

加入ICH对我国药物临床试验机构工作的影响和思考[△]

郭薇*, 谢林利, 曹丽亚, 陈勇川[#](陆军军医大学第一附属医院药剂科, 重庆 400038)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)11-1445-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.11.02

摘要 目的:概述国家食品药品监督管理总局(CFDA)加入人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)后,我国药物临床试验机构建设面临的问题和应采取的对策,以及对我国临床研究管理工作的影响。方法:结合我院近些年来在执行药物临床试验质量管理规范(GCP)工作中的实践经验,并查阅ICH-GCP中的相关内容,从我国GCP(CFDA-GCP)和ICH-GCP的差异、加入ICH后药物临床试验机构面临的问题以及对我国临床研究工作的思考等方面进行论述。结果与结论:CFDA-GCP与ICH-GCP在药物临床试验管理理念、伦理委员会的构架和功能、受试者权益保护、研究者和研究机构选择、试验药品管理要求以及临床试验资料管理等方面均存在差异。加入ICH后,现有的药物临床试验机构在组织管理架构、制度和标准作业程序、伦理委员会、GCP培训与继续教育、专业质控体系、试验用药品管理、资料管理及信息系统的建设与升级、临床研究协调员管理等方面均与ICH的要求存在差距。可以从修订相关的法规和指导原则、制订与ICH-GCP接轨的标准操作流程、建设规范化的伦理委员会、推行GCP培训与继续教育、完善质控体系和试验用药品管理、加强硬软件建设和临床研究协调员管理等方面入手,深入推进我国药物临床试验机构的规范化建设;同时实际工作中的诸如专职人员较少、制度落实不力等问题可以通过加强项目的管理、提高从业人员的素质以及构建常态化的跨区域合作等手段得以提高。

关键词 药物临床试验机构;药物临床试验质量管理规范;人用药品注册技术要求国际协调会;中国;影响与对策

Influence and Reflections on the Work of Drug Clinical Trial Institutions in China after Joining in ICH

GUO Wei, XIE Linli, CAO Liya, CHEN Yongchuan (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To summarize the problems and countermeasures which the construction of drug clinical trial institutions face after China Food and Drug Administration (CFDA) join in ICH, and its effects on clinical study management in China. METHODS: Combined with the experience on Good Clinical Practice (GCP) in our hospital during recent years, reviewing related content of ICH-GCP, the differences between China's GCP (CFDA-GCP) and ICH-GCP, the problems faced by drug clinical trial institutions after joining in ICH, and the thinking of China's clinical research were discussed. RESULTS & CONCLUSIONS: There were differences between CFDA-GCP and ICH-GCP in the management concept of clinical drug trials, the structure and function of ethical committees, the protection of the rights and interests of subjects, the choice of researchers and research institutions, management requirements of experimental drugs and the management of documents and data. After joining in ICH, the current organization and management structure, system and standard operating procedures, ethics committee, GCP training and continuing education, professional quality control system, experimental drug management, data management and information system construction and upgrading, clinical research coordinator management and other aspects of the drug clinical trial institutions were far from the requirements of ICH. The standardization of drug clinical trial institutions in China can be further promoted by revising regulations and guidelines, formulating standard operating procedures in line with ICH-GCP, building standardized ethics committees, implementing GCP training and continuing education, improving quality control system and drug management in clinical trials, strengthening hardware and software construction and clinical coordinator management, etc. At the same time, problems such as fewer full-time personnel and weak implementation of the system can be improved by strengthening project management, improving the quality of employees and building normal cross-regional cooperation.

KEYWORDS Drug clinical trial institution; Good Clinical Practice; ICH; China; Influence and countermeasure

人用药品注册技术要求国际协调会(International Council for Harmonisation of Technical Requirements for

[△] 基金项目:重庆市科学技术委员会资助项目(No.cstc2018jsjy-zdcxX0079)

* 副主任药师, 硕士。研究方向:药理学、药物临床试验机构管理。电话:023-68765491。E-mail: aiweierjia@outlook.com

[#] 通信作者:副主任药师, 硕士。研究方向:药理学、药物临床试验机构管理。电话:023-68754462。E-mail: zwmcy@163.com

Pharmaceuticals for Human Use, ICH) 发起于美国、日本和欧盟三方政府药品注册部门和制药行业,其初衷是试图实现各国药物监管系统的统一和标准化,促进新药研发、注册和上市的效率^[1]。2017年6月,我国国家食品药品监督管理总局(CFDA)也正式成为ICH在全球的第八个监管机构成员^[2],这充分体现了我国在国家层面落实“最严谨的标准,最严格的监管,最严厉的处罚,最严肃

的问责”,切实加强我国食品药品安全的监管精神。同时,加入ICH也有利于促进我国医药产业国际化,缩短国外药品进入国内时间,让老百姓能尽快享受到国外最新的药物疗法;在未来的国际药物临床试验质量管理规范(GCP)标准制订上也有助于发出“中国声音”。但是由于历史和现实的各种原因,CFDA-GCP和ICH-GCP在很多方面存在差异,这给加入ICH后药物临床试验的各方,尤其是具体承接临床试验项目的机构带来了诸多的挑战。

本文旨在结合本单位工作实践,对比分析CFDA-GCP与ICH-GCP的异同,探讨实行ICH-GCP标准后给我国药物临床试验机构带来的挑战和对国内临床研究的影响;并对相关组织和人员该如何把握机遇、应对挑战,促进中国医药行业创新发展进行思考和讨论。

1 ICH-GCP与CFDA-GCP的差异

从2016年CFDA发布的GCP修订稿来看,其对临床试验过程管理的要求及可操作性有了很大提高,核心理念与ICH-GCP更加接近,这体现了我国药物临床试验政策法规正在努力与国际接轨。但还是可以看出CFDA-GCP与ICH-GCP仍有不少差异^[3]。

1.1 管理理念的区别

总体来说,CFDA-GCP在药物临床试验管理上以“严进宽出”为主,注重临床试验项目开展的审批和管理的集中控制^[4];而ICH-GCP则趋于“宽进严出”,其更侧重于在研究实施过程中的监督与跟踪管理。

1.2 伦理委员会的构架和功能上的不同

CFDA-GCP规定机构伦理委员会中必须有医药专业人员、法律专家和不同性别委员;而ICH-GCP并没有此类要求。CFDA-GCP对伦理委员会开展工作在操作层面仅给出了一些“宽泛”的原则性建议;ICH-GCP对伦理委员会开展工作给出了非常详细的规定,具有更强的可操作性。另外,我国机构伦理委员会绝大多数是设立在医疗机构中的,还缺少如欧盟、美国等独立于研究机构之外的区域伦理或商业伦理委员会,伦理委员会审查工作的独立性还有待提高^[5]。

1.3 受试者权益保护的区别

CFDA-GCP针对药物临床试验的受试者损害补偿机制的规定不够完善,缺少具有针对性的具体补偿办法,并且对知情同意书的内容规定不甚清晰,对受试者的补偿含义模糊^[6-8];ICH-GCP对受试者损害赔偿的描述更为详细,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。

1.4 研究者和研究机构选择上的区别

CFDA-GCP规定药物临床试验申请人应当从具有药物临床试验资格的机构中选择承担药物临床试验的机构,并且要求研究者必须在医疗机构中具有相应技术职务和行医资格;ICH-GCP对研究者是否在医疗机构中

具有技术职务和行医资格并无强制性要求,但是更加偏重研究者实际的研究经验和研究资质。

1.5 试验用药品管理要求上的区别

CFDA-GCP中简述了试验用药品管理的一些指导性意见,其中除了明确“试验用药品的使用由研究者负责”,其他的各个环节的责任归属并不明确^[7];ICH-GCP明确了研究者、机构和申办方的责任归属,在“研究者-试验用药品”条款中详述了试验用药品的管理办法和使用流程等。

1.6 临床试验资料管理要求上的区别

CFDA-GCP对临床试验资料管理年限要求为研究者保存至临床试验终止后5年,申办方保存至药物批准上市后5年;ICH-GCP规定临床试验资料保存年限为药品上市后2年。

更为重要的是,针对上述差异,结合中共中央办公厅和国务院办公厅于2017年联合印发的《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》文件精神,今后我国药物临床试验将执行“受理临床试验申请后一定期限内,食品药品监督管理部门未给出否定或质疑意见即视为同意,注册申请人可按照提交的方案开展临床试验”这一政策,即临床试验审批从“点头制”改成“摇头制”,充分表明了监管层在此问题上“必须”与国际接轨的决心^[8]。药物临床试验机构作为中国特有的GCP体制构成,直面药物临床试验的各参与方,其转化和实施国际最高技术标准和指南的力度和效率则直接决定着我国医药研发国际化的成败。

2 加入ICH后药物临床试验机构面临的挑战

自2015年7月22日CFDA发布开展药物临床试验数据自查核查的公告(“7.22”风暴)以来,国家对药物临床试验的监管日趋严格,现场数据核查已成为常态,对临床试验项目完成质量的要求越来越高。加入ICH后,我国临床试验大门打开,将吸引更多的跨国企业和国外中小型企业到中国开展临床试验,其中不乏高风险的更具有挑战性的试验项目。而我国目前GCP的工作现状与ICH的要求还有差距,包括临床研究人员的整体经验不足,可开展高风险、创新性项目临床研究的机构数量稀缺等。ICH-GCP对临床试验准入条件“宽进严出”的核心理念使得国内新药临床试验审批速度加快,但有经验的临床试验机构数量有限,此瓶颈与药物临床试验机构从认证到备案制的变化将使临床试验机构建设面临全新挑战,结合笔者的工作经验,从以下几个方面进行分析。

2.1 组织管理构架

目前,在我国开展临床试验有资格准入的要求,必须选择具有资格的药物临床试验机构及专业开展临床试验,ICH-GCP则无此要求。今后,国家对此行业的管理模式可能从临床试验机构资格认定审批转为备案制,

机构资质不再是门槛,按照GCP规范管理要求,开展临床试验项目的实际工作能力、质量和效率将是所有机构面对的新挑战。今后药物临床试验机构应有更清晰的组织管理构架,其人员除满足法规要求之外,还应赋予其实际职能,通过GCP及相关法规培训,使其管理贯穿于药物临床试验的全过程,机构主任、机构副主任、机构办公室主任应尽量向“专职化”发展,对于“兼职”管理人员,应保证必要的从事GCP工作的时间,真正参与到药物临床试验管理的实际工作中去。

2.2 制度和标准作业程序

ICH是药品注册领域的核心国际规则制订者,在全球范围内制订关于药品质量、安全性和有效性的国际技术标准和规范,从而推动各个成员国药品注册技术要求的一致性和科学性。加入ICH后,药品监管层面将出台和细化更多规范性文件指导临床试验开展;而具体到临床试验机构层面,制度与标准作业程序(SOP)是临床试验顺利开展的重要保证,是一个动态而长期的过程,需要在临床实践中不断完善^[9-10]。临床试验机构应当组织制订覆盖新药临床试验的全部工作的SOP,包括通用性SOP(试验药物管理SOP、文件资料管理SOP、临床试验机构质量保证系统SOP等)和专用性SOP(仪器设备SOP、检查技术方法SOP、针对每项临床试验具体情况而制订的SOP等),各临床试验专业科室也应结合其自身的专业特色建立相应的SOP,如呼吸科进行肺功能检测的SOP、神经内科对腰椎穿刺的SOP等。对SOP要进行符合工作实际需要的修订,使其可操作性强、始终保持最新的状态。

2.3 机构伦理委员会

我国的机构伦理委员会常设置于临床试验机构,各机构伦理委员会的项目审查普遍存在审批时间过长、流程烦琐、后期跟踪审查及监管力度不够等情况^[5]。加入ICH可以基于共同遵守同样的方法和审批程序进行审批工作,合理分配审评资源,提高效率;可以加快伦理审查相互认证机制的落地。因此今后临床试验机构应积极探索中心伦理委员会审查制度,完善协作审查机制,简化多中心试验伦理审批流程;加强伦理委员会的审评程序的规范性,对伦理委员会的工作程序及审查范围进行详细规定,建立统一的审查标准;完善跟踪审查的机制,制订具体规范,完善试验方案、进展报告和不良事件的持续审查;对受试者补偿信息、方式、计划、赔偿费用以及临床试验实施过程中出现的重大方案违背是否会增加受试者风险等相关问题进行全面的梳理和改进^[5]。

2.4 GCP培训与继续教育

加入ICH后,我国药品监督管理部门和制药行业将逐步转化和实施国际最高技术标准和指南,这对于临床试验各级参与者有了更高的专业技术要求。目前,我国参与临床试验的研究者多为临床医师兼任,其他参与者的GCP专业水平参差不齐,应针对参与临床试验的各级

人员根据其参与的具体工作组织多样化培训和持续的再教育。以我院为例,自我院机构获得认证以来,每年6月,机构都会主办为期3天的GCP案例教学实操技术培训班,邀请院内外专家对研究人员进行GCP相关知识培训,同时以临床项目开展过程中发生的真实案例进行案例教学,有针对性地传授经验和教训,为提高研究者的临床试验能力打下坚实的基础。

2.5 专业质控体系

如果我国药品注册临床试验审批从以往的“严进宽出”转变为“宽进严出”,将有更多的“新”临床试验机构进入新药研发的工作行列,今后的质量管理工作重点将更侧重于临床试验实施过程中的过程管理。整体上今后管理工作的趋势是:药物临床试验机构应有专职人员开展临床项目质量控制,从项目开始准备阶段到项目实施阶段,质控员都要求有月度质量控制计划,项目首例入组必须进行质控,对项目实施过程中的规范、记录、合并用药、伦理问题均需要进行质控;特别是以往工作中发现的短板问题,如没有检索受试者多个ID号造成既往病史、合并用药、不良事件漏记等情况需进行重点质控,并将所有项目的质控问题填写入监查报告表,对每次出现的问题进行记录、跟踪直至解决并要求专业科室主要研究者(PI)进行签字确认。目前依据ICH药物警戒相关指导原则,CFDA发布试验期间安全性数据快速报告的要求^[11],质控团队需要定期持续学习,拓展临床专业知识面,针对研究者对严重不良事件(SAE)与药物相关性的判断是否符合逻辑进行评价,以避免漏报本应快速报告的事件。

2.6 试验用药品管理

ICH-GCP对试验用药品管理各方都有较高要求,目前我国大多数机构还未对试验用药品实行集中化管理或者管理的模式还处于非智能化的阶段,因此机构中心化药房的管理模式将是今后发展的趋势,此举可更好地保证药品质量安全、存放安全、使用安全等。机构还应配备专职管理试验药品的人员,且强调药品管理人员应具有药师以上职称并且接受过GCP专业知识培训;同时可引进专业药品管理软件对试验用药品的接收、发放、保管、回收等实现全过程溯源,保证试验用药品只用于临床试验受试者并保障其用药安全。

2.7 资料管理及信息系统

“没有记录就没有发生”,临床试验中原始资料作为研究的一手资料在临床试验中有着举足轻重的作用,也是药品监督管理部门对临床试验进行现场数据核查时的重要依据。ICH-GCP对临床试验资料管理的保存时限为上市后2年,国内大多数机构档案保存年限都在5年以上,随着各机构承接项目数量的日渐增多,档案资料保存的周期势必会缩短。建立健全档案管理制度,全面推进信息化档案管理平台的建设,是保证临床试验资料归档规范完整,数据真实可靠且易于溯源的重要

措施。

目前我国各机构都有较为完善的医疗硬件设施,随着大数据时代的来临,更应注重采用专业的电子信息化技术平台,设计符合机构本地化和个性化要求的临床试验信息系统^[12-13],构建集临床试验项目数据采集、受试者入组、随访、电子病例报告表(eCRF)录入、不良事件(AE)及SAE的自动呈报等多功能电子信息化管理模块,实现全过程实时监管,提高临床试验机构管理水平和效率。

2.8 临床研究协调员管理

加入ICH带来了国家层面的政策改进,将使得临床试验数目持续增长,医药产业在临床试验阶段的流程提速,保质保量地完成临床试验将成为各方监管的重点。临床研究协调员(CRC)是在临床试验项目进行协助研究者完成非医学性判断相关事务的重要角色,CRC的责任心和专业性是临床试验质量的重要保障^[14]。对合同研究组织(CRO)、临床机构管理组织(SMO)以及申办方派出的CRC在上岗前到机构备案,并接受岗前考核和定期继续教育应成为机构常态化管理工作。此外,CRC应将项目中存在的问题定期与机构质控员沟通反馈,机构也将通过CRC日常工作情况对其进行考核和评估,对于不合格者机构或研究者有权提出更换或暂停项目进行的要求。

3 加入ICH对我国临床研究工作的思考

由于历史原因,我国的临床研究整体水平与欧盟各国家、美国、日本等发达国家相比还存在着较大差距,尤其是在创新研发能力上。加入ICH将对我国临床研究带来绝佳的发展机遇^[15-16]。

我国有着庞大的患者基数群体,在加入ICH之前,由于体系和制度上的差异,国际多中心的药物临床试验在我国开展面临着各种门槛,比如长达6~9个月的审评时间将许多国际多中心试验拒之门外^[2]。但是,可以预见,加入ICH之后,在我国开展的国际多中心的药物临床试验项目将迅速增多,我国药企、临床试验科研人员和机构将迎来众多与国际上高水平企业合作的机会,我国将逐渐成为创新药物研发的重要一员。

加入ICH后,基于研究质量提升的客观要求,我国各临床试验机构可在这个过程中顺势而为,对临床科研人员进行系统化培训,提高研究团队的研究能力,使我国的研究者能够真正开展大规模高质量的研究,牵头“真正”的国际多中心研究。

4 结语

CFDA加入ICH意味着我国药物临床试验的管理将逐步与国际最高质量标准接轨,我国既迎来了机遇也面临着挑战。这既是我国医药行业及临床科研与国际标准的接轨,也是我国的医药行业走创新之路的必然使命。从现实条件来看,CFDA-GCP与ICH-GCP存在较

大的差异、国内临床试验质量参差不齐、创新药物临床研究数量偏低,以及高水平临床试验机构资源稀缺等现状会严重制约我国创新生物医药研发的进程。为了改变这一系列因素的制约,应对挑战,我国必须推动顶层设计,与时俱进,重塑药物临床试验管理体系,细化相关法规,建立健全质量管理体系;体现出全面质量管理的理念,明确界定临床试验各参与者的角色和责任。这样才能将这些丰富的临床资源转化为对加速新药开发有价值的医疗资源。

参考文献

- [1] DIXON JR JR. The international conference on harmonization good clinical practice guideline[J]. *Qual Assur.* 1998,6(2):65-74.
- [2] 袁林,张皋彤,孙蕾.中国加入ICH始末及其重要意义[J]. *中国食品药品监管*,2018(9):4-16.
- [3] 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比较研究[J]. *中国新药杂志*,2014,23(15):1786-1794.
- [4] 李睿,唐旭东,陆芳,等.药物临床试验机构制订标准操作规程的一些要点[J]. *中国临床药理学杂志*,2013,29(8):633-634.
- [5] 周吉银,刘丹,曾圣雅,等.我国国家食品药品管理总局加入ICH-GCP对伦理委员会的要求[J]. *中国医学伦理学*,2017,30(12):1512-1516.
- [6] 严康,沈爱玲.我国药物临床试验受试者保护问题研究[J]. *中国药房*,2015,26(1):12-14.
- [7] 刘韬,王艺,邓丽婷,等.我院临床试验用药品管理模式的构建[J]. *中国药房*,2015,26(34):4766-4769.
- [8] 栾鸾,陈玉文.药物临床试验机构备案制发生的变化和影响[J]. *药学与临床研究*,2018,26(1):71-73.
- [9] 赵珊珊,刘阳,李静.三级医院药物临床试验机构建设管理实践[J]. *中国新药杂志*,2018,27(11):1303-1308.
- [10] 张靖.加强我国药物临床试验机构建设的思考与对策[J]. *中国新药与临床杂志*,2018,37(6):337-341.
- [11] 唐守艳,周铁,陆雯静,等.药物临床试验机构质量控制[J]. *解放军医院管理杂志*,2017,24(11):1098-1100.
- [12] 张勋,宋苹,唐雪春.药物临床试验信息管理系统的设计与实现[J]. *现代医院*,2013,9(5):148-149.
- [13] 吴伟,杨克旭,张颖超,等.对临床试验管理系统提高药物临床试验机构管理水平的研究[J]. *中国临床药理学杂志*,2015,31(13):1318-1320.
- [14] 孙蔚雯,龚岚.药物临床试验机构管理体系构建中存在的问题与思考[J]. *临床医药文献杂志*,2017,4(5):979-981.
- [15] 曹玉,李自普,王晨静,等.我国药物临床试验机构发展的现状与问题探讨[J]. *中国临床药理学杂志*,2016,32(16):1512-1513.
- [16] 丁正磊,丛路路,吴彬.药物临床试验机构监管常见问题及对策研究[J]. *中国药事*,2018,32(3):299-304.

(收稿日期:2019-01-14 修回日期:2019-02-25)

(编辑:刘明伟)