

第五章 如何准备分析实验室的 CGMP 现场检查

分析实验室是整个药物生产过程中的一个重要部门。美国现行药品生产质量管理规范 (CGMP), 即联邦法规标题 21 (21CFR) 的第 210 和 211 部分, 对分析实验室的质量控制和产品测试规定了许多要求。尤其是近几年来, 实验室的控制管理成为美国食品药品监督管理局执行 CGMP 现场检查的主要内容之一。根据美国食品药品监督管理局的一个统计, 从 2004 年 1 月至 2005 年 3 月, 在总数为 1974 项的由美国食品药品监督管理局 (FDA) 发出的现场检查缺陷报告 (即 483 表) 中有 371 项是针对实验室控制管理的, 占缺陷报告总数的 19%。据最近几年的报道, 美国食品药品监督管理局发出的警告信中大约有 67% 都提到了分析实验室控制管理所存在的问题^[1]。从这些统计数据可以看出, 许多分析实验室的控制管理, 距离美国食品药品监督管理局的标准和要求还有很大差距, 因而引起了 FDA 的特别关注。

美国现行药品生产质量管理规范的现场检查大致可分两类: 一类是药品生产质量管理规范的全面检查, 主要针对制药生产企业的标准操作规程 (Standard Operating Procedure, SOP) 和具体操作细节; 另一类是产品审批前的检查 (Pre-Approval Inspections, PAI), 主要考查和验证与申报项目直接有关的实验记录和试生产的记录。这两类检查都将涉及到分析实验室的标准操作规程, 原始实验数据的记录和管理, 分析仪器的校准和文件备案, 产品标样的要求和管理, 以及电子记录和电子签名的实施情况。本章将详细地阐述和讨论如何准备上述的各项检查, 以供同行业人士参考。

“聪明的人能从自己的错误中吸取教训, 而更聪明的人善于从别人的错误中得到启示, 引以为戒”。根据各分节的内容, 作者将从美国食品药品监督管理局发出的警告信和缺陷报告 (483) 中选择一些实例来进行讨论, 以有助于读者了解现行药品生产质量管理规范的发展和变化; 为 CGMP 现场检查作好充分准备。

第一节 分析实验室所需要的标准操作规程

美国现行药品生产质量管理规范对分析实验室有非常明确的要求和规范 (请参考联邦法规标题 21 第 211 部分)。但是如何使这些规范具体化并成为日常工作的指导, 是每个原料药和药物生产企业的责任。也就是说, 每个企业必须建立一套完善确切的标准操作规程, 将每一项 CGMP 的规范落实到日常具体的操作步骤中去。美国食品药品监督管理局检查官员执行 CGMP 现场检查的任务之一, 就是检查企业的标准操作规程是否完善和达到 CGMP 所规定的标准。

一、联邦法规标题 21 第 211 部分第 I 章有关实验室控制管理的概要

联邦法规标题 21 第 211 部分有关分析实验室控制的第 I 章阐明了对实验室控制的两项基本要求:

第一项基本要求针对制定各种条例和规范的具体过程而言。任何规定, 标准, 采选测试样品的计划, 测试步骤以及其他实验室控制程序的建立必须经过有关部门的起草, 并获得质量控制部门的审核和批准。整个过程必须有文件备案。任何改动必须证明有正当的理由和详细的