

第一章 药品安全性评价指南

赵紫楠¹, 金鹏飞¹, 张亚同¹, 郭代红^{2*}, 胡欣^{1*}

1. 北京医院 药学部 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院 北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室(北京医院), 北京 100730; 2. 解放军总医院医疗保障中心 药剂科, 北京 100853

【摘要】 药品安全性具有至关重要的意义,其直接关系到患者的健康和生命安全,确保药品在治疗疾病的同时尽可能减少不良反应和潜在风险,是保障公众用药安全有效的核心要素。安全性评价是衡量药品安全性的重要手段,包括对药品上市前的毒理学研究、临床试验阶段的监测,以及上市后的主动、被动监测和风险管理等。通过安全性评价,可以及时发现药品可能存在的安全隐患,如不良反应、药物相互作用等,并采取相应措施加以防范和解决。本章通过全面介绍药品安全性评价维度及对应内容、方法,旨在为开展合理的药品安全性评价提供参考。

【关键词】 安全性;不良事件;不良反应;风险管理

【中图分类号】 R95

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2024)Z1-0005-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2024.Z1.001

Chapter 1 Guideline for Drug Safety Evaluation

ZHAO Zinan¹, JIN Pengfei¹, ZHANG Yatong¹, GUO Daihong^{2*}, HU Xin^{1*}

1. Department of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing Key Laboratory of Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application (Beijing Hospital), Beijing 100730, China; 2. Department of Pharmacy, Medical Supplies Center, PLA General Hospital, Beijing 100853, China

【Abstract】 Drug safety is of crucial significance as it is directly related to the health and safety of patients. Minimizing adverse reactions and potential risks when using drugs to treat diseases is the core element to guarantee the medication safety and effectiveness in the public. Safety evaluation is an important means to measure the safety of drugs, including toxicological studies before the drug is marketed, safety monitoring during the clinical trial stage, as well as active and passive monitoring and risk management after the drug is launched. Through safety evaluation, potential safety hazards of drugs, such as adverse reactions and drug interactions, can be detected in a timely manner, and corresponding measures can be taken to prevent and resolve the hazards. This chapter aims to provide a reference for conducting scientific drug safety evaluations by comprehensively introducing the dimensions of drug safety evaluation and the corresponding contents and methods.

【Key words】 safety; adverse event; adverse reaction; risk management

药品安全性问题涉及药品从生产到使用的所有环节,其评价是药品综合评价中的重要内容。制订药品安全性评价指南有助于系统和全面地总结与药品安全性相关的信息种类、信息来源,以及药品安全性的研究方法,帮助读者在临床实践过程中正确地运用

信息数据库、参考书、政府和研究机构网站,全面收集资料,完成药品安全性的评价^[1-3]。

除了传统意义的药品临床使用安全性之外,药品安全性评价指南还介绍了药品安全性评价领域的新趋势和热点问题,包括药品生产、流通及整个应用领

*通信作者:胡欣,博士,主任药师,研究方向:医院药学、药事管理、药理学。E-mail:huxinbjyy@126.com;郭代红,硕士,主任药师,研究方向:临床药学、药物警戒。E-mail:guodh301@163.com

域的安全性监督和控制。

除本章外,药品安全性在药品质量、药品顺应性和超说明书用药等章节亦有专项论述。

1 药品安全性评价内容

1.1 药品安全性信息

1.1.1 药品上市前安全性信息 药品上市前安全性信息包括药物研发阶段和临床试验阶段。信息包括药品的毒理学(包括但不限于急性毒性、长期毒性、局部毒性、致癌性、致畸性、生殖毒性和遗传毒性)、不良反应、禁忌证、注意事项、特殊人群(妊娠及哺乳期妇女、儿童、老年人及肝肾功能不全患者等)用药、药物相互作用、药物过量及人种间安全性差异等^[1,4]。

1.1.2 药品上市后安全性信息 药品上市后安全性信息来源可分为主动监测和被动监测两部分。主动监测指由主体方(政府、药品生产企业等)针对某一药品,为探索其安全性问题的性质和(或)程度等,采用适宜科学方法而开展的各种活动、行为和研究,如IV期临床试验。此外,还包括哨点监测、集中监测计划和处方事件监测等。被动监测指药品在上市后使用过程中,由医疗卫生专业人员、药品经营者、生产者、消费者等将发现的药品不良反应相关信息呈报给药品监管机构、生产企业、医疗机构等组织的过程^[1]。

1.2 药品上市后安全性再评价

药品上市后安全性再评价主要是依据药品上市后的临床安全性研究和不良反应监测,对药品在患者人群中的用药风险进行再评价。评价结果可进一步提高患者用药安全,因此应大力推广,加强对安全性再评价的认知和理解^[1-3,5]。

1.3 药品上市后风险管理

药品风险管理指在药品整个生命周期中,全面、主动并运用科学的方法来鉴别、评估可能存在的安全隐患,最大限度地降低药品风险,建立并维持较好的获益风险平衡。对于已批准上市的药品进行风险管理的目的是要尽最大可能及早发现并预防已知或潜在的风险。一旦出现潜在风险信号,及时采取有效措施,在最短的时间内将药品风险的发生率和损害程度降至最低^[1,6]。

2 药品安全性评价实施

2.1 资料来源

资料来源包括政府部门官方通报、公开发表的文献或灰色文献、数据库等。评价应尽可能全地获取主题药品的相关信息,并针对评价目的进行权重排序^[1]。

2.2 评价指标

评价指标包括药品上市前安全性信息和上市后监测的研究和数据(见本章1.1.1和1.1.2)。评价应根据药品和用药人群的特点对评价指标进行选择 and 权重。例如,儿童用药的评价,应将针对特殊人群的使用安全性作为评价的重点^[1]。

2.3 评价方法

评价方法包括明确评价目的,针对具体药品建立安全性评价的核心维度和指标,并确定数据来源及收集方式(如文献检索、问卷调查等)、收集信息、数据分析、系统评价、综述等。应按照“可用性、可靠性、相关性”等原则,具体参考2.4。

2.4 常见药品安全性评价指标、资料来源和评价方法

2.4.1 药品上市前安全性评价 药品上市前安全性评价指标、资料来源及评价内容和方法见表1。药品上市前安全性信息主要来源于药物研发阶段和临床试验阶段的数据,可参考药品说明书的相关内容,也可以在专业数据库和工具书中检索相关信息。药品在上市后被广泛使用,会有新的安全性问题被发现,药品说明书也会随之修订和更新,并可在文献数据库中检索到相关文献^[4-8]。

2.4.2 药品上市后安全性再评价 药品上市后安全性评价指标、资料来源及评价内容和方法见表2。药品上市后安全性信息来源于临床安全性研究和不良反应的主动和被动监测,药品不良反应和不良事件可通过监测系统收集和上报,研究者可通过政府网站、文献报道、药品说明书、数据库查询获取到相关信息,也可通过临床前瞻性设计或真实世界回顾性设计对药品安全性展开研究。

2.4.3 基于药品风险管理的安全性评价 基于药品风险管理的安全性评价是确保药品安全使用的重要环节,其对药品在生产、运输、储存、销售及使用过程中所涉及的潜在风险进行全面评估。这一评价不仅包括对

表1 药品上市前安全性的评价指标、资料来源及评价内容和方法^[1]

主要评价指标	资料来源	评价内容	评价方法
药品毒理学(包括但不限于急性毒性、长期毒性、局部毒性、致癌性、致畸性、生殖毒性和遗传毒性)、不良反应、禁忌证、注意事项、特殊人群(妊娠及哺乳期妇女、儿童、老年人及肾功能不全患者等)用药、药物相互作用、药物过量及人种间安全性差异等	药品上市申请计划	是否免做遗传毒性及生殖毒性研究	-
	CDE技术审评报告	其他注册中的安全性信息	-
	临床试验文献资料	-	系统评价;综述
	药品说明书	内容完整性;修订及时性(有临床意义的修订)	-
	数据库 DrugBank、Micromedex 等	-	数据检索分析
	药学及医学专业工具书,如《新编药理学》《临床用药须知》等	-	信息查阅
	公开发表的文献及灰色文献(文献类型:临床试验、真实世界研究、案例报道等)	-	系统评价;综述
	医疗机构临床使用数据 HIS 系统、LIS 系统等	-	真实世界数据分析

注:CDE表示国家药品监督管理局药品审评中心;LIS表示实验室信息系统;-表示需根据具体情况开展

表2 药品上市后安全性的评价指标、资料来源及评价内容和方法^[4-6,8]

主要评价指标	资料来源	评价内容	评价方法
不良反应/不良事件	药品说明书	内容完整性;修订及时性(有临床意义的修订)	-
	公开发表的文献资料(PubMed、Embase、the Cochrane Library、中国知网、万方数据知识服务平台、中国生物医学文献数据库、ClinicalTrial、ChiCTR、WHO Trialsearch 等数据库);灰色文献资料(OpenSIGLE、HMIC、NTIS等)	-	系统评价;综述
	数据库(FDA FAERS、WHO-VigiAccess、SIDER、Offsides、Micromedex等)	-	数据检索分析
	医疗机构临床使用数据 HIS 系统、LIS 系统等	-	真实世界数据分析
	专业工具书《新编药理学》《临床用药须知》等	-	信息查阅
	官网通报(国家药品不良反应监测年度报告;FDA、国家药品监督管理局等药监部门发布的信息)	-	资料收集
	药品上市许可持有人、生产企业、经营企业	-	提供药品上市后上报的药物不良反应报告

注:LIS表示实验室信息系统;-表示需根据具体情况开展

于药品本身的药理作用、不良反应、药物相互作用等方面的考量,还涵盖了药品质量控制、包装材料作用及安全性,以及在流通环节中的稳定性。此外,患者的个体

差异、用药依从性,以及医务人员对药品的正确使用指导也是评价的重要部分。基于药品风险管理的安全性评价指标、资料来源及评价内容和方法见表3。

表3 基于药品风险管理的安全性评价指标、资料来源及评价内容和方法^[3,6-7]

主要评价指标	资料来源	评价内容	评价方法
采购环节风险	国家卫生健康委员会药品短缺目录、企业提供相关数据	是否存在药品短缺	-
贮存环节风险	药品说明书;CDE技术审评报告;数据库Micromedex等;公开发表的文献和灰色文献资料	药品贮存条件、配伍稳定性	资料收集
使用环节风险 (包括处方环节和调剂环节)	药品说明书;文献(公开发表的文献和灰色文献资料);数据库(Micromedex、ISMP、药源性疾病信息网、INRUD等);医疗机构临床使用数据(HIS系统、LIS系统等);官网通报(FDA、NMPA等药监部门发布的信息);专业工具书《新编药理学》《临床用药须知》等;CDE技术审评报告	适应证、用法及剂型(口服药物是否有鼻饲处理方法等信息)、用量(是否有过量、漏服的处理方法等信息)、超说明书用药、禁忌证、相互作用、特殊人群(肾损伤、肝损伤、儿童、老年人、妊娠及哺乳妇女)、过期药品处理、用药差错。高警示药品、药品配伍风险(包括居家用药信息)	文献检索、资料收集
企业风险管理	药品上市许可持有人、生产企业、经营企业	-	评价风险管理计划落地情况;提供上市后风险管理计划(包括计划书、是否有风险上报途径、致医务工作者函等)
	CDE技术审评报告	-	资料收集,并与落地情况对比
相对安全性评价	临床专家、药学专家	-	专家访谈、调研、问卷
	患者	-	患者调研、问卷,患者参与报告

注:CDE表示国家药品监督管理局药品审评中心;LIS表示实验室信息系统;NMPA表示国家药品监督管理局;-表示需根据具体情况开展

通过一系列综合评估能够及时发现并应对药品可能带来的风险,从而确保患者用药的安全性和有效性。

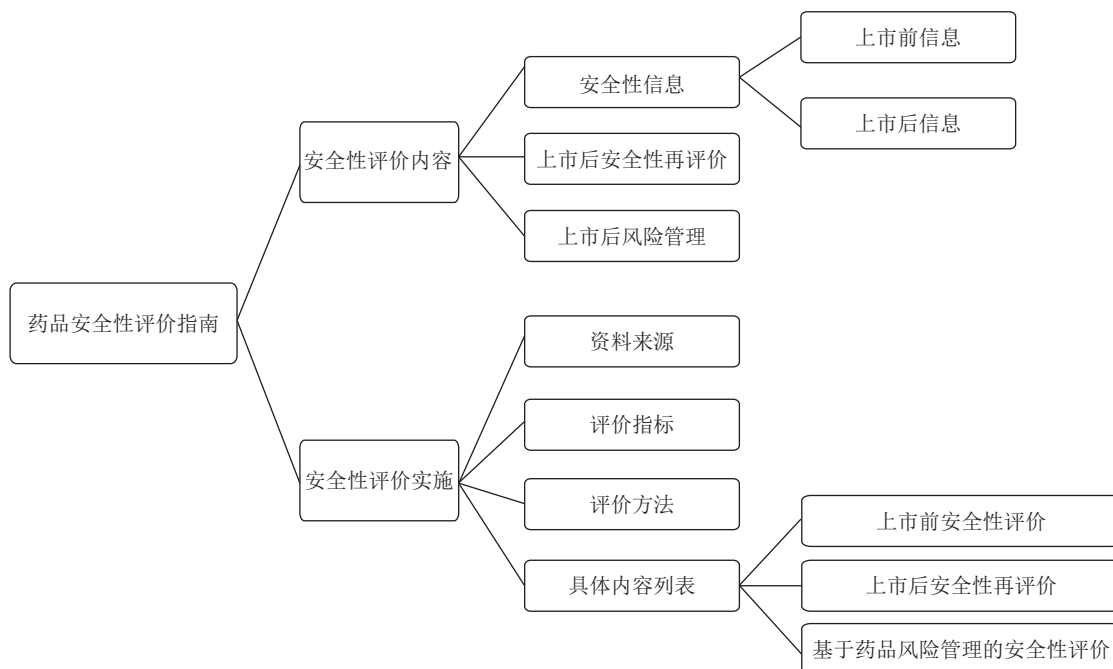
附:本章框架图见附图1。

【参考文献】

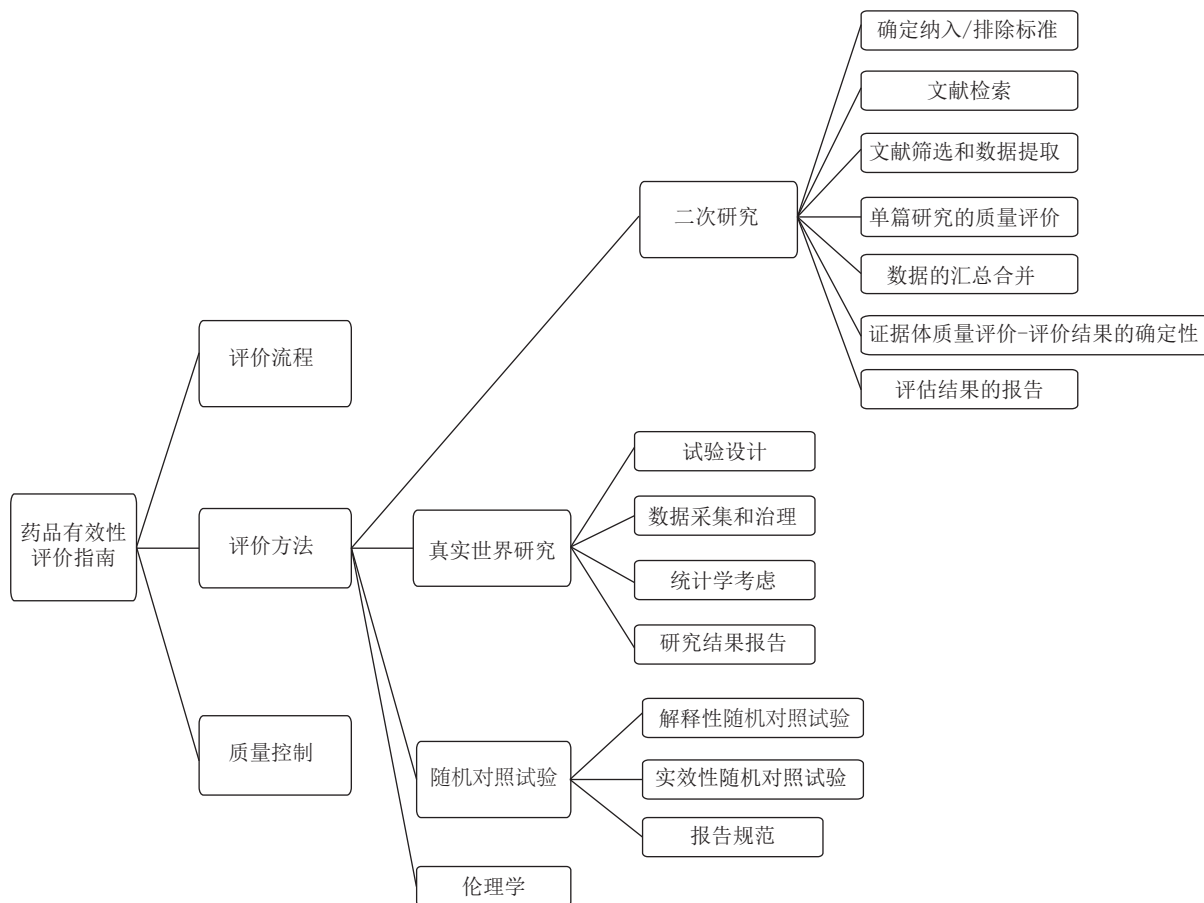
[1] 中国药品综合评价指南项目组. 中国药品综合评价指南参考大纲(第二版)[J]. 药品评价, 2015(8):6-27.
[2] 国家卫生健康委办公厅. 国家卫生健康委办公厅关于规范开展药品临床综合评价工作的通知[EB/OL]. (2021-07-28)[2024-09-01]. <http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s2908/202107/5d3d9a4304ac475eba503dbbf241bbe8.shtml>.
[3] 国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委关于开展药品使用监测和临床综合评价工作的通知[EB/OL]. (2019-04-09)[2024-09-01]. <http://www.nhc.gov.cn/yaozs/pqt/201904/31149bb>

1845e4c019a04f30c0d69c2c9.shtml.
[4] 国家卫生健康委卫生发展研究中心. 国家药物和卫生技术综合评估中心关于发布心血管病、抗肿瘤、儿童药品临床综合评价技术指南的通知[EB/OL]. (2022-06-29)[2023-09-01]. <http://www.nhei.cn/nhei/znfb/202206/c01d87a290664b01bf42a9dad769d69f.shtml>.
[5] 赵志刚, 董占军, 刘建平. 中国医疗机构药品评价与遴选快速指南(第二版)[J]. 医药导报, 2023, 42(4): 447-456.
[6] 国家药品监督管理局药品评价中心, 中国药师协会, 中国药学会医院药学专业委员会, 等. 医疗机构药物警戒体系建设专家共识[J]. 药物不良反应杂志, 2022, 24(6): 284-294.
[7] 国家药品监督管理局药品评价中心. 关于发布《药物相互作用研究技术指导原则(试行)》的通告[EB/OL]. (2021-01-25)[2023-09-01]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/5a15b727e605482c1cf594c689bb994b>.
[8] 李正翔, 张玉, 张伶俐, 等. 医疗机构药品遴选指南[J]. 中国药房, 2022, 33(7): 769-775.

附件:中国药品综合评价指南参考大纲(第三版)附图1~10



附图1 第一章 药品安全性评价指南大纲框架图



附图2 第二章 药品有效性评价指南大纲框架图