

WHO 药品预认证微生物实验室质量管理的要求与思考

范一灵, 秦峰, 刘浩, 顾颂青, 杨美成* (国家药品监督管理局药品微生物检测技术重点实验室, 上海市食品药品检验所, 上海 201203)

摘要 目的: 介绍世界卫生组织 (WHO) 对药品微生物检测实验室的预认证要求, 推动我国药品检测质量管理体系的完善和发展。方法: 从预认证实验室应遵循的质量管理原则出发, 对照我国实验室 ISO/IEC 17025 体系要求, 分析药品微生物检测实验室在质量管理中的不足。结果: 预认证实验室更多地采纳了《药品生产质量管理规范》(GMP) 的质量管理理念, 而我国药品微生物检测实验室在记录与数据可靠性、基于风险的变更控制和偏差调查等方面的应用与实施还存在较大差距。结论: 我国药品微生物检测实验室应学习和借鉴国内外 GMP 的质量管理经验, 不断更新理念, 改进质量管理体系, 更多地以风险评估方式保障检测数据的可靠性。

关键词: WHO; 预认证; 微生物; 药品质控实验室

中图分类号: R927.11; R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)04-0417-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.04.008

Requirements and Reflection on Quality Management of WHO Prequalified Pharmaceutical Microbiology Laboratories

Fan Yiling, Qin Feng, Liu Hao, Gu Songqing, Yang Meicheng* (NMPA Key Laboratory for Testing Technology of Pharmaceutical Microbiology, Shanghai Institute for Food and Drug Control, Shanghai 201203, China)

Abstract Objective: To improve and develop quality management of pharmaceutical testing in China by introducing the prequalification requirements for pharmaceutical microbiology laboratories of World Health Organization (WHO). **Methods:** Based on the principles of quality management to be followed by prequalified laboratories, by comparison with the requirements of ISO/IEC 17025 system of China, the shortcomings of quality management of the pharmaceutical microbiology laboratories were analyzed. **Results:** Most of the prequalified laboratories adopts the quality management concept of good manufacturing practice (GMP). There is huge difference between the domestic microbiology laboratories and prequalified laboratories in the area of record and data integrity, risk-based change control and deviation investigation, etc. **Conclusion:** The pharmaceutical microbiology laboratories of China should learn from the quality management experience of GMP at home and abroad, update concepts continuously, improve the quality management system, and ensure the reliability of test data by risk assessment.

Keywords: WHO; prequalification; microbiology; pharmaceutical quality control laboratory

针对药品质量控制实验室 (Quality Control Laboratories, QCLs) 的预认证项目 (Prequalification of Quality Control Laboratories Programme, PQ) 由世界卫生组织 (WHO) 于2004年发起, 为WHO预认证药品质量控制提供检测服务。该项目用于评估不同国家和地区药品检测实验室是否符合WHO的质量管理标准, 以提高各国政府对药品质量的监管能力, 为联合国及其机构提供合格的急需药品^[1-2]。

WHO在ISO/IEC 17025: 2005体系的基础上, 引入《药品生产质量管理规范》(GMP), 修订了《药品质量控制实验室良好操作规范》(Good Practices for Pharmaceutical Quality Control Laboratories, GPCL) (TRS No. 957附录1)^[2]和《药品微生物实验室良好操作规范》(Good Practices for Pharmaceutical Microbiology Laboratories, GPML) (TRS No. 961附录2)^[3]。虽然国内检测实验室已全面接纳了ISO/IEC 17025:2017的要求, 但GPCL和GPML融入了更多药

品GMP的管理理念, 更注重药品的风险预防 and 风险评估。在我国药品检测领域, 能按照WHO规范运行的实验室仍为数不多。

本文从预认证实验室应遵循的质量管理原则出发, 对照ISO/IEC 17025的要求分析药品微生物检测实验室在质量管理中的不足。结合GPCL和GPML两个文件的要求, 分析我国药品微生物检测实验室在记录与数据可靠性、基于风险的变更控制和偏差调查等方面存在的差距, 为我国药品微生物检测实验室不断改进质量管理体系和管理理念提供参考。

1 预认证微生物实验室全球分布情况

截至2019年7月, 获WHO预认证实验室有50家^[4]。其中, 欧洲、美洲和非洲通过预认证实验室最多, 占比为72% (36/50), 而东南亚和西太平洋地区仅有12家, 占比22% (11/50)。世界范围内微生物领域预认证实验室有30家, 占比60%。见表1。

表1 WHO 预认证微生物实验室的地区分布

区域	预认证实验总数 / 个	含微生物项目的实验室数 / 个	含微生物项目的实验室占比 / %
非洲	10	1	10
美洲	7	6	86
东南亚	7	4	57
欧洲	19	14	74
地中海东部	2	1	50
西太平洋区	5	4	80
合计	50	30	60

数据来源: WHO 预认证实验室清单 (2019年7月3日, 第47版)。

WHO 预认证项目主要是对国家质控实验室 (NCLs) 申请的参数给予认可。其中, 微生物领域已被认可的参数主要是无菌检查 (27/30, 占90%)、微生物限度检查 (29/30, 占97%)、细

菌内毒素检查 (28/30, 占93%) 和抗生素效价测定 (24/30, 占80%)。而获得抑菌效力检查、热原、微生物挑战试验和微生物鉴定等参数的实验室比例不足17% (5/30)。见表2。

表2 WHO 预认证实验室微生物项目及数量统计

区域	项目							
	无菌	微生物限度	细菌内毒素	抗生素效价	抑菌效力	挑战性试验	鉴定	热原
非洲	1	1	1	1	0	0	0	0
美洲	5	6	5	5	0	0	0	0
东南亚	4	4	4	3	1	0	0	0
欧洲	13	14	13	10	4	1	1	1
地中海东部	1	1	1	1	0	0	0	0
西太平洋区	3	3	4	4	0	0	0	2
合计	27	29	28	24	5	1	1	3

数据来源: WHO 预认证实验室清单(2019年7月3日,第47版)。

2 预认证实验室质量管理的要求

WHO主要采用文件评估和现场核查两种方式对申请预认证的实验室是否符合GPCL(和/或GPML)要求做出判断。实验室还须满足WHO推荐的GMP相关要求。这些要求涉及方法转移、验证、无菌药品、非无菌制剂和制药用水等。在质量控制与检测的附加要求中还涉及检测报告模板、标准物质、药品储存、采样等。见表3。而我国药品微生物检测实验室主要根据《中华人民共和国药典》

(以下简称《中国药典》)2015年版四部微生物相关标准和指导原则的要求,以及中国合格评定国家认可委员会(CNAS)认可准则和相关领域的应用说明开展检测业务。但上述文件的规定相较WHO的要求而言还比较笼统,许多操作性细节没有明确、统一的规定。同时,政府和第三方药品检测实验室也较少按GMP要求对验证过程、数据可靠性等进行有效的控制,这是我国检测实验室管理体系与WHO预认证实验室最大的差别所在。

表3 WHO 预认证实验室相关的 GMP 文件和附加要求

要求	文件名称	来源
与预认证相关的 GMP 文件	Guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing	WHO TRS, No. 961, Annex 7, 2011 ^[5]
	Good manufacturing practices: validation	WHO TRS, No. 937, Annex 4, 2006 ^[6]
	Good manufacturing practices: sterile pharmaceutical products	WHO TRS, No. 961, Annex 6, 2011 ^[7]
	Good manufacturing practices: heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical dosage forms	WHO TRS, No. 961, Annex 5, 2011 ^[8]
	Good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles	WHO TRS, No. 986, Annex 2, 2014 ^[9]
	Good manufacturing practices: water for pharmaceutical use	WHO TRS, No. 970, Annex 2, 2012 ^[10]

续表3

要求	文件名称	来源
WHO 的附加要求	Model certificate of analysis	WHO TRS, No. 908, Annex 5, 2003 ^[11]
	General guidelines for the establishment, maintenance and distribution of chemical reference substances	WHO TRS, No. 943, Annex 3, 2007 ^[12]
	Guide to good storage practices for pharmaceuticals	WHO TRS, No. 908, Annex 9, 2003 ^[13]
	Guidelines for sampling of pharmaceutical products and related materials	WHO TRS, No. 929, Annex 4, 2005 ^[14]
	Considerations for requesting analyses of drug samples	WHO TRS, No. 902, Annex 4, 2002 ^[15]

3 与国内药品检测实验室的差别

虽然WHO 预认证规则在条款编制体例和顺序上与ISO 17025体系有区别,但两者在人、机、料、法、环等方面均作了较为全面的规定,都是为了保证测试结果的有效性和准确性。WHO更注重药品生产和检测过程中对风险的把控;而国内的药品检测机构缺少在ISO 17025的要求之外针对药品生产管理相关的理念,主要在记录与数据可靠性、变更控制和偏差调查等方面与GMP的要求相差较大。

3.1 记录与数据可靠性

对于WHO 预认证微生物实验室而言,除了建立数据收集、处理、记录、报告等文件流程外,更需要建立一套完善、清晰、完整、可追溯的结果记录体系,以确保所有重要环节都可追溯溯源。GMP要求所有人工记录的关键结果要做到双人观测、分别记录、互相校核。试验中如使用计算机化的结果收集和处理系统,对电子数据的要求也不应低于对纸质人工记录数据的要求^[16],即按“ALCOA-plus”原则进行数据可靠性(Integrity)测试,开启审计追踪控制功能。ALCOA即可追溯(Attributable)、清晰(Legible)、同步(Contemporaneous)、原始(Original)、准确(Accurate); plus则代表完整(Complete)、一致(Consistent)、持久(Enduring)、可应用(Available)^[17]。例如:采用预编号的记录纸、人员签名、记录时间、内容清晰、可长期保存等。我

国大多数实验室虽然接受了数据可靠性的概念,但在实际应用中经常缺乏对原始数据的有效控制和追踪,导致记录的原始性、溯源性和信息量不足。例如实验室原始记录过程信息记录不完整,存在隐瞒、丢弃、修改甚至编造数据的情况。预认证实验室强调在未授权情况下,实验人员不得未经批准开展预实验或重复试验,不得无理由删除错误数据。符合“ALCOA-plus”原则的记录可为后续偏差调查和风险评估提供分析的基础。我国发布的《药品数据管理规范》(征求意见稿)中,已经采纳了国际主流数据可靠性在药品全生命周期中应用的观点。但该文件目前还未实施,在第三方药品检测实验室中符合相应要求的还较少。

3.2 基于风险的变更控制

变更是为了改进检验和管理过程中的特定内容,预先、主动、有计划地提出改变行为^[18]。所有的变更都需审批,若需变更与检验相关的规定,例如操作步骤、仪器设备、设施环境等关键环节,还要验证变更的有效性。WHO更关注变更对实验结果产生的影响,其目的是为了证实所选方法是否达到预期目的,为试验结果提供可预期、可信的持续保障。在WHO TRS No. 937附录4中列出了7个附件,指导实验室对关键步骤和环节进行验证,包括加热、通风和空调系统验证、制药用水系统验证、清洁验证、分析方法验证、计算机系统验证、系统和设备认证及非无菌过程验证等。

国内微生物检测实验室应重点关注关键试剂

的验收与变更,例如培养基和生化检测试剂等。国内检测实验室在确定合格供应商前一般都会开展定期评估,但由于国内部分培养基或试剂生产商的产品质量不稳定^[19-20],对同一厂家不同批次产品也建议进行适用性检查或技术性验收,以控制产品批间差异对结果的影响^[21]。在检验过程中,要严格按照SOP规定的方法开展试验,对已确定的方法有任何实质性变更的,应经过充分评估和批准后方可使用。

3.3 验证的理念

在ISO/IEC 17025体系中,验证(Validation)更多指向对方法的验证,但在预认证体系中则需考虑对检测全过程各个环节的验证。除需要编制标准操作规程外,还要提供实验室的主验证计划(Validation Master Plan, VMP)。VMP属于管理体系的高级别文件,用以规定机构对建立合适能力的宏观政策和验证方法。VMP应包含实施验证的方针策略,验证活动的组织构架,需要经过验证的设备、设施、仪器和方法的汇总材料,文件的格式要求(例如报告模板),年度的验证计划与安排、变更控制以及参考文件等^[6]。对关键仪器设备要求进行4Q认证,并且有明确的实施验证和再验证的规定。国内药品微生物检测实验室在体系文件中较少覆盖上述内容。

3.3.1 培养基效期的验证

国内微生物检测实验室较少验证微生物实验中关键试剂的有效期。虽然《中国药典》2015年版四部通则1101和指导原则9203中推荐了各类培养基的使用期限,但有效期的长短取决于一定存放条件下(包括容器特性及密封性)培养基及其组成成分的稳定性。不同实验室的保存条件和操作方法不同,应根据实际情况对药典规定或供应商提供的有效期进行确认,并在文件中予以明确。尤其是需要延长有效期的产品更需要科学的实验数据予以支持。

3.3.2 关键温度的验证

样品与试剂存储温度和培养温度的验证也是实验室需要考虑的关键环节。WHO要求明确样品和试剂的保存条件(例如温度和湿度),并提供监测、核查的方法和记录,监测点的设置应尽可能反应条件的变化^[13]。不少微生物检测实验室未采用多点布局的方式确认关键环境或设备的温度均匀性,

仅采用1个温度探头进行的监测无法证明温度分布和变化符合标准要求。

3.3.3 方法的确认与验证

预认证实验室可遵循国际药典和所在国药品法规对药品进行检测,也可采用非标方法对样品开展研究性测试。使用药典方法时,须确认(Verification)后方可在日常实验室中应用,非药典方法则须经适当的验证(Validation)才能使用。当出现工艺改变、成分改变、分析方法改变、实验室间方法转移和主要设备改变时,应进行再确认(或再验证)。《中国药典》自2015年版后在无菌检查法和微生物限度检查法中要求开展方法适用性试验(Suitability),该要求应遵循上述方法确认的原则。因此,药品微生物检测实验室按《中国药典》方法检测样品的微生物指标时,应对每一厂家、不同规格的样品分别进行方法适用性试验,并形成文件记录,应对已确认的方法和对应的产品信息编制清单。方法未经确认或验证的测试在体系运作中应作为一个偏差,并在偏差调查中予以说明。

3.4 微生物的偏差调查

药品GMP检查特别关注结果的偏差(Out of Specification, OOS)调查和处理。WHO要求实验室在管理评审中对可疑和异常结果进行分析。美国食品药品监督管理局(FDA)^[22]以及英国药品和健康产品管理局(MHRA)^[23]分别于2006年和2013年发布了对药品生产过程中OOS调查指南。

OOS可能来源是测试过程或生产过程异常,因此一旦出现测试结果异常就应开启调查,并要求找到OOS的根本原因。即使确定终产品不合格,也仍然要进行全面、及时、公正、科学的调查,做好调查记录。一般的OOS调查是从实验室开始(I阶段),主要调查数据的准确性,排查试验方法和过程的差错。如果I阶段没有发现明显偏差,就需要开展全面调查(II阶段),这一阶段药品检测实验室要提供可靠的数据与药品生产部门紧密配合。所有OOS的调查方法都要事先在体系文件中予以明确,并对可能产生的结果进行分类评估。

国际上,OOS指南文件主要是基于化学检测分析制定的基本原则,由于微生物检验与加工工艺、检测环境有很大关联,在微生物实验过程中主要依靠无菌环境保障和实验人员无菌操作技术,因此,许多微生物检测相关OOS在实验室环节很难找到

确定的根本原因^[24]。虽然英国MHRA列出了微生物OOS需要考虑的要素,但实验室仍需要结合实际环境调查、生产环境微生物分布调查和微生物历史数据库开展趋势分析和风险评估^[25-26]。微生物OOS的II阶段调查应根据实际情况考虑开展微生物鉴定和溯源工作,适当选择鉴定到种或菌株水平的技术手段,综合判断发生OOS的可能原因^[27]。

由于样品中微生物分布的不均匀性和可变性,微生物检测实验室要有严格判定试验结果无效的方法,谨慎启动样品重试程序。有效保障微生物一次检测结果的准确性是微生物实验室体系建设的重点,也是微生物检测实验室与化学检测实验室OOS调查的最大区别。

4 展望

药品预认证实验室是全面适用 GPCL和GPML规则并被WHO认可的用于评价药品质量的质控实验室。我国药品检测实验室应该在遵守ISO/IEC 17025规则的基础上,积极借鉴制药企业GMP管理理念和要求,完善实验室在记录与数据可靠性、变更控制和偏差调查等方面的体系建设,主动提升质量管理水平,提高数据可信度。药品微生物检测实验室更应该从解决企业生产问题着眼,协助企业查找产品不符合或生产环境失控的原因,做好上市药品的风险监测与控制,为我国制药行业的健康发展和药品质量的提高夯实数据基础,从生产源头上发现、解决和规避药品质量风险,提升中国制药的整体质量水平,参与国际市场竞争。

参考文献:

- [1] 高华,裴宇盛,蔡彤,等,WHO PQ认证细菌内毒素检测实验室专家提问解析[J].中国药事,2014,(12):1344-1347.
- [2] WHO. Technical Report Series, No. 957, 2009, Annex 1 Good practices for pharmaceutical quality control laboratories[EB/OL]. [2019-11-11]. https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GoodpracticesPharmaceuticalQualityControlLaboratoriesTRS957Annex1.pdf.
- [3] WHO. Technical Report Series, No. 961, 2011, Annex 2 Good practices for pharmaceutical microbiology laboratories[EB/OL]. [2019-11-11]. https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GoodPracticesPharmaceuticalMicrobiologyLaboratoriesTRS961Annex2.pdf.
- [4] WHO. WHO List of Prequalified Quality Control Laboratories[EB/OL]. [2019-11-11]. <https://extranet.who.int/prequal/content/medicines-quality-control-laboratories-list>.
- [5] WHO. Technical Report Series, No. 961, 2011, Annex 7 Guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing[EB/OL]. [2019-11-11]. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TransferTechnologyPharmaceuticalManufacturingTRS961Annex7.pdf.
- [6] WHO. Technical Report Series, No. 937, 2006, Annex 4 Supplementary guidelines on good manufacturing practices: validation[EB/OL]. [2019-11-11]. http://www.who.int/entity/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/SupplementaryGMPValidationTRS937Annex4.pdf.
- [7] WHO. Technical Report Series, No. 961, 2011, Annex 6 WHO good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products[EB/OL]. [2019-11-11]. http://www.who.int/entity/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GMPSterilePharmaceuticalProductsTRS961Annex6.pdf.
- [8] WHO. Technical Report Series, No. 961, 2011, Annex 5 Supplementary guidelines on good manufacturing practices for heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical dosage forms[EB/OL]. [2019-11-11]. http://www.who.int/entity/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/SupplementaryGMPHeatingVentilationAirconditioningSystemsNonSterilePharmaceuticalDosageFormsTRS961Annex5.pdf.
- [9] WHO. Technical Report Series, No. 986, 2014, Annex 2 Good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles[EB/OL]. [2019-11-11]. http://www.who.int/entity/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TRS986annex2.pdf.
- [10] WHO. Technical Report Series, No. 970, 2012, Annex 7 Good manufacturing practices: water for pharmaceutical use[EB/OL]. [2019-11-11]. http://www.who.int/entity/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GMPWaterPharmaceuticalUseTRS970Annex7.pdf.
- [11] WHO. Technical Report Series, No. 902, 2002, Annex 10 Model certificate of analysis[EB/OL]. [2019-11-11]. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_

- assurance/ ModelCertificateAnalysisTRS902Annex10.pdf.
- [12] WHO. Technical Report Series, No. 943, 2007, Annex 3 General guidelines for the establishment, maintenance and distribution of chemical reference substances[EB/OL]. [2019-11-11]. http://www.who.int/entity/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GeneralGuidelinesEstablishmentMaintenanceDistributionChemicalReferenceSubstancesTRS943Annex3.pdf.
- [13] WHO. Technical Report Series, No. 908, 2003, Annex 9 WHO guide to good storage practices for pharmaceuticals [EB/OL]. [2019-11-11]. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GuideGoodStoragePracticesTRS908Annex9.pdf.
- [14] WHO. Technical Report Series, No. 929, 2005, Annex 4 WHO guidelines for sampling of pharmaceutical products and related materials[EB/OL]. [2019-11-11]. http://www.who.int/entity/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GuidelinesSamplingPharmProductsTRS929Annex4.pdf.
- [15] WHO. Technical Report Series, No. 902, 2002, Annex 4 Considerations for requesting analyses of drug samples[EB/OL]. [2019-11-11]. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/ConsiderationsRequestingAnalysesDrugSamplesTRS902Annex4.pdf.
- [16] WHO. Technical Report Series, No. 996, 2016, Annex 5 Guidance on good data and record management practices [EB/OL]. [2019-11-11]. http://www.who.int/medicines/publications/pharmprep/WHO_TRS_996_annex05.pdf.
- [17] 杨祝仁, 赵双春, 赵红菊. FDA警告信中数据完整性主要问题浅析及启示[J]. 中国新药杂志, 2017, (23): 2759-2763.
- [18] 刘枳岑, 梁毅. 药品生产质量管理规范的变更控制[J]. 中国药业, 2009, 18(18): 5-7.
- [19] 谢文, 赵宏大, 纪绍梅. 关于我国药品无菌试验用培养基质量的现状分析及改进建议[J]. 中国药事, 2010, 24(1): 67-68.
- [20] 谢文, 赵宏大, 范文平. 药品检验用营养琼脂培养基的质量评价[J]. 中国药房, 2014, (1): 57-60.
- [21] 肖镜, 项新华, 王青, 等. 药品检验机构实验室开展变更控制的研究[J]. 中国卫生质量管理, 2015, 22(6): 78-81.
- [22] Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Investigating Out-of-Specification Test Results for Pharmaceutical Production, Guidance for Industry, OCTOBER 2006[EB/OL]. [2019-11-11]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/investigating-out-specification-test-results-pharmaceutical-production>.
- [23] Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Guidance on out of specification, 28 August 2013[EB/OL]. [2019-11-11]. <https://www.gov.uk/government/publications/out-of-specification-investigations>.
- [24] 范文平, 赵宏大, 谢文, 等. 药品检验中微生物数据偏差的实验室调查[J]. 中国药师, 2015, (11): 1974-1977.
- [25] 范一灵, 房蕊, 蒋波, 等. 微生物鉴定分型技术应用于医药企业微生物污染调查[J]. 中国医药工业杂志, 2010, 41(11): 810-817.
- [26] 范一灵, 冯震, 钟玮, 等. 无菌药品生产企业核心区微生物污染调查与分析[J]. 中国药事, 2014, 28(6): 586-590.
- [27] 范一灵, 蒋波, 房蕊, 等. 药品无菌检查中微生物污染的鉴定和污染溯源分析[J]. 药物分析杂志, 2011, (6): 1067-1072.

(收稿日期 2019年9月5日 编辑 郑丽娥)