

质量经典译丛

实验室 最佳操作规范及 相关准则质量手册

**A Laboratory Quality Handbook
of Best Practices and Relevant Regulations**

唐纳德·C·辛格 (Donald C. Singer) 主编
谢滋 陈世山 等 译



 中国标准出版社

实验室最佳操作规范及 相关准则质量手册

A Laboratory Quality
Handbook of Best Practices and Relevant Regulations

唐纳德·C·辛格(Donald C. Singer)主编
谢滋 陈世山等译

中国标准出版社

北 京

ISBN-0-87389-490-1

© 2001 by ASQ

All rights reserved. No part of this book may be reproduced in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the publisher.

10 9 8 7 6 5 4 3 2 1

北京市版权局著作权合同登记号:图字:01-2005-6074

图书在版编目 (CIP) 数据

实验室最佳操作规范及相关准则质量手册/ () 辛格 (Singer, D. C.) 主编; 谢滋等译. —北京: 中国标准出版社, 2008

(质量经典译丛)

ISBN 978-7-5066-4923-0

I. 实… II. ①辛…②谢… III. 实验室-技术操作规程-手册 IV. N33-65

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 112696 号

中国标准出版社出版发行
北京复兴门外三里河北街 16 号

邮政编码:100045

网址 www.spc.net.cn

电话:68523946 68517548

中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷

各地新华书店经销

*

开本 787×1092 1/16 印张 17.5 字数 390 千字

2008 年 11 月第一版 2008 年 11 月第一次印刷

*

定价 45.00 元

如有印装差错 由本社发行中心调换

版权专有 侵权必究

举报电话:(010)68533533

前 言

常有同事或学生问我这样的问题：在我们实验室是否有完全科学、正确的方法以及可遵从的准则，如目前实施的良好生产规范(cGMP)。随着时间的流逝，我认识到问题的答案是：没有正确的方法，但有科学的并可遵循的最佳方法。该方法就是在科学的前提下，在一个实验室的框架内，经过尽可能地严格审阅，对所得到的信息做出合理的、科学的决策。许多决策是根据由低到高的风险判断而做出的，风险的水平会因管理者、实验室和公司的观点不同而存在差异，这就需要一名科学家或科学家的管理者负责依据充分的事实或数据做出判断。并非所有的决策都要进行清理，有些在经验基础上的推测近乎完美，但总需要具有一定数量的实践经验和科学知识。以实践经验和科学知识作为决策的基础，决策会很容易地为人们所接受。食品和药物管理局的检验人员遵守其局内的制度，采用他们自己独特的培训方式，并颁布标准完成实验室的评审。最近我们连续发现实验室不符合项报告数量的上升，我们认识到检验人员不如从前谨慎，我们必须应对这种情况。我们具有与检验人员相同的实验室制度和标准，我们有许多科学家，他们受过充分的与其所从事实验室工作密切相关的培训。我们已经编写了实验室所有的操作步骤，并校准了所使用的仪器。这样我们就会永远不出错了吗？是的，只要我们说到的都做到了，而且实践了完全科学的方法，就永远不会出错，这就是我们编写这本书的原因。我组织了横跨实验室科学和质量保证等领域的专家来编写本书以分享他们的知识。每位作者提供了他们各自领域科学的方法以及可遵从的准则，他们所提供的是满足这种需求的最佳操作规范。

一个实验室应当像一台完美的赛车发动机一样运转,每一完整部分的作用和结果都彼此依赖。从样品追踪到准确的报告,从人员培训到方法确认,从仪器维护到计量检定,从纠正措施到评审准备,以及人员组合、仪器设备、文件建立等都必须同步运转以达到完美的结果。本手册所提供的材料可以帮助实验室达到优质和高效。请记住:准确、一致、实用和完全科学性是一个实验室成功的关键所在。

Donald C. Singer

致 谢

衷心感谢我的科学家同事们,感谢那些其他实验室的科学家,他们就各自的实验室是如何建立客户的信任和满足遵守管理规章要求等方面为本书提供了他们的观点和材料。

以下各位也对本书的特定章节提出了宝贵意见和建议:

Fred E. Burris 第 7 章

Anthony P. Hart 第 4 章

Boyd Montigney 第 7 章

Christopher M. Riley 第 7 章

感谢我的那些工作在美国质量协会(ASQ)食品、药物和化妆品部的同事们为本书提供了相应领域的科学知识。

特别感谢来自美国质量协会的 Annemieke Koudstaal 的长期鼓励和支持,此书顺利出版,她功不可没。

D. Singer

译者的话

《实验室最佳操作规范及相关准则质量手册》在翻译审校过程中得到了很多人士的帮助和支持,谢滋、陈世山、江帆、李秋、赵尧钦、曾凤英、宋慧、韩瑞山、王凤美、姜国华、黄红花、陈燕华、李杰、崔宏伟、钱文丽、吴振兴、刘金环、白红梅、张鸿伟、周清荣、朱玉竹、穆建波、杨国红、朱红艳、胡燕等人参加了翻译工作。全书由谢滋、陈世山主审。

译 者

2008年1月

目 录

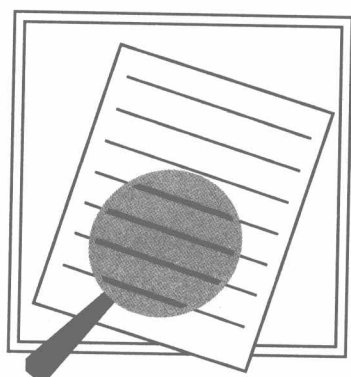
前言

致谢

译者的话

第一部分 实验室质量	1
第 1 章 实验室质量保证	3
第 2 章 实验室及其管理规章的发展史	5
第 3 章 评估实验室关键参数的概述	7
第二部分 关键的实验室操作	11
第 4 章 实验室培训	13
第 5 章 实验室文件和数据	23
第 6 章 样品控制和 LIM 系统	31
附录 A 美国环境保护局自动化实验室良好操作规范	41
第 7 章 实验室设备资格验证	108
第 8 章 设备校准和维护	123
第 9 章 实验室用水和水净化系统	131
第 10 章 方法验证	139
附录 B 分析程序验证的 ICH 指导方针	159
第 11 章 异常结果	174
附录 C FDA 关于异常测试结果的调查指南	187
第三部分 检查	197
第 12 章 FDA 实验室检查方法	199
附录 D FDA 药物质量控制实验室检查指南	209
附录 E FDA 微生物质量控制实验室检查指南	220
第四部分 国际形势展望	225
第 13 章 认证和协调	227

第五部分 补充附录	239
附录 F OECD 良好实验室操作准则	241
附录 G FDA 非临床实验室研究的良好实验室操作规范	254
参考书目	268



第一部分 实验室质量

第1章

实验室质量保证

随着我们进入 21 世纪,科学技术飞速发展,新技术引领着我们在一个不断变化的生物和物理环境中,发现并改善我们生活和生存方式。这些产生于世界各地实验室的新技术,带来了先进的诊断技术、新型的药物、更加稳定的食品和改良的化妆品。

世界各地的努力给世界人民带来了安全有效的药物,医学界要求诊断准确一致,食品和化妆品的制造商在其生产和检验操作中要求比以前更加严格,所有这些相关工业最科学的决策的基础都可以在实验室中找到。从发明到最终产品的生产,实验室扮演着至关重要的角色。完美的科学决策是建立在来自实验室数据高度一致的、准确的基础之上的。

实验室的操作要定期检查以确定需要改进的范围,“实验室质量评审”(Singer 和 Upton 1993)是实施这种检查和改进的最佳方法。

因为实验室能够,也必须定期进行评审,因此有非常多的指南和建议可用作参考(参见附录)。首先,任何实验室的日常活动都是质量保证的入口,质量保证(ASQC 1996)的定义是“为使人们确信某一产品或服务能满足规定的质量要求所必需的有计划的、系统的全部活动”。这些质量保证包括了程序文件和培训文件、分析结果和任何质量控制操作过程。质量保证的基础部分是由具备丰富经验和知识,并且可以执行和管理包括评审在内的质量保证程序的人员组成。一些条例定义了质量保证组织的要求[(美国)联邦法规汇编第 21 篇第 820 分册, FDA](21 CFR Part 820, FDA)。

(美国)食品与药物管理局(FDA)条例,良好实验室操作规范[(美国)联邦法规汇编第 21 篇第 58 分册](21 CFR Part 58)对非临床实验室研究阐述了“质量保证单元”(QAU)的要求。质量保证单元负责实验室研究的评审,并对质量具有更宽泛的责任,它不但必须监督该研究涉及的人员、仪器和设备,还必须评审和核查研究的程序及其产生的文件。

质量保证在大多数正规的公司里都是一个独立的组织机构,但是实验室的组织机构中应当在各自的操作和运行中承担质量保证的职责。追求可信的科学数据时,质量没有替代品。

文件编制系统提供了一种核查实验室运行的方法、仪器精度、分析数据产生和计算的手段,如果需要,依靠这种核查文件能力可以建立起检查和改进实验室操作的氛围。质量保证程序可以提供所要求的大多数评审都显示实验室的操作一致、准确。

有些实验室从事特定行业的检测,例如,负责环境、原材料、食品生产最终的产品、药物或化妆品生产检测的质量控制实验室;另一些实验室则可以提供上述后几种产品类型的检测;还有的实验室只从事新材料和新产品的研发。人员的活动、人员的判断、仪器和

计算机构成了科学实验室的工作环境,在那里存在着准确测量和固有误差之间一种至关重要的平衡。培训、经验和严格管理可以减少人为的误差,实践证明,将培训和经验形成文件是维持良好操作规范以及促进成功雇佣关系的法宝。良好的仪器操作、保养和校准可以将结果准确度和精密度的偏移降到最低程度。对实验室中每台仪器的预防性维护和校准过程提供的证明文件是有效的质量保证程序的基础。

质量保证程序和适用的仪器验证/技能操作规范是实验室良好操作规范的有力支撑(FDA 相关良好操作规范的一小部分)。在实验室遵循科学原则可以提供高重现性和准确度的可信结果,从而提高决策的成功率。

参 考 文 献

1. American Society for Quality Control, Statistics Division. 1996. *Glossary and Tables for Statistical Quality Control*. Milwaukee, WI: American Society for Quality Control.
2. Singer, D. C. and R. P. Upton. 1993. *Guidelines for Laboratory Quality Auditing*. Milwaukee, WI: American Society for Quality Control.

第2章

实验室及其管理规章的发展史

1938年,美国起草了第1版的《食品、药物和化妆品法》,开始从法律上保护美国公众免受假冒产品的危害。从那时起,食品、药物、化妆品和医疗器械行业已越来越多地受到联邦机构(例如,食品与药物管理局[FDA]、环境保护局、美国农业部)的管理和检查,以确保公众的安全。1978年,《良好生产规范》(GMP)(21 CFR 210)的起草为制药业如何生产、加工、包装、储存药品以及防止假冒产品提出了原则性指南。1978年还起草了用于非临床实验室研究的实验室良好操作规范准则(21 CFR Part 58)。1979年,起草了食品工业良好生产规范指南(21 CFR 110)。1983年,美国环境保护局在“联邦杀虫剂、杀菌剂和灭鼠药法案”(FIFRA)(40 CFR Part 160)和“毒性物质控制法案”(TSCA)(40 CFR Part 792)中为从事农业和工业化学品安全检测的实验室起草了良好实验室操作规范标准。美国环境保护局还建立了自动化实验室系统的相关准则(参见附录A)。

绝大多数联邦政府机构的准则在适用范围上是非常概括的,这就允许遵守规章的行业可以选择各自的操作规范,并在核查时证明他们的操作规范符合这些准则和有关法律。对实验室的科学家而言,FDA例行检查的首先是是否有足够的方法和数据文件。目前,涉及食品、药物、医疗器械和化妆品生产商的生产和最终产品检测的实验室要定期接受FDA的核查。通常FDA的检查涉及(Singer和Upton 1993):

- ① 客户的申诉或记录在案的负面反馈意见;
- ② 自愿的反馈意见;
- ③ 由FDA产品采样程序发现的产品质量或产品要求的偏差;
- ④ 生产商在原材料或包装材料方面的问题;
- ⑤ 新药申请(NDA)的提交、生物学许可证或市场准入许可(PMA);
- ⑥ 生产操作的通用良好操作规范(cGMP)的检查;或
- ⑦ 无菌产品生产操作许可证。

被监管企业的实验室越来越多地采用新技术,都在有意识地努力通过新的实验室程序获得更好的控制效果。对于涉及法规的产品(例如,美国药典、欧洲药典、日本药典)通常仍然采用经典的方法,非经典方法和可替代经典方法的新方法只有在根据发布的准则进行充分和适当验证后才会被采用(参见附录B)。

一些发源于美国的具有科学背景的组织在20世纪一直在建立分析方法,这在经典方法之外提供了另外的选择,并得到了专家审核的支持,很多情况下,是协同研究的结果。这些组织中最具知名的包括:AOAC国际组织(官方分析化学家协会)、美国测试和材料协会(ASTM)、国家临床实验室标准委员会(NCCLS)、医疗器械发展协会(AAMI)、美国

公共卫生协会(APHA)技术委员会。还有重要的一点,FDA 和美国环境保护局(EPA)的实验室也在其各自相关的领域中建立和发布了一些方法。

实验室良好操作规范已经推广至国际范围。国际标准化组织(ISO)率先发布的认可准则(ISO 导则 25,ISO)已经引导了“一种日益增长的潮流,这种潮流趋向于建立更广泛的范围,即在任何科技领域内都适用的相同的良好实验室操作规范的原则”(Bell 1989)。

所有 FDA 监管的制药企业都严格遵守由国际协调一致会议(ICH)建立的全球准则,因为在国际市场上,绝大多数都是彼此的竞争对手。ISO 导则 25 和 ISO 9000 系列标准的协调一致已于 2000 年完成,由此诞生了 ISO 17025(参见第 4 章)。

1993 年,美国和巴尔实验室(Barr Laboratories)的诉讼案件产生了一个里程碑式的裁决,为良好生产规范和美国药典在制药行业质量控制实验室的应用提供了司法解释;对于质量控制实验室处理的特定事件,例如异常结果等专业措施由法庭进行了描述。

准则措施的符合性通过检查来完成,明显地,那些受监控的公司采用 GMP 模式自查以确保其质量与其付出相符。在过去的 10 年中,由质量保证部门承担的实验室内部 GMP 审核(参见第 1 章),同生产和包装程序一样,已变成日常的工作。

在过去的 10 年中进行检查的实验室数量显著增加。由于相关机构检查人员对实验室的运行更加专业,被发现的“不符合项”越来越多。1998 年,在国内和国际药物市场准入检查中的一个最常见的例证就是实验室控制问题。

现今,在因特网的推动下,随着交流的日益增加,FDA、EPA 与行业评审员和科学家比以往共享更多的信息,这些因素使他们学到更多的知识,改进操作规范,以确保产品的质量和安全。

参 考 文 献

Bell, M. R. 1989. Laboratory accreditation and quality system accreditation—a merging of the ways. p. 120-143. Philadelphia, PA: American Society for Testing and Materials.

Federal Register. 1978. Nonclinical laboratory studies: Good laboratory practices regulations. 43. 247: p. 59986-60025.

——. 1979. Current good manufacturing practice in manufacturing, processing, packing, or holding human food. 44. 112: p. 33238-33248.

——. 1983. Environmental Protection Agency. Federal Insecticide, Fungicide and Rodenticide Act (FIFRA): Good laboratory practice standards. 48. 230: p. 53946-53969.

——. 1983. Environmental Protection Agency. Toxic Substance Control Act (TSCA): Good laboratory practice standards. 48. 230: p. 53922-53944.

——. 1996. Quality system regulation; medical devices; current good manufacturing practice. 61. 195: p. 52602—52653.

Singer, D. C. and R. P. Upton. 1993. *Guidelines for Laboratory Quality Auditing*. Milwaukee, WI: American Society for Quality Control.

第3章

评估实验室关键参数的概述

毫无疑问,定期对自己的实验室进行评估是非常有益和极其重要的。外部的评审小组或自身的内部评审(内审)小组可以找出不符合项,确认不符合项是进行整改的第一步。一旦确认,整改的工作便已经开始。

所有的审核都始于有组织的计划,以确定实验室是否符合既定的标准或准则。正如第2章所注明的,实验室操作准则在过去的25年就已经被引入。任何质量控制实验室、研发实验室,或临床实验室,无论其被测试的产品是什么类型,都有相同的基本目标,即:

- 准确的测试数据;
- 报告数据的时效性;
- 有效的整改计划;和
- 经过良好培训的分析人员。

实验室应该具备正在实施的质量程序文件,以确保实现上述目标。“质量程序”(Singer 和 Upton 1993)监督和评估所有的实验室程序,包括实验室分析人员的能力。

实验室操作中必须被评估和确认的关键项在下表中列出[根据《实验室质量评审》(1993)汇总]。

文 件

- 程序文件,数据的原始记录
- 仪器校准和维护记录
- 检查和批准程序
- 数据的溯源及其发展趋势
- 实验室笔记的使用和存放
- 自动/人工数据记录

人 员

- 分析人员的专业背景和培训
- 最新的培训记录
- 人员规模

组 织 结 构

- 最新的组织结构关系框图文件
- 解决问题的流程
- 检查和批准的职责
- 合适的质量保证团队

设 备

- 保养、卫生和保管状况
- 空间的使用
- 足够的实验室操作设备
- 废物管理

样 品 控 制

- 证明文件和溯源
- 储存条件
- 取样程序文件
- 保存期限
- 自动化系统(例如,实验室信息管理[LIM]系统)

供 应 机 构

- 采购过程文件
- 供应商评审,如果需要认证
- 保存期限跟踪系统
- 身份确认
- 存货(目录)的使用(例如,先入先出、《先入先出》,FIFO)

设 备 认 可

- 安装及其文件
- 必要时,操作验证
- 使用程序文件
- 必要时,加工资质的确认