

食品实验室检验超标结果的调查

李超银*, 魏鲜娥

(汤臣倍健股份有限公司, 珠海 519040)

摘要: 食品检验结果超标需按照操作规程进行完整的调查, 并有相应的记录。本文结合实验室的实际情况, 阐述了实验室进行检验超标结果调查的重要性, 并详细阐述了检验超标结果调查的具体实施过程, 通过研究超标结果的产生原因和累积、共振效应, 进行分析并采取相应措施, 从而降低产品质量风险, 成为产品质量持续改进的动力。

关键词: 实验室; 检验; 超标结果; 调查

Investigation on the results of food laboratory tests exceeding the standard

LI Chao-Yin*, WEI Xian-E

(By-Health Co., Ltd., Zhuhai 519040, China)

ABSTRACT: Food inspection results exceeding the standard must be fully investigated in accordance with the operating procedures and recorded accordingly. Combined with the actual situation of the laboratory, this paper expounded the importance of laboratory test out-of-specification results investigation, and detailedly expounded the inspection out-of-specification results investigation into the specific implementation process, through the study of causes and various out-of-specification results accumulated, resonance effect, carried on the analysis and took measures, thus, reduced the risk of product quality and became the power of continuous improvement of product quality.

KEY WORDS: laboratory; test; out of specification result; investigation

1 引言

新版药品生产质量管理规范(good manufacturing practice, GMP)第 224 条规定: 质量控制实验室应当建立检验结果超标调查的操作规程。检验结果超标需按照操作规程进行完整的调查, 并有相应的记录^[1]。在新版 GMP 规定中, 实际食品质量控制当中, 必须加强对实验室检验结果的专业检验和结果调查, 保证实验操作规范性和结果准确性。对于所有的实验室检验结果超标来说, 都应当严格按照相关标准进行调查, 还要及时做好相关记录, 着重做好结果偏差调查相关记录^[2-5]。

本文结合实验室的实际情况, 阐述了实验室进行检验超标结果调查的重要性, 并详细阐述检验超标结果调查

的具体实施过程, 为实验室顺利开展检验超标结果调查提供依据。

2 超标结果概述

实验室检验超标结果(out of specification, OOS)指产品质量指标测试中超出已经建立的可接受标准的单个或一系列结果。食品药品生产企业实验室检验过程中经常会出现检验超标结果, 而(美国)食品及药物管理局(food and drug administration, FDA)一直都强调实验室检验超标情况的调查, 只有对实验室超标结果进行充分调查并以调查报告的书面形式进行记录, 才能确定其原因并判定超标结果是否有效, 进而制订预防和整改措施以保证食品药品质量。因此, 在食品药品生产企业建立 OOS 调查处理程序,

*通讯作者: 魏鲜娥, 主要研究方向为膳食营养补充剂的质量管理。E-mail: 176019964@qq.com

*Corresponding author: WEI Xian-E, By-Health Co., Ltd., Zhuhai 519040, China. E-mail: 176019964@qq.com

在实验室检验出现超标结果时, 进行科学、及时、有效的 OOS 调查处理是十分必要的^[6-11]。

3 对检验超标结果进行调查的目的

进行检验超标结果调查的目的是找出导致超标的原因, 确定超标的产生是实验室检验错误引起还是生产过程失误引起, 即便由于超标的结果而否决了某批次的产品, 仍有必要展开调查, 以确定结果是否与同类产品的其他批次或其他产品有关联, 故需进行超标结果调查^[12], 且《中国药典》2015 年版^[13]和新版《药品生产质量管理规范》^[14]增加了 OOS 调查章节, 要求任何 OOS 结果必须按照书面规程进行完整的调查。

4 进行检验超标结果调查条件

一般来说, 在实验室产生以下几种实验结果时, 必须要进行 OOS 的调查

4.1 超出质量标准的实验结果^[15-17]

实验结果超出法定的质量标准, 其中包括注册标准及企业内控标准, 如果对于产品有多个接受标准, 结果的评判则采用严格的执行标准。产生 OOS 的结果可能是实验室中操作错误导致, 也可能是生产过程中的差错等原因导致。所以, OOS 调查首先应由实验室偏差调查开始, 如果确认差错不是由实验室错误引起, 则有必要再扩展到生产的全过程进行调查。

因此, 质量控制实验室应建立超标调查的书面程序, 任何超标结果应该按照书面程序进行完整的调查, 并做好相应的记录^[12]。

4.2 超出趋势的实验结果

如果实验结果符合质量标准, 但与以往数据相比有一定的偏差, 与长期的趋势或预期不一致时, 则需进行超出趋势的调查, 项目的限度由企业根据自己的原则制定。

5 实验室 OOS 调查流程

下面以乳矿 A 粉的水分为例阐述 OOS 的调查流程。

5.1 各层级职责

(1) 检测人员: 从事测试的检测人员的首要责任取得正确检验结果^[18]。在出现检测结果不符合规定指标或超出常规范围时, 确认检测过程是否出现异常, 并及时向科室负责人报告相关情况, 填写发起 OOS 调查流程, 如实反映相关检测事项, 配合科室负责人进行相应的调查。

(2) 科室负责人: 负责 OOS 调查及原因分析, 同时负责制定纠正预防措施, 并落实; 负责 OOS 调查全过程的跟踪、检测结果的确认及对调查结果的总结和分析。

(3) 技术负责人: 对调查全过程及调查结果进行核

实、确认, 并汇报给领导; 验证纠正预防措施的完成情况, 组织对出现 OOS 原因的培训。

(4) 质量负责人: 负责对 OOS 调查过程的监督及调查结果的确认。

5.2 OOS 调查过程

(1) 检测人员张三做乳矿 A 粉 Y20190501 批的水分, 检测结果为 5.6%, 超出企业内控标准 $\leq 5.0\%$, 同时与该厂家物料以往的检测结果(4.0%~4.5%)差异大, 张三回顾了自己的检测过程:

①称量的物料名称及批号与工作表的一致, 物料没有称量错误;

②称量前把物料混合均匀了再称;

③所用的称量瓶是晚上恒重过夜, 早上称量的, 符合要求;

④所用的仪器经过检定/校准;

⑤按标准要求的方法 GB 5009.3-2016 第一法操作^[19];

⑥结果计算没有错误。

张三经过调查回顾, 自己的操作及检测过程无异常, 发起了 OOS 调查流程, 如实填写偏差调查表中相关内容, 提交流程。

(2) 科室负责人收到偏差调查流程后, 仔细审核张三填写的相关内容, 去现场复核其真实性:

①查看张三写的原始记录, 记录包括样品编号、检测日期、所用的仪器、温湿度、检测依据、称样量及计算公式;

②现场查看记录上所用的电子天平检定合格, 电热鼓风干燥箱校准合格, 2 台仪器均经过确认后才使用, 满足实验室的要求;

③查看 13 号天平室的环境温湿度为: 24 °C, 58%, 符合 18~26 °C, 45%~65%的温湿度范围;

④查看电子天平的校正记录, 称量前有对电子天平进行校准;

⑤称样量为 3 g, 符合 GB 5009.3-2016 第一法的要求 2~10 g;

⑥根据张三原始记录的数据计算, 结果为 5.6%, 计算结果正确;

⑦查张三的档案, 其经过授权, 有上岗证, 每年有进行相关的培训^[21], 且科室内的质量监督员在 3 月份对他进行过质量监督, 他的能力符合要求;

⑧检查该批物料的送检时间为 2019.05.12 早上 9 点, 检测时间为 2019.05.13 上午, 张三做水分时, 袋子已经开封, 可能存在物料因检测不及时导致吸潮, 造成结果超标。

科室负责人经过评估, 要求张三进行复检, 考虑到样品已开封存在吸潮的可能, 故与委托方沟通, 申请重新送样, 沟通结果为: 按公司规定的取样规则, 重新开新袋取样送检, 原开旧袋同时取来进行对比。物料送来后, 科室负责人要求张三按初检的操作进行检测, 全程对其进行监

督^[21,22], 并对环境温湿度进行确认, 复检的结果为: 新开袋结果为 5.4%, 旧开袋结果为 5.6%。科室负责人的结论为: 张三操作过程无异常, 是样品本身不合格, 并对流程进行回复。

另外, 若科室负责人在调查中发现原样品数量不能满足调查需求或样品性状发生了改变, 要咨询委托方, 申请重新送样。若委托方有特殊原因无法提供更多的样品, 科室负责人需根据现有余样进行调查分析, 在分析总结中应该指出样品不足可能对调查结果的相关影响。

(3) 技术负责人在收到偏差调查流程后, 根据人料法环测等几个环节对张三的操作过程重新进行再次确认, 对张三的检测过程无异议, 其调查的结论: 张三按照标准方法操作, 电热鼓风干燥箱、电子天平仪器无异常, 恒重后的样品, 性状颜色无明显变化, 是样品本身不合格。流程通过后到质量负责人做最终的判定。若技术负责人对检测过程有异议, 会要求高级工程师进行复检, 若结果与初检一致, 维持初检结果, 若结果不一致, 则需安排检测人员、高级工程师同时检测, 找出差异点, 必要时将样品送至第三方机构进行比对试验, 根据得出结果做出流程通过还是驳回的结论。

(4) 质量负责人收到流程后, 从以下几方面进行评估

①评估标准限量合理性, 该物料是根据国标要求制定, 标准符合要求;

②评估检测结果的趋势, 该物料历史检测结果稳定, 且重新取样送检新旧袋的检测结果差距不大, 该批不符合趋势, 是样品本身问题, 流程流到仓库, 由其对取样过程进行调查, 同时将信息反馈给采购部, 由其反馈给供应商, 通过对生产链条的跟踪, 深入找出引起 OOS 的原因。实验室内部的 OOS 调查结束;

③若是实验室内部的原因导致, 则需制定纠正预防措施, 举一反三, 避免后续发生类似问题^[23,24]。

5.3 OOS 调查结论的判定原则

(1) 经过调查, 确认, 整个检测过程符合相关要求, 不存在人为、环境或方法等外在因素造成的检测结果偏离, 可以认定为, 样品本身不符合相应指标的要求, 相关科室无需进行纠正措施, 直接出具初检结果。

(2) 对于已查出原因并进行纠正的 OOS 情况, 科室负责人需对 OOS 项目重新检测的结果、评估结论, 交给技术负责人确认, 科室负责人还需根据调查原因进行纠正预防措施, 技术负责人验证纠正预防措施的实施情况。若科室提供的证据能充分确定 OOS 结果产生的原因已被消除, 则以重新测定的结果作为报告值。

(3) 若对 OOS 结果进行调查后, 仍找不出原因, 则根据不同人员对同一样品重新检测后的结果和对比样品检测结果的情况进行评定:

①若对 OOS 项目再检测的结果在初检结果的偏差范

围内, 且与对比样的结果趋势一致, 则维持原结果;

②若对 OOS 项目再检测的结果在初检结果的偏差范围外, 但与对比样的结果趋势一致, 则以再检测的结果为准;

③若对 OOS 项目再检测的结果在初检结果的偏差范围外, 且与对比样的结果趋势不一致, 则应重新进行调查。

(4) 对于调查发现是由于检测方法不适用的问题造成的检测偏差, 若检测方法是委托方指定的, 科室负责人需告知委托方, 说明使用其指定的方法可能对检测结果造成的影响; 若委托方需变更检测方法, 检测室按委托方的要求进行重新检测, 必要时要求委托方重新送样品; 若是实验室内部选择的方法造成的方法不适用, 科室负责人需告知技术负责人具体调查情况及方法不适用的原因, 技术负责人需组织相关人员进行评估、确认, 并对委托方做出相关说明, 根据具体情况评估是否继续进行该样品的检测。

(5) 调查结束后, 科室负责人需把调查总结与分析填写在偏差调查的流程中, 根据调查结果确定是否需制定纠正措施, 技术负责人对调查总结进行核准、确认, 并对需制定的纠正措施的实施情况进行监督。

5.4 实验室 OOS 调查的说明

(1) OOS 结果只证明了所检测的样品情况, 并不能完全代表与所检样品相关的其他情况(比如某批产品的整体情况等)。所有的 OOS 调查流程, 需有结论并以记录(电子或纸质)的形式保存下来。

(2) 若造成 OOS 结果的原因确定为实验过程导致的, 实验室应及时制定或修订相关的操作规程并对相关人员进行培训, 以防范类似的事件再发生。

(3) OOS 调查结果显示为样品本身原因导致的, 实验室应及时与送检方进行沟通, 必要时可参与送检方的调查。

(4) 必要时, 科室负责人定期对所发生的 OOS 进行回顾, 及时发现每次调查之间的关系, 以便及时采取预防措施, 防止潜在的 OOS 事件再产生。

6 结 论

实验室 OOS 调查是一种基于风险的对产品质量和检测方法的内部监控, 是 GMP 管理的重要组成部分, 是关注系统性的波动, 通过研究 OOS 的产生原因和各种累积、共振效应, 进行分析并采取措施, 从而降低产品质量风险, 成为产品质量持续改进的动力^[25-30]。OOS 调查也是一种新的质量控制工具, 让人员在调查过程中关注不同的点, 拓展人员解决问题的思路, 并对检测过程进行评估和监控。

参考文献

- [1] 药品生产质量管理规范[Z].
Good manufacturing practice [Z].

- [2] 周海江, 雷丽娟. 实验室检验与 OOS/OOT 结果调查分析[J]. 化工管理, 2015, 11(11): 124-125.
Zhou HJ, Lei LJ. Laboratory testing and analysis of OOS/OOT results [J]. Chem Manag, 2015, 11(11): 124-125.
- [3] 赫明权. 提高检验理化实验室质量检测水平的措施[J]. 健康必读(中旬刊), 2013, 12(4): 133-134.
He MQ. Measures for improving quality testing level of laboratory of inspection physics and chemistry [J]. Health Compul Reading (Mid-term J), 2013, 12(4): 133-134.
- [4] 赫明权. 浅谈建议理化实验室的发展趋势[J]. 健康必读(中旬刊), 2013, 12(3): 135-135.
He MQ. A brief talk on the development trend of suggested physical and chemical laboratoriey [J]. Health Compul Read (Mid-Term J), 2013, 12(3): 135-135.
- [5] 肖潇, 梁毅. 浅析稳定性试验中 OOT 的确认方法[J]. 机电信息, 2010, 14(29): 12-15.
Xiao X, Liang Y. Analysis of OOT confirmation method in stability test [J]. Inform Mech Elecricl Technol, 2010, 14(29): 12-15.
- [6] 石秀兰. 美国 FDA 关于实验室检验超标结果调查程序简介[J]. 中国药事, 2010, 24(3): 314-315.
Shi XL. A brief introduction of FDA's investigation procedures on the results of laboratory inspection exceeding standards [J]. Chin Pharm Affairs, 2010, 24(3): 314-315.
- [7] USP. 23: General Notices and Requirements: 9 [S].
- [8] 贾欣秒, 于密荣. 药品质量风险管理中超趋势数据的处理[J]. 中国药物警戒, 2009, 6(11): 658-660.
Jia XM, Yu MR. Processing of super trend data in drug quality risk management [J]. Chin J Pharm, 2009, 6(11): 658-660.
- [9] 胡谦谦, 梁毅. 药品生产 OOS 调查[J]. 食品与药品, 2008, 10(7): 70-73.
HU QQ, Liang Y. OOS survey of drug production [J]. Food Drugs, 2008, 10(7): 70-73.
- [10] 朱晓燕, 陈伟盛, 关倩明. 药品无菌检查 OOS 结果的调查与分析[J]. 中国药事, 2017, 31(7): 750-753.
Zhu XY, Chen WS, Guan QM. Investigation and analysis of OOS results [J]. Chin Pharm Affairs, 2017, 31(7): 750-753.
- [11] US FDA Guidance for Industry. Investigating Out-of-specification (OOS) test results for pharmaceutical production [S]. 2006.
- [12] 王澜. 实验室检验与 OOS/OOT 结果的调查[J]. 机电信息, 2013, 11(365): 5.
Wang L. Investigation of laboratory testing and OOS/OOT results [J]. Inform Mech Elecricl Technol, 2013, 11(365): 5.
- [13] 中国药典: 四部[Z].
Chinese pharmacopoeia: Four volumes [Z].
- [14] 药品 GMP 指南: 质量控制实验室与物料系统[S]. 2011.
GMP guide: Quality control laboratory and material system [S]. 2011.
- [15] 刘文武. 超出质量标准的检验结果调查及处理措施[J]. 科技资讯, 2015, (5): 206.
Liu WW. Investigation and treatment of inspection result exceeding quality standard [J]. Technol Inform, 2015, (5): 206.
- [16] 张义卓, 丁海燕, 罗昆. 新版药品 GMP 实施过程中发现的问题及监管对策[J]. 大家健康: 学术版, 2014, (4): 236.
Zhang YZ, Ding HY, Luo K. Problems found in the implementation of new drug GMP and regulatory countermeasures [J]. Everybody's Health: Academic Ed, 2014, (4): 236.
- [17] 高洁, 王婧怡, 宋丽丽. 从我国药品 GMP 内容的变化看人员管理的动向[J]. 中国药事, 2011, 25(1): 51-53.
Gao J, Wang JY, Song LL. Looking at the trend of personnel management from the change of GMP content of drugs in China [J]. Chin Pharm Affairs, 2011, 25(1): 51-53.
- [18] 常鸿彦, 米永峰. CGMP 关于药品检验结果(OOS)的调查与处理[J]. 齐鲁药事, 2007, 26(10): 630.
Chang HY, Mi YF. CGMP investigation and treatment of drug inspection results (OOS) [J]. Qilu Pharm Affairs, 2007, 26(10): 630.
- [19] GB 5009.3-2016 食品安全国家标准 食品中水分的测定[S].
GB 5009.3-2016 National food safety standard-Determination of moisture in food [S].
- [20] 翁佳妍, 钱朝峰, 刘思中. 谈食品检测实验室的质量管理[J]. 食品安全导刊, 2018, 1: 64.
Weng JY, Qian CF, Liu SZ. Talking about the quality management of food testing laboratory [J]. China Food Saf Magaz, 2018, 1: 64.
- [21] GB/T 27025-2008 检测和校准实验室能力的通用要求[S].
GB/T 27025-2008 General requirements for the competence of testing and calibration laboratories [S].
- [22] 国家质量监督检验检疫总局. 检验检测机构资质认定管理办法[Z]. 2016.
General Administration of Quality Supervision Inspection and Quarantine of the People's Republic of China. Measures for the administration of qualification confirmation of inspection and inspection institutions [Z]. 2016.
- [23] 游赣花, 谭德讲. 探讨药品质量控制过程中 OOS 分析存在的问题[J]. 中国药事, 2015, 29(10): 1041-1046.
You GH, Tan DJ. The existing problems of OOS analysis in drug quality control were discussed [J]. Chin Pharm Affairs, 2015, 29(10): 1041-1046.
- [24] 梁毅. 药品生产 OOS 调查[J]. 医药工程设计, 2008, 29(2): 28-31.
Liang Y. OOS survey of drug production [J]. Pharm Eng Design, 2008, 29(2): 28-31.
- [25] 于泳. 浅谈药品生产 OOS 调查的实施[J]. 机电信息, 2013, 17(371): 16-22.
Yu Y. Implementation of OOS investigation for pharmaceutical production [J]. Inform Mech Elecricl Technol, 2013, 17(371): 16-22.
- [26] 黎阳. 药品生产重偏差的制定与管理[J]. 中国药事, 2009, 23(2): 95-98.
Li Y. Establishment and management of heavy deviation in drug production [J]. Chin Pharm Affairs, 2009, 23(2): 95-98.
- [27] 武晓琼, 李连新. 制剂室生产过程偏差分析及管理建议[J]. 中国药业, 2013, 22(24): 79-80.
Wu XQ, Li LX. Deviation analysis and management suggestions of production process in pharmaceutical room [J]. China Pharm, 2013, 22(24): 79-80.
- [28] 陈妍纯. 药品生产过程偏差处理程序[J]. 中国现代药物应用, 2013, (7): 144-146.

Chen YC. Processing procedure for deviation in drug production process [J]. Chin J Mod Drug Appl, 2013, (7): 144-146.

[29] 廖秀凤. 对药品生产偏差管理的思考[J]. 轻工科技, 2013, (4): 141-143.

Liao XF. Thoughts on the management of drug production deviation [J]. Light Ind Sci Technol, 2013, (4): 141-143.

[30] 刘放, 冯国忠. 我国药品生产偏差的现状及解决对策[J]. 机电信息, 2011, (17): 33-36.

Liu F, Feng GZ. The present situation and countermeasures of pharmaceutical production deviation in China [J]. Inform Mech Elecrical Technol, 2011, (17): 33-36.

(责任编辑: 王 欣)

作者简介



李超银, 助理工程师, 主要研究方向为膳食营养补充剂的质量检测。

E-mail: 99296728@qq.com



魏鲜娥, 主要研究方向为膳食营养补充剂的质量管理。

E-mail: 176019964@qq.com