

# 我国化学药品和治疗用生物制品再评价文献的系统性分析

李青 颜敏 吴晔 吴林彬 员亚明 严常开 施侣元 曾繁典

**【摘要】** 目的 为药品上市后再评价相关立法提供参考,回顾国内化学药品、治疗用生物制品上市后再评价公开发表的研究论文。方法 以《中国药学文摘》、《中国生物医学文献数据库》为检索工具,检索1985~2001年国内公开发表的有关化学药品、治疗用生物制品上市后再评价的文献,将所得文献资料录入数据库进行统计分析。结果 通过检索获得符合药品上市后再评价文献共4029篇,分布于436种期刊,涉及855种药品的临床再评价。再评价品种主要以抗感染类药物、心血管系统药物及消化系统药物为主,分别占整个文献数量的27.1%、20.1%、11.1%。评价方法以临床试验方法为主,占90%,临床试验的样本量主要在200例以下,占89.1%。50~100例之间的文献有41.4%,5000例以上的大样本13篇,占0.35%。符合I级质量的论文有44篇(1.1%),II级质量的论文有182篇(4.5%),III、IV级质量分别为2466篇(61.2%)、1337篇(33.2%)。随年度增长,论文质量有所提高。结论 再评价论文主要集中于药物临床试验的有效性评价,多数研究论文的试验设计和评价方面尚不规范,评价例数不足,总体质量较差,研究较为分散,难以为临床用药提供可靠的再评价结论,为上市药品监督管理提供的信息量较少。

**【关键词】** 药品再评价;生物制品;化学药品

**Re-evaluation of marketed chemical drugs and biological products of therapeutic — a systematic review of literature** LI Qing\*, YAN Min, WU Ye, WU Lin-bin, YUAN Ya-ming, YAN Chang-kai, SHI Lv-yuan, ZENG Fan-dian. \*Tongji Medical College, The Clinical Pharmacology of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

**【Abstract】 Objective** To assess the current status on re-evaluation of marketed drug in China since the promulgation of drug law in 1985. **Methods** Review of literature on Chinese pharmaceutical abstract and CBMDisc from 1985 to 2001 year was done. **Results** 4029 papers and 855 marketed drugs from 1985 to 2001 were included. Drugs on anti-infection agent, cardiovascular system and digestive system were the main drugs being re-evaluated, with the proportions of 27.1%, 20.1% and 11.1% respectively. The amounts of both marketed drugs and literature were increasing year by year. The method used for re-evaluation were random and non-random clinical trial. 41.4% of all the samples had a sample size of 50-100 research subjects. There were 13 papers with more than 5000 samples. The level on evidence based literature was assessed. 44 papers were graded as first class, and 182 papers the second, 2466 papers the third and 1337 papers the fourth. The quality of literature was improved year by year. **Conclusion** The amount, quality as well as the sample size of literature being re-evaluated on marketed drug were increased from 1985 to 2001. However, the design and evaluation of those trials were not standardized.

**【Key words】** Drug re-evaluation; Biological products; Chemical drugs

药品上市后再评价是指根据医药学的最新学术水平,从药理学、药剂学、临床医学、药物流行病学、药物经济学及药物政策方面,对已批准上市的药品在社会人群中的疗效、不良反应、用药方案、稳定性及费用等是否符合安全、有效、经济的合理用药原则

做出科学评价和估计<sup>[1]</sup>。2001年我国新修订的药品管理法第33条明确规定:“国务院药品监督管理部门组织药学、医学和其他技术人员,对新药进行审评,对已批准上市的药品进行再评价<sup>[2]</sup>”。为了做好药品上市后再评价工作,为国家进一步规范药品再评价,制定相应法规和实施办法,我们回顾了从1985年实施药品管理法至2001年颁布新修订的《药品管理法》17年间,我国药品上市后再评价研究

作者单位:430030 武汉 华中科技大学同济医学院(李青、严常开、施侣元、曾繁典);国家药品监督管理局药品评价中心(颜敏、吴晔);山西省药品不良反应监测中心(吴林彬、员亚明)

公开发表的研究论文,并对其进行客观的分析,以期  
为药品上市后再评价相关立法工作提供技术支持。

## 资料与方法

### 1. 文献纳入与排除标准:

(1)文献纳入标准:1985~2001 年公开发表的  
有关化学药品、生物制品上市后再评价的文献,包括  
①药品临床试验文献;②药品经济学评价文献;③系  
系统性综述;④药物流行病学研究文献。

(2)文献的排除标准:①临床研究病例数 < 30  
例的研究文献;②新药 I、II、III 期临床研究文献;③  
药品介绍与一般性综述文献;④不良反应个案报道。

2. 文献检索:以中国医学科学院医学信息研究  
所研制的大型综合医学文献数据库《中国生物医学  
文献数据库》(CBMdisc)为检索工具,分别输入关键  
词药物评价、临床试验、药物经济学、药物流行病学、  
药品再评价进行计算机检索;以国家药品监督管理  
局信息中心编辑出版的《中国药学年摘》为检索工具  
进行手工检索,查阅“临床应用与药物评价”目录下  
文献。

3. 药品评价文献质量评定:参照循证医学中文  
献证据等级标准的系统性综述<sup>[3]</sup>、文献研究方  
法<sup>[4,5]</sup>中所阐述的根据论证强度的高低决定文献质  
量的方法,结合本项研究进行修订。对文献质量的  
判断标准:I 级:系统性综述、大规模多中心临床随  
机双盲对照试验;II 级:随机双盲或单盲临床试验,  
队列研究;III 级:开放性临床对照研究、病例对照研  
究、成本效果、成本效益研究;IV 级:无对照研究,现  
况调研、专家评价。

4. 统计学分析:将所查询数据录入 SPSS 11.0  
建立数据库,并进行统计分析。文中病例数量的分  
析不包括 Meta 分析、系统性综述、药物经济学方  
法、现况调研、专家评价和其他方法所涉及的病例  
数,主要对临床试验方法所用的例数进行分析。

## 结 果

按照关键词对《中国生物医学文献数据库》进行  
检索,结果检索到符合药品上市后再评价标准的文  
献共有 541 篇。查阅《中国药学年摘》临床应用与药  
物评价目录下的文献,有 3488 篇文献符合药品上市  
后再评价。共获得 4029 篇文献,涉及 855 种药品上  
市后再评价。

### 1. 药品上市后再评价发表论文数、品种数量及

期刊分布:17 年内,药品上市后再评价发表论文数  
量呈增长趋势(表 1)。1985 年仅有文献 27 篇,1995  
年论文数达 559 篇,形成高峰,1997 年论文数回落  
至 272 篇,到 2001 年增长至 430 篇。再评价的药物  
品种由 1985 年的 23 种,增长至 2001 年底的 225  
种,亦呈增长趋势。药品上市后再评价文献主要分  
布的期刊共涉及 436 种。《新药与临床》、《药物流行  
病学杂志》、《中国新药与临床杂志》、《中国抗生素杂  
志》、《中国新药杂志》5 种杂志发表文献量达  
14.7%。

表 1 1985~2001 年我国药品上市后临床再评价  
逐年发表文献数量与评价品种数量

年份	文献份数	品种数	年份	文献份数	品种数
1985	27	23	1994	306	155
1986	34	27	1995	559	216
1987	42	36	1996	386	201
1988	66	54	1997	272	156
1989	92	69	1998	407	203
1990	136	83	1999	457	230
1991	150	88	2000	332	181
1992	125	88	2001	430	225
1993	208	107	合计	4029	855

2. 上市后再评价药品分类:17 年间,药品上市  
后再评价涉及的药品主要集中于抗感染类药品,评  
价论文达 1099 篇,占评价涉及药品品种的 27.1%。  
在抗感染类药品中,喹诺酮类抗菌药论文为 314 篇,  
约占三分之一; $\beta$ -内酰胺类抗生素 272 篇,约占四分  
之一;心血管系统药品评价论文达 810 篇,占评价涉  
及药品品种的 20.1%;消化系统药物的评价论文有  
449 篇,占评价涉及药品品种论文数的 11.1%。生  
物制品论文有 462 篇,占评价涉及药品品种论文的  
11.5%(表 2)。

3. 药品上市后再评价使用的评价方法:如表 3  
所示,药品上市后再评价所使用的方法主要有随机  
双盲对照法、随机单盲对照法、随机对照和开放无对  
照等方法占 92.3%。药物经济学评价在 1995 年后  
有文献检出,以成本效果为主占 4.8%。此外,现况  
调研、专家评价、系统性综述、Meta 分析等占不到  
3%。

4. 药品上市后再评价论文病例数分析:排除  
Meta 分析、系统性综述、药物经济学方法、现况调  
研、专家评价和其他方法所涉及的文献共 311 篇,对  
其余使用临床试验方法的 3718 篇文献所使用的样  
本量进行分析,药品上市后再评价病例数主要在

200 例以下,有 3314 篇,占所分析文献的 89.1%。其中以 50~100 例最多,达 1620 篇,占所分析文献的 41.4%;5000 例以上的大样本有 13 篇,占 0.35%。

5. 药品上市后再评价论文质量:按照文献评价方法,对文献逐一进行评价且划分等级,结果见表 4。I 级论文 44 篇(1.1%),II 级论文 182 篇(4.5%),III 级论文 2466 篇(61.2%),IV 级论文 1337 篇(33.2%)。随年度的增长,论文质量逐年提高,I、II 级论文比例提高,III、IV 级论文比例下降。

表 2 1985~2001 年我国药品上市后再评价药品分类

药品分类	文献份数	品种数	药品分类	文献份数	品种数
青霉素类	88	23	调节免疫药	73	21
头孢菌素类	184	38	镇痛药	47	13
氨基苷类	55	10	镇静催眠药	27	12
大环内酯类	88	14	抗精神病药	143	32
喹诺酮类	314	15	抗癫痫药	30	6
磺胺类	7	4	中枢兴奋药	20	4
四环素类	18	7	胃肠动力、止吐药	102	11
抗结核药	21	6	抗酸及抗溃疡药	259	34
抗真菌类	53	13	其他消化系统药	88	6
抗病毒类	138	11	降压药	583	74
治肝炎药	45	19	强心药	25	8
其他抗生素	88	18	抗心律失常药	68	14
解热镇痛药	79	22	调血脂药	99	30
利尿脱水药	25	2	抗心绞痛药	35	16
止咳平喘药	42	21	抗肿瘤药	75	27
激素类	66	22	其他	556	227
生物制品	462	66			
降糖药	26	9	合计	4029	855

## 讨 论

药品开发研制,虽然经过了药学研究、药理毒理学研究以及系统的临床评价,得以批准生产上市,但鉴于上市前研究的局限性,药品上市后在大样本人群中应用的有效性、安全性、新的适应症以及可影响药品疗效及安全性的各种因素等(治疗方案、患者年龄、生理状况、合并用药和食物等)都是其重要研究内容,药品在临床广泛应用中的罕见不良反应,必须在药品上市后经大样本人群的应用才可能进行评价。

在《药品管理法》实施的 17 年间,药品上市后再评价的文献从 1985 年的 27 篇到 2001 年底为 430 篇,评价的品种数由 1985 年的 23 个品种到 2001 年底时为 225 个,呈增长的趋势。这与我国 1985 年药品管理法颁布以来,各方面配套法规逐步完善,尤其是新药研制方面制度和措施比较完善,使得药品的开发研制速度加快,新药上市品种不断增加有关,预计在今后几年内药品上市后再评价品种与文献发表数量上仍会增长。从本文收集到的文献看,药品评价品种几乎包含了各类药品,但评价主要集中于临床上常用药物,诸如抗生素类药物、心脑血管类药物、消化系统药物和神经系统药物。其他类药物中的 538 篇文献,评价品种有 227 种。

从本文收集的 4029 篇论文中看,临床试验所用盲法不到 5%,大部分论文没有使用盲法或没有对照的临床试验,多数论文方法学中无有关试验分组、

表 3 药品上市后再评价的方法学统计

方法	年 份																	合计
	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	
A										1	1	1	2	3	3	4	2	17
B			3	3	6	7	5	6	6	11	20	10	7	4	15	14	15	132
C							1	1	2	4	4	5	5	4	6	5	5	42
D	8	6	12	26	38	75	85	67	116	195	317	265	146	249	258	180	226	2269
E	18	27	27	36	46	44	49	48	84	91	208	90	97	133	123	62	75	1258
F													2	2	2	6	7	19
G														1		3	4	8
H	1			1	1	6	8	2		2	3	6	6	1	3	4	3	47
I																		4
J											4	2	5	9	33	49	85	187
K															3	1		4
L						2	1				1	3			5	1	2	15
M		1			1	2	1	1		2	1	4	2	1	5	3	3	27
合计	27	34	42	66	92	136	150	125	208	306	559	386	272	407	457	332	430	4029

注:A:随机双盲对照多中心;B:随机双盲对照法;C:随机单盲对照法;D:随机对照开放;E:开放无对照;F:系统性综述;G:Meta 分析法;H:现况调研;I:最小成本法;J:成本效果;K:成本效益;L:专家评价;M:其他方法

表 4 药品上市后再评价论文质量逐年统计

年份	质量分级				合计
	I	II	III	IV	
1985	-	-	8	19	27
1986	-	-	7	27	34
1987	-	3	12	27	42
1988	-	3	26	37	66
1989	-	6	38	48	92
1990	-	7	76	53	136
1991	-	7	86	57	150
1992	-	7	68	50	125
1993	-	8	116	84	208
1994	1	17	193	95	306
1995	1	24	320	214	559
1996	1	15	268	102	386
1997	4	13	150	105	272
1998	6	10	255	136	407
1999	5	21	297	134	457
2000	13	20	228	71	332
2001	13	21	318	78	430
合计	44	182	2466	1337	4029

随机方法的表述,致使临床论文评价质量差、论证强度较低。评价药物安全性的方法以现况调研为主,文献甚少,本文只收集到 14 篇文献,药物经济学方法使用不到 5%,再评价论文主要集中于药物临床试验的有效性评价。在临床试验的论文中,评价的样本量大多数集中在 50~100 例之间,占到临床试验文献的 41.4%,50 例以下的论文也占到四分之一。1000 例以上的临床研究论文 38 篇,5000 例以上的有 13 篇,10 000 例以上的论文有 12 篇。而上市后再评价的例数不应少于 2000 例,因此,大多数临床评价例数不足,难以满足上市后评价的要求,尤其是用于药物安全性方面评价的病例远远达不到。论文质量普遍不高,I 级质量论文仅占 1%,II 级论文占 4.6%,III、IV 级论文可达 95%。药品临床再评

价总体质量较差,研究较为分散,难以为临床用药提供可靠的再评价结论。从我们收集的资料看,绝大部分评价工作是医药学工作者出于临床需要或其他目的自发组织临床再评价研究,没有按照药品上市后再评价规范要求去做,其评价成果难以肯定。

从建国到现今,国家先后组织过几次大的药品再评价工作,由各类专家组织评审组,按照一定的评价原则进行集中评价,对于提高药品质量,淘汰伪劣药品,保证临床用药的安全性和有效性做出了一定成绩。但这种再评价工作是主要以经验性评价为基础,尚缺少循证医学的论证基础。20 世纪 80 年代后期,由我国心脏病协会组织的大规模临床试验进行了几次循证医学模式的药品再评价工作,先后完成了 13 项高血压、脑卒中、心肌梗死方面的大样本临床试验,如 CNIT、CCS-1 等证实了硝苯地平、卡托普利的临床疗效<sup>[6]</sup>。其评价结果有一定价值,为临床合理用药提供了证据,促进了我国循证医学的发展,也为上市后药品再评价提供了一个很好的模式。

#### 参 考 文 献

- 1 关于进一步做好药品地方标准品种再评价工作的通知(国药管安[1999]第 5 号) <http://www.sda.gov.cn/webportal/>
- 2 《中华人民共和国药品管理法》(2001 年 12 月 1 日颁布) <http://www.sda.gov.cn/webportal/>
- 3 管红珍,彭智聪,傅鹰,等. 循证医学中文献证据等级标准的系统性综述. 药物流行病学杂志, 2002, 11:145-148.
- 4 The evidence pyramid. Guide to research method. <http://library.downstate.edu/ebm/2100.htm>
- 5 The evidence pyramid. Guide to research method. <http://library.downstate.edu/ebmdos/3ebm100.htm>
- 6 刘力生,陶寿淇. 我国大样本心血管药物临床试验的回顾与展望. 中华心血管病杂志, 2000, 28:335-338.

(收稿日期:2003-07-17)

(本文编辑:张林东)

## · 读者 · 作者 · 编者 ·

### 关于本刊要求作者提供 Email 地址的通知

为提高本刊刊出文章的时效性,缩短文稿的刊出时滞,避免稿件在邮寄过程中的丢失,本刊编辑部决定,请作者在投稿时务必提供有效的 Email 地址,本刊编辑部将根据情况采用 Email 与作者联系。目前本刊暂不接收 Email 投稿。