

药物临床研究设计及实施规范解读 ——基于《E8 (R1)：临床研究的一般考虑》

柏小寅, 杨红

中国医学科学院北京协和医院消化内科, 北京 100730

通信作者: 杨红, E-mail: yangh@pumch.cn

【摘要】随着我国药物研发和临床研究水平的不断提高, 所涉及的药物临床试验范围不断扩大, 临床研究设计和实施规范的重要性亦逐渐受到重视。2021年10月, 国际人用药品注册技术协调会对原有药物临床研究指导原则进行了首次修订, 即《E8 (R1)：临床研究的一般考虑》, 我国国家药品监督管理局近期决定将于2023年7月起使用该原则指导药物临床试验。本文主要从临床工作者的角度对该指导原则的修订背景和重要内容进行解读, 并结合我国现有的药物临床研究指导原则实施情况进行分析和讨论, 旨在为更好地进行药物临床研究设计与实施提供参考。

【关键词】 药物研发; 临床研究; 指导原则; 研究设计; 解读

【中图分类号】 R181.1; R9 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2023)01-0081-05

DOI: 10.12290/xhyxzz.2022-0611

Interpretation of Guidance for the Design and Implementation of Drug Clinical Studies: Based on *E8 (R1) : General Considerations for Clinical Trials*

BAI Xiaoyin, YANG Hong

Department of Gastroenterology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences &
Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: YANG Hong, E-mail: yangh@pumch.cn

【Abstract】 As clinical research and drug development in China continue to advance, greater attention has been paid to the value of clinical research guidelines. The first revision of the original E8 recommendations (R1), “General Considerations for Clinical Research” was made by the International Council for Harmonization in October 2021. Our National Medical Products Administration has recently opted to implement the rules beginning from July 2023. In order to provide useful references for improved design and execution of drug clinical studies in China, this paper primarily interprets the fundamental background and revision of E8 (R1) from the perspective of clinical workers. It also analyzes and discusses the application of the current clinical study guidelines in China.

【Key words】 drug research and development; clinical research; guideline; study design; interpretation

Funding: National High Level Hospital Clinical Research Funding (2022-PUMCH-C-018, 2022-PUMCH-A-074)

Med J PUMCH, 2023, 14(1): 81-85

基金项目: 中央高水平医院临床科研业务费 (2022-PUMCH-C-018, 2022-PUMCH-A-074)

引用本文: 柏小寅, 杨红. 药物临床研究设计及实施规范解读: 基于《E8 (R1)：临床研究的一般考虑》[J]. 协和医学杂志, 2023, 14(1): 81-85. doi: 10.12290/xhyxzz.2022-0611.

近年来,我国在药物临床试验方面进行了诸多改革与布局,并取得了一定成效:自2015年起,我国对药品审评审批制度进行了系统性改革,不断优化药物临床研究管理,包括扩充临床研究资源、提高相关伦理审查效率、激励临床工作者开展临床研究以及接受境外临床数据等;同时简化临床研究审批程序,逐渐实现了药品审评审批标准与国际接轨,药物研发创新能力亦显著进步。然而,我国药物临床研究整体水平仍有待提高,如临床研究设计未严格遵从国际规范、多数临床研究机构经验不足等,需进一步统一临床研究标准,加强国际合作,并建立与国际接轨的工作机制。基于此,2017年6月,我国加入了国际人用药品技术协调会(International Council for Harmonization, ICH)^[1]。ICH是1990年由美国、欧盟和日本等多个药品监管部门和行业协会共同发起并成立的国际协会,其核心宗旨是希望在药品注册领域建立关于药品安全性和有效性的国际技术标准与规范。经过30余年的发展,ICH发布的技术指南已得到全球多数国家药品监管机构的认可,成为药品注册领域重要的国际规则。2018年6月,我国当选为ICH管理委员会成员^[2],随后参与协调、修订了一系列指导原则,其中《E8(R1):临床研究的一般考虑》(下文简称“E8(R1)”)即是我国成为ICH成员国后参与修订的指导原则之一。

监管机构、临床工作者和医药企业对E8(R1)指导原则有着不同理解,本文将从临床工作者的角度对E8(R1)的修订背景以及临床研究设计相关内容进行解读,并以炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)药物临床研发为例,旨在为临床工作者更规范地开展药物临床研究提供参考。

1 E8(R1) 修订背景和内容概述

1.1 修订背景

E8于1997年发布,内容相对简单。其首次提出了药物临床研究设计与分析的科学方法,给出了当时对临床研究的一般考虑,同时强调了药物研发中的受试者安全问题。随着近年来药物临床研究范围的不断扩大,E8已无法满足现如今的临床研究需求,故ICH于2021年对E8进行了修订,即E8(R1)。E8(R1)更新了临床研究的原则与规范共识,同时为提高临床试验设计与实施质量提供了指导原则。2022年8月,我国国家药品监督管理局决定自2023年7月31日起正式使用E8(R1)^[3]。

1.2 内容概述

E8(R1)共分为7个章节,第1章介绍了指南的目的;第2章阐述了临床研究设计的一般原则;第3章讨论了临床研究相关质量设计;第4章提供了药物研发计划;第5章描述了临床研究设计的要素;第6章讨论了研究实施、如何确保受试者安全以及研究报告;第7章提供了对确定研究中关键质量因素的一些考虑事项。

在E8(R1)中,正式提出应在临床研究中引入“符合目的”这一概念,并将其作为临床研究的基本质量考量因素之一。不仅如此,该指导原则还强调在设计及实施阶段,应将质量因素纳入考量范围,从而提高临床研究的效率和成功率。同时,E8(R1)还涵盖了更为广泛的设计类型和数据来源,更贴近目前实际需要。

2 E8(R1) 临床研究设计新理念

E8(R1)特别强调了药物临床研究“质量源于设计”(quality by design)的重要理念,因此建议在临床研究设计时即应明确质量关键因素(critical to quality factors)。其主要内涵包括:研究提出的目的是否清晰明确;研究设计是否可解决提出的需求;研究对患者是否有意义;研究假设是否具体和具有科学性。此外,还应评估研究设计和数据来源能否最有效地实现这些目的,并在研究实施中具备可行性,避免非必要的数据收集。值得一提的是,E8(R1)首次提出在药物临床研究的设计和实施过程中应征询患者的意见和建议。

2.1 患者参与药物临床研究设计

临床研究的本质是提出科学问题,并通过适当的设计来回答临床问题。E8(R1)在总则部分提出了患者参与临床研究设计的理念,在不给受试者增加额外负担的前提下,强调将患者(包括患者本人,患者家属、监护者、看护者和患者组织)的观点纳入研究设计。在研究设计阶段即让患者参与其中,首先可增加受试者对临床研究的信任度并促进招募进度,并在实施阶段提高受试者依从性;其次,倾听患者声音、收集患者体验数据(patient experience data)有助于了解患者病程、疾病负担及其对疾病和治疗的需求等;此外,患者参与研究设计还能够确定对其有意义的研究终点、选择合适的人群和时间点,挖掘尚未满足的临床需求,从而研发出更满足患者需求的药物。

E8 (R1) 同时也扩大了临床试验的设计类型,除最经典的随机对照研究 (randomized controlled trial, RCT) 外,还包括观察性研究、单盲研究、外部对照研究、回顾性研究和适应性研究等。以 IBD 药物临床研发为例,目前 IBD 的发病机制尚不十分清楚,且近 20 年来其患病率和发病率明显上升,因此 IBD 药物临床研发模式也在不断更新。经典的 RCT 具有明显局限性,因此研究者越来越多地采用适应性研究设计。在 IBD 药物临床研究终点选择上,研究者更加关注对于患者症状的评价,目前已推荐常规纳入患者报告结局 (patient reported outcome, PRO) 量表^[4],其中包括 IBD 的重要症状,如排便次数和便血等。未来还可进一步研发和验证 PRO 量表,以保证受试者利益。此外,纳入一些无创的替代终点(如生物标志物)评价指标,以改善患者体验、增加其参与度,应是未来 IBD 新药研发设计的发展方向^[5]。

与此同时,我国国家药品监督管理局药审中心发布了多项指导原则,以响应“以患者为中心”的临床研究设计理念^[6-7]。2022 年 8 月,其更是连续发布了《以患者为中心的临床试验设计技术指导原则(征求意见稿)》^[8]《以患者为中心的临床试验获益-风险评估技术指导原则(征求意见稿)》^[9]和《以患者为中心的临床试验实施技术指导原则(征求意见稿)》^[10]。这一系列政策的发布,将促进“以患者为中心”的临床研究理念能够切实落地。

2.2 药物临床研究质量源于设计

E8 (R1) 将临床研究的质量定义为“符合目的”,强调临床试验的质量应与试验目的相匹配。临床研究质量是最重要的考量因素,也是药物研发设计的必要条件。将临床研究质量前瞻性纳入设计方案中,可有助于回答研究的关键问题,避免影响研究结果的可靠性、科学性及受试者安全等。需强调的是,事后数据核查和稽查是有效保证研究质量的重要措施,但仅有回顾性的审查并不足以确保研究质量,还需通过试验设计,从产品的整个生命周期计划研究的类型和数据收集方法,以从根本上提高临床研究质量。良好的临床研究规划源于对临床研究设计要素的关注,如明确研究目的、选择合适的受试人群、使用随机化和盲法等减小偏倚,以及定义清晰可测量的研究终点等。

2.3 药物临床研究关键质量因素

基于“质量源于设计”理念设计研究时,应确定对质量至关重要的因素,并贯穿于临床研究的始

终。如果这些因素被破坏,可能会影响受试者保护、研究结果可靠性及可解读性,也无法以此研究结果支持决策。目前,可通过以下几方面来确定关键质量因素:(1) 研究目的是否明确,是否对患者有意义;(2) 研究问题能否通过规划的设计来回答;(3) 研究假设是否具体且科学有效;(4) 所使用的研究设计和数据来源是否可实现研究目的等。

在临床研究开始后,需对关键质量因素开展定期评估,采取阶段性的研究决策并进行动态调整,同时将风险管理的理念寓于临床研究的设计之中。比如,在 IBD 临床研究中,若采用持续治疗设计,对于无应答的受试者,应在慎重评估其继续治疗的获益和风险后,设置合理的退出机制^[4],以保证受试者的利益。针对可能发生的疾病恶化风险,在方案中也应事先规定补救治疗标准和补救治疗药物,确保受试者安全。此外,还可在 IBD 临床试验中,多采用适应性研究设计,根据中期数据进行调整,如多臂/多阶段设计等。

2.4 药物临床研究分类方法

与 E8 相比,E8 (R1) 未再对药物临床研究分期进行描述,而是按研究目的将研究类型分为人体药理学研究、探索性研究、确证性研究和上市后研究。未来药物临床研究可能会弱化研究分期,不同分期可重叠或合并。

2.4.1 人体药理学研究

人体药理学研究主要目的为初步评估药物短期安全性及耐受性,也可初步收集药物代谢及其疗效数据(如药物相互作用、QTc 间期等),为后续研究确定合适的剂量范围和给药周期。

2.4.2 探索性研究

探索性研究主要目的在于探索药物对于疾病治疗的初步疗效,并提供相关研究信息(包括有效剂量范围、给药方案、目标适应证人群、有效的评估指标和安全性等)。例如,对于 IBD 的探索性临床研究,可采用随机、双盲、安慰剂对照研究设计,基于前期药物代谢动力学评估结果设置多个剂量组,充分评价药物的量效关系,为后续给药方案提供依据。研究时间取决于药物作用机制、安全性和对于所选疗效指标的预期作用,用于诱导期治疗的临床研究一般不应短于 6~8 周。

2.4.3 验证性研究

验证性研究主要目的在于验证先前研究所积累的安全性和有效性结果。该阶段研究通常规模大、研究时间长,成本也更高。在目前大样本的国际性 IBD 药物验证性研究中,常采用适应性设计,即可分别开展

诱导研究和维持研究，也可在一项研究中同时评价诱导治疗和维持治疗的有效性。

2.4.4 上市后研究

上市后研究主要目的是扩展对药物在普通人群、特殊人群中获益/风险关系的认识。此类研究类型较多，常见于长期随访研究、有效性对照研究、药物流行病学研究、死亡率/发病率或其他额外终点研究、疾病或药物登记研究等。

2.5 药物临床研究设计要素及数据来源

在药物研发整个周期中，研究者会采用不同目的的研究，以及不同研究设计和数据来源以达成研究目的。研究设计一般包含目标人群、对照选择、研究终点、统计分析、研究数据等要素。

2.5.1 目标人群

合适的受试人群选择应考虑研究的阶段性和适应证，以及已有的非临床和临床试验背景。如在早期试验中，受试者的组群变异可用严格的筛选标准选择相对同质的受试者，但当试验向前推进时，应扩大受试人群以反映目标人群的治疗效果^[11]。前瞻性地积累必要的支持性数据，可避免在后期临床研究中与研究人群产生不必要的限制。例如，IBD 药物临床研究目前面临的最大困难为患者招募^[12]，因此大规模的临床研究应可容许高度的患者异质性，若肠道造瘘并不影响终点评估，则应纳入该类患者。此外，由 IBD 治疗引起的实验室检测异常（如贫血、淋巴细胞水平偏低）患者也不应排除在外。故在制订试验设计时，具体的纳排标准应尽可能接近预期的目标治疗人群，关注疾病活动性的严重程度、病变范围和既往疗效等。例如，临床试验通常要求较长的药物洗脱期，而在实际治疗方案转换中是不存在洗脱期的，因较长的洗脱期可能导致患者病情恶化而无法入组。对于 IBD 患者而言，长时间停药可能导致患者长期接受类固醇激素治疗，这不符合一般的临床实践，因此在试验方案设计时，需充分权衡洗脱期的问题。有研究者认为在临床试验中，不应限制 IBD 患者先前使用的药物以及生物制剂^[13]。

2.5.2 对照选择

可选择安慰剂组、不治疗组、标准治疗组或真实世界数据等作为对照组进行比较。需注意的是，外部对照受试者在人口统计学和背景特征、研究结果的测量及其他数据因素方面与参与研究的受试者有所不同，因此在使用外部对照时，应充分了解疾病进程，仔细考虑使用和选择外部对照的适用性，并证明其合理性^[14]。

2.5.3 研究终点

研究主要终点是与主要目的相关的变量，次要终点是与主要目的相关的支持性策略。对药物的了解程度、临床背景以及研究目的均会影响研究终点的设计。例如，对于有症状或功能障碍的疾病，一般可采用 PRO 评估，因其提供了患者感受和功能体验的直接证据。而对于患者症状和/或功能状态有较大异质性的疾病（如罕见病），可能涉及不止一个相关临床结局，则应在临床试验中采用不同的评估方法。在 IBD 确证性临床试验中，主要疗效指标包括症状缓解和内镜缓解 2 个方面，可将达到临床缓解（即同时达到症状缓解和内镜缓解）的受试者比例设为单一主要终点，也可将症状缓解的比例和内镜缓解的比例作为共同主要终点。而在共同主要终点的分析中，症状缓解和内镜缓解均应达到统计学意义。对于克罗恩病（Crohn's disease, CD）的临床研究终点，CD 内镜严重程度指数以及 CD 简化内镜评分已成为临床试验的金标准，但对狭窄的评估和测量的差异也有其局限性，故肠道磁共振成为 CD 临床试验中潜在的替代终点。发展新的临床研究终点需充分考虑患者需求，不同患者的治疗目标可能不同，因此个性化的终点可能作为探索性的终点被纳入临床试验。

2.5.4 统计分析

统计分析原则在研究设计期间即开始规划，并在研究方案中作明确规定。应在方案中描述研究目的的主要和次要终点统计分析，并需包括期中分析和/或设计调整。对于药物疗效假设的评估和检验的统计分析方法，以及样本量的计算，均应在方案中明确描述。例如在 IBD 临床研究中，同时评价诱导缓解和维持缓解的有效性时，将两者作为共同主要终点，则不涉及多重性问题。但若在一项研究中评价诱导缓解或维持缓解的有效性时，则可能产生多重性问题，应制订相应多重性调整策略。

2.5.5 研究数据

E8 (R1) 将研究数据分为两大类：本研究生成的数据（主要数据）和从本研究外部获得的数据（次要数据），包括既往的临床研究数据、国家死亡数据库、疾病登记数据库和药品注册数据库等。这两类数据之间的界限可能并不总是很清晰。例如，临床研究数据可通过病例报告表、实验室检测和其他途径在预定的研究访问期间收集，同时也包括从现有医疗记录中获得的信息。所有数据源均应遵循受试者隐私保护的相关规定。

3 小结

E8 (R1) 在 E8 基础上增加了患者参与、质量源于设计以及关键质量要素确定等内容, 涵盖了各种研究设计以及数据来源, 强调在临床研究设计阶段及实施阶段均应将关键质量因素纳入考量范畴。此次修订同时扩大了临床试验的设计类型, 除 RCT 外, 观察性研究、单盲研究、外部对照研究和适应性研究设计等的应用亦有助于加快临床药物研发进程。我国近年来药物临床研发整体水平迅速提升, 药物研发创新能力显著进步, 但仍面临着基础研究和转化能力薄弱、药物研发同质化现象严重、医药创新企业“出海”困难等诸多挑战。本文通过从临床视角对 E8 (R1) 进行解读, 希望能够帮助临床工作者更好地理解该指导原则中的基本原则及设计相关考量, 把质量设计融入药物研发整体计划中, 把握临床研究的关键要素, 保证研究质量, 从而为临床决策提供可靠且有意义的研究证据。

作者贡献: 柏小寅负责文献查阅、资料收集及论文撰写; 杨红负责组织选题和论文审核。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] 国家药品监督管理局. 2017 年度药品审评报告 [EB/OL]. (2018-03-22) [2022-10-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20180322103801253.html>.

[2] 国家药品监督管理局. 2018 年度药品审评报告 [EB/OL]. (2019-07-01) [2022-10-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20190701175802136.html>.

[3] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于适用《E8 (R1): 临床研究的一般考虑》和《E14: 非抗心律失常药物致 QT/QTc 间期延长及潜在致心律失常作用的临床评价》国际人用药品注册技术协调会指导原则的公告 (2022 年第 61 号) [EB/OL]. (2022-08-12) [2022-10-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/yaopin/ypgtg/20220812151143165.html>.

[4] 国家药品监督管理局药品审评中心. 溃疡性结肠炎治疗药物临床试验技术指导原则 [EB/OL]. (2021-12-27) [2022-10-20]. <https://www.cde.org.cn/main/news/view>

InfoCommon/c080c9172c57a118746020aa7e2d96d5.

[5] Sharp D, Ringer S, Park KT, et al. Listening to the Patient: Improving the Design and Conduct of Clinical Trials in Inflammatory Bowel Diseases [J]. *Crohns Colitis*, 2020, 2: 1-4.

[6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 患者报告结局在药物临床实验中应用的指导原则 (试行) [EB/OL]. (2021-12-27) [2022-10-20]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c2f79c22e8678241b030c71523eb300c>.

[7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 组织患者参与药物研发的一般考虑指导原则 (试行) [EB/OL]. (2022-11-21) [2022-10-20]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/41c7a683e4d0dcca28bccadc47096d2a>.

[8] 国家药品监督管理局药品审评中心. 以患者为中心的临床试验设计技术指导原则 (征求意见稿) [EB/OL]. (2022-08-09) [2022-10-20]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/0cccaa1f5aeb73dceb7d4d3e3e88b1c>.

[9] 国家药品监督管理局药品审评中心. 以患者为中心的临床试验获益-风险评估技术指导原则 (征求意见稿) [EB/OL]. (2022-08-09) [2022-10-20]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/fc162e0cda62ebf42754ee90a98035dd>.

[10] 国家药品监督管理局药品审评中心. 以患者为中心的临床试验实施技术指导原则 (征求意见稿) [EB/OL]. (2022-08-09) [2022-10-20]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/47f15561b3121091d100e6146fc5249a>.

[11] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物临床试验的一般考虑 [EB/OL]. (2017-01-18) [2022-10-20]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo?page?zdyzIdCODE=b32eaabf2c4cc56570c23c19f9608076>.

[12] Dubinsky MC, Collins R, Abreu MT, et al. Challenges and Opportunities in IBD Clinical Trial Design [J]. *Gastroenterology*, 2021, 161: 400-404.

[13] Abreu MT. Combining Biologic Agents in Inflammatory Bowel Disease [J]. *Gastroenterol Hepatol (NY)*, 2019, 15: 549-551.

[14] ICH. ICH E10 Choice of Control Group in Clinical Trials [EB/OL]. (2020-07-20) [2022-10-20]. <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>.

(收稿: 2022-10-23 录用: 2022-12-02 在线: 2022-12-13)

(本文编辑: 李娜)