

对研究者发起的临床研究的认识和思考

杨志敏¹, 耿莹², 高晨燕¹

(1 国家食品药品监督管理局药品审评中心, 北京 100038;

2 首都医科大学附属北京安定医院药物临床试验机构, 北京 100088)

[摘要] 随着药物研发全球化趋势的加剧和我国药物创新能力的不断增强, 近年来我国的临床研究数量呈递增趋势, 其中由研究者发起的各类研究已开始占有越来越重要的地位。研究者发起的临床研究是医学研究的重要组成部分, 有助于新药或新治疗策略的检验和发展, 与制药企业发起的临床试验并行, 互为补充。越来越多的中国临床工作者渴望了解这种医学研究方式, 并希望参与其中。本文主要以欧美为例, 介绍各国的研究者发起临床研究的监管模式和思路, 力求为制定和完善我国的相关法律法规体系提供参考。

[关键词] 研究者发起; 临床研究; 法规; 监管

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** C **[文章编号]** 1003-3734(2014)04-0387-04

Understanding and thinking about investigator-initiated clinical trials

YANG Zhi-min¹, GENG Ying², GAO Chen-yan¹

(1 Center for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100038, China;

2 Drug Research Institute, Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China)

[Abstract] With the intensifying globalization in drug research and development as well as the increasing new drug innovation, the number of clinical studies is growing in China these years. In these studies, the investigator-initiated clinical trials began to take an increasingly significant position. Investigator-initiated clinical trials represent an important portion of medical research, and are a beneficial complement to industry clinical trials in testing and developing the new drugs or devices. More and more Chinese clinical staffs are hoping to know it and get involved. We reviewed the regulatory mode and ideas for investigator-initiated clinical trials in other countries, especially in Europe and America, to provide reference for the development and improvement of relevant laws and regulations in China.

[Key words] investigator-initiated; clinical trials; laws; regulation

随着药物研发全球化趋势的加剧和我国药物创新能力的不断增强, 近年来在我国开展的临床研究数量呈递增趋势。据统计, 2005-2010 年我国共有 1 999 项临床研究在美国 ClinicalTrials. Gov 进行注册, 其中 2005 年为 144 个, 2006 年为 198 个, 2007 年为 278 个, 2008 年为 368 个, 2009 年为 466 个, 2010 年为 545 个, 登记的研究中大部分为研究者或

学术机构发起的临床研究 (investigator-initiated clinical trial, IIT)。从总体数量分析, 除了以药品注册为目的的临床研究之外, 由研究者发起的各类研究已开始占有越来越重要的地位。另一方面, 由于越来越多的临床单位参与或主导高水平的国际多中心研究, 如 IPASS 研究、INTEREST 研究、EACH 研究, 获得国际学术界和同行的高度认可, 更加激发了国内研究者开展临床研究的热情, 从而不断探索和研究更多更好的治疗方案, 获得更加充分和科学的研究数据, 通过循证医学方法提升临床治疗水平, 为患者带来更多临床获益。

[作者简介] 杨志敏, 女, 主任药师, 从事药品技术审评。联系电话: (010)68586793, E-mail: yangzhm@cde.org.cn。

[通讯作者] 高晨燕, 女, 主任药师, 从事药品技术审评。联系电话: (010)68585566-579, E-mail: gaocy@cde.org.cn。

目前我国对研究者发起的临床研究的认识和监管工作刚刚起步,研究和借鉴国外的管理模式是现阶段必要的工作。为此,本文就欧美等国家和地区研究者发起研究的相关情况进行概要性介绍,力求为制定和完善我国的相关法律法规体系,提高我国研究者发起研究的管理水平和研究质量发挥一定作用。

1 定义

IIT 是指由研究者申请发起的一个或一系列临床研究^[1]。其与制药公司发起的临床研究最大区别在于,IIT 中制药公司不承担主导角色和申办者职责,仅直接或间接提供试验药、对照药或部分经费^[2-3]。其研究范围常常是制药企业申办的研究(industry-sponsored trial, IST)未涉及的领域,例如罕见病研究、诊断或治疗手段比较、上市药物新用途等。研究者发起的临床研究与制药企业发起的临床研究并行,互为补充,才能更好地推进药物研究的深度和广度,更多地获得研究数据,为循证医学提供依据^[4]。

2 各国研究者发起的临床研究监管现状

2.1 美国

美国 FDA 将临床研究分为新药临床试验(investigational new drug, IND)和非注册临床试验(Non-IND)。IND 试验需在获得 FDA 许可并经机构审查批准后方可开始,并在 FDA 的监管下开展;Non-IND 试验只需通过机构审查批准,即可在研究所中心监管下开展,并不需要另行通知 FDA。该体系下,IIT 也被分为 IND-IIT 和 Non-IND-IIT,IND-IIT 需递交 IND 申请;Non-IND-IIT 研究的发起和实施不受 IND 法规约束,无需向 FDA 申报,但需要通过机构审查后进行,由大学和医院等学术机构自行管理,知情同意过程符合美国联邦法规 21 CFR 56 和 50,并且在美国进行的试验需要在 ClinicalTrials.gov 上注册。在该模式下,Non-IND 试验得到的数据一般情况下不能用于申报注册^[5-6]。

IIT 包括上市后说明书内使用的研究、上市后超说明书使用的研究以及新药研究。其中上市后说明书内使用的研究为 Non-IND-IIT;上市后超说明书使用的研究需首先判断是否符合豁免 IND,如符合,则不需要递交 IND 申请。新药研究即 IND-IIT,其申报监管均需按照 FDA 的相关要求进行。对于试验用药为已上市药品的临床研究,豁免 IND 需满足以下所有条件:① 试验不为申请新适应症提供支持或为药品说明书的重大改动提供依据。② 试验不为处

方药广告中重大改动提供支持。③ 试验不涉及给药途径、剂量、受试人群或者其他显著增加用药风险的因素。④ 试验操作符合 21 CFR 50 和 56 部分关于机构审查委员会和知情同意的条款。⑤ 试验按照 § 312.7 规定(研究性新药的推广与收费)执行^[7]。以上豁免条件,①,②,④,⑤适用于所有的临床试验,而③则与试验方案和应用领域直接相关。如在肿瘤领域,医生对说明书上的推荐使用剂量进行调整,在没有其他有效替代治疗方案的情况下使用新的联合用药方案,都是临床实践中常见的情况。

为更好利用研究数据,使更多肿瘤患者能尽早获益,FDA 出台了更为详细的专门针对肿瘤领域的豁免 IND 补充指南^[8]。该指南提出,拟开展的“不用于注册或商业目的、基于文献或者临床经验、研究者和所在审查机构(IRB)认为不会显著地增加受试者风险”的临床试验,可由研究者决定是否递交 IND 申请,如研究者不能确定,可以向 FDA 咨询,FDA 认为可豁免 IND 后将通过邮件通知研究者。

2.2 欧盟

IIT 在欧盟管理体系中属于“非商业化”临床研究(non-commercial trial)。欧盟各国针对临床研究的管理法规并不因申办人是研究者还或是制药厂商而有所区别,所有干预性研究(interventional clinical trial)都必须向所在成员国药政管理部门递交临床研究申请(clinical trial application, CTA);所有临床试验须获得成员国药政管理部门批准和伦理批件后进行,申办者向药政管理部门报告可疑非预期严重不良反应(suspected unexpected serious adverse reaction, SUSAR),且须有保险/赔偿措施等^[9-11]。IIT 中制药厂商不承担申办者职责,但会根据研究申办者的申请信提供试验用药,并在研究结果发表前参与结果的审阅。

欧盟的管理方式优势是能够使所有研究保持较高的水准和质量,不足是申报手续繁琐,监察稽查要求严格,给发起学术研究的研究者造成了很大负担。因此,2005 年欧盟出台的指令 2005/28/EC 提出,成员国“应考虑到学术型研究的特殊性”^[12],对于由研究者发起、一定条件下进行的非商业化研究,GCP 的某些细则可以简化或参考其他等同的方法。同年,欧盟出台了针对非商业性研究的“具体办法”指南草案^[13]。该草案提出了一些关于 GCP 细节应用的具体细节:在符合特定标准的情况下,申办者可以向所在国药品管理部门递交“简化临床试验申请(simplified investigational product dossier, IMPD)”。

这些特定标准包括:①申办者是大学、医院、公共科学机构、非盈利学会组织、病患者组织,或者是研究者个人。②试验数据属于符合第一条中的研究者(申办者是大学、医院、公共科学机构、非盈利学会组织、病患者组织,或者是研究者个人)所有。③申办者不得允许第三方将其将试验数据用于注册或者其他商业目的。④试验设计、实施、存档和报告由申办者负责。⑤该类临床研究不作为某种药品上市许可申请的材料一部分。另外,制药企业向研究提供的具体支持须告知伦理委员会和成员国药品管理部门。然而,这部“具体办法”在欧盟各成员国并未得到实施,其中最大的争议是,该指南不建议研究者发起的临床研究数据用于注册^[14]。

2.3 其他国家 其他国家的监管模式或与美国类似,或与欧盟类似,或介于二者之间。如日本的 IIT 管理根据临床研究数据是否用于新药注册,将临床试验分为注册试验和非注册试验分类管理^[15];英国虽然是欧盟国家,但在将欧盟管理法规纳入本国法规时,采用了更灵活性的办法,实现了一定程度的分层管理;澳大利亚对于 IIT 的管理则采用了折中的模式,研究者先向伦理委员会递交申请,由机构审评委员会审核后再决定该试验是否向药政管理部门递交临床试验申请^[14]。

3 国内 IIT 管理现状

目前国内暂无明确针对 IIT 的相关法规,但基本管理模式与美国类似,即对于新药临床研究以及药物上市后扩大适应症等可能增加受试者风险的研究,无论发起者是制药企业还是研究者或学术机构,均应向国家食品药品监督管理局递交新药试验申请,批准后在 CFDA 的监督下实行并定期提交相关研究资料。其他不增加受试者用药风险、或用药风险已有文献或临床实践支持的 IIT,可以通过研究者所在机构学术专业委员会和伦理委员会审评批准后,并在上述机构的监管下进行。

国内一些机构对于 IIT 的申请流程及监管也有详细规定,如中国医学科学院血液学研究所血液病医院制定了《研究者发起的临床研究暂行管理办法》^[16],中山大学肿瘤防治中心制定了《研究者发起的临床试验运行管理制度和流程》等^[17]。以上《管理办法》或《管理制度和流程》均以 GCP 规范为基础,内容涉及申请流程、数据管理、是否接受制药企业资助等多个方面,以保证研究的科学性和受试者的权益。

对于 IIT 数据的使用,CFDA 颁布的《已上市抗

肿瘤药物增加新适应症技术指导原则》中指出^[18],高质量的 IIT 结果也可以作为支持批准增加新适应症的重要参考,但须满足以下要求:临床研究机构应具有国家有关 GCP 法规要求的相应资质并有丰富的临床研究经验;主要研究者(principal investigator, PI)也应具有国家有关 GCP 法规要求的相应资质和丰富的临床研究经验,并在同行评议中获得较高学术地位;提供的资料应包括伦理委员会批件、详细的方案、研究数据(例如:病例记录表,CRF)、临床研究报告和统计分析报告;该研究应有严格、规范的质量管理体系,监查、稽查程序和记录。EACH 研究结果支持奥沙利铂上市后研究用于肝癌适应症的申请就是一个成功的案例。

4 小结

IIT 是药物全生命周期中的重要研究内容,也是促进对药物和治疗方法新认识的重要手段之一。对于此类研究的管理法规既要确保研究的科学性和受试者的利益不受侵害,又要具备一定的灵活性,从而充分调动研究者的积极性,开展高质量、高水平的临床研究,从而转化科研成果进一步促进药物研发。目前各国针对 IIT 的管理法规和模式有很大差异,但总体呈现出依据研究对受试者的风险大小进行分类、或按照药品上市许可和已有医疗实践状况进行风险分层管理的趋势,兼顾科学和伦理,平衡促进和监管。

值得借鉴的是,各国的临床研究协作组等学术机构也在 IIT 的监管中发挥了重要作用,以美国、欧洲为例,各个协作组本身设有临床研究监管体系,不仅保证了临床研究的质量,还为研究者提供研究申报相关的法律法规咨询,成为 IIT 监管体系不可缺少的一部分。

目前各国对 IIT 日益重视,但由于 IIT 的特殊性,如发起者研究水平的差异,各研究中心审核力度和能力的不同,研究数据的质量保证和管理能力的差异等问题,为其监管带来了一定困难,需要我国充分考虑我国实际情况的基础上,借鉴已有经验,建立符合我国现阶段实际情况的管理体系。

[参 考 文 献]

- [1] SATO Y. Investigator-initiated clinical trials development, conduct, and management [EB/OL]. (2013-12-03). http://www.socra.org/pdf/200305_Investigator-Initiated_Clinical_Trials.pdf.
- [2] SUVARNA V. Investigator initiated trials (IITs) [J]. *Perspect*

Clin Res, 2012, 3(4):119-121.

[3] BERGMANN L, BERNIS B, DALGLEISH AG, *et al.* Investigator-initiated trials of targeted oncology agents: why independent research is at risk? [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(8): 1573-1578.

[4] TYNDALL A. Why do we need noncommercial, investigator-initiated clinical trials[J]. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2008, 4(7): 354-355.

[5] HOLBEIN MEB. Understanding FDA regulatory requirements for investigational new drug applications for sponsor-investigators [J]. *J Invest Med*, 2009, 57(6): 688-694.

[6] ARBIT HM. Investigator-initiated research [J]. *J Clin Res Best Pract*, 2008, 4(6): 1-6.

[7] FR. Code of federal regulations title 21 part 312.2(b) [EB/OL]. (2013-04-01)/[2013-12-03]. <http://www.fda.gov>.

[8] CDER/CBER. FDA Guidance for Industry. IND exemptions for studies of law-fully marketed drug or biological products for the treatment of cancer [EB/OL]. (2004-01-15)/[2013-12-03]. <http://www.fda.gov>.

[9] MCMAHON AD, CONWAY DI, MACDONALD TM, *et al.* The unintended consequences of clinical trials regulations [J]. *PLoS Med*, 2009, 6(11): e1000131.

[10] HARTMANN M, HARTMANN-VAREILLES F. The clinical trials directive: how is it affecting Europe's noncommercial research [J]. *PLoS Hub for Clinical Trials*, 2006, 1(2): e13.

[11] CIUMAN RR. Sponsor-investigator-relationship: challenges, recent regulatory developments and future legislative trends [J]. *Health*, 2011, 3(12): 772-781.

[12] The Commission of the European Communities. Commission directive 2005/28/EC of 8 April 2005 [EB/OL]. (2005-04-09)/[2013-12-03]. <http://www.ema.europa.eu>.

[13] The Commission of the European Communities. Draft guidance on "specific modalities" for non-commercial clinical trials referred to in commission directive 2005/28/EC laying down the principles and detailed guidelines for good clinical practice [EB/OL]. (2006-07-27)/[2013-12-03]. <http://ec.europa.eu>.

[14] OECD. OECD Recommendation on the governance of clinical trials 2012 [M]. France: World Bank-free PDF, 2012: 7-30.

[15] IMAMURA CK, TAKEBE N, NAKAMURA S, *et al.* Experimental therapies: investigator-initiated cancer trials with INDs for approval in Japan [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2010, 7(3): 127-128.

[16] 中国医学院血液学研究所血液病医院, 研究者发起的临床研究暂行管理办法 [EB/OL]. (2011-04-12)/[2013-12-03]. <http://www.chinablood.com.cn/system/2011/04/12/010076926.shtml>.

[17] 中山大学肿瘤防治中心, 研究者发起的临床试验运行管理制度和流程 [EB/OL]. (2011-12-03)/[2013-12-03]. http://old.sysucc.org.cn/cn/department/gcp/researcher/detail_82.html.

[18] 国家食品药品监督管理总局药品审评中心. 已上市抗肿瘤药物增加新适应症技术指导原则——(二) 临床研究数据的来源 [S]. 2012.

编辑:王宇梅/接受日期:2013-12-19



(上接第 376 页)

[12] LAM AM, MURAKAMI E, ESPIRITU C, *et al.* PSI-7851, a pro-nucleotide of beta-D-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyluridine monophosphate, is a potent and pan-genotype inhibitor of hepatitis C virus replication [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(8): 3187-3196.

[13] MURAKAMI E, TOLSTYKH T, BAO H, *et al.* Mechanism of activation of PSI-7851 and its diastereoisomer PSI-7977 [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(45): 34337-34347.

[14] ELFIKY AA, ELSHEMEY WM, CAWAD W A, *et al.* Molecular modeling comparison of the performance of NS5b polymerase inhibitor (PSI-7977) on prevalent HCV genotypes [J]. *Protein J*, 2013, 32(1): 75-80.

[15] RODRIGUEZ-TORRES M, LAWITZ E, KOWDLEY KV, *et al.* Sofosbuvir (GS-7977) plus peginterferon/ribavirin in treatment-naive patients with HCV genotype 1: a randomized, 28-day, dose-ranging trial [J]. *J Hepatol*, 2013, 58(4): 663-668.

[16] GENTILE I, BORGIA F, BUONOMO AR, *et al.* A novel promising therapeutic option against hepatitis C virus: an oral nucleotide NS5B polymerase inhibitor sofosbuvir [J]. *Curr Med Chem*, 2013, 20(30): 3733-3742.

[17] GANE EJ, STEDMAN CA, HYLAND RH, *et al.* Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(1): 34-44.

[18] OSINUSI A, MEISSNER EG, LEE YJ, *et al.* Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2013, 310(8): 804-811.

[19] KOWDLEY KV, LAWITZ E, CRESPO I, *et al.* Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naive patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2013, 381(9883): 2100-2107.

[20] JACOBSON IM, GORDON SC, KOWDLEY KV, *et al.* Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(20): 1867-1877.

[21] LAWITZ E, GANE EJ. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(7): 678-679.

[22] LAWITZ E, LALEZARI JP, HASSANEIN T, *et al.* Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naive patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(5): 401-408.

[23] ZENG QL, ZHANG JY, ZHANG Z, *et al.* Sofosbuvir and ABT-450: terminator of hepatitis C virus? [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(21): 3199-3206.

[24] VISPO E, BARREIRO P, SORIANO V. Pharmacokinetics of new oral hepatitis C antiviral drugs [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2013, 9(1): 5-16.

[25] DENNING J, CORNPROPST M, FLACH SD, *et al.* Pharmacokinetics, safety, and tolerability of GS-9851, a nucleotide analog polymerase inhibitor for hepatitis C virus, following single ascending doses in healthy subjects [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(3): 1201-1208.

编辑:王宇梅/接受日期:2013-01-09

