

浅谈药品微生物实验室质量管理

田冬梅*, 娄志红, 张肖宁*(黑龙江省食品药品检验检测所, 哈尔滨 150088)

中图分类号 R954 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)07-1003-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.07.39

摘要 目的:加强药品微生物实验室质量管理,为相关检验机构提供参考。方法:从实验室文件管理、人员培训、质量控制、质量监督、过程控制、生物安全等方面入手,分析实验室质量管理要素,并提出有效措施以提高实验室质量管理水平。结果与结论:实验室应建立严格、规范、系统的实验室管理规章制度及质量文件、操作规程、工作指南等实现文件化管理;应开展多种形式的年度培训与考核计划,以建立一支专业检验队伍;加强内部(制订年度内部质量监督计划、举办质控活动、定期检查培养基的适用性)与外部(能力验证、实验室间比对)质量控制水平,并结合实际情况合理制订监督活动的内容和频次;此外,实验室还应强化检验过程控制,重视生物安全管理以提高实验室整体管理水平,将实验室质量风险降至最低。

关键词 微生物实验室;质量管理;质量控制;生物安全

Exploration of Strengthening Quality Management of Drug Microbiology Laboratories

TIAN Dongmei, LOU Zhihong, ZHANG Xiaoning (Heilongjiang Institute for Food and Drug Control, Harbin 150088, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To strengthen quality management of drug microbiology laboratory and provide reference for relevant inspection institutions. METHODS: Taking measures from the laboratory document management, personnel training, quality control, quality supervision, process control and biological safety, the elements of laboratory quality management were analyzed, and effectively measures were put forward to improve the management level. RESULTS & CONCLUSIONS: The laboratory should establish strict, standardized, systematic laboratory management rules and regulations, quality documents, operating procedures, work guide, etc. to achieve documented management; develop various forms of annual training and assessment programs to construct a professional team; strengthen internal (developing an annual internal quality monitoring plan, conducting quality control activities, regularly checking the suitability of the medium) and external (capability testing, inter-laboratory comparison) management control level, and reasonably formulate the contents and frequency by combing with actual situation. Besides, the laboratory should strengthen inspection process control, attach great importance to the biological safety management to reduce the risk of laboratory quality to a minimum.

KEYWORDS Microbiology laboratory; Quality management; Quality control; Biological safety

随着2010年版《药品生产质量管理规范》(GMP)^[1]及2015版《中国药典》^[2]的推行,各药品生产企业的质量管理已有显著提升,而药品检验部门执行的2000年9月发布的《药品检验所实验室质量管理规范(试行)》中“标准化、规范化、管理科学化及确保药品检验数据和检验结论的准确、公正”的笼统要求已不能满足日益精进的药品微生物实验室质量管理的需求。因此,笔者在长期微生物实验室学习和实践工作的基础上,以《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》^[3]、2010版GMP及2015年版《中国药典》(四部)通则中药品微生物实验室质量管理指导原则为指南,从文件管理制度、人员培训、质量控制、质量监督、过程控制、生物安全等方面进行分析,致力于建立一套健全的行之有效的实验室质量管理体系。

* 主管药师,硕士。研究方向:食品药品微生物检验及文件管理。电话:0451-53656774。E-mail: tdm801010@163.com

通信作者:主任药师,博士。研究方向:食品药品检验及实验室管理。电话:0451-53656774。E-mail: zhangxiaoning761204@126.com

1 微生物实验室质量管理要素

微生物实验室质量管理的要素较多,《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》中包含15个要素,2015年版《中国药典》(四部)通则9203“药品微生物实验室质量管理指导原则”中涵盖13个要素。结合微生物检验特点,微生物实验室质量管理要素应包括人员要求,菌种、设备、样品的管理,培养基及关键试剂的质量控制,检验方法选择与确认,环境要求,检测结果的质量保证,检测过程控制,结果判断与报告,记录及生物安全等^[4]。

2 加强实验室质量管理的实施措施

为加强实验室质量管理,确保微生物检验结果的准确、有效、客观、公正,实验室应根据管理要素采取有效措施将影响因素降至最低^[5]。降低影响因素应建立完善的管理体系文件,并根据体系文件要求增加人员培训、提高人员专业素质,保证实验室质量控制及质量监督活动有效进行。通过建立体系、增加培训、保证质量控制

和监督达到强化检验过程控制,真正做到结果准确、人员安全等全面的质量管理。药品微生物实验室质量管理控制图见图1。

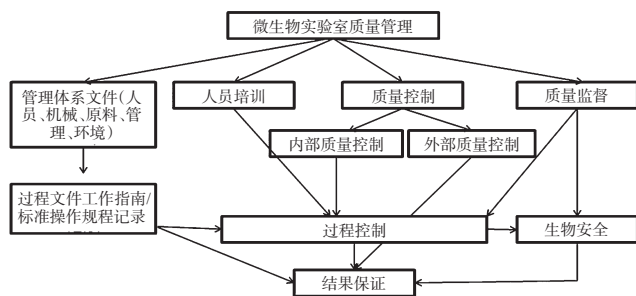


图1 实验室质量管理控制图

Fig 1 Graph of laboratory quality management control

2.1 打造药品微生物实验室文件化管理模式

完善的管理体系文件是药品微生物实验室质量管理的前提。为保证药品微生物实验室文件管理有效实施,有必要建立严格、规范、系统的实验室管理规章制度,实现以制度管理人,明确责任与要求,确保药品微生物实验室质量管理标准化、规范化、有序化、科学化,保证检验过程的可操作性和检测结果的可靠性。但是目前我国药品微生物实验室的文件体系仍停留在获得实验室认证、认可资质等最基础的要求上^[6],而非作为改进检验工作、提高工作效率、保证工作质量的管理工具。

微生物实验室的文件化管理应根据微生物检验的特殊性,结合实验室自身实际情况,建立一套适合自己的质量文件;内容应涵盖微生物检验过程涉及的所有可能影响检验结果的重要因素,包括样品、洁净室(区)、检验环境、检验过程、重要设备(如高压灭菌器、生物安全柜)、菌种、培养基及试剂等相关制度^[7-8],以及样品处理、微生物限度检查、无菌检查、洁净区清洁消毒及其效果验证、人员和实验物品进入洁净区等操作规程,同时规范标准化操作规程或工作指南以及记录等文件内容,逐渐达到药品微生物实验室规范化管理。

2.2 注重人员培训

随着检验技术手段的不断提高,微生物实验室对专业人员的检验能力要求也不断提高。2015年版《中国药典》(四部)对微生物检验人员的要求不再是按照标准进行简单操作,而是能够根据实际情况进行检验分析,选择更合适、更有效的方法或手段对检出菌进行鉴别和判断。因此,药品微生物实验室的检验人员应具备微生物学或相近专业知识的教育背景,接受相应的微生物相关检验技术培训^[9],具有鉴别、分析、判断药品中微生物形态、属性的能力。微生物实验室应重视专业队伍建设,根据实验室需求制订年度培训计划,培训内容应与从事各检验领域或工作任务相适应,例如无菌操作、微生物

鉴定手段及先进技术、相关法律法规、实验室生物安全等内容。实验室可采用外部培训、交流、进修或科室内部组织交流学习等多种手段,培训过程应有培训记录,并对培训内容进行总结及效果评价。实验室还应定期对相关检验人员进行考核或监督,促使检验人员不断接受新知识、新理念、新技术,提高检验人员专业技术、解决问题、应急检验等能力。应引入先进人力资源管理理念和工作方法,完善人员管理相关的管理体系文件^[10],力求建立一支专业水平高、检测技术熟练、专业知识过硬、实践能力强的检验队伍,确保检验结果的准确无误。

2.3 提高实验室质量控制

药品微生物实验室质量控制是质量管理不可缺少的一部分,通过控制样品检验的各个环节及影响因素,可将检验结果的误差控制在可控范围内。实验室的质量控制包括内部质量控制和外部质量评估两部分,实验室可通过加强内部质量控制,积极参加外部质量评估来提高实验室的整体质量控制。

2.3.1 重视内部质量控制 微生物实验室可根据实际情况制订年度内部质量监督计划,并对检验过程进行质量控制,加强实验室的质量管理。内部质量控制应明确规定活动的内容、方式、负责人、结果评价,尽可能覆盖实验室的所有检测项目、检测人员和检验过程关键点,并定期对实验环境的洁净度、设备性能、培养基和关键试剂性能、菌株的活性进行监控^[11-12]。同时,每位检测人员可定期参加定性或定量检测的加标回收试验、科室内部人员比对、仪器比对等质控活动。此外,应加强新员工或长期离岗返回人员的监督管理活动,保证所有人员检测能力,使每位检测人员检测项目的可变性处于可控范围,真正做到检测过程的质量控制。

在微生物检验中,培养基和关键试剂的好坏直接影响到检验结果的准确性,其适用性检查或性能测试至关重要。2015年版《中国药典》(四部)通则1105及1106中规定近20种培养基需要进行适用性试验,而在实际工作中培养基的适用性试验又容易被忽视,因此实验室更应加强培养基及试剂的质量控制,尤其是同一批次的培养基可能会使用2~3年,仅在第1次使用之前进行1次适用性试验是有风险存在的。实验室应根据培养基的特性及使用频率定期进行培养基的方法适用性试验,并制订验证周期,确保试验用培养基在货架期内满足试验要求。

2.3.2 积极参加外部质量评估 外部质量控制一般分为能力验证和实验室间比对。实验室可通过参加相关国家能力验证或政府部门、国际组织、专业技术评价机构组织开展的检验检测机构能力验证或检验检测机构间比对等方式,确定实验室的检测能力,以实现实验室对检验程序、方法等的有效控制^[13]。为了提高检验人员的检验能力,确定实验室检验水平,本实验室积极参加

了中国食品药品检定研究院等机构组织的检验金黄色葡萄球菌、沙门氏菌、菌落总数及霉菌等能力验证及英国政府化学家实验室(LGC)组织的无菌操作验证活动,并先后组织了2次省内实验室比对活动,不仅大大提高了检验人员试验设计、报告书写、分析问题、解决问题的能力,还提高了检验人员学习交流的积极性,提升了实验室的整体水平。

2.4 加大实验室质量监督活动

质量监督活动是质量管理的重要组成部分之一,实验室应根据质量文件要求和实际出现问题的情况,合理制订监督活动的内容和频次,对发现的问题应及时纠正或改进,以确保质量管理体系高效运行。2015年,本实验室每月从卫生安全、文件控制、记录控制、电子信息控制、洁净区管理、菌种管理、培养基管理、外来人员进入微生物实验室管理、生物安全管理、人员相关培训、环境控制、人员健康、检验方法及确认、仪器设备管理、标准物质、标准溶液管理、样品处置、实验室内务及安全管理等20个方面进行质量监督活动,并对出现的问题进行汇总、分析,及时纠正或采取有效措施改正,其活动效果显著。例如开展质量监督活动前原始记录方面出现问题的频率最高,其次是仪器设备、实验室卫生及内务管理;质量监督活动开展后,原始记录、仪器设备及实验室卫生、内务管理等方面均得到明显改善,其他方面的问题也得到了有效控制。这表明质量监督活动是有效的管理手段,不但能够体现实验室细节问题,还可使检验人员更注意日常工作细节问题,提高规范操作意识,减少不必要的差错。

2.5 加强过程控制

药品微生物实验室以强化文件管理、增加人员培训、加强质量控制及质量监督活动为手段,对试验环境、试验用培养基、菌种、检验方法、标准操作、结果判断等多方面加强控制,尤其对于不合格样品或边缘值样品来说,检验过程控制更为必要。实验室应有适合自己的一套超过标准检验结果的调查程序来强化过程控制、加强风险管理意识、避免结果偏差。由于微生物检验有其特殊性,其超标检验结果调查与理化实验室不同^[4],影响检验结果的因素较多,应对样品均一性、样品处理、培养基适用性、试验操作、试验环境、仪器设备、试验方法等全部检验过程进行结果溯源分析,保证检验过程严格遵守相关制度,按照标准操作规程进行操作,确保结果无疑义。

2.6 重视生物安全管理

在加强实验室质量管理、提高检验人员检测能力、确保检验结果准确可靠的同时,生物安全问题不可小视。实验室生物安全是指实验室的生物安全条件和状态不应低于可接受水平,避免实验室人员、外访人员、社

区及环境受到不可接受的损害,同时还应符合相关法规、标准等对实验室生物安全责任的要求^[5]。药品微生物实验室有必要制订适合自己实验室的生物安全相关程序文件及工作指南,例如菌种管理程序、生物安全管理程序、生物安全事故意外应急处理程序和实验室废弃物处理程序等文件^[6],以提高人员的安全意识。生物安全手册一般包括紧急联系信息(电话、联系人等)、紧急导向信息(实验室平面图、紧急出口、实验室标识系统等)、应急操作(人员物品出入控制、急救处理指南等)、危险源及处理措施(生物危险、化学品安全等)及个人防护措施等。同时,实验室应定期对新员工或试验人员进行微生物实验意外事故应急演练,定期对实验室进行生物安全检查,通过提高操作规范性,加强自我防护意识,在不污染样品的同时避免致病性微生物对试验人员、实验室的污染,避免生物安全事故的发生。

3 结语

药品微生物检验质量管理对微生物检验至关重要,实验室应不断吸纳、引入先进的管理理念,学习最新的技术知识,建立并完善一套成熟的、行之有效的微生物实验室质量管理体系,进而提高实验室的人员素质、检验检测能力、安全风险意识,将实验室质量风险降至最低,确保检验数据及结果真实、可靠。

参考文献

- [1] 国家卫生和计划生育委员会.药品生产质量管理规范[S]. 2010-10-19.
- [2] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S]. 2015年版.北京:中国医药科技出版社:388-399.
- [3] 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]. 2014-01-01.
- [4] Yang J. Analysis of factors influencing the results of the microbial limit test of drugs[J]. *Chin Pharm Affairs*, 2012, 22(12):1095-1096.
- [5] 张章.卫生微生物检验的质量管理研究[J]. *中国卫生产业*, 2015(13):149-150.
- [6] 杨美成,陈桂良,张河战.试论药品检验实验室质量管理体系的文件化[J]. *中国药事*, 2012, 26(12):1326-1329.
- [7] 苏德模,胡昌勤,曹晓云.药品检验所微生物实验室质量管理规范问题的浅见[J]. *中国药品标准*, 2003, 4(3):8-10.
- [8] 刘鹏.微生物检验的全方位质量管理体系[J]. *中国现代药物应用*, 2011, 5(17):129-130.
- [9] 王全领.某市药品生产企业质量管理中存在的问题及对策[J]. *中国药房*, 2014, 25(18):1561-1564.
- [10] 肖镜,殷悦,李景云,等.药品检验机构实验室质量管理体系内的人员管理[J]. *中国医药导报*, 2016, 13(10):154-157.
- [11] 李秋菲,王小亮,绳金房.现行版美国药典微生物实验室

医院PIVAS洁净区环境监测标准探讨

王守涛^{1*},贾超²,朱琳²(1.本溪市中心医院药学部,辽宁本溪 117000;2.本溪市药品检验所,辽宁本溪 117000)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)07-1006-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.07.40

摘要 目的:完善医院静脉药物集中调配中心(PIVAS)洁净区环境监测标准。方法:参考相关国家标准及规范,结合工作实践,探讨《静脉用药集中调配质量管理规范》对已投入使用的PIVAS洁净区环境监控要求存在的问题。结果:《静脉用药集中调配质量管理规范》未对洁净区的检测方法标准作出明确规定;对压差、照度、风速无具体数值规定;未对悬浮粒子的监测进行规定,对沉降菌和浮游菌的规定不明确;缺少对风速、悬浮粒子监测频次的规定。结论:建议《静脉用药集中调配质量管理规范》对洁净区的环境监测标准应单独列出,并对检测方法、监测项目、判定标准及监测频次予以明确规定,使医院药学人员更易操作和执行。

关键词 静脉药物集中调配中心;洁净区;标准;监测

Discussion on Clean Area Environmental Monitoring Standards of PIVAS in Hospital

WANG Shoutao¹, JIA Chao², ZHU Lin²(1.Dept. of Pharmacy, Benxi Municipal Center Hospital, Liaoning Benxi 117000, China;2.Benxi Institute for Drug Control, Liaoning Benxi 117000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To improve clean area environmental monitoring standards of Pharmacy intravenous admixture service (PIVAS) in hospital. METHODS: Referring to related national standards and specifications, combined with the work practice, the existing problems of environmental monitoring requirements in *Quality Management Standard for Pharmacy Intravenous Admixture* to clean area in PIVAS were explored. RESULTS: There was no provision on clean area environmental monitoring standards in *Quality Management Standard for Pharmacy Intravenous Admixture*; there was no specific numerical value of pressure difference, illumination and wind speed; there was no rule on airborne particles; there was no clear provision on settling microbe and airborne microbe; there was also no rules on the frequency of wind speed and airborne particles monitoring. CONCLUSIONS: Clean area environmental monitoring standards should be separately listed in *Quality Management Standard for Pharmacy Intravenous Admixture*, and clear provisions are given on detection method, monitoring project, judging standard and monitoring frequency, so that pharmacists are easy to operate and carry out.

KEYWORDS Pharmacy intravenous admixture service; Clean area; Standard; Monitoring

静脉药物集中调配中心(PIVAS)是指医疗机构药学部门根据医师处方或用药医嘱,在洁净环境下对静脉用药物进行加药混合调配,使其成为可供临床直接静脉输注使用的成品的专用场所^[1]。PIVAS可更好地保证静脉滴注药物的无菌性,防止微粒污染,是现代医院药学工作新的亮点和重要内容^[2]。

《静脉用药集中调配质量管理规范》(以下简称《规

范》)规定:“PIVAS洁净区应当符合国家相关规定,经法定检测部门检测合格后方可投入使用”^[3]。PIVAS洁净区应当含一次更衣室、二次更衣室、加药混合调配操作间及洗衣洁具间;供抗生素类和危害药品静脉用药调配的操作间应配备生物安全柜,供肠外营养液和普通输液静脉用药调配的操作间应配备水平层流洁净台^[3]。为维持PIVAS操作环境的稳定性、确保药品质量安全,在投入

质量管理规范译介[J].中国药事,2010,19(18):4-5.

[12] 刘锐萍,王峰,刘珊珊,等.食品、药品微生物检测实验室质量控制方法分析[J].中国微生物学杂志,2013,25(7):847-850.

[13] 毛歆,项新华,肖镜,等.2013年食品药品系统实验室能力验证结果分析[J].中国药事,2015,29(11):1145-1150.

[14] 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):1974-1976.

[15] 国家质量监督检验检疫总局,国家标准化管理委员会.实验室生物安全通用要求[S].2008-12-26.

[16] 蔡雪凤,侯翠艳.浅谈食品微生物实验室全面质量管理[J].中国卫生检验杂志,2014,24(13):1969-1971.

* 副主任药师,硕士。研究方向:药事管理、临床药学。电话:024-42225623。E-mail:wstandjc@163.com

(收稿日期:2016-07-24 修回日期:2017-01-09)

(编辑:刘明伟)