

[中药监管科学]

临床试验用药品供应链管理的质量风险分析及对策

王渊琦, 金德庄, 李香玉*
(上海药品审评核查中心, 上海 201210)

摘要: 中药新药的推动转化是促进中医药传承创新发展的重要途径, 临床试验用药品供应链是连接中药创新与成果转化必不可少的桥梁, 是助推中药新药转化上市不可缺少的环节。本文通过研究对比国内外法规的具体要求, 根据国内临床试验用药品供应链环节的现状, 深入分析该环节存在的风险和问题。结合目前中药新药临床、生产和流通领域的相关要求, 提出针对中药新药临床试验供应链的管理建议, 以期为监管部门完善法律法规提供参考, 旨在保障临床试验用药品质量安全, 加速中药创新成果转化和新药上市进程。

关键词: 中药新药; 临床试验用药品; 供应链管理; 监管建议; 全生命周期

中图分类号: R288

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2024)08-2837-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.08.060

随着《中药注册管理专门规定》的发布实施, 中药审评审批机制改革进一步深入, 中药的传承创新将得到蓬勃发展, 推动中药新药的上市加快^[1]。临床试验作为中药新药上市前的关键环节, 在人体安全 and 产品评价方面起着关键作用, 国际上均通过法律法规对临床试验环节进行了严格管理^[2]。

随着我国药品创新研发、中药新药转化的大力推进, 药品临床试验需求日益增大、产业分工逐渐精细^[3], 临床试验申办者从自行配送临床试验用药品(包括试验药物和对照药品)转向委托第三方(由药品批发企业及其他新兴企业组成)进行试验用药的仓储、分包、编盲、运输、追溯等供应链管理。临床试验用药品供应链是指在临床试验过程中, 以申办者为核心, 将临床试验用药品传递至临床试验机构, 覆盖采购、接收、储存、包装、贴签、发运、回收、销毁等环节, 由申办者、服务提供方、临床试验机构等各相关方组成的网络结构^[4]。试验用药品在供应链管理过程中的任何风险都会对受试者造成用药安全隐患, 并直接影响到药物的评价结果^[5]。

临床试验用药品的特殊性决定了其供应链环节不能完全按照商业化药品经营质量管理规范(GSP)的模式, 必须建立起一个打破传统药品临床试验管理规范(GCP)、药品生产质量管理规范(GMP)、GSP 界限的跨环节管理体系, 规范临床试验用药品的供应链管理^[6]。本文通过对国内外法规现状的分析, 对临床试验用药品供应链管理的基本原则和过程管理提出建议, 以期为构建完善的监管体系提供依据和参考。

1 国内外法规现状

1.1 国外法规现状

在国际上, 欧洲药品管理局(EMA)

发布的欧盟 GMP 指南附录 13《临床试验用药》, 内容包括临床试验用药品的质量管理、质量风险管理、人员、文件、设施、设备和公用系统、物料、生产、质量控制、确认和验证、投诉、召回、退货、运输和销毁等^[7]。世界卫生组织(WHO)于 2022 年修订并发布了《临床试验用药 GMP 指南》^[8], 内容与欧盟 GMP 指南附录 13《临床试验用药》基本一致, 充分考虑了临床试验药品存在的诸多复杂性和认知不完整性可能增加的质量风险, 也认识到在临床试验药品运输、贮存和使用中还存在其他风险。

2022 年 3 月 EMA 正式发布了《申办者根据 GCP 和 GMP 处理和运输人用试验药品的职责》的指南, 阐述了临床试验药品的管理原则, 描述试验用药品的放行程序、运输和合同安排或技术协议等, 对申办者与临床试验用药品的处理和运输受托方的职责划分提供了指导, 既是 GMP 和 GCP 的衔接, 也是对 GMP 的补充^[9]。

1.2 国内法规现状 2020 年 7 月 1 日正式实施的《药品注册管理办法》(市场总局令第 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”^[10]。国家药品监督管理局会同国家卫生健康委共同修订的《药物临床试验质量管理规范》(2020 年第 57 号公告)明确规定在试验药物的制备阶段, 应当符合临床试验用药品生产质量管理相关要求^[11]; 作为《药品生产质量管理规范》(2010 年修订)的配套文件, 《临床试验用药品(试行)》附录于 2022 年 7 月正式实施^[12], 该附录共 14 章 51 条, 总体框架和药品 GMP 正文类似, 根据制备工艺不成熟、了解不充分等特性, 重点强调了如何在制备过程中最大限度减少污染、混淆、差错的风险^[13], 体现了临床试验阶段的特殊性, 规定了试验用药品制备和质量控制的

收稿日期: 2023-11-22

作者简介: 王渊琦(1984—), 女, 硕士, 工程师, 执业药师, 从事药品流通监管研究。Tel: (021) 50121979, E-mail: wangyuanqi@smda.sh.cn

* 通信作者: 李香玉(1977—), 女, 博士, 高级工程师, 从事药品监管研究。Tel: (021) 50121719, E-mail: lixiangyu@smda.sh.cn

管理要求。

纵观国内外的法规要求，不同于制备环节的明确要求，临床试验用药品供应链环节均无明确系统性的规定，大多分散在不同法规或文件中。比如，我国《药物临床试验质量管理规范》对申办者提出了 5 项试验用药品供给和管理方面的要求，对研究者和临床试验机构提出了 5 项试验用药品管理责任^[11]。《临床试验用药品（试行）》附录中发运、投诉与召回以及收回与销毁三章要求对供应链管理具有参考意义，“制备管理”章中的包装、“贴签”节部分适用于在供应链环节为申办者提供包装贴签服务的管理要求^[12]。但部分概念和管理要求在 GMP 附录和 GCP 中并不完全一致。为了促进药品研究的有序发展，防范药品“体外循环”等违法行为的发生，上海市药监部门于 2013 年发布了《规范慈善赠药和上市后用于临床的“试验用药”在药品流通、使用环节质量管理的通知》^[14]突破了试验用药无人管、无法管的瓶颈，针对储运环节的质量提出了管理要求，然而其规定并没有覆盖供应链全环节，未完全填补所有管理缺口。因此适用于临床试验用药品供应链环节的管理要求亟待出台。

2 临床试验用药品供应链管理过程中存在的质量风险问题分析及考虑

临床试验用药品的供应链从前端药品供应管理、策略制定到中期存储、贴标、包装、样本的采集，到后端药物回收，都是相对复杂的过程，需要多方、多岗位参与，存在诸多不确定性，管理不善会对试验用药的供应和质量造成风险，对临床试验结果造成误差，对受试者生命安全造成隐患^[15]。

2.1 主体责任 目前临床试验用药品的供应链管理具有多种模式，由申办者全程自行管理的较少，均存在委托或分段委托的情况，委托事项和被委托对象也具有跨领域的特性。供应链管理在整个临床试验的过程中属于极其微小的一个环节，其资金投入一般不超过整个实验预算的 10%。这种情况下，申办者对该环节的重视程度远低于其他环节，存在完全依赖委托方的现象。《药品管理法》多处强调，药品上市许可持有人对药品研制、生产、经营、使用等全过程的药品安全性、有效性和质量可控性负责，并对药品临床试验承担责任^[16]。对于申请药品注册而进行的临床试验，申办者负责临床试验的发起、管理和提供经费，大多在药品批准上市后成为其持有人。考虑到临床试验用药品的特殊性，在试验用药的管理方面，对于申办者的要求，应参考药品上市许可持有人，对临床试验用药品的供应链管理负主体责任，是药品质量安全的最终责任人。选择委托第三方提供供应链管理服务的，申办者必须与服务提供方签订合作协议和质量保证协议，明确双方的职责和义务，并对其提供的服务进行指导、监督和管理，保证临床试验用药品供应链环节的质量安全。

2.2 人员配备 供应链服务委托管理模式的复杂性，导致了存在不同类型的企业承担药品供应链环节的工作。部分

是具有药品经营许可证的药品批发企业，这类企业具有相对完善的药品经营质量管理体系，且具有相关经验的人员。考虑到临床试验用药品的特殊性，药品部分的包装和贴签工作在供应链环节完成，这就需要企业的质量管理和其他相关岗位人员具备生产相关的专业知识和实践经验，从而协调统筹并保证药品质量安全。

目前存在很多专门接受委托供应链服务的企业，这些企业接受的委托业务，会涉及更多的包装、贴签等具有生产性质的工作。然而现行的法规并未将这类新兴企业纳入 GxP（药品质量管理规范，x 为泛指）的管理范围。这种情况下，应根据服务的内容、规模等配备专业技术人员，尤其是承担质量负责人职责的，需要有研发、生产、流通等全链条的专业知识和实践经验。提供药品采购和物流服务的，应配备具有药学或医学、生物、化学等相关专业学历或药学相关技术职称的采购人员、验收人员、养护人员等；仓管人员和提供生产相关服务的包装、贴签人员等，应具备药学相关专业背景或经过药品专业知识培训^[17]。临床试验机构亦应专门配备试验用药品管理人员。

2.3 设施设备 提供供应链服务的企业，通常都能配备符合 GSP 要求的仓储和运输设备，基本能满足药品的储运要求。但是与商业化产品相比，临床试验用药品的毒性、潜在致敏性等安全性研究尚未全面，因此尽可能使用独立的库房或相对独立的区域进行储存。对于提供贴签、包装等生产相关服务的，应按照 GMP 的要求，设置物料存放区、分包贴签区等；提供内包服务的，必须按照受托产品内包装工序的生产要求，设置不低于暴露工序区域洁净度级别的工作区。由此可见，供应链服务提供方，尤其是提供内包服务的，在设施设备配备方面应和商业化生产企业一样依照 GMP 规定，并对关键设备做好确认和验证，每次开展工作前确认设施设备的清洁状态。

2.4 信息化管理 随着医药领域信息化水平的不断提高，以数字化手段开展临床试验用药品供应链全流程管理，实现质量管理数字化，已成为必然的发展趋势。在整个临床试验用药品供应链管理中，涉及的信息化平台和信息化数据众多，各方均有自己的系统进行业务和数据管理，使用同一个系统覆盖供应链全环节基本无法实现，但是数据的共享和互通，保证信息的准确性和实时性，是必须实现的^[18]。因此，在自有系统的基础上，各方应协同建立数字化信息平台，搭建业务需求管理、仓储运输管理、制造执行管理、盲法随机化管理等信息交换途径，实现整个供应链过程的数字化管理，形成临床试验用药品追溯体系。

2.5 采购 对照药品的采购是临床试验用药品供应链管理中极其重要的一个环节。由于采购的实施方多为具有《药品经营许可证》的服务提供方，他们需要确定其所采购药品的合法性，保证药品流向的合法性，以确保其经营行为满足 GSP 规范。GSP 规范中对确定并需要收集的上下家资质和药品合法性文件均有详细的规定，但是在临床试验对照药品的采购过程中，很多证明性文件无法提供。比如，

委托方的经营许可证或生产许可证、未在国内获批上市药品的注册证等^[19]。结合临床试验的性质和 GCP 的要求，受托采购的服务提供方只可接受与本次临床试验相关的国内外已上市药品的采购委托，委托方必须是本次试验的申办者或是与研究者、申办者签订委托采购合同的研究组织。服务提供方实施采购前应确保所采购的药品品种和数量与临床试验方案相符，且为国内外合法企业生产并经监管机构批准上市的药品，如所采购的境外产品尚未经国内药监部门批准上市，则需在取得相关进口批件后通关进口。服务提供方必须保证药品采购渠道的合法性，完成采购后，向申办者提供所采购药品的注册证书、合格证明文件以及其他需要转交的资料。

2.6 储运 临床试验用药品的在储运中，按照商业化产品的 GSP 要求对温度、相对湿度等关键要素进行把控，基本能满足药品质量管理要求，需要特别关注的是在储运过程中避免破盲的风险。为了保证临床试验的合法、高效地开展，临床试验用药品的发运指令由申办者在试验方案获得伦理委员会的批准后发出，申办者可在方案获批前完成耗时较长手续较繁琐的对照药品采购等工作，将伦理委员会的批准文件作为试验用药发运的关键节点，以保障临床试验开展的合法性。在储运过程中出现温度异常，应立即报告申办者，由申办者评估温度偏差对药品质量的影响，经确认质量不受影响的药品可继续用于临床试验^[20]。

2.7 包装与贴签 临床试验用药品供应链服务很少由符合 GMP 的商业化产品的生产企业承担，但是作为供应链中重要的组成部分，具有生产性质的药品改包装和贴签环节必须在符合 GMP 的条件下开展^[21]。除了必须具备符合 GMP 要求的设施设备，操作流程也应参考 GMP。首先必须保证所用物料的质量，建立物料管理规程，选择符合要求的物料及供应商，并建立档案，定期开展审计；不合格物料必须保存在受控区域，且在包装容器上设置清晰醒目的标志；涉及包装材料印刷的，应配备专门的物料存放区域，严格审核并限制人员出入。

临床试验用药品的盲态保持对试验结果的科学、真实、可靠有至关重要的作用。盲态管理对供应链环节提出了特殊的要求，因此，临床试验用药品的包装与贴签，除了要根据试验的要求便于受试者使用并防止混淆、污染等，更需重点关注整个过程中的盲态保持以及原始信息的可追溯。药品的包装、贴签方案必须由申办者提供，或经申办者审核确认。经重新包装和贴签的产品，其相应操作记录必须经申办者审核通过后方可放行各相关方应充分评估供应链全流程中可能存在的破盲风险点，制定操作规程，开展盲性检查，以确保盲法设计试验始终保持盲态。还要建立随机化信息的管理流程；数字化信息平台的数据录入和处理也应保持盲法状态。

2.8 回收与销毁 对于临床试验用药品的回收，GMP 和 GCP 的概念不完全一致。GMP 的回收是指在某一特定的生产阶段，将以前生产的一批或数批符合相关质量要求的产

品的一部分或全部加入到另一批次中的操作。GCP 未对回收做明确定义，但要求申办者建立试验用药品回收管理制度，保证缺陷产品的召回、试验结束后的回收、过期后回收^[11-12]。由此可见，GCP 的回收范围远大于 GMP，不仅仅包含合格批次产品再次用于生产的过程，还包括存在质量风险产品的后续处理。在临床试验用药品供应链管理各相关方的实际操作中，因试验结束、启动召回、产品过期或破损等按试验项目规定必须集中收集并退回至申办者或申办者指定地点的过程为回收^[4]。

在供应链管理过程中，临床试验机构应将存在质量安全风险的待回收药品（如召回、过期、最小包装破坏等）与其他经申办者评估合格后可能再次使用的药品分开存放。回收后的药品尽可能避免再次用于临床试验，尤其是召回、过期药品、最小包装破损和其他存在质量安全风险的不可再次使用。结合实际情况，过期的试验药物经申办者复验合格后可延长效期。

申办者应承担临床试验用药品的销毁职责，可书面授权服务提供方，也可在协议中明确由医疗机构按医疗废弃物立刻销毁。

2.9 档案管理 与 GxP 的要求一致，各相关方要对供应链管理过程进行记录，并确保所有记录与凭证真实、完整、准确、清晰、可追溯，妥善归档保管。GMP 临床试验用药品附录规定，“档案至少应当保存至药品退市后 2 年。如药品未获批准上市，应当保存至临床试验终止后或注册申请终止后 2 年”^[12]，而 GSP 规定记录及凭证应当至少保存 5 年^[17]。结合临床试验的特殊性质，供应链环节的档案保管应根据 GCP 规定，至少保存至试验用药获批上市后 5 年；如药品未被批准上市，档案应至少保存至临床试验终止或注册申请终止后 5 年；也可按照申办者的要求或依据产品特性的其他相关规定延长保存时限^[4]。

3 临床试验用药品供应链管理的监管建议

3.1 完善临床试验用药品的监管要求 GMP《临床试验用药品（试行）》附录的实施说明我国监管部门已充分认识到临床试验用药品的风险和特殊性。作为药品生命周期中不可缺少的一部分，临床试验用药品的供应链管理环节也不容忽视。建议补充并细化临床试验用药品供应链管理环节的要求，充分考虑业内实际情况，逐步修订、完善临床试验用药品供应链管理指导原则，建立统一的标准，提升行业水平^[22]。

3.2 督促申办者强化主体责任理念，建立覆盖全链条的质量管理体系 和商业化产品供应链管理要求相对应，临床试验用药品的供应链管理应当以申办者为责任主体，以申办者为核心，基于风险建立完整的质量管理体系，覆盖相关的国内外已上市药品（如对照药品、联合用药所需的药品等）采购、临床试验用药品接收、储存、包装、贴签、发运、回收、销毁等全环节，对申办者、临床试验用药品供应链服务提供方、临床试验机构、受托制备临床试验用药品的单位、合同研究组织、受托运输单位等相关方的行

为进行规定和约束，制定岗位职责、操作规程等质量管理体系文件，并根据文件要求对供应链管理行为进行记录并按要求保存记录和凭证。

3.3 提高申办者风险防范和应急处置能力 基于对试验药物认知的不完整性，应对可能出现的应急和突发状况，各相关方应建立质量风险管理制度，识别并评估可能影响到临床试验关键环节和数据的风险；建立临床试验用药品安全应急预案，保证能够立即采取控制措施，消除或减少在供应链环节发现的药品安全问题对受试者生命安全或公众健康造成伤害^[23]。

3.4 建立适应临床试验用药品全生命周期监管体系 相对于已上市药品全生命周期药品监管模式，临床试验用药品全生命周期监管理念尚未成熟，仍然以分段管理为主。建议培养一专多能的复合型检查员队伍，全面了解临床、生产、流通、上市后评价等各环节基础要求，同时在某一领域具有深厚的认知和理解度。要求检查员在核查过程中留意临床试验用药品相关的合规情况，避免条块化监管盲点，更全面、更准确地把握药品风险。

4 结 语

以委托第三方服务的形式开展临床试验用药品供应链管理，是一种符合国际化管理理念的资源合理配置模式，将各方的优势资源集中在优势领域，是行业发展的必然趋势。但目前的供应链管理仍处于“三不管”地带，监管部门应审时度势，发现行业发展过程中可能出现的监管漏洞和空白，不断完善法规政策，为临床试验用药品供应链管理环节制定具有可操作性的执行标准，填补标准空白，满足从严监管的要求。在大力推进中药新药成果转化，促进中药传承壮大的阶段，确保试验用药从申办者到临床试验机构最后“一公里”的质量安全，构建完善的闭环管理机制，加速中药新药上市进程，引导行业规范发展。

参考文献：

[1] 赵军宁. 中药监管科学：助力更高水平的中药科学监管[J]. 中国药学杂志, 2023, 58(9): 749-761.

[2] 王 娟, 刘晓慧, 徐晓宇, 等. 欧美与我国的临床试验用药品管理法规、指南及相关要求的比较分析[J]. 中国药事, 2022, 36(1): 84-91.

[3] 国务院. 关于印发《中国制造 2025》的通知（国发〔2015〕28 号）[EB/OL]. （2015-05-08）[2024-06-06]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-05/19/content_9784.htm?_ivk_sa=1024320u.

[4] T/SHSPTA 001-2023, 临床试验用药品供应链管理规范[S].

[5] Jaskowiak J M, Chu B. Investigational medications and healthcare professional safety: A call for clinical trial sponsors to improve investigational product shipment labelling[J]. *Am J*

Health Syst Pharm, 2023, 80(15): 960-961.

[6] 陆 瑶, 詹惠中, 曹钰然, 等. 临床试验用药品管理问题及改进措施[J]. 中国临床药学杂志, 2022, 31(6): 435-438.

[7] European Commission. Good manufacturing practices Annex13 Manufacture of investigational medicinal products[S]. 2010.

[8] WHO. Good manufacturing practices for investigational products[S]. 2022.

[9] EMA. European Medicines Agency Guideline on the responsibilities of the sponsor with regard to handling and shipping of investigational medicinal products for human use in accordance with Good Clinical Practice and Good Manufacturing Practice[S]. 2022.

[10] 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.

[11] 国家药品监督管理局, 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 关于发布药物临床试验质量管理规范的公告（2020 年第 57 号）[EB/OL]. （2020-04-23）[2024-06-06]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypgggtg/20200426162401243.html>.

[12] 国家药品监督管理局. 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）[2024-06-06]. http://www.gov.cn/gongbao/content/2020/content_5525106.html.

[13] 许 丹, 王 元, 张毅敏, 等. 临床试验用药品生产质量管理的初步探讨[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(18): 1649-1654.

[14] 上海市食品药品监督管理局, 上海市卫生和计划生育委员会. 关于规范慈善赠药和上市后用于临床的“试验用药”在药品流通、使用环节质量管理的通知（沪食药监流通〔2013〕328 号）[S]. 2013.

[15] 岳 磊, 张 勇. 我国临床试验用药品管理现状分析[J]. 中国处方药, 2022, 20(8): 45-47.

[16] 全国人民代表大会. 中华人民共和国药品管理法（主席令第三十一号）[S]. 2019.

[17] 国家食品药品监督管理局总局. 药品经营质量管理规范（国家食品药品监督管理局总局令第 28 号）[S]. 2016.

[18] 王璐璐, 刘 慧, 葛卫红, 等. 临床试验药物信息化管理系统的构建与应用[J]. 中国药事, 2020, 34(1): 88-93.

[19] 薛 峰, 奚 泉. 关于药品 GMP 供应商管理主要风险点的探讨[J]. 中国医药工业杂志, 2021, 52(1): 131-136.

[20] 裴 彤, 胡朝英, 张 兰. 试验用药品的冷链管理研究[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(9): 1914-1918.

[21] Malone M, Ferguson P, Rogers A, et al. When innovation outpaces regulations: The legal challenges for direct-to-patient supply of investigational medicinal products[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(3): 1115-1142.

[22] 赵宇新, 麻广霖, 张 伟. 团体标准在药品标准工作中的作用与展望[J]. 中国药事, 2018, 32(50): 585-590.

[23] 蒋 云, 衡建福. 临床试验用药品管理模式探讨及优化[J]. 中国当代医药, 2022, 29(24): 114-116; 120.