·新药注册与审评技术·

# 临床试验用药品生产质量管理的初步探讨

许　丹,王　元,张毅敏,陆　德,曹　轶
(国家药品监督管理局食品药品审核查验中心,北京 100044)

[摘要]　本文借鉴国外法规的具体指导原则,结合国内临床试验用药品生产质量管理的特点与现状,深入分析了临床试验用药品生产质量管理的问题,阐明生产质量的关注要点,并给出实践的建议措施,以期为新药研究者提供参考,旨在促进临床试验用药品生产质量管理水平,保护临床受试者的权益,保障临床试验的质量。

[关键词]　临床试验用药品;药品生产质量管理规范;生产质量管理
[中图分类号] R95　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003－3734(2021)18－1649－06

# Preliminary discussion about good manufacturing practice for investigational medicinal products

XU Dan, WANG Yuan, ZHANG Yi-min, LU De, CAO Yi
(*Center for Food and Drug Inspection of National Medical Products Administration*, *Beijing* 100044, *China*)

[**Abstract**]　Taking the specific guiding principles of foreign regulations as reference, combined with the domestic situations, this paper analyzed the problems of good manufacturing practice for investigational medicinal products and give practical suggestions on the quality of investigational medicinal products, in addition to providing a reference for new drug researchers, this paper also aimed to promote the quality management level of drugs for clinical trials, protect the rights of clinical patients, and ensure the quality of clinical trials.

[**Key words**]　investigational medicinal products; good manufacturing practice for drug; production and quality management

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、安慰剂,其生产质量管理是临床试验中的关键因素。首先,临床试验用药品直接影响受试者的安全;其次,临床试验用药品是否有效一定程度上决定了新药临床试验结果;再次,临床试验用药品是否质量可控,关系到新药的评价和是否被批准上市。可以说临床试验用药品是新药研发的里程碑产品,规范其生产质量管理尤为重要,从而最大限度降低研发时生产环节引入的安全和质量风险,保障受试者安全,更确保临床试验结果可信。

不同于已上市药品的生产,临床试验用药品的生产具有特殊性。首先,临床试验用药品生产还处于药物研究开发过程中,生产工艺验证还不够充分,研究认识还在积累中。而《药品生产质量管理规范》(GMP)是针对药品商业化生产规模的产品,其典型特征为商业化批量重复性生产,可能不完全适用于临床试验用药品的生产。其次,早期研发开发阶段缺少对临床试验用药品毒性的全面了解,在处方配比和生产工艺验证上存在不完善的现象。再次,临床试验设计的多样性对生产、包装与贴签提出更多的要求,比如需要做双盲试验的临床试验用药品生产既需要包装设计不能引起破盲,也要保证药品可追溯来满足在紧急情况下可以揭盲时的需要。不仅区别于商业化 GMP 的要求,更增加了混淆和差错的风险。此外,临床试验用药品处在产品研发阶段,对研发进度的追求也可能迫使其采

[作者简介]　许丹,男,主管药师,主要从事药品注册核查、监督检查工作。联系电话:(010)68441684,E-mail:xudan667@163.com。
[通讯作者]　曹轶,男,主管药师,主要从事药品注册核查、监督检查的组织管理工作。E-mail:caoy@cfdi.org.cn。

取快速而粗放(quick and dirty)的研发策略,而忽视生产质量管理。

临床试验用药品的生产特殊性决定了其生产管理不能完全照搬商业化药品 GMP 管理模式,必须建立起一个高效的质量管理体系,兼顾临床试验用药品的生产具有特殊性和不确定因素,规范临床试验用药品生产。

## 1 国内法规现状

自 2002 年《药品注册管理办法》(局令第 35 号)规定:"临床研究用药物,应当在符合《药品生产质量管理规范》条件的车间制备。制备过程应当严格执行《药品生产质量管理规范》的要求"后,2007 年《药品注册管理办法》(局令第 28 号)保留了此项要求。直到 2020 年 7 月 1 日实施的《药品注册管理办法》(市场总局令 27 号)规定"药物临床试验用药品的管理应当符合药物临床试验质量管理规范的有关要求",而同期实施的《药物临床试验质量管理规范》(2020 年第 57 号公告,GCP)规定"试验药物的制备应当符合临床试验用药品生产质量管理相关要求",因此一个"临床试验用药品生产质量管理规范"亟待出台[1-2]。

在药品生命周期中,产品研发、临床、商业化生产、流通和退市等每一环节应当有相应的法规对应,从而统一行业行动标准,提升整体水平。目前商业化生产对应的是 GMP,药品研发阶段的临床使用环节对应的 GCP,缺少的是药品研发阶段的药品生产环节的"临床试验用药品生产质量管理规范"(IMP)。

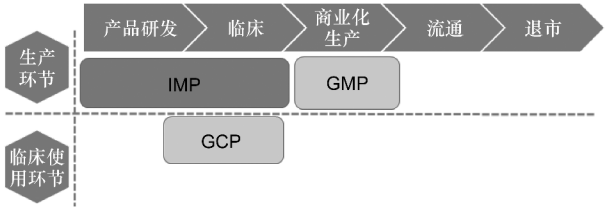



**图 1** 药品生命周期与法规对应图

## 2 国外法规的要求

为指导企业建立临床试验用药品生产质量管理体系,同时也为监管部门提供相关的监管依据,许多国家都制订并实施了临床试验用药品生产质量管理规范,并在新药注册过程中按相应规范对临床试验用药品生产质量管理情况进行现场检查。欧洲 EMA 和美国 FDA 都认为,与上市销售药品相比,临床试验用药品有其特殊性,给受试者带来的风险更大。因此,对临床试验用药品的生产都加强了监管。

### 2.1 EMA 法规要求

欧盟 GMP 附录共 20 个,其中第 13 个附录为《临床试验用药》,专门对临床试验用药品的生产质量管理提出了要求[3]。该附录共分 15 个章节,包括原则、质量管理、人员、厂房与设备、文件管理、生产、盲法操作、随机编码、包装、贴标、质量控制、批放行、运输、投诉、召回与退货。附录总体框架和药品 GMP 正文类似,但是去除与商业化生产相同的要求,结合临床试验用药品的特殊性(设盲和可追溯性),重点强调了文件管理、盲法操作、包装、贴标和批放行。后文结合突出问题分别重点讨论。

同时,欧盟 GMP《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。该部分强调了临床试验用药品生产早期,原辅料质量标准尚未确定,在保障受试者安全的前提下,可以放宽原辅料质量控制的要求。

### 2.2 FDA 法规要求

FDA 在 2008 年 7 月发布了《Ⅰ期临床试验用样品的生产质量管理指导原则》,全文强调了Ⅰ期临床试验所用的各批研究药品生产必须符合 cGMP 的要求,同时为了兼顾研究药品的特殊要求,部分生产管理可以参照该指南执行,给临床试验用药品生产带来了一些灵活性[4-5]。同时也说明了生产厂商可以采用其他代替方法达到该指导原则的要求。该指南主要包括人员、质量控制、机构与设备、药品组分和包装的控制、生产和记录、实验室控制、包装贴标签和发送、记录保存等方面。不同于欧盟附录 13,FDA 发布的指导原则没有突出临床试验用药品设盲需求对生产管理带来的影响。

## 3 存在的突出问题及考虑

### 3.1 人员

目前临床试验用药品生产有 2 种模式,一是申请人自行生产,另一种为申请人委托合同生产机构(CMO)进行生产。前者多为申请人自身为药品生产企业的,在生产已经上市药品的同时注重新品种开发,自行作为新药申请人。该类型企业有相对完善的药品生产质量管理体系,且有相关经验的人员。考虑到临床试验用药品的特殊需求,临床试验用药品生产质量负责人不仅需要有商业化生产的经验,

同时应当具备药物研发的实践经验,才能协调好临床试验用药品生产的特殊要求。

在委托生产中,欧盟法规中规定不同场地生产时,由不同场地的质量授权人(qualified person)负责,这与我国现行法规《药品生产管理办法》[6]冲突。这种情况下要求申请人对临床试验用药品的质量承担最终责任,更利于企业管理和监管。申请人和受托方应当有书面协议,明确规定双方人员职责和资质、各方的义务和责任等。同时协议中明确规定申请人可以对受托方进行检查或现场质量审计,更能确保申请人对临床试验用药品的质量承担最终责任的总体原则。

### 3.2 厂房设施

目前行业内通常在Ⅲ期临床试验前已经完成商业化生产线的厂房建设和设施设备的配备,基本能够符合 GMP 的要求。Ⅲ期临床的试验用药品一般都设计在商业化生产线上进行生产,不仅能够保证临床试验用药品的质量,同时也减少Ⅲ期临床试验用药品往商业化生产产品之间的比对研究。但是,在临床试验的早期(Ⅰ期、Ⅱ期),临床试验用药品有效性未知、药品处方和生产工艺尚未确定,行业不愿意投入过多资金用于Ⅰ期临床和Ⅱ期临床药品符合药品 GMP 标准的生产线建设。欧盟法规和 FDA 法规中对厂房设施未做符合药品 GMP 方面详细规定。考虑到Ⅰ期和Ⅱ期临床试验用药品用于人体的安全性,生产临床试验用药品的厂房和设施应当符合药品 GMP 的要求。

考虑到早期临床样品的毒性数据、效力和潜在致敏性还在研究中,EMA 和 FDA 法规都对共线生产和清洁验证有规定,来减少交叉污染的风险。因此,尽可能使用专用或独立的生产设施和设备来进行生产。结合企业成本控制的实际,如果缺少独立的生产设备,在对临床试验用药品的毒性、药理活性与潜在致敏性有较为全面掌握,并进行风险评估后,可以采用共线生产的方式。通过阶段性生产等方式,最大限度地降低生产过程中污染与交叉污染等风险。同时,重点应当考虑清洁验证对共线生产的不同临床试验用药品的清洁有效性,如产品和辅料在不同清洁剂中的溶解性、回收率等方面。

### 3.3 物料

和药品 GMP 要求一样,申请人应当制定用于临床试验用药品生产的原辅料及包装材料购入、贮存、审计、发放和使用的管理规程。同时对物料供应商建立管理规程并评估,对原辅料和包装的留样建立管理规程。相关物料管理活动可以由申请人完成,或者由受托生产企业完成,但需要在质量协议中明确。

不同于工艺处方、原辅料质量标准明确的商业化生产,临床试验用药品生产早期工艺处方中原辅料尚未全部明确,原辅料质量标准尚未确定,申请人仍然需要对其实物料进行质量控制。但是申请人可以对于难以自检的非关键性原材料,可凭供应商的分析报告接收,仅进行鉴别测试来判断。与商业化生产相比,早期用于临床试验用药品的原料生产的收率不确定,产量波动大,如果确保产品质量均一稳定的情况下,可以对产量的变化不进行偏差调查。

### 3.4 文件

文件是临床试验用药品的信息载体,记录了临床试验用药品的产品所有信息。由于临床试验用药品的设盲需要,文件是保证药品可追溯的重要保障,也是保证临床试验有效性的重要措施。因此,欧盟法规重点强调了产品档案的概念。产品档案指的是临床试验用药品研发、生产、包装、质量检验、批放行及发运等相关活动的一组文件和记录。具体包括以下内容:① 临床试验用药品研究情况的概述,包括化学结构、理化特性、生物学特性、药理毒理特性、临床适应证及用药人群特征等。② 原辅料、包装材料、中间体、半成品和成品的质量标准及分析方法。③ 处方和生产工艺。④ 中间过程控制方法。⑤ 标签复印件。⑥ 相关的临床试验方案及方案版本号与随机编码。⑦ 与合同委托方相关的技术与质量协议。⑧ 稳定性数据。⑨ 贮存与运输条件。⑩ 临床试验用药品批生产记录、检验报告等。同时,WHO 法规也规定了每个版本文件应当随产品开发进展持续更新,并要求标注前一版本文件代号,以保证对以前版本的可追溯性。

对于临床试验用药品有设盲需要的,申请人应当有规程明确随机编码的保密、分发、处理和保存的要求。随机编码的文件应当采用保密的方式交由临床试验机构专人保管,以便于临床试验紧急状态下提供快速的揭盲方法,保证受试者安全。

### 3.5 生产

临床试验用药品生产应当最大限度地降低生产过程中污染、交叉污染以及混淆、差错等风险,避免不良的生产行为引入的安全和质量问题。同时在药

品工艺开发期间,随着对药品质量属性认识的深入及生产过程数据的积累,建立受控的工艺参数及其可接受的范围。应当根据研发阶段逐步确认关键步骤和关键工艺参数,并对生产进行过程控制。在以下几个方面和商业化生产不同。

**3.5.1** 工艺验证 商业化生产一般是在连续的3批工艺验证之后,证明企业工艺的可行性后的生产。新药研究阶段临床试验用药品生产工艺尚不能完全确定,应基于对药物已掌握的信息,通过适当的过程监控和测试来弥补验证的不足,以保证同一批次产品质量和特性的均一性,并且确保临床试验中的同种临床试验用药品批间的一致性。

欧盟法规中对工艺验证没有像商业化生产的要求,但是对于无菌产品,灭菌或无菌生产工艺验证应当与上市药品的验证要求一致;对于生物来源的临床试验用药品,应当对病毒灭活/去除进行效果确证,来保证临床试验用药品安全性。

**3.5.2** 对照药品生产 临床试验药品生产包括试验药物、安慰剂生产以及已上市对照药品更改包装、标签。对于采用上市药品进行对照试验,应当采取措施确保对照药品的质量和包装完好性。因设盲需要改变对照药品时,应当充分评估并有数据(如稳定性、溶出度等)证明改变未对原产品的质量特性产生显著影响。同时,在设盲试验中,使用不同的内包装材料重新包装对照药品时,新包装材料的性能不能低于原包装材料,如密封性、防潮性等保护效果。重新包装的对照药品使用期限不能长于原包装的有效期。

**3.5.3** 放行 由于申请人可能不具备生产条件,采取委托生产的方式,因此生产放行存在3种模式,见图2。对于具备生产条件的申请人,采取的是放行模式一,即申请人直接对临床试验机构进行放行。该模式类似于商业化生产直接对市场放行的模式。欧盟法规中允许放行模式二,即申请人把放行权利委托给CMO的质量授权人,可以由CMO对临床试验机构进行放行。而我国法规是申请人对临床试验用药品的质量承担最终责任,并且随着上市许可持有人(MAH)试点工作的推进,业内更多的受托生产企业倾向于采取放行模式三,即受托生产企业将生产的临床试验用药品生产放行给申请人,由申请人完成审核后完成最终放行给临床试验机构[7]。这样不仅可以落实责任主体,减少责任纠纷,同时也利于监管部门进行管理。

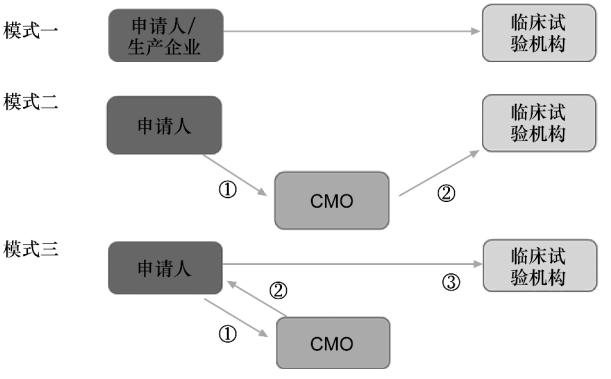



**图2** 生产放行的3种模式

无论何种放行模式,临床试验用药品的放行应当有明确的结论,均应当由申请人的质量负责人签名,同时出具放行报告。应当包括批生产和检验记录、对照药品或安慰剂的有关分析或检验结果、设施与方法的验证状态、稳定性考察报告来确认有足够数据支持进行临床试验等[8]。

### 3.6 包装

**3.6.1** 包装管理 商业化生产的药品标签是按照批准的包装材料进行药品的内包和外包。临床试验用药品有其特殊需求。一是设盲的需求,二是对照药品更改包装的需求。临床试验用药品通常以独立包装的方式提供给临床试验中的每个受试者。除了双盲试验中需将试验药物和对照药物包装在一起的情形,应当尽量避免试验药物和对照药品同时包装,防止试验组药物和对照组药品或安慰剂出现系统性标签贴错。具有相同外包装的设盲产品,应当采取相应的措施防止贴错标签,如通过标签数量平衡、清场、由经过培训的人员进行中间过程控制检查来进行控制等。

**3.6.2** 标签 欧盟法规重点强调了包装中标签的要求,保证临床试验用药品和对照药品使用合适的包装,既要保证设盲的需求且不影响临床试验结果,同时也要保证在更换包装后能够被追溯。因此,对标签的管理应当重点关注[9]。标签应当以开展临床试验所在国家和地区的官方语言印制,清晰易辨,包含下列内容:① 临床试验用药品的名称、规格等(应与临床方案中的药物名称一致,盲法试验注意标签信息不能引起破盲)。② 药物的批号,盲法试验可只印刷药物随机编码。③ 研究方案编号或其他与其所适用临床试验唯一对应的代码。④ 有效期。⑤ “仅用于临床试验”字样或类似说明。⑥ 用

法说明(可附使用说明书或其他提供给受试者的书面说明,内容应当符合临床试验方案要求)。⑦ 贮存条件。⑧ 如该药物允许受试者带回家使用,须标有“远离儿童接触”字样。如内包装尺寸过小,比如泡罩或者安瓿包装的,无法全部标明上述内容,应当至少有前 5 个项目内容。通过标签中信息来保障临床试验用药品信息可以追溯。

如需变更有效期或涉及临床试验机构的变更,临床试验用药品应当粘贴附加标签。附加标签上应当标注新的使用期限,并重复标注原批号。粘贴附加标签时应当保证不能覆盖原批号或者随机编码。同时,附加标签操作须由经申请人培训并批准的人员完成,操作现场需有人员复核确认。粘贴附加标签操作应当有申请人的批准文件,并符合相应的操作规程要求。粘贴附加标签应当在临床试验文件与批记录中正确记录并确保可追溯。

### 3.7 质量控制

和商业化生产产品要求相同,质量控制应当按照产品档案来实施。对于每个批次的临床试验用药品均须检验,以保证符合质量标准。

留样应当包括试验药物、对照药品、安慰剂的最小包装。留样数量一般至少能够确保按照相应质量标准完成 2 次全检。对于试验药物和对照药品包装在一起的,只需要安装最小包装进行留样,不需要分别留样。如果临床试验用药品更改了包装,应当对原最小包装以及更改包装后的最小包装分别留样。留样时间为相关的临床试验完成或终止后 5 年,或者相关的药品注册申请批准或终止后 2 年,取较长时间,来确保需要时有留样样品可以进行复检。

同时制定临床试验用药品的稳定性考察方案,稳定性考察的样品包装应当与临床试验用药品一致,反映出样品在该内包装材料下的有效期和合适的贮存条件。临床试验用药品稳定性试验数据应当能支持临床试验用药时间。

### 3.8 发运

申请人在临床试验用药品发运之前至少应当确认放行报告和启动临床试验所必需的相关要求,如伦理委员会及药品监督管理部门的批准或同意等。同时发运和运输的记录应当及时保存。临床试验用药品的运送应当至少附有放行报告、运送清单和供研究机构人员用的确认接收单,来保证申请人和临床试验机构的对接工作。欧盟法规中还强调了应当安排专门的人员负责接收随机编码的文件,必要时进行快速解码揭盲。

对于多中心临床试验的,如果某个临床试验机构招募患者不符合标准的情形,临床试验用药品可以从一个临床试验研究中心转移至另一临床试验研究中心。但是,需要申请人经对原试验场地的临床试验用药品管理相关文件与贮存条件记录进行评估,并有书面同意后,方可转移临床试验用药品。转移过程应当有详细的记录,确保转移过程的可追溯性。

### 3.9 投诉和召回

对临床试验用药品质量问题引起的投诉,申请人应当与生产单位、临床试验机构共同调查,评估对临床试验、产品开发及受试者的潜在影响并及时开展召回工作。

召回工作不仅是申请人单方面工作,临床试验相关负责人员应当也参与调查,并且相关调查工作应当及时记录。除了申请人,临床研究者和监查员在临床试验用药品召回过程中应当履行相应的职责,配合申请人完成召回工作。

### 3.10 退回和销毁

为了防止临床试验用药品被用于他人或其他用途,申请人应当建立相应的操作规程,明确临床试验用药品的退回流程。退回的临床试验用药品应当有明确标识,并贮存在受控、专用的区域,防止混淆。销毁应当有完整记录并确保临床试验用药品数量平衡,包括销毁原因、销毁时间、销毁所涉及批号和/或随机编码、实际销毁数量等信息。销毁记录由申请人保存,方便追溯工作。如授权临床试验机构或第三方进行销毁,应当有书面授权,必要时申请人可以进行检查,防止流失。

## 4 结论

### 4.1 出台临床试验用药品监管的技术标准

国际上来看,欧盟和美国都认为,与上市销售药品相比,临床试验用药品给受试者带来的风险更大。因此,对临床试验用药品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。建议主要参照欧盟有关临床试验用药品生产指导原则,制定出台我国临床试验用药品的生产质量管理规范,统一标准,提升行业发展。同时,也应逐步通过修订、完善《药品管理法》、《药品管理法实施条例》、《药品

注册管理办法》中相关监管内容,明确临床试验用药品生产应符合 GMP 附录要求且必须进行现场检查,使药品的顶层设计更加完善规范[10-11]。

### 4.2 组织开展临床样品生产现场检查

欧盟《关于人用药品临床试验质量管理规范》的第 15 条规定:“为了证明符合 GCP 和 GMP 标准,各成员国应当指派检查员到与临床试验相关的地点实施检查,尤其是试验地点、临床研究用药品的制造地点、以及任何临床试验分析的实验室等。”现场检查一方面有利于对临床样品厂房设施、生产管理、质量保证与控制、设盲、储运等环节进行监管,保护临床受试者的权益,保障临床试验的质量;另一方面,也能配合临床试验数据自查核查工作的大力开展,为治理药品临床试验乱象提供有效手段。

综上所述,制定监管策略和检查程序时应综合把握企业的研发成本、研发效率、监管尺度等多个维度,既要推动临床试验用药品生产规范化,也不能成为企业药品创新的绊脚石。既要兼顾临床试验用药品的特殊需求,同时也要规范临床试验用药品生产质量管理,保护临床受试者的权益,保障临床试验的质量。

## [ 参 考 文 献 ]


[1] 国家食品药品监督管理局. 药品注册管理办法(局令第 27 号)[S]. 2020.

[2] 中华人民共和国卫生部. 药品生产质量管理规范(2010 年修订)[S]. 2011.

[3] EUROPEAN COMMISSION. Good manufacturing practices Annex13 Manufacture of investigational medicinal products[S]. 2010.

[4] FDA. Guidance for Industry cGMP for Phase 1 Investigational Drugs[S]. 2008.

[5] FDA. Guideline on the preparation of investigational new drug products[S]. 1991.

[6] 国家食品药品监督管理局. 药品注册管理办法(局令第 28 号)[S]. 2020.

[7] 国务院办公厅. 国务院办公厅关于印发药品上市许可持有人制度试点方案的通知(国办发〔2016〕41 号)[EB/OL]. (2016-05-26). http://www.gov.cn/zhengce/content/2016-06/06/content_5079954.htm.

[8] 杨睿雅,梁毅. 上市许可持有人制度下中欧药品委托生产质量管理政策比较研究[J]. 中国医药工业杂志,2021,52(2):272-279,282.

[9] 倪天庆, 胡思源, 钟成梁. 加强临床试验用药品的管理[J]. 药物评价研究, 2013, 36(6):482-484.

[10] 于文惠,梁雁,赵侠,等. 基于 GCP 药房的药物临床试验质量管理[J]. 中国新药杂志,2019,28(3):314-318.

[11] 王晓,王璐,高永宝,等. 全球制药行业厂房与设施、设备类检查缺陷情况分析[J]. 中国现代应用药学,2020,37(10):1241-1247.


编辑:刘卓越/接受日期:2021-04-10