

· 思路与方法 ·

非随机临床研究方法在上市药物安全性监测中的应用探讨

陈炯华^{1,2*} 王永炎¹ 谢雁鸣¹

(1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京市东直门内南小街 16 号, 100700; 2. 江苏省中医药研究院)

基金项目: 中国博士后基金资助项目(20080430069)

* 通讯作者: jiong huachen@yahoo.com.cn

[摘要] 对于尚未出现特殊问题的上市药物而言,“常规药物警戒”是可行的,但对于出现重要的已识别风险、重要的潜在风险或重要的信息缺乏药物来说,则须针对特殊的安全信号进一步评价,可采取科学设计的非随机化临床研究进行信号评价或是安全性验证,本文就 3 种主要的非随机化临床研究,包括药物流行病学研究、登记、横断面调查进行介绍及探讨。

[关键词] 非随机临床研究方法; 上市药物安全性; 药物流行病学研究; 登记; 横断面调查

世界卫生组织(WHO)“药物警戒”的定义为:有关药物不良反应或任何其他药物相关问题的检出、评估、理解及防范的科学及活动。这一定义包含了药物流行病学中非随机临床研究方法在药物警戒中的运用。对于尚未出现特殊问题的药物,常规药物警戒^[1]已足够,而对于出现重要的已识别风险、重要的潜在风险或重要的信息缺乏之药物来说,则须针对特殊的安全信号进一步评价,可采取该药物在“真实世界”使用过程中科学设计的非随机化研究,也可采取随机临床试验,包括大样本安全性临床研究,也可成为临床前或上市后均可采取的风险评估方法。本文就常用非随机化临床研究的 3 种类型,即药物流行病学研究、登记和横断面调查进行探讨。

1 药物流行病学研究

药物流行病学研究有多种设计方法,包括队列研究(前瞻性或者回顾性)、病例-对照研究、巢式病例对照研究、病例交叉等。可用于识别一个或者多个与药物有关的安全信号,也可用于检验疾病的自然进程或药物使用方法。与病例组信号监测不同,药物流行病学研究旨在评价药物暴露有关的风险,通过

设计研究方案、设立对照组,从而检验预定的假设。药物流行病学研究可估算与药物的相对危险度,而且有些(如队列研究)还能估算不良事件风险(即发生率)。企业可在任何时间启动一个药物流行病学研究;有时基于上市前数据审查所存在的问题,在药物刚上市后即可启动;更常见的是在新药上市后发现有关安全信号后启动;还有一种情况,是在药物上市前就启动的(例如,为了研究疾病的自然进程或用药方法、或为了估算不良事件背景率)。

对于罕见的迟发不良事件,尽管可能受到统计结果把握度的限制,但药物流行病学研究仍是唯一实用的评价方法。但是,临床试验在以下情形中缺乏可行性,当不良事件发生率低于 1:2000~3000 时,(除某些疫苗可展开较大规模的临床试验外,其不良事件发生率须低于 1:10000),另外:①针对暴露期很长的药物、暴露于合并疾病人群或多种合并用药人群等情形的安全信号评价;②识别特殊不良事件的风险因素。相反的评价初次用药患者常见的不良事件,临床试验比一般观察更具有优越性。

不同药物引起不同的效益-风险问题(如所治

僵明显,难以握拳,余无特殊不适。舌暗红、苔白,脉微数。辨证为肾阴虚及阳、痰瘀内阻,治以养阴温阳、化痰逐瘀。以羌活汤和蠲痹汤和化痰祛瘀汤加味:羌活 30g,生地黄、熟地黄各 30g,黄芩 30g,忍冬藤 30g,莒术 30g,姜黄 12g,(制)川乌 6g,白芥子 12g,葶苈子

30g,川芎 9g,川黄连 6g,鹿角 10g,淫羊藿 10g,川牛膝 12g,陈皮 6g,佛手 6g,甘草 3g。服用至 2008 年 5 月,患者双手关节基本正常,无变形,RF 24IU/ml,ESR

疾病的严重程度、安全信号的性质和发生频率),因此,难以硬性规定在何种情况下应启动药物流行病学研究的国际标准,须根据不同案例具体情况来决定。当重要的不良事件—药物关联导致致益—风险平衡出现问题时,应考虑是否围绕信号展开一个或多个药物流行病学研究,如确定评价该信号的最好方法就是启动药物流行病学研究,则应根据研究目标和事件预期发生率来考虑研究设计及研究规模。

实施药物流行病学研究过程中,应力求减小偏倚并且计算可能的混杂。尤其应考虑到适应症产生的混杂,由于偏倚、混杂或结果修饰的影响,药物流行病学的不同方法评价同一假说,最后可得出不同的甚至矛盾的结果。因此,更明智的方法是,采用一个以上的研究、在不同的环境、甚至采用不同设计进行研究。来自一个以上的研究而形成一致结果,有助于保证研究结果的可靠性。

药物流行病学研究方案通常包括以下内容:①明确的研究目标;②文献研究评述;③详细的阐述研究方法,包括:研究对象;所采用病例判定标准;所采用的数据来源(如果数据来自国外,要有数据来源的合理说明);计算样本量和统计学把握度的计算;数据收集、管理、分析的方法。

依照药物流行病学研究的设计类型,可利用多种数据来源,可以是收集前瞻性数据,也可以是回顾性数据(如收集过去已完成的临床试验或大型数据库)。近年来,国外许多药物流行病学研究使用自动化的报告数据库,此类数据库可检索到药物暴露和患者结局的记录。此外,广泛的电子医疗记录数据库也被用来研究药物安全性问题。可围绕研究目标,根据以下几点选择数据库:①纳入患者的人口学特征(例如年龄,居住地);②患者脱落率;③所关注药物计划覆盖率;④可利用的暴露人群样本量和特征;⑤可利用的患者结局;⑥可采用标准医疗编码系统的识别状况[例如疾病国际分类(ICD-9),程序代码或者处方编号];⑦收集电子医疗记录数据;⑧收集未保存电子数据的患者资料。

在大多数药物流行病学研究中,应通过详细的、对用药记录进行抽样回顾性研究,来确认有价值的发现。如拟采用数据库的相关结局或药物暴露曾被报道过,则应阐述研究计划的文献支持,鼓励在项目启动前与药监管理部门沟通。

2 登记

登记是指用来收集、保存、查询、分析和报告特定药物暴露的个人信息,这些人群可以是某种疾病

患者,也可以是危险人群,或是药物暴露前人群。必要时应设计对照组(未经治疗,或已干预但尚未暴露于所关注干预的患者或危险人群)。

通过登记,可从自愿病例报告、文献报道及其他资源来识别和评估安全信号,并可对影响不良事件结局的危险因素进行评价,如剂量、暴露时间、患者特点。登记尤其可用于:①收集大型自动数据库所不具备的结局信息;②收集多渠道信息(例如病历、出院小结、病理报告、人口学资料),尤其当患者在一段时间内接受多种治疗时。

可在任何时间启动登记,尤其是在以下情况更适于运用:新药上市前后、新的适应症通过审批、自动呈报病例报告中识别到信号需要评价时。在项目实施前,应考虑以下一些因素:①风险信息的类型;②其他方法能否获得该信息;③实施登记的可行性。

启动登记时应设计书面方案,内容包括:①研究目标;②文献综述;③概述相关的动物及人类数据;④病例纳入和随访的系统计划;⑤数据收集、管理和分析方法;⑥在何种情况下中止研究。基于登记的监察体系应涵盖谨慎设计的数据收集表,以确保数据的质量及完整性,确保研究结果的可靠性。登记规模大小和数据收集期限应与研究目标相一致,鼓励企业与药监管理部门讨论研究计划。

3 横断面调查

通过对患者和医务工作者的横断面调查,收集数据评估以下内容:①安全信号;②对说明书上所列不良反应的认知;③药物使用于说明书中标注的慎用人群或禁忌症时;④遵循风险最小化行动计划(RiskMAP)的要求(在给患者发药时,是否同时发放用药指导);⑤在医疗单位对那些听似或看似药物商品名的混淆。

与登记一样,可在任何时候启动横断面调查,可在新药上市后就启动(执行上市后安全性监测),也可在自动呈报病例报告中识别并需要评价安全信号时启动。

在启动横断面调查时,应制定书面的研究方案,确定研究目的、并详细描述研究方法,包括:①患者或医疗人员的纳入标准和随访时点;②样本大小;③数据收集、管理和分析方法。基于横断面调查的监测系统应包含审慎的研究设计,以确保研究结果的可靠性。可采取回顾病历记录或药房记录,也可采取与医务人员访谈。应在实施调查前对其有效性进行论证及专家咨询,同时,应考虑调查问卷中语言和文化

(下转第202页)

为丸剂,用于饮食所伤而致之痞证。李东垣在《内外伤辨惑论·辨内伤饮食用药所宜所禁》中对组方原理进行了详尽地说明:“白术者,本意不取其食速化,但令人胃气强实,不复伤也”,“以白术苦甘温,其甘温补脾胃之元气,其苦味除胃中之湿热,……枳实味苦寒,泻心下痞闷,消化胃中所伤”。他还主张治疗“心下痞”,“若全用气药导之,则其痞益甚”,所以把补脾之白术用至行气之枳实量的二倍,既可健脾行气除痞,又无伤中之弊。

香砂枳术丸健脾开胃,行气消胀,治脾胃虚弱饮食减少,胸膈痞闷,大便不畅。半夏枳术丸,治因冷食内伤脾胃、胃中有痰;木香人参干姜枳术丸健食开胃,主治因寒而致心腹满闷不适;三黄枳术丸,清痰利胸膈,治肉面食停滞肠胃;橘半枳术丸健胃消食,利湿化痰,用于脾虚食滞,心下痞满,呕吐痰饮;曲麦枳术丸健脾消食,用于脾虚停滞,脘腹痞满,不思饮食。以上诸方既未对枳术丸原方作改变,只是针对不同的患者及病情,辅以适当的药物。元气虚弱,脾胃之气不足者,轻者用橘皮以助健脾,重者更加人参以增补脾胃元气之力;饮食积滞重者,轻者用神曲、大麦芽以消食积,重者以大黄荡涤积滞;寒食积滞者,轻者用半夏以辛散寒邪,重者以生姜或干姜来温化寒气;另外,对于气滞重者,多用木香行气破滞,开胃醒脾,以增枳实破气之力。

4.5.3 升阳除湿汤 该方出自李东垣的《兰室秘藏》,该方是以羌活胜湿汤加味而成,方中升麻、柴胡助清阳上行,羌活、防风、苍术祛风以胜湿,猪苓、泽泻利尿以渗湿,陈皮、半夏行气以化湿,神曲、麦芽导

滞以和中,益智仁温中止泻,甘草保护津液,生姜、大枣和营卫,以风药胜湿,兼以健脾升阳,祛邪与升清并用,阳气升则浊阴自降,共奏升阳除湿之功。《脾胃论》曰:“下者举之,得阳气升腾而愈矣”。人体之阳气,司温煦并调畅全身脏器之气机,扶阳盖使阳气上升,挽中气下陷之势。

纵观李东垣用方,方中多用风药如防风、升麻、羌活等,我们熟悉的补中益气汤、升阳散火汤、清胃散、普济消毒饮等方剂中均配有具有升散特性的药物,如升麻、柴胡、羌活、防风、藁本、葛根、川芎、独活等。李东垣称这些药物为风药,配伍在诸方剂中以助生长、升发之用。“柴胡引清气行少阳之气上升;升麻引胃气上腾,而复其本位”。“诸风药升发阳气,以滋肝胆之用,是令阳气生,上出于阴分”。以风药天然具有的升发、向上、向外之特性,经配伍组方达到升阳、胜湿、散火、疏肝、引经等作用,而实现祛除病邪、消除病因、纠正机体阴阳偏胜偏衰,恢复脏腑功能协调的目的。使用风药是李东垣方剂配伍中的一个重要特点。由此也可以看出李东垣重视脾胃,重视升发阳气,为《脾胃论》的甘温除大热的方法奠定了基础。

参考文献

- [1]纪鹏,张新.祛风药在脾胃病中的应用[J].中医杂志,2004,45(6):475.
- [2]张俐敏,陈文莉.李东垣善用升散药探讨[J].中医文献杂志,2003,(3):28-29.
- [3]马红.防风近年研究概述[J].中草药,1994,25(8):438.

(收稿日期:2010-06-12;修回日期:2010-09-13)

[编辑:黄健]

(上接第196页)

背景的适用性。鼓励企业针对横断面调查计划与药监管理部门讨论。

4 讨论

选择最佳设计方法来研究药物特殊安全性问题,须根据不同药物、不同指征、不同治疗人群等情况而决定。还应判断安全性问题是否为已确认的风险、还是潜在的风险、抑或信息缺乏,同时,应确定进一步研究的主要目标是信号检测、还是信号评价或是安全性验证。

当作出方法的选择后,就应当探讨其最适宜的科研设计,应制订研究方案,并咨询相关领域专家(如医学专家、药物警戒专家、药物流行病学专家和生物统计学家),并在计划实施过程中与药监管理部门沟通。研究结束后应按药物警戒计划所拟定的

步骤,向管理部门提交研究报告,如需要的话提交中间报告。

在观察性研究中,应遵循药物流行病学研究规范及国际公认的指导原则,如国际公认的药物流行病学指南。在某些人用药物注册技术要求国际协调会议(ICH)地区,观察性研究设计与实施还应遵循当地适用的法律法规。应遵循科学研究最高准则,即保持职业操守与科研机密,遵守资料保密的相关法律。

参考文献

- [1]E²E Pharmacovigilance Planning. 2005-04[2009-08].
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm073107.pdf>

(收稿日期:2009-12-29;修回日期:2010-03-12)

[编辑:黄健]