

药物临床研究阶段申办者和生产场地变更研究七：

我国新药临床研究阶段申办者和生产场地及其变更的管理对策研究

杨建红¹, 王方敏², 吴正宇³, 陈震^{4,5}, 顾瑶华⁶, 连志荣⁷, 芦臣书⁸, 于冰⁹, 夏雨¹⁰, 李圆圆¹¹, 王宏扬⁷, 武志昂^{5*}, 张伟^{12*} [1. 国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100076; 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. 郑州大学药学院, 郑州 450001; 5. 沈阳药科大学亦弘商学院, 北京 100055; 6. 苏州工业园区药品管理中心, 苏州 215127; 7. 阿斯利康全球研发中国中心, 北京 100176; 8. 百济神州(北京)生物科技有限公司, 北京 100022; 9. 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; 10. 扬子江药业集团上海海路生物技术有限公司, 上海 201203; 11. 再鼎医药(上海)有限公司, 北京 100022; 12. 中国药品监督管理研究会, 北京 100082]

摘要 目的：提出我国新药临床研究阶段申办者和生产场地及其变更的管理对策，为适应药品研发新形势发展和完善我国药品监管政策提供参考。方法：对当前国内临床研究阶段申办者和生产场地管理中的问题进行分析，借鉴国外监管机构的管理经验，基于风险原则进行综合评估研判，提出适合我国国情的相关管理对策。结果与结论：以确保受试者安全为核心，以鼓励创新、改善公众用药的可及性和可获得性为目标，提出关于强化申办者作为主体的责任、加强临床试验药物制备的质量管理、适度放开申请人/申办者与生产场地的跨境及跨境变更的试点情形的管理建议。

关键词：新药；临床研究阶段；申办者；生产场地；注册管理；变更管理

中图分类号：R95 文献标识码：A 文章编号：1002-7777(2024)05-0549-009

doi:10.16153/j.1002-7777.2024.05.007

Research VII on the Changes of Sponsors and Production Sites during the Clinical Research Phase of Drugs: Research on the Management Strategies for the Sponsors and Production Sites and Their Changes during the Clinical Research Phase of New Drugs in China

Yang Jianhong¹, Wang Fangmin², Wu Zhengyu³, Chen Zhen^{4,5}, Gu Yaohua⁶, Lian Zhirong⁷, Lu Chenshu⁸, Yu Bing⁹, Xia Yu¹⁰, Li Yuanyuan¹¹, Wang Hongyang⁷, Wu Zhiang^{5*}, Zhang Wei^{12*} [1. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China; 2. Shanghai Drug and Medical Device Adverse Reaction Monitoring Center, Shanghai 200040, China; 3. Novo Nordisk (Shanghai) Pharmaceutical Trading Co.,

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：杨建红 Tel: (010) 65541577; E-mail: yangjianhong@yeehongedu.cn

通信作者：武志昂 E-mail: wuzhiang@yeehongedu.cn

张伟 E-mail: zhangwei@chp.org.cn

Ltd., Shanghai 200131, China; 4. School of Pharmacy, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China; 5. Yeehong Business School, Shenyang Pharmaceutical University, Beijing 100055, China; 6. Suzhou Industrial Park Drug Administration Center, Suzhou 215127, China; 7. AstraZeneca Global Research and Development China Center, Beijing 100176, China; 8. BeiGene (Beijing) Biotechnology Co., Ltd., Beijing 100022, China; 9. China Association of Enterprises with Foreign Investment R&D-based Pharmaceutical Association Committee, Beijing 100020, China; 10. Yangtze River Pharmaceutical Group Shanghai Hailu Biotechnology Co., Ltd., Shanghai 201203, China; 11. Zai Lab (Shanghai) Co., Ltd., Beijing 100022, China; 12. China Society for Drug Regulation, Beijing 100082, China]

Abstract Objective: To propose management strategies for sponsors, production sites, and their changes during the clinical research phase of new drugs in China, to provide reference for adapting to the new situation of drug research and development and improving China's drug regulatory policies. **Methods:** This study analyzed the current issues in the management of sponsors and production sites in the clinical research phase in China, drew on the management experience of foreign regulatory agencies, conducted comprehensive assessment and judgment based on risk principles, and proposed relevant management countermeasures and suggestions suitable for China's national conditions. **Results and Conclusion:** With the core of ensuring the safety of subjects and the goal of encouraging innovation and improving the accessibility and availability of public medication, this study proposes specific management suggestions on strengthening the responsibility of sponsors as the main body, strengthening the quality management of clinical trial drug preparation, the pilot situation of moderately relaxing the cross-border and cross-border changes of applicants/sponsors and clinical trial drug production sites.

Keywords: new drug; clinical research phase; sponsor; production site; registration management; change management

近年来,我国以鼓励创新为核心的药品审评审批制度改革取得了显著成效,随着我国医药产业迅猛发展,国内的创新药研发进入快速增长轨道,药物创新研发模式不断丰富。创新药的巨大投入,需要全球化的市场来获得更大回报,越来越多的国内创新药企业走出国门参与全球化竞争。采用国际合作开发创新药可以充分利用全球资源、提高开发效率、降低开发成本、减少开发风险。国内一直以来的监管制度和注册技术要求也在逐渐和国际接轨,但在部分管理政策上仍存在一些差异。其中,创新药临床期间申请人/申办者和试验药物生产场地的跨境及其变更,是众多全球同步研发创新企业的迫切需求,但在申请人/申办者及临床试验药物生产场地的管理要求方面,我国与欧盟、美国、日本等国家或地区有所不同,对于申请人/申办者和临床试验药物生产场地中的一个在境内、另一个在境外的情形,我国没有建立起顺畅的注册路径,在一定程度上制约了国内制药企业参与创新药跨境合

作开发、全球同步注册,影响了患者用药的可行性,有必要进行适当优化以适应产业转型的需求。

课题组在国外法规研究^[1-3]、国内变更需求和存在问题的现状调研^[4]、风险评估及风险控制研究^[5-6]的基础上,形成研究建议。总体考虑:以确保受试者安全为核心,以鼓励创新、改善公众用药的可行性和可获得性为目标,首要考虑促进申办者落实主体责任,提升能力和质量风险管理水平;其次是强化监管,尤其是针对申办者的监管,从而能更有效控制临床研究期间的风险。根据调研和风险评估与控制研究结果,建议可以考虑适度分步放开申请人/申办者和临床试验药物生产场地的跨境以及跨境变更。

1 当前临床研究阶段申办者和生产场地管理中存在的问题分析

1.1 现行药品注册法规中申办者主体责任的相关规定不够明确

我国已针对上市申请及上市后的药品上市许

可持有人的监管出台了一系列规范性文件,以确保药品上市许可持有人具有承担药品全生命周期管理责任的能力。药物临床试验作为药品全生命周期的重要部分,其申办者尚未取得药品注册证书,但作为临床研究期间的责任主体,对管控风险至关重要,其尽职履责的能力和质量管理要求有必要通过书面文件予以明确。现有法规对申办者的要求分散于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 of Medical Products, GMP)等质量规范及相关指南和行政规范性文件,与之配套的监管措施基本以上市注册申请阶段的“申请人”或批准上市后的“上市许可持有人”为实施对象,以事后监管为主。由于临床研究周期较长,期间发生申办者变更、临床试验申办者与今后提交上市注册申请的申请人及上市许可持有人为不同主体的情况较为普遍。目前尚无规范临床研究期间申办者主体责任及与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界定和依据,可能影响临床研究期间的风险管理。

1.2 境外申办者在境内的责任主体不够明确

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^[7],但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、能力和法律责任等均无明确要求,使得实践中难以有效约束境外申办者遵从国内法规。

1.3 对申办者的质量管理要求和具体监管措施不够明确

申办者大多以委托研究的方式开展临床研究及临床样品制备。在临床研究过程中,申办者落实主体责任,严格遵循GCP、GVP及GMP规范实施临床研究的过程管理、药物警戒活动以及临床试验药物的生产质量管理,这对于控制临床研究风险至关重要。国内目前对临床研究执行GCP、GVP、GMP的质量规范和监督检查主要局限于临床研究机构和生产企业,现行规范性文件未见针对申办者出台相关实施文件或指南,亦尚未针对申办者开展常规监督检查,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。

1.4 对临床研究阶段申办者变更及申办者和生产场地跨境的管理要求不够明确

根据新药研发规律,临床研究期间的变更需求较为常见,新修订的《药品注册管理办法》明确了临床研究期间变更的监管原则,但对于临床研究期间变更申办者的情况,仅明确了由变更后的申办者承担相应职责,在相关的变更受理审查指南^[8-9]和变更申报资料要求中提及了申办者的变更,但目前实际工作中,临床研究期间不单独受理变更申办者的申请,可与其他重大变更关联申报,申办者变更的管理路径尚不明确;申办者如何科学系统地开展临床研究期间的风险评估,未见指导性文件。另外,对于临床试验注册申请,目前仅限于申请人/申办者和临床试验药物生产场地同在境内或同在境外的情形可被受理,涉及申请人/申办者和生产场地分属境内、外的,目前尚无注册申报路径。这对国内创新药的全球化发展形成了一定的制约。

2 完善临床研究阶段申办者和生产场地管理及其变更管理的对策建议

2.1 强化申办者作为责任主体的管理

临床研究是创新药研发和评价最为关键的环节。申办者作为临床研究的最终责任主体,对于控制药物质量和安全风险起到决定性作用。因此,首要考虑通过加强申办者的管理,以促进申办者(含境内代理人)尽职履责为抓手,来有效控制临床研究期间的风险。

2.1.1 明确临床研究阶段申办者及其境内代理人的相关管理要求

一是明确申办者职责和能力要求。明确申办者主体责任可视为药品上市许可持有人全生命周期质量责任制度的延展和完善。药物临床试验研究是药品全生命周期的重要部分,有必要通过法规明确该阶段的责任主体——申办者的主体责任和监管要求。建议对申办者的组织机构和人员、职责和能力、管理制度体系等方面提出具体要求,确保申办者在“人”的要素上具备符合GCP、GVP、GMP管理所必需的组织和人员设置,并且相关人员应当具备与职责相匹配的能力。

二是建立境外申办者境内代理人管理制度。将对境外申办者的境内代理人管理作为药品上市许可持有人制度的延展和完善,与现行法规要求境外

药品上市许可持有人指定境内代理人的理念一致。建议对于境外申办者，建立境外申办者的境内代理人制度，规定其应当指定中国境内的企业法人为其境内代理人，并明确境外申办者及其境内代理人的职责和要求，即由境内代理人履行境外申办者在境内开展临床研究期间的申办者职责，明确境外申办者的责任和境内代理人的能力要求等。通过建立境外申办者的境内代理人制度，对境外申办者进行有效监管。

三是制定GCP、GVP、GMP对申办者及境内代理人的检查指南。加强对申办者的监督，有必要推进针对申办者的监督检查，制定相应的检查要求，使监管部门的监管行动有章可循。自2015年启动药物临床试验数据核查至今，对临床试验实施环节的GCP合规监管措施已较为成熟完善；在GVP规范发布后，亦已发布了相应的检查指导原则；GMP也增加了临床试验药品附录。为促进我国临床研究阶段3个重要质量管理规范得到有效落实，建议监管机构加强事中监管，基于风险评估在必要时启动对申办者（含境内代理人）的监督检查，并制定相应的检查指南要求，明确检查要点和判定原则，使相关各监管部门的监管行动有章可循，监管处置有据可依。

四是要求申办者对临床试验药物制备的GMP符合性作出声明并开展审计。我国GMP已增加了临床试验用药品附录，但对临床试验药物制备的申办者责任履行情况尚缺乏具体的事中监管措施，一般需待上市注册申请后开展注册现场核查，难以及时发现申办者的缺陷问题及由此引发的质量风险。可以借鉴欧盟对临床试验药物在使用前须经第三方稽查的制度^[10-12]，建议临床试验实施前，要求申办者在临床试验登记与信息公示平台提交临床试验药物制备符合我国GMP临床试验用药品附录的声明，以及临床试验药物制备的生产商和生产场地的具体信息，申办者可对上述信息选择不予公示，仅提供给相关监管部门查阅。对于质量管理较为复杂的特定情况（如委托生产，申办者和生产场地分属境内、外等），还应当提供申办者对临床试验药物制备有关GMP符合性的自查报告或第三方审计报告或境内、外相关监管机构检查结果，以及申办者与临床试验药物生产场地之间的针对临床试验药物制备、发运及收回等责权分工声明，确保临床试验药物的

质量管理及申办者的质量管理主体责任在临床试验实施前得到有效落实。

五是建立临床研究期间申办者变更路径并明确申报资料要求。申办者是临床研究的主体，申办者的变更意味着临床研究主体责任的转移，因此有必要对此类变更行为加以管理。建议对应当前的《药品管理法实施条例（修订草案征求意见稿）》^[13]第二十条【申办者变更】的定稿和实施，将该问题予以解决。

为及时控制临床研究期间申办者变更带来的风险，有必要通过书面形式明确申办者职责的有效转移，建立申办者变更路径及申报资料要求。具体建议如下：

（1）申办者（含境外申办者指定的境内代理人）的变更路径

①对于临床试验已完成上一分期尚未开展下一分期时（如Ⅰ期完成后Ⅱ期开始前、Ⅱ期完成后Ⅲ期开始前）发生申办者主体变更的，建议明确申办者应当通过行政许可备案或非技术审评的补充申请的路径进行申报，并获得药物临床试验申办者变更备案凭证或书面批准证明文件明确变更后的申办者（含境外申办者指定的境内代理人）及变更时间。临床试验原申办者的未尽责任，应当由变更后的申办者（含境外申办者指定的境内代理人）承续。申办者变更信息还需在临床试验登记平台进行信息更新。

②对于临床试验某一分期开展过程中发生申办者主体变更的，此情形申办者责任的有效转移和主体责任的界定与落实更为复杂，除上述要求外，还应提供变更后的申办者与相关研究机构、研究者、机构伦理委员会等办理该临床研究变更工作的情况说明；以及相关合同研究组织、临床试验现场管理组织、受托储运配送等相关方的承续或者变更的情况说明。

（2）申办者（含境外申办者指定的境内代理人）的变更资料要求

建议提交与产品权属及申办者职责落实相关的证明性文件及承诺书等资料。

六是制定相关实施指南对申办者进行有效指导。现场核查中经常发现由于申办者原因导致的临床研究缺陷，国内申办者的经验和能力尚需不断提升和积累。我国于2020年修订了《药物临床试验质

量管理规范》，强化了申办者主体责任。为了促进申办者职责的有效落实，帮助申办者深入理解GCP规范，提升临床研究管理能力，有必要参照GMP出台相应的实施指南，对申办者进行指导，并作为对申办者进行监管的依据。另外，鼓励由行业协会组织编制相关行业共识，对申办者如何科学系统地开展临床研究期间的风险评估给予指导。具体建议如下：

(1) 《临床试验质量管理规范实施指南》：指导申办者建立全面的临床试验质量管理体系；明确申办者对各受托相关方负有质量审计的责任，始终确保各受托相关方符合GCP要求等。申办者发生变更的，变更后的申办者应当基于自身已建立的质量管理体系情况，采取必要措施（包括但不限于重新与各受托相关方约定责任和要求并重新审计等）确保对各受托相关方的管理持续符合GCP要求。

(2) 《临床试验委托研究质量协议指南》：通过质量协议明确申办者和研究者的责任，加强对于双方的约束。申办者发生变更的，变更后的申办者应当重新与研究者及研究机构签订委托研究合同。

(3) 《临床试验方案及相关SOP的实施指南》：细化临床试验方案和SOP的相关要求，并采取有效的管理措施（例如必要的培训、核对、签批、审计等）确保申办者的员工及各受托相关方遵照实施。

(4) 《申办者对临床研究期间变更的风险评估指南》：从风险评估需考虑的因素、风险评估的方法、风险评估结果分析等方面，对申办者提供具有实操性的指导，指导申办者系统地开展风险评估并落实管控措施。

七是加强申办者的培训和行业自律。目前我国医药创新仍处于初级发展阶段，申办者的能力亟待提升，建议加强对申办者的培训，提升申办者能力。另外，大部分申办者委托合同研究组织（Contract Research Organization, CRO）开展临床试验，建议鼓励行业组织达成和发布CRO/CRA（临床监查员，Clinical Research Associate）相关的行业共识和行业守则，加强行业自我提升及自律水平。

2.1.2 建立基于风险的监督检查机制

建立基于风险的监督检查机制，明确高风险

预警因素、监督检查启动条件、可行的检查方式，以及非现场检查 and 现场检查的适用情形，检查要点及判定原则、结果处理，检查实施主体等，并基于检查结果采取相应的监管处理措施。通过检查机制的构建，对申办者形成威慑力，来促进其落实主体责任。

一是对申办者及境外申办者的境内代理人实施基于风险的监督检查。鉴于目前的检查资源紧缺，可采取基于申办者及境外申办者的境内代理人既往开展新药临床研究的经验和合规情况、临床试验药物生产场地的GMP合规情况等，进行风险评估，在必要时启动基于风险的监督检查：（1）明确将基于风险的申办者检查纳入上市许可申请（New Drug Application, NDA）注册现场核查及有因核查范围；（2）临床研究过程中，基于投诉举报或高风险因素（如临床研究期间因试验药物质量导致的重大不良反应事件，及申办者主体变更时识别的高风险因素）等，启动对申办者的有因核查。以上检查的主要内容除了数据可靠性方面，还可以包括申办者落实主体责任的相关内容，如针对临床试验药物制备的质量管理体系开展的现场审计或第三方稽查记录，且可视情况对申办者委托的各相关受托方等进行延伸检查。

二是明确监管处罚措施的实施细则。现行的《药品注册管理办法》第三十条规定了要求申办者暂停或者终止药物临床试验的具体情形，建议加强行刑衔接^[14]，基于对申办者的监管检查结果，对于GCP、GVP、GMP规范执行中存在严重问题的情形，明确相应的处罚措施实施细则，如暂停或终止药物临床试验、列入不合规名单、立案调查等。

三是加强检查结果的运用。《药品注册管理办法》规定了向社会公开监督检查发现的违法违规行为，接受社会监督。建议加强检查结果的运用，根据检查结果和发现问题的严重程度，依法依规进行处置，对于监督检查中发现的申办者及境外申办者的境内代理人的违法违规行为予以公示，公示信息可包括检查结果、申办者及境外申办者的境内代理人、研究者、CRO及CRA等关键人员信息。通过公开申办者及关键人员的违法违规行为，并建立申办者、研究者、CRO、CRA的诚信档案，加强社会监督，推进行业诚信意识的形成，营造规范研发的

良好秩序。

2.2 加强临床试验药物制备的质量管理

临床试验药物质量是影响临床研究质量的重要因素之一,为保证临床试验药物的质量,我国发布了《药品生产质量管理规范(2010年修订)》临床试验用药品附录^[15]。该规范明确了申请人/申办者对临床试验药物的质量承担责任。如临床试验药物委托制备,申请人应当对受托单位质量管理体系进行审计和确认,并签订委托协议和质量协议,明确规定各方责任,确保临床试验药物符合预定用途和质量要求。

申办者是保证临床试验药物质量的责任主体,首先应强化申办者的责任,申办者应按照GMP规范的要求对临床试验药物生产场地开展自查或委托第三方公司进行审计。其次,监管机构在必要时对生产场地进行基于风险的监督检查,监督申办者主体责任的落实。长远考虑,建议可对临床试验药物制备是否纳入药品生产许可管理进行专题研究,以确保临床试验药物GMP规范的有效落实。

2.2.1 对临床试验药物生产场地实施基于风险的监督检查

目前对临床试验药物制备的监管,主要是在上市注册申请阶段开展注册现场核查,难以及时发现申办者的缺陷问题及由此引发的质量风险。鉴于目前的检查资源有限,建议在申办者现场审计或第三方审计备案基础上,根据监管需要,在必要时对临床试验药物制备的GMP符合性开展基于风险的监督检查。建立基于风险的检查机制,明确基于风险的检查启动条件、非现场检查 and 现场检查的适用情形、检查要点及判定原则、结果处理、检查实施主体等,并基于检查结果采取相应的监管处理措施。通过加强事中监督,提升监管时效,并可将事中检查记录作为注册现场核查的依据,分流注册核查工作量压力和提高核查效率。

2.2.2 境外临床试验药物生产场地的检查/审查方式多样化

在目前检查资源有限且实施境外现场检查存在现实困难的情况下,建议丰富检查及审查方式,如基于风险由药品检查部门开展现场检查或非现场检查(远程检查、文件审查等),及药品审评部门在审评过程中的文件审查等方式开展对境外临床试验药物生产场地的检查/审查,提高监管效率。另

外,通过加强国家或组织之间的检查信息交流,促进国际检查结果的共享,基于境外监管机构的监管体系和监管标准,评估接受境外监管机构的检查结果。

2.2.3 监管信息的整合共享与信息公开

以申办者进行临床试验登记备案为契机,要求申办者提交临床试验药物制备的GMP符合性声明以及临床试验药物制备的生产商和生产场地的具体信息,建议该信息可在国家药品监督管理局、国家药品监督管理局药品审评中心(Center for Drug Evaluation, CDE)、国家药品监督管理局食品药品审核查验中心(Center for Food and Drug Inspection, CFDI)和省局监管机构之间共享,供技术审评和基于风险的检查使用,提高监管效率。对临床试验药物制备存在不符合GMP要求的情形,建议将检查结果予以公示,公示信息包括检查结果及申办者及其境内代理人、生产场地负责人、放行责任人等关键人员信息。通过建立关键人员的诚信档案,加强社会监督,推进行业诚信意识的形成,营造规范研发的良好秩序。

2.3 适度有序放开申请人和临床试验药物生产场地的跨境及跨境变更

临床试验风险管控的核心是保护受试者安全,由申办者承担主体责任,并有研究者、伦理委员会、监管机构等多方共同参与风险管控。根据前期采用风险管理工具对申请人/申办者和临床试验药物生产场地同在境内、同在境外以及分处境内、外的四种不同组合方式开展的风险评估和风险控制研究结果^[5]表明:“申请人/申办者在境内、生产场地在境外(供全球)”和“申请人/申办者在境外、生产场地在境内”两种跨境情形的风险相当,其风险居于现行的申请人/申办者和生产场地同在境内和同在境外两种注册路径之间。放开申请人/申办者和临床试验药物生产场地的跨境具有可行性。

基于跨境变更风险评估研究结果^[6],综合考虑我国患者用药可及性以及创新企业的迫切需求,在实施申办者作为责任主体的管理和临床试验药物制备的质量管理措施的基础上,建议分步放开申办者和临床试验药物生产场地的跨境变更:第一步放开的跨境变更情形:由“申办者在境内、生产场地在境外”,变更为“申办者在境内、生产场地在境

内”；由“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”。第二步放开的跨境变更情形：由“申办者在境外、生产场地在境外”变更为“申办者在境内、生产场地在境外且属于供全球的情形”；由“申办者在境外、生产场地在境内”，变更为“申办者在境内、生产场地在境内”。除上述跨境变更情形之外的情形暂不放开跨境变更。

3 结论与讨论

基于医药行业创新研发的现实需求、与现有监管制度的衔接以及风险评估和风险控制研究结果，对申请人和临床试验药物生产场地的跨境情形需要满足的基本条件及实施说明等进行分析探讨。

第一种情形：申报临床试验申请（Investigational New Drug, IND）时为“境内申请人+临床试验药物生产场地在境外”的情形，在确证性临床研究前或申报NDA前变更为“境内申办者+临床试验药物生产场地在境内”的情形。需要满足的基本条件：①研发的创新药为全球同步开发和同步申报[境外生产场地生产的临床试验药物，同时供应中国境内和具有良好监管体系和监管标准的其他国际人用药品注册技术协调会（The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）主要国家和地区]；②境内申请人主体不变；③原则上，在申报NDA时，境内生产场地为申请人的自有生产场地。

此情形属于变更后风险降低，在满足“同时供应中国境内和具有良好监管体系和监管标准的其他ICH主要国家和地区”的条件时，其风险低于现行的申办者和临床试验药物生产场地同在境外的情形，即风险可以接受；如果境外生产场地生产的临床试验药物仅供应中国境内，即并非全球同步开发和同步申报的情形，则风险较大，不宜放开。建议可对全球同步研发的创新药开展此类试点，在确证性临床试验开始前完成生产场地由境外向境内的转移；在临床研究过程中，境内申请人/申办者的主体不得发生变更，以利于风险管控和申办者落实主体责任的连续性。从风险管理的角度考虑，原则上应将境外生产场地转移到申请人/申办者在境内的自有生产场地，即先从拥有自有生产场地的创新药研发公司/企业试点，后续随着经验积累，扩大至

委托生产的生产场地。对于临床急需尚无治疗手段的药物，可考虑委托第三方生产的方式。

第二种情形：申报IND时为“境外申请人+临床试验药物生产场地在境外”的情形，在确证性临床研究前或申报NDA前变更为“境外申办者+临床试验药物生产场地在境内”的情形。需要满足的基本条件：①研发的创新药为全球同步开发和同步申报（境外生产场地生产的临床试验药物，同时供应中国境内和具有良好监管体系和监管标准的其他ICH主要国家和地区）；②境外申请人主体不变；③原则上，在申报NDA时，境内生产场地为境外申请人在中国境内建立的具有统一质量管理体系的自有生产场地。

此情形属于变更后风险降低，建议可对全球同步研发的创新药开展此类试点，申请人在确证性临床试验开始前完成生产场地由境外向境内的转移。对于境外生产场地生产的临床试验药物，还需要满足“同时供应中国境内和具有良好监管体系和监管标准的其他ICH主要国家和地区”的条件；在临床研究过程中，境外申请人/申办者的主体不得发生变更，以利于风险管控和申办者落实主体责任的连续性。从风险管理的角度考虑，原则上应将境外生产场地转移到境外申请人在中国境内建立的自有生产场地，且该生产场地受控于境外申请人建立的统一质量管理体系下，即先从拥有境内自有生产场地的创新药研发公司/企业试点，后续随着经验积累，扩大至委托生产的生产场地。对于临床急需尚无治疗手段的药物，可考虑委托第三方生产的方式。

第三种情形：申报IND时为“境外申请人+临床试验药物生产场地在境外”的情形，在确证性临床研究前或申报NDA前变更为“境内申办者+临床试验药物生产场地在境外”的情形。需要满足的基本条件：①研发的创新药为全球同步开发和同步申报（境外生产场地生产的临床试验药物，不仅供中国境内，也供应具有良好监管体系和监管标准的其他ICH主要国家和地区）；②变更后的境内申办者是原境外申请人的境内代理人；③境外生产场地可随着研发进程发生场地变更，需要参照技术指导原则的要求开展变更的研究和验证。

此情形属于变更后风险降低，建议可对全球同步研发的创新药开展此类试点，申请人在确证性

临床前或申报NDA前完成申办者由境外到境内的变更。对于境外生产场地生产的临床试验药物,需要满足“同时供应中国境内和具有良好监管体系和监管标准的其他ICH主要国家和地区”的条件。申办者发生跨境变更时,变更后的境内申办者应与申报IND时境外申请人的境内代理人为同一主体,以利于风险管控和申办者落实主体责任的连续性。对于此试点情形,境外生产场地可能随着研发进程而发生场地变更,此变更符合创新药的研发规律,但申请人/申办者需要参照临床研究期间药学变更技术指导原则的要求开展变更的研究和验证,保证临床试验药物质量。

第四种情形:申报IND时为“境外申请人+临床试验药物生产场地在境内”的情形,在确证性临床前或申报NDA前变更为“境内申办者+临床试验药物生产场地在境内”的情形。需要满足的基本条件:①研发的创新药为全球同步开发和同步申报;②变更后的境内申办者是原境外申请人的境内代理人;③境内生产场地可随着研发进程发生场地变更,需要参照技术指导原则的要求开展变更的研究和验证。

此情形属于变更后风险降低,建议可对全球同步研发的创新药开展此类试点。变更后的境内申办者应与申报IND时境外申请人的境内代理人为同一主体,以利于风险管控和申办者落实主体责任的连续性。对于此试点情形,境内生产场地可能随着研发进程而发生场地变更,此变更符合创新药的研发规律,但申办者需要参照临床研究期间药学变更技术指导原则的要求开展变更的研究和验证,保证临床试验药物质量。

基于创新研发的现实需求、临床试验风险管控的特点、风险评估与风险控制研究,在实施申办者和临床试验药物生产场地管理措施的基础上,通过实施以申办者作为责任主体的管理、临床试验药物制备的质量管理等风险管控措施,可有效控制并降低申办者和临床试验药物生产场地跨境的风险。逐步对具备条件的申请人放开跨境及跨境变更,将使企业充分利用全球资源、提高创新药开发效率、缩短新药上市时间,更好地满足公众用药的可及性。

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] 吴正宇,连志荣,王宏扬,等.药物临床研究阶段申办者和生产场地变更研究一:日本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[J].中国药事,2024,38(5):491-498.
- [2] 王宏扬,陈江鹏,顾瑶华,等.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[J].中国药事,2024,38(5):499-507.
- [3] 于冰,吴正宇,陈江鹏,等.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[J].中国药事,2024,38(5):508-515.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 陈震,王方敏,吴正宇,等.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[J].中国药事,2024,38(5):538-548.
- [7] 国家市场监督管理总局.药品注册管理办法(国家市场监督管理总局令第27号)[EB/OL].(2020-03-30)[2023-10-16].https://www.samr.gov.cn/zw/zfxgk/fdzdgnr/fgs/art/2023/art_3275cb2a929d4c34ac8c0421b2a9c257.html.
- [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《化学药品变更受理审查指南(试行)》的公告(2021年第17号)[EB/OL].(2021-02-10)[2023-03-17].<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/368158712e6247ec52a3f211286f050e>.
- [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)》的公告(2021年第30号)[EB/OL].(2021-06-22)[2023-03-17].<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/15156605656ccaafebe6db0583f6ab3d>.

- [10] Eur-lex. 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>.
- [11] Eur-lex. 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:2005:091:0013:0019:en:PDF>.
- [12] Eur-lex. 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/PDF/?uri=CELEX:32014R0536>.
- [13] 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) [2023-10-16]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20220509222233134.html>.
- [14] 中华人民共和国最高人民法院. 最高人民法院 最高人民检察院关于办理药品、医疗器械注册申请材料造假刑事案件适用法律若干问题的解释[EB/OL]. (2017-08-14) [2023-10-16]. <https://www.court.gov.cn/zixun-xiangqing-55952.html>.
- [15] 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/xzhgfwj/20220527182006196.html>.

(收稿日期 2023年12月11日 编辑 王雅雯)