药学管理与信息

世界卫生组织生物制品检查要点与典型问题研究

Key Points and Typical Deficiencies of WHO Biological Products Prequalification Inspection

颜若曦

（国家药品监督管理局食品药品审核查验中心，北京 100044）

YAN Ruoxi

（*Center for Food and Drug Inspection of NMPA, Beijing 100044*）

摘要：本研究通过分析世界卫生组织（WHO）近年来开展的生物制品生产企业预认证检查情况，明确了WHO对生物制品生产企业检查的核心标准依据，总结出WHO基于药品生产质量管理六大系统的检查方法，研究提炼出WHO对生物制品质量管理系统、生产系统、设施与设备系统、实验室控制系统、物料系统、包装与标签系统的检查重点，抽提出生物制品生产企业在生产质量管理各系统中的典型问题，以期为生物制品生产企业进一步提高质量管理能力、顺利接受WHO现场检查提供参考，同时也为生物制品生产现场检查提供借鉴。

关键词：生物制品；疫苗生产；药品检查；预认证；生产质量管理

中图分类号：R95　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)07-1049-07

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.07.019

生物制品是当前创新药的重要发展方向，是指通过微生物和细胞培养、生物组织提取、活体生物繁殖等各类生物技术制备的用于人类疾病预防、治疗和诊断的药品，如疫苗、细胞因子、单克隆抗体、抗毒素及抗血清等。近年来，新型冠状病毒肺炎（COVID-19）疫情的暴发更凸显出疫苗等生物制品对人类健康的重要性。目前，世界卫生组织（WHO）列入“兴趣表达书”（expression of interest，EOI）的药品包括针对COVID-19、腹泻、埃博拉病毒、艾滋病、乙型和丙型肝炎、新生儿和幼儿感染与儿童肺炎、流行性感冒、疟疾、肺结核、被忽视的热带疾病与生殖健康用药，以及基础免疫疫苗。分析WHO的EOI列表，结果显示其中生物制品主要为疫苗，且多为无菌制剂，对WHO生物制品检查的研究也主要集中在疫苗检查研究。疫苗接种是传染病防控最有效、最经济的手段之一[1]，WHO在20世纪70年代后期建立了扩大免疫计划以确保世界各地的所有儿童都能从挽救生命的疫苗中受益。随着疫苗产品多样性及复杂性的不断增加，自2002年起WHO要求提交疫苗预认证（prequalification，PQ）申请的疫苗生产企业所在国家药品监管机构的成熟水平必须被WHO评为“有效的（functional）”（即监管成熟水平为3级或4级）。在此基础上，WHO将通过审评、检查及检验综合评估申请PQ生物制品的安全性、有效性与质量可控性。其中检查是WHO对PQ产品（包括列入WHO紧急使用清单的产品）实施监管的重要手段。熟悉WHO生物制品检查的方式、重点及常见问题，有助于我国生物制品行业进一步提升生物制品生产质量管理，更好地接受WHO的检查，为全球健康做出更大的贡献，更好地践行人类命运共同体理念[2]。

1 WHO生物制品检查概述

WHO对生物制品生产企业的检查主要依据其颁发的技术指南开展，同时也会参考国际先进的

收稿日期：2022-01-27

作者简介：颜若曦(1983—)，男，硕士，主任药师，从事药品质量管理、药品检查研究。

E-mail：sssyrx@163.com

技术标准，WHO 药品检查的标准体系在之前针对 WHO 药品检查分析的论文中已进行了详细介绍[3]。针对生物制品检查，WHO 的核心标准为 WHO 生物制品药品生产质量管理规范（good manufacturing practices，GMP）[4]，在该标准中明确表明需要同时遵循 WHO 药品 GMP 主要原则、WHO 无菌药品 GMP、WHO 原料药 GMP 等技术标准[5—7]，同时对实验室管理、数据管理、确认与验证、制药用水系统等生物制品与化学药品均涉及的环节，WHO 也会依据对应的技术标准开展检查。从近年来的检查情况分析，WHO 通常基于生物制品生产质量管理的六大系统对生产企业开展检查，包括质量管理系统、生产系统、设施与设备系统、实验室控制系统、物料系统、包装与标签系统[8]。在进一步分析前需要理解生物制品生产质量管理体系是一个相互关联的整体，部分生产质量管理要素同时涉及多个系统，六大系统之间也是相辅相成、相互渗透、相互影响与相互制约的。例如设备确认同时涉及质量管理体系及设施设备系统，生产菌种管理从不同角度可分别划入生产系统或物料系统，仓库设施维护同时涉及物料系统与设施设备系统，数据管理更是涉及全体系。WHO 生物制品检查中对六大系统具体内容的划分通常会在遵循基本原则的基础上，基于实际情况进行适当的整合与调整。此外，需要理解生物制品与化学药品相比的特殊性会导致检查重点的差异[9]。

通过对近几年 WHO 全球生物制品生产企业的部分检查缺陷情况分析，结果显示在六大系统中检查缺陷存在着分布不均匀的情况；在总计约 2 000 个观察项（1 个缺陷中通常包括多个观察项）中个别要素发现问题的频次与风险较为集中。这些问题体现出目前企业在生产质量管理中的薄弱环节，也从侧面显示出当前 WHO 在生物制品检查中的关注重点。在六大系统中，设施与设备系统发现的问题最多（占比 42%），其次依次为质量管理系统（占比 26%）、生产系统（占比 17%）、实验室控制系统（占比 10%）、物料系统（占比 2%）、包装与标签系统（占比 1%）。

2　设施与设备系统的检查

设施与设备系统包括对生物制品生产所需厂房、设备及公用工程系统等硬件全生命周期的管理，确保其适用于对应生物制品的生产。检查内容主要涉及：(1) 设施与设备基本情况，如厂区布局、关键建筑物及楼层功能划分、生产车间布局、共线生产等；(2) 公用系统，包括制药用水系统、暖通空调（heating, ventilation and air-conditioning，HVAC）系统、纯蒸汽系统、压缩空气系统与氮气系统等；(3) 关键生产设备，如湿热灭菌柜、隧道烘箱、洗瓶机、灌装与加塞机、冻干机、轧盖机等；(4) 设施设备的设计、改造、维护、维修、保养、使用、监测、校准、确认、清洁、消毒等；(5) 无菌保证能力，包括环境监测、培养基模拟灌装试验、除菌过滤与验证。检查通常基于对平面布局图的检查，首先了解整体生产布局与生产流向，之后结合生产工艺评估关键生产设备及高风险生产区域，并基于风险研判对关键及高风险设施设备现场进行确认，同时对相关设施设备确认与使用文件和记录进行重点检查。对于有无菌要求的生物制品，重点围绕无菌保证能力与潜在风险开展。

WHO 生物制品检查在设施设备系统方面发现的问题最为突出，该系统中 80% 以上的问题集中在关键生产设备、环境监测、设施设备的设计与改造、HVAC 系统、清洁与消毒、培养基模拟灌装试验、除菌过滤与验证等 7 个方面，典型问题如下。(1) 关键生产设备方面，存在确认与验证不充分、关键测试项目频次过低且未考虑期间干预的影响、校准范围与实际范围不一致、部分技术性规定未考虑国际与行业标准（如 ISO 与 PDA 标准）、设备使用与操作存在污染产品或影响产品质量的风险等问题。(2) 环境监测方面，存在环境监测计划与程序制定未基于风险评估或评估不充分、关键生产及干预操作过程中监测项目缺失、环境监测点位置及数量不合理（涉及房间位置、人员及设备表面等）、环境取样及检测操作不规范、监测频次与方式不合理、未建立合理的行动限及警戒限（含标准限度）、未严格执行环境监测程序规定、环境监测报告和趋

势分析缺失或不充分、对异常监测情况未开展调查或调查不充分（如环境监测中发现的霉菌在清洁消毒后未进行培养基模拟灌装试验加以确认）、部分程序规定不够详细［如详细环境监测布点、对受控但未分级（controlled not classified，CNC）区域的定期评估要求等］、仅使用环境监测系统对温湿度与压差进行监控等。(3) 设施设备的设计与改造的问题主要涉及 2 个方面。一是设备设施本身存在污染产品或影响产品质量的风险，如 CNC 区域与 B 级区直接连接（包括物流通道、紧急出口等）、B 级区灌装线缺少必要的延展性层流、生产设备设计与布局存在难以清洁消毒的位置、部分关键性操作缺少层流保护、设备装配需要开门操作较长时间、A 级区更换环境监测平皿需打开设备门、洁净区内桌面打孔、胶塞料斗固定在设备上无法进行湿热灭菌、B 级区门需要手直接接触开启且表面不光滑、B 级区烟感装置影响、设备设施表面光滑及圆角处理等；二是操作间或储存等区域布局或设计不合理，如缺少必要的物理隔离、操作间承载功能过多且缺少必要评估与控制、人流与物流交叉且未采取额外控制措施、部分无菌操作过程无法从外部进行有效监控、人员操作空间位置未设置必要的隔离、缺少互锁装置等。(4) HVAC 系统的问题集中在 3 个方面。一是 HVAC 系统确认与验证不充分，如气流流型测试存在不足（包括未对全部关键区域开展测试、仅在静态条件下测试、仅测试个别点、缺少测试视频录像、记录信息不完整等）、动态测试时具体动态情况记录不完整、确认工作不符合现行 ISO 标准要求、微生物及尘埃粒子等确认项目取样与监测方法不当、确认过程中人员操作不规范、再确认中部分内容缺失等。二是 HVAC 系统设计与标识存在不足且缺少必要的评估，如 A 级区设备设计由 B 级背景房间采风而不是再循环。三是 HVAC 系统关键项目监测问题，如高效过滤器完整性测试频次过低、未建立过滤器监测压差下限等。(5) 清洁与消毒的典型问题集中在清洁验证、清洁规定与操作、消毒剂效力确认、消毒规定与操作方面，如清洁验证未挑战最差条件以及未包括培养基模拟灌装后的确认、清洁程序规定不详细、现场发现已清洁设备仍存在污迹、消毒剂效力确认未有效模拟实际生产条件、未对天平砝码和推车等进行消毒、未对人员接触到的设备设施表面进行消毒。(6) 培养基模拟灌装试验中最常见的问题，即无菌生物制品未进行培养基模拟灌装试验或进行不到位，涉及模拟试验前提条件、相关文件规定、模拟试验方案（包括与实际生产操作的一致性评估）、模拟介质、培养基、灌装数量与持续时间、最差条件、干预、培养与观察、污染调查与纠正措施、数据与记录、模拟试验频次与批次等方面。如未进行上游工艺（原液）的模拟灌装试验、在进行模拟灌装试验前已进行多个批次的生产、原液除菌过滤的无菌操作人员缺少必要的无菌操作培训记录且存在操作不规范的情况、试验中个别工序及干预操作不能代表实际生产操作情况、模拟灌装数量与实际生产批量相差较大且不能提供充分研究的证据、培养基模拟灌装试验的视频录像未保留或显示信息不完整等。(7) 除菌过滤与验证方面，主要涉及过滤系统的设计、除菌过滤验证、除菌过滤器 / 系统的使用与监测（包括灭菌、完整性检测、重复使用）等方面。如针对原液及其他使用 0.2 μm 滤芯除菌过滤的培养基和溶液未进行除菌过滤验证或验证不充分，滤器未进行使用前灭菌后完整性测试（pre-use post-sterilization integrity test，PUPSIT）、未监测除菌过滤压力、使用非灭菌注射用水进行完整性测试等。此外，在计算机化系统、设备设施的使用、监测、维护、保养与维修方面也容易出现问题，包括部分计算机化系统及电子数据不符合 ALCOA+ 原则（即可溯、清晰、同步、原始、准确、完整、一致、持久与可获得）、未规定设备具体操作要求（如高效灭菌柜的干燥循环）、缺少关键参数的监测（如高效灭菌柜的平衡时间）、现场设备设施维护保养不到位等。

3 质量管理系统的检查

质量管理系统通常包括生物制品质量管理的全部内容，从六大系统角度界定的质量管理系统实际上属于狭义质量管理系统的概念。检查的内容集中在质量保证方面，主要包括产品质量回顾、质量风

险管理、管理评审、机构与人员、培训与卫生、偏差管理、变更控制、超标与超常结果处理、纠正与预防措施、供应商审计与批准、文件管理、投诉、产品召回、拒收与退回产品、药物警戒、自检、批放行及委托管理等方面。检查的重点是质量管理系统各要素的管理程序是否已建立并符合 WHO 相关标准、各要素按程序执行的有效性、关联要素之间的衔接性方面。核心是对企业质量管理系统在证实性、预防性、系统性和反应能力方面的评估[10]。

质量管理系统检查的典型问题主要包括（占比80%以上）以下 6 个方面。(1) 产品质量回顾方面存在程序规定不足、负责产品质量回顾报告撰写的资源不足导致报告内容存在错误及不一致的现象、回顾内容不全面、统计分析方法不科学、产品质量回顾未能识别潜在风险并采取有效措施等。(2) 文件与数据管理方面主要是不符合 ALCOA+ 原则的各类问题，一些较严重的问题包括不能提供过滤器完整性测试记录、记录内容与实际不一致且缺少合理解释、在文件与数据管理方面存在系统性问题等[11]。(3) 偏差管理、变更控制及超标与超常结果处理方面的问题情况较为类似，文中不再逐一分析。问题主要涉及管理程序规定不合理及不详细、未严格遵循程序规定、台账与处理记录不符合 ALOCA+ 原则、缺少有效的定期趋势分析、具体事例处理存在不足、与其他质量保证要素关联性差、在某一方面发现多项缺陷显示该方面存在系统性问题等[10,12]。如对个别偏差的根本原因及影响分析不足、除菌过滤器完整性试验不符合标准时未执行偏差处理、变更控制未进行法规符合性及产品质量风险评估、未制定对变更累积情况进行趋势分析与评估的要求、超标结果与超趋势结果的定义不清晰、未建立针对微生物检测超标及超常的调查程序等。(4) 人员方面，主要集中在培训、考核、无菌操作资质确认等部分。如灯检操作员进行了预灌充注射器的灯检培训但未进行西林瓶的灯检培训、现场发现已获得无菌操作资质的人员无菌操作不规范、缺少无菌操作资质确认记录等。(5) 质量风险管理的问题主要涉及管理程序规定不足及质量风险评估不充分两方面，在管理程序的具体规定（如故障树方法的详细应用规定）、已完成的风险评估报告、未按规定开展的风险评估（如环境监测、污染控制）等方面容易整合、形成一条关于质量风险管理的缺陷。(6) 管理评审的常见问题是管理评审未涵盖所有要素、相关报告及记录数据不完整。

4　生产系统的检查

生产系统通常指相关人员按照预先批准的工艺，使用特定的物料，在确认的设施与设备上生产出产品的全过程。检查内容主要包括生产资源匹配情况、起始物料管理（特别是生产菌种、工作细胞与细胞库）、中间产品控制、生产过程转运与储存、工艺验证、生产工艺规程、现场人员操作、关键生产工序（包括上游原液生产工艺，如上游工艺中的发酵、病毒接种、收获与灭活、超滤浓缩、纯化与无菌过滤[13]，以及下游制剂生产工艺的各关键工序，如配制、灌装、灯检、贴签与包装等）、批生产记录、潜在无菌风险、污染控制策略等方面。重点集中在具体生产工艺流程、动态生产操作（包括现场情况与历史视频显示）等。核心是对企业产品生产全过程存在风险的评估。

生产系统检查的典型问题（占比 80%以上）主要包括：(1) 关键生产工序方面，在生物制品生产的上下游工序中存在设计缺陷、规定不完善、人员资质确认与操作不规范、记录不完整、监控不充分、评估 / 验证不到位等问题。如灌装机设计因素导致存在大量的人员干预操作、除菌过滤工序不要求在过滤前进行生物负载监测、无菌过滤未在灌装点附近开展、使用将安瓿瓶完全浸入纯化水 / 有色水的方式进行灭菌 / 检漏、洗瓶工序发现托盘有破损小瓶时未要求废弃托盘内的小瓶、灯检人员每小时仅休息 8 min 的规定不足以让灯检员得到充分的恢复、灯检工序未明确灯检员具体的检测方式及同时检测的样品数量、灯检人员未进行资质确认、收瓶工序对西林瓶的剧烈性操作可能导致易碎的风险、洗瓶工序开始前针头位置未记录、灌装工序每小时才进行 1 次装量监测、无菌连接确认未考虑实际生产条件等问题。(2) 生产现场人员方面，主要问题集中

在无菌更衣及着装不符合要求、无菌操作不规范 2 部分。如 B 级区灌装操作人员洁净服未覆盖面部所有部位且穿戴手套较短、人员赤脚进入 B 级更衣室、无菌更衣缺少定期的再确认、人员从 D 级更衣室直接进入 B 级更衣室、B 级区人员移动速度过快且存在靠墙伸展背部与手臂的行为、操作员在关键区域操作前未进行手部消毒、B 级区人员操作过程中用手移动地面的电缆等。(3) 工艺验证方面，主要涉及验证实施、验证管理规定、验证计划与执行、验证方案、验证记录与数据、再验证、验证报告、验证结论与应用等 [14]，如检查时工艺验证正在进行中且发现生产工艺与临床批工艺存在较大变化、验证内容未能有效证明生产工艺的稳定性和适用性、工艺验证未包括全部生产批量、验证取样计划未基于风险评估且描述不明确、缺少关于抗原采集灭活和纯化的商业工艺验证数据等。(4) 潜在无菌风险方面，包括生产现场的人员、设施设备、物料、操作等对产品无菌保证的潜在不利影响。如分装线上缺少用于手部消毒的消毒剂喷壶、B 级洁净区内使用的纸张未灭菌（如天平称量打印卷纸）或属于纤维释放性纸张、B 级洁净区内存在大量纸质物品（如台账、日志等）及定位胶带但未评估其必要性与影响、洁净区使用非灭菌注射用水进行水浴加热、污染控制策略评估不全面等。(5) 过程转运与储存方面，包括存在微生物污染的风险、储存容器研究不充分、标识不清晰、存放时间验证不足等问题。如穿越一般区进行原液的转运与储存但缺少充分数据证明再次进入洁净区时的消毒效果、用于储存原液及中间产品的一次性无菌袋未进行完整性测试、中间产品储存用塑料袋浸出物研究时限小于中间产品储存时限。(6) 起始物料管理主要涉及细胞库及种子库管理、起始物料质量控制、起始物料灭菌等方面的问题，如工作细胞库无备份、主细胞库与工作细胞库存放于同一液氮罐内、用于制备培养基的鸡蛋不是经确认的无抗生素鸡蛋、培养基配制用物料使用前未进行必要的检测、胶塞灭菌包装方式缺少数据证明其有效性等。

5 实验室控制系统的检查

实验室控制系统的主要职能是对物料、中间产品 / 中间体、成品、稳定性试验、验证及调查性样品等进行分析检验并出具检验报告，具有鉴别、把关、预防和报告的功能 [15]，除 WHO 颁布的针对实验室及微生物实验室的技术标准外，还会涉及 ISO/国际电工委员会（IEC）17025 标准 [16]。对该系统的检查内容主要包括实验室机构设置与人员、分析仪器与器具（如玻璃器皿）、检验环境设施、对照品及检验相关物料（包括样品）管理、分析方法、取样、稳定性试验、留样、质量标准、试验数据管控与趋势分析（包括环境监测数据及水系统监测结果）、委托检验管理等方面。实验室控制系统是生物制品生产质量管理关键数据的汇集区域，数据可靠性通常是检查的重点，核心是对实验室分析检测结果的准确性与可靠性进行评估。

实验室控制系统检查的典型问题（占比 80% 以上）主要包括以下方面。(1) 分析仪器与器具方面主要涉及计算机化分析仪器管理、确认与校准、使用与维护。如使用单机系统且存在潜在数据可靠性风险、计算机化系统权限分配不合理、分析用水浴锅未进行校准、未记录隔离器过氧化氢蒸汽灭菌浓度、现场器皿存在严重锈蚀等。(2) 分析方法方面主要涉及方法规定不详细、分析操作不规范、分析方法验证与确认不到位等问题。如非洲绿猴肾细胞（Vero 细胞）残留量检验规程未明确提取位置和试剂制备要求、小鼠饲料霉菌检测仅培养 3 d、未进行成品无菌检查方法验证、未进行除菌过滤前中间产品生物负载方法验证、苯酚含量精密度验证仅由 1 名分析员完成等。(3) 稳定性试验方面，包括程序规定存在不足、未按规定开展稳定性试验、稳定性试验用容器 / 包装与实际包装不一致、存放及标识不规范、稳定性试验项目缺失、稳定性试验检验方法不具备指示性、稳定性试验报告信息不完整、异常上升趋势未开展调查等问题。(4) 对照品及检验物料方面的主要问题集中在对照品及培养基的管理，特别是在质量控制、储存与标识方面。如培养基促生长试验未包括企业内部环境监测中分离出的微生物、检测用白喉毒素无标识。(5) 分析环境设施方面主要问题集中在微生物实验室布局及设施维护保养方面，如微生物实验室与理化实验室缺少物

理隔离且呈正压差、微生物实验室现场设施有黑色的霉菌或真菌污渍。(6) 试验数据管控方面的问题主要集中在 EXCEL 计算表格的验证与管理、检验记录与数据不完整两部分，如未用 EXCEL 表格对 LD_{50}/ED_{50} 计算结果进行验证或确认、纯化水与注射用水样品分发记录未记录具体时间等。

6 物料系统的检查

物料系统主要是基于对产品质量的影响程度对物料进行分类，对物料全生命周期实施管控。检查内容主要包括：物料供应商管理、物料全流程管控（包括采购需求、购买、编号、接收 / 拒收、标识、储存、请验、复验、退货、领用、发放、销毁等）及库房管理［包括物料分区、温湿度控制、隔离与保护措施、台账、系统应用和产品（system applications products，SAP）系统等］。检查重点是对企业在物料储存、防护、状态、数量、标识、防止混淆、收发控制等方面管理的有效性进行评估。

WHO 对生物制品物料系统检查的许多内容已涵盖在质量管理系统、设施设备系统及生产系统中，故单独在物料系统中提出的问题相对较少，典型问题（占比 80%以上）主要包括以下几方面。(1) 物料流程管控方面，主要涉及未对辅料进行逐件鉴别、物料进入洁净区前清洁消毒不充分 / 未经验证、物料接收记录信息不完整且存在未能及时发现错误的情况、物料放行表未包括对超标及超常结果调查的审核等；(2) 供应商管理方面，存在物料供应商出厂检验报告信息不完整、部分关键材料的供应商尚未签订质量协议（如细胞培养及缓冲液配制用一次性无菌塑料袋供应商）、部分关键材料的供应商尚未进行确认［如疫苗小瓶监测（vaccine vial monitors，VVM）标签供应商］、对书面审计或基于第三方审计报告开展的供应商确认程序规定不完善等问题；(3) 库房管理方面，涉及存储硬件设施配置不能有效保证物料质量、物料管理程序规定不完善等问题，如液氮罐存放间缺少氧气浓度报警装置、缺少储存 VVM 标签的库房（低于 －20 ℃）、温度监控措施有效性不足、仓库温度分布试验不充分、物料接受区域外部建筑对天气防护不足、待检与已检产品及物料未分区存放且未建立物理隔离，采用 SAP 系统管理但未建立有效的管理程序规定等。

7 包装与标签系统的检查

包装与标签系统主要涉及包装材料与标签的管理、贴签与包装工序两方面，检查重点也是针对此，其余相关内容已纳入其他系统的检查中。检查主要包括：包装材料的管控、标签管控（如 VVM 标签）、贴签与包装操作、已贴标签包装的产品出厂前的检查（如标签脱落风险）、标识信息等。

包装与标签系统检查的典型问题（占比 80%以上）主要包括：(1) 标签管理方面，涉及包装材料未能充分验证其正确性（如缺少 100%条码在线确认系统）、未规定控制每卷标签中允许的拼接数量的要求、用于接收和转移印刷包装材料的纸箱缺少带有唯一标识代码和状态的标签等；(2) 标识内容中存在产品标签规定需防止光照和冷冻，但缺少光稳定性试验和冻融试验数据支持；(3) 贴签与包装现场操作方面，存在缺少进入贴签与包装区域要求的文件、在贴标签过程中未对每个小瓶贴标质量进行 100%确认。

8 结语

WHO 对生物制品检查的流程、核心内容及检查结果判定原则，与 WHO 对化学药品的检查是基本一致的，主要区别一是检查依据还包括生物制品的特有技术标准，二是检查重点及模块划分方面，更加强调基于六大系统的检查，但除六大系统外，也会涉及国际运输、环境保护、人员安全与防护等方面。需要充分理解 WHO 生物制品检查的核心是围绕生物制品的安全性、有效性、质量可控性与可及性开展系统性评估，与药品审评中获益与风险评估的原则相似[17]，在检查的全过程中（包括检查前的沟通与准备、检查现场、整改措施的审核及最终检查结论）都包括基于风险的分析与研判。在典型问题的系统分类划分中需要注意一些问题同时涉及多个系统，实际检查中会基于现场检查的关联程度与具体情况进行系统分析后划分，不能一概而论。

8.1 对我国生物制品生产企业质量管理的思考与建议

目前生物制品（特别是疫苗）不仅成为保护人

类健康的产品，也成为国家间科技、经济及综合实力角逐的体现[18]。我国药品生产质量管理水平逐步向国际先进水平靠拢[19]，而企业通过WHO生物制品预认证是较为快捷的一种国际化道路与方式。本研究对WHO生物制品六大系统中典型问题的分析基本包括了对应系统80%以上的常见问题，其中空气净化系统与环境监测（11%）、生产设备验证（9%）、产品质量回顾（5%）、设施设备设计（5%）、文件管理（4%）、培养基模拟灌装试验（4%）、清洁与消毒（4%）、除菌过滤（4%）、关键生产工序（3%）及偏差处理（3%）等方面出现的问题较为集中，占比超过了50%。生物制品生产企业在熟悉WHO生物制品有关标准的基础上，可以参考本研究关于WHO对各系统检查要点及典型问题的分析，结合企业实际情况进行对照检查与分析，从六大系统角度强化生产质量管理，不断提升生物制品生产质量管理能力，更全面地做好接受WHO现场检查准备及组织工作，在进一步保证生物制品安全性、有效性和质量可控性的同时，更好地满足全球对生物制品的可及性需求。

8.2 对我国生物制品检查的思考

WHO采用基于六大系统的检查方法可以对生物制品生产质量管理的关键点和风险点进行有效评估，其检查方式及对各系统的检查重点与典型问题可作为生物制品检查员在培训与实践中的参考与借鉴，结合实际检查工作进行对照研究将有助于检查能力的不断提升，进一步提高检查工作的专业性与科学性，更好地助力行业发展，保证人民健康。

参考文献：

[1] 于 一, 王亚丽. 疫苗国家监管体系评估的警戒板块要求浅析与启示[J]. 中国药物警戒, 2021, **18**(4): 324-327.

[2] 杨 喆, 沈建忠, 于振行, 等. 中国疫苗百年风华, 守卫人民健康——中国共产党成立100年来我国疫苗事业的成就与发展[J]. 中国医药, 2021, **16**(8): 1121-1125.

[3] 颜若曦, 曹 轶, 李小春. 世界卫生组织药品检查分析[J]. 中国药物评价, 2020, **37**(1): 61-65.

[4] WHO. Good manufacturing practices for biological products [EB/OL]. [2022-02-06]. https://www.who.int/publications/m/item/annex-2-trs-no-999-WHO-gmp-for-biological-products.

[5] WHO. Good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles [EB/OL]. [2022-02-06]. https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/expert_committee/trs_986/en/.

[6] WHO. Good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products [EB/OL]. [2022-02-06]. https://extranet.who.int/pqweb/medicines/who-technical-report-series.

[7] WHO. Good manufacturing practices for active pharmaceutical ingredients [EB/OL]. [2022-02-06]. https://www.who.int/medicines/publications/44threport/en/.

[8] 颜若曦, 曹 轶. 药品生产企业数据可靠性检查概论[J]. 中国药物评价, 2021, **38**(2): 161-163.

[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] 颜若曦. 药品生产企业质量保证系统要点分析[J]. 医药导报, 2022, **41**(1): 132-135.

[11] 颜若曦, 曹 轶. 药品生产企业数据可靠性缺陷分析[J]. 中国药物警戒, 2018, **15**(1): 20-23.

[12] 颜若曦, 曹 轶, 翟铁伟, 等. 药品超标与超常结果调查处理[J]. 中国医药工业杂志, 2020, **51**(9): 1208-1212.

[13] 郭舒杨, 邱 晓, 金 苏, 等. 已上市疫苗生产变更研究相关问题探讨[J]. 中国生物制品学杂志, 2021, **34**(8): 1013-1016.

[14] 翟铁伟, 颜若曦, 王立杰. 工艺验证检查缺陷分析[J]. 中国药物评价, 2021, **38**(5): 380-382.

[15] 颜若曦, 曹 轶, 翟铁伟. 药品生产企业质量控制实验室要点与缺陷分析[J]. 中国医药工业杂志, 2021, **52**(9): 1253-1258.

[16] 高晓明, 项新华, 陈国庆, 等. 疫苗批签发网络实验室质量体系的构建[J]. 中国药事, 2021, **35**(8): 908-914.

[17] 萧惠来. FDA《新药和生物制品的获益-风险评估供企业用的指导原则》介绍[J]. 药物评价研究, 2022, **45**(2): 210-220.

[18] 刘雅丹, 项新华, 黄维金, 等. 2020年国家级疫苗检测能力验证的结果与分析[J]. 中国药学杂志, 2021, **56**(13): 1099-1103.

[19] 颜若曦, 曹 轶. 世界卫生组织桌面评估检查研究[J]. 中国药业, 2020, **29**(16): 12-14.