

FDA\CFDA对生物样品分析实验室的质量要求



质量总监 举晓霞
北京阳光德美医药科技有限公司
Beijing Scinovo Laboratories Ltd.



SCINOVO
LABORATORIES

CONTENTS

目录

- 01 生物样本分析实验室现状
- 02 生物样本分析相关法规
- 03 生物样本分析实验室的质量体系要求
- 04 未来展望



PART 01

生物样本分析实验室现状



SCINOVO
LABORATORIES

FDA警告信中关于分析的内容

U.S. Department of Health and Human Services

FDA U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION

Home Food Drugs Medical Devices Radiation-Emitting Products Vaccines

Drugs

Home > Drugs > Guidance, Compliance & Regulatory Information > Enforcement Activities > Warning Letters and Notice of Violation Letters to Pharmaceutical Companies

Warning Letters and Notice of Violation Letters to Pharmaceutical Companies

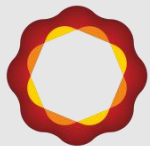
- [Warning Letters 2018](#)
- [Warning Letters 2017](#)
- [Warning Letters 2016](#)
- [Warning Letters 2015](#)

Warning Letters 2

SHARE TWEET LINKEDIN PIN

These letters are supplied by the CDER, Prescription Drug Promotion (formerly District Headquarters Warning Letters. For District Headquarters Warning Letters, see the [District Headquarters Page](#). Some of the letters have been redacted. FDA warning letters may have been subject to changes that may have changed the regulatory status.

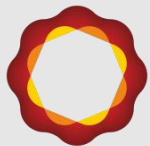
Company/Individual	Product/Issue	Issue Date
Zhejiang Hisun Pharmaceutical Co., Ltd. (WARNING LETTER)	CGMP/Active Pharmaceutical Ingredients (APIs)	12/31/2015
Cadila Healthcare Limited (WARNING LETTER)	CGMP/Active Pharmaceutical Ingredients (APIs)/Finished Pharmaceuticals	12/23/2015
Sun Pharmaceuticals Industries Ltd. (WARNING LETTER)	CGMP/Finished Pharmaceuticals/Adulterated	12/17/2015
Chan Yat Hing Medicine Factory (WARNING LETTER)	CGMP/Finished Pharmaceuticals/Adulterated	12/15/2015
Dr. Reddy's Laboratories Limited (WARNING LETTER)	CGMP/Active Pharmaceutical Ingredients (APIs)/Finished Pharmaceuticals	11/5/2015
Sandoz Private Limited (WARNING LETTER)	CGMP/Finished Pharmaceuticals/Adulterated	10/22/2015
Unimark Remedies Ltd. (WARNING LETTER)	CGMP/Active Pharmaceutical Ingredients (APIs)	9/28/2015
Jaychem Industries, Inc. (WARNING LETTER)	CGMP/Finished Pharmaceuticals/Adulterated	9/4/2015
Pan Drugs Limited (WARNING LETTER)	CGMP/Active Pharmaceutical Ingredients (APIs)	9/2/2015
Mylan Laboratories Limited (WARNING LETTER)	CGMP/Finished Pharmaceuticals/Adulterated	8/6/2015
Sipra Labs Limited	regulations for testing finished pharmaceuticals and active pharmaceutical	7/23/2015



SCINOVO
LABORATORIES

FDA警告信中关于分析部分存在问题举例

The screenshot shows the FDA website interface. At the top left is the FDA logo and 'U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION'. To the right are links for 'A to Z Index', 'Follow FDA', and 'En Español', along with a search bar labeled 'Search FDA'. Below this is a navigation menu with categories: Home, Food, Drugs, Medical Devices, Radiation-Emitting Products, Vaccines, Blood & Biologics, Animal & Veterinary, Cosmetics, and Tobacco Products. The main heading is 'Inspections, Compliance, Enforcement, and Criminal Investigations'. A breadcrumb trail reads: Home > Inspections, Compliance, Enforcement, and Criminal Investigations > Compliance Actions and Activities > Warning Letters > 2017. A blue box highlights the year '2017'. The main title of the page is 'Shandong Analysis and Test Center 6/22/17'. Below the title are social media sharing options: f SHARE, TWEET, LINKEDIN, PIN IT, EMAIL, and PRINT. At the bottom left, it says 'Via UPS' and 'June 22, 2017'. At the bottom right, it says 'Warning Letter 320-17-39'. The address '10903 New Hampshire Avenue, Silver Spring, MD 20993' is also visible.



SCINOVO
LABORATORIES

FDA警告信中关于分析部分存在问题举例

1. Failure to ensure that test procedures are scientifically sound and appropriate to ensure that your API conform to established standards of quality and/or purity.

Your site is a contract testing lab that analyzes samples of heparin and heparin-related drugs for the presence of over-sulfated chondroitin sulfate (OSCS) using Nuclear Magnetic Resonance (NMR) spectroscopy.

You failed to routinely establish system suitability when testing samples for OSCS.

Furthermore, on December 26, 2014, you conducted a system suitability test that failed. You did not investigate why your equipment failed system suitability for detection of OSCS, or determine the reliability of other OSCS tests conducted prior to the date of the system suitability failure.

In your response, you acknowledge that your laboratory performed system suitability infrequently, noting that "the heparin standards (USP) and OSCS were detected at least (b)(4)." You committed to routinely establish system suitability before analyzing batch samples in the future.

Your response is inadequate because you did not investigate the validity of all test results for OSCS in heparin or heparin-related drugs during the period in which you failed to conduct system suitability in coordination with sample analyses.

System suitability testing determines whether requirements for precision are satisfied and ensures the NMR spectrometer is fit for the intended testing before analyzing samples. It is critical that your system be demonstrated as suitable for detecting OSCS contamination in heparin to avoid the possibility of samples erroneously passing when an instrument is not working properly.

For further reference regarding heparin, see the guidance for industry *Heparin for Drug and Medical Device Use: Monitoring Crude Heparin for Quality* at <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291390.pdf>.

1、未能确保检测程序科学合理并能恰当地确保你们的原料药符合既定的质量和/或纯度标准。

多硫酸软骨素（OSCS）项目核磁共振（NMR）检测服务。日常检测未运行系统适用性。

另外，2014年12月26日，运行了系统适用性，但系统适用性失败。未调查为什么仪器的OSCS检测用系统适用性会失败，也没有确定该系统适用性失败之前其它OSCS检测结果是否可靠。

系统适用性检测决定了精密度是否满足要求，在开始样品分析之前确保NMR仪器适合既定检测。证明系统适合于检出肝素中的OSCS污染，避免仪器不正常工作使得样品错误地通过检测是非常重要的。



SCINOVO
LABORATORIES

FDA警告信中关于分析部分存在问题举例

2. Failure to prevent unauthorized access or changes to data, and to provide adequate controls to prevent manipulation and omission of data.

Your quality control unit did not have basic controls to prevent changes to your electronically-stored laboratory data. During our inspection, we requested that you display original electronic data for analysis of heparin and heparin-related drug samples. Your analyst was unable to retrieve requested data, and explained that he deletes older data to make space for newly acquired data.

In your response, you committed to revise procedures regarding analyst computer permission levels, but did not address the data that was deleted.

Access to information during inspection

During the inspection, you provided a document listing the names of (b)(4) customers for which you performed testing. However, you only provided additional requested information, such as sample information and test results, regarding (b)(4) of these customers. You stated that you would not provide data related to testing performed for other customers until you obtained their prior consent.

For example, you failed to provide information pertaining to samples analyzed for (b)(4), a firm that produces heparin and heparin-related drugs for the U.S. supply chain.

When an owner, operator, or agent delays, denies, limits, or refuses an inspection, the drugs manufactured, processed, packed, or held in the facility may be deemed adulterated under section 501(j) of the FD&C Act. See FDA's guidance document, *Circumstances that Constitute Delaying, Denying, Limiting, or Refusing a Drug Inspection*, at <https://www.fda.gov/downloads/regulatoryinformation/guidances/ucm360484.pdf>.

2. 未能防止未经授权进入和修改数据，未能提供足够的控制以防止数据修改和删除。

质量控制部门没有基本的控制用以防止对你们电子存贮实验室数据的修改。检查期间，我们要求你们显示肝素和肝素相关药物样品分析的原始电子数据。你们的化验员未能恢复所要求展示的数据，还解释说删除了旧数据，给新产生的数据腾出空间。



SCINOVO
LABORATORIES

CFDA关于生物样品分析的公告或通知



国家食品药品监督管理总局
China Food and Drug Administration

CFDA

国家食品药品监督管理总局关于开展药物临床试验数据自查核查工作的公告（2015年第117号）



2015年07月22日 发布

为落实党中央、国务院用“最严谨的标准、最严格的监管、最严厉的处罚、最严肃的问责，确保广大人民群众饮食用药安全”的要求，从源头上保障药品安全、有效，国家食品药品监督管理总局决定对附件所列已申报生产或进口的待审药品注册申请开展药物临床试验数据核查。有关事宜公告如下：

一、自本公告发布之日起，所有已申报并在总局待审的药品注册申请人，均须按照《药物临床试验质量管理规范》等相关要求，对照临床试验方案，对已申报生产或进口的待审药品注册申请药物临床试验情况开展自查，确保临床试验数据真实、可靠，相关证据保存完整。



SCINOVO
LABORATORIES

CFDA核查关于分析部分存在问题举例



国家食品药品监督管理总局
China Food and Drug Administration

CFDA

国家食品药品监督管理总局关于14家企业13个药品注册申请不予批准的公告 (2015年第260号)



2015年12月07日 发布

根据国家食品药品监督管理总局《关于开展药物临床试验数据自查核查工作的公告》(2015年第117号)和国家食品药品监督管理总局、国家卫生计生委、中国人民解放军总后勤部卫生部《关于开展药物临床试验机构自查的公告》(2015年第197号)要求,国家食品药品监督管理总局对部分已提交自查资料的药品注册申请进行了临床试验数据现场核查。现将有关情况公告如下:

一、经核查,常州制药厂有限公司申报的阿司匹林缓释片(受理号:CYHS1190075),苏州中化药品工业有限公司申报的瑞巴派特分散片(受理号: CXHS1200167),西安恩慈制药有限公司申报的头孢地尼干混悬剂(受理号: CXHS1200057),重庆圣华曦药业股份有限公司申报的来曲唑片(受理号: CYHS1290097),深圳南方盈信制药有限公司和合肥久诺医药科技有限公司申报的依普利酮片(受理号: CXHS1400017)和依普利酮胶囊(受理号: CXHS1400018),无锡福祈制药有限公司和广东爱民药业有限公司申报的氯氟曲马多胶囊(受理号: CXHS1200035),福安药业集团庆余堂制药有限公司申报的阿戈美拉汀片(受理号: CYHS1490053),江苏神龙药业有限公司申报的硫辛酸分散片(受理号: CXHS1400243),安徽恒星制药有限公司申报的苯磺酸左旋氨氯地平片(受理号: CYHS1290126),陕西方舟制药有限公司申报的盐酸多奈哌齐口腔崩解片(受理号: CXHS1400294),广东彼迪药业有限公司申报的盐酸多奈哌齐分散片(受理号: CXHS1100096),华裕(无锡)制药有限公司申报的富马酸喹硫平片(受理号: CYHS1290042)等13个药品注册申请存在临床试验数据不真实和不完整的问题。国家食品药品监督管理总局根据《药品注册管理办法》有关规定,对上述13个药品注册申请不予批准。



SCINOVO
LABORATORIES

CFDA核查关于分析部分存在问题举例

1. **原始记录缺失。**现场提供的分析过程记录、样品出入库记录等均为事后整理所得，不能体现其**真实**过程。
2. **隐瞒弃用试验数据。**按图谱文件编码从小到大顺序核查，发现编码序列间缺失30张图谱，在源计算机中找回22张，将找回的图谱放回原序列，则药时曲线将出现显著波动；所有丢弃的图谱数据均未被采用，亦未在总结报告和原始记录中描述。
3. **修改数据。**20名受试者中有5名受试者发生多点样品编号与对应的图谱中的文件名编码从小到大的顺序颠倒。如研究者将图谱序列中随意插入34号受试者第一周期4个点，第二周期2个点，且顺序混乱。实验原始记录和总结报告中均未说明数据擅自修改调整的原因。

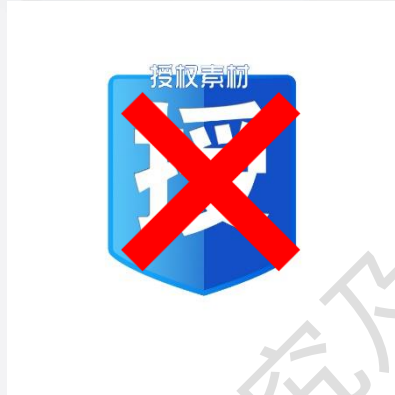
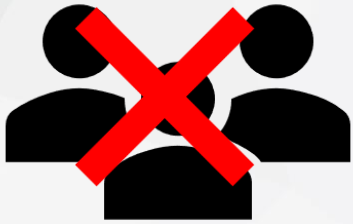


SCINOVO
LABORATORIES

CFDA核查关于分析部分存在问题举例

4. 不可溯源。临床试验过程部分原始记录缺失，筛选失败的受试者原始记录缺失，试验用药品管理部分原始记录缺失，图谱文件名与对应血样编号无关联性，检测用对照品和内标称量数据无法溯源。
5. 分析测试过程不完整。分析测试的**关键实验设备、仪器没有相关维护记录；仪器使用记录不完整，缺少检测样品名称、数量等关键信息。**
6. 样品原始记录缺失。**生物样本**接收记录缺少样本标识、数量、转运方式和条件、样本状态等信息；贮存的生物样本无领取、存入的原始记录；生物样本检测原始实验记录中缺少每批次实验条件和过程、实验结果等信息的记录。

国内外生物样本检测机构常见问题



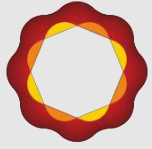


SCINOVO
LABORATORIES



1. 生物样品检测机构到底有哪些要求?
2. 如何确保生物样品检测机构满足这些要求呢?

2018临床研...及生物样本分析峰会
(仅供交流学习使用)



SCINOVO
LABORATORIES

PART 02

生物样本分析相关法规



SCINOVO
LABORATORIES

国内生物样品分析实验室质量体系主要依据标准

CNAS

《检测和校准实验室能力认可准则》
(等同于ISO17025:2017)

《检测和校准实验室能力认可准则在化学领域内的应用》

中国药典

9012 生物样品定量分析方法验证指导原则

9011 药物制剂人体生物利用度和生物等效性试验指导原则

CFDA

《药物临床试验生物样本分析实验室管理指南》

《药物临床试验质量管理规范》

《化学药物临床药代动力学研究技术指导原则》

《化学药物制剂人体生物利用度和生物等效性研究技术指导原则》

《药物非临床试验质量管理规范》

国内生物样品分析实验室核查规范

CFDA

《关于开展药物临床试验数据自查工作的公告》

《药物临床试验数据现场核查要点》

仿制药质量和疗效一致性评价临床试验数据核查指导原则

仿制药质量和疗效一致性评价研究现场核查指导原则

FDA生物样品分析实验室质量体系主要依据标准

FDA

《Guidelines for Industry - Bioanalytical Method Validation》 (FDA , 2018)

《Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies》 (FDA, 21 CFR Part 58)

Clinical Laboratory Improvement Amendments, CLIA

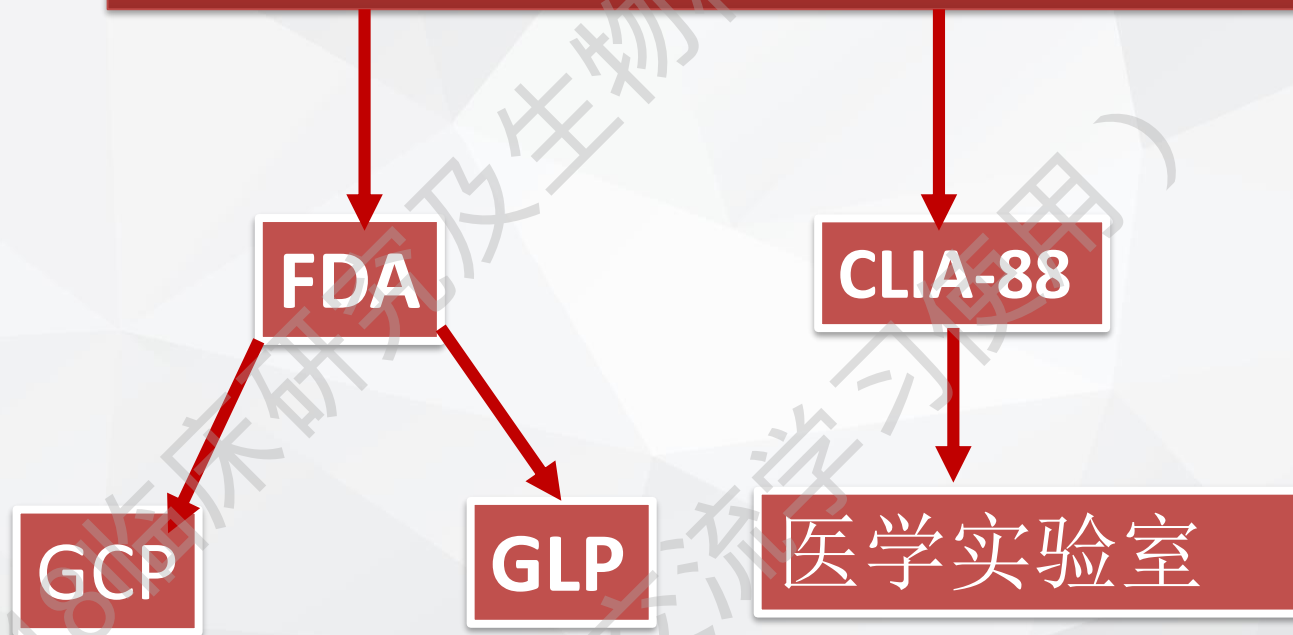
Good Clinical Practice, GCP



SCINOVO
LABORATORIES

FDA生物样品分析实验室核查要求

美国临床检测核查双轨制体系



GLP的生物样品分析，是一种质量标准。



SCINOVO
LABORATORIES

PART 03

生物样本分析实验室的质量体系要求

生物样品分析实验室的质量要素



生物样品分析实验室的质量要素-人员



人员



SCINOVO
LABORATORIES

人员

FDA, 21 CFR Part 58

Subpart B—Organization and Personnel

Sec. 58.29 Personnel.

- (a) Each individual engaged in the conduct of or responsible for the supervision of a nonclinical laboratory study shall have education, training, and experience, or combination thereof, to enable that individual to perform the assigned functions.
- (b) Each testing facility shall maintain a current summary of training and experience and job description for each individual engaged in or supervising the conduct of a nonclinical laboratory study.
- (c) There shall be a sufficient number of personnel for the timely and proper conduct of the study according to the protocol.
- (d) Personnel shall take necessary personal sanitation and health precautions designed to avoid contamination of test and control articles and test systems.
- (e) Personnel engaged in a nonclinical laboratory study shall wear clothing appropriate for the duties they perform. Such clothing shall be changed as often as necessary to prevent microbiological, radiological, or chemical contamination of test systems and test and control articles.
- (f) Any individual found at any time to have an illness that may adversely affect the quality and integrity of the nonclinical laboratory study shall be excluded from direct contact with test systems, test and control articles and any other operation or function that may adversely affect the study until the condition is corrected. All personnel shall be instructed to report to their immediate supervisors any health or medical conditions that may reasonably be considered to have an adverse effect on a nonclinical laboratory study.

指南

第八条 实验室工作人员应符合以下要求：

（一）具备严谨的科学作风和良好的职业道德以及相应的学历，经过专业培训与考核，并保存个人的培训与考核记录，具备相应的经验和能力并取得上岗资格；

（二）熟悉本指南要求，掌握并严格执行相关的标准操作规程；

（三）及时、完整、准确和清晰地进行实验记录，对实验中发生的可能影响实验结果的任何情况应及时报告给项目负责人；

（四）对涉及保密的技术资料、受试者信息等履行其保密责任；

药物非临床研究质量管理规范

第三章 组织机构和人员

第五条 研究机构应当建立完善的组织管理体系，配备机构负责人、质量保证部门和相应的工作人员。

第六条 研究机构的工作人员至少应当符合下列要求：

（一）接受过与其工作相关的教育或者专业培训，具备所承担工作需要的知识、工作经验和业务能力；

（二）掌握本规范中与其工作相关的要求，并严格执行；

（三）严格执行与所承担工作有关的标准操作规程，对研究中发生的偏离标准操作规程的情况应当及时记录并向专题负责人或者主要研究者书面报告；

（四）严格执行试验方案的要求，及时、准确、清楚地记录原始数据，并对原始数据的质量负责，对研究中发生的偏离试验方案的情况应当及时记录并向专题负责人或者主要研究者书面报告；

（五）根据工作岗位的需要采取必要的防护措施，最大限度地降低工作人员的安全风险，同时确保受试物、对照品和实验系统不受化学性、生物性或者放射性污染；

（六）定期进行体检，出现健康问题，为确保研究的质量，应当避免参与可能影响研究的工作。



FDA, 21 CFR Part 58

指南

药物非临床研究质量管理规范

Sec. 58.31 Testing facility management.

确保资源和承担责任。

Sec. 58.33 Study director.

每一项非临床实验室研究，应由具有适当教育、培训、经验或其组合的科学家或其他专业人员担任SD。

Sec. 58.35 Quality assurance unit.

由管理者任命，独立于核查的工作之外。

1、实验室负责人应具备相关专业本科以上学历，熟悉业务，能有效组织、指导和开展实验室业务工作。对分析工作的实施和结果负责。

2、项目负责人具体负责某项临床试验生物样本的分析工作，具备相应专业本科或以上学历，两年以上生物样本分析工作经验，能够独立进行生物样本分析方法的建立和验证，并对所承担项目的分析方法、分析结果和分析报告负直接责任。

3、独立的实验室应建立质量保证部门，并任命质量保证部门负责人。

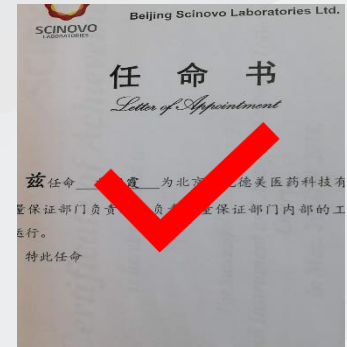
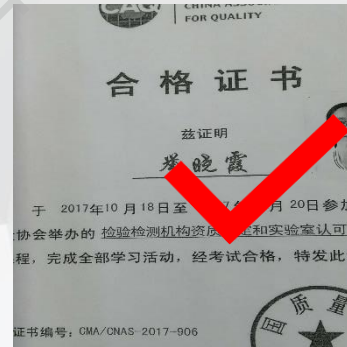
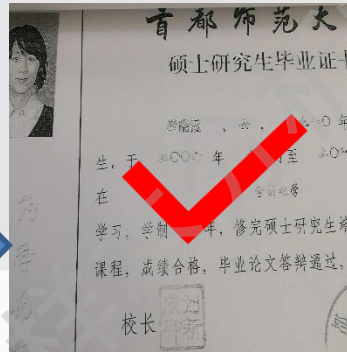
1、机构负责人全面负责本研究机构的运行管理

2、研究机构应当设立独立的质量保证部门负责检查本规范的执行情况，以保证研究的运行管理符合本规范要求。

3、专题负责人对研究的执行和总结报告负责

关键岗位

人员质量要求举例



常规培训记录表
General Training Form

姓名: 孙晓霞

职位: 质量保证部负责人

培训日期: 2017.10.18 - 2017.11.20

培训科目: 检验检测机构资质认定和实验室认可内程

考核成绩: 合格

个人文件夹目录
Personal File List

资料名称/资料名称	备注/备注
个人简历表 (含个人基本信息及学历证明)	
个人资质证书 (含资质证书、工作经历等)	
教育学位证书	
职业资格证书	
培训合格证书	
任命书	
劳动合同	
健康体检记录	
专业技术职称证书	
继续教育学时记录	
检验检测机构资质认定	

北京阳光德美医药科技有限公司
人力资源部

姓名: 孙晓霞

性别: 女

出生日期: 1980年04月

职位: 工程师

专业: 化学分析

证书编号: ZGCO04040746

主签名表
Master Signature List

姓名/Name	中文姓名/Chinese Name	英文姓名/English Name
孙晓霞	孙晓霞	Sun Xiaoxia

个人简历

姓名	性别	出生年月	岗位
孙晓霞	女	1980.04	电子工程师

工作经历:

- 2010.07 - 2013.04 北京阳光德美医药科技有限公司 北京分公司 质量保证部 负责人
- 2013.04 - 2013.09 北京阳光德美医药科技有限公司 北京分公司 质量保证部 负责人

职位描述
Job Description

职位名称: 质量保证部负责人
Supervisor of QAU

所属部门: 质量保证部
Department: QAU

主要职责: 负责质量保证部的日常管理工作, 包括制定、实施、维护和改进质量管理体系, 确保体系的有效性, 并对体系运行的有效性进行监督、评价和改进。

任职要求: 具有本科及以上学历, 化学分析专业, 具有相关工作经验, 具备良好的沟通能力和团队合作精神。



SCINOVO
LABORATORIES

生物样品分析实验室的质量要素-设施



设施

2018临床研究及生物样品分析实验室
(只供交流学习)



SCINOVO
LABORATORIES

设施

FDA, 21 CFR Part 58

Sec. 58.41 General.

Each testing facility shall be of suitable size there is a degree of separation

§ 58.47 Facilities for handling test and control articles.

(a) prevent contamination or mixups, there shall be separate areas

§ 58.49 Laboratory operation areas.

Separate laboratory space shall be provided, as needed, for the performance of the routine and specialized procedures required by nonclinical laboratory studies

§ 58.51 Specimen and data storage facilities.

Space shall be provided for archives, limited to access by authorized personnel only, for the storage and retrieval of all raw data and specimens from completed studies.

指南

第九条 实验场所应符合国家相关规定，布局合理，合理划分功能区域。

第十条 实验室环境应保持清洁、卫生，环境调控应符合相应工作的要求。

第十一条 实验设施要求

第十二条 档案设施的基本要求：

(一) 应具备保管实验资料的场所和设施；

(二) 应具有适宜的温度和湿度及相应记录，应配备防盗、防火、防水、防虫害等必要设施；

(三) 如实验室使用特定合同方的档案设施，亦应符合以上条件。

第十三条 废物处理的基本要求：

应按照《医疗废物管理条例》和《医疗卫生机构医疗废物管理办法》《实验室生物安全通用要求》的要求妥善处理过期的化学试剂、含化学试剂的废物。

药物非临床研究质量管理规范

第十条 研究机构应当建立相应的设施，并确保设施的环境条件满足工作的需要

第十二条 与受试物和对照品相关的设施应当符合要求：

第十三条 档案保管的设施应当符合以下要求：

(一) 防止未经授权批准的人员接触档案；

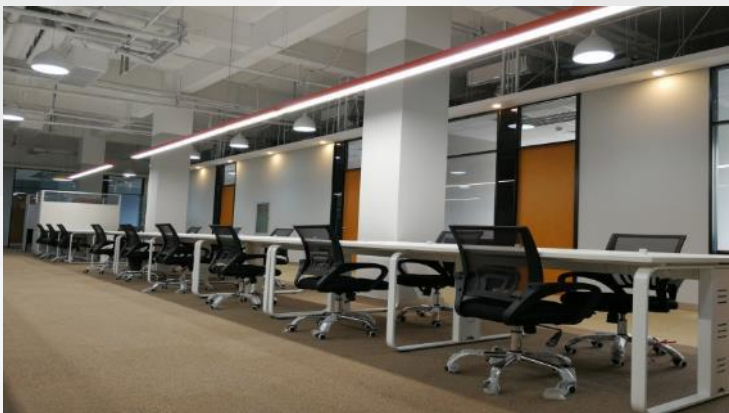
(二) 计算机化的档案设施具备阻止未经授权访问和病毒防护等安全措施；

(三) 根据档案贮藏条件的需要配备必要的设备，有效地控制火、水、虫、鼠、电力中断等危害因素；

(四) 对于有特定环境条件调控要求的档案保管设施，进行充分的监测。

第十四条 研究机构应当具备收集和处置实验废弃物的设施；对不在研究机构内处置的废弃物，应当具备暂存或者转运的条件。

设施环境质量要求举例



办公室



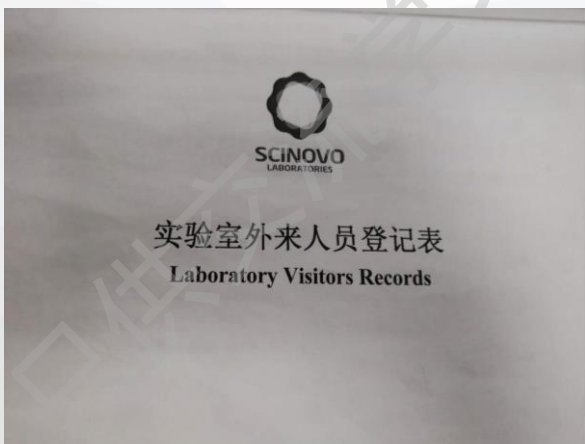
实验室入口



质谱室



茶歇区



进入批准登记

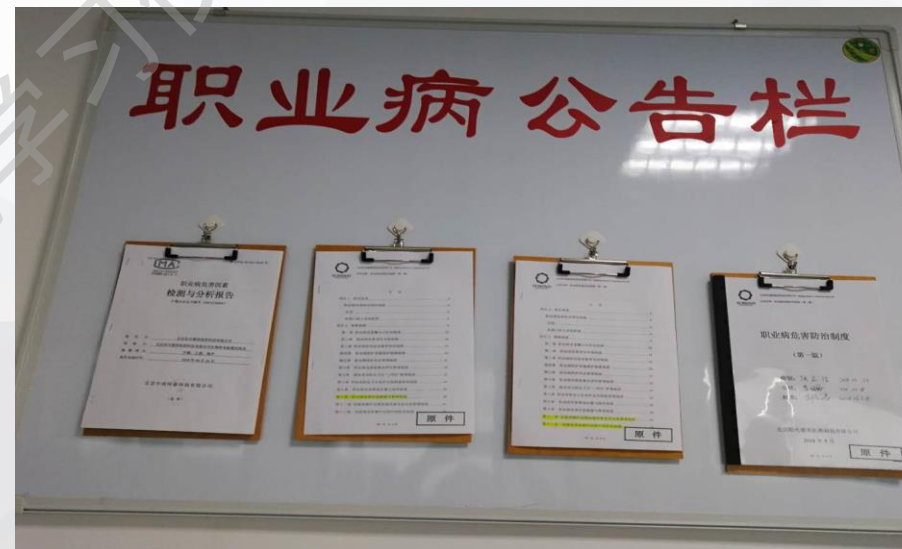
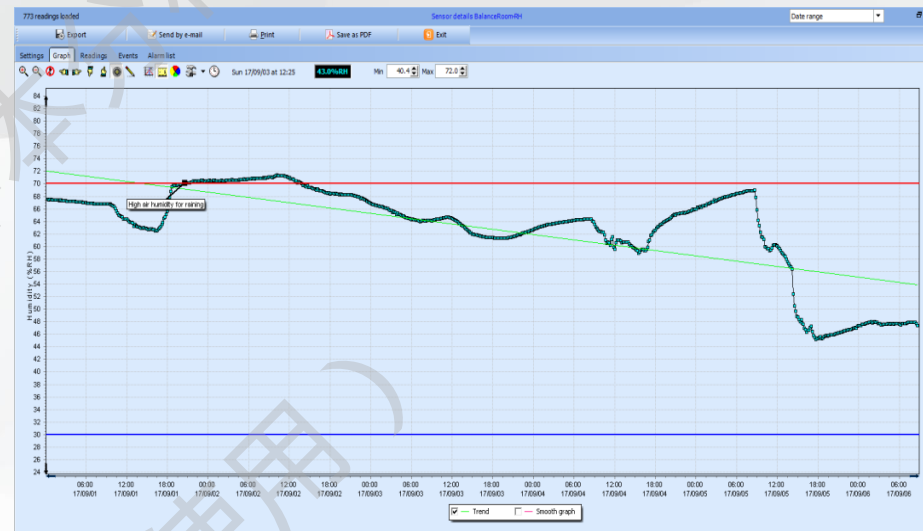
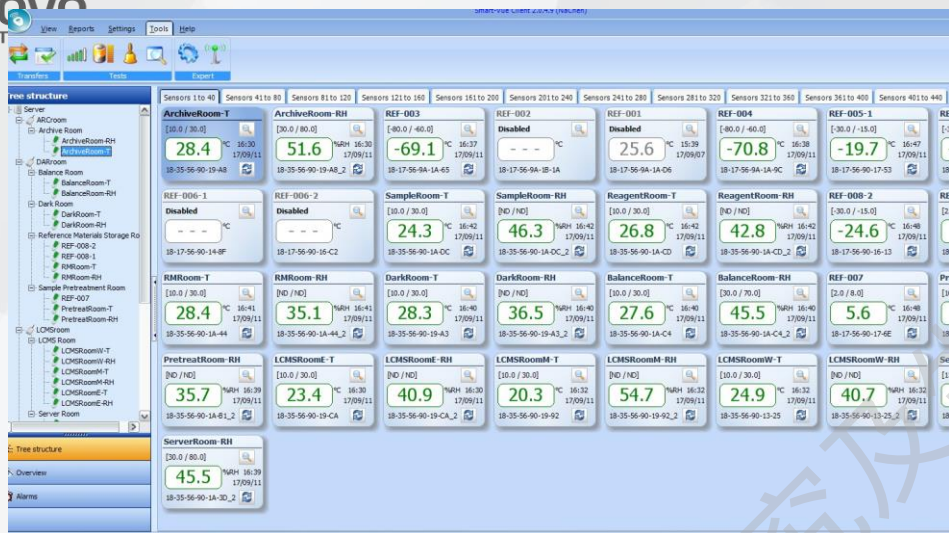


前处理室



SCINOVO LABORATORY

设施环境质量控制举例





SCINOVO
LABORATORIES

生物样品分析实验室的质量要素-仪器材料



2018临床研究及生物样品分析实验室
(只供交流用)



SCINOVO
LABORATORIES

仪器

FDA, 21 CFR Part 58

Sec. 58.61 Equipment design.

Equipment used in the generation, measurement, or assessment of data and equipment used for facility environmental control shall be of appropriate design and adequate capacity to function according to the protocol and shall be suitably located for operation, inspection, cleaning, and maintenance.

Sec. 58.63 Maintenance and calibration of equipment.

指南

第十四条 仪器设备应满足以下基本要求：

（一）配有与分析工作相适应的仪器设备，仪器的量程、精度、分辨率等应符合相应技术指标的要求。

（二）放置地点合理。

（三）应有专人管理，由专业技术人员按照相关要求定期进行校正、维护。

（四）应有明显的状态标识；新购进仪器具有安装验证、操作验证以及性能验证报告；对不合格、待修、待检的仪器，应及时联系相关技术人员进行处理并确保维修记录存档。

（五）根据仪器设备的性能要求定期进行性能验证，确保仪器设备处于良好的状态。仪器定期性能验证的文件应存档。

（六）设备操作人员应经过培训，考核合格后方可上岗，并严格执行相关标准操作规程。

药物非临床研究质量管理规范

第十五条 研究机构应当根据研究工作的需要配备相应的仪器设备，其性能应当满足使用目的，放置地点合理，并定期进行清洁、保养、测试、校准、确认或者验证等，以确保其性能符合要求。

第十六条 用于数据采集、传输、储存、处理、归档等的计算机化系统（或者包含有计算机系统的设备）应当进行验证。计算机化系统所产生的电子数据应当有保存完整的稽查轨迹和电子签名，以确保数据的完整性和有效性。

第十七条 对于仪器设备，应当有标准操作规程详细说明各仪器设备的使用与管理要求，对仪器设备的使用、清洁、保养、测试、校准、确认或者验证以及维修等应当予以详细记录并归档保存。

设备管理质量要求举例



保留记录

设备管理质量要求举例



设备工作软件进行3Q验证，定期进行性能确认，行期间核查。

专人管理，责任到人，标识清晰，分类合理

由于该设备属于复杂、关键设备，操作人员均经过培训合格后授权上岗

设备进行溯源校准，校准周期为一年



仪器自带软件系统进行了角色分配，确保项目的信息的保密

设备制定了相应的管理SOP

QA人员定期对设备进行核查，随时对该设备上进行的项目进行核查

产生数据定期备份，数据具有安全保护，防止未经授权的修改



SCINOVO
LABORATORIES

材料
(服务)

FDA, 21 CFR Part 58

§ 58.83 Reagents and solutions.

All reagents and solutions in the laboratory areas shall be labeled to indicate identity, titer or concentration, storage requirements, and expiration date. Deteriorated or outdated reagents and solutions shall not be used.

指南

第十五条 实验材料的管理应符合以下基本要求：

(一) 应根据分析工作选择、使用与方法验证和方案要求中一致的实验材料，并确保实验材料充足；

(二) 应有专人负责实验材料的管理，实验材料的采购、接收、储存和分发均有详细记录；

(三) 实验材料的储存条件应符合要求，储存容器应贴有标签，标明品名、来源、批号、有效期和储存条件等。

第十六条 试剂的管理应符合以下要求：

(一) 应根据分析工作选择、使用相应的试剂、标准物质等；

(二) 应有专人负责试剂、标准物质等的管理，有采购、接收、储存、分发、使用的记录；

(三) 应记录试剂、标准物质的称量、溶液配制；

(四) 配制的溶液应贴有标签，标明品名、浓度、贮存条件、配制日期、有效期及配制人员名字等必要的信息；

(五) 实验中不得使用变质或过期的试剂和溶液，保留处理过期试剂的记录。

药物非临床研究质量管理规范

第十八条 受试物和对照品的使用和管理应当符合要求。

第十九条 实验室的试剂和溶液等均应当贴有标签，标明品名、浓度、贮存条件、配制日期及有效期等。研究中不得使用变质或者过期的试剂和溶液。

材料管理质量要求举例



生物样品分析实验室的质量要素-SOP



2018临床研究及生物样品分析实验室
(仅供交流学习使用)



SCINOVO
LABORATORIES

FDA, 21 CFR Part 58

SOP管理 要求

(a) A testing facility shall have standard operating procedures in writing setting forth nonclinical laboratory study methods that management is satisfied are adequate to insure the quality and integrity of the data generated in the course of a study. All deviations in a study from standard operating procedures shall be authorized by the study director and shall be documented in the raw data. Significant changes in established standard operating procedures shall be properly authorized in writing by management.

(c) Each laboratory area shall have immediately available laboratory manuals and standard operating procedures relative to the laboratory procedures being performed. Published literature may be used as a supplement to standard operating procedures.

(d) A historical file of standard operating procedures, and all revisions thereof, including the dates of such revisions, shall be maintained.

指南

第二十条 实验室应制订与实验工作相适应的标准操作规程，

第二十一条 标准操作规程应由质量保证部门负责人签字确认，实验室负责人批准后生效。

第二十二条 标准操作规程的副本放置应方便使用。

第二十三条 根据需要对标准操作规程进行定期和不定期修订与废止，将相关信息记录在案并及时更新版本和版本序列号。需要撤销的标准操作规程需归档保管并有作废标记，保证现行所用的标准操作规程为最新版本。

第二十四条 记录标准操作规程的制订、修改、分发、学习培训、归档情况和日期。

药物非临床研究质量管理规范

第二十二条 研究机构应当制定与其业务相适应的标准操作规程，以确保数据的可靠性。第二十三条 标准操作规程及其修订版应当经过质量保证人员审查、机构负责人批准后方可生效。失效的标准操作规程除其原始文件归档保存之外，其余副本均应当及时销毁。

第二十四条 标准操作规程的制定、修订、批准、生效的日期及分发、销毁的情况均应当予以记录并归档保存。

第二十五条 标准操作规程的分发和存放应当确保工作人员使用方便。



SCINOVO
LABORATORIES

FDA, 21 CFR Part 58

指南

药物非临床研究质量管理规范

- (1) Animal room preparation.
- (2) Animal care.
- (3) Receipt, identification, storage, handling, mixing, and method of sampling of the test and control articles.
- (4) Test system observations.
- (5) Laboratory tests.**
- (6) Handling of animals found moribund or dead during study.
- (7) Necropsy of animals or postmortem examination of animals.
- (8) Collection and identification of specimens.**
- (9) Histopathology.
- (10) Data handling, storage, and retrieval.**
- (11) Maintenance and calibration of equipment.**
- (12) Transfer, proper placement, and identification of animals.

- (一) 标准操作规程的制订和管理；
- (二) 质量控制程序和质量保证；
- (三) 合同的制订及审查；
- (四) 环境因素的调控；
- (五) 设施、仪器设备的安装、使用、检查、测试和校正、维护；
- (六) 计算机系统的安装、验证、使用、维护；
- (七) 试剂、标准物质的采购、接收、贮存、分发、使用；
- (八) 实验材料的准备；
- (九) 生物样本的转运、交接、保存、追踪和处理；
- (十) 分析方法学的验证；
- (十一) 生物样本的分析测定；
- (十二) 实验数据和结果的分析处理、偏差分析及报告；
- (十三) 实验资料的归档保存；
- (十四) 实验废物的处理；
- (十五) 工作人员培训与继续教育制度。

- (一) 标准操作规程的制定、修订和管理；
- (二) 质量保证程序；
- (三) 受试物和对照品的接收、标识、保存、处理、配制、领用及取样分析；
- (四) 动物房和实验室的准备及环境因素的调控；
- (五) 实验设施和仪器设备的维护、保养、校正、使用和管理等；
- (六) 计算机化系统的安全、验证、使用、管理、变更控制和备份；
- (七) 实验动物的接收、检疫、编号及饲养管理；
- (八) 实验动物的观察记录及试验操作；
- (九) 各种试验样品的采集、各种指标的检查 and 测定等操作技术；
- (十) 濒死或者死亡实验动物的检查、处理；
- (十一) 实验动物的解剖、组织病理学检查；
- (十二) 标本的采集、编号和检验；
- (十三) 各种试验数据的管理和处理；
- (十四) 工作人员的健康管理制度；
- (十五) 实验动物尸体及其他废弃物的处理。

SOP类别
要求



FDA生物样品分析方法验证和应用对SOP的规定

Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Veterinary Medicine (CVM)

May 2018
Biopharmaceutics

SOP for:

- Reference standards
- Critical reagents
- Calibration curve
- Quality control samples (QCs)
- Selectivity and specificity
- Sensitivity
- Accuracy
- Precision
- Recovery
- Stability of the analyte in the matrix

SOP for :
re-integration
Partial validation
Cross validation
IS variability

SOPs for all aspects of analysis, such as:

- Method/procedure (validation/analytical)
- Acceptance criteria (e.g., run, calibration curve, QCs)
- Instrumentation
- Re-analysis
- ISR
- Record of changes to SOP (change, date, reason, etc.)

SOP for Study sample receipt, and condition on receipt

- Temperature during shipment
- Sample inventory and reasons for missing samples
- Location of storage
- Tracking logs of QC, calibrators, and study samples
- Freezer logs for QC, calibrators, and study samples entry and exit

质量体系文件架构举例

质量手册

程序文件

标准操作规程 (SOPs)

记录表格

分类/Classification	缩写/Abbreviate	数量/Number
质量保证/Quality Assurance	QA	13
常规/General	Gen	8
管理/Management	MGT	11
档案管理/Archives	Arc	3
职业健康与人员安全/Occupational Health and Safety	Safe	5
信息技术/Information Technology	IT	9
计算机化系统/Computerized System	CS	17
设施/Facility	Fac	4
设备/Equipment	Equip	36
实验室操作/Laboratory Operation	Lab	20
质量控制/Quality Control	QC	1
样品管理/Sample Management	SM	4
数据统计分析/Data Statistical	DS	1
	总数/Total	138

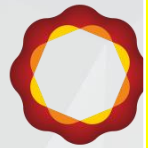


SCINOVO
LABORATORIES

生物样品分析实验室的质量要素-质量保证



2018临床研究与生物样品分析实验室
(只供交流)



SCINOV
LABORATORIES

质量保证

§ 58.35 **Quality assurance unit.**

(a) monitoring each study to assure

(b) The quality assurance unit shall:

(1) Maintain a copy of a master schedule sheet

(2) Maintain copies of all protocols

(3) Inspect each study

(4) submit to management and the study director reports

(5) Determine that no deviations

(6) Review the final study report

(7) Prepare and sign a statement to be included with the final study report .

(c) The responsibilities and procedures applicable to the quality assurance unit, the records maintained by the quality assurance unit, and the method of indexing such records shall be in writing and shall be maintained. These items including inspection dates, the study inspected, the phase or segment of the study inspected, and the name of the individual performing the inspection shall be made available for inspection to authorized employees of the Food and Drug Administration.

(d) A designated representative of the Food and Drug Administration shall have access to the written procedures established for the inspection and may request testing facility management to certify that inspections are being implemented, performed, documented, and followed-up in accordance with this paragraph.

第四十三条 应建立完善的质量管理体系，对分析工作的全过程进行质量控制，以确保数据和结果的可靠性、完整性和科学性。

第四十四条 质量保证部门应制订计划，对实验人员、实验室设施、仪器设备、计算机系统、实验材料和试剂、实验方案、分析方法、实验记录、分析报告，以及质量控制程序等进行稽查。

第四十五条 质量保证人员应具备相应资格，且独立于其所稽查的工作；可以聘请实验室以外的专家进行稽查工作。

第四十六条 质量保证人员应及时将稽查内容和意见形成稽查报告，项目负责人或实验室负责人应及时对稽查报告做出反馈。

第四十七条 实验室应积极配合申办者质量保证部门的稽查、第三方的稽查。

第九章 质量保证

第三十五条 研究机构应当确保质量保证工作的独立性。质量保证人员不能参与具体研究的实施，或者承担可能影响其质量保证工作独立性的其他工作。

第三十六条 质量保证部门应当制定书面的质量保证计划，并指定执行人员，以确保研究机构的研究工作符合本规范的要求。

第三十七条 质量保证部门应当对质量保证活动制定相应的标准操作规程，包括质量保证部门的运行、质量保证计划及检查计划的制定、实施、记录和报告，以及相关资料的归档保存等。

第三十八条 质量保证三种检查

第三十九条 质量保证部门应当对所有遵照本规范实施的研究项目进行审核并出具质量保证声明。质量保证声明应当包含完整的研究识别信息、相关质量保证检查活动以及报告的日期和阶段。任何对已完成总结报告的修改或者补充应当重新进行审核并签署质量保证声明。

第四十条 质量保证人员在签署质量保证声明前，应当确认试验符合本规范的要求，遵照试验方案和标准操作规程执行，确认总结报告准确、可靠地反映原始数据。

质量保证要素举例





SCINOVO
LABORATORIES

生物样品分析实验室的质量要素-实验实施



实验



SCINOVO
LABORATORIES

实验的
实施

FDA, 21 CFR Part 58

Sec. 58.120 Protocol.

Sec. 58.130 Conduct of a nonclinical laboratory study.

指南

第二十五条 分析工作应有项目名称和统一编号，并在有关文件资料及实验记录中使用该项目名称和编号。

第二十六条 分析工作开始之前，项目负责人应根据临床试验方案制订一份详细、清晰的分析工作实施方案，即实验方案。

第二十七条 对实验方案的制订与管理有基本要求。

第二十八条 项目负责人按照已生效的实验方案组织开展分析工作，严格执行相应的标准操作规程；质控人员发现任何偏离标准操作规程的操作或异常现象时应及时报告质量保证部门负责人和实验室负责人，项目负责人应作出答复。

第二十九条 生物样本的接收和管理应符合要求

第三十条 应根据具体的分析工作选择仪器和分析方法，依据相关技术指导原则进行方法学验证，并提供方法学验证报告。其内容应包括：特异性、灵敏度、标准曲线与定量范围、提取回收率、精密密度与准确度、稳定性、基质效应等。

药物非临床研究质量管理规范

第二十六条 每个试验均应当有名称或者代号。

第二十七条 每项研究开始前，均应当起草一份试验方案试验方案应当经委托方认可。

第二十八条 需要修改试验方案时应当进行试验方案变更，并经质量保证部门审查，专题负责人批准。

第二十九条 试验方案的主要内容应有规定

第三十条 参加研究的工作人员应当严格执行试验方案和相应的标准操作规程

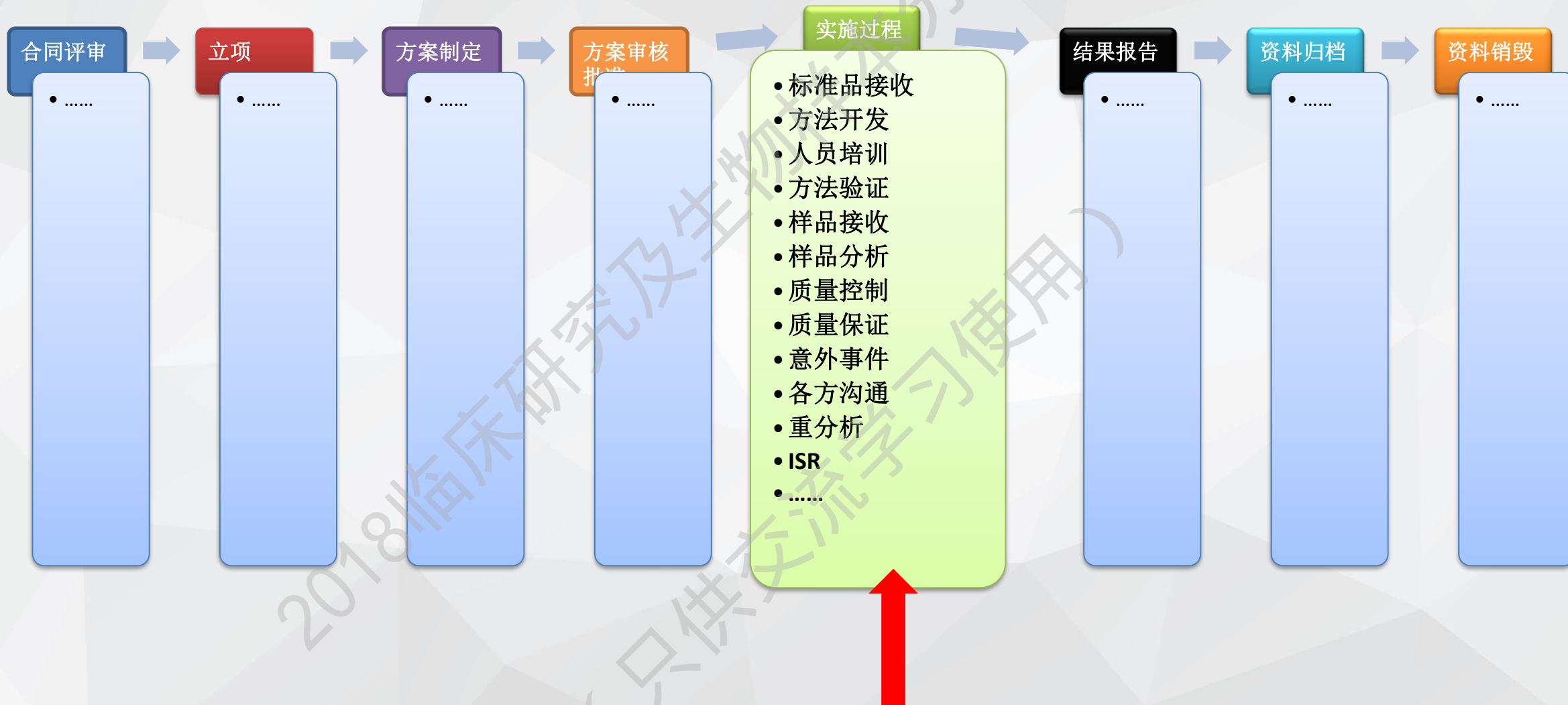
第三十一条 进行病理学同行评议工作时，不适用

第三十二条 所有研究均应当有总结报告。

第三十三条 总结报告主要内容应有规定。

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，详细说明修改或者补充的内容、理由，并经质量保证部门审查，由专题负责人签署姓名和日期予以批准。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修订。

实验实施质量要求举例





SCINOVO
LABORATORIES

生物样品分析实验室的质量要素-数据资料



2018临床研究及生物样品分析实验室
(只供交流)



SCINOVO
LABORATORIES

物理原始记录和资料

FDA, 21 CFR Part 58

Sec. 58.185 Reporting of nonclinical laboratory study results.

- a) A final report shall be prepared
- b) The final report shall be signed and dated by the study director.
- c) Corrections or additions to a final report shall be in the form of an amendment by the study director.

Sec. 58.190 Storage and retrieval of records and data.

Sec. 58.195 Retention of records.

指南

第三十三条 应使用专用的记录本或记录纸及时、规范地记录实验过程及数据，确保实验记录的完整、准确、清晰。操作人应签名，并注明日期。记录需要修改时，应保持原记录清晰可辨，注明修改理由，修改者签名，并注明日期。

第三十四条 数据以电子文件形式产生、记录、处理、存储和修改时，应采用经过验证的计算机系统；记录所有操作以及操作的实验人员、时间；确保数据的真实、可靠及可溯源性。

第三十五条 项目负责人应及时撰写分析报告，交质量保证部门负责人审查和实验室负责人批准。

第三十六条 分析报告的主要内容应有规定

第三十七条 已批准的分析报告需要修改或补充时，有关人员应详细说明修改或补充的内容、理由，需经项目负责人认可、质量保证部门负责人审查和实验室负责人批准。

第三十八条 实验结束后，项目负责人应及时将实验资料（包括实验方案、原始资料、实验记录、分析报告、质控记录等）归档保存。

第三十九条 分析工作被取消或中止时，项目负责人应书面说明取消或中止原因，并将已进行工作的相关实验资料归档保存。

第四十条 档案室负责人应详细核对归档的实验资料，确保归档资料完整、规范；严格执行实验资料查阅、借阅和归还制度。

第四十一条 实验资料至少保存到药品上市后五年。

第四十二条 计算机系统指用于直接或间接参与数据接收、采集、处理、报告和存储的信息系统，或是整合在自动化设备中的系统，包括一个或多个硬件单元和相关软件。为确保数据的可靠性、完整性和安全性，计算机系统应满足以下基本要求

药物非临床研究质量管理规范

第十章 资料档案

第四十一条 专题负责人应当确保研究所有的资料，包括试验方案的原件、原始数据、标本、相关检测报告、留样受试物和对照品、总结报告的原件以及研究有关的各种文件，在研究实施过程中或者研究完成后及时归档，最长不超过两周，按标准操作规程的要求整理后，作为研究档案予以保存。

第四十二条 研究被取消或者终止时，专题负责人应当将已经生成的上述研究资料作为研究档案予以保存归档。

第四十三条 其他不属于研究档案范畴的资料，包括质量保证部门所有的检查记录及报告、主计划表、工作人员的教育背景、工作经历、培训情况、获准资质、岗位描述的资料、仪器设备及计算机化系统的相关资料、研究机构的人员组织结构文件、所有标准操作规程的历史版本文件、环境条件监测数据等，均应当定期归档保存。应当在标准操作规程中对具体的归档时限、负责人员提出明确要求。

第四十四条 档案应当由机构负责人指定的专人按标准操作规程的要求进行管理，并对其完整性负责，同时应当建立档案索引以便于检索。进入档案设施的人员需获得授权。档案设施中放入或者取出材料应当准确记录。

第四十五条 档案的保存期限应当满足以下要求：

(一) 用于注册申报材料的研究，其档案保存期应当在药物上市后至少五年；

(二) 未用于注册申报材料的研究（如终止的研究），其档案保存期为总结报告批准日后至少五年；

(三) 其他不属于研究档案范畴的资料应当在其生成后保存至少十年。

第四十六条 档案保管期满时，可对档案采取包括销毁在内的必要处理，所采取的处理措施和过程应当按照标准操作规程进行，并有准确的记录。在可能的情况下，研究档案的处理应当得到委托方的同意。

第四十七条 对于质量容易变化的档案，如组织器官、电镜标本、血液涂片、受试物和对照品留样样品等，应当以能够进行有效评价为保存期限。对于电子数据，应当建立数据备份与恢复的标准操作规程，以确保其安全性、完整性和可读性，其保存期限应当符合本规范第四十五条的要求。

第四十八条 研究机构出于停业等原因不再执行本规范的要求、且没有合法的继承者时，其保管的档案应当转移到委托方的档案设施或者委托方指定的档案设施中进行保管，直至档案最终的保管期限。接收转移档案的档案设施应当严格执行本规范的要求，对其接收的档案进行有效的管理并接受监管部门的监督。

数据管理质量要求案例





SCINOVO
LABORATORIES

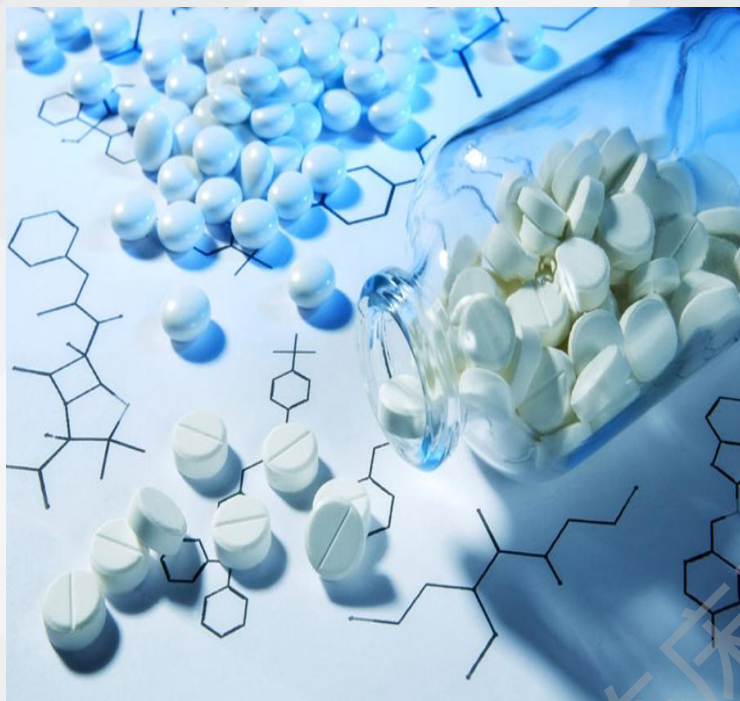
PART 04

未来展望



SCINOVO
LABORATORIES

全球临床数据的标准统一以及结果互认



1、中美GLP 法规 趋于一致性。

2、2016年10月，ICH公布了M10 Bioanalytical Method Validation概念文件和业务计划。

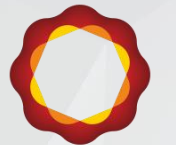


SCINOVO
LABORATORIES

全球药物研发及上市速度大大提高!



2018临床研发药物样本分析峰会
(只供交流学习使用)



SCINOVO
LABORATORIES

感谢聆听!

2018临床研... (只供交流学习使用)