂上市后临床安全性评价过程质量控制与关键技术尤为必要。本文仅根据本课题组近年来开展的安全性评价实践经验,结合国内外相关法规指南,提出初步建议,期望对相关研究的开展提供借鉴。

参考文献

- 1 郑文科,刘智,雷翔,等.中成药上市后临床安全性评价研究模式的探索建立.中国中药杂志,2015,40(18):3693-3696.
- 2 中药注射剂亟待进行再评价.世界科学技术—中医药现代化,2009,11(3):422.
- 3 von Elm E, Altman D G, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology [STROBE] statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*, 2008,61(4):344-349.
- 4 Ioannidis J P, Evans S J, Gøtzsche P C, et al. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med*, 2004, 141(10):781-788.
- 5 David Moher, Sally Hopewell, Kenneth F Schulz, 等. CONSORT 2010 说明与详述:报告平行对照随机临床试验指南的更新.中西医结合学报,2010,8(8):701-741.
- 6 郭晓昕,颜敏,张素敏,等.对药品上市后安全性再评价若干问题的探讨.中国药学杂志,2001,36(3):205-209.

7 Schulz K F, Altman D G, Moher D, *et al.* CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *BMC Med*, 2010, 8(1):18.

8 吴泰相, 商洪才, 卞兆祥, 等. 中药不良反应 / 不良事件报告规范建议. 中国循证医学杂志, 2010, 10(2):215-219.

The Process Quality Control and Key Technology of Post-Marketing Clinical Safety Evaluation of Chinese Medical Injection (Draft Report for Comment)

Zheng Wenke¹, Zhang Junhua¹, Zhai Jingbo¹, Wang Hui¹, Liu Chunxiang¹, Ren Jingtian², Du Xiaoxi³, Wang Baohe⁴, Huang Yuhong⁴

(1. Evidence Based Medicine Center, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China;

2. Center for Drug Reevaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100045, China;

3. China Food and Drug Administration, Beijing 100053, China;

4. Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300150, China)

Abstract: At present, the various levels of safety evaluations of traditional Chinese medical (TCM) injections were in force in post-marketing clinical researches, while the process quality is guaranteed with difficulty. Therefore, it is requisite to call for technical guidance. By drawing lessons from the international experience of drug marketing safety evaluation and the related methods, we proposed the key techniques of quality control for clinical safety evaluation of TCM injections from the three aspects: preparation, implementation and summarization of researches, combining with the characteristics of TCM injections. The key techniques contained some scientific problems, ethics, publicity, data management, statistical analysis, specification report, etc. This paper comprehensively introduced the requisite technologies and methods over research quality, laying a foundation for the studies of post-marketing clinical safety evaluation of TCM injections.

Keywords: Traditional Chinese medical injection, clinical safety evaluation, quality control, key technology

(责任编辑 :马雅静 ,责任译审 :朱黎婷)