

• 临床评价 •

儿童中药新药IV期临床试验设计的几点思考

沈雯^{1,2}, 胡思源^{3*}, 钟成梁³

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津南开医院, 天津 300000

3. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193

摘要: 参考国内外儿童中药新药临床试验的相关法规与文献, 并结合笔者的实践经验, 对儿童中药新药IV期临床试验在试验目的、总体设计、诊断标准选择、病例纳排标准、给药方案、有效性评价、不良反应观察、试验流程、统计分析与伦理学要求等方面应注意的事项提出了自己的看法, 以期儿童用药IV期临床试验及上市后再评价研究设计提供借鉴。

关键词: 中药新药; IV期临床试验; 儿童用药; 试验设计

中图分类号: R969 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2014)03-0207-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2014.03.003

Special concerns on phase IV clinical trails of new drugs in Chinese materia medica for children

SHEN Wen^{1,2}, HU Si-yuan³, ZHONG Cheng-liang³

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300000, China

3. First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China

Abstract: The author points out some special concerns on the designing, test purpose, diagnostic criteria for choosing, cases of inclusion, and exclusion criteria, dosage regimen, effectiveness evaluation, observation of adverse reactions, trial continuation process, statistical analysis, and ethics requirements in phase IV clinical trails of new drugs in Chinese materia medica for children, based on the relevant laws and regulations, literature reviews, and author's practical experience, so as to provide evidence for the phase IV clinical trials and postmarketing re-evaluation of children's drugs.

Key words: children; traditional chinese medicine new drugs; phase IV clinical trails; designing

IV期临床试验为新药上市后应用研究阶段, 是新药临床试验的一个重要组成部分, 是上市前新药I、II、III期临床试验的补充和延续, 既可以验证上市前临床试验的结果, 也可以对上市前临床试验的偏差进行纠正, 更重要的是可以弥补上市前临床试验缺乏的资料和信息, 从而为临床合理用药提供依据。儿童作为特殊群体在药品开发研制中区别于成人, 通过针对儿童的临床试验, 来检测药物的安全性、有效性, 为儿科合理用药提供依据。

1 试验目的

根据《药品注册管理办法》^[1], 是在广泛应用条件下对上市新药的有效性和安全性考察, 可有一个或多个试验目的, 主要包括: 应用于合并严重肝肾功能损害患儿的安全性和有效性评价; 与西药联合应用的安全性和有效性评价; 扩大儿童年龄范围的安全性和有效性评价, 主要指由低年龄段向高年龄段扩大或高年龄段向低年龄段扩大; 辨病用药(扩大证候)的有效性和安全性评价; 扩大病情类型或疾病亚型的有效性和安全性评价; 观察部分病例长期治疗的安全性和有效性等。以上广泛应用条件,

收稿日期: 2014-03-26

基金项目: “十二五”重大新药创制项目“儿科中药新药临床评价研究技术平台规范化建设”课题(2011ZX09302)

作者简介: 沈雯, 女, 博士研究生, 研究方向为中医儿科学。E-mail: shenwen0212@sina.com

*通信作者 胡思源, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为儿科中药新药的评价研究。E-mail: husiyuan1963@sina.com

主要指注册前 II、III 期临床试验为保证受试者安全或根据有效性评价需要而排除的某些情况。IV 期临床试验的目的, 主要是广泛应用条件下的有效性探索 and 安全性观察。同时, 也可以对有效性进行进一步确证性研究, 作为注册前临床试验的补充。

2 试验总体设计

一般采用开放试验, 不强制要求设立对照组。根据试验目的, 可以同时 IV 期临床试验框架内, 独立设计一个或多个随机对照试验 (RCT), 以弥补前期研究有效性或安全性证据的不足。RCT 设计应遵循对照、随机、盲法、多中心、优效/非劣效/差异性检验等方法。此外, 队列研究、病例对照研究等, 也可以用于 IV 期临床试验的设计。

根据试验目的, IV 期临床试验可以设计若干个亚组, 以比较不同干预措施的有效性和安全性。

IV 期临床试验的样本量是按照安全性观测的要求制定的。《药品注册管理办法》规定不能少于 2 000 例。对于具体安全性试验目的, 可以要求试验病例数不少于 100 例或 300 例, 在设定一类错误不超过 5%、二类错误不超过 20% 的情况下, 可以发现发生率为 3% 或 1% 的不良反应。若包含 RCT, 则需要进行有效性样本量估算。

3 诊断标准的选择

临床研究中, 疾病的诊断按优先顺序一般采用国际统一标准、国内统一标准、地方性学术组织标准或权威著作 (如《诸福棠实用儿科学》^[2])、教科书 (《中医儿科学》^[3]) 标准。疾病诊断应以西医病名与中医病名/证候相结合的方式。西医诊断标准对疾病有不同分型 (或分期分度分级) 的要列出分型 (或分期分度分级)。中医病名诊断对疾病有不同分类 (或分期) 的要列出分类 (或分期) 标准中医证候诊断标准内容一般应包括主症和次症, 主症和次症宜分别列出要注意到中医舌脉特征, 并特别注意证候的特异性指标或特征性指标。

4 受试者的选择

IV 期临床试验的纳入、排除标准, 相对于 II、III 期临床试验应更加宽松, 使之适应临床应用的实际情况, 如在年龄、肝肾功能、合并疾病等方面都应适当放宽。当研究目的是观察药品在特殊人群中的有效性和安全性时, 则必须选择相应的特殊人群。

5 给药方案

IV 期临床试验用药品一般为上市后品种, 其进药、贮存、发放、回收等, 应按上市后药品管理,

可以有偿用药。部分临床单位可能要求免费供药, 应在药品包装上写明“仅供临床研究用”字样, 可以按照注册前临床试验模式管理。

在 II、III 期临床试验中, 为不影响对药物疗效及安全性的客观评价, 对合并用药有严格的规定。IV 期临床试验除说明书上的用药禁忌外, 通常情况下对合并用药不做严格的规定, 而且符合临床实际的联合用药、临时用药的有效性和安全性评价, 也是 IV 期临床试验的重要研究内容^[4]。

6 不良反应的观察

除一般性的安全性观察外, 儿童中药新药 IV 期临床试验, 特别是疗程较长的品种, 需要对具有儿科特点的安全性予以高度关注, 明确常见不良反应, 发现少见不良反应, 并注重观察儿童生长发育指标, 如身高、X 线骨龄、性激素、行为量表等^[5]。

IV 期临床试验属于上市后评价范畴, 其严重不良反应的报告, 应按照《药品不良反应报告和监测管理办法》^[6]以及各医疗机构的管理制度执行。《药品不良反应报告和监测管理办法》规定, 药品生产、经营企业和医疗机构发现或者获知新的、严重的药品不良反应应当在 15 日内报告省、自治区、直辖市药品监督管理部门和国家药品不良反应监测中心, 其中死亡病例须立即报告; 其他药品不良反应应当在 30 日内报告。有随访信息的, 应当及时报告。对于包含设计对照组的 RCT, 应设计紧急揭盲程序。

7 有效性评价

IV 期临床试验的有效性评价, 一般属于探索性研究范畴, 探索在广泛应用条件下的有效性。对于亚组病例的确证性有效性评价, 应进一步设计新的 RCT 或病例对照研究、队列研究等循证评价方法。

根据适应症的不同, IV 期临床试验的有效性观察指标与注册前临床试验基本相同。目标适应症范围应遵循药品使用说明书, 如超范围用药, 应通过伦理审查获得受试儿童及家长的知情同意。

关于疗效评价标准, 注册前临床试验一般推荐以临床意义为基础的两分类指标或计量指标。对于 IV 期临床试验, 建议选择有序尺度的多分类等级疗效指标, 以适应临床实际的需要, 如常用的“痊愈、显效、进步、无效”等^[7]。对于中医证候的疗效评价, 推荐采用有量表学研究依据的标准, 或《中药新药临床研究指导原则 (试行)》标准等^[8]。

8 试验流程

IV 期临床试验一般无需设置导入期。至少设置

基线、治疗观察结束两个时点。根据指标评价需要,治疗观察期内可以设置中间访问时点。门诊受试者,需要每日记录1次或多次者,应设立受试者日志。根据品种特点、试验目的和指标观察需要,考虑是否设置有效性随访期。试验中出现不良事件,应随访至恢复正常或稳定。

9 统计分析

IV期临床试验一般不设对照组,只需采用描述性统计分析方法。由于试验样本量至少达到2 000例,根据不同的研究目的,可以进行亚组之间的比较分析,并注意基础用药、合并用药等因素的影响。包含RCT的设计,采用相应的统计学方法。

10 知情同意

IV期临床试验即为临床试验,均应完成知情同意过程并签署知情同意书。《中华人民共和国民法通则》^[9]规定,“不满18周岁为未成年人”,即儿童。从法律意义上讲,儿童参加临床试验,一般只须获得其父母(当然法定代理人)的知情同意。对于10周岁以上的限制民事行为能力的儿童,一般也应取得其知情同意,并与其父母同时签署知情同意书;对于10周岁以下的儿童,研究者应从其年龄所表现出的任何反对与不配合临床研究的行为给予尊重;对于16周岁以上、不满18周岁的未成年受试者,如其以自己的劳动收入为主要生活来源,法律上视为完全民事行为能力人,应由本人签署知情同意书,但研究者应建议他们让父母知情,并可以同时签署知情同意书^[10]。知情同意书的文字表达,一般以9年级儿童能读懂为标准。

为了保护儿童的利益,使其免受伤害,作为保护受试者权益重要措施的知情同意和知情同意书。在遵循一般医学伦理学原则基础上,还应考虑儿童心理、思维发育尚未完全的特点,本着保护儿童这一弱势群体合法权益、尊重儿童意愿的精神进行设计与操作^[11]。

11 结语

IV期临床试验是国内外新药上市后临床评价的一个必须过程,对于完善新药的安全性信息、进一步明确在广泛应用条件下的有效性具有重要意义。本文提出了儿科中药IV期临床试验设计的技术要点,希望为同道在IV期临床试验及上市后再评价研究设计中提供借鉴。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局. 药品注册管理办法 [S/OL]. (2007-07-10)[2013-10-20]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24529.html>.
- [2] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学 [M]. 第7版. 北京:人民卫生出版社,2008.
- [3] 汪受传. 中医儿科学 [M]. 北京:中国中医药出版社,2002:83-84.
- [4] 谢雁鸣,王燕平,田峰. 中药上市后临床再评价及IV期临床试验的基本要求 [J]. 中国中药杂志,2006,20(36):2764-2766.
- [5] 胡思源,钟成梁,杨娜. 关于儿童中药新药临床试验设计与评价特殊性的几点思考 [J]. 中医杂志,2013,54(9):807.
- [6] 国家食品药品监督管理局. 药品不良反应报告和监测管理办法 [S/OL]. (2011-05-04)[2013-10-20]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/62621.html>.
- [7] 马融,胡思源. 儿科疾病中医药临床研究技术要点 [M]. 北京:中国医药科技出版社,2012.
- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京:中国中医药出版社,2002.
- [9] 中华人民共和国民法通则 [S/OL]. (1986-04-12)[2014-02-12]. http://www.npc.gov.cn/wxzl/wxzl/2000-12/06/content_4470.htm.
- [10] 马融,胡思源,贾景蕴. 儿童中药新药临床试验的伦理学考虑 [J]. 中国新药杂志,2013,14(22):1673-1675.
- [11] 贾景蕴,胡思源,马融,等. 儿童参加临床试验知情同意书的设计与操作 [J]. 药物评价研究,2014,37(2):163-165.