

# 药品研发阶段质量管理体系的建立

Carrie Xie

## 前言

在之前的文章《质量管理体系之制药研发阶段》中分析了研发阶段建立和实施质量管理体系的必要性和难点，并给出了一些建立和实施的思路。很多企业有这方面的需求和困惑，所以本文继续对药品研发阶段的质量管理体系进行详细的阐述，并就一些常见的问题给出指导建议。

## 说明

药品从研发到上市需要经历：调研和设计——合成——筛选化合物——候选化合物——临床前安全有效性研究——药物制剂——I、II、III期临床试验——申报生产注册——上市和持续监测。我们知道在药品生产阶段，应该建立药品质量管理体系，并在体系内建立 GMP 程序，GMP 是上市药品生产质量管理规范，在药品研发阶段可能还会涉及到 GLP、GCP、研究和上市注册等法规要求。在药品生命周期中应用 ICHQ10 制药质量体系（PQS）建立适合企业实际情况的体系。回归到制药质量体系的本质来看，就是建立一定的管理职责和程序制度，以实现企业的质量目标。制药管理体系的基本内容：

- 一、质量方针和目标；
- 二、制药质量体系的范围；
- 三、制药质量体系中的管理职责；
- 四、确定制药质量体系的程序以及它们的顺序、联系和相互依赖的关系。

简单的来说就是首先应确定企业目前的和未来可预见的质量目标，根据目标制定 PQS 体系的管理范围，然后再确定实现这些目标的管理级别和相应的职责，最后通过具体的程序文件将所有会影响到质量目标的因素做程序规定，并尽量体现其相互关系。药品研发的具体质量目标可能包括以下因素的实现：

- 1) 原料药研发；
- 2) 处方研发（包括包装容器/密封系统）；
- 3) 研发中产品的生产；
- 4) 给药系统的研发；
- 5) 生产工艺的开发和放大；
- 6) 分析方法的开发。

除了最初的早期研究外，小试、中试和放大以及临床药品的生产都或多或少与商业生产的技术活动内容相似，所以在上一篇文章中就建议按照 FDA 六大体系的原则建立研发阶段的质量体系。ICH Q10 中列出商业生产的技术内容主要有：

- 1) 物料采购和控制;
- 2) 厂房、公用设施和设备的准备 (不同阶段体现规模差异);
- 3) 生产 (包括包装和贴签);
- 4) 质量控制和保证;
- 5) 产品放行;
- 6) 产品贮存和分发。

对质量体系内容和研发技术内容有初步了解的基础上, 我们结合 ICH Q10 和 FDA 六大体系模块来具体分析研发阶段的质量管理体系, 本文将研发阶段的体系文件分七大模块。对于临床阶段的样品生产可以参考欧盟 GMP 附录十三《临床试验用药》和第二部分第十九章《临床研究的原料药》、FDA《I 期临床试验用样品生产质量管理规范》、以及中国在今年发布的《临床试验用药物生产质量管理规范》(征求意见稿)。以下在讲到具体模块时也会参考到这些法规指南的要求。

#### 1. 组织机构和管理职责

无论处于研发的哪个阶段, 都应该建立企业组织机构和管理职责类的文件, 至少细化到部门职责, 最好可以具体到岗位。研发阶段很一个很大的问题就是职责分工不明确, 不合理。涉及到研发关键技术和推进的部门或岗位应该明确其责任清单。

任何阶段的研发企业都应建立培训管理制度, 培训缺陷已经进入 FDA483 排名前五, 作为制药企业, 为了质量体系的建立和质量文化的形成, 必须重视培训。

#### 2. 物料系统

研发各个阶段都应该建立物料管理程序, 要求可以差异化 (差异可能存在与不同阶段的物料质量标准 and 放行原则), 但必须有管理制度并形成文件。对于物料的采购、接收、编号、入库、放行、存放、领用和发放、退库等制度化, 可以根据试验规模制定简单便捷的物料管理原则。特殊物料还需要考虑安全环保等特殊法规要求。

#### 3. 设施设备系统

设计、配备与研发产品类型、阶段、规模相匹配的研究场所、设施和设备仪器。对于试验仪器, 数据可靠性的要求适用于研发的各个阶段。

研发阶段的工艺和方法处于开发和研究阶段 (工艺验证的三个阶段: 设计、确认、持续确证, 研发处于设计阶段), 但是必要的厂房、设施、设备、仪器确认不可少, 尤其是用于临床试验样品的生产。根据研发的不同发展阶段, 可能需要制定的基本文件有: 工程管理、设备的生命周期管理 (可以根据需要拆分细化)、厂房设施/研究场所管理、计量和校准管理、计算机化系统管理、水、空调、气体等系统管理 (如有) 等。

#### 4. 实验室控制系统

研发阶段不管是工艺开发还是方法摸索，都存在大量的实验室工作，在这里强调两个关键点：样品管理，检验数据管理和记录。注意实验流程和检验数据的采集、处理、审核、报告、备份、储存等数据生命周期的管理。除此之外，实验室可能还需建立基本的取样职责和方法规程，所用的仪器、试剂、标准品、培养基等管理规程，实验室异常结果处理规程、稳定性研究（基于 ICH Q1 并符合申报资料的要求）、留样管理（留样应符合 GCP 特殊要求）等，以保证实验室各项管理流程顺畅。

## 5. 生产系统

生产系统主要是操作流程和操作环境的管理。如果在洁净区内生产，相对应的人和物的进出、洁净区内操作、环境控制等管理规程必须配备。工艺操作流程可能在早期直接用试验方案和记录的形式。进入中试和临床生产阶段，可以形成工艺规程和批记录。研究阶段的包装和标签应有匹配的管理制度，临床样品的包装和标签还应符合 GCP 要求。

研发阶段涉及委托（单工序/多工序的生产委托）和样品转移的情况较多，对于这种情况应建立程序对具体的职责和流程进行规定，如属于集团内部应形成管理文件，如属于外部委托应形成书面协议，避免混乱和差错。

## 6. 质量系统

ICH Q10 质量体系的四要素：

- 1) 工艺性能和产品质量监控，研发阶段就是为了获得这部分的知识，以建立控制策略。
- 2) 变更，是研发过程的固有部分，应有文件记录；变更管理程序的形式应与药品研发的阶段一致。研发阶段的工艺、标准、方法必然存在变更，如果可以将这个过程记录下来，是获得产品知识的重要来源。变更程序的记录形式和涉及范围都可以根据企业实际情况设定。
- 3) 纠正和预防措施，探索产品和工艺的可变性，将纠正和预防措施纳入反复的设计和研发过程。
- 4) 管理审核。管理审核和 CAPA 可以与项目管理制度结合。从开发、小试、摸索放大、中试、临床，各个节点制定风险控制策略，定期进行审核、回顾、CAPA 和改进。

质量系统还应建立基本的文件和记录管理要求：管理形式可以以研发项目进度出发，文件和记录的发放、审核和批准从风险控制的角度实现形式灵活，同时注意数据可靠性的实现。

供应商管理：用于中试和临床后的物料供应商审核与商业化生产的供应商审核不建议有差异，从物料的关键程度，进行审计、物料评价和资质确认。

偏差管理：记录的形式、是否形成独立的记录、审核和批准的程序可以与研发阶段相适应。

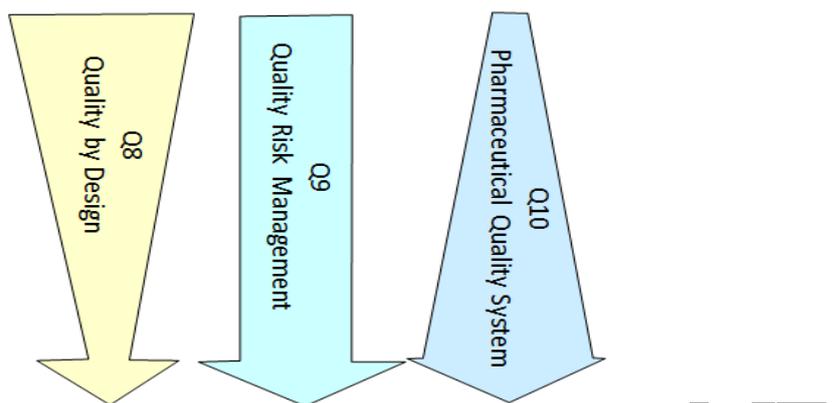
产品放行：临床阶段参考以上法规指南建立放行审核要求，临床之前应建立内部放行制度。

内部审计：作为研发阶段质量体系有效性的重要检测指标，应定期进行内部审计，审计的标准和范围可以根据研发进度需要。

不合格品、召回、退货、投诉、不良事件和不良反应等可以根据研发产品类型和临床试验的具体要求制定程序。

质量手册：作为 ICH Q10 的要求，包含以上制药质量管理体系的主要内容。

质量风险管理：QbD、质量风险管理（QRM）、制药质量体系（PQS）在药品生命周期中的应用可以从下图中直接看出。建立质量风险管理程序，同时在研发的各个阶段应用风险评估的工具推进研发项目。研发型企业应建立质量风险管理小组，并且建议由企业高层进行管理。



## 7. 研发阶段的技术规程

研发阶段的质量体系增加这部分内容，可能包括：工艺研发和放大；处方研发（包括包装容器/密封系统）；给药系统的研发；分析方法的开发等技术文件；GLP、GCP、注册等技术要求；其他研发阶段需要的技术文件。

### 总结

药品质量管理体系要求涵盖影响药品质量的所有因素，制药质量管理体系的最终目标是：产品实现，建立控制策略和保持产品的控制状态，持续改进。

### 参考文献：

1. ICH Q8(R2) PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT, 2009  
ICH Q8(R2) 药物开发，2009 年
2. ICH Q10 PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM, 2008  
ICH Q10 制药质量体系，2008 年
3. Q8/Q9/Q10 Q&As  
关于 Q8, Q9 和 Q10 的问与答，2010 年
4. Guidance for Industry -Quality System Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations  
FDA 工业指南—cGMP 质量体系
5. 临床试验用药物生产质量管理规范，2018 年