

《非酒精性脂肪性肝炎治疗药物临床试验原则(试行)》要点解读

Interpretation of key points of the guideline for clinical trials of drugs for nonalcoholic steatohepatitis(trial)

陈颖, 鲁爽, 徐小文,
王涛

(国家药品监督管理局药品审评中心, 北京
100022)

CHEN Ying, LU Shuang,
XU Xiao-wen, WANG Tao

(Center for Drug Evaluation, China
National Medical Products Administration,
Beijing 100022, China)

收稿日期: 2019-12-11

定稿日期: 2020-01-17

作者简介: 陈颖(1984-), 女, 博士, 主要从事药品
技术审评工作

通信作者: 鲁爽, 研究员

Tel: (010) 85242743

E-mail: lush@cde.org.cn

摘要:非酒精性脂肪性肝炎(NASH)已成为日渐严重的全球性公共健康问题,该领域治疗药物临床试验中关键要素的进展和更新迅速,但仍存在诸多重要未决问题。为指导和规范NASH治疗药物临床试验,国家药品监督管理局于2019-12-17发布了《非酒精性脂肪性肝炎治疗药物临床试验指导原则(试行)》。本文简要介绍了指导原则的要点,以及制定过程中的主要讨论。

关键词:非酒精性脂肪性肝炎; 临床试验; 新药研发

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2020.03.045

中图分类号: R97 **文献标志码:** C

文章编号: 1001-6821(2020)03-0379-06

Abstract: Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) has become an increasingly serious global public health problem. The key elements in clinical trials of therapeutic drugs in this field are progressing and being updated rapidly, but there are still many important unresolved issues. To guide and standardize the clinical trials of NASH drugs, National Medical Products Administration released the guideline for clinical trials of drugs for nonalcoholic steatohepatitis (trial) on December 17, 2019. This article briefly introduces the main points of the guidelines and the main discussions in the development process.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis; clinical trial; clinical development of pharmacotherapy

非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)是非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)疾病谱中的进展形式,是一种与胰岛素抵抗和遗传易感密切相关的代谢应激性肝损伤,表现为5%以上的肝细胞脂肪变合并小叶内炎症和肝细胞气球样变性^[1]。NAFLD是全球流行的主要肝疾病之一,有文献报道,全球患病率为25.24%(95% CI: 22.10~28.65)^[2],且患病率逐年增加。我国目前缺乏系统的NAFLD/NASH流行病学调查。来自上海、北京等地区的流行病学调查结果显示,普通成人B型超声诊断的NAFLD患病率10年期间从15%增加到31%以上^[3]。NASH在合并代谢综合征、2型糖尿病的NAFLD患者中检出率高。NASH是导致肝硬化的主要原因之一,NASH患者10~15年内肝硬化发生率高达15%~25%。心血管疾病、恶性肿瘤和肝硬化失代偿是引起NASH

患者死亡的常见原因。NASH已成为日渐严重的全球性公共健康问题。

NASH的治疗目标是延缓、阻止、逆转NASH的进展,改善临床结局,包括降低肝硬化及其并发症的发生,降低肝移植的需求,提高存活率,改善生活质量等。首要治疗措施为改变生活方式(饮食及运动干预等),在此基础上部分国外诊治指南推荐经验性使用胰岛素增敏剂、他汀类药物,以及抗炎和抗纤维化药物,如维生素E、己酮可可碱等^[1,4-6],然而支持数据有限,且存在一定的争议。当前,NASH治疗药物已成为新药临床研发热点之一^[7-9]。目前尚无通过随机对照临床试验确证有效性和安全性的治疗药物上市用于治疗NASH,该治疗领域存在未满足的临床需求。

NASH临床试验中关键要素的进展和更新迅速,但仍存在诸多关键未决问题^[10-12]。为深入探讨这些技术问题,指导和规范NASH治疗药物临床试验,国家药品监督管理局组织制定了《非酒精性脂肪性肝炎治疗药物临床试验指导原则(试行)》^[13]。指导原则于2018年8月开始起草,2019-12-17正式发布。期间,多次组织专家会讨论修订,并公开征求意见。本文简要介绍了指导原则的要点,以及制定过程中的主要讨论。

1 指导原则要点

1.1 适用范围

指导原则由药品监督管理部门与临床研究者共同讨论制定,为NASH治疗药物的研发提供技术建议。只针对NASH伴有显著肝纤维化(F2~F4)(包括代偿期肝硬化)的成人患者,不涉及失代偿期肝硬化或儿童患者。适用于化学药品和治疗用生物制品的药物研发,仅作为推荐性建议。鉴于NASH治疗药物临床研发中关键要素的进展和更新迅速,指导原则仅代表当前建议。

1.2 总体考虑

药物研发临床试验的设计基于临床试验目的而定。根据治疗NASH药物靶点不同,制定临床试验方案。

1.2.1 受试者

尽管肝组织学检查存在有创性、取样和评价误差等局限性,但仍然是目前NASH诊断的"金标准"。在NASH药物研发中,肝组织病理学是确证性临床试验中受试者诊断及主要终点的评价指标。鼓励探索无创标志物作为早期初步筛选NASH受试者的方法。

1.2.2 终点指标评价

有效性评价终点包括临床结局终点和肝组织学替代终点,以及血清生化检查、影像学检查等其他探

索性终点。

临床结局评价:对于NASH无肝硬化的患者,临床终点包括进展至肝硬化、出现失代偿事件(腹水、食管胃底静脉曲张出血或肝性脑病等)、肝移植、肝细胞癌或肝病相关死亡/全因死亡等事件。对于NASH肝硬化代偿期的患者,临床终点包括出现失代偿事件、肝移植、肝细胞癌或肝病相关死亡/全因死亡等事件。

肝组织病理学评价:肝组织病理学评价指标包括脂肪性肝炎、纤维化的改善。组织病理学评价质量受多种因素影响,要求严格遵循病理样本标准操作程序(Standard Operation Procedure,SOP),病理读片应采用中心阅片,建议由2名及以上肝病理专家进行双盲读片。

1.2.3 方法学考虑

既接受传统的临床研发设计,也接受新颖设计,如:适应性设计等,但应在方案中事先说明。如采用新颖设计,建议与药品监督管理部门事先沟通。

关注并存疾病、合并用药,以及随机入组前6~8周体重和代谢参数的稳定。

如研究中涉及多个药物多靶点联合治疗或固定剂量复方制剂,需要提供联合用药的充分依据。

在国际多中心临床试验中,因NASH与饮食等生活方式及遗传代谢因素相关,应关注种族差异(包括临床药理学和临床实践方面的差异)。建议在早期阶段加入全球研发,以保证受试者能够充分代表中国人群。

1.3 不同研发阶段具体考虑

1.3.1 临床药理学研究

对于可能涉及到肝代谢的药物,在早期研发阶段应开展肝功能损害对药物药代动力学的影响研究,为后续临床试验中合理的给药方案及剂量调整提供支持。

在药物的早期研发阶段,可以考虑以影像学、血清学、NASH肝纤维化无创判别模型等作为药效学指标,进行小样本、短疗程的药代动力学/药效学评估,全面了解药物的暴露/效应作用特点,为后续临床试验提供指导。

早期研发阶段应针对药物体内处置过程关键环节,如关键代谢酶或转运体的底物、诱导剂或抑制剂等,开展药物相互作用研究。NASH患者常同时合并糖尿病、高血压、高脂血症、痛风等代谢相关疾病,而且,此类患者的心脑血管事件风险增加。应重点关注与以上疾病常用药物合并用药的药物相互作用。基于群体药代动力学分析也有助于描述已知或新确定相互作用的临床影响,并提供剂量调整的建议。

1.3.2 探索性临床试验

早期概念验证受试者的入选可采用血清生化检

查或影像学方法。主要疗效指标可采用无创性标志物,包括磁共振成像质子密度脂肪含量测定(MRI-PDF)、磁共振小肠成像(MRE)等影像学改变,以及肝疾病特异性的血清生化指标的变化等,也可结合组织病理学、影像学和血清生化检查等无创标志物的变化共同评价肝脂肪含量、炎症和纤维化。给药剂量和治疗持续时间要根据作用机制及对于所选疗效指标的预期作用来设计,应有足够长的终点观察时间。建议该阶段探索多个剂量作为后续设计的选择。

后期探索采用安慰剂对照、随机、双盲设计。受试者入选需考虑年龄、性别、诊断标准、疾病严重程度、合并疾病等。建议纳入经肝组织病理学确诊的NASH患者,肝组织活检至入组的时间窗一般不超过6个月,在该时间窗内需注意患者是否接受可能影响肝组织学变化的干预。对于NASH无肝硬化的患者,目前建议的主要入组标准:NAFLD活动性积分(NAFLD activity score, NAS) ≥ 4 分,其中炎症和气球样变各至少1分;同时,F2 \leq NASH临床研究网络评分系统(Clinical Research Network, CRN)纤维化评分 $< F4$ 。对于NASH肝硬化代偿期的患者,在肝组织病理学确诊NASH的基础上,还应有肝硬化的组织病理学证据。主要排除标准:谷丙转氨酶(glutamic-pyruvic transaminase, GPT)和谷草转氨酶(glutamic-oxaloacetic transaminase, GOT)升高超过正常上限(upper limit of normal, ULN)的5倍,胆红素升高超过1.5倍ULN,终末期肝病模型(Model for End-stage Liver Disease, MELD)评分 > 12 分,CTP(Child-Turcotte-Pugh, CTP)评分 > 6 分,合并其他肝疾病的NASH。以组织学改善为主要疗效指标时,推荐:①NASH改善,同时纤维化无恶化;②或者,肝组织纤维化改善1分及以上,同时NASH无恶化;③或者,NASH改善同时肝组织纤维化改善1分及以上。NASH改善定义为NAS评分至少降低2分,其中气球样变至少降低1分,脂肪变评分不增加。NASH无恶化定义为在NAS评分中的炎症、气球样变和脂肪变评分均不增加。对于NASH肝硬化代偿期的患者,也可以选择临床结局终点作为主要疗效指标。可设置多个剂量组,评价药物的量效关系。应保证足够长的研究时间以观察组织学改善,至少要达到12~18月。

1.3.3 确证性临床试验

确证性临床试验采用安慰剂对照、随机、双盲设计。受试者、给药剂量和治疗持续时间同后期探索性临床试验。对于NASH无肝硬化的患者,目前可接受的肝组织病理学替代终点包括脂肪性肝炎和/或纤维

化的改善。对于NASH肝硬化代偿期的患者,如果选择肝组织病理学作为替代终点,应有充分的科学依据,并事先与药品监督管理部门进行沟通。以组织学改善为主要疗效指标时,推荐:①NASH缓解同时,纤维化无恶化;或者,②肝组织纤维化改善1分及以上,同时NASH无恶化;或者,③NASH缓解同时肝组织纤维化改善1分及以上。NASH缓解定义为NAS评分中炎症评分为0-1分,气球样变评分为0分,脂肪变评分不增加。NASH无恶化定义为在NAS评分中的炎症、气球样变和脂肪变评分均不增加。由于NASH的治疗可能需要长期服药,应考虑停药后随访。

1.3.4 确证临床获益的试验

鉴于组织学改善的替代终点与临床结局的相关性尚未确立,应进行临床试验确证临床结局的获益。推荐以下复合终点:出现失代偿事件(腹水、食管胃底静脉曲张出血或肝性脑病)、肝移植、MELD评分 ≥ 15 、肝细胞癌、全因死亡。对于NASH无肝硬化的患者,还包括进展至肝硬化。

1.4 安全性评价

由于NASH需要长时间的连续服药,因此需要有足够的暴露量和暴露时间进行安全性观察。建议在长期试验中设立独立的科学委员会。NASH临床试验中应特别关注以下可能的不良事件:①肝不良事件:由于NASH患者对药物所致的肝损伤敏感性增加,有时药物可能诱发肝损伤加重,设计临床试验时应将这一可能性考虑在内。应尽量确定肝损伤加重的原因,还应特别关注停药后反跳性肝功能异常。对于有潜在肝毒性的药物,应在临床试验中设立监测计划。②肾不良事件:由于NASH本身会增加慢性肾疾病的风险,在试验前和试验过程中要全面评估和监测受试者的肾脏功能。③心血管不良事件:心血管事件是NASH患者的主要死因,应根据药物的特点,监测药物对心血管系统的影响。④代谢和内分泌不良事件:NASH常合并代谢综合征,应根据药物的特点,监测对体重、血糖等代谢指标的影响。

2 制定过程中的主要讨论

指导原则起草之初,NASH临床研发中但仍存在诸多关键未决问题,包括入选人群、主要终点等,国内外监管机构也未发布相关技术文件可供参考,制定指导原则面临着很多挑战。指导原则制定期间,药品审评中心多次组织召开专家会讨论修订,并于2019-03-14—2019-06-13公开征求意见,期间收到了来自包括工业界和学术界等在内的近百条反馈意见和建议。药品审评中心内部对反馈意见和建议

进行了汇总和讨论,形成修订稿,并再次组织召开专家会进行研讨,同时邀请了工业界代表参加。会后,药品审评中心内部对本指导原则再次讨论,并进行了修订完善,于2019年11月定稿并送局。

现将制定过程中的主要争议和最终考虑介绍如下,以期在临床研发中使用本指导原则时提供参考。

2.1 关于适用范围的考虑

NAFLD的疾病谱包括非酒精性肝脂肪变[等同非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver, NAFL)]、NASH及NASH相关肝硬化和肝细胞癌。NAFL可能长期存在,并非一定进展为NASH,且可以通过减重和饮食锻炼等生活方式调整得到解决,与NASH伴有纤维化的预后存在显著差异。相对来讲,NASH肝硬化的临床进展风险最高且最需要治疗,但目前的在研药物较少针对这一阶段,且该阶段的临床评价存在很多挑战,需要进一步探讨。因此,指导原则的适用范围最初聚焦在伴有纤维化F2~F3的NASH。

经过广泛讨论,考虑到疾病阶段,NASH肝硬化的临床需求最为迫切,因此,将指导原则的适用范围扩大到NASH伴有显著肝纤维化(F2~F4),其中包括代偿期肝硬化。对于不同疾病阶段临床研发模型中的关键要素如受试者、主要终点等,分别进行了讨论。

2.2 关于受试人群的考虑

指导原则阐述了不同临床试验阶段的受试者入选原则和标准,包括需要考虑的具体因素,如诊断方法、疾病严重程度、并存疾病、合并用药等^[14]。综合考虑科学性和可行性,规定肝组织活检至入组的时间窗一般不超过6个月,并且在该时间窗内需注意患者是否接受可能影响肝组织学变化的干预。

关于后期探索和确证性临床试验受试者的入选标准,征求意见稿中推荐“NAS评分 ≥ 4 分,其中炎症和气球样变各至少1分;同时,CRN纤维化评分 $\geq F2$ ”。收到的反馈意见指出,“NASH的诊断由病理学家做出,而不是取决于某个NAS阈值,NAS的特定阈值与明确NASH的组织学诊断没有密切的相关性,要求NAS评分 ≥ 4 分作为入组标准可能带来一些问题”。经讨论,专家会一致认为受试者的入选原则肯定是肝组织病理学确诊的NASH患者,但对于是否做出具体的入选标准的推荐存在争议。一方面,NAS评分只是作为一个药物评价的半定量工具,并非诊断NASH的标准^[15],CRN纤维化评分F4阶段的受试者NASH活动度可能会下降,规定的过于具体可能影响这部分患者的入选,因此建议笼统的只规定入选原则,不对入选标准做具体推荐。另一方面,保留具体

的入选标准有助于指导临床试验的实施,建议对不同疾病阶段区别讨论:对于NASH无肝硬化的患者,NAS和CRN肝纤维化评分确保了患者在入组时有脂肪性肝炎和显著肝纤维化的证据;对于NASH肝硬化代偿期的患者,则强调肝硬化的组织病理学证据。经讨论,最终保留了受试者入选的整体原则和具体标准,但后者仅作为推荐性参考。申请人可根据药物特点设定不同的入选标准,如药物的作用机制和预期效果主要是逆转纤维化,可以探讨不采用NAS评分作为入选标准,但需要有充分的科学依据。

2.3 关于主要终点的考虑

指导原则在总体考虑章节对有效性评价终点进行了讨论,在不同研发阶段具体考虑章节分别对早期概念验证试验、后期探索性试验、确证性试验和确证临床获益试验的主要终点进行了推荐。

征求意见稿中针对后期探索和确证性试验推荐的主要疗效指标相同,均为组织学改善,“包括:①NASH改善同时,纤维化无恶化;②或者,肝组织纤维化改善1分及以上,同时,NAS评分无升高;③或者,NASH改善同时肝组织纤维化改善1分及以上。NASH改善定义为NAS评分至少降低2分,其中炎症和气球样变各至少降低1分”。收到的反馈意见主要是针对后期探索性临床试验是否有必要以组织学改善作为主要终点、是否可以接受以NASH改善作为确证性临床试验的主要终点、组织学改善的具体定义等方面的讨论。经过最新的文献调研^[16-17]和专家研讨,最终确定后期探索性临床试验应获得组织学改善的证据用于支持后续的研发,保留以NASH改善和/或肝组织纤维化改善作为后期探索性临床试验的主要终点,同时增加以NASH缓解和/或肝组织纤维化改善作为确证性临床试验的主要终点。关于组织学改善中NASH改善和NASH缓解的具体定义,肝病论坛公开发表文献^[17]中推荐的定义中不包括“脂肪变”项,然而,专家会一致认为,尽管脂肪肝治疗药物的研发侧重于下游炎症和纤维化的改善,但上游的脂肪变是疾病主要的病理特点,脂肪变的增加可能意味着停药后的反弹,因此应将脂肪变考量在内,在肝病论坛推荐定义的基础上增加“脂肪变评分不增加”。

征求意见稿中对确证临床获益的试验未推荐具体的有效性终点,仅在总体考虑章节中对终点事件进行了定义。收到的反馈意见中提出,因无法确定因果关系建议删除终点事件“肝细胞癌”,同时增加替代终点包括“肝静脉压力梯度(Hepatic Venous Pressure Gradient, HVPG)、Child-Pugh、MELD评分的变化

等”。关于肝细胞癌,专家会一致认为,目前也有观点指出肝细胞癌与脂肪肝有关,虽然 NASH 进展为肝细胞癌概率很低,但是可能存在极少数患者不经过肝硬化直接出现肝细胞癌,因此保留肝细胞癌作为临床结局终点事件之一。专家会建议保留总体考虑章节中对终点事件的定义,同时在确证临床获益的试验章节增加具体的复合终点推荐,其中包括“MELD 评分 ≥ 15 ”,该替代指标代表了患者达到接受肝移植的标准,因为并非达到肝移植标准的所有受试者都有机会接受肝移植手术,在复合终点中加入该指标将会统计到所有达到肝移植事件标准的患者。可以探讨在上市后开展确证临床获益的试验。

2.4 关于特殊人群以及合并用药方面的考虑

征求意见稿中指出“在未获得肝功能不全患者的药代数据之前,应排除该部分人群”。收到的反馈意见中提出,“如药物代谢并不涉及肝,可能没有必要获得肝功能不全患者的药代动力学数据,无需排除肝功能不全的人群”,“对于在多剂量给药试验中安全性和耐受性已得到表征的药物,建议增加受试者入组的灵活性,允许入组轻度肝损伤的受试者”。经讨论认为,根据国内外肝功能损害患者药代动力学研究指导原则^[18,19],肝损伤患者药代信息可在 2 期或 3 期临床试验中通过群体药代动力学的方法获得,然而,NASH 治疗药物入选人群可能存在肝功能损害,征求意见稿中的建议主要出于对临床试验受试者安全的考虑,同时早期获得肝损害患者的药代数据有利于为后续临床试验中合理的给药方案及剂量调整提供支持,因此建议保留,但增加限制条件为可能涉及肝代谢的药物。

征求意见稿中指出“在 NASH 药物早期临床试验中应至少开展与常用抗糖尿病药、抗高血压药、调脂药等的药物相互作用研究”。收到的反馈意见中提出,“建议在指导原则中明确指出药物-药物相互作用的研究应当在具有已知潜在药物-药物相互作用影响的药物中进行”,“建议进一步补充,若体外数据显示存在药物相互作用(drug-drug interaction, DDI)风险,则应在早期临床研究中排除该合并用药,直到临床 DDI 研究完成”。经讨论认为,目前美国食品和药品管理局(The Food and Drug Administration, FDA)已发布药物相互作用指南详细阐述药物相互作用的设计及实施,人用药品技术要求国际协调委员会(International Council for Harmonisation of Technical Requirements For Pharmaceuticals for Human Use, ICH)相关议题也在协调制订过程中,均提出 DDI 可结合药物特性,通过体外、体内、建模模拟等方法进行研究,因此是否

需要开展临床药物相互作用研究应基于对已有数据的科学判断,最终对该部分内容的措辞进行了修订。

3 结语

目前,NASH 领域在研药物涉及多个靶点,也有针对不同靶点的药物联合开发,部分已进入 III 期临床试验阶段,但结果喜忧参半。NASH 治疗药物临床试验指导原则是国内外监管机构首个公开发布的 NASH 新药研发技术指南,在制定过程中广泛听取了临床研究者和工业界的意见,目前为试行,将基于科学研究进展进一步更新。建议申请人临床研发过程中关注国内外同适应症领域药物临床开发情况,与临床研究者共同讨论临床试验方案,谨慎逐步推进临床试验,鼓励在关键阶段与审评机构进行沟通。从而更加有效地促进 NASH 治疗药物的临床研发,解决未满足的临床需求。

参考文献:

- [1] 非酒精性脂肪性肝病诊疗防治指南(2018 更新版) [J]. 中华肝脏病杂志,2018,26(3):195-203.
- [2] YOUNOSSEI Z M, KOENIG A B, ABDELATIF D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcome [J]. *Hepatology*, 2016, 64(1):73-84.
- [3] ZHU J Z, ZHOU Q Y, WANG Y M, et al. Prevalence of fatty liver disease and the economy in China: a systematic review [J]. *WJG*, 2015, 21(18):5695-5706.
- [4] LABRECQUE D R, ABBAS Z, ANANIA F, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2014, 48(6):467-473.
- [5] WATANABE S, HASHIMOTO E, IKEJIMA K, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2015, 50(4):364-377.
- [6] EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER, EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES, EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF OBESITY. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *J Hepatol*, 2016, 64(6):1388.
- [7] LAZARIDIS N, TSOCHATZIS E. Current and future treatment options in non-alcoholic steatohepatitis (NASH) [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 11(4):357-369.
- [8] NEUSCHWANDER TETRI B A. Non-alcoholic fatty liver disease [J]. *BMC Med*, 2017, 15(1):45.
- [9] PERAZZO H, DUFOUR J F. The therapeutic landscape of non-alcoholic steatohepatitis [J]. *Liver Int*, 2017, 37(5):634-647.
- [10] SANYAL A J, FRIEDMAN S L, MCCULLOUGH A J, et al. Challenges and opportunities in drug and biomarker development for non-alcoholic steatohepatitis: findings and recommendations from an American Association for the Study of Liver Diseases-U.S. Food and

- Drug Administration Joint Workshop [J]. *Hepatology*, 2015, 61(4): 1392-1405.
- [11] SANYAL A J, MILLER V. Regulatory science and drug approval for alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(8): 1723-1727.
- [12] HANNAH W N, TORRES D M, HARRISON S A. Nonalcoholic steatohepatitis and endpoints in clinical trials [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 12(12): 756-763.
- [13] 国家食品药品监督管理总局. 非酒精性脂肪性肝炎治疗药物临床试验指导原则(试行) [EB/OL]. 北京: 国家食品药品监督管理总局, 2019-12-17 [2019-12-30]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/372284.html>.
- [14] PATEL Y A, IMPERIAL J C, MUIR A J, et al. Baseline parameters in clinical trials for nonalcoholic steatohepatitis: Recommendations from the Liver Forum [J]. *Gastroenterology*, 2017, 153: 621-625.
- [15] BRUNT E M, KLEINER D, WILSON L A, et al. NASH Clinical Research Network. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings [J]. *Hepatology*, 2011, 53(3): 810-820.
- [16] SIDDIQUI M S, HARRISON S A, ABDELMALEK M F, et al. Case definitions for inclusion and analysis of endpoints in clinical trials for nonalcoholic steatohepatitis through the lens of regulatory science [J]. *Hepatology*, 2018, 67(5): 2001-2012.
- [17] CHEUNG A, NEUSCHWANDER-TETRI B A, KLEINER D E, et al. Defining improvement in nonalcoholic steatohepatitis for treatment trial endpoints: Recommendations from the Liver Forum [J]. *Hepatology*, 2019, 70(5): 1841-1855.
- [18] FDA. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling [EB/OL]. Silver Spring: FDA, 2003-05-30 [2019-11-02]. <https://www.fda.gov/media/71311/download>.
- [19] 国家食品药品监督管理总局. 肝功能损害患者的药代动力学研究技术指导原则 [EB/OL]. 北京: 国家食品药品监督管理总局, 2012-05-15 [2019-11-02]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2196/323902.html>.

(本文编辑 谢菁菁)

(上接第378页)

检查效果(C) 上述举措整改后,需由机构办公室QC人员核实,之后机构办公室QC人员对该项目进行多次针对性QC,至该项目试验结束,再未发生ICF副本未交予受试者留存、违背方案入组、SAE漏报、CRF记录不及时的现象。

处理和改进(A) 为加快临床试验进度,多科室、多病区、多研究者参与同一临床试验的方式,如无有效的临床试验管理手段会导致临床试验出现诸多的质量问题。该项目体现出来的研究者GCP意识薄弱、对临床试验的重视程度不高、机构办公室对临床试验实施环节的培训力度不够,作为遗留问题是今后亟待解决的问题。

3 讨论

PDCA循环在临床试验质量管理中有较多地应用。通过PDCA循环的实施,可以从提高研究者GCP意识、配备CRC、加强受试者权益保护、细化SOP、关键环节重点把控等多方面有效地提高了新药临床试验项目的质量^[3],提高了研究者对临床试验的积极性、主动性、责任心及对QC的意识,使各级QC人员对临床试验的QC工作更加熟练,对QC关键点把握更加准确,最终提高临床试验的质量^[4]。在进行一致性评价研究过程中,可用PDCA循环管理模式对评价研究过程进行全面质量管理,并制定出一致性评价研究过程的科学程序和流程,从而保证在规定时间内高效高质量完成一致性评价研究工作^[5]。上述文献大多都体现在宏观把控,对于如何使用PDCA分解、处

理QC的具体问题,并在此基础上逐步建立质量保证体系尚未见文献报道。通过案例分析及实际应用发现临床试验QC中使用PDCA循环,可以使QC方法和工作步骤更加条理化、系统化、科学化,更具有针对性。PDCA循环可分解并简化复杂的临床试验质量问题,剖析产生问题的根源,在处理临床试验质量具体问题的同时还能解决或缓解问题的根源,起到建立和完善质量保证体系的目的,避免同类问题的再次发生。此外,PDCA循环作为质量管理的基本方法,不仅适用于临床试验项目的实施,也适用于临床试验机构和临床试验研究团队、CRA和CRC等。与临床试验相关的各个部门、各个人员根据各自的质量目标,建立自己的PDCA循环,层层循环,形成大环套小环,最终实现提高临床试验质量的总目标。

参考文献:

- [1] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 药物临床试验数据核查阶段性报告(2015年7月-2017年6月) [EB/OL]. 北京: 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心, 2017-07-21 [2019-12-19]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/9136.html>.
- [2] GB/T 19001-2016, 质量管理体系(要求) [S]. 2017: VI-VIII.
- [3] 于茜, 寇莹莹. PDCA循环在新药临床试验项目质量管理中的应用[J]. 江苏卫生事业管理, 2018, 29(12): 1409-1411.
- [4] 蒋向明, 王海英, 向平超, 等. PDCA循环在医院临床试验质量管理中的应用[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2019, 36(1): 117-119.
- [5] 陈红英. 仿制药一致性评价研究的质量管理[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(8): 993-995.

(本文编辑 戴荣源)