

我国药品领域能力验证活动的现状研究及建议

刘雅丹, 王菲菲[#], 赵萌, 项新华^{*}, 于欣^{*} (中国食品药品检定研究院, 北京 102629)

摘要 目的: 为药品领域能力验证活动现状中存在的问题提出建议。方法: 梳理2015年以来国内7家能力验证提供者能力验证活动的组织情况。结果与结论: 我国现阶段经认可的能力验证提供者提供的能力验证计划数目逐年增加, 基本可以解决能力验证活动可获得性的问题。但是能力验证的参加者和组织方在参与或组织能力验证活动过程中仍反映出一些问题。例如: 参加者在参加能力验证活动时主动参与意识较弱、倾向于参加难度较低的能力验证计划及对不满意结果的认识不足等; 能力验证提供者在组织过程中提供的项目存在聚堆、连续性不足以及评价标准不一的情况等。本文针对能力验证的现状中出现的问题给出合理化建议。

关键词: 能力验证; 药品领域; 现状; 问题

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2021)08-0899-09

doi:10.16153/j.1002-7777.2021.08.008

Study on Proficiency Testing Development in Chinese Pharmaceutical Sector

Liu Yadan, Wang Feifei[#], Zhao Meng, Xiang Xinhua^{*}, Yu Xin^{*} (National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China)

Abstract Objective: To analyze the progress and discover problems on Proficiency Testing (PT) in Chinese drug testing sector. **Method:** The implementation of PT activities by 7 proficiency testing providers since 2015 was sorted and summarized. **Results and Conclusion:** The number of proficiency testing plans provided by accredited proficiency testing providers in China is increasing year by year. These PTs guarantee the availability of PT activities. However, some problems were found during the participation or organization of PT activities. For example, participants are still lack of initiative, tend to take part in simple schemes, and are short of adequate knowledge of PT activities. Proficiency Testing Providers may provide similar schemes at the same time, organize the schemes without continuity or evaluate the results with different criteria etc. This paper gives reasonable suggestions for the problems found in the current situation of proficiency testing.

Keywords: proficiency testing; drug testing; progress; issue

基金项目: 中国食品药品检定研究院中青年发展基金(编号 2019G)

作者简介: 刘雅丹, 硕士, 主管药师; 研究方向: 实验室质量管理, 能力验证及标准物质质量体系研究; Tel: (010) 53851487; E-mail: liuyadan@nifdc.org.cn

共同第一作者: 王菲菲, 博士, 副研究员; 研究方向: 中药化学、中药分子生物学实验室质量控制; Tel: (010) 53851366; E-mail: sophice999@sina.com)

通信作者: 于欣, 副主任技师; 研究方向: 实验室质量管理; Tel: (010) 53851346; E-mail: yuxin@nifdc.org.cn
项新华, 主任技师; 研究方向: 实验室质量管理; Tel: (010) 53851353; E-mail: xiangxh@nifdc.org.cn

能力验证 (Proficiency Testing, PT) 作为国际通行的外部质量控制与保证手段, 能够客观反映检验机构的能力^[1]。能力验证活动有助于参加者识别实验室管理和技术能力可能存在的问题和风险。长期参与能力验证活动, 可以系统性地提升实验室的质量保证能力和技术水平。能力验证的结果, 可作为认证认可及监管机构评价实验室能力的重要手段及指标。该项工作已得到了全社会广泛的重视和认可。认证认可机构及监管机构常通过这一活动监控实验室检验结果的可靠性。

1996年, 由16个欧洲国家的能力验证机构联合建立了数据库, 称为欧洲能力验证信息系统 (European Proficiency Testing Information System, EPTIS)^[2]。2000年以后, 该数据库上线, 目前涵盖了全球范围内350余家能力验证提供者 (Proficiency Testing Provider, PTP) 的能力验证活动信息, 且免费开放, 所有经过国际实验室认可合作组织 (International Laboratory Accreditation Cooperation, ILAC)、亚太实验室认可合作组织 (Asia Pacific Laboratory Accreditation Cooperation, APLAC)、澳大利亚国家检测机构协会 (National Association of Testing Authorities, NATA) 以及中国国家合格评定认可委员会 (China National Accreditation Service for Conformity Assessment, CNAS) 等机构认可过的能力验证提供者, 均可将其组织的能力验证计划信息通过EPTIS公开。

截至2021年3月, 该数据库公布的本年度能力验证计划共计517个, 涵盖农产品、动物产品、食品、药品、医疗器械、土壤、材料、电磁兼容等十余个检测领域。其中药品领域能力验证计划仅有11个。相比诸如食品、材料、器械等领域, 药品领域的能力验证数目明显偏少。由此可见, 虽然能力验证这一技术活动在国际上发展速度迅猛, 能力验证提供者的数量不断激增, 但是在检验检测的不同领域发展并不均衡。

药品由于其本身的特殊属性及药品检验检测工作的多样性、复杂性等特点, 使得药品领域能力验证活动的组织实施难点重重。我国药品领域的能力验证自2015年起, 有了较快的发展, 但仍存在亟

待解决的问题。本文通过梳理并总结国内药品领域能力验证的现状, 提出合理化建议, 以期促进药品领域能力验证活动的发展。

1 国内药品领域能力验证的组织情况

目前, 国内药品领域的能力验证活动的组织方主要有药品主管部门国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA)、认证认可机构国家认可监督管理委员会 (Certification and Accreditation Administration of the PRC, CNCA) 以及中国合格评定国家认可委员会 (认可委) 认可的能力验证提供者。其中, 国家药品监督管理局及国家认可监督管理委员会通常会根据监督监管需要或年度监督监管重点组织策划能力验证活动, 而具体的实施工作通常依托PTP或其他相关的技术支持机构进行。

在我国, 中国合格评定国家认可委员会 (认可委) 是唯一的认可机构。截至2020年3月, 共认可了103家PTP。其中, 获得药品领域认可的能力验证提供者共7家, 包括中国食品药品检定研究院、上海市食品药品检验研究院、广东省药品检验所、中国检验检疫科学研究院测试评价中心、北京中实国金国际实验室能力验证研究有限公司、华测检测认证集团股份有限公司、大连中食国实检测技术有限公司, 其中前3家为国家药品监督管理局下属的检验检测机构。其他PTP在药品领域的认可均发生在2015年后。

各机构的获认可情况详情见表1, 该表中所有数据均来自认可委官方网站 (<https://www.cnas.org.cn/jgjs/index.shtml>)。截至目前, 我国经认可的PTP共组织实施了115个计划。详情见表2。由表中数据可以看出: 2015–2020年, 每年可供实验室选择的项目呈逐年上升态势 (2015年8项, 2016年9项, 2017年10项, 2018年24项, 2019年21项, 2020年43项)。组织项目覆盖化学药品、中药、生物制品、药物辅料、药包材等多个领域的理化及微生物检测方法。由此可见, 随着PT项目的增加, 参加者的选择余地也逐渐增大, 现阶段已基本可以解决能力验证可获得性的问题。

表1 国内已获认可的PTP情况

机构名称	获认可时间	获认可编号	获认可领域	获认可参数
中国食品药品检定研究院	2015	PT-0041	药用玻璃	2
			药品包装材料(塑料)	1
			药用辅料	2
			化学药品(原料药及制剂)	6
			六味安消胶囊	2
			人参粉末	1
			大鼠血浆	1
			生物制品	1
上海食品药品检验研究院	2017	PT-0058	化学药品(原料药及制剂)	8
			中药(液体制剂)	3
			中药材及中药饮片	1
广东省药品检验所	2018	PT-0070	中药饮片	1
			药材及饮片	9
中国检验检疫科学研究院测试评价中心	2016	PT-0026	药品(微生物)	8
北京中实国际实验室能力验证研究有限公司	2003	PT-0002	中药材(重金属)	5
华测检测认证集团股份有限公司	2013	PT-0028	中药材(水分、灰分、重金属)	5
大连中食药实检测技术有限公司	2017	PT-0035	药品及制剂	5
			中药材 (水分、灰分、重金属、农残)	12

2 药品领域能力验证活动中存在的问题

随着能力验证活动的组织实施力度加大及PTP提供能力的提升,各个相关方在完成PT活动时的角色也各不相同。通常,在能力验证活动中,存在着组织者即PTP和参加者2种角色。PTP依据CNAS-CL03^[1]及CNAS-RL06^[3]等相关要求,按照能力验证提供者的质量管理体系运行,并遵照准则要求完成能力验证的组织实施活动。而参加者,即检测/校准实验室,运行检验检测质量管理体系,并依据CNAS-CL01^[4]及CNAS-RL02^[5-9]等相关要求,参与

能力验证活动。两方由于角色不同,所以在完成能力验证活动时,也反映出了不同的问题。

2.1 参加者在参与能力验证活动中的问题

通过对参加中国食品药品检定研究院等3家药检系统的PTP组织的能力验证活动的参加者进行分析,实验室在参与能力验证活动中较易发生的问题如下:

2.1.1 主动参与意识较弱

能力验证规则(CNAS-RL02:2018)^[5]中,对于有意向申请及已获得CNAS认可的实验室,均

有参加能力验证的最低要求。规则中对从事药品检测活动的实验室,仅规定了原料药及中西药制剂的理化分析应保证1次/年的频次。而在检测实验室能力的认可活动中,要求参加者能力验证的数量与其检验检测活动相适宜。大多数情况中,规定的频次要求并不能满足实际的工作需要。然而,部分参加者由于不能充分识别自身需求,仅单纯遵守频次要求,1年参与1次理化分析的能力验证活动,则会出现不能覆盖其检验活动所需的情况,使能力验证的相关要求停留于纸面,无法真正发挥外部质控的作用。

2.1.2 倾向于参加难度较低的能力验证计划

各PTP组织能力验证活动的难度并不相同,对于参加者而言,参加难度低的项目,获得满意结果的可能性就大。所以,在同时出现A机构组织的×××的紫外含量测定以及B机构组织的×××的效价测定2个PT计划时,前者的报名次数会远远高于后者。而就满意率而言,难度低的项目,满意率也一般较高。此外,涉及微生物检测的PT计划,部分具备能力的参加者倾向于参与定性项目,只是由于定性项目的难度略低于定量项目的难度。然而,实际工作中,各类检测项目均是日常工作中的常规项目,其风险也都是长期存在的,仅选择难度低的计划参加,并不能全面反映实验室的真实检测水平^[10-14]。

2.1.3 对不满意结果的认识不足

CNAS-RL02:2018^[5]中要求实验室在获得不满意或可疑(有问题)结果时,应立即启动内部纠正预防措施,寻找根本原因,完成整改。旨在要求实验室通过外部质控的手段,识别出内部可能存在的系统或随机性风险。然而在实际工作中,部分实验室对于不满意结果的处理要求认识不足,仅是通过参加另一次能力验证或测量审核计划,以期获得满意结果完成整改,而并未对实验室内部存在的风险进行识别。

此外,在能力验证活动中,也发现参加者在取得能力验证样品后,长期选择由经验丰富的检验员进行操作,或通过社交媒介建立沟通报送数据范

围的行为^[10-14]。如果长期不纠正此类行为,将会减少通过能力验证获得检测水平提升的意义。

2.2 能力验证提供者(PTP)在组织能力验证活动中的问题

虽然已有PTP能够基本保证能力验证活动的可获得性。但是7家PTP在实施能力验证活动的过程中存在提供相似项目较多,对于组织难度较大的项目连续性较弱以及对能力验证结果评价尺度不一等问题。

2.2.1 PTP提供的项目存在聚堆现象

2015-2020药品领域PTP组织的114个能力验证计划中(详见表2),理化领域的项目最多,达到102个。其中,含量测定的计划有23个,测定方法涉及高效液相色谱法、紫外色谱法测定的较多,而针对其他技术如红外测定、电泳法、荧光光谱法等方法组织实施的能力验证计划较少。在中药领域,由于获认可的PTP多,所以计划聚堆的现象也较明显。31个中药计划中,中药材中重金属、农残测定等项目,在2019年以后,每年都有2-3家PTP组织这一领域的项目。但对于中成药及中药口服剂的相关项目组织得较少。

2.2.2 PT项目提供的连续性不足

部分项目的市场需求在逐年增加,但组织实施并不具有连续性。2016年,中检院组织了“药品中核磁共振检测定性能力验证计划”,参加者为13家。该项目在2017-2020年组织了21次测量审核,并收到了超过20次有关该项目是否继续组织的咨询邮件。经分析,由于基于核磁共振分析方法已日益成熟,这些大型仪器或仪器联用的方式与传统仪器分析方法相比具有样品前处理简单、无需对样品进行预分离等优势,近两年广泛应用于成品药物制剂、小分子化合物以及中药的鉴别中^[15-18]。因此,对于此类大型仪器的比对的需求量也呈上升态势。同时,对于药代动力学中,药物在血液中的含量检测,例如:布洛芬在大鼠血浆中的含量测定等项目,由于1-2年暂停组织,多次收到咨询。因此,对于已开发项目实施的连续性仍有待保持。

续表 2

组织机构	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	2020年
上海食品药品检验研究院				1. 药品的熔点测定能力 验证计划	1. 金黄色葡萄球菌 2. 化学药品的 pH 值、 渗透压摩尔浓度和含量 测定(容量分析法)能 力验证计划	1. 药品的水分和含量测定 (HPLC法)能力验证计划
广东省药品检验所		/	/	/	1. 中药饮片的真伪检定 能力验证计划	1. 中药饮片的真伪检定能力 验证计划
中国检验检疫科学 研究院测试评价中 心		/	/	/	1. 药品的无菌检查能力 验证	1. 药品的无菌检查能力验证
北京中实国际 实验室能力验证研 究有限公司		/	/	/	/	1. 中药材中汞和砷含量的测 定 2. 中药材中铅、镉、铜含量 的测定
华测检测认证集团 股份有限公司		/	/	/	1. 中药材中水分和总灰 分的测定	1. 中药材中水分和总灰分的 测定 2. 口服液中地西洋的测定 3. 中药材中重金属的测定 4. 叶酸含量的测定 5. 中药材中有机氯农药的测 定 6. 中药材中二氧化硫残留量 的测定 7. 中药材中红景天苷含量的 测定 8. 中药材中葛根素的测定

续表 2

组织机构	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	2020年
大连中食国实检测技术有限公司	/	/	/	1. 中药材中水分、总灰分测定能力验证计划 2. 药品中 pH 值、氯化钠含量测定能力验证计划 3. 阿司匹林片含量测定能力验证计划 4. 中药制剂中甲醇、乙醇含量测定能力验证计划 5. 中药材中重金属及有害元素测定能力验证计划 6. 中药材中二氧化硫含量测定能力验证计划 7. 中药材中有机氯农药残留量测定能力验证计划 8. 中药材中黄曲霉毒素测定能力验证计划	1. 中药材中水分、总灰分的测定能力验证计划 2. 中药材中铅、镉和铜的测定能力验证计划 3. 中药材中总砷和总汞的测定能力验证计划 4. 中药材中二氧化硫含量测定能力验证计划 5. 中药材中六六六和滴滴涕农药残留量的测定能力验证计划 6. 中药材中五氯硝基苯和七氯农药残留量的测定能力验证计划 7. 中药材中的黄曲霉毒素 B1、B2、G1、G2 的测定能力验证计划 8. 药品中水分的测定能力验证计划 9. 药品中 pH 值、氯化钠的测定能力验证计划 10. 阿司匹林片含量的测定能力验证计划 11. 对乙酰氨基酚片含量的测定能力验证计划 12. 中药制剂中甲醇、乙醇测定能力验证计划 13. 中药口服液液中相对密度和 pH 值的测定能力验证计划 14. 化学药品熔点的测定能力验证计划 15. 化学药品中吸收系数的测定能力验证计划	

2.2.3 PT结果评价尺度不一

各PTP在运作PT计划时,会使用不同的技术指标进行结果评价。对于定量计划,按照能力验证常见的定值方式,部分PTP会采用参加者的公议值作为能力验证的指定值,通过稳健统计方式得出的标准差作为能力验证标准差,进而完成对参加者的能力验证结果评价。这一方式通常会受到参加者数量、参加者水平以及参加者结果的真实性等多方面的影响,因此是所有定值方式中不确定度最大的一个。而有的PTP出于对结果准确性的考虑,会选择采用有证标准物质(CRM)及其不确定度作为能力验证标准差来进行本轮次的能力评价^[1]。这一方式的不确定度小于参加者的公议值。但同时,其评判的严格度就远远大于上述方式。所以,对于同样难度的计划,不同的评价方式会造成满意率的差别。

因此,虽然已有PTP能够保证能力验证活动的可获得性。但是,随着药品研发及检验检测的不断发展、技术标准及方法的不断进步、仪器设备的迭代更新等变化,各类型的药品研发及检测实验室对于能力验证活动的需求也不断增加,并且范围也在逐渐扩大,已有的PT提供范围及组织实施水平,存在不能完全满足从事药品检验检测活动的客户需求的风险。

2.3 现阶段能力验证认可中的问题

根据CNAS给出的PTP认可领域(表1),目前认可参数的批复方式按照样品名称及项目/参数的组合方式给出。其中样品名称中包含子领域名称及产品名称2种方式。认可的子领域有药用玻璃、药品包装材料(塑料)、药用辅料、化学药品(原料药及制剂)、生物制品、中药(液体制剂)、中药材及中药饮片。每个子领域项下有其相关的参数。认可的产品名称及参数的组合分别为六味安消胶囊中总大黄素和总大黄酚含量及游离大黄素和游离大黄酚含量,人参粉末中有机氯的测定、大鼠血浆中布洛芬测定3类。通过表2信息可发现,获认可的PTP中,具备中药材领域资质的机构最多,但其获认可的能力范围表述却存在不同。有的机构是以中药材中参数的给出方式,有的则是以产品中参数的方式给出。2种表述之间存在范围差异。

其次,能力验证提供者认可规则(CNAS-RL06:2018)^[4]要求PTP每24个月接受1次复评审,

评审范围涉及认可要求的全部内容。该要求对于PTP而言,若要保证资质范围不发生变化,则需要在该周期内,对已认可项目完成至少1次再实施。对于药品领域而言,若按照目前产品加参数的认可方式,难以完成药品品种及药品检测项目的兼顾,进而发挥能力验证的实际意义。因此,经产品加参数方式认可的PTP在申请能力范围扩大时通常有所保留。

此外,能力验证规则(CNAS-RL02:2018)^[5]缺乏对药品微生物的频次要求,对于有微生物检测能力的实验室,有必要制定频次要求,规范有能力的实验室通过参与外部能力验证保证其微生物的无菌和限度检查能力的检测能力。

3 对于现阶段能力验证现状的建议

首先,随着国家市场监督管理总局“放管服”政策的不断推进,实验室需要对自身能力有较为清晰的认识,并能积极识别潜在风险,持续提升质量体系的有效性及其适应性。在参与能力验证活动时,应实现“要我参加”到“我要参加”的思维转变^[8]。在参加能力验证活动时,充分考虑自身的人员、设备、方法等内部需求,增加能力验证项目选择的合理性及实用性。

其次,针对能力验证提供者现阶段反应出的问题。由于目前国内药品领域的PTP数量较少,项目聚堆集中的问题弊端体现得还不明显。若长期项目过于集中,存在不能满足客户需求,不能真实反映客户能力以及各PTP之间竞争压力过大等风险。建议各PTP均建立与参加者之间的沟通机制,及时收集反馈信息。并加强相互合作,共同提升药品领域能力验证活动的组织能力。特别是3家隶属于政府的PTP,应充分发挥行业领导作用,依托政府药品检验检测实验室网络,利用省级机构的力量,开发更多的典型性项目,使得能力验证计划能够对整体药品检验检测参数的覆盖面不断增大,以支持实际的工作需求。

第三,不同PTP组织能力验证活动的难易程度、能力验证评价方式、以及能力验证项目性质的不同均会对参加者得到的能力验证评价结果产生影响。因此,不同的PTP及不同的PT计划之间反应参加者的能力情况也并不相同,无法直接进行比较。政府监管部门及认证认可部门对能力验证结果进行采信时,并不能一概而论。近年来,国家认可工作

逐渐趋于科学化、规范化,并建立良好的沟通机制。获认可的PTP可将能力验证活动中发生的问题,诸如PTP认可范围表述不一、认可参数维护困难等问题进行总结,并通过实验室认可药品专业委员会或行业技术专家,积极向CNAS反馈。同时,对于检验检测实验室的认可规范CNAS-RL02:2018中,关于对实验室参与能力验证活动的频次及子领域覆盖情况的要求可根据对PTP认可参数的研究修改决定进行相应的调整。

4 结语

在2015年后,我国药品领域能力验证的组织能力有了大幅提升,但是对于能力验证提供者的认可范围、认可经历维护以及能力验证活动作为检验检测实验室认可活动中的相关要求还应给予更清晰的规范。随着能力验证技术的不断提升,各PTP间应加强合作,不断扩大PT计划的覆盖范围及实施连续性,不断缩小能力验证提供水平与检验检测实验室的需求水平之间的差距。此外,能力验证的结果评价受到很多方面的影响,政府监管部门及认证认可部门对能力验证结果进行采信时,应对各影响因素给予充分的考虑。

参考文献:

- [1] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-CL03, 能力验证规则[S]. 2010.
- [2] Nogueira JM, Nieto de Castro CA. EPTIS: The New European Data Base of Proficiency Testing Schemes for Analytical Laboratories[J]. Trends in Analytical Chemistry, 2001, 9: 457-46.
- [3] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-RL06, 能力验证规则[S]. 2018.
- [4] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-CL01: 2018[S]. 2018.
- [5] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-RL02, 能力验证规则[S]. 2018.
- [6] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-GL002, 能力验证结果的统计处理和评价指南[S]. 2014.
- [7] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-GL003, 能力验证样品均匀性和稳定性评价指南[S]. 2006.
- [8] 中国合格评定国家认可委员会秘书处. 能力验证的本质与作用[S]. 2015.
- [9] ISO 13528: 2015 Statistical Methods for Use in Proficiency Testing by Interlaboratory Comparisons[S]. Geneva: Switzerland, 2005.
- [10] 陈祝康, 陆继伟, 谷广志, 等. 药品的比旋度测定能力验证研究[J]. 中国药事, 2020, 34(12): 1396-1400.
- [11] 刘雅丹, 张河战, 于欣, 等. 2013~2018年全国药品检验机构能力验证的回顾性研究[J]. 中国药师, 2020, 23(7): 1401-1403.
- [12] 贝琦华, 李祎, 刘逸韬, 等. 电位滴定法测定尼美舒利含量能力验证结果分析[J]. 中国药事, 2019, 33(3): 290-294.
- [13] 丁文静, 沈漪木, 陈祝康, 等. 药品中氮含量测定的能力验证[J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(12): 1554-1558.
- [14] 杨燕, 范一灵, 李芳, 等. 药品中氮含量测定的能力验证[J]. 中国医药工业杂志, 2020, 51(9): 1184-1188.
- [15] 龚宁波, 赵萌, 王亚男, 等. 药品中核磁共振测定性能能力验证样品制备与评价结果分析[J]. 中国药事, 2018, 32(6): 724-731.
- [16] 冯敏, 张文智, 张雯霞, 等. 植物代谢组学技术在中药资源研究中的应用[J]. 药物评价研究, 2020, 43(4): 785-789.
- [17] 张琪, 王爱法, 朱红波, 等. 低分子量肝素核磁共振鉴别方法的研究[J]. 中国药品标准, 2015, 16(2): 123-127.
- [18] 张琪, 杨化新, 肖新月, 等. 核磁共振法定量测定盐酸氨溴索杂质[J]. 药物分析杂志, 2014, 34(11): 2030-2034.

(收稿日期 2021年4月21日 编辑 肖妍)