

· 研究进展 ·

药品生命周期管理最新指南介绍与安全性评价的作用浅析

张靖^{1,2}, 李红颖¹, 耿兴超^{3*}, 靳洪涛^{1,4*} (1. 中国医学科学院北京协和医学院药物研究所, 北京 100050; 2. 国家卫生计生委医药卫生科技发展研究中心, 北京, 100044; 3. 中国食品药品检定研究院国家药物安全评价监测中心, 北京 100176; 4. 北京协和建昊医药技术开发有限责任公司, 北京 100176)

摘要: 人用药品注册技术要求国际协调会 (International Conference for Harmonization, ICH) 于 2017 年 12 月颁布了 Q12 新草案, 该草案补充了药品生命周期的管理内容, 对药品的安全性评价和风险评估具有重要的指导意义。本文概述了 ICH Q12 的最新内容和 Q12 对安全性评价和风险评估的最新要求, 总结了安全性评价在药品生命周期管理中的作用及应用现状, 以期为保障药品的安全性, 促进药品生命周期管理方式发展以及公众合理用药提供参考。

关键词: ICH; Q12; 安全性评价; 药品生命周期

中图分类号: R95 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-7777(2018)06-0770-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2018.06.013

On the Latest Guideline to Life-cycle Management of Pharmaceutical Products and the Roles of Safety Evaluation

Zhang Jing^{1,2}, Li Hongying¹, Geng Xingchao^{3*}, Jin Hongtao^{1,4*} (1. Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China; 2. Development Center for Medical Science and Technology, National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China, Beijing 100044, China; 3. National Center for Safety Evaluation of Drugs, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100176, China; 4. Beijing Union-Genius Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Beijing 100176, China)

Abstract: The International Conference for Harmonization (ICH) promulgated a new draft Q12 in December 2017, which supplemented the content of the life-cycle management of the pharmaceutical products and provided an important guidance for safety evaluation and risk assessment of drugs. This article summarized the latest contents of ICH Q12 and the latest requirements for safety evaluation and risk assessment, the role and application of safety evaluation in the life-cycle management of the pharmaceutical products so as to provide references for ensuring the safety of drugs, promoting the development of management methods and the rational drug use.

Keywords: ICH; Q12; safety evaluation; life cycle of pharmaceutical products

基金项目: 重大新药创制项目 (编号 2013ZX09302302, 编号 2012ZX09301002-001-009)

作者简介: 张靖, Tel: (010) 88312303; E-mail: jingzhang-zdtx@126.com

通信作者: 耿兴超, 研究员, 从事药物安全性评价研究; Tel: (010) 67876255; E-mail: gengxch@nifdc.org.cn

靳洪涛, 研究员, 从事药物安全性评价研究; Tel: (010) 83133379; E-mail: jinhongtao@imm.ac.cn

人用药品注册技术要求国际协调会 (International Conference for Harmonization, ICH) 于 2017 年 12 月颁布了 Q12 新草案。Q12 课题于 2014 年 9 月由 ICH 策划委员会批准, 旨在提供一个指导性的框架, 促进药品获批后在化学、生产和工艺控制 (chemistry, manufacturing and controls, CMC) 三方面管理方式的改进, 同时补充现有 Q8 至 Q11 的指导方针。药品的安全性评价^[1], 即对药品的安全性进行研究, 是一个长期的过程, 从新药的待批准过程到新药上市后, 贯穿新药研发的始末, 它涉及许多方面, 如药品的不良反应, 药品的质量, 药品的滥用、错用等等。药品的风险评估^[2], 即分析风险的性质、特点、频度和严重程度, 确认在一定的社会经济背景下人们可接受的用药风险水平的过程。药品的安全性评价和风险评价在新药研发的整个过程中具有重要的作用, 本文就 ICH Q12 新草案中药品生命周期管理的内容以及药品生命周期管理中安全性评价的作用及现状做一综述。

1 ICH Q12 内容概述

ICH Q12 全名为《药品生命周期管理技术和法规考虑》(Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management)^[3]。Q12 草案主要分为 8 部分: ①简介; ②批准后药品的化学、制造和控制 (chemical, manufacturing and control, CMC) 变更的分类; ③既定条件 (established conditions, ECs); ④批准后变更管理方案 (post-approval change management protocol, PACMP); ⑤产品生命周期管理 (product lifecycle management, PLCM); ⑥药品质量体系和变更管理; ⑦官方审评和检查之间的关系; ⑧上市药品批准后变更。Q12 指南主要针对处于商业阶段的产品生命周期, 适用于原料药和药物制剂, 包括已上市的化学药品、生物制品。为批准后 CMC 变更提供了一个基于风险分类的框架, 以满足上市许可人 (marketing authorisation holder, MAH) 对 CMC 变更的管理权限, 即上市许可人可以根据药品研发过程中的风险和已获得的知识上报的变更类别。ECs 是具有法律效应的信息, 是保证产品质量的必要条件。PACMP 是一种监管工具, 它根据 MAH 和监管机构之间的协议, 提供有关支持 CMC 变更的所需信息, 也提供对 ECs 未来可预期的变更计划。PLCM 文件介绍了在药品生命周期的商业阶段该如何管

理, 即向药政官方汇报 MAH 如何管理批准后 CMC 的变更。药品质量体系和变更管理提供了在药品制造过程中涉及到多方面变更的建议, 已批准药物的所有变更需通过公司药物质量管理体系管理, ECs 变更必须上报药政官方。官方审评和检查之间的关系陈述了审评员和 GMP 检查员之间的沟通是如何促进管理工具的使用。上市药品批准后变更概述了促进上市药品审批变更的管理方式, 阐述了一些特定 CMC 变更的执行方式, 还提出了促进上市产品批准后变更的管理, 以减少官方再审核和批准的程序。此外, Q12 指南还描述了如何识别 ECs 和支持信息。指南旨在管理产品生命周期内 ECs 的修订, 完善药品生命周期管理的细节。

2 ICH Q12 对风险评估的要求

风险评估是指在产品的整个生命周期内对药品的风险进行评估、控制、沟通和审核的系统程序。ICH Q12 认为药品在化学、生产和工艺控制这三方面存在从低到高的可变的潜在风险, 这种变化与药品质量具有相关性, 所以建立基于风险的相关分类系统对于风险评估十分重要。Q12 认为, 原料药和药物制剂的生产过程、质控和仪器设备等等都属于可能对药品质量产生不利影响的潜在风险, 所以 Q12 要求将上述分类系统与药品相关信息关联后再评估其潜在风险。ICH 鼓励监管部门使用药品监管部门批准的风险管理程序, 该程序需具备通知药品监管部门或者能简单记录 CMC 的变化以及与之相关的信息要求的能力。ICH 认为该分类系统应包含两种类别: ①事先批准, 指的是若某些 CMC 变更存在风险, 那么在实施之前需要经过监管部门的审查和批准, 要求 MAH 提交详细的信息, 并将对这些变化进行相应解释; ②通知, 指的是若存在某些低中度风险的变更, 则无需事先批准, 只需较少可以支持变更的信息即可。这些 CMC 变化会作为正式通知提交给药品监管部门, 在规定的时间内或执行之后, 根据各个地区的具体要求进行。此外, 如果风险最低的变更仅在药品质量体系 / 制药质量体系 (PQS) 中记录并没有向药品监管部门报告, 那它需要在例行检查中得到验证。关于基于风险的分系统例子可以参考 ICH 现有的规则和指南以及世界卫生组织关于批准后产品变更的指导方针。

ICH Q12 建议风险评估活动应遵循 ICH Q9 中描述的方法, 在药品生命周期中应定期利用决策

树评估药品风险,并根据所得的知识对ECs进行更新。在评估风险时,MAH需要宏观和整体考虑,并提供合适的证据来支持既定条件的确立。关于PACMP,即批准后变更管理协议,Q12要求初始PACMP提交的风险评估应该由MAH进行审核,以确定风险评估的结果与变更计划相关,如果初始风险评估结果显示风险水平较之前有所提高,那么以前被批准的报告类别将被否定,这种情况下,应该遵循现有的指导原则,或者与相关监管部门进行磋商。在初始风险评估的基础上,需要执行一系列特定的测试和研究,以评估拟变更的潜在影响,例如稳定性测试、特异性测试等。

3 风险评估与安全性评价的联系

安全性评价分为临床前安全性评价和安全性再评价。临床前安全性评价是为了降低临床研究安全性方面的风险而设计的研究^[4],一般应按照《药物非临床研究质量管理规范》(GLP)开展,当结果表明该药安全有效,才可以进入临床研究。安全性再评价^[5],是药品上市后再评价的一部分,主要是依据药品上市后的临床安全性研究和不良反应(adverse drug reactions, ADR)监测,对药品在社会人群中的用药风险进行再评价。药品生命周期主要是指从药品的研发开始、注册评价、上市使用、再评价,直至由于安全性问题等原因撤市的整个过程^[6]。研发阶段的风险评估主要是基于临床前研究进行的毒理学研究过程,包括:①生产过程,研究实施过程如体内试验的给药、临床观察、剖检,受试物的合成、配制、制剂和分析,临床病理与组织病理学检查,数据分析、统计和报告;②支持过程如动物饲养、设施管理、仪器计量认证等;③管理过程如SOP、培训、能力考核三大类。按照发生的概率、严重性和可检测性,可以分为GLP非依从风险、商业风险、人员和环境健康风险等^[7]。研究人员最后基于风险评估结果制定和优化方案,为药物非临床研究提供高效、可靠的质量保证。再评价阶段的风险评估主要是在Ⅳ期临床试验阶段,考察在广泛使用条件下药物的疗效和不良反应,评价药物在使用人群中的风险和效益等^[8]。上市后再评价研究主要围绕药品的淘汰工作、新药工作、ADR监测工作和药品上市后临床再评价工作四个方面^[9]。上市后再评价的结果用于评估药品在普通和特殊人群中使用的效益和风险,综合评估药品的安全性、有

效性、经济性以及合理性^[10]。综上,临床前和上市后药品的安全性评价数据是风险评估的基础,风险评估基于安全性评价数据做出相应的改进,有利于合理用药,保证药品安全性、稳定性和有效性。

4 安全性评价在药品生命周期管理中的作用及现状

4.1 研发阶段

临床前安全性评价阶段,需要进行一系列毒性筛选、安全性评价等试验,并与药效学、药代动力学数据结合。目的是发现药物可能引起的毒性反应,主要毒性靶器官或靶组织,寻找安全剂量^[11]。临床前安全性评价数据可以为临床不良反应监测及防治提供参考,但要注意试验结果可能存在种属差异,实验动物出现的毒性反应在人体中并不一定出现;数据分析应综合考虑数据的统计学意义和生物学意义;要正确判断毒性反应来自药物本身还是动物个体差异。临床前安全性评价的受试物应采用工艺相对稳定、纯度和杂质含量能反映临床试验拟用样品和/或上市样品质量和安全性的样品。在药物研发过程中,若受试物的工艺发生可能影响其安全性的变化,应进行相应的安全性试验^[12]。而药物上市后,药品质量可控性和生产各环节紧密关联,生产工艺某一方面变更可能对药品安全性、有效性和质量可控性带来全面的影响。当体外研究结果尚无法准确判定变更对产品的影响时,需进一步深入研究、综合评估生产工艺变更对药品安全性、有效性和质量可控性的影响。这也是变更研究工作的出发点^[13],上述指导意见对于临床前安全性评价研究资料的时效性和阶段性有较大的指导意义。

4.2 临床试验阶段

进入临床试验阶段,药物要经过Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲ期临床试验才能申请上市。临床试验阶段的安全性评价主要是进一步评价药物的安全性,为药物注册上市提供充足的数据和证据支持。Ⅰ期临床试验目的是初步评价该药物的安全性,掌握药代动力学数据;Ⅱ期临床试验是治疗作用的初步评价阶段,进一步评价药物的安全性;Ⅲ期为治疗作用确证阶段,进一步验证药物的治疗作用和安全性,为药物注册申请提供充分依据;Ⅳ期为新药上市后申请人自主进行的应用研究阶段,目的是考察药品的疗效和不良反应,改进使用剂量。石元凯等^[14]对肿瘤新药临床试验的安全性评价进行了分析,指出

抗肿瘤新药临床试验中, 药物安全性评价是和疗效评价同样重要的关键环节, 指出了确保药物对受试者的安全性的重要性。在我国, 药物进入临床试验阶段, 需遵守《药物临床试验质量管理规范》(GCP)。临床 I 期、II 期、III 期试验均为相对较小样本研究, 对于药品安全性问题, 由于样本量的限制很难全面地了解与认识药品潜在的不良反应, 还需进行大样本的上市后监测^[15]。同样临床研究阶段患者入组有着严格的纳入标准, 而上市后用药患者情况则复杂的多, 所以在药品不良反应的充分暴露方面有一定的局限性。

4.3 上市后阶段

药品上市后再评价是为了全面评价上市后药品是否有推广价值, 进行临床安全性、有效性、药物经济学和社会适应性方面的全面系统评价, 是保证用药安全有效的一个重要环节^[16]。药品上市后安全性再评价有主动监测和被动监测。主动监测是指由主体方(政府、药品生产企业等)针对某一药品为探索某个或某些安全性问题的性质和/或程度等, 基于各种适宜科学方法而展开的各种活动、行为和研究。如 IV 期临床试验, 此外还包括哨点监测、集中监测计划和处方事件监测等。被动监测是指药品在上市后使用过程中, 由医疗卫生专业人员、药品经营、生产者、消费者等将所发现与药品不良反应相关的信息呈报给药品监管机构、生产企业、医疗卫生专业人员或其他组织的过程^[17], 此外还应该包括相关研究人员根据公开资料进行的分析报告及论文, 往往也具有一定的参考价值。ICH 还提出了药物警戒计划(pharmacovigilance planning, PVP)作为 ICH E2E 国际技术要求, 药物警戒计划应贯穿在药物的整个生命周期^[14]。上市后药品的安全性评价可以进一步发掘药品潜在不良反应与毒性。我们熟知的氯霉素可引发再生障碍性贫血、氟卡尼导致猝死等上市后药品严重不良反应事件都提醒各国政府要加强对上市后药品的安全性评价^[18]。近年来, 我国中药不良反应及儿童用药的安全性问题引起社会各界的关注。有文章建议建立上市后安全性数据收集机制(如上市后安全性研究)以及风险降低战略, 积极借鉴发达国家的成功经验, 加快推进我国药品不良反应基层监测及规范化建设, 重视多中心合作, 以规范上市后药品的合理应用, 减少不良反应的发生^[19-21]。

4.4 药品撤市

有学者分析了在全球范围内退市的医药产品, 并对其做了系统性评价与分析^[22-23]。笔者将上市后药品被召回的证据分为 5 级, 即: ① 1 级(最高), 系统评价, 个体化治疗试验或引人注目的观察性研究; ② 2 级, 随机临床试验或特殊观察性研究; ③ 3 级, 非随机, 队列或随访研究; ④ 4 级, 病例系列或病例对照研究; ⑤ 5 级, 基于机制的推理。当从病例报告, 非随机研究, 随机试验或者系统性综述中获得证据时, 上市后的药品则会被重新召回。目前, 大多数药品撤市的证据来源于病例, 且大多数药品撤市原因为安全性问题^[24]: 例如米贝拉地尔由于存在潜在的致命不良反应, 上市后 1 年撤市; 匹莫林由于上市后监测中发现非致命的肝损害病例且采取二线治疗等措施后, 风险仍存在, 所以美国 FDA 决定撤市; 阿洛司琼由于严重便秘并发症和缺血性结肠炎, 于上市同年撤市。有报道基于动物安全性试验数据撤市的药物最主要的毒性原因是致癌性, 也涉及致畸、血液、呼吸、肾脏毒性等^[25]。安全性评价在药品撤市时起着决定作用, 但是, 这方面我国的基础研究和成功实施案例较少, 急需加强和跟进。

5 未来与展望

药品生命周期管理对于药品的所有者和监管当局是一个非常重要的议题, 消费者有权利获得有效、安全性较高的药品。随着技术的发展和时代的进步, 在疗效相近的药品中选择安全性较高的品种是多方共同的责任和目标。这里面既涉及药品生物周期管理的概念、理念和实践的普及, 还涉及到不安全、疗效不确定药品的淘汰与撤市。而安全性因素与合适的评价手段评价应该发挥着举足轻重和关键的作用。我国医药监管部门和生产者、相关研究者应该紧跟国际发展最前沿, 完善、发展现有的技术, 探索新的方法和路径, 推动包括药品安全性评价等相关技术的发展^[26-27], 保证上市药品的合适生命周期, 保证人民用药安全。

参考文献:

- [1] Alshammari TM. Drug Safety: The Concept, Inception and Its Importance in Patients' Health[J]. Saudi Pharm J, 2016, 24(4): 405-412.
- [2] 龚时薇, 张亮, 黄杰敏, 等. 药品安全与风险管理[J].

- 中国药房, 2007, 18 (22): 1687-1690.
- [3] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Q12: Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management[S]. 2017.
- [4] 白山稳, 任璐. 我国药物安全性评价及GLP的有效实施[J]. 陕西行政学院学报, 2009, 23 (2): 125-128.
- [5] 班雅倩. 药品上市后安全性评价质量评估指标体系研究[D]. 河南大学, 2014.
- [6] 朱精兵. 浅析药品注册人员在药品生命周期中的作用[J]. 中国合理用药探索, 2016, 13 (1): 41-47.
- [7] 王建京, 郭巧珍, 马华智, 等. 质量风险管理在新药GLP安全性评价研究中的应用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27 (3): 593-594.
- [8] 国家食品药品监督管理总局. 药品注册管理办法[EB/OL]. [2018-03-14]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0778/160300.html>. 2016.
- [9] 柯昌毅. 我国药品上市后安全性再评价研究进展[J]. 中国药房, 2010, 21 (21): 2001-2003.
- [10] 于星. 上市后药品再评价[J]. 医药导报, 2006, 25 (12): 1336-1338.
- [11] 陆国才. 药物非临床安全性评价的综合评估[J]. 北京医学, 2015, 37 (3): 208-209.
- [12] 国家食品药品监督管理总局. 药物重复给药毒性研究技术指导原则[EB/OL]. (2014-05-13) [2018-03-28]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL1616/101017.html>.
- [13] 国家食品药品监督管理总局. 已上市化学药品生产工艺变更研究技术指导原则[EB/OL]. (2017-08-29) [2018-03-28]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/176829.html>.
- [14] 石远凯, 何小慧, 郑博. 抗肿瘤新药临床试验的安全性评价[J]. 中国新药杂志, 2014, 23 (3): 313-316.
- [15] 贺佳. 临床试验中药物安全性的统计学考虑[J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2017, 19 (7): 1089-1096.
- [16] 彭丽虹, 余正, 盛春雷. 浅析药物上市后再评价[J]. 中国执业药师, 2010, 7 (10): 28-30.
- [17] 陈易新, 杜晓曦. 上市后药品不良反应监测的意义和作用[J]. 上海食品药品监管情报研究, 2010 (1): 1-5.
- [18] Epstein AE, Bigger JT Jr, Wyse DG, et al. Events in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST): Mortality in the Entire Population Enrolled[J]. J Am Coll Cardiol, 1991, 18 (1): 14-19.
- [19] 郭琴, 丁俊杰, 张崇凡, 等. 重视上市后药物安全性评价[J]. 中国循证儿科杂志, 2011, 6 (3): 170-172.
- [20] 张靖, 秦丹, 靳洪涛. 儿童用药安全研究评价体系的初步思考[J]. 中国药物警戒, 2017, 14 (11): 657-661.
- [21] 沈璐, 杜晓曦. 关于对儿童药物警戒之技术发展方向思考[J]. 中国药物警戒, 2011, 8 (4): 220-224.
- [22] Onakpoya I J, Heneghan C J, Aronson J K. Worldwide Withdrawal of Medicinal Products because of Adverse Drug Reactions: a Systematic Review and Analysis[J]. Crit Rev Toxicol, 2016, 46 (6): 477-489.
- [23] Onakpoya I J, Heneghan C J, Aronson J K. Post-marketing Withdrawal of 462 Medicinal Products because of Adverse Drug Reactions: a Systematic Review of the World Literature[J]. BMC Medicine, 2016, 14 (1): 191.
- [24] 郭晓听, 杜晓曦, 薛松林. 从美国药品撤市看药品安全风险[J]. 中国药物警戒, 2011, 8 (4): 212-216.
- [25] Onakpoya I J, Heneghan C J, Aronson J K. Postmarketing Withdrawal of Human Medicinal Products because of Adverse Reactions in Animals: a Systematic Review and Analysis[J]. Pharmacoepidemiology & Drug Safety, 2017, 26 (11): 1328-1337.
- [26] Zhang J, Fan X, Jin H, et al. A General Introduction to the Development of Good Laboratory Practice in China[J]. J Chin Pharm Sci, 2017, 26 (7): 534-544.
- [27] 鲍程程, 王宏伟, 杨悦. FDA风险评估与减低策略实施与借鉴的思路[J]. 中国药物警戒, 2017, 14 (5): 283-288.

(收稿日期 2018年3月30日 编辑 范玉明)