

药品风险管理：概念、原则、研究方法与实践

Risk Management of Drugs: Concepts, Principles, Methodology and Practice

李幼平 文 进 王 莉

中国循证医学杂志, 2007, 7(12): 843-848.

风险无处不在,无时不在,药品风险也不例外。应用风险管理的科学方法和技术去预防、减少、控制或分散药品风险,是当前全社会所关注的重要课题。本文主要针对药品风险,介绍与药品风险管理相关的一些基本概念、风险管理研究方法及上市后药品风险研究结果的判读。

1 基本概念

1.1 风险

不同学科不同学者对风险(risk)定义不尽相同。笔者将风险定义为特定情况和特定时期内,某种或某些不利事件所导致损失的可能性^[1,2]。由定义可见,风险一定与时间联系在一起;风险客观存在,但风险带来的损失程度有可能通过人为努力得以减少或化解,即“风险防范”;风险也具有一定的主观性,与人们的风险意识和对风险的可接受程度有关。

1.2 药品安全性

药品安全性(drug safety)是与药品风险相对应的概念,指在特定时期内服用某种或某些药品后出现某种或某些不良事件的可能性及造成损害的严重性。药品临床安全性需要与其临床有效性、经济性和适用性综合评估。需要注意的是,思考角度(如政府、患者和医生)不同,药品安全性可接受程度和范围可能不同。

1.3 药品不良反应

我国《药品不良反应报告和监测管理办法》定

义药品不良反应(adverse drug reaction,ADR)为合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关或意外的有害反应。

1.4 不良事件

不良事件(adverse event,AE)指用药期间发生的任何不利医疗事件,该事件并非一定与该药存在因果关系。

1.5 药物警戒

药物警戒(pharmacovigilance,PV)指与不良事件检测、监测、评估、识别、预防和治疗相关,或其他药品安全事件管理相关的科学和行动^[3]。

1.6 药品风险管理

药品风险管理(risk management)是一系列药物警戒行动和干预,旨在识别、预防和减少药品相关风险;是对整个产品周期全面和持续降低风险的过程,旨在实现效益风险最优化。

2 药品风险管理的原则

图1直观表达了上市前后药品风险管理的差异及最低合理可行(as low as reasonably practicable, ALARP)原则。可具体解释为:①若评估的风险在不可容忍区,除特殊情况外,该风险不能被接受;②若评估的风险在可忽略区,该风险可被接受,无需采

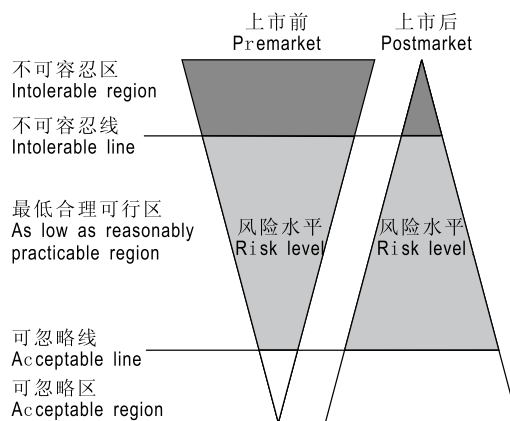


图1 药品风险管理的ALARP原则

Fig 1 The ALARP principle in risk management for drugs

关键词

风险管理;药品不良反应;药物警戒;药品安全

作者单位

四川大学华西医院中国循证医学中心(成都 610041)

第一作者简介

李幼平,女,教授,以循证决策和移植免疫为主要研究方向。
Email: yzmylab@hotmail.com

基金项目

国家自然科学基金面上资助项目(青年科学基金)(No.70503021)

取安全改进措施;③若评估的风险在最低合理可行区内,此时需要综合考虑和评价成本-风险-效益,使三者间达到可接受的水平。

理论上,由于剂量、给药途径和频率等尚未确定,上市前药品动物实验或人体临床试验出现严重ADR(不可容忍区)的可能性远大于上市后ADR发生率;在不扩展用药人群和不存在药物交互作用下,上市后药品新的和严重ADR发生率远低于上市前发生率。

可接受风险范围内的风险越大,效益应越大,否则不应被接受。

针对常见但无生命威胁疾病的新药,应与已有药品比较,若有效性相当或无优势,则需大样本研究证据证实其更安全,否则不应被接受。

若某严重疾病尚无有效药品,而某新药显著有效,则其安全性研究证据可适当放宽。

注重终点指标(如死亡)和长期安全性。

3 药品风险管理研究方法

由于药品风险固有的缺陷(如多为自发报告无法计算ADR发生率、缺乏相关风险因素数据等),其风险评估的生物统计学和流行病学方法远不如药品有效性评估成熟^[4]。理想的风险管理是建立可用于预测预警的计算机模拟数学模型,其过程也涵盖药品研发上市前后直至撤市的整个生命周期。上市前药品风险应高度重视动物实验和人体临床试验的不良事件发生情况,而非仅仅注重药品有效性。本文主要探讨上市后药品风险管理研究方法,这些方法也可以为上市前药品风险评估、医疗器械风险评估和其他医疗风险评估所借鉴。

3.1 药品风险管理过程

图2显示了药品安全性(风险)处理过程。首先是识别风险,通常可疑的药品风险信号来自临床前研究、上市前后的临床试验、ADR自愿报告数据库、观察性流行病学研究及其他途径(如常规统计

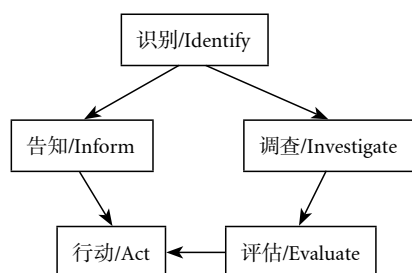


图2 药品风险处理过程^[5]
Fig 2 Process of handling a drug safety issue^[5]

报表、患者投诉等)。出现可疑风险信号后,需要进行专门调查和评估,其重点在于选择资质合格的专家、考虑可能存在的各种偏倚、判别因果关联及综合评估ADR发生概率与结局。无论不良事件与关注药品是否存在因果联系,都应采取行动并发布信息告知公众。若评估结果显示很可能不良事件为ADR时,应积极采取措施以降低ADR发生概率及发生后果的损害;及时准确发布与交流信息,正确引导公众对药物ADR的认识,这在药品风险管理中具有重要的作用。

一项药品不良事件研究和报告项目报道了严重ADR的调查流程,可为药品风险管理所借鉴(图3)。

3.2 数据收集方式

不同分类标准数据收集方式不同。按是否主动可分为主动监测和被动监测;按是否具有强制性分为自愿报告和强制报告;按时间顺序可分为前瞻性研究、现况研究和回顾性研究。

3.3 药物流行病学研究设计类型

这里只提及或简要介绍研究设计类型,详细内容可参考有关流行病学或药物流行病学教材。需要说明的是,任何高级的生物统计学方法都无法替代一个好的研究设计。因此,在时间、经费和人力许可情况下,应尽可能选择论证强度高的设计。

3.3.1 产生假设的设计类型 包括横断面研究、监测(例如自愿报告系统)和常规资料、病例报告或病例系列、生态学研究 and 设计有缺陷的病例对照研究。

3.3.2 检验或验证假设的设计类型 设计良好的病例对照研究、队列研究、随机对照试验或社区干预研究、系统评价或Meta分析。

3.3.3 衍生的流行病学设计类型 巢式病例对照研究、病例交叉研究、病例队列研究及病例-时间-对照研究等。

3.4 药物风险评价

主要是对风险概率及其影响因素进行定性或定量的估计,为风险管理提供科学依据。这里只提及常见的方法名称,详细内容请参考有关书籍。

3.4.1 定性研究方法 观察法、深入访谈法(in-depth interview)、德尔菲(Delphi)法、风险坐标图示法、头脑风暴法等。

3.4.2 定量研究方法 神经网络模型、logistic回归、线性回归、时间序列分析、灰色模型、多水平模型、聚类分析、判别分析、决策分析、数据挖掘(data mining, DM)技术等。

数据挖掘,亦称数据库知识发现(knowledge

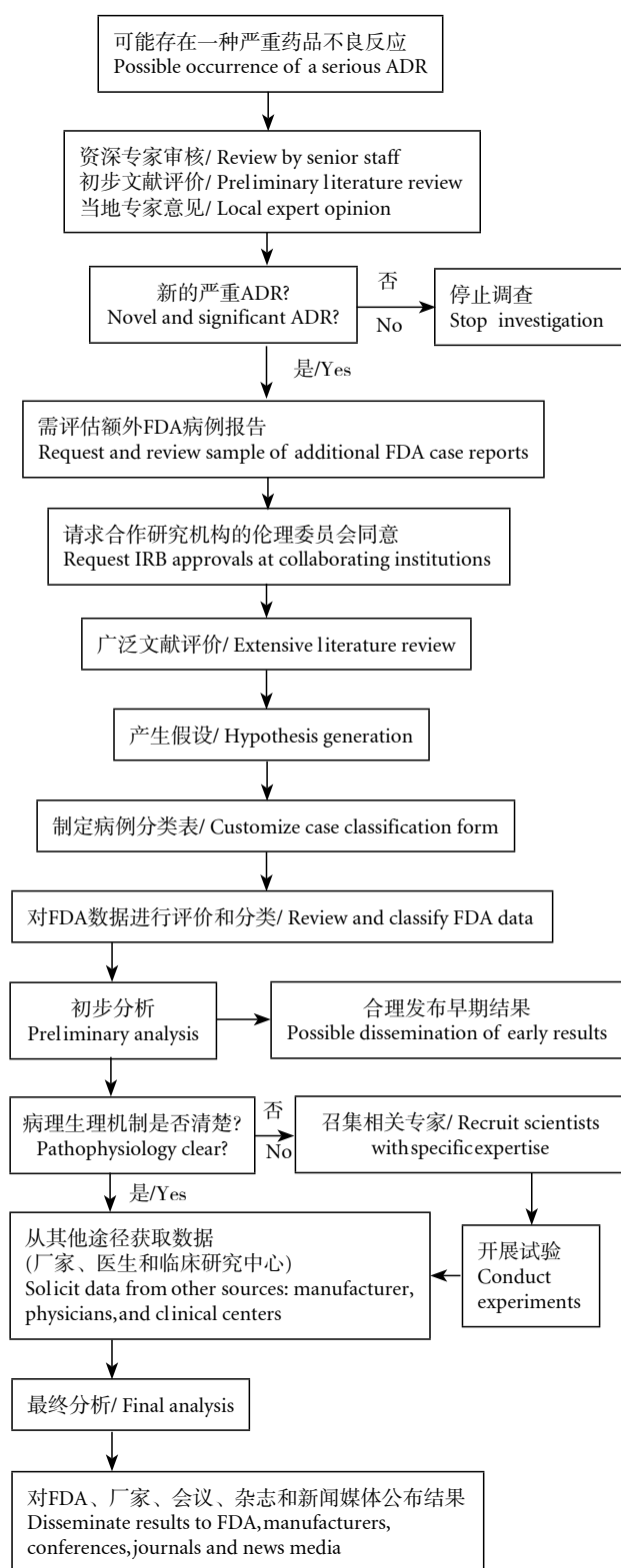


图3 药品不良事件研究和报告的调查流程图^[6]
Fig 3 Flowchart of research on adverse drug events and reports investigations^[6]

ADR: adverse drug and device reaction; FDA: US Food and Drug Administration

discovery from database, KDD), 是从大量数据中挖掘出未知和有价值的模式或规律等知识的复杂过

程,数据挖掘综合了统计学、数据库、人工智能、机器学习等学科知识。该技术对拥有大量原始数据的药品 ADR 自愿报告数据库尤其有用,可较敏感地挖掘出报告频率较高的不良事件或安全信号,从而产生假设,支持进一步的研究。以下简要介绍几个药物警戒信号探测中常用的数据挖掘指标和方法,这些指标和方法共同的特点是均为非均衡性指标 (measures of disproportionality)^[7,8]。

$$ROR=AD/BC$$

$$PRR= \frac{A/(A+C)}{B/(B+D)}$$

上述指标 A、B、C、D 的意义见表 1。对报告比值比 (reporting odds ratio, ROR) 和比例报告比 (proportional reporting ratio, PRR) 而言,可将 PRR 或 $ROR \geq 2$,卡方值 ≥ 4 且报告可疑事件数目 ≥ 3 的情况做为药品风险信号的选择标准^[8]。

此外,还有 Yules Q ratio 和 Information Component (贝叶斯置信度增殖神经网络法, Bayesian Confidence Propagation Neural Network, BCPNN) 等指标和方法。

需要注意的是,一般对自愿报告数据库进行数据挖掘的结果只是产生因果联系假设,确定因果关系尚需要进一步开展药物流行病学研究及结合因果判别准则等进行综合判断。

3.5 风险效益综合评价方法

风险评价常需要综合考虑可能的获益情况,此时,风险在特定情况下可以转换为成本而进行风险效益综合评价。常用方法有:风险效益比、(增量)成本效益分析、(增量)成本效果分析、(增量)成本效用分析。

4 上市后药物安全性评价证据判读

4.1 研究设计与安全性证据分级

4.1.1 数据与证据 按照循证医学的观点,数据 (data) 与证据 (evidence) 有区别。“数据”一般是未经加工的原料,单独的数据并无指导全局的意义。通过研究设计或监测所获取的原始数据,经过进一

表 1 可疑事件与可疑药物关联四格表
Table 1 Fourfold table for calculating association between suspected event and suspected drug

药物种类 Category of drugs	可疑事件 Suspected event	所有其他事件 All other events
可疑药物 Suspected drug	A	B
所有其他药物 All other drugs	C	D

步分析、处理和解释,才可能上升为“证据”供决策参考或做出某结论所用。循证医学另一个重要概念就是证据存在强度或级别差异。

4.1.2 药品安全性研究证据分级 由于上市后药品 ADR (尤其严重 ADR) 罕见, RCT 常不足以有效发现药品安全事件(样本含量较小、观察时间较短、研究对象严格挑选等)。因此,安全性评价证据分级标准与有效性评价存在差异,其最佳证据往往来自队列研究或病例对照研究,我们推荐不良事件或安全性评价的证据分级采用如下标准(表 2)。

表 2 是根据研究可行性与真实性相结合而推荐的安全性评价证据级别。值得注意的是,证据的层次性永远是相对的,特定情况下,“低级别证据”可能成为当前最佳证据,这在药物风险管理中尤为突出。例如判定某可疑药品与某新可疑不良事件是否相关而没有高级别证据存在时,专家意见、个案报告或动物实验结果则成为“当前最佳证据”,而“当前”也意味着证据需要不断更新。

4.1.3 真实性 药品风险事关公众生命安全和社会稳定,具有特殊性。表现为当排除偶合因素外,对严重 ADR,几例甚至 1 例报告都应引起高度重视。判断真实性时,需要精心设计、调查与统计,排除可能的偏倚,常常考虑:① 收集结局资料的方法是否准确可靠?② 不良事件是否由于机遇造成?③ 不良事件临床意义多大?严重程度如何?是否常见?

表 2 不良事件/安全性评价证据分级(供参考)
Table 2 Levels of evidence for adverse event or safety assessment

分级 Level	研究问题: 不良事件/安全性 Question focused: AE or safety
1a	同质队列研究或病例对照研究的系统评价 SR of similar cohort studies or case control studies
1b	以人群为基础的队列研究或病例对照研究(随访率 $\geq 80\%$) Population-based cohort study or case control studies($\geq 80\%$ follow-up)
1c	全或无病案系列, 大样本多中心 RCT All or none case-series; multi-center RCT
2a	小样本 RCT 或随访率 $< 80\%$ 的人群为基础的队列研究 Small-scale RCT; population-based cohort study($< 80\%$ follow-up)
2b	临床对照试验或以医院为基础的队列研究 Controlled clinical trial or hospital-based cohort study
2c	以医院为基础的病例对照研究 Hospital-based case control study
3a	生态学研究/ Ecological study
3b	病例系列或病例报告/ Case series or case report
4	基于个人经验未经严格论证的专家意见 Expert opinion without explicit critical appraisal
5	动物实验或体外实验/ Animal research or in vitro research

药品风险管理非常关键的一个环节在于判别不良事件与可疑药品之间是否存在因果联系。Austin Bradford-Hill 因果关联判别准则^[9,10] 被流行病学家所广泛认可,其内容包括:

关联强度 联系强度越大,因果关系成立可能性越大。流行病学中,相对危险度 < 2 则被视为弱相关^[11]。但在药物流行病学和药品风险管理中,与安慰剂或其他产品比较观察 ADR 时(尤其严重 ADR),很难获取较大的相对危险度。因为若某药品严重 ADR 发生率较高则不大可能被批准上市。当药物警戒信号探测的一些新指标如比例报告比(PRR)和信息成分(IC)值较大时,提示可能存在安全信号。尽管较大的 PRR 和 IC 并不能证明较大可能的因果关联,但对药物警戒过程产生安全信号非常有用。

流行病学中,衡量关联强度的常见指标有比值比(OR)、相对危险度(RR)和绝对危险度(AR)。近年来 NNH (number needed to harm) 也较为常用,其计算为:

$$\begin{aligned} \text{NNH} &= 1/\text{ARI} \text{ (absolute risk increase)} \\ &= 1/(\text{对照组事件率} - \text{试验组事件率}) \end{aligned}$$

NNH 可解释为: 患者使用某药物后,与对照比较,出现 1 例 ADR 需要处理的人数。NNH 的值越小,提示该药物出现 ADR 的概率就越大。

可重复性 在不同情况不同人群中结果具有一致性和重复性时,则支持因果关联的成立。然而,缺乏结果一致性和重复性并不能就否定可能的因果关联,因为某些因果关联只在特定情况下才发生。

关联的时间顺序 原因必须存在于结果之前,即必须表现为前因后果。这也是通常前瞻性研究的因果论证强度要高于回顾性研究的原因。

剂量 - 反应关系 当存在量效关系时,提示因果关联可能性增加。例如随着吸烟量和年限增加,肺癌或心血管疾病的相对危险度也增加。在药物警戒中,当剂量或累积剂量增加 ADR 发生率也增加时,支持存在因果关联。但仍需对数据仔细分析防止扭曲事实。例如少量饮酒具有保护作用,过度饮酒则呈现量效损害关系。

关联的合理性 主要指对关联的解释应符合已知疾病自然史或生物学理论,与现有理论不矛盾。在药物警戒中,当某药品作用机制非常明确时,关联的合理性就很容易被理解;但若某药品作用机制不明,或现有知识尚未发现其作用机制时,ADR 则可能被忽略。

关联的类推性 这里主要指同类药物可能出现类似症状或 ADR,这在药物警戒中尤其值得借鉴。例如当某种血管紧张素 II 拮抗剂出现咳嗽,可观察其他血管紧张素 II 拮抗剂是否也出现咳嗽。类推性也指临床前研究(含动物实验)结果与上市后监测结果的相似性。

随着现代流行病学和循证医学的发展,以下标准在因果判别中也非常重要。

终止效应 当可疑暴露减少或去除,疾病(ADR/AE)发生率随之下降,则支持因果关联。

研究设计与因果论证强度 因果关联判别时,一般实验性研究论证强度大于观察性研究;有对照研究论证强度大于无对照研究;个体水平数据论证强度大于群体水平数据。

符合上述因果判别准则条目越多,则因果关系成立的可能性越大。

4.1.4 重要性 药品风险评估的重要程度主要体现在风险的定性分级,包括风险损害的严重度和发生概率大小两方面。合理的风险定级不仅有助于减少对患者的损害,且可避免特定情况下由此引发的社会恐慌,有助于进行科学的风险管理。其基本思想是基于风险理论的数学关系:

风险程度=风险概率×不利结果严重度

若能定量计算出风险程度,则可根据风险程度水平来进行风险分级。但实际风险管理过程中(尤其是早期)很难精确或定量地计算风险,因此常用定性或半定量方法来确定风险大小。如可以根据风险概率大小和严重程度的不同粗略构建风险定性分级矩阵(表 3)。

具体分析某种药品风险时,可先根据实际情况估计某药品的风险严重度和风险概率,然后分级。一个粗略的评判标准是:1~5 为 1 级风险,常不能被接受;6~9 为 2 级风险,是不希望出现的风险;10~17 为 3 级风险,是有条件接受的风险;18~20 为 4 级风

表 3 风险定性分级^[12]
Table 3 Qualitative levels of risk^[12]

概率 Probability	风险严重度/Severity of risk			
	致命 Fatal	严重 Severe	轻度 Mild	很小或无伤害 Little injury
频繁/Highly probable	1	2	7	13
很可能/ Quite likely	2	5	9	16
有时/ Sometimes	4	6	11	18
极少/ Seldom	8	10	14	19
几乎不可能 Highly improbable	12	15	17	20

表 4 药品安全性评价证据来源、质量和适用性
Table 4 The source, quality and applicability of evidence for drug safety assessment

证据来源 Source of evidence	证据质量 Quality of evidence	适用性 Applicability
系统评价 Systematic review	好 Good	好 Good
随机对照试验 RCT	好 Good	差 Poor
队列研究 Cohort study	好 Good	好 Good
病例对照研究 Case control study	较好 Moderate	很好 Very good
监测(自愿报告、记录链接等) Surveillance (eg. spontaneous reporting, record linkage)	取决于监测系统完善程度 & 实施质量/ Depending on the function of monitoring system and quality of implementation	好 Good

险,是完全可以接受的风险。

4.1.5 适用性 适用性主要指研究结果有多大程度能应用到所关注的药品风险管理中。例如报告不良事件的医务人员诊疗水平与文献或其他地区医务人员是否相似?不同研究间患者个体特征是否存在差异?患者或公众对某不良事件风险的可接受性是否一致?此外,药品有效性和经济性、有无替代药物及疾病严重程度等均会影响研究结果的适用性。

适用性另一需要考虑的是证据来源(见表 4)。

最后需要说明的是,判读安全性评价证据固然重要,但证据不等于决策。在全面评价证据基础上,尚需结合决策者的经验、人群对特定风险的可接受程度和相关法律法规等做出风险管理决策。

5 药品风险管理实践

药品风险永远存在,安全总是相对的。前述风险评价过程和方法是药品风险管理中核心的组成部分。这里谈及药品风险管理实践,主要是服务于风险管理目的,即通过普及宣传,唤醒公众和医护人员用药安全意识,在使用药品治疗疾病或调节生理功能时,将可能发生的伤害降到最低(风险最小化)。

从政府监管部门或管理者角度出发,药品(含器械及医疗服务)风险管理实践需要考虑的问题有:① 风险分级管理。例如根据风险不同分级,采取修改药品说明书、限制使用或从市场召回等;② 翔实完整的数据库是药物警戒和风险管理的 premise;③ 风险评价/管理贯穿器械和药品从研发、上市至撤市的全过程;④ 医疗/药械风险不仅应关注医疗服务或药械本身,还应考虑药师、医生、患者等因素。不仅应关注风险事件的发生情况,更应关注相关影

响因素分析,以达到预测预警目的,防患于未然。应多与患者和家属交流相关信息,正确引导公众对医疗/药械风险的看法;⑤ 风险永远和效益联系在一起,是一个权衡利弊的过程;⑥ 制定指南和临床路径,加强培训和监测;⑦ 组建风险管理团队,创建安全文化,开展持续风险管理^[13];⑧ 明确厂家、医疗机构、医生、药师和政府监管部门等利益相关者各自的权利、职责和义务。

1998年《柳叶刀》杂志发表的《药物警戒的150年》一文在回顾了药品风险管理150年历史教训后提出了未来应对药品风险管理的策略^[14]:① 建立有效的上市前监测系统,将上市后监测提前一步;② 处方医生应自发报告所有可疑毒性事件,因管理当局收到的常常只是严重可疑ADR的一小部分,无法起到真正的警戒作用;③ 迫切需要新的鼓励自愿报告可疑ADR的方法;④ 药物警戒应纳入本科生和研究生的常规课程;⑤ 应全程监测药品研发、上市至撤市的整个生命周期。一个很好的提高ADR报告的途径就是强制所有临床试验注册,使临床试验透明化和公开化,接受公众监督,同时也有利于企业保护自己的利益和提升企业形象。中国临床试验注册中心(www.chictr.org)是WHO全世界五个一级注册中心之一,已正式对外接受企业、单位或个人开展的临床试验的注册。⑥ 医药杂志需要开辟专栏讨论药物警戒和风险管理相关问题。

总之,药物风险管理任重道远而又迫在眉睫,需要全社会参与,是一个复杂的系统工程。从ADR监测到药物警戒再到药品风险管理,其概念和方法都在不断发展。药物流行病学、循证医学、生物统计学、风险管理学、药理学、法学及信息科学等学科的

交叉融合,必将大大推动药品风险管理实践,保障公众的用药更安全。

参 考 文 献

- 1 阎春宁. 主编. 风险管理学. 上海: 上海大学出版社, 2002: 1-5.
Yan CL. Chief Editor. Risk Management. Shanghai: Shanghai University Press, 2002: 1-5.
- 2 胡宣达, 沈厚才. 主编. 风险管理学基础. 南京: 东南大学出版社, 2001: 2-5.
Hu XD, Shen HC. Chief Editor. Base of Risk Management. Nanjing: Southeast University Press, 2001: 2-5.
- 3 World Health Organization. WHO Collaborating Center for Drug Monitoring. The importance of pharmacovigilance. 2002.
- 4 O'Neill RT. Biostatistical considerations in pharmacovigilance and pharmacoepidemiology: linking quantitative risk assessment in pre-market licensure application safety data, post-market alert reports and formal epidemiological studies. *Statist Med*, 1998, 17: 1851-1858.
- 5 Waller PC, Lee EH. Responding to drug safety issues. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 1999, 8: 535-552.
- 6 Bennett CL, Nebeker JR, Lyons EA, et al. The research on adverse events and reports (RADAR) project. *JAMA*, 2005, 293: 2131-2140.
- 7 Wilson AM, Thabane L, Holbrook A. Application of data mining techniques in pharmacovigilance. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2003, 57(2): 127-134.
- 8 Hauben M, Zhou Xiaofeng. Quantitative methods in pharmacovigilance. *Drug Safety*, 2003, 26(3): 159-186.
- 9 Rothman KJ, Greenland S. Modern Epidemiology (2nd edition). Lippincott: Williams & Wilkins, 1998.
- 10 Shakir SAW, Layton D. Causal association in pharmacovigilance and pharmacoepidemiology. *Drug Safety*, 2002, 25(6): 467-471.
- 11 Strom BL. Pharmacoepidemiology (3rd edition). Chichester: Wiley and Sons Ltd, 2000.
- 12 罗云, 樊延晓, 马晓春. 主编. 风险分析与安全评价. 北京: 化学工业出版社, 2004: 158.
Luo Y, Fan YX, Ma XC. Chief Editor. Risk Analysis and Safety Assessment. Beijing: Chemistry Industry Press, 2004: 158.
- 13 Charles Vincent. Clinical Risk Management (2nd edition). London: BMJ Publishing Group, 2001: 263-388.
- 14 Philip Routledge. 150 years of pharmacovigilance. *Lancet*, 1998, 351: 1200-1201.

收稿日期: 2007-12-10

本文编辑: 刘雪梅