

辽宁依生生物制药有限公司

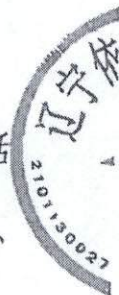
飞行检查报告

受总局药化监管司的委派，检查员陈伟、贾丽丽、闫兆光三人于2013年8月27-28日，对辽宁依生生物制药有限公司进行了飞行检查。辽宁省食品药品监督管理局安全监管处副处长王远志为本次检查的观察员，同时沈阳市食品药品监督管理局梁松处长、庞大海，沈阳市沈北新区分局张淑娟局长及驻厂监督员王惠生、刘洋也参加了此次现场检查。

辽宁依生生物制药有限公司生产的冻干人用狂犬病疫苗批签发检验中，201211138、201302029、201303061 三批制品无菌检查不合格。因此，本次现场检查主要针对生产现场管理、洁净区监测、培养基模拟灌装试验、注射用水系统监控、实验室无菌检查等重点环节。

该公司主要产品有冻干人用狂犬病疫苗（Vero细胞）和乙型脑炎灭活疫苗（地鼠肾细胞）。企业目前拥有五个正在生产的车间，乙脑原液车间、狂苗原液一车间、狂苗原液二车间、乙脑分包装车间和狂苗分包装车间。2009年3月，狂苗原液二车间、狂苗分包装车间、乙脑分包装车间通过GMP认证，证书编号K4852。2006年10月，狂苗原液一车间、乙脑原液车间通过GMP认证，证书编号H4027，2012年6月通过GMP有效期续展认证。

该公司狂苗分包装车间有两条分装线，其产品的亚批号（-1、-2）分别对应1号分装线和2号分装线。四台冷冻干燥机分为两组轮流使用，1号分装线对应1号、3号冻干机，2号分装线对应2号、4号冻干机。如1号、



2号冻干机运行时，两条分装线正常运行，所分装的产品转入3号、4号冻干机。由于该车间是按98版GMP要求认证，故其生产核心区的洁净级别为C级背景下的局部A级，但核心区域按照无菌万级管理。

现场检查发现以下严重问题：

1、对进入无菌灌装操作区人员的更衣确认理解有误，认为是对更衣程序的验证。

①只对无菌灌装岗位操作员工进行了更衣确认，未对进入该区域的辅助维修人员、QA管理人员进行更衣确认；

②每年一次更衣确认都是与培养基模拟灌装试验同时进行；

③在2012年11月进行的培养基灌装，同步进行了灌装岗位操作人员的表面微生物监测，生产前和生产后10名操作人员三批次的微生物结果均为零，数值结果不可信。企业介绍工作服表面微生物监测取样采用棉签擦拭，然后在400ml灭菌注射用水中荡涤，取样荡涤后的水采用薄膜过滤法检测。

2、2013年6月份培养基灌装试验方案不合理，部分报告数据不可信。

①未模拟包含半成品配制的操作；

②10名灌装岗位操作人员在操作结束后，工作服表面微生物监测三批次的结果均为零，数值结果不可信；

③根据三批培养基灭菌检查记录，每批轧完盖应培养样品应大于20000瓶，但培养检查记录中只显示观察了18盘，企业介绍每盘只能装560

支，18 盘只能装 10080 支，约有 10000 支无观察记录。

3、质量控制实验室无菌检查的可信度差。

①企业培养基灵敏度检测记录中未反应被检菌株原始浓度和操作过程。

②2006 年以来，人用狂犬病疫苗生产过程中间品及成品无菌试验检测未出现过阳性。

③恒温培养间无培养品的进出记录。

此外，本次现场检查还发现该公司人员队伍不稳定。如根据公司 2013 年 6 月 22 日的“自检实施计划”（文件编号 R/ZJ004）现场检查记录体现：2012 年第四季度离职 39 人，占总人数的 5.8%，其中狂苗原液一车间 13 人，狂苗原液二车间 13 人，调岗人员 33 人，新入职 66 人，占总人数的 9.7%。2013 年 1-5 月，离职 79 人，其中狂苗原液一车间 33 人，二车间 12 人，新入职 102 人。

张

陈

王

李



宁德生物制药有限公司