



风 险 评 估

GMP条件下药用辅料企业的风险评估考量

王粟明

IPEC中国 主席

亚什兰中国

2019. 10. 10

南昌



目 录

1 辅料企业风险评估和风险管理的必要性

2 风险评估的基本原则和执行程序

3 关联审评审批下辅料使用者和生产者风险管理的应对

4 风险评估和风险管理的策略要点总结



1

辅料企业

风险评估和风险管理的重要性

- 患者用药安全的必然保障
 - 法规监管的发展趋势
 - 质量管理体系的基本要求





➤ 患者用药安全的必然保障

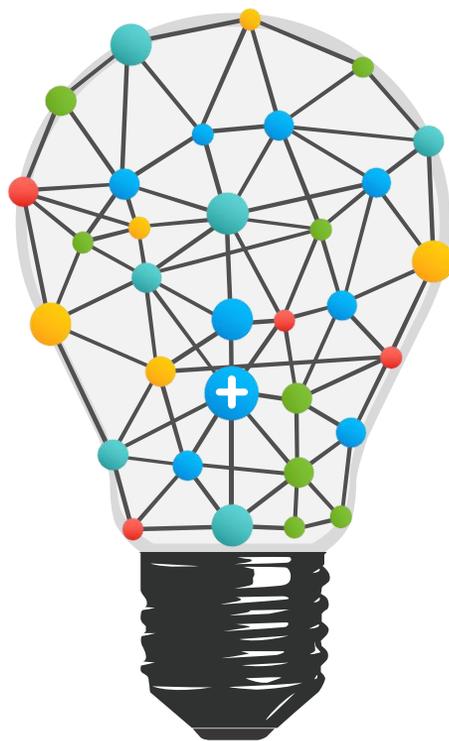
药品管理法立法宗旨：

- 加强药品监督管理、保证药品质量、保障人体用药安全、维护人民身体健康和用药的合法权益。

强化质量风险管理



药品安全责任主体责任



加强质量全程控制



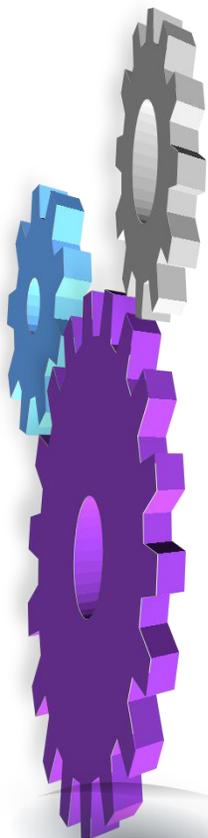
责任闭环管理



➤ 法规监管的发展趋势

欧盟反伪造药品指令 ([2011/62/EU](#))

- 第46条款 (f) : 药品上市许可持有人 (MAHs) 应确认其使用的药用辅料是遵循适当的良好生产规范 (GMP) 生产。
- <确定 (人用) 药用辅料良好生产规范适用水平的正式风险评估指南 > ([OJ 2015/C 95/02](#)) 2015.3.19
- 目的: 对每一种药用辅料的生产和供应环节需要进行风险评估和实施适当GMP标准, 从而确保病人的安全。自2016年3月21日起, MAH必须符合新指南要求。



中国药品上市许可持有人MAH

- 国务院办公厅关于印发药品上市许可持有人制度试点方案的通知 国办发〔2016〕41号
- CFDA公布《中华人民共和国药品管理法修正案 (草案征求意见稿) 》2017.10.23
“...药品上市许可持有人对药品安全、有效和质量可控承担法律责任。”

中共中央办公厅、国务院办公厅印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》 (厅字〔2017〕42号)

(十二) 实行药品与药用原辅料和包装材料关联审批。原料药、药用辅料和包装材料在审批药品注册申请时一并审评审批... ..药品上市许可持有人对生产制剂所选用的原料药、药用辅料和包装材料的质量负责。



➤ 药品质量体系下的辅料GMP原则

- EU VoL 4 GMP Med Prod 欧盟药品管理规则指南”第4卷
- ICH Q7 GMP API 原料药良好生产规范指南
- USP 1078 散装药用辅料良好生产规范 第1078章节
- ISO 9001 质量管理体系 2015



- IPEC-PQG-GMP 良好生产规范指南
- IPEC GDP 药用辅料良好分销管理规范指南
- NSF IPEC ANSI 363 药用辅料药品生产质量管理规范
- EXCiPACT 标准

1. 建立和实施有效的药品质量管理体系
2. 足够胜任和资格的工作人员
3. 明确生产和质量活动相关管理和监督人员的职责
4. 对所有参与生产和质量活动的培训
5. 关于健康、卫生、着装的培训方案
6. 预期运营厂房和设备的规定和维护
7. 覆盖生产和质量经营中的所有程序和规格的文档系统
8. 编码系统，确保起始材料、中间体和辅料的充分可追溯性

9. 供应商资质审核程序
10. 辅料的质量控制系统，需要专人负责从产品生产到出厂
11. 来料及辅料记录的留存和辅料样品的留存应按照（欧盟药品法规第四卷第二部分的规定）执行
12. 建立系统，确保任何活动都应遵守书面合同执行
13. 有效维护投诉审查和辅料召回系统
14. 变更管理系统、偏差管理体系系统
15. 自我检查程序
16. 环境控制和储存条件



2

风险评估的基本原则和执行程序

- 基本原则
- 执行程序





风险评估的基本原则



- 药用辅料：是除API外，其安全性已经过了合适的评估，并有目的地加入给药系统中的物质。
- 来源：动物、植物、矿物质、生物科技、化学等
- 目标市场：食品、化妆品原料、涂料、建筑材料、化工工业.....



- ❖ 危害概率
 - ❖ 暴露评定
- 危害：固有属性
潜在伤害



适当的GMP

- IPEC-PQG-GMP 2017
- NSF/IPEC/ANSI 363

$$\text{Risk (危险性)} = \text{Hazard (危害性)} \times \text{Exposure}$$



风险评估的执行程序

风险管理程序
文件编制归档

❖ 风险沟通

输出/结果

- 在变更管理下风险降低活动
- 外部利益

❖ 风险审核

可接受风险& 审核活动

- 执行标准
- 结论有效性
- 评估频次

❖ 风险评估

1. 风险确认/危害识别;
 2. 风险分析
 3. 风险评估
- 严重性=危害的后果?
 - 可能性=问题发生的概率?
 - 可检测性=潜在危害的存在?

❖ 风险控制

- 风险降低:
降低风险&新的风险
- 可接受风险:
风险降低到可接受的水平
成本/效益分析的调整



执行程序的准备条件





风险评估的实施要点

01 识别和评价

1. 潜在风险
2. 评价等级
3. 结果影响-质量和性能
4. 基准条件-GMP与风险对应
5. 风险原则-控制或缓解

02 预测和判定

1. GMP要求差异分析
2. 质量要求对照
3. 区分风险水平

03 缓解和降低

1. 风险缓解策略
风险可接受：减少辅助措施，
避免供应链终止行为带来的风险
2. 风险降低策略
减少/控制潜在失败，指明具体行为
3. 评估剩余风险

实施要点

04 审查和检测

1. 定期监测
2. 重新审查更新更显等级
3. 监测风险控制和活动有效性

3

关联审评审批下 辅料使用者和生产者风险管理的应对



- 赋予的法律责任
- 风险管理的应对





▶ 关联审评审批下辅料使用者和生产者的法律责任



关联审评审批

药用原辅料和包装材料与药品注册申请一并审评审批，**药品生产企业对所选择的药用原辅料和包装材料的质量负责。药用辅料企业应在满足相应生产质量管理要求的条件下组织生产，应配合药品生产企业开展供应商审计。**

MAH 法律责任

上市许可持有人法律责任之一需对药品临床前研究、临床试验、加工制造、原辅料质量...等承担全部法律责任。包括确保原辅料及包装材料质量可靠。

延伸监管

所在地的药品监督管理部门应将行政区域内药包材、药用辅料生产企业纳入日常监管范围。国家药品监督管理部门根据需要对进口药包材、药用辅料生产企业进行监督检查。



➤ 辅料使用者和生产者风险管理的应对

风险评估应该清晰地识别和管理源自以下几个关键方面的风险：

- 辅料风险（本质属性）
- 辅料生产者的风险
- 辅料使用者的风险

控制策略与风险等级匹配 - 辅料使用者

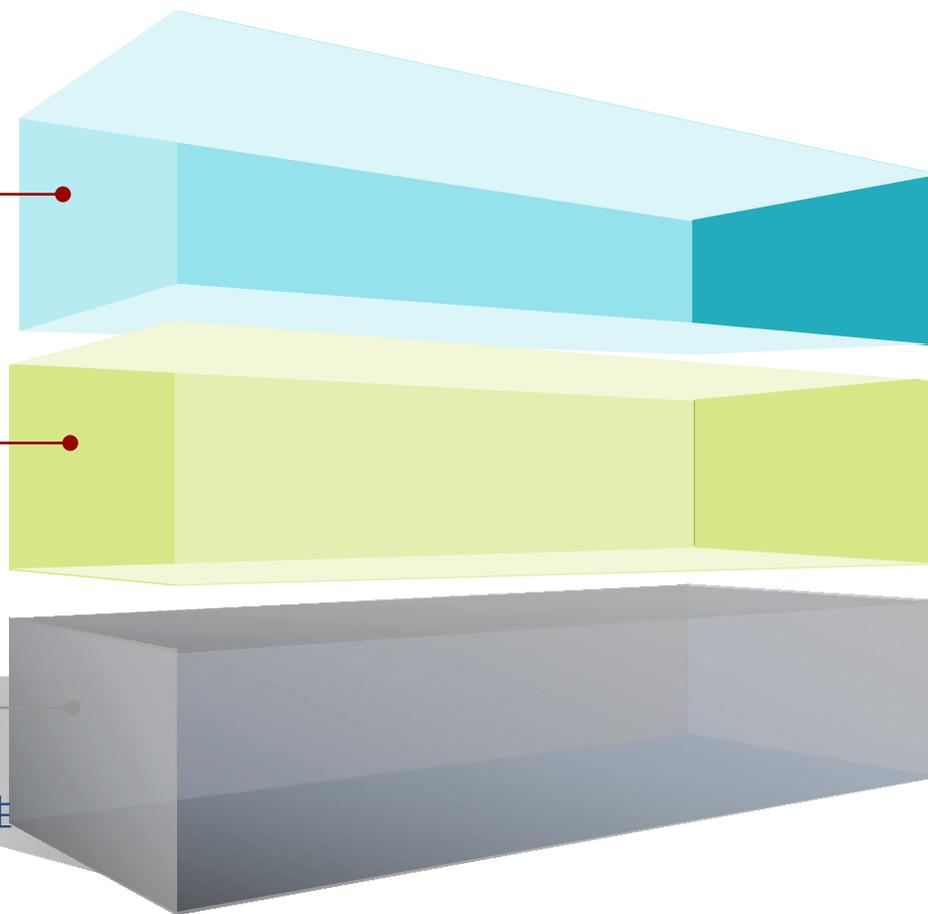
1. 所使用的辅料采用与其设计用途相匹配的GMP
2. 如风险评估结果建议施行比当前预期更好的GMP,需重新审核和确认。
3. 明确辅料的最终应用和功能，以确定在不同应用类别中的风险评估等级（一种辅料用于多种药品生产）

适当触发风险审核程序：

1. GMP、GDP发生变化
2. 新产品的推出、法规发生变化，专论或规格要求显著变化
3. 供应商出现重大变更

其他可能的因素：

- 接收的多批次辅料出现缺陷的次数；发生缺陷的类型和严重性；
- 辅料质量的监测及趋势分析；
- 辅料生产商相关质量体系认证和GMP观测到的与辅料自身特性及其作用相关的药品质量指标趋势；
- 辅料生产商一方发生的组织结构改变、流程程序变化、技术
- 辅料生产商的审计和再审计；调查问卷





➤ 辅料使用者和生产者风险管理的应对

风险评估应该清晰地识别和管理源自以下几个关键方面的风险：

- 辅料风险（本质属性）
- 辅料生产者的风险
- 辅料使用者的风险

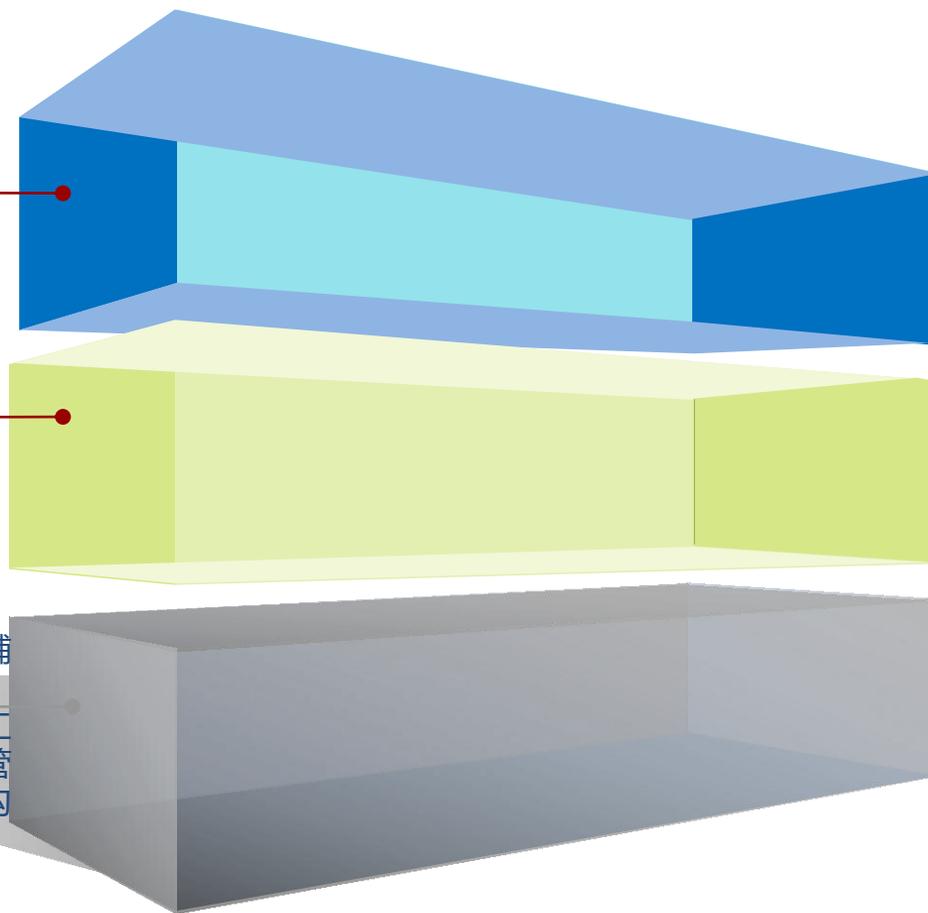
一种辅料多个风评结论 - 辅料生产者的难题

使用者对同一种辅料有不同的要求时，如下的问题，将有助于确定解决方案：

- 我们生产了多少量的药用辅料，并销售给药品用户？
 - 我们只为一个客户提供这种辅料吗？
 - 销售给医药行业的辅料数量占总产量的比例是多少？
-
- 使用同一台设备、采用不同的GMP标准——生产多种等级的产品，在技术上可行吗？
 - 对所有辅料的生产，都执行最高的标准是否现实？

其他可能的解决方案：

- 如产量与质量体系可分隔开，可以选择不同条件下提供不同等级的辅料。
- 针对性的自我检查，如 生产不同等级的辅料用到的特定设备、特殊工艺的检查；供应商供应不同等级辅料的资质检查、或是优化的改进管理的符合性核查；还应包括与客户关于特定材料等级和特定设备的沟通。
- 如不能为生产者提供可替代的产品登记，两种选择：
执行最高GMP要求；或 声明当前GMP登记，无可商榷





案例分析：辅料登记的分类-不同GMP的风评考量



- 1.1 新的分子结构的辅料以及不属于第1.2、1.3的辅料；
- 1.2 由已有使用历史的辅料经简单化学结构改变（如盐基，水合物等）；
- 1.3 两者及两者以上已有使用历史的辅料经共处理得到的辅料；
- 1.4 已有使用历史但改变给药途径的辅料。



- 2.1 中国药典/USP/EP/BP/JP均未收载的辅料；
- 2.2 USP/EP/BP/JP之一已收载，但未在境内上市药品中使用的辅料；
- 2.3 USP/EP/BP/JP之一已收载，中国药典未收载；
- 2.4 中国药典已收载的辅料



- 3.1 具有食品安全国家标准的用于口服制剂的辅料；
- 3.2 具有化妆品国家或行业标准的用于外用制剂的辅料

风险评估的责任主体：辅料使用者和生产者

拟用制剂给药途径： 注射 吸入 眼用 局部及舌下 透皮 口服 其他

来源： 动物或人 矿物 植物 化学合成 微生物发酵或生物工程 其他



4

风险评估和风险管理策略 要点总结

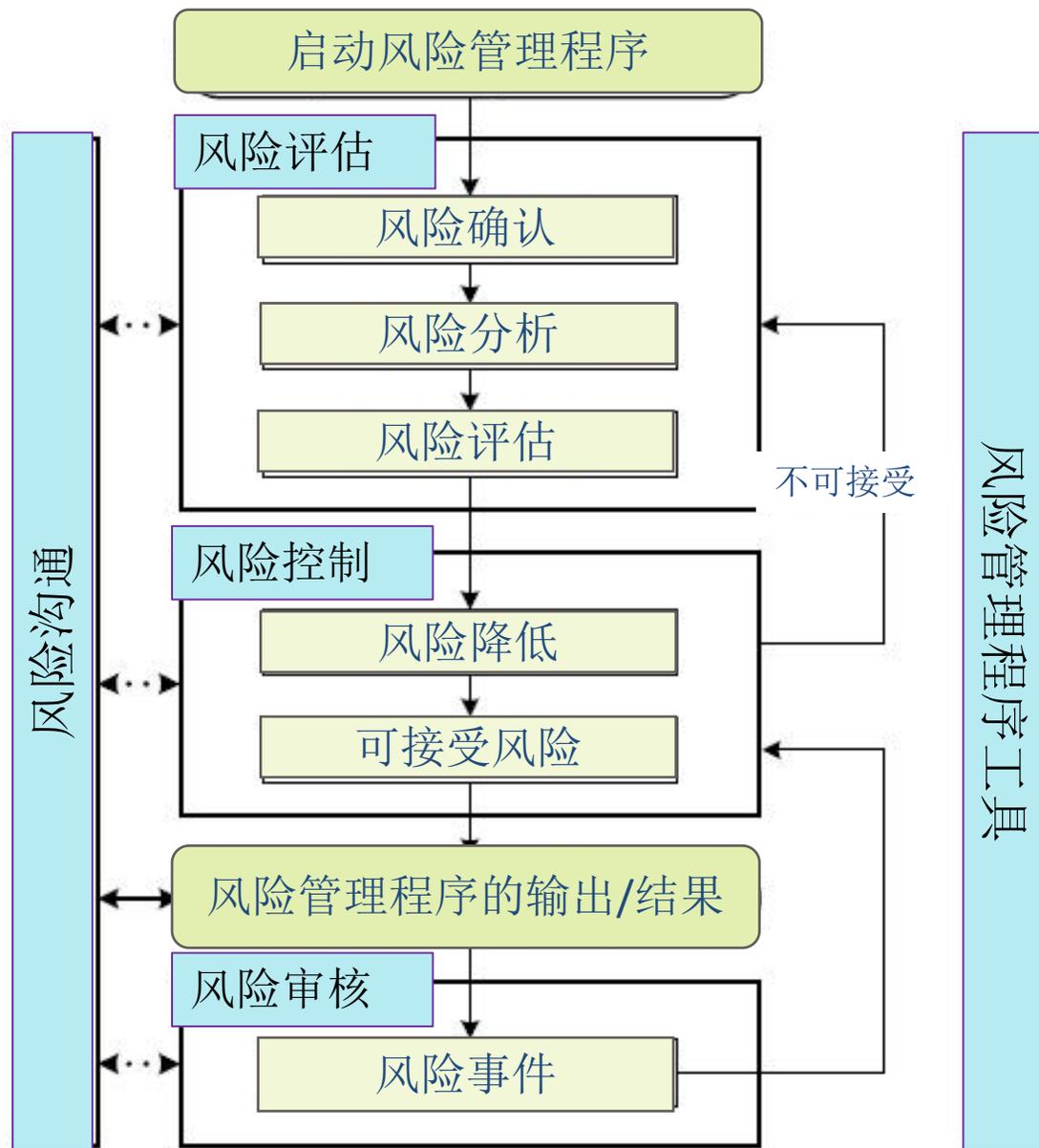




质量风险管理程序-ICH Q9

质量风险管理的原则:

- ✓ 质量风险评估最终都需要以科学知识为基础，并和保护患者联系起来。
- ✓ 质量风险管理程序的努力程度、正式程度和文档程度应当要和风险程度相当。





风险评估和 Risk 管理的策略要点总结

1. 选择并遵守适当的GMP体系，风险评估和风险管理意识需贯穿辅料生命周期全过程。
2. 风险评估的目的不是消灭风险，适当考虑风险可以接受的水平，以此采用风险缓解、风险降低、风险控制，动态监控等措施保证产品质量和用药安全。

3. 一旦做出了降低风险的决定，就应该重复风险分析以进行评估 降低风险措施的实施是否给辅料带来了新的风险。

4. 对风险分析结果的审查应表明将风险降低到可接受的水平。根据成本/效益分析，进行相应的调整。

5. 如果应采取必要的适当行动以减轻进一步的风险，任何重大变化对影响风险评估假设和结果的应与变更控制过程一致进行评估。



感谢您的聆听，祝您生活、工作愉快！

地址：中国北京市海淀区西直门北大街32号，枫蓝国际中心B座写字楼11层1106室
电话: +86-10-82212866-6008
传真: +86-10-82212857
Email: ipec-china@ccfdie.org
www.IPEC-China.org

