·新药述评与论坛·

基于现场检查探究药物非临床安全性评价研究机构质量管理的风险因素和提升策略

袁　铭[1],陈一飞[2*]

(1 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心,北京 100076; 2 上海药品审评核查中心,上海 201210)

[摘要] **目的:**通过对药物非临床安全性评价研究机构运行管理中关键因素的识别和分布研究,以期为其质量管理体系运行中的风险识别及质量提升提供一种可行的方法。**方法:**选取各类型现场检查的部分发现问题,包括首次认证检查、延续认证检查、新增试验项目检查为研究对象,以关键要素识别进行分类,通过帕累托法则识别药物非临床安全性评价机构质量管理的主要风险因素,构建一种基于外部检查发现问题的风险识别模型,用于质量管理的提升。**结论:**通过关键要素提取,以外部检查发现问题为数据基础,以模型为工具,可以对质量管理风险因素进行半定量分析,能够为质量管理的数字化转型提供路径示范,协助风险管理。

[关键词] 药物非临床安全性评价研究机构;数字化质量管理;风险管理;模型路径

[中图分类号] R96　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003－3734(2026)14－1472－06

Exploring risk factors and improvement strategies for quality management in non-clinical drug safety evaluation institutions based on on-site inspections

YUAN Ming[1], CHEN Yi-fei[2*]

(1 *Center for Food and Drug Inspection of NMPA*, *Beijing* 100076, *China*; 2 *Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection*, *Shanghai* 201210, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To develop a practical methodology for risk identification and quality improvement in the quality management system of non-clinical drug safety research institutions, i. e., Good Laboratory Practice (GLP) institutions, by identifying and analyzing the distribution of key factors in the operation and management of GLP institutions. **Methods**: Certain inspection fundings from different inspection types, including initial certification inspections, renewal certification inspections, and inspections for newly added test items, were used as analyzing items. Based on the demo data, key factors are identified and categorized, and the Pareto principle was applied to determine the main risk factors in the quality management of GLP institutions. Based on this, a risk identification model was constructed using externally identified inspection findings to enhance the level of quality management. **Conclusion**: By identifying and categorizing key factors, and utilizing findings from external inspections as the data foundation, this model serves as a tool for semi-quantitative analysis of quality management risk factors. It provides a reference framework for the digital transformation of quality management and facilitates risk management.

[**Key words**] non-clinical drug safety evaluation institution; digital quality management; risk management; model pathway

1　引言

质量管理体系是指通过对产品整个生命周期(包括药品研发)中影响产品质量的所有因素进行管理,以期为产品的质量提供全面有效的保证[1]。质量风险管理是构成有效药品质量体系不可或缺的部分,它可以提供一种主动的方法来识别、评估和控制潜在的质量风险[2]。有效的质量风险管理方法可以主动识别或控制潜在的质量问题,最大限度地

[作者简介] 袁铭,女,主管药师,主要从事药品监管科学的研究。联系电话:(010)68441567,E-mail: yuanm@cfdi.org.cn。

[通讯作者] *陈一飞,女,正高级工程师,主要从事药品监管科学的研究。联系电话:(021)50121703,E-mail:chenyifei25@yjj.shanghai.gov.cn。

[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.14.003

降低不利影响[3]。

质量风险管理的第一步是识别风险[3],但在实践中风险管理的落地属于质量管理中最困难的环节之一。随着整个领域的数字化技术与人工智能技术的发展,对质量管理的数字化转型提出了新的要求。其难点之一是如何将描述性风险转化为高水平的数据基础。

药物非临床研究是药物研发的重要环节,对阐明药物的靶器官、剂量(暴露)效应(毒性)关系、人体临床试验的安全起始剂量和临床剂量范围的估算以及潜在不良反应的临床监测指标等的确定具有重要作用[4]。

我国对药物非临床安全性评价研究机构采取认证管理策略,即药物非临床研究质量管理规范(GLP)认证,并对申请 GLP 认证的机构提出须具备开展非临床安全性评价研究的人员、设施设备及质量管理体系等条件[5]。一般来说,GLP 机构接受的外部质量评价可以包括监管方、委托方,监管方的现场检查、第三方(委托方)的现场审计均是来源于外部的质量风险识别,具体表现形式是检查发现问题,为风险识别中的客观信息基础。从药品监管科学的维度,现场检查是对机构质量管理体系运行和研究项目实施情况的直接考查与评判[6];从风险识别的角度,现场检查发现问题是质量风险管理流程中极为关键的识别触发点。

帕累托图是 ICH《Q9(R1):质量风险管理》中推荐的质量风险管理工具[3],是按照发生频率大小顺序绘制的直方图,常用于确定问题并排列主次顺序,并以帕累托法则(80/20 法则)识别主要风险,以便集中资源优先解决[7]。本研究基于《药物非临床研究质量管理规范》《药物非临床研究质量管理规范检查要点和判定原则》和 ISO 9001 质量管理体系,识别 GLP 机构质量管理体系的关键要素;并对关键要素进行归纳整理,采用 80/20 法则进行半定量分析,以识别影响 GLP 机构质量管理的主要风险因素,通过归因分析提出 GLP 机构质量管理体系的风险点。本文通过构建一种基于外部检查发现问题的风险识别模型,以期为 GLP 机构优化、完善质量管理体系、降低质量管理的系统性风险提供一种可行的方法。需要说明的是,本研究仅分析了所选数据,分析结论仅能用于阐述模型。模型的实际应用,需要根据分析目的使用完整的真实数据。

2 GLP 机构质量管理关键要素识别及不同检查类型中的主要风险因素

2.1 GLP 机构质量管理关键要素的识别 基于《药物非临床研究质量管理规范》《药物非临床研究质量管理规范检查要点和判定原则》和 ISO 9001 质量管理体系,本文识别 GLP 机构质量管理关键要素包括:机构负责人(FM)履职、专题负责人(SD)履职、试验人员履职、质量保证部门履职、试验方案内容、试验方案执行、标准操作规程(SOP)使用和管理、实验系统管理、动物设施管理、仪器设备使用和管理、计算机系统管理、受试物/对照品使用和管理、总结报告内容、档案管理。

本研究选取 GLP 检查中的部分发现问题为数据分析对象,涉及首次认证检查、延续检查、新增试验项目检查等检查类型。经对数据脱敏及去标识化处理,按照关键要素进行归纳整理,并将具体数值转换为相对比例,见表 1。

表 1 分析数据中 GLP 机构质量管理关键要素与分类统计

关键要素	相对比例/%	举例
SOP 使用和管理	25.92	未制定相关 SOP;SOP 内容不完善或不合理;SOP 可操作性差;未按照 SOP 执行
试验人员履职	18.20	试验人员无相关资质;未进行相关培训和考核;试验过程中未及时、准确完整记录原始数据;偏离报告不及时
仪器设备使用和管理	9.56	仪器设备未进行性能验证或验证内容不完整;检测仪器中原始数据未备份
试验方案内容	7.35	未按照指导原则要求设计试验组别;方案设计中动物数量不满足统计要求;方案内容不完整,如无受试物含量信息、无动物分组方式、无阳性结果判定标准等
总结报告内容	5.88	总结报告中内容未根据实际情况进行表述,如资料保存时限;内容不完整,如未报告多场点研究内容、未报告临床检验复测情况
试验方案执行	5.88	未按照方案执行,如患病动物入组试验并给药、给药间隔不满足方案要求;原始记录不完整,如未记录生物样品分析处理条件,不能体现是否按照方案执行
受试物和对照品使用和管理	5.70	原始记录不完整,如接收记录中无受试物或对照品名称、批号、重量信息,低温冷藏受试物,未见运输过程中的冷链记录;受试物运输过程中温度超窗,未进行记录及评估;受试物和阳性对照混合放置,存在交叉污染的风险

续表 1

关键要素	相对比例/%	举例
动物设施管理	5.51	屏障环境存在交叉污染的风险；同一饲养间同时开展多个专题，未见评估记录及有效隔离措施；屏障环境内已灭菌水瓶、饲料等的标签缺少物品名称和灭菌状态信息，或缺少保存时间验证记录
档案管理	4.04	专题资料归档不及时，超出研究完成后 2 周；专题档案无总目录，页码不连续；未说明电子数据归档情况
质量保证部门履职	3.49	专题检查未指定质量保证（QA）人员；QA 人员检查发现问题未报告 SD，或未见 SD 回复整改记录；QA 人员未对发现的问题开展跟踪检查并核实整改结果；QA 声明中未涵盖全部检查内容
实验系统管理	2.57	实验动物接收早于 IACUC 批准时间，或超出 IACUC 批准的数量；菌株未根据菌株实际代次进行管理
SD 履职	2.39	SD 资质获得时间晚于项目任命时间或不满足需参加多项专题的要求；SD 未对发生的偏离进行处理，或未制定纠正预防措施
计算机系统管理	2.21	用户的权限与其承担的职责不匹配，如生化分析仪技术人员同时具有管理员和技术员账户；高效液相质谱仪 QA 人员权限与检测人员相同或未设置 QA 账户
FM 履职	1.29	FM 未确保研究机构具有符合 GLP 要求的设施、仪器设备；FM 未指定专人负责受试物及对照品的管理

2.2　不同检查类别中主要风险因素　对于不同的检查类别，在现场检查过程中会聚焦不同的侧重点。首次认证检查是对机构质量管理体系运行和研究项目实施情况的全覆盖式检查。延续检查指对已通过认证机构的延续申请进行审查核实的过程，相较于首次认证检查对 GLP 规范体系建立及适用性的关注，延续检查侧重于 GLP 规范体系的持续维护和改进。新增试验项目检查是指对已通过认证机构扩增新的试验项目时的检查，是对新增内容进行的专项检查。本研究按照关键要素的发生频率，基于研究选取的分析数据，针对首次认证检查、延续检查、新增试验项目检查 3 个申请类别，识别出机构运行管理不同阶段的主要风险因素。

在本研究选取的分析数据中，以关键要素为横坐标，以分布比例为纵坐标做直方图，累积构成比为纵坐标做折线图，绘制不同检查类别的帕累托图，采用 80/20 法则进行半定量分析，确定不同申请类别中质量管理的主要风险因素。通过本研究模型分析，对于研究数据，首次认证检查的主要风险因素为：SOP 使用和管理（累计构成比 32.81%）、试验人员履职（累计构成比 46.88%）、动物设施管理（累计构成比 57.03%）、受试物/对照品使用和管理（累计构成比 64.06%）、档案管理（累计构成比 69.53%）、仪器设备使用和管理（累计构成比 75.00%）、试验方案执行（累计构成比 80.47%），详见图 1。

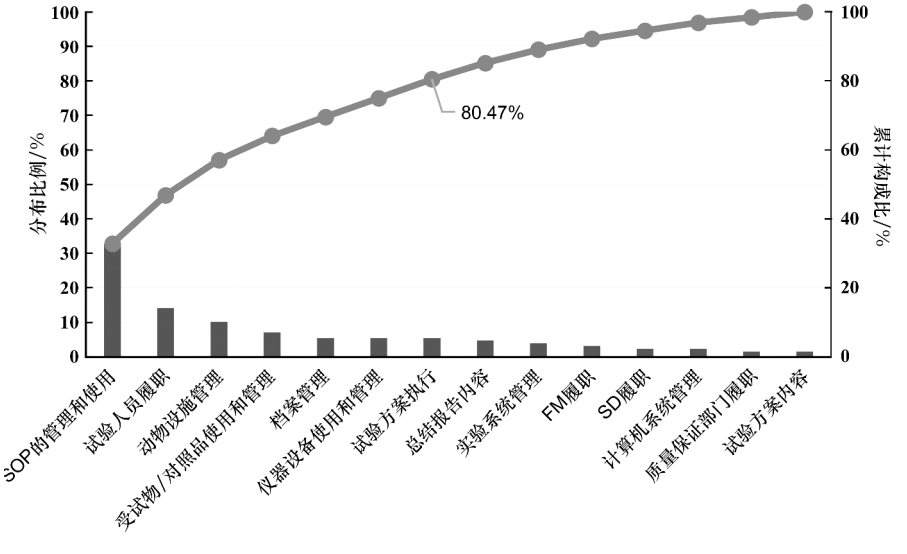


图 1　首次认证检查关键要素的帕累托图

通过本研究模型分析,对于选取的研究数据,在新增试验项目检查中,帕累托图中累计占比达到80%时,关键要素“SD 履职”和“受试物/对照品使用和管理”的比例一致,上述 2 个关键要素均纳入主要风险因素。故新增试验项目检查的主要风险因素为:SOP 的管理和使用(累计构成比 28.81%)、试验人员履职(累计构成比 54.24%)、总结报告的内容(累计构成比 64.41%)、试验方案内容(累计构成比 72.88%)、SD 履职(累计构成比 79.66%)、受试物/对照品使用和管理(累计构成比 86.44%),详见图 2。

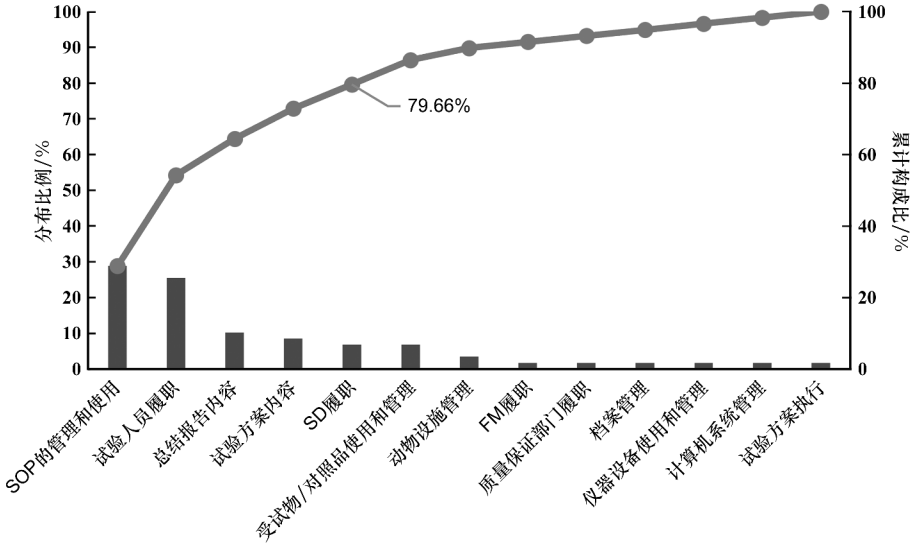


图 2 新增试验项目检查关键要素的帕累托图

通过本研究模型分析,对于选取的研究数据,延续检查的主要风险因素为:SOP 的管理和使用(累计构成比 22.97%)、试验人员履职(累计构成比 41.46%)、仪器设备使用和管理(累计构成比 53.78%)、试验方案内容(累计构成比 63.03%)、试验方案执行(累计构成比 69.75%)、总结报告内容(累计构成比 75.35%)、受试物/对照品使用和管理(累计构成比 80.39%),详见图 3。

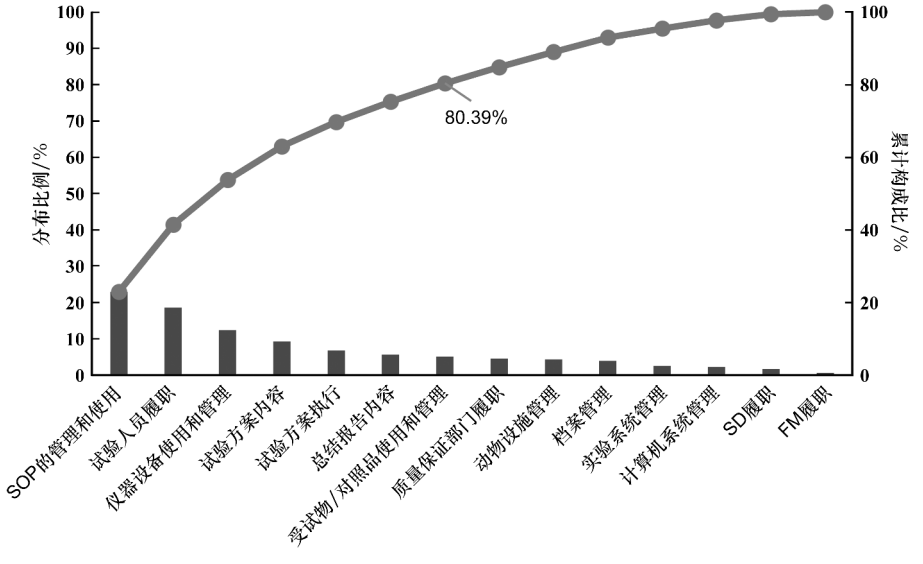


图 3 延续检查关键要素的帕累托图

3 GLP 机构质量管理风险因素分析

通过本研究模型分析,在选择的分析数据中,可见关键要素 SOP 的管理和使用、试验人员履职在首次认证(32.81%、14.06%)、延续认证(22.97%、18.49%)及新增试验项目检查(28.81%、25.42%)中均位列高风险因素前 2 位。作为机构软件建设的核心部分,人员的合理配备和素质培养是研究机构质量管理体系的基础;高质量可操作的 SOP,才能减少主客观因素对安全性研究结果的影响。究其根本,试验人员与 SOP 存在动态协同关系:试验人员既是 SOP 的制定者和执行者,也依赖 SOP 将操作步骤、技术要求、注意事项等规范化、程序化,以规避因个人经验差异导致的质量波动。GLP 机构应建立系统性、有效性、协调性、可行性和可操作性的 SOP 体系[8],并通过持续培训与考核确保人员履职能力与其岗位要求相匹配,以保证质量管理体系的有效运行。

在首次认证检查中,SOP 的管理和使用的风险更为突出,可能因为新机构认知与经验不足导致 SOP 体系建设尚不完善,SOP 未覆盖所有必要的研究环节,或者直接套用其他研究机构的模板,没有根据自身条件进行调整;其次,首次认证时机构质量管理体系处于试运行阶段,尚不成熟,对 SOP 执行中存在的问题未进行持续改进。此外,在动物设施管理方面(10.16%),首次认证中较其他 2 种检查类别的风险更明显,常见问题为屏障环境设施存在交叉污染的风险。

在新增试验项目检查中,试验人员履职方面的问题更为突出,试验方案(8.47%)、总结报告内容(10.17%)及 SD 履职方面(6.78%)也较其他 2 种检查类别的问题更明显。现场检查时,检查组更专注于新增的试验项目,审查该项目的所有环节是否符合 GLP 要求,其检查标准同首次认证或延续检查是一致的。试验项目不通过的原因可能包括 SD 无相关专题的培训和考核;试验方案设计不合理,如试验组别设计不符合相关指导原则的要求,试验动物数量未达到统计要求等。试验方案是指详细描述研究目的及试验设计的文件,是指导研究实施的指令性文件[9]。合理的试验方案除需严格遵循国内外技术指导原则,还取决于研究人员长期的知识积累以及丰富的实践经验。试验方案内容方面的问题在新增试验项目检查中更明显的原因可能是在开展新增试验项目时,研究机构对该项研究准备不充分,SD 未能充分理解相应指导原则的要求,在方案撰写、试验人员培训、总结报告撰写中存在疏漏。提示,研究机构应加强新增试验项目的前期评估,建立专项培训机制,强化 SD 对指导原则的系统性学习,并通过内部质量审核确保试验方案设计与执行的科学性与合规性。

GLP 机构在通过首次认证或新增试验项目检查后,可承接对应认证范围内的研究项目,并需在认证批件到期前申请延续检查,以维持其资质。GLP 认证延续检查的核心关注点在于确保研究机构持续符合 GLP 规范,并维持质量管理体系的有效性。分析数据中,除了与其他类型检查一致的高风险因素(SOP 的管理和使用以及试验人员履职方面)外,仪器设备使用和管理方面(12.32%)的风险在延续检查中也较常见,未进行定期校准、性能验证不完整以及数据未及时备份是常见的问题,提示机构对仪器设备的全生命周期的动态管理不足[10]。此外,在试验方案(9.24%)和总结报告的内容(5.60%)、试验方案执行(6.72%)、受试物/对照品使用和管理(5.04%)等各方面风险程度类似。以上数据提示研究机构存在将 GLP 认证视为阶段性任务,在日常运行中未进行质量管理体系持续改进的风险。

在 GLP 机构质量管理体系中,应强化风险管理意识。风险管理的目的是使机构运行和研究实施的内在风险最小化,确保能基于科学与经验识别并控制其中存在的风险[3]。ISO 9001—2015《质量管理体系要求》中指出质量管理体系的主要用途之一是作为预防工具,机构有责任采用基于风险的思维,并采取应对风险的措施。ICH《Q9(R1):质量管理风险》也指出有效和主动的质量风险管理可促进在全生命周期中做出更好、更及时、更有依据的决策[3]。

4 结论

新版 GLP 认证管理办法体现了对基于科学、基于风险、持续改进的质量管理体系的重视。风险管理是质量管理体系的一部分,适用于 GLP 机构质量管理体系运行以及研究实施的各部分,有效的风险管理能发现潜藏的风险隐患。GLP 机构通过对主要风险因素的识别与管控,构建与自身实践相匹配的质量管理体系,降低质量管理的系统性风险;并通过持续改进,提升体系运行管理水平,保障研究工作质量。

本研究以不同检查类型中检查发现的问题为研究对象,以关键要素识别进行分类,分析了 GLP 机构运行管理中关键要素的分布特征;通过 80/20 法

则进行半定量分析，基于分析数据，识别了 GLP 机构不同运行阶段质量管理的主要风险因素及其动态特征，构建了一种基于外部检查发现问题的风险识别模型。通过构建合理的数学模型，将模糊的风险因素转化为可量化的指标，为质量管理的数字化转型提供路径示范，为 GLP 机构优化完善质量管理体系、降低系统性风险提供了一种可行的方法。

[参 考 文 献]

[1] 周萌萌，江凡，黄莺. 药品稳定性研究相关要求及常见缺陷分析[J]. 中国药事，2023，37(11)：1282－1289.

[2] ICH Pharmaceutical Quality System Q10[EB/OL]. (2008－06－04)[2025－04－16]. https://database. ich. org/sites/default/files/Q10%20Guideline. pdf.

[3] ICH. Quality risk management. Q9(R1)[EB/OL]. (2023－01－18)[2025－04－16]. https://database. ich. org/sites/default/files/ICH_Q9%28R1%29_Guideline_Step4_2023_0126_0.pdf).

[4] ICH. Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals. M3(R2)[EB/OL]. (2009－06－11)[2025－04－16]. https://database. ich. org/sites/default/files/M3_R2__Guideline. pdf.

[5] 国家药品监督管理局. 药物非临床研究质量管理规范[EB/OL]. (2017－08－02)[2025－04－16]. https://www. nmpa. gov. cn/yaopin/ypfgwj/ypfgbmgzh/20170802160401550. html.

[6] 陈一飞，唐黎明，李刚. 中国药物非临床安全性评价研究机构现场检查类型与常见问题讨论[J]. 中国医药工业杂志，2021，52(5)：709－713.

[7] 殷和娟. KBY 公司仿制药研发项目质量管理改进研究[D]. 北方工业大学，2024.

[8] 颜若曦. 从注册核查视角对药品研制质量管理要点的探讨[J]. 中国新药杂志，2024，33(1)：28－35.

[9] 陈莎莎，安宏泽，周晓翠，等. 兽药非临床安全性评价研究单位现场检查缺陷项目分析[J]. 中国兽药杂志，2023，57(12)：23－27.

[10] 袁铭，陈一飞. 药理毒理学研究质量管理要点与现场核查关注考量[J]. 中国新药杂志，2025，34(16)：1704－1708.

编辑：刘卓越/接受日期：2025－10－21