药品检验机构不合格结果调查的实践与探讨

Practice and Discussion of Out-of-specification Result Investigation in Institutes for Drug Control

贾瑞波，卢　丹，李宪刚，宫珊珊，吕浩然
（大连市检验检测认证技术服务中心，辽宁大连 116021）

JIA Ruibo, LU Dan, LI Xiangang, GONG Shanshan, LYU Haoran
(*Dalian Center for Certification and Food and Drug Control, Dalian 116021*)

摘要：为探讨药品检验不合格（OOS）结果调查流程的合理性和最终结论判定的科学性，以及为国内药品检验机构提供参考，本研究按照世界卫生组织《药品质量控制实验室质量管理规范》的要求，遵循《中国药品检验标准操作规范》中“异常检验结果调查指导原则”的指导思想，建立了 OOS 结果调查标准操作规程。结果显示，通过调查非产品缺陷 OOS 结果，发现人员和试验材料是导致 OOS 结果的主要原因。科学合理的 OOS 结果调查管理有助于提高药品检验质量，确保检验结果准确、可靠。

关键词：药品检验机构；不合格结果；不合格结果调查；不确定度
中图分类号：R917　　**文献标志码：**C　　**文章编号：**1001-8255(2023)11-1676-04
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.11.019

不合格结果，是指超出规范或产品标准、药典或生产商建立的验收标准之外的所有试验结果[1]，也叫超标（out-of-specification，OOS）结果。及时、科学、有效的 OOS 结果调查，有助于判断该 OOS 结果的准确性，以识别其是产品缺陷导致的真 OOS，还是实验室错误或其他原因导致的假 OOS[2]。

药品检验机构作为药品监管部门的技术支撑单元，依法对药品进行检验。药品检验机构出具的结果准确、可靠，是实现有效监管的前提，也是药品检验机构避免因“不实”报告而面临法律风险的前提。

国内药品检验机构一般根据《检验检测机构资质认定能力评价 检验检测机构通用要求》[3] 和《检测和校准实验室能力认可准则》[4] 及应用要求建立管理体系，其中没有关于 OOS 结果调查的相关规定。目前国内对 OOS 的研究主要集中在对 OOS 调查流程的分析[5—6] 方面，有部分药品检验机构在微生物、溶出度、细菌内毒素检验中开展 OOS 调查[7—11]，但关于药品检验机构大量 OOS 结果调查案例的统计分析和论述较为少见。

本研究通过对大连市药品检验检测院 2019—2021 年 OOS 结果的调查案例进行统计分析，探讨 OOS 结果调查流程的合理性和最终结论判定的科学性，以期为国内药品检验机构提供参考。

1　OOS 政策规范

WHO《药品质量控制实验室质量管理规范》[1] 要求实验室应建立对 OOS 结果进行调查的标准操作规程（SOP），SOP 中应对允许复试的次数有明确要求（基于合理的统计学原理），应对所有的调查及结论进行记录。

《中国药品检验标准操作规范》[12] 中的“异常检验结果调查指导原则”给出了对 OOS 结果的调查指导思想和调查程序：出现 OOS 结果后，首先假定被测样品是符合质量标准要求的，在此基础上，从人员、仪器设备、试验材料、检测方法、环境条件、检测过程等各个环节，对有可能造成 OOS 结果的因素进行详细调查，必要时采取假设试验以排除法

收稿日期：2023-02-09
作者简介：贾瑞波(1978—)，女，硕士，从事药品检验和质量管理工作。
E-mail：jiaruibo@sohu.com

进行原因查找，目的是从实验室自身查找造成 OOS 的原因。如果调查的最终结果不是实验室错误，那么此时才开始怀疑样品本身有问题，大多通过重新试验进行确认；OOS 结果的调查程序一般分为初步调查和假设试验 2 个阶段。

2 OOS 调查实践

本研究按照 WHO《药品质量控制实验室质量管理规范》[1] 的要求，遵循《中国药品检验标准操作规范》[12] 中“异常检验结果调查指导原则”的指导思想，建立并执行 OOS 结果的调查管理规定。

2.1 调查的一般原则

OOS 结果发生时，必须立即上报科室主任并进行实验室调查，以确认结果是否有效。实验室调查应在科室主任或其授权人的指导下进行。调查应在规定的时限内完成。检验中用到的供试品溶液、对照品溶液、玻璃器皿等试验材料必须留存以作调查。复试必须按程序得到批准后进行。

2.2 调查的过程

OOS 结果的调查流程一般分为 2 步，即初步调查和进一步调查：初步调查的目的是确认 OOS 结果是否来源于明显的实验室错误；进一步调查的目的是尽可能寻找导致 OOS 结果的根本原因。

2.3 调查结果的评定

若调查结果表明试验过程存在问题，检验结果应视为无效结果；无效结果不可用于样品质量的评价，但应作为原始记录保存并供后续调查使用。当调查没有发现实验室错误时，OOS 结果应被认为是有效结果，不能忽视。若调查发现 OOS 结果是由于实验室错误造成的，且再次检验后结果符合标准规定，科室主任可根据再次检验结果对样品质量进行判定。

2.4 OOS 调查结果的统计分析

2019—2021 年间，本机构在药品检验领域共完成 64 份 OOS 结果调查，本研究对这些案例进行统计分析，结果如下。

2.4.1 按药品类型统计

完成的 64 份 OOS 结果调查中，按药品类型统计，中药共 40 份，化学药品共 24 份，中药占比明显多于化学药品。

2.4.2 按导致 OOS 结果的原因统计

对 64 份调查结果按导致 OOS 结果的原因进行统计，结果如表 1 所示。原因为产品缺陷的 OOS 结果共计 39 份，占比 61%，最终报告以“不符合规定”的结论签发；其余 25 份为非产品缺陷原因的 OOS 结果，最终报告以“符合规定”的结论签发。

25 份非产品缺陷 OOS 的调查结果显示，在导致首次检验不合格的原因中，实验室错误为 9 份，占比 14%；其他原因 16 份，占比 25%。

表 1 2019—2021 年导致 OOS 结果的原因统计

Tab.1 Statistics on Causes of OOS Results from 2019 to 2021

原因	OOS结果数量/份			总数/份
	2019年	2020年	2021年	
产品缺陷	14	8	17	39
实验室错误	6	2	1	9
其他原因	3	8	5	16
合计	23	18	23	64

导致 25 份非产品缺陷 OOS 结果中，涉及人员、仪器设备、试验材料、检测方法、环境条件、检测过程等各个方面，具体如图 1 所示。其中人员因素和试验材料因素占比高，其次是方法缺陷和样品其他原因。其中，其他原因涉及样品质量差异较大、样品不均匀、样品研磨困难、样品提取困难、样品抽样包装密封性差、质量标准个别细节规定不明确等方面。

导致 OOS 的原因中，实验室错误占比呈现逐年下降的良好趋势，具体如图 2 所示。说明通过 OOS 调查管理、采取纠正预防措施、加强日常工作的管理、强化检验人员质量意识、关注细节，可减少失误对检验造成的不良影响。

2.4.3 按 OOS 的检验项目统计

64 份调查按 OOS 的检验项目统计，结果如图 3 所示，涉及性状、鉴别、检查、含量测定等。其中，含量测定项目 19 份，占比（30%）最高；其次是总灰分、酸不溶性灰分和拟人参皂苷 F_{11}，占比较高；中药性状、溶出度 / 释放度、装量差异 / 重量差异

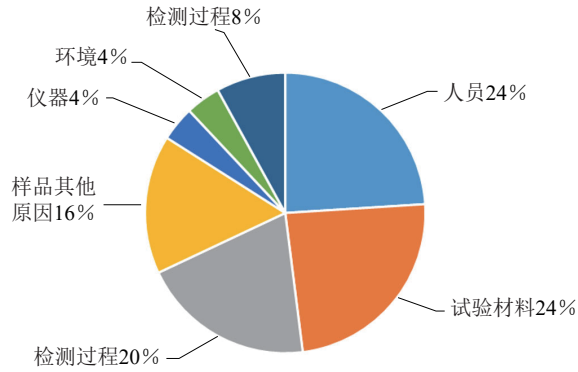


图 1　2019—2021 年导致非产品缺陷 OOS 结果的原因分布

Fig.1　Distribution of Causes for OOS Results not Relating to Product Defects from 2019 to 2021

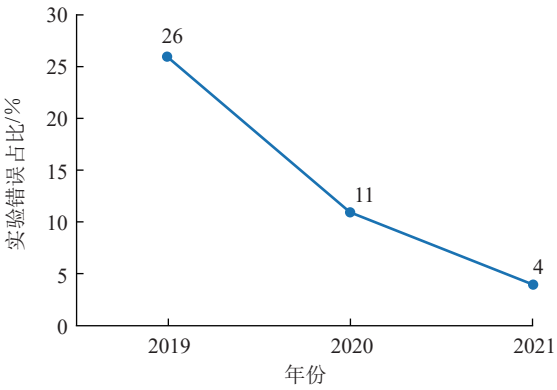


图 2　2019—2021 年导致 OOS 结果的原因中实验室错误占比统计

Fig.2　Percentages of Laboratory Errors among Causes for OOS Results from 2019 to 2021

等项目也占有一定比例。

3　讨论

3.1　科学合理的 OOS 调查管理能确保结果准确可靠

OOS 调查作为质量管理的一部分，其分析和评估能力是衡量实验室能力的重要指标。对于检验实验室而言，通过分析 OOS，可以了解实验室导致非产品缺陷 OOS 的主要原因，发现实验室能力中的不足，从而改进和提高实验室检验质量。

2019—2021 年，本机构出具的 OOS 结果报告中，共收到 10 家药品生产企业复验投诉，经复验

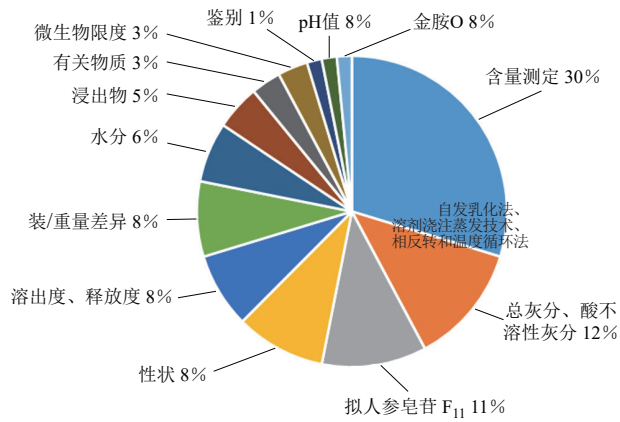


图 3　2019—2021 年 OOS 检验项目统计结果

Fig.3　Statistic Results of OOS Test Items from 2019 to 2021

均未改变原检验结论，这从侧面说明本机构目前开展的 OOS 调查内容较为全面，基本涵盖药品检验过程中可能导致 OOS 结果的各种因素，做出的 OOS 判断较为科学、合理，结果准确、可靠。

通过分析非产品缺陷导致 OOS 的原因，可得出人员和试验材料是导致 OOS 结果的主要原因。因此，应重点关注试验过程中人员操作是否有疏漏或试验材料对试验结果的影响。尤其是出现 OOS 结果时，应充分认识到检验的复杂性，对于有疑义的样品或结果，应进行充分的调查研究，避免造成误判。

3.2　关于符合性检验时 OOS 判定中测量不确定度的讨论

本机构在药品符合性检验 OOS 调查流程中未引入测量不确定度概念。WHO《药品质量控制实验室质量管理规范》[1] 认为，设定药典含量限度值时，已经考虑了测量不确定度、生产能力和检验结果的判断标准等。按照目前通行的惯例，药典和国家药品管理机构均不要求在符合性检验中给出检测结果的扩展不确定度 [1]。从监管的角度考虑，为避免出现似是而非的结论，通常都选择二分法（合格区和不合格区）决策规则进行 OOS 判定 [13]。支持采用二分法决策规则进行合格性判断的文件有 CNAS-CL01-G003: 2021《测量不确定度的要求》[14]

和 CNAS-TRL-010: 2019《测量不确定度在符合性判定中的应用》[15]。据此，药品检验机构在从事符合性检验时，如客户未对不确定度有明确要求，可不在结果报告中引入测量不确定度。

3.3 关于复试次数的探讨

对于开展 OOS 调查的样品，如未发现明显的实验室错误，则应根据需要开展复试。根据统计学原理，复试次数应达到10次以上才具有统计学意义。但考虑到经济成本与药品实际情况，本机构对 OOS 结果调查允许复试的最多次数进行了规定，所有复试次数累加不应超过 6 次。对上述由于产品缺陷导致的 8 份含量测定 OOS 复试结论和次数进行统计分析：结论均为“不符合规定”，未出现与初试结论的不一致情况；复试次数为 1 次的有 4 份，占比 50%，复试次数 2 次、3 次、4 次的分别有 1 份、2 份、1 份。复试次数较多的项目一般为检验过程较为复杂、影响因素较多，或者检验结果处在限度边缘的项目。对于结果确切、离合格限度较远的项目，较少的复试次数即可确定得出最终检验结论。

本机构关于 OOS 结果调查的 SOP 规定，对于未发现明显实验室错误的 OOS 样品，其质量应至少通过 2 次有效结果做出判定。当 2 次有效结果均为“不符合标准规定”时，若 2 次有效结果之间的偏差在测定方法误差范围内，则首次检验结果为有效结果，以首次检验 OOS 结果签发报告，结束调查；若 2 次有效结果之间的偏差超出范围，应调查原因。当 2 次有效结果不一致时，即 1 次为“符合标准规定”，1 次为“不符合标准规定”，应至少增加 1 次复试，根据 3 次检验结果做出判定；或增加 3 次复试，根据 5 次检验结果做出判定；或最多增加 5 次复试，根据 7 次检验结果做出判定。不得无限增加复试次数，其作用在于避免增加无限多次复试，直到出现想要的结果，从而规避公正性的风险。

参考文献：

[1] World Health Organization. WHO good practices for pharmaceutical quality control laboratories [EB/OL]. (2009-06-15)[2022-10-12]. https://www. docin. com/p-242012519. html.

[2] 李 娜, 冯国双, 段 丽, 等. OOS管理中的统计分析工具及其应用[J]. 中国食品药品监管, 2021, (6): 40-47.

[3] 中国国家认证认可监督管理委员会. RB/T 214-2017检验检测机构资质认定能力评价 检验检测机构通用要求[S]. 2017.

[4] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-CL01: 2018检测和校准实验室能力认可准则[S]. 2018.

[5] 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, (32): 124-125.

[6] 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.

[7] 范文平, 赵宏大, 谢 文, 等. 药品检验中微生物数据偏差的实验室调查[J]. 中国药师, 2015, **18**(11): 1974-1977.

[8] 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.

[9] 杨 燕, 孙梦家, 蒋 波, 等. 药品无菌检查中污染微生物的鉴定与OOS调查分析[J]. 中国医药工业杂志, 2016, **47**(12): 1559-1563.

[10] 苗海霞, 于新颖, 刘利群, 等. 对奥美拉唑肠溶胶囊释放度不合格结果的调查[J]. 中国药品标准, 2009, **10**(2): 94-96.

[11] 裴宇盛, 蔡 彤, 张国来, 等. 细菌内毒素检查法超标结果的处理方法[J]. 科技导报, 2017, **35**(10): 71-75.

[12] 中国食品药品检定研究院. 中国药品检验标准操作规范2019年版[S]. 2019: 744-750.

[13] 李 娜, 马 莉, 谭德讲, 等. OOS的统计判定策略及国内常见问题探讨[J]. 药物分析杂志, 2019, **39**(10): 1915-1920.

[14] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-CL01-G003: 2021测量不确定度的要求[S]. 2021.

[15] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-TRL-010: 2019测量不确定度在符合性判定中的应用[S]. 2019.