

# 关于非注册类临床试验用于药品注册审评的几点思考

唐慧鑫<sup>1</sup> 秦晓瑞<sup>2</sup> (通讯作者)

1. 泰州医药高新技术产业园区新药申报服务中心 江苏 泰州 225300

2. 上海南翔精准医疗产业园 上海 201802

**摘要** 我国的细胞治疗技术在近些年的发展十分迅速,有关临床试验的规模和数量也呈现爆炸式增长的趋势,越来越多的企业及研究机构通过非注册类的临床实验累积了许多人体的研究数据。在对新药研究提交申请时如何对这些数据进行充分的运用是如今制药企业及试验监管部门关注的共同问题。本文将细胞技术为例从多角度讨论在药品的注册审核中需要注意的问题,希望能为完善和规范管理模式及注册申报提供思路。

**关键词** 非注册类临床试验;药品注册审评;注册审核

## 引言

我国与第三类医疗技术有关的非注册类临床试验的数量在近些年来不断增长,其中有许多与基因治疗以及细胞技术有关的临床试验研究,其涵盖了包括瘤苗治疗、基因治疗和干细胞移植等在内的多项技术。许多相关机构和企业通过一系列非注册类临床试验的研究,积累了许多与基因和细胞治疗相关的临床经验和数据。在对药品进行申报注册时,该如何合理利用这些数据,已经成为相关监管部门和产业界共同关注的问题。本文将细胞的治疗产品为例证,分别从试验数据的质量、试验的合规性、试验的稳定性的方面对药品注册审评时非注册类临床试验数据的应用展开讨论,以期能为完善和规范药品注册申报提供新思路。

## 1 临床数据应用于药品注册时应该注意的问题

### 1.1 保证生产技术的稳定性

对产品的参数进行明确以及进行合理的质量监控是进行临床试验的前提条件<sup>[1]</sup>。健康人体或患者本人是细胞的治疗产品的原材料,而这些原材料的个体性差异往往较大,这可能会对产品特征和质量的一致性造成不利影响,所以,需要对其生产工艺进行严格的控制并根据不同产品的不同特点制定适合的质量监控对策。只有产品的质量在误差允许的范围内保持相对稳定,避免因不同批次的产品的质量差异导致临床结果偏倚可能性的出现,才能确保临床数据的可分析性。同时还需要对不同阶段的产品质量及工艺参数进行明确,使得临床试验在药物注册时更具有参考价值<sup>[2]</sup>。除此之外,如果临床试验样品和用于药物注册的细胞产品的生产工艺发生了一定的变更,研究者可以通过对试验质量的可比性原则探究工艺变更对产品产生的质量方面的影响,同时分析变更前、后的产品质量对人体有效性及安全性产生的影响,为药品注册提供临床数据。

### 1.2 临床试验的合规性

临床实验的合规性主要分为以下几类。①伦理性及知情原则。临床试验需要考虑的首要条件就是受试者的安全和利益是否受到相应保障,人权的保障比社会及科学的获益更加重要。所以在临床实验中,如果试验研究者及发起人通过与医学伦理相悖或违反法律的手段在受试人不知情的前提下在其体内进行试验,哪怕试验对产品疗效及安全性进行了相应证明,能否在药品注册中运用该数据也是需要商榷的。②对受试者的保护。受试者在进行临床实验时必须受到充分的保护,并充分尊重受试者的自我意愿,对其身体情况进行评估,根据已有的数据进行分析,科学的对每个受试人的试验方式进行选择,选择风险性较低的并且最适合该受试人身体情况的临床实验,保护受试人安全<sup>[3]</sup>。③数据的真实性。对非注册类临床实验的数据真实性检测十分重要,如果临床实验的研究者或者发起希望能够

将试验结果运用于药品审评注册中,就必须对数据真实性全权负责。

### 1.3 对临床数据的处理

对临床数据的处理主要包括两方面的内容:①数据的质量保障。对所有信息都必须准确无误的记录在病例报告表(CRF)<sup>[4]</sup>。该表应该对试验采集的信息进行完整记录,包括受试人的人口统计学信息、试验前后的各种生命体征、病史及诊疗情况、治疗效果指标、实验室中的一系列检查、合并用药的情况、不良反应、药物的回输和制备情况、日期和时间、受试者的完成情况这一系列的数据进行准确无误的记录。②数据的信息化保存与分析。每一个药物的受试者的信息都要完全记录在CRF表中,且对每一个药物的注册申请都需要进行大量的临床实验,而临床试验的过程往往又是十分繁复的,因此试验的数据是十分巨大且庞杂的,人工在对数据进行分析及处理时,工作量过大以及数据过于精细,使得人力难以进行妥善的保存及准确的分析,于是可以利用现代化方式对数据进行妥善保存,留有备份,并用信息化方式对已有数据进行整合,形成一个临床试验的小型数据库,用现代网络技术对数据库中数据进行总结及分析,并得出相关结论,用于药物注册的申请中。

## 2 结束语

当基因和细胞的非注册类临床实验的数据被应用于药品申报注册审核中时,不仅要满足技术和监管的要求,同时,对其临床数据也提出了更高的要求<sup>[5]</sup>。总的来说应该从数据管理、临床合规性和药学的一致性这三个方面进行考虑。药学的一致性是指试验数据能够被应用于注册审核的前提条件,试验合规性及数据的高质量管理是必要条件。只有做好这些才能将临床实验的数据更好地应用于药品注册中,促进我国医药事业的发展,使患者的用药安全性及有效性得到坚实保障。

## 参考文献

- [1] 高建超,韦薇,黄云虹,等.非注册类临床试验用于药品注册审评的几点思考[J].中国新药杂志,2018,27(11):1249-1253.
- [2] 赵晨阳,杨焕,高晨燕.美国拓展性使用试验药物的现状及对我国的启示[J].中国新药杂志,2019,28(15):1836-1840.
- [3] 王兰明.深化医疗器械注册管理改革,促进医疗器械产业健康发展[J].中国食品药品监管,2019,(11):60-64.
- [4] 高建超,黄云虹,王洪航,等.CAR-T细胞治疗淋巴瘤造血系统恶性肿瘤临床试验设计相关问题的考虑[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2019,26(8):833-836.
- [5] 左书凝,赵明.药物临床试验中纳入弱势对象作为受试者相关问题的思考及审评实践[J].中国临床药理学杂志,2018,34(15):1744-1747.