

我国疫苗生产企业质量风险管理实施情况问卷调研及结果分析

王元¹, 李武超¹, 江映珠², 沈波², 伦得智², 何文祺², 谢正福^{2*} (1. 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心, 北京 100044; 2. 广东省药品监督管理局审评认证中心, 广州 510080)

摘要 目的: 调研现阶段我国疫苗生产企业进行质量风险管理 (Quality Risk Management, 简称QRM) 的实际情况, 为今后制定或引进适合我国实际的QRM标准、相关指南提出合理建议。方法: 对ICH Q9质量风险管理要点进行提炼, 选择国内疫苗生产企业作为调查对象, 以发文邮寄方式发放问卷进行调查, 并对调研结果进行分析。结果: 本次调研显示ICH Q9在我国疫苗生产企业适用性较高, 但个别执行环节存在偏差。结论: 本调研对完善我国疫苗生产过程质量风险管理提出了合理化建议。

关键词: ICH Q9; 质量风险管理; 疫苗; 药品监管; GMP

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)10-1122-12

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.10.005

Questionnaire Survey and Result Analysis on the Implementation of Quality Risk Management in Vaccine Manufacturers in China

Wang Yuan¹, Li Wuchao¹, Jiang Yingzhu², Shen Bo², Lun Dezhi², He Wenqi², Xie Zhengfu^{2*} (1. Center for Food and Drug Inspection of NMPA, Beijing 100044, China; 2. Center for Evaluation and Certification of GDMPA, Guangzhou 510080, China)

Abstract Objective: To carry out a survey on the actual situation of quality risk management (QRM) in vaccine manufacturers in China at present stage, and put forward reasonable suggestions for formulating or introducing QRM standards and relevant guidelines suitable for China's actual situation in the future. **Methods:** The key points of ICH Q9 quality risk management were refined, domestic vaccine manufacturers were selected as the investigation objects, and after questionnaires were distributed by post for survey, the survey results were analyzed. **Results:** This study shows that ICH Q9 is highly applicable to vaccine manufacturers in China, but there are deviations in implementation links. **Conclusion:** This survey provides reasonable suggestions for improving quality risk management in vaccine production process in China.

Keywords: ICH Q9; quality risk management; vaccine; drug regulation; GMP

2005年11月,国际人用药品注册技术协调会(The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)在美国芝加哥举行专家工作组(Expert Working Group, EWG)会议,正式发布质量风险管理指南Q9^[1],这是第一个专门针对制药行业解决质量风险管理(Quality Risk Management, QRM)问题,并得到国际认可的指南^[2]。2006年,欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)宣布实施ICH Q9^[3]。2013年,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)采纳了ICH Q9中所述的概念,发布了质量风险管理指南TRS 981 Annex2^[4]。我国在2011年发布的《药品生产质量管理规范》(2010年修订)中,引入了质量风险管理概念^[5-6];2019年颁布的新修订《中华人民共和国药品管理法》^[7]和《中华人民共和国疫苗管理法》^[8]明确提出坚持风险管理原则,将风险管理用于药品的研发、生产、流通、监管等环节。2020年,国家药品监督管理局发布公告,明确《Q9:质量风险管理》在我国推荐适用^[9]。我国的药品质量管理发展大致经历了①质量依靠检验,②质量需要全过程控制,③质量源于设计3个阶段。自2011年《药品生产质量管理规范》(2010年修订)施行以来,对药品质量管理体系的要求日趋具体和规范^[10],行业和监管部门对实施全流程、全生命周期的药品质量风险管理,已具有一定认识^[11]。

为进一步考察质量风险管理在我国疫苗生产企业实际应用情况,中国药品GMP及其附录与WHO疫苗相关技术标准对标研究课题组参考ICH

Q9质量风险管理指南^[1],采用问卷填报方式对现阶段我国疫苗生产企业质量风险管理实施情况进行调研,包括风险管理启动、风险评估、风险控制、风险沟通、风险评审等要素,以呈现ICH Q9质量风险管理指南在我国疫苗生产企业中的实施面貌,为后续标准、指南修订提供依据。

1 资料与方法

1.1 问卷设计

本次调研目的在于了解我国疫苗生产企业对ICH Q9的实施情况,问卷以ICH Q9中典型的质量风险管理过程为主线,结合风险管理实践要素开展调查。问卷总共56题,包括七个部分:风险管理基本情况(7题)、风险评估(12题)、风险控制(5题)、风险沟通(5题)、风险评审(5题)、风险管理在生产质量管理的实践情况(14题),以及其他问题(4题)。问卷采用封闭式问题与开放式问题相结合的方式,以封闭式问题为主(44题),开放式问题为辅(8题),另有企业、品种等基本身份信息4题。

1.2 调研对象与方法

本次调研主要针对我国疫苗生产企业,定向发放调研问卷45份,全部回收。按参加调研企业的类型分为国有控股或独资企业12家、内资企业及港澳台企业30家、事业单位1家、中外合资企业1家,以及外资企业1家。按企业的产品类型分为生产减毒活疫苗企业14家、细菌或病毒灭活疫苗企业31家、多糖疫苗企业13家、组分疫苗(亚单位疫苗)企业2家,以及重组疫苗企业12家(图1),基本涵盖我国上市各疫苗品类。

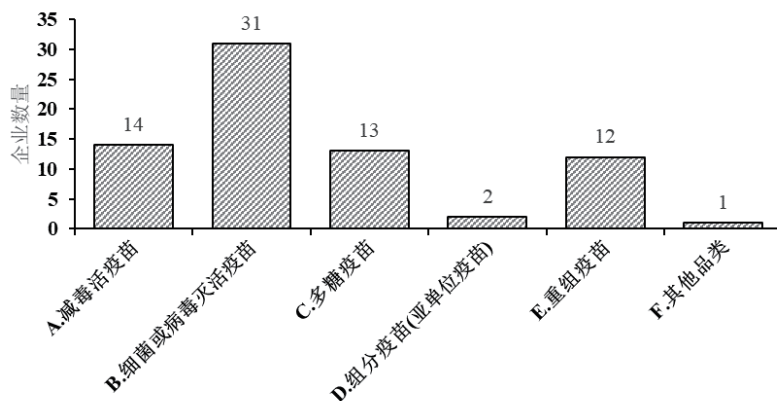


图1 产品品类数量

2 调研结果及分析

2.1 质量风险管理的基本情况

问题1和2：关注调研对象是否开展了质量风险管理并建立了程序文件（单选）

45家企业均表示已开展了质量风险管理并建立了相关程序文件。

问题3：质量风险管理涵盖范围（多选）

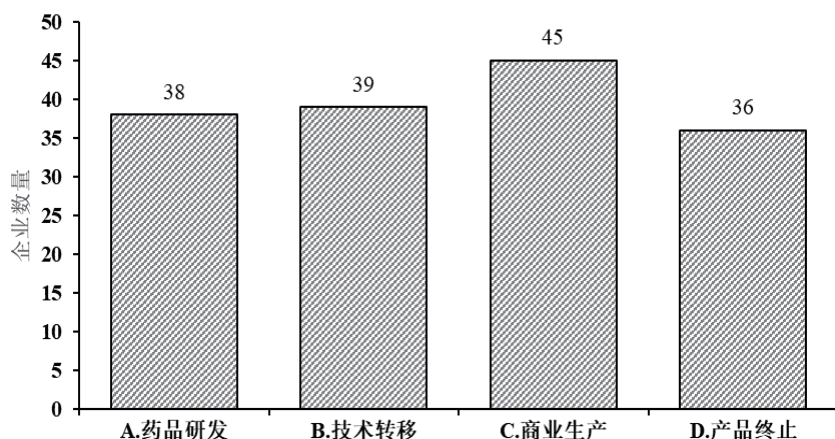


图2 风险管理涵盖范围

问题4至6：关注调研对象质量风险管理建立情况：最高决策者由谁担任，风险管理机构的组织及培训情况（单选）

31家企业选择质量管理负责人、12家企业选择质量授权人、2家企业选择企业负责人作为风险管理决策者。33家企业常设风险管理专职人员，如专职QA或风险管理员，负责对涉及药品质量和药品安全的风​​险日常管理。同时，较多企业选择根据实际发生的风险事项，会同相关部门、技术人员、行业专家等组成临时风险管理小组，执行风险管理流程。培训方面，接受调研的45家疫苗生产企业全部开展了质量风险管理相关培训。

问题7：风险管理过程中所涉及的风险识别、分析和评价等过程，有否委托外包情况（单选）

40家企业（89%）表示风险管理过程以企业自行开展为主。5家企业（11%）表示会部分项目外包，如涉及疫苗临床研究过程的风险管理活动；新设备系统的设计开发、验证和确认过程的风险识别、分析与评估；细胞、毒种及物料等委托检验过程的风险管理。

本部分调研，针对企业开展风险管理的基本

根据ICH Q10《药品质量体系》药品生命周期4个阶段^[12]，调研企业实施风险管理情况：药品研发阶段开展风险管理的有38家企业（84%）、技术转移阶段开展风险管理的有39家企业（87%）、商业生产阶段开展风险管理的有45家企业（100%）、产品终止阶段开展风险管理的有36家企业（80%）（图2）。

情况，主要了解风险管理组织构建、风险管理覆盖范围、是否存在委托风险管理3个方面内容。调研结果显示：1）我国疫苗生产企业均开展了质量风险管理工作及其相关培训；《药品生产质量管理规范》（2010年修订）第二十一条规定的企业负责人应当负责提供必要的资源，保证质量管理部门独立履行其职责^[5]，根据调研结果，31家企业（69%）由质量管理负责人，12家企业（27%）由质量授权人进行风险决策，显示当前我国疫苗生产企业风险决策者应能获得必要的资源开展风险管理。2）《中华人民共和国疫苗管理法》明确规定风险管理是我国疫苗管理的主要原则之一，风险管理理念应贯穿疫苗研发、生产和批签发、流通和应用、上市后管理（含产品终止）全生命周期^[13]。参加本次调研的所有企业均在商业生产阶段实施了质量风险管理，但其他阶段尚未100%覆盖。3）大部分企业的质量风险管理以自行开展为主，部分企业会将个别质量项目的风险管理委托专门机构进行。

2.2 风险评估

2.2.1 风险管理的启动

问题1：关注企业更倾向在哪种情况下启动风

险管理流程（多选）

13家企业选择出现明确风险信号时启动风险管理流程，16家企业选择在基于相关假设识别出潜在风险时即启动风险管理，另有16家企业同时选择上述两个选项，显示一半以上企业能主动识别风险的稍占多数。

较多企业将设备、设施变更控制，偏差管

理，原有品种原辅料、生产工艺、给药途径等变更，药品生产质量管理规范要求变化，新增商业化生产品种等五种类型作为明确的风险信号启动风险管理流程。也有部分企业表示会在发生药物警戒事件、增加受托品种、引入非商业化生产品种等情况下启动风险管理流程（图3）。

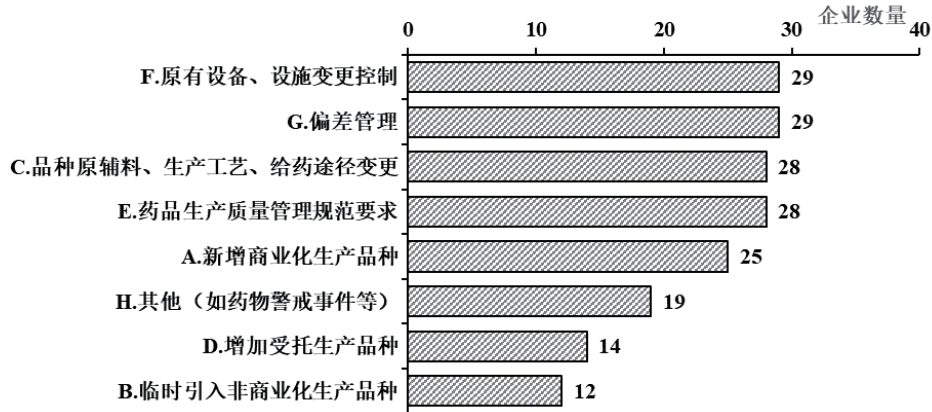


图3 启动风险管理的信号

问题2和3：调研企业在风险启动过程中，决策者能否充分掌握风险事件的背景信息及有关数据、能否确定参与风险管理的团队人员和资源配置（单选）

参与调研的企业均给出肯定答案，如上文所述，风险管理决策者由企业质量管理层以上级别人员担任，有利于调动和掌握必要资源及人员配置。

问题4：风险管理项目启动时，是否制定了明确的时间表和预期结果（单选）

41家企业（91%）在风险管理项目启动时会制定有明确的风险管理时间表和风险决策预期结果。

本部分调研结果显示，我国疫苗企业能明确各类风险信号，及时启动风险管理项目，大部分企业有明确的时间表和预期目标。在风险管理的过程中，多数企业认为决策者能获得必要的资源和充分的信息。

2.2.2 风险的识别

问题1：关注企业会从哪几个方面识别潜在风险（单选）

所有调研对象均会从人员、生产工艺、设施与设备、物料、质量控制和环境方面对风险进行识别，另外有企业补充，会从产品发运冷链管理、法律法规（含监管机构检查缺陷、检验机构检验结果）、生物安全、受试者安全、财务风险和疫苗疑似预防接种异常反应信息等方面进行风险辨识。

问题2：在识别危险因素时，历史数据、法律法规要求、行业经验和做法、风险涉众等哪些信息最为重要（多选）

调研对象中，45家企业（100%）选择历史数据、44家企业（98%）选择法律法规要求、38家企业（84%）选择风险涉众，理论分析和行业经验做法分别有34和32家企业选择。另外，有8家企业将文献资料、监管部门的检查情况和案例作为识别危险因素的重要信息（图4）。

由此可见，企业在启动风险管理项目时大多数能从人、机、料、法、环、测方面实施风险识别，且对历史数据和法律法规信息最为看重。

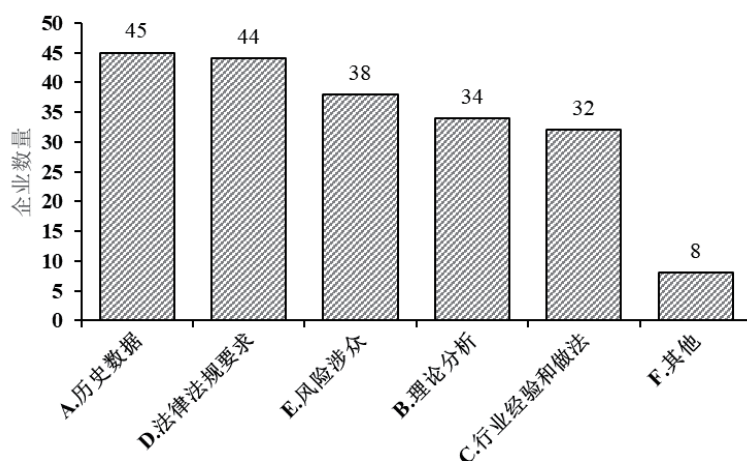


图4 识别危险因素的重要信息

2.2.3 风险分析和评价

问题1: 风险评估的人员组成 (单选)

经调研, 45家企业风险评估团队的组成均包括生产管理和质量管理负责人、风险相关部门主管以上级别人员, 其中37家企业表示会根据具体风险邀请相关方面专业人士或外聘专家参与。

问题2: 风险评估涉及的产品/样品 (多选)

所有参与调研的企业均对商业化产品进行风险评估, 35家企业 (78%) 会对临床试验样品进行风险评估, 27家企业 (60%) 会对中试放大样品进行风险评估。另有18家企业 (40%) 会对小试试制样品进行风险评估 (图5)。

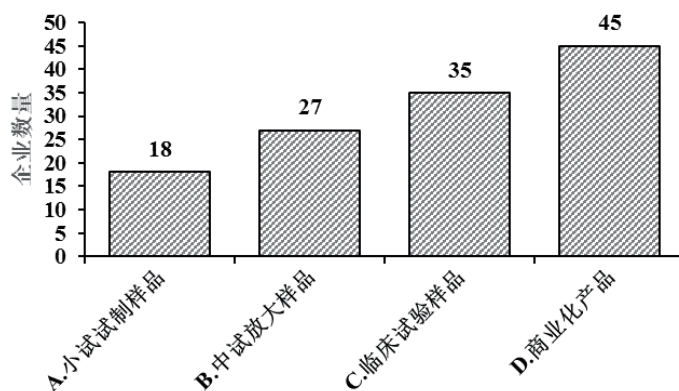


图5 风险评估涉及的产品/样品

问题3: 关注企业采用的风险分析工具有哪些 (多选)

选择使用基本的风险管理方法 (如流程图、核查表、过程图、因果分析图等)、故障模式效应分析 (Failure Mode Effects Analysis, FMEA) 的各有44家企业, 使用支持性统计学工具 (如控制图、试验设计等) 的有39家企业, 使用危害分析关键控制点 (Hazard Analysis and Critical Control Points, HACCP) 的有32家企业、使用故障模式影响和危害分析 (Failure Mode, Effects and Criticality

Analysis, FMECA) 的有31家企业、使用故障树分析 (Fault Tree Analysis, FTA) 的有29家企业。另有企业补充, 会采用初步危害分析 (Preliminary Hazard Analysis, PHA)、危害可操作性分析 (Hazard Operability Analysis, HAZOP) 等其他 ICH Q9推荐工具, 也有企业采用《ISPE制药工程指南-调试和确认 (C&Q)》中的系统风险评估过程或其他基于对现象趋势和信息总结的经验方法 (图6)。

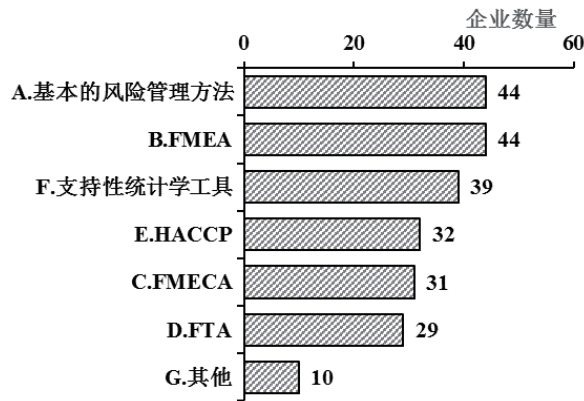


图6 风险分析工具的选择

问题4和5：是否制定选择风险分析工具的依据或原则及具体的选用方法（单选）

31家企业（69%）表示制定了选择风险分析工具的依据或原则。主要有以下方式：1）依据风险项目或风险评估对象所涉及领域，如涉及设计与开发阶段的，选择PHA；涉及物料和产品放行的，选用的工具有FMECA、HACCP、控制图、趋势图等；涉及验证项目的，选用的工具为FMECA、FMEA、HACCP、工艺流程图等；涉及偏差事件的，选用的工具为FMECA、HAZOP、FTA等。

2）根据不同工具特点，如FMEA可用于风险优先排序，并监督风险控制活动的有效性；可用于设备和设施，也可以用于分析一种生产操作对产品和工艺的影响。FMECA可用于与生产过程相关的故障模式及严重性的分析与评估。HACCP是一个系统性的、前瞻性的以及预防性的工具，用于保证产品质量、可靠性和安全性。可以用于确定和管理有关物理、化学和生物危害（包括微生物的污染）方面的风险识别等。

问题6：风险评估结果的输出方式（多选）

41家企业选择运用数值表示的定量方法（如严重性×发生率×可检测性，计算风险数值）、38

家企业选择定性方法（如使用高、中、低进行风险描述），另有8家企业选择其他方式（如采用文字描述）对风险评估结果进行描述。

本部分调研结果显示，企业在进行风险分析和评价时，均有质量、生产和风险涉及部门的主管级别以上人员参加，多数企业对风险分析工具的选用规定了选用原则，使用较多的分析方法和工具：基本风险管理方法、FMEA、支持性统计学工具（如控制图、试验设计等）、HACCP。企业根据所采用的分析工具，将风险评价结果进行定量或定性指标输出，基本参考了ICH Q9推荐的风险评估方法和工具^[1]，结合实际从相关性及适用性角度进行工具选择，使风险评估结果具备客观性。

2.3 风险控制

问题1：在风险控制过程中企业对资源投入的意愿（多选题）

18家企业愿意投入更多资源降低（或消除）风险，14家企业愿意寻找效益、风险和资源的平衡，4家企业选择尽量节约资源，将风险降低到可接受程度即可；还有9家企业同时选择了前两个选项（图7）。

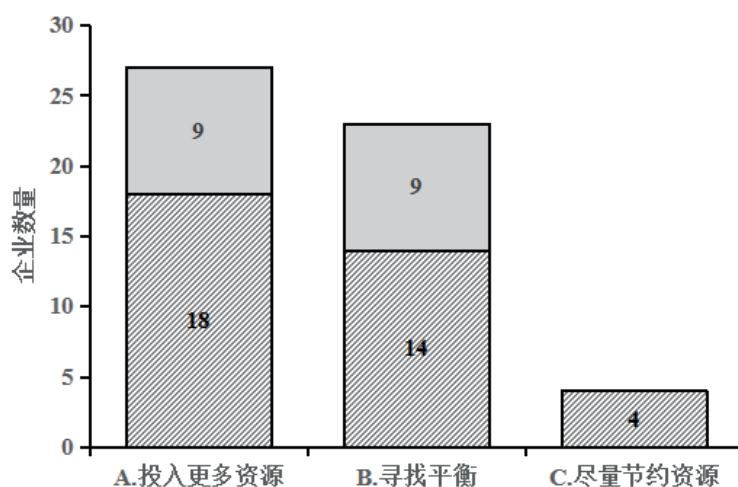


图7 风险控制的意愿

问题2: 关注企业会从哪方面对风险进行控制 (多选题)

43家企业(96%)选择减少伤害发生的频率, 39家企业(87%)选择改善危险因素和质量风险的可检测性, 27家企业(60%)选择减缓伤害的严重性。

问题3: 风险控制措施由谁负责提出 (多选题)

43家企业(95%)选择由风险因素直接责任部门提出, 29家企业(64%)选择质量管理部门提出。

问题4: 用什么方式对已采取的风险控制措施实施情况进行跟踪 (多选题)

37家企业(82%)通过具体引起风险控制措施的事件(如偏差、变更、OOS); 34家企业(75%)通过纠正和预防措施; 25家企业(56%)通过变更控制流程; 24家企业(53%)随风险评估报告进行控制措施跟踪。

问题5: 关注在实施风险降低后, 是否重新进行风险评估 (单选题)

44家企业(98%)对采取措施后的改变重新进行风险评估。

风险和效益永远联系在一起, 是一个权衡利弊的过程^[4], 调研结果显示, 超过60%企业愿意投入更多资源进行风险的降低(或消除), 风险控制手段主要以减少伤害发生的频率、改善危险因素和

质量风险的可检测性两方面为主, 调研可见我国企业面对风险时较为谨慎。多数企业由责任相关部门提出风险控制流程, 并对偏差、变更、OOS进行控制和跟踪。在采取风险控制措施后, 多数企业会重新进行风险评估, 对可能引入的新风险进行识别。

2.4 风险沟通

问题1: 关注风险管理过程中, 除决策者外, 参与人员之间是否能有效分享有关风险和风险管理的信息 (单选题)

调研对象均表示风险管理参与人员之间能有效分享有关风险因素和风险管理的信息。

问题2: 关注哪些阶段需要实施风险沟通 (多选题)

44家企业(98%)认为在风险评估、风险控制、风险结果输出三个阶段需要实施风险沟通, 42家企业(93%)认为在风险评审阶段需要进行风险沟通。

问题3: 关注风险沟通的主要对象有哪些 (多选题)

排在风险沟通对象前两位的分别是药政监管部门[44家企业(98%)选择]和供应商[38家企业(84%)选择], 另外选择配送单位的有19家企业(42%)、选择行业组织/业界同行的有15家企业(33%)、选择接种单位的有10家企业(22%)、选择患者及接种者的有3家企业(7%), 详见图8。

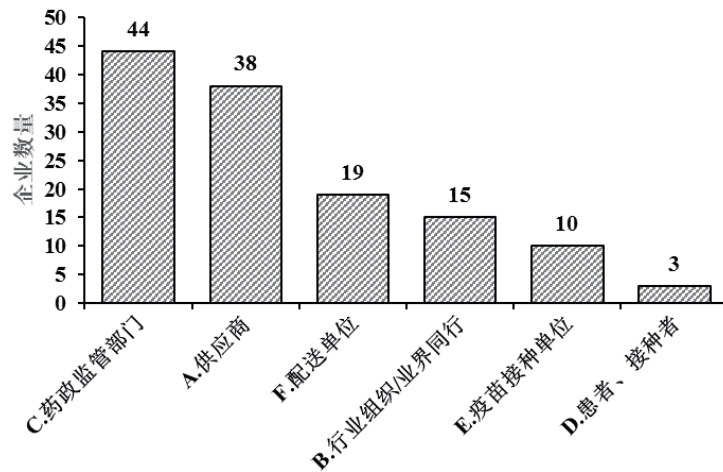


图8 风险沟通的对象

问题4: 关注风险确认的结果是否有固定形式保存, 经质量管理人员批准并对全体管理人员、操作人员进行培训和考核(单选题)

38家企业(84%)表示风险确认的结果有固定形式保存, 经质量管理人员批准并有对全体管理人员、操作人员进行培训和考核。

问题5: 列举已建立的风险沟通机制(开放式问题)

根据调研情况, 各企业已建立的风险沟通机制主要有以下几个类型: (1) 通过企业内部信息沟通: 偏差/变更/纠正预防措施/OOS/OOT等质量模块管理、定期质量评审会、对供应商/配送商的投诉与审计流程。(2) 外部信息沟通: 建立投诉管理、药物警戒体系, 以及对外专线电话等。(3) 信息上报机制: 通过年度报告, 将企业质量活动情况上报药品监管部门。

调研结果显示, 在风险评估、风险控制、风险结果输出时, 企业对需要进行风险沟通有一致的认识, 风险管理参与人员均能有效沟通风险信息, 大部分企业会对风险结果存档, 并与全体管理人员进行风险沟通, 对其进行培训或考核。调研结果也提示, 我国疫苗生产企业比较注重与监管部门进行风险沟通, 这既有利于生产企业配合药品监管部门开展相关调查, 又能切实履行企业主体责任。

2.5 风险评审

问题1: 关注企业是否建立风险评审机制(单选题)

42家企业(93%)表示已经建立了风险评审

机制。

问题2: 风险控制措施是否定期审核(多选题)

21家企业(47%)表示当风险控制措施首次建立或发生变更时进行审核, 未变更时不审核; 28家企业(62%)表示会对风险控制措施定期审核。

问题3和4: 关注是否根据不同的风险水平制定不同的评审频率, 并调研具体做法(单选题)

14家企业(31%)会根据不同的风险水平制定不同的评审频率, 根据风险等级的高低, 在风险控制措施实施后, 对风险进行周期性评审, 但31家企业(62%)未有相关要求。

根据不同风险水平制定不同的评审频率的做法归纳起来有以下几种: (1) 根据风险等级, 制定频次不同的风险评审周期。(2) 仅对高风险使用专门的管理评审表格和专项质量风险管理计划来进行管理评审。(3) 当引入或识别新的风险、现有的风险或风险控制机制的变更, 或获得了新的知识和经验时启动评审。(4) 有风险输出, 例如变更、纠正和预防措施、偏差、OOS等, 在上述管理体系模块中审核; 若未进行以上管理体系模块申报, 直接采取风险控制措施的, 直接依托风险评估报告进行定期审核, 确认风险控制措施的实施和完成情况。

问题5: 关注对已实施的风险决策进行再评审的原因(多选题)

43家企业(96%)选择生产工艺、设备设施等发生变更; 42家企业(93%)选择法律法规及技术要求发生变更; 34家企业(75%)选择当企业管理

层、客户对质量管理提出更高要求。另外有企业补充会因该事件发起的程序（如变更、纠正预防措施等），以及基于趋势分析或质量回顾的结果

进行风险控制措施评价时对风险决策进行重新审评（图9）。

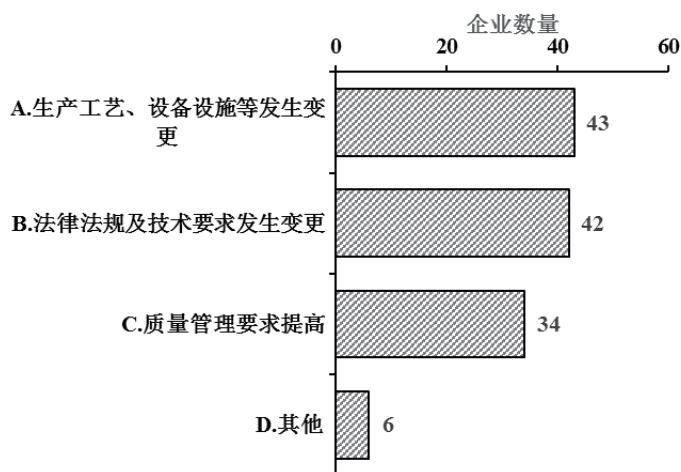


图9 引起风险评审的原因

本部分调研结果显示，接受调研企业基本建立了风险审评相关机制/制度，当生产工艺、设备设施、法律法规及技术要求等发生变更时会对已实施的风险决策进行评审，过半数企业表示会对风险控制措施进行定期的审核，但约2/3企业未根据不同的风险水平制定不同的审评频率。

2.6 风险管理在生产质量管理的实践情况

2.6.1 文件

问题1和2：关注是否有对质量体系文件定期评审的要求、质量体系文件内容是否有具体规定（单选题）

43家企业（96%）已经制定根据当前最新的管理需求进行定期评审的要求。45家企业（100%）有对质量体系文件的具体内容进行规定。

2.6.2 培训

问题1至3：关注企业是否有根据员工教育水平、经验和工作习惯，确定培训教育内容是否适当；培训有效性是否有周期性评估；是否建立了用以考察员工培训、经验、资格和实际能力与其工作职责相匹配的相关机制（单选题）

41家企业（91%）有根据员工教育水平、经验和工作习惯，评估初始的和正在进行的培训教育是否合适。43家企业（96%）有对培训内容周期性评估。42家企业（93%）制定了相关机制对员工的工作能力进行考察。

2.6.3 质量缺陷

问题1：对哪种情况制定了风险识别、评价和沟通机制（多选题）

41家企业（90%）表示，对选项中的质量缺陷、投诉、趋势、偏差、OOS结果均建立了风险识别、评价和沟通机制。

问题2：关注经风险沟通以及适当的措施后，如果发现显著的产品缺陷，是否能有效联合药品监管机构采取措施（如召回）（单选题）

44家企业（98%）认为能有效联合药品监管机构采取措施。

2.6.4 审计/检查

问题1：关注企业自检时考虑的因素（多选题）

调研结果显示，法规符合性、公司/工厂目前的合规状态和历史、工艺的复杂性、重大变更，均为企业在自检时考虑最多的因素，选择比例超过95%；另外有超过90%企业选择现场的复杂性、质量缺陷数量及显著性、过往审计结果等选项。

2.6.5 定期审评

问题1和2：关注企业是否对产品开展定期评审工作，并对产品监测数据进行解释（单选题）

44家企业（98%）表示已开展产品的定期评审并且对产品监测数据进行解释。

2.6.6 变更

问题1至3：关注企业有否基于药品开发和生

产过程中的知识与信息进行变更管理；当厂房、设备、物料、制造工艺或执行的技术转移等出现变更时，是否有对产品质量的影响进行评价；是否在变更之前确定需要采取的措施[如增加检测、（再）确认/验证、与管理机构沟通等]（单选题）

参与调研的企业对问题均给了肯定回答。

2.6.7 持续改进

问题1：调研企业关于质量持续改进所进行的活动和措施有哪些（开放性问题）

44家企业（98%）对此问题进行了回答，归纳如下：1）公司上层将持续改进作为质量目标及策略，并向下传达，围绕质量目标和质量提升计划持续改进。2）定期自检、集团内审计、历次监管部门检查进行持续改进。3）对偏差、变更、OOS等质量体系模块事件，进行全面风险管理，制定相对应的纠正和预防措施。4）生产工艺风险分析、关键质量属性及关键工艺参数评估、持续工艺确认、产品质量回顾。5）AEFI信息收集，排查质量风险，实现持续改进等方式。

调研结果显示，企业将质量风险管理运用在药品生产质量管理过程，体现在以下方面：1）文件系统进行定期评审，明确质量文件具体内容，避免差错。2）培训方面，能根据实际情况对培训进行评价，建立再评审周期和评价工作人员能力的工作制度。3）质量缺陷、投诉、趋势、偏差、OOS结果均建立了风险识别、评价和沟通机制，当出现产品质量缺陷时，能与管理机构有效联合采取措施。4）在开展自检活动时，能充分考虑各种风险因素，并持续开展产品的定期审评工作。5）变更方面，基于药品开发和生产过程中的知识与信息进行变更管理，对变更带来的质量影响进行风险评价和控制。6）有明确的质量体系持续改进措施。

2.7 其他问题

问题1：除ICH Q9外，还参考了哪些法规或指南指导风险管理（开放性问题）

41家企业（91%）回答汇总：国际组织或协会参考的法规和指导原则有《WHO TRS 981 Annex2 质量风险管理指南》《PDA TR54药品与生物制品制造过程的质量风险管理实施》《PDA TR60风险评估与参数关键性建设》《PDA TR44无菌过程的质量风险管理》《ISPE调试与确认》《PIC/S Annex20 质量风险管理》《EU GMP Annex20质量

风险管理》；国内参考的法规和标准主要有《药品生产质量管理规范》（2010年修订）、《药品GMP指南-质量管理体系》《GB/T24353-2009 风险管理原则与实施指南》。

问题2：药品质量风险管理中使用了哪些新技术或新工具？（开放性问题）

15家企业（33%）回答了此问题，汇总如下：

1）引入统计分析手段，如使用minitab和JMP等数据统计分析工具，进行辅助数理统计分析。2）通过线上系统（风险管理数据库）追踪、维护、关闭识别的风险。3）生产活动中应用在线环境、温度监测系统，确保过程数据的连续性，提高风险响应及时性，避免风险升级。4）在线摄像监控系统为偏差等调查提供实时数据，提高可信度。5）在实施风险管理时会采用QbD理念，如CQA、CPP、CMA、设计空间和控制策略等工具。

问题3：企业如何应对风险控制引入的新风险（开放性问题）

调研对象中，45家企业均对此问题进行了回答，归纳如下：1）充分的事前评估，即在进行风险控制措施制定过程中首先考虑避免引入新的风险，如果确实不可避免，需要综合评估新引入风险和原风险哪个风险影响更大，找到平衡点，再通过降低新风险发生的可能性和加强新风险的可检测性来控制新的风险。2）回顾评估，在制定风险控制措施后，会重新进行风险评估，以确定和评价可能的风险变化，及时对引入的风险进行识别和评估，启动新的风险控制手段。

问题4：质量风险管理实践中遇到的问题和难点（开放性问题）

调研对象中，41家企业（91%）提出60条问题和难点，主要可归纳为质量风险管理人员、风险管理工具、相关指导原则、风险管理具体应用等方面。详述如下：1）质量风险管理人员方面：首先的突出问题是参与风险管理的人员知识、经验、专业能力差异，导致对风险认识不同，从而对风险的识别、评估、沟通较难达到一致，或导致风险识别不全面，影响风险控制措施有效制定。其次是人员能力与法规要求之间的落差、风险管理人员专职或兼职与人力资源利用率之间的矛盾、相关人员参与风险评估积极性不够等。2）质量风险管理工具方面：一是对风险分析工具如何正确选择存在困惑，

较难根据风险事件的复杂程度,选择合适的分析工具。二是对风险分析工具运用不全面、深度不够,可能会出现分析不全面、不到位。三是容易受限于使用评估工具的局限性,部分风险可能只分析出风险控制的关键点,对风险影响较小的方面分析可能不够全面。四是风险管理工具在质量管理体系模块(如偏差、变更)中的应用较固化,对于如何提高使用工具的灵活性,以及不同工具结合使用方面存在困难。3) 指导原则方面:希望能出台更明确、更具体的药品质量风险管理相关指南。能有针对性、常见问题开展质量风险管理的案例供借鉴,以消除不同专业人员、不同企业对风险理解和风险控制执行的差异,帮助企业提高效率,更好地进行质量风险管理工作。4) 风险管理具体应用方面:部分企业对于如何全面识别质量风险、如何准确分析评估风险、如何采取合适的风险控制措施及回顾措施的有效性方面存在一定困难。也有企业关注到风险分析不全面造成新的风险,或风险分析本身存在的风险。风险收益平衡、投入与效益损失间的平衡较难把握。5) 其他问题:比如在研发阶段,项目可行性研究和项目风险评估如何能有效衔接,研发期间质量风险评估的程度较难把握,在项目立项、重大变更、应急预案等批准时,未将进行全面的质量风险评估作为前提条件,如何能前瞻式地识别生产及检验过程中的潜在风险等。

3 调研结论及建议

总体来看,本次调研显示ICH Q9在我国疫苗生产企业适用性较高。我国疫苗生产企业开展质量风险管理时能够运用ICH Q9的方法主动且有前瞻性地开展质量风险管理,实现了疫苗产品质量风险的评估、控制、沟通和审评等一系列要点的系统管理。但在个别环节执行上与ICH Q9存在偏差,如个别企业质量风险管理尚未100%覆盖疫苗全生命周期中的药品研发、技术转移和产品终止阶段;有较多企业忽略了根据不同风险水平制定相应的风险评审频率;在质量风险管理的实际应用上,部分企业对风险因素的研判程度、风险工具如何选择、在产品生命周期不同阶段如何更好实施风险管理等方面存在困惑,有进一步提高参与人员质量风险管理水平的需求。

通过调研分析提出以下两点建议:在指导文件方面,建议结合国内现有法规、行业和风险管理

领域专家意见、国际指南等,考虑制定或引进更多适合我国疫苗产业特点的质量风险管理标准或指导文件,用于指导疫苗全生命周期的质量风险管理。在培训方面,增加多种形式质量风险管理实例培训和研讨,加强企业间、企业与监管部门间的交流,有助于业界对质量风险管理的具体应用形成较为一致的认识。

致谢:本文来自国家药品监督管理局食品药品审核查验中心组织开展的“中国药品GMP及其附录与WHO疫苗相关技术标准对标研究”课题。感谢盖茨基金会对本课题的资金支持,感谢研究期间业界专家同仁给予的大力支持。

参考文献:

- [1] ICH Expert Working Group. Quality Risk Management Q9[EB/OL]. (2005-11-09) [2021-09-29]. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q9%20Guideline.pdf>.
- [2] 陈昕朦. 从ICH Q9透视质量风险管理[N]. 医药经济报, 2018-08-27, 第F03版.
- [3] EMA. ICH Guideline Q9 on Quality Risk Management [EB/OL]. (2006-01-19) [2021-09-29]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-3.pdf.
- [4] WHO. Technical Report Series No.981: Annex 2 WHO Guidelines on Quality Risk Management[S]. 2013: 61-92.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 卫生部令第79号 药品生产质量管理规范(2010年修订)[S]. 2011.
- [6] 赖婉枫, 解馨. “质量风险管理”在GMP管理过程中的应用[J]. 中国食品药品监管, 2010(6): 60-65.
- [7] 全国人民代表大会. 中华人民共和国药品管理法[S]. 2019.
- [8] 全国人民代表大会. 中华人民共和国疫苗管理法[S]. 2019.
- [9] 国家药品监督管理局. 关于推荐适用《Q8(R2): 药品研发》等4个国际人用药品注册技术协调会指导原则的公告[EB/OL]. (2020-01-21) [2021-09-29]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20200121171001817.html>.
- [10] 孙京林, 余伯阳. 药品上市许可持有人制度下的质量管理体系[J]. 中国药学杂志, 2020, 55(23): 1919-

- 1922.
- [11] 廖辉军, 徐卫国, 杜传龙, 等. 新修订《药品生产监督管理办法》中风险管理的研究与探讨[J]. 中国药事, 2021, 35 (6): 624-630.
- [12] ICH Expert Working Group. Pharmaceutical Quality System Q10[EB/OL]. (2008-06-04) [2021-09-29]. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q10%20Guideline.pdf>.
- [13] 王冠杰, 邵明立. 我国疫苗质量的风险管理体系研究初探[J]. 中国生物制品学杂志, 2020, 33 (11): 1326-1335.
- [14] 李幼平, 文进, 王莉. 药品风险管理: 概念、原则、研究方法与实践[J]. 中国循证医学杂志, 2007, 7 (12): 843-848.

(收稿日期 2021年11月26日 编辑 邹宇玲)