WHO 对我国疫苗生产企业现场检查中变更控制缺陷分析

Analysis of Change Control Deficiencies in the On-site Inspections of Chinese Vaccine Manufacturers by WHO

张 磊，高易娥，王 凌*

（武汉生物制品研究所有限责任公司，湖北武汉 430207）

ZHANG Lei, GAO Yi'e, WANG Ling*

(*Wuhan Institute of Biological Products Co., Ltd., Wuhan 430207*)

摘要：文章通过查阅 WHO 网站公开的检查信息及中国生物共享共治交流的检查信息，整理、汇总了变更管理中的相关缺陷比例、严重程度及来源，分析 WHO 对我国疫苗生产企业现场检查变更管理相关缺陷及缺陷产生的原因，针对已识别的问题提出应对策略。期望为我国药品生产企业申请 WHO 药品预认证和紧急使用、完善变更控制体系提供借鉴。

关键词：WHO；现场检查；变更控制

中图分类号：R95；R186 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2024)05-0725-06

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.05.018

近年来，我国药品生产企业，尤其是疫苗生产企业，受国内外政策环境激励，积极申请 WHO 药品预认证（prequalification，PQ）或者紧急使用[1]，提高了我国药品生产企业与国际接轨的速度。质量管理体系作为 WHO 预认证检查的一个重要部分，在此过程中也得到了长足的发展。变更控制是药品全生命周期内保证临床受试者安全、维持药品生产工艺和控制的先进性、提高产品质量、保护患者的重要手段，因此是检查过程中的必查内容之一[2]。

在药品生命周期中，厂房设施 / 设备、物料、生产工艺、检验方法、质量标准等，均可能发生不同形式、不同程度的变化，引发药品质量风险。在制药行业中，任何可能影响验证系统的工艺和程序的改变都称为变更。变更后需要获得质量管理部门的批准，其相关管理即为变更控制。变更控制的一般流程为：变更申请→变更编号发放及登记→变更风险评估→变更分级的确定→变更计划制定→变更计划的批准→变更的实施和跟踪→变更实施效果评估→变更关闭→变更资料归档→变更控制的定期回顾。

收稿日期：2023-05-26

作者简介：张 磊（1988—），女，硕士，从事药品质量管理工作。

通信作者：王 凌（1981—），男，硕士，助理研究员，从事药品质量管理工作。

E-mail：7649800@qq.com

本文查阅了 WHO 网站公开的检查信息及中国生物共享共治交流的检查信息。WHO 2021 年对 10 家中国疫苗生产企业进行了 12 次预认证或者申请紧急使用的现场检查[3]，现场检查总计发现与变更控制相关的缺陷 16 项[4—5]，包括主要缺陷 9 项，一般缺陷 7 项，没有出现关键缺陷（表 1）。

1 变更控制相关的直接缺陷分析

在 16 项与变更控制相关的缺陷中，直接来源于变更控制体系的缺陷有 13 项，其中 8 项为主要缺陷，5 项为一般缺陷，共包含 24 项子缺陷。这 24 项子缺陷按缺陷来源可分为变更控制管理程序类和变更控制项目类，下面分别进行分析。

1.1 变更控制管理程序类缺陷

从程序类的缺陷中可以看出，WHO 对变更控制的主要关注点为变更控制的范围（子缺陷 11 和 23）、变更的分类与级别（子缺陷 6 和 7）、变更计划及跟踪（子缺陷 1）以及趋势分析（子缺陷 1、2 和 20）。

1.1.1 变更范围

注册申报过程中若因注册触发变更时，应进行变更控制，形成完整的变更控制资料，并经注册部门人员审核后提交注册材料。管理程序中应明确该情形应纳入变更控制的管理。对于文件的修订 / 更新：当文

表 1　缺陷内容及分类

Tab.1　Contents and Classifications of Defects

子缺陷项	缺陷内容	直接 [1]/ 间接 [2]	项目 [3]/ 程序 [4]	缺陷等级 / 编号
1	无变更控制趋势分析及产生累积影响的趋势分析，未规定变更计划实施监督要求	直接	程序	
2	未在管理程序中对变更趋势分析及季度检查进行解释和描述	直接	程序	
3	现有变更系统不具备管理复杂项目变更的能力	直接	项目	主要缺陷 1
4	变更未链接上下游的相关活动	直接	项目	
5	变更控制记录中未记载该变更的可能影响因素，对于相关影响只有评估，未进一步跟踪	直接	项目	
6	对不同级别的变更定义不清，未提供示例	直接	程序	
7	风险分类原则基于注册变更分类，而非 GMP 风险和复杂性，如灌装线变更被归类中等变更	直接	程序	
8	灌装线建设变更启动时间晚于项目建设时间	直接	项目	
9	新建某原液车间变更启动时间晚于施工时间，变更未记录开始动工前为保护现有车间免受影响（建筑垃圾、灰尘）的措施	直接	项目	主要缺陷 2
10	变更控制申请时间晚于项目施工时间，两栋楼的距离较近，没有考虑新建项目对现在正在运行车间的影响	直接	项目	
11	提交注册资料触发的变更，未包括在变更控制程序的适用范围内，未应用该程序进行管理该程序未对注册部门在注册资料变更时与工厂的合作以及如何保证注册资料的数据完整性方面进行指导	直接	程序	主要缺陷 3
12	变更中空纤维超滤的工艺参数，包括流速和滤膜面积，评估属于微小变更，未进行对比测试、附加验证和稳定性测试	直接	项目	主要缺陷 4
13	新增车间变更中，验证小组未对设备、公用工程系统和包括行动计划在内的其他方面开展工作	直接	项目	主要缺陷 5
14	新增配制区变更中已制定了降低风险的行动计划，但未规定临时实施日期以便及时执行	直接	项目	
15	已实施的新建原液车间变更未考虑培养基模拟分装	直接	项目	
16	变更流程不清晰，验证组织性较弱，一些验证实施时间非常接近或同时，未评估需采取措施来控制的风险	直接	项目	主要缺陷 6
17	供暖、通风和空气调节（heating, ventilation and air conditioning，HVAC）系统改造的变更已实施，但变更评估未考虑性能验证	直接	项目	
18	变更关闭时未跟踪成品的质量可比性研究报告和稳定性试验实施情况	直接	项目	主要缺陷 7
19	下游某工艺过程中的关键工艺参数变更，在检查时未关闭。行动计划是再生产 3 批以确认参数，目标日期为 XX 年 X 月 X 日前完成确认 / 验证，但该下游工艺相关工艺验证在检查时由于偏差未关闭而未被关闭。	直接	项目	主要缺陷 8
20	未考虑对相互关联的变更进行记录	直接	程序	一般缺陷 1
21	附近有施工项目时，未对现有车间环境监测程序进行调整	直接	项目	一般缺陷 2
22	一次性储液袋变更的工艺确认中无参数描述，仅记录在批记录中；未开展储液袋和管道与产品或者溶液的相容性研究；变更未提交注册并获得药监部门的批准	直接	项目	一般缺陷 3
23	文件修订 / 更新未基于变更控制（文件变更评估不明确），文件修订时仅需起草一份修订申请表用于评估是否需要变更控制，难以确保文件修订 / 更新内容得到有效控制和评估（如投诉管理 SOP 01 版显示投诉按每月统计分析，但 02 版显示按每季度进行统计分析）	直接	程序	一般缺陷 4
24	准备间安装灯检台的变更未评估对环境监测和设备照度日常监测要求的影响	直接	项目	一般缺陷 5
25	未讨论纠正措施和预防措施（corrective action and preventive action，CAPA）未按时间限制关闭，未分析质量管理体系（quality management system，QMS）要素，未建立变更追溯制度	间接（管理评审）	程序	一般缺陷 6
26	企业认识到无菌操作过程薄弱，计划将其更改为隔离器下进行，隔离器已购买，但从项目启动时，质量管理体系未发起变更	间接（无菌操作）	项目	主要缺陷 9
27	手写投诉、偏差、变更控制和 CAPA 清单无签名	间接（文件管理）	程序	一般缺陷 7

注：[1] 指与变更控制管理规程以及变更项目直接相关的缺陷；[2] 指与厂房设备 / 设施、物料、生产工艺、质量标准、检验方法直接相关但涉及变更的缺陷；[3] 指变更控制的案例；[4] 指变更控制的管理流程。

件修订 / 更新发起申请时，需确认是否根据变更实施计划进行修订 / 更新；或需确认该文件在修订 / 更新时，是否需发起正式的变更控制流程以进行充分评估，确认该文件修订是否对其他文件造成影响，是否对执行造成影响等 [6]。

WHO 药物制剂规范专家委员会第 47 次报告 [7]

中把变更分为管理类变更、证书及对预认证已提交资料的变更以及质量变更。由此可见，已提交至药监部门的注册资料发生变更时也应进行变更管理，并跟踪与药监部门的沟通，以全面评估对注册资料的影响。对于文件更新，则应对文件修订原因进行分析，判断修订依据是否充分，涉及需要经试验 / 验证或者需经药监部门批准等才能确定的参数 / 标准等，需要确认相关工作是否已经完成；并需要对文件修订所产生的影响进行分析，如对新版、旧版文件如何过渡等问题进行安排。

1.1.2 变更的级别

对变更的分级及分类一直是变更控制的难点。国内外相继出台了相关的变更指导原则[8—20]，包含药学、临床 / 非临床、生产场地、检定场地等方面，以及科研阶段、已上市阶段等产品全生命周期内的各类变更。

但对于药品生产企业而言，除法规或指导原则明确的变更以外，还存在法规或者指导原则未明确的变更。这些变更也是日常变更控制的一个重要组成部分。例如，组织架构的调整、关键人员的调动等。此类变更的分类原则更多的是要根据企业自身的风险情况，制定分类原则，以便于管理。

《WHO 活性药物成分良好生产规范》[21] 中规定：应当根据变化的性质、程度，以及这些变化可能对过程产生的影响，对变化进行分类；应该对变更实施后的第一批次或者测试批次进行评价；应评估可能影响已确定的复测或到期日期的关键变更。如有必要，可将改良工艺生产的中间体或原料药样品放在加速稳定性方案中，并 / 或添加到稳定性监测方案中。WHO 关于《更改已批准疫苗的程序和数据要求》[20] 中明确了已经获得批准的疫苗产品与产品质量相关变更分级、分类的基本原则，以及对应的需要向药监部门提供的资料以及沟通方式。

目前监管机构普遍认为，变更分类不能将变更的注册分类与企业内部的分类画等号。《已上市生物制品药学变更技术指导原则（试行）》[9] 中也已明确：直接涉及药品注册批准证明文件及其附件载明事项或者内容的微小变更，应按照备案进行管理（如注册标准中的微小变更应按照备案管理）。因此，变更事项的分类与注册管理类别并不直接画等号。药监部门鼓励企业根据自身的情况建立相应的变更清单，做好分类管理。

1.1.3 变更计划及跟踪

变更控制作为质量管理工具，相关评估的结果需要通过对变更计划的执行和跟踪落实到质量管理的全过程、全领域中。如果企业对变更计划的执行不够重视，或者计划执行的效果不好，监管机构可能会认为需要对变更计划的执行进行监督。对于复杂变更，如涉及多个部门，则要求变更控制在保证可追溯性的同时更具包容性和开放性，保证变更内容全面且对项目演变过程能清晰呈现。

1.1.4 变更控制趋势分析

变更控制的趋势分析主要从 2 个方面进行：一是针对变更控制的整体运行情况，二是针对不同产品变更的累积效应。

部分企业存在对变更控制的认识程度不够，仅对产品质量、环境监测、水系统等检测类的数据进行季度回顾和趋势分析，未将变更控制的季度回顾作为日常管理工作的一部分。应定期对变更控制进行趋势分析，总结变更控制的数量、来源、级别以及完成情况，并与前期数据进行对比，以便识别变更控制系统需要做出的改进以及需要配备的资源，保证变更控制系统能够有效运行。例如，假设在某一季度变更控制的数量明显上升，则提示需要考虑变更控制的管理方式是否依然适用，变更控制的管理人员是否足够等。若某一部门变更控制的完成情况不理想，则提示需要加强人员培训以及考核等控制措施，以及时扭转不良趋势。

针对某一产品，可能存在不同阶段实施的变更在本质上存在关联，但因为实施的时间段不同，导致未综合评估其影响。例如，某产品在前期进行了处方变更，改变了冻干保护剂，其产品渗透压在研究批次和工艺验证批次中未出现明显的变化，但后期陆续进行了磷酸盐等物料变更，单独考察时均未出现明显变化，因此仍采用与变更前一致的警戒限和行动限对渗透压进行趋势分析。然而，随着数据

的积累，该产品的渗透压趋势可能出现偏向平均值的某一侧，从而导致超趋势的风险。因此，应定期对变更进行总结和分析，结合产品质量回顾，评估其累积效应对产品安全性、有效性和质量可控性的影响，以便及时发现可能存在的风险。

综上所述，企业应当结合各国法规以及企业自身现状，制定更加符合风险管理要求的变更管理流程。

1.2 变更控制项目类缺陷

对项目类缺陷在变更流程中出现的情况进行分析。结果显示，变更申请发起的时间（子缺陷 4、8、9、10、26）、变更的影响评估（子缺陷 3、10、12、15、17、21、22、24、27、16）、变更执行（子缺陷 3、5、13、14、19、16）以及变更关闭（子缺陷 18）阶段均存在缺陷，其中发生在变更影响评估阶段的缺陷最多，需格外关注。

1.2.1 变更申请

新建厂房施工对现有生产车间的影响可能是大部分企业目前所忽略的问题，主要是可能带来污染方面的风险。例如，施工过程中的尘土可能会影响空调系统的过滤效果或者初效滤网的寿命，进而影响生产过程中的环境监测；而施工过程中的振动或者沉降可能会造成某些精密仪器的微量移位，导致检测结果不准确。故对于硬件施工等可能影响车间或质量控制的变更，应在管理程序中明确规定变更发起的节点。

变更控制的管理范围几乎涉及 GMP 的各个方面，故与其他管理程序的衔接至关重要。对于变更与其他管理程序的衔接，企业应当从自身实际出发，切实找出各个程序的风险点，根据风险查找与变更控制流程衔接的具体节点，明确变更发起的情形，落实责任部门的职责。

1.2.2 变更的影响评估

由于变更的影响评估与变更控制的具体项目紧密结合，其评估的全面性和准确性受到多方面的影响。其中，与产品料液直接接触的一次性储液袋和管道可能产生的相容性风险容易被忽略，另还应对一次性材料的厂家、型号规格、所使用的工序以及使用次数等进行详细的规定和严格的管理。

1.2.3 变更计划

对于变更计划的制定需要关注变更实施计划顺序的合理性，是否与风险评估相对应，以及计划的可执行性和可跟踪性，确保变更控制过程的完整、及时和可追溯。

1.2.4 变更关闭

WHO 药物制剂规范专家委员会第 47 次报告 [7] 中要求，中等或者重大的质量变更，一般至少进行 3 批商业化规模的可比性研究以及稳定性考察。我国的《已上市生物制品药学变更技术指导原则（试行）》[9] 也要求，部分中等和重大变更应进行 3 批商业化规模的可比性研究以及长期和加速稳定性考察（3 ～ 6 个月的数据）。同时，对成品以及稳定性数据的持续跟踪，也是变更有效性评价的一部分，可以更好地跟踪和确认变更执行后是否对产品质量产生不良影响。

2　变更控制间接相关缺陷分析

由于变更与药品生产过程中的厂房设备 / 设施、物料、生产工艺、质量标准、检验方法等息息相关，在检查过程中，检查员在检查其他内容时也会对相应的变更控制一并进行检查。检查过程中可能会特别关注变更控制与文件管理、无菌保障、管理评审等其他质量模块的衔接是否紧密和正确。

2.1 文件管理

文件管理作为 GMP 管理的基础，是承载着 GMP 所有活动的载体。但我国部分企业对投诉、偏差、变更控制和 CAPA 等质量管理体系的管理相对不足，因此易出现文件管理相关的缺陷，如手写投诉、偏差、变更控制和 CAPA 清单无签名等。目前，电子信息化已经成为部分先进制药企业质量管理工作的有力帮手，建议企业尽快实现信息化质量管理，在减少人工管理成本的同时降低相关的管理风险。

2.2 管理评审

管理评审属于 PDCA［计划 (Plan)、执行 (Do)、检查 (Check)、处理 (Act)］循环管理模型的处理阶段，是持续提高的阶段；通过对各管理模块历史情况的总结，由公司高层管理人员进行决策，输出进一步的改进措施。如果想要对变更控制做出有效分析，则需要

建立变更追溯制度，对变更执行过程中的调整、未按期完成等情况进行追踪和记录，作为管理评审的输入。常见的管理评审相关缺陷是未建立变更追溯制度，导致管理评审的输入不充分。同时，该缺陷还提到“未讨论 CAPA 未按时间限制关闭，未分析 QMS 要素”，均为管理评审的输入不充分导致。如果管理评审的输入不充分，那么管理评审的输出也将明显不足，不利于整个管理体系的良性发展。

2.3 无菌保障

无菌保障是 WHO 检查无菌制剂的重中之重。某企业认识到某生产过程存在无菌风险，计划将其更改为隔离器下进行，并已购买隔离器，但从项目启动时，质量管理体系未发起变更。虽然该缺陷归属至无菌保障，但也提示相关工作应该在启动之前纳入变更控制的管理。以此类推，重要的变更活动均应该在项目启动前发起变更控制，以更好地评估风险、规划措施以及控制执行的结果。

3 结语

变更控制是质量管理体系的重要组成部分。从 WHO 对我国疫苗生产企业的检查结果来看，WHO 认为变更控制的发起时间应早于项目启动的时间；关于变更评估，不仅需要关注受影响的单个产品或项目，也需要关注可能受到影响的其他产品或项目；要求合理安排全面的变更计划，并关注计划的内在逻辑性和可执行度；要求变更控制整体立足于产品的全生命周期，考虑变更的累积效应，监控变更的整体趋势，与其他质量管理程序衔接等。另外，检查员也可能从其他质量体系中提出有关于变更控制的相关缺陷。因此，对变更控制应整体进行规划和整改。

通过对 WHO 药品检查技术体系和以上缺陷的分析，我国疫苗生产企业需首先从质量管理体系的设计上提高对变更控制的关注度，设置相应的质量目标（如变更控制的调整率、逾期率等）；再者，应结合产品的全生命周期管理，对生命周期内的变更进行整体规划，对相互关联或者可能产生累积效应的变更进行全面分析和规划；最后，应注重质量体系的全面提升，各质量管理版块有序衔接，持续提升质量管理能力。通过本文的分析，希望为我国药品生产企业进一步加强变更控制的建设提供参考，从而不断完善质量管理体系，为药品全生命周期的质量提供保障。

参考文献：

[1] 黄宝斌 , 许明哲 , 白东亭 , 等. WHO 药品预认证项目为我国药品生产企业的国际化开辟道路 [J]. 中国医药工业杂志 , 2014, **45**(7): 697-701.

[2] 张 联 , 颜若曦. 美国化学药品全生命周期变更管理对我国的启示 [J]. 中国临床药理学杂志 , 2021, **37**(6): 788-792.

[3] WHO. WHO Public Inspection Reports (WHOPIRs) Medicines [EB/OL]. [2024-03-30]. https://extranet. who. int/prequal/inspection-services/prequalification-reports/whopirs-medicines?field_whopir_category_tid=14.

[4] WHO. Virtual cGMP training marathon for vaccine manufacturing: questions & answers [EB/OL]. (2023-03-15) [2024-03-30]. https://www. who. int/publications/i/item/WHO-MHP-RPQ-LPA-2023. 1.

[5] PIC/S. pic/s guidance on classification of gmp deficiencies [EB/OL]. (2019-01-01) [2024-03-30]. https://picscheme. org/docview/2303.

[6] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 药品 GMP 实施指南—质量管理体系 [M]. 第 2 版 , 北京 : 中国医药科技出版社 , 2023: 321-322.

[7] WHO. 世界卫生组织药物制剂规范专家委员会第 47 次报告 [EB/OL]. (2013-05-01) [2023-11-05]. https://iris. who. int/bitstream/handle/10665/81144/WHO_TRS_981_eng. pdf?sequence=1.

[8] 国家药品监督管理局. 生物制品生产工艺过程变更管理技术指导原则 [EB/OL]. (2005-10-14) [2024-03-30]. https://www. cde. org. cn/zdyz/opinioninfopage?zdyzIdCODE=45895c7b3a1c4ac932882559c700388 5&rddt=1.

[9] 国家药品监督管理局. 已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）[EB/OL]. (2021-06-25) [2024-03-30]. https://www. cde. org. cn/main/news/ viewInfoCommon/7ef3a0d630aea8a49186f49f31a6fd3c.

[10] 国家药品监督管理局. 已上市疫苗药学变更研究技术指导原则（征求意见稿）[EB/OL]. (2023-08-28) [2024-03-30]. https://www. cde. org. cn/main/ news/viewInfoCommon/4df52a-11c448aef5294d18f53c53d068.

[11] 国家药品监督管理局. 已上市化学药品和生物制品临床变

更技术指导原则［EB/OL］.（2021-02-10）［2024-03-30］. https://www. cde. org. cn/zdyz/opinioninfopage?zdyzIdCODE=cb9aaad9bfad02b3750ad33207a489 8d &rddt=1.

［12］ 国家药品监督管理局. 疫苗生产场地变更质量可比性研究技术指导原则[EB/OL］.（2014-01-08）［2024-03-30］. https://www. nmpa. gov. cn/xxgk/fgwj/ gzwj/gzwjyp/20140108120001398. html.

［13］ FDA. CMC postapproval manufacturing changes for specified biological products to be documented in annual reports［EB/OL］.（2021-09-12）［2024-03-30］. https://www. fda. gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cmc-postapproval-manufacturing-changes-specified-biological-products-be-documented-annual-reports.

［14］ FDA. Chemistry, manufacturing, and controls changes to an approved application：certain biological products［EB/OL］.（2021-08-27）［2024-03-30］. https://www. fda. gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents /chemistry-manufacturing-and-controls-changes-approved-application-certain-biological-products.

［15］ FDA. Postapproval changes to drug substances guidance for industry［EB/OL］.（2018-09-10）［2024-03-30］. https://www. fda. gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/postapproval-changes-drug-substances-guidance-industry.

［16］ FDA. PAC-ATLS: postapproval changes – analytical testing laboratory sites［EB/OL］.（2018-08-24）［2024-03-30］. https://www. fda. gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pac-atls-postapproval-changes-analytical-testing-laboratory-sites.

［17］ FDA. Changes to an approved NDA or ANDA［EB/OL］.（2018-04-24）［2024-03-30］. https://www. fda. gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/changes-approved-nda-or-anda.

［18］ FDA. Changes to an approved nda or anda; specifications —use of enforcement discretion for compendial changes［EB/OL］.（2020-05-04）［2024-03-30］. https://www. fda. gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/changes-approved-nda-or-anda-specifications-use-enforcement-discretion-compendial-changes.

［19］ FDA. ANDA submissions – prior approval supplements under gdufa guidance for industry［EB/OL］.（2023-01-11）［2024-03-30］. https://www. fda. gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/anda-submissions- prior-approval-supplements-under-gdufa.

［20］ WHO. TRS No 993-Annex 4: guidelines on procedures and data requirements for changes to approved vaccines［EB/OL］.（2015-10-18）［2023-05-05］. https://cdn. who. int/media/docs/default-source/biologicals/vaccine-standardization/annex4_guidelines_changes_to_approved_vaccines_eng. pdf?sfvrsn=9046ee8f_3&download=true.

［21］ WHO. TRS 957-Annex 2: WHO good manufacturing practices for active pharmaceutical ingredients（bulk drug substances）［EB/OL］.（2010-10-01）［2023-05-05］. https://cdn. who. int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/production/trs957annex2_gmpactivepharmaceuticalingredientstrs_en. pdf?sfvrsn=694cf26_3&download=true.