

国内外药物临床试验 GCP 检查概述与启示

万征¹, 范玉明^{2*} (1. 国家食品药品监督管理总局高级研修学院, 北京 100073; 2. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

摘要: 本文概述了美国、欧盟、日本和中国的GCP检查要求, 对GCP检查中涉及的组织机构、检查员数量及能力、检查与稽查类型、检查对象、检查过程、检查评价、处罚措施等方面进行分析和比较, 为我国GCP检查制度的改革提供参考。

关键词: 药物临床试验质量管理规范; GCP检查; 有因检查; 常规性检查; 集中检查计划; 当地检查计划; GCP现场检查; 药物评价和研究中心; 试验和研究办公室; 管理事物办公室

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)04-0423-09
doi:10.16153/j.1002-7777.2018.04.001

Overview and Inspiration of GCP Inspection for Drug Clinical Trials at Home and Abroad

Wan Zheng¹, Fan Yuming^{2*} (1. China Food and Drug Administration Institute of Executive Development, Beijing 100073, China; 2. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

Abstract: Good clinical practice (GCP) inspection requirements of US, EU, Japan and China were overviewed. The organization, the number and capabilities of inspectors, types of inspection and audit, inspection objects, inspection process, inspection evaluation, punitive measures, etc were analyzed and compared in order to provide references for reform of the GCP inspection regulation in China.

Keywords: good clinical practice; GCP inspection; inspection for cause; routine inspection; central inspection plan; local inspection plan; GCP on-site inspection; center for drug evaluation and research; office of testing and research; office of regulatory affairs

创新药物研发是一项系统工程, 药物临床试验是药物研发过程中最关键步骤, 也是药物有效性和综合性评价的重要环节; 为了保证药物临床试验过程规范、数据完整可信、结果科学可靠、保护受试者的权益和安全, 世界一些发达国家及国际组织, 如国际协调会议 (ICH)^[1]、欧盟 (EMA)^[2-3] 和世界卫生组织 (WHO)^[4], 颁布并实施了药物临床试验质量管理规范 (Good Clinical Practice, GCP)。我国颁布及实施GCP较晚, 2001年2月颁布的《中华人民共和国药品管理法》^[5]首次以法

律形式要求药物临床试验必须执行GCP; 2003年9月, 国家食品药品监督管理局 (SFDA) 再次修订并颁布与国际相关法规接轨的第三版GCP^[6]; 我国现行的GCP是根据国际的通行标准ICHGCP, 结合我国具体国情而制定, 与国际现行GCP大同小异。但在具体实施中, 我国GCP更关注对受试者权益与安全的保护, 侧重药物临床研究机构资质的认定标准以及对管理权的集中控制; 而国外GCP侧重于对研究实施过程中的监督管理。2017年6月, 中国食品药品监督管理总局正式加入ICH, 意味着中国的

药物临床试验也要遵守和实施ICHGCP原则。

为了确保药物临床试验质量,保证临床试验数据的完整、准确和可信,保障受试者的权益与安全,世界各国重视并关注GCP符合性检查与稽查。我国在2004年2月,SFDA与卫生部共同颁布实施《药物临床试验机构资格认定办法(试行)》^[7],2014年重新修订后,国家食品药品监督管理总局发布了《药物临床试验机构资格认定公告》^[8]。经过多年实践,积累了经验也发现了许多亟待解决的问题。需要进一步提高我国药物临床试验质量,推动我国GCP检查制度与国际接轨,加强我国医药产业竞争力,避免重复试验及检查;由欧盟、美国及日本三大医药体系构成的ICH,其ICHGCP检查与稽查已推行约20余年,积累了丰富的经验,本文概述了欧盟、日本、美国及中国的GCP检查,并进行了比较及讨论。

1 美国

美国1930年成立食品药品监督管理局(Food and Drug Agency, FDA),隶属于健康福利部(Department of Health and Human Services, HHS),FDA是美国高度中央集权制管制药物的机构,也是当今世界公认的药品监督管理权威机构,在药品监管中积累了丰富经验。以下简要介绍FDA履行GCP符合性检查的下属机构、检查员数量及能力、GCP检查类型、检查对象、决定进行检查的考虑要点^[9-16]。

1.1 GCP符合性检查机构

FDA是美国卫生和公众服务部下属的一个局,是美国制度集权化的联邦政府执法机构。FDA药物评价和研究中心(Center for Drug Evaluation and Research, CDER)下辖的试验和研究办公室(Office of Testing and Research, OTR)为监管机构,决定是否进行GCP符合性检查;FDA监管事务办公室(Office of Regulatory Affairs, ORA)相对独立,是GCP符合性检查的执行机构。在全美设有5大区域性办公室(regional field office)、20个地区办公室(district office)、13个实验室、150个以上常驻站(resident post)和边境站(border station)。2015年进行了改革,ORA设立新的药品质量运营办公室(Office of Pharmaceutical Quality Operations, OPQO),对应于FDA的药品审评与研究中心,由六个部门组成:两个位于总部,四个设在各地区办公室,分别是:①药品质量项目部

门,协调、指导和帮助地区和总部开展与药品相关的国内和国际检查活动,负责管理和协调ORA药品质量项目中的新法规的实施。该处配备了两个批准前管理人员、一个药品注册监督员和一个项目分析员;②国外药品质量检查部门主要负责监督FDA国外药品检查,协调、指导、帮助地区和总部开展与药品相关的国内和国际检查活动;③一分部;④二分部;⑤三分部;⑥四分部。

1.2 检查员数量及能力

美国FDA有GCP、GLP及GMP专职检查员1200余名,检查员队伍高度专业化,不仅有强大的专业背景,也不允许有任何社会兼职;对于所有新加入的监管人员,都要对其进行法律、政策方面及有关科学技术、监管技巧、管理规范程序的上岗培训和教育;并由有经验的监管官员至少带教一年。FDA还经常对监管人员进行有针对性的监管技巧培训、定期考核;同时,为响应科学和社会的发展,FDA还保证提供不同专业教育和核心能力的培训,以维持监管人员的工作水平。

1.3 GCP检查与稽查类型

根据进行检查的原因分为:①常规性(routine)检查,针对申请人提交的临床试验数据进行的稽查(data audit),以确定数据的准确性及可靠性;②有因性(for cause)检查,主要针对药物临床试验数据的完整性、受试者权利及安全性相关的实际问题,也包括来自审查部门针对药物临床试验报告产生的疑虑,来自不同层面的相关投诉或指控等进行的现场检查。

1.4 检查对象

检查对象是临床研究人员、试验委托人(申办者)或监查员、合同研究组织、人体试验机构、伦理审查委员会。

1.5 决定进行检查的考虑要点

药物临床试验的重要性,试验机构的资料,临床试验样本例数(是一定具备统计学意义),试验主持人过去被检查的情况及结果,以及缺陷的内容,试验数据主要来源(如国内或国外等)均为考虑要点。

对以风险为基础的药物临床试验现场检查的选择(risk-based site selection),它是目前美国FDA选择检查机构时的主要考虑要点,通过输入申请厂商提供的新药申请资料到一个计算机软件系统

中,该系统会列出“风险较高的试验机构”,OSI与审查部门再进行讨论,最终选择检查的药物临床试验机构。

常规检查选择机构时考虑:①安全性,如不良反应、严重不良事件、死亡及受试者退出数目;②疗效,如受试者容纳人数多,对试验结果产生决定性影响;③科学上的不良行为,如数据造假的可能性、试验偏差、违反通报数目等。

2 欧盟

欧洲药品管理局(European Medicine Agency, EMA)是欧盟在1995年成立的负责审查上市医药产品的药事法规管理机构,也被称为欧洲产品和评价局(European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, EMEA);欧洲药品管理局下设检查处,它是人用和兽用二类药品检查的协调机构。根据欧盟法规要求,检查处负责人用药品委员会药品注册申请相关的GCP检查或相关事宜的协调工作,以确保符合GCP的要求。以下简介EMEA下属GCP检查机构、检查团队与检查员、GCP检查类型、GCP检查过程^[17-25]。

2.1 欧盟GCP符合性检查机构

欧盟批准新药上市有两种情况:①欧盟集中批准授权(centralized authorization),经该途径批准上市的新药,在欧盟法规上有明文规定,例如治疗HIV/AIDS、癌症、糖尿病、神经退行性疾病、自身免疫病、治疗免疫功能不全、病变感染、基因治疗、细胞治疗等药物需经欧洲药品管理局批准;药品可以在欧盟成员国同步上市;EMA将针对向EMA申请批准上市的药品进行GCP符合性检查。②国家批准授权(national authorization)是指欧盟不同成员国自己单独在自己国家申请上市的新药,其GCP检查由本国卫生监管机构依其国家的法律进行。

2.2 检查团队与检查员

对于欧盟境内的检查,由两位检查员组成检查团,一般由两个不同国家的2名检查员组成;在某些情况下,特别是在欧盟境外检查,可根据情况增加一位检查员。通常指派被检查药物研究机构所在国的GCP检查员为主导检查员(leading inspector, LI);而指定另一名其他国家的检查员担任报告检查员(reporting inspector, RI)。LI的职责为:①评估检查的可行性并与RI讨论;②与被检查药物研究机构联系,并确定被检查的可行性;③负责检查

检验中心;④确定RI与检查团队、EMA及被检查药物机构的沟通;⑤准备初步检查结果报告,并交给RI;⑥书写及签署检查报告;⑦审核及签署综合检查报告。RI的职责为:①协调检查的准备,评估检查的可行性、实施检查,准备检查报告;②准备初步检查结果报告,并送交EMA;③确定检查时间安排;④起草并签署综合检查报告;⑤担任检查团队成员、EMA及被检查机构的沟通。

2.3 GCP检查类型

2.3.1 有因检查

当试验过程出现显著偏离时,进行该类型检查,包括:①伦理学,应由伦理委员会批准的文件或试验中心未经核准,缺乏试验执行或可能遇到有关试验伦理的叙述;缺乏受试者知情同意过程等。②试验主持人及试验实施机构,复杂的试验实施机制;参与的试验机构,过去的检查结果不准,对实施试验相关人员的资格能力有疑虑。③研究方案存在问题,有重大研究方案的变更,治疗出现问题,如供试品标识或特性不清楚;药品分配不合理,毒性设计存在问题,联合用药问题。④试验族群构成问题。⑤效果及安全问题,如解盲前变更统计方法或变更试验评估指标;评估指标单位变更。

2.3.2 常规性检查

为了确保药物临床试验符合GCP规范,执行常规性监督检查机制。不是所有试验都需要进行常规性检查,而是根据某些条件进行,例如关键数据来源、靶试验族群、试验产品类型等,随机选择试验方案或试验中心进行常规性检查。

1) 常规性检查原因,包括:①送审文件质量不佳,如文件不齐、不一致等;②产品类型如重组产品、单抗类、细胞治疗、基因治疗、新成分新药、血液制品、罕见药等;③主要的申请厂商/合同机构的公司规模、首次申请、检查经历,对厂商申请的试验;④试验数据;⑤治疗领域;⑥试验指标;⑦目标族群。

2) 常规性检查选择检查试验机构的条件,包括:①收案速度;②以前没有被欧盟或其他国家检查过;③以前的检查经历;④国家的地理位置;⑤选择不同地理区域的国家检查,确保大的涵盖范围;⑥怀疑该试验中心的数据。

2.4 GCP检查过程

2.4.1 组建GCP检查团队

EMA指派LI、RI及其他检查员。

2.4.2 通知申请人及检查前准备

EMA的GCP符合性检查部门,以固定格式的信函通知申请人,要求申请厂商确认药物临床试验机构书面同意接受该次检查,并愿意配合,并提供检查所需资料,包括:①试验实施的总览(概述);②试验机构;③检验室;④厂商;⑤试验药品;⑥伦理学审查内容;⑦当地法规;⑧数据。

当检查团审阅完成申请人提供的资料后,将审阅结果加入到检查计划书中,可根据检查结果确定是否需要再收集外部专家的意见,如果需要,也将外部专家意见并入检查计划书中。

如果需要协助安排交通及住宿,RI将直接联系申请厂商,依据检查员所属国的规定协助安排。

当检查日期被确定后,RI必须与LI讨论,拟定集中检查计划(central inspection plan),LI根据集中检查计划书拟定针对各个药物试验机构的当地检查计划(Local inspection plan)。

2.4.3 GCP检查过程

根据检查计划书进行GCP检查,首先召开公开会议(opening meeting),其目的:①介绍检查人员及被检查单位的人员;②提出该次检查时法规依据及检查目的;③确认检查员的职责;④简短介绍检查过程;⑤确认所有被检查人员、单位、以及在检查期间是否能够配合检查行程;⑥确认所有需要的文件及设施能接受检查;⑦确认总结会议(closing meeting)的时间。

LI和RI根据检查计划书进行现场检查,阅读文件、访谈、检查设施设备等,以搜集尽可能多的信息。

原则上,应该将所有现场检查及观察时的情况记录备案;如果需要,也可以要求被检查单位提供有缺陷文件的复印件。

检查结束后,检查员再次检查、观察所有缺陷,并确认所有缺陷的记录是否正确,并且能提出客观证据来佐证。所有的缺陷必须与相关法规相联系,以确认是否违反GCP。

检查结束后,检查员召集总结会议,说明检查发现的缺陷,并说明经确认被检查单位的每一项缺陷,如果需要,可以事后提供资料。检查员同时会清楚地说明检查报告(inspection report, IR)的起草过程,如收到报告时间,收到报告应告知的人

员、以及回复的时程等。

2.4.4 GCP检查

针对被检查的每一家试验中心,均要出具一份由英文书写的检查报告。如果当地国家法规规定以当地语言书写,LI负责翻译成英文检查报告。如果是人用医药产品委员会(Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP)要求的GCP检查,必须出具另一份英文书写的综合检查报告(integrated inspection report, IIR),并在报告摘要中列出被发现的重大缺陷(critical defect)和主要的缺陷(major defect)。同时,报告中针对提交数据的质量,以及是否符合GCP和伦理学加以评价,并且对所有被发现的缺陷提出综合评价结论。

报告由RI书写,并由LI审阅签名;IIR报告必须在CHMP会议前2周,在审查第150天之前2周完成,并提交给CHMP的报告人。

2.4.5 联合检查评价报告(joint inspection assessment, JIA)

假如在IIR报告中突出GCP检查发现缺陷时,根据风险评价及实施试验的伦理学,CHMP的报告人必须与检查团队充分沟通,完成另一份联合检查评价报告,并附在IIR报告中。

2.4.6 检查报告中缺陷分级

在检查报告中,针对GCP检查发现的缺陷分:次要缺陷,主要缺陷及重大缺陷。但是,并不是药品的整体的利益/风险评价的分级。某些重大缺陷并不影响药品整体评价,但是可能与某一受试者的安全有关,有些缺陷分级并不影响药物的整体评价,但是影响其药品上市资料的可信度,因此,缺陷分级是一项重要工作。

3 日本

日本厚生劳动省(Ministry of Health Labor and Welfare, MHLW),在2004年4月1日成立了医药品和医疗器械管理局(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA),协助医药品及医疗器械的上市注册工作,也负责GCP的检查与稽查工作。以下简称PMDA的GCP检查机构、检查员数量及能力、GCP检查类型、GCP检查对象选择原则、GCP检查过程、GCP检查结果评价^[26-30]。

3.1 GCP检查机构

GCP检查机构是日本厚生省下属的医药品和医疗器械管理局,PMDA下设信赖性保证部(Office of

Conformity Audit)和药品技术资料审查部(Office of New Drug)。

3.2 检查员数量及能力

PMDA有成员700余人(到2013年止),负责医药品及医疗器械的上市注册,也负责GLP、GCP、GMP的检查;GCP现场检查(GCP on-site inspection),由21位检查员组成。负责GCP符合性书面调查(document-based conformity inspection)的检查员约16名。

3.3 GCP检查类型

在新药申请时,PMDA对医疗试验机构进行2种检查,包括:①主要针对管理体制、资料保存、原始资料记录等进行检查;②对试验委托方的GCP安全性检查。

3.4 GCP检查对象选择原则

PMDA的信赖性保证部与药品技术资料审查部共同讨论并决定检查对象选择原则,包括:①检查试验的选择,GCP现场检查与GCP符合性文件检查,如果在新药申请时,有多个临床试验基地的结果,主要以关键临床试验为主(pivotal clinical study);②药物临床试验机构数目的选择(GCP现场检查),在新成分新药申请时,必须选择4个试验机构进行GCP现场检查。其他类型的新药申请,选择2个试检机构;③试验机构选择(GCP现场检查),考虑机构可接受的受试者人数、以及过去检查该机构是否曾有重大缺陷发生;若该机构受纳人数较多或先前曾被发现有重大缺陷,将被列为优先检查对象。

GCP现场检查,抽查受试者人数,在GCP符合性文件调查中,根据试验的重要性决定,大约单一试验机构抽查20%;而在GCP现场检查中,该试验机构的所有受试者资料均需要检查。

仿制药的临床试验,以文件审查为主,除非认为该试验有检查的必要,那么进行GCP检查。

3.5 GCP检查过程

3.5.1 在GCP现场检查前

大约在新药申请2个月后,通知进行GCP检查,由试验委托人确定GCP现场检查日期。检查时,检查团队分2组人员同时进行,一组进行GCP现场检查,另一组进行GCP符合性文件资料检查。在检查通知发出后3个月内,请试验委托人提供试验机构资料。

3.5.2 GCP现场检查中

GCP现场检查团,由2名PMDA检查员为主,主要依据ICH E6 GCP、日本GCP与日本药事法行规则43条信赖性标准。如果是国外试验机构,原则上根据ICH E6 GCP检查,检查时间为单一试验机构1~2 d,试验委托人检查时间1~2 d,可根据实际情况调整。

3.5.3 GCP现场检查后

必要时,对于检查后进行补充提问,试验委托人要在10 d之内回复补充内容。检查员起草GCP现场检查报告,并将该报告放到药品技术资料审查部的报告中。检查结果将以“GCP现场检查结果通知书”形式告知。

3.6 GCP检查结果评价

检查结果分:①符合GCP,可接受申请人资料;②有条件符合GCP,部分受试者发生违反GCP事项,排除部分新药申请资料后即可接受;③不符合GCP,常规性与系统性发生违反GCP事项,该资料不可信,无法接受作为新药申请资料。

4 中国

国家食品药品监督管理总局(CFDA),于2013年3月22日正式成立,负责药品、医疗器械、化妆品和消费环节食品安全的监督管理。临床试验机构GCP符合性检查由CFDA会同国家卫生计生委共同制定。以下简称GCP检查机构、检查员及能力、检查类型、GCP检查流程、处罚措施^[31-41]。

4.1 GCP检查机构

对于国内进行的临床试验,CFDA下属的食品药品审核查验中心汇同国家卫计委、省级药品监督管理部门进行检查;对于在国外进行的临床试验汇同其他国家药品监督管理部门进行检查。

4.2 检查员及能力

一般由国家CFDA、省、市、自治区食品药品监督管理局相关部门的监管人员及各临床试验机构的专家按一定比例组成,CFDA对检查员进行不定期培训和考核,他们不是专职检查员。

4.3 检查类型

4.3.1 药物临床试验机构资格认定

世界上大多数国家的GCP检查主要是针对试验项目的注册检查,而我国对药物临床试验研究机构实行独特的准入制,即对申请进行药物临床试验的医疗机构所必须具备的药物临床试验条件进行检

查,认定标准有《中华人民共和国药品管理法》《中华人民共和国药品管理法实施条例》《药物临床试验质量管理规范》《药物临床试验机构资格认定办法》(简称《资格认定办法》)。

对“伦理委员会”的检查依据是CFDA 2010年11月份颁布的《药物临床试验伦理审查工作指导原则》(简称《伦理指导原则》),检查要点是检查人员组成是否符合GCP及《伦理指导原则》要求;检查伦理委员的培训记录、检查员管理制度及标准操作规范、伦理委员会的硬件设施。

对药物临床试验专业评分,分为“专业人员团队”“现场测试”“试验专业条件与设施”“本专业管理制度”4部分。通过现场检查,进行系统性评价,判定是否有进行药物临床试验的资格,CFDA对通过资格认定的机构,依据医疗专科公布并颁发证书。

获得资质认定的医疗机构,每年向CFDA及国家卫计委报告前一年进行药物临床试验情况。

CFDA与国家卫计委对取得药物临床试验机构资格的医疗机构,每3年进行1次资格认定审查,复核检查的主要依据是CFDA颁发的《关于开展药物临床试验机构资格认定复核检查工作的通知》,检查标准是随后颁发的《药物临床试验机构资格认定复核检查标准》,经复查判定不合格的医疗机构,取消药物临床试验机构的资格并以公告形式公布。

4.3.2 GCP符合性自查

CFDA在2015年7月22日,发布关于开展药物临床试验资格自查检查工作的公告(CFDA2015年117号),要求所有已申报生产并且CFDA待审的新药申请,按照GCP相关要求进行的药物临床试验,均需要开展自行检查,确保药物临床试验数据真实性、可靠性及相关证据的完整性。申请人需向CFDA审核查验中心提交电子版自查报告、临床试验合同扫描归档件、研究团队主要人员情况等资料,法人代表签字资料真实性承诺,若申请人自查发现数据存在不真实或不完整问题,可以向CFDA提出撤回新药申请,各省市自治区食品药品监督管理局,负责各行政区域内申请人自查工作的监督。CFDA对自查报告逐一进行临床试验数据检查;根据需要,CFDA可以组织检查团,进行飞行检查,检查试验机构、委托研究机构,如发现弄虚作假问题,及时立案调查,不批准新药注册申请,并向社会公布调查结果。

为了规范药物临床试验数据现场检查,CFDA发布了药物临床试验数据现场检查要点的公告(CFDA 2015年第228号),CFDA根据《药物临床试验现场检查要点》对自查报告进行实验数据现场检查。

4.3.3 GCP符合性项目检查

常规性药物临床试验检查,主要查验新药注册申请的第Ⅱ、第Ⅲ期临床试验及疫苗的临床试验。也称药物注册现场检查,是针对某药物完成临床试验后,申请人向CFDA申请注册上市,省、自治区、直辖市药品监督管理部门依据SFDA发布的《药品注册现场检查管理规定》(国食药监院[2008]255号)进行的检查,主要针对试验结果的真实性、数据可靠性进行的检查。

4.3.4 飞行检查(有因检查)

属于药物临床试验的机动性检查,主要针对怀疑药物临床试验数据的完整性、对受试者的权利、安全或福利产生有害影响,包括审查部门对药物临床试验报告产生怀疑、不良反应监测提示具有风险、怀疑药品检查结果、有相关投诉或指控等,由此而进行的现场检查。

CFDA在2015年9月1日颁布实施《药品医疗器械飞行检查办法》,将药品和医疗器械研制、生产、经营和使用过程,全部纳入飞行检查范围,建立风险研判和分层处理措施。

4.4 GCP检查流程

在常规检查数周前通知药物临床试验机构,并向相关试验基地发正式书面通知,告知检查时间、检查要求和流程。正式检查前,检查员通过见面会议向研究人员初步了解临床试验单位的工作情况、存在的潜在问题,见面会后,检查员进行详细的现场检查。

现场检查流程:①检查临床试验机构专业科室资格;②检查设施和设备配置;③检查文件的保存和管理;④检查受试者的知情同意;⑤检查原始资料。⑥检查不良事件记录和报告;⑦保盲和破盲流程;⑧试验药物管理;⑨计算机和电子数据系统;⑩参与试验的化验室和放射科等辅助科室。

检查结束,现场会议总结,针对发现的问题,提出改进建议,对一些严重违规要求立即纠正。

4.5 处罚措施

在《药品医疗器械飞行检查办法》中,明确

规定受检查单位如拒绝、逃避检查等不配合情况,将构成《药品管理实施条例》《医疗器械监督管理条例》等规定的行政处罚。

检查中,若发现临床试验数据造假或临床试验数据不完整或不真实,不批准新药申请,将追究申请人、试验机构、CRO的责任并依法处理,并公开申请人、试验机构、CRO及其法人代表和相关人员。

5 中国与美国、日本、欧盟GCP检查的比较

1) 中国独有的药物临床试验机构资格认定制度。目的与美国、日本及欧盟一样确保GCP的实施,方法不同于欧美日发达国家的GCP检查;建立完备的临床试验机构体系是具有中国特色,并符合中国国情,而对中国参差不齐的医疗机构现状,对药物临床机构进行资格认定,在很大程度上,能够保证药物临床试验过程规范、结果科学可靠、保护受试者的权益和安全,是保证药物临床试验质量的重要措施。

2) GCP检查的体系或组织机构。美国、日本、欧盟是一个高度集权化、高效运行的政府执法机构,新药申请注册部门与GCP检查部门无缝对接的密切联系,处理申请新药产品GCP检查发现的缺陷问题;而在中国,该体系是一种相对松散的体制,涉及CFDA、CFDA的食品药品审核查验中心、药品审评中心、各省市自治区食品药品监督管理局的药品注册机构、国家卫计委相应的医院管理机构,部门之间衔接配合不流畅,运行效率低。

3) GCP检查员。在美国、日本及欧盟具有足够数量的高度专业化的专职检查人员,他们不仅具有良好的专业教育背景和丰富的从业经历,不允许社会兼职,还要进行上岗的多种知识的教育、培训和考核,在美国还需要由有经验的检查员带教1年。检查员高度专业化,涉及有毒理学家、统计学家、律师、医生、生物学家等多个领域的学科专家。而在中国,检查员数量严重紧缺,无论在省级药品监管机构还是CFDA的GCP检查,大多数情况需要外聘专家来完成现场检查,检查员不是专职检查员,而是来自国家、省、自治区、直辖市食品药品监管系统的管理人员及全国药物临床试验机构的专家。

4) GCP检查的关注点、范围及细致程度不同。在美国、日本及欧盟主要针对新药申请注册产

品的GCP检查,现场检查可以是全面检查也可能是针对某个环节的单项检查,主要是对实验室及数据的检查,不仅关注数据的真实性,还关注试验设计的科学性和合理性;同时考察试验流程是否符合GCP要求。现场检查有时还要求试验人员进行现场操作,检查过程中,检查员还会与研究人員交流对话,对发现的问题,均会提出自己的观点和建议。在我国,检查员按固定格式的检查标准,即《资格认定办法》《伦理指导原则》《药物临床试验数据现场检查要点》等,对试验机构的软硬件设施进行全面检查评估,内容多、工作量大、时间紧,有时只能重点检查试验设施的完备性和资料的真实性,由于时间限制,现场不可能对发现的问题与研究人員充分沟通。

5) 对检查结果认定不完全相同。美国FDA在现场检查后30天发给被检方一份结果检查报告,有3种情况:①不必采取行动(NAI);②自愿采取行动(VAI);③推荐行政区分支机构进一步审核和采取行动。通过该次GCP检查后,认可检查的新药申请产品所提供的资料科学可靠。如果检查出严重问题,对以前做过的或即将开展的试验项目将会造成影响;在欧盟,GCP检查发现的缺陷分为主要缺陷、次要缺陷及重大缺陷。在日本,GCP检查结果分三种情况:①符合GCP,接受新药申报资料;②有条件符合GCP,部分接受资料;③不符合GCP,不接受提交的申报资料。在我国,通过GCP现场检查,CFDA为该药物临床试验机构颁发证书。

6) 违反GCP事件的惩罚措施。美国FDA将违反GCP的机构以列入黑名单(black list)方式公布,暂停或永久终止该医师担任试验主要研究者(PI),情节严重者罚款或入狱。我国对拒绝、逃避检查等不配合情况,依法进行行政处罚,对GCP检查发现试验数据造假或临床试验数据不完整或不真实,追究申请人、试验机构、CRO的责任,依法处理并公告,不批准新药申请。

6 结论

我国现行GCP检查制度与欧、美、日等发达国家尚存在差异,应借鉴国际先进理念及做法,推动我国GCP检查制度改革。

1) 我国GCP检查与稽查体系,即《资格准入制》方式,积累了丰富经验,在一定时期内为保证

药物临床试验的质量发挥了重要作用,但是药物临床试验的监督检查体系也暴露出一些问题,机构资格认定检查和试验项目检查结合不密切、检查效率低,多个机构监管及卫生行政管理部门多层次,使得工作衔接差。为此,2016年3月28日CFDA药物临床试验数据检查工作程序(暂行)[食药监药化管(2016)34号],强调CFDA药品审评中心与审核查验中心建立审评需要检查品种的沟通协调机制,药品审评中心根据审评进度和评价需要审核查验中心提供需要检查的品种情况,审核检查中心按审评顺序来拟定现场检查计划,因此,应该逐步淡化资格认定而加强试验项目检查并与国际接轨。2017年10月23日,CFDA发布《(中华人民共和国药品管理法)修正案(草案征求意见稿)》,拟推动药物临床试验机构由资格认定转为实行备案管理。

2)加强药品专职检查员队伍建设。近年来,党中央、国务院高度重视国家检查员队伍建设。《“健康中国2030”规划纲要》《国家“十三五”规划纲要》《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》《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》中均明确,要加强职业化、专业化检查员队伍建设。2017年CFDA研究起草了《关于加强职业化食品药品检查员队伍建设的意见(征求意见稿)》,并在北京、河南探索进行了职业化检查员队伍建设试点;同年,CFDA审核查验中心,通过社会公开招聘了62名专职检查员。未来还要建立专职检查员遴选、考核、录用和退出机制,制定专职检查员培训考核、持证上岗执法的管理制度,培养具有国际视野的专职检查员队伍,为我国公众用上安全有效的药品提供坚实的保障。

参考文献:

- [1] EMA. ICH Guideline for Good Clinical Practice E6 (R1) [S]. 1996.
- [2] EMA. On the Approximation of the Laws, Regulations and Administrative Provisions of the Member States Relating to the Implementation of Good Clinical Practice in the Conduct of Clinical Trials on Medicinal Products for Humans Use[S].2001. http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_en.pdf.
- [3] EMA. Laying down Principles and Detailed Guidelines for Good Clinical Practices as regards Investigational Medicinal Products for Human Use, as well as the Requirements for Authorization of the Manufacturing or Importation of such Products[S]. 2005. http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2005_28/dir_2005_28_en.pdf.
- [4] WHO. Guidelines for Good Clinical Practices for Trials on Pharmaceutical Products (WHO Technical Report Series, No.850) [S]. 1995.
- [5] 中华人民共和国主席令第45号 中华人民共和国药品管理法(修订) [S]. 2001.
- [6] 国家食品药品监督管理局. 局令第1号 药物临床试验质量管理规范[S]. 2003.
- [7] 国家食品药品监督管理局. 国食药监安[2004]44号 药物临床试验机构资格认定办法(试行) [S]. 2004.
- [8] 国家食品药品监督管理总局. 局令第27号 药物临床试验机构资格认定公告(第5号) [S]. 2014.
- [9] FDA. Food and Drug Administration Compliance Program Guidance Manual (CPGM) 7348.811 Chapter 48-Bioresearch Monitoring Clinical Investigators and Sponsor-Investigators[EB/OL].[2017-01-27]. <http://www.fda.gov/downloads/ICECI/EnforcementActions/BioresearchMonitoring/UCM133773.pdf>.
- [10] FDA.Guidance Search Page[EB/OL].[2017-01-27]. <http://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm310704.htm>.
- [11] FDA. OSI and History of FDA's BIMO Program[EB/OL].[2017-01-27]. <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm091393.htm#history>.
- [12] FDA.FDA Access to Results of Quality Assurance Program Audits and Inspection[EB/OL].[2017-01-27].<https://www.fda.gov/ICECI/ComplianceManuals/CompliancePolicyGuidanceManual/ucm073841.htm>.
- [13] FDA.FDA Guidelines, Guidances, and Inspection Guides FDA Information Sheet Guidances for Institutional Review Boards, Clinical Investigators, and Sponsors[EB/OL].[2017-01-27]. <https://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/RunningClinicalTrials/GuidancesInformationSheetsandNotices/ucm113709.htm>.
- [14] FDA. Information Sheet Guidance For IRBs, Clinical Investigators, and Sponsors FDA Institutional Review Board Inspections[EB/OL].[2017-01-27]. <https://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126555.pdf>.2006.

- [15] FDA. Information Sheet Guidance For IRBs, Clinical Investigators, and Sponsors FDA Inspections of Clinical Investigators [EB/OL].[2017-01-27].<https://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126553.pdf>:2010.
- [16] FDA. Manual of Instruction Inspections and Guidance for ORA Investigators [EB/OL].[2017-01-27].<http://www.fda.gov/ICECI/ComplianceManuals/ComplianceProgramManual/ucm255614.htm> 64.
- [17] EMA. Good-clinical-practice compliance[EB/OL].[2017-01-27].http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000072.jsp&mid=WC0b01ac05800268ad.
- [18] EMA. Coordinating GCP Inspections for the Centralised Procedure[EB/OL].[2017-01-27].http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000109.jsp&mid=WC0b01ac0580028a47.
- [19] EMA. Preparing guidance on GCP Topics through the Work of the GCP Inspectors Working Group[EB/OL].[2017-01-27].http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000136.jsp&mid=WC0b01ac05800296c4.
- [20] EMA. Inspections Procedure[EB/OL].[2017-01-27].http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000140.jsp&mid=WC0b01ac05800296c6.
- [21] EMA. Coordination of GCP inspections[EB/OL].[2017-01-27].http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000156.jsp&mid=WC0b01ac05800296c7: 2007.
- [22] EMA. GCP Inspection Policy for Centralised Procedures—resource(EMEA/INS/GCP/45304/2004) [S]. 2004.
- [23] EMA. Procedure for Coordinating GCP Inspections Requested by the EMEA(INS/GCP/1) [S]. 2014.
- [24] EMA. Procedure for reporting of GCP inspections requested by EMEA(INS/GCP/4) [S]. 2004.
- [25] EMA. Guidance on Triggers for Inspection of Bioequivalence Trials[S]. 2013.
- [26] PMDA. 信頼性保証業務 (GLP/GCP/GPSP) [EB/OL].[2017-01-27].<http://www.pmda.go.jp/review-services/inspections/0001.html>.
- [27] PMDA. PMDAで行う審査等関連業務[EB/OL].[2017-01-27].<http://www.pmda.go.jp/review-services/outline/0002.html>.
- [28] PMDA. GCP実地調査 / 適合性書面調査[EB/OL].[2017-01-27].<http://www.pmda.go.jp/review-services/inspections/gcp/0004.html>.
- [29] PMDA. 医薬品のGCP実地調査 / 適合性書面調査[EB/OL].[2017-01-27].<http://www.pmda.go.jp/review-services/inspections/gcp/0006.html>.
- [30] PMDA. 医療機器のGCP実地調査 / 適合性書面調査[EB/OL].[2017-01-27].<http://www.pmda.go.jp/review-services/inspections/gcp/0003.html>.
- [31] 国家食品药品监督管理总局. 2015年第228号 国家食品药品监督管理总局关于发布药物临床试验数据现场检查要点的公告[S]. 2015.
- [32] 国家食品药品监督管理总局. 2015年第117号 国家食品药品监督管理总局关于开展药物临床试验数据自查检查工作的公告[S]. 2015.
- [33] 国家食品药品监督管理总局. 2016年第81号 总局关于药物临床试验数据自查检查注册申请情况的公告[S]. 2016.
- [34] 国家食品药品监督管理总局. 生产注册申请的人体生物等效性试验数据自查报告表和生产注册申请的药物临床试验数据自查报告表[S]. 2015.
- [35] 国家食品药品监督管理总局. 总局令第14号 药品医疗器械飞行检查办法[S]. 2015
- [36] 国家食品药品监督管理总局. 食药监办药化监[2016] 56号 总局办公厅关于印发药品检查员协调使用暂行规定的通知[S]. 2016.
- [37] 国家食品药品监督管理总局. 食药监药化管[2016]34号 总局关于印发药物临床试验数据检查工作程序(暂行)的通知[S]. 2016.
- [38] 国家食品药品监督管理总局. 食药监办药化管[2013]123号 食品药品监管总局办公厅关于进一步加强疫苗临床试验现场检查的通知[S]. 2013.
- [39] 国家食品药品监督管理总局. 国食药监注[2009]203号 关于开展药物临床试验机构资格认定复核检查工作的通知[S]. 2009.
- [40] 国家食品药品监督管理总局. 国食药监安[2004]44号 药物临床试验资格认定办法(试行) [S]. 2004
- [41] 国家食品药品监督管理总局. 2016年第112号 总局关于发布临床试验数据管理工作技术指南的通告[S]. 2016.
- [42] 马艳红, 王依依. “慧眼”查风险躬耕守安全—国家食品药品检查员队伍建设纪实[N]. 中国医药报, 2018-02-23(1).

(收稿日期 2017年7月18日 编辑 邹宇玲)