

# 中国临床试验 CRO 的发展与变革



雷翔<sup>1#</sup>, 王晓晖<sup>1#</sup>, 李静<sup>1,2</sup>, 王蓓<sup>1</sup>, 赵晨<sup>3</sup>, 喻佳洁<sup>4</sup>, 李幼平<sup>4</sup>, 吴泰相<sup>4</sup>,  
卞兆祥<sup>3</sup>, 商洪才<sup>2</sup>

1. 天津泰成耀中生物医药技术有限公司 (天津 300193)
2. 北京中医药大学东直门医院 (北京 100700)
3. 香港浸会大学中医药学院 (香港 999077)
4. 四川大学华西医院中国循证医学中心 (成都 610041)

**【摘要】** 近年中国临床试验合同研究组织 (CRO) 发展迅速, 在中国临床试验水平的提高和药物的研发中发挥了重要作用, 但 CRO 行业的发展也还存在不足。本文讨论了临床试验 CRO 发展的有利因素、存在问题和发展方向, 旨在引起政府监督管理部门和 CRO 行业的重视。

**【关键词】** 合同研究组织; 中国; 临床试验

## Development and changes of CRO of clinical trials in China

LEI Xiang<sup>1</sup>, WANG Xiaohui<sup>1</sup>, LI Jing<sup>1,2</sup>, WANG Bei<sup>1</sup>, ZHAO Chen<sup>3</sup>, YU Jiajie<sup>4</sup>, LI Youping<sup>4</sup>, WU Taixiang<sup>4</sup>,  
BIAN Zhaoxiang<sup>3</sup>, SHANG Hongcai<sup>2</sup>

1. Tianjin Taicheng Yaozhong Biomedical Technology Co., Ltd., Tianjin, 300193, P.R.China
  2. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100700, P.R.China
  3. School of Chinese Medicine, HongKong Baptist University, Hongkong, 999077, P.R.China
  4. Chinese Evidence-based Medicine Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, P.R.China
- Corresponding author: SHANG Hongcai, Email: shanghongcai@foxmail.com

**【Abstract】** In recent years, CRO has developed rapidly in China, and has played an important role in improving the level of Chinese clinical trials and drug development. However, the development of CRO industry also has problems. This paper discusses the beneficial factors of the main problems and the future direction of CRO, in attempt to attract the attention of government supervision and management departments and CRO industries.

**【Key words】** Contract research organization; China; Clinical trial

合同研究组织 (contract research organization, CRO) 是通过合同形式为制药企业和研发机构在药物研发过程中提供专业化服务的一种学术性或商业性的科研机构<sup>[1,2]</sup>。自 20 世纪 70 年代在美国兴起后, CRO 公司凭借其低成本、高效率、多服务的特点, 已发展为当前国际医药研发外包的常用模式。CRO 的服务范围覆盖了新药研发的全过程, 也涉及药物上市后的进一步研究和医疗器械的研究, 根据服务阶段不同, 可分为从事化合物研究服务与临床前研究服务的临床前 CRO 和以临床研究服务为主的临床试验 CRO 两大类。CRO 的出现促进了

全球新药研发, 但在发展过程中也存在一定问题。我国正处于从医疗大国向医疗强国转变的进程中, CRO 的发展对我国药物与医疗器械的研发尤有重要意义。本文聚焦讨论我国临床试验 CRO 的发展和变革。

## 1 我国临床试验 CRO 的发展现状

自 1996 年 MDS Pharma Service 投资设立中国首家从事药物临床研究业务的 CRO 起, 我国 CRO 行业发展已有 20 多年。随着我国医疗产业的迅速发展, 研发市场需求不断增大, 近几年我国临床试验 CRO 也进入高速发展阶段。

### 1.1 我国临床试验 CRO 发展的有利因素

**1.1.1 政策改革有益于 CRO 发展** 2003 年颁布的《药物临床试验质量管理规范》(GCP) 规定:

DOI: 10.7507/1672-2531.201804083

通信作者: 商洪才, Email: shanghongcai@foxmail.com

#共同第一作者

“申办者按国家法律、法规等有关规定，向国家食品药品监督管理总局（CFDA）递交临床试验的申请，也可委托合同研究组织执行临床试验中的某些工作和任务。”GCP 同意在获得制药企业书面委托的情况下，临床试验 CRO 企业可从事与该制药企业药品申请相关的临床研究服务，为 CRO 行业在我国发展提供了必要法规支持。

2015 年以来政府部门密集发布药品改革政策。从长远看，药品新政必将带来我国 CRO 行业市场容量扩大和竞争格局优化，主要表现在两个方面：① 提高药品质量。为落实党中央、国务院用“最严谨的标准、最严格的监管、最严厉的处罚、最严肃的问责，确保广大人民群众饮食用药安全”的要求，2015 年 7 月 CFDA 发布《关于开展药物临床试验数据自查核查工作的公告》（2015 年第 117 号），对临床试验质量提出了更严格的要求。为了保证临床试验数据真实、完整，操作过程合法、合规，医药器械企业引入第三方进行质量控制的需求更加旺盛。仿制药的质量与疗效一致性评价、中药注射剂的有效性再评价等工作开展，使对 CRO 企业服务的刚性需求激增<sup>[3]</sup>。② 优化药品器械创新环境。为了加快我国从医疗大国向医疗强国转变，促进我国药品医疗器械产业结构调整和技术创新，2015 年 8 月国务院发布《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》，2017 年 10 月中共中央办公厅、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》，CFDA 及其下属药品审评中心等相关部门密集起草制定了一系列与改革相配套的文件，从扩充临床试验资源、接受企业在境外取得的临床试验数据、优化药品医疗器械上市流程、强化知识产权保护等方面深化改革鼓励创新，提高企业的积极性，带动了 CRO 等密切相关行业的发展<sup>[4,5]</sup>。

**1.1.2 市场需求有利于 CRO 发展** 国内医药研发投入近年飞速上升。基于研发投入的持续增长和渗透率的稳步提升，CRO 企业承担越来越多研发外包服务，带动了 CRO 的高速发展。据报道，2011~2015 年我国 CRO 行业的销售额由 140 亿元上升至 379 亿元，年复合增长率达 22.04%，预测 2020 年我国 CRO 市场销售额将达 975 亿元<sup>[6,7]</sup>。市场需求旺盛的因素主要包括：① 企业愈加重视创新。2011~2015 年全球在研药品数量总体保持较高的增长率，2015 年在研数量达到 12 300 个，较 2014 年增长了 8.78%。拥有在研药品的公司逐年快速增加，提示药企对研发新药的重视程度不断增

加。目前国内制药企业虽主要以仿制药为主，但随着仿制药竞争日趋激烈及医药改革政策频出，国内医药行业洗牌加速。国内少数研发能力强的制药企业开始逐步由仿制药向仿创结合甚至创新药企业的方向发展。在行业向仿创结合或创新药方向前进的同时，整体研发投入也在不断提升。众多研发产品储备将为临床试验 CRO 的业务提供保障<sup>[8,9]</sup>。② 已上市药品的再评价逐步展开。上市后药品再评价，如西药仿制药质量和疗效一致性评价、中药二次开发和上市后再评价、中药大品种培育及中药注射剂有效性和安全性再评价等工作的推进，使临床试验 CRO 的服务需求日益增加。③ 医疗器械与仿制药市场增大。国际药品专利到期增多，仿制药临床试验市场增大，我国医疗器械市场需求不断增加，企业加大自主研发生产的力度等，都推动了临床试验的 CRO 的发展。

## 1.2 我国临床试验 CRO 存在的问题

**1.2.1 水平参差不齐，不能满足市场需求** 借助低廉的人力和材料成本、庞大的患者人群和丰富的疾病谱、医药行业的黄金发展期等优势，创造了我国 CRO 辉煌的高速发展期。目前我国从事临床试验的 CRO 数量超过 500 家。但我国 CRO 行业产业结构不合理，呈金字塔型分布，跨国 CRO 企业和个别中国本土 CRO 凭借其强大的服务能力和品牌优势位于行业金字塔的顶端；数量迅速膨胀的国内中小型 CRO 企业位于金字塔底部，相比国际巨头，其临床试验 CRO 的市场集中度较低，绝大多数企业服务内容单一，尚未形成规模化运营<sup>[10]</sup>。

据调查，目前国内临床试验领域的 CRO 在临床试验监查质量、组织实施临床研究的专业水平、对临床试验的项目运行管理及服务质量等方面均存在问题，总体专业水平不高，责任心不强，影响其对临床试验项目整体的运行管理质量，具体表现在：① 研究设计不够专业、规范；② 临床试验监查人员水平不高，对临床试验监查不到位；③ 研究机构的选择和沟通协调及受试者招募均效率不高，影响研究进度等。造成这种情况的原因可能有：① 缺乏相关资质认证，行业门槛较低；② 高水平临床试验 CRO 数量较少；③ 小规模 CRO 公司数量较多形成低价竞争，但承接项目后，在临床试验设计、临床过程管理、监控等方面能力不够。

综上，目前我国药物临床试验领域的 CRO 行业存在着较大问题，其所提供的服务质量远不能令人满意<sup>[11,12]</sup>。2015 年 7 月 22 日 CFDA 开展药物临床试验数据自查核查工作，暴露出我国临床研究领

域存在的问题,也包括临床试验 CRO 存在的问题。

**1.2.2 缺少领军人才、人员专业素质整体偏低** 临床试验 CRO 行业主要依靠专业技术人员提供服务,是轻资产知识密集型行业,人才优势是发展核心。但因我国临床试验 CRO 发展时间较短,业内具有丰富经验的资深人才有限,具体表现在:① 缺乏领军人才,企业管理型人才不足。CRO 涉及到医学、药学、法学、经济学、管理学等多个学科和领域。在其中发挥组织、协调、控制作用的管理人才必须具备多学科融合的理论基础和丰富的实践经验。对这类复合型人才的需求提高了临床试验 CRO 行业的专业人才门槛。但我国大多数创业阶段的小型 CRO 管理层尚缺乏丰富的一手经验,中层管理人员更是呈现人才荒。缺乏资深专业人员及人才梯队结构不合理成为行业进一步发展的瓶颈。② 行业整体从业人员专业素质偏低。迅速发展的 CRO 行业基层人才也面临“少”(从业者的数量少)和“低”(素质较低)的问题。

造成这种局面的原因有:① 从业人员过少:CRO 行业在国内发展时间较短,高等院校和学生对 CRO 行业的认知不够充分,择业者不足。② 入行要求低:有些 CRO 迫于经济和业务时限的压力,对从业人员不设置专业背景和经验要求,不开展必要的上岗培训及考核,导致从业人员的专业水准参差不齐。③ 因从业者不能满足需求,人才市场竞争激烈,资深人才倾向于向知名度较高、待遇较好、在业内具有较强品牌声誉的临床试验 CRO。④ 从业后培训不足:面对这种“人少,流动性大”的严峻现实,有些 CRO 公司担心培养好的人员流失,不愿意承担培训费用,而是直接在行业里招募有经验的人员,或者 CRO 公司自身的员工培训体系无法满足业务快速增长带来的人员需求<sup>[13]</sup>。

## 2 我国临床试验 CRO 的变革方向

### 2.1 人员向专业化发展

2011 年陈立章等<sup>[13]</sup>的一项对我国临床监查员的调查结果显示:监查员学历在大专以下占 4.11%,本科 50.00%,硕士及以上占 45.88%。临床监查员 89.5% 来自医学院校,如临床医学、基础医学、药学、护理、公共卫生专业,10.5% 来自生物工程、生物技术和其他专业,提示临床监查员学历层次较高、基础良好。但在进入 CRO 前,临床监查员对 CRO 和(或)临床监查员的知晓程度为 9.7%,对《药物临床试验质量管理规范》的知晓程度为 12.5%,提示医学院校教育仅限于上述传统专业的

普及性教育,缺乏 CRO 相关的培训<sup>[14]</sup>。

临床试验作为临床研究领域的新需求,面临知识化、专业化和规模化发展的挑战。基于我国临床研究队伍的现状,对临床监查员提出了更高的要求。目前企业和院校都已认识到这一问题,部分院校已经开设相关专业课程来进行职业教育,相信临床从业者的专业素质会越来越高。

国内 CRO 行业的高速发展吸引了很多在外企 CRO 工作的高级技术人员创业,随着从业经验的不断累积,CRO 行业已经涌现出一批综合素质优秀的管理者。有望使临床试验 CRO 从业者整体向专业化发展。

### 2.2 行业向规范化发展

医药行业涉及人体健康和生命安全,属于国家高度监管的行业。临床试验是确认药品的安全性和有效性最重要的研发阶段,而申办者和 CRO 是保证药物临床试验质量最主要的责任方。CFDA 作为医药行业的监管机构对临床试验 CRO 行业的发展有极重要影响。国内在 2015 年前对临床试验的监管模式仅限于对药物临床试验机构的监管,对申办者和 CRO 的监管几乎是空白。

2007 年 12 月,成立我国临床试验 CRO 经营企业的行业自律性组织“全国医药技术市场协会合同研究组织联合体(CROU)”,旨在面向医药研究机构,促进药品和医疗器械等临床前研究和临床研究的质量规范,主要工作包括:组织制定行业管理规则;推动医药研究领域贯彻执行《药物临床试验质量管理规范》及医药研究相关法律法规及国际规则;开展医药研究专业培训和国内外学术交流;加强医药研究机构的交流与协作等。

2015 年 9 月 23 日,CROU 组织国内 42 家 CRO 公司代表参加了“临床研究 CRO 加强行业规范自律座谈会”,并签署发布了《全面加强合同研究组织(CRO)规范与自律倡议书》。

2016 年 12 月发布的《药物临床试验质量管理规范(修订稿)》中指出:申办者可以将其临床试验的部分或全部工作和任务委托给 CRO,但申办者仍是临床试验数据质量和可靠性的最终责任人,应监督 CRO 承担的各项任务。CRO 应建立临床试验质量保证体系并实施质量保证和质量控制。

2017 年 4 月最高人民法院审议通过的《最高人民法院、最高人民检察院关于办理药品、医疗器械注册申请数据造假刑事案件适用法律若干问题的解释》规定:对临床试验数据造假涉及各方的处罚。政策监管的加强有助于行业规范化发展<sup>[15,16]</sup>。

2017年10月,在CRO的基础上,成立“中国医药质量管理协会临床试验合同研究组织分会”,旨在:服务新药创制,促进行业自律,制定行业规范,为我国的新药临床研究把好安全关、质量关。成立行业自律组织和加强自律意识将有助于我国临床试验CRO的规范化发展<sup>[16]</sup>。

### 2.3 业务向精细化发展

现阶段国内鲜有能提供整个临床试验业务的本土CRO,大多数CRO公司都只能对临床试验的某一个环节(如数据管理、CRC服务、统计分析、注册申报等方面)提供专业服务。随着市场需求发展,也形成了以上市后再评价、仿制药一致性评价、I期临床试验、真实世界研究等为重点服务领域的CRO。但因资金、管理等原因,形成综合性业务能力突出的CRO公司需要发展时间,业务精细化发展仅是CRO发展的一个方面。但随着行业发展,对CRO公司的要求逐步提高,大型综合能力强的CRO公司会强者更强,小型CRO公司将面临业务萎缩甚至被淘汰的局面<sup>[17]</sup>。

## 3 我国临床试验CRO的未来前景

药物临床试验,特别是新药研发临床试验,研发周期长、环节多、成本巨大。CRO因其专业性和独特资源,逐渐成为医药研发产业链的重要角色。我国近5~10年内的临床试验市场庞大,多重宏观因素利于我国CRO发展。但随着国内外环境变化,CRO公司的发展面临更大的机遇和挑战:

第一,随着行业发展及药政监管水平和对创新药临床研究要求逐步提高,临床研究质量管理标准逐渐向欧美靠拢。只有具有一定自主创新能力的CRO公司才能形成自己的竞争优势并能引领行业发展。在大数据和互联网+的背景下,CRO行业本身也将在大数据集成和信息化等方面探索新的发展和服务模式,如已出现的eCRO模式。

第二,CRO产业趋于全球化,随着我国加入国际协调会议(international conference on harmonization, ICH),外资药企与国外CRO在我国的业务均增加;国内CRO可通过加强与国外CRO合作,学习先进的运作和管理经验;国外CRO也可以为本土CRO的发展提供更多的人才,但同时必然与国内CRO形成有力竞争。

第三,纵观全球医药CRO公司的发展轨迹,均

经历了规模从小到大、数量从分散到集中、从业人员水平从低到高的变化过程。CRO行业的整合已是业界不争的事实,通过并购做强做大,提高综合竞争力是CRO巨头们发展的重要手段。CRO巨头ICON、PARAXEL、PRA、Quintiles、PPD等近年都在积极通过并购拓展原有业务范围和扩大业务覆盖区域,进而提高公司的综合竞争力。在发展潮流中,各CRO公司应发挥各自的专业特色,创造自己的品牌,实现企业自身的发展壮大并争取跻身国际CRO企业行列。

### 参考文献

- 1 黄霞. 中国式CRO的发展之路. 中国科技投资, 2012, (12): 35-38.
- 2 蔡旺春, 肖力军. 中印医药研发外包产业比较分析. 卫生经济研究, 2013, (12): 22-24.
- 3 国家食品药品监督管理总局关于开展药物临床试验数据自查核查工作的公告(2015年第117号). Available at: <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/124800.html>.
- 4 国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见. Available at: <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0056/126821.html>.
- 5 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. Available at: [http://www.gov.cn/xinwen/2017-10/08/content\\_5230105.htm](http://www.gov.cn/xinwen/2017-10/08/content_5230105.htm).
- 6 米内网. Available at: [http://www.menet.com.cn/info/201708/201708090926422642\\_135627.shtml](http://www.menet.com.cn/info/201708/201708090926422642_135627.shtml).
- 7 CRO行业深度研究报告: 风口已至, 大浪淘沙. Available at: <http://www.iyiou.com/p/58066>.
- 8 闫庆松. 确定性的全球研发趋势. 医药经济报, 2015-07-08.
- 9 张蓝飞. 临床试验规范性升级 新药CRO谋战略转型. 医药经济报, 2017-03-20.
- 10 李睿, 唐旭东, 陆芳, 等. 中药临床研究 ARO-CRO 项目管理运行模式探讨. 中国新药杂志, 2016, 25(7): 775-778, 786.
- 11 权菊香, 赵敏, 单爱莲. 合同研究组织在临床试验中的作用与存在的问题. 中国临床药理学杂志, 2010, 26(7): 549-551.
- 12 孙建. 医药CRO专题报告—蓝海市场, 强者恒强. 药学进展, 2016, 40(2): 106-117.
- 13 陈立章, 鲁菁. 启动临床监察员职业教育的初步构想. 现代大学教育, 2011, (6): 77-80.
- 14 彭朋, 元唯安, 胡慧慧, 等. 《国家食品药品监督管理总局关于发布药物临床试验数据现场核查要点的公告》解读. 中国新药杂志, 2016, 25(7): 771-774.
- 15 王方敏, 高敏洁, 吴浩, 等. 药物临床试验中申办者和CRO的监管模式研究. 上海食品药品监管情报研究, 2014, (1): 26-36.
- 16 白毅. 42家公司发起CRO规范与自律倡议. 中国医药报, 2015-10-20.
- 17 熊蔚霞, 江卫玲, 张宏声, 等. 中国中小型药物临床试验合同研究组织企业面临的挑战和机遇. 世界临床药物, 2015, 36(10): 715-718.

收稿日期: 2018-04-17 修回日期: 2018-05-07

本文编辑: 熊鹰