



· 方法学研究 ·

中医药临床实效研究——中药注射剂 注册登记式医院集中监测方案解读

杨薇, 谢雁鸣*, 王永炎

(中国中医科学院 中医临床基础医学研究所, 北京 100700)

[摘要] 中药注射剂安全性问题一直是国家和百姓关注的焦点问题,开展大规模的中药注射剂临床安全性研究对于保证百姓安全用药有重要的影响,该文对于研究方案设计中的目的、试验类型的选择及特点、样本量的确定、结局指标的定义及伦理问题等内容进行重点解读。该研究为多中心、大样本、注册登记式的安全性监测研究,其目的是获得中药注射剂的不良反应发生率,根据“三例原则”确定每个中药注射剂品种样本量为3万例,所观察患者均为住院患者,研究的终点结局为发生严重不良反应。该研究结合条形码系统与医院信息系统确保纳入研究单位中的全部使用被观察中药注射剂品种的患者,注册登记表采用ABC3种表格共同采集数据。

[关键词] 实效研究;中药注射剂;安全性再评价;注册登记研究;方案解读

实效研究(outcome research)最早由Paul^[1]在1967年提出,1998年美国医疗质量和研究机构(agency for healthcare research and quality, AHRQ)的Clancy与Eisenberg^[2]对实效研究进行了定义:实效研究是对医疗服务最终结果的评估手段,包括对患者的医疗经历、医疗手段的偏爱以及价值的考虑,从而为决定享受卫生保健服务者最终采取何种医疗服务提供科学的证据。中药注射剂在临床使用中的安全性问题一直是国家与民众关注的焦点,为了保证百姓的安全用药,中国中医科学院中医临床基础医学研究所于2012年2月启动了“中药注射剂临床安全性监测注册登记研究”,该研究是中医药临床实效研究的一个重要实践,在同行业内引起了广泛关注^[3]。本研究在计划制定过程中,课题组针对研究要点问题召开了多次中外专家讨论会,最终形成本研究方案,以下是对研究方案进行的相关解读。

1 研究目的

中药注射剂在临床使用中的安全性问题一直是国家与民众关注的焦点,但药品说明书中对于不良反应、禁忌症及注意事项等有关安全性内容常常缺如,对于中药注射剂的不

良反应发生率更是甚少说明。为解决该问题,本研究采用了大样本、多中心、注册登记研究方式以获得中药注射剂不良反应发生率,明确中药注射剂不良反应发生的类型、表现形式、影响因素,从而建立风险管理流程,指导中药注射剂临床安全合理使用,完善药品说明书,辅助政府管理决策,并为进一步深入研究提供基础与参考。

2 研究设计

在药物流行病学研究范围内,药物临床安全性监测分为被动监测与主动监测2种类型,被动监测主要为药品不良反应自愿报告系统(spontaneous reporting systems),虽然自愿报告系统范围大,监测时间长,对于发现药物不良反应/事件有重要意义,但其存在迟报、漏报、瞒报、误报、谎报以及报告质量不高等问题^[4],且只记录用药后发生了不良反应/事件的病例,而未记录用药后未发生不良反应的信息,难以计算不良反应发生率。另一方面,主动监测在计算药物不良反应发生率方面存在着优势。人用药品注册技术规范国际协调会议(ICH)认为主动监测是“按照设计好的程序,尽可能确定不良事件发生的全部数量”^[5]。主动监测可分为哨位监测(sentinel sites)、药物事件监测(drug event monitoring)、注册登记(registries)、处方事件监测(prescription event monitoring)、医院集中监测(intensive hospital monitoring)等^[5-7],2009年美国FDA发起的“迷你哨点监测研究计划(mini-sentinel program)”^[8]也属于主动监测的范畴。

本研究采取的多中心、大样本、注册登记研究的设计,即为主动监测。ICH对注册登记的说明为对具有相同特征的病人信息进行注册登记,这种特征可以是对疾病的注册登记或是对特定的暴露(如药物)的注册登记^[5],本研究是对使

[稿件编号] 20120715051

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09502-030)“中药上市后评价关键技术研究”

[通信作者] *谢雁鸣,研究员,博士生导师,研究方向为中医临床评价方法研究,Tel:(010)64014411-3302,E-mail:zhinanb2012@yahoo.com.cn

[作者简介] 杨薇,博士研究生,研究方向为中医临床评价方法学研究,Tel:13693376265,E-mail:ywonline@163.com,



用中药注射剂的患者进行注册登记。通过大样本全面收集使用中药注射剂的患者信息,可以研究其的不良反应,估计不良反应发生率,寻找不良反应发生的原因,分析各种因素在不良反应发生中的影响作用,在真实世界环境里了解中药注射剂临床使用中的安全性。

3 研究对象

注册登记研究需要在一定的时间、一定的范围内记录全部使用被观察药物的患者信息。本研究以医院或某个具体科室为观察单位,纳入全部在研究期限内使用过被观察品种中药注射剂的住院患者,无论其疗程长短均要纳入研究,并于住院期间全程观察,重点记录不良反应发生情况。为保证纳入患者的为全部患者,本研究采用条形码系统(barcode)与提取医院 HIS(hospital information system)数据相结合的方法进行监控,以确保所采集数据的完整性,从而使估算的不良反应发生率尽量准确。

4 结局指标的选择

本研究以严重不良反应作为结局指标,对发生严重不良反应的病例进行判断并重点研究。临床医生作为临床观察者,记录所有患者用药期间发生的不良事件并判断其是否为不良反应。确定“不良反应”及“严重不良反应”参照《药品不良反应报告和监测管理办法》(中华人民共和国卫生部令 81 号),同时参照国家药品不良反应监测中心发布的《常见严重药品不良反应技术规范及评价标准》对严重药物不良反应进行判定。对于发生严重不良反应或难以判断其是否为不良反应者,需保留患者全部原始病历材料以备查,同时申请“终点事件判读专家委员会”讨论判定。终点事件判读专家委员会需定期开会核查所有记录的不良反应/事件,对有疑问的病例需调阅患者原始病历讨论并最终确定。

对发生了过敏反应或类过敏反应的患者,采用巢式病例对照设计的研究方法进行深入研究。参照课题组前期研究中形成的“中药上市后人群免疫毒理学研究操作技术规范”立即采集患者血液样本,在同期使用了同种中药注射剂但未发生不良事件的患者中按照 1:4 的比例进行配比并采集血液样本。通过对血液样本进行免疫毒理学检验,探索分析患者发生免疫反应的机制,为中药注射剂免疫反应机制研究提供参考。

5 样本量的确定

本研究的目的是获得中药注射剂在真实世界使用中的不良反应发生率,但是由于缺乏计算样本量的前期数据难以估算样本量,故参考“三例原则”(rule of threes)^[9],预估每个中药注射剂品种观察 3 万例病例。“三例原则”通常是在没有观察到特定事件发生的情况下采用的简单确定样本量方法,在本研究中,可以认为有 95% 的可能性相信严重不良反应的发生率不会大于 33 万。在方案实施过程中,要定期对每个品种观察数据进行总结分析,根据是否达到研究目的动态调整样本量。

6 数据采集

本研究采取《注册登记表》(CRF 表)网上录入、条形码系统、提取 HIS, LIS 信息多种方式共同采集数据。CRF 表内容设置以封闭式条目为主,结合部分文本信息,共分为 3 部分:A 表(绿色)为患者住院一般信息及用药信息表,全面搜集可能导致中药注射剂发生不良反应的影响因素,内容包括一般人口学信息,使用中药注射剂的原因,包括用药天数、注射剂规格、使用方式、用药剂量、溶媒、室温等;B 表(粉红色)为药品不良反应/事件报告表,此表为判定中药注射剂结局指标的重要工具,患者使用中药注射剂过程中发生了不良反应才需要填写,主要内容为记录患者不良反应发生过程、处理及结果,不良反应与可疑药物的关联性判断等;C 表(白色)为 HIS, LIS(laboratory information management system, LIS)信息表,其中所设置内容为患者住院详细记录,包含患者住院信息,中医诊断、西医诊断,联合用药信息,实验室检查信息,经济学指标等。HIS 数据将由专业计算机工程师定期从医院 HIS, LIS 系统中直接提取,既可以减少观察医师的工作量,同时能够保证搜集数据的准确性与完整性。如参研单位无 HIS, LIS 系统则需人工填写 C 表。

7 伦理问题

本研究按照《赫尔辛基宣言》,已通过中国中医科学院中医临床基础医学研究所的伦理委员会审查并批准。由于本研究为观察性研究,不对患者进行干预,经与国外相关研究学者讨论,同时参考相关文献,只需通过课题承担单位的伦理委员会审批即可,不需再通过各参研单位的伦理委员会,也不需与患者个人签署《知情同意书》^[10-11]。但是如研究过程中患者出现不良反应,需抽取患者血液进行毒理学研究时,要征得患者同意并签署知情同意书。对于所提取的 HIS、LIS 数据,由专业软件工程师在数据处理过程中对其个人信息进行多重加密,从而保护患者隐私。

8 方法学指导和质量控制

在方案设计及实施过程中,聘请多位国内外知名方法学专家、临床专家、生物统计学专家作为本研究的专家组成员并进行指导。在方案设计及后期数据统计分析中,请专业生物统计人员进行参与分析,并邀请美国华盛顿大学的生物统计学专家进行指导。本研究采取三级监查的质量控制措施保证研究质量。

综上所述,本研究为解决国家与百姓关心的中药注射剂安全性问题,立足国内医疗实际,吸纳国际药物安全性研究的先进设计理念与方法,采取现代化研究技术与先进手段,在全国范围内开展的大规模与国际接轨且可操作性强的中医药临床实效研究。通过本研究,希望为中药注射剂的临床安全合理使用提供保证,并为其深入研究提供方向与指导,为中药注射剂走向国际打下基础。

[参考文献]

- [1] Paul G L. Strategy of outcome research in psychotherapy[J].



- J Consult Psychol, 1967,31(2): 109.
- [2] Clancy C M, Eisenberg J M. Outcomes research: measuring the end results of health care[J]. Science, 1998,282(5387): 245.
- [3] 秦秋,罗朝淑. 中药注射剂安全性评价亟须建立系统研究模式[N]. 科技日报,2012-4-5(10).
- [4] 李文武,刘超,李学林,等. 浅谈我国药品不良反应监测自愿报告系统[J]. 药物流行病学杂志, 2010,19(1): 50.
- [5] E2E: Pharmacovigilance Planning(PvP)[C]. New York: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 2005.
- [6] Heeley E, Riley J, Layton D, et al. Prescription-event monitoring and reporting of adverse drug reactions[J]. Lancet, 2001, 358:1872.
- [7] Hurwitz N, Wade O L. Intensive hospital monitoring of adverse reactions to drugs[J]. British Medical J,1969,1(5643):531.
- [8] Richard Platt, Ryan M, Camahan, et al. The U. S. food and drug administration's mini-sentinel program: status and direction[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2012,21 (S1): 1.
- [9] Brian L Strom, Stephen E Kimmel. 药物流行病学教程[M]. 曾繁典,施侣元,詹思延,译. New York: John Wiley & Sons (Asia)Pte Ltd, 2008:28.
- [10] 卜擎燕,熊宁宁,吴静. 人体生物医学研究国际道德指南[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2003,8(1): 107.
- [11] 曹波,王越,徐厚明,等. 医院集中监测中的伦理学问题[J]. 药物流行病学杂志, 2008,17(3): 202.

Clinical outcomes research of traditional Chinese medicine——introduce registry intensive hospital monitoring study protocol of traditional Chinese medicine injection's safety

YANG Wei, XIE Yan-ming*, WANG Yong-yan

(Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[**Abstract**] Traditional Chinese medicine(TCM) injection's safety problems has been paid attention for the country and people, TCM injection's labels described the adverse reactions always shows "unclear" or blank, especially the adverse drug reactions(ADR) rates hardly reported. To save the problem, large-scale safety surveillance of TCM injection research is very important. The article introduces the research aim, research type, sample size, outcomes and ethic problem during make the plan. It is a multi-center, large sample size, registry research program about TCM injections safety monitoring. The aim is to get the ADR's rate of TCM injections. According to the "three rules", each of the TCM injection will be observed for 30 000 cases which are inpatients. The research adopt to using the barcode system and hospital information system(HIS) & laboratory information management system(LIS) to make sure enroll all patients. Case report file(CRF) is used for record patient's information which contained 3 types(A,B,C) tables. Most of people just need to fill table A, and the patient need to fill table B when they have ADR. The outcome of the research is severe ADR. Abide by the international ethical principle to keep the patient's right.

[**Key words**] outcomes research; traditional Chinese medicine injections; safety surveillance; registry study; research protocol

doi:10. 4268/cjcmm20121801

[责任编辑 陈玲]