

# 构建中国医药创新生态系统

系列报告第四篇：推进创新药同步研发、注册与审评

中国医药创新促进会 (PhIRDA)

中国外商投资企业协会药品研制和开发行业委员会 (RDPAC)

2021年9月



# 目录

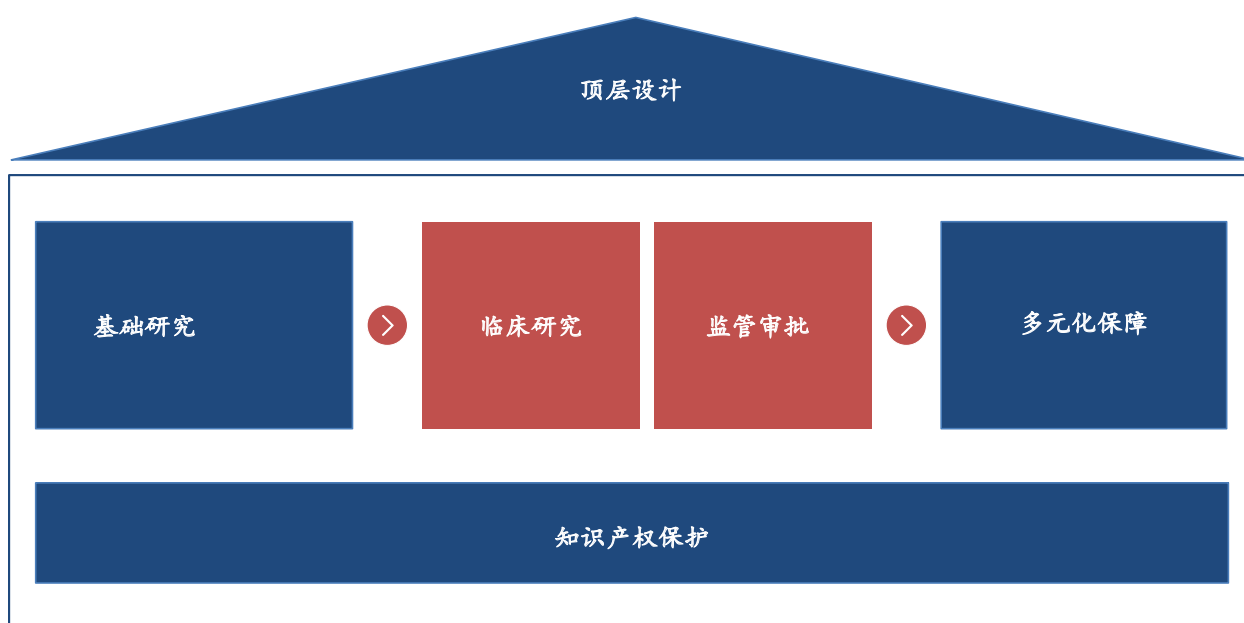
|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| <b>前言</b>                       | 1  |
| <b>第一章</b><br>推动同步研发、注册与审评的重要意义 | 4  |
| <b>第二章</b><br>注册监管科学性：现状和当前挑战   | 13 |
| <b>第三章</b><br>注册监管科学性：未来展望      | 21 |
| <b>第四章</b><br>临床研究高效性：现状和当前挑战   | 25 |
| <b>第五章</b><br>临床研究高效性：未来展望      | 30 |
| <b>第六章</b><br>监管与临床能力建设：现状及未来展望 | 34 |
| <b>第七章</b><br>结语                | 41 |



# 前言

《构建中国医药创新生态系统》为系列报告，其中《第一篇：2015-2020年发展回顾及未来展望》勾画了2021-2025年医药创新生态系统的框架；《第二篇：推动基础研究，激活创新源头》关注医药创新生态系统持续发展的源泉；《第三篇：多层次医疗保障体系助力人民健康和产业高质量发展》聚焦中国医疗保障体系和创新药支付体系。本报告《第四篇：推进创新药同步研发、注册与审评》在过去五年中国药品审评审批制度改革提速的背景下，聚焦贯穿创新生态系统“临床研究”和“监管审批”两大主题（图1）。

图1: 报告聚焦贯穿2021-2025年医药创新生态系统的“临床研究”和“监管审批”两大主题



实现研发、注册与审评环节的同步，旨在推动创新药在中国的转化研究和临床开发与全球进度实现一致。2017年原国家食品药品监督管理总局加入ICH（国际人用药品注册技术协调会），并于2018年成功当选管委会成员，2021年顺利连任，全面引入了全球通行的药品研发与注册技术要求，推动了中国药品审评改革创新。目前中国已充分实施了ICH全部指导原则的70%以上，用高效率的“中国速度”向国际化冲刺，为中国同步研发创造了关键条件。加入ICH，中国能够参与全球药物同步研发和同步注册，使中国患者可以及时获得全球药物创新的最新成果，也帮助中国本土企业通过全球研发的方式推进创新。

进一步推动同步研发、注册与审评有三方面的重要意义。第一，“以人民为中心”，促使全球创新药更早地惠及中国患者，帮助中国创新药更快地造福全球患者；第二，有助于中国医药创新体系进一步与国际接轨和互认升级，融入全球创新系统；第三，推动中国医药创新体系整体水平和能力的提升，特别是整体研发及审评能力的提升，确保创新产业的可持续发展，不断提升中国在全球医药创新研发体系中的作用和地位。

本报告深入分析当前同步研发、注册与审评面临的深层次挑战，从注册监管的科学性、临床研究的高效性以及监管和临床能力建设三方面分别展开。基于现状分析和案例启示，提出有针对性的、前瞻性的建议，从政策、法规、机制、能力等方面推进同步研发、注册与审批。本报告提出十条建议推动同步研发、注册与审评，包括：

**解决当前瓶颈的“三大举措”**：提高遗传资源申请要求的合理性并优化流程效率；提升中国受试入组要求的科学性并增强国际数据互认；推动临床机构流程的统一规范和协同并确保高效执行。

**确保体系完善的“五大抓手”**：优化审评相关流程并鼓励临床价值为导向的审评；提高审评审批资料要求的合理性，进一步与国际接轨；确保上市许可持有人制度全面落地执行；推动临床研究机构平台打造和专职临床研究团队建设，促进机构明确定位，积累探索性临床试验的管理经验；完善临床研究激励机制、资源投入。

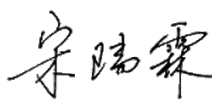
**推动持续升级的“两大保障”**：人才保障，包括监管队伍能力建设，以及基于学校和社会教育的专业人才培养；体系保障，包括完善科学、透明、风险可控、可预测的监管体系，以及推进临床研究数字化工具平台建设。

本报告在撰写过程中获得了外部专家及药促会和RDPAC会员公司的大力支持，对于各位专家和会员公司给予本报告的宝贵建议，在此表示衷心的感谢。

## 中国医药创新促进会 (PhIRDA)

会长 任晋生

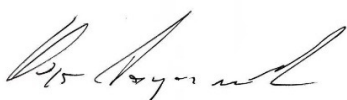
执行会长 宋瑞霖



## 中国外商投资企业协会药品研制和开发行业委员会 (RDPAC)

执行委员会主席 安思嘉

执行总裁 康韦



---

## 外部专家名单 (按姓氏排序)

**陈 震**

郑州大学药学院教授

**纪立农**

北京大学人民医院内分泌科主任

**李海燕**

北京大学第三医院药物临床试验机构主任

**李 宁**

中国医学科学院肿瘤医院院长助理

**Ke Liu**

Former Associate Director of US Food and Drug Administration, Oncology Center of Excellence, Cell and Gene Therapy

**陆 舜**

上海交通大学附属胸科医院肿瘤科主任

**邵 蓉**

中国药科大学教授、国家药物政策与医药产业经济研究中心执行副主任

**沈 琳**

北京大学肿瘤医院副院长

**王美霞**

北京大学第四临床医学院北京积水潭医院临床试验机构管理办公室主任、I期临床试验研究室主任

**Susan Winckler**

CEO of Reagan-Udall Foundation for US Food and Drug Administration

**武阳丰**

北京大学临床研究所常务副所长

**吴一龙**

广东省人民医院终身主任

**许重远**

中国药学会药物临床评价研究专委会主委

**杨 悦**

清华大学药学院研究员

**张 伟**

中国药品监督管理研究会会长

**张象麟**

沈阳药科大学亦弘商学院名誉院长

---

说明：本报告的描述、分析和建议均基于报告形成时所了解的情况，考虑到政策的动态变化和行业的快速发展，涉及内容可能未充分全面反映最新问题，望读者理解。

# 第一章

## 推动同步研发、注册与审评的重要意义

过去五年来，加入ICH（国际人用药品注册技术协调会）和多项药品审评审批制度改革政策的出台，为推动新药同步研发、注册与审评上市奠定了基础。在此历史背景下，进一步缩短中国新药上市同全球的时间差，**实现患者获益、推动创新体系升级、促进产业可持续发展三方面的重要意义**，需要更加科学的监管要求和更加高效的临床研究流程。同时，新药研发、注册和审评全过程需要包括药监局、科技部、卫健委、知识产权局、医保局、海关等在内的多个政府部门参与管理，政府部门之间、政府部门与企业 and 研究者之间的通力协作配合，对于实现同步研发、注册与审评至关重要。

### 背景：审评审批制度改革推动新药加速上市，使创新药全球同步上市成为可能

自2015年以来，国家先后发布系列审评审批改革重要文件，为加速推动药品监管立法改革指明方向。临床试验审批时间曾是严重制约新药审批速度的环节，而2018年出台的临床试验60天默许制和I至III期临床试验一次性审批制为提升临床试验效率带来了质的飞跃。2019年全国人大常委会审议通过新修订的《药品管理法》，从法律层面固化药品审评审批制度改革成果。2020年新版《药品注册管理办法》中明确规定四个新药上市注册加快通道，包括突破性治疗药物、附条件批准、优先审评审批和特别审批程序。

2017年原国家食品药品监督管理总局加入ICH，于2018年成功当选管委会成员并于2021年连任管委会成员。加入ICH并成为管委会成员，大力推动了中国药品注册标准的科学化发展，加快了药品注册技术要求与国际要求的协调和统一，为中国同步研发创造了关键条件，是实现全球同步研发、注册与审评的重要基础。

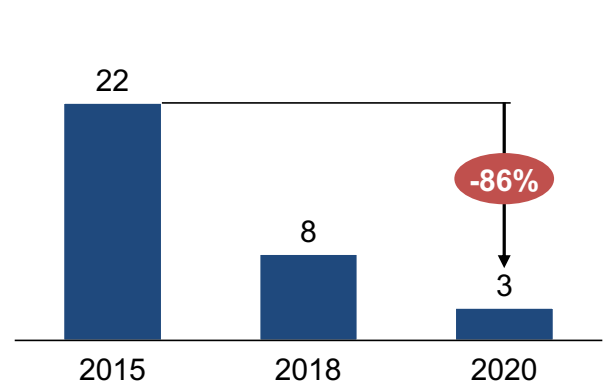
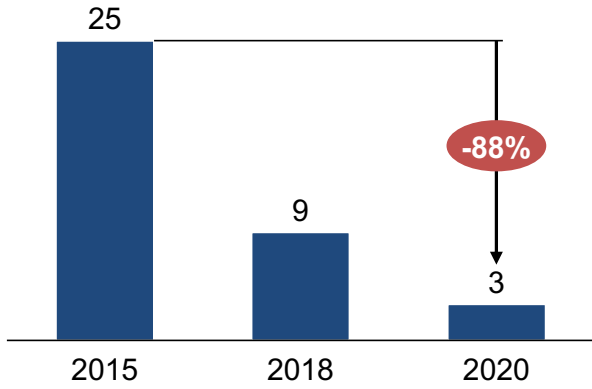
从结果上看，过去五年药监审评效率提升成效显著。2016年开始，中国的药品注册申请受理量逐年上升，在2018年更是实现了51.7%的增长。2019年以来，药品审评解决了前些年遗留下来的积压问题，审评任务完成量也增长了30%。到2020年，药品注册申请审结任务整体按时限完成率达到94.5%，2020年7月至今一直保持在95%以上。2020年审评中心受理了临床默示许可1618件，按时限完成率99.9%；2021年1至4月临床默示许可按时限完成率100%，平均审评用时已由2015年的16个月压缩至50日。中国创新药临床研究和注册上市申请获批时间的大幅改善（图2），带来中国近年获批创新药品（包括1类创新药和境外原研药）数量增加显著，已接近发达国家和地区水平（图3）。



图2: 创新药品审评审批显著加速

创新药品临床试验申请平均获批时间：化学药<sup>1</sup>  
月

创新药品临床试验申请平均获批时间：生物药<sup>2</sup>  
月



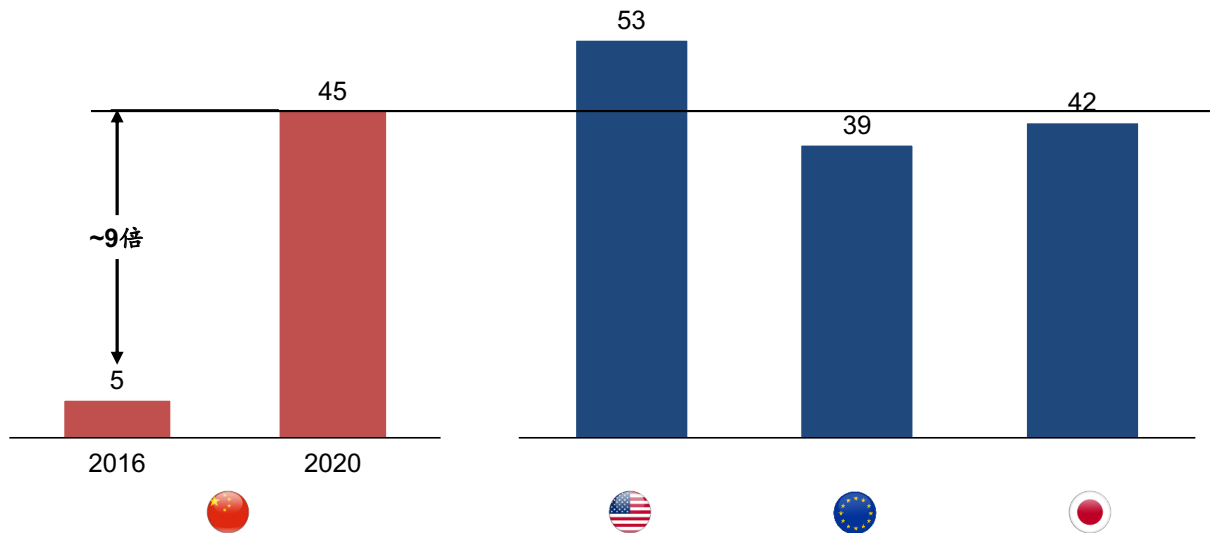
1. 包括1.1类创新药及5.1类原研药  
2. 包括1类创新型治疗用生物制品及3类原研治疗用生物制品  
资料来源: GBI

图3: 中国近年创新药品<sup>1</sup>数量增加显著, 已接近发达国家和地区水平

每年获批数量

中国 (2016和2020)

其它国家和地区 (2020)



1. 美国: FDA认证的新分子实体 (New Molecule Entity, NME); 欧盟: EMA认定含new active substance的新药; 日本: PMDA认可含new active ingredient的新药; 中国: 药品注册分类中1.1类与5.1类化药, 以及1类和3类生物制品, 不包括中药、原研药品首次获批在2020年前或2020年为再注册, 排除原研药品获批前国内已有仿制药上市、同一产品新增适应症

资料来源: GBI; 国家药监局《2020年度药品审评报告》; FDA; EMA; PMDA

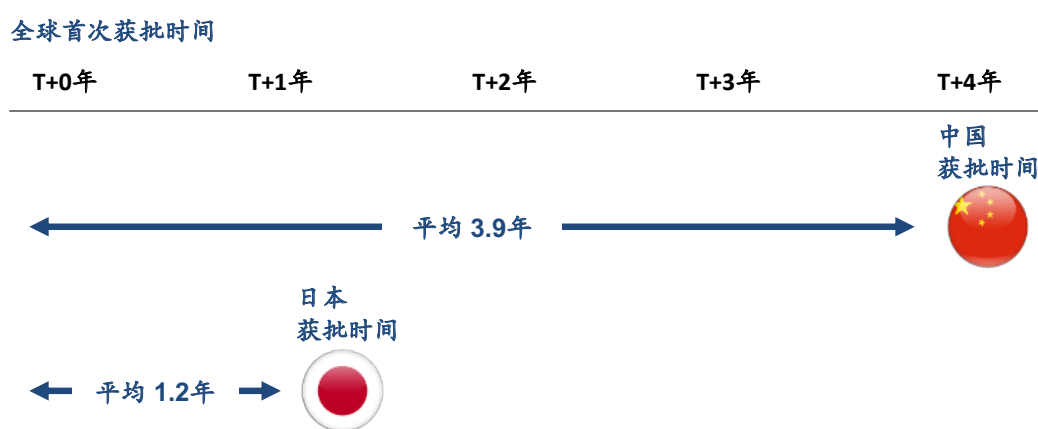
## 当前差距：中国研发、注册与审评与全球尚存的“时间差”

药品审评审批制度改革的“组合拳”已将新药审批时间大大缩短，使得创新药实现境内外同步注册上市成为可能。在此背景下，我们仍需看到当前的差距。对于2020年中国首次获批上市的近30个境外生产原研药（不包括再注册、原研获批前中国已有仿制药上市以及同一产品新增适应症的情况），同一产品中国获批时间与在全球其它市场首次获批时间相比平均晚了3.9年（30个产品的中位数）；针对2020年在日本获批上市的跨国药企原研药分析显示，同一产品日本获批与全球其它市场首次获批的差距平均只有1.2年（图4）。中国获批时间的差距，一方面是由于中国审评审批改革提速的成果在2020年获批药物上还未完全显现，另一方面是由于中国尚未充分加入全球同步研发。分析显示，在2018年开展的全球多中心临床试验中，有19.7%的试验纳入了日本，而同时期仅有9.4%的试验纳入了中国（图5）。

以全球同步为导向的中国监管体系的国际接轨和临床能力的全面提升，对于引领本土创新的全球化至关重要。而对于跨国药企，中国参加全球同步研发是在中国实现同步递交申请与获批的关键。回顾过往几年的行业实践，中国参与全球同步研发注册在取得成效的同时，也面临着诸多挑战。

RDPAC在2020年完成的一项调查显示，自2017年1月至2020年10月期间，会员公司仅有8.5%的NDA递交（总共17个项目）得以实现同步递交（这里的同步递交是指中国的NDA递交发生在全球首个市场批准之前），其中多数为产品适应症扩展或新的复方产品，真正实现创新药首个适应症同步递交的情况还较少。跨国公司实现创新药全球同步递交，通常要提前4到5年就开始布局，对于2020年前同步NDA递交的产品来说，意味着公司需要在2015年或之前就把中国放到全球研发和注册的考虑范围内。而2015年中国审评审批改革开始前的药品注册时间长，注册申请大量积压，公司需要有相当的前瞻性才可能把中国放到全球同步研发和注册中。我们有理由相信，未来同步递交产品的比例会不断上升。

图4：以2020年在中国和日本获批创新药品为例，同一产品中国和日本获批时间与全球市场首次获批的平均差距<sup>1</sup>

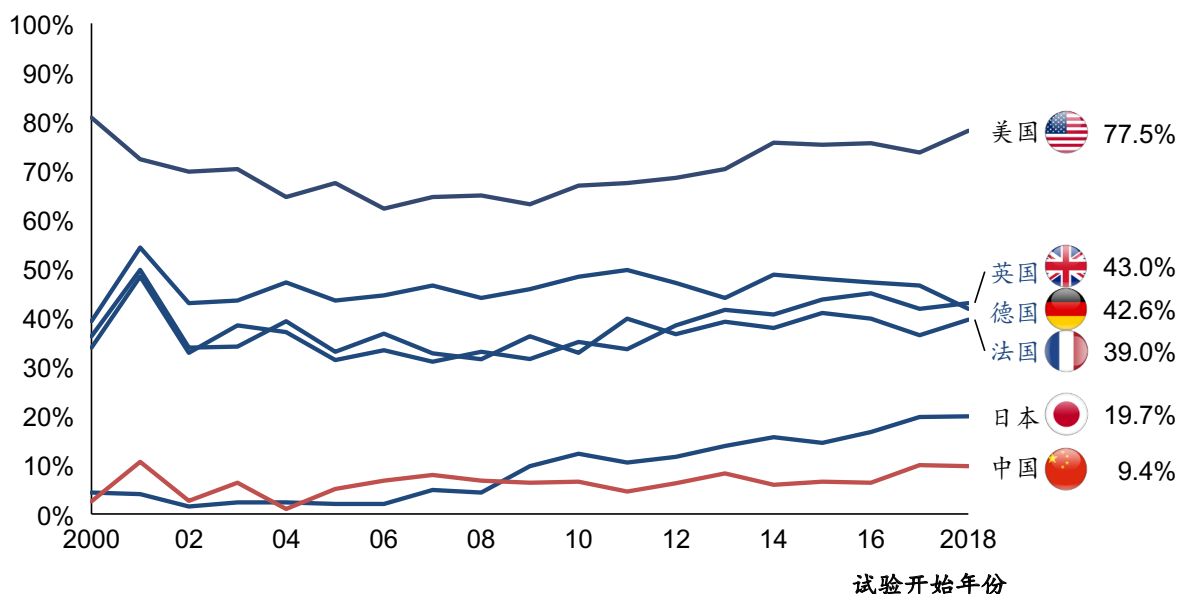


1. 中国和日本获批新药只包括在全球其它市场已经上市的产品；多适应症情况按首个适应症上市时间统计；平均差距为所有产品的中位数

资料来源：GBI；PMDA

图5: 中国参加全球多中心临床试验的比例仍有较大提升空间

国际多中心临床试验世界各主要国家参与比例



资料来源：政策研ニュース No.58，2019年11月，近年の国際共同治験の参加国の分析

## 实现同步研发、注册与审评的重要意义

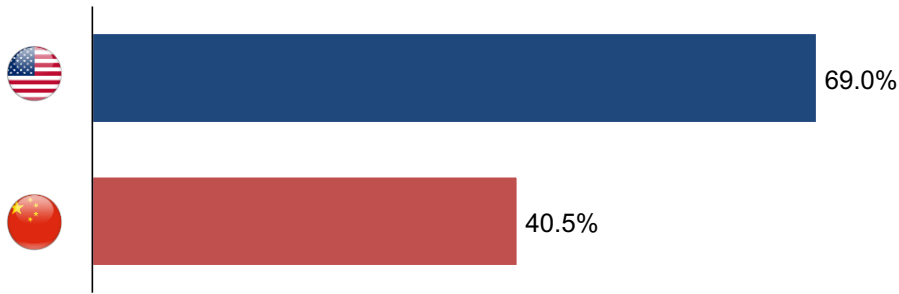
缩短尚存的差距，实现同步研发、注册与审评对于创新药在国内外加速上市造福全球患者，中国医药创新体系国际接轨互认升级，以及推动行业可持续发展具有重要意义。

首先，实现同步研发、注册与审评有助于创新药在国内外加速上市造福全球患者。中国的患者基数大（即临床资源）是助力提升全球研发效率的一大优势。实现全球同步临床研究，有助于加速创新产品在中国的研发和注册，尽早让中国患者同步受益于全球创新成果。得益于过去五年以来的一系列监管制度改革与研发体系升级，创新药在中国获批的速度和数量取得显著进展，提高了中国患者创新药物的可及性。然而，中国仍有巨大的未满足的临床需求，以恶性肿瘤为例，尽管中国患者的五年生存率已经从十年前的30.9%提升到目前的40.5%，但同美国的近70%相比仍有较大提升空间（图6）。同步研发、注册与审评将帮助中国患者更早获得创新药物，结合临床上的正确应用和创新药的支付保障升级，最终将提升药物可及性和患者获益。同时，中国本土创新成果尽快走向国门，可惠及更广泛的全球患者，推动构建人类卫生健康共同体（图7）。

其次，实现同步研发、注册与审评有助于中国医药创新体系能力提升，进一步融入全球创新系统。同步研发、注册与审评对监管政策的科学性、制度的完善性、审评能力和透明度、以及临床研究关键流程与环节的合理性等方面均提出了更高的要求。相关工作的推进将有助于促进中国整体医药研发体系建设，包括推动中国与国际标准接轨、优化监管审批、提升临床研究能力等。将中国纳入早期开发阶段，实现新药在中国的同步递交和同步上市，有利于发挥中国在全球研发体系中的重要作用。

图6: 创新药在中国的同步获批, 将有助于进一步改善患者获益

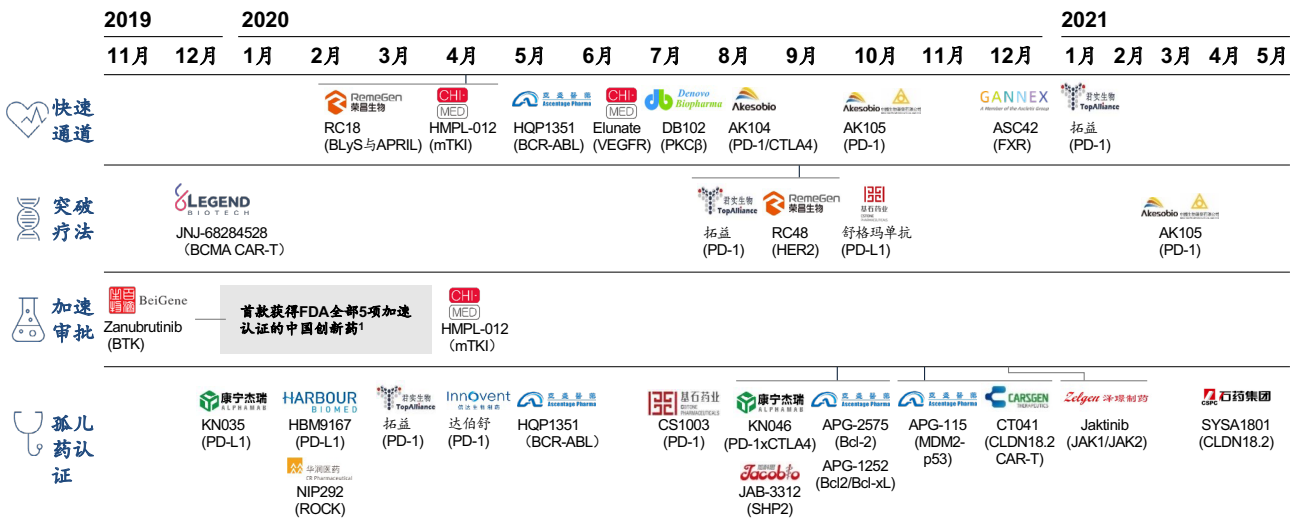
恶性肿瘤患者5年生存率



资料来源: Cancer Statistics Review, 1975-2016 - SEER Statistics; Zeng H, Chen W, Zheng R, et al. Changing cancer survival in China during 2003–15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries[J]. The Lancet Global Health, 2018, 6(5): e555-e567.

图7: 中国本土创新产品的国际化进展

获得美国FDA注册加快通道认证的本土创新产品举例



1. 针对不同的适应症; 2019年: 加速审批, 优先评审和突破性疗法; 2018, 快速通道; 2016, 孤儿药认证

资料来源: 新闻; FDA; 公司网站

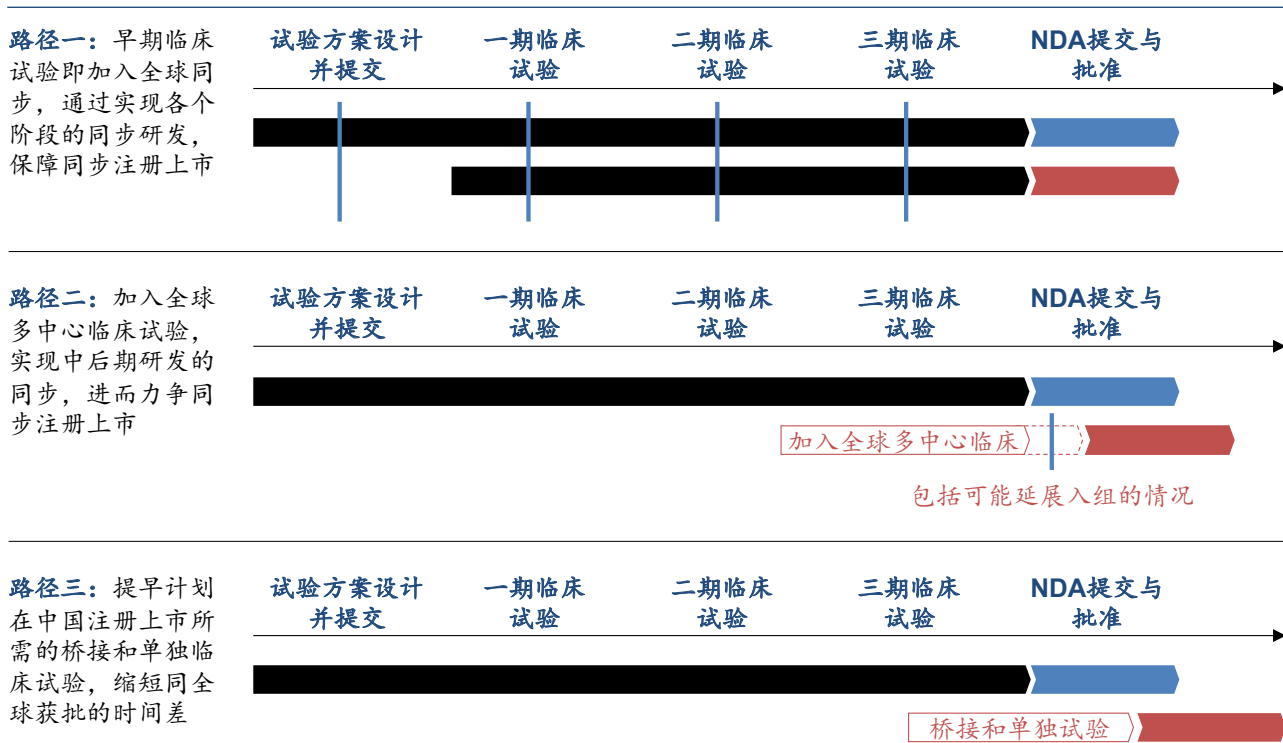
最后, 实现同步研发、注册与审评有助于提升整体研发能力, 推动创新产业的可持续发展。考虑到创新药行业高投入、高风险的本质, 同步研发、注册与审评将帮助中国本土创新药企在更短时间内与全球范围共享创新成果, 并形成投资回报的良性循环, 推动行业的可持续发展。对于跨国药企而言, 将中国更好地整合到全球研发中, 无需开展单独为中国监管注册而进行的临床研究, 可以更高效地投入研发资源。

## 大力推动同步研发、注册与审评的关键维度

当前在中国实现创新药的全球同步研发、注册与审评主要有三条潜在路径（图8）。

路径一：基于ICH E17的理念，创新药研发企业在药物全球研发早期临床试验阶段就将中国纳入，并及早与中国药监部门就新药研发过程中的关键问题和环节进行沟通交流，通过实现临床研究各阶段的同步，实现在中国的同步注册上市；

图8：中国实现同步研发、注册与审评三条潜在路径



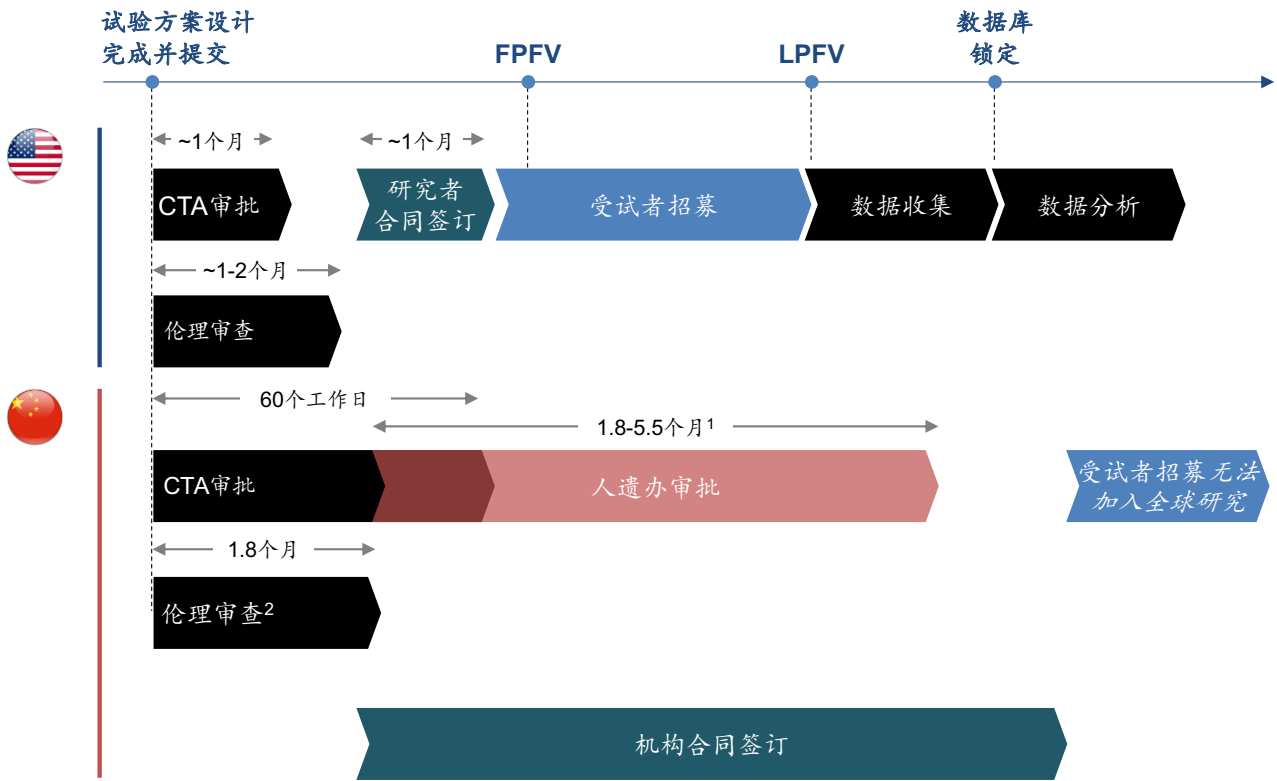
路径二：基于ICH E17的理念，创新药研发企业在药物全球研发中后期确证性临床试验阶段将中国纳入，确保获得充分的数据（包括在必要时延长中国入组时间），支持在中国的同步注册上市；

路径三：在中国无法参与国际多中心临床试验的情况下，提早计划在中国同步注册上市所需的桥接试验和单独临床试验。需要注意的是，单独试验将带来药企研发费用的增加和研发周期的延长。

基于对三条潜在同步路径的梳理，提升注册监管科学性和临床研究高效性是大力推动同步的关键。中国和全球同步研发注册，要求各个监管部门、企业和研究者通力配合，在研发和注册各关键节点实现同步，单一环节的推迟都潜在影响整体研发注册进程。目前，对比全球医药研发第一梯队的美国，中国在临床试验启动阶段的时间线明显延长，整体流程优化有待提升。对于早期临床试验加入全球同步（路径一）而言，由于试验启动所需时间较长造成几乎没有招募时间窗口，中国往往因此错失加入机会（图9）；而对于同步加入全球确证性临床试验（路径二）而言，中国招募时间窗口通常较短且存在较大的不确定性，带来申办方对于是否能保证全球临床试验时间线产生顾虑，在一定程度上造成中国未能充分加入全球同步研发（图10）。更加科学的监管要求和更加高效的临床研究流程，有助于保证时间线上中国和全球研发的协调同步。

图9: 早期临床试验关键环节时间线中美对比

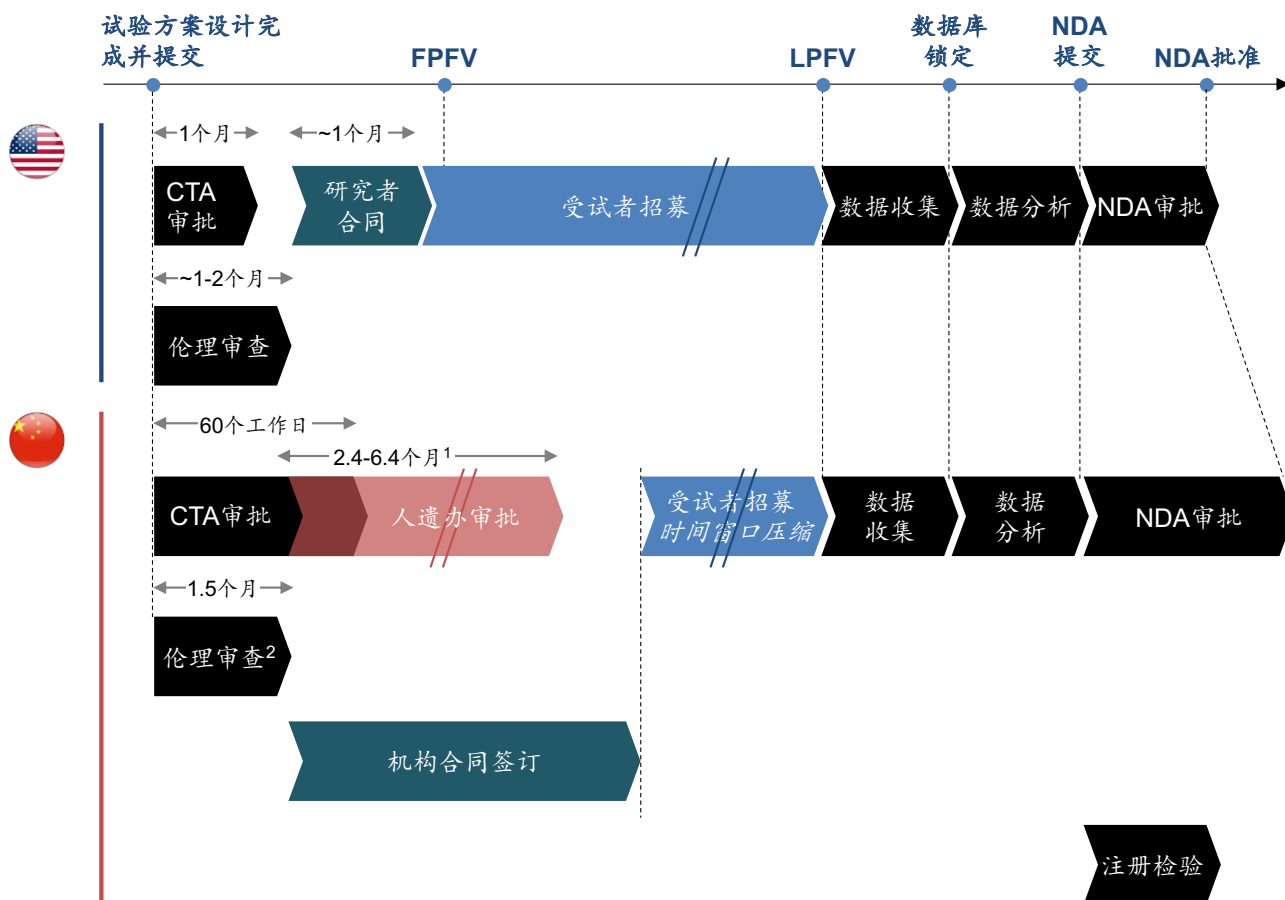
临床研究启动过程关键环节时间线示意：以一期和二期临床试验为例



1. 基于RDPAC会员公司2020年临床运营调研结果，前25分位为1.8个月，中位数为约4.1个月，后25分位为约5.5个月  
 2. 假设伦理审查和临床申请平行

图10: 注册性临床试验关键环节时间线中美对比

临床试验启动过程关键环节时间线示意: 以三期临床试验为例



1. 基于RDPAC会员公司2020年临床运营调研结果, 前25分位为约2.4个月, 中位数为约3.7个月, 后25分位为约6.4个月
2. 假设伦理审查和临床申请平行, 数据收集、分析和NDA审批时间线同美国一致

注册监管科学性体现在监管政策、监管标准和程序、监管体系三个方面, 在保障科学性的前提下充分利用全球临床数据在中国进行药品注册, 确保在中国进行的国际多中心临床试验有充裕的招募时间窗口, 且在试验数据锁定后可实现同步注册申请递交; 临床研究高效性体现在临床研究执行、临床研究能力、临床研究体系保障三个方面, 对于中国临床试验受试者招募入组效率、试验数据质量提出更进一步的要求。除此之外, 监管能力提升、临床人才培养、数字平台建设也是实现同步研发、注册与审评的有力保障(图11)。

图11: 实现全球同步研发、注册与审评的关键维度





## 第二章

# 注册监管科学性: 现状和当前挑战

注册监管科学性的当前挑战主要体现在“监管政策的科学性”、“监管标准和程序的科学性”和“监管体系的科学性”三个方面

### 监管政策的科学性

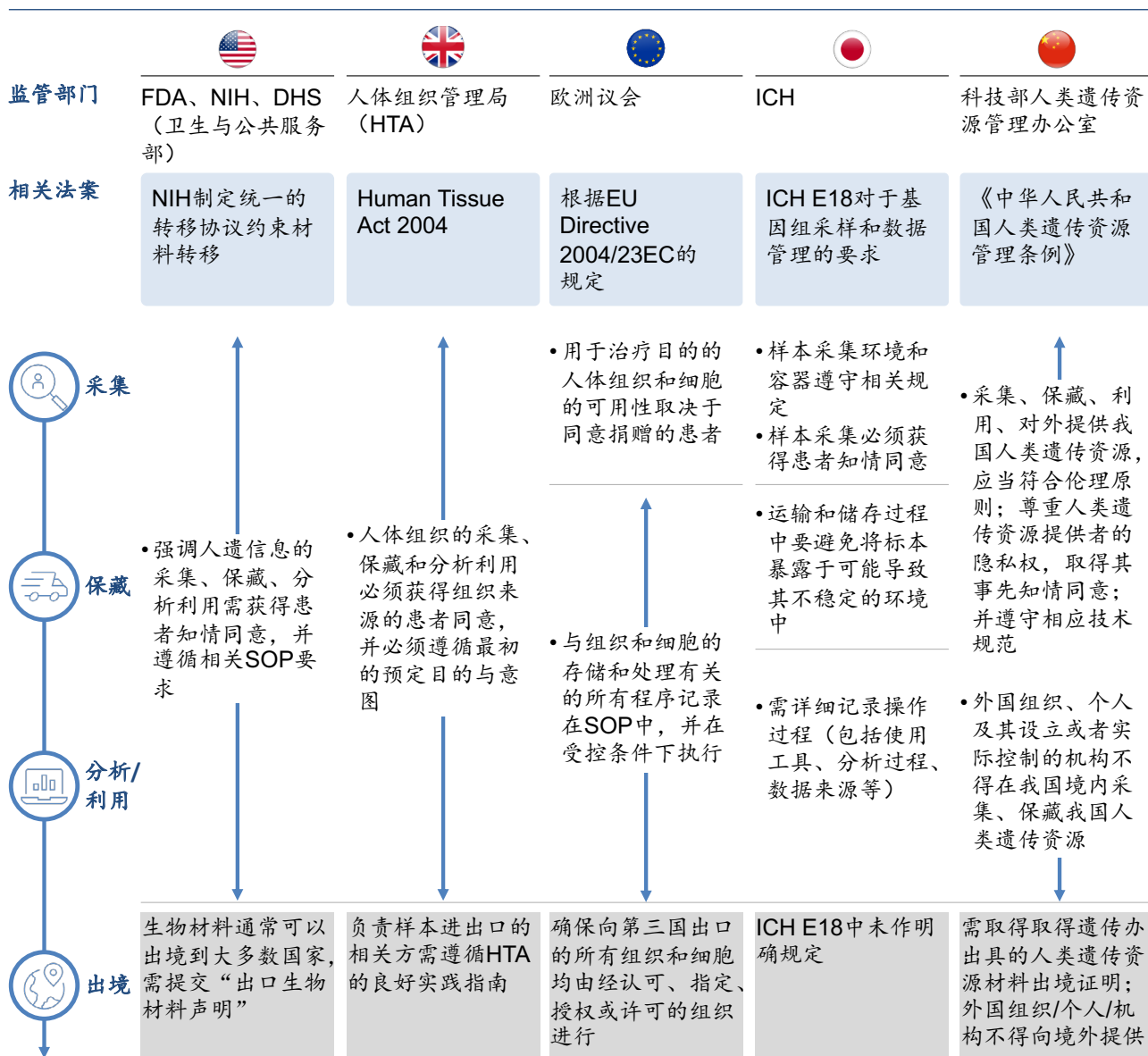
监管政策科学性痛点体现在遗传办审批的科学性和透明度，以及上市许可持有人制度的实际落地同制度设计的差距两个方面。

#### 1. 遗传办审批的科学性和透明度

中国的临床研究需要严格遵循药物临床试验质量管理规范（GCP）的法规要求以及遗传办的平行监管。近几年，在遗传办强有力的监督管理和教育指导下，中国的医药研发行业越发重视人类遗传资源的保护和合理利用，体现在整个行业内相关意识的提高和各企业内部流程以及系统的建立。考虑到不断推进的中国医药创新全球化进程和本土创新主体涉及外资的实际情况，遗传资源管理对于包括跨国药企和本土药企在内的创新主体有着广泛影响。对比发达国家和地区，人类遗传资源行政审批成为当前中国临床研究启动阶段的主要限速步骤，使得中国极有可能错失全球早期临床受试者招募窗口，中后期临床受试者招募窗口期也被大大缩短。

监管要求方面，在发达国家及地区和ICH指南中，重视患者知情同意与标准流程的建立和落实，样本出境管控相对宽松，而中国对遗传资源监管的要求更为严格，特别是围绕样品出境环节的规定（图12）。另外，目前的监管对知识产权共享要求高且不明确，针对数据备份备案的管理范围及要求也不够清晰。在临床试验启动阶段，目前仍缺乏遗传办审批前置机制。监管执行方面，遗传办审批科学性和透明度影响整体研发时间线。

图12: 中国同主要发达国家和地区人类遗传资源监管对标



资料来源: FDA; UK HTA; EMA; PMDA; NMPA

遗传办审批当前面临的主要挑战包括:

**管理流程:** 对比发达国家,人类遗传资源行政审批成为中国临床研究启动阶段的主要限速步骤。目前较为冗繁的审批流程使得中国难以匹配全球早期临床受试者招募窗口,并对中后期全球临床研究的中国招募窗口造成挤压。

**数据资料:** 目前遗传办针对数据备份备案的管理范围不清晰,要求繁琐且审核时间长。

**样品出境：**对于需要生物样本出口的研究审批严苛，批准延迟或不予批准影响中国参与全球同步研发，特别是在早期研究中，由于在研候选药物尚处在早期方法学探索阶段，方法转移的不确定因素相较于中后期临床试验更加复杂，对于检测结果的判断也会因为不同实验室之间的方法学偏差而产生对患者治疗效果的影响；同时，因为样品出境受到限制，企业不得不剔除一些探索性检测指标，这样将降低获得患者数据的全面性，影响中国加入全球早期临床试验以及降低中国患者数据的价值。

**知识产权：**目前对知识产权共享要求高且不明确，合作各方对知识产权分配理解不一，自由约定受到限制。

**研究者发起的研究和真实世界研究：**对于研究者发起的临床研究，其中办方应为中方单位研究机构，作为资金支持方的药企在研究中不承担任何角色，无权以任何方式影响研究结果或研究数据。但资金支持方应可以合理获得研究数据，且对这类数据应进行合理的人类遗传资源管理。

## 2. 上市许可持有人制度的实际落地同制度设计的差距

上市许可持有人（MAH）制度下生产许可和上市许可实现分离，可更好地调动和发挥市场资源配置的主动性和灵活性，鼓励创新。在试点的基础上，随着《中华人民共和国药品管理法》（2019年修订版）的发布实施，药品MAH制度正式以法律的形式在中国建立。中国现行上市许可持有人制度中对于许可持有人的资质要求、与生产的关系、与销售的关系、以及上市许可持有人属于境外企业的情况作出明确要求安排。对比欧、美、日国家的MAH制度设计，中国的设计符合国情现状，在《药品管理法》的主体框架下，为长期全面释放制度红利提供了可能。现阶段上市许可持有人制度的全面落地实施还存在一定挑战，主要体现在跨境上市许可持有人在落实的行政路径上存在障碍、集团化公司下属机构的许可持有人能力协同未充分调动、以及生产许可中对于分段、多场地、委托生产等规定不够清晰等几个方面：

### 跨境上市许可持有人在落实的行政路径上存在障碍<sup>1</sup>

尽管《药品管理法》并未限制境内企业作为境外生产药品的MAH，也没有限制境外企业作为境内生产药品的MAH，两种存在跨境的情形（生产许可在国内，上市许可在国外；生产许可在国外，上市许可在国内）的实际落地路径仍未充分打通。

生产许可在国内，上市许可在国外：向多国供货的跨国药企，由于各国的法规框架限制，其集团公司总部不可能成为全球各上市国家的MAH，也不可能在全球各个国家都设立生产场地。在上述情况下，对于境外的企业，现阶段无法成为进口产品在中国的上市许可人，有些境外企业在中国境内拥有进口分包企业，但当前进口分包企业也不能成为中国境内的MAH。这在一定程度上使境外企业失去自主经营自产药品的权利，影响境外药企在中国的商业化决策，进而潜在影响中国患者的药品可及性。

生产许可在国外，上市许可在国内：对于国内企业而言，若想成为境内MAH，需要取得生产许可，其生产场地需要在境内，这样可能导致国内企业未充分实现生产的资源优化配置，影响中国企业的全球竞争力。随着中国制药行业的蓬勃发展，越来越多的国内企业已经或正在考虑在海外收购创新药品种和（或）公司，但由于跨境MAH无法实现，即

<sup>1</sup> 《我国上市许可持有人制度的长期机遇》（上）

便收购了海外创新药品种，国内的企业在中国也无法作为MAH，从法律层面上无法拥有被收购产品的上市许可。国内企业不得不作为MAH的代理人间接地“服务”于本该自身拥有上市许可的产品；或者通过被收购产品转移至国内生产来成为中国的MAH，而海外产品转移至国内生产的要求和程序比较复杂，可能大大延误创新药在国内上市的时间，甚至可能受限于某些因素而无法实现生产转移，最终影响中国患者的药品可及性。

### 生产许可中对于分段、多场地、委托生产等规定不够清晰

分段生产、多场地生产和委托生产，对于生产资源的高效配置至关重要，目前监管体系中仍有改进空间。以生物制品为例，首先，境内生产和境外生产的分段要求有差异。中国境内生产的生物制品要求生物制品原料药和制剂在境内同一场地生产；而与之相比较，生物制品原料药和制剂如果都在国外生产，可以在不同国家不同生产场地分段进行。其次，多场地和委托生产的监管策略有待明确。中国目前监管要求下，尽管没有明确的法规限制，境内外生产的生物制品一般一个工序只能有一个生产场地；境内生物制品的委托生产，在实施层面的步骤路径尚不清晰；生物制品原料药是否可以和化药的原料药一样通过原辅包和制剂关联审评（DMF）也尚不清晰。

## 监管标准和程序的科学性

### 1. ICH E17全面落地实施仍有待推进

在药物研发全球化的时代，开展一个全球性的药物研发项目更具挑战性：来自不同国家地区的同一个多区域临床试验（MRCT）的数据通常会递交给多个监管机构，不同国家和地区开始接受多区域临床试验的数据作为支持药物批准上市的主要证据，并通过制定并实施ICH系列指南，统一监管观点，为同步研发创造条件。

如本文前述，中国同步递交的比例仍然有较大提升空间，中国临床试验的启动时间是限制中国加入全球同步研发的主要因素之一，考虑到中国整体试验招募时间较短，在全球竞争入组的体系下中国入组数量的要求从全球试验计划与执行角度上存在难度。为了鼓励同步研发，行业迫切地呼吁中国监管体系与国际体系更为充分的接轨。

目前影响跨国药企将中国纳入创新药全球研发的主要实际操作挑战有：

- 由于中国临床启动和全球相比速度较慢，以及对患者占比的要求，导致如果中国加入全球研究，可能会拖慢全球研发时限。从而，跨国药企在制定全球研发策略时，不优先考虑将中国纳入全球同步研发。
- 对于一些全球已经进入中后期的在研药物，药监部门要求中国单独进行一期研究，并且可能要求一期研究需要在三期之前，使中国进一步失去了加入全球关键三期临床的同步研究机会。

中国药监局要求国际多中心药物临床试验数据用于支持在中国的药品注册申请时，中国受试者样本量需足够用于评价和推论该试验药物在中国患者中的安全性和有效性，满足统计学以及相关法规要求。在临床研究落地执行中，这一要求也常常反映在对受试者入组要求上，中国需要进一步落实ICH E17多地区临床试验指导原则的要求，基于综合多方因素的分析，对中国受试者的入组要求作出科学安排。

## 2. 审评程序尚需进一步完善以支持同步研发

目前影响企业将中国纳入创新药全球研发的审评流程相关问题主要有：

- 注册检验方面中国不同于其他ICH国家的流程要求，在实践中由于样品问题、方法验证、中国药典的执行问题、原料中的有关物质要求在制剂中检验以及标准复核的程序和流程问题，影响上市许可的整体时限。虽然新修订的《药品注册管理办法》允许药品注册检验前置，但申请人完成支持药品上市的药学相关研究，确定质量标准，并完成商业规模生产工艺验证后，才可以部门提出药品注册检验，会影响注册检验前置的实操性。
- 对参加临床试验研究机构的现场核查中，会提出超出现场核查范围的问题并要求立即回复，影响了核查的进度，有必要结合科学性和可操作性考量进一步明确现场核查的范围和要求。
- 对临床试验通知书中药审中心提出的建议和要求，尚无沟通交流的反馈流程。
- 临床试验暂停的重启流程，需要重新提交补充申请，造成中国同步进行研究的滞后。

## 3. 注册资料要求需要进一步优化，ICH指南需要进一步落地

中国额外要求的技术资料及证明性文件准备时间长，要求复杂，与国际惯例不统一，制约了临床试验申请及上市注册申请的速度，包括：

临床试验申请：

- 模块一（地区性行政管理资料）中行政文件和药品信息相关资料的要求多。
- 模块二（研究内容概要和综述）的资料在临床试验申请阶段需要为中国单独准备。
- 批生产记录在临床试验申请阶段的递交要求有待商榷。

临床研究期间：

研发期间安全性更新报告（DSUR）的资料要求，中国的区域性资料要求多。

上市注册申请：




















- 药学资料（M1与M3）中的区域性资料的递交要求有待商榷，如制造检验规程。

此外，对ICH指南的遵循性有待进一步加强，特别是Q（质量）系列的执行，中国药典与ICH要求有待进一步协调。

## 4. 支持创新的四条注册加快通道尚需细则支撑

《药品管理法》和《药品注册管理办法》中明确，建立药品加快上市注册制度，支持以临床价值为导向的药物创新。目前，中国已建立突破性治疗药物、附条件批准、优先审评审批、特别审批四种加快通道（图13），监管和业界在实践中都积累相应经验的同时也发现了改善空间。

图13: 中国新药上市加速通道种类与机制已经接近主要发达国家和地区

|  |  |   |   |   |  |
|--|--|---|---|---|--|
| <p><b>优先审评</b><br/>针对具有显著提高医疗水平潜力的药物缩短审批时间</p>   | <p><b>加速审评</b><br/>临床价值突出的药物可用“替代终点”加速上市，之后补充临床结果</p>  | <p><b>快速通道</b><br/>药物具有治疗未满足医疗需求的潜力</p>   | <p><b>突破性治疗</b><br/>初步临床证据表明可能明显优于现有治疗方案的创新药物</p>   | <p><b>孤儿药</b><br/>针对罕见病药物</p>   | <p><b>其他类型通道</b></p>   |
| <p> <b>Priority review</b></p> <p>安全性或者有效性取得重大改善的药物</p> <p>审批时间从10个月缩短到6个月之内</p>                  | <p> <b>Accelerated approval</b></p> <p>针对严重与致命疾病开发，效果优于现有治疗方案，存在未满足需求的药物</p>                            | <p> <b>Fast track</b></p> <p>效果超过现有药物的重症新药</p> <p>加速药物研发与审批（例如增加与FDA沟通，允许CDER提前审查申请）</p>                             | <p> <b>Break-through therapy</b></p> <p>针对开创性治疗新药</p> <p>在Fast track基础上进一步增加FDA指导力度，促进有效药物开发</p> | <p> <b>Orphan drug</b></p> <p>针对患者人群不超过20万人的疾病药物</p> <p>享受资金援助、税收减免、协议咨询等优待</p>                            | <p> <b>Emergency Use Authorization</b></p> <p>在公共卫生紧急情况下授权使用，以抵御包括传染病在内的化学、生物、放射和核威胁。</p> |
| <p> <b>Accelerated assessment</b></p> <p>针对公共卫生方面有望发挥较大作用的新药</p> <p>150天之内获得CHPM的意见反馈</p>         | <p> <b>Conditional approval</b></p> <p>针对重症疾病开发的医药品、在公共卫生上有较高紧急性的医药品、罕见病药物</p>                          | <p> <b>PRIME</b></p> <p>早期临床中显示积极效果的潜在新型疗法，或针对未满足患者需求的新药</p>   | <p> <b>Orphan</b></p> <p>发病率小于0.05%，且不存在替代治疗的罕见病药物</p> <p>享受多种优待（正常审查时间）</p>                     | <p> <b>Exceptional Circumstances</b></p> <p>临床数据收集困难，或伦理原因限制数据收集的药品</p> <p>允许数据不充分情况下上市，需提供追加信息并限制适用范围</p> |  |
| <p> <b>优先审查</b></p> <p>针对重症以及罕见病用药，审批时间从12个月缩短到9个月之内</p>  | <p> <b>快速审查</b></p> <p>监管机构预评估的公共申请药品自动列入快速审查药品清单。不接受申请人的申请</p>                                       | <p> <b>罕见病用药</b></p> <p>日本国内患者人群不超过5万人的疾病用药资金援助，优先审查，税收减免等政策</p>   | <p> <b>预先审查指定制度</b></p> <p>需满足:1.药物的划时代性,2.疾病严重性,3.极高有效性,4.日本早于其他国家开发、申请意愿,享受多种优待政策</p>      |   |  |
| <p> <b>优先审评审批</b></p> <p>具有明显临床价值的药品，例如短缺药品、创新药、儿童用药、创新疫苗等</p> <p>评审时限为130日，其中临床急需罕见病药物为70日</p> | <p> <b>附条件批准上市</b></p> <p>临床试验已有数据显示疗效并能预测其临床价值的重症或急需药物；</p> <p>公共卫生应急疫苗或者卫健委认定急需的其他疫苗，经评估获益大于风险的</p> | <p> <b>突破性治疗药物</b></p> <p>防治严重危及生命或者严重影响生存质量的疾病且尚无有效防治手段，或与现有治疗手段相比，有足够证据证明明显临床优势的创新药或改良型新药</p> <p>优先配置资源，优先处理</p> | <p> <b>特别审批</b></p> <p>公共卫生应急所需药物</p> <p>国家药监局统一指挥加速药品注册受理审批等工作</p>                          |   |  |

资料来源：FDA; EMA; PMDA; NMPA

以“突破性治疗”为例，申请该加快路径的药物，应是“用于防治严重危及生命或者严重影响生存质量的疾病，且尚无有效防治手段或者与现有治疗手段相比有足够证据表明具有明显临床优势的创新药或者改良型新药等”，一旦获得突破性治疗的认证，对于该药物的开发具有极大的助力，包括整个审评阶段从监管部门获得的全面技术支持与指导、审评

时限的明显缩短、上市阶段顺利纳入优先审评审批等。但由于突破性治疗的认证时间限制比较严格，必须在临床试验期间（通常是不晚于III期临床试验开展前），这可能会导致一些符合前述适用范围但已经进入III期临床的药物错过突破性治疗药物的认证时间窗口，可能因其不满足“优先审评审批程序”所规定的“临床急需的短缺药品、防治重大传染病和罕见病等疾病的创新药和改良型新药；特定的儿童用药或疫苗”的申请范围，从而无法进入任何一条加速通道。另外，近期有的药物在申请突破性治疗程序认证时，被要求提供中国人数据，应科学考量全球临床数据的支持是否足够。另外若一种新药在提交突破性治疗程序申请后，在某个国家获批，那么已经提交的突破性治疗程序认证申请就会遭到拒绝，这种情况的合理性值得商榷。

针对“优先审评审批程序”，需要注意的是，优先审评的认证申请需在提出上市许可申请前的沟通交流中提出，确认后方可上市申请时申请加入优先审评审批路径，享受后续的政策福利。现阶段，优先审评的沟通交流已成为上市申请（经优先审评路径）递交最关键的限速因素，稀释了优先审评时间上加速的政策支持优惠。

与此同时，也应注意到无论是哪种加快路径，其滚动提交流程细则都暂不明确。滚动提交每次都需要单独申请，会出现每次批准要求不一致的情况；在药品上市申请前会议上和申请人讨论达成的“允许滚动提交材料”的共识，审评人员的记录尺度不一，有些会写明达成共识的材料要求，有些则写的不明确，影响申请人的材料递交；受理部门未能和审评部门达到协调统一，如具体递交流程、递交材料没有统一的要求。

需要肯定的是，近几年来中国监管审评政策的推出是“时空压缩”的，这在很大程度上激励和促进了创新药物的研发。但同时提醒我们，需更充分关注国外监管机构当时对于每个路径设计的考虑。举例来讲，如美国FDA各个阶段包括：末端加速（优先审评）；进入临床试验阶段的加速，串联变并联，滚动提交，每步更紧密；基于对于疾病机理的理解（生物标志物的分类），认可中间、替代终点，支持临床试验的创新设计。由于不同的国情和发展阶段，中国建立的四条加速审批路径，虽无法照搬美国的经验，但我们仍需认识到，由于审评资源有限，在以临床价值为导向的审评程序优化中，四条加快通道的审评审批路径相关细则尚不明确，政策红利仍有很大的释放空间。

## 监管体系的科学性

随着药品监管改革的不断深化和创新、质量和效率的不断提高，需要更加完善的药品监管体系和强大的监管能力来支撑医药行业的快速健康发展，更好地满足患者的需求。2021年4月，国务院发布第16号文《关于全面加强药品监督管理能力建设的实施意见》。16号文要求遵循“以人为本、生命第一”的原则，深化审评审批制度改革，持续推进监管创新，加快建立健全科学、高效、权威的药品监管体系。包括完善法律法规体系，贯彻落实《中华人民共和国药品管理法》、《中华人民共和国疫苗管理法》及配套法规指南和标准的出台，完善检查和执法体系，完善应急管理体系，推进全生命周期数字化管理。对标国际通行规则，深入参与国际监管协调机制，积极参与国际规则制定，提升监管国际化水平。进一步提升药品监管工作科学化、法治化、国际化、现代化水平，推动中国从制药大国向制药强国跨越，更好地满足人民群众对药品安全的需求。<sup>2</sup>

<sup>2</sup>《关于全面加强药品监督管理能力建设的实施意见》

近年来，国家药监局持续推进审评审批制度改革，过往改革成果和行之有效的做法落实在法律文件中，为公众健康提供了更有力的法治保障。2020年颁布了新版《药品注册管理办法》及一系列配套规范性文件，一个基于科学的、透明的、合理管控风险的、可预测的监管体系正在逐步建立，对于激发医药的创新能力和有着积极的作用，同时提供了强有力的法律支撑。

## 1. 继续促进基于风险的监管理念转变

过去五年，中国药品监管模式从仿制药的审评审批模式逐渐转变到创新药管理模式，在陆续推出的法律法规框架中，体现出鼓励创新以及仿创平衡的改革目标。当前，药品改革逐步进入深水区，在细化的监管行动中，基于风险管理的监管理念尚在转变中，已有的人员能力需不断提升，还需各级监管机构的共同努力。对于风险与获益的权衡和评估，尚需积累相关经验，为充分释放改革的政策红利奠定基础。

## 2. 不断完善科学、灵活、透明、可预见的制度建设

立足长远，放眼全局，药品监管体系高质量可持续发展已成为当前全面深化改革进程中更加长远的战略目标。对此，我们需要更加科学的机制，高效统筹管理政策起草、审核、公布、征询、修订机制等多个环节。

保证监管文件出台的科学性：行业在日常工作中也经常面临监管文件意见征询时间不充分、没有过渡期或过渡期不足的情况，这对行业积极调整实操以应对新的监管规则（法规及指南等）带来较大挑战，建立合理的监管文件出台的意见征询机制，也将在很大程度上提升整个监管体系的可预测性。经过上述多机制的建立和完善，最终目标是监管体系的高质量 and 可持续发展提供科学合理的制度保障。

完善政策法规修订的灵活性：需要建立常态化动态修订机制，如2020年出台的《药品注册管理办法》同前一版法规的出台时间间隔长达13年，一些技术指导原则颁布还有待再修订。

提高审评审批监管的透明度：目前在药品审评审批各环节的沟通流程、方式和信息透明度均有待提升，如临床试验申请前的沟通交流会议已成为整个注册申请的限速步骤之一，监管部门与申请人的信息沟通存在不充分、不及时的情况，现有信息交流方式有待进一步优化，以此完善监管机构同申请人之间的沟通机制。

确保政策法规制定的可预见性：建议监管机构向社会公布政策法规和指南制定的计划。改革的步伐很快，需要大量的法规和文件来落实改革的各项措施，集中出台大批法规和指导原则，各级监管部门和企业都需要时间消化吸收，才能较好的执行。

## 3. 确保创新的有序可持续发展

当前中国医药创新仍处于加速发展阶段。随着鼓励创新的政策出台，有些领域出现了大量无明显差异的产品“一窝蜂”式的开发情况，同质化现象严重。这不但占用了宝贵的临床资源，又限制了临床研发能力的提升。创新需要更为艰辛的努力，医药创新要以患者获益为使命，以临床价值为导向，通过人类的共同努力来解决这些未满足的医疗需求。医药创新需要更为清晰的规则来引导创新者有序发展，为了人类的健康，迫切地需要能够促进创新的长期保障政策来引导当前的研发行为，例如以临床价值为导向的技术要求，让这些制度来助力药物研发创新。



## 第三章

# 注册监管科学性：未来展望

未来需要进一步优化注册监管流程和要求，并确保执行的高质量和高效率，提升监管时限的可预期性，从而促进研发、注册和审评的全球同步。

### 监管政策的科学性

#### 1. 提高遗传资源申请要求的合理性并优化流程效率

人类遗传资源行政审批流程和要求的优化有助于进一步推动中国加入全球同步研发，建议建立完善的、基于科学的、合理管控风险的人类遗传资源管理体系，建立有效的多方（跨部委、产业）沟通与对话机制，提高监管政策的透明度和审批时限的可预测性，针对性出台《人类遗传资源管理条例》实施细则，具体建议包括：

**管理流程：**为了加速推进中国医药研发的进程，尽早实现中国与全球同步研发、注册与审评的目标，遗传办需要推行“放管服”的管理模式，简化现有的流程制度，使得各企业在贯彻落实人类遗传资源管理法规要求下，能够更快速地将创新药品带给中国乃至全球患者。

**数据资料：**考虑到临床研究中数据采集的多样性，遗传办可以界定并落实不同风险级别数据的分层管理，对于一些不涉及中国患者基因或基因组的信息，可以降低其风险管理级别，简化数据备份备案的要求，增强数据管理的可操作性，体现高效便民的政务管理原则。

**样品出境：**为了鼓励并促进中国能更多地参与全球早期临床研究中，在全球新药研发领域中获取完整、同等的中国患者诊疗数据和经验，遗传办需要考虑其他国家对于样品出境的情况，可以适当放宽在中国进行的早期临床研究的样品出境审批要求，体现中国对于人类遗传资源的先进以及现代化的治理能力。

**知识产权：**在全面促进国家安全管理及资源合理利用的前提下，在中国现有的法律法规的要求内，遗传办可以让合作双方遵循公平公正的原则，自行平等协商并明确其知识产权分配及数据所有权等合同条款。

**研究者发起的研究和真实世界研究：**对于研究者发起的研究和对于真实世界研究，应考虑在研究过程中企业获取数据类型的不同风险等级，进行分层管理。

#### 2. 建立灵活的MAH制度，全面释放MAH制度的红利

充分打通上市许可持有人跨境情形下的落地路径（生产许可在国内，上市许可在国外；生产许可在国外，上市许可在国内）；保证集团化公司下属机构的许可人持有人能力的充分协同（如药物警戒）；明晰生产许可中对于分段、多场地、委托生产等的规定。

以疫苗为例，传统的疫苗生产模式是疫苗上市许可人要承担从疫苗研发到厂房建设、工艺验证、疫苗上市注册到后续的生产与质量管理，持续改进工艺与质量等所有的工作。中国国产的新冠疫苗已经开始使用CDMO（合同研发生产）模式，即上市许可人把部分或者全部的生产都委托给疫苗的CDMO企业，以有效扩大产能。新冠肺炎疫情暴发后，中国疫苗企业已经与多国开展了全过程的合作。有序可控地利用CDMO模式，可以快速提升疫苗产能，有利于提升国内疫苗生产与质量管理水平，促进国内疫苗研发和生产与国际接轨；有利于提升国内和国际供给严重不足的疫苗品种产能，全球范围内造福更多的民众。国际上，疫苗CDMO企业为国外紧急批准的新冠疫苗提供了超过一半的产能，为这次全球疫情防控作出了非常重要的贡献。

未来，中国企业要做大做强，需要拓展海外市场，布局产品管线，打造涵盖全国甚至全球的供应链，由此可能会有以下布局的需求：1) 建立境内外的研发中心；2) 建立境内外的单个或多个生产场地，进行分阶段生产，或同一工序多个生产场地相互备份，或者进行委托生产；3) 通过海外收并购等方式扩充产品线和生产线；4) 生产研发在境外，中国境内企业作为MAH，负责产品在中国境内的上市销售和药品全生命周期的管理；5) 境内企业作为MAH，负责产品在中国境外的上市销售和药品全生命周期的管理（生产和研发所在地可能在境内，也可能在境外）。<sup>3</sup>

随着医药行业向集团化、全球化发展，无论是境内企业还是境外企业，都必然将面临全球资源配置、全球市场供应、惠泽全球患者的机遇和挑战。在监管方面，应加快境外检查员队伍建设和能力提升，在跨境MAH实施的同时，保证监管到位。这既是中国医药产业长远发展的必然趋势，也是境内外企业向中国患者稳定供应药品的需要。因此，中国需要在MAH制度实施过程中，在法律允许的范围内，考虑增加灵活性，解决潜在挑战，释放制度优越性。

## 监管标准和程序的科学性

### 1. 提升科学决策的理念，促进ICH E17等的进一步落地实施

在ICH的系列指南中，ICH E5推荐一个用于评估种族因素（包括人群中与遗传和生理等内因、以及文化和环境等外因）对药物疗效的影响的框架，即某一特定剂量和给药方案对该药的安全性和有效性的影响，从而帮助药品在ICH地区注册，为监管和研发策略提供指导，尽可能减少重复临床研究，尽快为患者提供药物使其获益的同时，又对种族因素的影响进行了充分的评估；ICH E17则用于阐述研发计划以及确证性MRCT计划和设计特有的问题，旨在说明MRCT计划与设计的一般原则，目的是提高MRCT在全球监管递交中的可接受度。

为此，建议对于全球已经在研的药物，需整体考虑早期研究与种族敏感性分析，同时参考其他地区临床试验产生的证据，豁免或补充在中国的早期研究。此外，建议基于ICH E17指导原则，支持合理的人群汇集策略，确立以东亚人群作为主要研究人群的区域一致性评价，以及合理的中国患者人数。并且，在某些由于客观原因导致中国无法在全球入组期完成药监机构要求的中国患者数的项目中，可以考虑允许申请人使用延展策略（即中国在全球入组期结束后继续招募患者至所要求的人数），在当前的全球三期试验中完成中国入组。

<sup>3</sup>《我国上市许可持有人制度的长期机遇》（上）

## 2. 继续深化改革，优化审评审批的流程

当前药品审评审批改革进入深水区，对于监管流程的优化需要更为细致精准。建议对沟通交流进一步优化，这其中包括：

- 对临床试验通知书中CDE注明的建议部分，建议给申请人更为充分的沟通渠道，确保申请人可以充分地理解并能执行这些监管建议。对于某些暂停的临床试验，优化其重启流程，不需要通过补充申请的途径，改善并提高中国同步研究的效率。
- 基于科学以及ICH相关指南的要求，优化注册检验流程以及技术要求，与国际接轨；优化核查的流程及技术要求，结合科学性和实际操作性，明确现场核查的范围和要求，使得中国的监管程序更为科学、透明、可预测。

## 3. 提高审批资料要求的合理性，进一步与国际接轨

中国额外要求的技术资料及证明性文件准备时间长，要求复杂，药品质量检查的样本批次要求高，与国际惯例不统一，大大制约了临床试验申请及上市申请的速度。由此建议，优化模块一行政文件和药品信息相关资料，避免过多重复性的资料；在临床阶段，免除模块二的资料，提升中国临床申请的效率。在临床期间药物研发期间安全性更新报告（DSUR）的资料要求，减少中国的区域性资料。对于药学资料（M1与M3）中的区域性资料，如制造检验规程，以及批生产记录等的递交目的与意义值得商榷。另外，进一步明确某些资料要求和递交规则，避免受理成为限速步骤。此外，对ICH指南的遵循性有待进一步加强，特别是Q（质量）系列的执行，中国药典与ICH要求有待进一步协调。

## 4. 充分利用四个加快通道，鼓励以临床价值为导向的新药研发

中国实施的加快通道对加快药品研发和上市意义重大，因为执行时间较短，可能在实际应用过程中会存在一定程度的问题，相信政策在逐步完善过程中，这是一个必经的阶段。

现阶段，监管方和行业需共同努力解决既“好”又“快”的双重问题。“好”是指应当更加关注临床价值，满足临床需求，解决从无到有、从有到优，能够经历时间的考验；“快”是指加快上市速度，缩短研发时间，减少审评耗时等；进一步完善加快审评审批制度，如动态调整适用范围以更好适应临床需求的发展和变化；尽快出台四个加速通道滚动提交的细则文件，明确滚动提交的批准流程、允许滚动提交材料的内容和格式要求；审评部门与受理部门确认滚动提交材料的受理流程。

对于获得突破性疗法认定的产品，美国FDA提供了针对性的政策和较大的资源倾斜，与有经验的监管人员与企业根据需要进行频繁有效的沟通交流。中国后续在完善相关细则的过程中，也可考虑建立这样的机制，以保证高效地实现CDE对加入该通道的药物审评过程的支持，鼓励以临床价值为导向的新药研发。

目前申请优先审评的资格需在提出NDA前的pre-NDA沟通交流中申请，申请人需等待pre-NDA会议的会议纪要来得到确认。这影响了NDA的递交，稀释了优先审评时间上加速的政策支持优惠。建议对于同步研发项目，申请人可以提前进行优先审评的资格确认，不必等到pre-NDA沟通交流时才提出，将时间管理尽可能地并联起来，凸显中国鼓励创新的监管战略。

## 监管体系的科学性

### 1. 基于风险的理念转变和管理能力提升

建议参考国际监管能力提升的经验教训，逐步完成基于风险管理的理念转变及相应的管理能力的提升，优化管理效能。继续坚持改革开放方针，深度参与全球药品监管双边和多边合作机制，积极参加国际规范和标准的研究制定，开展药品审评审批专项合作交流，稳步推进ICH技术指南的实施和转化，促进监管信赖和互认。

大力推进药品监管科学研究，深化与高等院校、国家、地方以及民间研究机构的合作与协同，加快研究成果的转化和新工具、新方法和新标准在创新药品审评审批工作中的应用。

### 2. 完善科学的、透明的、可预见的监管体系

建议进一步统筹管理立法计划，加强对法规标准统筹管理。在规范指南编纂机制的基础上，健全定期回顾机制，完善法规、规章和行政规范性文件的制定和管理工作，提高立法工作的透明度，可定期向公众披露法规指南制修订的内容和时间表，促进与行业的交流和互动。

推动建立高效顺畅的审评审批管理流程和决策路径。建立有效的沟通交流机制、及时的诉求反馈机制、公平的争议解决机制、定期的意见征集机制。制定实施《药品审批质量管理规范》（GRP），保证工作质量，提高审批效率。

### 3. 引导创新的有序发展

积极倡导以患者为核心，引导开展以临床需求为核心的理念、以临床价值为导向的药物研发。这些制度的建立和落实，将促进良好的创新生态秩序的建立。随着创新生态系统的不断完善，将会鼓励更多的新药早期研发在中国开展，中国更好地融入全球创新体系，使中国成为全球医药创新研发高地。“引进来”，实现新药的全球同步研发和注册，将国际市场上的创新药尽早引进中国，惠及中国患者；“走出去”，通过国际合作，把中国的创新成果输出去，使中国创新产品惠及全球患者。

## 第四章

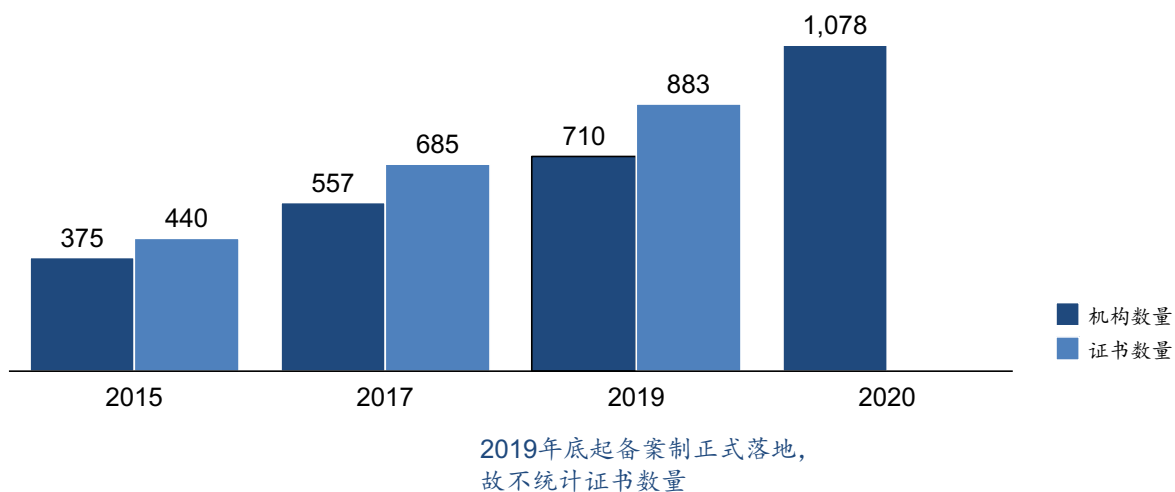
# 临床研究高效性：现状和当前挑战

### 中国临床研究机构的整体现状

在鼓励医药创新的各项政策推动下，中国的临床试验数量快速上升：2019年，中国药物临床试验的数量超过1,600个，相比十年前不足100个的临床试验数量增长超过20倍。过去五年中国临床研究机构数量也稳步增长，从2015年的不足400家增加到2020年的超过1,000家，在一定程度上承接了增长的临床研究需求（图14）。

图14：近年来中国临床试验机构数量稳步增长

2015-2020年中国取得临床试验机构资格认定的机构数量与证书数量



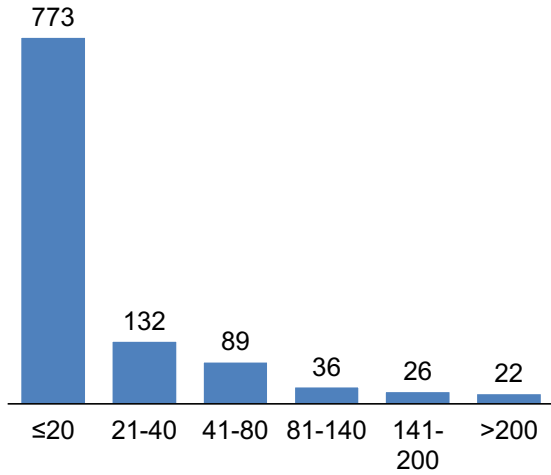
资料来源：国家药监局药品审评中心数据查询

尽管机构数量近年来稳步上升，多数中国临床研究机构的过往经验仍普遍不足。在2019-2020年承担临床试验的1,078家机构中，两年内承担超过20项临床研究的机构不到机构总数的30%。中国机构承担国际多中心临床试验的经验更为匮乏，仅有6%的机构在过去两年间承担超过20项国际多中心临床试验（图15）。申办方在选择研究机构的时候也不可避免地扎堆头部研究点，选择其它试验机构的意愿不高。随着中国在创新药市场全球地位的提升，国际多中心试验的需求未来会进一步增长，提升临床研究的高效性，将为推进同步研发提供重要保障。

图15: 中国大多数临床试验机构的经验有待提升

承担临床试验机构数量

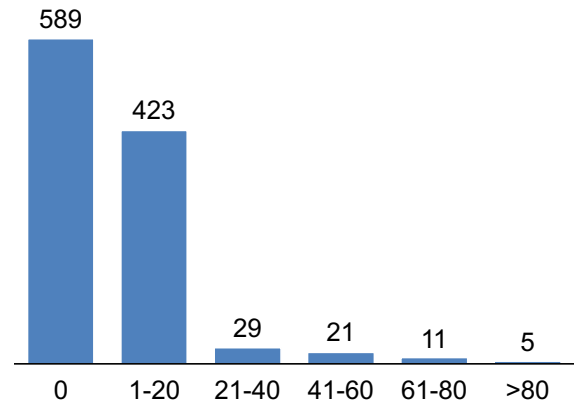
2019-2020, 机构总数 = 1078



<30%的机构在过去两年里承担超过20项临床研究

承担国际多中心临床试验的机构数量

2019-2020, 机构总数 = 1078



仅~6%的机构在过去两年里承担超过20项国际多中心临床试验

资料来源: 国家药监局药品审评中心数据查询

## 临床研究高效性的主要挑战

临床研究高效性包括临床方案执行与临床研究能力两大重要维度, 主要影响临床研发阶段的效率与质量。临床方案执行的关键痛点包括: 临床试验加速启动受到试验机构和申办方相关流程的限制、区域伦理和中心伦理审查机制有待完善。临床研究能力的关键痛点包括: 临床研究机构和研究者的整体临床研究管理和与风险匹配的适应性管理有待升级、确保临床研究可执行性的临床研究机构设置(包括研究平台、研究型病房、专职临床研究团队建设)有待强化、早期探索性临床试验管理经验与能力不足、申办方临床研究的理念和能力有待加强、第三方服务机构整体能力及监督管理水平有待提升。

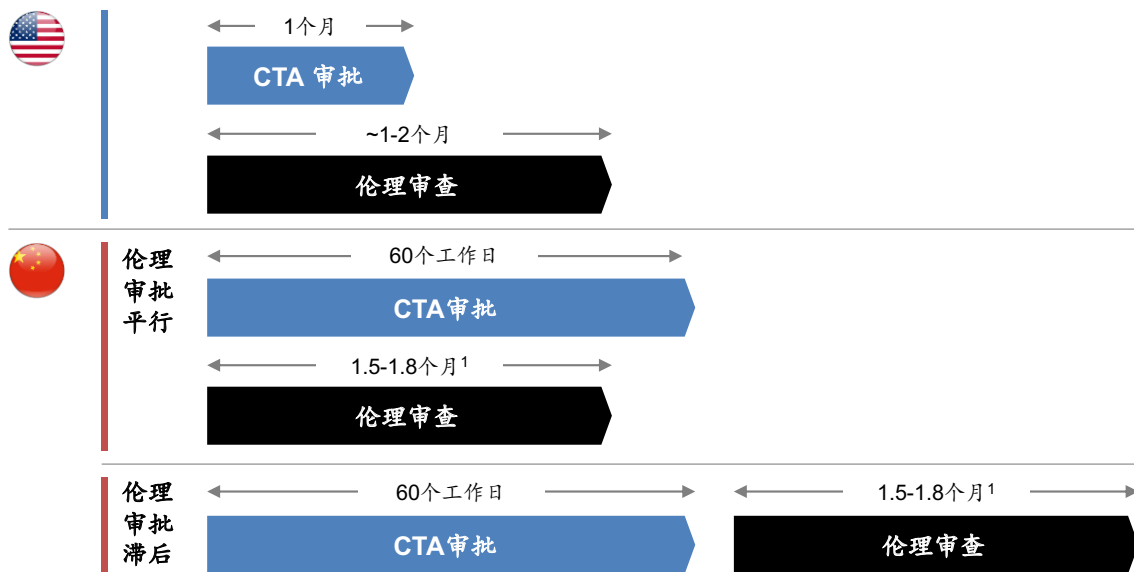
### 1. 临床方案执行的挑战

临床试验加速启动受到试验机构和申办方相关流程的限制。目前中国临床试验启动阶段耗时较长, 主要痛点体现在机构内管理流程繁琐、机构间流程统一不足、申办方内部效率不高等三大主要方面。机构内管理流程繁琐: 机构立项、伦理审批和合同签订方面都有一定程度制约, 成为落实临床试验的一个限速步骤。在一些情况下, 机构合同存在涉及不直接与临床试验机构相关的问题(如知识产权相关问题、试验数据相关问题等), 带来更高层次的复杂性, 造成机构合同签署流程繁琐, 时间线延误。机构间流程统一不足: 各研究机构临床方案启动的流程程序和资料要求方面存在差异, 导致申办方试验启动阶段准备工作的不确定性高, 需针对不同研究机构开展定制化的准备工作, 难以实现不同机构间临床方案启动的效率最优化, 临床试验全面加速启动受到阻碍。申办方内部效率不高: 除临床试验机构的相关因素外, 申办方流程优化同样待提升。目前普遍存在申办方涉及临床研究启动的内部流程和沟通机制不够高效的情况, 影响临床试验启动阶段合同签订的时间线。

**区域伦理和中心伦理审查机制有待完善。**尚未进一步落实2017年两办《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》中关于“完善伦理委员会机制”和“提高伦理审查效率”的具体措施。**伦理审批流程滞后：**仍有部分机构在临床申请获批之后才开展伦理审评审批，大部分参与中心伦理的需要在牵头中心伦理获批后方可进行本中心伦理审评审批，未实现充分平行（图16）。**伦理审批协同不足：**临床试验机构普遍缺乏对于中心伦理或区域性伦理审批的认可度，造成不同试验机构间伦理审批出现不必要重复。**伦理审批考核缺乏：**缺乏对于伦理审批效率的考核，影响审批部门的积极性。

图16: 伦理审评时间线中美对比

注册性临床试验伦理审评时间线



1. 基于RDPAC会员公司2020年临床运营调研结果，按1个月=4周计算：对于一期和生物等效性试验，中位数1.5个月；对于二期和三期试验，中位数为1.8个月

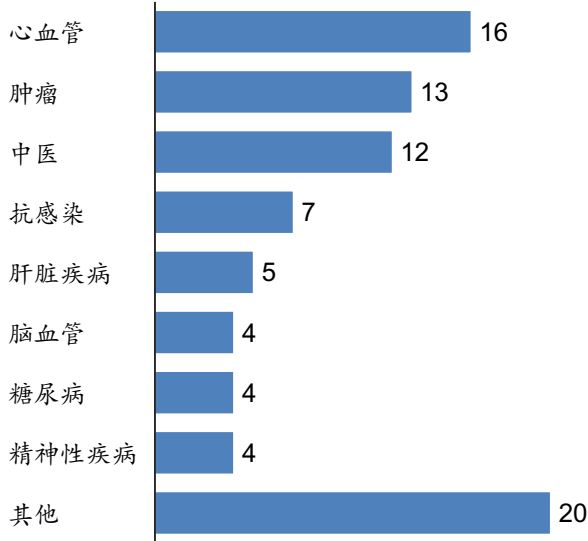
## 2. 临床研究能力的挑战

临床研究机构和研究者的整体临床管理有待升级。临床试验机构和研究者仍多关注受试者入组的绝对数量，而未充分从试验结果科学预期的角度出发开展临床研究，应树立按照入组标准入组合适受试者的理念并指导执行。研究者应加强依从研究方案和GCP原则进行受试者管理和文档管理，目前一线研究人员沿用常规诊疗操作和病历记录来管理临床研究的情况甚为普遍。另外，不同临床机构间的差异较大，有部分机构管理环节复杂导致研究启动慢或无法开展，而另一些机构则对研究者的临床研究操作和质量缺乏质控和帮助。应基于ICH E6 R3的精神，促进中国临床研究机构和研究者与风险相匹配的适应性，而非一味从严管理。

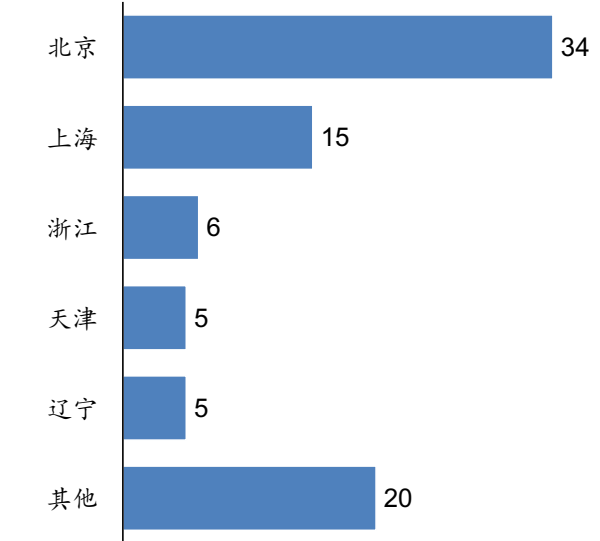
确保临床研究可执行性的临床研究机构设置有待强化。在“重大新药创制”科技重大专项支持下，中国的GCP平台在伦理委员会建设、信息化管理系统、临床评价实验室建设等方面近年来已取得了阶段性成就（图17）。但是，由于临床试验机构、研究者和申办方在人员能力和实施过程中质量把控中存在的不足，临床研究在方案设计水平和数据质量方面均有提升空间。

图17: GCP平台建设主要分布于心血管、肿瘤等领域,并集中在北京和上海等地

重大新药创制科技重大专项支持的GCP平台  
按疾病领域分布



重大新药创制科技重大专项支持的GCP平台  
按地区分布



资料来源: 国家“重大新药创制”科技重大专项十三五战略报告

现阶段中国临床试验机构普遍缺乏专职的临床研究团队,在保证从事临床研究的时间及资源投入上存在挑战。研究者方面,主要由临床医生兼任临床研究者,考虑到所承担的繁重临床工作,可用于临床研究时间有限;另外,大部分医院缺乏专职临床研究护士和内部临床研究助理团队,尚未形成完备的临床研究机构内部团队。部分研究机构和研究者采用第三方提供的临床试验机构现场管理服务,监督管理的职责不明确,过多依赖第三方的研究协调员。重大新药创制和GCP平台建设大幅度提升了中国的临床研究硬件设施,软技能方面的专业研究团队建设将成为研究中心能力提升的重点。

**早期探索性临床试验管理经验与能力不足。**早期探索性研究的参与,有利于中国更好地融入全球创新,从而实现更广义上的同步研发;与此同时,也对中国的临床研究能力和系统提出更高要求。考虑到早期研究周期较短并常常需要围绕生物标志物开展探索性研究,进而受到审批时间和人类遗传资源监管的影响,使得全球首创新药和首次人体试验的承担比例较少,目前中国的临床试验机构和研究者在探索性临床试验方面经验普遍不足,研究中的科学管理和执行能力还有待提升(如对于研究中不良事件的科学界定和处理等)。

**申办方临床研究的理念和能力有待加强。**申办方作为审评审批改革的受益方,应强化落实临床研究中的主体责任,并在各个环节充分考虑中国患者需求及执行实际。临床研究的设计方面,需要对中国患者的未满足需求及针对性的临床试验充分考量;同时优化临床研究方案修订的流程,降低对于整体时间线的影响。对于中国在全球研发中扮演的角色,不仅仅从贡献受试者入组数量的角度出发,还更多考虑在探索性发现和对全球研发在设计上的作用。临床研究的执行方面,申办方内部需加强临床研究管理体系质量和效率的完善,优化申办方内部的协调、方案的修改流程和时间等;其次,对于入组标准的严格执行以及临床跟踪检测的严谨性都需要提高;另外也需要加强临床运营中同临床研究机构的合作和对第三方服务机构的监管等。



**第三方服务机构整体能力及监督管理水平有待提升。**合同研究组织在临床研究中扮演重要角色，目前存在不同合同研究组织之间以及同一组织的不同团队之间能力差异较大的情况。现阶段的研发人才激烈竞争也造成项目过程中人员流动，项目质量的保证受到挑战。另外，对于合同研究组织的监督管理体系尚不成熟，也增加了临床研究数据质量的风险。

## 第五章

# 临床研究高效性：未来展望

未来需要进一步优化临床研究执行流程，提高临床研究能力，并通过完善临床研究激励机制和资源投入等为强化临床研究构筑体系保障。

### 临床研究执行

#### 1. 优化临床研究执行中的机构内流程和机构间协同一致

**临床研究机构的内部流程**方面可以鼓励申办方同机构签订主协议，进而减少参与审评的部门。在机构队伍方面，可通过建立强化内部临床试验助理团队的方式，促进同申办方及合同研究组织对接沟通的效率提升。对于同一申办方在机构有多个项目的情况，可通过定期推进会的方式，梳理临床研究执行过程中的挑战并一同寻求解决的办法。另外，还需要明确合同审批的时限以缩短时间线并提高预期的确定性。

**临床研究机构之间的流程统一**对于临床研究项目的整体加速作用明显，可以通过卫健等政府部门推进流程的标准化，并在标准化的基础上进行质量管控，将关键临床研究执行指标纳入机构整体管理指标和定期评估。

#### 2. 推动伦理审批流程的简化并提高区域或中心伦理的效率和水平

**伦理审批流程**方面，需要进一步落实推进伦理审批和临床申请的同步；并通过自上而下的方式，统一各医院伦理委员会审批所需资料与流程，并在医院层面对伦理审批的效率设定相应指标（如反馈时间和伦理委员会的开会频率等）。

**伦理审批协同**方面，推进中心化的伦理批准认可体系建设，包括区域伦理委员会的建设与临床试验机构对区域伦理委员会的认可度，以及同一系统内不同机构间的伦理互认（如北医系统的医院、医科院系统的医院等）。落实组长单位通过伦理审批后，其它临床研究机构优先认可组长单位的审批或简化审批以备案为主，避免重复审查；领先医疗机构承担中心伦理审批职责，当地二级医院等可以考虑委托给区域或中心单位。此外可以考虑建立申诉渠道：考虑有二级伦理的设置，由区域中心伦理承担伦理仲裁的角色。

**伦理审批考核**方面，需要推动形成伦理审批质量的认证标准，促进审评能力和审评质量方面的提升。

## 临床研究能力

### 1. 推动临床研究机构平台打造

专业临床研究平台可以为临床研究设计、实施、质量控制、数据管理和分析等各方面提供技术支持，从而保障和提高临床研究的质量。当前，中国开展临床试验的研究平台极其匮乏，建立能够有效支撑临床研究的公共技术平台尤其重要。一方面，临床研究机构平台可以让临床研究者需要相关学科的支持时问道有门，在开展大规模多中心临床试验时，提供全面、全程和系统的技术支持。另一方面，临床研究机构平台还可以承载和发展相关学科，有利于聚拢相关专业人员，发挥各自所长，开展学术讨论，不断提高理论和技术水平，在更大范围内积累经验，形成示范效应。此外，临床研究机构平台还可以作为难得的专业技术资源，在临床研究的质量控制和监管中发挥不可替代的作用。临床研究机构平台还可以对参与临床研究的人、财、物实施有效管理，保障临床研究的有效实施。最后，临床研究机构平台还可以与医药产业实施有效对接，组织和承担企业创新产品相关的临床研究，对推动医药产业创新发展起到积极作用。

与此同时，可以考虑由有丰富临床科研经验的一二线城市医院牵头，与低线城市缺乏临床研究经验的医院结成临床研究联盟，一方面扩大所能覆盖的潜在受试者群体，另一方面也可以提升更多机构的临床研究能力。

### 2. 推动专职临床研究团队建设

推动专职临床研究团队建设需要在职业发展路径的打通和与工作内容相适应的考核体系建立这两方面发力。

**在职业发展路径方面**，需要在职称评定、继续教育、资格认证等方面为专职研究医生和研究护士等提供机会，并打通相应晋升通道。

**在考核体系方面**，需要保证对于参与临床研究人员的考核维度设计同其工作内容强挂钩。

### 3. 促进机构明确定位，积累探索性临床试验的管理经验

考虑到探索性临床研究较高的能力需求，研究机构在能力建设应基于明确自身的定位，找准率先突破的领域和解决的问题，进而制定相应目标和计划（如领先研究机构可更多聚焦资源到更高创新程度的项目）。

## 临床研究的体系保障

### 1. 临床研究激励机制

**医院层面：优化考核体系，提升重视程度。****优化考核体系：**三级综合医院评审现行标准和医院绩效考核现行政策尽管纳入临床研究相关指标，但权重不高，对医院科室排名贡献有限。从而造成在监管改革极大提升企业积极性的情况下，作为临床试验实施主体的医院积极性提升有限。**提升重视程度：**尽管临床医生对于临床研究的重视程度逐年提高，但医院管理层的积极性还没有被充分调动，其所关心的重点还多在于承担国家级项目和发表科研论文的数量，而承担新药研发相当于国家自然科学基金的类似政策还未上升到国家层面。

**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。职称评定方面：**一方面临床研究在医生职业晋升评定中的比重较低（特别是专职临床研究医生的职称晋升方面未落地）；另一方面职称评审权也有存在复杂性（不同地区分属在卫健委、医院、大学等），应推动充分考虑临床研究实际的考核标准优化。**绩效考核方面：**可更多将临床研究纳入所在医院科室和个人的绩效考评（如采取研究患者和普通患者的绩效权重差异化等）。

### 三级综合医院评审标准现行政策

#### 现行政策

根据《三级综合医院评审标准（2020年版）》，评定标准：共三个部分101节342条，设置448款评分标准，4条涉及临床研究，占比不足1%。

- 第一部分前置要求部分共设3节25条评审前置条款，不直接涉及临床研究。
- 第二部分为医疗服务能力与质量安全监测数据部分。共设74节240条监测指标，2条涉及临床研究：

#### 第一章 资源配置与运行数据指标

##### 五、科研指标

- （一）新技术临床转化数量
- （二）取得临床相关国家专利数量

- 第三部分为现场检查部分。共设24节183条，2条涉及临床研究：

#### 第三章 医院管理

##### 八、科研教学与图书管理

- （一百七十六）有鼓励全员参与科研工作的制度和办法，促进科研成果向临床应用转化，并提供适当的经费、条件、设施和人员支持。
- （一百七十七）开展药物、医疗器械临床试验以及研究者发起的临床研究应当符合《药物临床试验质量管理规范》《医疗器械临床试验质量管理规范》等相关规定

#### 调整建议

- 细化临床研究相关科研指标评定标准要求，例如：除新技术临床转化数量指标外，增设基于技术转化带来的实际临床价值的质量指标。除临床相关国家专利数量指标外，增设专利影响力相关指标
- 细化鼓励全员参与科研工作的制度和办法，例如：对促进科研成果向临床应用转化的经费、条件、设施和人员支持提出具体指导建议

- 适当增加临床研究相关评定标准数量，例如：在第二章临床服务质量与安全管理中第五节诊疗质量保障与持续改进中加入“临床研究管理与持续改进”相关内容
- 加入对临床研究完成情况的跟踪监测标准，例如：在资源配置与运行数据指标中加入“承担与完成临床试验项目/每百张开放床位”等临床研究完成情况监测指标

## 医院绩效考核现行政策

### 现行政策

基于2019年国务院办公厅《关于加强三级公立医院绩效考核工作的意见》，医院绩效考核现行指标体系包括四大方面：（一）医疗质量；（二）运营效率；（三）持续发展；（四）满意度评价，共计55条，其中2条涉及临床研究：

#### （十一）学科建设

- 50.每百名卫生技术人员科研项目经费
- 51.每百名卫生技术人员科研成果转化金额

### 调整建议

- 增加临床试验完成量和水平相关指标，例如，在“持续发展”下，增设“医院临床试验完成情况”指标，具体指标可考虑包括“临床试验的项目数量/平均在职医师数或床位数”等；或，在“学科建设”类别中，增设“医院高水平科研成果及临床重点学科建设”指标，具体指标可考虑包括“参与国际多中心临床试验数量”等
- 增加临床研究效率相关指标，例如，在“运营效率”下，增设“临床试验成本效率”指标

## 2. 临床研究资源投入

国家自然科学基金、国家科技重大专项、国家重点研发专项、基地和人才专项等是中国现阶段医学研究发展的主流资金来源，但目前临床研究可以得到的支持有限。2019年度国家自然科学基金批准资助的医学科学部项目中，临床医学研究相关项目只有94个，占比不到1.0%；获批资助的总基金为4733.10万元，占当年国家自然科学基金总额的0.2%，每项平均仅50万元人民币左右，同产业临床研究费用存在数量级的差距。

可考虑调整增加临床医学研究在医学科学研究基金中所占比例，并推动卫健委、科技部、医疗机构、高等院校等设立临床试验专项科研计划或科研基金，支持鼓励临床医生进行对口的临床医学研究。

## 第六章

# 监管与临床能力建设：现状与未来展望

### 监管能力提升

强大的监管能力是支撑医药行业的快速健康发展的基础。国务院第16号文《关于全面加强药品监督管理能力建设的实施意见》，要求继续加强监管队伍建设。一方面要加强监管部门的协调，包括跨地区、跨层次的药品监管。另一方面要加强技术能力的提升，包括审查、检验、标准管理以及总体监管能力，加快推进监管新工具、新标准、新方法研究和应用。完善和加强国家药品监督培训基地建设，构建研究、培训、实践相结合的教育培训体系，提高核心监管人才的数量和质量，缩小不同地区监管能力的差距。

在推进药品全球同步研发、注册和审评的进程中，当前监管层面的关键问题是：审评人员的能力培养和人才梯队建设与中国创新药的快速发展和临床治疗的需求不相适应，可能会成为新的瓶颈性问题。审评审批工作的高效开展对**监管人员建设（包括人员规模和专业能力）、审评审批的部门协同、监管现代化实践的国际交流能力**等多个方面提出**更高要求**，需通过出台相关政策，确保人才引进规划、人力资源开发计划、专业人员（审评员、检查员）继续教育培训计划等落地实施。

#### 1. 监管队伍建设

##### 监管人员规模

尽管药品审评中心的人员数量近五年有了较大幅度增长，但随着一些资深审评员的到龄退休、调动、辞职等因素影响，高水平的审评人员十分稀缺，目前仍不能充分满足不断增长的申请需求，尤其生物药审评专家、临床审评专家供不应求；审评工作之外的行政工作（如协调质量处和合规处、起草注册证等），也在一定程度上提升了对工作量的要求，加剧了审评员的缺口。

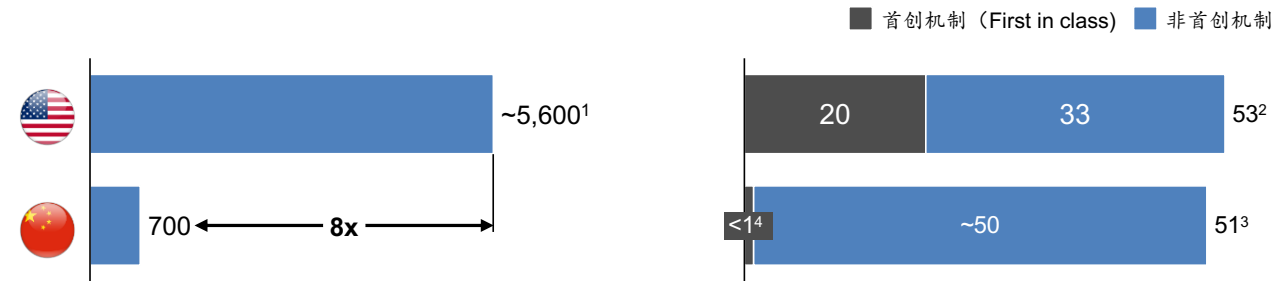
按照美国的审评队伍全时工作量来测算（图18），中国药监实际需要审评人员规模在3,000人左右，但实际仅有约700人。因此必须大力加强人力资源配置，合理划分国家、国家区域分中心以及省级局之间的事权，加快高端人才引进，切实实施激励人才、留住人才、鼓励人才成长政策，不断提升审评能力和水平，提高审评质量和效率。另外目前药监人员引进方面受到编制的制约，应探索更加灵活的人才流动机制，在控制好潜在利益冲突的前提下，参考其它国家经验，允许监管体系和医药行业的人才互通。

未来需要进一步优化临床研究执行流程，提高临床研究能力，并通过完善临床研究激励机制和资源投入等为强化临床研究构筑体系保障。

**图18: 中国在药品审评审批人员队伍及首创机制新药的审评审批方面仍有较大提升空间**

**中国对比美国药审评人员队伍规模**  
2020年药品审评审批全职员工数量

**中国对比美国创新药获批数量**  
2018-2020年平均每年获批数量



1. 美国药品审评审批人员数量仅包括药物评价与研究中心（Center for Drug Evaluation and Research - CDER）人员。美国食品药品监督管理局（FDA）总员工数量18,062名，除CDER外，还包括生物制品评价与研究中心（1,191名员工）、监管事务办公室（4,997名员工）等其他超过10个部门
2. 仅包括新分子实体与新生物疗法产品（new molecular entities and new therapeutic biological products），不包括由生物制品评价与研究中心（Center for Biologics Evaluation and Research - CBER）批准的疫苗、血液制品等生物制品
3. 化学药包括1.1类创新药及5.1类原研药，生物药包括1类创新型治疗用生物制品及3类原研治疗用生物制品
4. 不包括中国上市前已经在美国获批的First-in-class创新药

资料来源：CDE；FDA；GBI

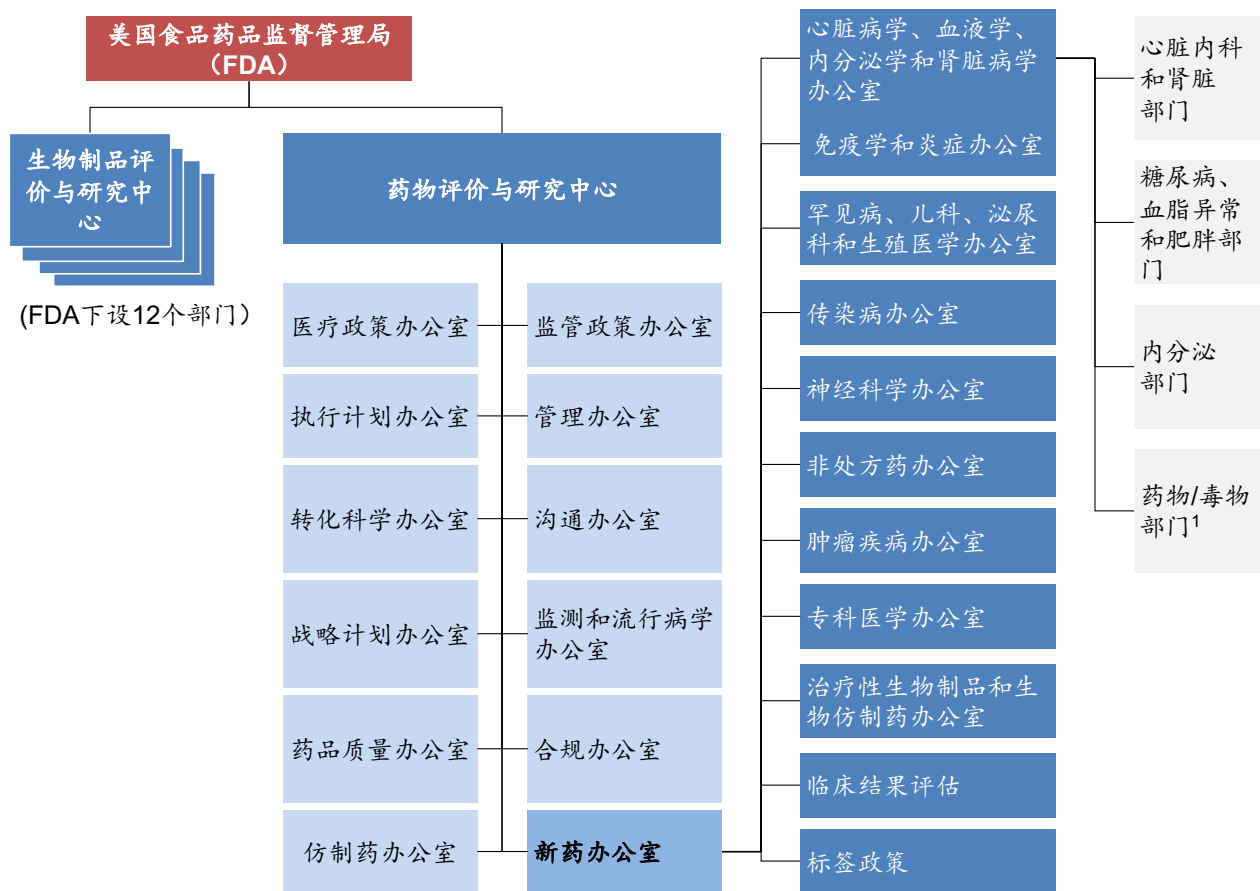
审评审批制度的改革，大大加快了新药注册和审批的速度，随着新药申报和上市数量的增加，相应的检验、核查、补充申请、药物警戒和上市后监管的工作都会增加。监管人员不仅仅是药品审评中心审评审批新药的人员，还包括国家药监局和省局的监管人员、药审中心的审评人员、核查中心的核查人员、检验中心的检验人员，药物警戒的监管人员，以及与其相匹配的项目管理、质量、合规及行政管理人员等等，需要全面梳理IND和NDA，以及新药上市后全生命周期管理中的补充申请、药物警戒、上市监管所需要配备的人员的需求，通过仔细和精准的计算，对需要增加或调配监管人员进行统一的规划和分配。

### 监管专业能力

随着行业的飞速发展，审评机构人员队伍原有知识体系无法覆盖新的科学机制和先进技术突破，就会存在中美双报的企业，选择在美国先申报，再进行中国申报的情况。对于新技术，尽管监管机构陆续出台指导原则，但需要更深理解技术才能更好地管控风险。审评部门应当通过开展双边或多边的国际合作，积极探索联合审评路径，充分利用国际审评资源，借鉴国际先进经验，共享监管科学成果，努力缩短新药上市与制药发达国家相比的延迟期，满足病患者未被满足的临床治疗需求。

发达国家和地区的药品审评审批部门发展阶段较为成熟，在相关子部门的设置上也更加专业化与细致化。以美国食品药品监督管理局（FDA）为例（图19），下设包括药物评价与研究中心、生物制品评价与研究中心、监管事务办公室等12个子部门各展所长、合作协同。其中与药品审评审批最相关的药物评价与研究中心下设包括新药办公室、仿制药办公室、药品质量办公室等12个部门。新药办公室又进一步按照疾病领域与职能细化出11个办公室与办公室下28个部门。

图19: 美国食品药品监督管理局 (FDA) 组织架构图



1. 针对心脏病学、血液学、内分泌学和肾脏病学的药物/毒物部门

资料来源: FDA

### 监管队伍的可持续发展

必须认识到监管队伍人员能力培养更是一个长期渐进的过程, 需要相应的制度保障, 并提供职业上升通道和系统性能力进阶平台。在监管队伍的持续建设过程中, 对于监管队伍的培训力度亟需加强, 以提升监管审评团队疾病领域的专业性。目前存在部分审评员缺乏足够培训直接上岗的情况, 对整体提升监管能力及长期监管队伍建设造成影响。从整体来看, 审评员供不应求, 需更高力度的培训保证高质量审评员的人才供给。

目前, 中国药品监管相关工作中的惩罚机制设置较为严格, 使得相关人员在监管工作中有一定从严执行标准的倾向, 未能在秉持监管审评科学性的同时充分兼顾合理的灵活度。审评员的待遇也存在优化空间, 优化提升审评员待遇有利于减少审评队伍的人员流失。除此之外, 目前中国存在监管人才来源背景较单一情况, 可推动提高监管部门与学术界及申办方的多向人才流动, 更大程度上丰富监管人才来源。



## 2. 审评审批的部门协同

2021年8月，国务院印发《法治政府建设实施纲要（2021-2025年）》，明确指出健全政府机构职能体系，推进政府机构职能优化协同高效。新药研发、注册和审评上市的全过程中涉及包括科技部、知识产权局、卫健委、医保局、海关在内的多个政府部门参与管理，临床试验中还涉及大量的临床试验机构、伦理委员会、药物临床试验机构办公室等，需要各方统一协调和科学管理。目前缺乏对全球同步研发和注册全链条的通盘考虑，各部委间衔接不顺畅，程序和要求设立不协调统一的情况。加入全球同步研发，特别是早期的临床试验，病人招募时间窗口很短，常常会因为技术要求及程序设置的不科学或不协调，而错失了加入早期全球临床试验的机会，进而影响中国参与全球同步研发。

药监局是新药审评审批的主要监管部门，药监局及其下属的药审中心、中检院、核查中心、药典委，以及各省级药监部门都会参与不同环节的监管工作。在现有政府组织机构设置下，跨部门之间的沟通、中央与地方的协调联动、信息传递的透明度、责权的分配都尚待优化，效率提升潜力仍未完全释放。目前存在各部门审评过程中沟通不充分，分别提供反馈意见，甚至反馈意见不一致的情况，需要提高各部门之间的协同与合作，提供给申办方综合一致的反馈意见。项目管理员的专业能力也有待提升，以确保充分理解申请人的问题和准确反馈审评员回复。

建议各部委应积极形成对新药全球同步研发和注册上市比较一致的理解和认知，尽快落实监管事权划分，加强跨区域跨层级药品监管协同指导。可由药监部门牵头，跨部委合作简化和统一流程，尽量降低企业满足不同部委程序和要求成本。促进例如跨部门和机构的联席工作机制等，来提升监管效率，获得政府监管资源的高效协同。

## 3. 监管现代化实践的国际交流能力

美国FDA一直致力于革新监管理念和监管机制，开创了一系列加速新药审批的机制，包括快速评审通道、优先评审权、突破性认证等，以优化药物审批流程、鼓励创新研究。过去三年，FDA又陆续推出新举措，旨在进一步推动新药审批的全球化进程和评审效率（如促进跨地区监管机构合作的Orbis计划，和对肿瘤创新药的实时审评等），对于中国医药创新的深化改革有着重要借鉴意义。中国监管机构需通过同欧美监管机构的直接交流，更好地了解审评政策背后的原因和考量，确保执行中的因地制宜，进而实现审评审批的国际化。

### **Orbis计划-通过各国监管机构间的沟通与信息共享，促进新药跨地区同步上市：**

在新药研发全球化的趋势下，多中心临床试验在临床研究与多地注册上市越来越普遍。然而由于各国药物审批政策、流程不尽相同，新药全球同步上市还难以实现，不同地区之间的上市时间往往有一年以上差距。为了加速药物审批同步化，推动创新药物在全球范围内的可及度，FDA于2019年5月推动Orbis计划，旨在搭建各国监管机构的沟通渠道，促成新药跨地区共同申请和审批。Orbis计划的评审对象通常为具有高影响力和临床价值的药物。在申请方选择申报国家后，由FDA作为协调方组织各国监管机构举行定期会议，共同讨论评审过程中的流程、共享申请信息等。每个国家在评审中依然保持决策的独立，但可以通过信息共享把控信息来源，提高评审质量和效率。在Orbis推出的一年内，已接受60项申请，批准了38项上市申请。FDA与其他国家的资料提交和上市批准时间差分别为0.6个月和1.1个月，大大加速了新药的全球同步化。目前已有美国、澳大利亚、加拿大、巴西、新加坡、瑞士和英国等7国的监管机构加入合作。

**肿瘤创新药的实时审评 - 通过提前审查关键数据与早期沟通，加速药物审批：**新药审批往往耗时漫长，即便在快速评审通道下，也需6-10个月的时间。为进一步提升新药审批速度，FDA于2018年提出实时评审机制，通过提前审批临床试验中的关键性数据，及早与申报方就数据质量、数据分析等问题达成沟通，在不影响评审质量的前提下，实现新药审批的加速。实时评审的药物通常为具有简明试验设计、易于分析的试验终点，对现有疗法有显著提高的创新型药物。申报方可于数据锁定0-3周内提出实时评审申请，经FDA同意后，可在4-6周与FDA进行第一次会议沟通，讨论评审时间线等细节，并于第9周提交关键试验数据作为初期材料。FDA于第16周左右举行第二次会议，就初期材料中的问题于申报企业进行沟通 and 补充材料征询。申报方于第20周将完整材料正式提交。相对于传统审批流程，及时审批时FDA能够在第一时间审批部分核心数据，并在企业正式材料提交前给予反馈意见，大大加速了正式审批后的速度。瑞博西利作为第一款通过实时审批获得上市的药物，其正式材料提交到获批仅用时三周，相对于传统审批大幅提前。

## **临床人才培养**

### **1. 学校教育**

中国教育体系中对于临床研究人才的培养相对缺乏，尽管学校教育课程设置方面已有一些突破，包括新学科的设立（如临床研究方法学）和新课程的开设（如北京大学医学院2020年春季学期首次开设的《临床研究项目管理》课程），未来可考虑拓展到其他课程和更多院校。

临床研究（方法）学是专门用于指导和开展临床研究的科学理论和方法，是在临床研究实践过程中，相关学科交叉融合，逐步形成的一门新的学科。北京大学临床研究方法学2015年招收首届研究生，作为临床医学一级学科下的二级学科。目前，北京大学临床研究方法学暂设以下6个主要研究方向：1) 临床研究的伦理学实践；2) 临床研究项目开发与设计；3) 临床研究的数据技术与应用；4) 临床研究的统计设计与分析；5) 临床研究项目管理与质量控制；6) 新药与医疗器械临床研究法规与注册。

《临床研究项目管理》课程由北京大学临床研究所自2020年起开设，该课程为临床研究方法学—临床研究项目管理与质量控制专业的硕士研究生必修课，也可供其他与临床研究相关专业硕士、博士研究生选修，同时开放面向社会相关行业专业人员旁听。课程的设立旨在支持学生掌握临床研究项目管理与质量控制的基本理论知识和技能，了解国内临床研究需遵守的有关法律法规及伦理学要求等。课程希望为学生自己的研究生课题实施与管理提供帮助，并且有助于学生了解由申办者和研究者发起的两类临床研究在项目管理上的区别，提前思考未来的职业发展和就业方向。

临床人才培养的学校教育扩展可考虑临床研究护士课程。国际上临床研究护士已形成较为独立的工作范畴，其工作内容和工作任务明确，美国在2010年成立了国际临床研究护理协会，为全球临床研究护理的发展提供了交流的平台。临床研究护士作为临床研究团队成员之一，担负着对患者或健康受试者临床研究的特殊护理工作。临床研究护士的必要性主要体现在两个方面：1) 临床试验过程中护理工作不可或缺：临床试验也是基于临床诊疗工作，受试者在试验中也要接受正规的医疗行为。在临床试验中，给药、注射、抽血等护理工作须由具备相应资质的专业护士进行。2) 专职研究护士在临床试验协调管理工作中具有独特优势：目前国内临床研究协调员（CRC）缺口及流动十分巨大，专业水平和工作能力良莠不齐，专业的研究护士可不过分依赖CRC、独立完成本专业科室临床试验的协调工作，对临床研究的推进尤为关键。与此同时，研究护士对本专业科室的业务更加熟悉，可对临床试验协调管理工作起到进一步优化作用。除学校课程设置外，临床研究护士的职业发展路径与考核体系也需全面配套。包括在职称评定、继续教育、资格认证等方面提供机会，并打通相应晋升通道；并保证对于临床研究护士的考核维度同其临床研究工作内容强挂钩。

## 2. 职业教育

新药开发除了理论基础，也是经验科学，因此需要工作过程中系统的继续教育，成人教育和社会化培训的重要性不可忽略。全面推进职业教育，可考虑在行业协会的牵头下，整合监管机构、高校、药企申办方、合同研究组织的能力，基于护理学院或者职业学校，通过融入实际案例的中高端职业教育和资质认定等方式培养临床研究专才。另外，可以通过行业中经验丰富专业性强的专家所组成的讲师队伍，开设相关专业课程，作为监管或临床人才培养的推荐途径。并用课程结业证书作为承担任务和职业晋升的考虑因素，提升监管和临床队伍的专业水平。

临床研究是作为多学科合作的交叉应用科学，并随着科学技术的不断进步持续高速发展，需要来自不同专业背景的、具有独立思考和学习能力的多元人才。目前中国的临床研究人才主要来自医学、药学、公共卫生等领域，背景相对单一。中国临床研究人才的未来发展应积极借鉴国外临床研究人才丰富来源的经验，让更多其它领域的人才了解临床研究科学，拓宽人才来源背景，吸引更多不同背景的人才加入临床研究队伍。

## 数字化管理和平台建设

数字化工具平台建设可在临床研究的多个方面对研究的质量和效率起到推动作用。毫无疑问的是，2020年爆发的新冠疫情影响了全球临床研究试验的进展，但也进一步激发、加速了现有科技和解决方案在临床试验过程中的应用和使用。如在2020年初，中国政府即迅速响应，在药品审评中心发布的药品临床试验管理规范中，首次正式地鼓励申办方和CRO用远程监查等方式进行临床试验，与时俱进地利用现代化工具助力临床试验的顺利进行。在疫情的持续影响下，临床研究数字化进程被加速，利用数据生成洞察，提升临床试验的效率并降低试验成本，成为行业的重要命题之一。

临床研究数字化工具平台的建设需推动完善药物临床试验项目及其机构备案信息系统建设，加强临床研究全过程的数据追踪和临床数据的全面数字化监督管理，围绕流程、模板、节点的指标管理形成评价体系，促进持续的质量改进。

临床研究数字化工具平台的建设同时可助力探索新技术在临床研究点选择、受试者入组、去中心化临床研究中心、远程监查等维度的无限潜力，最终有效实现在整个临床研究过程中提高效率、最小化风险、优化结果。

此外，还需要通过平台化建设提升数据的连通性，以提高数据收集的效率（如考虑利用医院现有的电子病例系统来收集受试者基本信息，而非在临床研究中重复采集）。

推进全生命周期数字化管理，提升“互联网+药品监管”应用服务水平，都被写入了国务院第16号文《关于全面加强药品监督管理能力建设的实施意见》。建立健全药品注册电子通用技术文档系统和医疗器械注册电子申报信息化系统，推进审评审批和证照管理数字化、网络化。推进网络监测系统建设。加强药品、医疗器械和化妆品监管大数据应用，提升从实验室到终端用户全生命周期数据汇集、关联融通、风险研判、信息共享等能力。强化药品、医疗器械和化妆品品种档案建设与应用，加强政府部门和行业组织、企业、第三方平台等有关数据开发利用，研究探索基于大数据的关键共性技术与应用，推进监管和产业数字化升级。

# 第七章

## 结语

当前，中国医药创新正步入更高层次的发展阶段。新冠疫情下，中国疫苗能够获得多国认可，并有两款已经列入世界卫生组织紧急使用清单，不仅展现了中国医药创新能力，更重要的是作为国际通用技术标准的制定和实施的实际案例，为中国药品监管逐渐实现科学化、国际化、现代化积累了宝贵经验。进一步推动在中国的同步研发、注册与审评将促使创新药更早地惠及患者，助力中国参与全球同步研发，提升中国药物研发水平和能力，更好地融入全球创新。进而使中国在已经处于全球医药创新第二梯队的基础上更上一层楼，不断完善与国际接轨的监管体系，提高研发水平和能力，适应新药研发全球化趋势，厚积薄发实现走向医药强国。

推动同步研发、注册与审评是一个需要各方政府、企业和研究者紧密配合的复杂工程。例如实现早期研发的同步，需要优化遗传资源申请要求和流程，并大幅提高监管和临床的能力，确保每个环节的时效性；对于选择走该路径的项目，企业需要在早期把中国纳入全球研发和注册的范围。对于路径一（早期临床试验即加入全球同步，通过实现各个阶段的同步研发，保障同步注册上市）和路径二（加入中后期全球多中心临床试验，实现同步注册上市），均需要包括国内外监管机构、国内外医药创新行业和中国研究者在内的各方积极参与推动国际数据互认，进一步落地实施ICH标准。由于各种原因无法实现前两种路径，需要开展中国的桥接试验和单独临床试验的情况（路径三），需要完善和监管部门的沟通，使申办方提前规划。另外，行业各方可与监管机构通过早期沟通，积极探索其它可行路径，提升中国加入全球同步研发、注册与审评的比例。

本报告重点提出十条建议推动同步研发、注册与审评，包括**解决当前瓶颈的主要举措、确保体系完善的主要抓手，和推动持续升级的能力保障。**

### 解决当前瓶颈的“三大举措”

#### 提高遗传资源申请要求的合理性并优化流程效率

建立完善的、基于科学的、合理管控风险的人类遗传资源管理体系，建立有效的多方（跨部委、产业）沟通与对话机制，提高监管政策的透明度和审批时限的可预测性，针对性出台《人类遗传资源管理条例》实施细则。

#### 提升中国受试入组要求的科学性并增强国际数据互认

通过更加科学准确的系统方法，从临床研究项目招募实际难度、跨人种差异科学依据及统计学依据出发，决定中国受试者入组要求。在充分科学可靠的前提下，增加对东北亚临床试验数据的开放程度。

#### 推动临床机构流程的统一规范和协同并确保高效执行

理顺临床研究机构内的立项、伦理审批和合同签署的流程，通过统筹简化缩短临床试验启动时间；临床研究机构之间的流程统一可以通过卫健等部门推进流程的标准化，并进行质量管控，将关键临床研究执行指标纳入机构评估。

优化伦理审批流程（如进一步落实推进伦理审批和临床申请的同步、统一各医院伦理委员会审批所需资料与流程），推进区域伦理委员会的建设与临床试验机构对区域伦理委员会的认可度，推动形成伦理审批质量的认证标准。

与此同时，申办方也应确保临床研究启动相关内部流程和沟通的高效。

## 确保体系完善的“五大抓手”

### 优化审评相关流程并鼓励临床价值为导向的审评

优化加速审评申请流程（如可提前或在上市申请时提出优先审评申请），明确临床价值界定标准，鼓励原始创新的审评激励机制（如突破性治疗药物）。

### 提高审评审批资料要求的合理性，进一步与国际接轨

进一步与国际接轨，减少不必要的中国特定文件的递交要求。

### 确保上市许可持有人制度全面落地执行

充分打通上市许可持有人跨境情形下的落地路径，保证集团化公司下属机构的许可人持有人能力的充分协同（如药物警戒），明晰生产许可中对于分段、多场地、委托生产等的规定。

### 推动临床研究机构平台打造和专职临床研究团队建设，促进机构明确定位，积累探索性临床试验的管理经验

打造专业临床研究平台，有效支持临床研究者并承载和发展相关学科。推动专职临床研究团队建设，打通职业发展路径并建立与工作内容相适应的考核体系。建议研究机构基于明确自身的定位，找准率先突破的领域和解决的问题，进而制定相应目标和计划，从而更加高效地不断积累探索性临床试验的管理经验。

### 完善临床研究激励机制、资源投入

优化医院临床研究考核体系，提升临床研究重视程度，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。保障临床研究投入，考虑增加临床医学研究在医学科学研究基金中所占比例，并推动设立临床专项科研计划或科研基金。

## 推动持续升级的“两大保障”

### 人才保障

加强监管队伍的建设，合理配置监管人员的数量，优化审评员待遇，丰富监管人才来源。构建研究、培训、实践相结合的教育培训体系，提高核心监管人才的质量，缩小不同地区监管能力的差距。加快建立跨境监管队伍，实现全球研发，全球化监管。

鼓励监管队伍秉持监管审评科学性的同时充分兼顾合理的灵活度。增强与发达市场监管机构的直接交流，更好了解审评政策背后的原因和考量，确保监管执行中的因地制宜与持续现代化。

在学校教育中持续拓展临床人才相关课程的设置（如临床研究护士），并将临床研究人才的相关课程扩展到更多院校。全面推进职业教育，考虑在行业协会的牵头下，整合多方能力（如监管机构、高校、药企申办方、合同研究组织、临床试验全生命周期的第三方供应商），培养临床研究专才。

## 体系保障

完善科学、透明、可预测的监管体系。逐步完成基于风险管理的理念转变及相应的管理能力的提升，优化管理效能；深度参与全球药品监管双边和多边合作机制，积极参加国际规范和标准的研究制定；大力推进药品监管科学研究，深化与高等院校、国家、地方以及民间研究机构的合作与协同。进一步统筹管理立法计划，加强对法规标准统筹管理，提高立法工作的透明度。

推进临床研究数字化工具平台建设，探索新技术在临床研究过程中应用。推进全生命周期数字化管理，推进监管和产业数字化升级。

