药学研究不同阶段的质量管理要素探讨

Discussion on the Elements of Quality Management for Different Phases of Pharmaceutical Study

杨康利，陈　震*

（郑州大学药学院，河南郑州 450000）

YANG Kangli, CHEN Zhen*

（*School of Pharmaceutical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450000*）

摘要：文章基于药学研究的特点，探讨药学研究不同阶段质量管理的要素，供药学研究机构建立和完善其质量管理体系时参考。通过对比药学研究与非临床研究、临床试验的异同，以及药学研究与药品生产的异同，分析 GLP、GCP 和 GMP 对药学研究质量管理的适用性；通过分析药学研究不同阶段质量管理的特点，探讨药学研究在非 GMP、类 GMP 和完整 GMP 阶段的质量管理要素。药学研究不同阶段的质量管理目标有所不同，药学研究机构应基于自身工作内容及药学研究各个阶段的质量管理目标建立相应的质量管理体系，确保药学研究数据的可靠性以及临床试验用药品的质量。

关键词：药学研究；质量管理目标；质量管理体系；数据可靠性

中图分类号：R95　　**文献标志码：**C　　**文章编号：**1001-8255(2023)10-1521-06

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.10.018

安全、有效、质量可控是对上市药品的基本要求，现行《中华人民共和国药品管理法》规定“申请药品注册，应当提供真实、充分、可靠的数据、资料和样品，证明药品的安全性、有效性和质量可控性。”药物开发阶段的主要工作包括药学研究、非临床研究和临床试验，《中华人民共和国药品管理法》《药品注册管理办法》等明确要求药物非临床安全性评价研究应遵守《药物非临床研究质量管理规范》（GLP）[1]、药物临床试验应遵守《药物临床试验质量管理规范》（GCP）[2]。包括我国在内的全球很多药品监管机构以及国际组织均发布了各自的 GLP、GCP，目的之一是规范药品非临床研究和临床试验的行为，保证数据真实、准确、完整。药学研究同样需要保证数据真实、准确、完整，但是迄今为止全球主要的药品监管机构均未发布药学研究的质量管理规范。

尽管各个国家和地区的药品监管机构均未针对药学研究发布类似 GLP、GCP 的质量管理规范，但对于药学研究的数据可靠性（data integrity）都是有要求的。各个药品监管机构、国际组织出台的关于数据可靠性的指导原则要求适用于药学研究。例如，英国药品和健康产品管理局（Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency，MHRA）[3]、WHO[4] 发布的数据可靠性指南要求在整个生命周期包括药学研究在内的所有药品开发和生产数据应符合“ALCOA+”原则，即可溯源（attributable）、清晰（legible）、同步（contemporaneous）、原始（original）、准确（accurate）、完整（complete）、一致（consistent）、持久（enduring）与可获得（available）。为保证上市药品安全、有效、质量可控，我国逐步建立了以审评为主导，检验、核查、监测与评价等为支撑的药品注册管理体系，针对药学研究的药学研制现场核查和生产现场核查的主要目的之一就是保证注册申请资料中的药学研究数据真实、准确、完整、可溯源。我国药品监管部门发布了《药品注册核查要点与判定原则（药学研制和生产现场）（试行）》等指导性文件[5]，对药学研

收稿日期：2023-01-03

作者简介：杨康利(1992—)，女，硕士研究生，专业方向：药品质量管理。

通信作者：陈　震(1971—)，男，主任药师，从事药品注册管理和化学药品注册技术要求的研究。

E-mail：rain20030131@sina.com

究机构及其从业人员提高质量意识、规范研发行为发挥了重要作用。但是，由于缺少详细的药学研究相关质量管理规范的指导，一些药学研究机构的质量管理体系不够完善、执行也不到位，在药学研制现场核查中暴露出一些问题[6—8]。本研究拟基于质量管理的一般原则，结合药学研究的特点，探讨药学研究质量管理的要素，为药学研究机构建立和完善其质量管理体系提供参考。

1　药学研究质量管理的意义

ICH Q6A 指导原则《新原料药和新药制剂的检测方法和可接受标准：化学药物》[9] 中定义原料药或制剂的质量是“对其预期用途的适用性”。原料药的预期用途是生产制剂，而制剂的预期用途是在临床上安全、有效地使用以预防或治疗疾病。安全性、有效性是药品在临床使用时的外在表现，而决定药品安全性、有效性表现的除活性成分自身的药理作用外，还包括药品质量。可以说，药品质量是决定药品安全性、有效性（外在表现）的内在因素。

药学研究的核心目标是认知和理解影响药品质量的各种因素，建立控制策略以保证药品在其整个生命周期中的质量和质量稳定性，进而保证商业生产的药品能够保持与关键临床试验使用的药品具有相同的安全性、有效性表现[10]。而正确认知和理解影响药品质量的因素需要基于真实、可靠、科学、充分的药学研究数据。真实、可靠的药学研究数据是保证药品质量可控的重要基础，也是保证药品在其整个生命周期内安全性、有效性表现始终如一的重要基础；只有针对药学研究建立相应的质量管理体系并有效执行，才能确保药学研究数据的真实、可靠。

2　药学研究质量管理的特点

药学研究尤其是创新药的药学研究具有渐进性、阶段性和不确定性等特点，其研究的广度和深度伴随临床试验的进展而不断推进[11]，在构建药学研究质量管理体系时应充分考虑这些特点。

2.1　GMP 对药学研究的适用性分析

在商业生产阶段，药品的处方、生产工艺以及控制策略等已经确定，实施《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》[12] 旨在最大限度地降低药品生产过程中的污染、交叉污染以及混淆、差错等风险，确保持续稳定地生产出符合预定用途和注册要求的药品。

在药物开发阶段，药学研究按照研究进程大体上可以分为实验室研究阶段、中试放大阶段和工艺验证阶段。

在实验室研究阶段，主要进行原料药生产工艺和制剂处方工艺的小试开发、分析方法的开发及初步的稳定性考察等，在这个过程中获得的知识和信息是建立关键物料属性、关键工艺参数与原料药、制剂的关键质量属性之间关系的重要基础，也是进行后续放大规模生产的重要基础，需要详细、如实地记录试验过程、数据和结果。由于这个阶段研究设计的多变性，同时生产的样品并不用于临床，对临床受试者的安全没有直接影响，因此各个药品监管机构均不要求在这个阶段实施 GMP，可视为药学研究的“non-GMP（非 GMP）”阶段。

在中试放大阶段：一方面要结合生产规模进一步调整优化原料药生产工艺、制剂处方工艺，以及完善控制策略等；另一方面还可能需要制备一些研发关键批次的样品，例如临床试验用或人体生物等效性试验用样品、支持药品上市许可申请的正式稳定性研究用样品等。由于临床试验用样品的质量会影响受试者的安全和药物的临床试验结果，药品监管机构一般都会要求临床试验用样品的制备应当遵循 GMP 的要求。但是，制备临床试验用样品时尚处于研发阶段，质量管理又有一些特殊性，例如不需要按照商业化生产完成全部的确认工作、不需要按照常规生产工艺验证的范围进行临床试验用药品生产工艺验证等[13]，这一阶段可称为药学研究的“GMP-like（类 GMP）”阶段。

我国《药品注册管理办法》规定完成商业规模的工艺验证方可提出药品的上市许可申请，在药品批准上市后，药品上市许可持有人应按照验证后的、药品监管部门批准的生产工艺进行商业化生产。商业规模的工艺验证是连接药学研究和药品生产的重要节点，从这个节点开始，应完整遵循 GMP 的要

求，工艺验证阶段可视为药学研究的“full-GMP（完整 GMP）”阶段。

2.2 GLP、GCP 对药学研究的适用性分析

药物非临床安全性评价研究实施 GLP 的主要目的是“确保行为规范，数据真实、准确、完整”[1]，药物临床试验实施 GCP 的主要目的除“保护受试者的权益和安全”外，也包括“保证药物临床试验过程规范，数据和结果的科学、真实、可靠”[2]。从保证过程规范以及数据真实、准确、完整、可溯源的角度，药学研究的质量管理可以借鉴 GLP、GCP 的一些管理理念和具体要求。

但是，药学研究和非临床安全性评价研究、临床试验相比有其特殊性。例如，药物非临床安全性评价研究、药物临床试验在试验开始前，均需要制定出清晰、详细、可操作的试验方案，并需要经过适当程序批准后生效，在试验实施过程中需要严格遵循试验方案，发现偏离方案应及时纠正[1−2]。而药学研究的试验方案需根据上一阶段的试验结果不断调整，实施具有灵活多变性[14]。这种灵活多变性在药学研究的实验室阶段表现尤其突出，把 GLP、GCP 中对试验方案管控的具体要求直接并严格应用于药学研究将严重制约药物开发的进度。对药学研究的质量管理可以选择性借鉴 GLP、GCP 的要求，但不能直接、完全套用。

3 药学研究不同阶段质量管理要素的考量

从质量管理的角度而言，开展药物研究，应当建立与研究内容相适应的组织机构和质量管理体系，应当具有与药物研究内容相适应的人员、设施、设备、仪器等，制定相应的管理制度或标准操作规程并遵照实施[5]。药学研究是药物研究的重要研究内容之一，为保证研究数据的真实、可靠、准确、完整，以及研究过程的合规性，也需要按照质量管理的一般要求，结合药学研究的特点，特别是阶段性特点，建立与研究阶段相适应的质量管理体系。

3.1 药学研究不同阶段质量管理的共性要求

对数据可靠性的要求贯穿于药学研究的始终，针对药学研究各个阶段所实施的质量管理均应能够保证药学研究数据的可靠性。GLP、GCP，包括 GMP 中对于保证数据可靠性的共性要求同样适用于药学研究各个阶段的质量管理。

对于药学研究的各个阶段，均应建立完善的组织管理体系，配备具有适当资质的研究和管理人员，明确员工的岗位职责，对员工进行充分培训。研究机构应具有开展相关研究的设施、仪器设备和试验材料，保证仪器设备的性能符合要求，保证试验材料的可溯源性。研究机构还需要针对有必要制定标准操作规程的情形制定相适应的标准操作规程，并保证试验过程和各种操作符合标准操作规程的要求，及时、直接、准确、清楚地记录试验产生的所有数据。研究过程中产生的文件记录应被完整保存。

质量风险管理是在整个产品生命周期中采用前瞻或回顾的方式，对质量风险进行评估、控制、沟通、审核的系统过程[12]，是有效质量管理体系的重要组成部分。在药学研究的各个阶段，均应该把质量风险管理纳入到质量管理体系中，通过识别、分析和评估可能影响数据可靠性的各种风险因素，采取措施消除风险或控制到可接受水平，并对风险控制情况进行审查和评价，以使质量管理体系得以持续改进和完善。

3.2 药学研究不同阶段质量管理的主要差异

药学研究涵盖从处方工艺的小试开发直至实现商业化生产的过程，涉及质量管理目标有所不同的多个研究阶段。各阶段质量管理的主要差异如下。

3.2.1 机构与人员

药学研究不同阶段的工作内容、参与人员、质量管理目标不同，对组织机构与人员的要求也有所不同。

在实验室研究阶段，主要工作是系统研究并认知影响药品质量的潜在因素、建立初步的控制策略，研究人员应具备开展研究工作所需要的专业知识，熟悉国家相关法律法规，理解相关技术指导原则的要求。在这一阶段，质量管理的核心目标是保证试验数据与资料的真实性和可靠性。由于研究人员往往更关注研发进度和试验结果与注册技术要求的符合性，质量管理意识相对薄弱，为保证数据完整性，研究机构除建立质量保证部门、制定相应的管理制

度或标准操作规程、开展必要的质量保证检查活动外，还应加强对研究人员的培训，以提升其专业能力和质量意识。

进入中试研究阶段后，会开展临床试验用药品的生产和放行活动。此时，除研究人员外，还会有涉及临床试验用药品制备和质量管理的人员，例如临床试验用药品放行责任人。这些人员同样需要具备履行相应职责的能力，以保证临床试验用药品的制备能够符合 GMP 的基本原则以及数据可靠性要求。在工艺验证阶段，生产企业应严格按照 GMP 要求设置机构并配置人员。

从实验室到中试再到工艺验证，还会涉及技术转移，人员是影响技术转移能否成功的重要因素之一，需要采取有效措施降低人员方面的风险，例如进行人员的风险评估、开展充分培训等。

3.2.2 确认与验证

药学研究各个阶段的实施场地不同，对实验室或厂房的环境控制，以及对设施、设备、仪器、生产工艺等的确认与验证要求也有所不同。

实验室研究阶段需要对实验室的温湿度等进行记录，但一般不对环境条件进行严格控制，也不需要开展 GMP 要求的确认或验证工作。为了保证试验数据的准确性和可靠性，关键批次研究或检测使用的仪器设备应进行必要的检定或校验合格，具有数字信号处理系统的设备应当开启审计追踪功能，具有计算机化系统的试验设备应采取适当的方式确保数据归属到具体操作人 [5]。中试放大阶段需要转移至车间开展研究或样品试制，除保证数据可靠性外，为确保临床试验用药品质量、保障受试者安全，临床试验用药品的制备还应当遵循 GMP 的相关基本原则，最大限度降低制备环节污染、交叉污染、混淆和差错的风险。但在临床试验期间，特别是在新药的早期临床试验阶段，通常没有最终确定制备工艺，尚不具备充分确认和验证的条件，药品监管机构也不要求此时按照商业化生产完成全部的确认工作 [15]。需要注意的是，在确证性临床试验阶段，可能需要基于风险评估对与受试者安全性相关的工艺进行必要的验证，例如，临床试验用药品若为无菌药品，应当开展灭菌工艺或无菌生产工艺的必要验证 [13]。总体而言，在中试放大阶段应基于风险决定是否需要对设施、设备、仪器、生产工艺等进行确认或验证。

用于支持药品注册的商业规模的工艺验证是采用注册申报的生产工艺在商业生产线上开展的，因此在该阶段应严格按照 GMP 的要求完成厂房、设施、设备和检验仪器，以及生产工艺、检验方法、清洁方法等的确认或验证工作。

3.2.3 物料管理

根据监管要求，在药学研究过程中应当建立原辅料及包装材料的质量标准，其内容的详细程度应当与药物研发所处阶段相适应，并适时进行再评估和更新 [13]。

在实验室研究阶段，对于物料属性以及物料属性对药品生产和质量影响的认知还很有限，尚未理解哪些属性是关键属性，因此还难以建立完善的物料质量标准，检验的主要目的是积累物料的质量数据，可不进行放行管理。另外，此阶段使用的物料可能有厂家赠送、市场采购等多种来源，为了保证物料来源可追溯，应对各种来源的物料实施统一管理，但此阶段未确定物料的供应商，通常不进行供应商审计。

中试阶段已基本确定物料的种类和来源，并初步建立了物料的质量标准，应开展物料放行活动。制备早期临床试验用药品所用的辅料和包材，制备单位可以在保证供应商检验结果可靠的前提下根据供应商的检验报告放行，但所用原料药应自行进行检验，合格后方可放行使用。随着开发过程的推进，要不断评估和完善原辅料及包材的质量标准。制备关键临床试验用药品所用的原辅料及包材，制备单位应按照当时的质量标准进行检验和放行 [13]。此外，应保证关键批次样品试制所用的原辅料、直接接触药品的包装材料和容器等具有合法来源（如具备供货协议、发票等）。

工艺验证阶段，物料的种类和来源已确定，并且已基于前期研发数据建立了完善的物料质量标准，应按照 GMP 要求进行物料管理，包括按批取样、

检验和放行。

3.2.4 偏差管理

偏差是指偏离已批准的程序（指导文件）或标准的任何情况[16]。有效的偏差管理是建立在有效的、足以控制生产过程和药品质量的程序（指导文件）或标准的基础之上的。没有预先定义的规则，就不会有偏差[17]。

实验室研究属于探索性研究，处方工艺、分析方法、质量标准等还未确定，试验方案也比较粗略，对于偏离方案、研究试验失败等情形可如实记录并进行科学层面的探讨，一般不需要实施严格的偏差管理。

在药物进入临床阶段后，应当考虑开展偏差管理，建立相关管理制度或标准操作规程。临床试验用药品等关键批次样品的制备是基于阶段性确定的制备工艺进行的，药品质量也应符合当时的放行标准，在进行临床试验用药品制备前应已经制定其处方工艺、操作规程，以及所用原辅料和包装材料、中间产品及成品的质量标准和检验操作规程等文件，如果出现偏离制备工艺、质量标准的情况，以及其他可能影响临床试验用样品质量的偏差，需要进行调查、评估，并有相应记录。

工艺验证旨在证明一个生产工艺按照规定的工艺参数能够持续生产出符合预定用途和注册要求的产品[12]。在开展商业生产的工艺验证前，应已经基于前期药学研究结果确定了关键物料属性、关键工艺参数，制定了生产工艺规程，建立了质量标准。因此，在工艺验证中出现的任何偏差都应当按照GMP的要求进行评估和处理。

3.2.5 变更管理

在探索性研究阶段，处方工艺的筛选、分析方法的优化均为有目的性的调整，属于研究范畴，仅需记录清楚即可。进入临床研究阶段后，药学变更可能会在临床试验用样品中引入质量风险，进而可能对受试者安全性和（或）临床试验结果的科学性造成影响，故需全面、审慎地评估变更引入的质量风险并开展相关研究，以支持这些变更适用于临床试验用样品的制备。应当对可能影响临床试验用样品安全性的变更进行评估；变更和评估情况应当有记录，以确保相关活动可以追溯[13]。

发生在进入关键的Ⅲ期临床试验后和工艺验证阶段的变更可能会导致商业化生产的产品与Ⅲ期临床试验用样品不同，进而对药品的安全性和有效性造成影响。因此，发生在进入Ⅲ期临床试验后和工艺验证阶段的变更应当按照GMP的要求进行管理，并根据药品上市后药学变更的相关要求开展充分研究和验证。

3.2.6 其他管理要素

临床试验用样品将提供给临床受试者使用，为了确保药品质量以及临床试验的质量、保障受试者安全，质量管理还要考虑包装、贴签、检验和放行、发运、投诉和召回、收回和销毁等方面的管理[13]；而这些质量管理要素在实验室研究阶段通常是不需要考虑的。

4 结语

药学研究和药品生产属于药品全生命周期的不同阶段，这2个阶段的质量目标不同，商业生产需要遵循的GMP不完全适用于药学研究。尽管同属研发工作，药学研究、非临床研究、临床试验三者的研究目标、内容、过程等存在差异，质量风险也不尽相同。质量管理体系应符合各自特点和质量目标，GLP、GCP的要求也不完全适用于药学研究。

药学研究具有阶段性特点，实验室研究阶段、中试放大阶段和工艺验证阶段的研究内容和研究目的有所不同，质量管理的要求也存在差异。药学研究机构需要结合自身的工作内容以及这些工作所处的药学研究阶段，明确质量管理的目标和要求，在遵循共性的质量管理原则和要求基础上，厘清需要关注的质量管理要素，建立并持续完善质量管理体系，以确保药学研究数据的可靠性。

参考文献：

[1] 国家食品药品监督管理总局．药物非临床研究质量管理规范[EB/OL]．(2017-07-27)[2022-12-28]．https://www．samr．gov．cn/zw/zfxxgk/fdzdgknr/bgt/art/2023/art_2959b53d3b6a429e866c514a76a790db．html．

[2] 国家药品监督管理局, 国家卫生健康委员会. 国家药监局 国家卫生健康委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]. (2020-04-26)[2022-12-28]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20200426162401243.html.

[3] Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. GXP data integrity guidance and definitions [EB/OL]. (2018-03-09)[2022-12-29]. https://www.gov.uk/government/publications/guidance-on-gxp-data-integrity.

[4] WHO. Guideline on data integrity [EB/OL]. (2021-10-10)[2023-04-05]. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/inspections/trs1033-annex4-guideline-on-data-integrity.pdf?sfvrsn=6218a4e6_4&download=true.

[5] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心关于发布《药品注册核查工作程序(试行)》等5个文件的通告(2021年第30号)[EB/OL]. (2021-12-20)[2022-12-28]. https://www.cfdi.org.cn/resource/news/14200.html.

[6] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 国家药监局核查中心2021年度药品检查工作报告[EB/OL]. (2022-06-26)[2022-12-28]. https://www.cfdi.org.cn/resource/news/14698.html.

[7] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 核查中心2018年度药品注册生产现场检查报告[EB/OL]. (2019-08-14)[2023-01-03]. https://mp.weixin.qq.com/s/Scq02_Q6YEX9LlV5DZy8vQ.

[8] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局关于发布《2017年度药品检查报告》的公告(2018年第32号)[EB/OL]. (2018-06-13)[2023-01-03]. https://www.cfdi.org.cn/resource/news/10430.html.

[9] ICH. Q6A specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances [EB/OL]. (1999-10-06)[2022-12-28]. https://database.ich.org/sites/default/files/Q6A%20Guideline.pdf.

[10] ICH. Pharmaceutical development Q8(R2) [EB/OL]. (2009-08-01)[2022-12-28]. https://database.ich.org/sites/default/files/Q8%28R2%29%20Guideline.pdf.

[11] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《创新药(化学药)临床试验期间药学变更技术指导原则(试行)》的通告(2021年第22号)[EB/OL]. (2021-03-12)[2022-12-28]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/0074c9c65c027ec3a18d00767d17d654.

[12] 中华人民共和国卫生部. 药品生产质量管理规范(2010年修订)[EB/OL]. (2011-01-17)[2022-12-29]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2011/content_1907093.htm.

[13] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《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)[2022-12-29]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20220527182006196.html.

[14] 程 英, 汪 飞, 黄丽晶, 等. 药物研发全过程质量管理体系的构建和运行[J]. 中国药事, 2021, **35**(6): 631-640.

[15] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 《药品生产质量管理规范》临床试验用药品附录相关问答[EB/OL]. (2022-05-27)[2022-12-29]. https://www.cfdi.org.cn/resource/news/14655.html.

[16] ICH. Good manufacturing practice guide for active pharmaceutical ingredients Q7 [EB/OL]. (2000-11-10)[2022-12-29]. https://database.ich.org/sites/default/files/Q7%20Guideline.pdf.

[17] 国家食品药品监督管理局药品认证管理中心. 药品GMP指南: 质量管理体系[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 146-147.