

药物临床研究阶段申办者和生产场地变更研究三：

美国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

于冰¹，吴正宇²，陈江鹏³，陈园³，王方敏^{4*} [1. 中国外商投资企业协会药品研制和开发工作委员会，北京 100020；2. 诺和诺德（上海）医药贸易有限公司，上海 200131；3. 沈阳药科大学亦弘商学院，北京 100055；4. 上海市药品和医疗器械不良反应监测中心，上海 200040]

摘要 目的：研究美国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：对美国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：美国药物临床试验监管体系采用审批及检查相结合的方式，通过强化申办者负责制，在风险可控的前提下允许申办者及生产场地在不同国家（跨境）的情况存在。我国近年来药品审评审批改革不断深化，在临床研究期间的变更监管体系已初步建立，未来可分阶段细化我国临床试验期间变更的相关要求，以支持产业发展。

关键词：临床试验；变更管理；申办者变更；生产场地变更；药品注册

中图分类号：R95 文献标识码：A 文章编号：1002-7777(2024)05-0508-008

doi:10.16153/j.1002-7777.2024.05.003

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

Yu Bing¹, Wu Zhengyu², Chen Jiangpeng³, Chen Yuan³, Wang Fangmin^{4*} [1. China Association of Enterprises with Foreign Investment R&D-based Pharmaceutical Association Committee, Beijing 100020, China; 2. Novo Nordisk (Shanghai) Pharmaceutical Trading Co., Ltd., Shanghai 200131, China; 3. Yeehong Business School, Shenyang Pharmaceutical University, Beijing 100055, China; 4. Shanghai Drug and Medical Device Adverse Reaction Monitoring Center, Shanghai 200040, China]

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

基金项目：中国药品监督管理局研究委员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：于冰 Tel: 18610551936; E-mail: judyyu2011@163.com

通信作者：王方敏 E-mail: wangfangmin_shfda@163.com

the regulatory 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 the United States was conducted. Suggestions were provided based on the current situation of change management during the clinical research in China. **Results and Conclusion:** The regulatory system for drug clinical trials in the United States adopts a combination of approval and inspection, and allows sponsors and production sites to exist in different countries (cross-border) under the premise of controllable risks by strengthening the sponsor responsibility system. In recent years, China's drug review and approval reform has been continuously deepening, and a regulatory system for changes during clinical trials has been initially established. In the future, the relevant requirements for changes during clinical trials in China can be refined in stages to support industrial development.

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

本文从美国的药物研发法规体系及监管组织机构、临床试验管理流程及风险管控、临床研究期间申办者及生产场地变更管理等方面进行研究,以期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。

1 美国药物临床试验的监管体系

1.1 美国药品相关法律法规体系

美国的法律体系由联邦法律(法令, ACT)和州法律构成,联邦法庭及州法庭以此为依据进行判决。其中联邦宪法是最高法律,一般规定公民基本权利、知识产权法等;非联邦宪法规定的内容,均可由各州宪法管理。需要说明的是,在美国,法律(ACT)和法规(Regulations)是必须执行的,同时也是相关行政管理部门行使行政权力的依据。

《美国法典》:联邦“成文法”中,除独立宣言、联邦宪法以及宪法条例外,其他联邦立法均汇编至《美国法典》(United States Code, US Code)。任何一部美国法律(ACT)的产生,均经过国会议员提议、国会通过、总统批准的步骤,此后由国会的负责部门将这部法律分解,按类别和内容编排到《美国法典》的不同主题和章节中。在药品领域,《美国法典》的第21主题“食品和药品”的第9章为《食品、药品和化妆品法》(Federal Food Drug and Cosmetic Act, 简称FD&C Act),其中Section 355是专门规定新药的部分。涉及药品监管的法律还有《公平包装和标签法》(Fair Packaging and Labeling Act, FPLA)、《罕见病药品法》(Orphan Drug Act, ODA)以及《处方药付费法》(the Prescription Drug User Fee Act, PDUFA)等。另外,美国的法律体系实行“案例

法”,即已经判决的案例可作为法庭执行的依据之一。

《联邦管理法》:行政管理(Regulations)方面,《联邦管理法》(Code of Federal Regulations, CFR)是美国联邦政府各行政部门发布的永久性规定的法典。其中第21主题(Title 21, 以下简称21 CFR)是主要针对食品和药品的管理条款。CFR中其他主题也涉及药品活动,包括进出口等。21 CFR的内容主要由美国卫生与公众服务部(United States Department of Health and Human Services, HHS)及美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)制定,此外司法部以及缉毒局等也颁布了与其相关的部分条款。在FDA和HHS颁布的第I章中,第D分章第312部分规定了新药临床试验申请(Investigational New Drug, IND)的相关要求,第314部分规定了FDA批准的药品上市申请(New Drug Application, NDA)的相关要求,第F分章第601部分规定了生物制品许可申请(Biologic License Application, BLA)的相关要求,第C分章第210、211部分规定了药品生产质量管理规范(Good Manufacturing Practice of Medical Products, GMP)的相关要求。

FDA指南及规范简介:FDA的药品审评与研究中心(Center for Drug Evaluation and Research, CDER)、生物制品评价与研究中心(Center for Biologics Evaluation and Research, CBER)、法令条例事务办公室(Office of Regulatory Affairs, ORA)以及相关部门通过发布大量的药品研发生产的指导原则(Guidance),解决药品研发及生产过程中的各种实际问题。指导原则一般不具备法律强

制力,属于建议和指导性质,供企业参考使用。在庞大的指导原则体系中,还包括FDA采纳的ICH指南。在IND方面的指导原则主要有不同研究阶段的IND申请的内容和格式^[1-2]、临床和统计部分的内容和格式^[3]、临床评价的一般考虑^[4]、由于研究者渎职造成的临床暂停处理、探索性IND^[5]等。对于临床前及药学研发也有一系列的指导原则供申办者和研究者参考。在内部管理方面,FDA为了统一工作标准,对其药品审评人员以及现场检查人员还制定了一系列的工作规范,称为《政策和程序手册》(Manual of Policies and Procedures, MAPP)^[6],以规范监管人员的行为。部分文件发布在FDA的网站上,可以供申办者了解监管人员的行为准则,并通过社会监督的方式,进一步规范监管人员的行为。

1.2 美国政府及其药品相关管理机构

美国将立法、司法与行政三种权力分别独立,互相制衡。美国立法机构是由参议院和众议院组成的美国国会。在美国,联邦法律需经国会议员(包括参议院的参议员和众议院议员)提议,经国会讨论通过,最终由总统批准生效。美国司法机构由美国最高法院和下层的联邦法庭组成,主要处理对法律的挑战或需要法律解释的案件。美国联邦政府的行政机构负责法律的实施。

在医药领域,美国的主要行政管理机构是HHS。HHS向总统汇报,主要的下属机构:主要负责食品药品监管的FDA,主要负责学术研究等任务的国家卫生研究院(National Institutes of Health, NIH),主要负责伦理委员会(Institutional Review Board, IRB)等管理的人类研究保护办公室(Office for Human Research Protections, OHRP),主要负责商业保险外的公职人员、军人以及老人儿童等约25%美国公民的医疗保险和医疗补助服务中心(Centers for Medicare & Medicaid Services, CMS)等等。因为立法(“制定法律”)和司法(“处理违法”)与行政(“法律实施”)属于完全分离,所以行政部门只能依照法律进行相应的行政行为,不可越“权”。

在宪法赋予的权力下,FDA的使命是确保公众的用药安全有效和可靠,确保药物可及。具体表现为FDA需及时批准合规的医药类产品上市,同时监控这一领域的各类企业机构,凡不合法规要求的产品均将取缔并逐出市场。FDA设置了制定药品研

发技术要求并批准上市的审评审批部门,通过各类检查/核查来确保申办者(Sponsor)的合规行为。FDA的药品审评与研究中心(CDER)及生物制品评价与研究中心(CBER)等是以药品审评审批为主要任务的部门。CDER和CBER发布大量指导原则以引导申办者开展相关研究,要求申办者在提出新药临床试验申请(IND)并获得FDA审评同意后开展临床试验(IND本身是对州际商业中禁止运送未经批准的药物的法律禁令的豁免,即为了临床研究为目的可以在州际运送未经批准的新药,表现为获得FDA同意后方可开展新药临床试验);并基于临床试验的结果对其药品上市申请进行审评审批。药物临床试验期间以及上市后如发生变更,申办者也需按照不同的路径进行申报。此外,FDA还采用了一套强有力的、基于风险的监督方法,来监管药品的上市后行为。FDA下属的法令条例事务办公室(ORA)作为重要的监管实施部门,通过抽检产品,检查生产单位及进口企业,与各个审评研究中心及相关部门、地区办公室等合作,确保法律法规的实施。ORA也发布大量指导原则,规范申办者相关行为。截至2021年底,FDA大约有16770人,其中CDER约5200人,CBER约1100人,ORA约为4500人^[7]。

“联邦制度”是在1787年制定的《美利坚合众国宪法》(Constitution of the United States)中确立的国家结构形式,各州的政府体系与联邦相似,也有自己的立法(州议会)、司法(州法院)以及行政(州长为代表)机构;当各州的宪法/法律与联邦宪法/法律发生冲突时,联邦宪法/法律优于州的宪法/法律。宪法未列举的其他权力,除非宪法明文禁止各州行使者外,一概为州政府保留。州的权力主要是处理本州范围内的事务,在医药领域,部分州对药品的说明书及包装标签有特殊的管理要求。

1.3 美国临床试验风险管控机制

在申办者方面,21 CFR第I章第D分章第312.50部分,明确了申办者的责任^[8],具体包括选择合适的研究者并向其提供适当的信息,确保对临床试验进行适当的监测,确保研究者按照IND的方案及规划进行,支持临床试验,并确保监管部门可以迅速了解与药物有关的新的重大不良事件或风险,以及其他IND相关章节中规定的责任。此外,

FDA对IND的管理，特别关注申办者的责任和责任转移情况，具体体现在递交相关申请，特别在申办者变更时，需要明确申办者与研究者的责任分配等信息。

针对研究者，21 CFR第I章第D分章第312.50部分，规定了研究者的责任^[9]，具体包括按照签署的研究者声明、临床试验计划和相关要求进行临床试验，保护受试者权利、安全和福利，管理临床试验用样品；除特殊情况外，研究者应获得受试者的知情同意；此外，承担在第A分章第50（保护受试者权益）、56（伦理委员会）部分中规定的责任。

对于监管方，除了申办者需在临床试验前向FDA递交IND申请外，FDA也在不断发布和完善与药物临床试验相关的法规和相关技术要求，以规范和指导临床试验的实施；在临床试验过程中，FDA要求申办者递交各类补充信息和定期的更新报告，以持续了解新药临床试验的进展情况，尤其是安全性情况；FDA也通过对申办者等临床试验相关方进行检查和核查，保证临床试验的质量。

1.4 药品全生命周期管理及社会共治体系

临床试验并非可以百分之百取得成功，药物的研发本身存在风险，在美国司法诉讼环境下，具备相关知识体系的律师群体，通过获得诉讼费用（常以获得诉讼获胜方，即受害人获得的赔偿的某百分比）等方式，积极地参与临床试验期间的证据收集，以维护受试者应得的权利。

即便是药品通过了上市批准，如若上市后出现不良反应且与临床试验期间相关，则由此产生的后果也将由上市许可持有人承担。美国某些州法律要求对故意隐瞒产品说明书的警示性内容的情况，判予惩罚性赔偿。美国法院也重视消费者的反馈，包括消费者合理期待测试等手段。消费者合理期待测试通过将一般消费者的合理的期待指标作为评价药品（产品）的标准，如果某一产品不能满足标准，就被判定为存在产品缺陷。

为此上市许可持有人（申请人）会先对临床试验获得的相关研究资料进行谨慎的审阅与判断，才会提出上市申请，以承担药品全生命周期的责任。如申请人与临床试验的申办者为不同的主体时，则申请人会更为谨慎地对待。严谨、全面和科学的研发是药品上市后安全使用的重要保障。

社会共治体系与申办者责任的典型案例：

1999年默沙东公司的骨性关节炎药物Vioxx（万络）经FDA批准上市，但在2004年该产品因涉及心脏病高风险而从全球撤市。2005年德州法院依据德州法律判决默沙东公司因未能充分警示消费者药品存在严重心脏病风险，造成患者心脏病突发猝死，赔偿家属2亿多美元作为惩罚性赔偿。截至2007年9月，默沙东公司面临的万络诉讼案达2.66万宗^[9]。这类法律责任的明确，促使临床试验的申办者以及产品的上市许可持有人均对产品的临床试验质量予以高度重视。

2 美国临床试验及其变更的监管

2.1 FDA对药物临床试验的监管

在美国的法制体系下，临床试验的申办者即为该项研究的责任人。FDA在对IND的管理中，特别关注申办者的责任情况，关注申办者与其委托研究的相关方的责权分配问题，且申办者在IND递交时就需明确这些责权分配，例如在FDA新药临床试验申请表（Investigational New Drug Application, Form FDA 1571，简称FDA 1571表）中，要求提供申办者及研究者的相关责任分工与声明，也包括承诺在临床试验开始前必须获得受试者知情同意、通过伦理委员会审批以及符合药物临床试验质量管理规范（Good Clinical Practice, GCP）等。

FDA对IND的审评是对其安全性和临床试验设计合理性提出“反对”或“不反对”的意见，故称之为“默示许可”制度。当FDA收到申办者递交的IND申请后，在30日必须给出意见，具体为FDA可以提前通知申办者开始临床试验；或者，FDA在30日未通知申办者临床试验暂停（Clinical Hold）或不能进行，则IND生效。在研发药物的首次临床试验申请时，申办者需要按照FDA要求递交IND申请，而FDA会给予这个研发药物特定的编号，即其IND编号（IND Number）。在一个IND编号下不断新增申报资料以及对原有资料的修订以推进I/II/III/IV期多项临床试验的开展，包括新增适应症的临床试验的开展。在整个研发过程中，这个编号持续可溯源。申办者发生变更时，则需要通过不同流程对IND的申报资料等进行修改，保证临床试验操作符合试验方案。

在任何时候，FDA认为继续执行某一临床试验会对患者健康构成巨大的直接危害时，FDA会立即以书面形式通知申办者终止IND。另外，临床试验

暂停也是FDA对临床试验进行动态风险控制的重要措施, 暂缓临床试验命令可以采用书面形式、电话或其他快速通讯方式予以通知, 并简要说明FDA作出上述命令的具体原因。只有在FDA通知申办者可以继续临床试验后, 上述临床试验方能恢复研究。如果IND的所有临床试验处于暂缓状态1年及以上, 则FDA可以根据21 CFR 312.45将IND转入静止状态。对于处于静止状态5年及以上的IND, FDA可以予以终止。

法律未规定伦理审查与FDA的IND技术审评的先后顺序, 在实践中, 两者经常并行开展。

FDA还对临床试验进行相关核查检查, 其中包括如下主要内容^[10-11]: (1) 针对申办者: 在FDA的监管体系中, 申办者可以委托相关任务, 但不能转移相关责任。所以, 对申办者的要求, 同样适用于承担部分研究任务的合同研究组织 (Contract Research Organization, CRO) 等。具体检查内容包括组织架构和人员、临床试验数据库 (ClinicalTrials.gov) 注册信息、临床研究者选择和监督、外包服务、监察员的选择; 监察步骤和相关活动、质量控制相关活动、安全事件及不良反应事件报告、数据安全监查委员会/数据监查委员会、安全性监督、研究进展报告、数据收集和管理、电子记录及电子签名、文件保存和管理、财务披露表、药品管理、样本管理等。(2) 针对研究者: 研究者团队职责和管理任务的分配、ClinicalTrials.gov注册信息、方案执行情况、伦理委员会审查记录、受试者记录[例如知情同意、原始记录、病例报告表 (Case Report Form, CRF)、其他研究记录电子记录及电子签名、财务披露表、研究药物的管理、文件管理和保存情况、递交申办者的报告、监察等]。需要特别说明的是, FDA一般不依赖GCP核查检查等管理手段来控制临床试验的过程风险。不会对进行中的试验开展诸如现场核查等监管行动, 仅在必要时进行有因核查。现场核查一般是在新药临床试验完成、提交NDA后开展^[12]。

2.2 美国临床试验期间变更的分类管理

申办者可以通过临床试验方案修订 (Protocol Amendments)、安全报告 (Safety Reports)、信息修订 (Information Amendments)、年度报告 (Annual Reports) 这四种形式递交临床试验期间的变更材料。依据变更对受试者安全性影响风险高

低, 药学变更可分为两类^[13-14]。第一类: 与安全性有关的药学变更, 一般通过信息修订 (Information Amendments) 的方式向FDA递交, FDA对信息修订的申请进行审评, 如存在问题会在30天内给申办者反馈, 如无问题则不会联系申办者。为此, 申办者会等待30天, 如FDA无任何回复或进一步的沟通要求, 则可以实施变更后的内容。第二类: 与安全性无关的药学变更, 常被称为确证信息 (Corroborating Information), 按年度报告管理, 申办者可以随时实施该变更并保存记录, 在年度报告中纳入, 按年度报告递交的要求进行递交。

临床试验期间常见的药学变更主要有起始原料物料变更、处方变更、生产相关的变更、质量标准及检测方法的变更等。其中生产相关的变更情况复杂, 涉及面广, 如申办者场地变迁、工艺放大、优化生产工艺等。如在临床试验期间发生临床试验药物的场地变更, 根据不同的情况, 通常需要申办者依据技术指导原则对其场地变更进行风险评估: 某些生产场地变更, 一般不会被认为与安全性相关, 可以按照年度报告管理; 但如果发生的生产场地变更合并了影响药品质量的工艺变更, 则需要递交信息修订申请, 并等待审评。

FDA的《政策和程序手册》(Manual of Policies and Procedures, MAPP) 6030.9 “审评质量管理规范: 有效IND研发和审评的审评质量管理原则和规范” (Good Review Practice: Good Review Management Principles and Practices for Effective IND Development and Review)^[14]中4.3项下内容, 对IND递交后的变更或修订所需的行政或技术审评的时限、审评人员需采取的行动等均有详细的描述。需要说明的是, 目前CDER没有足够的资源来满足所有列出的时限, 必须在这项工作与其他职责之间取得平衡; 但对于高优先级的变更情况及某些重点领域, 如突破性疗法的研发和审评, CDER会尽可能安排高级管理人员和经验丰富的审评人员积极参与跨专业合作审评, 以满足研发计划的迫切性时限要求。

总体来说, FDA的指导原则为临床期间的变更提供了技术支持, 指导申办者判断发生的变更对受试者安全影响的程度; MAPP则为审评人员提供指导, 以便清晰地处理相关资料变更或修订, 并让申办者对其处理的时限及反馈有所预期。

2.3 美国临床试验期间申办者及生产场地变更管理

FDA对申办者管理的逻辑是基于其社会环境下，申办者行为对受试者的安全影响的程度来决定的，并不受限于申办者是否是美国本土的申办者或是境外申办者。FDA对申办者变更的管理属于“行政申报资料类变更”，在60天内将由CDER的项目经理或项目管理主管（RPM/CPMS）签署并发放申办者变化的信函，且需要与申办者进行沟通确认。申办者发生变更后，需在ClinicalTrials.gov上进行更新，申办者可以选择立刻更新，也可以按通常要求每6个月必须更新网站上的公示信息；如未发生临床试验方案的重大变更，不会引发伦理委员会的审查，也需要更新相关文件。需要特别说明的是，在美国申办者变更的生效日期通常与法律文件中（合同、协议）确定的日期一致。除非有特殊声明，在法律上，合同、协议内的日期即为新申办者承担责任的起始日期。

一般来说，FDA的技术审评不区分本国生产场地或境外生产场地，其审评的核心依据是参考相关

技术指南以及临床试验申办者的相关研究数据，即基于风险来考量。对于生物制品，ICH Q5E提供了一个普遍适用于ICH国家的技术指南。由于生产场地变更一般来说是一个较重大的变更，申办者往往会提前与FDA进行沟通。除了按照变更指南来指导行业进行变更分类的判断外，审评员还需在30天内确定该类变更是否属于优先审评级别：如果是优先审评的，需要在60天内完成；如不是，则可以在180天内完成。

3 美国临床试验及其变更管理与我国现行监管要求的比较

根据前述美国监管法律法规研究，以及我国相关监管法律法规的研究^[15]，梳理出美国与我国的临床试验及临床试验期间变更管理的主要差异，如表1所示。除注册审评时限的差异外，基于对申办者和生产场地的有力监管，美国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，即不限制申办者与生产场地必须同为境内，或同为境外。

表 1 美国与我国的临床试验及其变更管理的差异比较

项目	美国	中国
临床试验注册审评时限	30 天	60 工作日
临床试验变更管理要求	参考 MAPP 6030.9: (1) 与安全性有关的药学变更: 30 天 (2) 与安全性无关的药学变更: 年度 (3) 其他行政文件, 如申办者变更	重大变更: 60 工作日审评时限的补充申请, 药审中心 (CDE) 通知同意后实施变更 非重大变更: 实施变更后纳入“研发期间安全性更新报告” (DSUR), 在 1 年内汇总报告
申办者的地域管理	不限制申办者为境内或境外 不限制申办者由境外变为境内或相反 不限制申办者与生产场地必须同为境内, 或同为境外	不限制申办者为境内或境外 申办者与生产场地绑定, 即由境外生产临床用药的临床试验由境外申办者负责; 境内生产由境内申办者负责
申办者的变更程序	在不合并其他变更时, FDA 对申办者变更的管理属于“行政申报资料类变更”, 在 60 天内将由 CDER 的项目经理或项目管理主管 (RPM/CPMS) 签署并发放申办者变化的信函	不单独受理申办者变更申请
对境外申办者的监管	不受地域限制, 但承担的责任与境内申办者相同	注册申请时需指定境内注册代理人 临床试验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为境内或相反 不限制申办者与生产场地必须同为境内, 或同为境外	不限制生产场地为境内或境外 申办者与生产场地绑定, 即由境外生产临床用药的临床试验由境外申办者负责; 境内生产由境内申办者负责

续表 1

项目	美国	中国
生产场地的变更程序	基于风险来考量 由于生产场地变更一般来说是一个较重大的变更, 审评员需在 30 天内确定该类变更是否属于优先审评级别: (1) 如果是, 在 60 天内完成 (2) 如不是, 在 180 天内完成	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 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
对境外生产场地的监管	临床试验期间的变更, 会因为变更的具体风险而引发生产场地的检查, 包括境外生产场地的检查	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

4 美国临床试验及其变更管理的启示与讨论

药物的研发本身存在风险。FDA 特别关注申办者的责任管理, 在 IND 递交时就需要申办者对与研究者的责任分配问题进行明确。申办者责任链条很清晰: 即便是药品上市后, 如果出现不良反应且与临床试验期间相关, 则由此产生的后果也将由上市许可持有人承担。为此, 上市许可的申请人在对临床试验获得的相关研究资料进行谨慎的审阅与合理评价判断后, 才会提出上市申请, 以承担药品全生命周期的责任。如研发期间发生了申办者变更, 其责任也会转移给变更后的申办者。在充分的药物研发竞争环境中, 申办者会努力避免因为不合规等原因造成研发的损失, 申办者的自律性也得以提升。

药物的研发是一个动态前进的过程, 变更不可避免。FDA 为了确保公众安全, 会监管全临床试验环节。首先 FDA 要求所有变化均记录在该产品一个 IND 编号下的一套资料体系中, 其管理具有系统完整性。为了提高效率, 确保变更管理的可行性, FDA 依据对受试者安全性影响风险高低, 将变更分为“大”变更和“小”变更。对于“大”变更, 申办者需要提交信息修订的申请, FDA 对该申请进行审评, 如有问题会在 30 天内给申办者反馈, 如无问题则不会联系申办者。为此申办者会等待 30 天, 如 FDA 无任何回复或进一步的沟通要求, 则可以实施变更后的内容; 对于“小”变更, 申办者按要求实施或随时实施该变更, 并保存记录, 后续在年度中报告监管机构。具体变更类别有指导原则及 MAPP 来明确要求, 使行业充分了解, 以进行相关研发及申报工作。基于这种前提, 一般情况下申办者变更属于小变更, 而生产场地的变更是基于变更的风险

和指导原则来考量, 不因生产地址在美国境内或境外而有所限制和区别。

需要关注的是, 为了通过市场化竞争的模式鼓励新药研发, 大量的研发分工合作是通过以商业合同模式进行细化和约束。为了确保受试者安全, 申办者极力降低研发投资风险, 研究者努力提升其专业度, 整个研发体系的各个利益相关方均共同努力避免司法方面的负面影响。变更后的申办者对原申办者相关的尽职调查也非常完备, 以确保变更对临床研究质量及对受试者的影响(获益-风险平衡)较小。受试者的知识水平以及获益-风险的评估能力较强, 其对临床试验的基本要求也有所了解。这种社会共治性管理模式, 支撑住了药物研发领域中各方行为的合法合规性, 值得借鉴。

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] FDA. Guidance for Industry, Content and Format of INDs for Phase 1 Studies of Drugs, Including Well-Characterized, Therapeutic, Biotechnology-Derived Products. Questions and Answers: Guidance for Industry Q&A[EB/OL]. (2000-10-01) [2023-01-13]. <https://www.fda.gov/media/72284/download>.
- [2] FDA. Guidance for Industry, Content and Format of Investigational New Drug Applications (INDs) for Phase 1 Studies of Drugs, Including Well-Characterized, Therapeutic, Biotechnology-derived Products: Guidance for Industry[EB/OL]. (1995-11-01) [2023-01-13].

- <https://www.fda.gov/media/71203/download>.
- [3] FDA. Guidance for Industry, Format and Content of the Clinical and Statistical Sections of an Application[EB/OL]. (1988-07-01) [2023-01-13]. <https://www.fda.gov/media/71436/download>.
- [4] ICH. ICH E8 (R1) : General Considerations for Clinical Studies[EB/OL]. (2019-10-05) [2023-01-13]. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e8-general-considerations-clinical-studies-scientific-guideline#:~:text=The%20ICH%20guideline%20%27General%20considerations%20for%20clinical%20studies%27,of%20risks%20to%20those%20factors%20during%20study%20conduct>.
- [5] FDA. Guidance for Industry, Investigators, and Reviewers. Exploratory IND (Investigational New Drug) Studies[EB/OL]. (2006-01) [2023-01-13]. <https://www.fda.gov/media/72325/download>.
- [6] FDA. CDER Manual of Policies & Procedures[EB/OL]. [2023-01-13]. <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/cder-manual-policies-procedures-mapp>.
- [7] US Department of the Treasury. 2022 Financial Report of the United States Government[EB/OL]. (2023-02-16) [2023-11-03]. <https://www.fiscal.treasury.gov/reports-statements/financial-report/2022-report.html>.
- [8] FDA. 21 CFR Subpart D – Responsibilities of Sponsors and Investigators[EB/OL]. (2004-03-24) [2023-01-13]. <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-D/part-312/subpart-D>.
- [9] 杨悦. 药品上市许可持有人制度导读[M].北京: 中国医药科技出版社, 2018: 182.
- [10] FDA. CPGM 7348.810 Sponsors and Contract Research Organizations[EB/OL]. (2021-09-15) [2023-01-13]. <https://www.fda.gov/media/75916/download>.
- [11] FDA. CPGM 7348.811 Clinical Investigators and Sponsor- Investigators[EB/OL]. (2020-07-22) [2023-01-13]. <https://www.fda.gov/media/75927/download>.
- [12] 高敏洁. 美国FDA对新药临床试验申办者和合同研究组织的监管模式[J]. 中国新药与临床杂志, 2016, 35 (2): 109-113.
- [13] FDA. Code of Federal Regulations Title 21.312.31-Information Amendments[EB/OL]. (2004-03-24) [2023-01-13]. <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-D/part-312/subpart-B/section-312.31>.
- [14] Center for Drug Evaluation and Research. MAPP 6030.9 Good Review Practice: Good Review Management Principles and Practices for Effective IND Development and Review[EB/OL]. (2013-04-29) [2023-03-27]. <https://www.fda.gov/media/85790/download>.
- [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)