

【专论】

药物研究 GLP 体系中质量保证 SOP 系统的建立

王峥屹, 曾代文

四川省医学科学院四川省人民医院 药物非临床安全性评价中心, 四川 成都 610212

摘要: 药物非临床安全性评价的质量保证是整个管理体系建设的关键, 是项目实施与管理规范一致性的保证, 也是标准操作规程 (SOP) 严格执行的动力。质量保证部 SOP 建设关系到部门人员的行为水准, 意义重大。其 SOP 内容通常可分为 7 大类, 并匹配有相应的检查表格等文件系统。各部分 SOP 应围绕质量保证 (QA) 检查、审查和监查的具体操作行为来撰写, 简洁明了、条理清晰、行文规范, 并具有可操作性。涉及的相关表格应设计合理、流程及记录完整, 填写方便简单, 形成对质量保证工作的有力支撑。

关键词: 药物安全性评价; 药物非临床研究质量管理规范 (GLP); 质量保证 (QA); 标准操作规程 (SOP); 系统建设
中图分类号: R954.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2016) 04-0505-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.04.001

Construction of quality assurance SOP system in drug research GLP

WANG Zheng-yi, ZENG Dai-wen

Center for Safety Evaluation of Drugs, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan provincial People's Hospital, Chengdu 610212, China

Abstract: Quality assurance (QA) in drug non-clinical safety evaluation is the key to the construction of quality management system, and it is the conforming assurance of project research and management system, also the power of standard operating procedures strictly enforce. The construction quality of the QA department standard operation process (SOP) and check form are related to the personnel's behavior standard for quality assurance, and of great significance. The SOP content is usually divided into personnel post construction, overview of QA procedures and facilities construction of QA procedures, project implementation of QA procedures, supplier and multiple site research QA procedures construction, QA statement, etc, and matching with the corresponding inspection form. Each part of SOP should be around QA examination, inspection, and monitoring specific behavior to write, short and concise, clear, writing code, and operable. Involving related form should be rational design, process and record is complete, fill out the convenience simple, form a strong support for the work of QA personnel.

Key words: drug safety evaluation; good laboratory practices; quality assurance; standard operation process; system construction

《药物非临床研究质量管理规范》(GLP)^[1]是当前药物临床前安全性评价国际公认、切实有效的一套完整的质量管理体系。它在组织机构管理、人员建设与培训、标准操作规程 (SOP) 建设、仪器设备设施建设、项目实施及质量保证等方面均各成体系, 并相互补充与支撑, 使药物安全性评价项目在安全可控和严格监督管理的复杂评估系统中稳定高效运行, 保证了数据的可重复性、可追溯性, 最终达到国际数据互认的目的^[2]。质量保证 (QA)

在 GLP 管理体系中起到全面监察督促及项目风险评估作用, 是实验室研究对 GLP 依从性的保证, 其部门工作能力的强弱直接关系到实验室整体运行的质量, 在 GLP 建设中尤显重要, 也是实验室 GLP 认证或研究项目 GLP 依从性检查中重点调查的部门^[3]。

质量保证部 (QAU) 主要负责 GLP 机构内部的 GLP 符合性督查, 其目的是及时发现各部门或项目实施中存在的问题, 尽早发现, 尽早修正, 避免缺陷事项扩大化, 影响研究质量, 它是为机构自身

收稿日期: 2016-04-20

作者简介: 王峥屹, 博士, 研究员, 研究方向药物非临床试验研究。Tel: (028)67080255 E-mail: wzyy10@vip.sina.com

服务的部门,并与其他部门配合,以达到高质量评价研究水平为目的,形成相互合作与帮助的关系^[4]。质量保证部工作需在 SOP 的指导下进行,不得随意干扰研究工作的正常实施。QAU 内 SOP 建设的完整性直接关系到其工作规范性与效能,合理的 SOP 及相关检查表格能帮助 QA 人员避免检查过程中的随意性,减少与被检查者之间的误解或矛盾,为安评中心的良性运行奠定基础。QAU 由合格的 QA 人员、相应的 QA 工作设施、适宜的 QA 标准操作规程及检查表格组成。其中 SOP 及检查表格是质量保证实施的基础和载体,属管理体系中软件建设范畴。合理有效的 QAU-SOP 及检查表格体系的建立,能使 QA 人员更加清晰高效地执行稽查工作,避免检查过程中的遗漏,及时发现 SOP 偏离或违背等行为,因此, SOP 及检查表格的质量常常影响 QA 稽查的效率和水平。如何提高 QA 部门 SOP 建设质量,应引起机构管理者的高度重视^[5]。

依照我国及国际经合组织(OECD)对 GLP 实验室 QAU 的要求,结合笔者多年 GLP 实验室建设和管理的体会,本文归纳总结出 QAU-SOP 体系构建过程中的 7 个要素及建设要点,分别是 QAU 的设置与人员培训相关 SOP 的建立、质量保证程序 SOP 的建立、机构仪器设备设施检查 SOP 及表格的建立、项目实施检查 SOP 及表格的建立、供应商检查 SOP 及表格的建立、对项目多地点(机构)实施检查 SOP 及表格的建立、QA 声明相关 SOP 的建立。通过对药物研究 GLP 体系中质量保证 SOP 系统建立的探讨,希望为新的机构建设者及 QAU 管理者提供有意义的参考和帮助,减少体系建设中摸索过程,少走弯路。

1 QAU 的设置与人员培训相关 SOP 的建立

我国《药物非临床研究质量管理规范》^[6]中明确指出,机构负责人(FM)作为 GLP 机构的建设和组织管理全面负责人,应聘任质量保证部负责人(QAM),并确保其履行职责。设立独立的质量保证部门,其人员的数量根据非临床安全性评价研究机构的规模而定。质量保证部直接对机构负责人负责。

1.1 QAM 的聘任管理及相关 SOP

QAM 为 QAU 的人员组成核心,机构 QAU 建设的首要任务之一是寻找并聘用合适的 QAM。GLP 机构人事管理 SOP 中应明确 QAM 聘任的任职资格、专业经历及学历,明确其应具有的专业知识背景,接受系统的 GLP、QA 培训情况,相应的专业

技术知识培训等,并根据机构的具体条件和运行历史及现状,细化 QAM 任职条件,使聘任工作具有可操作性,确保 QAM 聘任的质量,确保 QAU 在其指导下能顺利进行质量保证体系的建设。GLP 机构还应制定 QAM 岗位职责 SOP,清楚指出 QAM 的工作范围,如除 GLP 中明确的岗位职责外,是否在本机构内还负责其他工作,如兼管组织人员培训、安评建设风险评估等,使其尽快熟悉本机构的软硬件建设状况,尽早地融入机构建设之中。通常由 QAM 主持撰写本部门人员聘任及岗位职责 SOP,按 QAM 的要求配备 QA 人员(国内机构要求 QA 人员数一般不低于人员总数的 5%),并由其培训、考核聘任。机构管理者对 QAU 工作效能情况应有充分的了解,建议完善定期检查考核机制,建立相应的考核 SOP、完成定期考核记录。GLP 机构负责人对 QA 检查周期内仪器设施及项目运行检查资料及现场检查情况复核考评,评估 QAU 的监察管理能力,作为机构对 QAM 考核、培训及续聘的依据。

1.2 人员的培训及考核相关 SOP 建立

QAU 职员培训、考核由 QAM 负责。在 QAU 管理性 SOP 文件中,QAM 需建立 QA 人员聘任、岗位职责、培训及考核等相关 SOP。依照制定的 SOP 标准,组建部门人员,制定并实施培训计划。因 QAU 为独立实施检查、核查与监查的部门,在不影响项目运行的基础上,GLP 机构对其工作实施应提供更多的支持,工作方式上机构不应介入或干预,确保其具有自主实施调查和取证的权限,相应的责权也应在 SOP 中明晰。部门内培训应让职员树立坚实的质量保证意识,加强理论知识的学习,清楚 QAU 工作职责,明了质量控制(QC)与 QA 的关系^[7-8],熟练掌握各种检查、核查及监查的技术手段,提高调查能力、观察能力和分析能力,巩固和强化自身的专业素养。

SOP 中应规定 QA 人员的行为准则,不干预、不参与实验研究,也不以指导者身份引导研究方向,让自身始终处于一个中立者的角度来客观评价项目的运行。对发现的问题及时报告,要有书面记录,需要考虑问题解决方式是否符合规范,阐述 QA 部门的观点,督促尽快整改,监督整改情况。职员培训效果的考核方式明晰,建立考核 SOP 制度,对不能胜任工作的职员应及时调离工作岗位,强化培训,提高工作能力,直至能胜任为止。培训及考核内容应涉及机构的仪器设备设施、SOP 管理、项目运行

实施及人员组成、工作执行、实验数据核查、实验过程的现场监测等。考核结果汇总后由 QAM 分析所得资料,掌握部门实际能力,进行针对性的培训,如调整培训计划,重点强化弱项训练,补充易被忽略细节稽查练习,或通过实战考评进一步完善各项稽查标准的完整性,强化部门软件体系的建设。

2 质量保证程序 SOP 的建立

OECD-GLP 规范中明确要求非临床安全性评价需有质量保证程序^[2]。QAU 在实施稽查时须依从于机构内的质量保证程序 SOP,它是 QA 实施各项稽查行为的准则。按照 GLP 法规,根据机构现有条件和运行状况,由熟悉本机构运行和实验项目运行程序的人员[主要为各部门负责人或专题负责人(SD)、QAU、FM]依据现有 SOP 共同制定。该 SOP 涉及机构的整套运行管理核查,以实验项目的运行管理流程核查程序为主,也包含机构人员 GLP 顺应性检查程序、SOP 建设及管理流程检查程序、机构仪器设备设施建设运行流程检查程序。

QAU 项目运行管理核查质量保证程序应与 GLP 机构项目运行管理流程相匹配,在本机构运行的不同专题的特定流程应在质量保证程序 SOP 中分类明示,专设相应的检查程序表格,避免检查时的疏漏与紊乱。建设形式上,可在概括性的质量保证程序 SOP 之外再设置不同专题的细化核查程序 SOP。在某些特殊情况下,根据发起方试验需要,方案中部分内容与现有 SOP 不符,SD 已确认存在 SOP 偏离,但仅属个别情况不足以修订 SOP,而此偏离与现有质量保证程序中核查程序发生冲突,QA 应针对本专题检查程序的调整做特定说明,分析该行为对 GLP 依从性的影响,报 FM、SD,并在 QAU 声明中加以明示。

机构仪器设备设施质量保证程序范围包括各专题功能实验仪器设施、临检组织病理仪器设施、动物饲养设施、供试品对照品试剂管理设施、档案管理设施等。机构标准操作规程质量保证程序范围包括 SOP 的 SOP、制定修改废除 SOP 动态变化监测程序。人员 GLP 顺应性质量保证程序范围包括对机构人员组成、人员培训情况、人员学历经历、身体健康情况、各种奖励惩处的动态变化。这些质量保证程序 SOP 也应根据机构内涉及的相关 SOP 来确立和完善。

3 机构仪器设备设施检查 SOP 及表格的建立

GLP 研究机构硬件组成中合理的设施设备设

置和布局非常重要,是保证研究项目质量的客观条件。GLP 规范中要求 QAU 定期对机构设施进行检查,评估设施条件能否满足 GLP 规范的要求。一般检查周期为半年 1 次,包括供试品对照品试剂等保存设施、动物饲养设施、各功能实验设施、档案存储管理设施等。依据各设施内操作 SOP 的规定,QAU 应建立相应的设施检查质量保证程序,主要保证设施中环境控制、运行管理、维修保养等运行符合 GLP 规范和机构 SOP 的要求。

要求设施内各项数据记录完整清晰,具有可追溯性。异常情况记录详实,报告及时,处理得当,资料临时保管人责任清楚,有相应的临时资料保管设施,归档程序规范,交接清楚,档案管理设施环境可控,资料分类清晰,检索容易,配有电子资料管理设施,定期保养。由于安评项目最频繁利用的设施通常为供试品对照品及动物管理设施,其出现问题常导致整个项目的失败,因此应重点细化检查,评估其运行管理的稳定性和可靠性,在 QAU 设施检查质量保证程序中应详细拟定检查流程,不遗漏检查细节,在该设施操作管理 SOP 的基础上完善设施检查质量保证程序及记录表格,做到一丝不苟,确保机构项目的正常实施。另外,仪器检查质量保证程序 SOP 建立与设施相似,参照仪器采购、接收、3Q 验证、维修保养、使用登记等 SOP 的要求确立相应的质量保证程序和检查记录表格,定期或非定期(有因检查)进行仪器使用情况稽查,确保仪器始终维持在健康运行状态^[9]。

4 项目实施检查 SOP 及表格的建立

GLP 机构的核心工作是保证项目实施的真实性、完整性和可靠性,项目实施是 QAU 稽查工作的重点。其检查的质量保证程序应遵从于实验程序,不得干扰项目的正常运行,不影响技术人员的正常工作,不应与实验计划相冲突。项目合同签订后,FM 应及时聘任相应 SD,由 SD 撰写实验方案及计划书。QA 检查质量保证程序中不应忽略 SD 聘任步骤的审核,须有 FM 签字的聘书,因为这是实验开始前的必需准备,否则会导致后续工作职责不清,项目实施无据可依。QAU 接收待审查实验方案后由 QAM 聘任专题检查 QA 对整个专题实施进行审核监查,实验方案的撰写应按照 GLP 规范并按照机构实验方案撰写 SOP,根据标准模板要求进行审核,QAU 方案检查质量保证程序的撰写应参照上述 SOP 流程,QA 审核方案中涉及的每项内容,应确

认是否缺项、表述方式是否清楚,实施计划有否冲突,工作人员安排是否合理,有无违背或偏离 SOP 等,对发现的问题及时提出质疑并要求 SD 尽快回答或解决,审核完毕由 QA、QAM 签字确认。

FM 批准实验方案、计划并签字后实验开始。QAU 需保存实验方案、计划书或计划修订书、补充后的主计划表副本,制定 QA 检查计划并由 QAM 批准。在 QA 检查计划中对可能影响实验质量的技术操作要点应安排现场监查,一般应着重强调首次操作的监查,如动物接收、称重检疫、动物的交接、分组、第一次临床检查、供试品的第一次配制、第一次给药及笼旁观察、第一次摄食量测定等,其监查频率根据试验周期来确定。

操作过程中产生的原始记录需进行定期抽查,着重于记录的规范性、资料的完整性、保存的安全性。对审核监查中发现的问题及时提出质询,要求相关人员尽快解答,不合规范的行为需及时改正,尽快回归到可控的 GLP 体系管理之中。其中包括人员的 GLP 意识、SOP 依从性、技术操作能力、计划执行能力、异常情况的处置能力等均为项目实施中监测内容,涉及不能胜任工作岗位的人员应及时向 SD 和 FM 报告,及时采取处理措施,避免造成更大的损失,并有相关如实记录的程序。依照机构总结报告 SOP 及标准模板撰写总结报告监查质量保证程序,对原始资料核查范围需根据质量保证程序的规定来执行,一般不应低于全部数据资料的 30%,新建机构应尽量复核更多的数据,甚至全部数据。复核资料中发现的问题 QA 应留证据,一般不要影响记录的原始性,常以复印件方式保留,并在其上标注问题内容及 QA 签字,汇总后对相关人员发出质疑报告,按机构规范要求进行整改。统计后的二次数据在原始资料中需能溯源,统计方法清晰,统计软件名称及版本明确,质量保证程序中要明确二次数据的审核流程,对电子数据的保管、安全性等均应按机构 SOP 制定质量保证检查流程,使总结报告的数据分析及结论不易出现非实验性的偏差,减少错误的发生机率。总结报告经 QA 审核完毕,发表 QA 声明,QA 签字,QAM 确认签字,FM 批准后实验结束。

但项目实施质量保证程序中还应包括该项目资料最后的整理归档程序的监查,重点监查 SD 是否按机构规定的时间内将整理分类好的项目资料归入档案室,移交清单是否清楚,交接日期以档案室负

责人在交接记录表中签字为准,若该过程中出现违背 SOP 现象,需及时以书面形式指出问题并要求相关人员尽快解决,形成的记录资料一并归入项目 QAU 检查资料中,这样可尽量减少资料在归档前受不安全因素影响,保证其可靠性。至此项目实施的质量保证程序才算结束。

5 供应商检查 SOP 及表格的建立

为保证项目顺利完成,GLP 机构重要材料(如动物、饲料、试验耗材等)供应商也应属 QAU 检查或审核范畴。在建立供应商检查 SOP 程序时,需按照行业内要求,明确供应商生产销售资质、产品流通环节保障、产品检验情况(产品是否合格、检验周期及检验单位的资质等)、必要时可进行现场调查,了解生产条件、环境状况及生产人员操作规范性。若检查中发现问题需及时向 SD、FM 书面报告,采取恰当的处理措施,避免造成对实验结果的不良影响。QAU 对供应商调查表格的建立可减少工作中的遗漏,工作程序更清楚,对检查中发现的一些非常规调查的问题可在表格里的“备注栏”注明,并由 QA 及 QAM 签字确认,随机机构 QAU 检查资料归档。

6 QAU 对项目多地实施检查 SOP 及表格的建立

项目多地点(或机构)实施时,为保证项目实施 GLP 依从性,需对多地点操作进行质量保证检查或审查。QAU 需完善多点检查 SOP、表格的建设。合同(协议)签订前,QA 需审核签约方资质,包括组织机构、人员、SOP、仪器设施及项目实施流程等,对存在风险应做书面报告,作为 FM 是否签约之依据。在研究过程中,QAU 应制定 QA 检查计划,周期性地与合作机构进行交流或现场调查,确保项目承担机构履行合同要求,独立审核最终报告,进行切实有效的质量保证^[10]。

7 QA 声明相关 SOP 的建立

在我国 GLP 规范中,因没有 SD 发表项目实施符合 GLP 规范声明的要求(以 FM 签字作为研究结束的最终审批者,削弱了 SD 对项目管理的权限),QAU 需在项目总结报告审核完毕后,对整个项目运行情况发表 GLP 依从性声明^[5]。而 OECD-GLP 由 SD 发表声明来确保研究是否遵从 GLP 规范(由 SD 对项目运行全权负责),QAU 对其声明进行确认或支持^[1],证明研究报告正确地反映了实验数据,确保任何出现与 GLP 规范不一致的地方都在最终的报告中详细注明。以上两种情况均要求 QAU 声明中指出进行 QA 检查阶段、检查日期、检查结果以

及报告给专题负责人和管理部门的意见,并确认研究报告是否完全准确地反映出研究中的实验操作和数据,所有审核中发现的问题都已按照规范得到圆满解决,最终确认研究是否按照 GLP 规范执行。QA 声明撰写的 SOP 或相应表格建立,需要涵盖上述内容,尽量做到规范化、条理化,声明内容详实充分,简要明了,有理有据地证明该项目对 GLP 依从程度或还存在的风险。

8 结语

GLP 质量管理体系中,质量保证关系到体系建设各个方面,是 FM 对机构整体运营状态的监视感知系统,QA 能力的强弱直接影响机构的规范化建设及运行的稳定性,强化 QAU 部门建设对 GLP 非常关键。QA 部门 SOP 及各种检查表格的建设质量关系到质量保证的水平,特别对从事 QA 工作经历不足的新员工指导意义重大,通过对 SOP 学习可增强 QA 人员对质量保证实施的理解,熟悉本机构的具体状况及工作程序,避免或减少工作流程中的疏漏、提高工作效率。但同时也应注意,如果过分依赖于标准化检查表格来实施质量保证,容易忽略一些特定情况下非常规发生的细节检查,而遗漏相应影响试验数据可靠性的操作监查,造成 GLP 依从性下降而不自知,从而加大研究风险。这种情况需不断积累工作经验,提高 QA 的观察分析能力和逻辑推断能力,不能教条地理解 SOP,检查中应做到粗中有细、细中有粗,粗细结合提高检查效能,并详细记录超出 QA 常规检查 SOP 的相关内容及其原因。

综上所述,QA-U-SOP 体系建设的优劣,直接关系到 QA 人员对机构的稽查管理水平,影响到机构项目实施的 GLP 依从性,优质的 QAU 管理体系

也是督促机构成员形成良好 GLP 意识的保障。从上述 7 个方面进行 QAU-SOP 系统建设,虽然已能满足一般 GLP 实验室 QA 部门软件建设的需求,但还需结合不同机构的具体情况适当进行补充和调整,使其更具有可操作性,实施过程更加流畅。

参考文献

- [1] OECD. OECD series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring [EB/OL]. (1998-01-26) [2016-03-10]. [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/mc/chem\(98\)17&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/mc/chem(98)17&doclanguage=en).
- [2] OECD. *OECD Good Laboratory Practice: OECD Principles and Guidance for Compliance Monitoring* [M]. Paris: OECD publishing, 2005.
- [3] 余珊珊,李正奇. GLP 认证现场检查常见问题分析 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(4): 295-299.
- [4] 王佳楠,曹彩. GLP 机构的质量保证检查工作规范化探讨 [J]. 新药研发论坛, 2012, 21(23): 2716-2722.
- [5] 范玉明,张舒. 安全性评价标准操作规程指南(下册) [M]. 成都: 电子科技大学出版社, 600-609.
- [6] 国家食品药品监督管理局. 药物非临床研究质量管理规范 [S]. 2003.
- [7] 李梦茹,罗红晔,张华春,等. GLP 机构中的 QA 和 QC [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27(3): 456.
- [8] 刘姝,张海艇,刘兆平,等. 浅析 GLP 环境中的 QC 和 QA [J]. 毒理学杂志, 2007, 21(4): 288-289.
- [9] 刘晓萌,谢寅,孟健华,等. GLP 实验室仪器验证的质量保证 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27(3): 607.
- [10] 张呈菊,马璟,黄丽芳,等. GLP 实验室中多场点试验的管理 [J]. 毒理学杂志, 2013, 27(6): 483-485.