

药物临床研究阶段申办者和生产场地变更研究六：

临床研究阶段申办者和生产场地跨境变更的风险分析

陈震^{1,5}, 王方敏², 吴正宇³, 于冰⁴, 陈江鹏⁵, 高丽萍⁵, 杨建红^{6*} [1. 郑州大学药学院, 郑州 450001; 2. 上海市药品和医疗器械不良反应监测中心, 上海 200040; 3. 诺和诺德(上海)医药贸易有限公司, 上海 200131; 4. 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; 5. 沈阳药科大学亦弘商学院, 北京 100055; 6. 国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100076]

摘要 目的：通过对临床研究阶段申办者、生产场地发生跨境变更时的风险变化进行分析，为申办者和生产场地的跨境变更管理提供参考。方法：基于申办者和生产场地不同组合情形的初始风险评价结果和采取风险管控措施后的风险再评价结果，比较分析不同组合情形之间发生变更时变更前后的“风险指数水平”变化。结果与结论：基于初始风险评价结果，有两种变更情形的风险指数水平在变更后较变更前降低；基于风险再评价结果，有四种变更情形的风险指数水平在变更后较变更前降低。

关键词：临床研究阶段；申办者；生产场地；跨境变更；风险分析

中图分类号：R95 文献标识码：A 文章编号：1002-7777(2024)05-0538-011

doi:10.16153/j.1002-7777.2024.05.006

Research VI on the Changes of Sponsors and Production Sites during the Clinical Research Phase of Drugs: Risk Analysis of Cross-border Changes of Sponsors or Production Sites in the Clinical Research Phase

Chen Zhen^{1,5}, Wang Fangmin², Wu Zhengyu³, Yu Bing⁴, Chen Jiangpeng⁵, Gao Liping⁵, Yang Jianhong^{6*} [1. School of Pharmacy, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China; 2. Shanghai Drug and Medical Device Adverse Reaction Monitoring Center, Shanghai 200040, China; 3. Novo Nordisk (Shanghai) Pharmaceutical Trading Co., Ltd., Shanghai 200131, China; 4. China Association of Enterprises with Foreign Investment R&D-based Pharmaceutical Association Committee, Beijing 100020, China; 5. Yeehong Business School, Shenyang Pharmaceutical University, Beijing 100055, China; 6. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China]

Abstract Objective: To evaluate and analyze the risk changes of cross-border changes in sponsors or production sites, and provide reference for the management of cross-border changes in sponsors and production sites. **Methods:** Based on the initial risk assessment results of different combination modes of the sponsors

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：陈震 E-mail: rain20030131@sina.com

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

and production sites, and the risk re-evaluation results after implementing risk control measures, a comparative analysis was conducted on the changes in the "risk index level" before and after the changes occur between different combination modes. **Results and Conclusion:** Based on the results of the initial risk evaluation, the risk index levels of two change scenarios were lower after the change than before the change, and based on the results of the risk re-evaluation, the risk index levels of four change scenarios were lower after the change than before the change.

Keywords: clinical research phase; sponsor; production site; cross-border change; risk analysis

我国目前仅允许“申办者在境内、生产场地在境内”（简称“双境内”）或者“申办者在境外、生产场地在境外”（简称“双境外”）的情形可以提出药物临床试验申请；同时，在临床试验期间，如需要进行申办者、生产场地的变更，变更后的申办者、生产场地也只能是“双境内”或“双境外”，不允许变更后的申办者、生产场地分处境内、外的情形。但在药品研发全球化的大背景下，出于商业、技术、资源等方面的原因，境内、外制药企业普遍期望能够全面放开其他情形的注册路径，包括各种情形之间相互变更的注册路径。

本研究将申办者、生产场地分处境内、外的情形称为“跨境”情形，把申办者、生产场地中的一方或两方发生由境内变更为境外，或者由境外变

更为境内的情形均称为“跨境变更”情形。在研究中，首先对申办者、生产场地的不同组合情形（见图1）进行了初始风险评价，然后结合可能采取的风险管控措施的可行性和有效性，对各组合情形进行了风险的再评价^[1]。基于初始风险评价和风险再评价的结果，进一步分析不同组合情形之间发生变更时，变更前后的“风险指数水平”变化情况，旨在从风险管理的角度，探讨放开除“双境内”和“双境外”之外的其他情形的注册路径的可行性，并为完善申办者和生产场地的“跨境变更”管理提供参考。本文主要针对由“双境内”“双境外”变更为“跨境”的变更情形，分析变更导致的风险变化。



图1 申办者和生产场地的组合模式分类示意图

1 “申办者在境内、生产场地在境内”变更为“申办者在境内、生产场地在境外”

该变更保持申办者在境内，仅生产场地由境内转移到境外。基于初始风险评价与风险再评价结果，对该变更导致的风险变化情况进行分析，详见表1。

对比“申办者在境内、生产场地在境内”和

“申办者在境内、生产场地在境外”的初始风险评价结果，当生产场地由境内转移到境外时，多数失效模式的风险指数水平呈现升高，无一失效模式的风险指数水平呈现下降，总体评价为风险升高。如果变更后的境外生产场地生产的临床试验药物“仅供中国境内”，相比于“供全球”而言，风险指数水平升高的失效模式更多。

对比“申办者在境内、生产场地在境内”和“申办者在境内、生产场地在境外”的风险再评价结果，当生产场地由境内转移到境外时，总体评价仍为风险升高，只是出现风险指数水平升高的失效模式数量减少，且这些失效模式的风险指数水平都是由“低”到“中”。

无论是基于初始风险评价结果还是风险再

评价结果，“申办者在境内、生产场地在境内”变更到“申办者在境内、生产场地在境外”均属于风险增加的情形。但对于该情形的反向变更，即由“申办者在境内、生产场地在境外”变更到“申办者在境内、生产场地在境内”，则属于风险降低的情形。

表 1 “双境内”变更为“申办者在境内、生产场地在境外”时的风险变化分析

评估对象	失效模式	基于初始风险评价结果		基于风险再评价结果	
		变更情形		变更情形	
		1-3.1	1-3.2	1-3.1	1-3.2
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-低	低-低	低-低	低-低
申办者	本身组织中，不具备相应的人员	高-高	高-高	低-低	低-低
申办者	本身组织中的人员不具备相应的能力	高-高	高-高	低-低	低-低
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	低-低	低-低
申办者	未能提供符合要求的知情同意书	中-中	中-中	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	高-高	高-高	低-低	低-低
申办者	未能提供合格的临床试验用药	高-高	高-高	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	高-高	高-高	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	高-高	高-高	低-低	低-低
申办者	临床试验监查的效果不佳	高-高	高-高	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	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	低-低
申办者	未建立药物警戒体系	低-低	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	中-中	中-中	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	中-中	中-中	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-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	低-低

续表 1

评估对象	失效模式	基于初始风险评价结果		基于风险再评价结果	
		变更情形		变更情形	
		1-3.1	1-3.2	1-3.1	1-3.2
申办者	未对临床样品生产时发生的变更情况进行记录、评估等	低-中	低-中	低-低	低-低
申办者	未对临床样品生产、临床试验实施的偏差进行记录、评估等	低-中	低-中	低-低	低-低
申办者	未能对临床用药放行进行有效管理	低-中	低-中	低-低	低-低
申办者	未能对临床用药发运进行有效管理	中-中	中-中	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	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	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-高	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-高	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-中	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	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	低-高	低-中	低-中
生产场地	未按申办者要求及中国监管要求进行生产	低-高	低-高	低-中	低-中
生产场地	未采取措施防止污染或交叉污染	低-高	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	中-高	中-中	低-中	低-低
生产场地	不能支持及配合监查 / 稽查 / 检查	低-中	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	低-低
生产场地	不能保证数据的完整性和可溯源性	中-高	中-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	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	中-高	低-中	低-中
境内监管	监管部门不能在必要时对临床样品生产场地进行现场检查	低-中	低-中	低-低	低-低

2 “申办者在境内、生产场地在境内”变更为“申办者在境外、生产场地在境内”

该变更保持生产场地在境内, 申办者由境内转移到境外。基于初始风险评价与风险再评价结果, 对该变更导致的风险变化情况进行分析, 详见

表2。

对比“申办者在境内、生产场地在境内”和“申办者在境外、生产场地在境内”的初始风险评价结果, 如发生该变更, 风险指数水平变化均出现在与申办者相关的失效模式中, 有6项失效模式的

风险指数水平升高、3项失效模式的风险指数水平降低, 总体表现为风险升高。

对比“申办者在境内、生产场地在境内”和“申办者在境外、生产场地在境内”的风险再评价结果, 如发生该变更, 尽管总体表现仍为风险升高, 但风险指数水平出现变化的失效模式数量减少, 相关失效模式的风险指数水平均为由“低”变到“中”。

无论是基于初始风险评价还是风险再评价的结果, 由“申办者在境内、生产场地在境内”变更到“申办者在境外、生产场地在境内”均属于风险升高的变更情形。对于该情形的反向变更, 即由“申办者在境外、生产场地在境内”变更到“申办者在境内、生产场地在境内”, 则属于风险降低的变更情形。

表 2 “双境内”变更为“申办者在境外、生产场地在境内”时的风险变化分析

评估对象	失效模式	基于初始风险评价结果	基于风险再评价结果
		变更情形	变更情形
		1-4	1-4
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	低-中
申办者	本身组织中, 不具备相应的人员	高-高	低-中
申办者	本身组织中的人员不具备相应的能力	高-高	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	高-高	低-低
申办者	未能提供符合要求的知情同意书	中-中	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	高-中	低-低
申办者	未能提供合格的临床试验用药	高-高	低-低
申办者	未能建立起涵盖试验全过程的质量管理体系	高-高	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	高-中	低-低
申办者	临床试验监查的效果不佳	高-高	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
申办者	未对临床试验数据进行有效的管理	低-低	低-低
申办者	未建立药物警戒体系	低-中	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	中-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	中-中	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-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

续表 2

评估对象	失效模式	基于初始风险 评价结果	基于风险再 评价结果
		变更情形	变更情形
		1-4	1-4
申办者	未对临床样品生产时发生的变更情况进行记录、评估等	低-中	低-低
申办者	未对临床样品生产、临床试验实施的偏差进行记录、评估等	低-中	低-低
申办者	未能对临床用药放行进行有效管理	低-中	低-低
申办者	未能对临床用药发运进行有效管理	中-中	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
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	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-低	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-低	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
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
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-低	低-低
生产场地	未按申办者要求及中国监管要求进行生产	低-低	低-低
生产场地	未采取措施防止污染或交叉污染	低-低	低-低
生产场地	未对变更和偏差进行相关评估和报告	中-中	低-低
生产场地	不能支持及配合监查 / 稽查 / 检查	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
生产场地	不能保证数据的完整性和可溯源性	中-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
生产场地	生产控制和质量控制能力不足或存在缺陷	中-中	低-低
境内监管	监管部门不能在必要时对临床样品生产场地进行现场检查	中-中	低-低

3 “申办者在境外、生产场地在境外”变更为“申办者在境内、生产场地在境外”

该变更保持生产场地在境外, 申办者由境外转移到境内。基于初始风险评价与风险再评价结果, 对该变更导致的风险变化情况进行分析, 详见表3。

对比“申办者在境外、生产场地在境外”和“申办者在境内、生产场地在境外”的初始风险评价结果, 如发生该变更, 风险指数水平变化均集中在与申办者相关的失效模式中, 其中有3项失效模式的风险指数水平升高、2项失效模式的风险指数水平降低。

对比“申办者在境外、生产场地在境外”和“申办者在境内、生产场地在境外”的风险再评价结果,在采取适当、有效的风险管控措施后,该变更导致的风险指数水平发生变化的失效模式数量减少,且相关失效模式的风险指数水平均为降低或不变,表现为风险降低。

对于该情形的反向变更,即由“申办者在境内、生产场地在境外”变更到“申办者在境外、生产场地在境外”,基于风险再评价结果看,将导致3项失效模式的风险指数水平升高,整体上风险增加。

表 3 “双境外”变更为“申办者在境内、生产场地在境外”时的风险变化分析

评估对象	失效模式	基于初始风险评价结果		基于风险再评价结果	
		变更情形		变更情形	
		2.1-3.1	2.2-3.2	2.1-3.1	2.2-3.2
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-低	高-低	中-低	中-低
申办者	本身组织中,不具备相应的人员	高-高	高-高	中-低	中-低
申办者	本身组织中的人员不具备相应的能力	高-高	高-高	中-低	中-低
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	低-低	低-低
申办者	未能提供符合要求的知情同意书	中-中	中-中	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	中-高	中-高	低-低	低-低
申办者	未能提供合格的临床试验用药	高-高	高-高	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	高-高	高-高	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	中-高	中-高	低-低	低-低
申办者	临床试验监查的效果不佳	高-高	高-高	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	低-低
申办者	申办者未对临床试验数据进行有效的管理	低-低	低-低	低-低	低-低
申办者	未建立药物警戒体系	中-低	中-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-中	低-中	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	中-中	中-中	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	中-中	中-中	中-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	低-低
申办者	未对临床样品生产时发生的变更情况进行记录、评估等	中-中	中-中	低-低	低-低

续表 3

评估对象	失效模式	基于初始风险评价结果		基于风险再评价结果	
		变更情形		变更情形	
		2.1-3.1	2.2-3.2	2.1-3.1	2.2-3.2
申办者	未对临床样品生产、临床试验实施的偏差进行记录、评估等	中-中	中-中	低-低	低-低
申办者	未能对临床用药放行进行有效管理	中-中	中-中	低-低	低-低
申办者	未能对临床用药发运进行有效管理	中-中	中-中	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	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	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	高-高	中-中	中-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	高-高	中-中	中-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	中-中	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	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	高-高	高-高	中-中	中-中
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	中-中	中-中
生产场地	未采取措施防止污染或交叉污染	高-高	中-中	中-中	低-低
生产场地	未对变更和偏差进行相关评估和报告	高-高	中-中	中-中	低-低
生产场地	不能支持及配合监查 / 稽查 / 检查	中-中	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	低-低
生产场地	不能保证数据的完整性和可溯源性	高-高	中-中	中-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	低-低
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	中-中	中-中
境内监管	监管部门不能在必要时对临床样品生产场地进行现场检查	中-中	中-中	低-低	低-低

4 “申办者在境外、生产场地在境外”变更为“申办者在境外、生产场地在境内”

该变更保持申办者在境外, 仅生产场地由境外转移到境内。基于初始风险评价和风险再评价结果, 对该变更导致的风险变化情况进行分析, 详见表4。

对比“申办者在境外、生产场地在境外”和“申办者在境外、生产场地在境内”的初始风险评价结果, 当发生该变更时, 无论原在境外的生产场地是仅为中国境内临床试验供应样品, 还是为全球临床试验供应样品, 各失效模式的风险指数水平均为降低或不变, 属于风险降低的情形。

对比“申办者在境外、生产场地在境外”和“申办者在境外、生产场地在境内”的风险再评价结果，当发生该变更时，各失效模式的风险指数水平均为降低或不变，也属于风险降低的情形。

综上，无论是基于初始风险评价还是风险再评价的结果，“申办者在境外、生产场地在境外”

变更到“申办者在境外、生产场地在境内”均属于风险降低的情形。对于该情形的反向变更，即由“申办者在境外、生产场地在境内”变更到“申办者在境外、生产场地在境外”，则属于风险增加的情形。

表 4 “双境外”变更为“申办者在境外、生产场地在境内”时的风险变化分析

评估对象	失效模式	基于初始风险评价结果		基于风险再评价结果	
		变更情形		变更情形	
		2.1-4	2.2-4	2.1-4	2.2-4
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	中-中	中-中
申办者	本身组织中，不具备相应的人员	高-高	高-高	中-中	中-中
申办者	本身组织中的人员不具备相应的能力	高-高	高-高	中-中	中-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	高-高	高-高	低-低	低-低
申办者	未能提供符合要求的知情同意书	中-中	中-中	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	中-中	中-中	低-低	低-低
申办者	未能提供合格的临床试验用药	高-高	高-高	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	高-高	高-高	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	中-中	中-中	低-低	低-低
申办者	临床试验监查的效果不佳	高-高	高-高	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	低-低
申办者	申办者未对临床试验数据进行有效的管理	低-低	低-低	低-低	低-低
申办者	未建立药物警戒体系	中-中	中-中	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	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	中-中	中-中	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	中-中	中-中	中-低	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	低-低
申办者	未对临床样品生产时发生的变更情况进行记录、评估等	中-中	中-中	低-低	低-低

续表 4

评估对象	失效模式	基于初始风险评价结果		基于风险再评价结果	
		变更情形		变更情形	
		2.1-4	2.2-4	2.1-4	2.2-4
申办者	未对临床样品生产、临床试验实施的偏差进行记录、评估等	中-中	中-中	低-低	低-低
申办者	未能对临床用药放行进行有效管理	中-中	中-中	低-低	低-低
申办者	未能对临床用药发运进行有效管理	中-中	中-中	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	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	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	高-低	中-低	中-低	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	高-低	中-低	中-低	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	中-低	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	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	高-低	高-低	中-低	中-低
生产场地	未按申办者要求及中国监管要求进行生产	高-低	高-低	中-低	中-低
生产场地	未采取措施防止污染或交叉污染	高-低	中-低	中-低	低-低
生产场地	未对变更和偏差进行相关评估和报告	高-中	中-中	中-低	低-低
生产场地	不能支持及配合监查 / 稽查 / 检查	中-低	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	低-低
生产场地	不能保证数据的完整性和可溯源性	高-中	中-中	中-低	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	低-低
生产场地	生产控制和质量控制能力不足或存在缺陷	高-中	高-中	中-低	中-低
境内监管	监管部门不能在必要时对临床样品生产场地进行现场检查	中-低	中-低	低-低	低-低

5 结论

“双境内”和“双境外”是目前我国允许提出药物临床试验申请的两种情形, 发生由这两种情形变更为申办者、生产场地的其他组合情形时, 或者发生这些变更的反向变更时, 可能导致与申办者、生产场地、监管机构相关的一些失效模式的风险指数水平发生变化。基于对申办者、生产场地不

同组合情形的初始风险评价和风险再评价结果, 分析由“双境内”或者“双境外”情形变更为其他组合情形以及这些变更的反向变更导致的风险变化情况, 可以看出, 一些变更会导致风险增加, 另有一些变更会导致风险降低。从风险管理的角度看, 风险降低的变更情形可以考虑放开, 以促进我国更好地融入到全球药品研发中。

基于初始风险评价结果的分析显示,以下两种变更情形,变更后较变更前所有失效模式的风险指数水平均维持不变或者降低:(1)“双境外”变更为“申办者在境外、生产场地在境内”;(2)“申办者在境内、生产场地在境外”变更为“双境内”。也就是说,在不采取其他新的风险管控措施的情况下,这两种变更情形有利于降低风险。

基于风险再评价结果的分析显示,以下四种变更情形,变更后较变更前所有失效模式的风险指数水平均维持不变或者降低:(1)“双境外”变更为“申办者在境外、生产场地在境内”;(2)“申办者在境内、生产场地在境外”变更为“双境内”;(3)“申办者在境外、生产场地在境内”

变更为“双境内”;(4)“双境外”变更为“申办者在境内、生产场地在境外(供全球)”。也就是说,在采取适当、有效的风险管控措施后,这些变更情形有利于降低潜在失效模式的风险。

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] 于冰,杨建红,王方敏,等.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[J].中国药事,2024,38(5):526-537.

(收稿日期 2023年12月11日 编辑 王雅雯)