

我国药物临床试验方案修订关键风险控制与管理

Key risk control and management for drug clinical trial protocol amendments in China

赵婷婷, 耿莹, 王水强,
王海学

(国家药品监督管理局药品审评中心, 北京
100022)

ZHAO Ting - ting , GENG Ying ,
WANG Shui - qiang ,
WANG Hai - xue

(Center for Drug Evaluation , National
Medical Products Administration , Beijing
100022 , China)

收稿日期: 2021 - 08 - 04

定稿日期: 2021 - 09 - 10

作者简介: 赵婷婷(1983 -), 女, 助理研究员, 主要从事药品临床审评和临床试验监管

通信作者: 王海学, 主任药师

Tel: (010) 85243121

E - mail: wanghx@cde.org.cn

摘要: 本文明确了药物在中国获批验证性临床试验后的关键临床试验方案变更事项, 并基于方案变更大小及其对药物临床安全有效使用可能产生的影响及风险程度进行了分类, 细化了对不同分类对应的方案变更及风险控制要求等, 旨在为申办者开展药物临床试验研究, 药物监督管理部门进行变更风险管理等提供有益的技术指导和参考, 提高临床研发效率和质量。

关键词: 验证性临床试验; 方案; 风险控制; 适应症; 药物警戒

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.19.045

中图分类号: R95 **文献标志码:** C

文章编号: 1001-6821(2021)19-2724-05

Abstract: This article clarifies the key clinical trial protocol amendments after the drug approved for confirmatory clinical trials in China, and classifies the changes based on the size of the protocol amendment and its possible impact on the clinical trial safety and efficacy and the degree of risks. The classification of corresponding changes and risk control requirements are designed to provide beneficial technical support and meaningful reference for sponsors to carry out clinical trials, and for drug supervision and regulatory departments to administrate amendments, in order to improve the efficiency and quality of clinical research.

Key words: confirmatory clinical trial; protocol; risk control; indication; pharmacovigilance

临床试验方案是阐述试验目的、设计、方法、统计学考虑和组织实施的文件。是临床试验各项活动开展的依据。临床试验方案中应清晰规定在试验开展过程中不良事件收集、监测、评估、随访的方法。为切实保障受试者安全, 应建立受试者相关的风险/获益评估体系, 任何有可能导致受试者风险增加的因素, 都应得到恰当的管理。

在人用药品注册技术要求国际协调会议(The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH) E6, 美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH) 和美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA) 临床试验方案标准中, 对临床试验方案的框架和基本内容都进行了规范。新版 ICH E6 中首次提出了临床试验的风险控制(risk control) 的相关概念, 风险控制是风险管理的核心内容, 是针对经风险识别、风险评估后的药物风险问题采取的措施或策略。随着我国加入 ICH 及临床试验相关法律法规快速健全发布, 对临床试验方案风险监管提出了更高的要求, 我国药物临床试验

已逐步全面与国际接轨,国际化进程不断加快。

1 临床试验方案风险控制的责任主体及职责要求

1.1 申办者职责要求

临床试验的科学完整性和试验数据的可靠性主要取决于临床试验方案的设计。

ICH E6 中明确规定^[1],临床试验申办者应在试验方案中对药物的安全性特性进行详尽的阐述。包括来源于药物临床前安全性数据,同类药或类似药的安全性特征,及相关的文献报道的数据。同时,根据已有的资料对试验药的重要已知风险,重要潜在风险以及缺失的数据做出判断。

临床试验申办者应在试验方案中充分阐述受试者获益/风险评估的依据和结论,包括短期及长期风险,以及由于试验操作带来的风险。

申办者应决定要降低哪些风险和/或接受哪些风险。降低风险至可接受水平的方法应与风险的重要性相匹配。应将降低风险的活动纳入试验方案的设计和实施、监查计划、界定各方角色和责任的协议、确保遵守标准操作规程(standard operating procedure, SOP)的系统性保障措施以及针对过程和程序的培训内容。

应预先设定质量风险容忍度,应考虑变量的医学和统计学特性以及临床试验的统计学设计,以发现能影响受试者安全或试验结果可靠性的系统问题。出现超出质量容忍度的情况,应评估确定是否需要采取相应措施。

临床试验阶段应明确对试验药安全性事件的定义,收集和分析处理。除满足法规要求上报严重不良事件及可疑非预期严重不良反应(suspected unexpected serious adverse reaction, SUSAR),申办者还应依据该试验药物的安全性特征,在试验方案中定义并收集该药物需特殊关注的不良事件。对于特殊关注的不良事件,无论其发生的严重程度,都应按照严重不良事件的上报时限和要求进行收集。

在临床试验过程中,若确有需要,特别是安全性的原因,应该按规定程序对试验方案进行修正,以确保受试者的获益,及时报告相关监管部门,研究者和伦理委员会(Institutional Review Board, IRB)。

临床试验方案根据试验药物的安全特性,提供安全风险控制计划(risk management plan)来防范和降低试验药物可能对受试者带来的风险。安全风险控制计划从病人的选择标准排除高危病人参加试验,针对重要已知风险和重要潜在风险提出明确的定义,分级,处理和措施。

临床试验申办者应建立完善的临床试验质量控制体系以确保临床试验的质量。申办者应确保受试者安全,试验数据的可靠性,以及试验方案的可操作性。在试验方案设计初期,申办者应明确试验的关键步骤和关键数据,并将试验开展过程中在有可能面临的风险纳入考量,并制定相关的风险控制计划。风险包括但并不局限于:系统层面(如电子信息收集系统、临床监察人员、操作流程等方面)和试验层面(如试验设计、数据收集、知情通知等方面)的风险。上述风险控制计划(risk control plan)应是临床试验设计方案的一部分。

1.2 独立数据监查委员会(Independent Data Monitoring Committee, IDMC)职责要求

为保证临床试验的真实性及数据的科学性,临床试验申办者应在试验中引入独立的第三方审评委员会对数据进行审核:例如 I 期临床试验的“安全性评估委员会”(Safety Review Committee, SRC),验证性临床试验的“IDMC”。在临床试验方案中应对此部分进行明确地阐述其目的,职责和流程。由 IDMC 定期对临床试验进展情况,安全性数据和关键的有效性终点进行评估,以确定是否按照该版临床试验方案继续进行,调整临床试验方案,必要时终止临床试验。

1.3 IRB 会职责要求

IRB 应根据对受试者的风险程度,以合适的时间间隔持续审查每项进行中的临床试验,至少每年 1 次,确保试验方案内容或变更内容充分说明了相关伦理问题的考虑,并符合临床试验适用的法律法规要求。

2 临床试验方案修订关键内容及风险管控

2.1 临床试验方案修订内容及分类

III 期临床试验方案,应包括描述临床试验各方面的详细主体信息,可以包括一般信息、背景信息、临床试验目标及目的、试验设计、受试者的选择和退出、受试者的治疗、有效性评价指标、安全性评价指标、统计学设计、质量控制和保证、伦理、数据处理和保存、数据监测或安全性监测等信息。通常必须包含下列内容:描述试验目标和目的;申办者-研究者姓名、地址和任职资格声明与各位研究助理的姓名(试验小组成员)、要使用的研究机构名称和地址及审评 IRB 的名称和地址;入选标准,排除标准和目标入组人数;试验设计的描述,包括对照组类型(若有),和用来减少受试者、申办者、研究者和统计分析人员偏差的方法描述;经前期探索后确定给药剂量的方法、计划的最大剂量和受试者暴露于研究药物的持续时间;为实现试

验目的进行的观察和测量方法描述;为了监测试验药在受试者中的作用和减小风险所采取的临床操作、实验室检查或其他措施的描述^[2-4]。上述内容应支持预期的临床试验方案科学设计,包括试验分组、研究人群和用法用量、待研究的适应症、待评价药物的一般方法、计划的试验持续时间。

随着临床试验的进行,可对临床试验方案进行适度的调整。根据方案修订内容对药物临床试验过程中安全性、有效性及对受试者安全性的影响程度和风险高低,可将临床试验方案变更划分为重大变更、中等变更和微小变更3种类型,具体如下。

2.1.1 重大变更

药物安全性和有效性信息的重大改变,属于重大变更,是指临床试验过程中用药人群、有效性、安全性、给药剂量和给药方法相关的变更,例如:用药人群变更,给药剂量超过前期探索阶段预设的最大用法用量范围,药物相互作用信息的变更等。

此类变更主要涉及药物使用人群或剂量范围的扩大等安全有效性信息的变更,将直接影响药物的临床研究,应有临床试验数据和/或相关非临床研究数据的支持,需要提交补充申请并经过审评、审批后执行。

重大变更主要包括以下情形:①获批适应症的变更。如适用人群的变更(在成人的基础上扩展至儿童等适用人群年龄范围扩大的情形)。②用法用量的变更,包括推荐用药剂量和/或给药方案的变更等,变更后的给药剂量超过前期临床探索阶段的用法用量范围。③特殊人群适用范围的变更。例如修订入排标准中孕妇及哺乳期妇女用药、儿童用药、老年用药信息的变更;纳入肝功能、肾功能不全患者用药;纳入免疫功能不全患者用药信息等。④药物相互作用信息的变更。对于联合用药治疗某种疾病的情形应按新适应症管理。⑤增加新规格,新规格的药物含量未在已上市说明书的用法用量范围内。⑥现有风险管理措施的变更。例如因安全性原因删除已获得批准的某种给药途径或规格;删减入选标准和排除标准内容(特殊人群的使用)等。⑦停药标准、试验中止、终止标准(与药物临床安全有效使用相关的重大变更)^[5-6]。

2.1.2 中等变更

中等变更主要包括安全性信息的变更且变更不影响药物实质性风险信息的评估:①修订药物不良反应。②修订禁忌或警告。③修订注意事项、药物相互作用、药物过量、药理毒理等内容。④修订药物使用

说明,包括用药准备、配药方法等,以优化药物的安全使用。如 a. 规范适应症的文字表述,以避免理解错误。变更不应涉及适应症人群范围的扩大或缩小。b. 修订方案中风险控制计划的药物不良反应。如增加或删减不良反应信息,修订已知药物不良反应的发生频率等。c. 增加方案中风险控制计划的禁忌或警告。例如定义一个处于高风险的特定亚组人群(伴随某种疾病的患者、合并用药人群或特定年龄组患者)。这些变更也包括后续的风险管理及风险最小化措施。d. 修订方案中的注意事项、药物过量、药理毒理等内容,以指导临床安全用药。e. 修订药物使用说明,包括用药准备、配药方法等,以优化药物的安全使用。

2.1.3 微小变更

微小变更是指不会改变药物使用安全性和有效性信息的变更。此类变更通常包括以下情形:①根据国家药品监督管理局批准文件所做的变更,如更改药物名称或商品名称等。②更改申请人和/或生产企业的名称或地址名称,而实际主体或地址未变更(如因合并而更改名称,主体未变更)。③更新申请人的联系信息(如电话号码、网址)。④更新字体错别字、勘误等。

2.2 临床试验方案风险管控

总体来说,中等和微小方案变更指的是可能影响风险信息或/或修订临床试验方案内容的字面意义上的变更。此类变更可直接在国家药品监督管理局药品审评中心(Center for Drug Evaluation, CDE)药物临床试验登记平台进行登记变更内容。

重大方案变更指的是可能影响风险信息和/或修订临床试验方案内容的实质性变更并会对试验的科学性和安全有效性产生重大影响的修订。对于涉及重大方案变更的事项,一般需按法规要求提交补充申请或递交新的新药临床试验申请。Ⅲ期临床方案一旦设定不能随意更改的变更主要指:①适应症的变更,包括但不限于新的目标疾病;增加与其他药物联合用药;疾病的不同阶段或严重程度;新的年龄范围(例如增加儿科人群的适应症)或其他内在或外在因素,针对同一疾病的扩展目标人群;从严重的疾病人群转变为疾病较轻的广泛人群;从一线治疗到二线治疗(或从二线到一线治疗),或从联合治疗到单一治疗,或从一种联合治疗(例如在抗肿瘤药)改变为另一种联合治疗;从治疗转变为预防或诊断疾病;从治疗改为预防疾病进展或预防疾病复发;从慢性疾病的短期治疗改为长期维持治疗。②临床试验主要研究目的。③临床试验主要终点指标或者次要终点指标,并

对受试者的安全性或试验科学性产生重大影响。④使用新的测量手段评估主要终点指标。⑤新的毒性或药理学数据,或对这些数据新的理解,影响风险/获益评估,增加死亡率。⑥改变临床试验终止定义,或临床试验提前终止。⑦新增加临床试验分组或安慰剂组。

临床方案变更的审评过程中一般重点关注临床试验适应症是否变更,临床试验假设、统计分析方法,受试人群的选择,入排标准,主要及次要疗效终点指标,用药及观察周期,对照药的选择等对安全有效性有重大影响的关键要素,是否缺乏科学支持依据,是否对受试者造成新的安全性风险影响^[7-8]。

申办者提交临床试验方案修订案,建议包括以下内容:说明对Ⅲ期方案有显著影响受试者安全性,或研究范围的任何变化,或研究的科学质量^[9]。修订的更新内容包括:①药物剂量或个体受试者暴露于药物的持续时间超过当前方案的用药时程,或受试者的数量显著增加。②临床方案设计中的任何重大变更(例如添加或删除对照组)。③增加新的药物警戒监测或程序,旨在改善对药物不良反应或不良事件的监测或可能降低其风险;或放弃旨在监测药物安全性的方法或程序。关键步骤包括:①申请人已将临床方案变更提交给 CDE 进行审评。②变更内容已由 IRB 批准,并由 IRB 负责审查。③新研究者。当增加新的研究者以执行先前提交的临床方案时,申办者应提交方案修订案,申办者应在增加研究者后的 30 d 内在 CDE 药物临床试验登记平台进行登记。④内容和格式修订。应标注最新的版本号,并简要标注其与先前版本之间在临床上的区别。⑤提交。申办者应将 IRB 审核通过的最新版方案修订案在规定时间内 CDE 药物临床试验登记平台进行登记。

申办者作为临床方案的责任主体,应首先从风险角度对方案变更内容进行分类及评估,同时应采取相应的风险控制措施,充分评估变更对药物质量、安全性和有效性的潜在风险和获益比。根据变更内容,优先级,实施时间表的风险评估级别对药物临床试验是否满足其预先设定的目的及有效性评价,设定风险控制计划。同时评估试验方案变更的剩余风险,并将剩余风险降低至受试者可接受的水平,通过持续安全性监测评估,以最大程度保护临床试验受试者的安全性,同时持续改进临床试验的风险获益比^[10]。

3 我国对临床试验方案变更的监管考虑

国家药品监督管理局于 2018-07-27 发布了《关于调整药物临床试验审评审批程序的公告》(2018

年第 50 号)^[11],该公告首次明确规定,临床试验期间对于变更临床试验方案可能增加受试者安全性风险的,申请人应按相关规定及时递交补充申请,且 CDE 可视情况通知申请人修改临床试验方案,暂停或终止临床试验。此外,该公告还特别提出,申请人在临床试验期间应定期向 CDE 递交年度安全性更新报告的内容。50 号公告的发布,提出了对临床试验期间药物警戒和方案变更的要求,弥补了临床试验期间药物警戒监管的空白,强调了全生命周期的监管理念。

《中华人民共和国药品管理法》于 2019-12-30 发布^[12],其中第十二条规定,国家建立药物警戒制度,对药品不良反应及其他与用药有关的有害反应进行监测、识别、评估和控制。第二十二條,药物临床试验期间,发现存在安全性问题或者其他风险的,临床试验申办者应当及时调整临床试验方案、暂停或者终止临床试验,并向国务院药品监督管理部门报告。必要时,国务院药品监督管理部门可以责令调整临床试验方案、暂停或者终止临床试验。再次强调了临床试验期间药物警戒监管的重要性,并将其写入《中华人民共和国药品管理法》,对药品管理进行规范。

《药品注册管理办法》于 2020-03-30 发布^[13],第二十八条规定,申办者应当定期在 CDE 网站提交研发期间安全性更新报告。对于药物临床试验期间出现的可疑且非预期严重不良反应和其他潜在的严重安全性风险信息,申办者应当按照相关要求及时向 CDE 报告。根据安全性风险严重程度,可以要求申办者采取调整药物临床试验方案、知情同意书、研究者手册等加强风险控制措施,必要时可以要求申办者暂停或者终止药物临床试验。第三十条规定,药物临床试验期间,发现存在安全性问题或者其他风险的,申办者应当及时调整临床试验方案、暂停或者终止临床试验,并向 CDE 报告。第二十九条规定,药物临床试验期间,发生药物临床试验方案变更、非临床或者药学的变化或者有新发现的,申办者应当按照规定,参照相关技术指导原则,充分评估对受试者安全的影响。申办者评估认为不影响受试者安全的,可以直接实施并在研发期间安全性更新报告中报告。可能增加受试者安全性风险的,应当提出补充申请。第三十三条规定,申办者应当在开展药物临床试验前在药物临床试验登记与信息公示平台登记药物临床试验方案等信息。药物临床试验期间,申办者应当持续更新登记信息。

国家药品监督管理局于 2021-05-07 发布了《药物警戒质量管理规范》公告(2021 年第 65

号)^[14] ,第八章明确提出了临床试验期间药物警戒的基本要求。药物警戒质量管理规范强调了申请人应建立药物警戒体系,突出了体系建设的重要性。同时,《药品注册管理办法》配套文件的发布推进了临床试验期间安全性信息评估落地实施。

监管方可制定临床试验方案模板供申请人参考,特别是安全性信息的评估。在进行临床试验审评时,应加强对试验方案安全性相关的审核,如试验方案中是否阐明了试验相关的风险,是否明确规范安全性信息的上报责任与流程,是否对风险有恰当的风险控制计划等,促进申请人完善风险控制计划及药物警戒体系建设,加强药物全生命周期的监管,稳步加快药物研发上市,保护和促进公众健康。

参考文献:

- [1] ICH. Integrated Addendum to ICH E6 (R1): Guideline for good clinical practice E6 (R2) [EB/OL]. Geneva (Switzerland): ICH, 2016 - 11 - 09 [2021 - 06 - 03]. https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf.
- [2] ICH. Structure and content of clinical study reports (E3) [EB/OL]. Geneva (Switzerland): ICH, 1995 - 11 - 30 [2020 - 06 - 03]. https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.
- [3] NIH. National Institutes of Health, review of protocols and protocol related documents required for the implementation of clinical trials [EB/OL]. Bethesda (USA): NIH, 2016 - 02 - 12 [2021 - 06 - 03]. <https://www.niaid.nih.gov/research/dmid-protocols-informed-consent>.
- [4] FDA. Food and Drug Administration Code of Federal Regulations Title21, Part 312 investigational new drug application [EB/OL]. Silver Spring (USA): FDA, 2002 - 03 - 04 [2021 - 06 - 03]. <https://ecfr.federalregister.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-D/part-312/subpart-B/section-312.23>.
- [5] FDA. Food and Drug Administration Code of Federal Regulations Title21, Part 312 investigational new drug application [EB/OL]. Silver Spring (USA): FDA, 2009 - 08 - 13 [2021 - 06 - 03]. <https://ecfr.federalregister.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-D/part-312/subpart-B/section-312.30>.
- [6] FDA. Food and Drug Administration Code of Federal Regulations Title21, Part 312 investigational new drug application [EB/OL]. Silver Spring (USA): FDA, 2010 - 09 - 29 [2021 - 06 - 03]. <https://ecfr.federalregister.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-D/part-312/subpart-B/section-312.32>.
- [7] FDA. Investigational New Drug (IND) Application [EB/OL]. Silver Spring (USA): FDA, 2021 - 02 - 24 [2021 - 06 - 03]. <https://www.fda.gov/drugs/types-applications/investigational-new-drug-ind-application>.
- [8] FDA. Manual of policies and procedures. INDs: Processing treatment INDs and treatment protocols [EB/OL]. Silver Spring (USA): FDA, 2002 - 03 - 04 [2021 - 06 - 03]. <https://www.fda.gov/media/82407/download>.
- [9] FDA. Clinical trial forms [EB/OL]. Silver Spring (USA): FDA, 2020 - 02 - 12 [2021 - 06 - 03]. <https://www.fda.gov/science-research/clinical-trials-and-human-subject-protection/clinical-trial-forms>.
- [10] FDA. IND Application reporting: Protocol amendments [EB/OL]. Silver Spring (USA): FDA, 2015 - 12 - 23 [2021 - 06 - 03]. <https://www.fda.gov/drugs/investigational-new-drug-ind-application/ind-application-reporting-protocol-amendments>.
- [11] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局关于调整药物临床试验审评审批程序的公告(2018年第50号) [EB/OL]. 北京: 国家药品监督管理局, 2018 - 07 - 24 [2021 - 06 - 03]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/ywlchshyjrdgg/20180727172901286.html>.
- [12] 中国人大网. 中华人民共和国药品管理法 [EB/OL]. 北京: 中国人大网, 2019 - 08 - 26 [2021 - 06 - 03]. <http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/201908/26a6b28dd83546d79d1-7f90c62e59461.shtml>.
- [13] 国家市场监督管理总局. 国家市场监督管理总局令 第27号 [EB/OL]. 北京: 国家市场监督管理总局, 2020 - 03 - 30 [2021 - 06 - 03]. http://gkml.samr.gov.cn/nsjg/fgs/202003/t20200330_313670.html.
- [14] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《药物警戒质量管理规范》的公告(2021年第65号) [EB/OL]. 北京: 国家药品监督管理局, 2021 - 05 - 13 [2021 - 06 - 03]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20210513151827179.html>.

(本文编辑 孟海峰)

(上接第2723页)

- [20] LIAO J, HWANG SH, LI H, *et al.* Inhibition of chronic pancreatitis and murine pancreatic intraepithelial neoplasia by a dual inhibitor of c - RAF and soluble epoxide hydrolase in LSL - KrasG12D/Pdx - 1 - Cre Mice [J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(1): 27 - 37.
- [21] JANSSON J, WILLING B, LUCIO M, *et al.* Metabolomics reveals metabolic biomarkers of Crohn's disease [J/OL]. *PLoS One*, 2009, 4(7): e6386. 2009 - 07 - 28 [2021 - 04 - 29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19636438/>.
- [22] 薛珊珊. 用代谢组学方法研究 DNA 甲基化对花生四烯酸代谢的影响及血管内皮激活的机制 [D]. 天津: 天津医科大学, 2015.
- [23] FERNÁNDEZ PERALBO M A, PRIEGO - CAPOTE F, GALACHE - OSUNA J G, *et al.* Targeted analysis of omega - 6 - derived eicosanoids in human serum by SPE - LC - MS/MS for evaluation of coronary artery disease [J]. *Electrophoresis*, 2013, 34(19): 2901 - 2909.

(本文编辑 戴荣源)