

## 北京市临床试验用药品生产质量管理现状调查研究

丛骆骆<sup>1</sup>, 毕元<sup>2</sup>, 王颖<sup>2</sup>

(1. 北京市食品药品监督管理局, 北京 100102; 2. 北京市药品认证管理中心, 北京 100053)

**【摘要】 目的:** 全面调查北京市医药生产企业临床试验用药品生产质量管理的现状, 为今后国家加强和完善临床试验用药品生产质量监管政策提供参考依据。**方法:** 面向北京市医药生产企业进行问卷调查, 对回收的有效问卷进行统计分析。**结果:** 临床试验用药品的生产在机构与人员、厂房与设施设备、物料管理情况、生产过程管理、质量控制和质量保证等各个方面与上市药品的生产管理都存在不同。**结论:** 临床试验用药品生产质量的监管政策应当充分考虑到临床试验用药品的生产特点。

**【关键词】** 临床试验; 药品; 生产质量; 现状调查

**【中图分类号】** R95

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2016)02-0076-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.02.021

### Investigation on Current Manufacturing Practice of Investigational Drugs in Beijing

CONG Luo-luo<sup>1</sup>, BI Yuan<sup>2</sup>, WANG Ying<sup>2</sup>

(1. Beijing Drug Certification Administration Center, Beijing 100102, China; 2. Beijing Drug Certification Administration Center, Beijing 100053, China)

**【Abstract】 Objective:** This study is for the purpose to comprehensively investigate the current status of production and quality management of drugs for clinical trials in Beijing and provide reference evidence for strengthening and improving national regulation or law on the supervision and management of drugs for clinical trials in the future. **Methods:** Questionnaires were sent to pharmaceutical production enterprises in Beijing. A statistical analysis was conducted on the effective questionnaires. **Results:** There were significant differences between listed pharmaceutical production enterprises on the production of drugs for clinical trials in all aspects, including institution and staffs, factory ward and facility, material management, production process management and quality control and assurance. **Conclusion:** National regulation or law on the supervision and management of drugs for clinical trials should take the production characteristics of drugs for clinical trials into consideration.

**【Keywords】** clinical trials; drugs; production quality; survey

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。我国《药品注册管理办法》中规定: 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<sup>[1]</sup>。但是如何具体落实对临床试验用药品生产质量的监管国家并无相关法律法规予以规范, 同时医药生产企业临床试验用药品生产质量管理的现实状况如何也缺少相关研究, 因此非常有

必要对医药生产企业临床试验用药品生产质量管理现状进行全面调查, 摸清情况, 为今后国家加强和完善临床试验用药品生产质量监管政策提供参考依据。

### 1 对象与方法

#### 1.1 对象

本次调查对象选择北京市进行新药注册申报频次较高的药品生产企业, 共 28 家。

#### 1.2 方法

北京市药品认证管理中心在前期组织北京市医

【收稿日期】 2015-11-01

【作者简介】 丛骆骆, 男, 工商管理硕士, 主任药师; 研究方向, 药政管理; E-mail: jerryjuan\_56@sina.com

药生产企业小组座谈会的基础上拟定调查问卷,进行预调研后修改完善问卷,于2015年2月至2015年3月期间,面向北京市医药生产企业进行问卷调查。

## 2 结果

本次问卷调查共面向北京市医药生产企业发放问卷28份,回收问卷22份。问卷回收率78.6%,回收问卷有效率100%。

### 2.1 企业基本情况分析

**2.1.1 企业处于临床试验期药品的类别** 北京市医药生产企业临床试验期药品属于三类新药和六类新药的最多,分别有10家,各占到企业总数的45.5%;其次是一类新药,有6家,约占企业总数的27.3%;五类新药4家,约占企业总数的18.2%;二类新药3家,约占企业总数的13.6%;没有企业的临床试用期药品属于四类新药。还有3家企业暂时没有处于临床试验期的药品。

**2.1.2 企业处于临床试验期药品的临床试验阶段分析** 有11家企业临床试验期的药品处于Ⅰ期临床试验阶段,占企业总数的50%;其次,有10家企业的药品处于Ⅲ期临床试验阶段,约占企业总数的45%;有8家企业的药品处于Ⅲ期临床试验阶段,约占企业总数的36%;有4家企业临床试验期的药品处于Ⅳ期临床试验阶段,约占企业总数的18%;此外,还有3家企业暂时没有处于临床试验期的药品,1家企业临床试验刚结束。

### 2.2 临床试验用药品生产情况分析

**2.2.1 机构与人员** ①批放行责任人:有13家企业是由生产车间的质量授权人担任临床试验用药品生产的批放行责任人,所占比例达到59%;有3家企业是由新药研发主管担任批放行责任人,约占14%;有2家企业是由专门负责临床试验用药品生产的负责人担任批放行责任人,约占9%;此外,有4家企业选择了其他,约占18%。有企业反映批放行责任人是与具体的注册类别有关,有1家存在委托生产情况的企业反映该企业质量授权人负责对受托产品生产过程质量控制进行审核,不对受托产品临床使用放行负责。②批放行责任人的知识结构:所有企业的临床试验用药品批放行责任人都具备生产管理方面的知识和经验,可见生产管理方面的知识和经验是必备技能;有20家企业临床试验用药品批放行责任人具备药品研发方面的知识和

经验;有14家企业批放行责任人具备药品临床试验管理方面的经验。多项选择中,有14家企业的批放行责任人同时具备药品研发、药品临床试验管理和生产管理3方面的知识结构,所占比例达到64%。

③GMP培训情况:所有企业的临床试验用药品生产人员均经过系统的GMP培训,反映出北京市医药生产企业对生产人员的培训工作是高度重视的。

④起主导作用人员:有16家企业的临床试验用药品生产主导人员是研发人员和生产车间人员两者都有,约占总数的73%;有3家企业选择研发人员作为企业临床试验用药品生产主导人员,约占总数的13.5%;有3家企业选择生产车间人员作为企业临床试验用药品生产主导人员,约占总数的13.5%。

**2.2.2 厂房与设备** ①场所:有13家企业的临床试验用药品生产是在现有生产线上与其他产品共线生产,占总数的59.1%;有5家企业临床试验用药品生产是独立生产线,不与其他产品共线生产,占总数的22.7%;有2家企业临床试验用药品既有与其他产品共线生产的也有独立生产的;有1家企业有的项目是共线生产,有的项目是在中试车间完成;有1家企业共线生产、独立生产、中试车间生产3种情况都有;所有调研企业都不存在实验室制备样品的情况。②车间质量资质情况:共有17家企业的临床试验用药品生产车间取得了GMP认证证书,约占总数的77.3%;有5家企业的生产车间是符合GMP条件,占总数的22.7%。③生产厂房和设备的确认情况:所有企业都已经对生产厂房和设备进行了确认。④委托生产情况:有7家企业存在委托生产情况,占总数的32%,有15家企业不存在委托生产情况,占总数的68%。

**2.2.3 物料管理** ①对原辅料供应商的管理:所有生产企业都对原辅料供应商进行了审计或审查,各企业对于原辅料的质量把关还是比较严格的。其中,有8家企业进行了全面的供应商审计,包括现场审计,占总数的36.4%;有13家企业的要求是进行资质材料审查,但现阶段还不具备进行现场审计的条件,占总数的59.1%;1家企业反映会进行全面的资质材料审查,但对于主要原辅料会进行现场审计,占总数的4.5%。②企业对原辅料的质量检测,经过数据统计分析得出,有17家企业自己具备检测设备,对所有原辅料都进行了质量检测,占总数的77.3%;有4家企业具备大部分原辅料的检测设

备,但个别项目要求比较高不具备检测设备,无法检测,占总数的18.2%;有1家企业表示受托研究机构的临床试验用药生产,仅提供洗灌封及其过程监控工作,并协助对每支药品进行密封性、外观、可见异物等物理检查,对物料、产品质量综合评价由委托方自行负责。

**2.2.4 生产管理** ①生产工艺验证:有16家企业进行了生产工艺的验证,占总数的72.7%;有4家企业由于生产规模太小,无法进行生产工艺验证占总数的18.2%;有2家企业表示,根据注册药品的类别不同,工艺验证也存在一定的局限性。②控制交叉污染风险采取的具体措施:所有22家企业临床试验用药品生产时控制交叉污染的措施都包括了“在每道工序完成后完成清洁”的步骤;有21家企业采取了分别存放措施;有21家企业保证标签清晰规范;有18家企业尽量做到分隔或指定区域进行不同工序的操作;其中共有18家企业以上这4种措施都采用了,占总数的81.8%。③企业将对对照产品重新包装后变更有效期情况:有10家企业没有变更有效期,占总数的45.5%;有9家企业临床试验用药品与对照品相比,按照较短的那个有效期进行标注,占总数的40.9%;部分企业反映如果是开放性临床试验则可以选择没有变更,如果为盲法的临床试验则选择按照较短的那个有效期进行标注。④预防误贴标签的措施:20家企业选择了标签平衡作为预防误贴标签的措施,占企业总数的91%;19家企业选择了清场措施,占企业总数的86.4%;18家企业选择了由适当培训人员进行中间控制检查,占企业总数的81.8%;其中,有16家企业3种预防措施都采用了,占企业总数的72.7%。只有1家企业仅采用标签平衡一种预防措施,有1家企业因为不参与委托方临床试验用药品包装材料的设计、管理和使用,所以没有进行选择。

**2.2.5 质量控制和质量保证** ①临床试验期间产品质量标准的变化:有17家企业在临床试验期间产品质量标准会随着产品研究的深入不断完善,占总数77.3%;有5家企业在临床试验期间,产品质量标准没有变化,占总数22.7%。②临床试验期间生产工艺及主要参数的变化:有11家企业临床试验期间生产工艺及主要参数没有变化,与最初临床申报批时的资料是一致的,占总数50%;有10家企业会随着产品研究的深入不断完善生产工艺及主要

参数,占总数45.5%;有1家存在委托生产的企业没有做出选择。③向新药审评中心上报生产工艺和主要参数变更资料:有6家企业按期每年向新药审评中心上报生产工艺和主要参数的变更资料情况,约占总数的27%,有9家企业没有上报过,约占总数的41%,有5家企业不知道具体规定,约占总数的23%,还有2家企业表示并无具体规定,这说明按时上报资料的制度还有待加强,企业关于这一类的信息了解的途径不明确。④临床试验机构对临床试验用药物的检测报告要求:有19家企业是临床试验机构只要求企业自己出具药检报告即可,并没有必须要药检所出具报告,约占总数的86%;有1家企业选择必须要药检所出具报告;有1家企业表示两者都可;有1家企业表示受托研究机构的临床试验用药生产,仅提供洗灌封及其过程监控工作,并协助进行物理检查,对物料、产品质量综合评价由委托方自行负责,所以没有做出选择。⑤临床试验用药品的检测比例分析,统计分析得出,有19家企业选择每批产品都进行质量检测,占总数86.4%;有3家企业选择按比例进行抽样检测,占总数13.6%。⑥产品(包括设盲产品)留样的保存时限情况分析,统计分析得出,有8家企业每批产品留样一直保留到上市申请批准日期后两年,占总数的36.4%;有6家企业保留到临床研究停止或完成后两年,占总数的27.3%;有3家企业保留到上市申请批准,占总数的13.6%;有3家企业保留到该药物制剂失效期后1年,占总数的13.6%;有1家企业留样只保留到完成试验报告,占总数的4.5%;有1家企业表示受托研究机构的临床试验用药生产,对物料、产品质量综合评价由委托方自行负责,所以没有做出选择。

### 3 讨论与建议

#### 3.1 机构与人员

从企业主导人员情况统计来看,临床试验用药品生产主导人员研发人员和生产车间人员两个体系的都有。从批放行责任人调研情况来看,生产车间的质量授权人、新药研发主管、由专门负责临床试验用药品生产的负责人担任批放行责任人3种情况都有。企业临床试验用药品批放行责任人的知识结构情况统计来看,批放行责任人基本都具备生产管理方面和药品研发方面的知识经验,但只有不



到 2/3 的企业批放行责任人同时还具备药品临床试验管理方面的经验,说明批放行责任人的知识结构在药品临床试验管理方面还是比较欠缺的。建议应该明确批放行责任人,同时应强化研发人员和生产车间人员的协调。所有涉及临床试验用药品生产的人员除了应当掌握 GMP 的系统知识外,还应接受该类临床试验用药品生产和质量管理的相关专题培训,熟悉临床试验用药品的特殊性质与要求,强化批放行责任人在临床试验管理方面的知识和经验要求。

### 3.2 厂房与设备

北京市医药生产企业临床试验用药品生产场所还是多元化的,包括了 3 种情况:与其他产品共线生产、独立生产线、中试车间。临床试验用药生产车间质量资质要求也分两种:符合 GMP 条件的生产车间、取得了 GMP 认证证书的生产车间。还有 1/3 的企业存在委托生产情况,使得管理情况变的比较复杂。做的比较好的是所有企业都已经对生产厂房和设备进行了确认,体现出北京市医药生产企业在这方面管理还是比较规范的。

因此,在加强医药企业临床试验用药品生产管理时,建议应当酌情规定对生产车间的质量资质要求,比如,可以考虑根据新药研发不同阶段,以及仿制药、普通改剂型品种等进行区分对待,来具体要求是符合 GMP 条件的生产车间,还是必须取得 GMP 认证证书。对于与其他产品共线生产临床试验用药品的情况,由于临床试验用药品的毒性、效力与潜在致敏性可能未被全面认识,因此更需要强化控制所有交叉污染的风险,并将强化措施体现到厂房与设备的设计、检查/测试方法和清洁可接受的标准中去。对于委托生产情况,应当对受托方的生产资质提出硬性要求,并要求严格执行《药品生产质量管理规范》,监管部门要将受托方的生产情况纳入到监管范围。

### 3.3 物料管理

从企业对原辅料供应商的管理情况统计来看,大致分两种情况:一种是进行供应商的全面审计,包括现场审计;另一种是进行资质材料审查,但还不具备进行现场审计的条件。从企业对原辅料进行质量检测的情况统计来看,大部分企业会对所有原辅料都进行质量检测,但也有部分企业由于个别项目要求比较高不具备检测设备,无法检测,所以只对大部分原辅料进行质量检测。

建议原辅料供应商的管理不应全部强制进行现场审计,但是必须要求所有物料都应有合法来源,并与注册申报时的资料保持一致。如果确有需要变更的,应当说明变更理由,并建立相应记录。

### 3.4 生产管理

企业对生产工艺进行了验证的占大多数,但由于生产规模太小,也有少部分企业无法进行生产工艺验证。从对控制交叉污染风险采取具体措施的情况统计来看,北京市医药生产企业做的都还比较好,基本都分别采用了 4 种措施:每道工序完成后完成清洁、分别存放、保证标签清晰规范、尽量做到分隔或指定区域进行不同工序的操作等。从企业将对照产品重新包装后变更有效期的情况来看,变更有效期和没有变更有效期标注的两种情况都有,可见,在这方面企业还存在较大的认知分歧。

建议对生产工艺的验证不要进行强制要求,因为,有些品种确实存在因为生产规模小而无法验证的情况,而且,强制验证也会增加企业的成本负担。对照产品重新包装后变更有效期的情况,还是应当统一给予规定,明确监管要求。包装贴签上必须设置的信息项目也应当明确监管要求,具体提出需要企业设置的项目,这样使得生产企业能够有所依从,同时也是为了更好地保护受试者的安全。

### 3.5 质量控制和质量保证

从对临床试验期间产品质量标准变化情况的统计来看,只有少数企业的产品质量标准没有变化,大部分企业的产品质量标准会随着产品研究的深入不断完善。因此,这方面各个企业的实际情况差别还是比较大的。从对临床试验期间生产工艺及主要参数的变化情况统计来看,没有变化和会不断完善的情况各占一半。大部分企业是每批产品都进行质量检测,但也有一部分企业是选择按比例进行抽样检测,这方面的情况是不容忽视的。从对产品(包括设盲产品)留样的保存时限标准统计来看,北京市医药生产企业的情况是各种各样的,哪一种都有。

因此,建议强化向新药审评中心上报生产工艺和主要参数变更资料情况的制度。并规定产品档案的保存时限。

#### 【参考文献】

- [1] SFDA《药品注册管理办法》(局令第 28 号)[S](2007-07-10)(2015-10-1) <http://www.sfda.gov.cn/wsol/cl0053/24529.html>.