

9100 分析方法转移指导原则

分析方法转移 (analytical method transfer), 是一个文件记录和实验确认的过程, 目的是证明一个实验室 (方法接收实验室) 在采用另一实验室 (方法建立实验室) 建立并经过验证的非法定分析方法检测样品时, 该实验室有能力成功地操作该方法, 检测结果与方法建立实验室检测结果一致。分析方法转移是保证不同实验室之间获得一致、可靠和准确检测结果的一个重要环节, 同时也是对实验室检测能力的一个重要评估。

本指导原则总结了可能存在的分析方法转移的类型和转移方案的内容等。本指导原则不提供统计方法相关信息, 也不包含微生物和生物检验方法的转移。

一、转移类型

分析方法转移可通过多种途径实现。最常用的方法是相同批次均一样品的比对试验或专门制备用于测试样品的检测结果的比对试验。其他方法包括: 实验室间共同验证、接收方对分析方法进行完全或部分验证和合理的转移豁免。分析方法转移实验、转移范围和执行策略制订要依据接收方经验和知识、样品复杂性和特殊性、分析过程的风险评估。

1. 比对试验

比对试验是分析方法转移时最常用的方法, 需要接收方和转移方共同对预先确定数量的同一批次样品进行分析。也可以采用其他方法, 如: 在样品中加入某个杂质的回收率实验, 接收方能够达到预先制定的可接受标准。分析时要依据已被批准的转移方案, 此方案包括明确列出的细节、使用的样品、预先制定的验收标准和可允许的偏差。检测结果符合预先制订的可接受标准是确保接收方有资格运行该方法的必要条件。

2. 两个或多个实验室间共同验证

执行分析方法验证的实验室要具备运行该分析方法的资格。转移方可与接收方一起进行实验室间的共同验证工作, 包括接收方可作为转移方分析方法验证团队的一部分, 从而获得重现性评估数据。共同验证要按照预先批准的转移或验证方案进行, 方案中需说明具体方法、所使用样品和预定的可接受标准。指导原则 9101《分析方法验证指导原则》对分析方法验证指标选择提供了指导意见。

3. 再验证

分析方法转移的可接受方法还包括再验证或部分验证。再验证时应应对指导原则 9101《分析方法验证指导原则》中刊载的可能在转移中受到影响的验证指标进行说明。

4. 转移豁免

在某些特定的情况下, 常规的分析方法转移可豁免。此时, 接收方使用转移方分析方法, 不需要比对实验室间数据。转移豁免的情况如下。

(1) 新的待测定样品的组成与已有样品的组成类似和/或活性组分的浓度与已有样品的浓度类似, 并且接收方有使用该分析方法的经验。

(2) 被转移的分析方法收载在药典中, 并无改变, 此时应采用分析方法确认 (见指导原则 9099《分析方法确认指导原则》)。

(3) 被转移的分析方法与已使用方法相同或相似。

(4) 转移方负责方法开发、验证或日常分析的人员调转到接收方。

如果符合转移豁免，接收方应根据豁免理由形成文件。

二、转移要素

本原则推荐了能够成功进行分析方法转移的一些要素，这些要素也可能存在关联性。实施分析方法转移前，转移方应对接收方进行培训，或者接收方需在转移方案批准前进行预实验以发现可能需要解决的问题。培训要有记录。

转移方，通常是方法开发方，负责提供分析方法过程、对照品、验证报告和必需文件，并在方法转移的过程中根据接收方需要提供必要的培训和帮助。接收方可能是质量控制部门、公司内部的其他部门，或其他公司（如委托研发机构）。在方法转移前，接收方应提供有资质的人员或适当人员培训，确保设施和仪器根据需要被正确校正并符合要求，确认实验室体系与执行法规和实验室内部管理规程相一致。转移方和接收方应比较和讨论转移的实验数据以及转移过程的方案偏差。双方应充分讨论转移报告及分析方法中任何必要的更正或者更新，以便能够在接受方重现该方法。

方法转移可选择一批次样品，因为转移目的与生产工艺无关，是为了评价接收方是否具备使用该方法的能力。

三、转移方案

分析方法转移前，双方通过讨论达成共识并制订文件形成转移方案。文件要表达双方的一致意愿与执行策略，并包含各方的要求和职责。建议方案要包含以下内容：转移的目的、范围、双方责任、使用的材料和仪器、分析方法、试验设计和在方法转移中使用的可接受标准。根据验证数据和验证过程知识，转移方案应明确需要评价的验证指标和用于评价可接受的转移结果的分析。（见指导原则 9101《分析方法验证指导原则》和指导原则 9099《分析方法确认指导原则》）

根据分析方法的类型和已获得的测定数据所建立的分析方法转移可接受标准应包括所有研究地点的试验结果的比对标准。这些标准可以用统计学方法制定，其原则一般基于双方均值差异以及拟定的范围来计算，并提供变异估计（如每个试验场所的相对标准偏差 RSD%），特别是接收方的中间精密度 RSD%和/或用于对比含量和含量均匀度试验均值的统计学方法。在杂质检查时，精密度一般较差（如痕量杂质检查），可使用简便的描述性方法。溶出度可通过使用 f_2 因子或比较特定时间点的溶出数据评价。对于未评价的分析方法验证指标，双方实验室应说明原因。对所使用的材料、对照品、样品、仪器和仪器参数也要逐一说明。

应慎重选择并评估失效、久置或加标样品，从而明确采用不同设备制备样品的差异所导致的潜在问题，并评估对已上市产品的潜在异常结果的影响。转移方案的文件应包括报告的格式，以确保可持续记录检验结果，并提高实验室间的一致性。该部分还应包含实验结果的其他信息，如样品的色谱图和光谱图、误差的相关信息。方案中还应说明如何管理可接受标准的偏差。当转移失败，对转移方案发生的任何变更，须获得批准后才能收集新数据。

四、转移方法

应详细阐述分析方法的细节并进行明确的指导说明，以保证培训后的分析人员能够顺利实施该方法。方法转移前，为了说明并解决方法转移中的相关问题，转移方和接收方可以召开会议，讨论相关事宜。如果有完整验证或部分验证数据，应同实验实施技术细节一并提供给接收方。在某些情况下，转移现场有参与初始方法开发或验证的人员将有助于方法转移。使用液相色谱或气相色谱时，应明确规定重复次数和进样序列。在进行溶出度试验时，应明确规定每种剂量的试验次数。

五、转移报告

当分析方法转移成功后，接收方应起草方法转移报告，报告应提供与可接受标准相关的实验结果，确认接收方已具备使用所转移分析方法的资格。应对方案中的所有偏差进行完整记录并说明理由。如果实验结果符合制订的可接受标准，则分析方法转移成功，并且接收方具备了实施该方法的资质。否则不能认为分析方法转移已完成，此时应采取有效的补救措施使其符合可接受标准。通过调查研究，可以提供关于补救措施性质和范围的指导原则，依据不同的实验过程，补救措施可以是再培训，也可以是对复杂检测方法的清晰阐述。