·新药述评与论坛·

审评审批管理制度改革对临床试验开展的促进作用

倪　娜[1],崔然然[2],郑　岩[2],邓红枝[2],周　斌[1]
(1 中国医药工业研究总院药物临床研究中心,上海 200437;2 上海瀛科隆医药开发有限公司,上海 200437)

[摘要] 2015 年以来,随着《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》的出台,原国家食品药品监督管理总局及国家药品监督管理局针对国内临床试验水平急需与国际接轨、药品临床试验审评审批积压等问题,开展了一系列相关管理制度的改革,并促成我国于 2017 年 6 月加入国际人用药品注册技术协调会(ICH),对国内临床试验的开展具有许多积极的意义。本文重点根据所颁布的管理制度对临床试验产生的促进作用进行分析评述。

[关键词] 临床试验;审评审批;管理制度改革
[中图分类号] R95　[文献标志码] A　[文章编号] 1003 - 3734(2021)20 - 1825 - 05

Positive effect of review and approval system reform on clinical trials

NI Na[1], CUI Ran-ran[2], ZHENG Yan[2], DENG hong-zhi[2], ZHOU Bin[1]
(1 *Clinical Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai* 200437, *China*;
2 *Shanghai Clinical Research Organization for Medicines/InCROM China, Shanghai* 200437, *China*)

[**Abstract**] Since the publication of *Opinions of the State Council on the Reform of Drug and Medical Device Review and Approval System* in 2015, the original CFDA and the current NMPA carried out a series of reform on the review and approval system to make the clinical trials in China to meet the international levels and reduce the large number of reviews and approvals waiting in line, and China successfully joined the ICH in June 2017. The reform exerted some positive effects on clinical trial conducting in China, which were analyzed and reviewed in this article.

[**Key words**] clinical trial; review and approval; reform of management and rules

我国自 2003 年开始实施《药物临床试验质量管理规范》(Good Clinical Practice,GCP)以来,受到各种因素限制,如临床研究单位的不重视、临床研究机构数量及水平的限制等,临床研究质量与国际水平一直存在较大差距;同时,在 2015 年以前,由于国内临床试验及药品上市审评审批时间普遍在 1 年以上,且仿制药数量占大多数,导致所积压的在审评临床试验数量多达上万件,也影响了新药的审评审批。为了促进国内临床试验水平的迅速发展,尤其是 2015 年《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》的出台,整个行业开始意识到临床试验中 GCP 水平提升的重要性,且审评审批数量积压的问题也急需解决。在此背景下,药品监管部门持续发布了各种公告,对临床试验的审评审批制度进行了一系列改革,要求对临床研究进行严格管理,杜绝不重视、不规范之风,同时缩短审评审批周期,再次明确企业作为申办方为临床试验真实性和完整性负责的主体责任方,提升新药申报及临床试验的质量,并促成我国于 2017 年 6 月加入国际人用药品注册技术国际协调会(ICH)。这一系列改革措施极大地促进了国内临床研究的发展,本文主要从国外的临床试验审评审批制度、2015 年以来原国家食品药品监督管理总局(China Food and Drug Administration,原 CFDA)及国家药品监督管理局(National Medical Products Administration,NMPA)所颁布的几个重大改革措施及制度出发,分析对国内临床试验质量水

[作者简介] 倪娜,女,硕士,主要从事临床研究工作。联系电话:(021)54234291,E-mail:ni. n@ incrom. com. cn。
[通讯作者] 周斌,男,博士生导师,主要从事社会管理药学研究。联系电话:(021)54234291,E-mail:zhoubin@ sinopharm. com。

平提高的积极影响和意义。

1 美国及欧盟临床试验审评审批制度

美国及欧盟对于药品审评审批都采取中央集权的组织模式,即对于新药临床申请及上市许可申请虽采取不同的管理模式,但其审批主体均为中央一级的药品监管机构[1]。美国 FDA 负责新药临床试验及上市许可的申请审批。由于欧盟为多个成员国组成,情况较为特殊,但对于一个药品许可的上市审评来讲,其审批主体也为最高层面的药品管理机构即欧洲 EMA。作为 ICH 成员国的主要代表,FDA 与欧洲药品评价局(EMEA)的审评审批制度被许多国家借鉴。

美国作为世界上新药研发能力和创新程度最高的国家之一,除企业具有自身强大的科研队伍、高额的研发资金投入等内在因素外,也从政府层面采取了一系列激励措施来提高创新药审批的速度和质量、降低药品风险、减少申报者在新药开发过程中的盲目性,主要包括充足的政府资金投入、全面而成熟的药品知识产权保护政策、多样化的税收减免政策等。此外,其不断补充完善指导原则,针对具体品种召开沟通交流会,对企业咨询问题及时总结及公布,对临床试验过程中的监管措施等完善制度,极大促进了新药研发,尤其是临床研究的水平。

据统计,每 10 个进入临床的药物最终仅能有 1 个被批准进入市场[1],由于在创新药的临床试验阶段,FDA 会充分考察其人体试验的安全性和有效性,并采取了一系列措施促进新药临床试验的快速开展。例如,申办方完成所有临床前研究并在临床试验方案获得伦理委员会批准后,便可向 FDA 递交临床试验备案,FDA 在 30 d 内决定是否批准该临床试验,除非做出暂缓开展的决定,FDA 不会再通知申办方,也就是申办方在提交申请 30 d 期满后便可开展临床试验。目前大部分国家和地区,如日本、澳大利亚等,均采用与 FDA 相同的备案制,通过简化程序,缩短了新药研发进程,从而激发制药企业的研发热情。

欧盟的药品注册审评制度较为复杂,有 6 个欧盟机构[2](欧盟委员会、欧洲药品评价局等)参与药品注册的审评及立法工作。由于组成结构复杂多样,加之欧盟成员国众多,欧盟对药物临床研究申请实施审批制。申请人向 EMA 提出临床试验申请并获得一个欧盟临床试验编号,同时提交相关申请材料,随后 EMA 考察其试验过程,并在 30 d 内发出接受该申请、拒绝该申请或有条件地接受该申请的通知。若为有条件地接受该申请,则要求申请者补充相关材料,并在收到原始资料 60 d 内给予批准。但即使是审批制,法定时限最长也不能超过 60 d。加拿大也实施 60 d 的审批制。

为了协助那些能够治疗重大疾病或尚无有效治疗方法疾病的急需药品尽早上市,FDA 和 EMA 均有开辟特殊的新药快速审评途径,目的在于使一些对公众或动物健康有较大益处的人用和兽用医药产品在最短时间内获准上市。

2 中国主要临床试验审评审批管理制度改革措施

为了进一步落实《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》,以 2017 年印发的《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》为契机,我国药品监管部门开展了一系列改革,包括颁布各种指导原则及新的管理办法、扩充审评审批人员队伍、进行临床试验现场考核人员队伍建设、规范临床研究、鼓励创新、出台仿制药一致性评价备案制和临床研究机构备案制、颁布一系列与国际接轨的指导原则及新版 GCP,使得近几年医药行业政策环境明显改善,医药产业发展势头良好,药品创新前赴后继,临床试验质量也得到了极大提升,逐步与 ICH 接轨。

2.1 大幅缩短临床研究完成后的现场考核和审评时间 原 CFDA 和 NMPA 通过审评审批制度的优化,药品注册审评效率明显提高,基本消除了注册积压。各项办法实施后,审评时间由既往的 1 ~ 2 年不等,缩短至 6 ~ 8 个月。主要的优化措施体现在:① 强化申办方在临床试验中的职责,对于不规范的临床试验,由申办方进行自查,无法达到要求的品种,由企业自主撤回,避免了审评审批资源的浪费。② 2015 年,原 CFDA 颁布了《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核查要点的公告》(2015 年第 228 号),明确现场核查要点,让申办方及临床试验单位在自查时有据可查,新的临床试验开展时有据可循。③ 积极扩充现场考核人员队伍,包括从各省市药品监督管理局、各临床研究机构抽调相关有经验的人员,对现场考核人员进行集中培训,明确现场考核时间节点等,通过这些措施保证所提交的申请能迅速安排现场考核工作。临床研究的时效性对创新药物抢占市场的机会影响很大,现在临床试验完成后便可以很快开展现场核查,极大地加快了药品上市的时间。

另一方面,现在面临的严峻问题是制药企业进行临床研究时浮躁和责任心不足[3],通过强调申办方的主体责任,使得临床试验的监管重任不再由NMPA独自承担,制药企业不再只是临床研究的出资方,更是监管方,无论从项目管理还是稽查,都必须全面介入,才能保证临床试验符合要求,不但减轻了NMPA的压力,也使得申办方更加重视药品的有效性及安全性,符合审评审批原则。

2.2 调整药品注册分类 以化学药为例,原药品注册管理办法中将境外已上市境内未上市品种及改变剂型但不改变给药途径的2类药归为新药进行管理,由于新药在上市后具有很多优势,如自主定价、可以申请商品名等,导致企业对这一类药品的注册申请具有较大的积极性。并且在品种申报结构中,由于这2类药物的注册申请占了新药申请的绝大多数,故虽然在2015年以前的申报品种中每年都有一定数量新药申请,但基本上没有真正意义上的创新药。随着在2020年4月1日开始执行的《药品注册管理办法》,将化学药按照创新药、改良型新药和仿制药进行了重新分类,仅将境内外均未上市的创新药及改良型新药按照新药进行管理,原注册分类中的境外已上市境内未上市品种将参照仿制药进行管理。

通过药品注册分类的调整,引导企业增加创新药及改良型新药的投入。在2017年上半年,有251家医药企业公布了研发投入费用占营业收入的比重,其中有26家医药企业的研发费用超过亿元[4]。近两年,随着一批具有国际研发前沿水平的创新药物相继被受理申报,企业研发投入费用比重增加,临床研究也摆脱了重复设计、重复开展、抢占临床资源的问题,临床研究开展更趋于合理化。创新药的增加对临床研究开展也提出了更高的挑战,临床研究设计的重要性越来越受到重视,也促使了临床研究水平的大幅提升。

2.3 临床试验机构备案制 2015年以前,国内有二级以上医疗机构超过1万家,三级以上医疗机构2 000多家,但通过认定、能够开展药物临床试验的仅有600多家,能够承担Ⅰ期临床试验的仅有100多家。在《关于鼓励药品医疗器械创新改革临床试验管理的相关政策》(2017年第53号)中规定:“具备临床试验条件的医疗机构在食品药品监管部门指定网站登记备案后,均可接受申请人委托开展临床试验。鼓励社会资本投资设立临床试验机构,提供临床试验专业服务。临床试验申请人可聘请第三方对临床试验机构进行评估认证”。通过临床试验机构资格认定制改为备案制,监管理念由事前认定改为事中、事后全过程监管,强调了临床试验开展单位对临床试验质量的监管责任,NMPA已通过改革将监管重心转为监督检查机构开展临床试验能力的确认。

备案制出台后,各临床研究机构已积极开始筹备申请备案,由被动等待被审核到积极提升自己的临床研究能力,国内的医疗机构参与临床研究的积极性也日益增加,通过重视并强调临床试验规范性,有效地提高了临床试验监管效率,确保临床试验科学、规范、真实成为最基本和最重要的要求。

备案制不仅加强了临床试验的监管能力,在保证临床试验的质量和能力的前提下,还提升了临床试验机构的创新能力,增加了临床研究单位的可选择性。通过鼓励社会力量设立临床试验机构等措施,拓展机构数量,鼓励医疗机构在承担大量医疗任务的同时,分出精力从事临床研究,提高研究者的积极性,有效缓解医疗和科研的矛盾,对临床试验机构创新能力提升产生了积极的影响。

2.4 开放创新药临床研究途径 在原药品注册管理办法中,国外创新药物需在国外获准上市后才可到国内申请进口,国内外同步申报的创新药在国外完成Ⅰ期临床试验后才可到国内申请临床试验,这种制度设计一定程度上迟滞了创新药在国内的批准上市。据原CFDA统计,2001—2016年,发达国家共批准上市创新药433种,但在国内上市的只有100多种,一些典型新药在国内的上市时间平均比欧美晚5~7年。

通过改革,在接受境外临床试验数据、附带条件批准上市、国内外同步申报的创新药可不必等国外完成Ⅰ期临床试验便可在国内开展Ⅰ期临床试验等环节均给予了政策支持,包括原CFDA提出的《关于鼓励药品创新实行优先审评审批的意见》(2017年126号)规定“创新药临床开发路径要符合优先审评审批的范围”;《关于鼓励药品医疗器械创新改革临床试验管理的相关政策》(2017年第53号)规定“可接受境外临床试验数据。申请人在境外取得的临床试验数据,符合中国药品医疗器械注册相关要求的,经现场检查后可用于在中国申报注册申请。境外企业在中国进行的国际多中心药物临床试验,符合中国药品注册相关要求的,完成国际多中心临

床试验后可以直接提出上市申请。在中国首次申请上市的药品医疗器械,申请人应提供不存在种族差异的临床试验数据”,这一系列相关政策的目的就是推进创新药尽早在国内能够开展相关临床试验。

与调整药品注册分类的目的一致,随着创新药研究的不断增多,临床研究的设计及管理也逐渐与国际接轨,也对以申办方为主导的创新药临床研究的开展提出了更高要求。

2.5 促进仿制药新技术、新工艺的提升 根据国务院办公厅《关于改革完善仿制药供应保障及使用政策的意见》(国办发 2018 年第 20 号),建议企业优化和改进工艺生产管理,强化全面质量控制,提升关键工艺过程控制水平,推动解决制约产品质量的瓶颈问题。通过提高自我创新能力,企业也开始转型,通过运用新材料、新工艺、新技术,获得高新技术企业资质认定及政府一系列配套支持,使研发资金更加充裕。

作为研发热门的生物类似药,也有相关政策支持,根据《关于临床试验用生物制品参照药品一次性进口有关事宜的公告》(2018 年第 94 号),符合国内已经批准注册,但药品研发机构或者生产企业无法及时从国内市场获得的原研生物制品;国外已上市、国内尚未批准注册但已获批开展临床试验的原研生物制品、用于临床试验参照药的生物制品,可予以一次性进口。因此生物类似药的临床研究也在如火如荼地开展。

与创新药的临床试验不同,在有资金支持、临床研究周期缩短、更好地满足公众用药需求等的基础上,仿制药的临床研究摆脱了低质量、低价竞争的生态圈,一批更具规模、更具规范性的Ⅰ期临床试验研究机构应运而生。同时按照《国家食品药品监督管理总局关于化学药生物等效性试验实行备案管理的公告》(2015 年第 257 号)和《国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》(2016 年第 106 号)有关事项的公告要求,对已上市的仿制药开展的一致性评价实行备案管理,缩短了仿制药一致性评价注册申报周期,申办方转而更加注重生物等效性研究中的科学性、严谨性、时效性和规范性。

2.6 加快临床试验指导原则颁布的步伐 国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)也在不断创新,2018—2020 年颁布了一系列针对临床试验的指导原则,共计 105 个,其中针对不同适应证,如流行性感冒、肺结核、膀胱过度活动症、急性缺血性脑卒中、肠易激综合征等颁布的指导原则共计 70 余个,针对临床研究开展过程管理的指导原则共计 18 个,包括《国际多中心药物临床试验指南》、《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》、《药物临床试验数据管理与统计分析的计划和报告指导原则》、《药物临床试验数据管理工作技术指南》、《药物临床试验的电子数据采集技术指导原则》、《成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则》等。

以上指导原则颁布的数量与之前近 10 年所颁布的指导原则数量相近,对于各类临床研究的开展确立了明确的研究方向,使企业少走弯路,节省了与 CDE 沟通的时间。尤其是 2020 年 4 月颁布的《新冠肺炎疫情期间药物临床试验管理指导原则(征求意见稿)》,对于 2020 年初暴发的新型冠状病毒肺炎疫情的临床研究也起到了一定的指导作用。在新型冠状病毒流行期间,全国各地开展相关临床研究共计百余项,除了参考 CDE 既往颁布的相关指导原则外,随着对新型冠状病毒不断深入了解,新的诊断标准、治疗方案也不断更新迭代,相关临床试验方案的更新也紧跟指南的步伐,保证了临床研究结果及相关数据的时效性及准确性。

2.7 出台与 ICH 接轨的 GCP 新修订的《药物临床试验质量管理规范》(2020 年第 57 号)(以下简称新版 GCP)自 2020 年 7 月 1 日起施行,对推动我国临床试验规范研究和提升质量起到了积极作用。作为临床试验开展的最基本要求,新版 GCP 引入了药物临床试验领域新概念的产生和新技术的应用,如基于风险的质量管理、电子数据等,针对近年来药物临床试验数据核查中发现比较集中的问题,如申办者、研究者、伦理委员会等各方的责任理解不清晰,试验操作不规范,对受试者的权益、安全保障不足的问题进行了补充完善。

在受试者的权益、安全保障不足的问题上,ICH-GCP 对受试者损害赔偿的描述更详细[5],这可能与以美国为代表的发达地区有专门的受试者保护法有关,新版 GCP 也给出了明确和细化的要求。

对于国内临床试验开展过程中的主要矛盾,利益冲突的问题在新版 GCP 中也进行了明确的定义。如引入利益冲突回避原则的概念,提出对合同中经费合理化、各方职责明确化的要求,表明了对利益冲突问题需采取正视和管理的态度,也将促进国内临

床研究的规范开展。

另外 ICH-GCP 要求“转移的权责应当有书面说明,并且试验数据的质量和完整性的最终责任永远在申办者”[6],新版 GCP 也增加了相关论述,且与前述所颁布的各项制度保持了一致。新版 GCP 向 ICH-GCP 要求看齐,这也代表了 NMPA 对国内临床试验的标准与 ICH 标准看齐的要求和决心。

3 临床试验审批管理制度改革的积极影响和意义

在临床试验审批管理制度的改革浪潮中,企业和临床研究机构在开展临床试验时面临了一系列的挑战,对企业的研发策略也产生了积极的影响,并极大地促进了我国临床试验的发展。通过鼓励创新药的研发,更多具有明显临床价值的创新药、未在中国境内外上市销售的药物、转移到中国境内生产的创新药、使用先进制剂技术和创新治疗手段及具有明显治疗优势药品的临床试验陆续开展,要求企业和临床研究机构必须不断提升自身能力,以适应新的临床试验环境[7-8]。

在优先审评的品种研发方面,企业会更多选择防治艾滋病、肺结核、病毒性肝炎、罕见病、恶性肿瘤、儿童用药品、老年人特有和多发的疾病且具有明显临床优势的药品,治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段疾病的药品,以及其他解决临床需求具有重大意义的药品。为了促使临床研究的方法及设计思路跟上国际步伐,要求通过早期、中期指标就能够显示疗效,并可预测其临床价值,以促进产品的快速上市。

在仿制药品种研发方面,新的竞争机制要求临床研究机构在开展生物等效性临床研究时,要更多地考虑时间、费用、质量上的优势,来吸引企业做出最优化的选择。

在新颁布的指导原则和新版 GCP 的指导下,临床试验的开展也更加科学规范,标准的国际化代表了质量及能力,不能适应国际化要求的临床研究机构将逐渐退出历史舞台,而因为有了临床试验机构备案制,更多有创新能力和科研实力的医疗单位将加入临床研究的队伍中,充实临床研究机构队伍。

当然,自 2015 年以来,除了针对临床试验审评审批管理制度改革以外,原 CFDA 及 NMPA 还颁布了其他一系列改革措施,使得临床试验的开展思路和途径也有了更多的选择。如药品上市许可持有人制度的出台[9],企业无需在前期投入大量资金根据《药品生产质量管理规范》进行厂房建设或改建,有助于研发者集中资金、技术和人力进行持续研究和新药研发。企业也可以选择与海外企业合作,通过将研发到Ⅱ~Ⅲ期临床试验的新药海外权益转让给海外公司,增加了新药在国内开展Ⅱ~Ⅲ期临床试验的竞争力。2018 年出台的临床试验默许制,根据 CDE 网站公示的结果,超过 300 件临床试验申请在 60 个工作日内获得了默许批准,已经与欧盟最慢的国家临床试验批准时间基本相当[10]。

通过以上一系列改革措施可以看到,国内的药品创新能力和临床试验质量得到了大幅度提升,改革是一项持久的工程,期待在不久的将来,中国的创新药无论从数量还是创新程度、临床试验的监管均能达到与美国及欧盟相近的水平并将其超越。

[参 考 文 献]

[1] 杨莉,连桂玉,邢花,等. FDA 在新药注册审批中的研发激励机制研究[J]. 中国新药杂志,2012,21(9):964-968.

[2] 上海市食品药品安全研究中心课题组. 国外药品上市前注册制度研究[J]. 上海食品药品监管情报研究,2011,000(6):1-6.

[3] 齐典. 关于提高我国临床试验质量的探讨[J]. 黑龙江医药,2014,27(1):137-139.

[4] 白洁. 关于加入 ICH 后对中国医药行业影响及其应对策略浅析[J]. 中国药物经济学,2019,14(3):111-120.

[5] 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.

[6] 汪旻晖,卢建平,杨菁菁,等. 中国与 ICH 药物临床试验质量管理规范的比较研究[J]. 中国新药杂志,2014,23(15):1786-1794.

[7] 陈一飞,金德庄. 我国近年药品审评审批政策文件分析[J]. 世界中医药,2020,15(2):286-295.

[8] 李小芳,戴伟民,宋永飞. 对我国药品优先审评审批制度的分析和思考[J]. 中国医药工业杂志,2019,50(7):796-802.

[9] 尤晓敏,宋洋,杨悦. 基于药品审评审批改革的药品上市许可转让程序构建研究[J]. 中国药学杂志,2016,51(3):248-252.

[10] 张明平,李长青. 中国加入 ICH 为全球新药申报与临床研发带来的机遇与挑战[J]. 药学进展,2019,43(12):884-891.

编辑:王宇梅/接受日期:2021-02-02