河北省药品监督管理局

2022年疫苗生产企业专项检查方案

一、检查目的

通过开展专项检查，使药品生产企业的法律意识、质量意识、责任意识得到普遍增强，提高药品生产企业实施药品GMP规范的自觉性，全面落实质量管理责任，严厉查处违法违规行为，保证药品生产质量，进一步强化药品监管部门职责，提高依法监管水平。

二、检查范围

全省疫苗生产企业。

三、时间安排

发文之日起至2022年9月30日前完成。

四、重点检查内容

(一)**物料管理方面。**

1.细胞/菌毒种是否按《中国药典》和药品GMP要求建立符合生产要求的细胞/菌毒种库，是否在规定条件下储存、专人负责，生产和检定历史来源清晰，传代与已批准的要求一致，是否进行稳定性考察及时了解储存期质量变化情况，相应操作是否满足生物安全级别要求。

2.供应商应当经过评估与审计，供应商发生相关质量事件时，应通过有效方式告知采购方。长期未使用的关键物料供应商再次使用前考察是否充分。

3.关注生产用主要原材料、辅料的质量标准、取样量及过程。关注生产用原辅料的入厂验收、储存条件、出入库记录、留样等。

4.产品配制用稳定剂（例如，糖类、氨基酸、碳酸氢钠、明胶等）、佐剂及稀释剂（如氢氧化铝、氯化钠等）应符合相关质量标准和内控标准（如微生物限度、细菌内毒素等）。

5.配制培养基、培养液、生产过程中使用的原材料（例如，氨基酸、维生素、牛血清、抗生素、蛋白质、无机盐、碳水化合物等）和各种溶液应符合相应质量标准；培养液及生产用溶液储存条件与时间应经过验证。

6.生物制品工艺过程中使用的动物源性原辅料应证明无外源性或内源性病毒污染，分析方法应经过验证，其质量标准和检定方法应符合现行版药典或相关的法规。

7.包材内（特别是胶塞）带入异物按照现有方法，能否在制剂生产过程中发现和剔除。内包材变更后相容性问题，是否存在包材基质物质向产品中迁移，或与产品发生吸附析出，造成不溶性微粒上升、产品效价下降等问题。

8.储存环境对原液质量的影响（包括温度、密封性、保压性能等）。

**（二）生产管理方面。**

1.是否严格按照法定标准和生产工艺组织生产，企业是否存在擅自改变生产工艺和生产处方的行为；岗位工人是否严格按照生产工艺规程和标准操作规程进行生产操作。

2.生产区污染控制情况，污染和交叉污染防控措施是否到位，设备的清洁，包括不同级别洁净区是都根据风险合理设置压差梯度，是否进行评估；是否存在低级别物料穿越高级别洁净区情况；是否存在不同洁净级别区域共用通道及清洁用具、洁净服情况；取样、加料、中间品转运时是否存在污染、交叉污染、混淆和差错；是否存在带菌与不带菌物品共用灭菌柜情况。

3.文件记录是否详尽。是否部分操作批生产记录中有记录，工艺规程未规定；需多次添加的物料，是否只记录或规定总量，每次的添加量不规定或记录；部分操作是否工艺规程中有规定，但批生产记录中不记录；文件制定是都充分考虑操作实际；企业是否对生产过程控制的关键质量属性和关键工艺参数进行评估并形成正式文件。

4.企业生产过程偏差识别、调查、关闭等情况。

5.企业变更是否按照相关技术指导原则开展研究，评估是否充分，并按要求审批、备案或报告。

**（三）质量管理方面。**

1.验证工作是否充分。原液及其他料液、中间品储存期限是否充分验证；滤芯等关键部位耗材灭菌次数、存放时间是否验证；滤芯、硅胶管、转运袋、包装容器与产品相容性是否验证；原液开瓶次数是否验证；关键设备的可用性及对产品质量的影响是否验证。

2.纠正预防措施是否完善，真正起到不再发生类似偏差的效果。

3.稳定性考察样品选取是否有代表性（包括选取偏差批次、放行检验数据接近合格限度、新增物料供应商批次、中间产品最长保存期限批次、变更引起的稳定性考察批次），中间产品（涉及储存的）、原液、半成品（涉及储存的）、成品及佐剂等是否进行稳定性考察，稳定性考察是否注意生产的最差条件的选择，比如选择近效期的原液配制的成品、停产后恢复生产的首批次成品等。

4.关注产品年度质量回顾是否至少涵盖品种工艺、细胞/菌毒种管理及使用情，生产过程控制（关键工艺参数、中间产品、物料平衡、收率等）、产品详细的生产及检验情况（批号、菌毒种、批间一致性、产品产量的溯源情况列表）、批量、检验及批签发情况，成品的储存和发运（存储温度和运输温度评价产品的流向信息（成品的流向情况，包括原液批号、成品批号、数量、去向），产品的流向信息（成品的流向情况，包括原液批号、成品批号、数量、去向产品的流向信息（成品的流向情况，包括原液批号、成品批号、数量、去向），关键质量属性分析（原液、半成品、成品关键质量属性的趋势分析；稳定性考察趋势分析关键质量属性分析（原液、半成品、成品关键质量属性的趋势分析；稳定性考察趋势分析），应对汇总的数据进行分析，对产品的生产情况和质量管理进行总结，提出建议

**（四）储存和运输方面。**

1. 冷库、冷藏车及冷藏箱是否根据国家要求及GSP标准进行验证，包括热分布，断电、开门、外界环境等恶劣条件挑战试验。

2.配送过程中超温的问题，包括换季时是否选择合适包装方案，使产品与运输环境相适应；是否选择恰当防护方式满足装卸时需求；西北东北收货城市是否配备暖库；与承运单位应急预案是否考虑周全，如空运时遭遇产品滞留停机坪、终端收货客户夜里无人收货、重大活动运输受阻等。

3. 配送企业资质审核，包括资质审核、配送能力评估、签订储存配送合同和质量协议、配送企业资料备案等。

4.关注疫苗与其他产品混装污染问题，疫苗发货是否按效期管理，是否按照规定的发货顺序进行发货。

5.关注生产过程数据、质量控制实验室数据。

6.追溯体系应完整，应保证疫苗最小包装单位生产和销售环节的可追溯性。