药学管理与信息

仿制药药学研究部分研发质量管理的方法探究

Research on the Method of Quality Management of Pharmaceutical Research and Development of Generic Drugs

张 淼，孙 超

（浙江圣兆药物科技股份有限公司，浙江杭州 310051）

ZHANG Miao, SUN Chao

(*Zhejiang Sundoc Pharmaceutical Science and Tech Co., Ltd., Hangzhou 310051*)

摘要：本研究探讨了仿制药药学研究部分研发质量管理体系建立和运行的方法。首先，通过对药品注册研制现场核查的药学研究相关常见问题进行风险分析，制定风险控制策略；其次，在全过程采用戴明环（又称 PDCA 循环）的方法对药品研发过程中影响项目质量和产品质量的要素进行管理；最后，综合以上内容，探讨仿制药药学研究部分研发质量管理的方法。运用仿制药研发质量管理方法可以降低注册研制现场核查不通过的风险，减少差错、提高效率，保证研发过程的规范性和科学性。

关键词：药学研究；质量管理；戴明环（又称 PDCA 循环）；风险评估

中图分类号：R95 **文献标志码**：C **文章编号**：1001-8255(2022)01-0125-09

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.01.015

仿制药是指在剂型、安全性、剂量、给药途径、质量和性能特征方面与现有已批准的原研药相同的药物。仿制药与原研药具有相同的治疗效果，而研究和销售成本通常较原研药低得多，价格可比后者低 85%左右。从 2007 年到 2016 年，仿制药为美国医疗体系节省了 1.67 万亿美元[1]。我国为仿制药大国，市面上 95%以上的药品均为仿制药[2]，仿制药的开发和批准上市，在提高国民用药的可及性方面做出了重大贡献。随着制药行业的发展和监管系统的日益完善，近年来越来越多的制药企业意识到药品研发质量管理的重要性，但不同于药品生产阶段的质量管理有专门的规范指导，仿制药研发阶段没有统一的、公认可以参照执行的指南规范。因此，本研究旨在探究在仿制药药学研究阶段建立研发质量管理系统的方法，供业界参考。

收稿日期：2021-10-26

作者简介：张 淼(1982—)，女，工程师，硕士，从事药品生产和研发质量管理。

E-mail：zhang_miao@sundoc.com

1 质量管理的发展史

现代质量管理是在近代工业化背景下发展起来的一门管理学科。初期的质量管理是为了提高劳动生产效率，使操作标准化，将质量检验作为一项专门职能或工种从生产操作中分离出来，这是质量管理发展的第一阶段，即质量检验阶段（Quality by Testing，QbT）。此阶段的特点是强调事后把关和信息反馈，通过检查来判断产品是否为合格品。通过产品检验中的信息反馈，可及时发现涉及产品和生产的技术问题和管理问题。企业在解决这些问题的同时，也促进了生产技术和管理水平的提高[3]。即使质量检验有很多局限性，比如并不能提高产品质量、取样有局限性等，但它对提高劳动生产率、促进专业分工以及保证最终产品的质量等方面都具有重要的实际价值。到目前为止，作为事后把关性质的质量管理方式仍然在发挥十分重要的作用[3]，例如制药企业的质量控制（quality control，QC）部门承担了重要的职责。

质量管理发展的第二阶段是对生产过程的质量

控制阶段（Quality by Processing，简称 QbP），强调产品不是检验出来的，而是生产制造出来的，因而应对产品生产的全过程进行质量控制，即对产品生产过程中影响产品质量的所有因素进行控制。这种 QbP 的理念将质量控制从事后把关提前到产品的生产制造过程，能进一步保证产品质量，例如制药企业设置的质量保证（quality assurance，QA）部门负责对生产全过程中影响质量的因素进行控制，包括但不限于供应商管理、工艺过程参数监督、中间体取样检测、对易混淆污染的过程监控、对运输过程的质量保证管理等。

然而，有研究表明超过 70%的产品质量问题是由设计引起的[4]。因此，质量管理发展的第三阶段是质量源于设计（Quality by Design，QbD），强调产品质量首先是设计出来的，其次才是制造出来的，将质量管理从制造阶段进一步提前到设计阶段，因为产品的生产过程控制和最终的质量控制都无法弥补其设计上存在的缺陷，即产品的最初设计决定了产品的最终质量[5]。

1.1　产品质量管理

质量管理的理念和方法发展到当前，3 个阶段是叠加的关系，而不是替代关系，研发各个部门要以工艺稳定、产品质量可控为质量目标，共同探讨并制订产品的控制策略。控制策略应可体现“QbT”，即成品检测；“QbP”，即原材料管控、工艺参数控制、中间体检测；“QbD”，即建立关键工艺参数（critical process parameters，CPP）、关键物料属性（critical material attributes，CMA）与关键质量属性（critical quality attributes，CQA）之间的关系，并基于对工艺变量的理解和其对产品质量影响程度的不同，通过风险评估制定监控的范围和频率，并通过持续工艺监控来评估商业生产数据，从而确定工艺改进方向[5]。

1.2　项目质量管理

项目具有一次性、独特性和动态性特征，而商业化生产的原材料供应、生产、质量检验等则属于重复性的连续过程。由于项目“一次性”的特点，一些关键的特性必须要做到“第一次就做好”“零缺陷”[6]。项目质量管理是项目团队围绕着使项目产出物不断满足更新的质量要求而开展的策划、组织、计划、实施、控制、保证、检查和监督、审核和改进等所有管理活动的总和[7]。

1.3　戴明环（又称 PDCA 循环）的工作方法

在质量管理活动中，要求把各项工作按照作出计划、计划实施、检查实施效果，然后将成功的纳入标准，不成功的留待下一循环去解决。这一工作方法称为戴明环，是质量管理的基本方法，应用于产品全生命周期的质量保证中：P（plan）——计划，即设计产品；D（do）——执行，即确保生产过程能按设计方案制造产品；C（check）——检查，即检查投诉、确认客户是否满意；A（action）——行动，即利用反馈将改进融入下一阶段的计划[8]，如图 1 所示。这一方法也应用于产品开发的各环节中，例如：研发试验在收集资料和分析后，制定试验方案，依据方案或计划执行，真实详尽地记录试验过程，对所得结果总结分析和讨论后，依据总结的经验来调整优化下次试验方案或策略。在建立和运行研发质量管理体系的过程中，应将戴明环的理念和基本方法贯穿始终。

2　仿制药的开发流程概述

仿制药开发的目标是与原研药原辅料种类 / 用量（Q1/Q2）一致，过程处方、生产工艺基本一致，CQA 一致，与原研药参比制剂（reference listed drug，RLD）人体生物等效（bioequivalence，BE）。仿制过程首先是查阅相关资料：美国 FDA 的指南和审评报告、欧盟 EMA 的意见书和评估报告、日本 PMDA 的审评报告和产品开发报告、RLD 的各国说明书、RLD 的专利和文献等，以获得 RLD 的处方及工艺信息；其次，深度剖析 RLD，分析可能的过程处方及工艺，建立合理的评价手段；再次，确定 CQA（如粒度分布）及评价标准，选择 3 批自研与原研制剂进行全面质量对比；最后，进入临床研究（BE）阶段[9]。具体的研究过程直至批准上市可概括为：①立项；②小试处方工艺研究；③分析方法开发；④放大研究；⑤注册批生产；⑥稳定性研究；⑦临床有效性及安全性评价；⑧注册申报；

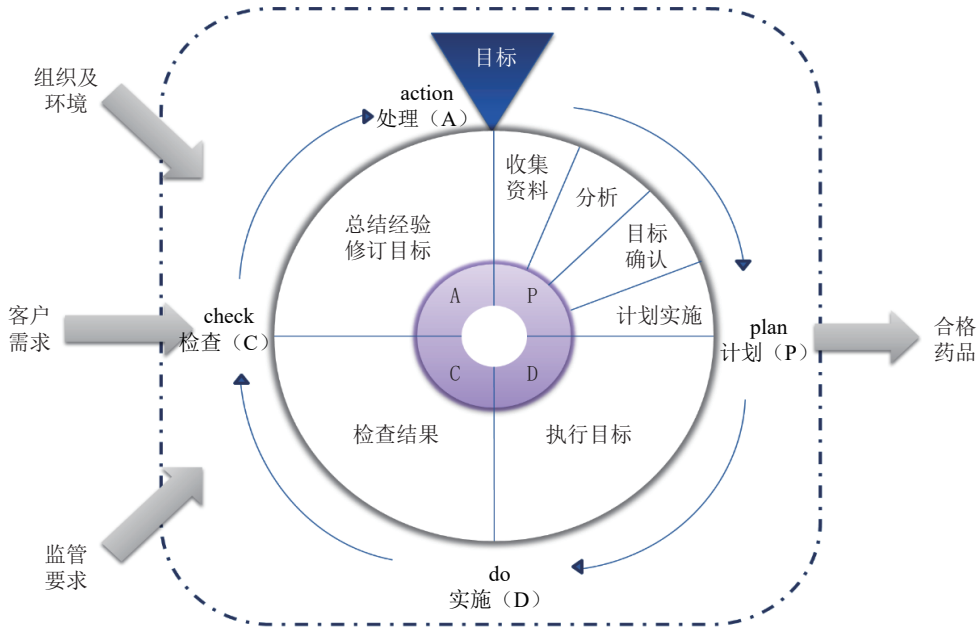


图 1 过程方法 —— 戴明环

Fig.1 Process Approach——Deming Circle

⑨注册研制现场和生产现场核查；⑩获准上市。

3 仿制药药学研究阶段的风险评估

只有客观、准确、及时地记录整个药品研制的过程，真实地反映试验过程和结果，研究轨迹清楚、可追溯，研究过程可重复，才能证明申报资料的真实性、科学性，才能保证其申报资料的数据准确和可靠[10]。以一篇文献为例[10]，表 1 中列出了药品注册研制现场核查的常见问题，以及通过风险分析制定的相应控制措施，期望可以为建立研发质量管理体系提供依据。

4 研发质量管理体系的建立

4.1 建立研发质量管理文件体系

质量管理体系的基本原则之一是“文件化”，包括制定的管理程序、标准操作规范和执行这些程序规范时的记录。“文件化”体现出质量管理系统的完整性，使相关信息有据可查，方便进行内部审查、管理评审以及根因调查等活动；而且“文件化”也是公司建立知识管理系统的载体或表现形式。覆盖仿制药药学研究阶段的研发质量管理体系 SOP 类文件目录如表 2 所示。各部门自行建立本部门的 SOP 类文件，有助于加深对文件的理解和更有效执行，但研发质量管理部也要参与到每一份文件的制定过程中。初始文件不宜过多要求和脱离实际，应基于法规、指导原则以及表 1 所示的风险评估和实际发生的问题而定。

覆盖仿制药药学研究过程的各类研究类文件如表 3 所示。针对研究类文件制定公用模板，可以避免每个执行人对每一个细节的理解不到位而导致缺漏，可以统一公司内部的规范化要求，减少培训频次，避免审核人员遗漏指导原则的具体要求，总体而言，可以提升各级人员的工作效率。例如，建立分析方法验证报告模板和稳定性方案模板等。“模板化”也是推进公司质量管理体系“文件化”的有力方法，对各级人员更有指导性和指示性。执行“模板化”的同时可落实“文件化”，因而不必不断宣传“文件化”的理念和要求，缩短了从宣贯理念到执行落地的时间。

4.2 质量职责划分及培训管理

公司一旦决定建立研发质量管理体系，则应设立独立的研发质量管理部门，基于工作量配置适宜数量的研发质量管理人员。要推动研发质量管理体系的建立和运行，首先要建立文件系统中的记录管

表 1　仿制药药学研究阶段风险评估

Tab.1　Risk Assessment of Generic Drugs at Pharmaceutical Research Stage

类别	风险识别	风险分析	控制措施
数据可靠性：可追溯性	未记录样品的批号或供试品来源信息	不能追溯，可能导致研究轨迹中断	SOP 制度、培训 → 执行 → 检查 → 改进，是指将此类问题的规范性要求写入 SOP，持续培训研发人员，要求其按 SOP 规定执行，持续检查，直至再无系统性缺陷
	对照品来源、批号、标化等信息缺失	不能进行对照品溯源	
	仪器设备的名称、型号、仪器编号缺失	不能对所用仪器设备溯源	
	外包、委托试验的试制记录、物料交接、邮寄记录和凭证缺失	不便追溯及作为证明性文件使用，如某原料药微粉化处理外包完成，但原始记录中缺少样品交接、微粉后样品粒度分布检测评价的相关内容，会造成制剂中对原料粒度要求不够明确	
	申报资料中提及对照品、辅料的 UV 扫描试验并给出了结果，但原始记录中未见相关试验记录	不能溯源，真实性存疑	
	实验人员没有及时签名	不能追溯到人	
数据可靠性：完整性	模板化的记录，设计不合理：例如仅将称量、测定数据填写在相应的位置上，没有对试验异常留白，未能及时记录真实的试验过程	未记录试验异常现象，实验记录不完整，对试验结果的科学分析可能会有疏漏	SOP 制度、培训 → 执行 → 检查 → 改进
	没有失败试验的记录	研究轨迹不清楚且不可溯源，不能说明所确定方法的可行性、结果的准确性；真实性问题，如在现场核查时发现将按不通过处理	
	试验材料信息记录不完整；物料来源资料不完整，使用数量大于购买数量等	准确性无法判断，试验不能重现，将导致研究内容返工；真实性问题，现场核查不通过	
	原始记录存档工作不规范，没有对研究中涉及的记录等及时归档，造成遗漏	记录缺失，会被认为试验没有开展；真实性问题，现场核查不通过	
数据可靠性：准确性	熔点仪、pH 计、渗透压等使用前需要进行校正，未记录校正过程和结果	试验结果不准确	制定仪器设备操作 SOP，并培训 → 执行 → 检查 → 改进
	含量测定未按质量标准规定要求进行，未扣除干燥失重计算含量	试验结果不准确	增加有资质的人复核关键数据
	原始记录无相应试验时的温度记录；对环境条件敏感的试验，没有记录光照、通风、洁净度、温湿度等数据	受环境影响的试验，如无相应记录，无法判断试验的准确性	SOP 制度、培训 → 执行 → 检查 → 改进
规范性	试验记录是活页纸，没有按照时间顺序成册（包括仪器使用记录等台账记录）	活页更易更改且无更改痕迹，现场核查时可能做出“存在真实性问题”的判断	制作成册记录本，并由研发 QA 控制分发，做到发放和收回有记录
	试验时数据临时记录在草稿本或一张纸上，事后誊写	给修改数据和实验现象“制造”了机会	培训 → 执行 → 检查 → 改进
	“写回忆录”——先试验后记录	可能造成称样量、溶液体积、配制过程等数据的错误，影响最终结果	培训 → 执行 → 检查 → 改进
	稳定性试验、热循环试验无取样、放样记录，无具体时间、条件等记录；没有对每个观测点的温湿度、光照等数据记录	关键步骤没有记录，不符合规范性要求	增加记录，培训 → 执行 → 检查 → 改进
	实验设计没有方案	没有计划性，实验随意，可能是无效实验	SOP 制度、培训 → 执行 → 检查 → 改进
	没有记录试验关键参数	试验不能重现，将导致研究内容返工	培训 → 执行 → 检查 → 改进
科学性	在进行工艺、质量方法学摸索试验时，未记录方法有哪些改变、改变目的、考察指标等	研究历史不能连贯，研究随意，科学性存疑	SOP 制度、培训 → 执行 → 检查 → 改进
	在小试到放大过程中工艺参数、原辅料的变化等没有明确记录，并没有说明变化的理由		
	没有记录试验过程的具体操作步骤；或描述不具体，例如考察物料流动性，只记录了“流动性差、不易操作”，没有通过比较休止角及流动时间，对变化的趋势做出判断	对各处方的流动性、操作性评价不具备科学性	培训 → 执行 → 检查 → 改进
	液相图谱信息与原始记录和申报资料信息不一致，例如原始记录和申报资料进样量均为 20 μl，图谱显示进样量为 10 μl，导致检测限结果相差 1 倍	原始记录和申报资料未能反映真实的检测限结果	增加有资质的人复核关键数据
	缺少空白试验或系统适用性试验记录，包括溶液配制、操作步骤、结果等	未做相应试验则不具备科学性	
	没有仪器的维修、保养记录	有异常现象时不能进行影响因素分析，可能造成研究返工	SOP 制度、培训 → 执行 → 检查 → 改进
	使用 Excel 进行计算，提交的原始记录中未附有打印的相应测量数据、计算结果及表格，计算机中未保存有相应的原始文档	现场核查时不能溯源，不清楚计算过程是否科学	

表 2 研发质量管理体系 SOP 类文件目录示例

Tab.2 Examples of SOPs List for the R&D Quality Management System

文件层级	文件类别	文件举例
政策类文件		质量手册，良好数据和记录管理
管理类文件	研发质量管理	档案管理制度，委托检验/研究管理规程，文件管理规程，培训管理规程，研发变更管理规程，供应商管理规程，管理评审管理规程，巡检管理规程，偏差管理规程，自检管理规程，纠正和预防措施(CAPA)管理规程
	项目管理	仿制药立项管理规范，仿制药研发流程管理，参比制剂管理规程，技术转移管理规程等
	实验室管理	实验室日常管理规程，实验室废弃物处理规程，易制毒、易制爆化学品管理规程，实验记录管理规程，实验室样品溶液管理规程，剧毒化学品管理规程，实验室样品接收、登记及使用管理规程，实验室设备 / 仪器管理规程，实验室设备仪器校准及确认管理规程，计算机化系统（computerized system，CS）管理规程，CS 访问控制管理规程，CS 数据备份与恢复管理规程，实验室仓库管理规程，采购管理
	各部门管理文件	研发药品生产批号管理规程，研究实验方案管理规程，研究物料管理规程，标准物质管理规程，仿制药产品质量研究规程，有效数字修约规则管理规程，分析方法验证管理规程，HPLC和GC进样程序管理规程，色谱图积分和打印管理规程，各岗位职责等
技术类和操作类文件	技术类文件	氯化钠（供注射用）质量标准，XXX 产品工艺规程
	操作类文件	各设备仪器操作规程，例如：冻干机标准操作规程
记录	台账记录	例如：液相使用记录等
	实验记录	例如：XXX 有关物质检测试验记录

表 3 仿制药药学研究类文件目录示例

Tab.3 Examples of Generic Drug Pharmaceutical Research Documents

研发阶段	文件举例
立项	制剂研究方案，质量研究方案，项目计划书，参比制剂遴选报告等
小试处方工艺研究	小试试验方案，小试开发报告，小试样品稳定性研究方案，原辅料相容性试验研究方案 / 报告，参比制剂解析报告，拟用原辅包供应商清单等
分析方法开发	分析方法开发报告，质量标准草案，分析方法验证方案/报告等
放大研究	技术转移主计划，工艺放大研究方案 / 报告，分析方法转移方案 / 报告，清洁验证用分析方法验证报告，工艺组件研究方案，供应商审计报告，供应商质量协议等
注册批生产	工艺规程，工艺验证方案 / 报告，无菌工艺验证方案 / 报告，包装密封性验证方案 / 报告，工艺组件相容性研究报告，潜在元素杂质评估报告，基因毒性杂质评估报告，与参比制剂的全面质量对比报告，配伍稳定性研究方案等
稳定性研究	稳定性研究方案 / 报告，包材相容性研究报告，配伍稳定性研究报告等
注册申报	申报资料

理规范、文件管理、实验室样品管理、仪器设备操作规程、物料管理、质量标准模板文件和岗位职责等，在这些规范中明确注册现场核查的有关要求和数据可靠性的要求，并建立有效的培训管理制度，执行培训，明确各岗位职责要求，建立有效的跟踪体系（例如巡检），按照戴明环的方法——建立 SOP 制度、培训 → 执行 → 检查 → 通报已解决和未解决问题，循环往复。

培训管理制度要求覆盖新员工、转岗 / 复岗员工，对其进行针对岗位的标准化培训，主要是仪器操作、记录撰写和相应岗位的技术知识等；加强在自检、巡检、偏差发现问题时的培训，强化规范化要求；有新法规指南出台时，进行差距分析后开展培训，执行最新的监管要求；邀请设备供应商、包材相容性委托研究供应商等进行培训，使员工了解设备参数、包材对产品质量的影响；解决技术问题时，进行研讨会形式的培训，开展头脑风暴和集思广益将有助于技术问题的解决。

研发人员质量管理意识的提升是培训工作的重点，因为研发人员通常会认为：①实验能做出来、技术问题能解决、能研制出合格产品——这些是核心，其他都不是重要的；②写记录和执行文件耽误时间，影响工作效率；③将工作事无巨细地呈现出来，会使自己的技术外泄，不利于自身长远发展；④不清楚如表 1 中所示的规范化要求，未接受过相关培训。另外，如果公司级保密措施不够，技术外泄到其他竞争公司，对企业生存和发展不利。鉴于此，应向研发人员宣贯“文件化”是企业长久生存和发展的条件之一，这可使技术得以保留和传承，经验可以分享。而且要以建立科学的药品质量控制策略为目标，培训研发人员执行公司“文件化”的策略和基本要求，完成阶段性总结报告，分析研发

数据，寻找背后的逻辑和规律。研发人员应认识到，成功的药品研发上市是团队合作的结果，是系统化和多学科交叉的结果，整个过程需要多部门合作才能完成。只有这样，才能使员工解放思想、统一策略、专注于目标。此外，公司应对研发数据有统一的保密策略，与研发人员签订竞业协议，从而保护公司研究成果。

4.3 仪器设备管理

为保证研发数据的准确性，仪器和设备应进行校准和确认，建立相应的标准操作规程、维护保养规程和年度计划，并加以培训和执行。如表 1 所示，若存在仪器未校正、仪器维修维护保养未记录等问题，将导致试验结果不准确，影响下一步研究；或者，有试验异常现象时不能进行影响因素分析，可能造成研究返工。应通过 CS 的权限管理、访问控制、备份与恢复测试、归档等工作保证数据不被无缘由篡改和数据安全。研发数据一旦丢失和被覆盖，意味着研发过程没有原始数据，会给公司造成经济损失，也不符合数据可靠性的法规要求。所以，应建立和维护仪器设备生命周期管理体系，建立和维护覆盖数据全生命周期管理的流程制度和规范要求。

4.4 物料管理

如表 1 中所示，对于对照品、样品以及参比制剂的管理，包括购买、出入库、使用和销毁等过程均应有规范性要求和记录。现场核查时，稽查物料的流动轨迹和数量平衡，可以反映研究的真实性，所以应明确规定由“谁”在“什么时间”取用了“多少数量”的“什么批次”的“什么物料”用于“什么实验研究”，并及时记录。

原辅包物料的供应商筛选应由研发技术人员从一开始立项即着手进行，通过对比研究确定最终的供应商，由质量部门对供应商的生产质量管理系统进行现场审计，之后谈判和签订质量协议，对供应商开展日常评估。应建立完善的供应商质量管理体系，对原辅包供应商选择、现场审计、质量协议和供应商评估各环节制定规则，对供应商不能持续稳定供应质量均一的合格物料的风险加以控制。应制定原辅包进厂检测质量标准，在工艺验证阶段，对原辅包进行全检。

4.5 仿制药研发项目质量管理

产品开发初始，可用甘特图工具布局整个项目，从立项到小试、放大研究、试生产、工艺验证、临床研究直至注册申报，列出详尽的计划，采用项目管理的方法，跟踪计划执行、调动资源、攻关难题、总结经验和教训，形成会议纪要或研发报告，作为公司知识管理的一部分，加以共享和传播。在研究各环节产生的文件，应有明确的起草人和审核、批准人，使项目过程质量可控，表 4 所示的文件审批矩阵，规定了各类文件的审核和批准责任部门。

4.6 环境管理

如表 1 所示，环境管理的可能风险是：对于环境条件敏感的试验，没有记录光照、通风、洁净度、温湿度等参数；为了避免出现稳定性试验中未记录避光情况、未记录滴定液温度等问题，应当在 SOP 中规范和明确相关要求，培训人员，并在日常检查时发现问题、沟通解决后改进。

4.7 质量管理模块

建立研发质量管理体系后，为保证体系正常运行和持续改进，应引入质量管理模块，如自检、管理评审、CAPA。应至少每年开展一次自检，自查已制定的 SOP 执行情况以及新出台政策法规的落实情况，使体系健康运行和保证持续改进。定期进行管理评审活动，向公司最高管理者汇报研发质量管理体系的运行情况，以及带来的收益和现存的风险，使决策者可以基于真实信息和数据做出决策，这符合质量管理的基本原则。在研发实验室做分析方法验证和稳定性试验，或对临床样品进行检测，应引入偏差和变更管理工具，持续提高实验室管理水平。图 2 显示了某公司近 2 年各类偏差统计结果：2020 年与 2019 年相比，人员差错、仪器设备 /CS 问题、方法问题导致的偏差数量明显降低，说明实验室管理水平显著提高。

4.8 总结

4.8.1 研发质量管理系统的 3 个维度

在生产阶段，产出是“产品”；在研发阶段，产出是“研发数据”。应以控制各阶段“产出物”

表 4 文件审批矩阵

Tab.4 Document Review and Approval Matrix

文件类别	制剂	分析	注册	研发质量管理	IT	总经理
项目计划书	×	×	×	×		●
参比制剂遴选报告	×		●			
小试开发报告	●	×	×	×		
制剂研究实验方案	●					
质量研究实验方案		●				
杂质分析报告		×	●	×		
工艺放大研究方案 / 报告	●	×	×	×		
稳定性研究方案 / 报告	×	×	●	×		
分析方法验证方案 / 报告		×	×	●		
仪器设备校准 / 确认计划	×	×		●		
仪器设备确认方案 / 报告	×	×		●		
计算机化系统验证方案 / 报告				●	×	
技术转移主计划	×	×	×	×		●
供应商审计报告	×		×	●		

注：× 代表审核，● 代表批准

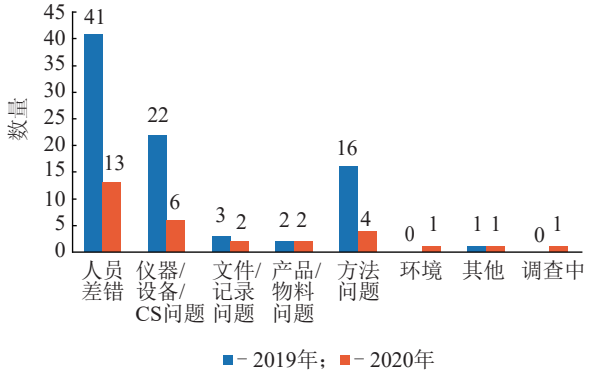


图 2 偏差原因的分类统计结果

Fig.2 Classification and Statistic Results of Root Causes for Deviation

质量为目标，即以生产阶段控制产品、研发阶段控制研发数据为目标，建立质量管理体系。无论是生产阶段，还是研发阶段，控制“产出物”质量主要有 3 个维度。①产出物的从无到有的全过程管控，如生产阶段对原材料来源的记录和检测、生产过程参数的监测、中间体和成品的控制；研发阶段对数据创建、记录、处理、修改、传输、审核、使用、报告、批准、归档和销毁全生命周期过程的控制。②对影响产出物的几个要素的管控，如人、机、料、法、环。③应用质量管理模块，如变更、偏差、CAPA、自检和管理评审。

围绕这 3 个维度建立的研发质量管理系统，如图 3 所示。

4.8.2 研发工作流程的规范化

建立规范化的流程，如文件审批矩阵、变更评估清单和偏差调查清单等，在表单中确定各部门、各岗位在流程中的职责，通过表单的引导提高各部门在沟通合作中的工作效率。

角色、流程和技术同步考虑。一个公司的研发质量管理体系的设计，不是照搬现成就可以，而是需要根据自己所处的状态，选择适合自己的业务模式及适合自身人员能力、资源规模和技术实力的体系。任何脱离现实、盲目模仿的体系设计，迎来的必将是失败。在流程设计过程中，应遵循一定的原则，才能保证流程的高效、规范。这些原则应包括：①以患者需求 / 监管要求为导向，定义业务流程；②减少流程中的非增值活动；③在流程中，强化早期协同合作，早期开展风险规避，强化事前控制；④将流程中的活动按照业务角色进行设计；⑤通过模块化提升执行质量，减少过程返工[11]。研发质量管理人员应理解质量管理大师戴明发明的组织系统模型（SIPOC 模型，图 4），将流程与业务结合，并要有增值价值。

5 讨论

从上述建立研发质量管理系统的 3 个维度来看，研发阶段和生产阶段的质量管理体系在部分要素和质量管理模块上有重叠，但是执行情况应基于风险和研发或生产活动的不同而有所不同。研发阶段质

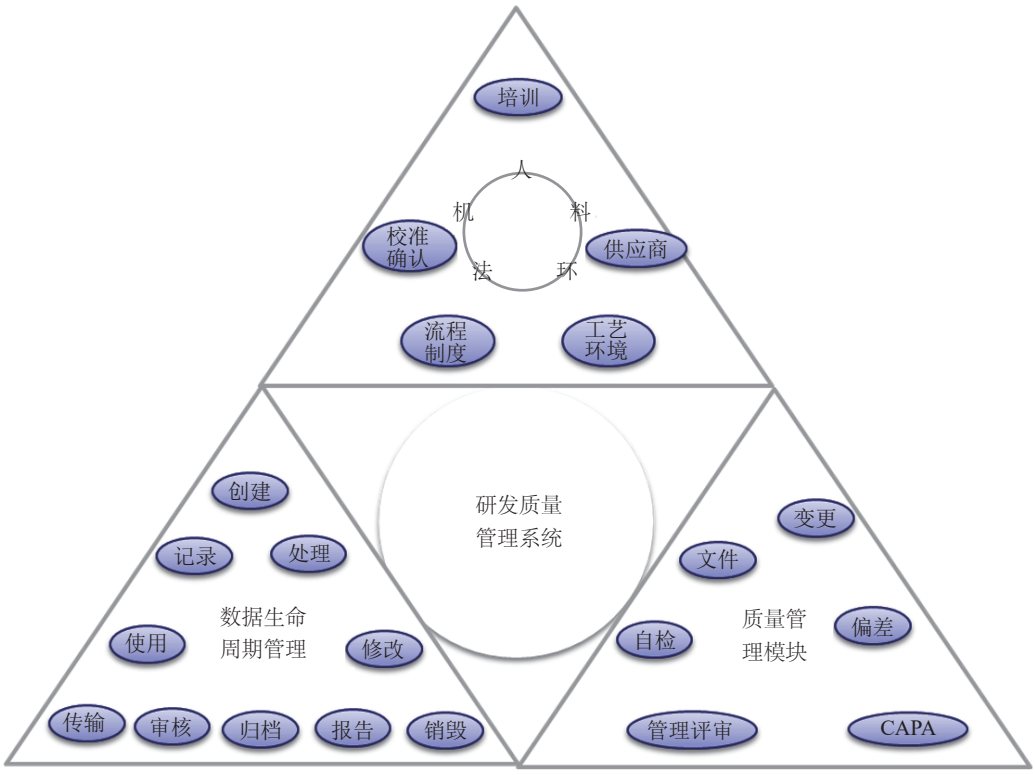


图 3　围绕 3 个维度建立研发质量管理系统的图示

Fig.3　Diagram of Establishing the R&D Quality Management System around Three Dimensions

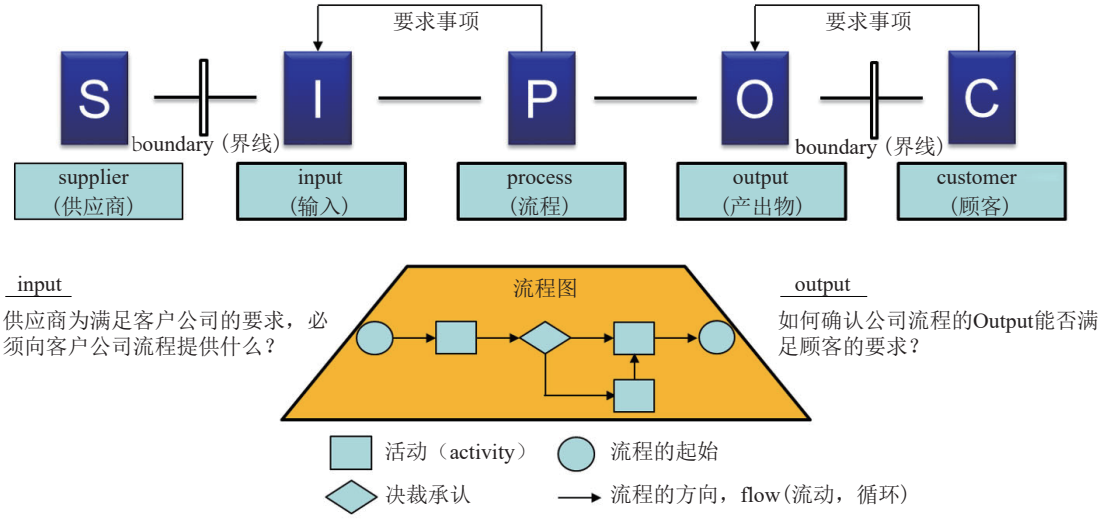


图 4　SIPOC 模型

Fig.4　SIPOC Model

量管理体系应做到何种程度，是业界探讨的重点。笔者认为，研发质量管理体系运行过程中应有一个探索的过程，研发质量管理体系应伴随着研发中实际发生的问题而不断改进，从而促进研发活动的开展。这个过程需要磨合，研发质量管理人员要不断思考，然后基于实际进行调整和改进。例如，在研发处方和工艺筛选阶段引入变更系统，或把超出质量标准结果（out of specification，OOS）的流程应用到研发阶段，都会影响研发的效率，而这些对研发活动本身和对产品质量的控制来说，益处非常有限，或者没有益处。而临床样品和注册批样品的生产及检验、分析方法验证等过程所涉及的验证工作应按照药品生产质量管理规范（good manufacturing practice，GMP）要求开展，对验证过程中发生的偏差和变更，应按照偏差 / 变更处理报告的方式进行调查跟踪处理并归档[12]。

研发质量管理人员应认识到建立和运行研发质量管理体系的长期性，这样才能有步骤有条理地开展工作，否则可能出现研发质量管理系统流于形式或没有抓住重点。同时，研发质量管理人员应丰富个人的知识体系，学习研发阶段的法规和指导原则，学习质量管理模块工具，不断提升自身的专业性。建立研发质量管理体系，要依据研发阶段的规范和数据管理的规范，做到有据可依。此外，要充分学习理解 SIPOC 模型，每个流程是否与业务结合、是否有增值，都要经过思考和推敲，依靠团队的力量研讨、辨析和决策。

参考文献：

[1] FDA. Generic drug facts [EB/OL]. [2021-08-10]. https://www. fda. gov/drugs/generic-drugs/generic-drug-facts#f1.

[2] 孙田江. 民营医药企业研发人才激励及其对创新绩效的作用机理[D]. 镇江: 江苏大学博士学位论文, 2016.

[3] 刘广第. 质量管理学[M]. 3版, 北京: 清华大学出版社, 2018.

[4] 李卫东. S公司新产品研发阶段质量控制研究[D]. 苏州: 苏州大学硕士学位论文, 2014.

[5] FDA. Guidance for industry process validation: general principles and practices [EB/OL]. [2021-08-10]. https://www. fda. gov/media/71021/download.

[6] 王治武. 华安公司研发项目质量管理研究[D]. 长沙: 中南大学硕士学位论文, 2012.

[7] 楚 枫. SA制药公司产品技术转移项目质量管理研究[D]. 北京: 首都经济贸易大学硕士学位论文, 2017.

[8] 詹姆斯·埃文斯，威廉·林赛. 质量管理与卓越绩效[M]. 9版, 北京: 中国人民大学出版社, 2016.

[9] 张晓君, 李春雷. 盐酸多柔比星脂质体的仿制策略[J]. 中国药学杂志, 2019, **54**(21): 1746-1751.

[10] 田晓娟, 张 苏, 王艺霏, 等. 药品注册研制现场核查常见问题(药学研究原始记录)分析[J]. 首都医药, 2014, (20): 12-20.

[11] 李法兵. J公司研发管理改进研究[D]. 长春: 吉林大学硕士学位论文, 2020.

[12] 赵艳梅, 韩 昆, 董 敏, 等. 完善制药企业药品研发质量管理体系的探讨[J]. 中国药事, 2019, **33**(8): 896-903.