药物临床试验与研究者发起的临床试验管理模式比较

卢 芳，盛紫依，冯 钰，李 榕*
（上海交通大学医学院附属上海市胸科医院临床研究中心，上海 200030）

摘要：随着药物临床试验的发展，研究者发起的临床研究（investigator-initiated trial，IIT）发挥了愈发重要的作用。该文通过分析药物临床试验和 IIT 研究的管理模式，比较我国在药物临床试验与 IIT 研究管理模式上的差异，以期为我国 IIT 管理体系的构建提供参考。

关键词：药物临床试验；研究者发起的临床研究；管理模式
中图分类号：R95 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）07-0946-06
DOI：10.13683/j.wph.2022.07.023

Comparative study on drug clinical trial and investigator-initiated trial

LU Fang, SHENG Ziyi, FENG Yu, LI Rong*
（*Clinical Research Unit, Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China*）

Abstract: With the development of drug clinical trials, investigator-initiated trial（IIT） plays an increasingly important role. This paper analyzed the management modes of drug clinical trial and IIT, and compared the differences of management modes between drug clinical trial and IIT, in order to provide reference for the construction of IIT management system in China.

Key words: drug clinical trial; investigator-initiated trial; management mode

药物临床试验是指在人体进行药物系统性研究，以研究药物的安全性和有效性，是医学发展的重要基础。药物临床试验一般由制药企业发起，主要以药物注册上市为目的，科学客观地评价药物的安全性、有效性和不良反应，为药品审评及审批提供重要依据[1]。

随着药物临床试验不断发展，由研究者发起的临床研究（investigator-initiated clinical trial，IIT）占据愈发重要的地位。IIT 不是以盈利或药品注册为目的，而是以学术或医疗保健目的为主，由医务人员发起，更加贴近患者临床需求，在医疗学术等方面有极大的推动和促进作用，更好推进药物研究的深度和广度，为循证医学提供依据[2-3]。

收稿日期：2022-01-21
作者简介：卢芳，主管护师，研究方向：临床研究管理。
通信作者：李榕，副主任医师，博士，研究方向：临床研究管理。

目前，我国已制定并发布药物临床试验管理规范（good clinical practice，GCP）来规范管理临床试验，但 IIT 发展较晚，其管理体系尚未完善，在管理模式上存在较大差别[4-5]。本研究通过比较国内外药物临床试验与 IIT 管理模式，以期为我国 IIT 管理体系构建提供参考。

1 药物临床试验管理模式

国家药品监督管理局（National Medical Products Administration，NMPA）、国家卫生健康委员会（以下简称“国家卫健委”）于 2019 年 11 月 29 日联合发布《药物临床试验机构管理规定》（以下简称“管理规定”），明确了药物临床试验机构应具备的具体条件，自 2019 年 12 月 1 日起施行。《管理规定》还指出，由国家药品监管部门建立“药物临床试验机构备案管理信息平台”，用于药物临床试验机构登记备案和运行管理。

我国在临床试验申请审批上建立严密审查制度，通过形式审查、小组审议、机构主任审批等多层审核，严格把关临床试验。如图 1 所示，我国药物临床试验申请申办者需先获得临床试验批件，与临床试验机构办公室和药物临床试验机构联系交流，机构办公室了解临床试验实施条件，分析试验的可行性；机构研究者熟悉临床试验相关背景，分析试验科学性。机构同意开展临床试验后向机构办公室提出申请，机构办公室评估申办方资质、试验机构整体水平和试验设计的可行性和科学性，通过后还需伦理委员会审批，获得伦理批件和遗传办批准（如有必要），签署合同后方可开展试验。

对临床试验申请审查主要包括项目管理和人员管理两方面，项目管理重点关注研究机构开展试验的可行性和执行力，对试验的可行性和科学性进行风险评估，以及对严重不良事件的处置能力；审查受试者知情同意书。人员管理主要审核研究者专业程度，人员组成是否合理、分工明确，是否有足够的时间和精力完成临床试验。伦理审查由医学、药学及相关背景人员成立伦理委员会，独立审查、同意、跟踪试验方案及相关材料等，确保受试者的权益、安全受到保护[5-6]。

在药物临床试验进行过程中，NMPA、研究机构、伦理委员会及申办方均可对临床试验进行监督管理。NMPA 监管内容包括对研究机构、伦理委员会和临床试验的监管。定期评估研究机构运行状况和资质，要求机构定期提交自查报告，根据自查报告监督检查临床试验，必要时会组成检查团，进行飞行检查，检查发现数据造假或不完整等严重违规问题，将不批准试验申请，并依法公开严格处理[7]。表 1 详细描述了各部门在药物临床试验进行过程中发挥的作用。

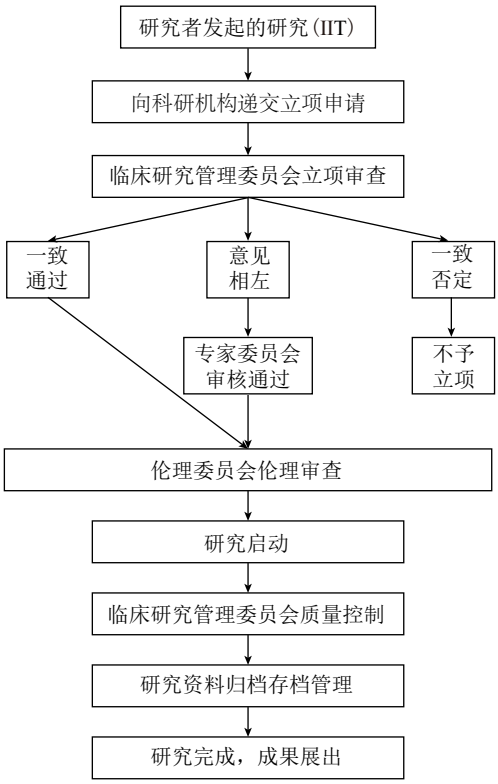


图 1　我国药物临床试验管理流程图

Figure 1　Flow chart of drug clinical trial management in China

表 1　我国药物临床试验研究监督管理体系

Table 1　Supervision and management system of drug clinical trial research in China

监督部门	监督对象	监管行为
NMPA	研究机构	评估机构运行状况和软硬件水平
NMPA	伦理委员会	检查伦理委员会人员组成、培训记录、管理制度，伦理审查记录
NMPA	临床试验	飞行检查、常规检查
研究机构	临床试验	制定管理制度，加强人员培训、监督临床试验进度、质量控制，资料管理
伦理委员会	临床试验	审查临床试验科学性和伦理学以保障受试者权益
申办方	临床试验	负责发起、申请、组织、监查和稽查，并提供试验经费 派遣监查员不定期稽查保障试验质量

2 我国 IIT 管理模式

我国 IIT 管理主要参照药物临床试验相关政策（图 2）。IIT 申请流程相对简化，国家颁布《医疗卫生机构开展临床研究项目管理办法》加强 IIT 管理，国家卫健委是 IIT 监管的最高行政机关，可将 IIT 批准、伦理审批、监督管理及质量控制权力下放开展 IIT 的研究机构。国家卫健委对研究机构实行许可准入制，对其开展 IIT 资格能力进行审核备案并定期复查。

研究机构开展临床研究需成立临床研究管理委员会和伦理委员会。临床研究管理委员会主要负责 IIT 的立项审查、实施控制及档案管理等具体管理工作。伦理委员会遵循伦理审查原则进行 IIT 的伦理审查，确保符合伦理规范。申报者向机构提出项目申请，伦理委员会审批通过即可开展研究。

我国颁布《医疗卫生机构开展临床研究项目管理办法》和《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》加强 IIT 研究监管，监管框架主要包括执行进度、执行质量、伦理合规和科学性四个方面，其要求较药物临床试验更加宽松，非强制执行 [8]。在 IIT 研究过程中，管理委员会定期监督评价研究伦理性、安全性、财务合规性及研究效果，保障 IIT 研究的科学性和有效性。

IIT 研究过程管理较药物临床试验有适当简化，主要包括研究方案管理、伦理跟踪审查、研究进度管理和随访管理 [9]。

研究方案是 IIT 研究指导的重要文件，随着外部数据和研究结果不断更新发布，在研究过程中研究方案需不断修改完善，确保 IIT 的前沿性和创新性，在修改过程中要保证研究方案科学可行，重要修改需充分阐明并论证修改原因，上报机构管理委员会和伦理委员会审批；非重要修改无需审批，但要有相应记录。

伦理审查不仅审核 IIT 申请时递交的材料，在 IIT 研究过程中，伦理委员会根据研究进展，主动介入研究进程，实地开展访查。同时，伦理委员会根据伦理批件有效期限，提醒和督促 IIT 研究及时更新伦理批件。

研究进度和随访管理，管理委员会要求研究者定期汇报试验入组人数、失访人数，根据入组率、失访率等指标评价 IIT 研究进度和质量，分析研究存在的问题和原因，采取适当的措施进行针对性管理。

3 国外 IIT 管理模式

世界各国的 IIT 管理模式不尽相同，但管理流程均相对简化，其研究结果不可用于药品注册上市依据及商业目的。在其监管上，美国鼓励大学等学术机构开展独立 IIT 研究，自行对其审批管理；欧盟应用信息化技术加强临床研究数据监管；日本监管较为宽松，主要保障受试者权益 [10]。详见表 2。

4 IIT 在上海医疗机构发展现状及挑战

2021 年 4 月，本项目研究团队对上海市 22 家三级医疗机构 104 位 IIT 研究人员发放问卷调查《IIT 在上海市医疗机构发展现状及挑战》。调查结果显示，104 位 IIT 研究人员中，平均年龄 35.22 岁；女性 81 名（77.88%）；本科学历为主，达 54 人（51.92%）；从事临床试验 5 年以上 46 人（44.23%）。在临床试验管理方面，研究人员每周投入 1 ～ 4 h 管理 IIT 项目

表 2 国外 IIT 管理模式

Table 2 Foreign IIT management modes

项目	美国	欧盟	日本
法律依据	美国食品、药品和化妆品法案	欧盟指令2005/28/EC	日本药事法
管理机构	大学等学术机构	欧洲各国产品和评价局	医药品和医疗器械管理局
审批方式	学术机构自行审批管理	机构审核，简化流程	向日本医疗器械认证机构申请，30 d审查期通过后可开展
监管方式	大学、学术机构及医疗机构联合监管	运用欧盟临床研究数据库信息化监管	监管宽松，保障受试者权益为主，无法律效力
结果运用	数据不可用于药品申报注册	数据不可用于商业目的，且不作为新药上市依据	不可用于上市

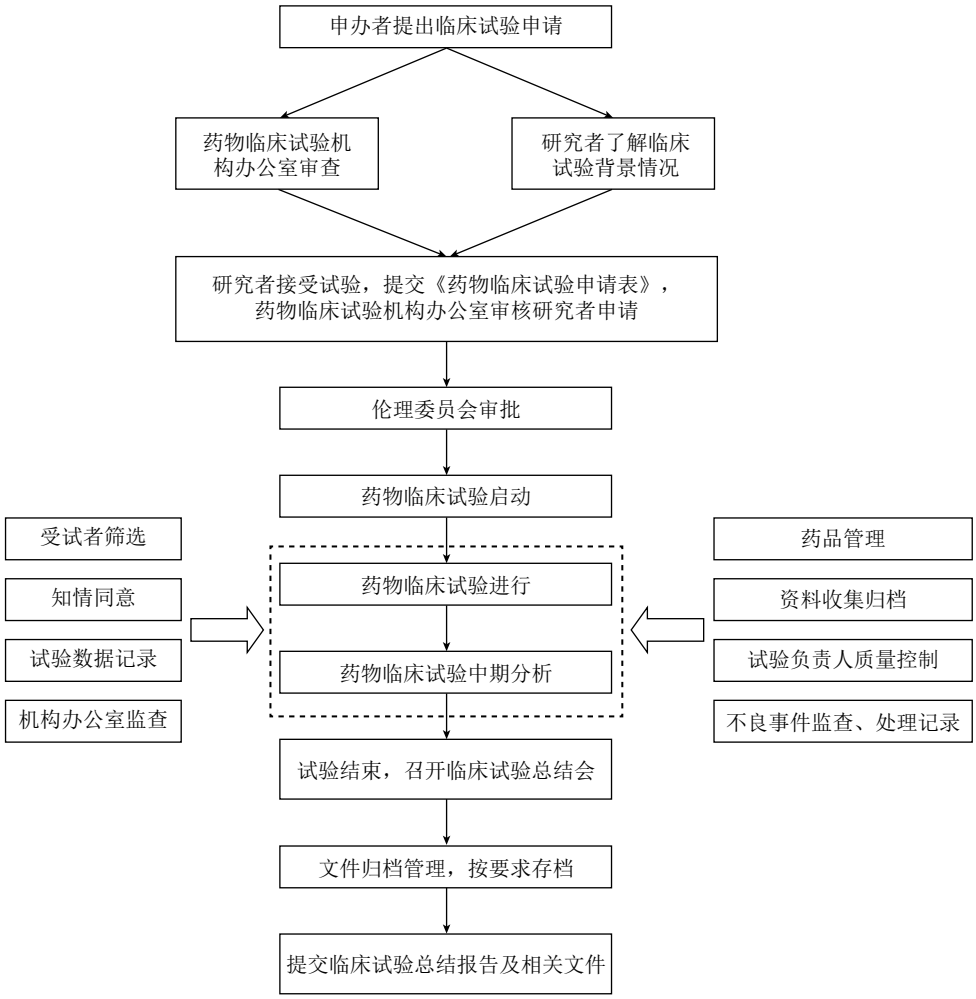


图 2 我国 IIT 管理流程

Figure 2 IIT management process in China

为 50 人 (48.08%)，而 4 h 以上者达 54 人 (51.92%)；GCP 临床研究管理每周投入 1 ～ 4 h 为 54 人 (43.90%)，而 4 h 以上者达 69 人 (56.10%)。研究人员每周管理 GCP 项目与 IIT 项目投入时间的人数占比不同，差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.476$, $P = 0.034$)，管理 GCP 项目投入时间更多。详见表 3。

在 IIT 研究项目申报材料方面，大多数 IIT 研究都需提交研究方案、知情同意书、立项申请书、研究者简历及 GCP 培训证明。此外，仍有部分 IIT 研究需提交专家委员会审核材料、项目经费来源证明及相关文献支撑，见图 3。

在 IIT 研究项目管理方面，多数 IIT 研究由临床

表 3 IIT 研究人员基本信息 [*n* (%)]

Table 3 Basic information of IIT researchers [*n* (%)]

项目		人数
性别	男	23 (22.12)
	女	81 (77.88)
学历	本科	54 (51.92)
	硕士	26 (25.00)
	博士	24 (23.08)
从事临床试验时间/年	1	25 (24.04)
	3	25 (24.04)
	5	8 (7.69)
	＞5	46 (44.23)
每周管理IIT项目投入时间/h	1～4	50 (48.08)
	＞4	54 (51.92)
每周管理GCP临床研究投入时间/h	1～4	54 (43.90)
	＞4	69 (56.10)

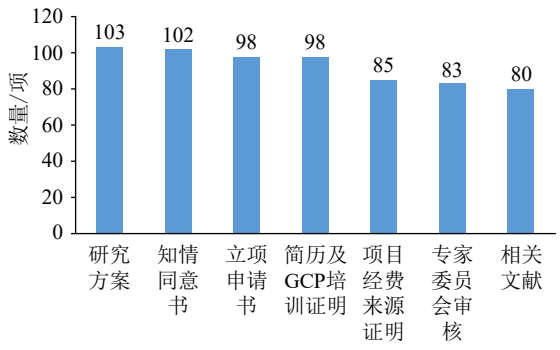


图 3 IIT 研究项目申报材料

Figure 3 The application documents of IIT

研究中心管理，达 61 项，其次为科研处管理，达 33 项。在 IIT 研究项目进展过程中，66 项研究项目有配置临床监查员（clinical research associate，CRA），67 项研究项目有配置临床协调员（clinical research coordinator，CRC）。

在 IIT 研究项目经费来源方面，多数 IIT 研究项目经费来源于公司赞助，达 88 项，其次为政府资助，达 41 项。此外，还有医生自筹（38 项）或协会赞助（35 项）。

在 IIT 研究项目类型方面，多数 IIT 研究项目为诊断或治疗手段比较，达 81 项；其次为上市药物新用途研究，达 69 项。此外，部分 IIT 研究类型有超说明书用药，达 49 项；罕见病研究，达 46 项。

在 IIT 研究项目运行过程中，研究者反映出现最多的问题为入组困难，达 70 人；其次为原始记录缺失，达 51 人。此外，在研究项目授权分工不合理（50 人）、随访无人管理（44 人）、溯源困难（41 人）、病历书写不规范（42 人）及不良反应事件漏报（41 人）方面也存在一定问题。

在 IIT 项目管理方面，研究者对 IIT 项目管理中遇到的困难进行 1 ～ 5 分的评分，得分最高的困难为研究药物已上市，入组困难，得分为（3.10±0.92）分；其次为经费不足、研究者积极性不高［(3.06±1.00) 分］；另有研究选题和方案设计的水平参差不齐［(2.96±0.89) 分］，涉及超适应证、安全风险高［(2.95±1.04) 分］和原始数据记录不完整［(2.76±0.93) 分］。

5 讨论与建议

药物临床试验应在具备相关资质的医院开展，获得 NMPA 批准，才能实施；并接受 NMPA、国家卫健委监督管理，有资质的医院均由统一药物临床试验机构管理部门负责，并按照药物临床试验机构管理规定管理。而各医疗机构的 IIT 研究项目管理部门并不统一，IIT 项目申请提交资料并无统一标准，其进程中缺乏明确的监督评价标准，导致研究机构在监管过程中对 IIT 的科学性、伦理性及有效性评判不足，影响 IIT 研究的可信度。仅对研究方案和知情同意书有相应要求，对其他相关材料无明确要求。在 IIT 研究项目进展过程中，往往出现研究者费用及研究对象费用不足问题，导致入组困难，研究难以进展。同时，在 IIT 研究质量控制方面，缺乏专业人员进行监督及管理，难以保证 IIT 研究质量。针对目前 IIT 研究项目面临的问题和挑战，为提升 IIT 研究质量，特提出以下几点建议。

5.1 建立 IIT 评价机制体系

我国 IIT 研究尚无明确的管理标准，需构建适合 IIT 项目的评价体系，从项目设计到研究结果全程注重研究的科学性和质量控制，提升 IIT 研究质量的同时，也为临床实践提供经验指导。规范统一各医疗机构 IIT 管理部门，对于每项 IIT 研究项目需要安排一名科研秘书，负责相应的 IIT 项目，包括材料提交、项目启动及研究中随访等，保证每项 IIT 研究均能落实到人。

5.2 建立区域化 IIT 管理机构

国内 IIT 研究由机构自身监管，但我国目前各机构水平参差不齐，对 IIT 研究质量控制存在严重挑战。国家层面应积极鼓励区域层面大学、医疗机构及研究所等研究机构联动，成立区域管理机构和中心伦理委员会，探索 IIT 研究管理标准化及制定相应质控标准，充分发挥学术能力、管理能力，实现人才共享。

5.3 建立临床研究人才培养和信息共享体系

我国 IIT 人才相对匮乏，缺乏临床研究方法学人才，应加快人才培养和研究团队建设工作，以大学或科研机构为核心，加强临床医学、方法学人才培养及学历和非学历教育，同时，也需关注 IIT 研究的伦理与法规、研究设计等技能培训，加强 IIT 管理能力。在信息共享方面，积极推进建立 IIT 研究平台，构建成熟的信息资源共享体系，全面促进 IIT 研究发展。

6 结语

现阶段，我国临床试验管理仍有较大的改善空间，随着国家对临床试验愈发重视，相信未来将是临床试验管理模式建设的高速发展期，随着管理模式不断优化完善，将有更多优秀的临床科研成果产出并真正应用于临床，满足广大人民群众用药需求，提高我国临床试验水平以及医疗卫生事业水平。

参考文献：

[1] 李亚刚, 韩铭, 姚铭. 浅谈开展药物临床试验的意义[J]. 中国厂矿医学, 2009, 22(2): 204-205.

[2] Sivanandam AF, Hon YK, Yuen S, *et al*. Investigator-initiated clinical trials in Malaysia and the role of the Clinical Research Centre of the Ministry of Health[J]. Med J Malaysia, 2010, 65(Suppl A): 138-142.

[3] 杨志敏, 耿莹, 高晨燕. 对研究者发起的临床研究的认识和思考[J]. 中国新药杂志, 2014, (4): 387-390.

[4] 国家中医药管理局, 国家卫生计生委, 国家食品药品监督管理总局. 关于印发医疗卫生机构开展临床研究项目管理办法的通知[EB/OL]. (2014-10-28)[2021-12-21]. http://www.nfzxy.com/ylw/fg/a_103084.html.

[5] 国家药监局, 国家卫生健康委. 药物临床试验质量管理规范[EB/OL]. (2018-07-17)[2021-12-21]. https://wenku.baidu.com/view/0a60de01925f804d2b160b4e767f5acfa1c7839d.html.

[6] 黄小容, 胡姗姗. 浅谈临床试验项目的立项审查要点[J]. 临床研究, 2020, 28(6): 4-6.

[7] 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.

[8] 李奕萱, 谢丽, 钱碧云. 研究者发起的临床研究项目监管体系: 现状与进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2020, 39(3): 146-150.

[9] 康玫, 李宪辰, 赫慧琛, 等. 研究者发起的临床研究过程质量管理探讨[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(12): 1387-1390.

[10] 孙喆, 谢丽, 胡婷婷, 等. 研究者发起的临床研究管理模式国内外比较与分析[J]. 中国新药与临床杂志, 2020, 39(2): 83-87.

（编辑：刘玲玲）