

疫苗类批签发检验流程中的风险点控制分析

丁文静, 顾颂青*, 陆明, 沈漪, 伍恒 (上海市食品药品检验研究院, 上海 201203)

摘要 目的: 在疫苗类批签发实验室建立风险点控制, 保证最终检验数据和结果准确、合规。方法: 依据批签发检验流程中各个环节及涉及的因素, 结合实验室一线的实践操作, 通过监督检查的方式, 发现风险点, 从而提出风险点的控制措施。结果与结论: 随着批签发机构的扩容和批签发品种目录的扩大, 批签发检验中的风险也随之增加。本文总结了疫苗类批签发检验流程中的风险点控制, 为同行提供参考, 保证上市的疫苗质量, 助力我国疫苗产品在国际社会发挥更大的作用。

关键词: 疫苗; 批签发实验室; 批签发检验; 流程风险点控制; 监督检查

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2024)02-0143-004

doi:10.16153/j.1002-7777.2024.02.003

Analysis of Risk Point Control in the Batch Issuance and Inspection Process for Vaccines

Ding Wenjing, Gu Songqing*, Lu Ming, Shen Yi, Wu Heng (Shanghai Institute for Food and Drug Control, Shanghai 201203, China)

Abstract Objective: To establish a risk point control in the vaccine batch issuance laboratory, so as to ensure the accuracy and compliance of the final test data and results. **Methods:** Based on the various links and factors involved in the batch issuance and inspection process, combined with the practical operation of the laboratory frontline, by the method of supervision and inspection, risk points were found, and control measures for risk points were proposed. **Results and Conclusion:** With the expansion of batch issuance of institutes and the expansion of the variety catalogs of batch issuance, the risk in batch issuance and inspection also increased. This article summarizes the risk points control in the vaccine batch issuance and inspection process, to provide references for peers, in order to ensure the quality of vaccines on the market and assist China's vaccine products in playing a greater role in the international community.

Keywords: vaccines; batch issuance laboratory; batch issuance and inspection; process risk point control; supervision and inspection

1 概述

2019年7月,《中华人民共和国疫苗管理法》(以下简称《疫苗管理法》)颁布,当年12月起开始实施;2020年12月11日,国家市场监督管理总局令第33号公布修订后的《生物制品批签发管理办法》自2021年3月1日起实施^[1]。从立法的角度严格监管疫苗行业,疫苗行业迎来了前所未有的强监管时代。对批签发工作流程、批签发相关单位职责、批签发申请人的主体责任、批签发工作时限要求、批签发机构管理提出了更为明确和更高的要求,其中大多数指向了承担批签发任务的机构。因此,疫苗类批签发检验流程中的风险控制点也随之显著提升^[2-4]。

近年来我国生物制品行业飞速发展,新增疫苗品种不断增加。批签发机构目前执行批签发的细菌类及病毒类疫苗制品有49种;随着2020年底我国多个新冠疫苗陆续附条件获批上市,批签发的疫苗类制品又增加了新冠疫苗。同全球其他疫苗生产国相比,我国疫苗批签发具有企业数量多、疫苗品种多、签发批次多、受众人群多等特点,批签发任务十分繁重。我国批签发机构不仅需要满足国家法律、法规的规定,由中国食品药品检定研究院为主组织的省级批签发机构还被列入WHO-NRA的评估体系中^[5-7]。

WHO-NRA是评估国家疫苗监管体系的工具,其中疫苗批签发和实验室检验是WHO-NRA评估中的两个关键板块。NRA评估中的疫苗批签发和实验室检验两个板块的具体工作通常由药品检验机构负责。中国食品药品检定研究院承担全部疫苗品种批签发工作,2007年11月国家药品监督管理局授权7个省级药检机构(北京、上海、广东、四川、湖北、吉林、甘肃)承担疫苗品种的无菌检查和异常毒性检查项目。2020年12月开始,我国部分省级药检机构开始承担新冠疫苗批签发工作。目前共有13家省级药检机构获得新冠疫苗批签发授权资质,2家省级药品检验机构分别获得流感疫苗和乙脑疫苗批签发授权资质^[8]。这些机构既要建立疫苗批签发机构,满足我国新冠疫苗批签发需要,又要按照WHO要求,满足WHO-NRA的实验室板块评估。我国省级药检系统实验室以ISO/IEC 17025能力认可准则为依据建立了质量管理体系,为这些工作奠

定了良好基础,但仍然面临很大挑战^[9-15]。上海市食品药品检验研究院作为批签发实验室,从疫苗类批签发检验流程中的各个环节入手,建立定期监督检查机制,从严进行了风险点控制,积累了一些经验。

2 疫苗类批签发检验流程风险点控制

2.1 样品接收

2.1.1 疫苗类批签发通常是当地药监部门抽样封样,由企业送样,较多疫苗需全程冷链运送。实验室的业务部门接收样品时,应立即核对样品和资料是否符合企业提供的物流信息。在符合贮藏条件的周转库房,检查样品封签情况。若有冷链运输车,应检查温度记录仪的温度记录是否完整并符合规定;注意温度记录仪的温度记录时间应覆盖整个运送过程,并记录冷链车的车牌号码,以及拍照并保存有车牌号的图片。委托单上的接收时间应与样品接收时的温控记录时间一致。

2.1.2 样品委托单及提供的资料应由授权的合同评审人员审核、签字。

2.1.3 检查样品封签应完整、无破损。受理人员检查时对每批样品的外包装和封签逐一进行拍照,应确保清晰看到样品编号,应及时将照片导入电脑存档备份。

2.2 样品分发及在检验部门内部流转

2.2.1 特殊疫苗如新冠疫苗样品运转单上建议粘贴印有显著标识的红色贴签;若所检验的项目在不同部门检验,在贴内部样品检验编号标签时应分好相应的部门。

2.2.2 业务部门受理人员应将标识好的分样尽快送交检验部门负责收样的指定人员。样品运送过程中,应符合样品贮藏条件要求,如需冷链,运送箱中应放置校准过的温度计(运送箱的温度分布效果应经过温度验证),并在样品交接单上记录温度。

2.2.3 检验部门负责收样人员在接收样品时,应对样品封签的完整性、温度记录及样品数量进行检查,填写样品交接单中相应信息并签字。样品接收后应及时存放于符合贮藏条件的库房中,库房应有门禁仅限有权限人员进入。

2.2.4 检验部门负责收样人员将样品分发至指定检验人员时,应填写疫苗样品领用及流转记录表,包括领用量、领用时间、领用人签字,做好分发记

录, 确保样品数量准确无误、账物相符。

2.3 检验过程

2.3.1 《疫苗管理法》第二十九条规定: 疫苗批签发应当逐批进行资料审核和抽样检验。疫苗批签发检验项目和检验频次应当根据疫苗质量风险评估情况进行动态调整。对疫苗批签发申请资料或者样品的真实性有疑问, 或者存在其他需要进一步核实的情况的, 批签发机构应当予以核实, 必要时应当采用现场抽样检验等方式组织开展现场核实。

2.3.2 检验人员应及时按照确定的质量标准要求进行检验、校对及审核; 不得随意偏离, 如删除部分检验项目, 对检验项目内容、指标进行更改等。有量值规定的项目建议建立趋势分析图, 关键项目应同时有质控品作为参照, 必要时应建立质控分析图。当批签发的检验结果与疫苗生产企业的检验结论不一致时, 可将质控品作为对企业的考核样品, 来比对结论, 从而查找出原因。

2.3.3 体系文件应对批签发试验结果超出质量标准(OOS)的处理制定文件, 当出现OOS时, 应组织调查组, 按照文件规定对可疑产品开展调查, 必要时进行重复试验来确认结果, 应将初试和所有复试的结果提交批签发审核, 调查组再结合批签发企业提供的所有资料, 以及质控结果和产品检测结果的趋势图等, 作出综合评定。所有的调查情况应记录在实验室OOS调查台账中。

2.3.4 检验人员应具备疫苗类批签发、理化检验、微生物检验、药理学检验或具体检验项目的授权, 以及相应的大型精密仪器操作授权。对疫苗类批签发相关法律法规、检验技术标准等发生变化时应及时进行培训。

2.3.5 存储疫苗类样品、试剂(盒)、对照品等需用冰箱时, 应配有经校准、连续监控和数据记录的温度电子监控系统, 温度超过规定范围时应报警通知指定管理人员。

2.3.6 微生物检验使用的培养箱也应配备上述温度电子监控系统。培养箱应在使用期间记录实际温度; 应有具体的使用记录, 包括样品的编号、名称、使用人员。

2.3.7 涉及到病毒等有生物风险的样品, 应在区域相对独立的实验场所(根据风险等级, 在独立的单向流实验室或生物安全P2实验室)开展检验活动, 并在体系文件中建立相应实验区域的管理标准

操作规程, 规定如人员职责、安全操作及防护要求等, 保障人员健康安全, 避免实验室对环境的污染危害等。

2.4 对有生物风险的样品余液、包装容器及纸质外包装等物品的处理

2.4.1 样品余液及实验废液需消杀, 检验人员可根据需要, 加入次氯酸钠溶液充分反应, 或采用121℃ 20分钟湿热消毒方式。消杀后的溶液方可倒入实验室的常规废水系统, 由专业三废公司回收处理。检验部门的消杀记录应与检毕后的样品情况一致, 废液的处理应有检验部门与保障部门的交接记录, 数量应明确。

2.4.2 包装容器建议采用121℃ 20分钟湿热消毒方式对西林瓶(预灌装注射器)进行消毒处理, 如含有针头, 应将针对折以防止伤人。装入生物垃圾袋, 写好标识, 交给负责废弃物处理的部门暂存, 定期交由有资质的专业医废公司进行回收处理。容器的灭消记录及交接记录应清晰、完整。

2.4.3 纸质外包装及说明书: 检验人员应及时对纸质外包装及说明书等物品进行破坏, 使其破损至无法使用, 可作为生活垃圾处理。

2.5 余样及留样的管理

2.5.1 如有检验余样, 建议退至留样管理部门统一保管, 交接时应在核对余样的数量及运送温度后, 填写疫苗样品领用及流转记录表并签字确认。余样应账物相符。

2.5.2 留样应由留样管理部门专人进行管理, 保证样品不混淆、不丢失、账物相符。如需冷藏, 冷藏库的温度应经校准及验证, 配备连续监控、数据记录及报警功能的温度电子监控系统。

2.5.3 余样及留样的销毁: 特殊疫苗如新冠疫苗, 销毁破坏包装过程应在有监控的环境中进行, 对销毁全过程进行监控。破坏包装后的样品交给负责废弃物处理的部门暂存, 定期交由有资质的专业医废公司进行回收处理。对上述交接过程中的关键步骤, 建议拍摄视频, 并保存相应视频记录。

2.6 保密性及信息上报

2.6.1 《生物制品批签发管理办法》第四十条(三)规定: 批签发过程中违反程序要求, 私自向批签发申请人或者第三方透露相关工作信息, 造成严重后果, 依法对直接负责的主管人员和其他直接责任人员给予处分; 构成犯罪的, 依法追究刑事责

任。因此,批签发检验流程中的所有相关人员应列入保密人员名单(需根据实际情况动态调整,特别是有新增人员时应及时补充),签署保密协议,严格执行保密协议的相关要求。不能泄露样品信息、检验数据、检验结果及检验结论等信息;相关材料如需传输,传输方式优先采用药监系统内部电子邮件方式;如需用微信,需对材料进行加密后再传输。

2.6.2 业务部门指定专人按主管部门要求进行信息上报,并及时上报其他信息。《疫苗管理法》第三十条规定:批签发机构在批签发过程中发现疫苗存在重大质量风险的,应当及时向国务院药品监督管理部门和省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门报告。

3 结论

目前“省级疫苗批签发机构授权方案”在实施推进中,按计划未来承担批签发机构数量还将不断增加,以实现本地生物制品企业的产品在本地批签发机构申请批签发,进一步提升生物制品上市速度的目标。随着批签发机构的扩容和批签发品种目录的扩大,特别是省级药品检验实验室要加强批签发实验室体系建设和检验能力建设,以达到WHO对疫苗监管的要求,助力我国疫苗产品在国际社会发挥更大的作用。本文梳理了疫苗类批签发检验具体流程,分析一线实践操作中可能出现的风险点的控制,供同行参考。

参考文献:

- [1] 国家市场监督管理总局. 生物制品批签发管理办法(国家市场监督管理总局令第33号)[S]. 2020.
- [2] 薛晶,黄清泉,张洁. 新修订的《生物制品批签发管理办法》对检验业务流程的影响及对策[J]. 中国药事, 2021, 35(8): 871-876.
- [3] 张炜敏,黄宝斌,成双红. 对比分析4版《生物制品批签发管理办法》探讨我国生物制品批签发管理工作[J]. 中国药事, 2021, 35(6): 607-613.

- [4] 徐宏山,刘欣玉,岳广智,等. 浅谈疫苗批签发资料审核关键点[J]. 中国药品标准, 2023, 24(5): 556-560.
- [5] World Health Organization. Benchmarking of the National Regulatory Authority (NRA) GBT Rev VI[S]. 2019.
- [6] 李丹萍,陈燕,袁军. 我国疫苗批签发检验机构实验室质量管理体系建设研究[J]. 中国药学杂志, 2021, 56(18): 1453-1455.
- [7] 陆明,顾颂青,项新华. 构建满足WHO-NRA评估要求的疫苗质量控制实验室质量管理体系的研究[J]. 中国药事, 2020, 34(12): 1378-1383.
- [8] 江征,贺鹏飞,陈保文,等. 国家疫苗批签发机构体系建设工作情况介绍及阶段性总结[J]. 中国生物制品学杂志, 2023, 36(5): 636-640.
- [9] 高晓明,项新华,陈国庆,等. 疫苗批签发网络实验室质量管理体系的构建[J]. 中国药事, 2021, 35(8): 908-914.
- [10] 施捷,周荔,赵雨丹,等. 省级疫苗批签发机构对执行WHO评估工具中绩效指标的探索和思考[J]. 中国食品药品监管, 2023(7): 22-29.
- [11] 张辉,毛群颖,梁争论,等. 我国疫苗批签发管理的发展及持续完善[J]. 中国生物制品学杂志, 2023, 36(8): 1021-1024.
- [12] 王冠杰,邵明立. 我国疫苗质量的风险管理体系研究初探[J]. 中国生物制品学杂志, 2020, 33(11): 1326-1335.
- [13] 中国合格评定国家认可委员会. 检测和校准实验室能力认可准则: CNAS-CL01[S]. 2018.
- [14] 丁文静,沈漪,陈祝康,等. 探讨食品药品检验系统实验室质量监督措施的有效利用[J]. 中国药事, 2017, 31(8): 899-903.
- [15] 徐雪梅,续艳丽,周斌,等. 基于检验过程管理的食品药品检测实验室风险评估和控制[J]. 食品安全质量检测学报, 2020, 11(21): 8080-8085.

(收稿日期 2023年8月15日 编辑 肖妍)