

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

于冰¹, 杨建红², 夏雨³, 李圆圆⁴, 顾瑶华⁵, 芦臣书⁶, 高丽萍⁷, 张元媛⁸, 王方敏^{9*} [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. 国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100076; 3. 扬子江药业集团上海海路生物技术有限公司, 上海 201203; 4. 再鼎医药(上海)有限公司, 北京 100022; 5. 苏州工业园区药品管理中心, 苏州 215127; 6. 百济神州(北京)生物科技有限公司, 北京 100022; 7. 沈阳药科大学亦弘商学院, 北京 100055; 8. 中国药品监督管理研究会, 北京 100082; 9. 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：梳理我国药物临床试验及临床试验期间变更管理的法规监管要求并对行业现状进行调研，为完善药物临床试验及临床试验期间变更管理的监管体系提供参考。方法：对我国临床试验及其变更的监管法规进行文献研究，对行业现状进行调研，为后续完善我国临床试验及临床试验期间变更管理提供参考建议。结果与结论：我国近年来药品审评审批改革不断完善，当前行业发展中存在申办者及生产产地“跨境”及变更的需求。综合考虑创新发展的现实需求和现有法规，在风险可控的条件下，我国已具备一定基础支持临床试验申办者和临床试验药物生产场地的“跨境”及“跨境变更”。

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)05-0516-010

doi:10.16153/j.1002-7777.2024.05.004

Research IV on the Changes of Sponsors and Production Sites during the Clinical Research Phase of Drugs: Research and Analysis on the Current Situation of Sponsor and Production Site Changes in the Clinical Research Phase in China

Yu Bing¹, Yang Jianhong², Xia Yu³, Li Yuanyuan⁴, Gu Yaohua⁵, Lu Chenshu⁶, Gao Liping⁷, Zhang Yuanyuan⁸, Wang Fangmin^{9*} [1. China Association of Enterprises with Foreign Investment R&D-based Pharmaceutical Association Committee, Beijing 100020, China; 2. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China; 3. Yangtze River Pharmaceutical Group Shanghai Hailu Biotechnology Co., Ltd., Shanghai 201203, China; 4. Zai Lab (Shanghai) Co., Ltd., Beijing 100022, China; 5. Suzhou Industrial Park Drug Administration Center, Suzhou 215127, China; 6. BeiGene (Beijing) Biotechnology Co., Ltd., Beijing 100022, China; 7. Yeehong Business School, Shenyang Pharmaceutical University, Beijing 100055, China;

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

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

8. China Society for Drug Regulation, Beijing 100082, China; 9. Shanghai Drug and Medical Device Adverse Reaction Monitoring Center, Shanghai 200040, China]

Abstract Objective: To provide reference for improving the regulatory system of drug clinical trials and change management during clinical trials by reviewing the corresponding regulatory requirements in China and investigating the current situation of the industry. **Methods:** Literature research on the regulatory requirements for clinical trials and their changes in China, as well as survey on the status quo of the industry, were conducted to provide reference suggestions for the subsequent improvement of the regulatory system of drug clinical trials and change management during clinical trials in China. **Results and Conclusion:** The reform of drug evaluation and approval in China has been continuously improved in recent years, and there are demands for “cross-border” and changes in sponsors and production sites along with the development of the industry. Considering the practical needs of innovative development and current regulations, under controllable risk conditions, China has a certain foundation to support the “cross-border” and “cross-border changes” of sponsors and clinical trial drug production sites.

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

1 我国药物临床研究阶段的监管概况

1.1 监管机构概况

国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA, 简称国家药监局) 作为药品监管的主管机构, 对药物研发的监管构建了由国家药监局和省级药监局及相关直属单位组成

的监管网络, 各部门或单位按照法规指定的职责进行分工合作, 其中, 国家药监局及其直属单位主要负责药品的注册监管, 省级药监局及其直属单位主要负责生产场地的许可和日常监管。另外, 对药物研发和临床试验监管所涉及科技、卫生等其他政府部门, 暂未列入本文讨论范围。具体见图1。

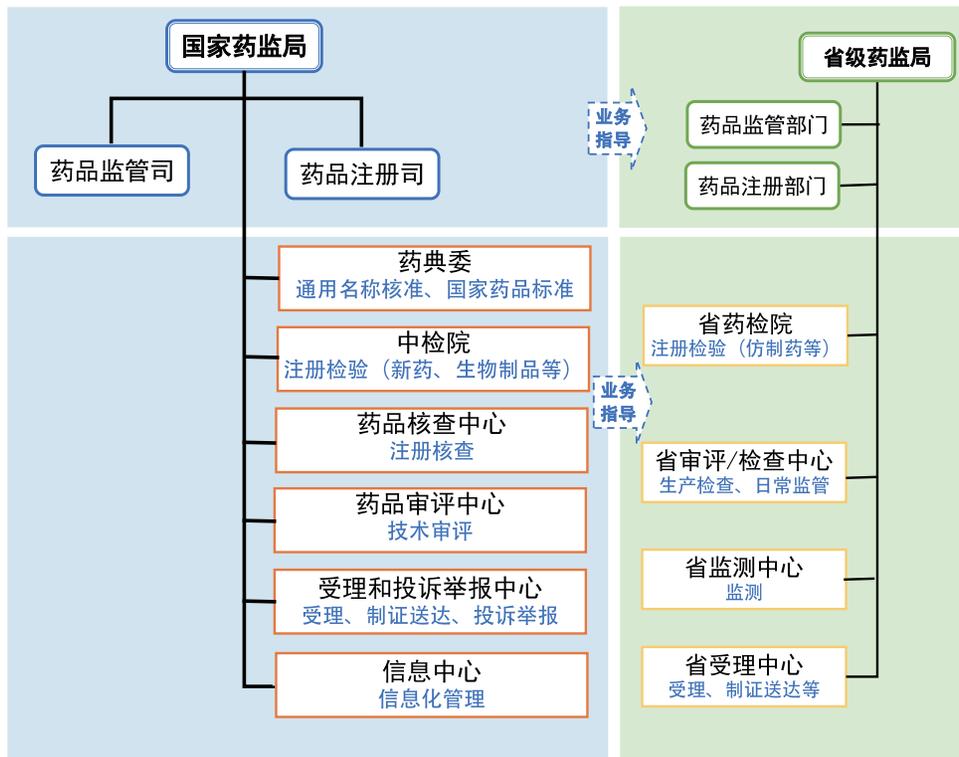


图 1 与药物研发相关的我国药品监管组织机构及职责分工

1.2 对申请人/申办者的监管要求

2019年新修订的《中华人民共和国药品管理法》^[1]（以下简称《药品管理法》）明确全面实施药品上市许可持有人制度，药品上市许可持有人是药品安全、有效和质量可控的第一责任人，对药品研发、生产、经营、使用等全生命周期质量负责。相应修订的《药品注册管理办法》^[2]，其中第十条明确：药品注册申请人（以下简称申请人）是指提出药品注册申请并承担相应法律责任的机构。境内申请人应当是在中国境内合法登记并能独立承担民事责任的机构，境外申请人应当是境外合法制药厂商。境外申请人办理进口药品注册，应当由其驻中国境内的办事机构或者由其委托的中国境内代理机构办理。同时，《药品注册管理办法》规定了申请人应当依照相关要求开展药学、非临床和临床研究，完成相应研究工作后进行注册申请。由此可见，药品注册申请人是药物临床研究的主体，对于控制药物质量和安全起到决定性作用。

新修订的《药品管理法》规定了药品上市许可持有人（Marketing Authorization Holder, MAH）（在临床试验期间称为申办者，在注册申请临床或上市期间称为申请人，获得上市批准后为MAH）应当遵守药物非临床研究质量管理规范、药物临床试验质量管理规范，保证药品研制全过程持续符合法定要求。《药物临床试验质量管理规范》（Good Clinical Practice, GCP）^[3]、《药品生产质量管理规范》^[4]（Good Manufacturing Practice, GMP）、《药物警戒质量管理规范》（Good Pharmacovigilance Practice, GVP）^[5]等分别针对临床试验质量管理、药品试制与生产、药物警戒安全风险管控等方面明确其主体责任，并指导其开展相关工作。

目前国内对临床研究执行GCP、GVP、GMP情况的监督检查主要局限于研究机构和生产企业，尚未针对申办者开展常规性的检查，现行规范性文

件中未见针对申办者出台相关实施文件或指南，临床研究中属于申办者责任的缺陷问题难以被及时发现或纠正，申办者改进临床试验质量管理的动力不足。同时，目前法规仅规定境外生产药品的注册申请人指定其在境内的注册事项代理人，而对临床研究期间境外申办者的境内代理人尚未建立相关管理制度，对其资质、职责和能力等均无明确要求，使得实践中难以有效约束境外申办者遵从国内法规。

综上，在整个药物研发过程中，申请人/申办者是药品安全的责任主体，承担保证药品安全性和有效性的义务和责任。然而，目前法规缺少对申请人/申办者的具体职责要求，有需要进一步完善的空间。

1.3 对临床试验用药品生产场地的监管要求

我国对于药品的生产实行生产许可制度，由省级药监部门对药品生产企业实行监管。国家药监局于2022年5月27日发布了GMP附录《临床试验用药品（试行）》^[6]，明确了临床试验用药品的制备和质量控制应当遵循《药品生产质量管理规范》的相关基本原则以及数据可靠性要求，申请人应当对临床试验用药品质量承担最终责任，保证临床试验用药品质量。但对临床试验用药品生产场地尚没有明确的法规要求，也没有出台具体的监管措施。一般是研发的药物申请上市注册启动注册核查时，一并考虑对临床试验用药品试制场地开展基于风险的核查，难以及时发现此前申办者的缺陷问题以及质量风险。

1.4 药物研发及监管流程

在整个药物研发过程中，申请人/申办者是药品安全的责任主体，承担保证药品全生命周期的安全性和有效性的义务和责任。同时，在药物研发的不同阶段，各级相关监管机构将按照相应的监管职责，对研发过程的合规、可控进行监管，如图2所示。



图2 我国新药研发和药品监管基本流程

在临床试验申请前、关键临床试验开展前、上市许可申请前等药物研发关键阶段，申请人均可申请开展与国家药品监督管理局药品审评中心（Center for Drug Evaluation, CDE）的沟通交流会议，与CDE探讨解决重大技术问题或评估现有研究数据是否满足审评的技术要求。

在临床试验申请（Investigational New Drug, IND）、上市许可申请（New Drug Application,

NDA）阶段，申请人按照相关指导原则及要求完成研究后，向CDE提出临床试验/上市许可申请，CDE对资料进行形式审查后，对研究是否充分完善、是否支持临床研究/上市进行技术审评。上市许可申请阶段，药品核查中心会基于风险启动注册现场核查及抽样检验，中检院/省级药检院开展注册检验评估标准的合理性、科学性，省级药监部门对药品的上市前GMP符合性进行监督检查。

在临床研究过程中,申办者需要遵从GCP、GMP和GVP相关要求开展临床试验、样品制备和药物警戒管理等,同时需要按要求开展伦理审查、临床试验登记、可疑且非预期严重不良反应报告(Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR)及研发期间安全性更新报告(Development Safety Update Report, DSUR)及变更管理工作。期间,伦理委员会对试验方案的科学性和伦理合理性进行审查,监督试验开展情况;CDE对临床试验期间出现的安全性风险进行监管和评估,根据风险严重程度,可以要求申办者采取必要的风险控制措施,或必要时要求申办者暂停或者终止药物临床试验,保证受试者安全及权益。如临床试验过程中发生各种情形的变更,申办者需要评估变更对于受试者安全的影响程度,并根据相关规定报送CDE和伦理委员会。在确证性临床研究阶段,申办者/申请人可以同步提出生产许可的申请;省级药监部门对相关资质进行审查及生产许可审批,对符合要求的,在生产许可证上载明相关内容。

1.5 我国临床试验期间变更的监管流程

药物研发是一项长周期、高技术、精细化的系统工程,在药物临床研发过程中,经常存在需要根据阶段性研究成果完善相关研究的情形,主要的变更情形有申办者变更、药学变更(含处方、工艺、生产场地、质量标准等)、临床方案调整等。国内从2020年开始逐步发布药物研究阶段变更相关的法规或指导原则,旨在指导申办者开展研究及申报,并在逐步完善相关体系文件,涉及药学、临床方案变更等。

对于临床试验期间发生变更的情形,《药品注册管理办法》第二十九条对临床试验期间的变更流程和要求进行了规定。同时,明确要求申办者承担主体责任,在发生药物临床试验方案变更、非临床或者药学的变化或者有新发现等情形下,应对受试者可能受到的影响进行充分的风险判定和评估。申办者评估认为不影响受试者安全的,可以直接实施并在研发期间安全性更新报告中报告;可能增加受试者安全性风险的,应当提出补充申请。依托风险管理理念,明确药物临床试验变更路径,既有助于规范药物研发过程,也可引导审评资源向影响受试者安全的关键变更倾斜,确保最大程度降低风险,形成科学决策。对于申办者发生变更的,

由变更后的申办者承担药物临床试验的相关责任和义务。同时,办法进一步明确了省级药监部门的监管职责,充分发挥省级药监部门力量,保障GCP、GLP持续合规,从而持续保证药品质量。

(1) 申办者变更

《药品注册管理办法》中明确对于申办者发生变更的,由变更后的申办者承担药物临床试验的相关责任和义务。对于临床试验期间的申办者/申请人变更,2018年4月13日及2021年1月26日发布的《CDE常见一般技术问题》^[7]答复明确了因批件转让产生的申办者变更路径:申请人可通过授权或者委托等方式进行药物临床试验信息登记,登记平台不对申请人的药物临床试验批准文件转让、授权或者委托关系及登记行为承担任何法律责任。转让证明文件由转让和受让双方自行确定。该变更仅限于临床试验登记平台的研究主体变更,不涉及临床试验批准证明文件的申请人变更。《化药药品/生物制品/中药变更受理审查指南》^[8-10]中均明确申办者与其他需提交补充申请的变更情形同时发生时,由变更后的申办者提交补充申请。

目前实际工作中,临床研究期间不单独受理变更申办者,可与其他重大变更关联申报,申办者变更的路径尚不明确。此外,对于临床试验相关申请的注册,只允许申请人/申办者和临床试验用药品生产同在境内,或同在境外的情形,尚没有放开申请人/申办者和临床试验用药品生产场地的跨境。同时,目前尚无规范临床研究期间申办者主体责任及主体变更相关的法规指南文件,也缺乏相应的事中监管措施,临床研究期间的责任主体转移及各方职责衔接缺乏清晰的界定和依据,可能影响临床研究期间的风险管理。

《药品管理法实施条例》(征求意见稿)^[11]对于临床试验期间的申办者变更,也表达了较明确的同意态度,但未给出明确的变更路径。

(2) 生产场地变更

临床试验期间生产场地的变更会对临床试验用药品引入质量风险(如GMP符合性、质量均一性等),进而可能影响受试者安全性或临床试验结果的科学性。生产场地的变更属于药学变更的情形之一,《创新药(化学药)临床试验期间药学变更技术指导原则(试行)》^[12]和《临床试验期间生物制品药学研究和变更技术指导原则》

(征求意见稿)^[13]对生产场地变更的评估原则、需要开展的研究工作和注册路径进行了明确,申办者对于变更的评估和研究负有主体责任。

指导原则将生产场地变更存在的风险等情况进行了分析,分为重大变更和一般变更分别进行考量,同时,对于药物研究不同的阶段,变更场地有不同的技术考量。申办者评估认为不影响受试者安全的,可以直接实施并在研发期间安全性更新报告中报告;可能增加受试者安全性风险的,应当按《药品注册管理办法》提出补充申请。但是对于安全性风险的评估,无具体的评估方法和依据。目前,当申请人无法判断变更对受试者安全性影响时,可以根据《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》^[14]的要求,提出沟通交流的申请,确定变更的风险级别。

2 国内临床研究阶段申办者和生产场地变更情况调研

为了了解我国临床试验期间发生“申办者变更及生产场地变更”的具体现状,本研究开展了调研,将参与临床试验的各方,包括申办者、生产场地、研究者及临床试验机构以及监管部门均纳入调研范围。调研主要分为较广泛的问卷调研,以及在此基础上遴选有代表性的单位进行深度的实地调研与访谈两个部分,收集临床试验相关方的反馈,尤其是对于安全性风险的不同考虑。

第一项问卷调研:课题组设计了问卷,经预调查完善后向目标单位发放,通过收集反馈,对我国医药企业基本情况、变更情况及风险管理情况进行摸底。

第二项深度访谈:基于问卷调研的结果,课题组梳理提炼了需要重点关注的问题,设计了访谈大纲,选取部分企业高管、研究者和伦理委员会专家以及监管代表进行深度访谈,全面了解这些问题的具体情况、各方的见解及原因、相关影响因素等信息。

2.1 企业问卷调研

为了掌握当前我国企业的基本情况、变更情况以及潜在的问题,特别设置了面对企业的问卷调研。调研问卷整体涉及“企业基本信息”和“申办者及生产场地变更情况”两大类型,共计47个问题。在问卷正式定稿前,调研小组采用预试,进一步调整问卷的设计,使其更为合理。

考虑到本课题主要关注新药临床试验期间申办者变更及生产场地变更,且存在潜在跨境运营或合作需求的新药企业,因此,将调研对象的范围选定为以创新研发为主体的企业,包括中国药品监督管理局研究会会员单位、苏州工业园区以及上海地区相关研究单位等。正式的调研问卷的发放周期为2022年1月20日-2022年2月20日。问卷发放通过网络进行,在截止日期共回收问卷39份,有效的问卷39份。

(1) 企业基本信息

企业类型及业务范围:因为同一家企业可能涉及多种类型,39家企业共回复了90个企业类型:有27家企业(30%)为生产企业、有29家企业(32%)为研发机构、有22家企业声明为上市许可持有人(MAH)。这39家企业中,一半以上的企业同时兼具生产和研发类型(22家企业,56%);约一半的研发型企业声明具有MAH资格(17家企业,44%)。被调研的企业生产及研发的业务范围分布均匀,在参与调研的企业中,共回复了151种业务范围,包括化学原料药、制剂、生物制品、自主研发等,其中自主研发及治疗用生物制品的占比最高(15%和17%)。以上可见,本次问卷调查覆盖的企业类型和业务范围广泛,具有较好的样本代表性。

企业研发组织规模:在研发人员规模方面,大多数企业的全职研发人员在100人以上,有31%的企业配备了500人以上的全职研发人员。此外,调研还发现这些企业的全职研发人员中,有近一半(46%)的企业具备了境外的全职研发人员,虽然大部分企业的境外研发人员人数在50人以下,但说明我国的创新药企业(含跨国企业)的研发组织架构已经初具规模。顺应新药研发的趋势及要求,这些新药研发企业大多配置了相关的药品注册人员、质量管理人员以及药物安全警戒人员,分别有34家(87%)企业配备了药品注册人员,35家(90%)企业配备了负责GMP方面质量要求的全职质量管理人员,28家(72%)企业配备了药物安全警戒人员。

(2) 被调研企业的药物研究期间变更现状

在39家企业中,有25家企业发生或计划发生生产场地变更(不含申办者变更),6家企业发生或计划发生生产场地变更同时考虑申办者变更,共

计31家(近80%)。在这39家企业中,有10家企业发生或计划变更申办者,4家企业有申办者变更同时考虑生产场地变更,共计14家(36%)。考虑到我国尚无申办者变更的具体途径,所以本次调研中收到的跨境申办者变更的情况有限。但伴随创新发展及跨境合作等研发模式的增加,可以顺应行业发展的未来需求,进行相关政策研究,做好法规政策制定的准备工作。此外,一个企业可能发生变更的产品数量不止一个,预期生产场地的变更是药物临床试验期间变更管理的主要类型。

境内生产场地变更较常见,多发生在确证性临床试验前:在已发生的生产场地变更中,单纯生产场地变更(不含申办者变更)的情况中,大部分为从境内某一生产场地变更为境内另一生产场地,占比45%;由境外生产场地变为境内生产场地的需求为21%。56%的生产场地变更发生在临床试验开展过程中、确证性临床试验启动前;26%的生产场地变更发生在确证性临床试验期间到药品上市许可申请之前。在计划发生生产场地变更(不含申办者变更)的企业中,与已经发生变更的情况相似,大部分的变更也是从境内某一生产场地变更为境内另一生产场地,占比58%;此外,由境外生产场地变为境内生产场地的需求为19%;与已发生的生产场地变更情况相似。63%的变更计划在临床试验开展中、确证性临床试验启动前发生。

需要特别说明的是,当问及计划发生的生产场地变更是否存在分段生产情况时,有4家(占比10%)企业反馈存在分段生产需求,包括生物制品生产企业。

申办者变更为境内变更,但存在跨境诉求:在仅发生或计划发生申办者变更(不含生产场地变更)的10家企业中,大多数企业都是计划从境内某一申办者变更为境内另一申办者,有1家企业有计划由境外申办者变更为境内申办者的诉求。从变更发生的阶段来看,大部分发生在确证性临床试验开展之前,有些申办者变更计划在临床试验尚未开展前进行。在4家既有申办者变更又有生产场地变更的企业中,有2家企业已经发生变更:1家企业是通过变更生产产地申请,从境内某一申办者及生产场地变更为境内另一申办者及生产场地;还有1家存在跨境诉求的企业,其产品是通过新申请临床试验的途径获得批准的。

2.2 深度访谈

为了进一步深入了解各相关方对新药临床研究期间申办者和生产场地的跨境以及跨境变更的风险认知情况,课题组开展了针对监管机构代表、研究者及伦理委员会专家以及不同类型的10家企业代表的深度访谈。

(1) 监管机构代表访谈结果

针对申办者和临床试验药物生产场地“跨境”交叉潜在的风险:从监管的角度,风险考量的核心是申办者如何有效履行其职责,保障受试者安全以及确保临床试验药物的质量。目前我国药品上市许可持有人制度实施不久,持有人和生产场地相分离对持有人本身和各相关方监管带来了挑战。若申办者和生产场地跨境,可能会进一步带来风险,包括政策风险、技术风险。主要的担忧是申办者是否具备风险管控能力和质量管控能力。

针对申办者和临床试验药物生产场地“跨境”交叉可能的风险管控措施:从监管的角度,除了产品本身存在的技术风险,还有跨境情形下的管理风险,以及潜在的未知风险。后两者的风险比较复杂,难以通过制定法规、技术指南等文件解决,更多的是需要申办者具有风险管理和风险控制能力,以及质量管理和质量控制能力。从申办者/申请人的角度,即有哪些可行的解决方案,可以避免引发监管方的额外担忧。

(2) 研究者及伦理委员会专家代表访谈结果

本研究深度访谈了一位代表性伦理委员会专家,一位代表性研究者,以了解目前我国新药研发型企业申办者职责落实情况,探寻申办者与生产场地发生变更时的风险因素。

申办者对主体责任的认识尚有不足:具体表现在其实施临床试验时,与被委托的合同研究组织(Contract Research Organization, CRO)机构之间的责任分工,与研究者的沟通交流等方面均有所缺陷,申办者的责任需要进一步清晰、细化。造成这类情况的原因之一是我国药物研发整体生态环境尚未建立,受资本干扰较严重,有些临床试验的研发目的不是为了让药品上市,而是为了后续转卖(让)。另外,申办者发生变更时,主体责任的转移存在挑战,如某药物的前一个阶段的临床试验由原申办者负责,下一个阶段的临床试验由新申办者负责,而前一个临床试验后续的受试者支持方面,

两个申办者互相推托,影响受试者的权益。还有个别人极端情况,申办者会中途“失踪”,不能对临床试验的全程负责。

申办者的研发能力还在提升中:当前我国申办者的研发能力,对临床试验中科学问题的认知能力等有待继续提升,特别是申办者发生变更时,不同申办者之间对药物研发的理解存在很大差异。例如有的新药项目在进行下一个阶段临床研究前,发生了商业转让,新申办者的研究思路与原申办者存在比较大的差异,严重影响研发的科学性和连续性。

伦理委员会发挥监督作用还需法律法规支持:目前,对临床试验期间的变更是否给受试者带来风险的事中监督机制,除了申办者在自行评估基础上按规定向药品监管部门申报外,还有伦理委员会的跟踪审查进行监督,为了更全面地发挥其监督作用,还需上位法律法规的支持。

(3) 企业代表访谈结果

课题组共访谈了10家代表企业,其中有3家小微企业、5家国有或私营的中大型企业及2家大型跨国企业,访谈结果具有一定的代表性。这10家企业均设置了药品研发、药品注册、GMP质量管理及药物警戒等关键职能部门,相比较而言,从事GMP管理的质量管理人员数量多于药物警戒和药品注册,说明我国企业对药品生产质量管理的重视。重点对境外生产场地管理的访谈结果概述如下。

具有质控能力的申办者可对境外生产场地进行有效管理:针对境内申办者对境外生产场地的管理和风险管控,受访企业普遍认为主要的挑战为临床试验药物制备环节的质量风险管理。我国药品监管部门已经发布了《药品生产质量管理规范—临床试验用药品附录》《药品委托生产质量协议指南(2020年版)》及《药品委托生产质量协议模板》^[15],这些可为企业提供指导。对于申办者具有自有生产场地并具有良好质量管理体系的,申办者可对自有生产场地进行有效的质量管理,使其符合GMP的要求;对于委托生产的情形,当申办者具有一定的质量管理经验时,申办者可选择有资质的合同研发生产组织(Contract Development Manufacture Organization, CDMO)进行生产并自行对委托的CDMO进行GMP符合性审查;当申办者的质量管理经验不足时,对于委托生产的情形,存在

不同的观点:有的申办者仍选择委托生产,但会委托有资质的第三方机构对CDMO进行GMP符合性审查,以保证临床试验药物的质量;有的申办者则综合考量自身人员能力和产品风险后,暂不实施委托生产。

生产场地的跨境变更存在迫切的需求:随着药物创新研发的全球合作不断深入,申办者及生产场地不可以跨境的问题更加令人关注。

案例1:我国当前不可行的生产场地跨境变更情况。某境内企业收购了境外企业研发的产品,在中国继续进行研发的过程中,拟从境外生产场地A生产转移至境内生产场地B。受困于国际商业合同相关收购权益分配约定,该临床试验的申请只能由境外企业申请,不能由境内企业作为申办者直接申请,当前该生产场地变更没有可执行的申报途径。

当前药品监管法规不允许我国境内生产的临床试验药物由境外申办者申请临床试验,所以在上述案例中,我国企业不能按计划阶段性收购某类创新性药品,只能全部收购,降低了企业研发环节商业交换活动的灵活度。

同时,在有跨境合作的项目中,也存在临床试验申办者和所有权人分离的困惑,不利于申办者职责的落实。按照目前的监管法规,境内申办者只能申请境内生产的临床试验药物的临床试验。如果境内企业购买了某产品,即该企业在商业合同中具有在中国的全部权益,包括研发的权益及责任,但因为该产品的生产场地在境外,中国境内企业不能成为临床试验的申办者。

案例2:我国当前不可行的申办者与生产场地的跨境情况。某抗肿瘤创新药,境内申办者A在其临床试验期间通过授权引进(License in)获得全球权益(专利使用权及完整研发资料等),但当前其临床试验药物的生产场地B在境外。如果申请在境内同步开展临床试验,受当前法规限制,境内申办者须将生产场地由境外转移到境内(额外投资高且耗时长),大大延缓了临床试验进度和创新药申报上市进度,或者申办者只能等产品在境外上市后再申报进口注册。无论选择哪条路径,国内患者都要延迟2年以上才有望用得上该创新药。而其他国家并无此类政策限制。

对于上述案例,被访谈企业表示,即便是我国境内申办者具有能力,可以掌握最新GCP申办者

职责要求,但涉及境外生产场地制备的临床试验药物,则临床注册申请中的“申办者”也必须是境外企业。对临床试验申请人的资格限制,使得其与产品合法权属不匹配。为此,有的企业不得不通过在境外注册公司的形式来实现;有的企业不得不以原研发方的名义进行临床开发。这些都给我国制药企业在国际竞争中带来不利影响。

3 结论与讨论

通过对行业的问卷调研和相关专家的访谈,了解到在全球制药产业链一体化的推动下,国内企业对申办者和生产场地的跨境及跨境变更的需求日益凸显,企业希望充分利用全球资源优势,布局研发及生产活动,增强核心竞争力。因此,在风险可控的条件下,探索并逐步开放在药物研究阶段申办者和生产场地的跨境及跨境变更具有重要意义。

目前,企业在变更申办者和生产场地的过程中存在的实际困难,主要集中在以下方面:①对于境内申办者之间或境外申办者之间的变更,尚不能单独递交变更申办者的申请,需与其他补充申请合并递交进行变更。②对于涉及“跨境”变更申办者的申请,目前不接受以补充申请形式进行变更。对于跨境变更申办者,且生产厂与其申办者不存在跨境的情况,可以按照新的临床试验申请申报;但如果生产厂与其申办者存在跨境的,目前尚无注册申报路径。③涉及“跨境”情况的生产场地变更,目前仍没有相应申报路径。在药品注册申请阶段,申办者/上市许可持有人与药品试制场地应当同属境内或者同属境外,不允许跨境。

综合考虑创新发展的现实需求和现有法规,我国已具备一定基础支持临床试验申办者和临床试验药物生产场地的“跨境”及“跨境变更”。首先,上位法《药品管理法》《药品注册管理办法》和《药品生产监督管理办法》中均未明确禁止申办者和生产场地跨境。其次,国内自2020年开始已发布多个药物研究阶段的变更指导原则,用于指导申办者开展研究及申报,其中包括申办者和生产场地变更的相关要求。

基于我国现有法规和实际监管情况,对临床研究期间申办者和生产场地跨境和跨境变更开展风险评估和风险管控措施研究,可对逐步放开“跨境”管理提供科学支持,从而促进生物医药产业的高质量发展。

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] 全国人民代表大会. 中华人民共和国药品管理法[EB/OL]. (2019-08-26) [2023-03-17]. http://www.npc.gov.cn/npc/c2/c30834/201908/t20190826_300489.html.
- [2] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法(总局令第27号)[EB/OL]. (2020-01-22) [2023-03-17]. https://www.samr.gov.cn/zw/zfxxgk/fdzdgknr/fgs/art/2023/art_3275cb2a929d4c34ac8c0421b2a9c257.html.
- [3] 国家药品监督管理局, 国家卫生健康委员会. 国家药监局, 国家卫生健康委关于发布药物临床试验质量管理规范的公告(2020年第57号)[EB/OL]. (2020-04-26) [2023-03-17]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20200426162401243.html>.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 药品生产质量管理规范(2010年修订)[EB/OL]. (2011-03-01) [2023-03-17]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2011/content_1907093.htm.
- [5] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《药物警戒质量管理规范》的公告(2021年第65号)[EB/OL]. (2021-05-13) [2021-12-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20210513151827179.html>.
- [6] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《药品生产质量管理规范(2010年修订)》临床试验用药品附录的公告(2022年第43号)[EB/OL]. (2022-05-27) [2023-03-17]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20220527182006196.html>.
- [7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 共性问题—常见一般性技术问题[EB/OL]. [2023-03-17]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/07edef25f1e7354bfd8490baa0ce056b>.
- [8] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《中药变更受理审查指南(试行)》的通告(2021年第24号)[EB/OL]. (2021-03-12) [2023-03-17]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommo n/82d3b0787d362ec2d4b54539f1712066>.
- [9] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《生物制品变更受理审查指南(试行)》的通告(2021年第30号)[EB/OL]. (2021-06-22) [2023-03-17]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfo>

- Common/15156605656ccaafebe6db0583f6ab3d.
- [10] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《化学药品变更受理审查指南(试行)》的通告(2021年第17号)[EB/OL]. (2021-02-10) [2023-03-17]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/368158712e6247ec52a3f211286f050e>.
- [11] 国家药品监督管理局. 国家药监局综合司公开征求《中华人民共和国药品管理法实施条例(修订草案征求意见稿)》意见[EB/OL]. (2022-05-09) [2023-03-17]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20220509222233134.html>.
- [12] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《创新药(化学药)临床试验期间药学变更技术指导原则(试行)》的通告(2021年第22号)[EB/OL]. (2021-03-12) [2023-03-17]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/0074c9c65c027ec3a18d00767d17d654>.
- [13] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于《临床试验期间生物制品药学研究和变更技术指导原则》(上网征求意见稿)征求意见的通知[EB/OL]. (2020-09-10) [2023-03-17]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/3e7f133e8a854894fafa49752d7d8a9e>.
- [14] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》的通告(2020年第48号)[EB/OL]. (2020-12-11) [2023-03-17]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/b823ed10d547b1427a6906c6739fd89>.
- [15] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布药品委托生产质量协议指南(2020年版)的公告(2020年第107号)[EB/OL]. (2020-10-09) [2023-03-17]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20201009174033199.html>.

(收稿日期 2023年12月11日 编辑 王雅雯)