

药物临床研究阶段申办者和生产场地变更研究五：

申办者和生产场地不同组合方式的风险评估和风险控制研究

于冰¹，杨建红²，王方敏³，吴正宇⁴，陈江鹏⁵，陈园⁵，陈震^{5,6*}，张象麟^{5*} [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. 上海市药品和医疗器械不良反应监测中心，上海 200040；4. 诺和诺德（上海）医药贸易有限公司，上海 200131；5. 沈阳药科大学亦弘商学院，北京 100055；6. 郑州大学药学院，郑州 450001]

摘要 目的：对新药临床试验阶段申办者和临床试验药物生产场地的境内外不同组合方式开展风险评估和风险控制研究，为进一步完善我国临床试验阶段申办者和生产场地的跨境管理提供参考。方法：采用失效模式与效应分析及风险指数法，针对申办者和生产场地的境内外不同组合方式进行风险的识别、分析和评估。结果与结论：在新药临床试验阶段，“申办者在境内、生产场地在境外（供全球）”和“申办者在境外、生产场地在境内”是两种风险较低的跨境情形，且可通过适当措施对潜在风险进行管控，可优先考虑打通这两种跨境情形的注册路径。

关键词：药物临床试验；申办者；生产场地；风险评估；风险控制

中图分类号：R95 文献标识码：A 文章编号：1002-7777(2024)05-0526-012

doi:10.16153/j.1002-7777.2024.05.005

Research V on the Changes of Sponsors and Production Sites during the Clinical Research Phase of Drugs: Research on Risk Assessment and Risk Control of Different Combinations of Sponsors and Production Sites

Yu Bing¹, Yang Jianhong², Wang Fangmin³, Wu Zhengyu⁴, Chen Jiangpeng⁵, Chen Yuan⁵, Chen Zhen^{5,6*}, Zhang Xianglin^{5*} [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. Shanghai Drug and Medical Device Adverse Reaction Monitoring Center, Shanghai 200040, China; 4. Novo Nordisk (Shanghai) Pharmaceutical Trading Co., Ltd., Shanghai 200131, China; 5. Yeehong Business School, Shenyang Pharmaceutical University, Beijing 100055, China; 6. School of Pharmacy, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China]

Abstract Objective: To conduct risk assessment and risk control research on different combinations of

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：于冰 Tel: 18610551936; E-mail: judyyu2011@163.com

通信作者：陈震 E-mail: rain20030131@sina.com

张象麟 E-mail: zhangxianglin@yeehongedu.cn

domestic and overseas sponsors and clinical trial drug production sites during the clinical trial phase of new drugs, and in order to provide reference for further improving the cross-border management of sponsors and production sites during the clinical trial phase in China. **Methods:** Failure Mode and Effect Analysis and Risk Priority Number were used to identify, analyze, and assess the risks of different combinations of domestic and overseas sponsors and production sites. **Results and Conclusion:** During the clinical trial phase of new drugs, "the sponsor is in China while the production site is overseas (for global supply)" and "the sponsor is overseas while the production site is in China" are two low-risk cross-border situations, and potential risks can be controlled through appropriate measures. It is recommended to prioritize the registration path for these two cross-border situations.

Keywords: drug clinical trial; sponsor; production site; risk assessment; risk control

对于新药临床试验申请,我国目前开通了申请人/申办者和临床试验药物生产场地同在境内或同在境外两种情形的注册路径。对于申请人/申办者和临床试验药物生产场地分处境内和境外,也就是“跨境”的情形,尚没有开通注册路径,不利于我国参与全球药品开发。本研究基于质量风险管理理论^[1-4],针对申请人/申办者(以下统称“申办者”)和临床试验药物生产场地(以下简称“生产场地”)同在境内、同在境外以及分处境内、外的四种组合模式,采用失效模式与效应分析(Failure Mode and Effect Analysis, FMEA)及风险指数法(Risk Priority Number, RPN)开展风险评估和风险控制研究,通过专家“头脑风暴”法形成共识,识别、分析和评估影响临床试验质量的重要相关方的行为风险,并探讨可能采取的风险控制措施,通过比较不同组合模式的风险程度,结合风险控制措施的可行性分析,提出各种组合模式的监管建议,为后续监管政策的制定提供参考。

1 研究的情形、维度及前提假设

1.1 研究的情形

在新药临床试验期间,根据申办者和生产场地所处地域的不同可有4种组合情形:情形1为“申办者在境内、生产场地在境内”;情形2为“申办者在境外、生产场地在境外”;情形3为“申办者在境内、生产场地在境外”;情形4为“申办者在境外、生产场地在境内”。

对于生产场地在境外的情形,进一步分为“仅供中国境内”和“供全球”两种情况。其中,“供全球”是指该场地生产的临床试验药物不仅供在中国境内开展的临床试验中使用,也供在具有良好监管体系的其他国家或地区开展的临床试验中使

用。对这两种情况,境外药品监管部门对生产场地的监管力度有所不同,风险也会有所不同,故将情形2区分为2.1(仅供中国境内)和2.2(供全球)两种情况,情形3区分为3.1(仅供中国境内)和3.2(供全球)两种情况。

上述四类情形,包括情形二和情形三的各两种情况,均纳入评估范围。

1.2 研究的维度及前提假设

临床试验的质量体现在临床试验过程规范,数据和结果科学、真实、可靠,受试者的权益和安全得到有效保护等方面。影响临床试验质量的相关方较多,研究中对申办者、生产商、监管机构、临床试验机构及研究者、伦理委员会等各相关方均进行了风险识别。由于本研究是针对在中国境内开展的临床试验,无论申办者和生产场地如何组合,在临床试验实施环节中对临床试验机构、研究者、伦理委员会、合同研究组织(Contract Research Organization, CRO)等相关方的影响都是相同的,故本文仅呈现对申办者(与临床试验质量保证及试验药物生产相关的方面)、生产场地(包括境内及境外,其中境外分为仅供中国境内及供全球)和监管机构(包括境内和境外,其中境外是指具有良好监管体系的国家或地区的监管机构)的风险识别、分析和评估的结果。

临床试验药物质量是影响临床试验质量的重要因素,而影响临床试验药物质量的因素也非常复杂,本研究在风险识别、分析和评估中,既包括直接影响临床试验质量的因素,也包括因影响临床试验药物质量进而影响临床试验质量的因素。

临床试验周期长、过程复杂,试验过程中可能出现的失效模式众多,本研究从监管视角重点关

注与申办者、生产场地相关的失效模式，有以下前提假设：

(1) 临床试验申办者仅委托临床试验药物生产商和临床研究机构（含研究者）两大“供应商”进行相关活动，不涉及次级委托的情况；

(2) 从注册角度已合规地完成了相关的临床试验申请；

(3) 临床试验使用的阳性对照药品无质量缺陷；

(4) 我国监管机构对境内、外的申请人/申办

者的监管要求相同，即临床试验申请的审评、核查、检验等适用相同的原则。

2 风险识别

首先采用FMEA工具进行初步的风险识别，再采用专家会议“头脑风暴”方式进行修正，参与讨论的专家包括来自申办方（3位）、监管方（4位）、生产商（1位）及临床研究机构（1位）的资深专家。经专家讨论形成共识，确定了各评估对象的失效模式（风险）和对应的失效原因。见表1。

表1 基于 FMEA 的失效模式及失效原因数量汇总

评估对象	失效模式（风险）	失效原因
申办者	23	94
生产场地	13	23
药品监管机构（境内）	1	3
药品监管机构（境外）	1	2

3 风险分析

采用专家会议方式，分别对申办者、生产场地、境内监管机构、境外监管机构4个评估对象的失效模式进行风险分析，形成风险等级结果和风险指数结果。与会专家包括4位内、外资申办方，5位监管方，1位生产商。

3.1 风险分析方法

采用风险指数法，对各失效模式（风险）按照其后果的严重性（Severity, S）、发生的可能性（Occurrence, O）与可检测性（Detection, D）3个方面进行打分，打分的标准见表2。

表2 S/O/D 的评分准则

分值	严重性（S）	可能性（O）	可检测性（D）
5	显著影响临床试验质量	频繁发生，几乎不可避免	极难发现
4	明显影响临床试验质量	经常发生	较难发现
3	一定程度影响临床试验质量	偶尔发生	通过一定的方法可以发现
2	轻微影响临床试验质量	非常少地发生	较易发现
1	不影响或几乎不影响临床试验质量	几乎不可能发生	极易发现

风险等级：将S和O的得分相乘，得到的结果与风险等级分布标准（1~3为低风险，4~9为中风险，10~25为高风险）进行比较，判断各个失效模式的风险等级。

风险指数：对高、中风险等级的失效模式进行“风险指数”评估，即将S、O、D三者分数相乘得到RPN值，再对照表3中的定义确定风险指数水平和相应的风险管理要求。

表 3 风险指数与风险指数水平标准

风险指数	风险指数水平	风险管理要求
RPN < 11	低	可以接受, 无需采取额外控制措施
11 ≤ RPN < 22	中	考虑改进措施, 通过提高可检测性或降低风险发生的可能性来降低最终风险水平
RPN ≥ 22	高	不可接受风险, 必须采取控制措施, 通过提高可检测性及降低风险发生的可能性来降低最终风险水平

3.2 风险等级的结果分析

各情形的失效模式及风险等级评分结果见表4。各情形“高”和“中”风险等级的失效模式数量总和相同, 但具体的失效模式(风险)不同。

相比于申办者在境外, 申办者在境内的部分失效模式风险等级更高, 主要体现在未建立药物警戒体系、未开展足够的药物警戒活动、未能对生产场地(含受委托的制备单位)的质量体系进行有效审计和确认等。专家评估认为, 由于境外申办者多为具备全球开发能力、拥有丰富研发经验和健全质量体系的大型跨国药企, 而我国创新药研发刚刚兴起, 总体来看, 境内申办者开展新药临床研究的经验和管理能力相对不足, 在上述失效模式上发生风险的可能性较高, 导致可能性(O)的得分较高, 风险等级也相应较高。

相比于生产场地在境内, 生产场地在境外的“不能支持及配合监查/稽查/检查”失效模式的风险等级更高。专家评估认为, 生产场地在境内时, 我国药品监管机构可根据现行法规规定的事权和监管要求, 及时、有效地对生产场地实施监管, 发生相关风险的可能性较低, 可能性(O)的得分较低; 生产场地在境外时, 我国药品监管机构对生产场地进行检查存在一定的现实困难, 发生相关风险的可能性较高, 可能性(O)的得分较高。

对于生产场地在境外的“未对变更和偏差进

行相关评估和报告”的失效模式, “供全球”的风险等级低于“仅供中国境内”。专家评估认为, 总体来看, 若生产场地在境外但所生产的样品“仅供中国境内”, 境外监管机构对该生产场地的监管力度较弱, 同时由于我国监管机构对境外生产场地的检查存在一定的现实困难, 发生相关风险的可能性较高, 可能性(O)得分较高; 生产场地在境外且“供全球”时, 境外监管机构对该生产场地的监管力度相对要强, 发生相关风险的可能性相对较低, 可能性(O)得分低于“仅供中国境内”的情形。

对于与生产场地相关的“未能按申办者的要求, 使用原、辅、包和关键物料及其它生产所需物料”失效模式, “申办者在境外、生产场地在境外”与“申办者在境内、生产场地在境外”两种情形中, “供全球”的风险等级高于“仅供中国境内”。其现实考虑在于, 境外生产场地生产的临床试验药物“供全球”时, 若我国监管机构和境外监管机构对原、辅、包和物料要求不一致, 生产商遵从欧美等监管机构要求的可能性更大, 因此对于这一失效模式, 境外生产场地“供全球”的可能性(O)得分高于境外生产场地“仅供中国境内”以及境内生产场地。

为了聚焦我国监管风险, 本次研究假设境外监管机构是指具有良好监管体系的国家或地区, 故未对其进行评估。

表 4 各情形的失效模式及风险等级评估结果

评估对象	失效模式(风险)	情形					
		1	2.1	2.2	3.1	3.2	4
申办者	本身组织中, 不具备必要的组织架构, 包括制度和职能	高	高	高	高	高	高
申办者	本身组织中, 不具备相应的人员	高	高	高	高	高	高
申办者	本身组织中的人员不具备相应的能力	高	高	高	高	高	高

续表 4

评估对象	失效模式 (风险)	情形					
		1	2.1	2.2	3.1	3.2	4
申办者	临床试验方案和相关 SOP 对已知和 / 或潜在的风险控制措施不足	高	高	高	高	高	高
申办者	未能提供符合要求的知情同意书	中	中	中	中	中	中
申办者	未能及时提供符合要求的研究者手册等最新信息文件	高	高	高	高	高	高
申办者	未能提供合格的临床试验用药	高	高	高	高	高	高
申办者	未能建立起涵盖试验全过程的质量管理体系	高	高	高	高	高	高
申办者	未能 (使研究者) 对临床试验的操作环节进行有效的管理	中	中	中	中	中	中
申办者	临床试验监查的效果不佳	中	中	中	中	中	中
申办者	未采用足够的方式保证受试者和研究者补偿或赔偿	低	低	低	低	低	低
申办者	申办者未对临床试验数据进行有效的管理	中	中	中	中	中	中
申办者	未建立药物警戒体系	高	中	中	高	高	中
申办者	未开展足够的药物警戒活动, 以完成药物临床试验期间试验用药的安全性评估	高	中	中	高	高	中
申办者	未与临床试验机构等协同开展药物警戒活动, 并及时报告	高	高	高	高	高	高
申办者	未能对该生产场地 (含受委托的制备单位) 的质量体系进行有效审计和确认	中	中	中	高	高	中
申办者	未能明确对临床用药品的物料、工艺、包装、质量控制、药品档案的相关要求 / 操作规程	高	高	高	高	高	高
申办者	未对临床试验药物生产时发生的变更情况进行记录、评估等	中	中	中	中	中	中
申办者	未对临床试验药物生产、临床试验实施的偏差进行记录、评估等	中	中	中	中	中	中
申办者	未能对临床用药放行进行有效管理	高	高	高	高	高	高
申办者	未能对临床用药发运进行有效管理	高	高	高	高	高	高
申办者	未能对临床用药投诉与召回进行有效管理	中	中	中	中	中	中
申办者	临床用药安全性相关变更未通知研究者及伦理委员会	中	中	中	中	中	中
生产场地	本身组织中, 不具备所需的组织架构, 包括制度和职能	高	高	高	高	高	高
生产场地	本身组织中, 不具备相应的人员和相应的能力	高	高	高	高	高	高
生产场地	未能按申办者的要求, 使用原、辅、包和关键物料及其它生产所需物料	中	中	高	中	高	中
生产场地	未能获得申办者提供的相关生产及质控等要求	中	中	中	中	中	中
生产场地	未建立符合中国监管要求的质量体系或建立的质量体系不完善	高	高	高	高	高	高
生产场地	未按申办者要求及中国监管要求进行生产	高	高	高	高	高	高

续表 4

评估对象	失效模式 (风险)	情形					
		1	2.1	2.2	3.1	3.2	4
生产场地	未采取措施防止污染或交叉污染	高	高	高	高	高	高
生产场地	未对变更和偏差进行相关评估和报告	高	高	中	高	中	高
生产场地	不能支持及配合监查 / 稽查 / 检查	中	高	高	高	高	中
生产场地	不能配合或支持申办者进行的相关审计等	中	中	中	中	中	中
生产场地	不能保证数据的完整性和可溯源性	高	高	高	高	高	高
生产场地	生产条件和设备不符合申办者及监管的要求	中	中	中	中	中	中
生产场地	生产控制和质量控制能力不足或存在缺陷	高	高	高	高	高	高
境内监管	监管部门不能在必要时对临床试验药物生产场地进行现场检查	中	高	高	高	高	中
高风险数量		21	21	21	24	24	19
中风险数量		15	15	15	12	12	17
高、中风险数量总计		36	36	36	36	36	36

注：对于“申办者在境外、生产场地在境外”的情形，本研究假定申办者为大型跨国公司，其使用的生产商也是具备一定生产经验的制药企业，这些公司的质量管理体系健全，风险管控能力较强，故风险发生的可能性评分较低；近年来，境外一些小型 Biotech 和没有研发经验的公司也开始在我国申请临床试验，相比较而言，部分公司缺少临床试验的经验，不具备完善的管理体系和相应能力，其风险有可能被低估。

3.3 风险指数的结果分析

各情形的失效模式及风险指数评分结果见表5。结果显示，由于引入“可检测性”，风险指数的结果和风险等级的结果相比存在差异。从风险指数来看，不同情形的差异变大。按照“高”“中”风险指数的数量总和排序，从高到低的情形依次为 2.1 > 3.1 > 2.2 > 3.2 > 4 > 1。总体上看，情形 2.1 “申办者在境外、生产场地在境外（仅供中国境内）”的高、中风险指数水平的失效模式项目最多，情形 1 “申办者在境内、生产场地在境内”的高、中风险指数水平的失效模式最少。生产场地在境外时，“仅供中国境内”的高、中风险指数水平的项目数量高于同情形的“供全球”。

(1) 与申办者相关的高、中风险指数分析

无论境内还是境外申办者，高风险指数水平的失效模式均包括不具备相应人员及能力、临床方案和SOP控制风险的措施不足、未建立涵盖临床试验全过程的质量管理体系、未提供合格的临床试验

用药等。

对于“不具备必要的组织架构”的失效模式，境外申办者风险指数水平为高，而境内申办者风险指数水平为低。这是因为，申办者在境外时，我国药品监管机构主要通过注册申报材料中提供的有限信息对境外申办者的资质和能力等进行审查，较难实施“面对面”的直接监管，发现相关风险的难度较大，可检测性得分较高；而申办者在境内时，我国药品监管机构更易于发现申办者的相关风险，故其可检测性得分较低。

对于“未及时提供研究者手册等更新文件”以及“未能对临床试验环节进行有效管理”的失效模式，境内申办者为高风险指数项，境外申办者则为中风险指数项。主要考虑是我国创新药研发刚刚兴起，整体而言境内申办者的经验还比较欠缺。

中风险指数项主要体现在申办者对境外生产场地管理方面。

(2) 与生产场地相关的高、中风险指数分析

高风险指数项主要出现在境外生产场地的情形, 包括以下失效模式: 不具备所需的组织架构, 包括制度和职能; 不具备相应的人员和能力; 未建立符合中国监管要求的质量体系或建立的质量体系不完善; 未按申办者和中国监管要求进行生产; 未采取措施防止污染或交叉污染; 未对变更和偏差进行评估和报告; 不能保证数据的完整性和可溯源性; 生产控制和质量控制能力不足或存在缺陷等。境内生产场地的情形未出现高风险指数项, 主要是从监管角度来看, 我国药品监管机构更容易发现潜在的风险, 可检测性得分比较低。

以下失效模式的风险指数水平在各情形中表现出差异: 不具备所需的组织架构、人员和能力;

未能按申办者的要求, 使用原、辅、包和关键物料及其它生产所需物料; 未采取措施防止污染或交叉污染; 未对变更和偏差进行相关评估和报告; 不能支持及配合监查/稽查/检查; 不能保证数据的完整性和可溯源性等。这些失效模式的风险指数水平排序: 境外生产场地(仅供中国境内) > 境外生产场地(供全球) > 境内生产场地。如前所述, 生产场地在境内时, 我国药品监管机构相对更易于发现潜在风险, 可检测性得分较低; 生产场地在境外时, 可检测性得分较高, 但在“供全球”的情况下, 可借助境外监管机构的监管力量, 可检测性得分低于“仅供中国境内”的情况。

表 5 各情形的失效模式及风险指数评估结果

评估对象	失效模式(风险)	情形					
		1	2.1	2.2	3.1	3.2	4
申办者	本身组织中, 不具备必要的组织架构, 包括制度和职能	低	高	高	低	低	高
申办者	本身组织中, 不具备相应的人员	高	高	高	高	高	高
申办者	本身组织中的人员不具备相应的能力	高	高	高	高	高	高
申办者	临床试验方案和相关 SOP 对已知和 / 或潜在的风险控制措施不足	高	高	高	高	高	高
申办者	未能提供符合要求的知情同意书	中	中	中	中	中	中
申办者	未能及时提供符合要求的研究者手册等最新信息文件	高	中	中	高	高	中
申办者	未能提供合格的临床试验用药	高	高	高	高	高	高
申办者	未能建立起涵盖试验全过程的质量管理体系	高	高	高	高	高	高
申办者	未能(使研究者)对临床试验的操作环节进行有效的管理	高	中	中	高	高	中
申办者	临床试验监查的效果不佳	高	高	高	高	高	高
申办者	未采用足够的方式保证受试者和研究者补偿或赔偿	低	低	低	低	低	低
申办者	未对临床试验数据进行有效的管理	低	低	低	低	低	低
申办者	未建立药物警戒体系	低	中	中	低	低	中
申办者	未开展足够的药物警戒活动, 以完成药物临床试验期间试验用药的安全性评估	中	低	低	中	中	低
申办者	未与临床试验机构等协同开展药物警戒活动, 并及时报告	中	中	中	中	中	中
申办者	未能对该生产场地(含受委托的制备单位)的质量体系进行有效审计和确认	低	中	中	中	中	中

续表 5

评估对象	失效模式（风险）	情形					
		1	2.1	2.2	3.1	3.2	4
申办者	未能明确对临床用药品的物料、工艺、包装、质量控制、药品档案的相关要求 / 操作规程	低	低	低	低	低	低
申办者	未对临床试验药物生产时发生的变更情况进行记录、评估等	低	中	中	中	中	中
申办者	未对临床试验药物生产、临床试验实施的偏差进行记录、评估等	低	中	中	中	中	中
申办者	未能对临床用药放行进行有效管理	低	中	中	中	中	中
申办者	未能对临床用药发运进行有效管理	中	中	中	中	中	中
申办者	未能对临床用药投诉与召回进行有效管理	低	低	低	低	低	低
申办者	临床用药安全性相关变更未通知研究者及伦理委员会	中	中	中	中	中	中
生产场地	本身组织中，不具备所需的组织架构，包括制度和职能	低	高	中	高	中	低
生产场地	本身组织中，不具备相应的人员和相应的能力	低	高	中	高	中	低
生产场地	未能按申办者的要求，使用原、辅、包和关键物料及其它生产所需物料	低	中	低	中	低	低
生产场地	未能获得申办者提供的相关生产及质控等要求	低	低	低	低	低	低
生产场地	未建立符合中国监管要求的质量体系或建立的质量体系不完善	低	高	高	高	高	低
生产场地	未按申办者要求及中国监管要求进行生产	低	高	高	高	高	低
生产场地	未采取措施防止污染或交叉污染	低	高	中	高	中	低
生产场地	未对变更和偏差进行相关评估和报告	中	高	中	高	中	中
生产场地	不能支持及配合监查 / 稽查 / 检查	低	中	低	中	低	低
生产场地	不能配合或支持申办者进行的相关审计等	低	低	低	低	低	低
生产场地	不能保证数据的完整性和可溯源性	中	高	中	高	中	中
生产场地	生产条件和设备不符合申办者及监管的要求	低	低	低	低	低	低
生产场地	生产控制和质量控制能力不足或存在缺陷	中	高	高	高	高	中
境内监管	监管部门不能在必要时对临床试验药物生产场地进行现场检查	低	中	中	中	中	低
高风险数量		8	15	10	16	11	14
中风险数量		8	14	17	12	15	7
高、中风险数量总计		16	29	27	28	26	21

注：对于“申办者在境外、生产场地在境外”的情形，本研究假定申办者为大型跨国公司，其使用的生产商也是具备一定生产经验的制药企业，这些公司的质量管理体系健全，风险管控能力较强，故风险发生的可能性评分较低；近年来，境外一些小型 Biotech 和没有研发经验的公司也开始在我国申请临床试验，相比较而言，部分公司缺少临床试验的经验，不具备完善的管理体系和相应能力，其风险有可能被低估。

4 风险控制

风险控制包括风险降低和/或风险接受。风险接受是指接受风险的决策,可以是一个接受剩余风险的正式决策,或者是当剩余风险不明确时被动接受的决策^[1]。

本研究通过专家研讨法,针对高、中风险指数的失效模式,提出风险管控措施,并对措施的有效性和可行性进行评估,之后再次开展风险评估,分析各失效模式的风险指数水平是否下降。如果存在可行且有效的管控措施能够使风险指数降为低水平,则视为风险接受;若风险指数降为中水平,提示还需要进一步的评估,必要时补充管控措施。对于风险再评价后仍存在中风险指数的情形,将以我国现允许的情形(包括情形1和2)为基准,比较评估该情形的风险是否可以接受。

4.1 针对申办者相关高、中风险失效模式的管控措施及可行性分析

针对申办者的管理,通过明确法规和指南要求、开展监督检查等,可以降低相应失效模式的风险指数水平。可采取的主要风险管控措施:(1)通过法规指南文件明确临床研究期间申办者的责任及核心管理要素;(2)建立境外申办者境内代理人制度,由境内代理人承担境外申办者的相关责任;(3)细化申办者实施《药物临床试验质量管理规范》(Good Clinical Practice, GCP)、《药物警戒质量管理规范》(Good Pharmacovigilance Practice, GVP)、《药品生产质量管理规范》(Good Manufacturing Practice, GMP)的要求;(4)加强对申办者的监督检查等。

根据各情形高、中风险失效模式的管控措施的有效性和可行性,重新评估可能性(O)、可检测性(D)的得分,并修正对应失效模式的风险指数水平。

其中,对于本身组织中,不具备相应的人员、能力的失效模式,尽管可以出台相关工作文件或技术指南明确申办者包括境外申办者的境内代理人职责,但从监管实操角度,对境外申办者的监管主要通过对境内代理人进行监管来实现,监管力度无法与境内申办者等同。因此,境内申办者的风险指数由高降为低,境外申办者的风险指数由高降为中。

对于“临床试验监查的效果不佳”的失效模

式,由于临床试验的重要相关方—CRO在我国尚处于成长期,本身的工作质量还有较大的提升空间,同时临床监查员存在入职门槛低、能力参差不齐、流动性大等特点,CRO对其进行管理也有一定难度,风险还将在一定时期内存在。因此,各情形的该失效模式风险指数均由高降为中。

对于“未能对生产场地(含受委托的制备单位)的质量体系进行有效审计和确认”的失效模式,从监管角度,药品监管机构既可以要求申办者具备相应的能力并督促申办者加强对生产场地的审计和管理,也可以在必要时直接对生产场地进行监督检查。对于境内的生产场地,我国药品监管机构实施检查较为便捷,该风险管控措施具备较高的可行性,其风险指数由中降为低;对于境外生产场地供全球的情形,也可在一定程度上借助境外监管机构的监管力量,其风险指数也由中降为低;但对于境外生产场地仅供中国境内的情形,较难借助境外监管机构的监督管理,而我国药品监管机构由于受到各种条件的限制,实施跨境检查存在一定难度,故此情形的风险指数不降级,仍为中风险。

4.2 针对生产场地相关高、中风险失效模式的管控措施及可行性分析

针对生产场地的管理,通过在法规和指南中明确生产场地管理的要求、开展监督检查等措施,可以降低相应失效模式的风险指数水平。可采取的主要风险管控措施:(1)在申办者与生产商签订的临床试验药物生产委托协议中,明确与委托生产相关的质量管理要求,以及积极配合申办者发起的审计和我国药品监管机构发起的检查等要求;(2)借鉴美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)的做法,要求在临床试验申请或其变更资料中纳入申办者与研究者相关责任分配的声明、申办者与生产商相关责任分工的声明;(3)申办者需提交临床试验药物的生产符合GMP条件的承诺书,药品监管机构出台指南细化对我国GMP符合性证明的具体要求,便于行业操作和检查实施;(4)加强监管检查,采取灵活的检查方式,例如远程检查等;(5)在上市许可申请的现场检查时,重点对关键临床批制备的批生产记录、药物发运过程的有效管理等进行追溯性检查。

根据各情形高、中风险失效模式的管控措施的有效性和可行性，重新评估可能性（O）或可检测性（D）的得分，并修正对应失效模式的风险指数水平，详见表5。

4.3 采取风险管控措施后的风险再评价

基于风险管控措施的有效性和可行性，进行申办者与生产场地各种组合情形的风险再评价，结果见表6。

表 6 采取风险管控措施后风险再评价结果

评估对象	失效模式（风险）	情形					
		1	2.1	2.2	3.1	3.2	4
申办者	本身组织中，不具备必要的组织架构，包括制度和职能	低	中	中	低	低	中
申办者	本身组织中，不具备相应的人员	低	中	中	低	低	中
申办者	本身组织中的人员不具备相应的能力	低	中	中	低	低	中
申办者	临床试验方案和相关 SOP 对已知和 / 或潜在的风险控制措施不足	低	低	低	低	低	低
申办者	未能提供符合要求的知情同意书	低	低	低	低	低	低
申办者	未能及时提供符合要求的研究者手册等最新信息文件	低	低	低	低	低	低
申办者	未能提供合格的临床试验用药	低	低	低	低	低	低
申办者	未能建立起涵盖试验全过程的质量管理体系	低	低	低	低	低	低
申办者	未能（使研究者）对临床试验的操作环节进行有效的管理	低	低	低	低	低	低
申办者	临床试验监查的效果不佳	中	中	中	中	中	中
申办者	未采用足够的方式保证受试者和研究者补偿或赔偿	低	低	低	低	低	低
申办者	未对临床试验数据进行有效的管理	低	低	低	低	低	低
申办者	未建立药物警戒体系	低	低	低	低	低	低
申办者	未开展足够的药物警戒活动，以完成药物临床试验期间试验用药的安全性评估	低	低	低	低	低	低
申办者	未与临床试验机构等协同开展药物警戒活动，并及时报告	低	低	低	低	低	低
申办者	未能对该生产场地（含受委托的制备单位）的质量体系进行有效审计和确认	低	中	低	中	低	低
申办者	未能明确对临床用药品的物料、工艺、包装、质量控制、药品档案的相关要求 / 操作规程	低	低	低	低	低	低
申办者	未对临床试验药物生产时发生的变更情况进行记录、评估等	低	低	低	低	低	低
申办者	未对临床试验药物生产、临床试验实施的偏差进行记录、评估等	低	低	低	低	低	低
申办者	未能对临床用药放行进行有效管理	低	低	低	低	低	低
申办者	未能对临床用药发运进行有效管理	低	低	低	低	低	低
申办者	未能对临床用药投诉与召回进行有效管理	低	低	低	低	低	低

续表 6

评估对象	失效模式 (风险)	情形					
		1	2.1	2.2	3.1	3.2	4
申办者	临床用药安全性相关变更未通知研究者及伦理委员会	低	低	低	低	低	低
生产场地	本身组织中, 不具备所需的组织架构, 包括制度和职能	低	中	低	中	低	低
生产场地	本身组织中, 不具备相应的人员和相应的能力	低	中	低	中	低	低
生产场地	未能按申办者的要求, 使用原、辅、包和关键物料及其它生产所需物料	低	低	低	低	低	低
生产场地	未能获得申办者提供的相关生产及质控等要求	低	低	低	低	低	低
生产场地	未建立符合中国监管要求的质量体系或建立的质量体系不完善	低	中	中	中	中	低
生产场地	未按申办者要求及中国监管要求进行生产	低	中	中	中	中	低
生产场地	未采取措施防止污染或交叉污染	低	中	低	中	低	低
生产场地	未对变更和偏差进行相关评估和报告	低	中	低	中	低	低
生产场地	不能支持及配合监查 / 稽查 / 检查	低	低	低	低	低	低
生产场地	不能配合或支持申办者进行的相关审计等	低	低	低	低	低	低
生产场地	不能保证数据的完整性和可溯源性	低	中	低	中	低	低
生产场地	生产条件和设备不符合申办者及监管的要求	低	低	低	低	低	低
生产场地	生产控制和质量控制能力不足或存在缺陷	低	中	中	中	中	低
境内监管	监管部门不能在必要时对临床试验药物生产场地进行现场检查	低	低	低	低	低	低
高风险数量		0	0	0	0	0	0
中风险数量		1	13	7	10	4	4
高、中风险数量总计		1	13	7	10	4	4

5 结论

风险再评价结果显示, 如果拟采取的风险管控措施能够实现, 各种情形的高、中风险指数水平的失效模式数量均降低, 且不再有高风险指数水平的失效模式。各情形的中风险指数水平的失效模式数量依次为“申办者在境外、生产场地在境外 (仅供中国境内)” > “申办者在境内、生产场地在境外 (仅供中国境内)” > “申办者在境外、生产场地在境外 (供全球)” > “申办者在境内、生产场地在境外 (供全球)” = “申办者在境内、生产场地在境内” > “申办者在境内、

生产场地在境内”。

“申办者在境内、生产场地在境外 (供全球)”和“申办者在境外、生产场地在境内”的风险相当, 总体来看, 尽管这两种情形的风险指数水平高于“申办者在境内、生产场地在境内”的情形, 但低于“申办者在境外、生产场地在境外 (仅供中国境内)”以及“申办者在境外、生产场地在境外 (供全球)”的情形。我国现行药品注册管理允许“申办者在境外、生产场地在境外”的情形申请药物临床试验, 且不限境外生产场地生产的样品是“供全球”还是“仅供中国境内”。

尽管“申办者在境内、生产场地在境外（供全球）”和“申办者在境外、生产场地在境内”的情形中仍有个别失效模式的风险指数水平为“中”，但这些失效模式的风险指数水平并不高于“申办者在境外、生产场地在境外”情形中相同失效模式的风险指数水平。我国对于“申办者在境外、生产场地在境外”情形的实践经验证明，这些失效模式的风险是可控或可接受的，故可以考虑放开这两种情形的注册路径，允许这两种情形在我国申请药物临床试验。

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] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Quality Risk Management Q9[EB/OL]. (2005-11-09) [2022-01-03]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/8602.html>.
- [2] 高立法. 全面风险管理实务[M]. 北京：经济管理出版社，2012：5.
- [3] 陈颖，康锐. FMECA技术及其应用[M]. 北京：国防工业出版社，2014：5.
- [4] 解馨. 质量风险管理在药品质量保证体系中的应用[D]. 沈阳药科大学，2011.

(收稿日期 2023年12月11日 编辑 王雅雯)