

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.23.003

化学药品药学研究风险管理过程探究*

黄滔, 金鑫[△], 李光州

(丽珠医药集团股份有限公司, 广东 珠海 519090)

摘要:目的 提高化学药品的研发成功率。方法 采用文献研究法和调查研究法, 借鉴风险管理理论, 总结化学药品药学研究过程中存在的风险因素, 并提出针对性的应对策略。结果 导致化学药品药学研究失败的风险因素包括技术、生产、管理风险, 针对上述风险分别提出应对策略。针对技术风险, 从团队组建、引进行业顶尖专家、加强技术培训、发挥外包的第三方优势进行控制; 针对生产风险, 从生产设备信息调研及项目预算、保证生产车间设计符合《药品生产质量管理规范》要求、委托有生产资质的第三方生产、选择A级原辅料等方面进行控制; 针对管理风险, 从制订提高药学研究质量的培训计划及管理制度、加强研发与生产人员的沟通协调、提前预判实验室研究与生产放大研究的进度进行控制。结论 化学药品药学研究团队需重视研究过程中的风险因素, 并采取必要风险管理措施, 以避免化学药品药学研究过程中的风险。

关键词:化学药品; 药学研究; 风险因素; 药品管理

中图分类号: R954

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2021)23-0008-03

Risk Management Process of Pharmaceutical Research in Chemicals

HUANG Tao, JIN Xin, LI Guangzhou

(Livzon Pharmaceutical Group Co., Ltd., Zhuhai, Guangdong, China 519090)

Abstract: **Objective** To improve the success rate of research and development(R&D) of chemicals. **Methods** The risk factors in the pharmaceutical research in chemicals were summarized through literature research method, survey research, and the risk management theory, and the countermeasures were put forward. **Results** The risk factors leading to the failure of pharmaceutical research in chemicals included technology, production and management risks, and corresponding countermeasures were put forward for the above risks. In view of the technology risks, control was carried out from team building, introducing top experts in this industry, strengthening technical training and giving full play to the third-party advantage of outsourcing. In view of production risks, control was carried out from the informal survey of production equipment and project budget, ensuring that the design of the production workshop could meet the requirements of the Good Manufacturing Practice(GMP) for drugs, entrusting a third-party production company with production qualification to produce, selecting class-A active pharmaceutical ingredients and excipients, etc. In view of management risks, control was carried out from formulating the training plan and management system to improve the quality of pharmaceutical research, strengthening the communication and coordination between R&D and production personnel, and predicting the progress of laboratory research and production scale-up research. **Conclusion** The pharmaceutical research team of chemicals should pay attention to the risk factors in the research process and take necessary risk management measures to avoid the risks in the process of pharmaceutical research in chemicals.

Key words: chemicals; pharmaceutical research; risk factors; drug administration

化学药品药学研究包括原料药、制剂及其质量, 识别和控制过程中存在的各种风险是保证化学药品药学研发工作正常开展的必要条件。在风险管理理论的指导下, 本研究中通过分析并总结化学药品药学研究过程存在的风险因素和应对策略的相关文献, 以及与相关专家的访谈, 结合药学研究过程中的工作经验及前人的研究成果, 提出不同风险的应对措施, 以提高化学药品的研发效率。现报道如下。

1 研究方法

1.1 文献研究法

以“化学药品”“药学研究”“风险管理”“策略制定”

等为关键词, 通过计算机检索国内外与化学药品药学研究风险管理相关的期刊论文、硕博学位论文、研究报告等, 获得关于化学药品药学研究风险因素和应对策略的相关文献。

1.2 调查研究法

针对涉及化学药品药学研究行业内的工作人员及相关主题专家进行访谈, 总结和分析化学药品药学研究过程中存在的风险因素及应对策略。

2 风险管理理论

为了保证项目的正常开展, 在实际工作中, 项目经理及相关方需要及时发现风险, 并采取正确、有效的风

*基金项目: 广东省珠海市产业核心和关键技术攻关方向项目[ZH01084702180030HJL]。

第一作者: 黄滔, 女, 硕士, 副主任药师, 研究方向为药物研发及管理, (电子信箱)184503379@qq.com。

[△]通信作者: 金鑫, 女, 硕士, 副主任药师, 研究方向为药物研发及管理, (电子信箱)147972411@qq.com。

险控制措施,以降低风险发生的可能性,就是项目风险管理中的风险识别与过程控制^[1]。

1) 风险识别

是指通过查看项目管理计划、项目文件、协议、采购文档、事业环境因素、组织过程资产等文件或信息,评估和判断各风险因素,识别出潜在和显性的风险,形成风险登记册或风险报告^[2]。

2) 风险控制

是指项目经理根据识别出的风险,在项目工作开展过程中,通过实行一定的政策或管理手段,降低或消除由风险造成的危害,在制订风险控制策略计划时应考虑风险的可减轻性、转移性、规避性、接受性^[3]。

3) 风险识别方法

本研究中主要针对项目涉及的各个知识领域内的风险因素,获得相关领域内具有一定专业背景、工作经验、声望的主题专家的指导意见。在进行风险识别时,应考虑具备相关专业知识和接受过相关培训的个人或小组的意见。项目经理应选择相关领域专家,根据其以往经验或专业知识识别项目风险^[4]。

3 化学药品药学研究内容

3.1 原料

包括化合物筛选、合成工艺研究、提纯工艺研究、合成杂质研究、原料药稳定性研究、化学试剂研究及供应商筛选、包装材料(简称包材)研究及供应商筛选、逐级放大研究等,以及配合注册申请部门完成原料药研究部分注册申报资料撰写、后续发补事项的补充研究、补充资料递交等工作^[5]。

3.2 制剂

包括处方筛选、工艺研究、制剂杂质研究、原辅料包材研究及供应商筛选、化学试剂研究及供应商筛选、包材研究及供应商筛选、逐级放大研究,以及配合注册申请部门完成制剂研究部分注册申报资料撰写、后续发补事项的补充研究、补充资料递交等工作^[6]。

3.3 质量

包括原料和制剂分析方法研究、配合原料和制剂开展实验室技术小试研究、放大样品的分析检测、放大样品的稳定性研究,以及配合注册申请部门完成制剂研究部分注册申报资料撰写、后续发补事项的补充研究、补充资料递交等工作^[7]。

4 化学药品药学研究风险因素及应对策略

4.1 风险识别过程

采用文献检索与专家访谈的方式分析化学药品药学研究过程中的风险因素。访谈人员均为具有3~10年工作经验的科研、生产相关人员,包括项目立项人员2名、项目经理2名、原料研究人员3名、制剂研究人员3名、质量研究人员3名、生产人员3名。对访谈对象进行

了“一对一”的电话访谈,提出其认为化学药品在原料、制剂、质量研究过程中存在的风险因素,访谈时间为10~15 min,上述人员均提出了其认为存在的风险因素,总结如下。

4.2 风险因素

4.2.1 技术风险

1) 研究技术不够成熟。研究项目若为化学药品领域的新药,可参考和借鉴的技术信息较少,均需自行摸索着开展试验,工作量和难度均大,项目成功率低。

2) 研究技术不够先进。随着医药行业的快速发展,新技术、新知识不断涌现,新技术很可能在不久的将来被替代,若在研项目技术的领先优势受到威胁,会影响项目进度和相关方的利益。领先技术可帮助团队提升研究进度和知识产权保护强度,落后的技术很快会被同行业超越,则相关方不得不增加研发资金的投入力度。故项目研究过程中应时刻关注行业技术发展,保持公司的研究技术处于行业领先地位。

3) 研究技术涉及面广且复杂。若研发项目涉及诸多治疗领域和剂型,每个不同研发项目的技术风险不尽相同,无疑会增加研发项目的风险和资金投入。但克服了诸多研发项目的技术难题,无疑也提高了在研产品的仿制难度,增加了技术壁垒,有利于延长药品上市后的生命周期,为药品提供长久的商业价值^[8]。

4.2.2 生产风险

药学研究过程的前期工作是在实验室完成的小研究,但要实现药物的大批量生产,必须在符合《药品生产质量管理规范》(GMP)要求的生产车间内进行。将实验室研究技术转移到生产车间的过程,被称为生产转移。生产转移过程中的生产风险包括,生产车间的设计与资质是否满足化学新药的生产要求,实验室开发出的处方工艺是否能成功放大,实验室研究过程中使用的原辅料能否大批量采购到等^[9]。

4.2.3 管理风险

针对化学新药的药学研究过程,国家药品监督管理部门均发布了相应的指导原则和技术规范,研究机构需按要求开展工作,药品上市注册申请过程中会对申请人的研究现场进行核查,若研究过程中存在不合规问题,上市注册申请将不被批准^[10]。化学药品药学研究过程中可能存在的不合规之处包括,原始记录不规范、不及时,甚至后补记录;设备使用记录不完整;试验数据分析方法错误或造假等。

生产转移过程中的管理风险主要体现在生产计划进度安排是否合理;是否能在车间开展正常生产任务的前提下,及时安排在研项目的生产转移;科研人员与车间技术工人的沟通是否顺畅;车间技术工人是否能正确按科研人员的要求开展生产放大工作^[11]。

4.3 应对策略

4.3.1 技术风险控制

1) 研究技术不够成熟。在组建团队时,根据项目特性,引进国内在相关领域的药学研究顶尖专家,快速解决技术难点,并提高研究技术的行业壁垒。

2) 研究技术不够先进。应当制订培训计划,时刻关注行业内的技术发展;定期组织技术人员参加外部、内部培训,保证公司研究技术时刻处于行业顶尖水平。

3) 研究技术涉及面广且复杂。根据研发团队特点,将不具备药学研发技术优势的项目外包给有相关药学技术优势的合同研究组织,由第三方发挥其技术优势,研发团队仅保留具有自身技术优势的项目,确保充分利用公司资源^[12]。

4.3.2 生产风险控制

1) 车间生产设备与处方工艺不匹配。项目立项前应做好车间生产设备信息调研,若不符合项目需求,应及时制订项目预算,申请采购。

2) 生产车间设计及资质不符合。应加强生产过程中的质量管理,保证生产车间符合 GMP 的有关要求,化学新药生产前应检查车间设计,如不符合项目需求,应及时对车间进行改造,以确保符合化学新药研发项目的需求。2019 年,国家药品监督管理局修订《药品管理法》,其中的药品上市许可人制度正式实行^[13],可委托符合生产条件的第三方生产。化学新药生产前车间设计如不符合项目需求,可将在研阶段生产转移过程委托给拥有相应资质和设计生产车间的第三方进行。

3) 生产制剂原辅料难以获得。在研究过程中尽量选择在国家药品监督管理局药品审评中心原料药、药用辅料和药包材登记信息公示平台中,已发布显示登记与制剂共同审评结果,且均显示为“A”的原辅料^[14]。

4.3.3 管理风险控制

1) 药学研究质量缺乏有效控制。应制订相应的培训计划(原始记录撰写培训、设备使用记录撰写培训等)开展培训工作;制订相应的管理制度(实验研究质量管理体系、诚实守信管理制度等)来防止上述风险的发生。整个药学研究过程需在质量保证人员的监督管理下,保证各种试验记录真实、规范、完整、准确、及时。

2) 研发与生产人员沟通不畅。生产单位设置技术部门,除负责解决现有生产产品的技术问题外,还负责公司研发项目生产放大前与研究团队和生产人员就技术问题进行沟通。生产放大时,现场人员除科研人员和生产人员外,技术部门的技术人员也应到场,起到沟通协调的作用。

3) 生产计划进度安排不合理。研究团队应提前判断项目实验室研究阶段结束时间,并及时与生产管理部门

(包括生产部门、质量保证部门、质量控制部门等)沟通生产时间,以保证在药学实验室研究阶段结束后及时进行生产放大研究^[15]。

5 小结

化学药品药学研究过程中的风险事件最常见,若能对其实施正确的风险管理,识别、控制其中面临的风险因素,将极大地提高化学药品的研发成功率。化学药品药学研究失败的风险因素包括很多方面,风险一旦发生都可能导致项目失败,化学药品的研发团队需重视研究过程中的风险因素,采取必要的风险管理措施,以规避化学药品药学研究过程中的风险。

参考文献

- [1] 陈亮,陈玉文. SWOT-AHP 分析法在仿制药研发过程中风险管理的运用[J]. 广州化工, 2018, 46(24): 184-187.
- [2] 孟锐. 药事管理学(第4版)[M]. 北京: 科学出版社, 2016: 157-158.
- [3] 赵丹, 颜建周, 邵蓉. 创新药物研发“风险投资-知识产权-研发外包”商业模式探讨[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(16): 1830-1834.
- [4] 李晓琴. 从风险管理的角度看药品全程监管[J]. 健康前沿, 2017, 26(6): 138.
- [5] 刘泽华, 梁佳, 宋曼铜. 原料药研发环节风险管理研究[J]. 中国药业, 2019, 28(16): 77-79.
- [6] 孙健. 药品风险产生的原因及药品风险管理实施要点[J]. 养生保健指南, 2016(43): 188.
- [7] 赵锦. 新药研发项目的风险管理[D]. 海口: 海南大学, 2016.
- [8] 冯旌. XB 药业新品研发风险管控研究[D]. 南昌: 江西财经大学, 2019.
- [9] 于鑫, 陈玉文. 化药新药研发中的风险与控制[J]. 广东化工, 2017, 44(22): 80-82.
- [10] 陆世海, 王允雨, 张为国, 等. 药企新药研发过程中的风险管理[J]. 山东化工, 2019, 48(22): 115-116.
- [11] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法 [EB/OL]. (2020-03-30) [2020-11-30]. <http://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/fgwj/bmgzh/20200330180501220.html>.
- [12] 佟笑. 中药新药成药性风险管理研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2018.
- [13] 全民人民代表大会. 中华人民共和国药品管理法 [EB/OL]. (2019-08-27) [2020-11-30]. <http://www.nmpa.gov.cn/directory/web/bmpa/xxgk/fgwj/flxzhfg/20190827083801685.html>.
- [14] 国家药品监督管理局. 关于进一步完善药品关联审评审批和监管工作有关事宜的公告 [EB/OL]. (2019-07-16) [2020-11-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypg-gtg/ypqtgg/20190716174501955.html>.
- [15] 李章明, 朱文良, 刘兰茹, 等. 基于药品研发周期构建多向风险管理机制[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(7): 737-740.

(收稿日期: 2020-12-23; 修回日期: 2021-05-27)