

# 疫苗生产中的风险监管策略研究

宋敏<sup>1\*</sup>, 黄泰康<sup>2#</sup> (1. 沈阳药科大学工商管理学院, 沈阳 110016; 2. 国家食品药品监督管理局, 北京 100810)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)05-0385-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.05.01

**摘要** 目的: 对疫苗生产过程中的风险进行研究, 提出相应的监管策略, 以有效提高疫苗质量安全水平, 保障用药安全。方法: 基于质量风险管理的理念, 对疫苗生产过程中的风险进行分析, 从风险的角度提出疫苗生产企业存在的主要问题, 并针对这些问题提出了相应的监管策略。结果与结论: 疫苗生产中的风险主要来自生产用物料、生产过程、质量体系、生产变更、电子监管及贮存运输; 存在的问题主要有企业对生产用物料控制把关不严、生产过程监管控制不强、企业自身质量意识与能力不高; 对应策略为明确监管体制、提升质量风险意识、加强生产用物料控制、对生产全过程进行重点监管和跟踪评价、完善质量保证体系、严格执行变更程序、加强电子监管及贮存运输监督、强化生产管理和人员培训指导。

**关键词** 疫苗生产; 风险; 风险监管; 风险管理

## Research on the Risk Supervision Strategy during Vaccine Production

SONG Min<sup>1</sup>, HUANG Tai-kang<sup>2</sup> (1. College of Business Administration, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. State Food and Drug Administration, Beijing 100810, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To improve the quality and safety of vaccines and guarantee the safety of drug use by studying the risks of vaccine production and putting forward relevant regulation strategy. METHODS: Based on the concept of quality risk management, the risks of vaccine production were analyzed, and main problems of vaccine manufacturers were put forward in term of risk; relevant supervision countermeasures were provided. RESULTS & CONCLUSIONS: The risks of vaccine production come from production materials, production process, quality system, change of production procedure, electronic supervision, storage and transportation; main problems of vaccine manufacturers are as follows: lax production materials control, poor production process control and weak quality awareness of enterprises and skill; relevant countermeasures include: clearing supervision system, improving awareness of quality risk, enhancing production materials control, carrying out important supervision for whole production process, tracking and evaluation, improving QMS, implement changing procedure strictly, strengthening electronic supervision, storage and transportation and enhancing manufacturing management and personnel training.

**KEY WORDS** Vaccine production; Risk; Risk supervision; Risk management

疫苗是健康人群用于预防和控制传染性疾病的产品, 其生产水平及质量安全与维护公众健康密切相关。疫苗的生产工艺复杂, 对生产环境要求高, 贮存运输过程中温湿度变化易对其质量产生不良影响, 因此属于高风险药品。质量风险管理是对药品整个生命周期进行质量风险评估、控制、沟通、审核的系统过程<sup>[1]</sup>。应用质量风险管理机制对疫苗生产过程进行评估, 识别疫苗生产存在的质量风险与主要问题, 以此制订有效的监管措施, 能够最大限度地降低疫苗生产的质量风险, 有效提高疫苗质量安全水平, 从而保障用药安全。

## 1 疫苗生产过程中的质量风险

### 1.1 生产用物料

疫苗作为一种特殊的药品, 生产所采用的物料对最终产品的质量具有重要影响。疫苗生产过程中使用的物料种类十分繁多, 其中包括各类原料、辅料、包装材料以及佐剂、防腐剂

甚至抗菌药物等。如果疫苗生产用物料出现质量问题, 将直接影响疫苗产品的质量。从物料供应商的风险角度分析, 疫苗生产企业对于物料供应商的控制和管理从某种程度上决定了购进物料的质量。如果企业选择的供应商不具备相关合法资质, 或者不能满足疫苗生产使用的要求, 将无法保证所提供物料的质量, 疫苗产品的质量也就得不到保证。

### 1.2 生产过程的质量风险

与普通药品相比, 疫苗具有生产工艺复杂、生产周期长、对生产环境要求高的特点。只有有效识别疫苗生产全过程中的各种风险, 才能够全面控制影响疫苗质量的因素, 保证产品的质量。

1.2.1 生产用菌毒种及细胞株。按照国家相关规定<sup>[2]</sup>, 疫苗生产用菌毒种及细胞株均应详细记录其学名、株名、历史、来源、特性、用途、批号、传代、冻干日期和数量等。在种子保管过程中, 传代、冻干及分发领用记录等也应清晰并可追溯。如果登记信息不明确, 将导致生产用菌毒种及细胞株的使用不可追溯。不同属、不同级别的种子应分开贮存, 贮存设备及房间应有严格的管理, 标识应清晰明确, 否则容易引起种子的混淆与误领, 引发严重的产品质量与生物安全问题。

\* 主任药师, 博士研究生。研究方向: 药事管理。电话: 0411-84255205。E-mail: yjj\_sm@dl.gov.cn

# 通信作者: 教授, 博士研究生导师。研究方向: 药事管理。电话: 010-63192439

1.2.2 微生物及微粒的污染。疫苗的生产过程是生物学过程,最终产品不能灭菌处理,需要实行全过程无菌控制。对于无菌制品,人是最大的污染源,也是最大的风险点。疫苗生产用厂房、设施、设备等对于疫苗的质量及生物安全也有重要的影响,疫苗的生产对洁净环境有严格的要求。为了有效控制生产环境对疫苗质量的影响,企业应定期进行生产环境监测,并对关键生产工序操作进行在线悬浮粒子及沉降菌监测<sup>[3]</sup>。

1.2.3 交叉污染、混淆及差错的风险。除污染的风险外,疫苗生产过程中交叉污染、混淆及差错等风险控制也尤为重要。在疫苗生产全过程中,物料及菌毒种的领用、投料、配制、分装、冻干、交接、清场等均存在交叉污染、混淆及差错等风险。例如,由于标识不清或管理不到位导致物料领用或分发错误;生产用溶液配制或计算错误;未能进行有效地区分与隔离导致中间产品及成品混淆等。总之,疫苗生产过程中的风险无处不在,应结合产品的生产工艺及质量特点进行深入分析和全面控制。

### 1.3 质量体系的质量风险

质量保证体系的建立与实施对于疫苗生产企业的生产过程控制及产品质量保证具有决定性作用。在疫苗生产企业的的生产保证体系中,批记录管理、菌毒种管理、放行管理、不合格品管理、偏差管理等涉及质量管理的各个方面均存在风险点。物料、中间品及成品的放行管理制度不完善将造成物料及产品存在潜在的质量风险。不合格物料或产品的管理与控制对疫苗的质量及用药安全同样具有重要的影响。对于生产过程中偏差的有效识别与妥善处理,是保证生产顺利进行及上市产品质量的重要手段,也是质量风险的理念得以实施的一个有效途径,应充分地加以利用。

### 1.4 生产变更的质量风险

疫苗的质量与其生产环境、生产设施及生产工艺等密切相关,因此任何与疫苗生产相关的变更均存在直接影响最终产品质量的风险。虽然疫苗在研发过程中已对生产工艺及质量控制等进行了充分的研究,但当产品正式获得批准后,疫苗生产企业仍然需要不断进行疫苗生产相关的变更。如果企业对于这些变更的研究不充分,未进行变更前全面而深入地风险评估,对变更可能给产品质量带来的影响缺乏充分的认识和了解,就很有可能对生产及质量控制造成不利影响,最终影响产品的安全性与有效性。

### 1.5 电子监管的质量风险

电子监管码制度是国家为了对产品实现闭环式管理而推行的一项管理制度<sup>[4]</sup>。药品生产企业负有电子监管码申请、绑定、印刷、保管等一系列活动的执行及管理职责。疫苗生产企业在实施电子监管相关工作中,存在计算机采集数据混乱、计算机采集信息错误、监管码下载错误、关联关系建立及上传错误、关联关系与实物不相符等风险,应引起足够的重视并制订相应的控制措施。电子监管工作实施过程中的风险控制对于疫苗市场流通的监管极为重要,是保障疫苗生产及使用可追溯性的根本。

### 1.6 贮存运输的质量风险

疫苗类制品由于其质量的特殊要求,需要在低温贮存,并采用冷链方式运输。在疫苗的贮存及运输过程中,温度的变化将直接影响制品的质量。疫苗生产企业应充分评估运输方

式及运输过程、产品贮存环境对制品质量的影响。为保证疫苗的质量,在产品发运前通常需要对包装形式及运输工具、运输过程等进行严密地验证,验证的缺失或不充分将导致疫苗在转运过程中的环境温度得不到控制,产品的质量也将受到影响。此外,无论产品处于在库状态还是在途状态,温度的监控都十分重要,如果缺乏有效的监控设施,疫苗的质量也很难得到保证。

## 2 疫苗生产过程中存在的主要问题

### 2.1 生产用物料的控制亟待提高

由于疫苗生产所用的物料品种繁多,目前疫苗生产企业在选择生产用物料及其供应商时普遍存在过多考虑成本或者盲目选择,以及对供应商考察不够充分而影响物料质量等问题。某些疫苗生产用原辅材料尚未列入《中国药典》,有时生产企业无法购买到药用级,只能使用分析级试剂,这就增加了质量风险。对于个别物料的检定项目国家也缺乏明确的要求,这就导致部分企业减少了物料的检定项目,从而降低物料的质量标准,间接对产品的质量造成了影响。此外,疫苗生产企业对供应商的审计及考察也不够全面,缺乏持续的跟踪评价,这些都加大了由于供应商引发物料供货不及时或产品质量不合格的风险。

### 2.2 生产过程监控有待加强

疫苗的生产对人员、厂房、设施、设备、环境、工艺等都有严格的要求,无论是减毒活疫苗还是灭活疫苗,其生产工艺都十分复杂,生产周期也比较长。对于生产全过程的控制管理也就决定了最终产品的质量。2010年修订版《药品生产质量管理规范》(GMP,以下称新版GMP)实施后,对疫苗的生产环境及过程控制提出了更为严格的要求,如果疫苗生产企业未实施改造或改造不彻底,将会对产品质量产生影响。在生产用菌毒种管理方面,个别疫苗生产企业未严格执行种子库分批异地贮存制度。对于贮存种子库的冷柜,有的企业未安装温度连续监控及报警装置,无法即时监控种子的贮存温度。疫苗生产企业普遍缺乏对环境、设施设备、生产工艺、中间品及成品贮存条件等方面的充分验证,不能为企业制订操作规程及管理程序提供足够的支持依据。

### 2.3 质量管理意识与能力有待提升

新版GMP对国内制药企业提出了更高的质量管理要求,尤其作为疫苗生产企业,企业自身质量管理水平的高低直接影响着疫苗行业的发展。新版GMP不仅引入了质量风险管理的理念,也在验证管理、偏差管理、纠正与预防措施管理、产品质量回顾、趋势分析等方面提出了明确的要求。疫苗生产企业对于新版GMP的理解及具体实施仍然需要借助外部的力量不断提升,以达到产品质量及国家监管的更高要求。除此之外,疫苗生产企业在执行电子监管工作、批签发工作以及产品的发运及贮存等环节中也存在风险识别不全面、现有控制措施不完善、应对突发事件的能力不足等问题,在一定程度上制约了疫苗生产与流通环节的规范。

## 3 对疫苗生产中的风险监管策略

从疫苗监管的角度考虑,疫苗生产过程中的风险点必然是疫苗监管的重点。基于风险的原则,药品监管机构可以从以下几方面加强对疫苗生产企业的监督与检查,帮助疫苗生产企业增强风险意识,在提高企业风险控制能力的同时也

提升药品监管机构自身的风险运用能力。

### 3.1 明确生产监管体制

作为技术含量高的特殊药品中的疫苗生产监管,在我国其法定依据主要是2004年7月13日国家食品药品监督管理局颁布的《生物制品批签发管理办法》,其中只阐述了国家和省级监管部门的部分职责。而现实工作中,却存在着国家、省、市三级监管部门监管职责实际上不够明确的问题,对疫苗生产企业的产品抽检与送检信息、企业注册与批签发等信息存在三级监管部门沟通不畅的问题,出现问题药品特别是药害事件发生时互相推诿责任。这就需要细化监管体制,进一步明确各级监管部门对疫苗生产的监管责任和权限,同时应将明确的职责权限体现在电子监管、注册认证、批签发抽检等日常监管工作的运行机制中。

### 3.2 提升企业的质量风险意识

由于疫苗生产工艺的特点及使用人群的特殊性,对疫苗产品质量的监管首先要靠生产企业规范自身、严格控制产品质量来实现。一方面,疫苗生产企业从原料采购与验收、生产工艺过程控制、质量检验、批签发、产品入库到放行、贮存、发运等各个环节的执行人员都需要有良好的质量意识和责任意识;另一方面,疫苗生产企业的管理人员,尤其是质量管理人员应有良好的风险管理与控制意识,可对生产环境、生产过程及自身行为进行有效的规范。因此,保障疫苗质量安全最重要的是落实生产企业的主体责任。

### 3.3 加强生产用物料控制

为了保证疫苗的质量,有必要对生产用物料加强监管。药品监管机构在日常的监管中,须特别关注疫苗生产企业对生产用原辅料的控制和管理情况,引导企业有效地识别生产质量风险。建议疫苗生产企业根据物料对产品质量的影响程度设立生产用物料的安全级别,对物料进行分级管理。尤其对于直接影响疫苗质量的物料,如原辅料及内包装材料等,企业应对物料进行充分的考察与评估,将其设立为高风险级别,进而制订有效的控制与管理措施。

### 3.4 重点监管生产全过程

由于疫苗的生产工艺复杂,生产过程中存在诸多的风险点,药品监管机构可以通过派驻驻厂监督员等方式加强与疫苗生产企业的沟通,了解企业在疫苗生产管理过程中存在的主要问题及风险点,提供合理的解决途径。从产品质量及生物安全角度出发,对疫苗生产用菌毒种及细胞株管理情况的监管尤为重要,需要进行定期或不定期的监督检查。为了有效控制疫苗生产过程中的污染、交叉污染、混淆及差错等风险,监管机构可以对疫苗的生产过程控制措施与执行情况、批生产记录管理情况、电子监管工作实施情况以及批签发执行情况等进行持续地跟踪评价,并根据疫苗生产企业及其制品的特点,将生产全过程监督纳入日常监管工作中。

### 3.5 促进企业建立完善的质量保证体系

新版GMP规定新建及已获得生产许可的疫苗生产企业均应按照要求引入风险管理机制,建立和完善疫苗风险评估体系和系统。在新版GMP规定时限内达不到上述要求的企业,将暂停其疫苗生产,这将极大地促进疫苗生产企业质量管理意识与能力的提升。药品监管机构在推行新版GMP的过程

中,一方面能够帮助企业充分理解新版GMP的要求,与企业共同探讨质量保证体系构建与完善的思路和途径;另一方面鼓励疫苗生产企业借鉴国际通用的质量管理标准和要求,建立完善的质量保障体系,从而提升疫苗生产及质量保障能力。

### 3.6 严格执行生产变更管理程序

从质量风险的角度考虑,任何变更都涉及到风险的引入,因此控制变更对疫苗产品的质量保障尤为重要。我国对于疫苗生产的变更控制有严格的规定,加强对疫苗生产企业实施变更控制的管理,使企业明确国家药品监管机构对疫苗生产变更的管理范围以及补充申请或备案的要求与程序,从而有利于降低由于生产企业随意实施变更带来的质量风险。在疫苗生产企业实施变更的过程中,监管机构可以进行适当的指导与跟踪,并对变更实施的结果进行全面评价。

### 3.7 加强电子监管及运输与贮存环节监控

电子监管工作不仅涉及到疫苗生产过程控制,更关系到疫苗在流通与使用环节的控制。药品监管部门可以鼓励疫苗生产企业在执行电子监管工作的过程中采取相应的措施,不断对电子监管码管理技术进行改造和完善,以最大程度地降低风险。在疫苗的运输及贮存环节,应鼓励疫苗生产企业推行24小时温湿度在线监控和超标即时报警装置的安装与使用;积极开展疫苗运输环境的改造,实现产品从收货、验收、运输及贮存全过程的温度控制。

### 3.8 强化生产管理与监管人员培训指导

疫苗生产是一个科学、规范、严谨的实施过程,要实现规范化生产,根本的保证是建立一支高标准运作的疫苗生产管理专业队伍。这就必须强化“以人为本”的管理理念,引导企业不仅选择专业人员,更重要的是要建立以专业骨干人员为主体的全员专业技术培训制度,使企业形成稳定可靠的专业技术队伍。因而也就必然要求监管部门着重强化疫苗监管人员的法规、专业技术培训,制订切实可行的、可评估的培训方案,打造一支过硬的监管队伍。

## 4 结语

总之,风险监管是一个持续改进的过程,药品监管机构应鼓励疫苗生产企业不断提高质量风险管理意识与能力,降低由于疫苗生产企业自身质量保证体系不完善带来的质量风险。同时,药品监管机构可以应用风险管理机制,根据企业执行风险管理的程度与水平确定监管的重点及检查的频次,这样能够最大限度地降低疫苗监管中的风险,有效提高疫苗质量保障水平,规范疫苗生产与流通秩序,切实保障疫苗的质量与安全。

## 参考文献

- [1] 人用药物注册技术要求国际协调会指导委员会. 质量风险管理[S]. 2005-03-22.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:三部[S]. 2010年版. 北京:中国医药科技出版社, 2010:通则3.
- [3] 国家食品药品监督管理局. 药品生产质量管理规范[S]. 2010-03-01.
- [4] 国家食品药品监督管理局. 关于实施药品电子监管工作有关问题的通知[S]. 2008-04-10.

(收稿日期:2012-09-24 修回日期:2012-11-16)