

运用 5M1E 提升 GLP 质量管理水平

冯群^{1,2,3}, 姚景春¹, 柏学东^{1,2}, 李进启¹, 张贵民^{1,2,3*} (1. 鲁南制药集团股份有限公司, 临沂 276006; 2. 山东新时代药业有限公司, 临沂 273400; 3. 鲁南厚普制药有限公司, 临沂 276006)

摘要 目的：“人、机、料、法、测、环”六大要素又称为“5M1E”，是分析质量问题最常用的模型。本文运用“5M1E”模型，探讨提升我国药物非临床研究机构质量管理水平的措施。方法：运用“5M1E”模型，分析影响GLP质量管理水平的主要因素，探讨有效的控制措施。结果与结论：人是GLP的主体，通过培训确保关键人员对合规性的认识；机是GLP的基本工具，建立一系列的措施，确保工具可用性和适用性；料作为数据的载体，应具有可靠性和稳定性；法是保证试验质量和进度的重要条件；测是确保仪器准确、操作准确的关键环节；环作为GLP运行的载体，影响实验系统的稳定性和专题试验的顺利。药物研发、生产的监管系统越来越完善，GLP机构的人员必须提高质量管理意识和水平。通过在GLP中应用“5M1E”模型，实现培养人才队伍、降本增效、提高GLP质量管理水平的目标。

关键词：药物非临床研究质量管理规范；质量管理；5M1E

中图分类号：R95 文献标识码：A 文章编号：1002-7777(2020)05-0564-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.05.010

Improving Quality Management Level of GLP with 5M1E

Feng Qun^{1,2,3}, Yao Jingchun¹, Bai Xuedong^{1,2}, Li Jinqi¹, Zhang Guimin^{1,2,3*} (1. Lunan Pharmaceutical Group Co. Ltd., Linyi 276006, China; 2. Shandong New Time Pharmaceutical Co. Ltd., Linyi 273400, China; 3. Lunan Hope Pharmaceutical Co. Ltd., Linyi 276006, China)

Abstract Objective: The six factors of “man/manpower, machine, material, method, measurement and environment”, as known as “5M1E”, consist the most frequently-used analyzing model for quality problems. This article adopted this model to discuss the control measures in improving quality management level in GLP (good laboratory practice) facilities in China. **Methods:** “5M1E” model was used to analyze the main factors that affect the quality management level of GLP and to explore the effective control measures. **Results and Conclusion:** Man is the body of GLP and trainings are necessary for key personnel to deepen the understanding of compliance. Machine is the basic tool of GLP and a series of measures are established to ensure the availability and applicability of equipment and instruments. Materials, as the carrier of data, should be dealt with to ensure their reliability and stability. It is important for methods to ensure the quality and schedule of experimental projects and measurements are pivotal for accuracy of machine and operation. Environment is the carrier of GLP and it will influence the stability of material and schedule of experimental projects as well. With the improvement of regulatory in drug research, development and manufacturing, the awareness and levels of quality management should be enhanced. An idea will be provided by “5M1E” model for cultivating talents, reducing the cost,

作者简介：冯群，工程师；研究方向：药事管理与药物安全性评价；E-mail: fengchangqun@163.com

通信作者：张贵民，工程硕士，工程应用研究员；研究方向：新药研发；E-mail: lunanzhangguimin@163.com

increasing economic results, developing and improving GLP quality management levels.

Keywords: GLP; quality management; 5M1E

在新药研发过程中，体内或体外药物毒理学的研究数据，对了解新药的毒理特征、保障新药在临床试验中的用药安全和药物进入市场后的安全性具有十分重要的作用。为了提高药物毒理试验数据的质量，世界多个国家/组织相继发布了为药品注册而进行的毒理试验的质量管理规范，即Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies，简称GLP。20世纪90年代初期我国引入GLP的概念，国家药品监督管理部门将其命名为“药物非临床研究质量管理规范”，1993年和1999年先后发布了2个试行版本，于2003年9月1日开始正式实施《药物非临床研究质量管理规范》^[1]（以下简称GLP），2017年又修订和发布了现行版本^[2]。

作为证明产品/试验质量、工作质量的一种“护照”，构建质量管理体系已成为企业或实验室的一项战略性决策。建立完善的质量管理体系并保持其有效运行，是GLP机构质量管理的核心，是贯彻质量管理和质量保证的关键。

我国药品的生产质量管理目前遵循的是国家卫生部颁布的《药品生产质量管理规范》（Good Manufacturing Practices, GMP）^[3]，企业在药品生产和检验过程的影响因素主要来自六个方面，概括起来就是“5M1E”，即人（Man/Manpower）、机（Machine）、料（Material）、法（Method）、测（Measurement）、环（Environment）。目前国内外还没有相对系统的文章讨论5M1E对GLP质量管理的作用。因此，本文将根据“5M1E”，从影响因素、控制措施两个方面分别对GLP质量管理进行概述，讨论如何提高质量管理水平，为国内GLP的发展提供参考。

1 影响因素

影响机构运行和管理的因素多种多样，本文以“5M1E”为主体，通过思维导图的方式对GLP质量管理体系的影响因素进行分析（如图1），并结合所得影响因素，以并列和递进的方法探索其控制措施。

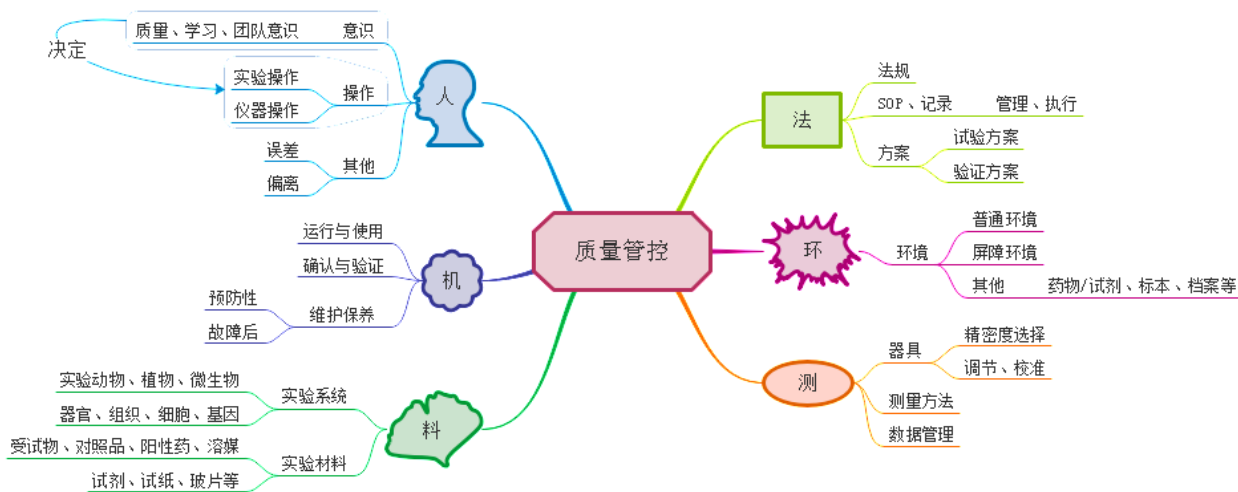


图1 GLP质量管理体系管控思维导图

1.1 人是GLP的主体

人，具体指人的质量意识、培训情况、操作和管理技能、身体状况等。

人是实施GLP各个环节的主体，贯穿于整个GLP实施和管理的全过程，人的主观能动性最强。因此，人是GLP实施和专题试验质量保证（Quality

Assurance, QA）的关键环节，是质量管理体系的核心。人的意识、技能、执行力等诸多因素共同影响安全性评价研究的质量和结果。1) 人的意识包括质量意识、学习意识、团队意识。质量意识的培养和提高贯穿于质量管理体系的全方面和全过程，学习和团队意识决定管理人员的法规理解深度和广

度、实验人员理解力和执行力；2) 专业操作技能的高低，对数据的有效性起决定性作用，如灌胃是否造成胃粘膜损伤、取血后是否溶血或凝血；3) 仪器设备、测量器具的操作和使用熟练、规范也是保证数据准确的关键因素；4) 误差中，疏忽误差是人在测量过程中操作、读数、记录和计算等方面的错误引起的，最容易消除，也最不应该发生；5) 偏离是GLP中最不可控的因素，试验各个环节中人操作越多的环节，产生差错、偏离和影响数据可靠性的几率也越高。

1.2 机是GLP的基本工具

实验中用的设备、检测仪器，是GLP机构重要的组成部分，是测试样品及各种材料物质性能和质量情况的基本工具，其性能对研究结果的准确性和可靠性有直接的关系。仪器设备的管理包括采购、分类、标准操作规程(Standard Operating Procedure, SOP)与记录、使用、确认与验证、维护保养、变更控制等。仪器设备的整个生命周期内，质量可靠、功能正常、正确使用和运行，是保证药物安全性评价研究质量可控、数据准确可靠的重要保障。1) 仪器设备日常运行和使用，应在其适用范围和条件内使用，并按照说明书和相关SOP应用；2) 定期对关键仪器设备进行确认或验证，可以保证日常的使用在参数的合理和有效范围之内；3) 维护保养得当，可保证仪器设备的性能和使用期限。

1.3 料是GLP数据的载体

料，在GLP中指实验系统、实验材料。实验系统包括动物(如猴、犬、兔、豚鼠、大鼠、小鼠等)、植物、微生物以及器官、组织、细胞、基因等，实验系统是开展药物药效学研究和安全性评价研究的基础，对药物安全性评价研究质量有直接性的影响。实验材料包括受试物、对照品、溶媒、试剂、试纸、洁净服等。1) 供应商的管理和审计是“料”质量的重要保证；2) “料”的购买、发放、使用、回收等过程也应作为机构运行和管理的重要环节；3) 受试物、对照品及其他类配制的溶液或混悬液的质量稳定性、均一性也对实验的内在质量产生重要的影响。

1.4 法是GLP实施的规则

法，即法规、国家/行业标准、SOP和记录、试验方案和验证方案等。处理任何一件事情，不论

其结果如何，都会用到某种方法。机构运行、专题试验的实施同样需要“法”。仅仅拥有人、机、料几个要素，还不能顺利开展研究，还需要知道怎么做。“法”就是告诉我们可以做什么、不可以做什么、怎么做。严格按照这些“法”执行，是保证试验质量和进度的重要条件。准确和完整的记录也是保证GLP顺利实施的证据，GLP要求写你所做的，做你所写的。

1.5 测是GLP科学性的保证

测，指过程控制中为监控和保证试验质量而采用的计量器具、检测方法和技术。一般检测对过程质量的影响因素包括以下几方面：1) 根据测量任务和要求，选择具有所需准确度和精密度的计量器具或测试仪器；2) 定期对所有计量器具和测试仪器进行验证(确认)、校正、校准和调整，确保其处于适用状态；3) 在SOP中详细阐明校准程序或建立相关的校准规程，包括但不限于仪器类型和编号、校验周期、校验方法和标准、发生问题时需要采取的措施等；4) 保证记录真实、准确、完整，数据原始、可靠。检测过程中的这些影响因素不受控制，都会引起测量不准确的风险。

1.6 环是GLP的载体

环境和环节。环境即厂房设施，包括实验系统的生存环境和实验操作环境。环境可直接影响到安全试验，也是保证试验质量可控的前提。环境需要控制的因素包括环境微粒、微生物等监测，消毒，人员和实验系统进出等。环节也是关键要素，上、下道程序的承接，实验操作、质量保证、实验系统和材料等各个环节的控制以及信息传递都很重要，必须保证记录、标签信息完整准确，避免混淆和差错。

2 控制措施

2.1 人

(1) 人员培训：培训，是企业一种战略性投资，可以降本增效、提高安全性、提高企业竞争力；也是提升自我，实现人生价值的机会。GLP机构可以通过质量、岗位、技能三个方面完善培训的内容，并注重培训的效果。

质量培训：是保证GLP人员从思想上确保行为规范，保证数据真实、准确、完整的基础条件。为了确保所有人员充分认识到GLP工作的特殊性和重要性，机构可以从法规和质量要素两个方面加强培

训。1) 法规的培训包括药品管理法、GLP、检查办法、认证标准等的理解和讨论,提高全员质量意识;2) 质量要素(SOP、偏离、变更、纠正和预防措施、验证、风险管理、自查等)的培训。就目前国内GLP机构,无论实验人员还是QA人员,质量要素是理解和执行较弱的环节。比如偏离汇报不及时、评估不到位、缺乏减少偏离的措施^[4];纠正和预防措施是改进质量体系非常有效的手段,而国内仅有个别GLP机构着手这方面的建设^[5];国内人员对风险管理认识的不足或误解,导致风险评估工具在GLP中发展缓慢^[6-7]。

岗位培训:所有人员应经过培训后才能上岗。1) 新进人员上岗前培训是为了使其满足在实验室胜任检测工作的需求;2) 培训不是一次性行为,为保证人员能持续满足岗位要求,应对相关人员进行持续性培训;3) 制定职责培训,要求所有上岗人员明确其科室或个人的职责;4) 注重转岗人员和长假人员返岗后的再培训。

技能培训:1) 机构内定期或专题试验开展前进行试验技能的培训,保证实验人员的操作水平,降低人员行为对试验造成的不稳定风险;2) 对于精密复杂的仪器和安全要求较高的特种设备,必须进行岗前的培训和定期培训,必要时可要求操作人员具备相应操作资格。

(2) 专题负责人制度:与GLP(2003版)相比,GLP(2017版)对专题负责人(Study Director, SD)的职责提出了新的要求^[1,8]:专题试验由SD全面负责。1) 专题试验开展前,SD应确保所有相关人员熟悉试验方案、人员操作技能合格、仪器设备经过验证且处于适用状态;2) SD批准实验方案、实验方案变更和总结报告,对于多场所研究,方案和报告中还应明确说明各场所承担的任务,各场所任务的负责人应确保其研究符合GLP;3) SD应及时处理偏离,及时解决QA人员检查中提出的问题,对偏离引起的变更和计划性变更及时完成变更流程、培训相关人员,必要时评估偏离、变更对专题试验的影响;4) SD应全面负责实验人员行为规范,数据真实、准确、完整。

(3) 质量保证人员的作用:质量保证具有独立性,旨在保证机构所有人员和行为活动遵循GLP及其他相关法规。机构应充分发挥QA人员的作用:1) 定期检查仪器设备的操作记录,并随机抽

查检测的原始记录,检查所使用的标准方法是否有效,发现问题应立即责令停止,并做好整改工作,按要求做好记录并进行反馈;2) 致力于GLP质量管理体系的建设和提高,充分意识到质量要素在机构运行中的影响,协助机构负责人不断提高机构的GLP水平,提高人员的GLP意识和执行力。

2.2 机

GLP机构应当根据工作需要配备相应仪器设备,并建立SOP,其内容应包含定期清洁、保养、测试、校准、确认或者验证、维护保养计划等,以确保其性能符合要求^[2]。复杂或关键仪器应通过验证确保数据的完整性和可靠性。

(1) 根据仪器性质、功能或通过评估的方式,对机构现有仪器进行分类,确定管理的范围及其程度。目前,国内GLP机构的仪器设备多参考美国药典:A-非测量类辅助设备,B-简单测量仪器或需经校验才能使用的辅助设备,C-复杂分析测量设备^[9]。设备的分类应当经过科学的评估,评估的内容包括是否直接产生检测数据、是否用于校准其他设备、有无重大安全性问题、使用操作的复杂程度、是否与计算机连接并由此带来数据完整性和完整性问题等^[10]。

一般情况下,检测仪器、实验仪器、其他仪器种类繁多,要想管理好这么多设备,必须做到以下几点:1) 建立仪器设备分类SOP,确保其合理性和可操作性;2) 考虑到“评估”的概念及其过程在国内GLP机构基本处于空白或建设初期,可参考其他质量管理体系建立风险评估的应用平台,使其成为GLP运行和管理的有效工具;3) 根据仪器的分类,有针对性地进行管理;4) 基于目前的监管形势和发展趋势,强化计算机化系统和电子数据的管理。

(2) 确认/验证:为了确保仪器设备在使用前符合用户需求、使用过程能持续达到预期目的,应对C类和部分B类仪器设备进行验证和确认。1) 建立确认与验证SOP;2) 根据自身特性、使用需求、法规要求,明确仪器设备是否需要确认/验证;3) 可以通过风险评估的方式进行^[11],确认各仪器验证的范围和程度。

(3) 维护保养:仪器设备的维护保养除了简单的清洁维护外,还应包括:1) 故障后的维修管理;2) 预防性维护保养计划,降低使用中出

故障的可能性；3）制定仪器设备的周期性回顾管理，便于控制或降低仪器运行的波动性，也为仪器使用周期的评估提供参考。

2.3 料

目前GLP认证对物料管理方面的检查相对宽松，仅对特殊物料严格对待。从成本控制、法规符合性的角度来讲，为了让物料管理有章可循，提高物料使用率，在GLP机构运行过程中，实验系统和实验材料管理制度的建立显得非常重要。物料管理包括供应商审计、接收、分类和编码、发放与回收、报废等^[12-14]。

（1）供应商管理：对主要供应商进行现场审计，并定期对供应商提供的物料进行评估，从源头上做好控制；（2）从质量标准上做好控制，确保实验动物、饲料、垫料符合相应的微生物控制级别，受试物、对照品、试剂、溶液等符合其含量标准；（3）建立物料管理的SOP，必要时可设置专门的实验材料管理人员，做到分区域控制不同性质的物料，保证物料的贮存、流转符合GLP要求；

（4）从记录标识上做好物料进出控制，明确物料状态标识、账物卡一致，发放和领用遵循“先进先出”的原则，禁止使用过期物料。

2.4 法

法规虽是教条，但也给GLP机构留下了自主发挥的余地（如图2），严格执行2个“必须”，从2个“可能”考虑自身实际情况。（1）机构必须严格按照GLP要求运行，不合格项目过多时GLP认证不通过，机构产生的数据和结论就不能被认可。应注重专题检查和自查，通过不断发现自身缺陷去完善机构的合规性。（2）对于专题试验来说，法就是试验方案和SOP，方案设计合理、全面，制定的SOP具有可操作性，对专题试验具有重大的指导意义，最终就可以保证数据的可靠性。（3）除了文件的合理性，还应注重其完整性。如专题试验中的病理学组织同行评议、电子数据的归档；仪器验证报告中数据的处理、偏离的处理和变更控制的实施情况等。



图2 GLP的2个“必须”和2个“可能”

2.5 测

根据“测”的影响因素，可从以下几个方面采取措施。（1）硬件：测量器具的数量、质量（精密度、准确度）满足机构使用需求，且处于适用状态。（2）方法和技术：是保证测量结果准确的软件条件。建立完整、准确、可执行的SOP或方法，并定期自查其实用性、及时修订，保证相关人员定期接受培训并按照可靠的程序执行。比如，临床检验数据处理的SOP中，缺少异常数据的判断标准和重复检验后的数据取舍。此缺陷中，临床检验

人员没有判断标准，则无法解决这个问题，或者两次面对这种问题时对数据的取舍采用不同的标准。

（3）制定详细的校准、校正规程，并确保校准、校正人员具有相应的资质。

2.6 环

（1）根据GLP要求，不同种属和洁净级别的实验系统、饲养环境对应不同的洁净级别和环境标准，部分实验过程也需要对环境进行严格控制。通过空调系统在线监控温湿度，定期监测微生物、尘粒、照明、换气次数等环境条件，保证环境可控

性和适用性。(2)降低人员和环境对实验系统的影响,避免非药物因素引起实验系统数据采集的不可靠性。(3)机构可以结合“整理、整顿、清扫、清洁、安全、素养”的6S管理思想^[15-16],以现场管理为出发点,结合SOP,通过自查和互查的方式,对各个区域的实验材料、工具、仪器等进行规范摆放,为机构运行和试验实施创造良好的环境。(4)建立明确合理的沟通制度或规程,确保不同实验阶段有序衔接,不同科室人员高效合作。

(5)SD作为专题试验直接负责人,保证试验有序进行,避免现场人员混乱、物料混淆和差错、程序颠倒和遗漏。

3 讨论

近年来,虽然一些GLP机构的实施水平已经通过美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)、经济合作与发展组织(Organization for Economic Co-operation and Development, OECD)的GLP认证,我国GLP的发展有了很大提高,并逐渐被一些国家或组织认可,但人才队伍缺乏、执行和监督力度不强、动物质量的管理要求不够高、某些研究项目的实施水平不高等方面的不足,导致我国药物非临床安全性评价研究发展缓慢,是制约我国新药申报和注册的重要因素。国内GLP人员应充分意识到目前的严峻形势,国内60余家GLP机构必须不断交流、共同成长,提高国内GLP研究的整体水平,尽快缩小与国际GLP管理理念的差距。

作为现场管理和生产/试验管理过程中最重要的一个分析和思考质量问题的工具,“5M1E”在医院、制药、电子、工程等多个行业被广泛应用。本文从“5M1E”模型的应用角度,介绍了国内GLP机构运行和实施中如何识别“人、机、料、法、测、环”这六个方面各自的影响因素及其控制措施,如何培养人才队伍、降本增效,以及如何通过这六大要素提高GLP质量管理水平。人是处于核心地位的。起于人止于人,只有人才能把其他的管理开展起来,六大要素的管理说到底就是人的管理。通过5M1E、5W1H(What、Why、When、Who、Where、How)、PDCA(Plan、Do、Check、Action)等问题分析工具在质量管理方面的应用,提高人的GLP意识和水平,其他要素的管理也会提高,相信我国GLP的水平就能跟上国际

GLP发展的脚步。

参考文献:

- [1] 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.
- [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[S]. 2017.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 药品生产质量管理规范[S]. 2011.
- [4] 武兴科, 魏金锋, 王凤华, 等. GLP机构中的偏离管理[C]//中国毒理学会, 中国药学会, 中国药理学会, 等. 药物毒理学年会论文集, 2015: 157.
- [5] 李旻, 马璟, 张呈菊, 等. 纠正和预防措施在GLP法规实施中的应用[J]. 中国药事, 2015, 29(6): 577-580.
- [6] 王建京, 郭巧珍, 马华智, 等. 质量风险管理在新药GLP安全性评价研究中的应用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27(3): 593-594.
- [7] 李洋海, 李进启, 范秋英, 等. 药品生产企业质量管理理念发展探讨[J]. 中国药物警戒, 2011, 8(2): 93-96.
- [8] 赖俊青, 吴左达, 张秀兰, 等. 新药安全性评价专题负责人的责任和作用[J]. 中国药科大学学报, 2002, 33(增刊): 255.
- [9] The United States Pharmacopoeia 40-NF 35[S]. 2017.
- [10] 张伟. 中国药物GLP理论与实践[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2013: 57-66.
- [11] 刘晓萌, 谢寅, 孟建华, 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.
- [12] 夏栋栋. GLP体系下对实验动物供应商审核的要求[J]. 中国药事, 2018, 32(9): 1271-1273.
- [13] 邢煜舒, 常福厚, 肖云峰, 等. 供试品及试剂管理部工作安全性[C]//中国毒理学会. (第七届)全国药物毒理学年会论文集. 太原, 2017: 30.
- [14] 阳海鹰, 丁日高. GLP实验室供试品管理的常见问题与对策[J]. 中国药事, 2014, 28(2): 156-157.
- [15] 崔鹏, 谢丹. 5S管理在制药企业管理中的应用[J]. 中国科技投资, 2016, (10): 288.
- [16] 许蕊, 郭冬梅. 6S现场管理方法在计量检测实验室中的应用[J]. 科技创新与应用, 2018, (24): 166-167, 169.

(收稿日期 2019年7月1日 编辑 王雅雯)