

疫苗生产企业派驻检查工作机制的思考

朱渊¹, 钱生稳^{2*} [1.江苏省食品药品监督检验研究院, 南京 210019; 2.江苏省药品监督管理局审核查验中心(江苏省疫苗检查中心), 南京 210019]

摘要: 目的 建立疫苗生产企业派驻检查的日常工作机制。方法 通过疫苗检查制度梳理和派驻检查工作实践相结合的方法建立有效的派驻检查机制。结果 从派驻检查工作方法、派驻检查沟通机制 2 个方面建立了检查员在疫苗生产企业派驻检查的工作机制, 并对检查工作中遇到的问题进行了讨论。结论 建立的派驻检查机制在实际检查工作中得到有效运用, 为后续开展疫苗生产企业派驻检查工作提供参考。

关键词: 疫苗生产企业; 派驻检查机制; 沟通机制

中图分类号: R951 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2022)13-1750-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.13.014

引用本文: 朱渊, 钱生稳. 疫苗生产企业派驻检查工作机制的思考[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(13): 1750-1754.

Considerations on the Working Mechanism for Mill-based Quality Supervision of Vaccine Manufacturers

ZHU Yuan¹, QIAN Shengwen^{2*} [1.Jiangsu Institute for Food and Drug Control, Nanjing 210019, China; 2.Center for Inspection of JSMPA(Jiangsu Center for Vaccine Inspection), Nanjing 210019, China]

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish working mechanism for mill-based quality supervision of vaccine manufacturers. **METHODS** An effective inspection mechanism was established by combining the analysis of the vaccine inspection system and the working practice. **RESULTS** A working mechanism was established from two aspects: the working method and the communication mechanism of the mill-based quality supervision, and the problems encountered in the work were also discussed. **CONCLUSION** The established inspection mechanism has been effectively used in the actual inspection work, providing reference for the follow-up inspection work of vaccine manufacturers.

KEYWORDS: vaccine manufactures; mill-based quality supervision mechanism; communication mechanism

疫苗是一种预防和控制传染病的发生及流行的生物制品, 可诱导机体产生特异的体液和(或)细胞免疫, 从而获得预防该病的免疫力^[1]。目前, 全球已经批准生产 58 种疫苗, 可以预防 36 种人类传染病^[2]。中国是疫苗生产和使用大国, 目前已有 45 家疫苗生产企业, 年产能>10 亿剂次。2011 年 3 月中国疫苗国家监管体系首次通过世界卫生组织评估, 并于 2014 年通过再评估, 这意味着中国的疫苗监管功能相对健全, 这是世界卫生组织对中国疫苗产业和监管能力的充分肯定。但是, 近年来中国暴发的疫苗安全事件, 令公众健康遭受威胁, 阻碍了国家公共卫生事业的发展, 也暴露了中国疫苗监管体系存在的缺陷, 疫苗监管能力仍面临更大的挑战^[3]。

2018 年 12 月 23 日, 疫苗管理法草案首次提请十三届全国人大常委会第七次会议进行审议,

草案围绕疫苗管理作出了全方位系统性规定。2019 年 6 月 29 日, 十三届全国人民代表大会常务委员会第十一次会议通过《中华人民共和国疫苗管理法》(以下简称《疫苗管理法》), 该法自 2019 年 12 月 1 日起施行^[4]。这是中国第一部, 也是世界上第一部专门针对疫苗设立的法律, 充分体现了疫苗的重要性, 体现了党中央、国务院对疫苗安全的高度重视。《疫苗管理法》中明确要求选派检查员入驻疫苗上市许可持有人。

本研究通过笔者在疫苗生产企业派驻检查工作的实践经验, 探索检查员派驻疫苗生产企业期间的检查工作方法、检查沟通机制, 从而建立疫苗生产企业派驻检查的工作机制。

1 中国现行疫苗检查机制

1.1 中国疫苗监管法律法规及检查体系

人用疫苗的开发、使用历经了多次重大事故,

作者简介: 朱渊, 女, 博士, 副主任药师
money1980@126.com

E-mail: dreamzy215@sina.com

*通信作者: 钱生稳, 男, 硕士, 主任药师 E-mail:

“马白喉抗毒素事件”“天花疫苗事件”“黄热病疫苗污染事件”“Cutter 事件”均造成较大影响，说明疫苗法律法规体系需要不断建立和完善^[3]。从 20 世纪 80 年代至今，中国不断补充、修订和完善药品监管法规体系(包括疫苗)，历经 30 余年，已建立起由法律、行政法规、部门规章及其他规范性文件构成的药品管理法律体系。

目前中国疫苗检查依据主要包括《药品管理法》《疫苗管理法》《生物安全法》《中华人民共和国药典》《药品注册管理办法》《药品生产监督管理办法》《药品生产质量管理规范》《药品注册现场核查管理规定》《疫苗储存和运输管理规范》《疫苗流通和预防接种管理条例》《生物制品批签发管理办法》《病原微生物实验室生物安全管理条例》《药品不良反应报告和监测管理办法》《药品召回管理办法》以及药监管理部门批准的制造及检定规程等。

目前中国疫苗检查相关机构包括国家级和省级 2 个层面。国家药品监督管理局食品药品审核查验中心，组织制定药品检查技术规范和文件，承担境外检查以及组织疫苗巡查等，分析评估检查发现风险、作出检查结论并提出处置建议，负责各省、自治区、直辖市药品检查机构质量管理体系的指导和评估。各省、自治区、直辖市目前均设有承担药品审评和检查工作的机构，根据改革情况不同分属省政府、省级市场监督管理局和省级药监部门。

中国的疫苗检查，按类型基本可分为上市前检查和上市后检查，上市前检查主要是注册研制和生产现场检查，上市后检查主要包括疫苗巡查检查、批签发启动的检查、飞行检查、境外检查、跟踪检查、派驻检查。同时可对为疫苗研制、生产、流通等活动提供产品或者服务的单位和个人进行延伸检查。

1.2 疫苗派驻检查工作制度

根据《疫苗管理法》《关于改革和完善疫苗管理体制的意见》《国务院办公厅关于建立职业化专业化药品检查员队伍的意见》以及国家药品监督管理局《关于向疫苗生产企业派驻检查员的指导意见》的要求，省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门选派检查员入驻疫苗上市许可持有人。

派驻检查是疫苗生产监管工作的延伸，不能

替代日常检查和专项检查。虽然派驻检查员入驻疫苗生产企业进行全职检查工作，但不直接参与所驻企业的生产质量管理，其检查工作不能替代疫苗生产企业实施的质量管理工作，二者工作职责见表 1^[5-6]。

表 1 派驻检查工作和疫苗企业质量管理工作比较

Tab. 1 Comparison of mill-based supervision work and vaccine manufactures quality management work

分类	派驻检查工作	疫苗企业质量管理工作
工作职责	监督所驻疫苗生产企业药品 GMP 执行情况; 收集疫苗质量风险和违法违规线索; 向药品监督管理部门报告情况并提出建议	建立企业内部系统质量管理体系; 保证药品质量的基础上, 提升市场竞争力
参与人员	药品监督管理部门派驻检查员	企业全体人员
工作依据	药品法律法规、《药品生产质量管理规范》、国家药品监督管理局疫苗生产现场检查相关指南等有关规定	公司内部质量管理体系内文件系统
是否参与企业内部管理	否	是
工作地点	派驻疫苗生产企业	

2 疫苗派驻检查工作实践概况

2019 年 9 月 30 日之前，各省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门均启动向辖区内的疫苗生产企业派驻检查员。综合所驻企业疫苗品种特点、生产任务、多个生产地址等原因，向每家企业各派驻 2~4 名检查员，派驻期 1 年左右。截至目前，各省基本已完成第 2 批派驻检查工作任务，顺利开展第 3 批检查员的派驻工作。

派驻前，笔者所在的省级药监部门制定了《派驻检查实施细则》和现场检查清单，并对检查员进行疫苗检查相关专业知识和法律法规培训。派驻期间，检查员依据药品法律法规对所驻企业疫苗生产和质量管理全过程进行检查。检查重点：①疫苗生产企业关键人员的资质和实际履行职责的能力，关键岗位操作人员变更管理情况、培训情况；②空气净化系统运行情况，关键生产区域定期环境监测情况，清洁、消毒情况；③工艺用水制备、储存、分配、日常监测情况；④企业实际生产工艺与批准的制造检定规程一致性情况；⑤关键生产工艺、关键生产仪器设备、公用工程系统等的变更、确认与验证情况；⑥菌毒种、细胞库的建立和管理情况，原辅料采购、检验、使用情况；⑦检验仪器设备按生产要求配置和使用

情况, 药品按质量标准检验情况, 检验方法的验证和变更后的再验证情况; ⑧疫苗原液、中间产品和成品的储运管理情况, 不合格品的处理情况, 冷藏设施及冷链运输的确认情况; ⑨疫苗批签发执行情况; ⑩委托检验的管理情况; 疫苗上市后的不良反应监测情况; 质量管理体系运行情况, 包括变更控制、偏差处理、纠正预防措施、产品年度质量回顾分析、超标结果(out of specification, OOS)调查等的实施情况; 疫苗生产监管信息系统数据上传情况。

在现场检查过程中, 检查员需做好检查记录, 定期向企业反馈派驻检查缺陷。在现场检查过程中, 发现所驻企业存在严重违法违规行为或重大产品质量安全隐患的, 于 24 h 内向省级药监部门报告。每月向省级药监部门提交检查报告, 检查报告内容包括当月检查基本情况、发现的缺陷和问题、企业整改情况、监管建议等。每个季度参加疫苗风险会商会, 汇报检查过程中遇到的问题。与会专家综合评估缺陷整改情况及检查问题, 会商问题解决方案。会后就相关问题形成会议纪要, 派驻检查员持续跟踪企业整改情况, 督促企业不断完善质量管理水平。

3 派驻检查实践情况

笔者于 2019 年 12 月 2 日开始, 派驻到疫苗生产企业, 开展为期 1 年的派驻检查工作。以所驻企业的疫苗品种——四价流感病毒裂解疫苗(以下简称“流感疫苗”)为例, 对检查情况进行简单介绍。

流感疫苗不同于其他疫苗的一个显著特点是每年更换生产用毒株。毒株由 WHO 根据全球的流感病毒流行情况, 于每年 2 月份公布北半球的生产用毒株, 9 月份公布南半球的生产用毒株。因此, 流感疫苗生产存在着季节性和周期性^[7]。

派驻初期流感疫苗尚未开始正式生产, 检查员采用涉及药品 GMP 六大系统的横向检查与产品工艺为主线的纵向检查相结合的 T 型检查策略。检查组查阅了流感疫苗制造检定规程、批生产工艺规程及质量标准、车间平面布局图、生产质量管理文件及标准操作规程等相关资料; 检查了批生产记录、批检验记录、供应商审计资料、物料管理台账、工艺验证报告、清洁验证报告、偏差控制、变更管理、年度质量回顾分析报告、缺陷整改报告等相关材料; 现场查看了原液生产车间、分包装车间、仓库、QC 实验室、动物房、公用系

统等。无生产动态时的 GMP 重点系统的全覆盖检查, 为正式生产时基于风险原则有效地展开检查工作奠定了基础。

流感疫苗大生产开始后, 由于检查员人数有限、生产动态工序多、工序生产时间较长等原因, 派驻检查员采用“风险评估、突出重点、关注动态、兼顾其他”的检查原则。通过连续跟班动态检查与随时随机突击检查相结合, 单个工序操作规范性与各项确认验证相结合, 各单一工序关键数据记录与数据汇总分析相结合的模式展开检查工作。

对恢复生产后的各型原液、成品制剂的前 3 批采取每日动态现场检查, 周末不休、跟班生产的连续检查方式。对生产工序的全过程和生产工艺的全链条进行跟踪检查后, 迅速熟悉该品种关键工艺参数、关键质量属性。基于风险的原则, 重点检查偏差管理、变更控制、超标调查、纠正和预防措施、持续稳定性考察、产品质量回顾分析、以往检查发现的缺陷整改情况等。

笔者在疫苗派驻检查工作期间, 共发现缺陷项 222 项, 见表 2。截至第 4 季度风险会商会, 222 项缺陷项均已完成整改。从时间轴上可见, 缺陷项数量集中于 2020 年第 2 季度和第 3 季度, 分别占比 30.18%, 29.30%。这与流感疫苗动态的生产季节性一致, 提示检查员需重点关注生产动态恢复初期 GMP 执行情况。从缺陷类型上可见, 人员占比达 57.21%, 文件记录占比 15.32%, 表明该企业在人员培训、操作规范性、文件系统的完整性上存在较多问题。这与该企业动态多, 人员数量有限, 人均工作量大不无关系, 提示检查员需重点关注人员资质、培训、操作规范性等方面。派

表 2 派驻检查发现缺陷统计表

Tab. 2 Defects detected by mill-based quality supervision 项

分类	2019 年	2020 年				合计
	12 月	1 季度	2 季度	3 季度	4 季度	
人员	7	9	44	45	22	127
文件记录	9	5	6	10	4	34
设备设施	2	9	5	4	2	22
综合因素	1	2	4	4	9	20
验证计量	1	1	5	2	0	9
其他	4	0	1	0	1	6
产品物料	0	2	2	0	0	4
合计	24	28	67	65	38	222

驻检查员及时向企业反馈缺陷,督促企业不断完善质量管理,向省级药监部门汇报相关情况。

4 疫苗派驻检查日常工作机制的思考

目前疫苗生产企业的日常许可检查、GMP符合性检查、GMP跟踪检查、疫苗巡查检查等,均采用一个检查组在3~5 d的时间内,根据检查方案对疫苗生产企业开展突击性检查^[8]。由于时间短、人手有限、生产工艺复杂、产品批次多等客观原因,检查组无法在短时间内完成对企业的全面“体检”,很可能无法发现部分潜在的风险,不能全面降低企业运行中的风险。

派驻检查模式有效弥补了上述检查模式存在的缺陷。通过长期派驻企业,检查组能够开展深入细致的检查。检查员在熟知企业的整体情况、产品特点的基础上,专门、深入、持续地对风险点开展相关检查。这种模式极大激发了企业自觉落实自身主体责任的内在动力,强化企业自律性,最大限度调动企业完善质量管理体系的积极性。

4.1 派驻检查工作方法的思考

目前疫苗检查工作方法主要包括3种:第一,采用跟班生产的方式,对生产工序的全过程,生产工艺的全链条进行动态检查。该法可迅速熟悉产品的生产工艺、关键控制点,了解整批产品的质量控制情况,但生产周期较长的疫苗品种难以完成连续动态检查且覆盖面相对较窄。第二,按照GMP的重点系统展开全面检查。该法可覆盖全面的质量管理体系,但品种针对性有所欠缺。第三,基于风险的原则,及时开展针对性检查,重点关注偏差管理、变更控制、超标调查、纠正和预防措施、持续稳定性考察、产品质量回顾分析、以往检查发现的缺陷、停产之后恢复生产。该法的实施需对疫苗品种生产工艺、质量控制有深入了解,需检查员具有较强的风险识别能力和现场检查经验。

为有效开展派驻检查工作,笔者认为派驻检查员需尽快熟知所驻企业疫苗品种特点,将3种检查工作方法有机结合,提高工作效率。派驻初期,可按照GMP的重点系统对所驻企业展开全面检查,迅速熟悉企业基本情况和品种生产工艺流程。在完成批生产记录、批检验记录检查的基础上,对生产工序的全过程进行现场跟踪检查。

结合工艺验证、清洁验证等相关验证文件审查和现场检查的实际情况,梳理该品种关键工艺

参数、关键质量属性及其控制要求。深入理解该品种生产工艺与质量控制设定范围的关联性,为连续动态生产期间展开有针对性的检查做好准备。

连续动态生产期间,检查员可充分利用中间产品的收率统计和关键质量属性数值统计,对品种阶段性的生产工艺稳定性进行趋势分析。根据数值波动情况,结合现场检查,分析生产工序中可能存在的问题,提高质量风险的预判能力,降低产品质量风险。

同时,基于风险的原则,重点关注生产过程中的偏差管理、变更控制、超标调查、纠正和预防措施、缺陷整改情况,督促企业不断完善生产质量管理体系。

4.2 疫苗派驻检查期间沟通机制的思考

派驻初期,检查员要求企业提供最高权限门禁卡,检查员经过相关培训后进入生产车间和实验室均无需企业管理人员预先协调,确保检查的突然性和随机性。

检查员与企业需建立常态化的沟通交流机制。一方面,可根据企业周排产计划、周检验计划、关键质量属性数值统计表合理安排现场检查。检查过程中加强与一线操作人员的有效沟通,了解真实生产检验情况,及时发现存在的问题。同时要求企业相关部门及时主动报告偏差、OOS、变更控制情况及其他重要的动态,检查员综合评估,形成预警信号。

另一方面,检查员每周与企业各部门负责人进行会议交流,会议内容主要包括企业各部门反馈上周工作完成情况和本周工作计划。检查员反馈上周检查发现的问题,对重要工作事项进行沟通交流。每周会议内容以会议纪要的形式进行记录,检查问题以缺陷反馈的方式形成缺陷反馈单。每月定期确认当月缺陷整改情况,对缺陷整改措施进行研判。每季度对缺陷进行分类整理,强调企业整改需举一反三,通过GMP自检及时发现生产质量风险。

通过建立常态化的沟通交流机制,不断督促企业采取切实有效的纠正和预防措施进行相关问题整改,不断提高自身风险识别能力。

5 讨论

疫苗起始物料来源于活的生物体,其生产制备过程涉及病毒或细菌的培养、活生物体材料及其代谢物提取,这些过程多为生物变化过程,具

有很大的不确定性,易发生变化^[3]。而且疫苗成分多为蛋白质、多肽或多糖类物质,性质不稳定、不耐热、易失活,因此疫苗的检查工作专业性极强,检查员需具备相应的专业技能。

目前中国检查员队伍建设仍处在初级阶段,仅有 800 余名国家级药品 GMP 检查员^[9],这其中大部分还是兼职检查员。同时,可检查疫苗的检查员不足百人,有生物学相关专业背景的检查员数量更少^[10],生物制品检查员队伍有待进一步壮大。

笔者在派驻检查过程中,遇到一些无法定标准和技术指导文件可参考的技术问题。而且《疫苗管理法》明确要求,疫苗产品上市后,持有人还要持续优化工艺和质量控制标准;对可能影响疫苗安全性、有效性的变更,持有人要进行充分验证。因此根据现场检查情况,督促企业不断完善生产质量管理体系,持续优化工艺和质量控制标准,持续加强偏差管理、变更控制也是未来派驻检查工作的重点。

派驻检查工作对检查员的专业性提出了更高的要求,因此有必要开展更有针对性的疫苗检查员培训工作。同时,派驻期间亟需建立有效的技术沟通渠道,对相关问题进行及时的交流与研判。笔者所在的省级药监部门建立的月度疫苗检查情况汇报和季度风险会商会制度为技术沟通畅通了渠道,对重要问题及时有效地进行风险研判。

疫苗智慧监管中药品信息化监管系统的实施,将在数据采集、趋势分析、风险报警等方面发挥优势,这将促进派驻检查效能的进一步提升。

派驻检查员不直接参与所驻企业的生产质量管理,其检查工作不能替代疫苗生产企业实施的

质量管理工作。派驻检查员需做好“沟通”和“监管”的双重工作,切实保障疫苗质量安全。

REFERENCES

- [1] VETTER V, DENIZER G, FRIEDLAND L R, et al. Understanding modern-day vaccines: What You need to know[J]. *Ann Med*, 2018, 50(2): 110-120.
- [2] WANG C L, LI M, LV X J. Classification and production process of human vaccine[J]. *Chin J Prev Med(中华预防医学杂志)*, 2020, 54(9): 1017-1025.
- [3] WANG Y N. Strengthening the quality and safety supervision of health epidemic prevention drugs study on management: A case of study of Changchun Changsheng Vaccine[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2020.
- [4] 袁林. 构建科学严谨的药品生产监管制度体系[N]. *中国医药报*, 2020-06-24(1).
- [5] ZHU M. Research on optimization of quality management system of pharmaceutical production of company A[D]. Baoding: Hebei University, 2018.
- [6] LU S H, WEI H H. Analysis on the impact of “two certificates in one” on pharmaceutical enterprises in the reform of drug review and approval[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2020, 37(3): 365-370.
- [7] LIU X J, ZHAO T Y, YUAN L F, SHU Y L. Research progress and prospect of universal influenza vaccine[J]. *Chin J Viro(病毒学报)*, 2021, 37(2): 471-482.
- [8] WANG H Z, ZHANG Q. On foreign drug GMP inspector management system and its enlightenment on specialization of drug inspector team in China[J]. *Chin Pharm Aff(中国药事)*, 2019, 33(4): 375-379.
- [9] WANG X, YANG M, WANG L, et al. Comparative analysis of pharmaceutical legislation and inspection system between EU and China[J]. *Chin Hosp Manag(中国药业)*, 2020, 29(10): 60-64.
- [10] LI Z C. Legal status and problems after vaccine incident-based on the perspective of the rule of law[D]. Wuhan: Wuhan University, 2019.

收稿日期: 2021-09-02

(本文责编: 陈怡心)