

IV期临床试验规范化管理研究

王继年¹, 吴三兵¹, 潘荣华²

(1.安徽医科大学第一附属医院教育处,安徽 合肥 230022;2.安徽医科大学马克思主义学院,安徽 合肥 230022)

摘要:IV期临床试验在我国起步较晚,发展迅速,其研究意义和重要性也逐渐得到认可,但迅速发展的背后存在诸多应该防范的问题。明确IV期临床试验免费赠药问题、规范机构选择、扩大开展项目范围以及充分发挥机构及伦理委员会职能、强化IV期临床试验管理等方式,均可有效规范管理。

关键词:IV期临床试验;规范性;管理

中图分类号: R197

文献标志码: A

文章编号: 1671-0479(2016)03-184-004

doi:10.7655/NYDXBSS20160304

临床试验(clinical trial)是指任何在人体进行药物的系统性研究^[1]。将新药临床试验按照有序的方式逐步进行,称之为分期。通过对药物临床试验进行分期,可以让研究者在临床研究的不同阶段、在可利用的信息基础上,对药物的作用机制提出相关问题,并通过相应的结果来加以回答,以达到保护受试者的目的。临床试验通常分为I、II、III、IV期。各国对各个分期临床试验的要求有所不同^[2]。随着美国等西方国家药品监督管理部门要求所有新药均需开展IV期临床试验,以及我国参加国际多中心药物临床试验数量的骤增,带动了我国某些并未要求完成IV期临床试验的产品也启动了这项工作,促使我国IV期临床试验的开展由被动变为主动。

一、我国IV期临床试验概念的演变

1985年7月1日国家卫生部颁布的《新药审批办法》将临床试验分为三期进行。在人体进行新药的起始期,称为I期临床试验;II期临床试验是指对照治疗试验期及扩大的对照治疗试验期;新药试产后的安全性考察期则被称为III期临床试验。此时的III期临床试验是对新药进行社会性考察与评价,并重点了解长期使用后出现的不良反应和继续考察新药的疗效^[3-4]。

1999年4月22日国家药品监督管理局发布的《新药审批办法》第十二条将新药分为I、II、III、IV期。这是我国法规中首次提到IV期临床试验,并将其定义为新药上市后的监测。通过广泛使用来考察其疗效和不良反应,同时关注不良反应^[5]。

2002年10月15日国家药品监督管理局发布的《药品注册管理办法(试行)》第二十六条将IV期临床试验修改为,新药上市后由申请人自主进行的应用研究阶段。通过评价在普通或者特殊人群中服用新药的利益与风险关系,考察在广泛使用条件下药物的疗效和不良反应情况,以便进一步改进给药剂量等^[6-7]。

2005年2月28日国家食品药品监督管理局发布的《药品注册管理办法》第四二十四条将IV期临床试验再次修改为,新药上市后由申请人进行的应用研究阶段。以评价在普通或者特殊人群中使用的利益与风险关系、考察在广泛使用条件下的药物疗效和不良反应以及改进给药剂量等为目的^[8]。

2007年7月10日公布的《药品注册管理办法》第三十一条,将IV期临床试验最终定义为新药上市后应用研究阶段。目的是包括评价在普通或者特殊人群中使用的利益与风险关系,考察在广泛使用条件下药物的疗效和不良反应,以及改进给药剂量等^[9]。

基金项目:国家社会科学基金项目“我国人类遗传资源安全监管法律制度研究”(13BFX128)

收稿日期:2015-12-28

作者简介:王继年(1984-),男,安徽阜阳人,经济师;潘荣华(1970-),男,安徽无为,教授,博士,通信作者。

Ⅳ期临床试验的概念从首次提出,到逐步删除“新药上市后由申请人自主进行的应用研究阶段”这句话中的“自主”和“申请人进行的应用研究阶段”,表明我国对Ⅳ期临床试验正逐步重视和规范。

二、规范Ⅳ期临床试验重要性

(一)Ⅳ期临床试验意义重大

Ⅳ期临床试验是为了在实际应用中对新药的有效性、安全性做进一步的社会性考察,了解新药在最初广泛使用期内的药效、适应证、不良反应、治疗方案等方面情况,作为注册前临床试验的补充,对该药的临床价值做出进一步评价,指导合理用药^[10]。Ⅳ期临床研究是新药研发历程中,费用最高、历时最长的一个关键环节,其直接决定新药是否获得批准上市及研发是否成功。作为新药临床试验重要组成部分的Ⅳ期临床试验,是上市前三期临床试验的补充与延续。Ⅳ期临床试验在验证上市前临床试验结果的同时,可以纠正上市前临床试验的偏差、弥补缺少的相关信息、提供合理的依据^[11]。通过Ⅳ期临床试验可以发现药物的更多药理作用、作用特点和其他潜在的治疗作用。还可以通过扩大临床试验为药物提供更可靠的评价依据;通过以特殊患者为对象进行临床用药评价和合理给药方案;通过对不良反应进行有目的的专项考察,研究不良反应与试验用药的关系;通过补充临床试验,有重点地为补充适应证的安全、有效性进行观察等。Ⅳ期临床试验作为临床评价的一个重要过程,对于完善安全性信息、明确新药的有效性亦有重大意义^[12]。

(二)规范Ⅳ期临床试验的必要性

《药品注册管理办法》规定各期临床试验的最低病例数(试验组)要求为Ⅰ期20~30例,Ⅱ期100例,Ⅲ期300例,Ⅳ期要求最高,但也仅为2000例。由此可以看出,我国目前对上市前新药临床试验的病例规定偏少,需要在药物上市后在较大范围内,经过较严密的检测,故进行Ⅳ期临床试验即上市后的临床试验有其必要性。规范化管理Ⅳ期临床试验应引起监管部门、申办方、药物临床试验机构及伦理委员会的密切关注。少数不良反应案例会对试验完整客观的定论产生影响,只有进行规范的Ⅳ期临床试验,才能保证该新药的安全性^[13]。

2007年,《新英格兰医学杂志》发表的一篇针对42项临床研究进行的分析报告指出,葛兰素史克公司生产的糖尿病治疗药物文迪雅,在治疗Ⅱ型糖尿病方面,会增加患者心脏病死亡风险。2010年,《纽约时报》的一篇报道称,因为文迪雅会对心脏病患者

引起不良后果被建议停止销售,该报道使文迪雅事件再次发酵。2010年9月23日,FDA突然宣布,在认真权衡了文迪雅用药利弊后,为保护患者利益,将严格限制文迪雅的使用,文迪雅以后只能用于治疗其他药品不能控制病情的Ⅱ型糖尿病患者^[14-15]。“文迪雅事件”提示我们规范Ⅳ期临床试验实施的必要性。

三、Ⅳ期临床试验不规范 导致可能存在的风险

随着国内外对开展Ⅳ期临床试验重要性的认识不断增强,我国开展Ⅳ期临床试验的项目数也在不断增加。然而,由于我国开展Ⅳ期临床试验起步较晚,管理不够规范,在对药品上市检测起到积极作用的同时也存在着一些弊端。如研究的伦理审核机制不够规范,受试者的权益保护不充分,研究者对药品安全研究信息的完整和全面性有待于加强,以及不同方法学的药品研究结果存在差异等,都将引起临床工作者和管理者的关注。同时,如下潜在风险,更值得警惕。

(一)巧设试验方案,潜在逼迫购药

部分Ⅳ期临床试验不赠送试验用药,或者只赠送部分试验用药^[16]。由于所有临床试验均存在一定风险,故需要受试者自己购买试验用药的Ⅳ期临床试验一般不易被接受,招募受试者时会有困难,所以更多Ⅳ期临床试验选择部分赠药^[17]。这样既可以节约申办方成本,也可以吸引更多受试者参加试验。这种做法本无可厚非,但是有些试验用药的药效是有连续性的,有些药用过之后还可能产生药品依赖,如果受试者参加了此项试验,之前的免费试验用药使其病情有所好转,而后续用药不再赠送,受试者若不自费购买,则可能导致病情恶化,受试者则被迫购买后续试验药品。这种利用研究者和受试者的信息不对称,欺骗受试者的Ⅳ期临床试验,需要格外注意^[18]。

(二)绕过常规程序,变相销售药品

目前基本所有医院引进新品种的药品都要经过严格的程序。部分公司则打起了药物临床试验的主意。他们以开展新药的临床试验为幌子,钻Ⅳ期临床试验不必免费赠药的空子,绕过所有审查和招标程序,直接将药品出售给患者^[19]。这种“润物细无声”的销售方式,并没有起到Ⅳ期临床试验预期的目的,反而增加了患者的负担,应坚决抵制。

(三)变换销售形式,间接商业贿赂

在国家卫生计生委、国家中医药管理局制定了《加强医疗卫生行风建设“九不准”》,强力反腐,肃清

医疗腐败的大环境之下,以“开单提成”、“学术会议”等形式的腐败现象已被有效遏制,卫生行业的行风有明显改善。而有些原来在医院有药品销售的公司,有可能以邀请医生参加其公司Ⅳ期临床试验的形式,通过提高试验劳务报酬的手段变相给医生提成,从而达到多销售本公司药品的目的^[20]。这种变相的商业贿赂必须警惕。

四、规范Ⅳ期临床试验管理建议

通过Ⅳ期临床试验既可以验证前三期临床试验的结果,对之前的偏差进行纠正,又可以弥补前期研究缺乏的信息和资料,为药品临床合理应用提供实践经验和依据,开展好Ⅳ期临床试验既意义重大,又存在风险。如何规范管理好Ⅳ期临床试验这把“双刃剑”,更好地为人民群众的健康服务,促进医学的发展,笔者提出如下建议。

(一)规范Ⅳ期临床试验免费赠药问题

试验用药是否免费,是规避Ⅳ期临床试验风险不可回避的话题。1999年的《新药审批办法》、2002年的《药品注册管理办法(试行)》及2005年的《药品注册管理办法》都将Ⅳ期临床试验排除在免费提供临床研究用药之外。2007年的《药品注册管理办法》则删除了“Ⅳ期临床试验除外”的条文^[5-7]。根据2003年9月1日起施行的《药物临床试验质量管理规范》(以下简称GCP)第三条规定进行各期临床试验,都必须按此规范执行。第三十二条也提出,申办者除了负责发起、申请、组织、监查和稽查临床试验外,还需提供试验经费^[1]。因此,Ⅳ期临床试验申办方理应免费提供试验用药。有人则认为国家没有明确Ⅳ期临床试验必须免费提供试验用药,故不是必须赠药。建议相关部门在修订相关法规时明确表述。目前,对于不免费提供试验用药的Ⅳ期临床试验项目,药物临床试验机构及伦理委员会应严格把关。

(二)规范Ⅳ期临床试验机构选择问题

2002年的《药品注册管理办法(试行)》及2005年的《药品注册管理办法》都规定“药物临床试验在获批后,申请人应当在具有药物临床试验资格的机构中选择,共同商定临床试验的负责单位、主要研究者和参加单位”。2007年的《药品注册管理办法》也明确指出“药物临床试验批准后,申请人应当从具有药物临床试验资格的机构中选择承担药物临床试验的机构”^[5-7]。由于Ⅳ期临床试验为上市后应用研究阶段,并非全部为了药品注册,比如药品补充申请,有时也会被要求完成Ⅳ期临床试验。所以很多人认为Ⅳ期临床试验没有要求必须在具有药物临床试验

资格的机构进行。根据2003年9月1日起施行的GCP第三十三条规定“申办者选择临床试验的机构和研究者,认可其资格及条件以保证试验的完成”就可以。建议规范Ⅳ期临床试验应选择在具有药物临床试验资格的机构进行,负责单位最好为参加该药品Ⅱ、Ⅲ期临床试验的研究单位,或至少明确参研单位要超过半数以上为具有药物临床试验资格的机构。这既是对其既往劳动成果的肯定,选择熟悉药理特性与临床试验过程的机构,也更有利于控制Ⅳ期临床试验的质量。

(三)规范扩大开展Ⅳ期临床试验项目范围

《药品注册管理办法》规定:对于中药、天然药物注册,属注册分类1、2、4、5、6的新药,以及7类和工艺路线、溶媒等有明显改变的改剂型品种,应当进行Ⅳ期临床试验。对化学药品注册要求,Ⅳ期临床试验应当充分考虑该类药品的可变因素,完成足够样本量的研究工作。对生物制品注册、药品补充申请注册、药品再注册等未对Ⅳ期临床试验做相关要求。部分企业为了减少投资成本和投资周期,不会主动开展Ⅳ期临床试验。少了上市后的评价阶段,新药的安全性则少了一重保障。建议国家食品药品监督管理局,强制要求所有新药均需开展Ⅳ期临床试验,进一步加强药品安全性监管。

(四)强化机构及伦理委员会职能,注重审查的科学性和伦理性

加强对药物临床试验机构的管理,是保证药物临床试验过程规范,结果科学可靠,保护受试者权益并保障其安全的有效手段,亦是保证药物临床研究质量的重要措施^[21]。机构伦理委员会是把受试者的利益放在首要位置,加强对申办者、研究者、研究机构的监督,旨在保证药物临床试验符合科学和伦理道德要求,保护受试者的权益、安全和健康的组织^[22]。

在伦理审查过程中重点关注在对照组中使用安慰剂的受试者安全问题、如何确定合适样本量问题、充分评估风险收益比问题、双盲试验中受试者利益问题、人类遗传物质保护问题等方面,加强其对Ⅳ期临床试验的准入管理^[23]。通过受理受试者抱怨、实地访谈、跟踪审查等方式,全面加强质量监督。通过各渠道共同把关,促进Ⅳ期临床试验健康、有序发展。

(五)充分发挥GCP在规范Ⅳ期临床试验管理中的作用

GCP在促进临床合理用药、监测药物不良反应、规范医疗机构开展临床试验发挥了重大作用。GCP的核心包括伦理原则和科学性,伦理原则主要体现在对受试者的权益保障,确保其不受伤害,而科学

性则要求在开展临床试验的全过程中有科学的程序 and 标准。以保障临床试验的可靠性和重现性^[11]。通过严格执行 GCP 和大规模的培训,强化申办者、研究者、检查者的法规意识,明确各方职责,规范操作流程,确保IV期临床试验在各流程和环节安全可靠。

尽管在IV期临床试验实施过程中存在诸多问题,但只要科学合理地完善相关的法规制度,并严格按照规范执行,就能保证IV期临床试验安全有效地实施,最终保障人民群众安全、有效的用药。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局. 药物临床试验质量管理规范[J]. 中药研究与信息, 2004, 6(3): 8-19
- [2] 颜崇超. 医药临床研究中的数据管理[M]. 北京: 科学出版社, 2011: 3
- [3] 毕勤荪. 新药的研究与管理(二)[J]. 脏器生化制药, 1982(4): 57-72
- [4] 卫生部. 新药审批办法 [J]. 中华人民共和国国务院公报, 1999, 21(17): 701-710
- [5] 国家药品监督管理局. 新药审批办法 [J]. 中华人民共和国国务院公报, 1999(17): 701-710
- [6] 国家药品监督管理局. 药品注册管理办法(试行)[J]. 中药研究与信息, 2002, 4(12): 10-21
- [7] 王海南. 新旧法规中中药新药临床试验分期的比较[J]. 中国新药杂志, 2004, 13(1): 55-58
- [8] 国家食品药品监督管理局. 药品注册管理办法[J]. 中国药品标准, 2005, 6(3): 4-18
- [9] 国家食品药品监督管理局. 药品注册管理办法[J]. 中国药品标准, 2005, 6(3): 4-19
- [10] 刘绍贵, 廖庆文, 欧阳荣, 等. 现代中医院药事管理学[M]. 长沙: 中南大学出版社, 2005: 444-445
- [11] 吴晔, 曹莉莉, 万征. GCP 培训在药品上市后安全性评价工作中的作用[J]. 中国药物评价, 2013, 30(5): 302-304
- [12] 沈雯, 胡思源, 钟成梁. 儿童中药新药IV期临床试验设计的几点思考 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(3): 207-209
- [13] 陶婷婷. “文迪雅事件”带给我们的思考 [J]. 中国处方药, 2010(3): 13
- [14] 周礼婷. 十大科技新闻 [J]. 中国医院院长, 2011, 21: 98-99
- [15] 郭启煜. 文迪雅事件的回顾与反思 [J]. 糖尿病之友, 2011(8): 40-41
- [16] 李蕊, 卢根娣, 洪涵涵. 药物临床试验中受试者用药依从性评估方法[J]. 现代医药卫生, 2010, 26(21): 3332-3334
- [17] 孙涛. 欧盟医药管理局对新抗菌药物临床试验策略和设计的考虑 [J]. 中国临床药理学杂志, 2008, 24(3): 280-284
- [18] 胡丹荔, 张象麟. 信息不对称在药物临床试验中的表现与对策[J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 10(10): 744-748
- [19] 熊樱, 吴笑春, 辛华雯. 临床试验用药物与应急信件管理中易忽略的问题与对策[J]. 中国药师, 2011, 14(6): 868-870
- [20] 邹薇, 赖玥. 药品市场中商业贿赂的经济学分析: 一个不完备信息的博弈模型[J]. 武汉大学学报(哲学社会科学版), 2010, 5(5): 761-769
- [21] 国家食品药品监督管理局. 药物临床试验机构资格认定办法(试行)[Z]. 2004
- [22] 王继年, 潘荣华, 杨芳. 医院药物临床试验机构伦理委员会规范化管理中的问题与对策[J]. 辽宁医学院学报(社会科学版), 2014, 12(1): 11-14
- [23] 蔡菁菁, 黄志军, 袁洪. 关于药物临床试验伦理问题的思考[J]. 医学与哲学, 2007, 28(10): 71-72, 74

Research on standardized management of the phase IV clinical trial

Wang Jinian¹, Wu Sanbing¹, Pan Ronghua²

(1. Education Office, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022; 2. School of Marxism, Anhui Medical University, Hefei 230022, China)

Abstract: The phase IV clinical trial in China is making a rapid progress despite its late start and its research significance and importance have been recognized gradually. There exist many problems behind the rapid development, while these could be effectively managed and solved by the further definitude of free medicine in the phase IV clinical trial, selection of regulatory institutions, expansion of project scope, development of institutions and ethics committee functions and reinforcement of the IV clinical trial management.

Key words: phase IV clinical trial; standardability; management