·新药注册与审评技术·

新型冠状病毒肺炎临床试验进展及安全性监测工作探讨与分析

裴小静,王海学,王　涛
(国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100028)

[摘要] 为了更好地开展新型冠状病毒肺炎(以下简称新冠)应急审评审批药物(包括疫苗)临床试验进展和安全风险监测工作,探索建立了便捷、高效的申请人快速报告机制和工作方式,完善监测技术规范和要求,深入开展临床试验安全风险评估与监管,确保申请人贯彻和实施风险最小化措施,保护受试者安全;同时,通过提供全面、可靠、实时的研究数据,促进联防联控、研审联动,推动了我国新冠疫苗整体研发进程。

[关键词] 新型冠状病毒肺炎;临床试验;进展;安全性;监测
[中图分类号] R969.4;R47　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2021)20-1846-04

Review and analyses of progress and safety monitoring of clinical trials of COVID-19

PEI Xiao-jing, WANG Hai-xue, WANG Tao
(*Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing* 100028, *China*)

[**Abstract**] In order to monitor the progress and safety of clinical trials of drugs for COVID-19 (including vaccines), ways to set up efficient working mechanism and working mode for expedited reporting were explored, technical requirements were improved, in depth risk evaluation and management during drug clinical trials were carried out, measures were made to ensure that the applicants implemented risk minimization measures as well as protected the safety of subjects. Meanwhile, by providing comprehensive and reliable real-time research data, the joint prevention and control was promoted as well as research and evaluation linkage, which promoted the overall research and development process of COVID-19 vaccines in China.

[**Key words**] COVID-19; clinical trials; progress; safety; monitoring

为加强新型冠状病毒肺炎(以下简称新冠)疫情防控,国家药品监督管理局(NMPA)按照特别程序[1],开展了新冠肺炎相关药物(包括疫苗)的注册审评审批。截至2020年12月31日,批准临床试验包括疫苗15个,治疗用生物制品16个,化药6个(以化合物计为4个),中药2个。

2020年2月,在NMPA整体工作部署下,药品审评中心(以下简称药审中心)启动了新冠肺炎应急审评审批临床试验进展、安全性风险监测及管理相关工作。NMPA及药审中心明确工作要求,坚守临床试验安全底线,强化风险控制要求和措施,确保受试者权益和安全。

药审中心在任务紧急、缺乏成熟的工作经验积累的情况下,克服重重困难,全面探索开展了新冠肺炎应急审评审批临床试验进展、安全性风险监测及管理工作,在推进过程中不断积累经验,改进和完善相关工作。截至2020年12月底,主要工作概括为以下4个方面。

1　建立健全申请人报告机制,全面开展临床试验进展及安全信息快速报告及监测

由于常规的药物临床试验信息登记及临床试验安全信息快速报告受到信息量、报告时限的限制,不能满足对于按照特别程序审评审批新冠肺炎药物

[作者简介] 裴小静,女,博士,主任药师,主要从事药物临床研究与技术评价及临床试验管理相关工作。联系电话:(010)85243310,E-mail:peixj@cde.org.cn。
[通讯作者] 王涛,男,博士,研究员,主要从事药品技术审评与管理工作。联系电话:(010)85243916,E-mail:wangt@cde.org.cn。

(包括疫苗)临床试验进展及安全性的监测要求,因此,药审中心探索建立了更加快捷、高效、全面的临床试验信息监测报告机制和工作方式,制定了《新冠肺炎疫情期间应急审批药物临床试验进展和安全性风险监测管理工作方案》,以实现对于临床试验详细进展及安全信息的全面、规范、高效的监测与风险管理。

1.1 建立快速报告机制和通道 建立了与申请人便捷、高效沟通与快速传递报告的工作方式与通道,根据不同情况,在不同阶段,充分合理利用目前迅捷的通讯方式,同时,根据工作相关保密要求,开通了特殊的递交通道;另外,明确申请人、监管方双方对于信息报告的责任人及相关职责,保证了快速、高效的反馈和传递新冠肺炎特别审批药物(包括疫苗)临床试验详细进展及安全性信息。

1.2 制定规范、统一的报告内容与技术要求 制定了《应急审批药物临床研究进展及安全性汇总报告》规范要求,明确、统一、规范的临床试验进展及安全性报告内容与技术要求。主要报告内容包括以下方面:① 研究药物、申办方以及合同研究组织等基本信息。② 试验项目名称。③ 技术及合规性文件的提交与更新情况(主要包括临床试验方案、研究者手册、知情同意书、伦理委员会批件等)。④ 研究中心、入组受试者等试验实时进展情况。⑤ 严重不良事件(SAE)、可疑且非预期严重不良反应(SUSAR)、其他潜在严重安全性风险信息等,以及相关处置情况。⑥ 已制定的风险控制计划与采取的风险控制措施等风险管理信息。⑦ 申办方与研究者、数据安全监察委员会(DSMB)、监管部门之间的风险沟通信息。⑧ 对临床试验批件/临床试验通知书中的相关要求完成情况。⑨ 有效性信息(如初步疗效信息、中期分析结果、初步统计分析结果等)。⑩ 其他。

1.3 分析、评估、汇总报告 药审中心临床试验管理部门负责对申请人报告信息进行初步分析、评估、筛选、识别重要安全性风险信息,并及时与适应证团队沟通或提交至适应证团队进一步深入评估;在此基础上,临床主审部门及适应证团队根据需要提出最终的风险确认及处理意见。

同时,临床试验管理部门负责将新冠应急审批药物(包括疫苗)临床试验进展及安全性信息进行汇总并按照每日/每周报告制度(不同阶段的要求)报送药审中心和 NMPA。

截至 2020 年 12 月 31 日,向 NMPA 提交了新冠肺炎应急审批药物及疫苗临床试验进展及安全性监测汇总报告共 195 份,为国务院联防联控机制对于新冠肺炎疫情防控及科技攻关提供了可靠的决策依据。

2 深入开展新冠肺炎临床试验安全风险评估与管理工作,有效控制安全风险

以高度的责任感、专业精神,认真监测临床试验进展及安全性相关信息,结合临床批件要求、非临床研究结果等,深入开展临床试验安全信号检测、分析与评估,并在必要时采取相应措施,以更好地控制临床试验风险,保护受试者安全。

以下为在新冠肺炎临床试验安全风险评估与管理中开展了突破性工作和/或有效进行了安全风险控制的典型案例。

2.1 必要时要求实施紧急个例破盲[2],深入评估安全风险 某新冠肺炎药物临床试验报告 2 例 SAE,分别为“肾功能衰竭”、“急性肾损伤”,申请人/研究者对于药物因果关系判断为“可能无关”。但是报告中均未详细说明具体情况及因果关系判定依据。2 例均未破盲。

临床试验管理处进行了初步分析评估,结合该药物非临床安全性研究结果,大鼠和猴 4 周重复给药毒性试验显示主要毒性靶器官为肾脏,临床批件中也特别提示“应特别关注动物试验提示的肾毒性和生殖毒性”,因此,要求申办方在保证临床试验整体质量控制和疗效判定不受影响的前提下,对上述病例进行个例揭盲,以进一步评估试验药物导致“肾衰竭”、“急性肾损伤”可能的风险。之后申请人对于上述病例进行个例揭盲,揭盲结果为对照组,从而排除了试验药物的相关性。

监管机构在必要时可以要求申请人在保证临床试验整体质量控制和疗效判定不受影响的前提下,实施紧急个例揭盲,对于进一步深入分析、评估、确认安全风险信号具有重要意义。

2.2 关注 SUSAR 之外的 SAE、不良事件(AE)发生率,及早识别安全风险 某新冠疫苗Ⅰ期临床试验中,未报告 SUSAR,但 3 级及以上不良反应发生率较高,且不能排除与试验疫苗的相关性。申请人召开了论证会,讨论结果为继续按照原方案进行后续临床试验。

对于此情况,药审中心给予了高度关注,组织召开了专家咨询会。讨论认为,申请人可在修改试验方案后开展该剂量哨兵受试者第 2 剂接种。另外要

求申请人在获得哨兵第 2 剂免疫接种后的相关安全性数据后，与中心沟通交流，讨论是否继续该剂量组其余受试者的试验或开展其他剂量的探索。

该剂量哨兵受试者第 2 剂接种后，仍然存在较高的 SAE/AE 发生率。基于此种情况，药审中心、申请人与相关专家进行了深入的风险评估与讨论，最终达成共识，明确本品不再继续进行该剂量组其余受试者的试验，采取降低给药剂量、开展Ⅰb 期临床试验，同时修改方案设计、暂停标准、风险控制等措施。随后，申请人修订了试验方案，Ⅰb 期试验初始剂量降低为原Ⅰ期方案初始剂量的 1/5。后续临床试验顺利实施，SAE/AE 发生率显著下降。

2.3　必要时采取风险控制措施直至暂停临床试验，保护受试者安全　根据 2020 年 7 月 1 日药审中心正式对外发布实施的《药物临床试验期间安全信息评估与管理规范（试行）》[3]，对于临床试验中确实存在安全风险的，要求采取进一步的风险控制措施，甚至暂停或终止临床试验。截至 2020 年 12 月 31 日，药审中心对 4 个新冠药物（包括疫苗）临床试验发出了《临床试验风险控制通知书》，提出了采取进一步风险控制措施的要求；对于 1 个新冠药物（包括疫苗）临床试验发出了《暂停临床试验通知书》，以切实控制临床试验风险，保护受试者安全。

2.4　重点开展疫苗临床试验安全性监测，强化与相关各方风险沟通　根据新冠疫情发展及相关临床试验进展情况，适时将新冠肺炎疫苗调整为新冠相关临床试验安全风险监测重点，结合各品种具体特点及安全风险情况，截至 2020 年 12 月 31 日，共向新冠疫苗申请人发出《关于加强新冠肺炎疫苗临床试验安全信息报告及风险管理的通知》共 14 份，进一步强化申请人对于临床试验风险管理主体责任，明确风险控制技术要求，切实保护好受试者安全。

2020 年 11 月，在新冠疫苗临床研究及审评审批的关键阶段，会同临床主审部门对于新冠疫苗临床试验进展及安全性监测结果进行阶段性梳理和汇总分析，并向国家局递交了《药审中心关于新冠肺炎疫苗临床试验进展及安全性信息的汇总报告》，为 NMPA、国务院联防联控机制对于新冠肺炎疫情防控及科技攻关提供决策依据。

3　探索开展基于风险的临床试验科学化、规范化管理

以风险防控为导向，探索开展基于风险的药物临床试验科学化、规范化管理相关工作。通过对于临床试验过程中质量与规范性相关问题的关注和探索性管理，促进临床试验规范性和研究质量的逐步提升。对一些不规范情况加强管理，如：① 临床试验未按照审评审批的临床试验方案内容实施。② 未按批件要求完成Ⅰ期临床试验后再开展Ⅱ期临床试验。③ 在临床试验方案尚未与监管机构达成共识的情况下开始入组受试者。④ 临床试验入组进展异常等。

4　完善疫情期间临床试验管理，制定《新冠肺炎疫情期间药物临床试验管理指导原则》

新冠肺炎疫情对药物（包括疫苗）临床试验的开展带来诸多困难与挑战。为保护受试者安全，落实临床试验申办者主体责任，保证临床试验质量和数据真实、准确、完整和可追溯，推动新冠肺炎治疗药物及疫苗尽快上市，药审中心根据中国新冠肺炎疫情中药物临床试验的困难与实际状况，参考美国 FDA 等国外监管机构经验，起草了《新冠肺炎疫情期间药物临床试验管理指导原则》初稿，并召开研讨会，组织业界专家、合同研究组织（contract research organization，CRO）公司、企业代表等进行了深入讨论。会后，结合各方意见，进行了全面修改和完善。经 NMPA 审核同意，于 2020 年 7 月 14 日在药审中心网站正式发布了《新冠肺炎疫情期间药物临床试验管理指导原则》[4]。

《新冠肺炎疫情期间药物临床试验管理指导原则》中强调，新冠肺炎药物临床试验需明确落实申办者的主体责任，申办者需按照《药物临床试验质量管理规范》和药物警戒要求开展临床试验，完善并提交合规和技术性文件，按照要求定期报告临床试验进展及安全性信息。药审中心对定期报送的信息进行实时评估和分析，促进建立高效的风险监测和沟通交流机制。

对于其他在研药物临床试验，根据风险获益情况，重新评估临床试验的启动和进行，强化临床试验过程中的安全管理，进一步加强风险控制措施，必要时暂停或终止临床试验。在临床试验过程中，可考虑探索采用数字化技术研究可行的替代方法和风险控制措施，最大限度减少或者消除受试者在试验过程中暴露于新冠的风险，同时，应保证临床试验质量和研究数据的可靠性和规范性[5-6]。

5　小结

为了应对新冠疫情，NMPA 对于新冠相关的药物（包括疫苗）启动了特别审评审批程序。对于新冠应急药物（包括疫苗）临床试验安全性监测也是

在这个背景下开展的,因此,与一般临床试验相比,监测工作更深入、更全面,具有更强的时效性。

探索建立了更加快捷、高效的临床试验信息监测报告机制和工作方式,保持应急工作状态,第一时间了解和掌握最新的试验进展信息及安全性信息,为国家疫情防控和科技攻关整体工作部署提供实时、全面、可靠的第一手数据。

安全性监测和评估方面除通常的 SUSAR 外,还包括 SAE 甚至 AE,这样可以更全面、深入地掌握安全性信息,并第一时间对异常信息进行排查,及早识别安全风险。如果按照常规仅监测 SUSAR,而不监测 SAE 和 AE,监管机构不可能那么早发现安全风险。不能及早调整试验方案,整个临床研究进程可能受到拖累。

对于试验进展信息,按照常规要求,一般为 30 个工作日内在药物临床试验登记与信息公示平台更新信息,且信息量较为有限。在新冠应急审批临床试验监测工作中,试验进展的信息量和内容均大大多于常规要求,同时,做到每天更新信息,以及时发现问题、解决问题,并且确保研审联动,尽最大努力推动了我国新冠疫苗整体研发进程。

6 分析

新冠应急审批药物(包括疫苗)临床试验进展及安全性监测工作,对于今后进一步深入开展基于风险的临床试验科学监管提供了更加全面、丰富的工作思路和实践经验,对于进一步健全完善我国药物(包括疫苗)临床试验监管制度具有积极的启示和借鉴意义。

同时,通过对于新冠应急审评审批临床试验进展及安全性的全面监测,也发现了目前申请人及研究者在药物(包括疫苗)临床试验实施及管理中存在的一些不合规、不规范、不科学的问题,这些问题对于临床试验风险最小化、保护受试者安全以及提高研发质量和效率、缩短研发进程存在显著的不利影响,尚需申请人强化规范和科学意识,进一步改进和提升相关工作。

[参 考 文 献]

[1] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法(国家市场监督管理总局令第 27 号)[EB/OL]. (2020 - 03 - 30)[2021 - 06 - 01]. http://gkml.samr.gov.cn/nsjg/fgs/202003/t20200330_313670.html.

[2] 国家药品监督管理局,国家卫生健康委员会. 国家药监局 国家卫生健康委关于发布药物临床试验质量管理规范的公告(2020 年第 57 号)[EB/OL]. (2020 - 04 - 26)[2021 - 06 - 01]. https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/20200426162401243.html.

[3] CDE. 关于发布《药物临床试验期间安全信息评估与管理规范(试行)》的通告(2020 年第 5 号)[EB/OL]. (2020 - 07 - 01)[2021 - 06 - 01]. http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=938b81c153eaf85e.

[4] CDE. 关于发布《新冠肺炎疫情期间药物临床试验管理指导原则(试行)》的通告(2020 年第 13 号)[EB/OL]. (2020 - 07 - 01)[2021 - 06 - 01]. http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=52016e68a65b6161.

[5] 周文菁,魏涵,卢燕,等. 临床试验药物信息化管理系统的流程设计与应用[J]. 今日药学,2020,30(2):132 - 134.

[6] 杨敏,程国华. 药物临床试验各环节的质量管理[J]. 中国现代应用药学,2019,36(15):1967 - 1971.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2021 - 08 - 09