

质量风险管理在质量管理体系中的

应用案例分享

2020.11.27

北京



一、 ICH Q9 基本原则及流程

二、 质量风险管理体系设计与模型

三、 质量风险管理（ QRM ）在质量管理体系中应用案例分享

什么是风险？

风险：是危害发生的**可能性**以及**严重程度**的组合

A combination of the probability of occurrence of harm and the severity of that harm

解读：强调两个维度

万分之一的风险能否接受？致伤的风险能否接受？



- 项目不能完成里程碑
- 财务风险
- 运营风险等



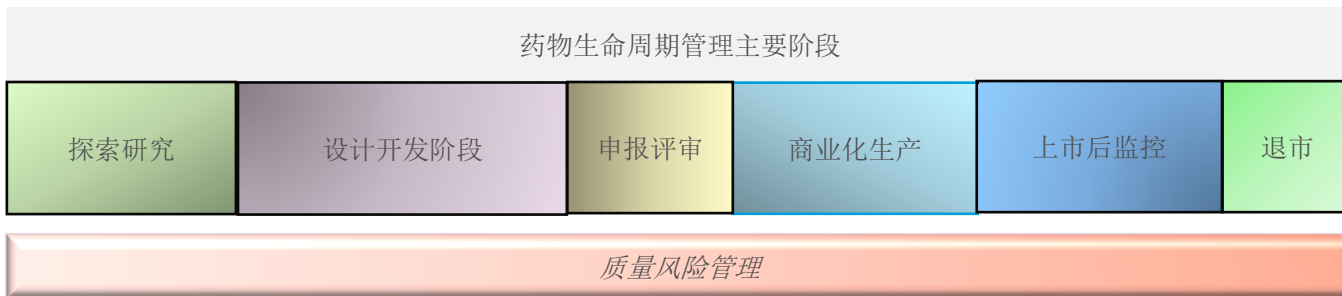
- 含量超标
- 包装标签
- 相容性
- 药物使用依从性等



什么是质量风险管理？

质量风险管理： 是一种贯穿产品生命周期的系统的过程，是为了药物质量风险的评价、控制、沟通以及回顾
A systematic process for the assessment, control, communication and review of risks of the quality of the drug (medicinal) product [across the product lifecycle].

➤ **风险管理是贯穿产品生命周期的不是一次性的工作，持续的（纵向）**



≠



➤ **涵盖产品各方面_原辅包、生产工艺、说明书、标签、废弃处理等（横向）**



Process FMEA
Failure Mode and Effects Analysis
过程FMEA
失效模式及后果分析



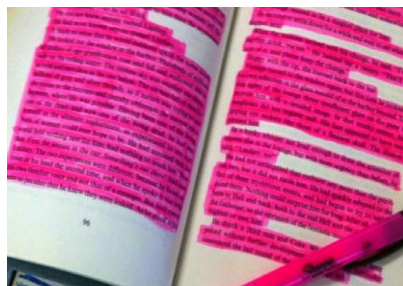
全面撒网
最大的风险是没有意识到风险存在

质量风险管理基本原则

基本原则： 质量风险的评估应基于科学知识以及基本上和对患者的保护相联系
风险管理过程程度、形式、记录应和风险水平相适宜

The evaluation of the risk to quality should be based on scientific knowledge and ultimately link to the protection of the patient; and the level of effort, formality and documentation of the quality risk management process should be commensurate with the level of risk.

➤ 根本上从患者安全出发，根据风险水平，充分且适宜



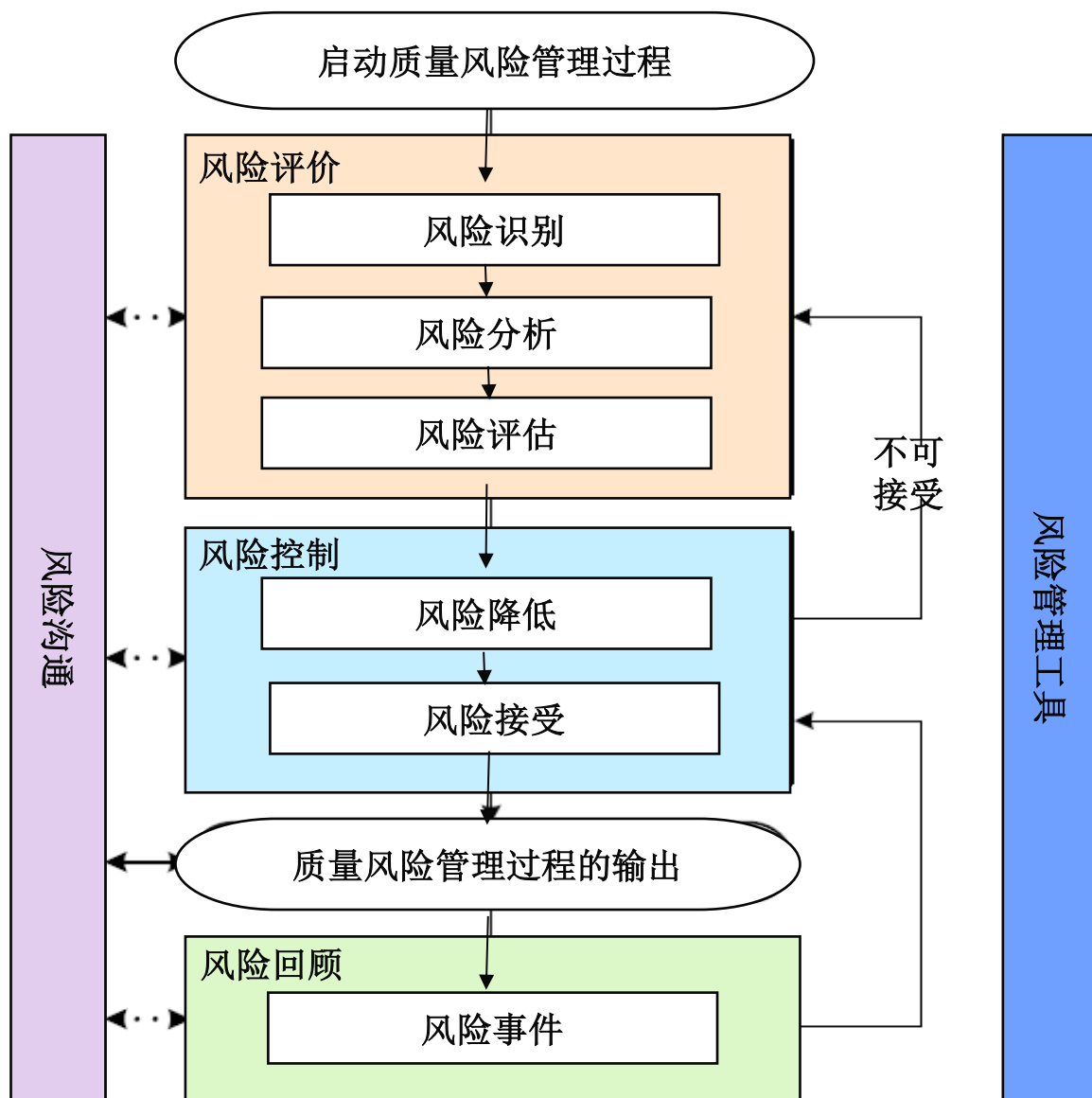
		严重程度		
		微小	中等	严重
发生概率	高	R1	R2, R10	R10
	中	R6	R7	R5
	低	R8	R9	R11

风险优先分析矩阵

举例：外观缺陷 vs 毒性

重点捉鱼：眉毛胡子一把抓 = 什么都没抓

风险管理流程



启动过程要点：

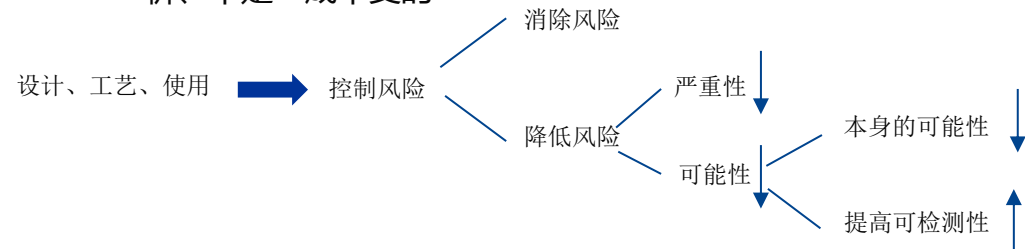
- 策划风险管理范围、明确产品预期用途、使用者、使用环境
- 初步识别潜在危险源、危害
- 明确主要活动、接受标准、任务分配、输出结果等

风险评价要点：

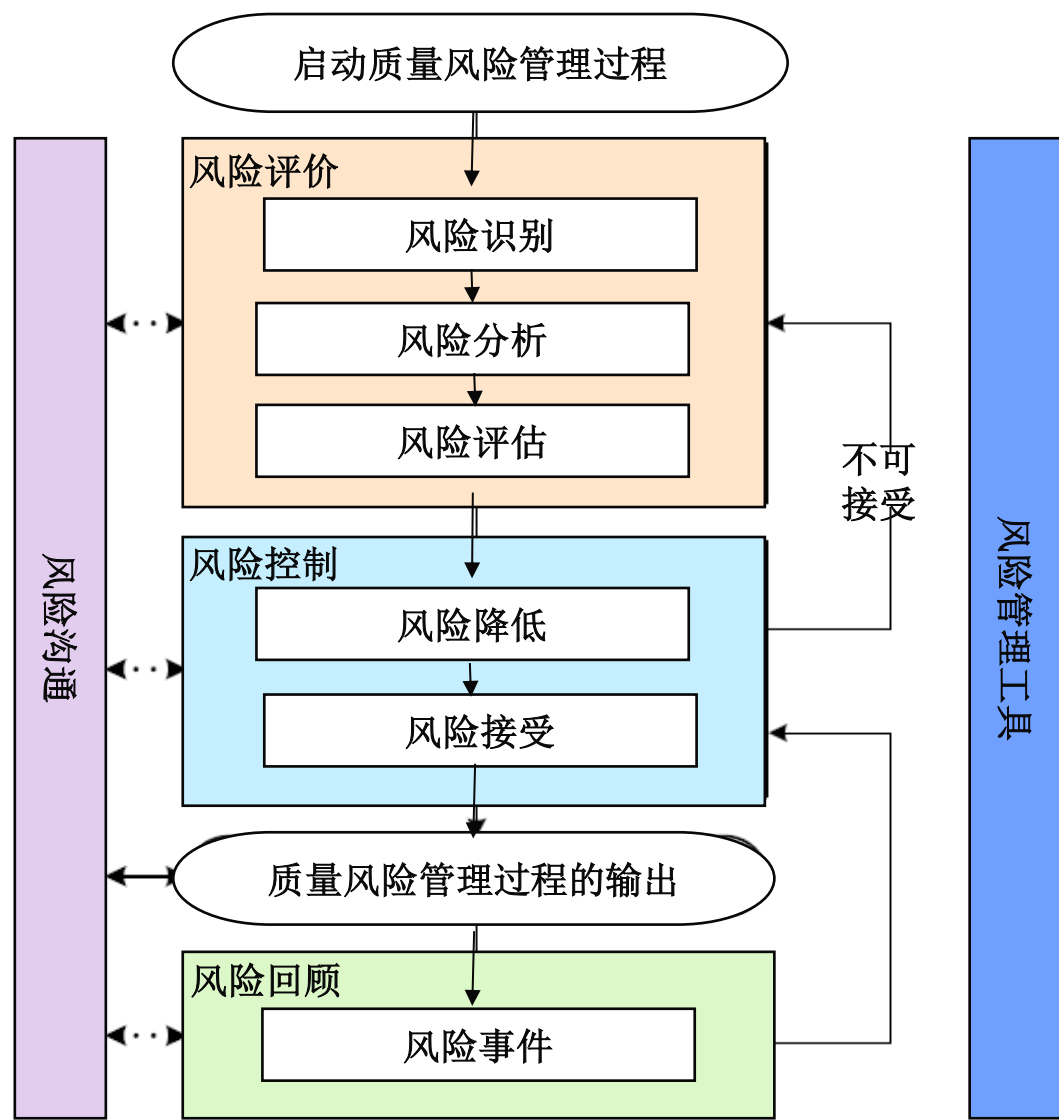
- 识别危险源、识别潜在风险原因
- 分析什么会出错，风险可能性、严重性、可检测性
- 评估优先排序、识别需要采取措施的
- 充分理解患者人群、使用环境、该产品如何被使用

风险控制要点：

- 从设计、工艺、使用等过程识别风险降低措施
- 质量源于设计
- 新增控制措施是否引起了新的风险
- 临床使用风险 vs 受益分析，结合实际，具体情况具体分析、不是一成不变的



风险管理流程



风险管理输出要点：

- 记录、可追溯、和风险计划一致性

风险回顾要点：

- 根据产品风险等级制定相应的回顾计划
- 内容不仅要包括输出结果，还应该包括关键过程
- 特殊事件要具体情形具体分析

风险沟通要点：

- 及时、准确、适时记录，和风险水平适宜

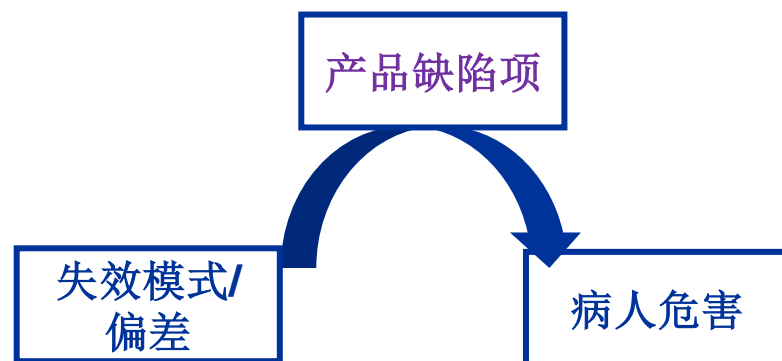
一、ICH Q9 基本原则及流程

二、质量风险管理体系设计与模型

三、质量风险管理（QRM）在质量管理体系中应用案例分享

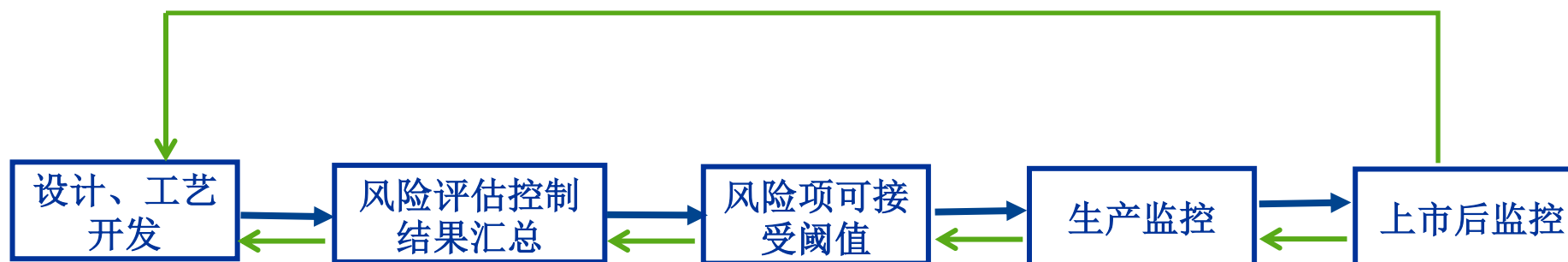
风险管理逻辑模型设计

- 风险管理体系设计---建立危害(harm)与产品质量(end effect on product)的关联



举例：
灭菌器某失效模式，
产品无菌不达标，
病人危害受微生物感染等

- 风险管理体系设计---数据流



备注：参考了ICH Q9以及医疗器械风险管理标准ISO14971

➤ 风险管理体系设计---文件设计架构

完备的体系将指南转化为可执行的、可标准化管理的流程

要求文件---做什么

- 举例：总要求，合规依据、体系架构、与其它QMS关联、过程及输出，角色分配等

流程文件 ---怎么做

- 举例：风险识别过程主要输入、输出、步骤、任务分配、可用工具等

模板---工具

- 举例：设计失效模式效应分析模板，可直接撰写

指南---详细攻略

- 举例：设计失效模式效应分析分五步，第一步又分几小步、怎么做

备注：参考了ICH Q9以及医疗器械风险管理标准ISO14971

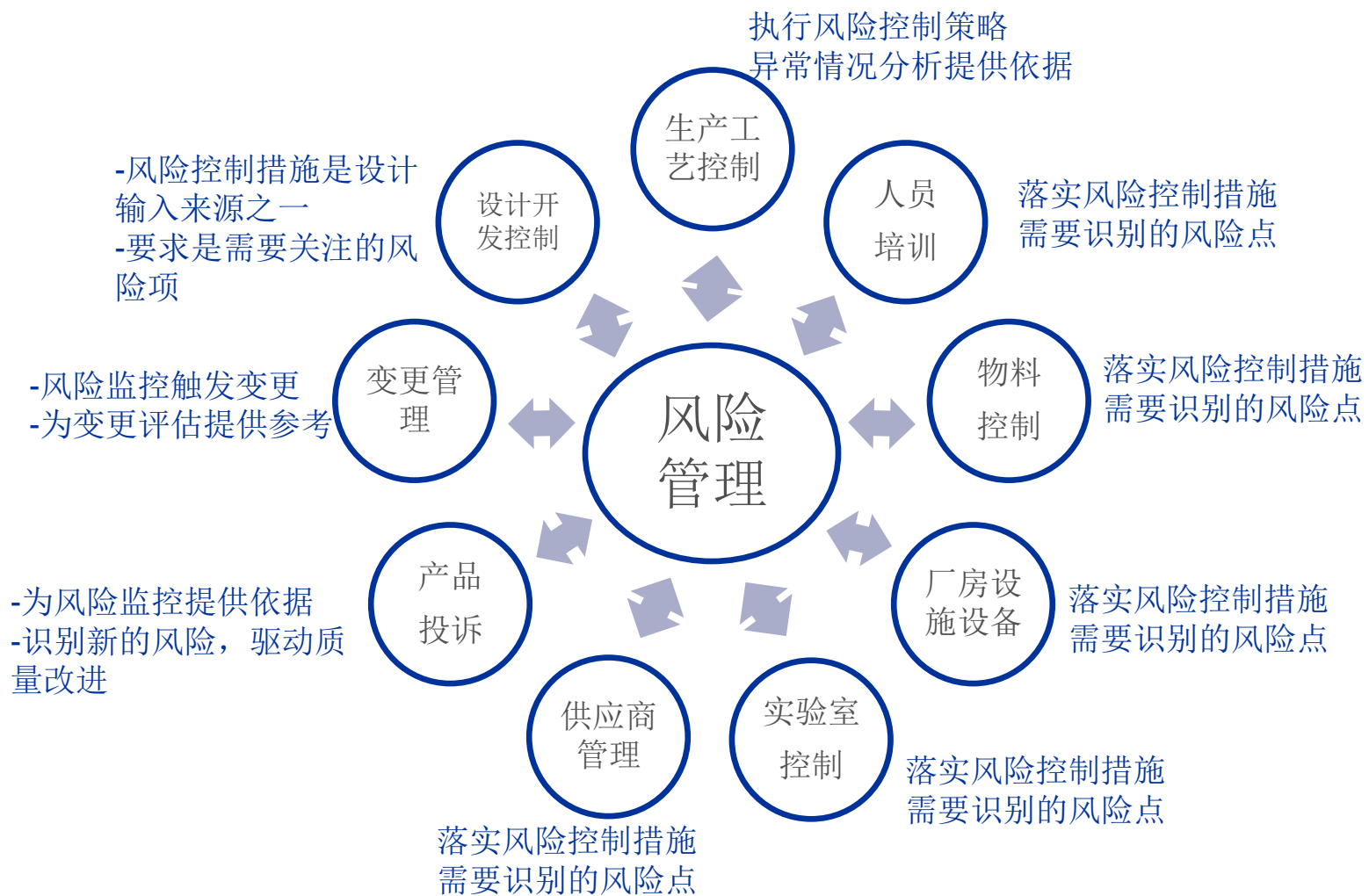


一、ICH Q9 基本原则及流程

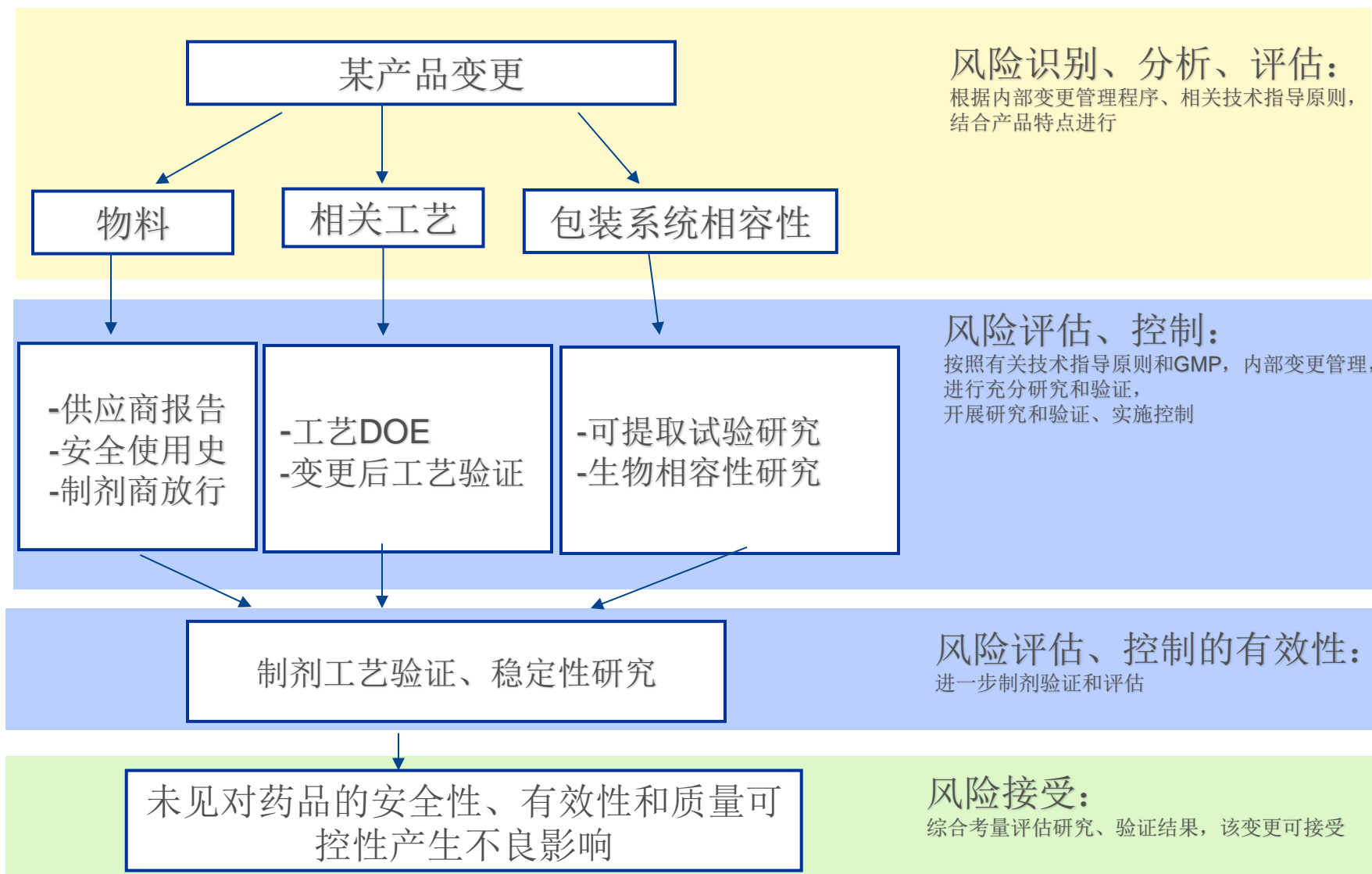
二、质量风险管理体系设计与模型

三、质量风险管理（ QRM ）在质量管理体系中应用案例分享

风险管理与质量体系各模块关联应用



应用案例分享---产品变更



备注: 以上仅为示例

参数放行的定义 --- 欧洲

The release of a batch of terminally sterilised product based on a review of **critical process control parameters** rather than requiring an end-product testing for sterility.

基于关键工艺控制参数对最终灭菌产品进行批放行，取代终产品的无菌测试。

风险管理是参数放行的基本要求，并且应聚焦于降低产品非无菌风险的各因素。如果考虑将参数放行应用于新产品或新工艺，则应在工艺开发过程中进行风险评估，包括评估现有产品的生产数据（如适用）。如果考虑应用于现有产品或现有工艺，则风险评估应包括对所有历史数据的评估。

Risk management is an essential requirement for parametric release and should focus on mitigating the factors which increase the risk of failure to achieve and maintain sterility in each unit of every batch. If a new product or process is being considered for parametric release, then a risk assessment should be conducted during process development including an evaluation of production data from existing products if applicable. If an existing product or process is being considered, the risk assessment should include an evaluation of any historical data generated.

应用案例分享---参数放行

参数放行的定义 --- 美国

*A sterility assurance release program where demonstrated control of the sterilization process enables a firm to use **defined critical process controls**, in lieu of the sterility test, to fulfill the intent of 21CFR211.165(a) and 211.167(a).*

是一种无菌保证放行系统，基于对经过验证的灭菌工艺的控制，用确定的关键工艺参数替代无菌检验，满足21CFR211.165(a) and 211.167(a)。

In the case of a parametric release program, a sterility assurance program demonstrates both consistent process control and process understanding. For example, a formal risk assessment program to identify, control, and communicate the risks of a terminal sterilization program would significantly increase process understanding and thus confidence in the sterility assurance program.

在参数放行程序下，一个无菌保证程序显示了过程控制和过程理解的一致性。例如，一个正式的风险评估程序用于识别、控制和传达终端灭菌程序的风险，将大大增加对过程的理解，因此增加对无菌保证程序的信心。

参数放行的前提条件 无菌保证体系建立在综合和成熟的质量体系之上

- 人员培训
- 产品设计控制
- 设备和设施的设计和验证
- 工艺开发和验证
- 生产控制
- 质量风险管理系统
- 变更控制系统

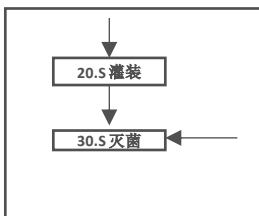
应用案例分享---参数放行

- 基于风险管理的工艺过程控制
- 实现工艺步骤、失效模式、控制措施、与质量指标、危害关联

- ❖ 有助于重点关注关键质量指标
- ❖ 有助于采取和风险相适宜的控制措施
- ❖ 为异常情况分析，提供依据

质量指标编号	指标种类	危害情形	危害情形描述	最严重危害等级	指标参考文献	指标描述
ER1	产品无菌	HSHA-XX.	xxx	xxx	质量标准xx	ER1: 无菌xx

要求列表：质量指标与临床危害



(过程)步骤号	步骤名称	步骤编号	相关质量指标		无菌	XX	XXX
			要求类型		ER1	ER2	ER3
			产品特性	工艺参数			
30.S	无菌	30.S.1	无菌	A, B	X		
		30.S.2	无菌	C, D			

工艺流程图：合理分解可追溯的、可控制的工艺步骤

关系图：工艺步骤与质量指标

风险识别、分析							风险控制					风险评估		风险控制有效性
(p) FMEA号	(过程)步骤号	过程步骤	功能	潜在失效模式	潜在原因	产品潜在缺陷	严重性	预防控制措施	可能性	检测控制措施	可检测性	优先值	风险水平	相关研究
30.S 无菌														
	30.S.1	灭菌	无菌性	溶液中含菌	原因1	缺陷X	5	人员A; 设备防错设计B	1	措施E	2	10	高	无菌验证报告xxx, 工艺验证研究xxxx
	30.S.2	灭菌	无菌性	溶液中含菌	原因Y	缺陷X	5	设备C; 标准化流程D	1	措施F	1	5	中	无菌验证报告xxx, 工艺验证研究xxxx

过程失效模式效应分析：
工艺步骤失效模式、产品缺陷项、风险控制策略、有效性

(过程)步骤编号	步骤名称	生产线区域	产品质量工艺相关			控制方法				测试方	测试方法	行动计划
			文件参考号	质量指标	相关工艺	工艺标准/允许偏差	设备编号	取样计划				
30.S.1	xx	xx	PL-XX-A	ER1: 无菌	XX 及文件	XX 及文件	xxx	xx	xxx	QC	xx 及文件	xx 及文件
30.S.2	xx	xx	PL-YY-A	ER1: 无菌	XX 及文件	XX 及文件	xxx	xx	xx	自动控制	xx 及文件	xx 及文件

控制计划：
工艺步骤、质量指标、详细控制措施、异常响应行动

备注：以上表格仅是示例格式

应用案例分享---参数放行

➤ 风险管理工具在工艺过程控制中的应用：过程失效模式效应分析

- ❖ 根据工艺流程图，找出每个工艺步骤的失效模式
- ❖ 半定量模型定义各风险严重性、可能性、可检测性
- ❖ 风险优先值RPN (Risk Priority Number) = 严重性 x 发生可能性 x 可检测性
- ❖ 根据RPN值，对风险优先排序，RPN值越高，风险越高

风险识别、分析							风险控制					风险评估		风险控制有效性
(p) FMEA号	(过程)步骤号	过程步骤	功能	潜在失效模式	潜在原因	潜在对产品的影响	严重性	预防控制措施	可能性	检测控制措施	可检测性	优先值	风险水平	相关研究
30.S 无菌														
	30.s.1	灭菌	无菌性	溶液中含菌	原因1	缺陷X	5	人员A; 设备防错设计B	1	措施E	2	10	高	无菌验证报告xxx, 工艺验证研究 xxxx
	30.s.2	灭菌	无菌性	溶液中含菌	原因Y	缺陷X	5	设备C; 标准化流程D	1	措施F	1	5	中	无菌验证报告xxx, 工艺验证研究 xxxx

备注：以上表格仅是示例格式

有助追溯灭菌验证完成
以及灭菌工艺持续保持有效的验证状态

一、 ICH Q9 基本原则及流程

- ✓ 风险=发生可能性+严重性
- ✓ 全面撒网，重点捉鱼
- ✓ 风险管理流程

二、 质量风险管理体系设计及模型

- ✓ 失效模式与危害的关联=产品缺陷项
- ✓ **QRM**贯穿产品生命周期各阶段
- ✓ **QRM**文件体系

三、 QRM在质量管理体系中应用

- ✓ 与质量体系各模块关联
- ✓ 应用案例：变更、参数放行

问题1：如何运用风险管理工具做好风险管理，案例分享

问题2：哪些质量风险可通过风险评估决定？

问题3：如何更能符合实际情况去进行风险评价？

谢 谢