

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.05.004

药物临床试验监管新政要点解析*

潘晓艳¹, 伦新强¹, 凌峰^{2△}

(1. 广西科技大学第一附属医院药学部, 广西 柳州 545002; 2. 广西科技大学经济与管理学院, 广西 柳州 545006)

摘要:目的 分析我国出台的药品临床试验相关政策法规及其对我国临床研究工作的影响。方法 通过梳理《药品临床试验质量管理规范》相关法律法规及新政的修订理念、修订要点, 查阅文献, 分析我国现阶段药品临床试验发展面临的机遇与挑战, 并提出对策及建议。结果与结论 借鉴国际先进经验、细化相关法规、加强与申办者的沟通交流、加大对申办者和合同研究组织的监管、引导申办者选择合适的试验机构、加强专业人才储备, 可推动解决我国药品临床试验监管过程中存在的问题和不足, 对于提高我国药品临床试验从业者积极性, 促进我国药品自主研发有重大意义。

关键词: 药品临床试验; 备案制; 政策; 药事管理

中图分类号: R95

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2021)05-0014-04

Key Points Analysis of the New Regulatory Policy of Drug Clinical Trials

PAN Xiaoyan¹, LUN Xinqiang¹, LING Feng²

(1. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Science and Technology, Liuzhou, Guangxi, China 545002; 2. School of Economics and Management, Guangxi University of Science and Technology, Liuzhou, Guangxi, China 545006)

Abstract: Objective To analyze the policies and regulations related to drug clinical trials and their impact on clinical research in China.

Methods The opportunities and challenges in the development of drug clinical trials in China at the present were analyzed by sorting out the relevant laws and regulations of the Good Clinical Practice (GCP) and the revision ideas and key points of the new policy, and conducting the relevant literature, the countermeasures and suggestions were put forward. **Results and Conclusion** Learning from the advanced international experience, refining the relevant laws and regulations, strengthening the communication with the applicants, increasing the supervision of the applicants and contract research organizations, guiding the applicants to choose the appropriate test institutions, and strengthening the reserve of professional talents can promote the solution of the problems and deficiencies existing in the supervision process of drug clinical trials in China, it is of great significance to improve the enthusiasm of clinical trial practitioners and promote the independent research and development of drugs in China.

Key words: drug clinical trials; record-keeping system; policy; pharmaceutical administration

药物临床试验是指以药品上市注册为目的或依据药品监督管理的要求, 为确定药物的安全性与有效性而在人体开展的药物研究^[1], 是新药研制的关键步骤。我国药品临床试验实行准入管理制度, 对临床试验的批准权和管理权进行集中控制。药品临床试验项目需获得国家药品监督管理局的审批, 且必须在获得其认定的药品临床试验机构和专业资格医疗单位进行^[2], 这一监管体系为我国临床试验健康有序开展发挥了重要作用。随着全球制药工业的迅猛发展, 我国庞大的病患基数、低廉的临床试验费用、快速增长的医药市场吸引了大量国际制药公司和合同研究组织(CRO)进入并开展药物临床试验合作项目。药品注册申请积压、新药创制能力薄弱、监管体系能力相对滞后等问题逐渐凸显, 特别是2017年6月我国加入人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)后, 药物临床试验监管体系与国际接轨的呼声越来越

高。2018年6月, 我国成为ICH管理委员会成员, 这意味着我国药品从注册到监管直至研发的整个体系都必须逐步转化和实施ICH技术指南^[3], 才能在ICH各项活动中发挥更加积极的作用^[4]。为加快我国临床研究国际化进程, 实现国际药物监管系统的统一, 药物临床试验管理体系亟需重塑, 制度改革势在必行。

2019年8月26日, 第十三届全国人民代表大会常务委会员修订并通过《中华人民共和国药品管理法》(以下简称《药品管理法》), 于2019年12月1日起开始实施, 其中第十九条明确规定: “药品临床试验机构实行备案管理; 开展药品临床试验, 应当按照规定如实报批; 国务院药品监督管理部门应当自受理临床试验申请之日起六十个工作日内决定是否同意并通知临床试验申办者, 逾期未通知的, 视为同意。”^[5] 2018年7月17日, 原国家市场监督管理总局发布《药品临床试验质量管理规

*基金项目: 广西科技大学科学基金项目[校科社197302]。

第一作者: 潘晓艳, 女, 硕士研究生, 副主任药师, 研究方向为药物经济学和临床药学, (电子信箱)945398814@qq.com。

△通信作者: 凌峰, 男, 博士研究生, 副教授, 研究方向为管理设计理论与方法、药事管理, (电子信箱)1021495440@qq.com。

范(修订征求意见稿)》,依据国际规范对伦理委员会、临床试验各方职责条款进行了完善。2020年4月23日,国家药品监督管理局联合国家卫生健康委员会发布新版《药物临床试验质量管理规范》(以下简称新版GCP),并于2020年7月1日起施行。我国临床试验监管体系迎来重大改革,药物临床试验机构由认定制改为备案制,药物临床试验项目由审批制改为到期默示许可制。

1 政策修订概况

1.1 修订理念

1.1.1 巩固改革成果

结合监管工作实践,总结近年来系列药品审评审批制度改革措施,将《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(国发〔2015〕44号)、《国务院办公厅国务院办公厅印发〈关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见〉》(简称《创新意见》),以及临床试验自查核查等改革取得的成果吸收、固化。国发〔2015〕44号文件提出:推进仿制药质量一致性评价;改进药品临床试验审批;严肃查处注册申报弄虚作假行为。同时,建立药物临床试验数据自查核查工作制度,对发现的问题严肃处理,直接促成出台《最高人民法院最高人民检察院关于办理药品、医疗器械注册申请材料造假刑事案件适用法律若干问题的解释》(法释〔2017〕15号),规定药品、医疗器械注册材料造假行为入刑。一套政策“组合拳”下来,至2017年6月底,已基本消除药品注册申请积压,药品审评审批改革成效初显。随着与ICH等国际化组织交流的深入,我国审评审批制度改革持续推进。《创新意见》规定:临床试验机构实行备案管理,临床试验审批程序进一步优化,建立完善注册申请人与审评机构的沟通交流机制。我国审评审批制度的技术支撑体系渐趋完善,沟通交流、优先评审、信息公开的审评工作机制有章可循,审评队伍专业能力增强,药品审评标准、质量和效率得到了很大提高。

1.1.2 落实“放管服”要求

“放管服”是“简政放权、放管结合、优化服务”的简称。“放”即中央政府下放行政权,降低准入门槛;“管”即政府职能部门要勇于创新,在新体制下敢于使用新技术履行监管职能,促进行业公平竞争;“服”即转变监管理念和职能,减少行政审批和对市场的干预行为,降低行政运行成本,为市场主体提高活力营造便利环境。按照这一要求,此次政策修订减少审批,增加备案和报告事项;实行基于风险的审评审查模式,强化事中、事后监管;为提高效能,减少对同一机构、同一项目的重复检查,注重事后监管,以及不能按要求完成

相应工作的处理措施。从制度设计上鼓励创新,减少低水平重复。

1.1.3 与国际标准接轨,打破认证壁垒

由于药物临床试验审批流程烦琐,期限过长,我国在相当长一段时间里都被阻挡在全球化新药研究的大门之外,国内患者也无法享受到药物研发的优秀成果。随着与国际的频繁交流,特别是加入ICH后,为争夺更多话语权,我国临床试验管理改革迫在眉睫。目前,国内部分研究机构的硬件建设完全不比欧美发达国家差,研究人员素质高,加之法规建设、审批程序、检查标准等方面消除体制限制,优化审批程序,相信会吸引越来越多的跨国多中心临床试验机构到我国开展临床试验。届时,我国药物临床研究水平将得到提升,患者也将更快地享受到新药研发的成果。

1.2 修订要点

1.2.1 降低了审批认证门槛

临床试验的开放度发生了巨大变化。临床试验机构实行备案管理,并允许医药高等院校及社会力量申请备案成为试验机构,鼓励更多的研究机构投入到我国药品创新研发行业,可有效缓解目前临床试验机构紧缺的局面。药物临床试验默示许可,一方面解决了审批进度问题,申办者对60个工作日期限有明确预期,有利于临床试验进入良性循环,提高创新型企业研制新药效率;另一方面,沟通交流会议更有利于监管部门和申办者之间深度沟通,使审批制度更透明,更有利于医药市场健康发展。

1.2.2 强化了伦理委员会职责

新版GCP中新增第三章伦理委员会,增加了伦理委员会要求研究者立即报告事由和其有权暂停、终止未按相关要求实施或者受试者出现非预期严重损害的临床试验。需注意的是,新版GCP还明确:伦理委员会的职责是保护受试者的权益和安全,特别应当关注弱势受试者,增加了审查受试者是否存在被胁迫、利诱等不正当影响的情况^[6]。表明当受试者权益受到损害时,伦理委员会若未尽保护职责,可能会被追责。

1.2.3 对申办者提出了更高要求

与2003年版GCP相比,新版GCP中申办者条款由原来的13条增至29条,原来受试者权益保障的部分内容,监查员的职责、质量保证和数据管理与统计分析的绝大部分内容全部并入了“申办者”章节;研究者不再参与临床试验方案的制订,而是由申办者提供;申办者成为不良事件监控和报告主体;临床试验相关问题的管理职责将全部由申办者承担。这一改革明确了申办者的责任,极大增强了申办者对药物临床试验的参与度,完善了申办者对药物临床试验的监查和稽查制度,避免出

现责任推诿的局面。

1.2.4 加大了违法惩处力度

对违法行为视情节轻重制定一系列处罚措施,提高罚款额度,新增5年禁业限制,同时追责相关责任人,情节严重者甚至终身禁业。处罚力度前所未有,旗帜鲜明地保持了对犯罪行为的高压态势,重点加大了对主观故意违法行为的惩处力度。

2 修订要点解析

2.1 抓住机遇

2.1.1 加快临床试验机构建设,培养研究人员科研创新思维

我国已在药物临床试验监管领域出台了顶层设计,临床试验机构发展迎来了历史性机遇。部分医院在临床试验机构的基础上建立临床研究中心,在规范临床试验的同时可将GCP理念运用到临床研究中。参与国际高端临床试验过程时,临床试验研究者可接触到最新的国际药物研发动态,启发科研选题思路,提高临床科研效率^[7]。

2.1.2 促进我国药品尤其是中药的创新发展

我国传统医药——中药的创新将迎来历史机遇,我国作为中医药的发源地,不但有丰富的药材资源,而且有广阔、稳定的消费群,更具备完整的中医药理论体系,因其临床思维模式具有浓厚的中国文化底蕴,是我国医药行业最有望走向世界的产业^[8]。我国在制订符合中医药科学规范和传承要求的监管原则和方式方法上,将获取更多国际标准制订的话语权。届时,国内国际市场对中药治疗的需求将急剧增加,为中药的创新发展提供广阔的市场空间。

2.1.3 推动伦理建设

伦理规范作为有别于科学话语的另一套理论构建,一直是中西方科学技术交流中的权益利害与话语争夺中心。作为药物临床试验开展过程中的关注点,虽已引起了重视,但并未达到符合国际规范的水平^[9]。自2015年推进改革以来,《创新意见》《药品管理法》均要求伦理委员会应审查方案,即在无相关临床安全性数据的前提下,对药物方案设计的科学性和伦理方面进行更严格的审查,以确保受试者的安全^[10]。这对伦理委员会的审查能力提出了更高要求,也将成为今后监管部门的稽查重点。我国部分地区建立了较为成熟的伦理审查体系,如四川成立了中医药区域伦理审查委员会、北京成立了北京大学生物医学伦理委员会、武汉成立了华中科技大学药物临床试验伦理委员会等。

2.1.4 推动各地区各专业药物临床试验机构均衡发展

目前,我国药物临床试验机构发展极不均衡,截至2018年7月18日,仅有716家药物临床试验机构^[11],其中大部分集中在东部地区,地域差异明显,与人口分布、经济发展水平和医疗卫生资源呈正相关分布。中西

部地区地处偏远,经济相对落后,天然药物资源丰富,是藏药、蒙药、维药、壮药、苗药等民族药集中地,具有极大的开发潜力。在国家鼓励药物创新,允许社会力量投资设立临床试验机构的政策引导下,利用中西部民族医药研发的优势,让更多可开展民族药物临床试验的机构参与其中,将推动我国药物临床试验机构均衡发展,进一步整合资源。

2.2 迎接挑战

2.2.1 适应新政策下的新要求

新政策简化了临床试验机构和项目的准入监管流程,更加强调对临床试验项目质量的全过程监管,体现了“宽进严出”的国际监管理念。《国家药品监督管理局关于调整药物临床试验审评审批程序的公告》(2018年第50号)中明确表示:申请人在提出新药首次药物临床试验申请前,应向药品审评中心提出沟通交流会议申请。临床试验项目在得到默示许可前,申请人与监管部门其实已就试验方案的安全性、可行性、完整性沟通过若干次,重点将放在申报前的沟通机制,若沟通无法达到预期效果,临床试验申请根本进行不到申请环节。

2.2.2 构建新的质量保证体系

新政策的质量监管体系对申办者/CRO的质量控制能力提出了更高要求,监管重点也由原来的细节管理转换为对临床试验项目的质量控制上。这对临床监查员(CRA)的业务素质是个极大的挑战,而作为CRA的派出方,申办者/CRO如何构建新的质量保证体系成为新的监控点。

2.2.3 引导申办者合理选择试验机构

在打破药物临床试验机构资格准入门槛后,将由申办者自行评估试验机构的能力和水平,评估结果是否科学合理将成为临床试验能否科学规范开展的关键。如何引导申办者合理选择试验机构也是检验政策改革能否取得预期效果的重要一环。如果解决不好,申办方为保证质量,对临床试验机构的需求仍将集中在少数大型医院,无法缓解供需矛盾,国家实行备案制的初衷就无法实现。

3 对策及建议

3.1 细化相关法规,促进行业规范

我国药物临床试验相关法规修订后,各方职责、试验方案的审查过程及申办者最终责任人的角色都得到了强化,但对伦理委员会的独立性、受试对象的保护、申办者/CRO的监管等方面还缺少详细规定,建议出台相应细则内容进行指导和补充,加强可操作性,逐步统一政策制订者和执行者的步调,促进临床试验行业更加规范、有序发展。

3.2 加强药品研制环节监管力度

建议建立国家级、省级、专家级等多层级专业检查

员队伍。审评中心负责有因检查,省级监管部门对行政区域内的药物临床试验机构开展日常监督检查,专家级检查员对机构实行抽查和突击检查,以明确监管事权、细化监管流程、突出监管协作、强化审评与检查检验工作的有机衔接,严厉打击数据造假,点面结合,实现各环节全覆盖,最大限度地利用检查资源。

3.3 详尽临床试验管理细则及申报资料要求

美国食品药品监督管理局(FDA)与申办者沟通交流的形式包括信息要求、函、正式会议、审评状态更新等^[12]。我国现行关于沟通交流会议的规定与美国正式沟通交流会议的相关规定^[13]接近,但缺乏其他沟通交流形式,这既不利于双方信息共享,也在一定程度上影响了申办者了解审评进展。建议借鉴FDA的交流模式,增加在不同时间节点使用的沟通交流形式和内容的具体条款,如在新药申请提交前会议中,应就拟提交申请的完整内容达成共识;在中期会议后2周内,电话通知申请人审评状态更新,包括后期会议的日期、主要安全问题的信息等^[14-15]。审评人员与申请人间的任何沟通都应有专人记载和管理^[16]。及时、有效的沟通交流不仅有助于提高审评活动的效率,还有助于增加审评活动的透明度^[12],方便申办者随时了解项目审评进展,提高申办者后续审评工作的配合度和审评结果的接受度。

3.4 加强对申办者和CRO的监管

加强事前对申办者的教育和引导,可为事后的监督审查减轻压力;加强事后的监督检查,可为事前的要求提供支持和威慑^[17]。在与申办者充分沟通的基础上,建议对申办者/CRO建立临床试验现场核查制度,将检查结果录入诚信记录数据库^[18],对信用度较低的申办者/CRO在检查频率、检查范围上有所侧重,所有信息对社会公开,接受公众监督。申办者选择CRO,或者研究者决定是否接受申办者项目时可以查询诚信记录数据库,通过市场调控手段,优胜劣汰,有效提升申办者和CRO的规范化操作水平。

3.5 引导申办者选择合适的试验机构

在国家备案系统中按试验能力和所承接临床试验的类型对备案的临床试验机构加以分类,便于申办者筛选;根据临床试验的特点和难易程度,对申办者的项目进行分级,对于不同级别的项目公布不同的试验指导价格,药品监管机构做好有针对性的宣传工作,鼓励申办者选择合适的临床试验机构。

3.6 加强专业人才建设储备

在医药类高等院校的课程设置中增加以临床研究为主题的专业或选修课程,培养临床研究人才,增加专业人才储备。

参考文献

[1] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法[EB/OL].

(2020-03-30)[2021-01-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20200330180501220.html>.

[2] 唐艳蓉. 我国药物临床试验法律监管研究[D]. 福州:福州大学, 2014.

[3] 袁林,张皋彤,孙菁. 中国加入ICH始末及其重要意义[J]. 中国食品药品监管, 2018(9):4-20.

[4] 郭薇,谢林利,曹丽亚,等. 加入ICH对我国药物临床试验机构工作的影响和思考[J]. 中国药房, 2019,30(11):1445-1448.

[5] 国家药品监督管理局. 中华人民共和国药品管理法[EB/OL]. (2019-08-27)[2021-01-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/flxzhfg/20190827083801685.html>.

[6] 国家药品监督管理局,国家卫生健康委. 关于发布药物临床试验质量管理规范的公告(2020年第57号)[EB/OL]. (2020-04-26)[2021-01-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypzhcglbf/ypzhcglbfzhcwj/20200426162401243.html>.

[7] 夏伟瑜,彭华山,章怀奋,等. 开展药物临床试验以促进临床科研工作的发展[J]. 中南药学, 2015,13(8):884-885.

[8] 丁允放. 医研产结合促进民族医药创新发展[J]. 中国民族医药杂志, 2017,23(2):73-74.

[9] 余中光,谢洁琼,陆麒,等. 药物临床试验伦理审查体系医疗机构管理的现况调查研究[J]. 中国医学伦理学, 2019,32(2):208-212.

[10] 高荣,唐静,方翔,等. 从药物临床试验数据核查看伦理委员会的职责履行情况[J]. 中国新药杂志, 2019,28(20):2513-2517.

[11] 唐仕炜,刘泽玉,谷娟,等. 我国药物临床试验机构地域和专业分布现状与思考[J]. 中国药业, 2018,27(24):1-4.

[12] 袁林. 美国药品评审制度研究[D]. 沈阳:沈阳药科大学, 2017.

[13] U.S. Department of Health and Human Services, FDA, CDER, et al. Guidance for Industry Expedited Programs for Serious Conditions - Drugs and Biologics[EB/OL]. (2020-05-31)[2021-01-20]. <https://www.fda.gov/media/119293/download>.

[14] CDER. Good Review Practice: Management of Breakthrough Therapy - Designated Drugs and Biologics[EB/OL]. (2014-07-29)[2021-01-20]. <https://www.fda.gov/media/89155/download>.

[15] 李丹. 美国、欧盟及我国药品注册管理制度研究比较[D]. 杭州:浙江大学, 2013.

[16] U.S. Department of Health and Human Services, FDA, CDER, et al. Best Practices for Communication Between IND Sponsors and FDA During Drug Development. [EB/OL]. (2017-12-01)[2021-01-20]. <https://www.fda.gov/media/94850/download>.

[17] 高敏洁. 美国FDA对新药临床试验申办者和合同研究组织的监管模式[J]. 中国新药与临床杂志, 2016,35(2):109-113.

[18] 程雅倩,何文. 我国药物临床试验的开展和监管体系现状[J]. 中国药师, 2019,22(6):1132-1138.

(收稿日期:2020-02-28;修回日期:2020-08-01)