

附件 2

微生物全基因组测序技术指导原则起草说明

一、制订的目的意义

药品“全生命周期”质量控制的理念要求企业对药物原料、辅料、中间产品、终产品、制药用水、环境等中检测到的微生物进行鉴定和溯源分析。《中国药典》2020 年版以一代核酸测序技术（双脱氧链终止法，Sanger 法）为基础，构建了药典分子生物学检测技术标准体系，其中通则 1021 对于细菌的鉴定可满足药典规定，能够实现大部分常见微生物的种属水平鉴定，但受限于特征核酸序列片段有限的分辨力无法实现近缘微生物鉴定以及分型溯源，仍需建立分辨力更高、覆盖范围更广的药品污染微生物鉴定溯源方法，完善药品污染微生物质量控制标准体系。

全基因组核酸测序可以获取最丰富、最全面的菌株遗传信息，在药品领域微生物近缘种属的精准鉴定、溯源调查分析和风险评估中展现出巨大优势，并且第二代、第三代高通量核酸测序技术逐渐发展成熟，已应用于检验检测、基础科学、临床诊断等各个领域，相关标准（GB/T30989-2014）和规范性文件已颁布实施。因此，国家药典委员会微生物专业委员组织起草了《微生物全基因组测序技术指导原则》，旨在规范微生物全基因组核酸测序的方法流程和技术指标，确保测序结果的准确性。

二、起草过程

《微生物全基因组测序技术指导原则》是在 2018 年国家药典会课题“微生物全基因组核酸测序技术用于药品质量控制指导原则的建立”（2018Y008）的支持下，由上海市食品药品检验研究院牵头，中国食品药品检定研究院、天津市药品检定研究院、辽宁省药品检验检测院、浙江现代生物技术发展中心、中国工业微生物菌种保藏中心等共同参与起草拟订的。课题组通过广泛的文献标准规范调研分析、仪器运行参数试验验证，并邀请行业知名专家学者、仪器试剂生产厂家等多次研讨交流，拟定了全基因组核酸测序技术指导原则（草案）。此外，为保证全基因核酸测序结果的准确性和相关参数设置的科学合理，课题组分别开展了全基因组核酸测序技术在药品微生物精准鉴定、污染

微生物溯源调查及风险评估等领域的应用研究，探讨了拟订指导原则的实际应用场景和指导意义，并选择代表性试验菌株在不同类型的主流高通量测序平台开展鉴定、溯源分析研究，为药典标准中实验室要求、技术原理、主要技术指标、方法验证与应用等内容的制订提供实践和数据支撑。

三、制订的总体思路

全基因组测序技术已发展成熟，并广泛应用于基础科研、临床诊断、检验检测与质量控制等领域，但由于目前主流测序平台的原理和操作流程各不相同，难以形成一套通用的标准实验方法。因此本指导原则定位于通用性技术要求，对全基因组测序技术用于药品微生物控制给予通用性技术规定和指导，为药用原料、辅料、制药用水、中间产品、终产品、包装材料、环境、设备和人员等药品全生命周期质量控制中微生物的精准鉴定、溯源分析和风险识别等提供指导。根据不同测序平台的技术原理、研发专利、知识产权、市场占比以及行业需求等实际情况，考虑到全基因组测序结果的准确性及药典指导原则的通用性描述，本指导原则以目前技术发展成熟、应用较为广泛的第二代测序为主要原理和技术手段，对实验室的一般要求、全基因组测序的主要技术指标、技术流程、影响测序结果的主要因素、方法学考察和应用指导等方面进行通用性技术规定。此外，当需要获得微生物基因组精细图、完成图时，也可采用能够实现大片段测序读长的第三代测序技术。