

[文章编号] 1007-7669 (2020) 03-0146-05

[DOI 号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2020.03.04

研究者发起的临床研究项目监管体系：现状与进展

李奕萱, 谢 丽, 钱碧云

(上海交通大学医学院 临床研究中心, 上海 200025)

[关键词] 研究人员; 临床研究; 质量控制; 组织和管理

[摘要] 研究者发起的临床研究 (IIT) 在医疗学术、产业中占有越来越重要的地位。不同于以药物注册为目的的临床研究, IIT 需要符合其特点的监管模式。本文通过汇总分析国际上 IIT 监管法规框架, 结合我国现有的临床研究监管政策和指导文件, 分析我国 IIT 监管体系现状, 提出监管主体和 workflow 不明确、质量评估指标缺失、科学性要求不足等 IIT 科学监管存在的问题以及相关改进建议, 为我国 IIT 监管体系的构建提供参考。

[中图分类号] R95

[文献标志码] A

Regulatory framework of investigator-initiated trials: retrospect and prospect

LI Yi-xuan, XIE Li, QIAN Bi-yun

(Clinical Research Institute, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, SHANGHAI 200025, China)

[KEY WORDS] research personnel; clinical study; quality control; organization and administration

[ABSTRACT] Investigator-initiated trials (IIT) show increasing importance in medical academia and industry. Different from the trials for new drug registration, IIT require distinguishable regulation models. Based on the analysis of the regulatory framework of IIT in the world and the existing regulatory policies and guidance documents of clinical research in China, the current situation of IIT regulatory system in China was analyzed in this paper and existing problems such as unclear supervision subject and workflow, lack of quality evaluation index, and lack of scientific requirements were discussed, in order to provide reference for the construction of IIT regulatory system in our country.

研究者发起的临床研究 (investigator-initiated trials, IIT) 是对以药物注册为目的的临床研究的补充, 在医疗科研领域占有越来越重要的地位^[1]。根据原国家食品药品监督管理局 2012 年发布的《已上市抗肿瘤药物增加新适应症技术指导原则》^[2], 符合药品临床试验管理规范 (GCP) 的高质量 IIT 数据, 可用于药品注册审评或支持已上市抗肿瘤药物增加肿瘤领域新适应症; 此外, 国家药品监督管理局也在探讨 IIT 数据用于支持细胞和基因治疗产品注册审评的条

件^[3]。可见高质量的 IIT 对于医疗学术、产业方面都有极大的推动和促进作用。

目前我国 IIT 监管尚在起步阶段, 各机构监管水平不一, 也难以满足临床研究新兴领域 (如涉及基因重组技术的临床试验) 的要求。2017 年 6 月, 原国家食品药品监督管理总局加入人用药品注册技术要求国际协调会 (International Council for Harmonization, ICH)。以此为契机, 中国将继续提高临床试验质量, 与国际标准接轨, 并进一步完善 IIT 监管机制,

[收稿日期] 2019-04-30

[接受日期] 2020-00-00

[作者简介] 李奕萱, 女, 硕士, 主要从事统计分析及临床研究项目管理的研究, E-mail: irislyx2011@gmail.com。钱碧云, 女, 教授, 博士, 主要从事临床研究方法及肿瘤流行病学研究, E-mail: qianbiyun@sjtu.edu.cn

[责任作者] 钱碧云

以提升国家医疗科研的影响力。本文通过研究整理美国、欧盟和日本 IIT 监管政策以及相关文献, 对比我国现有新药注册临床研究 (industry-sponsored trials, IST) 监管体系, 分析我国 IIT 监管体系现状, 提出 IIT 科学监管存在的问题和建议, 以期为我国 IIT 监管体系的构建提供参考。

全球 IIT 开展现状与特点 近年来, IIT 在全球范围内得到重视, 数量急剧增加。在 ClinicalTrials.gov 上注册的由“大学 (university)”为主要资助者的临床试验, 从 2000 年至 2010 年为 24 980 项, 从 2010 年至 2019 年 4 月 28 日已增加到 74 503 项。在美国, 医药公司认识到 IIT 对拓展注册药物说明书中适应证的重要作用, 大力鼓励研究者开展临床研究, IIT 蓬勃发展。2006 年, 7 成以上的药企有正在执行的 IIT 计划^[4]。在葡萄牙, 超过 1/5 的 IIT 接受来自药厂的支持, 形式包括经济资助和赠药^[5]。根据美国食品和药物管理局 (FDA) 的数据, 2000 年至 2014 年, 在 FDA 备案的非商业 IIT 超过 14 000 项。由于非商业目的 IIT 在美国不强制接受 FDA 监管, 真实的开展临床试验的数量预计更高。欧洲的一项研究表明, 从 2007 年到 2015 年, 10 个西欧成员国每年共开展约 1 700 项非商业目的 IIT^[6]。IIT 数量在我国也不断增长。据统计, 2005 年至 2010 年我国共有 1 999 项临床研究在美国 ClinicalTrials.gov 注册, 2011 年至 2015 年有 5 311 项, 而 2016 年至 2019 年 4 月 28 日已有 6 172 项, 其中大部分为 IIT。

IST 多采用随机对照试验作为“金标准”, 同时有严格入选和排除标准, 质量控制的标准因此相对一致。与确证性的 IST 不同, IIT 多为探索性研究, 临床试验方法多样化, 且研究经费相对稀缺, 监管需要兼顾灵活性、科学性、伦理和可行性, 这为政策制定带来挑战。欧盟自 2006 年开始实行的监管法案 (EU Directive 2001/20/EC) 被认为直接导致了 2007 年至 2011 年的临床试验数量下降^[7-9], 其中 IIT 受到的影响更为显著, 促使行政管理费用翻倍, 部分成员国出现新注册项目减少一半以上、已注册的被迫暂停等现象^[10]。而在丹麦, 由于学术机构加强项目支持力度, 保证了这一时期本国 IIT 数量稳定的上升^[11]。这说明机构政策对 IIT 的发展有着至关重要的作用。同时, 也存在无法忽视的监管困难, 包括研究者水平的差异、研究机构审核和监管能力的差异及公共资助者 (如政府、学术机构等) 对其标准不统一等^[12]。

全球 IIT 监管法规框架 全球各地区对 IIT 监管的考虑有较大差别, 既有由临床研究执行机构自行管理的

方式, 也有与 IST 使用同一标准由国家部门统一监管的方式^[1]。近年来, 各国不断开展 IIT 监管和执行领域的探讨, 配合多中心和跨国临床研究项目, 逐步开展国际合作, 相互借鉴经验^[13]。美国等西方国家在临床研究监管领域起步较早, 逐步探索出高效、系统的监管构架, 部分科研机构自发组成社会性质的联合会, 使监管中心化。欧盟针对 2006 年监管法案 EU Directive 2001/20/EC 的问题, 于 2019 年开始实行新的临床研究监管法案 EU Regulation 2014/536, 延续了对所有干预性研究统一监管, 不以申办方是研究者还是企业而有所区别的模式^[14]。新法案规定了所有监查、监管均由成员国责任机构通过唯一的临床研究信息系统 (原欧盟临床研究数据库 EU clinical trial portal and database) 实现^[15]。法案同时提出, 各成员国应鼓励非商业目的的临床研究, 并建议成员国免除或部分免除这类研究的监管费用。日本临床研究监管政策与美国类似, 根据研究目的分为新药注册临床试验 (investigational new drug, IND) 和非注册临床试验 (non-IND)。non-IND 监管相对宽松, 涉及人的医学研究伦理指南 (厚生劳动省 2008 年 No.415) 主要目的是保护受试者权益, 不具有法律效力, 违反指南的行为并不会受到法律上的惩罚^[16]; 同时, 没有政策文件规定 IIT 必须符合 GCP, 也没有规定相关组织机构对 IIT 监管的责任^[17]。

我国国家卫生健康委员会 (以下简称卫健委) 是监管所有在中国执行的 non-IND 的最高行政机构, 在实践中, 将批准课题、组织伦理委员会和监督管理的权力下放到各执行临床试验的学术和医疗机构^[18]。对于部分前沿的临床研究领域, 科研机构需要通过卫健委的审核, 并备案。如卫健委要求执行干细胞临床研究的机构具有较强的医疗、教学和科研综合能力, 拥有相应的临床研究资质, 具有丰富经验的科研队伍, 能够制定完整的制剂质量监控、临床研究质量管理以及风险控制程序, 并组织高水平的学术委员会和伦理委员会^[19]。目前, 仅部分学术和医疗机构存在 IIT 流程指南或监管要点, 监管水平参差不齐是 IIT 开展质量水平差异较大的主要原因。为加强医疗卫生机构临床研究管理、规范临床研究行为, 卫健委 2014 年印发《医疗卫生机构开展临床研究项目管理办法》^[18], 在学术和伦理审批的基础上, 对包括质量管理流程、部分或全部中止临床研究指标以及不良事件 (AE) 和严重不良事件 (SAE) 的报告规范提出要求。在一定程度上规定了医疗卫生机构对临床研究监管的必要性和科学性。

我国 IIT 监管体系现状 IIT 监管文件多仅提供框架性的指导原则, 临床研究项目的实施规范和审查要点方面的内容相对单薄, 难以作为高质量 IIT 项目计划和执行的参考。现根据笔者课题组前期研究提出的 IIT 监管框架 PQRS, 以执行进度 (progress)、执行质量 (quality)、伦理合规 (regulation) 和科学性 (science) 四个要素为临床项目评估指标^[20], 对现有 IIT 临床试验适用的监管法规《医疗卫生机构开展临床研究项目管理办法 (国卫医发[2014] 80 号)》和《涉及人的生物医学研究伦理审查办法 (卫健委 2016 年令 第 11 号)》进行分析, 并与 IST 的政策性文件内容进行比较。

1 执行进度 IIT 监管对于执行进度的要求更加宽松, 现有的 IIT 临床试验政策性文件中, 尚无可以参考的执行规范或指南。相比之下, GCP 建议 IST 申办方每年或应要求向伦理委员会上报执行进度^[21], 但操作流程并不明确, 且对于进度的报告内容没有详细规定。

2 执行质量 执行与研究计划的偏离是降低数据可靠性、影响研究质量的主要因素^[22], 也是核查工作中容易发现的问题。IIT 数据质量的管理有框架性的指导意见, 非强制执行, 要求医疗机构制定项目管理制度、标准化操作规程 (SOP)、AE 报告制度和试验终止指标, 并对临床试验执行的全过程开展监管^[18]。框架性的政策可能更适用于 IIT 项目的探索性和设计的灵活性, 而规范化的制度和 SOP 会促进机构对临床项目的管理, 促进高质量结果的产出^[23]。相对的, IST 指导文件对准备文档的完整性, 执行过程中的数据收集、录入、订正记录和监查记录以及各岗位保障项目质量的责任都有明确规定, 保证了纳入其监管下的临床项目的质量。

3 科学性和伦理合规 科学性和伦理合规是临床试验的两大原则^[24]。现行法规和指导文件对伦理委员会的构成、目的、责任、SOP 和文件保存等有详细的规定, 但同样不强制执行。对于多中心 IIT 的伦理委员会责任, 文件规定了合作审批机制, 参与机构在参考主中心伦理委员会意见的基础上, 自行决定是否批准^[18]。卫健委进一步明确说明, 不具备能力的机构可以由发起项目的中心机构出具意见^[18]。相比之下, 在 GCP 中有详细规定 IST 执行过程中的伦理跟踪审查, 包括了 SAE 和计划违背报告的上报义务, 以及跟踪审查的频率等。在对科学性的要求方面, 目前的监管指南更有待补充完善, 临床试验执行过程中对科学性的跟踪评估比较欠缺。尤其是 IIT, 其科学性多

由研究者自行决定, 或由学术委员会讨论审核。

IIT 科学监管的问题和建议 目前, 我国的 IIT 监管初步存在框架性的指导建议。IIT 监管需要进一步完善, 但不应直接照搬 IST 监管经验, 有许多问题亟待讨论和解决。

1 IIT 科学监管的问题

1.1 监管主体和工作流程不明确 政策文件对 IIT 监管主体, 尤其是监管工作执行期间的机构或部门的构成、资质、功能、职责定义不明确, 监管的操作流程不清晰, 为监管执行带来一定难度。IST 的监管主体为药监部门, 只有国家药监部门批准的具有新药临床试验资格的机构方能开展。但对开展 IIT 的机构没有硬性要求, 多由研究开展的机构自行管理, 因此审查能力参差不齐, 部分机构伦理审查流程不规范, 采用的标准不统一, 且缺乏常态化监管机制和有效的追责机制^[23,25,26]。学术委员会和管理部门的构成和资质水平不一, 导致在监管和核查的执行中出现以下问题: (1) 监查员或稽查员多为临时抽调, 未经过专业培训, 水平经验不统一; (2) 对现有政策文件的要点认识易产生分歧, 监查结果判定标准不一致; (3) 流程不规范, 文件保存不完整, 核查时无据可依; (4) 对发现的问题没有针对性解决机制且没有权限对违规进行处理。

1.2 质量评估指标缺失 《医疗卫生机构开展临床研究项目管理办法 (国卫医发[2014] 80 号)》第二十条, 对项目实施全过程进行伦理、安全、财务合规和效果评价的要求有框架性的定义, 可能需要进一步细化“办法”中提到的监管要素, 进而提高监查员在现场工作中的合规性和可执行性。另外, IIT 指导文件在临床试验过程监管方面缺少对执行标准的要求, 很有可能会导致监管部门和稽查机构对入组速度、源数据收集的时效性、临床干预和伦理执行合规等要点掌握不足, 影响对整个执行过程的判断。除已有规定的质控指标和已经提及的伦理追踪审查之外, 临床试验的进度是执行过程审查的另外一个重点。较慢的入组进度直接会导致研究项目在计划的结题时间点达不到预期样本量, 降低结果的统计功效。及时的数据记录, 也是数据真实完整的重要保障 (例如, 及时记录终点判定委员会讨论的结果可以防止结果错漏)。

1.3 科学性要求不足 IIT 的主要目的是拓展现有科学知识, 在有学术影响力的期刊上刊发研究结果, 因此与 IST 相比其对科学性的要求更高。监管对于科学性的要求可以从试验设计阶段扩展到执行阶段。然而, 目前 IIT 研究的监管尚无对科学性的建议。许多临床研究领域在近二十年来发展非常迅速, 如肿瘤、心血

管的标准临床干预经历了多次变化。这可能会对部分临床研究的目的和设计产生影响。在项目执行过程中,可能需要机构监管部门关注该领域的最新进展,及时跟进临床指南的更新,以对调整方案提出科学可行的建议。如瑞典 Stockholm III 研究^[27],在临床研究执行过程中未能及时依据新指南更改受试者入组计划,使部分受试者接受已被证实较劣效的临床干预,研究的科学性和伦理受到了质疑。

2 对 IIT 科学监管的建议 IIT 研究因其研究目的和方法多样、开展机构的监管能力和研究团队整体素质参差不齐等原因,对监管政策制定提出了极大的挑战。分析现有监管政策和文件,结合临床研究实践,提出以下建议:(1)对 IIT 的监管主体、职责和团队的成员、能力进行定义,对资源有限的区域,可以建立区域伦理委员会和学术委员会,以更好地协助研究团队开展符合伦理且具有科学意义的临床试验。(2)对入组速度、数据录入等研究进度指标开展核对,发现未能达到预期进度的项目,及时采取进一步措施,保证临床试验质量和数据质量。(3)从试验设计阶段到执行阶段对 IIT 的科学性均有所要求。要求统计师、医生、质控人员、数据管理人员共同讨论方案设计、研究者手册、数据管理方案、质量控制方案等,力求做到科学、可行、可溯源、透明,从试验设计阶段保证试验结果的真实可靠,经得住同行评议。在执行阶段,紧跟学科领域最新发展以及及时调整方案,确保研究符合伦理且科学可靠。

[参考文献]

- [1] 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,2014,23(43):387-390.
- [2] 国家食品药品监督管理总局.已上市抗肿瘤药物增加新适应症技术指导原则[EB/OL].(2012-05-15)[2019-04-28].
http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2196/323902.html.
- [3] 高建超,韦薇,黄云虹,等.非注册类临床试验用于药品注册审评的几点思考[J].中国新药杂志,2018,27(11):1249-1253.
- [4] BRINJIKJI W, KALLMES DF. How everybody wins when playing by the rules: the benefits of investigator-initiated industry-sponsored clinical trials[J]. Am J Neuroradiol, 2011, 32(3): 427-429.
- [5] MADEIRA C, SANTOS F, KUIBIAK C, *et al.* Transparency and accuracy in funding investigator-initiated clinical trials: a systematic search in clinical trials databases[J]. BMJ Open, 2019, 9(5): e023394.
- [6] DOMBERNOWSKY T, HÆDERSDAL M, LASSEN U, *et al.* Development in the number of clinical trial applications in Western Europe from 2007 to 2015: retrospective study of data from national competent authorities[J]. BMJ Open, 2017, 7(7): e015579.
- [7] FREWER LJ, COLES D, CHAMPION K, *et al.* Has the European Clinical Trials Directive been a success? [J]. BMJ, 2010, 340: c1862.
- [8] HEARN J, SULLIVAN R. The impact of the 'Clinical Trials' directive on the cost and conduct of non-commercial cancer trials in the UK [J]. Eur J Cancer, 2007, 43(1): 8-13.
- [9] KEIM B. Tied up in red tape, European trials shut down [J]. Nat Med, 2007, 13(2): 110.
- [10] European Commission. Impact assessment report on the revision of the 'Clinical Trials Directive' 2001/20/EC [EB/OL]. (2012-07-17)[2019-04-28]. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/clinicaltrials/2012_07/impact_assessment_part1_en.pdf.
- [11] BERENDT L, HAKANSSON C, BACH KF, *et al.* Effect of European Clinical Trials Directive on academic drug trials in Denmark: retrospective study of applications to the Danish Medicines Agency 1993-2006 [J]. BMJ, 2008, 336(7634): 33-35.
- [12] 王美霞. IIT 研究的伦理审查-问题与对策[C]//中华医学会、中华医学会医学伦理学分会.中华医学会医学伦理学分会第十九届学术年会暨医学伦理学国际论坛论文集.大连:中国自然辩证法学会医学与哲学杂志社,2017: 4.
- [13] 刘昌孝.国际药品监管科学发展概况[J].药物评价研究,2017,40(8):1029-1043.
- [14] European Parliament, Council of the European Union. Directive 2001/20/EC of the European parliament and of the council [EB/OL]. (2001-04-04)[2019-04-28]. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_en.pdf.
- [15] EMA. Functional specifications for the EU portal and EU database to be audited (EMA/42176/2014 Rev.1, Corr.) [EB/OL]. (2015-03-25)[2019-04-28]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/functional-specifications-european-union-eu-portal-eu-database-be-audited_en.pdf.
- [16] MHLW. Provisional Translation (as of March 2015): Ethical guideline for medical and health research involving human subjects [EB/OL]. (2015-03)[2019-04-28]. <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10600000-Daijinkanboukousei-kagakuka/0000080278.pdf>.
- [17] URUSHIHARA H, KAWAKAMI K. Academic clinical trials and drug regulations in Japan: impacts of introducing the investigational new drug system [J]. Ther Innov Regul Sci, 2014, 48(4): 463-472.
- [18] 国家卫生计生委,国家食品药品监督管理总局,国家中医药管理局.医疗卫生机构开展临床研究项目管理办法[EB/OL]. (2014-10-28)[2019-04-28]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s3593g/201410/9bd03858c3aa41ed8aed17467645fb68.shtml>.
- [19] 国家卫生计生委,国家食品药品监管总局.干细胞临床研究管理办法(试行)[EB/OL]. (2015-07-20)[2019-04-28]. <http://www.nhc.gov.cn/qjjys/s3581/201508/28635ef99c5743e294f45e8b29c72309.shtml>.

- [20] 吕文文, 张维拓, 谢 丽, 等. 研究者发起的临床研究项目实施过程质量评估指标构建探讨[J]. 中国新药与临床杂志, 2019, 38(2): 85-89.
- [21] 国家食品药品监督管理总局. 药物临床试验质量管理规范(修订稿)[EB/OL]. (2016-12-01)[2019-04-28]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0778/166981.html>.
- [22] BAIGENT C, HARRELL FE, BUYSE M, *et al.* Ensuring trial validity by data quality assurance and diversification of monitoring methods [J]. Clin Trials, 2008, 5(1): 49-55.
- [23] 曹 烨, 王 欣, 曹 玉, 等. 我国研究者发起的临床研究管理现状调查与分析[J]. 中国新药与临床杂志, 2018, 37(7): 395-400.
- [24] 国家食品药品监督管理局. 药物临床试验伦理审查工作指导原则起草说明[EB/OL]. (2010-11-02)[2019-04-28]. http://www.gov.cn/gzdt/2010-11/08/content_1740976.htm.
- [25] 李 峰, 吴晓明. 新形势下我国伦理委员会的建设与发展[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(2): 188-192.
- [26] 黄 瑾, 刘厚佳, 蒲 江, 等. 临床医学科研伦理审查面临的问题与对策[J]. 中国医院管理, 2011, 31(6): 45-46.
- [27] ERLANDSSON J, HOLM T, PETTERSSON D, *et al.* Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial [J]. Lancet Oncol, 2017, 18(3): 336-346.

(编辑: 吕 静)

《中国新药与临床杂志》2019 年度特邀审稿人名单

本刊除第 11 届编委会承担审稿工作外, 2019 年度还邀请以下专家作为本刊的审稿人, 现将姓名列出, 谨致衷心感谢(以汉语拼音为序)。

安毛毛	边 原	曹 霖	陈 钧	陈 岷	陈平雁	陈 奕	戴继灿	戴体俊	杜雪峰	方 芳	方舒东
干荣富	高惠君	龚其海	龚 瑶	韩邦旻	韩向辉	杭太俊	何礼贤	何志高	洪学传	胡夕春	胡义扬
黄流清	黄志红	纪宏新	纪立伟	贾晶莹	蒋晓东	焦 正	雷开键	李 刚	李海燕	李后开	李 崧
李晓辉	李兴华	李雪莲	李亚平	李卓伶	力 弘	林莉萍	刘成海	刘 芳	刘率男	刘 萍	刘晓媛
刘燕飞	龙恩武	陆建伟	陆 雯	马越鸣	繆海均	朴翔宇	秦 侃	曲宝林	曲彩红	任 红	申竹芳
沈成兴	石昭泉	孙 华	孙 健	孙金桥	孙延平	孙增先	汪 洋	王昶光	王大猷	王 欢	王 薇
魏道林	翁鸿博	吴 浩	吴文坚	肖 飞	徐 徕	徐为人	徐 岩	严孙杰	阎 昭	杨 芳	杨俊卿
杨 勇	叶 桦	叶晓芬	游学甫	张海港	张会来	张 菁	张 娜	张青霞	张 文	张 哲	张晓明
章蕴毅	赵立波	郑瑞强	钟 良	周曾同	周 威	朱飞鹏	朱 焰	朱仲玲	祝禾辰	莊志刚	左 川