

• 药事管理 •

英国药物临床试验审评审批机制的研究

李金伟¹, 曹 玮^{2*}

1. 河南省人民医院 药学部, 河南 郑州 450003

2. 河南中医药大学, 河南 郑州 450000

摘 要: 通过查阅英国药物临床试验法律法规、指南、相关文献, 并对历年绩效数据进行统计后发现, 英国药物临床试验审评时限比较注重科学性和灵活性, 对技术审评与伦理审查程序采取并行的安排, 并建立了上市后临床研究和研究者发起的科研性临床研究的审查机制等内容值得我国借鉴。我国现行药物临床试验管理制度, 较好地保证了受试者的安全, 但仍要把握对临床试验制度要素的控制, 不仅在程序上要层层把关, 还要尽可能提高审查的效率, 使新的疗效好的药物尽快在我国上市, 以满足我国人民的用药需求。

关键词: 药品; 药物临床试验; 审评审批机制; 受试者; 伦理

中图分类号: R288 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)04-0838-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.04.042

Research on the UK drug clinical trial management system

LI Jin-wei¹, CAO Wei²

1. Department of Pharmacy, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

2. Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

Abstract: After reviewing the laws and regulations, guidelines, and related literatures on clinical trials of drugs in the United Kingdom, and statistics of performance data over the years, it is found that the review time limit for clinical trials of drugs in the United Kingdom pays more attention to scientificity and flexibility, and the technical review and ethical review procedures are parallel. The arrangement and establishment of post-marketing clinical research and the review mechanism of scientific research clinical research initiated by researchers are worthy of reference for our country. Current drug clinical trial management system in China has better ensure the safety of subjects, but it is still necessary to control the elements of the clinical trial system. Not only the procedures must be checked at all levels, but the efficiency of the review must be improved as much as possible, so that new drugs with good curative effects will be put on the market in China as soon as possible to meet the needs of the Chinese people.

Key words: drug; clinical trial; subject; ethics

药物临床试验的目的是为了证明药物或已上市药品的安全性、有效性而开始的研究, 并非仅针对未批准上市的药品, 已上市药品增加适应症也需要开展临床试验。所以根据遵循药物临床试验管理规范(GCP)要求, 临床试验首先要保证科学性, 同时保证受试者的安全。临床研究按照目的可分为3类: 用于支持药品上市申请的临床研究、上市后临床研究、研究者发起的科研性临床研究。本文描

述了英国药物临床试验的注册审批机制, 以期为我国药物临床试验建设提供参考借鉴。

1 法规体系和监管机构

英国《药品法》和《人用药品临床试验法规》(Reg. 2004 No.1031)对药物临床试验起到监管作用。《药品法》颁布于1968年, 第II部分为临床试验相关的内容。《人用药品临床试验法规》根据欧盟Dir. 2001/20/EC制定, 并于2004年5月通过,

收稿日期: 2020-10-19

作者简介: 李金伟(1974—), 男, 山东枣庄人, 副主任药师, 本科, 研究方向为医院药学。E-mail: zhangni783740@163.com

*通信作者: 曹 玮(1973—), 女, 河南郑州人, 副主任医师, 硕士, 研究方向为心脑血管。E-mail: 1143662030@qq.com

成为规范英国药物临床试验的专门法规。

英国卫生部由 28 个机构和公共团体组成，负责管理英国的全部卫生服务活动，目的是提高英国公民的健康和福利水平，使所有人获得更好的健康和照顾^[1]。英国医疗服务体系又称全民医疗保健系统，创建于 1948 年 7 月，是英国卫生部的非部委政府部门，负责为人们提供全面的免费医疗服务，在临床试验方面，负责对伦理委员会进行管理以及建立相关的医疗保险机制^[2]。英国药监局是英国卫生部的执法机构，负责临床试验许可申请的审查工作^[3]。

2 法定程序

在英国开展一项临床试验必须获得伦理委员会和英国药监局对于临床试验许可申请的许可。《药品法》规定一项临床试验的开展须依法批准等原则性条款，临床试验许可申请和审批程序见 Reg. 2004 No.1031^[4]。《药品法》第 31（1）条规定“临床试验是指由特定种类的一个或多个药品所组成的一项或多项研究：由一个或多个医师或牙医指导下进行的一个或多个患者参与的试验，以确定该类药品对患者的疾病是否有效和影响程度。”^[5]。英国采取伦理审查与技术审评并行的制度设计，减少临床试验延迟。

2.1 伦理委员会的审查

Reg. 2004 No.1031 第 12 条规定，一项临床试验的开展须同时满足，经指定的伦理委员会或上诉小组给予相对有利的临床试验意见，并得到英国伦理委员会监管局的许可通知和英国药监局的许可，否则不得开展临床试验。

伦理委员会的审查程序根据 Reg. 2004 No. 1031 第 15 条规定，一般情况下，伦理委员会须在收到有效临床试验许可申请的 60 d 内给出审批意见。若临床试验涉及基因疗法或体细胞治疗或含有转基因修饰生物药物的情况时：如果专家小组或伦理委员会正在征求意见，则伦理委员会的时限为 180 d，如果没有这样的磋商，则为 90 d。若申请资料不足以提供审批意见时，伦理委员会可以在规定时间内，以书面通知申请人要求完善资料。完善资料期间暂停审批，直至资料补充完全后继续审批。伦理委员会须考虑申请人要求其考虑的问题以及本法规规定的须考虑的问题。伦理委员会根据 Reg. 2004 No.1031 作出的意见，须公布意见概要。伦理

委员会对申请人进行发补，审批暂停，直至资料补充完全。如果临床试验涉及基因细胞治疗药物，伦理委员会可在收到有效的临床试验许可申请的任何时间内给出审查意见或发补通知。

伦理委员会的审查须考虑以下要素：临床试验目的和用药人群的相关性、是否满足风险-效益的预估、试验方案、研究者和其他工作人员是否合适、研究者手册、临床试验机构和设施的质量、受试者知情同意的完整的资料和程序、临床试验导致损害或死亡的赔偿措施、研究者和申办者的保险和赔偿、对研究者和受试者的回报和赔偿数额、申办者和临床试验机构拥有者之间的协议、受试者招募的协议。

如果受试者是未成年人，且伦理委员会没有儿科专家，伦理委员会在给出意见之前须得到儿科医疗领域关于临床、伦理和心理方面的建议。如果受试者涉及无行为能力的成年的知情同意；伦理委员会缺乏药物临床适应症的专家，伦理委员会在给出意见之前，应得到该疾病领域和临床试验相关的临床、伦理、心理问题的建议。

伦理委员会意见的审查和上诉可根据 Reg. 2004 No.1031 第 16 条规定。若主要研究者收到伦理委员会的审查意见通知，则须在收到通知的 90 d 内可向英国伦理委员会主管机构提交一份通知，通知内容就伦理委员会的意见提起上诉并列明其对该意见的具体陈述。如果该审查意见是由基因治疗咨询委员会作出的，则主要研究者要在收到通知的 14 d 内向英国伦理委员会监管局提交上诉通知。

2.2 申请的行政许可请求

临床试验申办者向英国药监局提出临床试验许可申请，请求须为书面形式并有申办者的签名，并附带 Reg. 2004 No.1031 的 Part 2 附表 3 所述资料和“the Medicines (Products for Human Use—Fees) Reg. 1995 (1)”规定的申请所须的费用。申请的类型分为 3 种：普通药物的临床试验许可申请、基因治疗药物的临床试验许可申请、特殊药物的临床试验许可申请。临床试验许可申请的行政审批时限见表 1。

2.2.1 普通药物的临床试验许可申请的行政审查程序 英国药监局收到有效的临床试验许可申请之日 30 d 内，书面通知申办者对于临床试验的结论，如“不接受申请，列明理由；接受请求；或附

表 1 临床试验许可申请的行政审批时限

Table 1 Administrative approval time limit of CTA application

许可类型	首次审批	申请者修正	最终审批	总的行政审批	累积最长审批
普通	30 d	≥14 d	30 d	60 d	≥74 d
基因治疗药物	30 (咨询+90) d	≥30 d	60 d	90 (咨询+90) d	≥210 d
特殊药物	30 d	≥14 d	30 d	60 d	≥74 d

条件接受申请，在通知中应着重列出所附条件”。如果有书面通知“接受请求”，或无书面通知，即默认英国药监局接受临床试验许可申请。如果给出的通知是不接受申请，或附条件接受申请，在通知中应着重列出所附条件，申办者可以在收到通知的 14 d 或特殊规定的更长时间内，修正申请并重新提交给英国药监局以供其进一步考虑。英国药监局可在收到有效的修正请求时，自原申请的 60 d 内给予申办者一份书面通知不接受修正申请，并列明理由；接受申请；或附条件接受，在通知中应着重列出所附条件。如果有书面通知“接受请求，或无书面通知”，即默认英国药监局接受申请。如果英国药监局的通知是“不接受申请且申办者没有提交修正请求”或申办者提交了修正请求，英国药监局再次拒绝申请，则该请求被视为拒绝，且英国药监局不再受理修正请求^[6]。

2.2.2 基因治疗药物的临床试验许可申请的行政审查程序 如果试验用药品为“基因治疗和体细胞治疗的药物，包括异基因细胞治疗；或转基因生物的药物”，英国药监局在收到有效的临床试验许可请求之日起 30 d 内给申办者发布一份书面许可，或给予申办者一份书面声明，列明拒绝请求的原因。英国药监局不得许可所申请的临床试验涉及可能改变受试者种系遗传特征的基因治疗药物。如果英国药监局认为合理，可以在决定临床试验许可之前咨询相关委员会的意见。在英国药监局咨询相关委员会的情况下，30 d 期限应延展 90 d。申办者收到拒绝通知之日起 30 d 或英国药监局允许的更长的时间内，发送给英国药监局一份修正请求供进一步考虑。英国药监局在收到有效修正请求之日起 90 d 内，或进入英国药监局咨询相关委员会程序的情况则为 180 d 内给申办者发布一份书面许可；或给申办者一份书面通知，列明拒绝理由。如果一项临床试验涉及异基因细胞治疗药物，上述所述时间限制不再适用，且英国药监局可在接收到请求之后的任意时间内发布许可或通知。相关的委员会是指药品

安全委员会，或英国药监局认为合适的、与临床试验请求考虑相关的其他团体或委员会。

2.2.3 特殊药物的临床试验许可申请的行政审查程序 若临床试验用药品的活性物质是人类或动物体的生物制品、人类或动物体的生物成分；或英国药监局在收到有效的临床试验许可申请的 7 d 内，给申办者发布通知明确凭借特殊性质的药物的临床试验，须要书面的许可。英国药监局在收到有效的临床试验许可申请之日起 30 d 内须给申办者发布一份书面许可，或给予申办者一份书面声明，列明拒绝请求的原因。如果给出的通知是“拒绝”，申办者可在收到通知的 14 d 或特殊规定的更长时间内，修正申请并重新提交给英国药监局以供其进一步考虑。英国药监局可在收到有效的修正请求时，自原申请的 60 d 内给予申办者一份书面通知给申办者发布一份书面许可；或给申办者一份书面通知，列明拒绝理由。

2.3 临床试验的法律状态

2.3.1 结束和提前终止 临床试验的终止有两种情况，一种为临床试验结论的得出：在临床试验方案中指定的临床试验得出结论之日前，在得出临床试验结论的 90 d 内，申办者应书面通知英国药监局和相关的伦理委员会临床试验结束；另一种是非正常情况的提前终止：在临床试验方案中指定的导致临床试验结束的事情发生之前，在提前终止之日起 15 d 内，申办者须要书面通知英国药监局和相关的伦理委员会临床试验的终止。

2.3.2 效期和延展 除非事先延期或撤销，否则每项临床试验许可证书或动物试验许可证书自颁发之日起或最后一次更新之日起 2 年后失效。视具体情况而定，或比 2 年更短的期限结束。如果该许可证书没有被撤销，证书持有人可以向许可机关申请更新比 2 年届满期限更长的日期或更短的期限。申请该证书延展时，英国药监局可更新该证书，修订前述更长的期限，或向申请人出具新的、含有英国药监局认为合适的规定，或拒绝更新证书或颁发新

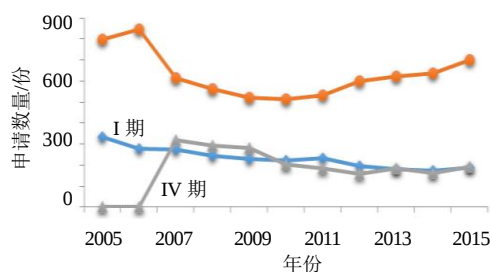
证书。凡此类证书的续期已经正式批准,在英国药监局对申请做出决定之前,该证书凭借本条上述规定不得终止生效;如果英国药监局根据本法第 107 (3) (a) 条对临床试验许可申请做出暂缓执行的临时决定期间,该证书不能终止生效^[5]。

2.3.3 中止、撤销或证书的变化 《药品法》第 39 条规定,遇到下述情况,英国药监局可以对试验做出中止决定:(1) 在其所颁发证书的申请中存在虚假或不完整的信息;(2) 证明中的某些要求在某种程度上已经违反了相应的规定;(3) 证明中关于临床试验或动物试验目的相关的药品描述如销售、供应、出口、进口、制造或组装与所颁发证书描述的资料不一致;(4) 该证书的持有人没有遵从本法案第 44 (2) 条的要求向英国药监局提供证明所描述的物品,且无合理解释;(5) 证明所描述的物品不再被视为可安全用于临床试验和动物药物试验目的;(6) 试验用产品的制造不符合规范和标准。在撤销中止决定期间,可根据临床试验证书或动物试验证书的变化,采取相应的撤销、变更决定。在不损害上述规定行使权利的情况下,英国药监局可根据申办者的申请,更改临床试验证书或动物试验证书的相应规定,前提是这些变化不会对该证明相关的药品安全、质量和疗效产生不利的影响。

2.4 绩效评估

英国药监局自 2015 年 2 月 12 日开始在“临床试验和临床研究及患者安全”^[7]网站上陆续公布了 6 版有关英国历年《药品临床试验许可的绩效审评报告》,对英国药监局审评的临床试验许可申请进行统计,分为临床试验的阶段、商业临床试验许可和非商业临床试验许可,还包括实质性修正的临床试验许可申请分期。每月的数据统计时间是由形式审查结束之日算起,并非临床试验许可资料的接收之日。见图 1~3。

据相关数据进行统计,2016 年 4 月英国药监局共审批 82 份临床试验许可,商业临床试验许可 70 份,非商业临床试验许可 12 份; I 期商业临床试验许可 10 份,平均审批时间为 13.6 d, I 期无非商业临床试验许可; II~IV 期商业临床试验许可 60 份,平均审批时间为 22.9 d, II~IV 期非商业临床试验许可 12 份,平均审批时间为 27 d; I 期实质性修正临床试验许可 36 份,平均审批时间为 11.1 d, II~IV 期实质性修正临床试验许可 300 份,平均审批时间为 27.8 d。



2005—2006 年 IV 期包含在 II/III 期
2005—2006 phase IV is included in phase II/III

图 1 英国 2005—2015 年各期临床试验许可申请数量
Fig. 1 Number of CTA applications in UK from 2005 to 2015

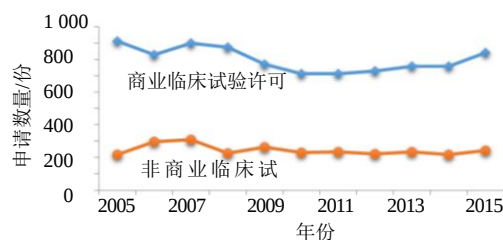


图 2 英国 2005—2015 年 (非) 商业临床试验许可申请数量
Fig. 2 Number of (non) commercial CTA applications in UK 2005-2015

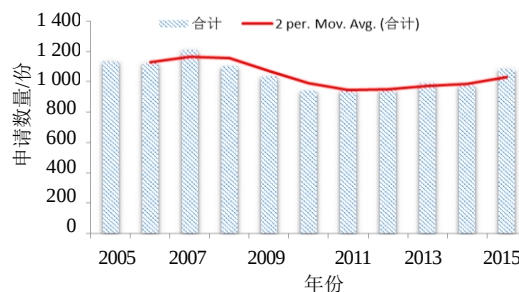


图 3 英国 2005—2015 年每年临床试验许可申请数量
Fig. 3 Annual number of CTA applications in UK from 2005 to 2015

2016 年 5 月英国药监局共审批了 69 份临床试验许可,其中商业临床试验许可 56 份,非商业临床试验许可 13 份; I 期商业临床试验许可 9 份,平均审批时间为 12.2 d, I 期非商业临床试验许可 1 份,平均审批时间为 11 d; II~IV 期商业临床试验许可 47 份,平均审批时间 22 d, II~IV 期非商业临床试验许可 12 份,平均审批时间为 26.2 d; I 期实质性修正临床试验许可 21 份,平均审批时间为 10.5 d, II~IV 期实质性修正临床试验许可 290 份,平均审批时间为 27.2 d。

3 建议

我国药物临床试验管理制度仍处在不断发展和完善的阶段, 在实现药物临床试验的快速审批、保障受试者的权益等方面都存在许多改进的空间。笔者主要通过完善药物临床试验行政审批相关的法律法规, 达到药物临床试验审批提速、保护临床试验受试者权益的目的。针对英国药物临床试验科学与审查的制度优势, 提出以下建议。

3.1 注重审评时限的科学性和灵活性

针对不同临床试验药物以及临床试验阶段而采取不同的审评时限, 体现临床试验审查的科学性和灵活性^[8]。英国的药物临床试验制度设计、绩效评估审查的科学性体现在对不同药物的分类上, 将临床试验分为普通药物、基因治疗药物和特殊药物的临床试验许可申请, 并且针对不同的临床试验许可申请类型规定相应的灵活的审查时限。因此建议我国对临床试验申请对象进行适当的分类, 不仅体现在注册分类标准上, 更应体现在临床用药的价值上, 对于临床试验急需药品应采取更加灵活的策略, 如缩短审查时限、充分的事前沟通、选择合适的临床试验替代终点等, 以此来加快临床试验的审查速度。

3.2 采取技术审评与伦理审查程序的并行机制

伦理审查应纳入《药品管理法》条款, 提高审查的法律效率。英国采取伦理审查与技术审评并行的制度设计, 减少临床试验延迟。此项调整将使理论上药物临床试验正式开展时间提前 3~5 个月。药物临床试验必须经过伦理委员会审查后方可开展, 申请人必须在药品技术审评和伦理委员会审查通过后方可正式开展临床试验。伦理委员会应在国家药物临床试验信息管理信息系统中备案, 被取消伦理审查资格的伦理委员会不得开展伦理审查工作。伦理委员会实行第三方认证管理, 并保持独立性。同时建议参考英国模式, 设立国家伦理委员会监管局并引入绩效评估。

3.3 建立上市后临床研究和科研性临床研究的审查机制

建立上市后临床研究、科研性临床研究的审查机制, 健全药物全生命周期临床试验的审查机制。英国药物临床试验的监管范围包括药物上市前后全生命周期的临床试验审查, 从英国发布的绩效评估可以看出, IV期临床试验和非商业(科研性临床研究)临床试验许可的审查时限明显比商业临床试

验许可申请的时限要短, 体现在对于IV期临床试验和科研性临床研究政策上的支持。目前我国法律法规仅对上市申请的临床研究有监管要求, 而对上市后临床研究、研究者发起的科研性临床研究没有申请注册要求, 监管力度也较为薄弱。

3.4 关联临床试验现场检查结果与审评结论

建立临床试验过程中现场检查与上市许可申请审评中现场检查制度, 对于发现严重缺陷或可能导致受试者安全和权益受到损害的, 应采取暂停、中止或终止临床试验的措施。临床试验过程中, 发现严重缺陷或可能导致受试者安全和权益受到损害时, 国务院食品药品监督管理部门、药品审评部门可以在根据审评需要对持有人或受其委托的申请人、合同研究组织、药物临床试验机构、研究人员执行 GCP 情况进行现场检查, 必要时采取暂停、中止或终止临床试验的措施。国务院食品药品监督管理部门、药品审评部门在临床试验申请技术审评或现场检查中发现数据可疑, 申请人无法证明数据真实性的, 临床试验不予批准或终止。临床试验机构存在多项临床试验数据造假行为的, 取消该临床试验机构资格, 并在国家药物临床试验信息管理信息系统中公示。

4 结语

加强药物临床试验审查管理关系到能否确保临床试验受试者的权益和上市药品的质量和安全。我国现行的药物临床试验管理制度较好地保证了受试者的安全, 但仍存在一些漏洞。关键是要把握对临床试验制度要素的控制, 不仅在程序上要层层把关, 还要尽可能提高审查的效率, 使新的、疗效好的药物尽快在我国上市, 以满足我国人民的用药需求。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] GOV.UK, Departments of Health [EB/OL]. (2004) [2018-08-06]. <https://www.gov.uk/government/organisations/department-of-health>.
- [2] Health and high quality care for all, now and for future generations [EB/OL]. (2004)[2018-08-06]. <https://www.england.nhs.uk/about/>.
- [3] GOV.UK, Medicines & Healthcare products Regulatory Agency [EB/OL]. (2004)[2018-08-06]. <https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency>.

- [4] GOV.UK, Medicines & Healthcare products Regulatory Agency [EB/OL]. (2004)[2018-08-06]. <https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency>.
- [5] GOV.UK, The Medicines Act 1968 (Pharmacy) Order 2011 [EB/OL]. [(2016-06-07)[2018-06-21]. [http://www.legislation.gov.uk/2011?title=Medicines%20Act](http://www.legislation.gov.uk/2011/title=Medicines%20Act).
- [6] GOV.UK, The Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations [EB/OL]. (2004)[2018-08-06]. <http://www.legislation.gov.uk/ukSI/2004/1031/regulation/18/made>.
- [7] GOV.UK, Clinical trials for medicines: authorisation assessment performance [EB/OL]. (2016-06-07) [2018-06-21]. <https://www.gov.uk/government/publications/clinical-trials-for-medicines-authorisation-assessment-performance>.
- [8] 霍秀敏. 化学创新药有条件批准临床试验药学技术审评探讨 [J]. 中国新药杂志, 2008, 17(10): 894-896.

【责任编辑 解学星】