

# 生物制药质量体系介绍



宋启国

# 目录/Contents



**01**

**质量体系的设计**

**02**

**质量体系的建设**

**03**

**质量体系的运行和改进**

# 01



## 质量体系的设计

- 法规要求
- 客户的声音
- 不同层次职责

## 质量管理

是一种不断实施**质量策划**和**质量改进**的循环活动，是一个周而复始、不断进步的过程。

## 质量管理体系

是在质量方面指挥和控制组织的管理体系。实现质量管理的方针目标，有效地开展各项质量管理活动，必须建立的管理体系，这个体系就叫质量管理体系

## 构成质量管理体系的质量活动



质量管理（**QM**）通过  
质量管理体系（**QMS**）  
来进行操作

## 质量目标的设立和分解

- 根据质量方针引出质量目标，如：

“提供客户满意的产品”可以引出以下质量指标

产品质  
量合格  
率

客户质  
量投诉  
率

客户服  
务投诉  
率

## 质量职责的划分：

GMP第六条 企业高层管理人员应当确保实现既定的质量目标，不同层次的人员以及供应商、经销商应当共同参与并承担各自的责任。

- 主要职责
- 兼管职责
- 协同职责

# 02

## 质量体系建设



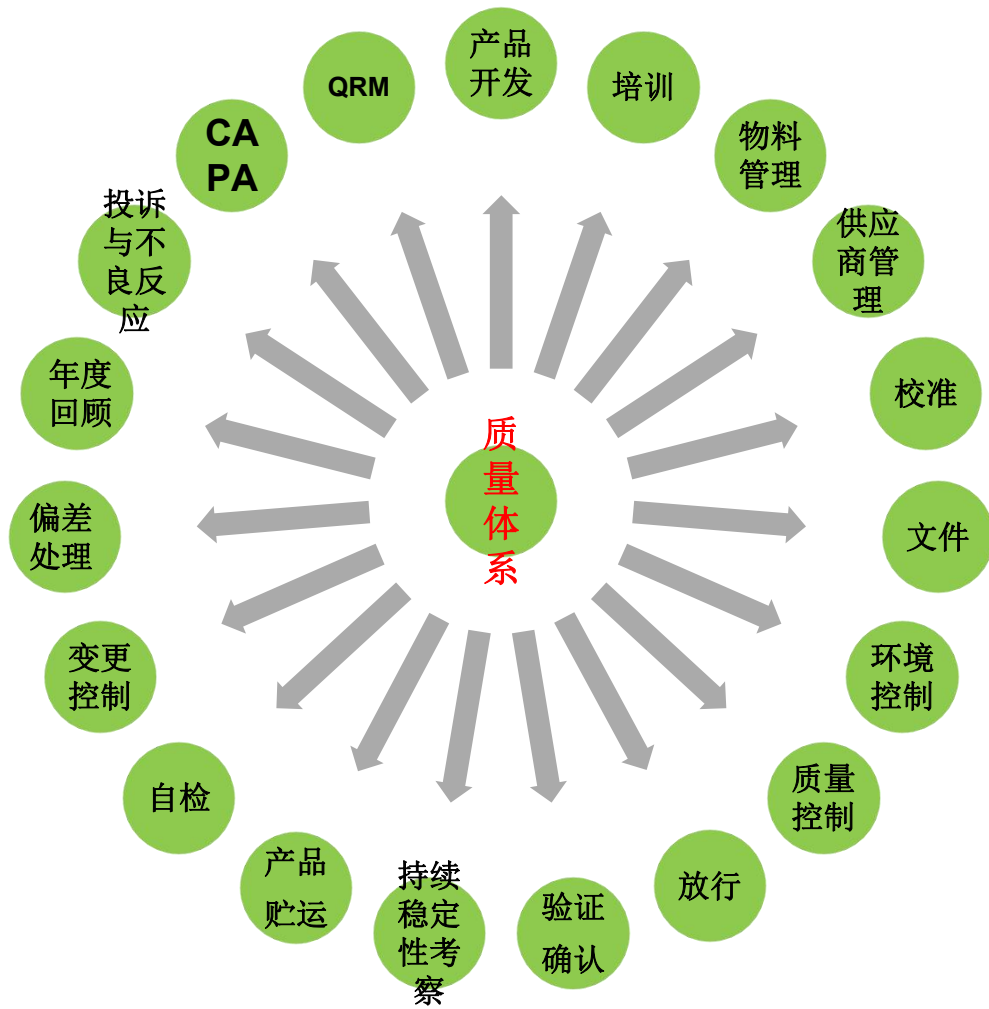
按标准找差距订矩阵

## 标准要求的理解

### ■ 标准有哪些？



**GMP**



## 五种层次的解读VS执行中的五种混乱

1.照本宣科

1.无标准，想怎么干就怎么干

2.简单归类

2.标准打架，挑对自己有利的执行

3.自以为是

3.标准质量低，无法有效指导工作

4.局部细节

4.标准虽好，但宣贯差，导致理解偏差大

5.深入浅出

5.标准虽好，但监管机构和行业并未有效执行

## 态度？

1. 持有态度：欢迎VS不欢迎VS不满意
2. 采用策略：积极VS观望VS糊弄VS消极
3. 执行尺度：严格执行VS建议执行VS没有执行

## 实施？

1. 硬件改造VS软件升级
2. 活动分类：修订SOPVS硬件整改VS重新验证
3. 行动计划：何时、何地、谁、发起何种变更？
4. 发起相关变更
5. 执行并跟进进度
6. 关闭相关活动

## 内容？

1. 文字内容：新增VS删除VS无变化；
2. 结构变化：局部微调VS章节修订VS改头换面
3. 文字意义：无变化VS细微变化VS中等变化VS重大变化；
4. 影响评估：无影响VS微小影响VS中等影响VS重大影响；
5. 窗口期：从发布到生效的窗口期长VS短。

如何确保质量管理体系的连续性以及升级过程中不产生新的合规问题？

评估工具 - 必须逐条解读确认

| 章节：XX |                                     |       |                            |        |             |                   |             |
|-------|-------------------------------------|-------|----------------------------|--------|-------------|-------------------|-------------|
| 条款    | 20版规定                               | 现行版规定 | 差异类型                       | 公司当前做法 | 满足<br>(Y/N) | 业务影响<br>(H/M/L/N) | 建议的<br>改进措施 |
| XX    | XXXX<br>不一样的地方<br>用颜色/划线等<br>方式突出显示 | XXX   | 用词变化<br>规定内容变化<br>新增<br>删除 | XXXX   | Y           | N                 | N/A         |
| XX    | XXXX                                | XXX   | XXXX                       | XXX    | N           | H                 | XXX         |

## 2010GMP 附录1无菌药品

第一章 范围

第二章 原则

第三章 洁净度级别及监测

第四章 隔离操作技术

第五章 吹灌封技术

第六章 人员

第七章 厂房

第八章 设备

第十六章 术语

第十五章 质量控制

第十四章 无菌药品的最终处理

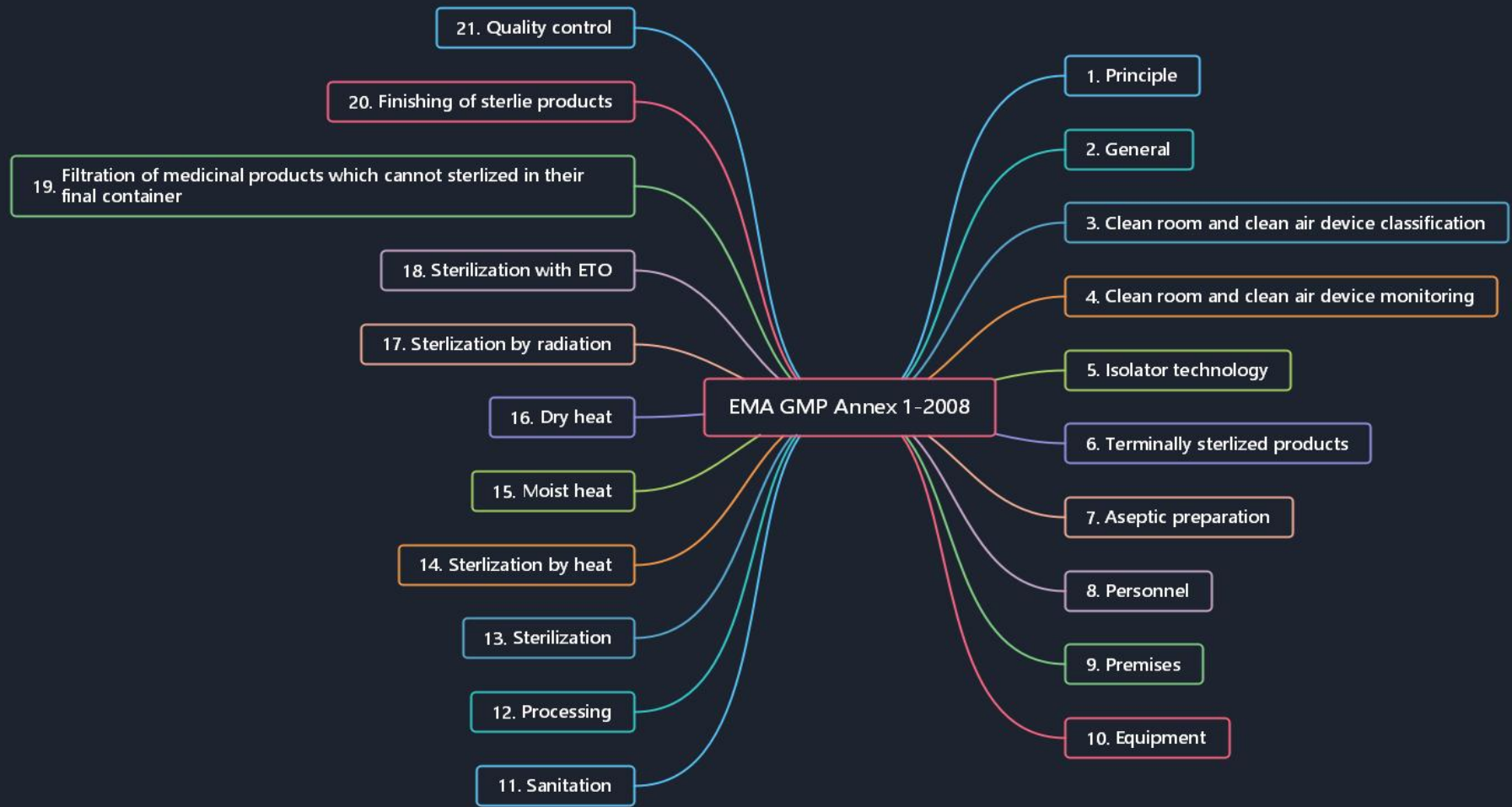
第十三章 非最终灭菌产品的过滤

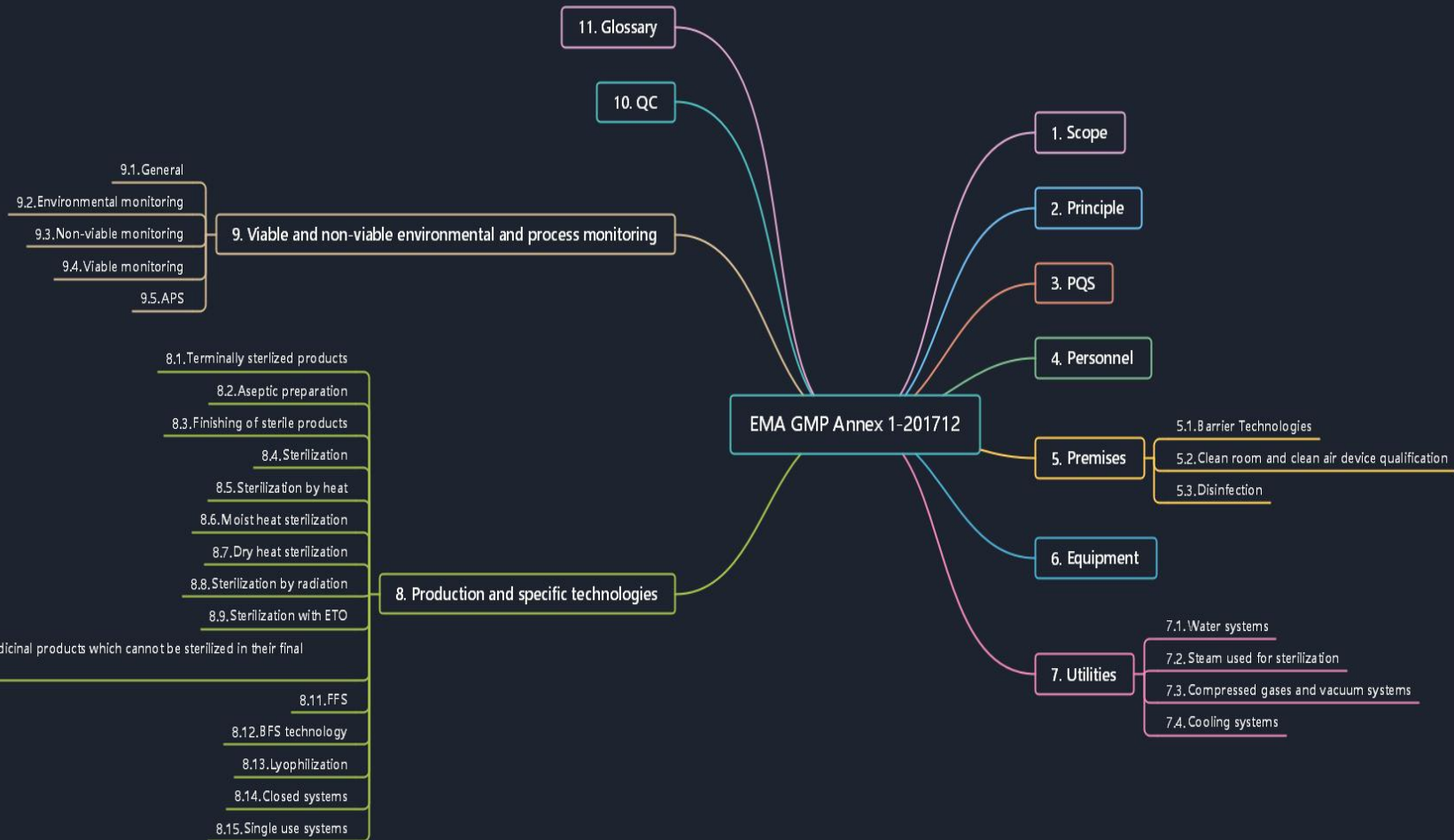
第十二章 最终灭菌方法

第十一章 灭菌

第十章 生产管理

第九章 消毒





# EMA GMP Annex 1-202002

## 1. Scope

- 1.Scope
- 2.QRM to the entirety of Annex1, not specific paragraphs
3. Some principles in this annex also apply to other non-sterile products

## 2. Principle

- 1.Key areas for contamination minimizing
- 2.QRM used in processes, equipment, facilities and manufacturing activities
- 3.QA &CCS are particularly important
4. Altogether to consider controls and steps to minimize the risk of contamination
- 5.CCS elements
6. Sloe reliance for sterility or other quality aspects should not be placed on any terminal process or finished product test

## 3. PQS

- 1.QRM should updated regularly

## 4. Premises

1. General (no title)
- 2.Barrier Technologies
- 3.Clean room and clean air equipment qualification
- 4.Disinfection

## 5. Equipment

- 1.No title

## 6. Utilities

- 1.General(no title)
- 2,Water systems
- 3.Steam used as a direct sterilizing agent
- 4.Gases and vacuum systems
- 5.Heating and cooling and hydraulic systems

## 7. Personnel

- 1.No title

## 11. Glossary

- 1.No title

## 10. QC

- 1.No title

## 9. Viable and non-viable environmental and process monitoring

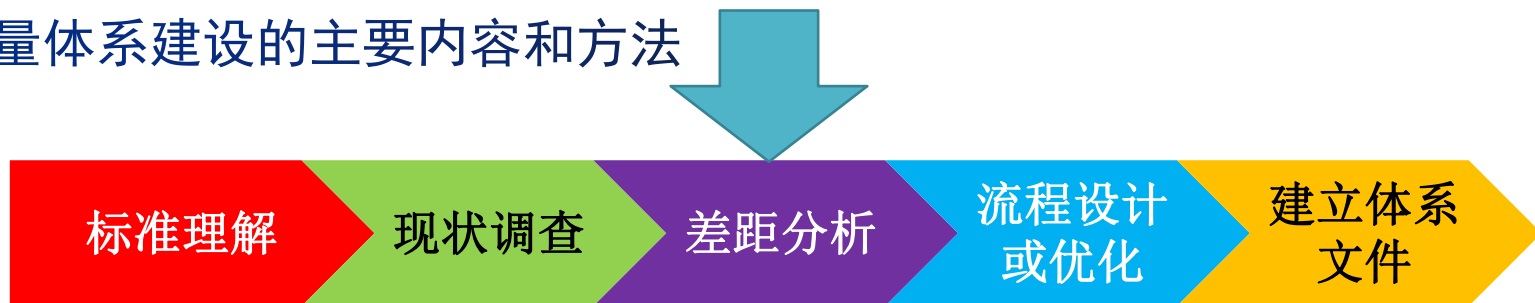
- 1.General
- 2.Environmental monitoring
- 3.Environmental monitoring: Non-viable particles
- 4.Environmental and personnel monitoring: Viable particles
- 5.APS (MF)

## 8. Production and specific technologies

- 1.Terminally sterilized products
- 2.Aseptic preparation and processing
- 3.Finishing of sterile products
- 4.Sterilization
- 5.Sterilization by heat
- 6.Moist heat sterilization
- 7.Dry heat sterilization
- 8.Sterilization by radiation
- 9.Sterilization with ETO
- 10.Filtration of products which cannot be sterilized in their final container
- 11.FFS
- 12.BFS
- 13.Lyophilization
- 14.Closed systems
- 15.Single use systems



## 质量管理体系建设的主要内容和方法



- 业务现状调查、差距分析
  - 对公司现行业务的状况进行调研、分析；
  - 重点关注：现状与标准是否有差异（符合 \ 部分符合 \ 空白）？管理流程是否合理、合规？是否有需要完善之处？
- 流程设计或优化
  - 各部门对相关管理流程进行梳理、设计或优化；
  - 注意结合法规和实际情况；
  - 避免管理出现漏洞或操作性欠佳；
  - 运用质量风险管理工具识别流程中管理风险。

# 03

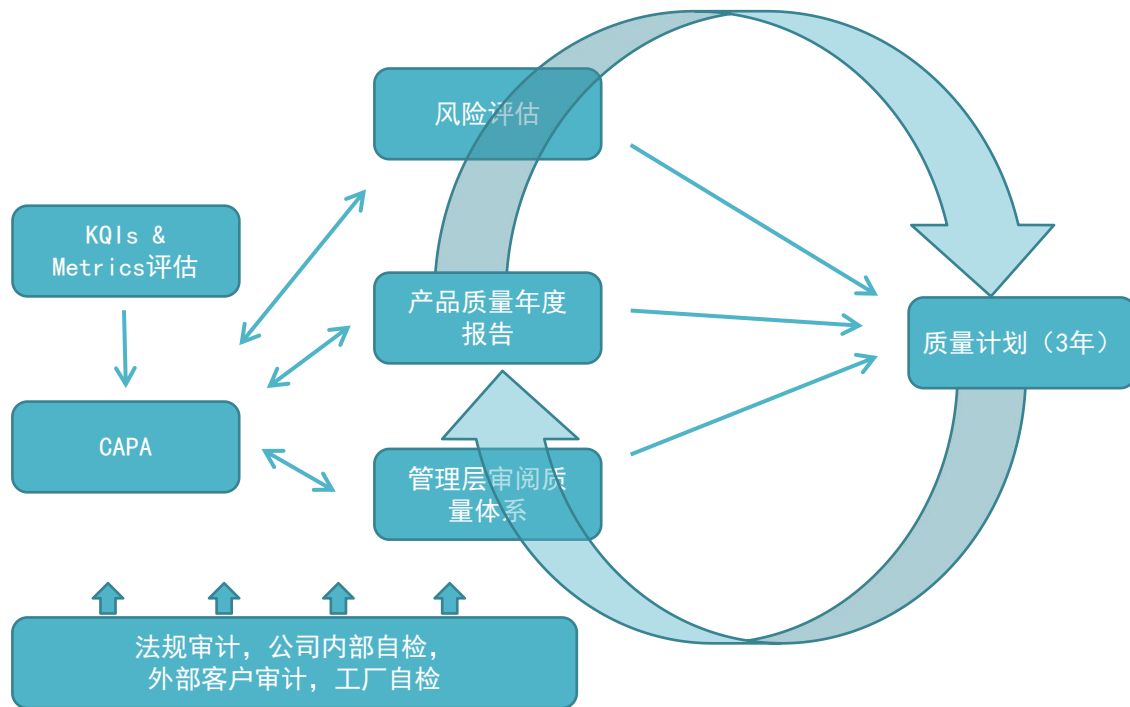
## 质量体系的运行和改进



# 质量监管流程

持续的

年度的



有效性 安全性 稳定性 均一性

药品的特殊性要求药品必须有绝对可靠的质量

FDA对质量量度的要求

1. 批次接受率（LAR）是衡量生产工艺表现的指标。LAR=报告期内，涵盖设施中接受的批次数除以同一报告期同一涵盖设施中起始的批次数。

$$\text{批次接收率} = 1 - x$$

$$x = \frac{\text{一个时间段内与质量标准相关的拒绝批次数}}{\text{在同一时间同一设施的生产总批次数}}$$

2. 产品质量投诉率（PQCR）是衡量患者或客户反馈的指标。PQCR=报告期内，产品收到的质量投诉数，除以同一报告期内放行的剂量单位总数。

$$\text{产品质量投诉率} = \frac{\text{收到的产品质量投诉数}}{\text{同一时间段内放行总批次数}}$$

3. 无效的 OOS 率（IOOSR）是衡量实验室运行的指标。

IOOSR=报告期内，批次放行检验和长期稳定性检验的 OOS 结果中，因检验过程中的过失而被涵盖设施判定无效的 OOS 个数，除以同一报告期内批次放行和长期稳定性检验的全部 OOS 个数。

4. 产品质量年度报告

◆年度产品回顾（APR）或产品质量回顾（PQR）

$$\text{按时完成率} = \frac{\text{每年到期日期30天内完成的APR或PQR数}}{\text{该设施生产的产品数}}$$

**PQS Excellence:** 卓越质量体系  
Score build from PQS Effectiveness & PQS Efficiency

- PQS Effectiveness:** 质量体系的有效性
- Service Level Delivery (OTIF) 服务水平
  - **Customer Complaint Rate** 客户投诉率

**Nr. of Observations:**  
- From internal audit

自检缺陷项数

- Operational Stability:** 运行的稳定性
- Unplanned Maintenance 非计划性维修
  - OEE (average) 整体设备效率
  - **Rejected batches** 拒收批次
  - Deviation 偏差
  - Yield 得率
  - Scrap rate 废料率
  - Release time (formerly DQ) 放行时间
  - Deviation closure time (formerly DQ) 偏差关闭时

- Engagement Metrics**
- Sick leave 病假
  - Suggestions (Quantity) 培训
  - Suggestions (Quality) 资质水平
  - Employee turnover 安全水平
  - Level of qualification 各种建议
  - Level of safety 离职率
  - (Incidents)

- Cultural Excellence: Quality Behavior** 质量行为
- Preventive maintenance [4] 预防性维护
  - Housekeeping [1] 保洁工作
  - Process management [1] 工艺管理
  - Cross functional product development [1]

第一次做对  
实验室调查  
无效OOS  
总的OOS  
实验室偏差  
重复实验室偏差  
过期CAPA  
客户投诉  
投诉引起的复测  
常规产品复测  
年度产品质量回顾  
年度产品质量报告及时完成率  
稳定性报告  
审计

- PQS Efficiency:** 质量体系的效率
- Maintenance Cost/Total Cost 维护费/总费用
  - Quality Cost/Total Cost 质量费用/总费用
  - Cost for Preventive Maintenance/Total Cost 预防性维护费用/总费用
  - FTE QC/Total FTE QC人头/总人数
  - FTE QA/Total FTE QA人头/总人数
  - Inventory 库存

- Supplier Reliability** 供应商的可靠性
- Service level supplier (OTIF) 供应商服务水平
  - Complaint rate supplier 供应商投诉率

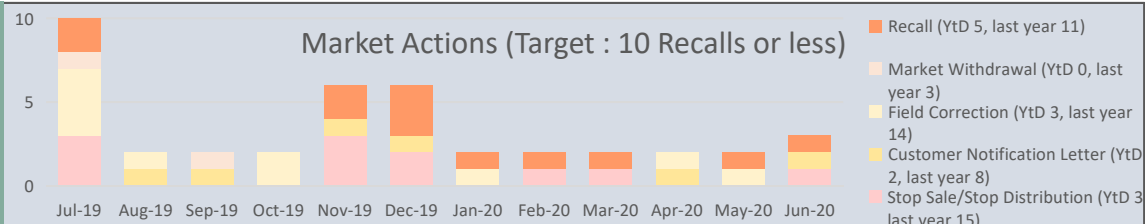
- Lab Quality & Robustness:**
- Analytical Right First Time
  - Lab Investigations
  - **Invalidated OOS**
  - Total OOS
  - Lab Deviation Events
  - Recurring Deviation
  - CAPAs Overdue
  - Customer Complaints
  - Requiring Investigation
  - Product Re-Tests due to Complaints
  - Routine Product Re-tests
  - Annual Product Quality Reviews (APQR)
  - **APQR On Time Rate**
  - Stability Reports
  - Audits

- CAPA Effectiveness** CAPA有效性
- Number of CAPAs CAPA熟
  - Number of critical overdue CAPAs 关键CAPA过期数
  - Number of non-critical overdue CAPAs 非关键CAPA过期数

# Authority Notifications - 质量部的质量量度

## Market Actions 市场行动

June, One (1) Recall:  
• OOS potency results at 12 months in XX City



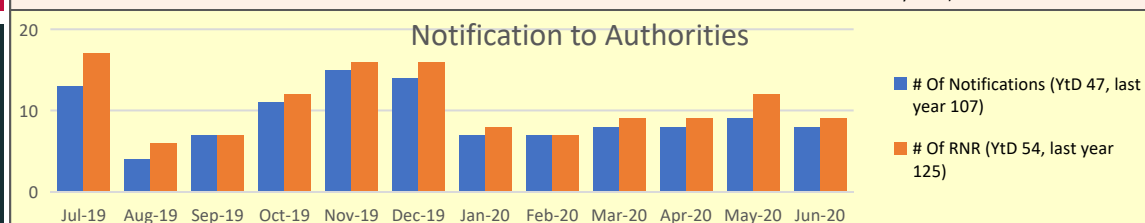
## Agency Notifications 警告函

June, No Letter was received



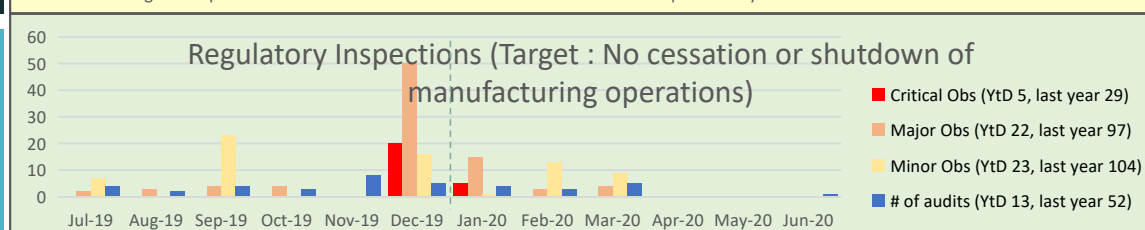
## Notification to Authorities 提供给法规的回复函

June, 9 issues elevated to RNR and 8 notifications.



## Regulatory Inspections 法规审计缺陷项

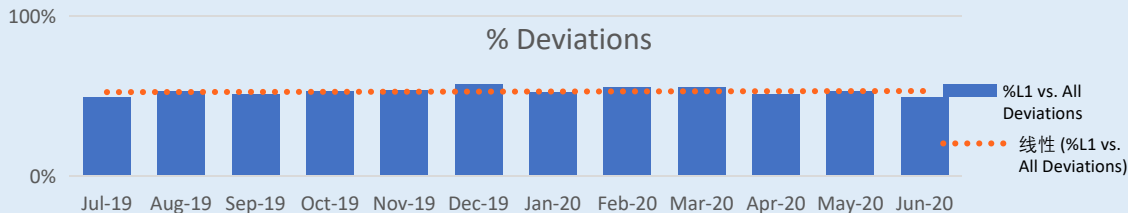
June, Three (3) agency inspections occurred.  
• XXX  
• XXX



# KPI's - QA的质量量度

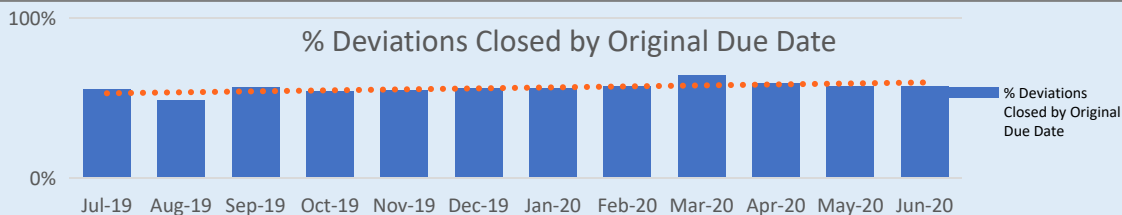
## Deviations 偏差

- As sites implement proper CAPA, %L1 deviations should increase.



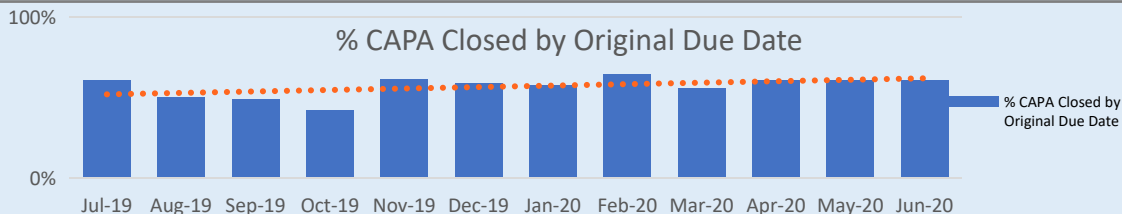
## Deviations % closed by Original Due Date 偏差及时关闭%

- Information is from original due date
- Sites extending about 50% of deviations from original due dates.



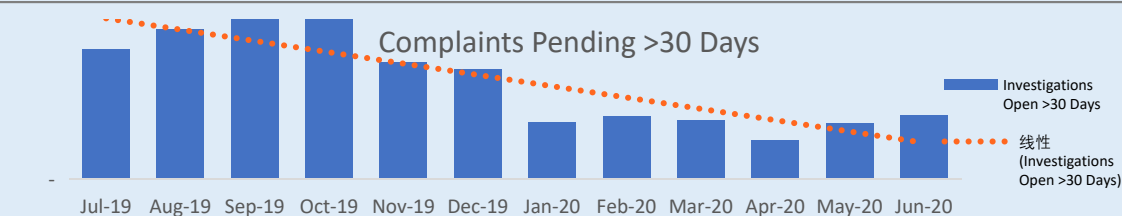
## CAPA % closed by Original Due Date CAPA及时关闭%

- CAPA need to be actively managed
- Platforms to take action within sites driving this metric



## Complaints Open >30 Days 投诉30天未关闭数

- Very big improvement. in 2020
- Further changes to the process underway



根据质量量度结果，制定三年计划，提高质量体系

## WHERE ARE WE GOING?

2018 - 2020



▲ ACCOUNTABILITIES

▲ STRATEGIC FOCUS

▲ EXPECTED OUTCOMES

- 欧美制药水平走在世界前列
- 质量量度是欧美企业积累的提高质量的手段
- 是帮助质量部门监管质量体系的工具
- 特别是生物制剂，工艺复杂，流程多变化，可能重心在研发，质量部门得不到坚强的后盾支持，初创企业以效率为先，质量部门如何守住质量底线？
- 质量部的职责是“监管和预防”，不是“执行和救火”。
- 希望大家能获得一些启示。



COMPLIANCE



CONNECTION



CURRENT



# 谢谢！TKS！

宋启国

Tel: 139-1557-3929