

山东省生物制品生产质量管理风险分析与探讨

胡敬峰[#], 宋凯[#], 冯巧巧, 樊红延, 周勇^{*} (山东省食品药品审评查验中心, 济南 250014)

摘要 目的: 了解山东省生物制品产业和质量管理现状, 识别生物制品生产中存在的共性问题 and 主要风险点, 规范生物制品的生产质量管理。方法: 统计分析2019–2021年山东省生物制品生产检查情况和缺陷项目, 对检查发现的风险点进行探讨分析。结果与结论: 山东省生物制品生产检查缺陷集中在确认与验证、质量控制与质量保证、无菌保证、生产管理等方面, 企业应在质量管理体系运行过程中予以重点关注。

关键词: 生物制品; 药品生产质量管理规范; 检查; 缺陷项目; 风险分析

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)09-1028-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.09.007

Risk Analysis and Discussion on Production Quality of Biological Products in Shandong Province

Hu Jingfeng[#], Song Kai[#], Feng Qiaoqiao, Fan Hongyan, Zhou Yong^{*} (Shandong Center for Food and Drug Evaluation & Inspection, Jinan 250014, China)

Abstract Objective: To understand the quality management situation of biological products industry and quality management in Shandong Province, to discern the common observed deficiencies and the main risks points in the production of biological products, and standardize the Good Manufacturing Practices of biological products. **Methods:** Statistical analysis of the inspection situation and defect items of biological products manufacturing enterprises from 2019 to 2021 in Shandong Province. Discuss and analyze the risk points of biological products found in the inspection. **Results and Conclusion:** The inspection defects of biological products production inspection in Shandong Province focus on qualification and validation, quality control and quality assurance, sterility assurance and manufacturing management and other aspects, it is recommended that enterprises should pay more attention to them in the quality management system operating process.

Keywords: biological products; GMP; inspection; defective items; risk analysis

生物制品是指以微生物、细胞、动物或人源组织和体液等为起始原材料,用生物学技术制成,用于预防、治疗和诊断人类疾病的制剂^[1]。生物制品的生产涉及生物过程和生物材料,如细胞培养、活生物体材料提取等,这些在生产过程存在固有的可变性,因而其目标产物的范围和特性也存在可变性。此外,生物培养过程中所用的物料是污染微生物生长的良好培养基,微生物污染控制难度较大。在质量控制方面,生物制品检验所使用的生物学分析技术通常比理化测定具有更大的可变性^[2]。基于生物制品生产和质量控制的特殊性,其相对于其它药品需要更加健全和稳定的生产质量管理体系,对“人、机、料、法、环”等各个环节都有更高的要求。

为分析山东省生物制品存在的质量风险、提升生物制品检查的水平、促进生物制品质量提升,本文对近三年山东省生物制品的生产检查情况进行统计分析,探讨生物制品生产企业存在的主要风险点,为企业有针对性地改进提升提供参考。

1 山东省生物制品产业情况

1.1 企业数量及分布情况

截至2022年1月,山东省药品生产许可证中载明生物制品生产范围的药品生产企业共有23家,其中已有产品上市的企业18家。生物制品生产企业主要分布于烟台、济南、青岛、泰安4个地市,占企业总数的74%。山东省生物制品企业地市分布情况见图1。

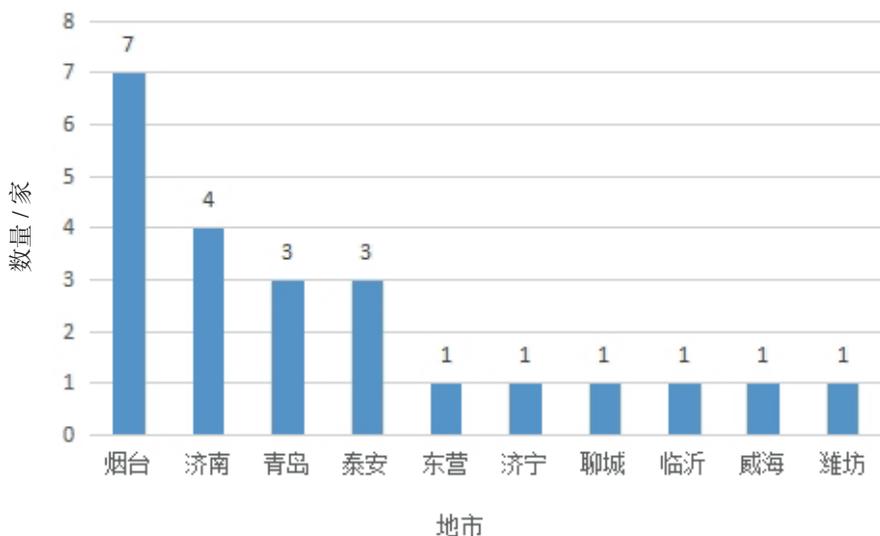


图1 山东省生物制品企业地市分布情况

1.2 生物制品品种情况

截至2022年1月,山东省共有生物制品品种50个,批准文号110个,基本能够涵盖生物制品的主要产品类别。其中疫苗1个品种(1个批准文号)、血液制品10个品种(25个批准文号)、重组单克隆抗体3个品种(4个批准文号)、其他重组DNA蛋白制品13个(56个批准文号)、体外诊断试剂16个品种(16个批准文号)、微生态制剂6个品种(6个批准文号)、免疫调节剂1个品种(2个批准文号)。

2 生物制品检查情况

2.1 检查情况统计

2019-2021年山东省共开展生物制品生产检查

72家次,其中2019年20家次、2020年24家次、2021年28家次,检查数量近几年呈递增趋势。从检查类别看,药品生产许可检查8家次、药品生产质量管理规范(Good Manufacturing Practices, GMP)符合性检查20家次、监督检查44家次。

2.2 缺陷项目统计

经对检查组提交的现场检查报告审核确认,72家次现场检查合计发现缺陷694项,其中主要缺陷32项、一般缺陷662项,缺陷项目平均每每家次9.6项。694项缺陷共涉及GMP正文条款144条、涉及7个GMP附录条款77条。对缺陷项目涉及的GMP章节和附录进行统计分析,缺陷分类统计情况见表1。

表1 生物制品生产企业检查缺陷分类统计

章节	主要缺陷 / 项	一般缺陷 / 项	缺陷合计 / 项	缺陷项目数量占缺陷总数的比例 / %
质量管理	3	7	10	1.4
机构与人员	2	31	33	4.8
厂房与设施	1	40	41	5.9
设备	1	77	78	11.2
物料与产品	1	40	41	5.9
确认与验证	9	35	44	6.3
文件管理	1	125	126	18.2
生产管理	1	36	37	5.3
质量控制与质量保证	5	152	157	22.6
委托生产与委托检验	0	3	3	0.4
产品发运与召回	0	2	2	0.3
无菌附录	4	49	53	7.6
生物制品附录	3	31	34	4.9
血液制品附录	0	4	4	0.6
取样附录	0	4	4	0.6
计算机化系统附录	1	16	17	2.4
确认与验证附录	0	8	8	1.2
放射性药品附录	0	2	2	0.3
总计	32	662	694	100.0

统计发现, 主要缺陷项目数量最多的章节依次是确认与验证、质量控制与质量保证、无菌药品附录、生物制品生产管理(包括生产管理、生物制品和血液制品附录)。文件管理和设备管理虽然缺陷数目较多, 但多为一般缺陷且与其他药品的检查问题基本一致^[3-5]。综合缺陷项目的严重程度和发生频次, 生物制品生产质量风险主要集中在确认与验证、质量控制与质量保证、无菌保证、生物制品生产管理4个方面。

3 质量风险分析

3.1 确认与验证方面

确认与验证方面的缺陷项目共有44条, 其中主要缺陷9条, 占主要缺陷总数的28.1%, 一般缺陷35条。缺陷项目主要集中在部分确认与验证工作不全面、个别工艺参数缺乏验证数据支持等。

从现场检查缺陷项目统计情况看, 确认与验

证方面主要缺陷所占比例最高。企业虽然能够按照法规要求制定验证总计划、确认与验证方案, 但确认与验证的全面性系统性不足、部分工作流于形式, 目前仍是药品生产企业实施GMP过程中的较为薄弱的环节^[3]。部分企业对产品关键质量属性、关键工艺参数的识别不充分, 导致部分确认与验证工作开展不全面; 个别企业清洁验证取样方法未进行回收率确认, 清洁合格标准的制定缺乏依据, 对清洁剂的有效性缺乏评估等。此外, 生物制品生产过程中使用的一次性耗材、自动化生产设备较多, 部分企业的验证工作未能完全按照法规指南要求开展^[4]。

3.2 质量控制与质量保证方面

质量控制与质量保证方面的缺陷数量占比最高(22.6%), 缺陷内容总体与其他无菌药品检查过程中所发现的问题基本类似^[5], 但在物料和产品

的检验、偏差管理和调查、产品质量回顾分析三方面存在生物制品检查过程中发现的较为典型的问题。

物料和产品检验是GMP管理过程中十分重要的环节,管理不规范,容易引起数据可靠性方面的问题。近两年,国内外相关检查中在数据可靠性方面出现的问题较多,企业应引起高度重视^[6-8]。从检查情况看,生物制品生产企业普遍建立了相对完善的质量控制和质量保证体系,但个别企业在偏差调查和纠正预防措施执行上还存在不足,需要持续改进。如对一次性耗材质量问题造成的偏差,未针对供应商制定有效的纠正预防措施等。同时,检验操作和记录的不规范情况也比较常见,如未按照2020版《中华人民共和国药典》要求更新质量标准及对原材料辅料等进行检验等。此外,生物制品上市后应持续开展质量研究,防止上市后多批次生产后出现质量的“偏移”,保证工艺的稳健性^[9],但部分企业在产品质量回顾分析方面存在分析不全面的情况。

3.3 无菌保证方面

无菌药品附录章节出现了53项缺陷,其中主要缺陷4条,占主要缺陷总数的12.5%,一般缺陷49条。缺陷涉及到无菌操作、洁净区环境消毒和监测、无菌更衣及洁净服管理、物料的微生物污染控制、无菌模拟试验、无菌药品密封性检查等多个方面。

除个别品种外,生物制品一般为非最终灭菌的无菌制剂,部分品种由于无法进行除菌过滤,需全过程进行无菌生产操作^[10]。而且生物制品原液及制剂所含的活性药物成分和辅料成分也是微生物繁殖的良好营养物质,因此,生物制品生产过程中的微生物污染控制十分关键。从涉及无菌药品附录的相关缺陷分析可以看出,部分生物制品企业在无菌保证的各个环节仍有需要进一步提升的空间。个别企业对于原液或制剂添加的辅料的质控项目中缺少微生物限度及内毒素的控制。无菌操作区环境监测方面,部分企业暴露出悬浮粒子监测未涵盖灌装操作全过程,悬浮粒子超警戒限缺少相关处置措施等问题。此外,部分企业无菌模拟试验未模拟最差工艺条件或未包含所有无菌生产工艺。

3.4 生物制品生产管理方面

生物制品的生产工艺与其他药品生产工艺差

别很大,不同类型生物制品的工艺也存在诸多差异。生物制品除了具有一般药品的基本属性外,更有其特殊性。从原材料来源看,生物制品的起始原材料多为活菌、病毒及工程细胞/菌体,普遍具有生物学活性;从生物安全角度来说,因其原材料的生物活性及生物安全等级的不同,不仅要防止生产过程的交叉污染,同时也需做好生物安全防护;从产品性质来说,生物制品活性成分多为蛋白质、核酸等生物大分子,对环境因素和生产条件要求较高;从应用角度来看,生物制品使用人群较为特殊,制品的安全性方面尤为重要^[11]。

通过对检查情况的分析,涉及生物制品生产管理问题较为突出的是种子批/细胞库的管理,如细胞库缺少防止未经许可的人员进入的措施、细胞库未进行异地备份、个别细胞库存储设备缺少温度或液位报警、不同品种细胞库防止混淆措施执行不到位等。此外,交叉污染的控制也是部分企业暴露问题较多的环节,如发酵及收获的设备、器具灭菌不彻底,病毒去除前后区域人员存在交叉风险等。其他生物制品生产管理方面的问题集中在层析柱柱效测定周期和合格标准、耗材的使用寿命规定不详细,以及血液制品生产用血浆运输过程温度控制和血浆标本留样不规范等。

4 建议与展望

生物制品生产企业在机构与人员、厂房与设施、设备、文件管理等方面主要缺陷占比相对较低,因此,其在硬件投入、人员构成、文件体系运行方面有一定基础与优势。但生物制品生产企业在确认与验证、质量控制与质量保证、无菌保证、生产管理等方​​面仍然存在较多的质量管理风险,企业需要在以下方面进行提升。

4.1 提高质量风险管理意识,基于产品工艺生命周期开展验证工作

企业应该基于从研发阶段获得的知识与经验加强对产品工艺的理解,确定关键参数和质量属性要求,并制定相应控制策略。应持续开展确认与验证工作,确保生产工艺和设施设备处于验证状态^[12]。对于生物制品来说,生产过程中自动化设备使用率较高,应对设备仪表监测的准确性及工艺控制的稳定性进行重点关注。此外,企业应特别关注变更对工艺控制 and 产品质量的影响,并进行必要的确认和验证。

4.2 落实法规要求,持续推动质量控制保证体系的有效运行

质量控制与质量保证一直是企业有效实施药品GMP,保证药品质量的关键环节^[13]。在进行药品质量风险控制的过程中,质量控制的规范性和质量保证体系的有效性对药品质量和检验结果的可追溯性有重要影响^[5]。企业应重点从变更管理控制、偏差调查处理、纠正与预防措施有效性、供应商的管理及产品质量回顾分析等方面强化管理,持续推动质量体系的有效运行。

4.3 强化无菌生产意识,完善无菌保证管理体系

无菌制剂类的生物制品应遵循无菌药品的生产要求。鉴于生物制品的特殊性,生产过程的微生物污染控制不能仅限于制剂生产过程的严格要求,对于最终除菌过滤前的原液生产及半成品配制阶段均应从质量管理体系的各个方面制定详细的微生物污染控制策略,将污染发生的几率降至最低,同时应关注内毒素等热原物质的控制与监测。对于生产全过程均需采用无菌生产工艺的产品,更需要从生产过程起始阶段就执行无菌控制要求,对每一个可能引入污染的风险环节做到仔细识别、严格管控。

4.4 规范生物制品生产过程控制,保障产品安全性有效性

一是严把起始原材料质量关。生物制品生产所用起始原材料的获取、检定(或检验)、贮存、使用等全过程应该按照药典规定执行,确保其来源清晰明确、质量稳定可控。二是加强外源污染因子控制。在保证原材料的质量安全基础上,生产过程中必要时也应有相应的去除或灭活工艺对引入的外源因子进行控制。三是持续关注工艺中杂质去除能力。保证工艺的一致性和稳健性,确保对杂质的去除能力持续满足产品质量要求。

总之,生物制品的生产质量管理有其作为药品的普遍适用性,同时也需要对其生产及质量控制中的特殊要求进行重点关注。生物制品生产企业应牢固树立药品全生命周期管理理念^[14],建立全过程的质量管理体系,落实上市许可持有人主体责任^[15],切实保证生物制品产品质量。

参考文献:

[1] 中华人民共和国药典:三部[S]. 2020: 700.

- [2] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《药品生产质量管理规范(2010年修订)》生物制品附录修订稿的公告(2020年第58号)[EB/OL]. (2020-04-23)[2020-03-25]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypgggt/20200426172601351.html>.
- [3] 王璐,赵红菊,马辉,等.辽宁省药品GMP认证检查缺陷情况分析[J].中国药事,2017,31(5):520-523.
- [4] 韩莹,柏建学,许丹,等.2015年山东省药品GMP认证检查情况分析[J].药学研究,2016,35(7):427-430.
- [5] 曹鸿雁,韩莹,胡敬峰.山东省无菌制剂生产质量风险分析与探讨[J].中国药事,2018,32(7):901-905.
- [6] 韩莹,胡敬峰.美国FDA药品cGMP警告信统计分析[J].中国药事,2017,33(9):969-975.
- [7] 胡敬峰,韩莹.从FDA警告信,看数据可靠性[J].中国医药工业杂志,2017,48(9):1390-1393.
- [8] 颜若曦,曹轶,董江萍.药品注册核查中对数据管理要求的研究[J].中国新药杂志,2022,31(2):160-164.
- [9] 许丹,周艳,段爽,等.探讨单抗注册生产现场检查中的质量控制要点[J].中国药事,2020,34(10):1115-1123.
- [10] 胡敬峰,许丹,韩莹.除菌过滤技术在药品生产应用中存在的问题与对策[J].中国药事,2020,34(12):1-5.
- [11] 王军志.生物技术药物研究开发和质量控制[M].第三版.北京:科学出版社,2018.
- [12] 马义岭,郭永学,等.制药设备与工艺验证[M].北京:化学工业出版社,2018.
- [13] 马小燕,高嘉敏,谢二磊.2020年江西省药品生产企业检查缺陷项目分析及对策[J].中国药业,2021,30(23):15-18.
- [14] 辛中帅,张辉,杨建红,等.我国已上市治疗用生物制品问题分析及监管建议[J].中国药事,2019,33(9):982-985.
- [15] 胡敬峰,韩莹,周勇,等.山东省研制机构药品上市许可持有人检查现状及问题探讨[J].中国食品药品监管,2022(1):74-79.

(收稿日期 2022年7月19日 编辑 王丹)