疫苗生产现场检查指南

（征求意见稿）

2019年11月

疫苗生产现场检查指南

# 目的

为指导检查员对疫苗生产企业的生产现场检查，制定本指南，作为疫苗生产现场检查基础性技术指导文件。检查员可参照本指南的要求，对企业的生产和质量管理进行检查。检查过程中，检查员应依据《药品生产质量管理规范》及其附录来确定检查缺陷所涉及的条款。

# 法规依据

1.《中华人民共和国药品管理法》

2.《中华人民共和国疫苗管理法》

3.《中华人民共和国药品管理法实施条例》

4.《中华人民共和国药典》

5.《药品注册管理办法》

6.《药品生产质量管理规范》及其附录

7.《药品注册核查管理规定》

8.《疫苗储存和运输管理规范》

9.《生物制品批签发管理办法》

10.《药品不良反应报告和监测管理办法》

11.《疫苗流通和预防接种管理条例》

12.《药品召回管理办法》

13.《药品说明书和标签管理规定》

14.《药品生产企业现场检查风险评定原则》

15.《医疗废物管理条例》

16.《病原微生物实验室生物安全管理条例》

17.《食品药品监管总局国家卫生计生委关于进一步加强疫苗流通监管促进疫苗供应工作的通知》（食药监药化监〔2017〕76号）

18.药监管理部门批准的制造及检定规程

# 细胞基质、菌毒种和原辅料检查

## [细胞基质](#_Toc489338004)

细胞基质系指可用于疫苗生产的所有动物或人源的连续传代细胞系、二倍体细胞株、原代细胞及重组工程细胞等。企业应当按照《中国药典》和药品GMP要求建立符合生产要求的细胞库。生产和检定用细胞应符合现行《中国药典》三部生物制品通则中“生物制品生产检定用动物细胞基质制备及检定规程”的相关要求。

1. 生产和检定用细胞历史来源清晰、有证明资料。
2. 生产用原代细胞制备和检定应符合《中国药典》的要求；制备注射用减毒活疫苗的原代细胞和动物组织应来源于无特定病原体（SPF）级动物（包括鸡胚）；制备口服疫苗和灭活疫苗的原代细胞应来自清洁级或清洁级以上动物。
3. 传代细胞应按照《中国药典》要求建立细胞库并符合规定。工作细胞库的生物学特性、遗传学特性应与主细胞库一致，传代次数与已批准的要求一致，不应超过规定的代次。
4. 主细胞库、工作细胞库及生产终末代细胞应按照《中国药典》的要求进行检定。
5. 储藏容器应当在适当的温度下保存，并有明确的标签，标签应至少标记细胞的编号、名称、代次、批号、制备日期等内容。
6. 细胞库应在规定的条件下专用设备保存，专人负责；出入库应有规定和记录。
7. 细胞库存储区域应当建立人员授权、进出登记制度，避免非授权人员接触细胞。
8. 储存期间，应当能够对储存条件（例如，液氮液位等）进行适当的监控，及时发现储存条件变化，确保细胞的保存条件。
9. 细胞库，尤其是主细胞库应备份，并在不同地点保存，应考虑停电、火灾等应急情况的影响。
10. 应对工作细胞库复苏能力等进行考察，了解细胞储存期间的质量变化，考察可在疫苗生产过程中同步进行。

## [菌毒种](#_Toc489338005)

菌毒种是指直接用于疫苗制造和检定的细菌、病毒、DNA重组工程菌等。疫苗生产用菌毒种应按照《中国药典》和药品注册要求建立种子批系统。生产用菌毒种需用动物传代时，应使用SPF级动物。

1. 生产和检定用菌毒种历史来源清晰、有证明资料。
2. 应在符合GMP条件下建立主种子批和工作种子批；工作种子批的生物学特性和遗传学特性应与主种子一致。
3. 应建立生产用菌毒种主种子批全基因序列的背景资料，减毒活疫苗主种子批应进行全基因序列测定，应对生产用菌毒种已知的主要抗原表位的遗传稳定性进行检测，并证明在规定的使用代次内其遗传性状是稳定的。减毒活疫苗中所含病毒或细菌的遗传性状应与主种子批一致。
4. 菌毒种标签上应至少标明菌毒种编号、名称、代次、批号、制备日期等内容。
5. 生产用菌毒种的存储设备需满足存储需要，菌毒种保藏应当备份，且备份种子批应储存于不同的地点或区域，在发生菌毒种储存设备故障、自然灾害等情况下，能够采取有效应对措施。
6. 菌毒种应在规定的条件下专用设备保存，专人负责；出入库应有规定和记录。
7. 菌毒种存储区域应当建立人员授权、进出登记制度，避免非授权人员接触菌毒种。
8. 菌毒种储存温度，应符合特定菌毒种的特征要求。储存期间，应当对储存条件进行监控，并应当具备报警功能，确保菌毒种储存条件符合要求。
9. 应对菌毒种工作种子批进行稳定性考察，及时了解菌毒种储存期间的质量变化，考察可在疫苗生产过程中同步进行。
10. 菌毒种操作应在相应的生物安全级别下进行。
11. 生产、科研及检定用菌毒种应分开存放，不得存放于同一设备。

# （三）生产用原辅料

疫苗生产用原辅料管理应符合《中国药典》三部“生物制品生产用原材料及辅料质量控制规程”的规定，对原辅料进行分级管理。

原辅料检查要点：

1. 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。
2. 生产用主要原材料、辅料的质量标准、取样量及过程。
3. 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. 动物源性原辅料应有非疫区来源证明。
5. 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）。
6. 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。
7. 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。

# 疫苗原液生产工艺检查

## 病毒性疫苗

病毒性疫苗包括减毒活疫苗、灭活疫苗，其生产工艺流程基本包括细胞制备、病毒接种、病毒培养、病毒收获、半成品配制和灌装等工序。灭活疫苗还包括灭活、纯化等。

### 细胞制备

细胞基质系指可用于生物制品生产的所有动物或人源的连续传代细胞系、二倍体细胞及原代细胞。原代细胞一般选用适当日龄并符合相关法规要求的健康动物或胚胎，包括原代地鼠肾细胞、鸡胚成纤维细胞等。传代细胞系包括vero细胞等。

1. 应对细胞生长状态、质量进行观察、确认。
2. 培养设备/设施应验证，关注培养温度、时间等参数，以及培养温度超标报警功能。
3. 细胞制备（复苏、培养、消化、分散）、洗换、取样等操作的防污染和防混淆措施，发生污染混淆事件后应按要求进行调查和处理。
4. 扩增传代过程中应当对细胞代次进行控制及确认。
5. 对照细胞外源因子应检测。
6. 采用细胞工厂、生物反应器等培养的应固定扩增倍数。
7. 应使用经批准的培养基配方。

### 病毒接种与培养

细胞培养有贴壁、悬浮等方式；培养容器有细胞瓶、转瓶、细胞工厂、生物反应器等。

该工艺阶段检查要点：

1. 根据MOI计算毒种用量并复核。
2. 病毒接种、换液、培养过程的防止污染与混淆措施。
3. 应建立观察细胞生长情况或细胞病变的程序。
4. 应关注培养过程中参数的控制。培养控制参数包括温度、二氧化碳浓度、时间等，采用生物反应器进行培养时，还需关注溶氧、pH、转速等。

### 病毒收获

单次病毒收获液应按照注册标准进行检验，同一细胞批接种同一工作种子批病毒后培养，在不同时间的多个单次病毒收获液检定合格的可合并为一批病毒收获液。该工艺阶段检查要点：

1. 建立细胞病变判定标准或收获时间标准，确定收获时机。
2. 病毒收获、取样过程中的无菌控制。
3. 对单次收获液进行检定，重点关注病毒滴度和/或抗原含量、外源因子、无菌等项目。
4. 应规定单次收获液存放条件和效期，并有验证数据支持。
5. 多次收获的病毒培养液，如出现单瓶细胞污染，则与该瓶有关的任何一次病毒收获液均不得用于生产，且应进行污染调查。

### 原液制备

#### 4.1病毒性减毒活疫苗

同一批毒种接种同一批细胞生产的多个单次病毒收获液经检定合格进行合并，即为原液。部分疫苗在进行合并时需有澄清过滤、浓缩等操作。

1. 检定合格的病毒收获液合并为原液（如检定周期较长，可在检定完成前进行原液制备，但该批制品放行应以完成所有项目且检定合格为前提）。

2）应规定原液存放条件和效期，并有验证数据支持。

### 4.2病毒性灭活疫苗

病毒性灭活疫苗是指病毒经培养、收获、浓缩、灭活、纯化后制成的疫苗。

#### 4.2.1病毒浓缩

同一细胞批生产的病毒收获液经检验合格可进行合并。合并的病毒液，经微滤、离心等方式澄清后，经超滤、离心或其它方法按照一定的倍数浓缩。

1. 应对病毒浓缩的关键参数（例如浓缩倍数等）进行控制，控制参数应经过验证。
2. 采用微滤方式澄清的，应对滤膜孔径等关键参数进行控制。
3. 采用离心方式澄清的，应对离心力或转速、离心时间等关键参数进行控制。
4. 采用超滤方式浓缩的，应对超滤膜包（或者中空纤维超滤膜）单位面积处理量、进出口压力、以及流量流速等关键参数进行控制；超滤膜包的使用次数应有数据支持。
5. 与病毒液直接接触的设备采用的清洁方法应经过验证，尤其应关注用于处理不同亚型病毒的共线设备。
6. 应规定浓缩病毒液存放条件和效期，并有验证数据支持。病毒浓缩液贮存的设施设备（如冷库）应经过验证并有温度监控和超温报警功能。

#### 4.2.2病毒灭活

病毒液加入一定浓度的灭活剂（如甲醛、β-丙内酯），置适宜温度下孵育一定时间进行病毒灭活。病毒性灭活疫苗可在不同工艺阶段进行灭活。

1. 灭活工艺应当进行验证。
2. 病毒液应在规定的蛋白含量或其他适宜的指标范围内进行病毒灭活。
3. 病毒灭活应关注灭活剂种类、浓度、均一性、灭活温度和时间等参数。
4. 病毒灭活程序一经结束，每个灭活容器均应立即取样，分别进行病毒灭活验证试验。

#### 4.2.3病毒纯化

病毒性灭活疫苗的纯化工艺通常将数种不同原理的纯化方法（如柱层析、超滤、离心等）相结合，从而达到有效去除杂质的目的。

1. 微滤工艺应关注滤膜孔径等关键参数。
2. 离心工艺应对离心转速、时间、介质梯度范围和温度等关键参数进行控制。
3. 超滤工艺应对浓缩倍数、膜包的截留分子量进行控制，对膜包/中空纤维超滤膜的完整性和水通量进行检测。应明确膜包的使用寿命、保存条件。
4. 柱层析工艺应对层析介质、缓冲液离子强度（盐浓度）和pH值、流速及压力、平衡体积、上样量、收样范围等进行控制；不同产品纯化的层析柱应专用，同一产品不同生产阶段不得使用同一层析柱。
5. 明确规定层析柱的合格标准及使用寿命，使用寿命应经验证；层析柱的清洁或消毒、保存和再生的验证，用于处理不同亚型病毒的共线纯化设备应经过验证。
6. 柱层析工艺应对层析系统设备进行验证，包括系统设备关键传感器的校验（通常为紫外、电导、流速、pH等）、关键配件的更换标准或周期、系统清洁或消毒验证等。

#### 4.2.4原液制备

来源于同一细胞批的病毒收获物经过浓缩、灭活以及纯化等工艺步骤，可获得原液。

1. 应规定原液取样量、取样方式、保存条件等。
2. 原液保存应验证存放条件和效期。
3. 原液存放容器的清洁与灭菌方式应经过验证。

## 细菌性疫苗

细菌性疫苗主要分为减毒活疫苗、类毒素疫苗、多糖疫苗和多糖蛋白结合疫苗，其生产工艺流程基本包括菌种培养、发酵、收获、杀菌、纯化、脱毒、蛋白结合、半成品配制和灌装等工序。

### 菌种培养

菌种培养是指工作种子批菌种经过复苏、传代扩增至规定代次和规模，获得生产用种子用于大罐（发酵）培养。

1. 菌种传代期间，应进行纯菌检查或染色镜检以确保用于扩大培养的种子无污染。
2. 培养条件应控制温度、时间、二氧化碳浓度等参数，液体培养的应考虑搅拌及通气。
3. 可采取镜检、OD值测定、pH值测定、絮状单位测定等方法对细菌的生长状态进行观察。
4. 应使用经批准的培养基配方。

### 发酵培养

生产用种子按规定的比例接种至大罐培养基，采用合适的培养条件，在培养过程中应取样进行纯菌检查或染色镜检，以保证没有杂菌污染。

1. 生产用种子应为批准的固定代次。
2. 应使用经批准的培养基配方。
3. 大罐培养过程中溶氧、pH值、温度、搅拌速度和通气量等参数的监测与记录。
4. 培养过程中细菌浓度、抗原滴度、血凝滴度、絮状单位的检测和确认。关注细菌的生长曲线及收获期状态。
5. 培养物杀菌温度、时间、搅拌速度、杀菌剂浓度的控制和确认。
6. 对发酵罐（系统）各项功能（参数控制、数据采集等）进行验证和确认。
7. 发酵结束后发酵罐的清洗、消毒的验证及确认。

### 细菌性减毒活疫苗

细菌性减毒活疫苗指采用病原微生物的自然弱菌株或经培养传代等方式减毒处理后，获得致病力减弱、免疫原性良好的病原微生物减毒株制成的活疫苗。细菌类活疫苗最具代表的是皮内注射用卡介苗、皮上划痕鼠疫活疫苗、皮上划痕人用炭疽活疫苗和皮上划痕人用布氏菌活疫苗等。

该工艺阶段检查要点（以下主要针对卡介苗）：

1. 应依据相关标准确认菌膜。
2. 对摇瓶机转速（设备参数）、研磨条件（温度、时间等）进行验证确认。
3. 在菌体收集、压干和研磨过程中，应对压力进行确认。
4. 对菌液均匀度进行监测。
5. 卡介苗发酵培养结束后，应逐瓶检查，若有污染、湿膜、浑浊等情况应废弃。

### 细菌性多糖疫苗

细菌性多糖疫苗是指采用各种生物技术提取细菌的荚膜多糖抗原，经纯化后加入适宜的稳定剂制造而成的疫苗。

#### 4.1杀菌与多糖收获

大罐培养结束后进行杀菌，一般采用甲醛杀菌，如伤寒沙门氏菌、脑膜炎球菌以及b型流感嗜血杆菌；也可采用脱氧胆酸钠溶液或冷酚溶液进行杀菌，如肺炎球菌。杀菌后，采用离心法或其他合适方法去除菌体，收集上清液提取多糖。

1. 培养终点（时间、细菌浓度、pH值等）的确定，并进行纯菌检查。
2. 杀菌方法验证、杀菌剂加入量及相关参数如温度、时间、搅拌速度的控制与确认。
3. 关注人员操作规范和活菌操作区生物安全防护措施。

#### 4.2多糖纯化

多糖纯化包括多糖粗制和多糖精制过程。

1. 关注多糖粗制、精制过程的控制参数。
2. 粗制多糖、精制多糖的存放条件和效期，应有验证数据支持。
3. 关注共用生产设备的清洁和避免交叉污染的措施。
4. 纯化过程中通常会使用多种有机溶剂，关注有机溶剂的使用及去除验证和监测。

#### 4.3原液制备

多糖疫苗的原液是指将干燥后冷冻保存的精制多糖，用灭菌注射用水或灭菌磷酸盐缓冲液溶解，再经除菌过滤之后获得的疫苗中间品，称作多糖原液，对于多价疫苗则称为混合前单价多糖原液。

1. 关注原液批号，尤其对于多价疫苗的各型抗原，应有防止批号混淆、出错的预防措施。
2. 原液保存温度、保存条件（避光、防潮）和效期，应进行验证。

### 细菌类毒素

细菌类毒素的生产工艺包括菌种制备、大罐培养及收获、抗原/毒素纯化、脱毒等工艺。

#### 5.1杀菌及毒素收获

大罐培养结束、纯菌检查合格后，向培养液中加入适宜浓度的杀菌剂杀菌，按批准的工艺进行纯化或脱毒。

1. 应对毒素效价（絮状单位）、血凝滴度、细菌浓度等进行监测，并确定培养终点。
2. 关注人员活菌操作区生物安全防护措施。
3. 杀菌方法应经过验证（杀菌方法具体参数：杀菌剂、浓度、时间）。
4. 毒素效价、血凝滴度检测方法应经过实验室适用性确认。

#### 5.2毒素精制纯化

应用经批准的方法对收获液纯化得到精制毒素。一般多采用硫酸铵盐析、蔗糖密度梯度离心、透析或超滤等方法。

1. 毒素纯化方法验证。
2. 硫酸铵添加方式、浓度、盐析时间的控制和确认。透析或超滤后残留硫酸铵的测定。
3. 过滤方式、设备、材质、孔径的选择和确认，过滤操作参数的控制和确认。
4. 离心温度、转速和时间的控制和确认，蔗糖密度梯度离心需对蔗糖浓度的确认。
5. 中间品的储存方式、条件和储存时限应经过验证。

#### 5.3脱毒及类毒素制备

精制抗原/毒素需对毒性组份进行脱毒，脱毒剂包括甲醛、戊二醛等。脱毒并去除脱毒剂后即为精制类毒素。

1. 脱毒时抗原/毒素浓度的控制和确认。
2. 脱毒剂的添加顺序、浓度及加入比例的控制和确认。
3. 脱毒温度、时间控制和确认。
4. 脱毒试验结果的确认。
5. 去除脱毒剂的方法应经过验证。
6. 中间品的储存方式、条件和储存时限应经过验证。

#### 5.4类毒素原液制备

将精制类毒素中根据工艺要求加入适宜防腐剂，经过除菌过滤，即为精制类毒素原液。

1. 原液保存条件和效期应经过验证。
2. 关注原液质量标准和检测结果，尤其是毒性逆转试验、效价试验、絮状单位、纯度、无菌检查、特异性毒性检查。

### 细菌性多糖蛋白结合疫苗

多糖蛋白结合疫苗是指采用化学的方法将具有载体效应的蛋白质分子与荚膜多糖通过共价结合方式连接起来所制成的耦联疫苗。

#### 6.1多糖抗原制备

多糖抗原的制备及其工艺检查要点，参考“五、（二）、4.细菌性多糖疫苗”章节。

#### 6.2载体蛋白制备

用于结合疫苗的载体蛋白，目前已知的有破伤风类毒素TT、白喉类毒素DT、无毒的白喉突变株毒素CRM197、B群脑膜炎球菌外膜蛋白复合物OMP等。

类毒素载体蛋白的生产工艺（破伤风类毒素和白喉类毒素）基本相同，采用柱色谱法或其他经批准的方法对精制类毒素原液进一步纯化，并配制至适宜浓度即成载体蛋白。重组表达的载体蛋白检查要点可参考重组类疫苗。

1）载体蛋白各项质量指标应符合《中国药典》与产品注册标准的要求，尤其应注意载体蛋白的纯度。

2）纯化过程关键工艺参数的控制，柱层析工艺应对层析介质、缓冲液离子强度（盐浓度）和pH值、流速及压力、平衡体积、上样量、收样范围等进行控制。

3）明确规定层析柱的合格标准及使用寿命，层析柱的清洁或消毒、保存和再生的验证。

4）柱层析工艺应对层析系统设备进行验证，包括系统设备关键传感器的校验（通常为紫外、电导、流速、pH等）、关键配件的更换标准或周期、系统清洁或消毒验证等。

#### 6.3结合物制备

多糖抗原与载体蛋白之间的结合是利用多糖和蛋白分子中存在的羧基、半缩醛、氨基/亚氨基、巯基/二硫键、羟基等功能键，通过共价结合完成的。目前常见的方法是溴化氰（CNBr）活化法和还原氨基化法等方法。多糖抗原与载体蛋白的结合反应结束后，将结合反应混合物用适宜的液体透析或超滤透析，即获得多糖蛋白结合物。

1. 应建立测定多糖活化或/和蛋白活化程度的方法、关键参数的控制。
2. 采用透析或超滤工艺去除多糖衍生物、蛋白衍生物中残留的化学试剂应进行验证。
3. 关注剧毒化学试剂管理。
4. 衍生物、结合物保存条件和时间应进行验证。

#### 6.4结合物纯化与原液制备

多糖结合物经柱层析等方法纯化得到结合物原液。

1. 层析柱纯化方法、介质使用次数（即寿命）、层析柱清洁方法等应进行验证。
2. 原液的储存方式、条件和储存时限应经过验证。
3. 关注原液检测结果，尤其是多糖含量、多糖与蛋白质比值、高分子结合物含量或游离多糖含量、细菌内毒素含量、化学试剂残留量等。

## 基因工程疫苗

基因工程疫苗是采用基因重组技术将编码病原微生物保护性抗原的基因重组到细菌（如大肠杆菌）、酵母或细胞，经培养、增殖后，提取、纯化所表达的保护性抗原制成的疫苗，如重组乙型肝炎疫苗等。

### 种子复苏

工作代种子接种在适宜的培养基上，经传代扩增至规定代次和规模，获得生产用种子。

1. 菌种或细胞种子遗传稳定性确认。
2. 培养物做纯菌检查，确保种子培养液无污染。
3. 生产用种子代次应为批准的固定代次。
4. 生长状态观察及生物学特征确认。
5. 应使用经批准的培养基配方。

### 发酵培养和收获

生产用种子按比例接种至大罐培养基发酵培养，根据细菌或细胞的生长特性在发酵过程中适当补充所需的营养物，控制培养温度、搅拌速度、通气量、通气方式、罐压等，同时监控溶氧、pH值、生长浓度等。培养过程或培养结束取样进行纯菌检查。

1. 细胞培养时对照细胞外源因子检测应符合规定。
2. 关注培养曲线及收获期状态（培养时间、培养浓度）；发酵培养的工艺验证数据。
3. 收获培养物纯度、质粒保有率（外源基因拷贝数）检查。
4. 细胞培养所使用的生物源性物料（如牛血清、胰蛋白酶）的质量控制及使用浓度。
5. 应使用经批准的培养基配方。
6. 大罐培养过程中溶氧、pH值、温度、搅拌速度和通气量等参数的监测与记录。

### 纯化

将收获的菌体或细胞经适宜方法破碎，以过滤、离心超滤等方法去除菌体/细胞（或碎片），超滤后的料液进行盐析或凝胶吸附进行粗纯；使用密度梯度离心法、层析法等进行精纯。

1. 关注破碎、离心、深层过滤、超滤、盐析等工序的各项质量控制参数。
2. 柱层析工艺应对层析系统设备进行验证，包括系统设备关键传感器的校验（通常为紫外、电导、流速、pH等）、关键配件的更换标准或周期、系统清洁或消毒验证等。
3. 密度梯度离心纯化方法和柱层析纯化方法的介质使用次数和层析柱清洁方法等应进行验证。
4. 应验证纯化过程中所使用的表面活性剂和沉淀剂已有效去除。
5. 纯化后如需进行甲醛处理，应控制蛋白浓度、温度、加入的甲醛浓度和作用时间。
6. 中间品的储存方式、条件和储存时限应经过验证。

### 原液制备

纯化产物稀释和除菌过滤后即为原液。

1. 应评估除菌过滤前药液微生物负载状况，除菌滤芯在使用前后应进行完整性检测。
2. 关注抗原收获率，包括收获率控制范围。
3. 原液应进行无菌检查、蛋白质浓度、特异蛋白带、纯度、细菌内毒素、末端氨基酸序列等检查；重组细胞株生产的原液还应关注牛血清白蛋白残留量、细胞DNA残留量、细胞蛋白残留量测定。

# 五、疫苗半成品配制、分装、（冻干）、轧盖、灯检

半成品配制包括加入原液、辅料、混合均一、除菌过滤等工序。辅料包括佐剂、稳定剂、赋型剂以及防腐剂等。半成品的配制、分装、冻干、轧盖工艺应经过验证，并经过无菌工艺模拟试验证明其无菌保证水平符合要求。

1. 半成品各组分（如原液、佐剂、稳定剂、稀释液、防腐剂等）实际加入量应与计算量一致。
2. 佐剂配制及储存应经过验证，并有质量标准及稳定性数据。
3. 吸附过程应进行控制，并明确控制指标。
4. 各组分的加入顺序应符合工艺要求，并按经过验证的参数（如转速、搅拌时间等）混合，确保半成品均一性。
5. 半成品需要存放的，应保存在合适的容器中并按经过验证的条件（如温度、时间）下储存。
6. 半成品转运应采取有效措施（如温度、时间、密封性等）控制质量（包括无菌、有效物质含量等）。
7. 对于混悬状或含有佐剂的疫苗产品，还应当关注分装过程中的产品的均一性。
8. 对温度较为敏感的疫苗制品，关注分装过程中的对产品温度的控制措施。
9. 半成品配制、分装及轧盖应在规定的时限内完成。
10. 关注分装后剩余半成品及活菌活毒区污物的灭活处理措施。
11. 应按要求对制品进行灯检，使用自动灯检机进行灯检前，应进行灯检功能测试。

12）关注产品生产过程中脱冷链时间与稳定性支持数据。

# 六、疫苗生产质量管理

疫苗生产质控管理包括菌毒种细胞库管理、物料及供应商管理、生产现场管理、动物管理、校准管理、验证与确认管理、文件管理、设施设备维保管理、偏差管理、变更管理、纠正预防管理、药物警戒管理、稳定性管理、质量控制管理、相容性管理、环境监测、投诉/召回管理、公用系统管理、储运管理等方面。

## 产品质量回顾

企业应按照GMP要求做好产品年度质量回顾，还应包括以下内容：

1）品种工艺介绍（生产工艺流程图，关键质量属性，关键工艺参数；如有变更，变更应符合相关注册要求，变更前后的工艺比较、接受标准及工艺评估）。

2）菌毒种、细胞基质的管理及使用情况（菌毒种、细胞的关键属性的监测）。

3） 生产过程控制（关键工艺参数、中间产品、物料平衡、收率等）。

4）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。

5）成品的储存和发运（存储温度和运输温度评价）。

6）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）。

7）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）。

8）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。

## 生产区污染控制

1. 应尽可能使用封闭系统提高无菌保障和隔离水平。在工艺中使用开放系统时，应采取有效的控制措施，防止污染、交叉污染、混淆和差错。
2. 应避免与产品直接接触物品清洗/灭菌后的二次污染。
3. 取样、加料、中间品转运时，应确保各类连接的无菌保障程度。
4. 关注生产用微生物活菌活毒区与非活菌活毒区的分区控制。活菌活毒区工器具传出至非活菌活毒区之前，应充分灭活；灭活前、后工器具应分区放置，避免交叉污染；活菌活毒区与非活菌活毒区人流、物流通道应分开设置；活菌活毒区与非活菌活毒区、灭活前与灭活后区域的净化空调系统应分别设置，活菌活毒区应相对负压。

5）中间产品、半成品的储存容器变更，例如变为一次性系统，应做变更控制、相容性试验及稳定性试验等研究工作，加强实物验收和供应商审计。

## QC实验室管理

除对实验室常规检查外，还应重点关注疫苗产品鉴别、效力试验、特异性毒性试验、病毒滴度、抗原含量检测、宿主蛋白残留、DNA残留等。

1. 测定方法应进行验证或确认。
2. 新建立或改良的方法应进行方法学验证，还应与传统方法进行比较，并关注变更后方法的注册合规性。
3. 标准品/参考品应可溯源。如自制工作标准品/参考品，应建立质量标准，每批用法定标准品/参考品进行标化并确定有效期。

4）应使用符合相关要求或级别的实验动物，除另有规定外，均应使用清洁级或清洁级以上的动物；小鼠应来自封闭群动物或近交系动物。

5）动物实验人员应为专职人员，并应当经过培训。

6）实验动物应来源清晰。

## 产品稳定性管理

1. 应有稳定性考察方案或计划，包括研究对象、批次、样品数量、环境（如温度、湿度、光照、震动等）、时间、考察项目、检测方法、质量标准等。
2. 中间产品（涉及储存的）、原液、半成品（涉及储存的）、成品及佐剂等应进行稳定性考察。
3. 稳定性考察时应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. 稳定性考察的样品应具有代表性，如工艺验证、偏差涉及的批次、新申报的疫苗及变更引起的稳定性考察一般至少三批。上市产品每种规格、每种包装形式应每年至少考察一批。

## 共线生产管理

共线生产管理应符合《中国药典》、《药品生产质量管理规范》及其附录中的相关规定。

在原液生产过程中有某些特定活生物体的阶段，应当根据产品特性和设备情况，采取相应的预防交叉污染措施。

在产品分装阶段，使用同一分装间、分装设备分装、冻干不同产品的，应当关注其防止交叉污染的措施。

1. 卡介苗与结核菌素应在独立厂房内生产，严格分开。
2. 炭疽杆菌、肉毒梭状芽孢杆菌和破伤风梭状芽孢杆菌应在专用的设施内生产。
3. 减毒活疫苗与灭活疫苗、不同给药途径的疫苗不能在同一分装间、同一分装冻干设施进行分装和冻干。
4. 对于共线生产的风险评估报告，应包括人流和物流、微生物控制、活性物质的理化特性、工艺特点、清洁工艺、环境监测、控制策略、残留成分限度检测能力评估等。
5. 关注防止交叉污染的措施（例如采用阶段式生产、封闭系统、直接接触产品的生产工具按品种专用、一次性使用系统等）。
6. 共用设施设备的清洁验证。
7. 共线产品交叉污染控制效果评价（如年度报告）。

## 储存和运输

疫苗的储存和运输应符合《疫苗流通和预防接种管理条例》及其相关规定。

1. 冷库、冷藏车及冷藏箱应根据国家要求及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. 疫苗应实施效期预警管理，疫苗应按照规定的发货顺序进行发货，无法在有效期内配送至接种单位的疫苗不得进入流通环节。
3. 如采用配送企业运送产品，应当符合上述有关规定，至少包括资质审核、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. 发运记录应完整，至少包括产品名称、规格、批号、数量、收货单位和地址、联系方式、发货日期、运输方式等。
5. 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。