

## • 药事管理 •

## 药学研制现场核查的问题分析和建议

宋波, 黄莺, 周萌萌, 胡小娟, 石娟, 郑啸, 翟铁伟\*

国家药品监督管理局 食品药品审核查验中心, 北京 100044

**摘要:** 药学研制现场核查主要是对药学研制情况开展的核查工作。近年来药品注册研制现场核查发现, 药学研制阶段存在诸多问题, 如真实性、一致性、数据可靠性、技术转移问题, 因此建议药品研制单位进行规范性建设, 建立与研制行为相匹配的质量管理体系, 加强数据可靠性管理, 构建完善的技术转移过程。分析了药学研制现场核查的问题, 提出建议, 希望为药学研制工作规范化提供参考。

**关键词:** 药学研制现场核查; 真实性; 一致性; 数据可靠性; 技术转移; 质量管理体系

**中图分类号:** R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2024)05 - 1332 - 05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.05.042

## Analysis and suggestions on on-site verification of pharmaceutical development

SONG Bo, HUANG Ying, ZHOU Mengmeng, HU Xiaojuan, SHI Juan, ZHENG Xiao, ZHAI Tiewei

Center for Food and Drug Inspection of NMPA, Beijing 100044, China

**Abstract:** The on-site verification of pharmaceutical research mainly verifies the status of pharmaceutical research work. In recent years, on-site inspections of drug registration and development have found that there are many problems with authenticity, consistency, data reliability, and technology transfer in the pharmaceutical development stage. Therefore, it is recommended that drug development enterprises carry out standardized construction, establish a quality management system that matches their research and development behavior, strengthen data reliability management, and build a sound technology transfer process. This article analyzes the problems of on-site verification in pharmaceutical development and proposes suggestions, hoping to provide reference for the standardization of pharmaceutical development work.

**Key words:** on-site verification of pharmaceutical development; authenticity; consistency; data reliability; technology transfer; quality management system

药学研制工作目的是为了获取药品的知识和经验, 为药品的安全性、有效性和质量可控性积累基础科学数据, 为商业化生产探索关键质量控制参数和关键工艺。根据《药品注册核查要点与判定原则(药学研制和生产现场)(试行)》, 商业规模生产工艺验证批次前阶段均属于药学研制工作。研发阶段处方工艺处于摸索期, 受影响因素较多, 处方组成、物料、设备等调整较为频繁, 并且药品研制机构偏重效率, 对于研究过程的质量管理投入较少, 加上研制单位涉及研究数据较多, 数据可靠性的管理普遍比较薄弱。研制现场核查包括药学研制现场核查、

药理毒理学研究现场核查和药物临床试验现场核查等。药学研制现场核查主要是对药学研制情况, 包括药学处方与工艺研究、样品试制、质量控制研究及稳定性研究等研制工作的原始数据、记录和现场开展的核查工作。药品注册研制现场核查中发现药学研制阶段存在真实性、一致性、数据可靠性、技术转移诸多问题, 药品研制单位需要建立与研制行为相匹配的质量管理体系, 加强数据可靠性管理, 构建完善的技术转移过程。本文分析了药学研制现场核查的常见问题, 对药品研制单位提出建议, 希望为药学研制工作规范化提供参考。

收稿日期: 2024-01-31

作者简介: 宋波(1989—), 男, 江苏南京人, 工程师, 硕士, 研究方向为药物制造与药品监管。E-mail: songbofcb@163.com

\*通信作者: 翟铁伟, 男, 主任药师, 硕士, 从事药品政策与检查研究。E-mail: zhaitw@cfdi.org.cn

## 1 药学研制现场核查发现问题分析

研制单位良好、完整的质量管理体系是确保药品研制过程真实性、一致性和数据可靠性的前提,是获得药品知识和经验的基础,是保障药品安全、有效、质量可控的有力保障。近年来药品注册研制现场核查发现,药学研制阶段存在诸多问题,如很多药品研制机构质量管理不到位<sup>[1-3]</sup>,缺乏与样品研制相适应制度管理文件<sup>[4-6]</sup>,部分研制机构或生产企业研发部门未建立与研制活动相适应的质量管理程序<sup>[6-7]</sup>,试验研究过程记录不及时、不完善<sup>[4]</sup>,在样品管理、技术转移、数据管理方面存在问题<sup>[2,8]</sup>。

### 1.1 真实性

**1.1.1 试验记录真实性** 检查发现的研制现场试验记录真实性问题涉及挑选数据、编造记录、一图多用等,如研制单位未如实记录研究过程,而是根据申报资料对实验内容进行取舍后重新誊写实验记录;部分研制单位甚至并未进行如申报资料所述的工艺处方筛选;样品制备记录显示投料总量已超出反应罐的实际容积,而且生产记录操作人员的签名出现 3 种完全不同笔迹,造假痕迹明显;对照品或标准品的购入量少于实验记录的使用量;对于薄层色谱照片,从斑点颜色和深浅、斑点位置、溶剂前沿的形状和位置、原点位置等进行比对发现存在一图多用情况。

**1.1.2 试验条件真实性** 检查发现的研制现场试验条件真实性问题包括研制机构不具备某些项目的检验条件,且未见委托协议,而企业检验报告书却显示进行了全部质量项目的检验;检验记录人员签字时间早于其入职时间,记录中人员签字时间与考勤表上出勤时间无法对应;部分研制单位由单人同时进行几个不同品种的研究工作或单人完成大量样品的试制,但从工作量上看,由单人独立完成不切实际;高效液相色谱图谱的打印时间早于进样时间,同一台色谱仪上的连续 2 针进样时间的间隔短于每针运行时间等。

新的《药品管理法》出台后,研制单位逐渐认识到确保研制过程真实、可追溯的重要性,近年来,现场检查发现的真实性问题明显减少,如上海市 2020 年度共完成化药注册核查 33 家次,检查过程均未发现真实性问题,出现比较多的是质量管理、文件管理等一些规范性问题<sup>[9]</sup>。

### 1.2 一致性

研制现场一致性方面的问题主要是数据和记

录对同一事项存在矛盾或差异,包括原始记录信息与实际操作不一致、现场记录与数据和申报资料中信息不一致、申报资料部分信息前后不一致等。

样品中试批或临床试验批制备记录中部分设备名称、物料生产商等信息与申报资料不一致,如申报资料中无水碳酸钾的生产商为 A 公司,检查现场发现该物料原厂外包装显示经销商为 A 公司,生产商为 B 公司;申报资料中加速稳定性试验设备名称为“电热恒温恒湿箱”,而实际使用设备名称为“电热恒温箱”,通过放置饱和硝酸钾溶液来控制湿度;申报资料中显示样品试制过程使用冰水浴进行降温,而实际设备为密闭制冷循环装置,并未使用冰水浴降温。

样品中试批或临床试验批制备记录中部分处方工艺、检验方法与申报资料不一致;实际清洁操作与验证的清洁方法不一致,存在额外清洁性操作(如清洁后使用有机溶媒进行表面润洗)未纳入验证,不同程序规定的清洁方法不一致等问题<sup>[10]</sup>。

### 1.3 数据可靠性

数据可靠性贯穿于药品的研发、生产、流通等全生命周期,是质量管理体系的基础。现场检查发现一些研制现场数据可靠性管理常见问题。

**1.3.1 电子图谱、电子数据管理** 部分研制单位不能提供原始电子图谱,或打印的图谱缺少关键信息,如存盘路径、数据采集时间、积分方法、操作人员等;高效液相色谱仪、气相色谱仪等仪器未设置登录权限,未进行分级管理,多人共用登录密码,部分仪器可以改动时间,电子数据未进行备份或备份数据未定期进行确认;参与数据计算的 Excel 表未受控,计算公式未进行确认。

**1.3.2 纸质记录管理** 部分样品试制记录规范性差,随意涂改试验时间,只记录实验数据,缺少试验方案、操作过程;实验记录或相关台账源头管理混乱,未受控发放,导致过程不可追溯,部分记录使用活页纸记录,而且未按时间顺序或逻辑顺序装订成册;实验室使用的质量标准、技术规范未按文件管理授权发放,热敏纸打印记录未采用持久性方式保存;数据格式与仪器设备不匹配,如某研制单位称量样品时,原始记录显示使用同一天平,称量结果分别为 0.168、0.357 4 g,结果精度不同。

**1.3.3 数据分析** 分析方法开发过程不合理、方法验证不全面。如部分企业有关物质检验方法中对梯度洗脱基线波动时间段的出峰全部扣除,存在错误

扣除该时间段杂质峰的风险,或设定空白溶剂、辅料出峰时间段禁止积分,导致药品部分杂质峰未积分,杂质数量和杂质总量均偏少,数据不完整,不能如实反映药品质量。

#### 1.4 技术转移

技术转移是指在研发单位和生产单位之间进行处方工艺、质量分析方法等的转移,或在不同生产单位之间进行这些技术转移的过程,新的《药品管理法》实施后把技术转移作为一个单独的核查要点,技术转移方面的检查缺陷显著变多<sup>[1]</sup>。

**1.4.1 技术转移不充分,未能为商业化生产提供足够的信息支持** 企业在实验室阶段未对原辅料进行过筛粉碎处理,但进入车间试生产后增加了对原辅料粉碎机粉碎、筛网过筛等处理过程,而企业未考察粉碎过筛处理后的原辅料在放置过程中粒度变化情况,未评估粉碎、过筛处理过程对产品质量的影响;部分工艺参数设定范围不合理,缺乏研究数据支持。如中试批和生物等效性试验(BE)批样品制备时实际压片机压力为 5~10 kN,而技术转移报告中规定的压片压力范围扩大至 5~30 kN;技术转移方案和报告中一些关键操作步骤表述不详细,如制粒设备未规定剪切转速,无法评估生产过程中剪切速度变化对药品持续稳定生产造成的影响。

**1.4.2 技术转移过程管理存在不足** 技术转移过程缺少必要的变更管理和偏差调查,如 BE 批样品制备时,物料温度达到 43 °C 即停止沸腾干燥,但在工艺验证时规定物料温度达到 45 °C 后才停止干燥,企业未对此变更进行评估,未研究提高物料干燥温度对产品质量带来的影响;部分研制单位缺少数据复测、重测管理程序,中试样品或注册批样品稳定性考察时,多次进行样品复测,但缺乏必要的偏差调查过程,部分研制单位甚至在整个技术转移过程不进行偏差调查和变更控制管理。

### 2 对药品研制单位规范性建设的建议

研发是药品生命周期的开始,研制单位应加强对自己从事药品研发过程的质量管理,建立与药品研制活动相适应的质量管理体系,规范药物研制行为,确保各项研究结果的真实、准确、可靠,从根本上提高药品的安全性、有效性和质量可控性。

#### 2.1 建立与研制行为相匹配的质量管理体系

药学研制现场并不要求完全按照生产质量管理规范(GMP)的有关要求进行管理,但随着研制工作持续推进,企业应逐渐加大对 GMP 相关规定

的执行力度,至工艺验证时,相关样品制备、检验等行为应当完全按照 GMP 要求实施。

为获取科学、全面的药品经验和知识,药品研制阶段通常周期长、涉及试验和批次多,考虑到对产品质量属性影响,通常认为确证性临床批次、BE 批、注册稳定性试验批次样品制备、检验和方法学验证等为关键研制阶段。研发过程既要做好质量管理,又要注重研发效率,因此不同研制阶段可应用与其研制行为相匹配、有差异化的质量管理程序。

**2.1.1 组织机构和人员** 研制单位应遵守国家相关法律法规的规定,秉持科学、严谨的态度,在规范合理的基础上开展药品研制活动。研制单位应当建立与研究内容相适应的管理机构,以进行相应质量管理,对于从事关键批次样品制备、检验或稳定性研究的机构,应当配备具有适当资质(含学历、培训或实践经验)的管理人员和研究人员,并加强对员工的管理和培训,要求员工贯彻药品质量源于设计理念,试验过程中及时记录、规范签名,培养员工良好规范的思维和工作习惯。考虑到药品研制工作的长期性、全面性等特点,对于非关键批次或仅进行实验室探索阶段的研究机构,在保证试验数据、注册申报资料的真实性、一致性基础上,可以适当简化研究流程,以提高研发工作效率。

**2.1.2 研究条件** 药品研制阶段主要通过实验室处方工艺筛选、中试来积累基础数据,为节约成本、提高效率,最大程度地减少原辅料的使用,研制阶段样品制备规模普遍很小,甚至以手工操作进行,或采用小型仪器设备,如单冲压片机、小型灌装机等,而且小试、中试批次摸索出的工艺参数在商业化规模生产中可能并不适用,因此在中试放大或技术转移阶段可能需进行多批次、不同规模的样品制备,故研制阶段应当具有与研究内容相适应的、根据研制不同阶段和风险确定的场地、设施、设备、仪器和管理制度或标准操作规程,能满足样品研制不同阶段的制备、检验要求,设备型号、规格和批量范围应与样品的试制量匹配,临床样品制备应符合 GMP 附录《临床试验用药品(试行)》相关要求。

**2.1.3 文件和记录** 真实、规范、完整的实验记录是保证研制行为真实可靠的基础,也是撰写申报资料的原始依据。因此,申报资料中所涉及的物料、仪器设备、对照品、中间体、成品,采用的实验方法、操作步骤、观察到的现象、检验方法、测定的数据和得出的结果结论等均应在原始记录中有真

实记载和完整体现。

对于影响中间产品关键质量属性或成品质量的关键研制阶段,如技术转移或确证性临床样品制备阶段,相关文件和记录一般要做到:建立文件和记录管理的制度或标准操作规程;使用对照品或参比制剂时及时登记台账,注意观察对照品或参比制剂有效期,相关信息在记录中准确记载;实验记录一般需要专人复核,对复核人的选择、复核时间要求等最好有对应的质量管理程序文件等。

在处方工艺筛选时需开展较多的探索性试验,而并非所有试验信息都写入到申报资料中,对于此类非关键研制阶段的文件和记录一般需做到:药物研究开发全过程应有相应记录,包括预试验、探索性研究的数据和记录,关键信息应齐全;对研究中涉及的记录及时归档,以防遗失,人员调动时需做好记录的交接。

**2.1.4 变更和偏差管理** 对药品研制关键过程中偏差进行有效处理、对变更进行合理控制,可保证药品开发过程中的持续性和质量可控性,尤其在参与参比制剂药学对比研究批次样品制备、药效验证性临床样品制备、生物等效性样品制备和检验过程中,变更和偏差管理水平、调查程度直接关系着药品的安全性和有效性。研制单位至少在药物进入临床阶段后就应当建立与药物研发阶段相适应的变更、偏差和研究试验失败等相关管理制度或标准操作规程,针对关键批次出现的偏差或研究试验失败等情形应当得到适当的调查或分析。对于非关键研制阶段,如实验室处方筛选或工艺摸索时,可减少或不进行变更、偏差管理,但也要记录变更前后相关信息,必要时注明原因,以便回顾追溯。

**2.1.5 委托研究** 委托其他机构进行全部或部分药学研究和样品试制的,合同或协议中要明确双方职责,委托方应当对受托方的研究能力、质量管理体系等进行评估,以确证其研究条件和研究情况,双方应当签订委托合同或其他有效证明;样品交接或转运时,应避免交接或转运过程对样品质量造成影响,交接记录、转运过程凭证需完整,与样品使用时间逻辑关系能对应;受托方应当遵守相关要求,保证研究和样品制备过程规范、研制过程可追溯。此外,还需要关注外包与委托协议中关于数据可靠性与数据管理、委托方对受托方关于数据可靠性的审计情况、受托方再次分包第三方的限制性规定等。

## 2.2 加强数据可靠性管理

《药品管理法》、《药品注册管理办法》中均明确规定,申请药品注册应当提供真实、充分、可靠的数据,以证明药品的安全性、有效性和质量可控性。《药品注册核查要点与判定原则(药学研制和生产现场)(试行)》中提到,隐瞒研制数据,无合理解释地弃用数据,关键数据缺少原始记录导致无法溯源,存在严重的数据可靠性问题等均列为不通过的条件之一。药品注册中的数据直接关系药品的安全性、有效性和质量可控情况,故加强药品研制工作中的数据管理是研制单位必须要做好的工作。

**2.2.1 关键数据管理** 对于研制过程中的关键数据,如质量研究数据、注册批稳定性数据、生物等效性样品制备和检验数据等,研制单位一般需做到:应当建立对应的数据管理和控制程序,具有数字信号处理系统的设备,其打印的图谱应具有可追溯的关键信息如存盘路径、操作时间、实验人员姓名等,电子数据应保存完好并及时完成备份;应配备与所开展工作相适应的计算机化系统与软件并进行验证,包括访问与权限控制、审计追踪、电子签名、数据采集与计算、数据审核与批准、数据的备份与恢复等;使用 Excel 进行数值计算时,需完成对计算过程的验证和确认,原始记录中应附有相应的计算结果和计算过程,计算机中应保存相应的原始文档,在现场核查时能够溯源,且能准确对应。

**2.2.2 非关键数据管理** 对于未列入申报资料或经科学评估不会对产品安全性、有效性、稳定性等造成影响的非关键数据,研制单位通常也应对这些数据进行完整、准确、及时的记录。如需目视检查的项目,如薄层鉴别、电泳等,对于原始结果不易保存的情况,建议采用拍照形式保存原始照片;在读取非关键电子数据时,也需将对应数值及时记录,若需进行数字转换或结果计算,在原始记录中需列出数字转换过程、计算方法或计算公式等。

## 2.3 构建完善的技术转移过程

**2.3.1 技术转移基本流程** 技术转移是药品生命周期的重要一环,是连接药品研发和商业化生产的关键环节,是将药品研发阶段的知识、经验等通过转移传递到商业化生产的重要阶段。技术转移通常包括组建转移团队,并确定需要转移的文件清单、开展风险评估,并制定技术转移方案、实施转移、结束转移和形成转移报告等过程。

**2.3.2 处方工艺转移** 技术转移核心工作之一是

先基于产品特性和设备特点确定恰当的关键工艺参数,在该过程需充分考虑产品质量风险点、安全环保、成品收率等要求,然后通过处方工艺筛选、样品试制不断进行探索和优化,最终确定可接受的参数范围,此后才能确保工艺验证和商业化生产的连续性。处方工艺筛选是复杂的科学验证过程,故该过程应有完整的设计、摸索、筛选和相应的其他基础研究工作,中试、放大阶段处方的变更和工艺参数确定应有相关验证研究,所有实验过程包括失败实验均应如实记录,研制阶段涉及到的用于注册批稳定性试验批次样品制备、临床批次样品制备应严格参照工艺规程或实验方案进行,在该过程中涉及到的重大变更过程、偏差调查过程应如实记录。

企业应设计科学的技术转移方案保证药品质量在技术转移过程中持续符合设定的质量标准,技术转移方案和报告内容应完整,应包含目的、范围、成员和职责、产品信息和处方工艺、主要生产设备和检验仪器清单、中间体和成品质量标准等信息。

**2.3.3 分析方法转移** 在技术转移过程还需完成分析方法的开发、转移和验证工作。分析方法的开发应具有方法选择和建立的摸索过程,方法学考察内容应规范、完整,方法学转移过程要形成文件或报告,方法学验证过程要准确、及时记录样品信息、仪器设备、操作过程、结论等信息。按照《中国药典》附录进行的试验和不需要作方法学研究的检查项目如溶解度、pH值、可见异物、不溶性微粒等,需严格按照规定的方法进行操作,注意记录的及时性和完整性,确保数据的准确性和可靠性。

### 3 结语

药学研制工作规范化是药品监管新形势下的必然要求,但近年来检查发现部分化学药品研制单位质量管理不到位,缺乏与研制活动相适应制度管理文件,尚未建立有效的质量管理体系,在处方工艺开发、技术转移等方面存在一定不足,对实验研究过程记录不及时、不完善、不规范,数据可靠性管理存在问题。新《药品注册管理办法》的发布实施,为药品注册管理注入新理念、新思路和新方法,为研制单位的规范性建设注入了新活力。

药学研制单位应结合自身特点和品种特性,构

建与药品研制行为相匹配的质量管理体系,加强对数据和记录的管理,规范药品研制过程。在合理、高效地完成小试研究、中试放大工作基础上,持续在技术转移过程中深刻理解产品的关键工艺对产品质量的影响,形成科学、完整的技术转移报告,为工艺验证和持续稳定生产出符合质量要求的商业化产品奠定基础,这样才能为药品的全生命周期管理建立良好开端,才能为人民群众带来安全、有效的药品。

此外,药品上市许可持有人要切实履行质量安全主体责任,遵守相关法律法规,建立健全药品质量管理体系,加强对研制单位的监督管理,依法对药品研制工作真实性、数据可靠性等负责。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] 汪丽,胡春丽,沈文娟.药品注册研制现场核查中的问题及对策建议[J].中国药业,2018,27(24):100-104.
- [2] 马书章,赵杨,王旖旎,等.国家食药监总局通报的飞行检查案例分析对药品研制现场核查关注点的启发[J].首都食品与医药,2017,24(18):5.
- [3] 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.
- [4] 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,2014,21(14):5.
- [5] 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.
- [6] 汪丽,黄森,贾娜,等.药品注册研制现场核查的常见问题及管理建议[J].中国药事,2016,30(4):364-368.
- [7] 田光彩.药品注册现场核查常见问题的分析及建议[J].中国医药指南,2014,12(35):398-399.
- [8] 宿慧.药品研发质量体系数据完整性的现状及应对措施[J].科技资讯,2020,18(5):241-242.
- [9] 厉程,朱馨,王渊琦,等.药品注册核查改革助推我市医药产业创新发展[J].上海医药,2021,42(19):48-52.
- [10] 颜若曦,曹轶,董江萍.药品生产设备清洁验证要点及缺陷分析[J].现代药物与临床,2020,35(7):1484-1488.
- [11] 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.

【责任编辑 解学星】