

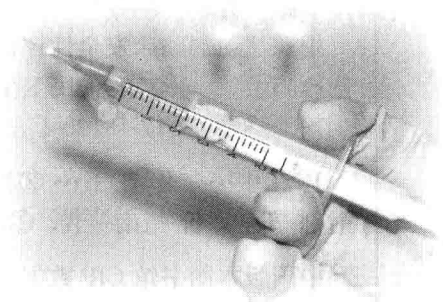
中药注射剂

临床安全性评价技术指南

主编 王永炎 杜晓曦 谢雁鸣



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE



中药注射剂

临床安全性评价技术指南

主 编 王永炎 杜晓曦 谢雁鸣
副 主 编 任经天 李 磊 王 昕
执行副主编 黎明全 赵玉斌 连凤梅 田 峰
编 委 (按姓氏笔画排序)

王 昕	王永炎	王志飞	王连心	王金杰	王雪峰
支英杰	艾青华	田 峰	田大力	朱雅宁	任吉祥
任经天	向永洋	庄 严	杜晓曦	李 蓓	李 磊
李学林	杨 伟	杨 靖	杨 薇	杨大崇	连凤梅
肖 颖	张 力	陈 晓	赵玉斌	胡 晶	姜俊杰
徐向阳	唐进法	曹 晖	常艳鹏	谢雁鸣	廖 星
黎元元	黎明全	魏 戊			

编 写 人 员 (按姓氏笔画排序)

王木兰	申 浩	史 琛	李燕峰	杨亚蕾	杨欢欢
迟丽茹	张 敏	张 雯	张秀敬	赵 璞	赵 翟
赵丽萍	赵丽彩	郝 哲	郭 婷	郭新娥	黄 璞
詹 君					

图书在版编目(CIP)数据

中药注射剂临床安全性评价技术指南/王永炎,杜晓曦,
谢雁鸣主编. —北京:人民卫生出版社,2013. 10

ISBN 978-7-117-18120-4

I. ①中… II. ①王… ②杜… ③谢… III. ①中草药-注
射剂-安全评价-指南 IV. ①R286-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 233179 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数 据库服务, 医学教育资 源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

中药注射剂临床安全性评价技术指南

主 编: 王永炎 杜晓曦 谢雁鸣

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: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 潮河印业有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 44

字 数: 1071 千字

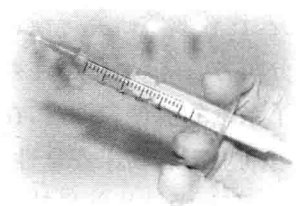
版 次: 2013 年 10 月第 1 版 2013 年 10 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-18120-4/R·18121

定 价: 99.00 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市场营销中心联系退换)



序

中药注射剂的研制成功与应用是中医药行业的一个重要里程碑,也是国家民族工业的伟大创举,是中医药现代化的重要标志,是具有中国特色的自主创新产品。中药注射剂在治疗心脑血管疾病、急性感染性疾病、恶性肿瘤等疾病中发挥着不可替代的重要作用,是我国中医药行业不可或缺的重要组成部分。

切实保证中药注射剂的产品质量和安全性,让百姓用上安全放心药,是国家对中药注射剂生产企业的基本要求,也是中药注射剂生产企业长久发展的基本准则。为此,2010年原国家食品药品监督管理局发布了《中药注射剂安全性再评价生产工艺评价》等7个技术原则,2011年原卫生部发布了《药品不良反应报告和监测管理办法》,2013年国家食品药品监督管理总局颁布了《生产企业药品重点监测工作指南》,强调生产企业必须开展“药品重点监测”。做好中药注射剂上市后临床安全性评价工作,通过安全性评价来,早期识别重要的风险,进而保障临床用药安全,对于深化医疗卫生体制改革,增进民众健康具有重要的现实意义。

中药上市后再评价是新药上市前研究的延续,目的是全面考察中药在上市后真实世界中应用的疗效、不良反应、稳定性及费用等是否符合安全、有效、经济的原则,明确中药上市后确切的临床定位、适宜的用药人群、优化的用药方案,以及不良反应和相关影响因素,为临床更好地合理使用中药提供科学依据。可见,要实现中药上市后再评价的整体目标,单一的研究是不够的,必须在宏观思维指导下,整合所有可获得的中药上市后临床应用的相关数据,并充分考虑数据之间的时序性和互补性,多角度、多层次、全方位地开展分析研究。

目前,可用于中药上市后评价的数据主要有Ⅳ期临床试验数据、被动监测数据(SRS)、主动监测数据(IHM)、医疗数据(HIS、LIS)和文献数据。这些不同来源的数据各有优势和不足,可以借鉴国外先进的大数据思维和方法,对这些数据进行整合和分析。广泛的数据整合是大数据分析的特点之一。应用大数据思维开展中药上市后再评价研究,对各种数据进行系统的综合研究,更有利于全面把握中药上市后的安全性、有效性和经济性,从而为临床用药的安全性、有效性、科学性和合理性提供更有价值的参考。

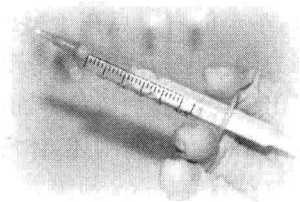
《中药注射剂临床安全性评价技术指南》一书立足中药注射剂上市后临床安全性评价的设计、测量和评价方法,引进国外先进的研究理念、技术和方法,例如注册登记研究、真实世

界研究、比较效益研究等设计理念和方 法,以及 SRS 预警技术和基于倾向性评分的观察性数据分析方法等,对中药注射剂上市后临床安全性评价的重点、难点、热点和瓶颈技术问题进行了系统的梳理和探索,在理念、技术、器物三个层面均有创新见解,且注重在国内实施中药注射剂上市后临床安全性评价的实际可操作性。总体上说,本书是在保持中医学特色的基础上,充分吸纳最新科技成果的体现,也很好地遵循了中医药科研我主人随、弘扬原创思维的基本原则,是一种弘扬多学科融通优势,力求文化自觉的体现。

本书由中药注射剂上市后临床安全性评价研究领域的老、中、青三代研究人员集体编撰,注重科学性、实用性和可操作性。相信本书的出版,对于完善中药上市后再评价机制,加强安全性评价体系建设,实现审批与再评价的有机结合,促进我国当前实施医疗卫生体制改革,建立和完善基本药物制度及医保制度具有重要的借鉴意义。书稿即将付梓,有感编委学人的信任与鼓励,谨至数语为序,以共勉之。

王永炎

中国工程院院士 中国中医科学院名誉院长
中国中医科学院中医临床基础医学研究所所长
癸巳仲秋



前 言

中药注射剂在治疗心脑血管疾病、急性感染性疾病、恶性肿瘤等疾病中发挥着不可替代的重要作用。随着中药注射剂临床应用范围的扩大和销售额的增加,不良事件/不良反应的报道也日趋增多,中药注射剂安全性问题引起管理部门、医护人员和公众的重视,目前相关的监控和管理措施正在逐步完善。2010年,原国家食品药品监督管理局发布了《中药注射剂安全性再评价生产工艺评价》等7个技术原则,成为规范和指导中药注射剂安全性再评价工作的基本依据。但是,由于中药注射剂在剂型和临床应用上的特殊性,其临床安全性评价工作与传统中药剂型(主要是口服剂型)不完全相同,药品生产企业、临床医生、科研人员在具体开展中药注射剂安全性再评价工作中仍然面临技术和方法学方面的一系列难题。

为了更好地对中药注射剂临床安全性评价技术和方法进行探索和应用,解决国家与社会的急迫需求,促进中药注射剂品种及企业的健康发展,编委会组织来自原国家食品药品监督管理局药品评价中心、中国中医科学院中医临床基础医学研究所、多所中医药大学附属医院以及中药注射剂生产企业从事中药注射剂临床安全性评价研究的专业人员共同撰写了本书。

本书旨在系统性地介绍中药注射剂临床安全性评价的研究方法和技术。全书内容分为10章,重点在于:在回顾中药注射剂临床安全性评价研究现状的基础上,引进国外先进的设计理念和方法(注册登记研究、真实世界研究、比较效益研究)对相关重要的研究方法及技术进行了重点阐释,亦论及数据采集与过程控制以及伦理学考虑等方面的内容;详细阐述了中药注射剂的风险评估和风险管理计划,不良反应及其处理方法、因果关系判断准则,以及中药注射剂自发呈报系统(spontaneous reporting systems, SRS)预警技术、基于倾向性评分的观察性数据分析方法;介绍了国内外先进的药品不良反应监测系统;对中药注射剂临床安全性评价研究的质量控制体系的建立和实施提出了具体的要求;为指导中药注射剂的安全、合理、规范使用,书中列有中药注射剂说明书使用、临床合理用药、联合用药、注射配液操作、储存和保管、儿童用药、老年人用药、药物经济学评价、医院集中监测、人群免疫毒理学评价检测方案及流程、群体药代动力学研究等11个操作规范;以实例的形式,列举了7种中药注射剂的SRS数据分析、8种中药注射剂的医院信息系统(hospital information system, HIS)数据分析、6个中药注射剂品种的风险管理计划以及9个品种的基础与临床研究相关内容,以期更好地指导中药注射剂临床安全性评价的具体实施。

与《中药上市后临床再评价关键技术》和《中药上市后临床再评价设计方法与实施》两书

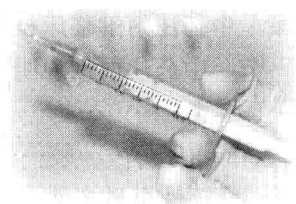
比较,本书的着眼点在于突出“中药注射剂”、“临床安全性”和“实例示范”三个方面的特色。本书力图在中药注射剂临床安全性评价研究领域体现出先进性、科学性、实用性,尤其希望在突出中药注射剂特色方面能有所创新。①先进性。本书注重中药注射剂临床安全性评价新技术和新方法的阐述,体现与国际接轨的与时俱进思想,如注册登记研究、真实世界研究、比较效益研究、SRS 预警方法、观察性数据分析方法等。②科学性。坚持以严谨的科学精神撰写内容,做到内容真实、可信,所有引用的文献,均在各章末尾一一列出。③实用性。不仅详细阐述中药注射剂临床安全性评价设计与实施中的具体技术和方法,而且列举相应的实例,做到理论与实践的结合;本书主要面向从事中药注射剂生产、临床应用、科学研究等相关专业的人士,希冀能对他们的工作起到有益的借鉴和参考作用。

编委会全体深感中药注射剂临床安全性评价的重要性和特殊性,在编写过程中本着实事求是的思想,希望能将当前国内外的最新方法和技术介绍给同行。从 2012 年 1 月启动编写工作至全书定稿,历时近 2 年,正式的编委会及审稿会共计 5 次,通过广纳专家意见,对书稿目录和内容的不断推敲和调整,尽量使得书稿从形式结构到具体内容趋近完备,可以说这部专著是所有编委辛勤劳动的成果。因此,在本书付诸出版之际,谨代表编委会对所有参与、支持本书编撰和出版的业内专家、工作人员、编辑人员致以诚挚的谢意。

当前,中药注射剂临床安全性评价在我国方兴未艾,随着相关大量研究工作的开展,相信业界人士对中药注射剂临床安全性评价的理解会越来越深入,相关技术和方法亦会有所创新和逐渐完善,期待各位专家及读者不吝赐教,多提宝贵意见,以纠正书中可能存在的一些纰漏。

中国中医科学院中医临床基础医学研究所 谢雁鸣

2013 年 6 月



目 录

第一章 中药注射剂临床安全性评价概述	1
第一节 中药注射剂的研发概况	1
一、发展历程和现状	1
二、制剂工艺	3
三、质量控制	5
四、研发技术要求	6
第二节 中药注射剂的定位与优势特点	7
一、定位	7
二、特点	7
三、优势	8
第三节 中药注射剂临床安全性评价的必要性	10
一、中药注射剂不良反应概况	10
二、安全性问题的原因和对策	12
三、中药上市后再评价的内容和途径	13
第四节 国外药品安全性评价相关法规	15
一、WHO 药品安全性评价法规	15
二、美国药品安全性评价法规	17
三、欧盟药品安全性评价法规	20
四、亚太地区药品安全性评价法规	24
第五节 国内中药注射剂安全性评价相关法规	28
一、不良反应监测法规	28
二、药品安全性评价相关法规	28
三、药品不良反应信息通报制度	32
四、中药注射剂安全性再评价相关法规	33
第六节 被动监测与主动监测	34
一、被动监测体系的模式与应用	34
二、主动监测与上市后临床监测体系的建立	38

第二章 中药注射剂临床技术规范	45
第一节 中药注射剂说明书的使用技术规范	45
一、前言	45
二、范围	45
三、规范性引用文件	46
四、术语和定义	46
五、说明书使用的原则	46
六、说明书使用的要求	47
七、未注册用法的注意事项	47
第二节 中药注射剂临床合理使用技术规范	49
一、前言	49
二、范围	49
三、规范性引用文件	49
四、术语和定义	50
五、合理使用的原则	50
六、合理使用的要求	50
七、合理使用的注意事项	51
第三节 中药注射剂联合用药技术规范	52
一、前言	52
二、范围	52
三、规范性引用文件	52
四、术语和定义	52
五、联合用药的原则	52
六、联合用药的要求	53
七、联合用药的注意事项	53
第四节 中药注射剂注射配液操作技术规范	54
一、前言	54
二、范围	54
三、规范性引用文件	54
四、术语和定义	54
五、配液操作的原则	54
六、配液操作的要求	54
七、配液操作的注意事项	57
第五节 中药注射剂储存和保管技术规范	57
一、前言	57
二、范围	57
三、规范性引用文件	57
四、术语和定义	57

五、储存和保管的原则	58
六、储存和保管的要求	58
七、储存和保管的注意事项	62
第六节 中药注射剂儿童用药技术规范	62
一、前言	62
二、范围	63
三、规范性引用文件	63
四、术语和定义	63
五、儿童用药的原则	63
六、儿童用药的要求	64
七、儿童用药的注意事项	66
第七节 中药注射剂老年人用药技术规范	66
一、前言	66
二、范围	66
三、规范性引用文件	67
四、术语和定义	67
五、老年人用药的原则	67
六、老年人用药的要求	67
七、老年人用药的注意事项	68
第八节 中药上市后药物经济学评价技术规范	68
一、前言	68
二、范围	68
三、规范性引用文件	69
四、术语和定义	69
五、目的和研究角度	71
六、评价的药物	71
七、评价的研究设计	72
八、评价指标的选择	72
九、产品描述、目标人群描述和疾病经济负担	72
十、明确药物临床定位	72
十一、对照药物的选择	73
十二、评价人员的要求	73
十三、成本测量	73
十四、效果测量	73
十五、不良反应监测	74
十六、成本和效益的贴现	74
十七、不确定性的处理	74
十八、数据分析	74

十九、评价方法	75
二十、方法和结果的报告	75
第九节 中药上市后安全性医院集中监测技术规范	75
一、前言	75
二、范围	76
三、规范性引用文件	76
四、术语和定义	76
五、监测内容	77
六、监测人群	77
七、监测医院	77
八、监测方法	77
九、不良反应/事件及变态反应的判断和处理	78
十、质量控制	80
十一、监测数据管理	80
十二、监测数据统计分析	80
十三、监测资料保存	80
十四、监测的伦理学原则	80
十五、专家委员会	80
第十节 中药上市后人群免疫毒理学评价检测方案及流程技术规范	81
一、前言	81
二、范围	82
三、规范性引用文件	82
四、术语和定义	82
五、检测方案	82
六、检测流程	83
七、采样前准备	84
八、血样采集	84
九、血清标本标识	85
十、标本保存和使用	86
第十一节 中药上市后群体药代动力学技术规范	86
一、前言	86
二、范围	87
三、规范性引用文件	87
四、术语和定义	87
五、研究设计	88
六、样本采集	89
七、样本分析方法	90
八、样本检测的质量控制	91

九、数据分析	91
第三章 中药注射剂临床安全性评价方法及实例	98
第一节 中药注射剂临床安全性文献综述	98
一、文献评价要点	98
二、文献综述实例	102
第二节 中药注射剂系统综述	108
一、系统综述和 Meta 分析的概念	108
二、正确认识和使用系统综述方法	109
三、实施系统综述的步骤	109
四、其他类型的 Meta 分析	110
五、中药(中药注射剂)系统综述的质量现状及建议	111
六、Meta 分析实例	114
第三节 医院集中监测与中药注射剂安全性	123
一、基本概念和特点	123
二、设计要点	123
三、研究实例	138
第四节 巢式病例对照研究与中药注射剂安全性	140
一、基本概念和特点	140
二、设计要点	141
三、研究实例	142
第五节 注册登记研究与中药注射剂安全性	144
一、基本概念和特点	145
二、设计要点	147
三、研究实例	148
第六节 真实世界研究与中药注射剂安全性	150
一、基本概念和特点	150
二、设计要点	152
三、研究实例	157
第七节 比较效益研究与中药注射剂安全性	158
一、基本概念和特点	158
二、设计要点和类型	159
三、统计分析新方法	162
四、实施步骤	163
五、应用	164
第八节 中药注射剂安全性监测的伦理审查要点	164
一、涉及人体试验的伦理学规范	164
二、临床安全性监测遵循的伦理学原则	165

三、集中监测中嵌套其他类型研究涉及的伦理问题	166
第九节 中药注射剂安全性监测的条形码系统	167
一、组成	167
二、设计要点	169
三、数据采集流程	169
四、应用功能扩展	170
第四章 中药注射剂临床安全性监测质量控制和保障	178
第一节 监测质量控制和保障的影响因素	178
一、安全性监测的特点	178
二、工作态度和专业水平	179
第二节 监测质量控制体系	180
一、四级检查体系	180
二、组织结构	181
三、人员培训	182
四、监测模式	183
五、监测文件	183
六、数据平台	184
七、伦理审查	184
第三节 监测质量控制要求	184
一、四级检查的程序	184
二、四级检查的内容	185
第四节 监测质量保障措施	190
一、政策支持	190
二、基础条件保障	190
三、人才保障	191
四、制定相关的标准操作规范	191
五、组织保障	191
第五章 中药注射剂不良反应及其处理方法	193
第一节 不良反应的分类	193
一、根据不良反应与药理作用的关系分类	193
二、根据不良反应临床表现形式分类	194
三、根据不良反应发生机制分类	196
四、其他分类	198
第二节 不良反应产生的原因和机制	198
一、原因	198
二、发生机制	203

第三节 不良反应的主要临床表现	205
一、全身性损害	205
二、皮肤及其附件损害	205
三、消化系统损害	206
四、心血管系统损害	206
五、神经系统损害	206
六、泌尿生殖系统损害	207
七、呼吸系统损害	207
八、血液系统损害	207
九、其他系统损害	207
第四节 一般不良反应/事件的处理方法	208
一、呈报方法及程序	208
二、预防和治疗	208
第五节 严重不良反应/事件的处理方法	210
一、呈报方法及程序	211
二、预防和治疗	211
三、群体严重不良事件处理的应急预案	221
第六章 不良反应因果关系判断准则	225
第一节 概述	225
一、基于专家经验的不良反应因果关系判断准则	225
二、基于标准化评价方法的不良反应因果关系判断准则	226
三、基于概率理论的不良反应因果关系判断准则	227
第二节 不良反应因果关系判断准则及其比较	227
一、原则	227
二、方法	228
三、不良反应因果关系评价方法中存在的问题及优缺点比较	230
第三节 实例分析	232
一、因果评价方法在中药注射剂 ADR 监测中的应用实例	232
二、雷公藤及其制剂不良反应的判断和分析	233
三、鱼腥草注射液不良反应的判断和分析	235
四、葛根素注射液不良反应的判断和分析	236
第七章 中药注射剂临床安全性监测系统及网络平台	239
第一节 美国 FDA“迷你哨点计划”	239
一、目标和任务	240
二、管理政策	241
三、分布式数据系统	241

四、方法学研究	243
五、数据的分析和解释	243
六、安全性评估	244
七、展望	244
第二节 被动监测体系及报告系统	245
一、监测体系与职责	245
二、监测与报告程序	248
三、在线报告	250
第三节 主动监测体系及报告规范	264
一、监测特点	264
二、监测体系	265
三、重点监测的内容、技术要求和报告规范	268
第八章 中药注射剂不良反应数据的常用分析方法	273
第一节 观察性数据的分析方法	273
一、基于 Logistic 回归的不良反应影响因素分析	274
二、基于倾向性评分法的混杂因素分析方法	276
第二节 自发呈报系统数据的分析方法	289
一、药物警戒的数据挖掘算法	290
二、自发呈报系统数据挖掘方法的发展趋势	293
第九章 七种中药注射剂的自发呈报系统实例研究	296
第一节 登峰 [®] 参麦注射液	297
一、数据来源	297
二、数据分析结果	297
三、讨论	303
第二节 疏血通注射液	304
一、数据来源	304
二、数据分析结果	304
三、讨论	308
第三节 灯盏细辛注射液	308
一、数据来源	309
二、数据分析结果	309
三、讨论	315
第四节 喜炎平注射液	316
一、数据来源	316
二、数据分析结果	316
三、讨论	321

第五节 舒血宁注射液	322
一、数据来源	322
二、数据分析结果	322
三、讨论	328
第六节 注射用丹参多酚酸盐	329
一、数据来源	329
二、数据分析结果	329
三、讨论	334
第七节 鱼腥草注射液	335
一、数据来源	335
二、数据分析结果	335
第十章 八种中药注射剂的医院信息系统真实世界研究	343
第一节 参麦注射液	343
一、用药人群特征分析	344
二、对肾功能影响分析	346
第二节 疏血通注射液	349
一、用药人群特征分析	349
二、对肝肾功能影响分析	351
第三节 灯盏细辛注射液	355
一、用药人群特征分析	355
二、疑似过敏反应影响因素分析	357
三、对脑梗死治疗结局的评价	360
第四节 参附注射液	365
一、用药人群特征分析	365
二、对肝功能影响分析	371
第五节 喜炎平注射液	379
一、资料与方法	379
二、结果	379
三、讨论	382
第六节 舒血宁注射液	383
一、用药人群特征分析	383
二、对肝功能影响分析	385
第七节 参芪扶正注射液	391
一、用药人群特征分析	391
二、对肾功能影响分析	393
三、治疗肿瘤疾病的有效性分析	398
第八节 注射用丹参多酚酸盐	403

一、用药人群特征分析	403
二、对肝肾功能影响分析	405
三、治疗冠心病的联合用药分析	409
第十一章 中药注射剂不良反应预警与风险评估和管理	415
第一节 基于医院信息系统的不良反应自动预警算法的实现	415
一、基于海量电子数据的不良反应自动预警	415
二、自动预警算法的选择	415
三、不良反应自动预警的实现	416
四、问题与展望	417
第二节 中药注射剂的风险评估和管理	417
一、风险描述	417
二、风险因素	418
三、风险评估和管理	419
四、风险管理实例	421
第三节 中药注射剂风险管理计划	421
一、欧盟药品风险管理系统	421
二、中药注射剂风险管理计划	426
第四节 中药注射剂风险管理计划实例	430
一、灯盏细辛注射液风险管理计划	430
二、苦碟子注射液(悦安欣)风险管理计划	434
三、喜炎平注射液风险管理计划	438
四、舒血宁注射液(杏雪)风险管理计划	444
五、参芪扶正注射液风险管理计划	451
六、注射用丹参多酚酸盐风险管理计划	455
第十二章 九种中药注射剂的基础和临床研究	461
第一节 登峰®参麦注射液	461
一、原辅料	461
二、药学评价	462
三、毒理、药理和药物代谢动力学研究	464
四、临床试验	468
第二节 疏血通注射液	472
一、原辅料	472
二、药学评价	473
三、毒理和药理学研究	476
四、临床试验	478
第三节 灯盏细辛注射液	485