

# 药品研发质量风险管控实践及生态化 质量管理模式的构建

刘敏，冉平

扬子江药业集团南京海陵药业有限公司，江苏南京 210049

**摘要：**药品研发是一个系统化、科学严谨且高度复杂的过程，旨在研发出安全、有效、质量可控的新药以满足临床需求。药品研发的质量管理会随不同的研发阶段，有所侧重，同时又充满着各种可能的变化及风险。本文旨在通过理论阐述与实证分析相结合的方式，探讨将生态化风险管控机制融入研发质量管理体系的实践价值与应用效果，并以此初步验证其在现代研发质量管理环境中的有效性和适用性。

**关键词：**药品研发 QA；风险管理；生态化；质量管理模式

## Practice Of Quality Risk Management In Drug R & D And Construction Of Ecological Model Of Quality Management

Liu Min, Ran Ping

Yangtze River Pharmaceutical Group Nanjing Hailing Pharmaceutical Co., Ltd., Nanjing, Jiangsu 210049

**Abstract :** Pharmaceutical research and development is a systematic, scientifically rigorous and highly complex process aimed at developing safe, effective and quality-controlled new drugs to meet clinical needs. The quality management of drug research and development will be focused on different stages of research and development, and at the same time, it is full of possible changes and risks. The purpose of this paper is to explore the practical value and application effect of integrating the ecological risk control mechanism into the research and development quality management system through a combination of theoretical elaboration and empirical analysis, and in this way to preliminarily verify its effectiveness and applicability in the modern research and development quality management environment.

**Keywords :** pharmaceutical research and development QA; risk control; ecological; quality management model

## 引言

在制药行业中，质量管理体系是确保药品从研发到生产全过程符合高标准安全性和有效性的基石。随着 GMP（药品生产质量管理规范）的实施与深化影响，研发质量管理的角色日益凸显，其职责与任务得到显著拓展和强化。这些部门如今不仅要关注传统的质量管理环节，更要深入参与到药品研发的全周期管理中，运用一系列专业工具和方法来保障新药创新的科学严谨与药品生产的高品质。

药品研发过程与药品的生产制造过程有着本质的不同，药品生产由于已经形成了固定的生产程序和流程，相对而言是一个固化的过程，而药品研发则是基于更多创新型理论和程序，开展仿制药及创新药研发生产的理论和流程构建的过程。药品研发的质量管理会随着不同的研发阶段，有所侧重，同时又充满着各种可能的变化和风险。这种可能性一方面会对制药企业研发和生产安全构成隐患，但也让研发过程具备更多创新的可能性。平衡药品研发过程的风险，提高药品研发的创新性和成功率既存在一定的悖性，也存在不可忽视的相互促进作用。因此，建立既开放又协同化的高效药品研发质量管理模式对提高药品研发水平具有高度战略性和必然性要求。

## 一、药品研发质量管理职能界定

由于药品研发的不确定性和创新性，研发质量管理的职能并没有专门的法规来明确说明和界定。从监管的角度，也希望充分

发挥研发人员的主观能动性和创造性，但这并不代表药品研发质量管理不重要，恰恰相反，研发是生产的上游工程，药品研发的质量管理将给药品研发成功进入生产阶段提供关键的基础理论和实践支撑。

通讯邮箱：main140303@126.com

2009年，ICH发布了制药行业指南质量管理体系（Q10），该指南在ISO关于质量管理体系架构的基础上建立并融合了GMP的相关要求，还引入了ICHQ8、Q9的内容，其所描述的质量管理体系模型可以适用于产品生命周期的各个不同阶段这对我们构思如何建立一个有效的研发质量管理体系提供了依据和参照。

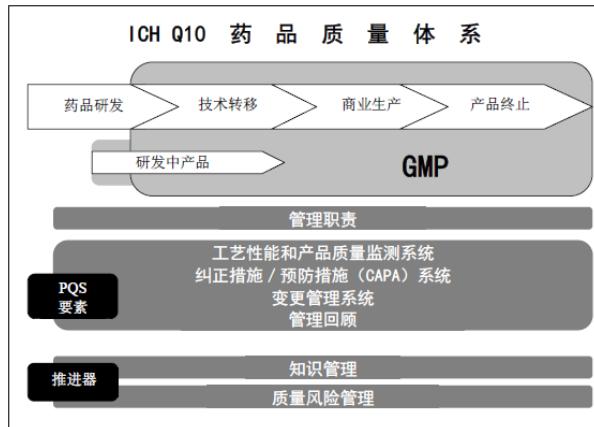


图1：ICH发布的Q10制药行业质量管理体系

参照质量管理的通用职能界定，药品研发质量管理应在现有的相关法规和指导原则的基础上，充分考虑药品研发过程中的不确定性特点和创新性要求，建立覆盖药品研发全过程的质量管理体系，包括但不限于项目管理、数据管理、文档管理、供应商管理、变更控制、偏差管理、CAPA（纠正与预防措施）等子系统，定期进行内部审计和管理评审，识别并改进体系的不足之处，推动全员质量意识的提升，培养良好的GxP（药品生产质量管理规范）文化，同时应充分发挥研发质量管理部门的主观能动性构建微观适配机制，以确保药品研发质量管理可控和高效。

## 二、药品研发主要质量问题分析和解构

任何质量要素发挥作用都是相互关联的，因此组织需要至上而下构建系统的质量管理体系。同时在微观层面明确研发过程要达到的质量目标，确保研究过程数据的可靠性、风险的可控性。

药学工艺开发工作相关的质量体系主要包括质量管理、物料、设备设施、生产制备、实验室控制、包装几大系统，下面以实验室管理中研发内部检查为例，详细列举了研发实验现场及实验记录的部分问题（见表1）：

表1：研发实验现场及实验记录的部分问题

类别	主要问题
实验记录	
真实性	数据 / 记录伪造、编造，有明显真实性问题。
可追溯性	记录本内实验信息不完整或者无法溯源。
清晰性	实验记录写错未按照要求修改。
	记录中异常数据未说明原因及处理方式。
同步性	实验记录书写、数据分析统计、实验方案、实验报告时间逻辑问题。
	实验记录未及时复核。

类别	主要问题
准确性	注册批稳定性实验异常数据未启动偏差、OOS/OOT、事件程序等。
	未按照要求处理图谱。
	实验过程中的反应物、中间产品、成品等批号、命名错误。
	实验记录原始数据未附图谱或图谱错误，结果中数据与图谱不一致。
完整性	记录封面、目录、内容书写不完整。
	记录粘贴的图表、称量纸等未骑缝签名。
	提交的方案或报告内容不完整。
	仪器信息、试剂信息、对照品、样品信息等实验仪器材料信息不全。
一致性	正文中漏写实验日期、实验名称、实验目的、实验方案编号或设计、实验用材料信息、仪器设备信息、实验条件、实验过程、结果统计分析与讨论、实验结论内容。
	实验记录中所用仪器设备使用记录漏登记或所用的实验材料漏登物料 / 对照品 / 参比台账。
实验现场	
标签标识	研发报告中数据与实验记录、质量标准不一致。
	实验过程与对应原始称量条 / 图谱不一致。
	实验使用液相、气相或其他检测仪器有原始图谱与仪器使用记录中存储路径不一致。
	处于异常状态的仪器，无相应的提示标识。
	仪器设备计量过期，标识张贴不符合要求。
仪器设备使用记录	温湿度计、移液枪未张贴计量标签或计量过期。
	物料、流动相等标识信息模糊不清、不完整或无法识别。
	盛有溶液的容器无标签，敞口放置。
	处于异常状态的仪器，无相应的提示标识。
仪器 / 设备使用维护	实验室具有温湿度计，需进行温湿度巡查的房间配有温湿度巡查记录。且记录填写应及时、准确。
	天平使用前未进行日常监视，或结果误判为合格。
	仪器设备使用记录无涂改、写错、漏写、时间逻辑等问题。
	货位卡或台账信息准确，账物一致。
实验室卫生	仪器电脑系统时间未锁定；天平、水分仪等时间未锁定。
	仪器设备在未进行性能确认、期间核查、计量、审计追踪、权限设置等情况下违规使用。
试剂试液	仪器维修、维护是否及时，现场确认是否维护得当。
	实验台面、窗台、水池、排风罩等目视可及的区域有明显积灰。
	实验现场使用的试剂、试液应在规定效期内。
物料贮存	房间环境未满足物料贮存要求。
	干燥器中的硅胶未及时更换。

## 三、药品研发质量管理的关键问题分析

根据上文中研发质量管理问题汇总分析和指标梳理，对药品研发质量管理的关键点作进一步的明确和思考。

### (一) 研发质量问题

研发质量问题包括质量管理制度执行不强、人员主动性质量意识不强、组织内驱型质量管理机制缺失，尤以人为因素为关键。

### (二) 组织及人员问题

组织和人员在质量管理体系中以被动者角色承担质量管理职能，不能够以主动型的质量意识构建内驱型质量管理体系。

### (三) 质量管理问题

质量管理行为以点式管理为主，不能形成全流程系统的管理闭环，造成漏洞多，管理强度薄弱，难以给企业的研发战略发展提供质量保障。

研发质量管理是基于研发技术的管理方法，在管理中需要既保留研发技术的创新性和开放性，同时又将研发技术的不确定性融入到管理的确定性中，提升管理的效能，构建人、部门、组织、流程、技术不冲突的质量管理模式，使研发体系具备自进化能力，形成完整、良性的研发生态。

## 四、研发生态化风险管控机制的引入和初步实践分析

### (一) 生态化风险管控机制的引入及关键点

#### 1. 目标导向，建立研发质量管理共向机制

生态化本质涵义在于形成组织或系统内部相互助力的效能模式，生态化基于组织文化、组织发展模式、组织职能的协同效应而构建。目前研发组织体系运行多基于部门职能，内部组织间协同多以文件流转和责任划分来确保研发流程的衔接，较难形成一体化的以质量为目标的共向机制，一旦出现问题往往容易形成组织内耗。

生态化风险管控机制即是由原先的单点质量管理向全系统质量管理转变，质量管理的职责向全系统转化，以此形成以质量为组织目标的系统管理机制。系统内部各组织、负责人及员工均成为质量管理的主要责任人，各自为自己所承担的研发工作和任务承担全责，纳入质量管理体系的评估，以此打造以质量为生命的共向意识和机制。

#### 2. 精益管理，建立研发质量管理精准化管控机制

每一个组织、部门和个人均为质量管理体系的关键节点，通过形成可控可溯、有奖有罚的责任制度和机制，充分发挥每一个节点在质量管理体系中的作用和效能。

节点化的关键在于质量问题责任的精准认定，质量管理的监督精准到人，将质量问题责任人认定、部门负责人责任认定、奖罚制度、评估机制等全面融合，让每一个节点都成为质量管理的直接“利益”和“职责”关系节点，形成每一个节点为质量负责的质量管理强化因子，以此打造精细化质量管理模式，最终形成以每一个人、每一个部门为核心的内驱型质量管理推动机制。

#### 3. 网络化管理，建立研发质量管理多维连接和融合关系

“目标导向”构建研发质量管理的系统性思维、“精益管理”构建研发质量管理的精准化执行，而“网络化管理”则是研发质

量管理得以精准化执行的必要途径，它强调质量管理的多维连接和融合型关系。多维连接即以流程、过程、节点之间的连接，以及组织、部门和人员之间的连接，融合型关系则是各连接点之间的柔性协调和内驱动力。通过多维连接及融合精准控制各关键节点，保障共同目标的贯彻执行。三者相辅相成，互为因果，互相推动，形成良性的研发质量生态。可以下图2来简要说明三者的关系以及生态化研发质量管理模式。

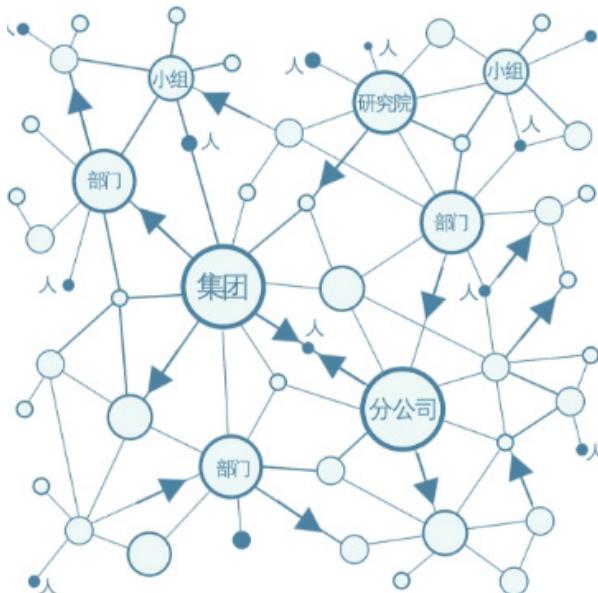


图2：多维管理关系及生态化研发质量管理模式

### (二) 风险管控机制的实践及效能分析

#### 1. 引入生态化质量管理模式

2022年底，将生态化质量管理模式逐步引入研发质量管理体系中，主要的工作如下：

- (1) 基于原有研发质量管理相关制度作进一步深化和强化，围绕生态化质量管控要素形成全新的研发质量管理制度性文件。
- (2) 将研发全员纳入研发质量管理系统承担质量主责，纳入质量评价体系。
- (3) 构建质量管理奖惩机制，并以质量管理计分制进行日常监督，监督精准到部门和人员。

(4) 研发质量部门职责从原有的质量检查向全系统质量管理监督执行转变，从检查具体的研发事项向全流程、全部门和全员的动态化质量监督转变。

(5) 将质量管理从单一的研发质量部门主责向全员分责转变。

(6) 对全员进行质量管理培训和责任机制宣讲，强化全系统的质量管理意识和主责意识。

#### 2. 实践效果

以实验现场内部检查为例（见下图3），通过两年来的实施与执行，2023年12月问题数量同比下降了51%，全年问题总数下降了23%，全年问题平均整改率提高了22%，现场质量有了明显的提升。

结合现场试验及实践效果说明：

在生态化风险管控机制全面引入药物研发的质量管理流程

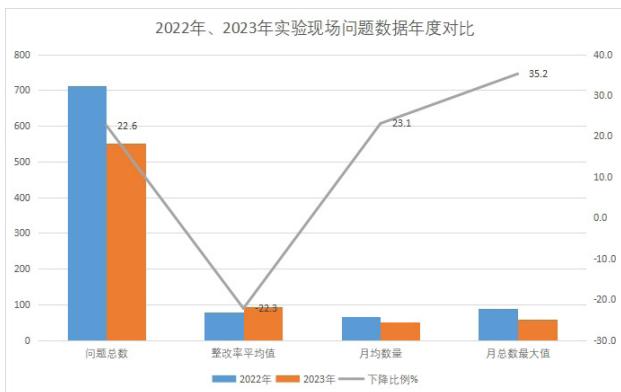


图3: 2022年与2023年试验现场问题数据对比情况

后,由于加强了主要流程节点的管控措施,尤其是对人为因素质量管控措施明显加强,质量问题在经历过小周期(季度)和年度

周期的对比检验后,结果显示,部分质量问题尤其是人为因素引发的质量问题频率出现了大幅下降。由此可见,管控机制全面引入后,前期实践取得了良好的应用效果。

## 五、结论

将生态化质量管理模式引入药品研发,在前期实践中取得了良好的应用效果。然而由于考虑到组织管理的稳定性,为避免突然的改变给组织管理带来混乱和不适应,新模式采取了试点形式,以点带面,动态调整,根据试点效果再逐步推广和全系统覆盖的策略,因此实践效果尚不能完全体现生态化质量管理模式的全系统效能和规模化价值。因此,基于前期管理实践及不足分析,笔者将在后续的推广中进一步对生态化风险管理机制进行完善和升级。

## 参考文献:

- [1]胡琴,刘韶,黄品芳,等.药品质量管理和控制标准制订与解析[J].医药导报,2023,42(10):1469-1472.
- [2]颜若曦.药品生产企业质量保证系统要点分析[J].医药导报,2022,41(1):132-135.
- [3]葛旭.制药企业药品研发阶段质量管理存在的问题及对策[J].化工设计通讯,2021,47(1):165-166.
- [4]仲乙,张俊伟,沈光海.制药企业药品质量风险管理体系探讨[J].吉林医药学院学报,2020,41(1):49-50.
- [5]董再梅,孙长萍.制药企业药品质量风险管理体系探讨[J].科学与财富,2021,13(14):250.