

中药注射剂安全性医院集中监测研究的标准化建设*

曹红波** ,张俊华** ,翟静波 ,刘春香 ,郑文科

(天津中医药大学循证医学中心 / 临床评价研究所 天津 300193)

摘要 :目前 ,安全性问题是制约中药注射剂发展的重要瓶颈。医院集中监测是中药注射剂安全性评估的重要方法 ,但该方法经常因设计、过程质量控制等系列问题而导致监测结果与实际情况有所偏离。近年来 ,本课题组承担了多项中药注射剂集中监测项目 ,基于前期的研究经验 ,本文着重论述中药注射剂医院集中监测过程中标准化现状、重要性及具体方法 ,以期提高中国中药注射剂医院集中监测研究的质量 ,为充分认识中药注射剂的安全性提供技术支撑。

关键词 :中药注射剂 医院集中监测 真实世界 安全性评价

doi :10.11842/wst.2016.12.011 中图分类号 :R288 文献标识码 :A

随着中药注射剂临床使用量的不断增长 ,其安全性问题愈发突显^[1]。虽然 ,中药注射剂的不良反应发生率普遍低于化药注射剂 ,但由于中药注射剂的安全性基础研究薄弱 ,对中药注射剂的安全性问题认识不足 ,质控标准缺乏精细的设计标准等 ,导致其可知性差^[2]。因此 ,国家食品药品监督管理总局开展了中药注射剂的安全性再评价工作^[3,4]。

医院集中监测是指在一定时间、一定范围内对某一药品的不良反应及药物利用的详细记录 ,以探讨其不良反应的发生规律^[5]。这是药品上市后安全性再评价的重要手段和主要内容 ,也是目前评估中药注射剂安全性的较理想的方法^[6]。然而 ,这种方法的开展还缺乏相应的规范 ,研究设计、数据管理和过程控制等诸多方面也存在难点 ,也面临着各种新的挑战。

近年来 ,本课题组承担了血塞通、血栓通、血必净、益气复脉等多个中药注射剂品种的安全性医院集中监测研究 ,积累了一定的研究经验 ,认为中药注

射剂安全性集中监测研究过程的标准化至关重要 ,通过标准化的建设 ,可提升研究的质量和数据的可靠性和真实性。通过实施过程标准化建设 ,形成可共同使用或可重复使用的规范性文件 ,避免由于实施主体的差异影响研究的过程和结果 ,达到质量可控的目的。本文就以下 4 个方面探讨安全性集中监测研究需要加强标准化建设的内容和要求。

1 全面数据采集与规范

医院集中监测研究属于真实世界研究范畴 ,是指在现实医疗环境下 ,不添加其它外在的干预因素 ,观察和分析药品的安全性 ,以获取实际情况的评估结果^[7]。

中药注射剂安全性集中监测研究看似简单 ,但实施过程的难度并不小于随机对照试验。难点在于对多个中心大量数据的集中采集 ,特别是安全性数据的全面收集 ,因此需要从组织层次和管理方面加强规范建设 ,明确分工 ,保证各主体和流程能够有序高效运行。

收稿日期 2016-12-18

修回日期 2016-12-20

* 天津市教育委员会“131”创新型人才第二层次人选(ZX160123) :中医药临床评价 ,负责人 :曹红波 ,国家自然科学基金项目委青年科学基金项目(81202849) :体现患者重要结局的中成药临床效应个性化比较效果评价方法 ,负责人 :曹红波。

** 通讯作者 :曹红波 ,副教授 ,硕士生导师 ,主要研究方向 :中医药临床研究及循证评价 ;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。

1.1 全面采集的要素

全面采集的基本要素包括中心的地域分布、类型特点、级别层次、时间周期、数据采集主体、数据载体、传输方式和管理系统等内容。这些方面应该满足研究目标的需要,能够充分反映临床真实世界的情况。如针对某些治疗具有地域性特色目标疾病的待评价中药注射剂品种,研究单位的选择应当能够涵盖并全面反映疾病发病的区域性特征;针对某些治疗具有季节性特色目标疾病的待评价中药注射剂品种,研究周期的选择应当能够涵盖并全面反映疾病发病的季节性特征;针对某些应用广泛,适应症较多的中药注射剂品种,医疗单位的层次和治疗疾病的领域应当具有代表性,否则,评价结果会产生偏倚。以上种种情况均需要建立相应的研究规范和标准,保障相关研究有据可依,保证质量可控。

1.2 全面采集的条件

为保障集中监测研究的顺利开展,确保全面、真实地采集数据,需要做好顶层设计,完善机构设置,搭建数据管理平台,优化数据传输流程,做好角色分配和培训。如数据采集主体(临床观察员)需经过严格认定及研究前的方案培训,且资格认定与培训考核均需要严格把关,形成行业标准;数据管理主体(数据管理委员会)应当通过相应的管理平台(线上或线下)对数据进行实时管理,形成数据的接收、清理、分析、输出的一套标准;事件判定主体(事件评估委员会)是中药注射剂安全性评估的关键环节,成员资质、评估流程、评判依据的标准化至关重要;数据监查主体(数据监查委员会)是临床研究的重要保证,从研究开始到研究结束,监查工作须实时跟进,监查的目标、阶段、频次、制度、任务、流程等,均需要建立相应的标准和规范,系统的布局和调配,保证研究过程的有序和数据流的畅通^[8]。

2 科学数据分析与规范

药品集中监测的主要目的是发现药物的风险特点并指导临床用药。因此,一项集中监测研究能否得到有价值的信息,数据分析是重要内容,需要建立规范,保证分析的科学性、合理性和可重复性。

2.1 明确风险类型

中药注射剂的安全性风险与4个方面相关:药物、患者、使用方法及其他因素。安全性集中监测研究第一步是收集所有的风险信号,再通过数据分析,

区别分析类型,重点是药品自身因素和使用问题,并制定有针对性的风险管控方法,实现风险最小化,保障用药安全。因此,制定风险分类规范是重要内容之一。如药物过敏人群特征、给药方式和标准、中医证候及症状使用要求等^[9]。

2.2 明确不良反应的特点

一般来说,不良反应按照发生率分为“十分常见”、“常见”、“少见”、“偶见”、“罕见”、“十分罕见”6个等级;根据症状轻重,分为“轻度”、“重度”和“严重不良反应”。按照发生机理,分为“副作用”、“毒性反应”、“后遗效应”、“变态反应”、“继发反应”和“特异质反应”等,按与药理作用有无关联而分为A型(量变型异常)和B型(质变型异常)。因此,在数据分析前,需要制定不良反应分类的相关规范。

3 过程质量控制与规范

研究过程质量控制是安全性监测研究的重要内容,直接决定着研究结果的可信度和价值。对于中药注射剂集中监测来说,虽然观察指标简单,但因接受观察的病例数量巨大,往往数以万计,因此,过程管理意义重大^[10]。本文主要强调3个方面的控制:人员控制、数据控制、标准控制,这是中药注射剂集中监测质量控制的关键因素。

3.1 人员控制

不同组别的人员应具备相应的职能并承担相应的责任,且不同组间人员应长期保持沟通和协调,以达到人员可控的目的^[11]。

3.1.1 组织结构

按照职能的不同,参与中药注射剂集中监测的人员可分为“方法学组”(方案设计优化)、“管理协调组”(研究过程管理)、“临床组”(临床数据采集)、“数据组”(数据管理、核查、分析)、“质控组”(监查、稽查)、“事件评估组”(不良事件的分析和评价)等。

3.1.2 奖惩机制

目前,多数医院集中监测仍属于政府主导或企业自发行为,这种方式往往使研究的开展困难重重,主要症结在于政府监管与临床研究一线的脱节,企业自发研究又难以对临床研究一线实现有效控制,而这种矛盾长期存在。从根本上讲,医院是集中监测开展的前沿阵地,实现对临床研究者的有效控制,提高其研究的积极性和主动性是关键。因此,在形式方面,应当采用政府监管、医院主导、企业配合的

方式;在实施策略方面,应当制定相应的奖惩机制,提高临床研究者的主观能动性。

3.2 数据控制

高质量数据的获得是研究成功的关键。由于临床研究信息量巨大,中药注射剂集中监测应采用繁简结合、定期收集、及时监控、交互核查的数据监控方式。

3.2.1 繁简结合

从基本原则上讲,中药注射剂集中监测的设计应尽可能简化流程,但不能因为简化而放弃收集信息的全面性,因此,应当采用繁简结合的方式。如信息采集表可以由简表和详表共同组成,简表尽可能简洁,以记录基本用药信息为主,要求所有观察病例都应该填写;详表应体现详尽,以记录事件信息为主,只有发生与药物相关的安全性事件的病例需要填写,这样就可以减轻因为病例数多而带来的巨大工作量。

3.2.2 定期收集

中药注射剂集中监测一般设计的观察病例都在万例以上,且观测点分布在不同的地区和医院,但每个病例的观察周期则相对较短,因此,数据的收集方式应采用动态收集、及时录入、动态审核的方式,以平衡工作量,减轻后期工作压力。

3.2.3 实时监控

采用四级监查制度,实现阶梯化监控是非常有必要的^[12]。监查人员应当熟悉研究设计和内容并掌握相应的监查技巧,监查的频次和质量应当有相应的考核标准。采用多种手段结合,可以节省时间,实现监控效果最大化,如网络信息化平台及技术^[13]。

3.2.4 交互核查

由于各职能部门的工作分工不同,对工作的要求精度不同,在数据交接时难免出现偏差,因此,交互核查非常必要。如数据核查部门与质量监管部门进行定期互查,在纠错原则上保持高度一致。

3.3 标准控制

由于中医临床用语中个性化描述较多,而数据挖掘要求数据规范、准确、完整,因此,需要预先对涉及中医药的数据进行标准化处理^[14],从标准设计和设计标准两个方面进行严格控制。

3.3.1 标准设计

所有数据记录的内容应当以精简、规范为标准进行设计。比如,在记录方式上应多采用选择而避

免填入。

3.3.2 设计标准

对于必需填入的信息,应参考相关行业标准,设计有助于规范本研究内容的标准,使相关信息标准化。比如,不良事件名称的标准、疾病名称的标准等。

3.3.3 标准流程

研究过程的有序化管理能够以最快速度的发现失误、最大化的减少失误,从而实现标准化流程,达到质量可控的目的。通过项目管理系统,科学分解研究流程,做好流程控制图,有助于提高流程控制的效果。制定标准流程并开展培训是顺利开展研究的第一步也是关键一步,所有参加研究的人员都应该接受培训,并进行培训考核^[15]。

4 总结

目前,中药注射剂已成为中国中药领域中市场份额最大的剂型,也是中国医药行业的支柱品种^[16]。但是,近年来不断出现的安全性问题却成为制约中药注射剂发展的重要瓶颈,给中药注射剂产业和发展带来巨大挑战^[17]。

据统计,所有获准上市后的药品中,有51%的药品至少存在一个严重不良反应未能在评审中发现^[18],虽然中国已经初步建立了上市后中药临床安全性监测体系,但仍然以自愿报告作为主要信息来源,存在一定局限性^[19],因此主动监测尤为重要。目前,中国很多中药注射剂生产企业都在相继开展以安全性评价为目标的主动监测,以期发现中药注射剂产品不良反应的特征及规律,更好的指导临床,较少或避免安全性事件的发生。

医院集中监测是药品上市后安全性再评价主动监测的重要手段,通过合理的设计和严格的实施,中药注射剂的安全性可以得到充分的认识,但医院集中监测的病例多、体量大、范围广,其设计和实施也有较大难度^[20]。

为了提高安全性集中监测研究的质量水平,本课题组基于近年来的工作经验和教训,在本文中总结了中药注射剂医院集中监测实施规范的内容和要点,着重论述如何更加有效的实施管理,提高研究的效率和质量,以期为同类研究提供借鉴,为提高中药注射液的临床使用效率,促进精准医疗奠定基础。

参考文献

- 1 蔡雪波. 重视中药注射剂的合理使用. 临床合理用药杂志, 2013,6(8):61.
- 2 刘雳, 瞿海斌. 在中药注射剂安全性再评价工作中践行“质量源于设计”的思考. 世界科学技术—中医药现代化, 2013,15(6):1433-1436.
- 3 国家食品药品监督管理局. 关于开展中药注射剂安全性再评价工作的通知. 国食药监办[2009]28号, 2009.
- 4 国家食品药品监督管理局. 关于做好中药注射剂安全性再评价的通知. 国食药监办[2009]359号, 2009.
- 5 李林, 邓禄新, 程慧. 我院中药注射剂的常见不合理应用调查. 光明中医, 2013,28(3):614-615.
- 6 姜俊杰, 谢雁鸣. 建立中药注射剂医院集中监测质量控制体系初探. 中国中药杂志, 2012,37(18):2689-2691.
- 7 田峰, 谢燕鸣. 真实世界研究: 中医干预措施效果评价的新理念. 中西医结合学报, 2012,8(4):301-305.
- 8 吕晓颖, 张卓琳, 艾艳珂, 等. 从数据管理角度谈病例报告表的设计. 世界科学技术—中医药现代化, 2014,16(3):614-617.
- 9 孔敏, 许慧琴. 2013-2015年泰州地区中药注射液不良反应调查分析. 黑龙江中医药, 2015,28(6):1285-1288.
- 10 林洪生, 刘杰, 李勇, 等. 多中心中医临床研究的实施管理与质量控制实践. 世界科学技术—中医药现代化, 2012,14(1):1277-1281.
- 11 谢雁鸣, 廖星, 赵玉斌, 等. 中药上市后安全性医院集中监测技术规范(征求意见稿). 中国中药杂志, 2013,38(18):2919-2924.
- 12 程苗苗, 翁维良, 陆芳, 等. 中医临床研究二级质控监查的实施现状评估. 世界科学技术—中医药现代化, 2016,18(5):744-748.
- 13 马骥, 王梦媛, 王荣, 等. 信息技术在中医药信息化建设中的创新应用. 世界科学技术—中医药现代化, 2016,18(7):1113-1120.
- 14 周霞继, 张润顺, 王映辉, 等. 基于多区域处方的中药数据规范化整理的问题及对策. 世界科学技术—中医药现代化, 2015,17(3):417-421.
- 15 王永炎, 杜晓曦, 谢雁鸣, 等. 中药注射剂临床安全性评价技术指南. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 5.
- 16 关键技术问题取得重大突破: 中药注射剂产业光明前景可期. 经济参考报, 2016.3.18(第7版).
- 17 张力, 杨晓晖, 曹立亚, 等. 关于我国中药不良反应监测工作现状和发展的思考. 中国中西医结合杂志, 2005,25(7):581-584.
- 18 United States General Accounting Office (GAO) GAO/PEMD-90-15, 1990.
- 19 李文武, 刘超, 李学林, 等. 浅谈我国药品不良反应监测自愿报告系统. 药物流行病学杂志, 2010,19(1):50-55.
- 20 王永炎, 杜晓曦, 吕爱平. 中药上市后临床再评价设计方法与实施. 北京: 人民卫生出版社, 2012:5.

Standardized Construction in Hospital Centralized Monitoring for the Safety of Traditional Chinese Medical (TCM) Injections

Cao Hongbo, Zhang Junhua, Zhai Jingbo, Liu Chunxiang, Zheng Wenke

(Evidence Based Medicine Center / Institute of Clinical Evaluation, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

Abstract: Safety is a critical link restricting the development of TCM injections. Hospital centralized monitoring is of importance in the safety evaluation of TCM injections. However, the results of centralized monitoring studies usually deviated from the actual situation because of problems in design and process quality. Our research team have completed several projects over centralized monitoring in recent years. Based on the previous research experience, this paper mainly discussed the current situation, the significance and methods for standard process of hospital centralized monitoring in regard to TCM injections, in order to improve the quality of centralized monitoring studies and provide technique support for recognizing the safety of TCM injections.

Keywords: Traditional Chinese medical injection, hospital centralized monitoring, real world study, safety evaluation

(责任编辑:马雅静, 责任译审:朱黎婷)