

中国 DCT（去中心化临床试验）的实施与监管

作者：顾泱 | 尤鹏飞 | 郑杜之韵 | 于逢祺¹

“以患者为中心”的理念已成为当前药物研发的核心指导思想。“以患者为中心”的药物研发是指基于患者角度开展的药物研发、设计、实施和决策的过程，旨在高效研发更符合患者需求的有临床价值的药物。去中心化临床试验（Decentralized Clinical Trial, DCT）正是一种贯彻“以患者为中心”核心理念与指导思想的新型临床试验，为药品上市注册目的开展的药物研究活动提供了新的方案和动力。根据国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）2023 年 7 月 27 日最新发布的《以患者为中心的药物临床试验实施技术指导原则（试行）》（“《实施技术指导原则（试行）》”），DCT 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。通俗而言，开展 DCT 通常利用远程医疗以及移动或本地医疗照护的方式，在受试者居家的情况下，以远程方式开展临床试验。

DCT 的应用相比传统临床试验而言有不少优势，比如能够显著减轻受试者的负担，使受试者即使无法前往研究中心现场也能够参与临床试验；能够增加受试者的代表性，并打破传统受试者访视频次的限制，从而获得更广泛科学的数据；能够减少人为干预和数据转化的误差，从而提高临床试验质量等。但由于新型流程与技术操作的复杂性等不确定因素，DCT 的实践也会对临床试验评估标准的统一性、数据完整性、结果可比性及操作规范性等诸多方面带来挑战。

早前，DCT 已在一些欧美国家开展并获得了政策指导。早在 2011 年 6 月，美国辉瑞公司公布其开展了第一例“虚拟化临床试验”，旨在通过应用电子远程技术开展针对膀胱过度活动症患者的治疗技术的试验²。2020 年初新冠肺炎疫情的爆发对全球药物临床试验的开展带来了巨大挑战，但也因此使得采用 DCT 模式开展的临床试验得到了快速发展。为解决疫情期间在美国开展临床试验的有关问题，美国食品药品监督管理局（FDA）于 2020 年 3 月发布了《关于在 COVID-19 公共健康事件期间进行医药产品临床试验的指南》，为 DCT 中电子签名、远程监控等事项提供了规范指导。近日，美国 FDA 又发布了专门针对 DCT 实施建议的《药品、生物制品和医疗器械去中心化临床试验的指南草案》，更全面地探索了 DCT 的合规指引。此外，欧盟、加拿大、丹麦、瑞典等国家和地区也发布了 DCT 相关指引文件。

在我国，近年来行业已开始从电子知情同意、电子支付、远程随访等各方面探索 DCT 的实施。尽管 DCT 在中国落地的实践经验尚不丰富，但行业正在积极探索与推进 DCT 的发展，例如在 2022 年，上海市药学

¹ 实习生王乐怡、孙舒闻对本文的写作亦有贡献。

² 参见 *Pfizer Conducts First “Virtual” Clinical Trial Allowing Patients to Participate Regardless Of Geography*, https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer_conducts_first_virtual_clinical_trial_allowing_patients_to_participate_regardless_of_geography。

会药物临床研究专业委员会联合药物信息协会中国数字健康社区携同各方专家起草和发布了《远程智能临床试验专家共识》，为我国探索 DCT 合规建设提供了重要参考。DCT 的发展亦得到了主管部门和政策文件的支持。近年来，以北京地区为代表，《国家服务业扩大开放综合示范区和中国（北京）自由贸易试验区建设健康医疗领域工作方案（2021 年）》、《中国（北京）自由贸易试验区条例》等政策文件中明确提到了探索鼓励 DCT 试点。此外，2023 年 7 月 27 日，在经历了为期近一年的公开征求意见后，CDE 正式发布了《以患者为中心的药物临床试验设计技术指导原则（试行）》、《实施技术指导原则（试行）》和《以患者为中心的获益—风险评估技术指导原则（试行）》三份文件。其中，《实施技术指导原则（试行）》中的一系列规定为我国 DCT 合规提供了重要指引。值得注意的是，相比于此前的征求意见稿，《实施技术指导原则（试行）》更加明显地体现出监管部门对于 DCT 包容开放与审慎监管并存的态度。《实施技术指导原则（试行）》强调，新临床试验模式可以在疫情及某些特殊情况下经申办方、研究者和临床试验机构评估认为必要时开展，所采用的新方法、新模式应在试验方案中预先设定并符合 GCP 等法律法规的要求且经过伦理委员会批准，不得未经探讨其合理性、必要性和可行性而盲目追求实施新技术、新模式。

为便利 DCT 开展中法律风险的识别和控制，下文我们将基于 CDE 发布的《实施技术指导原则（试行）》规定，结合其他与临床试验密切相关的法律法规，从各主体责任、知情同意、远程医疗、药物配送、隐私和个人信息保护、安全事件处理等方面，梳理探讨在中国开展 DCT 的合规监管要点，供业界参考与讨论。

一、申办者与研究者责任

DCT 作为临床试验的一种具体开展形式，首先当然应当遵守以《药品管理法》《药品注册管理办法》《药物临床试验质量管理规范》（GCP）等为代表的一系列临床试验的基本法规与基本原则。《实施技术指导原则（试行）》中也强调了在应用该指导原则时，应同时遵循 GCP 以及国际人用药品注册技术协调会（ICH）和其他已发布的相关指导原则，并强调了临床试验的实施应严格遵循相关法律法规、GCP 和伦理等要求。因此，在开展 DCT 的过程中，与传统临床试验的开展一致，申办者和研究者等临床试验主要参与方应当严格遵守上述法律法规下各自的职责，重点关注受试者权益和安全的保护以及试验数据与结果的科学、真实、完整、可靠。

申办者作为临床试验的责任主体，应在临床试验的设计和运营层面予以全面、充分的评估，为临床试验建立良好的质量管理体系。申办者作为药品注册过程中对试验数据质量和可靠性承担法律责任的最终责任人，在开展 DCT 的过程中也应重视临床试验方案的制定、供应商的资质审核与监督管理、建立健全临床试验相关 SOP 等各个关键环节，以确保临床试验的顺利开展和药品注册的顺利推进。

研究者需对临床试验的质量及受试者权益负责，对于 DCT 开展过程中可能面临的诸多挑战，研究者应针对 DCT 建立相应的操作规范和质量管理体系，并对可能面临的各项风险做好预案，例如安全事件与医疗处理、数据传输故障等。

二、电子知情同意

知情同意是保障受试者权益的重要措施，也是受试者参与临床试验的前提条件。此前实践中，研究机构和研究者大多当面向受试者介绍和交流项目的各方面情况，并取得受试者手写签署的知情同意书。不过，伴随着 DCT 的发展，电子知情同意将实现更广泛的发展和应用。《实施技术指导原则（试行）》明确提出，应当采用受试者易于接受的知情同意、可以考虑采用电子知情的方式。

实施电子知情同意需要注意以下事项。首先是电子签名效力，根据《电子签名法》，只有满足制作数据专有性和可控制性、签名电文改动可发现性时，电子签名才会被认定可靠而与手写签名或者盖章具有同等的

法律效力。为确保电子知情同意的效力得到认可，我们建议实施电子知情同意时寻求合格的电子认证服务提供商对签名效力进行认证；其次是实施方式，电子知情同意在利用多媒体资源以受试者更易于接受的方式介绍试验信息上具有优势，但同样可能存在交流不及时、受试者沟通门槛等问题，因此《实施技术指导原则（试行）》强调，研究者应关注与受试者的实时沟通、保证其在远程条件下充分理解内容，也可以为不适应或不会使用电子知情同意的受试者安排协助或提供传统方式，避免造成受试者筛选的偏倚；此外，实施电子知情同意必须同样遵守 GCP、《个人信息保护法》等规定要求，同时适应 DCT 的特点，应当格外关注向受试者充分告知试验中采用的数字医疗技术等新技术方法的使用方式、数据采集范围和风险收益，受试者数据的访问权限和使用范围等信息。

三、远程医疗服务

药物临床试验以诊疗活动为基础，研究者和受试者之间同时也存在着医疗机构、医生和患者之间的诊疗活动关系，在 DCT 的开展过程中，研究者可能通过远程诊疗和线下随访结合等方式开展研究，因而相关远程诊疗活动亦需要遵守《互联网诊疗管理办法（试行）》《互联网医院管理办法（试行）》《互联网诊疗监管细则（试行）》等针对诊疗活动的监管规定。

远程医疗服务的监管要点包括机构资质、线上诊疗范围、诊疗质量控制等各个方面。例如，在临床试验远程医疗服务过程中，必须始终由医师本人提供诊疗服务，覆盖诊断、开方等线上诊疗活动的全环节，而不得由人工智能技术或临床协调员（CRC）等代为执行。近年来，CRC 代为履行研究者部分工作内容的违规现象，已然导致部分临床试验项目的风险增加，并引起了行业的重视和监管的注意。在 DCT 开展过程中，亦须注意医师责任的落实和 CRC 参与研究的合规性。又如，线上处方必须从严管理，处方应当由医师本人签名开具，经药师审核合格后方可生效，任何处方药品不得在处方开具前提供。

四、药物配送

伴随 DCT 的发展，临床试验用药品的配送方式将出现更加灵活转变。《实施技术指导原则（试行）》规定，可以根据用药安全性和依从性等因素考虑对部分药物采取药物直达患者（Direct to Patient, DTP）或采取 DTP 与上门访视相结合等方式。为保证受试者安全和试验质量，应当关注以下要点：

- **根据药物特点决定配送方式。**考虑是否采用 DTP 方式时，需要重点考虑药物的安全性特征、储存条件、给药条件、受试者地理位置等因素，确保药物提供与使用过程中对安全风险的控制。例如，需要静脉输注药物等需要医护人员操作的药物一般不推荐采取 DTP 方式，可口服/自行给药的药物和保质期较长且可以在常温下贮存的药物可以考虑采取 DTP 方式；
- **加强研究者和研究机构的药物管理责任。**根据 GCP，研究者和临床试验机构始终对试验用药品负有管理责任，不得因临床试验开展方式的变化而放松要求，相反应当通过委托具有适当资质的第三方药物配送机构、加强受试者培训、开展必要的上门访视、妥善指定安全性事件应对计划并密切关注受试者安全性事件、积极随访受试者用药情况、严格管控剩余药物回收情况等方式确保试验用药品的妥善使用；
- **加强药物质量的全流程控制。**遵守和参照《药品经营质量管理规范》（GSP）、《〈药品生产质量管理规范〉临床试验用药品附录》、GCP 等规范对临床试验的试验药物、对照药品的管理规定，保证药物在运输和储存过程中的质量，包括向受试者配送药物过程中的质量控制和受试者家中储存药物的质量控制，规范地回收与要求受试者返还试验剩余药物；

- **开展受试者培训。**在 DCT 中，受试者的重要性被凸显，加强受试者培训是提高药物使用安全性与依从性、保证临床试验质量的重要环节。研究者应当从药物使用方法、储存要求、安全性事件处理等各方面对受试者进行培训。同时根据试验方案要求，注意在盲法研究下对受试者进行用药指导。

五、隐私和个人信息保护

隐私和个人信息保护是近年来的监管热点，在 DCT 开展过程中，使用新技术、新方法与新模式采集、储存、处理受试者的个人信息更需要重视隐私和个人信息的保护。《实施技术指导原则（试行）》强调，在受试者招募、试验数据采集、药物配送、数据监查、受试者损伤补偿兑付等临床试验全过程，应通过合规取得知情同意、原始数据保存与追溯管理、数据去标识化处理、数据访问权限管理等方式，贯彻隐私和个人信息保护要求。

例如，DCT 的开展可能使用新兴技术与智能工具采集信息，可能引入包括数字化设备供应商等更多参与主体，因此，在获取受试者知情同意过程中，应当向受试者充分告知采用数字化技术伴随的隐私和个人信息风险，受试者试验数据和其他个人信息的使用范围与方式，是否会进行共享和二次利用，以及相应的保密范围和措施。此外，需要格外注意数据出境、敏感个人信息保护与重要数据保护等方面的特殊监管要求。

六、安全性数据监测和报告

确保 DCT 下受试者安全，必须及时监测和报告安全性数据。《实施技术指导原则（试行）》建议优先使用数字技术平台对受试者的安全性进行实时的监测与报告，例如通过受试者的手机 APP、远程访视平台或可穿戴设备，实时采集受试者安全性数据并直接传递给研究者。

为避免远程监测造成研究者评估处理数据的延迟，《实施技术指导原则（试行）》强调了安全性信息查看与处理机制的健全。研究者需要结合研究药物特点和团队资源等因素，合理安排安全性数据的查看和处理频率。此外，研究者应提前告知受试者在特定安全性事件发生时可以通过电话等方式直接联系，数据监测平台也应健全严重事件发生时对应的及时处理机制。

七、沟通与培训

《实施技术指导原则（试行）》也对研究各方的沟通与培训提出了具体要求。在开展 DCT 的过程中，由于涉及不少新技术和新模式的采用，相关实践目前还在不断地发展和探索之中，因此相较于已经较为成熟的传统临床试验模式，研究各方之间更加应注意加强沟通，从而及时解决 DCT 开展过程中的疑问或难题。

首先，申办者、研究者等主体需要加强与受试者之间的沟通，尤其是在采用远程访视等远程方式时，更应当注意与受试者及时沟通、了解受试者的需求，从而与受试者建立充分的信任关系，促进 DCT 的顺利开展。其次，申办者、研究者与合同研究组织（CRO）等主体之间也应当加强沟通，及时调整相关决策，保证 DCT 的顺利实施。最后，研究团队还应当及时与审评机构进行沟通，尤其是在采用一些新技术和新模式等相关元素时，申办者应在临床试验方案中就其必要性、科学性、可行性进行阐述，内容涉及但不限于使用目的与场景、基本信息、评估与验证数据、与传统方式的对照试验数据、风险评估及缓解措施等，并应及时就这些相关内容与审评机构沟通交流。

此外，对研究人员的培训和对受试者的培训与教育也是 DCT 顺利开展不可或缺的一环。对于使用的各种新技术和新模式等的使用方法、注意事项、潜在风险及应对处理等，申办者和研究者需要向参与试验的研究人员进行培训，从而保证试验的充分、准确和安全开展。而对受试者进行充分的教育和培训，也将有助于

受试者更加理解试验中采用的各项新技术和新模式，了解潜在的风险与处理措施，从而更好地保障受试者权益和安全，提高受试者的依从性。

八、结语

伴随远程医疗和数字化技术的发展，业界正积极探索 DCT，并日渐得到监管机构的认可和支持。DCT 有望为受试者提供更好的研究体验、拓宽受试者代表性和数据广泛性、提升临床试验质量，进而为创新药品研发提供新方案、新动力。不过，DCT 在保证受试者安全、试验数据与试验质量等方面尚且面临着挑战，在真正成为传统临床试验方式的替代方案前，仍需在主体责任落实、受试者安全风险控制、试验用药物管理、隐私和信息保护等方面多多积累经验、验证方法。

伴随着《实施技术指导原则（试行）》等文件的出台，可以看到监管部门对革新与贯彻“以患者为中心”的药物研发理念的重视，也可以看到监管部门在 DCT 监管上迈出的重要探索步伐。行业应当对《实施技术指导原则（试行）》及其他适用的监管要求予以重视，充分识别和管理 DCT 试验过程中的法律风险。我们也期待监管与行业共进，更好地推动 DCT 在中国的落地和发展。

特别声明

汉坤律师事务所编写《汉坤法律评述》的目的仅为帮助客户及时了解中国或其他相关司法管辖区法律及实务的最新动态和发展，仅供参考，不应被视为任何意义上的法律意见或法律依据。

如您对本期《汉坤法律评述》内容有任何问题或建议，请与汉坤律师事务所以下人员联系：

顾泱

电话： +86 21 6080 0505

Email: aaron.gu@hankunlaw.com