

新药临床试验期间药物警戒和风险控制研究六： 完善新药临床试验期间药物警戒和风险控制监管 体系的建议

左晓春¹, 冯红云², 智会静³, 周凌芸⁴, 李浩⁵, 吕心欢¹, 邵颖¹, 杨建红¹, 张象麟¹ [1. 沈阳药科大学亦弘商学院, 北京 100055; 2. 北京斯丹姆赛尔技术有限责任公司, 北京 100045; 3. 长春金赛药业有限责任公司, 北京 100045; 4. 赛诺菲(中国)投资有限公司上海分公司, 上海 200040; 5. 康龙化成(成都)临床研究服务有限公司, 成都 610041]

摘要 目的：为完善我国新药临床试验期间药物警戒和风险控制监管体系提供参考。方法：基于本课题组组织开展的“新药临床试验期间药物警戒和风险控制研究”课题研究，在本栏目相关论文对欧美等国家药物警戒监管体系的深入研究，对国内外药物警戒法规和指导原则等的对比分析，以及结合对问卷调查结果进行综合分析的基础上，提出完善我国新药临床试验期间药物警戒和风险控制监管体系的研究建议。结果与结论：从监管体系和关键要素两个方面，提出了完善我国新药临床试验期间药物警戒和风险控制监管体系的建议，包括完善监管机构人员培训、政策法规宣贯、引进专业人才、共享监管信息，以及强化临床试验期间临床试验方案、研究者手册、知情同意、非预期严重不良反应和研发期间安全性更新报告、研发期间安全性更新报告审核和反馈、不良反应事件报告、风险控制计划等药物警戒关键要素管理等。

关键词：新药临床试验；药物警戒；风险控制；监管体系；关键要素

中图分类号：R95 文献标识码：A 文章编号：1002-7777(2022)06-0659-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.06.008

Research VI on Pharmacovigilance and Risk Control During Clinical Trials of New Drugs: Suggestions for Improving the Supervision System of Pharmacovigilance and Risk Control During Clinical Trail of New Drugs

Zuo Xiaochun¹, Feng Hongyun², Zhi Huijing³, Zhou Lingyun⁴, Li Hao⁵, Lü Xinhuan¹, Shao Ying¹, Yang Jianhong¹, Zhang Xianglin¹ [1. Yeehong Business School, Shenyang Pharmaceutical University, Beijing 100055, China; 2. Beijing Stem Technology Co., Ltd., Beijing 100045, China; 3. Changchun GeneScience Pharmaceuticals Co., Ltd. (GenSci), Beijing 100045, China; 4. Shanghai Branch, Sanofi (China) Investment Co., Ltd., Shanghai 200040, China; 5. Pharmaron (Chengdu) Clinical Service Co., Ltd., Chengdu 610041, China]

Abstract Objective: To provide references for improving the supervision system of pharmacovigilance and risk control during clinical trials of new drugs in China. **Methods:** Based on the research project of "Research on Pharmacovigilance and Risk Control during Clinical Trials of New Drugs" organized by our research group, on the basis of papers including in-depth research on the pharmacovigilance regulatory system of Europe and

the United States, the comparative analysis of domestic and foreign pharmacovigilance regulations and guiding principles, and the comprehensive analysis combined with the questionnaire survey results, suggestions on improving the regulatory system of pharmacovigilance and risk control during new drug clinical trials in China were put forward. **Results and Conclusion:** From the perspective of the supervision system and key elements, some suggestions were made to improve the supervision system of pharmacovigilance and risk control during the clinical trial of new drugs in China, including improving the personnel training of regulatory system, publicizing and implementing relevant policies and regulations, introducing professionals, sharing regulatory information, and strengthen the management of key pharmacovigilance elements such as clinical trial protocol, investigator's brochure, informed consent, suspected unexpected serious adverse reaction (SUSAR) and development safety update report (DSUR), review and feedback of DSUR, adverse reaction event report, risk control plan (RCP), etc.

Keywords: clinical trials of new drugs; pharmacovigilance; risk control; regulatory system; key elements

药物警戒制度贯穿药品整个生命周期, 尤其在新药临床试验风险控制中发挥着重要的作用。我国药物警戒制度在立法上已明确定位, 但在临床试验期间药物警戒工作方面起步较晚, 如何切实保护临床试验受试者的安全和权益, 支撑临床试验期间的药品安全管理, 需要不断探索和完善。基于本课题组组织开展的“新药临床试验期间药物警戒和风险控制研究”课题研究, 在本栏目相关论文对欧美等国家/地区药物警戒监管体系的深入研究, 对国内外药物警戒法规和指导原则等的对比分析, 以及结合问卷调查结果进行综合分析的基础上^[1-5], 本文从完善临床试验期间药物警戒监管体系和关键要素两个方面, 对进一步完善我国新药临床试验期间药物警戒和风险控制监管体系提出若干建议, 供业内人士参考。

1 完善临床试验期间药物警戒监管体系

加强监管机构队伍建设是实施药物警戒监管的基础。我国相关审评机构于2018年开始开展临床试验期间药物警戒监管工作, 经验积累需要一个过程。从问卷调查结果看, 参与调研的监管机构部分从业人员对临床试验期间药物安全性监管有关工作规范的基本内容以及安全性监督管理要素的技术要求不够熟悉, 不利于其履行相关职责。建议监管机构针对临床试验期间药物安全性监管有关工作规范及相关指导原则展开全面培训, 使监管人员进一步明晰工作职责及工作要求, 同时引进有经验的药物警戒资深专业人员加入审评队伍, 以满足药物安全性监管工作要求。

另一方面, 申请人是实施临床试验期间药物警戒工作的重要责任人, 着力培育申请人落实

药物警戒工作的能力是顺利实施该项工作基本保证。新颁布的《药品管理法》^[6]、《药品注册管理办法》^[7]奠定了药物警戒的立法地位, 随之监管机构也出台了一系列规范文件和指导原则, 但仍然满足不了申请人落实监管要求特别是实际操作层面的需求。从调研反馈的意见可以看到, 临床试验各相关方对临床试验期间药物安全性监管规范/指南的基本职责、基本概念、基本要求的理解程度不同, 甚至存在认识错误的情况, 导致实际操作上的各自为政和重复工作, 不利于临床试验期间风险控制, 申请人在实际工作中还存在多种急需解决的困惑和困难。建议监管机构兼顾时效性和指导性, 加强有关规范/指南的针对性培训及研讨, 以模板、示例、问答等多种形式提供指导性意见或具体实施工具, 花大力气建立和维护咨询、反馈等沟通渠道, 并建立专门的药物警戒工作小组指导处理有关问题。

共享上市前后药物安全性信息是完善药物警戒监管的重要抓手。长期以来, 药品上市前后的相关资料和信息分别递交至国家药品监督管理局的不同技术部门进行审评和评价, 相关人员背对背, 相关信息被割裂, 影响相关部门人员全面履行职责。近年来药品监管信息系统发展迅速, 完全可高效实现药品安全性信息共享。药品审评部门和药品评价部门掌握完整的药品相关信息, 实现信息共享对于科学评估药品的风险获益、目标人群的用药安全是非常有必要的, 也是业界所期望的(97%调研参与者赞成信息共享)。可共享的信息包括药品上市后信息以及审评过程中的信息等; 建议将药品上市后信息以及审评过程中的信息共享, 上市前审评和上

市后评价人员可共同参与相关问题的讨论会议，共同参与制定新药申请上市时的风险控制计划、确定说明书内容等，以保证产品上市后风险管理计划可实施，且对药品安全风险有针对性地进行监测和关注。

2 强化临床试验期间药物警戒关键要素管理

临床试验期间药物警戒方面涉及的问题很多，笔者认为其中的关键要素主要有以下七个方面。

临床试验方案。临床试验方案是有效控制临床试验期间安全性风险的重要文件。目前我国临床试验方案缺少统一规范标准，尤其对临床试验期间安全性数据的规范收集及管理更是薄弱，较难得到可靠的安全性分析结论。对于临床试验方案，一些发达国家监管机构或者组织有可供借鉴的模板（如NIH-FDA IND II/III期临床试验方案模板），跨国企业也大多有供内部使用的方案撰写模板，以满足开展规范化、标准统一且可控的临床试验。建议我国监管部门颁布临床试验方案撰写指南/模板并附具体示例，用以指导行业进行临床试验方案的撰写。

研究者手册（Investigator's brochure, IB）。IB是有效控制安全性风险的重要文件。IB中对于不同来源的安全性信息汇总，有助于在临床过程中一旦受试者发生安全性事件时，研究者能给予受试者精准的救治措施，切实保护受试者安全。IB的参考安全信息（Reference Safety Information, RSI）部分包含判断严重不良事件（Serious Adverse Event, SAE）的预期性的依据，规范列出试验用药品的预期不良反应，可有效保证可疑且非预期严重不良反应（Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR）报告的合规及质量。建议监管部门颁布研究者手册撰写指南/模板并附具体示例，用以指导行业进行研究者手册的撰写。另外，目前IB普遍存在更新要求和流程不清，或疏于更新或版本管理混乱等多种问题，如果IB不及时更新或者版本混乱，安全性数据的可靠性就无法保障（如SUSAR的判断）。关于研究者手册管理，国外监管机构已有可借鉴的经验，如欧盟对于研究者手册及其更新有明确的审核批准程序。建议监管部门及时制定研究者手册管理的相关要求，以有效控制临床试验中的安全性风险。在本课题研究结束后，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SUSAR。

知情同意。知情同意是临床研究必须遵循的一个基本的原则，是保护受试者的重要手段，是由具有行为能力的个体获取整个临床试验必要信息的过程。目前不少临床试验的知情过程流于形式，如研究者为了尽快完成受试者招募而避谈风险，为节省时间集中知情，未能按照GCP的要求对每一位受试者进行风险的充分告知及沟通，集中知情显然不利于保护受试者隐私，不利于受试者对是否参与临床试验作出独立判断等。不重视保证受试者的充分知情和规范签署知情同意书，则无法充分保护受试者权益。建议药品监管部门联合国家卫生健康委员会出台有关规范和措施，以确保临床试验过程中受试者充分知情。

SUSAR和研发期间安全性更新报告（Development Safety Update Report, DSUR）。在我国SUSAR为破盲状态，DSUR内容中包括了研发期内所有安全性信息（包括SUSAR），因此完整的DSUR也存在破盲风险，破盲文件不应该允许非监管机构接触到。我国《药物临床试验期间安全性数据快速报告常见问答1.0》中规定盲法试验中发生非预期严重不良事件时，为便于判断严重不良事件与试验药物的相关性，申请人可只对个例进行“破盲”。在此过程中，仅由个别专门人员进行相关个例破盲，而对疗效结果进行分析和阐述的人员仍应保持“盲态”。通过合理的临床试验设计与管理，个别病例的破盲通常不会影响临床试验的实施或最终结果的分析。另外，《药物临床试验期间安全性数据快速报告常见问答1.0》中还规定阳性对照药组发生的严重不良反应不需要向药品审评中心进行快速报告。阳性对照药组发生的严重不良反应应向阳性对照药的生产商和/或由临床机构直接向国家药品评价中心进行报告。这种差异化的报告方式，使需要保持盲态的研究者/疗效分析人员，很容易就能猜到发生SUSAR的病例是哪个组别，从而有可能影响临床试验的科学性。这个问题是调研问卷中反映比较集中的问题，建议非盲态SUSAR仅报给监管机构，提交给研究者、临床研究机构和伦理委员会的均为盲态SUSAR；完整DSUR仅报给监管机

构, 提交给研究者、临床研究机构和伦理委员会的均为DSUR概述。

DSUR审核和反馈。DSUR是临床试验期间阶段性安全性信息的更新报告, 监管部门应该认真审核并就申办者对安全性信息的分析是否恰当给予及时反馈。一方面, 审评人员可以及时了解研究药物的安全性情况; 另一方面, 目前我国对DSUR的要求刚刚起步, 从监管角度应给予高度重视, 企业才会认真对待并以此为抓手, 将安全性信息管理落到实处。建议监管部门对DSUR给予及时审核和反馈, 定期发布问题和答案(Question & Answer, Q&A)。

不良反应事件报告。在个例快速报告中, “可能无关”的非预期严重不良事件, 在欧美国家均是不需要按照SUSAR进行快速报告, 即该种情况下, 不良事件与药物的关系很大程度上无关, 但在我国目前实际工作中, 对于该种情况的理解和处理还存在不同观点和处理措施。不良事件与试验用药品的相关性评估的核心是判断不良事件的发生与试验用药品使用之间是否有合理的关联性。目前国际上并没有统一的评估方法要求。WHO国际药物合作中心, 又称乌普萨拉监测中心(UMC, Uppsala Monitoring Center, WHO-UMC)标准中关于因果关系评价使用6分法(肯定有关、很可能、可能、可能无关、待评价、无法评价), 如果在评估因果关系时使用WHO的因果关系分类进行判断, 则应将“肯定有关”“很可能”“可能”视为相关, 而“可能无关”认为不相关。WHO-UMC的6分法在上市后不良反应评价中应用较为广泛, 在临床试验期间, 尤其是干预性临床试验中, 很少存在“待评价”和“无法评价”的情况。根据ICH临床安全性数据管理快速报告的定义和标准(ICH-E2A), 不良反应的定义是指研究药物与不良事件存在至少可能相关。与不良事件不同, 不良反应的特点是怀疑药品与事件之间存在着因果关系。因此, 在临床试验环境中, 对于发生的每个单独的不良事件, 要么认为与研究干预有关, 要么认为无关。目前, 该种评价思路在国际上应用较多, 即采用直接判断“相关”和“不相关”的二分法, 尤其多见于国际多中心临床试验。我国临床试验中大多沿用之前临床试验法规中严重不良事件(Serious Adverse Events, SAE)报告表中的五分法(肯定

有关、可能有关、可能无关、肯定无关、无法判断), 由于缺少对五分法中统计划分的官方规定, 目前在监管机构的监管与审评及临床试验核查过程中, 对“可能无关”存在不一致的理解和解释。参照以上列出的因果关系的评估原则和惯例, “可能无关”是指不能建立事件和试验用药品之间的合理相关性, 更倾向于不相关。如果把过多的不能建立因果关联的事件列入不良反应考虑, 一方面会造成过度报告增加监管负担, 另一方面, 更重要的是有可能掩盖真正的临床试验中的安全性信号, 不能及时对安全性风险进行识别、评估与控制。建议明确“可能无关”的非预期严重不良事件不需要按照SUSAR进行快速报告。

风险控制计划(Risk Control Plan, RCP)。新药临床试验期间药物警戒和风险控制是非常重要的, 鉴于我国该项工作开展时间不长, 企业风险控制意识不是很到位, 监管机构要求其在临床试验申请(Investigational New Drug Application, IND)时提交单独的RCP, 有利于强化临床试验各方的风险意识。但如企业申报的IB、临床试验方案等资料可以实现风险控制, 则可以考虑不需要另行提交RCP, 避免给申请人带来重复性工作。建议对于IND申报资料, 监管机构不将RCP作为对所有企业的硬性要求。

新药临床试验期间药物警戒和风险控制监管体系的建立和完善是一项系统工程。我国已基本构建了新药临床试验期间药物警戒和风险控制的制度与框架, 通过监管机构、伦理委员会、临床研究者以及申请人等的共同努力, 相信我国新药临床试验期间药物警戒和风险控制将逐步与国际接轨, 趋于完善, 为新药研发保驾护航。

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] 智会静, 冯红云, 周凌云, 等. 新药临床试验期间药物警戒和风险控制研究一: 欧美新药临床试验期间药物警戒体系要求对我国申办者的启示[J]. 中国药事, 2022, 36(6): 618.
- [2] 智会静, 詹晓靖, 李浩, 等. 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[J]. 中国药事, 2022, 36(6): 624.
- [3] 冯红云, 周凌云, 李浩, 等. 新药临床试验期间药物警戒和风险控制研究三：药物临床试验期间个例安全性报告监管要求研究[J]. 中国药事, 2022, 36(6): 630.
- [4] 冯红云, 智会静, 李浩, 等. 新药临床试验期间药物警戒和风险控制研究四：临床试验期间安全性定期报告监管要求研究[J]. 中国药事, 2022, 36(6): 637.
- [5] 杨建红, 左晓春, 智会静, 等. 新药临床试验期间药物警戒和风险控制研究五：我国药物警戒和风险控制监管体系调研与结果分析[J]. 中国药事, 2022, 36(6): 644.
- [6] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国药品管理法[EB/OL]. (2019-08-26) [2021-11-01]. <http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/201908/26a6b28dd83546d79d17f90c62e59461.shtml>.
- [7] 国家药监局关于实施《药品注册管理办法》有关事宜的公告(2020年第46号)[EB/OL]. (2020-03-31) [2021-11-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypzhcglbf/ypzhcglbfzhcwj/20200331145501259.html>.

(收稿日期 2021年11月24日 编辑 王雅雯)