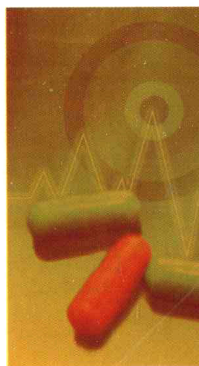
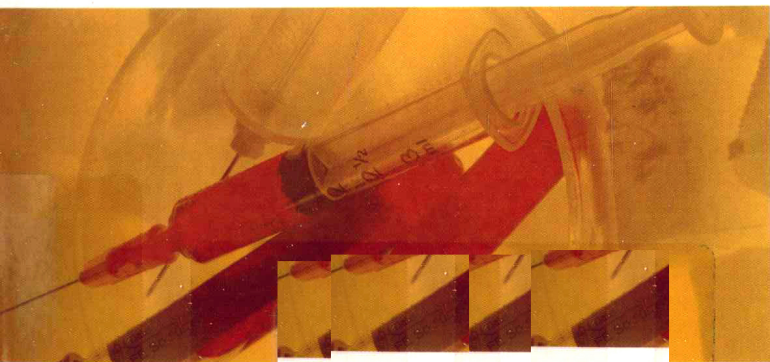


THE KEY TECHNOLOGIES OF CLINICAL
Re-evaluation of Post-marketing Traditional Chinese Medicine

中药上市后

临床再评价关键技术

主编 王永炎 吕爱平 谢雁鸣



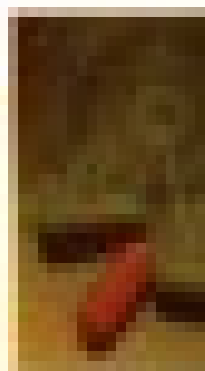
人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

THE KEY TECHNOLOGIES OF CLINICAL
RE-EVALUATION OF TREATMENT BEFORE RE-EVALUATION

中药上市后

临床再评价关键技术

主编 王林虎 副主编 谢建明



人民卫生出版社

RENEWAL OF MEDICAL RESEARCH



中药上市后 临床再评价关键技术

The Key Technologies of Clinical
Re-evaluation of Post-marketing Traditional
Chinese Medicine

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

中药上市后临床再评价关键技术/王永炎等主编.
—北京:人民卫生出版社,2010.12
ISBN 978-7-117-13298-5

I. ①中… II. ①王… III. ①中成药-评价-研究
IV. ①R286.0

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 164861 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!

中药上市后临床再评价关键技术

主 编: 王永炎 吕爱平 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: 010-67605754 010-65264830
010-59787586 010-59787592
印 刷: 中国农业出版社印刷厂
经 销: 新华书店
开 本: 850×1168 1/32 印张: 14
字 数: 373 千字
版 次: 2010 年 12 月第 1 版 2010 年 12 月第 1 版第 1 次印刷
标准书号: ISBN 978-7-117-13298-5/R·13299
定 价: 39.00 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)

序 一

回顾 20 世纪 80 年代,于肯尼亚首都内罗毕召开的 WHO 基本药物制度专题会议,将基本药物目录的制定修订进一步规范。无论发达国家还是发展中国家均要以提高社会可及性、保障广大民众常见病与多发病的临床用药为目标;以不断提高药品科技含量和降低成本为主要内容;以药物上市后临床安全性、有效性再评价技术为主要手段,为解决全球性公共卫生服务作出贡献。目前,我国正在实施医疗卫生体制改革,建立和完善基本药物制度,对药品供应保障体系具有重要的现实意义。

古代医家以药者淪也、厚也、毒也,“淪”为疏导调节,“厚”即补益滋养,“毒”是以药对抗病邪。大凡“药以治病,因毒为能”,“可辟邪安正者,均可称为毒药。”足可见古今对“毒”的认识有所不同。论治病之法,药不及病,则无济于事,药过于病,则反伤其正而生坏病,是当知约制,而进止有度。当今,诸药之滥用,皆因淡视药之毒性而致民之重害,故使中药安全性评价成为临床再评价的重中之重。

追忆神农试尝百草,开中药安全性评价之先河。诸代名医对此均有细述,神农“尝百草之滋味,水泉之甘苦,令民知所避就,当此之时,一日而遇七十毒。”(《淮南子·修务训》);《神农本草经》将 365 种中药分为上、中、下三品,指出下品“多毒,不可久服。”隋·巢元方《诸病源候论·解诸药毒候》云:“凡药物云有毒及大毒者,皆能变乱,于人为害,亦能杀人。”足见历代医家对中药之疗效与安全性兼重而无偏意。

古往今来,中医药学科的发展,当以“我主人随”的弘扬原创思维与原创优势为引导,重视中药“品、质、性、效、用”一体化的系统

工程研究为主体,突出临床实验的循证证据,不断提高药品质量及临床合理用药。《中药上市后临床再评价关键技术》一书体现理念、技术、器物三个层面的创新,以临床实验观察收集整理科学数据为基础;既有公认的中药上市后临床再评价共性关键技术,亦有处于探索阶段的科研设计;既贴近国际上业已成熟的法律法规,亦有独具中国特色的经验及指南。总以切合国情,能以辐射推广为要务。

通读全书,既有一定的理论意义,又具有实用价值,中药上市后再评价技术的实施和完善,将为我国中医中药的推广发挥一定的推动作用。书稿已成,愿以投石之功,问诸君共行之大路,有感作者群体的信任与鼓励,爰自序之。

中国中医科学院名誉院长

中国工程院院士

中国中医科学院中医临床基础医学研究所所长

王永炎
2010年12月

序 二

近期世界范围内由“超级细菌”所引发的恐慌仍在蔓延。专家们将其归结为滥用抗菌素所带来的必然反应,也是药害事件的一种新表征方式。近年来,药品安全性问题越来越引起全球的关注。前几年国际上他汀类药物所致横纹肌溶解症,那他珠单抗引发进行性多灶性白质脑病已为业内所知。我国欣弗、鱼腥草注射液、双黄连注射液等事件的影响至今尚未完全消除。当然这些药品安全性问题发生的原因不尽相同,有假药、劣药引起的,有不合理使用导致的,也有是药物本身缺陷所造成的。无论是哪种原因所致的不良事件,都说明药品上市后仍然存在着用药风险问题,开展药品上市后安全性再评价必须引起足够的重视。

药品上市后安全性再评价早在 20 世纪 70 年代就引起了重视,美国 FDA 在 1969 年就启用了药品不良事件报告系统(AERS)。随着人们对药品上市后所发生的全面效应认识逐渐深入和医学研究不断进展,已由单纯的上市后安全性再评价发展到包括药物流行病学、给药方案、临床药理学及药物经济学等内容的临床再评价,甚至更包括药剂学、药品稳定性等药品本身品质的上市后再评价。

由于药品上市前的研究存在着明显的局限性:例如药理学和毒理学实验存在着人与动物种属差异;上市前的临床试验对象范围较窄,未能反映老人、儿童、孕妇及兼有其他疾病的特殊人群;同时试验观察例数相对较少,难以发现 1% 的不良反应;试验周期短,难以发现迟发性或长程滞后的不良反应等。因此,药品上市后再评价越来越被重视,不但建立了日趋完善的报告系统和操作规范,而且逐渐将药品评价和监管的重点由药品上市前审批转移到

上市后的评价上来。这不只是一种工作模式的转变,更是一种药品评价和监管的进步,或者说是药品研发临床评价阶段的延续和拓展。也提示人们药品评价是一个长期动态的过程,上市前的评价只是这个过程的一小段,Ⅱ、Ⅲ期临床评价也不过是多迈了一步而已,正可谓“路漫漫其修远兮,吾将上下而求索”。

适逢,王永炎先生、谢雁鸣教授率多位从事临床评价的专家,共同编著《中药上市后临床再评价关键技术》一书完稿,嘱我审阅。该书六章围绕中药上市后再评价的关键技术进行了较系统的论述,对中药上市后再评价的定义、演变内容及关键技术进行了具体介绍,既有理论的阐释,又有具体的案例分析,力求理论结合实践,既紧扣传统中药的特点又采用当代先进方法,企以传承联系创新。

纵观全书,皆以循证医学理念和方法为基础展开,循证理念深入到不同领域,基本原理相同,但是针对不同领域和研究内容,需要探索不同条件下的具体方法学,工欲善其事必先利其器,只有方法学进步,学科才能发展。本书在吸收循证医学及其他学科药物上市后再评价研究方法和成果的基础上,结合中成药的研发及应用的特点,提出了上市后中药再评价的研究思路,创立和完善了实验设计、组织实施及质量控制等研究方法,这无疑将丰富中药临床再评价方法学的内容,为做好中药上市后再评价提供了有力的技术支撑,是一件有重要应用价值的工作。我们也充满期望,在不远的将来,应用这些技术做出优异的成绩。

金秋书成,以为硕果。应邀作序,学后而就。望与读者共享墨香,信有收获。亦相信此书必将启迪后学,加力推动中医药学的发展!

天津中医药大学 校长
中国工程院院士

张伯礼

2010年立冬日

前言

中药是我国传统医学的特色和重要组成部分,从发生、发展到广泛应用,已有几千年的历史,中药对我国及全世界人民的防病治病起到巨大作用,尤其在一些慢性病、疑难杂症和某些急症方面疗效确切,发挥了不可替代的作用。

近些年来,随着社会的进步,以及医疗水平的提高,中医药事业取得了长足的发展和举世瞩目的成就,有一大批特色鲜明、疗效确切的中药品种面市,但是同时,由于中药在上市前临床研究过程中,受到诸多因素的限制,加之中药本身作为复方制剂的特点,使得中药上市前的有效性、安全性及药物经济性评价等内容不尽充分和完善。中药上市后在广泛人群中使用的有效性、安全性、经济性、长期使用效应、新的适应证及在临床实践中存在的可影响疗效的多种因素均缺乏研究。此外,对于一些发生率很低的不良反应和一些需要较长时间应用才能发现或迟发的不良反应,在中药上市前很难观察到。而中成药被批准上市后,不再受临床试验时各种因素的制约,面对的是用药病例数增多、患者和疾病呈多样化、使用范围广泛、影响因素繁多等现实,药物不良反应出现频率增高,药物对特定患者产生特殊影响的情况增多。同时,由于不遵循辨证论治的中医基础理论而出现的不合理用药情况时有发生。因此,中药上市后再评价是药品监督管理工作中非常重要的一环,是促进临床合理用药、保障人民健康的重要保证。

本书是由参加国家十一五科技支撑计划“中药上市后安全性监测与再评价标准规范的研究”(2006BA121B11),以及科技部“重大新药创制”科技重大专项“中药上市后再评价关键技术研究”(NO. 2009ZX09502-030)两项课题的多位长年从事中药上市后再

评价研究工作的专家经过大量的文献整理、临床实践、专家咨询等辛勤劳动编撰而成,是这两项国家重大课题的重要成果之一,对中药上市后临床再评价的概念、发展、主要内容,以及中药上市后再评价所应用的主要技术手段等内容进行了翔实的论述,并结合大量实例来进行说明,从而使本书具有很强的实用性、科学性及创造性,适合于各级医疗机构的临床医师和药师,制药/医疗器械企业负责产品安全事务和质量的人员,各级药品不良反应(adverse drug reactions, ADR)监测机构的人员,以及医药院校、科研机构中从事药品安全性研究和教学的专业人员进行学习、研究和参考。

由于时间仓促,编者水平有限,加之中药上市后再评价是一个全新的课题,故在本书的编写过程中,难免会出现各种纰漏,因此恳请各位读者在阅读本书的同时,能提出宝贵的意见和建议;我们希望此书仅作为各位读者在工作中的有益参考。在此,对为本书的顺利出版付出辛勤劳动和汗水的专家、工作人员及编辑出版人员表示衷心的感谢!

编委会

2010年9月

目 录

第一章 总论	1
第一节 概述	1
一、药品上市后再评价相关概念的提出与发展	1
二、中药上市后临床再评价的必要性	2
三、中药上市后临床再评价的特点	4
第二节 中药临床再评价的历史沿革	8
一、我国古代对中药再评价的贡献	8
二、近代中药上市后临床再评价的发展	10
三、建国后中药上市后临床再评价的发展	11
四、我国中药不良反应监测现状	14
第三节 中药上市后临床再评价的目的、基本原则、基本内容	15
一、中药再评价的目的和意义	15
二、中药上市后临床再评价的基本原则	16
三、中药上市后临床再评价的内容和方法	17
第二章 国内外药品上市后再评价法规	21
第一节 世界卫生组织药品上市后再评价法规	21
一、药物警戒的概念和主要目的	22
二、《药物安全性:WHO 药品不良反应的检查与报告指南》的主要内容	23
三、《WHO 药物警戒体系草药安全性监测指南》	24
第二节 美国药品上市后再评价法规	26
一、《美国联邦法典》中关于上市后药品再评价制度的	

规定	26
二、FDA 对药品上市后的监测	28
三、《美国卫生系统药师协会药物不良反应监测和报告指南》.....	29
四、上市后研究承诺制度.....	30
五、美国的药品召回制度.....	31
第三节 欧盟药品上市后再评价法规	35
一、《欧盟药品管理法》(第 9 卷 A 部分)主要内容	36
二、英国药品上市后再评价法规.....	44
第四节 亚太地区药品上市后再评价法规	50
一、澳大利亚药品上市后再评价法规.....	50
二、日本的上市药再评价相关法规.....	55
第五节 中国药品上市后再评价法规	59
一、《药品注册管理办法》相关规定	60
二、《药品不良反应报告和监测管理办法》相关规定	63
三、《药品召回管理办法》相关规定	66
第三章 中药上市后临床再评价的技术规范	73
第一节 中药上市后临床再评价的技术框架结构	73
一、中药上市后的有效性再评价.....	73
二、中药上市后的安全性再评价.....	77
三、中药上市后的经济学评价.....	84
第二节 中药上市后临床再评价试验的设计规范	93
一、概述.....	93
二、中药上市后临床试验的设计.....	94
三、中药上市后临床试验操作规范.....	96
四、中药上市后临床再评价临床试验设计体例格式.....	97
第三节 中药上市后临床再评价的指标选取.....	100
一、确定中药上市后临床再评价研究目的	100
二、确定中药上市后临床再评价结局的范围和类型	101

三、收集、选择和测量中药上市后临床再评价结局指标	103
四、确定影响指标测量的因素	109
五、控制指标测量影响因素的措施	109
六、结局指标的效应表达	112
第四章 中药上市后临床再评价的试验设计	114
第一节 药物流行病学与中药上市后临床再评价	114
第二节 循证医学与中药上市后临床再评价(文献评价)	123
一、文献评价的流程	124
二、撰写文献研究报告	134
三、应用示例	135
第三节 中药上市后安全性评价的具体研究方案	137
一、流行病学方法	137
二、循证药学	156
三、个体不良事件评价方法	156
第四节 中药上市后有效性评价与实用性随机对照试验	160
一、概述	160
二、实用性随机对照试验的概念	161
三、实用性 RCT 设计要点	161
四、实用性 RCT 实例介绍	162
第五节 中药上市后经济学评价	167
一、中药上市后经济学评价的内容	168
二、中药上市后经济学评价方法	168
三、中药经济学评价的特点	171
第五章 中药上市后不良反应监测及药物警戒	177
第一节 总论	177

一、药品不良反应的概念	177
二、药品不良反应的分类	178
三、药品不良反应发生的原因	182
四、药品不良反应的发生机制	185
五、药品不良反应的症状	188
六、药品不良反应监测	189
七、药品不良反应因果关系评价	191
第二节 国外药品不良反应监测工作的现状及发展趋势	193
一、美国药品不良反应监测工作的现状及发展趋势	193
二、欧盟药品不良反应监测工作的现状及发展趋势	195
三、瑞典药品不良反应监测工作的现状及发展趋势	198
四、澳大利亚药品不良反应监测工作的现状及发展趋势	199
五、加拿大药品不良反应监测工作的现状及发展趋势	199
六、国际药品监察合作中心(UMC)	199
七、英国药品上市后再评价状况	200
八、日本药品不良反应监测工作的现状及发展趋势	201
九、国外药品不良反应监测体系对我国的启示	203
第三节 上市中药不良反应监测网络系统的建设与	204
一、上市中药不良反应监测网络系统的特点	205
二、中药不良反应监测系统面临的问题	205
三、上市中药不良反应监测网络系统的构成	206
四、上市中药不良反应监测网络系统的建设	207
五、我国 ADR 报告体系建设的困难与尚需解决的问题	211
第四节 中药不良反应报告表的设计研究	213
一、中国医药学有关药物不良反应的历史	214
二、中药 ADR 监测的特点难点	215

三、中药 ADR 报告表的设计	216
第五节 定期安全性更新报告	225
一、定期安全性更新报告的定义	225
二、定期安全性更新报告的产生及发展	225
三、定期安全性更新报告的具体内容——ICH E2C 指导 原则介绍	226
四、我国的定期安全性更新报告撰写规范	229
第六节 药物警戒	240
一、概述	240
二、中药的药物警戒观	243
三、药物警戒与药品不良反应监测	244
四、药物的风险性与药物警戒	245
五、各国家和地区的 药物警戒的发展现状	247
第六章 中药上市后临床再评价的关键技术	250
第一节 中药不良反应文献数据库的建立与应用	250
一、概述	250
二、建立文献数据库	250
三、基于文献数据库进行不良反应评价	254
四、专题案例介绍	257
第二节 数据挖掘技术在上市中药信号检测中的应用	279
一、概念	279
二、信号检测步骤	279
三、自愿报告数据分析的常用方法	281
四、专题案例介绍	291
第三节 群体药代动力学在中药上市后临床再评价中的 应用	318
一、概念	318
二、研究内容	319
三、常用软件和方法	327

四、群体药代动力学在中药上市后临床再评价中的 应用	331
第四节 人群免疫毒理学在中药上市后临床再评价中的 应用	334
一、概述	334
二、机体的免疫系统及免疫功能	335
三、外源化学物对免疫系统的影响	337
四、中药在上市前免疫毒理学评价的不足	349
五、几种常用人群免疫毒理学检测方法及注意事项	350
六、国外推荐的人群免疫毒性检测方案	352
七、初步拟定的中药上市后人群免疫毒理学检测方案	354
第五节 中药上市后临床再评价研究的样本量估算	359
一、中药上市后临床再评价样本量估算的目的	359
二、中药上市后再评价样本量估算的影响因素	360
三、中药上市后再评价样本量估算的方法	364
第六节 安全风险评估与风险管理计划在中药上市后 临床再评价中的应用	368
一、概念	368
二、药品风险管理的现状	370
三、药品风险管理过程	372
四、药品风险管理研究方法	374
五、药品风险管理计划的实践	375
第七节 中药上市后证候评价	381
一、中药上市后证候再评价的必要性及意义	382
二、中药上市后证候再评价的目标	384
三、中药上市后证候再评价研究内容	384
四、中药上市后证候再评价研究方法	386
五、中药上市后证候再评价关键问题	386
六、结语	387

附录	389
附录 1 中药注射剂安全性再评价非临床研究技术原则 (征求意见稿)	389
附录 2 中药注射剂安全性再评价临床研究评价技术 原则(征求意见稿)	392
附录 3 中药注射剂安全性再评价生产工艺评价技术 原则(征求意见稿)	399
附录 4 中药注射剂安全性再评价质量可控性评价技术 原则(征求意见稿)	405
附录 5 企业对中药注射剂风险控制能力评价技术原则 (征求意见稿)	410
附录 6 中药注射剂安全性再评价风险效益评价技术 原则(征求意见稿)	412
附录 7 中药注射剂风险管理计划指导意见(征求 意见稿)	418
附录 8 严重不良事件报告表(SAE)	426
附录 9 药品不良反应/事件定期汇总表	428
附录 10 药品群体不良事件基本信息表	430