

药物研发全过程的质量风险控制策略

金晓鲁 童小军 于敬敬 王 芬 郭旭华
浙江尔婴药品有限公司 浙江 金华 321000

摘要: 药物研发质量风险控制是保障药品安全有效的核心,贯穿全生命周期。当下医药监管趋严,国际ICH-Q9等规范搭建起风险管控框架,但各阶段仍面临a技术不确定、流程波动等多元风险。本文以全生命周期管理视角,梳理国际规范与核心方法,针对临床前、临床试验、上市申请与生产、上市后监测各阶段风险特征,提出针对性控制策略。构建“组织-技术-人员-合作”四维支撑体系,探讨数字化应用前景,为药企防控风险、提升研发质量与成功率提供指导。

关键词: 药物研发; 质量风险管理; 全生命周期管理; 风险控制; 数字化管控

引言: 在医药行业蓬勃发展的当下,药物研发作为保障公众健康的关键环节,其质量风险控制至关重要。随着医药监管日益严格,国际规范虽搭建起风险管控框架,但药物研发各阶段仍面临诸多复杂风险。从临床前研究到上市后监测,每一环节都潜藏着影响药品安全与有效性的因素。本文将深入剖析药物研发各阶段的质量风险特征,并提出针对性控制策略,为药企提升研发质量与成功率提供有益参考。

1 药物研发质量风险控制的理论基础

1.1 质量风险管理的国际规范

药物研发质量风险管理国际规范以ICH系列指南为核心搭建全球管控框架。ICH-Q9《质量风险管理》是基础纲领,明确其是在药品生命周期中,对质量风险评估、控制、沟通与审核的系统过程,打破传统“事后检验”被动模式,强调前瞻防控。ICH-Q10《药品质量体系》将风险管控融入研发、生产全流程,要求建立基于科学和 risk 的质量管理体系。FDA与EMA的相关文件进一步细化实操,如FDA强调风险评估要与研发阶段适配,早期重安全性,后期兼顾有效性与质量可控。这些规范核心共识是:基于科学证据,综合评估风险可能性与严重性,确保决策透明可追溯,为药企提供统一标准,推动研发质量同质化提升。

1.2 风险识别与评估方法

药物研发风险识别与评估要科学系统,从“经验判断”转向“数据驱动”。风险识别常用FMEA、HAZOP及鱼骨图法,FMEA用于临床前研究,量化三项指标算出风险优先数,优先管控高风险;HAZOP多用于临床试验方案设计,识别漏洞。风险评估常用风险矩阵法与蒙特卡洛模拟,风险矩阵法定位风险等级,高风险立即干预;蒙特卡洛模拟提升评估精准度。多种方法组合应

用,能全面精准定位药物研发各阶段风险。

1.3 风险控制原则

药物研发质量风险控制遵循四大核心原则。一是“风险优先原则”,优先控制高风险项,如建立严重不良反应实时上报机制,低风险项逐步改进。二是“科学证据原则”,控制措施基于实验或临床证据,如确定原料药关键工艺参数。三是“全流程渗透原则”,风险控制贯穿研发各环节,如同步设计稳定性监测方案。四是“动态调整原则”,根据研发进展更新管控,如调整受试者筛选标准^[1]。此外,风险控制要兼顾成本效益,避免过度管控,实现“风险可控、研发高效”的平衡。

2 药物研发各阶段的质量风险控制策略

2.1 临床前研究阶段

临床前研究阶段的质量风险聚焦于化合物筛选、药效学研究、安全性评价三大核心环节,需建立“源头管控-过程验证-结果溯源”的全链条策略。在化合物筛选阶段,风险主要来自候选化合物的成药性缺陷,需建立多维度筛选标准,除活性指标外,同步评估代谢稳定性、毒性风险,如通过体外肝微粒体实验预测化合物代谢途径,规避易产生毒性代谢产物的候选物。药效学研究中,需控制实验设计与操作风险,采用“随机、对照、重复”的实验设计,确保样本量满足统计学要求,同时对实验动物的种属、年龄、体重进行严格标准化,减少实验误差。安全性评价是该阶段重点,需严格遵循GLP规范,对急性毒性、长期毒性、遗传毒性等进行全面评估,建立毒性数据的动态监测机制,如发现化合物存在心脏毒性风险,立即终止研发以避免资源浪费。此外,需建立实验样品的全生命周期追溯体系,从样品制备、储存到使用的每个环节均记录完整,确保研究结果的真实性与可重复性,为后续临床试验奠定可靠基础。

2.2 临床试验阶段

临床试验阶段的质量风险涉及受试者保护、数据真实性、方案执行合规性等多方面,需构建“分层管控-实时监测-应急响应”的策略体系。受试者保护是核心底线,风险控制重点包括知情同意书的规范性与受试者筛选的严谨性,需确保知情同意书以通俗语言清晰说明研究目的、风险与获益,避免误导;同时建立严格的受试者入排标准核查机制,通过电子病历系统交叉验证,防止不符合条件的受试者入组。数据真实性风险控制依赖于信息化工具,采用EDC(电子数据采集)系统替代传统纸质记录,实现数据实时录入、逻辑核查与痕迹留存,减少数据篡改风险;同时实施第三方数据稽查,随机抽取10%-15%的受试者数据进行溯源验证。方案执行风险需通过中心化管理实现,建立研究者培训体系,确保各研究中心对给药剂量、观察指标、随访时间的执行标准统一;针对方案偏离风险,建立分级响应机制,轻微偏离记录在案,严重偏离(如超剂量给药)需立即上报伦理委员会并采取干预措施,保障临床试验的质量与受试者安全。

2.3 上市申请与生产阶段

上市申请与生产阶段的质量风险控制聚焦于注册资料合规性、生产工艺稳定性与产品质量均一性,是药物从研发走向市场的关键屏障。上市申请阶段,风险主要来自资料完整性与数据溯源性,需建立注册资料的模块化管理体系,按照NMPA或FDA的要求梳理药学研究、临床试验、质量标准等核心资料,确保数据真实、逻辑连贯,如临床试验数据需与EDC系统原始数据一致,药学研究数据需关联实验记录与仪器图谱。生产阶段的核心风险是工艺波动,需通过QbD(质量源于设计)理念,识别关键工艺参数(CPP)与关键质量属性(CQA)的关联关系,如原料药合成中的反应温度、时间对纯度的影响,通过工艺验证确定CPP的控制范围,确保批量生产时CQA稳定达标^[2]。同时建立生产过程的实时监测机制,采用PAT(过程分析技术)对生产环节的关键指标进行在线检测,及时发现工艺偏差;制定严格的中间产品与成品检验标准,结合统计学过程控制(SPC)分析检验数据趋势,确保产品质量均一性,为药物成功上市与市场供应提供保障。

2.4 上市后监测阶段

上市后监测阶段的质量风险控制以“全面覆盖-快速响应-持续改进”为核心,关注药物在真实世界中的长期安全性与有效性。该阶段的首要风险是罕见不良反应的漏报,需建立多元化的不良反应监测体系,除传统的医

疗机构上报渠道外,拓展互联网平台、患者组织等上报途径,如通过药企官方APP收集患者用药反馈,利用自然语言处理技术从患者评论中识别潜在不良反应信号。针对批次质量风险,需建立产品追溯体系,通过二维码关联每一批次的生产信息、检验报告与流通记录,一旦发现质量问题可快速定位涉事批次并启动召回。此外,需开展上市后再评价研究,尤其是针对长期用药人群的安全性监测,如有些降压药上市后通过大数据分析发现,老年患者长期使用存在肾功能损伤风险,药企随即联合监管机构更新药品说明书,调整用药剂量建议。同时建立风险信号评估与响应机制,由跨学科团队对监测到的风险信号进行科学评估,根据风险等级采取更新说明书、限制使用或退市等措施,确保上市后药物的持续安全。

3 质量风险控制的支撑体系

3.1 组织架构与责任分配

药物研发质量风险控制的有效落地,依赖于清晰的组织架构与明确的责任分配,构建“顶层决策-中层执行-基层落实”的三级管理体系。顶层设立质量管理委员会,由企业高管、研发负责人、质量负责人及外部专家组成,主要职责为制定风险管控战略、审批重大风险决策,如针对临床试验中出现的严重风险,委员会需在48小时内确定干预方案。中层设立跨部门风险管控小组,涵盖研发、质量、临床、生产等核心部门,实行“风险项目制”管理,每个研发项目配备专属风险专员,负责该项目全生命周期的风险识别、评估与控制措施的落地执行,如在临床前研究阶段,风险专员需同步跟踪化合物筛选与安全性评价的风险动态。基层落实“全员风险责任”,将风险管控指标纳入各岗位绩效考核,如实验人员需对实验数据的真实性与完整性负责,临床研究者需对受试者筛选的合规性负责。同时建立“风险问责机制”,对因失职导致风险失控的岗位人员进行追责,形成“人人参与风险管控、层层落实风险责任”的组织保障体系,确保风险管控贯穿研发各环节^[3]。

3.2 信息化工具应用

信息化工具是提升药物研发质量风险管控效率与精准度的核心支撑,通过数据集成与智能分析实现风险的“可视化、可预警、可追溯”。核心工具包括EDC(电子数据采集)系统、CTMS(临床试验管理系统)、QMS(质量管理体系)及风险管控专用平台。EDC系统在临床试验中实现数据的实时采集与逻辑核查,自动识别数据异常(如体温数值超出合理范围)并预警,减少人工录入错误,数据溯源率达100%;CTMS系统则对临床试验的进度、受试者招募、经费使用等进行全流程管理,

通过甘特图可视化展示项目节点风险,如受试者招募延迟风险可提前预警并触发调整方案。QMS系统整合研发全流程的质量数据,包括实验记录、检验报告、偏差处理等,建立标准化的风险事件库,实现风险信息快速检索与共享。近年来,专用风险管控平台逐渐兴起,如基于AI的风险预测系统,通过学习历史研发数据,预测新化合物的毒性风险或临床试验的成功率,有的药企应用该系统后,临床前研发失败率降低了20%。这些信息化工具的集成应用,打破了数据孤岛,为风险管控提供了数据驱动的决策支撑。

3.3 人员培训与文化塑造

人员是药物研发质量风险管控的核心要素,完善的培训体系与成熟的风险文化,是确保管控措施落地的关键。培训体系需构建“分层分类、精准赋能”的模式,针对高层管理者,开展风险战略培训,聚焦国际规范与行业趋势,提升风险决策能力;针对研发骨干,开展专业技能培训,如FMEA、HAZOP等风险评估方法的实操训练,确保能独立完成本环节的风险识别与评估;针对基层人员,开展岗位风险培训,明确各岗位的风险点与管控要求,如实验人员需掌握实验操作的风险规避方法,临床协调员需熟悉受试者知情同意的规范流程。培训方式采用“理论+案例”结合,通过分析国内外药害事件,强化人员的风险意识。风险文化塑造需以“质量第一、风险前置”为核心,通过建立风险分享机制,定期召开风险案例会,鼓励员工主动上报潜在风险;设立“风险改进奖励”,对提出有效风险管控建议的员工给予表彰,营造“主动识别风险、积极防控风险”的文化氛围,使风险管控成为全员的自觉行为。

3.4 外部合作与审计

药物研发的复杂性决定了风险管控需依托外部合作与严格审计,构建“内外协同”的风险防控网络。外部合作方面,药企需与CRO(合同研究组织)、CMO(合同生产组织)、科研机构等建立风险共担机制,在合作协议中明确双方的风险责任,如与CRO合作开展临床试

验时,需约定CRO对数据真实性的保障义务及风险赔偿条款。同时建立合作方准入与评估体系,从资质、业绩、质量管理水平等维度筛选优质合作方,定期对合作方进行风险评估,如对CMO的生产工艺稳定性进行年度审核。外部审计包括第三方审计与监管机构审计,第三方审计由独立的质量审计机构开展,重点核查研发流程的合规性与风险管控措施的有效性,为药企提供客观的风险改进建议;监管机构审计(如NMPA、FDA的现场核查)是风险管控的重要外部约束,药企需建立审计迎检体系,提前梳理研发数据与风险记录,确保审计过程中风险信息的透明与可追溯^[4]。另外,药企需积极参与行业交流,加入医药行业风险管控联盟,共享风险管控经验与最佳实践,提升整体风险防控能力。

结束语

药物研发质量风险控制是贯穿全生命周期的系统工程,关乎药品安全与行业健康发展。从临床前到上市后,各阶段都需科学理论、精准策略和完善体系,实现风险前瞻识别与有效控制。数字化技术发展下,区块链、大数据等为风险管控带来新动力,推动其向“数据智能驱动”转型。药企要构建“全员、全程、技术赋能”的管控体系,遵循规范、拥抱革新。未来,将质量控制融入研发各环节,才能保障药品安全有效,提升研发成功率,推动医药产业高质量发展,守护公众健康。

参考文献

- [1]张淼,孙超.仿制药药学研究部分研发质量管理的方法探究[J].中国医药工业杂志,2022,53(1):125-133.
- [2]母慧娟,张淑娜,王一川.对构建基于风险的免疫抑制药临床试验质量管理体系的思考[J].中国新药与临床杂志,2024,43(12):911-916.
- [3]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.
- [4]金阳,姜慧君,秦亚娟,等.药物研发链全过程开放实验教学样例——ZLc-002的设计合成、分析研究和药效学评价[J].广东化工,2023,50(14):224-227.