

国内外临床试验用药品监管政策对比研究

丛骆骆, 张娟, 刘伟

(北京市药品监督管理局, 北京 100000)

【摘要】 我国目前还没有具体的法规对临床试验用药品的监督管理给予明确的规定, 在这个领域的监管规范还比较欠缺, 而国际上欧盟和美国对临床试验用药品的生产管理都加强了监管, 并颁布有非常详细的指导性文件。笔者在对欧盟 EMA、美国 FDA、ICH 有关临床试验用药品生产质量管理法规进行全面总结的基础上, 对国内外临床试验用药品的监管政策进行全面的对比分析, 希望能够借鉴国际上的成熟经验, 为我国临床试验用药品的监管提供参考。

【关键词】 临床试验; 药品; 监管

【中图分类号】 R95

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015)06-0071-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.06.018

Comparative study on supervision policy of drugs for clinical trials between China and oversea

CONG Luo-luo, ZHANG Juan, LIU Wei

(Beijing Municipal Drug Administration, Beijing 100000, China)

【Abstract】 There is still no definite national regulation or law on the supervision and management of drugs for clinical trials and the supervision regulation in this area is relatively insufficient. However, European Union and USA have strengthened the production and management of drugs for clinical trials and released very detailed guidance documents. In this article, we comprehensively summarized regulation and laws on the production quality management of drugs for clinical trials issued by EMA, FDA and ICH and conducted a comparative analysis on supervision policy of drugs for clinical trials between China and oversea. We hope that this article may give insight and reference on the supervision and management of drugs for clinical trials.

【Keywords】 clinical trials; drugs; supervision

临床试验用药品是指用于临床试验中的试验药物、对照药品或安慰剂。临床试验是新药研究开发的重要环节, 临床试验用药品的生产质量直接影响到临床试验的安全和效果, 对最终保证药品安全、有效和质量可控具有重要意义, 临床试验用药品的监管是药品质量监管整个链条中极其重要的一个环节。

1 加强国内外临床试验用药品监管政策对比研究的必要性

针对药品的质量管理, 国家药监总局曾陆续出台了 GAP、GLP、GCP、GMP、GSP 等 5 个质量

管理规范文件, 涵盖了从药材种植到药品生产、上市流通等产业链的各个环节, 但是还没有专门的法规和文件提出对临床试验用药物生产质量的管理要求, 在这个领域的管理规范是个空白。这与同样是应用于人体治疗的上市流通药品的层层监管形成了鲜明对比, 暴露出临床试验用药品的生产质量管理存在着较大的风险。

我国《药品注册管理办法》只是原则性地规定: “临床试验用药物应当在符合《药品生产质量管理规范》的车间制备。制备过程应当严格执行《药品生产质量管理规范》的要求。” “申请人可以按照其拟定的临床试验用样品标准自行检验临床试验用

药物, 检验合格后可用于临床试验。”但具体的临床试验用药物的生产质量管理应当如何进行规范目前尚未有专门的法规给予详细规定, 可以说在这个领域的监管规范还比较欠缺。

国际上来看, 欧盟和美国都认为, 与上市销售药品相比, 临床试验用药给被试对象带来的风险更大。因此, 对临床试验用药的生产都加强了监管, 并出台了相应的质量管理规范, 目的在于保证受试者的安全, 保证不出现因生产方面的问题导致安全、质量或疗效方面的缺陷影响临床试验的结果。

基于上述原因, 非常有必要进行国内外临床试验用药品监管政策的对比研究, 通过借鉴国际上的成熟经验, 加强和完善我国临床试验用药品生产的监管政策。

2 国内外临床试验用药品监管政策对比分析

2.1 法律法规与监管政策的对比分析

2.1.1 欧盟临床试验用药品相关法律法规与监管政策 在药品的研发、生产和质量控制中, 欧盟制药工业保持着质量保证的高标准。有两项法令阐述了欧盟委员会采用的 GMP 基本原则和指导方针, 分别是人用药品的 2003/94/EC 号法令和兽药的 91/412/EEC 号法令。更为详细的管理指南则公布在欧盟 GMP 中, 它是审批药品生产企业生产许可的依据, 同时也是检查药品生产企业的依据。

欧盟 GMP 的基本原则及条款适用于 2001/83/EC 号法令第 40 条和 2001/82/EC 号法令第 44 条所述需要许可的所有操作; 2004/27/EC 号法令及 2004/28/EC 号法令分别对前两个法令进行了修订。GMP 的基本原则及条款还适用于其他较大规模的药品生产过程, 如医院制剂的生产及临床试验用药品生产。

欧盟 GMP 指南分为基本要求及附录。基本要求由两部分组成: 第一部分(基本要求 I)为药品生产的 GMP 原则; 第二部分(基本要求 II)为原料药生产的 GMP 原则。其中欧盟 GMP(基本要求 II)《原料药生产质量管理规范》中的第 19 章“用于临床研究的原料药”部分详细规定了用于临床研究的原料药的管理要求。欧盟 GMP 附录共 20 项, 其中第 13 项附录《临床试验用药的生产》对临床

试验用药品的生产质量管理规范专门提出了要求。

2.1.2 美国临床试验用药品相关法律法规与监管政策 美国联邦食品、药品和化妆品法案 FD&C 法案第 501 节(a)(2)(B)(21U.S.C.351(a)(2)(B))要求药品(包括 IND 药品)应符合以下药品生产质量管理规范: “一个药品……将会被认为是伪劣产品……如果其生产、加工、包装或保存过程中所采用的方法或所采用的设备或控制方法, 不符合, 或操作程序或管理方法未执行现行版药品生产质量管理规范, 从而不能保证药品符合本法案对安全性的要求, 以及对其鉴别和规格、质量和纯度特征的要求。”

根据对生产商要求执行 CGMP 的法令, FDA 发布了用于药品和生物制品的 CGMP 法规(见联邦食品、药品和化妆品法案(FD&C Act)第 21 主题, 第 210 和 211 章节)。虽然 FDA 在发布时规定该法规适用于所有类型的药品, 但是该法规的前言部分已经指出 FDA 正在考虑发布另外的法规以管理用于临床试验中的研发药品。

由于 FD&C 法案中的第 211 章节部分的某些要求是针对药品商业化生产规模的产品, 其典型特征为大规模、重复性、商业化批量生产(如这些法规中指出了需要生产工艺验证和仓储管理), 因此它们可能不适用于 I 期临床试验中所应用的多数临床试验药物的生产。

1991 年 FDA 发布了《新药临床试验用样品制备技术指导原则》, 1997 年进行了修订。2008 年修订发布了《I 期临床试验用样品的生产质量管理规范》, 针对 I 期临床实验药品的特殊性明确提出了相关的管理要求。《I 期临床试验用样品的生产质量管理规范》替代 1991 年所颁布的指导原则, 但 1991 年指导原则仍然适用于 II 期和 III 期临床试验用药品的生产。

《I 期临床试验用样品的生产质量管理规范》指导原则不属于法律强制性, 只是表明审评中心目前对专题的看法, 只作为一种建议, 适用于 I 期临床试验开发阶段, 这些研究药物仍需依照 FD&C Act 第 501 节(a)(2)(B)的 CGMP 要求, 但可不再遵照执行基于 21 CFR 210.2(c)所制定的 21 CFR 第 211 章节的规定。II 期和 III 期生产过程

将继续依照第210章节和211章节法规的要求进行。

2.1.3 ICH在GCP中有关临床试验用药品管理的规定 药品注册标准技术要求国际协调会(ICH)在其GCP的第五部分“试验用药品的生产、包装、标签和编码”中做出了相关规定,要求申办者应该确保试验药物(包括活性药物对照剂和安慰剂)是按照药物发展的适当阶段来表征的,是按照相关的GMP要求来生产的,是以保护双盲(如果适用)的方式来编码和标记的。

申办者应该为试验药物确定适合的储存温度、条件(如避光),储存时间、复溶液和程序,以及药物输液的装置(如果需要)。申办者应该将这些要求和判定方法告知所有的利益相关方(如监督者、研究者、药剂师、储存管理员)。试验药物应该包装起来以避免运输和储存过程中的污染和变质。

2.1.4 我国临床试验用药品相关法律法规与监管政策 《中华人民共和国药品管理法》第五章“药品管理”部分第二十九条规定:研制新药,必须按照国务院药品监督管理部门的规定如实报送研制方法、质量指标、药理及毒理试验结果等有关资料和样品,经国务院药品监督管理部门批准后,方可进行临床试验。药物临床试验机构资格的认定办法,由国务院药品监督管理部门、国务院卫生行政部门共同制定。完成临床试验并通过审批的新药,由国务院药品监督管理部门批准,发给新药证书。

《药品注册管理办法》第三章中第三十五条中提出:临床试验用药物应当在符合《药品生产质量管理规范》的车间制备。制备过程应当严格执行《药品生产质量管理规范》的要求。申请人对临床试验用药物的质量负责。在第三十六条中提出:申请人可以按照其拟定的临床试验用样品标准自行检验临床试验用药物,也可以委托本办法确定的药品检验所进行检验;疫苗类制品、血液制品、国家食品药品监督管理局规定的其他生物制品,应当由国家食品药品监督管理局指定的药品检验所进行检验。临床试验用药物检验合格后方可用于临床试验。药品监督管理部门可以对临床试验用药物抽查检验。

我国《药品注册现场核查管理规定》中将药品注册现场核查分为研制现场核查和生产现场检查。

《药品注册现场核查管理规定》第二章第六条规定:

“药品注册研制现场核查包括药物临床前研究现场核查、药物临床试验现场核查和申报生产研制现场核查。药物临床试验现场核查主要是对临床试验情况进行现场核查。必要时,可对临床试验用药物制备条件及情况进行现场核查,对临床试验用药物进行抽查检验。”

我国《临床试验质量管理规范》(GCP)涉及到临床试验用药物的主要是针对试验用药品的管理,在第十章“试验用药品的管理”中的相关规定包括:第五十六条“临床试验用药品不得销售”;第五十七条“申办者负责对临床试验用药品作适当的包装与标签,并标明为临床试验专用。在双盲临床试验中,试验药物与对照药品或安慰剂在外形、气味、包装、标签和其他特征上均应一致”。

通过对国内临床试验用药品相关法律法规进行梳理,可以发现我国目前尚未制定专门的法规对临床试验用药品的生产质量管理提出明确要求。《药品管理法》中对药品生产的规定主要是针对已上市药品生产的监管,而对临床试验用药品生产的监管是缺失的,在法律责任部分,也未制定有相应的罚则条款。

2.2 生产质量管理标准的对比分析

2.2.1 欧盟临床试验用药品相关生产质量管理标准 欧盟GMP附录13《临床试验用药的生产》中在“原则”部分指出,临床试验用药应当按照药品GMP(欧共体药品管理法规,第IV卷)的原则和指南进行生产。在产品开发的阶段,还应考虑欧盟委员会颁发的其他相关的指南。规程应具备灵活性,以适应产品开发的阶段,随着工艺知识的增加而进行变更的需要。

附录13《临床试验用药的生产》指出,与上市销售药品相比,临床试验用药给被试对象带来的风险更大。临床试验用药的生产缺乏固定的程序,加上临床试验设计的多样性,以及因需要进行随机和双盲实验而要求包装设计的变化,增加了产品的交叉污染和混淆风险。此外,对产品药效与毒性可能不完全了解,工艺验证不完善,或可能使用已重新包装或一定程度上作了改进的上市产品,这一系列的因素都会给临床试验用药的生产带来复杂性^[1]。

附录 13《临床试验用药的生产》正文中具体从术语界定、质量管理、人员、厂房和设备、文件、生产管理、质量控制、批放行、发运、投诉、召回等几方面详细进行了规定。

欧盟 GMP 在“基本要求《原料药生产质量管理规范》”中的第 19 章“用于临床研究的原料药”部分指出：《原料药生产质量管理规范》第 1~18 章中规定的所有的控制并不都适用于开发阶段新原料药（临床研究用）的生产，因此，专门在第 19 章为临床研究用原料药的生产质量管理提供了特殊指南。文件要求“临床试验用原料药的生产控制应与开发阶段相一致。其工艺和检验规程应有柔性，随着对工艺的深入了解、随着前期临床至临床阶段药品临床试验的进展而作必要的调整。一旦开发到了原料药用于生产临床试验用药阶段，生产企业就应当做到用合适的设备及适当的生产和控制规程来生产原料药，以保证原料药的质量^[2]。”

第 19 章中详细规定了用于临床研究的原料药的管理要求，包括总则、质量、设备和设施、原料药的控制、生产、验证、变更、实验室控制和文件要求等 9 个方面。

欧盟《关于人用药品临床试验组织实施规范的法律法规》（GCP）在序言部分指出“正确的生产规范准则应用于临床试验的药用产品”、“关于这些药品的标签应制定特别说明。”

第 13 条“制造或进口的试验用药品”中规定：“如果是在成员国内制造的试验用药品，已经制造和检验的每批药品都必须符合 91/356/EEC 号指令 GMP 规定；如果试验用药品是在其他国家制造，已经制造和检验的每一批产品的 GMP 标准至少和 91/356/EEC 号指令中规定的 GMP 标准相当。”

第 15 条“验证研究用药品符合 GCP 和 GMP 标准”中规定：“为了证明符合 GCP 和 GMP 标准，各成员国应当指派检查员到同临床试验相关的地点实施检查，尤其是实验地点、临床研究用药品的制造地点、以及任何临床实验分析的实验室等^[3]。”

2.2.2 美国临床试验用药品相关生产质量管理标准 美国 FDA 于 1997 年发布了《新药临床试验用样品制备技术指导原则》，2008 年修订发布了《I 期临床试验用样品的生产质量管理规范》，针对临床实验

药品的特殊性明确提出了相关的管理要求。2003 年发布了《II 期和 III 期新药临床试验申请指导原则》。

美国 FDA《新药临床试验用样品制备技术指导原则》（以下简称《指导原则》）指出临床试验用药品的生产应当遵循 GMP 法规。GMP 规范并不适用于临床前研究阶段的新原料药及其制剂产品的制备，但应该妥善保存材料以保证其完整性并做好记录是非常重要的。当新药研发进展到用于人体临床试验时，药物制剂的制备则必须符合 CGMP 规范。例如：应在合适的厂房内、使用合格的实验室和其它设备进行药物制剂的生产，而且生产工艺必须经过验证。

生产污染和药物剂量的显著波动可能产生明显的副作用和毒性，以至对药物的生理活性产生广泛和全面的影响。因此，临床用药品的安全性、质量和均一性尤为重要。上述因素或许会影响临床研究的结果，从而在很大程度上决定了该药品是否能适用于更大规模的人群。

《指导原则》指出临床试验用药品的生产管理应充分考虑临床试验用药品的特殊性，在文件中具体从多个方面进行了详细论述，包括：生产工艺和质量标准的变更性、生产和工艺控制、成分控制、收率计算、设备的识别标志、包装和贴签操作、对“留样”、“记录保存”的规定等^[4]。

美国 FDA 2008 年修订发布了《I 期临床试验用样品的生产质量管理规范》，针对临床实验药品的特殊性明确提出了相关的管理要求。该规范指出，由于 I 期临床试验是最开始将研究新药介绍给人体受试者，因此适当的 CGMP 有助于保证受试者的安全性。要求采用质量控制 QC 原则（作为 CGMP 的一部分）以生产 I 期临床试验研究药物（即 CGMP 的阐述和实施均采用规范的科学方法要求），这样可以促进更适合 I 期临床试验的 CGMP 程序，可改善 I 期临床试验研究药物质量，便于启动人体临床试验期间保护试验受试者。

该指导原则介绍了可供生产厂商生产控制的方法，适用于临床试验开发阶段。该指导原则介绍的方法阐明了一个事实，即达到适当产品质量所需要的某些生产控制和生产控制程度，不仅在研究生产与商业生产之间存在差异，而且在临床试验的不同

分期之间也存在差异。

I 期临床试验用样品推荐的 CGMP 要求具体包括了以下几方面: 工作人员; QC 功能; 机构与设备; 药品组分和保证的控制; 生产和记录; 实验室控制; 包装、贴标签和发送; 记录保存; 特殊生产状况等^[5]。

美国 FDA 在 2003 年发布了《II 期和 III 期新药临床试验申请指导原则》, 这一指南为进行新药临床研究申请 (INDs) 的申办者提供了新药临床研究申请 II 期和 III 期临床研究申报化学、生产和控制 (CMC) 资料方面的建议, 旨在为数据的收集和报告提供更大的灵活性和避免多余的提交, 简化对申办者的监管。

FDA 建议申办者仔细评价临床开发各阶段的原料药和制剂生产过程或处方的变化, 以确定这些变化是否会直接或间接地影响药物的安全性。

制剂应提交的生产情况包括三方面内容: ①生产厂: 应报告对前期研究中指定生产厂的增加、去除或改变; ②批处方: 如果之前还没有提交, 应提交代表性的批处方; ③生产过程和工艺控制的描述: 应提供更新的生产工艺流程图和简要的步骤描述^[6]。

2.2.3 我国临床试验用药品相关生产质量管理标准 通过对国内临床试验用药品相关法律法规进行梳理, 可以发现我国目前尚未制定专门的法规对临床试验用药品的生产质量管理提出明确要求。《中华人民共和国药品管理法》中对药品生产的规定主要是针对已上市药品生产的监管, 而对临床试验用药品生产的监管是缺失的, 在法律责任部分, 也未制定有相应的罚则条款。《药品注册管理办法》中虽然规定临床试验用药物应当在符合《药品生产质量管理规范》的车间制备, 但是具体的应当如何进行规范, 如何进行检查却并未给予详细规定。《临床试验质量管理规范》主要是对临床试验用药品的供应、使用、储存和管理进行了规定, 并未涉及到临床试验用药品生产管理。

因此, 为切实保证临床试验用药品的安全、有效和质量可控, 非常有必要尽快加强和完善我国临床试验用药品生产质量的监管政策, 填补该领域的监管政策空白。

3 加强我国临床试验用药品监管的政策建议

3.1 适时修订完善临床试验用药品监管的相关法律法规

政府法律、法规和行政规章的出台必须有法律依据, 因此, 若要加强我国临床试验用药品的行政监管还必须首先修订相关的上位法。建议以药品管理法和药品注册管理办法修订为契机, 弥补我国在临床试验用药品监管法律法规方面的空白, 在法规层面应明确加强对药品研究源头的监管, 使产品生命周期的概念更完整和规范, 使药品的顶层设计更加完善规范。

在《中华人民共和国药品管理法》进行修订时建议在第五章“药品管理”部分第二十九条规定中增加“药品生产企业在取得《药物临床试验批件》后, 在正式进行临床试验用药品生产前应进行生产现场检查。”

在最新的 2014 年《药品注册管理办法》(修改草案) 第三章第三十五条中建议增加: “临床试验用药物应当在符合《药品生产质量管理规范》的车间制备。制备过程应当严格执行《药品生产质量管理规范》的要求。药品生产企业在取得《药物临床试验批件》后, 在正式进行临床试验用药品生产前应进行生产现场检查。检查通过后方可进行临床试验用药品生产”。

3.2 尽快制定出台临床试验用药品监管的技术标准和行政规章

应尽快制定出台《临床试验用药品生产质量管理规范》和《临床试验用药品生产质量监管办法》, 明确临床试验用药品的生产车间、人员、质量控制等环节的基本要求, 以及相关的监管程序, 既能使研发单位有标准可依, 也能保证监管部门监管能有法律依据。

在具体制定监管的技术标准和行政规章时, 应充分考虑到临床试验用药品生产的特殊性。临床试验用药品与上市药品相比在生产管理环节确实存在着客观的差异和特殊性, 不能简单地适用普通上市药品的 GMP, 因此, 必须专门根据临床试验用药品生产的特点为临床试验用药品制定质量管理规范或出台相应的技术指导原则。具体包括: 生产规模太小, 不适宜强制进行生产工艺验证; 生产工艺、质量标准在完善过程中, 应允许发生变化, 但应说

明理由并建立记录等。

3.3 注意与现行法律规章的顺利衔接

建议今后制定的《临床试验用药品生产质量管理规范》应当与现行 GLP、GCP 法规中的相关规定顺利衔接,原则上不应产生冲突;《临床试验用药品生产质量管理规范》应当与 GCP 中“临床试验用药物的接收和使用”有效衔接。企业在新药注册报批时上报的临床前研究阶段生产工艺应当与《临床试验用药品生产质量管理规范》实施后现场检查时的保持一致。需要注意今后的临床试验用药品生产现场检查不能与药物临床前研究现场核查相冲突。

在上位法修订之前,出台相应行政规章是缺乏法律依据的,所以在实施初期可以借鉴美国经验仅作为一种非法律强制性的原则指导性文件作为过渡,只是表明药品监督管理部门目前对临床试验用药品生产的看法,只作为一种建议,这不失为一种顺利过渡的柔性策略。

3.4 在制定监管政策时应同时兼顾药监部门职责与企业长远利益

要综合考虑企业研发成本、研发效率、药品创新、行政监管几者间度的把握。管的太死会影响企业的创新,增加企业的成本,但管的太松,又达不到监管的目的。临床试验用药品生产的情况比较复杂,应当具体问题具体分析,区别对待,不能搞一刀切。比如:生产企业与研发机构应区别对待、药品研发所处不同阶段应区别对待,加强对临床试验

用药品委托生产情况的监管等等。建议完善行政监管部门与医药生产企业的沟通协调机制,加强监管部门对新药研发企业的专业指导。

【参考文献】

- [1] European Commission. Volume 4 EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use Annex13 Investigational Medicinal Products[EB/OL]. (2010-02-03)[2015-10-01]. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2009_06_annex13.pdf
- [2] European Commission. Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials[EB/OL]. (2014-08-13) [2015-10-01]. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2014-08_gmp_part1.pdf
- [3] The European Parliament and the Council Of The European Union. 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 Text with EEA relevance. (2014-05-27). http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.2014.158.01.0001.01.ENG
- [4] Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Guideline on the Preparation of Investigational New Drug Products (Human and Animal). (1997-02)[2015-10-01]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070315.pdf>
- [5] Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. CGMP for Phase 1 Investigational Drugs. (2008-06)[2015-10-01]. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm070273.pdf>
- [6] Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. INDs for Phase 2 and Phase 3 Studies. (2003-05)[2015-10-01]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm070567.pdf>