

生物制品分段生产现场检查指南

一、目的

为指导检查员对生物制品分段生产现场检查，结合生物制品分段生产特点制定本指南。在遵循现行检查法规标准的基础上，检查员可参照本指南的要求，结合现场检查实际情况，基于质量风险管理原则对生物制品分段生产企业生产质量管理开展检查。

二、适用范围

本指南适用生物制品部分生产工艺（如原液、中间产品、成品生产等）分段生产现场的检查工作。检查员在进行常规检查内容的基础上，可参照本指南进一步聚焦生物制品分段生产现场检查有关内容，使用本指南时注意与其他相关检查指南关联使用。

三、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. 《中华人民共和国生物安全法》
4. 《药品注册管理办法》
5. 《药品生产监督管理办法》
6. 《中华人民共和国药典》
7. 《药品生产质量管理规范》及附录
8. 《疫苗生产流通管理规定》
9. 《药品检查管理办法（试行）》
10. 《药品记录与数据管理要求（试行）》

11.《国家药监局关于发布药品委托生产质量协议指南（2020年版）的公告》（2020年第107号）

12.《国家药监局关于药品持有人落实药品质量安全主体责任监督管理规定》（2022年第126号）

13.《国家药监局关于加强药品持有人委托生产监督管理工作的公告》（2023年第132号）

14.《国家药监局综合司关于印发药品持有人委托生产现场检查指南的通知》（药监综药管〔2023〕81号）

15.《生物制品分段生产试点工作方案》

四、检查策略

生物制品分段生产现场检查在执行常规检查内容的基础上，需关注生物制品由单一场地负责产品的全过程生产变为不同场地分阶段组织生产可能引入的一些潜在风险。基于质量风险管理原则，重点从质量管理体系和分段生产管理两方面内容进一步聚焦生物制品分段生产检查要点。

五、质量管理体系检查

（一）总体要求

持有人与生产企业应按《药品生产质量管理规范》及附录要求建立完善的质量管理体系，并应基于分段生产企业各自职责将质量管理体系进行有效衔接与统一，运用质量风险管理的方法对分段生产过程中可能存在的风险进行识别、评估、控制、沟通、审核，最大限度地降低生物制品分段生产过程中的污染、交叉污

染以及混淆、差错等风险，确保能持续稳定地生产出符合预定用途和注册要求的产品。

1.质量管理职责

持有人和分段生产企业之间，应通过质量协议明确约定分段生产过程中各自承担的职责与义务，确保分段生产模式下的物料采购与验收、生产、检验、贮存、运输、放行、留样、稳定性考察、药物警戒等质量管理体系各个环节的责任清晰、风险可控。

持有人应建立分段生产企业遴选、监督和终止管理程序，对分段生产企业的生产及质量管理能力进行定期指导、评估和审计，确保分段生产企业与持有人之间、各分段生产企业之间质量管理体系有效衔接与统一。

2.偏差管理

分段生产企业应建立偏差管理流程，包括与持有人和/或其他分段生产企业进行偏差处理沟通的具体规定。对于潜在影响其它生产阶段或潜在影响产品质量和安全的偏差，各分段生产企业应确保偏差事件处理按照各自程序规定和质量协议进行沟通处理，并在分段放行记录中载明，必要时在持有人的组织下联合其它分段生产企业共同调查、评估、处理，确保偏差管理执行的有效性。

3.变更控制

分段生产企业均应建立变更管理流程，包括与持有人和/或其他分段生产企业进行变更控制沟通的具体规定。持有人对产品

相关变更负主体责任，分段生产企业可通过变更控制改善生产工艺和产品质量，包括但不限于工艺、厂房设施与设备、检测方法等的变更。变更控制应确保按照各自程序规定和质量协议进行沟通与审批，必要时在持有人的组织下联合其他分段生产企业进行变更评估和执行。针对分段生产应重点关注：

（1）变更在实施之前被审核和批准；

（2）变更影响的范围，包括对持有人和其他分段生产企业的影响评估；

（3）拟定变更需要进行确认和验证活动，确认和验证是否充分；

（4）需要向药品监管部门报告并沟通的变更。

4.产品质量回顾

分段生产企业应建立产品质量回顾管理程序，按照与持有人约定的回顾周期与回顾内容，每年定期对所承担的生产阶段进行产品质量回顾分析并形成书面报告，并根据回顾情况采取必要的纠正和预防措施，及时管控不良趋势或风险。持有人应综合各分段生产企业的质量回顾，对产品进行全面的质量回顾以确认工艺稳定可靠，以及原辅料、成品现行质量标准的适用性，及时发现不良趋势，确定产品及工艺改进的方向。针对分段生产应重点关注：

(1) 原液和中间产品 (如抗体偶联药物中的小分子、裸抗等) 在生产及储运过程中关键工艺参数与关键质量属性的情况与趋势;

(2) 与产品直接相关的变更 (如生产工艺、检验方法、产品所用原辅料的变更) 及在生产质量管理方面可能影响产品质量的变更 (如生产线引入新产品生产);

(3) 原液、中间产品和成品的稳定性考察结果及任何不良趋势;

(4) 分段生产企业生产过程中的偏差及质量管理方面的异常趋势;

(5) 分段生产及委托检验的技术合同履行情况。

(二) 质量风险管理

生物制品分段生产中应基于质量风险管理原则, 有效控制分段生产可能引入的各类风险, 至少考虑以下因素:

1. 厂房设施和设备的适用性、生产及检验能力的匹配情况;

2. 质量管理体系运行有效性, 持有人与分段生产企业、分段生产企业之间质量管理体系的衔接与统一;

3. 基于原液、中间产品和成品等的不同特性, 基于质量风险管理确定各分段生产企业之间产品的运输途径, 包括运输方式和路径, 需要结合不同产品特性考虑运输过程的关键影响因素, 如温度、时间、震动、压力等, 并确定运输过程的关键监控参数;

4.物料、原液、中间产品和成品等的贮存条件（如容器、温度）和贮存效期；

5.分段生产过程中持有人与各分段生产企业的沟通、数据管理、监督方式等。

对于分段生产，各分段生产企业在生产过程中，或在产品出厂放行后，一旦发现任何潜在的重大质量风险，应能够及时启动质量风险管理流程并及时与持有人及其他分段生产企业沟通，开展风险评估、控制、验证、沟通、审核等质量管理活动，对已识别的风险及时采取有效的风险控制措施，以保证原液、中间产品和成品的质量与安全。

持有人应建立质量管理评审流程或采取其他适宜方式定期对产品生产质量情况进行定期回顾分析，及时采取措施控制质量风险。重点关注各分段生产工艺的关键工艺参数和关键质量属性监测结果、各分段生产企业的质量管理体系与质量协议执行情况、产品生产质量管理中存在的异常趋势与风险。

（三）质量控制

分段生产企业应配备与其生产检验职责要求相适应的检验设施与设备。

分段生产企业应按照持有人确定的入厂验收质量标准和出厂放行质量标准进行分析方法转移、确认或验证。

分段生产企业应建立相应的程序确保将检测结果准确传达至持有人及其后续工序生产企业，以便其开展产品处置决定。

分段生产企业应对上一工序的中间产品进行必要的入厂验收，入厂验收标准应结合运输确认和产品特性基于风险评估制定，在制定过程中应对运输前、后原液或中间产品进行充分的对比研究和分析，根据其结构和理化特点及潜在降解方式合理设定稳定性检测指标，密切关注可能影响安全性和有效性的质量变化情况，确保运输后产品符合质量标准要求。关注分段生产企业之间检验结果的对比分析，是否建立了异常情况处理程序。

分段生产企业按其生产工序（如中间产品、原液等）与质量协议约定进行稳定性考察，包括对贮存、运输中出现异常情况时必要的稳定性考察。稳定性考察方案和报告应经批准，稳定性结果或趋势异常时应按程序进行调查处理，并及时通知持有人及其他分段生产企业。

（四）质量协议

生产企业除按照《药品委托生产质量协议指南》等有关要求签订质量协议外，针对分段生产还应关注以下内容：

1.各分段生产企业与持有人应通过质量协议明确约定分段生产活动过程中各自承担的职责和要求。

2.质量协议应当明确分段生产企业的沟通机制和要求，确定质量直接联系人，及时就质量协议执行过程中遇到的问题进行沟通。

3.针对质量协议中各分段生产企业的职责，重点关注：

(1) 技术转移(如适用)、验证和确认管理(包括清洁验证、分析方法验证及运输确认)职责;共线生产风险评估职责;

(2) 产品相关偏差和超标结果处理的职责;原液、中间产品和成品在不同生产场地间转运和接收的职责;

(3) 对应产品追溯的管理职责;

(4) 对应产品的放行职责;

(5) 对应产品留样、稳定性考察和质量回顾职责;

(6) 对应产品投诉、退货、召回和药物警戒(如适用)的责任和义务;

(7) 上市后变更的管理和职责。

(五) 信息沟通机制

生物制品分段生产应建立高效信息交流和数据共享机制以确保生产全过程的质量监督和异常情况时的信息追溯。各分段生产企业应建立对应的信息共享机制及方式,在持有人的组织下明确分段生产各信息与数据管理的责任,确保生产和检验数据的可靠性,并将质量信息沟通有关要求纳入企业质量管理体系。

1. 信息追溯

应建立产品信息追溯机制,确保分段生产产品批次相关信息的全程可追溯。如原液生产场地应能获取到物料、中间产品(如有)的品名、批号、数量、放行状态等信息;成品生产场地应能获取到原液和中间产品(如有)的品名、批号、数量、放行状态

以及运输过程等相关信息。持有人放行过程中，应能获取全过程的生产和质量管理相关信息以执行成品放行。

2.信息共享

应建立信息共享沟通机制，确保分段生产过程中信息的及时有效交流和共享。信息共享的内容包括产品的相关信息，如验证资料、生产工艺参数、批次记录、检验数据、检验报告书、偏差、变更、投诉、药物警戒信息等。信息共享宜采用统一的信息化平台，确保信息共享的及时性和有效性。

（六）原液、中间产品和成品放行

分段生产企业应建立相应放程序，明确放行标准和职责。各分段生产企业的质量授权人应分别对其所承担的生产阶段的产品进行出厂放行，确保检验结果符合与持有人约定的质量标准、按批准的工艺生产、批生产/检验记录已完成审核、与批次相关的验证、偏差和变更已经按相应要求处理。

持有人应当建立药品上市放行规程，对药品生产企业出厂放行的药品进行审核，经质量授权人签字后方可放行。持有人的质量授权人放行过程应确保批次已经全面的审核，至少包括分段生产企业的出厂放行文件审核、生产全过程批生产/检验记录审核、生产全过程的偏差/变更/超标结果已经过充分评估、引发的相关必要行动已完成等。

（七）组织机构与人员

持有人与分段生产企业应建立与其药品生产活动相适应的组织机构与人员，针对分段生产还应当关注以下特殊点：

1.应配备分段生产管理的专门部门或人员，指导、监督分段生产企业生产质量管理活动与质量协议执行情况，确保各分段生产企业的技术转移、日常生产、上市后变更等过程符合产品生产技术要求和质量标准；

2.应配备内部审计团队，对各分段生产企业定期开展系统、全面的现场质量审计，确保质量管理体系的有效衔接与统一；

3.分段生产企业应按照《药品生产质量管理规范》及附录和相关法规的要求配备关键人员，对药品生产质量管理所有人员开展分段生产相关的培训和考核，并确保资质、岗位职责和培训符合要求。

六、分段生产管理检查

（一）生产管理

持有人应根据分段生产情况建立分段生产场地清单，并及时更新。

1.原液或中间产品生产

（1）原液或中间产品的运输应经过风险评估及充分验证，重点考虑运输工具、运输贮存条件、容器材质和密封性、防篡改装置等；

(2) 原液或中间产品的标签应包含持有人名称/代码、生产企业名称、生产地址、产品名称、批号、数量、生产日期、贮存条件和有效期等，标签应受控管理，不易脱落，易于识别；

(3) 原液或中间产品在分装时应充分考虑成品生产企业的入厂取样检验需求，必要时配置取样袋或随货样品，并且做好标识，避免混淆；

(4) 原液或中间产品通常应在质量部门完成全项检验并放行后，发运至分段生产下一步的生产企业。只有在经质量部门和持有人批准并有必要的控制措施和记录的情况下待验中的原液或中间体可以在隔离的状态下转移到分段生产的下一步的生产企业，待验中的原液或中间产品不能用于进一步的生产；

(5) 分段生产的原液或中间产品必要时应留样并至少保存至产品上市放行后，留样的包装材质与原液或中间产品包装相同；

(6) 原液或中间产品生产企业应依据质量协议约定的沟通机制要求与持有人的指定联系人沟通偏差、数据异常趋势、纠正措施和预防措施及其它需要沟通的情况。

2.成品生产

(1) 成品生产企业对分段生产的原液或中间产品进行入厂验收时，应基于风险评估确认按照经过确认的方式运输、防篡改装置完好、原液或中间产品的放行状态及运输数据等。运输的全过程温度均应符合要求，运输过程中发生偏离的情况应进行记录、调查并评估；

(2) 原液或中间产品被用于下一步生产前，成品生产企业应确认原液或中间产品已被分段生产上一步生产企业放行；

(3) 入厂验收应结合运输确认和产品特性基于风险评估制定验收标准，入厂验收标准制定的依据应阐明其合理性，确保转移后的中间产品或原液符合质量标准要求，可用于后续工序的生产；

(4) 应当制定相应的操作规程，采取核对或检验等适当措施，确认每一包装内的原液或中间产品正确无误；

(5) 成品生产企业应确认原液或中间产品符合入厂标准且相关信息准确无误，合格后用于成品生产。成品生产所用原液或中间产品应可追溯其生产企业；

(6) 成品生产过程中应在相应检验完成后方能进行贴签、包装，并有完整的生产记录。药品最小市售包装标签应可追溯分段生产的成品生产企业或场地和持有人信息；

(7) 应确保放行测试样品在合适的生产工序取样，确认成品放行检验样品的代表性：如无菌检查样品应包括最初、最终灌装的产品以及灌装过程中发生较大偏差后的样品。持续稳定性考察样品应为包装后产品；

(8) 成品生产企业应依据质量协议约定的沟通机制要求与持有人的指定联系人沟通偏差、数据异常趋势、纠正措施和预防措施及其它需要沟通的情况。

3. 工艺验证

持有人组织对生产全过程开展工艺验证，各分段生产企业负责各自生产工序的工艺验证和持续工艺确认，应对生产数据（包括但不限于关键工艺参数、中控检测数据、放行数据等）进行统计分析，及时识别异常趋势，确保其生产工序的产品稳定且始终符合既定的标准。对于工艺验证过程中发生的偏差或持续工艺确认中识别出的异常趋势，应根据质量协议及时通知持有人。持有人应根据工艺验证和持续工艺确认结果，评估生产过程中各生产工序是否能够持续稳定地符合既定的标准。工艺验证中应尽可能确保原液、中间产品和成品生产工艺验证批次的延续性与关联性。

（二）产品转移管理

生物制品中所含的活性成分对温度敏感，大多需要低温贮存和运输，贮存和运输管理应符合药品流通和运输的相关技术要求。在原液、中间产品和成品等的转移过程中均需要对贮存和运输的条件进行控制。转移过程中均需根据产品贮存运输要求，采用经过验证或确认的包装容器和运输设施设备，保证产品的储运条件在规定的范围内。

1. 转移过程中涉及的贮存和运输

（1）贮存运输条件（如温度、湿度、是否需避光等）应符合产品批准贮存和运输的相关要求；

（2）转移所用的运输设施设备及运输方式应经过确认，运输确认应符合相关要求，应当对运输涉及的影响因素进行挑战性测试，且应当明确规定运输途径，包括运输方式和路径。长途运

输还应当考虑季节变化的因素，除温度外还应当考虑和评估运输过程中的其他相关因素对产品的影响，如湿度、震动、操作、运输延误、数据记录器故障、使用液氮储存、产品对环境因素的敏感性等，并定期进行再确认或采用周期性再确认评估的形式来进行运输设施设备、运输流程以及运输供应商的回顾工作。对于原液、中间产品的运输确认，还需要特别关注其运输的包装形式、防污染和防泄漏的风险；

（3）原液、中间产品和成品等在转运过程中出现的短暂脱冷链时间，应依据脱冷链时间和温度开展相关研究，超出规定时间应进行调查，评估对产品质量的影响；

（4）负责产品转移的责任方应当制定冷藏、冷冻药品运输应急预案，对运输途中可能发生的设备故障、异常天气影响、交通拥堵等突发事件，应采取相应的应对措施；

（5）委托第三方运输产品的，应对承运方的运输条件和运输产品的质量保障能力进行审查，并签订运输质量协议，协议内容至少明确各方职责、运输条件、发生更换车辆等影响运输条件的变化应及时通知委托方并评估是否进行运输确认。

2.转移过程中各分段生产企业之间的产品接收

（1）产品的标签与内容物是否一致；

（2）产品的包装容器的完整性，如是否有破损，防篡改装置（如有）是否完整；

（3）产品的出厂检验报告单和出厂放行单；

(4) 运输过程中是否存在可能对产品造成污染的风险;

(5) 产品的运输温度的评估与连续监控确认情况。

(三) 技术转移

持有人与分段生产企业应建立生物制品分段生产技术转移相关程序, 基于质量风险管理原则, 确保持有人与分段生产企业之间能有效转移产品和工艺知识, 保证技术转移效果, 并保存好相应数据与记录。主要关注:

1. 技术转移团队应对生产工艺有足够的理解, 包括接收方能够充分了解转移工序的关键工艺及质量属性, 以便更好地组织生产, 解决生产过程中的问题。技术转移各方应基于风险、技术差异分析共同制定相应分段生产工序技术转移方案;

2. 技术转移双方应制定合理的技术转移接受标准, 应制定合理的产品可比性研究方案;

3. 分段生产原液或中间产品的技术转移 (如涉及), 应通知成品生产企业, 并评价对于成品工艺和质量的影响, 必要时进行稳定性考察;

4. 产品和工艺知识管理应贯穿产品的整个生命周期, 包括在分段生产的各个过程中, 知识管理是收集、分析、贮存和传递关于产品、生产工艺及组分信息的系统性方法。各分段生产企业应利用知识库和协作工具进行知识的贮存和传递分享, 知识包括产品和工艺开发信息、文档数据, 以及经验技术等。通过知识管理改进决策、提高效率、增强协作。