



# 药物质量控制实验室的 合规源于设计理念

来自 FDA 警告信的启示

基础导论

The Measure of Confidence



Agilent Technologies

# 目录

|   |    |
|---|----|
| 前言.....                                 | 3  |
| 质量控制实验室的质量与法规认证.....                    | 5  |
| 法规认证概述.....                             | 5  |
| 工作流程各步骤的法规认证.....                       | 6  |
| 工作流程所有步骤的法规认证.....                      | 7  |
| 制药实验室的质量保证与法规认证.....                    | 7  |
| 根据法规认证要求设计 QC 实验室：<br>对检查中所发现问题的回顾..... | 8  |
| 质量体系.....                               | 9  |
| 记录/规程.....                              | 10 |
| 厂商/供应商/服务供应商认证.....                     | 11 |
| 人员认证.....                               | 12 |
| 标准物质.....                               | 13 |
| 分析程序验证.....                             | 14 |
| 实验室设备认证.....                            | 18 |
| 实验室计算机系统验证.....                         | 22 |
| 取样和样品处理.....                            | 24 |
| 测试和测试结果的报告.....                         | 25 |
| 超标/超趋势情况的处理.....                        | 27 |
| 数据的完整性和安全性.....                         | 28 |
| 参考文献.....                               | 31 |

## 作者

**Ludwig Huber 博士**

**全球 FDA 法规认证、实验室法规认证首席顾问**

**[ludwig\\_huber@labcompliance.com](mailto:ludwig_huber@labcompliance.com)**

Ludwig Huber 博士是全球验证和法规认证在线资源 [www.labcompliance.com](http://www.labcompliance.com) 的编辑。他撰写了《分析实验室的验证和法规认证》、《计算机化分析与网络系统的验证》等专著。他已在世界各地举办了多次关于 GLP/GMP、21 CFR Part 11 和验证方面的讲座。其中包括为美国 FDA、中国 CFDA、韩国 MFDS、新加坡 HSA、ISPE、日本 PDA、PIC/S 和其他一些国家医疗卫生机构举办的各种研讨会、讨论会和讲座。如需了解更多信息，请访问 Huber 博士的网站 [www.ludwig-huber.com](http://www.ludwig-huber.com)。

### 免责声明：

安捷伦分享本文档仅以提供信息为目的。本文所含信息和资料并未详尽，如有变更，恕不另行通知。读者应咨询各自的法规认证团队确定本文所含信息的适用性。

美国食品药品监督管理局 (FDA) 及其他类似国际机构的使命即为遵循联邦食品、药品和化妆品法案或类似国际法律，保障消费者的健康和安全。这些机构为了完成其使命建立了以下两种基本策略：

- 通过对市场上在售产品的抽样分析等监管活动对产品质量进行监测
- 通过对产品开发、生产、检测、包装、贴标和保存条件实施工厂检查来进行评估

虽然多数法规机构的法规检查执行过程都大同小异，但美国 FDA 对所有这些过程的规定最为详尽。这也是本导论将重点放在美国 FDA 检查上的原因之一。另一个原因是相比受其他机构影响，受 FDA 检查影响的企业数量更多。

FDA 预计每两年进行一次例行工厂检查，也可以以任何理由（例如，在对市场上的药品进行常规监测时发现了劣质产品，或由于其他严重健康风险引起了 FDA 的关注时）发起“追因”检查。

在产品获得批准前，FDA 将执行批准前检查；而在产品获批后，FDA 可能还要实施批准后检查。另外，当企业对其产品的生产过程实行变更时，也应告知 FDA。FDA 可能会选择对新流程进行法规认证检查。

当前针对生产流程类型的传统检查已经转变为基于风险的系统检查。患者和消费者的安全是 FDA 关注的首要问题。作为传统检查的一部分，FDA 检查人员要检查生产区、库房和实验室等各部门和系统在特定产品各生产阶段中的合规性。自 2003 以来，FDA 推进了基于风险的系统检查方法，并已定义了以下六大体系：

1. 质量体系：确保完全符合 cGMP 法规和内部规程。除了变更控制、管理控制、纠偏与预防措施 (CAPA) 等，质量保证部门也是该体系中的一部分
2. 物料体系：包括控制终产品和中间产品、成分和封装材料的措施和活动。计算机库存系统的验证也属于该体系
3. 生产体系：包括控制药物和药物产品生产的措施和活动。工艺验证和生产规程的开发是这一体系的组成部分
4. 实验室控制体系：包括从取样到测试以及实验室记录的存档等与实验室规程和工艺相关的措施和活动
5. 包装和标签体系：包括控制药品包装和标签的各种措施和活动。包装和贴标签操作的验证也是这一体系的一部分
6. 设施与设备：包括提供适宜物理环境和资源的各种措施和活动。生产设备认证和清洁验证是这一体系的一部分

质量体系始终都需要接受检查。本导论的讨论范围涵盖了质量体系 and 实验室控制体系的检查。在检查过程中，FDA 要验证一个企业的规程和工艺是否符合药品非临床研究质量管理规范、药品临床试验质量管理规范和药品生产质量管理规范等 FDA GxP 法规。如果 FDA 经检查后发现存在与法规之间的偏差，他们将采用 483 表（也称“483”或现场观察报告）给出现场观察报告。FDA 根据偏差的严重性、重复观察到的实例数量以及企业对 483 作出的回应，可能会发出列有部分或全部 483 偏差的正式信函，称为 FDA 警告信。

虽然法规和指南通常多年保持不变，但其中的释义、检查手段和执法实践会频繁变化，应当定期监测。警告信、企业检查报告和 483（如可公开）是发现特定时间内检查人员关注点的理想资源，FDA 新闻稿则透露了有关 FDA 当前检查政策的信息。

在过去两年中，收到 FDA 483 检查报告和警告信的企业数量正在不断增加。FDA 在互联网上发布了大部分警告信、部分 483 以及企业报告。<sup>1,2</sup> 欧洲药品管理局 (EMA) 也有一个公开检查结果信息的网站，<sup>3</sup> 使消费者、竞争对手和业务合作伙伴可以了解某一企业的违规情况。

本导论由于篇幅所限，无法为读者提供所需法规和指南的详细信息。在本导论题为“质量控制实验室的质量与法规认证”的章节中，我们将对最重要的主题进行概述。如需了解详细信息，可参阅更多文献，包括关于 GLP 和 GMP 的 120 页基础导论。<sup>4</sup>

“根据法规认证要求设计 QC 实验室：对检查中所发现问题的回顾”章节将着重探讨 FDA 检查过程中频繁引用的合规性偏差。我们对与 GMP 相关的几百份警告信和检查报告进行了分析。读者可以利用这些信息自行了解 FDA 检查人员目前的思路与其他企业曾犯过的错误，以及避免错误的方法。根据引文中的信息，我们还给出了有助于将合规设计融入质量控制实验室的特定最佳实践方案。

## 用于补充阅读和更全面了解的资源

本导论不仅对 FDA 警告信引文以及针对观察到的偏差提出的适当改进建议进行了概述，还提供了许多来自 FDA、其他法规机构和个人作者的有助于给出更完整附加信息的宝贵资源，这些资源包括但不限于：

- 药物质量控制实验室的 FDA 检查指南：该文档与本导论的主题最为相关<sup>5</sup>
- 药物生产检查程序。<sup>6</sup> 虽然不针对实验室，但也为 QC 实验室提供了有用的信息
- PIC/S 指南：药物质量控制实验室的检查。<sup>7</sup> 该指南专为 PIC/S 检查人员开发，用于为 QC 实验室检查做准备
- FDA 调查操作手册，2014 版。<sup>8</sup> 该文档包含了有关 FDA 检查的最详细信息。虽然它针对的是 FDA 检查人员，但对受监管行业和其他检查人员也有一定帮助
- FDA 警告信网站<sup>1,2,9</sup>

# 质量控制实验室的质量与法规认证

法规检查的主要目的在于 (1) 验证质量控制实验室测得的数据是否准确可靠，以及 (2) 确保只有安全有效的药物可被批准推向市场并在产品出库时予以放行。QC 实验室是公认的高风险区域，因为它是药品出货前验证其质量的最后一道关卡。因此，他们必须遵循 GMP 法规来证明数据的质量和完整性。通过法规认证是成功通过 FDA 检查的先决条件。本章将简述药物 QC 实验室的 GMP 要求。

QC 实验室的法规认证要求可以分为两类：

1. 适用于企业内部所有受监管活动的一般质量体系要求，例如文档控制、内部审核和人员认证。这被称为质量体系要求，通常需要接受质量体系检查。多数要求不只针对实验室
2. 适用于实验室特定情形的针对实验室的技术要求，例如分析方法的验证、药典方法的验证、设备认证、计算机系统验证、取样、回顾和检测报告的批准

## 法规认证概述

查看样品/数据的工作流程（图 1）可以更好地了解法规对制药实验室的总体影响。该图的上部显示了样品和测试数据的典型实验室工作流程，下部则是关键要求。中间部分显示了适用于整个样品或数据工作流程的 GMP 法规认证要求。下部显示的一般质量保证要求不仅适用于法规监管实验室，也适用于企业内部的其他部门。



图 1: 样品和数据工作流程的质量体系和法规认证

## 工作流程各步骤的法规认证

图 1 所示的工作流程各步骤均有特定要求。其中包括：

- **取样**

用于后续检测的药物、材料或产品的取样应遵循记录详尽的规程。取样方案中应包含对取样系统、取样方式及取样人员的说明等内容。相关人员应对所采用的取样规程、取样地点、取样人员的身份、取样所用的设备和环境条件（如果相关）等取样数据进行记录。

- **样品处理**

实验室应确保从取样到样品处置期间采取了适当的样品识别与保护措施。规程中应对样品接收、防护、贮存、处理、保留和处置的方法进行记录。此规程应包括在运输、处理和贮存期间防止样品变质、丢失或损坏的规定。

- **测试**

测试规程应确保只采用经验证的方法，确保设备已认证，并确保进行了充分的系统适用性测试。应为所测试的样品规定规格与可接受标准。测试的规程和参数应有文件记录。GMP 要求无论得到的测试结果是否超出先前指定的可接受标准，都应进行调查。这包括 cGMP 法规适用的生产过程中 API 与原材料的实验室测试，以及终产品的测试。

- **测试结果**

测试结果应由该分析人员签名，并经第二个人（如该分析人员的上级或 QA 人员）复核并批准。

- **记录管理**

所有与测试相关的记录都应存档。此类记录包括分析证书 (COA)、仪器和方法参数、色谱图和光谱图等支持信息以及设备认证记录。存档期限各项法规的要求有所不同，可能从 6 到 15 年不等甚至更长。应采取相应控制措施确保记录在整个存档期限内的安全性、完整性和可用性。其中尤其要注意电子记录。记录应具有 ALCOA 属性，即可追责性（谁做的记录）、可辨性（是否可读）、同时性（是否实时记录）、原始性（是否未经更改）以及准确性。

## 工作流程所有步骤的法规认证

某些法规认证要求可适用于工作流程所有步骤。我们将其列于图 1 的中部，其中包括：

- **分析方法和规程的验证**

GMP 要求对分析方法和规程进行验证，以证明对其预期用途的适用性。方法验证流程的最终目的是提供此方法能准确、可靠、重现地达到预期目标的证据。需要验证的典型方法特性包括：含量精密度、重现性、特异性、线性、准确性、稳定性、定量限和检测限。

- **设备校准和认证**

对受监管活动产生影响的所有设备都应进行认证，计算机系统也应进行验证。目的是证明相应设备和计算机系统适用于预期用途。

- **设备维护**

设备应得到精心维护，以确保其使用性能。应制定硬件定期预防性维护的规程，在问题对分析数据造成负面影响之前发现并成功解决问题。

- **可控的环境条件**

温度和湿度等环境条件应受到控制和监测，以确保不会对设备和材料的性能造成负面影响。环境要求通常由设备和材料供应商提供。

## 制药实验室的质量保证与法规认证

制药实验室应遵循以下质量保证法规。其中包括：

- **文档控制**

GMP 要求对受监管文档从创建与批准到、分发、存档和处置的整个过程进行控制。这些文档一般包括：政策、质量管理计划、总体规划、标准操作规程，以及分析测试记录和培训记录等记录。

- **组织结构和职责**

组织安排应保证具有利益冲突的部门不会对数据的质量和合规性造成负面影响。例如，财务部门和 QA 部门应分别与实验室独立运行。每项工作的任务和职责都应得到明确定义。

- **人员认证**

应针对相应的分配任务进行人员认证。认证应基于教育背景与工作和培训经验。培训的有效性应得到验证与记录。

- **设施和环境**

实验室应确保其设施及环境条件不会对样品处理、仪器、仪器校准和认证，以及分析测试造成负面影响与破坏。

- **内部审核**

内部审核是所有质量体系的关键要素。其目的是对活动和现有文档进行评估，确定其符合预定的内部和/或外部标准和/或法规，或满足客户要求。

---

## 根据法规认证要求设计 QC 实验室：对检查中所发现问题的回顾

FDA 警告信有助于深入了解 FDA 当前对法规解读的具体思路，并可以为开发、改进和执行法规认证计划提供宝贵信息。本章列出的警告信引文分为几个不同的主题，并且给出了可确保实验室管理人员和分析人员执行法规认证计划的最佳实践方案。已观察到偏差的方面如下：

- 质量体系
- 记录/规程
- 厂商/供应商/服务供应商认证
- 人员认证
- 标准物质
- 分析程序验证
- 实验室设备认证
- 实验室计算机系统验证
- 取样和样品处理
- 测试和测试结果的报告
- 超标/超趋势情况的处理
- 数据的完整性和安全性

## 质量体系

| 警告信引文  | 最佳实践方案  |
|--|---|
| 质量体系缺乏稳定性。   | 管理和技术合规性偏差通常与质量体系缺失或不足有关。企业管理部门应负责确保药品的质量和安全性。企业管理部门应采用 ICH Q10 “药物质量体系” 作为指南，发起实施全球质量体系。我们也建议实验室运营管理人员将 ISO/IEC 17025 的管理章节作为指南阅读。 |
| 未建立管理审查规程，也未记录管理审查的日期和结果。                                      | 管理审查是质量体系的一部分，应由高层管理人员定期执行以确保质量体系的持续改进。审查应关注质量及其他政策和关键步骤、管理与上级报告、OOS 结果的数量和类型、纠偏和预防性措施、内部和外部审核结果、实验室间和熟练度测试，以及客户反馈和投诉。              |
| 缺乏可确保各组织层级了解、实施并维护既定质量政策的具备执行职责的管理手段。管理手段未能确保质量体系要求得到了有效制定与维护。 | 企业质量部门需要启动一个企业范围内的培训计划，确保所有相关员工均能了解质量体系的要求。当地质量部门应通过随机检查和定期审核等方式对该质量体系的成功运行和持续维护进行验证。   |
| 未能建立执行纠偏和预防措施以满足质量数据来源分析需求的规程，从而无法发现不合格产品或其他质量问题的现有和潜在原因。      | 纠偏和预防措施 (CAPA) 是质量体系的重要组成部分。SOP 的开发重点应放在如何识别质量问题来源、如何纠正问题，以及如何预测目前不可见的潜在问题等方面。规程中应包含如何验证纠偏和预防措施有效性的内容。                              |

### 要点：

- 企业管理部门应负责执行稳定的全球质量体系
- ICH Q10 和部分 ISO/IEC 17025 可用于建立实验室运行过程中的质量体系
- 企业范围内的培训和内部审计计划应确保该质量体系可得到各级的了解、执行以及维护

| 警告信引文  | 最佳实践方案  |
|--|---|
| <p>我们的检查人员在检查过程中要求查看实验室超标 (OOS) 结果的调查结果，却被告知调查是在未记录的情况下进行的。</p>  | <p>记录在所有受监管领域中都非常重要。对监管人员来说，任何没有记录的受监管活动都只能被视为“未曾发生”。因此，需要一项规程对需要记录的所有受监管活动进行清晰描述。</p>  |
| <p>未建立并维护适当规程，从而无法实现文档控制且无法确保所有作废文件均被迅速删除不再使用或防止被意外使用。</p>   | <p>上述规程应对正式文件的建立、署名、修订、批准、分发、定期回顾和更新方式进行描述。该规程还应描述如何就新规程与更新规程对人员进行培训、如何删除作废文件，或通过有效日期等方式标示其过期状态。</p>  |
| <p>缺乏风险评估以对 SOP（标准操作规程）偏差造成的影响进行评价。</p>  | <p>一旦出现 SOP 偏差，应遵循描述偏差情况的 SOP 对其进行处理，例如谁需要对偏差进行署名、偏差如何记录，以及对可能出现的不良事件负面结果就可能性、严重性和风险缓解措施等方面进行风险评估。</p>  |
| <p>贵公司的实验室控制还有以下不足之处：既定规程允许在不同样品运行中将超标分析测试结果 (OOS) 与合格结果进行平均。</p>  | <p>根据当前法规和官方指南确定此规程（用于实验室控制）是否正确。在这种情况下，应遵循 FDA 指南《药品生产过程中的超标 (OOS) 测试结果调查》。</p>  |
| <p>QC 人员在 GC 校准过程中未遵循规程。</p>   | <p>可能有几个原因导致这一现象，包括缺乏培训、时间不足，或规程难以理解等。为回应这封警告信，企业应找到并记录确切原因，并制定适当的纠偏和预防计划。</p>  |
| <p>未经任何书面外借规程即可将记录从记录保存室中带出。</p>   | <p>日常工作中不使用的任何文件都应被转移到存档，并在整个保存期中妥善保存。如果需要因某种原因临时使用某个文件（例如为应对 FDA 检查或科学评估做准备），应遵循 SOP 中关于借出和归还的规定。该规程应描述如何获得文件、如何记录借出和归还，以及如何确保归还文件的完整性等。</p> |
| <p><b>要点</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 对监管人员来说，任何没有记录的受监管活动都只能被视为“未曾发生”</li> <li>• 存档文件的创建、分发和销毁都应遵循相关 SOP 规定</li> <li>• 任何受监管活动都应遵循书面规程。规程应适用于相应任务，并已进行过培训；相关人员应遵守规程，且遵守行为应得到确认</li> </ul> |   |

## 厂商/供应商/服务供应商认证

| 警告信引文   | 最佳实践方案  |
|---|---|
| 未能建立并维持应由供应商遵循的要求。例如，贵公司没有针对供应商的特定质量要求、未建立合格供应商名单，以及未建立描述如何按质量验收要求评估供应商的书面规程。 | 应在企业法规认证总体规划包含对设备和材料供应商的要求。还应包含选择供应商的明确标准。最重要的是定义针对供应商的质量要求。只有在满足了以上要求后才能成为合格的供应商。请准备好回答这个问题：您为什么选择特定的供应商？  |
| 贵公司不能保证以适当周期对供应商的分析结果进行适当验证以确定其分析证书 (COA) 的可靠性。贵公司缺乏供应商认证 SOP，也没有对这类认证的实施记录。  | 请确认供应商提供的材料符合规格要求。原则上有两种方式：(1) 对所有进料进行检测，并将结果与供应商提供的分析证书 (COA) 进行对比。(2) 作为质量协议的一部分，供应商应提供供应商审核材料或材料检测方法的证明，以确保符合规范要求。通常采用二者的结合来验证质量。虽然最初会重点关注检测结果，但通过一致的验证和记录后可凭经验确定该供应商测试结果的可靠性，因此可能降低进料检测的频率。这一流程应遵循相关 SOP。 |
| 未能对潜在供应商和承包商进行评估。   | 对供应商的选择和认证应遵循规程。规程中应包含列有要求和可接受标准的表格。选择标准的示例包括：企业的历史和规模、与该供应商的合作经历、市场评价以及支持。   |
| 贵公司采用服务供应商进行纯化水检测，但却没有对该合同实验室进行审核。  | 应为服务供应商建立认证协议支持的认证程序。应明确定义双方的角色和职责。协议应要求服务供应商充分描述检测步骤及确保质量的方式。  |

## 厂商/供应商/服务供应商认证

| 警告信引文   | 最佳实践方案  |
|---|---|
| 贵公司未收到合同检测实验室的所有原始数据，也未对其进行复核。                    | 质量协议中应包含一项声明，即合同实验室应提交合同检测过程中的所有原始数据。建立一项规程，以与发起公司相同的方式对所有原始数据进行复核。                             |
| 贵公司缺乏厂商或合同实验室的认证 SOP，也没有对这类认证的记录。由外部承包商进行的校准未经验证。 | 建立并执行一项对厂商及转包商进行认证的 SOP。SOP 中应申明转包商的活动必须遵循 GMP 法规。应对校准和认证及计算机系统的验证等关键工作进行验证，以确保所进行的活动符合 GMP 标准。 |

### 要点

- 您需要与关键原料和设备供应商以及转包商签署质量协议
- 与合作实验室的协议应确保该实验室实施的活动与您自己的法规和质量要求保持一致
- 供应商、服务供应商和合同实验室的选择应遵循书面规程并合乎情理
- 应有一项流程确保进料符合之前双方签署的规格要求

## 人员认证

| 警告信引文   | 最佳实践方案   |
|---|--|
| 正式培训计划不完整，因为其不符合现行药品生产质量管理规范 (cGMP)。  | 企业的培训计划应列入企业法规认证总体规划或单独的培训总体规划中。计划应明确指定要接受培训的人员。培训内容不仅要涵盖操作任务，还应包括 GMP 内容。                         |
| 没有将从事可能影响质量的管理、执行和评估工作的员工作为贵公司质量部门的成员进行适当培训。质量保证人员未能有效地开展投诉调查、纠偏/预防措施、设计活动、内部审计、风险分析以及/或文件审查工作。   | 在企业培训总体规划中定义部门特定的培训要求。例如，质量部门的管理者和员工应接受针对质量部门任务（如开展投诉调查、纠偏/预防活动、设计活动、内部审计、风险分析、文件审查和批准工作）的培训。      |
| 贵公司的培训计划表明未要求对员工进行持续 cGMP 培训。贵公司仅在最初进行过 cGMP 培训，而没有对所有从事药品生产的员工进行定期 cGMP 培训。缺乏针对主管或总监进行的 cGMP 培训。 | 培训不是一次性事件，尤其是对于可随时间发生变化的项目，如法规、技术和分析方法。培训总体规划中应记录再次培训的类型、频率和持续时间。例如，对 GMP 的更新培训应每年进行一次。持续时间至少应为半天。 |

# 人员认证

| 警告信引文  | 最佳实践方案  |
|--|---|
| 没有建立无菌操作员超出规定微生物限度时对其进行培训、授予资格、取消资格和再授予资格的规程。    | 在定义人员任务、资质要求、知识背景、现有差距、培训需求以及如何通过培训弥补差距的计划的规程中定义人员的特定培训要求。SOP 还应定义更新培训的类型和频率。         |
| 尽管中心主任拥有进入此计算机系统的较高数据安全级别，但他并没有接受过关于此计算机系统的任何培训。 | 使用系统的任何人都应接受设备和计算机系统的使用培训。其中包括所有管理层和所有类型的人员，含兼职员工。                                    |
| 管理人员没有对下属符合从事所分配分析工作的资质要求进行记录。                   | 应在培训总体规划中规定：管理人员应记录分配给下属的工作、对人员的资质要求，以及相关如何满足资质要求（例如相关教育背景、工作经验以及接受培训）。               |
| 培训计划的内容仅限于阅读 SOP，而并未包含对特定工作熟练程度的要求。              | 培训总体规划还应表明如何记录培训，以及如何验证并记录培训的有效性。例如，采用与该分析人员所分析测试样品相同的设备和方法成功运行质量控制样品，从而证明对他的培训获得了成功。 |

## 要点

- 建立一个企业范围内的培训总体规划，其中规定培训对象及内容、培训类型、持续时间、培训频率以及如何记录培训并验证培训效果
- 应建立有关如何记录员工资质的规程 (SOP)。首先，应记录分配给员工的任务及其资质要求。其次，将以上要求与该员工的教育背景和经验进行对比。需求与实际知识水平之间的差距应通过培训计划弥补
- 质量部门应通过内部审核对培训总体规划和规程是否成功执行进行验证

## 标准物质

| 警告信引文  | 最佳实践方案  |
|--|---|
| 贵公司缺乏接收和贮存标准品和分析化学品的系统。  | 建立一项题为“标准物质”的 SOP，描述如何确保进料质量以及如何维持物料的质量和完整性。例如，应描述如何保存标准品、在实验室中使用时如何避光，以及不再使用时如何处置。 |
| 设备校准过程中使用了过期标准品，而且并没有数据能对此标准品的有效期延长提供支持。                       | 应始终确保仅使用未过期的标准品。特殊情况下标准物质的有效期可以延长，但需要进行稳定性或其他必需实验以确保此标准品的质量仍保持稳定。                   |
| 没有通过测试证明您的任何实验室标准品为二级标准品（如依照美国药典一级标准品的测试）。您正在使用的二级参比标准品没有经过认证。 | 只要与一级或经认证的参比标准品对比后质量相当，二级或工作标准品即可使用。对比应遵循描述检验程序的 SOP，例如，SOP 中应申明对比应采用经过验证的方法。       |
| 工作溶液未贴正确标签或未在实验室记录本中进行记录。                                      | 工作标准品或二级标准品也应具有与一级标准品相同的信息。此外，信息中还应包括配制该工作标准品的人员姓名、配制地点及配制步骤。                       |

### 要点

- 应建立一项涉及如何确保标准物质进料质量以及如何维持其质量和完整性的 SOP
- 标准物质的有效期延长后，应通过测试对该标准品的质量进行持续验证
- 也可以对经一级标准品充分认证的二级标准品进行配制并贴上标签

## 分析程序验证

| 警告信引文                                  | 最佳实践方案  |
|--|---|
| 方法验证中没有对准确度、灵敏度、线性、LOD、LOQ 和/或专属性进行评价。 | 应遵循 ICH Q2 “分析程序验证：文本和方法” 针对不同分析任务（如杂质定量）、限度和鉴别试验选择验证参数。请注意，此处和其他 FDA 引文中多次列出的验证参数远远不够。ICH Q2 中还有对检测步骤的建议。<br><br>查阅本导论中的“分析方法的验证” <sup>10</sup> 了解方法验证各方面的全面概述。      |
| 测定的线性与检测限超出检测限度要求。                     | 请确保线性、定量限、检测限和范围等所有实际检测限度要求均处于验证参数的限值以内。例如，如果样品浓度限值为 0.1%，则测定出的定量限必须为 0.05% 或更低。  |
| 所有方法均未进行系统适用性测试以确保系统正常运行。              | 系统适用性测试是 USP <621> 章节中规定的内容。该章节列出了所需的最基本测试参数，并建议根据具体应用采用更多参数。例如，对于杂质定量检测，应对 HPLC 检测器的基线噪音进行检查。在方法开发过程中，在得到方法稳定性相关的多数详细信息后即可确定具体参数和检测频率。样品序列运行过程中的测试频率应在 SOP 中进行证明与记录。 |
| 没有保存对检测所用已建立方法的完整修改记录。                 | 方法修改必需的记录包括：方法修改人、方法修改原因以及新旧参数。用计算机输入方法参数时，应在计算机的电子审核追踪表中记录上述信息以及时间。  |

## 分析程序验证

| 警告信引文  | 最佳实践方案   |
|--|--|
| 未证明所用的替代方法与现行 USP 方法是否等效。  | 美国联邦食品、药品和化妆品法案要求遵循 USP 方法（如有）。USP 通则中声明可以使用替代方法，但替代方法必须经过验证，并应通过实验证明该方法与 USP 方法的等效性。验证的最佳实践方案是遵循 ICH Q2，等效性实验的最佳实践方案是在整个线性范围内采用特征明确的测试样品进行对比测试。请注意，当企业使用替代方法并需要向 FDA 提交样品以验证所提交的测试时，FDA 很可能按照 USP 方法进行测试。如果两种测试方法具有偏差，企业将很难证明 USP 方法是导致错误的原因。 |
| 未对药典测试方法进行方法验证。  | FDA 21 CFR Part 211 要求，包括药典方法在内的任何方法都应接受在实际使用条件下的适用性验证。USP 通则 <1226> 应作为药典方法的验证指南。   |
| 测试方法未能进行确保其实际使用条件下适用性的验证。特别是贵公司没有对用于 API 生产的 USP 药典检测方法进行充分验证。您坚称 USP <1226> 药典规程的验证中规定，除有证据表明该药典程序对测试样品不适用外，通常采用的药典基本测试程序都不需要进行验证。我们对您认为贵公司所用的 USP 检测方法不需要验证这一看法并不认同。 | 我们无法在不进行任何检测的情况下，即证明方法在实际使用条件下适用于预期用途。最佳实践方案即为遵循 USP <1226>，并通过受两个最关键验证实验支持的系统适用性测试证明方法的适用性。   |
| 贵公司采用 USP 方法进行产品分析，但对 USP 方法进行了一些变更后并没有对其进行验证。   | 只要参数变更处于 <621> 章节规定的限度之内，并且系统已通过了系统适用性测试，USP 允许 GC 和 HPLC 依据其 <621> 章节进行参数变更，而无需进行重新验证。可以根据 USP <621> 建立一项题为分析方法“变更与调整”的 SOP。  |

## 分析程序验证

| 警告信引文   | 最佳实践方案  |
|---|---|
| <p>在一个实验室通过验证并转移到另一实验室的方法，在没有进行方法转移或重新验证的情况下被使用。</p>  | <p>USP &lt;1224&gt; 章节中指出，方法转移流程应附带证明，用于说明该方法可在接收实验室中适用于其预期用途。此章节记述了方法转移的四种选择：对比测试、部分或全部重新验证、共同验证，以及不采取任何措施；但在监管环境下，不采取任何措施绝不可取。最常用的选择是对比测试。接收实验室采用特征明确的样品进行测试，如果测试结果处于预先规定的可接受标准之内，则该方法即可正式进行转移。</p>                               |
| <p>未能遵循 21 CFR 211.166(a) 中要求的书面稳定性测试计划，因为贵公司没有验证数据可以证明用于产品稳定性分析的方法能够对该产品的降解进行检测。</p>   | <p>应通过验证稳定性测试方法来证明其可用于稳定性指示。验证参数、测试和可接受标准在很大程度上与其他分析方法相同。主要目的是确保该方法可以将活性成分和所有降解产物彼此分离。最大的问题是找到真正具有几类不同浓度降解产物的样品。此类样品应通过实验室中的强制降解途径进行制备。将活性药物置于高温、高湿和光照条件下进行处理；选择使 5% - 20% 的样品发生降解的条件。最重要的验证参数是专属性，因此除标准 HPLC 设备外应使用谱学检测器（如质谱）。</p> |
| <h3>要点</h3> <ul style="list-style-type: none"><li>• 受监管领域内使用的所有分析方法都应在实际使用条件下适用于预期用途，也就是说必须要对其进行验证</li><li>• 分析方法验证的全球标准是 ICH Q2 指南</li><li>• 药典方法的适用性遵循 USP &lt;1226&gt; 章节，不同实验室间已验证方法的转移遵循 USP &lt;1224&gt; 章节</li><li>• 应对方法变更进行记录，并在方法发生变更后进行重新验证。当用计算机输入方法参数时，必须在电子审核追踪中记录变更</li><li>• 当基于 HPLC 和 GC 的药典方法在 USP &lt;621&gt; 规定的限度内发生变更时，如果该方法通过了系统适用性测试，则可以免去重新验证步骤</li><li>• 应通过验证稳定性测试方法来证明其可用于稳定性指示。测试样品通过强制降解产生</li></ul> |   |

## 实验室设备认证

| 警告信引文  | 最佳实践方案   |
|--|--|
| 质量控制部门/实验室不能确保其保证 API 质量所用的分析仪器和测试设备已通过其预期用途适用性的认证和校准。   | 从一开始就启动全面的设备认证总体规划，应包含受监管环境下所用的所有实验室设备。应采用 USP <1058> 章节作为分析设备认证的框架。将所有设备按 USP A、B 和 C 归类，并为每一类规定高等级认证步骤以及需要建立的文件。决定是否需要由企业或通过外部服务供应商对全部或部分设备进行认证。<br><br>请研读导论《分析仪器认证和系统验证》 <sup>11</sup> ，了解 USP <1058> 中方法与实施的详细信息。 |
| HPLC 系统的校准步骤不完整，因为其中未包含检测器线性、进样器重现性和柱温箱温度设置的准确度。   | 应为每类仪器规定详细的校准和/或认证步骤及可接受标准，并建立 SOP 用于执行认证。   |
| 检查期间，贵公司未提供用于 HPLC 和 GC 系统性能验证的 SOP。将这些系统的验证业务进行了外包，并采用了承包者的 SOP。每家外包公司的 SOP 都不相同，采用的不同测试类型之间不具可比性。贵公司应建立一项规程以确保一致性，并提供适合所有 GC 系统的具体说明和要求。此建议对于 HPLC 系统同样适用。 | 应对特定类型仪器采用不受仪器制造商或服务提供商限制的同一项统一化规程进行认证。否则就应对相同设备采用不同规程进行认证的原因展开讨论。讨论可以在能对不同厂商的仪器进行认证的服务供应商的协助下进行。  |
| 所用的分析天平超出了指定范围。  | 将每台仪器的工作范围规定为需求规格的一部分。确认证范围包含目标分析方法所需的特定工作范围。  |
| 没有记录设备的标识信息、校准日期、校准人和下次校准日期。   | 仪器标签上应记录上一次和下一次认证的日期、认证执行者以及设备资产编号等信息。未经认证的仪器应标明“未经认证，不得使用”，或将该设备移出实验室。  |

## 实验室设备认证

| 警告信引文  | 最佳实践方案  |
|--|---|
| 贵公司未能保留与实验室仪器重新认证和校准相关的原始数据。在检查过程中，调查人员被告知贵实验室的设备（如 HPLC、GC、旋光计和分析天平）进行了每年一次的重新认证和校准。但贵方却未能提供关于仪器认证和校准的原始数据和记录文档，以及证明贵公司质量部门审核并批准承包商工作的数据。 | 在所进行的认证工作被批准前的审核过程中，请确保认证记录的完整性。应建立一项 SOP 来规定每台仪器完整记录的组成部分。例如原始数据、色谱图和光谱图等支持材料、执行认证工程师的签名，以及审核者的签名。由服务供应商进行认证时，用户企业代表应进行验证并签名确认已按用户企业规程进行了认证。要进行的认证工作（包括测试、设定点和限度）应在实施前先进行批准。应对所执行的认证与该企业规程之间的差别进行审核。这是一个协作的过程。由服务供应商执行的认证应具有科学等效性，但应不同于之前执行过的认证。 |
| 贵公司未能以适当的时间间隔对设备进行清洁和维护，以预防产生可能改变药品安全性、特性、强度或质量的污染。  | 应建立一项关于“设备维护”的 SOP。该 SOP 应包含仪器清洁和预防性维护工作的步骤、任务和时间表。该 SOP 还应包含或参考记录所有清洁和维护活动的表格。   |
| 用于称量 20 mg 以上重量的天平不符合 USP 中 0.1% 的天平测量不确定度要求。  | 如果针对设备认证和/或校准的 USP 方法可用，应确保您的规程遵循相关章节的现行版本。关于天平的现行强制性章节是 <41>。  |
| 没有对实验室设备故障方面的偏差进行调查。在对 HPLC 和 GC 系统服务报告日志的审核过程中，调查人员发现许多因仪器故障引起的维修实例未被记录为偏差。   | 任何可能影响质量控制检测结果的设备故障都应被适当记录并调查。调查应包括在发生故障之时或之前，对测试结果的质量是否受到影响的评估。  |
| 未发现确定气相色谱系统校准失败根本原因的调查记录。此外，贵公司未能采取适当纠偏措施以防止问题再次发生。  | 如果设备校准或认证失败，应查明失败的根本原因。一旦确定了根本原因，即可启动纠偏措施来纠正设备中的具体问题。例如，如果发现根本原因为错误的 SOP，则应纠正相应 SOP 并对设备进行重新认证。通过重新认证标准后应将更新的 SOP 用于所有同类型的其他设备。   |

## 实验室设备认证

| 警告信引文  | 最佳实践方案   |
|--|--|
| 贵公司未能对稳定箱进行重新认证。   | 设备认证不是一次性事件；FDA 要求定期进行重新认证。测试和可接受标准应与初次认证相同。重新认证的频率依特定仪器而定，FDA 官员总是建议征求设备供应商的意见，因为他们通常具有丰富经验。色谱设备重新认证的最佳实践方案是每年一次，除非有合理的书面风险评估建议缩短或延长周期。   |
| HPLC 性能认证未能对样品能量（光源强度）和灯使用小时数进行确定。   | <p>性能认证应确保设备每日正常运行并不出任何问题。其中应包括对系统的测定，例如对直接影响检测限和定量限的关键部件（如灯）的功能分析。灯的使用寿命是一个重要因素，但对灯能量的持续测量则更有意义。</p> <p>对色谱设备来说，我们需要明确了解认证过程中所进行的工作和常规使用中所进行的检测之间的关系。例如，每次使用仪器时都要对某些方面的仪器性能进行评估，而在认证过程中对其他方面进行评估。</p>                       |
| 贵实验室未能就外部承包商进行的校准是否完整，且是否依照“HPLC 维护和操作认证”既定标准操作规程的要求执行进行验证。该 SOP 中规定需要四项检测进行操作验证：接通电源、诊断，以及准确度、重现性和线性测试。而重现性和线性测试未能进行。 | 将设备认证外包给服务供应商之前，该服务供应商必须得到企业的批准后方可开始进行工作。通常，这一批准过程包括对服务供应商所遵循的质量体系的高水平审核，从而确保所采用的规程遵循了其质量体系中适当的开发、验证和批准生命周期。在服务供应商批准流程中，需要消除供应商将进行的认证工作与企业要求之间的一切差异。企业规程在某些情况下可被更新，或服务供应商可出于监管需要对所要进行的认证工作进行调整，以满足实验室的要求。或者，也可以对任何差异进行记录与论证。 |

## 实验室设备认证

### 警告信引文

贵公司未能对分析仪器和测试设备进行充分认证。例如，检测 API 所用的残留溶剂方法中气相色谱仪 (GC) 柱温箱的初始温低于 100°C，而贵公司现行 GC 柱温箱温度认证中却并未包含 100°C 以下的温度。

### 最佳实践方案

FDA 通常要求应有应用特定的设备认证设定点。最佳实践方案是认证应涵盖用于实际样品分析的设备设置。另外，这需要部分服务提供商在适应用户特定的设备设定点时应具备灵活性。

### 要点

- 应建立设备认证总体规划，在其中列出需要认证的所有设备并描述设备认证的方法
- 应采用 USP <1058> 章节作为设备认证的框架
- 利用科学依据和文献资料规定每台设备的测试规程
- 无论供应商是否相同，同类设备都应采用相同的认证规程和可接受标准
- 设备上应贴有认证状态的标签。确保只有经过认证的设备可用于样品分析
- 保留认证测试的所有原始数据
- 定期进行设备清洁和维护工作
- 如果 USP 中有校准或认证方法，一定要采用现行版本
- 应调查校准运行失败的根本原因
- QC 实验室将认证工作外包后，该 QC 实验室仍应对认证负责
- 应建立并遵循定期再认证计划表

## 实验室计算机系统验证

| 警告信引文  | 最佳实践方案  |
|--|---|
| 未能就预期用途对计算机软件进行充分验证。   | 软件和计算机系统的验证应遵循法规要求采取生命周期方法。首先启动验证计划，之后依次制定规格要求，进行风险评估、供应商评估、安装和验证测试；建立并执行变更控制、重新验证和审核等规程，使系统保持已验证状态。如需了解更多信息，请研读安捷伦导论《分析仪器认证和系统验证》中的第四章和相关参考文献。 <sup>11</sup> 另请参阅 FDA's General Principles of Software Validation; Final Guidance for Industry and FDA Staff, 2002 |
| 未能对计算机高负荷情形进行测试，以证明该系统如用户需求规格记录中所述，可以同时平行运行数个应用程序。                     | 根据用户需求规格说明 (URS)，实验室计算机系统不仅应在常规/低负荷条件下进行测试，还应该在高负荷条件下进行测试。例如，如果 URS 规定一套计算机化的质谱系统可与一套文件管理系统平行运行，则测试应包含这两套系统的同时运行。或者，如果 URS 规定一套计算机化的 HPLC 系统最多能够控制四台 HPLC，那么测试中应包含该计算机系统控制四台 HPLC 的情景。  |
| 用于记录员工培训的培训数据库软件验证存在缺陷，因为没有用于显示软件验证方案执行情况的测试脚本。已批准方案中至少有五 (5) 项测试未能执行。 | 测试计划作为操作认证的一部分，建立时应包括测试目的、可接受标准、测试步骤以及对测试结果的预期记录。在测试之前必须由质量保证部门和高级验证工程师对测试计划进行批准。执行之后，测试方案必须由测试工程师签名，而且 QA 应进行验证与确认，表明测试方案确已按照测试计划执行。   |
| 标明所有其他网络程序接口的完整示意图和文字描述未能在初始设计规格的基础上进行维护与更新。                           | 对于网络化客户端-服务器实验室数据系统等复杂系统来说，应创建易于理解的系统示意图用于对样品和数据流进行解释。这些示意图属于受监管文档，每当系统发生变更时应进行版本控制与更新。   |

## 实验室计算机系统验证

| 警告信引文                                    | 最佳实践方案  |
|--|---|
| 贵公司仅依靠在供应商现场进行的计算机系统验证结果，而未在用户现场进行任何测试。  | 应将建立测试计划作为验证计划中的一部分，并在风险评估的基础上证明该系统的确能够在用户现场正常运行。至少也应该在用户现场对所配置的全部功能进行测试，如系统的访问授权与限制、电子审核追踪，以及网络配置设置等。此外还应对所有关键功能的执行进行测试。对色谱数据系统来说，关键功能包括仪器控制、数据采集、色谱峰积分和其他数据处理步骤，以及报告、存档和数据检索。 |
| 贵公司中没有人员对第三方测试结果进行复核和批准。                 | 当 QC 实验室将软件和计算机系统的验证外包给第三方时，该 QC 实验室仍应对验证负责。因此，QC 实验室的最佳实践方案是对验证报告进行复核与批准。  |
| 未能对用于中间产品和终产品分析计算的计算机电子表格建立适当的验证规程。      | 应建立一项电子表格应用程序的验证与使用 SOP。此规程应验证电子表格产生的结果是否正确，所用的计算公式是否被记录，以及电子表格是否处于严格的变更控制中。此 SOP 还应该确保用户仅使用本实验室设计的电子表格模板，并确保所用电子表格作为结果输出的一部分被记录。   |
| 未能建立发生任何硬件或软件变动后，确保系统功能正常所必需的测试等级测定 SOP。 | 应为软件和计算机系统建立变更控制 SOP。此规程应描述如何对这些变更进行启动、授权、执行、验证与记录。   |

## 实验室计算机系统验证

| 警告信引文   | 最佳实践方案  |
|---|---|
| 缺乏定期再验证和质疑软件程序的 SOP，以确保系统获得的数据在用于产品纯度和效价测定时具有准确性和可靠性。 | 即便软件自身不会随时间改变，其周边硬件外设和网络接口也会频繁发生变化。因此，必须通过全面的操作再认证和/或定期系统审核证明软件在选定环境中具有持续的有效性。                          |
| 系统整个生命周期中未能进行任何 IQ、OQ 或 PQ。过去从未生成过任何验证报告。             | 不应在 FDA 监管环境中使用未经验证的软件和计算机系统。如果发生此类情况，应立即停止使用该系统，并按照与新系统相同的原则对系统进行回顾性验证。另一项举措应该是评估该未经验证系统对之前产生的测试结果的影响。 |

### 要点

- 用于 FDA 监管环境的软件和计算机系统必须接受验证（21 CFR Part 11, 11.10a 节）
- 软件和计算机系统的验证应遵循法规要求采取生命周期方法
- 应建立一个包含可接受标准和全部所需测试步骤的测试计划，作为验证计划的一部分。应为客户端-服务器网络化实验室数据系统等复杂系统绘制示意图
- 在供应商现场开发和测试的软件仍需在用户现场进行功能性测试
- 必须对 Excel 电子表格应用程序进行验证
- 计算机硬件和软件的变更必须受到控制
- 软件和计算机系统需要进行定期复核和/或重新验证

## 取样和样品处理

| 警告信引文  | 最佳实践方案   |
|--|--|
| 未能建立并维护规程以确保取样方法满足其预期用途，以及确保取样计划基于合理的统计原理制定。 | 制定的取样计划应包括取样方法、基于统计原理的每批次测试件数、所用的设备、取样量、确保代表性取样的记录、所需样品细分的说明、所用样品容器的类型和条件，以及取样工具的清洁和存放说明等。 |

## 取样和样品处理

| 警告信引文  | 最佳实践方案  |
|--|---|
| 未能取得每批成分和药品容器中的代表性样品用于进行测试或检测。                       | 应制定一项 SOP 以采集每批中的代表性样品进行产品测试。要取样的容器数和每个容器中取出的物质量应基于成分变异性的统计标准、置信度、所需的精密度、分析用量以及留样量等适当标准。  |
| SOP 中提及了样品完整性的一些要素，但却没有任何规程对整个样品测试过程中提出保持样品完整性的明确要求。 | 应制定一项规程以确保整个测试过程中的样品完整性。其中应包括测试样品的运输、接收、处理、防护、贮存、保留和/或处置程序。   |
| 药品的留样量不足药品所有测试必需总量的 2 倍。                             | 最佳实践方案是使留样量达到所有必需测试所用量的 2.5 倍。  |
| 未能对药品代表性批次的留样进行每年至少一次的外观检查以确定其是否变质。                  | 与其他 GMP 法规一样，FDA GMP 21 CFR 211 也要求对留样进行至少每年一次的外观检查以确定其是否变质，例如固体物质沉淀、变色或因挥发性液体蒸发而导致的体积损失等。应对所有变质现象进行调查，并记录检查结果和对药品其他稳定性数据的调查结果。 |
| 药品留样未能贮存于与市售产品相同或本质上具有相同特性的直接容器封闭系统（内包装）中。           | 留样的保存期应至少超过其相应产品批次有效期一年以上。样品应在与市售产品完全相同的条件下保存，即保存在与市售产品相同或本质上具有相同特性的容器封闭系统中。  |

### 要点

- 取样应遵循取样计划
- 取样计划应确保样品具有代表性
- 应确保整个测试过程中的样品完整性
- 留样量应为测试所需样品总量的 2.5 倍
- 留样的贮存条件应与市售产品相同
- 应每年对留样进行外观检查

## 测试和测试结果的报告

| 警告信引文   | 最佳实践方案  |
|---|---|
| 未能在每批药品推向市场前对其进行实验室检测，以确定药品的组成和各活性成分强度是否与最终规格相符合。                     | 法规认证总体规划中应包括一份高级声明，规定应对产品每个批次进行检测，以确定该产品与规格的一致性。制定的检测执行规程中应包括确定可接受标准、分析人员对所用设备认证情况的验证，以及对测试方法已验证的确认。  |
| 检查过程中被问到的 QC 操作人员声称色谱峰被不断反复积分直到峰形变为“良好”，但无法对该积分方式给出解释。                | 应建立一项 SOP 规定如何对色谱峰进行手动积分和重新积分。此规程中应包括允许与不允许重新积分的时机示例以及重新积分是否应被批准的示例。每次的重新积分步骤，以及重新积分的原因、方法与结果应被记录下来。这些步骤应由电子审核追踪进行记录。   |
| 色谱原始数据中未包含产生最终分析结果所用的处理方法。实验室记录并未始终包含测试样品的描述与识别信息、取样日期、测试样品接收日期与测试数据。 | <p>应确保提供 GMP 要求的所有信息，其中应包括色谱处理方法、将原始数据转化为最终结果所采用的计算过程，以及取样与测试样品的信息。请研读 FDA 21 CFR 211.194，其中列出了必需的实验室记录以及要求制定出相应的 SOP。SOP 应包含或参考检测结果复核人所使用的核对表。</p> <p>FDA 要求日志中的所有条目、批记录、实验室记录以及所有其他记录均应由相应操作人员签名。主管的签名不具有同等级别的责任性。</p> <p>确保每一个关键记录都有记录产生者的签名。例如，分析测试结果应由执行测试的分析人员签名。</p> |

## 测试和测试结果的报告

| 警告信引文                                | 最佳实践方案  |
|--------------------------------------|---|
| 没有找到第二人的姓名缩写或签名，无法证明原始记录已经过第二人的充分复核。 | 关键记录应由第二人进行复核。例如分析人员在分析测试结果下签名后，还应经复核人复核并在以上结果下签名。FDA 并未指定复核人的工作职能，但通常建议采用独立的复核人，因此更独立的 QA 人员比实验室主管更适合担任。SOP 中必须对复核人的任务进行规定。如果复核工作具有一定技术性，如根据积分标记判断色谱峰积分是否恰当，则复核人必须是具有实验室背景的 QA 人员。 |

### 要点

- 必须对每批产品进行检测，以确定该产品与规格的一致性
- 手动积分和重新积分都应遵循书面规程
- 应查阅 FDA 21 CFR 211.194 了解每个样品分析必须配备的相应记录
- 检测结果应由分析人员签名
- 检测结果应由复核人签名，复核人最好由具有 QC 实验室经验的 QA 人员担任

## 超标/超趋势情况的处理

| 警告信引文  | 最佳实践方案  |
|--|---|
| 实验室记录本中未记录反映超标检测结果的色谱检测数据。而是在没有主管批准的情况下将新配制的样品进样至同一个色谱运行过程中。 | 得到的任何 OOS 结果都必须按照 SOP 进行调查与记录。这一规程应包括数据分析、问题严重性和原因的评估、纠偏措施的落实以及结论。请研读 FDA 指南《药品生产过程中的超标 (OOS) 测试结果调查》，为规程起草做准备。 |
| 调查未能延伸到可能与特定失败或偏差有关的其他批次。                                    | 成功的 OOS 调查应执行以下三个步骤：(1) 确定错误的根本原因，(2) 改正错误，以及 (3) 将 OOS 调查扩展到其他批次，调查其他批次是否也存在这一问题；如果存在，必须对可能受到影响的所有批次实施纠偏措施。    |

## 超标/超趋势情况的处理

| 警告信引文  | 最佳实践方案   |
|--|--|
| 始终将 HPLC 的外来峰解释为自动进样器污染，未进行进一步调查。                  | 对 HPLC 外来峰等非典型结果进行调查直到找到根本原因并纠正问题，最终确认纠正成功。  |
| 贵公司未能对样品结果进行趋势分析。                                  | 应制定一项处理超趋势 (OOT) 结果的 SOP。将大约 5% 的样品作为质量对照样品进行分析，并绘制一幅带有警戒限度与 OOT 限度的质量对照图表。质量对照样品生成的处于警戒限度以上的结果为 OOT 结果，应对其进行调查。 |
| 即使处于警戒限度以上的结果可能表示存在始终未经纠正的问题，但仍未进行调查以确定该问题潜在的根本原因。 | 如果警戒限度在趋势分析中形成，则应启动调查避免因失败而产生的 OOS 结果，同时对超出警戒限度的根本原因进行调查与纠正。   |
| 检查中发现几批样品不断被重新测试，直到获得了合格的结果。                       | 应制定一项处理 OOS 结果的 SOP。请遵循 FDA 指南《药品生产过程中的超标 (OOS) 测试结果调查》，为规程起草做准备。该指南中说明，出现 OOS 情况后应启动不合格结果调查并停止检测。               |

### 要点

- 根据 FDA 指南《药品生产过程中的超标 (OOS) 测试结果调查》，任何 OOS 结果都应接受调查
- 应将调查延伸到类似的批次中
- 调查所有非典型结果，如 HPLC 外来峰
- 应进行趋势分析并采取纠偏措施以避免 OOS 情况的发生

## 数据的完整性和安全性

| 警告信引文   | 最佳实践方案   |
|---|--|
| 贵公司在日常工作中将方法验证化学家、首席化学家及实验室主管指定为系统管理员，在 HPLC 数据采集系统中具有修改和删除原始数据文件的权力。 | 应建立管理员和技术控制制度，防止分析人员和主管对原始数据文件和其他关键记录进行修改和删除。应建立、实施并强制执行管理员和技术控制制度，防止分析人员和主管对原始数据文件和其他关键记录进行修改和删除。 |
| 色谱系统的审核追踪功能在检查时无法使用。  | 应采用审核追踪功能无法关闭，或只有系统管理员才能将其关闭的软件。   |
| 贵公司需要对数台设备进行升级。主要是因为正在用的旧 HPLC 仍在使用类似带形图纸记录仪的结构。                      | 用户选择、购买、安装和验证的色谱数据系统应能够符合 21 CFR Part 11 的规定。  |

## 数据的完整性和安全性

| 警告信引文  | 最佳实践方案   |
|--|--|
| 贵公司的回复中未包含对过去色谱数据的审核，从而无法确定用于推向市场和稳定性研究的数据是否来源于正确积分的色谱图。       | 与数据完整性相关的任何纠偏措施都应始终包含对完整性问题是否影响过去数据及其影响程度的评估。  |
| 贵公司未能采取措施防止备份数据出错或被删除。   | 应对数据备份系统采取物理性防护，或通过电子保安系统限制数据访问权。  |
| 审核追踪无法真实反映责任人的身份。某个人能够用他人的账号登录系统并进行修改，结果将显示在账号所有人的审核追踪中。       | 应建立程序控制和技术控制机制，从而通过个人用户特定的唯一用户名和密码控制访问系统和数据。对所有用户进行新流程的培训，证实由特定用户更改的电子审核追踪功能记录将报告在该用户名下。实验室的所有监管系统都应将这一流程和软件功能作为预防性措施予以执行。 |
| 贵公司的实验室数据审核未包括审核追踪/修订历史记录，无法确定是否有未批准的变更。                       | 应建立一个批准和未批准变更的列表。QA 应通知所有系统用户严禁产生未经批准的变更，所有变更都应由电子审核追踪进行记录，以及 QA 将对电子审核追踪记录进行审核。还应在 QA 数据审核检查表中包括“对未批准变更进行审核追踪审核”一项。       |
| 实验室中的计算机并未配备超时保护功能。如果某个员工在未关闭计算机的情况下离开，其他人可以利用该员工的账号轻松访问这台计算机。 | 应建立并执行一项 SOP，规定某个用户系统处于非活动状态一段时间后，系统即自动执行超时保护功能。应根据风险评估调整并记录规定的非活动时间。高风险系统的非活动时间应该更短。风险评估的标准包括系统记录对患者安全的重要性，以及能够访问该系统的人数。  |
| 未能建立依据用户对项目及数据的访问、更改、修改、创建和删除权限来规定用户角色和责任的数据安全协议。              | 应制定一项规程，规定并执行用户访问系统以及创建或删除数据的权限。实验室经理以及质量保证人员应根据每个人的角色和职责对其权限进行规定。   |
| 没有一项有关从连接到 HPLC 和紫外/可见分光光度计的个人计算机 (PC) 备份数据的规程。                | 应建立一项通用规程以实现受监管数据的定期备份。IT 部门应建立一个经过验证的自动备份程序并对用户进行使用方法的培训，包括如何恢复工作 PC 中丢失的数据。其他所有监管系统都应将这一规程作为预防性措施予以实施。                   |

## 数据的完整性和安全性

| 警告信引文  | 最佳实践方案   |
|--|--|
| 控制仪器、生成数据、进行计算以及保存原料和终产品测试数据所用实验室软件的认证结果未能证明其具有充分的安全性。                                     | 应制定一项包含测试方案的认证规程，以验证软件能够正常发挥所有安全功能。例如，应对与系统和数据限制访问（即只允许经授权的个别用户访问）相关的规程进行验证。   |
| 日期为 2013 年 9 月 18 日的工作表中报告了“样品重量称量错误”。但该批次样品稳定性数据表的修正结果中显示，样品称量于 2013 年 8 月 10 日进行。        | 应建立并强制执行规定记录工作的 SOP，确保分析人员始终以同时性方式记录数据，同时禁止在没有原始记录的情况下倒填日期或改动结果。应对所有相关分析人员和主管进行培训。   |
| 贵公司未能保留自测试进行以来的全部原始数据，从而无法确保 API 的质量。尤其是贵公司删除了在美国市场推出的所有 API 产品的高效液相色谱 (HPLC) 检测支持性电子原始数据。 | 应将 HPLC 分析和其他相似技术及更复杂技术的原始电子文件均定义为原始数据。应建立规程和技术控制确保电子原始数据文件、审核追踪表和应用软件均已保存，从而可以在检查期间实现对原始数据的审核。应对分析人员进行相应培训。所有受监管 HPLC 和类似系统都应将此规程作为预防性措施予以执行。 |

### 要点

- 应建立管理控制与技术控制防止在 QC 实验室工作的人员删除原始数据
- 应确保电子审核追踪功能得到执行和验证，并始终处于开启状态
- 应由独立的审查人员对电子审核追踪进行审查
- 应每天备份数据。并对备份和恢复规程进行验证
- 应执行一个自动化程序以实现显示器非活动超时保护功能
- 应执行系统访问以及数据创建、修改或删除的权限
- 应确保所有安全功能均可正常发挥作用
- 应确保分析人员始终以同时性方式记录数据
- 应将原始电子文件规定并保留为 HPLC 分析的原始数据

## 参考文献

1. Warning Letters Published by the FDA's Office of Regulatory Affairs (ORA).  
<http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/ucm250720.htm>
2. Warning Letters Supplied by the CDER Freedom of Electronic Information Office.  
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/default.htm>
3. Inspectional Information Published by EMA.  
<http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/gmpc/searchGMPNonCompliance.do>
4. 安捷伦科技公司： Good Laboratory Practice and Current Good Manufacturing Practice (药品非临床研究质量管理规范和现行药品生产质量管理规范)， 出版号 5988-6197EN, 2002。  
<http://www.chem.agilent.com/Library/primers/Public/59886197.pdf>
5. FDA Inspection Guide: Guide to Inspections of Pharmaceutical Quality Control Laboratories 1993.
6. FDA Compliance Guide: Drug Manufacturing Inspections Program 7356.002. 2002.
7. Pharmaceutical Inspection Convention/Cooperation Scheme, Aide Memoire, Inspection of Pharmaceutical Quality Control Laboratories, 2007.  
[http://www.picscheme.org/pdf/14\\_pi-021-3-2-inspection-of-quality-control-laboratories.pdf](http://www.picscheme.org/pdf/14_pi-021-3-2-inspection-of-quality-control-laboratories.pdf)
8. FDA Investigations Operations Manual, Version 2014.  
<http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/IOM/default.htm>
9. Excerpts from over 300 GxP-Related FDA Warning Letters, with keyword search.  
[www.fdawarningletter.com](http://www.fdawarningletter.com)
10. 安捷伦科技公司： 分析方法验证， 出版号 5990-5140CHCN， 2010。  
<http://www.chem.agilent.com/Library/primers/Public/5990-5140CHCN.pdf>
11. 安捷伦科技公司： 分析仪器验证和系统认证， 出版号 5990-3288CHCN， 2009。  
[http://www.chem.agilent.com/Library/primers/Public/5990-3288CHCN\\_low.pdf](http://www.chem.agilent.com/Library/primers/Public/5990-3288CHCN_low.pdf)

如需了解更多信息, 请访问

**[www.agilent.com/chem/pharma](http://www.agilent.com/chem/pharma)**

如需查找当地安捷伦客户服务中心, 请访问

**[www.agilent.com/chem/wheretobuy](http://www.agilent.com/chem/wheretobuy)**

本文中的信息、说明和指标如有变更, 恕不另行通知。

© 安捷伦科技公司, 2015

2015 年 1 月 15 日, 中国印制

5991-5456CHCN



**Agilent Technologies**