

药物临床研究阶段申办者和生产场地变更研究一：

## 日本药物临床试验及临床试验期间变更管理要求对我国完善监管体系的启示

吴正宇<sup>1</sup>, 连志荣<sup>2</sup>, 王宏扬<sup>2</sup>, 李圆圆<sup>3</sup>, 张小勇<sup>4</sup>, 杨建红<sup>5\*</sup> [1. 诺和诺德(上海)医药贸易有限公司, 上海 200131; 2. 阿斯利康全球研发中国中心, 北京 100176; 3. 再鼎医药(上海)有限公司, 北京 100022; 4. 沈阳药科大学亦弘商学院, 北京 100055; 5. 国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100076]

**摘要** 目的：研究日本药物临床研究期间变更管理的法规监管要求和实施情况，并与我国当前相关监管法规建设和实施现状进行比较，为完善我国药物临床研究期间申办者和生产场地变更管理的监管体系提供参考。方法：对日本临床研究期间申办者和生产场地变更的监管法规进行系统的梳理研究，结合我国临床研究期间变更管理情况提出建议。结果与结论：日本允许临床试验申办者和临床试验药物生产场地分属境内、外的临床试验注册申请及变更申请。日本监管体系中“履职负责的境内代理人制度、全面高效的咨询服务、全程全球的监管检查”等监管措施，对我国有参考价值。

**关键词**：临床试验；变更管理；申办者变更；生产场地变更；药品监管

中图分类号：R95 文献标识码：A 文章编号：1002-7777(2024)05-0491-008

doi:10.16153/j.1002-7777.2024.05.001

### Research I on the Changes of Sponsors and Production Sites during the Clinical Research Phase of Drugs: The Enlightenment of Japanese Requirements for Drug Clinical Trials and Change Management during Clinical Trials on Improving China's Regulatory System

Wu Zhengyu<sup>1</sup>, Lian Zhirong<sup>2</sup>, Wang Hongyang<sup>2</sup>, Li Yuanyuan<sup>3</sup>, Zhang Xiaoyong<sup>4</sup>, Yang Jianhong<sup>5\*</sup> [1. Novo Nordisk (Shanghai) Pharmaceutical Trading Co., Ltd., Shanghai 200131, China; 2. AstraZeneca Global Research and Development China Center, Beijing 100176, China; 3. Zai Lab (Shanghai) Co., Ltd., Beijing 100022, China; 4. Yeehong Business School, Shenyang Pharmaceutical University, Beijing 100055, China; 5. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China]

**Abstract Objective:** To study the regulatory requirements and implementation of the change management during the clinical research of drugs in Japan, and compare it with the current construction and implementation status of relevant regulatory regulations in China, in order to provide reference for improving the regulatory

基金项目：中国药品监督管理局研究会委托亦弘商学院开展的“我国临床研究阶段申办者和生产场地变更研究”课题（编号 2021-Y-Y-22）

作者简介：吴正宇 Tel: 13910280512; E-mail: zgyw@novonordisk.com

通信作者：杨建红 E-mail: yangjianhong@yeehongedu.cn

system of the change management of sponsors and production sites during the clinical research of drugs in China.

**Methods:** A systematic review and study of regulatory regulations on the change of sponsors and production sites during the clinical research in Japan was conducted. Suggestions were provided based on the current situation of change management during the clinical research in China. **Results and Conclusion:** In Japan, the clinical trial sponsors and clinical trial drug production sites are allowed to apply for registration and change of clinical trials both domestically and internationally. The regulatory measures in the Japanese regulatory system are of reference value to China, such as "domestic agent system for fulfilling responsibilities and obligations, comprehensive and efficient advisory services, and worldwide regulatory inspections covering the whole process".

**Keywords:** clinical trial; change management; sponsor change; production site change; drug administration

随着全球药物创新研发模式的发展,无论是跨国大型制药厂商还是国内创新研发机构,都将中国参与全球同步开发/同步注册作为创新开发的重要战略布局,以充分利用全球资源、提高开发效率并降低开发风险。随之而来的,是临床试验申办者和生产场地的“跨境”及“跨境变更”需求更加迫切。然而,当前我国对临床试验申办者、临床试验药物生产场地的监管要求与ICH主要国家/地区仍有差异,主要表现在不接受申办者和生产场地分属境内、外的临床试验注册申请及变更申请,对境内与境外申办者、境内与境外生产场地的监管措施和力度存在差异,临床试验申办者的履职责任的主体责任落实尚需持续探索等。

本文研究了日本药物临床试验及临床试验期间有关变更的相关法规要求和实施情况,为我国完善临床试验及临床试验期间变更的监管体系提供参考。

## 1 日本药物临床试验的监管体系

### 1.1 日本药物临床试验相关的法律法规体系

日本的药政监管法规体系,按照批准机构和效力分为法律、政令或法令、省令或告示,以及相关的规范性文件和技术要求。

#### 1.1.1 法律

由国会批准通过的称为法律。作为日本药品监管体系基础的法律为《关于确保药品、医疗器械等的质量、有效性及安全性等的法律》,旧简称为《药事法》<sup>[1]</sup>,而在该法管辖之外的(即不以药品注册/上市许可为目的)在人体开展的药物和医疗器械的有效性或安全性研究则遵从《临床药理学法》<sup>[2]</sup>。

#### 1.1.2 政令或法令

由政府内阁批准通过的称为政令或法令。例如《制定药事法施行日期的政令》《关于药品、医疗器械等的质量、有效性及安全性的确保等的法律实施令》<sup>[3]</sup>、《关于药品、医疗器械等的质量、有效性及安全性的确保等的法律相关手续费令》<sup>[4]</sup>、《规定与药品、医疗设备等的质量、有效性以及安全性的确保等有关的法律第十四条之三第一项的药品等的政令》<sup>[5]</sup>、《药品等行政评价及监视委员会令》<sup>[6]</sup>等。

#### 1.1.3 省令或告示

由厚生劳动省(厚生労働省, Ministry of Health, Labor, and Welfare, MHLW)的行政长官即厚生劳动大臣批准通过的法规文件称为省令或告示。该层级文件相当于我国的部门规章。主要的省令包括各质量管理规范,如药物非临床研究质量管理规范(Good Laboratory Practice, GLP)、药品生产质量管理规范(Good Manufacturing Practice of Medical Products, GMP)、药物临床试验质量管理规范(Good Clinical Practice, GCP)及其相关规定, MHLW发布的告示主要包括涉及国立传染病研究所、国立药品食品卫生研究所的委托和交付规程,指定管控的药品有效成分、生物原料等相关规范等。

#### 1.1.4 相关的规范性文件和技术要求

厚生劳动省发布的行政规范性文件,例如各质量管理规范的细化实施规范、基本考虑和指导原则等;独立行政法人药品医疗器械综合机构(独立行政法人医薬品医療機器総合機構, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)发布的行政规范性文件和技术要求,例如药品注册相关行政程序和要求、药品研制生产相关

指导原则等。

## 1.2 日本药物临床试验监管的组织机构

日本负责药品研制的监管机构为MHLW和PMDA。MHLW隶属日本中央省厅，负责药品、医疗器械、化妆品和食品的监管，是日本药品监管最高权力机构。在药物临床试验方面，MHLW负责制定和发布相关法律法规，但不负责具体的行政和技术评价及监管；药品临床试验计划报告以及临床试验期间不良反应报告的审评和检查等监管事务则由PMDA负责。

PMDA是根据2002年修订的《关于确保药品、医疗器械等的质量、有效性及安全性等的法律》、日本国会议事决定的《特殊法人等整理合理化计划》<sup>[7]</sup>，整合了国立药品食品卫生研究所药品医疗器械审评中心（国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター）、药品副作用受害救济、研究振兴调查机构（医薬品副作用被害救济・研究振興調査機構）和日本医疗器械促进协会（財団法人医療機器センター）的部分服务，于2004年4月1日成立。PMDA受MHLW管辖，其职责包括药品和医疗器械的健康受害救济事务、上市后安全性监管（安全对策）事务以及许可审查事务，其中药物临床试验方面的监管属于许可审查事务的一部分。PMDA对药物临床试验的监管职能大致相当于我国国家药品监督管理局药品审评中心、药品审核查验中心、药品不良反应监测中心相应职能的复合，负责提供药物临床试验相关咨询、受理和调查临床试验相关报告包括临床试验计划报告、临床试验中止报告、临床试验结束报告、临床试验计划变更报告，以及临床试验过程中的副作用、不良反应（副作用·不具合）等报告，并开展相应的检查。

## 1.3 日本对药物临床试验的风险管控

### 1.3.1 境外申办者指定境内管理人

无论临床试验申办者（治験依頼者）是否将部分工作委托给合同研究组织等第三方机构，申办者始终是临床试验的责任人。临床试验申办者既可以是日本境内企业，也可以是日本境外企业。但根据日本GCP省令<sup>[8]</sup>，若在日本开展临床试验的国外申办者的法定代理人无日本境内联系地址，则需指定其在本国国内的临床试验国内管理人（治験国内

管理人）。

临床试验国内管理人承担申办者在日本境内开展临床试验的相关事务并接受相应监管。例如负责按照临床试验的申办标准在日本国内办理与临床试验申办有关的一切手续，提交临床试验注册等工作，保存临床试验药物的生产和稳定性等质量相关记录及试验相关记录；当日本药监部门认为有必要防止临床试验药物引起的卫生危害发生或扩大，而向临床试验国内管理人下达取消试验申办或其他必要的变更指示时，临床试验国内管理人应遵照指示执行。

### 1.3.2 PMDA提供药品研制全程的咨询

PMDA提供覆盖药品研制全程的咨询服务，在药物临床试验阶段，PMDA的审评人员在注册申请前即可对申请人拟提交的各项申请资料及试验数据进行审查，提前发现并解决关键开发阶段所存在的问题。PMDA的咨询服务涵盖了药品开发上市的方方面面。

此外，PMDA总部（东京）、PMDA关西支部（大阪）、PMDA战略咨询合作中心（神户）均可提供监管科学方面的综合性及战略性问题的咨询服务，以确保咨询资源能够满足问询需求。PMDA有效的咨询服务，是降低企业的创新风险、缩短审评时间、提高申请成功率、事前管控临床试验风险的重要手段<sup>[9]</sup>。

### 1.3.3 PMDA开展药品全生命周期的检查

日本的药品审评工作和检查工作都由PMDA负责，有利于审评事务和检查事务之间的协作和分享。PMDA检查事务包括可靠性保证事务<sup>[10]</sup>[GLP、GCP、上市后研究质量管理规范（Good Post-marketing Study Practice, GPSP）等]和符合性检查事务<sup>[11]</sup>[GMP，以及再生医疗等制品制造管理和质量管理规范（Good Gene, Cellular, and Tissue-based Products Manufacturing Practice, GCTP）（针对基因、细胞、组织产品等在日本统称为“再生医疗等制品”）等]，是覆盖药品开发、生产和上市的全程监管措施。

如图1所示，尽管这些监管措施后置和集中于上市申请-上市许可-上市销售阶段，但它们也是管控临床试验风险的有力保障。

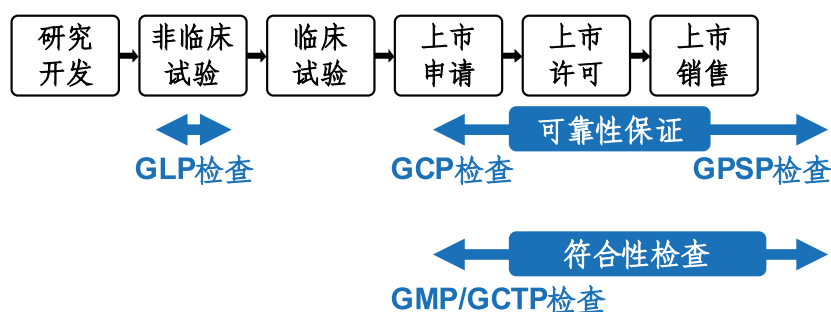


图1 药品全生命周期中的PMDA可靠性保证和符合性检查

### 1.3.4 申办者对受试者的补偿和赔偿

根据日本GCP省令<sup>[8]</sup>,无论申办者或研究者在药物临床试验过程中有无过错,都要适当补偿健康受损受试者的损失。补偿包括医疗费(受试者同意后可将今后可能发生的医疗费予以一次性付清)、医疗补助金(如发生需住院治疗的健康损害)、补偿金(以健康人为试验对象的临床试验,或者患者没有治疗获益的临床试验)。

若因第三方过失造成受试者健康损害,则申办者应先对受试者进行补偿,之后可向第三方追偿。受试者不承担证明其参加的临床试验与其健康损害的因果关系的举证责任。

申办者有责任事先购买保险以补偿受试者的健康损害,需要特别指出的是,尽管日本已建立和实施了上市后药品不良反应受害救济制度,但使用已批准上市的药品开展临床试验的,不能以上市后药品不良反应受害救济制度补偿受试者的健康损害,申办者仍应采取购买保险等必要措施<sup>[12]</sup>。

### 1.3.5 伦理委员会对临床试验的监督

日本GCP省令及ICH E6指导原则、《关于确保药品、医疗器械等的质量、有效性及安全性等的法律》<sup>[1]</sup>、《以人为对象的生命科学/医学研究相关伦理指南》<sup>[13]</sup>、《临床研究法》<sup>[2]</sup>等构成了日本临床研究伦理监管的立法基础。《关于确保药品、医疗器械等的质量、有效性及安全性等的法律》规定的药品注册相关药物临床试验涉及的伦理委员会即机构审查委员会(治験審査委員会),不是临床试验机构的附属咨询部门,而是具有独立立场的审查机构。并且PMDA要求机构审查委员会向PMDA进行登记<sup>[14]</sup>,以确保相关信息易于被临床试验利益相关方获取并向公众公开。

## 2 日本的药物临床试验及其变更的监管

### 2.1 PMDA对药物临床试验的监管

药物临床试验申办者有向监管部门申报人体临床试验计划及副作用、不良反应等信息的义务。新有效成分、新给药途径、新适应症、新剂型及新剂量、新医用复方制剂、类似处方方制剂、生物制品以及基因重组技术生产药物的临床试验,申办者需向PMDA提交药物临床试验计划报告书以及试验中的副作用、不良反应等的报告书。PMDA对临床试验的行政和技术评价称为调查(日语“调查”),而受理上市许可申请后的行政和技术评价称为审查(日语“审查”)。PMDA受理并调查申办者提交的报告书后,将临床试验受理情况、调查结果、临床试验中副作用和不良反应情况等报告给MHLW,但不需得到MHLW批准。

申办者向PMDA提出药物临床试验计划称为“报告”(日语“届”),PMDA对药物临床试验采取报告制度(治験計画届出制度)而非许可制度,申办者提交临床试验计划报告在形式上具备必要的文件即可被受理,PMDA根据试验对象的不同在30天或者2周期限内完成调查。首次提交与日本已获批药品有效成分不同、有效成分相同但给药途径不同、有效成分配比不同的药物等,PMDA按30天时限完成调查程序;30天调查程序之外的药物、新的研究目的或适应症等,PMDA按2周时限完成调查程序<sup>[15]</sup>。调查过程中PMDA在必要时提出补充资料要求,调查后既不出具许可文书也不发起现场检查。

尽管PMDA以报告制度监管药物临床试验,但不宜将其理解为“事后报告”或者“事中/事先备案”,其与我国的药物临床试验注册监管的模

式类似，需事前提出并在规定时限内得到监管部门的同意，在到达PMDA规定的调查时限前，申办者不得与临床试验机构签订临床试验协议。与之比较，我国法规文件中“未经批准开展药物临床试验”<sup>[16]</sup>意指申办者的具体行为按照GCP规定为“不得向研究者和临床试验机构提供试验用药品”<sup>[17]</sup>。

## 2.2 PMDA对药物临床试验变更的监管流程

临床试验期间发生变更，PMDA按变更程度予以有时限区分度的流程要求，即变更前30天/2周报告、变更后6个月内汇总报告、变更后1年内汇总报告<sup>[15]</sup>。

### 2.2.1 发生实质变更原则上在变更前报告

变更报告的时限与临床试验计划报告一致，例如在临床试验中增加的试验药物属于“30日调查”范围的，应在实施该变更前至少30日提交临床试验计划变更报告书，增加的试验药物不属于“30日调查”的、增加的试验药物（待试药除外）在日本尚无充分的安全性信息积累的、变更研究目的或适应症的应在实施该变更前至少2周提交临床试验计划变更申请书。

### 2.2.2 发生非实质变更并在变更后6个月内汇总报告

多为重要联系信息或重要人员的变更，例如非实质变更的生产场地或营业场所名称、地址及营业代码变更，未伴随生产方法实质变更的进口国生产商名称变更/进口国上市药品名称变更，临床试验的委托及管理相关业务的全部或部分人员（CRO）姓名、地址及委托业务范围的变化，未发生实质变更（法人名称及代表人无实质变更）的临床试验申办者名称、住址及营业代码变更，申报负责人姓名、所属机构、电话号码及传真号码或邮件地址变更，未发生实质变更的外国生产商名称及地址变更，临床试验主要研究者（治験責任医師）人员变更，临床试验执行研究者（治験分担医師）人员变更，实施临床试验相关业务的临床试验机构部分人员（SMO等）、地址及委托业务范围变更等。

### 2.2.3 发生非实质变更并在变更后1年内汇总报告

各种更为次要的变更，例如改、增、删临床试验执行研究者姓名，随着试验开展而产生的临床试验用药预定交付数目变更和预定受试者数目变更等。

## 2.3 PMDA对药物临床试验申办者及生产场地变更管理

### 2.3.1 申办者变更

申办者发生实质变更时（由一申办者变更为另一申办者），需要提出新的临床试验计划报告书，而不是提出变更报告。申办者或其指定的临床研究管理人发生变更时，或者临床研究用药的生产场地发生改变时（包括从日本境外变为日本境内，或相反），除了向PMDA报告外，还需尽快通知临床试验机构并提供更新后的临床研究概要（治験概要）和变更内容的报告文件（变更内容に関する報告文書）<sup>[15]</sup>。日本相关法规文件中并未论及临床试验开展过程中发生申办者实质变更后，后继申办者如何处理前申办者与临床试验机构的合同、是否要重新取得伦理审查批准等问题。如有必要，应及时向PMDA提出咨询申请，商谈相关事项的处理方式。

### 2.3.2 生产场地变更

当临床试验用药物发生生产场地实质变更时，适用变更前30日/2周报告的流程，而不能在变更实施后报告。需要注意的是，在临床试验完成后进入上市许可申请时，在日本境外生产的药品（包括出口到日本的境外生产原料药）需向PMDA申请完成外国生产企业认定（外国製造業者認定）<sup>[18]</sup>。在临床试验完成后，通常情况下境内或境外生产的药品申请上市许可的持有人（承認取得者）都是日本企业，但按《关于确保药品、医疗器械等的质量、有效性及安全性等的法律》规定，对由境外公司持有境外生产药品的情形有特别的监管考虑，即境外持有人必须指定日本境内的代理持有人（選任外国製造医薬品製造販売業者）负责药品在日本上市销售的责任<sup>[1]</sup>，境内代理持有人需要拥有同类医药产品的持有人许可证并接受监管部门的监管。

## 3 日本临床试验及其变更管理与我国现行监管要求的比较

根据前述日本监管法规研究，对日本与我国的临床试验及临床试验期间变更管理的主要差异进行了比较，如表1所示。除注册审评时限的差异外，日本与我国在申办者和生产场地监管方面的监管措施有较大差异，日本对境外申办者和境外生产企业都采取了额外和专门的监管措施，即境外申办者须指定临床试验国内管理人，境外生产企业须提

出外国生产企业认定。与之比较,我国尚未制定专门针对境外申办者和境外生产企业的监管措施。

基于对境外申办者和境外生产场地的有力监管,日本对临床试验申办者和生产场地并不予以境内、外的国别绑定,无论临床试验药物在境内或者境外生产,均不绑定限制申办者的国别,也不限制申办者由境外变更为境内,或反之。而我国在注册实操中要求境外生产药品必须由境外申办者提交临床试验注册申请、境内生产药品必须由境内申办者

提交临床试验注册申请,不受理生产场地和申办者“跨境”的申请和“跨境”变更申请。生产企业和申办者的地域绑定,是当前我国行业反映最为突出并迫切期望予以法规调整的问题之一。

此外,相较于我国现行监管要求,日本GMP省令和PMDA规范性文件关于申办者对临床试验造成受试者健康损害进行补偿的规定更为具体和明确,日本伦理相关法规规定伦理委员会由PMDA认证和管理。

表 1 日本与我国的临床试验及其变更管理的差异比较

项目	日本	中国
临床试验注册审评时限	30 天调查时限 2 周调查时限	60 工作日审评时限 <sup>[16]</sup>
临床试验变更管理要求	实质变更:变更前 30 天或者 2 周报告, PMDA 同意后实施变更 非实质变更:变更后 6 个月内或者 1 年内汇总报告	重大变更:60 工作日审评时限的补充申请,药审中心通知同意后实施变更 非重大变更:实施变更后纳入药物研发期间安全性更新报告,在 1 年内汇总报告 <sup>[16]</sup>
申办者的地域管理	不限制申办者为境内或境外,但境外申办者须指定其临床试验国内管理人 不限制申办者由境外变为境内或反之	不限制申办者为境内或境外 与生产地域绑定。境外生产由境外申办者注册,境内生产由境内申办者注册
申办者的变更程序	申办者名称、住址及营业代码等非实质变更在变更后 6 个月内汇总报告 申办者实质变更,则需重新提交临床试验计划报告,而非提交变更报告	尽管受理审查指南有所论及 <sup>[19-21]</sup> ,但尚不单独受理申办者变更申请
境外申办者的监管	境外申办者指定其在日本境内的临床试验国内管理人承担临床试验的管理责任,并接受相应的监管	注册申请时需指定境内注册代理人 临床期间对境外申办者无额外监管要求
生产场地的地域管理	不限制生产场地为境内或境外 不限制生产场地由境外变更为境内,或相反	不限制生产场地为境内或境外 与申办者地域绑定。境外生产由境外申办者注册,境内生产由境内申办者注册
生产场地的变更程序	生产场地名称、地址等非实质变更在变更后 6 个月内汇总报告 实质变更需在变更前 30 天或者 2 周报告, PMDA 同意后实施变更	指导原则 <sup>[22-23]</sup> 规定为一般变更的实施变更后纳入药物研发期间安全性更新报告,在 1 年内汇总报告 指导原则 <sup>[22-23]</sup> 规定为重大变更的按补充申请提交,药审中心审批并通知同意后实施变更 <sup>[16]</sup>
境外生产场地的监管	临床完成后申请上市许可时,除了申请 GMP 符合性检查外 <sup>[24]</sup> ,境外生产场地需额外申请外国生产企业认定	临床完成后申报上市时,可能对境外生产场地启动(有因)境外现场核查
受试者补偿	无论申办者或研究者有无过错,都要适当补偿受试者的健康损害 申办者应购买保险补偿受试者健康损害 第三方过失造成受试者健康损害,申办者应先行补偿,之后向第三方追偿	申办者应当采取适当方式保证给予受试者和研究者补偿或者赔偿 <sup>[17]</sup> 未强制规定购买保险 未规定申办者对第三方过失的先行补偿

## 4 日本临床试验及其变更管理对我国完善监管体系的启示

随着我国药品审评审批改革对新药创制的持续鼓励,中国参与全球同步开发以及同步注册的模式更加丰富。授权引进(License-in)和授权转出(License-out)逐渐增多。在此行业发展情形下,临床试验药物生产场地与临床试验申办者往往难以同属境内或者同属境外,行业对于允许申办者和生产场地“跨境”“跨境变更”及解除申办者和生产场地地域绑定的需求更加迫切。

我国对临床试验申办者和生产场地的地域绑定,则是考虑到当前对境外申办者和境外生产场地的监管措施和力度不足,临床试验中申办者和生产场地“跨境”可能产生更大的监管风险。日本的相关监管措施和要求,对我国完善相关监管体系以加强申办者和生产场地监管、降低临床试验监管风险具有一定的借鉴价值。

### 4.1 履职负责的境内代理人

一方面,PMDA既允许境外企业,也允许境内企业,作为境外生产药物的临床试验申办者以及临床试验完成后申请上市的许可持有人;另一方面,日本的法规规定境外临床试验申办者指定临床试验国内管理人、境外生产药品上市许可持有人指定境内代理持有人履职负责并接受监管。上述制度设计和实施,加强了从境外临床试验申办者到境外上市许可持有人的全程监管,确保了临床试验责任的落实,是管控临床试验过程责任风险的重要监管措施,有利于确保相关责任由具有资质的、能被境内全面监管的境内企业承担。这对我国完善境外申办者及境外持有人的监管、降低监管风险具有参考意义。

### 4.2 全面高效的咨询服务

PMDA的咨询业务涵盖了药品开发上市的方方面面,提供了充分而高效的服务。当前,除了药品研制和生产企业外,学术机构和风险投资机构在新药创制中发挥着越来越重要的作用,而PMDA总部、关西支部以及战略咨询合作中心均可向学术机构、风险投资机构提供监管科学方面的综合性及战略性问题的咨询服务,对于新药研制各相关方的事前和事中规范、降低临床试验风险具有积极意义。PMDA的咨询服务,对我国完善药品监管相关工作、发挥药品审评和药品核查分中心作用都有借

鉴意义,并且全面高效的咨询服务也有利于降低临床试验的监管风险。

### 4.3 全程全球的监管检查

日本的药品审评和检查都由PMDA开展,有利于审评和检查的协作和分享。更为关键的是,不但在药品研制和上市许可阶段需接受可靠性检查(GLP、GCP、GPSP)和符合性检查(GMP、GCTP)监管,在药品上市销售后仍有持续的可靠性检查(GPSP、再审查)和符合性检查(GMP、GCTP)。此外,境外生产场地不但需与境内生产场地一样接受PMDA的GMP检查,还需遵守在上市许可申请时申请并获得外国生产企业认定的额外要求。覆盖药品全生命周期的、境内生产和境外生产一致乃至额外加强境外生产的监管和检查,对我国加强境外申办者和生产企业监管、降低临床试验及其上市生产阶段的监管风险,也具有借鉴意义。

致谢:感谢研究期间课题委托单位及业界专家同仁给予的大力支持!

### 参考文献:

- [1] MHLW. 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(昭和三十五年法律第一百四十五号)[EB/OL]. (1960-08-10) [2023-10-06]. [https://www.mhlw.go.jp/web/t\\_doc?dataId=81004000&dataType=0&pageNo=1](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=81004000&dataType=0&pageNo=1).
- [2] e-Gov法令検索. 臨床研究法[EB/OL]. (2017-04-14) [2023-10-06]. <https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=429AC0000000016>.
- [3] MHLW. 内閣令第11号 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行令[EB/OL]. (1961-01-26) [2023-10-06]. [https://www.mhlw.go.jp/web/t\\_doc?dataId=81005000&dataType=0&pageNo=1](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=81005000&dataType=0&pageNo=1).
- [4] MHLW. 内閣令第91号 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律関係手数料令[EB/OL]. (2005-3-30) [2023-10-06]. [https://www.mhlw.go.jp/web/t\\_doc?dataId=81aa6966&dataType=0&pageNo=1](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=81aa6966&dataType=0&pageNo=1).
- [5] MHLW. 内閣令第262号 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第十四条の三第一項の医薬品等を定める政令[EB/OL]. (2009-

- 11-11) [2023-10-06]. [https://www.mhlw.go.jp/web/t\\_doc?dataId=81ab1014&dataType=0&pageNo=1](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=81ab1014&dataType=0&pageNo=1).
- [6] MHLW. 政令第五十六号 医薬品等行政評価・監視委員会令[EB/OL]. (2020-03-23) [2023-10-06]. [https://www.mhlw.go.jp/web/t\\_doc?dataId=81ab7420&dataType=0&pageNo=1](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=81ab7420&dataType=0&pageNo=1).
- [7] 内閣官房行政改革推進本部事務局. 特殊法人等整理合理化計画[EB/OL]. (2001-12-18) [2023-10-06]. <https://www.gyokaku.go.jp/jimukyoku/tokusyu/gourika/index.html>.
- [8] e-Gov法令検索. 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(令和四年厚生労働省令第八十四号による改正)[EB/OL]. (2022-05-20) [2023-10-06]. [https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=409M50000100028\\_20220520\\_504M60000100084](https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=409M50000100028_20220520_504M60000100084).
- [9] 宋琳琳, 邢花. 日本医药品医疗器械综合机构咨询制度及对我国的启示[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(7): 733-736.
- [10] PMDA. 信頼性保証業務[EB/OL]. [2023-10-06]. <https://www.pmda.go.jp/review-services/inspections/0001.html>.
- [11] PMDA. GMP/QMS/GCTP適合性調査業務[EB/OL]. [2023-10-06]. <https://www.pmda.go.jp/review-services/gmp-qms-gctp/0001.html>.
- [12] PMDA. 薬物に係る治験の計画の届出及び治験の実施等に関する質疑応答(Q & A)の改正について[EB/OL]. (2022-08-31) [2023-10-06]. <https://www.pmda.go.jp/files/000248031.pdf>.
- [13] MHLW. 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針[EB/OL]. (2018-02-28) [2023-10-06]. <https://www.mhlw.go.jp/content/001077424.pdf>.
- [14] PMDA. 治験審査委員会(IRB)の登録[EB/OL]. [2023-10-06]. <https://www.pmda.go.jp/review-services/trials/0008.html>.
- [15] PMDA. 「治験の依頼をしようとする者による薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて」の一部改正について(薬生薬審発0330第3号)[EB/OL]. (2023-03-30) [2023-10-06]. <https://www.pmda.go.jp/files/000251908.pdf>.
- [16] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法[EB/OL]. (2023-03-30) [2023-10-06]. [http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-04/01/content\\_5498012.htm](http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-04/01/content_5498012.htm).
- [17] 国家药品监督管理局, 国家卫生健康委员会. 药物临床试验质量管理规范[EB/OL]. (2020-04-26) [2023-10-06]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20200426162401243.html>.
- [18] PMDA. 医薬品等外国製造業者の認定・登録申請について(医薬品、医薬部外品)[EB/OL]. [2023-10-06]. <https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/foreign-mfr/0009.html>.
- [19] 国家药品监督管理局药品审评中心. 中药变更受理审查指南(试行)[EB/OL]. (2021-03-03) [2023-10-06]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/82d3b0787d362ec2d4b54539f1712066>.
- [20] 国家药品监督管理局药品审评中心. 生物制品变更受理审查指南(试行)[EB/OL]. (2021-06-21) [2023-10-06]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/15156605656ccaafebe6db0583f6ab3d>.
- [21] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药品变更受理审查指南(试行)[EB/OL]. (2021-02-10) [2023-10-06]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/368158712e6247ec52a3f211286f050e>.
- [22] 国家药品监督管理局药品审评中心. 创新药(化学药)临床试验期间药学变更技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2021-03-12) [2023-10-06]. <https://www.cde.org.cn/zdyyz/domesticinfopage?zdyyzIdCODE=e1a358fd48693f910793b109794d55ab>.
- [23] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于再次公开征求《临床试验期间生物制品药学变更和研究技术指导原则》和《已上市疫苗药学变更研究技术指导原则》意见的通知[EB/OL]. (2023-08-28) [2023-10-06]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4df52a11c448aef5294d18f53c53d068>.
- [24] PMDA. GMP適合性調査業務[EB/OL]. [2023-10-06]. <https://www.pmda.go.jp/review-services/gmp-qms-gctp/gmp/0001.html>.

(收稿日期 2023年12月11日 编辑 王雅雯)