

新药临床试验期间药物警戒和风险控制研究二： 临床试验方案、研究者手册和知情同意书监管要求研究

智会静¹, 詹晓靖², 李浩³, 左晓春⁴, 邵颖⁴, 吕心欢⁴, 周凌芸⁵ [1. 长春金赛药业有限责任公司, 北京 100045; 2. 江苏恒瑞医药股份有限公司, 上海 201203; 3. 康龙化成(成都)临床研究服务有限公司, 成都 610041; 4. 沈阳药科大学亦弘商学院, 北京 100055; 5. 赛诺菲(中国)投资有限公司上海分公司, 上海 200040]

摘要 目的: 对比临床试验期间国内外临床试验方案、研究者手册、知情同意书这三个关键要素中关于药物警戒监管的差异, 为我国科学监管提出建议, 从而加强新药临床试验期间安全性风险控制及受试者保护。方法: 通过文献和法规研究, 对比临床试验期间国内外临床试验方案、研究者手册、知情同意书这三个关键要素中关于药物警戒监管的差异, 就如何更好应用临床试验方案、研究者手册、知情同意书保护受试者展开讨论。结果与结论: 临床试验方案、研究者手册、知情同意书是临床研究中关于风险控制和受试者保护的关键安全管理要素。我国临床试验期间上述三项管理要求的指导原则尚待完善, 目前规定大多仅基于ICH的普遍要求, 缺少基于国内行业现状的监管及指导。

关键词: 药物警戒; 临床试验方案; 研究者手册; 知情同意书; 药品监管

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)06-0624-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.06.004

Research II on Pharmacovigilance and Risk Control During Clinical Trials of New Drugs: A Study on Regulatory Requirements of Pharmacovigilance for Clinical Trial Protocols, Investigator's Brochure and Informed Consent Forms

Zhi Huijing¹, Zhan Xiaojing², Li Hao³, Zuo Xiaochun⁴, Shao Ying⁴, Lü Xinhuan⁴, Zhou Lingyun⁵ [1. Changchun GeneScience Pharmaceuticals Co., Ltd. (GenSci), Beijing 100045, China; 2. Jiangsu Hengrui Pharmaceuticals Co., Ltd., Shanghai 201203, China; 3. Pharmaron(Chengdu) Clinical Service Co., Ltd., Chengdu 610041, China; 4. Yeehong Business School, Shenyang Pharmaceutical University, Beijing 100055, China; 5. Shanghai Branch, Sanofi (China) Investment Co., Ltd., Shanghai 200040, China]

Abstract Objective: To put forward suggestions for China's scientific supervision in order to strengthen the risk control on safety and protection on subjects during clinical trials of new drugs after comparing the differences of pharmacovigilance supervision at home and abroad about the three key elements of clinical trial protocols, investigator's brochure, and informed consent forms during clinical trials. **Methods:** Through literature search and reviews of regulations, the differences in domestic and foreign regulations on pharmacovigilance about the

three key elements of clinical trial protocols, investigator's brochure and informed consent forms were compared. Discussions were conducted on how to better apply clinical trial protocols, investigator's brochure and informed consent forms to protect subjects. **Results and Conclusion:** The clinical trial protocols, investigator's brochure, and informed consent forms are the key safety management elements for risk control and protection on subjects in clinical trials. The guidelines for the above three management requirements during clinical trials in China need to be further improved. Most of the current regulations are formed only to meet the general requirements of ICH and there is a lack of supervisions and guidances consistent with the current situation of the domestic industries.

Keywords: pharmacovigilance; clinical trial protocols; investigator's brochure; informed consent forms; drug regulation

临床试验方案、研究者手册、知情同意书是开展临床试验必须遵守的重要文件，也是新药临床试验期间药物警戒和风险控制的关键要素。为适应我国临床试验管理制度改革及促进创新药发展的需要，充分保护临床试验受试者的安全和权益，本文将围绕临床试验方案、研究者手册、知情同意书的定义、作用、职责方、国内外法规体系及指南进行对比研究，就如何更好地应用上述关键要素保护受试者展开讨论。

1 临床试验方案

1.1 概述

根据国际人用药品注册技术协调会（International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH）-药物临床试验质量管理规范（Good Clinical Practice of Pharmaceutical Products, GCP），临床试验方案是阐明一项临床试验的目的、设计、方法、统计学考量及组织的文件。

临床试验方案由申办者主要负责，与研究者共同讨论，并获得伦理委员会批准后实施，政府部门也承担了批准（或备案制）的职责。以上利益相关方在临床试验方案制定的过程中均负有相关责任。临床试验方案需有足够的措施确保受试者安全，必须在充分分析药物对于受试者及未来患者的可预见风险和获益后才能决定是否开展研究。研究方案应明确规定入选/排除标准、停止试验药物治疗的标准以及定期开展研究访视和定期开展实验室及相关检查，规定研究期间识别、监测和报告安全性问题的程序和系统（如收集的不良反应、严重不良事件、特别关注的不良事件等安全性信息的范围，以及进行分析评估后加速报告药品监管机构、

研究者及伦理委员会的要求等）。欧盟、美国、日本等监管机构对新药临床试验的申请资料都没有临床研究风险控制计划的递交要求，在研发期间国外监管部门要求申办者根据合适的试验方案，按照GCP标准执行临床试验，这些都是临床开发过程中的风险控制措施。各国药政监管机构对临床研究中安全性报告均作出相关规定。申办者及研究者均需确保安全性信息的合规上报。

1.2 国内外有关法规和指南

目前，国际上尚无统一标准的模板来规范临床方案文件的格式和内容，以支持不同申办者之间的一致性和方案信息的交换。

ICH-GCP中建议了临床试验方案的模板^[1]，纲领性地规定了临床试验方案需要包括的内容，但未就其中的细节给出更多的指导。

2018年11月ICH管理委员会采纳了M11统一结构的电子临床方案，旨在提供全面详细的临床方案结构，包括必须及可选部分的标准化内容。申办者在临床试验方案中，需要明确规定安全性数据收集的范围。目前该指南尚处于建立技术文件共识的阶段。此外，ICH在E19安全性数据收集的优化（E19: Optimisation of Safety Data Collection）（2019年4月指南草案）^[2]中建议，在一个产品获批前，一般需要进行全面的安全性数据收集，以阐明不良事件的发生频率、严重程度、严重性和剂量-反应关系，包括各亚组间的潜在差异。在药物研发后期的干预性和非干预性研究中，以及获批前的一些特定情况，可以考虑限制或停止收集部分安全性数据，例如考虑预防痴呆、终末期肾脏病和/或肝功能衰竭等重要结局的研究。假设需要3年的时间才能收集足够的事件以达到足够的统计把握度进行疗效分析，一旦对所有患者随访1年的数据进

行分析并且认为非严重不良事件已被充分识别,就可以采用选择性收集安全性数据的方法。停止收集非严重不良事件、生命体征、实验室检查等,并使用频率较低的研究访视间隔。在变更为选择性收集安全性数据之前,方案中应提前设立需要得到数据监测委员会同意的规定。

美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)遵循ICH-GCP建议的模板。在此基础上,2017年4月美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)和FDA共同开发了一份临床试验方案模板^[3],为NIH资助的研究者提供指导和示例文本,供需要新药临床试验申请(Investigational New Drug, IND)或医疗器械临床试验豁免申请(Investigational Device Exemption, IDE)的Ⅱ/Ⅲ期临床试验使用。这个模板并不是强制性的指导意见,研究人员可以参考模板内容,但不要求完全一样。除了方案模板,FDA对于方案设计过程中应考虑的安全性信息的评估也有相关的指导原则,如针对工业界新药临床试验申请安全性报告的安全性评估指南(Safety Assessment for IND Safety Reporting Guidance for Industry),和新药临床试验申请及生物利用度/生物等效性研究的安全性报告要求(Safety Reporting Requirements for INDs and BA/BE Studies)等。

欧盟2005/28/E法规对GCP的执行给出了具体的原则及指南。Reg(EU)No 536/2014^[4]临床试验法规为目前欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)临床试验管理法规,该法规的Annex 1 D中描述了方案中应该包括的内容,在Volumn 10^[5]中建议,对于涉及高发病率及死亡率的研究需要设定数据和安监委员会,定期对开展中的临床研究的安全性数据进行审阅,必要时向申办者提出继续、修改或停止研究的建议。数据和安监委员会的组成及执行方式须在方案中明确规定。2014年9月,临床试验协作组发布的关于临床试验中避孕和妊娠试验的建议^[6],供申办者在设计临床试验中考虑关于生殖毒性的问题。以上均为保护受试者安全的重要措施。

我国已成为ICH成员国,2020年4月由国家药品监督管理局和国家卫生健康委员会联合发布更新的《药物临床试验质量管理规范》,于2020年7月1日生效。为推动ICH指导原则在国内的平稳落地

实施,国家药品监督管理局药品审评中心于2022年2月公开征求ICH《E8(R1):临床研究的一般考虑》指导原则实施建议,但是目前尚未发布临床试验方案模板或相关技术指导原则。

1.3 结论

ICH、FDA对于临床试验方案的撰写有框架要求,FDA有相对详细的细节模板。EMA也有相关的临床试验方案设计过程中应考虑的安全性问题的技术指导原则。我国官方尚无临床试验方案模板,行业对于临床试验方案的生成及修订缺乏共识性的规范。

2 研究者手册

2.1 概述

根据ICH-GCP,研究者手册(Investigator's Brochure, IB)是有关试验药物在进行人体研究时已有的临床与非临床研究资料,由产品开发公司负责撰写及更新维护,并在临床研究过程中提供给研究者及其他研究相关人员,使其能理解方案设计及要求,以及其他一些重要信息,如剂量、用药频率/间隔、使用方法、安全性监控的要求等。IB同时对临床研究中的受试者进行临床管理提供支持。IB的信息应以简洁、客观、非商业推广的形式呈现,使临床医生或潜在研究者能够对临床研究的获益-风险进行评估和判断。申办者需以至少每年一次的频率审阅IB并决定是否需要更新,并根据产品的研发阶段以及新数据的产生决定是否进行更频繁的更新。申办者应确保将最新版的IB提供给研究者,研究者负责将最新版IB提供给相关负责的伦理委员会。

2.2 国内外有关法规和指南

ICH-GCP指南第7章节给出了IB需要包括的主要内容,但未就每一部分充分阐述。

FDA适用ICH-GCP,CFR 312.23 IND包括IB,并定义了其中需包含的信息,如从既往临床研究中获得的人体安全性和疗效信息的概述、研究药物或相关药物的既往经验、对预期可能存在的风险的描述,以及对应采取的预防措施或特殊监测的描述等。

EMA临床试验法规Reg(EU)No 536/2014 Annex I: E Investigator's Brochure部分包括了IB的内容、目的、要求;Annex III Safety Reporting规定,IB的参考安全信息(Reference Safety Information,

RSI)部分用于不良事件的预期性判断,预期性判断使用不良事件发生时生效的RSI版本。临床试验协作组专门为RSI制作了Q&A(Question and Answer)文件^[7],对于RSI的内容范围、更新要求、术语选择等给出了建议。研发公司可在维护IB时参考。

在国家药品监督管理局的部署以及行业的不断推动下,为配合《药品注册管理办法》《药物警戒质量管理办法》的实施,规范申办者报告临床试验期间发生的可疑且非预期严重不良反应,药审中心组织制定了《研究者手册中安全性参考信息撰写技术指导原则》,于2021年12月发布并实施,旨在指导获准开展药物(包括中药、化学药及生物制品)临床试验的IB中RSI的撰写,涉及RSI的内容、呈现形式、适用版本、更新要求等。

2.3 结论

ICH有比较具体的模板内容要求,欧盟有关于IB的更新要求,并对IB中RSI应该包括哪些不良反应用于预期性判断有相关的指导文件。在本课题研究结束,递送研究报告后,在国家药品监督管理局的部署以及行业的不断推动下,药审中心于2021年12月发布并实施了《研究者手册中安全性参考信息撰写技术指导原则》,旨在指导获准开展药物(包括中药、化学药及生物制品)临床试验的IB中RSI的撰写,规范申办者报告临床试验期间发生的可疑非预期严重不良反应。

3 知情同意书

3.1 概述

知情同意指受试者被告知可影响其作出参加临床试验决定的各方面情况后,受试者自愿确认同意参加临床试验的过程。该过程应当以书面的、签署姓名和日期的知情同意书作为文件证明。研究者须向受试者说明试验性质、试验目的、可能的收益和危害、可供选用的其他方法,使受试者充分了解后表达同意。伦理委员会主要负责知情同意书内容的审核和批准,研究者负责在临床试验期间保护受试者的权利、安全和利益,申办者负责撰写和向监管机构递交符合法规要求的具体临床试验项目的知情同意书,并根据实际情况及时更新知情同意书。因此,申办者通常会准备撰写知情同意书的模板。

3.2 国内外有关法规和指南

FDA、EMA以及日本独立行政法人医药品医疗

器械综合机构(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)关于临床试验的知情同意均遵守ICH-GCP。除此之外,欧盟在DIRECTIVE 2001/20/EC中对知情同意进行了法规规定和要求^[8]。FDA在21 CFR 50.25(a)(2)中明确规定知情同意书中必须描述任何对受试者可能的风险或不适^[9]。FDA还有专门的知情同意书撰写指南,对于知情同意的准备和实施进行详细的指导,其中包括对于风险和不适描述的详细规定^[7]。

除法规层面,国际医学科学组织理事会(Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS)与WHO合作著有《涉及人类的健康相关研究国际伦理准则》(International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans),从医学和伦理的层面对知情同意作了充分的说明和讨论^[10]。

随着ICH指南在我国的落地实施,新版GCP关于知情同意书的内容基本和ICH-GCP一致,规定了知情同意书和提供给受试者的其他文字资料应当包括的内容^[11]。其中,和药物警戒相关的内容主要体现在第七部分“试验可能致受试者的风险或不便,尤其是存在影响胚胎、胎儿或哺乳婴儿的风险时”和第十部分“受试者发生与试验相关的损害时,可获得补偿以及治疗”,即可能的风险描述以及受试者的及时救治权。

研究药物风险的撰写和充分知情是落实知情同意的关键,风险的描述要符合该研究药物的核心安全信息,并用平实的语言进行描述,以保证受试者充分理解,权衡获益与风险,自愿选择是否参加临床试验。CIOMS和FDA的知情同意书撰写模板都规定了如何描述受试者可能的风险。我国目前没有详细的指南指导如何撰写该部分内容,申办者大多基于自己的理解,甚至没有充分分析研究药物的核心安全性数据及风险,容易造成对风险的描述不全面、不准确,导致无法做到受试者充分知情,保护受试者安全。

我国GCP对伦理委员会的设立、组成、审查内容、审查规程都进行了明确的规定。国内伦理委员会在实际操作过程中还存在一些问题,体现在药物警戒方面,主要包括伦理委员会成员学科基础薄弱,缺乏必要的伦理知识和审查能力,很大程度上依赖研究者对受试者的保护意识;国内申办者与国

外申办者相比, 缺乏研究药物的核心安全性信息的系统生成与维护, 因此在知情同意的风险部分的描述显得原则性不强。从FDA的知情同意书撰写指南要求可以看到, 试验药品和对照药品潜在风险的描述, 以及对这些风险发生可能性的评估应基于临床试验方案、IB、说明书及研究报告中的信息, 保证安全性信息的一致及一脉相承。

除了各国法规及指南的要求外, 基于申办者递交至伦理委员会的知情同意书的普遍情况来看, 国外申办者提交的知情同意书要素完整性明显高于国内申办者, 主要原因是国内没有统一的撰写标准和要求。建议国家相关主管部门根据国际伦理审查发展的进程, 及时更新或颁布新的指南, 对知情同意书要素提出更加全面的要求或以指导原则的形式, 进一步统一和规范知情同意书的内容。对于风险的描述也应进一步规范和细化, 避免风险披露不充分, 以更好地维护受试者的权利和利益。

3.3 结论

除ICH-GCP外, EMA、FDA对于知情同意书的撰写, 尤其是对安全性风险部分的撰写体现在专门的法规及指南的要求中。行业组织CIOMS有相关的指南。我国尚未出台相关模板或指南。

4 总结

欧盟、美国、日本等监管机构对新药临床试验的申请资料都没有临床研究期间风险控制计划的递交要求, 但都要求递交研究方案、研究者手册、知情同意书。ICH成员国, 如欧美日以及我国, 就临床试验中安全性风险控制的三个关键要素: 临床试验方案、研究者手册、知情同意书, 均遵循ICH指导原则, 但是在具体到不同的国家和区域的法规实施层面均各有差异。我国加入ICH, 逐步为推进ICH指南的转化落地做了很多工作, 欧美国家在推动新药临床试验期间的药物警戒监管及行业发展方面的经验对我国具有参考价值。本研究系列第五部分和第六部分, 体现了针对临床试验方案、研究者手册和知情同意书存在问题的调研, 以及针对3个关键要素监管的完善建议。期待我国随着监管科学研究的发展, 有关临床研究安全性管理的指南不断更新与完善。临床试验中安全性风险控制的关键要素还包括个例安全性加速报告、临床研究定期安全性更新报告等, 详见本系列文章第三部分至第四部分的阐述。

致谢: 本文来自亦弘商学院组织开展的“新药临床试验期间药物警戒和风险控制研究”课题。感谢研究期间课题支持单位及业界专家同仁给予的大力支持。

参考文献:

- [1] International Council for Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Guideline: Integrated Addendum to ICH E6 (R1): Guideline for Good Clinical Practice E6 (R2) [EB/OL]. (2016) [2021-03-25]. https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf.
- [2] International Council for Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Guideline: Optimisation of Safety Data Collection E19[EB/OL]. (2019) [2021-03-25]. https://database.ich.org/sites/default/files/E19_EWG_Draft_Guideline.pdf.
- [3] National Institutes of Health (NIH). Protocol Templates for Clinical Trials[EB/OL]. (2021) [2021-03-25]. <https://grants.nih.gov/policy/clinical-trials/protocoltemplate>.
- [4] European Commission. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council—on Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use, and Repealing Directive 2001/20/EC[EB/OL]. (2014) [2021-03-25]. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_en.pdf.
- [5] European Commission. EudraLex—Volume 10—Clinical Trials Guidelines[EB/OL]. [2021-03-25]. https://ec.europa.eu/health/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en#set-of-documents-applicable-to-clinical-trials-that-will-be-authorized-under-regulation-eu-no-5362014-once-it-becomes-applicable.
- [6] The Heads of Medicines Agencies. Recommendations Related to Contraception and Pregnancy Testing in Clinical Trials[EB/OL]. (2014) [2021-03-25]. https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2014_09_HMA_CTFG_Contraception.pdf.
- [7] The Heads of Medicines Agencies. Q&A Document - Reference Safety Information[EB/OL]. (2017) [2021-03-25]. https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2017_11_CTFG_Question_and_Answer_on_

- Reference_Safety_Information_2017.pdf.
- [8] The Heads of Medicines Agencies. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the Approximation of the Laws, Regulations and Administrative Provisions of the Member States Relating to the Implementation of Good Clinical Practice in the Conduct of Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use[EB/OL].[2021-03-25]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX%3A02001L0020-20090807>.
- [9] FDA. 21 CFR § 50.25(c) Questions and Answers on Informed Consent Elements[EB/OL]. (2012) [2021-03-25]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/questions-and-answers-informed-consent-elements-21-cfr-ss-5025c>.
- [10] The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), World Health Organization WHO[EB/OL].[2021-03-25]. International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans. <https://cioms.ch/>.
- [11] 国家药品监督管理局, 国家卫生健康委员会. 药物临床试验质量管理规范[EB/OL]. (2020) [2021-03-25]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypzhcglbf/ypzhcglbfzhcwj/20200426162401243.htm>.
- (收稿日期 2021年11月24日 编辑 王雅雯)