GLP 认证现场检查常见问题简析

余珊珊¹, 李正奇^{2*}

1. 安徽省食品药品审评认证中心, 安徽 合肥 230052

2. 国家食品药品监督管理局 药品认证管理中心, 北京 100061

摘要: 分析统计国家食品药品监督管理局药品认证管理中心近3年来组织的42次GLP认证的现场检查结果, 列举了被检查实验室出现的共性问题 and 由此导致的缺陷结果。在对比较常见的10类缺陷项目, 如组织机构和人员、实验过程、动物和实验设施、供试品和对照品、仪器设备、动物用品、标准操作规程(SOP)等方面问题进行具体分析的同时, 提出整改措施和改进建议, 以期帮助受检研究机构提升GLP管理水平, 提高现场核查的通过率, 为新药临床研究保驾护航。

关键词: GLP 认证; 现场检查; 缺陷项目; GLP 机构

中图分类号: R954.7 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2014)04-0295-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2014.04.002

Analysis of common problems identified during GLP inspections

YU Shan-shan¹, LI Zheng-qi²

1. Anhui Center for Food and Drug Evaluation and Certification, Hefei 230052, China

2. Center for Certification of Drug, State Food and Drug Administration, Beijing 100061, China

Abstract: Based on the analysis of inspection reports on 42 times of GLP compliance monitoring for GLP test facilities in the past 3 years, conducted by CCD (Center for Certification of Drug, CFDA), we listed 10 types of frequent defectives in such aspects as organization and personnel, conduction of experiments, animals and experimental establishments, test samples and control substance, instruments and equipments, animal supplies, SOP, etc. Besides analyzing the specific defectives, we put forward some solutions and suggestions that are promising to help improve the management of GLP test facilities, promote the qualification rate of GLP inspections, and consequently build the solid foundation for future clinical study on new drugs.

Key words: GLP certification; inspection; defective; GLP test facility

《药物非临床研究质量管理规范》(GLP)是包括非临床安全性评价试验设计、实施、查验、记录、归档保存和报告等组织管理过程的一种质量体系。新药的非临床安全性评价研究必须在经过GLP认证,符合GLP要求的实验室进行^[1]。GLP的规范实施是保证药理毒理研究科学性、合理性的重要前提和基础。本文对近3年来国家食品药品监督管理局认证管理中心组织的42次GLP认证现场检查结果进行归纳分析,对检查发现的主要问题解读和探讨,希望通过总结共性问题,帮助受检研究机构提升GLP管理水平,提高现场核查的通过率,为新药临床研究保驾护航。

1 现场检查结果及缺陷数目统计

笔者统计的所有被检查研究机构均为国家级

GLP实验室,申报进行多项药物安全性评价试验项目的GLP认证;共有32家GLP实验室接受了现场检查,每个单位检查1次,其中有10家单位接受了整改复查。GLP认证现场检查标准共有280项,分为严重缺陷、重点缺陷和一般缺陷^[2]。通过统计42次现场检查结果,发现共存在严重缺陷6项、重点缺陷31项、一般缺陷243项。其中2个严重缺陷均出自新申请现场检查,并且都缘于质量保证部门负责人对其工作不胜任。详见表1,对于检查员在现场检查中发现,但未载入“GLP认证现场检查标准280条”的缺陷问题以“其他问题”形式列出。

在新申请和增项现场检查中,单家机构被检出重点缺陷数目为最多的9个,一般缺陷最多的18个,最少的4个。3年定期现场检查中,单家机构

收稿日期: 2014-04-10

作者简介: 余珊珊,女,主管药师。Tel: (0551)63710232 E-mail: yuxxx333@gmail.com

*通信作者 李正奇,男,主任药师。Te: (010)87559033 E-mail: sfdaccd@163.com

表1 42次GLP认证现场检查结果

Table 1 Summary of GLP inspection reports by 42 times

	检查数/次	现场通过/次	严重缺陷/个	重点缺陷/个	一般缺陷/个	其他问题/个
新申请和增项申请	22	5	2	70	217	14
3年定期检查	10	7	0	16	83	1
整改复查	10	9	0	9	88	0
总计	42	21	2	95	388	15

被检出重点缺陷最多的 5 个, 一般缺陷最多的 14 个, 最少的 6 个。整改复查中, 单家机构被检出重点缺陷最多的 4 个, 一般缺陷最多的 14 个, 最少的 4 个。

2 缺陷项目简析

下面就 GLP 认证现场检查常见的 11 类缺陷项目进行具体分析, 并提出整改措施和改进建议, 主要包括组织机构和人员、实验过程、动物和实验设施、供试品和对照品、仪器设备、动物用品、标签、标准操作规程 (standard operation procedure, SOP)、原始记录和档案等。

2.1 组织机构和人员

2.1.1 任职资格 存在工作人员任职资格问题的约占被检实验室的 55%。其中, 教育背景、工作经验和能力不足以胜任岗位工作的情况约占被检实验室的 32%; 人员任职资格和 SOP 规定不符, 但基本胜任岗位职责的, 约占被检实验室的 5%。

2.1.2 不合理兼职 存在该问题的占被检实验室的 9%; 不合理兼职的情况有生殖毒性试验项目专题负责人 (study director, SD) 兼遗传、一般毒理、免疫原性或安全药理试验 SD, SD 兼档案保管负责人。

2.1.3 培训 对外聘人员培训不足, 无完整培训记录。有此现象的约占被检实验室的 9%。

2.1.4 档案 人员档案不完整, 如缺失健康体检档案, 有此现象的约占被检实验室的 9%。

2.1.5 质量保证部门 (quality assurance unit, QAU) QAU 对设施阶段性检查中发现的重大问题, 如动物房环境指标长时间超标, 未做记录和报告, 有此问题的约占被检实验室的 5%; 对存在的严重问题, 如动物房环境指标长时间超标, 环境指标等级和所使用的动物等级不相符合, 实验方案规定的动物技术指标和实施过程中实际使用不符等, QAU 未能及时发现处理, 有此类问题的约占被检实验室的 5%; QAU 未对实验数据进行审核, 有此问题的约占被检实验室的 5%; QAU 对检查的内容、检查发现的问题和建议、以及后续整改措施的纪录不完整, 有此

问题的约占被检实验室的 5%; QAU 未归档保存实验方案和研究总结报告副本, 有此问题的约占被检实验室的 5%。

2.1.6 试验机构管理者 (facility management, FM) FM 处理问题超过 SOP 的规定时限, 涉及此问题的约占被检实验室的 5%。

2.1.7 问题分析 组织机构和人员方面存在的突出问题, 首先是人员任职资格的不胜任。GLP 强调 SD 在药物安全评价项目实施过程中的重要作用和地位。若 SD 在教育背景、工作经验和能力方面存在不足, 将严重影响药物安全评价研究的质量。为避免此类问题, 申请单位应制订严格的 SD 任职标准, 并加强对 SD 毒理学 (包括药物安全评价) 理论知识和技能的考核。同时, 应加强对 SD 的系统培训, 并注重培训的内容和质量^[3]。监管部门则应逐步探索并建立具有权威性且被广泛认可的毒理学 (包括药物安全评价) 从业人员岗位资格考试制度。其次, 被检机构应避免不合理兼职。检查中发现的一人兼任多个安评项目 SD 的现象, 极可能在实际工作中导致严重后果, 影响药物安全评价研究的质量。此外, 一些被检实验室存在外聘人员任职重要岗位的现象。为符合 GLP 的要求, 应尽量避免外聘人员任职重要岗位。整改复查发现, 存在问题的单位及时调整人员和加强培训, 上述问题均能较好地整改。

2.2 实验过程

2.2.1 实验方案 实验方案撰写和执行过程违反 GLP 的现象比较普遍, 约占被检实验室的 50%, 有的实验室此类问题还比较严重。其中, 实验方案未经委托单位签字认可的, 占被检实验室的 13%; 偏离实验方案却未履行相应程序, 如书面报告、书面评估偏离对实验结果的影响等, 有此类问题的约占被检实验室的 50%; 实验方案内容不完整, 无实验动物标识描写, 无给药剂量、给药频率、用药期限及设计理由、溶媒信息等, 约占被检单位的 18%。

2.2.2 总结报告 未说明实验方案偏离情况也未描述偏离后果, 有此现象的约占被检实验室的 36%; 总结报告内容不完整, 如缺少溶媒信息, 缺少实验动物饲养环境描述, 无供试品信息, 无质量保证声明等, 有此类问题的约占被检单位的 13%。

2.2.3 实验纪录 实验记录不规范的约占被检实验室的 12%。主要表现为实验记录修改不规范; 实验记录表格设计不合理, 如缺少操作步骤复核人签字栏; 实验记录无 SD 的审核签字; 涉及同一研究项目的实验记录, 专题名称、项目代码编写不统一。

2.2.4 问题分析 GLP 要求实验记录应书写准确、完整、编号统一、修改格式规范。此外, GLP 还明确规定了实验方案和总结报告的基本内容应按规定对各项目进行逐项描述^[4]。GLP 实验室应规范制定实验方案和研究总结报告的撰写模板, 加强对报告撰写者的培训。实验实施方面问题, 被检机构通过加强制度建设、培训和原始记录的规范管理, 进一步提高员工的 GLP 意识和专业技术水平, 基本能整改到位。

2.3 动物和实验设施

2.3.1 动物设施 动物房屏障系统存在诸如传递窗不安装紫外灯, 压差纪录、温湿度监控和环境监测设施缺乏, 洁净物品流向不合理等问题, 约占被检实验室的 63%; 动物设施方面还存在大动物房氨浓度超标、饲料和动物饮用水同存一室、用窗帘简单控制光照等问题。

2.3.2 实验设施 此方面问题约占被检实验室的 40%。其中, 档案室和标本室未安装防盗装置的, 占被检实验室的 31%; 缺少供试品分析检测实验室的, 约占被检实验室的 9%。

2.3.3 问题分析 鉴于动物房屏障系统在检查中发现了诸多问题, 建议在新建或改建屏障系统时, 应请具有洁净厂房或洁净实验室设计经验的专业单位进行设计、施工, 并充分听取业内专家的建议。屏障系统的总体布局在设计阶段就应明确, 如采用不同布局, 单走廊或双走廊布局则相应的 SOP 组成也会有所差别。就两种布局形式来说, 虽然单走廊布局目前在国外仍被接受, 但国内更倾向于认可双走廊布局。此外, 大动物房应设置单独的检疫室、隔离治疗室, 并配备规范的大动物手术室。屏障系统在运行过程中应确保人流、物流和动物流分离并保持各自单向流动。对屏障系统的温湿度监控, 宜采取自动化监控和人工监控并用的模式, 以一套系统

为主, 另套系统为辅。对自动化监控设施, 需进行验证。用于人工监控的仪表需检定或校准。同时, 还应对两套系统进行对比研究, 充分考察两者的相关性。调节动物房湿度宜采用串接于空调箱内的除湿或加湿系统, 不建议单独使用除湿机, 因为除湿机不足以有效控制大范围空间内的湿度。遇江南梅雨季节或北方干燥冬季更应特别加强对动物房湿度的调控。

GLP 实验室应该具备对供试品和对照品的分析检测能力, 不应委托其他部门或机构。供试品和对照品根据相对分子质量的大小分为小分子和大分子, 除非声明专做小分子或大分子药物的安全性评价, GLP 实验室应同时具备对小分子和大分子供试品和对照品的分析检测能力。GLP 实验室采用的分析检测方法都应该经过规范的验证, 以保证检测结果的准确、可靠。

2.4 供试品和对照品管理

2.4.1 样品检测与管理 供试品和对照品与介质混合后, 未分析检测的, 约占被检实验室的 63%; 其余问题, 如供试品存放区域存有过期供试品, 供试品接收、登记、领用和返还纪录不全, 缺少供试品质检报告, 供试品标签标注不规范等现象, 只在个别实验室被检出。

2.4.2 问题分析 供试品和对照品与介质混合后, 不进行分析检测是检查中突出存在的问题。供试品和对照品分析检测结果的准确性直接影响整个实验的结果。而对配制后的供试品和对照品进行的分析检测亦是对配制准确性的验证。GLP 实验室应充分认识供试品和对照品分析检测的重要性。

整改复查时发现针对供试品和对照品分析检测相关问题, 通过购进相关仪器, 制订供试品和对照品分析检验相应 SOP, 引进分析人员, 被检机构整改后多能开展供试品和对照品分析检测工作。

2.5 仪器设备管理

2.5.1 仪器设备管理不规范 仪器设备缺少状态标识的约占被检实验室的 18%; 用于校准天平的砝码未经检定的约占被检实验室的 18%; 仪器设备档案资料不全, 特别是 3Q 验证资料不全, 涉及此类问题的约占被检实验室的 50%; 移液枪未经检定的约占被检实验室的 5%。

2.5.2 问题分析 在现场检查中检查员发现部分被检实验室对第三方强检和校准的概念理解不到位。第三方强检是对国家有关规定列出的仪器设备种

类,由政府有关部门进行的检定,具有强制性;校准是对照计量标准,明确了解计量器具的示值误差,如误差超出允许范围,对仪器设备进行的校准^[5]。分析仪器的 3Q 验证,即安装验证(installation qualification, IQ)、操作验证(operational qualification, OQ)及性能验证(performance qualification, PQ)^[6]。《药物非临床研究质量管理规范认证管理办法》(下文简称《管理办法》)要求,自2007年4月16日起分析仪器必须有3Q验证的完整资料。检查员发现对于各验证的具体内容、完成主体以及在何种情况下需做何种验证(如仪器设备移动后要做 IQ,重要部件更换后要做 OQ 及 PQ)等问题,部分被检实验室认识不到位,建议被检实验室加强规范仪器验证方面的培训。

GLP 认证现场检查时,对于仪器设备的购置时间早于《管理办法》要求提供 3Q 验证资料的,如 IQ 资料不全,建议检查员不要苛求。因为 IQ 资料是仪器设备购进时的验证资料,由于时间久远或当时的现场检查没有明确要求,被检实验室可能丢失资料。但作为仪器设备运行使用期间的验证资料,具备完整的 OQ 和 PQ 资料还是必要的。当然,对《管理办法》明确要求提供 3Q 资料后购进的仪器设备,尤其是用于新药申报试验项目数据采集的分析仪器,检查员应严格把关 3Q 资料的完整和准确性。

总结整改复查被检单位的整改措施包括:完善验证相关制度和建立仪器设备验证 SOP,对原有分析测量仪器缺少 PQ 的重新进行性能验证,对新近购入的分析仪器补充 OQ 和 PQ 验证等。复检时发现受检单位通过整改,仪器设备基本能规范管理。

2.6 动物用品

2.6.1 饲料及垫料 饲料质量检测缺乏农药残留、微生物和污染物等检测项目,饲料及垫料未作定期监测,涉及上述问题的约占被检实验室的 22%。

2.6.2 问题分析 饲料监测项目主要包括常规营养成分、微生物、农药、药物残留、重金属和维生素等检测项目^[7]。绝大部分实验室能够做到对饲料的定期监测,但存在监测项目设置不足及检测频度设置不合理等问题。应按照国家要求,对购入的饲料按生产批号每批进行检测。垫料方面,目前国标(GB14925-2001)比较笼统,建议定期检测污染物和特殊气味等指标,以监测对动物体内药物代谢酶活性的影响。饮用水应做定期监测,安装水纯化装置能进一步去除饮用水中的污染物,但应注意避免

耗材老化带来二次污染^[8]。

2.7 标签管理

2.7.1 标签信息不规范 各类标签信息标注不规范、不完整的约占被检实验室的 32%。其中试剂和溶液标签信息不完整的约占被检实验室的 5%。

2.7.2 问题分析 实验室应该按照 GLP 的要求,统一制作标准标签,使之包含较完整的实验信息。惟其如此,可在一定程度避免标签信息的缺失。通过加强标签管理,试剂和溶液标签信息不完整的问题能较好地整改。

2.8 SOP

2.8.1 SOP 不完善 个别实验室缺失申报项目的 SOP; 试验操作缺乏 SOP 或 SOP 不完善的,约占被检实验室的 50%; 管理过程缺乏某方面的 SOP 或 SOP 不完善的,约占被检实验室的 32%; 操作现场未放置 SOP, 约占被检实验室的 13%。

2.8.2 问题分析 建立完善、合理的 SOP 系统对 GLP 实验室至关重要。实验室应根据实际情况制订 SOP 系统。该系统应能满足各项管理和实验实施的需要。除具备基本的 SOP 外,操作程序系统还可以包括扩展性 SOP 和与 SOP 具备同等规范作用的政策系统,以反映各实验室的个性需求。

整改复查中被检机构通过修改完善缺失 SOP,完成 SOP 及记录表格的系统更新换代,加强 SOP 规范化管理,基本能整改到位。

2.9 原始记录和档案

2.9.1 原始记录书写不规范 原始记录书写不规范,如用铅笔记录,此问题约占被检实验室的 10%; 修改不规范约占被检实验室的 31%。

2.9.2 档案管理不规范 个别被检实验室档案管理方面存在归档主体责任不明确,该由档案室归档的人员技术档案由 QAU 归档; 必须归档的记录保存不完整或不规范,如分析监测仪器资料未归档,试验项目归档资料中无相关电子资料, SOP 培训记录未归入人员档案,动物设施、饲养管理记录和仪器使用记录未归档,仪器档案不完整,原始记录保存不规范,未妥善保存热敏纸原始记录。

2.9.3 问题分析 实验原始记录应真实、及时、准确、完整,应用水笔书写,修改要规范。实验室对试验档案(文字、标本档案)和非试验档案均应及时、完整、有序归档。档案室保存人员技术档案。由于涉及隐私,人事档案应由人事部门保存。

复查发现上述问题能较好整改,整改措施包括

完善原始记录标准操作规程, 统一规定试验记录修改, 书写等内容; 培训加强员工 GLP 意识, 规范原始记录的书写, 加强原始记录检查; 制订 SOP 明确规定热敏纸记录的检测结果保留原件的同时必须保留复印件作为原始记录保存。

2.10 试验材料

2.10.1 个别被检实验室细菌回复突变试验 (Ames) 所用菌种来源不明确。

2.10.2 问题分析 试验所用菌株和体外试验材料应来源明确, 有相应的证明性文件, 并符合 GLP 试验的质量要求。

3 结语

GLP 的实施能有效地规范药物非临床研究的组织和管理, 保障实验结果的可靠性、完整性和可重复性^[9-10]。在药理毒理研究领域广泛推行 GLP 亦是大势所趋。总结了近 3 年来我国 GLP 认证现场检查的总体结果, 列举了被检查实验室在现场检查中出现的共性问题 and 由此导致的缺陷结果, 分析问题出现的频率和具体情况, 再有针对性的指出整改方向。通过总结分析将有助于受检研究机构了解 GLP 的现场检查重点并明确管理工作的努力方向, 从而有的放矢地提升 GLP 的管理能力。需要指出的是, 本文列举的并不能涵盖现场检查中出现的所有问题, 研究机构仍应扩展对药物非临床研究质量体系的全面认识, 加强 GLP 培训的深度, 切实提高药物

安全性研究的质量。

参考文献

- [1] 王佳楠, 李见明, 曹彩. 药物 GLP 认证及应注意的几个问题 [J]. 中国药事, 2010, 24(5): 461-463.
- [2] 国家食品药品监督管理局. 药物非临床研究质量管理规范认证标准 [EB/OL]. (2007-04-16) [2014-01-28]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0058/9357.html>.
- [3] 吴建辉, 闫晗, 苏欣, 等. GLP 人员的岗位职责与各类人员的培训 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27(3): 458.
- [4] 国家食品药品监督管理局. 药物非临床研究质量管理规范 [EB/OL]. (2003-08-06) [2014-01-28]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24472.html>.
- [5] 杨晓彬, 李晓东, 陈治文, 等. 浅谈校准与检定的区别 [J]. 黑龙江科技信息, 2012, (3): 63.
- [6] 王三龙, 沈连忠, 齐卫红, 等. 安全药理遥测系统进行 3Q 验证的关注点 [J]. 中国药理学杂志, 2010, 45(10): 797-800.
- [7] 岳秉飞, 邢瑞昌. GLP 规范对实验动物饲料垫料及饮水质量监测的要求 [J]. 中国实验动物学杂志, 2002, 12(1): 49-50.
- [8] 汤家铭. GLP 认证对动物实验管理的要求 [J]. 中国比较医学杂志, 2007, 17(6): 367-369.
- [9] 王国强, 田晓娟, 于震, 等. GLP 实验室与非 GLP 实验室药理毒理研究现场核查常见问题简析(上) [J]. 首都医药, 2013(18): 6.
- [10] 王国强, 田晓娟, 于震, 等. GLP 实验室与非 GLP 实验室药理毒理研究现场核查常见问题简析(下) [J]. 首都医药, 2013(20): 5.