

药物临床研究阶段申办者和生产场地变更研究二：

欧盟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

王宏扬¹, 陈江鹏², 顾瑶华³, 芦臣书⁴, 夏雨⁵, 连志荣^{1*}, 吴正宇^{6*} [1. 阿斯利康全球研发中国中心, 北京 100176; 2. 沈阳药科大学亦弘商学院, 北京 100055; 3. 苏州工业园区药品管理中心, 苏州 215127; 4. 百济神州(北京)生物科技有限公司, 北京 100022; 5. 扬子江药业集团上海海路生物技术有限公司, 上海 201203; 6. 诺和诺德(上海)医药贸易有限公司, 上海 200131]

摘要 目的：通过法规比较研究分析，为完善我国药物临床试验及临床试验期间变更管理，特别是临床试验期间申办者变更、生产场地变更及其变更管理提供参考。方法：对欧盟药物临床试验申请及临床试验期间变更管理的法规监管要求和实施情况进行研究整理，与我国当前相关监管法规建设和实施现状进行比较分析并提出建议。结果与结论：欧盟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。欧盟临床试验管理制度相对成熟完善，比如其统一的临床试验申请门户网站及临床试验信息数据库、一体化的科学和伦理双重审查并行的审评程序，对申办者及其法定代表人的资质和责任要求、对临床研究用药品生产场地及其变更的监管和风险控制等监管措施，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)05-0499-009

doi:10.16153/j.1002-7777.2024.05.002

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

Wang Hongyang¹, Chen Jiangpeng², Gu Yaohua³, Lu Chenshu⁴, Xia Yu⁵, Lian Zhirong^{1*}, Wu Zhengyu^{6*} [1. AstraZeneca Global Research and Development China Center, Beijing 100176, China; 2. Yeehong Business School, Shenyang Pharmaceutical University, Beijing 100055, China; 3. Suzhou Industrial Park Drug Administration Center, Suzhou 215127, China; 4. BeiGene (Beijing) Biotechnology Co., Ltd., Beijing 100022, China; 5. Yangtze River Pharmaceutical Group Shanghai Hailu Biotechnology Co., Ltd., Shanghai 201203, China; 6. Novo Nordisk (Shanghai) Pharmaceutical Trading Co., Ltd., Shanghai 200131, China]

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：王宏扬 Tel: 18611212689; E-mail: judy.wang1@astrazeneca.com

通信作者：连志荣 E-mail: joan.lian@astrazeneca.com

吴正宇 E-mail: zgyw@novonordisk.com

Abstract Objective: To provide reference through comparative research and analysis of regulations, for improving China's drug clinical trials and change management during clinical trials, especially for the sponsor change or production site change, and their change management during clinical trials. **Methods:** The regulatory requirements and implementation of European Union(EU) drug clinical trial applications and change management during clinical trials were collected and studied. Suggestions were provided by comparing them with the present regulatory framework and situation of China. **Results and Conclusion:** In EU, 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 EU clinical trial regulatory system is relatively mature and complete which are of reference value to China, such as a unified clinical trial application portal website and clinical trial information database, an integrated system of scientific and ethical in parallel review procedures, the qualification and responsibility for the sponsors and their legally designated representatives, and measures of supervision and risk control for production sites of investigational drugs as well as their changes.

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

在2004年前, 欧盟没有统一的临床试验申请的要求和流程, 欧盟及欧洲经济区内各国的药品监管机构(National Competent Authorities, NCA)^[1]和伦理委员会负责本国内的临床试验申请及其后续变更的审批, 因各国要求不同而导致在欧盟及欧洲经济区内各国临床试验申请的程序繁琐和临床试验的启动延迟。2004年5月1日起实施的临床试验指令2001/20/EC^[2], 部分协调了欧盟各成员国临床试验申请的要求和流程, 但临床试验启动的延迟和程序繁琐的问题仍然存在。2014年欧盟颁布了新的人用药品临床试验法规(Clinical Trials Regulation, CTR), 即EU No 536/2014(以下简称EU CTR)^[3]取代了指令2001/20/EC, 根据EU CTR建立的欧盟统一的临床申请门户网站和临床试验信息系统(Clinical Trials Information System, CTIS)于2022年1月31日上线, EU CTR随之正式生效。自此, 欧盟及欧洲经济区各国开展临床试验的监管规则协调一致, 通过CTIS提交同一套临床试验申请资料, 采用一体化的科学和伦理双重审查并行的审评程序。CTIS系统确保临床试验从申请、启动、执行到结束和试验结果公布的全过程的所有相关信息均被有效地记录、跟踪和监督管理, 实现对欧盟及欧洲经济区临床试验申请的全过程管理。其有利于欧盟及欧洲经济区成员国内部和成员国之间密切协调, 支持开展多国共同参与的药物临床试验, 最大限度地减少了各成员国行使各自监管权产生的一致性不一致问题, 提高了临床试验过程及结果的透明

度, 以确保生成可靠且稳健的高水平科学数据, 并确保受试者的安全。

本文研究了欧盟临床试验的监管体系包括法规指南、监管框架流程及风险控制等, 并分析了欧盟药物临床试验及临床试验期间变更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 欧盟药物临床试验的监管体系

1.1 欧盟药物临床试验相关的法律法规体系

根据有关欧盟运作条约(Treaty on Functioning of the European Union)^[4], 欧盟可以采取以下不同效力的法律形式, 包括法规(Regulation)、指令(Directive)、决定(Decision)、建议(Recommendation)和意见(Opinion)。其中, 法规对成员国和自然人均具有普遍适用性, 直接在各成员国强制实施; 指令的强制约束力适用于成员国而非自然人, 仅在成员国对指令进行解释并引用成为国内法时才对自然人具有强制约束力; 决定对其针对的特定对象(包括成员国、公民或法人)也具有直接约束力; 而建议和意见不具有法律约束力, 属于软性法律。

欧盟现行的临床试验法规为2014年颁布的EU CTR, 该法规对欧盟各成员国及欧洲经济区具有完全约束力和普遍适用性, 直接在各成员国强制实施。EU CTR取代了此前的欧盟临床试验监管指令2001/20/EC, 其主要特点体现在改进监管理念、简化申请程序以及统一与分散的监管并存。根据EU

CTR建立的CTIS旨在简化和统一欧盟及欧洲经济区内的临床试验申请和评估管理,自2022年1月31日起,欧盟及欧洲经济区内的临床试验申请均需通过CTIS提交,用统一的要求和流程来管理各成员国的临床试验申请及其变更。EU CTR涵盖内容非常广泛,在统一监管方面,主要监管要素有临床试验的审批程序、临床试验状态(开始/中止/暂停/提前结束)、受试者保护(知情同意)、安全性报告、试验用药物管理(生产/标签/进口/保险)等;而在分散监管方面,临床试验实施过程的监管,包括伦理审查、受试者损害赔偿、对研究者和临床试验机构资质的要求等则由各成员国各自分散监管,并不纳入欧盟统一管理,但各成员国的相关的监管信息都集中记录在CTIS这个统一的信息平台中。

在质量管理规范方面,早在指令2001/83/EC^[5]附件1中,即已要求药品上市许可申请中包含的所有临床试验数据必须在遵循GCP要求下获得。欧盟现行GCP的法规为EU 2017/556^[6],自2022年1月31日起适用以取代原指令2005/28/EC^[7],GCP相关的一系列支持性指南文件见“欧盟药品管理规则”(EudraLex)第10卷^[8]。此外,法规EU 2017/1569^[9]详细规定了临床研究用药的GMP原则和指南,于2022年1月31日起适用取代了原指令2003/94/EC^[10]中对临床研究用药的GMP要求。

1.2 欧盟药物临床试验监管的组织机构

欧盟各成员国的NCA负责审查和评估在其境内进行的临床试验申请。在多个成员国中开展的试验,审评将通过所有相关成员国之间的协调审评来完成。各NCA有责任管理与临床试验许可申请及其变更相关的工作。

欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)和欧盟委员会(European Commission, EC)主要职责:(1)促进成员国之间在许可程序和安全数据审查方面的合作;(2)和各成员国合作,维护CTIS,EMA还负责避免CTIS、欧盟临床试验数据库(European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database, EudraCT)和欧盟药物疑似不良反应信息系统(EudraVigilance)之间不必要的重复。EudraCT是一个记录EU CTR实施之前、2001/20/EC指令实施期间欧盟及欧洲经济区内开展的临床试验信息的历史数据库。自2023年1月31日起欧盟及欧洲经济区

内的所有临床试验申请必须通过CTIS递交并更新数据信息,而EudraCT则仅用于修订和更新既往已记录的临床试验,其功能将逐渐被CTIS取代。

1.3 欧盟对药物临床试验的风险管控

1.3.1 境外申办者指定境内法定代理人

按照欧盟法规要求,临床试验申办者可以委托其他个人、公司、机构组织等履行试验相关职责,但申办者对临床试验承担全部责任;临床试验申办者不需要位于欧盟及欧洲经济区成员国内,但必须在欧盟及欧洲经济区成员国内设有法定代理人,法定代理人应确保遵循EU CTR所规定的申办者责任。不要求申办者在参与临床试验的所有成员国均设有法定代理人,但必须在各成员国内指定一个临床试验联络人以协调该成员国内参与临床试验的各个机构,确保各成员国之间的合作有效且高效。

1.3.2 欧盟提供药品研制全程的咨询

欧盟的沟通交流会议内容包含科学咨询(Scientific Advice, SA)、临床研究方案协助会议(Protocol Assistance, PA)和上市许可申请前会议(Pre-MAA)等。由EMA的人用药品委员会(Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP)根据其成立的科学咨询工作组(Scientific Advice Working Party, SAWP)的建议,为申办者提供SA与PA。在药品研发初期至批准上市的任何阶段,申办者都可以向EMA申请SA、PA及Pre-MAA。

1.3.3 欧盟开展药品全生命周期的检查

EMA基于风险对药物研发不同阶段开展不同的合规检查,如提交上市申请的产品所属类型(单抗类、新分子实体、孤儿药等)可能有更高的不合规风险、新药所处的疾病领域、受试者群体类型(儿童、严重的疾病患者等)、申办方及合同研究组织(Contract Research Organization, CRO)的历史核查记录存在缺陷等,都有更高可能性成为核查的对象。根据欧盟法规要求^[11],EMA负责药品注册申请相关的生产质量管理规范(Good Manufacturing Practice, GMP)、临床试验质量管理规范(Good Clinical Practice, GCP)、非临床研究质量管理规范(Good Laboratory Practice, GLP)等统称为GXP的质量管理规范的检查及相关事宜协调工作,以确保符合GXP及质量保证系统的要求。EMA没有自己独立的专职检查员,GXP的现场检查由各成员国的

专职检查员承担。为确保集中审批药品的上市许可持有人履行对药品安全持续监控的责任,EMA的CHMP可要求进行药品安全持续监控的检查,其目的是确认上市许可持有人有适当的人员、系统、设施,能满足对集中审批药品的安全性进行有效监控的要求;确保药品安全持续监控系统的运行符合要求。

1.3.4 申办者对受试者的补偿和赔偿

根据EU CTR第76条的规定,只有在申办者已提供保险/赔偿可以涵盖研究者和申办者的责任时才能进行临床试验。在某些情况下,低干预临床试验(一般指研究用药在进行临床试验的成员国境内已经获批上市,且适应症及用法等不超出批准的范围或已有充分的安全有效的科学证据支持)不受此要求的约束。虽然EU CTR并未具体说明应由谁来安排保险(Insurance)、赔款(Indemnity)和赔偿(Compensation),但这些责任需要在临床试验前各方责任中明确。

1.3.5 伦理委员会对临床试验的监督

伦理委员会是由医学专业人士和非医学专业人士组成的独立机构,其职责是确保参与临床试验的受试者的权利、安全和福祉。伦理委员会的设立是保护受试者权益的有效措施,临床试验方案及其后续变更均需要经过伦理审查,各成员国对伦理委员会的构成和职责均制定了详细的法规和指南文件。各成员国负责其本国伦理委员会的组织和数量。参与临床试验的各成员国伦理委员会根据各自法律进行伦理审查。各成员国对临床试验申请中属于各自国家监管范围的事项进行评估,例如损害赔偿方面、伦理方面(招募、知情同意等)和地域方面(临床试验场所的适用性等)等。

1.3.6 临床研究用药的生产和进口许可证(Manufacturing and Importation Authorisation, MIA)管理

EU CTR规定了临床研究用药以及辅助药品(临床方案描述的临床试验中使用的药品,但不作为研究用药的其他药品。例如急救用药、人体挑战试验的挑战剂或背景治疗用药等)的生产和进口要求事项。

在欧盟生产和进口研究用药必须获得许可证,申办者应在许可申请中阐明生产或进口的临床研究用药类型和剂型、生产或进口、相关生产工

艺、研究用药的欧盟生产或进口场所以及有关质量授权人(Qualified Person, QP)的详细信息。获得许可的申办者应具备可供其支配的、符合EU CTR要求的、适当且充分的场所以及技术设备和控制设施以生产或进口临床研究用药;应配备至少一名固定的、符合资格条件的(指令2001/83/EC第49条第2款和第3款)QP履行相关的质量责任。QP应确保和证明欧盟生产或进口的每批研究用药符合EU CTR第63条要求。欧盟进口临床研究用药的生产质量要求应至少与欧盟境内的生产质量要求相当,并需委托欧盟及欧洲经济区内的QP对研究用药予以放行。

2 欧盟的药物临床试验及其变更的监管

2.1 欧盟药物临床试验申请

EU CTR实施后,欧盟的所有临床试验及其变更申请均通过CTIS递交,按一体化的科学和伦理双重审查并行的程序审评。该审评程序包括对申请资料的第I部分(科学和医药产品文件)的审评和第II部分(各国监管相关信息及伦理方面信息)的审评。递交临床试验申请的资料要求见表1。

申办者递交临床试验申请时可以在参与临床试验的相关成员国(Concerned Member States, CMS)中提议一个报告成员国(Reporting Member State, RMS),如申办者没有提议RMS,或除拟提议的RMS外其他CMS也愿意成为RMS,或拟提议RMS不希望成为RMS,则应在CMS之间协商选定一个RMS。仅在一个成员国进行的临床试验则该成员国自动成为RMS。选定的RMS需要通过CTIS确认并将其成为RMS的情况通报申办者和CMS。

第I部分资料由RMS协调所有CMS共同进行审评,RMS起草审评报告并在规定时限内通过CTIS提交审评报告和结论通报申办者和CMS;第II部分资料由各CMS分别进行审评,各CMS在规定的时限内完成评估并通过CTIS将第II部分的评估报告包括结论通报申办者。各CMS自报告日期(RMS在CTIS上提交第I部分审评报告的日期)或第II部分审评的最后一起(以较晚者为准)5日内以单一决策方式在CTIS网站将临床试验是否获得授权,或获得条件性授权,或授权是否被拒绝的情况通报申办者作为最终许可。

申办者可以在报告日期之前的任何时间撤回申请,但前提是在所有CMS都撤回申请。在报告日

期之后如初次申请仍在审评中且在每个CMS发布决定之前，可以分别从每个CMS撤回申请。在撤回临床试验申请或被拒绝授予临床试验许可后，申办者可以按照新申请重新提交临床试验申请。

表 1 欧盟药物临床试验申请资料

第 I 部分资料	第 II 部分资料
(1) 说明函 (2) 申请表 (CTIS 系统填报) (3) 临床试验方案 (4) 研究者手册 (IB) (5) 研究用药符合 GMP 的相关文件 (6) 研究用药档案 (Investigational Medicinal Product Dossier, IMPD) – 完整 IMPD 或简化 IMPD (7) 辅助药品档案 (Auxiliary Medicinal Product Dossier, AMPD) (8) 科学建议和儿科药研究计划 (Scientific Advice and Paediatric Investigation Plan) (9) 研究用药标签	(1) 按照有关成员国要求提供信息： <ul style="list-style-type: none"> • 招募安排 • 受试者信息、知情同意书和知情同意程序 • 研究者的适合性 • 设施的适合性 • 保险范围或赔偿证明 • 财务和其他安排 • 费用支付证明 (2) 数据处理遵循欧盟数据保护法的符合性证明

2.2 欧盟药物临床试验变更

EU CTR规定临床试验期间的变更管理分为实质性变更、试验监管相关的非实质性变更及其他非

实质性变更。

三类变更的详细说明以及需要采取的行动见表2。

表 2 不同类别临床试验变更的详细说明

变更类型	详细说明	需要采取的行动
实质性变更	在临床试验申请批准后，可能对临床试验产生重大影响，以及可导致临床试验任何变化的有关变更，如可能影响受试者的安全或权利，或临床试验中产生的数据的可靠性和稳健性。满足上述情形的一项或两项的变更属于实质性变更，包括： <ol style="list-style-type: none"> (1) 临床方案变更中的主要或次要终点的变化、纳入 / 排除标准的重大变化、研究终点定义的变化等； (2) 研究用药 / 辅助药品的来源国变更； (3) 研究用药生产场地变更； (4) 对研究者手册的更改，如参考安全信息的变更； (5) 申办者或申办者法定代表人的变更； (6) 增加新的研究中心。 注意：申办者有责任确定变更是否符合实质性变更的标准。如果申办者不能确定，可咨询相关的监管部门。	通知监管机构和伦理委员会并获得批准
试验监管相关的非实质性变更	非实质性试验信息变更，与成员国对临床试验的监督有关，如申办者联系方式的变化。	应在 CTIS 中更新
其他非实质性变更	与试验监督无关的非实质性变更，如轻微调整临床数据收集表格或记录方式，但不改变数据的质量和完整性等。	申办者不必通知监管机构，但应在下一次实质性变更中记录并详细说明，或纳入研发期间安全性更新报告 (Development Safety Update Report, DSUR)

实质性变更许可的RMS应是初始申请许可程序的RMS。如果修订也影响第Ⅱ部分，则其审评与第Ⅰ部分审评同步进行。

2.3 欧盟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

现阶段CTIS从技术上尚不支持申办者变更的申请，CTIS的此功能尚在开发中。目前申办者的变更申请仍按照指令2001/20/EC中申办者的变更流程来执行。根据 EudraLex第10卷中的指南 2010/C 82/01^[12]，变更申办者或其法定代理人属于实质性变更，对实质性变更需提交给各成员国的NCA，并且必须获得正在进行试验的所有国家的变更批准。各国NCA单独审评实质性变更时，其审评要求会有所不同。一旦申办者变更获得批准，变更后的申办者有责任确保与研究者的沟通。

2.3.2 生产场地变更

欧盟的临床试验，从法规层面，对于研究用药生产场地的“跨境”没有任何限制，所有临床研究用药的制备需严格执行GMP的要求。EMA指南^[13-14]指出Ⅲ期临床试验结束后的生产场地变更应特别慎重，但并不意味着不能接受此类变更。对于临床期间变更生产场地（包括原料药或制剂），EMA的技术指南针对不同情形给出了具体的变更分类。

属于实质性变更的临床研究用药的生产场地变更情形：1）增加或更换生产、包装或检验场地；2）出于安全原因，如不符合GMP而删除生产、包装或检验场地；3）增加或更换批次放行认证场地（QP认证）。上述情形均需按照实质性变更申报并获得批准。

属于非实质性变更的临床研究用药的生产场地变更情形：1）非安全原因而删除生产、包装或检验场地；2）生产商名称变更；3）增加或更换非QP认证场地的进口场地，但具有有效的GMP状态。上述按照非实质性变更管理不需要获得监管机构批准。

临床研究用药欧盟境内生产场地或欧盟境外生产场地发生变更，需提交实质性变更的全套资料，其中研究药品档案（Investigational Medicinal Product Dossier, IMPD）根据新产地全面更新，重点关注产地变更后产品生产工艺和质量等与变更前的可比性。

3 欧盟临床试验及其变更管理与我国现行监管要求的比较

根据前述欧盟监管法规研究，以及我国相关监管法律法规的研究^[15]，梳理出欧盟与我国临床试验及临床试验期间变更管理的主要差异，如表3所示。欧盟与我国在临床试验及其变更的监管措施上的主要差异：欧盟要求境外申办者须指定欧盟境内的法定代理人；临床研究用药的生产和进口采用许可证管理；无论临床试验药物在欧盟境内或者境外生产，对临床试验申办者和生产场地均不予以境内、外的国别绑定和限制，也不限制申办者在境内、外国别间的变更。与之相较，我国在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”的申请及变更申请。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需要解决的问题之一。

表 3 欧盟与我国的临床试验及其变更管理的差异比较

项目	欧盟	中国
临床试验注册审评时限	60~106 日历日（取决于是否发补或是否为先进治疗药物产品），得到的许可包括科学、伦理及 CMS 监管的许可	60 工作日审评时限（不包括伦理审批及人类遗传资源行政许可）
临床试验变更管理要求	（1）实质性变更：通知监管机构和伦理委员会获得批准 （2）非实质性变更：属于与成员国对临床试验的监督有关的信息变更需要在 CTIS 上进行更新；其他的非实质性变更实施后在下一次实质性变更中记录并详细说明或纳入 DSUR 年度汇总	（1）重大变更：递交补充申请经国家药品监督管理局药品审评中心（Center for Drug Evaluation, CDE）批准后实施 （2）非重大变更：实施变更后纳入 DSUR 在 1 年内汇总报告

续表 3

项目	欧盟	中国
申办者的地域管理	(1) 不限制申办者为境内或境外, 但欧盟境外的申办者须指定境内法定代理人 (2) 不与生产场地地域绑定 (3) 不限制申办者境内、外的跨境变更	(1) 不限制申办者为境内或境外 (2) 与生产场地地域绑定: 境外生产场地, 申办者须在境外; 境内生产场地, 申办者须在境内
申办者的变更程序	变更申办者或申办者的法定代理人属于实质性变更, 需提交给各个国家主管部门, 并且必须获得正在进行试验的所有国家/地区的变更批准。CTIS 启用后变更流程待更新	尽管受理审查指南有所论及, 但尚不单独受理申办者变更申请
境外申办者的监管	申办者如不位于欧盟成员国内, 则必须在欧盟境内成员国设有法定代理人	(1) 注册申请时需指定境内注册代理人 (2) 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	(1) 不限制生产场地为境内或境外 (2) 不与申办者地域绑定 (3) 临床研究用药的生产和进口采用许可证管理	(1) 不限制生产场地为境内或境外 (2) 与申办者地域绑定, 即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	(1) 临床期间允许生产场地变更, 此类变更属实质性变更, 需获得批准 (2) 对临床研究用药生产场地的跨境变更没有限制	(1) 指导原则规定为一般变更的, 实施变更后纳入 DSUR 在 1 年内汇总报告 (2) 指导原则规定为重大变更的, 按补充申请提交, CDE 通知同意后实施变更 (3) 不允许临床研究用药生产场地境内、外的跨境变更
境外生产场地临床研究用药的监管	(1) 进口欧盟境外临床研究用药的生产质量要求至少应与欧盟境内的生产质量要求相当 (2) 需委托欧盟区域内的 QP 来放行	与境内生产的临床用药生产质量要求相当, 无额外要求

4 欧盟临床试验及其变更管理对我国完善监管体系的启示

欧盟的临床试验管理体系较为成熟, 完善的临床试验相关法规指南、监管框架流程、风险控制措施等保障了受试者安全及临床试验的质量。

欧盟对临床试验及其临床试验期间变更的管理措施和要求, 对完善我国临床试验的管理体系、落实临床试验申办者与各方责任、有效加强临床研究用药生产场地监管及其临床试验期间变更风险管控有借鉴意义。

4.1 一个许可和一个系统有效记录和监督临床试验全过程

欧盟的临床试验申请为科学和伦理审评并行的程序, 第 I 部分科学和医药产品文件审评及第 II 部分与各国药品监管有关的资料及伦理方面的审查平行进行, 最终获得一个涵盖了科学、伦理及各 CMS 监管要求方面的许可, 合理利用审评资源、提

高审评效率, 缩短了临床试验启动的时间。申办者通过 CTIS 按照统一的要求向药监部门和伦理委员会递交申请资料, 同一套资料只需递交一次, 避免了在不同药监部门和伦理机构的重复递交, 减少企业负担。利用 CTIS 系统, 对欧盟的临床试验从申请、启动、执行到结束和试验结果公布全过程的相关信息进行有效的记录、跟踪和监督, 增加了临床试验全过程的透明度、确保生成可靠且稳健的高水平科学数据和保障受试者的安全。而我国目前的临床试验信息平台缺乏对注册审评与伦理审查的集中化管理, 注册审评和伦理审查需要分别递交资料 and 申请; 此外, 伦理审查需要等待药监部门出具的药物临床试验批准通知书后方作出审查结论, 分中心单位的伦理审查还需组长单位的伦理审查批准文件作为分中心伦理审查的依据。针对上述问题, 可以借鉴欧盟的 CTIS 整合资源, 建立一体化可追溯的临床试验管理和信息平台以有效利用资源提高监管效

率、全面监督临床试验各个环节保障临床试验数据的质量、缩短临床启动时间以及减轻企业向各个机构重复递交申请的负担。

4.2 明确临床试验申办者及其法定代理人的资质和对临床试验的责任

欧盟申办者对临床试验承担全部责任, 临床试验的申办者可以位于欧盟境内或者境外, 如果申办者在欧盟境外, 则必须在欧盟境内设有法定代理人, 法定代理人应确保遵循EU CTR所规定的申办者责任, 申办者及其法定代理人的变更属实质变更, 须经药监机构和伦理委员会批准。上述管理制度和责任明确保证了不论境外还是境内的申办者都需要接受欧盟相关机构的监管并承担临床试验的全部责任, 因而对申办者不限制境内还是境外, 且对申办者的变更是允许跨境的。这些措施对我国落实临床试验申办者及其法定代理人的责任, 完善境外申办者及其法定代理人的监管有借鉴意义。

4.3 有效加强临床研究用药的生产场地监管及其变更风险管控

欧盟对于临床研究用药在其境内或境外生产没有限制。临床研究用药(除重新贴签或重新包装等操作外)的生产/进口均须取得许可证, 所有批次的研究用药必须按照药品生产质量管理规范(GMP)进行生产, 在欧盟使用前应由QP进行认证。欧盟及欧洲经济区以外的国家生产和进口的药品, 须在欧盟及欧洲经济区内指定QP放行认证。临床试验期间研究用药生产场地的变更, 没有跨境限制, 属于单纯的药学变更, 且该药学变更按照实质性变更的类别管理, 需按相应的指导原则进行研究后递交变更申请, 经药品监管机构批准后实施。欧盟对临床研究用药的生产场地监管及其变更风险控制管理, 特别是跨境的场地变更管控对我国有借鉴价值。

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] European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database. National Competent Authorities[EB/OL].[2023-10-16]. https://eudract.ema.europa.eu/nca_contacts.html.
- [2] The European Parliament and of the Council. Directive

2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the Approximation of the Laws, Regulations and Administrative Provisions of the Member States relating to the Implementation of Good Clinical Practice in the Conduct of Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use[EB/OL]. (2001-05-01) [2023-10-16]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:02001L0020-20090807>.

- [3] The European Parliament and of the Council. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use, and Repealing Directive 2001/20/EC[EB/OL]. (2014-05-27) [2023-10-16]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX:02014R0536-20221205>.
- [4] The European Parliament and of the Council. Consolidated Version of the Treaty on the Functioning of the European Union[EB/OL]. (2012-10-26) [2023-10-16]. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:12012E/TXT:en:PDF>.
- [5] The European Parliament and of the Council. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community Code relating to Medicinal Products for Human Use[EB/OL]. (2001-11-28) [2023-10-16]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083>.
- [6] The European Parliament and of the Council. Commission Implementing Regulation (EU) 2017/556 of 24 March 2017 on the Detailed Arrangements for the Good Clinical Practice Inspection Procedures Pursuant to Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council[EB/OL]. (2017-03-25) [2023-10-16]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0556&rid=1>.
- [7] The European Parliament and of the Council. Commission Directive 2005/28/EC of 8 April 2005 Laying down Principles and Detailed Guidelines for Good Clinical Practice as regards Investigational Medicinal Products for Human Use, as well as the Requirements for Authorisation of the Manufacturing or Importation of Such Products[EB/OL]. (2005-04-09) [2023-10-16]. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2005:091:0>

- 013:0019:en:PDF.
- [8] The European Parliament and of the Council. EudraLex—Volume 10—Clinical Trials Guidelines[EB/OL].[2023—10—16]. https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en.
- [9] The European Parliament and of the Council. Commission Delegated Regulation (EU) 2017/1569 of 23 May 2017 Supplementing Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council by Specifying Principles of and Guidelines for Good Manufacturing Practice for Investigational Medicinal Products for Human Use and Arrangements for Inspections[EB/OL]. (2017—09—16) [2023—10—16]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R1569>.
- [10] The European Parliament and of the Council. Commission Directive 2003/94/EC of 8 October 2003 Laying down the Principles and Guidelines of Good Manufacturing Practice in Respect of Medicinal Products for Human Use and Investigational Medicinal Products for Human Use[EB/OL]. (2003—10—14) [2023—10—16]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003L0094>.
- [11] European Medicines Agency. Compliance: Overview[EB/OL].[2023—10—16]. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/compliance-overview>.
- [12] The European Parliament and of the Council. Communication from the Commission—Detailed Guidance on the Request to the Competent Authorities for Authorisation of a Clinical Trial on a Medicinal Product for Human Use, the Notification of Substantial Amendments and the Declaration of the End of the Trial(CT-1)(2010/C 82/01)[EB/OL]. (2010—03—30) [2023—10—16]. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2010:082:0001:0019:EN:PDF>.
- [13] European Medicines Agency. Guideline on the Requirements for the Chemical and Pharmaceutical Quality Documentation concerning Investigational Medicinal Products in Clinical Trials[EB/OL]. (2022—01—27) [2023—10—16]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-requirements-chemical-pharmaceutical-quality-documentation-concerning-investigational_en-1.pdf.
- [14] European Medicines Agency. Guideline on the Requirements for Quality Documentation concerning Biological Investigational Medicinal Products in Clinical Trials[EB/OL]. (2022—01—27) [2023—10—16]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-requirements-quality-documentation-concerning-biological-investigational-medicinal_en-2.pdf.
- [15] 于冰, 杨建红, 夏雨, 等. 药物临床研究阶段申办者和生产场地变更研究四: 我国临床研究阶段申办者和生产场地变更现状调研分析[J]. 中国药事, 2024, 38 (5): 516—525.

(收稿日期 2023年12月11日 编辑 王雅雯)