

· 论著 ·

军队新药研发项目的风险评估体系研究

陈 静, 陆 峰, 舒丽芯 (第二军医大学药学院, 上海 200433)

[摘要] 目的 风险管理是保证新药研发项目顺利进行的强有力措施。因此,建立适合新药研发项目的风险评估指标体系对提高医药项目成功率至关重要。**方法** 对近5年来“军队科技重大专项”支持的20多个新药研发项目进行分析,归纳、整理和总结出新药研发项目的风险因素,通过德尔菲法和专家访谈法明确风险评价指标体系,并采用基于层次分析法的模糊综合评价法,对体系的指标进行定量研究。**结果** 按照不同阶段的新药研发项目,分别建立了药物候选阶段、药物临床前阶段和药物临床阶段的风险评估指标体系和权重。**结论** 本指标体系较为客观准确,有助于新药研发项目中的风险控制。

[关键词] 药品研发项目;风险管理;评价指标;模糊综合评价法

[中图分类号] R954 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2017)01-0054-06

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.01.013

Risk evaluation system of new drug research and development projects in the military

CHEN Jing, LU Feng, SHU Lixin (School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective** Risk management is one of the strong measurements to ensure the conduction of new drug research and development (R&D) projects. Therefore, establishing a set of evaluation index system in the new drug R&D projects is of great significance to increase the project success rate. **Methods** By analyzing more than 20 new drug R&D projects of “the military science and technology major projects” in five years, the risk factors were induced, sorted and summed up, and a set of evaluation indicator was built up through Delphi method and experts interview. The quantitative study was completed through fuzzy comprehensive evaluation method. **Results** According to the different stages of new drug R&D projects, the risk assessment indicators and their weight were established. **Conclusion** These indicators are more objective and accurate which contribute to the risk control in the process of new drug R&D projects.

[Key words] new drug research and development project; risk management; evaluation indicator; fuzzy comprehensive evaluation method

近年来,我国正着力倡导研发具有自主知识产权的新药,加之国家和各类组织不断加大对新药研发的投入,新药研究已成为科技创新领域中的重要组成部分。新药研发项目是指以实现特定目标而调集到一起的人力、资金、技术、政策等资源组合以及项目资源流动和运作的过程。新药研发项目具有开发周期长、资金投入大、不可预测因素多等特点,是一项高风险项目。每一种风险的发生都足以导致项目的失败。因此,准确识别风险因素,科学评价风险,从而有效规避,才能确保新药研发项目的成功进行。

以往研究中对新药研发项目的风险因素主要从技术风险的角度来分析,风险因素设定过于笼统,未能展开、细化;同时,药品研发项目风险指标体系的

评定研究也未见全面报道。鉴于新药研发项目具有技术垄断性强、信息更新速度快、重视专利申请、注重构建技术壁垒和形成行业标准的特点,笔者对近5年来“军队科技重大专项”支持的20多个新药研发项目进行分析,根据风险因素的来源、出现阶段等,系统研究新药研发项目中的风险因素,在此基础上,结合德尔菲法和专家访谈法的结果,提出了新药研发项目风险的评价指标,并采用模糊综合评价法,以动态观点对新药研发风险进行了定量研究。

1 国内外研究综述

目前,国内专门针对新药研发项目风险管理研究的成果很少,但新药研发项目的风险评价仍然需要遵循项目管理的知识体系。最早形成项目管理知识体系的是美国国防部和NASA,在20世纪80年代获得快速发展,90年代后产生了较多的项目管理专业协会及知识体系,现今主导的两大体系为:①美国的项目管理协会(PMI),知识体系为PMBOK;②

[作者简介] 陈 静,讲师,研究方向:军队药材供应.Tel:(021) 81871325;E-mail:cjchen_02@163.com

[通讯作者] 舒丽芯,副教授,研究方向:军队药材供应.Tel:(021) 81871320;E-mail:luky_shu@sina.com

欧洲的国际项目管理协会(IPMA),知识体系为ICB。这两大体系都将风险管理纳入其中^[1]。我国成立了“中国项目管理研究委员会(PMRC)”,以PMBOK为基础提出了中国项目管理知识体系C-PMBOK。C-PMBOK主要包括2个层次、4大阶段、5个过程、9大职能和42个要素及多个主体^[2]。

目前,国内对于新药研发项目的风险评价,已有一些研究结果。金泉源等^[3]提出新药研发的技术风险包括:技术缺陷风险、产品开发风险、技术替代风险和技术流失风险等。盛可琴等^[4]提出新药研发项目的风险包括研发风险、技术风险、生产风险、市场风险、管理风险、金融与资本市场风险、环境风险等7项。吴红雁等^[5]提出在新药研发不同阶段,需考虑其特有风险。在此研究基础上,周硕等^[6]对新药研发项目风险体系的来源、常用的评估模型进行了介绍。冯晓颖等^[7]结合药品研发的实际情况,将研发项目风险分为技术风险、生产风险、市场风险、管理风险、资金风险、环境风险和其他风险等几大类,强调将研发阶段和风险类别相结合,并明确了项目风险因素的层次和相互关系。袁源等^[8]根据自身多年科研管理经验和质量源于设计的理念,结合新版药品GMP规定,摸索出一套研发过程的质量控制体系,并将该体系在作者单位运行,取得良好的效果,为提升产品的质量服务提供了科学管理的手段。尚鹏辉等^[9]采用文献综述、专家会议和定性访谈的方法,系统整理和归纳药品风险,并在此基础上提出了药品安全综合评价备选指标,建立研发、生产、经营和使用等一级指标体系,以及13个二级指标和69个三级指标。这些指标体系最终目标是促进医疗机构合理用药和推动药品不良反应哨点监测工作服务。上述研究从不同角度衡量了药品研发项目中存在的风险因素。

2 新药研发项目风险管理流程

为保证新药研发项目的顺利进行,笔者认为风险管理需要贯穿到药品研发项目的立项、年度或中期考评以及结题等整个进程中。首先,在课题立项阶段,为树立风险管理意识,需由项目负责人对拟申请项目的风险进行自评估,以帮助其识别和分析项目中已有和潜在的风险,采取适当措施规避、减缓或转移风险。其次,在年度或中期考评时,项目负责人对立项阶段已有或潜在的风险,以及项目进行中新发现的风险再识别,并制定管理策略,同时,对那些发生概率大、影响严重的主要风险(top risk)进行评估和预判,及时了解项目风险变化趋势,制定风险管理措施。最后,在项目验收阶段,对前期发现的主要

风险进行分析和总结,帮助项目负责人逐渐积累风险管理信息。新药研发项目管理流程具体见图1。

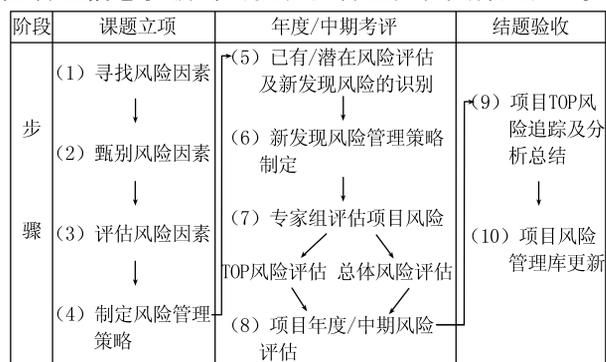


图1 新药研发项目风险管理流程图

3 新药研发项目风险管理指标体系的构建

3.1 评价指标的内容

新药研发项目风险评价指标体系构建是在了解新药研发项目特点的基础上,以威胁到新药研发项目计划实施的潜在事件或环境为对象,运用系统的理论和方法对项目风险管理进行计划、组织、实施和控制,以实现有效监控研发项目风险的目标。笔者在建立新药研发项目的风险管理评价指标体系时,分析了近5年来获得“军队科技重大专项”支持的20多个项目进程中的风险因素,逐步确立了指标体系的结构;然后对具体指标进行筛选,以达到科学准确地评价项目管理水平的最终目标。

新药研发项目的风险管理主要涉及政策、基础、技术、产品、管理、资金等6个领域。因此,本指标体系在综合考虑上述领域的基础上,对指标进行了具体选取。并通过专家咨询法和专家访谈法明确了指标内涵,具体步骤如下:首先,设立4个一级指标:技术风险、生产风险、管理风险和政策风险。技术风险主要是指药品在整个研发过程中,受技术水平和能力限制的可能性和严重性,其下又分为研发理论基础、理化性质确证、药物筛选与药效学、药代动力学、毒理学、制剂稳定性、原料药供应及生产工艺、处方工艺、药物制备成本、药物研发替代评估、临床试验设计、药品临床试验安全等12个二级风险指标。生产风险主要是指药品在中试和社会化大生产中受生产能力和生产水平影响的可能性和严重性,包括中试产品质量、合成工艺放大、制剂中试放大等3个二级风险指标。管理风险主要是指药品研发过程中,受人、财、物、时间、信息、对外合作等因素影响的可能性和严重性,具体为研发生产中人员和条件、研发信息、资金拨付、合作与外包、进度/时间等5个二级指标。政策风险主要是指药品研发过程中,受国家和军队卫生政策调整影响的可能性和严重性,

含有国家政策因素、军队政策因素、自然环境变化、技战术指标等4个二级指标。

另外,从新药研发项目所处的阶段不同,可以将其分为药物候选阶段项目、药物临床前阶段项目和药物临床阶段项目3类,各风险指标对这3类项目

完成的影响程度是不一致的,而且各指标的权重分配也不同。因此,研究风险时必须从动态的角度进行考虑,在构建过程中,综合研发项目的阶段特征,将风险评估指标体系细分,指标体系的构成和具体指标的内涵见图2~4。



图2 药物候选阶段的新药研发项目风险评估指标体系



图3 药物临床前阶段的新药研发项目风险评估指标体系



图4 药物临床阶段的新药研发项目风险评估指标体系

3.2 评价指标等级划分标准 根据新药研发项目风险管理的特点,按照择优选取指标数量、规避指标间的交叉、指标齐全完备、便于操作等4条原则出发,提出各个评价指标的评语分为很重要、重要、一般重要、不重要和完全不重要等5级,以衡量被评价项目在该指标上的表现及由此可能引起的相关风险的大小。

4 风险管理指标体系权重的确定

4.1 模型的选取 目前,风险评估的方法有定性分析法和定量分析法两大类。常用的定性分析方法有专家调查法、层次分析法(analytic hierarchy process, AHP)等。常用的定量分析方法有: Monte Carlo 仿真方法、概率风险分析法(probability risk analysis, PRA)、故障树分析法(failure tree analysis, FTA)、多目标决策法、风险因子评价法(risk factor evaluation method, RFEM)、等风险曲线法(equi-risk contour method, ECM)、模糊风险分析(fuzzy risk analysis, FRA)、网络分析法(风险评审

技术 VERT、图示评审技术 GERT)、影响图分析(influence diagrams, IDs)等。另外,还有项目相对风险度模型、费用相对风险度模型等^[10]。本研究在综合衡量已有数据的基础上,选用基于 AHP 的模糊综合评价法。

在进行模糊综合评价时,权重对最终的评价结果会产生很大的影响,不同的权重有时会得到完全不同的结论,因此权重选择的合适与否直接关系到模型的成败。本研究权重的确定采用德尔菲法和 AHP 法相结合,即通过向有经验的专家发出咨询函,并邀请部分专家进行逐一访谈,让专家比较两两指标的重要性并构建模糊一致判断矩阵,再通过求解权重方程组计算出权重值。

4.2 指标权重的计算 由于新药研发系统结构复杂,而本文篇幅有限,因此,本文就4个一级风险指标,即技术风险、生产风险、管理风险和政策风险的评估过程进行详细讨论,其余按新药研发阶段划分的各风险系统分析过程从略。本研究共邀请了14位医学、药学、管理学专家参加了风险问卷调查,具

体分析计算过程如下。

首先,假设军队特需药品创制项目风险的一级指标包括技术风险、生产风险、政策风险和管理风险等4个。即 $U = \{ u_1, u_2, u_3, u_4 \}$;专家选择的评价有 $e_1 = \text{很重要}$, $e_2 = \text{重要}$, $e_3 = \text{一般重要}$, $e_4 = \text{不重要}$, $e_5 = \text{完全不重要}$ 。

根据专家评分计数得到表1。

表1 新药研发项目一级指标体系专家评分计数统计表

一级指标	专家评分计数				
	5分 (很重要)	4分 (重要)	3分 (一般重要)	2分 (不重要)	1分 (完全不重要)
技术风险 A	10	3	1	0	0
生产风险 B	4	2	6	2	0
政策风险 C	3	3	7	1	0
管理风险 D	1	4	6	2	1

根据专家评分,运用模糊综合评价法,建立模糊矩阵 R:

$$R(u) = \begin{bmatrix} R1(u) \\ R2(u) \\ R3(u) \\ R4(u) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0.741 & 0.214 & 0.071 & 0 & 0 \\ 0.286 & 0.143 & 0.429 & 0.143 & 0 \\ 0.214 & 0.214 & 0.500 & 0.071 & 0 \\ 0.071 & 0.286 & 0.429 & 0.143 & 0.071 \end{bmatrix}$$

根据经验,军队特需药品创制项目一级指标的权重向量是:

$$W(u) = \{ 0.311 : 0.239 : 0.239 : 0.211 \}$$

应用多因子评价模型,可以推算出矩阵 R(u)和

W(u)的模糊关系模型如下:

$$D(u) = W(u) \times R(u) = [0.311; 0.239; 0.239; 0.211] \times \begin{bmatrix} 0.741 & 0.214 & 0.071 & 0 & 0 \\ 0.286 & 0.143 & 0.429 & 0.143 & 0 \\ 0.214 & 0.214 & 0.500 & 0.071 & 0 \\ 0.071 & 0.286 & 0.429 & 0.143 & 0.071 \end{bmatrix} = [0.311, 0.214, 0.239, 0.143, 0.071]$$

由于 $D(u) = 0.311$,所以军队特需药品创制项目一级指标的重要性为很重要。

同理可得出,新药研发项目不同阶段的二级指标体系的权重,具体见表2。

5 结语

风险管理是保证新药研发项目顺利完成的强有力手段,因此,风险指标的确定、评估和量化的科学性和准确性对保证药品研发项目的成功具有重要意义。本研究利用近5年来“军队科技重大专项”支持的20多个新药研发项目的数据,经过仔细比对,找出其中影响项目的风险因素,设计调查问卷,通过德尔菲法和专家访谈法明确了风险因素的构成,利用AHP和模糊综合评价法对风险因素不断优化,并最终计算出各指标的权重。

应该指出,风险因素评估指标体系的确定是本研究的关键之处,而评价指标的准确性又主要取决于两方面,一是评估方法的科学性和可行性,二是风

表2 新药研发项目风险管理指标体系权重一览表

项目阶段	一级指标	二级指标权重
药物候选阶段	技术风险 A	研发理论基础 A1(0.192);理化性质确证 A2(0.186);药物筛选与药效学 A3(0.205);药理学 A4(0.199);毒理学 A5(0.218)
	政策风险 C	国家政策因素 C1(0.253);军队政策因素 C2(0.270);技战术指标 C4(0.270)
	管理风险 D	研发生产中人员和条件 D1(0.207);研发信息 D2(0.203);资金拨付 D3(0.199)进度/时间 D5(0.195)
药物临床前阶段	技术风险 A	理化性质确证 A1(0.126);药物筛选与药效学 A2(0.132);药代动力学 A3(0.135);毒理学 A4(0.143);制剂稳定性 A5(0.126);原料药供应及生产工艺 A7(0.120);处方工艺 A8(0.120)
	生产风险 B	中试产品质量 B1(1)
	政策风险 C	国家政策因素 C1(0.268);军队政策因素 C2(0.263);技战术指标 C4(0.263)
	管理风险 D	研发生产中人员和条件 D1(0.212);研发信息 D2(0.195);资金拨付 D3(0.211);合作与外包 D4(0.191);进度/时间 D5(0.191)
药物临床阶段	技术风险 A	毒理学 A1(0.146);制剂稳定性 A2(0.116);药物制备成本 A3(0.100);药物研发替代评估 A4(0.133);原料药供应及生产工艺 A5(0.116);临床试验设计 A7(0.135);药品临床试验安全 A8(0.138)
	生产风险 B	中试产品质量 B1(0.342);合成工艺放大 B2(0.335);制剂中试放大 B3(0.323)
	政策风险 C	国家政策因素 C1(0.202);军队政策因素 C2(0.211);自然环境变化 C3(0.189);技战术指标 C4(0.219)
	管理风险 D	研发生产中人员和条件 D1(0.203);资金拨付 D3(0.216);合作与外包 D4(0.195);进度/时间 D5(0.186)

险特征指标的客观性^[11]。本研究在选取评估专家时,虽然按照研究领域选取相应专家,但评估专家基

本都是重大专项承担者,不可避免的出现评估专家就是重大专项承担者的现象,导致评估结果可能是

从特性相似研发项目获得的数据外推而得到的,因此,风险因素评估指标的准确性和可行性上还有待进一步考量。

本研究的基础数据来源于“军队科技重大专项”,大部分项目在研发过程中,不需要考虑药品进入市场的风险因素,因此,本指标体系在实际运用中,还需要根据新药研发项目的目的不断进行调整。

【参考文献】

[1] 美国项目管理协会.项目管理知识体系指南[M].王勇,张斌,译.3版.北京:电子工业出版社,2005:4.
[2] 中国(双法)项目管理研究委员会.中国项目管理知识体系(CPMBOK2006)[M].北京:电子工业出版社,2008:3.
[3] 金泉源,连柱玉,黄泰康.新药研发项目风险及其应对策略研究[J].药业论坛,2005,15(15):14-15.
[4] 盛可晴,冯国忠.新药研发项目投资风险综合评价模型的建立

[J].中国医药技术经济与管理,2007,1(7):78-82.

[5] 吴红雁,冯国忠.新药研发过程中的风险管理[J].中国药业,2008,17(2):2-3.
[6] 周硕,徐琳,芮国忠.新药研发项目风险评估方法的应用[J].中国医药技术经济与管理,2008,4(2):71-76.
[7] 冯晓颖.浅谈药品研发项目的风险识别[J].吉林画报(教育百家B),2013,7:104
[8] 袁源,骆国军,周静,等.药品研发中的风险控制[J].2014,28(4):595-597.
[9] 尚鹏辉,刘佳,刘继同,等.中国药品安全综合评价指标体系研究[J].中国卫生政策研究,2013,6(10):41-47.
[10] 徐哲,冯允成,鲁大伟.武器装备研制项目的技术风险评估[J].系统工程与电子技术,2005,27(6):1123-1125.
[11] 阮铤,章国栋.工程系统的规划与设计[M].北京:北京航空航天大学出版社,1991:143,145.

[收稿日期] 2014-12-17 [修回日期] 2015-02-03

[本文编辑] 陈静

(上接第25页)

取代苯基-1,3,4-二唑结构的引入对白念珠菌的活性有影响,可能是侧链二唑环与苯环使目标化合物有效地嵌入靶酶的空腔中,通过与靶酶较好结合而影响化合物活性。因此,推测适当大小的侧链以及重要的化学基团与靶酶的相互作用会对化合物的活性产生重要影响,值得做进一步研究。

【参考文献】

[1] Nuccil M, Marr KA. Emerging fungal diseases[J]. Clin Infect Dis, 2005, 41(4): 521-526.
[2] Boschman CR, Bodnar UR, Tornatore MA, et al. Thirteen-year evolution of azole resistance in yeast isolates and prevalence of resistant strains carried by cancer patients at a large medical center[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1998, 42(4): 734-738.
[3] 冷萍,郭秀丽,姜红祥.真菌耐药的分子机制及新型抗真菌药物[J].生理科学进展,2005,36(4):325-328.
[4] Koltin Y, Hitchcock CA. Progress in the search for new triazole antifungal agents[J]. Curr Opin Chem Biol, 1997, 1(2): 176-182.
[5] Gallis HA, Drew RH, Pickard WW. Amphotericin B: 30 years of clinical experience[J]. Rev Infect Dis, 1990, 12(2): 308-329.
[6] Gallis HA. Amphotericin B: a commentary on its role as an antifungal agent and as a comparative agent in clinical trials[J]. Clin Infect Dis, 1996, 22(Suppl 2): S145-S147.
[7] Li LJ, Ding H, Wang BG, et al. Synthesis and evaluation of novel azoles as potent antifungal agents[J]. Bioorg Med

Chem Lett, 2014, 24(1):192-194.

[8] National Committee for Clinical Laboratory Standards, Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts Approved standard [S]. Document M27-A2, National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA, 2002.
[9] Chai XY, Zhang J, Hu HG, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of novel triazole derivatives as inhibitors of cytochrome P450 14 α -demethylase [J]. Eur J Med Chem, 2009, 44(5): 1913-1920.
[10] Chai XY, Zhang J, Yu SC, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of novel 1-(1H-1,2,4-triazole-1-yl)-2-(2,4-difluorophenyl)-3-substituted benzylamino-2-propanols [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2009, 19(6): 1811-1814.
[11] Chai XY, Zhang J, Cao YB, et al. Design, synthesis and molecular docking studies of novel triazole as antifungal agent [J]. Eur J Med Chem, 2011, 46(7): 3167-3176.
[12] Chai XY, Yang G, Zhang J, et al. Synthesis and biological evaluation of triazole derivatives as potential antifungal agent [J]. Chem Biol Drug Des, 2012, 80(3): 382-387.
[13] Yu SC, Chai XY, Wang YW, et al. Triazole derivatives with improved *in vitro* antifungal activity over azole drugs [J]. Drug Des Devel Ther, 2014, 8: 383-390.
[14] Zou Y, Yu SC, Li RW, et al. Synthesis, antifungal activities and molecular docking studies of novel 2-(2,4-difluorophenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl dithiocarbamates [J]. Eur J Med Chem, 2014, 74(4): 366-374.

[收稿日期] 2016-11-10 [修回日期] 2016-12-21

[本文编辑] 顾文华