

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.12.008

思路与方法

中成药上市后安全性综合评价研究探讨

李春晓^{1,2}, 凌霄^{1,2}, 李学林^{1,2*}, 唐进法^{1,2}, 邢冬梅¹, 陈玉欢^{1,2}, 张辉¹, 张俊华³

1. 河南中医药大学第一附属医院/中药临床评价技术河南省工程实验室, 河南省郑州市金水区人民路 19 号, 450000; 2. 河南中医药大学/呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心; 3. 天津中医药大学

摘要 药品上市后的安全性再评价研究通常是通过自发呈报系统被动监测、主动监测或者 Meta 分析等多种途径发现不良反应 (ADR), 并在其基础上进行再评价。因此, 药品上市后安全性研究是一个系统、动态的工程, 难以通过单一的研究范式形成药品临床安全性结论, 需要融合多元的方法客观、全面地进行综合性评价。由于各种定量研究方法获取的结果和定性研究结果的数据类型不同, 导致各种单一结果难以整合形成综合性结果。混合方法研究 (MMR) 是定性研究及定量研究的补充, 可以实现两种研究方法的强强联合, 该研究模式与药品上市后安全性再评价的特点和需求高度吻合, 因此可以借鉴 MMR 的设计, 整合定量数据和定性资料, 探索构建中成药上市后安全性综合评价的方法。

关键词 中成药安全性; 药品上市后再评价; 混合方法研究

药品上市后安全性再评价研究是药品上市后进行再评价的首要内容, 开展药品上市后安全性再评价研究尤为必要^[1]。目前我国药品安全性再评价的临床研究方法主要包括被动监测、主动监测和 Meta 分析。以上这些方法虽被广泛应用于药品上市后安全性再评价研究中, 但也因各自的局限性, 无法形成全面的研究结论^[2], 因此, 有必要构建药品上市后安全性综合评价方法。混合方法研究 (mixed methods research, MMR) 结合了定量研究和定性研究的优势, 可以实现不同类型数据的融合互补。因此, 我们在分析我国现有中药上市后安全性再评价研究存在的问题的基础上, 通过借鉴 MMR 的思路, 提出基于 MMR 构建中成药上市后安全性综合评价方法, 以期中成药上市后安全性综合评价研究提供新的思路。

1 我国药品上市后安全性综合评价现状

1.1 缺乏药品上市后安全性综合评价研究

目前国外药品上市后安全性再评价主要是依托其成熟的监测网络先开展上市后研究, 结合文献调

研所得的其他所有安全性研究结果, 组织专家进行评价, 形成一致意见, 并最终出具评估报告。这种方法仍以药品不良反应 (adverse drug reactions, ADR) 监测研究的指标为绝对主导, 并未完全达到综合评价的目的和要求。众多研究^[3-8]显示, 国外也尚未形成一套成熟的药品上市后安全性综合评价方法。相较于西方发达国家, 我国药品上市后安全性再评价起步更晚, 1984 年颁布的《中华人民共和国药品管理法》已列入了上市后药品的再评价和不良反应监测条例, 但由于缺少配套实施的法规, ADR 监测工作一直处于无章可循的状况^[9]。1989 年北京、上海、天津、河北、湖北、辽宁、浙江、福建、甘肃等 10 个省市成立了 ADR 监测中心, 但 ADR 监测工作在全国的大部分地区还是空白。1999 年 11 月, 国家食品药品监督管理局颁布了《药品不良反应监测管理办法 (试行)》, 对 ADR 监测工作进行了详细的规定, 我国 ADR 监测工作才开始进入快速发展时期^[9]。除了西药外, 我国还有中成药、中药饮片和中药配方颗粒等具有中国特色的药品, 因此, 对我国的药品安全性评价的技术和方法提出了更高的要求。2015 年中国药学会医院药专业委员会起草的《中国药品综合评价指南参考大纲 (第二版)》^[10]制定了包括药品

基金项目: 国家科技重大专项 (2015ZX09501004); 2020 年度河南省重点研发与推广专项 (202102310182); 河南省中医药科学研究重点专项 (2018ZY1007); 河南省教育厅课题 (19A360015)

* 通讯作者: lixuelin450000@163.com

安全性等 8 个方面的综合评价指南,但由于缺乏临床实践,其评价方法并不完善和成熟,指南内容只是罗列了药品的安全性信息应包括药品的上市前及上市后安全性信息两部分以及可获取资料的来源,并未对评价的内容和方法做系统说明,因此该综合评价方法难以推广应用于中药的再评价研究中。目前西药中仅查到达托霉素按照《中国药品综合评价指南参考大纲(第二版)》开展了有效性、安全性和体内药理学特性的综合评价工作^[1]。

1.2 缺少成熟的药品上市后安全性综合评价研究方法

目前我国药品安全性再评价最常用的临床研究方法是被动监测、主动监测和 Meta 分析。被动监测是指下级单位常规性向上级机构报告监测数据。

不良反应监测是最典型、应用最广泛的被动监测,也是目前药品上市后安全性研究的最主要手段,该方法的优点是监测范围广、时间长、没有时间和地点的限制,可以较快得到 ADR 的早期警告。但是,由于该方法报告者来源多,医疗工作者、药品生产企业乃至患者均可报告,部分人员未受到专业训练,造成许多资料漏报或信息不全面,导致数据质量不高,较难确定关联性因果关系,无法估计不良反应的发生率,不足以形成高级别的证据。

主动监测是根据特殊需要,在固定的时间、地点对特定人群开展调查。最常见的主动监测方法为临床安全性医院集中监测 (clinical safety centralized monitoring, CSCM),是指在一定时间和一定范围(一个地区或者数个地区的一家医院或者数家医院)内,以患者或药品为线索,以住院患者和/或门诊患者为目标人群,详细记录不良事件(adverse drug event, ADE)/ADR 的发生以及药物使用情况,是研究 ADE/ADR 发生规律的一种研究方法^[2]。该方法为前瞻性研究,在所有方法中,以该法收集的数据质量最高,可以形成较高级别的证据。但由于该方法需要耗费大量的人力、物力和财力,因此监测例数受限,较难发现极罕见的不良反应,且该方法大部分为横断面研究,缺乏连贯性^[3]。

文献研究是通过系统查阅一段时期内某一专题的相关文献资料,经过全面分析评价,进行归纳整理形成综合性的报告。文献研究能够较为全面地反映出研究问题的历史背景/研究现状和发展趋势,但是文献研究存在的最大问题是文献的发表偏倚以及文献质量差异大。目前中成药最欠缺的恰恰是高

质量的文献,因此现阶段中成药上市后安全性研究不能仅以该方法为主开展^[4-14]。

以上这些方法虽被广泛应用于药品上市后安全性再评价研究中,但也因各自的局限性,无法形成全面的研究结论。因此,有必要构建药品上市后安全性综合评价的方法,用于药品上市后安全性再评价研究。

2 中药开展上市后安全性综合评价研究的重要性

2.1 中药上市后再评价的现状

对于我国来说,药品安全性评价的难点就在于中药再评价,现代意义上的中药上市后再评价开展较晚。2002 年开始,关于中药上市后再评价的相关学术论文发表,目前中药上市后再评价工作主要是中药注射剂再评价。在国家科技重大专项“重大新药创制”“中药上市后再评价关键技术研究”项目的支撑下,国内一些学者借鉴国外药物流行病学的研究方法,对多数大品种中药注射剂开展了上市后安全性再评价研究^[17-24]。针对口服中成药的再评价研究还较少,主要以文献分析为主,但这些研究普遍存在纳入文献数量少、质量低的缺点。目前关于中成药的临床安全性再评价最成熟的是大型集中监测研究。借助中药注射剂在安全性集中监测研究中的经验,近年来个别口服中成药大品种陆续开展了安全性监测研究^[25-26],但整体来看,口服中成药的上市后安全性研究开展的范围和级别仍然有较大不足。

2.2 口服中成药上市后安全性综合评价研究现状

我国许多口服中成药本身含有毒性饮片,云南白药、正天丸等一些中华老字号口服品种因为含有毒性饮片而被报道存在安全性问题。临床需长期服用防治慢性病的其他含毒性饮片中成药的安全性问题更是隐匿,存在潜在风险。但目前大量中成药,包括含有毒性饮片的中成药的不良反应并未明确说明。在国家加强药品临床使用的监管力度的背景下,绝大部分口服中成药因无较高级别的证据被列为辅助用药,给临床使用也带来了诸多不便。因此开展中成药上市后安全性再评价研究工作,为临床合理使用中成药提供依据刻不容缓^[27]。

3 药品上市后安全性综合评价研究的难点

3.1 综合评价中的定性、定量两种研究模式

在社会科学领域,针对多个指标、多个单位同时进行评价时通常采用综合评价方法。综合评价(comprehensive evaluation, CE)是指依据不同的评

价目的和评价对象,选择相应的评价指标,通过对指标赋予不同的权重,按照一定的评价方法将评价指标转化为能反映评价对象某方面特征的信息(即综合评价结果)^[28]。综合评价在发展过程中中外学者基于各种学科理论提出了上百种方法,其中应用最广泛的是以主成分分析法、模糊数学法、层次分析法、矩阵分析法为代表的定量评价方法。该方法的研究模式是围绕被评价对象的特征,利用数据或语言等基础信息对被评价对象进行综合分析和处理并获取评价结果的方法。但在研究实践中,我们发现由于药品上市后安全性研究方法的多样化,药品上市后安全性研究结果往往是定性研究结果和定量研究结果并存,二者间既存在较大差别,又相互联系、互为补充。而上述的层次分析、矩阵分析等定量综合评价方法并不适用于定性研究结果的分析。因此,在构建药品上市后安全性综合评价方法体系中,常规的几类综合评价方法并不适宜。

3.2 包含定性和定量的研究结果

药品上市后安全性综合评价的核心是汇总各类别的研究结果,得到最终的评价结论。定性研究与定量研究是两大类不同的研究范式,定性研究是指在自然环境条件下,通过现场观察、体验或访谈收集资料,对社会现象进行分析和深入研究,并归纳总结出理性概念,对事物加以合理解释的过程^[29]。定量研究的结果通常是由大量的数据来表示的,研究设计是为了使研究者通过对这些数据的比较和分析作出有效的解释,二者间存在较大差别,又相互联系,互为补充。因此建立药品上市后安全性综合评价方法的关键在于如何将定性研究与定量研究的结果有机结合。

4 MMR 的优势

目前能够将定性研究结果和定量研究结果相结合的方法是 MMR。MMR 被宽泛地定义为“研究者在单个研究或者某个研究方案中同时使用定性和定量研究方法来收集、分析数据资料,整合研究发现以及做出推断”^[30]。适合使用 MMR 的研究具有以下特征:1) 使用单一类型的证据不足以回答研究问题;2) 一种研究方法的结果,有待进一步解释。在这种情况下,研究者可以采用 MMR,使用第二种研究方法的结果来协助补充和解释第一种研究方法的结果;3) 在耗时较长,且包含多个阶段的项目中,研究者需要联结多个研究来达到总体目标;4) 获取一个更具有综合性的视角,要比单一

采用定量研究或者定性研究得到更多的数据^[31-32]。MMR 综合使用定性和定量两种研究路径,讲求实用主义,最大化实现研究目的。以上特征恰好与药品上市后安全性再评价的特点和需求吻合,可在复杂的真实世界研究中借鉴 MMR 的设计,整合定量数据和定性资料,构建药品上市后安全性综合评价的方法^[33]。这种方法可以帮助研究者解决一些单用定性或定量无法完整、合理、全面解释的问题。

MMR 结合了定量研究和定性研究的优势,可以全面细致地描述和解释研究问题。通过使用多种研究方法可以提供关于研究问题的更充分、更完整的描述,优化研究结果。在这种情况下,MMR 的好处就是让不同方法获得的数据进行互补。对于研究问题而言,多种方法结合可以提供比单一研究方法更全面的解释视角。MMR 趋向于既用定量的方法又用定性的方法来看问题,从而对问题有一个更加全面的描述。使用 MMR 的价值就是利用一种方法的优势来补偿某一特定方法的先天弱点或偏差^[34-35]。药品上市后安全性的研究方法各有优缺点,恰恰与 MMR 的特点和优势相一致。在 MMR 中可以用一种方法得出的结果来检验另一种方法得出的结果,几种研究方法间进行对比并优化结果,获取更为客观、全面的研究结果,并可利用获取的定性结果进一步解释单一方法中研究结果存在的问题。MMR 为研究者提供了一个用不同的方法验证研究结果的机会,通过使用不同的方法研究同一问题,使用定性和定量的方法收集和分析数据,通过整合优势克服定性和定量方法各自的局限来生产高质量的研究证据^[36],获取的研究结论更加客观、准确、全面,从而产生高质量的真实世界证据。

5 基于 MMR 方法构想

药品的上市后临床安全性需要在真实世界的临床使用过程中被观察,且随着时间的延长和使用病例的增加被发现的 ADR 也相应增多,可通过自发呈报系统被动监测、主动监测或者通过临床研究发现,并可由文献研究、医疗电子病例记录等多种途径、多种方式进行研究及再评价。因此,药品的临床安全性再评价研究是一个系统、动态的研究工程,难以通过单一的研究范式来揭示药品临床安全性结论,需要找到一种融合多元整合的方法客观、全面地进行综合性评价。鉴于 MMR 在综合评价中的优势,中成药上市后临床安全性综合评价方法的构建可以在传统的医院集中监测研究、自发呈报系

统 ADR 研究、文献研究等方法的基础上,借鉴 MMR 的思路。而 MMR 中最重要的步骤就是确认多种数据的结果是相似、相悖还是相互补充,并做出解释。在 MMR 中,当定量数据的结论和定性数据的结论出现了不一致的情况时,可以认为定性的数据要比定量的数据更为有效,赋予定性数据优先权,尊重定性数据得出的研究结果。基于 MMR 的特点和原则,采用解释性序列设计,对中成药上市后临床安全性综合评价研究可以首先通过医院集中监测法、自发呈报系统法和文献研究法等研究方法获取中成药 ADR 的定量和定性数据,考察相关的数据技术指标要素和结果的安全性指标要素进行权重分析,然后基于定性数据结果高于定量数据结果的原则,以定性数据结果为依据对不同安全性研究方法获取的定量结果进行推断解释,最终依据不同方法定量数据结果的趋同和互补性进行证据等级的划定,尽可能从多个角度切入,以便更全面、客观、准确、深入地描述安全性研究结果,解释安全性综合评价研究结果。

6 小结

中成药上市后安全性再评价研究应根据再评价的要求进行顶层设计,中成药上市后的研究为再评价提供数据支撑,采用多途径、多来源、多方法的上市后临床安全性研究后进行再评价,并采用综合评价的方法开展再评价研究,为再评价提供更为全面、综合、客观、科学的结论,获取高级别的安全性证据,这有利于修订药品说明书,有利于国家对药品相关目录和技术规范的修订以及药品的遴选和淘汰起到技术指导作用。因此,药品的临床安全性综合评价研究可根据再评价的目的定期对其临床安全性研究结果进行研究更新,为药品说明书的重新修订、药品安全性的重新评估、基药目录、医保目录等的定期修订提供有力的安全性证据。借鉴 MMR 进行药品临床安全性的综合评价,将获取的安全性相关的定性数据和定量数据进行多元整合并解释说明推断,符合药品上市后安全性再评价的特点,可产生更高质量的安全性证据,不仅为中成药的上市后安全性再评价提供新思路,并可为完善中成药上市后安全性再评价研究技术和方法提供依据。

参考文献

[1] 张琪,颜建周,姚雯,等.美国、欧盟、日本药品再评价的法律制度研究及对我国的启示[J].中国药房,2019,30(18):2449-2454.

[2] 边原,冯佳佳,林丽开,等.药品不良反应的监测方法[J].中国研究型医院,2019,6(3):46-49.

[3] The Code of Federal Regulations annual edition. Electronic code of federal regulations [EB/OL]. (2014-09-29) [2020-03-20]. <https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=6f6e1520a0783570bd38f54af29e47c2&mc=true&node=pt16.1.240&rgn=div5>.

[4] The U. S. Food and Drug Administration. Risk evaluation and mitigation strategies [EB/OL]. (2019-08-08) [2020-03-20]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/risk-evaluation-and-mitigation-strategies-rems>.

[5] 向秋静,叶桦.关于国外开展药品上市后再评价相关制度的分析[J].中国药事,2016,30(4):406-410.

[6] 刘佳,李承霖,郭俐宏,等.日本药品上市后评价制度研究[J].中国药物警戒,2017,14(3):158-160,164.

[7] MATSUDA S, AOKI K, KAWAMATA T, et al. Bias in spontaneous reporting of adverse drug reactions in Japan[J]. PloS One, 2015, 10(5): e0126413.

[8] ZHENG XY, ZHANG SX, YANG S, et al. The impact of drug administration in USA, Europe and Japan on the reform plan in China[J]. J Chin Phar Sci, 2014, 23(5): 324-329.

[9] 陈易新,曾繁典.我国药品不良反应报告制度与上市后再药品安全监管的起源与历史[J].药物流行病学杂志, 2007, 16(4): 193-196.

[10] 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, 12(8): 6.

[11] 张华华,王江峰,范辉,等.以《中国药品综合评价指南参考大纲》为依据对达托霉素进行综合评价:体内药理学特性评价[J].药品评价, 2016, 13(8): 8-12, 59.

[12] 王连心,谢雁鸣,王志飞.建立中药注射剂上市后临床安全性医院集中监测网络的思考[J].中国中药杂志, 2012, 37(18): 2692-2694.

[13] 王丹.药品不良反应主动监测及其发展趋势[J].中国药物警戒, 2015, 12(10): 600-602, 610.

[14] LAGO RM, SINGH PP, NESTO RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. Lancet, 2007, 370(9593): 1129-1136.

[15] SINGH S, LOKE YK, FURBERG CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis[J]. JAMA, 2007, 298(10): 1189-1195.

[16] NISSEN SE, WOLSKI K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes[J]. N Engl J Med, 2007, 356(24): 2457-2471.

[17] 李学林,唐进法,孟菲,等.10409 例丹红注射液上市后安全性医院集中监测研究[J].中国中药杂志, 2011, 36(20): 2783-2785.

- [8] 李春晓,唐进法,孟菲,等. 基于巢式病例对照方法的丹红注射液安全性再评价研究 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(18): 2735-2738.
- [9] 向娇娇,姚斯韵,谢雁鸣,等. 基于真实世界灯盏细辛注射液安全性的研究 [J]. 广东医学, 2018, 39(3): 458-462.
- [10] 崔瑞昭,谢雁鸣,廖星,等. 苦碟子注射液用药安全性的系统评价 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(12): 2380-2390.
- [11] 王连心,谢雁鸣,艾青华,等. 30026 例参芪扶正注射液真实世界联合用药注册登记研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(24): 4500-4509.
- [12] 王连心,谢雁鸣,艾青华,等. 参麦注射液上市后临床安全性主动监测与被动监测大数据综合评估 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(24): 4752-4756.
- [13] 王连心,杨伟,谢雁鸣,等. 4023 例使用喜炎平注射液患者真实世界临床应用情况及安全性分析 [J]. 中医杂志, 2014, 55(7): 571-575.
- [14] 姜俊杰,谢雁鸣. 中药注射剂医院集中监测质量控制方案的优化 [J]. 中医杂志, 2014, 55(17): 1506-1508.
- [15] 《云南白药胶囊三万例临床安全性集中监测项目》在云南白药集团总部顺利结题 [EB/OL]. (2016 - 12 - 07) [2020 - 03 - 07]. <http://www.yunnanbaiyao.com.cn/ui/11/6:8249>.
- [16] 陈雪薇. 香雪制药率先完成大规模口服抗感冒中成药安全性研究 [N]. 医药经济报, 2013 - 12 - 04(005).
- [17] 李洪蛟,刘保延,温泽淮,等. 抗病毒口服液治疗成人感冒上市后再评价的设计思路与方法 [J]. 中医杂志, 2018, 59(5): 386-389.
- [18] 彭张林. 综合评价过程中的相关问题及方法研究 [D]. 合肥: 合肥工业大学, 2015.
- [19] 韩松. 学术论文的评价: 评价目的、分类与方法和指标体系 [J]. 法学教育研究, 2015, 12(1): 337-349, 391.
- [20] 于河,刘建平. 定性研究方法及其在医学领域内的应用 [J]. 循证医学, 2008, 8(5): 292-296, 300.
- [21] MOONEY-DOYLE K, DEATRICK JA, ULRICH CM, et al. Parenting in childhood life-threatening illness: a mixed-methods study [J]. J Palliat Med, 2018, 21(2): 208-215.
- [22] VERMEULEN E, REBERS S, AARONSON NK, et al. Patients' attitudes towards the return of incidental findings after research with residual tissue: a mixed methods study [J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2018, 22(3): 178-186.
- [23] 于丹丹,廖星,章轶立,等. 混合方法研究及其在中医药领域应用的意义 [J]. 中医杂志, 2019, 60(13): 1089-1094.
- [24] WATABE T, SUZUKI H, KONUKI Y, et al. Beneficial falls in stroke patients: evaluation using a mixed method design [J]. Top Stroke Rehabil, 2018, 25(2): 137-144.
- [25] RAMJAN LM, FOGARTY S, NICHOLLS D, et al. Instilling hope for a brighter future: a mixed-method mentoring support programme for individuals with and recovered from anorexia nervosa [J]. J Clin Nurs, 2018, 27(5/6): e845-e857.
- [26] 褚红玲,倪凯文,曾琳,等. 混合方法研究在真实世界研究中的应用 [J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(11): 1203-1206.

Discussion on the Study on Comprehensive Evaluation of the Safety of Post-Marketing Chinese Patent Medicines LI Chunxiao^{1,2}, LING Xiao^{1,2}, LI Xuelin^{1,2}, TANG Jinfa^{1,2}, XING Dongmei¹, CHEN Yuhuan^{1,2}, ZHANG Hui¹, ZHANG Junhua³

1. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine/Henan Province Engineering Laboratory For Clinical Evaluation Technology of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou, 450000; 2. Henan University of Chinese Medicine/Collaborative Innovation Center for Prevention and Treatment of Respiratory Diseases; 3. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine

ABSTRACT Post-marketing safety re-evaluation research usually finds adverse drug reactions (ADR) through passive monitoring, active monitoring, or meta-analysis of the spontaneous reporting system, and re-evaluates was performed based on them. Therefore, post-marketing drug safety research is a systematic and dynamic project. It is difficult to form a drug clinical safety conclusion through a single research paradigm. It is necessary to integrate multiple methods to conduct an objective and comprehensive evaluation. Due to the different data types obtained by various quantitative research methods and qualitative research results, it is difficult to integrate various single results to form a comprehensive result. Mixed methods research (MMR) is a supplement to qualitative research and quantitative research. It can achieve a strong combination of the two research methods. This research model is highly consistent with the characteristics and needs of post-marketing safety reassessment. Therefore, MMR design can be used to integrate quantitative data and qualitative data, and explore ways to build a comprehensive evaluation of the safety of Chinese patent medicines after they are marketed.

Keywords drug safety of Chinese patent medicines; post-marketing comprehensive evaluation; mixed method research (收稿日期: 2019 - 11 - 23; 修回日期: 2020 - 03 - 25)

编辑: 焦 爽