

微生物检测替代和快速方法 实施指南

作者：
Paul Newby博士
英国英格兰杜伦郡

Charles River

目录

| | | | |
|-----------------------------|----------|-------------------|-----------|
| 目录..... | 1 | 有关数据完整性的其他观点..... | 9 |
| 前言..... | 2 | 商业论证..... | 9 |
| 要点..... | 3 | 概念验证..... | 10 |
| 目的和范围..... | 3 | 工业化..... | 11 |
| 现代化需求..... | 4 | 验证..... | 11 |
| 微生物检测替代和快速方法 (ARMM) 定义..... | 5 | 用户需求说明书..... | 12 |
| ARMM的实施..... | 5 | 风险评估与验证计划..... | 12 |
| 实施流程概述..... | 5 | 验证方法..... | 13 |
| 技术搜寻..... | 6 | 系统定位..... | 13 |
| 明确需求..... | 6 | 注册..... | 15 |
| 技术回顾及候选技术确定..... | 6 | 宣传..... | 16 |
| 调查..... | 7 | 工业化..... | 16 |
| 数据完整性、业务和技术标准..... | 7 | 结论..... | 17 |
| 数据完整性与归档..... | 8 | 术语表..... | 17 |
| | | 参考文献..... | 18 |

前言

过去30年间，我一直在药物微生物学领域工作，既负责生产管理，也从事研发和教学工作。在药物开发的微生物支持、设施管理、流程控制、注册和监管支持、无菌保证及分析方法开发和验证方面，我积累了丰富经验。我最近刚离任葛兰素史克 (GSK) 研发部微生物学现代化主管一职，目前担任曼彻斯特大学“制药工业高级培训”在线课程的药物微生物学讲师。我从一开始便参与到这门课程的筹备之中。该课程由药物微生物学利益集团 (PharMig) 与曼彻斯特大学共同开设，我负责初期筹备和课程讲授。

纵观我的整个职业生涯，我的所有工作都围绕着微生物检测快速方法这一主题展开。我负责过微生物检测快速方法的首项过程分析技术 (PAT) 审批，也一直参与各种快速方法的注册和监管审批，如用于产品放行和过程中控制测试的ATP生物发光法、BacTAlert法和水分活度测试法等。

我年轻时曾在苏格兰求学，并先后获得了邓迪大学微生物学的学士和博士学位。我发表过多篇有关微生物检测快速方法的文章，并加入了美国注射剂协会 (PDA) 和药物微生物学利益集团 (PharMig) 等多个科学组织，近期还共同发起成立了微生物学现代化跨行业联盟 (Microbiology Modernisation Cross-Industry Consortium)。我同时还是GSK研究员和英国皇家生物协会会士。

在微生物学的世界之外，我居住在英国美丽的座堂城市杜伦。在那里，我一边生活，一边从事我喜爱的历史尤其是埃及学研究。工作之余，我热爱旅行和户外活动。



要点

- + 介绍微生物检测替代和快速方法的实施指南
- + 概述实施流程的关键阶段
- + 确定实施微生物检测替代和快速方法需要考量的主要技术、业务和数据完整性问题

目的和范围

本指南的编写目的在于分享知识，协助制药行业吸纳并实施新的微生物检测替代和快速方法（ARMM）。

本指南概述了在药品研发、过程中控制和放行过程中实施ARMM技术的流程阶段和需要解决的技术、业务和数据完整性问题。本指南概述了实施ARMM系统的关键阶段，并涵盖了商用技术应用需要考量的技术和数据完整性问题以及商业论证。

本指南旨在提供最佳实践指导，因此文中各项建议均不具有强制性。





现代化需求

多年来, 制药行业对微生物检测替代和快速方法 (ARMM) 的兴趣愈发浓厚。人们针对ATP生物发光法、固相激光计数仪和分子鉴定系统等技术开展大力研究, 探讨其在药品、原料药和环境监测等微生物评估领域的应用前景 (EP第5.1.6章, PDA第33号技术报告)。针对此类新技术的验证和监管要求应运而生, 但随之而来的还有制药行业对引入这些新方法的极大困惑和犹豫不决。有鉴于最近发表的部分文献, 本指南希望借此澄清其中部分问题。

本指南将涵盖以下方面内容:

- + 实施要求。
- + 针对新技术引入的综合验证模型。
- + 成功实施的注册路径。

微生物检测替代和快速方法定义

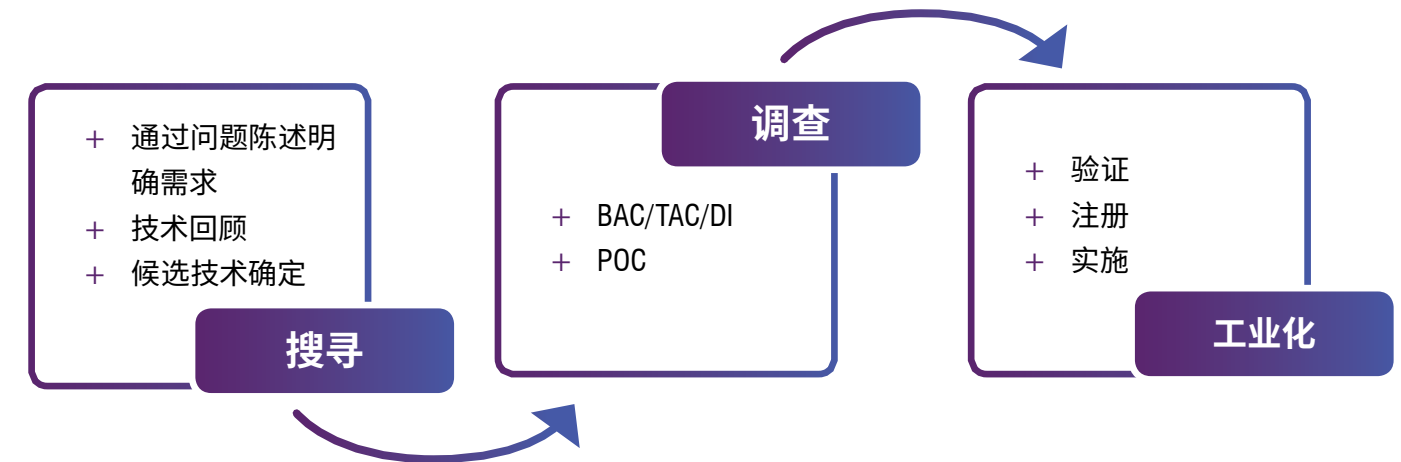
PDA第33号技术报告规定, ARMM是指一种创新、现代和/或快速的微生物检测方法, 不同于琼脂平板计数或从液体肉汤培养基中回收等基于生长的经典或传统检测方法。替代或快速方法可利用仪器和软件管理检测数据和结果, 并提供定量、定性和/或微生物鉴定检测结果。采用基于生长的经典方法的自动化技术也可根据其进行微生物检测的科学原理和方法被指定为创新、现代或快速方法。

ARMM实施

实施流程概述

ARMM技术实施可划分为三个不同阶段: 搜寻、调查和工业化。这三个阶段如图1所示。

图1、ARMM实施流程



BAC: 业务验收标准

TAC: 技术验收标准

DI: 数据完整性

POC: 概念验证

技术搜寻

明确需求

在变革现有微生物分析方法或投资于昂贵的新技术之前，必须审慎考虑推动变革或投资的主要因素，并查明需要进行变革的首要原因。

回答以下问题有助于理清己方需求：

- + 进行现有检测的目的是什么？
- + 是否确有必要进行检测？
- + 现有检测系统存在哪些缺点？
- + 推动向新技术转变的真正业务因素有哪些？
- + 潜在的新检测系统能够/应该提供什么？

技术回顾与候选技术确定

考虑投资ARMM之前，建议对可用检测系统进行彻底搜索，并从中确定最符合当前任务中明确需求的检测系统。考察该系统商业适用性程度，了解是否存在任何已经注册的应用。对文献进行全面回顾是独立验证系统适用性和确定任何已知问题的好方法。确定任何潜在的候选技术并编制候选清单。如果没有现成商用（COTS）系统可供选择，则有必要确定可提供定制解决方案的合适供应商。但请注意，定制系统的验证和评估要求高于COTS系统。

《微生物检测快速方法百科全书》全面收录了相关技术回顾、验证策略和新微生物平台供应商，有助于实验室终端用户完成实施流程中的搜寻工作。



调查

数据完整性、业务和技术标准

有效的技术、业务和数据完整性 (BAC与TAC) 标准是帮助确定特定ARMM系统优点或其他方面的重要工具。与更加自动化的化学分析实验室不同, 微生物检测历来不需要高成本投入的设备。有效掌握技术要领并完成商业论证有助于用户更好地了解检测要求。

业务计划应包括以下几点:

- + 现有检测方法 (设施、试剂、耗材——不只琼脂板!) 与新系统的真实成本对比
- + ARMM的人力成本与人力节约
- + 对批放行的影响
- + 现有检测方法是否导致运营效率降低 (即是否构成瓶颈?)
- + 质量和合规问题
- + 患者是否获益

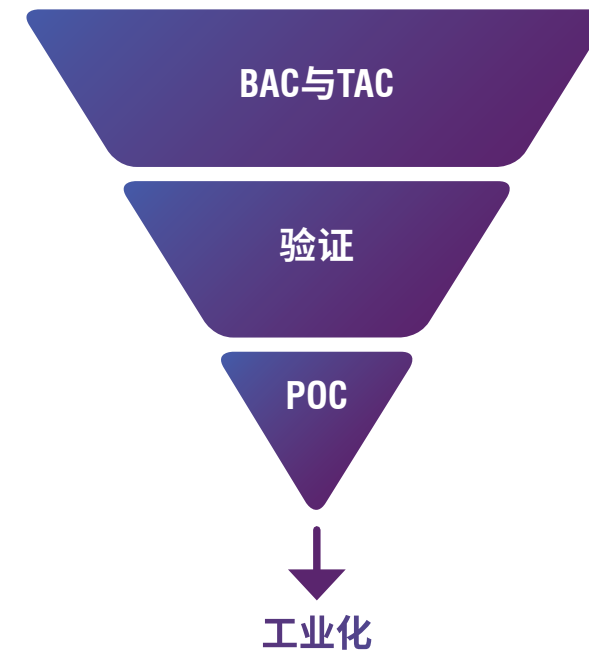
近期发表的一篇文章已详细列明BAC与TAC要求 (Newby等, 2019)。这有助于用户明确对新检测系统的要求。BAC与TAC是明确用户需求和用户对供应商要求的良好基础。但它们不构成《用户需求说明书》(URS)。URS是系统验证环节的关键文档, 稍后会作详细介绍 (见下文)。BAC与TAC旨在协助筛选合适的候选技术, 而URS则旨在识别所调查方法的关键方面, 并确定必须达到的验收标准。

ARMM检测系统共分为三大类: 定性或定量检测、微生物计数和微生物鉴定 (USP第1223章)。技术要求将取决于检测系统类型。一些文档较为详细地规定了不同类型系统的性能标准 (参见USP 第1223章、EP第5.1.6章与PDA第33号技术报告)。

任何候选ARMM的技术性能都必须从功能及其与所替代传统方法的等效性方面加以考虑。准确性、精确性、特异性、检测限、定量限、检测范围与假阳性和假阴性结果比率必须等同于或优于传统方法 (参见USP第1223章、EP第5.1.6章与EPR 2019)。

在最初的搜寻阶段, 技术性能将通过发给系统供应商的BAC和TAC中的一系列问题得以呈现。通过这种方法收集到的信息将有助于完成对不同检测系统的初步筛选。供应商信息将在POC和系统验证环节进行更为细致的评估。

图2、ARMM技术筛选与工业化



数据完整性与归档

本节内容涵盖数据完整性 (DI) 的考量因素, 以及ALCOA CCEA原则 (可溯源、清晰、同步、原始、准确、完整、一致、持久和可用) 的DI关键要素。以下概述了在不同实施流程中按照ALCOA CCEA原则需要考虑的关键数据完整性要点。

可溯源

清晰

同步

原始

准确

完整

一致

持久

可用



有关数据完整性的其他观点

有关数据完整性的各种指导意见均要求，样品在整个分析过程中必须可以通过独特的样品标识符进行追踪，并符合FDA指南（2004年FDA行业指南）。单个样品数据必须可检索，独特的样品标识符应标明时间戳、持续时间、孵化状态和样品集。必须实行个人登录安全验证，以确保应用程序内所有操作都能归属到具体人员。如果系统用户拥有双重角色，则其必须为每个角色都设置一个不同的用户ID，包括供应商和/或工程师访问。

系统必须能够根据数据保存要求采集和归档生成的所有数据，如果数据变动不能留下安全、带时间戳且可追溯的稽查轨迹，则须确保已保存数据或方法不得随意更改。系统必须生成稽查轨迹，记录系统管理员和所有用户对应用程序的访问和执行的的操作。任何数据文件、稽查轨迹和方法文件都必须受到保护，不得在系统软件内删除，也不得在应用程序之外（如操作系统）删除/修改。必须同时考虑软件与操作系统的版本兼容性。系统必须具备数据备份和远程（基于服务器）恢复功能。系统还必须能将不同权限分配给至少两个用户组（如用户和管理员），并将系统用户分配至相关用户组。程序名称、当前版本号、原作者、创建日期和修改历史必须记录在源代码内。

商业论证

新技术应用常涉及高昂的初始购置成本和运营成本。而且其商业利益和投资回报经不起与传统方法进行简单直接的对等比较。但对生产力提高、自动化潜能和通量增加进行更广泛的评估时，情况则截然不同。系统容量必须予以确定并能够满足具体的现场需求，满足现场需求和样品通量的检测效率也应加以考虑。检测时间长短十分重要，因此，供应商应与客户携手合作，提供证据证明系统能够节省的净时间（如开机启动时间节省、生产和检测总天数、归档和审批时间、样品制备/转运时间）。

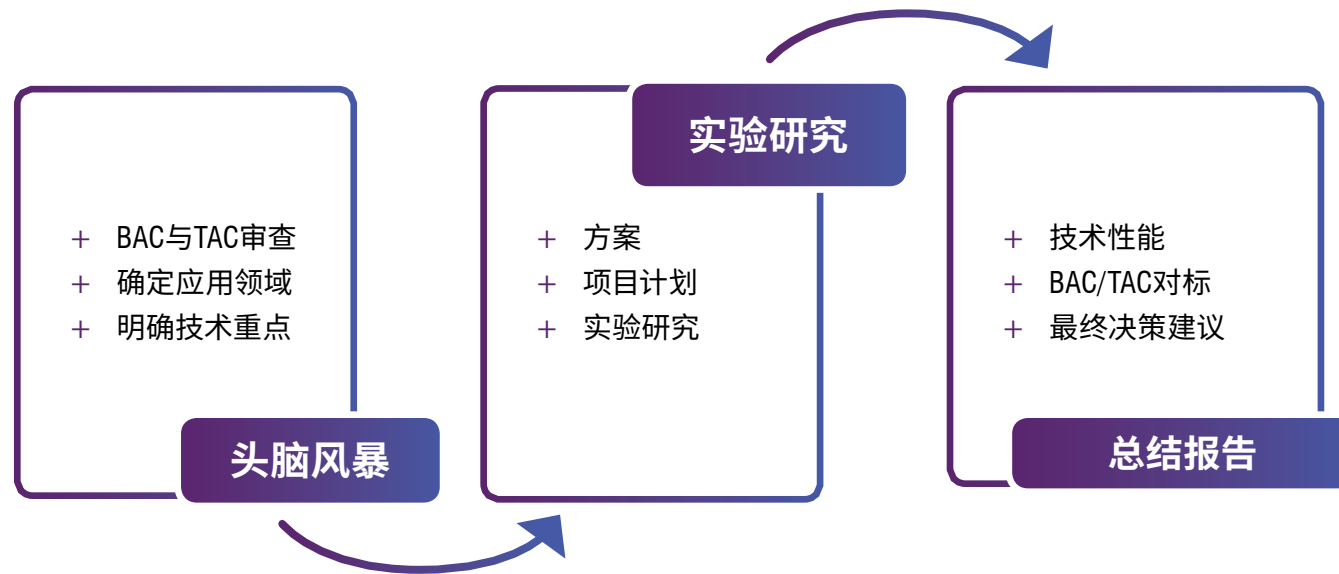
能够证明所用方法在易用性方面（如耗材数量、程序）相当于或优于药典方法的证据十分有用。此外，供应商还可提供有关错误、调查成本节省和任何FTE减少的证据，协助完成商业论证。供应商必须提供投资回报方面的证据以及三年期内与传统检测方法的单次分析成本和年均成本比较，包括资本、设施和服务成本。可扩展定价是一项优势。上述所有信息均有助于从资本和设施要求出发更好地了解前期投资需求。

概念验证

BAC与TAC将有助于确定需要进一步调查的潜在系统。通过进一步筛选的候选系统名单一经拟定,就应该进行初步实验评估。进行概念验证(POC)研究的目的是评估不同检测系统的适用性,并调查供应商针对BAC和TAC关键点做出的答复。

POC研究首先需要与关键论题专家(SME)进行头脑风暴,以确定调查领域。接着需要编制实验方案和项目计划,确定关键里程碑和可交付成果。最后需要生成一份评估报告,总结主要调查结果和建议,并做出最终决策。图3概述了POC研究涉及的主要环节。

图3、POC研究流程概述



在POC研究结束时生成一份总结报告有助于最终决策和信息分享。总结报告应体现实验方案制定的主要目标。报告还应根据受调查系统是否满足技术验收标准、商业论证和数据完整性要求,评估其性能和适用性。简洁的建议和讨论内容大大有助于决策过程。研究结束需要做出最终决策,可能需要开展讨论并取得高级管理层和非技术SME的同意。简洁的总结报告是概括技术评估结果的宝贵工具,囊括商业和数据完整性考量的报告更是如此。



工业化

验证

PDA第33号技术报告于2000年5月发布, 之后美国药典与欧洲药典相继增加了有关微生物替代方法的验证的新章节, 分别是USP第1223章和EP第5.1.6章 (3,4)。上述文件均于近期进行了修订, 并对ARMM验证给出了详细定义和操作建议。它们对打算进行ARMM检测系统验证的任何人都极具价值。

微生物检测替代和快速方法的验证涉及整个系统。因此, 在验证实际的微生物检测方法之前, 需要确保检测设备/仪器及其配套软件/计算机系统均为合格产品。如图5所示, 验证时可能需要修改“分析设备确认模型”(Newby, 2004)。

广义而言, 除微生物鉴定外, 微生物检测方法需要符合的验证标准可以分为两类: 定量标准 (检测结果为回收微生物的具体计数) 和定性标准 (检测结果为阳性或阴性)。详细信息见表1。

用户需求说明书

《用户需求说明书》(URS) 是一种关键文档, 清楚描述了日常操作所用方法的特点。正因如此, URS的内容有可能决定方法筛选流程的成败。URS通常由终端用户编制, 但在编制过程中寻求其他内部利益相关者的意见也十分重要, 如法规事务部、质量部、信息技术部和其他相关验证团队以及方法的潜在供应商。许多替代和快速方法的供应商都拥有各自的系统说明书, 常被称为“外部说明书”或“供应商URS”。仔细审查和比较供应商URS与终端用户URS, 有助于确定没有纳入任意一方URS的标准, 而这些标准有可能是系统筛选过程中需要考量的关键性能特征。URS不仅包括方法和配套系统的微生物方面性能, 还包括通量、自动化和环境要求、对供应商要求和/或供应商沟通以及计算机系统能力(如实验室信息管理系统[LIMS]界面、数据管理)。如果终端用户要求采用一种非常具体的工作流程(如基于样品基质和/或应用程序), URS可以作为终端用户和供应商需要考量和/或开发其他性能特征的起点。

URS同时还可作为确立将由终端用户进行测试的验证标准的起点。因此, URS应说明方法和配套系统为满足终端用户具体需求所必须具备的功能, 以及需要进行评估的材料。URS中指明的要求将直接影响整个验证策略和验收标准。

方法和配套系统必须具备的功能很可能只专门针对一种技术及其应用方法。示例包括但不限于应用、灵敏度(检测限或定量限)、待检测或待鉴定微生物(特异性)、样品处理、自动化以及数据管理。

USP第1223章《微生物替代方法的验证》介绍了URS需要包括哪些内容, 十分有用。

风险评估与验证计划

ARMM系统的验证程度将在很大程度上取决于该系统是一个商用现货(COTS)系统还是一个定制系统。因此, 特定设备的整体验证策略应通过风险评估予以评价, 并编制在验证计划中。

任何验证的首个可交付成果都应是有关风险评估的文字记录。风险评估本质上是一次高级别审查, 审查内容包括实施新微生物方法可能伴随的潜在风险以及可能影响新方法整体验证方式的因素(如生成数据的关键性、系统复杂性/成熟度、是否使用电子记录/签名)。其他评估内容还包括关键方法步骤和参数、与方法实施有关的技术和科学风险以及结果数据。风险评估将确保验证工作规模适度、重点突出且能够支持新方法的预定用途。

URS审批通过之后, 系统所有者或验证专家即可着手编制验证计划。编制验证计划的目的是对整体验证策略进行概述。终端用户有责任确保验证计划恰当且正确记录。

验证计划应予以遵循, 以便对验证过程实施从头至尾的全程管理。验证计划应详细且准确地说明创建一个经过恰当验证的系统需要进行哪些工作。验证计划的另一项关键内容是定义系统验证职责, 如确定负责执行、审核和审批工作的个人或组织/部门。验证计划还应明确如何处理、记录、审查和审批偏离已批准验证策略的情况。可能存在终端用户和新方法供应商共同承担验证责任的情况。

验证方法

成功完成初步评估和采购之后,下一步便是实施验证。一份全面的URS是进行系统确认的重要基础。由于ARMM检测系统越来越多地基于复杂的技术平台,因此必须将验证重点同时放在微生物性能和技术平台确认上。“系统确认模型”是一种有效的验证模型,用于计算机或软件验证,被称为“V”模型——见图5。但需要注意的是,我们也可以采用其他验证方法。USP第1223章、PDA第33号技术报告与EP第5.1.6章介绍了一些有用的建议。

系统定位

EP第5.1.6章、USP第1223章、日本药典第17版、中国药典2020:9201以及PDA第33号技术报告都针对微生物检测替代方法的验证要求提出了指导意见。这些文件规定,微生物检测系统共分为三种类型:

- + 定性系统——检测是否存在微生物
- + 定量系统——检测微生物数量
- + 鉴定系统——微生物鉴定

指导文件还规定了不同类型检测系统的验证参数(见表1)。定性或定量微生物检测系统的验证参数不同。因此,首先判断一个微生物检测系统属于定性还是定量系统十分关键。系统类型判断将决定所需遵循的验证参数标准。

| 验证参数 | 定性检测 | 定量检测 |
|------|------|------|
| 准确性 | 无 | 有 |
| 精确性 | 无 | 有 |
| 特异性 | 有 | 有 |
| 检测限 | 有 | 有 |
| 定量限 | 无 | 有 |
| 线性 | 无 | 有 |
| 运行范围 | 无 | 有 |
| 稳健性 | 有 | 有 |
| 重复性 | 有 | 有 |
| 耐变性 | 有 | 有 |
| 等效性 | 有 | 有 |

此外,USP还确定了两大类新型微生物检测技术

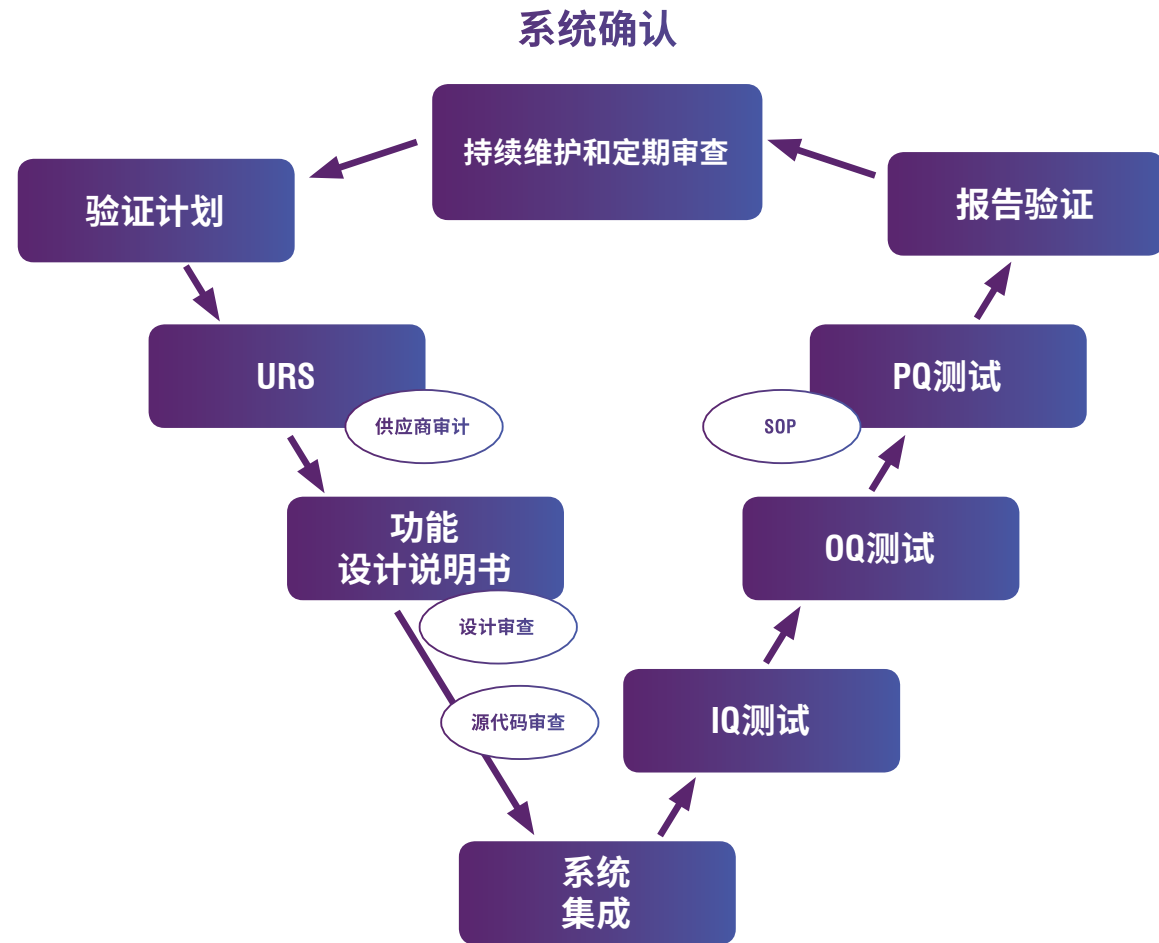
- + 替代方法——检测方式不同于药典或传统检测方法
- + 基于生长的增强方法——与传统的端点检测方法相比,可更快或更准确地完成固体培养基上的菌落分析。

在提供微生物计数的替代系统中,所用新方法旨在替换药典参考方法,并常常以单位而非CFU产生信号。这些方法需要评估表1中列出的全部验证参数。还有一些商用的基于生长的增强方法,可对固体培养基上的微生物菌落进行计数,与单纯的传统方法相比,读取速度更快或生产效率更高。这些方法仍然需要培养微生物分离物,因此在严格意义上与传统药典方法没有区别。准确判定系统类型能够减少用户验证工作,并着重关注检测系统的精确性和准确性。表1中列出的所有其他参数均可由供应商提供。建议在验证工作开始时,编制一份证明文件,记录下验证方法、验证方法适用的原因以及关键验证参数。

完成系统定位并确定验证参数后，验证生命周期管理即可启动。

图5所示的“验证V模型”是一个有用模型，有助于用通俗的语言解释复杂的验证确认系统。

图5、用于系统确认的验证V模型



设计确认 (DQ)

在DQ阶段，用户需求将被概括并整理成《用户需求说明书》(URS)。URS将被用作确定后续验证测试的基础。

如有必要，计算机软硬件评估将在DQ阶段进行。由于应用本身的新颖性或系统可能为定制系统，都可能需要进行供应商审计。

安装确认 (IQ)

IQ阶段将验证设备是否按照设计要求进行安装和配置，并记录ARMM是否按照供应商规定供应和安装。

运行确认 (OQ)

OQ验证设备运行符合URS要求，并记录采用药典微生物并可能包括环境微生物检测的ARMM的运行参数。设备确认应在本阶段进行，以确保ARMM在工作环境下正确运行。单项测试应在具体方案中列出，并应制定验收标准。

安装确认配置 (IQC)

IQC将确定系统配置，以满足电子签名和数据完整性要求。

性能确认 (PQ)

PQ证明是否适合ARMM预定用途。PQ验证并记录设备在其整个生命周期内均能在规定工作参数条件下重复运行。测试将包括与已注册检测方法的并行测试。测试应在具体方案中列明，并明确规定验收标准。ARMM性能应与现有检测方法相当。

注册

值得注意的是，并非所有ARMM技术都需要通过监管审批。只有直接涉及产品放行检测或生产过程微生物控制策略中专门提到的检测系统，才需要进行全方位监管申报和后续审查。如果计划用ARMM取代非无菌产品检测（USP第61章和第62章）或无菌检测（USP第71章）等药典放行方法，则应征求内部监管事务部SME的意见。已注册产品可能需要某种形式的审批后变更。这种情况需要征求审批后申报专家的意见，并可能需要提交SNDA（美国市场的新药补充申请）或通过上市许可申请（MAA）第II类变更程序（除美国外其他市场申报）。新产品上市需要在任何新提交的监管申报材料中充分介绍方法细节和验证信息。建议在此之前向监管机构介绍产品所用的任何技术。时机最好选在监管申报之后且时间较为充裕之时。如果找不到合适时机提前与监管机构沟通新技术，美国新药申报二期结束会议也是一个不错的机会。

各大监管机构往往热衷于同希望寻求技术创新的制药公司对话。英国药品与保健品管理局（MHRA）设立了创新办公室，借此与希望探讨创新工作方式的任何人展开非正式对话。如果一项技术与某药品和即将进行的监管申报存在更为具体的联系，则需要选择更加正式的方式加以介绍。美国食品药品监督管理局（FDA）与欧洲药品管理局（EMA）等其他监管机构也设立有类似的对话机制。监管领域SME倡导者的意见有助于确定与不同监管机构打交道的最佳方式。建议在ARMM筛选、验证和实施阶段尽早与恰当的监管机构联系，征求相关意见并提高认识。



宣传

向希望实现微生物学现代化的跨行业集团旗下机构进行宣传是一种有效途径。“微生物技术现代化跨行业联盟”就是这样一个组织，由多位制药公司技术专家组成。该组织在竞争前阶段与微生物学SME开展合作，支持引入新的微生物检测方法。[BioPhorum Operations Group \(BPOG\)](#)等其他组织代表广大生物制药公司，并已成立专门的利益集团致力于实现微生物检测方法现代化。

检索外部科学出版物和供应商针对具体技术提交的药品主文件也很有用。这些文件将为新技术应用提供有力的支持性证据。已通过注册的特定技术也将有助于支持特定ARMM的应用。

工业化

成功引入新技术需要从一开始便采用综合方法。积极接触最终将在药品生产中引入新技术的行业领域，是确保首先调查最合适系统的最佳方式。最好以终为始，确保识别、调查并最终推荐最佳可用解决方案。任何ARMM都必须适合预期目的。变更管理框架可在引入ARMM技术时发挥作用。认真听取客户意见是实施任何ARMM的一个良好起点。了解实施要求和客户需求可提供重要信息。与客户积极对话并寻求适合的利益相关者支持是成功实施并吸纳ARMM的重要因素。找到具有足够资历和权力的适合的利益相关者将大大有助于新技术的采纳。利益相关者是企业不同部门的重要代言人，必须谨慎选择。提交给关键决策者的材料往往只包含新技术的技术或质量性能介绍，事实上他们需要的是有说服力的商业论证，但这部分内容却为常常含糊不清。如果希望采纳新技术和创新工作方式，完善商业论证并获得高层利益相关者的支持至关重要。

全面采纳ARMM需要取得监管机构某种形式的批准。如果需要详细注册信息用于监管申报或者产品放行检测，则需要向监管机构正式申报。如果ARMM用于非注册应用，则通过技术论坛或宣传活动向监管机构提供最新信息即可。举例来说，环境监测或水质检测都属于非注册应用。监管申报中不需要对其进行详细说明。但在现场检验环节，监管机构会要求公司提供足够的验证数据，以表明其对这些检测方法充满信心。ARMM技术的现场检验更是如此，明智的做法是让监管机构随时了解并掌握最新信息。

结论

制药行业对微生物检测快速方法兴趣高涨。微生物检测快速方法在检测速度、工艺效率、灵敏性和商业利益方面已确认具有显著优势,也证明其值得关注。

越来越多的人意识到,现有技术还无法搭建起一个可行平台来满足该行业未来对实时和近实时检测结果以及通量效率的要求。先进疗法领域产品货架期短,且专为高危患者群体而设计,对检测速度和通量的要求更高。此类先进疗法产品的出现进一步推动了ARMM的引入。传统的微生物检测方法无法提供实时或近实时结果。但替代和快速检测方法却有此潜力。

客户与部分供应商密切合作,已经开发出专为满足制药行业特殊要求而量身定制的ARMM检测系统。市场上也已出现适合制药行业的商用RMM系统。

ARMM技术实施十分复杂,但正在不断取得进展。指导文件和建议目前已经出台,将有助于成功引入替代微生物检测系统。供应商、潜在用户和监管机构之间的对话越来越多,申报策略也日渐清晰和明确。此类系统的注册和应用遍及世界各地。实施微生物检测快速方法带来了一些问题,但同时也可能创造巨大效益,尤其是对新兴的先进疗法领域。

Charles River微生物解决方案部希望,本电子书能够在您实施ARMM之路上助您一臂之力。

术语表

| | |
|-------------------|--------------|
| ARMM | 微生物检测替代和快速方法 |
| ATP | 三磷酸腺苷 |
| BAC | 业务验收标准 |
| TAC | 技术验收标准 |
| DI | 数据完整性 |
| POC | 概念验证 |
| COTS | 商用现货 |
| PSC | 产品供应链 |
| URS | 用户需求说明书 |
| SME | 主题专家 |
| MAA | 上市许可申请 |
| NDA | 新药申请 |
| SOP | 标准操作规程 |
| IQ | 安装确认 |
| DQ | 设计确认 |
| OQ | 运行确认 |
| IQC | 安装确认配置 |
| PQ | 性能确认 |

参考文献

1. Elder, D., Newby, P.J., Risk-based Microbiological Testing (2016) *European Pharmaceutical Review* **21(3):36-40**
2. FDA (2004) Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice. <<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf>>. (Accessed on 10 May 2017).
3. MHRA GMP Data Integrity Guidance for Industry 2018
4. MHRA Rules & Guidance for Pharmaceutical Manufacturers and Distributors, 2017
5. Newby, P.J., Johnson, B., Overview of Alternative Rapid Microbiological Technologies. Chapter 4, *Rapid Microbiological Methods in the Pharmaceutical Industry*, Easter, M.C., ed. Interpharm Press, 2003.
6. Newby, P.J., Lares, A., Wysocki L., It's Not Just About the Science. *European Pharmaceutical Review* **24(2): 52-54** (2019).
7. Newby, P.J., Implementation, Validation and Registration of Rapid Microbiological Methods' ' *American Pharmaceutical Review* **7(4), 10-15** (2004).
8. Paul, M., Hooper, S., 'One Companies Approach to Rapid Micro Methods. PDA Letters, *Rapid Microbiological Methods*, **Oct. 2017**.
9. PDA Technical Report 33 Evaluation, Validation and Implementation of Alternative and Rapid Microbiological Methods. 2013 Parenteral Drug Association, Inc.
10. PDA Technical Report No. 67, Exclusion of Objectionable Organisms from Non-Sterile Pharmaceuticals, Medical Devices and Cosmetics, 2014 Parenteral Drug Association, Inc.
11. PDA Technical Report 80, Data Integrity Management System for Pharmaceutical Laboratories, 2018 Parenteral Drug Association, Inc.
12. Ph.Eur. Chapter 5.1.6 Alternative Methods for Control of Microbiological Quality. *European Pharmacopoeia, European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare*.
13. USP. General chapter <1223> Validation of Alternative Microbiological Methods. United States Pharmacopeial Convention.
14. Encyclopedia of Rapid Microbiological Methods vols 1,2,3 Miller M.J., ed 2005, PDA Bethesda, DHI Publishing
15. Japanese Pharmacopoeia 17th Edition, Rapid Microbiological Methods.
16. Chinese Pharmacopoeia 2015 :9201 Guidelines for Validation of Alternative Microbiological Methods for Pharmaceutical Products

+ 了解更多



Sales-MSShanghai@criver.cn www.criver-microbial.cn