# GCP 平台建设,是机遇也是挑战

■本报记者 李惠钰

从 2015 年开始，国内医药政策开始发生颠覆性变革,这股风暴一直刮到了 2017 年。国家药监局、卫计委陆续出台一系列政策法规,优先审评、简化审批程序、快速进入医保等政策的推行,加速了创新药在我国的上市速度。

1 月 20 日,健康报社与相关医学科技机构联手举办的 2018 年中国卫生与健康科技创新发展高峰论坛在京举行。重大新药创制科技重大专项技术副总师、中国工程院院士陈志南在会上表示,到 2020 年,我国将突破 10~15 项重大核心关键技术,初步建立国家药物创新体系;到 2025 年,10~15 个我国自主产权新药通过美国食品药品管理局(FDA)或欧盟认证和世界卫生组织(WHO)预认证,进入国际市场。

目前,政策的支持、资本的青睐、企业的努力,都在推动我国新药研发的进展,这也对我国临床科研水平提出了更高的要求。重大新药创制科技重大专项技术总师、中国工程院院士桑国卫表示,临床实验在整个新药研发中起到最为关键和重要的作用,目前亟须推动我国药品临床试验管理规范(GCP)示范平台建设,提升我国药物临床实验的整体水平。

我国将推动一大批企业实现药品质量标准体系与国际接轨。　图片来源:百度图片

## 国际化助推药物研发创新

中国曾被长期排除在 ICH（人用药品注册技术要求国际协调会议)成员之外,因为我国认可的药物政策法规很大程度上是遵照 WHO 的标准,而 WHO 被认为是全球最低标准,ICH 则是发达国家的最低标准。但就在 2017 年 6 月 19 日，中国国家食药总局(CFDA)正式成为 ICH 正式成员,这也意味着中国的药品监管体系已真正融入国际社会认可的监管体系中。

ICH 是由美国、日本和欧盟三方的政府药品注册部门和制药行业在 1990 年发起的,主要目的是协调全球药品监管系统标准化——类似 WTO 在各国贸易中扮演的角色。国家食药总局国际合作司司长袁林表示,CFDA 加入 ICH 将更好地加强国际交流和合作,助力我国药品审评审批制度改革,推动药物研发创新。

利好政策下,陈志南表示,2020 年,我国将推动一大批企业实现药品质量标准体系与国际接轨,研制并推动 10~20 个化学药及高端制剂、3~5 个新中药、3~5 个新生物技术药及其伴随诊断试剂在欧美完成药品注册,2020 年前国际专利到期重磅药物 90%以上实现仿制;2025 年,通过 WHO、ICH 等国际组织,我国将更多地参与主导国际生物技术药物、化学药物、中药国际标准制定,发展针对重大疾病及某些重要罕见病的化学药物、中药和生物技术药物新产品，实现 30~35 个创新药物产业化,进一步加强国家药物创新体系的国际竞争力,推进我国医药国际化发展。

在重点产品方面,陈志南表示,要发展新型化学药物,研制并推动 10~20 个小分子药物及其高端制剂,包括靶向抗肿瘤药物、抗肿瘤小分子免疫药物、心脑血管及神经系统退行性疾病药物、代谢性疾病药物、原创天然药物及抗耐药菌药物;自主研发 25~35 个创新生物药物,其中 10~15 个位原创新药,包括新靶点、新表位、新功能抗体药物,新型疫苗,重组蛋白药物，免疫细胞治疗制剂以及干细胞及衍生产品。我国还将开发中医优势病种的创新中药,构建中成药及其原料的生产全流程标准体系,研发 10~20 个中医治疗优势病种,推动中药制药行业技术升级和智能制造。

另外,“十三五”目标就是建立获得国际认可、符合国际新药研究规范的新药临床评价研究技术平台,成为国际或国家进行新药临床评价的基地。桑国卫表示,“十三五”对临床试验平台也提出了新要求，特别是在国际化上,要求平台整体研究水平达到国际规范要求,所获数据及数据管理实现与发达国家双边或多边互认。而国际化带来的巨大机遇也成为临床试验新的历史条件,如何把握机遇,应对挑战,是当前需要应对的首要问题。

## 临床实验要有科学基础

“临床实验在整个新药研发中起着最最关键、最最重要的作用,比较临床前、临床中和上市以后的四期临床,一期、二期、三期临床实验持续时间一般需要 6~7 年,成本占比在 65%以上,耗时最长,成本最高。”桑国卫说。

但是，我国临床试验仍然存在很多问题,从 2015~2017 年 CFDA 核查中心所做的工作和总结分析来看，我们国家新药临床实验的质量意识还有待加强。桑国卫表示,在临床试验过程记录及临床检查、化验等数据溯源,方案违背,试验用药品管理过程与记录,安全性记录、报告,生物样本检测试验过程、记录及分析测试图谱溯源方面都存在问题。

“用老百姓的话说,GCP 就是要写明你要做什么? 你做了哪些? 有没有把做过的都记录下来？”桑国卫说,“GCP 基本是质量管理体系,包括临床医学、临床运行、数据的科学、药品的安全、监督管理等,这对监管部门也提出了很高的要求，无论是 ICH 还是 WHO 都提出了 GCP，监督管理无论是生物药还是化学药都必须有科学的基础。”

目前，国际上生物制品的发展速度非常快,全世界十个占有市场最大的药物中,七个是生物制品,生物制品和临床实验也越来越重要。桑国卫表示,对于生物制品的临床研发,思路遵从一般药物临床研究规律,靶向药物 / 免疫治疗药物的开发则在经典研究模式基础上有所改变。

“生物制品的免疫毒性、免疫源性的评价一定要贯穿在生物制品的全生命周期,而这些不良反应的发生跟我们化学药的不良反应的发生靶点、发生的情况、处理的原则完全不一样。所以要依据产品的自身特点制订临床研究计划,具体问题具体分析。”桑国卫说。

在新的国际化历史机遇下，桑国卫表示,临床试验的相关方需要共同协作,从不同的疾病领域、不同的专业建成优秀的 GCP 单位、医疗机构、科研院所及第三方监督单位,要高度重视建设 GCP 机构的执业诚信体系。“诚信体系没有了，所有的东西都没了，根本谈不上 GCP 的问题。”

另外,桑国卫建议,要建立符合国际要求的临床试验伦理审查原则与伦理委员会,包括区域伦理委员会,修订跟撰写符合国际要求的 GCP 指导原则，全面推动基于大数据技术的质量管理体系，逐步建立符合 CDISC 数据交换的标准,如国际医学用语标准、药品名称标准、医疗信息数据交换标准,建立面向临床研究的数据库。

## 药物临床实验设计发生变革

在精准医疗的当下,临床实验设计也发生了较大的变革。

精准医学临床试验分为“篮式”研究和“伞式”研究,“篮式”研究就是将某种靶点明确的药物视为一个篮子,然后将带有相同靶基因的不同癌症放进一个篮子里进行,“篮式”研究的本质就是一种药物应对不同的肿瘤,使带有相同靶点的不同肿瘤患者使用一种靶向药物治疗,实现肿瘤异病同治。

而“伞式”研究就是把具有不同驱动基因的肺癌,如 KRAS、EGFR、ALK 聚拢在同一把雨伞之下,这把大伞就是将不同的靶点检测在同一时间里完成,然后根据不同的靶基因分配不同的精准靶药物。

桑国卫表示,“伞式”试验的最大优势在于将非常少见的突变事件集中起来,变少见事件为“常见”事件,这无论对加速少见疾病的临床试验还是对于某一个个体获得精准治疗的机会,都具有特别的意义。

“过去的药物研发通过对发明的新药进行临床试验,筛选出获益人群,而现在是通过患者的生物学、基因学差异来选择相应的靶向药物进行试验入组。”桑国卫说,这两者的“颠倒”是药物临床研究领域的重要变革。

桑国卫表示,过去临床研究强调关注药物的药代动力学、疗效及不良反应,而现在的临床研究更加关注预测生存、各个研究终点以及各种分子标记物,这两大改变可望使临床试验的成功率大大提高。

## 前沿点击

# 移动产品行业势能依然强劲

NextWorld2017 新生态未来峰会召开

**本报讯（见习记者赵利利)**1 月 18 日,由七麦数据、清科集团、品途集团、知群公司联合主办,投资界、亿邦动力、野马财经、中关村创业会客厅协办的 NextWorld2017 新生态未来峰会在京举行,逾千人与会。

“人工智能技术激发了传统行业创新,泛娱乐需求和市场带动了新机会，小程序等产品形态创造了新场景。”七麦科技联合创始人兼 CEO 徐欢在会上对当前科技创投市场图景的概述得到了从业人员的认同。在她看来，尽管经过 2015 年的狂热和 2016 年的寒冬之后,资本趋于理智,但这不妨碍 2017 年成为科技互联网充满生机的一年,移动产品的行业势能依然强劲。

《2017 年度最具实力 App 榜单 Top300》《2017 年度最具实力小程序榜单 Top100》及《2017 年度最具实力公众号榜单 Top100》三大移动产品年度榜单的发布是大会亮点。纵观上榜 App、小程序、公众号名单,一些基本特征可见端倪。排名前三百的实力移动应用可谓巨头林立，黑马频现；实力公众号 TOP100 名单中,内容电商快速崛起,情感类公众号成为热门类型；实力小程序前 100 位中,零售工具表现出野蛮生长的态势,其中,坐标一线城市的小程序更具发展优势。

徐欢表示,2017 年度最具实力 App 榜单较 2016 年来看,BAT 旗下产品依旧占据大部分顶部位置。值得一提的是,2017 年榜单巨头迎来了从 BAT 到 BATT 的转变——今日头条过去一年的表现堪称亮眼。

除了老面孔,2017 年也不乏一批“黑马”App 杀出重围,摄影摄像、短视频领域风头正劲;而凭借线上线下良好融合,诸如口碑、盒马生鲜、每日优鲜等一批 OMO 模式产品给用户留下了深刻印象。

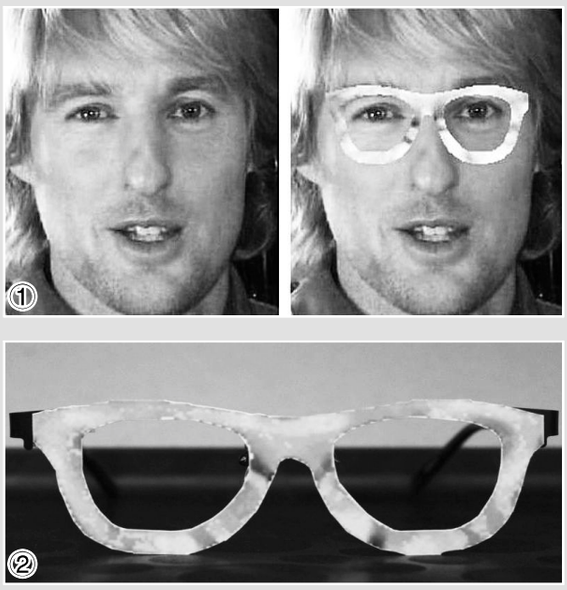
手游行业,《王者荣耀》以畅销榜霸榜 357 天的成绩造就现象级手游神话，一举斩获 2017 年度 App 实力榜首;引起全民狂热的“吃鸡”类手游成为另一大游戏关键词;《恋与制作人》则抢占女性手游市场空缺,年底逆袭。

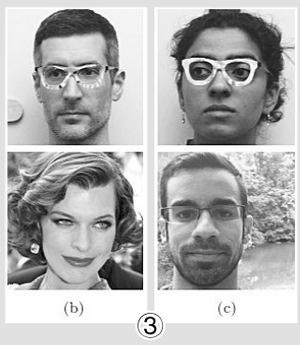
在 TOP100 公众号榜单中，情感文化类和女性类(女性穿搭、美妆、母婴等)公众号所占比重分别超过 1/3 和 1/4,情感、女性类公众号的影响力越来越不容小觑。另外,过半公众号关联小程序,其中 1/4 小程序为零售类，通过内容输出价值观，为用户营造消费场景,内容电商快速崛起。

2017 年被称为小程序元年，新产品形态为创业者提供了新的机会，也诞生了大量优秀的小程序。截至 2018 年 1 月，上线小程序数量超过 58 万，整体 DAU（日活跃用户数量）为 1.7 亿。在年度实力小程序 TOP100 榜单中,工具、零售类的表现可圈可点。

“此次小程序 TOP100 中，虽然娱乐出行类小程序所占比重不多,但‘二更视频’‘头脑王者’‘摩拜单车’的热度并不逊色于其他类别小程序。随着微信开放小游戏类目,必定会吸引更多游戏开发厂商进来。”徐欢说。

## 酷技术






①②能欺骗人脸识别系统的眼镜

③一名男性在佩戴后被识别成了女演员米拉·乔沃维奇,而他的女同事则成功扮演了一个中东男人。

图片来源:卡内基梅隆大学

# 反面部识别眼镜:戴上它,你就是另一个人!

为了评估和改进人工智能(AI)的识别能力,研究人员会设计一些“对抗性”图像,它们主要被用来欺骗机器视觉系统。麻省理工大学的一项研究用算法生成 “对抗性”图像并将其附加到了 3D 打印模型上,之后用这些模型去骗谷歌的图像分类 AI。测试的结果有多夸张呢? 3D 打印的乌龟玩具被认成了步枪,AI 眼中的棒球竟然是一杯浓缩咖啡。

AI 对 3D 物品的错认足以引起我们对诸如自动驾驶、智能监控等系统的担忧,因为这些都很依赖 AI 的图像识别能力。而如果当下正受追捧的人脸识别技术也被“对抗性”图像攻破，那么我们日常生活中类似刷脸支付、刷脸过检等行为岂不是存在着巨大的安全风险? 新的研究证明,这份担心非常有必要。因为现在,能欺骗人脸识别系统的眼镜已经出现了。

这副反面部识别眼镜由美国卡耐基梅隆大学和北卡罗来纳大学的研究人员合作开发,一共有五种。使用者戴上眼镜后能够成功骗过面部识别系统的“眼睛”。研究人员兼联合开发者马哈茂德·谢里夫在接受采访时说，眼镜被设计用来误导基于神经网络学习的面部识别系统，它成功骗过 Face++ 的概率为 90%。Face++ 是一款专注人脸检测、分析和识别的软件。

该面部识别软件的神经网络是基于对人脸像素颜色的分析来猜测一个人的身份的,被测者脸上任何轻微的变化都会影响到整个识别系统。

谢里夫表示,他们通过优化算法找到了可以躲过系统识别的眼镜颜色,并且保证颜色可以平滑过渡(类似于自然图像)。这些图案会扰乱面部识别系统的感知，影响 AI 读取它们的准确性。

研究人员透露,这种眼镜可以由用户自行打印出来。　（赵利利编辑整理）

# 规范检验结果自动审核 人工智能推进实验室信息化管理发展

■薛坤

检验项目的自动审核是人工智能在检验医学领域的重大应用和发展,是实验室管理信息化、智能化建设中的重要组成部分。通过把人工审核的经验总结转化为人工智能的审核规则,自动审核帮助检验科高效处理海量检测数据,是对实验室检测能力的有效补充,同时通过统一审核标准,推动检验报告向规范化持续迈进。

日前,在由复旦大学附属中山医院检验科主办的“2017 临床检验项目结果自动审核研讨会”上，复旦大学附属中山医院检验科主任潘柏申、副主任郭玮、检验科生化免疫组副组长朱晶,广东省中医院检验医学部主任黄宪章教授及苏州大学附属第二医院检验科生化组组长杨勇与近 200 名检验专家一起分享和探讨了检验项目结果自动审核的临床应用与实践经验。

潘柏申指出:“自动审核是提升实验室检测质量与检测效率非常重要的手段，如何规范应用自动审核系统是实现实验室高效管理的关键。检验报告的自动审核已是大势所趋,检验界同仁们应积极迎接大数据、智能化信息管理时代的来临。”

## 建立和规范自动审核系统 实现实验室高效管理

根据美国病理学家协会(CAP)的定义,仪器界面产生的患者结果传输至实验室信息系统，与实验室预设的条件比对的过程称为自动审核。如果结果落在设定的条件范围内,这些结果无须其他处理,即可自动转化为检验报告;反之，则在报告之前需要实验室工作人员进一步审核。美国临床和实验室标准协会(CLSI)发表的 AUTO10-A 指南对自动审核的规则设计、管理及算法验证方面提出了具体要求，强调数据的完整性、算法及软件的及时更新,并要求对自动审核结果定期进行再验证。

目前,我国实验室大多参照国际标准化组织(ISO)发布的 ISO 15189 标准,要求自动审核做到文件化、规范化、确认及验证、急停措施、标本性状、历史数据、仪器报警、限值管理、人工复核和结果标识。其中,文件化是检验结果自动审核的核心要求，必须遵循 6 项标准:规定自动选择和报告的标准，该标准应经批准、易于获取并可被员工理解,其中需考虑的事项包括与患者历史数据比较有变化时需复核的结果,以及需要实验室人员进行干预的结果,如不可能、不合理的结果或危急值;在使用前应确认该标准可以正确应用,并对可能影响功能的系统变化进行验证;有过程提示存在可能改变检验结果的样品干扰(如溶血、黄疸、脂血)；有过程将分析警示信息从仪器导入自动选择和报告标准中;在发报告前复核时,应可识别选择出的可自动报告结果,并包括选择的日期和时间;有过程可快速暂停自动选择和报告功能。

黄宪章指出:“获得实验室认可是检验科对质量的承诺，自动审核的建立也必须符合实验室认可的相关规则和条款。规范化的自动审核需要在判断条件、验证分析、过程控制和应急措施这四个方面满足国际标准或指南的规范条例要求。”

2012 年起,复旦大学附属中山医院检验科正式使用自动审核系统,实现分析仪器、中间体软件与院内 LIS 的数据连接。目前,每天有 50% 的生化检验报告通过自动审核确认，极大地提升了审核人员的工作效率。郭玮强调:“自动审核的优势不仅在于减少人工审核环节的工作量,缩短标本周转时间(TAT),更有意义的是可以将报告审核工作做到规范化、标准化。不过,值得注意的是，自动审核目前仅能部分取代人工审核。实验室本身的医学水平、自动化水平、实验室信息技术水平决定了其自动审核的完善程度。”

## 持续完善和优化审核规则 推动国内自动审核标准化

2017 年 3 月,由复旦大学附属中山医院检验科牵头,联合全国 12 个省、市共 19 家三甲综合性医院的临床检验科,组成“临床生化结果自动审核工作组”,旨在通过多中心、大数据的验证，共同制定一套可应用于广大临床实验室的生化项目自动审核规则。

作为“工作组”负责人,朱晶介绍:“我国自动审核的应用只有不到 10 年的时间,主要集中在大型医院。由于缺少经验及相关基础规则的研究,普及率较低。通过工作组各个实验室共同努力,探索出一套通用的可落地的自动审核的实施流程,制定了统一平台的通用生化检验项目自动审核规则,以推动自动审核功能在国内的普及应用。”

“工作组”使用了罗氏诊断自动审核规则模拟验证平台,支持自定义项目审核范围、项目间关联关系、差值校验(Delta Check)与一致性规则，并能结合历史数据给出模拟验证的通过率报告;此外,平台通过人机比对与回顾验证,支持统计学分析,帮助调整审核规则。近 5 万例样本、200 万例检验报告经过多轮历史数据验证、人机对比优化再验证,最终达成 33 个常规生化项目自动审核规则的共识。

“工作实践是检验自动审核报告规则的唯一标准,规则是在实际工作中积累出来的,一定是一个持续改进的过程。因此,定期抽查很有必要。”杨勇指出,“自动审核系统离不开软硬件的相互配合,医护、患者、标本、仪器、检验人员都是主要影响因素，需要围绕这几个方面不断改善细节，建立适合实验室自身情况的自动审核系统。”

随着临床经验的不断积累与检验大数据的深度挖掘，检验项目结果自动审核的规则将得到持续优化，并在临床实验室工作中扮演更为重要的角色,进一步推动实验室信息化管理发展。