

· 质量管理 ·

# 药品领域中非常规检测项目（方法）的能力维护研究

刘雅丹, 王朔威, 刘燕, 姚令文, 常艳\*, 于健东\* (中国食品药品检定研究院, 北京 102629)

**摘要** 目的: 针对认可过程中实验室在申请和维护非常规检测项目(方法)方面存在的问题与疑惑, 提出适合于国内药品检测领域实验室运行此类检测活动的建议。方法: 梳理国际标准化组织发布的准则要求和合格评定国家认可委员会出台的认证规则、认证准则及相关应用说明中涉及非常规检测项目(方法)的基本要求; 概述并解读欧洲药品质量管理局针对此类检测项目所发布指南性文件中的关键内容; 分析国内药品检测领域实验室中检测业务的动态变化特点等。结果与结论: 在满足认证基本要求的前提下, 探讨了在国内药品检测领域实验室中应用国际同行经验方式的可行性和适用性。尝试为相关实验室运行非常规检测项目(方法)提出合理化建议并拓展了质量管理思路。

**关键词:** 非常规检测项目(方法); 药品检测; 标准要求; 能力参数维护

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)06-0705-09

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.06.010

## The Study on Capability Maintenance for Infrequency Testing Techniques in Medicinal Testing Field

Liu Yadan, Wang Shuowei, Liu Yan, Yao Lingwen, Chang Yan\*, Yu Jiandong\* (National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China)

**Abstract Objective:** To propose the suitable suggestions for domestic medicinal testing laboratories running such testing activities based on the questions and doubts discovered in the process of accreditation in the laboratory in the application and maintenance of infrequently performed techniques. **Method:** To sort out the basic requirements on stated in guidelines issued by International Organization for Standardization and the accreditation regulations, criteria and relevant applications published by China National Accreditation Service for Conformity Assessment, to outline and interpret the key contents on such techniques in the guideline document published by European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare and to analyze the features, like the dynamic change, in the domestic medicinal testing laboratories. **Results and Conclusion:** Under the premise of meeting the basic requirements of accreditation, the research discovered the feasibility and plausibility of following the experiences method of international counterparts in domestic medicinal testing laboratories, attempted to provide extra possible advice for relevant laboratories to run infrequently performed techniques and expanded the scope of

作者简介: 刘雅丹 Tel: (010) 53851487; E-mail: liuyadan@nifde.org.cn

通信作者: 常艳 Tel: (010) 53851492; E-mail: changyan@nifde.org.cn

于健东 Tel: (010) 53852073; E-mail: yujiandong@nifde.org.cn

minds on quality management.

**Keywords:** infrequently performed techniques; medicinal testing; regulations; maintaining of performance capability

药品是指用于预防、治疗、诊断人的疾病，有目的地调节人的生理机能并规定有适应症或者功能主治、用法和用量的物质，包括中药、化学药和生物制品等<sup>[1]</sup>。药品检测领域实验室是指从事药品质量检测的实验室，目前，我国从事药品质量检测的实验室主要有政府设立服务监管的药品检验检测实验室（简称政府实验室）、企业内部设立保证其药品质量的检测实验室（简称企业内部实验室）以及独立承担社会检测任务的第三方检测机构（简称第三方实验室）。

为促进和确保自身检测能力和质量管理水平的维持与提升，药品检测领域实验室常选择按照国际标准搭建管理体系，并申请实验室认可。在此过程中实验室通常遵循国际标准化组织（International Organization for Standardization, ISO）发布的国际标准ISO/IEC 17025，现行版本全称为ISO/IEC 17025:2017《检测和校准实验室能力的通用要求》<sup>[2]</sup>，该标准由ISO和国际电工委员会（International Electrotechnical Commission, IEC）共同制定，旨在规范检测/校准实验室的管理与技术能力认可规范，常用于判断或评价实验室的检测/校准能力是否达到预期要求。

在实验室认可中，药品检测领域实验室由于归属部门、设立目的及设立类型不同，其检测对象和范围也有区别。通常情况下，企业内部实验室的检测对象和能力范围较单一，检测任务和业务量具有较好的可预期性。与之相较，政府实验室和第三方实验室在检测对象及范围方面更为复杂多变，影响检测任务和业务量的因素众多且难以预期。因此，不同类型实验室在申请和维护其检测能力参数时必将面临不同的挑战。政府实验室和第三方实验室受其检测任务和业务量的不确定性影响，技术能力中可能会出现以低频次或极低频次开展的某种检测项目或方法。在实际工作中，实验室常对“低频次或极低频次检测项目”应遵从的认可要求存在疑惑，致使相关检测能力参数在申请或维护阶段出现严重问题，造成不予受理或不予推荐的后果。

“低频次或极低频次检测项目”在相关的规范性文件常称为“非常规检测项目（方法）”。本文将梳理出国际标准化组织发布的准则要求和我国合格评定国家认可委员会出台的认可规则、认可准则及相关应用说明中涉及“非常规检测项目（方法）”的基本要求，在满足认可要求的前提下，引入国际同行欧洲药品质量管理局的指南性建议，结合国内药品检测领域实验室中检测任务和业务量的动态变化等特点，尝试为相关实验室运行“非常规检测项目（方法）”提出合理化建议。

## 1 机构介绍

### 1.1 ISO和IEC

ISO是世界上最具有权威性的标准组织之一，其发布的标准对国际贸易和世界各国的经济、社会发展产生着重要影响<sup>[3]</sup>。截至2022年12月26日，ISO已公布24609个国际标准<sup>[4]</sup>。IEC是世界上成立最早的一个国际电工标准化机构，1947年IEC曾作为一个电工部门并入ISO<sup>[5]</sup>，1976年又从ISO中分立出来，目前与大约200个国际组织保持联系。IEC与ISO关系密切但二者又分工明确<sup>[6]</sup>。标注“ISO/IEC”的文件是ISO和IEC联合发布的重要文件，是ISO、IEC各成员参与国际标准化活动的基本准则。

### 1.2 中国合格评定国家认可委员会

在中国，承担实验室认可管理的归属机构为中国合格评定国家认可委员会（China National Accreditation Service for Conformity Assessment, CNAS），其发布的CNAS-CL01《检测和校准实验室能力的通用要求》是检测/校准实验室认可基本依据之一，现行版本为CNAS-CL01:2018<sup>[7]</sup>，该文件等同于ISO/IEC 17025:2017<sup>[2]</sup>。同时，CNAS根据国内检测实验室的具体情况建立了实验室认可规则、实验室认可准则应用说明及认可指南等配套文件用于规范检测/校准实验室的管理体系建立与运行、检测能力的申请和维持认同等。

### 1.3 欧洲药品质量管理局

欧洲药品质量管理局（European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care, EDQM）是

欧洲重要的官方药事管理机构之一，是由欧洲药典委员会技术秘书处演化而来，同时也是欧洲官方药品控制实验室网络（General European OMCL Network, GEON）的秘书处所在机构<sup>[8]</sup>。EDQM发布的质量管理体系文件适用于GEON范围内的全部成员实验室即官方药品质控实验室（Official Medicines Control Laboratories, OMCLs），其他非OMCLs可以在自愿基础上借鉴使用。这些文件是由EDQM下设的生物标准化及OMCL网络和卫生保健部（Department for Biological Standardisation, OMCL Network & HealthCare, DBO）负责组织协调特设专家组进行起草和修订的相关工作<sup>[9]</sup>。在欧洲，OMCLs长期参与药品质量检测活动以支持国家及区域监管，欧洲药事管理机构对OMCLs检测结果的利用方式与我国对药品质量的监管模式类似。因此，OMCLs的运作模式和EDQM发布的质量管理体系文件对于我国药品检测领域实验室极具借鉴意义。本文将对EDQM发布的指南性文件PA/PH/OMCL（11）18 R2《非常规检测项目能力维护基本要求》（General Requirements For Infrequently Performed Techniques）<sup>[10]</sup>进行概述与解读。

## 2 非常规检测项目（方法）

在实际工作中，受检测任务和业务量的影响，实验室可能以低频次或极低频次的状态开展某些检测项目或使用某些检测方法。对于这些检测项目或方法，为满足认可要求，实验室经常会在如何证明其能够持续胜任该工作并能提供有效结果方面存在疑惑。

在ISO/IEC 17025：2017《检测和校准实验室能力的通用要求》的“3术语和定义”中并未对“低频次或极低频次检测项目”给出描述，仅在正文中有“infrequently performed techniques or methods”<sup>[2]</sup>的表述。CNAS-CL01：2018<sup>[7]</sup>中同样未给出相关定义，但在CNAS配套文件：CNAS-

CL01-A002:2020《检测和校准实验室能力认可准则在化学检测领域的应用说明》的“7.7确保结果的有效性”项下7.7.1 f）条款中给出了“非常规检测项目（方法）”<sup>[11]</sup>的表述。在EDQM发布的PA/PH/OMCL(11)18 R2<sup>[10]</sup>中与ISO/IEC 17025:2017<sup>[2]</sup>正文保持一致，均采用“infrequently performed techniques”<sup>[10]</sup>的表述。因此，本文中采用“非常规检测项目（方法）”<sup>[11]</sup>作为“infrequently performed techniques or methods”<sup>[2,10]</sup>的译文对“低频次或极低频次检测项目”展开后续讨论。

关于“非常规检测项目（方法）”的频次界定在各文件中有所不同<sup>[2,10-11]</sup>。ISO/IEC 17025：2017表述为“例如：一年少于1次”<sup>[2]</sup>；CNAS-CL01-A002：2020中规定为“一个月少于1次”<sup>[11]</sup>；PA/PH/OMCL（11）18 R2在ISO/IEC 17025：2017中“例如：一年少于1次”的基础上进一步界定为“由于长期（例如：超过一年）不使用可能会对实验室出具有效结果的持续能力产生影响的检测项目（方法）”<sup>[10]</sup>。从频次界定上看，CNAS-CL01-A002：2020中的规定最为严格，ISO与EDQM的要求基本一致。

## 3 对准则与指南文件要求的解读

无论是ISO和CNAS的基本要求，或是EDQM的相关指南性文件，其目的均是为了使实验室能够证明其运作能力并出具有效的检测结果。笔者将围绕此目的，尝试概述并解读各准则与指南性文件中与“非常规检测项目（方法）”相关的基本要求。

### 3.1 ISO相关要求

在ISO/IEC 17025：2017《检测和校准实验室能力的通用要求》<sup>[2]</sup>中与“非常规检测项目（方法）”相关的要求分布在不同章节中，如：6.2人员、6.4设备、7.7确保结果有效性和8.4记录控制等，具体条款详见表1。

表1 ISO/IEC 17025:2017 中与非常规检测项目(方法)相关的条款<sup>[2,10]</sup>

章节	条款	要求
6.2 人员	6.2.2	实验室应将影响实验室活动结果的各职能的能力要求制定成文件,包括对教育、资格、培训、技术知识、技能和经验的要求。
	6.2.3	实验室应确保人员具备其负责的实验室活动的能力,以及评估偏离影响程度的能力。
	6.2.5	实验室应有以下活动的程序,并保存相关记录: c) 人员培训; d) 人员监督; f) 人员能力监控。
6.4 设备	6.4.4	当设备投入使用或重新投入使用前,实验室应验证其符合规定要求。
	6.4.7	实验室应制定校准方案,并应进行复核和必要的调整,以保持对校准状态的可信度。
	6.4.10	当需要利用期间核查以保持对设备性能的信心时,应按程序进行核查。
7.7 确保结果有效性	7.7.1	实验室应有监控结果有效性的程序。记录结果数据的方式应便于发现其发展趋势,如可行,应采用统计技术审查结果。实验室应对监控进行策划和审查,适当时,监控应包括但不限于以下方式: a) 使用标准物质或质量控制物质; b) 使用其他已校准能够提供可溯源结果的仪器; c) 测量和检测设备的功能核查; d) 适用时,使用核查或工作标准,并制作控制图; e) 测量设备的期间核查; f) 使用相同或不同方法重复检测或校准; g) 留存样品的重复检测或重复校准; h) 物品不同特性结果之间的相关性; i) 审查报告的结果; j) 实验室内比对; k) 盲样测试。
	7.7.2	可行和适当时,实验室应通过与其他实验室的结果比对监控能力水平。监控应予以策划和审查,包括但不限于以下一种或两种措施: a) 参加能力验证; b) 参加除能力验证之外的实验室间比对。
8.4 记录控制	8.4.1	实验室应建立和保存清晰的记录以证明满足本准则的要求。

### 3.2 CNAS相关要求

因CNAS-CL01:2018为等同采用ISO/IEC 17025:2017,即CNAS对“非常规检测项目(方法)”的相关要求与ISO保持一致。此外,在CNAS配套文件CNAS-RL01:2019《实验室认可规则》<sup>[12]</sup>和CNAS-CL01-A002:2020《检测和校准实验室能力认可准则在化学检测领域的应用说明》<sup>[11]</sup>中增加了补充说明。

CNAS-RL01:2019的“6.9申请认可的技术能

力有相应的检测/校准/鉴定经历,上述经历应覆盖申请的全部项目/参数”中规定“对申请认可的能力,申请人应有足够的、持续不断的检测/校准/鉴定经历予以支持。如近两年没有检测/校准/鉴定经历,原则上该能力不予受理。申请人不经常进行的检测/校准/鉴定活动,如每个月低于1次,应在认可申请时提交近期方法验证和相关质量控制记录。对特定检测/校准/鉴定项目,申请人由于接收和委托样品太少,无法建立质量控制措施的,原则

上该能力不予受理”<sup>[12]</sup>。CNAS-CL01-A002:2020的“7.7.1 f) 对于非常规检测项目(方法), 应加强对结果有效性的监控, 包括但不限于CNAS-CL01 7.7.1 a)、f)、g) 所述方法, 确保检测结果的可靠性和准确性”<sup>[11]</sup>。

### 3.3 EDQM相关要求

本文将概述并解读EDQM发布的指南性文件PA/PH/OMCL(11) 18 R2《非常规检测项目能力维护基本要求》<sup>[10]</sup>, 其现行有效修订版(R2)的生效日期为2022年9月。

#### 3.3.1 “非常规检测项目(方法)”的识别

对于“非常规检测项目(方法)”的识别, 除了外部因素, 即需考虑实际工作中的检测任务和业务量等影响外; 在内部因素上, 还须确保准则在资源和过程要求中规定的相关要素可以得到持续满足, 至少需从人员、设备和确保结果有效性3个方面加以识别<sup>[10]</sup>, 任何环节的缺失均有可能造成“非常规检测项目(方法)”的出现。

相关要素识别建议的解读。在人员方面: 须重点关注人员的能力, 需注意此处人员不仅仅指某一个具体实施检测项目(方法)的技术人员, 而是指实施实验室活动过程中全部的相关人员均应具备相应的能力, 包括管理人员, 例如: 授权签字人等; 所应具备的能力是指在保证结果有效性的前提下, 有能力获得结果并对结果进行正确评价<sup>[13]</sup>。在设备方面: 须重点关注设备的校准与验证, 即在使

用前应验证设备是否符合相关规定要求, 需注意规定要求不仅仅是指在校准或检定过程中的要求, 实验室应验证设备是否持续满足实施检测项目(方法)的特定要求<sup>[14]</sup>, 这些要求可能来自设备制造商的使用说明、OMCL相关指南性文件<sup>[15]</sup>及其附件、实验室内部程序等。在确保结果有效性方面: 须重点关注有效结果的生成, 即实验室应能够证明其具有成功实施某一检测技术的能力, 并保证在此过程中所获结果的质量。

#### 3.3.2 “非常规检测项目(方法)”运维策略建议

基于风险控制理念, 实验室可以采用不同的策略来运行和维护“非常规检测项目(方法)”。PA/PH/OMCL(11) 18 R2中给出了3种不同的策略建议: 保守型(Conservative approach)、适中型(Intermediate approach)和冒险型(Silent approach), 但EDQM对于冒险型策略的态度为一般情况下不予推荐使用<sup>[10]</sup>, 各策略间的差异比较详见表2。

实验室可以根据自身特点对不同的运维策略进行选择。同时, 除自身特点外, 实验室还应重点关注来自其他方面所产生风险的影响, 如: 是否能够满足与客户商定检测时限的最晚要求、实验室的资源配备和运行成本、检测技术的复杂性等等<sup>[10]</sup>, 或是在内部审核时发现的不符合工作、管理评审输入中发现的其他风险和机遇等。

表2 运维“非常规检测项目(方法)”的不同策略比较

类型及要求	保守型	适中型	冒险型
人员	根据实验室程序和OMCL相关指南性文件 <sup>[13]</sup> 维护技术和管理人员的资格	仅在需要相关检测项目(方法)时, 对人员的资格进行再确认	仅在开展相关检测项目(方法)时, 对人员资格进行再确认
设备	根据实验室制定的方案/程序, 利用外部或内部服务的方式对设备进行定期校准/验证	同保守型要求	仅在开展相关检测项目(方法)时, 对设备进行校准/验证
确保结果有效性	利用适当手段监控能力水平, 例如: 对实验室间比对或能力验证计划中获得样品的复测; 或, 成功实施系统适用性验证试验	仅在需要相关检测项目(方法)时, 对结果有效性进行再确认	无

### 3.3.3 针对“非常规检测项目(方法)”的文件管理和技术记录要求

无论采取何种运维策略,实验室均应确保“非常规检测项目(方法)”运行过程中的相关要素能够持续符合ISO/IEC 17025:2017的基本要求并能提供出相应证据。实验室至少应从2个方面提供相应证据:第一个方面,实验室应证明自身的质量体系文件内容已随相关内外部要求的变化更新到最新状态;第二方面,实验室应确保“非常规检测项目(方法)”在运维过程中生成相关技术记录并予以保存<sup>[15]</sup>。本文将人员和设备2个要素为例,尝试解读在“非常规检测项目(方法)”运维过程中,如何确保相关质量文件和技术记录可以满足基本要求。

对于“人员”要素:①实验室应建立程序文件,对相关管理和技术人员为开展“非常规检测项目(方法)”应接受的培训类型与内容、再培训的合理最短周期、证实已掌握和可维持能力的确认标准等做出明确规定;②实验室应按程序文件规定提供技术记录,证明管理和技术人员已接受相关培训并已具备相应技能可以持续胜任相关工作。在实践中,实验室可以采用不同的方式对人员能力进行确认,如:定期实施“非常规检测项目(方法)”或经常性开展与其类似的检测技术,参加能力验证计划、实验室间比对、各种类型的实验室内部比对等<sup>[10]</sup>,上述方式可以单独或组合使用。

对于“设备”要素:①实验室应建立程序文件,对开展“非常规检测项目(方法)”所需设备种类、性能、效期、适宜性等做出明确规定,同时,根据开展这些项目或方法的预期频次制定适当的校准计划并予以实施,确保设备在开展相关检测时处于可用状态;②实验室应按程序文件规定提供技术记录,证明实验室具有适当的设备并可以正确开展“非常规检测项目(方法)”。在实践中,实验室需注意此处“设备”不仅限于仪器设备,还包含试剂、试剂盒、标准物质、质控样、软件等其他类型设备。实验室应确保试剂、试剂盒、标准物质、质控样等在使用过程中处于其有效期范围内并可满足预期用途。此外,实验室还应及时了解来自于制造厂商对试剂、试剂盒、软件等设备的某些指标做出的关键性改变,并对这些变化是否影响检测质量进行评估,如相关设备仍可继续使用应

确保这些变化可以在开展“非常规检测项目(方法)”前已得到及时更新<sup>[14]</sup>。

## 4 “常规”与“非常规”的动态博弈

除了上述解读的认可准则和国际同行指南性文件中对“非常规检测项目(方法)”特点的描述外,在国内药品检测领域实验室中,检测项目(方法)是否具有(非)常规性还具有动态变化的特点。

在某些领域“常规”与“非常规”检测项目间泾渭分明,如金属检测等领域,其常规与非常规检测内容相对固化<sup>[16]</sup>。然而,对于药品检测领域而言,行业监管要求变化、产品工艺推陈出新、检测技术更新迭代、质量标准不断提高、特定职能或职能变更等均可能使检测机构的实际业务需求发生明显变化,这就使得“常规”与“非常规”检测间逐渐呈现出动态变化的发展趋势。

### 4.1 行业监管要求与质量标准双提升

对比《中华人民共和国药典》(以下称《中国药典》)2020年版四部<sup>[17]</sup>与2015年版四部<sup>[18]</sup>相关通则要求的变化,在中药检测方面,安全性检查指标项目大量增加,如:通则2341农药残留量测定法中增加了第五法,即药材及饮片(植物类)禁用农药多残留测定法;通则2351由“黄曲霉毒素测定”修改为“真菌毒素测定”,在保留原有黄曲霉毒素指标基础上,新增了赭曲霉毒素A、玉米赤霉烯酮、呕吐毒素、展青霉素以及伏马毒素等多种真菌毒素测定法。这正是《中国药典》2020年版编制大纲要求的体现,即“有效控制外源性污染物对中药安全性造成的影响,全面制定中药材、饮片重金属及有害元素、农药残留的限量标准”<sup>[19]</sup>,其也是行业监管要求提高的落实载体。

以通则2341农药残留量测定法为例,《中国药典》2020年版四部中新增了检测方法、待测农药种类等,细化检测要求(如定量限),并提出了具体的限量规定。《中国药典》2020年版生效后,通则2341中共涉及超过520余种具体农药品种,分为5种测定方法,各测定法中还涉及不同的检测技术<sup>[17]</sup>。CNAS随之对药品检测中涉及通则2341的能力申报方式进行了规范,从原有“农药残留”作为一个参数指标拆分为一大类指标若干个参数,即针对该通则中每一个化合物按所涉及的具体方法(如第五法中的气相色谱-串联质谱法)进行逐一申报。随

着《中国药典》转版以及涉及通则2341参数的申报要求细化,以在实际工作中按每个化合物配以具体检测方法的统计方式,各农药的检测频次在不同类型实验室中必将出现显著差异,加之其他外部因素的影响,各农残参数均有可能在“常规”和“非常规”检测项目间动态转化。

此外,《中国药典》2020年版四部通则0512高效液相色谱法,在2015年版收载基础上新增了电雾式检测器和多维液相色谱法(即色谱/色谱联用技术)<sup>[17-18]</sup>。受《中国药典》一部至三部收载各论项下具体标准的影响,较之常见检测器和一维色谱技术,电雾式检测器和多维液相色谱法尚无具体应用<sup>[20-22]</sup>;另外,该通则中收载的不同类型检测器,如:紫外-可见分光检测器、荧光检测器、电化学检测器和示差折光检测器、蒸发光散射检测器等<sup>[17]</sup>,在应用成熟度上也存在较大差异<sup>[20-22]</sup>。若实验室将通则0512作为整体标准要求申报不做任何限制说明时,电雾式检测器、多维液相色谱法、应用成熟度较低的各类检测器均势必将在检测能力运维中形成“非常规检测项目(方法)”。类似情况众多,如:通则0521气相色谱法中各类检测器、1105中非无菌产品微生物限度检查:微生物计数法中MPN法、1201抗生素微生物检定法中第二法浊度法等<sup>[17]</sup>。实验室应根据自身情况认真梳理,对可能的“非常规检测项目(方法)”进行有效识别。

#### 4.2 特定职能与职能变更带来的机遇与风险

随着国际贸易的不断发展与深入,国际通用药典亦成为药品检测领域申请认可中检测标准/方法的重要来源之一<sup>[23]</sup>,如:国际药典、美国药典、欧洲药典、英国药典和《日本药局方》等。特别是对于政府实验室而言,对进口药品实施口岸检验可能成为其特定的工作职能。为更好地开展这项特定职能,在《食品药品监管总局 海关总署关于印发增设允许药品进口口岸的原则和标准的通知》(食药监药化管〔2015〕6号)<sup>[24]</sup>的附件2“药品进口口岸所在地药品检验机构应具备的条件”中对口岸药检机构的检验检测能力提出了明确要求,需:覆盖现行版《中国药典》收载的全部项目,基本覆盖国际通用药典(美国药典、欧洲药典和《日本药局方》)中全部项目,并能严格按照规范要求的方法和程序进行检测,能提供完整、准确的检验报告。至今,该要求仍作为口岸药检机构申报的必须条件。通

常,口岸药检机构为了证实其检测能力,均对涉及国外药典标准的参数向CNAS提出相关申请。但从实际工作角度,在对国际通用药典中全部技术标准开展全覆盖申报时,受口岸通关药品种类以及通关数量等因素的限制,涉及国外药典标准的参数中可能会出现部分“低频次或极低频次检测项目”。在此前提下,2018年4月24日,为落实国务院常务会议精神,减轻广大患者特别是癌症患者药费负担并有更多用药选择,国家药品监督管理局发布关于进口化学药品通关检验有关事项的公告(2018年第12号),其中明确:进口化学原料药及制剂(不含首次在中国销售的化学药品)在进口时不再逐批强制检验;并自发布之日起实施<sup>[25]</sup>。至此,口岸药检机构开展的进口药品检验业务量呈断崖式缩减。对于已获认可涉及国外药典标准的相关参数势必成为“非常规检测项目(方法)”,如何开展对这些参数的申请与运维应引起相关政府实验室的高度重视。

除政府实验室外,企业内部实验室和第三方实验室也可能向CNAS申请涉及国外药典标准的相关参数。但与口岸药检机构申请参数覆盖大而全的特点相比,企业内部实验室和第三方实验室通常会根据自身产品出口要求或客户/市场诉求等更有针对性的开展参数申请工作。但在相关参数运维的过程中,检测业务量可能受国际政治、经济、气候等因素影响起伏变化,实验室须及时应对可能出现的“非常规检测项目(方法)”。

## 5 讨论

结合前述解读与分析,本文对“非常规检测项目(方法)”的申请与维护提出以下3点实施建议:

### 5.1 动态评估与识别

建议实验室尽量从人、机、料、法、环等资源和过程要素角度对所申请和运维的检测能力展开动态评估,而不是仅在其职能或业务范围已发生变化时重新评估其检测能力的使用频次是否发生变化。日常工作中,实验室可从以下3个方面入手开展评估,从而实现“非常规检测项目(方法)”动态识别的目的。一、通过对不符合工作的处置发现问题,如:已发生的不符合工作中是否存在设备或环境条件超出规定限值、人员资质或能力无法满足或持续满足相关要求等情况;二、充分利用内、

外部评审的机会,认真分析在评审过程中发现的所有问题(不仅限于不符合项),除资源和过程要求中各实施性要素外,还应关注相关记录的控制;三、应用管理评审的必要输入项,发现体系中可能存在的潜在问题或隐患,如:与实验室相关的内外部因素的变化;目标实现;工作量和类型的变化或实验室活动范围的变化;客户和员工的反馈;投诉;资源的充分性;风险识别的结果;保证结果有效性的输出;其他相关因素,如监控活动和培训<sup>[2,7]</sup>等。

实验室在开展动态评估与识别时应注意,除遵守CNAS-CL01:2018《检测和校准实验室能力认可准则》中的基本要求外,还应兼顾所涉及相关检测领域中应用说明的具体要求,如:在微生物、化学、实验动物和基因扩增等检测领域的应用说明<sup>[11,26-28]</sup>。

## 5.2 基于风险的运维举措

风险控制是质量管理学中最常使用且有效的理论之一,EDQM正是基于此理论在PA/PH/OMCL(11)18 R2中给出了运维“非常规检测项目(方法)”的3种不同策略建议:保守型、适中型和冒险型<sup>[10]</sup>。国内实验室可根据自身特点借鉴使用,但应注意EDQM对于冒险型策略持保留态度,即一般情况下不予推荐使用<sup>[10]</sup>。除参考国际同行的经验方式外,检验经济学也是实验室在选择运维策略时需要关注的重要因素,特别是大型检测机构和第三方实验室。但对于政府实验室,尤其是具有特殊职能的实验室,其日常工作职责中的重中之重就是确保其各项检测能力随时可以正常开展,特别是在应对突发事件中,如:应急检验、药害事件等。如何在风险可接受的范围内,使投入与效益达到预期目标是对实验室质量管理智慧的考验。

## 5.3 合理监控结果有效性

对于已识别出必须要维持的“非常规检测项目(方法)”应纳入年度质量计划并按规定开展相关工作,从而实现合理监控结果有效性的目标。实验室可在监控结果有效性程序中对“非常规检测项目(方法)”的识别、运维最低要求、具体操作方式、记录的基本要求等做出详细规定,或建立单独的程序文件。建立此程序时,除可借鉴EDQM发布的PA/PH/OMCL(11)18 R2指南性文件中具体内容外,还可参考其他国际组织的有效做法,如:

建立明确的质量体系考核指标等,以降低质量体系的运行风险并提升质量保证能力。如在世界卫生组织(World Health Organization, WHO)疫苗国家监管体系(NRA)评估中要求实验室建立关键绩效指标(Key Performance Indicator, KPI),确保完成KPI将有助于衡量质量体系运行的有效性,并有助于在必要的情况下对体系运行进行适当的调整或优化。KPI可选择定性指标、定量指标,或将二者相互结合使用,指标属性的选择应以便于开展评价为核心。日常工作中:确保按期完成KPI,可以监测相关检测工作的进展情况;对KPI实施质量进行分析,可以识别检测工作中可能出现的趋势或异常,对已识别的异常应加以论证,必要时引入过程优化等纠正措施<sup>[29]</sup>。实验室可将这一做法引入“非常规检测项目(方法)”运维中,提高监控结果有效性的实际效果。

## 6 结论

“常规”与“非常规”检测能力并非一成不变。本文在满足认可基本要求的前提下,解读了国际同行对“非常规检测项目(方法)”运维的经验方式,分析了国内药品检测领域实验室在申请和运维相关参数时可能面对的风险与机遇,并尝试将二者结合,为相关实验室运维“非常规检测项目(方法)”提出合理化建议并拓展了质量管理思路。

## 参考文献:

- [1] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国药品管理法[S]. 2019.
- [2] ISO/IEC17025-2017 General requirements for the Competence of Testing and Calibration laboratories[S]. Third Edition. 2017.
- [3] 中华人民共和国自然资源部, 国际标准化组织(ISO)简介及组织机构[EB/OL]. (2013-10-14) [2022-12-26]. [https://www.mnr.gov.cn/zt/kj/kjfb/bzh/201310/t20131014\\_2369523.html](https://www.mnr.gov.cn/zt/kj/kjfb/bzh/201310/t20131014_2369523.html).
- [4] ISO. ISO Standards Catalogues[EB/OL]. (2022-12-26) [2022-12-26]. <https://www.iso.org/standards-catalogue/browse-by-ics.html>.
- [5] IEC. About the IEC[EB/OL]. (2010-03-23) [2022-12-26]. <https://www.iec.ch/homepage>.
- [6] 中华人民共和国自然资源部, 国际电工委员会(IEC)简介及组织机构[EB/OL]. (2013-10-14) [2022-



- 12-26]. [https://www.mnr.gov.cn/zt/kj/kjfz/bzh/201310/t20131014\\_2369525.html](https://www.mnr.gov.cn/zt/kj/kjfz/bzh/201310/t20131014_2369525.html).
- [7] 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.
- [8] 王岩. EDQM机构与职能的简介[J]. 中国药事, 2008, 22 (12): 1134-1145.
- [9] OMCL Network/EDQM of the Council of Europe. PA/PH/OMCL (10) 15 4R Preface and Notes for Use of OMCL QM Documents[S]. 2016.
- [10] OMCL Network/EDQM of the Council of Europe. PA/PH/OMCL(11)18 R2 General Requirements For Infrequently Performed Techniques[S]. 2022.
- [11] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-CL01-A002: 2020 检测和校准实验室能力认可准则在化学检测领域的应用说明[S]. 2020.
- [12] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-RL01: 2019实验室认可规则[S]. 2019.
- [13] OMCL Network/EDQM of the Council of Europe. PA/PH/OMCL (20) 95 R2 Qualification and Re-Qualification of Personnel Involved in Laboratory Activities[S]. 2021.
- [14] OMCL Network/EDQM of the Council of Europe. PA/PH/OMCL (08) 73 R5 Qualification of Equipment-Core Document[S]. 2018.
- [15] OMCL Network/EDQM of the Council of Europe. PA/PH/OMCL (14) 19 R9 Management of Documents and Records[S]. 2021.
- [16] 谢晨辉, 谭立群, 彭宇, 等. 硬质合金的非常规检测技术[J]. 硬质合金, 2018, 35 (6): 390-402.
- [17] 中华人民共和国药典: 四部[S]. 2020: 1-456.
- [18] 中华人民共和国药典: 四部[S]. 2015: 3-353.
- [19] 王莹, 项新华, 张聿梅, 等. 2020年版《中国药典》中药标准检测方法转版工作的体会[J]. 中国食品药品监  
管, 2021 (9): 44-48.
- [20] 中华人民共和国药典: 一部[S]. 2020: 3-1902.
- [21] 中华人民共和国药典: 二部[S]. 2020: 2-1881, 1885-1899.
- [22] 中华人民共和国药典: 三部[S]. 2020: 3-431.
- [23] 王岩, 张庆生. 探析实验室认可对药品检测领域授权签字人的要求[J]. 中国药事, 2022, 36 (11): 1246-1252.
- [24] 国家食品药品监督管理总局. 食药监药化管[2015]6号海关总署关于印发增设允许药品进口口岸的原则和标准的通知[EB/OL]. (2015-1-13) [2022-12-26]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20150113120001902.html>.
- [25] 国家药品监督管理局. 2018年第12号关于进口化学药品通关检验有关事项的公告[EB/OL]. (2018-4-26) [2022-12-26]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20180426144301235.html>.
- [26] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-CL01-A001: 2018 检测和校准实验室能力认可准则在微生物检测领域的应用说明[S]. 2018.
- [27] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-CL01-A023: 2018 检测和校准实验室能力认可准则在实验动物检测领域的应用说明[S]. 2018.
- [28] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-CL01-A024: 2018 检测和校准实验室能力认可准则在基因扩增检测领域的应用说明[S]. 2018.
- [29] 江征, 贺鹏飞, 张洁, 等. WHO疫苗国家监管体系评估批签发板块指标解读[J]. 中国生物制品学杂志, 2022, 35 (7): 885-891.

(收稿日期 2022年12月30日 编辑 肖妍)