国际药物安全性评价的规范化现状

□ 叶祖光 (中国中医研究院中药研究所)

为了确保药物安全性评价的严肃性和科学性,不少国家制定了药物安全性评价的标准,而且以立法的形式加以强化,从而大大加强了药物安全性评价规范执行的力度。在药物研制过程中的各个阶段均制定了相应的安全性评价规范化。在新药研制过程主要分临床前试验研究、临床人体试验研究、新药批准上市后的不良反应监测等三个阶段。这三个阶段都涉及药物安全性评价问题。在临床前的实验研究中,主要是在实验室应用实验动物进行药物的安全性评价;在临床实验阶段中是在临床上应用小样本的人体试验进行药物安全性评价;新药批准上市后的监督则是涉及在社会人群大样本的使用中考察药物对人体的安全性评价。在新药临床前安全性评价中有药品非临床安全性研究质量管理规范(GLP,Good Laboratory Practice)的标准;在新药的临床安全性研究中则有药品临床研究质量管理规范(GCP,Good Clinical Practice)的标准;在新药批准上市后不良反应的监测中不少国家都有相应的监察机构和法规制度。在上述药物安全性评价规范化措施中,GLP是专门针对临床前药品安全性评价规范化而制定的,GCP主要包括有药品有效性的临床研究质量管理规范和药品安全性研究质量管理规范两部分所组成。如果说GLP主要在实验室应用实验动物对药品的安全性评价工作进行规范化管理,那么GCP中的一部分内容则是在人体上(健康受试者—I期临床验证和患者—II期临床验证)对药品的安全性评价进行临床研究的规范化管理。

由此可见,在药物研制中的各个阶段均涉及到药物安全性评价问题,因此,美国、日本、西欧诸国均制定了相应的规范化管理条例并以法律形式确立和实施之。

一、国际上药物安全性评价规范化的制定和实施

1. GLP 1976年美国FDA颁布了GLP法规,并于1979年6月正式生效。该法规强化了临床前药物安全性评价。美国FDA的这一措施立即得到其他国家的积极响应,加拿大、日本、西欧诸国,甚至韩国等国先后发布了本国的GLP法规。药品生产具有跨国性,

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

所以一些经济发达国家之间已经签定了双边协议和备忘录,使一个国家 GLP 主管部门所认可的药物安全性评价数据也会被其他国家 GLP 主管当局所接受,这就为一个国家研制的药品进入国际市场创造了条件。不仅如此,一些跨国组织也积极参与药品安全性评价的规范化工作,尤其是在 GLP 条例的国际标准化方面。欧洲经济合作与发展组织(OECD)已经建立了一个专家委员会,以促进 GLP 法规的国际统一,并确定了其成员国的 GLP 法规版本。美国、欧洲共同体和日本三方面自 1991 年至 1997 年联合召开了四次协调会议(ICH: Internationl Conference on Harmonization),以促进药品质量、安全性、有效性申报资料的国际标准统一化。美、欧、日三方并决定在 2000 年在美国召开第五次 ICH 协调会。这些事实表明,药品安全性评价工作的规范化并不仅局限在某一国家之内,大有国际化之势。这是目前药物的开发研究以及药物市场日趋国际化的结果。国际上国与国之间的药物开发合作以及相互认可对方药物研究结果的前提之便要求药物安全性评价的规范化。

2. GCP 象实施 GLP 一样,国际上一些经济发达国家对药物临床试验规范化非常重视。由于是在人体上试验研究药物的疗效和安全性等药物作用,所以必然引起各国政府有关部门的重视。在临床研究的规范化方面,美国、加拿大、欧洲共同体、日本、澳大利亚等相继制定颁布了 GCP 条例。在此基础上世界卫生组织(WHO)也于 1992 年初形成了药物临床试验规范指南(WHO Guidelines for Good Clinical Practice (GCP) for Trials on Pharmaceutical Products),并拟 1994 年最后定稿公布。WHO 这一文件将成为临床试验的国际性标准。

3. 新药批准上市后不良反应的监测系统 美国从反应停事件中引以为鉴,于 1961 年制定了药物上市后不良反应的监测计划,1962 年美国国会通过了《食品、药品和化妆品法令的 1962 年药品修正案》,该修正案规定,药物生产商有责任将药物不良反应事件报告给 FDA,1985 年 FDA 通过的有关法规进一步强化了药物不良反应报告制度。FDA 药物评价和研究中心负责处理药物不良反应事件。最近,美国又制定了医药产品自愿报告计划,于 1993 年 4 月正式实施。目前世界上许多国家都建立了新药批准上市后不良反应事件监测制度。1968 年,世界卫生组织制定了国际药品合作计划,参加国有 46 个之多。由此可见新药上市后反应监测的重要性。

从上面的论述中我们不难发现,在药物的研制过程中,国际上更重视药物安全性评价的规范化,这主要表现在以下两方面:

在药品临床前的研究阶段,除了药物安全性研究之外,尚有化学研究、药效学研究、一般药理学研究等,但目前只有对药物安全性评价制定了规范化管理条例,而对药物临床前其它方面的研究并没有制定相应的规范化管理要求,更没有相应的立法规定;

药物上市后不良反应监察系统和报告制度的建立,是为了确保患者用药安全,及时发现并解决有关药物安全性方面所存在的问题而制定的。这样,使药物安全性评价的规范化管理更加完善和系统化。

二、我国药品安全性评价规范化的工作进展和现状

我国在药品安全性评价规范化方面于 1984 年通过了《中华人民共和国药品管理法》,并于 1985 年 7 月 1 日起正式施行。这是建国以来我国制定的第一部药品管理法。这标志着我国新药的研制、审批以及生产、经营等方面的工作走上了法制的轨道。《药品管理法》从我国的国情、"药情"出发,不仅有关于西药的条例,而且也制定了中药新药开发研究标准的规定。根据《药品管理法》的规定,卫生部制定了《新药审批方法》,并于 1985 年 7 月 1 日正式施行,同时成立了药品审批委员会及其办公室并开始负责新药的审批工作。这样使新药的报批工作走上了规范化的轨道。自上述两个法规和条例实施以来,促进了包括药物安全性评价在内的中、西药新药研制的标准化、规范化和科学化。为了进一步做好中药新药研制的规范化和标准化工作,针对中药的特点,卫生部在 1992 年制定了《〈新药审批方法〉有关中药部分的修订和补

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

充规定》,并于 1992 年 9 月 1 日施行。该《补充规定》和上述《新药审批方法》对中药的分类、药物安全性的非临床实验及临床试验内容及要求均明确和详细规定。这样,对哪一类中药新药在临床前实验室研究中需要做哪些药物安全性评价试验,以及在临床试验和验证中需要做哪些药物安全性评价研究工作,都有了法律上的规定和相应的国家标准。这是中药新药安全性评价规范化的一个重要组成部分,这也为我国全面、系统地落实和执行包括中药在内的药品安全性评价规范化打下了良好的基础。1998 年机构改革以后,我国成立了国家药品监督管理局,国家药品监督管理局设有中药处,专门负责处理有关中药的问题。国家药品监督管理局尚设有新药审评中心,负责组织对申请新药的药效、安全性、质量监控等方面进行全面的技术审评,并由国家药品监督管理局主管全国新药审批工作。申请新药被分为中药、西药和生物制品等部分,其中中药部门专门对中药新药进行审批。此外,各省、自治区、直辖市均有相应的新药审批机构负责新药的初审工作。上述组织机构为药品安全性评价的规范化提供了组织上的保障。我国不仅在药物安全性评价的研究工作内容方面制定了明确的标准,而且在如何保证药物安全性实验研究的科学性和可靠性方面也采取了一系列规范化措施。

1. GLP 我国于 1994 年 1 月 1 日开始试行《药品非临床研究质量管理规定(试行)》(GLP),这是我国药品安全性评价规范化又一重要举措,也是我国药品安全性评价标准与国际标准接轨的一个重要举措。为大力推广 GLP 在我国的实施,我国建立了推行 GLP 的管理咨询组织,这里包括国家级的国家 GLP 专家委员会及其办公室以及行业系统的国家医药局 GLP 管理委员会和办公室。此外,在国家"八五"发展规划中,拟组建三个国家级的 GLP 中心,它们的依托单位分别是军事医学科学院、上海医工院和中国药品生物制品检定所。在"九五"发展规划中,拟由原来组建三个国家级的 GLP 中心而扩增到建立五个国家级的 GLP 实验室,其中包括在中医药部门建立一个 GLP 中心。

在临床前药品安全性评价工作中,大多数实验室的研究均要使用试验动物进行安全性试验,因此,试验动物的质量及其规范化管理与药品安全性试验结果的科学性和可靠性息息相关,因而,试验动物的规范化是 GLP 的一个重要组成部分。1988 年经国务院批准,由国家科委颁布了我国第一部《实验动物管理条例》,卫生部颁布了《医学实验动物管理条例实施细则》和《实验动物标准》,并在京、沪地区成立了医学实验动物管理委员会,推行试验动物、技术人员、设备条件合格证制度,从而把我国的试验动物工作推向规范化、法制化的管理轨道。由于在上述法规和其他相关文件中对试验动物的分级、饲养管理以及动物试验的环境条件和设施设备均制定了规范化的要求,从而大大减少了不规范的试验动物对药品安全性评价所造成的影响。

2. GCP 我国的《新药审批办法》及其他有关文件对药物(包括中药)的临床试验(包括安全性评价)规定了具体的要求,卫生部于 1998 年 3 月发布我国 GLP 法规。在国家"九五"发展规划中已在全国筹建五个符合 GCP 标准的药物临床试验基地,其中包括在一个中医临床单位建立 GCP。

3. 新药上市后不良反应的监测 根据世界卫生组织的国际药品监测合作中心所报告的数据,药物上市后不良反应的事件平均每年发生数以万计。我国人口众多,对药物上市后不良反应的发生率不应低估。我国于 1989 年 11 月成立了卫生部药物不良反应监察中心,其办公室设在中国药品生物制品检定所,而且建立了药品不良反应监察报告制度。这样,使我国对药品上市后不良反应的监测水平日渐提高并逐步与国际标准接轨。

除了上述与药品安全性评价直接相关的规范化规定之外,由我国卫生部颁布并于 1992 年 12 月 28 日起实行了药品生产质量管理规范(GMP)。药品生产质量管理规范化和药品安全性密切相关,也和药品安全性评价至少间接相关,因为药品安全性评价的正确与否最终是要通过药物生产的终产品来反映的。

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net