

基于产品生命周期的疫苗质量风险管理研究

郭莹, 罗静, 范宇, 陈晓燕* (成都生物制品研究所有限责任公司, 成都 610023)

摘要 目的: 明确产品生命周期各阶段质量风险管理重点工作及控制措施, 为产品全生命周期质量风险管理提供有力保障。方法: 以 GMP、PIC/s GMP 附件 20、ICH Q8、ICH Q9、ICH Q10、ICH Q12、WHO 质量风险管理指南为基础, 运用归纳总结及分析评估方法, 对疫苗产品生命周期各阶段的质量风险管理进行研究。结果: 通过质量风险管理研究, 明确了生命周期不同阶段影响疫苗质量的关键因素, 以满足科学和法规符合性为基础, 提出具体控制措施, 有效防控质量风险。结论: 质量风险管理伴随疫苗产品全生命周期, 任何一个阶段的质量风险管理工作都需重视并认真执行, 采取科学合规的控制措施, 可达到有效防控质量风险的目的。

关键词: 产品生命周期; 疫苗; 质量风险管理

中图分类号: R95; F273.2 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2019)12-1406-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2019.12.012

Research on Vaccine Quality Risk Management Based on Product Life Cycle

Guo Ying, Luo Jing, Fan Yu, Chen Xiaoyan* (Chengdu Institute of Biological Products Co.Ltd., Chengdu 610023, China)

Abstract Objective: To clarify key work and control measures for quality risk management at all stages of product life cycle so as to provide a strong guarantee for quality risk management in the whole product life cycle.

Methods: Based on GMP, appendix 20 of PIC/s GMP, ICH Q8, ICH Q9, ICH Q10, ICH Q12 and WHO guideline of quality risk management, the quality risk management at all stages of product life cycle of vaccine products was studied by the methods of induction and summarization, analysis and evaluation. **Results:** Through the study of quality risk management, the key factors affecting vaccine quality in different stages of the life cycle were clarified. Based on the scientific and regulatory compliance, specific control measures were taken to effectively prevent and control quality risks. **Conclusion:** Quality risk management is accompanied by the whole life cycle of vaccine products. Quality risk management at any stages should be paid attention to and implemented carefully. Scientific and compliant control measures should be applied to achieve effective prevention and control of quality risk

Keywords: product life cycle; vaccine; quality risk management

纵观人类历史进程, 疫苗的研发及生产为人类健康作出了重要的贡献。然而随着疫苗产业的快速发展, 市场竞争的日趋激烈, 舆情关注的空前高度, 如何提升疫苗的安全性和有效性, 如何严控质量风险, 是每个企业面临的巨大挑战。本文基于

GMP、PIC/s GMP 附件20、ICH Q8、ICH Q9、ICH Q10、ICH Q12、WHO质量风险管理指南、ISPE等要求, 对疫苗在各生命周期阶段中的质量风险管理进行研究。通过研究, 明确产品生命周期各阶段质量风险管理重点工作及控制措施, 为产品全生命周

期质量风险管理提供有力保障。

1 研究资料及方法

以质量风险管理法规及指南为基础,按照经典的产品开发及生产全生命周期进行研究,聚焦各个阶段对产品质量起关键作用的因素,梳理各阶段质量风险管理重点工作并提出风险控制措施。

1.1 产品开发及生产全生命周期阶段划分

按照经典划分方式,将产品的整个生命周期划分为制药开发、技术转移、商业生产以及产品退市四个阶段。

1.2 各阶段的高风险点及控制措施

1.2.1 制药开发阶段

药物开发的目的在于设计符合质量要求的产品及符合重复生产模式的制造工艺^[1]。在现有制药开发阶段,时常出现制药开发数据的完整性及可追溯性较弱,关键质量属性(CQA)、关键工艺参数(CPP)、物料属性未深入识别等问题。控制措施是加强制药开发阶段质量风险管理,深入开展工艺评估识别工作。

1.2.2 技术转移阶段

技术转移的目的是在药物开发部门与生产部门或在不同的生产岗位中进行知识转移,以实现药物的最终生产^[2-3]。该阶段包括科研转产工程项目建设、产品注册认证等工作。在该阶段,将实现产品由实验室小规模研究转化为大批量的产业化生产,其中涉及工艺放量变化、硬件条件(包括厂房、设施、设备等)变化等多种变量因素。其中,工艺设计、项目设计、项目变更控制、验证活动等,则成为了影响项目成败的高风险环节。将各高风险点工作及控制措施总结如下:1) 工艺设计的风险考量不足,以致项目建成后工艺缺陷较多或无法达到预期产量。控制措施是全面执行工艺设计风险评估。2) 项目设计的GMP合规性及合理性欠佳,项目认证受阻。控制措施是完善项目设计管理体系,加强设计审核工作。3) 项目变更频繁且管理紊乱,信息可追溯性差。控制措施是加强项目变更管理,提升信息可追溯性控制。4) 验证活动充分性不足,质量确认不完善。控制措施是以风险评估为基础,确定验证活动深度及广度,提升验证活动充分性,加强质量确认力度。

1.2.3 商业生产阶段

商业生产阶段是产品生命周期中最长的阶段,

也是大多数企业最为关注的的质量风险管理阶段。根据 ICH Q9、Q10及GMP要求,该阶段主要在质量管理体系框架下执行生产全过程质量风险管理。

商业生产阶段重点质量风险管理工作,包括但不限于原辅材料管理、再验证管理、计量管理、设施设备维护保养管理、偏差管理、变更管理、纠正及预防措施管理、趋势分析管理、环境监测管理、计算机系统管理、内审管理。在商业化生产阶段,随着内外部因素的变化,例如法规变化、科技进步、技术革新、供应商变化等,产品或工艺将会出现新的质量风险。

控制措施是不断完善质量风险管理体系,持续开展工艺及产品质量风险评估。

1.2.4 产品退市阶段

产品退市管理是通过数据指标监控、分析,判断产品进入衰退期以后,围绕产品进行革新以重新满足市场或产品直接退出市场评估决策的管理。产品退决策的实施,不仅关系到企业自身利益,也关系到企业与公众的长期关系,具有十分重要的战略意义^[4]。产品退市阶段也是产品生命周期质量防控的重要阶段,需做好有效的退市风险管理工作。引发产品退市的原因包括药品安全隐患及其他原因。退市阶段的高风险点工作包括药品不良反应报告及监测管理、药品召回、退市剩余产品处理、退市后市场投诉管理、未完成的不符合性、变更、纠正和预防措施(CAPA)管理、资料归档及销毁等。将各高风险点工作及控制措施总结如下:1) 加强药品上市后不良反应报告及监测管理工作,及时分析、评价药品安全性。2) 建立和完善药品召回制度,对可能具有安全隐患的药品进行调查、评估,召回存在安全隐患的药品。3) 执行完善的产品退市风险评估及风险降低管控措施。

2 结果

2.1 加强制药开发阶段质量风险管理,深入开展工艺评估识别工作

在开发阶段加强质量风险管理,对于产品工艺的理解及硬件系统条件的认识具有较大的促进作用,更有助于早期工艺开发。制药开发阶段包括实验室研究、临床前研究、临床申请以及临床研究四个过程。临床研究涵盖 I 期临床、II 期临床及 III 期临床三个阶段。

加强实验设计(Design of Experiment, DOE)

研究能为组份质量、设备参数及中间产物质量属性范围的建立提供理由和依据。产品及工艺设计应以减少产品质量对接种者的风险为基础,优先进行必要的开发试验以收集并提高对产品的理解及知识累积,建立稳定的控制策略以实现关键质量属性(CQA)的充分风险管理。根据ICH Q8,在药物开发和研究过程中所获得的信息和知识将为建立质量标准和生产控制提供科学的依据^[1]。

首先,应做到良好的文件管理工作。严格执行试验数据收集及记录,为确保数据完整性及可追溯性,应建立适用的文件管理体系,并严格按照管理体系执行。虽然,早期工艺设计不需要在cGMP条件下进行,但是,早期的工艺设计实验也应依照可靠的科学方法和原则进行。

其次,开展工艺评估识别工作。在实验设计时,需设计能重复实现关键质量属性(CQA)的工艺,需对工艺参数的操作范围进行研究。基于研究数据,以关键性参数为基础,可采用决策树等多种方法,对参数进行分类及评估,识别关键工艺参数(CPP)和物料属性,并建立一定的质量风险控制策略。

最后,通过上述工作,需建立质量目标产品档案(QTPP),明确关键质量属性(CQA)、关键工艺参数(CPP)以及关键物料属性。工艺设计阶段执行的质量风险防控工作为变量控制和检测奠定了基础,早期的风险评估有助于确定目标产品在工艺设计和优化阶段潜在的关键质量属性及其可接受范围。

2.2 执行工艺设计风险评估

工艺设计风险评估是产品技术转移阶段的关键质量风险管理环节。产品从实验室到产业化生产,涉及工艺设计放量变化、硬件条件变化等诸多变量。开发阶段的研究成果,即明确的CQA、CPP以及关键物料属性等信息是开展工艺设计风险评估的基础,也是工艺设计风险评估的核心目标。

工艺设计风险评估主要指工艺实现方式的风险评估。通过工艺风险评估主要达到两个目的,即发现工艺缺陷及优化工艺设计。工艺设计风险评估的主要内容包括:工艺设计考量的完整性,是否存在遗漏环节及灰色地带;工艺设计与实验室工艺的差异性,拟采取的工艺实现方式与期望的匹配风险;工艺设计的合规性、合理性;备选工艺实现方

式的比选;工艺设计优化及提升空间等。

执行工艺设计风险评估,找出工艺全过程风险点,明确各风险点风险等级,进行原因分析,拟定控制措施。对于工艺不完整或不确定的问题,及时查漏补缺。制定整改措施或策略。通过工艺设计风险评估,明确工艺需求,开展工艺优化,可完成准确的工艺需求文件。工艺需求文件将作为项目设计、项目设计审核以及建设备选方案必选的有力支撑文件。

2.3 加强设计审核工作

按照工程项目建设周期,项目设计主要分为四个阶段,概念设计、规划设计、初步设计及施工图设计。

2.3.1 概念设计

企业可根据项目的复杂程度、项目验收标准级别、工艺复杂情况以及工艺成熟度等因素,决定是否进行概念设计,决定概念设计与项目可行性研究报告的先后执行顺序,以及决定是否聘请专业公司参与概念设计。概念设计内容包括但不限于工艺流程图、厂房平面布局图、房间压差计划、气闸设计策略、气流流向图、更衣原则、在线灭菌(Steam-in-place, SIP)策略、设备清单。以设计文件中体现的信息,以相关法规、标准、指南为依据,可参照类似生产/工程经验,以设计文件中详细计算为基础,进行审核。审核重点包括工艺是否完善明确,工艺路径是否清晰;工艺实现模式是否可行,工艺实现方式是否可优化;审核概念设计与GMP、相关标准及法规的符合性

2.3.2 规划设计

规划设计内容包括但不限于建设工程设计方案总平面图、建设工程设计方案、建筑面效果图、规划方案设计文件。规划设计必须满足政府规划条件的要求。规划设计方案必须达到国家要求的设计内容,满足政府批准的规划意见条件。在规划设计阶段,重点审查规划设计是否满足政府规划条件,是否符合可研报告要求的建设内容、规模,以及是否符合公司的发展需求等。

2.3.3 初步设计

初步设计文件应满足编制施工图设计文件的需要。设计内容主要包括总体及各专业设计说明、有关专业的设计图纸、主要设备或材料表、工程概算书、有关专业计算书等。该阶段主要审核设计文

件的可行性及合规性。重点审核内容包括审核初步设计的设计深度、技术方案是否满足标准、法规要求。对设计方案的可行性进行审核, 确认设计方案是否满足工艺需求、切合实际、安全使用、技术先进、经济合理。

2.3.4 施工图设计

施工图设计是施工制作的依据。施工图设计一般包括合同所设计的所有专业设计图纸(含图纸目录、说明和必要的设备、材料表)以及图纸总封面、各专业计算书等。重点审核内容为审核设计深度是否满足标准、法规要求, 设计内容是否完善, 是否符合现场施工条件的要求, 是否安全可行。施工图设计审核较多由工程类专业工程师进行质量把控。

2.4 加强项目变更管理, 提升信息追溯性控制

对于任何项目而言, 变更是不可避免的, 同时也是可能引发质量风险的高危环节。项目变更管理需构建一个完善的项目变更管理体系, 至少应包括变更发起、变更评估、输出确认、变更审核以及变更效果追踪等多个环节。其中变更评估是控制变更是否进行的关键环节。变更评估包括变更对于质量、成本及进度的多方面影响。有效的变更管理系统应包括主动知识管理, 整合多个来源的信息, 以确认变更动因^[5]。参与变更评估的人员需来自项目各参与方及各专业专家, 包括但不限于业主、设计方、施工方、供应商、项目管理方。

此外, 加强项目变更管理, 提升信息追溯性控制, 是降低项目阶段质量风险的有效途径。对于硬件系统(特别是复杂系统, 如工艺模块)的采购及确认, 可采用可追溯矩阵(RTM)方式, 涵盖从采购对象的用户需求(URS)至设备设计、安装、运行、性能确认等多个环节的需求变更。在逐个环节层层把关, 有效的对质量风险进行控制。

2.5 以风险评估为基础, 提升验证活动充分性

验证管理是产品质量保障的重要组成部分。验证涵盖了从产品生产的硬件条件到产品工艺的各方面。以风险评估为基础, 确定验证活动深度及广度, 提升验证活动充分性, 加强质量确认力度, 有助于提升产品质量风险管理。

按照国际制药工程学会(ISPE)推荐方法, 需建立验证主计划(VMP), 明确验证范围、验证策略、验证构架等整体信息。以风险评估为基础,

执行系统影响性评估(SIA)、部件关键性评估(CA)、分析仪器分类风险评估、计算机化系统风险评估, 确定各系统的验证深度及广度。另外, 执行工艺验证风险评估, 明确工艺验证策略、工艺验证范围、工艺验证项目以及支项或整体工艺验证是验证活动的重要环节^[6]。经过工艺验证合格的稳定工艺方可用于产品商业化生产。

2.6 不断完善质量风险管理体系, 持续开展工艺及产品质量风险评估

商业化生产阶段的质量风险管理依托在质量管理体系框架下执行, 同时与变更管理体系、不符合性管理体系、纠正及预防措施管理体系、内审管理体系、验证管理体系、管理评审体系、质量回顾管理体系等联系紧密。其他各体系的运行状况, 既是质量风险管理体系的运行效果呈现, 也是问题反馈。质量风险管理是质量管理整体的一部分, 也是法规运行的一部分^[7]。持续进行工艺及产品质量风险评估, 提升质量风险管理。在商业化运营的过程中, 企业应主动地定期开展系统管理评估以及产品工艺质量风险分析, 持续进行工艺及产品质量确认, 通过持续的改善以建立稳定的控制策略和调整措施, 确保达到预期目的。

2.7 加强药品上市后不良反应报告及监测管理工作, 及时分析、评价药品安全性

为了及时、有效控制药品风险, 保障公众用药安全, 企业应当严格遵照《药品不良反应报告及监测管理办法》要求, 开展上市后药品不良反应报告及监测管理工作。企业需建立完善的药品不良反应报告和监测管理制度, 设立专门机构并配备专职人员承担不良反应报告及监测管理工作^[8]。

首先, 建立健全综合性药物警戒体系。用药安全是药品产业的基础, 以实现保护接种者利益为目标, 建立健全综合性药物警戒体系, 是药品生产企业对产品进行有效监控及管理的有效措施之一。药物警戒体系需确定企业义务, 制定系统运行原则, 明确药物警戒信息收集、报告及处理程序。在药物警戒体系中可运用多种科学有效的统计学方法, 及时发现问题, 对上市疫苗的风险收益平衡进行持续性评估。其次, 制定并落实不良反应及不良事件处理程序。企业应加强药品安全性、有效性、稳定性等基础研究, 切实做好ADR监测和不良事件的现场核实工作, 及时提供关联性评估报告, 最

大限度保护公众用药安全以及维护企业合法权益。最后,为了及时应对突发性重大不良事件,制定企业药品突发不良事件应急预案对于风险管控具有重大意义。在应急预案中需明确突发的、造成重大影响的药品不良反应及质量事故应急处理办法,内容包括但不限于主要危险源与风险分析、应急指挥机构及职责、预防与预警机制、应急响应机制、现场调查规定、事件调查及处理、媒体应对、应急保障等。此外,企业还应定期对应急机制进行培训及演练,以保证在应对突发性重大不良事件之时,可尽最大限度减少人身伤害及财产损失。

2.8 建立和完善药品召回制度,对可能具有安全隐患的药品进行调查、评估,召回存在安全隐患的药品

对于已上市销售的存在安全隐患的药品,药品生产企业应负责召回。药品生产企业应当建立和完善药品召回制度,收集药品安全的相关信息,对可能具有安全隐患的药品进行调查、评估,召回存在安全隐患的药品^[9]。根据《药品召回管理办法》要求,进行药品召回管理。在药品召回管理程序中,至少需明确召回药品的原因及类型,药品召回分级,召回药品的确认(包括主动召回、责令召回),召回实施程序,对已使用召回药品人员的应对措施等各项信息。在召回实施过程中,为保证控制事件质量风险及确保召回有序进行,需特别重视召回启动、召回计划的制定、召回信息的传递、药品运回管理、召回药品的处理等工作。一旦发生召回事件,药品生产企业还应按照召回级别,及时向监管部门进行报告。召回完成后,应严格开展召回效果评价,并向监管机构提交药品召回总结报告。同时,为了持续提升企业药品召回体系的合规性和有效性,企业应随时关注法规变化情况,以及通过定期对已建召回体系进行可执行性评估,根据评估结果修订程序。

2.9 执行完善的产品退市风险评估及风险降低管控措施

对于非药品安全隐患类产品退市,则可能由于企业内外部因素引发,如法规变化、行业竞争、科学技术革新、企业战略规划等。在产品退市阶段,也将面临未销售产品合规处理,未执行完成的不符合性情况调查、变更、预防及纠正措施的有效性评价需妥善完成,资料完善归档等多种问题。因此,

在退市阶段应做好各项风险评估工作,包括药品退市的调研与评估、退市调查评估报告、退市计划、退市预期效果、退市处理措施、退市工作报告等。同时,药品生产企业对退市药品的处理应当有详细的记录,并向当地食品药品监督管理局进行及时有效的沟通及报告,确保退市工作在当地监管部门的有效监管下合规开展。药品退市完成后,应当对退市效果进行评价,并在评价结束后向监管当局提交药品退市总结报告。企业应执行完善的产品退市风险评估及风险降低管控措施,保障产品在生命周期中最末一个阶段的质量风险管理工作。此外,在产品退市阶段也应做好产品相关经验及教训的总结工作,为后续产品的全生命周期管理提供可借鉴资料。

3 讨论

质量风险管理伴随着产品生命周期的各个阶段各个环节,质量风险管理工作环环相扣、层层传递。任何一个阶段、环节的质量风险管理工作都需重视并认真执行。同时,随着内外部因素变化,质量风险也处于动态变化的状态。因此,实施基于产品生命周期的质量风险管理,持续地聚焦各个阶段对产品质量起关键作用的因素,以满足科学和法规符合性为基础,采取控制措施,可达到有效防控质量风险的目的。

参考文献:

- [1] ICH. Pharmaceutical Development Q8[S]. 2004.
- [2] 国家食品药品监督管理局药品认证管理中心. 药品GMP指南—质量管理体系[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011.
- [3] ICH. Quality System Q10[S]. 2009.
- [4] 李季, 江明华. 构建正规化的产品退市管理体系的重要性及其实施要点[J]. 现代管理科学, 2010, (6): 4.
- [5] ICH. Technical And Regulatory Considerations For Pharmaceutical Product Lifecycle Management Q12[S]. 2017.
- [6] ISPE Good Practice Guide. Practical Implementation of the Lifecycle Approach to Process Validation[S]. 2019.
- [7] ICH. Quality Risk Management Q9[S]. 2005.
- [8] 国家食品药品监督管理局. 卫生部令第81号 药品不良反应报告和监测管理办法[S]. 2011.
- [9] 国家食品药品监督管理局. 局令第29号 药品召回管理办法[S]. 2007.

(收稿日期 2019年5月16日 编辑 邹宇玲)