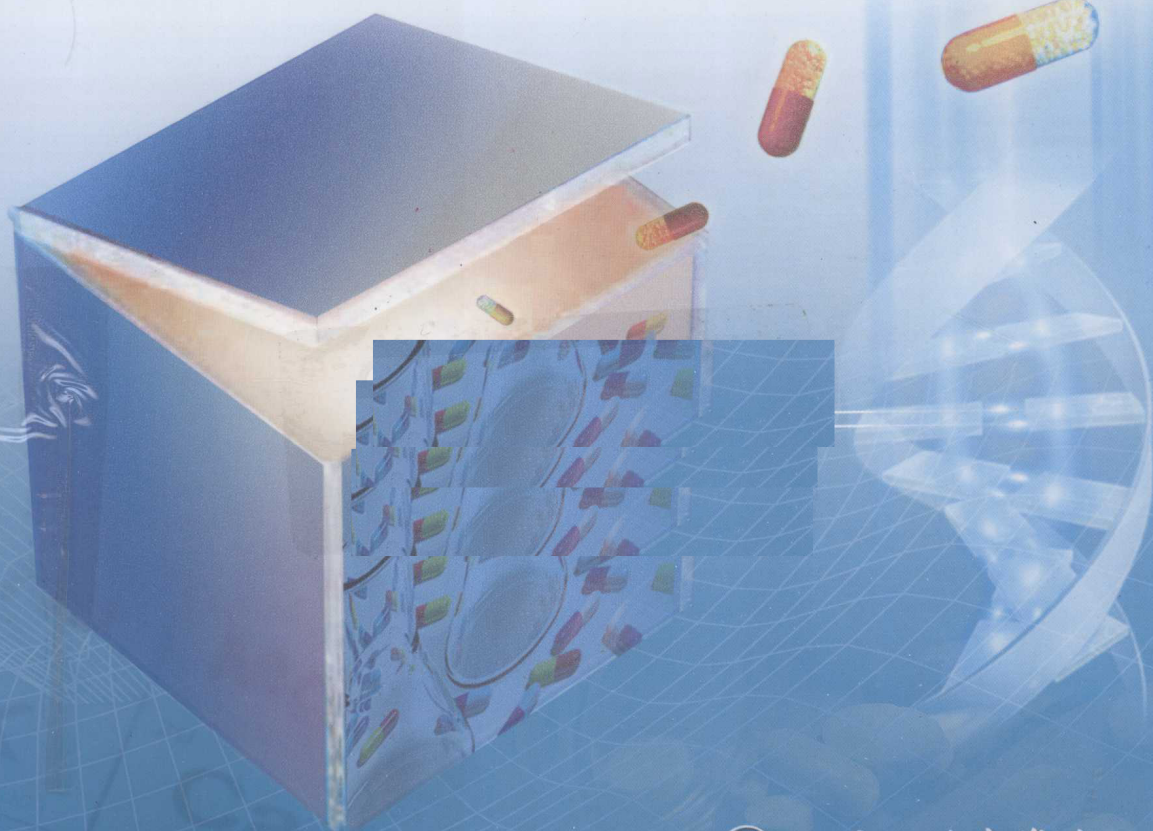


医疗机构 药品风险管理

主编 王少华 刘双梅 闫美兴



医疗机构

药品风险管理

《医疗机构药品风险管理》



临床结构

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

医疗机构药品风险管理/王少华等主编. —北京:
人民卫生出版社, 2010. 7

ISBN 978-7-117-12877-3

I. ①医… II. ①王… III. ①医院—药品管理:
风险管理 IV. ①R954

中国版本图书馆CIP数据核字(2010)第086230号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

医疗机构药品风险管理

主 编: 王少华 等

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里19号

邮 编: 100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 尚艺印装有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 710×1000 1/16 印张: 16

字 数: 283千字

版 次: 2010年7月第1版 2010年7月第1版第1次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-12877-3/R·12878

定 价: 30.00元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

药品风险管理是保证用药安全的重要措施

《医疗机构药品风险管理》序

药品作为特殊的商品，与其他商品相比较，具有显著的高风险性。而药品的风险，又具有多发性、复杂性和高危害性的特点。因此，最大限度地降低药品风险是药品管理的重要目标，是保障用药安全、提高医疗水平、保障人民健康的要求，也是构建和谐社会的重要内容。

风险管理是一门新学科，是专门研究控制和降低风险的科学，其“含义是识别面临的风险并选择最有效的方法来处理这些风险的过程”，也就是实现风险最小化的过程。面对药品这一高风险的特殊物质，进行科学的风险管理是十分重要的，这也是国际社会给予药品风险管理充分重视的原因。

医疗机构是应用药品的主要场所，也是药品风险高发的地方，医疗机构重视药品风险，并进行科学的药品风险管理，不仅可以减少药品给医疗机构带来的风险和危害，还可以有效提高医疗机构的医疗水平和效益，是不容忽视的重要工作。

当然，药品风险管理涉及的不仅仅是医疗机构，在整个药物研发、药物生产、药物流通、药物应用等任何与药品相关的环节，都存在药物风险问题，因此，对于所有涉及药品的相关人员，了解药物风险对于降低风险是至关重要的，了解药品风险管理，更具有积极的意义。

由王少华教授等主编的《医疗机构药品风险管理》一书，比较系统地论述了药品风险管理的概念、内容、过程、方法，全面介绍了药品风险管理的相关内容，是一部具有理论价值和实用价值的专著，该书的出版，对于提高我国药品风险管理水平，降低药物产生的危害，将发挥重要的作用。

《医疗机构药品风险管理》一书从药品监管到药品使用，从药物临床试验到药物不良反应，从药品的采购、保管、调剂到医疗机构制剂所可能产生的药品风险和风险管理，进行了全面、系统、简要的论述，这对于从事药品管理工作的人员，具有重要的参考价值，是一部理论与实践密切结合的专著。

在当前我国医疗体制改革的重要时期，提高药品风险管理的水平，最大

限度地保证药物安全，不仅可以有效促进我国医药体制改革的深化和发展，而且可以提高我国医疗水平，《医疗机构药品风险管理》一书的出版将在医疗体制改革过程中发挥积极作用。

当然，降低药品风险导致的危害，最根本的目的是保障广大人民的生命安全，有效解除病人的痛苦。近年来，我国药品事件频发，对国家、人民、医疗机构、制药企业等多方面都造成了巨大的损失和伤害，加强药品风险管理，提高药品风险管理意识，是医药工作者面临的重要任务。相信《医疗机构药品风险管理》一书的出版，将对我国提高药品风险管理水平产生积极的影响。

为了保证药物安全，保证药物发挥治疗疾病的效果，提高我国安全用药的水平，在《医疗机构药品风险管理》一书的出版之际，写此感想以作序。

杜冠华

2010年4月26日 于北京

前言

在社会科学飞速发展的今天，人类健康正面临着多重挑战，诸如艾滋病、SARS等传染病的挑战，环境、食品污染的挑战，近年来药害事件频发，也是人类健康面临的挑战之一，已引起社会各界的广泛关注。通过采取卫生措施、预防控制措施传染病已得以控制，环境食品污染也通过实施蓝色经济、低碳环保战略逐步得以改善。用药安全关乎国计民生，药品风险贯穿药品生命周期，涉及药品研发、生产、流通、使用和监管等各环节。历史上药害事件的惨痛教训使人们清醒地认识到药品风险管理的重要性，21世纪初，美国、欧盟及亚太地区五国（澳大利亚、日本、马来西亚、新西兰和新加坡）先后推行药品风险管理。

药品风险管理是一门快速发展的新兴学科，是研究药品风险发生规律和风险控制技术的一门管理学科，是人们对风险进行识别、分析、估计和处理的贯穿整个药品生命周期的一个持续过程。药品风险管理的核心在于进行利益与风险分析，期望达到以最小的成本获得最大安全保障的目标。其目的是实现风险最小化，保证公众用药安全，维护人类健康。

医疗机构直面病人，是药品使用的重要环节，生命之托，重于泰山。病人安全目标、质量万里行、医院管理年均突出以人为本，重视医疗质量、医疗安全及用药安全，以“维护病人利益，保障病人安全至上”。医疗机构药品风险管理应运而生。

本书由临床一线的资深医院药学专家和药品研发、监督管理专家撰写，在重点着墨于医疗机构药品风险管理的基础上兼顾药品的研发、生产、流通及监管领域的风险管理。本书共分十一章，分别论述药品研发、生产、流通及使用各环节的风险点、防范措施、相关制度及规范等。通过本书的出版发行，抛砖引玉，使药品风险管理更趋完善、规范，从而保障公众用药安全是作者所愿。

路漫漫，其修远兮，药品风险管理是一个全新的理念，是一门尚待拓展的新学科，需要我们共同努力，肩负起历史重任，打造用药安全的春天，为病人创建生命绿洲。

限于时间和水平，难免有疏漏、不当之处，敬请广大读者批评指正。

本书在撰写过程中得到了中国医学科学院药物研究所杜冠华教授的指导和支持，在此表示衷心的感谢！

编者

2010年4月于青岛

第一章 总论	1
第一节 药品风险管理沿革	2
第二节 药品风险管理概念	7
第三节 药品风险管理内容	10
第四节 药品风险管理的过程	13
第五节 药品风险管理的措施	17
第六节 药品风险管理现状与发展	19
第二章 药品监管的风险管理	27
第一节 概论	27
第二节 药品研发的风险管理	28
第三节 药品生产企业的风险管理	29
第四节 药品流通环节的风险管理	34
第五节 医疗机构的药品风险管理	35
第六节 药品监管的法律法规	37
第三章 药物临床试验的风险管理	41
第一节 概论	41
第二节 试验药物的风险管理	42
第三节 申办方的风险管理	44
第四节 研究者的风险管理	46
第五节 受试者的风险管理	50
第六节 仪器设备的风险管理	51

第四章 药品采购的风险管理	54
第一节 概论.....	54
第二节 药品经营的风险管理.....	55
第三节 药品供应的风险管理.....	62
第四节 药品质量管理.....	65
第五节 药品价格管理.....	69
第五章 药品储藏保管的风险管理	76
第一节 概论.....	76
第二节 药库药品的风险管理.....	77
第三节 调剂室药品的风险管理.....	84
第四节 病房小药柜、急救箱药品的风险管理.....	85
第五节 医疗机构内药品物流的风险管理.....	87
第六章 药品调剂的风险管理	90
第一节 概论.....	90
第二节 西药门诊调剂风险管理.....	91
第三节 住院药房调剂风险管理.....	95
第四节 急诊药房调剂风险管理.....	98
第五节 中草药房调剂风险管理.....	101
第七章 药品使用的风险管理	106
第一节 概论.....	106
第二节 医生在药品使用中的风险.....	107
第三节 护士在药品使用中的风险.....	111
第四节 药师在药品使用中的风险.....	113
第五节 病人在药品使用中的风险.....	115

第八章 抗菌药物使用的风险管理	119
第一节 概论.....	119
第二节 风险产生原因和防范.....	120
第九章 高危相似药品的风险管理	130
第一节 概论.....	130
第二节 高危药品的风险管理.....	131
第三节 相似药品的风险管理.....	143
第四节 放射性药品的风险管理.....	144
第十章 医疗机构制剂的风险管理	150
第一节 概论.....	150
第二节 医疗机构制剂风险的成因.....	151
第三节 医疗机构制剂风险的预防.....	153
第十一章 药品不良反应的风险管理	156
第一节 概论.....	156
第二节 药品不良反应的成因.....	160
第三节 药品不良反应风险的防范.....	161
附录	174
附录1 欧盟人用药品风险管理制度指南.....	174
附录2 风险最小化执行方案的制定与应用指南.....	191
附录3 上市前风险评估指南.....	205
附录4 药物警戒管理规范与药物流行病学评价指南.....	224
附录5 药品不良反应报告和监测管理办法.....	235

总 论

近年来,药害事件不断发生,引起社会各界广泛关注。医疗安全、用药安全更是各级政府、医疗机构管理的重中之重。2002年WHO首次要求各成员国关注“病人安全”,对医生、药师的要求就是合理用药(安全、有效、经济、适当)。为此,美国制定改善病人安全计划,其目标为在五年内使医疗失误(medical errors)减少50%;我国也已制定病人安全目标。目前,推行医疗机构药品风险管理已是刻不容缓;正确认识和积极防范医疗风险,尽可能减少、避免风险发生,对维护医患双方合法权益都具有重要意义。

众所周知,药品在研发、生产、流通、使用的过程中,各环节均存在有风险。而医疗机构是药品使用的主要场所,也是药品风险管理的终端。因此,医疗机构风险管理对病人用药安全而言,其重要性不言而喻。

某一特定风险的管理,通常包括风险监测、风险评估、风险最小化与风险沟通。但是,具体到某一药品,其风险往往具有多重性;而且,单个风险又往往因为其严重程度、病人个体化差异以及医疗服务质量的影响而发生变化。因此,风险管理的概念必须考虑风险的多重性以及相互之间的联合与影响,以便针对个体病人和公众,均能最大限度地确保效益大于风险。

风险管理是一个持续的过程,贯穿于每个药品的整个生命周期。而风险管理的具体措施与行为则根据药品信息获得的程度、风险是否被认识、对公众健康的影响程度、处在该产品生命周期的具体阶段以及科技与法规的发展程度将会有所不同。

在欧盟人用药品风险管理制度指南中,将“风险管理制度”定义为:与药物警戒相关的所有活动与干预措施,主要用于识别、描述、预防或最小化与药品相关的风险,并对所采取干预措施的有效性予以评价。

药品全程风险管理研究中,涉及的因素较为复杂:①药品研发、生产、

流通、使用过程相关因素,有诸多社会性的、经济性的利益关系需要明确,各种关系的失当都有可能导致药品安全风险;②药品的特点:安全性、有效性、质量及其均一性、稳定性,这些属性直接关联药品的安全性;③关于药品的这些特征属性在药品的使用过程中可能发生的变化,也是风险的重要起因。

药品风险管理的目的在于使药品风险最小化,从而保障病人用药安全。

第一节 药品风险管理沿革

一、近期药害事件的启示

1. “齐二药”假药案 2006年5月3日,广东省食品药品监督管理局报告,发现部分病人使用齐齐哈尔第二制药有限公司生产的“亮菌甲素注射液”后,出现严重不良事件。国家食品药品监督管理局(SFDA)对此高度重视,立即责成黑龙江省食品药品监督管理局暂停了该企业“亮菌甲素注射液”的生产,封存了库存药品。并派出调查组分赴黑龙江、广东等地进行调查,随后又赴江苏追踪调查生产原料的问题。经初步调查,该厂生产的“亮菌甲素注射液”为假药,其生产环节存在明显漏洞。SFDA于5月11日发出紧急通知,在全国范围内停止销售和使用齐齐哈尔第二制药有限公司生产的所有药品,要求各地药品监督部门在本辖区范围内就地查封、扣押。10名受害人家属将药品使用者中山大学附属第三医院告上法庭,分别索赔,总额达2000万元,其后法院对被告进行了追加,法院依中山三院申请,把齐齐哈尔第二制药有限公司和两家药品经销企业广州金衡源医药贸易有限公司、广东医药保健公司列为共同被告。

法院虽然后来对被告进行了追加,但药品的使用者、经营者、生产者是否真正承担起巨额赔偿,谁能真正对后果承担责任呢?若都无力赔偿,受害者的权益依然得不到保护,这就需要建立有效的可控和补偿体制,防患于未然,才能从根本上保护病人和药品的生产、经营、使用者的利益。

2006年发生的“亮菌甲素事件”和“欣弗事件”两起严重的药源性事件,使人们深刻地认识到了药品生产环节的风险,药品安全性问题成为人们关注的焦点。

2. 美国食品药品监督管理局(FDA)2006年3月1日启动的异维A酸风险管理计划 这项称之为iPLEDGE的计划旨在防止怀孕妇女使用异维A酸。异

维A酸系治疗囊肿性痤疮的有效药物,已上市几十年,因其可能导致新生儿出生缺陷,FDA启动了异维A酸风险管理计划。

3. SFDA 2001年8月9日发布的“关于在国内暂停销售、使用西立伐他汀钠片(商品名:拜斯亭)的通知”西立伐他汀钠片系他汀类调脂药,与吉非贝齐药品合用有发生横纹肌溶解症不良反应的危险,拜耳医药保健有限公司已向SFDA报告停止在中国市场销售,SFDA同意和支持拜耳公司,通知叫停。

4. 百时美施贵宝公司从市场撤出加替沙星(gatifloxacin,商品名:Tequin)加替沙星于1999年获得批准,系喹诺酮类抗菌药,用于治疗慢性支气管炎、鼻窦炎、肺炎、尿道感染等感染性疾病。上市后不良反应监测发现该产品可影响病人血糖代谢,包括血糖升高和血糖降低。2006年2月,FDA要求在产品说明书中加入相关警告。生产企业在警告中提示:加替沙星不应该用于糖尿病病人,且老年人和肾功能疾病病人使用该产品更容易发生血糖异常的不良反应。美国某公众消费组织(Public Citizen)向FDA递交了申请,希望FDA下令禁止该产品的销售。在申请书中,该组织称,自2000年1月1日,共有388例与加替沙星相关的血糖异常病例报告,其中包括20例死亡和159例住院。该组织称,加替沙星存在非同寻常的风险,但类似功效的药品却不只有加替沙星一个。不久,2006年5月4日,美国百时美施贵宝公司停止生产和销售加替沙星。

“是药三分毒”,药品在防治疾病的同时又有其不良反应,历经“反应停致海豹肢畸形”、“磺胺酰剂导致肾功能衰竭甚至死亡”等药害事件及以上种种,使人们深刻认识到药品的双重性。药品是一种具有高风险的物质,保证人们用药安全、有效是政府进行药品监督管理的根本目的。由此,药品风险管理应运而生。

二、药品风险的根本来源

药品风险的根本来源与药品的本质规定性有关。所有影响药品本质规定性的因素,都是药品风险之源;就“根本”而言,对药品风险/效益比认识的局限性以及任何挑战药品质量均一性和(或)风险/效益比的因素(无论是技术的还是非技术的)即药品风险的根本来源。认识药品风险的根本来源以及其与药品本质规定性的关系,无疑构建了从风险管理角度梳理药品研发、生产、流通、使用全程监管制度建设的内在原则,并形成了全程风险管理的

主线：预防和事后管理机制，保障和（或）恢复药品质量均一性、药品风险/效益比的可接受性。

药品在防治疾病的同时，可能出现与治疗目的无关的不良反应，甚至是危及生命、致伤致残的严重不良反应，此即天然风险。药品的天然风险是指药品自身属性带来的安全风险。药品的天然风险是由已知的药品不良反应和未知的药品不良反应两部分构成的。从风险管理控制的角度，已知ADR越多，风险管理的效益就越大，反之则越小。只有清楚已知和未知风险的构成比例的影响因素，管理它的水平才会提高，才有可能主动地管理这类风险。

潜在药品风险：

(1) 产品的缺陷：是产生不良反应的重要因素，可因生产、质量控制等环节的监控不严等而产生。

(2) 不良反应：是指合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的或意外的有害反应。对于已知的不良反应，可通过药品的正确选择和使用等环节来避免或降低。而危害比较大的是非预期不良反应。

(3) 药物治疗错误：包括药品的不正确使用，调剂差错、用药过量等。这类错误虽不能完全阻止，但通过药事管理和药学干预可将其损害减至最低。

三、药品风险管理沿革

20 世纪初，部分企业开始运用风险管理（risk management, RM）来设计企业内部的经营管理制度，之后，风险管理成为帮助企业控制经营成本的一种手段。1930 年，美国的所罗门许布纳博士在一次保险问题会议上正式提出了风险管理的概念。当时认为是一门对经济损失的风险予以发现、评价，并寻求其对策的管理科学。1964 年，赫汉斯（Richard M. Heins）在《风险管理与保险》一书中提出：“风险管理是通过对风险的识别、衡量和控制，以最低的成本使风险所致的各种损失降到最低限度的管理方法。”目前，一个比较全面的风险管理定义是研究风险发生规律和风险控制技术的一门管理科学，是人们对风险进行识别、分析、估计和处理的过程，并在此基础上优化组合各种风险管理技术，对风险实施有效的控制和妥善处理风险所致损失的后果，期望达到以最小的成本获得最大安全保障的目标。

1. 美国药品风险管理 1999 年 5 月，FDA 出台药品风险管理的框架（management the risks from medical product use, creating a risk management framework）。2002 年，FDA 提出“21 世纪药品生产质量管理实践：一项基

于风险考虑的举措”(pharmaceutical cGMPs for the 21st century: a risk-based approach), 指出为了保证药品的质量, 制药企业应建立以药品风险评价为基础的质量管理系统。2003年, FDA发布了3个关于药品风险管理的工业指南(草案), 分别为《上市前风险评估指南》(premarketing risk assessment)、《风险最小化执行方案的制定与应用指南》(development and use of risk minimization action plans, RiskMAP)、《药物警戒管理规范与药物流行病学评价指南》(good pharmacovigilance practices and pharmacoepidemiologic assessment), 2005年3月正式实施。

《上市前风险评估指南》: 涵盖上市前药品安全性信息的产生、获得、分析和表现, 关注临床研究后期(特别是Ⅲ期)的风险评估问题。上市前充分的风险评估起到保证临床研究质与量的作用, 包括受试病人的数量和研究适当性(如人群研究和数据分析方法选择的适当性)。良好的临床风险评估应该综合临床前安全性评估结果和经严格设计的临床药理项目结果(如代谢途径、药物相互作用的确认, 对肝、肾功能损害者的影响)。FDA对药品上市的审批决定来自对上市前药品风险与收益的预测结果。

《风险最小化执行方案的制定与应用指南》: 基本思想是确保疗效下的药品风险最小化。风险最小化执行方案内容包括: RiskMAP制定的目的与框架; 药品风险最小化的工具选择与研究; 对最小化执行方案评价和监测工具的评价; 最小化药品风险信息的交流。在这一指南中最小化风险的措施包括: 目标教育及外展计划(targeted education and out reach), 促进医疗服务提供者或病人安全的用药行为; 建立警示系统(reminder systems), 以降低不合理处方和用药的风险; 与使用情况动态链接的系统(performance linked access systems), 通过此系统引导正确的处方、调剂和合理的用药, 使药品发挥最大的效益, 同时又能最小化特殊的风险。FDA仅对少部分药品优先考虑实施风险最小化执行方案, 依据临床研究或上市后监测的安全信息、已知最大风险人群的药品风险/效益比、可替代治疗的风险/效益比、不良影响的可逆程度和可预防的程度及药品效益可能性来选择。

《药物警戒管理规范与药物流行病学评价指南》: 上市后安全性数据的收集和风险评估基于可观察的数据, 并通过评价和分析药品风险的性质形成风险最小化的决策。上市后的药品警戒活动是与发现、评估、确认药品不良影响有关的所有安全性数据的收集活动。这一指南出台了安全报告推荐的格式和规范, 并说明了如何为安全信号异常的产品制定药品警戒计划, 如何促进药品安全信号的获得等问题。

美国的药品风险管理模式总体上分为上市前和上市后管理两阶段。上市前包括研发者的药品风险/效益评估、FDA 上市前的风险/效益评估、FDA 对药品使用标签的管理；上市后包括FDA 的审批、对上市后药品风险/效益的再评估、对病人的风险交流（如发布不良反应报告、病人信息、网上交流）、对医师的风险交流（给医师的信、注意事项、改变药品的标签包装）、采取风险干预措施（出台正式管制制度或实践指南、发出药品警示信息、更改药品标签说明书、限制使用或撤销药品）等。上市前的风险评估和上市后的药物警戒指南是药品生命周期内即上市前和上市后药品风险确认与性质界定的循证评价过程。

2. 欧盟的药品风险管理 2005年9月，欧盟出台了关于药品风险管理的2个核心文件，即促进欧盟实施风险管理策略实施特别工作组进展报告（progress report of the ad hoc working group on the implementation of the European risk management strategy）和人用药品风险管理指南（guideline on risk management systems for medicinal products for human use）。

欧盟的人用药品风险管理计划由药品安全性描述（药品安全性内容细则）、预警计划（常规的预警实践、其他的预警行动）和风险最小化干预计划评估（风险最小化执行方案、风险最小化工具、风险交流、上市审批、确保风险最小化工具的有效性）三部分组成。欧盟药品安全性监测活动的范围包括：不良事件与不良反应、需进一步确定的风险信息（因果关系、严重程度、发生频度、可逆转性和风险人群）、潜在风险、用药过量、药品与其他物质和食物相互作用、潜在的用药失误、非法药品被使用、药品适应证的流行病学研究等。

3. 亚太地区药品风险管理 亚太地区五国，即澳大利亚、新西兰、日本、马来西亚和新加坡的药品风险制度比较完善，拥有统一的药品监管体系，其中马来西亚和新加坡是东南亚国家协会会员，该协会一直致力于在其成员国内形成药事法规的协调统一。目前该协会的工作重心是科技文献和药品注册报告的统一。澳大利亚、新西兰和日本先后在1964年、1965年、1967年建立了不良反应自发报告系统。新西兰依托专业大学建立了报告中心，该中心在国家药品监管机构的领导下收集和分析药品不良反应报告。日本于2004年4月开始着手建立新的药品监督机构（药品和医疗器械管理局），并重新设置了药品不良反应报告系统。马来西亚和新加坡分别在1987年和1993年成立了药品不良反应报告中心。这五国所成立的报告中心都是世界卫生组织国际药品监控联合计划的积极参与者。