

建设满足数据完整性要求的药品微生物检测实验室 路径探析

滕贇^{1#}, 刘雅丹^{2#}, 崔黎¹, 韩峰¹, 王恺³, 常艳^{2*} (1. 内蒙古自治区药品检验研究院, 呼和浩特 010041; 2. 中国食品药品检定研究院, 北京 102629; 3. 南通市食品药品监督检验中心, 南通 226413)

摘要 目的: 分析现有药品领域微生物检测实验室管理模式中存在的问题, 有针对性地提出满足数据完整性要求的药品微生物检测实验室的运行方式。方法: 梳理法律法规、检测标准、行业规范及实验室认可规则、认可准则及相关应用说明中涉及微生物实验室的基本管理要求; 归纳总结当前国内微生物检测实验室中实际存在的多发性问题; 尝试分析现有运行模式中可能存在的管理弊端。结果与结论: 在满足法律法规、行业标准及认可基本要求的前提下, 探讨了使用智慧化方式建设满足数据完整性要求的药品微生物检测实验室的方式, 为行业实验室建设提出合理化建议。

关键词: 药品微生物检测; 数据完整性; 智慧化管理; 实验室认可

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2024)06-0617-010

doi:10.16153/j.1002-7777.2024.06.002

Construction of Pharmaceutical Microbial Testing Laboratory with Alignment of Data Integrity Requirements

Teng Yun^{1#}, Liu Yadan^{2#}, Cui Li¹, Han Feng¹, Wang Kai³, Chang Yan^{2*} (1. Inner Mongolia Institute for Drug Control, Huhhot 010041, China; 2. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China; 3. Nantong Food and Drug Supervision and Testing Center, Nantong 226413, China)

Abstract Objective: To analyze the problems existing in the management mode of pharmaceutical microbial testing laboratories, and put forward the operation mode of pharmaceutical microbial testing laboratories to meet the requirements of data integrity. **Methods:** The basic management requirements of microbial laboratories in laws and regulations, testing standards, industry norms and laboratory accreditation rules, accreditation standards and related application instructions were sorted out. The multiple problems in microbial testing laboratories in China were summarized. The possible management disadvantages in the existing operation mode were tried to analyze. **Results and Conclusion:** Under the premise of meeting the basic requirements of laws and regulations, industry standards and accreditation, this article discusses the use of intelligent way to construct pharmaceutical microbial testing laboratories that meets data integrity requirements, and puts forward reasonable suggestions for the construction of industrial laboratory.

Keywords: pharmaceutical microbial testing; data integrity; intelligent management; laboratory accreditation

基金项目: 南通市科技项目地产特色中药品种晕可平颗粒微生物安全保障体系的建立 (编号 MS22022027)

作者简介: 滕贇 Tel: (0471) 4504662; E-mail: 331986332@qq.com

共同第一作者: 刘雅丹 Tel: (010) 53851487; E-mail: liuyadan@nifdc.org.cn

通信作者: 常艳 Tel: 13811267304; E-mail: changyan@nifdc.org.cn

药品微生物检测实验室是指从事药品微生物领域检测的实验室,检测的样品包括中药、化学药和生物制品等用于预防、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证或者功能主治、用法和用量的物质^[1]。药品上市前、上市后均要通过检测对其质量进行控制,其中,对于药品中微生物的质量控制是不可缺少的环节,关乎人民用药安全。目前,我国从事药品微生物检测的实验室主要有政府设立的用于服务监管的药品检验检测实验室(简称政府实验室)、企业内部设立的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)。

对于药品微生物检测实验室而言,除按标准检测外,遵守各类法律法规是其开展日常工作不可撼动的基石。在安全方面,2021年4月15日《中华人民共和国生物安全法》正式实施,该法案从国家安全层面对涉及生物安全领域的实验室提出了严格的要求^[2]。在监管方面,《药品记录与数据管理要求(试行)》于2020年12月1日起施行^[3],同时,《中华人民共和国药品管理法》^[1]和《中华人民共和国疫苗管理法》^[4]对加强药品研制、生产、经营、使用活动的记录和数据管理,确保有关信息真实、准确、完整和可追溯,都有相关规定。

随着科学技术的不断进步,现代药品质量控制(以下简称质控)理念正从“有效性”为主,“安全性”为辅的单中心质控模式向“安全/有效”并重的双中心质控模式转变。但在实际药品检验环节,微生物检测却长期处于“辅助”地位,致使其出现发展相对滞后、质控理念陈旧等系统性问题。主要表现在实验室管理过程中,对于人员、环境、设备等要素均单独管理,缺乏联动,使得实验室不能被全流程统筹管理,导致各环节管理出现真空地带等,致使在生物安全和数据完整性等方面均存在一定风险。《中华人民共和国生物安全法》^[2]、《中华人民共和国药品管理法》^[1]、《中华人民共和国疫苗管理法》^[4]、《药品记录与数据管理要求(试行)》^[3]等新规的实施,无疑是对现有药品微生物检测实验室改造或新实验室建设提出了新的挑战。

药品微生物检测实验室在现有运行模式下遇到了众多难题,突出表现为人、机、料、法、环、

评、测等各要素间出现一些脱节,导致部分微生物检测结果难以溯源或难以确保结果可靠性;难以发现引起微生物检验数据偏差(Microbial Data Deviations, MDD)的真正原因等。笔者以多年微生物检测一线经验为基础,结合国内外最新法律法规要求,尝试分析目前微生物实验室常规管理模式下的弊端,以实现微生物检测全流程控制为目标,依托已上市商品化的信息技术产品,将智慧管理的理念应用到药品微生物检测实验室中,以达到满足数据完整性要求的目的。通过软件系统建立完善的实验室管理数据库,将人员、环境、设备,包括危化品、菌毒种、仪器设备等涉及检测全生命周期的管理要素通过全流程的数据化管理方式呈现出来。全流程管理要素的智慧化串联见图1。同时,通过建立分级设置权限的方式精准追溯各环节动态,尝试在符合法律法规及行业标准要求的前提下,为药品检测领域微生物实验室提出一套智慧化高效管理模式的新思路。

1 法律法规、检测标准和行业规范及认可基本要求

1.1 法律法规要求

2019年以来,《中华人民共和国药品管理法》^[1]、《中华人民共和国疫苗管理法》^[4]相继颁布,针对药品注册、生产、经营和使用环节等的法律要求使得药品全生命周期管理制度得到进一步完善。为落实法律要求,加强数据完整性的管理,《药品记录与数据管理要求(试行)》^[3]于2020年6月24日发布,并于同年12月1日起开始实施。2021年,《中华人民共和国生物安全法》^[2]的颁布对于维护国家生物安全、贯彻总体国家安全观、统筹发展和安全具有重要意义。同时,即将发布的《危险化学品安全法》《中华人民共和国药品管理法实施条例》^[5]、《病原微生物实验室生物安全管理条例》^[6]、《危险化学品安全管理条例》^[7](国务院591号令)等法律法规都与药品领域微生物检测实验室息息相关,并对药品微生物实验室的全流程管理提出了较高的要求。

1.2 检测标准和行业规范

通常药品检测实验室使用的涉及到微生物的行业规范主要包括行业的检测标准以及行业内实验室质量管理规范。对于药品检测行业,国内检测实验室主要依据的标准为现行版本的《中华人民共

和国药典》（以下简称《中国药典》）^[8]。同时根据研发、产品进出口、标准提升等不同的检测诉求，参考美国药典^[9]、英国药典^[10]、欧洲药典^[11]、日本药局方^[12]及国际药典^[13]等国家或组织发布的检测标准。

笔者在多年药品微生物检测过程中发现，行业中常参考的微生物质量管理规范大多是有原则

性规定，鲜有强制性实施细则等要求。例如在药品检测领域中涉及：我国《药品生产质量管理规范》（Good Manufacture Practices, GMP）^[14]、WHO《药品质量控制实验室质量管理规范》^[15]、FDA行业指南《非无菌药品生产中的微生物质量考量》^[16]等。

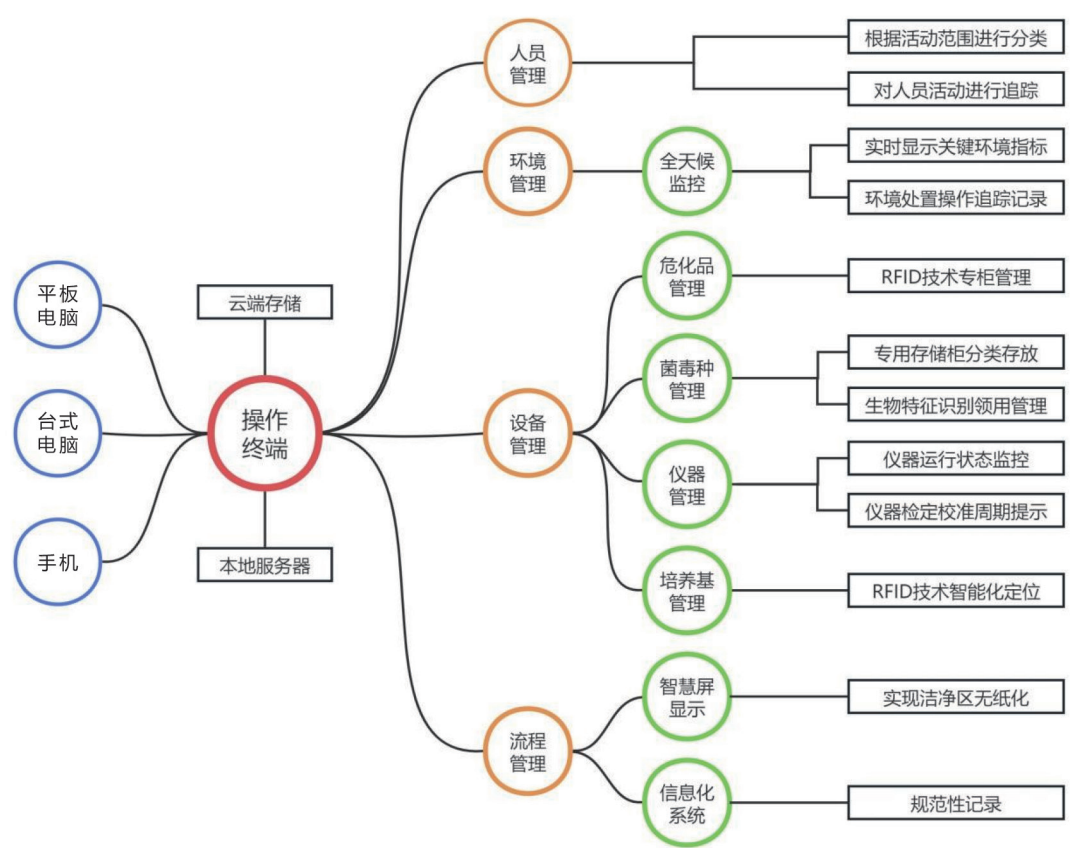


图 1 全流程管理要素的智慧化串联图

1.3 实验室认可要求

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》^[17]。

在我国，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》，现行版本为CNAS-CL01：2018^[18]，该文件等同于ISO/IEC 17025：2017。同时，CNAS根据国内不同检测实验室的具体情况建立了配套文件，其中与药品领域微生物检测实验室相关的有《认可标识使用和认可状态声明规则》^[19]、《实验室认可规则》^[20]、《CNAS-CL01<检测和校准实验室能力认可准则>应用要求》^[21]等，详见表1。

表 1 实验室认可中与药品领域微生物检测实验室相关的认可规范

类别	文件编号	文件名称
通用认可规则	CNAS-R01: 2020 ^[19]	《认可标识使用和认可状态声明规则》
实验室专用认可规则	CNAS-RL01: 2019 ^[20]	《实验室认可规则》
实验室认可应用准则	CNAS-CL01-G001: 2018 ^[21]	《CNAS-CL01<检测和校准实验室能力认可准则>应用要求》
	CNAS-CL01-A001: 2022 ^[22]	《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》
	CNAS-CL01-A023: 2018 ^[23]	《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》
	CNAS-CL01-A024: 2018 ^[24]	《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》
实验室认可指南	CNAS-GL001: 2018 ^[25]	《实验室认可指南》

2 常规管理模式 下，药品微生物检测实验室中实际发生的常见问题

药品微生物检测实验室由于其检测对象微生物的特殊性，致使其变化性和不可控性等风险因素方面与理化检测不同。药品微生物实验室管理中涉及到的人员、环境、设备（含仪器、菌毒种、危化品、培养基）、检测过程管理等全部流程的控制均会对微生物检测结果的溯源性及确保结果可靠性产生影响。在传统的管理模式 下，一些从业人员可能忽略全流程控制的重要性及其缺失的风险隐患，容易导致微生物检验数据偏差调查时无从下手。笔者结合自身工作经验，对于常规管理模式中的频发问题进行了识别和归纳，并按照可能存在的风险隐患大小逐一列出，尝试分别从人员、环境监控、设备、检测过程中的管理等方面分析现有常规模式 中可能存在的管理弊端。

2.1 人员管理

人员管理是药品微生物检测实验室管理环节中最 重要的一个要素，对于人员的行为规范性以及人员的安全管理更是日常管理的重中之重，然而在现有管理模式 下，实验室最无法有效控制和约束的就是工作人员的行为统一性和一贯性。人员在实验活动中是否能够严格按照管理规范的要求开展检验，例如人员对设备的规范化使用；对菌毒种、危险化学品（以下简称危化品）及培养基的合理存放及领用；对样品的存放、流转及检测以及对方法的掌握及使用等。在现有管理模式 下，这些环节常缺失监控，即便使用诸如监控摄像等技术手段，也无

法避免存在拍摄死角等问题，无法对人员活动进行严格的管理，人员不规范操作原因导致的随机误差难以被调查清楚。

2.2 环境监控管理

相较一般的化学检测区域，药品微生物检测区域对设施的要求是较为严格和细致的。其特点体现在对于环境的监控分为对于固定场所和流动环节的监控。固定场所包括样品储存区域和实验场所区域；非固定的流动区域为样品、菌毒种（株）、实验耗材、实验废弃物等所处的流动场所。

目前，国内药品领域微生物检测实验室能够保证实验室的基础硬件设施满足实验室活动的要求。但在现有模式 下，对固定场所和流动环节的环境监控仍是弱项。就固定场所的环境监控而言，无论是针对检测环境抑或是针对样品暂存区域的环境，大多数实验室对于环境的监测是针对时间点（例如每天固定的时间点进行记录），而不是针对从事实验室相关活动的时间段。由于时间点的选择常是根据工作起始的时间点而非根据风险分析选择有代表性的时间点，导致对于环境的监控存在缺失，不能体现实验室环境内的全部真实情况。

对于流动环节的监控，即样品、菌毒种、实验耗材、实验废弃物等所处的流动场所的监控是常见的忽略环节。其中，最常见的问题就是样品流转时的环境的失控。样品在进入实验室后，如果不能立即检测，则需要 进行暂存。样品在暂存一定时间后，再流转到后续的检测环节。流转过程的第一步为样品传递。微生物样品的传递通常是通过传递窗

完成,部分实验室会通过小车或其他运送工具从样品暂存间将样品运送入检测区域内。这一传递过程的环境监控容易受到忽略,导致样品在传递至检测环境前存在管控漏洞。

2.3 设备管理

2.3.1 仪器管理

药品微生物检测实验室相对理化检测实验室而言,使用的仪器类型相对简单。一般的药品微生物实验室涉及的设备类型包含:生物安全柜、培养箱、无菌隔离器、厌氧手套箱、天平、移液器、集菌仪、微型加热器、高压灭菌器、匀浆器、摇床、搅拌器和超声处理器等。通常来说,凡是影响检测结果的设备均需要进行校准及期间核查或性能验证满足检测的要求。

但是,药品微生物实验室对设备的管理容易被忽视,例如影响结果有效性的设备的校准及核查(包括对生物安全柜的定期保养、高压灭菌器的定期核查、离心机的离心桶及转子的定期核查等);设备污染源的清除;直接接触样品的容器的质量风险等(包括使用破旧或有缺口的玻璃器皿、有霉变痕迹的橡胶塞以及存在风险的牛皮纸包装等)。

2.3.2 菌毒种的管理

对药品微生物检测实验室,菌毒种的管理是重中之重。菌毒种不仅是实验室结果有效性的源头保障,也是生物安全法重点关注的风险因素,同时也是实验室用于质量控制及评估操作规范的重要考量。菌毒种的管理不仅决定了实验结果的可靠性,也对于保护人员和环境安全至关重要。常规管理模式,菌毒种的管理现状:常使用纸加笔的手工记录方式登记领用,这种管理方式繁琐且低效,真实性难以追踪溯源;不能按照存储要求进行逐一存储,或储存期间核查工作薄弱,存在存储不当、信息缺失、质控下降,造成失效、浪费;无法区分人员使用及管理权限,不能满足菌毒种精细化管理的需求。

2.3.3 危化品管理

危化品指在社会公众日常生产生活中,极易对人体健康或生态环境造成危害的化学产品,且大部分危化品都有易燃、易爆、腐蚀性强的特点。在药品微生物学实验室中的工作人员不仅会接触病原微生物,也会接触化学品,因此让他们充分了解这些化学品的毒性作用、暴露途径以及可能与操作

和储存这些化学品有关的危害是至关重要的。然而实际情况中,常规管控下的药品微生物实验室,实验人员如果缺乏试剂特性的专业知识,则会存在以下问题:由于危化品种类繁多、性质各异,人员分类存放意识不强等引发安全隐患;专用存储设施不齐全,缺少相应的通风柜、防爆柜等专用存储设施;危化品使用记录不完善、台账记录不完整,导致危化品的储存、使用、流转方面缺少可溯源性。

2.3.4 培养基管理

培养基是实验室中最重要的试剂耗材,主要用于微生物的培养和繁殖,也可用于细胞培养等,主要分为干粉培养基、液体培养基和成品固体培养基。培养基的储存条件对于其质量和有效期有着重要影响。常规管理模式,都是通过人员预先计算使用量并记录称量,对于称量过程中产生的损耗量往往无法统计,人员手工记录数据也难以获取准确库存数据。同时,由于不同的培养基对存储环境有不同的存储要求,其储存环境不达标也会影响培养基的质量,最终导致检测结果的不可靠。

2.4 检测过程的管理

2.4.1 检测区域内的操作规程的管理

由于微生物检测区域对环境有严格的控制,应保证在每个主操作间内放置将要使用的方法标准操作规程(Standard Operation Procedure, SOP)。如果实验室不能保证存放易于取用的方法SOP,在检验员同日内处理多批次不同品种样品时,可能无法靠记忆完成所有检测。例如多次出入环境受控的检测区域拿取SOP,会对环境造成污染,也将会对结果产生不可控制的影响。

2.4.2 记录管理

目前,大多数实验室在检测过程中,使用纸质版记录方式。由于微生物实验室对环境的洁净要求,无法做到边操作边记录,所以纸质记录存在着一定的滞后性。一旦出现检测结果有争议,凭借纸质记录,无法回溯检测实景的真实情况。因此,在回溯检测环节时,唯一的办法是听取检验员复述检测事实,如果遇到检验员经验不足或间隔时间较长,将无法识别检测环节中出现的失控情况,样品检测的过程就无法进行有效调查。

3 智慧化管理模式的优势

数据完整性的核心可以概括为ALCOA原则,其中A(Attributable to the Person Generating

the Data) 为可追溯至生成数据的人员; L (Legible and Permanent) 为清晰并能持久保存; C (Contemporaneous) 为同步; O (Original or True Copy) 为原始或真实复制; A (Accurate) 为准确。笔者结合上述原则提出的智慧化管理模式主要是通过识别全流程实验室物资的管理风险, 对人员权限的严格划分和控制, 引入智能化管理模式, 通过已上市的射频识别技术 (Radio Frequency Identification, RFID)^[26]等智能化管理方式, 实现全流程的控制并保证数据可追溯。

目前, 智慧化管理的方式还未应用于药品检测领域, 仅有部分实验室通过采购智能试剂柜、智能仓储柜等市售智能化设备以实现部分物料管理的智慧化, 从而实现物料取用信息数据的准确及可追溯等。

这部分单机智能化管理系统及智能化硬件设备虽然可以通过其基础的出厂设置, 进行物料的出入管理, 但无法实现各流程的衔接和串联。笔者在市售的基础商品管理模板上, 以满足数据完整性规范为大前提, 针对实际工作中的已有问题, 提出细化的解决方案, 通过区分应用模块、新增设备串联要求、增加参数设置、删减不合理设置、优化流程等方式, 将人、设备、方法及环境相连接并进行统筹管理。最终建立软硬件一体式智慧管理模式, 实现药品微生物实验室检测过程中的全生命周期管理, 与传统的管理模式相比, 其优势清晰可见, 详见图2。

3.1 人员管理

为解决常规模式下工作人员无法严格按照管理规范的要求执行实验室活动指令的问题, 在智慧化管理模式下, 笔者根据人员从事的实验室活动类型不同进行区分并在系统中作出分类/分级授权, 使人员的授权接入智能系统。值得注意的是, 即使从事同样实验室活动 (例如检测活动) 的人员, 也会根据其工作的表现以及能够胜任的工作类型 (例如方法适用性研究、菌种保藏等) 进行区分。通过系统授权保证人员在实验室中仅能按权限范围从事某种实验活动, 且此行为可被记录及追踪, 从而实现以人员为全链条把控的溯源链支点, 真正做到即使无人值守, 也可“权利”到人, 责任到人。

3.2 环境监控管理

为解决常规模式下, 以时间点记录环境的监

测的方式可能存在的环境管控真空地带的风险, 智慧化管理模式下, 药品微生物实验室的全部实验空间, 即管控范围内的每个房间均为一周24小时×7天全面监控, 监控记录定期备份, 且定期进行一次异地存储, 保证数据可追溯。每个工作间的环境要求可分别设置, 出现温湿度超标时, 系统会报警至房间负责人、检测人员及实验室负责人, 确保有人能够直接对超标情况进行处理, 处理后会留在系统内留下处理记录, 方便回溯。从样品的接收环境、样品传递至检测区域的环境以及不同样品检测后的销毁环境均得到有效的控制及记录。

3.3 设备管理

3.3.1 仪器管理

智慧化管理模式下, 药品微生物实验室的所有仪器设备清单、仪器设备分类以及仪器设备状态可联动管理, 并可实现管理可视化。这种方式能够更直接地提醒实验室人员对设备性能进行关注, 解决了现有管理模式下药品微生物实验室设备管理被忽略的问题。

3.3.2 菌毒种管理

笔者根据标准菌毒种管理的特点, 例如菌毒种国家标准株 (以下简称菌毒株) 种类繁多、体积小、价值高、集中放置难区分、翻找困难等, 设计了专门存放菌毒种的智能存储设备。设计时, 根据菌毒种的用途, 对不同溯源级别的菌毒株的储存环境和区域进行了区分, 同时, 根据常见菌毒株的包装规格对储存设备的内置单元大小进行了不同尺寸的设计。因此, 人员在存放时, 每支菌毒种均具有独立、适宜的空间。

人员将菌毒株存入时需登记相关信息, 相关信息与菌毒株的存储位置信息一并记录在系统, 解决了存储不当、混放、不易翻找、使用时不清楚菌毒株信息等诸多问题。智能存储设备全部联网, 按照已设置的人员权限, 通过人脸识别和密码登录的双人身份验证登录, 保证了菌毒种的管理符合要求且全程可追踪。

3.3.3 危化品管理

为解决目前现有模式下, 人员缺乏试剂特性的专业知识的难题。在智慧化管理模式下, 笔者采购市售试剂柜时, 将二十万条基础化学品数据、2800多种危化品数据及相关存储禁忌等直接嵌入了试剂柜的系统中。目前, 此类智能柜可以配合射频

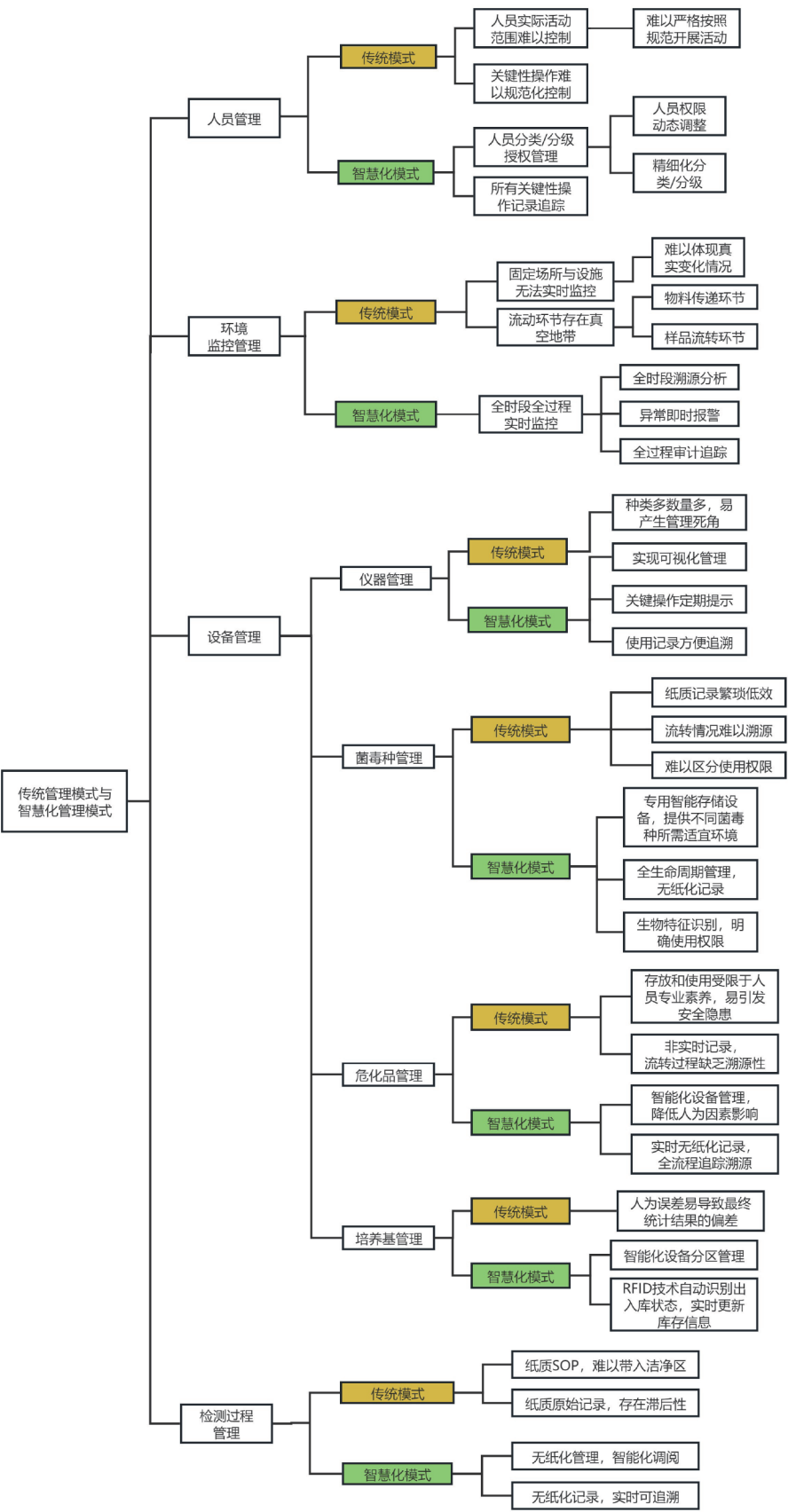


图 2 药品微生物检测实验室传统管理模式与智慧化管理模式对比图

识别技术的射频探头,对试剂的信息以及试剂所放置的位置进行识别和定位,该设计极大程度地降低了试剂管理的信息录入及存放不规范的风险。

同时,根据试剂柜内存储的试剂情况,加置过滤系统或通风设施。在保证试剂储存环境安全的基础上,保障了实验室环境和人员的安全。在该试剂柜操作模块方面,对于危化品以及其他试剂的领用、归还、入库等信息均有记录,并可形成报表。同时,为配合其他监管部门对于危化品的要求,智能柜门上配有移动侦测摄像头可实时追溯查看领出状态,该记录可依据权限调取。

3.3.4 培养基管理

与菌毒种和危化品的管理思路类似,培养基经过区分后,放置于一台智能化培养基安全柜中,以解决实验室培养基的规范管理问题,该设备可将培养基信息与RFID标签绑定,通过射频信号精确定位到层并自动识别培养基出入库状态,形成完整的培养基领用信息数据库,实现无人值守精确管理。

3.4 检测过程管理

3.4.1 检测区域内的操作规程的管理

药品微生物检测区域内设计有大屏幕,可以通过手持终端(Personal Digital Assistant, PDA)调取要使用的方法SOP。检测人员全程无需出入检测环境获取方法SOP,不会对环境造成污染,亦不会影响结果的有效性。同时,对于检测过程的记录,可在信息化填报系统中,对于检测环节中需要填报的数据进行模板化设计,减少填报的随意性和不规范性。不同人员对于PDA的操作权限不同,拥有管理权限的人员可对PDA进行审计追踪。

3.4.2 记录管理

全部检测过程从检测实验室的样品管理员将样品信息(包括产品信息、检测要求等)录入开始。收入样品后,实验室负责人按照工作安排,分配有权限的人员进行领取、检测及归还/销毁。样品流转的全流程均在有环境控制的区域内进行,均留有电子记录可被追溯。在检测区域内,设置全程摄像,实拍操作过程,人员根据实拍记录录入数据,整个检测过程杜绝失控点,全流程可追溯。

4 讨论

2006年的“欣弗事件”和2008年的“刺五加事件”^[27-28]使人们充分意识到药品微生物污染的危害性,

相关药品企业在产品放行检测阶段的失误也使得国内药品微生物实验室的缺陷暴露出来。因此,监管方对药品无菌产品生产过程的控制以及药品微生物实验室建设的重视程度也在逐年提升。与此同时,随着行业监管规范趋于严格和质量标准的不断提升,促使从事药品检测的各类实验室也需要在管理模式上进行新的尝试。

4.1 行业监管的智慧化发展

微生物产业,是包括微生物医药、微生物制造、微生物农业等涵盖微生物技术产业方向比较完善的产业体系,其作为国家战略性新兴产业受到了各领域的关注。2006年,《国家中长期科学和技术发展规划纲要(2006-2020年)》^[29]已将生物技术列入科技发展战略重点。在国家的大力推动下,微生物制药技术的进步可观。在不断的发展过程中,微生物产业也受到了严格地监管。除前文所述的各项法律法规的要求,国家政策也在不断加紧出台对该产业的监管要求。例如2022年5月20日,国务院办公厅印发《“十四五”国民健康规划》^[30],明确要求应加强实验室生物安全管理;应构建药品全生命周期质量管理机制,推动信息化追溯体系建设,实现重点类别来源可溯、去向可追。药品监管机构颁布了更有针对性的规划,例如《“十四五”国家药品安全及促进高质量发展规划》^[31]、《药品监管网络安全与信息化建设“十四五”规划》^[32]、《加快推进省级药品智慧监管的指导意见》^[33]等一系列文件,这些文件的颁布和实施共同夯实了我国药品监管数字化建设的顶层设计和总体架构。因此,药品领域微生物检测实验室的智慧化建设无疑是促进药品监管智慧化的重要发展方向。

4.2 药品微生物检测标准的完善

为配合无菌生产过程的评估和验证并进一步促进药品微生物检测实验室的能力提升,《中国药典》^[8]2020年版对于药品微生物检测相关的内容进行了完善,例如对四部通则1421灭菌法及9204微生物鉴定指导原则、9203药品微生物实验室质量管理指导原则和9206无菌检查用隔离系统验证指导原则都进行了修订;新增了多个指导原则,例如9207灭菌用生物指示剂指导原则和9208生物指示剂耐受性检查法指导原则,同时新增了1021DNA测序技术指导原则、9108标准核酸序列建立指导原则和9109细菌DNA特征序列鉴定法,来提升污染菌溯源分析

能力。标准的完善对于药品微生物检测结果的溯源以及微生物全生命周期的管理能力提出了更高的要求。

5 结论

智慧化是在现有管理模式上的创新和改进,能够更好地满足法律法规、国际准则及国内认可基本要求。对于药品微生物实验室中产生的文字、数据、以及实验影像、音频、仪器设备状态图片、物料及样品条码等反映实验室相关活动执行过程与结果的凭证均可以进行妥善记录、储存和追溯。笔者对于药品微生物检测实验室的智慧化管理模式进行了全面的探索性研究,对风险较高的人员、环境、设备、检测过程的管理等几大要素的统筹性智慧化管理进行了充分的思考和落地研究。

由于我国药品微生物实验室长期所处的“辅助”地位,致使新型管理模式在推动过程中出现理念理解偏差、实际落地困难以及各层级之间人员界限划分不清导致管理模式推动缓慢等一系列困难。药品微生物实验室智慧化的管理模式能在实验室层面帮助管理者和实验人员获取完整的信息,能够促进质量管理体系的全面回顾、跟踪和改进;在服务监管层面,可以响应国家智慧监管的倡导和要求,能够助力全国一体化药品智慧监管体系的建设,为相关实验室建设提出合理化建议与启发。

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] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国生物安全法[S]. 2021.
- [3] 国家药品监督管理局. 药品记录与数据管理要求(试行)[S]. 2020.
- [4] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国疫苗管理法[S]. 2019.
- [5] 中华人民共和国国务院. 中华人民共和国药品管理法实施条例[S]. 2016.
- [6] 中华人民共和国国务院. 病原微生物实验室生物安全管理条例[S]. 2004.
- [7] 中华人民共和国国务院. 危险化学品安全管理条例[S]. 2013.
- [8] 中华人民共和国药典: 四部[S]. 2020: 1-456.
- [9] The United States Pharmacopeial Convention. United States Pharmacopeia 43-National Formulary 38[EB/OL]. (2023-05-01) [2023-10-11]. <https://online.uspnf.com/uspnf>.
- [10] British Pharmacopoeia Commission. British Pharmacopoeia [EB/OL]. (2024-01-01) [2024-5-11]. <http://www.pharmacopoeia.org.uk/>.
- [11] EDQM. Council of Europe, European Pharmacopoeia 11.2[EB/OL]. (2023-01-01) [2023-10-11]. <https://pheur.edqm.eu/home>.
- [12] The Japanese Pharmacopoeia Committee. The Japanese Pharmacopoeia Eighteenth Edition[EB/OL]. (2021-06-07) [2023-10-11]. <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000066597.html>.
- [13] World Health Organization. The International Pharmacopoeia (2022) [EB/OL]. [2023-10-11] <http://apps.who.int/phint/en/p/about/>.
- [14] 国家药品监督管理局. 药品生产质量管理规范[S]. 2010.
- [15] World Health Organization. Good Practices for Pharmaceutical Quality Control Laboratories[S]. 2009.
- [16] Food and Drug Administration (FDA) Center for Drug Evaluation and Research. Microbiological Quality Considerations in Non-sterile Drug Manufacturing Guidance for Industry[EB/OL]. (2021-09-28) [2023-10-11]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/microbiological-quality-considerations-non-sterile-drug-manufacturing>.
- [17] International Organization for Standardization. ISO/IEC17025-2017 General Requirements for the Competence of Testing and Calibration laboratories[S]. Third Edition. 2017.
- [18] 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.
- [19] 中国合格评定国家认可委员会. 认可标识使用和认可状态声明规则[S]. 2020.
- [20] 中国合格评定国家认可委员会. 实验室认可规则[S]. 2019.
- [21] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-CL01《检测和校准实验室能力认可准则》应用要求[S]. 2018.
- [22] 中国合格评定国家认可委员会. 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]. 2022.
- [23] 中国合格评定国家认可委员会. 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.

- [24] 中国合格评定国家认可委员会. 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.
- [25] 中国合格评定国家认可委员会. 实验室认可指南[S]. 2018.
- [26] 吴浩权, 吴哲夫, 袁荣亮, 等. 基于RFID的室内无线定位技术研究[J]. 电声技术, 2013 (3): 76-78.
- [27] 陈晓莉. 从“齐二药”“欣弗”等药害事件分析药品生产和监管环节存在的问题[J]. 中国药事, 2008 (10): 871-873.
- [28] 宣芸. 刺五加注射液致严重不良事件[J]. 药物不良反应杂志, 2008, 10 (5): 375-376.
- [29] 中华人民共和国国务院. 国家中长期科学和技术发展规划纲要 (2006-2020年) [EB/OL]. [2023-10-11]. https://www.gov.cn/jrzq/2006-02/09/content_183787.htm.
- [30] 中华人民共和国国务院. “十四五”国民健康规划[EB/OL]. (2006-02-09) [2023-10-11]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2022/content_5695039.htm.
- [31] 国家药品监督管理局, 中华人民共和国国家发展和改革委员会, 中华人民共和国科学技术部, 等. “十四五”国家药品安全及促进高质量发展规划[EB/OL]. (2021-12-30) [2023-10-11]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaowen/ypjgyw/zhyw/20211230145247117.html>.
- [32] 国家药品监督管理局, 中华人民共和国国家发展和改革委员会, 中华人民共和国科学技术部, 等. 药品监管网络安全与信息化建设“十四五”规划[EB/OL]. (2022-05-11) [2023-10-11]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjzh/20220511110329171.html>.
- [33] 国家药品监督管理局. 国药监综[2023]2号 加快推进省级药品智慧监管的指导意见[S]. 2023.

(收稿日期 2024年3月16日 编辑 李亚徽)