

药品研发质量管理成熟度评价的初步应用研究和分析

刘敏

九华华源药业股份有限公司 安徽 滁州 239000

摘要：本文旨在解构质量管理成熟度理论，并结合质量量度指南的相关见解，从研发能力、质量管理体系有效性和实验室性能几个方面梳理出如技术转移问题数、注册发补问题平均数及偏差重复发生率等 28 个在药品研发过程中关键的质量量度指标，初步构建起一个结构化的药品研发质量管理成熟度评估框架。此框架不仅为评估现有药品研发质量管理体系提供了标准，还为提升药品研发质量指明方向，旨在实质性推动药品研发领域质量管理水平的提升。

关键词：药品研发；质量管理成熟度；质量量度

引言：

将质量成熟度理论应用于药品研发，尝试对其进行更为深入、细致的结构性剖析与阶段性能力建设评估，必须确保这些指标能够充分反映研发活动的风险管理、知识积累、决策科学化等多个维度的综合成熟状态。在此基础上通过系统性地识别、度量与改进各环节的能力成熟度，以增强项目成功率、缩短研发周期、降低失败风险，并最终推动药品创新能力稳健提升。

1 药品行业质量管理成熟度研究的进展

1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）在 2004 年发布了《药品 CGMP - 21 世纪基于风险的做法》报告，开启了基于风险的药品质量监管新时期。

1.2 2015 年，FDA 在联邦公报上公布了《质量量度要求》指南草案并公开征求意见，希望通过质量量度帮助 FDA 制定基于风险的合规检查，强化预测、预防药品短缺的能力，并激励药业采用前沿、创新的质量管理体系。

1.3 2018 年 6 月 FDA 宣布开展两个关于质量量度的新项目—质量量度反馈项目和质量量度现场考察项目，以收集质量量度的使用反馈，实现药品质量体系的现代化并推进创新。这两个项目为行业参与并向 FDA 报告质量量度的使用提供了途径。

1.4 2020 年 FDA 药品审评与研究中心（CDER）在质量量度计划基础上，启动了成品制剂质量管理成熟度试点计划和原料药质量管理成熟度试点计划，鼓励药品生产商实施超出现行 CGMP 要求的质量管理实践。同时通过对制药企业质量管理体系的评价，为 FDA 逐步确立质量管理成熟度（QMM）评级系统提供参考。

1.5 2022 年，FDA 药品审评与研究中心（CDER）发布了《质量管理成熟度：美国质量药品供应链要素》

确立了在药品供应链体系中引入质量管理成熟度思想。

成熟度不是药品质量的量度，而是药品质量管理的量度。它摒弃了非此即彼的二元逻辑，转而采用“高中低”等层级化和程度化标准进行评估与判断。

1.6 2023 年，FDA 发布了更新的 QMM 白皮书，“CDER 的质量管理成熟度（QMM）计划：实践领域和原型评估方案开发”，这是对 2022 年 QMM 白皮书计划的延续。这份白皮书详细描述了 CDER 的 QMM 计划的实践领域以及原型评估方案的开发。

2 在药品研发过程中引入质量管理成熟度的现实性和必要性

在药品质量评价的基础上引入“质量管理成熟度”评价机制不仅有助于从众多合格的药品中挑选出优质产品，还能对制药企业的质量管理能力进行分层次的精细化评价，从而激励企业追求卓越的质量文化，确保整个药品供应链的创新和稳健发展^[1]。

在药品研发阶段引入质量管理成熟度评价，能够帮助研发组织有效识别研发流程中各环节的质量管理短板，提升研发质量控制的全面性和有效性，还能够主动识别、评估与控制研发风险，减少因质量问题导致的研发项目延期、资源浪费或项目失败。这对于高投入、高风险的药品研发尤为重要。

3 在药品研发过程中引入质量管理成熟度评价的主要挑战和问题

3.1 药品研发具有多学科交叉、长周期、高风险的特点，过程中存在大量的科学探索和未知因素，使得质量管理的标准化和成熟度评价较为困难。因此如何界定药品研发过程中的质量管理成熟度的评价指标体系是引入质量管理成熟度的基础和首要条件^[2]。

3.2 其次是如何界定指标的量化值，如何将量化值转化为不同的评价标准，且如何通过统计学意义确定这些评价标准的科学性和指导性。

3.3 基于量度指标体系和量化值标准制定对应的操作规程，让质量量度可核验、可追溯、可评估、可判断，形成即可合规操作的指导性体系，又可量化评估的管理行为，完成指标-规程-评价-优化的闭环管理方法论。

4 药品质量管理成熟度评价的量化措施

4.1 融合运用克劳士比质量管理成熟度方格

目前克劳士比质量管理成熟度方格属于质量管理成熟度评价的最初模型，可用于制造型企业进行较为简单的质量管理自评，针对药品研发阶段的质量管理只能提供框架性和指导性参考，因此构建可切实量度和量化的药品质量管理成熟度评价体系，需要充分融会质量管理成熟度方格的底层思想和理论，梳理药品研发质量量度指标集，针对每一个指标和量度进行量化分析、分解和研判，对照相关规范、规程及标准体系进行逐一量化和赋予权重。

4.2 在药品研发过程中探讨质量量度的主要评价指标

质量管理成熟度(QMM, Quality Management Maturity)评级往往依赖于对一系列质量量度(Quality Metrics)的综合分析。药品研发活动涵盖范围广，通过借鉴质量系统的主要要素及FDA在2022年发布的质量量度征求意见，在原有的研发质量管理体系基础上，对研发质量量度指标进行了汇总和梳理见表1：

药品研发组织通过对质量量度指标的持续监测、收集和分析，可以了解其在各个维度上的质量表现，从而识别出需要提升的领域。同时，提升质量管理成熟度的努力会体现在质量量度的改善上，形成一个持续改进的循环^[3]，如图1所示。

4.3 药品研发质量管理成熟度评价的实施方法

4.3.1 质量文化是质量成熟度评价管理的基础

表1 药品研发质量量度指标集

1、研发能力	
技术转移问题数量	研发向生产技术转移过程中异常问题数量
注册申请一次通过率	无需补充研究或无发补问题项目数百分比
发补问题平均数	平均每个项目的注册申请补充研究问题数量
获批后未能投产项目数量	项目注册申请获批后未能进入商业化生产线生产的项目数量
客户审计通过率	通过的客户审计数量除以客户审计总数
检查通过率	通过的监管检查数量除以监管检查总数
国内检查缺陷率	国内检查中引用的缺陷数量除以国内检查总数
国外检查缺陷率	国外检查中引用的缺陷数量除以国外检查总数
2、质量管理体系有效性	
CAPA 总数	采取的纠正和预防措施总数
CAPA 按时完成率	按时完成的CAPA数除以CAPA总数
逾期的CAPA比例	逾期的CAPA数量除以CAPA总数
偏差重复发生率	具有相同根本原因的偏差数除以偏差总数
偏差总数	所有偏差总数
变更总数	所有变更数量总数
变更计划按时完成率	按时完成变更计划的变更数量除以变更总数
变更计划延期完成率	延期完成变更计划的变更数量除以变更总数
计划外维护比例	未计划或未安排的仪器设备维护维修的小时数除以总维护小时数
总维护小时数	总维护小时数
3、实验室性能	
检测首次正确率	未发生偏差或OOS的检测数除以检测总数
无效OOS率	由于检验疏忽导致的无效OOS数量除以OOS总数
文件偏差	如缺乏实验记录或记录不全、丢失记录等偏差数量
人为错误偏差	人为错误导致的偏差数量
批次接受率	接受的批次数除以生产总数(小试确认批以上至工艺验证三批结束)
仪器设备计量校验按时完成率	仪器设备计量校验按计划完成数除以总数
仪器设备计量校验延期完成率	仪器设备计量校验延期完成数除以总数
仪器设备计量校验总数	按计划应完成的仪器设备计量校验总数
内部检查/审计缺陷数量	研发实验室、仓库、申报资料等影响数据完整性或可能导致注册申报风险、研制现场核查风险的问题数量
内部审计缺陷率	内部审计缺陷数除以内部审计次数



图 1 质量管理成熟度等级

药品研发是设计并经实践验证的过程，质量文化应贯彻研发的全过程和全周期。因此质量管理意识的建立以及将追求质量提升融入到研发的全过程就成为必须开展的工作，以便支持质量管理成熟度的实施和推广。

4.3.2 质量量度评价应客观和跨地域一致

质量量度评价应遵循客观一致的原则，确保评价结果真实反映实际水平。客观性要求评价标准基于可量化指标，避免主观臆断；一致性则强调评价方法、工具及流程的统一，确保不同时间、场景下的评价结果可比。

4.3.3 质量量度评价应持续验证和优化

目前针对药品研发领域的质量量度指标仍处在探讨和实践阶段，质量管理成熟度评价在药品研发体系中的实施推广要从发现问题 - 解决问题、提出指标 - 验证指标、设定量度 - 较验量度等一系列的闭环中逐渐形成一套经得起检验的标准化体系。

4.3.4 配套激励措施实现更高等级的质量成熟度

质量成熟度评价机制的实施和推广需要与药品研发体系中各组织、部门、流程、过程和人员形成利益相关性，让体系中各要素因为质量成熟度水平的提升而获益，让体系中各要素的主观能动性和质量意识的提升助力质量管理水平的提升。

4.3.5 保障质量成熟度评价的透明性

研发体系中各组织、部门、流程和人员必须确保在一个公开透明的评价环境中，标准公开、指标公开、量度公开、奖惩公开，高度透明的质量量度评价环境是确保质量管理成熟度实施推广的必要条件，能为实施质量管理成熟度评价创造一个开放、相互激励的内部环境和氛围，有益于激发组织活力和创新力。

结论和不足：

药品研发质量管理成熟度评价的研究和应用在国内尚属早期探索阶段，本文旨在抛砖引玉，通过对质量管理成熟度理论的初步研究和探索，希望将其引入到药品研发质量管理活动中，形成针对药品研发质量管理成熟度评价的针对性和专业性评价体系。由于该评价体系的建立仍需要大量实践和验证，本文仅提出了在药品研发组织构建药品研发质量管理成熟度评价的结构性理论框架，对于具体的指标集构建和评价机制仍需在后续的实践逐步完善和优化。

参考文献：

[1] 关注管理体系成熟度，提升质量管理水平——《质量管理体系成熟度评价准则》发布实施，中质协质量保证中心；《中国质量》；2016-01-01

[2] 胡位歆，和金周. 国内外制药企业质量管理成熟度现状及对我国药品生产监管的启示 [J]. 中国医药导刊, 2022,24(8):740-745

[3] Wang, G., Wang, W. & Zheng, Q. Quantitative Analysis of the QMS for Pharmaceutical Manufacturing. J Pharm Innov 17,1091 - 1108 (2022). <https://doi.org/10.1007/s12247-021-09579-w>