

中、印、澳药物临床试验实施现状与监管对比研究

薛桂琴 (江苏省省级机关医院, 南京 210024)

摘要 **目的:** 选取药物临床试验市场广阔的印度及药物临床试验监管历史悠久的澳大利亚, 就临床试验实施现状与监管方式两方面与我国进行对比, 为我国临床试验的科学监管提供对策。**方法:** 采取文献研究法、比较分析法等理论分析方法, 从国内外的法律法规、试验流程、试验对象等角度分析探讨, 对比国内外临床试验监管的异同。**结果:** 临床试验是对药物的有效性、安全性进行科学评估的过程, 是药物研发过程中的重要环节。随着我国医药行业的蓬勃发展, 药物临床试验数量大幅增加, 但临床试验管理中暴露的诸多问题也不容小觑。我国临床试验监管尚存在不足, 临床试验优势资源紧缺, 临床试验管理体系仍不完善。**结论:** 我国应当有效借鉴国外经验、汲取教训, 制定更为完善的监管措施与规范制度, 保障药物临床试验的质量, 优化我国药物临床试验的监管水平。

关键词: 药物临床试验; 临床试验实施现状; 临床试验监管; 国内外对比; 完善监管措施

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2021)12-1327-08

doi:10.16153/j.1002-7777.2021.12.001

Comparative Study on Implementation Status and Regulatory Characteristics of Drug Clinical Trials in China, India and Australia

Xue Guiqin (Jiangsu Province Official Hospital, Nanjing 210024, China)

Abstract Objective: India with a broad drug clinical trial market, and Australia with a long history of drug clinical trial supervision, were chosen to compare the implementation status and supervision methods of clinical trials with China, so as to provide countermeasures for the scientific supervision of clinical trials in China. **Methods:** Theoretical analysis methods such as literature research, comparative analysis were adopted. To analyze and discuss from the perspectives of domestic and foreign laws and regulations, test processes, test objects, and the differences in clinical trial supervision between domestic and foreign countries were compared. **Results:** Clinical trial is a process of scientific evaluation of the effectiveness and safety of drugs, and it is an important link in the process of drug development. With the vigorous development of pharmaceutical industry in China, the number of clinical trials of drugs has increased significantly, but more and more problems in the management of clinical trials should not be underestimated. Clinical trial supervision in our country is still inadequate, superior clinical trial resources are scarce, and the clinical trial management system is still incomplete. **Conclusion:** China should learn from foreign experience, formulate more perfect supervision and regulations, and improve the quality of drug clinical trials, to truly improve the level of supervision of drug clinical trials in China.

Keywords: drug clinical trials; clinical trial implementation status; clinical trial supervision; comparison at home and abroad; improve regulatory measures

临床试验是考察药品安全性、有效性的关键环节，其重要性不言而喻。在药物临床试验监管方面，我国的主要法规依据是2020年版《药物临床试验质量管理规范》（Good Clinical Practice, GCP），该法规借鉴了国际人用药品注册技术协调会发布的GCP指导原则，并结合我国的实际情况修订而成。但从我国药物临床试验实践情况及已经显露出的问题来看，监管的制度体系亟待完善。本文通过分析国内药物临床试验在多年实践中暴露出的不足，选取临床试验市场同样广阔的印度与临床试

验监管体系较为健全的澳大利亚为例，进行比较研究，探索完善我国药物临床试验监管制度的路径，以提高我国药物临床试验水平。

1 我国药物临床试验监管框架

目前，临床试验机构资格准入的国际通行惯例是备案制。自2019年起，我国正式实施药物临床试验备案制，即医疗机构在条件符合要求的情况下，只需在国家药品监督管理部门指定的网站登记备案后，便可开展临床试验^[1]，见表1、图1。

表 1 我国药物临床试验中不同角色的职责划分

角色	职责及要求
国务院药品监督管理部门（简称药监部门）	<p>（1）对药物临床试验机构：对药品临床试验机构采取3年制再评估。复核重点在于考察其是否严格执行GCP、具体项目的实施进度等，一旦发现机构内部存在漏洞，及时纠正调整。</p> <p>（2）对伦理委员会：对伦理委员会活动进行检查。药监部门复核时需检查伦理委员会的组成、培训记录、管理制度及标准操作程序等方面，并对其运行管理和伦理审查记录进行检查。</p> <p>（3）对开展的临床试验项目：试验前期主要检查登记备案；中期是过程检查；后期是临床试验注册现场核查和审评过程中的“飞行检查”。</p>
申办方/合同研究组织（Contract Research Organization, CRO）	<p>（1）申办方/CRO与机构沟通，共同商定主要研究者（Principal Investigator, PI），PI提出研究小组成员，根据项目的具体情况组建研究团队。</p> <p>（2）临床试验前协同研究者参与临床试验的设计以及双方的职责分工；临床试验准备阶段应取得各项批件。</p> <p>（3）建立临床试验质量管理体系，对临床试验全过程进行不定期的监督和稽查活动，针对严重不良反应采取必要措施，及时通报研究者和监管部门；对受试者和研究者的合法权益予以保护，同时负责数据管理、统计分析等。</p>
伦理委员会	保持自身独立性，依规审查研究者资质及试验条件、试验方案的伦理性和安全性、知情同意书等。
药品临床试验机构	承担药物临床试验项目管理、机构内培训、制定管理制度、质量管理、管理试验资料和试验药物、风险管理等6项职责 ^[2] 。
研究者	承担参与制定临床试验方案、严格执行方案、熟悉试验药物相关信息、取得知情同意书、保障受试者安全、接受申办方的稽查和监管部门的检查、使用和管理临床试验用药品、保存临床试验资料等多项职责。

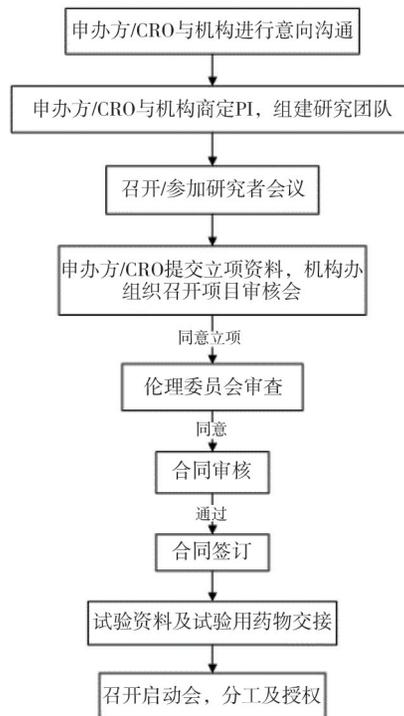


图1 我国药物临床试验申报流程

2 我国药物临床试验监管存在的问题

2.1 研究者资质欠缺

研究者是决定临床试验质量的核心因素，但是我国研究者存在如下资质欠缺的情况：研究者不具备独立的行医资格；研究者的医师执业地点不在药物临床试验所进行的机构；研究者未接受过GCP相关法规及药物临床试验技术相关培训；研究者未接受过方案及试验药物相关知识的培训，现场考核对方案主要内容不熟悉等^[3]。同时我国部分申办方并未设立临床试验稽查部门，无法开展稽查活动或者无明确安排，甚至为了自身利益违反GCP要求，如瞒报严重不良反应等。研究者的资质欠缺，甚至难以保证临床试验条件符合相关要求。知情同意、方案违背、试验记录、受试者安全的保护、质量控制、试验用药品的管理、临床试验资料的保护、配合检查等问题层出不穷^[4]。

2.2 申办方履职不周

申办方在履职方面也存在一些问题，例如临床试验质量管理体系不完善、受试者权益保护不当等^[5]，我国目前的监管暂未对申办方或CRO有具体要求，导致相关主体自身职责模糊，不利于激发其履职的积极性^[6]。

近年来我国临床试验逐步规范化，作为申办

方和CRO之间的沟通桥梁，临床监查员（Clinical Research Associate, CRA）应运而生。随着GCP执行的规范化，临床监查员与临床协调员（Clinical Research Coordinator, CRC）的职能区分度越来越大，但在很多情况下CRA的作用弱化为数据核对员，“监查”职能缺失^[7]，违背了该职位设计的科学性、严谨性和创新性。目前我国CRA尚无统一培训制度^[8]，导致不同药企的临床监查员资质水平参差不齐。CRA人才紧缺直接导致人力成本的攀升，继而影响临床试验的投入成本。

2.3 伦理委员会审查能力不足

我国目前主要以法律法规等文件规范伦理委员会的活动，以低位阶立法为主要监管依据^[9]，约束力相对薄弱。同时，我国伦理委员会受审查和监管机制滞后、临床研究涉及范围广、对审查效用认识局限等因素影响，无法按照既定程序及标准操作程序执行，缺乏科学有效的行为指导和监管；且委员会成员结构不合理，委员会的伦理审查能力欠缺^[10]。其主要原因在于我国对伦理委员会的监管方式不够完善，尤以备案制度不详、准入条件模糊、监管机构及监管职权不明确等方面较为突出^[11]。

2.4 药物临床试验机构资源分布不均

我国药物临床试验机构存在认定数量不足、

地区分布不均衡、临床研究资源分配不均衡等问题。由于优质医疗资源集聚，真正具备临床试验能力的机构数量有限，临床试验资源紧张的问题一直无法解决，各大企业竞相争夺具备研究能力和经验的临床试验机构。

基于国家药品监督管理局的数据^[12-13]，并借助广州驭时医药科技有限公司构建的全国临床试验机构自助查询平台^[14]，截至2021年11月12日，我国药物临床试验资格认定机构（不包括港澳台）总计2038家，见图2。

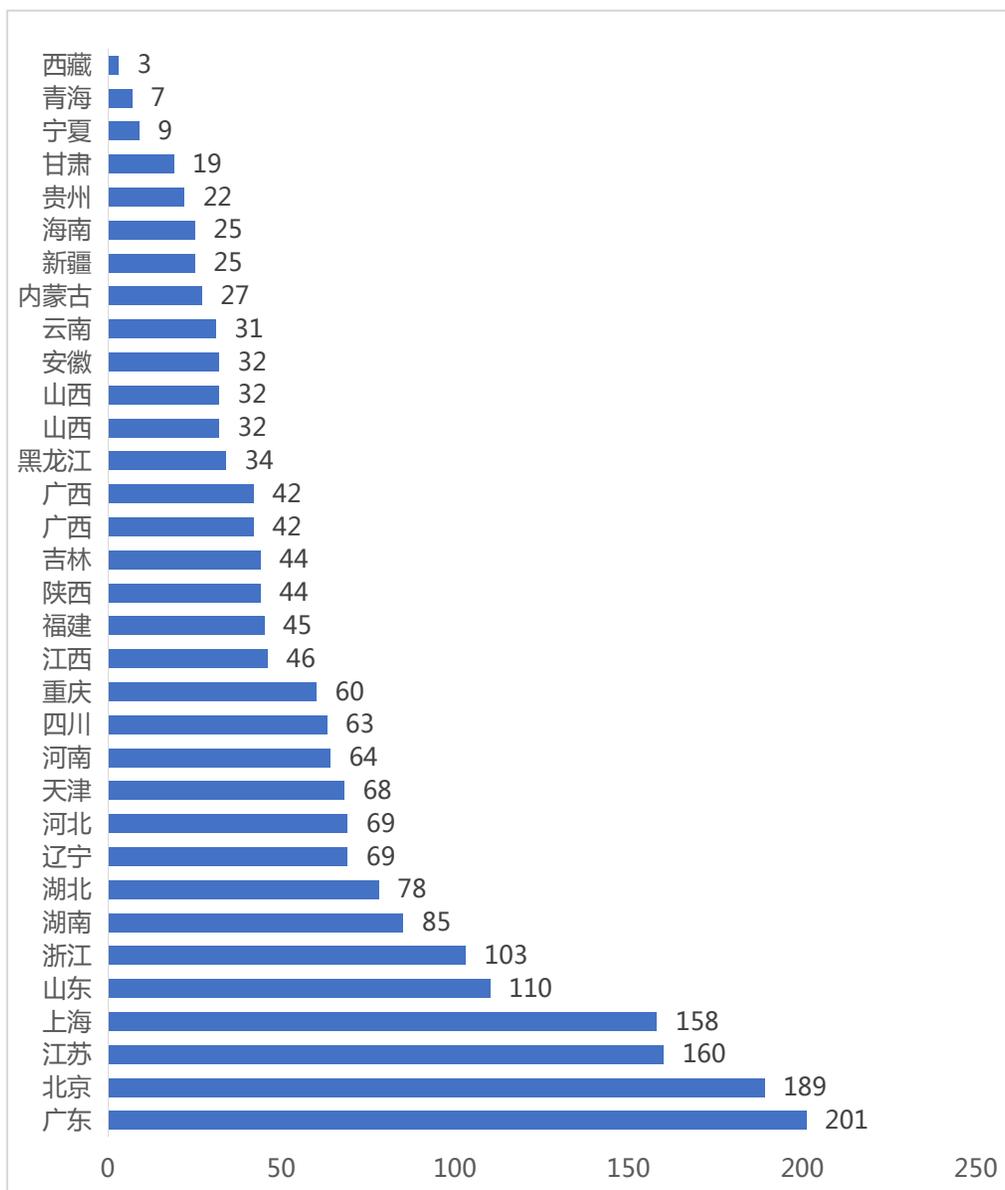


图2 全国各省份临床试验资格认定机构数量

由图2可知，我国临床试验机构资源集中分布在广东、北京、江苏、上海等10个较为发达的地区，并且多数地区GCP机构体系尚未完善——机构办公室的角色定位、建设框架和人员编制等细则缺乏明确规定，临床试验管理缺乏全流程信息化管理工具等。

3 印度、澳大利亚药物临床试验监管模式、经验与不足

3.1 印度

3.1.1 药物临床试验的监管模式

作为国际人用药品注册技术协调会的22个观察员之一，印度的医药产业具有一定的发展潜力，

在产业综合竞争力方面与我国难分伯仲^[15]。而产业发展要求医药专项制度随之完善,因此印度药物临床试验的监管模式对我国而言具有参考价值。印度药品管理总局(Drug Controller General of India, DCGI)负责印度药品研究和监管工作,在临床试验方面也制定了相关法规来确保受试者的安全。此

外,印度卫生和福利部下设的中央药品标准管制组织负责药械相关条例的制定,机构伦理委员会(Institutional Ethics Committees, IECs)负责临床试验的监督和伦理审查工作,申办者需经上述相关部门的审查与同意方能开展药物临床试验,见表2。

表2 印度药品临床试验各角色的具体职责及要求

角色	具体职责及要求
政府监管部门	印度卫生和福利部下设中央药品标准管制组织,负责制定药品、诊断和器械的标准、管制措施、修订标准的行为和规则以及药物控制管理条例。此外,新设中央药品管理机构独立于卫生和福利部,与中央药品标准管制组织共同承担药品监管的重任。
机构伦理委员会	负责审查和监督临床试验是否符合伦理准则 ^[16] 。审查安全报告、知情同意书和其他有关文件,审查研究者报告的任何严重不良反应事件,并为自身的运作制定章程和标准操作程序。
申办方	(1) 获得 DCGI 和机构伦理委员会的批准后方可开始药物临床试验。 (2) 试验开始之前,应评估研究者是否经过专业培训以及是否具备试验相关的充足经验和丰富知识。 (3) 如果临床试验期间出现不良反应或严重不良反应,应在规定时间内上报,并承担患者医疗和护理费用,为其残疾或死亡提供适当补偿。
研究者	(1) 负责实际性的研究以及对现场的监督和调查,所有参与试验的研究者应具备适当的资格、培训和经验。 (2) 试验方案的设计以及修订必须得到机构伦理委员会的批准,便于审查、检查和报告。 (3) 告知受试者权益范围内应知的信息,确保获得知情同意并保持准确记录。

3.1.2 药物临床试验监管的经验与不足

基于庞大的患者群体及大量廉价仿制药等因素,印度在国际医药市场占有一席之地。2005年起印度放松对药物临床试验的限制,随后7年间西方多家药企纷纷将本国的药物临床试验转移到印度。但由于印度药物临床试验监管方面的缺位,试验事故频发。在2005-2012年的475项试药项目中,通过检查的新药不足4%,其间约57万印度人参与临床试验^[17];自2013年印度政府公布7年(2005-2012年)间2644例受试者死亡的案例以后,其临床试验监管问题愈发尖锐。2013年9月30日,印度最高法院中止了印度162项正在开展的临床试验,并要求政府提供试验批准程序的详细情况^[18]。

印度在短期内经历了临床试验的市场繁荣,以及随之而来的监管危机、法律改革和临床试验的大量外流^[19]。临床试验市场的繁荣离不开印度监管当局的与时俱进,但印度缺乏对临床试验过程的监管,地方临床试验监管机构建设不完善,导致

无法完全保障受试者权益及临床试验的顺利开展。目前,印度正致力于加强对临床试验的监管^[20]。例如,印度成立了国家药物管制学院,对中央和州两级的监管人员、中央和国家两级的药品监管官员和实验室人员进行培训;并在印度“十二五”规划中投入大量资金加强建设药物监管局和药物检测实验室。投资的增加使监管人力、基础设施、系统和流程得到加强。

3.2 澳大利亚

3.2.1 药物临床试验的监管模式

作为拥有高效知识产权保护制度的国家之一,澳大利亚药物临床试验在全球份额中呈上升趋势,这得益于研究者卓越的临床试验水平、严谨的操作规程、政府当局的重视等,更重要的是其稳健高效的临床试验监管体系^[21]。

澳大利亚临床试验相关立法和监管制度始于1970年^[22]。此后监管体系历经多次改革,但每次改革的理念都离不开简政放权,同时强调伦理委员

会的作用^[23]。简政放权意味着政府和地方两级权责设置分明,根据联邦、州和领地立法规定,澳大利亚的临床试验工作实行多级监管体系,每个州都有临床试验相关的单独立法,研究者、人类伦理委员会、审批机构和申办方应遵守每个管辖区的具体要求。

澳大利亚人类伦理委员会(Human Research

Ethics Committees, HRECs)负责澳大利亚临床试验的伦理审查,澳大利亚治疗用品管理局(Therapeutic Goods Administration, TGA)负责监管澳大利亚治疗产品(包括药品、医疗器械、基因技术和血液制品)的生产、供应、进出口和广告^[24]。多级监管部门分工明确、合作共赢,是澳大利亚高效监管体系的坚实基础,见表3。

表3 澳大利亚药品临床试验各对象角色的具体职责及要求

角色	职责及要求
审批机构	在经过 HRECs 审核后,负责现场评估和最终授权。应了解影响试验授权或机构风险的任何问题,必要时有权撤销授权,并通知 HRECs 和 TGA。
人类伦理委员会	(1)负责评估试验设计的科学有效性、治疗药物的风险与危害的平衡以及试验的总体伦理可接受性。 (2)对药物临床试验的监管主要包括:接收进度报告、安全信息、核准协议修订、严重违反事项或 GCP 的通知以及更新的试验文件、审查伦理认证。
申办方	(1)临床试验开始前,负责确保质量管理体系满足所有 GCP 和监管要求,包括相关的州和地区立法。 (2)计划临床试验时,应制定充分的试验监测和管理计划,以降低可能对试验质量或参与者安全造成不利影响的的风险。 (3)在试验过程的所有阶段,酌情配备由合格人员组成的多学科专业团队。
研究者	负责临床试验的质量、保护受试者的安全和权益。其中主要研究者负责监督整个研究团队,必须按照临床试验方案进行临床试验,为试验提供足够的医疗保障,并根据试验方案向申办方、HRECs 和审批机构报告所有不良事件。

3.2.2 药物临床试验监管的经验与不足

由于澳大利亚政府逐步推行的各项有力措施,澳大利亚成为近年来医疗行业临床研究极富吸引力的地区。其中,澳大利亚政府通过研发税收抵免优惠政策^[25](R&D Tax Incentive, R&D TI)有针对性地开展研发税收抵免,可享受抵免的企业包括生命科学、医疗科技和交叉学科行业。该激励机制规定企业可申请研发支出一定程度的现金返还或者是税收抵免。澳大利亚《1997年所得税评定法》^[26]对于申请R&D TI的要求和流程作出了具体规定。同时,澳大利亚成立区域性独立伦理委员会^[27],规定若干个区域伦理委员会负责所在区域的所有伦理审查工作,避免伦理委员会的重复建立,提高了审查效率、确保审查质量。此外,澳大利亚临床试验监管体系已较为成熟,无明显不足之处。

4 借鉴国外经验完善我国临床试验监管

4.1 重视专业人才的资质培训

我国医药人才多集中在药物基础研究领域,临床研究专业化研究团队较为不足;加之我国创新

药研发经验不足,药物试验方案同质化竞争严重,研发成功率降低^[28]。同时,临床试验机构管理类人才缺乏,导致试验管理协同效率低;研究型人才缺乏,导致试验质量可控性低等问题。我国可借鉴印度设立国家药物管制学院的经验,持续加大投资力度,加强临床研究专业人才的培养,进而改善我国药物临床试验行业人才紧缺的局面。

4.2 强化伦理委员会的管理

伦理委员会权力行使的正当与否关系着基因科技研究能否健康发展、公认的伦理道德能否得到遵从、受试者的人身安全能否得到保障。因此,规范其权力的行使,才能保障伦理审查的公平性与决策讨论的充分性,提升其公信力。借鉴澳大利亚的成熟经验,对强化伦理委员会的管理提出以下3个方面的建议。

一是提高独立性。可参考澳大利亚区域性独立伦理委员会的形式,探索成立地区性伦理委员会代替当下的机构伦理委员会。且伦理委员会须层次分明,应成立社会伦理委员会,下设各专业伦理委

委员会。促使地区与机构伦理委员会相互协作,各司其职,以达到最大的监管效能。

二是明确职责配置。伦理委员会监管机构职责的配置应遵循法定性、明确性和强制性的原则。在立法中明确设置统一的伦理委员会监管机构并进行明晰的监管职权配置,以解决当下职能交叉、资源浪费、信息沟通不畅、部门法律冲突等问题^[29],在明确伦理委员会责任的基础上加大惩罚力度。

三是完善监管制度:以国家基本立法明确伦理委员会的法律地位,以准入与认证制度的建立完善伦理委员会监管制度,同时应革新伦理委员会的监管体制。

4.3 加强临床试验机构建设

面对参差不齐的机构水平,职责分工与资质评定标准应该更加细化。例如为保证临床试验质量,大多数的机构都会要求专业科室设立质控员^[30];人员的GCP资质需定期培训及考核,同时让机构的资质评定与医院等级评定相联系,以提高医院对临床试验的重视。此外,针对不符合要求的机构建立一定的惩处法规和措施,以提高机构的规范性。

如今国内临床试验市场逐步扩张,我国应吸取印度的教训,避免临床试验监管的放松,致力于加强临床试验的机构建设。我国应根据国内外的研发趋势和热点,针对特殊药品简化审批程序,拓宽临床试验机构认定专业领域,鼓励医疗机构参与临床试验,提供专业指导。澳大利亚政府采取的临床试验研发税收激励政策成为鼓舞医药企业创新的动力,可为我国所借鉴。

参考文献:

[1] 高建超,黄云虹,杨焕,等.我国药物临床试验监督和管理的探讨[J].中国新药杂志,2017,26(18):2149-2153.

[2] 高荣,宁靖,王安娜,等.从药物临床试验数据核查看药物临床试验机构的职责履行情况[J].中国新药杂志,2019,28(20):2518-2523.

[3] 高荣,吕术超,李秀丽,等.从药物临床试验数据核查看研究者的职责履行情况[J].中国新药杂志,2019,28(20):2508-2512.

[4] 曹丽亚,郭薇,谢林利,等.药物临床试验机构对临床试验项目质量控制工作的实践与思考[J].中国药师,2020,23(4):713-715.

[5] 高荣,宁靖,王安娜,等.从药物临床试验数据核查看药物临床试验机构的职责履行情况[J].中国新药杂志,2019,28(20):2518-2523.

[6] 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.

[7] 丁丽曼,葛晶晶,赵明月.初探临床监查员(CRA)职责[J].中国民族民间医药,2012,21(15):88-90.

[8] 张琳.我国药物临床试验的现状分析研究[D].郑州:郑州大学,2016.

[9] 陈月芹,闫欣,王洪奇.药物临床试验存在的问题及对策[J].卫生软科学,2015(11):691-694.

[10] 安丽娜.我国伦理委员会的变迁、现状与监管研究[J].山东科技大学学报(社会科学版),2019,21(3):26-32,40.

[11] 许卫卫,祝丹娜,王涛.研究者发起的临床研究项目伦理审查存在的问题与对策——以深圳某三甲医院为例[J].医学与社会,2021,34(3):129-134.

[12] 国家药品监督管理局.关于药物临床试验机构资格认定检查的公告(第3号)(2019年第19号)[EB/OL].(2019-03-14)[2021-08-13].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ywlchshyjrdgg/20190314174801960.html>.

[13] 国家药品监督管理局.药物临床试验机构资格认定检查公告(第4号)(2019年第43号)[EB/OL].(2019-05-28)[2021-08-13].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ywlchshyjrdgg/20190528171801406.html>.

[14] 驭时临床试验信息.各省份临床试验机构[DB/OL].(2021-11-12)[2021-11-12].<https://www.yscro.com/orgsearch.html>.

[15] 王柳,胡志毅,罗勇军.中印医药产业竞争力比较研究[J].南亚研究季刊,2021(3):71-92,157-158.

[16] Kamat VR. Fast, Cheap, and Out of Control? Speculations and Ethical Concerns in the Conduct of Outsourced Clinical Trials in India[J]. Soc Sci Med, 2014, (104): 48-55.

[17] 医药经济报.海外临床立项“必修课”[EB/OL].(2019-07-15)[2021-08-13].http://www.yyjib.com.cn/yyjib/201907/201907151215311531_5081.shtml.

[18] 新医药观察.印度高院裁决暂停国内新药临床试验[EB/OL].(2013-12-15)[2021-08-13].<http://www.cnmed.net/news/2013/12154/index.html>.

[19] Barnes M, Naqvee A, Caron M, et al. The Evolving Regulatory Landscape for Clinical Trials in India[J]. Food and Drug Law Journal, 2018, 73(4): 601-623.

- [20] Sanghavi D. Regulatory Reforms in India[J]. *Ther Innov Regul Sci*, 2013, 47 (1) : 16-18.
- [21] 药最网. 澳大利亚临床试验知多少[EB/OL]. (2018-06-28) [2021-11-12]. <https://www.yaozui.com/p/594139>.
- [22] Alder S. Clinical Trials in Australia[J]. *Drug Information Journal*, 1998, 32: 1209S-1211S.
- [23] Haas Matilda A, Boughtwood Tiffany F, Quinn Michael Cj. The Ethics Approval Process for Multisite Research Studies in Australia: Changes Sought by the Australian Genomics Initiative.[J]. *The Medical Journal of Australia*, 2019, 211 (10) : 440-444.e1.
- [24] Therapeutic Goods Administration. Who We Are & What We Do[EB/OL]. (2019-04-01) [2021-11-12]. <https://www.tga.gov.au/who-we-are-what-we-do>.
- [25] PwC Australia. R&D Tax Incentive.[EB/OL]. (2021-09-06) [2021-11-14]. <https://www.pwc.com.au/research-and-development-gov-incentives/research-and-development-tax-incentive.html>.
- [26] AustLII. Income Tax Assessment Act 1997-SECT 355.35 R&D Entities[EB/OL]. (2017-10-12) [2021-08-13]. <https://www.legislation.gov.au/Details/C2017C00336>.
- [27] Australian Institute of Criminology. Human Research Ethics Committee[EB/OL]. (2019-11-26) [2021-11-14]. <https://www.aic.gov.au/about-us/governance/human-research-ethics-committee>.
- [28] 弗锐达医疗器械. 我国临床试验发展现状及挑战[EB/OL]. (2019-11-06) [2021-08-13]. <http://www.fredamd.com/hydt/10115>.
- [29] Burt T, Sharma P, Dhillon S, et al. Clinical Research Environment in India: Challenges and Proposed Solutions[J]. *J Clin Res Bioeth*, 2014, 5 (6) : 1-8.
- [30] 赵婷, 吴萍, 李勇, 等. 药物临床试验机构对临床试验质量控制的实践和思考[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39 (24) : 4880-4882.

(收稿日期 2021年8月25日 编辑 肖妍)