

我国实施 ICH E 系列技术指导原则的策略研究

陈震^{1,2}, 胡蓓³, 杨建红², 韩鹏², 张彦彦², 马玉琴², 陈宁¹, 张象麟^{2*}

1. 郑州大学 药物研究院, 河南 郑州 450001

2. 沈阳药科大学 亦弘商学院, 北京 100027

3. 北京协和医院 临床药理研究中心, 北京 100032

摘要: 通过对 ICH E 系列指导原则与我国对应技术指导原则的对比研究, 分析我国与 ICH 在药品注册临床技术要求方面的主要差异。通过对公众、专家、企业进行问卷调查, 摸清 ICH E 系列指导原则在我国的认知和实施基础。在对比研究和问卷调查的基础上, 结合 ICH 的要求, 提出 ICH E 系列指导原则在我国实施的建议。

关键词: ICH E 系列; 技术指导原则; 对比研究; 问卷调查

中图分类号: R913 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)09-2455-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.09.065

Strategic research on implementation of ICH Efficacy Guidelines in China

CHEN Zhen^{1,2}, HU Bei³, YANG Jian-hong², HAN Peng², ZHANG Yan-yan², MA Yu-qin², CHEN Ning¹, ZHANG Xiang-lin²

1. Institute of Drug Discovery and Development, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China

2. School of Yeehong Business, Shenyang Pharmaceutical University, Beijing 100027, China

3. Clinical Pharmacology Research Center, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100032, China

Abstract: Through the comparative study of ICH Efficacy Guidelines and corresponding Chinese technical guidelines, the main differences in clinical technical requirements for drug registration between China and ICH are analyzed. Through questionnaire survey to the public, experts, and enterprises, the cognition and implementation basis of ICH Efficacy Guidelines in China are found out. On the basis of comparative study and questionnaire survey, combined with the requirements of ICH, the implementation proposals of ICH Efficacy Guidelines in China are put forward in this paper.

Key words: ICH Efficacy Guidelines; technical guidelines; comparative study; questionnaire survey

在“我国实施 ICH Q 系列技术指导原则的策略研究”与“我国实施 ICH S 系列技术指导原则的策略研究”中, 已分别报告了 ICH Q 系列与 S 系列技术指导原则的研究情况^[1-2]。本文主要报告针对 ICH E 系列技术指导原则的对比研究、问卷调查情况, 并对 ICH E 系列技术指导原则在我国的实施策略进行讨论。

1 指导原则的比对

纳入比对的 ICH E 系列指导原则包括 ICH 已正

式发布的 E1~E16 指导原则, 我国对应的化学药品、生物制品临床研究技术指导原则来源包括: (1) 国家食品药品监督管理局 (CFDA) 发布的指导原则、技术文件; (2) CFDA 各相关直属单位发布的技术文件等。

1.1 ICH E6 指导原则与我国指导原则的比对

根据 ICH “协会章程”第 11 款, ICH E6 指导原则为 ICH 期望申请成为其监管成员的监管机构已经按照适当的程序规则实施的指导原则之一^[3]。

收稿日期: 2018-06-24

基金项目: 国家食品药品监督管理局药化注册司资助项目

作者简介: 陈震, 主任药师, 从事药品审评及药品注册政策研究。

*通信作者 张象麟, 高级工程师, 从事药品审评管理, 研究方向为药品注册政策研究。E-mail: zhangxianglin@yeehongedu.cn

ICH E6 是关于《药物临床试验质量管理规范》(GCP)的指导原则,包括 E6 (R1)“药物临床试验质量管理规范”和 E6 (R2)“集成附录:药物临床试验质量管理规范”分别于 1996 年 5 月和 2016 年 11 月正式发布^[4]。我国现行 GCP 于 2003 年发布实施^[5],目前正在修订过程中^[6]。

总体而言,我国的 GCP 内容基本全面,涵盖了 ICH E6 指导原则中的大部分核心要求,但二者在部分内容包括一些核心要求上存在差异,主要包括:(1)我国 GCP 相比 ICH-GCP,缺少较多实际操作指导性内容。我国 GCP 描述了关键文件的大体内容,ICH-GCP 则进一步规定了这些关键文件的目录或细节要求,使得可操作性更强、更规范。(2)某些管理要求不同。如临床试验的批准、临床试验机构的资质、伦理委员会的组成等。(3)对于申办者职责,ICH-GCP 包含我国 GCP 的所有项目,此外还有其他诸多要求和规定。(4)ICH-GCP 对原始文件有更详细的描述,我国 GCP 主要强调病历作为原始文件;另外,研究结束后资料保存时间的要求不同。(5)ICH-GCP 的一些要求在我国 GCP 中未规定。如 ICH-GCP 要求在方案或单独协议中写明结果发表方法(6.15);如果一个试验过早终止或停止,申办者应当立即通知各研究者/研究机构以及管理当局和/或伦理委员会关于终止或暂停事宜及其理由(5.21)。

在我国实施 ICH-GCP 没有太大的技术障碍,但 ICH-GCP 对申办者的要求较多、较细,国内一些企业人员配置较少,分工粗略,可能在短时间内难以达到相应的研发水平和规范操作。

1.2 ICH E2A、E2B、E2D 指导原则与我国指导原则的比对研究

根据 ICH 发布的“大会程序规则”,申请入会的会员需要在会员身份获得批准后,提交 E2A、E2B、E2D、M4 和 M1 在未来 5 年内实施的具体计划(明确里程碑和时间表)^[7]。

针对 E2A、E2B、E2D 这 3 个技术指导原则的比对情况如下:

1.2.1 ICH E2A 指导原则 ICH E2A 指导原则“临床安全性数据管理:快速报告的定义和标准”旨在 ICH GCP 框架下协调:(1)临床安全报告关键方面的标准定义和术语;(2)在开发阶段处理快速报告的合适机制^[8]。

我国尚无专门的指导原则对应于 ICH E2A。虽

然 2016 年 12 月 2 日 CFDA 发布的《药物临床试验质量管理规范(修订稿)》^[6]涉及不良反应报告,但内容仍不够全面,缺少 ICH 指导原则中的一些核心要求,如 ICH 对双盲试验中的快速报告、试验结束后不良事件的报告等提出了建议,国内指导原则缺少相关描述;ICH 只要求快速报告新的严重药物不良反应,国内指导原则要求报告严重的和非预期的试验药物不良事件,报告范围要比 ICH 广。

1.2.2 ICH E2B 指导原则 ICH E2B (R3) 指导原则“临床安全性数据管理:个例安全性报告传送的数据单元”^[9]以及 E2B (R3) IWG “执行:个例安全性报告的电子传送”^[10]在我国尚无对应的指导原则,我国缺少安全性报告电子递交的法规要求,也没有建立符合 ICH 要求的电子递交平台。

1.2.3 ICH E2D 指导原则 ICH E2D 指导原则“上市后安全性数据管理:快速报告的定义和标准”是基于 ICH E2A 指导原则的内容,将安全性数据管理的术语和定义应用于产品生命周期的上市后阶段,建立国际性的标准化程序以提高上市后安全性信息的质量、协调采集和报告信息的路径^[11]。针对如何报告,ICH E2D 建议使用“医学词典”用于编码医疗信息;并且,应实施根据 ICH E2B/M2 指导原则确立的个例安全性报告电子传送的标准。

针对上市后不良反应监测和报告,我国发布了《药品不良反应报告和监测管理办法》^[12],但与 ICH E2D 相比,内容不够全面,缺少 ICH 指导原则中的一些核心要求,如对上市后有组织的收集集中发现的不良反应、如何收集上报文献中的不良反应、合同方的药物警戒责任等缺少说明;ICH 指南只需要上报新的且严重的不良反应,国内还需要上报新的但不严重的不良反应。另外,在 ICH 地区已实现电子数据上报,国内为网络在线报告,报告平台也存在差异。

1.3 ICH E 系列的其他指导原则

ICH E 系列指导原则主要是针对创新性药品临床研究的指导原则。我国发布的《药物临床试验的一般考虑指导原则》、《药物临床试验的生物统计学指导原则》等参考了 ICH E1、E8、E9、E10 等 ICH E 系列指导原则,但在内容上并未能全面涵盖 ICH 的要求。同时,由于我国创新药研发刚刚起步,创新药临床研究的经验很少,再加上技术等方面的制约,ICH E 系列各指导原则在我国的实施经验非常有限,在国内实施的基础较差。

2 ICH E系列指导原则在我国实施情况的问卷调查

2.1 问卷的设计、测试与发放

本研究设计了公众问卷、专家问卷、企业问卷等3种类型的问卷,以收集不同调查对象从不同角度反馈回来的信息;对问卷结构的合理性、问题和选项设置的科学性以及问卷的稳定性分别进行了专家评估和专业人员测试^[1]。

2.2 公众问卷调查

公众问卷包括9个问题^[1],旨在了解被调查人员对ICH E系列指导原则的熟悉程度(非常熟悉、比较熟悉、基本熟悉、较为不熟悉、完全不熟悉的

分值分别为5、4、3、2、1分)。

2.2.1 公众问卷发放及公众背景情况 公众问卷通过微信方式在多个专业性的微信群中发放,共回收628份有效问卷(指完成所有调查问题的问卷),参与公众问卷调查人员的基本情况已在前文报告^[1]。

有140位(22%)参与调查人员选择对ICH E系列的指导原则进行评估,其中生物制品领域有7人,化学药品领域有42人,两个领域均涉及的有91人。

2.2.2 公众问卷的调查结果与分析 针对ICH E系列的21个指导原则,共计140张问卷的调查结果见图1。

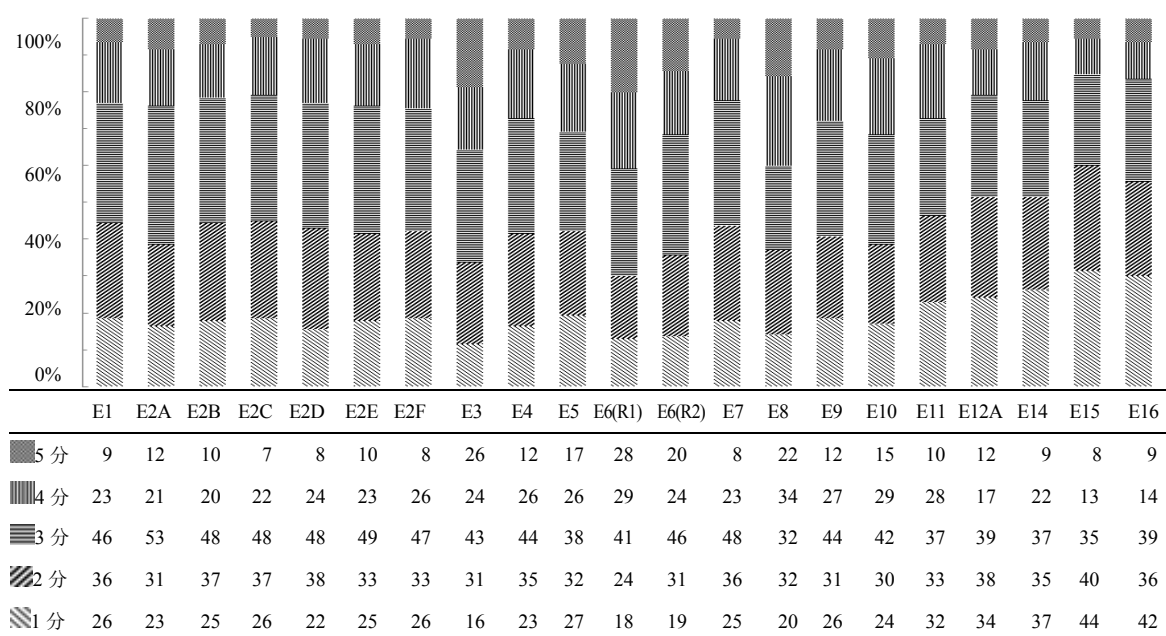


图1 E系列指导原则公众问卷调查结果

Fig. 1 Public questionnaire survey result of Efficacy Guidelines

从评估结果看,业界对于E系列指导原则熟悉程度较低,这与我国创新药研发刚刚起步有一定关系。所有指导原则选择5分和4分的人数占总人数的比例均未超过50%,熟悉程度最高(选择5分和4分的人数占总人数的比例最高)的指导原则为E6(R1)(约41%)、E8(40%),其后依次为E3(约36%)、E6(R2)(约31%)、E10(约31%)、E5(约31%)、E9(约28%)、E4(约27%)、E11(27%)、E2F(约24%)、E2A(约24%)、E2E(约24%)、E2D(约23%)、E1(约23%)、E7(约22%)、E14(约22%)、E2B(约21%)、E2C(约21%)、E12A(约21%)、E16(约16%)、E15(约15%)。

采用加权平均法计算各指导原则的得分,结果也基本一致。

2.3 专家问卷调查

专家问卷是将ICH 4个系列的指导原则分为Q+M、S+M、E+M 3个部分,根据专业领域,定向邀请熟悉ICH指导原则的专家,对照实施难易程度的分值定义(非常容易、比较容易、相对容易、比较困难、非常困难的分值分别为5、4、3、2、1分)进行评分^[1]。

2.3.1 专家问卷发放及专家背景情况 参与专家问卷评估的专家有两个来源:(1)参加了公众问卷调查,有意愿参加专家问卷调查,且对ICH E系列指

导原则较为熟悉的专家；(2) 课题组成员推荐的专家^[1]。E+M 部分共计发放问卷 26 份，回收问卷 26 份，专家分别来自评价中心 (3 人)、药审中心 (3 人)、国内及外资企业 (20 人)。

2.3.2 专家问卷的调查结果与分析 E 系列各指导原则参与评估的专家人数分别为：E1 有 13 人、E2A

有 22 人、E2B 有 20 人、E2C 有 19 人、E2D 有 18 人、E2E 有 18 人、E2F 有 17 人、E3 有 16 人、E4 有 11 人、E5 有 12 人、E6 有 20 人、E7 有 12 人、E8 有 16 人、E9 有 14 人、E10 有 15 人、E11 有 14 人、E12A 有 10 人、E14 有 10 人、E15 有 8 人、E16 有 9 人。各指导原则的调查结果见图 2。

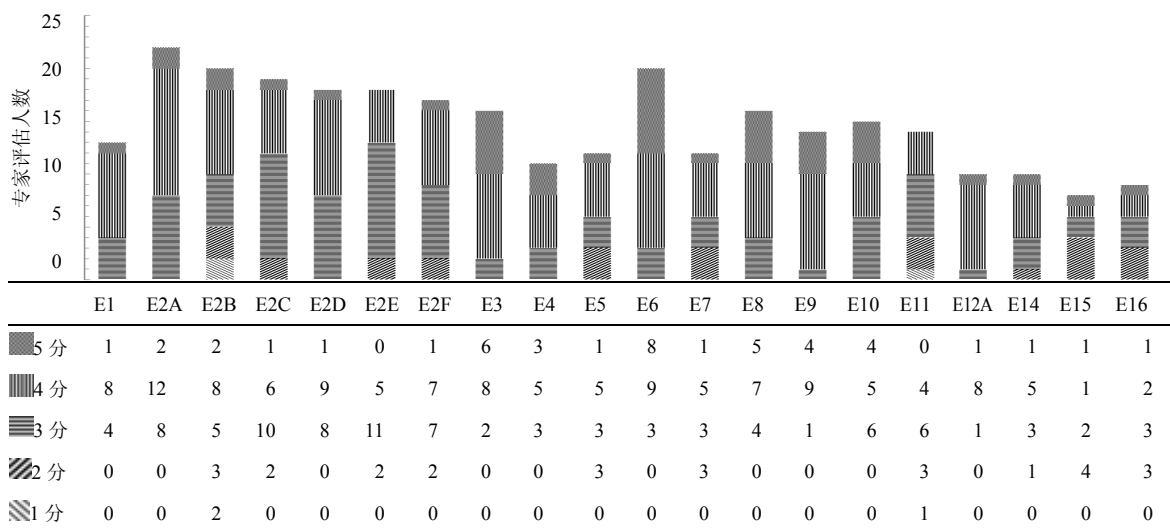


图2 E 系列指导原则专家问卷调查结果

Fig. 2 Experts questionnaire survey result of Efficacy Guidelines

结果显示，目前在国内实施基础较好、相对易实施（实施难易程度评分为 5 分和 4 分的专家人数占参与该指导原则评估的专家总人数的比例大于 70%，且加权平均分 ≥ 4 ）的 E 系列指导原则有 E3 (88%, 4.25)、E4 (73%, 4.00)、E6 (85%, 4.25)、E8 (75%, 4.06)、E9 (93%, 4.21)、E12A (90%, 4.00)。

ICH E 系列指导原则主要针对化学药品、生物制品创新药，由于我国创新研发经验较少，业界对于该系列指导原则的认知相对不足。而所邀请的专家均是一线从事临床研究或审评工作的，专家对实施难易程度的评估结果参考价值相对较高。

2.4 企业问卷调查

企业问卷共包括 8 个问题，其中第 1~7 题为企业的背景信息，第 8 题为本次调查的主要问题，要求被调查企业结合自身工作情况，根据自身实施的难易程度，按照评估标准，对 ICH E 系列已发布的各指导原则在我国实施的步骤提出评估意见^[1]。

2.4.1 企业问卷发放及企业背景情况 根据调查企业的遴选原则遴选出 50 家具有代表性的企业或机构参与

问卷调查，回收 50 份问卷，详细情况已在前文报告^[1]。

2.4.2 企业问卷的调查结果与分析 50 家企业均对 ICH 所有正式发布的指导原则进行了评估，E 系列指导原则的评估结果见图 3。

对于 E 系列指导原则，没有一个指导原则有超过 70% 的企业（系指在总共 50 家参与调查企业中的占比）认为可第一步实施。原因可能为：(1) 参与调查的企业中有部分企业（9 家）仅从事化学药品仿制药研发，工作中不涉及 E 系列指导原则；(2) 由于国内创新研发还刚刚起步，企业内部缺少相关专业人员。

对于 E 系列各指导原则，扣除不了解该指导原则的企业，剩余企业中大多数企业（ $\geq 70\%$ ）认为可第一步实施的指导原则有 E8 (78%)、E9 (78%)、E10 (70%)，这与专家问卷评估结果基本一致。

3 ICH E 系列指导原则在我国实施的建议

3.1 ICH E 系列已发布指导原则在我国实施步骤的建议

对于 E 系列指导原则实施步骤的具体建议如下：

3.1.1 第一步可实施的 ICH E 系列指导原则 建议第

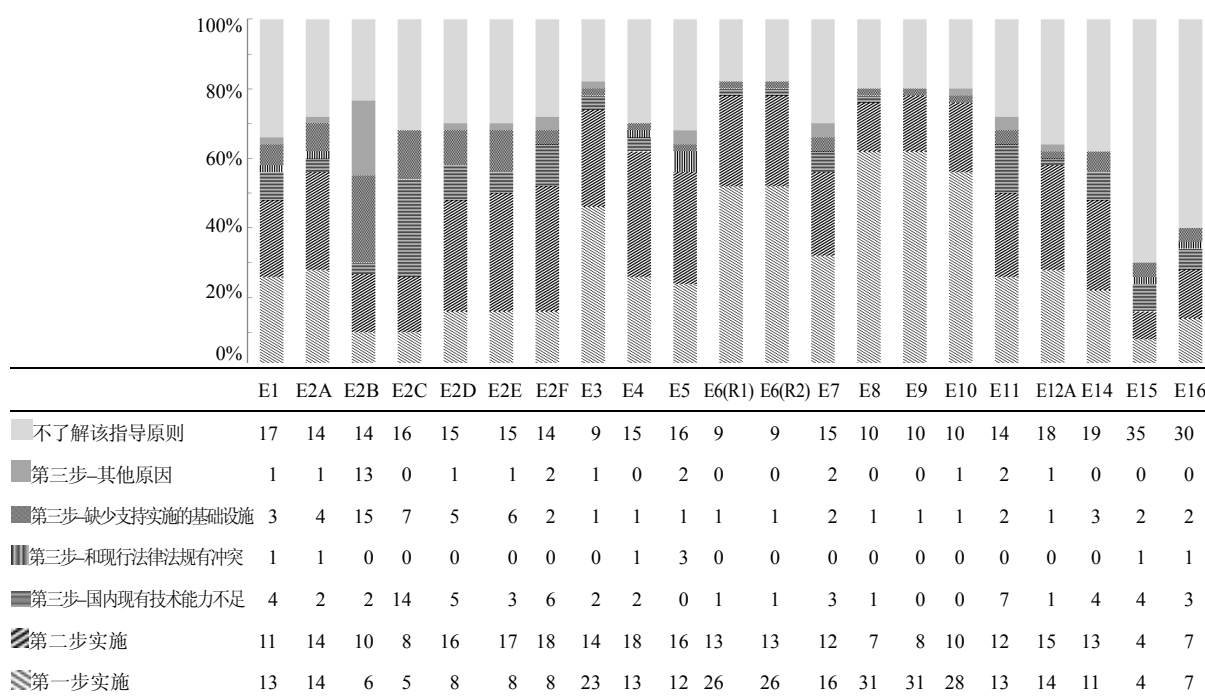


图 3 E 系列指导原则企业问卷调查结果
Fig. 3 Enterprises questionnaire survey result of Efficacy Guidelines

一步实施的指导原则有 E6、E8、E9。其中，E6 是根据 ICH 的规定需要第一等级实施的指导原则，其他则是在我国有良好实施基础的指导原则，并且在我国完全实施没有法规、技术或设施等方面的重大障碍。

3.1.2 第二步可实施的 ICH E 系列指导原则 第二步可实施的指导原则有 E2A、E2B、E2D、E3、E10。其中，E2A、E2B、E2D 是根据 ICH 的规定需要在入会后 5 年内实施的指导原则，其他则是在我国有一定实施基础的指导原则。

3.1.3 第三步可实施的 ICH E 系列指导原则 除上述外的其他 ICH 已经正式发布的 E 系列指导原则在我国的实施基础较差，在法规、技术或设施等方面尚存在障碍和困难，短时间内尚不具备实施的条件。

3.2 ICH E 系列优先等级指导原则在我国实施的具体建议

3.2.1 对我国实施 ICH E6 指导原则的建议 ICH E6 属于 ICH 第一优先级实施的指导原则，由于 CFDA 已经成功加入 ICH，更应尽快实施该指导原则。

尽管我国 GCP 相比 ICH-GCP 在一些管理要求上存在差异，但随着我国药品审评审批机制的改革，

这些差异将会逐渐消除^[13]。就技术角度而言，我国实施 ICH E6 没有太大的障碍，主要是缺乏经验，可能在短时间内难以达到要求的能力水平和规范操作。建议监管部门尽快组织开展 ICH E6 的培训，并以 ICH E6 直接代替我国现行的《药物临床试验质量管理规范》，慎重考虑目前是否还有必要继续对该规范进行修订。

3.2.2 对我国实施 ICH E2A、E2B、E2D 指导原则的建议 根据 ICH“大会程序规则”，监管成员国应在未来 5 年内实施 E2A、E2B、E2D、M4 和 M1。

相比于第一优先级的 Q1、Q7、E6 指导原则，第二优先级的 ICH E2A、E2B、E2D 指导原则在我国的认知和实施基础更为薄弱，且涉及电子平台建设、不良反应数据平台的过渡等。目前，CFDA 已经明确了 E2A、E2B、E2D 的实施要求^[14]，建议后续关注以下问题：（1）制定电子递交的法规要求，建立符合 ICH 规范的不良反应报告的电子递交平台。（2）加强培训，提升国内企业独立进行因果关联性的判断等方面的能力。（3）厘清 ICH 各指导原则的内在联系，统筹考虑与 E2A、E2B、E2D 的实施相关的 ICH 其他指导原则在我国的实施计划。

参考文献

- [1] 陈震, 杨建红, 韩鹏, 等. 我国实施 ICH Q 系列技术指导原则的策略研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(4): 981-988.
- [2] 杨建红, 韩鹏, 张彦彦, 等. 我国实施 ICH S 系列技术指导原则的策略研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(7): 1843-1847.
- [3] ICH. Articles of Association [EB/OL]. (2017-05-31). http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_site/ABOUT_ICH/Articles_Procedures/ICH_Articles_31May2017.pdf.
- [4] ICH. Integrated addendum to ICH E6(R1): guideline for good clinical practice [EB/OL]. (2016-11-10). http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2_Step_4.pdf.
- [5] 国家食品药品监督管理总局. 药物临床试验质量管理规范 [EB/OL]. (2003-08-06). <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24473.html>.
- [6] 国家食品药品监督管理总局. 总局办公厅公开征求《药物临床试验质量管理规范(修订稿)》的意见 [EB/OL]. (2016-12-01). <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0778/166981.html>.
- [7] ICH. Rules of Procedure of the Assembly [EB/OL]. (2017-05-31). http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ABOUT_ICH/Articles_Procedures/ICH_Assembly_RoPs_31May2017.pdf.
- [8] ICH. Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting (E2A) [EB/OL]. [1994-10-27]. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2A/Step4/E2A_Guideline.pdf.
- [9] ICH. Clinical safety data management: data elements for transmission of individual case safety reports (E2B (R3)) [EB/OL]. (2013-07). http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M2/PPT/ICSR_IDMP_and_standards_development_1_Nov_2010.ppt.
- [10] ICH. Implementation: electronic transmission of individual case safety reports (E2B (R3) IWG) [EB/OL]. (2013-06-25). http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2B/E2B_R3_IWG_Concept_Paper_10_July_2013.pdf.
- [11] ICH. Post-approval safety data management: definitions and standards for expedited reporting (E2D) [EB/OL]. (2003-11-12). http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2D/Step4/E2D_Guideline.pdf.
- [12] 中华人民共和国卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法(卫生部令第81号) [EB/OL]. (2011-05-04). <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/62621.html>.
- [13] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于征求《关于鼓励药品医疗器械创新改革临床试验管理的相关政策》(征求意见稿)意见的公告(2017年第53号) [EB/OL]. (2017-05-11). <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/172568.html>.
- [14] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于适用国际人用药品注册技术协调会二级指导原则的公告(2018年第10号) [EB/OL]. (2018-01-25). <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0087/223345.html>.