



推动临床研究体系设计与实施， 深化医药创新生态系统构建

中国外商投资企业协会药品研制和开发行业委员会
中国药学会药物临床评价研究专业委员会
北京大学亚太经合组织监管科学卓越中心
北京大学临床研究所
中国医药企业管理协会
中国化学制药工业协会
中国医药保健品进出口商会

2017年12月

前言

健康是全人类的共同诉求，健康梦是中国梦的重要部分。十九大报告中深刻指出了“人民健康是民族昌盛和国家富强的重要标志”。《健康中国2030》规划纲要提出了健康中国建设的宏伟蓝图和行动纲领，而临床研究是提高健康医疗水平、加强民生保障、增强创新实力的核心方式之一。

临床研究为人民健康生活的持续改善提供长期支持，同时也是发展医药创新产业的关键能力。近年来医疗水平迅速提升，人民群众的基本医疗需求得到进一步满足。未来医疗供给侧改革的重点之一，是进一步提升诊疗水平、满足未被满足的临床需求，这需要坚实的临床研究能力作为支撑。而纵观医药创新产业链，临床研究是无法替代的一步，也是投入时间和资源最多的阶段，是整个医药创新生态系统最为重要的环节。

能否迅速提升临床研究能力，决定了中国是否能够把握住医药创新产业所处的来之不易的发展“机会窗”。政府和社会资本在生物医药研发领域的持续投入，为未来中国创新药产业腾飞奠定了良好基础。近两年，国务院和国家食药监总局出台一系列药品审评审批改革措施，鼓励新药研发，加快临床试验和上市的审评审批，鼓励全球同步临床研究。既往审评审批环节的挑战将不再是医药创新生态系统的主要瓶颈，未来将有大量的在研创新药进入临床研究阶段。与此同时，随着医改的逐渐深化，分级诊疗效果初显，三甲医院有科研能力和热情的医生的时间精力有望得到逐步释放，具备了更好地开展临床研究的条件。

2017年下半年国家各部委出台了一系列政策，进一步鼓励创新，推动临床研究能力提升。2017年7月，科技部、卫计委、军委后勤保障部和食药监总局印发了《国家临床医学研究中心五年（2017-2021年）发展规划》、《国家临床医学研究中心管理办法（2017年修订）》和《国家临床医学研究中心运行绩效评估方案（试行）》三份文件，是临床研究体系顶层设计的重要成果。2017年10月8日，中共中央办公厅和国务院办公厅发布《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》，在改革临床试验管理、加快上市审评审批、促进药品创新等方面，提出了若干项重大改革举措。食药监总局于2017年10月23日发布了《药品注册管理办法（修订稿）》。2017年10月26日，科技部办公厅发布了《关于优化人类遗传资源行政审批流程的通知》，提出了针对为获得相关药品和医疗器械在中国上市许可、利用中国人类遗传资源开展国际合作临床试验的优化审批流程。

在这样的历史背景下,为了进一步推动中国临床研究体系的发展并为各项政策细化与落地实施提供参考,七家协会和机构发起了专题研究,着力分析中国临床研究体系的现状和问题,探讨解决方案和路径,并形成专题调研报告。本项目也得到了四十余位顾问委员会专家的悉心指导,对于各位专家给予本项目的宝贵建议,在此表示衷心的感谢。

中国外商投资企业协会药品研制和开发行业委员会
中国药学会药物临床评价研究专业委员会
北京大学亚太经合组织监管科学卓越中心
北京大学临床研究所
中国医药企业管理协会
中国化学制药工业协会
中国医药保健品进出口商会

顾问委员会 (按姓氏笔画排序)

丁艳华 吉林大学第一医院I期临床试验室 主任
王越 江苏省食品药品监督管理局 副局长、博士
王睿 解放军总医院医学伦理委员会 副主任
王瑾 解放军总医院药物临床研究中心 主任
王美霞 北京佑安医院国家药物临床试验机构办公室 主任
王健 南京鼓楼医院临床试验机构 主任
甘卫华 南京医科大学第二附属医院 副院长
白桦 北京协和医院临床药理研究中心 主任助理
冯继锋 江苏省肿瘤医院 书记
许重远 南方医科大学南方医院药物临床试验中心 主任
孙凌云 南京鼓楼医院 副院长
孙路路 北京世纪坛医院临床试验机构 主任
刘燕飞 复旦大学附属肿瘤医院临床试验机构办公室 主任
刘春涛 四川大学华西医院呼吸内科 副主任
吕媛 北京大学临床药理所 副所长
江一峰 上海市第一人民医院科研处副处长兼伦理办公室主任
吉萍 北京大学临床研究所(深圳)分所 副所长
吴一龙 广东省人民医院 教授
沈琳 北京肿瘤医院 副院长
沈一峰 上海市精神卫生中心机构办公室 主任
汪秀琴 江苏省人民医院伦理委员会 副主任委员
李海燕 北京大学第三医院国家临床药物研究机构 主任
李可欣 北京医院临床试验中心 主任
李天萍 江苏省人民医院临床试验机构办公室 主任
张宏 北京大学第一医院肾内科 教授
张会杰 南京医科大学第二附属医院机构 主任
张坤 江苏省食品药品监督管理局 主任科员
肖平 北京大学临床研究所(深圳)分所 所长
武阳丰 北京大学临床研究所 常务副所长
陈玉根 江苏省中医院 副院长
陆舜 上海市胸科医院肿瘤科 主任
陆麒 上海仁济医院伦理委员会办公室 主任
陈迁 解放军总医院临床试验研究中心 副主任
单爱莲 北京大学临床药理所 主任
周昕熙 中山大学附属肿瘤医院 副处长
邹冲 江苏省中医院临床试验机构 秘书
胡蓓 北京协和医院临床药理研究中心I期临床研究室 主任
赵俊 江苏省人民医院 书记
赵侠 北京大学第一医院临床试验中心 副主任
赵青 江苏省肿瘤医院临床试验机构 主任
崔一民 北京大学第一医院临床试验中心 主任
曹国英 华山医院临床机构办公室 主任
梁茂植 四川大学华西医院国家药物临床试验机构 主任
缪丽燕 苏州大学附属第一医院 副院长

内容

概要	1
----	---

第一章	
提升中国临床研究水平的重要性和紧迫性	7

第二章	
全球背景下对中国临床研究水平现状的评估	11

第三章	
中国临床研究体系建设的深层次挑战和具体建议	
1. 顶层设计	19
2. 监管体系	33
3. 试验设计与执行	53
4. 支撑机制	65

结语	75
----	----

概要



提升中国临床研究水平的重要性

临床研究是现代医学进步的推动力，是满足人民群众对医疗健康新需求的根本民生保障。临床研究与临床医学实践高度统一，密不可分。实践出真知，临床研究源自临床医学，同时又不不断探索疾病前沿，源源不断把新技术、新的医疗解决方案转化为临床医学实践。

《健康中国2030》明确提出要“消除一批重大疾病危害”。对于许多重病、慢病的诊疗方案，需要通过临床研究收集中国人群的科学数据，作为循证医学的参考，从而不断提高中国的诊疗水平。而对于许多中国高发的严重疾病（如肝癌、胃癌、食道癌和乙肝），在世界范围内缺少创新，更加需要通过中国医学工作者借助临床研究手段去探索解决方案。

临床研究为医疗水平提升和规范化提供能力支撑。临床研究是提升医生诊疗规范化水平的重要手段。由于经济发展不平衡、诊疗指南和临床路径不完善等历史原因，不同地区的临床诊疗实践存在较大差异。通过开展临床研究、参与临床试验，临床医生可更好地了解标准临床路径、诊疗方法以及最前沿的治疗手段，增加依从指南的治疗经验，从而提高整体诊疗规范化水平。此外，在任何一个全球领先的医疗卫生体系中，都有一流的学术医学中心，而医疗、教学和研究是学术医学中心的三大支柱。对于中国的三甲医院而言，要实现成为一流的学术医学中心的目标，不断提高临床研究能力十分关键。

临床研究是医药创新产业的关键环节，对打造可持续发展的、具备国际竞争力的医药创新生态系统至关重要。临床试验是验证药物在人体内安全性和有效性的唯一方法，也是新药研发过程中资金和时间投入最多的环节。从全球经验来看，单个药物临床试验从启动到完成一般需要4-6年，平均成本超过10亿元人民币，时间和资金投入在整个新药研发中约占70%。要实现《健康中国2030》里提出的“健康科技创新整体实力位居世界前列”的目标，需要建设国家医药创新生态系统，而临床研究是创新成果转化应用的必经之路。



提升中国临床研究水平的紧迫性

临床研究的发展已经落后于医药创新产业链其它环节，临床研究的能力和资源问题若得不到及时解决，将至少延缓中国创新药产业发展进程五到十年。

- 临床研究环节的发展水平已经滞后于基础研究、药物发现等环节。在基础研究领域，在2014-16年间，中国研究者作为通讯作者在《细胞》、《自然》及《科学》杂志上发表的生物医学学科文章达到140篇；而在临床研究领域，在2014-16年间，中国研究者作为通讯作者发表于《新英格兰医学杂志》、《柳叶刀》及《美国医学会杂志》的文章仅有29篇。
- 对临床研究的需求与临床研究资源之间的不平衡加剧。2017年1-10月获批临床的化药1.1类（新1类）和生物1类分子数是2014年的3倍。相比之下，中国获得GCP（临床试验质量管理规范）认证的机构数量在2014年到2016年间却没有显著变化，而2017年新增的168家机构也基本尚未具备规模开展创新药临床试验的能力。值得欣喜的是，在2017年10月8日两办发布的《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》中提出临床试验机构资格认定实行备案管理，并鼓励社会力量投资设立临床试验

机构。这些新的政策将有效拓展临床试验机构的数量，缓解临床资源数量不足的矛盾。但在短期内，新增临床试验机构的能力是否能够迅速满足药物研发，尤其是创新药早期研发和国际多中心合作研发的要求，还存有疑问；同时现有临床试验机构能力参差不齐，部分临床试验机构在参与注册上市临床研究或多中心临床研究的经验欠缺，在未来医药创新快速发展的环境下，这都是亟需正视和解决的问题。

全球新兴技术趋势不断推动临床研究创新，中国需要把握机会窗。近几年来，随着科学技术的全面进步，临床医学也面临着潜在的重大变革。精准医学、肿瘤免疫等新兴治疗理念和技术，正在推动针对癌症等重症顽症的全新治疗方式；医疗大数据的逐步可及，有可能改变我们传统临床研究的研究方法；而远程医疗、人工智能的兴起，则有可能彻底改变传统医疗模式。所有这些技术趋势，都离不开临床研究这个金标准。这些新技术既是对传统医学的挑战和补充，也是重大创新变革的机会。中国临床研究需要能够及时把握住这些技术趋势，实现弯道超车，成为医药创新领先国家。



全球背景下对中国临床研究水平的客观评估

基于四项临床研究水平评价指标，即干预性临床试验总数、一期临床试验数量、国际多中心临床试验总数和顶尖临床研究论文数量，我们依据2014-2016年数据对比了中国和另外11个全球主要医药创新国家现阶段的临床研究水平。分析显示中国当前的临床研究总体水平在世界创新领先国家中排名第九，在亚洲位列日本和韩国之后（图1）。在临床研究水平的驱动因素中，临床试验的启动效率偏低、临床研究能力和资源不足是制约中国临床研究水平提升的主要因素。

图 1
全球主要医药创新国家临床研究水平总体评估

表中数字为指数：每项评估中绝对数量最多的国家（第一名）设为总分100分，其它国家的得分为该国数量/第一名的数量*100

	第1名 美国	第2名 英国	第3名 德国	第4名 加拿大	第5名 法国	第6名 澳大利亚	第7名 韩国	第8名 日本	第9名 中国	第10名 瑞士	第11名 丹麦	第12名 印度
临床试验总数 2014-2016年在该国启动的干预性 临床试验数量	100	23	23	23	23	11	18	11	22	6	7	3
一期临床试验数量¹ 2016年启动的干预性药物临床试 验中一期临床试验数量	100	50	37	18	21	21	24	27	17	6	5	0
国际多中心临床试验 (MRCT)数量 2016年启动的药企发起的干预性 药物临床二期和三期试验中MRCT 的数量	100	59	68	62	49	34	29	24	4	14	15	4
高水平临床研究文章 2014-2016年发表在JAMA、 Lancet及NEJM杂志上的文章数量	100	38	7	10	9	9	0	2	3	7	2	1
临床研究总体水平	100	42	34	28	25	19	18	16	12	8	7	2

¹ 不包含生物等效性试验等用于仿制药研发的试验

资料来源：ClinicalTrials.gov；ANZCTR数据库；Asuno Shinyaku数据库；CTRI数据库；DKRS数据库；Health Canada's Clinical Trials Database；EU Clinical Trials Register；UK Clinical Trial Gateway；韩国CRIS数据库；Web of Science数据库；GBI Metrix数据库



临床研究体系面临的深层次挑战

临床研究体系的核心组成要素可分为顶层设计、试验设计与执行和支撑机制三大层面（图2）。顶层设计决定国家层面的临床研究发展战略和体系设计，由政府主导制定，需要各部委协作共同推进。研究者团队和申办方是设计与执行阶段的核心，负责方案设计并开展临床试验。试验开始前需经监管机构批准；试验进行过程中参与各方还需接受各监管机构的监督和核查。第三方服务机构以外包形式为研究者团队和申办方提供一系列试验支持服务，确保试验高效顺利进行，保证试验数据质量。支撑机制是临床研究体系长期可持续发展、保证临床试验质量的基础。其中，人才教育与培养体系确保为临床研究提供源源不断的高素质人才，持续提升研究者水平。完善的受试者教育体系通过宣传和引导增加受试者对临床研究的了解，也是临床研究体系不可或缺的一环。

当前中国临床研究体系面临的深层次挑战主要体现在：

图 2
临床研究体系的核心要素



1 Contract Research Organization, 合同研究组织
2 Site Management Organization, 现场管理组织

- **临床研究的顶层设计欠缺。**长期以来临床研究体系发展战略规划进展缓慢。由于没有明确的目标和政策支持，在过去15-20年对医学科学领域的资金支持“重基础、轻临床”。国家级科研基金对临床研究，尤其是研究者发起的干预性临床试验的支持力度显著不足，科研基金的管理和考核方式对临床研究的特点考虑不足，不符合临床研究的客观规律。顶层设计的不足的挑战还体现在临床研究中心网络体系、激励机制以及临床研究能力培养方面。现阶段中国的临床研究中心体系建设滞后，资源高度分散，组成单一且中心之间协作不顺畅。此外，中国尚未建立起有效的医院和医生激励机制来支持研究者开展临床研究。医疗人才教育培养体系和国家人才计划也对临床研究重视不足。这些问题导致了临床研究的高水平人才匮乏，医生总体参与程度和积极性不高。
- **临床研究监管涉及食药监总局、伦理委员会、科技部人类遗传资源管理办公室（以下简称“遗传办”）等机构和部门，**所面临的主要挑战包括：
 - 一 **监管审批效率低。**对比领先国家，中国临床试验启动所需时间显著长于美国、韩国等国家。主要原因包括：审批流程不合理，各环节以“串联”方式依次进行；多中心伦理

审查效率较低，协作审查和中心审查模式尚未被广泛采用；遗传办审批流程虽然已经优化，但仍缺乏统一透明、操作性强的评判标准。

- **临床试验核查体系有待完善。**自“7.22”以来，临床试验数据核查在推动药品审评审批制度改革中发挥的作用有目共睹，短时间内净化了医药研发的生态环境，也促进了企业的理念转变。核查风暴之后，数据核查的长效机制依然有待建立和完善，包括贯彻基于风险的监管理念，完善核查相关的法律法规、缺陷分级和职责划分，以及加强核查队伍建设。
- **伦理委员会开展多中心临床研究伦理审查的效率普遍较低，而审查能力参差不齐。**
- **试验设计与执行的多重挑战体现在参与各方（申办方、医院、研究者团队、第三方服务机构）的理念、能力和管理机制。**申办方临床研究的理念和能力均有待提升，其中包括转变对于自身责任的认识和与研究者合作的理念，试验方案设计能力以及临床研究管理体系。对于医院、机构和研究者团队，目前机构办公室的定位、职能和人员编制等设置缺乏明确规定，多数机构尚未建立起完善的临床试验管理和支持体系；临床试验服务费分配缺乏明确的标准和透明高效的流程，影响了研究者团队的积极性；药物临床试验机构（GCP机构）内部管理水平也有待提升，例如合同沟通和签订的效率有待提高。而在临床需求高速增长背景下，**第三方服务机构**面临的最主要挑战在于从业人员流动性高、能力参差不齐以及缺乏行业规范和标准等方面。
- **临床研究体系的支撑机制薄弱**，包括医疗人才教育培训，以及受试者教育与保护。中国现有的“5+3”为主体的医疗人才培养体系对临床研究重视不足，导致了临床研究人才和专业化研究团队匮乏。而作为临床研究必不可少的参与方的受试者群体，目前对于临床试验的价值和意义、受试者权益等问题仍缺乏正确认识，导致参与临床研究的积极性不高或者盲目要求参加临床试验。在招募过程中，受试者还面临缺乏及时获知准确的试验信息的渠道、在决策过程中缺少专业人士相关支持等挑战。



推动临床研究体系设计与实施的主要建议

近期，国家各部委出台了一系列政策，进一步鼓励创新，推动临床研究能力提升。2017年7月，科技部、卫计委、军委后勤保障部和食药监总局制定并印发了《国家临床医学研究中心五年（2017-2021年）发展规划》、《国家临床医学研究中心管理办法（2017年修订）》和《国家临床医学研究中心运行绩效评估方案（试行）》三份文件，提出了未来五年建设发展的短期目标和实施路径，是临床研究体系顶层设计的重要成果。

2017年10月8日，两办发布《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》，在改革临床试验管理、加快上市审评审批、促进药品创新和仿制药发展等方面，提出了若干项重大改革举措。食药监总局组织对《药品注册管理办法》进行了修订，并于2017年10月23日起草发布了《药品注册管理办法（修订稿）》，并向社会公开征求意见。2017年10月26日，科技部办公厅发布了《关于优化人类遗传资源行政审批流程的通知》，提出了针对为获得相关药品和医疗器械在中国上市许可，利用中国人类遗传资源开展国际合作临床试验的优化审批流程。

在此历史背景下，并考虑到中国临床研究能力现状和需解决的深层次挑战，我们对中国临床研究体系发展和建设的**阶段性重点**提出以下建议：

短期 (2018-2020) : 完善顶层设计, 释放中国临床研究活力:

- **高瞻远瞩**, 把临床研究放在国家战略的高度, 把提升临床研究能力作为科技创新能力建设和医改的重要目标。
- **盘活资源**, 建立多级医院临床试验中心体系, 提高现有机构试验承接能力, 允许试点独立运营的第三方临床试验中心。
- **激励医生**, 优化医院和医生等级职称评定和绩效考核机制, 释放医院和研究者团队开展临床研究的热情。
- **完善配套**, 解决效率瓶颈, 提升试验启动速度, 完善监管核查体系。

中长期 (2021-2030) : 全面提升能力, 构建世界一流临床创新体系:

- **卓越中心**, 形成层次分明的临床研究中心体系, 建立一批具备前沿创新能力的国家级临床研究中心。
- **机制保障**, 建立高素质的核查队伍及数据核查长效机制, 建立高效率高质量的伦理审查机制。
- **夯实支撑**, 改革医学生教育体系, 鼓励行业组织推动从业人员能力提升, 推动公众教育, 建立受试者和医疗机构保障体系。

1. 顶层设计

- 制定国家层面的临床研究发展战略, 提高重视程度, 将提升临床研究能力作为医改目标之一, 明确临床研究发展短期和长期目标。2016年10月, 国家卫计委与其它四部委共同发布了《关于全面推进卫生与健康科技创新的指导意见》, 其中提出“全面加强临床医学研究”, “结合临床医学研究中心等创新基地建设, 努力打造临床研究创新团队, 加大稳定支持临床研究投入力度。积极争取设立专门面向临床研究的科研计划和项目, 探索设立自主创新的临床研究项目, 积极支持临床研究基础性工作”等意见。我们建议, 未来能够出台更细化的鼓励措施、实施细则和实施时限要求, 设立针对临床研究的国家级基金项目, 有效推动临床研究体系建设, 有的放矢地资助临床研究项目。
- 在国务院层面建立跨部委协作机制, 确保政策一致性, 协同推进临床研究水平发展, 落实《国家临床医学研究中心五年 (2017-2021年) 发展规划》; 加速推动《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》的落地实施。
- 设计并建立定位清晰、分工明确的多样化的临床研究中心体系, 推动建设国家临床医学研究中心和学术性临床研究组织 (ARO), 推动研究型医院临床研究水平提升, 从而起到引领带头作用。
- 改革医院和专科等级评定和绩效考核方法, 改革医生职称评定和绩效考核方法, 增加临床研究相关指标和比重, 单独设置并考核临床研究相关人员和床位编制, 提供充足资源保障。
- 推动加强支撑机制, 包括临床研究人才培养与教育, 受试者教育和保护机制。

2. 监管体系

- 加快试验启动速度，提高审批效率。
 - 要求临床试验申请审查、伦理审查和遗传办审批平行进行。
 - 完善组长单位伦理认可制度，提高多中心临床试验审查效率和质量。
 - 探索区域或中心伦理协作审查制度，指导临床试验机构伦理审查工作。
 - 人类遗传资源管理审批改为备案制，明确审查的范围，即针对遗传资源相关的临床试验进行审查。建立临床试验数据核查长效机制。
 - 完善GCP核查法律框架、政策及指南体系，尽快实施基于审评需要和风险的核查理念，核查标准与ICH-GCP要求接轨。
 - 建立合理的核查人员梯队，提升核查人员能力，规范核查行为。
- 完善伦理审查和受试者保护机制。
 - 建立健全伦理委员会成员培训和认证体系，鼓励各伦理委员会参与行业公认认证。
 - 探索多样化的伦理委员会制度。
 - 建立完善的监管机制，如备案登记制度、黑名单制度等。
- 尽快落实国家出台的鼓励医药创新的政策草案，例如机构备案制、国外数据用于国内注册的具体指南等。

3. 试验设计与执行

- 优化临床试验中心管理。
 - 明确临床试验中心的职责定位，推动建立临床研究平台，在鼓励推行研究者负责制的基础上，加强临床试验中心的服务意识和能力。
 - 允许设立多种模式的临床试验中心（医院内临床试验中心和医院外第三方临床试验中心）。
 - 鼓励医院内临床试验中心提高自主权，优化临床试验中心管理流程，提高试验启动效率。
- 优化临床试验中心专职人员管理。
 - 明确临床试验中心的专职人员配置要求。
 - 明确临床试验中心专职人员的职业发展路径。
 - 单独设置研究护士的编制要求，与临床护士分开计算。
 - 设置单独的研究护士职称评定标准。

4. 支撑机制

- 在现有医学教育体系中增加系统的临床研究相关课程，在住院医师规范化培训中加入临床研究相关内容，推进建立临床研究人才梯队。
- 由政府主导，联合社会各方力量共同推进中国的受试者教育，引导建立对临床试验的正确认识。
- 完善临床研究相关保险机制，为临床研究参与各方，如临床试验机构、参加临床研究的医生、护士和药师等人员以及伦理委员会成员提供有效的风险管控措施。

提升中国临床研究水平的重要性和紧迫性



临床研究体系的核心要素

临床研究指任何以人类受试者为对象(包括使用人类样本)的有责任的科学探索。广义的临床研究包括观察性研究(队列研究、病例对照研究、横断面研究等)和干预性研究(药物、治疗方法等),其目的是研究疾病发生和治疗机理,为疾病预防诊治和改善临床实践提供循证医学证据,以及判断新疗法的疗效、价值和安全性。本报告所关注的临床研究为干预性临床试验,即对人类受试者前瞻性给予一项或多项干预措施(可能包括安慰剂组或对照组),以评估干预措施对人体健康相关生物学或行为学结局影响的研究。

医药产业与人类健康和生命息息相关,因此各环节(包括基础研究、药物发现、临床试验和生产制造等)均受到监管机构的严格监督。而临床试验阶段以人类受试者为研究对象,参与方众多,其内在特点使得临床试验阶段的复杂程度和风险尤其显著。临床研究体系的核心组成要素可分为顶层设计、试验设计与执行和支撑机制三大层面。

- **顶层设计决定了国家层面的临床研究发展战略和体系设计**,由政府主导制定,需要各主要部委协作共同推进。
- **研究者团队和申办方是设计与执行阶段的核心**,负责方案设计并开展临床试验。在中国临床试验正式开始前需经监管机构批准,包括由食药监总局负责的临床试验申请审批,由伦理委员会负责的伦理审查,以及由科技部中国人类遗传资源管理办公室负责的人类遗传资源采集和收集活动的审批。试验进行过程中,参与各方还需接受各监管机构的监督和核查,保证按照临床试验质量管理规范(GCP)进行科学有效的安全试验。第三方服务机构以外包形式为研究者和申办方提供一系列试验支持服务,确保试验高效顺利进行,保证试验数据质量。
- **支撑机制是临床研究体系长期可持续发展、保证临床试验质量的基础**。人才教育与培养体系确保为临床研究提供源源不断的具备综合能力的高素质人才,持续提升研究者水平。受试者是临床研究必不可少的参与方。受试者群体对临床研究的充分了解和正确认识,是其接受并积极参与临床研究的前提和基础。完善的受试者教育体系通过宣传和引导增加受试者对临床研究的了解,是临床研究体系不可或缺的一环。



提升临床研究水平的三重意义:解决病患民生问题,提升医疗水平、建设世界一流学术医学中心的核心能力,推动创新药产业可持续发展

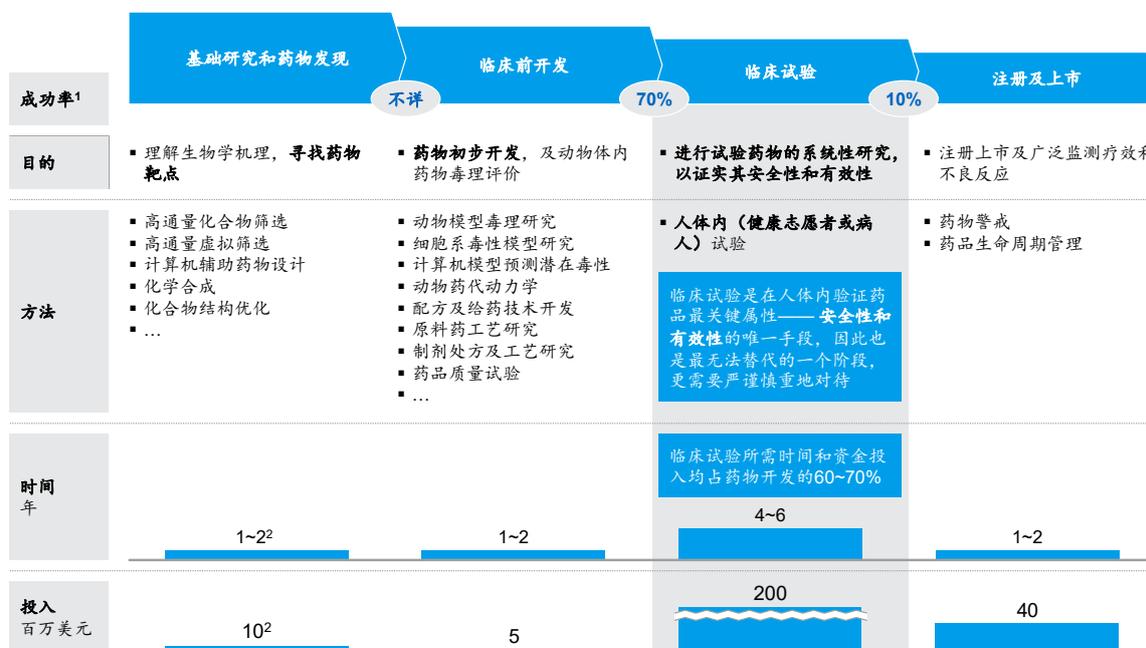
临床研究是现代医学进步的推动力,是满足人民群众对医疗健康新需求的根本民生保障。临床研究与临床医学实践高度统一,密不可分。实践出真知,临床研究源自临床医学,同时又不断探索疾病前沿,源源不断把新技术、新的医疗解决方案转化为临床医学实践。《健康中国2030》明确提出要“消除一批重大疾病危害”。对于许多重病、慢病的诊疗方

案,需要通过临床研究收集中国人群的科学数据,作为循证医学的参考,从而不断提高中国的诊疗水平。而对于许多中国高发的严重疾病(如肝癌、胃癌、食道癌和乙肝),在世界范围内缺少创新,更加需要通过中国医学工作者借助临床研究手段去探索解决方案。因此,临床研究是解决中国病患未满足临床需求、实现民生保障的重要方式。

临床研究为医疗水平提升和规范化提供能力支撑。临床研究是提升医生诊疗规范化水平的重要手段。由于经济发展不平衡、诊疗指南和临床路径不完善等历史原因,不同地区的临床诊疗实践存在较大差异。通过开展临床研究、参与临床试验,临床医生可更好地了解标准临床路径、诊疗方法以及最前沿的治疗手段,增加遵从指南的治疗经验,从而提高整体诊疗规范化水平。此外,在任何一个全球领先的医疗卫生体系中,都有一流的学术医学中心,而医疗、教学和研究是学术医学中心的三大支柱。对于中国的三甲医院而言,要实现成为一流的学术医学中心的目标,不断提高临床研究能力十分关键。

临床研究是医药创新产业的关键环节,对打造可持续发展的、具备国际竞争力的医药创新生态系统至关重要。任何健康医药领域的创新,最终要应用到人体,临床研究是不可或缺的核心环节。以创新医药产业为例,临床试验是验证药物在人体内安全性和有效性的唯一方法,也是新药研发过程中资金和时间投入最多的环节。从全球经验来看,单个药物临床试验从启动到完成一般需要4-6年,平均成本超过10亿元人民币,时间和资金投入在整个新药研发中约占70%,临床研究的重要性无可争议(图3)。要实现《健康中国2030》提出的“健康科技创新整体实力位居世界前列”,需要建设国家医药创新生态系统,必须要加强专利药等产业的创新能力,打造一批具备知识产权和国际竞争力的企业和产品,而临床研究是创新成果转化应用的必经之路。

图 3
临床试验是药物开发中最关键的阶段,也是投入资源最多的阶段



1 化合物从前一阶段进入下一阶段的成功概率
2 仅计入发现活性物质, 合成先导化合物, 先导化合物优化阶段
资料来源: 麦肯锡药物研发成功率报告(Trends in Attrition); 文献检索



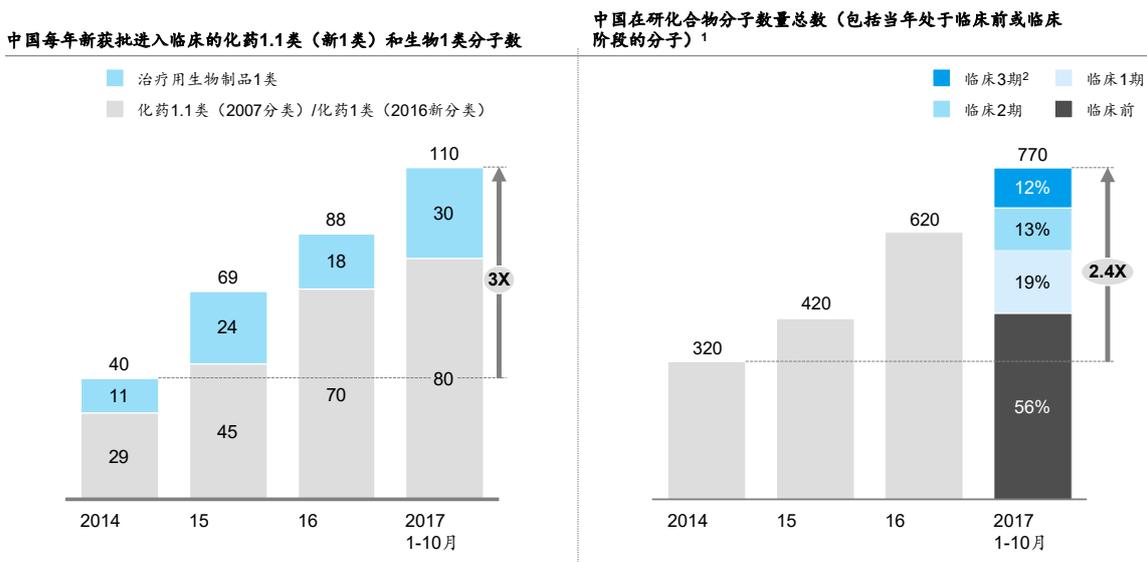
提升中国临床研究水平的紧迫性：若不及时解决临床研究环节的瓶颈问题，中国创新药产业发展进程将延缓至少五到十年

临床研究的发展已经落后于医药创新产业链其它环节。

- 在基础研究领域，在2014-16年间，中国研究者作为通讯作者在《细胞》、《自然》及《科学》杂志上发表的生物医药学科文章达到140篇；而在临床研究领域，在2014-16年间，中国研究者作为通讯作者发表于《新英格兰医学杂志》、《柳叶刀》及《美国医学会杂志》仅有29篇。由于理念、重视程度和资源投入的不均衡，临床研究水平的建设未能跟上基础研究快速发展的步伐。
- 2017年1-10月获批临床的化药1.1类（新1类）和生物1类分子数是2014年的3倍左右（图4）。相比之下，中国获得GCP（临床试验质量管理规范）认证的机构数量在2014年到2016年间却没有显著变化，而2017年新增的168家机构也基本尚未具备规模开展创新药临床试验的能力。值得欣喜的是，在2017年10月8日两办（中共中央办公厅和国务院办公厅）发布的《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》中提出临床试验机构资格认定实行备案管理，并鼓励社会力量投资设立临床试验机构。这些新的政策将有效拓展临床试验机构的数量，缓解临床资源数量不足的矛盾。但在短期内，新增临床试验机构的能力是否能够迅速满足药物研发，尤其是创新药早期研发和国际多中心合作研发的要求，还存有疑问；同时现有临床试验机构能力参差不齐，部分临床试验机构在参与注册上市临床研究或多中心临床研究的经验欠缺。

全球新兴技术趋势不断推动临床研究创新，中国需要把握机会窗。精准医学、肿瘤免疫等新兴技术，正在推动针对癌症等重症顽症的全新治疗方式；医疗大数据的逐步可及，有可能改变我们传统临床研究试验的方法；而远程医疗、人工智能的兴起，则有可能彻底改变传统就医模式。这些新技术既是对传统医学的挑战和补充，也是重大创新变革的机会。中国临床研究需要能够及时把握住这些技术趋势，实现弯道超车，成为医药创新领先国家。

图4
大量在研药物预计未来五年内会进入临床开发阶段，对临床研究资源的需求迅速增加



¹ Phmaprojects数据库记录的当年在中国处于临床前、临床I-III期的化合物数量
² 包括上市注册审评阶段

资料来源：CDE 2016年度药品审评报告；GBI；Phmaprojects

全球背景下对中国临床研究水平现状的评估



评估方法与数据指标

为了客观评估中国现阶段临床研究水平，我们选取了另外11个全球主要医药创新国家（包括美国、加拿大、英国、德国、法国、瑞士、丹麦、日本、韩国、澳大利亚和印度）进行对比。评估基于以下四项临床研究水平评价指标：

- 2014-2016年期间在该国启动的干预性临床试验总数。该数据包括研究者发起的临床试验和药企发起的临床试验，可在一定程度上反映该国开展临床研究的总体数量。数据来源以ClinicalTrials.gov为主，并参考各国独立临床试验注册平台上注册的相关临床试验数量。
- 2016年内启动的由药企发起干预性药物临床试验中一期临床试验的数量（不计入生物等效性试验）。该数据一定程度上可反映该国药物临床研究的创新程度，及药企对该国一期临床试验能力的接受程度。数据来源以ClinicalTrials.gov为主，分析了标明为一期的临床试验，并去除生物等效性试验等。
- 2016年内启动的由药企发起的干预性药物临床二期和三期试验中，国际多中心临床试验的总数（即试验包括该国以及至少一个其它国家）。该数据可反映该国临床研究国际化的程度。数据来源以ClinicalTrials.gov为主，分析了所有临床试验的参与国家。
- 按照通讯作者所属国家统计的，2014-2016年内发表在《柳叶刀 (Lancet)》、《新英格兰医学杂志 (NEJM)》及《美国医学会杂志 (JAMA)》主刊上发表的“研究报告 (Articles)”的数量。该数据表现了各个国家研究者的临床研究水平和国际影响力。数据来源为Web of Sciences中各国在这三个杂志上的发表文章数量，针对通讯作者所属国家进行统计。同时也参考了各国在《自然 (Nature)》、《科学 (Science)》及《细胞 (Cell)》上发表的论文数量，来比较各国在生物医学领域的基础研究与其在临床研究中的相对水平。

最后，我们将每一项指标中绝对数量最高的国家定为该项得分100分，其它国家该项得分 = (该国家数量/排名第一国家的数量) × 100，总得分为四项指标的平均值。



评估结果

- 基于这四项广泛采纳的临床研究水平评价指标和维度，中国当前的临床研究总体水平在世界创新领先国家中排名第九，在亚洲位列日本和韩国之后(图5)。而美国在各项中的绝对数量都排名第一，其它国家的各项得分与总得分也基本上呈现比较统一的排名趋势。

图 5
全球主要医药创新国家临床研究水平总体评估

表中数字为指数：每项评估中绝对数量最多的国家（第一名）设为总分100分，其它国家的得分为该国数量/第一名的数量*100

	第1名 美国	第2名 英国	第3名 德国	第4名 加拿大	第5名 法国	第6名 澳大利亚	第7名 韩国	第8名 日本	第9名 中国	第10名 瑞士	第11名 丹麦	第12名 印度
临床试验总数 2014-2016年在该国启动的干预性 临床试验数量	100	23	23	23	23	11	18	11	22	6	7	3
一期临床试验数量¹ 2016年启动的干预性药物临床试 验中一期临床试验数量	100	50	37	18	21	21	24	27	17	6	5	0
国际多中心临床试验 (MRCT)数量 2016年启动的药企发起的干预性 药物临床二期和三期试验中MRCT 的数量	100	59	68	62	49	34	29	24	4	14	15	4
高水平临床研究成果 2014-2016年发表在JAMA、 Lancet及NEJM杂志上的文章数量	100	38	7	10	9	9	0	2	3	7	2	1
临床研究总体水平	100	42	34	28	25	19	18	16	12	8	7	2

1 不包含生物等效性试验等用于仿制药研发的试验

资料来源：ClinicalTrials.gov；ANZCTR数据库；Asuno Shinyaku数据库；CTRI数据库；DKRS数据库；Health Canada's Clinical Trials Database；EU Clinical Trials Register；UK Clinical Trial Gateway；韩国CRIS数据库；Web of Science数据库；GBI Metrix数据库

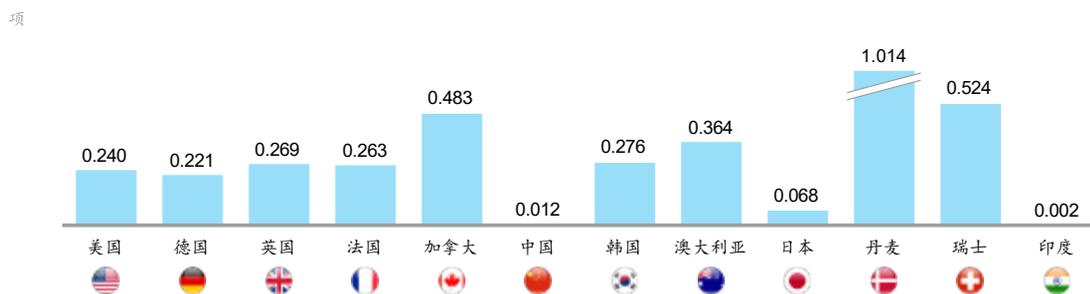
- 中国开展的临床试验总量在这些国家中处于中等位置(图6)，但是创新程度较高的一期临床试验数量及中国临床试验机构参与的国际多中心临床试验数量偏低(图7,图8)，反映了中国的药物临床研究整体水平和能力与其它领先国家仍有一定差距。
- 相比基础研究的蓬勃发展，现阶段临床研究的成果还比较薄弱(图9)。中国一直以来对基础科学研究的发展非常重视，近年来又有大量生物医学海归人才的回归，因此中国在顶尖基础研究生物医学杂志发表的论文数量不断提升，2014-2016年发表在《自然》、《科学》和《细胞》上面的生物医学相关论文数量在全部12个国家中排名第4，仅落后于美国、英国和德国。但是以临床研究为主的杂志《柳叶刀》、《新英格兰医学杂志》及《美国医学会杂志》上发表的文章数量与其它国家相比仍处于比较落后的位置，在12个国家中排名第9。

图 6
临床试验总数：中国与其它领先国家相比处于中等水平

2014-2016年启动的干预性药物临床试验数量¹



临床试验数量/每万人口

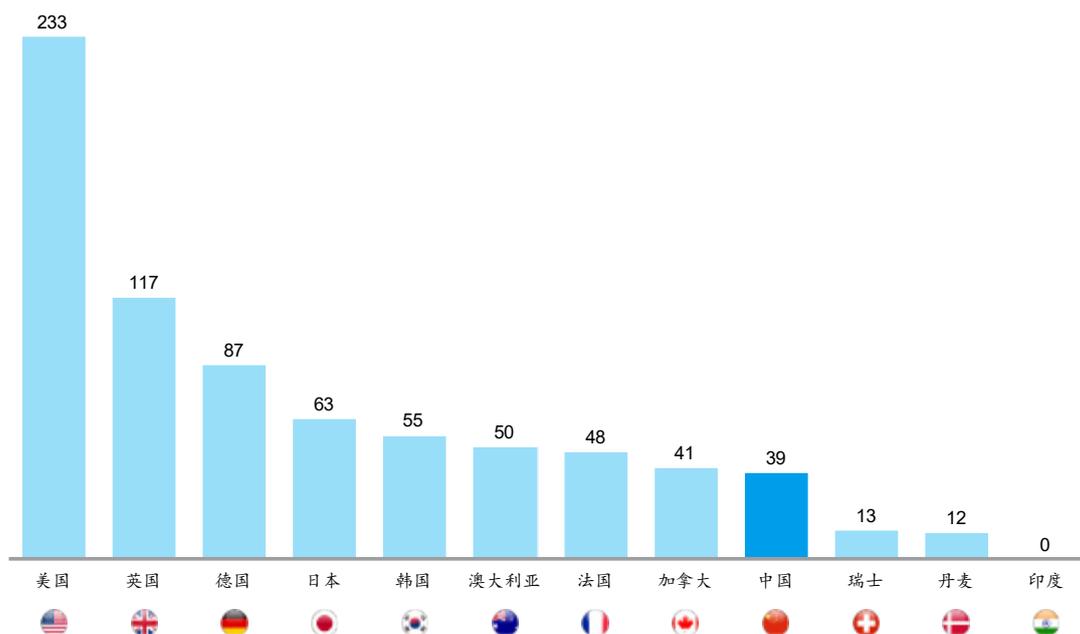


¹ 部分国家在ClinicalTrials.gov注册的于2014-2016年启动的干预性药物临床试验数量

资料来源：ClinicalTrials.gov；World Bank

图 7
一期临床试验数量：中国总量偏低

2016年启动的干预性药物临床试验数量中一期临床试验数量¹

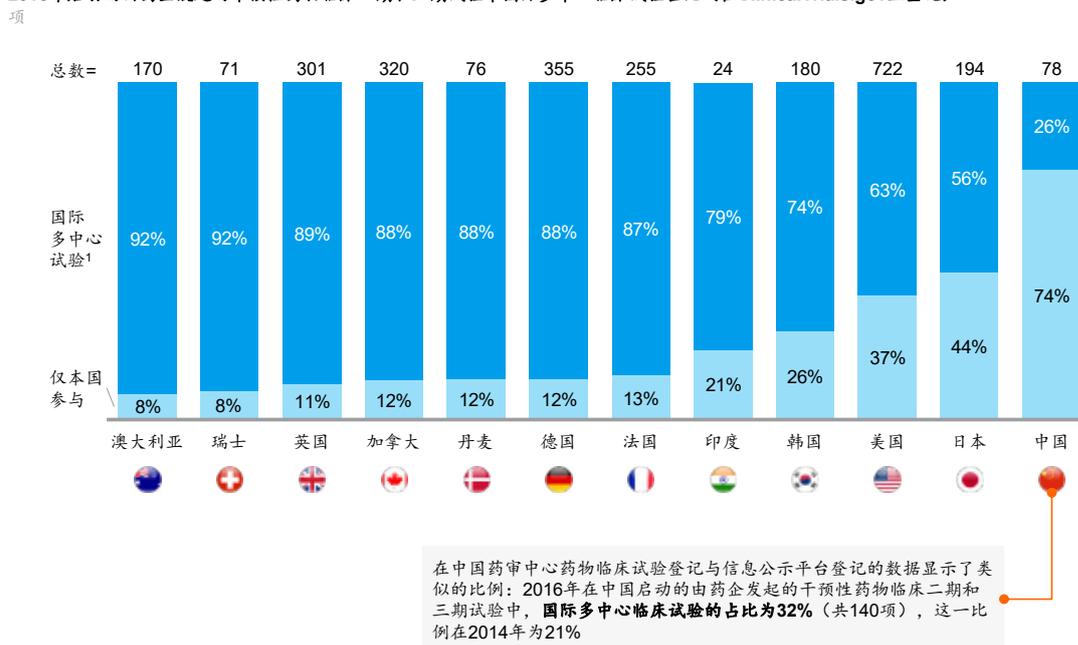


¹ 不包括生物等效性试验

资料来源：ClinicalTrials.gov；Health Canada's Clinical Trials数据库；Asuno Shinyaku数据库

图 8
国际多中心临床试验: 在中国临床试验总数中比例偏低, 近年来逐步提升

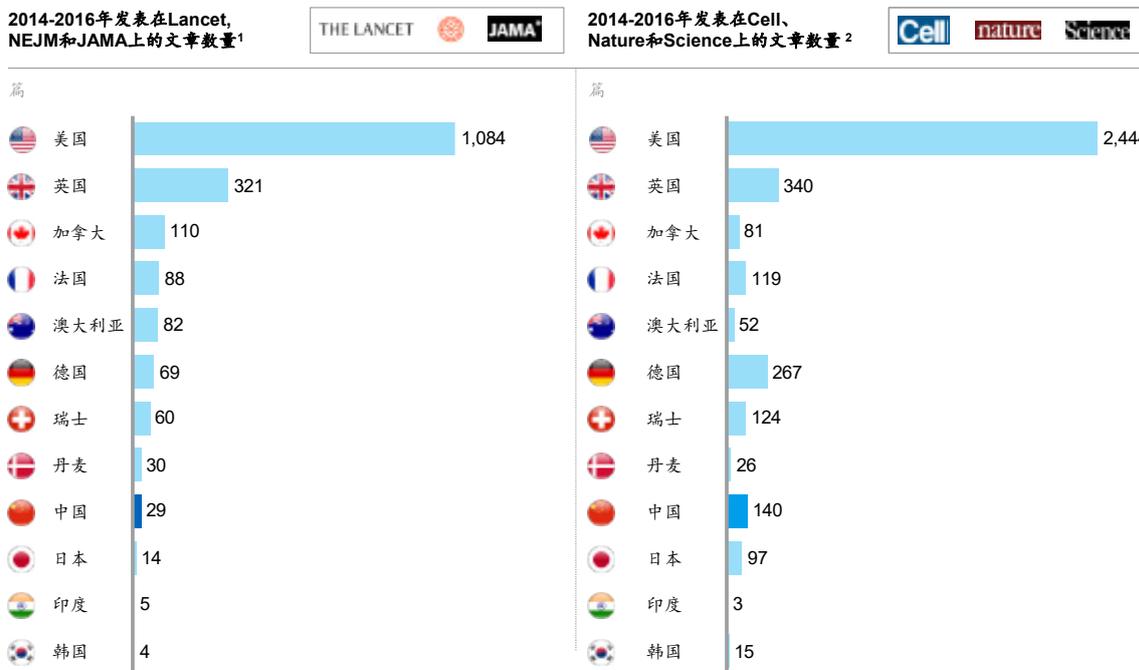
2016年启动的由药企发起的干预性药物临床二期和三期试验中国际多中心临床试验占比 (在ClinicalTrials.gov上登记)



1 定义为除本国外还有其它国家临床试验机构参与的临床试验

资料来源: ClinicalTrials.gov; GBI Metrix数据库

图 9
高水平临床研究文章: 中国临床研究文章数量相比其它国家较少, 相比中国基础研究文章也偏少



1 按照通讯作者所在国家统计, 文章仅计入主刊物“研究论文”(Articles)的数量; 2 Nature及Science中只计入生命科学领域相关文章

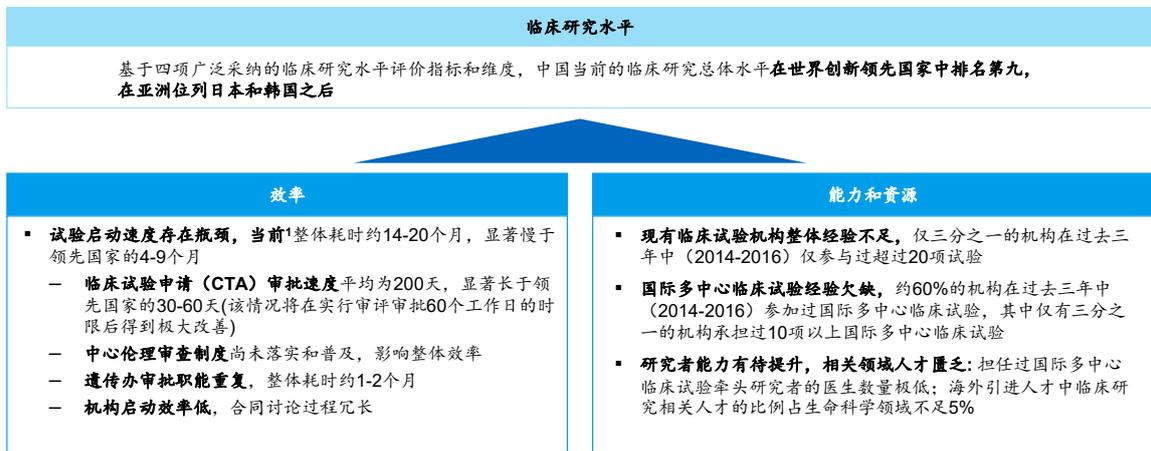
资料来源: Web of Science; 小组分析



评估结果的驱动因素

除了数据上的直接表现，我们还深入研究了产生这些差距的驱动因素：临床试验的启动效率偏低，临床研究能力和资源不足(图10)：

图 10
中国临床研究水平的两大驱动因素



¹ 未实施临床试验申请默认制60个工作日的情况下

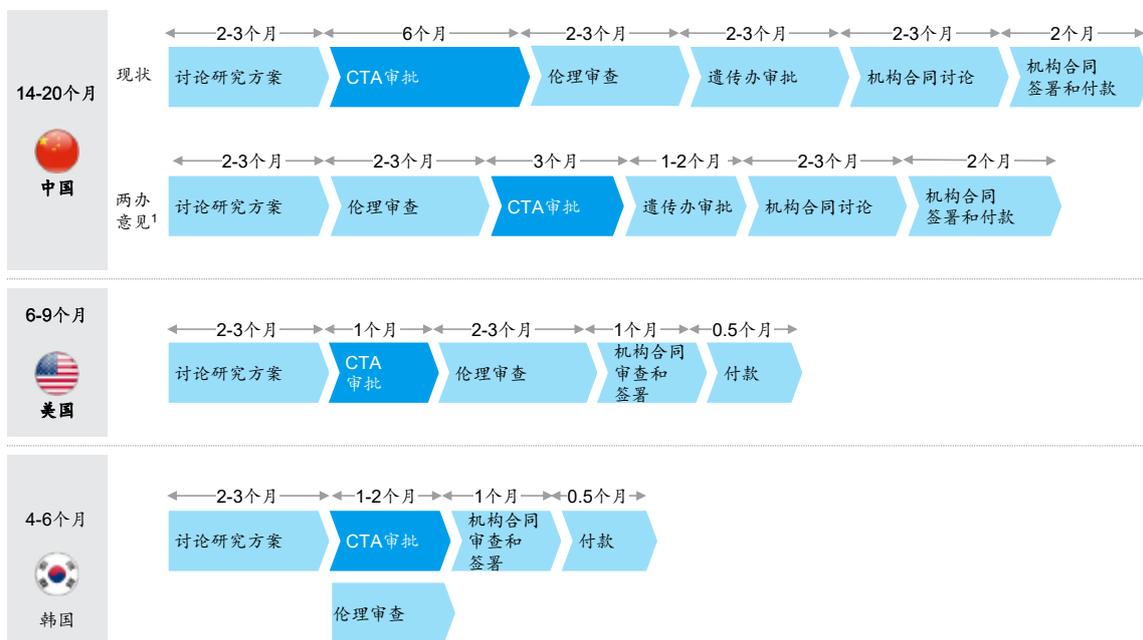
资料来源：药物临床试验登记与信息公示平台；食药监总局；专家访谈

1. 中国临床试验启动速度存在瓶颈

- 首先，中国临床试验整体启动速度显著慢于其它国家。在未实施临床试验申请默认制（审评审批时限60个工作日）的情况下，我国药品临床试验的平均启动时间约需要14-20个月(图11)。从开始提交临床试验申请，到真正开始临床试验、病人入组，在中国需要经历临床试验申请审批、伦理审查、科技部遗传办遗传资源审查及临床试验机构合同讨论、签署等步骤，每一步都有待优化和加速。美国整体需要6至9个月的时间，韩国仅需要4至6个月。
- 自2015年开始的药审改革已经极大优化了中国药品监管环境，相比改革前药物临床申请的审批已经大幅加速。2017年10月以来，《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》、《药品注册管理办法（修订稿）》征求意见稿、以及科技部办公厅《关于优化人类遗传资源行政审批流程的通知》等一系列新的政策有望进一步缩短各环节时间。首先，在未来实行临床试验申请默认制（即受理临床试验申请达到60个工作日规定期限后，食品药品监管部门未给出否定或质疑意见视为同意开展临床试验）的前提下，临床试验申请的审评审批所需时间将和国外基本持平(图12)。而遗传办审批时间相比现阶段的2-3个月时间将缩短到1-2个月。
- 中国伦理审查的时间没有法规规定时限，现阶段的伦理审查时间由各药物临床试验机构的相关伦理委员会掌握，在访谈中的调查表明，单个伦理审查所需时间为2至3个月，虽然平均时间与其它国家的差距不大(图13)，但是在多中心临床试验中，中国伦理委员会基本上需要各自单独审查，协作审查和中心审查制度尚未完全推广，存在重复审查的情况，也一定程度上影响了临床试验的启动。新的一系列政策提出在多中心临床研究

中,由组长单位进行伦理审查,参与合作的临床机构认可组长单位伦理审查的,不需要再次进行伦理审查。但是,这种中心伦理审查制度的广泛实施仍需要一段时间来完成。

图 11
临床试验启动阶段的时间表



1 2017年10月8日中共中央办公厅及国务院办公厅印发的《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》；2017年10月23日食药监总局发布《药品注册管理办法（修订稿）》；2017年10月26日科技部办公厅《关于优化人类遗传资源行政审批流程的通知》

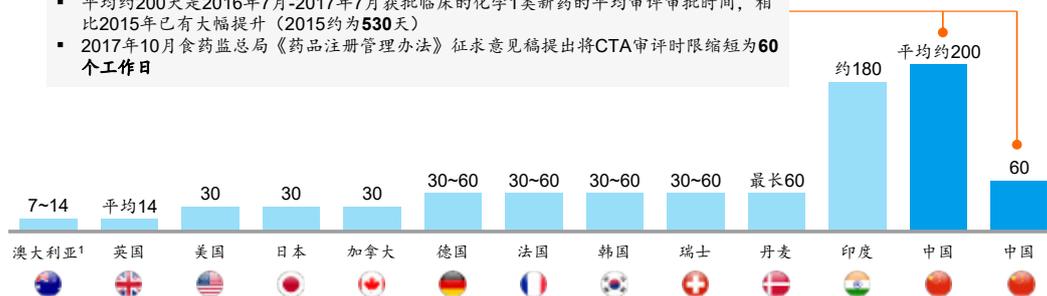
资料来源：FDA；食药监总局；KoNECT；专家访谈；文献检索

图 12
临床申请审批：速度已大幅提升，未来有望进一步缩短

新药临床 (CTA) 申请审批时间

天

- 平均约200天是2016年7月-2017年7月获批临床的化学1类新药的平均审评审批时间，相比2015年已有大幅提升（2015年为530天）
- 2017年10月食药监总局《药品注册管理办法》征求意见稿提出将CTA审评时限缩短为60个工作日



1 澳大利亚采用备案制，澳大利亚药品管理局 (TGA) 对临床试验方案不进行审评，备案前需获得伦理委员会批准通过

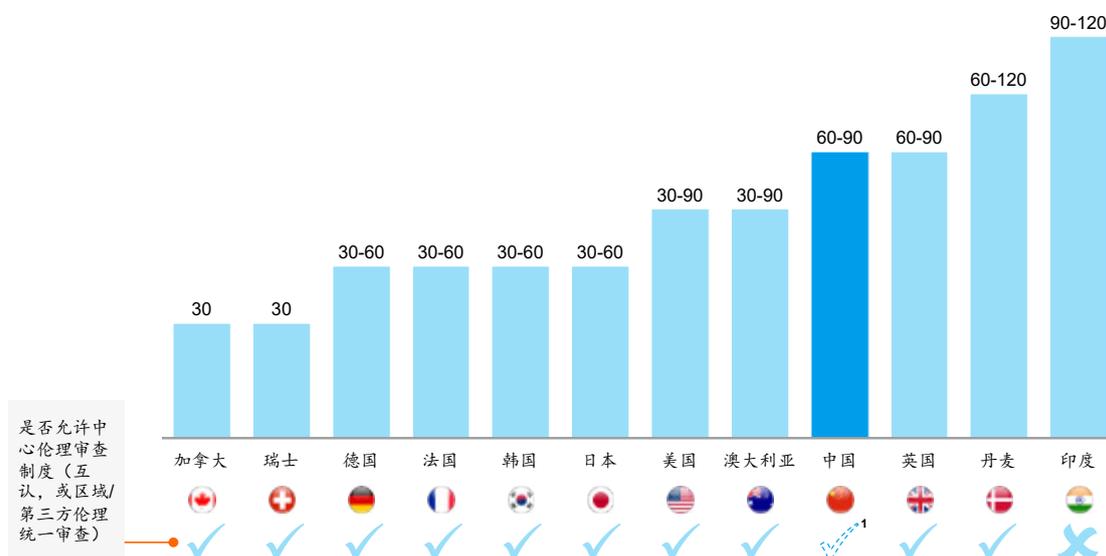
资料来源：澳大利亚药品管理局 (TGA)；英国MHRA；美国FDA；日本PMDA；加拿大Health Canada；EFGCP Report (德国，瑞士)；韩国KoNECT；瑞士Swissmedic；丹麦Lægemedelstyrelsen；法国ANSM；中国食药监总局；GBI；文献检索

图 13

单一伦理委员会伦理审查时间：中国与其它国家差别不大，但是中心伦理审查制度或区域/第三方伦理委员会等灵活审查机制发展不完善

伦理委员会对临床试验方案审查平均时长 (2016年)

天



1 《药物临床试验伦理审查工作指导原则》中允许多中心临床试验中的伦理委员会协作审查，但实际采用协作审查的案例仍较少

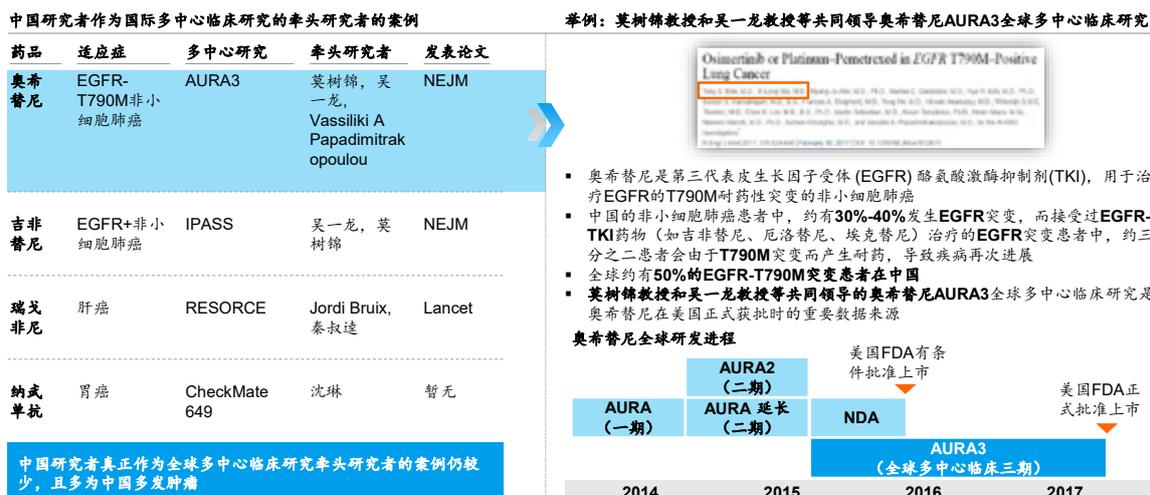
资料来源：澳大利亚药品管理局 (TGA)；美国FDA；日本PMDA；加拿大Health Canada；韩国KoNECT；EFGCP The Procedure for the Ethical Review of Protocols for Clinical Research Projects in Europe and Beyond；中国食药监总局；GBI

2. 临床研究能力存在差距

- 毋庸置疑，中国临床研究者的能力在过去十年中显著提升，已有诸多中国研究者在全球多中心临床研究中，尤其是中国多发疾病研究中作为牵头研究者，发挥了巨大的作用 (图14)。但是在创新药的关键临床试验中，仍有一定差距 (图15)。
- 通过对美国FDA的近三年首创新药 (First-in-Class) 多中心关键性研究 (Pivotal Study) 牵头研究者 (Leading PI) 的分析，我们发现其中中国研究者的身影鲜见，牵头研究者主要集中在欧美发达国家。这一情况的原因可能包括：跨国药企早期研究集中在欧美地区，以欧美人种为主，中国极少被加入到创新药关键研发阶段中；历史上中国临床研究审批速度较慢，难以赶上国际关键性研究速度要求；中国研究者平均研究能力还有一定差距，也在一定程度上反映了中国临床研究环境和研究者的能力仍未在国际上得到广泛认同。
- 未来GCP认证放开后，可以开展临床试验的机构数量总量有望满足需求，但是高水平临床试验机构总量仍较少。通过对国家食药监总局药品审评中心药物临床试验登记与信息公示平台上公布的临床试验信息的分析，我们发现有三分之二的机构在过去三年中仅参与过不超过20项试验，同时仅34%的机构在过去三年中承担过10项以上国际多中心临床试验。由于该数据库仅公布注册用途的临床试验，这个分析可能低估了部分机构开展的临床试验数量，但凸显出的问题是药物临床试验机构的水平和经验确实参差不齐的情况 (图16)。

图 14

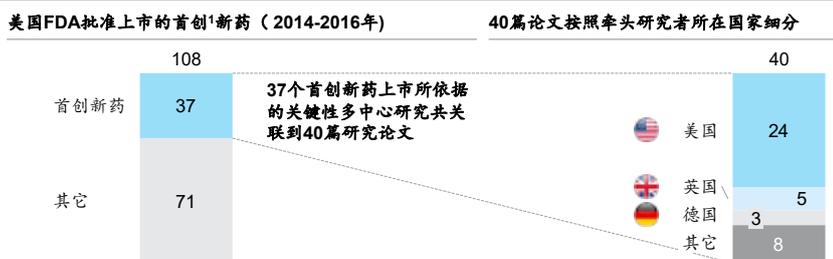
中国研究者在全球多中心临床试验中（尤其是中国多发肿瘤临床研究）作为牵头研究者（Leading PI）的案例



资料来源：药审中心《药物临床试验登记和信息公示平台》；Clinicaltrials.gov；文献检索；专家访谈

图 15

近三年首创新药（First-in-Class）多中心关键性研究（Pivotal Study）牵头研究者（Leading PI）中鲜见中国研究者

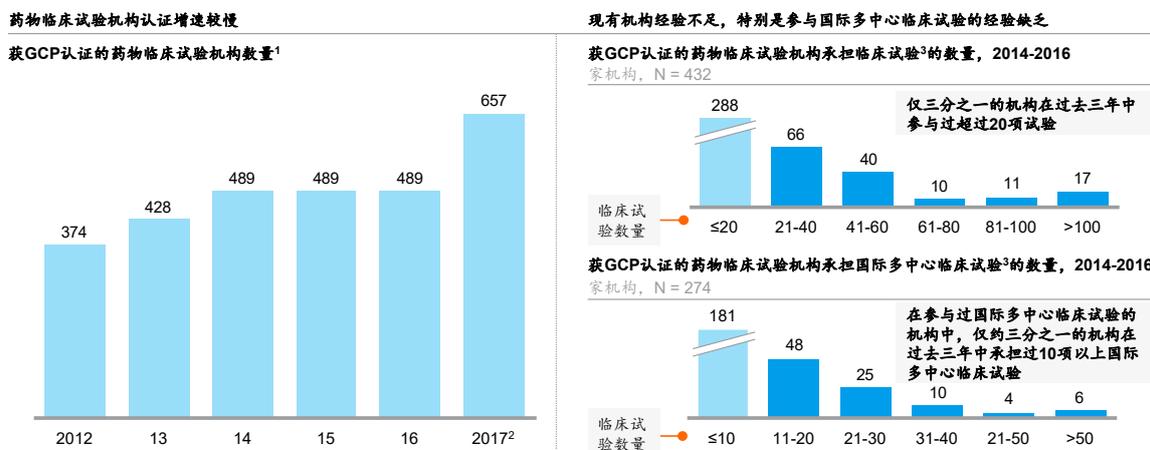


1 美国FDA新药上市报告中定义的具有新的作用机理的药品
2 包括法国，瑞士，西班牙，荷兰，澳大利亚，希腊，俄罗斯，比利时

资料来源：FDA Novel Drug Approval年度报告；FDA Drug Trials Snapshot；Clinicaltrials.gov；Pubmed；文献检索

图 16

临床研究机构整体数量近几年增速缓慢，高水平机构资源稀缺



1 截至2017年10月底，经首次认证的药品临床试验机构累计数量，未去除首次认证过期后没有获得重新认证的机构
2 截至6月份数据，2017年新增2批次首次认证机构，分别于5月15日和5月19日公示
3 I-III期

资料来源：2012-2016年度中国药品审评报告；药物临床试验登记与信息公示平台；食药监总局；GBI

中国临床研究体系的深层次挑战和具体建议

顶层设计

临床研究体系的顶层设计决定了国家层面的临床研究发展的**目标和战略**，包括阶段性发展目标 and 相应实施路径。顶层设计也应明确政府各部门在过程中所起到的作用，进而通过跨部委协调机制确保战略的有效实施。此外，社会各界对临床研究的**理念认识**以及战略实施所需要的**体系设计**也是顶层设计的**关键要素**。

1. 当前挑战：社会各界缺乏对临床研究重要性的正确理念，尚未建立起完善的临床研究体系和网络



顶层设计缺乏对临床研究的重视

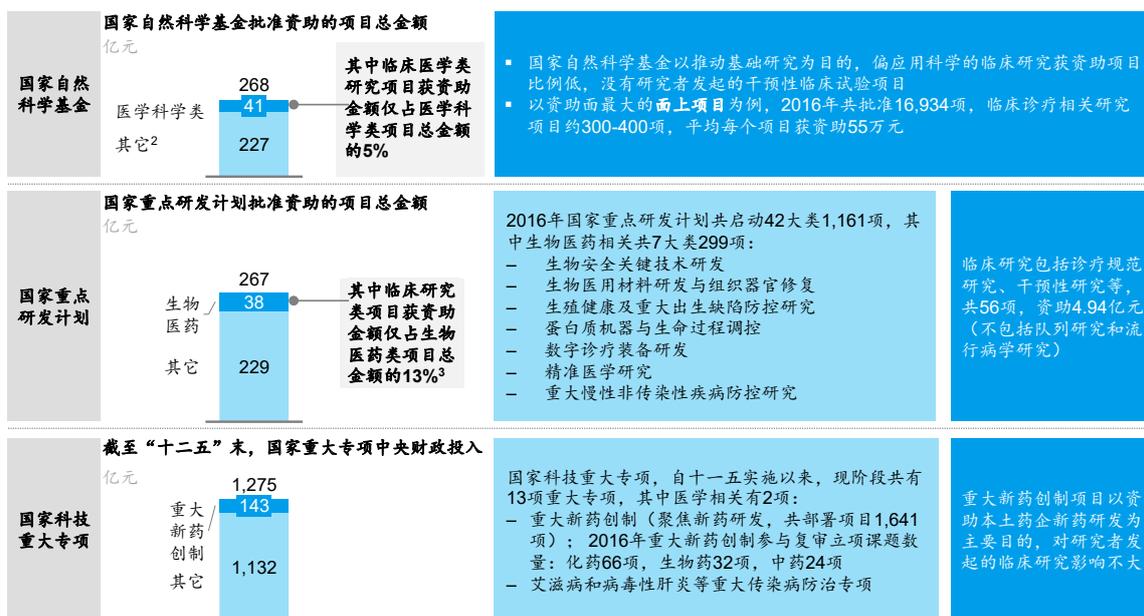
为推动中国医疗水平和医药产业的发展，深化医药卫生体制改革，国务院出台了《“健康中国2030”规划纲要》、《“十三五”深化医药卫生体制改革规划》、《“十三五”卫生与健康规划》、《“十三五”国家科技创新规划》、《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》等一系列国家层面的政策规划。为确保战略的落地实施，国务院设立了医改办，促进跨部委协作，推进重点工作的实施。2017年7月，由科技部牵头联合卫计委、军委后勤保障部和食药监总局，修订和制定了《国家临床医学研究中心五年（2017-2021年）发展规划》、《国家临床医学研究中心管理办法（修订）》和《国家临床医学研究中心运行绩效评估试行办法》等文件，首次评估了中国临床研究水平发展的现状，提出了未来五年的短期发展目标和支撑机制，初步体现了顶层设计层面对临床研究发展的重视。

过去15-20年对医学科学领域的政府资金支持“重基础、轻临床”，对于临床研究的资金支持力度显著不足。通过分析“十一五”至“十三五”期间国家自然科学基金、国家重点研发计划和国家科技重大专项等国家级科研基金的发放情况，我们发现，2016年国家自然科学基金批准资助的医学科学相关的课题中，95%的课题为基础医学类，仅5%用于支持临床研究。同样，2016年国家重点研发计划启动生物医药相关项目共7大类299项，其中仅13%用于临床研究。而对医药创新产业起到重要推动作用的“重大新药创制”科技重大专项，对研究者发起的临床研究没有支持。因此，国家级科研基金对临床研究，尤其是研究者发起的干预性临床试验的支持力度显著不足（图17）。

图 17

国家级科研基金¹对临床研究（尤其是研究者发起的干预性临床试验）的支持力度显著不足

2016年各大类国家科技计划对临床研究的支持分析



1 十三五开始，国家级科技计划整合为五大类科技计划（专项、基金等）：国家自然科学基金、国家重点研发计划、国家科技重大专项、技术创新引导专项和基地和人才专项；其中技术创新引导专项和基地和人才专项尚未启动实施
 2 其它学科包括数理科学、化学科学、生命科学、地球科学、工程与材料科学、信息科学管理科学
 3 其它包括生物研究、基础医学研究、诊断技术、新医学材料、诊疗设备开发、数据库建立、队列研究（12项，3.8亿元）、流行病学研究（2项）等
 资料来源：科学基金共享服务网；国家自然科学基金委员会；国家科技管理信息系统公共服务平台；国家科技重大专项

此外，临床研究项目的研究设计日益复杂，出现以前瞻性、随机对照、多中心、大规模、长期随访的队列等为主要特征的新模式，并且大规模临床研究项目通常具有合作单位多、项目周期长及整体投资大等特点，与基础研究课题差别明显。当前的基金管理和考核方式对临床研究的特点考虑不足，不符合临床研究的规律。例如，国家自然科学基金对合作研究单位数量上限有限制，如面上项目、重点项目、重大项目及重大研究计划项目都要求合作研究单位不能超过2个。2017年重点研发计划“重大慢性非传染性疾病预防研究”指南中规定的参与单位不能超过10家，与临床研究，尤其是大规模多中心临床研究的特点相违背。国家自然科学基金项目支持时间基本在2-5年，2017年重点研发计划“重大慢性非传染性疾病预防研究”指南中支持年限为4年（2017-2020年），对于周期较长的临床研究，尤其是慢性病和国际多中心研究来说，时间跨度上可能无法满足。从资助规模上看，2016年国家自然科学基金项目面上项目平均资助金额为50-60万元，2016年重点研发计划临床研究项目获得资助基金约为800万元，以上金额对于多中心临床研究，尤其是国际多中心临床研究来说，难以满足资金需求。

目前各部委之间临床研究法律法规之间的一致性也有待提高。例如，在食药监总局推动药品审评审批制度改革、加快创新药审评审批的背景下，科技部遗传办要求开展人类遗传资源国际合作活动应当经遗传办批准，且需要在获得临床试验批件和伦理委员会批准后提交申请，显著延迟了临床试验启动的速度。又例如，为鼓励药品医疗器械创新，食药监总局2017年第53号公告鼓励中心伦理委员会制度，逐步推进伦理审查互认，但同时卫计委《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》要求参与机构的伦理委员会应当对本机构参与的研究进行伦理审查。在2017年10月两办的《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》要求各部委强化协作配合，在未来有望加强各部委之间的协调工作，共同推进改革，推进临床研究发展。

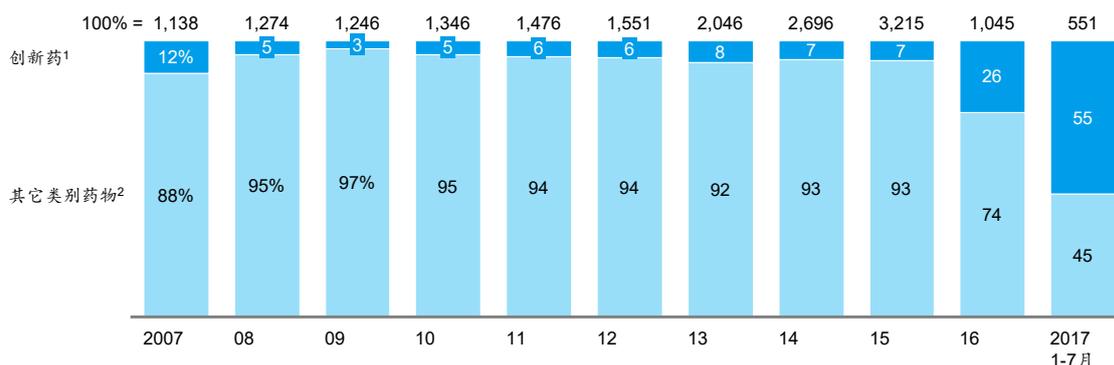


社会各界尚未建立起对临床研究价值和重要性的正确理念

对于研究者来说，中国医药产业长期以仿制药研发和生产为主，早期的临床试验绝大部分是仿制药上市申请所要求的注册临床试验，即验证性临床试验和生物等效性试验。这类试验风险相对可控，方案设计简单，药物有效成分的安全性和有效性数据充分，不太涉及对医学新知的探究。此类试验的大量开展导致部分研究者没有建立起对临床试验意义和风险的**正确认识和敬畏之心**，甚至认为临床试验只是为了产生数据应付上市审批。近年来，药审中心受理的创新药临床试验比例迅速增加（图18）。创新药（特别是首次人体试验）的临床试验风险高，不确定性大，需要通过严谨巧妙的试验设计和详实的数据收集分析得出安全性有效性结论，并通过密切的监控确保受试者安全。研究者过往对于临床试验根本目的的不正确的认识在未来需要彻底转变，才能保证高质量地开展创新药临床研究。

图 18
临床试验申请中创新药所占比例不断提高

食药监总局药审中心受理的临床试验申请数量项



1 创新药包括化药1.1类（2016新分类1类），生物药1类
2 包括除1类新药之外的其它类化药、生物药及中药临床试验申请
资料来源：食药监总局；GBI数据库

此外，受制于现行医生职称考核标准的要求，以及科研成果的评价方式，研究者对**基础研究和临床研究的认识和重视程度也存在偏差**。由于部分基础研究周期短、投入小、较易发表学术文章，医生往往存在“重基础研究、轻临床研究”的情况。相比之下，高水平临床研究，特别是大样本随机临床试验，往往需要较大规模资金支持，试验开展周期长，对于研究者和支持团队的要求也更高。且由于参与人员众多，部分研究参与者很难作为第一作者或通讯作者发表高水平学术文章，甚至在文章中署名的机会也较少，难以满足职称晋升所要求的文章发表数量，因此研究人员普遍参与积极性不高。

从受试者角度来看，公众对于临床试验的**医学价值和社会意义、受试者权益、临床试验的客观风险等问题缺乏正确认识**，最终影响了中国受试者参与临床试验的意愿和程度。造成这种现状的原因，一方面是由于客观正面宣传的缺失，食药监总局、临床试验注册中心和医院等权威机构对临床试验价值和意义的介绍和宣传形式单一，对公众的教育力度不足；另一方面，部分媒体对行业内的不规范现象的报道不够客观，存在夸大事实的现象，

将受试者塑造成“牺牲品”、“小白鼠”，而相应的客观正确的报道内容较少，也使得公众对临床研究的认知被负面印象主导。



尚未建立起完善的临床研究体系，鼓励并支持开展临床研究

完善的临床研究体系中，应当具备层次分明、定位清晰的临床研究中心体系和网络，分工明确，协作顺畅。目前，由于前期在临床研究环节的战略部署不足，导致**临床研究中心体系建设滞后**；资源高度分散、缺乏整合；组成单一，且多集中在一线城市的大型三甲医院；中心之间协作不顺畅，尚未形成高效运转协同发展的研究网络。

有效的激励机制可以让医院和医生重视临床研究，并且使医生有动力、有资源和有空间开展临床研究。目前中国**尚未建立起有效的医院和医生激励机制**，鼓励和支持研究者开展临床研究，主要问题体现在以下方面：

- **在医院的等级和专科评定标准中**，临床研究所占比重极低。《三级综合医院评审标准》中，总计636项条款中仅2条涉及临床试验，占比仅0.3%。国家临床重点专科评估中仅肿瘤和药学科涉及临床试验相关指标。《肿瘤科国家临床重点专科建设项目评分标准》共900分，临床试验占25分。此外，卫计委尚未认可药物临床试验机构作为医院专科能力的体现，也没有相应评估标准。
- 卫计委及地方卫生行政部门对**公立医院及医院负责人的绩效考核指标体系**中，并不涉及临床试验完成量和水平；同时，科研相关指标在评定过程中对临床试验完成情况的认可度不高，如国家临床重点专科的认定、卫技人员科研项目成果的认定等。
- **在职称评定中**，人社部和卫生行政部门对于医生主要考量工作完成情况和科研成果，往往将文章发表作为主要甚至唯一的科研成果指标，对承担和参与临床试验的情况认可度不高。对于研究者团队其它成员如研究护士，虽然有部分医院开始单独设立研究护士岗位和编制，但在职称评定方面，国家缺乏专门的职称体系和评定标准，根据现有标准，研究护士相比临床护士不具备晋升优势。
- **医院的员工绩效考核中**，承担临床试验所占用的时间不被计入绩效考核体系，无法代替诊疗任务和指标。临床试验服务费缺乏明确的标准和透明的流程，各医院临床试验分配机制差异较大，部分医院和机构所收取的管理费比例过高，服务费分配机制不完善不透明，造成部分研究者团队成员无法获得合理报酬。

2017年10月，中共中央办公厅和国务院办公厅印发《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》中提出：“支持临床试验机构和人员开展临床试验。支持医疗机构、医学研究机构、医药高等学校开展临床试验，将临床试验条件和能力评价纳入医疗机构等级评审。对开展临床试验的医疗机构建立单独评价考核体系，仅用于临床试验的病床不计入医疗机构总病床，不规定病床效益、周转率、使用率等考评指标。鼓励医疗机构设立专职临床试验部门，配备职业化的临床试验研究者。完善单位绩效工资分配激励机制，保障临床试验研究者收入水平。鼓励临床医生参与药品医疗器械技术创新活动，对临床试验研究者在职务提升、职称晋升等方面与临床医生一视同仁。”这在国家政策层面对临床试验体系建设提出了方向，需要由卫计委牵头，出台和落实具体操作层面的法规和制度，真正做到临床研究体系的完善和可持续发展。

2. 国际案例：日本、韩国等国家在政府合理政策引导和体系建设支持下，实现了临床研究水平的显著提升

1. 日本

在整个20世纪90年代，日本因为监管体系、临床研究基础、创新药定价等方面的原因，新药研发数量逐年下滑。至1999年日本每年的临床申请数量和新药上市数量已经降为90年代最高水平的一半左右。具体到临床研究体系，主要的挑战包括基础研究优势向实际应用转化的能力薄弱，临床医学创新成果的国际竞争力不足，临床研究体系的整体效率低下，且民众对临床试验的认识和接受程度也不高。

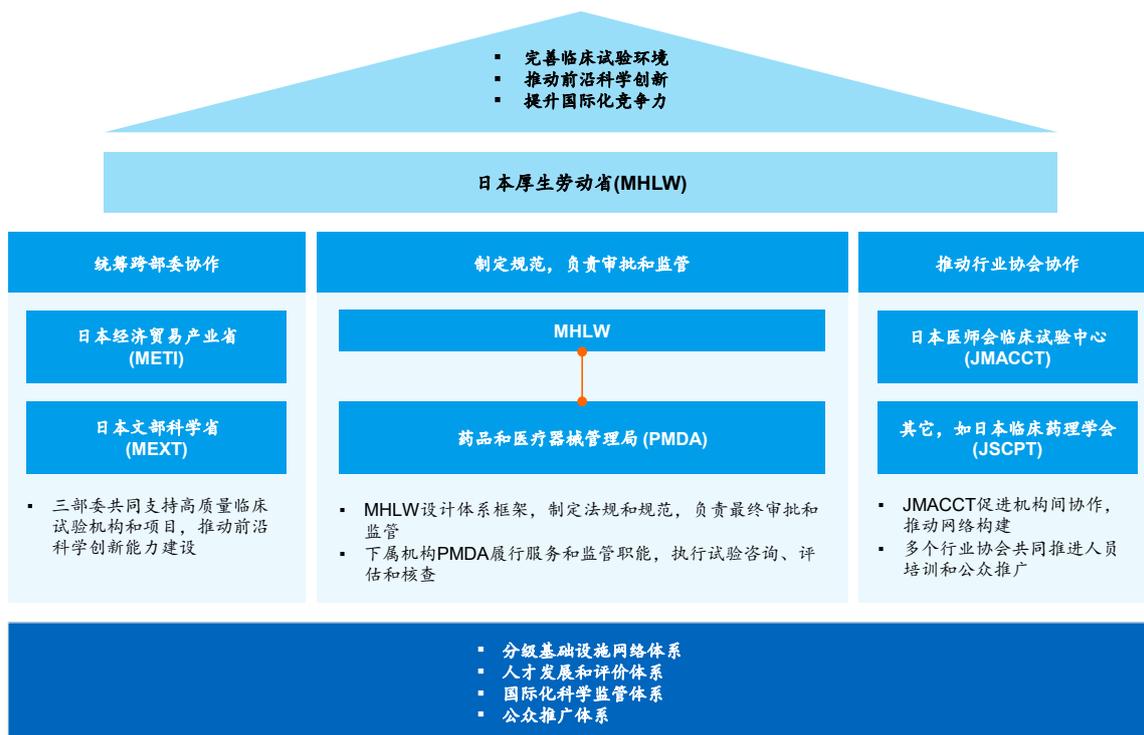
为了应对这些挑战，日本政府中负责医疗卫生和社会保障的厚生劳动省牵头开始进行一系列改革，并在过程中起到了决定性作用（图19）。在体系建设方面，为了改善临床研究环境，推动前沿科学创新，重新激发日本医药产业的创新活力，厚生劳动省与文部科学省于2003年启动《临床试验激活三年计划（03-06）》，提出了全面改善临床试验环境、接轨国际临床试验标准的目标。2007年，借助改革的良好势头，日本政府又出台了《临床试验激活五年计划（2007-12）》，通过加强临床研究基础设施建设、根本上提升人员素质和保障以及增加国际多中心临床试验的贡献率等一系列举措，全面提升临床研究水平。

在监管审批方面，为了扶持前沿创新产品研发，提升国际创新影响力，厚生劳动省下辖的药品和医疗器械管理局（PMDA）分别在2009年和2015年两次制定《国际化战略》。厚生劳动省也于2014年出台《先驱计划》。其中，“先驱认证系统”通过强化咨询和加速审批，推动本国创新医药产品的临床应用；“未获批药物快速授权计划”鼓励积极开展满足特定条件下在欧美未获批药物的临床试验。

与此同时，厚生劳动省还积极借助行业协会的力量，如日本医师会临床试验中心（JMACCT）和日本临床药理学会（JSCPT）等，促进临床研究机构间协作，推动网络构建，推进人员培训和公众推广等。

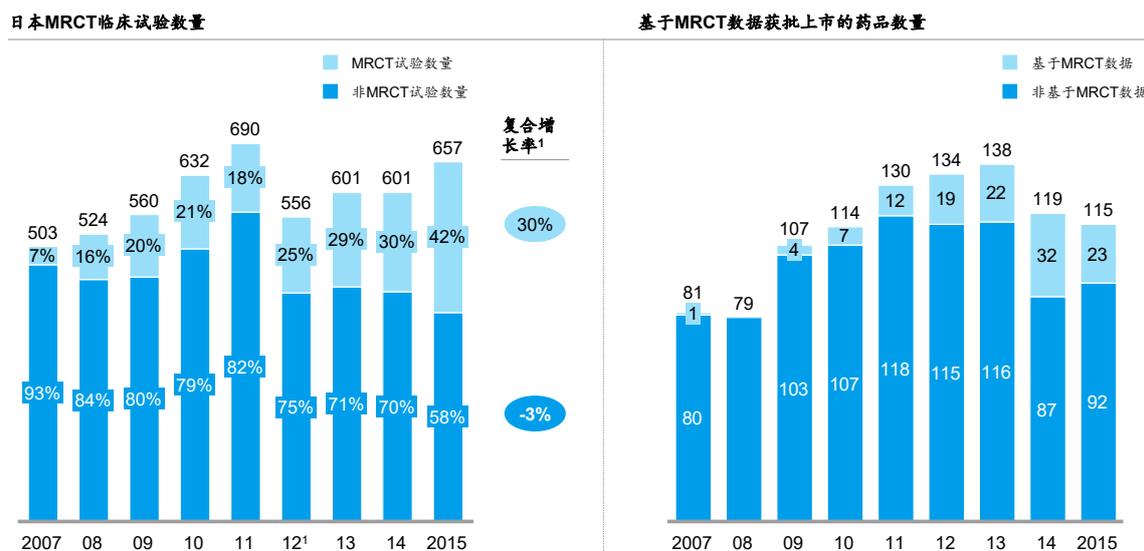
这一系列举措成效显著。日本的多中心临床试验（MRCT）数量自2007年以来增长显著，年均复合增长率高达30%，基于MRCT数据获批上市的药品数量也迅速上升（图20）。

图 19
日本临床研究体系顶层设计



资料来源: MHLW; PMDA; JMACCT; JSCPT; 文献搜索

图 20
日本国际多中心试验数量迅速上升, 新药研发成果显著



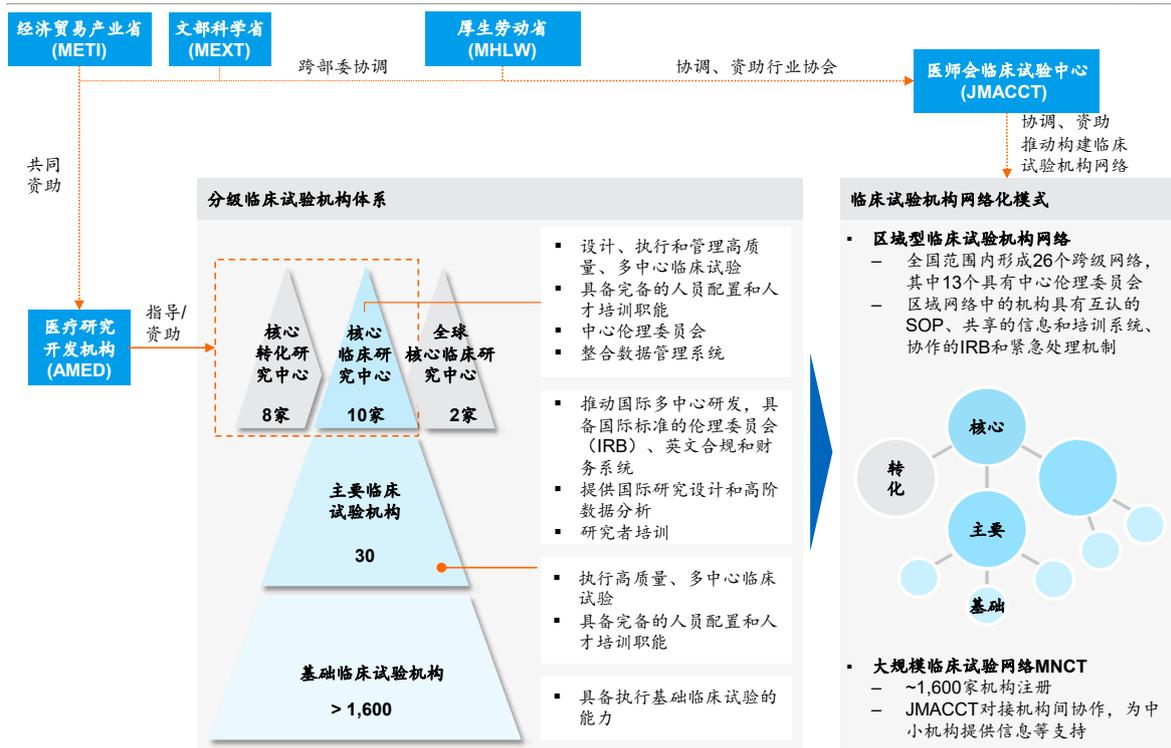
1 2007至2015年复合年均增长率

资料来源: Basic Principles on Global Clinical Trials; PMDA年报; DIA

近几年,日本政府不断将推动医药、医疗器械和再生医学的实际应用提升到国家战略高度。2013年,首相提出的《日本复兴战略》中,包括激活医药、医疗器械和再生医学产品创新,推进革新性产品实用化,从根本上提高医疗创新的国际竞争力。2014年,日本国会通过《推动医疗保健和医药战略法案》,旨在构建支持世界一流医疗服务的医药研发系统,实现日本人民的健康长寿,其中重要举措之一便是推动创新医药产品的研发和应用,改善临床试验阶段的研究环境。

在厚生劳动省、经济贸易产业省和文部科学省共同推动下,已经建设形成分级临床试验中心体系和中心间网络化模式(图21),以推动临床试验机构资源的均衡配置、提升整体效率和水平,为临床研究的开展提供了有力支撑。机构体系分为三层,起引领带头作用的是8家核心转化研究中心、10家核心临床研究中心和2家全球核心临床研究中心,负责设计、执行和统筹管理高质量的多中心临床试验。各机构职能和人员配置完善,同时也具备人才培养、中心伦理审查和整合数据管理的能力。这些中心的国际化水平也很高,具备符合国际标准的伦理审查委员会(IRB)、英文合规和财务系统,有能力领导国际多中心研发,提供研究设计、高阶数据分析和研究者培训服务。中间一层为30家主要临床试验机构,主要负责高效地执行高质量多中心临床试验。最下层为数量庞大的基础临床试验机构,为大规模临床研究提供受试者招募和随访支持,提高效率,降低成本。

图 21
日本临床研究中心体系和网络



资料来源: MHLW; PMDA; JMACCT; JSCPT; AMED; 文献搜索

日本医师会临床试验中心 (JMACCT) 作为行业协会,在促进机构间协作、推动中心网络构建方面起到了重要作用。目前已在全国范围内形成26个区域型跨级网络。网络中的机构通过互认的SOP、合同范本、中心伦理委员会、共享的信息和培训系统等机制增加相互间协同和整体效率。目前,有13个网络已经具备中心伦理委员会。

2. 韩国

近年来，韩国政府把发展医药产业上升为国家战略，目标计划将生物技术和医学相关产业打造为继信息技术产业之后的新的国内经济增长引擎。自2008年以来，政府研发投入稳定增长，从2008年的约5亿美金增长至2012年的约11亿美金。通过政府资金支持、税收减免、监管改革等一系列举措，短短数年之内打造了具有国际竞争力的生物医药产业，并在多个领域（如生物类似药生产制造）达到了世界领先的水平。

韩国卫生福祉部2015年公布的韩国医药产业推动计划中，提出了韩国医药产业未来的三大发展目标，分别为1) 发展优势领域（包括进入海外市场、医疗旅游、重磅药物和全球仿制药）；2) 加速研发成果商业化（包括基因组和个性化治疗、干细胞和再生医学、抗生素和高科技医疗设备等）；3) 通过全球化创造市场（包括医疗产品出口、美容行业和植物药等）。而支撑这三大发展目标的分别是各环节的基础设施建设及人才培养。

作为基础设施的重要组成部分，临床试验体系的发展得到了韩国政府的大力支持。在临床研究网络建设方面，2004年启动建立了15家区域性临床试验中心（RCTC）协调开展临床试验，并确保区域内的医院和学术机构开展的试验符合国际质量标准，至今已发展成为包括22家区域性临床试验中心在内的临床研究机构网络。2007年，保健福祉部出资建立了国家临床试验机构（The Korea National Enterprise for Clinical Trials, KoNECT），旨在推动临床试验在韩国的发展以及能力建设，并设立专门基金资助临床研究新兴技术的发展，以满足国内不断增加的临床试验需求，同时吸引全球领先医药企业在韩国开展研发活动。在此基础之上，2014年，KoNECT发起韩国临床试验全球计划（Korea Clinical Trials Global Initiative, KCGI），全面提升临床试验国际竞争力。计划资助了17家医院成立全球卓越中心（Global Centers of Excellence, GCE），形成5大区域联合体，专注早期临床开发和特定治疗领域的研究。这些联合体采取一系列举措，促进相互间协作，提高试验效率和质量，例如伦理审查互认机制、统一的伦理审查申请模板、可自动从电子病历抓取数据的电子临床试验观察表（eCRF），以及基于病人数据库的可行性分析。此外，除了起到引领作用的RCTC和GCE之外，韩国共批准了其它162家临床试验中心开展临床研究，包括大学附属医院、公立及私立医院和专科诊所等。

3. 完善中国临床研究顶层设计的建议

顶层设计是国家层面对临床研究发展战略和实施路径的总规划。完善的顶层设计**首先应提出目标和战略**，明确临床研究体系未来发展的方向，重点突出，并且有清晰的阶段性目标和实施路径。**其次，在理念层面**，社会各界，包括政府、医疗机构、企业、医生及民众应充分认识到临床研究的价值和重要性。特别是在医院层面，应通过激励机制和职称评定标准的调整，增加医院和医生对于临床研究的重视程度，改变“重基础研究、轻临床研究”的现状。此外，**顶层设计应对一个国家的临床研究体系做出规划，这其中包括临床研究中心网络的设计和建设，和对承接临床研究的医疗机构和研究者团队的激励机制。**

- **目标明确，战略清晰：**政府应对中国临床研究的发展现状有客观的评估，对阶段性目标有明确的阐述；应牵头制定国家层面的临床研究阶段发展战略，明确将提升国家整体临床研究能力作为科技创新能力建设和医改的重要目标之一。
- **政策引导，资金支持：**明确政府在推动战略实施过程中的角色，为能力建设和重点领域发展提供政府资金支持，增加生命科学和医学领域政府科研基金中用于支持临床研究的比例。
- **部委合力，共同推进：**建立跨部委协作机制，确保政策一致性，卫计委、食药监总局、科技部、教育部等部委共同推进临床研究水平发展。

近日，由科技部牵头联合卫计委、军委后勤保障部和食药监总局，修订和制定了《国家临床医学研究中心五年（2017-2021年）发展规划》、《国家临床医学研究中心管理办法（修订）》和《国家临床医学研究中心运行绩效评估试行办法》等文件。《规划》迈出了临床研究体系顶层设计的重要一步。未来，工作重点应在于落实规划中提出的具体举措，如细化提升研究者积极性的激励机制和具体措施等，并对实施情况及时进行阶段性评估和回顾，确保目标顺利实现。此外，在现有五年规划基础上，还应结合《“健康中国2030”规划纲要》等纲领性文件，提出临床研究体系建设的中长期目标和发展规划。

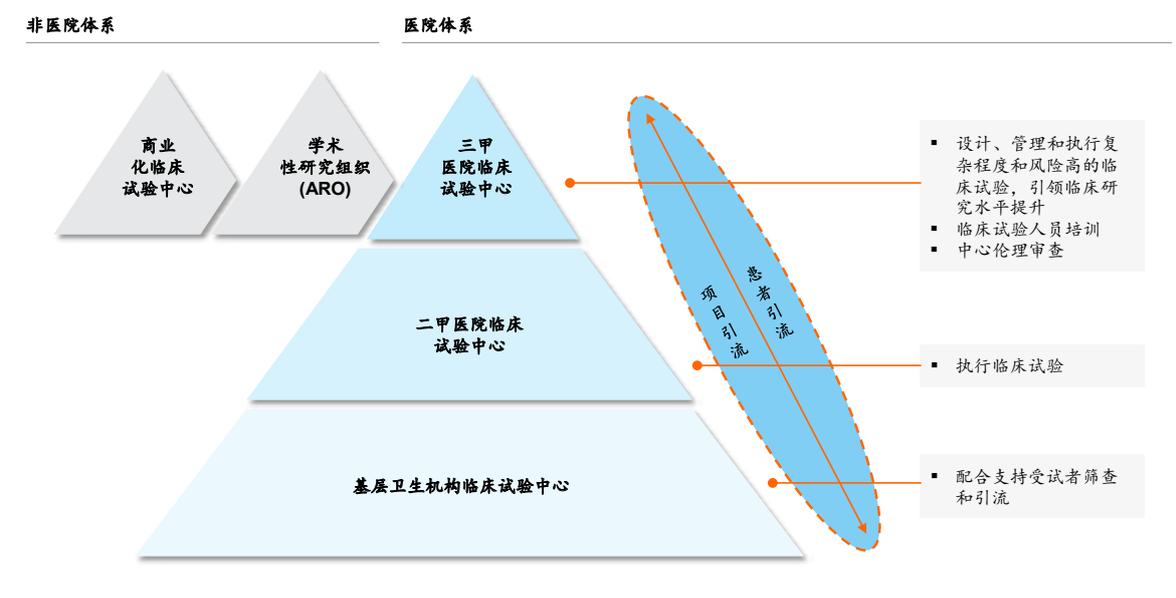


建立层次分明、定位清晰的临床研究中心体系和网络

当前，中国临床研究中心以经过国家认证的药物临床试验机构为主，多隶属于医学院校附属的三甲教学医院，具有资源分布不均、协作不畅的特点。同时，在一线城市也建设成立了一批隶属于大学的学术研究组织（Academic Research Organization, ARO），如北京大学临床研究所，致力于为高质量的临床研究（特别是研究者发起的临床试验）提供技术支撑和培养优秀的临床研究专业人才。

未来，中国在升级现有临床研究中心的基础上，应分别向横向及纵向拓展，建立多级临床研究中心体系（图22）。

图 22
建立层次分明、定位清晰的临床研究中心体系和网络



从横向来看，应鼓励建立独立运营的商业化临床试验中心和ARO。随着GCP机构资格认证制改为备案制，以及近期仿制药一致性评价需求的增长，应鼓励非医院体系临床研究中心的发展，例如由社会资本投资建立的商业化临床试验中心。这类中心可重点开展风险相对较低的临床药理学研究，包括药代动力学和药效动力学试验等。学术研究组织对于支持开展研究者发起的大规模多中心临床试验至关重要，也可以起到区域内卓越中心 (Center of Excellence, COE) 的作用，为区域内有需求的研究机构提供试验设计、质量控制、伦理审查等方面的技术支持。例如，北京大学临床研究所 (深圳) 和深圳市卫计委近期共同成立了深圳市生物医学伦理审查委员会。该伦理委员会是全国首个区域性的中心伦理委员会，旨在为区域内有需求的研究机构以及高风险的临床试验提供中心伦理审查服务，并通过系统培训提高深圳市各机构伦理委员会委员的伦理审查能力。因此，政府应鼓励在各区域和主要城市建立类似的ARO。

从纵向来看，有必要将临床研究的实施下沉至二级医院，从而以医联体为依托建立起临床研究协同网络。对于二级医院来说，这类机构相比三级医院更有动力和时间精力开展临床试验，可缓解临床试验中心资源不足的问题。开展临床试验也有助于提升二级医院医生的诊疗规范化水平和研究能力。对于基层卫生机构来说，随着分级诊疗的不断推进，许多慢性疾病 (如糖尿病、心血管疾病等) 的潜在受试者也将下沉至二级医疗机构，未来需要依靠基层卫生机构协助这类临床研究的受试者招募。由上至下，由三级医院通过项目协作提升下级机构能力；由下至上，基层机构通过协同网络引流患者，助力受试者招募。

从角色定位上来看，现有的三甲医院的药物临床试验机构及正在建设中的国家临床医学研究中心，未来一段时期内将作为临床研究能力的“高地”，继续引领临床研究水平的提升。这类机构应承担更多承担风险大、复杂程度高的临床试验，如首次人体试验、创新药三期多中心临床试验等。同时，还应为区域内和体系内其它机构提供技术支持 (如试验设计、统计分析、伦理审查等)、人员培训等服务。二级医院短期内应注重能力提升，可从作为三期多中心临床试验的参加单位做起，以及承担风险较低的仿制药一致性评价或药品上

市后的四期临床试验。基层卫生机构应通过协同网络，承担协助患者引流、病人随访等职能，同时借助参与临床研究的机会，提升自身诊疗和研究水平。



加强对承接临床研究的医疗机构和研究者团队的激励机制

1. 医院层面：改革医院和专科等级评定和绩效考核方法，鼓励医院开展临床研究

- 在三级综合医院等级评定标准中，细化临床试验开展情况相关指标，增加临床试验完成情况及质量的权重。

三级综合医院评定标准现行政策及修改建议

现行政策

根据《三级综合医院评审标准（2011年版）》及《三级综合医院评审标准（2011年版）实施细则》

- 评定标准：共六章67节342条，设置636款评分标准，其中仅2条2款涉及临床试验在总评中占比仅0.3%
 - 第一章（坚持医院公益性）第六节（科研及其成果）第一条：“有鼓励医务人员参与科研工作的制度和办法，并提供适当的经费、条件与设施”
 - 第一章第六节第四条：“依法取得相关资质，并按照药物临床试验管理规范（GCP）要求开展临床试验”
- 跟踪监测标准：共一章6节36条，不涉及临床试验

调整建议

- 细化临床试验开展情况评定标准要求，例如：对于第一章第六节第四条
 - 在C档中加入对临床试验中心服务职能和岗位设置的要求
 - 在B档中要求“近五年开展的临床试验项目数量至少为10项”
 - 在A档中要求“近五年开展的创新药临床试验试验至少为5项；近五年开展的国际多中心研究至少为10项”
- 适当增加临床试验评定标准数量，例如：在第四章（医疗质量安全管理与持续改进）中加入一节“临床试验管理与持续改进”
- 加入对临床试验完成情况的跟踪监测标准，例如：对于第七章（日常统计学评价指标）
 - 第一节（医院运行基本监测指标）中加入“承担与完成临床试验项目/每百张开放床位”
 - 加入一节“临床试验质量监测指标”

- 增加国家及地方临床重点专科评估评定标准中临床试验完成情况及质量的权重。
 - 提高肿瘤科国家临床重点专科评分中临床试验所占权重，除现有的仅对是否能够进行临床试验做出的评估要求外，还应对该专科领域内临床试验的数量、水平、示范带头作用等进行评估。
 - 将对临床试验的评估要求加入到其它各专科评分标准中。
- 认可药物临床试验机构作为国家临床重点专科并制定评估标准，其中应包括：
 - 对“人员配备”的要求，如：（1）明确要求配备研究护士、药师、数据管理员等，并对人员数量和比例做出评估要求；（2）明确人员资质的要求，对人员每年应保证的培训时长做出评估要求。

- 对“规章制度及标准操作规范”的要求，如：(1) 具体明确临床试验机构应制定的SOP范围，明确对更新频率的具体要求；(2) 加入对质量管理、监查核查的评估要求。
 - 对“开展新药I期临床试验项目数量”的要求，鼓励早期临床试验能力建设。
 - 对新药临床试验项目水平的评估要求，如：(1) 临床试验设计能力；(2) 承担创新药临床试验的数量；(3) 承担国际多中心临床试验的数量等。
 - 对药物临床试验机构基础设施的评估要求，如：(1) I期临床试验研究室和I期病房（如床位数等）；(2) 数字化信息系统。
 - 对临床试验示范教学及培训的评估要求。
 - 对医院投入的临床试验科研基金的评估要求。
- 医院绩效考核中加入临床试验开展情况相关考量，国家及地方卫生行政部门将临床试验水平纳入对公立医院及医院负责人的绩效考核指标体系，同时，保障医院提供足够的临床试验床位资源，如临床试验所占用床位不计入床位编制、不规定病床使用率等考核指标。

医院绩效考核现行政策及修改建议

现行政策

2015年12月，国家卫计委、人社部、财政部、中医药管理局发布《关于加强公立医疗卫生机构绩效评价的指导意见》和《公立医院绩效评价指标体系（试行）》等四类医疗卫生机构的绩效评价指标体系试行办法。在此基础上，各省（区、市）完善区域评价指标实施细则，如2016年广东省已发布地方工作方案及评价指标体系细则。其中，

- 所有指导意见和指标体系均不涉及临床试验完成量和水平相关考核指标
- 综合管理（一级指标）类别中，各项指标均不区分研究所用资源，包括：
 - 人力效率：医师日均担负门诊人次、医师日均担负住院床日数
 - 床位效率：平均住院天数、病床使用率
 - 成本效率：百元医疗收入成本

调整建议

- 增加临床试验完成量和水平相关指标，例如，对于“可持续发展（一级指标）”下“临床专科发展（二级指标）”一类：
 - 新加入三级参考指标“医院临床试验完成情况”，具体指标要求包括临床试验的项目数量/平均在职医师数或床位数
 - 或，在现有三级参考指标“医院高水平科研成果及临床重点专科建设”中，具体指标要求中加入“牵头完成的高水平临床试验数量”、“参与国际多中心临床试验数量”等
- 在“综合管理”相关指标中，区分临床试验所占资源的衡量标准，比如：
 - 单独考虑临床试验占用病床（研究型床位），现有“平均住院天数”不包含临床试验受试者，现有“病床使用率”不包含临床试验用病床
 - 单独考虑临床试验成本效率

- 明确医院收取临床试验服务费的合理性和正当性，出台相应指导原则，如费用条目、定价原则等。

2. 医生层面：改革医生职称评定和绩效考核方法，鼓励医生开展和参与临床研究

- 要求各级卫生行政部门在医生职称评定标准中考察临床试验的水平和能力，包括：
 - 专业技术经历方面：要求医师类和医学科研类申报人员具备临床试验工作实践经验和培养带教能力。
 - 基本工作量方面：认可临床试验工作时间包含在专业技术岗位工作所要求的200个工作日内；对承担临床试验任务的医生，适当降低每年参加的门诊急诊工作时间要求。
 - 学术论文、科研成果方面：认可参与临床试验是其科研能力的体现，将临床试验完成情况纳入科研成果范畴，例如：将临床试验项目或横向经费按一定权重“等效”为科研项目和纵向科研基金，将参与临床试验（特别是创新药和国际多中心临床试验）的情况按一定原则“等效”为学术文章发表。
- 医生绩效考核中加入对临床试验的评估，并平衡临床试验任务和诊疗任务指标。
 - 加入对临床试验参与和完成情况的考核，如：
 - » 将参与临床试验加入年度绩效考核，并对I期临床试验、牵头承担的临床试验、国际多中心临床试验等高水平项目酌情加分。
 - » 对临床试验中出现的质量问题相应扣分。
 - 平衡临床试验任务和诊疗任务指标，如：适当降低承担临床试验任务的医生的诊疗任务指标（日诊疗人次、手术人次等），或按一定比例将临床试验接诊量转化为普通诊疗量。
- 对临床试验服务费分配机制提出指导性建议，使研究者团队劳有所得。如：建立行业公认的医院和中心管理费参考标准，鼓励医院建立透明的临床试验机构收费标准。
- 卫计委、科技部、医疗机构、高等院校等应设立临床试验专项科研计划或科研基金，激励研究者通过发起临床试验开展科研项目并获得经费。

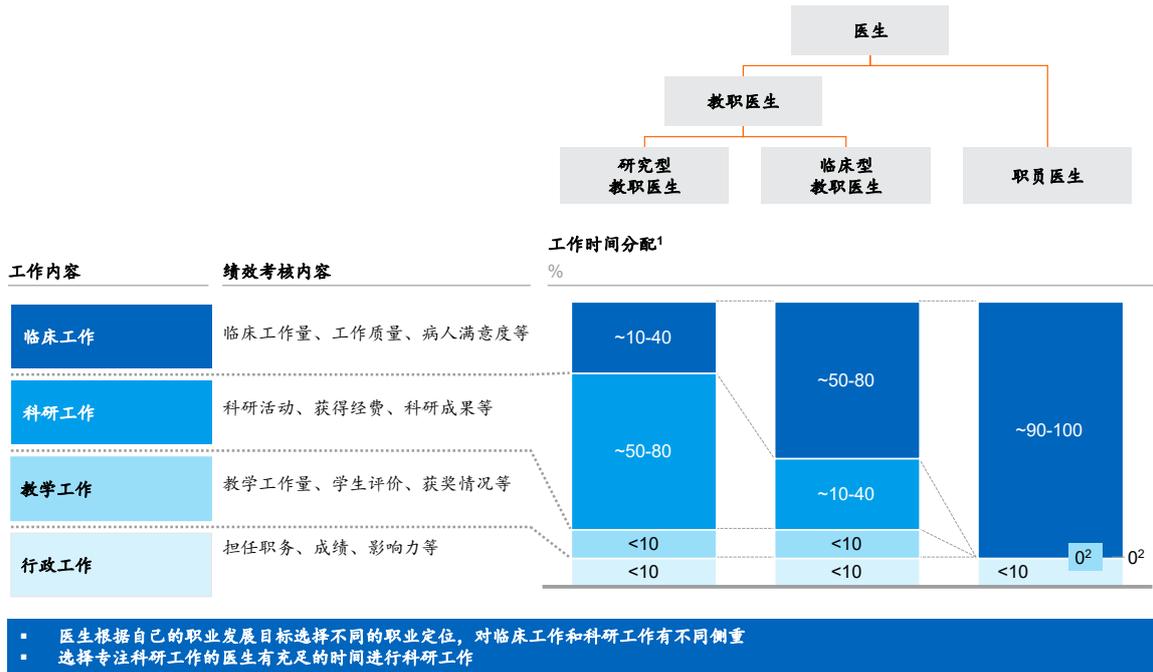
3. 探索设立研究型医生职业发展路径

中国的医生职称评定体系对医生的临床和科研能力均提出了很高要求，意图培养医教研各方面出色的“全才”，所有医生均需满足相应的临床诊疗任务指标和科研能力指标才符合晋升要求。一方面，热爱临床工作的医生不得不从事基础研究工作，以满足职称评定中对科研能力的要求。另一方面，热爱临床研究的医生又不得不承担繁重的诊疗任务，科研工作只能在业余时间进行。这两类医生群体的需求都得不到满足。

在美国，医生的职业发展规划选择更多，划分更精细。据美国医学会统计，全美约有95%的医生专注于临床工作，不到2%的医生为以科研为主的教职医生，多集中于大学附属的学术医学中心（图23）。这类教职医生可在工作合同中与所属机构商定其工作时间在不同内容间的分配比例，包括临床、科研、教学和行政工作等。相应的，不同工作的考核标准和方式也有所区别。通常，由于承担的临床诊疗任务少，即为医院创收的贡献少，教职医生的收入也相应的远低于专注于临床的职员医生。但从事研究工作中获得的成就感，以及科研成果发表带来的学术地位提升，使得研究型医生情愿接受较低的收入。

在中国领先的研究型医院中，有一批出色的研究者同样渴望能有更多时间和精力从事临床研究，而不受诊疗任务和创收指标的约束，即使这意味着收入有所减少；同时，希望在职称评定中能够得到合理评估。在部分医院和省市，已经有了尝试和成功的经验。因此，建议中国可借鉴现有成功案例，在研究型教学医院试点探索设立研究型医生职称，并制定专门的职称评定标准和绩效考核方式，鼓励有兴趣有能力的医生投入更多时间开展临床研究。

图 23
美国学术医学中心 (AMC) 为医生提供多种职业定位，工作的时间分配与绩效考核内容匹配



¹ 每个医生与医院在工作合同中确定具体工作时间分配比例
² 不计入绩效考核

资料来源：AMA's Physician Characteristics and Distribution in the U.S., 2015；专家访谈

监管体系

1. 当前挑战主要表现在临床研究监管整体效率、GCP 核查以及伦理审查



临床研究监管审批整体效率低

临床试验从方案设计到受试者入组，中间需经历方案讨论沟通、临床试验申请审批、伦理审查、合同讨论签署和付款等多个环节。临床试验启动速度是监管体系效率能力和法律法规合理性的综合体现。

高效的试验启动对于创新药研发尤为重要。首先，创新药的专利保护期有限，企业需要分秒必争地推动药品早日上市，启动速度慢不利于企业获得合理回报。此外，对于在中国进行创新药早期研发的跨国公司来说，由于早期试验具有入组病人少、周期短的特点，中国的审批效率低下问题导致很多国际多中心临床试验在中国尚未批准时就已经结束，因此启动速度慢不利于中国参与国际多中心临床试验，不利于中国临床研究（特别是早期临床研究）能力的提升。在中国已经加入ICH的大环境下，跨国药企的人才、能力和经验，也有助于加强监管机构和整体医药行业与国际接轨、参与国际竞争的能力。中国今年刚刚加入ICH，需要在短时间内消化和采纳ICH的标准，修订、新增一批与国际接轨的技术指南。据了解，食药监局计划成立中国ICH专家工作组，由来自监管部门、行业协会、药企和学术机构的专家组成，进一步共同学习、理解、实践，最终参与并引领ICH指南的制定和修订。

现阶段未实行临床试验申请默认制（临床试验申请审评时限60个工作日）的情况下，中国临床试验启动整体约需要14-20个月，而美国通常需要6-9个月时间，速度最快的韩国仅需4-6个月。主要原因有以下三点：

- **审批流程不尽合理：**当前中国的审批流程中，临床试验申请（CTA）审批、伦理审查和遗传办审批以“串联”方式依次进行，整体流程不合理，耗时过长。2017年10月8日印发的《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》，10月23日食药监总局发布的《药品注册管理办法（修订稿）》以及10月26日科技部办公厅《关于优化人类遗传资源行政审批流程的通知》中，都提出伦理审查先于CTA审批进行，而非平行，流程上没有根本改变，而且在中国伦理委员会能力参差不齐的背景下，很有可能进一步延缓伦理审查的速度。相比之下，韩国的CTA和伦理审查平行进行，效率更高。
- **多中心伦理审查效率较低：**中国目前主要采用独立审查模式审查多中心临床试验，协作审查和中心审查模式尚未被广泛采用。此外，大部分伦理委员会的伦理审查流程和标准尚未统一，虽然部分伦理委员会已经通过了国际认证，规范程度较高，但这类高水平的伦理委员会仍是少数。2017年10月8日印发的《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》以及2017年10月23日食药监总局发布《药品注册管理办法（修订稿）》中提到，多中心临床试验可认可组长单位或区域伦理批准，这从一定程度上简化了伦理的审批程序，但另一方面，中国伦理整体水平比较薄弱，能够承接国际多中心研究的伦理审查的研究机构较少，可能会导致组长单位伦理审查扎堆的现象，导致临床试验的进度受到影响。整体而言，不同地区不同医疗机构的伦理委员会对于伦理审查的

周期及频率尚无统一规定和要求,导致多中心临床研究的伦理审查整体审查效率受到影响。

■ 遗传办审批职能有所重复,且效率较低。

- 根据2017年10月26日科技部办公厅《关于优化人类遗传资源行政审批流程的通知》,中国境内为获得相关药品和医疗器械在中国上市许可,利用中国人类遗传资源开展国际合作的临床试验,包括I期、II期、III期以及生物等效性临床试验等,需要进行行政审批流程。目前,跨国企业或其它外方单位申办的在中国境内进行的药物临床试验为“国际合作”,需在开始前经科技部审批。然而,药物临床试验开始前,试验方案已经经过了食药监总局和伦理委员会的审批,方案设计的科学性和伦理性已经过充分评估,试验中要求采集的任何样本均为评估药物安全性和有效性所必须的。
- 此外,遗传办审批步骤整体时限不确定,除审批所需的20个工作日之外,加上前期准备工作需整体耗时约1-2个月。目前,对于多中心临床试验,在所有医院完成中心伦理批准后,可由牵头医院或几家医院联合申请遗传办审批。虽然整体流程已经优化,但是仍需要额外耗费1-2个月的时间。



GCP核查进展及面临的主要问题

2015年7月22日,国家食药监总局发布了临床试验数据自查核查公告,开始对已申报生产或进口的待审药品注册申请开展药物临床试验数据核查,这标志着中国临床试验核查机制的建立。

依据食药监总局2017年发布的《药物临床试验数据核查阶段性报告》,过去两年里,总局共发布了27个公告,指导并通报临床试验数据核查工作进展,共派出185个检查组,组织检查人员1635人次,对313个药品注册申请进行了现场核查。核查人员来自于核查中心、中检院、药审中心、药典委、各省局、各大专院校及医疗机构。在核查中,检查组依据《药物临床试验数据现场核查要点》进行核查,II/III期临床试验的现场核查平均检查时间为7天;生物等效性试验检查临床部分与生物样本分析部分,平均检查天数4天。这些核查共发现5111条缺陷,主要缺陷的类别是:临床试验过程记录及临床检查、化验等数据溯源;方案违背;试验用药品管理过程与记录;以及安全性记录与报告等。核查结果包括对其中30个注册申请作出不予批准的决定,并对其中涉嫌数据造假的11个临床试验机构及合同研究组织予以立案调查,发布报告时仍有8个在按程序处理过程中。

临床试验的核查的开展是药品审评审批制度改革的重要举措之一,力度空前,不仅仅发现了以往药物临床试验中的缺陷,曝光了数据造假问题,更重要的是一定程度上净化了医药研发的生态环境,促进申办者、研究者等临床研究各参与方对临床试验质量的重视,提升了企业研发水平,受到了各界的支持和认可。

临床试验核查在推动药品审评审批制度改革中发挥的重要作用有目共睹,在为核查进展欢欣鼓舞的同时,我们也应该看到现阶段的核查仍有进一步完善和提高的空间。

- 在核查所秉持的基本理念层面,现阶段核查仍以严格监管为主,短期内效果显著,但有待**进一步提升基于风险的监管(Risk-Based Monitoring)理念**,从而促进资源的合理利用和检查的有的放矢。另外,缺乏针对申办者、研究者、CRO及其它临床参与各

方的GCP合规具体要求和细则,也在一定程度上说明各方对GCP核查的理念认知还有一定差异。

- **现阶段的核查体系尚未完善**,主要体现在:1)有关药品临床试验监管方面的法律法规体系尚不够完善,与ICH-GCP的规范接轨仍需时日;2)尚缺乏长效系统的核查体系,中国目前对临床试验的监督检查以对临床试验机构和临床试验研究者的核查为主,基本未涉及申办者、CRO以及伦理委员会;3)对检查发现的缺陷没有科学明确的分级及相应的惩戒追责措施;4)总局和省局的核查体系衔接与职责划分尚未有清晰定位,亟需人才配置和资源的优化。
- **在核查执行层面,也存在一些不足**:1)现场检查采取专家组核查模式,即由调派的各类专家对临床试验机构进行现场检查,这些核查人员多为临时抽调,队伍、规模和人员的经验水平无法满足未来需求,且能力和专业度有待进一步提高,难以实行统一管理;2)虽然有核查要点作为核查的主要依据,但在实际操作过程中,不同核查小组之间、不同核查成员之间对核查要点的认识没有统一,易产生意见分歧;3)对不同严重程度违规的处理没有针对性的解决机制和时限要求等。



伦理审查现状及面临的主要挑战

在中国临床研究发展进程中,伦理委员会的建立和伦理审查职能对临床研究受试者的健康、权益和福利保护起到了重要的指导和规范作用。随着医药行业的发展,中国涉及人的临床研究项目数量迅速增长,伦理委员会审查的能力和效率也越来越受到各界关注,如审查的独立性、委员资质、审查的可靠性和有效性、审查的过程监管及其力度。本报告通过调研和访谈,对临床研究,尤其是药物临床试验过程中的伦理审查所面临的问题进行了总结,并提出相应的解决对策。

1. 多中心临床研究的伦理审查效率较低

- **在调研中我们发现伦理审查中最突出的问题是针对多中心临床研究的伦理审查效率普遍低下**。随着多中心合作研究的快速增长,重复审查不但不利于改进受试者保护,还在很大程度上降低效率、导致资源浪费,给研究者和研究机构都带来沉重负担。中国目前主要采用独立审查模式审查多中心临床试验,协作审查和中心审查模式尚未被广泛采用。独立审查是指各医院机构伦理委员会负责对在本机构或附属机构开展的临床研究进行伦理初审、复审及跟踪审查等全过程的审查。独立审查的优缺点明显,优点是各机构伦理委员会了解熟悉机构内部情况和本地临床研究需求,可以更全面地进行伦理审查;缺点是在多中心临床研究中,各伦理委员会对同一试验方案重复多次审查,虽然可以考虑周全,但整体审查效率较低,又因为伦理委员会为机构附属,委员会成员部分由院内人士担任,欠缺独立性。
- **中国目前尚未建立起完善有效的协作审查和中心审查制度**。针对多中心研究,食药总局《伦理审查工作指导原则》和卫计委的《伦理审查办法》中都提出可以采用协作审查。在协作审查过程中,主审伦理委员会进行主要审查,分中心以文件审查的方式进行快速审查,主审委员会进行意见整合;应申办方或主审委员要求,分中心可进行会议审查;各委员会分别负责本机构内的跟踪审查。这种审查方式对主审伦理委员会的公信力要求较高,可以提升多中心研究的伦理审查效率,缩短审评周期,避免重复审查;也可以

通过审查责任集中制来避免利益冲突，提高伦理审查独立性；但缺点是可能存在对本地情况（如研究者及研究机构能力，受试者情况）的了解和评估不足。尽管食药监总局和卫计委的法规中均认可多中心研究的协作审查机制，但在许多细节上仍有待完善。比如：尚无完善的协作审查指南和工作程序来明确初始审查与跟踪审查在主审伦理委员会与参与伦理委员会的具体职责划分原则，无法确保对各中心开展的临床研究项目进行系统全面的审查；没有针对协作审查机制的指导原则；食药监总局《伦理审查工作指导原则》中规定的可采用快速审查的情形中并不包括多中心临床试验的协作审查，使得协作审查的实际操作中，各机构仍会进行常规审查；协作审查过程中，主审委员会的选择标准没有统一，同时，因为中国机构的伦理委员会能力参差不齐，部分主审委员会的能力和水平易受到质疑，也客观影响了协作审查的推广和实施。另外，为了保证伦理审查的独立性和公平性，多中心临床研究的组长单位是否一定可以作为协作审查机制中的主审伦理委员会也需要深入探讨，需要建立有效的机制来保证该类研究中主审委员会的独立审查。

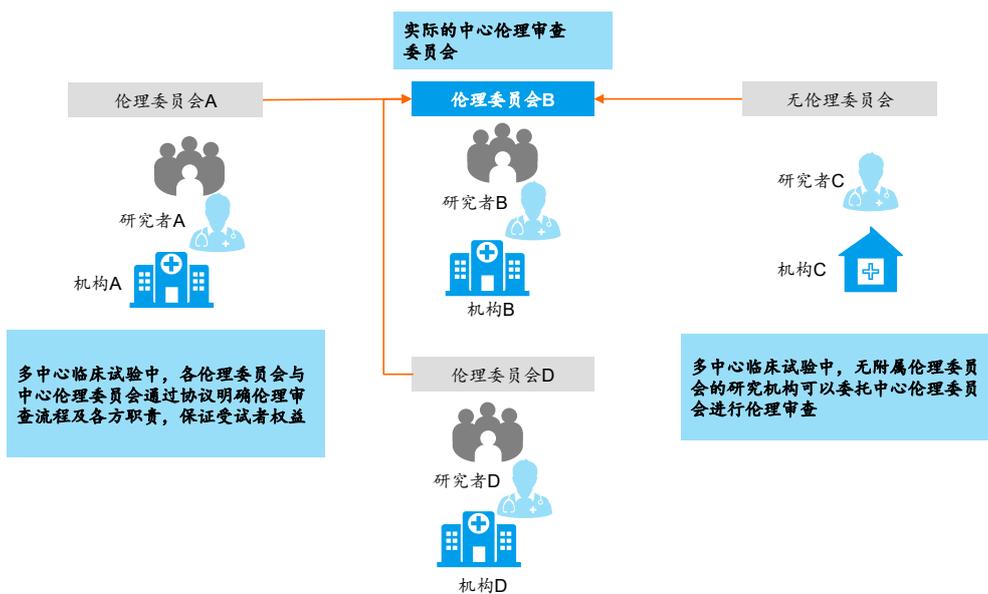
- 除了协作审查的实施范围有限，中心伦理审查机制（图24）在中国也面临挑战。中心伦理审查又可以认为是“单一伦理审查”，是指多中心研究伦理初审由仅中心伦理委员会进行，参与单位伦理认可审查结果，仅作备案；各参与委员会分别负责本机构内的跟踪审查。多中心临床研究，尤其是药企发起的注册为目的的三期多中心试验，因为试验方案比较统一，且前期试验已经对不良反应有初步研究，比较适合采用这种方式。即多中心伦理审查研究只由一个伦理委员会进行，充分降低了重复审查的可能性。

图 24
多中心临床研究的中心伦理审查机制

多中心临床研究的中心伦理审查

主要目的

- 多中心临床研究的中心伦理审查是指由多个研究机构参与的临床研究中，为提高审评效率，避免重复审查，减轻研究者和申办方负担，而主要依赖某一个（中心）伦理委员会审查的机制



资料来源：文献检索

- **中国大部分伦理委员会的伦理审查流程和标准尚未统一：**虽然中国已有76家机构伦理委员会通过了FERCAP认证，8家通过了AAHRPP认证，这些伦理委员会在伦理审查工作程序和规范上已经获得国际认证，规范程度较高，但它们仍只占中国诸多医院伦理委员会中的少数。整体而言，不同地区不同医疗机构的伦理委员会对于伦理审查的周期及频率尚无统一规定和要求，导致多中心临床研究的伦理审查整体审查效率受到影响。且由于各伦理委员会的伦理审查能力也存在差异，对伦理审查的结果产生影响，使各伦理委员会之间的审查结果不能相互认可，一些不接受协作审查的伦理委员会要求过于严格，对研究方案进行反复审查。

2. 伦理审查的监管法律法规系统性不足，监管主体不明确

- **现有政策法规法律效力较低。**中国现行涉及伦理审查的政策主要有：食药监总局2003年颁布的《药物临床试验质量管理规范》(GCP)规范，食药监总局2010年公布的《药物临床试验伦理审查工作指导原则》和卫计委2016年公布的《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》等。GCP规范同时指出所有以人为对象的研究必须符合《世界医学大会赫尔辛基宣言》。但是这些政策法规仅属于部门规章，法律效力低，强制性较弱。
- **监管主体不明确，缺乏具体监管规范。**GCP规范中提出“伦理委员会与知情同意书是保障受试者权益的主要措施”，“为确保临床试验中受试者的权益，须成立独立的伦理委员会，并向国家食品药品监督管理局备案”。卫计委2016年公布的《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》中提到“国家卫生计生委负责组织全国涉及人的生物医学研究伦理审查工作的检查、督导；国家中医药管理局负责组织全国中医药研究伦理审查工作的检查、督导”，同时要求“县级以上地方卫生计生行政部门应当加强对本行政区域涉及人的生物医学研究伦理审查工作的日常监督管理”等。以药品注册上市为目的的临床试验现阶段需要在获得GCP认证的医疗机构进行，所以其伦理审查即适用于食药监总局的GCP规范管理，同时，也属于卫计委《涉及人的生物医学伦理审查办法》的管理范畴。然而，现有的GCP规范和卫计委的伦理审查办法对该类临床试验的伦理审查中两个部门监督职责划分没有明确表述，两个部门也没有形成统一协调的沟通机制。此外，两个文件对具体监管的措施表述仍比较简单，没有详细的操作要求和规范。
- **缺乏有效统一的备案或注册系统。**食药监总局发布的《药物临床试验伦理审查工作指导原则》中要求“伦理委员会成立后应及时向国家食品药品监督管理局和所在地省级食品药品监督管理局备案”。卫计委的《伦理审查办法》中要求“医疗卫生机构应当在伦理委员会设立之日起3个月内向本机构的执业登记机关备案，并在医学研究登记备案信息系统登记”。两个文件各自要求伦理委员会或医疗卫生机构及时备案或登记，但没有形成全国统一的伦理委员会注册备案系统，无法对伦理委员会起到较有效的管理和监督作用。
- **缺乏针对伦理委员会和伦理审查的常态化监督机制。**食药监总局现阶段进行的针对药物临床试验数据的现场核查包括伦理内容，但核查的主要对象是药品的上市申请数据。但针对伦理委员会的审查仍缺乏常态化机制，如随机抽查，定向检查，且缺乏有效追责机制等。

3. 伦理委员会的伦理审查能力参差不齐

- 部分委员会成员医学伦理学基础薄弱, 缺乏必要的理论知识培训和审查实践经验, 影响了审查的质量。目前尚无明确的伦理委员会成员资格要求, 且培训体系不健全。伦理培训仅作为GCP培训的一部分, 缺乏法律法规上的强制性和课程设置上的系统性与完整性, 实际上无法有效提升伦理委员会成员的能力。
- 此外, 中国还没有建立起适合国情的被广泛接受的伦理委员会认证体系, 国际广泛接受的伦理认证参与度低, 一定程度上影响了国际化的进程(图25, 26)。

图 25
中国伦理委员会主要参与三类第三方伦理委员会认证, 有利于统一伦理审查规范, 提高伦理委员会能力, 提升互信

认证概况	中国认证概况 ¹	认证评估主要内容	挑战
 <p>亚洲和西太平洋地区伦理审查委员会论坛 (FERCAP) 认证</p> <ul style="list-style-type: none"> 总部在泰国曼谷 成立于2000年 覆盖区域: 亚洲和西太平洋地区, 有6个国家获得过认证 认证有效期: 3年, 过期需重新认证 	<ul style="list-style-type: none"> 中国76家医院伦理委员会获得FERCAP认证 	<ul style="list-style-type: none"> 认证重点考察的是伦理委员会审查能力, 强调要“依法办事”, 按照SOP操作 分别从伦理委员会的结构和组成、政策的依从性、审查过程的完备性、审查后程序、文件和档案这五个方面考察 	<ul style="list-style-type: none"> 注重考察伦理委员会的操作规范(SOP) 以亚太区域为主
 <p>美国人体研究保护体系认证 (AAHRPP)</p> <ul style="list-style-type: none"> 总部在美国华盛顿 成立于2001年 覆盖区域: 全球, 共有14个国家(地区)获得过认证 认证有效期: 初次认证为3年, 复审通过后认证有效期为5年 	<ul style="list-style-type: none"> 中国有8家伦理委员会获得AAHRPP认证 	<ul style="list-style-type: none"> 考察申请机构是否建立了全面有效的受试者保护体系, 强调的是所有受试者保护工作部门的协调配合 认证主要包含三个领域, 分别是领域一: 组织机构(8条标准, 24条要素), 领域二: 伦理委员会(5条标准, 31条要素), 领域三: 研究者和研究工作人员(2条标准, 11条要素), 合计15条标准, 66条要素 	<ul style="list-style-type: none"> 以美国现行法规制度为主要依据, 中国伦理委员会获得认证难度较大 对伦理委员会SOP的英文翻译要求较高
 <p>中医药临床研究伦理审查平台评估工作 (CAP)</p> <ul style="list-style-type: none"> 总部在中国北京 成立于2014年 覆盖区域: 全球, 以中医药研究伦理审查为主要评估对象 认证有效期: 3年, 过期需重新认证 	<ul style="list-style-type: none"> 中国有17家伦理委员会获得CAP认证 	<ul style="list-style-type: none"> 中国自主制定的伦理审查平台认证体系, 评估要点与AAHRPP类似, 但又有适应中医药特点的要求 包含四个部分, 分别是第一部分: 组织机构, 其下分伦理审查体系组织管理和伦理委员会管理两个部分; 第二部分: 伦理委员会; 第三部分: 伦理委员会办公室; 第四部分: 研究者与研究协助人员 	<ul style="list-style-type: none"> 成立时间晚 初始以中医药研究伦理委员会为主要评估对象, 尚未全面推广

¹ 截至2016年底

资料来源: FERCAP; AAHRPP; 世界中医药学会联合会

图 26
中国获得FERCAP认证的伦理委员会分布¹



¹ 截至 2016 年底
资料来源：FERCAP

4. 伦理委员会多样性欠缺

目前伦理委员会类型比较单一，主要以医疗机构自行设立的伦理委员会为主，不能满足日趋多样化的临床研究需求（如国际前沿技术临床应用的伦理审查，高风险的临床研究审查，GCP 认证放开后尚不具备伦理委员会的研究机构的伦理审查需求等）。

除了医疗机构附属的伦理委员会之外，有部分地区尝试建立了区域性伦理委员会。区域伦理委员会成员可能来自药监局人员、医学专家、法律人士及受试者代表等，为区域内的机构伦理委员会提供专业伦理审查咨询和培训服务，在一定程度上满足了各方对伦理审查的诉求。区域伦理委员会可以通过聘用中立的委员会成员来避免利益冲突和人为干扰审查决定；同时通过汇集专业能力较高的医学人士、法律人士及社会人士等，因此区域伦理委员会具备较高的伦理审查能力，尤其是针对创新药、疑难不良反应或高风险的治疗方法，可以进行对如首次人体试验、高风险疫苗人体试验及涉及放射性同位素的人体试验的伦理咨询工作。但在实际操作过程中，该试点也遇到了许多困难：中国对区域伦理委员会权责划分尚无清晰定位，也无法规的认可；对区域伦理委员会和各单位伦理委员会的职责尚无清晰划分，尤其是跟踪审查任务的负责方和执行仍有待明确；区域伦理委员会的人员组成设计尚不成熟，缺少专职人员，现有专家成员日常工作繁忙，无法保证伦理会议的常态开展；资金来源仍需探索等。

5. 伦理委员会独立性和公正性不足

GCP 规范中提出“为确保临床试验中受试者的权益，须成立独立的伦理委员会，并向国家食品药品监督管理局备案”。卫计委的《伦理审查办法》中，要求开展临床研究的医疗机构都应该设立伦理委员会。现实情况是现有的伦理委员会大多为医院或 GCP 机构自行设置，

缺乏独立性，不可避免会受到医院决策者权利和意志的影响。同时，缺乏完善的组织架构和科学管理制度。

2. 进一步改善中国临床研究监管体系的建议



提升监管审批整体效率

首先，应通过平行审查，优化整体效率。优化临床试验启动阶段审批流程，将现行伦理审查、临床试验申请（CTA）审批和遗传办审批顺序进行的步骤改为平行进行，即申请人在将临床试验方案交由伦理委员会审查的同时可向食药监总局和遗传办提出临床试验申请，CTA审评时长不超过60工作日，遗传办和伦理审查整体时长不超过3个月。

其次，落实协作审查机制，尝试建立中心/区域伦理审查制度，提高多中心伦理审查效率。

- **落实伦理审查协作审查制度：**协作审查适应多中心临床试验的特点和要求，可以简化多中心研究的伦理审查流程，提高效率，避免重复审查。
 - 政策层面建立统一的协作审查基本指导原则：食药监总局2011年《药物临床试验伦理审查工作指导原则》中发布了协作审查工作程序，而卫计委2016年《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》中也提到多中心研究可以建立协作审查机制。但真正推广仍需部门间的协调，建议由食药监总局和卫计委发布统一的协作审查工作指导原则，细化工作程序要求和职责划分原则：
 - » 可以规定协作审查的初期适用范围，以药品（或医疗器械）注册上市为目的的三期多中心临床研究为主要使用对象。
 - » 进一步细化明确协作审查中初审、复审、及跟踪审查的责任主体，如初审由主审伦理委员会进行，由各伦理委员会分别负责本机构的跟踪审查等。
 - » 确定协作审查中参与机构的伦理委员会可以适用“快速审查”。
 - » 明确协作审查机制中参与机构的伦理审查时限要求，进一步规范协作审查机制。
 - » 在明确采用协作审查的原则下，仍需要明确协作审查不是代替独立审查，而是伦理审查体系中的组成部分，是独立审查模式基础上的新选项，各机构应有根据自身能力和质量要求选择是否采用协作审查的权利。
 - 促进形成行业共识，提升协作审查，尤其是主审伦理委员会的伦理审查能力：作为协作审查中主审伦理委员会，其伦理审查能力水平需要达到一定标准，这就需要行业协会或者政府层面出台相关共识。在短期内，通过一些限定条件，让综合能力较高的伦理审查委员会带动协作审查，比如进行综合评估打分。打分项目包括：伦理委员会年伦理审查数量；伦理委员会作为组长单位的伦理审查数量；伦理委员会的人员规模；历年伦理审查缺陷情况；获得过国际伦理委员会认证体系认证等。
 - 形成行业内协作审查协议模板并推广使用：美国NIH即发布这样的模板，规范其资助的多中心临床研究中，伦理委员会的相互授权内容和职责。建议由政府背书，行业协会制定协作审查协议通用模板，推广使用标准化合同。

- » 合同需要规定填写项目的基本内容，明确主审伦理委员会以及参与协作审查的伦理委员会的职责划分。如主审伦理委员会职责包括伦理审查决定权、负责方案修改的审查、并有权停止临床研究；参与伦理委员会的职责可包括：认可中心伦理委员会决定、负责跟踪审查、如接收不良反应报告，跟踪，反馈，以及伦理记录、负责通知任何当地情况的变化（如研究者被取消研究资格等）。
- » 约定协作审查详细时限，如主审伦理委员会及参与委员会各自审查所需时间分别为1个月和2周，主审完成后3个工作日内将结果及方案交给参与委员会等。
- » 确定主审与参与委员会的沟通机制，如：沟通形式（邮件、电话会议）和频率，应急沟通等（如跟踪审查过程中的突发事件）。

2017年11月4日，中国临床研究能力提升与受试者保护高峰论坛（CCHRPP）在广州成立，该论坛旨在切实推动多中心临床研究伦理协作审查工作，提高多中心临床试验伦理审查效率，明确各伦理委员会在协作审查过程中的职责与权利，并建立具体可行的操作规程。这是为落实国家药械审评改革政策、推广临床研究伦理审查的协作互认制度和程序做出的良好探索，未来有望推动中国临床研究中心伦理审查制度的进一步发展。该论坛讨论并在会后发布了《临床研究伦理协作审查共识（试行版）》，提出了针对协作审查的一系列设计，如：该“共识”适用于国内药物与医疗器械及诊断试剂的多中心注册临床试验；临床研究机构、伦理委员会（IRB）、申办者、CRO或SMO均可加入CCHRPP，成为成员单位；符合条件的组长单位/区域中心/第三方伦理委员会可以担任主审-IRB；主审-IRB对多中心临床研究项目的科学性与伦理合理性承担主要审查职责，主要负责初始审查与修正案审查；副审-IRB可以要求对知情同意书进行本地化修改；明确副审-IRB负责年度/定期跟踪审查、严重不良事件审查、不依从/违背方案审查、提前终止试验审查与结题审查等。该共识同时也明确了伦理协作审查的具体程序和成员单位的权利及义务。

- **尝试建立中心/区域伦理审查制度**（即仅由单一伦理委员会对多中心临床研究的临床试验方案进行伦理审查）：针对中心/区域伦理审查制度的推广，在监管层面上，中国可以参考其它国家，制定中心伦理审查规范和操作指南。

— 如美国FDA颁布了《多中心临床试验中使用中心伦理审查》的指导意见，NIH也发布了《多中心临床研究中使用单一伦理委员会》的政策指南（图27）。

图 27

美国FDA多中心临床研究的中心伦理审查指南



- 美国健康与人类服务部以及FDA于2006年联合发布《多中心临床试验中使用中心伦理审查（Using a centralized IRB review process in multicenter trials）》指南，鼓励中心伦理审查，并提出指导意见



- 可能情况：

— 多个临床研究机构使用同一家商业化中心伦理委员会进行伦理审查



— 某一疾病领域临床研究网络建立中心伦理委员会，审查该疾病领域的多中心临床研究



— 同一区域内临床研究机构，依赖某一家伦理委员会，进行统一审查

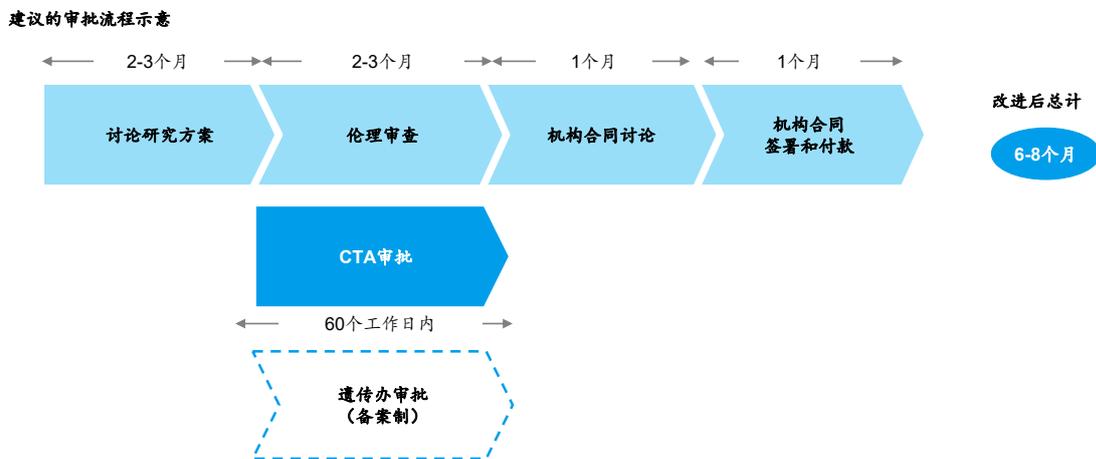


- 瑞士区域伦理委员会在审查多中心临床研究时，也是实质性的中心伦理审查制度。多中心临床试验相关材料递交至主导区域伦理委员会审查。主导区域伦理委员会的确定基于多中心临床试验的牵头研究单位所处的区域，同时相同材料递交给其它相关区域伦理委员会审查，以审查当地特殊情况为主（如是否有违反当地区域法律的情况，当地研究者的基础设施和医疗条件，当地流行病学情况等）并提供建议，于收到材料15天内向主导区域伦理委员会提交反馈意见，但没有决定权，主导区域伦理委员会综合意见后，做出伦理审查结论，各区域伦理委员会负责监督临床研究过程中的受试者权益保护情况。
- 在提升伦理委员会审查能力，和明确中心伦理审查机制和程序的前提下，中国可以试点多中心临床试验的中心/区域伦理审查制度。

第三，建议将药物临床试验的人类遗传资源管理审批改为备案制，加强过程监管和核查；若备案制不可行，则建议遗传办审批与食药监总局CTA审批和伦理委员会审查同步平行进行。

第四，提升机构合同讨论和审批效率。例如，在多中心临床试验中，可推广标准化的合同模板，鼓励设立专业化的临床试验法律咨询服；还可通过机构内部管理提升及有效沟通，加快合同签署和首款付款速度。最终，一系列优化举措可以将整体临床试验启动速度提升至6-8个月（图28）。

图 28
进一步优化临床试验启动阶段审批流程



资料来源：专家访谈



提升核查理念，完善核查体系，提高核查效率和能力

针对临床试验数据核查存在的不足，我们建议可以参考其它国家监管机构的相关经验，再结合中国国情和发展阶段，进行完善。

1. 继续落实基于风险的核查理念

FDA、EMA、MFDS、PMDA等监管机构在GCP核查中均采用基于风险监管的理念，有效分配监管资源。

- 美国FDA在选择核查的机构时，便基于可能产生风险的因素，如考虑参与试验的重要性、试验机构提供的数据是否对整体试验结果有统计学上的影响力、试验机构或研究者在过去接受核查时的结果以及出现的缺陷、试验机构所在的国家或地区是否存在风险等。
- 欧盟EMA在启动核查时，也会基于风险来选择核查对象，如提交上市申请的产品所属的类型（如单抗类、新分子实体、孤儿药等）是否可能有更高的不合规风险、新药所处的疾病领域、受试者群体类型（儿童、严重的疾病患者等）、申办方及CRO的历史核查记录存在缺陷等，这些都有更高可能性成为核查的对象。
- 日本PMDA在决定核查对象时，也会基于风险，比如若NDA申请时递交了多个临床试验的结果，则会选择其中的重要试验（如pivotal study）；如果是新分子实体的申请，PMDA会选择4个试验机构进行核查，而其它类型的NDA申请，则会减少到核查2个试验机构；如果受试者人数多或过去曾经有过重大缺陷，那么这类临床试验机构会成为优先选择核查的对象。
- 韩国MFDS会对其国内的临床试验机构进行定期核查，以2年为周期，但遵循基于风险的原则来调整核查频率，发现过缺陷的机构被核查的频率提高到每年一次，而核查结果较好的机构被核查的频率可以延长至5年一次等。

除了在选择核查对象时遵循“基于风险”的原则，在处理发现的缺陷时，各监管机构也会通过衡量缺陷对临床试验风险获益的影响来判定缺陷的严重程度，进而采用相应的轻重不同的处理方式。以EMA的GCP核查结果评级为例，GCP核查发现的违规缺陷可以分为三大类，分别是严重缺陷、主要缺陷和一般缺陷。“严重缺陷”是最严重的违规，是对受试者的权利、安全或健康和/或数据的质量和可靠性产生不利影响的条件、操作或程序的情形，“伪造或谎报试验数据”、“源数据丢失”、“试验随机化/设盲存在缺陷导致影响试验结果”等均属于此类，对于这一类最严重的缺陷，EMA会拒绝相关注册申请，甚至采取法律措施进行严惩。第二类缺陷是“主要缺陷”，该类缺陷是对受试者的权利、安全性或健康和/或数据的质量和可靠性可能产生不利影响的条件、操作或程序的情形，包括“偏离方案要求的随访时间”、“测量仪器的校准出现问题”、“临床试验用药储存缺陷”等十大类，该类缺陷也会面对被拒，或法律诉讼。第三类缺陷是“一般缺陷”，该类缺陷不太可能对受试者的权利、安全性或健康和/或数据的质量和可靠性预计产生不利影响，只需要被核查对象进行相应改进即可。但是如果存在多个一般缺陷，也可能表明研究质量较差，多个一般缺陷的累积可能相当于一个主要缺陷。另外，核查过程中对缺陷的分析还需要从全局出发，考虑发现的缺陷是偶然的缺陷还是系统性缺陷，以及需要考虑是否可以通过敏感性分析确定所发现的缺陷是否影响临床试验的风险获益评估。总而言之，对于缺陷不能一

概而论,需要整体评估缺陷对临床试验数据的影响,从而协助对药品的有效性和安全性进行整体评估。

中国监管机构在严格进行核查的同时,也需要形成基于风险的核查理念,有效分配核查资源,使核查更加有针对性。在2017年7月发布的《药物临床试验数据核查阶段性报告》中,食药监总局提出正在“完善核查工作数据库,建立临床试验机构、申办者检查档案信息,探索基于风险的核查制度,提高核查效率。”食药监总局也已经开始将这一理念融入在政策制定,如在2017年10月发布的《药品注册管理办法(征求意见稿)》中,提出“初步审评及全面审评时,药品审评机构认为需要组织现场检查的,通知国家药品监督管理部门核查机构(以下简称核查机构)开展现场检查并明确具体检查要求,核查机构完成现场检查后应及时将核查结果反馈药品审评机构”。除了监管机构的自身理念提升之外,行业各方对核查也应建立起合规的理念,在积极学习GCP规范的同时,也需要监管机构给予合理的指导。比如FDA通过发布法规及大量内容细致具体的指南,开展培训以及进行具有针对性的沟通交流,使临床参与各方充分知晓、并在临床试验过程中严格履行其自身的职责,有效提升了各方面在进行临床试验过程中的理念认知。

2. 完善核查体系

美国FDA已建立起完善成熟的GCP核查法律法规体系,明确界定药物临床试验的参与者及其职责,对各方在试验过程中违反GCP及其它有关法规行为的处罚措施也有明确界定。美国针对GCP核查建立起生物研究监管项目(Bioresearch Monitoring Program, BIMO)体系,依托其庞大的检查员队伍对GCP各方进行有效核查。药物的BIMO检查由美国药品审评和研究中心(Center for Drug Evaluation and Research, CDER)下属的科学检查办公室主导,该办公室负责审查提交的临床试验数据、分析现场核查员提交的核查报告、提供核查科学指导等;而监管事务办公室下辖的监管事务办公室现场组织负责包括BIMO检查在内的各类现场核查,其总部位于马里兰,各地5个大区办公室,20个地区办公室,170多个常驻点及国外站点,共约4700名全职人员广布各地。美国BIMO检查员都来自于FDA的监管事务办公室(ORA),且接受过专门的BIMO检查培训,由FDA统一管理。

- 在启动阶段,科学检查办公室负责选定受核查对象、收集核查相关文件(CRF,数据列表,1572表),并发出核查通知给ORA地区办公室,而ORA现场组织接收到核查任务后,负责指派核查员,核查员开始熟悉准备核查所需材料和问题。
- 在现场核查阶段,科学检查办公室对接人员在核查过程中与实地核查人员保持沟通,提供所需信息和专业意见;现场核查人员巡视研究地点、审查并收集各种记录、采访相关人员,并将检查过程中发现的违规现象记录在483表格“检查观察报告”中。
- 在最后的核查结果汇报阶段,科学检查办公室负责审查核查报告(Establishment Inspection Report),定义核查结果(NAI:不需要采取措施,VAI:自愿采取措施,OAI:官方需要采取行动),并发出核查后结果(包括警告信等);而现场核查人员依据监查结果制定机构检查报告,核查报告以及483表格复印件提交OSI,并且负责后续跟踪审查。

可以看出，FDA的BIMO检查体系中部分职责划分清晰，流程规范，系统有效，值得借鉴（图29）。

图 29 美国通过生物研究监管项目（BIMO¹），形成核查体系，部门职责划分清晰



1 Bioresearch Monitoring
资料来源：FDA；文献检索

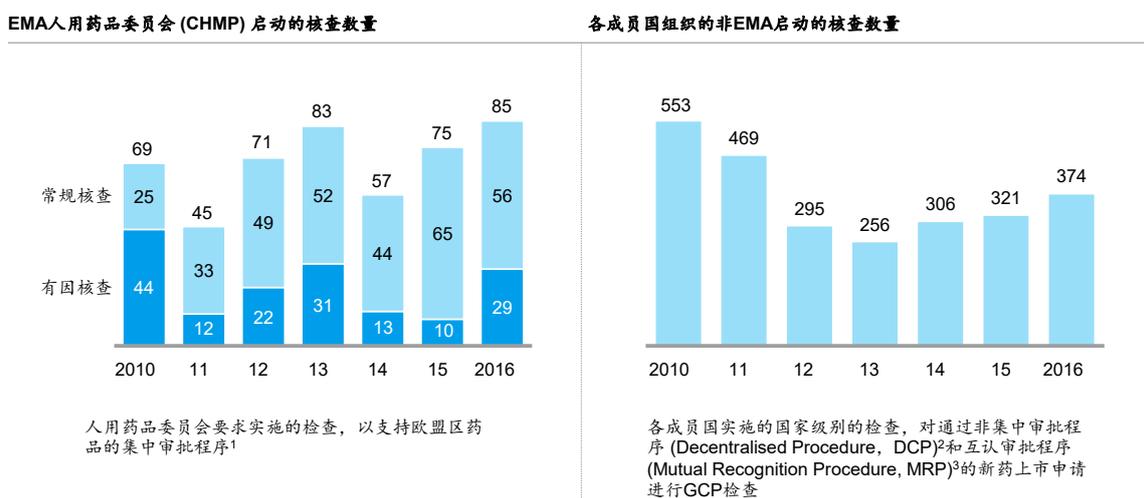
欧盟因其具有药品注册的集中审评和单一国审评与互认的不同机制，所以发展出一套中央协调，各国参与的审查机制。对通过集中审评程序申请上市的药品，会由EMA的人用药品委员会（Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP）启动核查。而各成员国的监管部门会对其它非集中审评程序上市的药品采取核查。对集中审评程序申请一般会采用两种类型的核查，一种是常规核查，即为确保GCP规范进行的对NDA注册临床试验进行的随机性核查；另外一种是有因核查，即在审评过程中发现的因试验执行或材料出现偏差，对相关试验过程或某一试验机构进行的特定核查（图30）。

EMA自身只有少量核查协调人员，现场核查主要依赖于各成员国监管机构的GCP核查人员进行。核查人员主要来源于被核查机构所在国家的药品管理机构核查人员，也可来源与EMA其它成员国。一般核查小组构成包括：负责监察人员（负责报告核查员的指定），报告核查员（负责协调核查工作，尤其是有多个成员国参与时，作为主要核查员与CHMP的沟通人员）以及主要核查员（负责现场核查，撰写核查报告等）。

EMA的GCP核查流程规范清晰，也具有借鉴意义（图31）。如图所示，EMA的GCP核查主要有启动核查、准备核查、现场核查、形成核查报告、核查报告审批及意见反馈等5个步骤，整体时间约130~150天。启动阶段，由人用药品委员会提出核查需求，并基于风险理念选择核查对象（如关键试验的主要试验机构），制定核查整体时间表，并选定试验机构所在EMA成员国的核查人员及核查小组其它成员，并同时通知被核查的药品注册申办方。该过程需要20~30天。准备核查阶段，核查小组与人用药品委员会相关工作人员准备详细

的核查计划,收集和审阅相关申请文件,并与申办方共同制定现场核查具体行程。现场核查结束过后,核查小组会针对每个被核查机构形成单独的核查报告,结合申办方的反馈形成整合核查报告(包括多个被核查机构核查报告)递交人用药品委员会。最终,人用药品委员会的合规及核查部门进行报告审查,并最终形成针对核查内容的意见,用于药品上市申请的参考依据。

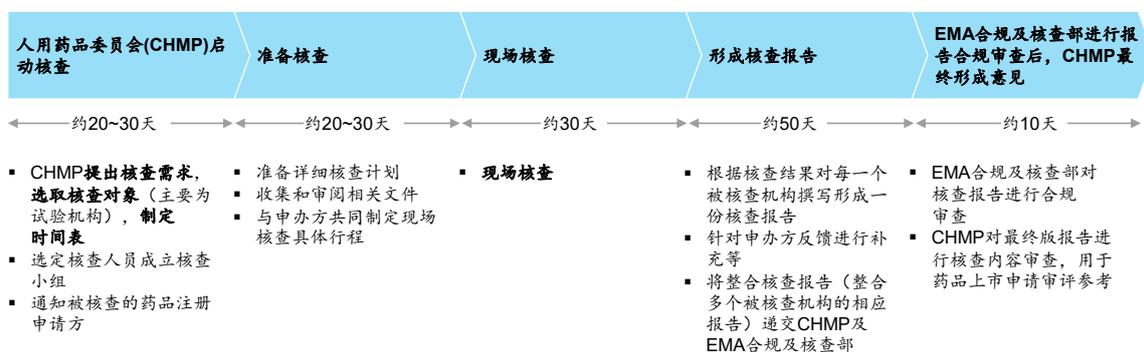
图 30
欧盟GCP核查在两个层面进行:EMA负责协调集中审评程序的药品注册试验的GCP核查,各国药品监管部门对各国单独注册试验进行独立GCP核查



- 1 以下药物必须采取集中审批程序,即通过欧盟集中审批程序获得的药品上市许可可在任何一个成员国中均有效,该药品可在任意一个成员国的市场上自由销售。用于治疗以下疾病的新分子实体药物必须采用集中审批程序:艾滋病,肿瘤,糖尿病,神经退行性疾病,自体免疫类疾病,病毒类疾病;通过生物技术工艺生产的药物,如基因工程;或者其它新技术类药物,如基因治疗,体细胞疗法,组织工程疗法等;孤儿药
- 2 申请可递交到一个或多个成员国,当一个成员国正在对其进行审查,则其自动成为"参照国 (Reference State)",其余成员国可将其暂时搁置,等待参照国对该产品的详细评估报告,并在90天内审核、承认参照国的决定,并颁发产品特性概述相同的上市许可证。或者,将申请同时递交到多个拟上市成员国,并选择其中一个作为参照国,其余成员国根据参照国的评估报告进行审核,做出上市许可的决定。
- 3 互认程序是基于互认协议。一个互认的申请可首先递交到其中一个成员国,此成员国则将作为参照国对申请进行评审,在获得市场授权后,参照国就需将报告的副本发往所有相关国家,相关国家可在90天内审核、承认参照国的决定,并颁发产品特性概述相同的上市许可证

资料来源:EMA 2016 GCP Inspection Annual Report; 文献检索

图 31
EMA 人用药品委员会(CHMP)启动的GCP核查流程



资料来源:EMA; 文献检索

在综合考察其它国家核查体系的基础上,建议**中国监管机构可以进一步完善GCP核查法律框架、政策及指南体系**,明确GCP核查类型、要点、核查时间,发布详细核查指南,开放GCP核查沟通交流机制,帮助被核查方(临床试验机构、申办方、CRO等)理解核查要求,并对核查中发现的缺陷进行分级,基于风险明确不同缺陷的后续处理方式明确GCP核查追责机制,明确相应整改要求及时限,有效解决发现的问题,提升GCP合规及质量。

3. 继续完善GCP核查执行

美国FDA在对药物临床试验进行检查时均按照合规指导手册(CPGM)来开展,BIMO检查员在检查过程中会依据CPGM严格检查临床研究者、申办者、IRB是否遵守GCP规范。

比如针对研究者的合规指导手册就要求核查人员对研究者团队职责和管理任务的分配、方案执行情况、伦理委员会审查记录、受试者记录和其它数据记录完整情况(如不良反应,受试者知情同意书)、相关财务信息、电子记录、文件管理和保存情况、与申办者的相互关系等进行核查。而针对申办方、CRO及监察员,又针对性地要求对以下各项内容进行核查:组织架构和人员、ClinicalTrials.gov注册信息、临床研究者选择和监督、监督步骤和主要活动、质量控制(独立数据审查)、安全数据、不良反应事件报告、数据收集和管理、文件保存和管理、相关财务信息、电子记录、药品管理等。对于伦理委员会,也有细致的要求:伦理委员会开会频率、伦理委员会与研究者的交流、知情同意书获取过程记录、知情同意书内容(受试者是否先签署知情同意书再参加试验、知情同意书版本是否正确)等。

在执行层面,中国仍需要**建立合理的全职核查人员梯队,提升核查人员的核查能力**。根据核查需求建立全职GCP核查人员梯队,明确总局人员及各省局人员在GCP核查过程中的构成及职责划分。建立核查人员能力培养体系,保证新聘核查人员的能力达到要求。发布核查人员手册,明确核查小组构成、核查流程、及核查过程中核查人员的任务和行为规范等。

尤其是在加入ICH之后,核查要求应逐步与ICH-GCP要求接轨。同时,中国监管机构需要积极加强与其它监管机构的核查相关交流,如以观察员身份参与FDA、EMA等在中国进行的核查;派遣核查人员对其它国家的临床试验机构进行核查;进行联合核查等。这样可以提升中国核查人员能力,促进中国核查水平与国际接轨,进一步提升中国的临床研究水平。食药监总局在与ICH进一步融合、加强国际间合作的过程中,跨国药企也应发挥其优势,分享丰富的国际监管经验,为食药监总局与ICH的协调工作以及中国与其它国家监管机构的交流提供帮助。



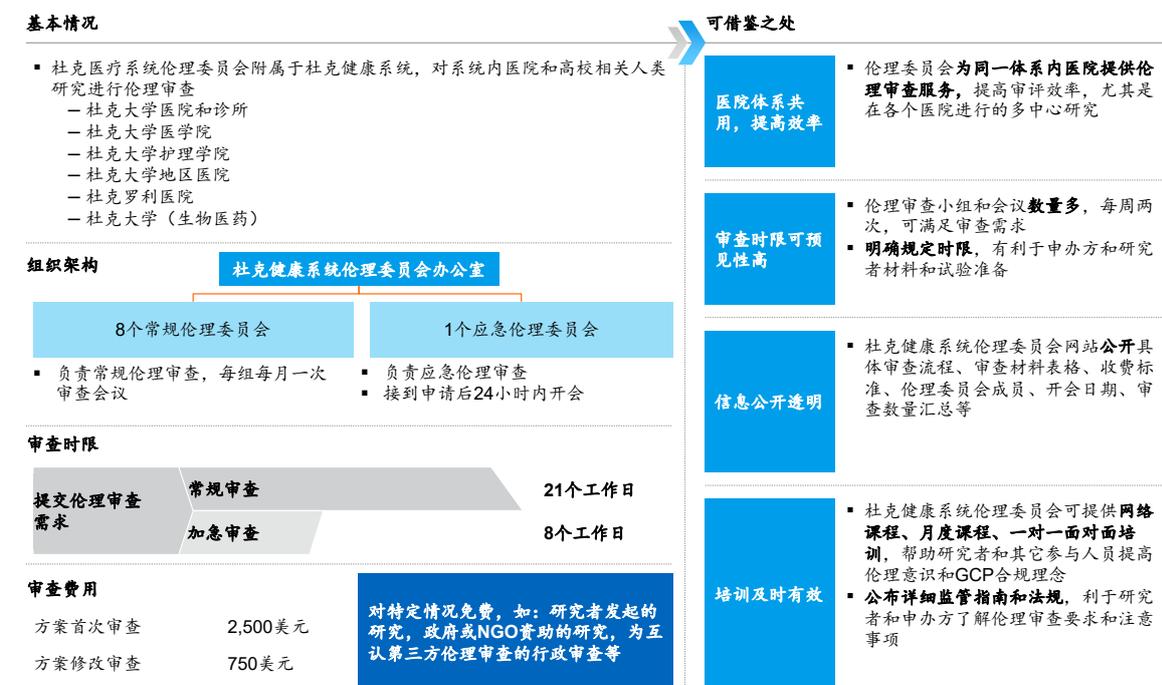
改进伦理委员会制度

1. 鼓励多样化的伦理委员会类型

国外伦理委员会设置类型多样,并不局限于研究机构的伦理委员会一种,还包含商业化第三方独立伦理委员会,区域伦理委员会,或者某一疾病领域的伦理委员会,可以满足各类临床研究的伦理审查需求,形式灵活。有代表性的一些类型包括:

- 从属于大型教学医院或学校的综合性伦理委员会，和中国的伦理委员会性质类似，负责审查医院和学校内进行的包括临床试验在内的以人为对象的研究项目，同时兼具伦理教育、咨询等功能，属于非营利性，但会收取一定费用。比较典型的例子是美国杜克大学系统的附属伦理委员会机构（图32），该机构下面常设8个常规伦理委员会和1个应急伦理委员会，负责在杜克大学健康系统所属高校及医院的临床研究伦理审查。

图 32 研究机构附属伦理委员会案例：杜克大学及医院使用其附属的伦理委员会



资料来源：杜克大学伦理委员会

- 商业化第三方独立伦理委员会，不从属于任何组织，为没有附属伦理委员会的临床试验机构审查，或担任协作审查及中心审查模式中的主审伦理委员会，商业化运作（图33）。
- 非商业化第三方伦理委员会：如区域性伦理委员会（图34），该类委员会负责在某一个地区内临床试验机构进行的临床研究伦理审查，非营利性，会对伦理审查收取一定费用，可能接受政府资金支持；或某一疾病领域的伦理委员会（图35），由政府机构或行业协会针对某一疾病领域设置，审查该疾病领域的多中心临床试验。

随着GCP机构认证的放开和多中心临床试验数量的提升，机构伦理委员会、区域性伦理委员会、商业化独立伦理委员会及疾病领域联合伦理委员会模式在中国都有其存在的合理性。

图 33
商业化第三方伦理委员会案例：西部伦理委员会简介

西部伦理委员会基本情况介绍

- 创建于1968年，总部位于美国华盛顿州奥林匹亚
- 完全独立的商业化运作的伦理审查机构
聘请各治疗领域的临床专家和其它成员组成伦理委员会，定期召开会议，对临床研究进行评审
- 服务对象：
 - 无伦理委员会的研究机构
 - 或得到当地伦理委员会的书面同意后，为其它研究中心提供伦理审查服务，双方需签署协议，明确责任和评审流程

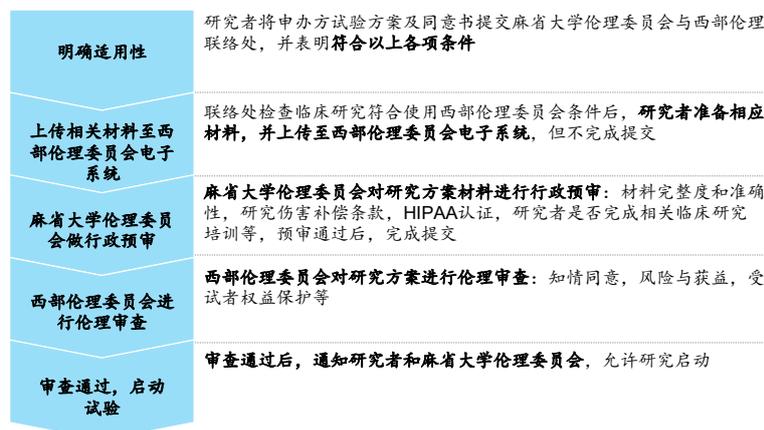
监管：受FDA监管和稽查

7个伦理委员会组 400+合作机构¹ 覆盖70+国家

每年2,500+新方案审查量 8,000+研究的伦理监控 平均审查时间7个工作日

举例：麻省大学医学院与西部伦理委员会达成协议，允许研究者使用后的伦理审查服务

- 麻省大学医学院本身有附属伦理委员会，同时与西部伦理达成协议，允许其研究者在麻省大学医学院伦理委员会同意的前提下，通过西部伦理进行伦理审查
- 可以使用西部伦理委员会伦理审查的临床研究必须满足以下条件：
 - 申办方为营利性组织或企业
 - 试验方案由申办方提供
 - 申办方具备IND资格
 - 该项研究是III或IV期的多中心临床研究
 - 西部伦理委员会同时审查其它进行同个研究的机构



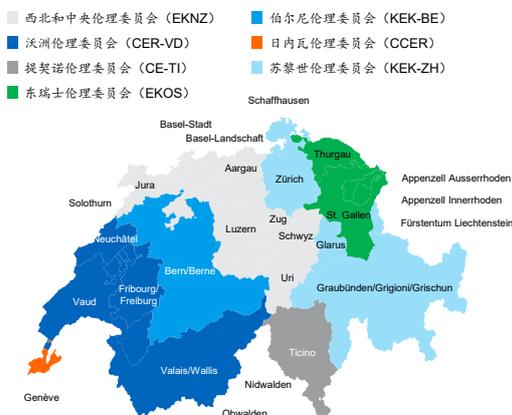
¹ 研究机构、制药公司、研究者个人或CRO
资料来源：WIRB；麻省大学伦理委员会；新闻检索

图 34
区域伦理委员会案例：瑞士临床试验均由七个区域伦理委员会审评，有明确的审评时限、人员要求、资金来源等

瑞士的七个区域伦理委员会负责各州的临床试验伦理

审查职责

- 单中心临床研究由所属伦理委员会负责审查
- 多中心临床试验相关材料递交主导区域伦理委员会审查
 - 同时相同材料递交给其它相关区域伦理委员会审查，其它区域伦理委员会没有决定权，以审查当地特殊情况为主（如是否有违反当地区域法律的情况等）并提供建议，于收到材料15天内向主导区域伦理委员会提交反馈意见
 - 主导区域伦理委员会综合意见后，做出伦理审查结论



基本运营情况

一般审查时限

7天	30天	15天
7天内通知申请人已获受理申请，并通知任何文件方面的缺失	30天内达成审查结论 如方案有重大修改，需要提交伦理委员会再次审查，在接收到修改30天内达成结论	对多中心临床试验或涉及放射性物质的试验，审查时限可以再延长15天

人员构成

- 伦理委员会由州政府任命，接受政府的监督和管理
- 成员均为兼职人员，是各专业领域的从业人员，专业需包括：医学，心理学，护理，药学，生物学，生物统计，伦理，法律（包括数据保护等）

资金来源

- 州政府拨款
- 伦理审查按项目收费举例¹

常规单中心临床研究审查收费 (美元)	没有外部研究资金来源	资金部分来源于非营利组织	资金部分来源于营利性组织	资金全部来源于营利性组织
	800-1,000	1,200-1,500	2,700-3,500	6,000

- 区域伦理委员会资金来源清晰，由政府拨款及项目审查收入组成，对中国有借鉴意义
- 各区域伦理委员会审查结果互认，在中心伦理审查中，主导伦理委员会有决定权，其它区域伦理委员会提供针对本地受试者和研究者的审查意见，充分保证伦理审查效率和受试者权益

¹ 以现有收费标准为例；其它类型收费标准没有列出，还包括：单中心临床研究的简化伦理审查；多中心临床研究的伦理审查等
资料来源：Swissethics

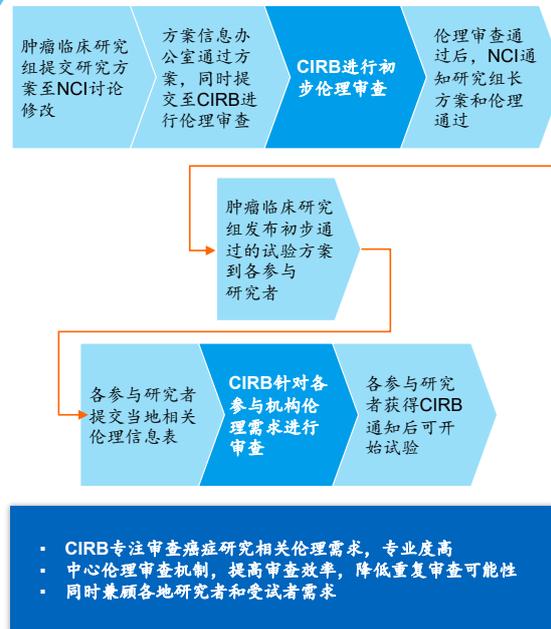
图 35

疾病领域伦理委员会案例：美国国家癌症研究所（NCI）设置了中心伦理委员会，审查其下属的临床研究机构网络进行的研究

基本情况

- 创建于2001年
- 总部位于美国马里兰州罗克维尔市
- 包括四个伦理委员会组，审查不同类型的临床研究
 - 成人早期试验伦理委员会（2013年成立）
 - 成人晚期试验伦理委员会（2001年成立）
 - 儿童癌症临床研究伦理委员会（2004年成立）
 - 癌症预防与控制临床研究伦理委员会（2015年成立）
 - 成人及儿童伦理委员会组每月开会两次，预防与控制小组每月一次
- 伦理委员会一般组成：
 - 1名主席，14名投票成员
 - 20%为病人活动家（3名）
 - 47%为医生（7名）
 - 其它专业人士（5名）：护士1名，药师2名，统计师1名，伦理学家1名
- 审查服务覆盖全美1,800多家研究机构，已审评超过450件临床试验
- 负责审查由国家癌症研究所4个肿瘤临床研究组织内部成员进行的多中心临床研究：
 - NCI国家临床研究网络（National Clinical Trials Network/NCTN）
 - NCI试验疗法临床研究网络（Experimental Therapeutics Clinical Trials Network/ETCTN）
 - NCI社区肿瘤研究项目（Community Oncology Research Program /NCORP）
 - 临床0/II期肿瘤预防临床研究项目（Cancer Prevention Clinical Trials Program）

伦理审查具体流程



- CIRB专注审查癌症研究相关伦理需求，专业度高
- 中心伦理审查机制，提高审查效率，降低重复审查可能性
- 同时兼顾各地研究者和受试者需求

资料来源：CIRB；文献检索

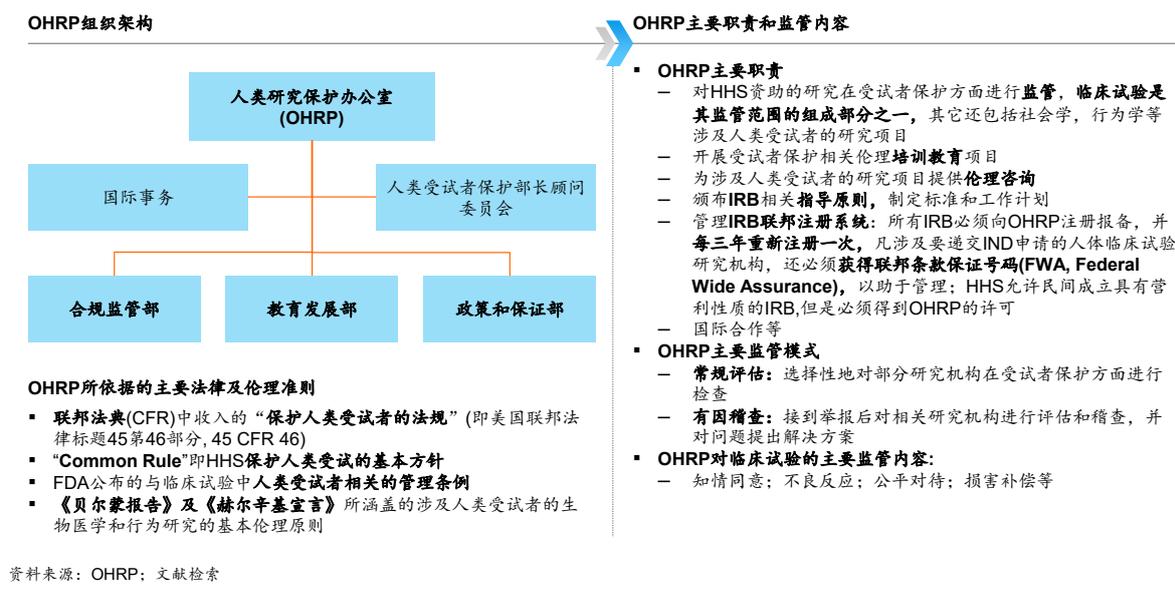
2. 完善伦理审查的监管体系

在鼓励多样的伦理审查模式和伦理委员会类型，以提升伦理审查效率的同时，也需要完善相应的监管体系，保证伦理审查的质量和合规，从而加强受试者权益的保护。

美国的伦理审查监管体系完善，卫生部的注册和认证系统，FDA的过程监督核查机制，及民间的认证体系和伦理委员会自我监督等多层面保证了伦理委员会的伦理审查质量和受试者权益(图36)。

图 36

美国卫生及公共服务部(HHS)下属的人类研究保护办公室(OHRP)在临床试验过程中主要保证受试者权益保护



我们建议在中国针对伦理委员会建立更有效的部委间沟通机制，**整合食药监总局和卫计委现有的伦理委员会备案系统，建立全国统一的伦理委员会备案机制和登记系统**，并要求周期性更新(如每年更新一次基本信息等)，避免资源浪费，利于管理和协调，有助于帮助监管部门根据伦理委员会所审查试验的类型和频率制定检查计划和监督重点。登记信息可包括：伦理委员会规模，伦理委员会成立时间、地址，伦理委员会成员组成，伦理委员会伦理审查数量及类型。这样有利于监管机构掌握全国伦理委员会动态，有效跟踪伦理审查的软硬件，及时发现问题。还可以探索公开伦理委员会部分信息，如设置时间、所属单位及规模等信息的必要性，保证公众的有效监督。

3. 通过多种机制提升伦理委员会能力

建立伦理评审专家的职业认证机制及培训机制，使伦理评审从业者 in 专业知识、伦理法规以及食药监总局政策规范等方面达到相应要求。中国针对伦理委员会成员的科研伦理培训项目数量和质量仍有差距，远远不能满足日益增长的伦理审查需要。卫计委和食药监总局应该探讨牵头成立或指导行业协会建立针对伦理委员的长效培训体系和能力评估机制。培训内容应该包括法律法规培训、相关临床研究技术培训、管理培训、伦理审查案例分析、国际上伦理审查的发展趋势研究等，对完成培训的成员进行考核，并颁发培训证

书。希望通过定期的培训和考核不断提高伦理委员会成员的专业素养,提升伦理审查能力。

参与AAHRPP等国际认证,提高中国临床研究受试者保护体系建设的整体水平和审查能力。比如可以鼓励中国的伦理委员会参与国际公认的伦理认证,并推广现有国内统一的伦理认证体系。中国已经建立了中医药临床研究伦理审查平台评估工作(CAP),其自主制定了适应中国国情,尤其是中医药研发特点的认证体系和评估药店,但是仍以中医药为主。未来,可以考虑在CAP的基础上,建立适合中药、西药临床研究的伦理认证体系,提升国内伦理委员会的整体水平和规范性。

探讨在医院评级标准中,加入对机构伦理委员会能力的考评,提高医院建伦理委员会、提升伦理委员会能力的积极性。比如可以在公立医院等级评定和绩效考核标准中,明确伦理委员会的能力要求。卫计委的《伦理审查办法》要求开展临床研究的医疗机构都要设置伦理委员会,但是对伦理委员会每年参与的伦理审查数量及能力建设没有要求,可以适当增加,保证伦理审查的经验积累和能力提升。

医院考核中伦理委员会相关考核标准现状及修改建议

现行政策

卫计委于2011年发布了《三级综合医院评审标准(2011年版)》和《三级综合医院评审标准(2011年版)实施细则》,其中

- 评定标准:共六章67节342条,设置636款评分标准,其中仅3条3款涉及伦理委员会,在总评中占比仅0.5%
 - 第四章(质量与安全管理组织)第一节(质量与安全管理组织)第2条:“有医院质量管理委员会组织体系,包括……伦理委员会……”
 - 第四章(质量与安全管理组织)第三节(医疗技术管理)第1条第3款:“医学伦理委员会承担医疗技术伦理审核工作”
 - 第四章(质量与安全管理组织)第三节(医疗技术管理)第4条:“开展科研项目符合法律、法规和医学伦理原则,按规定审批”
 - 跟踪监测标准:共一章6节36条,不涉及伦理委员会

卫计委2016年《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》中第七条要求,“从事涉及人的生物医学研究的医疗卫生机构是涉及人的生物医学研究伦理审查工作的管理责任主体,应当设立伦理委员会”。

调整建议

在要求医疗机构设立伦理委员会的前提下,鼓励医院相应的对伦理委员会的能力作出考核要求,包括:

- 加入对伦理委员会的考核,例如:对于第四章第一节第2条加入:
 - 伦理审查数量
 - 作为主审伦理委员会进行审查的数量
 - 在协作审查中作为主审伦理委员会的次數
- 加入对伦理审查完成情况的跟踪监测标准,例如:对于第七章(日常统计学评价指标)
 - 第一节(科研成果)中加入“伦理审查平均时限”
 - 加入一节“伦理监测指标”

试验设计与执行

1. 主要挑战体现在参与各方（申办方、医院、研究者团队、第三方服务机构）的理念、能力和管理机制



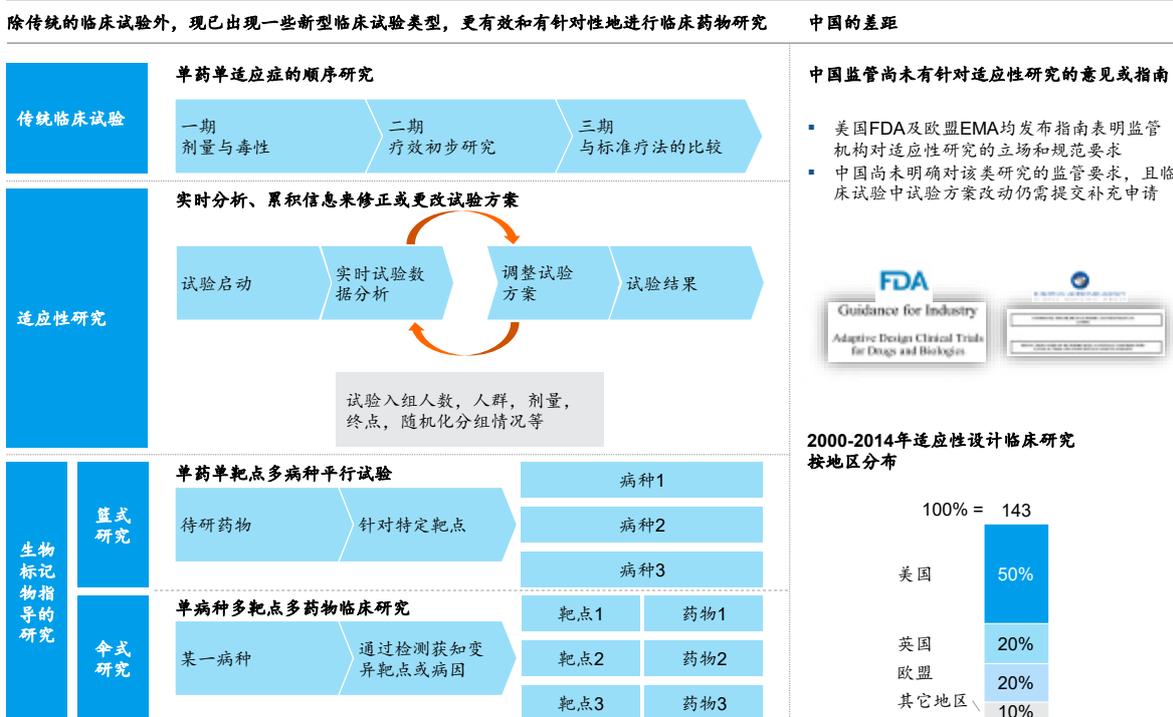
申办方临床研究的理念和能力均有待提升

■ 申办方对于自身责任的认知和与主要研究者合作时的理念需要转变。

- 长期以来，**申办方对其主体责任认识不足**，没有充分意识到申办方是开展药物临床试验的委托人和受益人，必须保证注册申请中临床试验数据的真实、完整和规范。在试验执行过程中，由于中国药物临床试验机构采取审批制，承接试验的机构已经过卫计委和食药监总局认证，部分申办方潜意识里认为试验数据的真实性和完整性问题应由监管部门和试验机构负责，因此忽视了按照GCP相关规定履行对临床试验行为的监督责任。有的申办方对临床试验过程不参与、不监督，有的甚至授意或者默许临床试验造假。
- 在与主要研究者合作过程中，**部分申办方认为其与医生之间只是简单的劳务雇佣关系，缺乏合作共赢的理念**。往往在试验结束拿到数据后，部分申办方便认为双方关系已经终止，后续相关成果的发布和发表也缺乏对研究者工作的认可。这样的心态既不利于激励医生尽心尽力开展临床试验，也不利于双方长期合作关系的建立和研究能力的共同提升。
- **临床试验方案设计能力不足**。方案设计是临床试验的灵魂，优秀的方案是开发策略成功的前提，也有助于提升研究者团队和受试者方案依从性，更好地保护受试者权益。由于中国医药产业以仿制药为主的历史原因，部分申办方和研究者的临床试验设计能力（特别是创新药临床试验）有限，一方面体现在方案缺乏科学性、可行性和伦理考量，对药物疗效和安全性的评价指标选择及随访安排不合理；另一方面体现为创新性不足，对于同一靶点或同一类型的药物多参照国外类似的方案设计，缺乏对本土因素及在研分子的考量；另外，临床试验的早期，需要进行一系列的探索性试验，用更为灵活可变的方法进行设计并对数据进行分析，以便根据逐渐积累的结果对后期的确证性试验设计提供相应的依据。创新性试验设计，（如适应性研究、篮式研究、伞式研究等）能力不足（图37）。这些共同导致了方案偏离和受试者权益保护风险增加，以及试验效率和成功率的下降。临床试验的后期，一般需要经过随机对照设计的确证性试验，来为评价药物的有效性和安全性提供有力证据。伴随着计算机和电子信息技术的迅速使用，也为试验提供了前所未有的资源和工具。2016年12月美国颁布的(21st Century Cures Act) -支持使用“Real-world evidence (RWE)”取代传统临床试验进行扩大适应症的批准,即从随机对照试验外的其它来源获取的关于用药方式、药物潜在获益或者安全性方面的数据。RWE来自典型临床试验以外的其它类型的医疗保健信息，包括电子健康档案、医疗保险理赔与账单、药品与疾病的登记单、以及从个人医疗器械与保健活动中收集来的数据。FDA和EMA都认识到RWE对药物研发和监管审批流程的价值：进行上市后研究，对医疗产品安全性主动监测并评价、药品上市后的剂量调整、为上市后药物扩大

适应症发现线索、可以与现有疗法比较在实际医疗环境中效果等。另一方面，随着中国加入ICH，全球化同步临床研发将是必然趋势，这也要求我国需要一批世界级临床研究者，能够真正参与新药临床试验方案的设计，共同制定全球化的临床试验方案，这也是目前我国临床试验设计能力继续提高的重要方面。跨国药企在进入中国的近20年来，逐步将中国纳入全球研发体系中，带动了国际交流，带来了先进的临床研究理念、设计方案，帮助培养了我国最早的一批具备国际视野和经验能力的临床研究人才。例如，在吉非替尼和奥希替尼等肺癌药物的开发过程中，来自中国的研究数据对全球上市的数据起到了关键作用。近年来跨国药企和中国的创新药企通过合作的方式来共同推动在中国的药品研发。2017年3月，礼来与和记黄埔医药共同宣布了针对晚期结直肠癌患者的呋喹替尼的III期关键注册临床试验“FRESCO”取得成功。

图 37
目前中国临床研究方案设计创新性不足



1 Adaptive designs undertaken in clinical research: a review of registered clinical trials一文中对ClinicalTrials.gov注册的II-III期临床研究进行的分析数据
资料来源：Adaptive designs undertaken in clinical research: a review of registered clinical trials, 2016；文献检索：专家访谈

- **尚未建立起完善的临床研究管理体系：**完善的临床开发职能通常包括医学、临床运营、医学统计、数据管理、质量保证与控制、药物警戒、药政事务等职能，负责制定药物的开发策略、设计并开展临床试验、数据质量控制、不良反应监测、分析数据结果并申报上市等临床研究全流程各个环节。目前申办方的体系建设在流程、硬件和团队三个层面都存在不足：

— 标准操作流程 (Standard Operating Procedure, SOP) 体系是申办方以GCP为指导原则制定的标准工作流程，涵盖临床试验的各个环节。各申办方需根据自身特点

和内部职能设定,制定符合GCP要求的SOP体系,并确保严格执行。目前很多企业建立SOP体系的意识还有待提升。

- 数据信息化系统可以系统性地增加临床试验管理的质量和效率,体现了从碎片化管理到整体管理的趋势。常见的数据信息化系统包括项目管理系统、文档管理、数据采集管理、中央随机化、药物配送管理、严重不良反应数据库和分析系统(如ARISg)等。这类系统国内现阶段的普及率还很低。
- 内部团队尚不成熟: 临床研究作为跨学科领域,需要不同职能的团队共同协作完成。中国药企由于以往多专注于仿制药开发,临床研究能力的建设滞后,大多数不具备职能完善的临床研究团队。而跨国药企进入中国早期时,临床开发以国外已上市药物的进口注册试验为主,因此职能设置主要包括药政事务和质量保证。临床运营中以临床研究检查员(Clinical Research Associate, CRA)为主的团队和数据管理团队多外包给第三方完成,同样缺少职能完善的临床研究团队。近几年,随着创新药产业的蓬勃发展,已经出现领先中国企业关注提升临床开发团队能力的趋势。跨国药企也因中国战略地位的提升,开始布局职能完善的中国临床研究团队。



医院、机构和研究者团队管理面临的深层次挑战

- **机构办公室的定位、职能和人员编制等设置缺乏明确规定,尚未建立起完善的临床试验管理和支持体系:** 长期以来,中国的医学院校附属三甲教学医院多重视医疗和教学,而对研究水平发展重视不足,导致临床研究平台建设滞后。现有研究受国家政策和职称考核标准引导,也多集中在基础研究领域,而对临床应用实践和诊疗指南的制定和改进投入不足。临床研究能力建设在过去二十年多靠药物临床试验发展带动,对研究者发起的临床研究支持不足。体系和平台建设的滞后具体体现在以下几个方面:
 - 人员配置缺乏标准,对研究者支持不足: 由食药监总局和原卫生部发布的《药物临床试验资格认定办法(试行)》对机构资质的认定提出了指导原则,但对于具体职能设置和人员配置并未做出详细规定。不同机构之间由于发展阶段、重视程度和资源投入程度的不同,在职能设置上存在较大差异。例如,有的机构不设立中心药房,试验用药由科室管理;多数机构没有专业化研究护士和临床研究协调员(CRC)队伍,无法为研究者提供足够事务性工作支持。
 - 医院、机构和研究者三者之间权责分配不清: 在机构与医院之间权责分配上,部分机构负责人认为机构在战略决策、人事任免和财务分配方面自主权不足,人员招聘、财政预算等都属于医院管理,不利于机构优化内部资源配置,一定程度上造成了人员数量和资质无法满足研究者需求,难以推进专业化管理;另一方面,在机构与研究者之间权责分配上,一些研究者认为机构办公室在一些方面如立项评估和最终报告审核方面干涉过多,降低了临床研究的效率,一定程度上阻碍了研究者负责制的落实,在另一些方面如项目财务管理和劳务费用分配方面又存在专业性不足、管理粗放的问题,无法为研究者提供足够支持(图38)。

图 38
医院、GCP机构、研究者三者缺乏明确合理的权责分配

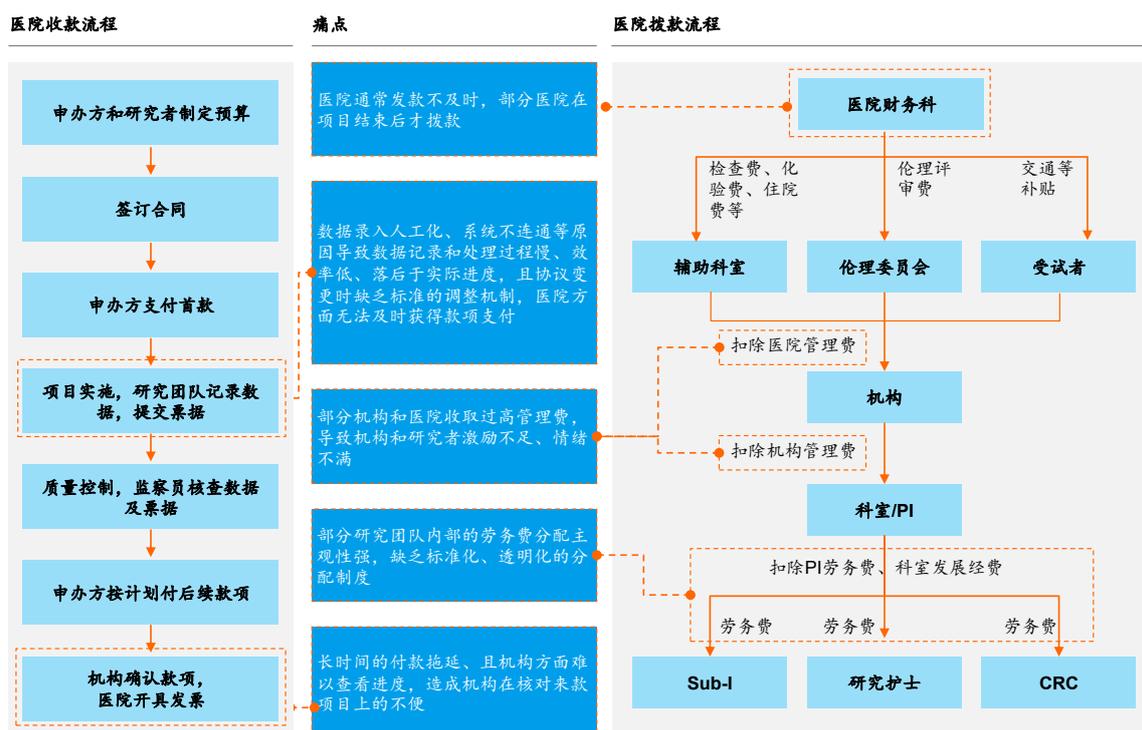
权责描述	现状			主要挑战			
	医院	GCP机构	研究者				
权利	人事	人事任免	✓	部分情况享有/承担	机构人员招聘仍属医院人事处管理，机构缺乏决定权，人员数量资质无法满足需求		
	运营	战略决策	✓	部分情况享有/承担		机构缺乏战略决策权，难以有效激励发展	
	财务	运营	接洽项目		✓		
		财务	设计/修改临床试验操作方案		✓		
			机构财务管理	部分情况享有/承担	部分情况享有/承担		机构和医院在管理费用上利益分配不明
			项目预算及费用支付方式协商		✓		
机构管理费用分配	部分情况享有/承担	部分情况享有/承担					
责任	审理	劳务费用分配	部分情况享有/承担	✓	机构和医院在管理费用上利益分配不明		
		立项评估		✓		给主要研究者、参与研究者、研究护士和CRC的费用分配缺乏透明，且发放不及时	
		审查合同		✓			
	操作	总结报告审核		✓	部分机构形式审查耗时漫长		
		方案执行，医疗决定及辅助事务		✓		部分机构以指定SMO的形式参与CRC管理工作，但无法保证CRC的能力资质和工作质量	
		数据记录，对数据可靠性负责	部分情况享有/承担	✓			
		不良事件记录、处理、报告	部分情况享有/承担	✓			
	应急处理，医疗事故损害赔偿		✓				
	监管	质量控制		✓			
		接受申办者稽查和食药监总局核查		✓			
	服务	基础设施保障（病房，实验室）		✓			
		药品记录及管理		✓			
档案保存管理			✓				

资料来源：卫计委《医疗机构管理条例实施细则》；文献检索；专家访谈

■ 临床试验服务费分配缺乏明确的标准和透明高效的流程，影响了研究者团队的积极性（图39）

- 医院和机构管理费比例过高：在签订临床试验服务合同时，各医院和机构通常会收取一定比例的管理费，用以覆盖医疗资源占用和行政管理相关的成本。这部分收费存在合理性，但在具体比例方面，由于没有相关规定和指导原则，各医院和机构间存在较大差异。多数医院所收取的管理费比例在较为合理的10-30%之间（占整体支付给医院的服务费用的比例，不含试验用药费用、受试者检查化验住院费用等），但也存在少数医院和机构该比例高达50%的情况。
- 研究者团队间服务费分配机制不完善不透明：在项目预算阶段，机构和内部管理的主要问题有收费名目不详细及收费标准不明确等问题；在最终费用核算方面，由于记录不全和管理粗放，对于研究者团队成员具体承担的工作量无法准确计算，最终导致了分配机制不明确，团队成员无法获得合理报酬的情况。
- 付款不及时：部分医院内部由于付款流程冗长、成本核算系统不完善、机构不具备财务权限等原因，导致了付款不及时的问题。

图 39
当前临床研究经费管理和利益分配上的挑战



资料来源：专家访谈

■ 药物临床试验机构 (GCP机构) 内部管理水平有待提升

- 合同沟通和签订效率低，无法保证时效：部分机构由于内部流程不完善、人员保障不足、审查标准和合同格式不统一、分管院领导工作繁忙等原因，在沟通和签订合同环节反复修改、耗时冗长，可长达数月，显著慢于医药创新领先国家。另一方面，由于GCP机构采取认证制，一定程度上仍是卖方市场，缺乏市场化竞争，机构管理人员也不具备压力和动力提升整体流程效率。
- 部分机构不设置中心药房：为保证受试者权益和试验数据真实性，临床试验用药需经专人管理，负责药品的数量记录、进出库管理和发放等，同时在储存时，应严格控制温度、湿度等储存条件，保证药品质量。目前，GCP机构的临床试验药品管理缺乏统一规范，部分机构处于内部组织架构和流程管理的考虑，不设置中心药房，药品由科室分别管理。在人员上，有些机构是由研究者管理，有些是由研究护士管理，缺乏专人负责。这些不规范的做法对试验用药的管理和质量造成了风险。

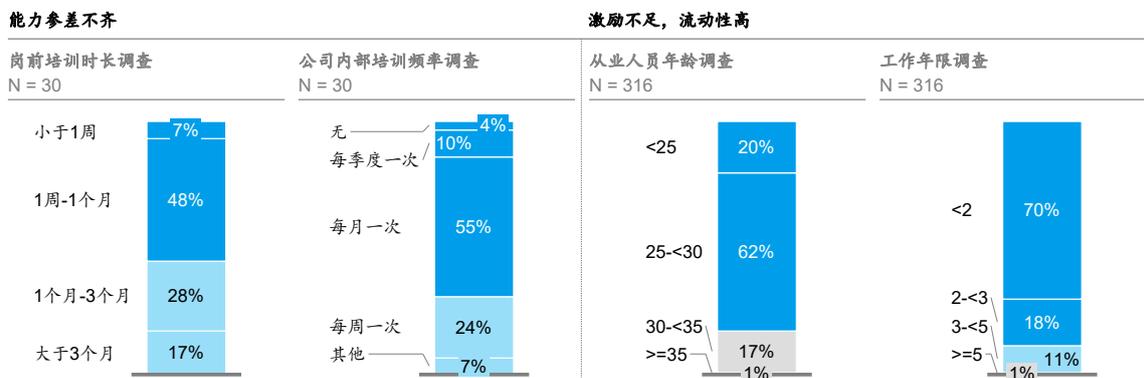


第三方服务机构：临床研究协调员（CRC）行业起步较晚，缺乏行业规范和标准，从业人员从属关系混乱、能力参差不齐且流动性高

合同研究组织（CRO）作为第三方服务机构在临床研究和新药研发中起到了不可替代的作用。第三方服务机构中的现场管理组织也处于蓬勃发展的阶段，主要业务是为研究者团队提供临床研究协调员（CRC）外包服务，部分SMO提供受试者招募服务。受临床试验需求快速增长的推动，以及中国独特的医疗环境体系所提供的土壤，SMO行业在过去十年间发展迅猛，所提供的CRC承担了大量不涉及医疗判断的事务性工作，缓解了主要研究者时间精力不足的矛盾，为中国药物临床试验产业的发展做出了贡献。但与之相伴而生的是增长过快、监督管理不到位所造成的一系列挑战，增加了临床试验数据质量问题的风险。

- **缺乏行业规范和准入标准：**目前《药物临床试验质量管理规范（GCP）》中没有对CRC的权责作出明确规定，也缺乏相应的职能描述和规范；对CRC所需要接受的培训和准入标准也未作出规定；尽管有行业组织发布了非官方的CRC指南（如中关村玖泰药物临床试验技术创新联盟/中国药物临床试验机构联盟于2015年6月发布的《临床研究协调员（CRC）行业指南（试行）》），但目前行业内接受度仍较低，尚未普及。
- **从业人员从属关系不清：**临床试验中所雇佣的CRC来源多样，SMO公司提供的CRC占很大比例，有部分医院的药物临床试验机构会规定申办方只能选择与其指定的若干家SMO合作；除此之外，也有机构、申办方或CRO会建立自己内部的CRC团队，为研究提供支持。从业人员从属关系混乱造成的问题包括医院处于风险控制和质量管理的考虑对第三方委派的CRC配合度不高（如不允许其查阅核对原始病历记录）；以及机构与其指定的SMO存在利益冲突、所委派的CRC不配合研究者或申办方工作的情况。
- **能力参差不齐：**SMO公司在招募CRC时的门槛也不高，对专业性重视不足；员工入职之后缺乏系统的教育培训，各公司和机构多采用边工作边培训的方式，且培训标准和频率不统一。有调查显示，超过半数的CRC在入职前仅接受过不到一个月的培训，超过半数的被调查者接受在职培训的频率在每月一次或以下（图40）。部分公司和机构缺乏健全的管理制度、标准操作规程、考核机制等。
- **人员流动性高：**有调查显示，80%以上的CRC从业人员年龄低于30岁，工作年限小于3年；人员流失的现象也很严重（图40）。

图 40
中国临床研究协调员（CRC）行业从业人员能力参差不齐且流动性高



资料来源：《专职CRC在临床试验中的应用现状调查》2016；《中国临床研究协调员规范化培训现状》2016；专家访谈

2. 提升中国临床研究设计与执行的建议



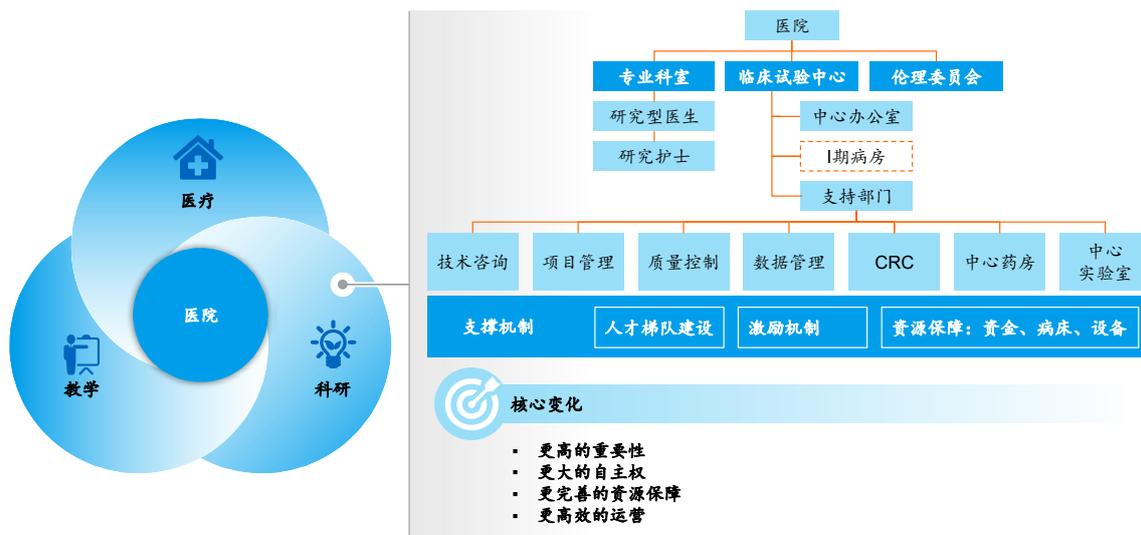
提升临床研究重要性，全面升级药物临床试验机构为临床研究平台

1. 明确药物临床机构的定位和职责

- 临床试验中心在**组织架构**上应由分管院领导直接管辖，与专业科室平级，不再隶属于科研处或药剂科。从**职能定位**上，应从现阶段的仅监督和管理企业发起的药物临床试验，升级为对研究者发起的和企业发起的临床研究的支持，并承担起带头推动所属医疗机构临床研究水平提升的角色。从**管理理念**上，应从现阶段以审批和监督为主的理念，升级为更好地为研究者开展临床试验提供服务；同时，通过严格的质量控制保证数据质量和受试者保护；此外，还应具备赋能的理念，即通过培训，以带动整体从业人员能力提升，通过提升临床药理学科实力，带动医院整体临床研究能力提升(图41)。

图 41

医院应进一步提升职能定位中科研工作的重要性，完善临床研究体系和平台，推动研究能力提升



- 应由监管部门提出详细的技术指导原则，细化临床研究平台组织架构的规定，建立更完整的支持部门。例如，至少应包括完善的技术支持（如试验方案设计咨询，试验实施协助，数据管理，药品管理，生物统计分析，基础设施支持等）、内部管理支持（包括合规管理，利益冲突等风险管理，收费标准制定，项目预算及财务管理等）、质量管理职能（具备相应质控机制，接受配合申办者稽查和监管部门核查）和人员培训职能(图42)。

图 42
明确临床试验中心的职责定位，规定必须具备和建议具备的职能

		必须具备	建议具备
基础设施保障	试验用病床	✓	
	试验用药房或药柜	✓	
	I期临床试验研究室		✓
技术支持	临床试验设计咨询		✓
	临床试验实施协助		✓
	数据管理	✓	
	药品管理	✓	
	生物统计分析		✓
管理支持	合规管理	✓	
	档案及资料管理	✓	
	协助财务管理		✓
	协调多中心临床试验		✓
	商业谈判		✓
质量管理	利益冲突等风险管理	✓	
	质量管理	✓	
人员培训	接受配合申办者稽查和监管部门核查	✓	
	试验参与人员培训	✓	
	对外进行行业规范及专业知识培训		✓

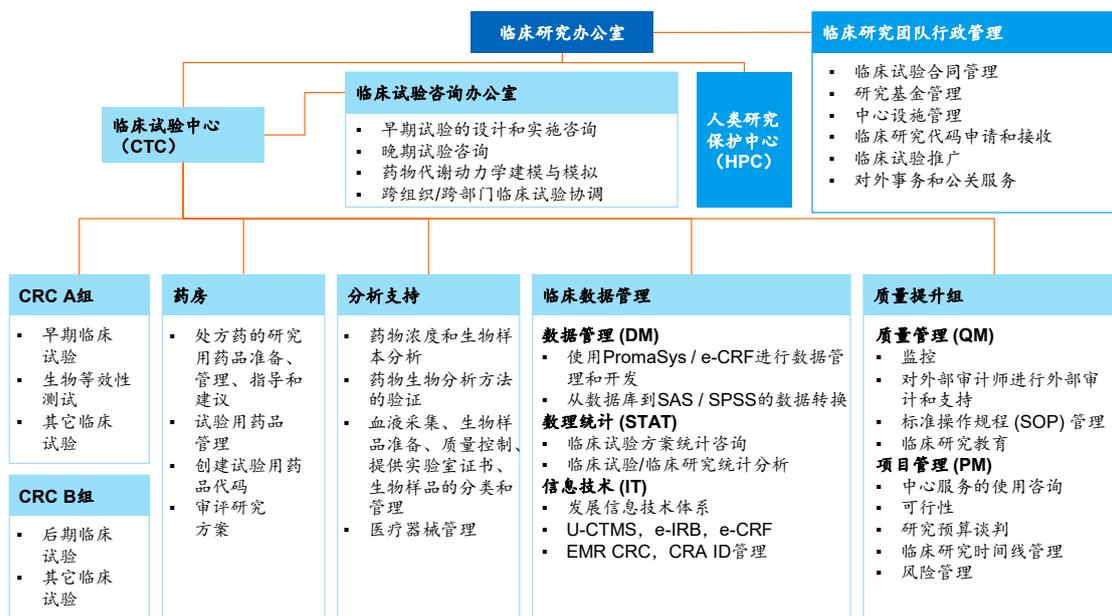
韩国政府为提升临床试验基础设施，在2004年投资建设了15家区域临床试验中心（RCTC）。这些中心均具有相对独立的管理以及高度完善的职能和人员配置。以韩国延世大学附属医院临床试验中心为例（图43），该中心具备专门的管理团队及指导委员会，具有较高的自主权。专业的行政管理团队，负责管理科研基金、协调多中心临床试验，以及进行面向申办方的市场营销和维护公共关系等。中心下设分工明确的职能团队，为研究者团队开展临床试验提供全面的服务。此外，在资源保障和运行效率方面，中心可充分利用所属的大学医院的资源，实现快速招募大量受试者、保证较低受试者脱落率等；伦理委员会审查效率高，审查频率为每周一审到每月一审，审查时间长度为十天到三周。

图 43

韩国临床试验中心相对独立管理，高效的运作：延世大学附属医院临床试验中心案例



韩国延世大学附属医院临床试验中心组织架构



资料来源：ocr.yuhs.ac；专家访谈

日本政府牵头成立的48家核心和主要临床研究中心（8家核心转化研究中心、10家核心临床研究研究中心、30家主要临床试验机构）具备完善的支持部门保障运作流畅高效。政府要求每家核心临床研究中心的药学部至少配备一名生物统计学家，每家核心临床研究中心和主要临床试验机构配备至少一名数据管理员，此外有至少0.5名CRC辅助每位主要研究者。面对国家日益增长的对支持部门人员的需求，日本政府鼓励业内人才交换、研究生培养、技术人员培训，以稳固支持部门高水平人员的供给。

在管理方式上，医院应放权于临床试验中心，提高其自主权，使中心具备人事管理、编制和编制外人员聘用任免、财务管理等方面的独立性，鼓励其自负盈亏，从而更好地履行其服务职能。从卫计委对医院的管理角度出发，应确保专门的病床编制和仪器设备支持。在绩效考核中，设立研究型床位，单独评估临床试验占用病床，现有“平均住院天数”不包含临床试验受试者，现有“病床使用率”中不包含临床试验用病床。在人员编制管理方面，确保研究护士和相关支持人员的编制数量，研究护士不计入病房护士编制。

2. 优化流程，提升运行效率

临床试验启动速度对于申办方来说格外重要，因其需要分秒必争地推动药品早日上市，启动速度慢不利于申办方获得合理回报。此外，在竞争入组的国际多中心临床试验中，启动速度慢也不利于中国的机构深度参与临床试验，入组更多受试者。

尽管启动速度受多种因素影响，但机构内部的合同审查和签订流程目前也是限速步骤之一。为了加快启动速度，机构应将运营效率作为相关负责人的绩效考核指标之一，提高协议审查、立项、签订等流程的效率，并明确规定各环节时限。此外，对于多中心临床试验，

不同机构间还可通过推行标准化的统一合同和财务协议模板，减少沟通和反复修改所需的时间。

在这方面，领先国家的监管机构和行业协会都发挥了重要作用（图44）。作为临床试验五年激活计划的一部分，日本厚生劳动省提出优化管理流程的目标和具体要求，并联合日本制药工业协会，组织建立了标准化文件模板，包括临床试验审查协议、试验记录及报告模板等。日本的国立医院机构（NHO）也曾发布通用的机构和研究者合同模板，并在其143家成员医院中推广使用。类似地，英国的临床研究合作组织（UKCRC）也牵头成立工作组，联合国家健康研究院（NIHR）和行业专家，制定一系列合同范本，包括研究者和企业发起的临床试验合同，以及有CRO参与的三方合同，以增加合同讨论和签订环节的效率。中国的行业协会也可在这方面起到重要作用。

图 44
建立通用化、标准化的材料模板，提高试验启动效率



3. 提升临床试验中心专职人员管理

为保证临床试验质量和受试者权益保护，政府部门首先应明确临床试验中心专职人员的配置水平，规定临床试验中心研究护士、临床研究协调员（CRC）、医技人员（药品管理员、数据管理员、统计分析员等）和行政管理人員的基本配置标准。根据各医院情况和科室实力水平，可允许医院内研究护士和临床研究协调员隶属临床试验中心或不同科室。

对于专职人员的职业路径，各医院应制定专门的管理办法和评定标准，公平公正地评价研究护士和医技人员的能力水平及工作量。对于研究护士，应专门制定职称评定标准，明确对于临床试验参与情况、临床研究相关科研成果的要求。



促进申办方临床研究能力的整体提升

中国医药创新和临床研究能力的提升离不开申办方的作用。随着中国医药创新环境的不断优化,资本和人才的不断涌入,一批创新药企业也在快速提升自己的临床研究能力,包括试验方案设计、临床研究管理和质量控制、风险评估等。

2017年10月,食药监总局发布《关于调整进口药品注册管理有关事项的决定》,允许同步开展一期临床试验,并且“在中国进行的国际多中心药物临床试验完成后,申请人可以直接提出药品上市注册申请”。2017年10月两办的《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》中,也明确提出“在境外多中心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,可用于在中国申报注册申请”。这些新的政策都表明国家鼓励创新和加速药品上市的决心,也预示着未来中国患者用上全球新药的时间差将大大缩短。同时,对创新原研药的早期临床研究的开放,将对我国临床试验研究起到巨大的推动作用。在新政之前,只有开发到全球II期或者III期的新药才能在中国开展临床试验,中国的研究者和临床试验机构参与真正早期药物临床研究的机会较少,早期药物临床研究的能力和和经验不足。未来,随着全球化临床研发环境的不断革新,早期临床试验也不断向全球化发展,将会有更多的国内临床试验机构有机会接触到早期临床研究,也会培养出一批具备国际视野和经验的临床研究人才。



促进第三方服务机构的健康有序发展

中国的现场管理组织(SMO)现阶段主要业务是为研究者团队提供临床研究协调员(CRC)外包服务。SMO所提供的CRC承担了大量不涉及医疗判断的事务性工作,缓解了主要研究者时间精力不足的矛盾,未来一段时间内仍将在我国药物临床试验产业的发展过程中起到重要作用。因此,SMO行业的健康有序发展格外重要。

1. 在药物临床试验质量管理规范(GCP)中明确CRC的职责

鉴于CRC在我国临床试验执行过程中的广泛参与,监管部门应在药物临床试验质量管理规范(GCP)中明确定义CRC的职责。具体来说,CRC作为研究者团队的一员,在主要研究者(PI)的授权下开展事务工作,不涉及医学判断、医疗护理工作,对PI负责。

2. 规范CRC来源

为避免利益冲突,保证试验数据质量,保护受试者,应明确限制CRC兼任CRA、与申办方或机构存在利益相关的SMO派遣CRC等情况的出现。

3. 推动有关行业协会出台官方的CRC从业人员标准和制度,加强CRC培训

日本对CRC培养策略的探讨开始于新版GCP的颁布,先后有日本护师协会、日本医院药剂师协会、日本检验技师协会、日本临床药理学学会、日本SMO协会等组织和实施CRC的培训机构,形成了一套相对完善的培训体系和认证资格考试体系,保证从业人员能力。

以SMO协会为例，协会制定了CRC培训大纲并推荐教材，明确规定每个CRC要接受的教育类型及培训的最低时间要求。SMO协会注册的SMO公司参照大纲制订符合自己公司的培训计划和培训内容。以日本最大的SMO公司EP-SOGO的培训体系为例，每名CRC需按要求接受公司内部入门培训，其中基础教育24.5小时；业务教育为OJT (On-Job Training)，由高年资CRC带领低年资CRC在工作中学习，时间要求为55小时；自学网络学习25.5小时。通常，入会后CRC经过基础教育和实践教育共计不少于56小时的培训，可获得“入门教育研修合格证书”，开始从事CRC工作。在工作中，EP-SOGO的每个CRC每年需要接受40小时以上的继续教育培训。SMO协会每年会组织多次继续教育研修班，进行CRC的深度教育，包括临床药理学、病理生理知识等，如精神科临床试验CRC培训、肺功能诊断的临床试验培训、临床药理学和药代动力学培训等。

经过2年以上实践，以及接受每年不少于24小时的深度研修后，CRC可参加认证资格考试，通过者获得CRC认证资格。日本SMO协会和日本临床药理学学会等都开展CRC的认证考试，日本SMO协会认证体系较为成熟，认证考试的时间、内容、题型和难易程度基本保持稳定，每年认证考试合格率为70%左右，获得认证的CRC人数稳定增加。认证体系可以提高CRC从业人员素质及行业整体水平，也有利于提高获认证CRC人员竞争力和收入水平。

韩国也以KoNECT为依托，建立了完善的CRC培训和认证机制。CRC培训课程分为基础、中级、高级和继续教育，分别针对不同年资和背景的CRC，课程设计旨在培养遵守韩国GCP要求的CRC人员，同时具备国际视野，也能满足国际临床试验需求。

中国SMO行业可借鉴日本韩国的经验，由行业协会牵头，出台官方的CRC从业人员标准和制度，明确规范化的技术指南和操作流程，制定系统化的培训机制和教材，建立标准化的认证资质和考核体系。SMO企业内部也应相应加强对新员工的入职培训和继续教育。

除建立中国的CRC认证制度外，可鼓励有需求有能力的从业人员接受国际认证，以满足ICH-GCP的合规要求。美国临床研究专业协会 (ACRP) 已建立成熟的CRC国际认证。ACRP建立于1976年，是一家为提升全球临床研究整体水平而提供专业化培训和权威授证服务的非营利机构，其服务对象主要包括在临床医学、制药、医疗器械等相关领域从事临床研究的专业人士。ACRP现已覆盖70多个国家，拥有三万多名会员，是具有国际影响力的专业协会组织。ACRP的临床研究协调员 (CRC) 资质认证不但通过全英文题型来考察考生的临床研究专业知识与实际技能，还要求报考者具有相关工作经验。报名阶段需要先提交个人简历和临床研究项目证明，通过ACRP的资格审查后才能获得报考资格。考试内容基于ICH-GCP指南，包括科学观念和研究设计，伦理和受试者安全考虑，产品开发和监管，临床试验运营 (GCP标准)，研究和机构管理，数据管理和信息等。ACRP已进入中国，上海医药临床研究中心是ACRP在中国的唯一代理服务机构，提供相关课程和考试服务。

此外，领先的CRO企业应更好的发挥带头作用，通过制定行业标准和规范、举办能力提升论坛等方式，引领行业整体水平和能力的提升。同时，还应鼓励CRO企业将业务扩大到海外市场，为中国创新药企业开展海外临床试验提供支持。

支撑机制

1. 人才教育



对临床研究人才培养重视不足，临床研究专业化人才匮乏

与临床实践相比，临床研究的方法论迥异，是一门专门的学科，有其特定的方法论和知识体系。要成为一名高水平的临床研究者，也需要系统学习掌握这一领域的基本理论和方法。遗憾的是，目前中国现有的“5+3”为主体的**医疗人才教育培养体系对临床研究重视不足**，一定程度上导致了临床研究人才和专业化研究团队匮乏。整体而言，中国的临床研究人才数量仍供不应求，在吸引国外人才的同时，也应该积极建立自己的培养体系。

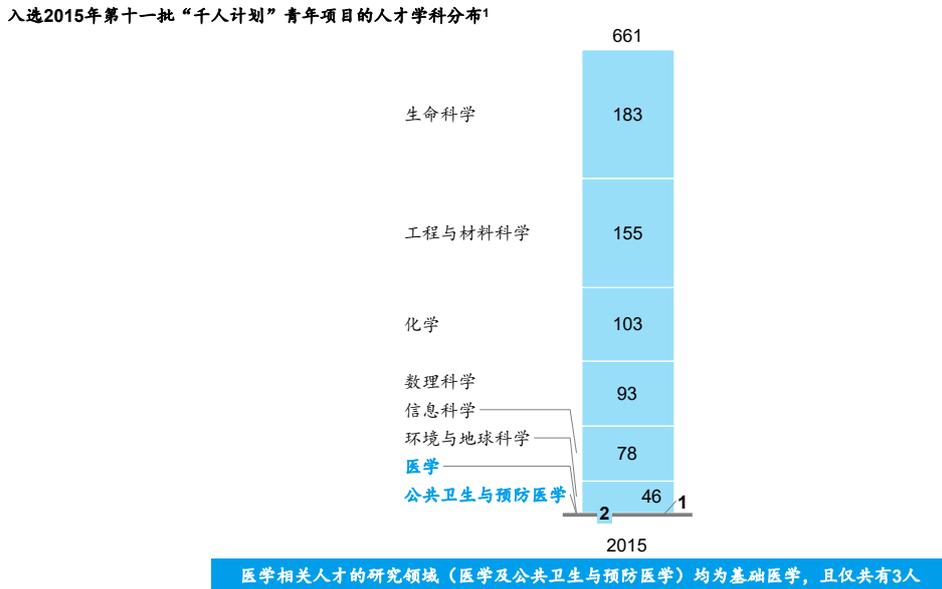
- 在五年医学院校教育中，现行《本科医学教育标准—临床医学专业》中，仅笼统规定应在课程计划中体现科学研究方法的训练，缺乏对核心课程和拓展课程设置的具体规定。各医学院校执行过程中，缺乏针对临床研究能力培养的系统课程设置。现阶段大部分医科大学对临床研究课程的重视程度不足，没有将其作为普遍开设的必修通识课程。部分院校开设了一定学时的课程，例如北京协和医学院八年制临床医学专业设有18个学时的临床药理学课程，约占一个学期总课时的1/4；北京大学医学部研究生阶段将临床药理学作为必选的选修课。然而，考虑到临床研究的跨学科特点，想在如此短的时间内深入覆盖临床试验设计、流行病学研究、医学统计学和伦理学等内容难度很大，仅能针对核心内容做概括性介绍。此外，高等医学教育课程设计中的其它相关课程（如医学统计学）也存在针对性不强的问题，对未来医生实际开展临床试验的指导意义不足。
- 在三年住院医师规范化培训中，根据卫计委发布的《住院医师规范化培训内容与标准（试行）》细则，住院医师的轮转科室不包括GCP机构，仅在“放射肿瘤科培训细则”中提到“了解”GCP要求。此外，对科研能力的要求通常体现为相关文献综述或读书报告，缺乏对参与临床试验的具体要求。

除了针对医学生的临床研究教育缺乏外，中国还**缺乏系统性的临床研究专业设置、相关课程设计和继续教育体系**。北京大学在2013年11月设立了中国首个临床研究方法学学科，填补了中国医学教育中临床研究学位的教育空白。北京大学临床研究方法学二级学科是将临床医学、医学伦理学、流行病学、生物统计学、卫生经济学、临床药理学、卫生法学等原理和方法应用于临床研究领域，并与之整合形成的一门专门用于指导和开展临床研究的方法和理论。设在“临床医学”一级学科下，面向社会招收有医学背景（包括临床、药学、公共卫生、护理等）的硕士（3年制）、博士（3年制）和直博研究生（5年制）。但是，纵观全国，设立临床研究专业的学校还是凤毛麟角，仍需要在更多院校中进行推广和建设。同时，临床研究是一个多学科、多种人员共同参与的工作，除了医生之外，还需要护士、统计学家、基础科学研究人员、临床监察员等。这些人员参与临床研究过程中，也需要对临床研究的方法论、伦理、监管等有系统性的认识，因此也亟需建立相关的教育和培训体系。

近几年，通过“千人计划”等项目，国家投入大量资源吸引海外优秀人才回国发展。但生命科学和生物医药领域的归国人才多集中在基础研究和药物发现领域，鲜有临床研究人才。以入选2015年第十一批“千人计划”青年项目的人才为例，生命科学相关领域人才共183

人，而医学相关（基础医学，公共卫生与预防医学）领域的人才仅3人，且研究领域均为基础医学（图45）。

图 45
“千人计划”中，医学类人才少，且以基础医学为主要研究方向，缺少临床研究专业人才



¹ 由于千人计划包括“大千人”和“青年千人”，“大千人”又包含A类和B类，要求其回国工作时间分别是超过6个月和2个月，因而有不少“大千人”并未全职回国，真正要求全职回国工作的是青年千人计划入选者，因而样本以青年千人为主

资料来源：千人计划网；新闻检索



美国案例：加强临床研究人才的培养

美国最早的临床研究培训起源于对公共卫生学院相关方法（如流行病学、统计和研等）的整合和应用。如1964年，美国国立卫生研究院（NIH）首次设立了医学科学家培训项目，培养转化医学研究者。1972年“Robert Wood Johnson 临床奖学金项目”开始培训青年医生怎么做临床研究。美国在20世纪80和90年代也曾经面临临床研究人才数量下降、临床研究积极性降低的挑战，为了加强临床研究人才的培养，美国国立卫生研究院（NIH）于1995年成立专家组对美国临床研究人才现状和临床研究挑战进行研究，并于1997年发表相关报告和建议，设立了一系列培养临床研究人才的项目和基金（K系列）。如K30临床研究路线基金（Clinical Research Curriculum Award），用来资助对于目前尚未开展新临床研究相关培训课程的高校或需要拓展现有课程的高校，自1999-2012年共为534个项目提供资助；K23 临床研究事业发展基金（Mentored Patient-Oriented Research Career Development Award），旨在资助致力于从事临床研究的青年科学家的职业建设，基金用于培养其在临床研究中的能力和经验；K24中年资研究人员临床研究基金（Midcareer Investigator Award in Patient-Oriented Research）用于资助中等年资的科学家继续从事临床研究并指导青年医生。

除了国家层面设立的研究基金，美国也鼓励设立临床研究相关专业和课程。2006年，负责审核全美医学课程的美国医学院协会号召所有的医学院将临床和转化研究纳入医学生必修课。美国已开展多个针对医学生的临床研究培训项目，如NIH临床研究培训项

目、Doris Duke临床研究奖学金项目、Fogarty 国际临床研究奖学金项目等。NIH的临床研究实践与指南课程 (Principles and Practice of Clinical Research) 面向医生、科学家、医学生、护士以及公共卫生专业人员, 通过历时一年40个课时的课程, 系统性地培养临床研究相关能力, 包括统计学、流行病学方法、试验设计、试验方案撰写、病人监测、质量控制、伦理及法律知识等。NIH还与杜克大学共同设立了NIH-杜克临床研究硕士学位课程, 通过2年的课程, 系统培养临床研究人才, 面向具有至少两年医学教育背景的人员。美国各高等院校也都纷纷设立临床研究相关专业和课程, 如哈佛大学的临床研究硕士; 斯坦福大学的流行病学与临床研究硕士、博士。这些专业和课程等不仅面向医生, 也面向对临床研究感兴趣的人员, 毕业后可以专门从事与临床研究相关的工作。这些专业除了设置临床研究相关课程外 (如统计学、流行病学、伦理、试验方案设计、管理等), 还有机会参与临床研究, 一些博士学位的毕业要求还包括将临床研究成果发表等, 对临床研究人才综合能力的培养具备极大的促进作用。

在美国, 临床研究的培训模式主要有证书培训和学位培训两种形式。大多数临床研究学位培训均包括以下几部分: (1) 课堂授课, 以奠定学生的知识理论基础。主要包括临床研究方法、统计学、数据管理、伦理、监管、项目管理和质量控制等课程。(2) 研讨会和小组讨论, 以加强课堂授课效果, 澄清难点, 分享经验。(3) 研究实践, 包括临床研究方案设计和撰写、实施以及论文写作。(4) 导师指导, 一般情况下每个学生都有一个导师来指导其临床研究。(5) 临床研究工具如文献管理软件, 统计软件等的介绍。对于工作太忙而无暇参加学位培训的医生, 可以选择证书培训项目。大多数证书培训都包括 (1) 基本的知识培训: 如临床研究方法、统计学、数据管理、如何发现临床研究问题、如何撰写临床研究方案等; (2) 伦理培训; (3) 如何撰写项目申请书获得资助和如何具体实施临床研究。



中国临床研究人才培养的建议

中国需要从国家层面建立起完善的临床研究教育体系, 可以尝试在试点高等院校推广设立临床研究或转化医学专业、在医学院校教育中设立临床研究相关必修和选修课程来培养青年人才, 同时开设继续教育课程, 对在职医护人员、临床研究从业人员加强培训。行业协会或药物研发企业也可以独立出资, 或与医学院校合作设立短期或长期临床研究培训项目或课程等, 丰富临床研究培训模式。

对于五年医学院校教育, 建议推动教育体系层面的改革, 医学院校可参考北京大学的临床研究方法学学科培养体系, 增加系统性的临床药理学及临床研究相关专业及课程的设置, 并规定所需课时数。

- 确立培养目标: 临床研究需要复合型人才, 因此课程设置要全面, 需涵盖临床研究伦理审查、临床试验方案开发与设计、数据技术与应用、统计学、项目管理与质量控制、监管科学等6大领域。向科研型医院、创新制药企业、临床研究科研机构、政府监管部门、CRO/ARO/SMO等输送高水平人才。
- 构建课程体系: 北京大学为临床研究方法学构建了涵盖选修课、必修课、学术性活动 (研讨会、小组讨论、报告会等)、教学研究实践等全面的课程体系。新开临床研究方法学学科课程15门, 包括临床研究伦理、设计、方案开发与撰写、经典文献讨论、统计设计与分析、数据管理、项目管理与质量控制、监管科学等, 共计31学分。既保证学生掌握临床研究所必需的基础知识、理论和技能, 又帮助学生扩充知识面、及时了解临床研

究国内外最新的进展和发展趋势,提高学生在实践中学以致用,发现问题、分析问题和解决问题的能力。

- 丰富教学方式:通过案例分析、课堂辩论、专题研讨、道具演示、情景模拟、作业汇报,课后小组作业等多种方式,引导学生自主学习,培养学生发现问题、寻找信息、分析问题、解决问题及团队协作的能力。
- 加强专业实践:为了加强专业实践,北京大学临床研究学科专门召开研讨会,制定了“临床研究方法学研究生专业实践要求”,明确了学科专业实践的目的、内容和考核指标。专业实践时长不少于3个月,并在开题前完成。学生专业实践要做到有计划、有记录、有总结、有收获。为了给学生提供不同行业、不同角度和不同层面的实践机会,学科与北医各附属医院、相关学术机构、政府机构和企业合作共建了多个专业实践基地。

对于三年住院医师规范化培训,建议应细化各科室培训内容中对科研能力的要求,在“较高要求”中加入参与科室临床内临床研究(如协助受试者招募,填写CRF等)的具体要求。此外,应在可选择的轮转科室中加入药物临床试验(GCP)机构,并要求:

- 掌握《药物临床试验质量管理规范(GCP)》、《药品注册管理办法》、《伦理审查工作指导原则》等法规,临床药理学知识、受试者保护及医学伦理学知识,临床研究方法,包括方案设计与实施、质量管理、统计分析、安全性评价等。
- 熟悉临床试验流程,机构管理及药物管理的基本要求和常见问题。
- 了解本学科的前沿临床研究进展。

2. 受试者教育



受试者教育的重要性

受试者是临床研究的对象，也是必不可少的参与方。受试者的快速招募、积极参与和依从性高，是临床试验成功的关键。

受试者的成功招募要求公众，包括受试者本人和家属亲友，对临床研究有正确的认知，并且，可以及时准确的获取相关临床研究信息，最终，在充分了解相关信息之后，需要在研究者团队的帮助下，作出适合自己的决定。目前，中国的受试者招募在这三个环节均存在挑战。

- **了解与认知。**目前公众对于临床试验的价值和意义、受试者权益等问题仍缺乏正确认识，导致参与临床研究的积极性不高或者盲目要求参加临床试验。造成这种现象的根本原因，一方面是由于正面引导的缺失，食药监总局、临床试验注册中心和医院等权威机构的网站上缺乏有关临床试验的科普内容，例如对受试者权益保护的解释、受试者获益案例的介绍等；另一方面，是由于媒体负面新闻的误导，包括部分媒体夸大对偶发的不规范现象的报道（如“试药人”群体）、将受试者塑造成“牺牲品”、“小白鼠”等。这两点共同导致公众对临床研究的认知被负面印象主导。
- **获取临床试验信息。**目前受试者缺乏及时获知准确的试验信息的渠道。一方面，研究者团队之外的医生本身对临床试验不了解，由于临床试验信息没有被及时分享给其它医生，使得这些医生无法积极推荐自己的病人参与筛选，受试者难以从医生处得到推荐。另一方面，有意愿参与的受试者又难以主动搜集有效的临床试验信息。中国缺乏对受试者友好的临床试验信息发布的权威平台，用于公布临床试验信息的药审中心网站，在受试者中接受度不高。目前受试者大多通过患者论坛、病友微信群、医院走廊内张贴的海报等渠道了解临床试验信息。
- **决策支持。**在很多情况下，参与临床试验对于受试者来说是生死攸关的选择。受试者需要在研究者团队和家属亲友的支持下，基于充分的信息最终做出这样重大的决定。目前，现有的受试者招募平台在提供决策所需有效信息方面有待提升。以某三甲肿瘤医院临床试验受试者招募公告为例，公告中缺少对试验设计和入排标准的详细解释，造成受试者难以判断自己是否适合参加。此外，受试者和家属亲友在决策过程中也缺少相关支持，有部分研究者团队未能从受试者角度出发，帮助其充分行使知情权并权衡利弊。



日本案例：由政府推动的有针对性的宣传工作产生显著效果

日本在十多年前同样面临类似的挑战。据一项2005年开展的调研显示，超过一半的民众对于临床试验并不了解，仅29%的受访者认为自己了解临床试验。为了改变这样的现状，厚生劳动省牵头，联合非政府组织（日本医学学会、日本制药工业协会），开展了一系列针对临床试验的宣传活动，从而提高公众的认知。宣传的渠道也很多样，包括：

- **传统媒体：**在全国性报纸、医药专业报纸、杂志期刊上刊登临床试验广告，覆盖18万本杂志；大量印发临床试验介绍手册，发放给行人。

- 城市交通：在轨道交通、地铁及飞机舱内杂志密集投放广告，针对年轻人群进行宣传。
- 医疗中心：在日本1,400家医院、卫生中心和保健中心，对住院病人张贴临床试验病人招募海报，帮助病人了解临床试验的具体信息。
- 网络传播：一方面，通过网络媒体刊登临床试验科普内容，消除民众误解；另一方面，由政府建立并向公众开放临床试验数据库，增加民众获得临床试验信息的渠道。

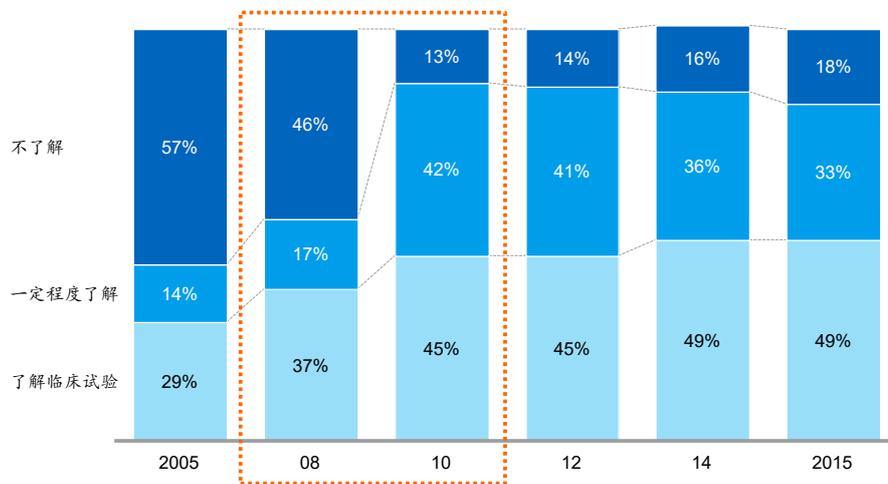
政府推动的密集的宣传教育效果显著，2008-2010年间，日本公众对临床试验的态度变化明显，在2010年，超过80%的民众认为自己对临床试验至少有一定程度的了解（图46）。

图 46
日本的公共教育和宣传，显著提升了民众对临床试验的认知度



2008-2010年间，日本民众对临床试验的了解显著提升

日本民众对临床试验认知的调查结果



资料来源：日本厚生劳动省；日本制药工业协会



中国受试者教育的建议

应由食药监总局和卫计委等政府部门支持,同时联合社会各界力量共同推进,包括医疗机构、公益组织、患者组织、媒体和公众人物等。在宣传内容方面,最核心的是增加受试者对临床研究的了解和正确认识。这其中包括:

- 临床研究的目的是和意义,特别是双盲对照试验的必要性。
- 药物研发流程,包括各阶段临床试验的目的。
- 利弊和风险,即受试者参加临床试验的潜在收益和风险,以帮助受试者做出理性决策。
- 受试者权益保护,包括受试者权利和义务、伦理委员会提供的受试者保护、不良反应监测和抢救、保险和赔偿机制等。
- 受试者决策流程及考量因素建议,以及受试者家属教育。

3. 临床试验保险



中国临床试验保险现状：产品少，参保率低

- 中国临床试验责任险产品少，覆盖率低：虽然GCP规范中有提出“申办方应对参加临床试验的受试者提供保险”（2003版《药物临床试验质量管理规范》第四十三条），但实际购买临床试验保险的比例仍较低。由于跨国药企在境外进行的临床试验都会购买保险，而国内临床试验商业保险发展缓慢，因此基本上以国外保险产品为主。
- 已有赔付案例赔付金额少，对药企的约束作用有限。虽然有部分案例，但是国内临床试验责任险赔付案例赔付金额仍较少。以往案例一般是每人赔付约30至50万元。相比美国等其它国家差距大，如美国的临床试验集体诉讼案例会涉及几亿-十几亿美元的赔付金额。国内提供临床试验相关保险的保险公司数量少，基本处于起步阶段。太平洋保险从2008年开始研究，去年才正式发布此类产品，为基于上市许可人制度的配套产品，通过“共同被保险人”设计，将凡是可能在药品研发、临床试验、生产、上市销售环节中存在安全责任导致可能互相追偿的各责任方，全部纳入一张保单提供风险保障



中国临床试验保险发展缓慢的原因

- 中国法律体系的根本原则对临床试验责任的认定与国外不同。中国法律体系在民事责任中的责任认定原则为“过错责任原则”（行为人仅在有过错的情况下，才承担民事责任。没有过错，就不承担民事责任）。导致在临床试验不良反应或其它事件对病人造成伤害时，需要先进行各方责任判定，再进行赔偿，使部分药企存在侥幸心理。相比较而言，美国法律体系采用“严格责任原则”（即产品对使用者产生损害时，只要产品存在缺陷，致使消费者或使用者人身遭受伤害或财产遭受损失，卖方都要对受害者承担责任）。制药企业为分散风险，均会购买相应保险，包括临床试验保险。
- 在整体法律框架体系较难改变的前提下，部门层面的规章制度层面也没有强制要求购买临床试验保险。在中国的法律框架下，虽然很难立法要求购买临床试验保险，但是在行政层面还是可以通过制定相应的制度来要求，比如政府将交通第三者责任险列为强制保险险种，不买这个保险，机动车便上不了牌也不能年检等，同样的还有客运公司的承运保险等。但现在的GCP规范虽然有要求购买临床试验保险，但实际并没有强制实施。
- 临床试验过程中的风险认定存在一定难度。针对临床试验产生伤害的主要责任人判定没有明确规范，这与临床试验过程中风险的主要来源相关。由于临床试验在临床实践中的特殊性，责任或潜在风险主要来自于三个方面：1.临床试验申办方，即药品本身生产工艺或配方的缺陷，药物不良反应造成的伤害等。2.医生或医院，即在临床试验过程中的不当操作造成的伤害。3.受试者自身的风险，如疾病本身对临床试验的影响，未按照要求参与临床试验等。在临床试验风险判定存在难度的大背景下，一旦出现问题，各方的责任的界限如何判定，特定风险的责任主体是谁等仍没有明确要求；其次，即使在责任主体明确的情况下，如何判定责任的大小也面临挑战。由于临床试验的特殊性，责任方的过错大小需要专业的判定。比如需要判定临床试验结束后可能存在潜在风险；对照组和试验组病人的治疗方案不同，产生的差异性治疗结果等；临床试验作为合并

治疗方案的一部分时，产生的伤害等。这些责任的判定和评估，也没有具体的机构来实施。

- 由于临床试验伤害赔付金额少，使部分企业没有分担风险的强烈意愿。临床试验保险的参保和赔付流程没有明确规定。GCP规范中规定伦理委员会对是否购买临床试验保险进行审查，但实际操作中并没有严格执行，这也需要清晰的流程和要求来规范。



建立健全临床试验保险机制的建议

我们建议政府层面可以研究发布政策相关政策，如食药监总局牵头，将临床试验保险作为强制险种，建立健全临床研究的保险机制，将临床研究参与各方如受试者、研究者、临床试验机构等纳入保险范围，确保受试者或临床试验参与各方在面对风险时保障。发生伤害时，确保风险得到控制和赔偿。同时促进公众对临床试验安全信任度的提高。

同时，在短期过渡过程中，由现存的医疗事故技术鉴定委员会来对临床试验伤害的责任方和责任范围进行判定，在赔偿发生后，对责任人进行追责和追偿，降低保险公司风险。对于仍很难进行判定的案例，采用法律诉讼的手段，进行责任链的调查等判定赔偿方案。

结语

临床研究是医学发展的基础，是医疗体系不断创新的原动力。长期以来，中国的临床研究能力在总体医疗体系中处于相对薄弱的环节。如何将日新月异的医疗技术进展和中国丰富的临床资源，转化为能够满足人民需求的医疗服务，需要发展临床研究能力。推动临床研究体系的顶层设计和能力建设，将进一步解放广大医院和医生的创造力和生产力，为中国持续提高医疗水平，完善多层级的社会保障，让人民更好地追求美好生活。

临床研究也是中国健康创新产业发展的关键环节。过去几年中国医药监管体系的改革，大量专业人才的集聚，极大地推动了医药创新产业的发展。万事俱备，只欠东风，临床研究能力的提升将真正助燃医药创新产业的腾飞，打造具备国际竞争力的创新生态系统，帮助中国尽早迈入世界科技强国前列。

英文缩写	英文全称	中文释义
ACRP	Association of Clinical Research Professionals	(美国) 临床研究专业协会
AMC	Academic Medical Center	学术医学中心
AMED	Agency for Medical Research and Development	(日本) 医学研究和发​​展机构
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé	(法国) 药品与健康产品安全国家机构
ANZCTR	Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR)	澳大利亚-新西兰临床试验注册中心
ARISg		严重不良反应数据库和分析系统
ARO	Academic Research Organization	学术研究机构
AURA		阿斯利康临床试验名称
BIMO	Bioresearch Monitoring Program	(美国) 生物研究监管项目
CAP	Assessment human research protection system of CM	中医药研究伦理审查体系
CCER	Cantonal Ethics Committee Geneva (CCER)	(瑞士) 日内瓦伦理委员会
CDE	Center of Drug Evaluation	(中国) 药品审评中心
CDER	Center for Drug Evaluation and Research	(美国) 药品审评和研究中心
CER-VD	Cantonal Ethics Committee Vaud	(瑞士) 沃洲伦理委员会
CE-TI	Cantonal Ethics Committee Ticino	(瑞士) 提契诺伦理委员会
CFDA	China Food and Drug Administration	中国国家食品药品监督管理总局
CFR	Code of Federal Regulations	(美国) 联邦法规
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	(欧洲) 人用药品管理委员会
CIRB	Central Institutional Review Board	中心伦理委员会
COE	Center of Excellence	卓越中心
CPGM	Compliance Program Guidance Manual	合规指导手册
CRA	Clinical Research Associate	临床监察员
CRC	Clinical Research Coordinator	临床研究协调员
CRF	Case Report Form	临床试验观察表
CRIS The	Clinical Research Information Service	(韩国) 临床试验注册中心
CRO	Contract Research Organization	合同研究组织
CTA	Clinical Trial Application	临床试验申请
CTC	Clinical Trial Center	临床试验中心
CTRI	Clinical Trials Registry- India	(印度) 临床试验注册中心
DCP	Decentralised Procedure	(欧盟药品注册) 非集中审批程序
DIA	Drug Information Association	(美国) 药物信息协会
DKRS	Deutsches Register Klinischer Studien	(德国) 临床试验注册中心
DM	Data Management	数据管理
eCRF	electronic Case Report Form	电子临床试验观察表
EFGCP	European Forum for Good Clinical Practice	欧洲临床试验管理规范论坛
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor	表皮生长因子
eIRB	electronic Institutional Review Board	电子伦理委员会
EKNZ	Ethics Committee Northwest and Central Switzerland	(瑞士) 西北和中央伦理委员会
EKOS	Ethics Committee Eastern Switzerland (EKOS)	东瑞士伦理委员会
EMA	European Medicines Agency	欧洲药物管理局
EMR	Electronic Medical Record	电子病历
ETCTN	Experimental Therapeutics Clinical Trials Network	(美国) 试验疗法临床研究网络
FDA	Food and Drug Administration	(美国) 食品与药物管理局

FIH	First-In-Human	首次人体临床试验
FWA	Federal Wide Assurance	(美国) 联邦条款保证号码
GCE	Global Centers of Excellence	全球卓越中心
GCP	Good Clinical Practice	临床试验质量管理规范
HHS	Department of Health and Human Services	(美国) 卫生与人类服务部
HIS	Hospital Information System	医院信息系统
HPC	Human Protection Center	(日本) 人类研究保护中心
ICH	International Conference on Harmonization	国际(药品注册) 协调会议
ICH-GCP	International Conference on Harmonization—Good Clinical Practice	国际(药品注册) 协调会议采用的临床试验质量管理规范
IND	Investigational New Drug	临床试验药品(申请)
IRB	Institutional Review Board	伦理审查委员会
JAMA	The Journal of the American Medical Association	美国医学会杂志
JMACCT	Japan Medical Association Center for Clinical Trials	日本医师会临床试验中心
JPMA	Japan Pharmaceutical Manufacturers Association	日本制药工业协会
JSCPT	The Japanese Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics	日本临床药理学会
KCGI	Korea Clinical Trials Global Initiative	韩国临床试验全球计划
KEK-BE	Cantonal Ethics Committee Bern (KEK-BE)	(瑞士) 伯尔尼伦理委员会
KEK-ZH	Cantonal Ethics Committee Zurich (KEK-ZH)	(瑞士) 苏黎世伦理委员会
KFDA	Korea Food and Drug Administration	韩国食品药品管理局
KoNECT	The Korea National Enterprise for Clinical Trials	韩国国立临床试验企业
MAH	Marketing Authorization Holder	药品上市许可管理制度
METI	Ministry of Economy, Trade and Industry	(日本) 日本经济贸易产业省
MFDS	Ministry Of Food And Drug Safety	(韩国) 食品药品管理局
MHLW	Ministry of Health, Labour and Welfare	(日本) 厚生劳动省
MHRA	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency	(英国) 药品及保健品管理署
MRCT	Multi-regional clinical trial	多中心临床试验
MRP	Mutual Recognition Procedure	(欧盟药品注册) 互认审批程序
MEXT	Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology	(日本) 文部科学省
NAI	No Action Indicated	不需要采取措施
NCI	National Cancer Institute	(美国) 国家癌症研究所
NCORP	Community Oncology Research Program	(美国) 社区肿瘤研究项目
NCTN	National Clinical Trials Network	(美国) 国家临床研究网络
NDA	New Drug Application	新药上市申请
NEJM	The New England Journal of Medicine	新英格兰医学杂志
NGO	Non-Governmental Organization	非政府组织
NHO	National Healthcare Organization	(日本) 国立医院机构
NIH	National Institutes of Health	(美国) 国立卫生研究院
NIHR	National Institute for Health Research	(英国) 国家健康研究所
OAI	Official Action Indicated	官方需采取行动
OC	Office of Compliance	(美国) 合规办公室
OJT	On-Job Training	在职培训
OHRP	Office for Human Research Protections	(美国) 人类研究保护办公室
ORA	Office of Regulatory Affairs	(美国) 监管事务办公室
OSI	Office of Scientific Investigations	(美国) 科学检查办公室

PI	Principal investigator	主要研究者
PM	Project Management	项目管理
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	(日本) 药品与医疗器械管理局
POC	Proof-of-Concept	概念验证试验
QM	Quality Management	质量管理
QMS	Quality Management System	质量管理体系
RCTC	Regional Clinical Trial Center	(韩国)区域临床试验中心
RWE	Real World Evidence	真实世界证据
SAE	Serious Adverse Event	严重不良事件
SMO	Site Management Organization	现场管理组织
SOP	Standard Operation Procedure	标准操作规程
STAT	Statistics	数理统计
Sub-I	Sub-Investigator	助理研究者
TGA	Therapeutic Goods Administration	(澳大利亚) 医疗用品管理局
uCTMS	UX Clinical Trial Management System	临床试验管理系统
UKCRC	UK Clinical Research Collaboration	英国临床研究合作组织
VAI	Voluntary Action Indicated	自愿采取措施
WHO	World Health Organization	世界卫生组织
WIRB	Western Institutional Review Board	西部伦理委员会

