**化学药品和治疗用生物制品上市后研究管理规范（草案）**

目 录

[1. 背景 2](#_Toc369785830)

[2. 管理规程 3](#_Toc369785831)

[2.1 研究目的 3](#_Toc369785832)

[2.2 适用范围 4](#_Toc369785837)

[2.3 流程 4](#_Toc369785838)

[3. 实施 5](#_Toc369785839)

[3.1 沟通交流 5](#_Toc369785840)

[3.2 备案登记 5](#_Toc369785841)

[3.3 研究方法 5](#_Toc369785842)

[3.4 报告制度 6](#_Toc369785843)

[4. 结果评价和应用 7](#_Toc369785844)

# 1. 背景

研究药物上市前和上市后的整个生命周期，是有效性和安全性数据不断积累的过程，也是一个动态评估与决策的过程。药物上市申请的审评审批决策，是药物整个生命周期过程中的里程碑阶段。药品上市前，虽然对其质量、安全性、有效性和风险/获益进行了充分评估，满足了上市的基本要求，但由于上市前非临床和临床研究的局限性，不能充分反映临床实际应用条件下的有效性和安全性，仍会有一些研究留待上市后继续完善；药品上市后，在临床实践中，也可能会发现新问题，需要新的数据以帮助分析、判断，对其安全性和获益/风险进行再评价。因而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也是审评审批决策的要素，同时上市后研究又是上市前研究的重要延续，是药品全生命周期监管的重要环节。

回顾我国的药物研发和监管历程，一直存在着重上市前、轻上市后的情况。企业的药物研发不以满足患者的临床需求为中心，而是以市场为导向，以药品的注册上市为目标，研究工作围绕注册要求进行，而忽视上市后研究；长期的“仿制药”监管理念束缚了监管者的行动，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。特别是当前我国的创新药物研发日益蓬勃发展，而除了上市前研究本身的局限性外，我国临床研究的水平和质量也相对薄弱，一些临床急需的突破性治疗上市前临床研究还会简化。因而，我国的上市后研究除了关注安全性以外，也特别需要临床有效性数据的补充。从临床实践角度，新的临床治疗也需要不断得到循证医学证据的更新。综上，目前我国药品上市后研究和评价的不足日显突出，药品的上市后研究在我国的药品监管体系中也已经日益重要，急需建立一个完整的药品上市后研究和评价体系。

本规范旨在立足国内药物研发与监管实际，借鉴国际先进监管机构经验，制定我国药品上市后研究的管理与技术规范，初步明确为什么要做上市后研究，由谁来做上市后研究，如何做上市后研究，上市后研究的管理，上市后研究结果的评价和使用等问题。

# 2. 管理规程

## 2.1 研究目的

药品注册监管机构，在分析上市前研究数据的基础上，结合上市后研究要求和上市后风险控制两大要素，作出药品批准与否的审评审批结论。上市后研究要求是审评审批决策的重要前提和组成部分。

为了加强药品上市后安全性的监管，并进一步完善新药上市前有效性的信息，结合药品研发生命周期的特点以采用动态追踪评估的方法，药政监管部门可以在适当的科学数据基础上，要求注册申请人进行药物批准后的研究或临床试验，以考察新药上市后在广泛使用条件下药物的疗效和新的安全性性问题。其目的在于：

* 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

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，包括临床试验、调查（例如观察性流行病学研究等）、动物研究以及实验室实验等。根据以上目的，上市后研究可以分为两类：

* 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。

本规范所指上市后研究，主要为上市后要求类研究。

## 2.2 适用范围

本管理规范仅适用于依据《药品注册管理办法》新药申请（NDA）批准的专利期处方药（仅涉及化学药品和生物制品）,不适用于非处方药，也不适用于仿制药。

## 2.3 流程

* 国家食品药品监督管理总局相关部门（如评价中心、药审中心）通常会在新药批准前尽早通知申请人并与之就上市后要求类研究或其他研究进行反馈交流。
* 国家食品药品监督管理总局相关部门（如评价中心、药审中心）将向申请人提出一份可能的上市后研究清单，明确指出哪些是必需的，哪些是可以协商的，并对每一项要求的原因进行解释。清单中还会要求申请人提供一份上市后研究的完成时间表。
* 申请人可通过沟通交流机制与国家食品药品监督管理总局相关部门（如评价中心、药审中心）或联合其相关专家或机构组成的专业审评组一起讨论上市后研究的设计和实施。申请人应当在要求的时间内给出回馈并与审评组进行必要的讨论，以便完成设计良好的明确的书面研究方案。申请人还应当提供研究的完成时间表。
* 申请人接到书面的上市后研究正式通知后，应当在要求的时间内将确定的研究方案提交给国家食品药品监督管理总局相关部门（如评价中心、药审中心）。国家食品药品监督管理总局相关部门（如评价中心、药审中心）相关临床审评项目组对方案进行审核，并将审核意见以书面通知形式送达申请人。
* 申请人只有得到书面认可后方可开展研究。如方案有重大修订，申请人应将修订后研究方案提交给国家食品药品监督管理总局相关部门（如评价中心、药审中心），由相关临床审评项目组进行重新审核。若在规定的时间内无异议，申请人可继续进行研究。
* 为了提高上市后研究的透明度，便于药政部门管理和大众监督，申请人在获批上市后、开展相关研究前，将所批准的研究方案在国家相关网站的临床试验登记系统内进行提交备案后，方可进行相关的临床药理学研究、观察性研究或临床试验；如有修订应提交变更后的方案进行备案。
* 在研究实施过程中和结束后，申请人应通过报告制度，来定期或不定期报告上市后研究进展、研究结果和相关事件。

# 3. 实施

## 3.1 沟通交流

新药开展上市后研究，必须具有确认后的书面的研究方案。研究方案应由具有相关学术背景和经验的人员制定，并遵守国家相关要求，以保证受试者健康和权益。

申请人进行上市后要求类的临床研究，在提交书面的临床研究方案前，可以向国家食品药品监督管理总局国家食品药品监督管理总局相关部门（如评价中心、药审中心）提出沟通交流申请，以澄清上市后观察性研究或临床试验的特定问题（比如研究目的、人群和疗效的定义等），协助国家食品药品监督管理总局相关部门（如评价中心、药审中心）确立书面的上市后要求，以及完成时间表。

国家食品药品监督管理总局相关部门（如评价中心、药审中心）在收到申请人提出的会议申请后，可委托负责具体品种的主审报告部门牵头组织，如有需要连同上市后评价部门等内部相关部门一起讨论。对于同意召开沟通交流会议的申请，应尽快组织召开会议；对于不同意召开沟通交流会议的申请，应回复申请人不同意召开沟通交流会议的理由。会后由具体负责部门形成会议纪要，并经参会双方（国家药品监管部门和申请人）公章或签字确认后保存。

## 3.2 备案登记

申请人可通过国家食品药品监督管理局总局国家食品药品监督管理总局相关部门（如评价中心、药审中心）网站的药物临床试验登记和信息公示平台系统，提交批准后的上市后研究方案，以及相关法规所要求的其他支持性资料（如知情同意，伦理批件等）。信息内容通常以中文提交。具体参考药物临床试验登记和信息公示平台相关要求（http://www.chinadrugtrials.org.cn/）。

## 3.3 研究方法

上市后研究的方法有很多种，包括临床药理学研究、临床试验、观察性药物流行病学研究、荟萃分析、非临床研究等。不同的研究方法所得结果价值不同，解决的问题也不同，应根据研究的目的进行选择。对于上市后要求类研究，上述方法均可能有涉及，如主要目的是评价有效性，应采用临床试验的方法；而主要目的为评价安全性，则方法学的选择范围则较宽。具体介绍可参见附件（《化学药品和治疗用生物制品上市后研究技术指导手册》。

## 3.4 报告制度

为保障受试者权益，确保研究按照既定方案和时间表有序推进，上市后的临床药理学研究、观察性研究或临床试验的实施过程中，申请人应执行向监管部门的报告制度。如果申请人未能遵守制定的时间表、定期提交报告或有悖于《药品注册管理办法》等其他相关法规的规定，在无合理解释的情况下，申请人将面临监管机构相应的强制性措施。

3.4.1 报告类型

* 定期报告：上市后要求类研究（除非另有说明），申请人均应向国家药品上市后评价部门提交年度研究状况报告，履行“定期报告”义务。为加强安全性监测，在试验初始阶段应适当增加报告频度，根据试验药物的具体情况设定合理的报告周期。
* 关键节点报告：根据研究的具体情况，在研究的关键节点进行报告，如临床试验的中期分析。
* 问题报告：发现问题及时报告，如重大不良事件等。
* 特殊要求：基于试验药物的具体情况，结合适应症特点，如果在上市后研究中对产品的上市后研究报告有特定要求，应遵循相关要求进行报告。

3.4.2 报告内容

上市后研究报告的内容主要包括以下信息：

* 研究进程时间表：采用表格形式列出研究进程中的关键性目标日期，包括但不限于最终方案提交日期、研究启动日期、研究完成日期、中期分析日期（如有中期分析）、最终报告提交日期等。基于研究进程表，可对各项研究的进展以及对各项规定的依从性进行监测。
* 对监管机构书面通知中所要求的每一项研究或临床试验，都要定期报告其研究状况，包括：研究进展情况、是否开始了受试者招募工作、受试者招募数量、预计完成日期、研究中是否遇到任何困难，以及依据《药品注册管理办法》应提交的关于该临床试验的注册信息。
* 研究中发生的重要不良事件、处理及转归。
* 阶段性研究报告和研究总结报告。

报告的格式参见附件（《化学药品和治疗用生物制品上市后研究报告格式》）。如果上市后研究为随机、盲法、对照的临床试验，旨在确证试验药品的疗效、安全性，则应按照确证性临床试验的有关规定进行报告。

# 4. 结果评价和应用

申请人对药品上市后研究结果负责。

申请人应当主动开展上市后研究结果是否对上市许可产生影响的评价，必要时应主动向国家药政管理部门提交上市后变更申请。在这种情况下，申请人应该在数据收集结束后尽快用最终研究报告向国家药政管理部门提交上市后变更申请。由国家食品药品监督管理总局相关部门（如评价中心、药审中心）在变更程序内协调研究结果的评估。

对于申请人按照报告制度所提交的定期研究报告、最终研究报告等，国家食品药品监督管理总局相关部门（如评价中心、药审中心）应组织进行评估，并根据评估报告与申请人进行沟通交流，最终形成评估结论，建议是否保留、变更、暂停或废除该品种的上市许可。在批准变更的情况下，申请人应该在规定的时间内向国家药政部门按照相关程序和要求提出变更相关申请。