

辨析GLP体系中的变更与偏离

王勇, 王丽, 张文婕, 徐书颖, 高嘉政, 杨昌雄, 李凤婷, 李华* (益诺思生物技术海门有限公司, 南通 226133)

摘要 目的: 辨析不同GLP体系中变更与偏离的定义、区别与联系, 使研究人员对不同GLP体系中变更与偏离的理解更加深刻, 运用更为准确。方法: 依据国家药品监督管理局(NMPA)、经济合作与发展组织(OECD)、美国食品药品监督管理局(FDA)颁布的GLP规范, 从变更与偏离的定义入手, 分析两者之间的关系和异同。结果与结论: 变更和偏离是GLP体系中常用的两个定义, 二者之间有较为明显的区别, 但有时也会出现联动, 较常见的是由偏离引发的变更。

关键词: 良好实验室规范; 变更; 偏离; 国家药品监督管理局; 经济合作与发展组织; 美国食品药品监督管理局; 比较

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)11-1304-04

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.11.008

Discrimination on the Amendment and Deviation in GLP Systems

Wang Yong, Wang Li, Zhang Wenjie, Xu Shuying, Gao Jiazheng, Yang Changxiong, Li Fengting, Li Hua* (InnoStar Bio-Tech Haimen Site, Nantong 226133, China)

Abstract Objective: To discriminate the definitions, differences and associations of amendment and deviation in different GLP quality systems, to help the GLP relevant personnel have a deeper understanding of the amendment and deviation and use them properly. **Methods:** According to the definitions of amendment and deviation in the GLP principles issued by NMPA, OECD and FDA, the relationship and differences between amendment and deviation were analyzed. **Results and Conclusion:** Amendment and deviation are two common terms in the GLP system, and there are obvious differences between them. Sometimes there are linkages and the amendment which is commonly caused by deviation.

Keywords: GLP; amendment; deviation; NMPA; OECD; FDA; comparison

1 引言

国内GLP经过多年的发展, 尤其是在药物非临床研究领域, 已经有了长足的进步。相较于早期的GLP条件, 具体的进步体现在人员GLP意识和技能的提升、仪器设备验证管理水平的提高、受试物/供试品等实验材料日益严格的合规管控、SOP体系的不断修订完善, 以及实验室设施和环境的不断优化。

GLP是一个不断发展和进步的体系, 里面涉及非常多的细节。每个细节就像是一张蜘蛛网上的一个个节点。一个节点出现破损、断裂, 则可能导致整张网的强度和完整性受到破坏。同理, 每个细节上出现的问题最终都可能对整个试验质量的影响。

如何处理好这些细节, 笔者认为首先就是要明确GLP中的每个定义。定义不清, 则有可能导致

致指鹿为马的错误,进而导致在问题的处理上文不对题,甚至错上加错。

本文对GLP体系中最为常见的变更和偏离的定义进行了解析,并对国家药品监督管理局(NMPA)、经济合作与发展组织(OECD)、美国食品药品监督管理局(FDA)GLP规范中相应定义的不同之处进行了比较,以期使读者对变更和偏离的使用和关系有所了解。

2 研究内容

2.1 变更(Amendment)

2.1.1 定义

NMPA规定: 试验方案变更, 指在试验方案批准之后, 针对试验方案的内容所做的修改^[1]。

OECD规定: Study plan amendment means an intended change to the study plan after the study initiation date^[2] (译文: 试验方案变更是指在试验开始日期之后, 对试验方案所做的有目的的修改)。

FDA规定: 无。

NMPA和OECD颁布的GLP规范中, 对变更的定义基本相同, 都是针对试验方案来描述的。在FDA颁布的GLP规范中对变更没有明确的定义, 但在描述试验方案变更时以“Change”^[3]来表达同样的含义, 而在描述总结报告变更时, 则使用了和OECD一样的“Amendment”一词。

除了试验方案会产生变更外, 对于总结报告也会使用变更, 即总结报告变更。在NMPA、OECD、FDA的GLP规范中都有相关的描述, 但是NMPA GLP规范中使用了“修订”一词而非“变更”, 二者实际含义相同, 如: “第三十四条 总结报告被批准后, 需要修改或者补充时, 应当以修订文件的形式予以修改或者补充……”^[4]。

通过对上述不同GLP规范中变更定义的分析 and 比较, 可以给其一个通用的解释, 即对已批准的试验方案、试验报告所做出的内容修改或补充。

2.1.2 变更的应用

通常情况下, 变更是有预见性的、主动的调整, 一般发生在预计将要发生的情况之前。比如, 随着试验的推进, 对受试物/供试品的特性认识越来越深入, 发现如果按照原来设定的参数或内容继续开展试验, 可能会影响最后试验结果的科学性评价; 或者将要出现影响后续试验开展的情况[如专题负责人(SD)提出离职、原定时间节

点无法按时完成, 等等], 于是提前做出调整, 以获得更有价值的的数据, 或者使得试验能够更顺利地开展下去。

然而, 并不是所有的问题都能被预见, 所以, 也不是所有的变更都是主动的。比如重要人员如SD或某些试验人员遭遇突发事件, 或者某些不可抗力出现(如新型冠状病毒肺炎疫情), 导致试验需要变更人员、需要调整试验安排等情况, 也会引发变更。这样的变更就是被动的。

另外, 如果对于后续试验中将要发生的情况不甚了解, 没有或者无法做出提前预估, 等到试验已经做到这一步才发现不可行, 这时再去做试验方案变更, 其变更也是被动的, 而且会产生一些无用工, 造成人力、物力、财力等资源的浪费, 也可能会延误试验时间。

再者, 如果因为不认真仔细而出现的打印错误、仪器型号错误等情况, 导致的为更正错误而出具的试验方案变更, 可以称为无效变更或无意义变更。这类变更是可以避免的被动变更, 而且无效变更对试验质量的提升意义不大。

对于试验报告的变更一般是被动的, 是发现了试验报告中影响较大、较多的问题时所被动做出的调整, 以使得变更后的试验报告更完整、更准确。需要注意的是, 在NMPA和OECD的GLP规范中都有明确要求, 即为了满足注册申报要求修改总结报告格式的情况不属于总结报告的变更^[1-2], 而FDA的GLP规范对此没有说明。

由上述可知, 变更可以是主动的, 也可以是被动的。主动变更一般可以体现出SD在对试验进行主动管理, 而被动变更则可能体现出SD对试验缺乏掌控, 或者试验机构运行仍相对不够成熟。SD在试验方案准备过程中应尽量将方案设计完善, 尽量考虑周全, 以减少各类变更的数量。因为变更意味着会有更多的文件产生(如试验方案变更、记录等), 对于试验人员来说一般也会增加更多阅读文件和操作执行的工作量, 造成试验更加复杂化, 所以应尽量减少变更尤其是被动变更的发生。

2.2 偏离(Deviation)

2.2.1 定义

NMPA规定: 指非故意的或者由不可预见的因素导致的不符合试验方案或者标准操作规程要求的

情况^[1]。

OECD规定: Study plan deviation means an unintended departure from the study plan after the study initiation date^[2] (译文: 试验方案偏离是指在试验开始日期之后, 对于试验方案所发生的计划外背离)。

FDA规定: 无。

上述定义中, NMPA相较于OECD更全面, 包含了试验方案和标准操作规程(SOP)两方面内容, 而OECD定义中仅包含试验方案, 但其GLP规范正文中也有较多与SOP偏离相关的内容, 如:

“7.3. Deviations from Standard Operating Procedures related to the study should be documented……”^[2]

(译文: 应记录与试验相关的SOP偏离……)。在FDA GLP中没有提供偏离的定义, 但在正文中有多处相关描述, 如Sec. 58.35 Quality Assurance Unit 章节(5)中: “Determine that no deviations from approved protocols or standard operating procedures were made without proper authorization and documentation”^[3] (译文: 确定对于已批准的试验方案或SOP, 没有发生未经授权的偏离和记录)。

通过对上述不同GLP规范中偏离定义的分析 and 比较, 可以看出NMPA规定的更加全面, 但还是缺少了一部分内容, 即对主动偏离的情况没有包含在内, 对这部分的分析详见下文“2.2.2”及“2.2.3”节。

另外, 因为SOP是对GLP规范内容的具体化, 即在GLP规范的框架下对其具体条款内容的详细规定和要求, 如果出现SOP和试验方案中都没有规定, 但违反了GLP规范中相应要求时, 可以认为是出现了GLP偏离。对于该类偏离, 在“2.2.4”节中进行了举例说明。

综合来讲, 可以将偏离定义为发生的对SOP、试验方案、GLP规范所规定内容的背离。

2.2.2 偏离的分类

本文根据GLP体系中常见偏离情况, 总结出以下两种分类方式。

(1) 根据文件类别而进行的偏离分类可以分为SOP偏离、试验方案偏离、GLP偏离, 分别为与SOP、试验方案、GLP规范规定内容不一致的情况。这也是最常规的依据不同文件类型来进行的分类方式。

(2) 根据试验人员能动性导致偏离发生而进行的偏离分类可以分为被动偏离、主动偏离。

被动偏离: 非故意或者由不可预见的因素导致的违背SOP或试验方案规定的情况。即与NMPA对偏离的定义一致。

主动偏离: 为避免可预见的错误而主动违背SOP或试验方案规定的情况。

2.2.3 偏离发生的原因及预防

在机构运行和研究实施过程中, 偏离的发生是不可避免的^[4]。一般来说, 偏离的发生是因为没有认真遵循SOP、试验方案的规定, 即所做与所要求的^[4]不一致。如果要尽量避免偏离的发生, 就要做到:

(1) 认真仔细: 所有试验相关人员要端正态度, 提高GLP意识, 认真熟悉试验方案, 切忌主观臆想、猜测, 不清楚如何操作时应及时查看试验方案和SOP, 有疑问及时与SD沟通;

(2) 做好人员培训: 试验人员出错可能是由于SOP或试验方案培训不到位, 对流程不熟悉, 不知道应该怎么做。SD就需要确保参与到试验中的人是经过足够SOP培训的, 并且可以通过试验预备会的形式, 来使试验人员对方案中的重点、风险点等内容有足够的理解;

(3) 提高SOP和试验方案描述的易读性: 应尽量提高各文件的易读性, 且理解不应产生歧义, 使试验人员看了能懂, 懂了会做, 做了不错;

(4) 提高记录表格的适用性: 很多与记录管理有关的偏离, 根源上与记录表格的设计不良或多或少都有关系^[5]。好的表格设计应该是符合试验人员使用习惯的, 即要用得顺手, 且尽量跟操作流程一致, 还应减少不必要的手写工作量, 如将一些常见手写内容转换为可勾选项; 等等。

以上偏离原因是基于SOP或试验方案完全正确的前提下。在GLP实践中, 还会有另一种比较特殊的偏离, 即上述“2.2.2”节中(2)的主动偏离。

主动偏离发生的原因一般为试验人员对于试验操作、参数等条件非常熟悉, 在试验过程中发现了SOP或试验方案中的错误, 为避免试验结果受到不必要的影响, 在紧急情况下, 未经SOP作者或SD按照正常流程先修订SOP或变更试验方案, 就采取了正确操作而导致偏离发生的情况。

这种情况的预防就需要SOP作者、SD、QA共

同来把关。SOP作者和SD在准备SOP或试验方案的时候,要认真仔细、考虑周全,QA人员应严格把关审核,多方协作共同提高SOP和试验方案质量,减少此类偏离的发生。

2.2.4 偏离的处理

偏离产生之后就需要采取纠正预防措施。一般是通过出具SOP偏离报告、试验方案偏离报告来进行偏离的确认、影响评估、纠正和预防。

偏离报告一般应由最早发现偏离的人员来及时提出。SOP偏离报告一般会汇报给部门负责人,如果与试验无关,如仪器维护记录漏记等,经过部门负责人评估影响并采取纠正预防措施后即可关闭。如果与试验相关,则除了报告给部门负责人外,还应报告给SD,由SD评估该偏离对试验的影响,并采取相应的纠正和预防措施^[6]。试验方案偏离报告的汇报路径与SOP偏离相同,但是必须汇报给SD,因为是与试验相关的,而且相关偏离还应在总结报告中描述。与试验相关的SOP偏离,没有GLP规范要求必须在总结报告中汇报,但是经SD评估如果该偏离对试验质量有影响时,一般也建议在总结报告中描述。

对于GLP偏离,如“2.2.1”节所述,当出现这类偏离时,也说明SOP体系可能存在一定的漏洞,应在评估GLP偏离的影响之外,及时增加或修订SOP,将相应内容体现在SOP中,以完善SOP体系。例如,NMPA GLP规范第三章第七条(十五)中要求机构负责人应“与委托方签订书面合同,明确各方职责”,而某试验机构内相关SOP中并未对机构负责人职责进行描述和规定。当合同并没有经过机构负责人签署就生效时就发生了GLP偏离,而非SOP偏离,因为此时SOP中尚无相关规定,只能依据GLP规范来认定为GLP偏离。之后应评估该GLP偏离的影响,并及时修订相应SOP,加入该项GLP规范要求,并培训相关人员,以弥补体系漏洞。

2.3 变更与偏离的关系

一般情况下,变更不会引发或造成偏离,除

非变更流程或者所变更的内容导致了SOP或GLP规范的偏离,但是这一情况通常在QA审核变更文件的时候就得到了解决。相较于上述情况,偏离导致变更的情况会更多一些。

偏离发生后,SD在评估偏离影响的同时,可能出现以下情况:(1)无需出具试验方案变更,仅评估影响即可;(2)需出具试验方案变更,发生错误的试验阶段需要重做,或试验终止等;(3)当SOP或方案中有错误而导致了前述的主动偏离时,需要出具方案变更更正为正确信息,或发起SOP修订;等等。

3 结语

GLP是一个严谨的体系,对于GLP中的定义要有深刻的理解才能在实际工作中准确应用,避免因定义不清而导致错误的发生。变更和偏离作为GLP中非常重要和常用的概念,更应该引起GLP从业人员的重视,在工作中做到准确应用,以保证质量体系的规范性。

参考文献:

- [1] 国家药品监督管理局. 药物非临床研究质量管理规范[S]. 2017.
- [2] OECD. OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring: No. 1: OECD Principles of Good Laboratory Practice (As Revised in 1997) [S]. 1998.
- [3] FDA. 21 CFR Part 58: Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies[S]. 2019.
- [4] 武兴科, 魏金锋, 王风华, 等. GLP机构中的偏离管理[C]//2015年(第五届)药物毒理学年会论文集, 2015: 157.
- [5] 刘禹. GMP环境下的记录管理方法[J]. 化工与医药工程, 2012, 33(3): 22-27.
- [6] 吴纯启. 实验方案的制订, 修改与偏离[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, (3): 39.

(收稿日期 2020年7月15日 编辑 王雅雯)