

临床试验立项审查的问题分析及审查要点探索

张滨 梁雁

北京大学第一医院 100034

通信作者:梁雁,Email:liangyan973@126.com,电话:010-56957798

【摘要】目的 在我国新药审评审批制度改革持续改革的推动下,临床试验各项管理流程在持续改进和完善。本文旨在探索临床试验机构对临床试验立项的审查要点,为进一步优化立项审查标准提供建议。**方法** 本文通过梳理临床试验立项管理的法规要求,结合医院情况,分析立项申请一次审核通过情况及立项审查中发现的问题,探索可能影响立项申请一次审核通过的因素及临床试验立项审查要素和标准。**结果** 2020—2022年,医院共受理了514项以注册为目的的临床试验项目立项申请,一次审核通过的百分比为30.2%。是否作为组长单位和单中心临床试验是立项申请一次审核通过的影响因素($P < 0.05$)。在立项审查中,药物临床试验的问题位居前几位的分别是申办者资质,药物标签,监查员资质和药检报告等;医疗器械临床试验的问题位居前几位的分别是PI的GCP证书时限,监查员资质,申办者资质和检验报告等。**结论** 建议行业内部出台临床试验立项审查要点指导性文件,加强机构与申办者及CRO的沟通交流,加强对相关人员的培训,从而共同促进临床试验立项审查的质量和效率。

【关键词】 临床试验; 立项审查; 审查要点

基金项目:北京大学第一医院科研种子基金(2020SF065)

【中图分类号】 R197 **【文献标识码】** A DOI:10.3760/cma.j.cn113565-20230922-00070

Analysis of issues and exploration of key review points in clinical trial establishment review

Zhang Bin, Liang Yan

Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: Liang Yan, Email: liangyan973@126.com, Tel: 0086-10-56957798

【Abstract】Objective As China's new drug review and approval system continues to evolve, clinical trial management procedures are being continuously promoted and refined. This article aims to identify key review points for clinical trial establishment reviews and offer recommendations for optimizing the review process. **Methods** By combining the regulatory requirements for clinical trial establishment management and the unique situation of our institution, the status of establishment approval applications upon initial submission and challenges encountered during establishment approval reviews were analyzed. The factors that may affect the likelihood of initial approval for establishment applications, and the elements and standards involved in clinical trial establishment approval reviews were studied. **Results** From 2020 to 2022, the hospital received a total of 514 clinical trial establishment applications for registration purposes, with a first-time approval rate of 30.2%. Whether an application served as a team leader unit or a single-center clinical trial significantly impacted its likelihood of initial approval ($P < 0.05$). In clinical trial establishment reviews, drug clinical trials were most commonly associated with issues regarding sponsor qualifications, drug labeling, CRA qualifications, and drug testing reports. For medical device clinical trials, the most common issues were related to PI GCP certificate expiration dates, CRA qualifications, sponsor qualifications, and inspection reports. **Conclusions** To enhance the quality and efficiency of clinical trial establishment reviews, it is recommended that trade organizations publish guidance documents on key points for clinical trial establishment reviews. Additionally, it is essential to enhance communication and collaboration among institutions, sponsors, and CROs and provide more training for relevant personnel, to jointly promote a more streamlined and effective clinical trial establishment review process.

【Key words】 Clinical trial; Establishment review; Review points

Fund program: Scientific Research Seed Fund of Peking University First Hospital (2020SF065)

DOI:10.3760/cma.j.cn113565-20230922-00070

2014年发布的《医疗卫生机构开展临床研究项目管理办法》中规定,在医疗卫生机构内开展的所有涉及人的药品(含试验药物)和医疗器械(含体外诊断试剂)医学研究及新技术的临床应用观察等,临床研究管理部门在临床研究管理委员会指导下,负责临床研究的立项审查工作^[1]。该管理办法中还规定了立项申请材

料清单。2019年发布的《药物临床试验机构管理规定》中提到,药物临床试验机构设立或者指定的药物临床试验组织管理专门部门,统筹药物临床试验的立项管理^[2]。立项管理是临床试验进入临床试验机构的首要环节,科学、规范的立项管理对后续临床试验的开展至关重要,亦可为伦理审查、项目实施打下坚实的基础。

2021 年颁布的《京津冀药物临床试验机构日常监督检查标准》中,药物临床试验组织管理机构设立或者指定药物临床试验组织管理专门部门,统筹药物临床试验的立项管理^[3],是现场检查项目之一。2023 年 4 月国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)发布了《医疗器械临床试验机构监督检查要点及判定原则(征求意见稿)》^[4]。2023 年 7 月,国家药监局审查查验中心

发布了《药物临床试验机构监督检查要点和判定原则(征求意见稿)》^[5],两个征求意见稿中均提到了对于立项管理的检查要点,检查项目及检查方法和内容详见表 1。两个征求意见稿中的检查要点对机构应如何管理立项工作具有重要指导意义。

本文通过统计分析医院临床试验项目立项审核过程中发现的问题,探讨立项审查要点,为进一步优化临床试验立项审查标准提供建议。

表 1 《药物临床试验机构监督检查要点和判定原则(征求意见稿)》和

《医疗器械临床试验机构监督检查要点及判定原则(征求意见稿)》中立项管理的检查要点内容

机构类型	检查项目	检查方法和内容
药物临床试验机构	对药物临床试验进行立项管理,有立项管理制度,确保主要研究者及其团队同期承担临床试验项目数或者入组受试者例数受到合理控制,有足够的时间和资源实施临床试验 建有立项管理清单,保存有每个项目的立项申请表和相关资料,掌握各项临床试验的进展 对试验方案等立项资料的合规性和完整性进行审议,评估本机构相关专业的条件和能力是否满足要求,保存有审查记录	查看立项管理制度 查看项目清单、立项申请表及相关项目资料 查看立项审查文件
医疗器械临床试验机构	对临床试验进行立项管理,建有立项管理台账,保存有每个项目的立项申请表和相关资料,掌握各项临床试验的进展	查看立项管理制度、SOP 和台账;台账记录完整,满足临床试验管理需要

1 资料与方法

1.1 资料来源

医院 2020—2022 年期间受理的以注册为目的的临床试验项目立项审查资料。

1.2 研究方法

医院立项审查文件主要包括临床试验专业及研究团队资质、申办者资质、合同研究组织(Contract Research Organization, CRO)资质、临床试验的相关文件等。

根据临床试验法律法规要求,结合医院临床试验整体运行情况,分析立项申请一次审核通过情况及立项审查中发现问题,探索可能影响立项申请一次审核通过的因素及临床试验立项审查要素和标准。

1.3 统计分析

应用 Microsoft Excel 2013 软件对数据进行统一处理,分类变量以例数(百分数)描述。统计分析采用卡方检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2020—2022 年临床试验项目基本情况

2020—2022 年,医院共受理了 514 项以注册为目的的临床试验项目立项申请。其中,药物临床试验 406 项(含药械组合临床试验 5 项),医疗器械临床试验 90 项,体外诊断试剂临床试验 18 项;Ⅲ期临床试验占比最多,占 40.1%;首次担任 PI 项目占比 5.4%,项目数呈逐年上升趋势;每年约有一半项目

为创新药;外资申办者占比最多,占 49.0%;组长单位项目占比每年约为 30.0%;约有一半项目在立项申请时有 CRO 和 SMO 公司(表 2)。

有 3 项临床试验因专业或 Principal Investigator(PI)不具备资质,立项申请未被受理。有 11 项临床试验立项未通过,其中 7 项在立项审核过程中申办者告知不再开展,4 项在机构出具审核意见后申办者或 CRO 未再予回复。

2.2 立项申请一次审核通过情况

临床试验立项申请一次审核通过共 155 项,占比 30.2%。其中,体外诊断试剂临床试验立项申请一次审核通过率高于药物和医疗器械临床试验,为 38.9%;I 期临床试验立项申请一次审核通过率高于其他期别,为 42.0%;首次担任 PI 项目的临床试验立项申请一次审核通过率略低于既往担任过 PI 的临床试验项目;创新药临床试验立项申请一次审核通过率高于其他临床试验;申办者为合资企业的临床试验立项申请一次审核通过率略高于内资和外资企业;由申办者直接负责的临床试验立项申请一次审核通过率略高于由 CRO 公司负责;项目在立项阶段已有 SMO 公司的临床试验立项申请一次审核通过率略高于无 SMO 公司参与;但以上差异均无统计学意义。单中心的临床试验立项申请一次审核通过率(58.3%)高于作为组长单位(34.4%)和作为参加单位(27.2%)项目,差异有统计学意义($P < 0.05$)(表 3)。

表 2 2020—2022 年受理临床试验项目立项申请基本情况

项目	项目数	百分比(%)	2020 年		2021 年		2022 年		
			项目数	百分比(%)	项目数	百分比(%)	项目数	百分比(%)	
项目类别	药物	406	79.0	104	78.2	179	86.1	127	73.4
	医疗器械	90	17.5	21	15.8	26	12.5	43	24.9
	体外诊断试剂	18	3.5	8	6.0	5	2.4	5	2.9
期别	I 期	50	9.7	13	9.8	19	9.1	18	10.4
	II 期	90	17.5	21	15.8	38	18.3	31	17.9
	III 期	206	40.1	53	39.8	100	48.1	53	30.6
	IV 期	30	5.8	9	6.8	10	4.8	11	6.4
	其他*	30	5.8	8	6.0	10	4.8	12	6.9
首次担任 PI	否	486	94.6	126	94.7	199	95.7	161	93.1
	是	28	5.4	7	5.3	9	4.3	12	6.9
创新药	否	254	49.4	67	50.4	97	46.6	90	52.0
	是	260	50.6	66	49.6	111	53.4	83	48.0
申办者类型	内资	174	33.9	50	37.6	62	29.8	62	35.8
	合资	88	17.1	26	19.5	39	18.8	23	13.3
	外资	252	49.0	57	42.9	107	51.4	88	50.9
是否为组长单位	否	345	67.1	90	67.7	143	68.8	112	64.7
	是	157	30.5	40	30.1	63	30.3	54	31.2
单中心	否	12	2.3	3	2.3	2	1.0	7	4.0
	是	258	50.2	65	48.9	108	51.9	85	49.1
是否有 CRO 公司	否	256	49.8	68	51.1	100	48.1	88	50.9
	是	233	45.3	56	42.1	81	38.9	96	55.5
是否有 SMO 公司	否	281	54.7	77	57.9	127	61.1	77	44.5
	是								

注: * 对于不能完全以 I-IV 期划分的,按“其他”进行统计,如 I/II 期等

表 3 2020—2022 年受理临床试验项目立项申请一次审核通过情况

类别	总项目数 (n=514)	百分比(%)	立项申请一次审核通过		立项申请未一次审核通过		χ^2 值	P 值	
			项目数 (n=155)	百分比(%)	项目数 (n=359)	百分比(%)			
类别	药物	406	79.0	123	30.3	283	69.7	0.897	0.639
	医疗器械	90	17.5	25	27.8	65	72.2		
	体外诊断试剂	18	3.5	7	38.9	11	61.1		
期别	I 期	50	9.7	21	42.0	29	58.0	5.817	0.213
	II 期	90	17.5	24	26.7	66	73.3		
	III 期	206	40.1	57	27.7	149	72.3		
	IV 期	30	5.8	5	16.7	25	83.3		
	其他*	30	5.8	12	40.0	18	60.0		
首次担任 PI	否	486	94.6	147	30.2	339	69.8	0.035	0.851
	是	28	5.4	8	28.6	20	71.4		
创新药	否	254	49.4	67	26.4	187	73.6	3.402	0.065
	是	260	50.6	88	33.8	172	66.2		
申办者类型	内资	174	33.9	55	31.6	119	68.4	2.988	0.224
	合资	88	17.1	32	36.4	56	63.6		
	外资	252	49.0	68	27.0	184	73.0		
是否为组长单位	否	345	67.1	94	27.2	251	72.8	7.25	0.027
	是	157	30.5	54	34.4	103	65.6		
单中心	否	12	2.3	7	58.3	5	41.7		
	是	258	50.2	80	31.0	178	69.0	0.179	0.673
是否有 CRO 公司	否	256	49.8	75	29.3	181	70.7		
	是	233	45.3	67	28.8	166	71.2	0.397	0.529
是否有 SMO 公司	否	281	54.7	88	31.3	193	68.7		
	是								

注: * 对于不能完全以 I-IV 期划分的,按“其他”进行统计,如 I/II 期等

2.3 立项审查主要问题
 立项审查中,药物临床试验的问题位居前几位的分别是申办者资质、药物标签、监查员资质和药

检报告等;医疗器械(含体外诊断)临床试验的问题位居前几位的分别是 PI 的 GCP 证书时限、监查员资质、申办者资质和检验报告等(表 4)。

表 4 2020—2022 年临床试验立项审查主要问题

审查文件 类型	审查要点		存在问题项目数	
	药物临床试验	医疗器械临床试验	药物(%)	医疗器械(%)
临床试验专业及研究团队	PI 获得最新版药物 GCP 证书	PI 获得最新版医疗器械 GCP 证书	82(2.0)	35(33.7)
申办者资质	临床试验批件/通知书中申请人名称与申办者一致,或批件受让方或境内代理机构与申办者一致 营业执照、试验药物的制备符合临床试验用药品生产质量管理要求的证明文件	临床试验批件/通知书中申请人名称与申办者一致,或批件受让方或境内代理机构与申办者一致 (1)营业执照、医疗器械生产许可证。(2)委托生产医疗器械的,应当提供受委托企业营业执照、医疗器械生产许可证和委托协议。(3)试验用医疗器械的研制符合适用的医疗器械质量管理体系相关要求的声明	121(29.5)	27(26.0)
CRO 资质	申办者对 CRO 的委托函,营业执照	申办者对 CRO 的委托函,营业执照	11(2.7)	1(1.0)
监查员资质	监查员派遣函、简历、GCP 证书、身份证复印件	监查员派遣函、简历、GCP 证书、身份证复印件	75(18.3)	31(29.8)
临床试验批件/通知书/注册批件	临床试验已在实施或批件在 3 年有效期内 若无临床试验批件,需提供:(1)临床试验申请书及受理通知书;(2)CDE 沟通会会议纪要	需要审批的第三类医疗器械临床试验批件,若无批件,需提供受理通知书。	28(6.8)	1(1.0)
临床试验方案	与临床试验批件/通知书中的批准内容相吻合	—	1(0.2)	—
检验报告	方案涉及的由申办者提供的药品需有药检报告	基于产品技术要求的产品检验报告	52(12.7)	16(15.4)
标签	方案涉及的由申办者提供的试验用药品均需提供药物标签 试验用药品标签需包含:临床试验信息、临床试验用药品信息(包括试验用药品的名称、规格、用法用量、贮存条件、批号、使用期限或有效期),并注明“仅用于临床试验”	包装标签上应当注明产品信息,具有易于识别、正确编码的识别,标明仅用于医疗器械临床试验	77(18.8)	11(10.6)

3 讨论

3.1 立项申请一次审核通过情况分析

立项审查是临床试验启动前的首要环节,减少立项问题的反复沟通有助于提高临床试验的启动速度。本研究结果显示,医院 2020—2022 年受理的临床试验立项申请总体一次审核通过率为 30.2%。其中,单中心、作为组长单位和作为参加单位的临床试验立项申请一次审核通过率分别为 58.3%、34.4% 和 27.2%。同时,是否作为组长单位和单中心临床试验是立项申请一次审核通过的影响因素($P < 0.05$)。虽然作为参与单位的临床试验项目通常已在组长单位进行过立项和伦理审查,但其立项申请一次审核通过

率却低于单中心和组长单位项目。以上结果原因可能为:单中心项目通常为 I 期临床试验, I 期临床试验中心是专职团队,并且 I 期试验结果对后续研发起着至关重要的指导作用;组长单位审查批准的文件对参与单位有指导性意义。故项目组对 I 期临床试验和组长单位临床试验的准备会更加充分,委派的临床监查员资质也相对较高,其立项申请一次审核通过率较高,从而提高了临床试验的启动速度。

3.2 立项审查要点及主要问题分析

3.2.1 各方人员资质

(1) 临床试验专业及研究团队: 立项审查时, 首先应确认承接临床试验的专业及 PI 是否已在药物和医疗器械临床试验机构备案管

理信息系统进行备案,尚未备案的 PI 不能承接临床试验。近些年临床试验相关法律法规不断更新,2020 年和 2022 年国家药监局分别发布新版药物和医疗器械临床试验质量管理规范(Good Clinical Practice, GCP)^[6,15]。研究者在承接临床试验前应参加新版 GCP 学习并获得证书。本研究结果显示,有 2% 药物临床试验和 33.7% 的医疗器械临床试验在首次立项审查时研究者未获得新版 GCP 证书。

根据法规要求,开展创新医疗器械或需进行临床试验审批的第三类医疗器械临床试验的 PI,需参加过 3 个以上医疗器械或药物临床试验^[7]。在实际工作中,有些创新医疗器械特别审查申请不能在立项之前获批,可能在临床试验开展过程中或结题时获批,这种情况会导致此类项目在立项审查时无法判断 PI 资质是否合规,所以对于拟申请创新医疗器械的项目会存在 PI 资质有可能不符合法规的资质要求。为保障各方合规,本中心立项审查时,在《立项申请表》中设置是否“创新医疗器械”选项,对于拟申请创新审查程序且经机构审核 PI 资质暂不符合要求的项目,会提前告知申办者和 PI。

(2) 申办者及 CRO 资质:本研究显示,申办者资质问题是药物临床试验项目首次立项审查时出现问题最多的,占比 29.5%,问题主要包括以下 3 个方面:一是临床试验批件/通知书中申请人名称与立项申请中申办者名称不一致,且无相关授权委托书。二是委托生产药品的,未提供双方委托生产证明文件。三是未提供试验药物的制备符合临床试验用药品生产质量相关要求的证明文件^[6]。

医疗器械临床试验项目出现申办者资质问题的比例为 26.0%,其主要原因一是未提供试验用医疗器械的研制符合适用的医疗器械质量管理体系相关要求的声明。二是委托生产医疗器械的,未提供双方委托文书。需要注意的是,根据法规要求,具有高风险的植入性医疗器械不得委托生产,具体目录由国务院药品监督管理部门制定、调整并公布^[8]。

3.2.2 临床试验批件/通知书 2018 年,国家药监局药品审评中心(Center for Drug Evaluation, CDE)发布《关于调整药物临床试验审评审批程序的公告》:在我国申报药物临床试验的,自申请受理并缴费之日起 60 日内,申请人未收到 CDE 否定或质疑意见的,可按照提交的方案开展药物临床试验^[9]。2021 年,《医疗器械注册与备案管理办法》中规定,对于需进行医疗器械临床试验审批的,国家药监局器械审评中心对临床试验

申请应当自受理申请之日 60 日内作出是否同意的决定,并通过国家药监局器械审评中心网站通知申请人;逾期未通知的,视为同意^[10]。本机构为提升临床试验项目启动速度,积极响应上述“60 天默示许可”法规的要求,采取立项前置,也即药物临床试验和需要审批的第三类医疗器械临床试验不再需要等待国家药监局的临床试验批件,申办者获得国家药监局的受理通知书即可向机构申请立项。本研究显示,有 28 项药物临床试验和 1 项需要审批的第三类医疗器械临床试验在首次立项审查时暂未获得受理通知书。

近年来,药械组合产品相继出现。申办者可根据产品属性界定结果^[11],向机构提出药物或医疗器械临床试验立项申请,但需注明为“药械组合产品”,以便在立项审核时同时关注药物和医疗器械临床试验资质条件,从而保证临床试验合规开展。

由于一些临床试验的特殊性,有个别国际多中心项目选择的对照药或合并用药为已在欧美上市但未在中国境内上市或批准开展临床试验的药物。对于此类情况,本机构会依据 CDE 的批准情况进行立项。

3.2.3 临床试验方案 临床试验方案的审核需关注其与临床试验批件/通知书中的批准内容相吻合。如,临床试验通知书中指出“本品已完成的非临床试验可支持开展不超过 4 周的临床试验”,但申办者提交的 II 期试验方案的给药疗程超过了 4 周。建议申办者在制定方案前,需要认真研读临床试验批件/通知书内容。如果在立项过程中出现方案变更问题,申办者应根据《药物临床试验期间方案变更技术指导原则》^[12-13] 执行。

立项时还应关注方案中是否提到去中心化内容。为推动“以患者为中心”理念在药物研发的实践应用,2023 年 7 月 CDE 发布了《以患者为中心的药物临床试验设计技术指导原则(试行)》《以患者为中心的药物治疗实施技术指导原则(试行)》和《以患者为中心的药物治疗获益-风险评估技术指导原则(试行)》^[14] 3 项指导原则。去中心化临床试验(Decentralized Clinical Trial, DCT)是指以患者为中心的,不局限于传统临床试验实施现场场景可选的新型临床试验模式,包括受试者招募、远程知情、远程访视、药物直达患者及远程监查等。随着“以患者为中心”理念的推行,以及远程医疗技术的发展,可能会有越来越多的临床试验采用 DCT 模式,对于采用 DCT 模式的临床试验,立项审核时需关注其是否符合现行法规和指导原则,是否制定了切实可行的 SOP 用以指导具体操作。

3.2.4 检验报告 药品检验报告:为保证试验用药品的质量和受试者的安全,临床试验方案中涉及的由申办者提供的药品均须有药检报告。本中心在官网立项审查要求中明确了对药检报告的要求,但仍有 12.7% 的药物临床试验项目在首次立项审查时存在药检报告相关问题。

医疗器械检验报告:根据 2021 年《医疗器械监督管理条例》和医疗器械 GCP 的要求,产品检验报告应当符合国务院药品监督管理部门的要求,可以是医疗器械注册申请人、备案人的自检报告,也可以是委托有资质的医疗器械检验机构出具的检验报告^[8,15]。并且取消了检验报告 1 年有效期的要求,有利于临床试验的顺利开展。本研究显示有 15.4% 的医疗器械临床试验项目在首次立项审查时未递交医疗器械检验报告。

3.2.5 标签 药物标签:根据 2020 版药物 GCP 及 2022 年发布的《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》临床试验用药品附录的公告要求,临床试验用药品的标签应当清晰易辨,通常包含下列内容:临床试验申请人、临床试验用药品的名称等;识别产品与包装操作的批号和/或编号(用于盲法试验的临床试验用药品的标签信息应当能够保持盲态);临床试验编号或其他对应临床试验的唯一代码;“仅用于临床试验”字样或类似说明;有效期;规格和用法说明(可附使用说明书或其他提供给受试者的书面说明,内容应当符合临床试验方案要求);包装规格;贮存条件;如该临床试验用药品允许受试者带回家使用,须进行特殊标注,避免误用^[6,16]。本研究显示有 77 项(占 18.8%) 的药物临床试验项目在首次立项审查时存在药物标签相关问题。如:双盲试验的药物标签中药物名称仅为试验药药物名称,未写安慰剂或阳性对照药名称;药物标签无临床试验用药品名称;药物标签中储存条件与方案和研究者手册中的药物储存条件不一致;合并用药无“仅用于临床试验”标签等。此类问题在机构立项时提出,从而避免临床试验在实施过程中的破盲或信息错误。

试验医疗器械标签:根据医疗器械 GCP 要求,包装标签上应当注明产品信息,具有易于识别、正确编码的标识,标明仅用于医疗器械临床试验^[15]。本研究显示有 11 项(10.6%) 医疗器械临床试验项目在首次立项审查时未递交“仅用于医疗器械临床试验”的标签,机构提出审核意见后均可增加标签。

3.3 提高立项效率举措

临床试验的立项效率是申办者和 CRO 在调研研究机构时比较关注的问题。影响临床试验立项效率的

因素有很多,涉及各方。机构一直在不断探索提质增效举措,如:(1)官网发布详细和清晰的立项流程和要求,从而减少立项问题沟通次数,提高立项效率。(2)采取立项前置,即药物临床试验与需要审批的第三类医疗器械临床试验,申办者获得国家药监局的受理通知书即可向机构申请立项。(3)机构回复审核意见时,根据立项问题的复杂程度,会要求其应在 2~5 个工作日内回复。对于复杂问题,机构会采取电话形式主动进行沟通。(4)开通绿色通道,对符合条件项目优先立项。同时,为了加快临床试验的整体效率,立项和合同同步并行审核。以上提质增效措施目前受到申办者和 CRO 立项相关人员的满意度认可。

本研究发现,机构在官网和公众号中发布了详细的立项审查要点,但提交至机构立项审查中发现的大部分问题却是已明确告知要求的文件。出现这种问题的主要原因是立项申请人未认真阅读立项要求。因此,提质增效需要各方共同努力。

3.4 基于立项的质量控制

立项是质控的首要环节,在立项阶段能够及时发现、提早避免一些项目的质量风险。基于立项的质量控制涉及多个方面,包括专业及研究者的资质、检验报告和药物标签等临床试验相关文件的规范性、检查检验项目是否能够溯源、申办者及 CRO 的资质等。

4 建议

4.1 出台临床试验立项审查要点指导性文件

国家药监局发布了《药物临床试验必备文件保存指导原则》^[17],与新版药物 GCP 法规于 2020 年 7 月 1 日同时施行,其中明确了临床试验准备阶段研究者/临床试验机构保存的必备文件及其目的。对比 2003 版药物 GCP 法规,其对必备文件的具体要求更加细化,同时增加了研究者/临床试验机构对受试者保险的相关文件、药品监督管理部门对临床试验方案的许可、备案、试验用药品及其他试验相关材料的说明的保存要求^[6]。但两版法规中临床试验准备阶段必备保存文件包含了临床试验机构管理部门、伦理委员会、研发团队等多方涉及的文件,未明确临床试验立项阶段必备文件,故各临床试验机构在执行阶段可能会有所不同。

2020 年 12 月,北京市卫生健康委员会发布成立北京市医学伦理审查互认联盟(以下简称“联盟”),推动伦理审查结果互认^[18]。联盟要求,互认单位应启用联盟“临床试验审查申请相关文件清单”(以下简称“文件清单”),且临床试验立项清单与伦理审查清单统一^[18-19]。这种方式简化了前期文件准备。

为避免同一份文件在立项和伦理重复审查,本机构根据两部门审查内容的侧重点不同,将文件清单分为立项审查关注部分和伦理审查关注部分。申办者和研究者可按照文件清单准备文件,但立项审查时仅审查立项关注部分,文件清单中的其余文件将在伦理审查时关注。

《医疗器械临床试验机构监督检查要点及判定原则(征求意见稿)》^[4]和《药物临床试验机构监督检查要点及判定原则(征求意见稿)》^[5],均提到了对于立项管理的检查项目。但在立项实施方面,尚未出台立项审查具体细则,因此各机构在执行过程中缺乏指导文件和标准,不能达到立项审查的一致性,建议行业内部能够出台临床试验立项审查要点指导文件。

4.2 加强机构与申办者及 CRO 的沟通交流

立项管理作为临床试验在医疗机构开展全流程中承上启下的重要环节,机构应加强与申办者、CRO 和研究者间的沟通,建立临床试验合作平台,通过信息化手段建立透明的临床试验工作流程,既增加机构与企业间的合作机会,同时也为临床试验开展打好基础。

4.3 加强人员培训

在目前各家机构立项流程和标准不统一的情况下,以及监查员流动性较高的行业环境下,建议申办者/CRO 设立中心化管理机制,掌握每家中心临床试验工作流程和要求,做好相关人员的培训工作,避免参与不同项目的工作人员反复出现同一问题,从而影响临床试验的整体进度。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 张滨:采集数据、统计分析、论文撰写、经费支持;梁雁:研究指导、论文修改

参 考 文 献

- [1] 国家卫生健康委,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]. (2014-10-16)[2023-07-26]. <http://www.nhc.gov.cn/zyzyj/s3593g/201410/9bd03858c3aa41ed8aed17467645fb68.shtml>.
- [2] 国家药监局、国家卫生健康委关于发布药物临床试验机构管理规定的公告[EB/OL]. (2019-11-29)[2023-07-26]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20191129174401214.html>.
- [3] 北京市药品监督管理局、天津市药品监督管理局、河北省药品监督管理局关于做好药物临床试验机构高质量监管工作的通知[EB/OL]. (2021-07-19)[2023-07-27]. <http://yj.j.beijing.gov.cn/yjj/zwgk20/tz7/11031100/index.html>.
- [4] 国家药监局综合司公开征求《医疗器械临床试验机构监督检查要点及判定原则(征求意见稿)》意见[EB/OL]. (2023-04-04)[2023-07-27]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjylqx/20230407103129182.html>.

- [5] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 关于公开征求《药物临床试验机构监督检查要点和判定原则(征求意见稿)》意见的通知[EB/OL]. (2023-07-03)[2023-07-27]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/15515.html>.
- [6] 国家药监局、国家卫生健康委关于发布药物临床试验质量管理规范的公告[EB/OL]. (2020-04-23)[2023-07-26]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20200426162401243.html>.
- [7] 国家食品药品监督管理总局,国家卫生和计划生育委员会.《医疗器械临床试验机构条件和备案管理办法》[EB/OL]. (2017-11-15)[2023-08-03]. <https://www.nmpa.gov.cn/ylqx/ylqxgtg/ylqxqtgtg/20171124123401301.html>.
- [8] 中华人民共和国国务院令. 医疗器械监督管理条例[EB/OL]. (2021-02-09)[2023-09-06]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/flxzhfg/20210319202057136.html>.
- [9] 国家食品药品监督管理局药品审评中心. 关于调整药物临床试验审评审批程序的公告[EB/OL]. (2018-07-24)[2023-08-10]. <https://www.cde.org.cn/main/policy/view/10d42c2d13ba72df587642f8fd257600>.
- [10] 国家市场监督管理总局. 医疗器械注册与备案管理办法[EB/OL]. (2021-08-26)[2023-08-07]. https://www.samr.gov.cn/zw/zfxxgk/fdzdgnkr/fgs/art/2023/art_568880e3ee344c45b38d073bba1c53ad.html.
- [11] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于药械组合产品注册有关事宜的通告[EB/OL]. (2021-07-27)[2023-08-07]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20210727154135199.html>.
- [12] 国家食品药品监督管理局药品审评中心. 药物临床试验期间方案变更技术指导原则[EB/OL]. (2022-06-23)[2023-08-10]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c9d649a44ba90b52ceb8072c28da768f>.
- [13] 裴小静,崔灿,王海学.《药物临床试验期间方案变更技术指导原则(试行)》解读[J]. 中国临床药理学杂志,2023,39(3):452-456. DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.03.033.
- [14] 国家食品药品监督管理局药品审评中心. 关于发布《以患者为中心的药物临床试验设计技术指导原则(试行)》《以患者为中心的药物治疗实施技术指导原则(试行)》《以患者为中心的药物治疗获益-风险评估技术指导原则(试行)》的通告[EB/OL]. (2023-07-27)[2023-08-10]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/42c008e28f7004cd19b73949142380bd>.
- [15] 国家药品监督管理局,国家卫生健康委员会.《医疗器械临床试验质量管理规范》[EB/OL]. (2022-03-24)[2023-07-26]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20220331144903101.html>.
- [16] 国家药品监督管理局.《药品生产质量管理规范(2010年修订)》临床试验用药品附录的公告[EB/OL]. (2022-05-27)[2023-08-09]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20220527182006196.html>.
- [17] 国家药品监督管理局.《药物临床试验必备文件保存指导原则》[EB/OL]. (2020-06-03)[2023-11-02]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20200608094301326.html>.
- [18] 北京市卫生健康委员会. 关于进一步加强医学伦理管理和审查能力建设的通知[EB/OL]. (2023-07-03)[2023-07-27]. http://wjw.beijing.gov.cn/zwgk_20040/zxgk/202011/t20201127_2152258.html.
- [19] 岳小林,李晓玲,王美霞,等.北京市医学伦理审查互认现场督导检查评分标准的制订与初步应用[J]. 首都医科大学学报,2022,43(4):664-668.