**化学药品和治疗用生物制品上市后研究技术指导手册(草案）**

目录

[1. 背景 2](#_Toc369785396)

[2. 研究目的 2](#_Toc369785397)

[3. 研究类型 3](#_Toc369785399)

[4. 研究方法 3](#_Toc369785404)

[4.1 临床药理学研究 3](#_Toc369785405)

[4.1.1 药代动力学研究 3](#_Toc369785406)

[4.1.2 药物相互作用研究 3](#_Toc369785407)

[4.2 随机对照临床试验 4](#_Toc369785408)

[4.2.1 规范设计的随机对照临床试验 4](#_Toc369785409)

[4.2.2 大规模简单试验 4](#_Toc369785410)

[4.3 观察性药物流行病学研究 5](#_Toc369785411)

[4.3.1 横断面研究 5](#_Toc369785412)

[4.3.2 队列研究 5](#_Toc369785413)

[4.3.3 病例-对照研究 6](#_Toc369785414)

[4.4 荟萃分析 6](#_Toc369785415)

[4.5 动物毒理试验 7](#_Toc369785416)

[4.6 体外实验室安全性研究 7](#_Toc369785417)

[4.7 药物和生物学质量研究 7](#_Toc369785418)

# 1. 背景

在上市前研究数据基础之上，上市后研究要求和上市后风险控制是审评审批决策的要素；上市后研究更是药品全生命周期监管的重要环节。我国的药品注册法规体系对上市后研究有明确的要求，如在《药品注册管理办法》（2007版）中规定，以下新药应进行上市后研究（Ⅳ期临床试验）：化药属于注册分类1和2类；生物制品新药等。虽然有上述规定，但由于各种原因，长期以来，我国未能形成完善的药品上市后研究和评价体系，未能形成上市前、上市后研究和评价的良好衔接和全链路管理。严重影响了对上市后药品的动态评估和全生命周期监管。为尽快弥补这一不足，药品审评中心起草制定了《化学药品和治疗用生物制品上市后研究管理规范（草案）》，为使该规范能够良好实施，作为这一文件的配套文件，特制定本手册。本技术指导手册主要从技术角度为申办人提供指导。

# 2. 研究目的

基于不同的药物研发和监管历史，在对于药品安全、有效、质量可控的基本认识相同的情况下，不同的国家，对药品注册上市基本条件尺度的把握上会有所不同。现实情况下，我国上市前临床研究的水平和质量相对薄弱，而临床对突破性治疗的需求非常强烈，这在一定程度上都影响到新药上市前证据的强度。因而，者要求我们的上市后研究在关注安全性问题之外，可能要求更加丰富的临床药理学研究，可能要求增加随机对照临床试验以强化有效性数据等。因而，对目前我国的上市后研究的目的应有以下内容：

* 评估药物在普通或特殊人群中使用的获益与风险
* 评价药物广泛使用条件下的有效性
* 评估已知与药物使用有关的严重风险
* 评估与药物使用有关的严重风险信号
* 当数据提示存在严重风险的可能性时，鉴定其是否为非预期的严重风险
* 进一步完善药物上市前的有效性数据
* 完善临床药理学信息

# 3. 研究类型

药品上市后研究，是指针对上市后药品的安全性和有效性研究。研究方法包括临床药理学研究、临床试验、调查（例如观察性流行病学研究）、动物实验以及实验室实验等。根据研究的目的，上市后研究又可以分为两类：

* 上市后要求：依据法规提出要求，包括法规要求必须进行的上市后安全性临床研究和注册批件中要求完成的研究内容。
* 其他研究：上市后要求以外，申请人或第三方承诺或自行实施的研究。

申请人可以根据研究目的，选择适当的研究或临床试验模型或工具来开展相应研究或临床试验。

# 4. 研究方法

## 4.1 临床药理学研究

### 4.1.1 药代动力学研究

在完善常规的人体药代动力学研究内容之外，对于特殊用药应重视特殊人群的人体药代动力学研究，如肝肾功能障碍患者、儿童以及老年人的研究。特殊人群的药代动力学研究结果可用以指导用药方案的调整。具体研究方法参见《人体药代动力学研究指导原则》。

### 4.1.2 药物相互作用研究

对于常为合并用药并且有科学性数据显示存在潜在药物相互作用可能性者，应进行药物相互作用研究。常用研究如下：

* 体外研究评估药品是否为p-糖蛋白底物；
* 评估新药与某种常见合并用药间相互作用的可能性；
* 评估新药连续使用后是否会改变某种敏感性CYP2C9底物的代谢；

需要强调的是，所有这些研究必须有前瞻性设计的研究方案和分析计划，并选择适当的统计学方法。

## 4.2 随机对照临床试验

随机对照临床试验用于：

* 评估长期有效性或应答持续时间；
* 利用退出设计来评估有效性；
* 评估亚组中的有效性；
* 优化给药方案（剂量、间隔、疗程）；
* 对一些有条件批准上市品种提供进一步的有效性支持数据；
* 确认安全性信息。

根据研究的目的和设计的性质，又可以分为规范的随机对照临床试验和大规模简单试验。

### 4.2.1 规范设计的随机对照临床试验

这一类试验设计对于需要继续提供有效性数据的临床试验，如评估长期用药的有效性或应答持续时间、评估亚组的有效性、优化给药方案、补充临床终点的研究等，应结合各适应症的临床试验指南和法规（生产批件）的要求进行试验设计，应严格符合统计学的原则。

### 4.2.2 大规模简单试验

大规模简单试验是临床试验的特定形式，通常用于安全性研究。研究可纳入大量病人随机分配治疗，但是数据收集和监测却较少。该设计可用于药物警戒，用以在规范的随机对照临床试验环境之外说明药品的获益/风险特性和/或完全量化一个关键但是相对罕见的不良事件的风险。“简单”是指数据结构而非数据收集。由于样本量大，可用于测量一些少见的终点结局情况。

## 4.3 观察性药物流行病学研究

通常为安全性研究，是指设计用于评估与药物暴露有关的严重风险、定量评估风险或影响严重毒性风险的各种因素，例如药物剂量、暴露时间或患者特征等。

这些研究应为前瞻性设计，设置对照，预设假设检验。如果有适当的科学理由省略对照，也可以为非对照研究。观察性研究可有如下内容：

* 评估与药物使用有关的严重不良事件风险；
* 获得用药者的长期临床转归数据，包括潜在的罕见严重不良事件的信息，并与未暴露于该药物的患者相比较；
* 发现与不良事件发生有关的各种风险因素（例如患者特征、药物使用时间等）；
* 评估药物暴露对患者妊娠发生率、妊娠转归和/或后代转归的影响。

传统的流行病学方法在评价不良事件中起着关键的作用。许多观察性研究设计对于验证自发报告、主动监测病例的信号是十分有帮助的。这些设计的主要类型包括横断面研究、病例对照研究和队列研究。

### 4.3.1 横断面研究

横断面研究是指不考虑药物暴露或疾病状态，在特定时间点（或时间段）收集患者人群的数据进行研究。通过这种研究，可以得知现患率，即特定范围人群某一时期内，某些情况的个体数与该时间段内可能发生该情况的总体比值。横断面研究的优点是研究完全基于总体，避免病例丛中潜在的偏倚，使得到的病例更能代表总体；其缺点是无法直接阐明暴露和结局之间的关系，因此限制了其用于病因研究，除非药物暴露长时间不变。这些研究最好用于检查单一时间点上疾病的患病率或当可以获得多个时间点的数据时检查患病率的时间趋势。这些研究也可以用于检查生态分析中暴露和结局的大致关系。

### 4.3.2 队列研究

队列研究的目的是观察特定暴露/风险因素和后续疾病发展之间的关系。先收集暴露因素信息，长时间跟踪并评估对某事件有风险的人群中该事件的发生率。最后比较暴露和非暴露组的时间发生率。由于随访中人群暴露是已知的，可以计算发生率。在许多涉及药品暴露的队列研究中，可根据药品使用情况选择群组进行比较，并长期跟踪。队列研究适用于评估不良事件和相关风险的发生率，或研究一种药物暴露与多个不良事件的关系。但是，招募足够的暴露于研究药物（比如孤儿药）的患者，或研究非常罕见的结局十分困难。

4.3.3 病例-对照研究

病例-对照研究又称为回顾性研究，目的是观测患某种疾病和一种或多种假设的危险因素的联系。在病例对照研究中，不良事件病例被确认，而在入选时未发生事件的患者则从病例库中被设为对照。然后比较两组的药物暴露状态，即进行暴露或未暴露与疾病相关风险的评估。患者可以来自现有的数据库或使用特别为研究目的收集的数据。如果寻找特定人群的安全性信息，应该对人群分层和设置对照（老年人、儿童、孕妇等）。病例对照研究适用于评估研究药物和特定罕见不良事件是否存在关联，以及确证不良事件的风险因素。风险因素包括肝肾功能异常，这可能会改变药物暴露和不良事件之间的关系。在特定情况下，病例对照研究也可能提供事件绝对发生率。如果在取样地区的所有关注病例（或准确定义的病例）均可获得，并且所研究病例库人群的对照部分也是已知的，可以计算发生率。

当病例对照研究的库人群是准确定义的群组，那么可从中选择随机样本以形成群组系列。“嵌套病例-对照研究”就是指在疾病发生前特定的一段时间里从大范围全体样本中抽取病例和对照，并收集储存血样、尿样等，不断积累直到足够病例样本后进行研究。这样可以降低检查费用和测定风险因素的难度，并避免了很多偏倚。

## 4.4 荟萃分析

通过对已完成的多项研究或临床试验数据进行汇总统计分析来评估有效性或安全性终点。荟萃分析应进行前瞻性设计，应选择适当的统计学方法和所有相关性研究或临床试验。例如，对于包括研究药物在内的所有已完成的随机化临床试验中，完成全因死亡事件、心血管死亡事件以及癌症发生率的荟萃分析，并通过对比对照治疗，在接受药物治疗的患者中发现潜在的预测性因素。

## 4.5 动物毒理试验

动物器官特异性毒性研究，包括但不限于致癌性和生殖毒性研究。对于某些药物，这些研究可能是在许可后实施，例如一些用于治疗严重或威胁生命疾病的药物，研究可有：

* 在适当动物种属中评估潜在的致癌性（例如，小鼠和大鼠）；
* 在适当动物种属中评估潜在的生殖毒性（例如，猴子或家兔）。

## 4.6 体外实验室安全性研究

具体可有以下研究：

* 评估主要代谢产物（包括结合物）的特定受体结合力，以评估其非靶性结合的可能性以及所产生的严重风险；
* 在对标签适应症有特异性的生物体上，测定是否会对药物产生耐药及其机制，耐药会否导致严重风险增加；
* 评估由于共用药品接触设备和部件而导致药品交叉污染的风险；
* 验证某种药物或生物制品免疫原性检测方法评估免疫安全性问题的准确性、精密性、灵敏度、特异性和可靠性。

## 4.7 药物和生物学质量研究

包括生产、稳定性和免疫原性研究，这些研究没有主要安全性终点。