

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)07-0028-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.07.007



浙江省人用疫苗生产企业采暖通风与空调调节系统检查缺陷分析*

王宇¹, 沈泓¹, 刘琛², 陈晓玉¹, 邓祖跃¹, 周明昊¹, 陈雪园^{2,3,Δ}

(1. 浙江省食品药品检验研究院, 浙江 杭州 310052; 2. 浙江省药品检查中心, 浙江 杭州 310063; 3. 浙江药科职业大学, 浙江 宁波 315500)

摘要:目的 为我国疫苗的监管及其行业发展提供参考。方法 对浙江省人用疫苗生产企业2017年至2021年各类官方检查中有关采暖通风与空调调节(HVAC)系统的缺陷进行梳理和分析,从缺陷分布、缺陷产生原因等方面剖析疫苗生产企业存在的问题。结果与结论 疫苗生产企业需完善质量管理体系文件,加强人员培训;科学评估,加强环境微生物动态监测;科学设计厂房及设备,做好日常维护;落实疫苗生产车间HVAC系统生物安全相关要求,提升全员生物安全意识。

关键词:采暖通风与空调调节系统;人用疫苗检查;检查缺陷;生物安全;浙江省

Defects in Heating, Ventilation, and Air Conditioning System Inspection of Human Vaccine Manufacturers in Zhejiang Province

WANG Yu¹, SHEN Hong¹, LIU Chen², CHEN Xiaoyu¹, DENG Zuyue¹, ZHOU Minghao¹, CHEN Xueyuan^{2,3}

(1. Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Hangzhou, Zhejiang, China 310052; 2. Zhejiang Drug Inspection Center, Hangzhou, Zhejiang, China 310063; 3. Zhejiang Pharmaceutical University, Ningbo, Zhejiang, China 315500)

Abstract: Objective To provide a reference for the regulation and industry development of vaccines in China. **Methods** The defects related to heating, ventilation, and air conditioning (HVAC) system in various official inspections of human vaccine manufacturers in Zhejiang Province from 2017 to 2021 were sorted out and analyzed, and the problems of vaccine manufacturers in the HVAC system were analyzed from the aspects of defect distribution and causes of defects. **Results and Conclusion** Vaccine manufacturers should improve their quality management system documents and strengthen personnel training, conduct scientific assessments and strengthen dynamic monitoring of environmental microorganisms, scientifically design plants, facilities and equipment, and carry out daily maintenance, implement biosafety-related requirements for the HVAC system in vaccine production workshops, and enhance the biosafety awareness of all staff.

Key words: heating, ventilation, and air conditioning regulation system; human vaccine inspection; inspection defects; biosafety; Zhejiang Province

采暖通风与空调调节(HVAC)系统是制药工厂厂房设施与设备的关键组成部分,可影响产品的安全性和有效性^[1-2]。在药品生产企业各类官方检查中,HVAC系统的缺陷均有一定占比^[3-5]。而疫苗生产企业的HVAC系统在满足常规无菌药品HVAC系统要求的同时,还要兼顾对应等级的生物安全要求,对其设计、运行、管理和维护提出了更高要求。对于疫苗生产企业,药品监管机构会每年组织不少于1次的疫苗巡查和药品飞行检查、跟踪检查^[6],还会根据企业的申请组织符合性检查。药品检查已成为药品监管机构监管高风险药品生产企业的重要手段。目前,对于疫苗生产企业检查缺陷的分析较少,特别是对HVAC系统的缺陷分析更少。本研究中梳理并分析了2017年至2021年官方各项检查中浙江省人用疫苗生产企业暴露的HVAC系统相关缺陷,为监管提供参考。现报道如下。

1 检查情况

1.1 检查实施情况

国家药品监督管理局食品药品审核查验中心(CFDI)在2019年至2021年对浙江省内的人用疫苗生产企业共巡查10次;浙江省药品检查中心在2017年至2021年共组织疫苗飞行检查16次,符合性检查6次。除符合性检查外,均采用事先不通知企业而突击现场检查的方式,以了解其真实情况。

1.2 缺陷统计与分布

2019年至2021年,CFDI巡查中与HVAC系统相关的缺陷共24条(表1)。其中,主要缺陷6条,其余均为一般缺陷。主要缺陷分为两类:第一类为对质量风险评估不充分,相关缺陷3条,表现为以下2个方面。1)在生产车间无生产活动或处于停产期间,停止HVAC系统运行,期间对环境影响的风险评估不足,如环境湿度过

*基金项目:浙江省药品监管系统科技计划项目[2021029]。

第一作者:王宇,女,硕士,副主任药师,研究方向为药品质量,(电子信箱)fishloverain@163.com。

Δ通信作者:陈雪园,女,硕士,主管药师,研究方向为《药品生产质量管理规范》检查,(电子信箱)605622427@qq.com。

大,造成地面、墙壁有水雾,可能导致车间内的物品产生性状变化等;还存在恢复生产前对环境及无菌的风险评估不充分的情况。2)在正常生产周期,进行设备维修或维护未充分评估对车间内在产产品的影响及需采取的风险控制措施。第二类为无菌保证水平和控制措施存在不足,相关缺陷9条,表现为以下4个方面。1)未采取适当措施尽可能降低产品或所处理的物料被颗粒或微生物污染的风险。2)洁净区悬浮粒子动态监测不到位。3)A级洁净区未能及时发现所有人为干预、偶发事件及任何系统的损坏。4)由设备设计不合理带来的除菌过滤后风险等。一般缺陷涉及设备、管理文件、批记录、偏差、变更、确认等方面,其中管理文件规定不明确、不完善相关缺陷4条。

表1 2019年至2021年CFDI巡查中关于HVAC系统的缺陷项目分布

GMP条款	缺陷项目	缺陷(条)
第14条	对质量风险评估不充分	3
第15条	管理规程未根据风险等级制订	1
第71条	设备设计不合理致无菌风险增加	1
第79条	设备维护和维修可能影响产品质量	2
第155条	管理文件规定不明确、不完善	4
第175条	批生产记录内容不完整	1
第243条	部分变更评估不充分	1
第250条	偏差调查不充分	1
第252条	部分偏差采取的纠正措施不到位	1
无菌药品附录第10条	洁净区悬浮粒子动态监测不到位	3
无菌药品附录第11条	环境动态监测风险评估不足	2
无菌药品附录第7,59条	进入无菌区的方式存在引入污染的可能	1
无菌药品附录第75条	未采取措施降低过滤除菌后风险	1
确认与验证附录第50条	洁净级别再确认存在问题	2

注:GMP指《药品生产质量管理规范》。表3同。

Note:GMP refers to Good Manufacturing Practice (for Tab. 2 - 3).

2017年至2021年,浙江省药品检查中心组织的疫苗飞行检查与HVAC系统相关缺陷17条(表2);符合性检查相关缺陷14条(表2),其中主要缺陷1条,一般缺陷13条。主要缺陷为空调机组压差、滤袋更换、电机初始电流等参数接受标准不合理,记录设计欠合理,因同类问题多次发生,故被定为主要缺陷,提示原始记录设计的合理性有待进一步提升,关键参数须体现在原始记录中。由表2可知,2017年至2021年均检出HVAC系统缺陷,体现了药品检查员对HVAC系统认识的增强及重视。缺陷项目中,管理文件规定不明确、不完善及执行不到位,环境微生物动态监测不到位,人员培训不到位相关缺陷最多,为检查中的共性问题;此外,还出现了与生物安全风险相关的问题,值得重点关注。飞行检查与符合性检查中的HVAC系统相关缺陷分布见表3。

表2 2017年至2021年飞行检查与符合性检查中的HVAC系统缺陷情况

年份	HVAC系统缺陷(条)		缺陷总数(条)		占比(%)	
	飞行检查	符合性检查	飞行检查	符合性检查	飞行检查	符合性检查
2017年	3	3	32	21	9.38	14.29
2018年	3	7	33	26	9.09	26.92
2019年	3	0	23	0	13.04	0
2020年	4	0	24	0	16.67	0
2021年	4	4	21	28	19.05	14.29

表3 2017年至2021年飞行检查与符合性检查中HVAC系统相关缺陷分布

GMP条款	缺陷项目	缺陷(条)
第18条	个别岗位人员履职能力欠佳	1
第27条	人员培训不到位	3
第40条	生产环境欠整洁	1
第75条	未配备合适量程的仪表	1
第80条	设备维护不到位	1
第150条	管理文件规定不明确、不完善及执行不到位	5
第159条	部分记录设计欠合理,不能体现、追溯操作过程	2
第148条	验证/确认报告记录内容有缺失	1
第243条	变更实施不到位	1
第247条	操作规程、管理规程执行不到位	2
第250条	偏差处理不到位	2
第252条	部分偏差纠正预防措施不到位	1
无菌药品附录第11条	环境微生物动态监测不到位	4
无菌药品附录第12条	未设定悬浮粒子动态监测的警戒限和纠偏限	1
无菌药品附录第33条	未设计A级层流的动态烟雾试验	2
无菌药品附录第43条	未按操作规程对洁净区进行清洁消毒	1
无菌药品附录第51条	无菌生产时未注意减少人员活动	1
生物制品附录第22条	有毒操作区无独立空调净化系统	1

2 建议

2.1 完善并落实质量管理体系文件,加强人员培训

在各类官方检查缺陷中,管理文件不完善、人员培训不到位相关缺陷很多,表明人用疫苗生产企业对HVAC系统的日常运行、监测、维护、保养的认知有待提升,管理体系文件亟须完善;同时,也体现出部分人员履职能力欠佳,企业需加强对员工的培训及培训效果的评价。人用疫苗生产企业应积极学习HVAC系统的相关知识,查漏补缺,通过外审、内审、CAPA等形式积极触发整改,做好体系文件的维护和完善,制订科学、规范的管理文件;同时,还应制订科学、严谨的培训计划,根据各岗位特色、人员梯队选择培训内容,有效评估与考核培训效果,形成完整的培训记录,做到在岗员工具备与岗位相匹配的专业知识、实操能力与规范操作,从而减少人员偏差。

2.2 科学评估,加强环境微生物动态监测

疫苗为特殊的无菌药品,生产环境需达到无菌药品的要求,同时还应兼顾生物安全。官方检查中,多次发现某些风险区未按规定进行环境微生物动态监测,或未根据产品污染的风险程度评估环境监测频次,或未根据风险评估结果合理布点等问题。建议人用疫苗生产企业在关键操作过程中,应对洁净区进行悬浮粒子监测和环境微生物动态监测,尤其应重视对核心区的监测,根据风险评估结果合理布局采样点,规定采样频率和采样量,并指定适当的悬浮粒子和微生物监测警戒限度和纠偏限度,操作规程中详细说明结果超标时应采取的纠偏措施。

2.3 科学设计厂房及设备、日常维护到位

厂房与设施、设备往往是人用疫苗生产企业投入较多的部分,药厂净化空调系统的设计不仅要满足一般的工程建筑规范,还因药品的种类、工艺、销售对象的不同而满足不同的专业规范^[7]。检查中发现存在层流保护设计不合理、新风管道设计缺陷等问题,会导致环境参数超标,增加无菌控制的风险和设备损耗。通过检查或偏差触发CAPA进行厂房与设施、设备的局部改造,会耗费企业更多的资源。因此,在厂房与设施、设备设计之初,应充分考虑产品的特点,做好科学论证和规划,以及升级和维护问题,尽量降低因硬件问题对生产和质量活动造成的影响。在进行硬件改造时,要立足现状制订整改方案,投入改造成本;更要着眼长远发展,有效提高整改收益,力争用生产率的提高、缺陷率的降低来弥补改造成本^[8]。HVAC系统的日常维护也很重要,尤其是对有毒区空调机组的日常检查、消毒、维护和及时维修,高效空气过滤器的定期检漏、定期更换与风险评估,仪表的合理选择与定期校验等^[9],以确保HVAC系统的持续正常运转,保证环境参数符合药品质量的要求,避免空气污染和交叉污染,杜绝生物安全风险外溢。

2.4 提高生物安全意识

人用疫苗生产车间的HVAC系统的特殊性在于在确保环境参数符合药品质量要求的基础上,对保护生产人员的安全与防止病原体泄漏到外部环境起着重要作用^[10]。实际检查中出现的部分问题体现出疫苗生产企业生物安全意识不到位。《疫苗管理法》^[11]、《生物安全法》^[12]均要求疫苗生产企业和疫苗检查员重视生物安全。《疫苗生产车间生物安全通用要求》^[13]的发布弥补了生物安全生产车间设计法规要求的空白,对不同生物安全防护级别疫苗生产车间的风险管理、设施设备、安全管理等给出了指导意见。生产人员和检查员应定期进行生物安全培训,以增加对环境和自身的防护意识。

2.5 监管模式创新,推进国际对接

持续加强职业化、专业化检查员队伍建设^[14],不断完善人用疫苗生产企业派驻检查工作机制^[15],灵活运用事前不告知的飞行检查模式,探索建立基于风险的重点

检查模式。利用“互联网+”推进药品智慧监管的日常检查模式、强化多元社会共治等,是近年来药品监管部门创新监管模式做出的积极探索^[16-20]。同时,还应加强国外相关法律法规的学习,借鉴国外检查机构的经验,并与国际检查标准对接,构建《药品生产质量管理规范》合规检查信息数据库,促进监管部门提升检查质量,提升药品生产企业对风险的认识和把控^[21-23]。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部. 药品生产质量管理规范(2010年修订)[A/OL]. (2011-01-17)[2023-04-30]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2011/content_1907093.htm?eqid=9a3a2c9300422cfa0000000464979986.
- [2] 国家食品药品监督管理局食品药品审核查验中心. 药品GMP指南 厂房设施与设备[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2023:171-189.
- [3] 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.
- [4] 周玲,谭文红. 云南省药品生产企业GMP认证检查缺陷项目统计分析[J]. 中国药业,2016,25(14):16-19.
- [5] 曹琳琳,武志昂. 2016-2019年被收回GMP证书的药品生产企业存在的缺陷分析及改进建议[J]. 中国现代应用药学, 2021,38(9):1107-1113.
- [6] 国家市场监督管理总局. 药品生产监督管理办法[A/OL]. (2020-01-22)[2023-04-30]. https://www.samr.gov.cn/zw/zfxgk/fdzdgnr/fgs/art/2023/art_65070d0ee03a4109ac831ee7b3cee51c.html.
- [7] 王晋. 新版GMP要求下制药厂洁净空调使用与设计分析[J]. 医药工程设计,2011,32(6):29-31.
- [8] 周健. 浅谈制药企业中空调净化系统的维护和保养[J]. 机电信息,2012,12(12):52-54.
- [9] 鲍程程,王璐,杨悦. 辽宁省无菌药品生产企业新版GMP认证检查缺陷分析与策略[J]. 中国医药工业杂志, 2018,49(1):124-129.
- [10] 马东光,张爱萍,马霄,等. 疫苗生产与GMP认证检查的生物安全问题探讨[J]. 中国药事,2011,25(12):1171-1173.
- [11] 第十三届全国人民代表大会. 中华人民共和国疫苗管理法[A/OL]. (2019-06-29)[2023-04-30]. http://www.npc.gov.cn/npc/c2/c30834/201907/t20190702_299244.html.
- [12] 第十三届全国人民代表大会. 中华人民共和国生物安全法[A/OL]. (2020-10-17)[2023-04-30]. http://www.npc.gov.cn/npc/c2/c30834/202010/t20201017_308282.html.
- [13] 国家卫生健康委员会办公厅,科技部办公厅,工业和信息化部办公厅,等. 关于印发疫苗生产车间生物安全通用要求的通知[A/OL]. (2020-06-18)[2023-04-30]. <http://www.nhc.gov.cn/qjjys/s7948/202006/391e704a045944999c565907f16ed579.shtml>.
- [14] 国务院办公厅. 国务院办公厅关于建立职业化专业化药品检查员队伍的意见[A/OL]. (2019-07-18)[2023-