

生物制品早期研发阶段常见的研发质量管理问题及对策

周朋, 任思宁, 张楠, 刘媛* (北京依生生物技术有限公司, 北京 102600)

摘要 目的: 为规范生物制品早期研发工作, 提高早期研发质量管理水平提供建议, 提升生物制品的研发质量与效率。方法: 汇总我国现行与生物制品研发质量管理相关的法规, 分析法规要求与生物制品研发现状的契合度, 根据生物制品早期研发阶段的特点, 概括早期研发过程中存在的研发质量管理问题, 提出解决问题的对策与建议。结果: 现阶段我国已颁布的与生物制品研发质量管理相关的法规主要涉及研发中后期, 对于早期阶段的质量管理, 缺少明确、细致、可执行的法规文件。生物制品早期研发过程中在组织架构/人员设置、职能划分、管理制度、制度执行与培训、研究资料、物料和供应商管理以及样品管理7个方面存在问题。结论: 加强生物制品早期研发过程的质量管理应注意以下几点内容: (1) 建立权责明确的生物制品研发质量管理部门; (2) 建立层次分明的生物制品研发质量管理文件体系; (3) 采取“纵横交错、贴合实际”的原则来制定研发质量管理文件; (4) 加强质量管理工具的应用; (5) 采用项目管理模式开展生物制品早期研发质量管理; (6) 建立与健全研发项目代码编号管理制度, 加强早期研发阶段的样品管理; (7) 建立与完善研发培训体系。

关键词: 生物制品; 早期研发阶段; 研发质量管理; 问题; 对策

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)12-1398-010

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.12.009

Analysis of Common R&D Quality Management Problems and Countermeasures in the Early R&D Stage of Biologics

Zhou Peng, Ren Sining, Zhang Nan, Liu Yuan* (Beijing Yisheng Biotechnology Co. Ltd, Beijing 102600, China)

Abstract Objective: To provide suggestions for standardizing the early research and development (R&D) of biological products and improving the quality management level of early R&D, in order to improve the quality and efficiency of biologics R&D. **Methods:** The current laws and regulations related to the quality management of biologics R&D in China were summarized and the fit between the regulatory requirements and the current situation of biologics R&D was analyzed. The problems in quality management of the early R&D process were summarized based on the early R&D characteristics of biologics, and the countermeasures and suggestions for solutions were put forward. **Results:** At this stage, the laws and regulations related to the quality management of biologics R&D that have been promulgated in China mainly involve the middle and late stages of R&D. For the early stage of quality management, there was a lack of clear, detailed and executable regulatory documents. Several issues in seven aspects were identified in the early R&D process of biologics, which involve organizational structure/personnel setting, functional division, management system, system execution and training,

research data, material and supplier management, and sample management. **Conclusion:** Strengthening the quality management in the early R&D process of biologics, the following points should be emphasized: (1) Establish a quality management department for R&D of biologics with defined rights and responsibilities; (2) Establish a hierarchical biologics R&D quality management documentation system; (3) Adopt the principle of “crisscrossing and practicality” to formulate R&D quality management documents; (4) Enhance the application of quality management tools; (5) Carry out quality management of the early R&D of biologics by adopting a mode of project management; (6) Establish and improve the R&D project code number management system, and strengthen the sample management in the early R&D stage; (7) Establish and improve the R&D training system.

Keywords: biologics; early R&D stage; R&D quality management; problems; countermeasures

引言

生物制品是指以微生物、细胞、动物或人源组织和体液等作为起始原材料，采用生物学技术制备，用于预防、治疗和诊断人类疾病的制剂，如疫苗、细胞因子、单克隆抗体、细胞与基因治疗产品、抗毒素及抗血清等^[1-3]。与化学药品相比，生物制品成分多样、结构复杂，研发难度大，生产工艺条件要求高，现有分析手段不能完全表征其分子

结构与特征^[4-5]。同时，生物制品又具有给药剂量低、靶向性强、起效迅速、药效显著、安全性高、可以通过协同或拮抗作用发挥多效性、半衰期短、降解迅速等优势，这些优势都是化学药品难以企及的。2020-2022年全球前十名畅销药品中生物制品的占比均在半数或半数以上，且排在前两名的药品均为生物制品（见表1）。因此，成功研发一款生物制品具有极大的社会与经济价值。

表 1 2020-2022 年全球畅销药品前十名汇总

| 序号 | 2020 年 ^[6] | | 2021 年 ^[7] | | 2022 年 ^[8] | |
|-------|-----------------------|-----------|-----------------------------|-----------|-----------------------------|-----------|
| | 商品名 | 销售额 / 亿美元 | 商品名 | 销售额 / 亿美元 | 商品名 | 销售额 / 亿美元 |
| 1 | Humira ★ (修美乐) | 204 | COMIRNATY ★ (新冠 mRNA 疫苗) | 368 | COMIRNATY ★ (新冠 mRNA 疫苗) | 559 |
| 2 | Keytruda ★ (可瑞达) | 144 | Humira ★ (修美乐) | 207 | Humira ★ (修美乐) | 212 |
| 3 | Revlimid (来那度胺) | 122 | Spikevax ★ (新冠 mRNA 疫苗) | 177 | Keytruda ★ (可瑞达) | 209 |
| 4 | Eliquis (阿哌沙班) | 92 | Keytruda ★ (可瑞达) | 172 | Paxlovid (帕克斯洛维德) | 189 |
| 5 | Imbruvica (亿珂) | 84 | Eliquis (阿哌沙班) | 167 | Spikevax ★ (新冠 mRNA 疫苗) | 184 |
| 6 | Eylea ★ (阿柏西普) | 84 | Revlimid (来那度胺) | 128 | Eliquis (阿哌沙班) | 183 |
| 7 | Stelara ★ (喜达诺) | 79 | Imbruvica (亿珂) | 98 | Dupixent ★ (度匹鲁单抗) | 174 |
| 8 | Opdivo ★ (欧狄沃) | 79 | Stelara ★ (喜达诺) | 91 | Eylea ★ (阿柏西普) | 127 |
| 9 | Biktarvy (必妥维) | 73 | Eylea ★ (阿柏西普) | 89 | Biktarvy (必妥维) | 104 |
| 10 | Xarelto (拜瑞妥) | 69 | Biktarvy (必妥维) | 86 | Revlimid (来那度胺) | 100 |
| 生物药占比 | | 50.0% | 60.0% | | 60.0% | |

注：带★标注的药品为生物药。

生物制品研发是一项周期长、投入大、过程复杂、风险高、专业技术性强的系统性工程,具有渐进性与不确定性的特点。在整个研发过程中,研发机构或企业将面临三重风险:技术性风险(早期研发失败或临床试验失败)、法规性风险(技术性风险与规范性问题叠加导致的注册申请失败)以及效益性风险(药品上市后的市场回报率未达到预期)。如图1所示,一款新生物制品在实现商品化生产与销售前,要经历药物发现、临床前研究(药学与非临床研究)、临床研究、上市注册申请4个阶段,其中由药物发现与临床前研究构成的早期研发结果直接决定了在研产品能否顺利实现首例人体用

药,与安全性/有效性密切相关,是生物制品研发的基石。其中,生物制品早期研发的科学性、创新性与合理性,研究过程的真实性、准确性、完整性与可追溯性是药品注册申请的基础,是技术性风险与法规性风险的最直接体现,与药品研发质量管理工作密切相关。因此,在当前我国药品监管日趋国际化的大环境下,如何建立一套既有助于推进生物制品研发进度、提升研发效率,又能帮助研发机构/企业降低风险、提高研发成功率的研发质量管理体系,是生物制品研发机构/企业共同面临的巨大挑战^[9-11]。

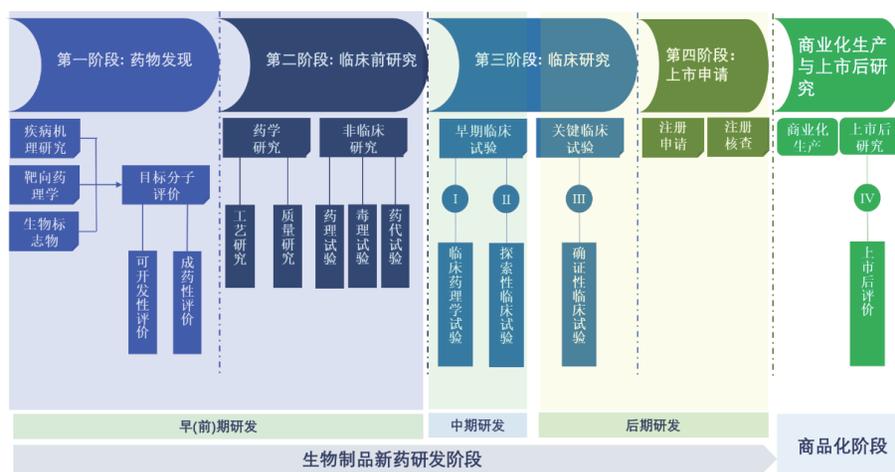


图1 生物制品新药研发流程图^[12]

本文汇总了我国现行与药品研发质量管理有关的法规,分析了法规要求与生物制品研发现状的契合度,根据生物制品早期研发阶段的特点,概括了早期研发过程中常见的研发质量管理问题,提出解决问题的对策与建议,供生物制品研发人员和企业参考。

1 我国现行药品研发质量管理相关的法规

近年来,我国药品监管制度建设取得了巨大的成就,药品监管机构制定与颁布了多项可供药品研发质量管理参考的法规文件,相关的法规以及与研发质量管理有关的主要内容见表2。

表2 我国现行与药品研发质量管理相关的法规信息汇总

| 颁布日期 | 法规名称 | 状态 | 与药品研发质量管理相关的规定 |
|------------|-----------------|------|---|
| 2008-07-01 | 《药品注册现场检查管理规定》 | 现行有效 | 药学核查要点包括工艺及处方研究、样品试制、质量稳定性研究及样品检验、委托研究4个方面,相应的核查项目有人员、场地、设备、仪器、原辅料、质量研究、对照品/标准品、实验图谱等重点环节和关键要素。 |
| 2017-08-02 | 《药物非临床研究质量管理规范》 | 现行有效 | 阐明了非临床安全性评价研究机构运行管理和非临床安全性评价研究项目试验方案设计、组织实施、执行、检查、记录、存档和报告等全过程的质量管理要求。 |

续表 2

| 颁布日期 | 法规名称 | 状态 | 与药品研发质量管理相关的规定 |
|------------|----------------------|------|---|
| 2019-08-27 | 《药品管理法》 | 现行有效 | 第十七条 从事药品研制活动,应当遵守药物非临床研究质量管理规范、药物临床试验质量管理规范,保证药品研制全过程持续符合法定要求。 第十八条 开展药物非临床研究,应当符合国家有关规定,有与研究项目相适应的人员、场地、设备、仪器和管理制度,保证有关数据、资料和样品的真实性。 |
| 2020-03-30 | 《药品注册管理办法》 | 现行有效 | 第十条 申请人在申请药品上市注册前,应当完成药学、药理毒理学和药物临床试验等相关研究工作。药物非临床安全性评价研究应当在经过药物非临床研究质量管理规范认证的机构开展,并遵守药物非临床研究质量管理规范。药物临床试验应当经批准,其中生物等效性试验应当备案;药物临床试验应当在符合相关规定的药物临床试验机构开展,并遵守药物临床试验质量管理规范。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。 |
| 2020-04-26 | 《药物临床试验质量管理规范》 | 现行有效 | 阐明了为申请药品注册而进行的药物临床试验全过程的质量标准,包括方案设计、组织实施、监查、稽查、记录、分析、总结和报告。 |
| 2020-07-01 | 《药品记录与数据管理要求(试行)》 | 现行有效 | 第二条 在中华人民共和国境内从事药品研制、生产、经营、使用活动中产生的,应当向药品监督管理部门提供的记录与数据,适用本要求。 第三条 数据是指在药品研制、生产、经营、使用活动中产生的反映活动执行情况的信息,包括:文字、数值、符号、影像、音频、图片、图谱、条码等;记录是指在上述活动中通过一个或多个数据记载形成的,反映相关活动执行过程与结果的凭证。 |
| 2021-05-13 | 《药物警戒质量管理规范》 | 现行有效 | 阐明了药品全生命周期药物警戒活动的规范要求。 |
| 2021-12-20 | 《药品注册核查要点与判定原则(试行)》 | 现行有效 | 阐述了注册核查对于药学研制与生产、药理毒理学研究、临床试验三方面的要求。 |
| 2022-05-27 | 《药品生产质量管理规范》临床试验用品附录 | 现行有效 | 阐明了临床试验用药品生产质量管理规范要求。 |

从表2可以看出,现阶段我国已颁布的法规中关于药品研发质量管理的规定主要涉及研发中后期阶段,对于研发早期阶段的质量管理,尚缺少明确、细致、可执行的法规文件。对于生物制品早期研发过程质量管理,机构与企业虽然可以参照上述现行规范与指南要求,如《药品生产质量管理规范》临床试验用品附录,但这些法规文件的范围与法规条款并不完全适用于生物制品早期研发阶段,不能照抄、照搬。ICH Q9和ICH Q10指导原则作为《药品生产质量管理规范》的补充指南,阐述了质量风险管理理论,提出了贯穿药品全生命周期

的药品质量管理体系,但这2份指南同样只是参考执行,不是强制性要求。

2 生物制品早期研发过程中的常见质量管理问题

由于缺少明确的法规指导,导致生物制品早期研发阶段的研究质量管理水平参差不齐,出现了一些问题。如表3所述,生物制品早期研发过程中的质量管理问题主要表现为组织架构/人员设置、职能划分、管理制度、制度执行与培训、研究资料、物料和供应商管理以及样品管理7方面的问题^[13-22]。

表3 生物制品早期研发过程中的常见质量管理问题

| 序号 | 问题类别 | 问题描述 |
|----|----------------|--|
| 1 | 组织架构与人员设置/配置问题 | <input type="checkbox"/> 未设立研发质量管理部门或者将研发质量管理部门与质量研究部门混为一体； <input type="checkbox"/> 未开展专职研发质量管理工作或由研发人员、项目管理人员或注册人员兼任该工作； |
| 2 | 职能划分与权责界定问题 | <input type="checkbox"/> 建立了研发质量管理部门，但部门职能不明确、授权不充分，导致研发质量管理部门形同虚设； <input type="checkbox"/> 在实际工作中，项目负责人与部门负责人的权力大于研发质量负责人，将研发质量管理与注册合规混为一谈，忽略了注册合规只是研发质量管理的目的之一，以注册合规完全替代研发质量管理； <input type="checkbox"/> 出现与研发质量与研发进度相冲突的问题时，可能会牺牲研发质量来换取研发项目进度。 <input type="checkbox"/> 未厘清研发技术问题与研发质量管理问题，例如：前期研究不足、方法学开发不充分、方法学验证方案设计不科学等，这些问题的核心是技术问题，而非质量管理问题。 |
| 3 | 管理体系与制度问题 | <input type="checkbox"/> 企业建立了研发质量管理体系，但缺少配套制度，例如，缺少技术转移管理文件，从而导致技术转移不畅等； <input type="checkbox"/> 企业照搬《药品生产质量管理规范》（Good Manufacturing Practice, GMP），研发质量管理负责人来自于商业化药品生产企业或者本身属于缺少质量管理经验的人员，不理解新药研发的特点，未根据不同研发阶段的实际需求建立高效、灵活的质量管理体系，一刀切、管太“死”、限太严，流程化、模式化现象严重，阻碍了生物制品的研发进程，导致研发效率低下； <input type="checkbox"/> 研发项目编号随意性强，项目代号编码规则混乱，缺少统一的项目代号管理制度。 |
| 4 | 培训与执行相关的问题 | <input type="checkbox"/> 研发质量管理执行不到位，缺少研发质量管理培训，缺乏研发质量管理的理念、意识和行动。 <input type="checkbox"/> 缺乏对质量管理工具的培训和认知，应用技能低下。 |
| 5 | 研究资料/数据相关的问题 | <input type="checkbox"/> 原始研究资料不完整，人员流动导致的原始数据与记录丢失； <input type="checkbox"/> 缺少仪器使用记录，日志等资料，数据难溯源； <input type="checkbox"/> 缺少早期关键物料的来源信息，缺少早期参考品、对照品的制备与检定资料； <input type="checkbox"/> 图表信息不充分、逻辑不清楚、标识不清晰，图谱样品信息缺失，无镜像对比和叠加图谱，对于不一致的内容无任何标注说明； <input type="checkbox"/> 研究记录与申报资料的内容、格式高度一致，没有失败的试验记录，无法体现研究探索过程。 |
| 6 | 物料与供应商管理相关问题 | <input type="checkbox"/> 物料管理混乱，原辅料来源、入库与使用记录缺失或不完整； <input type="checkbox"/> 缺失原辅料来源证明性文件与质量文件； <input type="checkbox"/> 未建立原辅料入场检验与内部质量控制制度； <input type="checkbox"/> 缺少供应商筛选、审计等供应商管理制度。 |
| 7 | 样品管理相关问题 | <input type="checkbox"/> 样品名称与编号混乱，缺少统一的规定； <input type="checkbox"/> 未制定留样检定计划，样品管理随意性强，缺少样品登记文件，未按规定留样与开展稳定性考察； <input type="checkbox"/> 研发不同阶段需要对前期样品进行复核检验或补充检定时常面临“无样可检”的窘境。 |

3 解决生物制品早期研发过程中常见质量管理问题的对策与建议

3.1 建立权责明确的生物制品研发质量管理部门

研发质量管理部门应独立于研发技术部门与注册部门（见图2）并赋予明确的授权和职责^[14, 23]。

3.2 建立层次分明的生物制品研发质量管理文件体系

确保研发质量管理目标清晰、对象明确、途径清楚。生物制品研发质量文件体系的架构可采取三级或四级架构，以三级架构为例，其包含3个层次的文件（图3）：第一层为质量手册，第二层

为流程/制度文件与技术文档，第三层为记录类文件。另外，在制定制度文件时，应尤其注意几点问题：①应明确研发质量管理配套制度的适用范围为研发质量管理并采用专门的文件编号与版本号；②配套制度的制定是循序渐进、逐步完善的过程，无法一步到位；③应完整记录并真实反映配套制度的完善过程；④配套制度的更新与升级审批流程应相对便捷，避免流程冗余导致制度更新不及时。如表4所述，建立分类分层的研发质量管理文件体系，将使质量管理目标更加明确，有助于强化生物制品研发过程中的研发质量管理^[23-24]。

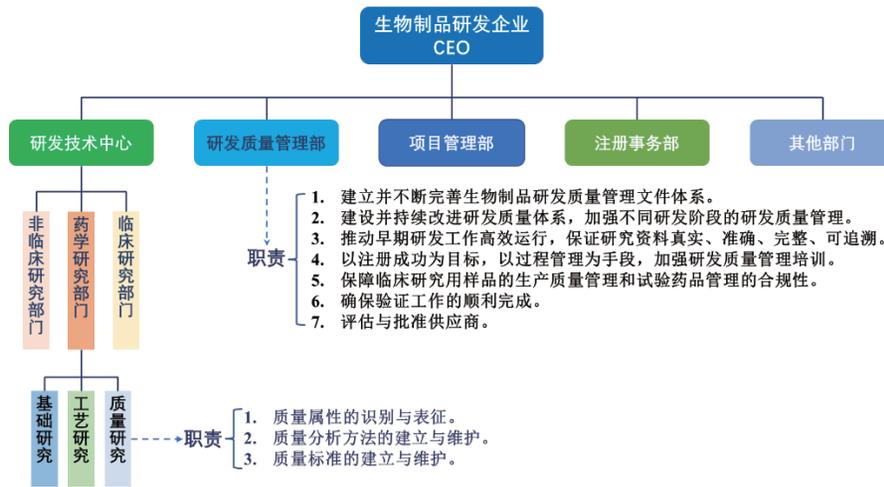


图2 生物制品研发企业组织架构示意图

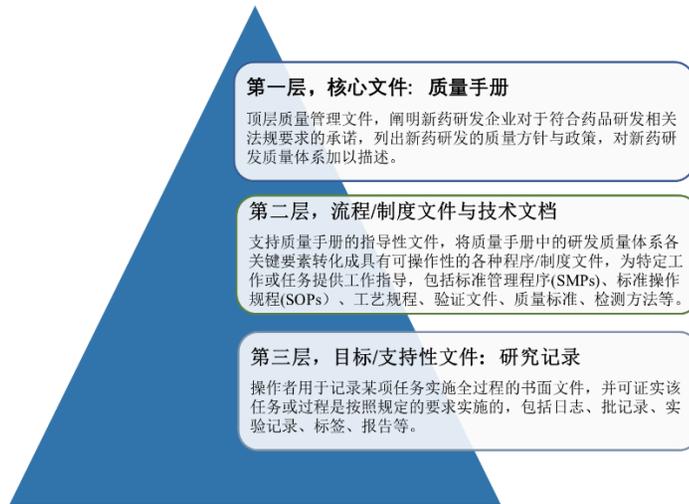


图3 生物制品研发质量文件体系架构图

表4 生物制品研发企业研发质量管理文件汇总

| 质量体系文件层级 | 文件类型 | 文件示例 | |
|------------------------|---------------------------------------|--|--|
| 第一层 质量管理核心文件 | <input type="checkbox"/> 质量手册 | <input type="checkbox"/> 生物制品研发企业研发质量手册 | |
| 第二层 质量管理流程 / 制度文件与技术文档 | <input type="checkbox"/> 现场主文件 (SMF) | <input type="checkbox"/> 研发 / 研制现场主文件清单 | |
| | <input type="checkbox"/> 工作职责文件 | <input type="checkbox"/> 部门 / 岗位工作职责文件 <input type="checkbox"/> 环境、健康和安全管理文件 | |
| | <input type="checkbox"/> 标准操作程序 (SOP) | <input type="checkbox"/> 仪器设备标准操作规程 (标准操作程序) <input type="checkbox"/> 检验检定标准操作规程 <input type="checkbox"/> 清洁处理标准操作规程 <input type="checkbox"/> 溶液配制标准操作规程 <input type="checkbox"/> 其他标准操作规程 | |
| | <input type="checkbox"/> 标准管理程序 (SMP) | <input type="checkbox"/> 物料管理文件 <input type="checkbox"/> 数据完整性 / 可靠性管理文件 <input type="checkbox"/> 设备设施管理文件 <input type="checkbox"/> 临床样品供应管理文件 <input type="checkbox"/> 研发生产管理文件 <input type="checkbox"/> 技术转移管理文件 <input type="checkbox"/> 验证管理文件 | |
| | <input type="checkbox"/> 计划和方案 | <input type="checkbox"/> 研发项目计划书 <input type="checkbox"/> 样品留样与检定计划 <input type="checkbox"/> 生产计划 <input type="checkbox"/> 相容性 / 稳定性研究方案 | |
| | <input type="checkbox"/> 技术文档 | <input type="checkbox"/> 产品工艺规程 (制造与检定规程) <input type="checkbox"/> 检验检定规程 <input type="checkbox"/> 质量标准 <input type="checkbox"/> 技术转移文件 <input type="checkbox"/> 验证相关文件 - 验证前文件: 用户需求标准、工厂验收标准、场地验收标准 - 验证主计划 - 验证方案和报告: 厂房、设施、设备、仪器验证、计算机系统验证、清洁验证、分析方法验证、工艺验证 | |
| | 第三层 质量管理目标 / 支持性文件 | <input type="checkbox"/> 记录类文件 | <input type="checkbox"/> 设备日志 <input type="checkbox"/> 试验记录、批生产和检定记录 <input type="checkbox"/> 各种标签和单据等 |
| | | <input type="checkbox"/> 报告类文件 | <input type="checkbox"/> 试验总结报告 <input type="checkbox"/> 产品开发报告 <input type="checkbox"/> 方法开发报告 <input type="checkbox"/> 内 / 外部审计报告 |

3.3 研发质量管理文件的制定应采取“纵横交错、贴合实际”的原则

横向管理可以将临床前药学研究的中试生产作为研发质量管理的分水岭，中试生产之前的研发过程以“确保清晰、完整、真实记录研发过程，推动研发进展”为宗旨，文件系统应与早期研发阶段“渐进性、多变性与灵活性”的特点相匹配；中试生产开始后则应适当遵循GMP要求，例如：预先制定生产计划、批准质量标准、建立合格供应商名单、物料入库前执行来料检验放行、实施验证的偏差与变更控制等。纵向管理则应根据不同阶段的研发条件与影响因素，针对性

地分析可能对产品质量属性、研究资料真实性与可溯源性等产生影响的因素，对于高风险环节则应建立全面的质量控制措施。

3.4 加强质量管理工具的应用

推进质量工具箱在生物制品研发质量管理中的应用。生物制品研发企业的质量管理人员应树立主动学习与掌握质量工具箱的意识，特别是加强“经典质量工具”在实际工作中的应用，熟练利用质量软件汇总、统计、分析研发质量管理数据，用先进的手段来发现与解决问题。表5中列出了生物制品研发质量管理人员推荐具备的质量工具箱使用技能要求^[25]。

表 5 质量管理工具矩阵示例及推荐生物制品研发质量管理人员应具备的技能

| 质量工具箱 | | 创新药研发质量管理人员的推荐掌握程度 | | | | | |
|-------|--------------|--------------------|----|----|----|----|---|
| | | 学习 | 了解 | 熟悉 | 掌握 | 熟练 | |
| 超级工具 | 全面质量管理 (TQM) | √ | — | — | — | — | |
| | 质量功能展开 (QFD) | √ | — | — | — | — | |
| | QC 小组活动 | — | √ | — | — | — | |
| | 六西格玛管理 | √ | — | — | — | — | |
| | 卓越绩效模式 | √ | — | — | — | — | |
| 基础工具 | 头脑风暴法 | — | √ | — | — | — | |
| | 思维导图 | — | — | — | √ | — | |
| | 流程图 | — | — | — | √ | — | |
| | 对策表 | — | — | √ | — | — | |
| | 过程能力分析 | — | √ | — | — | — | |
| | 回归分析 | — | — | √ | — | — | |
| | 正交试验法 | — | — | — | √ | — | |
| | SWOT 分析 | — | √ | — | — | — | |
| | 经典工具 | 排列图 | — | — | — | — | √ |
| | | 因果图 | — | — | — | — | √ |
| 相关图 | | — | — | — | √ | — | |
| 直方图 | | — | — | — | √ | — | |
| 控制图 | | — | — | — | √ | — | |
| 调查表 | | — | — | — | — | √ | |
| 分层法 | | — | — | — | √ | — | |
| 专门工具 | 质量风险管理工具 | — | — | — | √ | — | |
| | 其他工具 | — | — | √ | — | — | |
| 质量软件 | Excel | — | — | — | — | √ | |
| | SPSS | — | — | — | — | √ | |
| | Minitab | — | — | — | √ | — | |
| | 其他软件 | — | — | √ | — | — | |

3.5 采取合理的管理模式

相较于药品生产管理模式高依从性、高重复性以及严格的变更控制, 新药研发项目管理模式具有“灵活、渐进与可以不断完善”的优势, 更符合

生物制品早期研发阶段的需求。因此, 生物制品早期研发质量管理应采取新药研发项目管理的模式, 而非生产的模式, 提高研发质量管理的创造性、创新性、灵活性与实用性(见表6)。

表6 药品研发项目管理与生产管理特征汇总表

| 对比项 | 新药研发项目管理 | 药品生产管理 |
|------|---|--|
| 定义 | 通过新药研发项目整体任务分解与进展状态控制药品研发生命周期, 找出影响项目进展的障碍环节并灵活进行合理调整, 保证项目进度, 进而缩短新药研发周期、提高产品质量、降低研发成本的并行活动。 | 从人员、设备、物料、工艺、环境等方面进行组织、计划与控制, 严格按照药品注册批准的要求与质量标准进行生产, 实现药品生产全过程控制, 保障药品安全、有效和质量可控的高重复性活动。 |
| 主要特征 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 无明确的法规要求, 企业自主性大; 2. 以项目任务为导向, 以目标进度为主线; 3. 管理体系随研发进展不断调整与完善, 制造与检定规程逐步完善中; 4. 根据研究发现与结果灵活调整研发策略, 结果可预见性较低, 具有较高的不确定性, 是一个探索、发现、优化与总结的过程。 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 有明确的法规、指南要求, 企业应严格遵守; 2. 以保证药品的安全、有效和质量可控为根本目标; 3. 建立完善的质量管理体系, 有固定的制造与检定规程, 依从性要求高; 4. 严格的变更管理程序, 变更实施周期较长, 结果可预见性高, 要求高重复性、高批间一致性。 |
| 适用范围 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 早期研发阶段 2. 中期研发阶段 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 关键临床样品生产; 2. 工艺验证与生产现场核查生产; 3. 商业化生产; 4. 已上市药品变更。 |

3.6 建立与健全研发项目代码编号管理制度

制定并执行统一的项目编码规则; 加强早期研发阶段的样品管理, 建立研发样品登记、保存管理制度, 保障样品的可追溯性, 确保研发不同阶段的样品需求, 特别是确保研发后一阶段对前一阶段样品的复检需求或补充检定需求。

3.7 建立与完善研发培训体系

研发培训应包含新员工入职培训、岗前培训和在岗技能提升培训。实施持续培训计划, 包括法规更新培训、SOP/SMP更新培训、调岗再培训、知识技能提升培训以及关键技术岗位的定期培训等。建立考核制度, 考核培训内容并评估培训效果, 坚持培训合格再上岗^[14,26-27]。

4 结语

百年药企、研发先行, 创新是根、质量为本, 生物制品研发是生物制药企业长期发展的驱动力和核心竞争力, 合理、完善的研发质量管理体系是保证生物制品研发与注册成功的基础。构建与运行药品研发质量管理体系, 加强生物制品新药早期

研发阶段的研发质量管理, 降低企业在药品注册审评、核查与审批过程中的质量与合规风险, 提高生物制品研发的规范性, 将有助于生物制品的研发与上市。在这个过程中, 研发企业要不断提升研发早期质量管理的理念, 持续贯彻、改进、提高研发质量管理体系的运行水平, 生物制品研发质量管理人员应正确履行职责, 研发技术人员应提高质量意识, 从而进一步激发生物制品研发企业的创造力与生命力, 推动生物制品行业高质量的创新发展。

参考文献:

- [1] 王冠杰, 邵明立. 从质量控制角度探索生物制品行业设备规范化管理[J]. 中国生物制品学杂志, 2022, 35(5): 637-640.
- [2] 国家市场监督管理总局. 生物制品批签发管理办法[S]. 2020.
- [3] 颜若曦. 世界卫生组织生物制品检查要点与典型问题研究[J]. 中国医药工业杂志, 2022, 53(7): 1049-1055.

- [4] 李敏, 郭秀侠, 刘伯宁. 关于生物制品工艺验证的审评实践与思考[J]. 中国生物制品学杂志, 2017, 30(6): 664-672.
- [5] 李敏, 常卫红. 生物制品质量标准研究与建立一般原则的探讨[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(16): 1887-1893.
- [6] Sagonowsky E. The Top 20 Drugs by Worldwide Sales in 2020 [EB/OL]. (2021-05-03) [2022-05-03]. <https://www.fiercepharma.com/special-report/top-20-drugs-by-2020-sales>.
- [7] Dunleavy K. The Top 20 Drugs by Worldwide Sales in 2021 [EB/OL]. (2021-05-03) [2023-05-31]. <https://www.fiercepharma.com/special-reports/top-20-drugs-worldwide-sales-2021>.
- [8] Buntz B. The 50 Best-selling Pharmaceuticals of 2022: COVID-19 Vaccines Poised to Take a Step Back [EB/OL]. (2023-04-18) [2023-06-05]. <https://www.drugdiscoverytrends.com/50-of-2022s-best-selling-pharmaceuticals/>.
- [9] 康建磊, 王亚敏. 创新药药学研究的特点及技术考虑[J]. 药物评价研究, 2016, 39(4): 664-667.
- [10] 杨志敏, 冯毅. 创新性药物研发失败原因的探讨[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(1): 17-19.
- [11] 徐春柳, 蒋琴南. 制药企业药品研发阶段质量管理存在的问题及对策探讨[J]. 化工管理, 2020(6): 43-44.
- [12] Wagner J, Dahlem A, Hudson L, et al. Application of a Dynamic Map for Learning, Communicating, Navigating, and Improving Therapeutic Development[J]. Clin Transl Sci, 2018, 11(2): 166-174.
- [13] 杜晓霞, 邢花. 制药企业药品研发阶段质量管理存在的问题及对策探讨[J]. 中国药物评价, 2018, 35(3): 230-232.
- [14] 赵艳梅, 韩昆, 由春娜, 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.
- [15] 张莹, 舒璐俊. 制药企业药品研发阶段质量管理存在的问题及对策探讨[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(78): 194.
- [16] 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]. 医药化工, 2021, 47(1): 165-166.
- [17] 祝翠红, 邢靓. 制药企业药品研发阶段质量管理研究[J]. 医药化工, 2020, 46(1): 219.
- [18] 胡小娟, 曹轶. 化学药品药学研制现场核查常见问题分析[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(8): 783-786.
- [19] 杜婧, 高胜男. 药品注册核查中对技术转移方面的探讨[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(17): 1684-1688.
- [20] 颜若曦, 曹轶, 董江萍. 药品注册核查中对数据管理要求的研究[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(2): 160-164.
- [21] 汪丽, 胡春丽, 沈文娟. 药品注册研制现场检查中的问题及对策建议[J]. 中国药业, 2018, 27(24): 100-104.
- [22] 周莉婷, 白玉. 中国生物制品实施ICH M4Q指导原则的思考[J]. 中国生物制品学杂志, 2020, 33(9): 1083-1087.
- [23] 程英, 汪飞, 刘超, 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.
- [24] 李孙华, 王士义, 李丽洁, 等. 生物制品研发机构质量管理体系的构建策略[J]. 中国当代医药, 2015, 22(21): 137-139.
- [25] Nancy R. Tague. 质量工具箱[M]. 第二版 何桢, 施亮星, 译. 北京: 中国标准出版社, 2007.
- [26] 伊娜. 药品研发质量管理体系分析和应对方法[J]. 黑龙江医药, 2021, 34(3): 561-563.
- [27] 马丽媛. 放射性药品研发质量管理体系建设思考[J]. 现代企业文化, 2022(10): 49-51.

(收稿日期 2023年6月8日 编辑 肖妍)